

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.07.004

低盐饮食对高果糖引起血管重构的保护作用*

张玲玉¹,李思琦¹,吴 东²,陈浩佳²,王丽京¹,郑凌云^{1△}
(广东药科大学:1.基础学院;2.公共卫生学院,广州 510006)

[摘要] **目的** 探究低盐饮食对高果糖引起血管重构的保护作用。**方法** 选取 Wistar 雄性大鼠 42 只,体质量 180~200 g,共饲养 8 周,随机分 6 组:(1)对照组,给予正常大鼠饲料及蒸馏水;(2)高果糖组(HF 组),给予正常饲料(0.5% NaCl,w/w)及果糖水(10%,w/v);(3)高盐组(HNa 组),给予高盐饲料(7% NaCl,w/w)和蒸馏水;(4)高果糖联合高盐组(HFNa 组),给予高盐饲料同时给予 10%果糖水;(5)高果糖联合低盐组(HFLNa 组),给予低盐饲料(0.07% NaCl,w/w)同时给予 10%果糖水;(6)高果糖联合螺内酯组(HFE 组),给予 10%果糖水 4 周后,加入 HFE(50 mg·kg⁻¹·d⁻¹管饲法),再持续 4 周。检测各组大鼠动脉血压、血管壁组织学评价,以及 α-SMA、纤连蛋白等在血管壁的表达变化。**结果** (1)与对照组血压(111.03±9.17)mm Hg 相比,HF 组(133.94±5.86)mm Hg 与 HNa 组(128.09±7.56)mm Hg 血压均显著升高($P<0.05$);(2)HF 主要引起血管壁中层平滑肌增生,HF 组 α-SMA 的表达结果(0.006 3±0.000 2)与对照组(0.004 6±0.000 3)相比明显增加($P<0.05$),且弹力纤维增多;而 HNa 则主要刺激弹力纤维增粗,纤连蛋白在 HNa 组(0.002 6±0.000 2)和 HF 组(0.004 7±0.000 2)的表达与对照组(0.001 3±0.000 1)相比显著增多($P<0.001$);(3)HFLNa 组(106.04±9.59)mm Hg 和 HFE 组(103.99±7.12)mm Hg 血压与 HF 组血压相比明显降低($P<0.05$);且 HFLNa 组(0.006 8±0.000 2)和 HFE 组(0.004 2±0.000 4)的血管重构得到改善,α-SMA 表达与 HF 组(0.006 3±0.000 2)相比显著减少($P<0.05$)。**结论** 低盐饮食可有效改善 HF 引起的血管重构。

