· 基础研究 ·

基于均匀设计的坎离颗粒改善肾性高血压病 主效应中药筛选与验证

鲁成^{1,2} 宋磊^{1,3} 蒋梅先¹ 刘永明¹

摘要 **目的** 筛选坎离颗粒中治疗肾性高血压病主效应中药,并验证其对肾性高血压病的疗效。**方法** 采用腹主动脉缩窄诱导肾性高血压病大鼠模型,运用 DPSVT.05 版数据处理系统产生 U20(2010)表,采用拟水平法确定均匀设计实验方案对坎离颗粒进行 10 因子(10 味中药)10 水平(10 种剂量)20 次实验,将 100 只雄性 Wistar 大鼠随机分为 20 组,每组 5 只。以干预后 16 周大鼠左前肢血压为筛选指标,根据均匀设计法进行逐步回归分析,筛选出主效应中药,并得到中药复方(简称筛选方)。验证实验,将 50 只雄性 Wistar 大鼠随机分为假手术组(蒸馏水 10 mL/kg)、模型组(蒸馏水 10 mL/kg)、筛选方组(筛选方混悬液 1.125 g/mL)、坎离颗粒组(坎离颗粒混悬液 0.675 g/mL)、缬沙坦组(缬沙坦混悬液 0.72 g/L),每组 10 只。造模后 8 周开始干预,干预时间均为 16 周。测量造模后及干预 4、12、16 周大鼠左前肢血压,测量干预后各组大鼠肾脏重量及肾功能指标。**结果** 坎离颗粒中黄芪、莪术、附子、葶苈子、茯苓组合且生药剂量分别为 0.90、0.45、1.80、5.40、2.70 g/kg 时,降低血压疗效最佳。验证实验结果显示,与假手术组比较,模型组各时间点收缩压升高($P<0.01$),干预 16 周后血清肌酐(SCr)升高($P<0.01$)、左肾重量/右肾重量(LK/RK)降低($P<0.01$)。与模型组比较,各干预组干预后各时间点收缩压下降($P<0.01$),干预 16 周后筛选方组、坎离颗粒组 LK/RK 升高($P<0.05$),SCr 下降($P<0.05$)。**结论** 黄芪、莪术、附子、葶苈子、茯苓是坎离颗粒改善肾性高血压病的主效应中药;应用均匀设计可以有效揭示复方疗效的物质基础。

关键词 坎离颗粒;均匀设计;肾性高血压病;腹主动脉缩窄

Escreening and Verifying the Effective Ingredients of Kanli Granule on Renal Hypertension Based on Uniform Design Experimentation LU Cheng^{1,2}, SONG Lei^{1,3}, JIANG Mei-xian¹, and LIU Yong-ming¹ *1 Cardiovascular Department of Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (201203); 2 Cardiovascular Department of Shanghai Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200137); 3 Cardiovascular Department of Traditional Chinese Hospital of Luan, Anhui (237000)*

ABSTRACT Objective To screen the main-effect Chinese medicine of Kanli Granule for treating renal hypertension, and to verify its curative effect on renal hypertension. **Methods** Rat model of renal hypertension was induced by abdominal aorta constriction, DPSVT.05 version data processing system was used to generate U20(2010) table, 20 experiments with 10 factors(10 herbs) and 10 levels(10 kinds of dose) for Kanli Granules(using the pseudo-level method to determine the uniform design experiment plan) were conducted. One hundred rats were randomly divided into 20 groups with 5 rats in each group. Blood pressure of the left forelimb at 16 weeks after treatment was taken as the screening index, a stepwise regression analysis was carried out according to the uniform design method to screen out the main-effect Chinese medicine and obtain the Chinese medicine compound(screening formula). In the verification

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81973611, No.81102671);全国西医学习中医优秀人才培养项目;上海市青年科技英才扬帆计划资助(No.20YF1436800);上海市第七人民医院人才培养(No.XX2018-03)

作者单位:1.上海中医药大学附属曙光医院心血管科(上海 201203);2.上海中医药大学附属第七人民医院心血管科(上海 200137);3.六安市中医院心血管科(安徽 237000)

