

枸橼酸坦度螺酮对自发性高血压大鼠血压的影响及机制研究[△]

周 娅^{1*}, 吴建明¹, 黄雪飞¹, 李小莉², 叶 云^{1,3#}(1.西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000; 2.四川科瑞德制药股份有限公司, 四川 泸州 646000; 3.西南医科大学附属医院药学部, 四川 泸州 646000)

中图分类号 R965;R972⁺.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)22-3083-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.16

摘要 目的:研究枸橼酸坦度螺酮(TC)对自发性高血压大鼠(SHR)血压的影响及机制。方法:将SHR随机分为模型组、阳性对照组(苯磺酸左旋氨氯地平片, 2.5 mg/kg)和TC高、中、低剂量组(TC胶囊, 40、20、10 mg/kg), 每组8只, 另设8只正常大鼠为正常对照组, 每天ig药物1次, 连续28 d。测量各组大鼠首次给药前及给药后0.5、1、1.5、2、3、4 h的收缩压(SBP), 另每给药7 d测量1次1 h的SBP; 末次给药后检测血清中一氧化氮(NO)含量, 血浆中内皮素、肾素、血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)和去甲肾上腺素(NE)含量。结果:单次给药时, 与模型组比较, 阳性对照组和TC各剂量组SHR首次给药后0.5、1 h时的SBP均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 之后仅阳性对照组和TC高剂量组的SBP明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 多次给药时, 与模型组比较, 阳性对照组和TC高、中剂量组SHR给药第7、14、28天的SBP均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较, 阳性对照组和TC高剂量组SHR血清中NO含量明显升高, 血浆中内皮素、肾素、Ang Ⅱ和NE含量均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与阳性对照组比较, TC各剂量组SHR血清中NO含量明显降低, TC中剂量组SHR血浆中内皮素含量明显升高($P < 0.05$)。结论:TC可明显降低SHR血压, 其机制可能与调节NO和内皮素释放平衡, 降低肾素、Ang Ⅱ及NE含量有关。

