

芒果苷对自发性高血压大鼠脑组织炎症损伤的保护作用

胡小勤^{1,2}, 邓家刚^{1,2}, 杜正彩¹, 郝二伟^{1,2}, 覃文慧^{1,2}

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

摘要: **目的** 观察芒果苷 mangiferin 对自发性高血压大鼠脑组织炎症损伤的保护作用以及对脑组织炎性因子表达 MCP-1/CCR2 信号通路的影响。**方法** 40 只自发性高血压大鼠随机分为模型组, 苯那普利组 [10 mg/(kg·d)] 与芒果苷高、中、低剂量 [40、20、10 mg/(kg·d)] 组, 另外 8 只同周龄的雄性大鼠为正常对照组。连灌胃给药 8 周后, 观察自发性高血压大鼠的脑组织形态学; 用 ELISA 法测定大鼠脑组织中肿瘤坏死因子 TNF-α、白细胞介素 IL-6、细胞间粘附分子 ICAM-1 的水平; 免疫组织化学法和 Western blot 法检测大鼠脑组织单核细胞趋化蛋白 MCP-1、细胞表面趋化因子受体 CCR2 蛋白的表达, RT-PCR 检测大鼠脑组织 MCP-1、CCR2 mRNA 的表达。**结果** 正常对照组及模型组脑组织形态学均无明显病变, 苯那普利组、芒果苷各剂量组形态学均正常。芒果苷可显著降低自发性高血压大鼠脑组织 IL-6、TNF-α、ICAM-1 的含有量及 MCP-1、CCR2 蛋白和 mRNA 表达量。**结论** 芒果苷对自发性高血压大鼠脑组织的炎症具有明显的抗炎作用, 其机制与抑制 MCP/CCR2 信号通路表达有关。

关键词: 芒果苷; 自发性高血压大鼠; 脑组织; 炎症反应; MCP/CCR2 信号通路

中图分类号: R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2017)06-1126-08

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.06.004

Protective effects of mangiferin on inflammatory injury of cerebral tissue in spontaneously hypertensive rats

HU Xiao-qin^{1,2}, DENG Jia-gang^{1,2}, DU Zheng-cai¹, HAO Er-wei^{1,2}, QIN Wen-hui^{1,2}

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

ABSTRACT: **AIM** To observe the protective effects of mangiferin on the inflammatory injury and expression of the inflammatory factor in the cerebral tissue of spontaneously hypertensive rats and on MCP-1/CCR2 signal pathway. **METHODS** Forty spontaneously hypertensive rats were randomly divided into model, benazepril [10 mg/(kg·d)] and mangiferin high, middle and low dose [40, 20, 10 mg/(kg·d)] groups and other eight rats of same week age served as control group. After consecutive intragastric administration for eight weeks, morphology of the rats' cerebral tissue was observed; their levels of ICAM-1, IL-6 and TNF-α in cerebral tissue were determined by ELISA; their expressions of MCP-1 and CCR2 protein in brain tissue of rats were detected by immunohistochemistry and Western blot and the detection of mRNA expressions of MCP-1 and CCR2 in cerebral tissue of rats were carried out by RT-PCR. **RESULTS** Compared with the model group, the blood pressure of mangiferin in each dosage group decreased slightly, but there was no significant statistical difference. In the control group and the model group, there was no obvious morphological change in the cerebral tissue. The morphology of rats in the benazepril group, each dose of mangiferin group were all normal. The contents of IL-6, TNF-α, ICAM-1 and MCP-1, CCR2 protein and mRNA expression were significantly decreased in the cerebral tissues of spontaneously hypertensive rats. **CONCLUSION** Mangiferin has obvious anti-inflammatory effects on inflammatory reaction in spontaneously hypertensive rats, its mechanism may be related to inhibiting the expression of MCP/CCR2 signaling

收稿日期: 2016-10-17

基金项目: 广西自然科学基金面上项目 (2013GXNSFAA019114); 广西中药药效研究重点实验室 (12-071-08)

作者简介: 胡小勤 (1975—), 男, 博士, 教授, 从事中药及天然药物药效研究。Tel: 15878766210, E-mail: hxqok6905@163.com

pathway.