通讯作者:刘永明, Tel: 021-58670561, E-mail: liuyongming@foxmail.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20211208.113

experiment, another 50 rats were randomly divided into sham operation group (distilled water 10 mL/kg), model group (distilled water 10 mL/kg), screening formula group (screening formula suspension 1.125 g/mL), Kanli Granule group (Kanli Granule suspension 0.675 g/mL), valsartan group (valsartan suspension 0.72 g/L), 10 rats in each group. Intervention was started 8 weeks after modeling, and the intervention duration was 16 weeks. The blood pressure of the left forelimb after modeling, intervention 4, 12 and 16 weeks was measured, and the renal function and kidney weights were measured after treatment. **Results** The *Astragalus mongholicus* Bunge, *Curcuma phaeocaulis* Valeton, *Aconitum carmichaeli* Debx, *Lepidium apetalum* Willd, and *Poria cocos* (Schw.) Wolf in Kanli Granules had the best effect when the crude drug dosages were 0.90, 0.45, 1.80, 5.40, and 2.70 g/kg. The results of the verification experiment showed that compared with the sham operation group, the systolic blood pressure of the model group increased at each time ($P<0.01$), at intervention 16 weeks, the serum creatinine (SCr) increased, and the weight of left kidney/right kidney (LK/RK) decreased ($P<0.05$) in model group. Compared with the model group, the systolic blood pressure in intervention groups decreased at each time ($P<0.01$), LK/RK increased ($P<0.05$) and SCr decreased ($P<0.05$) in the screening prescription group and Kanli Granule group at intervention 16 weeks. **Conclusions** *Astragalus mongholicus* Bunge, *Curcuma phaeocaulis* Valeton, *Aconitum carmichaeli* Debx, *Lepidium apetalum* Willd, and *Poria cocos* (Schw.) Wolf are the main effect Chinese medicines of Kanli Granule for improving renal hypertension. The application of uniform design can effectively reveal the material basis of effect in the compound prescription.

KEYWORDS Kanli Granule; uniform design; renal hypertension; abdominal aortic coarctation surgery

肾性高血压病占成人高血压 5%~10%，同时也是继发性高血压的主要类型，较原发性高血压更难控制^[1]。根据指南^[2]，血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB)、钙通道阻滞剂 (calcium channel blocker, CCB)、 β 受体阻滞剂 (β receptor blocker, β -blocker) 属于 I 级推荐药物，而其中 ACEI、ARB 是高血压病最重要的治疗药物，临床试验证明它们不仅能有效地降低血压，还能保护和改善肾功能文献，但是很多肾脏疾病，如唯一功能肾、严重的双肾动脉狭窄以及进展性肾病，由于可能导致急性肾衰而都限制此类药物应用^[1-3]。

中医药防治肾性高血压病具有独特优势。课题组在前期研究中已发现坎离颗粒 (由黄芪、附子、白术、白芍、茯苓、三棱、莪术、葶苈子、车前子、麦冬组成) 加减能有效改善腹主动脉缩窄大鼠的外周血压和肾脏损害^[4,5]。因此本研究采用腹主动脉缩窄法诱导肾性高血压病大鼠模型，运用均匀设计实验筛选坎离颗粒干预改善腹主动脉缩窄诱导的肾性高血压病主效应中药，并验证其对肾性高血压病的疗效。

材料与方 法

1 实验动物 SPF 级雄性 Wistar 大鼠 150 只，6~7 周龄，体重 200~220 g，购自中国科学院上海实验动物中心，生产许可证号：SCXK (沪)：2012-

0002。本研究通过上海中医药大学实验动物福利与伦理委员会审批 (No. PZSHUTCM191227002)。

2 药物制备 坎离颗粒上海中医药大学曙光医院院内制剂，黄芪、附子、白术、白芍、茯苓等 10 味中药按 15:5:6:6:7.5 等固定配比组成。根据“人和动物按体表面积折算的等效剂量比值”折算等效剂量^[6]。使用时将坎离颗粒浸膏配成含生药 0.675 g/mL 的水溶液。缬沙坦，80 mg/片，北京诺华制药有限公司生产，生产批号：X1305，碾碎，过药典 100 目筛后，置于含 0.5% 混悬剂 (羧甲基纤维素钠) 的双蒸水中，制成 0.72 g/L 浓度的缬沙坦混悬剂。

