

茶皂甙对原发性高血压大鼠肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响

杨 浩, 邵 翔, 俞国华

(皖南医学院附属弋矶山医院心血管内科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】 目的: 探讨茶皂甙(TSP)对原发性高血压大鼠(SHR)肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的影响。方法: 24 只雄性 SHR 被随机分为 4 组, 高血压对照组、卡托普利组($150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、TSP 高剂量组($1600 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、TSP 低剂量组($400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 每组 6 只; 另选 6 只雄性 WKY (Wistar-Nyoto) 大鼠作为正常血压对照组。每日给予各组大鼠相应药物灌胃, 高血压对照组给予等量蒸馏水。8 周末, 自大鼠腹主动脉取血, 用于测定血浆肾素活性(PRA)、血管紧张素 I (Ang I)、Ang II、醛固酮含量; 同时测定主动脉组织中 Ang II 含量。结果: 高血压对照组血浆 Ang I、Ang II 及组织中 Ang II 含量均显著高于正常血压对照组 (P 均 < 0.01), 而血浆 PRA 及醛固酮水平有所升高, 但差异无显著性。与高血压对照组相比, TSP 高剂量组 Ang I 含量明显升高 ($P < 0.01$)、Ang II 和醛固酮含量显著降低 (P 均 < 0.01); 组织中的 Ang II 含量显著下降 ($P < 0.01$)。结论: TSP 可显著升高 Ang I 水平, 减少 Ang II 生成, 推测降压机制主要是通过影响 RAAS, 发挥类似血管紧张素转换酶抑制剂或 Ang I 拮抗剂的作用。

【关键词】 茶皂甙; 高血压, 原发性; 肾素-血管紧张素系统; 血管紧张素; 醛固酮

中图分类号: R285.5; R259.441 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2007)03-0159-03

Effect of tea saponin on renin - angiotensin system in spontaneously hypertensive rats YANG Hao, SHAO Xiang, YU Guo-hua. Department of Cardiology, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui, China

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of tea saponin (TSP) on renin - angiotensin - aldosterone system (RAAS) in the spontaneously hypertensive rat (SHR) and to elucidate the possible mechanism of its reducing blood pressure. **Methods:** Twenty - four male SHRs were randomly divided into four groups: SHR control group, captopril group ($150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), high dose of TSP group ($1600 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), low dose of TSP group ($400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), and the 6 male Wistar - Nyoto (WKY) rats were selected as normal blood pressure control group. Respective medicine was given to the rats in each group in stomach daily and distilled water was taken in SHR control group. After 8 weeks, blood samples were taken for determination of plasma renin activity (PRA), concentrations of angiotensin I (Ang I), Ang II, aldosterone, and Ang II in aorta tissue homogenate were also determined. **Results:** Plasma levels of Ang I, Ang II and local Ang II in tissue homogenate in SHR control group were significantly higher than those of normal blood pressure control group (all $P < 0.01$), while plasma levels of PRA and aldosterone in the former group were elevated with no significant differences in comparison with those in the latter group. High dose of TSP increased Ang I significantly, reduced Ang II and aldosterone markedly, lessened local Ang II in tissue homogenate significantly compared with those of SHR control group (all $P < 0.01$). **Conclusion:** TSP may increase Ang I and reduce Ang II markedly, so its possible mechanism in the reduction of blood pressure of SHR is due to its effects on RAAS, and plays a role similar to that of angiotensin converting enzyme inhibitor or Ang I antagonist.

