

防己黄芪汤对肥胖型高血压大鼠血管内皮保护作用 机制研究

王建波 张晨新 马永钢 蔡昀璐 李秀灵 王洪薇 曲 怡

(辽宁中医药大学中医药创新工程技术中心, 辽宁沈阳 110847)

摘要 目的:观察防己黄芪汤对肥胖型高血压大鼠主动脉过氧化物酶增殖物激活受体(PPAR- γ)、核转录因子(NF- κ B)、内皮素-1(ET-1)及细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达的影响,探讨其保护肥胖型高血压大鼠血管内皮损伤及调节胰岛素敏感性的作用机制。方法:雄性自发性高血压大鼠(SHR)60只,采用随机数字表法分为模型组、肥胖模型组、西药组和防己黄芪汤低、中、高剂量组,每组10只,另取Wistar-kyoto(WKY)大鼠10只作为空白组。空白组和模型组大鼠予普通饲料喂养,其余各组大鼠采用高脂饲料喂养。当高脂饲料喂养的大鼠体重超过空白组大鼠体重的20%,血压为160~179/100~109 mmHg时,肥胖型高血压大鼠造模成功,随后改为普通饲料喂养。造模成功后,防己黄芪汤各剂量组分别予3.125 g/kg、6.25 g/kg、9.375 g/kg中药颗粒剂溶液灌胃,西药组大鼠予1.23 g/kg奥利司他药物溶液灌胃,模型组与肥胖模型组大鼠给予等量蒸馏水灌胃,各组均每日灌胃1次,连续4周。治疗结束后,取主动脉,ELISA检测主动脉瘦素、脂联素含量,荧光定量PCR检测大鼠胸主动脉NF- κ B、ET-1、ICAM-1 mRNA表达,Western blot检测大鼠主动脉组织PPAR- γ 的蛋白表达。结果:与空白组比较,模型组大鼠主动脉组织NF- κ B、ET-1、ICAM-1 mRNA表达明显上调($P<0.05$),PPAR- γ 、瘦素和脂联素表达明显下调($P<0.05$)。与模型组比较,肥胖模型组大鼠主动脉组织NF- κ B、ET-1、ICAM-1 mRNA表达明显上调($P<0.05$),PPAR- γ 、瘦素和脂联素表达明显下调($P<0.05$)。与肥胖模型组比较,防己黄芪汤各剂量组和西药组大鼠主动脉组织NF- κ B、ET-1、ICAM-1 mRNA表达明显下调($P<0.05$),其中高剂量组和西药组下调最明显;PPAR- γ 、瘦素和脂联素表达明显上调($P<0.05$),其中高剂量组和西药组上调最明显。结论:防己黄芪汤通过对肥胖型高血压大鼠的PPAR- γ /NF- κ B信号通路及ET-1、ICAM-1和负责胰岛素敏感性的脂联素和瘦素的影响,保护血管炎症损伤及调节胰岛素敏感性,从而达到保护血管、减重降压的作用。

关键词 实验性高血压;肥胖;防己黄芪汤;主动脉;血管内皮;大鼠;雄性;实验研究

中图分类号 R544.105 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2020)07-0083-05

基金项目 沈阳市科技计划项目(18-013-0-10);辽宁省中央引导地方科技发展专项(2018416016);辽宁省自然科学基金计划重点项目(20170540593)

高血压作为心血管疾病发病及死亡的危险因素之一,其临床的发生率逐年升高,是常伴有心、脑、肾及主动脉等器官的功能或器质性损害的临床综合征^[1]。根据《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[2],中国人群高血压的危险因素主要包括高钠低钾膳食、超重和肥胖、过量饮酒、精神紧张和缺乏体力活动等。近年来,我国肥胖型高血压的发病率呈现逐年上升趋势^[3]。肥胖型高血压伴随的糖脂代谢紊乱会加重血管内皮的炎症反应,进一步加重靶器官的损伤。美国心脏协会、美国心脏病学会、肥胖学会《成人超重和肥胖管理指南》已经明确了减重的降压作用^[4]:(1)体重减少3%~5%即可明显改善糖脂代谢;(2)体重下降5%可使收缩压和舒张压分别

