

怀菊花总黄酮对自发性高血压大鼠的降压作用及机制研究

张留记^{1,2*}, 张海波¹, 屠万倩², 周丽¹, 杨明杰¹

¹河南中医学院药学院, 郑州 450008; ²河南省中医药研究院, 郑州 450004

摘要: 研究怀菊花总黄酮对自发性高血压大鼠(SHR)的降压作用及其机制。将SHR随机分为模型组、怀菊花总黄酮高、中、低剂量组和依那普利阳性对照组。采用无创血压计测定血压及心率, 采用放射免疫法测定血浆内皮素(ET)、血管紧张素II(Ang II)、醛固酮(ALD)、肾素活性(PRA)含量。结果表明怀菊花总黄酮能够降低SHR的血压($P < 0.01$)、心率($P < 0.05$)、血浆ET($P < 0.05$)、Ang II($P < 0.01$)、ALD($P < 0.01$)、PRA($P < 0.01$), 其降压机制可能与改善内皮功能和抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活性有关。

关键词: 怀菊花总黄酮; 自发性高血压大鼠; 血压; 内皮素; 血管紧张素II; 醛固酮; 肾素活性

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2015.04.007

Experimental Study on Antihypertensive Effects and Mechanisms of Total Flavonoids of *Flos Chrysanthemi* on Spontaneous Hypertension Rats

ZHANG Liu-ji^{1,2*}, ZHANG Hai-bo¹, TU Wan-qian², ZHOU Li¹, YANG Ming-jie¹

¹School of Medicine, Henan university of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China;

²Henan Academy of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450004, China

Abstract: To study the antihypertensive effects and mechanisms of total flavonoids of *Flos Chrysanthemi* (TFFC) on spontaneous hypertension rats (SHR). The SHR were randomized into 5 groups: model group, high-dose, middle-dose, low-dose group of TFFC and enalapril group. Blood pressure and heart rate were measured by Non-Invasive Blood Pressure Analyzer, the contents of plasma endothelin (ET), angiotensin II (Ang II), aldosterone (ALD) and plasma renin activity (PRA) were determined by radio-immunity method. The results showed that TFFC can decrease blood pressure ($P < 0.01$) and heart rate ($P < 0.05$), decrease the contents of plasma ET ($P < 0.05$), Ang II ($P < 0.01$), ALD ($P < 0.01$) and PRA ($P < 0.01$). The antihypertensive effect of TFFC was possibly caused by improving the endothelial function and inhibiting the activity of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS).

Key words: total flavonoids of *Flos Chrysanthemi*; SHR; blood pressure; ET; Ang II; ALD; PRA

高血压病是常见的心血管疾病,我国目前约有2亿高血压患者^[1],高血压现已成为中国主要死因的第一位和导致死亡的第一危险因素。血压升高还会增高冠心病、心力衰竭及肾脏疾患等疾病的发病风险^[2]。怀菊花是菊科植物菊花(*Chrysanthemum morifolium* Ramat.)的干燥头状花序,具有散风清热、平肝明目之功效^[3],为河南道地药材四大怀药之一^[4],栽培历史悠久,是药用菊花的始祖^[5],临床应用广泛。怀菊花的化学成分主要为挥发油、黄酮类、氨基酸、微量元素和有机酸等^[6-8]。怀菊花黄酮类成分主要包括香叶木素、木樨草素、芹菜素-7-O-

鼠李糖苷、芹菜素、橙皮苷、芹菜素-7-O-β-D-葡萄糖苷、棉花皮素五甲醚、木樨草素-7-O-葡萄糖苷、槲皮苷等^[9]。大量研究证明黄酮类化合物具有多种生理和药理活性,可以防治心脑血管系统疾病和呼吸系统疾病,具有镇痛、抗凝血、利胆、保肝、抗氧化、抗病毒、抗癌等作用^[10,11]。怀菊花总黄酮可治疗心脑血管系统的一些疾病,有降血脂、降胆固醇^[12]、抑制血栓和扩张冠状动脉等作用,可用于治疗高血压、动脉硬化等^[13]。因此,对怀菊花总黄酮降压生物效应评价及作用机制研究具有重要的意义。