【Key words】 tea saponin; spontaneous hypertension; renin - angiotensin system; angiotensin; aldosterone

茶皂甙(TSP)又名茶皂素、皂角苷、皂甙,属五环三萜类皂甙,由甙元、糖和有机酸3个部分组成,

基金项目:安徽省教育厅自然科学基金项目(2004KJ349)

作者简介:杨浩(1966-),男(汉族),安徽省人,医学硕士,副教授,副主任医师。

主要分布于茶叶、茶籽、茶根等部位。近年来的研究发现 TSP 有降血压作用^[1-3],但目前其降压机制尚不十分清楚。本实验通过观察 TSP 对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的干预作用,探讨其对原

发性高血压大鼠(SHR)的降压机制,为今后 TSP 预防和治疗高血压提供一定的科学依据。

1 材料与方法

1.1 动物:雄性 SHR 24 只,雄性 WKY(Wistar-Kyoto)大鼠 6 只,16 周龄[购于上海斯莱克实验动物中心,合格证号: XK(沪 2003-0003)]。大鼠分笼饲养,每笼 1 只,保持室温(23±2)℃,相对湿度 60%~65%,自由进食、饮水。

1.2 药物、试剂:TSP(纯度 98%,浙江东方茶业有限公司,批号:040418);卡托普利片(中美上海施贵宝制药有限公司,批号:0310032);氯胺酮(上海第一制药厂,批号:031002);地西洋(天津药业焦作有限公司,批号:030607-2)。血管紧张素 I 和 II(Ang I、Ang II)、醛固酮放射免疫试剂盒(北京北方生物所)。

1.3 动物分组、模型制备方法和实验步骤:将 24 只雄性 SHR 按照随机数字表法分为高血压对照组、卡托普利组(150 mg·kg⁻¹·d⁻¹)、TSP 高剂量组(1 600 mg·kg⁻¹·d⁻¹)以及 TSP 低剂量组(400 mg·kg⁻¹·d⁻¹),每组 6 只。6 只雄性 WKY 大鼠作为正常血压对照组。所有药物用蒸馏水配置成所需浓度,每日 08:00 按 10 ml/kg 容量灌胃给药,高血压对照组和正常血压对照组按 10 ml/kg 蒸馏水灌胃,每日 1 次,连续给药 8 周。第 8 周末用氯胺酮(50 mg/kg)和地西洋(5 mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠,自腹主动脉取血 5 ml;然后处死动物,称取 0.1 g 主动脉组织,4℃下制备成质量分数为 10%的组织匀浆,离心取上清。测定 RAAS 各成分时加入乙二胺四乙酸(EDTA)、二巯基丙醇、8-羟基喹啉;测定醛固酮时加入肝素抗凝。

1.4 检测指标:血浆 Ang I、Ang II、醛固酮含量采用放射免疫分析法测定,同时测定主动脉组织匀浆的 Ang II 含量,操作步骤均严格按试剂盒说明书进行。根据测定 Ang I 的生成速率,计算血浆肾素活性(plasma renin activity,PRA)。

1.5 统计学分析:采用 SPSS11.5 软件,计量资料

采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组数据间比较采用单因素方差分析和 *q* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆 PRA(表 1):正常血压对照组血浆 PRA 含量最低,较其他 4 组低 10%~20%左右;高血压对照组 PRA 含量稍高于正常血压对照组;卡托普利组 PRA 含量明显高于高血压对照组($P<0.05$);TSP 高、低剂量组 PRA 含量虽均高于高血压对照组,但差异均无显著性(P 均 >0.05)。

2.2 血浆 Ang I(表 1):正常血压对照组血浆 Ang I 含量均明显低于其他 4 组(P 均 <0.01);卡托普利组、TSP 高剂量组 Ang I 含量均较高血压对照组显著升高(P 均 <0.01),TSP 低剂量组仅轻度上升($P>0.05$)。

2.3 血浆 Ang II(表 1):正常血压对照组血浆 Ang II 含量显著低于高血压对照组($P<0.01$);与高血压对照组相比,卡托普利组、TSP 高剂量组 Ang II 含量均明显下降(P 均 <0.01),与正常血压对照组接近,3 组间差异无显著性(P 均 >0.05);TSP 低剂量组 Ang II 含量显著低于高血压对照组($P<0.05$),但高于正常血压对照组、卡托普利组和 TSP 高剂量组(P 均 <0.05)。

