

顾静,郭超,车敏,等. 黄芪对高血压大鼠血管重构中内质网应激反应的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(1): 65-71.
Gu J, Guo C, Che M, et al. Effect of *Astragalus* on endoplasmic reticulum stress during the vascular remodeling in hypertensive rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(1): 65-71.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.01.011

黄芪对高血压大鼠血管重构中内质网应激反应的影响

顾静,郭超,车敏,吴红彦*,李海龙*

(甘肃中医药大学,兰州 730000)

【摘要】 目的 研究黄芪对高血压大鼠血管重构中内质网应激反应(ERS)的影响,并探讨其血管保护的分子机制。**方法** 将140只大鼠分为对照组、模型组、干预组。采用腹主动脉狭窄术建立高血压大鼠模型,干预组大鼠腹腔注射黄芪注射液8 g/(kg·d)。各组术后1、2、4、6周时采用鼠尾动脉测压法测量大鼠血压,测量血管肌层厚度、Western blot检测CRT和caspase-12的表达、TUNEL法检测血管平滑肌细胞(VSMC)凋亡率。**结果** 模型组术后VSMC形态改变,血压、动脉血管壁肌层厚度和VSMC凋亡率可时间依赖性增大,ERS分子CRT在术后1、2周表达显著升高,4、6周表达降低,而caspase-12分子2周以后表达才升高,且随时间推迟,这种高表达越显著。黄芪干预对比模型组,VSMC形态有一定改善,血压、血管壁肌层厚度和VSMC凋亡率均显著降低,6周时降低幅度最大,同时黄芪能抑制CRT的早期高表达,能抑制caspase-12的高表达,这种抑制作用随着时间的推迟越明显。**结论** 黄芪对高血压大鼠有一定降压作用,可改善血管重构,其机制可能与其调节ERS保护性和促凋亡因子有关。

【关键词】 内质网应激;黄芪;高血压;血管重构。

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 01-0065-07

Effect of *Astragalus* on endoplasmic reticulum stress during the vascular remodeling in hypertensive rats

GU Jing, GUO Chao, CHE Min, WU Hongyan*, LI Hailong*

(Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu 730000, China)

Corresponding author: WU Hongyan. E-mail: 2156454545@qq.com; LI Hailong. E-mail: 254784545@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of *Astragalus* injection on endoplasmic reticulum stress during the vascular remodeling in hypertensive rats, and investigate its molecular mechanism of vascular protection. **Methods** Male Wistar rats were randomly divided into control group, model group and intervention group. “Abdominal aortic stenosis” methods was used to prepare the hypertensive rat model. From the second day after surgery, the rats in the intervention group were injected with *Astragalus* injection solution 8 g/(kg·d) intraperitoneally. Blood pressure was measured by rat caudal artery manometry at 1, 2, 4 and 6 weeks after the operation. Then, the animals were anesthetized and the aorta was separated, and pathology and immunohistochemistry were performed to determine the thickness of vascular muscle layer using an image analysis system. The expression of CRT and caspase-12 was detected by Western blotting, and the apoptosis rate of VSMC was determined by TUNEL assay. **Results** In the model group, pathological changes of VSMC were observed, and blood pressure, the thickness of the artery wall muscle layer and the apoptosis rate of VSMC were increased

[基金项目] 甘肃省中医药管理局科研课题(GZK-2014-79);敦煌医学与转化省部共建教育部重点实验室开放基金项目(DHYX14-004);甘肃省青年科技基金计划(1506RJYA037)。
Funded by Research Subject of Gansu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (GZK-2014-79), the Open Fund Project of Key Laboratory of Dunhuang Medicine and Transformation Set Up by the Ministry of Education (DHYX14-004) and Gansu Provincial Youth Science and Technology Fund (1506RJYA037).
[作者简介] 顾静(1980—),女,副教授,博士,主要从事心血管药理生理学研究。Email: 120233234@qq.com.
[通信作者] 吴红彦(1963—),男,教授,博导,主要从事心脑血管中医药研究。Email: 2156454545@qq.com
李海龙, Email: 254784545@qq.com. *共同通信作者

in a time-dependent manner. CRT expression was significantly increased at 1–2 weeks after the operation, but decreased at 4–6 weeks. Caspase-12 expression was increased 2 weeks after the surgery, and the increase in expression became more significant over time. In the *Astragalus* intervention group, the morphology of VSMC was improved to some extent. Blood pressure, the thickness of vascular wall muscle layer and the apoptosis rate of VSMC were significantly decreased. The biggest decrease was observed at 6 weeks after *Astragalus* intervention. *Astragalus* inhibited the early high expression of CRT and the high expression of caspase-12, and this inhibitory effect became more obvious as time progressed. **Conclusions** *Astragalus* decreases hypertension in rats to some degree and improves aortic vascular remodeling. Its mechanism may be related to the regulation of ERS molecules.

