

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.21.004

白杨素对高血压大鼠的降压作用及机制研究*

曾志明¹ 秦琪² 邢皓宇² 胡真瑜² 赵盾²

(1 广州中医药大学第一临床医学院 广东 广州 510000; 2 广州中医药大学第一附属医院心内科 广东 广州 510000)

摘要 目的:探讨白杨素对高血压大鼠的降压作用及作用机制。**方法:**8只WKY大鼠为对照组,40只SHR大鼠随机分为模型组、卡托普利组和白杨素高、中、低剂量组,分别给予相应剂量药物治疗,每日1次,干预4周。实验期间观察各组大鼠收缩压(SBP)和舒张压(DBP)改善情况,酶联免疫吸附法(ELISA)检测大鼠动脉血清中一氧化氮合酶(eNOS)、一氧化氮(NO)、内皮素(ET-1)和血管紧张素II(Ang II)水平,马松染色(Masson)和苏木精-伊红染色法(HE)观察大鼠心肌组织病理变化。**结果:**治疗后,与模型组相比,对照组、卡托普利组和白杨素高、中、低剂量组SBP和DBP均明显下降,血清eNOS和NO显著上升,ET-1和Ang II明显下降,差异具有统计学意义($P<0.05$),其中白杨素高剂量组改善情况优于白杨素低、中剂量组($P<0.05$);心肌细胞相关病理损伤减轻,白杨素高剂量组改善情况优于白杨素中、低剂量组。**结论:**白杨素可能通过调节血管舒缩因子和肾素-血管紧张素-醛固酮系统降低血压,并改善心肌组织病理损伤。

关键词:白杨素;高血压;大鼠;降压作用;机制

中图分类号:R-33;R544.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)21-4020-06

Antihypertensive Effect and Mechanism of Chrysin on Hypertensive Rats*

ZENG Zhi-ming¹, QIN Qi², XING Hao-yu², HU Zhen-yu², ZHAO Dun²

(1 The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510000, China;

2 Department of Internal Medicine-Cardiovascular, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the antihypertensive effect and mechanism of chrysin on hypertensive rats. **Methods:** 8 WKY rats as the control group, 40 SHR rats were randomly divided into model group, captopril group and chrysin high, medium and low dose group, respectively give corresponding dose of medication, once per day, intervention in 4 weeks. The improvement of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in each group was observed during the experiment. Method of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) were used to detect serum nitric oxide synthase (eNOS), nitric oxide (NO), endothelin (ET-1) and angiotensin II (Ang II) levels in artery of rats. Masson and Hematoxylin-eosin staining (HE) was used to observe the pathological changes of myocardial tissue in rats. **Results:** After treatment, compared with model group, control group, captopril group and chrysin high, medium and low dose group both SBP and DBP decreased obviously, and eNOS and NO significant rise, ET-1 and Ang II declined obviously, difference is statistically significant ($P<0.05$), and the improvement of the high-dose group was better than that of the low-dose and medium-dose group ($P<0.05$). The pathological damage related to cardiac cells was alleviated, and the improvement in the high dose group was better than that in the medium and low dose groups. **Conclusion:** Chrysin may reduce blood pressure by regulating vasomotor factor and renin-angiotensin-aldosterone system and improve myocardial pathological injury.

Key words: Chrysin; Hypertension; Rat; Antihypertensive effect; Mechanism

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R544.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)21-4020-06

前言

根据流行病学调查显示,我国高血压发病率呈逐年上升趋势,从1993年至1997年的每千人年40.8增加到2011至2015年之间的48.6^[1,2]。在我国老龄化背景下,与高血压相关的各种心血管疾病给国家和居民带来了巨大的经济负担和生命损失^[3]。白杨素是从紫葳科植物木蝴蝶中提取的一种黄酮类化合

物,具有抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、降压等广泛药理生理活性^[4]。有研究证明,白杨素可以通过氧化物酶体增殖物激活的受体- γ (PPAR- γ)/核因子红系2相关因子2(Nrf2)途径减低心肌梗塞面积,从而保护受损心肌,改善心脏功能^[5,6]。基于既往研究,本项实验探究白杨素对高血压大鼠的降压作用和作用机制,现报道如下。

* 基金项目:广东省自然科学基金项目(2017A030313745)

作者简介:曾志明(1996-),男,硕士研究生,从事心血管方向的研究,E-mail: 13265141960@163.com

(收稿日期:2023-04-01 接受日期:2023-04-26)

