

多糖的降血压作用及其机制研究进展

许继隆, 李中原, 于子豪, 王亚齐, 祁晨, 高蕊, 史嘉欣, 魏晋智, 乔汉桢, 王金荣

Research Progress on Antihypertensive Effect of Polysaccharide and Its Mechanism

XU Jilong, LI Zhongyuan, YU Zihao, WANG Yaqi, QI Chen, GAO Rui, SHI Jiaxin, WEI Jinzhi, QIAO Hanzhen, and WANG Jinrong

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2022030315>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

枸杞蛋白酶解液对自发性高血压大鼠的降血压机制研究

Anti-hypertensive Mechanism of the Enzymatic Hydrolysate of *Lycium barbarum* Protein on Spontaneously Hypertensive Rats

食品工业科技. 2019, 40(10): 308-313,344 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2019.10.051>

芹菜不同部位提取物对调节大鼠高血压与血脂代谢紊乱作用机制研究

Mechanism of Extracts from Different Parts of Celery on Regulating Hypertension and Dyslipidemia in Rats

食品工业科技. 2020, 41(7): 289-294 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2020.07.048>

实用类蛋白反应的作用机制及其对海洋源蛋白修饰的研究进展

Research Progress on Mechanism of Plastein Reactions and Its Modification Function of Marine Proteins

食品工业科技. 2020, 41(9): 362-367 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2020.09.058>

褐藻中降血压活性物质及其提取工艺研究进展

Research Progress of Antihypertensive Bioactive Substances and Their Extracting Technologies from Brown Algae

食品工业科技. 2018, 39(19): 321-327,332 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2018.19.056>

青钱柳调节糖脂代谢活性成分及作用机制的研究进展

Research Progress of the Active Components and Mechanism of *Cyclocarya paliurus* in Regulating Glucolipid Metabolism

食品工业科技. 2021, 42(11): 382-389 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2020070001>

火龙果的功能及其作用机制研究进展

Research Progress on the Function of Pitaya and Its Mechanism

食品工业科技. 2019, 40(21): 352-360 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2019.21.057>



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

许继隆, 李中原, 于子豪, 等. 多糖的降血压作用及其机制研究进展 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(3): 461–469. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022030315

XU Jilong, LI Zhongyuan, YU Zihao, et al. Research Progress on Antihypertensive Effect of Polysaccharide and Its Mechanism[J]. Science and Technology of Food Industry, 2023, 44(3): 461–469. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022030315

· 专题综述 ·

多糖的降血压作用及其机制研究进展

许继隆, 李中原, 于子豪, 王亚齐, 祁晨, 高蕊, 史嘉欣, 魏晋智, 乔汉桢*, 王金荣*

(河南工业大学生物工程学院, 河南郑州 450001)

摘要: 高血压是全球范围内导致残疾和过早死亡的主要风险因素之一, 我国高血压及其相关并发症呈逐年升高的趋势, 并逐渐年轻化。口服降压药虽能暂时将血压控制在一个正常范围内, 但是可能会对机体多个系统产生严重的不良反应。随着多糖与高血压的关系研究逐渐深入, 越来越多的研究表明多糖作为天然活性物质, 对高血压具有安全、副作用小的优势。本文从多糖类别、来源、剂量、动物模型等方面介绍了多糖的降血压作用效果, 阐述了多糖调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统、改善内皮功能、调控多因子等降血压机制, 简述了多糖与降血压作用的构效关系, 对多糖应用于高血压的治疗前景进行了展望, 为多糖降压药的研发提供了科学参考, 也为高血压患者的疾病防治提供了更多的选择性。

关键词: 多糖, 高血压, 降血压, 作用机制, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统

中图分类号: TS201.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2023)03-0461-09

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2022030315

本文网刊:



Research Progress on Antihypertensive Effect of Polysaccharide and Its Mechanism

XU Jilong, LI Zhongyuan, YU Zihao, WANG Yaqi, QI Chen, GAO Rui, SHI Jiaxin, WEI Jinzhi, QIAO Hanzhen*, WANG Jinrong*

(College of Biological Engineering, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: Hypertension is one of the major risk factors leading to premature death and disability worldwide. Hypertension and its related complications are increasing year by year in China, and tend to be younger nowadays. Blood pressure can be temporarily controlled within a normal range by oral antihypertensive drugs, but the serious adverse reactions maybe done to multiple systems of the body. With the in-depth research on the relationship between polysaccharides and hypertension, more and more results have shown that polysaccharides, as natural active substances, as safe for hypertension and have less side effects. This paper introduces the antihypertensive effect of polysaccharides from the aspects of type, source, dose and animal model of polysaccharides, and expounds the hypotensive mechanisms of polysaccharides, such as regulating renin-angiotensin-aldosterone system, improving endothelial function and regulating multi-factors. This paper briefly describes the structure-activity relationship between polysaccharides and antihypertensive effect, and looks forward to the prospect of polysaccharide application in the treatment of hypertension, which provides a scientific reference for the research and development of antihypertensive drugs of polysaccharides. It also provides more options for disease prevention and treatment of patients with hypertension.

Key words: polysaccharide; hypertension; antihypertensive; mechanism; renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

高血压, 又称体循环动脉血压升高(指收缩压超过 140 mmHg, 或舒张压超过 90 mmHg)(表 1)^[1], 是

收稿日期: 2022-03-25

基金项目: “十四五”国家重点研发计划(2021YFD1300300); 河南省自然科学基金(202300410104); 河南工业大学创新基金支持计划专项(2020ZKCJ25); 河南工业大学高层次人才科研启动基金项目(31401132); 河南工业大学青年骨干教师培育计划项目(21421204)。

作者简介: 许继隆(1997-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 动物营养与饲料资源开发, E-mail: 1139175253@qq.com。

* 通信作者: 乔汉桢(1989-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 动物营养与天然活性产物开发, E-mail: hzqiao@haut.edu.cn。

王金荣(1970-), 女, 博士, 教授, 研究方向: 动物营养与饲料安全, E-mail: wangjr@haut.edu.cn。

一种常见的慢性疾病,也是造成世界范围内患者过早死亡的主要原因^[2]。据统计,2019 年全球高血压患者人数超 10 亿^[3],全年死亡人数中约有 19%(1080 万人)是由于血压升高造成的^[4]。此外,中国约有 2.5 亿名高血压患者,高血压前期人口约有 4.353 亿^[5]。长期高血压可导致患者中风、冠心病、肾功能障碍、残疾甚至死亡。目前,主要有利尿剂、中枢作用剂、血管紧张素酶抑制剂和血管扩张剂等治疗高血压的药物^[6]。然而,这些药物仅适用于重度和中度患者,且具有贫血、血管性水肿、冠状动脉痉挛和心脏骤停等副作用^[7]。因此,寻找具有降血压作用的天然活性成分来预防或治疗高血压已成为医疗和保健领域共同关注的焦点。

表 1 高血压诊断标准^[1]
Table 1 Diagnostic criteria for hypertension^[1]

血压分级	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
正常	<120	<80
高血压前期	120~139	80~90
1期高血压	140~159	90~99
2期高血压	≥160	≥100
3期高血压	≥180	≥110

