

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.11.004

双龙方对离体大鼠冠状动脉舒缩功能的影响及机制*

余丞浩, 王建农, 张金艳[△]

(中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

摘要:目的 探讨双龙方对大鼠离体冠状动脉舒缩功能的影响及其作用机制。方法 应用离体微血管动力描记技术和离子通道特异性阻断方法,考察双龙方对大鼠冠状动脉环的直接舒张作用,及其对电压依赖型、受体依赖型钙通道功能的影响。结果 双龙方低、中、高质量浓度组(相当于每1 L含8,16,32 g生药)大鼠冠状动脉均显著舒张,其舒张率与空白对照组比较,均有显著差异($P < 0.01$)。与空白对照组比较,双龙方高质量浓度组(相当于每1 L含8 g生药)氯化钾最大收缩达5-羟色胺(5-HT)预收缩高度($E_{\max}$)显著降低($P < 0.05$),双龙方高、中、低质量浓度组(相当于每1 L含8,4,2 g生药)中5-HT的 $E_{\max}$ 均显著降低($P < 0.01$),双龙方高、中质量浓度组(相当于每1 L含8,4 g生药)中血栓素A₂受体激动剂(U46619)的 $E_{\max}$ 均显著降低($P < 0.01$)。结论 双龙方可显著扩张血管,其作用机制与抑制电压依赖型钙离子通道开放及5-HT、血栓素A₂受体激活有关。

关键词: 双龙方; 冠状动脉环; 血管扩张; 5-羟色胺; 血栓素A₂; 钙离子通道; 大鼠

中图分类号: R965; R972⁺.4

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)11-0011-05

Effect of Shuanglong Formular on the Relaxation and Contractile Function of the Isolated Coronary Artery in Rats and Its Mechanism

YU Chenghao, WANG Jiannong, ZHANG Jinyan

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, China 100091)

Abstract: Objective To investigate the effect of Shuanglong Formular on the relaxation and contraction function of isolated coronary artery in rats and its mechanism. **Methods** The direct relaxation effect of Shuanglong Formular on rat coronary artery rings and its effect on the function of voltage-dependent and receptor-dependent calcium channels were investigated by using *in vitro* microvascular dynamic tracing technique and ion channel specific blocking method. **Results** Shuanglong Formular low, medium and high

*基金项目:北京市自然科学基金面上项目[7162167]。

第一作者:余丞浩,男,在读博士研究生,研究方向为中药药理学,(电子信箱)ych51209@163.com。

[△]通信作者:张金艳,女,博士研究生,副研究员,研究方向为中药药理学,(电子信箱)jinyanz@163.com。

了水分的快速渗透,因此 t_0 较长,片剂表面润湿时间较长,崩解时间也较长。

崩解剂的种类不同,崩解机制也各异,但不论何种机制,水分的润湿和渗透是崩解剂发挥作用的前提,故水分渗入片剂的速度和程度对口腔崩解片来说至关重要。本研究结果显示,4种崩解剂所制口腔崩解片的吸水滞后时间及润湿时间与崩解时间具有一致性,说明口腔崩解片的吸水特性直接影响片剂的崩解,吸水滞后时间越短,润湿时间越短,崩解时间也越短。表明片剂的吸水滞后时间及润湿时间可作为口腔崩解片处方筛选的重要评价参数。

参考文献:

- [1] 胡雪莲,黄 华,李英博. 口腔崩解片的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2005,25(2):167-169.
- [2] ELWERFALLI AM, GHANCHI Z, RASHID F, et al. New generation of orally disintegrating tablets for sustained drug release: A propitious outlook[J]. Curr Drug Deliv, 2015, 12(6):652-667.
- [3] AL-KHATTAWI A, MOHAMMED AR. Challenges and emerging

solutions in the development of compressed orally disintegrating tablets[J]. Expert Opin Drug Discov, 2014, 9(10):1109-1120.

- [4] 龙斯思,李龙威,罗 堃,等. 口腔崩解片的应用及研究进展[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(14):92-95.