KEY WORDS: mangiferin; spontaneously hypertensive rat; cerebral tissue; inflammatory reaction; MCP/CCR2 signaling pathway

近年来,人们逐渐认识到血压升高和器官损害都可使心血管疾病的危险性显著增加^[1],研究表明炎症与心血管疾病的发生、发展具有密切的关系,炎症与高血压的关系也越来越受到重视^[2]。炎症与高血压存在着相互作用:一方面,高血压可以通过刺激一些因子如白介素、细胞粘附分子、内皮素-1、血管紧张素Ⅱ、生长因子等的表达,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及导致血管重构和靶器官损伤如脑组织的损伤^[3]。以往的研究表明:自发性高血压大鼠存在心脑血管等多组织炎症损伤^[4]。

芒果苷是芒果叶中的主要活性成分。药效学研究表明,芒果苷具有多方面的药理效应,包括抗炎、抗肿瘤、抗氧化、免疫调节、抗病原微生物、代谢调节等^[5]。尤其具有确切的抗炎效应。而且,芒果苷对炎症以及缺血再灌注引起的大鼠脑损伤具有保护作用^[6-7]。

本研究以自发性高血压大鼠(SHR)作为高血压动物模型,观察芒果苷对SHR脑组织炎症因子表达及MCP-1/CCR2信号通路的影响,将进一步了解芒果苷对SHR脑组织炎症损伤的保护作用及其机制,也为芒果苷的新药开发提供实验依据。

1. 材料

1.1 实验动物 8只同周龄的雄性魏-凯二氏大鼠(WKY)和40只10周龄的雄性SHR,体质量介于280~320 g,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。实验动物的饲养维持可控的温度、湿度和光照条件,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保护试验用动物指令(编号2010/63/EU)。

1.2 药品和试剂 芒果苷(CAS号4773-96-0,分子式C₁₉H₁₈O₁₁,纯度98%,批号20150603,化学结构如图1所示)从漆树科植物芒果(*Mangifera indica* L.)叶中提取,由广西昌洲天然药业有限公司提供。苯那普利(批号X1564)由北京诺华制药有限公司提供;肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)、细胞间粘附分子-1(ICAM-1)ELISA试剂盒由美国Invitrogen公司提供;CCR2(ab21667)、MCP-1(ab7202)由美国Abcam抗体公司提供;Trizol reagent(Cat. No. #15596-026)由

美国Invitrogen公司提供;cDNA试剂盒(Lot: 00093395)由美国Fermentas公司提供;其他试剂为分析纯。

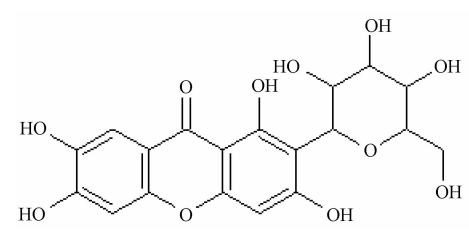


图1 芒果苷化学结构

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);切片機(德国Leica公司);TSJ-Q型全自动封闭式组织脱水机、BMJ-Ⅲ型包埋机(常州市中威医疗仪器有限公司);BA400显微摄像系统(广州麦克奥迪公司);倒置相差显微镜(日本OLYMPUS公司);Image-Pro Plus图像分析系统(美国Media Cybernetics, Inc.公司);全自动酶标仪(美国Thermo公司);WO-9413B型凝胶成像系统、DYCZ-24DN型电泳仪、DYCZ-40D型电泳仪(转膜)(北京六一仪器厂);Step One qPCR仪(美国ABI公司)。

2 实验方法

2.1 实验分组 40只SHR随机分为模型组、苯那普利组、芒果苷高剂量组、芒果苷中剂量组、芒果苷低剂量组,每组8只,以8只同周龄的雄性WKY为正常对照组。

2.2 实验给药 SHR模型组与WKY正常对照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、10 mg/(kg·d)芒果苷灌胃,苯那普利组给予10 mg/(kg·d)灌胃,各组动物均按10 mL/(kg·d)连续灌胃,灌胃给药8周后停药,处死大鼠前禁食12 h。

2.3 样本采集 实验第8周结束,用10%水合氯醛3 mL/kg腹腔注射麻醉,打开脑壳,取出大脑。以上材料均分为两半,一半用于形态学观察、ELISA及免疫组化分析,另一半用液氮速冻,保存于-80℃待测。

2.4 形态学观察 脑组织用4%多聚甲醛固定,

脱水前用自来水冲洗过夜，全自动脱水机各级乙醇脱水、TO 透明液透明、2 次浸蜡；包埋机常规石蜡包埋；轮转式切片机切片 5 μm；HE 染色；切片以 TO 透明液透明，加拿大树胶封片供镜检。