注:当收缩压与舒张压处于不同级别时,取较高的为准。

多糖是由 10 个以上的单糖通过各种糖苷键聚合而成的天然高分子化合物^[8],在动物、植物和微生物中广泛存在^[9],具有抗炎^[10]、抗氧化^[11]、抗肿瘤^[12]、降血脂^[13]、降血糖^[14]等生物活性,已成为医药与保健食品领域的研究热点^[14]。其中多糖降血压机制的研究尚属起步,目前已取得一定的进展。本文综述了近 10 年来国内外 40 余种降血压多糖的类别、来源、实验模型、作用效果、降血压机制及多糖与降血压的构效关系等,为多糖的深入开发和应用提供支撑。

1 具有降血压作用的多糖

具有降血压作用的多糖来源广泛,其中包括从水生植物(褐藻、胶球藻、海藻、红毛藻、褐藻和海神草等)与陆生植物(仙人掌果、天麻、黄芪和枸杞等)中提取的植物多糖,从真菌(白灵菇、冬虫夏草等)与细菌(开菲尔乳杆菌等)中提取的微生物多糖及从动物(牡蛎和鲑鱼皮等)中提取的动物多糖。目前,有近 30 种多糖已通过体内实验证实了其降压作用,如绿藻石莼多糖可降低 Wistar 雄性大鼠 19% 收缩压、39% 舒张压^[15]。研究发现,一些多糖的降血压效果与西药类似且降压作用较为平稳,无毒副作用,如植物来源的石斛多糖降压效果与西药络活喜接近^[16-17],动物来源的牡蛎多糖降压效果与卡托普利相当^[18],微生物来源的灰树花多糖也具有良好的降血压作用并对高血压所造成的损伤具有一定的修复作用^[19]。此外,龚受基等^[20-21]研究发现大田基黄多糖能够满足降压药口服给药的条件,并且能够显著降低 SD 大鼠、家犬和自发性高血压大鼠(Spontaneously hypertensive rat, SHR)的血压。总的来说,在具有降血压

作用的多糖中,植物多糖由于来源广,其研究与应用较微生物与动物多糖更加广泛。

目前,已有多糖成功应用于临床研究中,发挥降血压活性。黄芪多糖可显著改善高血压血瘀症患者的症状,减轻高血压患者内皮细胞的损伤,增强细胞活性并维持细胞形态结构^[22]。车前子粗多糖可通过促进肠道双歧杆菌与多形拟杆菌的生长,改善肠道微生态并显著降低了高血压患者血压^[23-24]。虽然多糖在部分高血压临床防治方面发挥了较显著的效果,但多糖在该领域的研究尚处于起步阶段。目前,多糖的降血压活性主要通过体内外实验来评价,其中体内实验多采用自发性高血压大鼠模型与 2K1C 诱导模型(安置银夹夹住肾动脉造成肾动脉狭窄,引发继发性肾血管性高血压^[25]),部分具有降血压活性的多糖及其作用效果见表 2。

2 多糖降血压的作用机制

高血压主要是由复杂的神经、血管、肾脏和激素之间有害的相互作用引起的,其中以增强交感神经活动和激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)为主^[41]。此外,机体在高血压环境中,免疫系统的促炎因子和趋化因子高度表达,氧化应激水平升高^[42],这也为高血压的治疗提供了多种途径和靶点。目前研究发现,多糖主要通过调节 RAAS、控制血管收缩、调控基因表达、改善肾功能和减轻血管炎症等方式降低高血压。

2.1 调节 RAAS

RAAS 可通过调节机体水和电解质的平衡来调控全身血管阻力和循环血量,在高血压的发病机制中起着至关重要的作用。除了血压调节作用外,RAAS 还可通过增加各种炎症因子的合成,发挥致动脉粥样硬化、增加氧化应激、刺激血管平滑肌和单核细胞增殖的作用。目前,RAAS 已经成为治疗高血压的关键靶点^[43]。多糖调控 RAAS 系统降血压的机制见图 1。

2.1.1 抑制 ACE 的活性 ACE 是一种具有催化中心的锌金属肽酶,也是 RAAS 系统中调节血压的关键酶,可将无活性的血管紧张素-I(angiotensin-I, Ang-I)转化为有收缩血管作用的血管紧张素-II(angiotensin-II, Ang-II)^[44]。Ang-II 具有强烈的血管收缩效应,可将血管扩张缓激肽裂解成无活性的肽段^[45]。天然或合成物质对 ACE 的抑制活性被视为其降高血压特性的重要指标^[46]。因此,ACE 可作为高血压防治的靶点,通过抑制 ACE 的活性来降低高血压。研究表明,部分多糖可表现出 ACE 抑制活性(见表 3),具有潜在的降血压作用,其可能机制是多糖能够与 ACE 活性中心部位的 Zn^{2+} 结合,从而使 ACE 失活,达到降血压的效果,该结果与 Chen 等^[47]的研究结果类似。

2.1.2 改善 Ang-II 引起的高血压病变 Ang-II 是 RAAS 的主要血管收缩调节剂,可通过促进肾上腺素能神经末梢去甲肾上腺素的分泌,抑制一氧化氮

表 2 部分具有降血压作用的多糖及其作用效果
Table 2 Some polysaccharides with hypotensive effect and its effect

多糖类别	多糖来源	实验模型	多糖给药方式与剂量 (mg/kg·d)	降压效果	参考文献	
植物多糖	中草药	仙人掌果	A	灌胃: 760、1580、2370	剂量依赖性降低血压, 其中中、高剂量组降压效果与卡托普利接近, 无药物耐受现象且对心率无影响	[26-27]
	中草药	天麻	B	灌胃: 50、100、200	剂量依赖性降低血压, 效果与卡托普利类似	[28]
	中草药	黄芪	C	灌胃: 400	显著降低血压并减缓高血压引发的血管和肾脏损伤	[29]
	中草药	枸杞	B; D	灌胃: 5、10、20、25	降低肾血管性高血压大鼠与妊娠期小鼠的血压, 改善胎鼠发育	[30-31]
	海洋植物	胶球藻	B	自由采食: 50、100 (饲料中)	可预防2K1C大鼠高血压的发生, 显著降低血压	[32]
	海洋植物	海带	B	灌胃: 12.5、25、50	剂量依赖性降低血压, 高剂量组与卡托普利效果相当, 且作用平稳, 对血管刺激小	[33]
	海洋植物	海藻	G	口服(液体): 250、500	呈剂量依赖性降低血压, 增加了钠排泄、血清钠含量、血浆心钠素含量	[34]
微生物多糖	中草药配方	心肌尔康	B; E	细胞处理: 0.15、0.3、0.6、1.2 mg/mL; 灌胃: 2470	剂量依赖性降低血压并减少高血压的损害	[35]
	真菌	白灵菇	A	灌胃: 150	显著降低血压, 可预防并改善高血压	[36]
动物多糖	细菌	开菲尔乳杆菌	F	灌胃: 100、300	剂量依赖性显著降低血压	[37-38]
	海洋动物	鲑鱼皮(硫酸化)	H	体外试验: 0.2~1.0 mg/mL	剂量依赖性抑制ACE活性	[39]
	海洋动物	牡蛎多糖	H	体外试验: 2.06 mg/mL	剂量依赖性抑制ACE活性	[40]