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验材料 白杨素(纯度 98%),批号:S36906,购自美国 Sigma-Aldrich 公司,卡托普利(郑州瑞康制药有限公司,国药准字:H41022617,12.5 mg/片),一氧化氮(Nitric oxide, NO, 南京建成生物工程研究所),内皮型一氧化氮合酶(Endothelial nitric oxide synthase, eNOS, 南京森贝伽生物科技有限公司),内皮素-1(Endothelin 1, ET-1, 北京华英生物科技有限公司),血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II, 广州瑞博奥生物科技有限公司), Masson 染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司),苏木精-伊红染色液(北京索莱宝科技有限公司)。

1.1.2 实验仪器 BP-2010EUL 小动物无创测压系统(北京软隆生物科技有限公司),DK-S 型数显电热恒温水浴锅(上海浦东荣丰科学仪器有限公司),超薄石蜡切片机 UC7 醒(德国徕卡公司),MK3 酶标仪(Thermo 公司),Eppendorf 5702 低温高速离心机。

1.1.3 实验动物 40 只 SHR 大鼠,8 只 WKY 大鼠雌雄各半,6-8 周龄,体重 200 ± 20 g,均购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(京)2016-0011。饲养于我院动物中心实验室,光照周期 12 h/12 h 饲养温度 24-26℃,湿度 45-55%,适应性喂养 1 周。实验方案经广州中医药大学第一附属医院动物伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备及干预 40 只 SHR 大鼠适应性喂养后按随机数字表法分为 5 组,每组 8 只,雌雄各半,分别为模型组、卡托普利组和白杨素高、中、低剂量组。8 只 WKY 大鼠为对照组,雌雄各半。白杨素高、中、低剂量组给予白杨素 20、40、60 mg/(kg·d)灌胃治疗,白杨素使用生理盐水配成 2、4、6 mg/mL,灌胃体积 10 mL/kg,卡托普利组给予卡托普利 5 mg/(kg·d)灌胃治疗^[7],使用生理盐水配成 0.5 mg/mL,灌胃体积 10 mL/kg,对照组和模型组给予 0.9% 生理盐水 10 mL/(kg·d)灌胃,共治疗 4 周。

1.2.2 观察指标 (1)血压测定 分别于治疗前和灌胃给药后 2 h,采用 BP-2010EUL 系统测定各组大鼠尾动脉血压。大鼠 40℃ 恒温水浴锅预热 15 min,将鼠尾置于传感器中,信号稳定后加压测量,在大鼠清醒安静状态下测量 3 次,收缩压(SBP)和舒张压(DBP)取平均值为最终测量所得值,每周测量一次。

(2) 酶联免疫吸附法(ELISA 法)检测大鼠血清中 eNOS、NO、ET-1 和 Ang II 水平

治疗结束后,行戊巴比妥钠麻醉,取升主动血脉 4 mL,4℃,3000 r/min 离心 10 min,取上清液于 -20℃ 冰箱保存。严格按照 ELISA 试剂盒说明书,检测 eNOS、NO、ET-1 和 Ang II 水平。

(3) 心脏 Masson 染色 取适量心肌组织 4%多聚甲醛固定 24 h,石蜡包埋切片、脱蜡,Weigert 铁苏木素染 5 min 后自来水冲洗,1%的盐酸酒精分化后自来水冲洗,返蓝,丽春红酸性品红液染 10 min,蒸馏水漂洗,磷酸酸水溶液处理,苯胺蓝夜复染 5 min,再行 1%的冰醋酸分化 1 min,无水乙醇脱水后,用

二甲苯透明,并予以封固,光镜下观察各组组织胶原沉积情况。

(4) 心脏 HE 染色 组织取出后常规脱水、透明,并石蜡浸润包埋,制备 5 μ m 切片,烤片 2 h 后行两次脱蜡并进行梯度乙醇化,行 HE 染色,封片后光学显微镜观察各组切片病理特征。

1.3 统计学方法

使用 SPSS23.0 进行研究资料分析。观测资料主要为计量数据,均通过正态性检验,以 $MEAN \pm SD$ 描述。多组间的比较为单因素方差分析(统计量为 F),两两比较 HSD-q 检验(统计量为 HSD-q)。重复观测资料则行重复测量方差分析(球检验校正为 HF 法,统计量为 F),两两组间比较 LSD-t 检验(统计量为 LSD-t),两两组内(时间维度)比较差值 t 检验(统计量为 t)。统计推断的检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧检验)。重复测量分析之时间维度的多次比较按 Bonferroni 校正法调整检验水准。