3 主要试剂与仪器 血肌酐试剂盒 (serum creatinine, SCr, 批号：20110615)、尿素氮试剂盒 (blood urea nitrogen, BUN, 批号：20110526) 均购自南京建成生物科技有限公司。尾动脉血压测定分析系统 BP-98A (北京软隆科技有限责任公司)；上海奥尔科特生物科技有限公司；Adventurer Ohaus AR1140/C 型电子分析天平。

4 动物模型制备 参照文献^[4,5,7-9]采用腹主动脉缩窄法制成肾性高血压病大鼠模型。具体步骤如下：实验大鼠手术前 12 h 禁食不禁水，以 2% 戊巴比妥钠按 35 mg/kg 腹腔注射麻醉后开腹，开刀约 1.5 cm 左右，钝性分离腹腔软组织，暴露腹主动脉，在双侧肾动脉间分离该处腹主动脉，将直径约为 0.6 mm 的钝金属针于该段腹主动脉平行放置，后用外科手术缝合线 (5-0) 结扎，并迅速抽出金属针，

造成腹主动脉缩窄。左肾萎缩，右肾代偿性增大诱导出肾性高血压病即造模成功^[4, 5, 10]。假手术组除开腹暴露、分离双侧肾动脉间腹主动脉但不结扎，即不行缩窄处理外，其余步骤与模型动物处理相同。

5 均匀设计筛选实验 运用 DPSVT.05 版数据处理系统产生 U20 (2010) 表，将方中 10 味中药作为考察因素，用 X1~X10 分别代表黄芪、附子、白术、白芍、茯苓、三棱、莪术、葶苈子、车前子、麦冬，每个因子各取 10 个水平（水平为大鼠每公斤体重每日给药量，即呈梯度的 10 种不同剂量），采用拟水平法确定均匀设计实验方案。X1、X8、X9 剂量范围为 0.900~5.400 g，X2 剂量范围为 0.270~1.800 g，X3、X4 剂量范围为 0.540~2.160 g，X5 剂量范围为 0.675~2.700 g，X6、X7、X10 剂量范围为 0.450~1.800 g。运用 U20 (2010) 表安排因子和水平，每一横行代表一个新的组方共 20 次实验（表 1）。100 只大鼠采用随机数字表法分为 20 组，每组 5 只。造模后 8 周开始药物干预，除 N2、N4、N10、N12、N14、N16 组外，其余各组均有 1~2 只大鼠造模死亡，其余所有大鼠均造模成功，干预 16 周，假手术组给予等质量的蒸馏水（蒸馏水 10 mL/kg）。实验结束后，腹腔注射 2% 戊巴比妥钠（35 mg/kg）麻醉实验鼠，用大鼠尾动脉血压仪测量大鼠左前肢血收缩压（systolic

blood pressure, SBP）和舒张压（diastolic blood pressure, DBP），每个动物测 7 次，取其中 3 个较接近的血压的平均值作为最终的测试数据^[4, 5, 9, 11-13]。

6 验证实验

6.1 分组及给药 筛选实验获得回归方程后，根据回归方程提示的主效应中药及其剂量作为筛选所得主效应中药复方（简称筛选方）。根据“人和动物按体表面积折算的等效剂量比值”折算等效剂量^[6]，制成筛选方组含生药 1.125 g/mL 的水溶液、坎离颗粒含生药 0.675 g/mL 的水溶液、0.72 g/L 浓度的缬沙坦混悬剂。50 只大鼠采用随机数字表法分为假手术组、模型组、筛选方组、坎离颗粒组、缬沙坦组，每组 10 只。各组均在造模 8 周后开始药物干预，干预 16 周。造模后共死亡 6 只大鼠，其中模型组 2 只、筛选方组 1 只、坎离颗粒组 2 只、缬沙坦组 1 只，其中坎离颗粒组 1 只为灌胃后死亡，其余死亡均为麻醉后死亡。所有大鼠均造模成功。

6.2 血压测量 于造模后及干预 4、12、16 周测量大鼠左前肢 SBP，方法同前。

6.3 大鼠肾功能检测 治疗后，于腹腔麻醉下行腹主动脉采取血后处死大鼠，新鲜血液静置 2 h 后 3 000 r/min 速度 4 ℃离心 10 min，取上清液 -80 ℃冰箱保存。BUN 检测使用二乙酰-脲比色法检测，

表 1 均匀设计实验方案 (g)

