

## 二十一、有助于维持血压健康水平检验方法

### 1 动物实验

#### 1.1 实验原理

以受试样品给予自发高血压大鼠动物模型或通过实验方法造成的高血压动物模型，观察受试样品对高血压动物模型的血压、心率等指标的影响，评价受试样品的降血压作用。

#### 1.2 测定方法

血压、心率的测定采用间接测压法，仪器的测压原理一般为尾脉搏法。

#### 1.3 实验内容

##### 1.3.1 试验项目

1.3.1.1 一般情况观察：体重，生长状况

1.3.1.2 血压、心率

##### 1.3.2 实验动物

推荐用大鼠，首选自发高血压大鼠（SHR），SHR 宜选用 10-12 周龄，体重 180—220 克，雌雄可以兼用，其次为肾血管型高血压大鼠。每组 8—12 只。正常动物选择 Wistar、SD 大鼠等。

##### 1.3.3 剂量分组及受试样品给予时间

实验设三个剂量组和一个阴性对照组，以人体推荐量的 5 倍为其中的一个剂量组，另设二个剂量组，同时设给予受试样品高剂量的正常动物组。必要时设阳性对照组。受试样品给予时间 30 天，必要时可延长至 45 天。

#### 1.4 实验方法

##### 1.4.1 肾血管型高血压大鼠模型制备

肾血管型高血压大鼠需手术制备，常用两肾一夹型。术中选用内径为 0.20-0.25mm 的银夹，放置于左肾动脉尽量靠近主动脉处。30 天后，选用血压 $\geq 21.3\text{kPa}$ （160mmHg）且较稳定者，也可根据情况选用血压较术前升高 4kPa 者。

##### 1.4.2 血压、心率测定的具体方法

实验前一周对受试动物进行多次血压测量，使其适应测压环境。依据测压仪器的要求进行动物清醒、安静状态下的血压、心率的测定。实验开始后每周测压 1-2 次。停止给予受试样品之后，一般继续观察直至血压恢复至对照组水平或继续观察 7—14 天。

##### 1.4.3 正常动物

选健康成年动物按 1.4.2 测定血压、心率。

#### 1.5 数据处理和结果判定：

血压测定为计量资料，采用方差分析，但需按方差分析的程序先进行方差齐性检验，方差齐，计算  $F$  值， $F$  值 $<F_{0.05}$ ，结论：各组均数间差异无显著性； $F$  值 $\geq F_{0.05}$ ， $P\leq 0.05$ ，用多个实验组和一个对照组间均数的两两比较方法进行统计；对非正态或方差不齐的数据进行适当的变量转换，待满足正态或方差齐要求后，用转

换后的数据进行统计；若变量转换后仍未达到正态或方差齐的目的，改用秩和检验进行统计。

结果判定：实验组动物血压明显低于对照组，差异具有显著性，且对实验组动物心率和正常动物的血压及心率无影响，可判定该受试样品有助于维持血压健康水平动物实验结果阳性。

## 1.6 注意事项

1.6.1 测定动物血压时室温应保持在 25℃。以尾动脉间接测压法测定大鼠血压时，需要给大鼠保温，应注明恒温盒温度及保温时间。各次血压测定过程中温度条件保持一致。

1.6.2 操作应轻柔，减少动物的应激反应，大鼠放入固定笼中待大鼠安静后才可进行测量，大鼠如在测定中出现烦躁、啃咬等应激反应，应重新测量。

1.6.3 推荐使用无创性小动物血压测定仪器。鼠尾套袖应放置于鼠尾的根部，选用松紧适当的套袖。套袖以约 20—30mmHg/s 的速度充气加压至脉搏波消失之后约 20mmHg 处。每次测量间隔一定时间，记录心率变化 ≤ 10 次/分、血压变化 ≤ 6mmHg 的连续三次读数，取其均数。

1.6.4 动物的饲养环境保持安静，排除环境因素对血压的影响。

## 2 人体试食试验

### 2.1 受试对象纳入标准：

血压处于正常范围的偏高区间（正常高值血压），收缩压 120~139mmHg 和/或舒张压 80~89mmHg 者，满足两者任一项即可纳入。

### 2.2 排除者标准：

2.2.1 年龄在 18 岁以下或 65 岁以上、高血压症患者、妊娠或哺乳妇女、对受试样品过敏者。

2.2.2 合并有肝、肾和造血系统等严重全身性疾病患者。

2.2.3 短期内服用与受试功能有关的物品，影响到对结果的判断者。

2.2.4 未按照规定服用受试样品，无法判断功效或因资料不全等影响功效判断者。

**2.3 试验设计及分组要求：**采用组间对照设计。按受试者的血压水平随机分为试食组和对照组，尽可能考虑影响结果的主要因素如年龄、性别等，进行均衡性检验，以保证组间的可比性。每组受试者不少于 50 例。

**2.4.受试样品的剂量和使用方法：**受试者在试食观察期间，试食组按推荐服用方法、服用量服用受试产品，对照组可服用安慰剂或采用空白对照。受试样品给予时间 30 天，必要时可延长至 45 天。

### 2.5 观察指标

各项指标于试验开始及结束时各测定一次，其中血压每周测量一次。

#### 2.5.1 安全性指标

2.5.1.1 一般状况 包括精神、睡眠、饮食、大小便等

2.5.1.2 血、尿、便常规检查

2.5.1.3 肝、肾功能检查

2.5.1.4 胸片、心电图、腹部 B 超检查（各项指标在试验前测定一次）

#### 2.5.2 功效性指标

### 2.5.2.1 一般情况

详细询问病史，了解受试者饮食情况、活动量。观察主要症状：头痛、眩晕、心悸、耳鸣、失眠、烦躁、腰膝酸软等。

2.5.2.2 血压、心率测量：每周定时定人测量血压、心率一次，测量前受试者休息 15—20 分钟。

## 2.6 数据处理和结果判定

功效判定：

有效：达到以下任何一项者。

舒张压下降 $\geq 10\text{mmHg}$  或降至正常 ( $<80\text{mmHg}$ )

收缩压下降 $\geq 20\text{mmHg}$  或降至正常 ( $<120\text{mmHg}$ )

无效：未达到以上标准者

按症状轻重（重症 3 分、中症 2 分、轻症 1 分）统计试食前后积分值和计算改善率（症状改善 1 分及 1 分以上为有效）。

血压测定数据为计量资料，可用  $t$  检验进行分析。凡自身对照资料可以采用配对  $t$  检验，两组均数比较采用成组  $t$  检验，后者需进行方差齐性检验，对非正态分布或方差不齐的数据进行适当的变量转换，待满足正态方差齐后，用转换的数据进行  $t$  检验；若转换数据仍不能满足正态方差齐要求，改用  $t'$  检验或秩和检验；但变异系数太大（如  $CV>50\%$ ）的资料应用秩和检验。在试验前组间比较差异无显著性的前提下，可进行试验后组间比较。

改善率为计数资料，用  $\chi^2$  检验。四格表总例数小于 40，或总例数等于或大于 40 但出现理论数等于或小于 1 时，应改用确切概率法。

结果判定

试食前后试食组自身比较，舒张压或收缩压测定值明显下降，差异有显著性，且舒张压下降 $\geq 10\text{mmHg}$  或降至正常，或收缩压下降 $\geq 20\text{mmHg}$  或降至正常，试食后试食组与对照组组间比较，舒张压或收缩压测定值或其下降百分率差异有显著性，可判定该受试样品具有有助于维持血压健康水平的作用。