

# 芒果苷对自发性高血压大鼠相关血管形态学及 MCP-1/CCR-2 通路的影响

廖承谱<sup>1,2</sup>, 曾学文<sup>1</sup>, 辛田田<sup>1</sup>, 蒙玉梅<sup>1</sup>, 黄大利<sup>1</sup>, 胡小勤<sup>1\*</sup>

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

2. 广西崇左市食品药品检验所, 广西崇左 532200)

**[摘要]** **目的:** 观察自发性高血压大鼠(SHR)颈动脉、胸主动脉、肠系膜上动脉形态学变化,进一步深入研究芒果苷对SHR相关血管炎性因子表达及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)/趋化因子受体-2(CCR-2)通路的影响。**方法:** SHR 40只,随机分为模型组,苯那普利组( $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )与芒果苷低、中、高剂量组( $25, 50, 100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),另选同周龄8只雄性Wistar-Kyoto(WKY)大鼠为正常组。连续灌胃8周后,每两周观察各组大鼠收缩压情况,苏木素-伊红(HE)染色观察颈动脉、胸主动脉、肠系膜上动脉形态学,免疫组化(IHC)和蛋白免疫印迹法(Western blot)检测胸主动脉MCP-1,CCR-2的蛋白表达水平,实时荧光定量PCR(Real-time PCR)检测胸主动脉MCP-1,CCR-2 mRNA的表达。**结果:** 与正常组比较,模型组炎症细胞明显增多,收缩压显著高于WKY组血压( $P < 0.01$ ),胸主动脉中MCP-1,CCR-2蛋白和mRNA表达显著升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,苯那普利以及芒果苷高剂量组炎症细胞明显减少,内皮边缘有改善、纤维组织浸润明显好转,收缩压显著降低( $P < 0.01$ ),苯那普利及芒果苷低、中、高剂量组胸主动脉中MCP-1,CCR-2蛋白和mRNA表达水平显著降低( $P < 0.01$ )。**结论:** 自发性高血压大鼠颈动脉、胸主动脉、肠系膜上动脉存在一定的炎症损伤。其机制可能是芒果苷通过抑制SHR血管中MCP-1/CCR-2通路表达,从而对血管产生抗炎作用。

**[关键词]** 芒果苷; 自发性高血压大鼠; 相关血管; 形态学; 单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)/趋化因子受体-2(CCR-2)通路

**[中图分类号]** R2-0;R285.5;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)19-0039-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20192039

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190704.1051.001.html>

**[网络出版时间]** 2019-07-05 10:23

## Effect of Mangiferin on Morphology of Relevant Vessels and MCP-1/CCR-2 Pathway in Spontaneously Hypertensive Rats

LIAO Cheng-pu<sup>1,2</sup>, ZENG Xue-wen<sup>1</sup>, XIN Tian-tian<sup>1</sup>, MENG Yu-mei<sup>1</sup>,  
HUANG Da-li<sup>1</sup>, HU Xiao-qin<sup>1\*</sup>

(1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine (TCM),

Guangxi Key Laboratory of Pharmacodynamics of TCM, Nanning 530001, China;

2. Guangxi Chongzuo Food and Drug Inspection Institute, Chongzuo 532200, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the morphological changes of carotid artery, thoracic aorta and superior mesenteric artery in spontaneously hypertensive rats (SHR), in order to further study the effect of Mangiferin on the expressions of inflammatory factors and monocyte chemoattract protein-1 (MCP-1) /c-chemokine receptor type 2 (CCR-2) pathway in SHR. **Method:** Forty spontaneously hypertensive rats were randomly divided into model

**[收稿日期]** 20190402(019)

**[基金项目]** 广西省自然科学基金项目(2013GXNSFAA019114);广西中药药效研究重点实验室项目(12-071-08)

**[第一作者]** 廖承谱, 硕士, 从事食品以及中药药效研究, E-mail:2550767896@qq.com

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

group, benazepril group ( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) and low, medium and high-dose mangiferin groups (25, 50,  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ). Eight male WKY rats of the same age were selected as normal control group. Systolic blood pressure was observed every two weeks after eight weeks of administration. Morphology of carotid artery, thoracic aorta and superior mesenteric artery was observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. Immunohistochemical assay (IHC) and Western blot were used to detect MCP-1 and CCR-2 protein expressions in thoracic aorta. MCP-1 and CCR-2 mRNA expression levels in thoracic aorta were detected by Real-time quantitative fluorescence PCR (Real-time PCR). **Result:** Compared with the normal group, the inflammatory cells in the model group increased significantly, the systolic blood pressure was significantly higher than that in the WKY group ( $P < 0.01$ ), and MCP-1, CCR-2 protein and mRNA expressions in thoracic aorta were increased obviously ( $P < 0.01$ ). Compared with model group, in high-dose benazepril and mangiferin groups, inflammatory cells were decreased significantly, endothelial margin and fibrous tissue infiltration were improved significantly, and systolic blood pressure was decreased significantly ( $P < 0.01$ ). MCP-1, CCR-2 protein and mRNA expression in thoracic aorta of benazepril and mangiferin groups decreased significantly ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** There are inflammation damages in carotid artery, thoracic aorta and superior mesenteric artery of spontaneously hypertensive rats. Mangiferin has an anti-inflammatory effect by possibly inhibiting the expressions of MCP-1/CCR-2 pathway in SHR vessels.