关键词 枸橼酸坦度螺酮; 自发性高血压大鼠; 内皮功能

- [1] Xie C, Xu N, Shao Y, et al. Using FT-NIR spectroscopy technique to determine arginine content in fermented *Cordyceps sinensis* mycelium[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2015, doi:10.1016/j.saa.2015.05.028.
- [2] Zhang X, Cui P, Li B, et al. A review on the constituents and related bioactivities of the mysterious caterpillar fungus *Ophiocordyceps sinensis*[J]. *Digital Chinese Medicine*, 2015, 1(1):81-88.
- [3] 张文娟, 康帅, 魏锋, 等. 基于ITS序列分析鉴别冬虫夏草与古尼虫草[J]. *药物分析杂志*, 2015, 35(9):1551-1555.
- [4] Wen T, Zhu R, Kang J, et al. *Ophiocordyceps xuefengensis* sp. nov. from larvae of *Phassus nodus* (Hepialidae) in Hunan Province, southern China[J]. *Phytotaxa*, 2013, 123(1):41-50.
- [5] 刘浩, 镇兰萍, 朱如彩, 等. 雪峰虫草性状和显微特征研究[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(14):2820-2824.
- [6] 郑兵, 谢芳一, 蔡国辉, 等. 雪峰虫草对DC-CIK增殖及HepG2细胞杀伤作用的实验研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(2):189-192.
- [7] 秦优, 陈林, 梁雪娟, 等. 雪峰虫草高效液相色谱指纹图谱研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36(2):47-50.
- [8] 张水寒, 蔡萍, 陈林, 等. 高效液相色谱-四级杆-飞行时间串联质谱分析雪峰虫草化学成分[J]. *中草药*, 2015, 46(6):817-821.
- [9] Yan J, Wang W, Wu J. Recent advances in *Cordyceps sinensis* polysaccharides: mycelial fermentation, isolation, structure, and bioactivities: a review[J]. *J Funct Foods*, 2014, doi:10.1016/j.jff.2013.11.024.
- [10] Zhu Z, Liu X, Dong F, et al. Influence of fermentation conditions on polysaccharide production and the activities of enzymes involved in the polysaccharide synthesis of *Cordyceps militaris*[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2016, doi:10.1007/s00253-015-7235-4.
- [11] Wei Z, Liu L, Guo X, et al. Sucrose fed-batch strategy enhanced biomass, polysaccharide, and ganoderic acids production in fermentation of *Ganoderma lucidum* 5.26[J]. *Bioprocess Biosyst Eng*, 2015, doi:10.1007/s00449-015-1480-x.
- [12] 崔培梧, 胡亚强, 钟瑜萍, 等. 氧载体对茯苓菌液态深层发酵的影响[J]. *中药材*, 2015, 38(6):1157-1160.
- [13] 冀建伟, 周宇雪, 刘蕾, 等. 厚朴花低聚糖、多糖的分离纯化及其体外抗氧化活性研究[J]. *中国药房*, 2016, 27(34):4848-4851.
- [14] 温鲁, 尹起范, 唐玉玲, 等. 蚕虫草与有关虫草活性成分检测比较[J]. *食品科学*, 2004, 25(8):155-157.
- [15] Shu S, Chen B, Zhou M, et al. De novo sequencing and transcriptome analysis of *Wolfiporia cocos* to reveal genes related to biosynthesis of triterpenoids[J]. *PLOS One*, 2013, 8(8):e71350.
- [16] Croese E, Jeremiasse AW, Marshall IP, et al. Influence of setup and carbon source on the bacterial community of biocathodes in microbial electrolysis cells[J]. *Enzyme Microb Technol*, 2014, doi:10.1016/j.enzmictec.2014.04.019.
- [17] 胡朝曦, 唐霞, 肖震, 等. 茯苓发酵液中蛋白质的电泳分离与质谱分析[J]. *中草药*, 2016, 47(13):2269-2276.

△ 基金项目:泸州市人民政府-西南医科大学科技战略合作项目(No.2016LZXNYD-T03);泸州市人民政府-四川医科大学科技战略合作项目[No.2015LZCYD-S09(5/8)]

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:zhouya9210@163.com

通信作者:主任药师,教授,硕士生导师。研究方向:临床药学。E-mail:yeyun8622@163.com

(收稿日期:2016-11-07 修回日期:2017-02-08)

(编辑:余庆华)

Study on the Effect and Mechanism of Tansospirone Citrate on Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats

ZHOU Ya¹, WU Jianming¹, HUANG Xuefei¹, LI Xiaoli², YE Yun^{1,3} (1.School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2.Sichuan CREDIT Pharmaceutical Co., Ltd., Sichuan Luzhou 646000, China; 3.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effect and mechanism of tansospirone citrate (TC) on blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR). METHODS: SHR were divided into model group, positive control group (Levamlodipine besylate tablets, 2.5 mg/kg), TC high-dose, medium-dose, low-dose groups (TC capsules, 40, 20, 10 mg/kg), 8 in each group. Other 8 normal rats were chosen as normal control group. The rats were intragastrically administrated medicines, once a day, for 28 d. Systolic blood pressure (SBP) before first administration and after 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4 h of administration in each group were measured, and SBP after 1 h of administration were measured once every 7 d. After last administration, nitric oxide (NO) content in serum, endothelin, renin, angiotensin II (Ang II) and norepinephrine (NE) contents in plasma were detected. RESULTS: In single administration, compared with model group, SBP in 0.5, 1 h in positive control group and TC groups after first administration were obviously decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), then SBP were obviously decreased only in positive control group and TC high-dose group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In multiple administration, compared with model group, SBP in 7th, 14th, 28th day of administration in positive control group and TC high-dose, medium-dose groups were obviously decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with model group, NO content in serum in positive control group, TC high-dose group were obviously increased; endothelin, renin, Ang II and NE contents in plasma were obviously decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with positive control group, NO content in serum in TC groups was obviously decreased; endothelin, renin, Ang II and NE contents in plasma were obviously increased in TC medium-dose group ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: TC can obviously decrease the blood pressure of SHR. The mechanism may be associated with adjusting the balance of NO and endothelin, and decreasing renin, Ang II and NE contents.

