

培补二天膏对老年自发性高血压大鼠血管形态 及一氧化氮、血管紧张素Ⅱ的影响

张晖, 戴斌, 吴瑛滢, 陈竞伟

(南京中医药大学附属苏州市中医医院, 江苏苏州 215009)

摘要:【目的】观察培补二天膏对老年自发性高血压大鼠(SHR)血压及血管的影响。【方法】将50只SHR大鼠随机分为模型组, 西药对照组, 膏方低、中、高剂量组, 每组10只; 另将10只Wistar京都大鼠(WKY)作为正常对照组。膏方低、中、高剂量组给予培补二天膏混悬液(对应剂量分别为0.58、1.15、3.46 g·kg⁻¹·d⁻¹)灌胃; 西药对照组给予厄贝沙坦混悬液(剂量为10.13 mg·kg⁻¹·d⁻¹)灌胃; 模型组与正常对照组给予同体积蒸馏水灌胃。共4周, 期间每周监测收缩压(SBP)。给药结束后, 测血清一氧化氮(NO)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)含量, 苏木素-伊红染色(HE)观察胸主动脉组织病理改变。【结果】(1)实验过程中, 模型组SBP始终高于正常对照组($P<0.01$); 膏方各剂量组及西药对照组干预1~4周后均能降低SBP; 与模型组比较, 膏方中剂量组治疗4周降压明显($P<0.01$), 膏方高剂量组与西药对照组治疗1周即出现明显的降压效果($P<0.05$)。(2)与正常对照组比较, 模型组血清NO含量明显下降, AngⅡ含量明显升高(均 $P<0.05$); 与模型组比较, 膏方高剂量组NO含量明显升高, AngⅡ含量明显降低(均 $P<0.05$), 西药对照组AngⅡ含量降低明显($P<0.05$)。(3)胸主动脉组织病理HE染色结果显示: SHR大鼠胸主动脉形态学明显改变; 膏方各剂量组及西药对照组均可改善SHR大鼠胸主动脉形态学变化。【结论】培补二天膏可有效降压及保护血管, 其作用可能是通过调节血液中AngⅡ和NO的水平来实现。

关键词: 培补二天膏; 高血压; 自发性高血压大鼠; 血管保护; 一氧化氮; 血管紧张素Ⅱ; 大鼠

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)03-0570-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.03.024

Effects of *Peibuertian Oral Extract* on Vascular Morphology, NO and AngⅡ in Aged Spontaneously Hypertensive rats

ZHANG Hui, DAI Bin, WU Ying-Ying, CHEN Jing-Wei

(Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine,
Suzhou 215009 Jiangsu, China)

Abstract: **Objective** To observe the effects of *Peibuertian Oral Extract* on blood pressure and blood vessels in aged spontaneously hypertensive rats (SHR). **Methods** Fifty SHR rats were randomly divided into model group, western medicine control group, low-, middle- and high-dose Oral Extract groups, 10 rats in each group, and 10 Wistar Kyoto rats (WKY) were taken as normal control group. The low-, middle- and high-dose Oral Extract groups were given intragastric administration of *Peibuertian Oral Extract* suspension (at the corresponding dosage of 0.58, 1.15, 3.46 g·kg⁻¹·d⁻¹, respectively), the western medicine control group was given intragastric administration of irbesartan suspension (at the dosage of 10.13 mg·kg⁻¹·d⁻¹), and the model group and normal control group were given intragastric administration of the same volume of distilled water. The treatment lasted 4 weeks, during the period blood pressure (SBP) was monitored weekly. At the end of the experiment, the serum nitric oxide (NO) and angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ) contents were measured, and the pathological changes of thoracic aorta were observed by hematoxylin eosin staining (HE). **Results** (1) During the experiment, SBP in the model

