

松龄血脉康胶囊对自发性高血压大鼠 PPAR γ 调控机制的实验研究

赵英强¹ 柳 威² 蔡晓月¹ 徐 强¹ 史 红² 王 威²
武重阳¹ 李 杰¹ 王瑞华¹ 江海涛¹

摘要 **目的** 研究松龄血脉康胶囊对自发性高血压大鼠 (SHR) 血压的影响以及对过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ , PPAR γ) 的调节机制。**方法** 24 只 10 周龄 SHR 大鼠随机分为空白组、中药组和西药组, 每组 8 只。中药组灌胃松龄血脉康 20 mg/(kg·d); 西药组灌胃雷米普利 1 mg/(kg·d); 空白组给予同体积的生理盐水。每周测血压 1 次, 4 周后检测心脏超声; 腹主动脉取血处死动物, 荧光实时定量 PCR 技术检测肝脏 PPAR γ 和血管紧张素 II 1 型受体 (AT1R) mRNA 的表达水平。免疫组织化学 (SP 法) 染色观察 PPAR γ 和 AT1R 蛋白的表达, 蛋白印迹定量分析 PPAR γ 和 AT1R 的含量。**结果** 用药 4 周后, 中药组血压降低, 与空白组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。中药降压效果不如西药明显, 但整体来看, 中药较西药降压稳定, 能够使血压维持在相对稳定的水平; 中药组心脏射血分数增高, 并显著上调肝脏 PPAR γ mRNA 表达及肝脏 PPAR γ 蛋白水平, 与空白组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 中药组 AT1R mRNA 表达明显抑制, AT1R 蛋白水平下调, 与空白组、西药组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 松龄血脉康胶囊通过上调 PPAR γ mRNA 的表达和蛋白合成, 抑制 AT1R mRNA 的表达和蛋白合成, 可能是其抑制血压升高, 提高心脏射血分数的部分作用机制。

关键词 松龄血脉康胶囊; 高血压; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 血管紧张素 II 1 型受体

The Regulatory Mechanism of Songling Xuemaikang Capsule on PPAR γ in Spontaneously Hypertensive Rats: an Experimental Study ZHAO Ying-qiang¹, LIU Wei², CAI Xiao-yue¹, XU Qiang¹, SHI Hong², WANG Wei², WU Chong-yang¹, LI Jie¹, WANG Rui-hua¹, and JIANG Hai-tao¹ 1 Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300150), China; 2 Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300193), China

ABSTRACT **Objective** To study the effect of Songling Xuemaikang Capsule (SXC) on blood pressure of spontaneously hypertensive rats (SHR) and regulatory mechanisms for peroxisome proliferator activated receptor- γ (PPAR γ). **Methods** Totally 24 10-week-old SHR rats were randomly divided into the blank control group, the Chinese medicine (CM) group, and the Western medicine (WM) group, 8 in each group. Rats in the CM group were administered with SXC at the daily dose of 20 mg/kg by gastrogavage. Those in the WM group were administered with ramipril at the daily dose of 1 mg/kg by gastrogavage. Those in the blank control group were administered with equal volume of normal saline. The blood pressure was measured once per week. The cardiac ultrasound was performed 4 weeks later. Rats were killed and then blood was sampled from abdominal aorta. mRNA expressions of liver PPAR γ and angiotensin II type 1 receptor (AT1R) were detected by fluorescence real-time quantitative PCR. Protein expressions of PPAR γ and AT1R were detected using immunohistochemical assay (SP). The contents of PPAR γ and AT1R were quantitatively analyzed by Western blot. **Results** After 4 weeks of treatment, the blood pressure decreased in the CM group, showing statistical difference when compared with the blank control

基金项目: 天津市自然科学基金资助项目 (No. 9JCZDJC20600); 国家自然科学基金面上项目 (No. 81273941/H2902)

作者单位: 1. 天津中医药大学第二附属医院心内科 (天津 300150); 2. 天津中医药大学中医药研究院 (天津 300193)