KEYWORDS Tansospirone citrate; Spontaneously hypertensive rats; Endothelial function

高血压作为最常见的慢性病之一,是心脑血管疾病最主要的危险因素^[1]。有报告显示,2010年中国因高血压死亡的患者共计204.3万例,占死亡总数的24.6%^[2]。目前,高血压作为一种终身性、非治愈性疾病,其患者易产生焦虑、抑郁等负面情绪,进而影响高血压的转归和预后^[3]。尽管抗高血压药物种类繁多,但是能同时干预血压又能兼顾患者情绪的药物却很少。

枸橼酸坦度螺酮(Tansospirone citrate, TC)是一种5-羟色胺1A(5 serotonin 1A, 5-HT_{1A})部分受体激动药,可选择性作用于海马、杏仁核等大脑边缘系统和缝核的5-HT_{1A}受体,从而发挥抗焦虑、抗抑郁等作用^[4]。本研究旨在观察TC对自发性高血压大鼠(SHR)收缩压(SBP)的影响及其对血管内皮功能和肾素-血管紧张素系统(RAS)中相关因子的影响,进而初步探讨TC的降压机制,为临床用药提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

BP-600A全自动无创血压测量系统(成都泰盟软件有限公司);Elx808酶标仪(美国BioTek公司);INFINITE 200酶标仪(瑞士Tecan公司);Microfuge16高速离心机(美国贝克曼库尔特公司)。

1.2 药品与试剂

TC胶囊(四川科瑞德制药股份有限公司,批号:161107,规格:每粒5 mg);苯磺酸左旋氨氯地平片(施慧

达药业集团有限公司,批号:160831-2,规格:每片2.5 mg);一氧化氮(NO)试剂盒(批号:20161229)和去甲肾上腺素(NE)、肾素、血管紧张素II(Ang II)酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(批号:20170113、20170113、20170113)均购于南京建成生物工程有限公司;内皮素ELISA试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,批号:59212119112)。

1.3 动物

SPF级9周龄SHR,♂,体质量180~200 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号:SCXK(京)2012-0001;9周龄正常血压WKY大鼠,♂,体质量250~280 g,由成都达硕实验动物有限公司提供,许可证号:SCXK(川)2015-130。本实验已通过西南医科大学动物实验伦理委员会同意。

2 方法

2.1 分组与给药

所有大鼠自由饮食饲养3 d后,均适应性测量血压5次。平均血压 ≥ 160 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)的SHR进入实验分组,称体质量后按随机数字表法分为模型组(蒸馏水,1 mL/100 g)、阳性对照组(苯磺酸左旋氨氯地平片,2.5 mg/kg)和TC高、中、低剂量组(TC胶囊,40、20、10 mg/kg),每组8只;另取8只正常血压WKY大鼠为正常对照组(蒸馏水,1 mL/100 g)。给药剂量均按预实验结果设定,各组大鼠每天ig相应药物1次,连续28 d。

2.2 血压测定

按全自动无创血压测量系统使用要求操作,在安静、温暖、通风、熟悉的环境下分别测量每组大鼠首次给药前及给药后0.5、1、1.5、2、3、4 h的尾动脉SBP,作为单次给药结果;另外,每给药7 d测量1次1 h的尾动脉SBP,作为多次给药结果。每只大鼠连续测量5次,取平均值,血压测量均由同一人操作。

2.3 血清及血浆相关因子检测

大鼠末次给药后禁食、自由饮水24 h,称体质量,以1%戊巴比妥钠(30~40 mg/kg)麻醉,腹主动脉取血,分离血浆和血清。测定血清中NO含量和血浆中内皮素、肾素、Ang II和NE含量,测定方法按照试剂盒要求操作。