下降3和2 mmHg。因此,对肥胖型高血压患者体重的控制尤为重要。目前国内针对肥胖型高血压药物治疗常选用降压药联合减肥药物(奥利司他或具有减重作用的降糖药物等),而难治类肥胖型高血压并无有效控制手段,常辅助以代谢手术治疗,造成很大的身体创伤,所以有效的肥胖型高血压控制手段值得我们进行深入研究。

现有研究表明,防己黄芪汤可以抑制进食进水欲望,改善内脏体脂分布,调节瘦素、脂联素水平,缩小脂肪细胞体积,改善炎症反应等,有减轻体重、降低血压等功效^[5]。本研究旨在明确防己黄芪汤对肥胖型高血压大鼠血管内皮的保护作用,为难治性肥胖型高血压临床治疗提供新思路。

1 实验材料

1.1 实验动物 SPF级雄性自发性高血压大鼠(SHR) 60只, Wistar-kyoto(WKY)大鼠10只, 体重(200±10)g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。实验动物生产许可证号: SCXK(京)2019-0011。饲养环境: 辽宁中医药大学动物实验中心, 湿度为(45±5)%, 温度为(22±1)℃。实验过程中对实验动物的处置符合国家科技部颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》的规定, 本实验通过辽宁中医药大学实验动物中心伦理委员会审议同意并签署批准意见。

1.2 主要仪器 智能无创血压计(BP-2010A日本); 荧光定量PCR仪(Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCR System); SpectraMax i3多功能酶标仪(奥地利, Molecular Devices); ABI Veriti梯度PCR仪器(Applied Biosystems); 超微量紫外分光光度计(Thermo, NANO-DROP 2000); 数码凝胶图像处理系统(Tanon-5200, 上海天能科技有限公司); VE-386半干转移电泳槽、EPS-600电泳仪、VE-180垂直电泳槽(Tanon Science & Technology Co., Ltd, 天能)。

1.3 药物与试剂 防己黄芪汤药物组成: 防己12g, 黄芪15g, 白术9g, 甘草6g, 生姜10g, 大枣5g。上述是成年人1日剂量, 共57g。根据体表面积法换算大鼠给药量, 算出低、中、高剂量药物浓度分别为3.125g/kg、6.25g/kg、9.375g/kg。将购买的药物颗粒(辽宁省中医院中药局制)放入100℃蒸馏水中加热溶解, 分装置于4℃冰箱保存备用。奥利司他胶囊(重庆植恩药物有限公司, 批号20180604 W0039), 成人每日用量为120mg, 按照人与大鼠给药量换算, 大鼠给药量为1.23g/kg。常温蒸馏水溶解奥利司他, 分装置于4℃冰箱保存备用。

LEP Elisa试剂盒(北京诚林, 批号201911); ADP Elisa试剂盒(北京诚林, 批号201911); PCR反转试剂盒(康为世纪, 批号40326); PCR扩增试剂盒(康为世纪, 批号60407); Trizol总RNA抽提试剂(碧云天, 批号R0061); PCR引物(博迈德引物合成公司); 组织/细胞裂解液(索莱宝, 批号20190418); 蛋白酶抑制剂(索莱宝, 批号0190505); 蛋白浓度测定试剂盒(碧云天, 批号P0012S); 蛋白上样缓冲液(凯基生物, 批号051319190513); 发光液(碧云天, 批号P0018S); 凝胶快速配置试剂盒(碧云天, 批号P0012AC); 蛋白标记物(凯基生物, 批号

20171113); 内参一抗(爱必信, 批号5814); PPAR- γ 一抗(圣克鲁斯生物技术公司, 批号00073972), 二抗(安诺伦生物科技有限公司, 批号RS0001); PVDF膜(迈博瑞生物膜技术有限公司, 批号R9EA30212)。

