



# 双参瓜蒌汤对肺动脉高压模型大鼠血管活性物质的影响

张强,徐莺,张衡中

(甘肃中医药大学第三附属医院,甘肃 白银 730900)

**摘要:**目的 观察双参瓜蒌汤对肺动脉高压模型大鼠肺部血管紧张素及血清炎症因子的影响。方法 将50只大鼠随机平均分为5组:空白对照组、模型对照组、中药高剂量组、中药低剂量组、西药组(依那普利)。后4组腹腔一次性注射70 mg/kg 野百合碱,诱导30 d后,形成肺动脉高压模型。中药高剂量组、中药低剂量组每日中药灌胃,5 mL/d。西药组采用依那普利(0.05 mg/d)灌胃。空白对照组、模型对照组给予5 mL 氯化钠溶液灌胃。干预4周后,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肺组织内血管紧张素转换酶2(ACE2)、血管紧张素1-7(Ang1-7),血清中炎症因子:磷脂酶A2(PLA2)、血清淀粉样蛋白A(SAA)水平。结果 与模型组比较,中药高剂量组、中药低剂量组、西药依那普利组ACE2、Ang-1-7水平均有不同程度降低,其中中药高剂量组降低最为明显,依那普利组略有降低。与模型组比较,中药高剂量组、中药低剂量组炎症标志物PLA2、SAA水平均有不同程度降低,其中中药高剂量组降低最为明显。结论 双参瓜蒌汤具有下调ACE2、Ang1-7水平,起到扩张肺部血管的作用,同时下调炎症因子PLA2、SAA水平,减少血管内皮细胞炎症性凋亡,延缓血管内壁重塑,这可能是中药治疗肺动脉高压作用机制之一。

**关键词:** 双参瓜蒌汤; 肺动脉高压; 血管紧张素转换酶2; 血管紧张素1-7; 炎症因子

**中图分类号:** R969.3

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1671-7813(2024)07-0103-02

## Effects of Shuangshen Gualou Decoction(双参瓜蒌汤) on Vasoactive Substances in Rats with Pulmonary Hypertension

ZHANG Qiang, XU Ying, ZHANG Hengzhong

(The Third Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Baiyin 730900, Gansu, China)

**Abstract:** *Objective* To observe the effects of Shuangshen Gualou Decoction(双参瓜蒌汤) on pulmonary angiotensin and vascular endothelial cell inflammatory factors in rats with pulmonary hypertension. *Methods* 50 rats were randomly divided into 5 groups: blank control group, model control group, high dose group, low dose group and western medicine enalapril group. After 30 days of intraperitoneal injection of 70mg/kg monocrotaline, pulmonary hypertension model was formed. The third and fourth groups were given traditional Chinese medicine prescription intragastric administration, 5mL/ day; the fifth group was given western medicine enalapril (0.05mg/ day) intragastric administration; the first and second groups were given the same amount of normal saline intragastric administration. After 4 weeks of treatment, the levels of angiotensin-converting enzyme 2(ACE2), angiotensin 1-7(Ang1-7), phospholipase A2(PLA2) and serum amyloid protein A(SAA) in lung tissue were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Results* Compared with the model group, the levels of ACE2 and Ang1-7 in the high-dose, low-dose and enalapril groups were all decreased to varying degrees, with the most obvious reduction in the high-dose group and a slight decrease in the enalapril group. The results indicated that the combined treatment with traditional Chinese medicine could down-regulate the levels of ACE2 and Ang-1-7, dilate blood vessels and improve the pulmonary blood circulation. In addition, compared with the model group, the levels of inflammation markers PLA2 and SAA in the high-dose and low-dose groups were decreased to varying degrees, especially in the high-dose group. These results indicate that treatment can inhibit the release of inflammatory factors in vascular endothelial cells and play an anti-inflammatory role. *Conclusion* Shuangshen Gualou Decoction(双参瓜蒌汤) can down-regulate the levels of ACE2 and Ang1-7, play the role of vascular dilation, down-regulate the levels of inflammatory factors PLA2 and SAA, reduce the inflammatory apoptosis of vascular endothelial cells, and delay the remodeling of vascular inner wall, which may be one of the mechanisms of Chinese medicine in the treatment of pulmonary hypertension.

