

· 药物代谢 ·

基于 $^1\text{H-NMR}$ 的丹七片对自发性高血压大鼠尿液代谢组学分析

王玉龙¹, 吕光耀^{2,3,4*}, 王娅妮², 张焕², 张淑芳²

(1. 新疆伊犁哈萨克自治州中医医院, 新疆 伊犁 835000;

2. 新疆医科大学 医学院, 乌鲁木齐 830011; 3. 新疆医科大学 附属中医医院 国家中医临床研究基地, 乌鲁木齐 830000; 4. 新疆名医名方与特色方剂实验室, 乌鲁木齐 830011)

[摘要] 目的:根据自发性高血压大鼠(SHR)和正常 WKY 大鼠尿液的代谢组学差异,研究丹七片对 SHR 血压及尿液中差异性代谢物的影响。方法:使用自发性高血压大鼠(SHR)和 WKY 大鼠,将 SHR 分为丹七片组($0.38\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),阿司匹林组($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)和丹七片+阿司匹林组($0.38\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}+10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)。给药前后每周连续监测大鼠尾动脉收缩压,每周收集大鼠 24 h 尿液。尿液样本进行 $^1\text{H-NMR}$ 检测,通过模式识别分析的偏最小二乘法-判别分析(PLS-DA)和正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA)分析丹七片与阿司匹林对 SHR 尿液中差异性代谢物的影响。结果:药物干预 4 周后,各给药组大鼠血压均明显降低;SHR 与 WKY 大鼠比较尿液中有 21 种主要差异性代谢物(丙氨酸,琥珀酸, α -酮戊二酸,柠檬酸,二甲胺,三甲胺,二甲甘氨酸,赖氨酸,肌酸,胆碱,肌酸酐,氧化三甲胺,甜菜碱,牛磺酸, β -葡萄糖,苯乙酰甘氨酸,胍基乙酸,苯丙氨酸,马尿酸,1-甲基烟酰胺,尿囊素)。丹七片、阿司匹林、丹七片+阿司匹林均可使 SHR 尿液中差异性代谢物分布状态回归正常。结论:丹七片、丹七片+阿司匹林均可降低 SHR 血压,且可通过干预 SHR 尿液中与高血压发生相关的差异性代谢物分布状态来达到治疗高血压的作用。

[关键词] 活血化瘀; 高血压; 大鼠; 尿液; 丹七片; 阿司匹林; 柠檬酸

[中图分类号] R969.1;R544.1;R284.1;R944.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)04-0102-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017040102

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160804.1109.056.html>

[网络出版时间] 2016-08-04 11:09

Analysis of Danqi Tablets on Urine Metabolomics of Spontaneously Hypertension Rats Based on $^1\text{H-NMR}$

WANG Yu-long¹, LYU Guang-yao^{2,3,4*}, WANG Ya-ni², ZHANG Huan², ZHANG Shu-fang²

(1. Yili Kazak Autonomous State Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Yili 835000, China; 2. Institute of TCM, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 3. National Clinical Research Base of Chinese Medicine, TCM Hospital Affiliated Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; 4. Xinjiang Laboratory of Famous Prescription and Characteristic Formula, Urumqi 830011, China)

[Abstract] **Objective:** According to urine metabonomics differences between spontaneously hypertensive rats (SHR) and WKY rats, to investigate effect of Danqi tablets on blood pressure and urine metabolomics of SHR. **Method:** SHR and WKY rats were used in the study. SHR were randomly divided into Danqi tablets group (dose of $0.38\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), aspirin group ($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), Danqi tablets + aspirin group (dose of $0.38\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ and

[收稿日期] 20160504(001)

[基金项目] 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2015211C010)

[第一作者] 王玉龙, 硕士, 从事脑血管病的临床与基础研究, Tel:15299023280, E-mail:410783961@qq.com

[通讯作者] * 吕光耀, 博士生导师, 教授, 从事方剂的组方配伍规律和脑血管病的临床与基础研究, Tel:13999216885, E-mail: sontse@126.com

