

本文引用:李霞,曾勇,张稳. 复方钩藤降压片调节TLR4/NF- κ B信号通路对自发性高血压大鼠炎症状态的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(2): 168-172.

复方钩藤降压片调节TLR4/NF- κ B信号通路对自发性高血压大鼠炎症状态的影响

李霞,曾勇,张稳*

(湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410000)

[摘要] **目的** 研究复方钩藤降压片对TLR4/NF- κ B信号通路以及血管紧张素II(angiotensinII, AngII)、血管紧张素(1-7)[angiotensin1-7, Ang(1-7)]、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)相关炎症因子表达的影响,探讨复方钩藤降压片对自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)的可能降压机制。**方法** 将21只7周龄雄性SHR随机分为模型对照组(SHR组)、复方钩藤降压片治疗组(SHR-G组)、缬沙坦片治疗组(SHR-D组),另取7只雄性WKY大鼠为空白对照组(WKY组)。所有大鼠给予相应干预,6周后采用ELISA方法检测血清中AngII、Ang(1-7)和MCP-1的含量;采用免疫组织化学方法检测胸主动脉内皮细胞中TLR4和NF- κ B p65的蛋白水平。**结果** (1)SHR组血浆促炎因子AngII、MCP-1的含量明显高于WKY组($P<0.05$),而抑炎因子Ang(1-7)的含量明显低于WKY组($P<0.01$);经复方钩藤降压片和缬沙坦片干预,可以明显降低SHR血浆中AngII和MCP-1的含量($P<0.05$),而增加血浆抑炎因子Ang(1-7)的含量($P<0.05$ or $P<0.01$)。(2)SHR组胸主动脉内皮细胞中TLR4和NF- κ B p65的蛋白水平明显高于WKY组($P<0.01$);相对于SHR组,SHR-D和SHR-G组大鼠胸主动脉组织中TLR4和NF- κ B p65的表达量显著降低($P<0.05$ or $P<0.01$)。**结论** 复方钩藤降压片可通过抑制胸主动脉组织内皮细胞TLR4/NF- κ B信号通路的活化,降低促炎因子AngII、MCP-1的水平,提高抑炎因子Ang(1-7)的水平,抑制机体的炎症状态。

[关键词] 复方钩藤降压片;自发性高血压;TLR4/NF- κ B信号通路;血管紧张素II;血管紧张素(1-7);单核细胞趋化蛋白-1

[中图分类号]R28.5;R544.1

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.02.005

Effect of Compound Gouteng Jiangya Tablet on the Inflammatory State of Spontaneously Hypertensive Rats by Regulating the TLR4/NF- κ B Signaling Pathway

LI Xia, ZENG Yong, ZHANG Wen*

(The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of Compound Gouteng Jiangya Tablet on the TLR4/NF- κ B signaling pathway and the expression of angiotensin II (AngII) and angiotensin 1-7 [Ang(1-7)], monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) associated inflammatory cytokines and its possible antihypertensive mechanism in spontaneous hypertension rats (SHRs). **Methods** A total of 21 male SHRs aged 7 weeks were randomly divided into model control group (SHR group), Compound Gouteng Jiangya Tablet group (SHR-G group), and valsartan group (SHR-D group), and another 7 male WKY rats with the same age were selected as blank control group (WKY group). All rats were given the corresponding intervention, and 6 weeks later, ELISA was used to measure the serum levels of AngII, Ang (1-7) and MCP-1, and immunohistochemistry was used to measure the protein expression of TLR4 and NF- κ Bp65 in thoracic aortic endothelial cells. **Results** Compared with the WKY group, the SHR group had significantly higher levels of the plasma proinflammatory factors AngII and MCP-1 ($P<0.05$)

[收稿日期]2018-05-23

[基金项目]国家自然科学基金项目(81473616);湖南省高校创新平台开放基金项目(15K095);湖南省中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室基金项目(ZYFT201503)。