注: A: 自发性高血压大鼠; B: 两肾一夹(2K1C)诱导模型; C: 血管紧张素-II (angiotensin-II, Ang-II) 诱导模型; D: 冷刺激诱导模型; E: N-硝基-L-精氨酸甲酯(N-nitro-L-arginine methyl ester, L-NAME)诱导模型; F: 易卒中自发性高血压大鼠; G: Sprague Dawley大鼠; H: 体外试验; ACE: 血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme)。

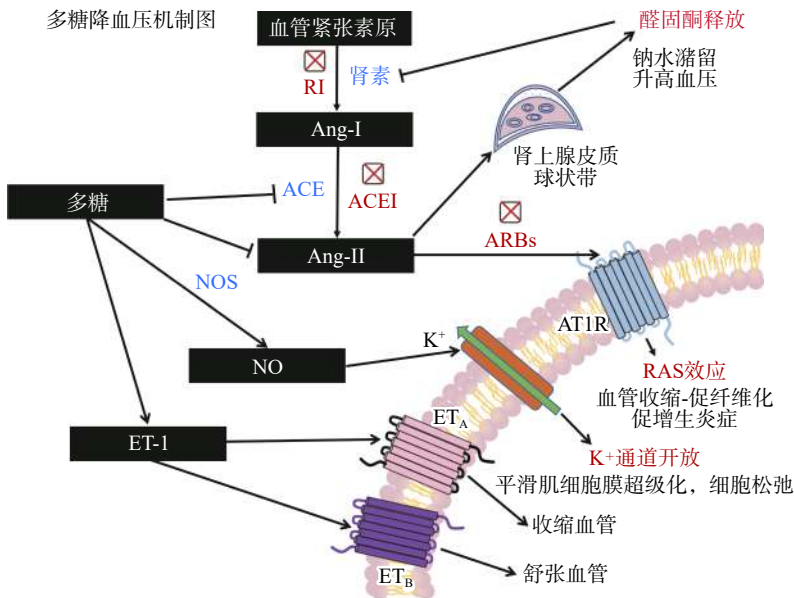


图 1 多糖降血压机制图

Fig.1 Diagram of the hypotensive mechanism of polysaccharides

注: Ang- I : 血管紧张素 - I (angiotensin- I); Ang- II : 血管紧张素 - II (angiotensin- II); ACE: 血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme); RI: 肾素抑制剂; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor); ARBs: 血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers); RAS: 肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system); AT1R: Ang- II 一型受体(angiotensin- II type 1 receptor); ET-1: 内皮素-1(endothelin-1); ET_A: 内皮素受体 A(endothelin receptor A); ET_B: 内皮素受体 B(endothelin receptor B); NOS: 一氧化氮合酶(nitric oxide synthase)。

(nitric oxide, NO)的分泌,刺激血管内皮细胞中内皮素的产生,诱导血管内皮细胞中C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)的产生等多途径,发挥收缩血管和升高血压的功能^[55]。此外,Ang- II 可与其受体结合,使升高血压与动静脉收缩^[56]。黄芪多糖可上调成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factor 21,

FGF21)的基因表达丰度^[29],显著下调心肌 Ang- II 水平^[57],进而抑制 Ang- II 诱导的高血压病变,但黄芪多糖对心肌 ACE 活性及其 mRNA 表达无显著影响,表明黄芪多糖可通过下调 Ang-II 水平,而非抑制 ACE 活性降低高血压。此外,心肌尔康(中草药配方)多糖可通过改善内皮功能,缓解氧化应激,调节抗

表3 多糖对ACE活性的抑制效果

Table 3 Inhibitory effect of polysaccharide on ACE activity

多糖类别	多糖来源	剂量(mg/mL)	ACE活性抑制率(%)	IC ₅₀ (mg/mL)	参考文献
植物多糖	杏仁副产品	5	79.5	2.81	[48]
植物多糖	开心果副产品	5	81.78	2.59	[48]
植物多糖	西瓜皮	1	93.93	0.21	[49]
植物多糖	海神草(硫酸化)	0.8	91.79	0.43	[50]
动物多糖	鱿鱼皮(硫酸化)	1	86.3	0.14	[39]
植物多糖	咖啡渣	0.6	H: 86.95 U: 98.17	H: 0.20 U: 0.15	[51]
植物多糖	鹰嘴豆多糖	1	87.83	/	[52]
微生物多糖	乳酸菌胞外多糖	30 μ L	15.82	3.66	[53]
动物多糖	牡蛎多糖	/	/	2.06	[40]
植物多糖	红毛藻多糖	0~1000	/	0.34	[54]

注: IC₅₀: 半抑制浓度, 即抑制一半ACE活性所需要多糖的浓度; H: 热水处理法(hot water treatment); U: 超声波辅助法(ultrasound-assisted extraction)。

炎和促炎因子的平衡, 抑制 Ang- II 诱导的内皮功能损伤来降低血压^[35]。总的来说, 多糖可通过上调 FGF21 的表达、下调心肌 Ang- II 水平和改善内皮功能等方式改善 Ang- II 引起的高血压病变。

2.2 改善内皮功能

内皮细胞存在于血管内壁, 可维持血管的收缩与舒张。高血压患者血管病变的主要诱因与前期症状是由内皮功能障碍所导致的^[58]。内皮功能的障碍可能由于与内源性舒张因子(NO)的产生或释放减少、内源性收缩因子(内皮素-1(endothelin-1, ET-1))和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过量产生, 以及这两种因素共同所致有关^[59]。此外, 减少 VSMC 的异常增殖也可以改善内皮功能障碍。

2.2.1 促进内源性舒张因子的生成或释放 L-精氨酸在一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的催化下转化为瓜氨酸和 NO, NO 是血管内皮舒张因子, 在对抗肾上腺素诱导的血管收缩中发挥着重要作用^[60]。NO 释放后作用于血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC), 可提高鸟苷酸环化酶活力, 并增加环磷酸鸟苷水平, 激活多种离子通道开放, 进而引起 VSMC 膜超极化, 使 VSMC 松弛, 血压降低^[59]。白桑果多糖可通过调控胞内 PI3K/AKT 信号通路和 Ca²⁺信号通路诱导 NO 的产生, 调节血管张力与血压^[58]。胶球藻多糖可通过提高 NOS 蛋白合成及其磷酸化水平降低血压^[32]。此外, 冬虫夏草酸性多糖^[61]、裂蹄木层孔菌多糖^[62]、甘草多糖^[63]等虽然没有直接证据显示其降血压活性, 但均表现出上调诱导型 NOS 的 mRNA 和蛋白表达以及促进巨噬细胞产生 NO 的作用, 可能与多糖参与激活 I κ B-NF- κ B 信号通路有关, 更多多糖的降血压机制还需深入研究。

2.2.2 抑制内源性收缩因子的释放与活性 ET-1 有强烈收缩血管作用, 主要通过血管内皮细胞表达的 G 蛋白偶联受体(内皮素受体 A(endothelin receptor A, ET-A)或内皮素受体素受体 B(endothelin receptor B, ET-B))发挥作用^[64], 其中 ET_A 表现为收缩血管,