**[Key words]** mangiferin; spontaneously hypertensive rats; related blood vessels; morphology; monocyte chemoattract protein-1 (MCP-1) / c-chemokine receptor type 2 (CCR-2) pathway

原发性高血压是一种常见的慢性炎症疾病,容易引发心脑血管损伤<sup>[1]</sup>,血压的升高可导致心血管疾病的发生,血压和炎症之间的关系逐渐被人类重视<sup>[2-3]</sup>。已有研究表明,高血压产生炎症过程的关键步骤在单核细胞增殖以及在靶器官的浸润<sup>[4]</sup>。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)是介导炎症发生的重要因子之一,其趋化作用是依靠趋化因子受体-2(CCR-2)完成的,MCP-1/CCR-2炎症途径是高血压致病机制的重要炎症途径<sup>[5]</sup>。

本课题组以往研究发现,芒果苷能够改善自发性高血压大鼠心、肾炎症损伤以及抑制交感神经中MCP-1/CCR-2通路的表达<sup>[6-7]</sup>,在低剂量的条件下,芒果苷对自发性高血压大鼠心脑血管组织形态学无明显的影响<sup>[8-9]</sup>,随着芒果苷剂量增加,发现对肝脏损伤有明显改善作用<sup>[10]</sup>。近几年来,主要侧重芒果苷抗炎<sup>[11]</sup>、抗氧化<sup>[12]</sup>、抗缺血<sup>[13]</sup>以及降低尿酸<sup>[14]</sup>等方面研究,芒果苷是芒果叶的主要有效活性成分,药理学研究表明其具有显著抗炎、抗氧化、抗过敏、抗病毒、抗动脉粥样硬化、抗糖尿病作用<sup>[15-17]</sup>。

目前,高血压血管方面炎症损伤报道较少,主要研究对心、脑、肾炎症损伤进行保护<sup>[18]</sup>,芒果苷属于天然药物,优势在于对SHR血管有较好的抗炎药效,降压同时无明显的毒副作用。为了进一步深入研究芒果苷抗炎药效机制,故本实验以自发性高血压大鼠(SHR)胸主动脉、颈动脉、肠系膜上动脉为研究对象,探讨芒果苷对SHR胸主动脉、颈动脉、肠

系膜上动脉炎症保护机制,通过观察芒果苷对SHR颈动脉、胸主动脉、肠系膜上动脉的形态学变化情况及MCP-1/CCR-2通路的影响,为今后预防以及治疗高血压疾病的发生发展奠定基础。

## 1 材料

**1.1 动物** 雄性10周龄左右的SHR大鼠40只和雄性10周龄血压正常Wistar-Kyoto(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)2016-0011,饲养于广西中医药大学动物实验中心,所有动物实验均符合广西中医药大学动物伦理委员会要求。

**1.2 药物及试剂** 芒果苷(西安通泽生物科技有限公司,纯度98%,批号170402);苯那普利(上海新亚药业闵行有限公司,批号160906);兔抗MCP-1(美国Abcam公司,批号Ab25124);兔抗CCR-2(美国Invitrogen公司,批号PA5-23037);trizol(美国Ambion公司,货号15596026);YBR Green PCR试剂盒(美国KAPA Biosystems公司,货号KM4101);逆转录试剂盒(日本Takara公司,货号639505);DNase I(美国Fermentas公司,货号AM2295);DEPC处理水,苏木素-伊红(HE)染色液,MCP-1,CCR-2免疫组化试剂盒,DAB浓缩型试剂盒,山羊抗兔二抗(武汉华联科生物技术有限公司,批号分别为PAB180005, PAB180015, PAB180016, PAB160022, PAB180021, PAB150011)。

**1.3 仪器** MD1000型正置显微镜(德国徕卡显微

系统有限公司);DFC295 型 IMS 图象分析系统(武汉华联科生物技术有限公司);ZH-HX-Z 型大小鼠无创血压测量分析系统(安徽正华生物仪器设备有限公司);MK3 型酶标仪(上海雷勃生物技术有限公司);HH-W600 型数显恒温水浴锅(中国金南);XW-80A 型微型涡旋混合仪(上海青浦泸西仪器);Nanodrop 2000 型超微量分光光度计(美国 Thermo 公司);mini protean3cell 型电泳仪,T100-Thermal Cycler 型 PCR 仪,Real-time System 型实时荧光定量 PCR 仪,DYC-31D 型水平电泳设备,Universal Hood II 型凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司);Tanon-5200 型全自动化学发光分析仪,VE-186 转移电泳槽(上海天能生物科技有限公司)。

