

川芎和黄芪对大鼠妊娠期高血压疾病的影响

杨 敏¹, 邹杰晶²

(1. 吉林农业科技学院, 吉林 吉林 132001; 2. 吉林医药学院附属医院, 吉林 吉林 132001)

摘要:为了进一步开发利用川芎和黄芪,以受孕大鼠为试材,观察川芎、黄芪对大肠杆菌内毒素致妊娠高血压综合征(妊高征)大鼠血压、尿蛋白及胎盘、胎仔发育情况的影响。结果表明:与正常妊娠组比较,妊高征模型对照组尿蛋白和血压水平明显升高,说明造模成功。川芎和黄芪组与模型对照组比较,尿蛋白和血压均降低,硫酸镁阳性对照组血压比模型对照组低,尿蛋白略有下降,但差异无统计学意义。川芎和黄芪组死胎率较模型对照组明显降低,畸胎率亦显著下降。川芎、黄芪能够有效降低妊高征大鼠血压和尿蛋白,促进妊高征大鼠胎盘供血和胚胎发育。

关键词:妊娠高血压;大鼠;内毒素;硫酸镁;川芎;黄芪

中图分类号:S859

文献标识码:A

文章编号:1002-2767(2014)12-0082-03

川芎和黄芪为临床治疗心脑血管疾病的常用中药,二者联合用于治疗妊娠高血压综合征(pregnancy induced hypertension, PIH)(妊高征)的文献鲜见报道。妊高征是一种产科常见并发症,目前其病因、发病机制不清,现认为是一种血管性疾病^[1]。川芎当中有效成分川芎嗪有明显抑制血管收缩作用,具有扩张血管、增加冠状动脉及脑血管血流,以及增加胎盘血流、抑制血小板聚集、降低血小板活性、降低血液粘度、改善微循环及血液流变学等作用,还具有正性肌力作用。黄芪的主要成分黄芪甲苷,又称黄芪皂苷Ⅳ(Astragaloside Ⅳ)和黄芪多糖(Astragalus polysaccharides, APS),具有扩张血管、降低血压、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统、增加肾血流量、改善血流变学、增加红细胞携氧能力及抗自由基作用。妊高征以高血压、水肿和蛋白尿为其主要临床表现,中医上则认为妊高征属于“血瘀”症范畴^[2],川芎可活血化瘀,黄芪可益气利水,二者合用,可达到益气活血的效果。该研究将活血化瘀与益气固本有机结合,根据药理作用特点,有选择性地运用化瘀药物,为妊娠高血压疾病的论治进行分析,同时为川芎和黄芪资源的开发利用以及新药的研发奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 供试动物 选用健康雌性 Wistar 大鼠

70 只,雄性 20 只,体重 200~220 g。

1.1.2 仪器与试剂 美国 kent 无创血压仪(北京拜安吉科技有限公司);川芎和黄芪均由吉林农业科技学院中药学院提供(产地分别为四川与湖南),黄芪和川芎药物与水按 1:10 比例浸泡 30 min 后加热煎煮 30 min,纱布过滤,药渣再加水煎煮,合并 2 次滤液,浓缩至所需浓度(含黄芪 0.4 g·mL⁻¹、川芎 0.2 g·mL⁻¹),置冰箱中备用^[4]。硫酸镁注射液(河北天成药业股份有限公司);大肠杆菌内毒素(上海申索试剂有限公司);电子分析天平(奥豪斯仪器有限公司);UV-752 型紫外分光光度计(上海奥普勒仪器有限公司);TGL-16G 台式高速离心机(上海贤德实验仪器有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 造模与给药 发情期将雌性 Wistar 大鼠与雄鼠按比例共笼过夜,早晨查见阴栓,定为妊娠第 0 天^[3]。造模:从妊娠后 14 d 开始,除正常妊娠组外,其余孕鼠静脉注射内毒素 1.0 μg·kg⁻¹,正常妊娠组灌胃蒸馏水,每天 1 次,共 4 d。确定受孕大鼠 34 只,按受孕顺序依次分入各组,正常孕鼠组(A 组)6 只,于妊娠后 10 d 开始灌胃蒸馏水 10 mL·kg⁻¹;妊高征模型对照组(B 组)10 只,于妊娠后 10 d 开始灌胃蒸馏水 10 mL·kg⁻¹;硫酸镁阳性对照组(C 组)8 只,于妊娠后 14 d 开始腹腔注射硫酸镁注射液 100 mg·kg⁻¹;川芎和黄芪组(D 组)10 只,于妊娠后 14 d 开始灌胃 10 mL·kg⁻¹,每日 2 次。

