

hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses[J]. J Exp Med, 2007, 204(13): 3183-3194.

- [5] Garber K. Anti-IL-17 mAbs herald new options in psoriasis[J]. Nat Biotechnol, 2012, 30(6): 475-477.
- [6] Zhu S, Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential[J]. Clin Sci (Lond), 2012, 122(11): 487-511.
- [7] 沈倍奋, 陈志南, 刘民培. 重组抗体[M]. 北京: 科学出版社, 2005: 45-46.
- [8] Zhao Q, Wong PF, Lee SS, et al. Generation of anti-idiotypic scFv for pharmacokinetic measurement in lymphoma patients treated with chimeric anti-CD22 antibody SM03[J]. PLoS One, 2014, 9(5): 96697.
- [9] Tohidkia MR, Barar J, Asadi F, et al. Molecular considerations for development of phage antibody libraries[J]. J Drug Target, 2012, 20

(3): 195-208.

- [10] 董志伟, 王琰. 抗体工程[M]. 2 版. 北京: 北京医科大学出版社, 2002: 45-46.
- [11] Yue C, You X, Zhao L, et al. The effects of adalimumab and methotrexate treatment on peripheral Th17 cells and IL-17/IL-6 secretion in rheumatoid arthritis patients[J]. Rheumatol Int, 2010, 30(12): 1553-1557.
- [12] 曹雪涛. 免疫学前沿进展[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 480-485.
- [13] Miossec P. IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases[J]. Microbes Infect, 2009, 11(5): 625-630.
- [14] Zou W, Restifo NP. T(H)17 cells in tumor immunity and immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(4): 248-256.

收稿日期: 2016-02-03 编辑: 王国品

· 实验研究 ·

氨氯地平对高血压模型大鼠血管内皮功能、CGRP、Ang II、血压及心率的影响

肖洒, 胡艳丽, 翟莉

武警北京总队第二医院内一科, 北京 100037

摘要: **目的** 探讨氨氯地平片对高血压模型大鼠血管内皮功能、降钙素基因相关肽(CGRP)、血管紧张素 II(Ang II)、血压及心率的影响。**方法** 选取 Wistar 大鼠 50 只随机分为 5 组, 分别为正常对照组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组, 每组各 10 只。模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组采用双肾-夹法手术方法造模。正常对照组给予相同剂量生理盐水灌胃, 模型组给予 3% 羧甲基纤维素以 $5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃, 低剂量组给予氨氯地平片 $0.625 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃, 中剂量组给予氨氯地平片 $1.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃, 高剂量组给予氨氯地平片 $2.50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃。各组均连续灌胃 4 周。比较各组大鼠血清一氧化氮(NO)、内皮素(ET)、CGRP、Ang II 及血压和心率变化。**结果** 与正常组比较, 模型组、低剂量组、中剂量组血清 NO 水平明显下降(P 均 < 0.05), 血清 ET 水平明显上升(P 均 < 0.05); 而高剂量组与正常组比较血清 NO 和 ET 均无明显变化(P 均 > 0.05); 与模型组比较, 各剂量组血清 NO 水平明显上升(P 均 < 0.05), 而血清 ET 水平明显下降(P 均 < 0.05), 呈剂量依赖性; 与正常组比较, 模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组血清 CGRP 水平明显下降(P 均 < 0.05), 血清 Ang II 水平明显上升(P 均 < 0.05); 与模型组比较, 各剂量组血清 CGRP 水平明显上升(P 均 < 0.05), 而血清 Ang II 水平明显下降(P 均 < 0.05), 呈剂量依赖性; 与正常组比较, 模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组血压和心率均明显下降(P 均 < 0.05); 与模型组比较, 各剂量组血压和心率均明显上升(P 均 < 0.05), 呈剂量依赖性。**结论** 氨氯地平可降低高血压大鼠血清 ET 和 Ang II 水平, 增加血清 NO、CGRP 水平, 且呈剂量依赖性, 可较好地控制高血压大鼠血压和心率。

关键词: 氨氯地平片; 高血压模型; 血管内皮功能; 降钙素基因相关肽; 血管紧张素 II; 血压; 心率

中图分类号: R-33 R 544 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)05-0690-03

