

# 三七三醇皂苷配合抗高血压治疗 预防高血压性脑卒中

赵湛, 余剑, 熊丽, 曾进胜

**【摘要】** 目的 探讨三七三醇皂苷对高血压基础上自发性卒中的预防效果。方法 采用易卒中型肾血管性高血压大鼠(RHRSP)120只,随机分为4组,每组30只,肾动脉狭窄术后4周始,分别用三七三醇皂苷、福辛普利、福辛普利+三七三醇皂苷或生理盐水灌胃1次/d,持续10周,每2周测动脉血压1次,并以30只正常血压大鼠做对照。记录出现卒中的大鼠数,肾动脉狭窄术后14周处死所有大鼠,病理检查各组动物脑卒中发生病灶数和面积,并进行比较分析。结果 服药2周后,福辛普利、福辛普利+三七三醇皂苷组的血压水平低于生理盐水组。用药10周期间,三七三醇皂苷、福辛普利、福辛普利+三七三醇皂苷和生理盐水组大鼠卒中发生率分别为23.3%、13.3%、10%和50%,各治疗组卒中发生率与生理盐水组均有显著差异( $P < 0.05$ );各组卒中病灶平均面积分别为(1888.6 ± 912.5)、(2578.7 ± 1873.9)、(1633.6 ± 1025.1)和(3802.6 ± 1221.1)  $\mu\text{m}^2$ ,其中三七三醇皂苷组和福辛普利+三七三醇皂苷组与生理盐水组有显著差异( $P < 0.05$ )。结论 三七三醇皂苷或血管紧张素转换酶抑制剂均可降低易卒中型肾血管性高血压大鼠的脑卒中发生率,两药合用还能减轻卒中的严重程度。

**【关键词】** 三七三醇皂苷; 高血压; 脑卒中; 大鼠

**Combined Antihypertensive and Panaxtriol Saponins Therapy Prevents Stroke in Stroke-prone Renovascular Hypertensive rats** ZHAO Zhan, YU Jian, XIONG Li, ZENG Jinsheng. Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effects Panaxtriol Saponins for preventing spontaneous stroke in renovascular hypertensive rats. **Methods** One hundred and twenty stroke-prone renovascular hypertensive rats(RHRSP) were divided randomly into 4 groups with 30 animals in each group: group A(Panaxtriol saponins, PTS), group B(Fosinopril), group C[Panaxtriol saponins (PTS) + Fosinopril] and group D(Sodium normal solution). Medications were given 4 weeks after operation by gavage for 10 weeks. SBP was measured by indirect tail-cuff sphygmomanometer every 2 weeks. Thirty normotensive rats were used as controls. We also used 30 non-hypertensive SD rats as negative control (group E). All animals were euthanized at 14th weeks. Sizes and numbers of stroke foci were counted. **Results** Blood pressure in group B and C was lower than that in group D ( $P < 0.05$  respectively). The incidence of spontaneous stroke in group A, group B and group C was 23.3%, 13.3% and 10%, which was significantly lower than that in group D(50%,  $P < 0.05$  respectively). The average area of stroke focus in group A and group C (was 1888.6 ± 912.5 and 1633.6 ± 1025.1  $\mu\text{m}^2$ ), which was statistically significant smaller than that in group D(3802.6 ± 1221.1  $\mu\text{m}^2$ ) ( $P < 0.05$  respectively). **Conclusion** Combined panaxtriol saponins (PTS) and fosinopril treatment decrease the incidence and severity of stroke in experimental hypertensive rats.

**【Key words】** Panaxtriol saponins; Hypertension; Stroke; Rats

收稿日期:2005-12-06

基金项目:本课题由美国 CMB 基金资助项目(00-730)、卫生部临床学科重点基金资助项目(2004)、广东省社会发展基金攻关项目(B30303, 2003D30301)资助。

