

[药 理]

槭 总黄酮对自发性高血压大鼠心脏结构和功能的影响

周文婷¹, 马 虎¹, 阿迪力·阿不都热合曼¹, 邬利娅·伊明¹, MOORE Nicholas²,
艾尼瓦尔·吾买尔^{1*}

(1. 新疆医科大学基础医学院药理教研室, 新疆 乌鲁木齐 830011; 2. 法国波尔多大学药理教研室,
法国 波尔多 33076)

摘要: **目的** 研究槭 *Cydonia oblonga* Mill. 总黄酮对自发性高血压大鼠 (SHR) 心脏结构和功能的影响。**方法** 大鼠分为模型组 (SHR 组)、卡托普利组 [25 mg/(kg·d)]、杜仲平压片组 [30 mg/(kg·d)] 和槭 总黄酮低、中、高剂量组 [40、80、160 mg/(kg·d)] 剂量组。WKY 大鼠给予蒸馏水, 作为正常对照组。灌胃给药 16 周后, 进行超声心动图、心脏血流动力学和组织病理学检查, 评价槭 总黄酮对大鼠心脏结构和功能的影响。Masson 染色后, 光镜下观察心肌纤维化程度。**结果** 超声心动图结果显示, 与 SHR 组比较, 槭 总黄酮组左心室舒张末期内径、左心室收缩末期内径、室间隔厚度指数均有所降低, 左心室质量、左心室质量指数、左心室质量/体质量比均明显减小, 槭 总黄酮中、高剂量组左心室内径缩短率、左心室射血分数增大, 其中槭 总黄酮高剂量组变化最大。血流动力学测定结果显示, 与 SHR 组比较, 槭 总黄酮组收缩压、舒张压、左室收缩压、左室舒张末期压降低, 室内压最大上升速率、室内压最大下降速率减小, 收缩时间无明显变化, 舒张时间延长, 心率减小但无显著性差异。Masson 染色结果显示, 槭 总黄酮高剂量组心肌纤维化明显减少。**结论** 槭 总黄酮可改善自发性高血压大鼠心脏功能, 抑制心肌肥厚, 并减轻心肌纤维化。

关键词: 槭; 总黄酮; 自发性高血压大鼠; 血流动力学; 心肌纤维化

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2016)11-2313-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.11.001

Effects of total flavonoids from *Cydonia oblonga* on cardiac structure and function in spontaneously hypertensive rats

ZHOU Wen-ting¹, MA Hu¹, ABDURAHMAN Adil¹, YIMING Wuliya¹, MOORE Nicholas²,
UMAR Anwar^{1*}

(1. Department of Pharmacology, Basic Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2. Department of Pharmacology, Bordeaux University, Bordeaux 33076, France)

ABSTRACT: AIM To study the effects of total flavonoids from *Cydonia oblonga* Mill. (COMF) on the cardiac structure and function in spontaneously hypertensive rats (SHR). **METHODS** The rats were divided into model group (SHR group), captopril group [25 mg/(kg·d)], Duzhong Pingya Tablets group [30 mg/(kg·d)], low, middle and high doses of COMF [COMF-L, COMF-M and COMF-H, 40, 80 and 160 mg/(kg·d)] groups. Wistar-Kyoto (WKY) rats were given distilled water as control group. After sixteen weeks of intragastric administration, the echocardiography, hemodynamics and histopathological examinations of heart were performed to investigate the impacts of COMF on cardiac structure and function of rats. The myocardial fibrosis degree was observed at light microscope after Masson staining. **RESULTS** The echocardiography results showed that, as compared with SHR group, the indexes of left ventricle internal dimension in end-diastole and end-systole, and interventricular septal thickness

收稿日期: 2016-01-12
基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (2015211C033)
作者简介: 周文婷 (1983—), 女, 博士, 副教授, 从事心血管药理学研究。Tel: (0991) 4362421, E-mail: sherry_zwt@126.com
* 通信作者: 艾尼瓦尔·吾买尔 (1962—), 男 (维吾尔族), 博士, 教授, 博士生导师, 从事心血管药理学研究。Tel: (0991) 4365602, E-mail: anwar.umar@126.com

were decreased in COMF groups; left ventricle mass and its index, and ratio of left ventricle mass to body weight were significantly decreased in COMF groups; left ventricle internal dimension's shortening rate and ejection fraction were increased in COMF-M and COMF-H groups, and the variation was the most abundant in COMF-H group. The hemodynamics results showed that, as compared with SHR group, COMF groups showed systolic and diastolic blood pressure, left ventricular systolic and end-diastolic pressure lowered; maximum rates of rise and fall in intraventricular pressure were decreased; systolic duration showed no obvious changes; diastolic duration was prolonged; heart rate was decreased but without any significant difference. The Masson staining results showed that myocardial fibrosis was significantly decreased in COMF-H group. **CONCLUSION** Total flavonoids from *C. oblonga* can improve the cardiac function, inhibit the cardiac hypertrophy, and alleviate the myocardial fibrosis in SHR.