## 2 方法

**2.1 动物分组及给药** 40 只 10 周龄 SHR 随机分成模型组、苯那普利组、芒果苷低、中、高剂量组,另外 8 只正常 WKY 大鼠为空白组,空白组与模型组灌胃等容量三蒸水,根据以往的参考文献报道及课题组前期的实验结果<sup>[8-10]</sup>,将芒果苷低、中、高剂量分别为 25, 50, 100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,苯那普利组 10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,其余组动物剂量均按 10 mL·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,给药 8 周后立即停药,取材前禁食 12 h。

**2.2 血压测定** 采用无创测量大鼠血压的装置给药前给大鼠测 1 次收缩压,然后每两周再次测量,直到 8 周结束。测血压前,将大鼠置于 37 °C 恒温箱中预热 5 ~ 15 min,等待大鼠保持安静,然后在其清醒状态时,测量尾动脉压 3 次,取其平均值。

**2.3 取材、固定和保存** 用 10% 水合氯醛 3 mL·kg<sup>-1</sup>腹腔注射麻醉后,立即取出颈动脉、胸主动脉、肠系膜上动脉,清洗干净,胸主动脉切成 2 份,一半胸主动脉、颈动脉、肠系膜上动脉放入 4% 多聚甲醛中固定,剩下的胸主动脉速存液氮,最后存放于 -80 °C 待测。

**2.4 HE 染色观察大鼠颈动脉、胸主动脉、肠系膜上动脉病理形态学变化** 组织放到塑料包埋盒底部时切取面应该朝下,并按照固定步骤对组织进行脱水、浸蜡、包埋、切片、展片烤片,HE 染色,在光镜 200 倍视野下观察其病理改变。

**2.5 免疫组化检测胸主动脉中 MCP-1,CCR-2 蛋白的表达** 组织块取好后,放入 10% 甲醛固定液中固定 48 h。洗涤、脱水、透明、浸蜡、包埋、切片,最后按照免疫组化固定步骤进行染色,烤片脱蜡、水化、高压修复 15 min,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 中湿盒孵育 10 min。分别

滴加兔抗大鼠 MCP-1,CCR-2 单克隆抗体(1:200),4 °C 过夜。滴加二抗(1:200),室温 25 min,用 DAB 显色,苏木素染色 3 min,1% 盐酸乙醇分化透明,中性树胶封片,在光镜 200 倍视野下进行观察,用 Lecia Applaction Stiuue 图像分析系统进行分析。

**2.6 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测胸主动脉中 MCP-1,CCR-2 蛋白的表达** 检测大鼠胸主动脉 MCP-1,CCR-2 蛋白的表达,取适量大鼠胸主动脉若干,按每 20 mg 组织加入裂解液 150 ~ 250 μL 的比例加入裂解液(裂解液中加入蛋白酶和磷酸酶抑制剂),4 °C 下,转速为 12 000 × g 离心匀浆剪碎的样品 15 min,吸取上清液,制备 SDS-PAGE 胶,每孔按 20 μg 蛋白上样量,电泳、转膜。4 °C 过夜,分别加入一抗 MCP-1(1:2 000),CCR-2(1:500),GAPDH(1:1 000)4 °C 过夜。PBS-T 洗膜 3 次,每次 5 min,以 HRP 标记的二抗(1:1 万)4 °C 孵育过夜,ECL 化学发光进行显色,然后在暗室显影定影,然后用 Tanon Gis 软件进行分析。

**2.7 Real-time PCR 检测胸主动脉 MCP-1,CCR-2 mRNA 的表达** 取上述大鼠冻存胸主动脉,trizol 法提取血管总 RNA,按照试剂盒说明书固定操作,逆转录反应条件 37 °C 30 min,加乙二胺四乙酸 1 μL;温度 65 °C,时间 10 min,反转录 42 °C 60 min,70 °C 15 min;16 °C 合成 cDNA。PCR 引物序列见表 1,PCR 扩增反应条件为 95 °C 3 min,95 °C 5 s,56 °C 10 s,72 °C 25 s,重复 39 个循环,65 °C 5 s,95 °C 50 s。每个组别做 3 次定量检测,采用 2<sup>-ΔΔC<sub>t</sub></sup>法对数据进行分析。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequence

| 引物    | 序列(5'-3')             | 长度/bp |
|-------|-----------------------|-------|
| MCP1  | 上游 AATGGGTCCAGAAGTAC  | 130   |
|       | 下游 TCAGATTTATGGGTCAA  |       |
| CCR-2 | 上游 CTGCTCGGTTAATCTAT  | 193   |
|       | 下游 TTACAACCCAAGTACGAC |       |
| GAPDH | 上游 CAAGTTCACGGCACAG   | 138   |
|       | 下游 CCACTAGACTCCAGACAT |       |