收稿日期: 2020-03-09

作者简介: 张晖(1992-), 女, 硕士, 中医师; E-mail: 1184658137@qq.com

通讯作者: 陈竞伟, 男, 硕士, 主任中医师; E-mail: 228500718@qq.com

基金项目: 江苏省333工程项目(编号: LGY2019012); 第五批姑苏卫生人才培养项目(编号: GSWS2019022); 苏州市科技局项目(编号: SS201745)

group was always higher than that in the normal control group ($P < 0.01$); the SBP in various dose Oral Extract groups and western medicine control group was reduced after intervention; compared with the model group, the blood pressure in the middle-dose Oral Extract group was significantly decreased for 4 weeks of treatment ($P < 0.01$), and the high-dose group and western medicine control group had obvious antihypertensive effect for one week of treatment ($P < 0.05$). (2) Compared with the normal control group, the serum NO content in the model group was significantly decreased, and Ang II content was significantly increased (all $P < 0.05$); compared with the model group, the NO level was significantly increased, and the Ang II level was significantly decreased in the high-dose Oral Extract group (all $P < 0.05$), and Ang II level was significantly decreased in the western medicine control group ($P < 0.05$). (3) HE staining results of thoracic aorta showed that morphological changes of thoracic aorta in SHR rats were obviously seen, and the morphological changes of thoracic aorta in SHR rats could be improved in the various dose Oral Extract groups and western medicine control group. **Conclusion** *Peiburetian Oral Extract* has effects of reducing blood pressure and protecting blood vessels, which may be achieved by regulating the levels of Ang II and NO in blood.

Keywords: *Peiburetian Oral Extract*; hypertension; spontaneously hypertensive rats; vascular protection; rats

高血压是以收缩压和(或)舒张压升高为主,同时可伴有其他脏器功能或器质性损害的临床综合征。我国将年龄超过60岁的高血压患者定义为老年高血压^[1],其临床特点表现为收缩压逐渐升高,而舒张压逐渐降低,血压昼夜节律波动出现异常,易发生体位性低血压、餐后低血压等,其引发的脏器损害多较为严重^[2]。

老年高血压是一种由多重机制参与其中、多种因素相互影响的复杂疾病,目前研究较多的方面有内皮功能障碍、神经内分泌系统过度激活、血管重构等^[3]。内皮功能障碍是指血管内皮细胞失去正常功能,主要指对一氧化氮(nitric oxide, NO)的生物利用度降低。研究^[4]表明,血管内皮细胞的内分泌功能障碍可使体内NO与内皮素水平失衡,引起血管舒缩功能紊乱,促使高血压形成。肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)是人体主要的血压、体液调节系统,血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)是RAS系统主要效应部分,刺激肾上腺皮质分泌醛固酮,使得水钠潴留,血压进一步升高^[5],Ang Ⅱ本身也是一种缩血管物质,能引起外周阻力升高,加重高血压发展。血管重构是指血管的结构和功能发生改变,它参与了高血压在发生、发展以及并发症形成的各阶段。研究发现,血压升高时动脉血管重构最先发生^[6],根据受损部位不同,血管重构存在差异性^[7],通常认为高血压引起的大动脉重构表现为内

腔扩大、中层增厚和基质增多^[8],而中层改变最为明显。

许多研究表明,中药在降压的同时也能有效改善血管重构,保护血管^[9-10]。本课题组通过前期临床研究发现,培补二天膏治疗高血压患者3、6个月后,收缩压较治疗前分别下降3~4.2 mmHg,舒张压分别下降6.1~7.7 mmHg,并能够改善高血压常见临床症状,如眩晕、腰酸、虚软等,提高患者生活质量^[11]。本研究以自发性高血压大鼠(spontaneous hypertension rat, SHR)为研究对象,观察培补二天膏降压作用及改善血管重构情况,探讨培补二天膏降压及血管保护的可能机制,为膏方临床调治高血压、保护血管提供依据,现将研究结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 雄性10月龄SHR大鼠,清洁级,50只,体质量(383 ± 29)g,购自北京维通利华公司,动物质量合格证号:SCXK(京)2016-0006;同月龄雄性WKY大鼠,清洁级,10只,体质量(357 ± 32)g,日本奈良医科大学第二生理学科提供。

1.2 主要实验试剂与仪器 总NO检测试剂盒(碧云天生物技术公司);Ang Ⅱ检测试剂盒(美国Enzo Biochem公司);苏木素-伊红(HE)染液(武汉Servicebio公司)。XH100尾动脉血压测定仪(北京新航兴业科贸有限公司);Nikon Eclipse E100正置

