

# 小分子果胶对原发性高血压的治疗作用及机制研究

宋勇飞<sup>1</sup>,程丽艳<sup>1</sup>,吴丽梅<sup>1</sup>,曹颖<sup>1</sup>,高海峰<sup>2</sup>,黄萍萍<sup>2</sup>,王孝举<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>浙江省医学科学院分子医学中心,杭州 310013;<sup>2</sup>杭州络通生物科技有限公司,杭州 310052

**摘要:** 本文观察小分子果胶对于原发性高血压大鼠的降压作用及机制,原发性高血压大鼠(SHR大鼠)连续8周灌胃给予不同剂量小分子果胶,每两周无创测定血压,心率,给药结束后测定血清中血管紧张素 II,降钙素基因相关肽以及血清中一氧化氮、一氧化氮合酶等含量。结果表明,与模型对照组相比,给予高剂量(30 mL/kg)小分子果胶组大鼠分别于2周和6周后收缩压显著下降( $P < 0.05$ ),给予高剂量(30 mL/kg)和中剂量(20 mL/kg)小分子果胶组大鼠4周后心率持续显著下降( $P < 0.05$ );给予高剂量(30 mL/kg)小分子果胶组大鼠血清血管紧张素 II 显著下降( $P < 0.01$ ),降钙素基因相关肽显著升高( $P < 0.05$ ),一氧化氮显著升高( $P < 0.05$ );组织病理学检查结果显示各剂量小分子果胶对大鼠肝脏组织、肾脏组织无影响。研究显示小分子果胶对原发性高血压具有显著的降压作用,该作用可能与其降低血清血管紧张素 II、内皮素-1,升高血清降钙素基因相关肽、一氧化氮有关。

**关键词:** 小分子果胶;高血压;

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.S.001

## Effect and Mechanism of Low-Molecular-Weight Citrus Pectin on Hypertension in SHR Rats

SONG Yong-fei<sup>1</sup>, CHENG Li-yan<sup>1</sup>, WU Li-mei<sup>1</sup>, CAO Ying<sup>1</sup>, GAO Hai-feng<sup>2</sup>, HUANG Ping-ping<sup>2</sup>, WANG Xiao-ju<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Center for Molecular Medicine, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China;

<sup>2</sup>Hangzhou Joyful Biotechnology Co., Ltd, Hangzhou 310052, China

**Abstract:** This paper showed antihypertensive effect and mechanism of low molecular weight citrus pectin (LCP) in hypertensive rats. Treatment with different doses of LCP for 8 consecutive weeks, every two weeks non-invasive diagnosis of spontaneously hypertensive rats (SHR rats) blood pressure and heart rate were measured. After administration Serum levels of angiotensin II, calcitonin gene-related peptide and serum nitric oxide and nitric oxide synthase were detected. The results showed that compared with the model control group, the systolic blood pressure of the high dose (30 mL/kg) LCP group was significantly decreased at 2 and 6 weeks ( $P < 0.05$ ), After 4 weeks, the heart rate of rats in high dose (30 mL/kg) and medium dose (20 mL/kg) LCP groups continued to decrease significantly ( $P < 0.05$ ). After administration of high dose (30 mL/kg) LCP group, the serum level of angiotensin II was significantly decreased ( $P < 0.01$ ), calcitonin gene related peptide ( $P < 0.05$ ), and nitric oxide significantly increased ( $P < 0.05$ ). Histopathological examination showed that each dose of LCP have no effect on rat liver and kidney. Studies have shown that LCP has a significant antihypertensive effect on essential hypertension; the effect may be related to its lower serum angiotensin II, endothelin -1, elevated serum calcitonin gene-related peptide, nitric oxide.

**Key words:** low molecular weight citrus pectin; hypertension

高血压是一种发病率极高的慢性病,在全球慢性病统计中排名第一<sup>[1]</sup>。近年来,随着生活水平的提高,中国高血压病人也呈上升趋势,据报道,2012

年,我国的高血压病患已达2.7亿;2015年,18岁以上居民高血压占25.2%<sup>[2]</sup>。相比其他发达国家,我国高血压的知晓率,治疗率和控制率仍然相对滞后。根据《国家基层高血压防治管理指南》,高血压的基本使用药物包括:血管紧张素转换酶抑制剂, $\beta$ 受体阻滞剂,钙离子通道阻滞剂以及利尿剂<sup>[3]</sup>。然而,这些药物使用会给患者带来诸多的副作用,例如 $\beta$

收稿日期:2018-03-08 接受日期:2018-04-04

基金项目:浙江省自然科学基金(LY13H310004)

\* 通讯作者 Tel:86-571-88215563; E-mail: wangxj@zjams.com.cn

受体阻断剂可造成呼吸代谢系统的损害,同时也会产生药物依赖性。以硝苯地平为代表的第一代钙离子通道阻滞剂,虽然可以快速降低血压,但其药效持续时间短,且患者易产生心动过速。

1824年,法国药师 Bracenot 在胡萝卜中提取获得新型物质并命名为“pectin”(果胶)。果胶是一种主要存在于植物根、茎、叶中的杂多糖,主要包含 D-半乳糖醛酸,半乳糖,阿拉伯糖等<sup>[4]</sup>。由于其成分与植物物种具有很大的关联,迄今,果胶结构还未得到明确的解析。近年来,一系列的果胶生物活性研究成果被发表在医学杂志上。例如,2017年,研究报告,化学修饰的番木瓜果胶可以诱导 AKT 磷酸化和 ERK 磷酸化,抑制肿瘤细胞增殖同时诱导细胞坏死<sup>[5]</sup>。在小鼠模型中,柑橘果胶可抑制 LPS 诱导的内毒素休克,同时降低 CD11c<sup>+</sup> 细胞分泌炎症因子 IL-6<sup>[6]</sup>。Feng 等研究表明,以果胶为原料的纳米胶囊,在药物释放和载药量上相比传统载体更具有优势<sup>[7]</sup>。这预示着果胶在食品,化妆品以及医药上的应用更具有多元化。本文以原发性高血压大鼠为动物模型,以不同检测手段和控制条件对小分子果胶在高血压治疗上做了初步研究。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