10 mg·kg⁻¹). Systolic blood pressure (SBP) of rat tail artery was constantly monitored before and after administration and rat urine in 24 hours was collected. All urine samples were detected by ¹H-NMR. Partial least squares-discriminant analysis (PLS-DA) and orthogonal partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA) were used to discussed effect of Danqi tablets and aspirin on metabolites in urine of SHR. **Result:** Compared with the model group, blood pressure of all groups was significantly lower after 4 weeks. Compared with WKY rats, 21 kinds of different metabolites were found in SHR urine, they mainly included alanine, succinate, dimethylamine and so on. Danqi tablets, aspirin and Danqi tablets + aspirin all can make the distribution of a part of different metabolites in SHR urine back to normal. **Conclusion:** Danqi tablets and Danqi tablets + aspirin can lower the blood pressure of SHR, these two kinds of drugs can adjust distribution of relevant differetial metabolites associated with hypertension.

[**Key words**] promoting blood circulation for removing blood stasis; hypertension; rats; urine; Danqi tablets; aspirin; citric acid

高血压的病理生理基础与内皮炎症反应、氧化应激、血小板激活等多环节相互作用后发生的动脉粥样硬化密切相关^[1-2]。虽然目前对高血压的发病机制尚不十分清楚,但从根本上而言,其发生与总外周血管阻力增高有关。阿司匹林为抗血小板凝聚的首选药品,也是临床上被确认有效的降压药^[3],可用于对高血压发生脑血管事件的一级预防及二级预防,并且经大量随机对照临床试验证实阿司匹林可降低首次心肌梗死和缺血性脑卒中发生的危险^[4]。但使用阿司匹林易损伤胃黏膜,并有出血风险^[5]。

高血压在中医学属“眩晕”、“头痛”、“中风”、“肝风”等范畴^[6]。有起病缓慢、病程长、反复发作、缠绵难愈等特点。高血压患者存在血瘀证候早在上世纪 80 年代就已提出^[7]。随着现代“瘀血生风”理论^[7]及络病理论^[8]的发展,认为高血压的发生与瘀血阻塞经络相关,治疗高血压无论何种证型都应当兼顾活血化瘀。活血化瘀中药具有扩张血管、降低血管阻力、增加血流量等药理活性,在治疗心脑血管疾病中有较好的疗效^[9]。在抗血液凝集、降低血液黏滞性方面,活血化瘀中药与阿司匹林有相似作用,具有改善微循环、抑制血栓形成、改善血流动力学等作用,且不良反应少。目前,活血化瘀中药已被广泛用于治疗心脑血管疾病中,且学者们尝试用活血化瘀药物治疗严重的高血压患者,也取得了一定疗效。现代药理研究已证实许多中药的降压机制^[10-11],如三七、山楂、当归等具有降血压和降血脂的双重作用;川芎、丹参的中枢性降压作用;丹参、赤芍、川芎、红花、三七等具有抑制纤维组织增生、减轻动脉硬化作用;川芎、当归、赤芍、红花、丹参等具有钙拮抗作用。

代谢组学是对机体健康或疾病状态时的小分子

代谢物进行全谱检测,通过测定各种体液中中小分子代谢物的组成变化来认识和反映代谢网络在疾病和药物作用下的变化,对揭示复杂性疾病的机制和药物作用后机体代谢模式的变化具有独特优势^[12]。代谢组学是从整体的“生化表型”来把握生物体的功能状态,与中医药学的“整体观念”思想方法具有内在相通性^[13]。故本实验采用¹H-NMR 代谢组学动态研究活血化瘀中成药丹七片和阿司匹林对不同时自发性高血压大鼠尿液的小分子代谢谱的影响,探讨二者对大鼠机体代谢模式的影响,以期从代谢组学角度揭示高血压的发生机制,为活血化瘀中成药临床用于防治高血压提供实验依据。

1 材料

BP-98A 型智能无创血压计-鼠仪(北京软隆科技有限责任公司),HX-T6 型电子天平(中山市衡新电子有限公司),AB204-N 型分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司),Allegra X-12 型低温离心机(美国 Beckman 公司),DW-86L828 型 - 80 ℃ 超低温冰箱(海尔公司),Inova600 型核磁共振波谱仪(美国 Varian 公司)。

丹七片(广州白云山制药有限公司,批号 1140001),阿司匹林肠溶片(Bayer S. p. A,批号 BJ22033),叠氮化钠(Na₃N₃,博大泰克生物技术有限责任公司),3-(三甲基硅基)氘代丙酸钠(TSP,美国 Sigma 公司,色谱纯),水为重水或蒸馏水。