1 材料与仪器

1.1 实验动物

雄性自发性高血压大鼠(简称SHR)50只;SPF级,12周龄,体重232~292g,购自北京维通利华实

验动物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2012-0001,实验动物合格证:NO.11000500000131。雄性WKY大鼠12只,SPF级,12周龄,体重272~302 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2012-0001,实验动物合格证:NO.11000500000132。饲养室温25℃,空气湿度50%~70%,每3~5只大鼠一笼,大鼠可自由走动并摄取标准饲料与自来水,光线暴露:自然长度的昼夜循环。

1.2 药物与试剂

药材为河南焦作产怀菊花,经河南省中医药研究院中药室张留记研究员鉴定均为菊科植物菊(*Chrysanthemum morifolium* Ramat.)的干燥头状花序。取怀菊花药材置于圆底烧瓶中,加入80%乙醇加热回流提取两次,每次1 h,合并滤液,回收乙醇,浓缩,加乙酸调至pH 2左右,用乙酸乙酯1:1萃取两次,合并乙酸乙酯提取液,用40%氢氧化钠溶液调至pH 7左右,回收乙酸乙酯,浓缩,减压干燥。紫外分光光度法测定提取物中总黄酮含量为41.35%。提取物用0.5%羧甲基纤维素钠(0.5% CMC-Na)水溶液溶解,配成质量浓度为0.0205、0.041、0.082 g/mL的混悬液。马来酸依那普利片(扬子江药业集团江苏制药股份有限公司,批号12112402,规格10 mg,用0.5%羧甲基纤维素钠(0.5% CMC-Na)水溶液溶解,配成质量浓度为2 mg/mL的混悬液);ET放射免疫试剂盒、Ang II放射免疫试剂盒、ALD放射免疫试剂盒、PRA放射免疫试剂盒(试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司)。

1.3 仪器

超声波提取器(济宁科技超声电子有限公司GT-350 W);万分之一天平(日本岛津LIBROR-160DPT);十万分之一天平(瑞士METTLER);Acs-6型电子秤(永康市杰力衡器有限公司);紫外分光光度计(日本岛津);智能无创血压计—鼠仪BP-2010A(日本Softron柱式会社);ELx808型酶标仪(美国伯腾仪器有限公司);GC-300型 γ 放射免疫计数器(天津汇科仪器设备有限公司)。

2 实验方法

2.1 动物分组及给药

将周龄为12周的50只SHR大鼠适应性喂养1周后,连续2 d测量大鼠血压,将2 d的血压取均值,

然后按照大鼠血压值均衡随机分5组,分别为:模型组(0.5% CMC-Na 10 mL/kg)、依那普利组(20 mg/kg)、怀菊花总黄酮高剂量组(0.82 g/kg)、怀菊花总黄酮中剂量组(0.41 g/kg)、怀菊花总黄酮低剂量组(0.205 g/kg)每组10只。另取10只WKY大鼠为正常对照组(0.5% CMC-Na 10 mL/kg)。各组喂食普通饲料,自由进水。各组大鼠每天灌胃给药1次,剂量为10 mL/kg,连续给药4周。每周测量体质量1次,并根据体质量的变化调整给药量。

2.2 血压和心率测定

灌胃给药后,每周采用BP-2010A型智能无创血压计测定SHR大鼠尾动脉血压以及心率(测定血压前各组大鼠喂食标准饲料,自由进水)。测定血压时先将实验大鼠放入血压计配套的保温套中,并根据每只大鼠体型的不同调整鼠袋大小和形状,将大鼠稳稳固定。血压计需在40℃恒温下进行预热10~15 min,然后将大鼠加压感应器从大鼠尾尖部穿入直至尾根部,用于感应和测定尾动脉血压值,连续测3次,记录大鼠收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和心率(HR)值,取尾动脉收缩压(SBP)平均值为该大鼠的血压值。

2.3 生化指标的检测

在给药第4周末,将大鼠禁食不禁水12 h后,以10%水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠,待动物麻醉后剖开腹腔经腹主动脉取血。血样经3000 rpm离心15 min,分离的血浆存放于-80℃冰箱备用。采用放射免疫法测定大鼠血浆中ET、Ang II、ALD和PRA的含量。

2.4 统计学方法

各组实验数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用方差分析,两两比较采用 t 检验,所有数据均用SPSS17.0统计软件处理,以 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 表示有统计学意义。

