

· 实验研究 ·

# 桑芪首乌片对自发性高血压大鼠血管内皮细胞的影响\*

铁明慧 吕锐萍 魏丹霞 陈维军 郭施余 陈 斌<sup>▲</sup>

**摘要** 目的:观察桑芪首乌片对自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)血压及血管内皮的影响。方法:选择 8 周龄雄性 SHR 30 只,适应性喂养至 10 周龄,按完全随机分组法分为桑芪首乌片组(SQ 组)、厄贝沙坦片组(EB 组)和模型组共 3 组,每组 10 只,连续给药 28 d。同龄 WKY 大鼠 10 只作为正常对照组,灌胃生理盐水。分别在给药前及给药后每周测量各组大鼠尾动脉血压。给药 28 天后取材,免疫荧光流式细胞仪计数法检测各组大鼠循环内皮细胞计数,HE 染色和透射电镜观察胸主动脉形态学改变。结果:给药期间,与模型组相比,SQ 组 SBP 和 DBP 均显著降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );给药 28 d 后,与正常组相比,模型组循环内皮细胞计数升高( $P < 0.01$ ),而与模型组相比,SQ 组循环内皮细胞计数降低( $P < 0.01$ );HE 观察胸主动脉显示,与模型组相比,SQ 组大鼠血管内膜较完整,中膜肌纤维排列相对齐整,内皮损伤程度较轻;血管形态学方面,与正常对照组相比,模型组血管壁厚度(WT)、管腔内径(LD)、中膜厚度(MT)、血管横截面积(WCSA)、管腔面积(LCSA)明显增大( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),而与模型组相比,SQ 组 WT、LD、MT、WCSA、LCSA 均明显减少( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论:桑芪首乌片能够明显降低 SHR 的血压,降低循环内皮细胞计数,改善血管内皮损伤,其机制可能与桑芪首乌片抑制 RAAS 系统途径激活有关。

**关键词** 桑芪首乌片;高血压;内皮功能障碍;肾素血管紧张素系统;自发性高血压大鼠

血管内皮功能障碍(Endothelial dysfunction, ED)是高血压及其靶器官损害发生、发展的重要机制,也是高血压治疗方法的潜在靶向目标<sup>[1]</sup>。血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II)在内皮细胞损伤中发挥着多种生物学效应,如介导氧化应激反应、激活凋亡信号通路、促进血栓形成、纤维化与血管重构等,最终参与内皮功能障碍的发生<sup>[2-4]</sup>。桑芪首乌片是云南省荣誉名中医陆家龙教授治疗高血压病的经验方经制剂工艺优化而成的固定剂型<sup>[5]</sup>,既往研究表明:桑芪首乌片可降低自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)血浆 Ang II 水平,对 RAS 作用具有多途径、多环节、多靶点的综合影响<sup>[6]</sup>。本实验将探讨桑芪首乌片对 SHR 血管内皮保护作用的影响。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验动物 雄性 SPF 级 SHR 30 只,8 周龄,体重

235~245 g;Wistar-kyoto(WKY)大鼠 10 只,8 周龄,体重 260~280 g。均购自成都达硕实验动物有限公司,合格证号为 51203500008304,实验动物生产许可证号为 SYXK(川)2020-232。经适应性喂养 2 w 后进行实验。

**1.2 伦理审查** 本研究获云南中医药大学第三附属医院实验动物伦理委员会批准,批准编号:R-0602017G014。

**1.3 药物及试剂** 桑芪首乌片(专利号:ZL 2016 1 0148818.7),由桑寄生、黄芪、制首乌、钩藤、天麻、三七等 11 味中药组成<sup>[7]</sup>,中药原材料购于云南白药集团股份有限公司(批号:2013002134),成人(标准体重)临床日剂量为生药 158 g,由昆明市中医医院制剂中心制成浸膏,每克相当于生药材 5.8 g;厄贝沙坦片,规格 150 mg/片(Sanofi Winthrop Industrie,国药准字 J20130049),以上药物实验时用 0.1%DMSO 溶解成高浓度溶液后,再用纯净水稀释成所需浓度。荧光标记鼠抗兔 CD45 抗体(FITC-anti-Rat CD45,生产批号为 204426,购自 Biolegend 公司);鼠抗兔 CD31 抗体(PE-mouse anti-Rat CD31,生产批号为 555027,购自 BD 公司);改良 Masson 三色染色液(生产批号为 0311A20,