2.5 双抗体夹心酶联免疫 (ELISA) 法测定大鼠脑组织 TNF-α、IL-6、ICAM-1 的含有量 具体操作步骤严格按照说明书进行。

2.6 免疫组织化学法检测大鼠脑组织 MCP-1、CCR2 蛋白的分布和表达 10% 福尔马林固定、脱水、透明、石蜡包埋及切片，进行免疫组织化学染色。常规脱蜡水化，3% H₂O₂ 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 1：10 正常兔血清，10% 小牛血清蛋白室温下孵育 2 h，封闭非特异性抗原。分别滴加兔抗大鼠 MCP-1、CCR2 单克隆抗体 (1：200)，4 ℃ 过夜。滴加生物素化二抗 IgG (1：200)，37 ℃ 40 min；洗涤后室温下滴加 DAB 显色液，镜下控制显色时间。苏木素复染、1% 盐酸酒精分化。常规脱水、透明、封片。实验均采用删除第一抗体作内阴性对照。在光镜 200 倍视野下，随机采集图像，共 10 个视野，用 Leica 图像分析系统进行分析。

2.7 蛋白免疫印迹 (Western blot) 检测大鼠脑组织 MCP-1、CCR2 蛋白表达 取大鼠冻存脑组织 200 mg，在 2 mL 中含有蛋白酶抑制剂的 PBS (pH 7.4) 中匀浆组织，4 ℃ 离心 15 min 2 次，取上清即为总蛋白样本。用 Lowry 法测定蛋白浓度后，按

照每孔 50 μg 蛋白样品上样。聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 分离总蛋白，电转移蛋白至硝酸纤维素膜，5% 的脱脂奶粉室温下封闭 1 h，分别加入一抗 MCP-1 (1：1 000)、CCR2 (1：1 000)、GAPDH (1：5 000) 4 ℃ 过夜。PBS-T 洗膜 3 × 5 min 后，以辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的相应二抗 (1：5 000) 室温孵育 1 h，化学发光法进行显色反应，最后在暗室中显影定影。

2.8 荧光实时定量 PCR 检测大鼠脑组织 MCP-1、CCR2 mRNA 的表达

2.8.1 总 RNA 的提取及 cDNA 合成 取大鼠冻存脑组织 100 mg，用 Trizol 法提取组织总 RNA，并用紫外分光光度计分析纯度。Oligo (dT)₁₈ 引物、dNTP mix、ReverAid M-MuLV 反转录酶在 PCR 热循环仪将 RNA 逆转录为 cDNA。

2.8.2 荧光实时定量 PCR 检测 大鼠 MCP-1、CCR2 及内参基因 *Gapdh* 引物由 Invitrogen 公司提供。见表 1。参照试剂盒说明书，配制反应体系。实时定量 PCR 反应在 Step One qPCR 仪上进行。反应程序为：预变性 95 ℃ 2 min，变性 95 ℃ 15 s，退火 62.5 ℃ 30 s，延伸 72 ℃ 30 s，共 40 个循环，每个循环结束后采集荧光信号；最后绘制熔解曲线以确定反应产物无引物二聚体及非特异性扩增。当荧光信号强度超过基线 (baseline) 时，其域值循环数 (Ct 值) 被记录下来。

表 1 Real time RT-PCR 反应基因引物序列、产物长度

Tab. 1 Primer sequence and amplification product length of real time RT-PCR reaction

引物名称	序列 (5'→3')	产物长度/bp
MCP-1	正向引物 GATCTGTGCTGACCCCAATAAGG	123
	反向引物 GGTGCTGAAGTCCTTAGGGTTGA	
CCR2	正向引物 AAGAGGCATAGGGCTGTGAGG	157
	反向引物 CCTGCATGGCCTGGTCTAAGT	
Gapdh	正向引物 CAAGTTCAACGGCACAGTCAAG	141
	反向引物 ACGCCAGTAGACTCCACGACAT	

2.9 统计学处理 所有数据以均数 ± 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 对 SHR 脑组织形态学的影响 正常对照组及 SHR 模型组脑组织均无明显病变；苯那普利组，芒果苷高、中、低剂量组均正常。结果见图 2。

3.2 对 SHR 脑组织炎性因子含有量的影响 与正常对照组比较，模型组 TNF-α 含有量显著升高

($P < 0.01$)；芒果苷低剂量可以显著降低模型组大鼠 TNF-α 含有量 ($P < 0.05$)；芒果苷低剂量组 TNF-α 含有量明显低于苯那普利组 ($P < 0.05$)。与正常对照组比较，模型组 IL-6 含有量显著升高 ($P < 0.05$)；芒果苷各剂量均可显著降低模型组大鼠 IL-6 含有量 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。与正常对照组比较，模型组 ICAM-1 含有量显著升高 ($P < 0.05$)；苯那普利及芒果苷各剂量均可显著降低模型组大鼠 ICAM-1 含有量 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。结果见表 2。

