

牛乳酪蛋白源 ACE 抑制肽对大鼠的降血压作用

刘飞¹, 苗建银², 杨余语¹, 何泽琪², 乔子骄², 刘果^{2,3}, 杜洁², 宁德山⁴, 曹庸²

(1. 广州绿萃生物科技有限公司, 广东广州 510663) (2. 华南农业大学食品学院, 广东省功能食品活性物重点实验室, 广东省天然活性物工程技术研究中心, 广东广州 510642) (3. 华南农业大学园艺学院, 广东广州 510642) (4. 无限极(中国)有限公司, 广东广州 510665)

摘要: 为了考察牛乳酪蛋白源血管紧张素转化酶抑制肽(Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides, ACEI)的降血压作用,以自发性高血压大鼠(Spontaneously hypertensive rats, SHR)为动物模型,给予样品30 d后,检测大鼠的血压、心率、血清及尿液。与模型对照组相比,ACE抑制肽高、低剂量组和阳性对照组的收缩压分别为175、175、172 mm Hg,差异具有统计学意义($p < 0.01$);ACE抑制肽高剂量组的降钙素基因相关肽(Calcitonin gene related peptide, CGRP)浓度升至10.09 pg/mL,差异具有统计学意义($p < 0.05$);ACE抑制肽高剂量组的总钙(TCa)、内皮素-1(Endothelin-1, ET1)、血糖(Glucose, GLU)、总胆固醇(Cholesterol, CHOL)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、尿酸(Uric acid, UA)浓度明显降低,分别降至2.06 mmol/L、8.69 pg/mL、6.41 mmol/L、1.13 mmol/L、0.29 mmol/L、108.20 μ mol/L,差异具有统计学意义($p < 0.05$)。结果说明,在本实验条件下,ACE抑制肽不仅具有缓解大鼠心率过速与明显的降血压作用,也有助于改善肾血管性高血压大鼠血清生化指标及肾功能指标,同时对血糖、尿酸以及胆固醇有一定控制作用。ACE抑制肽可能通过升高血液CGRP、抑制ET1、降低血钙水平起到降血压作用。

关键词: 酪蛋白; ACE抑制肽; 降血压; 自发性高血压大鼠; 活性机制

文章编号: 1673-9078(2021)07-1-7

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2021.7.1041

Antihypertensive Effect of the ACE Inhibitory Peptides Derived from Bovine Casein in Rats

LIU Fei¹, MIAO Jian-yin², YANG Yu-yu¹, HE Ze-qi², QIAO Zi-jiao², LIU Guo^{2,3}, DU Jie², NING De-shan⁴, CAO Yong²

(1.Greencream Biotech Co. Ltd., Guangzhou 510663, China) (2.College of Food Science, South China Agricultural University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Nutraceuticals and Functional Foods, Guangdong Natural Active Object Engineering Technology Research Center, Guangzhou 510642, China) (3.College of Horticulture, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China) (4.Infinitus (China) Co. Ltd., Guangzhou 510665, China)

Abstract: In order to investigate the blood pressure-lowering effect of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides (ACEI) derived from bovine casein, spontaneously hypertensive rats (SHR) were used as the animal model. After 30 days of sample administration, the blood pressure, heart rate, serum and urine of rats were examined. Compared with the model control group, the systolic blood pressure and heart rate of the ACE inhibitory peptides high- and low-dose groups and the positive control group were 175, 175, and 172 mm Hg, respectively, with the differences being statistically significant ($p < 0.01$); the concentration of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the ACE inhibitory peptides high-dose group increased to 10.09 pg/mL, with the change being statistically significant ($p < 0.05$); the concentrations of total calcium

引文格式:

刘飞,苗建银,杨余语,等.牛乳酪蛋白源 ACE 抑制肽对大鼠的降血压作用[J].现代食品科技,2021,37(7):1-7

LIU Fei, MIAO Jian-yin, YANG Yu-yu, et al. Antihypertensive effect of the ACE inhibitory peptides derived from bovine casein in rats [J]. Modern Food Science and Technology, 2021, 37(7): 1-7

收稿日期: 2020-11-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31972078); 广东省科技项目(2018B030322010); 广东省基础与应用基础研究基金项目(2020A1515010371); 广州市农村科技特派员项目(GZKTP201931)

