

青藤碱对佐剂诱导性关节炎模型大鼠炎症相关因子表达的影响*

赵静,刘伟伟,李雪萍,高永翔[△]

(成都中医药大学基础医学院病理生理学教研室,成都 610075)

[摘要] **目的** 观察青藤碱对佐剂诱导性关节炎(AIA)模型大鼠的治疗作用,以及对炎症相关因子表达的影响。**方法** 采用完全弗氏佐剂诱导法复制类风湿关节炎大鼠模型,造模成功后分为模型组,甲氨蝶呤组,青藤碱低、中、高剂量组。取未造模大鼠为正常对照组,连续灌胃给药 21 d 后取材。苏木素-伊红(HE)染色观察大鼠关节损伤并行病理学半定量评分,全自动血生化仪检测大鼠血清类风湿因子(RF)和 C 反应蛋白(CRP)水平,ELISA 法检测大鼠血清炎症相关因子白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-10 的水平。**结果** 与模型组比较,甲氨蝶呤组,青藤碱低、中剂量组大鼠关节损伤程度明显较轻,病理学半定量积分明显下降($P < 0.05$),血清 CRP 水平明显降低($P < 0.05$),血清炎症相关因子 IL-1、IL-6 水平明显降低,IL-10 水平明显升高($P < 0.05$)。**结论** 低、中剂量青藤碱能调节促炎因子与抑炎因子表达水平的失衡,从而显著改善类风湿关节炎的关节病理损伤程度。

[关键词] 青藤碱;类风湿关节炎;白细胞介素-1;白细胞介素-6;白细胞介素-10

[中图分类号] R575;R363

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)07-0879-04

Effect of sinomenine on inflammation related factors expressions in adjuvant induced arthritis model rats*

ZHAO Jing, LIU Weiwei, LI Xueping, GAO Yongxiang[△]

(Teaching and Researching Section of Pathophysiology, Basic Medicine Colleges, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610075, China)

[Abstract] **Objective** To observe the therapeutic effect of sinomenine(SN) in adjuvant induce arthritis(AIA) model rats and its influence on inflammation related factors expressions. **Methods** The AIA rat model was duplicated by adopting complete Freund's adjuvant(FCA) induction method. After successfully constructing the model, the rats were randomly divided into the model group, methotrexate group, SN low, middle and high dose groups. The rats without constructing model were taken as the normal control group. Taking materials was performed after 21 d continuous medication gavage. The rat joint injury was observed by HE staining and the pathological semiquantitative scoring was performed. The serum levels of rheumatoid factor(RF), C-reactive protein(CRP), interleukin-1(IL-1), interleukin-6(IL-6), and interleukin-10(IL-10) were tested by using the automatic blood biochemical analyzer. **Results** Comparing with the model group, the joint injury degree in the methotrexate group, SN low and middle dose groups were obviously mild and the pathological semiquantitative score was significantly decreased($P < 0.05$), serum CRP level was significantly decreased($P < 0.05$), the serum inflammation related factors IL-1 and IL-6 levels were significantly decreased, while the IL-10 level was significantly increased ($P < 0.01$). **Conclusion** Low and middle dose SN can regulate the imbalance of proinflammatory factors and inflammation-suppressing factors expression levels, thus significantly improve the joint pathological injury degree in rheumatoid arthritis.

[Key words] sinomenine; rheumatoid arthritis; interleukin-1; interleukin-6; interleukin-10