2 结果

2.1 白杨素对大鼠 SBP 的影响

治疗前 SHR 大鼠各组间 SBP 无统计学意义($P>0.05$),说明随机性良好,组间具有可比性,且 SHR 大鼠 SBP 高于 WKY 大鼠(对照组),差异具有统计学意义($P<0.05$)。在治疗后第 1 周,卡托普利组大鼠和白杨素高剂量、中剂量组大鼠 SBP 均明显低于同期模型组大鼠,但仍高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);在治疗后第 2、3、4 周,卡托普利组大鼠和白杨素高、中、低剂量组大鼠 SBP 均明显低于模型组,高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);第 1、4 周白杨素低剂量组 SBP 高于白杨素高剂量组,差异具有统计学意义($P<0.05$);卡托普利组大鼠和白杨素高、中、低剂量组大鼠 SBP 均呈逐渐下降趋势,见表 1。

2.2 白杨素对大鼠 DBP 的影响

治疗前 SHR 大鼠各组间 DBP 无统计学意义($P>0.05$),说明随机性良好,组间具有可比性,且 SHR 大鼠 DBP 高于 WKY 大鼠,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,卡托普利组大鼠和白杨素高、中、低剂量组大鼠 DBP 均明显低于同期模型组大鼠,且治疗后 DBP 均明显低于治疗前,但仍高于对照组大鼠,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后第 1、2 周白杨素中剂量组大鼠 DBP 高于高剂量组大鼠($P<0.05$),治疗后第 1、2、4 周白杨素低剂量组大鼠 DBP 明显高于同期白杨素高剂量组大鼠($P<0.05$),卡托普利组大鼠和白杨素高、中、低剂量组大鼠 DBP 均呈逐渐下降趋势。见表 2。

2.3 各组大鼠血清 eNOS、NO、ET-1 和 Ang II 水平比较

模型组、卡托普利组和白杨素各剂量组大鼠血清 eNOS、NO、ET-1 和 Ang II 水平与对照组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);卡托普利组和白杨素各剂量组大鼠 ET-1 和 Ang II 水平同模型组大鼠相比,均明显降低,eNOS 和 NO 水平均明显高于模型组大鼠,差异具有统计学意义($P<0.05$);同白杨素高剂量组相比,卡托普利组大鼠 ET-1 升高($P<0.05$),白杨素中剂量组 eNOS 和 NO 明显降低($P<0.05$),白杨素低剂量组 eNOS 和 NO 明显降低,ET-1、Ang II 明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$);白杨素低剂量组 eNOS 又低于白杨素中剂量组($P<0.05$),见表 3。

表 1 白杨素对大鼠 SBP 的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)
Table 1 Effect of chrysin on SBP in Rats($\bar{x} \pm s, n=8$)

Groups	Before treatment (mmHg)	First week after treatment(mmHg)	The second week after treatment(mmHg)	The third week after treatment(mmHg)	The fourth week after treatment(mmHg)
Control group	124.35± 10.48	125.59± 11.47	126.44± 12.19	124.97± 12.56	123.98± 13.12
Model group	180.58± 11.01 ^a	184.80± 11.84 ^a	184.34± 11.05 ^a	188.20± 11.38 ^a	182.48± 11.14 ^a
Captopril group	181.17± 10.93 ^a	162.65± 10.99 ^{abt}	152.65± 12.56 ^{abt}	149.09± 11.57 ^{abt}	145.73± 11.27 ^{abt}
Chrysin high dose group	183.67± 10.68 ^a	162.35± 10.00 ^{abt}	158.26± 11.73 ^{abt}	148.29± 11.79 ^{abt}	145.46± 11.20 ^{abt}
Chrysin medium dose group	183.56± 9.52 ^a	168.42± 10.67 ^{abt}	160.78± 11.58 ^{abt}	155.71± 12.35 ^{abt}	152.38± 10.92 ^{abt}
Chrysin low dose group	183.36± 11.49 ^a	173.10± 11.61 ^{ac}	166.45± 11.51 ^{abt}	158.82± 11.34 ^{abt}	153.94± 11.61 ^{abct}
The overall comparison	(HFcorrection factor: 0.907)				
Interblock F, <i>P</i>	115.455, 0.000				
Within the group F, <i>P</i>	27.211, 0.000				
Mutual F, <i>P</i>	3.549, 0.000				

Note: The significance markers a, b, and c were compared to the control group, model group, and chrysin high dose group at the same time point $P<0.05$. The precise comparison within the group (time dimension) is the difference t-test, and the significance marker t was the comparison with the first time point within the group $P<\alpha'$, α' Corrected inspection level for bonferroni= $0.05/5=0.01$, 5 was the number of fine comparisons in the time dimension.