[关键词] 膳食,限钠;螺内酯;果糖;血管重构

[中图法分类号] TL942+.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)07-0875-04

Protective effect of low salt diet on vascular remodeling induced by high-fructose*
ZHANG Lingyu¹,LI Siqi¹,WU Dong²,CHEN Haojia²,WANG Lijin¹,ZHENG Linyun^{1△}
(1. Basic College;2. Public Health College,Guangdong Pharmaceutical University,Guangzhou,Guangdong 510006,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of low salt diet on vascular remodeling of rat induced by high fructose(HF). **Methods** Wistar male rats weighed 180—200 g were fed for 8 weeks and randomly divided into 6 groups: (1) control group was given the normal fodder and distilled water;(2) high fructose group(HF) was given normal fodder (0.5% NaCl,w/w) and fructose water(10%,w/v);(3) high-salt group(HNa) was given high salt fodder (7% NaCl,w/w) and distilled water;(4) high fructose combined with high salt diet group(HFNa) was simultaneously given high salt fodder and 10% fructose water;(5)high fructose combined low salt group(HFLNa) was simultaneously given low salt fodder and 10% fructose water;(6) high fructose combined with spirotaclone group(HFE) was given 10% fructose water for 4 weeks and then added with spirotaclone(50 mg·kg⁻¹·d⁻¹ by tube feeding) for continuous 4 weeks. The changes of arterial blood pressure,vascular wall histological evaluation and expression of α-SMA and fibronectin in vascular wall were detected in each group. **Results** (1)Compared with the blood pressure[(111.03±9.17) mm Hg] in the control group,the blood pressure in the HF and HNa groups were (133.94±5.86) mm Hg and (128.09±7.56) mm Hg respectively,which were significantly increased($P<0.05$);(2) HF mainly caused the hyperplasia of vascular wall middle layer smooth muscle. The α-SMA expression results in the HF group was (0.006 3±0.000 21),which in the control group was (0.004 6±0.000 31),the difference was statistically significant($P<0.05$),moreover which promoted the elastic fibers increase;while HNa mainly stimulated the elastic fibers to thicken and extracellular matrix deposition,the fibronectin expression was 0.002 6±0.000 2 in the HNa group and (0.004 7±0.000 2)in the HF group,compared with(0.001 3±0.000 1)in the normal group,which were significantly increased($P<0.001$);(3) the blood pressure was (106.04±9.59) mm Hg in the HFLNa group,(103.99±7.12) mm Hg in the HFE group,compared with(133.94±5.86) mm Hg in the HF group,showing that the blood pressure in the HFLNa group and HFE group was significantly decreased compared with the HF group ($P<0.05$); moreover the vascular remodeling in the HFLNa group(0.006 8±0.000 2) and HFE group (0.004 2±0.000 4) was improved,and compared with the HF group(0.006 3±0.000 2),α-SMA expression was significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion** Low salt diet can effectively improve vascular remodeling induced by HF.

[Key words] diet,sodium-restricted;spirotaclone;fructose;vascular remodeling

高血压是引发心血管疾病的主要危险因素之一,每年世界范围内因此死亡人数高达 940 万^[1]。近年来研究显示,含糖甜味剂饮料摄入过多可导致高血压、肥胖及糖尿病等慢性疾病^[2-3]。而蔗糖中的果糖及含糖甜味剂饮料中的高果糖浆被认为是引发上述相关疾病的主要因素^[4-5]。部分动物实验已证实,饮食中的果糖可刺激钠和氯在小肠的重吸收而降低肾脏对盐的排泄从而导致盐过量而升高血压^[6-9]。但到目前为止,对

于果糖引起血压升高及血管重构的病理改变的机制还不十分清楚。因此,本研究目的旨在探讨低盐饮食是否能改善高果糖对血管重构的影响。

1 材料与方法

1.1 动物来源 Wistar 大鼠 42 只(雄性),6~8 周龄,体质量 180~200 g,无特殊病原体(SPF)级,购自广东省医学实验动物中心。

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(31571178)。 作者简介:张玲玉(1992—),在读硕士,主要从事心血管疾病的研究。 △ 通信作者,E-mail:zhenglingyun@gdpu.edu.cn。

1.2 主要设备和试剂 石蜡切片机(Leica,德国);全自动石蜡包埋机(湖北亚光);全自动生物组织脱水机(TS-12N,湖北孝感宏业医用仪器公司);大鼠无创尾血压测定仪(AD instruments,澳大利亚);光学显微镜(Olympus,日本);弹性纤维染色(EVG 染色)试剂盒(珠海贝索生物公司);苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(北京中杉金桥生物公司);天狼星红染色试剂盒(Sigma,美国);果糖(AMRESCO,美国);螺内酯(每片 12 mg,北京中新制药厂);APES(北京中杉金桥);兔抗大鼠 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA,武汉博士德生物公司);兔抗大鼠纤维连接蛋白(FN,CST,美国);羊抗兔二抗(武汉博士德生物公司);DAB 显色剂(赛默飞世尔科技公司)。