- [5] 秦 冬,陈旭东,封 亮,等. 口腔崩解片及在中药产品开发中的应用[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24):4716-4721.

- [6] QUODBACH J, KLEINEBUDDE P. A critical review on tablet disintegration[J]. Pharm Dev Technol, 2016, 21(6):763-774.

- [7] DESAI PM, LIEW CV, HENG PW. Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena[J]. J Pharm Sci, 2016, 105(9):2545-2555.

- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:119.

- [9] LUGINBÜHL R, LEUENBERGER H. Use of percolation theory to interpret water uptake, disintegration time and intrinsic dissolution rate of tablets consisting of binary mixtures[J]. Pharm Acta Helv, 1994, 69(3):127-134.

- [10] 高春生,崔光华. 水渗透对速崩制剂崩解作用的研究[J]. 中国药理学杂志, 2000, 35(5):308-311.

(收稿日期:2018-09-02)

concentration groups(equivalent to 8,16,32 g crude drug/L) could significantly relax the coronary artery in rats, and their relaxation rates were significantly different from that in the blank control group($P < 0.01$). The maximum contraction of KCl in Shuanglong Fang high concentration group(equivalent to 8 g crude drug/L) reached the pre-contraction height of 5-HT($E_{\max}$), which was significantly lower than that in the blank control group($P < 0.05$). The $E_{\max}$ of 5-HT in the Shuanglong Formular high, medium and low concentration groups(equivalent to 8,4,2 g crude drug/L) was significantly lower than that in the blank control group($P < 0.01$). The $E_{\max}$ of thromboxane A_2 receptor agonist(U46619) in Shuanglong Formular high and medium concentration groups(equivalent to 8,4 g crude drug/L) was significantly lower than that in the blank control group($P < 0.01$). **Conclusion** Shuanglong Formular can significantly dilate blood vessels, and its mechanism is related to the inhibition of voltage-dependent calcium channel opening and activation of 5-HT and thromboxane A_2 receptors.

Key words: Shuanglong Formular; coronary artery ring; vasodilator; 5-HT; thromboxane A_2 ; calcium ion channels; rats

双龙方是李连达院士在治疗心血管疾病方面的临床经验方,是根据益气活血化瘀原理,以具有益气功效的人参配伍活血化瘀功效的丹参组方的中药复方制剂,具有益气养血、活血通脉的功效,用于气虚血瘀(本虚标实)之胸痹证,适用于心血管突发性疾病,疗效显著。本研究的前期研究中分别建立了犬^[1]、小型猪^[2]、大鼠^[3]心肌梗死模型,结果表明,双龙方对以上冠状动脉结扎所致心肌梗死模型均有明显治疗作用。进一步观察了双龙方对犬血流动力学的影响,主要有减慢心率,降低心肌耗氧、增加冠状动脉血流量等作用^[4],其作用机制尚不明确。近期的试验结果显示,双龙方可有效防治心肌缺血-再灌注后的无复流现象^[5],并有显著扩张大鼠肠系膜动脉的作用,该作用与抑制电压依赖型钙离子通道功能及5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NA)受体功能有关^[6]。但冠状动脉形成起源、生物学特点及药理学特点均不同于其他血管^[7-8],本研究中拟进一步研究其对大鼠离体冠状动脉舒缩功能的影响,进而阐述双龙方对心血管活性作用的机制,为双龙方治疗心血管疾病提供试验依据。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物、试药与仪器

动物:清洁级,6~7周龄雄性,SD大鼠20只,体质量220~300 g,由北京斯贝福实验动物技术有限公司提供,许可证号为SCXK(京)2016-0002。

试药:氯化钾(KCl,国药集团化学试剂有限公司,批号为20170526);5-HT(Sigma公司,批号为SLBP9361V);血栓素 A_2 受体激动剂(U46619, Chem Cruz公司,批号为G2717);双龙方由人参提取颗粒(2.5 g生药/g)与丹参提取颗粒(10 g生药/g)按人参、丹参生药比例7:3配制,由中国中医科学院西苑医院提供。药品和试剂均于临用前以0.9%氯化钠溶液配置。

