中药心得宁口服液对水负荷大鼠模型的影响

赵京生 杨君 易伟国 刘弘 张正臣 (解放军第152中心医院 河南平顶山 467000)

摘要 目的: 观察心得宁口服液对水负荷大鼠模型的影响。**方法:** 取筛选合格的大鼠70只随机分为7组,每组10只;分别灌服心得宁口服液(20,10,5 ml·kg⁻¹)、呋塞米片混悬液(0.033 5 mg·ml⁻¹)、芪苈强心胶囊混悬液(0.03 g·ml⁻¹)和等体积的蒸馏水(模型组)。空白组不灌服。将大鼠放入代谢笼,每隔1 h记一次尿量,共计5 h,收集给药后5 h的总尿量,测尿液中Na⁺、K⁺、Cl⁻的浓度。**结果:** 与空白组比,模型组在2,3,5 h尿量均显著增加($P < 0.01$),总尿量也显著增加($P < 0.01$),尿液中K⁺浓度明显减少($P < 0.05$)、尿液中Na⁺、Cl⁻浓度有增加趋势,说明造水负荷模型成功。与模型组比,呋塞米可显著升高大鼠1,2,3,4,5 h尿量和总尿量($P < 0.01$),芪苈强心胶囊组尿液中K⁺浓度明显升高($P < 0.05$),呋塞米组尿液中K⁺浓度明显降低($P < 0.05$),大剂量心得宁口服液可显著升高大鼠5 h尿量($P < 0.01$)以及尿液中Na⁺、Cl⁻的浓度($P < 0.01$);中剂量心得宁口服液可明显升高大鼠3 h及5 h尿量和总尿量($P < 0.05$)及尿液中Cl⁻的浓度($P < 0.05$);小剂量心得宁口服液组中Na⁺、Cl⁻的浓度均显著降低($P < 0.01$)。与芪苈强心胶囊组比,心得宁口服液大、中、小剂量对1,2,3,4,5 h尿量和总尿量影响无明显差异($P > 0.05$);大剂量心得宁口服液可显著增加尿液中Na⁺浓度($P < 0.01$),中、小剂量心得宁口服液可明显增加尿液中Na⁺浓度($P < 0.05$);小剂量心得宁口服液可显著减少尿液中K⁺浓度($P < 0.01$);大、中剂量心得宁口服液可显著增加尿液中Cl⁻浓度($P < 0.01$),小剂量心得宁口服液可显著减少尿液中Cl⁻浓度($P < 0.01$)。与大剂量心得宁口服液组比,中、小剂量心得宁口服液对1 h、2 h、3 h、4 h及5 h尿量影响无明显差异($P > 0.05$),但均可显著增加总尿量($P < 0.01$);中、小剂量心得宁口服液可显著减少尿液中Na⁺浓度($P < 0.01$)、可显著减少尿液中Cl⁻浓度($P < 0.01$)。**结论:** 心得宁口服液有显著利尿作用且有量效关系。

关键词 心得宁口服液;大鼠;水负荷模型;呋塞米片;芪苈强心胶囊

中图分类号:R285.5 文献标识码:A 文章编号:1008-049X(2015)10-1810-04

Effect of Traditional Chinese Medicine Practolol Oral Liquid on Water Load Rat Model