3 实验结果

3.1 单次给药后24 h血压和心率的比较

3.1.1 单次给药后24 h收缩压(SBP)的比较

与给药前比较,给予怀菊花总黄酮高剂量、中剂量和低剂量后1 h SBP即有降低,至4 h达到峰值($P < 0.01$),三组降压最明显的为中剂量组,与依那普利组的SBP降低趋势接近。至24 h各给药组大鼠SBP逐渐恢复至给药后2 h的水平($P > 0.05$)。见表1。

表1 单次给药后24 h SBP的变化($\bar{x} \pm s, n=10, \text{mmHg}$)Table 1 Changes of SBP after single administration within 24 h ($\bar{x} \pm s, n=10, \text{mmHg}$)

组别 Group	给药前 Before	给药1 h After 1 h	给药2 h After 2 h	给药3 h After 3 h	给药4 h After 4 h	给药8 h After 8 h	给药24 h After 24 h
正常组 Nomal group	133.2 ± 11.8**	132.3 ± 12.7**	133.5 ± 14.4**	132.4 ± 12.5**	135.2 ± 10.7**	136.3 ± 12.1**	130.8 ± 10.4**
模型组 Model group	188.3 ± 11.2	190.7 ± 15.6	193.1 ± 10.5	190.3 ± 8.8	187.6 ± 12.3	191.4 ± 11.2	190.6 ± 9.7
依那普利组 Enalapril group	190.2 ± 10.4	180.6 ± 12.7	171.4 ± 9.2*#	160.7 ± 10.4***##	150.3 ± 9.2***##	155.8 ± 10.9***##	168.3 ± 12.0***##
高剂量组 High dose group	192.4 ± 13.6	182.7 ± 12.8	177.6 ± 10.5*#	167.3 ± 10.0***##	163.4 ± 8.0***##	172.7 ± 11.3*#	176.9 ± 9.5
中剂量组 Middle dose group	190.6 ± 12.2	183.1 ± 13.0	180.5 ± 12.3	170.8 ± 14.6***##	160.2 ± 16.0***##	166.4 ± 13.6*#	172.7 ± 11.2*#
低剂量组 Low dose group	192.4 ± 10.7	187.6 ± 13.2	182.3 ± 9.6	177.3 ± 11.2*#	170.4 ± 10.1***##	177.2 ± 13.4*#	182.3 ± 10.3

注: *表示与模型组比较差异显著, $P < 0.05$; **表示与模型组比较差异极显著, $P < 0.01$; #表示与给药前比较差异显著, $P < 0.05$; ##表示与给药前比较差异极显著 $P < 0.01$ 。下同。

Note: Compare with model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compare with before administration, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$. Same as below.

3.1.2 单次给药后24 h舒张压(DBP)的比较

与给药前比较, 给予怀菊花总黄酮高剂量、中剂量和低剂量后1 h DBP即有降低, 至4 h达到峰值($P < 0.05$), 三组降压最明显的为中剂量组, 与依那

普利组的DBP降低趋势接近。至24 h各给药组大鼠DBP逐渐恢复至给药后2 h的水平($P > 0.05$)。见表2。

表2 单次给药后24 h DBP的变化($\bar{x} \pm s, n=10, \text{mmHg}$)Table 2 Changes of DBP after single administration within 24 h ($\bar{x} \pm s, n=10, \text{mmHg}$)

组别 Group	给药前 Before	给药1 h After 1 h	给药2 h After 2 h	给药3 h After 3 h	给药4 h After 4 h	给药8 h After 8 h	给药24 h After 24 h
正常组 Nomal group	93.82 ± 7.3**	93.2 ± 8.0**	91.3 ± 10.2**	95.2 ± 11.3**	90.6 ± 9.2**	92.4 ± 10.5**	93.5 ± 10.7**
模型组 Model group	144.2 ± 11.8	141.3 ± 12.6	137.6 ± 10.5	145.1 ± 9.6	142.1 ± 11.2	145.3 ± 9.2	142.8 ± 12.3
依那普利组 Enalapril group	142.3 ± 13.7	132.4 ± 11.5*#	133.6 ± 12.9	122.6 ± 10.1***##	110.2 ± 10.4***##	123.4 ± 8.9***##	131.5 ± 10.8*#
高剂量组 High dose group	143.4 ± 11.7	138.3 ± 12.6	140.2 ± 11.3	132.5 ± 10.4*#	126.7 ± 9.3***##	133.6 ± 11.2*#	135.1 ± 12.9
中剂量组 Middle dose group	144.2 ± 10.6	135.2 ± 12.8*#	137.3 ± 11.8	133.5 ± 16.2*#	119.4 ± 12.0***##	127.3 ± 12.5***##	131.6 ± 14.1*#
低剂量组 Low dose group	145.7 ± 11.2	141.6 ± 13.3	138.6 ± 12.7	136.4 ± 12.7	131.2 ± 10.6*#	134.2 ± 11.3*#	137.5 ± 10.4