2 实验方法

2.1 分组与造模 取WKY大鼠10只为空白组。取雄性SHR 60只, 按随机数字表法分为模型组、肥胖模型组、西药组和防己黄芪汤低、中、高剂量组, 每组10只。所有大鼠于SPF级动物实验中心适应性饲养1周, 均予普通饲料, 监测SHR收缩压均大于150mmHg。随后进入实验阶段, 空白组、模型组继续普通饲料喂养, 其余各组采用高脂饲料喂养。高脂饲料由基础饲料加入动物油15%、蔗糖18%、蛋黄3%, 经过灭菌后, 阴凉处保存。造模期间, 每周定时检测2次血压、体重与进食量并记录。当除空白组、模型组外的其余各组大鼠体重超过空白组体重的20%^[6], 血压为160~179/100~109mmHg, 提示肥胖型高血压大鼠模型复制成功。实验期间饮水饮食自由。

2.2 药物干预 空白组整个实验期间正常饲养, 不做任何处理。防己黄芪汤各剂量组大鼠分别予中药颗粒剂溶液3.125g/kg、6.25g/kg、9.375g/kg药量灌胃, 西药组大鼠予1.23g/kg奥利司他溶液灌胃, 模型组与肥胖模型组给予等量蒸馏水灌胃, 各组均每日灌胃1次, 连续4周。

2.3 取材 灌胃4周后, 所有大鼠禁食不禁水12h, 称量体重后用10%水合氯醛腹腔注射麻醉(3mL/kg体重), 麻醉后用高压灭菌后的手术剪打开腹腔, 干净纱布拨开脏器, 找到腹主动脉, 取血后剔除血管粘连浆膜, 用玻璃分针游离出胸主动脉组织, 修剪末支后置于冻存管中放入液氮保存。

2.4 观察指标

2.4.1 RT-PCR检测核转录因子(NF- κ B)、内皮素-1(ET-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)mRNA表达 每个冻存管中取大鼠主动脉100mg, 剪碎, 取适量液氮研磨后, 加入1mL Trizol试剂匀浆提取总RNA, 测定RNA的浓度和纯度, 然后进行cDNA反转录, 最后对反转录产物进行扩增, 反应体系为20 μ L, 反应条件为stage1(95℃, 30s)、stage2(95℃, 5s; 60℃, 34s; 40个循环)。溶解反应按ABI 7500自动设定的条件进行, 即: 95℃, 15s; 60℃, 1min; 95℃, 30s; 60℃, 15s。PCR所需特异性引物序列见表1。

表1 PCR扩增的特异性引物序列

基因名称	引物序列	扩增片段长度/bp
NF-κB	上游: 5' GGCATGCGTTTCCGTTACAA 3'	89
	下游: 5' ATTTGGTGCCTCTTAGTGGT 3'	
ET-1	上游: 5' CGCTTCGCTCCGGTAA 3'	72
	下游: 5' CTCTGATCGCCTCTGGCTTT 3'	
ICAM-1	上游: 5' GCCTGGGGTTGGAGACTAAC 3'	91
	下游: 5' CTGTCTTCCCAATGTCGCT 3'	
β-actin	上游: 5' CGTTGACATCCGTAAGAC 3'	110
	下游: 5' TAGGAGCCAGGGCAGTA 3'	

2.4.2 Elisa法检测主动脉瘦素、脂联素浓度 取各组主动脉组织100 mg分装各管,每管中加入一定量PBS (pH7.4) 制成匀浆液,离心半径为20 cm, 3000 r/min离心15 min后,仔细收取上清。设置空白孔、标准品孔和待测样本孔。在标准品孔加不同量的标准品及标准品稀释液共50 μL,在样本孔中加入待测样本50 μL;加入酶标试剂50 μL,封板膜后37℃温育30 min;洗涤4~5次,加入显色剂A、显色剂B各50 μL,封板膜后37℃温育30 min;最后加入终止液50 μL,450 nm波长测定各孔的吸光度。用标准品孔的OD值绘制y=ax+b曲线,将各组的数值代入可计算出主动脉中瘦素、脂联素浓度。