\*基金项目 云南省应用基础研究计划青年项目(No.2012FD098);昆明市科技计划重点项目(No.2017-1-S-14310)

▲通讯作者 陈斌,男,副主任医师。研究方向:中西医防治心脑血管疾病的临床与实验研究。E-mail:235096761@qq.com

•作者单位 云南中医药大学第三附属医院(昆明市中医医院)(云南昆明 650500)

购自 Sigma 公司)。

**1.4 仪器及设备** BP-600A 全自动大小鼠无创血压测量系统(成都泰盟); NovoCyte 流式细胞仪(美国艾森生物科学公司); DNM-9602 酶标仪(北京普朗); BA400Digital 三目摄像显微镜(厦门麦克奥迪实业集团有限公司)。

### 1.5 实验方法

**1.5.1 实验分组及给药** 将 SHR 适应性饲养 2 w 后,测定血压,收缩压高于 21.4 kPa(160.71 mmHg)者为合格研究对象进入实验<sup>[8]</sup>。根据体重将 30 只 SHR 随机分组编号,即:桑芪首乌片组(SQ 组)、厄贝沙坦片组(EB 组)和模型组,并以 WKY 大鼠为正常对照组。参照药理试验中大鼠与人体间的等效剂量换算<sup>[9]</sup>,SQ 组给予桑芪首乌片浸膏  $2.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,EB 组给予厄贝沙坦片  $15.625 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (相当于成人临床剂量 150 mg/d),模型组、正常对照组均给予生理盐水。给药容量为 10 mL/kg,各组每日灌胃给予相应的药物,每周称量体重 1 次,并且依据体质量调整给药量。实验期间各组均饲予普通饲料,并自由饮水,给药时间为 28 d。

**1.5.2 大鼠血压测量** 正式测量前先进行为期 5 d 的测压训练,待大鼠适应环境、血压稳定后,开始实验观察。于 8:00~13:00 的固定时间测量血压,将大鼠放入  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$  电热恒温箱内预热 15 min 后,测定大鼠尾收缩期动脉压(Systolic blood pressure, SBP)及舒张期动脉压(diastolic blood pressure, DBP)。每只大鼠尾动脉收缩期血压经无创血压仪连续测量 3 次,取平均值为该次测量的血压值。

### 1.5.3 循环内皮细胞计数

**1.5.3.1 血液样本采集及红细胞裂解** 于给药后第 28 d,采用 EDTA-K2 抗凝管经腹主动脉采血并混匀,500 r/min 离心 5 min,离心弃上清,加入 6~10 倍细胞体积的红细胞裂解液,轻轻吹打混匀,室温裂解 5 min。裂解过程中宜适当摇动以促进红细胞裂解。400~500 r/min 离心 5 min,弃红色上清。重复裂解过程 3 次,细胞沉淀加入 10 mL PBS 重悬沉淀,500 r/min 离心 5 min,弃上清,重复洗涤 3 次,用 1 mL PBS 重悬。

**1.5.3.2 流式检测循环内皮细胞** 取 100  $\mu\text{L}$  细胞悬液,加入 10  $\mu\text{L}$  PE-mouse anti-Rat CD31 抗体,及 10  $\mu\text{L}$  FITC-anti-Rat CD45 抗体,混匀后,室温避光孵育 20 min,1500 r/min 离心 5 min,弃上清,加入 2 mL PBS 缓冲液洗涤;1500 r/min 离心 5 min,弃上清,重复

