

# 从高血压肝火亢盛证的应激变化探讨 肝主疏泄的生物学基础

马雪玲 王 田 刘婧玮 李雪丽 邓 冬 薛晓兴 赵慧辉 王 娟 陈建新 王 伟

(北京中医药大学,北京,100029)

**摘要** 目的:通过比较分析应激状态下高血压肝火亢盛证大鼠的宏观表征及微观理化指标的变化,探讨肝主疏泄的生物学基础。方法:模拟现代社会的应激刺激,给予高血压肝火亢盛证大鼠和正常 Wistar 大鼠相同的应激刺激,动态监测其血压、易激惹程度、行为及血液中 Ang-II、NE 含量变化,进行多个维度的差异性及相关性分析。结果:高血压肝火亢盛证大鼠应激组与无应激组相比,应激组高血压肝火亢盛证大鼠血压升高幅度更大( $P < 0.05$ ),易激惹程度评分更高( $P < 0.05$ ),血液中 Ang-II、NE 含量升高( $P < 0.05$ ),且应激结束 2 周后各项指标仍然显著高于无应激组高血压肝火亢盛证大鼠( $P < 0.05$ ),而 Wistar 应激组与无应激组相比,虽然也各项指标均有升高( $P < 0.05$ ),但相较高血压肝火亢盛证大鼠较晚出现升高,且应激结束 2 周后与对照组无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:在肝疏泄功能正常的状态下,受到外界应激时,一定程度上机体可作出适应性反应,而高血压肝火亢盛证属肝失疏泄状态,应激刺激下出现应激损伤表现,其机制可能与外周 Ang-II、NE 含量升高有关。

**关键词** 高血压;肝火亢盛证;应激;肝主疏泄;生物学基础

## Discussion on Biological Basis of the Liver Governing Free Flow of Qi Based on Changes of Hypertension with Liver-fire Hyperactivity Syndrome Under Stress

Ma Xueling, Wang Tian, Liu Jingwei, Li Xueli, Deng Dong, Xue Xiaoxing, Zhao Huihui, Wang Juan, Chen Jianxin, Wang Wei  
(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**Abstract Objective:** To observe the macro and physicochemical changes of hypertensive rats with live-fire hyperactivity syndrome under stress, to evaluate the effects of stress in the process of hypertension, expounds the theoretical basis of liver governing the free flow of qi. **Methods:** Stress with same intensity was given to hypertension rats with liver fire hyperactivity (SHR 14-18 weeks old) and normal rats (Wistar at the same age). The blood pressure, irritability degree, behavior and content of Ang-II and NE in serum were dynamically measured. The difference and correlation for multiple dimensions were analyzed. **Results:** The adaptability to stress of hypertensive rats with liver-fire hyperactivity was worse than normal rats. Compared with non-stress group of SHR, the pressure increased significantly ( $P < 0.05$ ), and score of irritability degree was higher ( $P < 0.05$ ). The contents of Ang-II and NE in the blood was increased ( $P < 0.05$ ), and 2 weeks after the stress stopped, the above indexes were still significantly higher than non-stress SHR ( $P < 0.05$ ). Although the indexes of normal Wistar Rats under stress increased ( $P < 0.05$ ), but compared with the SHR which appeared in the late stage of stress later, and the indicators returned to normal level 2 weeks after stress stopped, and there was no significant difference ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** In normal physiological conditions, liver function is normal. The body can make adaptive response if affected by external stress in a certain extent, but under dysfunction of the liver, stress injury will occur, the mechanism of which may be related to the content increase of NE and Ang-II.

**Key Words** Hypertension; Liver-fire hyperactivity syndrome; Stress; Liver governing the free flow of qi; Biological basis

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.051

高血压是临床中最常见的慢性疾病之一,中医归属于“眩晕”“中风”范畴<sup>[1]</sup>。“诸风掉眩,皆属于肝”,因此中医认为高血压的发生与肝的功能异常有密切的联系。肝火亢盛证是高血压早期最常见的证候之一,其病机主要为肝失疏泄、气郁化火、上扰清窍。《黄帝内经》云“肝主疏泄”,在高血压肝火亢盛