2.4.3 Western Blot检测各组大鼠主动脉组织过氧化物酶增殖物激活受体(PPAR-γ)蛋白表达 取主动脉组织100 mg分装各管,每管加入1 mL RIPA裂解液,研磨、离心后提取上清为总蛋白,用BCA蛋白浓度测定试剂盒测定主动脉总的蛋白浓度,每孔上样50 μg蛋白。灌制SDS-聚丙烯酰胺凝胶进行电泳,分离胶电泳采用80 V电压,120 V电压进行浓缩胶电泳。电泳结束后取出凝胶,将凝胶上的蛋白质转移到PVDF膜上,经封闭液37℃封闭1 h后,4℃孵育一抗,过夜,TBST清洗后37℃孵育二抗1 h,TBST清洗后用ECL试剂盒检测,使用数码凝胶图像处理系统成像,采用photoshop分析软件检测条带灰度值,得出PPAR-γ/β-actin的灰度值比值,为PPAR-γ的相对表达量。

2.5 统计学方法 采用SPSS 20.0软件分析系统进行统计学分析,数据均用($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析进行组间比较。组间方差齐时,采用LSD检验;方差不齐时,采用Tamhane's T2 (M)检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 各组大鼠主动脉组织NF-κB、ET-1、ICAM-1 mRNA表达比较 结果见表2。与空白组比较,模型组和肥胖模型组大鼠主动脉组织NF-κB、ET-1、ICAM-1 mRNA表达均明显上调($P < 0.05$);与模型组比较,肥胖模型组大鼠上述指标表达明显上调($P < 0.05$);与肥胖模型组比较,各给药组大鼠上述指标表达明显下调($P < 0.05$),其中防己黄芪汤高剂量组和西药组下调最为明显。

3.2 各组大鼠主动脉组织瘦素、脂联素表达比较 结果见表3。与空白组比较,模型组和肥胖模型组大鼠主动脉组织瘦素、脂联素表达明显下调($P < 0.05$);与模型组比较,肥胖模型组大鼠主动脉组织瘦素、脂联素表达明显下调($P < 0.05$);与肥胖模型组比较,各给药组大鼠主动脉组织瘦素、脂联素表达明显上调($P < 0.05$),其中高剂量组和西药组上调最为明显。

表2 各组大鼠胸主动脉NF-κB、ET-1、ICAM-1 mRNA表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	NF-κB	ET-1	ICAM-1
空白组	10	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
模型组	10	10.40±2.59 [#]	15.10±1.91 [#]	7.79±2.44 [#]
肥胖模型组	10	29.15±5.62 ^{#*}	26.90±1.79 ^{#*}	32.01±2.05 ^{#*}
防己黄芪汤低剂量组	10	18.84±2.22 ^{#*Δ●}	15.54±0.65 ^{#*Δ●}	29.20±2.31 ^{#*Δ●}
防己黄芪汤中剂量组	10	8.49±3.36 ^{#Δ}	7.45±0.28 ^{#*Δ}	13.00±2.57 ^{#*Δ●}
防己黄芪汤高剂量组	10	1.14±0.53 ^{*Δ▲}	4.29±1.55 ^{#*Δ▲}	1.42±0.49 ^{*Δ▲}
西药组	10	0.81±0.18 ^{*Δ▲}	5.18±1.45 ^{#*Δ▲}	1.31±0.09 ^{*Δ▲}

注:与空白组比较,[#] $P < 0.05$;与模型组比较,^{*} $P < 0.05$;与肥胖模型组比较,^Δ $P < 0.05$;与防己黄芪汤中剂量组比较,[▲] $P < 0.05$;与西药组比较,[●] $P < 0.05$ 。