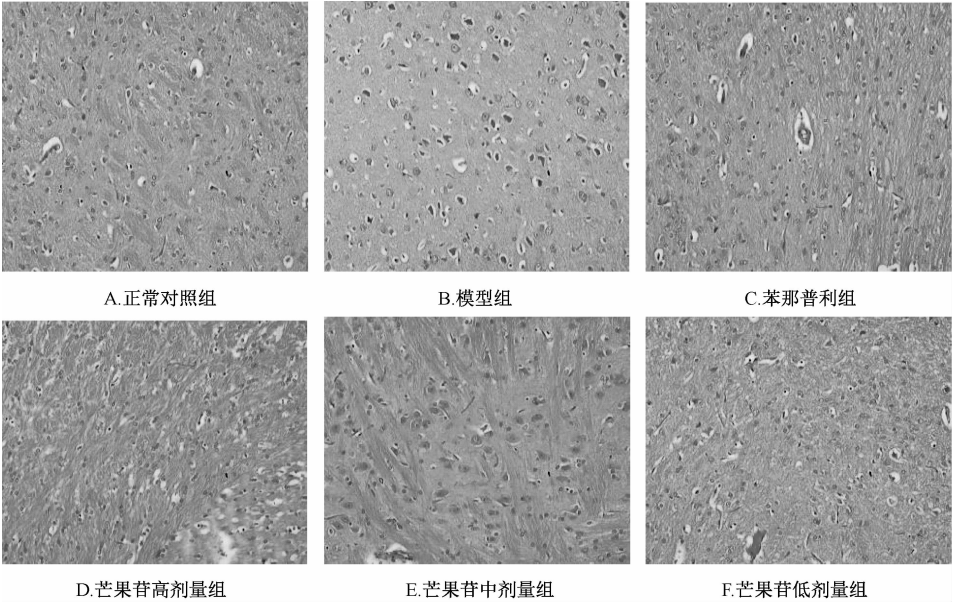


图 2 各组大鼠脑组织形态学比较

Fig. 2 Comparison of cerebral histopathology in rats of each group

表 2 各组大鼠脑组织炎症因子含量比较 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab. 2 Comparison of cerebral inflammatory factors' contents in rats of each group ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	ICAM-1/(ng·L ⁻¹)
正常对照组	11.32 $\pm$ 3.12	1.12 $\pm$ 0.16	26.36 $\pm$ 7.11
模型组	25.25 $\pm$ 6.13**	2.42 $\pm$ 0.24*	43.06 $\pm$ 10.01*
苯那普利组	24.34 $\pm$ 5.14	1.84 $\pm$ 0.59	25.25 $\pm$ 8.62*
芒果苷高剂量组	18.45 $\pm$ 6.36	1.41 $\pm$ 0.19*	24.15 $\pm$ 9.01*
芒果苷中剂量组	21.61 $\pm$ 4.82	1.28 $\pm$ 0.23**	22.57 $\pm$ 6.36**
芒果苷低剂量组	14.51 $\pm$ 1.31 ^Δ	1.61 $\pm$ 0.51*	27.71 $\pm$ 7.49*

注：与正常对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，^Δ $P < 0.05$ ；与苯那普利组比较，^Δ $P < 0.05$