[作者简介]李霞,女,硕士,医师,研究方向:中医药对心血管疾病的防治。

[通讯作者]*张稳,女,副教授,硕士研究生导师,E-mail:46890358@qq.com。

and a significantly lower level of the anti-inflammatory cytokine Ang (1-7) ($P<0.001$). The treatment with Compound Gouteng Jiangya Tablet and valsartan significantly reduced the plasma levels of AngII and MCP-1 in SHR ($P<0.05$) and significantly increased the plasma level of the anti-inflammatory cytokine Ang (1-7) ($P<0.05$). The SHR group had significantly higher protein levels of TLR4 and NF- κ B p65 in thoracic aortic endothelial cells than the WKY group ($P<0.01$), and compared with the SHR group, the SHR-D and SHR-G groups had significant reductions in the expression of TLR4 and NF- κ B p65 in thoracic aorta tissue ($P<0.01$). **Conclusion** Compound Gouteng Jiangya Tablet can inhibit inflammatory state in the body by inhibiting activation of the TLR4/NF- κ B signaling pathway in thoracic aortic endothelial cells, reducing the levels of the proinflammatory factors AngII and MCP-1, and increasing the level of the anti-inflammatory cytokine Ang(1-7).

[**Keywords**] Compound Gouteng Jiangya Tablet; spontaneous hypertension; TLR4/NF- κ B signaling pathway; angiotensin II; angiotensin 1-7; monocyte chemoattractant protein-1

高血压病的发病机制非常复杂,如遗传、高钠饮食、肾素-血管紧张素-醛固酮学说等^[1],其中炎症机制在高血压病的发生及高血压病对各靶器官的损害方面有越来越多的研究,逐步证实了炎症是高血压发生及发展的重要因素^[2]。中医药在高血压病的治疗及其并发症的防治方面发挥着重要的作用^[3],本课题组前期研究证实了中成药复方钩藤降压片具有降压,降低自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)血清急性期反应蛋白、IL-6等炎症因子,降低醛固酮、内皮素含量及减轻对心脏、肾脏等靶器官损害的作用^[4-5]。但具体的作用机制尚未深入探讨,本文通过研究经复方钩藤降压片干预后的自发性SHR血浆中血管紧张素II(angiotensinII, AngII)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、血管紧张素(1-7)[angiotensin1-7, Ang(1-7)]含量的变化,以及主动脉内皮细胞中TLR4/NF- κ B p65蛋白的变化,进一步探讨复方钩藤降压片对SHR炎症状态的影响及其可能机制,为复方钩藤降压片的降压作用提供新的实验依据。

1 材料

1.1 实验动物

SPF级大鼠28只购至北京维通利华实验技术有限公司,SHR21只,正常血压对照大鼠(Wistar-Kyoto,WKY)7只,年龄:7周,雄性,体质量210~230 g,SHR血压160~190 mmHg,WKY大鼠血压110~130 mmHg。

1.2 试剂

复方钩藤降压片(批号20160324,0.4 g/片)(湖南中医药大学第一附属医院制剂产品);缬沙坦片,批号20160557 80 mg/片,(北京诺华制药有限公司)。多聚甲醛、水合氯醛、PBS液、anti-NF- κ B p65抗体、anti-TLR4抗体(eBioscience公司);辣根酶标

记山羊抗小鼠IgG(H+L)以及DAB显示液(北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.3 仪器

LKB-III型超薄切片机(瑞典LKB公司);病理组织包埋机(深圳永年科技);组织摊片机机(德国SLEE公司);倒置显微镜及拍照装置(OLYMPUS公司);biocell2010型酶标仪(Biocell公司);Motie Images Advaned 3.2彩色图像分析系统(MotiC公司)。

2 方法

2.1 实验分组及干预

将24只SHR随机分为模型对照组(SHR组)、复方钩藤降压片治疗组(SHR-G组)和缬沙坦治疗组(SHR-D组);将8只WKY大鼠作为空白对照组(WKY组)。每天在固定时间对SHR组和WKY组大鼠进行蒸馏水灌胃;SHR-G组用由蒸馏水配制的浓度为43.2 mg/mL的复方钩藤降压片按0.432 g/(kg·d)灌胃;SHR-D组用蒸馏水将缬沙坦配制成浓度0.72 mg/mL的液体后按7.2 mg/(kg·d)灌胃,每天1次,共干预6周。干预期间每周测1次血压并称量体质量,根据体质量调整复方钩藤降压和缬沙坦的剂量。