通讯作者: 赵英强, Tel: 13920089969, E-mail: zhaoyingqiang1000@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.09.1236

group ($P < 0.01$). CM was inferior to WM in lowering blood pressure. But as a whole, CM was more stable and could maintain blood pressure at a relatively stable level. The cardiac ejection fraction increased in the CM group, showing statistical difference when compared with the blank control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The mRNA and protein expressions of liver PPAR γ were up-regulated in the CM group, showing statistical difference when compared with the blank control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). CM could obviously inhibit the AT1R mRNA expression, and down-regulate the protein expression of AT1R, showing statistical difference when compared with the blank control group and the WM group respectively ($P < 0.01$). Conclusion SXC decreased blood pressure and improved the cardiac ejection fraction, which might be partially achieved by up-regulating the PPAR γ mRNA expression and protein synthesis, and inhibiting the AT1R mRNA expression and AT1R protein synthesis.

KEYWORDS Songling Xuemaikang Capsule; hypertension; peroxisome proliferator activated receptor- γ ; angiotensin II type 1 receptor

随着蛋白分子检测技术的发展,在蛋白分子水平研究高血压发病机制以及药物的作用机制已经非常广泛。松龄血脉康胶囊是由葛根、鲜松叶及珍珠层粉等组成的中药复方制剂,药理学实验研究显示其有降低自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)血压的作用^[1]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ , PPAR γ)是一类由配体激活的核转录因子超家族成员。有研究显示 PPAR γ 参与血压的调节^[2]。本实验观察了松龄血脉康对 SHR 血压的影响和对 PPAR γ 的调节,为松龄血脉康治疗高血压提供实验依据。

材料与方法

1 动物 10 周龄雄性 SHR 大鼠,体重(250 ± 20)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)2007-0001],饲养于室内通风橱内,恒温(22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,自然昼夜,自由取食及饮水。

2 药物 雷米普利(5 mg/片)由赛诺菲安万特(北京)制药有限公司生产,批号:C0001;松龄血脉康胶囊(0.5 g/粒,含葛根、珍珠层粉等)由成都康弘制药有限公司生产,批号:100513。

3 试剂及仪器 免疫组化试剂盒:Histostain-Plus Rabbit Primary (Cat. No. 85-6743, SUN-BIO),购自尚柏生物医学技术(北京)有限公司;蛋白印迹试剂均购自 Sigma 公司,抗体购自 Santa cruz;实时定量 PCR 试剂均购自天津市灏洋生物制品科技有限公司,引物由上海生物工程有限公司合成。无创鼠尾压测量仪(BP98AWU,日本软隆);彩色超声心动仪(GEL-400);包埋机:KD-BM 生物组织包埋机,浙江省金华市科迪仪器设备有限公司;切片机:LEICA2016,德国;水浴锅:SHA-C,江苏金坛市荣华仪器

制造有限公司;显微镜:Nikon i50,日本;转膜仪:ST-2 J-MAX;DY89-1 实时定量 PCR 仪-Linegene 9620 (BIOER);PCR 仪-杭州博日科技有限公司 TC-96/g/h(b)。

4 方法

4.1 分组 SHR 大鼠 24 只,平衡血压 2 周后随机分为 3 组(空白组、中药组、西药组),每组 8 只。各鼠每日相同时间灌胃给药 1 次。中药组剂量结合临床用量,参照文献[3]人和动物间按体表面积折算的等效剂量方法,确定给予松龄血脉康胶囊 20 mg/(kg $\cdot$ d);西药组剂量参考文献[4],确定给予雷米普利 1 mg/(kg $\cdot$ d);空白组给予同体积的生理盐水。连续灌胃 4 周。

4.2 检测指标

4.2.1 血压测定 采用尾动脉无创测压法。在干燥、通风、安静的环境中将大鼠置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温袋内预热 10 min,使大鼠尾动脉充分扩张,将传感器套在鼠尾根部,待大鼠短暂躁动停止后,连续测定 3 次取平均值作为血压。每周在相同的时间段测量血压 1 次。

4.2.2 心脏超声测定 在给药 4 周后,使用 GEL-400 彩色超声心动仪,探头频率为 9 MHz,测量并记录舒张末期左室内径(LVDd)、收缩末期左室内径(LVDs)、舒张末期室间隔厚度(IVSd)、收缩末期室间隔厚度(IVSs)、舒张末期左室后壁厚度(LVPWd)、收缩末期左室后壁厚度(LVPWs)、射血分数(EF)值等。

