

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.20.005

辅助使用叶酸对H型高血压并冠心病模型大鼠炎症因子的影响*

王长录, 郑昭芬, 邹琼超, 彭翔, 向媛媛, 张乐, 唐铭翔[△]

(湖南省人民医院心血管内科, 湖南长沙 410000)

摘要:目的 探讨辅助使用叶酸对H型高血压并冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)模型大鼠炎症因子的影响。方法 将60只高血压模型大鼠随机分为A组、B组和C组,各20只,均饮用含2%蛋氨酸水8周以建立H型高血压模型,腹部皮下注射异丙肾上腺素(30 mg/kg)1次,以建立H型高血压并冠心病模型。建模成功后,A组和B组大鼠均灌胃给予阿托伐他汀(每天1次,每次20 mg)、马来酸依那普利(每天1次,每次10 mg);B组大鼠增加灌胃给予叶酸(每天1次,每次0.8 mg);C组大鼠灌胃给予等体积0.9%氯化钠溶液,每天1次,均连续2周。结果 与C组比较,A组和B组大鼠血浆同型半胱氨酸、血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素6、天门冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶、肌酸激酶水平及舒张压均显著降低($P < 0.05$);与A组比较,B组大鼠上述指标改善程度更优($P < 0.05$)。结论 辅助使用叶酸可降低H型高血压并冠心病模型大鼠炎症因子水平。

关键词:叶酸;H型高血压;冠状动脉粥样硬化性心脏病;大鼠;炎症因子;辅助治疗

中图分类号:R965;R972

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)20-0015-03

Effect of Folic Acid Adjuvant Therapy on Inflammatory Factors in Rats with H-Type Hypertension Complicated with Coronary Heart Disease

WANG Changlu, ZHEN Zhaofen, ZOU Qiongchao, PENG Xiang, XIANG Yuanyuan, ZHANG Le, TANG Mingxiang

(Department of Cardiovascular Medicine, Hunan People's Hospital, Changsha, Hunan, China 410000)

Abstract: Objective To investigate the effect of folic acid adjuvant therapy on inflammatory factors in rats with H-type hypertension complicated with coronary heart disease (CHD). **Methods** Totally 60 model rats with hypertension were randomly divided into group A, group B and group C, 20 rats in each group. All rats were given 2% methionine water for 8 weeks to establish the model of H-type hypertension, and all rats were subcutaneously injected with isoproterenol (30 mg/kg) into abdomen once to establish the model of H-type hypertension complicated with CHD. After successful modeling, the rats in group A and group B were administered intragastrically with atorvastatin (once a day, 20 mg/time) and enalapril maleate (once a day, 10 mg/time), the rats in group B were administered intragastrically with folic acid (once a day, 0.8 mg/time), on this basis, and the rats in group C were given equal amount of 0.9% sodium chloride solution once a day for 2 weeks. **Results** The levels of plasma homocysteine, serum tumor necrosis factor- α , interleukin-6, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, creatine kinase and diastolic blood pressure in group A and group B were significantly lower than those in group C ($P < 0.05$), and the improvement of the above indexes in group B was significantly better than that in group A ($P < 0.05$). **Conclusion** Folic acid adjuvant therapy can reduce the levels of inflammatory factors in rats with H-type hypertension complicated with CHD.

Key words: folic acid; H-type hypertension; coronary heart disease; rats; inflammatory factors; adjuvant therapy

H型高血压属原发性高血压,患者同型半胱氨酸(HCY)异常升高,炎症反应严重,可导致动脉粥样硬化等而影响其他心脑血管系统,其中,冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)是常见并发症^[1]。因此,及时有效地防治H型高血压及心功能损伤具有重要意义。近年来多个研究发现,叶酸治疗H型高血压效果较好^[2-3]。本研究中探讨了叶酸对H型高血压并冠心病模型大鼠炎症因子及心肌损伤的影响,旨在为叶酸辅助治疗该病提供依据。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物、仪器与试剂

动物:SPF级自发性高血压SD大鼠60只,雄性,

8周龄;SPF级SD大鼠,雄性,8周龄,均购自北京维通利华生物有限公司,动物生产许可证号为SCXK(京)2012-0001。标准条件饲养,自由进食、饮水,适宜温度、湿度,人工黑暗/光照交替喂养。常规标准饲料均购自北京维通利华实验动物技术有限公司。

仪器:7020型全自动生化分析仪(日本Hitachi公司);MC4000型大鼠无创血压测量系统(美国Harvard Apparatus公司);5418R型离心机(德国Eppendorf公司)。

试剂:异丙肾上腺素(华润双鹤药业股份有限公司,批号为1102);2%蛋氨酸(张家港市华昌药业有限公司,批号为20145033);阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限

*基金项目:湖南省卫生计生委科研计划课题[C20180466, B2017069];湖南省科技计划项目[2015SK20452]。

第一作者:王长录,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为高血压、冠状动脉疾病的介入治疗,(电子信箱)gan67850199@163.com。

[△]通信作者:唐铭翔,女,硕士研究生,主任医师,研究方向为高血压、冠心病、心力衰竭的治疗,(电话)0731-82278048。

表1 3组大鼠检测指标水平比较($\bar{X} \pm s, n=20$)