2.4 血浆醛固酮(表 1):正常血压对照组血浆醛固酮含量与其他 4 组比较差异均无显著性(P 均 >0.05),高血压对照组略高于正常血压对照组;卡托普利组及 TSP 高、低剂量组醛固酮含量与高血压对照组相比明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);TSP 高剂量组作用略强于卡托普利组($P>0.05$),TSP 低剂量组显著高于卡托普利组($P<0.05$)和 TSP 高剂量组($P<0.01$)。

2.5 主动脉组织 Ang II(表 1):正常血压对照组组织 Ang II 含量最低,高血压对照组最高,两者比较差异有显著性($P<0.01$);卡托普利组、TSP 高剂量组与高血压对照组相比,均能有效降低组织 Ang II 含

表 1 各组循环中 RAAS 各成分及组织中 Ang II 含量的比较($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 1 Comparison of components in plasma RAAS and Ang II levels in tissue in each group($\bar{x}\pm s, n=6$)

| 组别 | 血浆 PRA($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) | 血浆 Ang I ($\mu\text{g/L}$) | 血浆 Ang II (ng/L) | 血浆醛固酮(mg/L) | 组织 Ang II (ng/g) |
|----------|---|------------------------------|---------------------------------|----------------------------|------------------|
| 正常血压对照组 | 8.86±1.41 | 22.34±0.71 | 777.00±120.03 | 0.28±0.08 | 64.99±7.52 |
| 高血压对照组 | 9.82±0.47 | 25.38±0.61** | 1 335.50±280.72** | 0.36±0.06 | 130.90±35.25** |
| 卡托普利组 | 10.73±0.68** | 26.42±0.48**** | 737.33±127.55** | 0.21±0.07** | 76.12±14.28** |
| TSP 高剂量组 | 10.36±0.59* | 26.30±0.57**** | 709.33±164.73** | 0.17±0.04** | 77.50±16.62** |
| TSP 低剂量组 | 10.02±1.66 | 25.41±1.00** | 1 149.67±325.07* [△] ☆ | 0.30±0.02* [△] ☆☆ | 93.68±13.10*** |

注:与正常血压对照组比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$;与高血压对照组比较:° $P<0.05$,** $P<0.01$;与卡托普利组比较:° $P<0.05$;

与 TSP 高剂量组比较:° $P<0.05$,☆☆ $P<0.01$ 。

量(P 均 <0.01);TSP 低剂量组与高血压对照组相比,可明显降低 Ang II 含量($P<0.05$),但显著高于正常血压对照组($P<0.01$)。

3 讨论

RAAS 由肾素、Ang I、Ang II 和醛固酮组成,循环 RAAS 起到收缩血管、释放醛固酮、潴留水钠、升高血压等作用,而局部 RAS 除了能收缩血管和心肌外,还能诱发其生长和增殖^[4]。

PRA 在原发性高血压以及大多数继发性高血压中是升高的。本实验结果可见,高血压对照组 PRA 比正常血压对照组高,而 3 个药物干预组 PRA 含量又高于高血压对照组。卡托普利通过减少循环中 Ang II,负反馈调节,使 PRA 增高。TSP 同样可使 PRA 含量增高,这可能与卡托普利所引起的效应相同。

Ang I 在正常的血浆浓度下无生理活性,作为转换酶的底物,它的多少反映了生成 Ang II 底物的含量。本实验结果显示:高血压对照组 Ang I 含量比正常血压对照组显著增高。卡托普利组 Ang I 含量比高血压对照组增高的原因是因为其抑制了血管紧张素转换酶(ACE)的活性,致 Ang I 转化减少,剩余增多。TSP 组 Ang I 含量同样升高,其原因可能有:①TSP 同样发挥了类似血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)的作用,因为曾有学者发现在回肠组织中 TSP 对 ACE 无抑制作用^[5],但是否在循环血液中仍能发挥抑制作用有待进一步研究;②TSP 可和 Ang I 竞争与 ACE 的结合,且 TSP 剂量越大,其拮抗作用越强,Ang I 转化成 Ang II 的量减少,剩余就越多,这可能就是 TSP 通过影响 RAS 而降低血压的机制。