KEY WORDS: *Cydonia oblonga* Mill.; total flavonoids; spontaneously hypertensive rats; hemodynamics; myocardial fibrosis

高血压是以体循环动脉血压增高为主要特征,可伴有心、脑、肾等器官的功能或器质性损害的临床综合征。由于长期血压增高,左心室压力负荷增加,引起代偿性心肌肥厚、心肌纤维化、心室重构,最终可导致心力衰竭^[1-2]。榲桲 *Cydonia oblonga* Mill. 是蔷薇科榲桲属灌木植物,榲桲属仅榲桲 1 种,是古老珍奇的果树之一^[3]。据有关古代埃及文物考证及历史记载,榲桲已有 4 000 多年的栽培历史^[4],原产于伊朗和土耳其,目前在世界各国皆有分布,在我国广泛分布于新疆南部及陕西、东北等地区,而且产量较大。榲桲是疗效独特、具有浓郁地方民族色彩的传统维药,果、叶、根、枝等部分均可入药,富含具有药用价值的化学成分,如鞣质、有机酸、氨基酸、挥发油、黄酮等^[5-6]。

据《维吾尔常用药材学》等文献记载,榲桲除了具有降血压、调血脂等作用外,还有补血、补肾、止咳、止泻、利尿、调经、防治心脏病等功效。国外文献报道,榲桲提取物具有抗氧化、抗炎、抗过敏、免疫抑制、抗肿瘤等作用^[7-11]。本课题组前期研究结果显示,榲桲提取物具有抗血栓、调血脂的作用,其有效组分可能为黄酮类化合物^[12-15]。

本实验进一步观察了榲桲总黄酮 (COMF) 对自发性高血压大鼠 (SHR) 心脏结构及功能的影响,从保护靶器官的角度探讨榲桲的抗高血压作用,为其开发利用提供实验基础及理论依据。

1 材料

1.1 动物 SHR 大鼠 48 只, WKY 大鼠 8 只, 雄性, 13 周龄, 体质量 260 ~ 280 g, SPF 级, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物生产许可证号 SCXK (京) 2007-0001。所有动物均饲养于新疆医科大学动物实验中心 SPF 级屏障系统内, 4 只/笼, 恒温 (22 ± 2) °C, 恒湿 (55 ± 5) %, 人

工光照明暗各 12 h/d, 24 h 自由取食和饮水。动物实验由新疆医科大学第一附属医院实验动物科学部审核, 符合动物伦理委员会的管理准则 (审批号 IACUC-20140221096)。

1.2 药品及试剂 榲桲叶总黄酮 (1 g 榲桲总黄酮粉末相当于 13.46 g 生药量, 制备过程见“2.1”项下方法); 卡托普利片 (CAP, 规格 25 mg/片, 国药准字 H19993357, 批号 20130530, 山西津华晖星制药有限公司); 杜仲平压片 (规格 0.3 g/片, 国药准字 Z20025296, 批号 20130915, 西安正大制药有限公司); 戊巴比妥钠 (Solar Bio, 批号 5200133); 肝素钠 (Solar Bio, 编号 H4266); Masson 三色染色试剂盒 (南京森贝伽生物科技有限公司, 批号 140510)。

1.3 仪器设备 BL-420 型多通道生理信号采集与处理系统 (成都泰盟科技有限公司); Hewlett-Packard M2424A 型超声诊断系统 (美国惠普公司); 飞利浦 (Philips) 超声探头 (荷兰飞利浦公司)。