2.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差检验;各组间两

两比较,方差齐时用 t 检验,方差不齐时用 t' 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 单次给药对SBP的影响

与正常对照组比较,其余各组SHR的SBP明显升高($P < 0.01$)。与模型组比较,阳性对照组和TC各剂量组SHR首次给药后0.5、1 h的SBP均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),之后仅阳性对照组和TC高剂量组的SBP明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与TC高剂量组比较,TC低、中剂量组SHR首次给药后3、4 h的SBP明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与阳性对照组比较,TC低、中剂量组SHR首次给药后1.5、2、3、4 h的SBP明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。各组大鼠单次给药后不同时间SBP的测定结果见表1。

表1 各组大鼠单次给药后不同时间SBP的测定结果($\bar{x} \pm s, n=8, \text{mmHg}$)

Tab 1 Determination results of SBP of rats in different time after single administration in each group ($\bar{x} \pm s, n=8, \text{mmHg}$)

组别	给药前	给药后时间					
		0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h
正常对照组	102.52 ± 11.28	104.63 ± 8.57	107.13 ± 11.71	109.51 ± 18.26	102.92 ± 12.57	109.68 ± 13.36	102.20 ± 9.06
模型组	193.86 ± 19.05**	189.60 ± 13.70**	191.63 ± 11.05**	184.34 ± 6.50**	182.84 ± 12.28**	181.86 ± 24.10**	181.01 ± 21.22**
阳性对照组	180.70 ± 13.50**	155.51 ± 14.75*	147.98 ± 25.78**	131.21 ± 18.16**	134.29 ± 15.17**	130.63 ± 14.90*	125.75 ± 22.34**
TC高剂量组	186.78 ± 5.11**	142.61 ± 18.62**	148.73 ± 24.01**	148.92 ± 14.90*	145.24 ± 16.27**	138.61 ± 21.79*	151.84 ± 14.76*
TC中剂量组	185.77 ± 13.98**	164.30 ± 17.33*	157.88 ± 21.96*	166.90 ± 26.49**	165.53 ± 28.31*	175.13 ± 24.79***	176.60 ± 22.58***
TC低剂量组	185.82 ± 12.83**	171.07 ± 13.27*	170.89 ± 14.80*	163.74 ± 8.71**	169.18 ± 22.69**	169.26 ± 18.58***	190.02 ± 13.25****

注:与正常对照组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与TC高剂量组比较,† $P < 0.05$,†† $P < 0.01$;与阳性对照组比较,♦ $P < 0.05$,♦♦ $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, ** $P < 0.01$; vs. model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. TC high-dose group, † $P < 0.05$, †† $P < 0.01$; vs. positive control group, ♦ $P < 0.05$, ♦♦ $P < 0.01$

3.2 多次给药对SBP的影响

与正常对照组比较,模型组第7、14、21、28天的SBP均明显升高($P < 0.01$)。与模型组比较,阳性对照组和TC高、中剂量组SHR给药第7、14、21天(除TC中剂量组外)与第28天的SBP均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与TC高剂量组比较,TC中剂量组SHR给药第14、28天的SBP明显升高($P < 0.01$),TC低剂量组SHR给药第7、28天的SBP明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与阳性对照组比较,TC高剂量组SHR给药第14、21、28天的SBP差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组大鼠多次给药不同时间SBP的测定结果见表2。

3.3 大鼠血清中NO含量的变化

与正常对照组比较,模型组大鼠血清中NO含量明显降低($P < 0.01$)。与模型组比较,阳性对照组和TC高剂量组大鼠血清中NO含量明显升高($P < 0.01$)。与阳性对照组比较,TC高、中、低剂量组大鼠血清中NO含量明显降低($P < 0.05$)。各组大鼠血清中NO含量的测定结果见表3。

3.4 大鼠血浆中内皮素、肾素、Ang II和NE含量的变化

与正常对照组比较,模型组大鼠血浆中内皮素、肾

表2 各组大鼠多次给药不同时间SBP的测定结果($\bar{x} \pm s, n=8, \text{mmHg}$)