**Keywords:** Shuangshen Gualou Decoction(双参瓜蒌汤); pulmonary hypertension; angiotensin-converting enzyme 2; angiotensin 1-7; inflammatory factor

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH),为慢性阻塞性肺病发展的终末阶段,是一种常见慢性疾病。我国已确

基金项目:甘肃省科技厅民生科技专项(20CX9ND220);白银市第一人民医院青年基金项目(2019YQ-01)

作者简介:张强(1987-),男,甘肃白银人,主管检验师,硕士,研究方向:中药药理学。

诊的肺动脉高压患者已达750万,PAH最终导致右心衰竭,5年存活率仅为58%<sup>[1]</sup>。目前,治疗肺动脉高压的主要措施有吸氧、抗凝剂、血管扩张剂等,但效果不明显,尚无成熟的治疗方案。近年来,应用中药复方治疗肺动脉高压取得了很好的疗效。为了更进一步研究中药复方制剂的作用机制,建立野百合碱诱导肺动脉高压大鼠模型,从血管紧张素转化酶和炎症因子



等角度探讨中药复方对肺动脉高压治疗机制<sup>[2-3]</sup>。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

雄性SD大鼠50只,体质量180~210 g,购自甘肃中医药大学实验动物中心。

### 1.2 试剂与设备

双参瓜蒌汤组方:党参15 g,麦冬10 g,五味子5 g,瓜蒌30 g,薤白10 g,清半夏10 g,郁金10 g,青皮10 g,赤茯苓10 g,红景天15 g,丹参15 g,当归15 g,泽泻20 g,黄芪30 g,赤芍10 g,川芎15 g。以高压容器煎煮,浓缩至低剂量每5 mL含生药2.4 g,高剂量每5 mL含生药5.6 g,置4℃冰箱保存<sup>[4]</sup>。生药饮片购自白银市第一人民医院门诊中药房。血管紧张素转换酶2(ACE2)检测试剂盒购自仑昌硕生物公司。血管紧张素1-7(Ang-1-7)检测试剂盒购自卡迈舒生物公司。磷脂酶A2(phospholipaseA2,PLA2)检测试剂盒购自晶抗生物公司。血清淀粉样蛋白A(SAA)检测试剂盒购自卡米洛生物公司。ELISA检测仪器采用Ultiskan Spectrum全波长酶标仪(芬兰Thermo公司)。

### 1.3 造模方法

将野百合碱用无水乙醇和氯化钠溶液,按照2:8比例,配成浓度为1%的溶液,按照70 mg/kg腹腔注射1次,30 d后形成大鼠肺动脉高压动物模型。

### 1.4 分组及给药方法

采用随机数字表法将50只大鼠随机平均分为5组:空白对照组、模型对照组、中药高剂量组、中药低剂量组、西药对照组(依那普利组)。中药高剂量组、中药低剂量组每日维持5 mL中药方剂灌胃,西药组采用西药依那普利(0.05 mg/d)灌胃,空白对照组、模型对照组给予等量氯化钠溶液灌胃<sup>[5]</sup>。

干预4周后,处死大鼠,取肺部组织及血液。运用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肺组织内血管紧张素转换酶2、血管紧张素1-7,血清中炎症因子磷脂酶A2、淀粉样蛋白A水平变化<sup>[6]</sup>。检测方法按照试剂盒说明书进行。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 21.0统计学软件进行统计分析,数据以均数±标准差表示,组间两两比较采用LSD检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠肺组织内ACE2、Ang-1-7、PLA2、SAA水平比较

与模型组比较,中药高剂量组、中药低剂量组、依那普利组ACE2、Ang-1-7水平均有不同程度降低,中药高剂量组降低最为明显,而依那普利组略有降低。与模型组比较,中药高剂量组、中药低剂量组PLA2、SAA水平均有不同程度降低,中药高剂量组降低最为明显。见表1。

表1 各组大鼠ACE2、Ang-1-7、PLA2、SAA水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | ACE2/<br>(U/L) | Ang-1-7/<br>(ng/L) | PLA2/<br>(U/L) | SAA/<br>(ng/L) |
|--------|----------------|--------------------|----------------|----------------|
| 空白组    | 21 ± 1.20      | 55 ± 1.36          | 6.32 ± 0.25    | 11.02 ± 0.14   |
| 模型组    | 36 ± 1.36      | 77 ± 2.57          | 9.61 ± 0.15    | 15.66 ± 0.28   |
| 中药高剂量组 | 22 ± 1.95      | 58 ± 2.66          | 7.64 ± 0.38    | 12.08 ± 0.27   |
| 中药低剂量组 | 27 ± 2.14      | 62 ± 2.08          | 8.01 ± 0.14    | 13.39 ± 0.31   |
| 依那普利组  | 32 ± 2.06      | 73 ± 1.99          | 9.22 ± 0.22    | 15.08 ± 0.19   |
| t值     | 2.309          | 2.334              | 3.285          | 3.854          |
| P值     | 0.028          | 0.017              | 0.038          | 0.043          |