3.1.3 单次给药后24 h心率(HR)的比较

与单次给药前比较, 给予怀菊花总黄酮高剂量和中剂量后2 h HR即有降低趋势, 至4 h有显著差

异($P < 0.05$), 至24 h各给药组大鼠HR逐渐恢复至给药后2 h的水平($P > 0.05$)。见表3。

表3 单次给药后24 h心率(HR)的变化($\bar{x} \pm s, n=10, \text{b/min}$)Table 3 Changes of HR after single administration within 24 h ($\bar{x} \pm s, n=10, \text{b/min}$)

组别 Group	给药前 Before	给药1 h After 1 h	给药2 h After 2 h	给药3 h After 3 h	给药4 h After 4 h	给药8 h After 8 h	给药24 h After 24 h
正常组 Nomal group	375.4 ± 32.4**	373.2 ± 27.5**	376.8 ± 33.8**	370.3 ± 34.5**	367.3 ± 26.4**	372.5 ± 22.7**	370.4 ± 26.3**

模型组 Model group	442.3 ± 31.6	422.7 ± 36.8	433.4 ± 27.5	436.7 ± 30.2	427.9 ± 31.5	443.8 ± 33.7	429.3 ± 37.2
依那普利组 Enalapril group	424.5 ± 29.8	433.2 ± 27.6	409.2 ± 31.7 [*]	400.2 ± 35.6 ^{*#}	397.5 ± 26.4 ^{*#}	412.4 ± 26.9 [*]	415.6 ± 33.7
高剂量组 High dose group	442.3 ± 30.6	431.7 ± 29.1	419.6 ± 27.9 [#]	427.5 ± 39.2 [#]	409.6 ± 40.7 ^{*#}	423.6 ± 34.6 [*]	437.6 ± 39.2
中剂量组 Middle dose group	445.5 ± 24.4	424.8 ± 30.2	413.4 ± 25.8 [#]	419.3 ± 24.7 [#]	395.7 ± 31.3 ^{*#}	407.6 ± 27.2 ^{*##}	425.6 ± 32.8 [#]
低剂量组 Low dose group	437.5 ± 38.6	439.3 ± 37.4	428.6 ± 36.4	435.3 ± 26.9	427.4 ± 31.6	422.5 ± 30.4 [*]	436.4 ± 37.2

3.2 连续给药 4 周血压和心率的比较

3.2.1 连续给药 4 周收缩压(SBP)的比较

给药前,与模型组比较,正常组 SBP 有极显著差异($P < 0.01$),其他各组大鼠 SBP 均无显著差异。给药 1 周后,与模型组比较,各给药组大鼠 SBP 均有极显著降低($P < 0.01$)。结果显示怀菊花总黄酮

中剂量组降压效果优于高剂量组和低剂量组,与依那普利组降压效果接近。与给药前比较,各给药组大鼠 SBP 变化趋势与和模型组比较的变化趋势相一致。在实验期间,模型组大鼠 SBP 持续稳定在一定水平。见表 4。

表 4 连续给药 4 周 SBP 的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10, \text{mmHg}$)

Table 4 Changes of SBP in successive administration for 4 weeks ($\bar{x} \pm s, n = 10, \text{mmHg}$)

组别 Group	给药前 Before	第 1 周 1 week	第 2 周 2 weeks	第 3 周 3 weeks	第 4 周 4 weeks
正常组 Normal group	132.2 ± 11.8 ^{**}	132.3 ± 12.7 ^{**}	132.5 ± 14.4 ^{**}	132.4 ± 12.5 ^{**}	133.2 ± 10.7 ^{**}
模型组 Model group	184.6 ± 11.4	190.4 ± 15.9	197.1 ± 7.6	193.2 ± 9.8	192.5 ± 11.4
依那普利组 Enalapril group	191.4 ± 9.7	156.8 ± 13.0 ^{*##}	152.6 ± 8.1 ^{*###}	150.7 ± 7.6 ^{*###}	150.3 ± 9.2 ^{*###}
高剂量组 High dose group	193.4 ± 12.5	168.7 ± 10.3 ^{*##}	163.2 ± 9.8 ^{*###}	161.3 ± 10.0 ^{*###}	160.4 ± 8.0 ^{*###}
中剂量组 Middle dose group	191.3 ± 10.3	163.7 ± 10.7 ^{*##}	157.5 ± 13.4 ^{*###}	155.4 ± 12.1 ^{*###}	154.1 ± 11.2 ^{*###}
低剂量组 Low dose group	192.4 ± 16.0	172.6 ± 14.1 ^{*##}	167.3 ± 12.2 ^{*###}	165.3 ± 11.2 ^{*###}	164.4 ± 10.1 ^{*###}