Tab 2 Determination results of SBP of rats in different time after multiple administration in each group ($\bar{x} \pm s, n=8, \text{mmHg}$)

组别	给药时间			
	第7天	第14天	第21天	第28天
正常对照组	112.82 ± 6.92	109.53 ± 9.94	108.58 ± 8.12	104.56 ± 14.03
模型组	209.55 ± 21.77**	193.42 ± 1.72**	187.09 ± 10.70**	197.52 ± 9.36**
阳性对照组	148.66 ± 18.30**	144.26 ± 18.56**	140.19 ± 20.50**	154.99 ± 17.82**
TC高剂量组	172.76 ± 15.95***	161.53 ± 14.63**	161.46 ± 12.31*	147.70 ± 18.90**
TC中剂量组	177.34 ± 18.06****	185.33 ± 6.61****	171.14 ± 16.98	180.22 ± 6.60****
TC低剂量组	188.79 ± 8.20***	173.15 ± 29.19*	170.86 ± 13.52*	194.16 ± 3.94****

注:与正常对照组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与TC高剂量组比较,† $P < 0.05$,†† $P < 0.01$;与阳性对照组比较,♦ $P < 0.05$,♦♦ $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, ** $P < 0.01$; vs. model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. TC high-dose group, † $P < 0.05$, †† $P < 0.01$; vs. positive control group, ♦ $P < 0.05$, ♦♦ $P < 0.01$

素、Ang II和NE含量均明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较,阳性对照组和TC高剂量组大鼠血浆中内皮素、肾素、Ang II和NE含量均明显降低($P < 0.05$ 或

表3 各组大鼠血清中NO含量和血浆中内皮素、肾素、Ang II、NE含量的测定结果($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab 3 Determination results of NO content in serum and endothelin, rennin, Ang II, NE contents in plasma of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	NO, $\mu\text{mol/L}$	内皮素, pg/mL	肾素, pg/mL	Ang II, ng/mL	NE, pg/mL
正常对照组	67.16 ± 18.96	3.75 ± 2.70	70.78 ± 17.00	0.90 ± 0.20	4.00 ± 2.03
模型组	32.05 ± 12.54**	7.48 ± 2.28*	112.04 ± 21.68**	1.18 ± 0.22*	7.10 ± 2.12*
阳性对照组	80.48 ± 24.16**	4.74 ± 1.78*	74.17 ± 18.28**	0.67 ± 0.38*	4.66 ± 2.42*
TC高剂量组	55.16 ± 12.81**	5.14 ± 1.66*	87.12 ± 17.08*	0.78 ± 0.30*	3.82 ± 0.76**
TC中剂量组	51.73 ± 22.58*	6.86 ± 1.51*	85.39 ± 20.37*	0.84 ± 0.37	3.18 ± 0.71**
TC低剂量组	46.35 ± 20.30*	5.84 ± 2.80	81.13 ± 11.21*	1.01 ± 0.30	3.80 ± 1.37*

注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与TC高剂量组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与阳性对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. TC high-dose group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. positive control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

$P < 0.01$), TC中、低剂量组大鼠血浆中肾素和NE含量明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与阳性对照组比较, TC中剂量组大鼠血浆中内皮素含量明显升高($P < 0.05$), 其余差异均无统计学意义($P > 0.05$)。各组大鼠血浆中内皮素、肾素、Ang II和NE含量的测定结果见表3。

4 讨论

前期有研究显示,在抗高血压的基础上加用坦度螺酮,降压效果比单用抗高血压药更明显^[6],应用5-HT_{1A}受体激动药能降低各种应激的心血管反应,使心动过缓、血压下降^[6],激活5-HT_{1A}可以导致交感神经抑制,大大地降低交感神经介导的心动过速,增加心输出量^[7]。这些结果均提示,应用坦度螺酮可能有抗高血压的作用,但是并没有单用坦度螺酮治疗高血压的研究。因此,笔者初步研究了TC单用对SHR血压的影响,结果显示,TC单用有降压效果,且与剂量大小相关。