4.2.3 肝脏 PPAR γ 、AT1R mRNA 表达量测定 在给药 4 周后,腹主动脉取血,取肝脏使用 Trizol 试剂提取总 mRNA,引物序列见表 1。取总 RNA 1 μg ,按照说明书进行逆转录合成 cDNA。荧光定量 PCR 反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$, 15 min;95 $^{\circ}\text{C}$, 20 s;57 $^{\circ}\text{C}$, 20 s;40 个循环,反应体系为 20 μL 。选取 15~25 个扩增循环

数(cycle threshold,Ct)的荧光信号,计算 3 个平行复孔的扩增效率,计算 ΔCt ($\Delta Ct = Ct$ 目的基因 - Ct 内参基因)和 $\Delta\Delta Ct$ [$\Delta\Delta Ct = (Ct$ 实验组目的基因 - Ct 实验组内参基因) - (Ct 对照组目的基因 - Ct 对照组内参基因)],并计算实验组目的基因与对照组目的基因的差异表达量($2^{-\Delta\Delta Ct}$ = 实验组目的基因/对照组目的基因)。

表 1 PPAR γ 、AT1R 和 β -Actin 的上游引物和下游引物			
基因	基因序列	引物序列	长度 (bp)
PPAR γ	NM_001145366.1	上游:5'-AAG GGT GCC AGT TTC GAT CC-3'	159
		下游:5'-TAT TCA TCA GGG AGG CCA GCA-3'	
AT1R	NM_030985.4	上游:5'-ATC TCG CCT TGG CTG ACT TAT-3'	150
		下游:5'-GAA GGA ACA CAC TGG CGT AGA-3'	
β -Actin	NM_031144	上游:5'-TCA GGT CAT CAC TAT CGG CAA-3'	169
		下游:5'-AGC ACT GTG TTG GCA TAG AGG-3'	

4.2.4 肝脏 PPAR γ 、AT1R 蛋白含量测定 参考文献[5]进行免疫组织化学(SP 法)染色观察。大鼠腹主动脉取血后,取肝脏,4%甲醛固定,常规脱水、包埋切片(4 μ m),经常规二甲苯脱蜡、梯度酒精水化后蒸馏水冲洗,3%过氧化氢室温下孵育 10 min,以枸橼酸盐缓冲液为抗原修复液高压修复、冷却,非免疫动物血清室温下孵育 30 min 后去除动物血清,在标本上滴加一抗(1:200),4 $^{\circ}$ C 过夜,PBS 冲洗标本后滴加生物素标记的二抗,室温下孵育 30 min 后 PBS 冲洗,滴加即用型链霉亲和素辣根过氧化物酶(SP),室温下孵育 15 min 后 PBS 冲洗 DAB 显色,苏木素复染,梯度酒精脱水、二甲苯透明后用中性树胶封片,置镜下观察和拍摄。参考文献[5]进行蛋白印迹定量分析:取 -80 $^{\circ}$ C 保存的肝脏组织,按照 BCA 蛋白定量试剂盒(sunbio)使用说明操作,测定蛋白浓度。经 SDS-PAGE 凝胶电泳分离后,采用电印迹转移法将蛋

白质转印至 PVDF 膜上,用 TBST 溶液(含 5%脱脂奶粉)封闭 1 h 后,分别加入 β -actin 抗体和目标蛋白抗体,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,室温下 TBST 溶液洗膜后加入 HRP 标记的二抗(Santa cruz)孵育 2 h,再用 TBST 溶液洗膜,ECL 曝光,拍照,用 LabWorks 软件对图像进行灰度分析,以目标蛋白与 β -actin 条带的灰度值比值来估算目标蛋白的含量。

5 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组不同时间血压比较(表 2) 3 组基础血压无差异;用药 2~4 周时,中药组与空白组比较差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。中药组降压效果不如西药组明显,但较西药组降压稳定,能够使血压维持在相对稳定的水平。

