

# 金鸡菊提取物降压及体内抗氧化作用的研究

明婷<sup>1</sup>, 孙玉华<sup>2\*</sup>, 胡梦颖<sup>2</sup>, 哈木拉提<sup>2</sup>, 庞市宾<sup>2</sup>, 刘晓燕<sup>2</sup>, 张兰兰<sup>2</sup>, 靳洪涛<sup>3</sup>

(1. 石河子大学药学院, 新疆 石河子 832000;

2. 新疆维吾尔自治区药物研究所, 乌鲁木齐 830004;

3. 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

**[摘要]** **目的:**研究金鸡菊提取物 50% 乙醇洗脱物对高血压小鼠的降压作用和体内抗氧化作用。**方法:**采用低温高盐法, 连续 20 d 形成小鼠高血压模型; 将实验小鼠分为空白组、模型组、金鸡菊组 (100, 200 mg·kg<sup>-1</sup>)、阳性药组 (50 mg·kg<sup>-1</sup>)。灌胃给药 28 d 后, 采用颈动脉插管法测定小鼠血压并取血, 检测血清中超氧化物歧化酶 (SOD) 活力、丙二醛 (MDA) 含量; 称取肝脏, 测定肝组织中 SOD, MDA, 谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活力、总抗氧化能力 (T-AOC)。**结果:**与空白组相比, 模型组小鼠血压明显降低, 并具有显著性差异 ( $P < 0.01$ ); 血清和肝脏中的 SOD, GSH-Px, T-AOC 活力明显降低, MDA 含量明显升高, 统计结果显示有显著性差异 ( $P < 0.01$ ); 而与模型组比较, 给药组高、低剂量可明显降低小鼠血压; 同时, 血清和肝脏中 SOD, GSH-Px, T-AOC 活力均显著提高, 高剂量组 MDA 含量明显降低, 统计结果显示有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。**结论:**金鸡菊提取物 50% 乙醇洗脱物 (100, 200 mg·kg<sup>-1</sup>) 具有显著的降压效果, 并且能显著增强高血压小鼠的体内抗氧化能力, 减少高血压造成的氧化损伤, 保护血管和脏器的损伤, 研究结果表明这可能是金鸡菊能有效降低血压的作用机制之一。

**[关键词]** 金鸡菊; 高血压; 降压抗氧化

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)10-0249-04

## Experimental Study on Antihypertension and *in vivo* Antioxidant Function of Coreopsis Extract

MING Ting<sup>1</sup>, SUN Yu-hua<sup>2\*</sup>, HU Meng-ying<sup>2</sup>, HA Mu-la-ti<sup>2</sup>,  
PANG Shi-bin<sup>2</sup>, LIU Xiao-yan<sup>2</sup>, ZHANG Lan-lan<sup>2</sup>, JIN Hong-tao<sup>3</sup>

(1. School of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832000, China; 2. Xinjiang Institute of Meteria Medica, Urumchi 830004, China; 3. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the influence of Coreopsis extract eluted by 50% ethanol on antihypertension and *in vivo* antioxidant function of hypertension mice. **Method:** Hypertension model of mice were induced by giving high salinity water continuously by gastric irrigation (ig) and keeping them in low-temperature environment 4 hours a day for 20 days. Then the mice were given drug continuously by ig for 28 days, measured blood pressure, collected blood and liver, and detected the activities of SOD, MDA in serum; meanwhile the livers were sampled for measurement of MDA content, activities of SOD, GSH-Px and T-AOC. **Result:** Compared with blank group, the blood pressure of control group was depressed significantly; SOD, GSH-Px and T-AOC activities of control group both in serum and livers were reduced significantly, results above indicated that the model was set up successfully. The drug can depress blood pressure, increase SOD, GSH-Px and T-AOC activities, reduce the content of MDA compared with control group. **Conclusion:** Coreopsis extract can significantly depress

