

- [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 155-156.
- [5] 曾 嘉, 陈 槐, 鲜骏仁, 等. 施肥对川麦冬多糖、黄酮含量和产量的影响[J]. 西南农业学报, 2019, 32(7): 1537-1542.
- [6] 吴笑如, 徐德生, 冯 怡, 等. HPLC-ELSD 测定川麦冬须根大孔树脂富集中麦冬皂苷 D、D' 的含量[J]. 中成药, 2006, 28(11): 1638-1640.
- [7] 马军守, 别继明, 金 虹. 川麦冬及其须根中多糖和黄酮类有效成分定量分析[J]. 西南科技大学学报, 2008, 23(1): 83-86.
- [8] 贾 诚, 叶正良, 姜秀晶, 等. 川麦冬药材中黄酮类成分 HPLC 指纹图谱的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(6): 1182-1184.
- [9] 吴发明, 王 盼, 李 敏, 等. 基于 HPLC 特征图谱研究不同生长阶段麦冬有效组分积累特征[J]. 中草药, 2018, 49(7): 1682-1687.
- [10] 王 远, 秦民坚, 戚 进, 等. 不同采收期及加工条件对川麦冬多糖含量的影响[J]. 现代中药研究与实践, 2009, 23(2): 3-6.
- [11] 蒋 畅, 王 远, 秦民坚, 等. 不同采收期及加工条件对川麦冬总黄酮和总皂苷含量的影响[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(7): 821-824.
- [12] 马留辉, 窦明明, 石 峰, 等. 基于多元药效成分综合分析川麦冬适宜采收期研究[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(11): 2021-2028.
- [13] 雷飞益, 马留辉, 吴海军, 等. 干燥方法对川麦冬药材品质的影响[J]. 中药材, 2017, 40(5): 1077-1082.
- [14] 王 菲, 尚展鹏, 马志国, 等. 不同干燥方法对川麦冬甾体皂苷和高异黄酮的影响[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(23): 4393-4399.
- [15] 吴发明, 张芳芳, 李 敏, 等. 川麦冬产地干燥方法综合评价研究[J]. 中药材, 2015, 38(7): 1400-1402.

清血八味片对自发性高血压大鼠的降血压作用

孙梦佳¹, 史岗斌², 徐凯勇³, 于鹏飞², 蒋海强³, 周洪雷^{1*}

(1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355; 2. 内蒙古蒙奇药业有限公司, 内蒙古 呼和浩特 011700; 3. 山东中医药大学实验中心, 山东济南 250355)

摘要: **目的** 探讨清血八味片对自发性高血压大鼠的降血压作用。**方法** 42 只 SHR 大鼠随机分为模型组、阳性药组(缬沙坦 8 mg/kg)及清血八味片低、中、高剂量组(151、301、452 mg/kg), WKY 大鼠为正常组, 1 次/d。给药 4 周后, 测定各组大鼠血压以及血清内皮素、肾素、血管紧张素 II、氨基酸的水平。**结果** 给药 4 周后, 与模型组比较, 清血八味片的高、中、低剂量降低了高血压大鼠的收缩压、舒张压以及血清内皮素、血管紧张素 II、肾素水平 ($P < 0.05$); 与正常组比较, 模型组的磷酸丝氨酸、牛磺酸、尿素、天冬氨酸、苏氨酸、甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、半胱氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、鸟氨酸、赖氨酸、精氨酸、脯氨酸水平升高 ($P < 0.05$)。清血八味片的高、中、低剂量组氨基酸代谢均有不同程度改变, 其中高剂量组除酪氨酸、组氨酸, 其余氨基酸与模型组比较降低 ($P < 0.05$); 中剂量组除酪氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、精氨酸, 其余氨基酸与模型组比较降低 ($P < 0.05$); 低剂量组除酪氨酸、苯丙氨酸、组氨酸, 其余氨基酸与模型组比较降低 ($P < 0.05$)。**结论** 清血八味片可降低高血压大鼠血清内皮素、肾素、血管紧张素 II 水平, 提示清血八味片通过干预 RAAS 系统发挥血压调节作用; 结合血清氨基酸的含量结果, 提示高血压大鼠存在明显的氨基酸代谢异常, 清血八味片对氨基酸代谢异常具有一定的调节作用。

