

天麻芩苈止眩片对自发性高血压大鼠血压及血管重塑的影响

刘林^{1,2}, 李弘³, 任卫琼¹, 蔺晓源¹, 李苏¹, 王宇红³, 柏正平^{2*} (1.湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007; 2.湖南省中医药研究院, 长沙 410013; 3.湖南中医药大学科学创新中心, 长沙 410208)

摘要:目的 探讨天麻芩苈止眩片(Tianma Xiongling Zhixuan tablet, TXZT)对自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)的降压作用和改善血管重塑作用。方法 采用 SHR 大鼠和正常 WKY 大鼠进行实验, 连续给药 4 周, 比较每周各组大鼠血压值; ELISA 法检测血清中 eNOS、ET-1、TXA2、Ang II 的含量变化; HE 染色法观察大鼠主动脉的病理变化; 免疫组化和 Western blotting 测定主动脉 MMP-2、TIMP-2 蛋白表达; RT-PCR 测定主动脉 MMP-2、TIMP-2 mRNA 表达。结果 与模型组比较, 给药第 1~4 周, TXZT 具有显著的降血压药理作用($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。与模型组相比, TXZT 能够有效降低 SHR 大鼠血清 ET-1、TXA2、Ang II 的水平, 升高 eNOS 的水平($P<0.01$ 或 $P<0.05$); 且能够明显改善血管病理变化。免疫组化和 Western blotting 结果显示, 与模型组相比, TXZT 能显著减弱 MMP-2 表达、降低 MMP-2/TIMP-2 比值($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。RT-PCR 结果显示, 经 TXZT 治疗后大鼠血管 MMP-2 的 mRNA 表达下降, TIMP-2 的 mRNA 表达上升, MMP-2/TIMP-2 比值降低($P<0.05$)。结论 TXZT 具有显著的降压和改善血管内皮功能作用, 调节 MMP-2/TIMP-2 蛋白表达是其调节 SHR 大鼠血管重塑作用机制之一。

关键词: 高血压; MMP-2/TIMP-2; 血管内皮功能; 血管重塑

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)04-0414-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.04.006

引用本文: 刘林, 李弘, 任卫琼, 等. 天麻芩苈止眩片对自发性高血压大鼠血压及血管重塑的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(4): 414-419.

Effect of Tianma Xiongling Zhixuan Tablet on Blood Pressure and Vascular Remodeling in Spontaneously Hypertensive Rats

LIU Lin^{1,2}, LI Hong³, REN Weiqiong¹, LING Xiaoyuan¹, LI Su¹, WANG Yuhong³, BAI Zhengping^{2*} (1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China; 2. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410013, China; 3. Institute of Innovation and Applied Research, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the anti hypertensive pharmacological mechanism and vascular remodeling mechanism of Tianma Xiongling Zhixuan tablet(TXZT) in spontaneously hypertensive rats(SHR). **METHODS** SHR and WKY rats were used. The rats were continuously intragastrically administered for 4 weeks, observed and compared the blood pressure values of each group in each week. The levels of eNOS, ET-1, TXA2 and Ang II in serum were detected by ELISA. The pathological changes of rat thoracic aorta were observed by HE staining. The expression of MMP-2 and TIMP-2 in aorta was determined by immunohistochemistry, Western blotting and RT-PCR. **RESULTS** Compared with the model group, TXZT had a significant pharmacological effect on lowering blood pressure($P<0.01$ or $P<0.05$). Compared with the model group, TXZT effectively reduced the levels of serum ET-1, TXA2, Ang II and increased the level of eNOS in SHR($P<0.01$ or $P<0.05$), and significantly improved vascular pathological changes. Immunohistochemical and Western blotting showed that TXZT significantly reduced the expression of MMP-2 and MMP-2/TIMP-2 value compared with the model group($P<0.01$ or $P<0.05$). RT-PCR result showed that TXZT significantly reduced the expression of MMP-2 and MMP-2/TIMP-2 value, increased the expression of TIMP-2($P<0.05$). **CONCLUSION** TXZT has significant antihypertensive effect, improving vascular endothelial function and regulating MMP-2/TIMP-2 balance, improve vascular remodeling may be one of its important mechanisms.