仪器:DMT620型多腔离体微血管金属丝肌动描记仪(AD Instruments Co., Australia);精密pH计(Mettler-Toledo Instruments Co., Shanghai);连续变倍体视显微镜(Nikon Instruments Co., Shanghai)。

1.2 方法

离体动脉环制备:颈椎脱臼处死大鼠,分离冠状动脉,放入冷的Krebs液(由氯化钠119 mmol/L,氯化钾4.6 mmol/L,氯化钙1.5 mmol/L,磷酸二氢钠1.2 mmol/L,氯化镁1.2 mmol/L,碳酸氢钠15 mmol/L,葡萄糖5.6 mmol/L^[9]组成),显微镜下继续分离冠状动脉,去除周围黏附组织。将处理好的动脉剪为1.5 mm长的圆筒段,即冠状动脉环,4℃保存,备用。

标本挂置及血管活性筛选:显微镜下,以2根25 μm的钨丝穿入冠状动脉环内腔,分别以螺丝将2根钨丝的两端固定于肌动描记仪的器官浴槽中。浴槽内盛37℃、pH 7.4的Krebs液,持续通入95% O_2 和5% CO_2 的混合气体^[10]。调节动脉环基础张力至1.5 mN,平衡1.5 h。

药物浓度设置:将双龙方颗粒用0.9%氯化钠溶液溶解,配置成所需质量浓度。除研究低、中、高质量浓度(相当于每1 L中含8,16,32 g生药)双龙方对血管的直接扩张作用外,根据直接舒张作用研究中的结果,考虑机制研究中需要降低双龙方温育时对血管环平衡后基础张力的影响,以防干扰对机制的研究,故选取效应研究中药物起效浓度的低浓度组,作为该机制研究中的高浓度组。

对大鼠冠状动脉的直接舒张作用:分别用 10^{-5} mol/L的5-HT和 5×10^{-7} mol/L的U46619收缩血管,张力稳定后,将低、中、高质量浓度(每1 L含8,16,32 g生药,设为Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ组)的双龙方加入器官浴槽,其中空白对照组(Ⅰ组)加等量0.9%氯化钠溶液,考察其对冠状动脉的直接舒张作用。舒张率分别以相对于 10^{-5} mol/L 5-HT和 5×10^{-7} mol/L U46619预收缩高度的百分比表示。

对电压依赖型钙离子通道功能的影响:检验血管活性良好、张力稳定后,将低、中、高质量浓度(每1 L含2,4,8 g生药,设为B,C,D组)的双龙方加入器官浴槽温育5 min,空白对照组(A组)加等量0.9%氯化钠溶液,各组按累加浓度法加入KCl,记录血管对KCl收缩的量-效曲线,分别计算最大收缩($E_{\max}$)及产生最大效应1/2

表1 不同质量浓度双龙方对预收缩大鼠冠状动脉的舒张作用比较(均数±标准误, $n=8$)

组别	收缩高度(mN)		双龙方舒张幅度(mN)		双龙方舒张率(%)	
	10^{-5} mol/L 5-HT	5×10^{-7} mol/L U46619	10^{-5} mol/L 5-HT	5×10^{-7} mol/L U46619	10^{-5} mol/L 5-HT	5×10^{-7} mol/L U46619
I组	1.64 ± 0.23	1.90 ± 0.27	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.003	2.13 ± 0.39	1.24 ± 0.09
II组	1.86 ± 0.27	2.00 ± 0.26	$0.48 \pm 0.09^{**}$	$0.42 \pm 0.05^{**}$	$25.52 \pm 2.86^{**}$	$21.42 \pm 2.36^{**}$
III组	1.74 ± 0.26	1.90 ± 0.27	$0.60 \pm 0.10^{***\Delta\Delta}$	$0.76 \pm 0.12^{***\Delta\Delta}$	$34.81 \pm 4.38^{**}$	$41.48 \pm 5.30^{***\Delta\Delta}$
IV组	1.68 ± 0.20	1.95 ± 0.20	$1.08 \pm 0.18^{***\Delta\Delta\Delta}$	$1.18 \pm 0.18^{***\Delta\Delta\Delta}$	$64.26 \pm 4.61^{***\Delta\Delta\Delta}$	$60.46 \pm 4.83^{***\Delta\Delta\Delta}$