关键词: 清血八味片; 自发性高血压; 血压

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2021)05-1311-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.05.039

高血压 (hypertension) 是最常见的心血管疾病之一, 也是导致脑卒中、冠心病等心脑血管疾患的重要危险因素^[1]。目前, 高血压的发病机制尚未明确, 多认为是因外周小动脉壁平滑肌张力升高及其对血管活性物质反应性增

加, 导致血管发生结构性变化引起外周血管阻力增加所致^[2-3]。目前对高血压的治疗主要有五类药物-利尿剂、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素 II 受体抑制剂 (ARB), 但每类药物

收稿日期: 2019-12-16

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81774173); 山东省重大科技创新 (2017CXGC1307); 山东省重点研发计划项目 (2018GSF19105)

作者简介: 孙梦佳 (1995—), 女, 硕士生, 从事中药及天然药物化学成分研究。E-mail: 1412310567@qq.com

* **通信作者:** 周洪雷 (1967—), 男, 教授, 从事中药及天然药物化学成分研究。E-mail: zhouhongleitcm@163.com

长期服用都会出现各种不良反应，比如低血钾症、咳嗽、胸闷等。另外现代研究表明高血压、脂质紊乱、糖尿病这些代谢性疾病都主要涉及到能量代谢、脂代谢、氨基酸代谢的异常，由于三大代谢通路相互关联、密不可分，使得几种疾病之间可能出现影响甚至互为因果^[4]。

蒙医方剂清血八味（蒙名“琪孙黑木拉-8”）始载于《甘露四部》，是蒙医药史上治疗“血病”的传统验方。清血八味片是由寒水石（凉制）340 g、紫草 340 g、土木香 52 g、人工牛黄 44 g、梔子 140 g、瞿麦 60 g、石膏 42 g、甘草 20 g 等八味药材组成^[5-6]，具有降低血压、降低血液粘稠、降脂、凉血等作用。本实验将采用自发性高血压大鼠（spontaneously hypertensive rat, SHR）作为研究对象，以清血八味片不同剂量进行干预，从而从动物模型层面探讨该药的降血压药效以及机制研究。

1 材料

1.1 动物 10 周龄雄性 SHR 大鼠 42 只，WKY 大鼠 8 只，SPF 级，北京维通利华实验动物技术有限公司提供，许可证号 SCXK（京）2016-0006。实验动物饲养于山东中医药大学实验动物中心，实验动物使用许可证号为 SYXK（鲁）2017-0022，人工光循环 12 h/12 h，温度为（24±2.0）℃，湿度为（55±5）%。动物实验流程遵循山东中医药大学有关实验动物保护和使用的指南，并经山东中医药大学实验动物福利伦理审查委员会批准（SDUTCM20191018002）。

1.2 药物和试剂 清血八味片（500 mg/片，内蒙古蒙奇药业有限公司，批号 20180301）；缬沙坦（80 mg/片，北京诺华制药有限公司，批号 X2424）；内皮素试剂盒（武汉华美生物工程有限公司，批号 D01014629）；肾素试剂盒（武汉华美生物工程有限公司，批号 C10014627）；血管紧张素 II 试剂盒（武汉华美生物工程有限公司，批号 A02014628）；氨基酸混合溶液-A 型（日本和光纯药株式会社，批号 TWP2241）；氨基酸混合溶液-B 型（日本和光纯药株式会社，批号 TWK577）；4 mol/L 盐酸溶液（优级纯）；磺基水杨酸（上海源叶生物科技有限公司，批号 Y07M9C55033）；柠檬酸钠缓冲溶液（日本日立公司，批号 D8281FK）；茚三酮试剂（R1）、茚三酮缓冲液（R2）（日本日立公司，批号 AQM6968）。

1.3 仪器 BP-600A 全自动大小鼠无创血压测量系统（成

都泰盟软件有限公司）；BioTek Cytation 5 酶标仪（美国 BioTek 公司）；LBI-200 生化培养箱（上海龙跃仪器设备有限公司）；URIT-8026 优利特全自动生化分析仪（贵州优利特医疗电子有限公司）；L-8900 日立高速氨基酸分析仪（日本日立公司）；CP225D 电子分析天平（德国 Sartorius 公司）；高速离心机（美国 Thermo Fisher Scientific 公司）；MX-S 漩涡混匀器（上海长哲生物科技有限公司）。