Zhao Jingsheng, Yang Jun, Yi Weiguo, Liu Hong, Zhang Zhengchen (The 152nd Central Hospital of PLA, Henan Pingdingshan 467000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the influence of practolol oral liquid on the rat model of water load. **Methods:** Totally 70 qualified rats were selected and randomly divided into seven groups with 10 ones in each, and the rats were with intragastric administration respectively by practolol oral liquid (20,10 and 5 ml·kg⁻¹, respectively diluted 20 ml, 10 ml and 5 ml to 20 ml liquid with distilled water), furosemide tablets suspension (0.033 5 mg·ml⁻¹), Qiliqiangxin capsule suspension (0.03 g·ml⁻¹) and distilled water with the same volume (model). The rats were placed in metabolism cages. After the administration, the urine volume was recorded every 1 h for 5 hours, the total volume of urine was collected during the 5 h, and the concentration of Na⁺, K⁺ and Cl⁻ in the urine was measured. **Results:** Compared with that in the blank group, the urine volume in 2 h, 3 h and 5 h after the administration in the model group was significantly increased ($P < 0.01$), the total urine volume was also increased significantly ($P < 0.01$), the K⁺ concentration was significantly reduced in the urine ($P < 0.05$), and there was an increasing trend of Na⁺ and Cl⁻ concentration in the urine, which indicated that the water load model was made successfully. Compared with the model group, furosemide could significantly increase the urine volume in 1 h, 2 h, 3 h, 4 h and 5 h after the administration, and the total urine volume was increased as well ($P < 0.01$). Qiliqiangxin capsule group could significantly increase the K⁺ concentration in the urine ($P < 0.05$), and furosemide could significantly reduce the K⁺ concentration in the urine ($P < 0.05$). High-dose practolol oral liquid could significantly increase the urine volume in 5 h after the administration and the Na⁺ and Cl⁻ concentration ($P < 0.01$), mid-dose practolol oral liquid could significantly increase the urine volume in 3 h and 5 h after the administration and the total urine volume ($P < 0.05$), and improve the Cl⁻ concentration in the urine ($P < 0.05$), and the Na⁺ and Cl⁻ concentration in low-dose practolol oral liquid group was decreased significantly ($P < 0.01$). Compared with Qiliqiangxin capsule group, the high, medium and low-dose practolol oral liquid showed no significant influence on the urine volume ($P > 0.05$), high-dose practolol oral liquid could significantly increase the Na⁺ concentration in the urine ($P < 0.01$), medium and low-dose practolol oral liquid could significantly increase the Na⁺ concentration in the urine ($P < 0.05$), low-dose practolol oral liquid could significantly reduce the K⁺ concentration ($P < 0.01$), high and medium-dose practolol oral liquid could significantly increase the Cl⁻ concentration in the urine ($P < 0.01$), and low-dose practolol oral liquid could significantly reduce the Cl⁻ concentration in the urine ($P < 0.01$). Compared with the high-dose practolol oral liquid group, the influences of medium and low-dose practolol oral liquid showed no significant difference in the urine volumes ($P > 0.05$), however, the total urine volume could significantly increase ($P < 0.01$), and the medium and low-dose practolol oral liquid could significantly reduce the Na⁺ and Cl⁻ concentration in the urine ($P < 0.01$). **Conclusion:** Practolol oral liquid has significant diuretic effect in a dose-dependent manner.

KEY WORDS Practolol oral liquid; Rat; Water load model; Furosemide tablets; Qiliqiangxin capsules

通讯作者:张正臣 Tel:13903730299 E-mail:xxzc2010@126.com

心得宁口服液由人参、丹参、薤白、葶苈子、茯苓等五味中药组成,用现代科学方法精制而成的纯中药口服液制剂。用于冠心病、高血压性心脏病、风湿性心脏病、肺源性心脏病及心肌病等引起的心功能不全,慢性心力衰竭等。为探究其疗效原理,本课题组进行了心得宁口服液对小鼠微循环障碍模型血流情况的影响^[1],对细静脉、细动脉管径及毛细血管开放数的影响^[2],对急性心衰模型心率及血清心肌钙蛋白 I 水平的研究^[3],对小鼠常压及减压耐缺氧时间的研究^[4],对急性心力衰竭大鼠左室内压最大上升和最大下降速率的影响^[5],对小鼠耳壳微循环的影响^[6]的实验研究,对其急性毒性进行了研究^[7],为临床提供了应用依据;临床观察收到了较好的疗效^[8,9],同时还对其制剂进行了工艺及质量标准的研究^[10,11]。鉴于心脏病患者因心力衰竭而导致的水肿,为验证该制剂的疗效,本文进行了心得宁口服液对水负荷大鼠模型影响的实验研究^[12,13]。

1 实验材料

1.1 实验药品

心得宁口服液,由解放军第 152 中心医院制剂室提供,每支含相当生药 10.5 g,批号 20110425;呋塞米片,天津力生制药股份有限公司,批号 1212094;芪苈强心胶囊,石家庄以岭药业股份有限公司,批号 120901;氯化钠注射液,河南双鹤华利药业有限公司,批号 130126;Cl⁻试剂盒,南京建成生物工程研究所,批号 20130426;Na⁺试剂盒,南京建成生物工程研究所,批号 20130426;K⁺试剂盒,南京建成生物工程研究所,批号 20130426。