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的以关节慢性炎症为主要表现,伴有关节外的各系统损伤的自身免疫性疾病^[1]。RA的病因及发病机制仍不甚明确,为多种因素共同作用的结果,包括:遗传因素、感染、基因突变、滑膜细胞的演变、炎性细胞浸润及促炎细胞因子和趋化因子的释放等。但自身免疫及细胞因子网络的紊乱在RA发生和发展中发挥的关键作用已经得到广泛的认可^[2]。清风藤用于治疗风湿性疾病历史悠久,李时珍在《本草纲目》中称清风藤“主治风疾,治风湿流注、历节鹤膝”。青藤碱是清风藤的单体提取物。现代药理研究显示,青藤碱具有显著的镇痛镇静、抗炎、免疫抑制等药理作用,但青藤碱的免疫抑制和抗风湿的机制尚未完全阐明^[3]。为进一步探讨青藤碱抗RA的作用及机制,本实验通过复制佐剂诱导性关节炎(AIA)大鼠模型,选取炎症相关细胞因子进行研究,探讨青藤碱对类风湿关节炎相关细胞因子的影响及其免疫调节机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 清洁级SD大鼠96只,7周龄,雌雄各48只,体质量(200±10)g,购自成都达硕生物科技有限公司,质量合格证号No.0006045,许可证号SCXK(川)2008-11。

1.1.2 药物 甲氨蝶呤,购自上海信谊药制药有限公司,批号H31020644。以临床常用量换算为大鼠等效剂量作为本实验剂量,每3天1次(0.51 mg·kg⁻¹·d⁻¹)。盐酸青藤碱,购自宝鸡市永嘉天然植物开发有限公司,批号YJ0110822A。参照陈奇编著《中药药理研究方法学》,在多次给药实验后,给药浓度确定为按临床用量240 mg进行折算后6.25倍作为中剂量组,本实验中盐酸青藤碱低、中、高剂量组分别设计给药量为30、60、120 mg·kg⁻¹·d⁻¹。

1.1.3 试剂 完全弗氏佐剂, Sigma公司,每瓶10 mL。卡介苗(BCG),成都生物制品研究所,每瓶5 mg;白细胞介素(IL)-1检测试剂盒(R&D公司,货号:CK-E30418R);IL-6检测试剂盒(R&D公司,货号:CK-E30646R);IL-10检测试剂盒(R&D公司,货号:CK-E30651R)。

1.1.4 仪器 酶标仪: Thermo Mulliskan Ascant公司;显微

镜:德国莱卡显微镜,德国莱卡病理图像分析系统 DM2000。

1.2 方法

1.2.1 造模 SD 大鼠常规条件下饲养,自由饮水,普通饮食,适应性喂养 7 d 后,取 80 只大鼠,雌雄各 40 只,参照文献[4]采用完全弗氏佐剂(CFA)诱导法复制类风湿关节炎大鼠模型,即取 CFA 每支 10 mL,在冰浴下与卡介苗混合,配制成含卡介苗 10 mg/mL 的水包油乳剂,对大鼠予以每只 0.1 mL 左足趾皮下注射。取 16 只大鼠,雌雄各 8 只,予生理盐水以每只 0.1 mL 左足趾皮下注射。第 14 天加强免疫,操作方法同前,注射部位改为尾部皮下,制成 AIA 模型。

1.2.2 分组和给药 加强免疫 7 d 后取注射 CFA 的 80 只大鼠,雌雄各 40 只,分成模型组、甲氨蝶呤组、青藤碱低剂量组、青藤碱中剂量组、青藤碱高剂量组;取注射生理盐水的 16 只大鼠为正常对照组。甲氨蝶呤组灌胃给药剂量为 $0.51 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,青藤碱低、中、高剂量组灌胃给药剂量分别为 $30、60、120 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,正常对照组和模型组给予 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 生理盐水灌胃,连续给药 21 d。

1.2.3 取材 末次给药后禁食禁水 12 h,以 10% 水合氯醛 $0.3 \text{ mL}/100 \text{ g}$ 腹腔注射,辅以乙醚吸入麻醉大鼠。每组选取大鼠 6 只,剖开大鼠腹腔,腹主动脉取血并处死大鼠,离断大鼠注射侧足踝关节,取包含踝关节的足部。血液经 $3000 \text{ r}/\text{min}$ 离心 10 min 后取上清液备用,离断的大鼠含踝关节的足置于 4% 多聚甲醛中固定备用。

1.2.4 指标检测

1.2.4.1 病理观察及半定量评分 标本经乙醇逐级脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,切片,行苏木素-伊红(HE)染色。光镜下观察关节的病理改变,根据滑膜炎病理改变:滑膜衬层细胞层数、血管翳形成、炎性细胞浸润、新生血管/毛细血管;骨/软骨破坏:骨侵蚀、软骨侵蚀、关节粘连、关节结构破坏;关节修复:

新生骨、新生软骨 10 项基本病变的不同严重程度(正常、轻度、中度、重度)给予 0~3 分,进行病理学半定量分析。

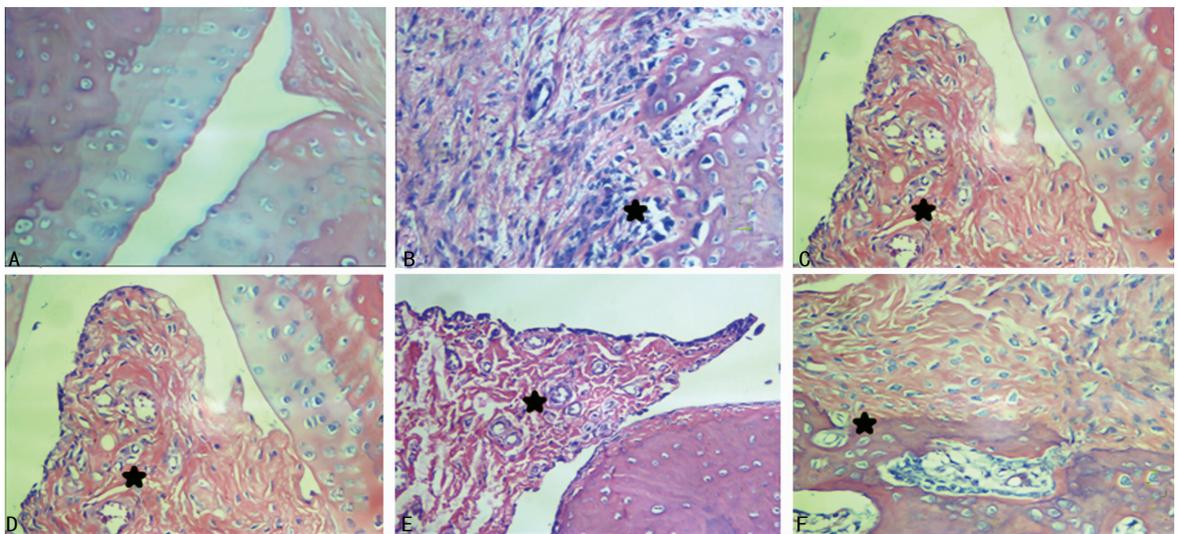
1.2.4.2 全自动生化仪检测大鼠血清类风湿因子(RF)和 C 反应蛋白(CRP)水平 以标记后的血生化采血管(红色),从大鼠腹主动脉采取抗凝血 3 mL。以全自动生化仪检测各组大鼠 RF 和 CRP 的水平。

1.2.4.3 ELISA 法检测大鼠血清 IL-1、IL-6、IL-10 的水平 根据 ELISA 试剂盒使用说明书中标准操作方法进行,每组选 6 只大鼠血清,ELISA 法检测给药 21 d 后的大鼠血清 IL-1、IL-6、IL-10 水平,在酶标仪($\lambda=490 \text{ nm}$)测定吸光度(A)值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 青藤碱对大鼠关节病理损伤的影响 正常对照组大鼠关节腔均未见病变(图 1A)。模型组大鼠关节腔几乎完全消失,出现弥漫性滑膜细胞和纤维组织增生,血管翳形成,填满关节腔;多灶性区域出现炎性细胞聚集和新生毛细血管形成,并向软骨和骨组织浸润,软骨和骨破坏现象多见;灶性区域可见新生骨/软骨组织形成(图 1B)。甲氨蝶呤组(图 1C)、青藤碱低剂量组(图 1D)和青藤碱中剂量组(图 1E),虽然呈现明显的关节腔狭窄、腔内有炎性渗出物,以及关节囊测的滑膜组织明显增生和血管翳形成,但其程度低于模型组;灶性区域仍可见炎性细胞浸润和新生毛细血管形成,软骨和骨破坏现象也在部分切片中出现,但出现的频率和程度均远低于模型组,此 3 组的病理学积分与模型组比较显著降低。青藤碱高剂量组病理改变及病理学积分虽比模型组有所改善和降低(图 1F),但差异无统计学意义($P > 0.05$)。各实验组大鼠关节组织病理学积分统计结果见图 2。