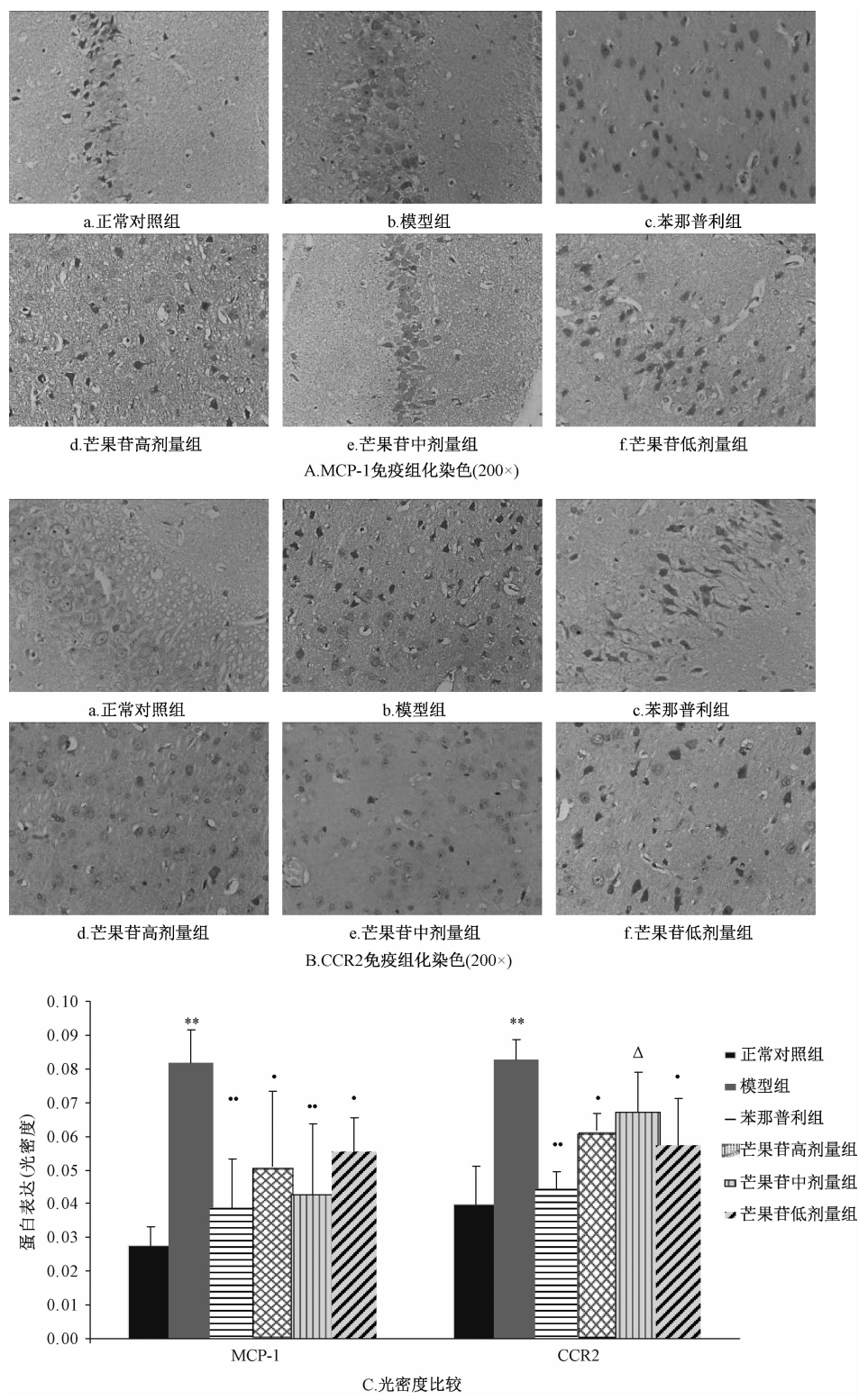
3.3 对 SHR 脑组织 MCP-1、CCR2 蛋白平均光密度的影响 免疫组化结果显示：与正常对照组比较，模型组 MCP-1 表达量显著升高 ($P < 0.01$)；苯那普利及芒果苷各剂量均可显著降低模型组大鼠 MCP-1 表达量 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。与正常对照组比较，模型组 CCR2 表达量显著升高 ($P < 0.01$)；苯那普利可显著降低模型组大鼠 CCR2 表达量 ($P < 0.01$)；芒果苷高、低剂量均可显著降低模型组大鼠 CCR2 表达量 ($P < 0.05$)；芒果苷中剂量组 CCR2 表达量明显高于苯那普利组 ($P < 0.05$)。结果见图 3。

3.4 对 SHR 脑组织 MCP-1、CCR2 蛋白表达的影响 Western blot 结果显示：与正常对照组比较，模型组 MCP-1 表达量显著升高 ($P < 0.01$)；苯那普利及芒果苷各剂量均可显著降低模型组大鼠 MCP-1 表达量 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。与正常对照组比较，模型组 CCR2 表达量显著升高 ($P < 0.05$)；芒果苷中剂量可显著降低模型组大鼠 CCR2 表达量 ($P < 0.05$)；芒果苷中剂量组 CCR2 表达量明显低于苯那普利组 ($P < 0.05$)。结果见图 4。

3.5 对 SHR 脑组织 MCP-1、CCR2 mRNA 表达的影响 Real time RT-PCR 结果显示：与正常对照组比较，模型组 MCP-1 mRNA 表达量显著升高 ($P < 0.01$)；芒果苷高剂量可显著降低模型组大鼠 MCP-1 mRNA 表达量 ($P < 0.01$)。与正常对照组比较，模型组 CCR2 mRNA 表达量显著升高 ($P < 0.05$)；芒果苷中剂量可显著降低模型组大鼠 CCR2 mRNA 表达量 ($P < 0.05$)。结果见图 5。

4 讨论

高血压病是一个低度炎症状态性疾病^[8]。高血压常伴有脂肪和糖代谢紊乱以及心、脑、肾和视网膜等器官功能性或器质性改变^[9]。药理学研究表明，芒果苷对多种炎症性疾病或炎症反应具有明确的抗炎药效^[10-11]。在本研究中，本研究探讨了芒果苷对 SHR 脑组织炎症损伤的保护作用及其可