KEYWORDS: hypertension; MMP-2/TIMP-2; vascular endothelial function; vascular remodeling

基金项目: 国家自然科学基金项目(81473616); “重大新药创制”国家科技重大专项(2019ZX09301103); 中国博士后科学基金项目(2018M632966); 湖南省卫生健康委科研计划项目(C2019090); 长沙市杰出创新青年培养计划项目(kq1802008); 湖南省高校“双一流”建设项目(湘教通[2018]469号)

作者简介: 刘林, 男, 博士, 副研究员 Tel: (0731)85369143 E-mail: 286410883@qq.com *通信作者: 柏正平, 男, 主任医师, 博导 Tel: (0731)85369143 E-mail: bzp121@163.com

高血压及血管结构、功能障碍是诱导心脑血管事件及靶器官损伤的主要因素,也是导致人类寿命减少的主要原因之一^[1]。血管内皮功能障碍及血管重塑在高血压的发生、发展过程中起重要作用^[2]。徐斌等^[3]观察自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)血液血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)和一氧化氮(nitric oxide, NO)的含量及胸主动脉病理变化发现,丹酚酸 B 治疗组大鼠 Ang II 水平显著降低、NO 含量显著升高,主动脉血管重塑受到抑制;周志宏等^[4]也发现白藜芦醇对 SHR 具有血管保护功能,产生抗主动脉重塑的药理作用。内皮功能与血管重塑联系密切,从内皮功能和血管重塑方面探讨高血压及其并发症防治机制是当前研究重点之一^[5-6]。天麻芎藭止眩片(Tianma Xiongling Zhixuan tablet, TXZT)由天麻、川芎、茯苓等中药组方而成,具有平肝熄风、清热活血、利湿化痰之功效,临床降压效果显著,能较好地改善高血压眩晕、头疼、心悸等症状,其具体的降血压和改善并发症作用机制的研究有待深入。本研究旨在通过探讨 TXZT 对 SHR 降压效应及其对内皮功能相关指标和调节血管重塑的基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)/基质金属蛋白酶组织抑制剂-2(tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)信号通路蛋白作用的影响,进一步阐明中医药防治高血压内在规律,为抗高血压中药新药的开发研究提供依据。

1 材料

1.1 动物

6~7 周龄 SHR, 体质量 130~150 g, ♂, SPF 级。6~7 周龄 Wistar-kyoto(WKY)大鼠, 体质量 130~150 g, ♂, SPF 级, 均由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 动物生产许可证号: SCXK(京)2016-0006。实验动物环境设施合格证号: SYXK(湘)2015-0003。动物合格证号均为 No.11400700297928。

1.2 药物与试剂

TXZT(批号: 20180224; 规格: 每片 0.46 g)由湖南中医药大学第一附属医院药剂科制备, 成人临床日用量为 5.52 g·d⁻¹。厄贝沙坦片(扬子江药业集团北京海燕药业有限公司, 批号: 17122111; 规格: 每片 75 mg)成人临床日用量为 300 mg·d⁻¹。大鼠用内皮素 1(endothelin-1, ET-1)、血栓素 A2

(thromboxane A2, TXA2)、Ang II、内源性一氧化氮合酶(endogenous nitric oxide synthase, eNOS)ELISA 测定试剂盒均由 JINGTIAN 公司提供, 批号均为 E210803004。MMP-2、TIMP-2 一抗, 均由 Bioss 公司提供, 批号分别为 AD081221, AD071228。

1.3 仪器

BP2010 无创血压检测仪(北京软隆科技有限责任公司); AUW2200 分析天平(日本岛津); IX71 型倒置显微镜和照相装置(日本 OLYMPUS 公司); KS400 型图像分析仪(德国 ZISSE 公司)。

