

# 霉茶总黄酮对自发性高血压大鼠心脏的保护作用及机制研究<sup>△</sup>

刘佩\*, 郑国华, 吴勇, 谭永霞, 张宝徽\*(湖北中医药大学中药资源与中药复方教育部重点实验室/老年病中药新产品湖北省协同创新中心, 武汉 430065)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)34-4767-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.34.05

**摘要** 目的:观察霉茶总黄酮对自发性高血压大鼠(SHR)心脏的保护作用,并探讨其作用机制。方法:将50只SHR按体质量随机分为模型组、复方罗布麻片组(阳性药物,50 mg/kg)和霉茶总黄酮低、中、高剂量组(90、180、360 mg/kg),每组10只。各给药组大鼠ig相应药物,模型组大鼠ig等体积蒸馏水,每天2次,连续7周。测定大鼠血压并计算大鼠心脏指数;采用苏木精-伊红染色法观察心脏组织形态结构变化;采用实时荧光定量聚合酶链式反应法检测心脏组织中血管紧张素转化酶(ACE)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)和醛固酮合成酶(CYP11B2)mRNA的表达。结果:霉茶总黄酮可明显降低SHR血压( $P<0.01$ ),改善SHR心脏组织细胞形态不规则、固缩和组织纤维增生等炎性病变,降低SHR心脏组织中ACE、AngⅡ、CYP11B2 mRNA的表达水平( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。结论:霉茶总黄酮对SHR心脏有一定的保护作用,其机制可能与下调心脏组织中ACE、AngⅡ和CYP11B2 mRNA表达有关。  
**关键词** 霉茶总黄酮;自发性高血压大鼠;血管紧张素转化酶;血管紧张素Ⅱ;醛固酮合成酶

## Study on the Protective Effect of Total Flavonoids from *Ampelopsis megalophylla* on Cardiac Tissue of Spontaneous Hypertensive Rat and Its Mechanism

LIU Pei, ZHENG Guohua, WU Yong, TAN Yongxia, ZHANG Baohui(Key Lab of TCM Resource and Compound Prescription Ministry of Education/Hubei Co-innovation Center for TCM New Products of Senile Diseases, Hubei University of TCM, Wuhan 430065, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the protective effect of total flavonoids from *Ampelopsis megalophylla* on cardiac tissue of spontaneously hypertensive rats (SHR), and to investigate its mechanism. METHODS: 50 SHRs were randomly divided into model group, Compound apocynum tablets group (positive drug, 50 mg/kg) and total flavonoids from *A. megalophylla* low-dose, medium-dose and high-dose groups (90, 180, 360 mg/kg), with 10 rats in each group. The rats were given relevant medicine intragastrically, and model group was given constant volume of distilled water intragastrically, twice a day, for consecutive 7 weeks. Blood pressure of rats were determined and cardiac index of rats were calculated; the morphology and structure of cardiac tissue were observed by HE staining. mRNA expression of ACE, AngⅡ and CYP11B2 in cardiac tissues were determined by RT-PCR. RESULTS: Total flavonoids from *A. megalophylla* can significantly decrease the blood pressure of SHR ( $P<0.01$ ), improve the inflammatory lesions of heart issue such as irregular cell morphology, cell shrinkage, proliferation of fibrous tissue and so on, and it also can significantly decrease the mRNA expression levels of ACE, AngⅡ, CYP11B2 in cardiac tissue of rats ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). CONCLUSIONS: Total flavonoids from *A. megalophylla* can protect cardiac tissue of SHR, the mechanism of which may be associated with down-regulating mRNA expression of ACE, AngⅡ and CYP11B2 in cardiac tissue.