注:与I组比较, $^{**}P<0.01$; III组比较, $^{\Delta}P<0.05$, $^{\Delta\Delta}P<0.01$;与II组比较, $^{\Delta\Delta}P<0.01$ 。图1同。

时所需药物的负对数(pEC_{50})。

对受体依赖型钙离子通道功能的影响:检验血管活性良好、张力稳定后,将低、中、高质量浓度(每1L含2, 4, 8g生药,设为B, C, D组)的双龙方加入器官浴槽温育5min,空白对照组(A组)加等量0.9%氯化钠溶液,各组分别按累加浓度法加入血管收缩性G蛋白偶联受体激动剂(5-HT, U46619),分别计算其 E_{max} 及 pEC_{50} 。

1.3 统计学处理

采用SPSS统计学软件分析。组间数据以均数±标准误表示,组间比较采用单因素方差分析,方差齐性用Student-Newman-Keuls检验;方差不齐用Tamhane's T2检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对大鼠冠状动脉的舒张作用

结果见表1和图1。双龙方各组舒张率与I组比较,均有显著性差异($P<0.01$)。

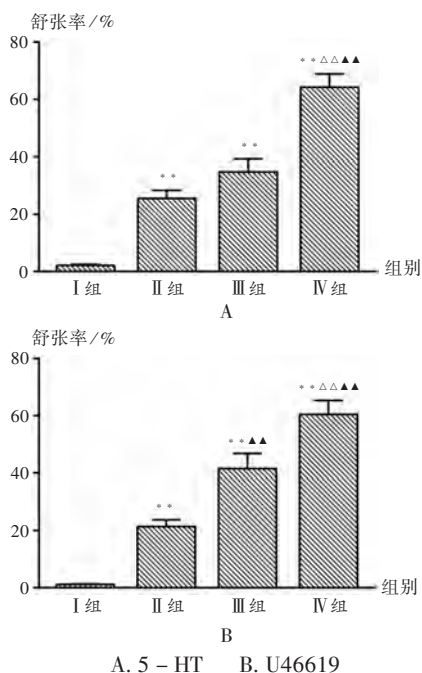


图1 双龙方对预收缩大鼠冠状动脉的舒张作用($n=8$)

2.2 对电压依赖型钙离子通道功能的影响

结果见表2和图2。与A组比较, D组KCl最大收缩达5-HT E_{max} 显著降低($P<0.05$);各组间 pEC_{50} 无

显著差异。

表2 不同浓度双龙方对大鼠冠状动脉KCl量-效曲线的影响(均数±标准误, $n=8$)

组别	10^{-5} mol/L 5-HT 收缩高度(mN)	双龙方的舒张		pEC_{50}
		舒张高度(mN)	相对5-HT收缩百分比(%)	
A组	2.38 ± 0.30	2.02 ± 0.16	89.75 ± 6.39	1.27 ± 0.24
B组	2.39 ± 0.37	1.87 ± 0.19	87.21 ± 9.94	1.29 ± 0.08
C组	1.60 ± 0.21	$1.28 \pm 0.15^{*\Delta}$	83.18 ± 7.96	1.11 ± 0.20
D组	1.78 ± 0.24	$1.17 \pm 0.17^{*\Delta}$	$68.14 \pm 6.95^*$	1.30 ± 0.11

注:与A组比较, $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$;与B组比较, $^{\Delta}P<0.05$ 。