2 方法

2.1 榲桲总黄酮的制备方法 榲桲叶采集自新疆自治区喀什地区叶城县, 由新疆医科大学天然药物化学和生药学教研室帕丽达·阿布力孜教授鉴定为蔷薇科榲桲属的植物榲桲的叶, 植物鉴定书及标本已收录于新疆医科大学中药民族药标本馆 (馆藏编号 TCMEHSM2013_100)。榲桲叶用水洗净, 55 °C 鼓风干燥 48 h, 冷却后粉碎过筛, 采用索式提取器石油醚脱脂 2 h, 药渣挥干溶剂, 真空干燥。干燥药渣以 30 倍量 60% 乙醇超声提取 3 次, 每次 40 min, 合并滤液, 减压浓缩至浸膏状, 真空干燥得榲桲叶总黄酮粗品。总黄酮粗粉加水溶解, 过滤, 滤液先经 AB-8 型大孔吸附树脂分离, 乙醇洗脱, 收集洗脱液, 减压蒸馏得浓缩液。浓缩液再经

聚酰胺树脂分离,乙醇洗脱,收集洗脱液,减压蒸馏得浓缩液,冷冻干燥后即得槭枹叶总黄酮精制品,1 g 槭枹总黄酮粉末相当于 13.46 g 生药量,测定总黄酮含有量为 65.36%,备用。

2.2 实验动物分组及给药 WKY 组:WKY 大鼠 8 只,灌胃给予蒸馏水 10 mL/(kg·d);SHR 大鼠 48 只,按体质量随机分为如下 6 组,每组 8 只。模型 (SHR) 组灌胃给予蒸馏水 10 mL/(kg·d),槭枹叶总黄酮低剂量 (COMF-L) 组灌胃给予槭枹叶总黄酮 40 mg/(kg·d),槭枹叶总黄酮中剂量 (COMF-M) 组灌胃给予槭枹叶总黄酮 80 mg/(kg·d),槭枹叶总黄酮高剂量 (COMF-H) 组灌胃给予槭枹叶总黄酮 160 mg/(kg·d),卡托普利 (CAP) 组灌胃给予卡托普利 25 mg/(kg·d),杜仲平压片组灌胃给予杜仲平压片 30 mg/(kg·d),卡托普利和杜仲平压片组给药剂量均按照人与大鼠体表面积折算等效剂量。各组大鼠每日灌胃给药 1 次,灌胃周期均为 16 周,灌胃量为 10 mL/(kg·d)。每周测定体质量 1 次,并调整给药容量。

2.3 超声心动图检查 各组大鼠给药 16 周之后,用 2% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 腹腔注射麻醉,剪除大鼠心前区毛,进行常规二维超声心动图检查,探头频率 3.5 MHz。大鼠仰卧位,在胸骨旁左心室短轴二维超声图像引导下的 M 型超声心动图左心室中部切面上,测量左心室舒张末期内径 (LVIDd)、左心室收缩末期内径 (LVIDs)、室间隔厚度 (IVST)、左心室后壁舒张末期厚度 (LVPWT),测量 4 个周期,取平均值。并进一步计算左心室内径缩短率 (FS)、左心室射血分数 (LVEF),左心室质量 (LVM) = $0.8 \times [1.04 \times (LVIDd + LVPWT + IVST)^3 - LVIDd^3] + 0.6^{[16-17]}$ 。为了减小大鼠个体大小差异造成的误差,采用体表面积进行校正^[18],体表面积 (BSA) = $0.09 \times [\text{体质量 (kg)}]^{2/3}$,左心室舒张末期内径指数 (LVIDdI) = 左心室舒张末期内径/BSA,左心室收缩末期内径指数 (LVIDsI) = 左心室收缩末期内径/BSA,室间隔厚度指数 (IVSTI) = 室间隔厚度/BSA,左心室后壁舒张末期厚度指数 (LVPWTI) = 左心室后壁舒张末期厚度/BSA,左心室质量指数 (LVMI) = LVM/BSA。

2.4 血流动力学指标测定 超声心动图检查完毕待各组大鼠清醒后,继续给药 3 d,并于末次给药 1 h 后,以 2% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 腹腔注射麻醉,仰卧位固定于实验台上,颈前正中做约 4 cm

切口,钝性分离右侧颈总动脉,分离时尽量在头端分离,结扎远心端,近心端用动脉夹夹闭。用眼科剪在靠近远心端结扎处的动脉上剪一 45° 斜口,将充满肝素化生理盐水的聚乙烯导管 (导管连接压力换能器,并提前将气泡排出) 朝心脏方向插入动脉内,并用手术丝线打结固定,打开动脉夹,调节三通,使信号输入至 BL-420 多通道生理信号采集与处理系统,待波形稳定后,记录颈总动脉收缩压 (SBP) 和舒张压 (DBP)。再经右侧颈总动脉继续向左心室内缓慢推进导管,并同时观察压力波形的变化和体会在导管前段接近主动脉瓣时明显增大的血流冲击感,进入心室内即至出现明显的左心室内压波形,停止推进,待压力波形稳定后,记录左心室收缩压 (LVSP)、左心室舒张末期压 (LV-EDP)、收缩时间 (SD)、舒张时间 (DD)、室内压最大上升速率 ($LV + dp/dt_{\max}$)、室内压最大下降速率 ($LV - dp/dt_{\max}$)。