**[收稿日期]** 20111231(005)

**[基金项目]** 新疆维吾尔自治区重点实验室项目 (XYSY0207-2008-01); 留学回国人员项目 (自主选题)

**[第一作者]** 明婷, 在读硕士研究生, 从事心血管药理研究工作, Tel: 0991-2320296, E-mail: mingting104@126.com

**[通讯作者]** \* 孙玉华, 硕士, 研究员, 从事中药药理毒理研究工作, Tel: 0991-2812070, E-mail: sunyuh1117@yahoo.com.cn

blood pressure, increase the ability of antioxidant effect of hypertension mouse *in vivo*, and reduce oxidation injury caused by hypertension, protect blood vessel and internal organs had been injured. All results indicated that it is one of the mechanisms of antihypertensive effects of *Coreopsis* extract.

[Key words] *coreopsis*; hypertension; antihypertension; antioxidant function

金鸡菊又名雪菊,系菊科金鸡菊属的干燥头状花序,舌状花,黄色或金黄色。目前在新疆和田地区种植较为广泛,有显著的降血压降血脂效果,民间使用基础良好。本课题组前期研究表明金鸡菊总提取物具有良好的降压作用<sup>[1]</sup>;通过对自由基的清除作用证实金鸡菊提取物是一种有效的自由基清除剂,其中 50% 乙醇提取物对 O<sub>2</sub><sup>-</sup> 自由基的清除率明显强于维生素 C (V<sub>C</sub>)。表明金鸡菊提取物是有效的外源性天然有机抗氧化剂<sup>[2]</sup>。近年来研究证明:自由基参与心血管系统的多种生理、病理过程。自由基生成增多或抗氧化机制减弱都将导致氧化应激状态。内皮细胞功能失调、血管平滑肌细胞增殖、炎症等,引发多种疾病,在原发性高血压及脑卒中、动脉粥样硬化、心肌梗死等高血压作为危险因素的疾病中,氧自由基升高<sup>[3]</sup>。本实验旨在研究金鸡菊 50% 乙醇洗脱物对高血压小鼠血压、SOD 活性、MDA 含量、GSH-Px 活力、T-AOC 的影响,揭示其降压作用与体内抗氧化活性<sup>[4]</sup>,从而为金鸡菊的进一步研究和开发利用提供实验依据和科学参考。

## 1 材料

**1.1 动物** 健康昆明种 SPF 级小鼠,雌雄各半,18~22 g,新疆实验动物中心提供,动物合格证号 SCXK(疆)2003-0001。

**1.2 药品与试剂** 药材:金鸡菊由新疆维吾尔自治区药物研究所杨伟俊副研究员鉴定菊科金鸡菊属的金鸡菊(*Coreopsis tinctoria* Nutt.)干燥头状花序;受试物:金鸡菊提取物 50% 乙醇洗脱物,新疆维吾尔自治区药物研究所药理一室提供;阳性药:复方罗布麻片,山西亚宝药业集团股份有限公司,批号 110143;维生素 E 软胶囊,上海东海制药股份有限公司东海制药厂,批号 101202;冰乙酸,西安化学试剂厂,批号 080129;SOD 试剂盒,批号 20110915;MDA 试剂盒,批号 20110914;GSH-Px 试剂盒,批号 20110907;T-AOC 试剂盒,批号 20110907;考马斯亮蓝蛋白测定试剂盒,批号 20110928,以上试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

**1.3 仪器设备** 3k30-高速低温离心机(美国 Sigma 公司),722s-分栅(光栅)分光光度计(上海第三分析仪器厂),玻璃匀浆器,BL-420F-生物机能实验系

统(成都泰盟科技有限公司),H-1-微型混合器(上海康禾光电仪器有限公司),LHP-250D 数显光照培养箱(金坛市水北创兴仪器厂)。

## 2 方法

**2.1 高血压模型的建立** 从第 1 天起,除正常对照组小鼠每天给予正常饲料和饮用水外,其余各组小鼠每天按 0.025 mL·kg<sup>-1</sup> 体重给予 8% 的 NaCl 溶液,同时将各组动物每天上午置于(4±2)℃ 中 4 h,随后取出放回动物房普通环境中,各组正常给予饲料和饮水,连续 20 d<sup>[5-7]</sup>,造模完成。