图2同。

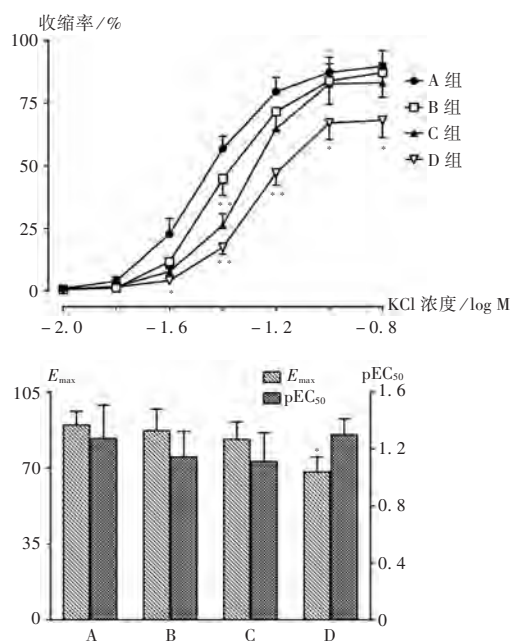


图2 双龙方对大鼠冠状动脉KCl量效曲线的影响($n=8$)

2.3 对受体依赖型钙离子通道功能的影响

结果见图3和表3、表4。与A组比较, B, C, D组5-HT的 E_{max} 均显著降低($P<0.01$),各组间 pEC_{50} 无显著差异;与A组比较, C组、D组U46619的 E_{max} 均显著降低($P<0.01$),各组间 pEC_{50} 无显著差异。

