

· 中药与天然药物 ·

葛根素对高血压患者血浆内皮素和一氧化氮的影响*

黄兆铨 叶 武 陈申杰 毛 威 秦南屏(杭州 310006 浙江省中医院心内科)

摘要 目的:检测正常人与高血压病(EH)患者血浆内皮素(ET)、一氧化氮(NO)的变化及葛根素对其的干预效应。方法:EH对照组口服苯磺酸氨氯地平 5mg/d,或合用盐酸苯那普利 10mg/d,每日一次,15d为一疗程。EH伍用治疗组同时合用 5%GNS250ml+葛根素注射液 400mg 静滴,两组治疗前后检测血浆 ET、NO 水平变化。结果:EH 各组血浆 ET 较正常人组均显著增高($P < 0.01$),血浆 NO 水平及 NO/ET 比值除轻度 EH 组外均显著降低($P < 0.01$),ET 和 NO 水平及 NO/ET 比值与舒张压程度呈正相关性及负相关性($r = 0.955, r = -0.931, r = -0.973$)。EH 伍用治疗组治疗后与治疗前血浆 ET 和 NO 水平有显著差异($P < 0.01, 0.05$),与 EH 对照组治疗后比较,血浆 ET、NO 也有显著差异($P < 0.05$)。结论:葛根素具有显著调节 EH 患者血浆 ET、NO 水平作用,且有一定程度降压效应。

关键词 葛根素;高血压;内皮素;一氧化氮

Effects of puerarin on plasma endothelin and nitric oxide in patients with essential hypertension

Huang Zhaoquan (Huang ZQ), Ye Wu (Ye W), Chen Shejie (Chen SJ), et al (Zhejiang Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital, Hangzhou 310006)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the alteration of plasma Endothelin(ET) and Nitric Oxide(NO) in patients with Essential Hypertension(EH), and the involvement of treatment with puerarin. **METHODS:** Two different treatments were set up as follows: P 0.5mg amlodipine or/and 10mg benazepril(AML or/and BEN), AML or/and BEN combined with iv gtt 400mg puerarin in 250ml 5% GNS, qd, every 15 days was taken as a treatment course. The alteration of plasma ET and NO was measured before and after the treatments, and the differences between the two groups were compared. **RESULTS:** Compared with the health control group, the plasma ET of the EH in each group was significantly higher ($P < 0.05, P < 0.01$), while the levels of plasma NO and the NO/ET ratio were markedly lower except those in mild EH group ($P < 0.01$). The levels of plasma ET and NO as well as NO/ET ratio were positively or negatively correlated with diastolic blood pressure, respectively ($r = 0.955, r = -0.931, r = -0.973$). There were markedly differences of plasma ET and NO between the two groups ($P < 0.05$), as well as before and after treatment of AML or/and BEN combined with puerarin, respectively ($P < 0.01, P < 0.05$). **CONCLUSION:** The increased Plasma ET or decreased Plasma NO were well correlated with EH. Puerarin could adjust the levels of plasma ET and NO accompanying down-adjusting blood pressure effect.

KEY WORDS puerarin, essential hypertension, endothelin, nitric oxide

心血管疾病的发生与体内许多血管活性物质有密切联系^[1,2]。近有文献报道^[3],人参皂甙可增加大鼠肾组织 NO 合酶活性,促进肾脏内源性 NO 生成,扩张肾血管,从而明显增加肾血流量,改善肾功能。表明植物中提取的某些单体成分可介导 NO 生成增加。葛根素调节血管活性物质的作用已引起关注^[4],但其降压机制尚未完全阐明^[5]。本文旨在通过检测高血压患者血浆内皮素(Endothelin,ET)、一氧化氮(Nitric Oxide,NO)