2.2 ELISA法测定Ang II、Ang(1-7)、MCP-1

按照ELISA试剂盒的步骤检测各组大鼠血浆中Ang II、Ang(1-7)、MCP-1的含量:使用酶标仪在450 nm波长下检测样品的吸光度值(OD值),然后利用标准曲线计算出血清中炎症因子的含量。

2.3 免疫组化法检测大鼠胸主动脉内皮细胞中TLR4及NF- κ B p65蛋白的表达

将各组大鼠胸主动脉组织制备成石蜡切片,经免疫组化染色处理后,用400倍的高倍镜对免疫组化结果拍摄5个不重叠视野,采用Motie Images Advanced 3.2彩色图像分析系统进行图像分析,阳性信号为胞质或胞核呈现棕黄色颗粒,测定阳性颗粒的平均光密度(AOD)值表达组织中蛋白的含

量。AOD 值越大阳性越强, AOD 值越小阳性越弱。

2.4 统计学分析

使用 SPSS 16.0 对数据进行处理, 计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”形式表示, 组间两两比较采用最小显著差值法 (LSD), 各组间比较采用方差分析 (ANOVA)。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义, $P < 0.01$ 表示差异有显著统计学意义。

3 结果

3.1 复方钩藤降压片对 SHR 大鼠血清炎症因子 Ang II、Ang(1-7) 和 MCP-1 浓度的影响

与 WKY 组比较, SHR 组大鼠血浆 Ang II 和 MCP-1 的浓度明显升高 ($P < 0.05$); 与 SHR 组比较, SHR-G 组和 SHR-D 组血清炎症因子 Ang II 和 MCP-1 的浓度显著降低 ($P < 0.05$); 与 WKY 组比较, SHR 组大鼠血液 Ang(1-7) 浓度明显降低 ($P < 0.01$); 与 SHR 组比较, SHR-D 组 Ang(1-7) 浓度明显升高 ($P < 0.01$); 与 SHR 组比较, SHR-G 组 Ang(1-7) 浓度明显升高 ($P < 0.05$)。结果见表 1。

表 1 各组大鼠血清中 Ang II、Ang(1-7)、MCP-1 因子浓度比较 ($\bar{x} \pm s, n=7, \text{ng/L}$)

组别	Ang II	Ang(1-7)	MCP-1
WKY 组	347.37±26.26	281.88±20.03	598.49±41.42
SHR 组	465.47±34.87*	183.12±10.94**	785.06±42.56*
SHR-D 组	329.99±15.30 [△]	276.27±13.65 ^{△△}	599.54±45.87 [△]
SHR-G 组	308.52±27.00 [△]	253.59±16.22 [△]	573.35±39.05 [△]

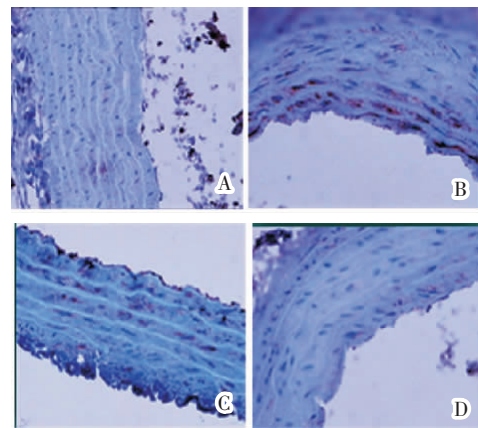
注: 与 WKY 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 SHR 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

3.2 复方钩藤降压片对 SHR 胸主动脉内皮细胞中 TLR4 及 NF- κ B p65 表达量的影响

免疫组化结果显示: 与 WKY 组比较, SHR 组胸主动脉内皮细胞中 TLR4 和 NF- κ B p65 蛋白表达量明显升高 ($P < 0.01$); 与 SHR 组比较, SHR-D 组胸主动脉内皮细胞中 TLR4 和 NF- κ B p65 蛋白表达量显著降低 ($P < 0.05$); 与 SHR 组比较, SHR-G 组大鼠胸主动脉内皮细胞中 TLR4 和 NF- κ B p65 蛋白表达量明显降低 ($P < 0.01$)。与 SHR-D 组比较, SHR-G 组大鼠胸主动脉内皮细胞中 TLR4 和 NF- κ B p65 蛋白表达量明显降低 ($P < 0.05$)。结果见图 1-2, 表 2。