组别	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	DBP(mmHg)	TNF- α (ng/mL)	IL-6(ng/mL)	AST(U/L)	LDH(U/L)	CK(U/L)
A组	10.12 $\pm$ 1.89 [#]	102.54 $\pm$ 12.78 [#]	3.24 $\pm$ 0.35 [#]	89.46 $\pm$ 6.58 [#]	21.15 $\pm$ 3.62 [#]	66.87 $\pm$ 7.22 [#]	156.69 $\pm$ 11.89 [#]
B组	8.62 $\pm$ 1.15 ^{**}	88.45 $\pm$ 10.14 ^{**}	2.81 $\pm$ 0.28 ^{**}	78.21 $\pm$ 7.55 ^{**}	16.45 $\pm$ 3.87 ^{**}	43.65 $\pm$ 6.48 ^{**}	108.78 $\pm$ 8.05 ^{**}
C组	14.87 $\pm$ 3.22	129.72 $\pm$ 13.69	4.29 $\pm$ 0.25	110.78 $\pm$ 9.45	27.55 $\pm$ 3.06	97.22 $\pm$ 8.45	382.26 $\pm$ 12.77

注:与C组比较,[#] $P<0.05$;与A组比较,^{*} $P<0.05$ 。

公司,批号为20151407);马来酸依那普利片(杭州默沙东制药有限公司,批号为20160083);叶酸片(常州制药有限公司,批号为32023302)。

1.2 方法

分组与建模:60只大鼠随机分为A组、B组和C组,各20只,均饮用含2%蛋氨酸水8周,以建立H型高血压模型,大鼠血浆Hcy $>10\mu\text{mol/L}$ 即为建模成功。取上述大鼠,腹部皮下注射异丙肾上腺素(30mg/kg)1次,以建立H型高血压并冠心病模型。建模成功后,A组和B组大鼠均灌胃阿托伐他汀(每天1次,每次20mg),马来酸依那普利(每天1次,每次10mg);B组大鼠增加灌胃叶酸(每天1次,每次0.8mg);C组大鼠灌胃等体积0.9%氯化钠溶液,每天1次,均连续2周。

观察指标:取尾静脉血2mL,4℃条件下静置30min,3000r/min离心10min,采用全自动生化分析仪测定血浆Hcy、炎症因子[血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)]和心肌酶指标[天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)和肌酸激酶(CK)]水平,试剂盒均购自上海仁捷生物科技有限公司,按相关说明书操作。采用大鼠无创血压测量系统测定大鼠血压,将大鼠尾巴穿过尾套后将尾套连接换能器,36℃预热15min,待大鼠尾动脉完全扩张后给尾套加压,待脉搏信号完全消失后缓慢放气至脉搏信号恢复正常,连续测定3次取平均值。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

与C组比较,A组和B组大鼠血浆Hcy,TNF- α ,IL-6,AST,LDH,CK水平及舒张压(DBP)均显著降低($P<0.05$);与A组比较,B组大鼠上述指标改善程度更优($P<0.05$)。详见表1。

3 讨论

Hcy异常升高($>10\mu\text{mol/L}$)的原发性高血压为H型高血压^[4]。血压长期异常可明显影响患者的血管功能,导致冠心病等心脑血管疾病的发生,而其高Hcy水平与动脉粥样硬化密切相关,因此,H型高血压患者可出现心功能损伤和合并冠心病等心血管疾病,可进一步加重其病情而影响预后^[5]。本研究中,H型高血压模型

大鼠的心肌酶指标异常升高,证实了H型高血压可造成明显的心功能损伤。

Hcy是食物蛋氨酸衍生的含硫氨基酸,亚甲基四氢叶酸还原酶基因单核苷酸多态性降低相关酶活性、B族维生素和辅助因子叶酸缺乏均可导致其生成的增加,而血液中Hcy水平异常升高可增加动脉粥样硬化及脑卒中等脑血管疾病的发病风险,患者心血管功能可出现明显损伤,心肌细胞亦可受到明显影响^[6-7]。研究认为,Hcy是蛋氨酸代谢中间产物,其高Hcy水平与体内叶酸缺乏密切相关^[8]。因此,叶酸辅助治疗H型高血压可取得较好疗效^[9-10]。本研究结果显示,叶酸辅助使用可更快速、有效地降低模型大鼠血压及Hcy水平,证实了Hcy高水平与叶酸缺乏有关。

炎症反应亦是高血压疾病重要病理过程,与血管疾病密切相关^[11]。本研究结果显示,H型高血压模型大鼠炎症细胞因子表达水平进一步升高,提示高Hcy水平可能加重炎症反应,辅助使用叶酸可更快速、有效地降低其炎症因子水平。

综上所述,辅助使用叶酸可降低H型高血压并冠心病模型大鼠炎症因子水平。

参考文献:

- [1] WANG H, LI Z, GUO X, et al. Contribution of non-traditional lipid profiles to reduced glomerular filtration rate in H-type hypertension population of rural China[J]. Ann Med, 2018, 50(3): 249-259.
- [2] 刘鹏,钟萍,孙学春,等.H型高血压患者MTHFR基因多态性及叶酸补充对同型半胱氨酸浓度的影响[J].岭南心血管病杂志,2018,24(3):311-313.
- [3] 章衍达,朱林,洪梅.H型高血压与冠心病的关系及外源性叶酸干预效果研究[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(5): 17-20.
- [4] 段波.依那普利对伴高同型半胱氨酸血症高血压患者血压、心功能及Hcy水平的影响[J].首都食品与医药, 2018,25(12):41.
- [5] 王艳辉,刘艳军.H型高血压与血管结构和心脑血管疾病关系的研究进展[J].医学综述,2017,23(5):976-980.
- [6] 薛军.马来酸依那普利叶酸片治疗H型高血压伴糖尿病的疗效及对糖代谢、肾功能和血清同型半胱氨酸的影响[J].中国药业,2018,27(3):61-63.
- [7] 黄波,许晓娜.依那普利叶酸片治疗老年H型高血压临床评价[J].中国药业,2017,26(14):29-31.