

# 动物与临床试验——评价大豆低聚肽的降血压效果

汤 健<sup>1</sup> 温绍君<sup>2</sup> 王佐广<sup>2</sup> 孙海霞<sup>2</sup> 洪昭光<sup>2</sup> 蔡木易<sup>3</sup> 易维学<sup>3</sup> 徐亚光<sup>3</sup>

1 (北京大学医学部心血管研究所, 北京, 100083)

2 (北京市心肺血管疾病研究所, 北京安贞医院高血压研究室, 北京安贞医院老年心内科, 北京, 100029)

3 (中国食品发酵工业研究院, 北京, 100027)

**摘 要** 为了检验大豆低聚肽的降血压效果, 首先进行了动物试验, 选择 SHR(自发性高血压)大鼠 30 只, 其中 21 只为雌性大鼠, 9 只为雄性大鼠。喂养方法: 大豆低聚肽加入饮水中服用, 并辅以乳粉; 对照组仅给乳粉和饮水。实验期间, 每天下午测定血压(SBP)。结果表明, 大豆低聚肽的降血压作用很明显。服药 3 d 后, 实验组的血压与对照组的血压相比低 30 mmHg。剂量对降血压效应也有影响。低剂量能使血压下降到较低的值, 但是随后效应有反弹; 高剂量则可较早地降低血压, 并且在较长的时间内保持平衡。临床实验研究按照中国高血压指南标准选择原发性高血压患者 40 例, 平均年龄为  $51.66 \pm 11.35$  岁, 分别在服用大豆低聚肽前和 1 个月 after 测定血压、心率, 记录心电图等和血液中相关生化指标。研究认为, 服用大豆低聚肽可能会降低原发性高血压患者的血压, 其机制可能与其对血压紧张素转化酶(Angiotensin-converting-enzyme, ACE)的抑制有关。

**关键词** 大豆低聚肽, 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI), 降血压肽, 原发性高血压

高血压一直是困扰人们的难题, 迄今为止, 尚无很好的治疗方法。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)是较好的降血压药物, 在临床治疗中取得了一定的成效。不过, 过去用的都是化学合成 ACE 抑制剂。近年研究发现, 天然食物蛋白中, 亦可分离出 ACE 抑制肽, 虽然其降血压效果不及合成药物强烈, 但这类 ACE 抑制肽对正常血压无影响, 被认为是一类较理想的降血压药。

植物蛋白和动物蛋白中均可分离出 ACE 抑制肽。牛乳蛋白经酶水解后, 可产生许多不同大小、长短的短肽类物质, 其中部分肽有抑制 ACE 的活性, 降血压效果明显<sup>[1,2]</sup>, 鱼蛋白肽也具有明显的降血压效果<sup>[3]</sup>。

大豆蛋白经酶解后, 也可产生类似 ACE 抑制剂的肽类物质。大豆蛋白类食品被摄入后, 经胃肠消化酶如胰蛋白酶、胃蛋白酶和肽酶等水解成几个氨基酸组成的小肽, 其中部分肽类具有 ACE 抑制剂的活性, 对自发性高血压模型有降血压作用; 同时, 由于其源于天然植物蛋白, 安全性较高, 因此, 临床应用前景看好。然而, 通过正常食物摄入, 自然消化产生的能真正发挥功能的 ACE 抑制肽是很少的。实验中采用中食都庆(山东)生物技术有限公司生产的大豆低聚肽进行了动物和临床试验, 观察其是否具有降血压效果, 以验证能否通过体外酶解的方式获得大量有功能

的 ACE 抑制肽。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物实验

#### 1.1.1 实验动物与分组

选择 SHR(自发性高血压)大鼠 30 只, 其中 21 只为雌性大鼠, 9 只为雄性大鼠。

雌性大鼠分为 3 组:

实验组(1): 低剂量组 [ $600 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ], 7 只; 实验组(2): 高剂量组 [ $1\ 200 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ], 7 只; 对照组: 无剂量组: [ $0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ], 7 只。

雄性动物分为 2 组:

实验组 [ $1\ 200 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ], 5 只; 对照组 [ $0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ], 4 只。

SHR 大鼠由北京阜外心血管病医院提供。

#### 1.1.2 给药

实验药物为大豆低聚肽, 由中食都庆(山东)生物技术有限公司生产。实验组用大豆低聚肽加入饮水中服用, 并辅以乳粉; 对照组仅给乳粉和饮水。

#### 1.1.3 血压测量

各组大鼠在给药前、给药后的每天下午测定受试动物的血压(收缩压)。测量仪器为 RBP-I 型血压测量仪(北京中日友好医院生产)。

## 1.2 临床实验

### 1.2.1 试验对象

随机选取 40 例门诊高血压患者, 年龄为 33~76 岁, 平均年龄为  $51.66 \pm 11.35$  岁, 其中男性 25 例, 女

第一作者: 博士, 教授。

收稿日期: 2006-02-08

性15例。入选标准:原发性高血压标准按照中国高血压防治指南推荐标准<sup>[4]</sup>:收缩压(SBP) > 140 mmHg,舒张压(DBP) > 90 mmHg,家族中一级亲属没有原发性高血压病史,排除糖尿病及其它心血管系统疾病、肾脏血管疾病、肾功能衰竭、嗜铬细胞瘤、醛固酮增多症、内分泌等疾病,并能排除盐敏感性高血压及一些单基因遗传病等为高血压患者入选。在服药期间,患者的血压值标准为 SBP:130~139 mmHg, DBP:85~89 mmHg 之间。

### 1.2.2 受试药物

大豆低聚肽,由中食都庆(山东)生物技术有限公司生产。

### 1.2.3 试验方法

每天服用大豆低聚肽 3 g,每日 1 次,连服 1 个月,分别在服用前后抽取静脉血进行血脂、血糖、肝功能、肾功能、电解质及微量元素等各项化验,并同时体检,记录血压、心率及心电图等。

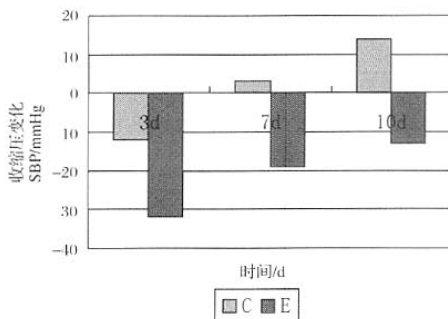
### 1.2.4 统计学处理

所得结果应用配对 T 检验,  $P < 0.05$  表明统计学有显著差别,  $P < 0.01$  表明统计学上差别极显著。

## 2 结果与讨论

### 2.1 动物实验

大豆低聚肽对 SHR 大鼠的血压影响很明显,服用 3 g 后,即有显著的降血压效应。随着时间的延长,效果递减(图 1)。不同剂量,产生的效果不同。低剂量组血压能达一最低值,但高剂量组结果很稳定。