【Keywords】 endoplasmic reticulum stress; *Astragalus*; hypertension; vascular remodeling; aorta; rat

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

高血压病因机制复杂交错,血管重构参与其发生发展。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS),对细胞具有双向调节作用,早期适度的 ERS 可诱导 ER 分子伴侣如钙网蛋白(calreticulin, CRT)等的表达上调,促进 ER 功能的恢复^[1],具有细胞保护作用。随着时间的延长,过强的 ERS 通过诱导凋亡相关分子 caspase-12 等的活化而导致细胞凋亡^[2–3]。已有的报道指出,ERS 参与了动脉粥样硬化性心脏病、收缩性心力衰竭、糖尿病以及阿尔茨海默症等多种疾病的发生发展^[4],但在高血压的发展中 ERS 对血管重构的影响鲜有报道。黄芪具有强心、抗氧化^[5]、抗炎、双向调节血压、减弱损伤引起的 ERS 反应^[6]等作用,但调节血压保护高血压血管的分子机制还不清楚。本研究拟构建高血压模型,检测 ERS 分子在血压发展的不同时期的表达情况,并以中药黄芪干预,探讨高血压血管组织中 ERS 及黄芪调节血压、改善血管损害的分子机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级雄性 Wistar 大鼠 140 只,体重(200 ± 10)g,来源于甘肃中医药大学科研实验动物中心【SCXK(甘)2011–0001】。实验在甘肃中医药大学科研实验动物中心进行【SYXK(甘)2013–0001】。

1.1.2 试剂与仪器

黄芪注射液(AST)购自正大青春宝药业有限公司(批号:1405232);大鼠 GAPDH、CRT 和 caspase-12 等抗体购自于 Santa Cruz 公司;TUNEL 荧光检测凋亡试剂盒、RIPA 裂解液等购自北京索莱宝科技有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 腹主动脉狭窄术建立高血压大鼠模型^[4,7]

肋弓下缘 0.5 cm、腹正中线旁左侧 0.5 cm 处行 2.0 ~ 2.5 cm 纵行切口,分离组织入腹腔,在腹主动脉与左侧肾动脉交汇处的上方,用 0 号手术线将腹主动脉和七号针头一起结扎^[4],缓慢抽离针头缝合伤口并消毒。假手术组仅分离出腹主动脉。术后肌注头孢预防感染。

1.2.2 动物分组及给药

实验动物分为空白对照组、高血压模型组、干预组(手术联合黄芪组),按术后时间分为 1、2、4、6 周四个亚组。术后第 2 天开始,干预组大鼠腹腔注射 AST 8 g/(kg·d),换算成体积为 0.8 mL/d,对照组与模型组等体积生理盐水腹腔注射,连续 42 d。

1.2.3 鼠尾动脉测压法^[8]测量大鼠血压及动脉血管标本的采集

术前 1 d 和术后 1、2、4、6 周对大鼠进行尾动脉血压测定,测 3 次,取平均值^[4]。然后麻醉大鼠,开胸沿心脏分离出主动脉备用。

1.2.4 病理切片及免疫组化

HE 染色,显微镜($\times 400$)观察血管壁中层平滑肌层的结构变化。免疫组化染色,图像分析系统分析并计算平均光密度。

1.2.5 血管肌层厚度的测量

从每个亚组随机选取 8 张切片,在每张切片显微镜下随机选 3 个视野,利用图像分析系统对选取的视野进行分析测量,对测得的主动脉血管壁肌层厚度值取平均值^[4]。

1.2.6 血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)凋亡检测

TUNEL 法检测细胞凋亡。

1.2.7 Western blot

裂解液提取总蛋白,变性、定量,凝胶电泳,转膜,封闭,加一、二抗孵育;曝光显色及图像分析。由凝胶成像系统采集信号并利用图像分析软件分

析目标蛋白相对表达量。

1.3 统计学方法

实验数据均以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 亚组间比较采用单因素方差分析, 数据处理用 SPSS 20.0 软件完成, 以 $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