光学显微镜(日本尼康公司)。

1.3 药物及制备 培补二天膏由山萸肉300 g、菟丝子100 g、天麻150 g、川牛膝150 g、白术300 g、砂仁50 g、五味子150 g、酸枣仁150 g、太子参150 g、绿萼梅100 g、藏红花1 g、三七片50 g、姜半夏150 g、泽泻150 g、麦冬150 g、黄连60 g等中药组成。均采用道地中药材,上述中药饮片均由苏州市中医医院药剂科提供。将上述中药饮片先浸泡24 h,加水煎取3次,将3次煎液混合后浓缩至200 mL左右,加入预先烊化的阿胶300 g、龟板胶200 g,最后加入饴糖炼制收膏。厄贝沙坦片(安博维)150 mg/片,由杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司生产,批号:BN8A157。

1.4 分组与给药方法 将50只SHR大鼠按体质量排序,采用随机数字表将大鼠随机分为5组,即模型组,膏方低、中、高剂量组,西药对照组,每组10只。10只WKY大鼠设为正常对照组。按人-大鼠体表面积比值折算大鼠的等效剂量^[12],膏方低、中、高剂量组:培补二天膏对应剂量为0.58、1.15、3.46 g·kg⁻¹·d⁻¹,为临床等效剂量的0.5、1、3倍,蒸馏水配制灌胃;西药对照组:厄贝沙坦,剂量为10.13 mg·kg⁻¹·d⁻¹,蒸馏水配制灌胃;模型组、正常对照组:给予等体积蒸馏水灌胃。每天灌胃1次,连续4周。

1.5 测量尾动脉收缩压(systolic blood pressure, SBP) 先将固定装置及测量主机进行预热,然后将大鼠置于固定网套中,将压脉套至尾部近心端,打开脉冲波形记录仪,充气使压力上升至动脉搏动消失,继续加压10 mmHg左右后缓慢放气读取血压值。重复3次取平均值。

1.6 测定血清NO、Ang II含量 末次给药后禁食12 h,用10 g/L戊巴比妥钠(30 mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠固定于超净工作台,打开腹腔暴露腹主动脉,迅速取血。于4℃静置30 min分层,离心(4℃, 3 000 r/min, 15 min),抽取血清。采用硝酸还原酶法测定血清NO含量,采用酶联免疫吸附法测定血清Ang II含量。

1.7 观察血管形态 将40 g/L多聚甲醛固定后的胸主动脉组织放入包埋机用石蜡包埋,放入脱水机进行脱水、透明,恒温下放入溶化的石蜡中冷却凝固。将蜡块修整后固定在切片机上切成5 μm薄片,烫平后贴于载玻片,烤片脱蜡至水,HE染

色,置于光学显微镜下进行镜检,拍照。应用Image-Pro Plus 6.0软件测量血管壁厚度(wall thickness, WT)、内径(luminal diameter, LD)、中膜厚度(media thickness, MT)、血管横截面积(wall cross-sectional area, WCSA)、管腔面积(luminal cross-sectional area, LCSA),以及壁厚内径比(WT/LD)、壁腔横截面积比(WCSA/LCSA)。

1.8 统计方法 采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。所有计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较,方差齐者采用LSD检验,方差不齐者采用Dunnett's *t*检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠SBP情况比较 实验过程中,模型组SBP始终高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示高血压模型建立。干预1~4周后,膏方各剂量组及西药对照组均能降低SBP。与模型组比较,膏方低剂量组仅显示降压趋势,差异无统计学意义($P > 0.05$);与模型组比较,膏方中剂量组治疗4周降压明显,差异有统计学意义($P < 0.01$),膏方高剂量组与西药对照组治疗1周即出现明显的降压效果,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但膏方高剂量组治疗第3周出现SBP明显波动。具体结果见表1。

2.2 各组大鼠血清NO、Ang II含量比较 与正常对照组比较,模型组血清NO含量下降,Ang II含量升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,膏方各剂量组及西药对照组的血清NO含量均有升高,其中:膏方低剂量组、西药对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),而膏方中、高剂量组能明显上调血清NO含量($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较,膏方各剂量组与西药对照组的血清Ang II含量均有下降,其中:膏方低、中剂量组差异无统计学意义($P > 0.05$),而膏方高剂量组和西药对照组能明显下调血清Ang II含量($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。具体结果见表2。