**2.8 统计学方法** 实验结果采用 SPSS 17.0 统计软件,组间用单因素方差分析 One-way ANOVA 及 LSD 检验,数据描述以  $\bar{x} \pm s$  表示, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对大鼠收缩压的影响** 给药前,与空白组

比较,模型组大鼠血压显著升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,其余组大鼠血压无明显变化;给药 2 周后,与模型组比较,苯那普利组和芒果苷高剂量组大鼠血压显著降低( $P < 0.01$ );给药 5 周后,与模型组比

较,苯那普利组和芒果苷高剂量组大鼠血压明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ );给药 8 周后,与模型组比较,苯那普利组与芒果苷低、中、高剂量组大鼠血压均明显下降( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 芒果苷对各组 SHR 收缩压的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 2 Effect of mangiferin on systolic blood pressure of SHR in each group( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

mmHg

| 组别   | 剂量/mg·kg <sup>-1</sup> | 给药前                          | 给药 2 周后                      | 给药 5 周后                      | 给药 8 周后                      |
|------|------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 空白   | -                      | 170.21 ± 20.04               | 174.92 ± 12.13               | 178.75 ± 10.67               | 171.62 ± 8.83                |
| 模型   | -                      | 206.21 ± 20.38 <sup>1)</sup> | 207.67 ± 17.17 <sup>1)</sup> | 201.56 ± 11.23 <sup>1)</sup> | 202.29 ± 6.41 <sup>1)</sup>  |
| 苯那普利 | 10                     | 202.79 ± 15.98               | 168.38 ± 21.59 <sup>3)</sup> | 179.38 ± 14.47 <sup>3)</sup> | 175.96 ± 14.19 <sup>3)</sup> |
| 芒果苷  | 25                     | 209.50 ± 8.06                | 205.04 ± 24.42               | 194.12 ± 6.86                | 189.33 ± 10.02 <sup>3)</sup> |
|      | 50                     | 195.75 ± 16.49               | 199.33 ± 14.85               | 196.33 ± 11.64               | 193.13 ± 8.98 <sup>2)</sup>  |
|      | 100                    | 189.63 ± 9.06                | 191.33 ± 14.27 <sup>3)</sup> | 188.25 ± 5.40 <sup>2)</sup>  | 189.54 ± 6.50 <sup>3)</sup>  |

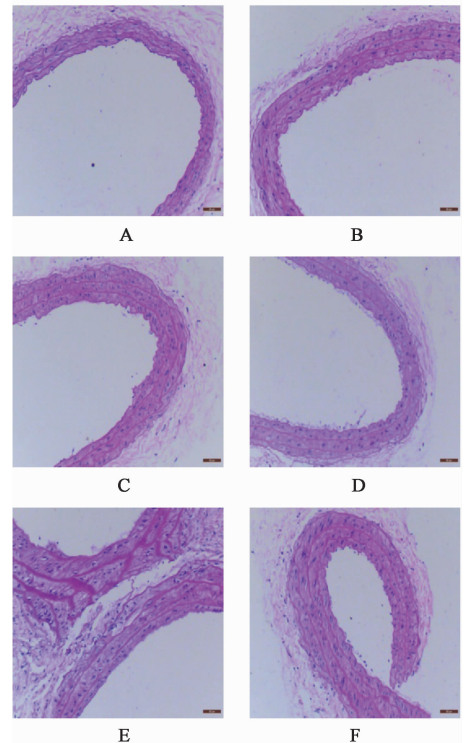
注:与空白组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup> $P < 0.01$ (表 4 同); 1 mmHg = 0.133 kPa。

**3.2 对大鼠颈动脉病理形态学的影响** 与空白组比较,模型组纤维组织断裂,内皮边缘粗糙,中膜增厚,炎细胞增多;与模型组比较,苯那普利组和芒果苷高剂量组炎症细胞明显减少,内皮较平滑,而芒果苷低剂量组炎症细胞较多,内皮边缘粗糙,内皮细胞有轻微脱落,芒果苷中剂量组纤维组织断裂,炎症细胞有轻微改善,内皮边缘较平滑,提示芒果苷对炎症有一定的改善作用。见图 1。

**3.3 对大鼠胸主动脉形态学的影响** 与空白组比较,模型组炎细胞增多,纤维组织肥大、断裂,中膜增厚;与模型组比较,苯那普利组炎症细胞明显减少,内皮边缘较平滑,纤维组织轻微增大、纤维断裂,芒果苷低剂量组炎症细胞较多,内皮边缘平滑,内皮细胞有轻微脱落,芒果苷中剂量组纤维组织断裂,炎症细胞有轻微改善,内皮边缘较平滑,芒果苷高剂量组内皮边缘较平滑,炎症细胞增生有明显改善。见图 2。