8 周龄雄性 SPF 级雄性自发性高血压大鼠 32 只,体重(200 ± 20) g;8 周龄雄性 WKY 大鼠 8 只,体重(210 ± 10) g;均由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号 SCXK(京)2012-0001。在新疆医科大学动物实验中心动物房 SPF 屏障内喂养,恒温(22 ± 2) ℃,恒湿(55 ± 5)%,人工光照明

暗各 12 h。

2 方法与结果

2.1 分组及给药 所有大鼠均适应性喂养 1 周,自发性高血压大鼠 (SHR) 连续测量大鼠血压 2 d,取平均值,将大鼠随机等分为 4 组 (SHR 空白组,SHR 丹七片组,SHR 阿司匹林组,SHR 丹七片 + 阿司匹林组),每组 8 只。每周一、三、五称量体重,根据体重标准参考动物体重系数折算表^[14] 计算各组动物给药剂量,用 0.5% 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 水溶液将所有药物配制成相应浓度的混悬液^[15],SHR 丹七片组和 SHR 阿司匹林组的给药剂量分别为 380,10 mg·kg⁻¹);SHR 丹七片 + 阿司匹林组中各药物的灌胃给药剂量分别为 380,10 mg·kg⁻¹;SHR 空白

组及 WKY 正常组给予等体积 0.5% CMC-Na 水溶液。灌胃过程中 SHR 空白组大鼠死亡 2 只。

2.2 血压测定 WKY 大鼠与 SHR 给药前与给药后第 1,2,3,4 周末同一时间监测各组大鼠血压。将大鼠放入保温套中 (39 ℃) 约 5 min,待大鼠处于安静状态后连续测量血压 5 次,记录每次测量的收缩压,将血压数据整理后导入 SPSS 17.0 软件,血压值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用 One-way ANOVA 进行多组样本间平均数比较。干预第 3 周后 SHR 阿司匹林组血压与 SHR 空白组比较血压值明显下降;干预 4 周后 SHR 丹七片组,SHR 阿司匹林组,SHR 丹七片 + 阿司匹林组血压与 SHR 空白组比较均明显降低;各给药组间比较血压差异不明显。见表 1。

表 1 不同组别大鼠的血压变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Blood pressure change of rats in different groups($\bar{x} \pm s$)							mmHg
组别	n	给药前	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周	
WKY 正常	8	124.08 ± 8.7	118.23 ± 6.3	120.04 ± 5.6	119.36 ± 7.4	113.98 ± 8.6	
SHR 空白	6	169.10 ± 2.2	171.90 ± 5.5	172.30 ± 5.8	174.10 ± 5.9	177.20 ± 3.3	
SHR 丹七片	8	170.08 ± 1.4	171.00 ± 10.3	169.00 ± 5.5	164.80 ± 10.8	161.30 ± 13.3 ¹⁾	
SHR 阿司匹林	8	169.35 ± 1.4	172.60 ± 8.1	162.40 ± 5.9	158.70 ± 7.2 ¹⁾	156.60 ± 11.4 ¹⁾	
SHR 丹七片 + 阿司匹林	8	170.26 ± 3.9	168.40 ± 9.0	162.60 ± 4.6	160.70 ± 6.3	159.90 ± 10.6 ¹⁾	

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$;1 mmHg = 0.133 kPa。

2.3 尿液样本的收集与制备 给药后第 1,2,3,4 周的周末代谢笼收集大鼠 24 h 尿液在含 1% NaN₃ 100 μL 的塑料管中, - 80 ℃ 保存^[16]。测试前将尿液样本在室温下溶化,将尿液 400 μL 与磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 200 μL 混合在离心管中,静置 10 min,于 4 ℃,1 万 r·min⁻¹ 离心 10 min,取混合液 550 μL 置于 5 mm 核磁管中,标记后放置在 4 ℃ 冰箱中,待测。