2 方法

2.1 分组及给药

SHR 按照收缩压值随机分为模型组、厄贝沙坦片组和 TXZT 高、中、低剂量组, 每组 10 只, 另设 10 只 WKY 大鼠为正常对照组。厄贝沙坦片组大鼠给予厄贝沙坦片 27 mg·kg⁻¹; TXZT 高、中、低剂量组大鼠分别按 2.0, 1.0, 0.5 g·kg⁻¹ 给药; 模型组和正常对照组分别给予等量蒸馏水, 每天给药 1 次, 10 mL·kg⁻¹, 连续灌胃给药 4 周, 每周测量 1 次血压。

2.2 血压的测定

分别在实验开始前及给药后各周, 采用尾动脉测压法测量大鼠血压。

2.3 血清 eNOS、ET-1、TXA2、Ang II 含量的检测
末次给药后, 用 10%水合氯醛(0.003 mL·g⁻¹)麻醉。采血, 离心(4 500 r·min⁻¹, 10 min)分离血清。测定血清中 eNOS、ET-1、TXA2、Ang II 的含量。

2.4 HE 染色检测

大鼠取血后, 迅速取胸主动脉, 置于 4%多聚甲醛中固定, 浸蜡包埋, 常规切片, HE 染色观察血管组织形态学变化。

2.5 SHR 主动脉 MMP-2/TIMP-2 信号通路蛋白检测
采用免疫组化法和 Western blotting, 参照文献^[7]检测 MMP-2、TIMP-2 蛋白表达情况及相对表达量。

2.6 RT-PCR 检测 MMP-2、TIMP-2 mRNA 的表达
取主动脉 20 mg, Trizol 法提取总 RNA, 逆转录成 cDNA。反应总体积 20 μL, PCR 反应条件: 95 °C, 3 min; 95 °C, 5 s; 56 °C, 10 s; 72 °C, 25 s; 65 °C, 5 s; 95 °C, 50 s。共 41 个循环, 测出 ΔCt 值并分析溶解曲线, 采用 2^{-ΔΔCt} 法计算出基

因 mRNA 的相对表达量。所有引物由武汉天一辉远生物科技有限公司合成, 引物序列如下: MMP2, AGCTGTGGACTCTAGGAGAAGGAC, GAACACCAGAGGAAGCCGTCAC, 产物 148 bp; TIMP2, GGCGGAAGGAGATGGCAAGATG, AGTCCATCCAGAGGCACTCATCC, 产物 185 bp; β -Actin, CGTTGACATCCGTAAAGAC, TAGGAGCCAGGGCAGTA, 产物 110 bp。

2.7 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件处理。实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 所有资料进行正态性检验; 符合正态分布者, 多组计量资料采用单因素方差分析 (One-way ANOVA), 多重比较方差齐者用 LSD 和 SNK 法, 方差不齐者用 Tamhane's T2 或 Dunnett's T3 法; 不符合正态分布者采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对大鼠收缩压和舒张压的影响

与模型组比较, 给药 1~4 周 TXZT 高、中、低剂量组大鼠收缩压明显下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); TXZT 高剂量组给药后 3、4 周舒张压明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); TXZT 中剂量组给药后 4 周舒张压明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。结果显示, TXZT 有良好的降低收缩压作用, 结果见表 1。

3.2 对血清 eNOS、ET-1、TXA2、Ang II 含量的影响

与正常对照组相比, 模型组 ET-1、TXA2、Ang II 水平明显升高 ($P < 0.01$), eNOS 水平明显降低 ($P < 0.01$)。与模型组相比, TXZT 高剂量组 ET-1、TXA2、Ang II 的水平显著降低, 升高 eNOS 的水平, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); TXZT

中剂量组 ET-1、Ang II 的水平显著降低, eNOS 的水平明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); TXZT 低剂量组 ET-1、Ang II 水平显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果见图 1。

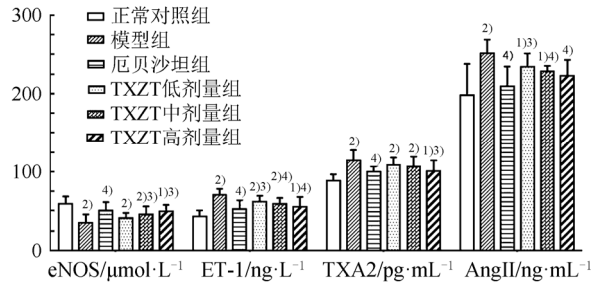


图 1 对 SHR 大鼠内皮功能相关指标的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$) 与正常对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较, ³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

Fig. 1 Effects on the related indexes of endothelial function in SHR rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Compared with normol control group, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; compared with model group, ³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$.