**KEYWORDS** Total flavonoids from *Ampelopsis megalophylla*; Spontaneous hypertensive rats; ACE; AngⅡ; CYP11B2

- 育,2010,24(3):91.
- [3] 周俊翔,余文韬,吴斌,等.雷米替胺治疗老年人慢性原发性失眠的系统评价[J].中国药房,2011,22(38):3 593.
- [4] 侯小斌,宋美卿,贾力莉,等.蛇床子催眠活性组分对睡眠剥夺大鼠学习记忆的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(3):873.
- [5] 易世宏.安眠方治疗失眠症的临床与实验研究[D].广州:南方医科大学,2008:1-81.
- [6] Zhang Q, Qin L, He W, et al. Coumarins from *Cnidium* Monnieri and their antiosteoporotic activity[J]. *Planta Med*, 2007,73(1):13.
- [7] 仝立国,宋美卿,冯玛莉,等.谱效关系分析蛇床子镇静催眠的活性物质[J].山西中医,2011,27(6):52.
- [8] 宋美卿,冯玛莉,贾力莉,等.蛇床子的镇静催眠作用、宿醉反应和耐受性[J].现代药物与临床,2010,25(1):41.
- [9] 赵桂芝,寿旦,俞忠明,等.松针不同提取物镇静催眠作用及对神经递质的影响[J].中华中医药杂志,2011,26(8):847.
- [10] 涂人顺,张国玺,孙斌辉,等.关于小鼠自主活动规律的研究[J].中国药理学通报,2002,18(4):464.

△基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81173502)  
\* 硕士研究生。研究方向:中药新制剂、新剂型的研究。E-mail: 84358037@qq.com  
# 通信作者:副教授,博士。研究方向:中药制剂。E-mail: 24662873@qq.com

(收稿日期:2016-02-23 修回日期:2016-05-01)  
(编辑:邹丽娟)

霉茶系葡萄科蛇葡萄属植物大叶蛇葡萄 (*Ampelopsis megalophylla* Diels et Gilg) 的枝叶加工而成的一种传统中草药,被收载于《湖北中草药志》,是一种民间药用植物。在湖北恩施地区,其是一种药食两用的植物资源,民间将其叶放置在沸水中稍烫,然后即时捞起沥干,摊放在通风处直到表面上出现白霉,开水泡服,用于治疗高血压、晕眩目胀等症<sup>[1-2]</sup>。湖北中医药大学郑国华教授等对霉茶抗高血压的有效部位进行了化学成分分离、鉴定以及药理筛选等研究,认为霉茶抗高血压的主要有效成分是总黄酮。大量的实验研究结果也表明,黄酮类化合物具有抗氧化、调节心血管系统、抗炎、抗肿瘤、镇痛等药理作用<sup>[3-4]</sup>。鉴于此,本研究拟观察霉茶总黄酮对自发性高血压大鼠(SHR)心脏的保护作用,并测定心脏组织中血管紧张素转化酶(ACE)、血管紧张素(Ang) II 和醛固酮合成酶(CYP11B2) mRNA 的表达水平,初步探讨其作用机制,以期为霉茶治疗高血压和合理开发利用提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

BP-98A 全自动无创血压测量仪(北京软隆科技有限公司);CR21G II 低温高速离心机(日本 Hitachi 公司);FA210N 精密电子天平(上海菁海仪器有限公司);MyIQ2 实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)仪(美国 Bio-Rad 公司)。

### 1.2 药品与试剂

霉茶总黄酮(湖北中医药大学药学院药剂实验室提供,批号:20140310,规格:总黄酮含量为 86.74%);复方罗布麻片(亚宝药业集团股份有限公司,批号:130525;规格:0.218 5 g/片);4%多聚甲醛(武汉谷歌生物工程有限公司,批号:20140317);无水乙醇(国药集团化学试剂有限公司);AZfresh™ 总 RNA 小量提取试剂盒、AZpolaris™ cDNA 反转录试剂盒(瑞典 Azanno 公司,批号:B1104118、C0122104)。

### 1.3 动物

SHR 50 只,SPF 级,♂,体质量 180~200 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司[许可证号:SCXK(京)2012-0001]。大鼠分笼饲养在 22~24 ℃ 环境下,期间喂以普通饲料和清水。

## 2 方法

### 2.1 分组与给药

50 只 SHR 适应性饲养及血压测量训练 3 周后随机分为 5 组,分别为模型组(蒸馏水)、复方罗布麻片组(阳性药物,50 mg/kg)和霉茶总黄酮低、中、高剂量组(90、180、360 mg/kg,根据预实验结果及文献[5]设定),每组 10 只。各组大鼠每天上午 9:00 和下午 4:00 各 ig 给药 1 次,给药体积均为 10 ml/kg,连续 7 周。

### 2.2 一般情况观察及血压测定

实验过程中每天观察并记录各组大鼠的排泄物、摄食量及饮水量等日常基本情况,并每周测定各组大鼠体质量 1 次。分别于给药前和给药后 1、3、5、7 周采用全自动无创血压测量仪测定各组大鼠血压(mm Hg, 1 mm Hg=0.133 kPa)。