高血压是常见的一种临床疾病, 流行病学调查研究发现该病发病率呈上升趋势, 严重影响了人们的生活质量和身心健康^[1]。高血压发病原因较多, 研究报

道表明高血压主要是由多个环境因素以及多基因遗传相互作用的结果^[2]。目前, 关于高血压的具体发病机制尚未完全阐明。近年来, 为能够更好的了解高血压的相关病理机制, 高血压动物模型成为了重要研究手段^[3-5]。故而本研究旨在分析氨氯地平片对高血压模型大鼠血管内皮功能、降钙素基因相关肽

(CGRP)、血管紧张素 II (Ang II)、血压及心率的影响。报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物和药物 Wistar 大鼠 50 只, 雄性, 体重(180 ± 20) g, 由北京维通利华公司提供, 合格证号: SCXK(京)2007-0001。常规饲养 1 周。氨氯地平片(生产厂家: 北京万生药业有限责任公司; 批准文号: 国药准字 H20066824; 规格 2.5 mg)。

1.2 实验分组 50 只大鼠随机分为正常对照组、模型组、氨氯地平低剂量组(低剂量组)、氨氯地平中剂量组(中剂量组)、氨氯地平高剂量组(高剂量组)5 组, 每组大鼠各 10 只。其中正常对照组给予正常饲养, 模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组均进行高血压大鼠造模。

1.3 高血压大鼠造模方法及给药 (1) 造模方法: 模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组均采用双肾-夹法手术方法造模, 给予戊巴比妥钠 0.01 g/ml 麻醉大鼠。取仰卧位固定大鼠, 备皮后手术区域给予碘伏消毒, 于大鼠腹正中中线旁 0.5 cm、左肋弓下缘 0.5 cm 处行 2.0~2.5 cm 纵切口, 然后逐层分离皮下组织进入腹腔, 采用钝性分离腹主动脉鞘, 且剥离腹主动脉, 然后于大鼠左右肾动脉分支的下方穿入 1.0 号手术缝线结扎, 从而造成肾动脉部分狭窄。缝合伤口, 消毒, 包扎, 且注射青霉素 2~3 万 U/只, 每天 1 次, 连续 3 d。造模成功判定标准: 于造模 2 周后测量大鼠平均收缩压(SBP), 高于 115 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 确定造模成功。(2) 给药方法: 正常对照组每日给予相同剂量生理盐水灌胃; 模型组给予 3% 羧甲基纤维素以 5 ml · kg⁻¹ · d⁻¹ 灌胃; 低剂量组给予氨氯地平片 0.625 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 灌胃, 中剂量组给予氨氯地平片 1.25 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 灌胃, 高剂量组给予氨氯地平片 2.50 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 灌胃。各组均连续灌胃 4 周。

1.4 观察指标 (1) 观察各组大鼠血管内皮功能指标水平变化, 包括一氧化氮(NO)、内皮素(ET), 乌拉坦麻醉各组大鼠, 腹主动脉取血 4 ml 置入 EP 管中, 低温离心 8 min, 分离血清, 于 -20 °C 保存待测; (2) 观察各组大鼠血清 CGRP、Ang II 水平, 取上述血清标本检测; (3) 观察各组大鼠血压和心率变化。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件包处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用配对 *t* 检验, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多个样本均数比较采用单因素方差分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血管内皮功能指标水平变化比较 与正常组比较, 模型组、低剂量组、中剂量组血清 NO 水平明显下降(P 均 < 0.05), 血清 ET 水平明显上升(P 均 < 0.05); 而高剂量组与正常组比较血清 NO 和 ET 均无明显变化(P 均 > 0.05); 与模型组比较, 低剂量组、中剂量组和高剂量组血清 NO 水平明显上升(P 均 < 0.05), 而血清 ET 水平明显下降(P 均 < 0.05); 随氨氯地平剂量的升高, 血清 NO 水平明显上升(P 均 < 0.05), 而血清 ET 水平明显下降(P 均 < 0.05), 呈剂量依赖性。见表 1。

2.2 各组大鼠血清 CGRP、Ang II 水平变化比较 与正常组比较, 模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组血清 CGRP 水平明显下降(P 均 < 0.05), 血清 Ang II 水平明显上升(P 均 < 0.05); 与模型组比较, 低剂量组、中剂量组和高剂量组血清 CGRP 水平明显上升(P 均 < 0.05), 而血清 Ang II 水平明显下降(P 均 < 0.05); 随氨氯地平剂量的升高, 血清 CGRP 水平明显上升(P 均 < 0.05), 而血清 Ang II 水平明显下降(P 均 < 0.05), 呈剂量依赖性。见表 2。