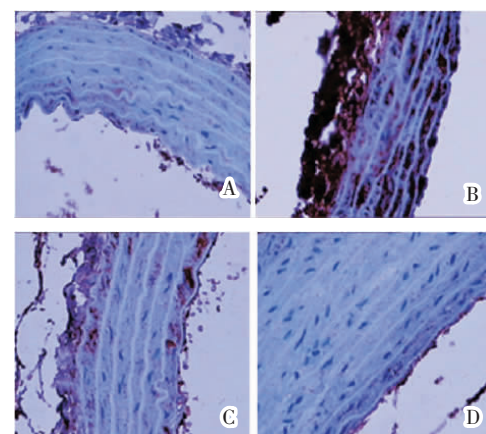
4 讨论

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的激活在高血压的



注: A. WKY 组; B. SHR 组; C. SHR-D 组; D. SHR-G 组

图 1 各组大鼠胸主动脉内皮细胞 TLR4 观察光镜图 (免疫组化, $\times 400$)



注: A. WKY 组; B. SHR 组; C. SHR-D 组; D. SHR-G 组

图 2 各组大鼠胸主动脉内皮细胞 NF- κ B p65 观察光镜图 (免疫组化, $\times 400$)

表 2 各组大鼠胸主动脉内皮细胞 TLR4、NF- κ B p65 表达光密度比较 ($\bar{x} \pm s, n=7, \text{AOD 值}$)

组别	TLR4	NF- κ B p65
WKY 组	0.22±0.02	0.32±0.03
SHR 组	0.54±0.07**	0.50±0.03**
SHR-D 组	0.34±0.03 [△]	0.45±0.04 ^{△△}
SHR-G 组	0.29±0.02 ^{△△#}	0.27±0.02 ^{△△#}

注: 与 WKY 组比较, ** $P < 0.01$; 与 SHR 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与 SHR-D 组比较, # $P < 0.05$

发生以及对高血压靶器官的损害方面是一种极其重要的机制, 其重要成员血管紧张素 II (Ang II) 除了调节血压及维持血容量外, 还能激发炎症反应活性和氧化活性。诸多研究表明 Ang II 介导的血管炎症反应在心肌纤维化、肺纤维化、血管平滑肌生长以及肝纤维化的过程中起着重要的作用^[6], Ang II 可以刺激

血管平滑肌细胞产生 TNF- α 、IL-6、IL-8、VCAM-1、MCP-1 等炎症因子^[7-11]。

Toll 样受体 (toll-like receptors, TLRs) 是一类表达于细胞表面, 介导细胞信号传导的重要受体, TLRs 在慢性炎症、免疫应答和脂质代谢的过程发挥重要的作用, 其中 TLR4 是研究最多的受体之一。Ang II 可以激活 TLR4 信号通路介导的炎症反应, 参与高血压病、心肌纤维化等心血管疾病的发生与发展^[8-13]。TLR4 通过上调其下游因子 NF- κ B 的表达调控多种炎症因子的释放, 包括 IL-1 β 、TNF- α 、IL-12/23、IL-8、趋化因子(MIP-1 α 、MCP-1)、一氧化氮、黏附分子(ICAM- κ B、VCAM、E-选择素)等, 从而使机体产生损伤。研究发现 Ang II 可直接结合到心肌细胞、血管内皮细胞表面的 TLR 上, 促进 TLR 下游 NF- κ B 信号通路的活化, 分泌细胞因子和趋化因子, 招募并激活单核/巨噬细胞, 引起更大的炎症反应^[14]。NF- κ B 信号通路活化介导的炎症反应在原发性高血压、自发性高血压和血管紧张素 II 引起的高血压的发生发展中起着重要的作用^[15-16]。

