

芒果苷对自发性高血压大鼠外周血单核细胞活化及血清炎症因子表达的影响

胡小勤^{1,2*}, 邓家刚^{1,2}, 曾学文¹, 韦海宏¹, 李萍¹, 杜正彩¹

¹广西中医药大学; ²广西中药药效研究重点实验室, 南宁 530001

摘要:观察芒果苷对自发性高血压大鼠(SHR)炎症反应、单核细胞活化及血清炎症因子表达的影响,进一步了解芒果苷在抗高血压慢性炎症中的作用及其机制。采用全自动无创血压测量系统进行尾动脉收缩压测定;采用细胞计数板进行全血白细胞计数;采用趋化实验计数外周血单个核细胞的趋化数;采用酶联免疫法测定大鼠血清中单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、白介素10(IL-10)的含量。给药前后3个时间点的模型组血压均较正常对照组显著升高($P < 0.01$),芒果苷各剂量组与模型组比较,血压有所降低,但差异没有统计学意义($P > 0.05$);芒果苷高剂量可明显降低模型组全血白细胞总数($P < 0.05$);芒果苷高、低剂量可明显降低模型组单核细胞趋化数($P < 0.05$);芒果苷各剂量均可明显降低模型组MCP-1含量($P < 0.05$);芒果苷低剂量可明显降低模型组大鼠TNF- α 含量($P < 0.05$),芒果苷中、低剂量均显著升高模型组大鼠IL-10含量($P < 0.01$)。结果表明SHR存在明显的炎症反应,芒果苷对SHR没有明显的降压药效,但有明显的抗炎药效,其机制可能与抑制单核细胞的活化,调节炎症细胞因子表达有关。

关键词:芒果苷;自发性高血压大鼠;炎症;单核细胞活化;炎症因子

中图分类号:R-33

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2016.7.027

Effects of Mangiferin on the Activation of Monocytes in Peripheral Blood and the Expression of Inflammatory Factors in Serum in Spontaneously Hypertensive Rats

HU Xiao-qin^{1,2*}, DENG Jia-gang^{1,2}, ZENG Xue-wen¹, WEI Hai-hong¹, LI Ping¹, DU Zheng-cai¹

¹Guangxi University of Chinese Medicine; ²Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Nanning 530001, China

Abstract: To study the effects of mangiferin on the inflammatory response, the activation of monocytes and the expression of inflammatory factors in serum of spontaneously hypertensive rats (SHR), to learn more about the role of mangiferin for resisting hypertension of chronic inflammation and its mechanism. Tail artery systolic pressure was measured by fully automatic noninvasive blood pressure measurement system; The total numbers of whole blood leukocyte were counted by cell-count boards; the chemotaxis numbers of peripheral blood mononuclear cells were counted by chemotaxis test and the levels of monocyte chemotaxis factor-1 (MCP-1), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 6 (IL-6) and interleukin 10 (IL-10) in rat serum were measured by using ELISA. In the three time points of before and after drug administration, the blood pressure in model group was significantly higher than the normal control group ($P < 0.01$), and the blood pressure in each dose mangiferin group was lower than that in model group respectively, but with no statistical significance ($P > 0.05$); High dose mangiferin can significantly decrease the total numbers of whole blood leukocytes in the model group ($P < 0.05$); High and low dose mangiferin can significantly decrease the number of monocyte chemotaxis in the model group ($P < 0.05$); Each dose of mangiferin can decrease the content of MCP-1 in the model group ($P < 0.05$); Low dose mangiferin significantly reduced the content of TNF- α in the model group ($P < 0.05$); Medium and low dose mangiferin significantly increased the content of IL-10 in the model group ($P < 0.01$). There was obvious inflammatory reaction in SHR, mangiferin had no obvious pharmacodynamics of hypotensive of SHR, but it had obvious anti-inflammatory effect, its

mechanism was possibly related to the inhibition of activation of monocytes and the expression of inflammatory cytokines.

