

车前子对原发性高血压大鼠的降压作用

兰继平^{1,2}, 张洁玉^{1,2}, 童仁超¹, 李娜^{1,2}, 李伟¹, 李亚娟², 王峥涛¹, 杨莉^{1,2*}
(1. 上海中医药大学中药研究所, 中药标准化教育部重点实验室, 上海 201203; 2. 上海中医药大学交叉科学研究院, 上海 201203)

摘要: **目的** 研究车前子对原发性高血压大鼠 (SHR) 的治疗作用, 并探讨其可能的治疗途径。**方法** SHR 分为模型组、阳性药组 (2.5 mg/kg) 和车前子组 (1.3 g 生药/kg/d), WKY 大鼠作为正常组, 1 d/次, 灌胃 8 周, 每 2 周测量 1 次血压。给药 8 周后, 麻醉后腹主动脉取血, 检测血清中大鼠 Renin、Ang II、ACE、ALD、ET-1、eNOS 水平; 分离胸主动脉, 体外检测血管的舒张和收缩功能。**结果** 与正常组比较, 模型组中 SHR 的血压明显升高, 血清中 Renin、Ang II、ACE、ALD 和 ET-1、eNOS 水平均升高, 并且血管的收缩功能强于正常组, 而舒张功能弱于正常组。与模型组比较, 车前子组中 SHR 的收缩压和血清中 Renin、Ang II、ACE、ALD 的水平均降低, 同时紊乱的胸主动脉的收缩和舒张亦得到了改善, 升高的 ET-1 和 eNOS 的水平均降低。**结论** 车前子对 SHR 血压有良好的降低作用, 其对 SHR 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS)、ET-1、eNOS 的紊乱的改善、对血管舒张和收缩功能障碍的修复作用可能是降低血压的重要途径。

关键词: 车前子; SHR; RAAS; 血管功能

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2020)08-2037-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.08.013

Antihypertensive effect of *Plantaginis Semen* on spontaneously hypertensive rats

LAN Ji-ping^{1,2}, ZHANG Jie-yu^{1,2}, TONG Ren-chao¹, LI Na^{1,2}, LI Wei¹, LI Ya-juan²,
WANG Zheng-tao¹, YANG Li^{1,2*}
(1. The Key Laboratory for Standardization of Chinese Medicines, Ministry of Education, Institute of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Institute of Interdisciplinary Integrative Medicine Research, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: AIM To study the therapeutic effect of *Plantaginis Semen* (*Plantago asiatica* L. seed) on spontaneously hypertensive rats (SHR), and to explore its possible therapeutic approaches. **METHODS** SHR were assigned into model group, positive drug group (2.5 mg/kg) and *Plantaginis Semen* extract group (1.3 g crude drug/kg). Wistar-Kyoto rats were selected into the normal group. Each group was gavaged once daily for 8 weeks, and had their blood pressure measured every two weeks. After 8 weeks of administration, the rats had their abdominal aorta blood collected after anesthesia, and their serum levels of renin, Ang II, ACE, ALD, ET-1 and eNOS measured as well. The isolated thoracic aorta was used for assessing the diastolic and systolic functions of the blood vessels *in vitro*. **RESULTS** Compared with the normal group, SHR model group shared increased blood pressure, and higher serum levels of Renin, Ang II, ACE, ALD and ET-1, eNOS, stronger vasoconstriction function, and weaker diastolic function. Compared with the model group, *Plantaginis Semen* extract group presented decreased systolic blood pressure and serum levels of Renin, Ang II, ACE, and ALD, and improved contraction and relaxation of the disordered thoracic aorta, lowered high (previously) levels of ET-1 and eNOS. **CONCLUSION** *Plantaginis Semen* has a good effect on reduing hypertension in SHR, and the mechanism may lie in its improvement on the disturbance of SHR RAAS, ET-1, eNOS, and repairing effect on vasodilation and

收稿日期: 2019-11-25
基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目 (19401900200)
作者简介: 兰继平 (1990—), 男, 博士, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: lan_jiping@163.com
* 通信作者: 杨莉 (1978—), 女, 博士, 研究员, 从事中药药效物质基础及质量标准研究。E-mail: yl7@shutcm.edu.cn

systolic dysfunction.