2.3 各组大鼠血管重构情况比较 胸主动脉组织病理表现镜下显示:正常对照组血管内膜完整,中膜厚度适中,肌纤维排列有序,未见血管平滑肌细胞增生,细胞核大小相近;模型组血管内膜不完整,局部血管内皮细胞脱落,中膜明显增

表1 各组大鼠收缩压(SBP)情况比较

Table 1 Comparison of SBP in various groups

($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	鼠数(只)	治疗0周	治疗1周	治疗2周	治疗3周	治疗4周
正常对照组	9	111.53 ± 17.76	110.22 ± 16.05	116.89 ± 9.44	113.78 ± 23.85	123.89 ± 6.60
模型组	7	192.74 ± 15.87 ^②	184.14 ± 10.59 ^②	182.57 ± 45.21 ^①	177.43 ± 13.10 ^②	175.43 ± 20.78 ^②
膏方低剂量组	9	200.94 ± 24.72	177.44 ± 31.38	155.33 ± 33.65	163.67 ± 36.98	162.67 ± 36.89
膏方中剂量组	9	194.44 ± 22.27	165.22 ± 23.71	162.33 ± 29.23	169.11 ± 28.06	138.44 ± 26.84 ^④
膏方高剂量组	9	188.26 ± 26.38	148.44 ± 40.53 ^③	134.22 ± 37.25 ^④	154.56 ± 33.00	123.78 ± 17.32 ^⑤
西药对照组	10	205.24 ± 33.18	140.90 ± 31.54 ^④	145.00 ± 26.03 ^③	133.70 ± 34.05 ^④	127.60 ± 13.66 ^⑤

① $P < 0.05$, ② $P < 0.01$, 与正常对照组比较; ③ $P < 0.05$, ④ $P < 0.01$, ⑤ $P < 0.001$, 与模型组比较

表2 各组大鼠血清一氧化氮(NO)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)含量比较

Table 2 Comparison of serum NO and AngⅡ contents in rats of various groups ($\bar{x} \pm s$)

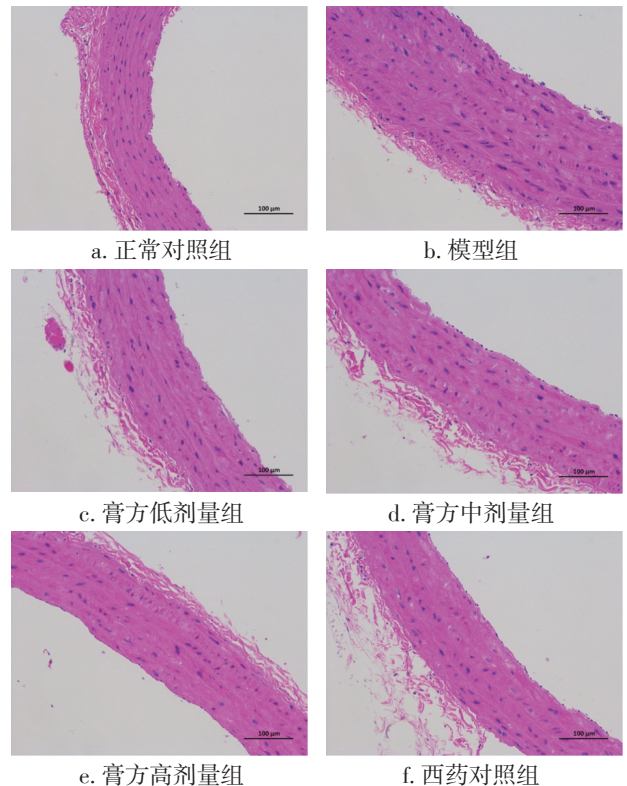
组别	鼠数(只)	NO($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	AngⅡ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
正常对照组	9	6.49 ± 1.68	12.97 ± 4.82
模型组	7	3.81 ± 0.70 ^①	22.86 ± 6.66 ^①
膏方低剂量组	9	8.71 ± 5.83	22.73 ± 10.58
膏方中剂量组	9	8.39 ± 3.35 ^②	20.70 ± 7.51
膏方高剂量组	9	6.79 ± 1.25 ^③	13.08 ± 3.21 ^②
西药对照组	10	5.81 ± 3.03	10.50 ± 3.81 ^③