ET_B 表现为扩张血管^[65]。同时, ET-1 可发挥血管收缩活性并维持血管张力, 从而有利于器官的血液灌注^[66]。研究表明, 枸杞多糖可下调青光眼高眼压大鼠 ET-1 与 ET_A 的蛋白表达, 上调 ET_B 的蛋白表达^[67]。此外, 海带硫酸多糖可调节机体血浆 NO 和 ET-1 水平, 增强内皮依赖性舒张, 减轻血管内皮细胞中溶酶体和线粒体的病理改变, 可能与多糖降低肾上腺素代谢产物有关^[68]。虽然不同来源多糖陆续被发现具有降低 ET-1 水平的功能, 但其机制还需进一步研究。

ROS 作为另一种关键血管收缩因子, 可参与血管张力调节, 过度产生或增加会诱导血压的升高^[69]。研究表明, 铁皮石斛多糖可清除紫外光诱导的 ROS, 上调 TGF- β 1 的蛋白表达, 但是否可降低血压并无直接证据^[70]。与之类似的, 刺参多糖^[71]、*Serpua lacryman* (一种真菌)胞外多糖^[72]、黄芪多糖^[73]同样具有清除 ROS 的功能, 是否能降低血压还需利用动物模型进一步验证。

2.2.3 调节 VSMC VSMC 是构成血管壁结构、维持血管张力的主要细胞成分, 其结构及功能的改变可导致细小动脉硬化甚至高血压的发生发展^[74], 减少 VSMC 的异常增殖或松弛 VSMC, 均可降低血压。研究表明, 仙人掌果多糖可通过减少核增殖抗原(Ki-67)和碱性成纤维因子(Basic fibroblast growth factor, bFGF)的表达, 减轻 VSMC 的异常增殖来缓解高血压^[26]。此外, 转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是诱导 VSMC 增殖和高血压发生的多功能细胞因子^[75], 参与调控 TGF- β /Smads 信号通路^[76]。冬虫夏草多糖可显著下调肝平滑肌肌动蛋白、TGF- β 1、TGF- β 1 受体(TBR-I)、p-Smad2、p-Smad3 和 TIMP2 的蛋白表达, 表明冬虫夏草多糖或许可通过调控 TGF- β /Smads 信号通路缓解高血压^[77], 在 Wang 等^[78]的研究中也发现了类似的结果, 表明冬虫夏草多糖显著下调了 TGF- β 1 和 Smad3 的表达, 同时抑制了 TGF- β /Smads 信号通路。

2.3 调控多因子

通常, 在防治与诱导高血压方面, NO、ET-1 和

Ang- II 之间存在互作^[79]。Ang- II 可通过产生 ROS 影响 ET-1 的生成和释放^[80], 并且能够降低 NO 的生物利用度^[81]; ET-1 有 ACE 活性, 可诱导 Ang- II 的释放^[82]; NO 能够抑制 ET-1 的生成和释放和 Ang- II 的生成^[83]。因此, 多糖的降血压作用不仅仅是靠调控单一因素实现的, 如冬虫夏草多糖可通过下调血清中去甲肾上腺素、ET-1 和肾上腺素, 肾和血浆 Ang- II 的水平, 上调血清中 NO 水平, 降低炎症介质 C 反应蛋白在血清中的含量以及抑制 TGF- β 1 的升高等方式降低血压^[84]。仙人掌果多糖可显著降低机体收缩压, 降低 Ang- II 与 ET 水平, 升高 NO 含量, 保护主动脉内皮细胞, 逆转血管平滑肌细胞增殖^[85-86]。褐藻硫酸多糖^[87]、海洋硫酸多糖(AHD)^[88] 和天麻多糖^[28] 等也可通过促进体内 NO 生成, 降低 ET 和 Ang- II 的水平降低血压。此外, 一些多糖还可通过下调环氧化酶(cyclooxygenase, COX)表达、改善肠道菌群等途径降低血压, 具体作用效果及机制如表 4 所示。

传统降压药的作用靶点较为单一, 单一药物剂量的增加也会导致患者产生不良反应, 因此, 临床上通常需要不同降压机制的药物联合用药降低血压^[92]。而多糖可通过多条途径同时降低血压, 且毒副作用小, 可能是未来合成药物的理想补充或替代方案。

3 多糖结构组成与降血压活性的关系

多糖由于结构复杂, 分离纯化过程繁琐而增加了其结构解析难度。目前, 尚未发现有文献表明某一特定结构或组成的多糖可发挥降血压活性, 但经梳理

分析仍可发现具有降血压作用多糖的一些共性。

Lee 等^[93] 研究发现, 天麻多糖可显著降低自发性高血压大鼠的血压, 其降血压活性可能与酸性多糖含量有关。硫酸化多糖是一类异质的复杂大分子, 具有抗凝血、抗氧化、抗肿瘤、抗炎和抗病毒等生物活性^[50], 海洋生物来源具有降血压活性的多糖(表 2、表 3), 大多具有硫酸盐基团。Preez 等^[91] 发现红藻硫酸化多糖可作为结肠益生元并防止炎症细胞浸润到心脏和肝脏等器官中改善高血压。此外, Kolsi 等^[50] 研究发现硫酸多糖含量高的海神草多糖具有更强的 ACE 抑制活性, 推测其降血压活性可能与硫酸根的含量有关, 这与 Li 等^[68] 的研究结果类似。褐藻硫酸多糖^[87-88]、鱿鱼皮硫酸多糖^[39] 同样表现出较好的降血压活性。此外, 有研究发现, 海藻酸钾(多糖)可以促进肠道对钠的滞留以及钾的吸收, 该多糖的阳离子交换能力可能与多糖中的矿物元素钾有关^[34]。

多糖的单糖组成也是影响多糖活性的又一因素^[94]。Ben 等^[51] 研究表明, 咖啡渣经超声辅助提取的多糖 ACE 抑制活性显著高于热水提取法, 可能与超声处理后多糖糖醛酸含量升高有关。此外, 一些半乳糖为主要组分的多糖具有良好的降血压活性, 如以 6-O-硫酸化(1→4)-半乳糖为骨架的海神草硫酸多糖^[50]、以半乳糖为主要单糖的西瓜皮多糖^[49] 与白桑果多糖^[58], 及以半乳糖醛酸为主的鹰嘴豆多糖^[52]、杏仁多糖和开心果多糖^[48] 等。这些多糖均对 ACE 表现较强的抑制作用, 推测可能与多糖中高半乳糖及糖

表 4 多糖通过调控多因子降血压
Table 4 Polysaccharides lower blood pressure by regulating multiple factors