2 结果

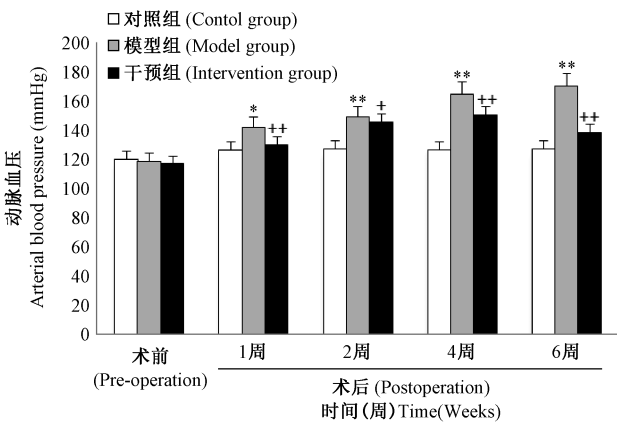
2.1 大鼠血压变化

模型组术前与对照组无差异, 但术后 1、2、4、6 周对比对照组血压分别升高 12.7%、17.4%、30.8% 和 34.3% (均 $P < 0.05$), 且有递增趋势 (见图 1)。

术后 1、2、4、6 周干预组对比相应的模型组血压分别降低了 8.4%、2.4%、8.7% 和 18.9% (均 $P < 0.05$) (见图 1)。6 周时干预组降压幅度最大。

2.2 大鼠腹主动脉形态学变化

空白对照组中膜肌层 VSMC 扁平、胞质丰富、层次清楚、内膜较完整 (图 2A); 模型组中早期 (2 周) 中膜肌层 VSMC 肥大、细胞排列紊乱, 细胞较疏松, 弹性膜弯曲、紊乱 (图 2B), 后期 (6 周) VSMC 核淡染、排列紊乱、结构不清, 血管壁表现为形态学重构 (图 2C); 而 AST 干预组 (6 周) VSMC 核增多、深染, 此外平滑肌束增宽、层次清楚, 血管壁的重构程



注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, + $P < 0.05$, ++ $P < 0.01$ 。

图 1 大鼠血压的变化

Note. * $P < 0.05$, vs. the control group. ** $P < 0.01$, vs. the control group. + $P < 0.05$, vs. the model group. ++ $P < 0.01$, vs. the model group.

Figure 1 Changes of blood pressure in the rats

度减轻 (图 2D)。

2.3 大鼠主动脉血管壁肌层厚度变化

模型组术后 1、2、4、6 周对比对照组血管壁肌层厚度分别升高了 2.7%、6.6%、20.0% 和 24.3% (均 $P < 0.05$); 对比模型组干预组分别降低了 0.8%、2.8%、10.2% 和 13.5% (均 $P < 0.05$) (见图 3)。给

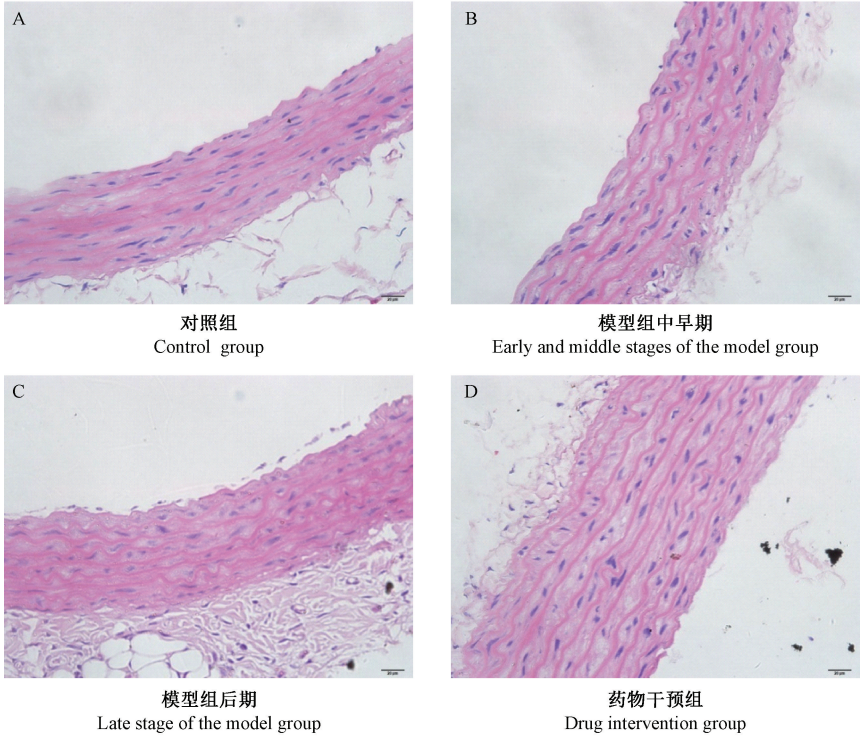
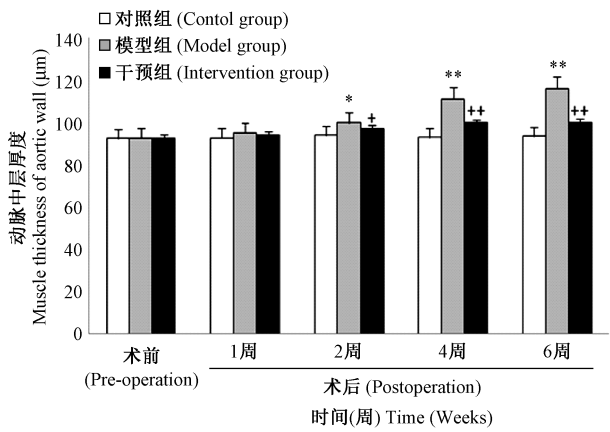