证期肝失疏泄、调畅情志的功能受到影响,故在受到应激刺激时较正常人难以自我调节,出现血压进一步升高、急躁易怒加重等表现。在本课题组的前期研究中证实,SHR 大鼠在第 14~18 周龄为肝火亢盛证较为稳定的证候时间窗<sup>[2]</sup>,因此本研究给予高血压肝火亢盛证大鼠 (SHR 14~18 周龄) 和正常

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81503382);国家自然科学基金面上项目(81473521);北京中医药大学中青年教师项目(面上项目)(2015-JYB-JSMS036);国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2011CB505106)

作者简介:马雪玲(1983.06—),女,博士,讲师,研究方向:心血管方向,E-mail:maxueling@126.com

通信作者:王伟(1964.09—),男,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:心血管方向,E-mail:wangwei@bucm.edu.cn

Wistar 大鼠 (同周龄) 应激实验, 模拟现代社会人类受到的应激刺激, 观察其血压、宏观表征及微观理化指标的变化, 进一步阐释中医“肝主疏泄”的理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 动物 30 只雄性 SHR 大鼠和 30 只雄性 Wistar 大鼠, 购买于北京维通利华实验动物技术有限公司, 饲养于北京中医药大学科研实验中心动物房 (SPF 级), 室内温度控制在  $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$ , 光照时间为 (06:00-18:00), 所有大鼠均给予常规饲料喂养, 自由进食和饮水。

1.1.2 仪器及试剂 大鼠无创尾动脉测压仪 (BP-98A, Softron 日本); 旷场反应箱; 摄像头 (Logitech 瑞士); 动物行为记录分析系统 (EthoVision 3.1, Noldus 荷兰); Ang-II 及 NE Elisa 试剂盒 (RD 公司 美国); 酶标仪 (Multiskan Mk 3, Thermo 美国)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 动物分组与干预方法

1.2.1.1 分组 适应性饲养 1 周后, 采用随机数字表法将 60 只大鼠随机分为以下六组: 1) 高血压大鼠肝火亢盛证慢性温和应激组 SHR (M) 10 只, 2) 高血压大鼠肝火亢盛证反复强烈应激组 SHR (S) 10 只, 3) 高血压大鼠肝火亢盛证无应激对照组 SHR (C) 10 只; 4) Wistar 大鼠慢性温和应激组 Wistar (M) 10 只, 5) Wistar 大鼠反复强烈应激组 Wistar (S) 10 只, 6) Wistar 大鼠无应激对照组 Wistar (C) 10 只。

1.2.1.2 干预方法 慢性温和应激组 SHR (M) 和 Wistar (M); 模拟日常生活中慢性、低强度应激事件, 采用随机数字表法每日随机给予大鼠 1 种或 2 种应激刺激, 如禁食 12 h/次、禁水 12 h/次、潮湿环境 12 h/次、鼠笼倾斜  $45^\circ$  夜/次、热烘 ( $45^\circ\text{C}$ ) 5 min/次、鼠笼束缚 30 min/次, 连续给予应激刺激 6 周。

反复强烈应激组 SHR (S) 和 Wistar (S): 模拟人们在长期精神重压和反复重复工作的社会现象, 应用低压、低频交流电击箱, 给予大鼠间断电击, 持续应激 1 h/(次·d), 连续给予应激 6 周。

对照组 SHR (C) 和 Wistar (C): 将 2 组大鼠在应激干预组给予应激的同一时间放置于环境相同的鼠笼内, 但不给予任何刺激。

#### 1.2.2 指标检测与方法

1.2.2.1 血压测量方法 采用大鼠无创尾动脉测压仪 (日本 Softron BP-98A) 测量大鼠尾动脉血压。仪器预热 10 min, 使温度达到  $36 \sim 36.5^\circ\text{C}$ , 将大鼠

固定在血压测定固定器中, 待大鼠安静后, 测量大鼠的尾动脉压, 连续测量 3 次, 测算平均值。实验开始前, 每日进行测压训练 1 次, 连续训练 7 d。测量血压时间固定在每天上午 8:00-12:00 之间, 保持环境安静状态下测量。