2.4 ¹H-NMR 测试 采用预饱和方式来抑制水峰,饱和时间 2 s,采样点数 32 k,谱宽 1 万 Hz,扫描数 128 次,测试温度 25 ℃。

2.5 图谱处理与分析 所获¹H-NMR 使用 Topspin 2.0 软件进行基线校正,分段积分 (10.0 ~ 0.5 ppm,每段 0.003 ppm),数据归一化 (以降低由不同样品浓度引起的误差),使用 SIMCA-P + 11 软件进行偏最小二乘法-判别分析 (PLS-DA) 和正交偏最小二乘法-判别分析 (OPLS-DA),得相应尿液标本的 3D 空间分布图。通过皮尔森相关系数显著性差异检测确定对分类变量贡献较大 (化学位移) 代谢物含量变化是否具有显著性阈值,相关系数绝对值越接近于 1,表示其差异性越大,反之越小。

连续 4 周动态观察 SHR 大鼠与 WKY 大鼠尿液

中差异性代谢物及分布状态的变化,通过 OPLS-DA 分析得到尿液样本中差异性代谢物的化学位移及相关系数 (r),查阅相关文献及检索相关代谢组学¹H-NMR 化学位移谱库来确定大鼠尿液中差异性代谢物成分。结果发现 SHR 各给药组的尿液中有 21 种与高血压发生相关差异性代谢物持续发生变化,包括丙氨酸 (δ 1.49),琥珀酸 (δ 2.41), α -酮戊二酸 (δ 2.45,3.01 ~ 3.03),柠檬酸 (δ 2.54,2.67),二甲胺 (δ 2.72),三甲胺 (δ 2.92),二甲基甘氨酸 (δ 2.93),赖氨酸 (δ 3.02),肌酸 (δ 3.03),胆碱 (δ 3.05,3.21,4.05),肌酸酐 (δ 3.05,4.05),氧化三甲胺 (δ 3.27),甜菜碱 (δ 3.28),牛磺酸 (δ 3.28,3.42), β -葡萄糖 (δ 3.40,3.70),苯乙酰甘氨酸 (δ 3.68,3.76),胍基乙酸 (δ 3.80),苯丙氨酸 (δ 3.96,7.32),马尿酸 (δ 3.97,7.56,7.65),1-甲基烟酰胺 (δ 4.48),尿囊素 (δ 5.37)。这些可能与高血压相关的差异性代谢物主要涉及氨基酸代谢、脂质代谢、糖代谢及肠道菌群等,这些物质可存在并参与多个生化过程,通过研究这些内源性代谢物的变化,可了解活血化瘀中成药治疗 SHR 大鼠高血压的可能作用机制。

2.6 活血化瘀药对 SHR 大鼠尿液代谢性差异物的

影响 通过 PLS-DA 连续 4 周动态观察 3D 空间分布图可知,随灌胃给药时间延长,SHR 丹七片组与阿司匹林组尿液中差异性代谢物的分布逐渐向 WKY 组靠近,灌胃给药第 4 周时 SHR 尿液样本与 WKY 正常组尿液样本分布最接近,见图 1~3。选取 SHR 大鼠丹七片组及阿司匹林组第 4 周尿液样本与 SHR 空白组尿液样本比较,观察 2 种药物对 SHR 尿液中差异性代谢物的影响,见表 2。

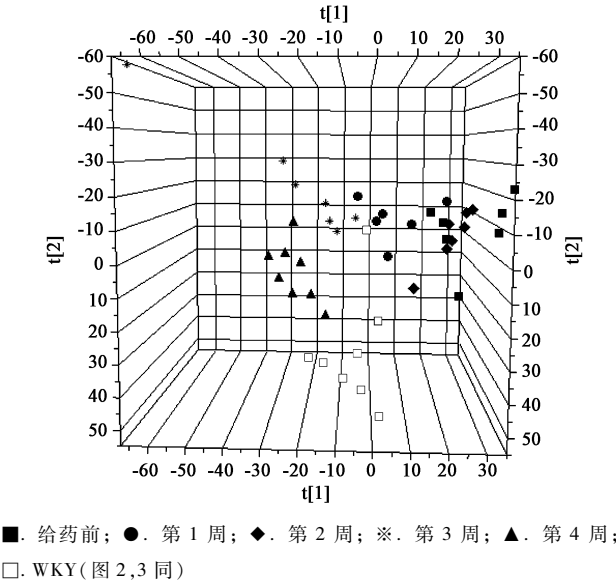


图 1 SHR 丹七片组给药前后与 WKY 正常组 PLS-DA 空间分布
Fig. 1 PLS-DA score plots of Danqi tablets group before and after administration and WKY normal group