作者单位:中山大学附属第一医院神经内科,广东 广州 510080

三七三醇皂苷具有抗血小板聚集、防止血栓形成、保护缺血脑组织和血管内皮细胞、抑制神经细胞凋亡等作用<sup>[1-8]</sup>,是脑血管和神经双重保护剂,目前已广泛应用于临床缺血性心脑血管病的治疗。但其对高血压性脑卒中的预防效果如何尚未见实验研究报告。本实验采用易卒中型肾血管性高血压大鼠(RHRSP)<sup>[9]</sup>,以三七通舒单药或配合抗高血压药物长期口服,以探讨其对高血压性脑卒中的预防作用。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验动物及分组

1 月龄的健康雄性 SD 大鼠 150 只(广东省实验动物中心提供),体重 70~100 g。将其中 120 只按双肾双夹法复制成易卒中型肾血管性高血压大鼠(RHRSP)模型<sup>[9]</sup>。4 周后随机分为:三七通舒治疗组(A 组)、福辛普利治疗组(B 组)、福辛普利+三七通舒联合治疗组(C 组)和生理盐水对照组(D 组),每组 30 只。其余 30 只大鼠作为正常血压对照组(E 组)。

### 1.2 易卒中型肾血管性高血压大鼠(RHRSP)模型制作

体重 70~100 g 的健康雄性 SD 大鼠 120 只复制 RHRSP 模型。大鼠 10%水合氯醛(0.3 mL/100 g)腹腔麻醉,仰卧固定,常规备皮消毒铺巾,腹正中纵形切口,依次暴露双侧肾动脉,钝性分离,用内径为 0.3 mm 的环形银夹分别钳夹肾动脉起始部,并确定肾动脉置于银夹的环形结构中,肾脏无缺血表现后逐层关闭腹腔,腹腔内注射青霉素钠盐 2 万单位预防感染。

### 1.3 给药方法及药量

RHRSP 建立后第 4 周始每日给灌胃给药,共 10 周。所有大鼠均用灌胃针口服给药,A 组给药量为三七三醇皂苷通舒药粉(Rg1 含量 54.2%,成都华神集团股份有限公司制药厂,批号 040401) 5 mg/100 g·d,B 组为福辛普利片(monopril,蒙诺片剂,中美上海施贵宝制药有限公司,批号 H19980197) 0.5 mg/100 g·d;C 组为上述两药合用,药量同前。常温生理盐水配制三七三醇皂苷和福辛普利水溶液,根据动物的体重调整药液浓度,控制每只动物灌胃液体量 2 mL。药物治疗组动物每 2 周复测体重 1 次,根据体重调整给药量。D 组每只动物每次给不含药物的常温生理盐水 1.5 mL;E 组动物不予灌胃。

### 1.4 血压观察

使用 SDP- 型大鼠心率血压仪(中日友好医院研制),室温清醒状态下尾动脉测定大鼠收缩压,测定前预热 3~5 min,每次测定 2 个值,取平均值。RHRSP 建立后第 4 周给药开始前测血压 1 次,此后每 2 周 1 次,至给药 10 周后测终末血压 1 次,共 5 次。

### 1.5 自发性卒中发生率观察

将给药期间出现自发性卒中症状(偏瘫、四肢瘫、抽搐、口鼻出血、动作迟钝、进食少、毛发粗糙无光泽等,后 4 者需排除肺炎或感染性腹泻所致)的大鼠灌注处死,观察脑部卒中病灶。未出现卒中症状的其他大鼠于给药 10 周后处死。大鼠过量麻醉后剪开胸腔,灌注针插入主动脉起始部,依次肝素-生理盐水和 4%多聚甲醛灌注各约 15 min。开颅取脑,做 2 mm 厚组织片,梯度脱水,石蜡包埋。

### 1.6 病灶数量及面积计算

每个石蜡组织块切片 2 张,片厚 4  $\mu$ m,苏木素-伊红染色。光镜下计算卒中病灶数量。同侧脑内不同供血区的不连续病灶或不同侧脑内的病灶计为不同病灶,莱卡光镜成像系统,100X 普通光镜下拍摄每一病灶最大层面照片,使用成像系统自带标尺测量该层面长、宽、高或直径,根据病灶形状使用不同几何面积计算公式计算其面积,病灶形状不规则者先分解为规则形状,计算各分解部分面积,再合计为总面积。