2 方法

2.1 分组 9 周龄的 SHR 与 WKY 大鼠适应性喂养 1 周后，10 周龄起测量初始血压、初始体质量，随机将 42 只 SHR 大鼠分为 5 组（每组 8 只，阳性组、模型组每组 9 只）：清血八味片低剂量组（饲养过程中死亡 1 只）、清血八味片中剂量组、清血八味片高剂量组、缬沙坦组、模型组。8 只 WKY 大鼠全部为正常组。分组后，各组开始每天定时灌胃给药，1 次/d，持续给药 4 周。

2.2 给药剂量 各给药组给药量参考临床用药量换算得到，阳性组（缬沙坦 8 mg/kg），清血八味片低剂量组 151 mg/kg，清血八味片中剂量组 301 mg/kg，清血八味片高剂量组 452 mg/kg，模型组（纯水）。

2.3 大鼠血压的测量 将大鼠 35℃ 预热 5~10 min，将 BP-600 A 型全自动大小鼠无创血压测量仪的加压感应器放在大鼠尾根部，并通过配套软件获取数据。每只大鼠清醒安静时测量 3 次，均值为测量值。每周测量 1 次。

2.4 样本采集及检测指标 药物干预 4 周后解剖取材，下腔静脉采血，3 000 r/min 离心 15 min，取血清测定内皮素、肾素、血管紧张素 II 以及氨基酸的含量。

2.5 统计学方法 统计学分析应用 SPSS 17.0 软件分析，实验结果以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，多组间比较采用单因素方差分析（ANOVA），两两比较采用 LSD 法（方差齐性时）或 Dunnett's T3 法（方差不齐时），以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。氨基酸代谢组的数据采用 SIMCA-P 13.0 软件（Umetrics, Sweden）进行 PLS-DA 分析。

3 结果

3.1 连续给药对收缩压（SBP）的影响 与正常组比较，模型组的收缩压升高（ $P < 0.01$ ）。给药第 3 周开始，与模型组比较，清血八味片低、中、高剂量组的收缩压降低（ $P < 0.05$ ）。见表 1。

表 1 清血八味片连续给药干预 4 周后收缩压结果（ $\bar{x} \pm s$, mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa）

组别	动物数/只	给药前	给药 7 d	给药 14 d	给药 21 d	给药 28 d
正常组	8	136.54±1.09	136.32±0.91	136.91±0.70	137.14±0.53	137.24±1.14
模型组	9	182.71±1.35**	185.04±0.68**	185.36±0.70**	184.92±0.81**	184.61±0.60**
阳性药组	9	181.81±0.69**	172.96±2.83***	168.11±0.86***	163.53±0.68***	160.78±0.40***
清血八味片低剂量组	7	181.04±1.68**	179.93±0.70**	173.10±1.66**	170.10±1.40**	166.55±0.23**
清血八味片中剂量组	8	181.53±0.98**	178.85±1.68**	173.92±0.92**	171.80±0.77**	168.88±5.21**
清血八味片高剂量组	8	181.22±1.51**	178.54±1.73**	175.06±1.15**	171.38±1.26**	168.52±4.21**

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

3.2 连续给药对舒张压（DBP）的影响 与正常组比较，模型组舒张压升高（ $P < 0.01$ ）。给药 4 周后，与模型组比较，清血八味片低、中、高剂量组的舒张压降低（ $P <$

0.01）。见表 2。

3.3 各组治疗后 ET、Renin、Ang II 水平比较 与正常组比较，模型组血清内皮素、肾素以及血管紧张素 II 水平升

高 ($P < 0.05$)。给药 4 周后, 与模型组比较, 清血八味片低、中、高剂量组血清内皮素、血管紧张素 II、肾素水平

降低 ($P < 0.05$), 且高剂量组血清肾素与中、低剂量组血清肾素相比较, 肾素水平降低 ($P < 0.05$)。结果见表 3。

表 2 清血八味片连续给药干预 4 周后舒张压结果 ($\bar{x} \pm s$, mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)