改变,探讨 ET、NO 对高血压发生的影响及葛根素对高血压患者血浆 ET、NO 的干预效应。

临床资料

1 病例选择

高血压组:按 WHO 确定的高血压诊断标准,选择本院住院高血压病(EH)病人 64 例,男性 39 例,女性 25

* 浙江省中医药管理局科研基金资助项目 98B17

例,平均年龄 59.4 ± 7.2 岁。其中轻度高血压(舒张压 $95 \sim 104$ mmHg) 21 例,中度高血压(舒张压 $105 \sim 114$ mmHg) 31 例,重度高血压(舒张压 ≥ 115 mmHg) 12 例。对照组:32 例系健康体检者,男性 20 例,女性 12 例,平均年龄 54.6 ± 7.2 岁,既往和现在血压均正常,无其它心血管病和内科系统疾病。

2 治疗方法

64 例 EH 病人随机分为常规治疗对照组,口服氨氯地平/或合用苯那普利(简称对照组),与常规治疗伍用葛根素组(简称伍用组)。对照组 30 例,男性 18 例,女性 12 例;年龄 53.8 ± 10.4 岁,病程 6 个月~21.2 年;其中轻度高血压 10 例,中度高血压 15 例,重度高血压 5 例。伍用组 34 例,男性 21 例,女性 13 例,年龄 58.6 ± 11.2 岁,病程 5 个月至 18.2 年;其中轻度高血压 11 例,中度高血压 16 例,重度高血压 7 例。所有病人治疗前 1 周停用其它抗高血压药物,血压符合入选标准者,接受常规抗高血压药物治疗,口服长效二氢吡啶类钙拮抗剂苯磺酸氨氯地平片 $5\text{mg}, \text{qd}$ 。1 周后血压控制不满意者加服长效血管紧张素转换酶抑制剂盐酸苯那普利片 $10\text{mg}, \text{qd}$ 。伍用组病人同时静滴 5% GNS $250\text{ml} +$ 葛根素注射液 $400\text{mg}, \text{qd}, 15\text{d}$ 为一疗程。氨氯地平由大连辉瑞制药有限公司提供,苯那普利由北京诺华制药有限公司提供,葛根素注射液为广东燕塘生物化学药业有限公司产品,批号 9809231。治疗前,后查血、尿常规及肝、肾功能,观察临床反应,以出现与药物相关的副反应作为毒副反应指标。

3 检测方法

表 1 血压与血浆 ET 及 NO 含量相关性分析($\bar{x} \pm s$)

组别	n	DBP(mmHg)	ET(ng/l)	NO($\mu\text{mol/l}$)	NO/ET
正常	32	76.5 ± 7.4	39.7 ± 15.4	4.3 ± 2.8	0.121 ± 0.092
轻度	21	98.2 ± 2.2	$48.2 \pm 10.7^{*1}$	3.8 ± 1.2	0.091 ± 0.022
中度	31	107.8 ± 2.7	$62.5 \pm 18.2^{*2}$	$2.9 \pm 0.8^{*2}$	$0.049 \pm 0.031^{*2}$
重度	12	119.4 ± 3.6	$76.6 \pm 21.8^{*2}$	$1.6 \pm 0.9^{*2}$	$0.020 \pm 0.020^{*2}$

注:与正常组比较, $^{*1}P < 0.05$, $^{*2}P < 0.01$

5.2 EH 患者两组组间及各组治疗前后血浆 ET、NO 变化显示:EH 患者两组间治疗前血浆 ET、NO 浓度比较无显著差异($P > 0.05$),伍用组治疗后 ET 较治疗前显著降低而 NO 较治疗前显著增高(分别为 $P < 0.01$, $P < 0.05$);而对照组治疗前后比较虽 ET 浓度较前下降 NO 较前上升,但无统计学意义($P > 0.05$, $P > 0.05$)。伍用组与对照组治疗后比较不论 ET 及 NO 变化均优于对照组,有显著性差异($P < 0.05$),见表 2。