Key words: mangiferin; spontaneously hypertensive rat; inflammation; activation of monocyte; inflammatory factor

收稿日期:2016-02-14 接受日期:2016-05-24

基金项目:广西自然科学基金面上项目(2013GXNSFAA019114);

广西科技厅“中药药效研究重点实验室建设”项目自主研究课题(10-046-04-Z2)

* 通讯作者 Tel:86-015878766210; E-mail:hxqok6905@163.com

高血压是引起心血管疾病的主要原因^[1],已有研究表明炎症在所有心血管疾病的发生、发展中扮演着重要的角色,已引起越来越多学者的重视^[2]。炎症与高血压相互作用:一方面,高血压可以通过刺激一些因子如细胞粘附分子、白介素、生长因子、内皮素-1及血管紧张素Ⅱ等的表达,引起前炎症状态的活化;另一方面,前炎症状态的活化又促进了高血压的发展^[3]。研究发现,高血压病患者及高血压大鼠模型外周血单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达往往升高^[4,5],炎性因子表达往往出现异常^[6,7],表明单核细胞活化及炎性因子表达异常是高血压的重要特征。

芒果苷是芒果叶中的主要活性成分。近年来的药效学研究显示,芒果苷具有广泛的药理效应,涉及抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗病原微生物、调节代谢、免疫调节等^[8]。较早期进行的研究显示,芒果苷显著抑制醋酸腹腔注射引起的小鼠急性腹腔炎症的渗出^[9],明显减轻二甲苯导致的小鼠耳廓急性炎症性肿胀^[10]。但是,对于影响更为广泛的风湿性炎症、代谢综合征、冠心病血管炎症等不属于传统意义范畴的炎症,则仅有少量报道^[11]。我们在以往的研究中,发现芒果苷可以减轻自发性高血压大鼠(SHR)心、肾等靶器官炎症损伤^[12],但关于芒果苷对SHR全身性炎症损伤的作用及其机制,仍不清楚。

本研究以SHR作为实验动物模型,观察芒果苷对SHR炎症反应、单核细胞趋化活性及血清炎症因子表达的影响,将进一步了解芒果苷在抗高血压慢性炎症中的作用及其机制,也为开发以芒果苷为先导化合物的新型药物提供实验依据。

1 材料与仪器

1.1 实验动物

50只10周龄雄性SHR和10只同周龄的雄性魏-凯二氏大鼠(WKY),大鼠体重介于280~320g,许可证号:SCXK(京)2012-0001,购自北京维通利华实验动物有限责任公司。实验动物在可控的温度、湿度和光照条件下饲养,并提供无限制的食物和水。实验动物的使用和护理参照欧盟新的保护试验用动物指令——2010/63/EU。

1.2 主要药品和试剂

芒果苷(CAS号:4773-96-0,分子式: $C_{19}H_{18}O_{11}$,分子量:422.33962,从芒果叶中提取,纯度:98%,批号:20150603,化学结构:如图1所示)由广西昌洲天

然药业有限公司提供。苯那普利由北京诺华制药有限公司生产,批号:X1564。白细胞稀释液为南京建成公司产品。人全血单个核细胞分离液试剂盒由北京索莱宝有限公司提供。单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、白介素10(IL-10)ELISA试剂盒由美国Invitrogen公司提供。其他试剂为分析纯。

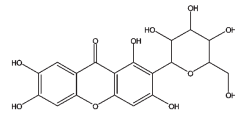


图1 芒果苷化学结构

Fig. 1 Chemical structure of mangiferin

1.3 主要仪器和设备

-80℃超低温冰箱(德国Siemens公司),细胞计数板(上海拜力生物科技有限公司),倒置显微镜(日本Olympus公司),细胞培养箱(美国Thermo公司),全自动酶标仪(美国Thermo公司),5427R台式冷冻高速离心机(德国Eppendorf公司),Transwell板(美国Corning公司),全自动无创血压测量系统(成都泰盟科技有限公司)。