洗涤 3 次,加入 1 mL PBS 缓冲液重悬细胞沉淀,上机检测。调整 FSC、SSC 电压,获取 10000 个细胞进行分析。以对数 FSC 作 X 轴,对数 SSC 作 Y 轴,选取单核细胞圈门,另开一个窗,以对数 FITC-CD45 作 X 轴,PE-CD31 作 Y 轴,以对照管调整坐标的位置,分析 CD31<sup>+</sup>/CD45<sup>-</sup>细胞的百分比。

**1.5.4 HE 染色检测** 大鼠取血后,迅速取胸主动脉,置于 4% 多聚甲醛中固定,浸蜡包埋,常规切片,HE 染色观察血管组织形态学变化。采用 Panoramic 250 数字切片扫描仪对切片进行图像采集,每张切片先于 40 倍下观察全部组织,观察大体病变,选择要观察的区域采集 400 倍图片,观察具体病变。

**1.5.5 Masson 染色检测** 大鼠取血后,迅速取胸主动脉,置于 4% 多聚甲醛中固定,浸蜡包埋,常规切片,切片常规脱蜡至水,天青石蓝染色液、Mayer 苏木素染色液及丽春红品红染色液分别进行染色,阳性表达:胶原纤维、软骨呈蓝色,肌纤维、纤维素、肌肉、神经胶质、胞浆呈红色,红细胞呈橘红色,胞核呈黑蓝色。所得切片采用 Panoramic 250 数字切片扫描仪对切片进行图像采集,每张切片先于 100 倍下观察全部组织,再根据组织大小及表达情况分别选取 3 代表性区域采集 400 倍图像。用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析系统测定所采集全部图像的光密度(integrated optical density, IOD)和面积(Area),测量出血管壁厚度(Wall thickness, WT)、内径(Luminal diameter, LD)、中膜厚度(Mesdia 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),另在 20 倍下拍照观察血管结构。

**1.6 统计分析** 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理,计量数据以均数 $\pm$ 标准( $\bar{x} \pm s$ )表示。对数据进行方差齐性检验,若满足正态性和方差齐性,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两两比较采用 LSD 检验;若方差不齐,则采用非参数检验。以  $P < 0.05$  表示具有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 对 SHR 收缩压及舒张压的影响** 经适应性喂养 2 周后,模型组、EB 组及 SQ 组的 SBP 和 DBP 均显著高于正常对照组( $P < 0.01$ ),并达到高血压状态,而模型组、SQ 组及 EB 组各组间 SBP 和 DBP 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明造模成功。给药期间:与

正常对照组相比,模型组不同时间段SBP均升高( $P < 0.01$ ),且呈逐渐上升趋势;与模型组相比,EB组和SQ组不同时间段均能有效降低SBP和DBP( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),但EB组与SQ组两组组间比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。结果见表1、表2。

表1 各组大鼠不同时间SBP监测结果( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)

组别	给药前	给药时			
		7 d	14 d	21 d	28 d
正常对照组	118.12±12.56	121.79±8.61	126.85±4.72	122.22±14.59	131.91±5.81
模型组	163.57±10.61*	168.43±6.18*	168.87±4.90*	170.52±9.78*	178.57±12.27*
EB组	166.91±12.29*	151.26±13.10* <sup>△</sup>	147.05±6.94* <sup>△△</sup>	156.00±8.78* <sup>△△</sup>	158.53±9.78* <sup>△</sup>
SQ组	164.42±7.07*	159.07±5.98* <sup>△</sup>	152.10±5.12* <sup>△△</sup>	157.71±8.35* <sup>△</sup>	156.78±11.74* <sup>△</sup>

注:与正常对照组,\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ,<sup>△△</sup> $P < 0.01$

表2 各组大鼠不同时间DBP监测结果( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)

组别	给药前	给药时			
		7 d	14 d	21 d	28 d
正常对照组	73.16±3.60	82.01±13.67	93.29±9.04	85.55±7.01	86.73±9.79
模型组	111.76±8.02*	116.91±8.14*	109.36±6.11*	114.77±10.80*	128.12±10.69*
EB组	113.59±9.26*	106.12±9.15* <sup>△</sup>	98.96±12.53*	87.16±8.09* <sup>△△</sup>	106.61±14.45* <sup>△</sup>
SQ组	110.68±13.67*	103.08±8.44* <sup>△</sup>	88.29±6.06* <sup>△△</sup>	98.16±7.67* <sup>△</sup>	105.46±10.03* <sup>△△</sup>

