

天母降压散对 SHR 大鼠的降压作用及其机制

赵婷婷¹, 弓铭², 代志³, 李雪丽², 段娟慧³, 杨若聪², 代耀兰⁴, 李韶菁^{5*}, 闫智勇^{1*}

(1. 西南交通大学 生命科学与工程学院, 成都 610031;

2. 北京中医药大学, 北京 100029; 3. 华润三九医药股份有限公司, 广东 深圳 518110;

4. 成都华西海圻医药科技有限公司, 成都 610031;

5. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 以 SHR 大鼠为模型, 探讨天母降压散的降压作用及其相关降压机制, 为临床应用天母降压散治疗高血压病提供实验依据。方法: SHR 雄性大鼠 60 只, 适应性喂养 1 周后, 按体质量随机分为 6 组, 分别为模型组, 缬沙坦组 (12 mg·kg⁻¹), 卡托普利组 (9 mg·kg⁻¹), 氢氯噻嗪组 (6.25 mg·kg⁻¹), 天母降压散低剂量组 (0.36 g·kg⁻¹), 天母降压散高剂量组 (1.44 mg·kg⁻¹), 以 WKY 大鼠作为正常组, 连续灌胃给药 16 周。采用 Softron BP-2010A 智能无创血压计测量大鼠尾动脉收缩压 (SBP) 和心率 (HR); 采用 Adobe Photoshop CS5 软件分别对左耳廓、后足固定选取区域对图像进行分析, 以评估其对血瘀证的影响; 采用 Vevo 2100 小动物超声影像系统检测大鼠心脏左心室射血分数 (LVEF), 短轴缩短 (FS), 左心室收缩末期容积 (LVESV), 左心室舒张末期容积 (LVEDV), 左心室收缩末期径 (LVIDs), 左心室舒张末期径 (LVIDd), 收缩末期室间隔厚度 (IVSs), 舒张末期室间隔厚度 (IVSd); 然后处死大鼠并取材 (血液, 心脏, 主动脉, 肝脏, 肾脏, 胫骨), 记录心、肝、肾的质量和胫骨长度; 苏木素-伊红 (HE) 染色观察心脏及胸主动脉病理变化; 分离血清血浆, 采用硝酸还原酶法测定血清一氧化氮 (NO) 的含量; 采用放射免疫法检测血浆 3 甲氧基肾上腺素 (MN), 尿素 (UREA) 及尿酸 (UA) 的含量; 采用免疫组化法检测分析各组胸主动脉一氧化氮合酶 (iNOS) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 蛋白表达情况。结果: 与正常组比较, 模型组大鼠 SBP 及 HR 升高 ($P < 0.05$), 8 周和 16 周后足 r 值降低, g 值升高 ($P < 0.05$), LVEF, FS 降低, LVESV, LVIDs 及 IVSd 升高 ($P < 0.05$), 心脏质量, 心脏质量/胫骨长, 肝脏质量, 肝脏质量/胫骨长, 血浆 MN, UREA 及 UA 含量均显著升高, 并促进主动脉 iNOS, VEGF 蛋白的表达 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 天母降压散给药组可持续降低 SHR 大鼠 SBP, 维持 HR 稳定 ($P < 0.05$), 升高后足 r 值, 降低后足 g 值 ($P < 0.05$), LVEF, FS 升高, LVEDV, LVESV, LVIDd, LVIDs 降低 ($P < 0.05$), 升高血清 NO 含量, 降低肝脏质量, 肝脏质量/胫骨长, 血浆 MN, UREA, UA 含量 ($P < 0.05$), 并下调主动脉 iNOS, VEGF 蛋白的表达 ($P < 0.05$)。结论: 天母降压散具有一定的降压作用, 其作用机制可能主要与保护心功能, 改善血管内皮功能, 降低儿茶酚胺及镇静镇痛有关。

[关键词] 天母降压散; 降压; 心血管; 血管内皮功能; 交感神经系统; 大鼠

[中图分类号] R2-0; R289; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)09-0043-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200936

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20200116.1406.001.html>

[网络出版时间] 2020-01-16 17:32

Antihypertensive Effect of Tianmu Jiangya Powder on SHR Rats and Its Mechanism

ZHAO Ting-ting¹, GONG Ming², DAI Zhi³, LI Xue-li², DUAN Juan-hui³,

YANG Ruo-cong², DAI Yao-lan⁴, LI Shao-jing^{5*}, YAN Zhi-yong^{1*}

(1. School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China;

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

[收稿日期] 20191210 (025)

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81274133); 国家科技重大专项 (2012ZX09103-201-055); 中国中央公益科研机构基础研究基金项目 (ZXKT17040)

[第一作者] 赵婷婷, 在读硕士, 从事药理与毒理研究, E-mail: 18380208352@163.com

[通信作者] * 闫智勇, 博士, 教授, 从事中药神经、肿瘤药理学研究, E-mail: yzhiy@swjtu.edu.cn;

* 李韶菁, 博士, 副研究员, 从事中药组效关系和分子药理学研究, E-mail: shaojingli2004@126.com

3. *China Resources Sanjiu Medical & Pharmaceutical Co. Ltd, Shenzhen 518110, China;*