组别	动物数/只	给药前	给药 7 d	给药 14 d	给药 21 d	给药 28 d
正常组	8	107.27±0.64	107.64±2.29	107.31±1.76	107.08±2.01	108.80±1.23
模型组	9	137.46±0.62**	136.25±3.57**	137.55±3.07**	138.38±2.25**	138.53±0.94**
阳性药组	9	136.79±1.34**	134.16±2.09**	127.02±3.84**#	125.14±3.84**##	123.69±0.81**###
清血八味片低剂量组	7	137.70±0.40**	136.49±1.72**	133.03±2.22**	132.01±2.20**	128.96±1.18**##
清血八味片中剂量组	8	137.60±1.07**	135.73±2.84**	132.06±2.28**	130.07±2.38**	127.14±1.87**##
清血八味片高剂量组	8	137.93±0.27**	135.95±3.27**	132.65±3.10**	131.69±3.92**	128.65±1.68**##

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

表 3 连续给药干预 4 周后血清 ET、Renin、Ang II 结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	内皮素/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	肾素/($\text{mU} \cdot \text{mL}^{-1}$)	血管紧张素 II/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
正常组	8	7.046±0.715	3.758±0.530	13.199±1.022
模型组	9	12.772±1.290*	7.550±0.570*	19.773±1.004*
阳性药组	9	7.113±0.578#	3.494±0.510#▲	13.685±0.716#
清血八味片低剂量组	7	8.434±1.128#	5.227±0.479#▲	15.912±1.268#
清血八味片中剂量组	8	8.897±0.524#	5.395±0.453#▲	15.213±1.505#
清血八味片高剂量组	8	9.339±0.645#	4.149±0.849#	15.958±1.109#

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$;与清血八味片高剂量组比较,▲ $P < 0.05$ 。

3.4 连续给药 4 周对血清氨基酸含量的影响 将清血八味片各给药组、缬沙坦组、正常组与 SHR 模型组大鼠的代谢数据经 PLS-DA 模型分析, 得到一张 3D 图, 见图 1, 各组数据基本聚集在一起, 可见组内氨基酸代谢模式基本一致且具有各自聚类的趋势, SHR 模型组与阳性药物缬沙坦组以及清血八味片给药组存在一定的代谢差异。清血八味片各给药组中低剂量、中剂量到高剂量依次向正常组靠近, 高剂量组最接近正常组的代谢模式, 说明高剂量组对 SHR 大鼠体内氨基酸的调节作用效果最好, 提示清血八味片组对自发性高血压大鼠血压的调节作用可能还通过调节氨基酸代谢紊乱来实现, 可以使失衡的代谢谱由疾病状态恢复到正常状态。

赖氨酸、精氨酸、脯氨酸水平升高 ($P < 0.05$)。清血八味片的高、中、低剂量组氨基酸代谢均有不同程度改变, 其中高剂量除酪氨酸、组氨酸, 其余氨基酸与模型组比较降低 ($P < 0.05$); 中剂量组除酪氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、精氨酸, 其余氨基酸与模型组相比降低 ($P < 0.05$); 低剂量组除酪氨酸、苯丙氨酸、组氨酸, 其余氨基酸与模型组比较降低 ($P < 0.05$)。见表 4。

4 讨论

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensinaldosterone system, RAAS) 属于内分泌系统, 是一个血压和水盐代谢的重要调节器, RAAS 中肾素主要由肾近球小动脉的球旁细胞分泌, 可催化来自肝脏的 AGT 转化为血管紧张素 I (Ang I), Ang I 在肺脏循环中被来自肺上皮细胞的 ACE 降解为 Ang II (即 RAAS 系统被激活), Ang II 不仅具有很强的缩血管作用, 还可通过多种途径 (炎症、凝血机制等) 引起血管内皮细胞功能紊乱, 促进血管内皮细胞的炎症形成, 促进动脉粥样硬化的发生, 从而加重高血压的进展^[7]。清血八味片可降低 Renin、Ang II 水平, 从而抑制 RAAS 系统而起到良好的降压作用。