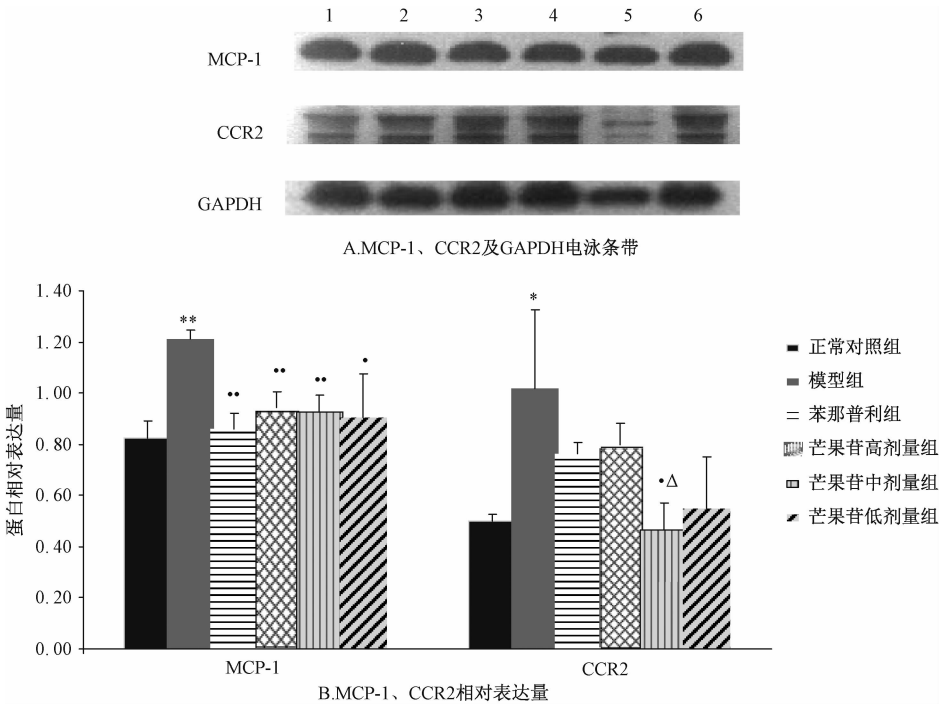
注：与正常对照组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与苯那普利组比较， $\Delta P < 0.05$

图3 各组大鼠脑组织 MCP-1、CCR2 蛋白平均光密度比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 3 Comparison of cerebral MCP-1, CCR2 protein mean optical density in rats of each group ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

能的机制。结果表明：芒果苷可以减轻 SHR 脑组织炎症损伤，其机制可能与抑制 MCP-1/ CCR2 信号通路有关。

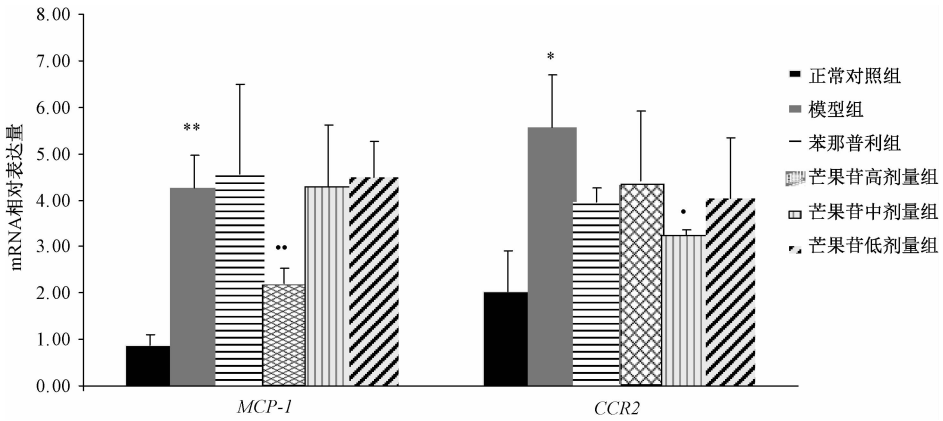
SHR 是最接近人类原发性高血压的遗传背景的动物模型，该模型可以自发地增加血压水平，因此被广泛地应用于高血压的研究^[12]。



注：A 图中 1~6 分别代表正常对照组，模型组，苯那普利组，芒果苷高、中、低剂量组；与正常对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与苯那普利组比较， $\Delta P < 0.05$

图 4 各组大鼠脑组织 MCP-1、CCR2 蛋白表达量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 4 Comparison of cerebral MCP-1、CCR2 protein relative expression in rats of each group ($\bar{x} \pm s, n = 8$)



注：与正常对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$

图 5 各组大鼠脑组织 MCP-1、CCR2 mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 5 Comparison of cerebral MCP-1、CCR2 mRNA relative expression in rats of each group ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