图 2 大鼠腹主动脉形态变化 (HE)

Figure 2 Morphological changes of abdominal aorta in the rats (HE staining. Scale bar = 20 μm)

药 6 周时干预组降低幅度最大。



注:与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与相应模型组比较, + $P < 0.05$, ++ $P < 0.01$ 。

图3 大鼠主动脉血管壁肌层厚度变化

Note. * $P < 0.05$, vs. the control group. ** $P < 0.01$, vs. the control group. + $P < 0.05$, vs. the model group. ++ $P < 0.01$, vs. the model group.

Figure 3 Changes of the thickness of muscular layer of the rat aortic wall

2.4 大鼠腹主动脉 CRT 和 caspase-12 免疫组化染色

术后 6 周 CRT 和 caspase-12 免疫组化观察:胞质染成棕色,核被染成蓝色,模型组腹主动脉中膜肌层 CRT 和 caspase-12 表达较对照组增多(均 $P < 0.05$);干预组 CRT 和 caspase-12 表达对比对照组

有增多但无统计学差异,对比模型组两者均减少($P < 0.05$)(表 1,图 4)。

2.5 大鼠动脉血管组织中 ERS 分子——CRT、Caspase-12 表达变化

Western blot 检测 CRT:术后 1、2 周时对比对照组表达分别升高了 172.6%、和 83.3%(均 $P < 0.01$),4、6 周时下降(见图 5)。术后 1、2 周对比模型组,干预组 CRT 降低了 53.3%和 37.5%(均 $P < 0.01$),6 周时 CRT 表达变化不大(见图 5)。

Western blot 检测:模型组 caspase-12 在术后 1 周时降低,对比对照组下降了 20.2%($P < 0.05$),2、4、6 周表达分别升高了 30.1%、43.6%和 56.8%(均 $P < 0.05$),(见图 5)。术后 2、4、6 周干预组对比模型组 caspase-12 分别降低了 14.2%、39.9%和 75.5%(均 $P < 0.05$)(见图 5)。

表 1 CRT 和 caspase-12 免疫组化染色($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 1 Changes of CRT and caspase-12 expression in the smooth muscle of tunica media of rat abdominal aortic wall ($\bar{x} \pm s, n = 5$).Immunohistochemical staining

分组 Groups	CRT	Caspase-12
对照组 Control group	0.185 ± 0.023	0.173 ± 0.035
模型组 Model group	0.324 ± 0.041 *	0.329 ± 0.027 **
干预组 Intervention group	0.213 ± 0.032 #	0.256 ± 0.048 ##

注:与对照组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

Note: * $P < 0.05$, vs. the control group. ** $P < 0.01$, vs. the control group. # $P < 0.05$, vs. the model group. ## $P < 0.01$, vs. the model group.