**2.2 试验分组及处理** 将造模小鼠按性别随机分 4 组,另设空白对照组,雌雄各半,即空白组、模型组、50% 乙醇洗脱物低剂量组(100 mg·kg<sup>-1</sup>)、50% 乙醇洗脱物高剂量组(200 mg·kg<sup>-1</sup>)、阳性药复方罗布麻组(0.05 g·kg<sup>-1</sup>)。给药组连续灌胃给药 28 d。末次给药后,采用颈动脉插管法测定小鼠血压,取血及肝脏,制备组织匀浆,通过试剂盒检测各项指标<sup>[8]</sup>。

**2.3 血压测定** 20% 氨基甲酸乙酯按 0.005 mL·g<sup>-1</sup> 腹腔注射麻醉,背位固定于蛙板上。手术分离出小鼠颈总动脉,远心端结扎,近心端用事先充满肝素抗凝的头皮针动脉插管(自制)向心脏方向插入动脉中,固定好插管的尖端,导管的另一端接压力换能器,接入到 BL-410 生物机能实验系统。连续描记血压约 30 s,待血压平稳后记录数据<sup>[9]</sup>。

**2.4 血清酶活性的检测** 连续给药 28 d 后,测压采血,静置后 4℃,3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min,取血清按照检测试剂盒说明书,检测 SOD,MDA。

**2.5 肝匀浆酶含量检测** 将采完血的小鼠处死,取出肝脏,用冰冷的生理盐水洗涤两次,滤纸吸干水分,配成 10% 的肝组织匀浆,继以 4 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min,分离上清,测定时轻取上清液<sup>[11]</sup>。按照检测试剂盒说明书,检测肝组织蛋白质含量,SOD,MDA,GSH-Px,T-AOC。

**2.6 统计学方法** 采用 SPSS 13.0 软件,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,*P* < 0.05 表示有统计学意义,*P* < 0.01 表示有显著性差异。

## 3 结果

**3.1 对高血压小鼠血压的影响** 由表 1 可见,与空

白组比较,模型组小鼠血压明显升高,表明造模成功;与模型组比较,金鸡菊提取物 50% 乙醇洗脱物低、高剂量均可显著降低小鼠血压,具有显著性差异。

表 1 金鸡菊提取物 50% 乙醇洗脱物对血压的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	血压/kPa
对照	-	14.929 ± 1.272 <sup>2)</sup>
模型	-	18.435 ± 1.180
金鸡菊提取物	0.10	15.388 ± 1.047 <sup>2)</sup>
	0.20	15.141 ± 1.617 <sup>2)</sup>
复方罗布麻片	0.05	15.257 ± 1.124 <sup>2)</sup>

注:与模型组相比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

表 2 金鸡菊提取物 50% 乙醇洗脱物对血清中 SOD,MDA 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	SOD/U·mL <sup>-1</sup>	MDA/nmol·mL <sup>-1</sup>
对照	-	101.069 ± 8.969 <sup>2)</sup>	3.33 ± 2.11 <sup>2)</sup>
模型	-	79.879 ± 9.338	6.83 ± 2.11
金鸡菊提取物	0.10	92.124 ± 9.228 <sup>2)</sup>	5.05 ± 0.49 <sup>2)</sup>
	0.20	96.347 ± 17.792 <sup>2)</sup>	4.34 ± 1.09 <sup>2)</sup>
维生素 E	0.05	100.917 ± 13.943 <sup>2)</sup>	4.04 ± 1.50 <sup>2)</sup>