2 各组心脏超声测量比较(表 3) 用药 4 周后,检测心脏超声发现与空白组比较,西药组 LVDd、IVSs、LVPWd 及 LVPWs 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$);与西药组比较,中药组 LVDd、IVSs、LVPWs 差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。中药组射血分数增高,与空白组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);与西药组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 各组大鼠肝脏 PPAR γ 、AT1R mRNA 表达比较(表 4) 用药 4 周后,与空白组比较,中药组 PPAR γ mRNA 的表达量显著上调,AT1R mRNA 的表达量显著下调,差异均有统计学意义($P < 0.01$);中药组 AT1R mRNA 的表达量与西药组比较,差异亦有统计学意义($P < 0.01$)。

表 2 各组不同时间血压比较 (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	血压				
		基础血压	给药 1 周	给药 2 周	给药 3 周	给药 4 周
空白	8	182.25 $\pm$ 13.63	181.76 $\pm$ 19.72	185.83 $\pm$ 6.38	185.66 $\pm$ 5.98	190.25 $\pm$ 8.90
中药	8	178.17 $\pm$ 11.54	175.35 $\pm$ 16.92 $\Delta\Delta$	175.00 $\pm$ 9.03 $^*\Delta\Delta$	173.17 $\pm$ 9.56 $^*\Delta\Delta$	171.82 $\pm$ 6.96 $^{**}\Delta\Delta$
西药	8	181.39 $\pm$ 11.20	144.67 $\pm$ 10.46 **	162.85 $\pm$ 6.44 **	156.39 $\pm$ 9.77 **	156.07 $\pm$ 9.52 **

注:与空白组同期比较, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$;与西药组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 3 各组心脏超声测量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVDd	LVDs	IVSd	IVSs	LVPWd	LVPWs	EF
		(mm)						(%)
空白	8	8.03 $\pm$ 0.25	5.13 $\pm$ 0.80	0.78 $\pm$ 0.13	1.28 $\pm$ 0.24	1.05 $\pm$ 0.13	1.68 $\pm$ 0.19	69.68 $\pm$ 4.40
中药	8	8.21 $\pm$ 0.35 $\Delta\Delta$	5.04 $\pm$ 0.44	0.78 $\pm$ 0.10	1.27 $\pm$ 0.12 Δ	1.01 $\pm$ 0.12	1.60 $\pm$ 0.15 $\Delta\Delta$	77.58 $\pm$ 5.12 *
西药	8	7.61 $\pm$ 0.27 *	4.84 $\pm$ 0.31	0.71 $\pm$ 0.14	1.04 $\pm$ 0.11 *	0.88 $\pm$ 0.14 *	1.24 $\pm$ 0.20 **	73.62 $\pm$ 6.55

注:与空白组比较, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$;与西药组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;下表同

表 4 各组大鼠肝脏 PPAR γ 、AT1R mRNA 的
相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PPAR γ mRNA	AT1R mRNA
空白	8	1	1
中药	8	1.42 $\pm$ 0.13 **	0.80 $\pm$ 0.03 ** $\Delta\Delta$
西药	8	1.17 $\pm$ 0.09	0.94 $\pm$ 0.03

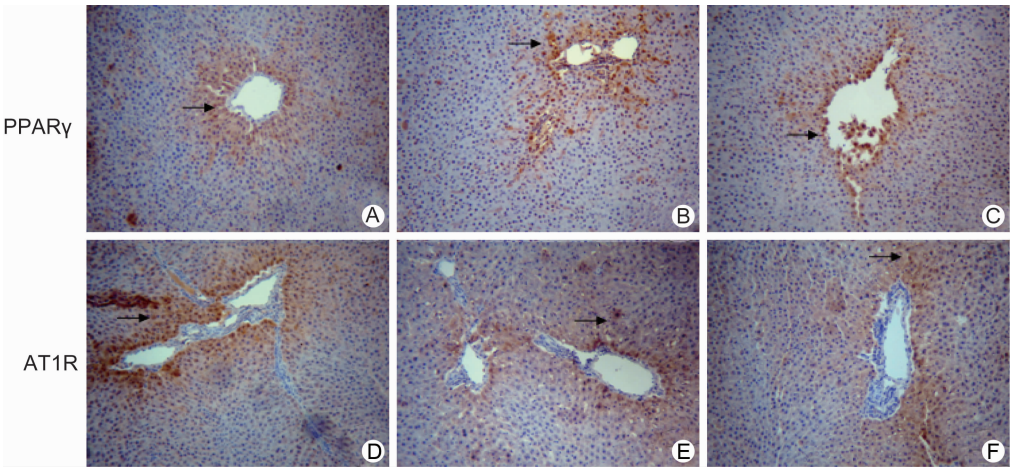
4 各组肝脏组织 PPAR γ 、AT1R 蛋白含量比较
(表 5, 图 1)