1.2.2.2 易激惹程度评分方法 根据大鼠捉持时的表现, 参考文献中的分级及计分方法, 分为以下四级<sup>[3]</sup>: 1 级: 捉持大鼠颈部, 出现尖叫/惊跳; 2 级: 捉持大鼠颈部, 大鼠表现出欲咬人或咬人; 3 级: 提拿大鼠尾部, 大鼠出现尖叫、惊跳, 甚至咬人, 或与同笼大鼠频繁打斗; 0 级: 均无以上表现。易激惹程度评分计分标准, 0 级、1 级、2 级、3 级分别记为 0 分、1 分、2 分、3 分。

1.2.2.3 旷场试验方法 选择清洁敞箱, 将大鼠放置其中, 保持室内环境安静, 应用动物行为记录分析系统测定大鼠 3 min 内在敞箱中的活动总距离。在测试完每只大鼠后, 清理大鼠的大便和小便, 并用乙醇去除前一只大鼠遗留的气味, 等待敞箱内乙醇完全挥发后, 才可继续测定其他大鼠。

1.2.2.4 理化指标测定方法 大鼠麻醉状态下, 采集大鼠眼眶血, 约 2 mL, 冷却至  $4^\circ\text{C}$ , 离心提取血清, 保存在  $-80^\circ\text{C}$  低温冰箱内。测定前将血清标本放置在室温, 待其复溶后, 应用 Elisa 试剂盒检测大鼠血清样本中血管紧张素 II (Ang-II) 和去甲肾上腺素 (NE) 的含量。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 22.0 软件分析, 各指标数值采用均数  $\pm$  标准差描述, 采用单因素方差分析 (Anova) 比较多个样本, 不符合正态分布的数据采用秩和检验法分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血压测定结果

2.1.1 高血压肝火亢盛证大鼠应激后血压变化 高血压肝火亢盛证大鼠给予慢性温和应激后, SHR (M) 组大鼠血压出现波动, 但与无应激组比较, 无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 反复强烈应激干预组大鼠 SHR (S) 血压升高趋势明显, 应激后第 2 周已明显高于无应激干预组 SHR (C) 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 随着应激的时间的延长, 血压升高幅度增加, 应激结束后 2 周仍明显高于无应激干预组 SHR (C)。见图 1。

2.1.2 应激前后 Wistar 大鼠血压测定结果 温和应激组 Wistar (M) 应激后血压出现波动, 与无干预应激组 Wistar (C) 组相比血压下降, 但无统计学意义

( $P > 0.05$ )；反复强烈应激组大鼠 Wistar (S)，应激第1周血压与无应激组 Wistar (C) 大鼠相比，略有升高，至应激第4周时 Wistar (S) 血压持续升高达峰值，并持续至应激第6周，但 Wistar (S) 个体间差异较大，血压波动，不稳定。应激结束后2周 Wistar (S) 血压下降，虽高于 Wistar (C)，但无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见图2。