4. *WestChina-Frontier PharmaTech Co. Ltd, Chengdu 610031, China;*

5. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)*

[**Abstract**] **Objective:** To investigate the antihypertensive effect of Tianmu Jiangya powder and its related antihypertensive mechanism by using SHR rats as a model, and protein expressions provide an experimental basis for the clinical application of Tianmu Jiangya powder in the treatment of hypertension. **Method:** Sixty male SHR rats were randomly divided into six groups according to body weight after one week of adaptive feeding: model group, valsartan group ($12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), captopril group ($9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), hydrochlorothiazide group ($6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), Tianmu Jiangya powder low and high-dose group ($0.36, 1.44 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), WKY rats were used as the normal group, and the intragastric administration lasted for 16 weeks. Softron BP-2010A intelligent non-invasive blood pressure meter was used to measure the systolic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) of rat tail arteries. Adobe Photoshop CS5 software was used to analyze the left auricle and claw fixed selected areas to evaluate the effect on blood stasis syndrome. Vevo 2100 small animal ultrasound imaging system detects left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular shortening (FS), left ventricular end-systolic volume (LVESV), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systole dimension (LVIDs), left ventricular end-diastole dimension (LVIDd), interventricular septum end-systolic depth (IVSs), and interventricular septum end-diastolic depth (IVSd). Then the rats were sacrificed and the materials were taken (blood, heart, aorta, liver, kidney, tibia), and the weight of heart, liver, kidney and tibia length were measured and recorded. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes of the heart and thoracic aorta. Separation of serum and plasma, and determination of nitric oxide (NO) in serum by nitrate reductase method. Radioimmunoassay was used to detect plasma adrenaline/3 methoxyadrenaline (MN), urea (UREA), and uric acid (UA) contents. The expression of nitric oxide synthase (iNOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in thoracic aorta of each group was detected and analyzed by immunohistochemical method. **Result:** Compared with normal group, the SBP and HR of the rats in model group were significantly increased ($P < 0.05$). The r value of the claw was significantly reduced and the g value was significantly increased at 8 and 16 weeks ($P < 0.05$). LVEF and FS significantly decreased, LVESV, LVIDs, IVSd increased significantly ($P < 0.05$). Heart weight, heart weight /tibia length, liver weight and liver weight /tibia length, plasma of MN, UREA, and UA contents significantly increased, and promoted the expression of iNOS and VEGF proteins in the aortic ($P < 0.05$). Compared with the model group, the Tianmu Jiangya powder administration group could continuously reduce SBP in SHR rats, maintain HR stability ($P < 0.05$), significantly increase the claw of r value, lower the claw of g value ($P < 0.05$). LVEF, FS significantly increased, LVEDV, LVESV, LVIDd and LVIDs significantly decreased ($P < 0.05$), significantly increased serum NO content, decreased liver weight, liver weight/tibia length, plasma MN, UREA, UA content ($P < 0.05$), and down-regulated the expression of iNOS and VEGF protein in the aorta ($P < 0.05$). **Conclusion:** Tianmu Jiangya powder has a certain antihypertensive effect, and its mechanism may be mainly related to protecting heart function, improving vascular endothelial function, reducing catecholamines and sedative analgesia.

[**Key words**] Tianmu Jiangya powder; antihypertensive; cardiovascular; vascular endothelial function; sympathetic nervous system; rats

高血压病是临床上常见且频繁发生的疾病,近几年其发病率显著增加,全球约 26% 的人口患有高血压病,中国也是受灾最严重的地区。国内外学者已就治疗高血压病的各种标准达成一致,并且高血

压病的治疗效果显著,血压的小幅降低可能会导致脑血管事件和心肌梗死风险的大幅降低^[1]。目前我国用于治疗高血压病的药物包括利尿剂,血管紧张素转化酶抑制剂,钙离子拮抗剂等。尽管这些药

物具有快速的降压作用,但由于单一靶点,均具有一定的不良反应和不良的疗效。中药复方治疗高血压病的研究是中国近年来研究热点之一,基于中医思想的继承与创新,临床领域理论和实验均取得了重大进展。中药复方的抗高血压病作用可能涉及多种途径和多个靶点,尤其是在改善高血压病并发症方面,且大量随机对照试验在中国进行以评估中药经典验方治疗高血压病的功效。通过这些随机试验,中医药治疗高血压病的功效已被证实^[2-4]。近几年来,一些先进的方法和技术在药理研究中得以使用,代谢组学、整合药理学、网络药理学等方法运用于高血压病的研究,为高血压病早期诊断提供依据,并对中医药治疗高血压病的作用机制进行探索^[5-7]。目前临床上尚未有针对高血压病的特效药,因此,研究中药复方对高血压病的治疗作用及相关作用机制具有重要意义。

天母降压散是在中医名方剂天麻钩藤饮的基础上加减制备而成,天麻钩藤饮出自近代胡光慈《中医内科杂病证治新义》,一直被中医治疗肝阳上亢型高血压病的经典代表方,具有平肝息风、补益肝肾、清热活血的作用,用于肝厥头痛、晕眩、失眠。天母降压散选取了天麻钩藤饮中天麻、钩藤两味中药,又添加了具有镇定作用的珍珠母,因此名为天母降压散,主要由天麻、珍珠母、钩藤、菊花、桑葚 5 味中药组成。天母降压散具有镇静肝阳的作用,主要用于高血压病肝阳功能障碍,如头晕、头痛、心烦、失眠、脉弦等。但是,对其抗原性高血压病作用及其相关机制尚无深入研究。本研究以 SHR 大鼠为模型,探讨天母降压散对 SHR 大鼠的降压作用,同时通过观察对血清一氧化氮(NO),血浆 3 甲氧基肾上腺素(MN),尿素(UREA),尿酸(UA)含量及主动脉膜一氧化氮合酶(iNOS)及血管内皮生长因子(VEGF)蛋白的表达的影响,探讨其可能的作用机制,为天母降压散的进一步开发利用,扩大其临床应用提供参考依据。

1 材料

1.1 动物 12~13 周龄 SHR 大鼠 60 只[以初始收缩压 > 149 mmHg(1 mmHg ≈ 0.133 kPa)为入组标准],SPF 级 12~13 周龄雄性 WKY 大鼠 10 只,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号 SCXK(京)2012-0001。饲养于符合国家标准北京中医药大学科研中心动物室,室温 22~25℃,相对湿度 50%,适应性喂养 1 周,常规普通饲料喂养,自由饮水,定期进行紫外消毒排风。本实验通过

北京中医药大学动物实验伦理委员会审查,符合相关伦理要求(伦理审查编号 BUCM-4-2017022817-1017)。

1.2 药物与试剂 天母降压散[华润三九(枣庄)药业有限公司,批号 201606];缬沙坦(北京诺华制药有限公司,批号 X2086);卡托普利(北京京丰制药集团,批号 161001);氢氯噻嗪(山西云鹏制药有限公司,批号 B151201);戊巴比妥钠(德国 Sigma 公司,批号 K3965);正丁醇,二甲苯,无水乙醇,盐酸,氨水,中性树胶,冰乙酸(国药集团化学试剂有限公司,批号分别为 10005218,100234192,100092683,10011008,10002118,10004160,10000218);苏木素-伊红(HE)染液套装(武汉谷歌生物科技有限公司,批号 G1005);iNOS 兔抗大鼠多克隆抗体,VEGF 兔抗大鼠单克隆抗体,辣根过氧化物酶(HRP)标记山羊抗兔二抗(英国 Abcam 公司,批号分别为 ab15323,ab32152,ab205718);免疫组化试剂盒 DAB 显色剂(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号 G1211);NO 检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号 S0021)。