① $P < 0.05$, 与正常对照组比较; ② $P < 0.05$, ③ $P < 0.01$, 与模型组比较

厚, 肌纤维排列极其紊乱, 血管平滑肌细胞增生、肥大极为明显, 细胞核大小不均; 各药物组干预后病理改变均有改善, 可见内膜较为完整, 中膜厚度均有减少, 肌纤维排列仍有不同程度的紊乱, 血管平滑肌细胞增殖情况有所好转, 但细胞核大小仍不均等。具体结果见图1。

胸主动脉血管内径变化: 与正常对照组比较, 模型组WT、LD、MT明显增大, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较, 膏方低、中、高剂量组及西药对照组的WT、LD、WT/LD、MT均明显减小, 差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。具体结果见表3。

胸主动脉血管面积变化: 与正常对照组比较, 模型组WCSA、LCSA明显增大, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较, 膏方低、中、高剂量组及西药对照组WCSA、LCSA、WCSA/LCSA均明显减小, 差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。具体结果见表4。

图1 各组胸主动脉病理表现比较(HE染色, $\times 200$)Figure 1 Comparison of pathological features of thoracic aorta in various groups(HE staining, $\times 200$)

3 讨论

中医学未涉及老年高血压病名, 但根据临床症状, 将其归属于“眩晕”“中风”等范畴。肾虚于下, 风火痰瘀阻滞于上, 是老年高血压的病机特点^[3], 治疗当以补肾为先, 重在调和阴阳, 阴平阳秘以治本, 同时针对标实不同, 或熄风, 或活血, 或化痰。

培补二天膏组方中: 山萸肉、菟丝子、天麻同为君药, 山萸肉、菟丝子补益肝肾, 天麻平肝

表3 各组胸主动脉血管内径变化情况比较

Table 3 Comparison of the changes in the diameter of thoracic aorta in each group

($\bar{x} \pm s$)

组别	WT(mm)	LD(mm)	WT/LD	MT(mm)
正常对照组	0.150 0 ± 0.014 7	1.444 5 ± 0.098 8	0.104 7 ± 0.015 9	0.130 0 ± 0.008 9
模型组	0.212 9 ± 0.027 3 ^②	2.045 5 ± 0.124 8 ^②	0.103 7 ± 0.007 8	0.197 3 ± 0.027 1 ^②
膏方低剂量组	0.163 6 ± 0.014 3 ^④	1.806 8 ± 0.095 1 ^④	0.090 8 ± 0.010 0 ^③	0.151 1 ± 0.006 4 ^④
膏方中剂量组	0.166 3 ± 0.007 1 ^④	1.843 7 ± 0.158 4 ^③	0.090 7 ± 0.008 7 ^③	0.152 8 ± 0.008 4 ^④
膏方高剂量组	0.159 4 ± 0.009 7 ^④	1.835 4 ± 0.136 4 ^③	0.086 9 ± 0.001 9 ^④	0.149 8 ± 0.008 1 ^④
西药对照组	0.168 5 ± 0.015 6 ^④	1.839 0 ± 0.148 2 ^③	0.091 6 ± 0.003 7 ^③	0.158 6 ± 0.020 4 ^③

WT: 壁厚度; LD: 内径; MT: 中膜厚度。① $P < 0.05$, ② $P < 0.01$, 与正常对照组比较; ③ $P < 0.05$, ④ $P < 0.01$, 与模型组比较

表4 各组胸主动脉血管面积变化情况比较

Table 4 Comparison of changes of thoracic aorta vascular area in each group

($\bar{x} \pm s$)

组别	WCSA(mm ²)	LCSA(mm ²)	WCSA/LCSA
正常对照组	2.448 5 ± 0.183 6	1.695 4 ± 0.203 8	1.450 7 ± 0.069 1
模型组	4.857 5 ± 0.683 0 ^①	3.335 0 ± 0.403 9 ^①	1.453 7 ± 0.036 6
膏方低剂量组	3.616 3 ± 0.309 9 ^③	2.600 5 ± 0.268 9 ^③	1.393 0 ± 0.046 3 ^②
膏方中剂量组	3.785 5 ± 0.531 8 ^②	2.731 9 ± 0.444 7 ^②	1.389 7 ± 0.035 5 ^②
膏方高剂量组	3.687 8 ± 0.513 6 ^③	2.681 9 ± 0.385 1 ^②	1.375 8 ± 0.008 7 ^③
西药对照组	3.766 3 ± 0.608 8 ^②	2.695 6 ± 0.432 3 ^②	1.397 3 ± 0.016 9 ^②