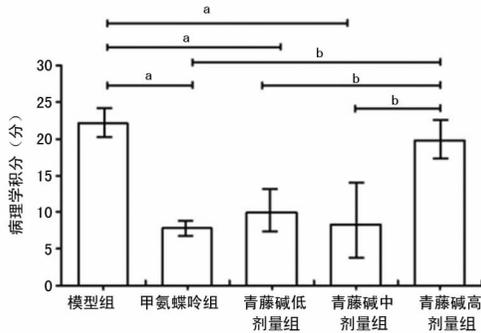
A: 正常对照组; B: 模型组; C: 甲氨蝶呤组; D: 青藤碱低剂量组; E: 青藤碱中剂量组; F: 青藤碱高剂量组

图 1 大鼠关节组织病理切片(HE, $\times 400$)

表 1 青藤碱对各组大鼠 IL-1、IL-6、IL-10 的水平的影响($n=6, \bar{x} \pm s, \text{pg}/\text{mL}$)

| 组别 | 剂量 | IL-1 | IL-6 | IL-10 |
|---------|--|--------------------|--------------------|-------------------|
| 正常对照组 | 0 | 14.68 ± 3.02^b | 14.29 ± 1.20^b | 7.60 ± 0.48^b |
| 模型组 | 0 | 26.53 ± 4.63 | 17.55 ± 1.41 | 4.71 ± 1.13 |
| 甲氨蝶呤组 | $0.51 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ | 18.85 ± 1.00^b | 14.65 ± 1.33^b | 7.42 ± 1.03^b |
| 青藤碱低剂量组 | $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ | 17.21 ± 3.49^b | 15.61 ± 1.75^a | 7.21 ± 1.19^b |
| 青藤碱中剂量组 | $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ | 18.44 ± 5.72^b | 15.05 ± 1.96^b | 7.31 ± 1.25^b |
| 青藤碱高剂量组 | $120 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ | 23.31 ± 1.66 | 17.82 ± 1.60 | 4.94 ± 0.86 |

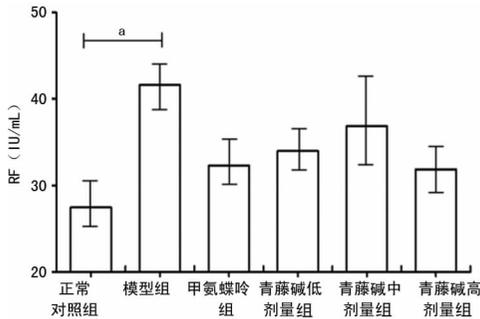
^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.01$, 与模型组比较



n=6; a: P<0.05, 与模型组比较; b: P<0.05, 与青藤碱高剂量组比较

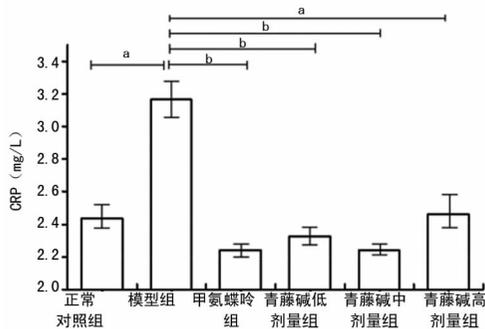
图 2 各实验组大鼠关节组织病理学积分

2.2 青藤碱对大鼠血清 RF 和 CRP 表达水平的影响 与正常对照组比较,模型组大鼠血清 RF 和 CRP 水平明显升高,差异有统计学意义(P<0.05)。与模型组比较,甲氨蝶呤组、青藤碱低、中、高剂量组 RF 水平降低,但差异无统计学意义(P>0.05),见图 3;甲氨蝶呤组,青藤碱低、中、高剂量组,差异有统计学意义(P<0.01 或 P<0.05),见图 4。