3 讨论

通过中国知网、万方数据库,以词频“大鼠”并含“冠状动脉”并含“收缩”或“舒张”为主题词检索1979年至2018年微血管文献,共检索到文献111篇,通过逐一阅

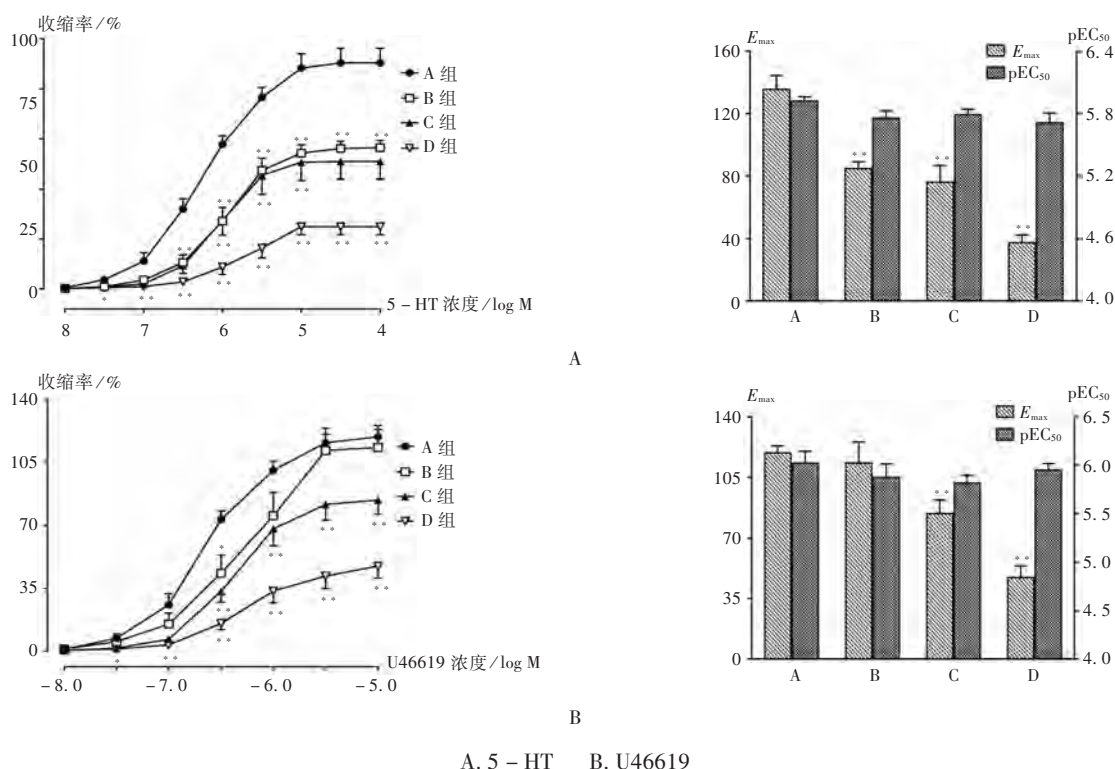


图3 双龙方对大鼠冠状动脉量效曲线的影响($n=8$)

表3 不同质量浓度双龙方对大鼠冠状动脉5-HT量-效曲线的影响(均数 $\pm$ 标准误, $n=8$)

组别	5×10^{-7} mol/L U46619		双龙方的舒张		pEC ₅₀
	收缩高度(mN)	舒张幅度(mN)	相对U46619收缩百分比(%)		
A组	2.63 $\pm$ 0.34	3.49 $\pm$ 0.43	135.57 $\pm$ 8.77		5.95 $\pm$ 0.06
B组	3.18 $\pm$ 0.35	2.68 $\pm$ 0.33	84.58 $\pm$ 4.38**		5.76 $\pm$ 0.07
C组	3.12 $\pm$ 0.38	2.43 $\pm$ 0.49	76.30 $\pm$ 10.39**		5.79 $\pm$ 0.05
D组	2.93 $\pm$ 0.46	1.15 $\pm$ 0.28** $\Delta\Delta\Delta$	37.53 $\pm$ 4.85** $\Delta\Delta\Delta$		5.71 $\pm$ 0.09

注:与A组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与B组比较, $\Delta\Delta P<0.01$;与C组比较, $\Delta P<0.05$ 和 $\Delta\Delta P<0.01$ 。图3、表4同。

表4 不同质量浓度双龙方对大鼠冠状动脉U46619量-效曲线的影响(均数 $\pm$ 标准误, $n=8$)

组别	10^{-5} mol/L 5-HT		双龙方的舒张		pEC ₅₀
	收缩高度(mN)	舒张幅度(mN)	相对5-HT收缩百分比(%)		
A组	2.57 $\pm$ 0.32	3.01 $\pm$ 0.32	119.15 $\pm$ 4.10		6.02 $\pm$ 0.12
B组	2.42 $\pm$ 0.31	2.71 $\pm$ 0.40	113.30 $\pm$ 12.19		5.87 $\pm$ 0.14
C组	2.57 $\pm$ 0.33	2.10 $\pm$ 0.30	84.01 $\pm$ 7.86**		5.82 $\pm$ 0.08
D组	2.14 $\pm$ 0.26	0.96 $\pm$ 0.14** $\Delta\Delta\Delta$	47.29 $\pm$ 6.77** $\Delta\Delta\Delta$		5.95 $\pm$ 0.07

读文献摘要排除81篇,保留相关度高的共30篇,其中1991年1篇,1996年1篇,2011年1篇,2013年至2015年12篇,2016年至2018年15篇。可见,随着仪器设备的应用开发与分离技术的提高,大鼠冠状动脉环张力测定试验应用在心血管药物的研究方面正逐渐兴起。