组别	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10
N1	1.350	1.080	1.800	0.720	2.025	1.800	0.720	1.800	4.050	1.440
N2	2.250	1.080	0.720	1.260	2.250	0.450	0.540	5.400	2.700	0.540
N3	2.700	1.620	1.620	2.160	2.475	1.440	1.080	5.400	2.250	1.440
N4	4.500	1.260	1.260	0.900	0.900	1.620	1.620	4.500	3.600	0.630
N5	2.700	0.450	0.720	0.540	1.800	1.260	1.260	1.800	5.400	0.540
N6	3.600	0.270	1.260	0.900	2.475	0.630	0.900	0.900	3.150	1.800
N7	1.800	0.720	1.800	0.540	1.125	0.540	1.080	4.050	0.900	0.900
N8	5.400	0.900	1.620	1.980	1.800	0.450	1.800	1.350	2.700	1.080
N9	3.150	1.800	1.980	1.800	2.025	0.630	1.440	3.150	4.050	0.450
N10	4.050	1.440	1.440	1.080	1.125	0.540	0.450	2.700	5.400	1.260
N11	2.250	0.450	2.160	1.260	0.675	1.260	1.620	2.700	2.250	1.620
N12	3.600	0.540	1.080	2.160	0.900	0.720	0.720	2.250	1.800	0.450
N13	1.800	1.620	0.540	1.800	0.675	1.080	0.900	1.350	3.600	1.080
N14	0.900	0.270	1.440	1.980	1.575	1.620	0.450	3.600	3.150	0.720
N15	4.050	0.720	0.540	1.620	2.250	1.800	1.260	3.150	0.900	1.260
N16	3.150	1.260	1.980	1.440	1.350	1.440	0.540	0.900	1.350	0.630
N17	0.900	1.440	1.080	1.080	2.700	0.900	1.800	2.250	1.350	0.720
N18	5.400	1.800	0.900	0.720	1.575	0.900	0.630	3.600	1.800	1.620
N19	4.500	0.540	2.160	1.440	2.700	1.080	0.630	4.050	4.500	0.900
N20	1.350	0.900	0.900	1.620	1.350	0.720	1.440	4.500	4.500	1.800

SCr 采用苦味酸法检测;测定过程均严格按照试剂说明书要求进行。

6.4 肾脏重量测量 治疗后,剪开实验大鼠腹壁,打开腹腔快速分离实验大鼠肾脏,先后将修剪好并吸干表面水分的实验大鼠左右肾脏分别置电子分析天平上称重,称量左肾(left kidney, LK)和右肾(right kidney, RK)重量,计算左肾/右肾重量(LK/RK)。

7 统计学方法 数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析。实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均匀设计实验采用逐步回归分析。多组比较采用单因素方差分析,两组比较采用 q 检验。以 $\alpha = 0.05$ 为显著水准进行统计检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1 均匀设计筛选实验结果(表 2) 均匀设计各组血压经逐步回归分析获得回归方程: $Y(SBP) = 166.26 + 2.342 \times \text{黄芪} \times \text{菝葜} - 1.433 \times \text{附子} \times \text{葶苈子}$, $Y(DBP) = 128.239 - 1.497 \times \text{葶苈子} \times \text{茯苓}$ 。回归方程提示黄芪、菝葜、附子、葶苈子、茯苓组合且生药剂量分别为 0.90、0.45、1.80、5.40、2.70g/kg 时对腹主动脉缩窄诱导肾性高血压病大鼠左前肢血压改善最为明显。

表 2 均匀设计各组血压情况 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	SBP	DBP
N1	4	162 ± 13	112 ± 18
N2	5	158 ± 10	110 ± 12
N3	4	155 ± 5	112 ± 13
N4	5	174 ± 5	120 ± 7
N5	4	173 ± 17	134 ± 13
N6	3	180 ± 8	133 ± 5
N7	3	174 ± 11	119 ± 10
N8	4	184 ± 13	129 ± 13
N9	4	167 ± 17	137 ± 18
N10	5	159 ± 10	135 ± 11
N11	4	167 ± 16	136 ± 14
N12	5	169 ± 12	121 ± 15
N13	3	173 ± 8	134 ± 12
N14	5	162 ± 10	119 ± 17
N15	4	181 ± 12	128 ± 16
N16	5	176 ± 9	110 ± 4
N17	4	157 ± 15	115 ± 10
N18	3	160 ± 10	110 ± 11
N19	3	156 ± 7	113 ± 16
N20	4	160 ± 6	106 ± 15