WCSA: 横截面积; LCSA: 管腔面积。① $P < 0.01$, 与正常对照组比较; ② $P < 0.05$, ③ $P < 0.01$, 与模型组比较

熄风, 共奏滋水涵木之功; 川牛膝引风热下行; 白术、砂仁益气健脾兼化湿, 中州健运, 后天得充; 酸枣仁、五味子养心安神, 有助眠之效; 太子参益气而不温燥, 养阴而不滋腻, 绿萼梅芳香行气入肝胃, 达到补而不滞; 藏红花、三七活血化瘀, 共走血分; 姜半夏、泽泻一热一寒, 祛痰化湿作用增强; 黄连、麦冬寒凉以泻热, 黄连性刚以祛邪, 麦冬性柔以护阴, 刚柔相济; 最后添加阿胶、龟板胶, 血肉有情之品滋补下元亏损。前期临床研究显示, 培补二天膏具有明确的降压疗效。

血管重构是指因构成血管的细胞或细胞外基质发生改变, 导致血管结构改变的过程, 包括血管内皮细胞衰老、凋亡, 血管平滑肌细胞异常增殖、迁移, 以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)纤维化、钙化等。

因血管内皮细胞直接与血流接触, 当血流动力学改变时, 其首当其冲, 最先出现形态、功能

上的异常。因此, 内皮功能障碍可能先于高血压存在^[14]。而高血压状态下, 体内产生大量的超氧自由基, 加重内皮功能紊乱。高血压患者多伴随自主神经紊乱, 研究发现, 交感神经过度激活后可释放神经递质, 加重内皮功能障碍^[15]。目前, 对于内皮功能紊乱及高血压发生的先后顺序尚无定论^[4], 但能肯定的是, 持续性的内皮功能紊乱是诱发血管重构、维持高血压状态、促进靶器官损害的高危因素^[16]。血管内皮细胞具有内分泌功能, NO是其分泌的一种血管内皮舒张因子^[17], 利于保持血管张力。NO生成减少、利用度下降诱发血管内皮依赖性舒张功能减弱, 引起血管过度收缩, 促使血压升高^[18-19]。

血管平滑肌细胞的结构及功能改变在血管重构过程中起关键作用。生理状态下, 血管平滑肌细胞呈现收缩表型, 具有收缩性能, 但它易受外界刺激, 进而发生表型转化^[20], 由收缩型转为合成型, 出现异常增殖、迁移, 以及分泌大量ECM。高血压状态下血管壁张力升高、剪切力改变即可刺激血管平滑肌细胞发生异常增殖^[21]。NO本身能调节血管平滑肌细胞的生长^[22], 主要表现为抑制其增殖、促进其凋亡, 总体对血管重构有抑制作用, 内皮受损后引起NO合成、利用下降, 后者抑制血管重构的作用被削弱。血管平滑肌细胞的行为改变使得血管中膜增厚, 最终加重血管重构^[23-24]。Ang II通过减少NO生成、加速NO降解, 加重内皮功能损害, 同时通过缩血管作用升高血压, 加快血管重构进展, 另一方面可通过激活炎症因子介导炎症发生、诱导多种生长因子分泌、

促进血管平滑肌细胞肥大^[25]、凋亡等多种途径促进血管重构,因而,AngⅡ水平的增强会促使血管平滑肌细胞高增殖^[26]。

本研究结果显示,培补二天膏各剂量组及厄贝沙坦西药对照组 SHR 大鼠血压降低,血管重构现象改善,血管壁厚度、内径显著减小,AngⅡ的含量降低,NO的水平升高,表明培补二天膏具有显著的降压及保护血管作用,且其变化趋势与AngⅡ及NO的变化趋势基本吻合,提示培补二天膏可能是通过调节血液中AngⅡ和NO水平来实现降压、保护血管的作用。

参考文献:

- [1] 老年高血压的诊断与治疗中国专家共识(2017版)诊治要点[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(11): 70.
- [2] 侯晓林,曾庆华,赵志颖.老年高血压病患者血压昼夜节律对颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. 成都医学院学报, 2018, 13(5): 573-576.
- [3] AZIS N A, AGARWAL R, ISMAIL N M, et al. Blood pressure lowering effect of *Ficus deltoidea* var *kunstleri* in spontaneously hypertensive rats: possible involvement of renin-angiotensin-aldosterone system, endothelial function and anti-oxidant system [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(3): 2841-2849.
- [4] 白晓彦,王森,伍会健.一氧化氮相关的内皮功能障碍与高血压[J]. 生命的化学, 2014, 34(6): 744-748.
- [5] 方胜林.交感神经在原发性高血压发病机制中的作用[J]. 中国临床医学, 2017, 24(3): 476-478.
- [6] 汪燕舞,刘红玲,陈智龙.阿托伐他汀对高血压大鼠血管纤维化及结缔组织生长因子的影响[J]. 中国康复, 2010, 25(1): 6-8.
- [7] 邓轩,蒋灿,郑文武.高血压血管重构的研究进展[J]. 西南军医, 2016, 18(4): 369-373.
- [8] 许康.高血压血管重塑机制研究进展[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(20): 3827-3829.
- [9] 雷燕,陶丽丽,王国利,等.人参三七川芎提取物对增龄和高血压大鼠血管平滑肌细胞的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(10): 1374-1379.
- [10] 张海燕,邬伟魁,贺娅,等.中药对血管平滑肌细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 273-278.
- [11] 廖文琦.培补二天膏对高血压病患者血压及生活质量影响的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [12] 赵伟,孙国志.不同种实验动物间用药量换算[J]. 畜牧兽医科技信息, 2010(5): 52-53.
- [13] 刘海燕,朱佳.老年眩晕诊治体会[J]. 湖南中医杂志, 2009, 25(5): 57-58.
- [14] 蒋艳平,王波,曾高峰,等.高血压前期人群一氧化氮水平的性别差异及其与内皮祖细胞的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(9): 934-938.
- [15] 孙彩红,张强,杨丽红,等.原发性高血压患者自主神经功能与血清一氧化氮的相关性[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(2): 147-151.
- [16] 李强,卜艳玲,李洋. Klotho 蛋白、一氧化氮、内皮素在高血压发生发展中的作用机制[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(5): 569-571.
- [17] 李月成,李晓明.一氧化氮研究进展及应用[J]. 临床荟萃, 2002(24): 1471-1472.
- [18] LAPU-BULA R, OFILI E. From hypertension to heart failure: role of nitric oxide-mediated endothelial dysfunction and emerging insights from myocardial contrast echocardiography [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(6-suppl-S2): S7-S14.
- [19] HOSSAIN E, SARKAR O, LI Y, et al. Inhibition of overexpression of *Gia* proteins and nitroxidative stress contribute to sodium nitroprusside-induced attenuation of high blood pressure in SHR [J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(6): e13658.
- [20] 胡从智,商黔惠,刘婵,等.血管平滑肌细胞表型转化在高盐诱导的大鼠颈动脉重构中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(5): 433-439.
- [21] 王桂清.血液动力学在血管重构中的作用[J]. 基础医学与临床, 2004(3): 264-268.
- [22] 郭庶,谭海萍,张宗尧,等.血管内皮细胞对血管平滑肌细胞影响的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(24): 4801-4806.
- [23] 张蓓蓓,陈岩,贲培玲.血管紧张素Ⅱ诱导的血管平滑肌细胞增殖相关调控因素研究进展[J]. 科技视界, 2017(5): 60-61.
- [24] PIETER L, LEON J S, MERLIJN J M, et al. Dual NEP/ECE inhibition improves endothelial function in mesenteric resistance arteries of 32-week-old SHR [J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(8): 738-745.
- [25] ATEF M E, ANAND-SRIVASTAVA M B. Enhanced expression of $Gq\alpha$ and $PLC-\beta 1$ proteins contributes to vascular smooth muscle cell hypertrophy in SHR: role of endogenous angiotensin II and endothelin-1 [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 307(1): C97.
- [26] SOFIANE R, YUAN L, MADHU B, et al. Contribution of oxidative stress and growth factor receptor transactivation in natriuretic peptide receptor C-mediated attenuation of hyperproliferation of vascular smooth muscle cells from SHR [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191743.

【责任编辑:侯丽颖】