E: 实验组(1.2 g/kg),  $n = 5$ ; C: 对照组,  $n = 4$

图 1 大豆低聚肽对雄性 SHR 大鼠血压的影响

由图 1 可见,大豆低聚肽对雄性 SHR 大鼠有明显的降血压作用;用药 3 d 后即有显著疗效。随时间延长,实验组和对照组动物的血压呈平行上升。

由图 2 可见,两种剂量均有降血压作用。高剂量

组的降血压效应比较稳定;但是低剂量组却可在 7 d 时,效果达峰值,随后又下降。

E1: 实验组(0.6 g/kg),  $n = 7$ ; E2: 实验组

(1.2 g/kg),  $n = 7$ ; C: 对照组,  $n = 7$

图 2 大豆低聚肽对雌性 SHR 大鼠血压的影响

### 2.2 临床实验

临床实验结果显示,该组高血压患者心电图与常规体检在试验前后均未发现明显异常变化,5 例大便改善,2 例自觉精神状态较前有明显好转。SBP 自服用大豆低聚肽前的 142.52 mmHg 降到 134.38 mmHg,平均下降了 8.14 mmHg( $P = 0.001$ ),DBP 从服用前的 88.98 mmHg 降到 84.57 mmHg,平均下降了 4.41 mmHg( $P = 0.000$ ),统计学上有显著差别。血液中的微量元素  $K^+$ 、 $Na^+$  均出现升高( $P = 0.029$ ,  $P = 0.000$ ),统计学上有明显差别,  $Ca^{2+}$ 、 $P^{5+}$  未见明显变化,而  $Mg^{2+}$  明显下降( $P = 0.000$ ),如表 1 所示。

表 1 高血压患者在服用大豆低聚肽前后  
血压相关指标的变化

指标	服用前/mmHg	服用后/mmHg	P 值
SBP1-SPB2	142.52 ± 17.14	134.38 ± 16.16	0.001
DBP1-DBP2	88.98 ± 11.88	84.57 ± 9.99	0.007
ALT1-ALT2	29.36 ± 15.72	30.43 ± 16.86	0.587
AST1-AST2	27.65 ± 9.97	29.15 ± 13.01	0.308
BUN1-BUN2	13.85 ± 3.56	13.56 ± 3.85	0.551
CRE1-CRE2	0.93 ± 0.22	0.87 ± 0.24	0.008
GLU1-GLU2	115.06 ± 65.48	114.65 ± 62.73	0.934
Ca1-Ca2	9.53 ± 0.58	9.72 ± 0.73	0.014
P1-P2	3.43 ± 0.46	3.74 ± 0.54	0.001
Mg1-Mg2	0.95 ± 0.078	0.88 ± 0.06	0.000
Na1-Na2	138.29 ± 3.28	142.91 ± 2.39	0.000
K1-K2	4.29 ± 0.34	4.34 ± 0.36	0.004

## 3 结 论

蛋白质是构成人体的重要成分,食物蛋白质并非在胃肠中完全分解成氨基酸后才被人体吸收,30%~70%的蛋白质被胃肠道酶水解成短肽后直接被人体吸收,其中许多肽类对人体具有多种特殊的生理调节作用,可产生类似于激素活性物质的作用。在人体的

生理过程中,血压的调节是至关重要的。一般认为,凡是能抑制血管紧张转换酶的物质就有降血压功能。降血压肽指的是一类具有 ACE 抑制活性的肽类物质,这些肽类的氨基酸序列和肽链长度各有不同,但都具有类似的作用。迄今为止,已经发现可从鱼类蛋白,胶原蛋白,大豆蛋白,牛乳蛋白质等食物蛋白源可经酶解,分离出具有 ACEI(Angiotensin I-converting enzyme inhibitor)活性的肽类-降血压肽<sup>[4,5]</sup>。

本研究采用大豆低聚肽作为受试药物,观察其对 SHR 大鼠的降血压效果。结果表明,大豆低聚肽的降血压效果很明显。这种作用仅发生在血压偏高的动物身上,对血压正常者无影响。

在临床试验中,通过观察原发性高血压患者摄入了大豆低聚肽前后的变化,发现大豆低聚肽对于原发性高血压患者具有明显的降压作用,尤其是收缩压出现了明显的下降,而无明显的副作用,这对于原发性

高血压具有很大的益处。试验结果说明,受试的大豆低聚肽中含有丰富 ACE 抑制肽,它对于血压维持及其重要的 RAS 中的 ACE 进行了抑制,降低了血液中对血管具有强大收缩作用的 Ang II 形成,从而降低了原发性高血压患者的血压。