2 验证实验各组大鼠 SBP 比较(表 3) 与假手术组比较,模型组各时间点 SBP 升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,筛选方组、坎离颗粒组、缙沙坦组干

预 4、12、16 周 SBP 下降 ($P < 0.01$),各干预组间 SBP 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)

表 3 各组大鼠 SBP 比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	n	造模后	干预 4 周	干预 12 周	干预 16 周
假手术	10	105 ± 13	98 ± 10	104 ± 10	101 ± 6
模型	8	135 ± 10*	142 ± 10*	145 ± 8*	142 ± 14*
筛选方	9	132 ± 9	116 ± 9 [△]	124 ± 16 [△]	120 ± 18 [△]
坎离颗粒	8	131 ± 13	116 ± 15 [△]	122 ± 12 [△]	119 ± 11 [△]
缙沙坦	9	134 ± 12	111 ± 11 [△]	111 ± 9 [△]	107 ± 8 [△]

注:与假手术组同期比较,* $P < 0.01$;与模型组同期比较,[△] $P < 0.01$

3 验证实验各组大鼠 SCr、BUN 水平比较(表 4) 与假手术组比较,模型组 SCr 升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,筛选方组、坎离颗粒组 SCr 下降 ($P < 0.05$)。其余各指标比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 4 各组大鼠 SCr、BUN 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)
假手术	10	30.00 ± 3.16	6.37 ± 0.59
模型	8	40.60 ± 5.66*	6.96 ± 1.08
筛选方	9	31.88 ± 6.65 [△]	6.75 ± 1.01
坎离颗粒	8	32.13 ± 6.51 [△]	6.40 ± 0.92
缙沙坦	9	35.71 ± 7.76	7.02 ± 1.45

注:与假手术组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$

4 验证实验各组大鼠治疗后 LK、RK、LK/RK 比较(表 5) 与假手术组比较,模型组 RK 升高 ($P < 0.05$),LK/RK 降低 ($P < 0.01$)。与模型组比较,筛选方组、坎离颗粒组 LK/RK 升高 ($P < 0.05$)。其余各指标比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 5 各组大鼠 RK、LK、LK/RK 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	RK (g)	LK (g)	LK/RK
假手术	10	1.16 ± 0.13	1.09 ± 0.15	0.945 ± 0.049
模型	8	1.38 ± 0.18*	1.06 ± 0.07	0.769 ± 0.086**
筛选方	9	1.25 ± 0.15	1.13 ± 0.12	0.878 ± 0.040 [△]
坎离颗粒	8	1.24 ± 0.11	1.12 ± 0.17	0.866 ± 0.051 [△]
缙沙坦	9	1.32 ± 0.11	1.08 ± 0.10	0.800 ± 0.126

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$

讨 论

由一侧或者双侧肾实质病变和或肾动脉病变致肾实质缺血引起的高血压病统称为肾性高血压病,主要发病机制为肾素血管紧张素系统激活、水钠潴留以及交感神经系统激活^[3,44]。肾性高血压病与原发高血压病不同,有其自身的特点,治疗上有其特殊性,较原发性高血压病更难以控制^[15]。鲁成等^[4,5]、石海

莲等^[12]通过腹主动脉缩窄已经成功诱导肾性高血压模型。本研究同样在大鼠两肾之间缩窄腹主动脉,造成一侧肾脏灌注不足,从而引起血管紧张素增高,体循环血压增高,最终导致肾脏损害。本研究发发现造模 24 周后模型组大鼠左侧肾脏萎缩明显,右肾代偿性增大,左右肾脏重量之比差异显著,且模型组大鼠肌酐明显升高,表明该模型肾脏损害严重,这提示该模型可以很好模拟肾性高血压病。

坎离颗粒中附子辛温大热助心阳,黄芪补气,共为君药;白术、茯苓利水渗湿宁心为臣,以助水饮祛除而增助阳之效;葶苈子、车前子利水,三棱、莪术活血通络为佐;白芍养血敛阴,麦冬养阴生津为使。诸药合用,使得心阳得振,水饮温化,阴中求阳,从而得效^[7-9, 13]。本课题组前期发现坎离颗粒可以有效降低腹主动脉缩窄诱导肾性高血压病的左前肢大鼠血压,并对肾脏有保护作用相符^[9]。但坎离颗粒改善肾性高血压病的主效应中药具体包括哪些尚不明确。