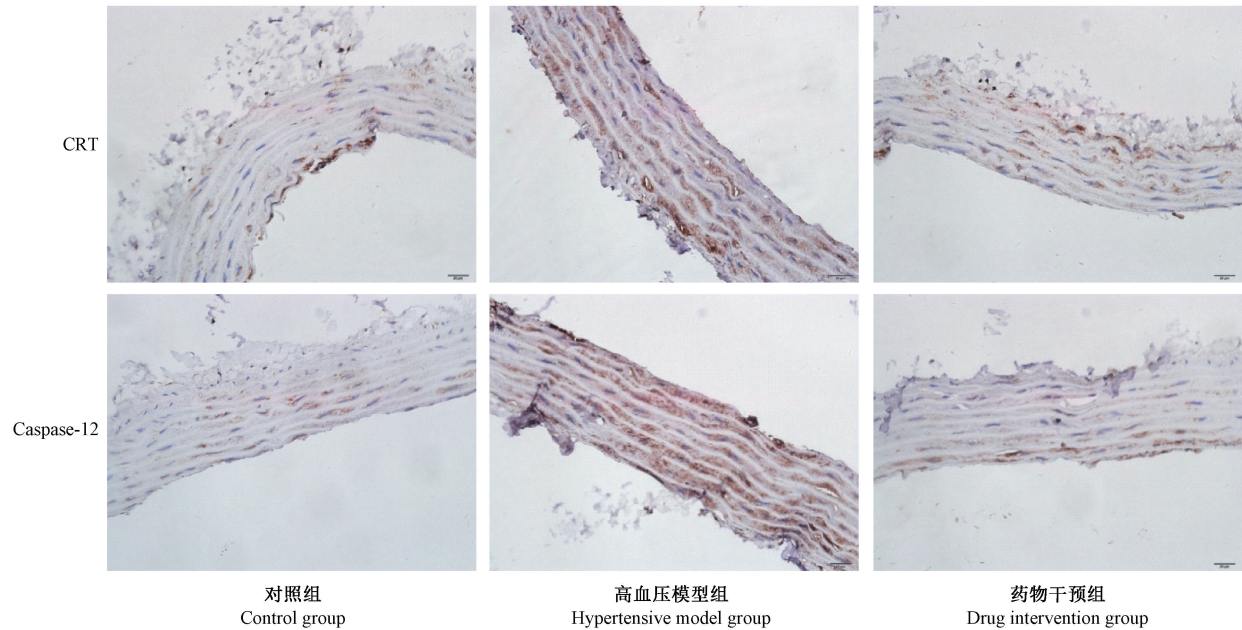
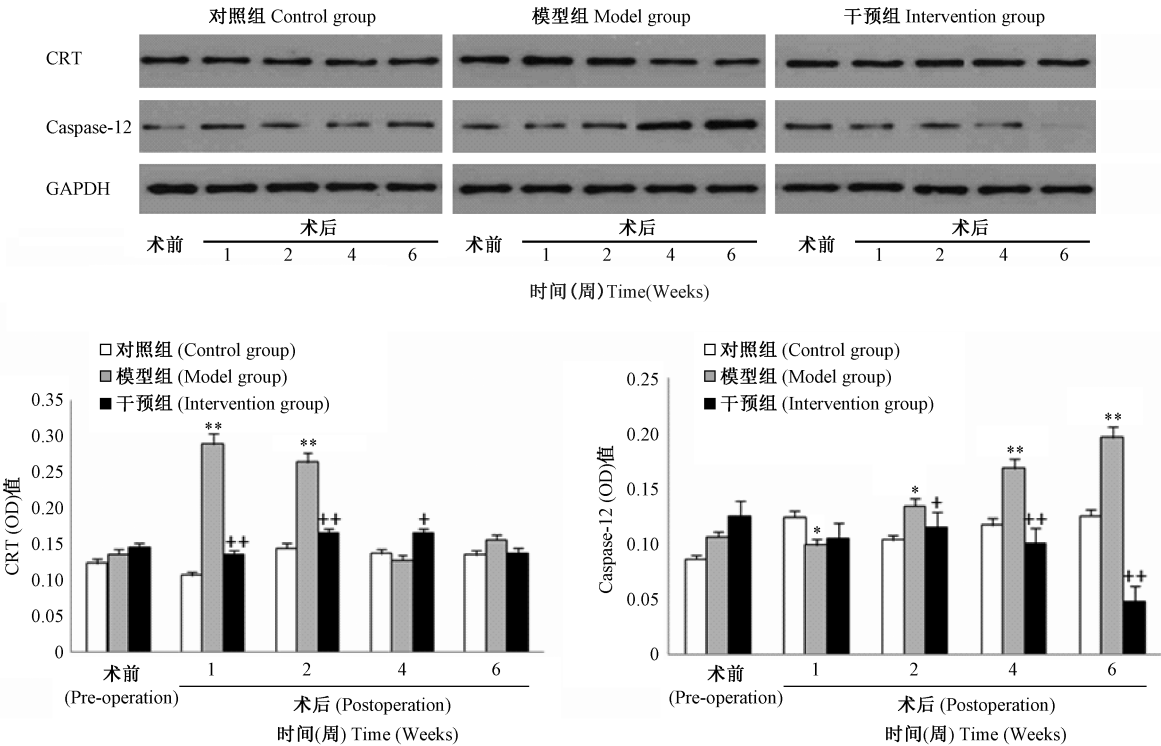


图4 各组免疫组化染色

Figure 4 CRT and caspase-12 expression in the aortic wall of the rats(Immunohistochemical staining)



注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与相应模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。
Note.* $P < 0.05$, vs. the control group.** $P < 0.01$, vs. the control group.* $P < 0.05$, vs. the model group.** $P < 0.01$, vs. the model group.