本实验还发现,循环中 RAAS 各成分和局部组

织中 Ang II 在 3 个药物干预组比高血压对照组均降低,说明 TSP 作为血管紧张素受体阻滞剂(ARB)的可能性是非常小的,因为在 ARB 的作用下,Ang II 与受体结合减少,可导致其在血中含量升高。至于 TSP 高剂量组 Ang II 含量较卡托普利组降低,而血压却比卡托普利组高,一部分原因是卡托普利除了能减少 Ang II 发挥降压作用外,还能增加缓激肽,扩张血管,使降压作用进一步加强。

醛固酮的生成主要受 Ang II、促肾上腺皮质激素(ACTH)以及体液中 Na^+ 、 K^+ 浓度调节。本实验结果显示,醛固酮含量和 Ang II 含量变化趋势基本一致,说明在 RAAS 中,TSP 可以通过减少 Ang II 继而影响醛固酮的生成起作用;但是否通过调节 ACTH 和体液中 Na^+ 、 K^+ 浓度两个途径减少醛固酮,仍需进一步研究。

综上所述,通过对循环中 RAAS 各组分的检测,推测 TSP 降压机制与其对 RAAS 的干预有关,即可能是发挥 ACEI 样作用或直接拮抗 Ang I,使 Ang II 生成减少,减弱其引起的血管收缩,降低总外周血管阻力,从而降低血压。

参考文献:

- [1]赵世明.茶皂素的化学结构及药理活性研究[J].国外医学·植物药分册,1998,13(1):36.
- [2]陶厚权,蒋晓婷.茶多酚对实验动物心血管系统的作用[J].中草药,1995,26(1):84.
- [3]柯永胜,杨霆,桂常青,等.茶皂甙对正常大鼠血压水平影响的初步观察[J].中国中西医结合急救杂志,2000,7(5):268-269.
- [4]余振球,马长生,赵连友,等.实用高血压学[J].北京:科学出版社,1996:81-90.
- [5]Sagesaka-Mitane Y, Sagiura T, Miwa Y, et al. Effect of tea leaf saponin on blood pressure of spontaneously hypertensive rats [J]. Yakugaku Zasshi, 1996, 116(5): 388-395.

(收稿日期:2006-11-29 修回日期:2007-01-10)

(本文编辑:李银平)

• 消息 •

第九次全国中西医结合虚证与老年医学学术研讨会通知

中国中西医结合学会虚证与老年医学专业委员会拟于 2007 年 8 月在长春召开“第九次全国中西医结合虚证与老年医学学术研讨会”。会议征文的主要内容包括:①中西医结合虚证与老年病的临床研究、实验研究;②中西医结合、中医老年病护理、治疗虚证及老年病的中药方剂研究等;③老年精神疾病的中西医结合防治研究。现征文工作已结束,仍需参加者请按下列方式联系:长春市工农大路 1745 号,吉林省中医中药研究院,邮编:130021,塔其一教授 收;电话:0431-6816922,8856339,手机:13944800838;Email:taiqiyi@yahoo.com.cn。会议具体日期及地址另行通知。

第六次全国中西医结合中青年学术研讨会通知

中国中西医结合学会青年工作委员会定于 2007 年 5 月在湖南省长沙市组织召开“第六次全国中西医结合中青年学术研讨会”,会期 3 d,届时将邀请著名专家及有关人士就中西医结合临床和科研思路与进展以及中西医结合关键科学问题进行研讨,并将进行青年工作委员会换届选举。会议期间颁发论文证书,参加会议代表可获得国家级 I 类继续教育学分 6 分。联系方式:①联系人:中国中医科学院广安门医院 焦拥政、杨戈;②联系地址:北京市宣武区北线阁 5 号,邮编:100053;③联系电话:010-88001245/6,传真:010-63014195/63131371;④Email:yzhjiao@126.com, dr-yangge@yahoo.com.cn。

(中国中西医结合学会)