**3.4 对大鼠肠系膜上动脉形态学的影响** 与空白组比较,模型组纤维组织肥大,内皮边缘粗糙,中膜增厚,炎细胞增多;与模型组比较,苯那普利组炎症细胞明显减少,纤维组织轻微增大,芒果苷低剂量组纤维组织肥大,炎症细胞较多,内皮边缘粗糙,中膜增生轻微减轻,而芒果苷中剂量组纤维组织有轻微断裂,炎症细胞有轻微改善,内皮边缘较平滑,芒果苷高剂量组内皮边缘较平滑,炎症细胞增生有明显改善。见图 3。

**3.5 对大鼠胸主动脉 MCP-1,CCR-2 蛋白平均积分吸光度的影响** 与空白组比较,模型组中 MCP-1,CCR-2 蛋白表达量显著升高( $P < 0.01$ );与模型组



A. 空白组;B. 模型组;C. 苯那普利组;D. 芒果苷低剂量组;E. 芒果苷中剂量组;F. 芒果苷高剂量组(图 2~6 同)

图 1 芒果苷对大鼠颈动脉形态学变化的影响(HE, ×200)

Fig. 1 Effect of mangiferin on morphological changes of carotid artery in rats(HE, ×200)

比较,苯那普利及芒果苷中、高剂量组中 MCP-1,CCR-2 蛋白表达量显著降低( $P < 0.01$ ),在低剂量芒果苷条件下,CCR-2 蛋白表达量显著降低( $P < 0.01$ ),而 MCP-1 蛋白表达量无明显变化。见表 3,图 4,5。

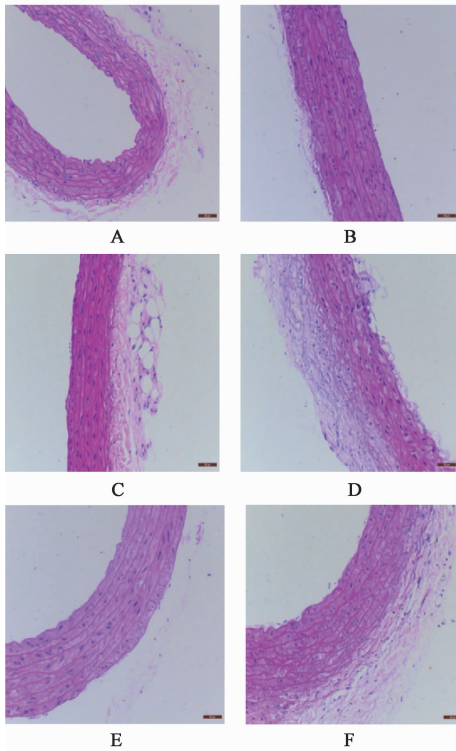


图 2 芒果苷对大鼠胸主动脉形态学变化的影响(HE, ×200)  
Fig. 2 Effect of mangiferin on morphological changes of thoracic aorta in rats(HE, ×200)

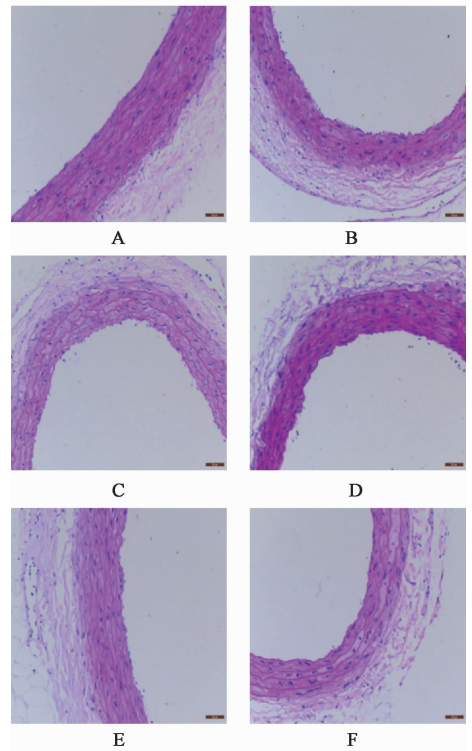


图 3 芒果苷对大鼠肠系膜上动脉形态学变化的影响(HE, ×200)  
Fig. 3 Effect of mangiferin on morphological changes of superior mesenteric artery in rats(HE, ×200)

表 3 芒果苷对大鼠胸主动脉 MCP-1, CCR-2 阳性表达影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