作者简介: 刘飞(1983-), 男, 工程师, 研究方向: 功能食品原料

通讯作者: 曹庸(1966-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 天然活性产物及功能性食品

(TCa), endothelin-1 (ET1), blood glucose (GLU), total cholesterol (CHOL), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and blood uric acid (UA) in the ACE inhibitory peptides high-dose group decreased significantly (to 2.06 mmol/L, 8.69 pg/mL, 6.41 mmol/L, 1.13 mmol/L, 0.29 mmol/L and 108.20 μ mol/L, respectively), with the changes being statistically significant ($p < 0.05$). The results showed that under the experimental conditions, ACE inhibitory peptides not only relieved the fast heartbeat and lowered significantly blood pressure in rats, but also help to improve the serum biochemical indices and renal function indices of rats with renovascular hypertension while exhibiting a certain monitoring effect on the blood sugar, blood uric acid and cholesterol. ACE inhibitory peptides may lower blood pressure by increasing blood CGRP, inhibiting ET1, and lowering blood calcium level.

Key words: casein; ACE inhibitory peptides; antihypertensive; spontaneously hypertensive rat (SHR); mechanism of action

高血压指动脉血压持续升高,是心血管疾病中极为危险的因素^[1],高血压会增加冠心病、中风的发病率^[2],在国内成年人高血压发病率高达31%~35%,但在患病人群中自身知晓率、治疗率较低^[3-5]。据全国卫生部门统计资料显示,我国现有高血压病患者已超过1.6亿人,每年新增300万人以上。高血压的发病率已经达到了23.2%。尤其北方高血压发病率特别高,北方地区高血压的发病率达到32%~33%。血管紧张素转化酶抑制肽(Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides, ACEI),也称为降血压肽,是通过抑制血管紧张素转换酶(Angiotensin-I converting enzyme, ACE)活性从而抑制血管紧张素I转为血管紧张素II,以此达到降低血压^[6-8]。目前用于临床治疗高血压和心脏衰竭的合成ACE抑制剂已有许多,如卡托普利、培哚普利、依那普利、赖诺普利和雷米普利,但是,这些药物可能产生低血压、钾水平上升、肾功能降低、咳嗽、味觉异常等副作用,不适长期服用^[9-16]。而食物蛋白来源的ACE抑制肽通常由蛋白酶在温和条件下水解蛋白质而获得^[17-19]。而食物蛋白来源的ACE抑制肽通常由蛋白酶在温和条件下水解蛋白质而获得,食用安全性高,无毒副作用,对高血压患者可以起到降压作用而对血压正常者无降压作用,同时还具有免疫调节、减肥和易消化吸收等功能,有着合成化学药物不可比拟的优越性^[20-36]。

本文利用牛乳酪蛋白为原料,经过胰蛋白酶水解、超滤膜处理得到分子量小于5000 u的降血压肽(ACE抑制肽),通过自发性高血压大鼠(SHR)检测ACE抑制肽的降血压功效。酪蛋白为重要的乳源蛋白,原料安全、无毒副作用,具有较高的营养价值,具有良好的研发背景,本文为酪蛋白的深加工和具有降血压作用的乳源活性肽进一步应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料、试剂与仪器设备

1.1.1 原料与试剂

降血压肽(ACE抑制肽),批次20190326J,纯度30%,广州绿萃生物科技有限公司提供。

1.1.2 主要仪器设备

BS223S天平,德国Sartorius公司;BP-2010A无创血压计,北京软隆生物技术有限公司。

1.1.3 实验动物

(SD)血压正常大鼠,SPF级,8只,雄性;实验开始时动物体重:195.6~216.8 g,广东省医学实验动物中心,广东省实验动物质量合格证号:44007200009225;动物许可证号:SYXK(粤)2013-0002。

(SHR)自发性高血压大鼠,SPF级,40只,雄性;实验开始时动物体重:189.40~224.00 g,北京维通利华实验动物技术有限公司,北京市实验动物质量合格证号11400700044184;(动物许可证号:SCXK(京)2012-0001)。

1.2 实验方法

1.2.1 剂量设计依据^[35]

根据《保健食品功能评价程序和检验方法规范》(2003年版)进行剂量设计,以人推荐剂量的5倍作为大鼠给予受试产品的剂量(低剂量每天115 mg/kg、中剂量1165 mg/kg、高剂量2335 mg/kg)。根据人服用卡托普利的剂量,换算大鼠等效剂量作为卡托普利的大鼠给药剂量(每天3.94 mg/kg,用于2周内给药,15.75 mg/kg,用于2周后给药)。

1.2.2 药物配制和给予样品方法^[31-36]