SHR 大鼠,雄性,SPF 级,12 周,24 只,购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司 SCXK(沪)2013-0016;WKY 大鼠,雄性,SPF 级,12 周,6 只,购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司 SCXK(沪)2013-0016。

### 1.2 药物

小分子果胶(总糖 383.16 mg/100 mL 总黄酮 58.2 mg/100 mL 半乳糖醛酸 314.25 mg/100 mL)。

### 1.3 试剂

血清血管紧张素 II ELISA 检测试剂盒、血清降钙素基因相关肽 ELISA 检测试剂盒、血清内皮素-1 ELISA 检测试剂盒购自上海生物工程技术有限公司;血清一氧化氮检测试剂盒购自碧云天生物技术有限公司;血清一氧化氮合酶检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

### 1.4 实验仪器

电子天平,型号 BS124S, Sartorius 公司,用于药品的称量;电子天平,型号 SF400A,用于动物体重的称量;超纯水仪,型号 ZMQS50001, Millipore 公司,

超纯水用于配制供试品;智能无创血压仪,型号 BP-2010A,北京软隆生物技术有限公司,用于大鼠血压、心率测定;多功能酶标仪,型号 Synergy2, Molecular Device 公司,用于生化指标检测;多功能台式高速冷冻离心机,型号 MuLtfuge X3R, ThermoFisher 公司,用于血清分离。

## 1.5 定量与定性测定

### 1.5.1 体重测定

每周记录动物体重,观察供试品对动物体重的影响。

### 1.5.2 血压和心率测定

每两周以无创血压仪检测动物收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MBP)、心率(HR),观察供试品对动物血压、心率的影响。

### 1.5.3 血清血管紧张素 II (Ang II) 测定

血清 Ang II 检测操作步骤参照试剂盒说明书,具体如下:标准品稀释液稀释标准品,浓度分别取 150、300、600、1200、2400 ng/L。标准品孔中加入系列浓度标准品,50  $\mu$ L/孔,再加入链霉亲和素-HRP,50  $\mu$ L/孔。血清待测样品孔中加入样品,20  $\mu$ L/孔,然后加入抗 Ang II 抗体 10  $\mu$ L/孔及链霉亲和素-HRP,50  $\mu$ L/孔,盖上封板膜,轻轻振荡混匀,37  $^{\circ}$ C 孵育 60 min。揭掉封板膜,弃去液体,甩干,每孔加满洗涤液,静置 30 s 后弃去,洗涤 5 次,拍干。每孔加入显色剂 A 50  $\mu$ L,再加入显色剂 B 50  $\mu$ L,轻轻振荡混匀,37  $^{\circ}$ C 避光显色 15 min。每孔加入终止液 50  $\mu$ L,终止反应。实验设置空白孔,只加显色剂 A 和 B。检测时以空白孔调零,在反应终止 10 min 内测定 450 nm 吸光度值。各孔均设置复孔。根据标准品浓度及吸光度值绘制标准曲线,计算标准曲线直线回归方程,再根据待测血清样品吸光度值在回归方程上计算对应的待测血清样品中 Ang II 浓度。

### 1.5.4 血清降钙素基因相关肽(CGRP)测定

血清 CGRP 检测操作步骤参照试剂盒说明书,具体如下:标准品稀释液稀释标准品,浓度分别取 150、300、600、1200、2400 ng/L。标准品孔中加入系列浓度标准品,50  $\mu$ L/孔,再加入链霉亲和素-HRP,50  $\mu$ L/孔。血清待测样品孔中加入样品,20  $\mu$ L/孔,然后加入抗 CGRP 抗体 10  $\mu$ L/孔及链霉亲和素-HRP,50  $\mu$ L/孔,盖上封板膜,轻轻振荡混匀,37  $^{\circ}$ C 孵育 60 min。揭掉封板膜,弃去液体,甩干,每孔加满洗涤液,静置 30 s 后弃去,洗涤 5 次,拍干。每孔加入显色剂 A 50  $\mu$ L,再加入显色剂 B 50  $\mu$ L,轻轻

振荡混匀,37 ℃避光显色 15 min。每孔加入终止液 50  $\mu\text{L}$ ,终止反应。实验设置空白孔,只加显色剂 A 和 B。检测时以空白孔调零,在反应终止 10 min 内测定 450 nm 吸光度值。各孔均设置复孔。根据标准品浓度及吸光度值绘制标准曲线,计算标准曲线直线回归方程,再根据待测血清样品吸光度值在回归方程上计算对应的待测血清样品中 CGRP 浓度。