注:与正常对照组,\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ,<sup>△△</sup> $P < 0.01$

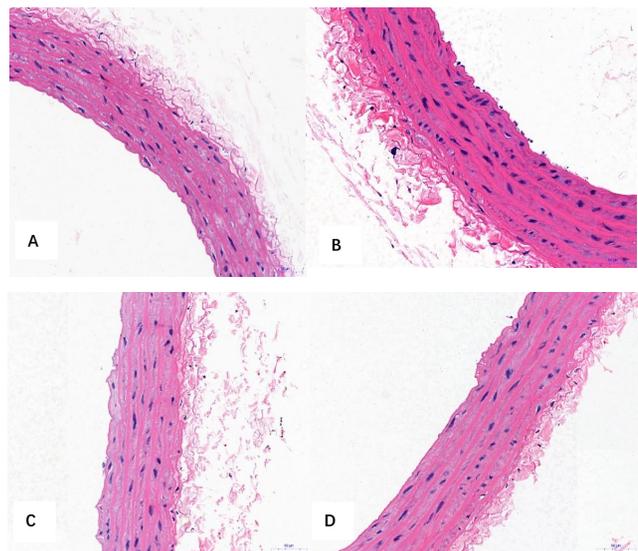
**2.2 循环内皮细胞计数结果** 实验4 w后,与正常对照组比较,模型组、EB组循环内皮细胞计数明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),SQ组循环内皮细胞计数升高,但差异比较无统计学意义( $P > 0.05$ );与模型组比较,EB组、SQ组循环内皮细胞计数均有显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );EB组与SQ组两组循环内皮细胞计数无统计学意义差异( $P > 0.05$ )。见表3。

表3 各组大鼠循环内皮细胞检测结果( $\bar{x} \pm s$ , %)

组别	循环内皮细胞计数比例
正常对照组	0.43±0.29
模型组	17.10±7.80*
EB组	1.15±0.51* <sup>△△</sup>
SQ组	0.96±0.63* <sup>△△</sup>

注:与正常对照组,\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>△△</sup> $P < 0.01$ 。

**2.3 对胸主动脉病理形态的影响** 实验4 w后,与正常对照组相比,模型组大鼠血管组织内皮损伤明显,内膜不完整,明显增厚,可见受损变性的内皮细胞脱落于腔内,肌纤维排列不整齐,粗细不一,平滑肌细胞明显增殖,胶原纤维减少,外膜增厚;EB组大鼠血管内膜完整光滑,可见极少量受损变性的内皮细胞脱落于腔内;SQ组大鼠血管内膜轻度损伤,内膜相对完整,可见少量内皮细胞脱落,中膜增厚,肌纤维排列紊乱,外膜较厚。结果显示,桑芪首乌片对高血压血管损伤具有一定的保护作用。见图1。



注:A为正常对照组;B为模型组;C为EB组;D为SQ组

图1 各组大鼠主动脉的病理检测情况(HE, 400×)

**2.4 Masson 染色结果** 利用Image-Pro Plus 6.0 图像分析系统测定显示:与正常对照组相比,模型组、SQ组及EB组LD、WCSA、LCSA、WT、MT明显增大( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );与模型组比较,SQ组、EB组LD、WT/LD、WCSA、LCSA、WCSA/LCSA、WT、MT均明显减少,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );对比EB组,SQ组LD、WT/LD、WCSA、LCSA、WT、MT有所增大,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果表明,桑芪首乌片能够降低血管纤维化水平。见表4、表5、图2。

表 4 各组大鼠胸主动脉血管内径变化情况 ( $\bar{x} \pm s, \text{mm}^2$ )