大鼠的微血管尤其是冠状动脉因其壁薄腔小,难以从组织完整分离而不损伤平滑肌,穿金属丝行张力测定

时又极易损伤血管内皮,因此分离大鼠冠状动脉行张力测定的操作难度远远大于大鼠的大血管及大型动物(猪、犬、兔等)的微血管。

通过查阅文献^[5]和实际操作,整理和总结分离大鼠冠状动脉时,需注意以下几点:避免麻醉药对某些血管平滑肌的功能造成影响,进行血管张力测定试验的大、小鼠应尽量采用颈椎脱臼处死法;应迅速尽可能排空离体心脏里残留淤血,固定在黑色背景衬托的培养皿内,便于血管的观察与分离;尽量降低组织代谢,保持血管良好的活性,血管的分离过程宜在冰浴下进行,同时,整个分离过程宜敏捷而迅速,如单人操作制备4个血管环样本宜控制在40 min以内完成;游离血管时不要钳夹、牵拉血管,以免损伤平滑肌,外周的脂肪组织要尽可能地去除干净;截取金属丝两端宜使用锐利的器械(如手术剪)剪去,避免金属丝两端曲折变形或有钝芒,进而减少穿越阻力和防止刺伤血管;穿血管的金属丝端应一直保持笔直状态,避免中途折曲而损伤血管内皮,在穿金属丝时手要稳,尽量在血管腔中间一次性穿过,避免钢丝反复摩擦到管壁平滑肌;张力测定全程通以混合气,气流的速度应控制好(以3~5个气泡/秒为宜);挂置完血管环后,设置好与血管环相匹配的、适宜的标准化初始张力,然后再正式进行试验。由此可知,操作中保持血管平滑肌的完整性与良好活性是血管张力测定试验得以进行的前提。本试验中通过对分离大鼠冠状动脉试验技术的掌握,为本项研究提供了技术保障。

血管收缩功能的主要结构基础是血管平滑肌,血管平滑肌细胞上L型钙离子通道对血管张力的调节起重要作用^[11]。根据其调控通道开闭机制的不同,平滑肌细胞膜上的钙离子通道主要可分为电压依赖型和受体依赖型。电压依赖型钙离子通道(VDCC)随着细胞膜去极化而开放,与膜电压变化相关;受体依赖性钙离子通道(RDCC)主要通过平滑肌细胞膜上的G蛋白偶联受体与相应的配体结合后,诱导其开放^[6]。平滑肌的收缩调节主要通过电压依赖性钙离子通道的调控^[12]。

血栓素 A_2 (TXA₂)、5-HT是常见的2种血管舒缩性介质。TXA₂主要由血小板中的前列腺素H₂在TXA₂合酶作用下生成,有促进血小板聚集和收缩血管平滑肌作用,参与多种心血管疾病及肾脏疾病的发生^[13]。TXA₂收缩血管平滑肌的作用机制为激活环核苷酸门控通道引起细胞内钙增加^[14]及激活TXA₂受体和磷脂酶C(PLC)^[15]。

5-HT又名血清素,为常见的神经递质及血管收缩剂,其受体主要有5-HT₁R,5-HT₂R,5-HT₃R,5-HT₄R,5-HT₅R,5-HT₆R和5-HT₇R 7种类型和14种亚型^[16-17]。除5-HT₃R属配体门控通道外,其余6种均为G蛋白偶联受体。在这些受体中,5-HT_{2A}与5-HT_{1D}受体主要位于血管平滑肌细胞上,当机体内源性释放的5-HT与5-HT_{2A}受体结合后,可促进细胞外钙离子内流,使得血管迅速产生收缩反应。

本研究结果显示,双龙方可浓度依赖性地舒张5-HT和U46619所引起的大鼠冠状动脉收缩,有显著直接扩张冠状动脉血管的作用。双龙方舒张血管的作用机制与抑制电压依赖型钙离子通道开放有关,且能干预5-HT和TXA₂所介导的血管收缩效应,推测双龙方舒张大鼠冠状动脉的作用与抑制二者受体有关。

本研究中以大鼠离体微血管组织(冠状动脉)为试验对象,进一步验证了双龙方可改善大鼠的心脏微循环功能。但本研究中所用中药颗粒剂(人参、丹参)由于提取工艺限制,仅涉及多种水溶性成分,不含脂溶性成分,今后可以考虑从配伍组分学的角度,以人参、丹参水溶性和脂溶性成分作相关试验设计及探讨。此外,随着研究微血管技术的提高与相关仪器的开发、改进,今后的研究也可关注脑部微血管疾病,以期能发现新的药理活性作用,从而为拓展中药复方的临床应用范围提供试验依据。

致谢:导师李连达院士生前在双龙方基础试验研究方面,倾注了较多心血,有幸作为他的学生并得到其谆谆教导,不胜感恩!