2 实验方法

2.1 实验分组

SHR随机分为模型组、芒果苷高剂量组、芒果苷中剂量组、芒果苷低剂量组和苯那普利组,每组10只,以10只同周龄的雄性WKY为正常对照组。

2.2 实验给药

WKY正常对照组与SHR模型组给予等容量三蒸水灌胃,芒果苷高、中、低剂量组分别给予40、20、10mg/kg·d芒果苷灌胃,苯那普利组给予10mg/kg·d灌胃,各组动物均按10mL/kg·d连续灌胃,灌胃给药8周后停药,处死大鼠前禁食12h。

2.3 血压测定

给药前及给药后第4、8周,采用全自动无创血压测量系统进行尾动脉收缩压测定。测定前将大鼠置于35℃恒温箱中预热10min(使大鼠尾动脉扩张),然后测量大鼠在安静、清醒状态下的尾动脉压3次,取其平均值。给药前及给药后第4、8周各测定一次。

2.4 样本采集

实验第8周毕,用10%水合氯醛3mL/kg腹腔注射麻醉,打开胸腔,无菌条件下心脏采血9mL。

其中,6 mL用肝素抗凝,用于分离外周血单个核细胞;1 mL用于全血白细胞计数;2 mL离心后分装血清于-80℃冻存,待检测大鼠血清中MCP-1、TNF- α 、IL-6、IL-10的含量。

2.5 全血白细胞总数观察

取全血20 μ L,加白细胞稀释液380 μ L,充分混匀后充入细胞计数板计数池进行白细胞计数。

2.6 分离外周血单个核细胞

用Nycoprep1.077A分离外周血单个核细胞,严格按照说明书操作。每6 mL全血约分离单个核细胞数 3×10^6 个,悬于RPMI-1640用于趋化实验。

2.7 外周血单个核细胞的趋化实验

趋化实验在Transwell中进行(24孔板,聚碳酸酯膜孔径为5 μ m)。新鲜分离的外周血单个核细胞 1×10^6 悬于RPMI-1640(含5%小牛血清)100 μ L加入Transwell上室,在Transwell的下室加入含有MCP-1的RPMI-1640共600 μ L(MCP-1浓度为100 μ g/L),置于37℃含5% CO₂的培养箱中孵育3.5 h,取出后用棉签擦去滤膜上表面的细胞,甲醇固定滤膜,吉姆萨染色,于400 \times 随机取5个视野计数细胞数。各组均设不含有MCP-1的RPMI-1640作为

空白对照。实验采取单人双盲操作,每组实验重复3次,取平均数作为趋化细胞数。

2.8 ELISA法测定大鼠血清中MCP-1、TNF- α 、IL-6、IL-10的含量

具体操作步骤严格按照说明书进行。

2.9 统计学处理

所有数据以均数 \pm 标准差表示,数据分析采用SPSS 17.0统计软件进行分析,样本间均数比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 芒果苷对血压的影响

共测定3个时间点的动态血压值,随着时间的推移,正常对照组血压维持稳定,模型组血压呈不断增高的趋势,用药组无明显规律。

在组间比较方面,3个时间点的模型组血压均较正常对照组显著升高($P < 0.01$);苯那普利组与模型组比较,血压显著降低($P < 0.01$),芒果苷各剂量组与模型组比较,血压有所降低,但差异没有统计学意义($P > 0.05$),而芒果苷各剂量组血压显著高于苯那普利组($P < 0.01$)。结果见表1。