2.5 Masson 染色 取部分心肌组织固定于 10% 中性福尔马林溶液,石蜡包埋,切片厚度 4~6 μm,进行 Masson 染色,在 200 倍光镜下观察心肌组织纤维化程度并拍照。用 Image-Pro Plus 5.0 图像分析软件,采用 Brill 等^[19]描述的方法,通过灰度调节区别胶原和非胶原成分,测量心肌间质胶原面积,并计算心肌间质胶原容积分数 [(胶原面积/所测视野面积) × 100%]。每张切片随机测量 6 个视野,取平均值。

2.6 统计学分析方法 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,应用 SPSS 17.0 统计分析软件分析数据,正态性检验采用 One-Sample K-S 检验,方差齐性检验采用 Levene 检验。若数据符合正态分布,方差齐则应用 one-way ANOVA 判断其显著性,反之则采用 Two Independent-Samples Tests 判断其显著性。

3 结果

3.1 超声心动图检查 与 WKY 组比较,SHR 组 LVIDdI、LVIDsI、IVSTI、LVPWTI 明显增大 ($P < 0.01$),FS、LVEF 减小 ($P < 0.01$),左心室质量 (LVW)、左心室质量指数 (LVWI)、左心室质量/体质量 (LVW/BW) 均增大 ($P < 0.01$);与 SHR 组比较,槭枹叶总黄酮组 LVIDdI、LVIDsI、IVSTI 均有不同程度降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),LVW、LVWI、LVW/BW 均明显减小 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),槭枹叶总黄酮中、高剂量组 FS、LVEF 增大 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。卡托普利组 LVIDdI、

LVIDsI、IVSTI、LVPWTI 均明显降低 ($P < 0.05$, 0.01)；杜仲平压片组除 LVEF 增大外 ($P < 0.01$)，LVW、LVWI、LVW/BW 均明显减小 (0.05)，其余各指标未见明显差异 ($P > 0.05$)。实验结果见表 1。

表 1 超声心动图检查结果 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Tab. 1 Results of echocardiography examination ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)							
项目	WKY 组	SHR 组	卡托普利组	杜仲平压片组	槲桫叶总黄酮 低剂量组	槲桫叶总黄酮 中剂量组	槲桫叶总黄酮 高剂量组
体质量/g	383.38 ± 13.45	340.75 ± 14.05 ^{##}	334.13 ± 10.05	338.75 ± 14.07	337.38 ± 10.5	335.63 ± 13.29	338.88 ± 11.19
体表面积/m ²	0.05 ± 0.001	0.04 ± 0.001	0.04 ± 0.001	0.04 ± 0.001	0.04 ± 0.001	0.04 ± 0.001	0.04 ± 0.001
左心室舒张末期 内径/cm	0.75 ± 0.06	0.79 ± 0.06	0.70 ± 0.06 *	0.80 ± 0.05	0.75 ± 0.04	0.70 ± 0.02 *	0.70 ± 0.05 *
左心室舒张末期内 径指数/(cm·m ⁻²)	15.87 ± 1.13	18.08 ± 0.9 ^{##}	16.24 ± 0.97 *	18.38 ± 0.75	17.25 ± 0.91	16.11 ± 0.22 *	15.91 ± 1.07 **
左心室收缩末期 内径/cm	0.45 ± 0.07	0.56 ± 0.05 [#]	0.45 ± 0.05 *	0.54 ± 0.03	0.53 ± 0.06	0.46 ± 0.07 *	0.45 ± 0.03 *
左心室收缩末期 内径指数/(cm·m ⁻²)	9.51 ± 1.45	12.74 ± 1.21 ^{##}	10.47 ± 1.20 **	12.46 ± 0.70	12.04 ± 1.34	10.57 ± 1.40 *	10.36 ± 0.70 **
室间隔厚度/cm	0.17 ± 0.02	0.22 ± 0.03 ^{##}	0.19 ± 0.02 **	0.20 ± 0.01	0.18 ± 0.04 **	0.18 ± 0.03 **	0.18 ± 0.02 **
室间隔厚度指数/ (cm·m ⁻²)	3.54 ± 0.43	4.94 ± 0.63 ^{##}	4.31 ± 0.43 *	4.47 ± 0.26	4.22 ± 0.60 *	4.12 ± 0.66 *	4.02 ± 0.47 *
左心室后壁舒张 末期厚度/cm	0.14 ± 0.02	0.17 ± 0.02 ^{##}	0.14 ± 0.01 **	0.17 ± 0.02	0.17 ± 0.01	0.16 ± 0.02	0.16 ± 0.02
左心室后壁舒张末期厚 度指数/(cm·m ⁻²)	2.96 ± 0.44	3.81 ± 0.50 ^{##}	3.28 ± 0.29 *	3.80 ± 0.31	3.79 ± 0.22	3.79 ± 0.41	3.76 ± 0.40
左心室质量/g	0.64 ± 0.09	0.96 ± 0.11 ^{##}	0.63 ± 0.11 **	0.89 ± 0.14	0.77 ± 0.16 **	0.66 ± 0.06 **	0.64 ± 0.07 **
左心室质量指数/ (g·m ⁻²)	13.50 ± 1.78	21.74 ± 4.22 ^{##}	14.55 ± 2.29 **	20.32 ± 2.64	17.54 ± 3.45 *	15.19 ± 1.37 **	14.76 ± 1.78 **
(左心室质量/体质量)/ (mg·g ⁻¹)	1.67 ± 0.21	2.80 ± 0.51 ^{##}	1.89 ± 0.28 **	2.62 ± 0.31	2.27 ± 0.44 *	1.97 ± 0.19 **	1.91 ± 0.24 **
左心室内径缩短率/%	40.27 ± 4.17	29.36 ± 3.86 ^{##}	35.4 ± 3.92 *	32.08 ± 3.03	29.81 ± 3.72	34.43 ± 3.56 *	34.55 ± 3.09 *
左心室射血分数/%	78.12 ± 4.69	60.31 ± 4.19 ^{##}	70.52 ± 5.38 **	67.39 ± 4.54 *	61.05 ± 4.47	69.13 ± 6.83 **	69.84 ± 4.52 **