Table 3 Effect of mangiferin on positive expression of MCP-1 and CCR-2 in rat thoracic aorta( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

| 组别   | 剂量/mg·kg <sup>-1</sup> | MCP-1                     | CCR-2                     |
|------|------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 空白   | -                      | 1.00 ± 0.54               | 1.00 ± 0.07               |
| 模型   | -                      | 1.77 ± 0.64 <sup>1)</sup> | 2.80 ± 0.46 <sup>1)</sup> |
| 苯那普利 | 10                     | 1.03 ± 0.11 <sup>2)</sup> | 1.34 ± 0.18 <sup>2)</sup> |
| 芒果苷  | 25                     | 1.49 ± 0.32               | 1.97 ± 0.32 <sup>2)</sup> |
|      | 50                     | 1.14 ± 0.19 <sup>2)</sup> | 1.54 ± 0.49 <sup>2)</sup> |
|      | 100                    | 1.02 ± 0.15 <sup>2)</sup> | 1.13 ± 0.21 <sup>2)</sup> |

注:与空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (表 5 同)。

**3.6 对大鼠胸主动脉 MCP-1, CCR-2 蛋白表达的影响** 与空白组比较,模型组 MCP-1, CCR-2 蛋白相对含量均显著升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,苯那普利组以及芒果苷高剂量组 MCP-1, CCR-2 蛋白相对含量显著下降( $P < 0.01$ ),芒果苷低、中剂量组 MCP-1 蛋白相对含量均明显下降( $P < 0.05$ ),芒果苷低、中剂量组中 CCR-2 蛋白表达无明显变化。见表 4,图 6。

表 4 芒果苷对大鼠胸主动脉中 MCP-1, CCR-2 蛋白表达的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

Table 4 Effect of mangiferin on expression of MCP-1 and CCR-2 in rat thoracic aorta( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 8$ )

| 组别   | 剂量/mg·kg <sup>-1</sup> | MCP-1/GAPDH               | CCR-2/GAPDH               |
|------|------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 空白   | -                      | 1.00 ± 0.12               | 1.00 ± 0.20               |
| 模型   | -                      | 5.00 ± 0.05 <sup>1)</sup> | 2.83 ± 0.28 <sup>1)</sup> |
| 苯那普利 | 10                     | 2.90 ± 0.26 <sup>3)</sup> | 1.54 ± 0.20 <sup>3)</sup> |
| 芒果苷  | 25                     | 4.47 ± 0.28 <sup>2)</sup> | 2.72 ± 0.11               |
|      | 50                     | 4.47 ± 0.36 <sup>2)</sup> | 2.58 ± 0.20               |
|      | 100                    | 3.95 ± 0.27 <sup>3)</sup> | 2.25 ± 0.19 <sup>3)</sup> |

**3.7 对大鼠胸主动脉 MCP-1, CCR-2 mRNA 表达的影响** 与空白组比较,模型组中 MCP-1, CCR-2 mRNA 表达显著增加( $P < 0.01$ );与模型组比较,苯那普利组及芒果苷中、高剂量组 MCP-1, CCR-2 mRNA 表达均显著降低( $P < 0.01$ ),但芒果苷低剂量组 MCP-1 表达量无明显变化。见表 5。

#### 4 讨论

高血压属于常见的心血管疾病,是诱发心血管疾病的高危因素<sup>[19]</sup>,血管重构与高血压产生紧密相连<sup>[20]</sup>,前期研究中发现,炎症与高血压病发生发展

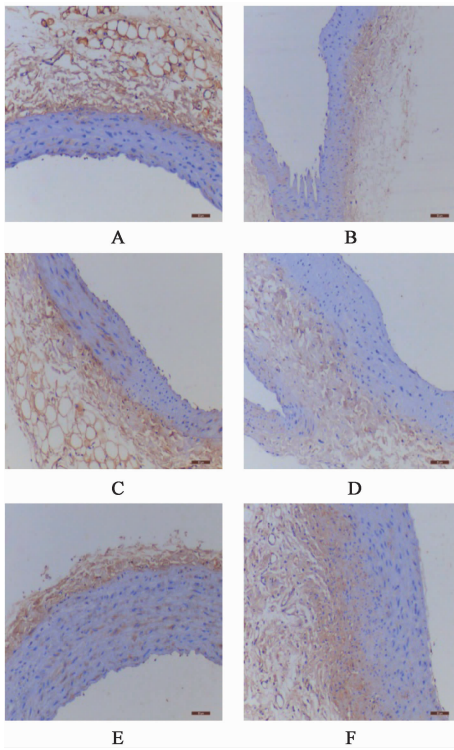


图 4 芒果苷对 SHR 胸主动脉 MCP-1 蛋白表达量的影响(免疫组化, ×200)

Fig. 4 Effect of Mangiferin on experssion of MCP-1 protein in SHR thoracic aorta(IHC, ×200)