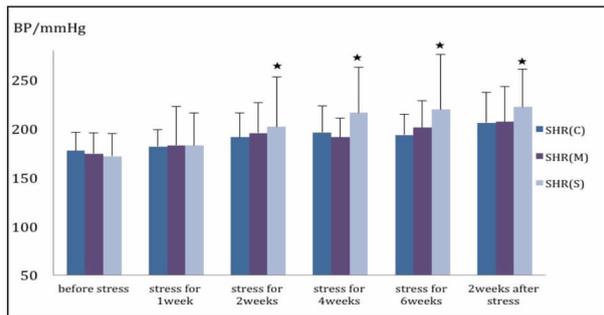


图1 高血压肝火亢盛证大鼠应激前后血压变化

注：与高血压肝火亢盛证无应激干预组 SHR (C) 比较，\* $P < 0.05$ ；下同

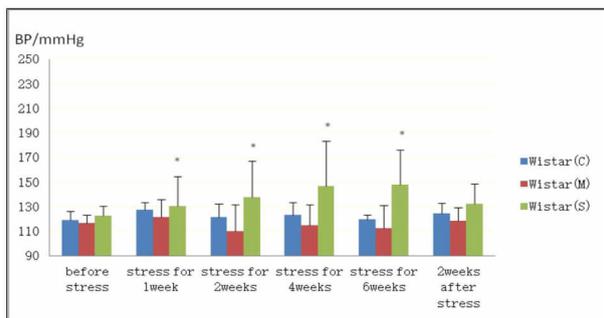


图2 应激前后 Wistar 大鼠血压变化

注：与正常对照组 Wistar (C) 比较，\* $P < 0.05$ ；下同

2.2 易激惹程度评分结果 高血压肝火亢盛证大鼠给予应激干预后，与无应激干预组 SHR (C) 比较，SHR (M) 在应激第2周到第6周易激惹程度评分升高，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，停止应激后2周，SHR (M) 组大鼠易激惹程度评分下降；反复强烈应激组大鼠 SHR (S) 在应激第1周，易激惹程度加重，其评分显著高于 SHR (C) 组大鼠，具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，应激第4周 SHR (S) 易激惹程度评分达到峰值，至应激结束后2周，仍保持在较高的水平。给予正常大鼠慢性温和应激后，Wistar (M) 组在应激刺激第4周，易激惹程度评分高于 Wistar (C) 组，具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，反复强烈应激组大鼠 Wistar (S) 在应激2周后易激惹程度加重，其评分与 Wistar (C) 组大鼠比较，有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，但在应激结束后2周，Wistar (M) 和 Wistar (S) 组大鼠易激惹程度评分均降低，与无应激干预

组 Wistar (C) 大鼠比较，无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见图3。

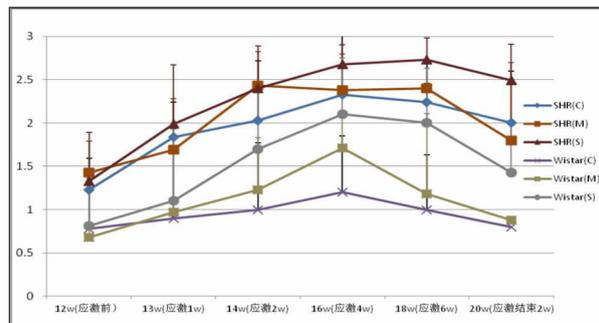


图3 高血压肝火亢盛证大鼠与 Wistar 大鼠应激后易激惹程度评分

2.3 旷场试验结果 高血压肝火亢盛证慢性温和应激组 SHR (M) 与对照组 SHR (C) 比较，在应激2周、6周时旷场活动总距离明显减少 ( $P < 0.05$ )，应激结束2周后，仍比对照组略低但无统计学意义；Wistar 温和应激组大鼠 Wistar (M) 与对照组 Wistar (C) 比较，旷场活动总距离也出现了一定程度的降低，但仅应激6周时有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；反复强烈应激组 SHR (S) 应激2周、6周及应激结束后2周，旷场活动总距离较 SHR (C) 组有明显增加 ( $P < 0.05$ )；反复强烈应激组 Wistar (S) 在应激2周、6周活动总距离增加，与对照组 Wistar (C) 比较，有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，应激结束2周后 Wistar (S) 活动总距离虽仍高于对照组，但无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见图4。

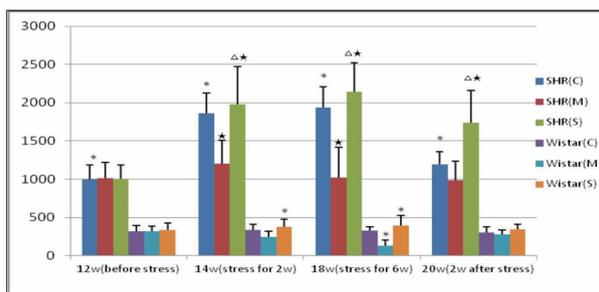


图4 高血压肝火亢盛证大鼠与 Wistar 大鼠应激状态下旷场试验活动总距离 (cm)

注：与正常对照组 Wistar (C) 比较，\* $P < 0.05$ ，与高血压肝火亢盛证无应激干预组 SHR (C) 比较，\* $P < 0.05$ ，与高血压肝火亢盛证慢性温和应激组 SHR (M) 比较， $\Delta P < 0.05$

2.4 血清 Ang-II 含量 高血压肝火亢盛证大鼠应激后4~6周，慢性温和应激组 SHR (M) 及反复强烈应激组 SHR (S) 组血清 Ang-II 含量均明显升高，与无应激干预组 SHR (C) 比较，有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。其中反复强烈应激组 SHR (S) 组升高更为显著，与慢性温和应激组 SHR (M) 比较，具有统计学