### 1.7 统计学方法

采用  $t$  检验或  $\chi^2$  检验比较各组血压水平、病灶面积或卒中发生率, $P < 0.05$  差异有显著意义。

## 2 结 果

### 2.1 血压水平

各组大鼠给药前后的血压水平见图 1。

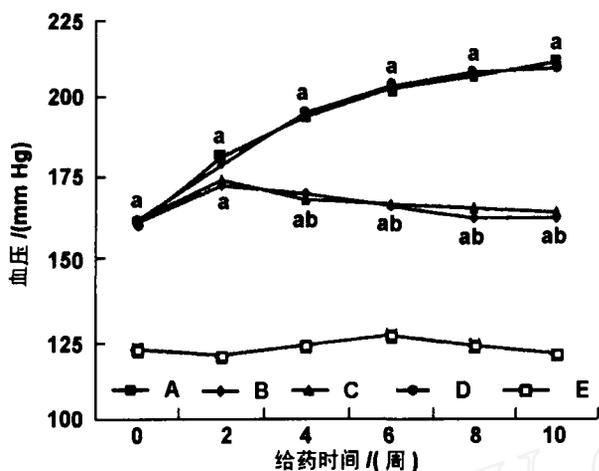
### 2.2 脑卒中发生率

用药 10 周内,A、B、C、D 和 E 组内出现卒中症状各 7、4、3、11 和 0 只,病理检查 D 组还发现无症状卒中大鼠 4 只,其余各组未见无症状卒中大鼠,各组脑卒中率分别为 23.3%(7/30)、13.3%(4/30)、10%(3/30)、50%(15/30)和 0%(0/30),各治疗组与 D 组比较差异有显著意义( $P < 0.05$ )。

### 2.3 卒中类型

各组不同卒中类型发生率见表 1。

### 2.4 卒中病灶数量及病灶平均面积(表 2,图 2、3)



A:三七通舒治疗组;B:福辛普利治疗组;C:福辛普利+三七通舒联合治疗组;D:生理盐水对照组;E:正常血压对照组

a: P<0.05,与D组同期比较;b:P<0.01,与E组同期比较

图1 各组血压水平比较(n=30)

表1 各组不同卒中类型发生率( $\bar{x} \pm s$ ) (%)

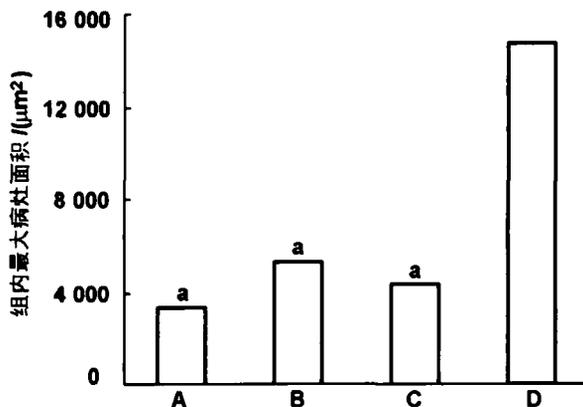
组别	卒中总数	缺血性卒中	出血性卒中	混合型卒中
		发生率	发生率	发生率
A	7	4/7(57.2)	1/7(14.3)	2/7(28.6)
B	4	2/4(50)	0/4(0)	2/4(50)
C	3	2/3(66.7)	0/3(0)	1/3(33.3)
D	14	8/14(57.1)	2/14(14.3)	5/14(35.7)

(A,B,C,D注释同图1)

表2 卒中病灶数及病灶平均面积( $\bar{x} \pm s$ )

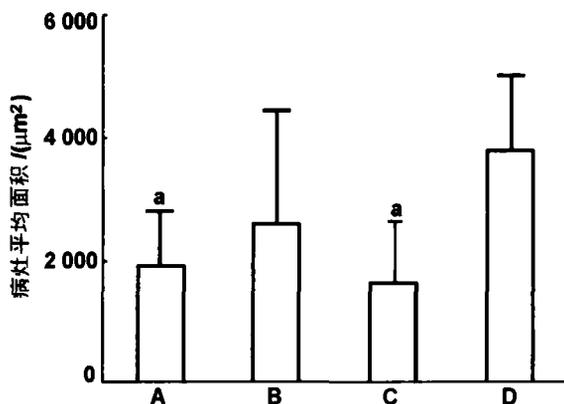
组别	病灶总数	组内最大病灶面积	病灶平均面积
	(个)	( $\mu\text{m}^2$ )	( $\mu\text{m}^2$ )
A	8	3267.8 <sup>a</sup>	1888.6 ± 912.5 <sup>a</sup>
B	4	5232.4 <sup>a</sup>	2578.7 ± 1873.9
C	3	4316.6 <sup>a</sup>	1633.6 ± 1025.1 <sup>a</sup>
D	19	14765.6	3802.6 ± 1221.1