3.2.2 连续给药 4 周舒张压(DBP)的比较

给药前,与模型组比较,正常组大鼠 DBP 有极显著差异($P < 0.01$),其他各组大鼠 DBP 均无显著差异。给药 1 周后,与模型组比较,依那普利组、怀

菊花总黄酮高剂量、中剂量组大鼠 DBP 有极显著降低($P < 0.01$),怀菊花总黄酮低剂量组大鼠 DBP 有显著降低($P < 0.05$)。给药 3 周后,各给药组大鼠 DBP 较模型组有极显著降低($P < 0.01$),怀菊花总

表 5 连续给药 4 周 DBP 的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10, \text{mmHg}$)

Table 5 Changes of DBP in successive administration for 4 weeks ($\bar{x} \pm s, n = 10, \text{mmHg}$)

组别 Group	给药前 Before	第 1 周 1 week	第 2 周 2 weeks	第 3 周 3 weeks	第 4 周 4 weeks
正常组 Normal group	93.6 ± 6.7 ^{**}	96.7 ± 8.2 ^{**}	95.1 ± 6.3 ^{**}	92.3 ± 7.9 ^{**}	97.6 ± 10.8 ^{**}
模型组 Model group	150.3 ± 9.3	145.3 ± 11.4	148.0 ± 13.0	149.7 ± 8.6	150.8 ± 14.3
依那普利组 enalapril group	150.5 ± 8.0	116.6 ± 7.4 ^{*###}	118.9 ± 6.8 ^{*###}	113.8 ± 12.4 ^{*###}	117.9 ± 10.9 ^{*###}
高剂量组 High dose group	147.7 ± 15.6	131.2 ± 10.4 ^{*###}	128.3 ± 5.5 ^{*###}	132.7 ± 7.9 ^{*###}	126.6 ± 11.5 ^{*###}
中剂量组 Middle dose group	149.0 ± 6.4	129.5 ± 9.1 ^{*###}	124.7 ± 14.2 ^{*###}	125.9 ± 10.3 ^{*###}	122.8 ± 8.0 ^{*###}
低剂量组 Low dose group	148.3 ± 17.3	141.8 ± 12.0 ^{*#}	137.6 ± 10.9 ^{*#}	129.6 ± 11.5 ^{*###}	130.4 ± 12.7 ^{*###}

黄酮中剂量组降压效果优于高剂量组和低剂量组,与依那普利组接近。与给药前比较,各给药组大鼠 DBP 变化趋势与和模型组比较的变化趋势相一致。在实验期间,模型组大鼠 DBP 持续稳定在一定水平。见表 5。

3.2.3 连续给药 4 周心率(HR)的比较

给药前,与模型组比较,正常组大鼠心率有显著差异($P < 0.05$);而其他各组大鼠心率均无显著差异。给药后第 1 周以及第 2 周,与模型组比较,各给药组大鼠心率无显著性降低($P > 0.05$)。给药 3 周后,与模型组比较,依那普利组和怀菊花总黄酮中剂

量组大鼠心率有显著降低($P < 0.05$);高剂量和低剂量组大鼠心率有降低趋势,但无显著性($P > 0.05$)。给药 4 周后,与模型组比较,依那普利组和怀菊花总黄酮高、中剂量组大鼠心率有显著降低($P < 0.05$),低剂量组大鼠心率无显著性降低($P > 0.05$);与给药前比较,依那普利组和怀菊花总黄酮中剂量组大鼠心率在第 3 周后开始有显著差异($P < 0.05$);怀菊花总黄酮高剂量组和低剂量组大鼠心率在第 4 周后开始有显著差异($P < 0.05$)。在实验期间,模型组大鼠心率持续稳定在一定水平。见表 6。