3.3 对动脉病理形态的影响

长期给药治疗 4 周后, 模型组大鼠血管内膜明显损伤, 不完整, 明显增厚, 肌纤维排列不整齐, 粗细不一, 平滑肌细胞明显增殖; TXZT 高剂量组大鼠血管病理改善, 内膜较光滑, 排列较整齐; TXZT 中剂量组大鼠血管内膜轻损伤, 平滑肌细胞增殖; TXZT 低剂量组大鼠血管内膜轻损伤, 中膜增厚, 平滑肌细胞增殖。结果显示, TXZT 对血管损伤具有一定的保护作用, 结果见图 2。

3.4 对大鼠主动脉 MMP-2/TIMP-2 信号通路蛋白的影响

WKY 大鼠血管可见较弱的阳性染色, 模型组大鼠血管可见 MMP-2、TIMP-2 蛋白的阳性染色, 平滑肌细胞增殖, 中膜增厚, 内膜损伤, 治疗 4 周后, TXZT 各剂量组见弱阳性染色, 平滑肌细胞无明显增殖。结果见图 3。

表 1 TXZT 对 SHR 大鼠收缩压和舒张压的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab. 1 Effect of TXZT on SBP and DBP in SHR rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	收缩压					舒张压				
	给药前	给药 1 周	给药 2 周	给药 3 周	给药 4 周	给药前	给药 1 周	给药 2 周	给药 3 周	给药 4 周
正常对照组	124.8±7.2	125.7±12.9	126.4±11.2	132.2±8.9	133.7±9.8	100.8±9.3	100.8±9.3	101.2±10.6	105.2±10.8	108.4±9.6
模型组	161.9±5.9 ²⁾	161.1±9.8 ²⁾	176.1±16.0 ²⁾	180.6±13.5 ²⁾	185.3±11.8 ²⁾	113.7±11.5	113.7±11.5	123.7±16.2 ²⁾	128.8±12.8 ²⁾	130.5±11.7 ²⁾
厄贝沙坦组	161.5±3.6 ²⁾	138.2±9.2 ¹⁾⁴⁾	139.6±8.6 ¹⁾⁴⁾	140.9±10.4 ⁴⁾	141.5±10.3 ⁴⁾	113.7±10.4	113.7±10.4	101.0±5.6 ⁴⁾	105.5±10.8 ⁴⁾	106.7±10.1 ⁴⁾
TXZT										
低剂量组	162.0±5.8 ²⁾	150.5±12.5 ²⁾³⁾	158.9±10.7 ²⁾³⁾	158.7±9.8 ²⁾⁴⁾	162.5±12.4 ²⁾⁴⁾	114.5±10.8 ²⁾	114.5±10.8 ²⁾	117.2±10.7 ²⁾	120.5±10.5 ²⁾	124.2±10.8 ²⁾
中剂量组	161.4±10.5 ²⁾	148.4±11.7 ²⁾³⁾	160.2±11.3 ²⁾³⁾	156.0±11.6 ²⁾⁴⁾	158.8±10.0 ²⁾⁴⁾	112.8±10.5 ²⁾	112.8±10.5 ²⁾	115.7±12.5 ²⁾	118.9±11.3 ²⁾	118.2±8.8 ²⁾³⁾
高剂量组	162.4±4.7 ²⁾	143.2±12.0 ¹⁾⁴⁾	150.0±15.2 ²⁾³⁾	154.1±13.3 ²⁾⁴⁾	152.2±12.8 ²⁾⁴⁾	114.1±8.3	114.1±8.3	112.8±12.7 ¹⁾	113.9±11.6 ³⁾	114.8±10.8 ⁴⁾

注: 与正常对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较, ³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

Note: Compared with normol control group, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; compared with model group, ³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$.