Figure 5 Changes of the expression of ERS molecules in the VSMC of rat aortae

2.6 大鼠动脉 VSMC 凋亡检测

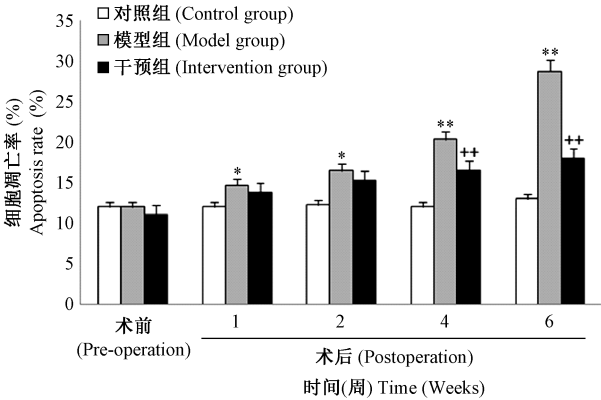
模型组术前与对照组无差异,但术后 1 周、2 周、4 周和 6 周对比相应的对照组 VSMC 的凋亡率分别升高了 22.3%、33.8%、69.3%和 105.2%(均 $P < 0.05$),递增趋势明显(见图 6)。上述实验结果证明腹主动脉狭窄术后大鼠主动脉 VSMC 的凋亡率时间依赖性的增高,提示细胞的凋亡机制参与高血压发生时的血管重构。

术后各时间点干预组对比相应的模型组 VSMC 的凋亡率有所下降,1 周、2 周、4 周和 6 周凋亡率分别降低了 6.4%、7.5%、18.6%($P < 0.01$)和 32.5%($P < 0.01$),给药 4 周、6 周时干预组降幅明显,有统计学差异(见图 6)。表明 AST 可在一定程度内改善高血压引起的 VSMC 凋亡,减轻血管重构。

3 讨论

3.1 腹主动脉狭窄术建立高血压大鼠模型

血压的形成、稳定和变化都与血管本身的结构有密切的关系,高血压发病的诸多因素引起血管结构、功能改变是引起心脏和其他靶器官损伤的基本



注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与相应模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

Figure 6 Changes of apoptosis rate of VSMCs in the rats
Note.* $P < 0.05$, vs. control group.** $P < 0.01$, vs. the control group.* $P < 0.05$, vs. the model group.** $P < 0.01$, vs. the model group.

Figure 6 Changes of apoptosis rate of VSMCs in the rats

原因,本研究结果表明:腹主动脉狭窄术后大鼠血压在 6 周内明显升高,高血压大鼠模型构建成功,同时大鼠血管壁肌层随时间推移有增厚趋势,证明高

血压发生发展的中早期即伴有大动脉血管形态结构的改变,这种血管壁肌层增厚的重构效应必然引起血管收缩舒张功能改变,进而影响动脉血压的周期性变化。以上结果和推论表明血管重构机制参与腹主动脉狭窄术构建的大鼠高血压模型的形成。

3.2 ERS 参与压力性负荷高血压大鼠的血管重构

早期适度的 ERS 可促进内质网功能的恢复,具有细胞保护作用,而后期过强的 ERS 可启动 ER 途径的细胞凋亡机制,具有破坏清除受损细胞的作用^[2-3,9]。本实验特别关注了高血压发生发展过程中的 ERS,分别选取造模术后 1、2、4、6 周等不同时间点动态观察 ERS 的保护性因子 CRT 和凋亡损伤性因子 caspase-12 的表达情况,以探讨这种 ERS 双向调节机制在高血压发生发展不同阶段的作用。

