

# 芒果苷联合葛根素对自发性高血压大鼠 心脏炎性损伤的协同保护作用

胡小勤<sup>1,2</sup>, 邓家刚<sup>1,2\*</sup>, 杜正彩<sup>1</sup>, 郝二伟<sup>1,2</sup>, 谢滢<sup>1,2</sup>, 黄大利<sup>1</sup>

(1. 广西中医药大学, 南宁 530001; 2. 广西中药药效研究重点实验室, 南宁 530001)

**[摘要]** 目的:观察芒果苷联合葛根素对自发性高血压大鼠(spontaneous hypertensive rats, SHR)心肌炎性损伤的协同保护作用,为高血压病心肌炎性损伤的临床防治提供实验依据。方法:以8只正常血压大鼠(normal blood pressure rat, WKY)为空白组A,72只10周龄SHR大鼠随机分为模型组B,苯那普利( $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )组C,芒果苷单用( $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )组D,葛根素单用组E( $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ),芒果苷( $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) + 葛根素片( $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )组F,芒果苷( $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) + 葛根素片( $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )组G,芒果苷( $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) + 葛根素片( $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )组H,芒果苷( $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) + 葛根素片( $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )组I,芒果苷( $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) + 葛根素片( $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )组J。每天10 mL·kg<sup>-1</sup>连续灌胃,灌胃给药2个月后停药,取材前禁食12 h。用显微镜观察大鼠心肌组织病理形态结构,免疫组化法检测大鼠心肌组织白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的表达,酶联免疫法检测SHR心肌组织IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ 水平。结果:各组大鼠心脏组织均未见明显病理形态学改变;免疫组化和酶联免疫结果显示,与模型组比较,各组给药大鼠心肌组织IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ 含量均有不同程度下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论:芒果苷联合葛根素对自发性高血压大鼠心脏组织病理形态学无显著影响;但可下调大鼠心脏组织异常升高的炎症因子IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ 水平,具有一定的协同增效作用。

**[关键词]** 自发性高血压大鼠; 芒果苷; 葛根素; 炎性损伤; 协同作用

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)09-0146-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017090146

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170215.0939.022.html>

**[网络出版时间]** 2017-02-15 9:39

## Synergistic Protective Effect of Mangiferin Combined with Puerarin on Heart Inflammatory Injury in Spontaneously Hypertensive Rats

HU Xiao-qin<sup>1,2</sup>, DENG Jia-gang<sup>1,2\*</sup>, DU Zheng-cai<sup>1</sup>, HAO Er-wei<sup>1,2</sup>, XIE Yan<sup>1,2</sup>, HUANG Da-li<sup>1</sup>

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Nanning 530001, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the synergistic protective effect of mangiferin combined with puerarin on spontaneously hypertensive rat (SHR) inflammation injury, in order to provide the experimental basis for clinical prevention and treatment of hypertensive patients with myocarditis induced by hypertension. **Method:** Eight rats with normal blood pressure rat (WKY) were taken as blank group (A); 72 10-week-old SHR rats were taken as the study object and randomly divided into model group (B), benazepril group (C,  $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ), single mangiferin group (D,  $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ), single puerarin group (E,  $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ), mangiferin ( $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) + puerarin ( $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) group (F), mangiferin ( $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) + puerarin ( $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )

**[收稿日期]** 20160920(012)

**[基金项目]** 广西科技基础条件平台项目(10-046-04)

**[第一作者]** 胡小勤, 博士, 教授, 从事中药及天然药物药效研究, Tel:15878766210, E-mail:hxqok6905@163.com

**[通讯作者]** \* 邓家刚, 博导, 教授, 从事中药及天然药物药效研究, Tel:0771-3137515, E-mail:52158466@qq.com

group (G), mangiferin ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) + puerarin ( $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) group (H), mangiferin ( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) + puerarin ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) group (I), and mangiferin ( $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) + puerarin ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) group (J). The rats were orally administered with drugs ( $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) for consecutively two months. They were fasting for 12 h before being put to death. The morphology of myocardial tissues in SHR was observed under microscope. Immunohistochemical assay and enzymelinked immunosorbent assay (ELISA) were used to detect interleukin (IL) -6, IL-10 and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). **Result:** Heart tissues of rats of each group showed no significant morphological change; immunohistochemistry and ELISA results showed that compared with the model group, each drug treated group showed decreases in myocardial IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  levels to varying degrees ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Mangiferin combined with puerarin have no significant effect on morphology of heart tissues of SHR, but can down-regulate abnormal elevation of inflammatory cytokines IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  in heart tissues.