4.1 免疫组化检测各组大鼠肝脏组织 PPAR γ 及 AT1R 蛋白表达比较 PPAR γ 、AT1R 染色阳性标志为棕黄色颗粒。IPP 6.0 软件分析光密度示, 中、西药组的 PPAR γ 蛋白含量增高, AT1R 蛋白含量降低, 与空白组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。

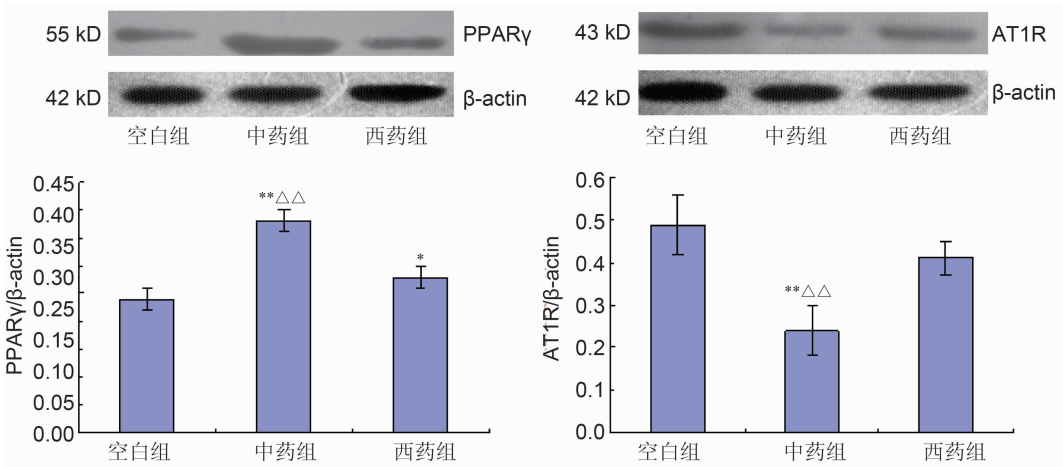
表 5 各组大鼠肝脏 PPAR γ 、AT1R 免疫组
化灰度值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PPAR γ	AT1R
空白	8	85 638.6 $\pm$ 7 661.2	168 910.7 $\pm$ 20 029.94
中药	8	135 008.5 $\pm$ 28 371.5 **	127 782.6 $\pm$ 7 034.71 **
西药	8	12 7168.0 $\pm$ 5 968.9 *	136 071.0 $\pm$ 31 864.2 *

4.2 蛋白印迹检测各组大鼠肝脏组织 PPAR γ 及 AT1R 蛋白比较(图 2) 中、西药组 PPAR γ 蛋白含量明显增高, 与空白组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$), 且中药组高于西药组 ($P < 0.01$); 中药组 AT1R 蛋白含量显著降低, 与空白组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 与西药组比较, 差异亦有统计学意义 ($P < 0.01$)。



注: A、D 为空白组; B、E 为中药组; C、F 为西药组; 箭头所示为阳性表达
图 1 各组大鼠肝脏组织 PPAR γ 和 AT1R 的蛋白表达 (SP, $\times 100$)



注: 与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与西药组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$
图 2 蛋白印迹检测各组大鼠肝脏组织 PPAR γ 及 AT1R 蛋白含量结果