表 2 白杨素对大鼠 DBP 的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)
Table 2 Effect of Chrysin on DBP in rats($\bar{x} \pm s, n=8$)

Groups	Before treatment (mmHg)	First week after treatment(mmHg)	The second week after treatment(mmHg)	The third week after treatment(mmHg)	The fourth week after treatment(mmHg)
Control group	86.90± 7.87	85.06± 7.80	86.90± 8.27	87.57± 8.23	87.02± 8.07
Model group	151.52± 5.97 ^a	157.01± 6.75 ^{at}	158.56± 7.85 ^a	154.89± 7.20 ^a	154.07± 7.79 ^a
Captopril group	153.88± 7.19 ^a	125.68± 7.96 ^{abt}	120.95± 6.35 ^{abt}	118.45± 8.26 ^{abt}	117.11± 8.01 ^{abt}
Chrysin high dose group	156.20± 7.61 ^a	128.04± 6.71 ^{abt}	123.00± 7.09 ^{abt}	119.42± 6.65 ^{abt}	116.28± 7.42 ^{abt}
Chrysin medium dose group	151.41± 7.00 ^a	136.03± 7.34 ^{abct}	132.21± 7.18 ^{abct}	124.57± 6.36 ^{abt}	122.20± 7.54 ^{abt}
Chrysin low dose group	155.83± 7.25 ^a	142.91± 6.69 ^{abct}	133.99± 7.21 ^{abct}	124.44± 6.10 ^{abt}	125.50± 7.01 ^{abct}
The overall comparison	(HFcorrection factor: 0.6604)				
Interblock F, <i>P</i>	411.273, 0.000				
Within the group F, <i>P</i>	70.186, 0.000				
Mutual F, <i>P</i>	9.550, 0.000				

Note: Same as the table 1.

表 3 各组大鼠血清 eNOS、NO、ET-1 和 Ang II 水平比较($\bar{x} \pm s, n=8$)
Table 3 Comparison of serum eNOS, NO, ET-1, and Ang II levels in each group of rats($\bar{x} \pm s, n=8$)

Groups	eNOS(umol/L)	NO(μmol/L)	ET-1(ng/L)	Ang II(ng/L)
Control group	47.15± 1.03	40.63± 0.57	61.81± 9.19	135.91± 24.93
Model group	24.57± 1.21 ^a	24.61± 1.72 ^a	124.34± 7.02 ^a	305.71± 27.06 ^a
Captopril group	41.54± 0.88 ^{ab}	38.52± 0.83 ^{ab}	77.16± 6.22 ^{ab}	212.59± 27.76 ^{ab}
Chrysin high dose group	41.55± 1.45 ^{ab}	37.11± 0.76 ^{ab}	70.26± 7.11 ^{abc}	210.32± 27.88 ^{ab}
Chrysin medium dose group	39.13± 1.01 ^{abcd}	34.91± 1.01 ^{abcd}	71.35± 6.71 ^{ab}	226.10± 26.60 ^{ab}
Chrysin low dose group	36.06± 1.56 ^{abcde}	34.91± 0.88 ^{abcd}	77.98± 7.25 ^{abd}	236.01± 27.36 ^{abd}
F	318.992	236.471	74.188	32.726
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: The significant markers a, b, c, d, and e were compared with the control group, model group, captopril group, chrysin high dose group, and chrysin medium dose group, respectively $P<0.05$.