#### 1.5.5 血清内皮素-1(ET-1)测定

血清 ET-1 检测操作步骤参照试剂盒说明书,具体如下:标准品稀释液稀释标准品,浓度分别取 50、100、200、400、800 ng/L。标准品孔中加入系列浓度标准品,50  $\mu\text{L}$ /孔,再加入链霉亲和素-HRP,50  $\mu\text{L}$ /孔。血清待测样品孔中加入样品,40  $\mu\text{L}$ /孔,然后加入抗 ET-1 抗体 10  $\mu\text{L}$ /孔及链霉亲和素-HRP,50  $\mu\text{L}$ /孔,盖上封板膜,轻轻振荡混匀,37 ℃孵育 60 min。揭掉封板膜,弃去液体,甩干,每孔加满洗涤液,静置 30 s 后弃去,洗涤 5 次,拍干。每孔加入显色剂 A 50  $\mu\text{L}$ ,再加入显色剂 B 50  $\mu\text{L}$ ,轻轻振荡混匀,37 ℃避光显色 15 min。每孔加入终止液 50  $\mu\text{L}$ ,终止反应。实验设置空白孔,只加显色剂 A 和 B。检测时以空白孔调零,在反应终止 10 min 内测定 450 nm 吸光度值。各孔均设置复孔。根据标准品浓度及吸光度值绘制标准曲线,计算标准曲线直线回归方程,再根据待测血清样品吸光度值在回归方程上计算对应的待测血清样品中 ET-1 浓度。

#### 1.5.6 血清一氧化氮(NO)测定

血清 NO 检测操作步骤参照试剂盒说明书,具体如下:取出 Griess Reagent I 和 II,使回复室温。双蒸水稀释标准品,浓度分别取 0、1.25、2.5、5、10、20、40、60、100  $\mu\text{M}$ 。96 孔板中加入系列浓度标准品及待测血清样品,50  $\mu\text{L}$ /孔,各孔中加入室温 Griess Reagent I,50  $\mu\text{L}$ /孔,各孔再加入室温 Griess Reagent

II,50  $\mu\text{L}$ /孔。测定标准品及待测血清样品 540 nm 吸光度值。各孔均设置复孔。根据标准品浓度及吸光度值绘制标准曲线,计算标准曲线直线回归方程,再根据待测血清样品吸光度值在回归方程上计算对应的待测血清样品中 NO 浓度。

#### 1.6 统计分析

所有计量数据均表示为均数  $\pm$  标准差 (Mean  $\pm$  SD),采用 SPSS Statistics 17.0 软件进行统计分析,组间比较采用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  认为统计学差异有显著性。

## 2 实验结果

### 2.1 小分子果胶碱提口服液对原发性高血压大鼠体重无显著性影响

原发性高血压大鼠连续 8 周经口灌胃给予不同剂量供试品小分子果胶,与模型对照组大鼠体重相比无显著差异 ( $P > 0.05$ ),正常对照组 (WKY 大鼠)在整个实验周期体重呈自然增长状态,详见图 1、表 1。

### 2.2 小分子果胶显著性降低原发性高血压大鼠心率

原发性高血压大鼠连续 8 周经口灌胃给予不同剂量供试品小分子果胶,与模型对照组相比,连续给予高剂量 (30 mL/kg) 小分子果胶组大鼠分别于 2 周和 6 周后测得收缩压较模型对照组显著下降 ( $P < 0.05$ ),正常对照组 (WKY 大鼠)收缩压始终显著低于模型对照组 ( $P < 0.001$ ),详见图 2、表 2。

原发性高血压大鼠连续 8 周经口灌胃给予不同剂量供试品小分子果胶,与模型对照组相比,连续给予各剂量小分子果胶组大鼠 2 周后舒张压较模型对照组显示下降趋势,但无统计学显著差异 ( $P > 0.05$ ),正常对照组 (WKY 大鼠)舒张压始终显著低于模型对照组 ( $P < 0.001$ ),详见图 3、表 3。

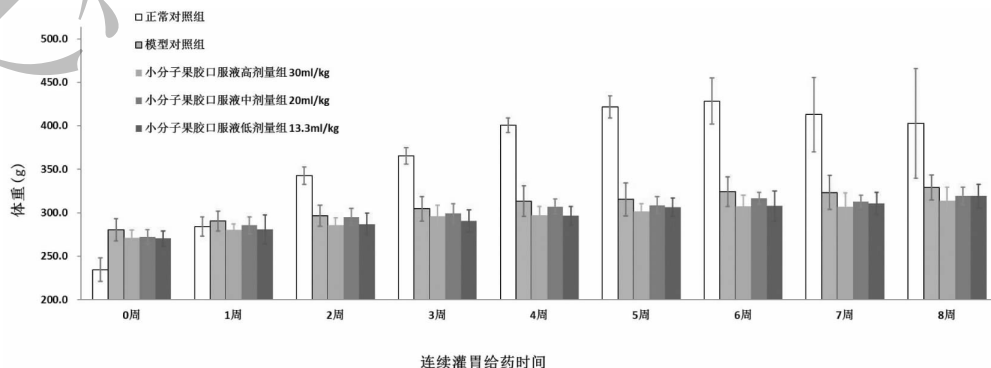


图 1 小分子果胶对原发性高血压大鼠体重的影响

Fig. 1 Effect of LCP on body weight of SHR rats

表1 小分子果胶对原发性高血压大鼠体重的影响

Table 1 Effect of LCP on body weight of SHR rats

组别 Group	剂量 Does (mL/kg)	n	体重 Body weight (g)				
			0 Week	1 Weeks	2 Weeks	3 Weeks	4 Weeks
正常对照 Control	-	6	234.3 ± 13.5	284.2 ± 11.1	342.5 ± 9.9	365.3 ± 9.4	400.5 ± 8.4
模型对照 Model Control	-	6	280.3 ± 12.7	290.3 ± 11.5	296.5 ± 12.3	304.5 ± 14.2	313.3 ± 17.4
高剂量 H	30	6	271.2 ± 8.8	280.3 ± 6.9	285.5 ± 8.8	295.8 ± 12.7	297.3 ± 10.0
中剂量 M	20	6	272.3 ± 8.5	285.5 ± 9.8	295.2 ± 9.6	299.3 ± 11.3	307.0 ± 8.7
低剂量 L	13.3	6	270.5 ± 8.7	280.7 ± 16.5	287.0 ± 12.5	290.5 ± 12.8	296.5 ± 10.8