表1 不同时间各组大鼠血压值比较($n = 10, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of blood pressure in rats at different times($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	给药前 Before drug administration	给药后4周 4 weeks after drug administration	给药后8周 8 weeks after drug administration
正常对照组 Control	113.05 \pm 2.34	112.36 \pm 3.45	114.33 \pm 6.58
模型组 Model	162.43 \pm 30.55 **	174.39 \pm 31.33 **	187.59 \pm 37.77 **
苯那普利组 Benazepril	164.37 \pm 32.34	147.36 \pm 23.35 ··	155.25 \pm 34.54 ··
芒果苷高剂量组 Mangiferin-H	163.38 \pm 31.28	170.21 \pm 29.50 **	181.21 \pm 34.40 **
芒果苷中剂量组 Mangiferin-M	162.56 \pm 30.36	171.26 \pm 30.40 **	183.26 \pm 32.60 **
芒果苷低剂量组 Mangiferin-L	165.49 \pm 29.38	172.45 \pm 32.78 **	184.45 \pm 33.58 **

注:与对照组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,·· $P < 0.01$;与苯那普利组比较,** $P < 0.01$ 。

Note:Compared with the control group,** $P < 0.01$;Compared with the model group,·· $P < 0.01$;Compared with the Benazepril group,** $P < 0.01$.

3.2 芒果苷对全血白细胞总数的影响

与正常组比较,模型组的血白细胞总数明显增加($P < 0.05$);芒果苷高剂量可明显降低全血白细胞总数($P < 0.05$),芒果苷中、低剂量组与模型组比较,白细胞总数有所降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表2。

3.3 芒果苷对单核细胞趋化数的影响

与正常对照组比较,模型组单核细胞趋化数明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,苯那普利组、芒果苷高、低剂量组单核细胞趋化数明显降低($P < 0.05$)。结果见表3。

05)。结果见表3。

3.4 芒果苷对血清MCP-1含量的影响

与正常对照组比较,模型组MCP-1含量有所升高,但差异没有统计学意义($P > 0.05$);芒果苷各剂量均可明显降低MCP-1含量($P < 0.05$);芒果苷高、中剂量组MCP-1含量明显低于苯那普利组($P < 0.05$)。结果见表4。

3.5 芒果苷对血清炎症因子含量的影响

与正常对照组比较,模型组TNF- α 含量有所升高,但差异没有统计学意义($P > 0.05$);芒果苷低剂

表2 各组全血白细胞总数比较($n=10, \bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of total WBC in each group($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	WBC($\times 10^9/L$)
正常对照组 Control	7.45 \pm 1.08
模型组 Model	11.73 \pm 1.34 *
苯那普利组 Benazepril	7.85 \pm 1.12 †
芒果苷高剂量组 Mangiferin-H	8.23 \pm 1.18 †
芒果苷中剂量组 Mangiferin-M	10.34 \pm 1.75
芒果苷低剂量组 Mangiferin-L	11.38 \pm 1.03

注:与对照组比较, * $P < 0.05$;与模型组比较, † $P < 0.05$ 。

Note: Compared with control group, * $P < 0.05$; Compared with model group, † $P < 0.05$.

表3 各组单核细胞趋化数比较($n=10, \bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of chemotaxis of monocytes in each group($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	趋化单核细胞数(个/视野) Number of monocytes(number / field of view)
正常对照组 Control	39.45 \pm 3.08
模型组 Model	65.03 \pm 1.34 *
苯那普利组 Benazepril	40.25 \pm 1.32 †
芒果苷高剂量组 Mangiferin-H	43.23 \pm 2.18 †
芒果苷中剂量组 Mangiferin-M	50.34 \pm 1.76
芒果苷低剂量组 Mangiferin-L	45.38 \pm 2.08 †

注:与对照组比较, * $P < 0.05$;与模型组比较, † $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the control group, * $P < 0.05$; Compared with the model group, † $P < 0.05$.