2.4 心脏 Masson 染色

对照组未见明显蓝色胶原沉积,纤维紧密排列;模型组细胞间质蓝色纤维沉积明显且呈网状连接;卡托普利组蓝色胶原沉积及胶原纤维增生减少,与模型组相比,有显著改善效果;白

杨素高剂量组可见少量蓝色胶原沉积及胶原纤维增生,与模型组相比,有明显改善效果,白杨素中剂量和低剂量组较高剂量组蓝色胶原沉积及胶原纤维增生增多,较模型组有一定的改善效果,见图 1。

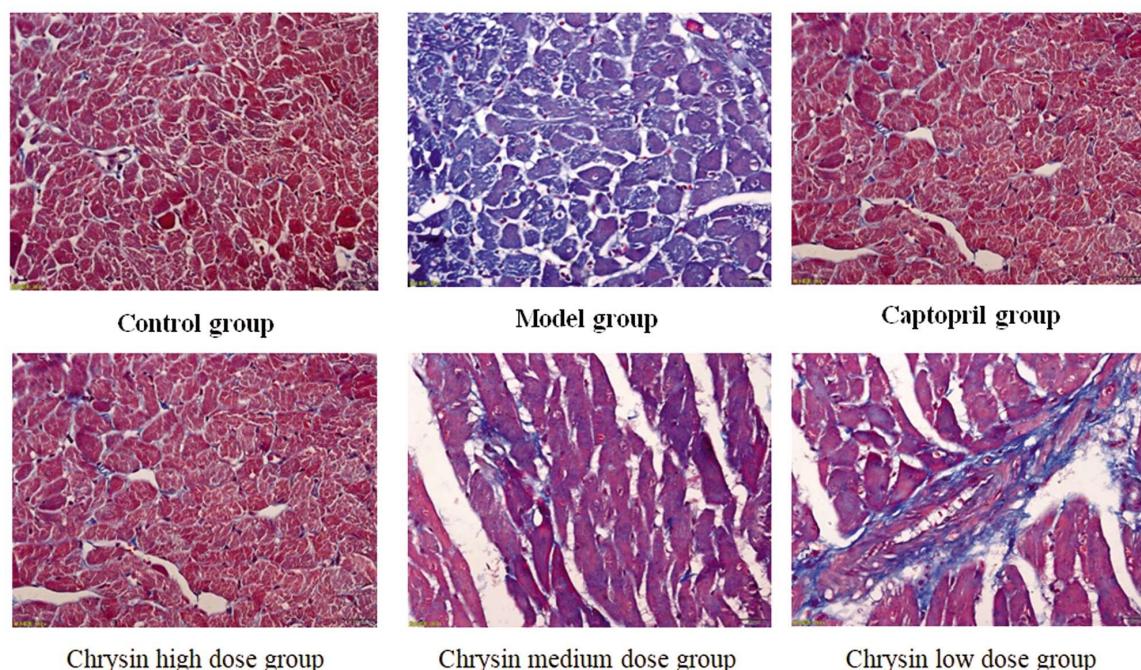


图 1 各组大鼠心脏 Masson 染色($\times 400$)

Fig.1 Masson staining of rat hearts in each group($\times 400$)

2.5 心脏 HE 染色

对照组未见细胞肿胀现象;模型组心肌细胞肥大,肌纤维分布无规律;卡托普利组心肌排列较整齐,心肌细胞肿胀、肥大程度低,与模型组相比,有显著改善效果;白杨素高剂量组心肌排列较整齐,心肌细胞肿胀、肥大程度与模型组相比较低,白杨素中剂量和低剂量组较高剂量组心肌组织略紊乱,心肌细胞肿胀和肥大程度较重,见图 2。

3 讨论

高血压通过积极降压治疗可以预防心、脑、肾等靶器官损伤,改善不良结局。既往的遗传学研究表明肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和 eNOS 的遗传多态性对高血压和长寿的影响^[8,9]。本实验基于 RAAS 系统和 eNOS 验证了白杨素具有降压效果。研究发现,白杨素低、中、高剂量组,大鼠 SBP 和 DBP 均明显低于治疗前和同期模型组大鼠(P 均 <0.05),其中高剂量白杨素对 SHR 大鼠的降压效果最为显著,说明白杨素具有良好的降血压效果并呈一定的时间和剂量依赖。

内皮型一氧化氮合酶由血管内皮细胞产生,是调节影响血管舒张功能的一氧化氮生成的最重要的亚型^[10]。本研究发现在模型组大鼠中,eNOS 蛋白含量显著降低,经卡托普利和白杨素治疗后,eNOS 蛋白含量显著升高。在测定血清中 NO 时,发现白杨素治疗后的大鼠 NO 的含量显著增加,高剂量组最明显。白杨素的治疗作用与血管内皮 eNOS 表达增强密切相关,提示白杨素对心血管系统的有益作用可能是通 eNOS/NO 途径介导的。ET 和 NO 是血管内皮细胞产生和释放的两种作用相反的