RAAS 系统中除了 AngII 外, 还发现了血管紧张素系统新成员: 血管紧张素转换酶(ACE2)-血管紧张素 Ang (1-7)-MAS 受体轴, ACE2 通过直接降解 Ang II 或 AngI 依次生成 Ang(1-9)和 Ang(1-7)。Ang (1-7) 可以与 G 蛋白耦联受体 Mas 结合, 通过 Mas 受体发挥抑制 Ang II 的作用^[17]。Ang(1-7)在体内主要分布在血液, 心脏, 肾脏血管等多处, 发挥着抗炎、保护血管、延缓心室重构、延缓肾脏纤维化、稳定内皮细胞等多重作用。

血管紧张素转换酶 (ACE)2-血管紧张素 Ang (1-7)-MAS 受体轴对于经典的 ACE-Ang II -AngI 型受体轴具有反向调节作用, 国内外诸多研究表明, Ang(1-7)可通过 Ang-(1-7)-Mas 轴下调 NF- κ B 信号通路途径来抑制 Ang II 引起的炎症反应达到降压、保护心脏、延缓心室重构、延缓动脉粥样硬化, 以及减轻高血压对心、脑、肾等靶器官的损害, 逆转肺纤维化、肝纤维化等作用^[18-27]。

本实验研究从炎症稳态失衡可能导致高血压发生的角度探讨复方钩藤降压片的作用机制。实验结果显示 SHR 血浆中炎症因子 MCP-1 和 Ang II 的含量以及胸主动脉内皮细胞中 TLR4、NF- κ B p65 的表达量显著增加, 而血浆中抑炎因子 Ang(1-7)含量

明显降低, 说明 SHR 体内炎症反应明显高于正常大鼠。复方钩藤降压片具有与高血压治疗药物缬沙坦类似的作用, 可以降低 SHR 血浆中炎症因子 MCP-1 和 Ang II 的含量以及胸主动脉内皮细胞中 TLR4、NF- κ B p65 的表达, 而增加血浆中抑炎因子 Ang(1-7)的含量, 可以减轻 SHR 的炎症状态。此外, 相对于缬沙坦治疗组, 复方钩藤降压片干预组大鼠胸主动脉内皮细胞中 TLR4、NF- κ B p65 的蛋白表达量明显降低, 说明相对于缬沙坦, 复方钩藤降压片作用更明显。

团队前期研究结果^[5]和本文研究结果均表明, 复方钩藤降压片能够降低胸主动脉内皮细胞 TLR4 和 NF- κ B p65 蛋白的表达, 可通过抑制 TLR4/NF- κ B p65 信号通路的活化, 抑制 AngII 和 MCP-1 的促炎作用, 调节 Ang1-7 的抑炎症作用, 减少机体的炎症反应来达到降压效果。

参考文献

- [1] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 13 版, 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1525-1526.
- [2] TSOUNIS D, BOURAS G, GIANNOPOULOS G, et al. Inflammation markers in essential hypertension[J]. Medical Chemistry Chem, 2014, 10(7): 72-81.
- [3] 严亚锋, 刘绪银, 张学文, 等. 国医大师张学文教授治疗原发性高血压病肝热血瘀证用药规律研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(11): 1176-1180.
- [4] 黄娟娟, 谭元生. 复方钩藤降压片治疗原发性高血压阴虚阳亢挟瘀证疗效及对 cys C、hs-CRP 的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 7(33): 72-75.
- [5] 曾勇, 谭超, 叶舒婷, 等. 复方钩藤降压片对自发性高血压大鼠血压及炎症水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(12): 2983-2985.
- [6] MARCHESE C, PARADIS P, SCHIFFRIN E L. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2008, 29(7): 367-374.
- [7] ALVAREZ A, CERDÁ-NICOLÁS M, NAIM ABU NABAHA Y. Direct evidence of leukocyte adhesion in arterioles by angiotensin III[J]. Blood, 2004, 104: 402-408.
- [8] PIQUERAS L, KUBES P, ALVAREZ A. Angiotensin II induces leukocyte-endothelial cell interactions in vivo via AT (1) and AT (2) receptor-mediated P-selectin upregulation[J]. Circulation, 2000, 104(2): 2118-2123.
- [9] NOBUHIKO A, SUGANUMA E, BABAIEV V R. Angiotensin II amplifies macrophage-driven atherosclerosis[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 2004, 24(11): 2143-2148.
- [10] HAN C, LIU J, LIU X, et al. Angiotensin II induces C-reactive