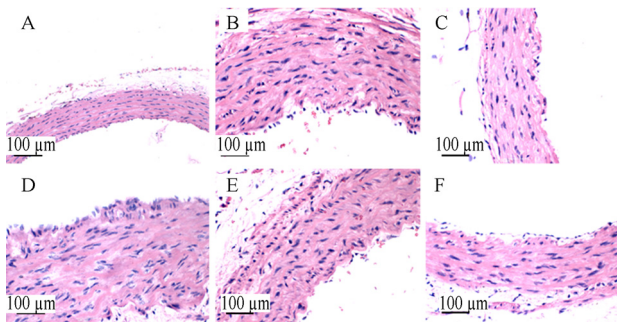


图2 主动脉的病理检测(HE, 400×)

A-正常对照组; B-模型组; C-厄贝沙坦片组; D-TXZT 低剂量组; E-TXZT 中剂量组; F-TXZT 高剂量组。

Fig. 2 Pathological examination of aorta(HE, 400×)

A-normol control group; B-model group; C-irbesartan tablets group; D-low dose of TXZT group; E-medium dose of TXZT group; F-high dose of TXZT group.

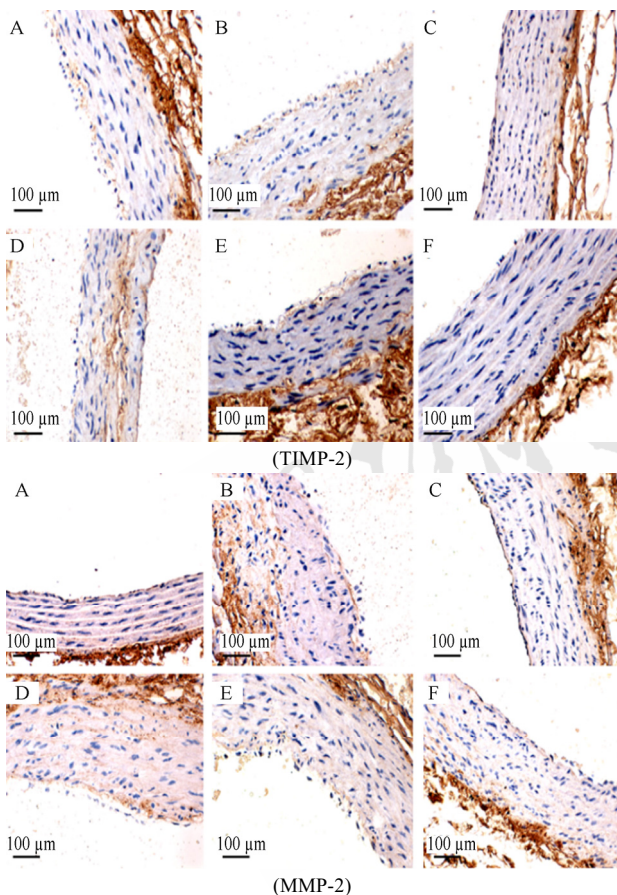


图3 动脉染色结果(IHC, 400×)

A-正常对照组; B-模型组; C-厄贝沙坦片组; D-TXZT 低剂量组; E-TXZT 中剂量组; F-TXZT 高剂量组。

Fig. 3 Staining results of arterial(IHC, 400×)

A-normol control group; B-model group; C-irbesartan tablets group; D-low dose of TXZT group; E-medium dose of TXZT group; F-high dose of TXZT group.