多糖类别	多糖来源	实验模型	多糖给药方式与剂量 (mg/kg·d)	作用效果	作用机制	参考文献
中草药	仙人掌果	A	灌胃: 760、1580、2370; 灌胃: 790、1580、3060	降压效果呈量效与时效关系	显著降低收缩压, 降低血浆Ang- II、ET水平, 提升NO含量, 保护主动脉内皮细胞, 逆转血管平滑肌细胞增殖	[85-86]
中草药	黄芪	H	细胞处理: 80、160、320 μ g/mL	显著改善高血压血瘀症患者症状	可减轻高血压病患者内皮细胞的损伤, 增强细胞活性和维持细胞形态结构	[22]
中草药	丹参	A	灌胃: 40	显著降低收缩压与舒张压, 降压效果与卡托普利相当	通过下调COX-2基因的表达, 显著降低血压, 且降压效果与卡托普利相近	[89]
植物多糖	中草药 车前子(粗多糖)	I	胶囊口服给药: 1.6 g, 每天2次	显著降低高血压患者血压	促进肠道双歧杆菌与多形拟杆菌的生长, 改善肠道微生态	[23-24]
	中草药 白桑果	A	细胞处理: 0.5 mg/mL	显著下调自发性高血压大鼠与SD大鼠的血压	刺激内皮细胞产生NO, 抑制ACE活性, 诱导内皮依赖性舒张	[58, 90]
海洋植物	褐藻(硫酸化)	E	灌胃: 1.6、3.1、6.2、12.5、25	降血压效果呈剂量依赖性	可能与促进体内NO生成或释放, 降低ET-1和Ang- II 的水平有关	[87]
海洋植物	红藻(硫酸化)	J	自由采食: 5%	显著降低血压, 逆转大鼠代谢综合征	可通过减少炎症细胞对器官浸润以及发挥肠道益生功能改善代谢综合征	[91]
海洋植物	褐藻(硫酸化)	B	灌胃: 12.5、25、50	呈剂量依赖性降低心率、动脉压、收缩压和舒张压	可能与促进体内NO生成, 降低ET和Ang- II 释放有关	[88]
微生物多糖	真菌、中草药 冬虫夏草	A	灌胃: 50、100、200	降血压效果呈时间与剂量依赖性, 中剂量多糖可使肾Ang- II 恢复至正常水平	促进NO的分泌, 降低血浆ET-1与Ang- II 的水平, 降低C反应蛋白表达	[84]

注: A: 自发性高血压大鼠模型; B: 两肾一夹(2K1C)诱导模型; E: 左侧肾动脉缩窄诱导模型; H: 自发性高血压患者; I: 老年高血压患者; J: 高碳水化合物、高脂肪诱导模型; ACE: 血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme); Ang-II: 血管紧张素- II (angiotensin- II); ET: 内皮素(endothelin); NO: 一氧化氮(nitric oxide); ET-1; 内皮素-1(endothelin-1)。

醛酸含量有关。

4 结语

目前,多糖降血压活性的研究普遍采用自发性高血压大/小鼠、两肾一夹诱导的肾性高血压大/小鼠以及妊娠期高血压大/小鼠等为动物模型,采用口服或灌胃方式摄入多糖。此外,部分研究发现多糖可体外抑制 ACE 活性,但缺乏体内研究。综合植物、动物和微生物多糖的降压机制,表明多糖可通过调节 RAAS、改善内皮功能、调控多因子、调节肠道特定菌群抑制氧化应激,调节炎症平衡等多途径发挥降压作用。目前,多糖的降血压功能研究已经从对单一的血压调节关键酶、激素、基因等水平的影响向信号通路、内分泌调控轴等系统研究发展。

由于高血压的病因较多、发病机制错综复杂,单一靶点的降压药物不易获得显著的疗效,多糖由于来源丰富,活性多样,且毒性较小,在高血压防治中产生了积极作用,具有开发为降血压药物的潜质。但多糖结构复杂,分离纯化过程较繁琐,构效关系不明确,也阻碍了多糖类药物的开发和应用。因此,未来还应着力解析多糖的结构,准确定位赋予多糖降血压活性的特殊基团或结构,明确多糖与降血压活性的构效关系。随着对多糖降血压机制的深入研究,未来多糖将会在医药、健康行业发挥巨大潜力,为高血压患者的治疗提供了更多的可能性。

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56. [The Revision Committee of Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension. 2018 Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2019, 24(1): 24-56.]
- [2] GROENLAND E H, BOTS M L, ASSELBERGS F W, et al. Apparent treatment resistant hypertension and the risk of recurrent cardiovascular events and mortality in patients with established vascular disease[J]. International Journal of Cardiology, 2021, 334: 135-141.
- [3] NGUYEN T N, CHOW C K. Global and national high blood pressure burden and control[J]. The Lancet (British Edition), 2021, 398(10304): 932-933.
- [4] POULTER N R, BORGHI C, DAMASCENO A, et al. May measurement month 2019: Results of blood pressure screening from 47 countries[J]. European Heart Journal Supplements, 2021, 23: 1-5.
- [5] FAN W G, XIE F, WAN Y R, et al. The impact of changes in population blood pressure on hypertension prevalence and control in China[J]. The Journal of Clinical Hypertension, 2020, 22(2): 150-156.
- [6] ERNAWATI I, LUBADA E I, LUSIYANI R, et al. Association of adherence measured by self-reported pill count with achieved blood pressure level in hypertension patients: A cross-sectional study[J]. Clinical Hypertension, 2022, 28(1): 12.
- [7] KAVANAGH R. Chapter 18-antihypertensive drugs[M]. RAY S D. Side Effects of Drugs Annual. Elsevier, 2020: 215-226.
- [8] 刘玉峰, 马海燕, 李鲁盼, 等. 天然活性多糖提取工艺及结构解析研究进展[J]. 辽宁大学学报(自然科学版), 2018, 45(2): 154-161. [LIU Y F, MA H Y, LI L P, et al. Research progress on extraction and structural elucidation of natural active polysaccharides[J]. Journal of Liaoning University (Natural Sciences Edition), 2018, 45(2): 154-161.]
- [9] MAJI B. 1-Introduction to natural polysaccharides[M]. MAITI S, JANA S. Functional Polysaccharides for Biomedical Applications. Woodhead Publishing, 2019: 1-31.
- [10] ZHAO R, JI Y, CHEN X, et al. Effects of a β -type glycosidic polysaccharide from *Flammulina velutipes* on anti-inflammation and gut microbiota modulation in colitis mice[J]. Food & Function, 2020, 11(5): 4259-4274.
- [11] GUO T, AKAN O D, LUO F, et al. Dietary polysaccharides exert biological functions via epigenetic regulations: Advance and perspectives[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2021: 1-11.
- [12] HUANG R, XIE J, YU Y, et al. Recent progress in the research of yam mucilage polysaccharides: Isolation, structure and bioactivities[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 155: 1262-1269.
- [13] 吴雅清, 许瑞安. 降血脂多糖的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(17): 3451-3459. [WU Y Q, XU R A. Research advances on hypolipidemic effect of polysaccharides[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2018, 43(17): 3451-3459.]
- [14] 肖瑞希, 陈华国, 周欣. 植物多糖降血糖作用及机制研究进展[J]. 食品科学, 2019, 40(11): 254-260. [XIAO R X, CHEN H G, ZHOU X. Recent progress in understanding of hypoglycemic effect and underlying mechanism of plant polysaccharides[J]. Food Science, 2019, 40(11): 254-260.]
- [15] TAIR Z, BENSALAH F, BOUKORTT F. Effect of green alga *Ulva lactuca* polysaccharides supplementation on blood pressure and on atherogenic risk factors, in rats fed a high fat diet[J]. Annales De Cardiologie Et d'Angiologie, 2018, 67(3): 133-140.
- [16] 颜美秋, 苏洁, 俞静静, 等. 铁皮石斛醇提取物对复合饮食因素所致代谢性高血压大鼠的作用及物质基础研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(22): 4896-4904. [YAN M Q, SU J, YU J J, et al. Effects and active substances of ethanol extract from *Dendrobium officinale* on metabolic hypertensive rats induced by comprehensive dietary[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2019, 44(22): 4896-4904.]
- [17] 王再花, 叶庆生, 李杰, 等. 4种石斛的多糖对高血压大鼠降血压的影响[J]. 热带作物学报, 2017, 38(9): 1764-1767. [WANG Z H, YE Q S, LI J, et al. Antihypertensive effects of polysaccharides from four *Dendrobium* species on hypertensive rats[J]. Journal of Tropical Crops, 2017, 38(9): 1764-1767.]
- [18] WANG T, DING J, LI H, et al. Antihypertensive activity of polysaccharide from *Crassostrea gigas*[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2016, 83: 195-197.
- [19] 张立霞, 杨静, 倪艳波, 等. 灰树花多糖对高血压大鼠的血压及心脏、肾脏超微结构的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(19): 4764-4766. [ZHANG L X, YANG J, NI Y B, et al. Effects of polysaccharide from *Grifola officinalis* on blood pressure and ultrastructure of heart and kidney in hypertensive rats[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2013, 33(19): 4764-4766.]