1.3 仪器 Softron BP-2010A 型智能无创血压计(北京软隆生物技术有限公司);JY6001 型电子天平(上海精科公司天平厂);SIGMA1-15PK 型高速离心机(北京五洲东方科技发展有限公司);Vevo 2100 型小动物超声影像系统及 MS-400 型探头(加拿大 VisualSonics 公司);JJ-12J 型脱水机,JB-P5 型包埋机,JB-L5 型冻台(武汉俊杰电子有限公司);RM2016 型病理切片机(上海徠卡仪器有限公司);DHG-9140A 型烤箱(上海慧泰仪器制造有限公司);KD-P 型组织摊片机(浙江省金华市科迪仪器设备有限公司);Nikon Eclipse CI 型正置光学显微镜,Nikon DS-U3 型成像系统(尼康映像仪器销售有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组及给药 适应性喂养 1 周后,将 60 只 SHR 大鼠随机分为 6 组:模型组(纯水),缬沙坦组(12 mg·kg⁻¹),卡托普利组(9 mg·kg⁻¹),氢氯噻嗪组(6 mg·kg⁻¹),天母降压散低、高剂量组(0.36, 1.44 g·kg⁻¹),各给药组给药剂量参考临床用药量换算得到。以 WKY 大鼠作为正常组,各组固定 3 mL 灌胃给药,共灌胃给药 16 周,每周检测大鼠的体质量 1 次,并根据体质量变化调整给药量。

2.2 智能无创血压计检测收缩压及心率 采用 Softron BP-2010A 智能无创血压计测量大鼠安静清醒状态下的尾动脉收缩压(SBP)和心率(HR),每周检

测 1 次,重复测量 3 次。对每只大鼠自身前后进行比较,统计各给药组与模型组间是否有统计学差异。

2.3 RGB 图像分析法检测左耳,后足“血瘀证”

给药后第 8 周和第 16 周收集左耳和爪的图像,通过 Adobe Photoshop CS5 软件分析图像,以计算所选区域的 RGB 色度。字母 R 代表红色,G 代表绿色,B 代表蓝色。以 $r = R / (R + G + B)$, $g = G / (R + G + B)$, $b = B / (R + G + B)$ 的百分比值统计分析差异,r, g, b 分别表示红色、绿色、蓝色所占 RGB 总数的比例。如模型组收集部分的 r 值降低,反映出颜色趋于深红色,而 g 值和 b 值升高,反映出颜色趋向于蓝色和紫色,表示模型组显示出“血瘀”表现。

2.4 超声心动图法检测心脏功能

SHR 大鼠给药 16 周后胸部褪毛,1% 戊巴比妥钠麻醉,仰卧位。麻醉状态下,使用 Vevo2100 超声仪及配置的相应探头,中心频率 30 MHz,标准帧频 449 fps,在大鼠胸骨旁左心室短轴二维超声图像引导下的 M 型超声心动图左心室中部切面上进行探查,取连续 3 个以上心动周期超声心动图图像,存盘供脱机后分析。测量左心室射血分数(LVEF),短轴缩短率(FS),左心室收缩末期容积(LVESV),左心室舒张末期容积(LVEDV),左心室收缩末期内径(LVIDs),左心室舒张末期内径(LVIDd),收缩末期室间隔厚度(IVSs),舒张末期室间隔厚度(IVSd)。

2.5 组织学方法检测脏器指数

取完整心脏(离断各血管等组织),用 4 ℃ 冷却生理盐水冲洗,轻轻挤压心脏,使血液完全泵出,清洗血液后用滤纸快速吸干水分,电子天平称质量并记录数据,取 1/3 置于固定液中。后分别迅速取 1 cm 胸主动脉,完整肝脏,完整左肾及“S”型胫骨,其中主动脉用 4 ℃ 冷却生理盐水快速冲洗,置于固定液中;肝脏和肾脏用 4 ℃ 冷却生理盐水冲洗干净,滤纸吸干水分,用电子天平称重并记录;“S”型胫骨用游标卡尺测量长度。

2.6 HE 染色观察心脏组织,胸主动脉病理学变化

将收集的组织从固定液中取出,在通风橱内用手术刀将目的部位组织修平整,并将修剪后的组织和相应的标签置于脱水箱中,梯度脱水后,进行石蜡包埋,将修整好的蜡块置于石蜡切片机上切片,片厚 4 μm,将切片漂浮于摊片机 40 ℃ 温水上进行展片,载玻片将切片捞起,60 ℃ 烘箱内烤片。水烤干蜡烤化后取出常温保存备用。在心脏组织切片和胸主动脉切片上进行 HE 染色,然后进行显微镜检查,图像采集和分析。

2.7 免疫组化法检测大鼠主动脉 iNOS 和 VEGF 的表达

将主动脉石蜡切片置于柠檬酸抗原修复液中进行抗原修复,自然冷却洗涤后放入 3% 双氧水溶液阻断内源性过氧化物 25 min,后 3% BSA 室温封闭 30 min,分别滴加 iNOS(1:1 000)抗体,VEGF 抗体(1:1 000)后,切片平放于湿盒内 4 ℃ 孵育过夜。后滴加 HRP 标记的二抗(1:5 000)室温孵育 50 min。切片稍干后滴加新鲜配制的 DAB 显色液,显微镜下控制显色时间,阳性为棕黄色,自来水冲洗切片终止显色。显微镜镜检,棕黄色颗粒为阳性表达。采用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件,每组取 5 个样本,每个主动脉切片取 3 个相同单位面积的区域,测定各指标的阳性细胞的积分吸光度 IA,计算平均积分吸光度 AA。

2.8 生化法检测血清、血浆中血管内皮功能及交感神经作用指标的水平

禁食 12 h 后,称大鼠体质量,腹腔内注射 1% 戊巴比妥钠,从腹主动脉中收集血液 10 mL,5 mL 用于分离血清,5 mL 用于分离血浆。制备的样品在室温下放置 2 h,在 15 ℃ 下以离心半径 5 cm,3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min,获得血清和血浆,并在 -80 ℃ 下保存。根据 NO 试剂盒说明书,采用硝酸还原酶法测定血清 NO 的含量,采用放射免疫法检测血浆 MN,UREA 及 UA 的含量。

2.9 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件处理。计量资料用 *t* 检验,结果表示为 $\bar{x} \pm s$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对 SHR 大鼠 SBP 的影响

与正常组比较,模型组 SBP 明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,天母降压散低、高剂量组 SBP 均明显降低($P < 0.05$)。天母降压散低剂量组与天母降压散高剂量组比较,降压效果更明显。见表 1。

3.2 对 SHR 大鼠 HR 的影响

与正常组比较,模型组 HR 明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,天母降压散给药组 HR 维持在稳定状态。见表 2。

3.3 对 SHR 大鼠左耳廓“血瘀证”的影响

与正常组比较,模型组 8 周左耳廓 g 值显著性升高($P < 0.05$),反映大鼠左耳廓颜色趋于青紫,提示模型组左耳廓呈现出一定程度的血瘀状态。与模型组比较,天母降压散低、高剂量组 g 值呈现出下降的趋势,但作用不明显。模型组与正常组比较,给药组与模型组比较 16 周左耳廓 r, g 和 b 值均无明显差异,表明 SHR 大鼠具有一定的自愈“血瘀证”能力。见表 3。