表 6 连续给药 4 周 HR 的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10, b/\text{min}$)

Table 6 Changes of HR in successive administration for 4 weeks ($\bar{x} \pm s, n = 10, b/\text{min}$)

组别 Group	给药前 Before	第 1 周 1 week	第 2 周 2 weeks	第 3 周 3 weeks	第 4 周 4 weeks
正常组 Nomal group	375.3 ± 34.4 *	366.5 ± 40.7 *	378.4 ± 39.7 *	359.3 ± 42.6 *	372.2 ± 27.9 *
模型组 Model group	410.2 ± 41.3	415.4 ± 28.7	427.5 ± 36.7	409.2 ± 40.7	417.0 ± 28.4
依那普利组 enalapril group	413.5 ± 37.1	407.7 ± 32.8	411.2 ± 45.3	378.2 ± 30.6 *#	365.2 ± 40.7 *#
高剂量组 High dose group	415.7 ± 29.3	419.6 ± 39.2	408.7 ± 42.9	393.7 ± 42.8	382.3 ± 35.9 *#
中剂量组 Middle dose group	409.5 ± 35.4	407.6 ± 29.2	415.5 ± 31.6	388.2 ± 47.3 *#	381.3 ± 39.2 *#
低剂量组 Low dose group	421.0 ± 30.2	417.3 ± 48.2	422.7 ± 46.2	413.9 ± 29.7	395.6 ± 47.8#

3.3 连续给药 4 周后血浆中 ET、Ang II、ALD 和 PRA 水平的比较

给药 4 周后,与模型组比较,正常组大鼠血浆中 ET、Ang II、ALD 和 PRA 极显著降低($P < 0.01$);依那普利组和怀菊花总黄酮中剂量组大鼠血浆中 ET、

ALD 和 PRA 极显著降低($P < 0.01$);怀菊花总黄酮高剂量和低剂量组大鼠血浆中 ET 显著降低($P < 0.05$),血浆中 Ang II、ALD 和 PRA 极显著降低($P < 0.01$)。见表 7。

表 7 连续给药 4 周后血浆中 ET、Ang II、ALD 和 PRA 水平的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 7 Comparison of the contents of plasma ET, Ang II, ALD and PRA in successive administration for 4 weeks ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	ET (ng/L)	Ang II (ng/L)	ALD (mg/L)	PRA (ng/mL·h)
正常组 Nomal group	52.3 ± 6.2 **	65.3 ± 17.8 **	0.23 ± 0.03 **	1.02 ± 0.14 **
模型组 Model group	90.4 ± 16.3	187.4 ± 62.5	0.34 ± 0.05	1.83 ± 0.24
依那普利组 enalapril group	66.4 ± 11.3 **	75.3 ± 30.7 **	0.22 ± 0.04 **	1.12 ± 0.31 **
高剂量组 High dose group	78.6 ± 12.5 *	85.7 ± 26.3 **	0.24 ± 0.05 **	1.30 ± 0.29 **
中剂量组 Middle dose group	70.2 ± 8.9 **	78.2 ± 20.1 **	0.23 ± 0.04 **	1.19 ± 0.33 **
低剂量组 Low dose group	82.7 ± 19.2 *	89.3 ± 34.7 **	0.25 ± 0.05 **	1.33 ± 0.36 **

4 讨论与结论

本实验采用 SHR 作为动物模型研究了怀菊花总黄酮的降压作用及其机制。结果无论是单次给药 24 h 内还是连续给药 4 周内,怀菊花总黄酮对 SHR 均有良好的降压效应,呈明显的时效和量效关系。研究发现怀菊花总黄酮对 SHR 的心率也有一定作

用,可以降低 SHR 的心率。内皮功能损伤是高血压的发病原因之一,ET 是迄今为止作用最强、作用最持久的缩血管物质^[14],调控内皮相关因子可以在一定程度上改善高血压症状^[15]。Januszewicz 等^[16]研究发现原发性高血压患者血浆 ET 水平较正常升高 2~4 倍,而且血压越高,ET 水平也越高。本研究结果显示,模型组 SHR 血浆中 ET 的含量明显高于正

常组,也验证了 ET 与血压呈正相关的特性。连续给药 4 周后,各给药组 SHR 血浆中 ET 含量均显著下降,提示怀菊花总黄酮可以通过降低血浆中 ET 的含量来改善内皮功能的损伤,此可能是其发挥降压作用的重要机制之一。