a: P<0.05,与D组比较(A,B,C,D注释同图1)



a: P<0.05,与D组比较(A,B,C,D注释同图1)

图2 各组内最大病灶面积比较(n=30)



a: P<0.05,与D组比较(A,B,C,D注释同图1)

图3 各组病灶平均面积比较(n=30)

### 3 讨论

肾动脉狭窄术后30周内动物平均血压可达200 mm Hg以上,自发脑卒中发生率高,是研究高血压性脑卒中的理想模型<sup>[9]</sup>。本研究使用这一模型,采用RHRSP探讨三七三醇皂苷对高血压性脑卒中的预防作用。发现肾动脉狭窄术后4周,各组RHRSP大鼠平均血压均显著高于正常血压对照组,其中,生理盐水对照组大鼠血压呈持续上升趋势,至建模后第14周平均血压接近210 mm Hg,提示建模成功。

本实验大鼠血压测量显示,三七通舒三醇皂苷组血压升高与生理盐水组相似,两组间同期血压无显著性差异。以及三七通舒三醇皂苷+福辛普利组血压与单用福辛普利组间比较均也无显著性差异,提示表明三七三醇皂苷长期口服并不影响降低RHRSP大鼠血压。

我们以前的研究发现,抗高血压治疗可抑制RHRSP大鼠颅内大、中血管中层平滑肌增生和肥大,减轻血管狭窄,故抗高血压药物可预防RHRSP大鼠发生脑卒中<sup>[10]</sup>。本研究中,福辛普利组和三七三醇皂苷+福辛普利组动物大鼠血压水平和脑卒中发生率均低于生理盐水组,符合上述结论。仍肯定降血压治疗是预防高血压性脑卒中的关键。但三七三醇皂苷组血压水平无明显减低,脑卒中发生率亦低于生理盐水组,且与降血压组比较无显著差异,提示三七三醇皂苷在不通过降血压的情况下仍可预防高血压性脑卒中发生,效果与降血压作用平行。既往研究报道RHRSP的缺血性、出血性和混合性卒中发生率分别为41.9%、19.4%和35.5%。本研究中各组不同类型卒中发生率如表2所示,各组不同

类型卒中发生率比例均基本与既往报道相符,提示三七三醇皂甙对不同类型卒中预防效果亦与降压作用相似。既往研究发现三七皂苷可抑制血栓素 TXA<sub>2</sub> 的生成,降低血小板的黏附和聚集,而不影响血管壁 PGL<sub>2</sub> 的合成,有较明显的抗血小板聚集作用<sup>[1-4]</sup>;还可阻滞钙通道,扩张血管,降低脑血管阻力,增加脑血流量<sup>[5]</sup>。二者联合作用可减少血小板在局部聚集,抑制局部血栓形成,可能为三七三醇皂甙预防高血压性脑卒中的可能机制。

既往研究认为三七三醇皂苷的钙通道阻滞作用可防止脑损伤后神经组织内的钙超载,减少自由基生成,对损伤脑组织起保护作用<sup>[5-6]</sup>。其 Rg<sub>1</sub> 成分还可抑制神经细胞凋亡和谷氨酸、多巴胺诱导的 NO 相关神经毒性,促进早反应基因(c-fos)的表达,增加海马组织中 cAMP 的含量,对缺血脑组织和血管内皮细胞也有保护作用,同时可减少缺血脑组织的再灌注损伤<sup>[7-8]</sup>。因此三七三醇皂苷具有脑血管和神经双重保护作用。本研究发现三七三醇皂甙组和三七三醇皂苷+福辛普利组大鼠平均病灶面积小于生理盐水组,提示三七三醇皂苷还可缩小卒中面积,减轻卒中的严重程度,可能与上述机制相关。