表 3 金鸡菊提取物 50% 乙醇洗脱物对高血压小鼠肝组织中 SOD,MDA,GSH-Px,T-AOC 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	SOD/U·mg	MDA/U·mg	GSH-Px/ U·mg	T-AOC/U·mg
对照	-	290.073 ± 53.597 <sup>2)</sup>	4.40 ± 1.88 <sup>2)</sup>	89.05 ± 19.23 <sup>2)</sup>	6.66 ± 2.13 <sup>2)</sup>
模型	-	172.871 ± 69.390	8.37 ± 3.43	47.90 ± 15.60	3.79 ± 1.97 <sup>2)</sup>
金鸡菊提取物	0.10	242.384 ± 69.236 <sup>2)</sup>	6.20 ± 1.57 <sup>1)</sup>	74.97 ± 15.89 <sup>2)</sup>	6.32 ± 2.14 <sup>2)</sup>
	0.20	262.806 ± 38.149 <sup>2)</sup>	5.54 ± 1.20 <sup>2)</sup>	80.27 ± 17.74 <sup>2)</sup>	6.87 ± 1.79 <sup>2)</sup>
维生素 E	0.05	266.408 ± 38.149 <sup>2)</sup>	4.73 ± 2.18 <sup>2)</sup>	84.48 ± 20.11 <sup>2)</sup>	7.89 ± 2.36 <sup>2)</sup>

#### 4 讨论

机体内存存在一套完整的抗氧化系统,正常生理条件下,系统维持着相对动态平衡,但当机体受到饥饿、年龄及激素水平等因素的影响时,机体抗氧化系统的机能会降低,进而导致各种疾病的产生<sup>[13]</sup>。而机体的抗氧化水平可通过 SOD,MDA,GSH-Px 和 T-AOC 等指标体现。已有大量研究结果表明:高血压患者体内存在氧化与抗氧化失衡、脂质过氧化反应增强、抗氧化酶系统的保护功能减弱的现象。

由于自由基与高血压的发生、发展及靶器官损害有密切关系,因此抗氧化治疗可降低血压,保护内皮细胞,减轻血管壁重构,改善血管功能,减缓高血压及其并发症的发展及改善预后,减少病残率和病死率,为高血压的治疗提供了一种新的思路。金鸡菊为新疆特色植物药,分布广泛,并具有良好的民间使

3.2 对高血压小鼠血清中 SOD,MDA 的影响 由表 2 可见,与模型组比较,金鸡菊提取物 50% 乙醇洗脱物低、高剂量均可显著提高小鼠血清中 SOD 活力;而 MDA 含量则显著低于模型组,均具有显著性差异。

3.3 对高血压小鼠肝组织中 SOD,MDA,GSH-Px,T-AOC 的影响 由表 3 可知,与模型组比较,金鸡菊提取物 50% 乙醇洗脱物低、高剂量组均可显著提高高血压小鼠肝脏中 SOD,GSH-Px,T-AOC 的酶活力;而金鸡菊提取物 50% 乙醇洗脱物高剂量组小鼠肝脏中 MDA 含量明显降低,与模型组相比,上述指标均具有显著性差异。

用基础,前期研究表明金鸡菊提取物降压效果显著,本实验通过其对高血压小鼠的体内抗氧化作用研究,进一步论证高血压与抗氧化的作用关系,并探讨其降压机制,为金鸡菊的深入研究提供新思路<sup>[14-15]</sup>。

Xin C 等的研究结果表明维生素 C 和 E 在增加 SOD 活性同时可降低血浆中氧自由基,改变氧化还原状态,改善血管结构与功能,从而降低血压,延缓 SHRsp 的高血压发展<sup>[16]</sup>;他汀类药物除了降胆固醇外,还具有抗氧化作用,增加 NO 生物利用度,起到保护血管内皮作用,从而减少心血管事件的发生<sup>[17]</sup>。因此具有抗氧化作用的药物已经成为治疗高血压病的有效途径之一<sup>[18]</sup>。金鸡菊醇提物中富含黄酮类化合物,含量高达 25%,大量研究表明黄酮类化合物可降低内皮素、升高 NO,改善内皮功能