清血八味片方中寒水石的主要成分为 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 经凉制后失去结晶水; 寒水石具有清热泻火、除烦止渴的功效, 经凉制后可治疗血热病并有活血化瘀的作用^[8]。紫草凉血、活血、清热、解毒, 功能主治温热斑疹, 湿热黄疸, 紫癜, 吐、衄、尿血, 淋浊, 热结便秘, 烧伤, 湿疹, 丹毒, 痈疡。土木香、人工牛黄和石膏为清热药。土木香归肝、脾经, 主治痰热、胃病、慢性肝炎、胸肋作痛、血刺痛症等。人工牛黄常用于痰热谵狂、咽喉肿痛、口舌生疮、痈肿疔疮等病症的治疗。赖智捷等^[9]研究表明, 石膏经口服用后在胃酸作用下会转变为可溶性钙盐, 经肠道吸收后可增加血钙离子浓度, 进一步应激抑制神经反应、降

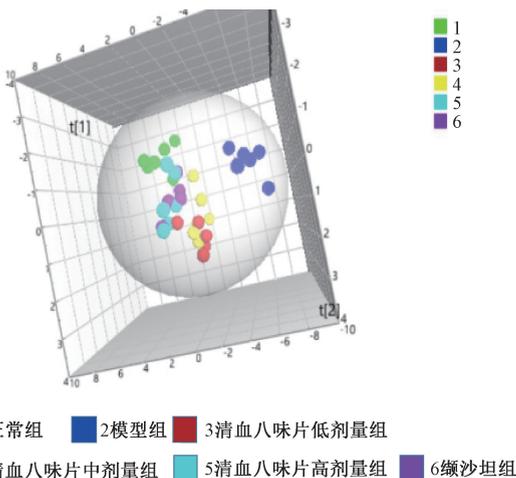


图 1 各组大鼠血清氨基酸含量 3D PLS-DA 得分图

经方差分析, 给药 4 周后, 与正常组比较, 模型组的磷酸丝氨酸、牛磺酸、尿素、天冬氨酸、苏氨酸、甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、半胱氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、鸟氨酸、

表4 连续给药干预4周后血清氨基酸结果 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)

氨基酸	磷酸丝氨酸	牛磺酸	尿素	天冬氨酸	苏氨酸	甘氨酸	丙氨酸	缬氨酸	半胱氨酸
正常组	2.61±0.31	67.77±8.32	2588.43±132.29	2.41±0.35	23.73±2.33	73.85±7.53	68.46±7.28	61.51±7.81	2.02±0.15
模型组	4.33±0.17*	101.92±7.49*	3513.91±149.62*	5.76±0.49*	61.76±5.17*	117.76±6.92*	115.87±6.14*	93.56±11.34*	8.03±0.98*
低剂量组	2.73±0.14#	69.72±3.56#	2740.58±152.29#	2.20±0.21#	39.97±3.52#	77.41±6.59#	66.45±4.54#	69.71±4.25#	3.47±0.33#
中剂量组	2.43±0.21#	80.55±6.05#	2582.90±114.47#	2.96±0.16#	37.78±2.92#	87.40±4.74#	83.84±5.24#	69.71±4.25#	3.38±0.17#
高剂量组	2.28±0.42#	73.13±7.62#	2777.18±140.34#	2.90±0.12#	30.41±1.71#	66.55±3.91#	80.23±9.65#	62.75±3.07#	2.65±0.20#
阳性药组	2.71±0.22#	59.80±2.82#	2793.45±210.17#	2.33±0.26#	26.19±5.51#	75.58±2.98#	72.34±6.12#	78.16±4.69	2.45±0.16#

氨基酸	亮氨酸	酪氨酸	苯丙氨酸	鸟氨酸	赖氨酸	组氨酸	精氨酸	脯氨酸
正常组	62.83±3.91	22.83±1.63	18.98±1.01	11.53±1.24	69.43±6.12	18.03±0.93	16.20±1.19	22.01±1.81
模型组	106.71±3.30*	21.43±2.37	38.59±2.46*	19.70±0.68*	120.70±6.02*	22.65±2.92*	32.51±1.86*	44.77±0.59*
低剂量组	77.21±5.94#	18.20±0.95	35.56±2.35*	13.68±0.73#	84.37±4.48#	24.25±2.14*	27.28±1.61#	36.84±1.78#
中剂量组	72.68±5.94#	23.58±2.02	29.19±1.34*	12.47±1.37#	85.20±4.44#	25.85±2.06*	28.04±2.01*	33.82±1.84#
高剂量组	64.83±3.26#	18.53±0.86	22.59±1.51#	15.25±1.57#	60.49±3.05#	23.50±0.96*	21.23±1.66#	30.44±1.82#
阳性药组	70.01±3.14#	19.96±2.10	21.57±1.77#	13.76±1.12#	72.31±4.62#	24.25±0.95*	19.67±2.61#	33.10±3.41#