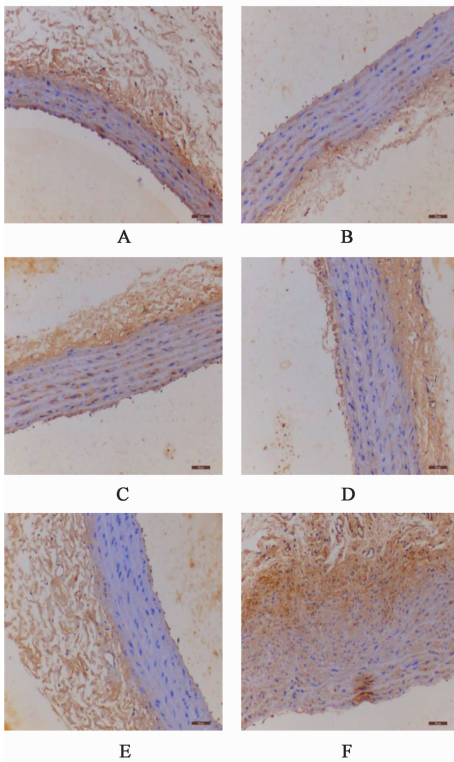


图 5 芒果苷对 SHR 胸主动脉 CCR-2 蛋白表达量的影响(免疫组化, ×200)

Fig. 5 Effect of mangiferin on experssion of CCR-2 protein in SHR thoracic aorta(IHC, ×200)

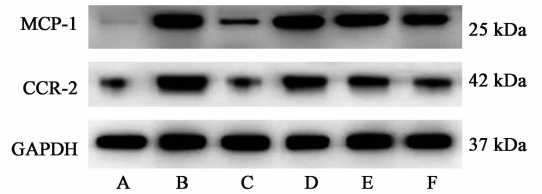


图 6 大鼠胸主动脉 MCP-1, CCR-2 蛋白表达电泳

Fig. 6 Electrophoresis of MCP-1 and CCR-2 protein expression in rat thoracic aorta

表 5 芒果苷对大鼠胸主动脉 MCP-1, CCR-2 mRNA 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 5 Effect of mangiferin on expression of MCP-1 and CCR-2 mRNA in thoracic aorta of rats ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

| 组别   | 剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ | MCP-1                      | CCR-2                      |
|------|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 空白   | -                                    | 1.01 ± 0.17                | 1.03 ± 0.26                |
| 模型   | -                                    | 13.78 ± 2.52 <sup>1)</sup> | 22.92 ± 4.43 <sup>1)</sup> |
| 苯那普利 | 10                                   | 3.96 ± 0.90 <sup>2)</sup>  | 3.05 ± 0.49 <sup>2)</sup>  |
| 芒果苷  | 25                                   | 11.51 ± 1.98               | 9.23 ± 1.27 <sup>2)</sup>  |
|      | 50                                   | 5.45 ± 0.79 <sup>2)</sup>  | 5.50 ± 0.81 <sup>2)</sup>  |
|      | 100                                  | 3.12 ± 0.42 <sup>2)</sup>  | 4.04 ± 1.04 <sup>2)</sup>  |

之间有一定联系,高血压会引起血管内皮功能发生障碍导致炎症反应,严重威胁患者健康<sup>[21]</sup>。

MCP-1 具有趋化和激活单核/巨噬细胞的双重作用, MCP-1 诱导和调节其他炎症因子的释放,介导炎症的浸润过程,趋化因子 CCR-2 是 MCP-1 的细胞表面特异性受体,两者结合后趋化且激活单核细胞及巨噬细胞,促进细胞因子 IL-6, IL-1 的分泌,另外 MCP-1 对血管内皮细胞分泌有一定的促进作用,使内皮细胞中的 CCR-2 表达量增加<sup>[22]</sup>。有关研究表明,在高血压动物模型中 MCP-1, CCR-2 受体两者参与了血管壁炎症细胞的浸润、血管的纤维化以及重构<sup>[23-24]</sup>。该项实验研究中,空白组颈动脉、胸主动脉、肠系膜上动脉无明显病变,而模型组炎症较明显,苯那普利组以及芒果苷中、高剂量组炎症症状明显减轻,苯那普利及芒果苷高剂量组 MCP-1, CCR-2 蛋白表达显著性降低,苯那普利及芒果苷中、高剂量组 MCP-1, CCR-2 mRNA 表达量均显著性降低。上述研究结果表明芒果苷对 SHR 血管炎症损伤有一定的改善作用,其机制可能是芒果苷通过抑制 MCP-1/CCR-2 信号通路表达,单核细胞活性被抑制,导致单核细胞分泌肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ , IL-6 及 ICAM-1 减少,达到抑制炎症反应的效应<sup>[25]</sup>。

综上,SHR 存在明显的炎症反应,芒果苷能够减轻 SHR 炎症损伤,其机制可能是通过抑制 MCP-

1/CCR-2 信号通路表达,抑制单核细胞分泌炎症因子,从而发挥抗炎效果。另外随着芒果苷剂量在一定范围内增加,降压效果显著,同时病理形态也有明显的改善,而芒果苷作为芒果叶提取物,属于天然药物的范畴,目前还没有对芒果苷的对照品进行制定,还未深入研究其作用机制,开发芒果苷为先导化合物新型药物,对于今后预防以及治疗心血管疾病具有重大的意义。

[参考文献]

[1] 何晓艳,吴人照,龙华晴,等. 铁皮石斛花对自发性高血压大鼠的降压作用及机制研究[J]. 中华中医药杂志,2017,32(4):1836-1840.