讨 论

PPAR γ 是一类由配体激活的核转录因子超家族成员,主要分布于脂肪组织,调控脂肪细胞分化成熟和糖类、脂质代谢^[6]。其次在肝脏、肾脏的含量也较高,在心血管组织含量最少且不易检测^[7]。PPAR γ 与维甲酸类受体(RXR α)形成异源二聚体,并招募共抑制蛋白复合物与之结合,抑制靶基因的转录。当 PPAR γ 与配体结合被激活后,此异源二聚体释放共抑制蛋白并结合辅激活蛋白,然后与所调节基因的启动子上游过氧化物酶体增殖物反应元件(PPRE)结合,从而发挥对靶基因的转录调控作用,并由此实现其生物学作用^[8]。现在许多动物实验研究发现,PPAR γ 激动剂对高血压动物模型均具有降压作用,并且能减少高血压并发症的发生、发展^[9-13]。

高血压的发生、发展与 AT1R 紧密相关。AT1R 是由 359 个氨基酸组成,属于七型跨膜 G 蛋白偶联受体家族^[14]。AT1R 能使血管收缩、血管内皮细胞肥大和增生以及钠潴留,并且协同血管紧张素 II 刺激左室重构,改变血管的形态和力学性能,加快内皮功能障碍的进程^[15]。

PPAR γ 可经蛋白-蛋白相互作用抑制 Sp1 阻遏它与 AT1R 基因启动子-58/-34 内的一个 GC 盒子相关序列形成蛋白-DNA 复合物,在基因转录水平阻遏 AT1R 基因表达^[16]。由此,PPAR γ 可通过抑制 AT1R mRNA 的表达和蛋白的合成,来阻遏高血压的发生、发展。

松龄血脉康是由葛根、珍珠层粉、鲜松叶等多味中药组成的单纯中药制剂,有平肝潜阳、养血熄风之功,主要适用于肝阳上亢所致的高血压、高脂血症。现代临床研究认为,松龄血脉康胶囊有降压作用,是一种较为理想的治疗高血压的辅助药物^[17]。现代药理研究发现葛根的主要有效成分是葛根素,葛根素可降低肾素、Ang II 水平,有明确的扩张冠状血管、脑血管和改善微循环的作用,减轻血管重构及心室肥厚,还通过抗血小板聚集,促进内皮细胞功能及调节血管活性物质^[18-21]。珍珠层粉有效成分为活性钙及多种活性氨基酸,具有免疫促进,抗氧化自由基,中枢神经抑制等作用^[22]。松针具有抗氧化作用,保护血管内皮,改善血液黏稠度等功效^[23]。

长期高血压会促使动脉硬化的发生和发展,尤其是冠状动脉的粥样硬化程度会更加严重。心脏的血流动力学也会随之改变,造成慢性心肌缺血,使其舒张功能不完全,心室收缩功能降低,射血分数降低。本研究发现,松龄血脉康胶囊能有效抑制血压升高,使血压维

持在稳定的水平;在给药期间,血压有逐渐下降的趋势。同时松龄血脉康还能提高心脏射血分数,改善心脏的舒张与收缩功能。

本研究进一步发现,松龄血脉康能显著提高组织中 PPAR γ mRNA 的表达,增加 PPAR γ 蛋白合成;同时抑制组织中 AT1R mRNA 的表达,减少 AT1R 蛋白合成。由此,松龄血脉康的作用机制可能是通过上调 PPAR γ 的表达,抑制 AT1R 的表达,进而降低血压和提高射血分数。