1.3 方法

1.3.1 动物模型构建 将大鼠随机分为 6 组,每组 7 只:(1)对照组给予常规标准大鼠饲料(含 0.5% NaCl,w/w)及蒸馏水 8 周;(2)高盐组(HNa 组)给予 7% 高盐饲料(含 7% NaCl,w/w)及正常的蒸馏水;(3)高果糖组(HF 组)按 10% 果糖水(w/v)作为饮用水,饲料同对照组;(4)高果糖联合高盐组(HFNa 组)给予 7% 高盐饲料及 10% 果糖水(w/v)作为饮用水;(5)高果糖联合低盐组(HFLNa 组)给予 0.07% 低盐饲料(含 0.07% NaCl,w/w)及 10% 果糖水(w/v)作为饮用水;(6)高果糖联合螺内酯组(HFE 组)同高果糖组,并在第 4 周开始给予螺内酯(HFE,50 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,管饲法),连续 4 周。

1.3.2 大鼠动脉血压测定 用 Powerlab 血压仪测量大鼠尾

根部血压。实验大鼠在正式实验前需至少进行 3 次血压测量训练,正式实验时分别在喂食不同饮食前 1 d 及喂食 8 周后测量记录大鼠血压值。

1.3.3 血管壁组织学染色 大鼠经灌注固定后,收集各组血管,心脏组织,4%多聚甲醛固定过夜;脱水,浸蜡,包埋后,制备 4 μ m 组织切片。常规脱蜡入水,按 HE、EVG 试剂盒说明书进行操作。

1.3.4 血管壁组织免疫组化染色 取各组大鼠血管组织石蜡切片,脱蜡浸湿后,高压修复,室温用 10% 牛血清清蛋白(BSA)封闭切片 2 h,于切片上滴加兔抗大鼠抗体(1:100)湿盒内 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,PBST 洗涤两次后,滴加羊抗兔二抗(1:200)室温孵育 2 h,磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤后显微镜下显色观察,直至出现棕黄色颗粒后即终止显色,脱水,透明后封片拍照。

1.4 统计学处理 Graphpad prism 软件进行统计处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用 one-way ANOVA 分析,两组间比较采用 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高盐饮食或高果糖水对大鼠动脉血压的影响 HF 组血压(133.94 $\pm$ 5.86)mm Hg、HNa 组(128.09 $\pm$ 7.56)mm Hg 较对照组(111.03 $\pm$ 9.17)mm Hg 显著升高(*P*<0.05),HFNa 组血压(140.97 $\pm$ 9.75)mm Hg 较 HF 组进一步升高(*P*<0.05);而 HFLNa 组(106.04 $\pm$ 9.59)mm Hg 及 HFE 组(103.99 $\pm$ 7.12)mm Hg 较 HF 组 mm Hg 降低(*P*<0.05)。

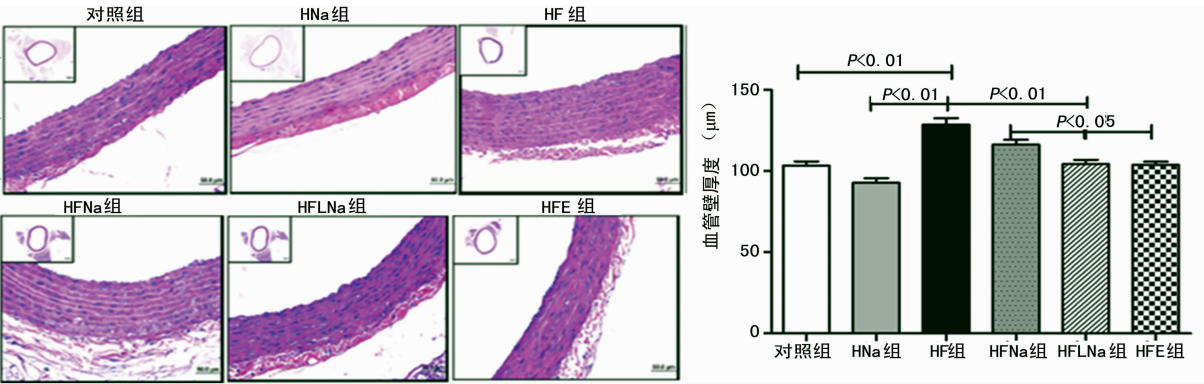


图 1 血管壁组织学分析结果(HE,×40)