表1 (续) 小分子果胶对原发性高血压大鼠体重的影响 ( $n = 6, \bar{x} \pm s$ )Table 1 (Continued) Effect of LCP on body weight of SHR rats ( $n = 6, \bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Does (mL/kg)	n	体重 (g) Body Weight			
			5 Weeks	6 Weeks	7 Weeks	8 Weeks
正常对照 Control	-	6	421.8 ± 12.6	428.3 ± 26.5	413.0 ± 42.8	402.7 ± 63.2
模型对照 Model Control	-	6	315.3 ± 18.9	324.2 ± 17.0	323.3 ± 19.5	329.0 ± 14.4
高剂量 H	30	6	301.3 ± 9.3	307.5 ± 12.7	306.8 ± 15.8	313.7 ± 15.6
中剂量 M	20	6	308.7 ± 9.9	316.8 ± 6.8	313.0 ± 7.2	319.3 ± 9.9
低剂量 L	13.3	6	306.3 ± 10.7	307.7 ± 17.6	310.5 ± 12.8	319.2 ± 13.5

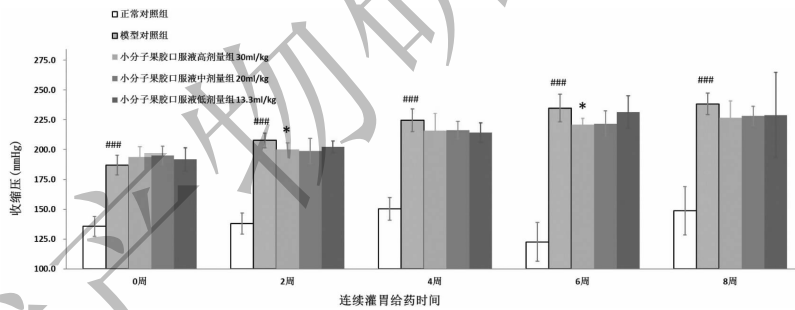


图2 小分子果胶对原发性高血压大鼠收缩压的影响

Fig. 2 Effect of different concentration on the systolic pressure of SHR rats

表2 小分子果胶对原发性高血压大鼠收缩压的影响 ( $n = 6, \bar{x} \pm s$ )Table 2 Effect of different concentration on the systolic pressure of SHR rats ( $n = 6, \bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Does (mL/kg)	n	收缩压 (mmHg) Systolic pressure				
			0 Week	2 Weeks	4 Weeks	6 Weeks	8 Weeks
正常对照 Control	-	6	135.7 ± 8.5	138.1 ± 8.9	150.5 ± 9.5	122.7 ± 16.4	148.7 ± 20.3
模型对照 Model Control	-	6	186.9 ± 8.2 <sup>###</sup>	207.8 ± 6.2 <sup>###</sup>	224.7 ± 9.4 <sup>###</sup>	234.8 ± 11.6 <sup>###</sup>	238.3 ± 9.0 <sup>###</sup>
高剂量 H	30	6	193.8 ± 8.5	200.2 ± 5.6 *	215.8 ± 14.6	221.0 ± 5.2 *	226.7 ± 13.9
中剂量 M	20	6	195.2 ± 7.8	199.0 ± 10.6	216.2 ± 7.4	221.7 ± 10.8	228.2 ± 8.0
低剂量 L	13.3	6	191.8 ± 9.8	202.3 ± 4.9	214.5 ± 8.1	231.5 ± 13.5	229.0 ± 35.6

<sup>###</sup>  $P < 0.001$  vs. 正常对照, \*  $P < 0.05$  vs. 模型对照,  $t$ -test。

Note: Compared with control, <sup>###</sup>  $P < 0.001$ , Compared with model, \*  $P < 0.05$ ,  $t$ -test.

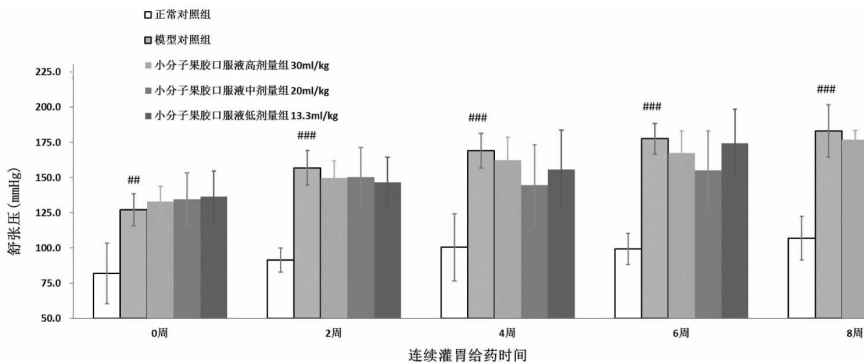


图3 小分子果胶对原发性高血压大鼠舒张压的影响

Fig. 3 Effect of different concentration on the diastolic pressure of SHR rats

表3 小分子果胶对原发性高血压大鼠舒张压的影响 (n = 6,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Effect of different concentration on the diastolic pressure of SHR rats (n = 6,  $\bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Dose (mL/kg)	n	舒张压 (mmHg) Diastolic pressure				
			0 Week	2 Weeks	4 Weeks	6 Weeks	8 Weeks
正常对照 Control	-	6	81.9 ± 21.5	91.5 ± 8.6	100.5 ± 23.8	99.3 ± 11.1	107.0 ± 15.5
模型对照 Model Control	-	6	127.2 ± 11.4 <sup>###</sup>	156.9 ± 12.2 <sup>###</sup>	169.3 ± 12.3 <sup>###</sup>	177.7 ± 10.9 <sup>###</sup>	183.2 ± 18.7 <sup>###</sup>
高剂量 H	30	6	132.9 ± 11.1	149.9 ± 12.1	162.3 ± 16.4	167.3 ± 15.6	176.8 ± 6.7
中剂量 M	20	6	134.4 ± 18.8	150.4 ± 21.0	144.7 ± 28.8	155.2 ± 27.8	167.8 ± 35.2
低剂量 L	13.3	6	136.6 ± 18.0	146.7 ± 17.9	155.8 ± 27.8	174.3 ± 24.2	170.0 ± 30.4

<sup>###</sup> P < 0.001 vs. 正常对照, t-test。

Note: Compared with control, <sup>###</sup> P < 0.001, t-test.