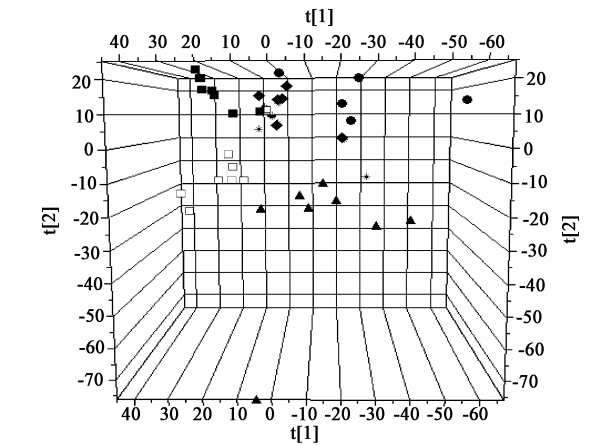


图 2 SHR 阿司匹林组给药前后与 WKY 正常组 PLS-DA 空间分布
Fig. 2 PLS-DA score plots of aspirin group before and after administration and WKY normal group

3 讨论

现代医学对高血压血瘀证的研究多认为,高血压病患者血液处于浓、黏、凝、聚的状态^[17],符合中医“血瘀”的特点^[11,17]。故治疗高血压当从根本入手,从“瘀”论治。活血化瘀中药具有通畅血脉、促

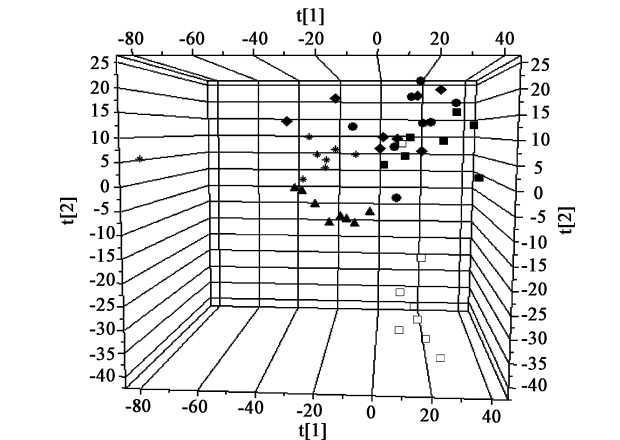


图 3 SHR 丹七片 + 阿司匹林组给药前后与 WKY 正常组 PLS-DA 空间分布
Fig. 3 PLS-DA score plots of Danqi tablets + aspirin group before and after administration and WKY normal group

表 2 SHR 大鼠各药物组尿液中差异性代谢物变化趋势及相关系数
Table 2 Variation tendency and correlation coefficient of differetial metabolites in urine of SHR

No.	代谢物	SHR 丹七组		SHR 阿司匹林组		SHR 丹七片 + 阿司匹林组	
		趋势	r	趋势	r	趋势	r
1	丙氨酸	-		↑	-0.77	↑	-0.68
2	琥珀酸	↑	-0.78	↑	-0.91	-	
3	α-酮戊二酸	-		↓	0.70	-	
4	柠檬酸	↓	0.81	↓	0.76	↓	0.72
5	二甲胺	-		↑	-0.82	↓	0.70
6	二甲基甘氨酸	-		↓	0.69	↑	-0.70
7	赖氨酸	-		-		↑	-0.70
8	肌酸	-		↓	0.70	-	
9	胆碱	↓	0.76	↓	0.78	-	
10	肌酸酐	-		↑	-0.68	-	
11	氧化三甲胺	-		↓	0.76	-	
12	甜菜碱	↓	0.77	↓	0.89	↑	-0.68
13	β-葡萄糖	↓	0.79	↓	0.67	↑	-0.74
14	牛磺酸	↓	0.77	↑	-0.82	↑	-0.68
15	苯乙酰甘氨酸	↓	0.90	↓	0.78	-	
16	胍基乙酸	↓	0.82	↓	0.88	-	
17	苯丙氨酸	↑	-0.84	↑	-0.93	-	
18	马尿酸	↓	0.85	↓	0.86	-	
19	1-甲基烟酰胺	↓	0.81	↑	-0.96	↓	0.71
20	尿囊素	-		↓	0.76	-	