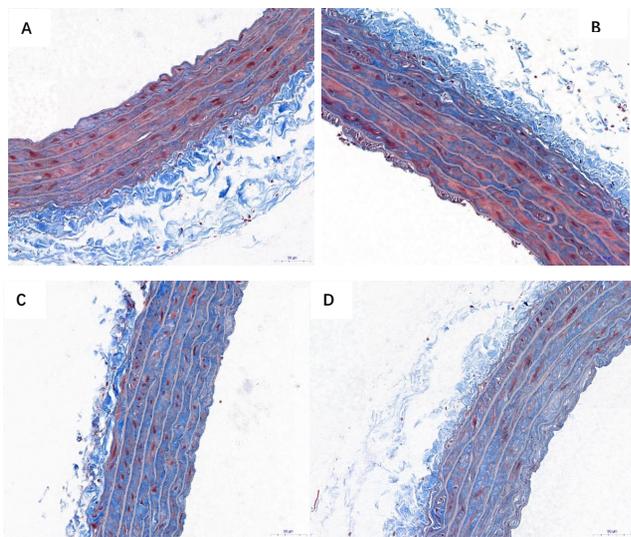
组别	WT	LD	WT/LD	MT
正常对照组	0.15±0.01	1.44±0.10	0.10±0.02	0.13±0.01
模型组	0.21±0.03 <sup>▲</sup>	2.05±0.12 <sup>*</sup>	0.10±0.01	0.20±0.03 <sup>▲</sup>
EB组	0.16±0.01 <sup>▲△</sup>	1.81±0.16 <sup>*△△</sup>	0.09±0.01 <sup>△△</sup>	0.15±0.01 <sup>▲△</sup>
SQ组	0.17±0.02 <sup>▲△</sup>	1.84±0.15 <sup>*△△</sup>	0.09±0.00 <sup>△△</sup>	0.16±0.02 <sup>▲△</sup>

注:与正常对照组比较,▲ $P < 0.05$ ,\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,△ $P < 0.05$ ,△△ $P < 0.01$

表 5 各组大鼠胸主动脉血管面积变化情况 ( $\bar{x} \pm s, \text{mm}^2$ )

组别	WCSA	LCSA	WCSA/CSA
正常对照组	2.45±0.18	1.70±0.20	1.45±0.07
模型组	4.86±0.68 <sup>*</sup>	3.33±0.40 <sup>*</sup>	1.45±0.04
EB组	3.79±0.53 <sup>*△△</sup>	2.73±0.44 <sup>*△△</sup>	1.39±0.04 <sup>△△</sup>
SQ组	3.77±0.61 <sup>*△△</sup>	2.70±0.43 <sup>*△△</sup>	1.40±0.02 <sup>△△</sup>

注:与正常对照组比较,▲ $P < 0.05$ ,\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,△ $P < 0.05$ ,△△ $P < 0.01$



注:A为正常对照组;B为模型组;C为EB组;D为SQ组

图 2 各组大鼠 Masson 染色下纤维组织 (HE, 400×)

### 3 讨论

高血压是目前严重威胁人类身体健康的慢性心脑血管病,有着极高的发病率和致死率,全世界每年由高血压并发症引起的死亡人数高达 940 万人<sup>[10]</sup>。根据我国流行病学研究,血压 120 ~ 129 / 80 ~ 84 mmHg 和 130 ~ 139 / 85 ~ 89 mmHg 的中年人群,10 年后分别有 45% 和 64% 发展成为高血压患者<sup>[11-12]</sup>。因此,高血压早期干预能够有效降低心血管事件。血管内皮是血流和血管壁之间的机械和生物屏障,具有合成、释放多种血管活性物质,从而调节血管张力、凝血、炎症、免疫、物质转运和诱导血管平滑肌细胞分化的功能<sup>[13-14]</sup>。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angio-