表3 各组大鼠主动脉组织瘦素、脂联素表达比较($\bar{x} \pm s$) 单位: μg/L

组别	动物数/只	瘦素	脂联素
空白组	10	19.58±0.91	152.98±5.05
模型组	10	14.45±0.26 [#]	70.93±4.26 [#]
肥胖模型组	10	10.70±0.35 ^{#*}	56.68±5.50 ^{#*}
防己黄芪汤低剂量组	10	15.63±0.50 ^{#*Δ●}	71.21±7.74 ^{#*Δ●}
防己黄芪汤中剂量组	10	18.17±0.63 ^{#*Δ}	117.31±14.71 ^{#*Δ●}
防己黄芪汤高剂量组	10	19.27±0.71 ^{*Δ▲}	143.15±9.57 ^{*Δ▲}
西药组	10	20.14±1.21 ^{*Δ▲}	150.18±2.93 ^{*Δ▲}

注:与空白组比较,[#] $P < 0.05$;与模型组比较,^{*} $P < 0.05$;与肥胖模型组比较,^Δ $P < 0.05$;与防己黄芪汤中剂量组比较,[▲] $P < 0.05$;与西药组比较,[●] $P < 0.05$ 。

3.3 各组大鼠主动脉组织PPAR- γ 表达比较 见表4、图1。与空白组比较,模型组和肥胖模型组大鼠主动脉组织PPAR- γ 蛋白表达明显下调($P<0.05$);与模型组比较,肥胖模型组大鼠主动脉组织PPAR- γ 蛋白表达明显下调($P<0.05$);与肥胖模型组比较,各治疗组大鼠主动脉组织PPAR- γ 蛋白表达明显上调($P<0.05$),其中高剂量组和西药组上调最为明显。

表4 各组大鼠主动脉组织 PPAR- γ 灰度值比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数/只	PPAR- γ
空白组	10	1.45 \pm 0.24
模型组	10	0.77 \pm 0.10 [#]
肥胖模型组	10	0.48 \pm 0.06 ^{#*}
防己黄芪汤低剂量组	10	0.97 \pm 0.17 ^{#$\Delta$$\bullet$}
防己黄芪汤中剂量组	10	0.93 \pm 0.10 ^{#Δ}
防己黄芪汤高剂量组	10	1.17 \pm 0.08 ^{#$\Delta$$\blacktriangle$}
西药组	10	1.14 \pm 0.09 ^{*Δ}

注:与空白组比较, # $P<0.05$;与模型组比较, * $P<0.05$;与肥胖模型组比较, $\Delta P<0.05$;与防己黄芪汤中剂量组比较, $\blacktriangle P<0.05$;与西药组比较, $\bullet P<0.05$ 。

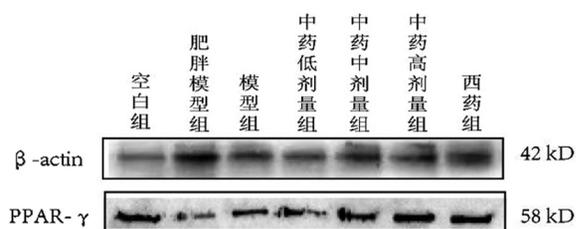


图1 各组大鼠胸主动脉 PPAR- γ 表达比较

4 讨论

《中国成年人超重和肥胖与高血压发病关系的随访研究》^[7]发现,肥胖组高血压发病率是正常组的1.16~1.28倍。肥胖病机多为痰瘀与阴虚。随着经济水平的提高与人们生活方式的改变,肥胖型高血压的主要诱因是饮食不节而致过氧化物增多,脂质代谢紊乱,气血津液运行不畅,津液停聚为痰,血行不畅留为瘀,痰瘀互结,损伤络脉,中医辨证为痰湿壅盛证,正如《医学正传》^[8]说“津液黏稠,为痰为饮,积久渗入脉中,血为之浊”。痰浊等病理产物随着经脉上犯清窍,以致血压升高、眩晕头痛。中医证候学中指出脂质代谢紊乱与痰浊血瘀关系最为密切^[9]。防己黄芪汤出自张仲景《金匮要略》,主治表虚不固之风水、风湿。防己苦泄辛散、祛风除湿,黄芪补气健脾、固表行水,白术、甘草健脾益气,白术、防己渗湿利水。诸药合用,共奏益气化痰、利水除湿之效。现代学者多用于肥胖型高血压的治疗,具有减重与降压的双重功效^[10-12]。