2.3 各组大鼠血压和心率变化比较 与正常组比较, 模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组血压和心率均明显下降(P 均 < 0.05); 与模型组比较, 低剂量组、中剂量组和高剂量组血压和心率均明显上升(P 均 < 0.05); 随氨氯地平剂量的升高, 血压和心率明显上升(P 均 < 0.05), 呈剂量依赖性。见表 3。

表 1 各组大鼠血管内皮功能指标水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NO(μmol/L)	ET(pg/ml)
正常组	10	39.42 ± 3.72	170.45 ± 15.21
模型组	10	23.41 ± 2.14 ^①	218.92 ± 20.13 ^①
低剂量组	10	28.31 ± 3.01 ^{①②}	190.35 ± 16.48 ^{①②}
中剂量组	10	32.49 ± 3.41 ^{①②③}	178.43 ± 9.73 ^{①②③}
高剂量组	10	38.13 ± 4.01 ^{②③④}	171.32 ± 8.10 ^{②③④}

注: 与正常组比较, ^①P < 0.05; 与模型组比较, ^②P < 0.05; 与低剂量组比较, ^③P < 0.05; 与中剂量组比较, ^④P < 0.05。

表 2 各组大鼠血清 CGRP、Ang II 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CGRP(pg/mL)	Ang II(pg/mL)
正常组	10	149.83 ± 28.31	301.49 ± 25.41
模型组	10	54.38 ± 13.25 ^①	351.36 ± 20.12 ^①
低剂量组	10	76.39 ± 15.41 ^{①②}	334.78 ± 13.42 ^{①②}
中剂量组	10	89.31 ± 20.34 ^{①②③}	321.49 ± 10.39 ^{①②③}
高剂量组	10	109.38 ± 23.15 ^{①②③④}	313.29 ± 9.31 ^{①②③④}

注: 与正常组比较, ^①P < 0.05; 与模型组比较, ^②P < 0.05; 与低剂量组比较, ^③P < 0.05; 与中剂量组比较, ^④P < 0.05。

表 3 各组大鼠血压和心率变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血压 (mm Hg)	心率 (次/min)
正常组	10	112.28 ± 4.32	340.92 ± 12.34
模型组	10	156.74 ± 18.32 ^①	282.31 ± 14.35 ^①
低剂量组	10	129.38 ± 10.32 ^{①②}	305.28 ± 18.32 ^{①②}
中剂量组	10	118.39 ± 4.25 ^{①②③}	319.28 ± 12.51 ^{①②③}
高剂量组	10	110.39 ± 3.68 ^{①②③④}	331.32 ± 10.83 ^{①②③④}

注:与正常组比较,^① $P < 0.05$;与模型组比较,^② $P < 0.05$;与低剂量组比较,^③ $P < 0.05$;与中剂量组比较,^④ $P < 0.05$ 。

3 讨论

氨氯地平是长效双氢吡啶类的一类降压药物,该药物具有长效平稳的降压效果、不良反应少、作用持续时间长,还具有高度血管选择性,能够通过抑制钙离子内流入血管平滑肌细胞与降低阻力血管的收缩反应性,达到降压效果^[6-8]。本研究结果显示,高血压模型大鼠血压和心率明显上升,而给予氨氯地平用药后能够明显降低血压和心率。

高血压的发病因素较为复杂,在诸多病因中血管内皮功能障碍是其中之一^[9]。血管内皮功能中 NO 和 ET 间的平衡最为重要。ET 是由内皮细胞合成、分泌的一种生物活性肽,NO 是作用最强的一种舒血管物质,具有强烈的收缩血管以及升高血压的作用^[10-11]。本研究结果显示,与正常组比较,模型组、低剂量组、中剂量组血清 NO 水平均明显下降,血清 ET 水平均明显上升;而高剂量组与正常组比较血清 NO 和 ET 均无明显变化;与模型组比较,各剂量组血清 NO 水平均明显上升,而血清 ET 水平均明显下降,由此可知高血压模型大鼠刺激内皮释放 ET,致使 ET 含量上升,而 ET 的释放能够损伤血管内皮,降低 NO 的释放,促进血压增加;而氨氯地平能够明显降低 ET 水平,增加 NO 水平,更好的保护血管内皮功能。