### 2.3 心脏指数的测定及心脏组织病理学的检查

末次给药前 12 h 禁食不禁水,末次给药后 1 h 处死大鼠,迅速钝性剥离心脏组织,用生理盐水清洗后用滤纸吸干水分,精密称质量,计算心脏指数[心脏指数=心脏质量(mg)/体质量(g)]。取部分心脏组织,用 4% 多聚甲醛固定,常规制作石蜡

切片,苏木精-伊红染色作病理组织学检查;剩余部分心脏组织于-80 ℃ 条件下保存,备用。

## 2.4 心脏组织中 ACE、Ang II、CYP11B2 mRNA 表达水平的检测

每组随机选取 5 个组织样本,每个样本取量约 100 mg,迅速用液氮研磨成粉末后转移至 1.5 ml 离心管中,按 AZfresh™ 总 RNA 提取试剂盒说明书步骤提取总 RNA。引物序列由上海 Invitrogen 公司检验及合成,经 Blast 进行同源比较以确保其特异性。按照 AZpolaris™ cDNA 反转录试剂盒中说明书步骤逆转录合成 cDNA。然后进行扩增反应,PCR 反应混合液总体积为 20 μl。循环条件:95 ℃、2 min;95 ℃、10 s,62 ℃、15 s,72 ℃、15 s,共进行 40 个循环;最后 55 ℃、10 s 考察融解曲线,共进行 81 个循环。以收集的较强的荧光信号和融解曲线单一峰为评判标准,将内参基因 β-actin 与目的基因同时扩增,以 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算目的基因的相对表达量。PCR 引物序列与扩增片段长度见表 1。

表 1 PCR 引物序列与扩增片段长度

基因	引物序列	产物长度, bp
β-actin(内参)	上游:5'-CGTTGACATCCGTAAGACCTC-3'	110
	下游:5'-TAGGAGCCAGGGCAGTAATCT-3'	
ACE	上游:5'-TCCACCGTTACCAGACAACACTATCC-3'	119
	下游:5'-CTGCGTATTCGTTCCACAACACCT-3'	
Ang II	上游:5'-AGCAGCAGCTTCCGACTTGGATAAAA-3'	245
	下游:5'-AGACTCTGTGGGCTGCTCCTCCTC-3'	
CYP11B2	上游:5'-TGAATGAGATTACTGGGTGTGTC-3'	178
	下游:5'-CAGGGAAGTGATTGAGTGATGGAG-3'	

### 2.5 统计学方法

利用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。多组比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *t* 检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 一般情况观察结果

实验期间,各组大鼠摄食量、饮水量均正常,每日的饮水、饮水量变化不大。大便成形,毛色光滑且有光泽,腰背平直,精神状态良好。灌胃时反抗力不大,性情一直较温和,体质量均正常增长。各组大鼠在体征上并无明显的差异。

### 3.2 各组大鼠血压测定结果

给药前,各组大鼠血压之间差异无统计学意义(*P* > 0.05)。给药 3、5、7 周后,各给药组大鼠血压较模型组明显降低(*P* < 0.01),这说明霉茶总黄酮具有降低 SHR 血压的作用。各组大鼠血压测定结果见表 2。

表 2 各组大鼠血压测定结果( $\bar{x} \pm s, n=10, \text{mm Hg}$ )

Tab 2 Blood pressure of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n=10, \text{mm Hg}$ )

组别	剂量, mg/kg	给药前	给药后			
			第1周	第3周	第5周	第7周
模型组		181.7±8.5	191.1±7.8	205.5±4.6	206.8±8.0	207.5±6.5
霉茶总黄酮低剂量组	90	184.4±9.5	188.3±11.9	187.1±8.5**	185.8±3.5**	184.1±4.0**
霉茶总黄酮中剂量组	180	186.6±7.8	188.9±9.0	188.1±8.2**	185.3±6.2**	183.9±5.5**
霉茶总黄酮高剂量组	360	188.0±10.6	186.8±8.6	184.9±7.4**	182.1±5.0**	181.4±4.6**
复方罗布麻片组	50	182.1±5.2	189.5±7.4	184.5±8.2**	182.4±5.8**	181.2±3.9**