原发性高血压大鼠连续8周经口灌胃给予不同剂量供试品小分子果胶,与模型对照组相比,大鼠平均动脉压有下降趋势,但无统计学差异 (P > 0.05),正常对照组(WKY大鼠)平均动脉压始终显著低于模型对照组 (P < 0.001),详见图4、表4。

原发性高血压大鼠连续8周经口灌胃给予不同剂量供试品小分子果胶,与模型对照组相比,连续给予高剂量(30 mL/kg)和中剂量(20 mL/kg)小分子

果胶组大鼠4周后心率持续显著下降 (P < 0.05),正常对照组(WKY大鼠)心率始终显著低于模型对照组 (P < 0.05),详见图5、表5。

### 2.3 高剂量小分子果胶显著性降低原发性高血压大鼠血清血清血管紧张素II和升高降钙素基因相关肽的含量

原发性高血压大鼠连续8周经口灌胃给予不同剂量供试品小分子果胶,与模型对照组相比,给予

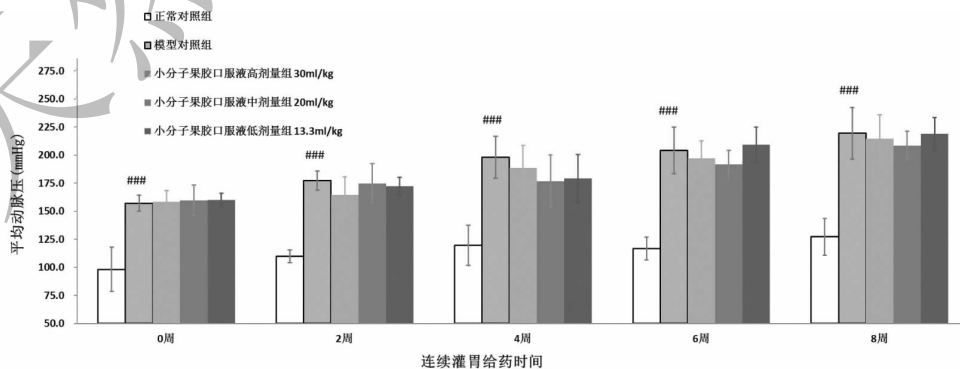


图4 小分子果胶对原发性高血压大鼠平均动脉压的影响

Fig. 4 Effect of different concentration on the arterial pressure of SHR rats

表4 小分子果胶对原发性高血压大鼠平均动脉压的影响( $n = 6, \bar{x} \pm s$ )Table 4 Effect of different concentration on the arterial pressure of SHR rats( $n = 6, \bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Dose (mL/kg)	n	平均动脉压(mmHg) Average of arterial pressure				
			0 Week	2 Weeks	4 Weeks	6 Weeks	8 Weeks
正常对照 Control	-	6	98.3 ± 19.6	109.9 ± 5.7	119.7 ± 17.9	116.8 ± 10.1	127.3 ± 16.5
模型对照 Model Control	-	6	157.2 ± 7.1 <sup>###</sup>	177.4 ± 8.4 <sup>###</sup>	198.0 ± 18.8 <sup>###</sup>	204.2 ± 20.9 <sup>###</sup>	219.5 ± 23.0 <sup>###</sup>
高剂量 H	30	6	158.5 ± 9.8	164.7 ± 16.1	188.7 ± 20.0	197.0 ± 15.7	214.7 ± 21.1
中剂量 M	20	6	159.9 ± 13.3	174.8 ± 17.5	176.8 ± 23.3	191.8 ± 12.3	208.3 ± 12.8
低剂量 L	13.3	6	159.9 ± 6.0	172.4 ± 7.9	179.2 ± 21.4	209.3 ± 15.4	218.8 ± 14.4

<sup>###</sup>  $P < 0.001$  vs. 正常对照,  $t$ -test。

Note: Compared with control <sup>###</sup>  $P < 0.001$ ,  $t$ -test.