分别配置233.50 mg/mL(高剂量)、116.50 mg/mL(中剂量)、11.50 mg/mL(低剂量)的ACE抑制肽溶液。前2周阳性对照组剂量:卡托普利浓度为0.39 mg/mL。第3~4周阳性对照组剂量:卡托普利浓度为1.58 mg/mL。

将检疫合格的8只SD血压正常大鼠作为正常对照高剂量组(给予ACE抑制肽高剂量干预),8只/组;另将检疫合格的40只SHR自发性高血压大鼠按照血压基础值随机分为模型对照组、ACE抑制肽高剂量

组、中剂量组、低剂量组、卡托普利阳性对照组, 8只/组。所有大鼠按照 1 mL/100 g 给予样品, 1 次/d, 连续 30 d。

1.2.3 标本的采集与处理^[21,31-36]

1.2.3.1 尿液收集

实验结束前 1 d 收集 12 h 尿液。

1.2.3.2 血清采集

实验结束当天, 麻醉处死大鼠, 腹主动脉取血, 离心取血清进行相关测定。

1.2.4 检测指标

1.2.4.1 观察

从实验开始至实验结束每天观察动物 1 次。

1.2.4.2 体重

从实验开始至实验结束每周称量大鼠体重 1 次。

1.2.4.3 血压、心率测定

从实验前及实验开始后每周测定大鼠血压、心率 1 次^[21]。

1.2.4.4 采用 ELISA 测定

试剂盒检测血清血管紧张素 II 浓度 (Angiotensin-II, ANG-II)、一氧化氮 (Nitric Oxide, NO)、内皮素 (ET)、降钙素基因相关肽 (CGRP) 水平^[21]。

1.2.4.5 采用生化分析仪测定

血清中血糖 (GLU)、K⁺、Na⁺、Ca²⁺、总胆固醇 (CHOL)、甘油三酯 (Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、尿酸 (UA) 水平检测^[34]。

1.2.4.6 尿微量白蛋白检测

测定收集尿液中尿微量白蛋白 (ALB) 的含量^[21]。

1.2.5 统计分析

采用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计分析; 计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 以 $\alpha=0.05$ 为检验水平; 采用重复测量资料方差分析方法对重复测量的数据进行统计分析; 采用单因素方差分析方法对单次测量的数据进行统计分析。

2 结果与讨论

2.1 体重

各组大鼠的体重随着时间的变化而增加 (表 1)。投喂 4 周后, 模型对照组 (252.90 g)、阳性组 (254.40 g)、ACE 抑制肽低 (245.70 g)、中 (248.00 g) 和高剂量组 (252.90 g) 的体重均无统计学差异, 并且在各测定时间点的体重均无统计学差异 ($p>0.05$)。说明本实验所用的大鼠符合建动物模型条件。

表 1 干预 30 d 大鼠的体重变化

Table 1 The weight change of rats after 30 days of intervention ($\bar{x} \pm s$, n=8, ♂, g)

组别	0 周	1 周	2 周	3 周	4 周
模型对照组	216.90±9.20	229.40±11.50	236.60±14.00	243.80±14.20	252.90±17.30
阳性对照组	221.10±7.00	228.80±8.50	237.00±7.80	246.70±6.80	254.40±8.60
正常对照高剂量组	250.80±4.50**	324.30±13.90**	369.20±19.80**	408.20±27.10**	450.00±31.70**
ACE 抑制肽低剂量组	207.90±8.00	223.10±11.90	230.20±11.30	238.10±12.70	245.70±12.70
ACE 抑制肽中剂量组	207.90±5.70	220.20±7.30	230.50±8.30	232.80±9.30	248.00±10.90
ACE 抑制肽高剂量组	209.80±5.40	230.10±7.30	236.20±8.20	240.30±9.60	252.90±8.50

注: 与模型对照组相比, “**” $p<0.01$ 。

表 2 干预大鼠前和干预后的血压和心率

Table 2 Blood pressure and heart rate before and after intervention in rats ($\bar{x} \pm s$, n=8, ♂)