**[Key words]** spontaneous hypertensive rat; mangiferin; puerarin; inflammatory injury; synergistic protective effect

原发性高血压(essential hypertension, EH)是以淋巴细胞系统和单核细胞系统激活为特征的慢性炎症过程,近年来临床研究主要侧重于观察药物对高血压病患者血压及血清炎症因子的影响<sup>[1]</sup>;实验研究侧重于药物及其他疗法对自发性高血压大鼠血清炎症因子、血管及心脑血管等炎症状态的改善作用<sup>[2-7]</sup>。芒果苷是芒果叶中的主要活性成分。近年来药理学研究显示,芒果苷具有广泛的药理效应,涉及抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗病原微生物等<sup>[8]</sup>。尤其是具有显著的抗炎药效。本课题组以往研究发现,芒果苷对自发性高血压大鼠心肌组织形态学具有改善作用,包括对炎症损伤的改善作用<sup>[9-10]</sup>。葛根素是从豆科植物野葛的块根中提取得到的一种黄酮苷,是葛根的最主要有效成分之一,葛根素具有降压作用,同时具有保护靶器官的作用<sup>[11-12]</sup>。近年来研究表明葛根素具有较强的抗炎作用,对炎症损伤具有一定保护作用<sup>[13-14]</sup>。有研究表明,治疗高血压病,联合用药比单一用药更有优势<sup>[15-17]</sup>,值得推广。因此,本研究选择自发性高血压大鼠作为高血压动物模型,观察芒果苷联合葛根素对自发性高血压大鼠心肌炎性损伤的影响,探讨二者在高血压心肌炎症中的协同增效作用。

## 1 材料

**1.1 药物** 芒果苷(从芒果叶中提取,纯度 98%,由广西昌洲天然药业有限公司提供,批号 2070603),苯那普利(北京诺华制药有限公司,批号 X1836),葛根素片(四川中方制药有限公司,批号 20120226)。

**1.2 动物** 雄性 10 周龄 SHR 大鼠 72 只和雄性 10 周龄正常血压 WKY 大鼠 8 只,由北京维通利华

实验动物技术有限公司提供,合格证号 SCXK(京)2012-0001,动物实验在广西中医药大学动物实验中心进行,符合广西中医药大学实验动物伦理委员会(编号 15-0321)会规定。

**1.3 试剂** 95%乙醇(成都科龙化工试剂厂,批号 20121008);兔抗鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素(IL)-6,IL-10 抗体,二抗,免疫组化试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,批号分别为 E10J015, E10J013, E10J012, IS001, E10J014);IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(武汉百翼生物科技有限公司,批号分别为 CSB-E04640r, CSB-E04595r, CSB-E11987r)。

**1.4 仪器** 2015 型徕卡-切片机(德国克林蓝公司),PHY-III 型病理组织漂烘仪(中国常州市中威医疗仪器有限公司),Motic BA400 型显微镜(中国麦克奥迪公司),CKX41 型倒置相差显微镜(日本 Olympus 公司),QYC-200 型恒温摇床(中国上海福玛公司),DG5033A 型酶标仪(中国南京华东电子集团医疗装备有限责任公司),Image-Pro Plus6.0 分析系统(Media Cybernetics 公司)。

## 2 方法

**2.1 分组及给药** 以 8 只 WKY 大鼠作为空白组(A),以 72 只 10 周龄 SHR 大鼠作为研究对象,随机分为模型组(B),苯那普利( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )组(C),芒果苷单用( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )组(D),葛根素单用( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )组(E),芒果苷( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) + 葛根素片( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )组(F),芒果苷( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) + 葛根素片( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )组(G),芒果苷( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) + 葛根素片( $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )组(H),葛根素片( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )

$d^{-1}$ ) + 芒果苷 ( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 组 (I), 葛根素片 ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) + 芒果苷 ( $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 组 (J)。每天灌胃, 按照  $1 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ , 即  $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  的灌胃容积比, 配制芒果苷、葛根素、苯那普利溶液。连续灌胃给药 2 个月, 取材前禁食 12 h。

**2.2 取材** 用 10% 水合氯醛麻醉大鼠, 立即取大鼠心脏组织, 放入 10% 甲醛中固定 24 h。

**2.3 大鼠心脏组织病理形态学检测** 固定组织脱水, 透明, 浸蜡, 包埋, 切片; 进行苏木素-伊红 (HE) 染色, 显微镜下观察病理形态学改变。

**2.4 免疫组织化学检测** 切片常规脱蜡水化, 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  甲醇封闭内源性过氧化物酶; 用微波暴露抗原, 封闭内源性生物素; 滴加 5% ~ 10% 正常山羊血清 (PBS 稀释) 封闭, 室温孵育 10 min, 滴加一抗 (1:200), 4 °C 过夜, 磷酸盐缓冲液 (PBS) 冲洗, 滴加适量生物素标记二抗, 37 °C 孵育 10 ~ 30 min; PBS 冲洗, 滴加适量的辣根酶或碱性磷酸酶标记的链霉卵白素工作液, 37 °C 孵育 10 ~ 30 min。PBS 冲洗, 室温下滴加 DAB 显色液, 反应 3 ~ 15 min, 自来水

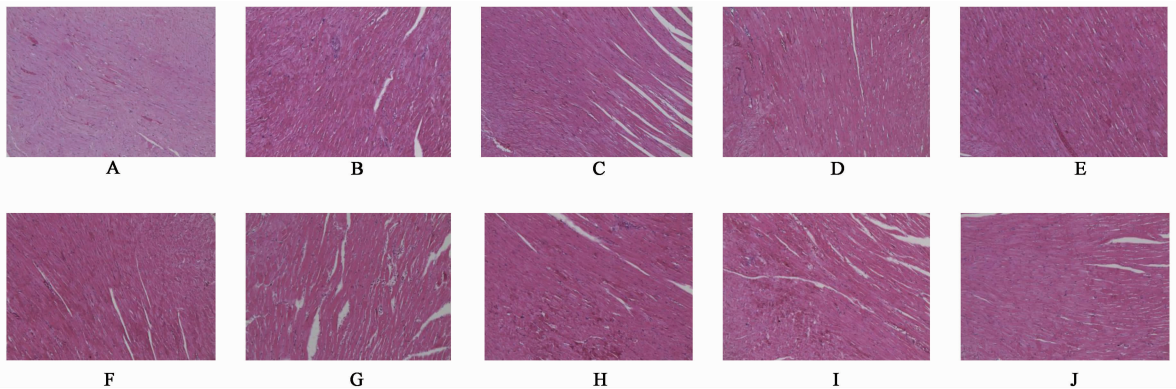
充分冲洗, 苏木素复染, 常规脱水, 透明, 封片。在光镜 200 倍视野下, 随机采集图像阳性表达区域用 Image-Pro Plus 6.0 分析系统检测平均光密度。

**2.5 IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  含量检测** 采用酶联免疫分析, 按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作, 置于酶标仪 492 nm 波长下检测其吸光度  $A$ , 计算 IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  含量。

**2.6 统计学方法** 采用 SPSS 17.0 软件, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间采用单因素方差分析, 方差齐者组间进行 LSD 检验, 方差不齐者进行 Tamhane's  $T^2$  检验,  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 芒果苷联合葛根素对大鼠心脏组织病理形态学的影响** 各组心脏组织均未见明显病理形态学改变; 心脏心外膜完整, 未见纤维组织增生; 肌层肌纤维无肥大萎缩变细, 无肌肉纤维断裂、波浪变性, 心肌细胞无水样, 空泡、脂肪变性, 细胞核居中, 结构清晰, 肌纤维未见坏死及瘢痕组织形成; 未见炎细胞浸润及纤维结缔组织增生, 心内膜内皮细胞完好。见图 1。