在 ERS 时 CRT 和 GRP78 等分子表达上调,二者能启动细胞的自我保护机制^[10]。CRT 有分子伴侣活性,未折叠蛋白反应,调节细胞内钙离子水平,维持 ER 的功能相对稳态^[10]。本研究结果显示 1、2 周模型组大鼠 CRT 表达高于对照组 CRT 作为保护性分子能对 ER 内环境进行调节,其分子伴侣活性有助于维持恢复 ER 蛋白质加工促进细胞功能恢复,增强耐受刺激的能力。但是随着伤害性刺激持续作用,应激时间的延长其表达反而有降低趋势,提示 ERS 对 VSMC 的保护作用减弱。相应的, VSMC 凋亡率在 1、2 周时对比对照组有一定程度的升高(早期细胞凋亡率轻度增加可能与造模方法本身的创伤有一定关系),但随后 4、6 周时凋亡率升高程度显著增加,这可能说明在高血压发生的早期,ERS 分子 CRT 通过调节 ER 稳态起到的一定的保护作用,降低了应激性刺激的损伤,保护 VSMC 抑制其凋亡,而随后高血压诱发因素的长时间伤害性刺激对细胞的损伤累积加重,细胞已经不能通过 ERS 的自我保护作用修复自身,启动了细胞的自我死亡程序,凋亡率显著提高。Rizzoni 等^[11]研究也认为,虽然 VSMC 凋亡率在早期没有大幅度显著增加,但是血管壁肌层厚度仍然明显增加,这可能与 VSMC 的增殖和与之相平衡的凋亡活动调节异常有关。

持续和严重的 ERS 时,ER 功能不能恢复,凋亡通路就被启动了^[12],而 ERS 介导的凋亡途径中, caspase-12 起着至关重要的作用^[13]。本研究结果显示模型组 caspase-12 升高,且这种高表达出现的时间晚于 CRT,随着时间推迟这种高表达越显著,这

也验证了李炜等人的研究:随着时间的延长,ER 伴侣分子的保护作用减弱,内质网凋亡途径开始起主导作用^[4],相应的 VSMC 凋亡率在 4、6 周时显著增加。2012 年槐勇报道了钙通道阻滞剂可改善 ERS 抑制压力过负荷高血压大鼠的心肌重构^[14],而本研究证明 ERS 还参与了压力性负荷高血压大鼠的血管重构,可见心血管系统结构功能的改变与 ERS 有密切关系,而这种血管重构是高血压发生发展中的必然结果。

3.3 黄芪通过调节 ERS 改善高血压血管重构

AST^[15]及黄芪甲苷^[16]具有降压效应,与其调节血管内皮收缩舒张功能,调节血浆 NO^[16]、内皮素-1 含量^[15],也与其影响降压过程中对压力反射敏感性有关^[15]。而本研究结果表明 AST 可在一定程度内控制血压升高,改善高血压引起的血管壁肌层增厚,且随干预时间延长降压效应和血管重构的保护效应越明显。石海莲等人报道黄芪甲苷长期给药能降低血压,逆转压力过载引起的血管肥厚^[16],证实了本研究结论的可靠性。

此外,本研究还表明 AST 可通过对 ERS 保护性因子和促凋亡因子的调节,改善模型大鼠血管壁增厚、VSMC 凋亡,减轻血管重构,改善血压。文献复习显示黄芪多糖能调节糖尿病大鼠肝脏组织 CHOP (另一 ERS 的促凋亡因子)表达^[6]。结合本研究进一步证明 AST 可通过调节 ERS 改善血管重构调节血压。

综上,AST 可在一定程度内控制血压的升高,改善高血压引起的血管壁肌层增厚,缓解血管重构,黄芪的这种调节血压、保护血管的作用可能与其调节 ERS 有一定关系。

参 考 文 献 (References)

- [1] 李万鹏. 蛋白酶激活受体 2 对大鼠缺血预处理心肌 NF- κ B p65 表达的影响 [D]. 兰州大学, 2013.
Li WP. The influence of protease activated receptor-2 on nf- κ b p65 expression of cardiomyocytes with ischemic preconditioning rats [D]. Lanzhou University, 2013.
- [2] Pahl HL. Signal transduction from the endoplasmic reticulum to the cell nucleus [J]. *Physiol Rev*, 1999, 79(3): 683-701.
- [3] Parker R, Phan T, Baumeister P, et al. Identification of TFIIH as the endoplasmic reticulum stress response element binding factor ERSF: its autoregulation by stress and interaction with ATF6 [J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(9): 3220-3233.
- [4] 李炜. 高血压大鼠血管平滑肌细胞 CRT 和 caspase-12 的表达对血管重构的影响及拉西地平干预的研究 [D]. 第四军医大学, 2013.