KEY WORDS: *Plantaginis Semen*; spontaneous hypertension rat (SHR); renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS); vascular function

高血压 (Hypertension) 是最常见的心血管疾病之一, 它是以体循环动脉压增高为主要表现, 可伴有心、脑、肾等器官功能或器质性损害的临床综合征, 可导致脑卒中、冠心病等, 在临床上有高致残率和高致死率的特点^[1-2]。随着社会工作频率和生活节奏的加快, 高血压的发病率已在逐年上升。据报道, 目前我国 18 岁及以上成人高血压患病率为 25.2%^[3]。目前临床上用于治疗高血压的药物有很多种, 但都存在着局限性, 长期服药甚至有着明显的不良反应^[4]。而中药因其成分的多样性而具有的多环节、多途径、多靶点的作用特点在治疗高血压方面受到越来越多人的关注^[5]。

车前子为车前科车前属植物车前 *Plantago asiatica* L. 或平车前 *Plantago depressa* Willd. 的干燥成熟种子, 有清热利尿、渗湿通淋、明目祛痰等功效。现代研究表明车前子具有治疗高血压、糖尿病和机体脂质紊乱的作用^[6]。本实验以车前子为研究对象, 以原发性高血压大鼠 (Spontaneous Hypertension Rat, SHR) 为模型, 探讨车前子对 SHR 高血压的作用, 通过对肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS) 和血管相关功能的研究, 探讨其可能的降血压途径。

1 材料

1.1 药物与试剂 车前子药材 (批号 1212030642, 产地江西) 购自上海康桥药业有限公司, 由上海中医药大学中药所吴立宏副研究员鉴定为正品。福辛普利钠片 (国药准字 H20023371) 购自中美上海施贵宝制药有限公司生产; 氯化镁 (批号 20140821)、碳酸氢钠 (批号 201401201)、氯化钙 (批号 201201025)、葡萄糖 (批号 20160322)、95% 乙醇, 购自国药集团上海化学试剂有限公司; 水为自制蒸馏水。苯肾上腺素 (Phenylephrine, PE, 批号 P6126)、乙酰胆碱 (Acetylcholine, ACH, 批号 A6625)、硝普钠 (Sodium nitroprusside, SNP, 批号 SN-60Q91) 购自美国 Sigma 公司。肾素 (Renin, 批号 EL160617)、血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II, 批号 EL161117)、血管紧张素转化酶 (Angiotensin converting enzyme, ACE, 批号 EL170218)、醛固酮 (Aldosterone, ALD, 批号 EL170618) 酶联免疫试

剂盒购自广州瑞博奥生物科技有限公司; 内皮素-1 (Endothelin-1, ET-1, 批号 SBJ-R0140)、内皮型一氧化氮合酶 (Endothelial nitric oxide synthase, eNOS, 批号 SBJ-T0017) 酶联免疫试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司。

1.2 仪器 ALC-NIBP 大鼠无创血压测量分析系统 (上海奥尔科特生物科技有限公司); BH2 型光学显微镜 (日本奥林巴斯株式会社); ML740 型 PowerLab/4SP 生物信号处理和分析系统 (澳大利亚 ADInstruments 公司); 恒温平滑肌浴槽为上海中医药大学中药研究所自制; 744 型 PH 计 [瑞士 Metrohm (万通) 公司]; RH-KT/C 型磁力搅拌器 [广州爱卡仪器设备 (IKA) 公司]。

1.3 动物 8~12 周龄清洁级雄性 SHR 和 Wistar-Kyoto (WKY) 大鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 生产许可证号 SCXK (京) 2016-006, 饲养于上海南方模式生物中心清洁级屏障动物房标准鼠笼, 动物进食进水不限, 光照周期 12 h/12 h, 室温 22~23 ℃, 相对湿度 45%~50%。相关动物实验过程符合动物伦理委员会的要求。

2 方法

2.1 药物制备 取车前子适量, 加入 10 倍量 95% 乙醇, 热回流提取 2 h, 提取 3 次, 合并提取液, 50 ℃减压回收溶剂, 冷冻干燥得到车前子干燥浸膏。4 ℃密封保存, 临用时取适量浸膏制成 0.13 g 生药/mL 溶液。阳性药溶液, 取福辛普利钠片 2 粒 (含福辛普利钠, 10 mg/片), 研碎, 溶于 40 mL 蒸馏水中, 得到质量浓度为 0.5 mg/mL 福辛普利钠溶液。