意义 ( $P < 0.05$ )。应激结束 2 周后,仍高于 SHR (M)组和 SHR(C)组。见图 5。

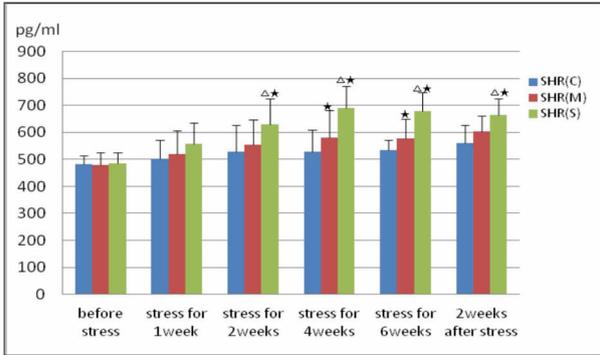


图 5 高血压肝火亢盛证大鼠应激状态下血清 Ang-II 含量变化

注:与高血压肝火亢盛证无应激干预组 SHR(C)比较, \*  $P < 0.05$ ,与高血压肝火亢盛证慢性温和应激组 SHR(M)比较,  $\Delta P < 0.05$

给予 Wistar 大鼠应激后,慢性温和应激组 Wistar(M)大鼠血清 Ang-II 含量与 Wistar(C)比较,无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。Wistar(S)组血清 Ang-II 含量与 Wistar(C)比较,在应激第 4 周至第 6 周升高明显,有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),但停止应激后 2 周,逐渐下降,与 Wistar(C)比较无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见图 6。

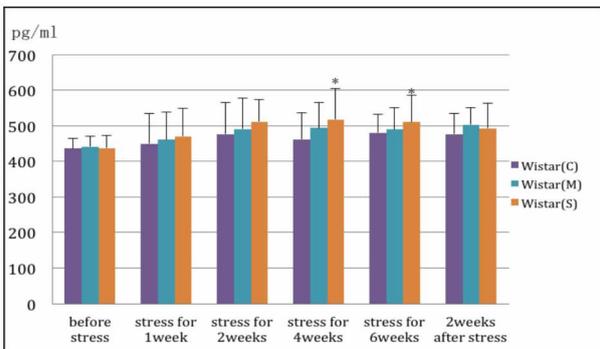


图 6 Wistar 大鼠应激状态下血清 Ang-II 含量变化

注:与正常对照组 Wistar(C)比较, \*  $P < 0.05$

2.5 血清 NE 含量 高血压肝火亢盛证大鼠应激干预后,慢性温和应激干预组 SHR(M)大鼠血清 NE 含量与 SHR(C)组比较,在应激后第 1 周开始升高,持续至应激第 4 周,有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),应激后 6 周仍略高于 SHR(C)组,但无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),而应激结束 2 周后出现了明显的下降,显著低于 SHR(C)组 ( $P < 0.05$ );反复强烈应激组 SHR(S)大鼠在应激干预后第 1 周至第 6 周,血清 NE 含量均显著高于 SHR(C)组 ( $P < 0.05$ ),但在应激停止后 2 周,SHR(S)大鼠血清 NE 含量也出现了显著下降。见图 7。

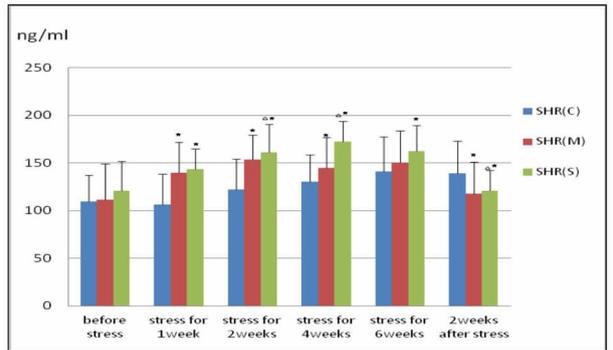


图 7 高血压肝火亢盛证大鼠应激状态下血清 NE 含量变化  
注:与高血压肝火亢盛证无应激干预组 SHR(C)比较, \*  $P < 0.05$ ,与高血压肝火亢盛证慢性温和应激组 SHR(M)比较,  $\Delta P < 0.05$