- [20] 龚受基, 苏小建, 阮俊, 等. 大田基黄多糖降血压作用的动物实验研究[J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(3): 579–580. [GONG S J, SU X J, RUAN J, et al. Effect of polysaccharides from *Lysimachia fortunei* maxim on blood pressure in SD animals[J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2009, 20(3): 579–580.]
- [21] 龚受基. 大田基黄多糖的分离及其抗高血压活性研究[D]. 桂林: 广西师范大学, 2006. [GONG S J. Study on the purification and antihypertension of polysaccharides from *Lysimachia fortunei* maxim[D]. Guilin: Guangxi Normal University, 2006.]
- [22] 张竞之. 黄芪多糖、丹皮酚对高血压病血瘀证内皮细胞损伤模型 TLR4、NF- κ B 表达的影响[D]. 深圳: 暨南大学, 2009. [ZHANG J Z. The effects of APS and Pae on TLR4, NF- κ B expression in vascular endothelial cell(VEC) injury model of blood stasis syndrome(BSS) associated with hypertension disease[D]. Shenzhen: Jinan University, 2009.]
- [23] 齐容. 车前子粗多糖胶囊对老年高血压患者肠道微生态环境的影响[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2017. [QI R. Effect of *Plantago* polysaccharide on intestinal micro ecology of elderly patients with hypertension[D]. Lanzhou: Gansu University of Traditional Chinese Medicine, 2017.]
- [24] 李红, 谢海彬, 齐容, 等. 车前子粗多糖胶囊调节肠道菌对老年高血压病患者血压影响的临床研究[J]. *中医临床研究*, 2019, 11(11): 15–19. [LI H, XIE H B, QI R, et al. Efficacy of regulation of intestinal flora with the Cheqianzi Cuduotang capsules on blood pressure in elderly patients with hypertension[J]. *Clinical Journal of Chinese Medicine*, 2019, 11(11): 15–19.]
- [25] PEZESHKI Z, NEMATBAKHSH M. Sex differences in the renal vascular responses of AT₁ and mas receptors in two-kidney-one-clip hypertension[J]. *International Journal of Hypertension*, 2021, 2021(6): 1–8.
- [26] 梁秋云, 黄慧学, 曹俊涛, 等. 仙人掌果多糖提取物对自发性高血压大鼠血管内皮功能的保护作用[J]. *中药材*, 2011, 34(7): 1104–1107. [LIANG Q Y, HUANG H X, CAO J T, et al. Protective effect of cacti fruit polysaccharide extract on vascular endothelial function in spontaneously hypertensive rats[J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2011, 34(7): 1104–1107.]
- [27] 刘华钢, 梁秋云, 黄慧学, 等. 仙人掌果多糖的药效研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(19): 170–173. [LIU H G, LIANG Q Y, HUANG H X, et al. Pharmacodynamic study on cactus fruit polysaccharide extract[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2011, 17(19): 170–173.]
- [28] 缪化春, 沈业寿. 天麻多糖的降血压作用[J]. *高血压杂志*, 2006, 14(7): 531–534. [LIAO H C, SHEN Y S. Antihypertensive effect of polysaccharides substracted from *Gastrodia elata* blume [J]. *Chinese Journal of Hypertension*, 2006, 14(7): 531–534.]
- [29] 吴帆. 黄芪多糖对血管紧张素 II 诱导小鼠高血压及血管、肾脏损伤的影响[D]. 长春: 吉林农业大学, 2018. [WU F. Effects of *Astragalus* polysaccharides on angiotensin II-induced hypertension, vascular and kidney injury in mice[D]. Changchun: Jilin Agricultural University, 2018.]
- [30] 潘正军, 张晓蕾, 周建武, 等. 枸杞多糖对实验性高血压妊娠小鼠血压和胎鼠发育的影响[J]. *生殖与避孕*, 2009, 29(2): 70–72. [PAN Z J, ZHANG X L, ZHOU J W, et al. Effects of *Lycium barbarum* polysaccharides on blood pressures and fetus development of hypertensive pregnant mice[J]. *Reproduction & Contraception*, 2009, 29(2): 70–72.]
- [31] 詹银珠, 郑惠珍, 倪锡胜, 等. 枸杞多糖对肾血管性高血压大鼠肾功能不全的作用[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2008, 14(8): 605–607. [ZHAN Y Z, ZHENG H Z, NI X S, et al. Effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on renal dysfunction in rats with renovascular hypertension[J]. *Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine*, 2008, 14(8): 605–607.]
- [32] 董理鸣. 胶球藻多糖抑制老龄大鼠良性前列腺增生及其改善肾性高血压作用的研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018. [DONG L M. The inhibitory effects of benign prostate hyperplasia in the aged rats and the improvement of renal hypertension by cooomyxa gloeobotrydifomic[D]. Shenyang: China Medical University, 2018.]
- [33] 付雪艳, 薛长湖, 宁岩, 等. 岩藻聚糖硫酸酯低聚糖降压作用的初步研究[J]. *中国海洋大学学报(自然科学版)*, 2004, 34(4): 560–564. [FU X Y, XUE C H, NING Y, et al. Acute Antihypertensive effects of fucoidan oligosaccharides prepared from laminaria japonica on renovascular hypertensive rats[J]. *Journal of Ocean University of China (Natural Science edition)*, 2004, 34(4): 560–564.]
- [34] CHEN Y, JI W, DU J, et al. Preventive effects of low molecular mass potassium alginate extracted from brown algae on DOCA salt-induced hypertension in rats[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2010, 64(4): 291–295.
- [35] DING L, CHENG P, WANG L, et al. The protective effects of polysaccharide extract from Xin-Ji-Er-Kang formula on Ang II-induced HUVECs injury, L-NAME-induced hypertension and cardiovascular remodeling in mice[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 19(1): 127.
- [36] MIYAZAWA N, OKAZAKI M, OHGA S. Antihypertensive effect of *Pleurotus nebrodensis* in spontaneously hypertensive rats[J]. *Journal of Oleo Science*, 2008, 57(12): 675–681.
- [37] MAEDA H, ZHU X, SUZUKI S, et al. Structural characterization and biological activities of an exopolysaccharide kefir produced by *Lactobacillus kefirifaciens* WT-2B^T[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2004, 52(17): 5533–5538.
- [38] MAEDA H, ZHU X, OMURA K, et al. Effects of an exopolysaccharide (kefir) on lipids, blood pressure, blood glucose, and constipation[J]. *Biofactors*, 2004, 22(1–4): 197–200.
- [39] ABDELMALEK B E, SILA A, KRICHEN F, et al. Sulfated polysaccharides from *Loligo vulgaris* skin: Potential biological activities and partial purification[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2015, 72: 1143–1151.
- [40] GETACHEW A, LEE H, CHO Y J, et al. Optimization of polysaccharides extraction from *Pacific oyster* (*Crassostrea gigas*) using subcritical water: Structural characterization and biological activities[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 121: 852–861.
- [41] OPARIL S, ACELAJADO M C, BAKRIS G L, et al. Hypertension[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2018, 4(1): 18014.
- [42] LAZARIDIS A, GAVRIILAKI E, DOUMA S, et al. Toll-like receptors in the pathogenesis of essential hypertension. A forthcoming Immune-Driven theory in full effect[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(7): 3451.
- [43] BAVISHI C, BANGALORE S, MESSERLI F H. Renin an-