舒缩血管因子,这两种介质之间的失衡是内皮功能障碍的特征,并且在心血管疾病的进展中占据重要地位^[11,12]。以往研究表明,ET-1 水平的增加通过抑制 eNOS 的表达而损害上皮 NO 的产生^[13,14]。在 NO 生物利用度降低的情况下,升高的 ET-1 会导致血管收缩,并最终导致血管重塑和功能障碍^[15]。本研究中,相比对照组,模型组大鼠组织中 ET-1 含量显著上升,而 NO 含量则显著下降(P 均 <0.05)。经白杨素与卡托普利治疗后,ET-1 含量下降,NO 含量升高,白杨素组呈现一定的剂量依赖性,表明舒血管因子逐渐占主导作用。

血管紧张素(Ang)是 RAAS 的重要组成部分,共有三个亚型。血管紧张素转化酶(ACE)催化 Ang I 转化为 Ang II,Ang II 是一种强烈的血管收缩剂,能使全身小动脉收缩而升高血压,同时使血管舒张剂缓激肽失活,导致周围血管收缩与硬化,局部血管张力增高,在高血压的发病过程中起重要作用^[16,17]。Ang II 促进醛固酮与肾上腺素分泌,一方面增强了升压效应,还可以激活下丘脑室旁核区小胶质细胞,造成神经炎症,引起交感神经兴奋性输出增加,诱发心脑血管疾病^[18,19]。ACE 的内源性抑制和 Ang II 的清除可以预防心血管疾病的发生发展^[20]。而在降低高血压模型大鼠血清 Ang II 的水平上,白杨素高剂量组和卡托普利组治疗效果无统计学差异,反映了白杨素在降压与改善预后方面的良好潜能。

长期高血压通过调控转化 TGF- β 、Ang II、ET-1 等细胞因子作用于心肌成纤维细胞,促使胶原分泌增加导致心肌纤维化、心室重构,还可通过氧化应激直接作用或多种途径参与心肌纤维化的进程^[21,22]。Ang II 还可与 AT1 受体结合,经酪氨酸激