表 1 天母降压散对 SHR 大鼠 SBP 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of Tianmu Jiangya powder on SBP in SHR rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$) mmHg

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	2 周	4 周	6 周	8 周	10 周	12 周	14 周
正常	-	1.42 ± 6.98	3.11 ± 9.61	3.44 ± 10.70	0.45 ± 12.49	2.21 ± 11.79	5.56 ± 11.20	5.16 ± 13.02
模型	-	0.90 ± 13.30	0.48 ± 21.29	9.25 ± 15.71 ¹⁾	19.08 ± 15.61 ¹⁾	3.99 ± 11.05	16.36 ± 17.49 ¹⁾	12.78 ± 8.08 ¹⁾
缬沙坦	0.012	-6.41 ± 18.43 ²⁾	-11.91 ± 15.91 ²⁾	-3.36 ± 10.81 ²⁾	-11.36 ± 17.34 ²⁾	-14.17 ± 14.98 ²⁾	-12.26 ± 18.83 ²⁾	-7.23 ± 12.03 ²⁾
卡托普利	0.009	-0.59 ± 15.41	-20.13 ± 17.43 ²⁾	-18.05 ± 12.64 ²⁾	-6.88 ± 10.98 ²⁾	-17.55 ± 8.97 ²⁾	-11.65 ± 9.44 ²⁾	-8.21 ± 11.92 ²⁾
氢氯噻嗪	0.006	0.73 ± 14.56	-1.58 ± 11.03	-7.39 ± 9.76 ²⁾	7.86 ± 11.21 ²⁾	-0.74 ± 7.66	4.02 ± 8.76 ²⁾	9.33 ± 7.46
天母降压散	0.36	5.19 ± 16.50	0.92 ± 19.71	1.32 ± 17.49 ²⁾	12.06 ± 18.57	3.06 ± 17.96	7.65 ± 17.69 ²⁾	6.33 ± 19.32 ²⁾
	1.44	2.91 ± 14.25	0.85 ± 12.37	5.55 ± 16.04	18.32 ± 8.13	9.29 ± 15.58	8.52 ± 17.07 ²⁾	9.11 ± 15.89

注:与正常组比较¹⁾ P < 0.05;与模型组比较²⁾ P < 0.05(表 2~8 同);1 mmHg ≈ 0.133 kPa。

表 2 天母降压散对 SHR 大鼠心率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of Tianmu Jiangya powder on HR in SHR rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$) 次/min

组别	剂量/g·kg ⁻¹	给药前 16 h	2 周	4 周	6 周
正常	-	319.83 ± 41.43	356.00 ± 64.54	343.70 ± 66.64	367.32 ± 48.80
模型	-	397.63 ± 54.25 ¹⁾	409.77 ± 51.58 ¹⁾	415.35 ± 55.55 ¹⁾	409.22 ± 41.94 ¹⁾
缬沙坦	0.012	388.41 ± 48.11	392.52 ± 62.15	404.00 ± 39.19	418.33 ± 32.69
卡托普利	0.009	416.18 ± 37.28	413.11 ± 55.52	423.30 ± 28.06	440.56 ± 39.82
氢氯噻嗪	0.006	424.43 ± 39.40	456.77 ± 49.07	431.33 ± 35.84	418.45 ± 43.34
天母降压散	0.36	429.59 ± 50.75	395.73 ± 56.01	417.31 ± 42.22	417.00 ± 41.03
	1.44	431.53 ± 42.83	449.81 ± 67.00	407.91 ± 49.17	437.23 ± 33.02

组别	剂量/g·kg ⁻¹	8 周	10 周	12 周	14 周	15 周
正常	-	305.09 ± 23.92	337.19 ± 63.50	342.82 ± 54.61	346.06 ± 47.86	330.23 ± 51.03
模型	-	387.17 ± 51.52 ¹⁾	427.80 ± 48.10 ¹⁾	425.29 ± 66.71 ¹⁾	405.66 ± 44.50 ¹⁾	424.01 ± 44.58 ¹⁾
缬沙坦	0.012	398.31 ± 32.97	405.67 ± 35.10	412.43 ± 32.10	423.06 ± 54.02	422.30 ± 53.13
卡托普利	0.009	414.22 ± 32.68	417.31 ± 41.18	452.02 ± 40.62	1430.51 ± 35.20	376.99 ± 25.65 ²⁾
氢氯噻嗪	0.006	413.67 ± 48.01	446.36 ± 46.75	460.33 ± 38.05	442.36 ± 48.48	423.78 ± 43.47
天母降压散	0.36	413.36 ± 56.64	421.90 ± 54.35	451.34 ± 45.55	407.29 ± 50.85	393.01 ± 48.00
	1.44	446.09 ± 49.80	436.33 ± 44.48	434.63 ± 49.96	448.90 ± 40.61	408.26 ± 50.50

表 3 天母降压散对 SHR 大鼠左耳廓“血瘀证”的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of Tianmu Jiangya powder on "blood stasis syndrome" of left auricle in SHR rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	第 8 周大鼠左耳廓 RGB 变化			第 16 周大鼠左耳廓 RGB 变化		
		r	g	b	r	g	b
正常	-	0.376 ± 0.014	0.320 ± 0.010	0.346 ± 0.011	0.371 ± 0.013	0.318 ± 0.011	0.310 ± 0.014
模型	-	0.372 ± 0.009	0.328 ± 0.008 ¹⁾	0.304 ± 0.008 ¹⁾	0.371 ± 0.017	0.322 ± 0.004	0.307 ± 0.013
缬沙坦	0.012	0.375 ± 0.011 ²⁾	0.320 ± 0.011 ²⁾	0.319 ± 0.040 ²⁾	0.378 ± 0.002	0.327 ± 0.002	0.306 ± 0.009
卡托普利	0.009	0.379 ± 0.003	0.319 ± 0.012 ²⁾	0.324 ± 0.003 ²⁾	0.375 ± 0.002	0.321 ± 0.002	0.301 ± 0.003
天母降压散	0.36	0.364 ± 0.019	0.321 ± 0.003	0.314 ± 0.008 ²⁾	0.372 ± 0.008	0.320 ± 0.005	0.309 ± 0.007
	1.44	0.365 ± 0.010	0.324 ± 0.005	0.314 ± 0.007 ²⁾	0.373 ± 0.011	0.324 ± 0.005	0.306 ± 0.008