2.2 配置 Krebs-Henseleit (K-H) 溶液 在磁力搅拌器下, 2 L 双蒸水中依次加入氯化钠 13.792 g、氯化钾 0.701 g、氯化钙 0.566 g、硫酸镁 0.284 g、磷酸二氢钾 0.321 g、碳酸氢钠 4.180 g、葡萄糖 4.399 g (为避免形成难溶物使溶液浑浊, 应在上 1 个化合物完全溶解后再加下 1 个化合物), 充分搅拌溶解后, 用稀盐酸调节 pH 至 7.40 左右, 即得。

2.3 配置氯化钾溶液 在磁力搅拌下, 在 1 L 水中分别加入氯化钠 36.64 g、氯化钾 44.73 g、磷酸二氢钾 1.632 g、碳酸氢钠 21.004 g、充分溶解得到高浓度氯化钾母液。取高浓度氯化钾母液 50 mL, 氯化钙 0.184 g, 氯化镁 0.122 g, 葡萄糖

1.0 g，加入到 450 mL 纯水中充分溶解摇匀，调节 pH 到 7.4，即得。

2.4 分组 选用 8~12 周龄雄性 SHR 24 只和 WKY 大鼠 8 只，适应性喂养 7 d。利用大鼠无创血压仪测量每只 SHR 血压，将 SHR 随机分为模型组、阳性药组（2.5 mg/kg）、车前子组（1.3 g 生药/kg），WKY 大鼠作为正常组，每组 8 只。各组大鼠按 5 mL/kg 灌胃给药，每日 1 次，连续 8 周，其中正常组和模型组给予相同体积蒸馏水。每 2 周采用 ALC-NIBP 大鼠无创血压测量分析系统测定各组大鼠尾动脉压。动物禁食不禁水 8 h，腹腔注射 20% 乌拉坦麻醉（7 mL/kg），腹主动脉收集血液，迅速分离主动脉弓下约 1 cm 处长约 1.2 cm 的胸主动脉，置于 K-H 液平皿中，待做后续处理。

2.5 动脉血管环舒缩功能测定 大鼠离体动脉血管环的制备，将置于 4℃ 预冷、预氧饱和的 K-H 液中的动脉条，在显微镜下小心清除血管表面多余组织后，每根动脉剪约 3 mm 长的血管环 2 根，将血管环置于盛有 37℃ 恒温 K-H 液（4 mL）中，并持续通入 95% 氧气、5% 二氧化碳的混合气体的麦氏浴槽中，每个血管环用 2 个 L 型不锈钢小钩小心贯穿入血管环的腔管，一段固定在浴槽底端，另一端通过丝线连接张力换能器，张立的变化传输并计入在 PowerLab/4SP 生物信号记录分析系统。

动脉血管环张力的测定，制备好的血管环固定在浴槽，给予 2 g 张力（静息张力）并稳定平衡 60 min，每 20 min 换 1 次 K-H 液。血管环张力稳定之后，弃去 K-H 液，加入已在 37℃ 预热的氯化钾溶液，20 min 达到稳定之后，记录数据，弃去氯化钾溶液，重新换上 37℃ 预热的 K-H 液，血管舒张达到稳定之后再次换上 37℃ 预热的氯化钾溶液，血管收缩达到稳定之后计入数据，再次换上 37℃ 预热的 K-H 液。稳定之后，以累计浓度的 PE（1×

10⁻¹⁰、1×10⁻⁹、1×10⁻⁸、1×10⁻⁷、1×10⁻⁶、1×10⁻⁵mol/L）作用于动脉血管环上，每个浓度作用至平衡，大约时间为 5 min，以最后 1 次 K-H 液的稳定值为基准值，记录加入 PE 稳定时的数据。后弃去浴槽内液体，用 K-H 也重新平衡 3 次，20 min/次。最后一次平衡之后，加入 10⁻⁶ mol/L 浓度的 PE 刺激血管环，使血管收缩达到最大幅度，再先后给予累计浓度的 ACH（1×10⁻⁸、1×10⁻⁷、1×10⁻⁶、1×10⁻⁵mol/L）作用于动脉血管环，引起血管舒张，每个浓度作用 5 min。最后稳定在最后 1 个 ACH 浓度时加入 10 μL SNP，平衡时记录数据。