苯那普利是血管紧张素转换酶抑制剂类抗高血压药，同时具有抗心血管炎症的作用^[13]。因此，在本实验中作为阳性对照药使用。

炎症因子是指机体的免疫细胞（单核细胞/巨噬细胞、淋巴细胞等）、非免疫细胞（表皮细胞、血管内皮细胞、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。与高血压相关的炎症因

子主要有 IL-6、TNF- α 、ICAM-1 等^[14]。ELISA 研究结果表明：苯那普利可显著降低模型组大鼠脑组织 ICAM-1 含量；芒果苷可以降低模型组大鼠脑组织 IL-6、TNF- α 、ICAM-1 的含量。说明芒果苷可以调节 SHR 炎症因子的表达从而抑制脑组织炎症反应。其机制可能与抑制氧化应激，进而抑制脑组织炎症浸润有关。

为了进一步揭示芒果苷抗 SHR 脑组织炎症损

伤的机制, 本实验研究了芒果苷对 MCP-1/CCR2 信号通路的作用。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。MCP-1 使循环中的单核细胞与内皮细胞粘附, 从而促进粘附分子的表达, 参与并扩大炎症反应, 最终形成炎症瀑布^[15]。MCP-1 的趋化作用是通过其特异性受体 CCR2 完成的, CCR2 在 MCP-1 介导的信号传导途径中起重要作用^[16]。MCP-1 在许多炎症性疾病如高血压^[17]、动脉粥样硬化^[18]、关节炎^[19] 和癌症^[20] 中有高表达。在该项研究中, 本实验通过免疫组化和 Western blot 分析了 MCP-1 和 CCR2 的蛋白质表达水平。免疫组织化学结果表明: 模型组 MCP-1、CCR2 表达量显著升高; 苯那普利及芒果苷各剂量均可显著降低模型组大鼠 MCP-1 表达量; 苯那普利及芒果苷高、低剂量均可显著降低模型组大鼠 CCR2 表达量。Western blot 结果表明: 模型组 MCP-1、CCR2 表达量显著升高; 苯那普利及芒果苷各剂量均可显著降低模型组大鼠 MCP-1 表达量; 芒果苷中剂量可显著降低模型组大鼠 CCR2 表达量。同时, 本研究对 MCP-1 和 CCR2 mRNA 表达水平进行了实时定量 RT-PCR 检测, 结果表明: 模型组 MCP-1、CCR2 mRNA 表达量显著升高; 芒果苷高剂量可显著降低模型组大鼠 MCP-1 mRNA 表达量; 芒果苷中剂量可显著降低模型组大鼠 CCR2 mRNA 表达量。这些研究结果表明: MCP-1/CCR2 信号通路在 SHR 脑组织炎症损伤中发挥了重要作用, 芒果苷可以抑制 MCP/CCR2 信号通路表达。其可能的机制为芒果苷通过抑制 MCP/CCR2 信号通路表达, 抑制单核细胞的激活, 从而抑制单核细胞分泌 TNF- α 、IL-6^[21] 及 ICAM-1^[22], 达到抑制炎症反应的效应。

本研究还观察了芒果苷对 SHR 脑组织形态学的影响, 结果发现: 正常对照组及 SHR 模型组脑组织均无明显病变; 苯那普利组, 芒果高、中、低剂量组均正常。表明芒果苷对 SHR 脑组织形态学没有明显的影响。

综上所述, SHR 存在明显的炎症反应, 芒果苷对 SHR 血压及脑组织形态学没有明显的影响, 但有明显的抗炎药效。其抗炎机制与抑制 MCP/CCR2 信号通路表达, 从而抑制单核细胞的活化及炎症细胞因子表达有关。SHR 模型组脑组织无明显形态学病变, 可能与模型组大鼠周龄偏小有关,

因为随着 SHR 周龄的不断增大, 其脑组织形态学损伤会呈现逐渐加重的趋势, 如 SHR 海马 CA1 区、灰质、胼胝体、外囊、齿状回白质等区体积会逐渐下降, CA1 区神经元丢失范围逐渐扩大, 神经胶质酸性蛋白 (GFAP) 免疫阳性 (脑损伤标志物) 的星型胶质细胞数目及体积也会逐渐增加^[23-25]。芒果苷可以减轻脑组织炎症反应, 起到保护 SHR 脑组织损伤的作用, 因此, 开发以芒果苷为先导化合物的新型药物, 可以防治高血压病脑组织等靶器官炎症损伤。