3.4 对 SHR 大鼠后足“血瘀证”的影响 与正常组比较,模型组后足 r 值明显降低, g 值明显升高 ($P < 0.05$),反映出大鼠后足颜色趋于暗红青紫,

提示模型组大鼠 8 周后足呈“血瘀证”现。与模型组比较,天母降压散可明显升高 r 值,明显降低 g 值 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 天母降压散对 SHR 大鼠后足“血瘀证”的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of Tianmu Jiangya powder on "blood stasis syndrome" of hindlegs in SHR rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	第 8 周大鼠后足 RGB 变化			第 16 周大鼠后足 RGB 变化		
		r	g	b	r	g	b
正常	-	0.369 ± 0.012	0.312 ± 0.007	0.319 ± 0.012	0.370 ± 0.026	0.307 ± 0.007	0.322 ± 0.028
模型	-	0.353 ± 0.013 ¹⁾	0.319 ± 0.006 ¹⁾	0.329 ± 0.010	0.344 ± 0.011 ¹⁾	0.319 ± 0.009 ¹⁾	0.335 ± 0.012
缬沙坦	0.012	0.377 ± 0.022 ²⁾	0.307 ± 0.011	0.301 ± 0.019	0.368 ± 0.001 ²⁾	0.317 ± 0.001	0.329 ± 0.009
卡托普利	0.009	0.370 ± 0.002 ²⁾	0.307 ± 0.011	0.319 ± 0.002	0.385 ± 0.003 ²⁾	0.311 ± 0.001	0.330 ± 0.002
天母降压散	0.36	0.371 ± 0.016 ²⁾	0.316 ± 0.007	0.314 ± 0.014	0.355 ± 0.011	0.318 ± 0.006	0.329 ± 0.008
	1.44	0.375 ± 0.014 ²⁾	0.308 ± 0.006 ²⁾	0.319 ± 0.012	0.361 ± 0.015 ²⁾	0.311 ± 0.006 ²⁾	0.329 ± 0.011

3.5 对 SHR 大鼠心脏超声的影响 与正常组比较,模型组 LVEF, FS 明显降低, LVESV, LVIDs 和 IVSd 明显升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较,天母降

压散高剂量组可使 LVEF, FS 明显升高, LVEDV, LVESV, LVIDd 和 LVIDs 明显降低 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 天母降压散对 SHR 大鼠心脏超声的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Effect of Tianmu Jiangya powder on hear ultrasonic in SHR rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	LVEF/%	FS/%	LVEDV/μL	LVESV/μL
正常	-	73.59 ± 3.82	43.61 ± 3.26	217.43 ± 41.30	58.05 ± 16.55
模型	-	57.73 ± 6.49 ¹⁾	31.33 ± 4.76 ¹⁾	223.91 ± 34.81	94.22 ± 18.81 ¹⁾
缬沙坦	0.012	62.08 ± 7.39	34.29 ± 5.25	195.72 ± 64.03	75.76 ± 29.56
卡托普利	0.009	68.49 ± 10.43	39.47 ± 8.61	172.02 ± 62.12	46.30 ± 20.13 ²⁾
天母降压散	0.36	73.76 ± 13.25 ²⁾	44.99 ± 12.86	186.96 ± 14.19	52.94 ± 22.32 ²⁾
	1.44	80.91 ± 12.65 ²⁾	53.15 ± 16.42 ²⁾	150.95 ± 54.42 ²⁾	32.60 ± 26.13 ²⁾

组别	剂量/g·kg ⁻¹	LVIDd/mm	LVIDs/mm	IVSd/mm	IVSs/mm
正常	-	6.50 ± 0.57	3.67 ± 0.45	2.35 ± 0.28	3.54 ± 0.60
模型	-	6.59 ± 0.45	4.52 ± 0.38 ¹⁾	2.95 ± 0.26 ¹⁾	3.58 ± 0.39
缬沙坦	0.012	6.15 ± 0.97	4.06 ± 0.79	2.62 ± 0.36	3.54 ± 0.42
卡托普利	0.009	5.81 ± 0.95	3.50 ± 0.64 ²⁾	2.72 ± 0.17	3.92 ± 0.39
天母降压散	0.36	6.07 ± 0.56	3.30 ± 0.64 ²⁾	2.69 ± 0.12	4.00 ± 0.35
	1.44	5.49 ± 0.88 ²⁾	2.65 ± 1.17 ²⁾	2.75 ± 0.362	3.92 ± 0.44

3.6 对 SHR 大鼠脏器指数的影响 与正常组比较,模型组心脏质量,心脏质量/胫骨长,肝脏质量和肝脏质量/胫骨长值明显升高 ($P < 0.05$);与模型组比较,天母降压散明显降低肝脏质量和肝脏质量/胫骨长值 ($P < 0.05$)。见表 6。

3.7 对 SHR 大鼠心脏切片病理变化的影响 正常组大鼠细胞为短柱状,细胞间为盘状结构,膜表面光滑,水平条纹清晰;与正常组比较,模型组大鼠细胞形态改变,细胞肥大,细胞外基质增多,炎性细胞侵

润;与模型组比较,天母降压散干预给药后,各组大鼠细胞形态趋于短柱状,细胞外基质减少。见图 1。

3.8 对 SHR 大鼠胸主动脉切片病理变化的影响 正常组主动脉内膜光滑,内皮细胞完整,无局部缺损或增厚;中膜层平滑肌细胞排列整齐;与正常组比较,模型组血皮细胞出现空泡变形,部分内皮细胞肿胀,甚至脱落,血管内皮不平滑,轮廓模糊;与模型组比较,天母降压散干预给药后,主动脉病内膜变光滑,细胞较为完整,轮廓显著变清晰。见图 2。

表 6 天母降压散对 SHR 大鼠脏器指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 6 Effect of Tianmu Jiangya powder on organ index in SHR rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	心脏质量 /g	肝脏质量 /g	肾脏质量 /g	心脏质量/胫骨长 /g·cm ⁻¹	肝脏质量 /胫骨长/g·cm ⁻¹	肾脏质量/胫骨长 /g·cm ⁻¹
正常	-	1.24 ± 0.06	8.83 ± 0.39	1.20 ± 0.03	0.307 ± 0.014	2.193 ± 0.141	0.298 ± 0.013
模型	-	1.43 ± 0.08 ¹⁾	9.93 ± 1.15 ¹⁾	1.15 ± 0.10	0.361 ± 0.021 ¹⁾	2.509 ± 0.285 ¹⁾	0.291 ± 0.023
缬沙坦	0.012	1.25 ± 0.07 ²⁾	8.22 ± 0.38 ²⁾	1.09 ± 0.06	0.316 ± 0.020 ²⁾	2.081 ± 0.094 ²⁾	0.275 ± 0.016
卡托普利	0.009	1.31 ± 0.08 ²⁾	9.20 ± 0.23 ²⁾	1.18 ± 0.18	0.337 ± 0.018 ²⁾	2.371 ± 0.072 ²⁾	0.304 ± 0.047
天母降压散	0.36	1.32 ± 0.19	8.73 ± 0.37 ²⁾	1.07 ± 0.07	0.304 ± 0.116	2.234 ± 0.109 ²⁾	0.220 ± 0.117
	1.44	1.38 ± 0.09	9.12 ± 0.51	1.10 ± 0.09	0.346 ± 0.018	2.295 ± 0.128 ²⁾	0.276 ± 0.021