不良抑制血管紧张素转化酶活性和 AngII 的生成而降压。本课题实验通过采用低温、高盐的方法建立小鼠高血压模型,连续给药 28 d 后,金鸡菊提取物 50% 醇洗脱物低、高剂量组均可显著降低小鼠血压 ( $P < 0.01$ ),增强机体 SOD 活力、GSH-Px 酶活力及总抗氧化能力 T-AOC ( $P < 0.01$ ),同时高剂量组可显著降低机体 MDA 含量 ( $P < 0.01$ )。基于以上研究结果,表明金鸡菊提取物具有显著的降压作用和抗氧化功能。由此推断,金鸡菊对高血压造成的血管与脏器的损伤有一定程度地改善功能、恢复损伤的作用,其作用途径可能是通过提高机体抗氧化能力,修复由高血压引起的过氧化、血管和脏器损伤,从而改善血管的结构和功能、保护血管内皮,保护肝、肾等重要脏器。因此提高机体抗氧化能力是金鸡菊发挥降压作用的途径之一。

#### [参考文献]

- [ 1 ] 梁淑红,哈木拉提,庞市宾,等. 金鸡菊提取物降压化学成分实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21 (7):1619.
- [ 2 ] 曹燕,庞市宾,徐磊,等. 金鸡菊提取物体外抗氧化活性的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (21):144.
- [ 3 ] 隋辉,王文. 氧自由基与高血压关系研究进展 [J]. 高血压杂志, 2002, 10(5):414.
- [ 4 ] 陈玉兴,黄雪君,曾晓会,等. 益智汤对正常大鼠及 D-半乳糖致衰老小鼠抗氧化能力的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(7):62.
- [ 5 ] 刘建,冯利,孟庆海,等. 低温干预对高血压脑出血小鼠脑水肿及细胞凋亡的影响 [J]. 山东医药, 2009, 49 (39):44.
- [ 6 ] Chen Y, Zhang H, Tian X, et al. Antioxidant potential of crocins and ethanol extracts of *Gardenia jasminoides* ELLIS and *Crocus sativus* L: A relationship investigation between antioxidant activity and crocin contents [J]. Food Chem, 2008, 109(3): 484.
- [ 7 ] 潘正军,王新风,周雪瑞. 黄山贡菊水煎剂对实验性高血压小鼠血压和血脂含量的影响 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19 (3):669.
- [ 8 ] 辛晓林,刘长海. 中药多糖抗氧化作用研究进展 [J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(5):54.
- [ 9 ] 夏晓晖,张宇,郝砚彬,等. 银杏叶化学成分研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(9):100.
- [ 10 ] 陈阳,杨婷,黄娟,等. 西红花苷和西红花酸在小鼠体内抗氧化活性对比研究 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(2):248.
- [ 11 ] 朱开梅,赵磊,顾生玖. 香蕉皮多酚提取方法及生物活性的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16):219.
- [ 12 ] 罗丽萍,高荫楠,洪雪娥,等. 薯蓣黄酮和多糖体内抗氧化作用研究 [J]. 食品科学, 2005, 26(8):408.
- [ 13 ] 王君明,崔瑛,申玲玲,等. 中药致药源性肝损伤的氧化应激机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5):247.
- [ 14 ] 赵凯,杨万松. 氧化应激与高血压血管内皮损伤 [J]. 天津医药, 2006, 34(12):907.
- [ 15 ] 何文一,覃数. 抗氧化维生素 C、E 治疗心血管病的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2009, 30(3):528.
- [ 16 ] Xin C, Rhian M T, Jeong B K, et al. Antioxidant effects of vitamine C and E are associated with altered activation of vascular NADPH Oxidase and Superoxide Dismutase in stroke-prone SHR [J]. Hypertension, 2001, 38(2): 606.
- [ 17 ] Stefano T, Agostino V, Lorenzo G, et al. Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist treatment in essential hypertension [J]. Hypertension, 2001, 37 (3): 943.
- [ 18 ] Stephanie H, Wilson, Robert D, et al. Simvastatin preserve coronary endothelial function in hypercholesterolemia in the absence of lipid lowering [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21 (1): 122.

[责任编辑 古云侠]