1.2 实验动物

大鼠,清洁级,Wistar,体质量 180~200 g,山东鲁抗医药股份有限公司,合格证号 0014782。

1.3 实验仪器

UV1000 紫外可见分光光度计,上海天美科学仪器有限公司;FA2204B 电子天平,上海精密科学仪器有限公司;JM 1000 电子称,余姚记铭称重校验设备有限公司;可调式移液器,上海雷勃分析仪器有限公司。

2 方法与结果

2.1 分组与给药

取清洁级雄性大鼠,实验前先筛选大鼠泌尿作用,大鼠禁食不禁水 12 h,灌服 25 ml·kg⁻¹的生理盐水,2 h 内收集的尿量达到所灌入量的 40% 以上的大鼠可用于利尿实验。取筛选合格的大鼠 70 只,随机分为 7 组,每组 10 只。实验前 1 晚大鼠禁食不禁水,第 2 天各组大鼠分别按 20 ml·kg⁻¹的灌胃体积灌服大、中、小剂量的心得宁口服液(20,10,5 ml·kg⁻¹);将 20 ml、10 ml、5 ml 药液用蒸馏水稀释成 20 ml)、呋塞米片混悬液(0.033 5 mg·ml⁻¹)、芪苈强心胶囊混悬液(0.03 g·ml⁻¹)和同体积的蒸馏水(模型组)。空白组不灌服。立即轻压下腹部使膀胱排空,即将大鼠放入代谢笼(每笼 1 只),每隔 1 h 记一次尿量,共计 5 h,收集给药后 5 h 的总尿量,测尿液中 Na⁺、K⁺、Cl⁻ 的浓度。

2.2 指标测定方法

2.2.1 Na⁺ 的测定 分光光度计测定方法:波长 620 或 630 nm,用双蒸水调零,按表 1 方法加样,测各管吸光度(A)值。按公式计算测定结果。

表 1 Na⁺ 的测定的加样方法

	标准管	样品管	备注
试剂(ml)	0.3	0.3	-
标准液(μl) 样品(μl)	20 -	- 20	15 秒内迅速加入促进剂 200(μl),形成浊度后各管加 1ml 乙醇稀释液,混匀后测定

$$\text{计算公式: } C_{\text{样}} = A_{\text{样}} / A_{\text{标}} \times C_{\text{标}}$$

$$\text{血清钠含量 (mmol} \cdot \text{L}^{-1}) = \frac{\text{测定 A 值}}{\text{标准 A 值}} \times \text{标准品浓度}$$

(140mmol·L⁻¹) × 样本测试前稀释倍数

2.2.2 K⁺ 的测定 取血清 0.1 ml 加蛋白沉淀剂 0.9 ml, 3 500 r·min⁻¹,离心 5 min,取上清 0.5 ml,按表 2 方法及操作要求进行钾的测定。

表 2 K⁺ 的测定的加样方法

	空白管	标准管	样本管
蒸馏水(ml)	0.5		
0.4mmol·L ⁻¹ 的钾标准液(ml)		0.5	
测定血清的上清液(ml)			0.5
试剂二(NA-TPB 工作液)(ml)	2	2	2

计算公式:

$$\text{血清钾含量 (mmol} \cdot \text{L}^{-1}) = \frac{\text{测定 A 值}}{\text{标准 A 值}} \times \text{标准品浓度}$$

(0.4mmol·L⁻¹) × 样本测试前稀释倍数(10 倍)

2.2.3 Cl⁻ 的测定 试剂组成:试剂一:氯化汞标准液 100 mmol·L⁻¹(355 mg·dl⁻¹),2~8℃ 保存。试剂二:氯氰酸汞工作液,2~8℃ 保存。

混匀后,放置 5~10 min,480 nm,空白管调零,1 cm 光径,测各管吸光度。计算公式:

$$\text{氯离子含量 (mmol} \cdot \text{L}^{-1}) = \frac{\text{测定 A 值}}{\text{标准 A 值}} \times \text{标准品浓度}$$