注:与模型组比较,\*\**P* < 0.01

Note: vs. model group, \*\**P* < 0.01

### 3.3 各组大鼠心脏组织病理学观察结果

模型组大鼠的心脏结构有明显的炎症病变症状,细胞形态不规则,多数细胞核变形、固缩;组织纤维增生,发生变性。与模型组比较,霉茶总黄酮低剂量组大鼠对心脏的改善作用较小,仍可见较多的细胞核变形、固缩;霉茶总黄酮高、中剂量组和复方罗布麻片组大鼠的心脏组织炎症病变有一定的改善,细胞形态较规则,组织纤维化有所好转。这提示霉茶总黄酮高、中剂量对SHR的心脏具有一定的保护作用。各组大鼠心脏组织的HE染色图见图1。

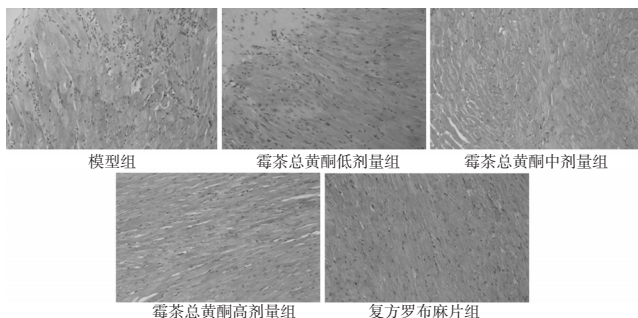


图1 各组大鼠心脏组织的HE染色图(x200)

Fig 1 HE staining of cardiac tissue of rats in each group (x200)

### 3.4 各组大鼠心脏指数测定结果

与模型组[(3.65±0.15) mg/g]比较,霉茶总黄酮低、中、高剂量组和复方罗布麻片组大鼠心脏指数[依次为(3.69±0.20)、(3.68±0.28)、(3.56±0.11)、(3.58±0.18) mg/g]差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 3.5 各组大鼠心脏组织中ACE、Ang II、CYP11B2 mRNA表达水平测定结果

与模型组比较,霉茶总黄酮各剂量组大鼠心脏组织中ACE mRNA表达水平均显著降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),霉茶总黄酮中、高剂量组和复方罗布麻片组大鼠心脏组织中Ang II、CYP11B2 mRNA表达水平均显著降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。各组大鼠心脏组织中ACE、Ang II、CYP11B2 mRNA表达水平测定结果见表3。

表3 各组大鼠心脏组织中ACE、Ang II、CYP11B2 mRNA表达水平测定结果( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 3 mRNA expression levels of ACE, Ang II and CYP11B2 in cardiac tissue of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量,mg/kg	ACE	Ang II	CYP11B2
模型组		1.012±0.183	1.007±0.068	1.029±0.049
霉茶总黄酮低剂量组	90	0.831±0.104*	0.948±0.075	0.926±0.042
霉茶总黄酮中剂量组	180	0.614±0.061**	0.837±0.099*	0.602±0.032**
霉茶总黄酮高剂量组	360	0.487±0.101**	0.674±0.136**	0.439±0.058**
复方罗布麻片组	50	1.196±0.241	0.776±0.069**	0.527±0.027**

注:与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

Note: vs. model group,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

## 4 讨论

全世界有超过三分之一的成年人患有高血压,高血压可引起心脏病、中风等疾病和过早死亡<sup>[6]</sup>。高血压主要危害是造成靶器官的损害,而心脏是靶器官之一,高血压对心肌细胞的结构、代谢和心肌间质都有一定的影响<sup>[7]</sup>。降压治疗不仅要能有效控制血压,也应对心脏这类靶器官起保护作用。故本研究以SHR为模型动物,经ig给予霉茶总黄酮后,第3周开始大

鼠血压明显降低,这表明霉茶总黄酮有明显的降压作用。组织病理学结果显示,经霉茶总黄酮高、中剂量治疗后,大鼠心肌中组织纤维化程度降低,炎症病变得得到一定的改善。这一研究结果显示,霉茶总黄酮具有一定的心脏保护作用。

复方罗布麻片中主要成分为罗布麻,其具有降压平稳、不良反应小等优点。罗布麻化学成分包括黄酮类、鞣质类、酸类、氨基酸类等,其中黄酮类成分是主要的化学成分,而且该类成分极有可能是发挥降压作用的功效成分<sup>[8]</sup>。此药和民间传统中草药同用而达到降压功效,效果良好,常用作阳性对照药物,故本研究选其作为阳性对照药。