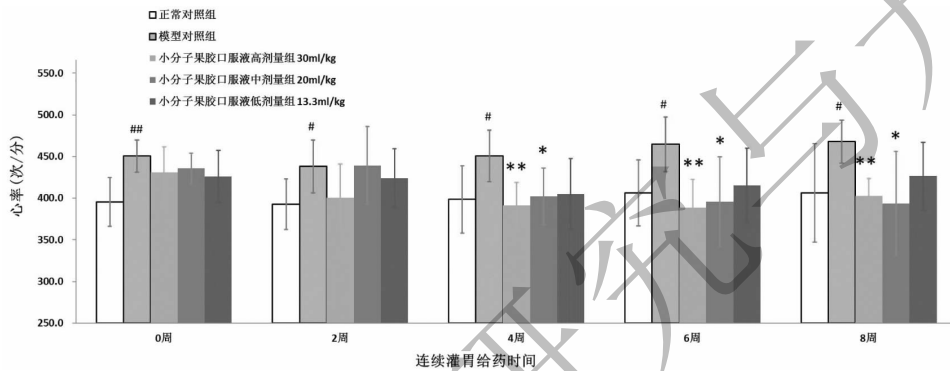


图5 小分子果胶对原发性高血压大鼠心率的影响

Fig. 5 Effect of different concentration on the heart rate of SHR rats

表5 小分子果胶对原发性高血压大鼠心率的影响( $n = 6, \bar{x} \pm s$ )Table 5 Effect of different concentration on the heart rate of SHR rats( $n = 6, \bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Dose (mL/kg)	n	心率 Heart rate (times/min)				
			0 Week	2 Weeks	4 Weeks	6 Weeks	8 Weeks
正常对照 Control	-	6	395.4 ± 29.4	392.6 ± 30.3	398.5 ± 40.4	406.2 ± 39.7	406.3 ± 59.1
模型对照 Model Control	-	6	450.5 ± 19.2 <sup>##</sup>	438.1 ± 31.8 <sup>#</sup>	450.8 ± 30.9 <sup>#</sup>	464.7 ± 32.7 <sup>#</sup>	467.8 ± 25.7 <sup>#</sup>
高剂量 H	30	6	430.9 ± 30.5	400.7 ± 40.0	391.5 ± 27.0 <sup>*</sup>	388.5 ± 34.2 <sup>**</sup>	402.7 ± 21.0 <sup>**</sup>
中剂量 M	20	6	435.7 ± 18.4	439.3 ± 46.5	402.0 ± 34.0 <sup>*</sup>	395.7 ± 54.0 <sup>*</sup>	393.7 ± 62.4 <sup>*</sup>
低剂量 L	13.3	6	426.0 ± 31.1	424.1 ± 35.1	405.2 ± 42.4	415.0 ± 45.1	426.5 ± 40.7

注: <sup>#</sup>  $P < 0.05$ , <sup>##</sup>  $P < 0.01$  vs. 正常对照, <sup>\*</sup>  $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$  vs. 模型对照,  $t$ -test。

Note: Compared with control, <sup>#</sup>  $P < 0.05$ , <sup>##</sup>  $P < 0.01$ , Compared with model, <sup>\*</sup>  $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$ ,  $t$ -test.

高剂量(30 mL/kg)小分子果胶组大鼠血清血管紧张素 II 显著下降( $P < 0.01$ ),正常对照组(WKY 大鼠)血清血管紧张素 II 水平显著低于模型对照组( $P < 0.01$ ),详见图6、表6。然而,与模型对照组相比给予高剂量(30 mL/kg)小分子果胶组大鼠血清降钙素基因相关肽显著升高( $P < 0.05$ ),正常对照组(WKY 大鼠)血清降钙素基因相关肽水平显著高于

模型对照组( $P < 0.001$ ),详见图6、表6。

## 2.4 小分子果胶对原发性高血压大鼠血清内皮素-1、一氧化氮以及一氧化氮合酶的影响

原发性高血压大鼠连续8周经口灌胃给予不同剂量供试品小分子果胶,与模型对照组相比,给予高剂量(30 mL/kg)、中剂量(20 mL/kg)、低剂量(13.3 mL/kg)小分子果胶组大鼠血清内皮素-1 水平有下

降趋势,但与模型对照组比较无统计学显著差异( $P > 0.05$ ),正常对照组(WKY大鼠)血清内皮素-1水平显著低于模型对照组( $P < 0.05$ ),详见图7、表7。与模型对照组相比,给予高剂量(30 mL/kg)小分子果胶组大鼠血清一氧化氮显著升高( $P < 0.05$ ),正常对照组(WKY大鼠)血清一氧化氮水平显著高于模型对照组( $P < 0.05$ ),详见图7、表7。与模型对

照组相比,给予高剂量(30 mL/kg)、中剂量(20 mL/kg)、低剂量(13.3 mL/kg)小分子果胶组大鼠血清一氧化氮合酶水平与模型对照组相比无显著差异( $P > 0.05$ ),正常对照组(WKY大鼠)血清一氧化氮合酶水平显著高于模型对照组( $P < 0.05$ ),详见图7、表7。

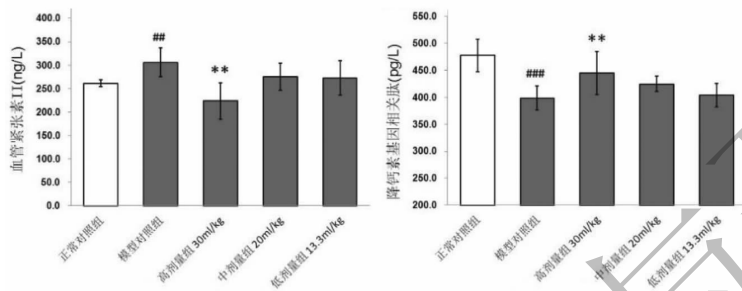


图6 小分子果胶对原发性高血压大鼠血清血管紧张素II和降钙素基因相关肽的影响。A:血管紧张素II,B:降钙素基因相关肽

Fig. 6 Effect of LCP on Serum Angiotensin II and Calcitonin Gene-related Peptide in SHR Rats. A:Serum Angiotensin II B:Calcitonin Gene-related Peptide

表6 小分子果对原发性高血压大鼠血清血管紧张素II和降钙素基因相关肽的影响( $n = 6, \bar{x} \pm s$ )