与正常对照组相比,模型组 MMP-2 光密度值呈强阳性($P<0.01$), MMP-2/TIMP-2 比值显著升高($P<0.01$)。与模型组相比, TXZT 高、中剂量组显著减弱 MMP-2 表达($P<0.05$)、降低 MMP-2/

TIMP-2 比值($P<0.05$)。结果见图 4。

与正常对照组相比,模型组 MMP-2 蛋白表达显著上升($P<0.01$ 或 $P<0.05$), MMP-2/TIMP-2 比值显著升高($P<0.01$)。与模型组大鼠相比, TXZT 高剂量组大鼠 MMP-2 蛋白表达明显减少, MMP-2/TIMP-2 比值明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$); TXZT 中、低剂量组 MMP-2 蛋白表达明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见图 5。

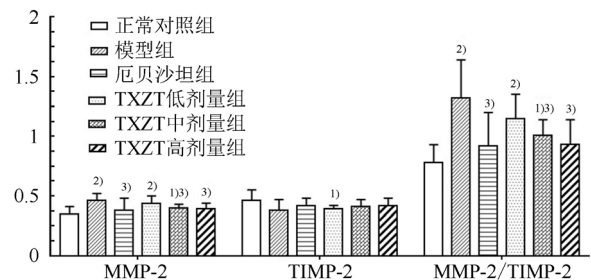


图4 对 SHR 大鼠动脉 MMP-2、TIMP-2 蛋白平均光密度的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

与正常对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ³⁾ $P<0.05$ 。

Fig. 4 Effects on immunohistochemistry of MMP-2 and TIMP-2 in SHR rats($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Compared with normol control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with model group, ³⁾ $P<0.05$ 。

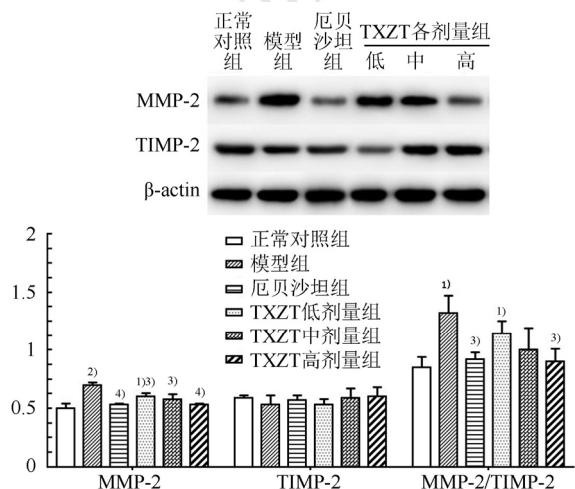


图5 动脉 MMP-2、TIMP-2 蛋白的表达($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

与正常对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 5 Protein expression of MMP-2 and TIMP-2 in arterial ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Compared with normol control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with model group, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$ 。

3.5 对动脉 MMP-2、TIMP-2 的 mRNA 表达影响
与正常对照组相比,模型组大鼠血管 MMP-2 的 mRNA 表达水平显著上升($P<0.01$), TIMP-2 的

mRNA 表达水平显著减少 ($P<0.05$), MMP-2/TIMP-2 比值显著升高 ($P<0.01$)。与模型组大鼠相比, TXZT 高剂量组大鼠血管 MMP-2 的 mRNA 表达下降, TIMP-2 的 mRNA 表达上升, MMP-2/TIMP-2 比值降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); TXZT 中剂量组大鼠血管 MMP-2 的 mRNA 表达下降, MMP-2/TIMP-2 比值降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。结果见图 6。

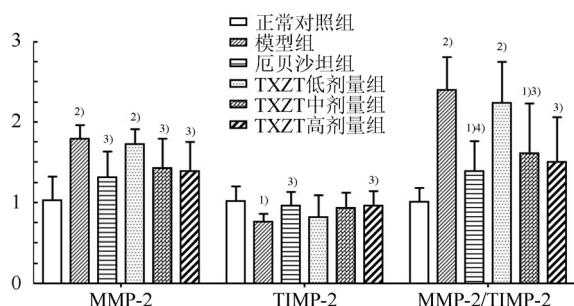


图 6 动脉 MMP-2、TIMP-2 的 mRNA 表达 ($\bar{x} \pm s, n=10$) 与正常对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 6 Expression of MMP-2 and TIMP-2 mRNA ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Compared with normal control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with model group, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$.