组别	干预前				干预后			
	心率/ (次/分)	收缩压/ (mm Hg)	舒张压/ (mm Hg)	平均压/ (mm Hg)	心率/ (次/分)	收缩压/ (mm Hg)	舒张压/ (mm Hg)	平均压/ (mm Hg)
模型对照组	441±39.00	166±9.00	124±9.00	138±9.00	446±26.00	186±6.00	129±5.00	148±5.00
阳性对照组	441±25.00	174±8.00	125±10.00	141±9.00	395±21.00**	172±4.00**	132±9.00	145±6.00
正常对照高剂量组	445±15.00	124±3.00**	90±5.00**	102±3.00**	388±42.00**	122±12.00**	96±10.00**	105±10.00**
ACE 抑制肽低剂量组	456±37.00	174±7.00	128±11.00	143±9.00	402±39.00*	175±10.00**	136±11.00	150±8.00
ACE 抑制肽中剂量组	450±26.00	173±7.00	128±9.00	143±8.00	398±45.00*	180±4.00	135±12.00	150±7.00
ACE 抑制肽高剂量组	455±18.00	173±6.00	128±8.00	143±7.00	422±17.00	175±7.00**	125±11.00	142±8.00

注: 与模型对照组相比, “*” $p<0.05$, “**” $p<0.01$ 。下表同。

表3 干预后的大鼠血清及尿检结果

Table 3 Serum and urine test results of rats after intervention ($\bar{x} \pm s$, n=8, ♂)

组别	ANG-II 浓度/(pg/mL)	CGRP 浓度/(pg/mL)	ET1 浓度/(pg/mL)	NO 含量/($\mu\text{mol/L}$)	ALB 含量/($\mu\text{g/mL}$)
模型对照组	23.51±1.28	7.47±0.43	10.26±0.84	36.41±6.07	15.38±6.08
阳性对照组	17.73±3.43*	9.29±1.70	7.12±0.90**	39.07±8.77	16.78±11.19
ACE 抑制肽高剂量组	21.39±8.52	10.09±3.42*	8.69±2.18*	40.43±5.94	25.78±9.78*

表4 干预 30 d 的大鼠血生化结果

Table 4 Blood biochemical results of rats after 30 days of intervention ($\bar{x} \pm s$, n=8, ♂)

组别	GLU/(mmol/L)	CHOL/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDLC/(mmol/L)	LDLC/(mmol/L)	UA/($\mu\text{mol/L}$)
模型对照组	7.53±0.97	1.26±0.12	0.31±0.05	0.33±0.02	0.09±0.01	126.60±13.30
阳性对照组	8.58±1.69	1.32±0.11	0.37±0.04*	0.32±0.04	0.09±0.01	146.50±24.00**
ACE 抑制肽高剂量组	6.41±0.63*	1.13±0.08*	0.31±0.05	0.29±0.02**	0.10±0.01*	108.20±5.60*

表5 干预 30 d 的大鼠血电解质结果

Table 5 Results of blood electrolytes in rats after 30 days of intervention ($\bar{x} \pm s$, n=8, ♂)

组别	K/(mmol/L)	Na/(mmol/L)	Cl/(mmol/L)	iCa/(mmol/L)	nCa/(mmol/L)	TCa/(mmol/L)
模型对照组	4.62±0.18	142.80±1.10	106.10±1.70	0.94±0.02	1.06±0.03	2.13±0.06
阳性对照组	4.37±0.47	141.60±2.00	104.20±1.70	0.97±0.04	1.03±0.03	2.06±0.06
ACE 抑制肽高剂量组	4.50±0.35	140.10±6.00	104.40±4.00	0.93±0.05	1.03±0.04*	2.06±0.07*

2.2 血压和心率

在观察期内,模型对照组的血压(包括收缩压、舒张压和平均压)始终高于正常对照高剂量组,具有统计学差异($p<0.01$),说明本实验所用 SHR 大鼠是良好的高血压动物模型。给予样品前,ACE 抑制肽低、中、高剂量组和阳性对照组的基础血压(包括收缩压、舒张压和平均压)、心率与模型对照组比较均无统计学差异($p>0.05$)。干预 30 d 后,模型对照组心率(次/分)、收缩压(mm Hg)分别是 446、186,ACE 抑制肽中、低剂量组和阳性对照组的心率(次/分)分别 398、402、395,与模型对照组相比,差异具有统计学意义($p<0.05$, $p<0.01$);ACE 抑制肽高、低剂量组和阳性对照组的收缩压(mm Hg)分别为 175、175、172,与模型对照组相比,差异具有统计学意义($p<0.01$),说明 ACE 抑制肽能有缓解大鼠心率过速^[33],且不同剂量的 ACE 抑制肽对 SHR 大鼠初始血压均有显著降低效果^[32];正常对照高剂量组在干预前后收缩压分别为 124 mm Hg、122 mm Hg,无明显差异,说明本实验的 ACE 抑制肽对血压正常的大鼠无降压作用,与夏磊等人研究结果一致^[20]。