Table 6 Effect of LCP on Serum Angiotensin II and Calcitonin Gene-related Peptide in SHR Rats. ( $n = 6, \bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Doses (mL/kg)	n	血管紧张素II Angiotensin II	降钙素基因相关肽 Calcitonin Gene-related Peptide
			(ng/L)	(pg/L)
正常对照 Control		6	261.3 ± 7.6	477.5 ± 29.7
模型对照 Model Control		6	306.0 ± 31.0 <sup>##</sup>	398.6 ± 22.5 <sup>###</sup>
高剂量 H	30	6	223.6 ± 38.7 <sup>* *</sup>	445.3 ± 19.7 <sup>* *</sup>
中剂量 M	20	6	275.9 ± 28.9	424.7 ± 27.5
低剂量 L	13.3	6	272.3 ± 36.6	403.9 ± 11.2

注: <sup>##</sup>  $P < 0.01$ , <sup>###</sup>  $P < 0.001$  vs. 正常对照, <sup>\* \*</sup>  $P < 0.01$  vs. 模型对照,  $t$ -test.  
 Note: Compared with control, <sup>##</sup>  $P < 0.01$ , Compared with model, <sup>\* \*</sup>  $P < 0.01$ ,  $t$ -test.

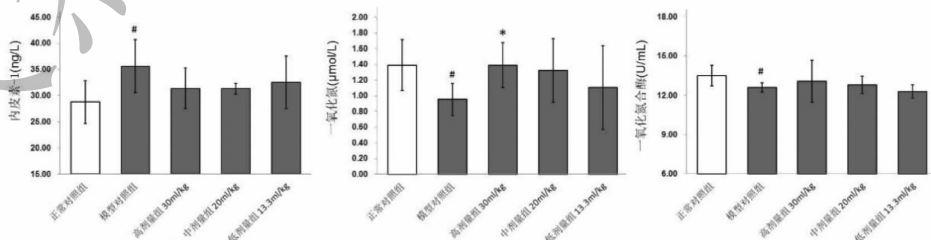


图7 小分子果胶对原发性高血压大鼠血清内皮素-1、一氧化氮和一氧化氮合酶的影响。A:内皮素-1,B:一氧化氮,C:一氧化氮合酶

Fig. 7 Effect of LCP on Serum Endothelin-1, Nitric Oxide and Nitric Oxide Synthase in SHR Rats A:Endothelin-1 B:Nitric Oxide C:Nitric Oxide Synthase

## 2.5 小分子果胶对原发性高血压大鼠肝脏、肾脏组织病理学的影响

原发性高血压大鼠连续 8 周经口灌胃给予不同剂量供试品小分子果胶,对肝脏进行组织病理学检查可见,正常对照组(WKY 大鼠)肝小叶结构正常,模型对照组以及各剂量小分子果胶组大鼠肝小叶结构完整,肝索和肝窦以中央静脉为中心向周围呈放

射状排列,未见肝细胞疏松、肿胀,未见颗粒样变性及气球样变性,未见炎性细胞浸润,详见图 8(左)。对肾脏进行组织病理学检查可见,正常对照组(WKY 大鼠)肾小球及其血管结构正常,模型对照组以及各剂量小分子果胶碱提口服液组大鼠肾小球结构完整,未见细胞颗粒样变性及脂肪变性,未见炎性细胞浸润,未见纤维组织增生,详见图 8(右)。

表 7 小分子果胶对原发性高血压大鼠血清内皮素-1、一氧化氮以及一氧化氮合酶的影响

Table 7 Effect of LCP on Serum Endothelin-1, Nitric Oxide and Nitric Oxide Synthase in SHR Rats

组别 Group	剂量 Dose (mL/kg)	<i>n</i>	内皮素-1 Serum endothelin-1	一氧化氮 Nitric oxide	一氧化氮合酶 Nitric oxide synthase
正常对照 Control	-	6	28.76 ± 4.09	1.39 ± 0.33	13.50 ± 0.80
模型对照 Model Control	-	6	35.60 ± 5.04 <sup>#</sup>	0.95 ± 0.20 <sup>#</sup>	12.58 ± 0.35 <sup>#</sup>
高剂量 H	30	6	31.38 ± 3.89	1.39 ± 0.28 *	13.07 ± 1.63
中剂量 M	20	6	31.31 ± 1.05	1.32 ± 0.41	12.79 ± 0.68
低剂量 L	13.3	6	32.50 ± 5.03	1.10 ± 0.54	12.29 ± 0.51

注:<sup>#</sup>  $P < 0.05$  vs. 正常对照, \*  $P < 0.05$  vs. 模型对照, *t*-test。

Note: Compared with control, <sup>#</sup>  $P < 0.05$ , Compared with model, \*  $P < 0.05$ , *t*-test.

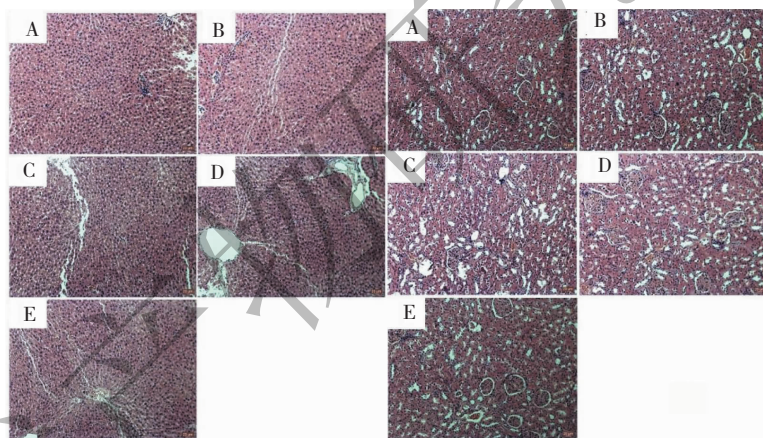


图 8 小分子果胶对原发性高血压大鼠肝脏组织(左)和肾脏组织(右)病理学的影响

Fig. 8 Effect of LCP on Pathology of Liver (left) and Kidney Tissues (right) in SHR Rats