以血管环在 10⁻⁶mol/L 浓度 PE 达到的最大收缩幅度和加入 SNP 稳定的舒张幅度之间的差值作为 100%，将各浓度 ACH 引起的舒张反应与最大收缩幅度比较，计算出各自的舒张百分值，绘制量-效曲线。本实验在上海中医药大学穆拉德中心实验室完成。

2.6 检测生化指标 按酶联免疫试剂盒所述方法分别测定并计算血清中 Renin、ALD、ACE、Ang II、eNOS 和 ET-1 的水平。

2.7 统计学分析 应用 GraphPad Prism 7 软件进行统计，数据以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，多组间比较采用单因素方差分析，两组比较比较采用 *t* 检验。以 *P*≤0.05 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 车前子对 SHR 血压的影响 如表 1 所示，除正常组外，模型组和各给药组大鼠在给药前血压均大于 160 mmHg；给药 2 周后，模型组血压上升至（184.59±3.16）mmHg，与模型组比较，车前子组血压下降（*P*<0.001）；连续给药 8 周后，车前子组与模型组（187.83±1.15）mmHg 相比下降幅度达到 20 mmHg 左右（*P*<0.01）。提示长期服用车前子可维持收缩压在较低的水平。

表 1 各组给药 8 周大鼠收缩压（mmHg，1 mmHg=0.133 kPa， $\bar{x}\pm s$ ，*n*=8）

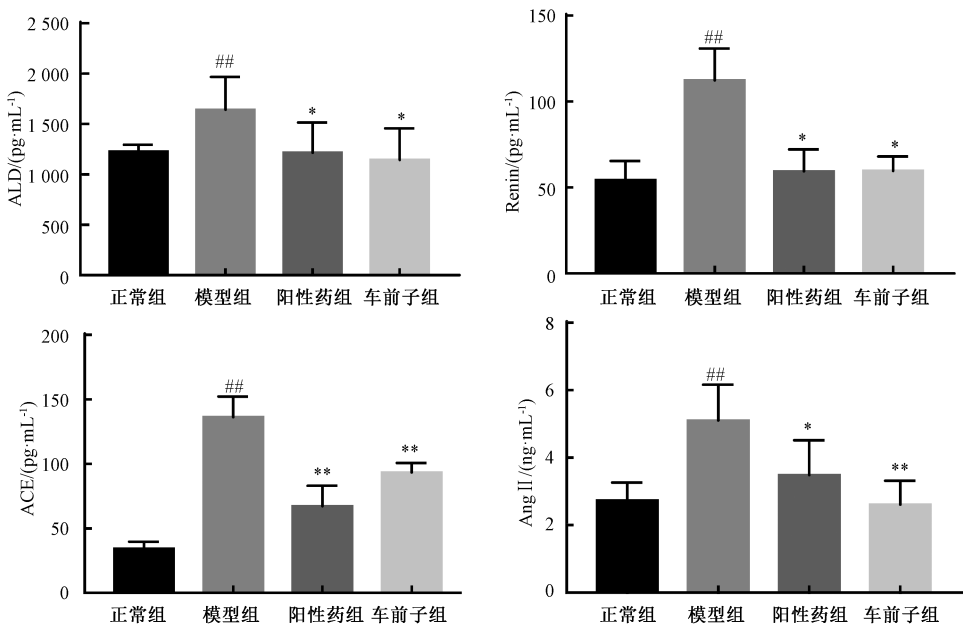
Tab.1 Systolic blood pressure of rats in each group after 8 weeks of administration in SHR（mmHg，1 mmHg=0.133 kPa， $\bar{x}\pm s$ ，*n*=8）

组别	0 周	2 周	4 周	6 周	8 周
正常组	144.57±4.66	151.43±3.43	151.85±0.84	150.98±0.97	150.96±1.72
模型组	160.73±1.57 ^{##}	184.59±3.16 ^{##}	185.51±4.62 ^{##}	190.81±4.62 ^{##}	187.83±1.15 ^{##}
阳性药组	162.60±0.66	164.55±5.51 ^{**}	168.21±2.25 ^{**}	168.37±3.12 ^{**}	166.87±2.4 ^{**}
车前子组	161.70±1.39	167.55±1.77 ^{**}	169.81±1.80 ^{**}	168.75±1.32 ^{**}	166.62±1.31 ^{**}

注：与正常组比较，^{##}*P*<0.01；与模型组比较，^{**}*P*<0.01。

3.2 血清中 RAAS 相关指标测定 如图 1 所示，与正常组比较，模型组中调控血压升高相关指标 ALD、Renin、ACE、Ang II 水平增加（*P*<0.01）。