- tive protein expression through ERK1/2 and JNK signaling in human aortic cells[J]. *Atherosclerosis*, 2010,212(1):206–212.
- [11] WANG C H, LI S H, WEISEL R D. C-reactive protein up-regulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle[J]. *Circulation*, 2003,107(13):1783–1790.
- [12] DANDONA P, KUMAR V, ALJADA A. Angiotensin II receptor blocker valsartan suppresses reactive oxygen species generation in leukocytes, nuclear factor- κ B, in mononuclear cells of normal subjects: evidence of an anti-inflammatory action[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003,88(9):4496–4501.
- [13] YOUNG C N, LI A, DONG F N. et al. Endoplasmic reticulum and oxidant stress mediate nuclear factor- κ B activation in the subfornical organ during angiotensin II hypertension[J]. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2015,308(10):803–812.
- [14] WU K I, SCHMID-SCHONBEIN G W. Nuclear factor kappa B and matrix metalloproteinase induced receptor cleavage in the spontaneously hypertensive rat[J]. *Hypertension*, 2011,57(2):261–268.
- [15] BADER M. ACE₂, angiotensin-(1-7), and Mas: the other side of the coin[J]. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 2013, 465(1):79–85.
- [16] FRAGA-SILVA R A, FERREIRA A J, DOS SANTOS R A. Opportunities for targeting the angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/mas receptor pathway in hypertension[J]. *Current Hypertension Reports*, 2013,15(1):31–38.
- [17] FERRARIO C M, CHAPPELL M C, TALLANT E A, et al. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7)[J]. *Hypertension*, 1997,30(3Pt2):535–541.
- [18] FRAGA-SILVA R A, SAVERGNINI S Q, MONTECUCCO F, et al. Treatment with angiotensin-(1-7) reduces inflammation in carotid atherosclerotic plaques[J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2014, 111(4):736–747.
- [19] SKIBA D S, NOSALSKI R, MIKOLAJCZYK T P, et al. Anti-atherosclerotic effect of the angiotensin 1-7 mimetic AVE0991 is mediated by inhibition of perivascular and plaque inflammation in early atherosclerosis[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2017,174(22):4055–4069.
- [20] SANTIAGO N M, GUIMARAES P S, SIRVENTE R A, et al. Lifetime overproduction of circulating Angiotensin-(1-7) attenuates deoxycorticosterone acetate-salt hypertension-induced cardiac dysfunction and remodeling[J]. *Hypertension*, 2010,55(4):889–896.
- [21] BERTAGNOLLI M, CASALI K R, DE SOUSA F B, et al. An orally active angiotensin-(1-7) inclusion compound and exercise training produce similar cardiovascular effects in spontaneously hypertensive rats[J]. *Peptides*, 2014,51:65–73.
- [22] LU W, KANG J, HU K, et al. Angiotensin-(1-7) relieved renal injury induced by chronic intermittent hypoxia in rats by reducing inflammation, oxidative stress and fibrosis[J]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2017,50(1):55–94.
- [23] ALMEIDA P W M D, MELO M B, LIMA R F, et al. Beneficial effects of angiotensin-(1-7) against deoxycorticosterone acetate-induced diastolic dysfunction occur independently of changes in blood pressure[J]. *Hypertension*, 2015,66(2):389–395.
- [24] GUO L, YIN A, ZHANG Q, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy via a Sirt3-dependent mechanism[J]. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2017,12(5):H980–H991.
- [25] LIN L, LIU X, XU J, et al. Mas receptor mediates cardioprotection of angiotensin-(1-7) against angiotensin II-induced cardiomyocyte autophagy and cardiac remodelling through inhibition of oxidative stress[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2016, 20(1):48–57.
- [26] REGENHARDT R W, MECCA A P, DESLAND F, et al. Centrally administered angiotensin-(1-7) increases the survival of stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. *Experimental Physiology*, 2014,9(2):442–453.
- [27] 刘娟,杨志明,边云飞,等.血管紧张素-(1-7)通过 ERK1/2、NF- κ B 信号通路对泡沫细胞形成的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012,20(7):593–599.

(本文编辑 杨 瑛)