本研究采用腹主动动脉缩窄诱导肾性高血压病模型,采用均匀设计法,探讨坎离颗粒中改善肾性高血压的主效应中药。“均匀设计法”是一种将数论和多元统计相结合的实验设计方法。其设计的目标就是要用最少的实验取得关于系统的尽可能充分的信息,因此适用于多因素、多水平的实验^[16]。本研究通过筛选实验得到的筛选方提示黄芪、莪术、附子、葶苈子、茯苓组合且生药剂量分别为 0.90、0.45、1.08、5.40、2.70 g/kg 时,改善肾性高血压病大鼠血压最佳。课题组获得筛选方后进一步通过验证实验验证其疗效。研究结果显示坎离颗粒与筛选方均可降低血压、改善 SCr 和 LK/RK,且筛选方与坎离颗粒疗效相当,证实通过“均匀设计法”筛选的筛选方疗效可靠。

本研究通过“均匀设计法”对坎离颗粒治疗肾性高血压病的主效应中药进行筛选。但有效组分复方各成分间是否存在“协同增效”效应?如果存在,如何“协同”是后续进一步研究的内容。

利益冲突: 本文全体作者郑重声明不存在任何与本稿件相关的利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Textor SC. Management of renovascular hypertension[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2020, 35 (6): 627-635.
- [2] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (19): e127-e248.
- [3] 鲁成, 李岩松, 刘永明. 中西医结合防治肾性高血压的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2016, 13, (23): 42-44, 61.
- [4] 鲁成, 宋磊, 熊旭东, 等. 益气温阳中药干预对腹主动脉缩窄诱导的肾性高血压的影响[J]. *中国中医急症*, 2014, 23 (12): 2155-2158.
- [5] 鲁成, 谭艳, 刘永明, 等. 益气温阳中药对腹主动脉缩窄诱导的心肾损害大鼠的干预研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18 (3): 196-200.
- [6] 黄继汉, 黄晓军, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9 (9): 1069.
- [7] 刘永明, 吴大正, 徐裕亚, 等. 坎离颗粒对压力负荷超载诱导的舒张性心力衰竭大鼠心肌力学变化的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36 (2): 196-202.
- [8] 刘永明, 徐裕亚, 那木海, 等. 坎离颗粒对压力负荷超载所致舒张性心力衰竭大鼠心肌肌质网钙转运的影响[J]. *中医杂志*, 2015, 56 (21): 1867-1870.
- [9] 谭艳, 鲁成, 蒋梅先, 等. 坎离颗粒对自发性高血压大鼠和腹主动脉缩窄大鼠的降压疗效[J]. *中国医药导报*, 2017, 14 (12): 8-11, 16.
- [10] Crandall DL, Goldstein BM, Ferraro GD, et al. Relationship of cardiac hemodynamic and biochemical adaptations to mortality during long-term aortic constriction[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1991, 198 (2): 747-753.
- [11] 高俊杰, 吴琼, 陈铁军, 等. 潜阳合剂对腹主动脉缩窄致高血压左室肥厚的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13 (6): 746-749.
- [12] 石海莲, 张蓓蓓, 吴大正, 等. 左前肢血压法动态观察腹主动脉缩窄大鼠的血压变化[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24 (6): 830-833.
- [13] 鲁成, 宋磊, 蒋梅先, 等. 心脏彩色多普勒超声评价压力负荷超载诱导的舒张性心力衰竭及益气温阳中药的干预作用[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44 (9): 1978-1982.
- [14] 冯晋, 张爱华. 慢性肾脏病合并高血压的新机制[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2020, 9 (1): 33-37.
- [15] 谢院生, 毛炜, 郭立中, 等. 肾性高血压的中西医结合诊断与治疗[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2020, 21 (11): 1032-1034.
- [16] 傅琪琳, 胡义扬, 冯琴, 等. 基于均匀设计的健脾活血方改善酒精性肠渗漏的主效应中药分析[J]. *中西医结合学报*, 2011, 9 (11): 1234-1241.

(收稿: 2020-11-04 在线: 2022-03-11)

责任编辑: 邱禹