注:A:正常对照 B:模型对照 C:小分子果胶高剂量 30 mL/kg D:小分子果胶中剂量 20 mL/kg E:小分子果胶低剂量 13.3 mL/kg

Note: A: control B: control C: LCP high does (30 mL/kg) D: LCP median does (20 mL/kg) E: LCP low does (13.3 mL/kg)

## 3 讨论

高血压是导致非正常死亡和伤残的危险因素之一,目前除了发展高血压治疗药物之外,还根据多年的患者临床测试经验制定了高血压病人的生活管理方案。然而,2017年11月,在美国新版高血压指南中,把高血压的定义标准从原来的 $\geq 140/90$  mmHg提高至 $\geq 130/80$  mmHg。这就不得不在现有的药物治疗标准下改变高血压药物治疗方案和用药频率,

对于患者来说,高频率的用药不仅增加了药物副作用的发生,还会加重患者的心理负担。高血压的发生与年龄,性别,肥胖以及遗传等多种因素有关。2017年,Kuang等研究发现在年轻的高血压患者中,9个基因(NRG2, DCPS, ZRANB1, PREP, ANKRD9, WFDC12, TPTE, FAM110A, LAMB2)的转录有显著的升高<sup>[8]</sup>。在年轻女性中,肥胖引起的高血压更不容易得到控制<sup>[9]</sup>。

果胶作为一种天然的生物制品,具有抗菌,止



血,消肿,解毒,降血脂,抗辐射等生物活性。同时,果胶还是 FAO/WHO 食品添加剂安全委员会公认的无毒无公害的食品添加剂<sup>[10]</sup>。本研究以高血压大鼠为模型,灌胃给药通过持续 8 周的观察和测定,初步探究果胶对高血压降压效果以及代谢毒性的影响。正如预期,果胶对高血压的降压确实有一定的效果,且未发现它对肾脏和肝脏有毒性作用。开发兼具这些优势的果胶降血压药在将来必定会造福广大的高血压患者。此外,果胶提取物联合传统降压药治疗高血压的策略也可作为减少高血压副作用的方案之一。

#### 参考文献

- Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369:448-457.
- Chen WW(陈伟伟), Ma LY(马丽媛). The key to prevention and treatment of cardiovascular diseases is the risk factors of "three co-management"[J]. *Chron Pathematol J*(慢性病学杂志), 2017, 8:833-836.
- Basic National Public Health Service Basic Blood Pressure Management Office. National grassroots prevention and control of hypertension guidelines(国家基层高血压防治管理指南)[J]. *Chin Circ J*(中国循环杂志), 2017, 11:1041-1048.
- Xie MY(谢明勇), Li J(李精), Nie SP(聂少平). Review about the research and applications of pectin[J]. *J Chin Inst Food Sci Tech*(中国食品学报), 2013, 8:1-14.
- Prado S, Ferreira GF, Harazono Y, et al. Ripening-induced chemical modifications of papaya pectin inhibit cancer cell proliferation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:16564.
- Ishisono K, Yabe T, Kitaguchi K. Citrus pectin attenuates endotoxin shock via suppression of Toll-like receptor signaling in Peyer's patch myeloid cells[J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 50:38-45.
- Ji F, Li J, Qin Z, et al. Engineering pectin-based hollow nanocapsules for delivery of anticancer drug[J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 177:86-96.
- Chiang K M, Yang H C, Pan W H. A two-stage whole-genome gene expression association study of young-onset hypertension in Han Chinese Population of Taiwan[J]. *Sci Rep*, 2018, 8:1800.
- Colafella K, Denton K M. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018.
- Zhou YH(周艳华). Study on extractin of pectin from apple and its application in cake[D]. Changchun: Northeast Normal University(东北师范大学), 2008.
- Zhou LJ(周莉江), He Y(何瑶). Effects of Siwu Tang on the hemorheology in acute blood-stasis model rats[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*(中药药理与临床), 2015, 31(4):3-5.
- Zhang H(张红), Cao L(曹亮), Li N(李娜), et al. Effects of Tianshu Dropping Pill on hemorheology and thrombosis in acute blood stasis model rats[J]. *Drugs & Clin*(现代药物与临床), 2014, 29(5):471-475.
- Yi M(以敏), Xu JY(徐君毅), Hao EW(郝二伟), et al. Antithrombotic mechanism of persicae semen extract in blood stasis rats[J]. *Chin J Exp Tradit Medl Formulae*(中国实验方剂学杂志), 2016, 1:125-128.
- Dong XF(董晓峰). Hemorheological indexes and clinical significance[J]. *Med Forum*(医技与临床), 2011, 15:93-94.
- Liu Y(刘玥), Yin HJ(引惠军), Shi DZ(史大卓), et al. The use of Chinese medicinal herbs and formulas that activate blood circulation and antiplatelet therapies[J]. *Chin Sci Bull*(科学通报), 2014, 59:647-655.
- Wang FQ(王凤琴), Chen C(陈岑), Xia ZN(夏之宁), et al. Applications of platelets in studies on traditional Chinese medicines promoting blood circulation to remove blood stasis[J]. *Chin J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2014, 39(16):2993-3003.
- Zhang WT(张苑桐), Chu YG(褚瑜光), Hu YH(胡元会), et al. Correlations of blood stasis syndrome of coronary heart disease with coagulation function and platelet parameters[J]. *J Tradit Chin Med*(中医杂志), 2015, 16:1390-1393.

(上接第 14 页)