1.2.2 标本处理及指标检测 4 组大鼠从妊娠第 10 天起每隔 2 d 测血压及 24 h 尿蛋白。大鼠血压采用 BP-6 动物无创血压测试系统测量尾动脉压;代谢笼收集大鼠 24 h 尿液,双缩脲法测定

收稿日期:2014-08-05

基金项目:吉林农业科技学院青年基金资助项目(吉农院合字[2013]第 222 号)

第一作者简介:杨敏(1984-),女,吉林省吉林市人,硕士,助教,从事中医基础理论研究。E-mail: yangmin7426 @ 126.com。

大鼠尿蛋白含量;于妊娠第 20 天乙醚麻醉后处死动物,并取胎盘组织及观察胎仔情况。

1.2.3 统计学处理 血压及尿蛋白采用重复测量资料的方差分析方法进行统计学处理,组间比较采用单因素方差分析及 SNK-q 检验;各组胎鼠数及胎盘重量采用 χ^2 检验,不符合 χ^2 检验时进行双向无序 $R \times C$ 表确切概率法,组间两两比较时选用四格表确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。数据均由 SPSS 17.0 软件包完成。

2 结果与分析

2.1 川芎和黄芪对妊高征大鼠血压的影响

制备妊高征模型前,各组大鼠基础血压差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1)。试验结束时,B 组大鼠收缩压、舒张压及平均动脉压较 A 组均

有所升高,说明造模成功。D 组收缩压、舒张压、平均动脉压较 B 组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),D 组收缩压、舒张压、平均动脉压与 C 组比较,差异不明显,无统计学意义($P > 0.05$)(见表 2)。

2.2 川芎和黄芪对妊高征大鼠尿蛋白的影响

A、B、C、D 组尿蛋白分别为 0.083 ± 0.015 、 0.130 ± 0.023 、 0.112 ± 0.015 、 0.114 ± 0.020 mg,差异有统计学意义($F = 7.772$, $P = 0.001$),其中 B 组较 A 组差异有统计学意义($P < 0.01$),C、D 组与 B 组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 川芎、黄芪对胎仔和胎盘的影响

各组胎盘和胎仔质量比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 3)。B 组和 D 组均出现死胎和畸胎现象,且 A 组死胎率与 B 组、D 组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),D 组死胎率和畸胎率与 B 组比较均显著降低($P < 0.05$)(见表 4)。

表 1 药物干预前各组大鼠基础血压比较

Table 1 Comparison on base pressure of different groups before pharmaceutical interventions

组别 Group	基础收缩压/mmHg Base systolic blood pressure	基础舒张压/mmHg Base diastolic blood pressure	基础平均动脉压/mmHg Base mean arterial pressure
A	132.27±12.30	90.77±12.87	104.6±12.34
B	133.17±8.98	99.74±11.23	110.88±9.13
C	131.84±10.37	97.45±9.87	108.91±9.28
D	129.79±8.04	96.61±10.13	107.67±9.21

注:表中的数据为平均值±标准误。下同。

Note: Data is average±standard error. The same below.

表 2 川芎和黄芪对妊娠高血压大鼠血压的影响

Table 2 Effect of ligustici and Astragalus on gestational hypertension of rat

组别 Group	基础收缩压/mmHg Base systolic blood pressure	基础舒张压/mmHg Base diastolic blood pressure	基础平均动脉压/mmHg Base mean arterial pressure
A	127.53±11.21 aA	96.18±14.31 aA	106.63±13.28 aA
B	158.85±12.55 bB	116.66±8.50 bB	130.72±9.52 bB
C	133.08±10.77 aA	103.59±11.34 aA	113.42±11.11 aA
D	132.71±9.50 aA	99.33±8.84 aA	110.46±9.04 aA

表 3 川芎和黄芪对胎仔和胎盘的影响

Table 3 Effect of ligustici and Astragalus on weight of the placenta and fetal rats