给药 8 周后，与模型组比较，车前子组中大鼠血清 ALD、Renin、ACE、Ang II 水平下降（*P*<0.05，*P*<0.01）。表明车前子可通过调控 RAAS 的紊乱，



注：与正常组比较，^{##}*P*<0.01；与模型组比较，^{*}*P*<0.05，^{**}*P*<0.01。

图1 各组大鼠 RAAS 的水平 (n=8)

Fig.1 Levels of RAAS in each group (n=8)

进而达到调控血压的目的。

3.3 PE 作用于胸主动脉血管环收缩率 SHR 胸主动脉血管环收缩率比较，模型组收缩率在 PE 浓度为 1×10⁻⁸、1×10⁻⁷、1×10⁻⁶、1×10⁻⁵mol/L 时与正常组比较分别增强了 438.0%、68.4%、32.6% 和 33.0%，均差异有统计学意义 (*P*<0.05，*P*<

0.01)，表明模型组 SHR 的胸主动脉的收缩明显增强。与模型组比较，车前子组在 PE 浓度为 1×10⁻⁶、1×10⁻⁵mol/L 收缩率分别减小了 17.8%、18.1% (*P*<0.01)，表明车前子对这几个浓度 PE 引起的血管收缩上有抑制作用 (*P*<0.01)。结果见表 2、图 2。

表2 各组大鼠在不同 PE 浓度下的血管环收缩率 (%， $\bar{x}\pm s$ ，n=8)

Tab.2 Vascular ring contraction rate of rats in each group at different PE concentrations (%， $\bar{x}\pm s$ ，n=8)

组别	1×10 ⁻¹⁰ mol/L	1×10 ⁻⁹ mol/L	1×10 ⁻⁸ mol/L	1×10 ⁻⁷ mol/L	1×10 ⁻⁶ mol/L	1×10 ⁻⁵ mol/L
正常组	1.16±1.75	3.57±3.15	3.03±2.22	42.37±12.00	77.42±13.96	86.11±23.07
模型组	2.97±0.90	6.47±3.60	16.3±6.79 ^{##}	71.34±16.15 ^{##}	102.64±17.07 [#]	114.54±16.28 [#]
阳性药组	1.17±1.17	5.04±8.81	18.59±13.51	72.3±12.99	99.14±14.38	109.72±15.42
车前子组	1.06±0.51	2.21±1.48	10.10±5.83	63.31±21.86	84.37±18.66 ^{**}	93.75±12.39 ^{**}

注：与正常组比较，[#]*P*<0.05，^{##}*P*<0.01；与模型组比较，^{**}*P*<0.01。

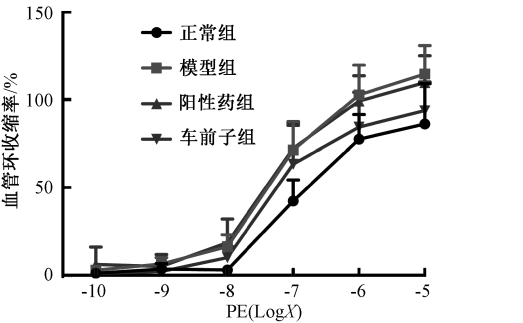


图2 各组大鼠在不同 PE 浓度下的血管环收缩率曲线 (n=8)

Fig.2 Vascular ring contraction rate curves of rats in each group at different PE concentrations (n=8)

3.4 ACH 作用于胸主动脉血管环舒张率 与正常组比较，模型组胸主动脉血管环在 1×10⁻⁸~1×10⁻⁵mol/L ACH 作用下，舒张率下降 (*P*<0.05，*P*<0.01)，表明高血压大鼠血管的舒张受到明显的抑制。给药之后，与模型组比较，车前子组胸主动脉血管环在 1×10⁻⁸、1×10⁻⁷、1×10⁻⁶mol/L ACH 作用下舒张率升高 (*P*<0.05)，表明车前子能显著性的改善 ACH 诱导的高血压大鼠血管舒张受抑制的情况。结果见表 3、图 3。

3.5 血清中 eNOS 和 ET-1 水平的测定 如图 4 所示，与正常组大鼠比较，模型组大鼠中 eNOS 和 ET-1 的水平分别上升了 17.1%、24.0%，均差异