注：与 WKY 组比较，[#] $P < 0.05$ ，^{##} $P < 0.01$ ；与 SHR 组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$

3.2 槲桫叶总黄酮对 SHR 大鼠血流动力学的影响

与 WKY 组比较，SHR 组 SBP、DBP、LVSP、LVEDP 明显增大 ($P < 0.01$)，LV + dp/dt_{max}、LV-dp/dt_{max} 明显增大 ($P < 0.01$)，DD 缩短 ($P < 0.01$)，心率 (HR) 和 SD 变化无统计学差异 ($P > 0.05$)；与 SHR 组比较，槲桫叶总黄酮各组 SBP、DBP、LVSP、LVEDP 不同程度降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，LV + dp/dt_{max}、LV-dp/dt_{max} 减小

($P < 0.05$, $P < 0.01$)，槲桫叶总黄酮中、高剂量组 DD 延长 ($P < 0.05$)，SD、HR 变化无统计学差异 ($P > 0.05$)。实验结果见表 2。

3.3 槲桫叶总黄酮对 SHR 大鼠心肌组织纤维化的影响

Masson 染色后光镜观察心肌纤维化情况可见，WKY 组大鼠心肌纤维排列整齐，几乎无心肌纤维断裂、增宽现象，心肌间质无胶原沉积；SHR 组大鼠心肌间质及血管周围胶原沉积明显，纤维化

表 2 槲桫总黄酮对 SHR 心脏血流动力学的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$, 1 mmHg = 0.133 kPa)