参 考 文 献

- [1] 杨俊何,凌耀生. 松龄血脉康的降压药效试验[J]. 广东药学,1996,3:40-43.
- [2] Tamás Röszer, Mercedes Ricote. PPARs in the renal regulation of systemic blood pressure[J]. PPAR Res, 2010, 698730: 1-12.
- [3] 徐叔云,卞如濂,陈修主编. 药理实验方法学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2006:1861.
- [4] Wolfgang L, Paulus W, Bernward AS, et al. Late treatment with ramipril increases survival in old spontaneously hypertensive rats[J]. Hypertension, 1999, 34(2): 291-295.
- [5] 雷燕,陶丽丽,王国利,等. 人参三七川芎提取物对增龄和高血压大鼠血管平滑肌细胞的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(10): 1374-1379.
- [6] Mukoyama M, Nakajima M, Horiuchi M, et al. Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors[J]. J Biol Chem, 1993, 268(33): 24539-24542.
- [7] Ernesto LS, Farhad A, Karim B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: vascular and cardiac effects in hypertension[J]. Hypertension, 2003, 42(4): 664-668.
- [8] 马晶晶,章涛. PPAR γ 功能与疾病关系研究进展[J]. 中国药理学通报,2012,28(5): 601-604.
- [9] Sakamoto A, Hongo M, Saito K, et al. Reduction of renal lipid content and proteinuria by a PPAR- γ agonist in a rat model of angiotensin II-induced hypertension[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 682(1-3): 131-136.
- [10] Hernanz R, Martín á, Pérez-Girón JV, et al. Pioglitazone treatment increases COX-2-derived prostacyclin production and reduces oxidative stress in hypertensive rats: roles in vascular function[J]. Br J Pharmacol, 2012, 166(4): 1303-1319.
- [11] Sugawara A, Uruno A, Kudo M, et al. Effects of

- PPAR γ on hypertension, atherosclerosis, and chronic kidney disease[J]. *Endocr J*, 2010, 57(10): 847–852.
- [12] Chan SH, Wu KL, Kung PS, et al. Oral intake of rosiglitazone promotes a central antihypertensive effect via up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and alleviation of oxidative stress in rostral ventrolateral medulla of spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 2010, 55(6): 1444–1453.
- [13] Cipolla MJ, Bishop N, Vinke RS, et al. PPAR-gamma activation prevents hypertensive remodeling of cerebral arteries and improves vascular function in female rats[J]. *Stroke*, 2010, 41(6): 1266–1270.
- [14] Willson TM, Lambert MH, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease[J]. *Ann Rev Biochem*, 2001, 70: 341–367.
- [15] Iwai N, Inagami T. Identification of two subtypes in the rat type I angiotensin II receptor[J]. *FEBS Lett*, 1992, 298(2–3): 257–260.
- [16] Sugawara A, Takeuchi K, Uruno A, et al. Transcriptional suppression of type 1 angiotensin II receptor gene expression by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in vascular smooth muscle cells[J]. *Endocrinology*, 2001, 142(7): 3125–3134.
- [17] 李华, 缙沙坦联合松龄血脉康治疗原发性高血压临床观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(8): 911–912.
- [18] 范小芳, 李继武, 胡良冈, 等. 葛根素对慢性低氧高二氧化碳性肺动脉高压大鼠的保护作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2003, 23(1): 86–88.
- [19] 吴平, 曾繁荣, 马厚勋. 葛根素对大鼠脑及脏器组织一氧化氮体系的影响及其作用机制的探讨[J]. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(3): 196–198.
- [20] 叶绪英, 宋卉, 卢成志. 葛根素注射液对自发性高血压大鼠 AT1 和 ACE2 mRNA 表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(9): 824–827.
- [21] 潘德顺, 陈伟强. 葛根素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的干预作用[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(3): 332–334.
- [22] 菅原颖, 赵文静, 常惟智. 珍珠的药理作用及临床应用概述[J]. *中医药信息*, 2010, 27(2): 114–116.
- [23] 陈英, 刘成国, 赵毓芝, 等. 松针功能性成分及应用研究进展[J]. *安徽农业科学*, 2012, 40(10): 5994–5996.

(收稿:2012-10-08 修回:2013-06-07)

欢迎订阅 2014 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖;2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”,列入中国期刊方阵;2003—2012 年连续 10 年被评为“百种中国杰出学术期刊”;3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术刊物专项资助;4 次获“国家自然科学基金重点学术刊物专项基金”资助;4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”。并被多种国内外知名检索系统收录,如:中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国医学索引(MEDLINE)、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等;为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,被编入《中文核心期刊要目总览》,每年影响因子及总被引频次在中医药类期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本,月刊,128 页;铜版纸印刷,彩色插图。国内定价:25.00 元/期。全年定价:300.00 元。国际标准刊号:ISSN 1003-5370,国内统一刊号:CN 11-2787/R,国内邮发代号:2-52,国外代号:M640。国内外公开发售,在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京市海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62874291;E-mail:cjim@cjim.cn;网址:http://www.cjim.cn