A. 空白组; B. 模型组; C. 苯那普利组; D. 芒果苷 ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 组; E. 葛根素 ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 组; F. 芒果苷 ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) + 葛根素 ( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 组; G. 芒果苷 ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) + 葛根素 ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 组; H. 芒果苷 ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) + 葛根素 ( $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 组; I. 芒果苷 ( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) + 葛根素 ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 组; J. 芒果苷 ( $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) + 葛根素 ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 组 (图 2~4 同)

图 1 芒果苷联合葛根素对大鼠心脏组织病理形态学的影响 (HE,  $\times 100$ )

Fig. 1 Effect of mangiferin combined with puerarin on pathological morphology of heart tissues (HE,  $\times 100$ )

**3.2 芒果苷联合葛根素对大鼠心脏组织 IL-6 蛋白表达的影响** 与 A 组比较, B 组大鼠心肌 IL-6 含量显著升高 ( $P < 0.01$ ), 提示造模成功。与 B 组比较, D, F 组大鼠心肌 IL-6 含量显著降低 ( $P < 0.01$ ), C, H, I 组大鼠心肌 IL-6 含量明显降低 ( $P < 0.05$ )。见图 2, 表 1。

**3.3 芒果苷联合葛根素对大鼠心肌组织 IL-10 蛋白表达的影响** 与 A 组比较, B 组大鼠心肌组织 IL-10 含量显著升高 ( $P < 0.01$ ), 提示造模成功。与 B

组比较, C, D, E, G, H 组大鼠心肌组织 IL-10 含量显著降低 ( $P < 0.01$ ), I, J 组大鼠心肌组织 IL-10 含量明显降低 ( $P < 0.05$ )。见图 3, 表 1。

**3.4 芒果苷联合葛根素对大鼠心肌组织 TNF- $\alpha$  蛋白表达的影响** 与 A 组比较, B 组大鼠心肌组织 TNF- $\alpha$  含量显著升高 ( $P < 0.01$ ), 提示造模成功。与 B 组比较, C, D, E, F, J 组大鼠心肌组织 TNF- $\alpha$  含量显著降低 ( $P < 0.01$ ), G, H, I 组大鼠心肌组织 TNF- $\alpha$  含量明显降低 ( $P < 0.05$ )。见图 4, 表 1。

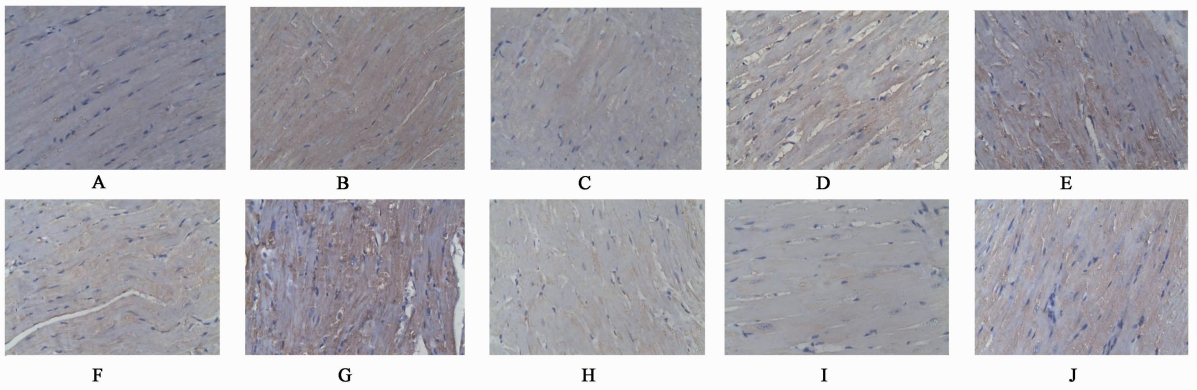


图 2 芒果苷联合葛根素对大鼠心脏组织 IL-6 蛋白表达的影响(免疫组化, ×200)

Fig.2 Effect of mangiferin combined with puerarin on expression of IL-6 in heart tissues(IHC, ×200)