参考文献:

[1] 蔡青,李连达,刘建勋,等. 活血化瘀治则的药理学研究——(一)川芎、人参、丹参配伍对犬急性实验性心肌缺血

的影响[J]. 中国药理学通报,1986,2(5):37-43.

[2] 李连达,张荣利,刘成源,等. 双龙方与自体骨髓单个核细胞经心导管移植对中国小型猪心肌梗死的影响[J]. 中国新药杂志,2003,12(12):999-1004.

[3] 李连达,张荣利,刘成源,等. 双龙方对大鼠心肌梗塞的治疗作用[J]. 中药新药与临床药理,2004,15(3):149-151.

[4] 李连达,李贻奎,宁可永,等. 双龙方对犬心脏血流动力学及心肌耗氧量的影响[J]. 中药新药与临床药理,2003,14(6):393-395.

[5] 李峰杰,李贻奎,何萍,等. 双龙方对大鼠心肌缺血/再灌注后无复流影响的研究[J]. 中国药理学通报,2018,34(4):583-588.

[6] 余丞浩,李贻奎,赵乐,等. 双龙方对大鼠肠系膜上动脉环舒缩功能的影响及机制探究[J]. 中华中医药杂志,2018,33(5):2080-2083.

[7] LABRUI JS, CHAN KY, DE VRIES R, et al. Dihydroergotamine and sumatriptan in isolated human coronary artery, middle meningeal artery and saphenous vein[J]. Cephalalgia, 2015, 35(2): 182-189.

[8] WANG G, JACQUET L, KARAMARITI E, et al. Origin and differentiation of vascular smooth muscle cells[J]. J Physiol, 2015, 593(14):3013-3030.

[9] 张金艳,余学钊,赵乐,等. 丹皮酚对高血脂模型大鼠肠系膜上动脉的舒张作用[J]. 中药新药与临床药理,2013,24(5):484-486.

[10] 张金艳,赵乐,李贻奎,等. 丹皮酚对自发性高血压大鼠动脉血压和血流量的影响及其与血管舒缩相关的作用机制[J]. 中国中药杂志,2015,40(24):4903-4907.

[11] 汤徐,钱玲玲,王如兴. 血管平滑肌细胞离子通道与高血压发生机制的研究进展[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2015, 29(6):583-586.

[12] 张亮,梁朝朝,张贤生,等. 雌二醇诱导的慢性非细菌性前列腺炎大鼠前列腺平滑肌细胞电压依赖钙离子通道的定量表达[J]. 中华男科学杂志,2010,16(4):295-299.

[13] SAKARIASSEN KS, ALBERTS P, FONTANA P, et al. Effect of pharmaceutical interventions targeting thromboxane receptors and thromboxane synthase in cardiovascular and renal diseases[J]. Future Cardiol, 2009, 5(5):479-493.

[14] LEUNG YK, DU J, HUANG Y, et al. Cyclic nucleotide-gated channels contribute to thromboxane A₂-induced contraction of rat small mesenteric arteries[J]. PloS One, 2010, 5(6):e11098.

[15] FENG J, LIU Y, CHU IM, et al. Thromboxane-induced contractile response of human coronary arterioles is diminished after cardioplegic arrest[J]. Ann Thorac Surg, 2011, 92(3):829-836.

[16] MOHARNMAD-ZADEH LF, MOSES L, GWALTNEY-BRANT SM. Serotonin: a review[J]. J Vet Pharmacol Ther, 2008, 31: 187-199.

[17] BARNES NM, NEUMAIER JF. Neuronal 5-HT receptors and SERT[J]. Toxins Biosci Sci Rev Ser, 2011, 34:1-16.

(收稿日期:2019-03-22)