- Li W. The expression of CRT and caspase-12 in the vascular smooth muscle cells of the hypertensive rats and the interventional effects of lacidipine [D]. The Fourth Military Medical University, 2013.
- [5] 方芳, 党润, 许峰, 等. γ -干扰素和黄芪浸膏对高氧肺损伤大鼠转化生长因子- β 1、基质金属蛋白水解酶-2、9mRNA 表达的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(18): 138.
- Fang F, Dang R, Xu F, et al. Effects of interferon- γ and membranous Milkvetch Root Extract on gene expression of transforming growth factor- β 1 and metalloprotease-2, 9 in hypoxia-induced lung injury [J]. J Appl Clin Pediatr, 2007, 22(18): 138.
- [6] 胡琛琛, 毕会民, 张叶敏, 等. 黄芪多糖对 2 型糖尿病大鼠肝脏 CHOP 表达的影响 [J]. 微循环学杂志, 2010, 20(1): 1-3.
- Hu CC, Bi HM, Zhang YM, et al. Effect of Astragalus polysaccharide (APS) on CHOP expression in the hepatic tissue of type 2 diabetic rats [J]. Chin J Microcir. 2010, 20(1): 1-3.
- [7] 卢凡, 赵连友, 张志敏, 等. 高同型半胱氨酸对高血压大鼠血管平滑肌细胞 GRP78 和 CHOP 的表达的影响与血管重构的关系[J]. 心脏杂志, 2014(5): 12-17.
- Lu F, Zhao LY, Zhang ZM, et al. Effect of homocysteine on the expression of hypertensive rat vascular smooth muscle cells GRP78 and CHOP as well as the intervention of enalapril folic acid tablets to it [J]. Chin Heart J, 2014(5): 12-17.
- [8] 邓江, 吴芹, 黄燮南. 经大鼠尾动脉无创性血压测量的方法 [J]. 遵义医学院学报, 2008, 31(2): 80-82.
- Deng J, Wu Q, Huang XN. A method of measuring of arterial blood pressure by arteria caudalis uninjured on rats [J]. Acta Acad Med Zunyi, 2008, 31(2): 80-82.
- [9] 徐志广. 丹参对大鼠肝脏缺血再灌注时活化转录因子 6 α 表达的影响及意义 [D]. 南方医科大学, 2014.
- [9] Xu ZG. Effects of Radix Salvia Miltiorrhiza on expression of activating transcription factor-6 α during the periods of hepatic ischemia-reperfusion in rats [D]. Southern Medical University, 2014.
- [10] Li H, Chen Q, Liu F, et al. Unfolded protein response and activated degradative pathways regulation in GNE myopathy [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e58116.
- [11] Rizzoni D, Rodella L, Porteri E, et al. Time course of apoptosis in small resistance arteries of spontaneously hypertensive rats [J]. J Hypertens, 2000, 18(7): 885-891.
- [12] 顾静. X 线诱导心肌成纤维细胞促纤维化损伤及黄芪注射液对其干预的实验研究 [D]. 兰州大学, 2014.
- Gu J. Study on the pro-fibrogenic damage effects of X-ray radiation in cardiac fibroblasts and intervention of Traditional Chinese medicine Astragalus [D]. Lanzhou University, 2014.
- [13] Di Sano F, Ferraro E, Tufi R, et al. Endoplasmic reticulum stress induces apoptosis by an apoptosome-dependent but caspase12-independent mechanism [J]. J Biol Chem, 2006, 281(5): 2693-2700.
- [14] 槐勇, 赵连友, 李炜, 等. 钙通道阻滞剂改善内质网应激抑制压力过负荷高血压大鼠的心肌重构 [J]. 心脏杂志, 2012, 06: 686-690 + 701.
- Huai Y, Zhao LY, Li W, et al. Protective effect of calcium channel blocker on hypertensive rat myocardial remodeling of pressure overload induced by endoplasmic reticulum stress [J]. Chin Heart J, 2012, 06: 686-690 + 701.
- [15] 陈治奎, 胡申江, 郑霞, 等. 黄芪对自发性高血压大鼠动脉压力反射敏感性的影响 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(2): 155-158.
- Chen ZK, Hu SJ, Zheng X, et al. Effect of Astragalus membranaceus on baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats [J]. Chin J Chin Mater Med, 2003, 28(2): 155-158.
- [16] 石海莲, 刘燕, 马春来, 等. 黄芪皂苷甲对高血压大鼠离体血管舒张功能及一氧化氮的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2009, 28(12): 905-910.
- Shi HL, Liu Y, Ma CL, et al. Effect of astragaloside IV on relaxation and molecule mechanism in isolated rat aortic rings from hypertensive rats [J]. Chin J New Drug Clin Remed, 2009, 28(12): 905-910.

[收稿日期] 2018 - 09 - 05