- giotensin aldosterone system inhibitors in hypertension: Is there evidence for benefit independent of blood pressure reduction?[J]. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2016, 59(3): 253–261.
- [44] BABAJANI F, KAKAVAND A, MOHAMMADI H, et al. COVID-19 and renin angiotensin aldosterone system: Pathogenesis and therapy[J]. *Health Science Reports*, 2021, 4(4): e440.
- [45] CHEN L, WANG L, SHU G, et al. Antihypertensive potential of plant foods: Research progress and prospect of plant-derived angiotensin-converting enzyme inhibition compounds[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021, 69(18): 5297–5305.
- [46] AYYASH M, JOHNSON S K, LIU S, et al. Cytotoxicity, antihypertensive, antidiabetic and antioxidant activities of solid-state fermented lupin, quinoa and wheat by *Bifidobacterium* species: *In vitro* investigations[J]. *LWT-Food Science and Technology*, 2018, 95: 295–302.
- [47] CHEN J, YU X, CHEN Q, et al. Screening and mechanisms of novel angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides from rabbit meat proteins: A combined *in silico* and *in vitro* study[J]. *Food chemistry*, 2022, 370: 131070.
- [48] SILA A, BAYAR N, GHAZALA I, et al. Water-soluble polysaccharides from agro-industrial by-products: Functional and biological properties[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2014, 69: 236–243.
- [49] ROMDHANE M B, HADDAR A, GHAZALA I, et al. Optimization of polysaccharides extraction from watermelon rinds: Structure, functional and biological activities[J]. *Food Chemistry*, 2017, 216: 355–364.
- [50] KOLSIR B A, FAKHFAKH J, KRICHEN F, et al. Structural characterization and functional properties of antihypertensive *Cymodocea nodosa* sulfated polysaccharide[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, 151: 511–522.
- [51] BEN ROMDHANE M, KRICHEN F, GHAZALA I, et al. Effect of extraction methods on chemical composition, angiotensin I - converting enzyme inhibitory and antioxidant activity of coffee residue[J]. *Journal of Food Processing & Preservation*, 2017, 41(2): 1–10.
- [52] MOKNI A, SILA A, MAKHLOUF-GAFSI I, et al. Structural, functional and ACE inhibitory properties of water-soluble polysaccharides from *Chickpea flours*[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2015, 75: 276–282.
- [53] RAMCHANDRAN L, SHAH N. Effect of exopolysaccharides and inulin on the proteolytic, angiotensin-I-converting enzyme- and α -glucosidase-inhibitory activities as well as on textural and rheological properties of low-fat yogurt during refrigerated storage[J]. *Dairy Science and Technology*, 2009, 89(6): 583–600.
- [54] 宋田源, 陈艳红, 倪辉, 等. 红毛藻多糖对血管紧张素转换酶活性的抑制作用[J]. *集美大学学报(自然科学版)*, 2017, 22(5): 24–30. [SONG T Y, CHEN Y H, NI H, et al. Inhibitory effect of a polysaccharide fraction prepared from red seaweed *Bangia fuscopurpurea* on angiotensin converting enzyme[J]. *Journal of Jimei University (Natural Science)*, 2017, 22(5): 24–30.]
- [55] PENG Y, YANG X, LI H, et al. Salt-contaminated water inducing pulmonary hypertension and kidney damage by increasing Ang II concentration in broilers[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2022, 29(1): 1134–1143.
- [56] KIMURA D C, NAGAOKA M R, BORGES D R, et al. Angiotensin II or epinephrine hemodynamic and metabolic responses in the liver of L-NAME induced hypertension and spontaneous hypertensive rats[J]. *World Journal of Hepatology*, 2017, 9(17): 781–790.
- [57] CHEN W, LI Y, YU M. Effects of *Astragalus* polysaccharides on chymase, angiotensin-converting enzyme and angiotensin II in diabetic cardiomyopathy in hamsters[J]. *Journal of International Medical Research*, 2007, 35(6): 873–877.
- [58] WANG C, CHENG W, BAI S, et al. White mulberry fruit polysaccharides enhance endothelial nitric oxide production to relax arteries *in vitro* and reduce blood pressure *in vivo*[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 116: 109022.
- [59] VANHOUTTE P M, SHIMOKAWA H, FELETOU M, et al. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update[J]. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, 2017, 219(1): 22–96.
- [60] KRÓL M, KEPINSKA M. Human nitric oxide synthase-its functions, polymorphisms, and inhibitors in the context of inflammation, diabetes and cardiovascular diseases[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 22(1): 56.
- [61] CHEN W, ZHANG W, SHEN W, et al. Effects of the acid polysaccharide fraction isolated from a cultivated *Cordyceps sinensis* on macrophages *in vitro*[J]. *Cellular Immunology*, 2010, 262(1): 69–74.
- [62] KIM G Y, CHOI G S, LEE S H, et al. Acidic polysaccharide isolated from *Phellinus linteus* enhances through the up-regulation of nitric oxide and tumor necrosis factor- α from peritoneal macrophages[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2004, 95(1): 69–76.
- [63] CHENG A, WAN F, JIN Z, et al. Nitrite oxide and inducible nitric oxide synthase were regulated by polysaccharides isolated from *Glycyrrhiza uralensis* Fisch[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2008, 118(1): 59–64.
- [64] DIWAKAR L, GOWAIKAR R, CHITHANATHAN K, et al. Endothelin-I mediated vasoconstriction leads to memory impairment and synaptic dysfunction[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 4868.
- [65] PRASANNA G, NARAYAN S, KRISHNAMOORTHY R R, et al. Eyeing endothelins: A cellular perspective[J]. *Molecular & Cellular Biochemistry*, 2003, 253(1-2): 71–88.
- [66] GENOVESI S, GIUSSANI M, ORLANDO A, et al. Relationship between endothelin and nitric oxide pathways in the onset and maintenance of hypertension in children and adolescents[J]. *Pediatric Nephrology*, 2021, 36(10): 2971–2985.
- [67] MI X S, CHIU K, VAN G, et al. Effect of *Lycium barbarum* polysaccharides on the expression of endothelin-I and its receptors in an ocular hypertension model of rat glaucoma[J]. *Neural Regeneration Research*, 2012, 7(9): 645–651.
- [68] LI J, WANG S, YANG X, et al. Effect of sulfated polysaccharides from *Laminaria japonica* on vascular endothelial cells in psychological stress rats[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2014, 151(1): 601–608.
- [69] FULTON D, LI X, BORDAN Z, et al. Reactive oxygen and nitrogen species in the development of pulmonary hypertension[J].