[2] Salomon J A, WANG H D, Freeman M K, et al. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990-2010: a systematic analysis for the global burden disease study 2010[J]. Lancet,2012,380(9859):2144-2162.

[3] De Miguel C, Rudemiller N P, Abais J M, et al. Inflammation and hypertension: new understandings and potential therapeutic targets[J]. Curr Hypertens Rep, 2015,17(1):1-10.

[4] 杨国红,周欣,刘军翔,等. 自发性高血压大鼠外周血单核细胞亚群与左室重塑的相关性研究[J]. 临床心血管病杂志,2018,34(5):513-518.

[5] 蔡智刚,唐新征,张毅. MCP-1/CCR-2 在老年高血压不同证型中的表达[J]. 临床合理用药杂志,2013,6(23):88-89.

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

[7] 胡小勤,黄大利,蒙玉梅,等. 芒果苷对自发性高血压大鼠交感神经形态学及 MCP-1/CCR-2 信号通路的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(12):13-16.

[8] 胡小勤,邓家刚,杜正彩,等. 芒果苷对自发性高血压大鼠脑组织炎症损伤的保护作用[J]. 中成药,2017,39(6):1126-1133.

[9] 胡小勤,邓家刚,杜正彩,等. 芒果苷联合葛根素对自发性高血压大鼠心脏炎症损伤的协同保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(9):146-151.

[10] 楚策,赵燕燕,周程艳. 芒果苷对大鼠酒精性肝炎的保护作用研究[J]. 天然产物研究与开发,2018,30(5):753-760.

[11] 卫智权,阎莉,邓家刚,等. 芒果苷对慢性支气管炎大鼠超氧化物歧化酶同工酶表达的影响[J]. 中国药学杂志,2015,50(11):941-946.

[12] 史才兴,李晓璇,袁丽丽,等. 芒果苷对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 BRL 细胞氧化损伤的保护作用[J]. 解剖学研究,2017,39(2):110-114.

[13] ZHANG Y, CHEN W A, HUANG S S, et al. Protective effects of mangiferin on cerebral ischemia-reperfusion injury and its mechanisms[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 15(771):145-151.

[14] 林华,袁丽仙,高丽辉,等. 芒果苷对高尿酸血症小鼠血尿酸及嘌呤代谢相关酶表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(2):55-59.

[15] Rajendran P, Rengarajan T, Nandakumar N, et al. Mangiferin in cancer chemoprevention and treatment: pharmacokinetics and molecular targets[J]. J Recept Signal Tr R,2015,35(1):76-84.

[16] Carvalho R R, Pellizzon C H, Justulin L, et al. Effect of mangiferin on the development of periodontal disease: involvement of lipoxin A4, anti-chemotactic action in leukocyte rolling[J]. Chem Biol Interact,2009,179(2/3):344-350.

[17] Barreto J C, Trevisan M T S, Hull W E, et al. Characterization and quantitation of polyphenolic compounds in bark, kernel, leaves, and peel of mango (*Mangifera indica* L.) [J]. J Agric Food Chem,2008, 56(14):5599-5610.

[18] SUN L, GAO Y H, TIAN D K, et al. Inflammation of different tissues in spontaneously hypertensive rats[J]. Acta Physiologica Sinica,2006,58(4):318-323.

[19] 苏海燕,雷兆军,李洁,等. 病情控制状况对原发性高血压冠脉血流储备影响的研究[J]. 湖南师范大学学报:医学版,2017,14(4):113-116.

[20] 侯彦宏,沈晓旭,宫媛媛,等. 四妙勇安汤活性部位对一氧化氮合成酶抑制剂诱导的高血压大鼠血管重构的作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(4):112-117.

[21] 白梅,李建武,蔡江涛,等. 老年原发性高血压患者颈内动脉系和椎-基底动脉系颅内血管血流动力学变化[J]. 实用老年医学,2016,30(7):574-577.

[22] 张国柱,孙建辉. 单核细胞趋化蛋白-1 在冠心病中的研究[J]. 国际心血管病杂志,2008,35(6):370-372.

[23] Hamakawa Y, Omori N, Ouchida M, et al. Severity dependent up-regulations of LOX-1 and MCP-1 in early sclerotic changes of common carotid arteries in spontaneously hypertensive rats[J]. Neurol Res,2004, 26(7):767-763.

[24] XIE Q Y, SUN M, YANG T H, et al. Losartan reduces monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic tissues of 2K1C hy-pertensive rats[J]. Int J Cardiol, 2006,110(1):60-66.

[25] 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.

[责任编辑 孙丛丛]