目前, 关于高血压脑组织炎症损伤的报道较少。主要集中在药物对 SHR 脑组织脂质过氧化损伤、氧化应激等方面^[26-27] 的研究。芒果苷防治高血压脑组织炎症损伤的优势, 在于它具有保护脑组织炎症损伤的作用, 且没有明显的毒副作用。

本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, 为芒果苷的新药开发提供实验依据。

参考文献:

- [1] Salomon J A, Wang H, 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*, 2013, 380 (9859): 2144-2162.
- [2] 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.
- [3] McMaster W G, Kirabo A, Madhur M S, *et al.* Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage[J]. *Circ Res*, 2015, 116(6): 1022-1033.
- [4] Sun L, Gao Y, Tian D, *et al.* Inflammation of different tissues in spontaneously hypertensive rats[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2006, 58(4): 318-323.
- [5] 任晓光, 李东伟, 何彩梅, 等. 芒果苷药理活性研究进展[J]. *中成药*, 2011, 33(5): 860-863.
- [6] Wang B, Wan J, Gong X, *et al.* Mangiferin attenuates renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammation and inducing adenosine production[J]. *Int immunopharmacol*, 2015, 25(1): 148-154.
- [7] Márquez L, García-Bueno B, Madrigal J L, *et al.* Mangiferin decreases inflammation and oxidative damage in rat brain after stress[J]. *Eur J Nutr*, 2012, 51(6): 729-739.
- [8] 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.
- [9] 朱旭明, 陈国千. 炎症与高血压相互关系的研究进展[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2010, 4(12): 2505-2507.
- [10] Vyas A, Syeda K, Ahmad A, *et al.* Perspectives on medicinal

- properties of mangiferin[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2012, 12(5): 412-425.
- [11] 邓家刚, 曾春晖. 芒果叶及芒果苷 30 年研究概况[J]. 广西中医学院学报, 2003, 6(2): 44-49.
- [12] Leong X F, Ng C Y, Jaarin K. Animal models in cardiovascular research: hypertension and atherosclerosis[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 528757.
- [13] 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.
- [14] Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Hypertension, inflammation and atrial fibrillation[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(3): 480-483.
- [15] 安雄, 钱凤, 朱耀斌. 芒果苷对易卒中型自发性高血压大鼠脑缺血再灌注后炎症因子的影响[J]. 中华高血压杂志, 2010, 18(4): 380-384.
- [16] Liu X, Fang S, Liu H, *et al.* Role of human pulmonary fibroblast-derived MCP-1 in cell activation and migration in experimental silicosis[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 288(2): 152-160.
- [17] Zhou X, Lei H, Sun Z. Participation of immune cells in klotho deficiency-induced salt-sensitive hypertension[J]. *FASEB J*, 2015, 29(1 Supplement): 667.3.
- [18] Bäck M, Hansson G K. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4): 199-211.
- [19] Xu Y, Ke Y, Wang B, *et al.* The role of MCP-1-CCR2 ligand-receptor axis in chondrocyte degradation and disease progress in knee osteoarthritis[J]. *Biol Res*, 2015, 48: 64.
- [20] Yan C, Song X, Yu W, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cells delivering sTRAIL home to lung cancer mediated by MCP-1/CCR2 axis and exhibit antitumor effects[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(6): 8425-8435.
- [21] Osnes L T N, Westvik Å B, 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]. *Innate Immun*, 1995, 2(1): 27-35.
- [22] Meerschaert J, Furie M B. The adhesion molecules used by monocytes for migration across endothelium include CD11a/CD18, CD11b/CD18, and VLA-4 on monocytes and ICAM-1, VCAM-1, and other ligands on endothelium[J]. *J Immunol*, 1995, 154(8): 4099-4112.
- [23] Sabbatini M, Strocchi P, Vitaoli L, *et al.* Microanatomical changes of intra cerebral arteries in spontaneously hypertensive rats: a model of cerebrovascular disease of the elderly[J]. *Mech Ageing Dev*, 2001, 122(12): 1257-1268.
- [24] Sabbatini M, Strocchi P, Vitaoli L, *et al.* The hippocampus in spontaneously hypertensive rats: a quantitative micro anatomical study [J]. *Neuroscience*, 2000, 100(2): 251-258.
- [25] Tomassoni D, Avola R, DiTullio M A, *et al.* Increased expression of glial fibrillary acidic protein in the brain of spontaneously hypertensive rats[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2004, 26(4): 335-350.
- [26] 吴晏, 曹红波, 高秀梅, 等. 天然牛黄对自发性高血压大鼠收缩压及脑组织中 SOD、MDA 和 NO 含量的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(5): 48-51.
- [27] 黄峰, 朱鹏立, 林帆, 等. 替米沙坦及吡哆胺对自发性高血压大鼠脑组织氧化应激的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2012, 28(4): 342-345.