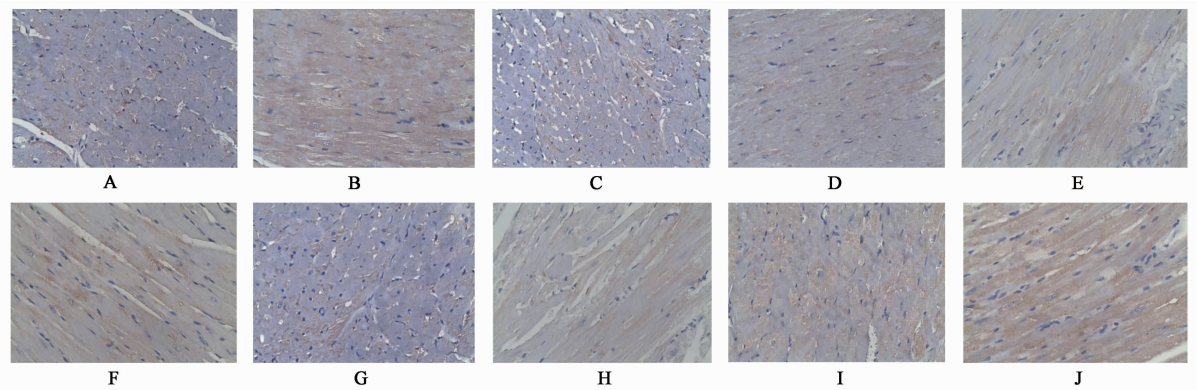


图 3 芒果苷联合葛根素对大鼠心脏组织 IL-10 蛋白表达的影响(免疫组化, ×200)

Fig.3 Effect of mangiferin combined with puerarin on expression of IL-10 in heart tissues(IHC, ×200)

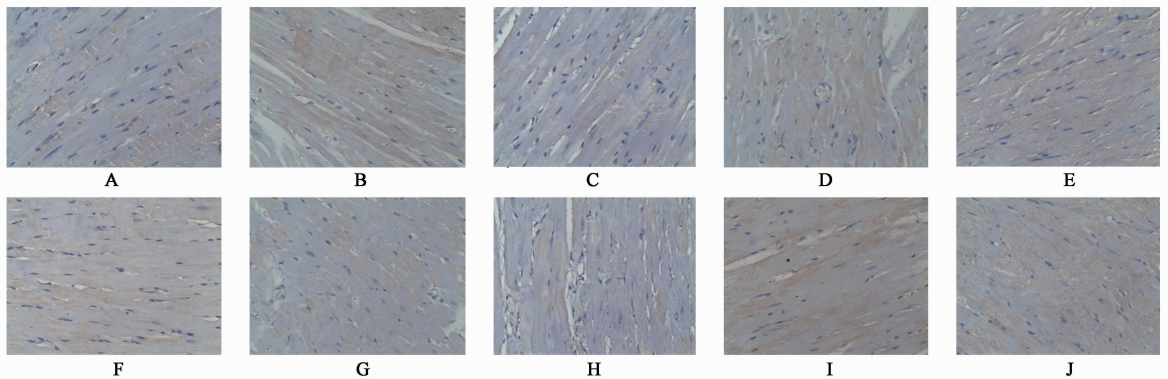


图 4 芒果苷联合葛根素对大鼠心脏组织 TNF-α 蛋白表达的影响(免疫组化, ×200)

Fig.4 Effect of mangiferin combined with puerarin on expression of TNF-α in heart tissues(IHC, ×200)

**3.5 芒果苷联合葛根素对大鼠心脏组织 IL-6, IL-10, TNF-α 含量的影响** 与 B 组比较, E, F, G, H, I, J 组大鼠心肌 IL-6 含量显著降低 ( $P < 0.01$ ), D 组大鼠心肌 IL-6 含量明显降低 ( $P < 0.05$ )。与 A 组比较, B 组大鼠心肌组织 IL-10 含量显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与 B 组比较, C, D, F, G, H, I, J 组大鼠心肌组织 IL-10 含量显著降低 ( $P < 0.01$ ), E 组大鼠心肌组织 IL-10 含量明显降低 ( $P < 0.05$ )。与 B 组比较,