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

低血管通透性,故可以发挥清热泻火、除烦止渴等功效。梔子性苦,寒,功能主治热病心烦、湿热黄疸、淋证涩痛、血热吐衄、目赤肿痛、火毒疮疡。瞿麦味苦,微寒,有清热、利尿、破血通经功效。紫草甘、咸,寒,有凉血、活血、解毒透疹功效。甘草味甘,性平,具有清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、滋补等功效^[10]。上述8味中药材配伍得当,共奏气血双调、活血通络等功效。

2003年Brindle等^[11]就利用基于核磁共振(NMR)测定技术的代谢组学方法研究了高血压病人与健康志愿者的代谢组学差异,研究结果显示高血压患者的血清代谢谱明显有别于正常个体,证实高血压病人体内代谢异常。Lu等^[12]利用GC-TOF/MS为平台的代谢组学方法研究结果表明SHR的血清样品存在明显的脂代谢和氨基酸代谢的异常,这与临床研究高血压病人结论基本一致。在本研究中,氨基酸的含量检测同样发现,与正常组比较,高血压大鼠体内部分氨基酸的代谢异常,经过清血八味片的干预治疗后,氨基酸的代谢异常得到一定的回调。经过PLS-DA分析发现各给药组与缬沙坦组的代谢谱各自聚类,且较模型组有了明显转归,体现了中药的多组分、多靶点效应,具有整体改善疾病内环境的作用。结合这个结果,提示清血八味片可能还通过调节高血压大鼠血清氨基酸的代谢异常达到降血压的目的。

综上所述清血八味片具有降低血压的作用,其降血压机制可能通过干预RAAS系统发挥血压调节作用;结合血清氨基酸的含量结果,提示高血压大鼠存在明显的氨基酸代谢的异常,清血八味片对氨基酸代谢异常具有一定的调节作用,基于清血八味片对氨基酸代谢异常的调节作用,后期研究可以在细胞和分子层面进一步探索其机制。

参考文献:

[1] 佚名. 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] Kotsis V, Nilsson P, Grassi G, et al. New developments in the pathogenesis of obesity-induced hypertension [J]. *J Hypertens*, 2015, 33(8): 1499-1508.

[3] Semenza G L, Prabhakar N R. Neural regulation of hypoxia-inducible factors and redox state drives the pathogenesis of hypertension in a rodent model of sleep apnea[J]. *J Appl Physiol*, 2015, 119(10): 1152-1156.

[4] 赵春艳,阿基业,曹蓓,等. 代谢组学在代谢性疾病研究中的进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(4): 439-446.

[5] 王宝丽. 蒙药清血八味片质量控制方法研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.

[6] 王宝丽,李思娟,徐柯心,等. 清血八味片中钙离子的含量测定[J]. 环球中医药, 2017, 10(5): 523-526.

[7] Yim H E, Yoo K H. Renin-Angiotensin system-considerations for hypertension and kidney[J]. *Electrol Blood Press*, 2008, 6(1): 42-50.

[8] 阿拉腾珠拉. 寒水石的常用炮制方法及其作用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(12): 120-121.

[9] 赖智捷,巩江,路锋,等. 石膏药理学研究新进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(3): 42-44.

[10] 王保芹,朱洁,李泽庚. 甘草在方剂中的作用及配伍规律[J]. 长春中医药大学学报, 2017, 33(1): 52-54.

[11] Brindle J T, Nicholson J K, Schofield P M, et al. Application of chemometrics to 1 H NMR spectroscopic data to investigate a relationship between human serum metabolic profiles and hypertension[J]. *Analyst*, 2003, 128(1): 32-36.

[12] Lu Y, Wang G, Hao H, et al. Gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry based metabolomic approach to differentiating hypertension-and age-related metabolic variation in spontaneously hypertensive rats[J]. *Rapid Commun Mass Sp*, 2008, 22(18): 2882-2888.