#### 参考文献

- 1 Saito Y. Antihypertensive Effects of Peptide in sake and Its by-products on spontane Hypertensive Rats [J]. Biosci. Biotech Biochem, 1994, 58(5): 812~816
- 2 于江虹, 赖旭新. 降血压肽的生理活性及应用[J]. 中国食品添加剂, 2000(2): 11~14
- 3 英治、泉等. Antihypertensive effect of sardine peptide and the present utilization[J]. 食品与开发, 1999, 9: 63~64
- 4 Yong S K, Lee H G, Shin H K. Purification and identification of angiotensin-1 converting enzyme inhibitory peptides from small red bean protein hydrolyzate[J]. Food Science Biotechnology, 2002, 9(5): 292~296
- 5 丁建华. 大豆低聚肽的保健功能及应用[J]. 中国食物与营养, 2003(2): 132~133

## The Evaluation of Hypertension of Soy Oligopeptides by Animal Test and Clinical Study

Tang Jian<sup>1</sup> Wen Shaojun<sup>2</sup> Sun Haixia<sup>2</sup> Hong Zhaoguang<sup>3</sup>  
Cai Mui<sup>3</sup> Yi Weixue<sup>3</sup> Xu Yaguang<sup>3</sup>

1(Cardiovascular Disease Institute of Beijing University, Beijing 100083, China)

2(Department of hypertension & Beijing institute of heart, lung, vascular diseases of Beijing Anzhen hospital, Beijing 100029)

3 (China National Research Institute of Food and Fermentation Industries, Beijing 100027)

**ABSTRACT** In order to evaluate the effect of soy oligopeptides administration on blood pressure, the animal tests and the clinical test were carried out in this study. The hypertensive rats (SHR, 9 male rats and 21 female) purchased from Beijing Fuwai Hospital) were divided into three groups. The first group was given in a high dose of soy oligopeptides [1 200 mg/(kg·day)], the second group was given in a low dose of soy oligopeptides [600 mg/(kg·d)], and the third group was taken as control fed without soy oligopeptides. All samples had been given by oral administration. Systolic blood pressure (SBP) was measured by the tail pressure and cardiometer. The soy oligopeptides showed potent antihypertensive effect in male SHR rats. The soy oligopeptides showed that Systolic Blood Pressure (SBP) decreased 30 mmHg in male SHR rats (1.2 g/kg of body weight / day) compared the control group from third day after administration. The soy oligopeptides also showed a potent antihypertensive effect in female SHR rats. At seventh day after administration, the antihypertensive effect reached a peak value, which dropped soon afterwards. Meanwhile, the high dose group showed more stable antihypertensive effect than low dose one. However, In the control groups, no changes in SBP occurred during oral administration. In clinical test, according to the method of China Guide of Hypertension, 40 primary hypertensive patients were screened including 25 males and 25 females, which of mean age was  $51.66 \pm 11.35$  years old. After taking the soy oligopeptides for one month, blood pressure and heart rate were determined. ECG was recorded and the related blood indexes were arrayed. Results showed that the Systolic Blood Pressure (SBP) decreased from 142.52 mmHg to 134.38 mmHg ( $p = 0.001$ ), while the Diastolic Blood Pressure (SBP) decreased from 88.98 mmHg to 84.57 mmHg ( $p = 0.007$ ).  $K^+$ 、 $Na^+$  level in serum increased obviously ( $p = 0.029$ ,  $p = 0.000$ ), while  $Ca^{2+}$  and  $P^{5+}$  didn't show any significant changes.  $Mg^{2+}$  was lower than before ( $p = 0.000$ ). What are more, other related indexes kept the same level. So we concluded that the soy oligopeptides may decreased the blood pressure of primary hypertensive patients and the mechanism perhaps was related with the inhibition of ACE.

**Key words** soy oligopeptides, ACEI(Angiotensin I-converting enzyme inhibitor), primary hypertension, hypertensive peptides.