PPAR- γ 属于非甾体核受体超家族,主要在肝

脏、脂肪组织、血管平滑肌细胞、内皮细胞中表达,其与许多病理生理过程如肥胖、胰岛素抵抗、高血压、糖尿病和肿瘤等威胁人体健康的疾病相关。血管内皮中PPAR- γ 表达升高可以抑制血管重构^[13],多个参与脂肪前体细胞分化的基因的转录由PPAR- γ 调控,且PPAR- γ 可以调节胰岛素介导的外周组织对葡萄糖的摄取。由此可见,PPAR- γ 与脂质储存和血管病变密切相关。PPAR- γ 的生物学功能主要为改善糖脂代谢异常,通过改善胰岛素抵抗,纠正脂质代谢紊乱,抑制平滑肌细胞和内皮细胞的增殖与迁移,从而改善血管病理性重构,具有降压减重的双重功效。PPAR- γ 可被多种脂肪酸及其衍生物激活,在糖脂代谢中起着重要的调节作用。PPAR- γ 参与炎症的形成^[14]。在炎症反应中,PPAR- γ 通过抑制NF- κ B、c-Jun氨基末端激酶(JNK)/激活蛋白1(AP-1)、环氧合酶(COX)等多途径,降低ICAM-1、ET-1、干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等因子产生、释放及表达^[15-16]。

调节胰岛素敏感性方面,PPAR- γ 的激活会使巨噬细胞产生M2抗炎因子,减少白介素(IL)-1 β 、IL-6、TNF- α 的分泌量和胰岛素抵抗,同时上调脂联素与瘦素表达,实现降低胰岛素抵抗的效果。既往研究证实,中药复方中有许多活性成分与单体能够上调或激活组织内PPAR- γ 基因的表达,从而抑制炎症反应^[17]。现推测防己黄芪汤可能通过调控PPAR- γ 抑制NF- κ B表达抑制主动脉炎症反应,通过上调瘦素、脂联素的表达调节胰岛素敏感性。

本研究结果表明,模型组大鼠NF- κ B、ICAM-1、ET-1 mRNA升高,PPAR- γ 、瘦素和脂联素降低,肥胖模型组大鼠比模型组更甚。防己黄芪汤各剂量可以显著下调NF- κ B、ICAM-1、ET-1 mRNA表达,上调PPAR- γ 、瘦素和脂联素的表达,表明防己黄芪汤可以抑制NF- κ B信号通路的激活和炎症因子的表达,调整PPAR- γ 、瘦素和脂联素的失衡状态,调节胰岛素敏感性,降低血压,保护主动脉组织的损伤,延缓高血压对靶器官的损伤。

本研究下一步预计进行细胞实验,在细胞水平明确防己黄芪汤对脂肪细胞内糖脂代谢相关信号通路作用机制。通过检测细胞增殖,检测PPAR- γ -LXR-ABCA1信号通路对ABCA-1和LRP-1作用下的胞内外胆固醇交换作用以及防己黄芪汤对脂肪细胞自噬的影响,验证防己黄芪汤对脂肪前体细胞分化的干预作用,从而明确防己黄芪汤对关键性靶点分子PPAR- γ 及其相关糖脂代谢信号通路调控作用,以精准地用医学理论阐释防己黄芪汤对心肾微血管