(100mmol·L⁻¹) × 样本测试前稀释倍数

2.3 统计学方法

数据分析用 SPSS 13.0 for Windows 医用统计软件包进行数据资料的统计学处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用方差分析(LSD 法)。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2.4 结果

见表 3、表 4。

从表 3 可看出,与空白组比,模型组 2,3,5 h 尿量均显著增加($P < 0.01$),总尿量也显著增加($P < 0.01$),说明造水负荷模型成功。与模型组比,呋塞米组大鼠 1,2,3,4,5 h 尿量和总尿量显著升高($P < 0.01$),大剂量心得宁口服液组大鼠 5 h 尿量显著升高($P < 0.01$),中剂量心得宁口服液组大鼠 3 h 及 5 h 尿量和总尿量明显升高($P < 0.05$)。与芪苈强心胶囊组比,大、中、小剂量心得宁口服液组 1,2,3,4,5 h 尿量和总尿量无明显变化($P > 0.05$)。与大剂量心得宁口服液组比,中、小剂量心得宁口服液组 1,2,3,4,5 h 尿量无明显变化($P > 0.05$),但总尿量显著增加($P < 0.01$)。

表3 心得宁口服液对大鼠水负荷模型尿量的影响($\bar{x} \pm s, \text{ml}$)

组别	动物数(只)	剂量($\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1}$)	1h	2h	3h	4h	5h	总尿量
空白组	10		0.35 ± 0.26	0.18 ± 0.30 ^b	0.17 ± 0.29 ^b	0.36 ± 0.43	0.03 ± 0.09 ^b	1.09 ± 0.30 ^b
模型组	10		0.55 ± 0.66	1.21 ± 0.75	0.90 ± 0.57	0.55 ± 0.43	0.48 ± 0.41	3.69 ± 1.80
芪苈强心胶囊组	10	0.6g · kg ⁻¹	0.26 ± 0.35	1.00 ± 0.75	1.31 ± 1.06	1.06 ± 0.74	0.38 ± 0.57	4.01 ± 1.17
呋塞米组	10	6.6mg · kg ⁻¹	2.39 ± 1.78 ^b	2.52 ± 1.19 ^b	3.24 ± 1.11 ^b	2.02 ± 0.96 ^b	1.19 ± 0.76 ^b	11.36 ± 1.36 ^b
心得宁口服液大剂量组	10	20 ml · kg ⁻¹	0.18 ± 0.32	0.60 ± 0.55	1.15 ± 0.84	0.63 ± 0.88	1.35 ± 0.58 ^b	3.19 ± 0.46
心得宁口服液中剂量组	10	10ml · kg ⁻¹	0.09 ± 0.15	0.99 ± 0.42	1.63 ± 0.55 ^a	1.05 ± 0.34	0.98 ± 0.26 ^a	4.74 ± 0.63 ^{ac}
心得宁口服液小剂量组	10	5ml · kg ⁻¹	0.33 ± 0.39	1.70 ± 0.61	1.25 ± 0.52	0.66 ± 0.64	0.69 ± 0.67	4.63 ± 1.35 ^c

注:与模型组同时点比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与心得宁口服液大剂量组同时点比较,^c $P < 0.01$ 。

表4 心得宁口服液对大鼠水负荷模型尿液中Na⁺、K⁺、Cl⁻浓度的影响($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	剂量	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
空白组	10		130.538 ± 55.662	14.835 ± 1.051 ^b	85.942 ± 25.497
模型组	10		148.902 ± 45.042	13.748 ± 0.552	100.580 ± 29.808
芪苈强心胶囊组	10	0.6g · kg ⁻¹	135.366 ± 31.343	14.447 ± 0.483 ^a	100.797 ± 10.494
呋塞米组	10	6.6mg · kg ⁻¹	130.095 ± 28.774	13.164 ± 0.528 ^a	105.905 ± 13.004
心得宁口服液大剂量组	10	20ml · kg ⁻¹	223.384 ± 20.029 ^{bd}	13.927 ± 0.695	139.797 ± 15.534 ^{bd}
心得宁口服液中剂量组	10	10ml · kg ⁻¹	169.517 ± 25.560 ^{ce}	14.011 ± 0.518	118.574 ± 12.986 ^{ade}
心得宁口服液小剂量组	10	5ml · kg ⁻¹	107.940 ± 17.666 ^{bce}	13.814 ± 0.470 ^d	71.041 ± 17.110 ^{bde}