5.3 降压效应及副反应:所有 EH 患者经氨氯地平或

受试者于晨间,卧位休息 30 min 后测右上肢血压 3 次,取均值。空腹 12h,抽取肘静脉血 5ml 分别置入不同的试管中,供测试 ET 及 NO 用。ET 放射免疫测定:取血样 2.5ml 置含 10% EDTA 二钠 $30\mu\text{l}$ 和抑肽酶 $40\mu\text{l}$ 抗凝管中, 4°C $3000\text{r}/\text{min}$ 离心 10 min,分离血浆, -40°C 保存待测。放免操作严格按药盒要求步骤进行。药盒批内变异系数 3.6% ,批间变异系数 6.5% ,ET 放免药盒由解放军总医院东亚免疫技术研究所提供。NO 测定:2ml 血样置干燥试管内,离心,血清置 -40°C 保存。测定按药盒要求进行,采用硝酸还原酶法将 NO_3^- 还原为 NO_2^- ,根据 NO_2^- 与 Greiss 试剂反应生成樱红色原理,用酶标仪在 550nm 测定其吸光度值,标准曲线用亚硝酸离子标准液配制。批内变异系数 2.7% ,批间变异系数 5.3% 。NO 试剂盒由军事医学科学院提供。

4 数据处理

数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数比较用 t 检验,同组间相应值行直线相关分析,血压控制率以 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

5 结果

5.1 血压与血浆 ET 和 NO 的相关性分析结果表明:血浆 ET 与舒张压(DBP)呈正相关性($Y = 39.8 + 1.07x$, $r = 0.955$),血浆 NO 与 DBP 呈负相关性($Y = 146 - 14x$, $r = -0.931$),NO/ET 与 DBP 呈负相关性($Y = 128 - 396x$, $r = -0.973$)。其中轻度 EH 时,ET 显著增高($P < 0.05$),而 NO 变化不显著($P > 0.05$),中、重度 EH 时血浆 ET 呈极显著增高($P < 0.01$),而 NO 呈极显著降低($P < 0.01$)见表 1。

表 2 EH 患者对照组和伍用组组间及各组治疗前后血浆 ET、NO 变化($\bar{x} \pm s$)

	对照组(n=30)		伍用组(n=34)	
	ET(ng/L)	NO($\mu\text{mol/L}$)	ET(ng/L)	NO($\mu\text{mol/L}$)
治疗前	68.3 ± 27.9	2.97 ± 1.02	66.4 ± 25.6	2.93 ± 1.06
治疗后	61.4 ± 23.3	3.01 ± 0.09	$49.7 \pm 11.2^{*1, *2, *3}$	$3.39 \pm 0.81^{*2, *3}$

注:各组治疗前后比较, $^{*1}P < 0.01$, $^{*2}P < 0.05$, $^{*3}P < 0.05$;两组组间比较, $^{*2}P < 0.05$

合用苯那普利治疗 15d 后均能有效地控制血压,其中

伍用组患者单用氨氯地平片就能控制血压率为 65% (22/34 例), 合用苯那普利率为 35% (12/34 例); 而对照组患者单用氨氯地平者仅为 17% (5/30 例), 需二药合用控制血压者达 83% (25/30 例), 伍用组与对照组单用氨氯地平能有效控制血压率有显著差异 ($P < 0.001$)。治疗期间伍用组有 2 例出现轻度头晕, 2 例轻度干咳; 对照组有 3 例出现干咳, 上述副反应均不影响治疗进程。所有患者疗程结束时复查血、尿常规及肝肾功能均未见异常改变。