表4 各组血清 MCP-1 含量比较($n=10, \bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of serum MCP-1 content in each group($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	MCP-1 (ng/L)
正常对照组 Control	19.22 \pm 12.32
模型组 Model	28.12 \pm 10.64
苯那普利组 Benazepril	27.63 \pm 7.32
芒果苷高剂量组 Mangiferin-H	14.43 \pm 4.11 * †
芒果苷中剂量组 Mangiferin-M	16.65 \pm 3.47 * †
芒果苷低剂量组 Mangiferin-L	16.93 \pm 2.05 †

注:与模型组比较, † $P < 0.05$;与苯那普利组比较, * $P < 0.05$ 。

Note: Compared with model group, † $P < 0.05$; Compared with Benazepril group, * $P < 0.05$.

量可以明显降低模型组大鼠 TNF- α 含量,芒果苷低剂量组 TNF- α 含量明显低于苯那普利组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与正常对照组比较,模型组 IL-6 含量有所升高,芒果苷各剂量均可降低模型组大鼠 IL-6 含量,但差异均没有统计学意义($P < 0.05$)。与正常对照组比较,模型组 IL-10 含量显著降低($P < 0.01$);苯那普利、芒果苷中、低剂量均可

显著升高模型组大鼠 IL-10 含量,芒果苷高剂量组 IL-10 含量显著低于苯那普利组($P < 0.01$)。结果见表 5。

4 讨论与结论

近年来发现炎症因素在高血压病的发生、发展及转归中扮演着极其重要的角色^[13]。药理学研究

表5 各组血清炎症因子含量比较($n=10, \bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of contents of serum inflammatory factors in each group($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)
正常对照组 Control	1.62 \pm 0.31	1.22 \pm 0.17	0.24 \pm 0.11
模型组 Model	2.12 \pm 0.91	1.42 \pm 0.21	0.06 \pm 0.01 **
苯那普利组 Benazepril	2.63 \pm 0.51	1.74 \pm 0.49	1.25 \pm 0.62 ··
芒果苷高剂量组 Mangiferin-H	1.84 \pm 1.13	1.31 \pm 0.09	0.15 \pm 0.01 **
芒果苷中剂量组 Mangiferin-M	2.16 \pm 1.82	1.08 \pm 0.33	0.57 \pm 0.36 ··
芒果苷低剂量组 Mangiferin-L	1.05 \pm 0.06 ·*	1.01 \pm 0.11	0.71 \pm 0.49 ··

注:与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ·· $P < 0.01$, · $P < 0.05$; 与苯那普利组比较, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ 。

Note: Compared with control group, ** $P < 0.01$; Compared with model group, ·· $P < 0.01$, · $P < 0.05$; Compared with Benazepril group, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$.

表明,芒果苷具有广泛的、显著的抗炎药效^[14]。本实验研究结果表明:SHR 存在明显的炎症反应,芒果苷具有明显的抗炎药效。在本实验中,我们发现:模型组大鼠全血白细胞总数明显升高,而芒果苷可以明显降低白细胞总数,表明 SHR 存在明显的炎症反应,而芒果苷可以减轻这种炎症反应。这与以往关于芒果苷可以降低慢性炎症大鼠白细胞总数的报道结果一致^[15]。

高血压是一个明显的慢性炎症过程,其中有多种炎性细胞及炎性因子参与^[16]。炎性细胞是指在炎症过程中起重要作用的细胞总称,包括淋巴细胞、单核细胞/巨噬细胞、肥大细胞、成纤维细胞等。单核细胞系统激活为高血压病的特征之一^[17]。MCP-1 是单核细胞趋化蛋白 β 亚家族的代表,具有趋化与激活单核细胞的双重活性。MCP-1 在体内及体外均有强大的诱导单核、巨噬细胞聚集、附壁和游走的功能。在 MCP-1 的作用下,循环中的单核细胞与内皮细胞粘附,促进粘附分子的表达,参与并扩大炎症反应,形成炎症瀑布^[18]。我们观察了芒果苷对单核细胞趋化数及 MCP-1 含量的影响,结果发现:模型组单核细胞趋化数较正常对照组明显升高,芒果苷高剂量可明显降低模型组单核细胞趋化数,芒果苷各剂量均可降低模型组 MCP-1 含量。表明芒果苷可以降低 SHR 单核细胞趋化活性,从而抑制全身和局部的炎症反应。而模型组 MCP-1 含量较正常对照组升高,但差异不显著,可能与样本量偏小有关。