E, H, I, J 组大鼠心肌组织 TNF-α 含量显著降低 ( $P < 0.01$ ), D 组大鼠心肌组织 TNF-α 含量明显降低 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

#### 4 讨论

高血压病靶器官炎性损伤已得到广泛认同, 张明伟等<sup>[18]</sup>通过测定高血压脑出血患者静脉血清及颅内血肿液中 IL-1β, IL-6, TNF-α 水平, 发现患者血液 IL-1β, IL-6, TNF-α 含量高于对照组人群静脉血,

表 1 芒果苷联合葛根素对大鼠 IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  平均吸光度的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 1 Effect of mangiferin combined with puerarin on average optical density of IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	IL-6	IL-10	TNF- $\alpha$
空白	-	0.043 2 ± 0.017 5	0.040 0 ± 0.072 0	0.037 0 ± 0.011 6
模型	-	0.080 5 ± 0.023 6 <sup>1)</sup>	0.089 7 ± 0.006 4 <sup>1)</sup>	0.091 2 ± 0.014 6 <sup>1)</sup>
苯那普利	10	0.047 0 ± 0.012 8 <sup>2)</sup>	0.049 1 ± 0.007 4 <sup>3)</sup>	0.049 0 ± 0.005 0 <sup>3)</sup>
芒果苷	20	0.037 8 ± 0.017 2 <sup>3)</sup>	0.060 6 ± 0.012 4 <sup>3)</sup>	0.063 0 ± 0.011 1 <sup>3)</sup>
葛根素	20	0.072 7 ± 0.028 1	0.063 5 ± 0.009 1 <sup>3)</sup>	0.064 6 ± 0.015 1 <sup>3)</sup>
芒果苷联合葛根素	20 + 10	0.042 1 ± 0.011 5 <sup>3)</sup>	0.079 7 ± 0.009 1	0.061 8 ± 0.017 4 <sup>3)</sup>
	20 + 20	0.077 6 ± 0.020 5	0.061 6 ± 0.016 5 <sup>3)</sup>	0.067 9 ± 0.010 4 <sup>2)</sup>
	20 + 40	0.043 2 ± 0.020 5 <sup>2)</sup>	0.065 3 ± 0.009 6 <sup>3)</sup>	0.067 2 ± 0.015 4 <sup>2)</sup>
	10 + 20	0.049 7 ± 0.015 9 <sup>2)</sup>	0.066 1 ± 0.016 5 <sup>2)</sup>	0.070 3 ± 0.017 1 <sup>2)</sup>
	40 + 20	0.067 4 ± 0.019 2	0.071 5 ± 0.019 8 <sup>2)</sup>	0.062 9 ± 0.010 2 <sup>3)</sup>

注:与空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup>  $P < 0.01$ (表 2 同)。

表 2 芒果苷联合葛根素对大鼠 IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 2 Effect of mangiferin combined with puerarin on content of IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ ) ng·L<sup>-1</sup>

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	IL-6	IL-10	TNF- $\alpha$
空白	-	0.864 1 ± 0.059 4	81.660 5 ± 42.456 5	139.227 6 ± 22.001 2
模型	-	0.969 3 ± 0.079 4	121.398 7 ± 7.146 7 <sup>1)</sup>	165.516 4 ± 24.155 3
苯那普利	10	0.770 4 ± 0.291 2	75.138 8 ± 19.110 9 <sup>3)</sup>	149.381 3 ± 14.738 2
芒果苷	20	0.651 4 ± 0.150 8 <sup>2)</sup>	60.136 2 ± 3.711 7 <sup>3)</sup>	127.349 8 ± 18.691 2 <sup>2)</sup>
葛根素	20	0.379 2 ± 0.228 1 <sup>3)</sup>	91.424 1 ± 32.416 4 <sup>2)</sup>	115.343 3 ± 18.289 9 <sup>3)</sup>
芒果苷联合葛根素	20 + 10	0.266 8 ± 0.112 2 <sup>3)</sup>	66.365 8 ± 9.260 5 <sup>3)</sup>	141.550 9 ± 8.811 0
	20 + 20	0.502 0 ± 0.293 3 <sup>3)</sup>	72.847 7 ± 27.706 5 <sup>3)</sup>	153.969 7 ± 36.798 4
	20 + 40	0.226 0 ± 0.121 4 <sup>3)</sup>	17.610 0 ± 5.003 9 <sup>3)</sup>	92.392 9 ± 18.295 5 <sup>3)</sup>
	10 + 20	0.309 7 ± 0.049 5 <sup>3)</sup>	11.849 5 ± 6.938 5 <sup>3)</sup>	67.765 6 ± 36.937 2 <sup>3)</sup>
	40 + 20	0.457 2 ± 0.191 2 <sup>3)</sup>	14.062 6 ± 8.586 4 <sup>3)</sup>	55.900 4 ± 23.546 9 <sup>3)</sup>