Ang II 是肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统中最强的一种血管活性物质,该物质收缩血管作用强烈,同时还能够直接收缩动脉平滑肌,以及增加外周阻力;还可增加交感神经冲动的发放,以及提高醛固酮的分泌;此外,还可促进动脉粥样硬化的发展,致使血管壁的重塑,提高血管阻力,在高血压病发生、发展中具有重要作用^[12-13]。CGRP 广泛分布在心血管系统中,是一种舒血管活性多肽,临床研究发现自发性高血压大鼠和原发性高血压患者血清 CGRP 浓度降低,其被认为是一种影响血压升高的重要原因^[14]。CGRP 可强烈的舒张血管,使血压降低,以及增加机体的血流量,抑制血管平滑肌细胞的增殖,起到保护

血管壁内皮细胞作用^[15]。本文研究结果显示,高血压模型大鼠血清 Ang II 水平明显增加,CGRP 浓度明显降低,而给予氨氯地平能够明显降低血清 Ang II 水平,提高 CGRP 水平。

综上所述,氨氯地平片可降低高血压大鼠血清 ET 和 Ang II,增加血清 NO、CGRP,可较好地控制高血压大鼠血压和心率。

参考文献

- [1] 赵晓云,路永刚,赵海利,等.河北省 51239 体检人群高血压流行病学分析[J].中国老年学杂志,2013,33(19):4818-4820.
- [2] 李学军,郑琼,谢铁松.缬沙坦氨氯地平复方制剂治疗老年高血压患者的疗效观察[J].安徽医药,2014,18(7):1356-1358.
- [3] 李湘宏,秦又发,陈根,等.脯氨酸羧基肽酶介导氯沙坦对高血压模型大鼠血管重构的抑制作用研究[J].中国药房,2013,34(13):1168-1171.
- [4] 唐塘,陈德森,刘兴林,等.复方丹参滴丸对高血压模型大鼠血流动力学的影响[J].国际中医中药杂志,2014,36(1):40-42.
- [5] 周海哲,李香,李军.脑清通混悬颗粒对高血压模型大鼠 ET、Ang II、CGRP 的影响[J].陕西中医,2015,36(3):376-379.
- [6] 余炼红.苯磺酸氨氯地平治疗高血压临床观察[J].中国医药导报,2011,8(6):49-50.
- [7] 黎雪玲.贝那普利联合氨氯地平治疗高血压的降压效果[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(1):12-13.
- [8] 王睿,吕吉元,张明升,等.左旋氨氯地平对自发性高血压大鼠胸主动脉重构及内皮功能的影响[J].中国临床药理学杂志,2011,27(4):283-286.
- [9] 毛文星,李冰,王志梅,等.氧化应激、血管内皮功能障碍与高血压[J].现代生物医学进展,2014,14(19):3770-3774.
- [10] 邢文,何春玲,王安才.培哚普利对肾性高血压大鼠血浆内皮素-1、血管紧张素 II 和高敏 C 反应蛋白的影响[J].疑难病杂志,2013,12(4):297-299.
- [11] 杨靖辉,马存根,齐永芬,等.中叶素对自发性高血压大鼠血管内皮功能的影响[J].中华高血压杂志,2013,21(3):244-248.
- [12] 陈艺,方祝元,严士海,等.潜阳育阴颗粒对自发性高血压大鼠 Ang II 及 TNF- α 的影响[J].现代中药研究与实践,2013,27(3):33-36.
- [13] 王嵩,李荣,龚兆会,等.补肾益心片对高血压模型大鼠一氧化氮合酶、一氧化氮及血管紧张素 1-7 的干预作用[J].国际中医中药杂志,2014,36(2):128-130.
- [14] 卢伟,兰怡,李琳琳,等.两色金鸡菊醇提物对自发性高血压大鼠血压和血浆 ET、Ang II、CGRP 的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(5):149-153.
- [15] 敬开权,曾荣,顾洪丰,等.慢性寒冷应激对高血压大鼠血浆及脑组织中 ET-1 和 CGRP 表达的影响[J].中南医学科学杂志,2013,41(2):118-123.

收稿日期:2016-01-25 修回日期:2016-02-23 编辑:周永彬