注：- 表示浓度变化不明显；↑ 表示浓度上升；↓ 表示浓度下降。

进血行、祛除瘀滞的作用,能消散或攻逐体内瘀血治疗瘀血病证。目前,在高血压的临床治疗中,主用或辅用活血化瘀法治疗高血压病取得了良好疗效。研究人员对老年高血压中药复方治疗的用药规律进行考察,发现治疗老年高血压的核心药物为活血化瘀药、芳香化湿药、补虚药、平肝息风药,其中活血化瘀药物使用频次最高^[18]。

丹七片由丹参和三七 2 味中药组成,具有活血化瘀、通脉止痛之功效。丹参善于活血祛瘀、凉血消肿、清心除烦,具有化瘀而不伤气血的特点。药理研究表明丹参含丹参酮及隐丹参酮等有效成分,在改善微循环、调节组织修复与再生、耐缺氧、抗炎、抗肿瘤等方面具有显著作用^[19]。三七功擅散瘀止血、消肿定痛,具有止血不留瘀的特点。其主要活血成分为三七总皂苷,能扩张血管、降低血压,降压作用迅速、明显而持久,其作用机制主要与阻止 Ca^{2+} 内流有关^[20]。丹参与三七配伍后药效作用要强于单味药物^[21],二者联用可增强活血化瘀、通脉止痛之功。

本实验主要通过¹H-NMR 代谢组学方法动态观察丹七片、阿司匹林、丹七片 + 阿司匹林灌胃干预后对 SHR 血压及尿液中差异性小分子代谢物的影响,探讨丹七片治疗自发性高血压大鼠的生物学机制。通过分析 SHR 尿液与 WKY 大鼠尿液中 21 种差异性小分子代谢物发现,三羧酸循环中间产物,胆碱类相关的代谢物,参与氨基酸、糖、脂质、能量代谢相关的代谢物及肠道菌群小分子代谢物水平均发生了改变或呈紊乱状态。

柠檬酸、琥珀酸和 α -酮戊二酸是三羧酸循环的中间产物。三羧酸循环不仅是 3 种主要有机物分解代谢的最终共同途径,又是糖类、脂类、氨基酸三大营养物质的最终代谢通路和互变的联结机构。三羧酸循环过程中其中任何一种中间产物出现异常都会影响其正常进行。胆碱代谢与脂类代谢关系密切,胆碱也是细胞膜和磷脂脂蛋白的重要组成成分,是构成生物膜的重要组成成分,对细胞膜的完整性及脂类代谢发挥着重要作用^[22]。胆碱在肠道菌群的作用下生成三甲胺,进而被代谢成二甲胺和氧化三甲胺。研究表明肠道菌群与代谢综合征的关系密切,并且与心血管系统疾病的关系尤为显著,肠道菌群参与生成的氧化三甲胺可增加动脉粥样硬化发生的概率,成为心血管疾病的又一重要危险因素^[23]。此外,氧化三甲胺存在于肾髓质,其浓度升高为肾髓质损害的典型标志^[24]。

甜菜碱作为甲基供体而参与同型半胱氨酸(Hcy)的再甲基化途径。此环节发生异常,可能导致 Hcy 转化受阻而在体内积蓄,最终形成高同型半胱氨酸(HHcy)症^[25]。高血压与 HHcy 共存可使心脑血管事件的风险显著增加^[26]。Hcy 又以甜菜碱为甲基供体,在甜菜碱高半胱氨酸甲基转移酶(BHMT)参与下,再次甲基化生成蛋氨酸及二甲基甘氨酸。这一过程在肝脏、肾脏细胞内进行,而生成

的二甲基甘氨酸又为肾乳头毒性的标记物^[27]。马尿酸为尿液中的一种正常成分,是苯甲酸与甘氨酸在氨基转移酶的作用下生成的,主要在线粒体中合成,其含量变化与肠道菌群的改变及肝功能变化相关^[28]。