炎性因子是指机体的免疫细胞(淋巴细胞、单核细胞/巨噬细胞等)、非免疫细胞(血管内皮细胞、表皮细胞、成纤维细胞等)合成和分泌的一组具有广泛生物学活性的小分子多肽,它们调节多种细胞的炎症和免疫应答。据其在炎症过程中所起的不同

作用,炎性因子可分为促炎性因子和抗炎性因子^[19]。其中,促炎性因子包括白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)、血清高敏 CRP、纤溶酶原激活物抑制剂等,抗炎性因子主要指 IL-10。在本实验中,我们观察了芒果苷对促炎性因子 TNF- α 、IL-6 及抗炎性因子 IL-10 表达的影响。结果发现:芒果苷低剂量可以降低 TNF- α 表达,不能明显降低 IL-6 的表达,芒果苷中、低剂量可以显著升高 IL-10 的表达。表明芒果苷可以调节 SHR 炎性因子的表达从而抑制炎症反应,这与以往关于芒果苷能够调节自发性高血压大鼠炎性因子表达的报道结果一致^[20]。其可能的机制为芒果苷通过抑制 MCP-1 表达,抑制单核细胞的激活,从而调节单核细胞分泌 TNF- α 、IL-6^[21] 及 IL-10^[22],达到抑制炎症反应的效应。至于模型组与正常组比较,TNF- α 含量没有统计学差异,可能与样本量偏小有关。

此外,我们还观察了芒果苷的降压药效,结果发现:无论是给药前,还是给药后 4 周和 8 周,模型组血压均较正常对照组明显升高,表明 SHR 模型是成功的;苯那普利组与模型组比较,血压明显下降,表明苯那普利具有确切的降压药效;而芒果苷各剂量组血压与模型组比较稍降低,但差异没有统计学意义。表明芒果苷没有明显的降压药效。

综上所述,SHR 存在明显的炎症反应,芒果苷对 SHR 没有明显的降压药效,但有明显的抗炎药效,其机制与抑制单核细胞的活化,调节炎性细胞因子表达有关。研究结果进一步丰富了芒果苷抗炎药效的内涵,提升了芒果苷在高血压病防治方面的地位和作用,为开发以芒果苷为先导化合物的新型防治高血压病的抗炎药物提供实验依据。