n=6; a: P<0.05, 与模型组比较

图 3 各组大鼠血清 RF 水平比较



n=6; a: P<0.05, b: P<0.01, 与模型组比较

图 4 各组大鼠血清 CRP 水平比较

2.3 青藤碱对大鼠血清炎症相关细胞因子表达水平的影响 模型组大鼠与正常对照组相比,IL-1、IL-6 水平明显上升,IL-10 水平则明显下降,且差异均有统计学意义(P<0.01)。用药后,甲氨蝶呤组和青藤碱低、中剂量组与模型组相比,IL-1、IL-6 水平下降,IL-10 水平上升,差异有统计学意义(P<0.01 或 P<0.05)。青藤碱高剂量组与模型组相比,指标下降但差异无统计学意义(P<0.05)。见表 1。

3 讨论

根据 RA 的临床表现特征,其归属于中国传统医学的“历节”“痹病”范畴。如《金匱要略·中风历节病脉证并治》提出:“病历节不可屈伸疼痛”“诸肢节疼痛,身体魁羸,脚肿如脱”,其中对症状的描述,与 RA 有相似之处[5]。中医学理论认为,风

寒湿邪为“痹病”发生的重要外在因素,痰淤互结是痹症产生的关键病机,其治疗常用清热解毒、祛风散寒,活血化瘀、补益肝肾等法。清风藤为防己科植物青藤、华防己或清风藤科植物清风藤等的藤茎,李时珍在《本草纲目》中称清风藤“主治风疾,治风湿流注、历节鹤膝”[6]。《本草汇言》记载:“清风藤,散风寒湿痹之药也,能舒筋活血,正骨利髓,故风病软弱无力,并劲强偏废之证,久服常服,大建奇功”[7]。青藤碱是清风藤的单体提取物,现代药理研究证实,青藤碱具有显著的镇痛、镇静、抗炎、免疫抑制等药理作用,临床用于治疗风湿病常有良效[8]。

现代医学研究证实,机体免疫功能紊乱,免疫细胞及细胞因子网络失衡是 RA 重要的发病机制和表现形式,尤其是细胞因子 IL-1、IL-6 和 IL-10 在其中发挥重要作用。IL-1 是目前已知的 RA 中最重要的炎性细胞因子之一。血浆和滑膜中的 IL-1 水平,与关节炎性活动水平、关节破坏进展直接相关。RA 的 IL-1 主要来源于活化的巨噬细胞,可由肿瘤坏死因子(TNF)-α 或 IL-1 自身刺激产生,具有促进自我分泌的能力,能将炎症信号迅速放大。滑液中的 IL-1 会刺激前列腺素 E2、一氧化氮(NO)和基质金属蛋白的表达,促进关节的破坏;并能抑制胶原的合成而抑制关节修复,刺激破骨细胞重吸收骨。此外 IL-1 作为内生致热源,能激活 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞,并使巨噬细胞活化释放各种蛋白水解酶和趋化因子[8-10]。IL-6 也是 RA 中重要的促炎细胞因子。当滑膜成纤维细胞受到促炎细胞因子如 IL-1、TNF-α、IL-17 等刺激时,能大量产生 IL-6,继而通过诱导新生血管形成、促进炎性细胞浸润和促进滑膜细胞增生,促进滑膜炎性进程。此外,IL-6 还能诱导滑膜细胞和软骨细胞产生金属蛋白酶(metalloproteinases, MMPs),刺激破骨细胞形成,引起骨质吸收[11]。更重要的是 IL-6 还能通过破坏 Th17 和 Treg 之间的平衡参与自身免疫性疾病的发病[12]。由于其在发病中的核心地位,IL-6 已成为一个独立的阻断靶点。同时针对 IL-6 的单抗已进入 III 期临床试验,并被证实有效。而与 IL-1 和 IL-6 相反,IL-10 是 RA 疾病过程中,比较重要的抑炎因子。作为 Th2 细胞的代表细胞因子,IL-10 具有很强的免疫抑制及免疫调控作用,在 RA 的发病环节中能抑制 IL-8,粒细胞集落刺激因子和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等炎症因子的释放,拮抗相关 TH1 细胞因子,从而发挥对 RA 的抑制作用[13-14]。