肾素-血管紧张素系统(RAS)在维持生理状态下体内的电解质稳定、体液平衡、调节血压以及调控心肾靶器官结构功能等方面中扮演着非常重要的角色。RAS主要是由肾素、血管紧张素原、ACE、Ang和其相应的受体构成的。RAS是参与高血压形成、发展的重要体液调节因子,RAS的过度激活是高血压及其他心血管疾病发生、发展的重要决定因素,并且已经成为高血压治疗的重要靶点<sup>[9]</sup>。从理论上讲,阻断RAS中的任一环节,对治疗高血压都是有益的,而其中Ang II与ACE在这一系统中起着更为重要的作用。ACE可使Ang I转化为Ang II,而Ang II是系统中的主要生物活性肽,可强烈促进血管收缩,直接参与高血压的发生、发展,其在循环和局部RAS中均发挥着最重要的病理生理作用<sup>[10]</sup>。研究表明,Ang II受体可介导心肌细胞增生肥大<sup>[11]</sup>,而Ang II与心脏成纤维细胞表面受体结合,能促进成纤维细胞增殖<sup>[12]</sup>,两者共同作用导致细胞外基质增多,心肌细胞发生生理、病理性改变。而CYP11B2为肾素-Ang-CYP11B2中关键组成部分,长时间的血浆内高CYP11B2水平会增加循环血量,导致血压升高,刺激心肌纤维细胞,引起心脏肥厚、心肌纤维化及充血性心力衰竭<sup>[13]</sup>。因此,减少ACE、Ang II和CYP11B2的产生是对抗高血压和保护心脏的有效措施。本研究结果显示,各给药组大鼠心脏组织中ACE、Ang II和CYP11B2 mRNA表达水平均有不同程度的降低,特别是高剂量的霉茶总黄酮下调ACE和Ang II表达的效果非常明显。这提示霉茶总黄酮可能是通过抑制肾素-Ang系统,从而起到降压和保护心脏的作用。

综上所述,霉茶总黄酮对SHR心脏具有一定的保护作用,其机制与其下调心脏组织中ACE、Ang II和CYP11B2 mRNA的表达,抑制RAS系统活性有关。

## 参考文献

- [1] 湖北省卫生局.湖北中草药志:第二册[M].武汉:湖北人民出版社,1982:1 078.
- [2] 信富荣,韩学杰,刘兴方,等.中医药治疗高血压的研究进展及述评[J].世界中西医结合杂志,2013,8(6):638.
- [3] 程秋月,郭菁,张成义.黄酮类化合物药理作用的研究[J].北华大学学报:自然科学版,2011,12(2):180.
- [4] 徐学君,张秀芳,徐德琴,等.黄酮类化合物调节血脂作用的研究进展[J].中国药房,2016,27(1):114.
- [5] 王桂红,刘丹,姜金凤,等.霉茶缓释片对肾性高血压大鼠血压及活性物质的影响[J].中华中医药学刊,2009,27(3):546.
- [6] Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, et al. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension[J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(1):56.

# pH对吲哚美辛理化性质和离体透皮参数的影响<sup>Δ</sup>

张永萍\*, 徐 剑#, 吴静澜, 谢伟杰(贵阳中医学院药学院, 贵阳 550002)

中图分类号 R913 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)34-4770-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.34.06

**摘要** 目的:研究不同pH对吲哚美辛理化性质和离体透皮参数的影响。方法:采用高效液相色谱法进行定量分析,测定pH分别为5.0、5.8、6.5、7.3、8.0下吲哚美辛的溶解度、表观油水分配系数( $K_{app}$ )和吲哚美辛凝胶的离体透皮参数[渗透速率( $J_s$ )和4、12、24 h累积渗透量( $Q_{4h}$ 、 $Q_{12h}$ 、 $Q_{24h}$ )],通过复相关分析法与回归模型确定pH、溶解度、 $K_{app}$ 与离体透皮参数的相关性。结果:吲哚美辛凝胶离体透皮模型符合零级动力学模型,pH与溶解度、 $K_{app}$ 具有良好线性模型( $r \geq 0.892 0$ ),相关性良好( $r \geq 0.968 0$ );pH、溶解度、 $K_{app}$ 与离体透皮参数之间基本呈指数模型,以pH 7.3为调节临界点的对应 $K_{app}$ 为3.34。结论:调节pH,可改善吲哚美辛的溶解度与 $K_{app}$ ;调节分子-离子存在形式,可提高吲哚美辛的 $Q$ 和 $J_s$ 。