Tab. 2 Effect of COMF on cardiac hemodynamics of SHR ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$, 1 mmHg = 0.133 kPa)							
项目	WKY 组	SHR 组	卡托普利组	杜仲平压片	槲桫叶总黄酮 低剂量组	槲桫叶总黄酮 中剂量组	槲桫叶总黄酮 高剂量组
心率/(次·min ⁻¹)	412 ± 41	436 ± 48	410 ± 38	433 ± 44	423 ± 48	411 ± 33	417 ± 34
收缩压/mmHg	117 ± 9	190 ± 11 ^{##}	146 ± 13 **	161 ± 14 **	169 ± 11 *	165 ± 13 **	160 ± 13 **
舒张压/mmHg	81 ± 9	151 ± 9 ^{##}	108 ± 12 **	122 ± 12 **	138 ± 16	123 ± 12 **	117 ± 10 **
左心室收缩压/mmHg	114 ± 10	188 ± 10 ^{##}	143 ± 14 **	159 ± 12 **	166 ± 11 *	159 ± 12 **	155 ± 18 **
左心室舒张末期压/mmHg	5.13 ± 4.22	13.75 ± 4.59 ^{##}	5.5 ± 4.04 **	8.25 ± 4.1	6.88 ± 3.6 *	6.38 ± 3.74 *	6.13 ± 3.87 *
室内压最大上升速率/ (mmHg·s ⁻¹)	4 784 ± 685	7 951 ± 962 ^{##}	4 575 ± 608 **	6 795 ± 725 *	6 259 ± 622 **	5 433 ± 642 **	4 976 ± 560 **
室内压最大下降速率/ (mmHg·s ⁻¹)	4 035 ± 637	6 484 ± 807 ^{##}	4 095 ± 825 **	5 858 ± 578	5 589 ± 717 *	4 828 ± 708 **	4 089 ± 803 **
收缩时间/ms	73 ± 10	68 ± 7	74 ± 6	71 ± 6	72 ± 7	73 ± 9	72 ± 7
舒张时间/ms	92 ± 9	77 ± 8 ^{##}	86 ± 7	83 ± 6	83 ± 8	88 ± 7 *	87 ± 8 *

注：与 WKY 组比较，^{##} $P < 0.01$ ；与 SHR 组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$

程度严重；与 SHR 组相比，槭梓叶总黄酮低、中剂量组心肌间质纤维化程度无明显改善，槭梓叶总黄酮高剂量组心肌间质纤维化程度有一定程度的改善。实验结果见图 1。

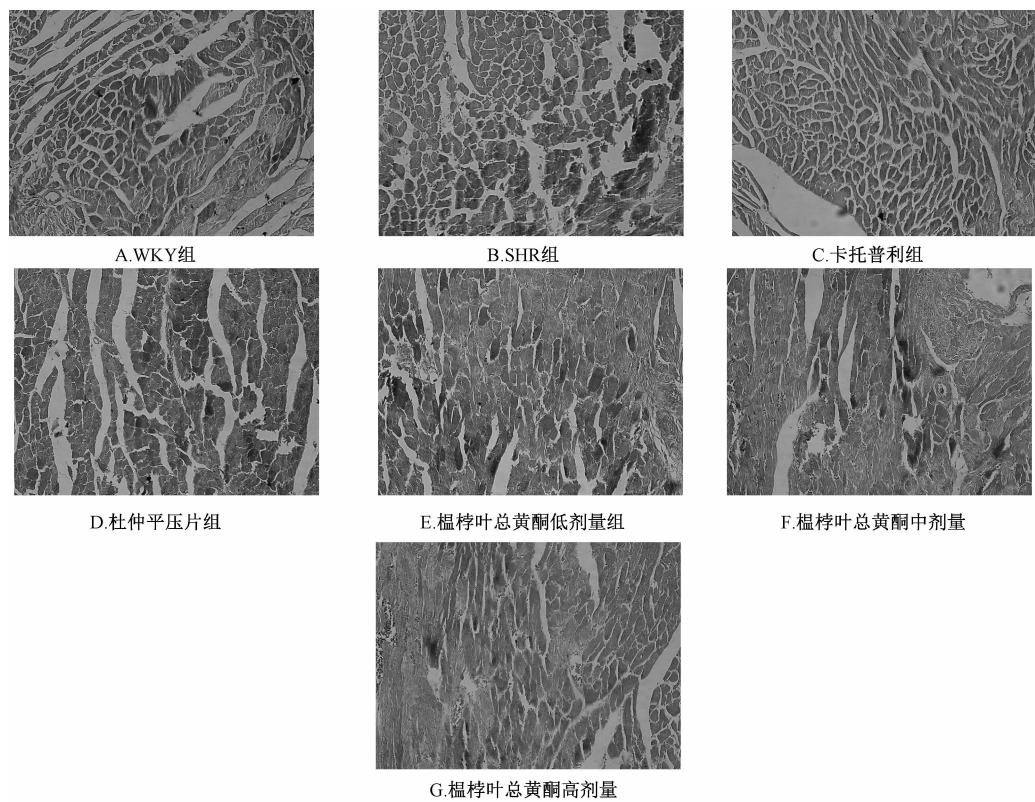


图 1 槭梓总黄酮对 SHR 心肌纤维化的影响 (Masson, ×200)

Fig. 1 Effect of COMF on myocardial fibrosis of SHR (Masson, ×200)