4 讨论

血管重塑是由于血流动力学改变、局部生长因子的产生及血管活性物质作用等造成的血管结构与功能的改变; 内皮功能紊乱引起血管重塑, 进而导致高血压, 三者密切相关。血管内皮活性物质的失衡是导致高血压发生、发展的生理病理的机制之一, 通过检测 Ang II、ET、NO 等物质, 这些血管活性物质可以反映血管重塑水平^[8]。NO 是由血管内皮细胞上的 eNOS 催化 L-精氨酸生成的, 对心血管系统具有保护作用, ET-1 是一种目前已知的最强缩血管物, NO、ET-1 两者具有拮抗效应, 对维持血管的舒缩功能有重要意义^[9]。研究表明, 高血压状态下, 血管活性物质 ET-1、NO 的自身调节体系失衡, 引起 Ang II、TXA2 等缩血管因子增加, 引发血管内皮功能障碍^[10-12]。TXZT 由天麻、芎芩、川芎等中药组成, 药理研究表明与川芎、天麻的有效成分川芎嗪和天麻素有关, 二者均具有明显的改善血管内皮功能和保护血管的作用^[13-15]。本研究结果显示, TXZT 具有良好的降血压药理效应, 明显降低大鼠血清中 ET-1、TXA2、AngII 的含量, 升高血清中 eNOS 含量的作用, 且

病理组织学观察发现, TXZT 能够减少高血压大鼠血管内膜病理损伤, 改善血管内皮功能或血管重塑。其药效物质可能主要为川芎嗪和天麻素, 但是, 该药中医药组方规律和相互作用对血管内皮功能的影响还需进一步探讨。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是目前发现的唯一能分解纤维类胶原的酶, 在细胞外基质重塑的部位易于诱导表达, TIMP 是 MMPs 的内源性特异性抑制因子, MMPs/TIMP 动态平衡是调节细胞外基质重要因素。在血管损伤初期, MMP-2 水平升高, 进行了激烈的增生性修复重塑, TIMP-2 对 MMP-2 活性抑制作用也逐渐加强, 使重塑作用减弱, 使 MMP-2/TIMP-2 比值维持稳定。研究表明, 在多种原因所致的血管损伤重塑进程中, MMP-2 及其特异性抑制因子 TIMP-2 对血管重塑具有重要的调节作用^[16], MMP-2/TIMP-2 是调节血管重塑的重要信号通路之一^[17-18]。本研究发现, SHR 存在血清 ET-1、TXA2、Ang II 的含量升高, eNOS 降低, 通过 TXZT 防治后, 可以明显改善内皮相关指标。进一步采用分子生物学方法检测血管重塑相关蛋白 MMP-2、TIMP-2 的表达。研究结果表明, 与正常对照组比较, SHR 主动脉 MMP-2 表达显著升高、TIMP-2 表达显著降低, MMP-2/TIMP-2 比值增大。通过 TXZT 治疗后能明显减少 SHR 的 MMP-2, 降低 MMP-2/TIMP-2 比值。推测其原因, 模型组大鼠的血压随时间变化呈上升趋势, 其血管重塑缓慢进展, 持续时间长, MMPs/TIMP 动态平衡调节过程中, MMP-2 处于相对优势的时间也久, TIMP-2 活性上升较慢, 治疗 4 周后, TXZT 治疗组 SHR 血压基本稳定, MMPs/TIMP 比值维持合理, MMP-2 与 TIMP-2 相对优势出现逆转。

综上所述, TXZT 能够有效降低高血压大鼠血压, 其机制可能与改善内皮功能、调节 MMP-2、TIMP-2 及其动态平衡, 从而调控血管重塑有关。本课题组将基于 MMPs/TIMP 动态平衡, 采用分子生物学、蛋白组学技术, 进一步从整体动物和细胞水平深入探究中药防治高血压病的作用及其相关机制。