注:与模型组同时点比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与芪苈强心胶囊组同时点比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;与心得宁口服液大剂量组同时点比较,^e $P < 0.01$ 。

从表4可看出,与空白组比,模型组尿液中K⁺浓度明显减少($P < 0.01$),Na⁺、Cl⁻浓度有增加趋势。与模型组比,芪苈强心胶囊组尿液中K⁺浓度明显升高($P < 0.05$),呋塞米组尿液中K⁺浓度明显降低($P < 0.05$),大剂量心得宁口服液组尿液中Na⁺、Cl⁻的浓度均显著升高($P < 0.01$),中剂量心得宁口服液组尿液中Cl⁻的浓度明显升高($P < 0.05$),小剂量心得宁口服液组中Na⁺、Cl⁻的浓度均显著降低($P < 0.01$)。与芪苈强心胶囊组比,大剂量心得宁口服液组尿液中Na⁺浓度显著增加($P < 0.01$),中、小剂量心得宁口服液组尿液中Na⁺浓度明显增加($P < 0.05$);小剂量心得宁口服液组尿液中K⁺浓度显著减少($P < 0.01$);大、中剂量心得宁口服液组尿液中Cl⁻浓度显著增加($P < 0.01$),小剂量心得宁口服液组尿液中Cl⁻浓度显著减少($P < 0.01$)。与大剂量心得宁口服液组比,中、小剂量心得宁口服液组尿液中Na⁺、Cl⁻度均显著减少($P < 0.01$)。

3 讨论

慢性心力衰竭属于中医心悸、怔忡、水肿、喘证、痰饮、胸痹等范畴,多属于本虚标实证,心气阴虚、心脾肾虚是病理基础,瘀血、痰浊、水饮为标,血脉瘀滞为中心病理环节^[14]。

课题组根据慢性心力衰竭发病机制及临床特点,采用辨病与辨证相结合,用药剂量与心衰程度相结合,组方采用君、臣、佐、使的配伍方法,研制出纯中药心得宁口服液^[15]。该方剂是由四君子汤和张仲景著述的《金匮要略》瓜蒌薤白汤化裁而来,人参甘温,能补肺中之气,肺气旺则四脏之气皆旺。助肺气而痛经活血,乃气中之血药。丹参活血化痰与人参共为君,薤白通阳散结,行气导滞,用于胸痹疼痛为臣,葶苈子消肿行水为佐,茯苓健脾祛湿利水为使。五味药合用具有补气活血、理气,宽胸,通阳,散结、祛湿利水之功。用于冠心病、高血压性心脏病、风湿性心脏病、肺原性心脏病及心肌

病等引起的心功能不全^[16]。本课题选用芪苈强心胶囊作为阳性药是依据在前期慢性心衰模型中显示出促进心肌微血管新生和结构保护、调节内皮细胞分泌血管活性物质、抑制炎症损伤,改善血流动力,抑制神经体液过度激活等多重作用,从而有效改善心功能治疗慢性心衰,佐证了络学说的科学价值^[17];呋塞米是作用于肾小管髓祥的长效利尿药,主要用于治疗水肿性疾病,它与布美他尼并列为美国心脏协会推荐的治疗心力衰竭的祥利尿药。呋塞米主要通过抑制肾小管髓祥厚壁段对Na⁺、Cl⁻的主动重吸收,导致水、Na⁺、Cl⁻排泄增多^[18]。该课题已证明了心得宁口服液可显著延长小鼠常压耐缺氧时间,采用腹主动脉缩窄法建立慢性心衰大鼠模型成功,静注35%普罗帕酮造大鼠急性心衰模型成功等实验。初步证明心得宁口服液显著延长小鼠减压耐缺氧时间;显著改善肾上腺素致小鼠微循环障碍模型耳壳微循环情况,显著对抗微静脉、微动脉口径的缩小,显著增加微循环毛细血管网开放数,明显改善微循环血流情况,可明显改善大鼠慢性心衰症状。鉴于心脏病患者因心力衰竭静脉血回流受阻而导致的水肿。该制剂方中葶苈子有消肿行水、茯苓健脾祛湿利水的功能为验证其作用,本实验进行了心得宁口服液对水负荷大鼠模型影响的实验研究,结果表明:呋塞米可显著升高水负荷大鼠1,2,3,4,5 h的尿量,可显著升高总尿量,大剂量心得宁口服液可显著升高大鼠5 h尿量,中剂量心得宁口服液可明显升高大鼠3 h尿量、5 h尿量和总尿量。芪苈强心胶囊可明显升高K⁺浓度,呋塞米可明显降低K⁺浓度,大剂量心得宁口服液可显著升高Na⁺、Cl⁻浓度,中剂量心得宁口服液可明显升高Cl⁻浓度,小剂量心得宁口服液可显著降低Na⁺、Cl⁻浓度。实验提示心得宁口服液有显著利尿作用。本课题仍在继续探讨心得宁口服液对冠状动脉作用的相关药理实验。本实验为临床应用提供了依据。