各组心肌间质胶原容积分数测量及统计分析结果表明, WKY 组心肌间质胶原容积分数最低, 为 (3.65 ± 0.48)%。与 WKY 组相比, SHR 组心肌间质胶原容积分数明显增高 ($P < 0.01$), 槭梓叶总黄酮低、中剂量组心肌间质胶原容积分数略有降低, 但无统计学差异 ($P > 0.05$), 槭梓叶总黄酮高剂量组心肌间质胶原容积分数有一定程度降低 ($P < 0.05$)。实验结果见表 3。

表 3 槭梓总黄酮对 SHR 心肌间质胶原容积分数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Tab. 3 Effect of COMF on collagen volume fraction in myocardial interstitium of SHR ($\bar{x} \pm s, n = 8$)	
组别	心肌间质胶原容积分数/%
WKY 组	3.65 ± 0.48
SHR 组	7.59 ± 2.06 ^{##}
卡托普利组	4.72 ± 0.91 [*]
杜仲平压片组	7.08 ± 1.02
槭梓叶总黄酮低剂量组	7.13 ± 1.29
槭梓叶总黄酮中剂量组	6.17 ± 0.85
槭梓叶总黄酮高剂量组	5.23 ± 0.62 [*]

注: 与 WKY 组比较, ^{##} $P < 0.01$; 与 SHR 组比较, ^{*} $P < 0.05$

4 讨论

心脏是高血压损害的主要靶器官之一, 由于心

肌损伤、压力或容量的超负荷, 可导致心室质量、心腔容积的变化, 在细胞水平则表现为心肌细胞肥大、凋亡、成纤维细胞增生、单核炎症细胞的异常浸润, 进一步引起心脏收缩功能障碍及心律失常等病理变化^[20]。心肌肥大早期因心室壁增厚, 心肌收缩功能改善而被认为是代偿性的过程, 但在持续病理性应激下其伴随着纤维化、收缩舒张功能异常等情况的改变, 发生了失代偿, 由心肌肥大发展到心衰, 是临床病人的主要死因之一。

本研究采用不同检测方法衡量大鼠心脏结构和功能的改变, 包括有创血流动力学测定、无创心脏超声检测和心肌组织病理学检测。结果表明, SHR 组 LVIDdI、LVIDsI、IVSTI、LVPWTI、LVW、LVWI、LVW/BW 均明显增大, 说明此时 SHR 左心室构型属于向心性肥厚, SHR 大鼠已处于高血压心脏病的早期阶段。FS 根据左室内径变化计数, 是反应左心室心肌收缩功能的可靠指标^[21]。FS、LVEF 降低表明 SHR 大鼠心肌收缩力减弱, 射血能力降低。SHR + 槭梓叶总黄酮各组给药后 LVIDdI、LVIDsI、IVSTI、LVW、LVWI、LVW/BW 均减小,

而 FS、LVEF 增大,说明槭枰总黄酮可抑制高血压心肌肥厚,加强心肌收缩力,增强心室射血能力。

LV + dp/dt_{max} 和 LVSP 常用于评价心脏的收缩功能,而 LV-dp/dt_{max} 和 LVEDP 常用于评价心脏的舒张功能。本部分实验结果显示,自发性高血压大鼠 SBP、DBP、LVSP、LVEDP、LV + dp/dt_{max}、LV-dp/dt_{max} 明显增大,说明此时 SHR 大鼠心功能处于血压升高引起的高动力血流状态;LVEDP 升高而 DD 缩短,说明 SHR 组大鼠的舒张功能受损,舒张时间缩短,心脏血液灌注时间缩短,心肌供血减少。SHR + 槭枰叶总黄酮各组给药后 SBP、DBP、LVSP、LVEDP、LV + dp/dt_{max}、LV-dp/dt_{max} 均减小,而 DD 延长,说明槭枰总黄酮可以降低 SHR 大鼠高动力血流状态,并改善 SHR 组大鼠的心脏收缩和舒张功能,有利于降低心肌耗氧量,延长冠脉充盈时间,改善心肌血供。SHR 大鼠心脏血流动力学部分指标与文献报道存在差异,可能是由于 SHR 大鼠初期心脏功能代偿性增强,表现为高流动力学状态,从而为心肌活动提供更多能量供应,随着时间的推移,逐渐失代偿,心肌增厚,心肌舒缩功能下降。因此,SHR 大鼠心肌舒缩功能是否与大鼠的月龄、高血压的不同病理阶段、实验时间的长短、干预的条件、大鼠的产地批次有关,还有待进一步的实验验证与机制探讨。本课题还将进一步对槭枰总黄酮作用于心血管系统的物质基础及作用机制进行深入探讨,为其开发利用提供实验基础及理论依据。

致谢: 本研究在新疆医科大学基础医学院药理实验室及机能中心完成,在此加以致谢。

参考文献:

[1] Conrad C H, Brooks W W, Robinson K G, *et al.* Impaired myocardial function in spontaneously hypertensive rats with heart failure[J]. *Am J Physiol*, 1991, 260(1 Pt 2) : H136-H141.