并且高于患者自身静脉血,提示 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  参与了脑出血的炎症反应,是脑出血后脑组织损伤的重要机制之一。IL-10 是一种抗炎性因子,发挥下调炎症反应,拮抗炎症介质的作用。唐朝霞等<sup>[19]</sup>观察重症肺炎患者血浆可溶性髓系细胞触发受体-1 (sTREM-1) 及炎症因子 TNF- $\alpha$ , IL-10 水平变化时,发现重症肺炎组体内的炎症因子 TNF- $\alpha$ , IL-10 的水平平均高于正常组,存活组 TNF- $\alpha$  及 IL-10 水平随时间延长均呈下降趋势,说明了肺炎患者存在全身促炎与抗炎介质过度释放及炎症反应失衡。有研究表明 IL-6, TNF- $\alpha$  等炎症因子与高血压炎症反应的调节有关系<sup>[20]</sup>。综上所述,IL-6, TNF- $\alpha$  及 IL-10 都参与了人体内多种炎症反应的过程,这些炎症因子都可能与高血压的发生发展密切相关。

芒果苷具有广泛的药理作用,其中包括降压作用,心肌保护作用,抗炎作用等<sup>[21-23]</sup>。葛根素

同样具有减少致炎细胞因子的作用<sup>[24]</sup>。故本实验采用两药联用的研究方法,探讨其共同保护高血压病炎症性损伤的作用。本实验发现,模型组和正常组大鼠心肌组织病理形态学没有明显损伤,主要原因可能是模型组大鼠的周龄偏小,其损伤还没有达到一定的程度,通过形态学不能明显观察到;在各组大鼠上取心脏组织时所取部位有一定的差异,导致观察时误差较大;芒果苷或葛根素的用量少,芒果苷或葛根素中的有效成分未达到理想状态;芒果苷和葛根素的配伍剂量不够合理,其配伍剂量对心脏的影响不大。下一步拟通过选择大龄的 SHR 以及通过电子显微镜进行观察。由于模型组没有明显的病理性损伤,所以用药组也没有明显的改善作用。

免疫组化和酶联免疫结果表明,与模型组比较,各组给药大鼠心肌组织中 IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  水平均有不同程度地下降。其中,芒果苷联合葛根素组

(F,G,H,I,J组)大鼠心肌组织中 IL-6,IL-10,TNF- $\alpha$  的水平均有显著性下降,大部分联合用药组这3个因子的含量下降的程度比两药单用时下降的程度都要大。提示两药联用可以一定程度地下调大鼠心肌组织异常升高的 IL-6,IL-10,TNF- $\alpha$  水平。表明了炎症因子与高血压的发生发展有密切的关系。也说明了两药联用对高血压病靶器官炎症损伤有保护作用。

本次研究表明,芒果苷联合葛根素可以一定程度地下调大鼠心肌组织异常升高的炎症损伤因子的水平,表明两药联用对自发性高血压大鼠心肌炎症有一定的协同保护作用。

[参考文献]

[1] 王强,黎芳,方显明,等. 天麻钩藤饮合卡托普利对高血压病患者血压及炎症因子的影响[J]. 中医杂志, 2008,49(1):32-34.