tensin-aldosteronesystem, RAAS) 作为心血管重要的神经-内分泌系统,其多种代谢产物作用于内皮细胞受体和信号通路发挥维持血压和调控心血管系统稳态,其中 Ang II 是该系统最主要的病理效应分子<sup>[15-16]</sup>。研究表明,Ang II 引起血管平滑肌收缩,激活炎症因子和氧化应激、诱导血管平滑肌细胞增殖,造成内皮细胞的功能失调和结构损伤<sup>[17]</sup>。通过降低 Ang II 的合成和阻断受体信号通道,能够提高内皮细胞对血清 NO 的生物利用度,减轻高血压患者的炎症和氧化应激反应,从而改善外周血管内皮功能<sup>[18]</sup>。课题组既往实验表明:桑芪首乌片能够降低 Ang II 水平,多途径作用于 RAAS 系统发挥降压效果<sup>[6]</sup>,因此,本实验中选择厄贝沙坦片为阳性对照药,观察桑芪首乌片通过抑制 Ang II 对 SHR 血压及内皮细胞的影响作用。

内皮细胞衰老或受损后从基底脱落,循环于外周血中,称循环内皮细胞(circulating endothelial cells, CECs)。正常人体内 CECs 的数量非常少,然而在在内皮受损的病理状态下,循环内皮细胞会发生数量和形态学的变化。有人认为,CECs 是目前在活体内的唯一可以直接反映血管内皮损伤的标志物,可用来评判内皮功能和稳态<sup>[19]</sup>。本研究表明,SHR 随着年龄增长血压持续升高,至 10 周龄左右血压趋于稳定并达到高血压状态。与正常对照组相比,模型组的 CECs 显著升高,表明高血压状态下血管存在内皮结构和功能的破坏。经厄贝沙坦片和桑芪首乌片干预后,两组 CECs 均有不同程度的下降,提示厄贝沙坦片和桑芪首乌片在降低血压的同时,能够改善内皮细胞损伤,推测可能与桑芪首乌片降低 RAAS 中 Ang II 水平有关。

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<sup>[20]</sup>。但能肯定的是,持续性的内皮功能紊乱可加速内皮细胞衰老、凋亡,血管平滑肌细胞异常增殖、迁移,以及细胞外基质纤维化、钙化,造成血管重构,是高血压持续发展和靶器官损害的高危因素<sup>[21-22]</sup>。本实验中发现,胸主动脉的形态学方面,模型组的血管壁厚度、腔壁横截面均较正常对照组明显增加,且 HE 染色结果显示,SHR 内膜不光滑,血管壁明显增厚,中膜平滑肌细胞增殖肥大,肌纤维排列紊乱,证实了高血压状态下大血管出现管腔扩大、管壁增厚,中膜平滑肌细胞增殖、结构紊乱及内膜内皮细胞脱落等血管重构特征。经桑芪首乌片及厄贝沙坦片干预后,两组血管形态学指标均下降。而 HE 染色同时提示 EB 组、SQ 组的内膜较光滑,中膜厚度较模型组明显减少,内皮损伤和血管平滑肌细胞异常增殖不

同程度受到抑制,降低了血管重构情况,对血管起到保护作用。结合 CECs 指标的变化,推测可能的机制是:桑芪首乌片降低 Ang II 水平,从而阻断了炎症因子和氧化应激反应的过度激活对内皮细胞的损伤,保护了血管内皮的完整性,延缓血管重构的进程。

桑芪首乌片中桑寄生、制何首乌为君药,两者性微温而质润,即所谓阴中之阳药,温而不燥,具有滋补肝肾,平调阴阳之功;黄芪、三七、天麻、钩藤共为臣药,具有益气活血、平肝息风之功;白芍、当归、黄柏、浮小麦、炒麦芽共为佐药,行养血和营、清肝肾浮火、健脾行气之效,使得肝肾精血生化有源,气机升降有常。全方合用,达到补阴而潜阳亢,益阳而通脉络,以恢复人体“阴平阳秘”的状态,使得血液运行有常,血压随之得降的目的。现代药理研究显示:桑芪首乌片中多种药物,如黄芪、制何首乌、钩藤、三七等的有效活性成分都能影响血管内皮重构过程,改善血管内皮功能障碍而发挥血管保护效应<sup>[23-25]</sup>。可见,中医药治疗高血压血管内皮功能障碍具有多靶点、多途径的优势。