2.3 血清检测及尿液检测

除了收缩压、心率是判断高血压的依据,血清中的 ANG-II、ET1、NO 等指标浓度变化同样也会引发高血压病。本实验给予样品 30 d 后,与模型对照组相比,ACE 抑制肽高剂量组血清的 CGRP(10.09 pg/mL)

与模型对照组(7.47 pg/mL)相比,明显升高($p<0.05$);ACE 抑制肽高剂量组 ET1 浓度(8.69 pg/mL)与模型对照组(10.26 pg/mL)相比,明显降低($p<0.05$),说明 ACE 抑制肽可在一定程度上改善肾血管性高血压大鼠血清生化指标,与模型对照组相比,ACE 抑制肽高剂量组 ALB 含量明显升高($p<0.05$),说明 ACE 抑制肽可在一定程度上改善 SHR 大鼠的肾功能指标^[21,34],见表 3。

2.4 血生化

由表 4 可见,给予样品 30 d 后,与模型对照组相比,ACE 抑制肽高剂量组的 GLU(6.41 mmol/L)、CHOL(1.13 mmol/L)、HDLC(0.29 mmol/L)、血 UA(108.20 $\mu\text{mol/L}$),具有统计学差异($p<0.05$, $p<0.01$),而 TG 含量没有统计学差异($p>0.05$);阳性对照组的血清 TG 和血 UA 浓度都明显升高,具有统计学差异($p<0.05$, $p<0.01$)。这说明在连续灌胃 30 d 后,ACE 抑制肽对血糖、尿酸以及胆固醇有一定控制作用^[33]。

2.5 血电解质

由表 5 可见,给予样品 30 d 后,与模型对照组血清 TCa(2.13 mmol/L)相比,ACE 抑制肽高剂量组的血清 TCa(2.06 mmol/L)都明显降低,具有统计学差异($p<0.05$),而 K、Na、Cl 和 iCa 都没有统计学差异($p>0.05$),ACE 抑制肽通过降低钙离子浓度,降低总钙的浓度,说明 ACE 抑制肽能促进离子吸收,从而影响血钙的浓度。

3 结论

在本实验条件下, 干预 30 d 后, 模型对照组心率(次/分)、收缩压(mm Hg)分别是 446、186, ACE 抑制肽中、低剂量组和阳性对照组的心率(次/分)分别 398、402、395, 与模型对照组相比, 差异具有统计学意义($p < 0.05$, $p < 0.01$); ACE 抑制肽高、低剂量组和阳性对照组的收缩压(mm Hg)分别为 175、175、172, 与模型对照组相比, 差异具有统计学意义($p < 0.01$), 说明牛乳酪蛋白源 ACE 抑制肽能有缓解大鼠心率过速, 并且对 SHR 大鼠初始血压均有显著降低效果; 本实验给予样品 30 d 后, ACE 抑制肽高剂量组血清的 CGRP 浓度 10.09 pg/mL, 与模型对照组相比, 明显升高($p < 0.05$); ET1 浓度 8.69 pg/mL、GLU 浓度 6.41 mmol/L、CHOL 浓度 1.13 mmol/L、HDL-C 浓度 0.29 mmol/L、血 UA 浓度 108.2 μ mol/L、血清 TCa 浓度 2.06 mmol/L, 与模型对照组相比, 明显降低($p < 0.05$), 说明 ACE 抑制肽可在一定程度上改善肾血管性高血压大鼠血清生化指标及肾功能指标。同时对血糖及胆固醇有一定控制作用。ACE 抑制肽可能通过升高血液 CGRP、抑制 ET1、降低血钙水平起到降血压作用。