肌酸酐、肌酐基乙酸可以生成肌酸,肌酸再结合三磷酸腺苷(ATP)提供的高磷酸基团生成磷酸肌酸,将能量储存于肌肉和脑组织中。当机体消耗 ATP 过多时,可使二磷酸腺苷(ADP)的浓度增高,磷酸肌酸将高能磷酸基团转移给 ADP 以生成 ATP,为机体提供能量需要^[29]。牛磺酸是心肌细胞内及中枢神经系统(CNS)中水平最为丰富的游离氨基酸,具有调节细胞 Ca^{2+} 稳定、清除自由基、稳定细胞膜等作用。牛磺酸可抗心功能衰竭、抗心肌缺血和抗心律失常,并能够治疗应激性心肌损伤^[30-32]。在 CNS 的发育中,牛磺酸作为一种神经递质,能保持膜的结构完整性,调节 Ca^{2+} 的转运和稳定,还可作为营养因子、渗透剂、神经调节剂、神经保护剂等对神经系统发挥着重要作用^[33]。牛磺酸也是 Hcy 代谢的终末产物之一,是 Hcy 的生物效应拮抗剂。Zulli 等^[34]研究发现 Hcy 可通过氧化应激等机制损伤血管内皮细胞,使血管弹性下降,导致高血压发生。胆汁酸的主要成分是甘氨酸和牛磺酸,肝脏中胆汁淤积时经肾排泄的甘氨酸与牛磺酸也会增加。

尿酸是嘌呤代谢的产物,由次黄嘌呤、黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶的作用下生成的,再经尿酸氧化酶氧化成为水溶性的尿囊素而排出体外^[35]。当体内核糖酸代谢异常和(或)肾脏排泄减少时,可致尿酸水平增高,而血尿酸水平升高又是高血压的独立危险因素^[36]。烟酰胺是烟酸的氨基化衍生物,也是合成辅酶 I (NAD)和辅酶 II (NADP)的前体物质,主要参与能量代谢、衰老以及氧化应激等反应,在对维持机体的正常生命活动中起着重要作用。烟酰胺代谢又可通过消耗自由甲基抑制儿茶酚胺的灭活,从而参与高血压的形成^[37]。

此外,丹七片干预过后 SHR 尿液中氨基酸代谢及糖代谢相关的丙氨酸、赖氨酸、苯乙酰甘氨酸、苯丙氨酸等也发生了变化。丹七片与阿司匹林干预后 SHR 血压据明显降低,通过¹H-NMR 代谢组学发现并证实了丹七片与阿司匹林作用类似,结合 SHR 尿液中差异性小分子代谢物的形成、转运机制和代谢通路,推断 SHR 高血压的发生与机体三大物质代谢通路异常直接相关,高血压的发生与心、脑、肾等靶器官损害与机体的神经-体液调节机制异常有关。

[参考文献]

[1] 王文. 高血压(1)我国高血压流行趋势与防治状况(续前)[J]. 中国循环杂志,2011,26(6):407-409.

[2] 中国高血压防治指南修订委员会. 2010 年中国高血压防治指南[J]. 中华心血管病杂志,2011,39(7):579-616.

[3] 董作来. 阿司匹林对高血压的预防与应用[J]. 吉林医学,2012,33(24):5248.

[4] Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. Effect of aspirin on mortality in the primar prevention of cardiovascular disease [J]. Am J Med Sci, 2011, 124(7):621-629.

[5] 冯雯,范一宏,吕宾. 阿司匹林对胃肠黏膜的损伤作用[J]. 胃肠病学,2011,16(1):60-62.

[6] 谭元生,曾勇,谭超,等. 血瘀在高血压病病机中地位的转变[J]. 吉林中医药,2013,33(11):1085-1087.

[7] 刘昭纯,马月香. 关于建立“瘀血生风”概念的思考[J]. 山东中医杂志,2001,20(1):5-8.

[8] 丁毅,崔叶敏,刘颖,等. 高血压病与络病相关性的理论初探[J]. 中国中医急症,2009,18(8):1311-1312.

[9] 廖承广,吴智珊,徐小琴,等. 阿司匹林服药时间对老年原发性高血压患者血压控制效果的影响[J]. 海南医学,2014,(11):1651-1653.

[10] 瞿建刚. 活血化瘀中药治疗心脑血管疾病的药理作用与临床应用[J]. 亚太传统医药,2014,10(6):59-60.