如上所述,IL-1 和 IL-6 是 RA 疾病进程中重要的促炎因子,与关节炎性反应和关节破坏程度呈正相关;IL-10 则是重要的抑炎因子,与关节炎性反应呈负相关。同时血液中的 IL-1、IL-6 和 IL-10 水平还能反映 RA 发生时机体的全身免疫状态。本实验选取上述 3 个因子作为 RA 发生时炎性细胞因子网络失衡的代表,以期探讨青藤碱能否通过调节机体免疫状态,恢复促炎因子与抑炎因子的失衡状态,进而发挥治疗作用。

RF 和 CRP 与 RA 的临床表现和关节损伤程度密切相关,在一定程度上反映 RA 的疾病活动度[15]。本实验研究结果显示,造模处理后,模型组大鼠 RF 和 CRP 水平明显升高,同时血清 IL-1 和 IL-6 水平升高,IL-10 水平降低,大鼠关节病理损伤程度半定量评分明显增加,提示佐剂诱导性 AIA 模型复制成功;经过灌胃给药治疗后,甲氨蝶呤组及青藤碱低、中、高剂量组大鼠血清 CRP 水平明显低于模型组,青藤碱低、中剂量组大鼠血清 IL-1 和 IL-6 水平降低,IL-10 水平上升,大鼠关节病理损伤程度半定量评分也相应降低,提示青藤碱对佐剂诱导性 AIA 模型大鼠具有治疗作用。青藤碱高剂量组大鼠关节组织病理评分、血清 IL-1、IL-6 和 IL-10 水平变化与模型组比较均无显著差异,可能为高剂量青藤碱免疫抑制的药理作用减弱,反而对大鼠脏器产生不良反应,有待进一步研究证实。已有研究报道显示,大剂量青藤碱可导致大鼠肝脏损伤,且脏器损伤

程度与药物在组织中浓度呈正相关^[16]。青藤碱能明显减轻关节腔内的炎性反应,抑制滑膜组织增生及血管翳的形成,减轻软骨和骨组织浸润及关节腔的破坏,可能与青藤碱抑制模型动物的血清 IL-1 和 IL-6 的上升趋势,同时促进 IL-10 的分泌有关。这一现象既能够反映青藤碱对模型组的治疗作用,同时也揭示了部分可能的治疗作用机制,即青藤碱可能通过下调血清促炎细胞因子 IL-1 和 IL-6 的表达,上调抑炎因子 IL-10 的表达,对 RA 的细胞因子网络进行调节,阻断或干扰其后续炎性反应,减轻滑膜血管翳增生和软骨破坏。青藤碱对促炎因子与抑炎因子失衡状态的调节作用,与中医治疗疾病“调节阴阳,以平为期”最终目的不谋而合。

尽管发现了青藤碱能对部分细胞因子起调控作用,从而发挥其抗炎效应。但针对点状模式的细胞因子网络,并不能全面解释其对 RA 炎性反应过程中,复杂的免疫调节过程。在实验后续机制探索部分,将应用基因芯片技术,全面检测全基因表达谱的改变,试图寻找位于网络结构中心的信号通路和基因,并分析之间相互联系。通过以上探索,可为后续发掘中药青藤碱对 RA 的治疗机制,拓展青藤碱在治疗自身免疫性疾病的应用打下基础。