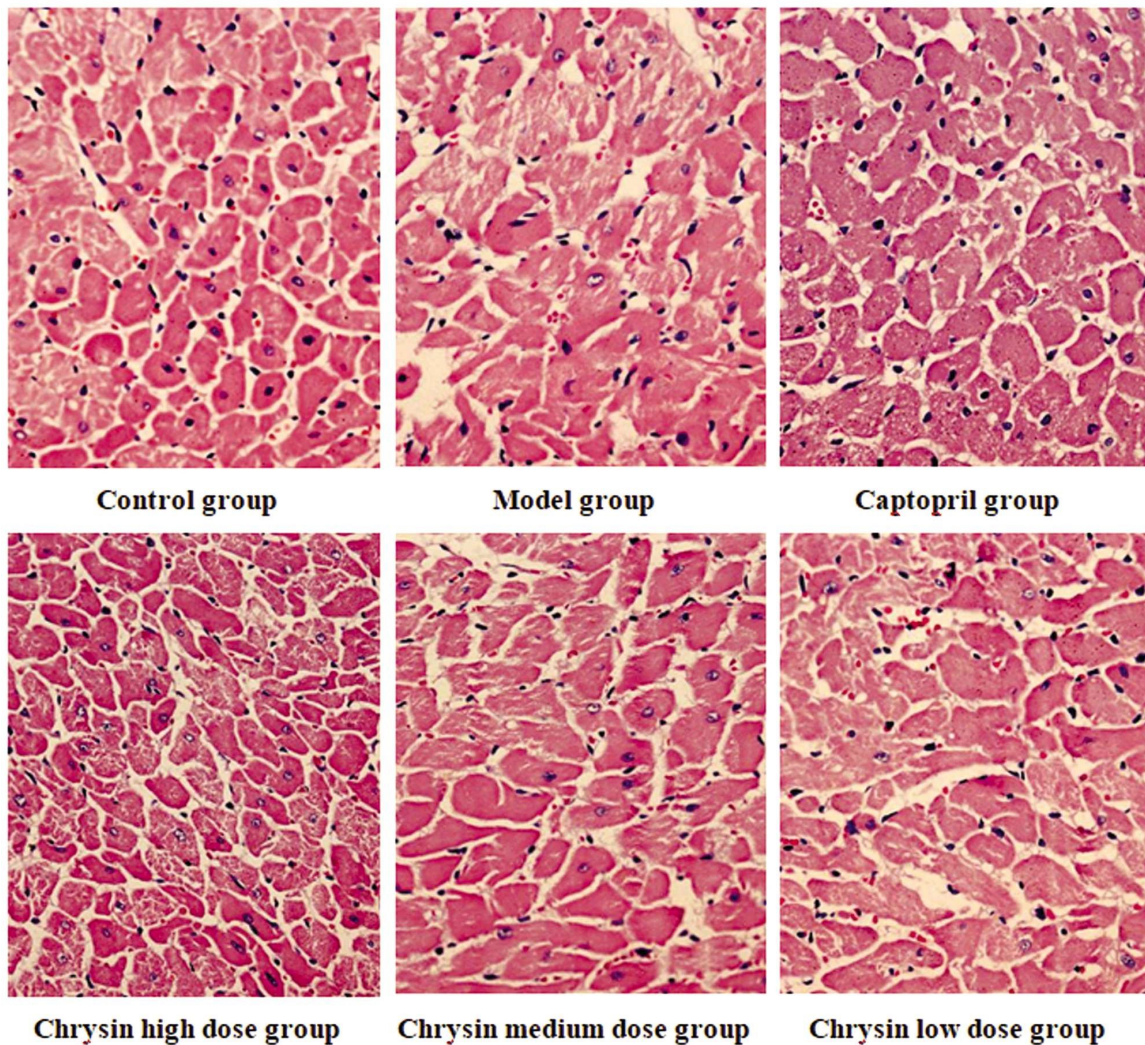


图 2 各组大鼠心脏 Masson 染色($\times 400$)

Fig.2 Masson staining of rat hearts in each group ($\times 400$)

酶途径激活胶原分泌和结缔组织因子等相关蛋白表达,促使心肌成纤维细胞异常增殖^[23,24]。NO 不仅作为血管舒张剂,还能减少平滑肌细胞增殖,但也可能通过增加细胞凋亡或自噬信号提供保护,限制血管病变的进展和重塑血管壁^[25,26]。本研究的 Masson 和 HE 结果表明,白杨素高剂量组能明显减少高血压模型大鼠心肌细胞的肥大、损伤,其可能通过减少 ET-1、Ang II 等细胞因子分泌,促进上皮细胞 eNOS 释放 NO,减少胶原沉积及胶原纤维增生,进而减缓心肌纤维化进程。

综上,白杨素能够显著抑制 Ang II、ET-1 诱导的小鼠血压升高,增强血管上皮 eNOS/NO 功能,并能减轻心肌组织肥大损伤,减少胶原分泌。

参考文献(References)

- [1] 王继光. 中国高血压研究进入新时代 [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(9): 718-721
- [2] 吴琦欣, 史明标, 邓燕, 等. 我国成人高血压流行病学分布特征研究进展[J]. 现代预防医学, 2019, 46(23): 4238-4242
- [3] 陈祚, 李苏宁, 王馨, 等. 我国中年人群高血压、超重和肥胖的发病率及其与心血管事件的关系 [J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(1): 47-53
- [4] 石志群, 田貽婷, 张朋朋, 等. 白杨素生物利用度的影响因素及提高办法研究进展[J]. 中南药学, 2022, 20(6): 1379-1384
- [5] Yang M, Xiong J, Zou Q, et al. Chrysin attenuates interstitial fibrosis and improves cardiac function in a rat model of acute myocardial infarction[J]. J Mol Histol, 2018, 49(6): 555-565
- [6] Rani N, Arya DS. Chrysin rescues rat myocardium from ischemia-reperfusion injury via PPAR- γ /Nrf2 activation [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 883: 173389
- [7] 权赫秀, 李巧巧, 张普照, 等. 葛根和粉葛对 L-NAME 诱导高血压大鼠的作用比较及机制研究[J]. 中药材, 2020, 43(11): 2773-2778
- [8] Pereira da Silva A, Matos A, Aguiar L, et al. Bicho M. Hypertension and longevity: role of genetic polymorphisms in renin-angiotensin-aldosterone system and endothelial nitric oxide synthase[J]. Mol Cell Biochem, 2019, 455(1-2): 61-71
- [9] Hong FF, Liang XY, Liu W, et al. Roles of eNOS in atherosclerosis treatment[J]. Inflamm Res, 2019, 68(6): 429-441
- [10] Jiang S, Yang G, Zhou S, et al. Bisphenol A, S, and F exposure, ESR1/2, CAT, and eNOS genetic polymorphisms, and the risk of hypertension[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 224: 112684
- [11] 徐慧, 董昌武. 天麻钩藤饮联合针刺对自发性高血压大鼠的降压作用及机制研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(2): 244-246
- [12] 兰继平, 张洁玉, 童仁超, 等. 车前子对原发性高血压大鼠的降压