综上所述,本研究初步证实三七三醇皂甙对 RHRSP 大鼠无单独或协同降压作用,但可预防其高血压性脑卒中发生,并减轻卒中严重程度。目前尚无 RHRSP 凝血机制变化的相关文献报道,因此其作用的具体机制是否与三七三醇皂甙改善出凝血功能等相关尚需进一步实验研究探讨。其具体作用

原理和机制,还有待进一步研究探讨。

#### 4 参考文献

- 1 Kumra Y, Okuda H, Arichi S. Effect of various ginseng saponins on 5-hydroxytryptamine release and aggregation in human platelets[J]. J Pharma Pharmacol, 1988, 22: 838-843.
- 2 苏雅, 赵益桂, 张宗鹏, 等. 三七三醇对动物血小板功能及血栓形成的影响[J]. 中草药, 1996, 27: 666-668.
- 3 武凡, 康格菲, 陆松敏, 等. 三七皂甙 Rg<sub>1</sub>、Rb<sub>1</sub> 对大鼠脑缺血、缺氧损害的保护作用及机理研究[J]. 中国药理生理杂志, 2001, 17: 1145-1148.
- 4 徐皓亮, 季勇, 饶曼人. 三七皂苷 Rg<sub>1</sub> 对大鼠实验性血栓形成, 血小板聚集率及血小板游离钙水平的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1998, 12: 40-42.
- 5 Han JA, Hu WY, Sun ZH. Effect of panax notoginseng saponin on Ca<sup>2+</sup>, CaM in craniocerebral injury[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 1999, 19: 227-229.
- 6 姚小皓, 李学军. 三七中人参醇苷对脑缺血的保护作用及其机制[J]. 中国中药杂志, 2002, 27: 371-372.
- 7 何蔚, 朱遵平. 三七总皂苷对大鼠脑缺血再灌注损伤血清 IL-8 的影响[J]. 放射免疫杂志, 2002, 15: 267-268.
- 8 刘建辉, 翼风云, 王婷, 等. 三七总皂苷对脑缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[J]. 中国临床神经科学, 2002, 10: 90-92.
- 9 Zeng JS, Zhang Y, Mo J, et al. Two kidney two clip renovascular hypertensive rats can be used as stroke-prone rats [J]. Stroke, 1998, 29: 1708-1714.
- 10 曾进胜, 黄如训, 苏镇培. 实验性高血压所致的颅内大动脉损害[J]. 中国动脉硬化杂志, 1997, 5: 314-317.

(本文编辑:陈小明)

## · 简讯 ·

### 可可对心血管的有益作用与黄酮有关

许多研究证明植物(红葡萄酒、茶、可可)黄酮对心血管的效果。现已证明可可的一种黄酮,称为表儿茶素对心血管有益。一个国际研究小组研究发现饮用富含黄酮的可可,使血流介导血管扩张(FMD)一过性增加,血浆亚硝基化合物增加,微循环改善(Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103: 1024-1029)。血内黄酮代谢产物-表儿茶素及其进一步代谢产物表儿茶素-7-O-葡萄糖醛酸化合物是起作用的化合物。体外研究用家兔预先收缩的主动脉血管环,与相当于口服可可后血循环黄酮浓度的黄酮(代谢产

物)一起培养,可引起血管环舒张。效果与乙酰胆碱类似。抑制 NO 合成酶可消除这一舒张效应。参加人员饮用水中加可可提出的表儿茶素也出现与饮用可可时类似的 FMD 与 NO 反应。研究者还发现在巴拿马群岛中一个小岛居住的 Kuna 印地安人每周饮用可可 3~4 杯,居民尿中黄酮代谢物(表儿茶素等效物),要比每周饮用可可 < 4 杯的小岛居民多 6 倍。NO 代谢产物多 2 倍。小岛居民随年龄增长血压升高很小,高血压与心血管病也很少。该研究结果尚需更大范围更多居民参加。