REFERENCES

- [1] YANG X H, ORGAH J, WANG D D, et al. Danhong injection reduces vascular remodeling and up-regulates the kallikrein-kinin system in spontaneously hypertensive rats [J]. Sci

- Reports, 2017, 7(1): 4308. Doi: 10.1038/s41598-017-04661-1.
- [2] SENAPHAN K, KUKONGVIRIYAPAN U, SANGARTIT W, et al. Ferulic acid alleviates changes in a rat model of metabolic syndrome induced by high-carbohydrate, high-fat diet [J]. *Nutrients*, 2015, 7(8): 6446-6464.
- [3] 徐斌, 王辉, 许中友. 丹酚酸 B 及隐丹参酮对自发性高血压大鼠血管重塑的影响及机制研究[J]. *中药材*, 2017, 40(11): 2681-2685.
- [4] ZHOU Z H, ZHANG F W, XIONG B Y, et al. Resveratrol against arterial remodeling in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Clin Exp Med*, 2018, 17(19): 2029-2033.
- [5] ZHAO J J, YUE Y H, XIE Y, et al. Radix *Cyathula officinalis* Kuan inhibits arterial remodeling in spontaneously hypertensive rats [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5395-5400.
- [6] QIN S J, TANG X Y, WANG Y, et al. Beyond lipid-lowering: progress in researches for Xuezhikang in cardiovascular protection and its mechanisms [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2019, 28(10): 1192-1196.
- [7] CHEN G, YIN Z Y, ZHENG X P. Attenuates monosodium urate-induced gouty arthritis in rats through regulating nuclear factor- κ B activation [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2018, 34(12): 1730-1735.
- [8] WANG X W, TANG X H. Evaluation methods of vascular remodeling [J]. *Basic Clin Med*, 2016, 11(11): 2385-2388.
- [9] 张宇霞, 杨雨民, 周芸慧, 等. 半夏白术天麻汤对痰湿壅盛型高血压大鼠血清 ET-1 及 NO 含量的影响[J]. *内蒙古中医药*, 2018, 37(6): 99-101.
- [10] ZHOU W T, GUZELNUR M, ABDURAHMAN A, et al. Effects of total flavonoids of *Cydonia oblonga* Miller on the blood pressure and vascular endothelial function of rats with essential hypertension [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志)*, 2017, 32(3): 1287-1290.
- [11] 张源波, 尚晓东, 金婧茹, 等. 内皮功能障碍、原发性高血压与靶器官损害的研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(9): 1149-1150.
- [12] NUNES D O, MARQUES V B, ALMENARA C C P, et al. Linoleic acid reduces vascular reactivity and improves the vascular dysfunction of the small mesentery in hypertension [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 17(62): 18-27.
- [13] 罗仁书, 何治勇. 川芎有效成分药理作用的研究进展[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(9): 1294-1296.
- [14] 朱尧, 刘激激, 顾宁, 等. 川芎的活性成分及其心血管系统保护作用研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(7): 1701-1704.
- [15] CHEN H H, HUANG T, LIU H. Gastrodin's effect on rats blood pressure changes and vascular protective effects of oxidative stress response [J]. *World Chin Med(世界中医药)*, 2016, 11(11): 2385-2388.
- [16] 刘群亮, 周云鹏. 基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-9 与基质金属蛋白酶抑制剂-1 在下肢慢性静脉疾病曲张静脉壁中的表达及其意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(4): 786.
- [17] HUANG S T, CHANG C C, PANG J S, et al. *Jong-Hwei S. Drynaria fortunei* Promoted Angiogenesis Associated With Modified MMP-2/TIMP-2 balance and activation of vegf ligand/receptors expression [J]. *Front Pharmacol*, 2018(9): 979. Doi: 10.3389/fphar.2018.00979.
- [18] GIVVIMANI S, KUNDU S, NARAYANAN N, et al. TIMP-2 mutant decreases MMP-2 activity and augments pressure overload induced LV dysfunction and heart failure [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2013, 119(2): 65-74.

收稿日期: 2019-04-28

(本文责编: 蔡珊珊)