参考文献

- [1] 于超,王英杰,迟相林,等.2018 年版欧洲动脉高血压管理指南与中国高血压防治指南在高血压定义、分类与分层上的几点异同[J].中华高血压杂志,2019,27(9):811-813
YU Chao, WANG Ying-jie, CHI Xiang-lin, et al. Several similarities and differences in the definition, classification and stratification of hypertension between the 2018 European arterial hypertension management guidelines and the Chinese hypertension prevention guidelines [J]. Chinese Journal of Hypertension, 2019, 27(9): 811-813
- [2] Zafari N, Asgari S, Lotfaliany M, et al. Impact of hypertension versus diabetes on cardiovascular and all-cause mortality in Iranian older adults: results of 14 years of follow-up [J]. Rep, 2017, 7(1): 14220
- [3] 李镒冲,王丽敏,姜勇,等.2010 年中国成年人高血压患病情况[J].中华预防医学杂志,2012,26(5):409-413
LI Yi-chong, WANG Li-min, JIANG Yong, et al. Prevalence of hypertension among Chinese adults in 2010 [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2012, 26(5): 409-413
- [4] 吕燕宇,张兵,王惠君,等.1991-2015 年我国 9 省成年农民高血压患病率,知晓率和治疗率的变化趋势及人口经济学差异[J].中华流行病学杂志,2020,41(4):498-503
LYU Yan-yu, ZHANG Bing, WANG Hui-jun, et al. Changing trends regarding the rates of prevalence, awareness and treatment of hypertension and the differences by demographic and economic factors, among adult farmers in nine provinces in China, from 1991 to 2015 [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2020, 41(4): 498-503
- [5] 王杰,张路霞,王芳,等.中国高血压发病率、知晓率、治疗率和控制率的全国性调查结果[J].中华高血压杂志,2015,3: 298-298
WANG Jie, ZHANG Lu-xia, WANG Fang, et al. China national survey of chronic kidney disease working group [J]. Chinese Journal of Hypertens, 2015, 3: 298-298
- [6] 赵鑫鑫,孙丹.卡托普利治疗高血压的不良反应观察分析[J].中国疗养医学,2014,23(3):225-226
ZHAO Xin-xin, SUN Dan. Observation and analysis of adverse reactions of captopril in the treatment of hypertension [J]. Chinese Journal of Convalescent Medicine, 2014, 23(3): 225-226
- [7] 钱敏,缙沙坦、卡托普利对治疗老年人高血压疗效的观察[J].健康大视野,2018,24:65
QIAN Min. Observation of the effect of valsartan and captopril on the treatment of hypertension in the elderly [J]. Health Vision, 2018, 24: 65
- [8] 陈慧,程斌.口服培哌普利发生咳嗽副作用[J].中国新药与临床杂志,1996,15(1):59-60
CHEN Hui, CHENG Bin. Coughing side effects of oral perindopril [J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Medicine, 1996, 15(1): 59-60
- [9] Ayat Abbood, Rana Layka. Weight and content uniformity study of captopril half-tablets [J]. Research Journal of Pharmacy and Technology, 2017, 10(6): 1621-1626
- [10] Oliveira J D, Otuki M F, Cabrini D A, et al. Involvement of the TRPV1 receptor in plasma extravasation in airways of rats treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor [J]. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2016, 41: 25-33
- [11] Elliott William J, Bistrika Evgeny A. Perindopril arginine and amlodipine besylate for hypertension: a safety evaluation [J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2018, 17(2): 207-216
- [12] Brian Pinto, Uday Jadhav, Pankaj Singhai, et al. ACEI-induced cough: a review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction [J]. Indian Heart Journal, 2020, 72(5): 345-350
- [13] 邓一岚,赵春荣.雷公藤多甙联合培哌普利治疗糖尿病肾病研究[J].中国卫生产业,2014,11(24):180-182