表 3 各组大鼠在不同 ACH 浓度下的血管环舒张率 (%, $\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	1×10^{-8} mol/L	1×10^{-7} mol/L	1×10^{-6} mol/L	1×10^{-5} mol/L
正常组	27.30±6.93	76.6±10.89	90.82±4.56	90.52±6.61
模型组	8.03±3.84 ^{##}	41.26±23.43 ^{##}	51.64±25.22 ^{##}	60.42±17.47 [#]
阳性药组	21.21±13.01 [*]	70.48±24.79 [*]	78.46±25.56	60.78±22.28
车前子组	23.01±10.23 ^{**}	51.87±25.98 [*]	64.24±22.50 [*]	57.61±15.15

注:与正常组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$ 。

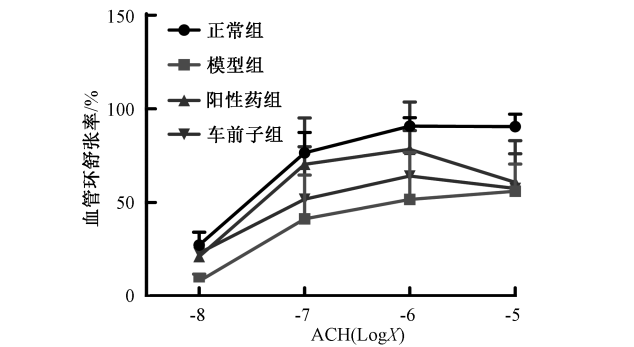


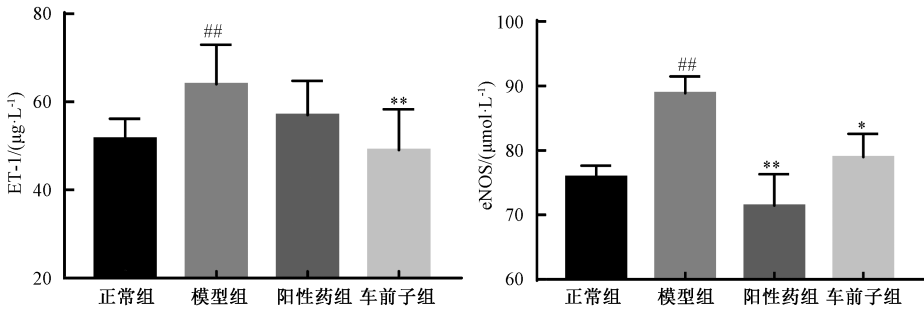
图 3 各组大鼠在不同 ACH 浓度下的血管环舒张率曲线 ($n=8$)

Fig. 3 Vascular ring relaxation rate curves of rats in each group at different ACH concentrations ($n=8$)

有统计学意义 ($P<0.01$)。给药后,与模型组相比,车前子组中模型大鼠血清中的 eNOS、ET-1 水平分别降低了 11.1%、30.5%,均差异有统计学意义 ($P<0.05$)。表明车前子可抑制 SHR 中高表达 eNOS、ET-1 水平,这可能是车前子能降低血压的途径之一。

4 讨论

RAAS 不仅在心血管系统的发育、血压和血容量的调节、以及心血管系统结构与功能的重塑方面起着重要作用,还与水盐代谢有着密切的联系,在人类高血压形成中起着至关重要的作用^[7]。肾素是由肾小球细胞合成和分泌的一种酸性蛋白酶,通过肾静脉进入血液循环后,刺激使血中由肝生成的



注:与正常组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$ 。

图 4 给药后各组大鼠内皮相关功能指标水平 ($n=8$)

Fig. 4 Levels of endothelial-related function indexes after administration ($n=8$)

血管紧张素原 (属 α 球蛋白) 产生血管紧张素 I (AngI, 10 肽), 而 Ang 在 ACE 作用下变成 Ang II (10 肽)^[8]。Ang II 是已知最强的缩血管活性物质之一,可作用于血管平滑肌,使全身微动脉收缩,动脉血压增高,另外 Ang II 促进 ALD 的分泌,激活 RAAS,引起血压升高^[9]。Ang II 不仅具有调节血管的收缩作用,并且和氧化应激和炎症因子息息相关^[10]。在本实验中,车前子能显著降低 SHR Renin、ACE、Ang II 和 ALD 的水平,从而达到降压的目的。