给予 Wistar 大鼠应激后第 1 周,慢性温和应激组 Wistar(M)和反复强烈应激组 Wistar(S)血清 NE 含量均较无应激干预组 Wistar(C)有所升高,有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),然而 2 组应激干预组大鼠 NE 含量在应激 4 周后呈现下降趋势,停止应激后 2 周,与正常对照组 Wistar(C)比较,无统计学意义。见图 8。

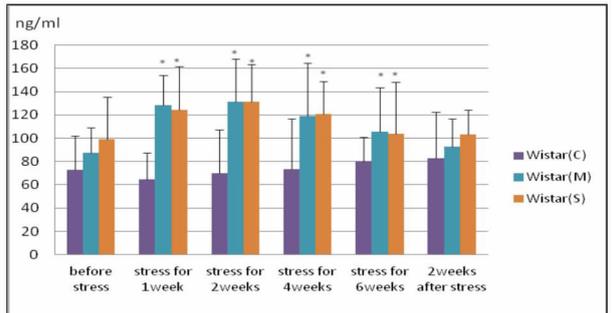


图 8 Wistar 大鼠应激状态下血清 NE 含量变化

注:与正常对照组 Wistar(C)比较, \*  $P < 0.05$

### 3 讨论

肝火亢盛证是高血压最常见的证型之一,多见于高血压病的早期和中期,在高血压 I 期、II 期中多见<sup>[4-7]</sup>,该证型在 55 岁以下患者中较为多见<sup>[5]</sup>,主要由于肝失疏泄、气郁化火、上扰头窍所致,故多表现出急躁、易怒等肝火旺盛的表现。借助行为学试验能够更好地反应大鼠的情绪及精神状态,从易激惹评分变化曲线可发现,高血压肝火亢盛证大鼠 SHR(C)组易激惹程度评分高于非肝火亢盛证大鼠,且给予高血压肝火亢盛证大鼠反复强烈应激后 SHR(S)组易激惹程度显著高于无应激干预组 SHR(C);而慢性温和应激 Wistar(M)组大鼠和反复强烈应激 Wistar(S)组大鼠,虽然在应激 2~6 周高于 Wistar(C),但在应激结束后,易激惹评分显著下降,即应

激结束后能恢复到正常状态,而 SHR(S)在应激结束后 2 周易激惹评分虽有下降但与 SHR(C)组比较仍有统计学意义,SHR(M)则下降明显甚至低于 SHR(C)组。这一点不仅反映在情志活动上,SHR(S)组血压及旷场活动总距离在应激结束后 2 周也依然明显高于 SHR(C)组,而 Wistar(S)和 Wistar(M)组在应激结束 2 周后均恢复到正常水平,说明肝火亢盛证 SHR 大鼠,肝疏泄功能失常,受到应激刺激后焦虑、急躁症状加重,应激结束后仍不能恢复。由此可见高血压肝火亢盛证 SHR 大鼠与肝火亢盛证高血压患者相似,表现出急躁、易怒等特征,受到应激刺激时,比正常大鼠反应时间长,难以自我疏泄调节。

血管紧张素 II(Ang-II)是 RAAS 系统中重要的血管收缩物质,参与高血压的发生与维持<sup>[8]</sup>。此外,Ang-II 也是非常重要的应激激素,应激时,交感神经兴奋性增加,可能会引起中枢及外周循环中 Ang-II 的生成增加,而生成的 Ang-II 反过来又能易化或加强交感神经活性,促进机体糖皮质激素的分泌,加强应激反应起<sup>[9]</sup>。本研究中发现高血压肝火亢盛证大鼠受到应激刺激后,不论是慢性温和应激组 SHR(M)还是反复强烈应激组 SHR(S),外周血中 Ang-II 的含量都有明显增加,且应激结束后 2 周仍明显高于无应激干预组;而正常 Wistar 大鼠受到慢性温和和应激后外周血中 Ang-II 含量则无明显变化,只有在受到反复强烈应激后的第 4 周血清中 Ang-II 水平有所升高,但在应激结束后 2 周逐渐下降,恢复到正常水平。因此笔者认为这可能是因为高血压肝火亢盛证在肝失疏泄的状态下,肝火与血压相互影响的结果,由于高血压肝火亢盛证大鼠存在交感神经兴奋,受到应激刺激后,激发外周 Ang-II 的生成,使得外周血中 Ang-II 含量升高,因此不论是在慢性温和和应激状态下还是反复强烈应激状态下,其高血压肝火亢盛证大鼠血清中 Ang-II 含量均显著升高,而机体在正常状态下受到温和和应激后出现适应性反应,只有在反复强烈的刺激下才出现 Ang-II 含量的增加,但在应激结束后,通过机体自我调节,逐渐恢复至正常水平。