参 考 文 献

- 1 易伟国,赵京生,刘宏. 心得宁口服液对小鼠耳壳微循环的影响[J]. 中医学报,2013,28(11):1671-1672
- 2 赵京生,易伟国. 心得宁口服液对细静脉、细动脉管径及毛细血管开放数的影响[J]. 实用医药杂志,2013,30(9):820-821
- 3 赵京生,易伟国,刘弘. 心得宁口服液对急性心衰模型心率及血清心肌肌钙蛋白 I 水平的影响[J]. 中医学报,2013,28(9):1326-1327
- 4 赵京生,易伟国. 心得宁口服液对小鼠常压及减压耐缺氧时间的影响[J]. 中医学,2013,28(10):1497-1498
- 5 易伟国,赵京生,杨君,等. 心得宁口服液对急性心力衰竭大鼠左心室内压最大上升和最大下降速率的影响[J]. 中医学报,2013,28(10):1499-1500
- 6 杨君,赵京生,魏运亮. 心得宁口服液治疗慢性心力衰竭临床研究[J]. 中医学报,2013,28(11):1721-1722
- 7 易伟国,赵京生,刘宏. 心得宁口服液对小鼠耳壳微循环的影响[J]. 中医学报,2013,28(11):1671-1672
- 8 易伟国,赵京生,杨君. 心得宁口服液的急性毒性实验[J]. 中医学报,2013,28(12):1838-1839
- 9 刘弘,王俊杰,张玲昂,等. 加权综合评分法优化心得宁口服液提取工艺的研究[J]. 中医学报,2014,29(1):76-77
- 10 刘弘,张玲昂,王俊杰,等. HPLC 法测定心得宁口服液中丹酚酸 B 的含量[J]. 中国药师,2013,16(12):1936-1937
- 11 赵京生,杨君,易伟国,等. 心得宁口服液治疗慢性心力衰竭随访 100 例[J]. 河南中医,2014,34(1):54-55
- 12 李义奎,王钦茂. 中药药理试验方法学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1991. 329-330
- 13 张诚光,许家骝,罗霄山. 尿通颗粒利尿作用研究[J]. 长春中医药大学学报,2004,20(2):39-40
- 14 Du WX. Think about some issues of traditional Chinese medicine treatment of chronic heart failure//2011 Heart disease branch of China association of Chinese medicine annual meeting and Beijing Chinese medicine academic society of professional committee meeting on cardiovascular disease [C]. 2011: 215-218
- 15 Zhang Y, Liao JD, Wang CL. The experimental research of the different compatibility of replenishing qi activating blood and promoting urination on the impact of chronic heart failure rats MMP-9[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2012, 23(8): 1937-1939
- 16 赵京生,易伟国,刘弘. 心得宁口服液对大鼠慢性心衰模型的影响[J]. 中国现代应用药学,2014,31(4):412-416
- 17 张军方. 芪苈强心胶囊对心力衰竭微血管损伤、心室重构及代谢重构的影响[D]. 河北医科大学博士学位论文,2013
- 18 Fortuno A, Muniz P, Ravassa S, et al. T orasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertension*, 1999,34(1):138-143

(2015-02-12 收稿 2015-07-24 修回)