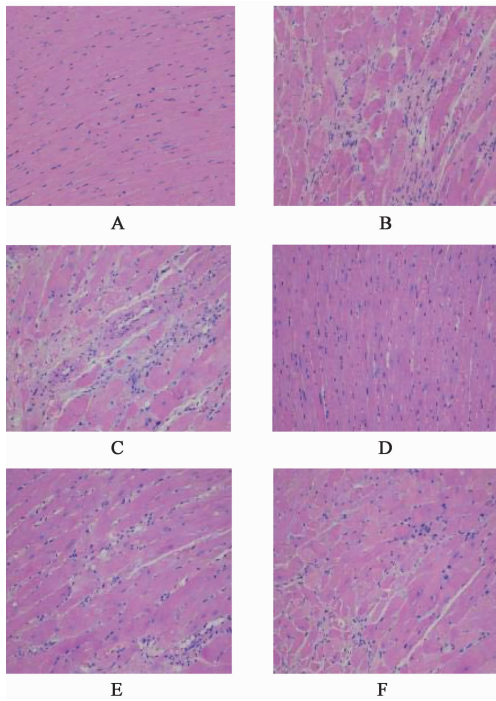


图 1 天母降压散对 SHR 大鼠心脏切片病理变化的影响 (HE, ×200)

Fig. 1 Effect of Tianmu Jiangya powder on pathological changes of heart sectionin in SHR rats (HE, ×200)

3.9 对 SHR 大鼠主动脉 iNOS 和 VEGF 表达的影响 iNOS 的阳性染色主要位于中膜的平滑肌细胞胞浆内及内膜的巨噬细胞胞浆内。正常组大鼠主动脉内膜仅见微量阳性染色物质;与正常组比较,模型组大鼠主动脉内膜可见明显条状阳性染色区;与模型组比较,天母降压散给药组显著降低内膜阳性染色程度。VEGF 在主动脉内皮和平滑肌细胞呈高表达,定位于胞浆或核周。正常组大鼠主动脉仅见微量阳性染色物质;与正常组比较,模型组大鼠主动脉可见明显片状阳性染色区;与模型组比较,天母降压

散低、高剂量组均显著降低主动脉阳性染色程度。见图 3,4,表 7。

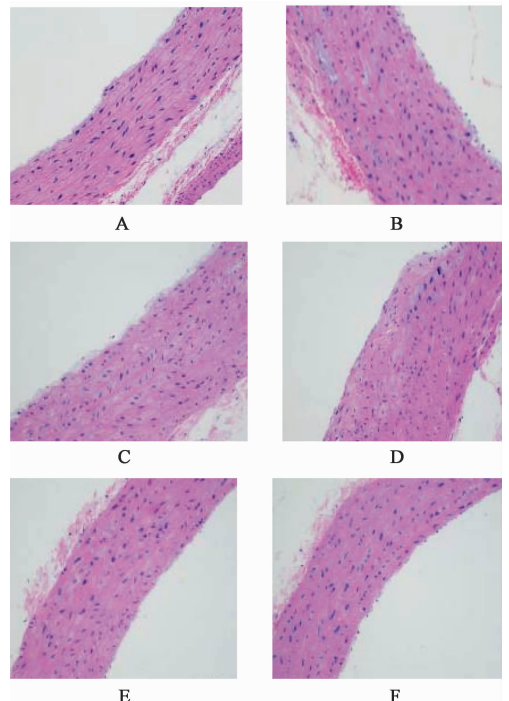


图 2 天母降压散对 SHR 大鼠胸主动脉切片病理变化的影响 (HE, ×200)

Fig. 2 Effect of Tianmu Jiangya powder on pathological changes of aortic sectionin in SHR rats (HE, ×200)

3.10 对 SHR 大鼠血清 NO 和血浆 MN, UREA 和 UA 表达的影响 与正常组比较,模型组血浆 MN, UREA, UA 含量明显升高 ($P < 0.05$);与模型组比较,天母降压散能明显升高血清 NO 含量,明显降低血浆 MN, UA 含量 ($P < 0.05$)。见表 8。

4 讨论

高血压病是心血管死亡的主要危险因素,目前,中国的高血压病患者人数已达 2.7 亿^[8]。尽管已经批准了多种药物用于治疗高血压病,但是由于单靶标治疗效果差,副作用明显,耐药性增加,不同靶点

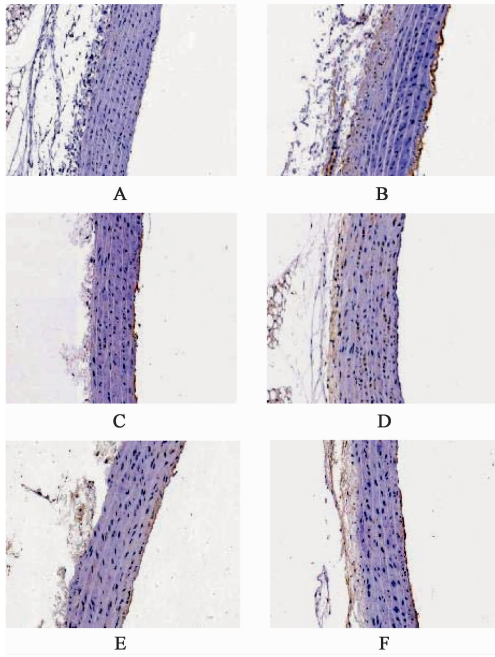


图 3 天母降压散对 SHR 大鼠主动脉 iNOS 表达的影响(免疫组化, ×200)

Fig.3 Effect of Tianmu Jiangya powder on expression of iNOS in aorta in SHR rats (IHC, ×200)