**关键词** pH;吲哚美辛;理化性质;离体透皮参数;相关性

## Effects of pH Value on Physicochemical Property and *in vitro* Transdermal Parameters of Indomethacin

ZHANG Yongping, XU Jian, WU Jinglan, XIE Weijie (School of Pharmacy, Guiyang College of TCM, Guiyang 550002, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study effects of different pH values on physicochemical property and *in vitro* transdermal parameters of indomethacin. METHODS: HPLC method was used for quantitative analysis; solubility, apparent partition coefficient ( $K_{app}$ ) and *in vitro* transdermal parameters [permeation rate ( $J_s$ ) and 4, 12, 24 h accumulative permeation amount ( $Q_{4h}$ ,  $Q_{12h}$ ,  $Q_{24h}$ )] of Indomethacin gel were determined at pH 5.0, 5.8, 6.5, 7.3, 8.0. The multiple correlation analysis and regression model were used to determine the correlations of pH, solubility,  $K_{app}$  and transdermal parameters. RESULTS: Indomethacin gel *in vitro* transdermal model fully complied with zero-order kinetic model; and pH was good linear relationship with solubility and  $K_{app}$  ( $r \geq 0.892 0$ ), showing good correlation ( $r \geq 0.968 0$ ); the exponential model relationships were shown among pH, solubility,  $K_{app}$  and *in vitro* transdermal parameters; using pH 7.3 as the critical point, corresponding  $K_{app}$  was equal to 3.34. CONCLUSIONS: Adjusting pH can improve the solubility and  $K_{app}$  of indomethacin; adjusting existing form of molecular ion can increase  $Q$  and  $J_s$  of indomethacin.

**KEYWORDS** pH; Indomethacin; Physicochemical property; *in vitro* transdermal parameters; Correlation

吲哚美辛(Indomethacin),属于吲哚类生物碱,略显酸性,按生物药剂学分类系统(BCS)划分属于第二类,高渗透性低溶解性;作为非甾体抗炎、解热、镇痛药,其抗炎、解热作用明显,常用于治疗风湿性关节炎;但口服给药具有严重的胃肠道不

良反应,存在神经副作用、致肾损伤等问题<sup>[1-2]</sup>。为了减小其毒副作用,对其经皮给药方法的研究较多。基于此,本文研究了pH对吲哚美辛理化性质与离体透皮参数的影响,以期为新型吲哚美辛亲水凝胶贴剂的经皮给药开发研究奠定基础。

- [7] 王佳洁,匡泽民,王绿娅,等.红细胞分布宽度与高血压靶器官损害研究进展[J].现代生物医学进展,2016,16(5):998.
- [8] 兰红斌,袁惠平.复方罗布麻片治疗高血压的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2016,16(3):292.
- [9] Cheng C, Zheng Z, Shi C, et al. Advanced glycation end-products reduce podocyte adhesion by activating the renin-angiotensin system and increasing integrin-linked kinase[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(6):1 494.

- [10] Seravalle G, Mancia G, Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2014, 21(2):89
- [11] 刘欣,殷惠军.  $\beta$ -arrestin介导的血管紧张素 II 受体信号通路与心血管疾病[J].中华老年心脑血管病杂志,2016, 18(2):205.
- [12] 柏丹娜,高延,王海昌,等. Inpp5f抑制血管紧张素 II 诱导的心肌细胞肥大反应[J].心脏杂志,2016,28(2):145.
- [13] 蔡晓娜,屈百鸣.以肾素-血管紧张素-醛固酮系统为靶点的高血压治疗新方法[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(1):63.

<sup>Δ</sup> 基金项目:贵州省高层次创新型人才培养项目(No.黔科合人才[2015]4030号)

\* 教授,硕士生导师。研究方向:药物新制剂与新剂型。E-mail: zgygpg@126.com

# 通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:药物新制剂与新剂型。E-mail:tw8489@126.com

(收稿日期:2016-06-13 修回日期:2016-08-25)

(编辑:林 静)