6 讨论

EH 的发病机制十分复杂, 至今尚未完全阐明, 目前认为血浆中某些血管活性物质在 EH 的发病中具有重要作用。本文结果显示: EH 患者血浆 ET 明显增高, 并与血压增高程度呈正相关, 而血浆 NO 水平除轻度 EH 组患者变化不显著外, 中、重度 EH 患者均显著降低, 并与血压增高程度呈负相关。说明上述血管活性物质参与高血压发病, 在轻度 EH 时以血浆 ET 升高为主, 与文献报道结果相符^[6]。循环中 ET 与 NO 主要来源于血管内皮细胞, ET 是迄今发现最强的缩血管活性物质^[7], 它在高血压发病中占有重要的地位。NO 具有舒张血管、降低血压、抑制血管平滑肌细胞的增殖等多种生理作用, 在高血压等心血管疾病的发病中具有重要作用^[2]。正常情况下 ET 和 NO 间相互制约, 维持血压的稳定, NO 与 ET 之间的协调, 是调节血管基础张力, 维持血压稳定的最主要因素^[8,9]。一旦两者失衡, 如 NO 减少, 或 ET 升高, 均可引起血管收缩性反应增强, 导致外周阻力与血压升高。

本文临床观察到伍用葛根素, 使单用氨氯地平有效控制 EH 患者血压比例显著升高, 与葛根素调节 EH 患者血浆 ET、NO 的作用相符。

葛根素系豆科植物野葛 (*Puerarin Lobata Ohwi*) 干燥根中的提取物, 其主要成份为 8-D-吡喃葡萄糖-4', 7-二羟基异黄酮甙。实验研究和临床均显示: 葛根素具有抗心肌缺血、促进冠脉侧枝循环的开放和形成, 保护缺血心肌, 并能对急性心肌梗塞患者异常反应的神经内分泌系统血浆 ET 及肾素血管紧张素系统 (RAS) 有重要调节作用^[10,4]。文献报道^[5], 葛根素可通

过抑制 RAS 而产生降压作用, 且治疗期间血压变化与 RAS 的变化一致; 但不能解释部分 EH 患者短期治疗后血压下降, 而 RAS 无改变的降压机制。本文结果显示葛根素可显著改善 EH 患者血浆 ET、NO 水平, 及 NO/ET 比值, 提示其具有一定的调节血管内皮细胞功能, 从而使内皮依赖的血管活性物质 ET 与 NO 恢复平衡, 达到调节稳定血压的作用, 为葛根素通过调节血管活性物质降压作用提供治疗依据。

参考文献

- 1 贾绍斌, 陈树兰, 李海全. 高血压病患者部分血管活性肽水平变化及其临床意义. 中华心血管病杂志, 1998, 26(5): 343.
- 2 李言中, 赵连友. 一氧化氮与心血管疾病. 中华心血管病杂志, 1996, 24(1): 73.
- 3 Han SW, Kim H. Ginsenosides stimulate endogenous production of nitric oxide in rat kidney. Int. J. Biochem. cell Biol, 1996, 28(5): 573.
- 4 李淑梅, 刘斌, 陈海芬, 等. 葛根素注射液对急性心肌梗塞患者血浆内皮素及肾素血管紧张素系统的影响. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(6): 339.
- 5 陈沪生, 王培仁, 邵建华. 葛根素的降压效果及机理的研究. 山东医科大学学报, 1987, 25(3): 28.
- 6 Kohno M, Yasunari K, Murakawa KI, et al. Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension. AM J Med, 1990, 88: 614.
- 7 Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor Peptide produced by vascular endothelial cell. Nature, 1988, 332(3): 411.
- 8 Tolins JP, shultz PJ, Raji L. Role of endothelium derived relaxing factor in regulation of vascular tone and remodeling update on humoral regulation of vascular tone. Hypertension, 1991, 17: 909.
- 9 Lerman A, Sandok EK, Hildebrand FL, et al. inhibition of endothelium-derived relaxing factor enhances endothelin-mediated vasoconstriction. Circulation, 1992, 85: 1894.
- 10 刘启功, 王雪林, 陆再英, 等. 葛根素抗心肌缺血及其机理的实验研究. 临床心血管病杂志, 1998, 14(5): 292.

收稿日期: 1998-12-01