- DENG Yi-lan, ZHAO Chun-rong. Tripterygium wilfordii polyglycosides combined with perindopril in the treatment of diabetic nephropathy [J]. Chinese Health Industry, 2014, 11(24): 180-182
- [14] 赵梦鸽,何慧,马爱民,等.蛋清源生物活性肽功能及其构效关系研究进展[J].华中农业大学学报,2020,39(5):167-175
ZHAO Meng-ge, HE Hui, MA Ai-min, et al. Biological functions and structure-activity relationships of bioactive peptides derived from egg white [J]. Journal of Huazhong Agricultural University, 2020, 39(5): 167-175
- [15] Youns M, Howell N. Antioxidant and ACE inhibitory bioactive peptides purified from egg yolk proteins [J]. International Journal of Molecular Enzymes, 2015, 16(12): 29161-29178
- [16] 涂茂林.牛乳酪蛋白抗血栓和降血压活性肽的筛选及结构表征[D].哈尔滨:哈尔滨工业大学,2019
TU Mao-lin. Screening and characterization of bovine casein peptides with anticoagulant and antihypertensive activity [D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2019
- [17] 陶瑶,张亚辉,陶秀娟,等.枸杞蛋白酶解液对自发性高血压大鼠的降血压机制研究[J].食品工业科技,2019,40(10):308-313
TAO Yao, ZHANG Ya-hui, TAO Xiu-juan, et al. Anti-hypertensive mechanism of the enzymatic hydrolysate of *Lycium barbarum* protein on spontaneously hypertensive rats [J]. Science and Technology of Food Industry, 2019, 40(10): 308-313
- [18] 王战勇.牛乳酪蛋白 ACE 抑制肽的 Caco-2 细胞水平转运吸收机制研究[D].西安:陕西科技大学,2017
WANG Zhan-yong. Transfer and absorption mechanism of casein-derived angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides based on Caco-2 cell model [D]. Xi'an: Shaanxi University of Science and Technology, 2017
- [19] Ibrahim Hisham R, Ahmed Ahmed S, Miyata Takeshi. Novel angiotensin-converting enzyme inhibitory peptides from caseins and whey proteins of goat milk [J]. Journal of Advanced Research, 2017, 8(1): 63-71
- [20] 夏磊,胡志和,李艳军.含血管紧张素转化酶抑制肽的酪蛋白水解物与紫薯提取物联用对原发性高血压大鼠血压的影响[J].食品科学,2016,37(19):243-248
XIA Lei, HU Zhi-he, LI Yan-jun. Effect of oral administration of casein hydrolysate containing ACE inhibitory peptides and purple sweet potato extract on the systolic blood pressure (SBP) of spontaneously hypertensive rats (SHR) [J]. Food Science, 2016, 37(19): 243-248
- [21] 王权,何贡云,谌正楠,等.水解酪蛋白肽粉联合中药复方的降血压作用研究[J].热带医学杂志,2018,18(8):992-996
WANG Quan, HE Gong-yun, SHEN Zheng-nan, et al. The hypotensive effects of combinations of casein hydrolysate with traditional Chinese medicine compounds [J]. Journal of Tropical Medicine, 2018, 18(8): 992-996
- [22] 李晓南,林秋雄,李忠文,等.中药复方配伍酪蛋白水解物对自发性高血压大鼠的降压作用及机制[J].热带医学杂志,2019,19(11):1332-1335
LI Xiao-nan, LIN Qiu-xiong, LI Zhong-wen, et al. Study on antihypertensive effect and mechanism of Chinese herbal compound with casein hydrolysate [J]. Journal of Tropical Medicine, 2019, 19(11): 1332-1335
- [23] Van der Zander Kim, Bots Michiel L, Bak Annette A A, et al. Enzymatically hydrolyzed lactotriptides do not lower blood pressure in mildly hypertensive subjects [J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2008, 88(6): 1697-702
- [24] A Anadón, M A Martínez, Ares I, et al. Acute and repeated dose (4 weeks) oral toxicity studies of two antihypertensive peptides, RYLGY and AYPFPEL, that correspond to fragments (90-94) and (143-149) from alpha(s1)-casein [J]. Food & Chemical Toxicology an International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association, 2010, 48(7): 1836-1845
- [25] 许伟瀚,双全,吴楠.降血压肽研究进展[J].食品研究与开发,2017,38(5):216-220
XU Wei-han, SHUANG Quan, WU Nan. Progression of antihypertensive peptides [J]. Food Research and Development, 2017, 38(5): 216-220
- [26] 赵越,张孚嘉,吴楠,等.ACE 抑制肽的研究进展[J].中国酿造,2020,39(1):6-11
ZHAO Yue, ZHANG Fu-jia, WU Nan, et al. Research progress of ACE inhibiting peptide [J]. China Brewing, 2020, 39(1): 6-11
- [27] 李秋波,杨杰,冯晓科,等.健康比格犬血液部分电解质及 pH 值测定[J].四川畜牧兽医,2017,8:19-23
LI Qiu-bo, YANG Jie, FENG Xiao-ke, et al. Determination of blood electrolytes and pH value of healthy beagle dogs [J]. Sichuan Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2017, 8: 19-23
- [28] 杨湘华,李江.食源性降血压肽构效关系与制备研究进展[J].食品研究与开发,2016,37(3):217-220
YANG Xiang-hua, LI Jiang. The research progress of structure-activity relationship and preparation of antihypertensive peptide [J]. Food Research and