- 作用[J]. 中成药, 2020, 42(8): 2037-2042
- [13] Peng L, Li Y, Li X, et al. Extracellular Vesicles Derived from Intermittent Hypoxia-Treated Red Blood Cells Impair Endothelial Function Through Regulating eNOS Phosphorylation and ET-1 Expression[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2021, 35(5): 901-913
- [14] Ramzy D, Rao V, Tumiati LC, et al. Elevated endothelin-1 levels impair nitric oxide homeostasis through a PKC-dependent pathway [J]. Circulation, 2006, 114(1 Suppl): I319-26
- [15] Bourque SL, Davidge ST, Adams MA. The interaction between endothelin-1 and nitric oxide in the vasculature: new perspectives[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011, 300(6): R1288-95
- [16] Yu J, Wang S, Shi W, et al. Roxadustat prevents Ang II hypertension by targeting angiotensin receptors and eNOS [J]. JCI Insight, 2021, 6(18): e133690
- [17] 张新磊, 陈晨, 徐兢, 等. 缬沙坦氢氯噻嗪对高血压合并心力衰竭患者 Ang II、NT-ProBNP 及 CTGF 的作用分析 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(2): 269-273
- [18] 杨东, 骆昌云, 刘川, 等. 急性心力衰竭合并房颤患者 sST2、BNP、Ang II 的表达及意义[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(2): 79-82
- [19] 甄晓敏, 王培伟, 崔金钢, 等. 清肝益肾祛风方干预血管紧张素 II 诱导的小鼠高血压及神经炎症的作用研究 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2021, 23(2): 462-467
- [20] Úri K, Fagyas M, Mátyás S, et al. New perspectives in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) IV: circulating ACE2 as a biomarker of systolic dysfunction in human hypertension and heart failure[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e87845
- [21] Kim HS, Kim HY. Hypertensive effects of transforming growth factor- β 1 in vascular smooth muscles cells from spontaneously hypertensive rats are mediated by sulfatase 2[J]. Cytokine, 2022, 150: 155754
- [22] Blyszczuk P, Müller-Edenborn B, Valenta T, et al. Transforming growth factor- β -dependent Wnt secretion controls myofibroblast formation and myocardial fibrosis progression in experimental autoimmune myocarditis[J]. Eur Heart J, 2017, 38(18): 1413-1425
- [23] 刘晓萍, 赖香茂, 欧阳资章, 等. 依普利酮对血管紧张素 II 诱导心脏成纤维细胞增殖的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(7): 700-704
- [24] 赵倩茹, 曹梦菲, 孙侠, 等. Yes 相关蛋白在血管紧张素 II 诱导的心肌纤维化中的作用及机制研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(3): 306-310
- [25] Infante T, Costa D, Napoli C. Novel Insights Regarding Nitric Oxide and Cardiovascular Diseases[J]. Angiology, 2021, 72(5): 411-425
- [26] 彭子敬, 吕春美, 邹海林, 等. 非阻塞性冠状动脉微血管病患者血浆内皮素-1 和一氧化氮水平的变化及临床意义[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(6): 517-521

(上接第 4070 页)

- [22] El Saman A, Meier S, Sander A, et al. Reduced loosening rate and loss of correction following posterior stabilization with or without PMMA augmentation of pedicle screws in vertebral fractures in the elderly[J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2013, 39(5): 455-460
- [23] Ohtori S, Inoue G, Orita S, et al. Comparison of teriparatide and bisphosphonate treatment to reduce pedicle screw loosening after lumbar spinal fusion surgery in postmenopausal women with osteoporosis from a bone quality perspective [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2013, 38(8): E487-92
- [24] 徐彬, 李志钢, 吴恒, 等. 椎弓根螺钉内固定术治疗胸腰椎骨折术后螺钉松动的相关因素分析 [J]. 华南国防医学杂志, 2021, 35(6): 412-416, 445
- [25] Lescher S, Bender B, Eifler R, et al. Isometric non-machine-based prevention training program: effects on the cross-sectional area of the paravertebral muscles on magnetic resonance imaging [J]. Clin Neuroradiol, 2011, 21(4): 217-22