Antioxidants, 2017, 6(3): 54.

[70] TANG R, LI Q Q, WANG D, et al. The protective effect of *Dendrobium officinale* polysaccharides on photoaging fibroblasts by scavenging reactive oxygen species and promoting the expression of TGF- β 1[J]. *Traditional Medicine Research*, 2018, 3(3): 131–139.

[71] 张红玲, 韦豪华, 李兴太. 刺参多糖清除活性氧保护线粒体的研究[J]. *现代食品科技*, 2018, 34(5): 81–86. [ZHANG H L, WEI H H, LI X T. Study on the mitochondrial protection of *Stichopus japonicus* polysaccharides by scavenging reactive oxygen species[J]. *Modern Food Science and Technology*, 2018, 34(5): 81–86.]

[72] ZHU Y, MAHANEY J, JELLISON J, et al. Fungal variegated acid and extracellular polysaccharides promote the site-specific generation of reactive oxygen species[J]. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 2017, 44(3): 329–338.

[73] SHEN X, TANG Z, BAI Y, et al. *Astragalus* polysaccharide protects against Cadmium-Induced autophagy injury through reactive oxygen species (ROS) pathway in chicken embryo fibroblast[J]. *Biological Trace Element Research*, 2022, 200(1): 318–329.

[74] LECHARTIER B, BERREBEH N, HUERTAS A, et al. Phenotypic diversity of vascular smooth muscle cells in pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2021, 161(1): 219–231.

[75] BAUTISTA L E, VERA L M, ARENAS I A, et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension[J]. *Journal of Human Hypertension*, 2005, 19(2): 149–154.

[76] PAN M M, ZHANG M H, NI H F, et al. Inhibition of TGF- β 1/Smad signal pathway is involved in the effect of *Cordyceps sinensis* against renal fibrosis in 5/6 nephrectomy rats[J]. *Food & Chemical Toxicology*, 2013, 58: 487–494.

[77] PENG J, LI X, FENG Q, et al. Anti-fibrotic effect of *Cordyceps sinensis* polysaccharide: Inhibiting HSC activation, TGF- β 1/Smad signalling, MMPs and TIMPs[J]. *Experimental Biology & Medicine*, 2013, 238(6): 668–677.

[78] WANG Y, LIU D, ZHAO H, et al. *Cordyceps sinensis* polysaccharide CPS-2 protects human mesangial cells from PDGF-BB-induced proliferation through the PDGF/ERK and TGF- β 1/Smad pathways[J]. *Molecular & Cellular Endocrinology*, 2014, 382(2): 979–988.

[79] GLUBA A, BANACH M, MIKHAILIDIS D P, et al. Genetic determinants of cardiovascular disease: The Renin-Angiotensin-Aldosterone system, paraoxonases, endothelin-1, nitric oxide synthase and adrenergic receptors[J]. *In Vivo (Athens)*, 2009, 23(5): 797–812.

[80] RAJAGOPALAN S, LAURSEN J B, BORTHAYRE A, et al. Role for endothelin-1 in angiotensin II-mediated hypertension[J]. *Hypertension*, 1997, 30(1 Pt 1): 29–34.

[81] KURLAND L, MELHUS H, SARABI M, et al. Polymorphisms in the renin-angiotensin system and endothelium-dependent vasodilation in normotensive subjects[J]. *Clinical Physiology & Functional Imaging*, 2010, 21(3): 343–349.

[82] I. ANITA J, STELLA S D, DIMITRI P M. Endothelin-1 and human platelets[J]. *Current Vascular Pharmacology*, 2005, 3(4): 393–399.

[83] MONTANARI A, CARRA N, PERINOTTO P, et al. Renal

hemodynamic control by endothelin and nitric oxide under angiotensin II blockade in man[J]. *Hypertension (Dallas, Tex. 1979)*, 2002, 39(2): 715–720.

[84] XIANG F, LIN L, HU M, et al. Therapeutic efficacy of a polysaccharide isolated from *Cordyceps sinensis* on hypertensive rats[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 82: 308–314.

[85] 梁秋云, 刘华钢, 黄慧学, 等. 仙人掌果多糖对自发性高血压大鼠血压的调节及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(6): 167–170. [LIANG Q Y, LIU H G, HUANG H X. The regulating effect and its mechanism of polysaccharides of cactus pear fruit for blood pressure in spontaneous hypertension rat[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2010, 16(6): 167–170.]

[86] 梁秋云. 仙人掌果多糖抗高血压、高血脂和糖尿病及其机制的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2008. [LIANG Q Y. Studies on the anti-hypertension, anti-hyperlipidemia and anti-hyperglycaemia, and the action mechanisms of cactus pear fruit polysaccharide[D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2008.]

[87] ZHU H, GENG M, GUAN H. Antihypertensive effects of D-polymannuronic sulfate and its related mechanisms in renovascular hypertensive rats[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2000, 21(8): 727–732.

[88] 王礼春, 耿美玉, 曲新颜, 等. 海洋硫酸多糖 AHD 的降压作用及其机制的初步探讨[J]. *中国海洋药物*, 2001, 20(2): 23–26.

[WANG L C, GENG M Y, QU X Y, et al. The antihypertensive effect of marine sulfated polysaccharide AHD and its related mechanisms of action[J]. *Chinese Journal of Marine Drugs*, 2001, 20(2): 23–26.]

[89] 李晓红, 宋福印. 丹参多糖对 SHR 高血压模型大鼠血压和 COX-2 基因表达的影响[J]. *北京中医药*, 2017, 36(8): 706–709.

[LI X H, SONG F Y. Effects of *Salvia miltiorrhiza* polysaccharides on blood pressure and COX-2 gene's expression in SHR hypertensive rats[J]. *Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2017, 36(8): 706–709.]

[90] WANG C Y, CHENG J W, ZHANG X H, et al. The compositional analysis and antihypertensive activity of polysaccharides from white mulberry fruit[J]. *Current Topics in Nutraceutical Research*, 2018, 17(1): 105–110.

[91] PREEZ R D, PAUL N, MOUATT P, et al. *Carrageenans* from the red seaweed *Sarcocystis filiforme* attenuate symptoms of diet-induced metabolic syndrome in rats[J]. *Marine Drugs*, 2020, 18(2): 97.

[92] RAKUGI H, ITO S, ITOH H, et al. Long-term phase 3 study of esaxerenone as mono or combination therapy with other antihypertensive drugs in patients with essential hypertension[J]. *Hypertension Research*, 2019, 42(12): 1932–1941.

[93] LEE O, KIM K, HAN C, et al. Effects of acidic polysaccharides from *Gastrodia* rhizome on systolic blood pressure and serum lipid concentrations in spontaneously hypertensive rats fed a high-fat diet[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2012, 13(1): 698–709.

[94] YUAN Q, XIE F, TAN J, et al. Extraction, structure and pharmacological effects of the polysaccharides from *Cordyceps sinensis*: A review[J]. *Journal of Functional Foods*, 2022, 89: 104909.