## 3 讨论

PAH相当于中医的肺胀心悸,痰饮水肿范畴。痰饮水湿

为此病主要病因,所以选用温阳消饮法论治<sup>[7]</sup>。双参瓜蒌汤具有温阳、利水、逐饮的功效,此方重在温阳治本,兼顾消饮治标,可以起到标本兼治的效果<sup>[8]</sup>。

本研究,模型组ACE2、Ang-1-7水平较空白组升高明显,提示在肺动脉高压过程中ACE2、Ang-1-7发挥着重要作用<sup>[9-10]</sup>。与模型组比较,中药高剂量组、中药低剂量组、依那普利组ACE2、Ang-1-7水平均有不同程度降低,其中中药高剂量组降低最为明显,而依那普利组略有降低。表明中药综合治疗有利于下调ACE2、Ang-1-7水平,起到扩张血管的作用,改善肺部血液循环,减轻肺胀心悸等症状<sup>[11]</sup>。就炎症因子水平而言,模型组PLA2、SAA水平较空白组升高明显,模型组肺部存在严重炎症<sup>[12]</sup>。与模型组比较,中药高剂量组、中药低剂量组PLA2、SAA水平均有不同程度降低,其中中药高剂量组降低最为明显。说明中药治疗有助于抑制炎症因子释放,减少血管内皮细胞炎症性凋亡,延缓病情发展<sup>[13]</sup>。

综上所述,双参瓜蒌汤具有下调ACE2、Ang-1-7水平,起到扩张血管的作用,可以减轻肺胀心悸的症状<sup>[14]</sup>。同时下调炎症因子PLA2、SAA水平,降低炎症级联反应,减少血管内皮细胞凋亡,延迟血管内皮重塑<sup>[15]</sup>。中药治疗效果明显,可以延缓肺动脉高压病情发展,值得临床推广使用。

## 参考文献

- 王康,冯旭,覃家锦,等. 丙泊酚对野百合碱诱导大鼠肺动脉高压血管紧张素转化酶2的影响[J]. 中华实验外科杂志,2018,35(2):278-280.
- 肖红丽,李春盛. 血管紧张素转换酶2治疗肺动脉高压的病理生理机制研究进展[J]. 中华危重病急救医学,2016,28(6):569-572.
- 张树义,赵美娜,李丹. 免疫炎症反应在肺动脉高压中作用的研究进展[J]. 江南大学学报(自然科学版),2015(14):472-477.
- 吴雄鹰,孙林峰,王芳. 补肺化痰活血汤治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压38例[J]. 中国中医药科技,2020,27(1):132-133.
- 陈迪,方莲花,杜冠华. 黄酮类化合物抗肺动脉高压的研究进展[J]. 中国药理学通报,2019,35(3):297-300.
- 曹琳,宋晓文,任金来,等. 血清淀粉样蛋白A的研究进展[J]. 安徽医药,2019,23(2):221-224.
- 杨嘉豪,徐建虎. 温阳消饮法对慢性心力衰竭模型大鼠血清血管紧张素II、TNF- $\alpha$ 及IL-6水平的影响[J]. 国际中医中药杂志,2019,41(3):258-262.
- 马倍,陈建英. 血管紧张素转化酶2在肺动脉高压发病机制中的研究进展[J]. 广东医学,2016,37(2):297-299.
- 王雪芳,谢萍. 肺动脉高压与免疫炎症[J]. 临床心血管病杂志,2019,35(5):397-401.
- 王益波,马改改,陈安,等. 特发性肺动脉高压发病机制的新进展[J]. 中国循环杂志,2015,30(6):605-607.
- 吕望,王胜男,金煥治,等. 芒柄素对肺动脉高压大鼠的治疗作用及机制研究[J]. 浙江医学,2019,41(1):18-21,109.
- 刘鹏军,雷荣,刘宏伟. 伴肺动脉高压的慢性阻塞性肺疾病患者的血清炎症因子水平变化及意义[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志,2020,15(3):315-318.
- 周声志,陈建英. 炎症及NLRP3炎症小体在肺动脉高压中的作用研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志,2020,28(5):116-120.
- 陈刘通,廖晨,涂洪波,等. 吸烟及全身炎症反应与慢性阻塞性肺病患者中发生肺动脉高压的相关性研究[J]. 第三军医大学学报,2016,38(11):1293-1296.
- 王凯,周爱华,金增游,等. 跨膜蛋白16A与高肺血流性肺动脉高压中炎症反应的关系[J]. 中国妇幼保健,2020,35(11):2104-2107.