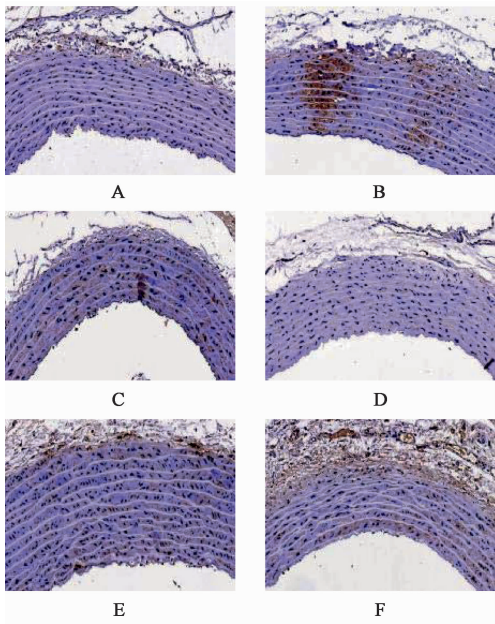


图 4 天母降压散对 SHR 大鼠主动脉 VEGF 表达的影响(免疫组化, ×200)

Fig.4 Effect of Tianmu Jiangya powder on expression of VEGF in aorta in SHR rats(IHC, ×200)

的处方药逐渐成为趋势^[9]。中医药治疗高血压病有着悠久的历史和丰富的经验,其降压机制研究主要涉及调控 RAAS 系统、抑制交感神经系统、改善血管内皮功能、利尿和改善胰岛素抵抗等。而随着

表 7 天母降压散对 SHR 大鼠主动脉 iNOS 和 VEGF 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 7 Effect of Tianmu Jiangya powder on expression of iNOS and VEGF in aorta in SHR rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	iNOS	VEGF
正常	-	0.004 ± 0.002	0.004 ± 0.003
模型	-	0.026 ± 0.012 ¹⁾	0.020 ± 0.019 ¹⁾
缬沙坦	0.012	0.006 ± 0.003 ²⁾	0.003 ± 0.002 ²⁾
卡托普利	0.009	0.002 ± 0.001 ²⁾	0.003 ± 0.003 ²⁾
天母降压散	0.36	0.004 ± 0.003 ²⁾	0.005 ± 0.001 ²⁾
	1.44	0.005 ± 0.004 ²⁾	0.003 ± 0.003 ²⁾

中药降压及机制研究的不断深入,中药对靶器官的多重保护作用越来越受到重视。

天母降压散中以天麻为君药,天麻具有平肝潜阳和息风止痉的功效^[10-11],临床上常用于肝阳上亢之头痛、眩晕等症,现代药理研究证实天麻能扩张血管,缓解神经肌肉的紧张^[12];方中以珍珠母为臣药,此药亦具有平肝潜阳之功,与天麻相配伍,能增强降压功效,提高对高血压病相关症状的治疗效果^[13],方中钩藤、菊花等其他成分的有关临床和基础研究报道中亦发现有镇痛、镇静的作用^[14-15]。

高血压病作为一种常见心血管疾病,由于血压长期增高,致使血管壁、心脏压力负荷增加,最终引起心脏等靶器官受损,而左心室肥大又通常被认为是高血压病较严重的靶器官损伤。中医药在治疗高血压病方面具备一定的优势,尤其在降低对靶器官的损害方面疗效显著。陈偶英等^[16]研究了复方钩藤降压片治疗高血压病的作用,发现复方钩藤对 SHR 心脏重塑具有保护作用;有文献报道,桑杞清眩颗粒在治疗高血压病的同时,能够改善改善心肌纤维化,且随着疗程延长,作用更加明显^[17];有学者研究发现,通络干预对高血压病包括心脏等靶器官的损伤具有保护作用^[18]。

本课题组之前的研究已经证明,天母降压散具有一定的镇静镇痛作用^[19]。在本项研究中,实验结果表明天母降压散具有良好的降压作用。以 SHR 大鼠为模型,发现天母降压散对 SHR 大鼠 SBP 的调节作用始于给药后 6 周,尽管降压幅度小于其他阳性药物组,但天母降压散仍可连续降低收缩压,变化幅度波动小。与模型组比较,不仅能够降低血压,且属于稳定持续降压。天母降压散在降压的同时,可显著改善中医表征,改善 SHR 大鼠的“血瘀证”表现。本研究采用超声心动图检查对大鼠心功能进行

表 8 天母降压散对 SHR 大鼠血清 NO 和血浆 MN, UREA 和 UA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	NO/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	MN/ng·L ⁻¹	UREA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	UA/mmol·L ⁻¹
正常	-	17.20 ± 7.03	376.21 ± 222.26	6.93 ± 0.75	114.33 ± 35.16
模型	-	10.89 ± 7.10	763.14 ± 442.33 ¹⁾	8.93 ± 1.68 ¹⁾	216.22 ± 42.71 ¹⁾
缬沙坦	0.012	14.52 ± 10.67	446.59 ± 226.63 ²⁾	8.61 ± 0.63	141.40 ± 33.84 ²⁾
卡托普利	0.009	19.35 ± 15.66	462.63 ± 367.07 ²⁾	6.83 ± 0.73 ²⁾	223.30 ± 31.10
天母降压散	0.36	31.18 ± 14.69 ²⁾	245.05 ± 251.82 ²⁾	8.33 ± 1.35	163.00 ± 25.44 ²⁾
	1.44	30.11 ± 19.82 ²⁾	125.56 ± 69.29 ²⁾	7.93 ± 1.04	142.33 ± 23.24 ²⁾

诊断,超声心动图检查可无创提供心脏解剖结构及心脏机械功能的诊断信息,并且可以测量到房室腔大小、室间隔及室壁的厚度,详细观察到室壁的整体运动与节段性的运动,也能观测到瓣膜功能与测量左室舒张功能。LVEF,FS 是评估左心室心肌功能的可靠指标和重要参数^[20]。心脏超声结果表明天母降压散对 SHR 大鼠的心功能具有一定的改善作用。模型组 LVESV, LVIDs 和 IVSd 较正常组均增大,提示 SHR 大鼠心室肥大;模型组 LVEF,FS 较正常组均减小,提示 SHR 大鼠由于心室肥大导致心功能异常。天母降压散能够明显升高 LVEF,FS,降低 LVESV, LVIDs,表明天母降压散在一定剂量下,能够改善心室肥大程度,进而改善心功能。器官指数实验中天母降压散高剂量组心脏质量显著降低,也表明天母降压散能改善心脏肥大状况等心脏功能。组织病理学结果证实了天母降压散对 SHR 大鼠血管内皮功能的损伤的改善作用,可以显著改善血管细胞的液泡状态,减少内皮细胞的肿胀和脱落。在病理条件下,iNOS 基因过表达,导致 NO 合成,在中枢神经系统中 NO 可抑制交感神经活动,而活性氧可激动交感神经活动,并且两者之间可相互影响,NO 与活性氧生成的不平衡将提高交感神经活动,造成血压上升^[21]。本实验选择了 NO 这个经典指标来进一步研究天母降压对血管内皮功能的作用,实验结果表明,天母降压散可以降低血清 NO 含量,抑制主动脉 iNOS 的过表达,下调主动脉 VEGF 蛋白的表达,保护 SHR 大鼠血管内皮功能。因此,天母降压散作为中药复方,既能改善血管内皮功能又能抑制交感神经系统活性,进而发挥降压作用,这两种机制之间亦存在一定的联系。高血压病发病的重要原因之一被认为是交感神经系统活性增强,交感神经活性在高血压病的发生、发展中具有重要作用,且与血压升高的幅度呈正相关^[22]。循环血中 MN 浓度与长期儿茶酚胺水平升高有关^[23]。在这项研究