研究显示,血清中 NE 含量在一定程度上能反映交感神经系统的活性,NE 水平越高,交感神经兴奋性越强<sup>[10]</sup>,交感神经兴奋增强又可使血压进一步升高<sup>[11]</sup>。Golostein 等<sup>[12]</sup>研究发现,高血压患者血浆中 NE 水平浓度升高。此外,NE 含量与年龄之间存在密切的关联,年龄越小血浆中 NE 含量越高,呈现

为“高肾上腺素能”的特征。笔者发现高血压肝火亢盛证大鼠 14~18 周龄也出现 Golostein 所谓的“高肾上腺素能”特征。近年来,有研究者认为测定应激条件下血清 NE 水平,可作为分析应激刺激强度最敏感和最可靠的指标。结合笔者的研究结果,我们发现不论是给予高血压肝火亢盛证大鼠还是正常大鼠慢性温和和应激亦或是反复强烈应激,其血清中 NE 含量都出现了与应激时间和强度相关的变化趋势,表现为应激初期先升高,应激后期逐渐下降的趋势。高血压肝火亢盛证大鼠血清中 NE 含量在应激结束后虽然有所下降,但仍然高于无应激干预组肝火亢盛证大鼠,然而应激结束后 2 周,非肝火亢盛证大鼠血清中 NE 水平可恢复至正常水平,而这与上述血压、易激惹程度评分及旷场试验的规律相似,故笔者认为血清中 NE 含量的变化在一定程度上能够反映机体“肝主疏泄”的功能。

综上所述,在正常生理状态下,肝疏泄功能正常,受到外界应激时在一定程度上机体可作出适应性反应,而高血压肝火亢盛证属肝失疏泄状态,肝调畅功能异常,故受到外界应激时出现应激损伤表现,而其机制可能与外周 Ang-II、NE 含量改变相关。

#### 参考文献

- [1] 吴勉华,王新月. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2012.
- [2] 马雪玲,李玉波,陈建新,等. 自发性高血压大鼠中医证候及其理化指标相关性研究[J]. 世界中医药,2013,8(2):134-137.
- [3] 鄢东红. 自发性高血压大鼠肝阳上亢证模型的复制[J]. 湖南中医药大学学报,1999,19(4):35-38.
- [4] 张荣珍,陈志祥,胡素颖,郑菊菊,周明林. 3578 例高血压中医证型构成临床调查研究[J]. 中医药临床杂志,2007,19(4):360-364.
- [5] 熊东江,王阶. 经方在高血压病治疗中的运用[J]. 中国中药杂志,2013,38(11):1836-1839.
- [6] 李运伦,李静. 原发性高血压与热毒证[J]. 山东中医杂志,2000,19(4):195-197.
- [7] 赵海丹,周春华,刘佳. 中年原发性高血压患者血压变异性与高血压早期肾损伤的关系[J]. 中国医药,2012,7(12):1489-1490.
- [8] Sagesaka-Mitane Y, Sagiura T, Miwa Y, et al. Effect of tea leaf saponin on blood pressure of spontaneously hypertensive rats[J]. Yakugaku Zasshi,2006,116(5):388.
- [9] 王瑜,杨钢,万曙霞,等. 肾素-血管紧张素系统——应激激素反应系统[J]. 生理学报,1996,69(6):521-528.
- [10] Rocchini A P, Moorehead C, Dermer S, et al. Hyperinsulinemia and the aldosterone and pressor responses to angiotensin II[J]. Hypertension,1990,15:862.
- [11] 杨宝峰. 药理学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2014.
- [12] Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review[J]. Hypertension,1983,5(1):86-99.