[11] 曾雪慧. 高血压中医证候特点及方药研究[D]. 北京:中国中医科学院,2007.

[12] 卢芳,杨晓丹,井月娥,等. 运用代谢组学方法初筛刺五加多糖的药理作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(22):150-153.

[13] 高新星. 高血压病的代谢组学研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学,2008.

[14] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学,2004,9(9):1069-1072.

[15] 郎艳松. 通心络联合阿托伐他汀、阿司匹林对新西兰兔动脉粥样硬化早期劲动脉外膜滋养血管新生相关炎症机制的影响[D]. 石家庄:河北医科大学,2015.

[16] 娜祖科·库尔班塔依,巴吐尔·买买提明,买吾拉尼江·依孜布拉,等. 维药异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质型支气管哮喘模型大鼠尿液代谢物的影响[J]. 新疆医科大学学报,2014,36(4):419-426.

[17] 贺丹,姜淼,郑光,等. 利用文本挖掘技术探索高血压病症状、证候以及用药规律[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(19):214-216.

[18] 王海腾. 中药复方治疗老年高血压用药分析[J]. 河南医学高等专科学校学报,2015,27(1):78-79.

[19] 何根云. 丹参的药理作用与临床应用[J]. 浙江中西医结合杂志,2011,21(2):124-125.

[20] 王盛. 关于中药的降压机理分析[J]. 中国信息化,2013(12):468-468.

[21] 郑琴,彭常春,沈美兰,等. 丹参和三七的配伍研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(2):83-86.

[22] 危阳洋,王彩虹,李伟,等. 甲亢患者血清和尿液的核磁共振代谢组学研究[J]. 高等学校化学学报,2010,31(2):279-284.

[23] 王伟占,田凤石. 氧化三甲胺与动脉粥样硬化关系研究进展[J]. 天津医药,2015,43(4):443-445.

[24] 赵剑宇,颜贤忠,彭双清,等. 利用代谢组学技术研究中药关木通的肾毒性作用[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2007,9(5):54-59,148.

[25] 程丝,冯娟,王宪,等. 高同型半胱氨酸血症治疗研究进展[J]. 生理科学进展,2011,42(5):329-334.

[26] Goldstein L B, Bushnell C D, Adams R J, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals form the AmericanHeartAssociation/American Stroke Association [J]. Stroke,2011,42(2):517-584.

[27] 孙国珍. 代谢组学在中医药现代化研究中的应用[J]. 天津药学,2009,21(1):56-58.

[28] ZHAO X, Frilsche J, WANG J, et al. Metabonomic fingerprints of fasting plasma and spot urine reveal human pre-diabetic metabolic traits [J]. Metabolomics, 2010,6(3):362-374.

[29] 杨静,陈海彬,周红光,等. 消癌解毒方干预 W256 移植瘤大鼠的血浆代谢组学分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(23):77-82.

[30] 华浩明,伊藤崇志,邱志刚,等. 牛磺酸对心血管系统作用及机理的研究进展[J]. 中国中药杂志,2005,30(9):653-658.

[31] 陈玲,陈兴荣,马志敏,等. 牛磺酸在心血管系统中的生理药理作用[J]. 医药导报,2003,22(5):294-295.

[32] Militante J D, Lombardini J B. Taurine stimulation of calcium uptake in the retina: mechanism of action [J]. Adv Exp Med Biol,2003,526:547-554.

[33] 赵丽芳,李芳,刘敬,等. 牛磺酸及其对中枢神经系统的保护作用[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(8):635-637.

[34] Zulli A, Lau E, Wijaya BP P, et al. Highdietary taurine reduces apoptosis and atherosclerosis in the left maon coronary artery: association with reduced CCAAT/enhancer binding protein homologous protein and total plasma homocysteine but not lipidemia [J]. Hypertension,2009,56(3):1017-1034.

[35] 李玲. 促尿酸排泄药物的研究现状及展望[J]. 昆明医学院学报,2013,34(3):1-3.

[36] 张伟丽,惠汝太. 高尿酸血症和高血压风险:一个新的治疗靶标[J]. 中华医学杂志,2010,90(10):712-714.

[37] 李达. 烟酰胺与代谢综合征关系的研究[D]. 沈阳:中国医科大学,2013.

[责任编辑 刘德文]

• 107 •