血管腔的大小由血管平滑肌的收缩状态决定,所以血管平滑肌的紧张程度异常增大参与了血管性疾病的发生机制^[11]。其中 Ca^{2+} 和血管内皮细胞释

放的一系列,如 NO、前列腺素、超极化因子,作为关键性因子影响着血管平滑肌的舒缩。其中 Ca^{2+} 的影响主要源于它的内流和外流。 Ca^{2+} 的内流主要通过平滑肌细胞的电压依赖性 Ca^{2+} 通道和受体操纵性 Ca^{2+} 通道来完成的^[12]。本实验结果显示,给予药物车前子之后,胸主动脉在 PE 的刺激下的收缩明显得到了抑制,在 ACH 的刺激下的舒张有明显的促进作用。结果表明车前子对于高血压大鼠的血管舒缩功能有着改善作用,这可能是车前子降血压作用的重要途径之一。

另外,血管内皮功能障碍在高血压的发病及其所致的慢性并发症中起重要作用。NO 和 ET-1 之间复杂的相互作用可以促使血管内皮功能障碍的发

生。ET-1 与血压水平呈正相关外，与靶器官损害程度呈平行关系，因此，ET-1 在高血压病及其并发症的诊断和疗效判定上有重大的意义。NO 是内皮细胞产生的具有可扩散性、扩张血管的一种物质，内皮细胞释放的 NO 在生理状态下可使内皮下血管平滑肌细胞处于增殖静止状态从而达到抗血管壁增殖的作用^[13-14]，因此对于血压的调控同样起着重要的作用。而给予药物车前子之后，模型大鼠中 ET-1 和 eNOS 的水平显著降低，表明调节内皮细胞功能亦是车前子降血压的重要途径之一。

综上所述，车前子对 SHR 有着良好的降低血压作用，其对 SHR RAAS 中紊乱 Renin、ACE、Ang II、ALD 水平，血管舒张和收缩功能障碍以及血管内皮相关功能 ET-1 和 eNOS 紊乱的改善作用可能是降低血压的重要途径。

参考文献:

[1] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南[J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2015, 7(6): 22-64.

[2] Wang Y, Peng X, Nie X, *et al.* Burden of hypertension in China over the past decades: systematic analysis of prevalence, treatment and control of hypertension [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23(8): 792-800.

[3] 闫玉冰, 王 磊, 杨博鸿, 等. 夏枯草提取物对自发性高血压大鼠血压及血管活性物质的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1653-1656.

[4] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会高血压专业委员会. 心力衰竭合理用药指南[J]. 2 版. 中国

医学前沿杂志 (电子版), 2019, 11(7): 1-78.

[5] 余苏云, 陆 茵. 中药起效作用机制探讨[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(5): 347-354.

[6] 李冲冲, 龚苏晓, 许 浚, 等. 车前子化学成分与药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2018, 49(6): 1233-1246.

[7] 王 娟, 柳 伟, 赵英强. 中药对高血压大鼠降压机制的实验研究进展[J]. 河南中医, 2015, 35(2): 253-256.

[8] Patney V, Chaudhary K, Whaley-Connell A. Treatment of diabetic kidney disease with hypertension control and renin angiotensin system inhibition [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2018, 25(2): 158-165.

[9] Acelajado M C, Calhoun D A. Resistant hypertension [M]. *Cardiovascular Therapeutics: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, 2013.

[10] 卫 韡, 郝 亮, 岳 源, 等. 血管紧张素 II 调节巨噬细胞炎症反应及其机制研究 [C] //第十二次全国口腔修复学学术会议论文汇编. 长春: 中华口腔医学会, 2018: 232.

[11] Seok Y M, Kim H Y, Garmaa O, *et al.* Effects of magnolol on vascular contraction in rat aortic rings[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(1): 28-36.

[12] Xie Y L, Zhou M, Ma H H, *et al.* Vasorelaxation effects of gastrodin on isolated thoracic aorta rings of rats[J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(12): 944-948.

[13] 曾海生, 郑锡任, 谢 臻, 等. 不同炮制品山绿茶药材降血压药效实验研究 [J/OL]. 中华中医药学刊, 1-12 [2019-08-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20190813.1550.033.html>.

[14] 刘 颖, 刘 颜, 王立立, 等. 血管内皮细胞功能障碍及修复与高血压关系探讨[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(7): 769-771.