致谢:感谢广西中医药大学覃骊兰、钟卫干、郝二伟、韦乃球老师及吴培同学,他们在实验操作及论文撰写方面提供了协助。

参考文献

- Salomon JA, Wang H, Freeman MK, *et al.* Healthy life expectancy for 187 countries, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *Lancet*, 2013, 380: 2144-2162.
- De Miguel C, Rudemiller NP, Abais JM, *et al.* Inflammation and hypertension: new understandings and potential therapeutic targets. *Curr Hyperten Rep*, 2015, 17: 1-10.
- McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, *et al.* Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circulation Res*, 2015, 116: 1022-1033.
- Wu SZ(毋淑珍), Zhao LS(赵洛沙), Fan P(范萍). Effects of losartan on monocyte chemoattractant protein-1 in hypertensive patients. *Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovascular Dis* (中西医结合心脑血管病杂志), 2008, 6: 1029-1030.
- Xie QY(谢启应), Sun M(孙明), Yang TL(杨天伦), *et al.* Effect of losartan on the expression of monocyte chemoattractant protein-1 in aortic wall of 2-kidney-1-clip hypertensive rats. *J Clin Cardiol* (临床心血管病杂志), 2006, 22: 301-304.
- Liu J(刘靖), Tang ZM(汤中敏), Fan Q(范倩), *et al.* Inflammatory factors and von willebrand factor in hypertensive patients complicated with metabolic syndrome. *Chin J Hyperten* (中华高血压杂志), 2007, 15: 849-852.
- Wang LP(王凌鹏), Yuan JM(袁建明), Luo J(罗健), *et al.* Upregulation of lymphocyte intermediate-conductance KCa3.1 and cytokine in SHR. *J Clin Cardiol* (临床心血管病杂志), 2012, 28: 410-412.
- Ren XG(任晓光), Li DW(李东伟), He CM(何彩梅), *et al.* Research progress in pharmacological activities of mangiferin. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2011, 33: 860-863.
- Deng JG(邓家刚), Zheng ZW(郑作文), Zeng CH(曾春晖). Experimental study on pharmacodynamics of mangiferin in learning. *Chin Arch Tradit Chin Med* (中医药学刊), 2002, 20: 802-803.
- Garrido G, Gonzalez D, Lemus Y, *et al.* Protective effects of a standard extract of *Mangifera indica* L. (VIMANG) against mouse ear edemas and its inhibition of eicosanoid production in J774 murine macrophages. *Phytomedicine*, 2006, 13: 412-418.
- Prabhu S, Narayan S, Devi CS, *et al.* Mechanism of protective action of mangiferin on suppression of inflammatory response and lysosomal instability in rat model of myocardial infarction. *Phytotherp Res*, 2009, 23: 756-760.
- Hu XQ(胡小勤), Yang XM(杨秀美), Zeng XW(曾学文), *et al.* Effect of mangiferin general on cardiovascular and renal tissue of rats with spontaneous hypertension morphology. *Sci Technol Eng* (科学技术与工程), 2012, 25: 6278-6281.
- Chu JF(褚剑锋), Chen KJ(陈可冀). Inflammation and hypertension in coping strategies. *Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovascular Dis* (中西医结合心脑血管病杂志), 2007, 5(2): 95-98.
- Deng JG(邓家刚), Zeng CH(曾春晖). Study on the 30 year of mangiferin leaves and its glycosides. *J Guangxi Tradit Chin Med Univ* (广西中医学院学报), 2003, 6(2): 44-49.
- Wei ZQ(卫智权), Yan L(阎莉), Deng JG(邓家刚), *et al.* Effect of mangiferin on CD4⁺ T lymphocytes in rats with chronic bronchitis. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2015, 27: 1166-1170.
- Fabio A, Reboldi G, Verdecchia P. Hypertension, inflammation and atrial fibrillation. *J Hypertens*, 2014, 32: 480-483.
- Wei YH(魏云鸿), Wu LR(吴立荣), Fang Y(方颖), *et al.* Expression of I gene in peripheral blood mononuclear cells of patients with high risk or high risk essential hypertension. *J Guiyang Med Coll* (贵阳医学院学报), 2010, 35: 224-226.
- Tan AX(谭安雄), Qian F(钱凤), Zhu YB(朱耀斌). Effect of mangiferin on inflammatory factor after focal cerebral ischemia-reperfusion in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Chin J Hyperten* (中华高血压杂志), 2010, 18: 380-384.
- Osnes LTN, Westvik ÅB, Øvstebø R, *et al.* Lipopolysaccharide activation of human monocytes mediated by CD14, results in a coordinated synthesis of tissue factor, TNF- α and IL-6. *J Endotoxin Res*, 1995, 2(1): 27-35.
- Qiu XY(邱新运), Hong N(洪娜), Zhang MM(张明明). Effect of *Faecalibacterium prausnitzii* on secretion of IL-10 and IL-12 and differentiation of CD25⁺ Foxp3⁺ Treg cells in human peripheral blood mononuclear cells. *Chin J Gastroenterol* (胃肠病学), 2012, 17: 283-287.