中,天母降压散可以显著降低血浆 MN 含量,提示天母降压散可能间接降低儿茶酚胺的含量,从而抑制交感神经系统的活动并达到降血压的目的。

现代药理学研究发现,丹参酮 IIA 可有效增强心肌收缩能力,提高心功能^[24-25];葛根素对糖尿病大鼠心肌肥厚和心功能降低有一定的拮抗作用^[26],山楂总黄酮能有效降低冠脉血流量减少所致的心肌损伤,并使心脏功能得到一定程度的恢复^[27]。天母降压散能达到改善心功能的作用很可能与上述文献中涉及到的药物成分相关,但其配伍机制、主要效用分子及作用靶点还需要进一步深入探讨。

本研究结果表明天母降压散具有降压稳压,稳定心率,改善中医表征,改善心脏功能,保护血管内皮功能的损伤等作用,并通过免疫组化探究了其可能作用机理。此文章为首次报道天母降压散具有良好的抗原性高血压病作用,可以在降低血压的同时保护血管和脆弱的目标器官免受伤害。其抗压机制可能主要体现在对心功能的保护,改善血管内皮功能,降低儿茶酚胺类物质和镇静镇痛方面。该研究揭示了天母降压散的潜在治疗作用,并为治疗高血压病提供了可能的多靶点保护机制。

[参考文献]

[1] CHOBANIAN A V, BAKRIS G L, BLACK H R, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure [J]. Hypertension, 2003, 42 (11): 1206-1252.

[2] 卢健棋, 庞延, 黄舒培, 等. 中医药治疗高血压病异常血压昼夜节律的研究近况 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(2): 371-373.

[3] 王东剑. 活血利水中药复方联合西药对于高血压早期肾损害的临床疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(26): 95-96.

[4] 陈厚斌, 郑宇明, 喻佛定. 防己黄芪汤加味治疗高血

- 压早期肾损害气虚湿阻证的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(19): 68-73.
- [5] 陈帅, 韦姗姗, 贾勇, 等. 代谢组学在高血压研究中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 210-217.
- [6] 徐男, 王亮, 时海燕, 等. 基于整合药理学平台探究半夏白术天麻汤治疗高血压的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2): 109-117.
- [7] 陈凯, 刘馨, 管怡晴, 等. 基于网络药理学构建新型中药复方降压抗纤方抗高血压心肌纤维化的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(20): 115-122.
- [8] 温改艳, 袁洪, 舒婧娴, 等. 抗高血压药物的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(24): 2629-2632.
- [9] CHEN S. Essential hypertension: perspectives and future directions[J]. J Hypertens, 2011, 30(1): 42-45.
- [10] 罗琳璇, 汪涛, 孙兰军. 天麻治疗高血压病的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(11): 1392-1393.
- [11] 单雅蒙, 王洋, 徐贵成. 天麻治疗高血压病研究进展[J]. 世界中医药, 2017, 12(12): 3182-3185.
- [12] 韩大荣. 天麻研究新进展[J]. 中国处方药, 2018, 16(4): 19-21.
- [13] 马洪田, 郭雪申. 珍珠降压包合物治疗高血压病的实验研究[J]. 光明中医, 2012, 27(11): 2191-2193.
- [14] 王智先, 张少强, 杜武勋, 等. 天麻钩藤饮治疗肝阳上亢型高血压病机制探讨[J]. 中医杂志, 2013, 54(22): 1911-1913.
- [15] 张留记, 张海波, 屠万倩, 等. 怀菊花总黄酮对自发性高血压大鼠的降压作用及机制研究[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(4): 592-597.
- [16] 陈偶英, 谭元生, 何诗雯, 等. 复方钩藤降压片对自发性高血压大鼠心脏重构的保护作用及机制探讨[J]. 中国中医急症, 2017, 26(3): 377-380, 424.
- [17] 陈兰玉. 基于 PPAR 信号通路探讨桑杞清眩颗粒对高血压心肌纤维化作用机制的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [18] 罗玮敏. 通路干预对高血压病靶器官损伤的保护作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [19] 王勇, 赵婷婷, 代耀兰, 等. 天母降压片在小鼠模型中的镇痛、镇静作用研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(3): 364-367.
- [20] 傅丽云, 阮琴韵, 陈雅丽, 等. 自发性高血压大鼠左心室心肌力学特征与心肌胶原的关系[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(8): 736-742.
- [21] YOSHITAKA H, TAKUYA K, KOJI S, et al. Imbalance of central nitric oxide and reactive oxygen species in the regulation of sympathetic activity and neural mechanisms of hypertension[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011, 300(4): 818-826.
- [22] 杨晓红, 李爱民, 李文志. 交感神经系统与高血压的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2013, 34(5): 641-643.
- [23] 郑易, 史习宝, 胡海雷. 尿液儿茶酚胺水平与高血压控制水平的相关性[J]. 心脑血管病防治, 2017, 17(6): 480-482.
- [24] 畅君毅, 王素珍, 闫吉霞. 丹参酮 II A 对急性心肌梗死患者心功能及 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平的影响[J]. 中国医药科学, 2016, 6(17): 142-145.
- [25] 刘家军, 李小燕, 杜成芬, 等. 丹参酮 II A 磺酸钠对急性心肌梗死大鼠心肌组织间液钙离子与心功能的影响[J]. 安徽医药, 2016, 20(4): 643-646.
- [26] 张玲, 许薇, 孙媛. 葛根素对糖尿病大鼠心功能及心肌细胞内钙离子的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(6): 532-535.
- [27] 周玲, 邓琳, 赵滢. 山楂总黄酮抗心肌缺血作用及机制[J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32(6): 475-477.

[责任编辑 孙丛丛]