功能损伤的作用靶点以及调节机制,为探索肥胖型高血压中药干预策略,推动高血压预防、评价和治疗体系建设奠定基础。

参考文献

- [1] 陈晓平,王斯.高血压的药物治疗与靶器官保护研究进展[J].世界临床药物,2010,31(3):129.
- [2] 《中国高血压防治指南》修订委员会.中国高血压防治指南(2018年修订版)[M].北京:中国医药科技出版社,2018:5.
- [3] 曹新,刘志诚,徐斌.针灸治疗单纯性肥胖病并发高血压病731例疗效观察[J].天津中医药大学学报,2011,30(4):207.
- [4] AMERICAN HEART ASSOCIATION, AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, OBESITY SOCIETY. Reprint: 2013 Aha/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults[J].J Am Pharm Assoc (2003), 2014, 54(1): e3.
- [5] 刘晓倩,金昕,侯瑞芳,等.从肥胖表型体系再评价防己黄芪汤的减重效应[J].世界中西医结合杂志,2016,11(11):1610.
- [6] 唐红珍.中医综合疗法对肥胖大鼠脂肪细胞形态及血清高密度脂蛋白的影响[J].时珍国医国药,2010,21(9):2315.
- [7] 冯宝玉,陈纪春,李莹,等.中国成年人超重和肥胖与高血压发病关系的随访研究[J].中华流行病学杂志,2016,37(5):606.
- [8] 虞抟.医学正传[M].黄惠勇,整理.太原:山西科学技术出版社,2013:11.
- [9] 傅丰年,傅滨.高脂血症中西医结合研究进展[J].天津中医,1995,12(6):43.
- [10] CUSPIDI C, SALA C, NEGRI F, et al. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies[J].J Hum Hypertens, 2012, 26(6): 343.
- [11] GOETTE A, LENDECKEL U. Electrophysiological effects of angiotensin II. Part I: signal transduction and basic electrophysiological mechanisms[J].Europace, 2008, 10(2): 238.
- [12] 章韵,马超英.防己黄芪汤的现代临床运用概况[J].江西中医学院学报,2001,13(2):89.
- [13] 王咏,肖颖彬.过氧化体增殖物激活型受体- γ 对肥厚心肌炎症反应调控作用的初步研究[J].第三军医大学学报,2006,28(8):772.
- [14] SOLIMAN E, BEHAIRY S F, EL-MARAGHY N N, et al. PPAR- γ agonist, pioglitazone, reduced oxidative and endoplasmic Reticulum stress associated with L-NAME-induced hypertension in rats[J].Life Sci, 2019, 239: 117047.
- [15] SHIMIZU T, SZALAY L, HSIEH Y C, et al. A role of PPAR-Gamma in androstenediol-mediated salutary effects on cardiac function following trauma-hemorrhage[J].Ann Surg, 2006, 244(1): 131.
- [16] MICHALIK L, WAHLI W. Involvement of PPAR nuclear receptors in tissue injury and wound repair[J].J Clin Invest, 2006, 116(3): 598.
- [17] 刘红樱,孙爱军,王时俊,等.丹参酚酸B通过激活过氧化体增殖物激活型受体 γ 抑制树突状细胞免疫成熟的作用及其机制[J].中国动脉硬化杂志,2011,19(3):265.

第一作者:王建波(1991—),男,硕士,实验师,研究方向:高血压病病因病机及中医药防治机理。

通讯作者:曲怡,博士,副教授。64012951@qq.com

修回日期:2020-01-16

编辑:吴宁

《江苏中医药》论文层次标题及编号的编写要求

(1) 层次标题是对本段、本条主题内容的高度概括。各层次的标题应简短明确,同一级别层次标题词组结构应尽可能相同,语气一致。

(2) 层次标题的分级编号,推荐执行新闻出版行业标准CY/T 35—2001《科技文献的章节编号方法》,采用阿拉伯数字。

(3) 层次标题不宜使用非公知公认的缩略语。

(4) 层次标题的层次不宜过多,一般不超过4级,即“1”“1.1”“1.1.1”“1.1.1.1”。

(5) 语段中出现多层次接排序号时,可依次用圆括号数码“(1)”“①”。