参考文献

- [1] KLARESKOG L, CATRINA A I, PAGET S. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2009, 373(2): 659-672.
- [2] CICCIA F, GUGGINO G, RIZZO A, et al. Potential involvement of IL-9 and Th9 cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(12): 2264-2272.
- [3] 危红华, 赵晓旭, 程亮, 等. 青藤碱治疗类风湿性关节炎的研究进展及展望[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 8(10): 3001-3003.
- [4] 吴晶金. 类风湿性关节炎动物模型研究进展[J]. *风湿病与关节炎*, 2016, 5(12): 70-73.
- [5] 李晶, 张华东, 王振兴, 等. 从《金匱要略·中风历节病脉证并治》论痹病发病机制[J]. *北京中医药*, 2013, 32(6): 448-449.
- [6] 熊力群, 余舒鹏, 李文龙, 等. 清风藤临床应用研究概况[J]. *亚太传统医药*, 2017, 13(2): 63-65.
- [7] 高晨鑫, 张湛明, 陈继红, 等. 青藤碱对类风湿关节炎细胞因子影响的研究进展[J]. *风湿病与关节炎*, 2017, 6(2): 72-75.
- [8] KOSEK E, ALTAWIL R, KADETOFF D, et al. Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain—interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 β in rheumatoid arthritis[J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 280(1): 49-55.
- [9] UMAR S, HEDAYA O, SINGH A K, et al. Thymoquinone inhibits TNF- α -induced inflammation and cell adhesion in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by ASK1 regulation[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 287(3): 299-305.
- [10] 王志中, 王勇, 牟方祥, 等. 血小板、TNF- α 及 IL-1 β 与活动期类风湿关节炎的相关性研究[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(5): 469-472.
- [11] SAEKI Y, KUDO-TANAKA E, OHSHIMA S, et al. Baseline anti-citrullinated peptide antibody(ACPA) titers and serum interleukin-6(IL-6) levels possibly predict progression of bone destruction in early stages of rheumatoid arthritis (ERA)[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(2): 451-456.
- [12] YOSHIDA Y, TANAKA T. Interleukin 6 and rheumatoid arthritis[J]. *Biomed Res Int*, 2014: 698313
- [13] 陈晓梅, 李静, 张晓盈, 等. 不同亚型的滤泡辅助性 T 淋巴细胞在类风湿关节炎中的临床意义[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2016, 48(6): 958-963.
- [14] 蔡辉, 张群燕, 郭郡浩, 等. 类风湿关节炎患者外周血浆中 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-10 的表达及临床意义[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(3): 519-521.
- [15] 兰由玉, 王友强, 何成松. 五项检测指标在类风湿关节炎早期诊断中的临床价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2013, 23(9): 2130-2135.
- [16] 叶木荣, 刘良, 曾元儿, 等. 青藤碱在大鼠体内分布与脏器毒理的关系研究[J]. *中国药理学通报*, 2001, 17(1): 65-69.

(收稿日期: 2017-06-25 修回日期: 2017-09-05)

(上接第 878 页)

- [18] OKAMURA T, TAWA M, GEDDAWY A, et al. Effects of atorvastatin, amlodipine, and their combination on vascular dysfunction in insulin-resistant rats[J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 124(1): 76-85.
- [19] KATAKAM P V, UJHELVI M R, HOENIG M E, et al. Endothelial dysfunction precedes hypertension in diet-induced insulin resistance[J]. *Am J Physiol*, 1998, 275(3 Pt 2): R788-792.
- [20] TRAN L T, MACLEOD K M, MCNEILL J H. Endothelin-1 modulates angiotensin II in the development of hypertension in fructose-fed rats[J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 325(1/2): 89-97.
- [21] TRAN L T, YUEN V G, MCNEILL J H. The fructose-fed rat; a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension[J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 332(1/2): 145-159.
- [22] TAN H W, XING S S, BI X P, et al. Felodipine attenuates vascular inflammation in a fructose-induced rat model of metabolic syndrome via the inhibition of NF-kappaB activation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(9): 1051-1059.
- [23] BRIET M, BARHOUMI T, MIAN M O, et al. Aldosterone-induced vascular remodeling and endothelial dysfunction require functional angiotensin type 1a receptors[J]. *Hypertension*, 2016, 67(5): 897-905.
- [24] CATENA C, COLUSSI G, SECHI L A. Aldosterone, organ damage and dietary salt[J]. *Clin Exp Pharmacol*, 2013, 40(12): 922-928.

(收稿日期: 2017-06-20 修回日期: 2017-08-28)