综上所述,桑芪首乌片在降血压的同时,能明显降低自发性高血压大鼠 CECs 计数,病理组织学提示大血管内皮细胞损伤和血管平滑肌细胞异常增殖不同程度受到抑制,具有保护血管内皮功能及结构完整性的作用。但桑芪首乌片降压效果与内皮功能改善、抑制 RAAS 系统以及改善血管重构途径之间的关系尚有待于更深入的研究,如何明确这些靶点和阐明作用机制是今后研究的方向和思路。

### 参考文献

[1] KONUKOGLU D, UZUN H. Endothelial dysfunction and hypertension [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 956: 511-540.  
 [2] MEHTAPUJA K., GRIENGLINGKATHY K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(1):C82-97.  
 [3] JING DAI, RUI LIU, ZHAOJINJIE, et al. Sulfur dioxide improves endothelial dysfunction by downregulating the angiotensin II/AT1R pathway in D-galactose-induced aging rats [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2018, 19(2):1-9.  
 [4] HILGERS RH, KUNDUMANI-SRIDHARAN V, SUBRAMANI J, et al. Thioredoxin reverses age-related hypertension by chronically improving vascular redox and restoring eNOS function [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(376):1-14[2021-10-9]. <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aaf6094>.  
 [5] 张韶湘,余晓玲,魏丹霞,等.桑芪首乌片提取工艺的实验研究[J]. *云南中医中药杂志*, 2015, 36(6):86-88.

[6] 陈斌,程馨缘,魏丹霞,等.桑芪首乌片对自发性高血压大鼠的降压作用和肾素-血管紧张素系统的影响[J]. *中国中医急症*, 2017, 26(8): 1326-1329.  
 [7] 陆家龙,魏丹霞,陆玉姬.一种药物组合物及其制备方法、制剂与应用:ZL201610148818.7[P]. 2016-03-16.  
 [8] 林琳,凌亚豪,范潇予,等.不同周龄 SHR、Wistar 大鼠血压及心电图背景数据的建立[J]. *实验动物科学*, 2017, 34(5):48-52.  
 [9] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬.药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(9):1069-1072.  
 [10] 殷国青,周晓辉.高血压流行病学研究现状[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(4): 189-190, 192.  
 [11] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等.中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1):24-56.  
 [12] YANCY CW, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of america. *circulation* [J]. 2017, 136(6):e137-e161.  
 [13] CAHILL PA, REDMOND EM. Vascular endothelium - gatekeeper of vessel health. *atherosclerosis* [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248:97-109.  
 [14] CELIK T, BALTA S, KARAMAN M, et al. Endocan, a novel marker of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension: comparative effects of amlodipine and valsartan [J]. *Blood Press*, 2015, 24(1):55-60.  
 [15] MASUYER G, YATES CJ, STURROCK ED, et al. Angiotensin-I converting enzyme (ACE): structure, biological roles, and molecular basis for chloride ion dependence [J]. *Biol Chem*, 2014, 395(10):1135-1149.  
 [16] CHAPPELL MC. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute? [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310(2):H137-152.  
 [17] 柳子静,华琦.内皮功能障碍与高血压预后的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(5):552-554.  
 [18] Matavelli LC, Siragy HM. AT2 receptor activities and pathophysiological implications [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(3):226-232.  
 [19] 韩建群,李炳蔚,苑晓晨,等.循环内皮细胞:评价病理状态下血管内皮功能的重要生物标记物[J]. *中国微循环*, 2009, 13(5):431-435.  
 [20] 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.  
 [21] 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.  
 [22] 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.  
 [23] 孙鑫国,陈堃昊,胡章,等.黄芪通过硫化氢途径影响血管内皮重构的实验研究[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(4):828-830.  
 [24] 董芊芊. 何首乌中二苯乙烯苷对高血压大鼠血管内皮功能及血压的影响和机制[D]. 中国人民解放军空军军医大学, 2018.  
 [25] 官兵,张莹,韦旭斌,等.三七总皂苷注射液对高脂饮食兔主动脉粥样硬化形成的干预作用[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(8):1736-1739.

(收稿日期:2021-12-09)

(本文编辑:黄明愉)