组别 Group	胎盘质量/g Weight of placenta	胎仔质量/g Weight of fetal rats
A	0.406±0.020	1.507±0.052
B	0.388±0.021	1.434±0.052
C	0.385±0.038	1.463±0.102
D	0.408±0.030	1.545±0.142

表 4 川芎和黄芪对死胎率、畸胎率的影响

Table 4 Effect of ligustici and Astragalus on Rate of embryonic death and deformity

组别 Group	死胎率/% Stillbirth rate	畸胎率/% Rate of deformity
A	0%(0/64) a	0%(0/64) a
B	15.56%(14/90) c	7.78%(7/90) b
C	0%(0/78) a	0%(0/78) a
D	6.45%(8/124) b	1.61%(2/124) a
χ^2/P	A & B	10.951/0.001
	A & D	4.313/0.038
	B & C	13.236/<0.001
	B & D	4.686/0.030
	C & D	5.240/0.022
		5.215/0.022

3 结论与讨论

中医药有关妊娠疾病的研究较少,一些严重的妊娠疾病的论治思路僵化,方法单一,疗效不理想。妊高征属“子肿”“子眩”“子痫”等病证范畴,传统理论认为脾虚、肾虚或气滞致水湿不运发为肿胀,阴虚或脾虚肝旺而发眩晕,肝风内动或痰火上扰导致子痫。这些认识自古以来少有改变,理论上基本沿袭了内科水肿、眩晕、痫证等病症的病机的分析,忽视了妊娠生理过程的特殊性。众多临床及研究证据表明,妊高征病变过程存在血瘀证候,其主要依据有:病变过程表现为滋养细胞缺血缺氧→胎盘化血管重铸过程中血管浸润受阻→胎盘浅表着床→小动脉痉挛或舒张不良、循环阻力增大,胎盘血流量下降→子宫-胎盘-胎儿血供不足;有选择性地应用活血化瘀药物并配益气固本之药,益气、化瘀有机结合,活血不忘安胎,则能够达到益气生血、行血行水之功,对妊高征表现的高血压、水肿、蛋白尿及胎儿宫内生长迟缓表现的胎不长养等,具有长胎、降压、利尿、改善微循环,缓解血管痉挛,提高子宫-胎盘-胎儿血供作用,达到行血化瘀的目的^[5]。

川芎、黄芪是有代表性的活血化瘀和益气中药,两药合用常有益气活血的功效。国内已有不少研究显示它们对血管内皮细胞、平滑肌细胞增殖有抑制作用。川芎、黄芪为临床治疗心脑血管疾病的常用中药,该试验采用低剂量内毒素皮下注射致血

管内皮损伤后产生释放血管收缩因子和内皮素,使孕鼠血压逐渐增高,并能维持较高的血压水平,产后血压有下降趋势,与人类妊高征的表现相似。

川芎和黄芪组大鼠尾动脉收缩压、舒张压和平均动脉压较模型对照组均降低,表明川芎和黄芪降压作用明显,但对尿蛋白含量的影响不显著。孕鼠、胎盘和胎仔三者有着紧密的关系,试验结果表明,低剂量内毒素静脉注射可致孕鼠胎盘质量下降,胎仔发育迟缓,死胎、畸胎率相对增加;川芎和黄芪可降低畸胎率、死胎率。各组胎盘和胎仔质量比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。B组和D组均出现死胎和畸胎现象,且B组死胎率与C组、D组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),D组死胎率和畸胎率与B组比较均显著降低($P<0.05$)。

参考文献:

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社,2001:115-116.
- [2] 廖福龙. 血癖证的动物模型现状、问题与展望[J]. 中国中西医结合杂志,2002;22(12):888.
- [3] 孙国珍,陈卫平,史党民,等. 消水肿II号对妊娠高血压综合征大鼠的防治作用[J]. 天津医药,2011,39(1):63-64.
- [4] 钱岳晨,李燕,高平进,等. 川芎、黄芪对自发性高血压大鼠胸主动脉外膜成纤维细胞增殖的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2003,23(S1):24-26.
- [5] 杜廷海,牛琳琳. 化瘀通络法在妊娠期高血压疾病治疗中的地位与应用[J]. 中国社区医师:医学专业,2011(17):167.