- Development, 2016, 37(3): 217-220
- [29] 毋瑾超,汪依凡,方长富.水产蛋白酶解降血压肽的降压功能及毒理学研究[J].中华中西医杂志,2006,7(10):19-20
WU Jin-chao, WANG Yi-fan, FANG Chang-fu. The antihypertensive function and toxicology of aquatic proteolysis antihypertensive peptide [J]. Chinese Journal of Traditional Chinese and Western Medicine, 2006, 7(10): 19-20
- [30] WU Wei, YU Pan-pan, ZHANG Feng-yang, et al. Stability and cytotoxicity of angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides derived from bovine casein [J]. Journal of Zhejiang University-Science B (Biomedicine & Biotechnology), 2014, 15(2): 143-152
- [31] 鄢伟伦,李晓波.中药复方加水解酪蛋白肽粉功效及遗传毒性研究[J].食品与药品,2016,18(2):102-105
YAN Wei-lun, LI Xiao-bo. Study on antihypertensive effect and genotoxicity of TCM compound and casein hydrolysate [J]. Food and Drug, 2016, 18(2): 102-105
- [32] 宋华曾,毕琳,吕顺,等.鲮鱼皮明胶 ACE 抑制肽降血压活性的研究[J].现代食品科技,2014,30(2):78-83
SONG Hua-zeng, BI Lin, LYU Shun, et al. Study on the blood pressure lowering activity of catfish skin gelatin ACE inhibitory peptide [J]. Modern Food Science and Technology, 2014, 30(2): 78-83
- [33] 谢芳,杨承剑,唐艳,等.含 γ -氨基丁酸水牛酸奶对 SHR 大鼠血压、血脂及小鼠醉酒的影响[J].中国酿造,2015,34(9):97-100
XIE Fang, YANG Cheng-jian, TANG Yan, et al. Effects of buffalo yogurt containing γ -aminobutyric acid on blood pressure and blood lipids in SHR rats and drunkenness in mice [J]. China Brewing, 2015, 34(9): 97-100
- [34] 任文英,王新高,韩雪.固肾方对糖尿病肾病模型大鼠的影响[J].山东中医药大学学报,2014,38(3):278-281
REN Wen-ying, WANG Xin-gao, HAN Xue. The effect of Gushen Recipe on diabetic nephropathy model rats [J]. Journal of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2014, 38(3): 278-281
- [35] 中华人民共和国卫生部.保健食品检验与评价技术规范[S].北京:中华人民共和国卫生部,2003
Ministry of Health of the People's Republic of China. Technical Specifications for Health Food Inspection and Evaluation [S]. Beijing: Ministry of Health of the People's Republic of China, 2003
- [36] 全向阳,刘芸,甘海宁.水解酪蛋白肽粉复方对高血压大鼠的降血压作用及机制研究[J].保健医学研究与实践,2016,13(2):43-46
QUAN Xiang-yang, LIU Yun, GAN Hai-ning. Study on the hypotensive effect and mechanism of hydrolyzed casein peptide powder compound on hypertensive rats [J]. Health Medicine Research and Practice, 2016, 13(2): 43-46
-
- (上接第 13 页)
- [19] Gunjima K, Tomiyama R, Takakura K, et al. 3,4-dihydroxybenzalacetone protects against Parkinson's disease-related neurotoxin 6-OHDA through Akt/Nrf2/glutathione pathway [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2014, 115(1): 151-160
- [20] 宫睿,谢湘林,杜冰,等.桦褐孔菌对血管性痴呆模型大鼠的保护作用[J].吉林大学学报(医学版),2017,43(1):293-295
GONG Rui, XIE Xiang-lin, DU Bing, et al. Protective effect of *Inonotus obliquus* on vascular dementia model rats [J]. Journal of Jilin University (Medicine Edition), 2017, 43(1): 293-295
- [21] 宫睿,谢湘林,杜冰,等.桦褐孔菌对大鼠血管性痴呆的保护作用机制[J].长春中医药大学学报,2017,33(6):874-876
GONG Rui, XIE Xiang-lin, DU Bing, et al. Study on protective mechanism of *Inonotus obliquus* against vascular dementia in rats [J]. Journal of Changchun University of Chinese Medicine, 2017, 33(6): 874-876
- [22] Wu Y, Cui H, Zhang Y, et al. *Inonotus obliquus* extract alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing endoplasmic reticulum stress [J]. Molecular Medicine Reports, 2021, 23(1): 77
- [23] Giridharan V V, Karuppagounder V, Arumugam S, et al. 3,4-dihydroxybenzalacetone (DBL) prevents aging-induced myocardial changes in senescence-accelerated mouse-prone 8 (SAMP8) mice [J]. Cells, 2020, 9(3): 597
- [24] 胡流芳,王迎,任汝静,等. Keap1-Nrf2/ARE 信号通路的抗氧化应激作用及其调控机制[J].国际药学研究杂志,2016,43(1):146-152
HU Liu-fang, WANG Ying, REN Ru-jing, et al. Anti-oxidative stress actions and regulation mechanisms of Keap1-Nrf2/ARE signal pathway [J]. Journal of International Pharmaceutical Research, 2016, 43(1): 146-152