[2] Conrad C H, Brooks W W, Hayes J A, *et al.* Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat[J]. *Circulation*, 1995, 91(1) : 161-170.

[3] 俞德俊. 中国植物志: 第 36 卷[M]. 北京: 科学出版社, 1986: 344-345.

[4] 热木·伊力,袁琳. 可在北方干旱地区开发利用的稀有果树-槭枰[J]. 北方果树, 2003(1): 38.

[5] 敬思群,关延新. 槭枰果实中多糖含量测定及纯化[J]. 食品科学, 2008, 29(3): 229-232.

[6] 马木提·库尔班,长马力别克·吾买尔. 槭枰中总黄酮的测定[J]. 新疆师范大学学报: 自然科学版, 2004, 23(4): 68-69.

[7] Wojdyło A, Teleszko M, Oszmiański J. Antioxidant property

and storage stability of quince juice phenolic compounds[J]. *Food Chem*, 2014, 152(2) : 261-270.

[8] Wojdyło A, Oszmiański J, Bielicki P. Polyphenolic composition, antioxidant activity, and polyphenol oxidase (PPO) activity of quince (*Cydonia oblonga* Miller) varieties[J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(11) : 2762-2772.

[9] Essafi-Benkhadir K, Refai A, Riahi I, *et al.* Quince (*Cydonia oblonga* Miller) peel polyphenols modulate LPS-induced inflammation in human THP-1-derived macrophages through NF-κB, p38MAPK and Akt inhibition[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 418(1) : 180-185.

[10] Kawahara T, Iizuka T. Inhibitory effect of hot-water extract of quince (*Cydonia oblonga*) on immunoglobulin E-dependent late-phase immune reactions of mast cells[J]. *Cytotechnology*, 2011, 63(2) : 143-152.

[11] Carvalho M, Silva B M, Silva R, *et al.* First report on *Cydonia oblonga* Miller anticancer potential: differential antiproliferative effect against human kidney and colon cancer cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(6) : 3366-3370.

[12] 乌兰巴依尔,杨永新,王雪飞,等. 槭枰提取物对抗血栓作用的实验观察[J]. 中成药, 2011, 33(8) : 1407-1410.

[13] 乌兰巴依尔,周文婷,杨永新,等. 维药槭枰提取物对大鼠实验性血栓形成的影响[J]. 中成药, 2010, 32(12) : 2056-2058.

[14] 轻曼古丽·阿吉,马虎,美合热阿依·伊萨克,等. 槭枰总黄酮对血栓形成和血小板聚集作用的影响[J]. 中成药, 2015, 37(7) : 1589-1592.

[15] 艾尼瓦尔·吾买尔,孙晓伟,周文婷,等. 槭枰叶提取物对高脂血症模型大鼠血脂和肝功能的影响[J]. 中成药, 2013, 35(10) : 2249-2252.

[16] Sahn D J, DeMaria A, Kisslo J, *et al.* Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements [J]. *Circulation*, 1978, 58: 1072-1083.

[17] Shao Y C, Deng M L, Fu Y H, *et al.* Relationship between polymorphism of matrix metalloproteinase 3 gene promoter and left ventricular remodeling in hypertensive patients[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2013, 29(1) : 169-173.

[18] 倪量,王硕仁. 腹主动脉部分缩窄大鼠模型体外心脏的电生理特点[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(8) : 1469-1472.

[19] Brilla C G, Reams G P, Maisch B, *et al.* Renin-angiotensin system and myocardial fibrosis in hypertension: regulation of the myocardial collagen matrix[J]. *Eur Heart J*, 1993, 14 (Suppl J) : 57-61.

[20] 殷晓峰,胡刚,汪海. 血压调控机制与抗高血压药物靶标[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(9) : 971-975.

[21] Jegger D, Jeanrenaud X, Nasratullah M, *et al.* Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index in rats with myocardial infarction: validation and correlation by conductance catheter[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(4) : H1540-H1548.