[2] 曾伏虎,杨胜万,刘国树,等. 盐酸埃他卡林对自发性高血压大鼠血浆生化指标及炎症相关因子的影响[J]. 中国分子心脏病学杂志,2007,7(3):143-145.

[3] 张金艳,赵乐,李贻奎,等. 丹皮酚对自发性高血压大鼠动脉血压和血流量的影响及其与血管舒缩相关的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(24): 4903-4907.

[4] 武多娇. 炎症细胞在自发性高血压大鼠心肌纤维化中的作用及苯那普利的干预研究[D]. 福州:福建医科大学,2005.

[5] 徐雅,李澎涛,陈杰,等. 安宫清开灵注射液对自发性高血压大鼠脑出血后炎症反应的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2007,9(1):32-36.

[6] 田登科,陈刚领,李亚娟,等. 云南白药对自发性高血压大鼠肾脏炎症状态的改善作用[J]. 时珍国医国药,2009,20(9):2157-2160.

[7] 成彩联,娄探奇,汤颖,等. 贝那普利对自发性高血压大鼠肾间质炎症细胞浸润的影响[J]. 广东医学, 2007,28(9):1415-1417.

[8] REN X G, LI D W, HE C M, et al. Research progress in pharmacological activities of mangiferin[J]. Chin Trad Pat Med, 2011, 33(5):860-863.

[9] 胡小勤,杨秀美,曾学文,等. 芒果苷对自发性高血压大鼠小鼠脑肾组织形态学的影响[J]. 科学技术与工程, 2012, 12(25):6278-6281.

[10] 胡小勤,邓家刚,曾学文,等. 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[J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(7): 1144-1149.

[11] 魏述永. 葛根素心血管保护作用及其机制研究进展[J]. 中国中药杂志,2015,40(12):2278-2284.

[12] 李国峰,秦玉花,杜鹏强. 葛根素对缺氧复氧心脏微血管内皮细胞的保护作用[J]. 中国医院药学杂志, 2016(1):37-40.

[13] 张毅,李恒华,江兵,等. 葛根素衍生物抗炎作用及对环氧化酶活性的影响[J]. 中国现代应用药学,2011, 28(1):8-10.

[14] 杨希. 葛根素作为牙周炎宿主调节治疗药物的研究[D]. 武汉:武汉大学,2015.

[15] 曹生华. 比较联合用药与单一用药治疗原发性高血压病的临床研究[J]. 中国现代药物应用,2010,23(4):18-19.

[16] 徐小明,高翔,刘鹏,等. 美托洛尔联合贝那普利治疗老年原发性高血压合并心力衰竭的临床疗效及安全性分析[J]. 心脑血管病防治, 2015(6):471-472,478.

[17] 黄帧桢,柏松,陈莉,等. 葛根素联用非洛地平对肾性高血压大鼠肾脏 Apelin 和 APJ mRNA 及蛋白表达的影响[J]. 中国中药杂志,2013,38(3):381-385.

[18] 张明伟,彭俊,刘阳,等. 高血压脑出血患者血清和颅内血肿液中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的含量研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2010,9(2):138-141.

[19] 唐朝霞,曾勉,卢桂芳. 重症肺炎患者血浆可溶性髓系细胞触发受体1、肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-10 水平变化的研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011,10(5):424-428.

[20] CHEN M, CHEN Z W, LONG Z J, et al. Protective effects of Sapindus saponins in spontaneously hypertensive rats [J]. Chin J Integ Med,2015,21(1):36-42.

[21] 张翠,张根葆,王继胜,等. 芒果苷对糖尿病大鼠心肌的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学,2016,21(8):859-862.

[22] 杨海光,方莲花,杜冠华. 芒果苷的药理作用研究进展[J]. 中国药理学通报,2016,32(1):5-8.

[23] 黄云,胡文姬,李学坚,等. 罗汉果甜苷对芒果苷抗炎的协同效应[J]. 广西科学,2015,22(6):616-619.

[24] 窦思奇,江培. 葛根素对脑缺血再灌注损伤的抗炎作用[J]. 黑龙江科技信息,2014(36):74.

[责任编辑 张丰丰]