SHR是遗传性高血压动物模型,其发病机制、高血压心血管并发症、外周血管阻力变化等均与高血压患者高度相似,是目前国内外公认的最接近于人类原发性高血压的一种动物模型,可用于高血压及其并发症发病机制的研究^[8]。

血管内皮细胞分泌一系列NO、内皮素等血管活性物质,发挥调节血管紧张性、抗血小板聚集、抑制平滑肌细胞增殖等功能。NO是体内最主要的血管舒张因子,内皮素是血管内皮细胞衍生的收缩因子,内皮素可反向调节NO的分泌,在血管内皮功能中,二者以平衡状态存在^[9]。本实验结果显示,TC可上调SHR血清中NO的释放,降低血浆中内皮素的分泌,调节血管内皮功能平衡,改善高血压进程中的血管内皮功能障碍。

血压持续升高与RAS密切相关,肾素经肾静脉进入血液,催化血浆中的Ang原转变成Ang I,而Ang I在转换酶的作用下降解为Ang II,使血压升高^[10]。有研究已经证实,交感神经系统对血压有调节作用,交感神经兴

奋会促使NE释放增加、增加肾素分泌,使Ang II生成增多、RAS活性进一步升高,形成高血压恶性循环^[11]。本实验结果显示,TC能显著抑制RAS活性,降低SHR血浆内肾素、Ang II、NE含量,从而降低血压,与文献[12-13]报道一致。但这种作用是否与抑制交感神经活动相关,还需要进一步研究。

参考文献

- [1] 刘力生.中国高血压防治指南2010[J].中华心血管病杂志,2011,39(7):579-616.
- [2] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2015》概要[J].中国循环杂志,2016,31(6):521-528.
- [3] Patten S, Williams JD, Campbell N, et al. Major depression as a risk factor for high blood pressure: epidemiologic evidence from a national longitudinal study[J]. *Psychosom Med*, 2009, 71(3): 273-279.
- [4] 刘洁,徐成敏. 5-HT_{1A}受体激动剂对精神分裂症患者认知功能影响的研究进展[J]. 中国民康医学, 2011, 23(5): 601-603.
- [5] 钟卓袁,吕瑞妍,肖颂华,等.百乐眠联合坦度螺酮治疗高血压伴焦虑障碍的疗效及安全性[J].神经疾病与精神卫生, 2016, doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2016.02.007.
- [6] Fiorino F, Severino B, Magli E, et al. 5-HT_{1A} receptor: an old target as a new attractive tool in drug discovery from central nervous system to cancer[J]. *J Med Chem*, 2013, 57(11): 4407-4426.
- [7] Tiniakov R, Osei-Owusu P, Scrogin KE. The 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor agonist, (+)-8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin, increases cardiac output and renal perfusion in rats subjected to hypovolemic shock[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 320(2): 811-818.
- [8] 迟栋.野马追水煎液对自发性高血压大鼠的降压作用及其机制研究[J].中国药房, 2016, 27(25): 3502-3504.
- [9] 庄严,王丹丹,李欣,等.高血压性脑出血患者血一氧化氮、内皮素1和肿瘤坏死因子 α 水平的变化[J].中华高血压杂志, 2011, 19(4): 384-386.
- [10] Joshi HB, News N, Stainthorpe A, et al. Ureteral stent symptom questionnaire: development and validation of a multidimensional quality of life measure[J]. *J Urol*, 2003, 169(3): 1060-1064.
- [11] 肖梅芳,周端.活血潜阳颗粒对自发性高血压大鼠血浆肾素血管紧张素系统的影响[J].上海中医药杂志, 2007, 41(7): 59-61.
- [12] Agarwal D, Welsch MA, Keller JN, et al. Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro-and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR[J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(6): 1069-1085.
- [13] Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(9): 932-934.

(收稿日期:2017-04-05 修回日期:2017-06-01)

(编辑:邹丽娟)