在高血压患者疾病的发生、发展过程以及对于靶向器官的损害过程和损伤程度上,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)发挥着重要的作用^[17]。Ang II 为 RAAS 系统的主要效应物质,作用于 AT1 受体,使小动脉收缩,外周血管阻力增加,刺激 ALD 和去甲肾上腺素分泌,使水钠潴留,继而引起血容量增加。以上作用均可使血压升高,是参与高血压发病并使之持续的重要机制。因此,降低血浆 PRA、Ang II 以及 ALD 的水平、抑制 RAAS 系统活性是抗高血压的有效途径,而怀菊花总黄酮在此有效表达,能够降低 Ang II、ALD 和 PRA 水平,抑制 RAAS 系统的活性,此可能是其发挥降压作用的另一重要机制。

综合上述,怀菊花总黄酮具有良好的降压作用,其机制可能与降低血浆 ET 含量改善血管内皮功能、降低 PRA 和 Ang II 水平以抑制 RAAS 系统活性有关。对于怀菊花总黄酮的药效物质基础及其他作用的机制研究尚有待进一步探索。

参考文献

- Liu LS(刘力生). 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension. *Chin J Hypertension*(高血压杂志), 2011,08:701-743.
- Whang ZH(王志华),Chu SL(初少莉),Chen SX(陈绍行), et al. Analysis of etiology and risk factors of in-patients with hypertension. *Chin J Hypertension*(高血压杂志), 2005,08:504-509.
- Chinese Pharmacopoeia Commission(国家药典委员会). Pharmacopoeia of the People's Republic of China(中华人民共和国药典). Beijing: China Medical Science Press, 2010. Vol I,292-293.
- Li XF(李喜凤),Bai Y(白雁),Wang SM(王淑美), et al. Study the history of famous-regin drug and four Huai qing Chinese medicines. *J Chin Med Pharm*(中医学报),1997,3(12):2-4.
- Wang DQ(王德群),Liang YM(梁益敏),Liu SJ(刘守金), et al. Species Evolution of Chinese Flos Dendranthema-tis. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志),1999,24:584-587.
- Huang BM(黄保民),Wang L(王蕾). Chemical constituents of volatile oil from *Chrysanthemum morifolium* Ramat. *J Chin Med Mater*(中药材),1997,20:144-145.
- Zhang J(张建),Qian DW(钱大伟),Li YB(李友宾), et al. Chemical constituents from *Chrysanthemum morifolium* Ramat. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发),2006,18:71-73.
- Zhang HH(张海红). Advances of the flavonoids in *Chrysanthemum morifolium* Ramat. *Acta Neuropharmacol*(神经药理学报),2009,06:78-80.
- Jia LY(贾凌云),Sun QS(孙启时),Huang SW(黄顺旺). Isolation and identification of flavonoids from *Chrysanthemum morifolium* Ramat. *Chin J Med Chem*(中国药物化学杂志),2003,03:42-44.
- Huang HS(黄河胜),Ma CG(马传庚). A progress in pharmacological research of flavonoids. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志),2000,25:589-592.
- Lv P(吕鹏),Huang XW(黄晓舞),Lv QJ(吕秋军). Advances in studies on absorption, distribution, metabolism of flavonoids. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2007,32:1961-1964.
- Huang HY(黄华艺),Zha XL(查锡良). Development in research of antitumor effect of flavones compounds. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*(中国新药与临床杂志), 2002,07:428-433.
- Hua B(华波),Lv GY(吕圭源). Advances in studies on cardiovascular pharmacology experiment of flavonoids in *Chrysthemum morifolium* Ramat. *Qingdao Med J*(青岛医药卫生),2006,04:282-283.
- Chen AD(陈艾东),Li J(李娟),Xie HT(谢海棠). Recent research progress in cardiovascular effects of endothelin. *Chin J Clin Phalmacol Ther*(中国临床药理学与治疗学),2011,08:937-944.
- Vanhouue PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J*,2009,73:595-601.
- Januszewicz A,Lapiński M,Symonides B, et al. Elevated endothelin-I plasma concentration in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Risk*,1994,1:81-85.
- Umar A,Imam G,Yimin W, et al. Antihypertensive effects of *Ocimum basilicum* L (OBL) on blood pressure in renovascular hypertensive rats. *Hypertens Res*,2010,33:727-730.