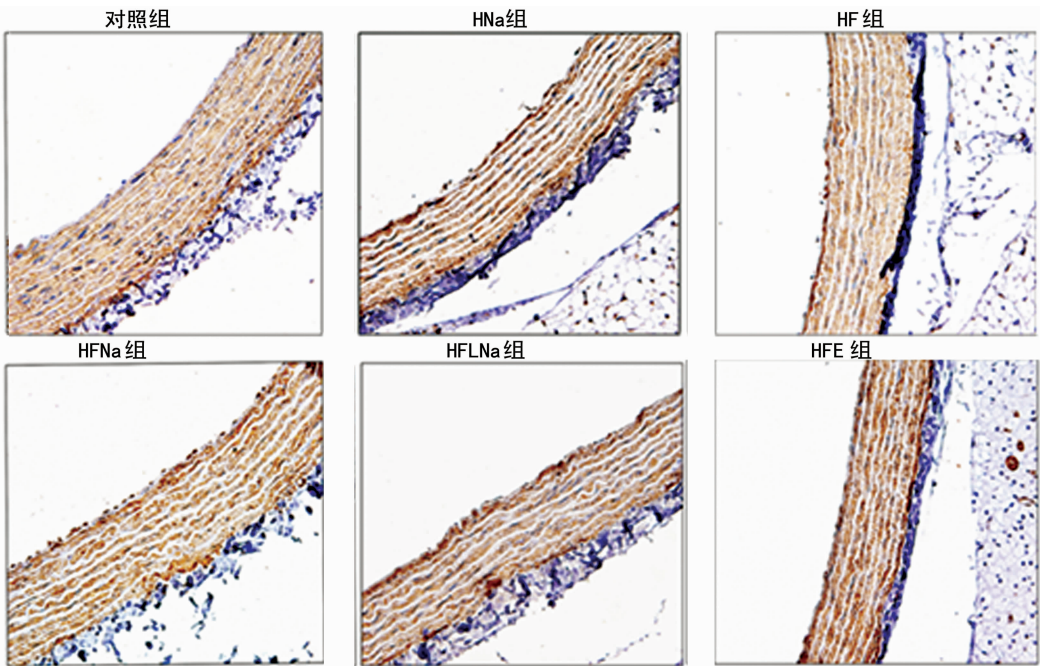


图 2 血管壁 α -SMA 的表达变化(免疫组化×40)

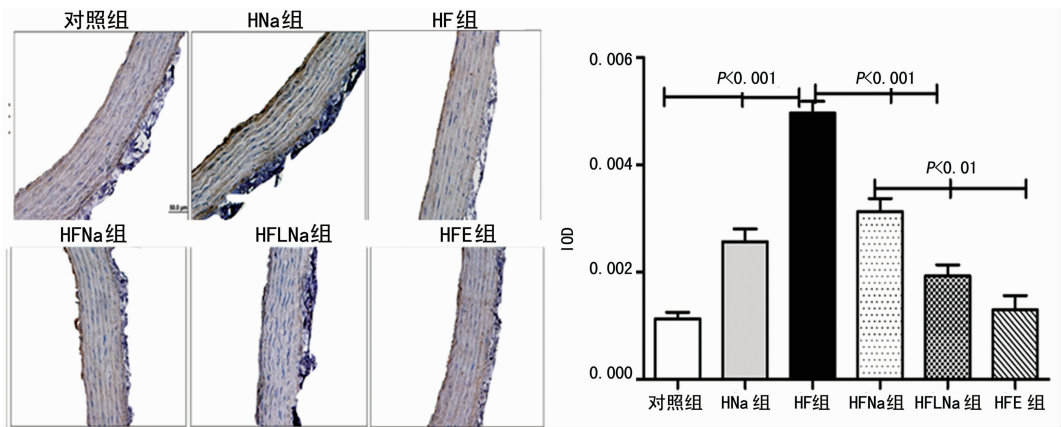


图 3 血管壁细胞外基质纤连蛋白表达变化(免疫组化,×40)

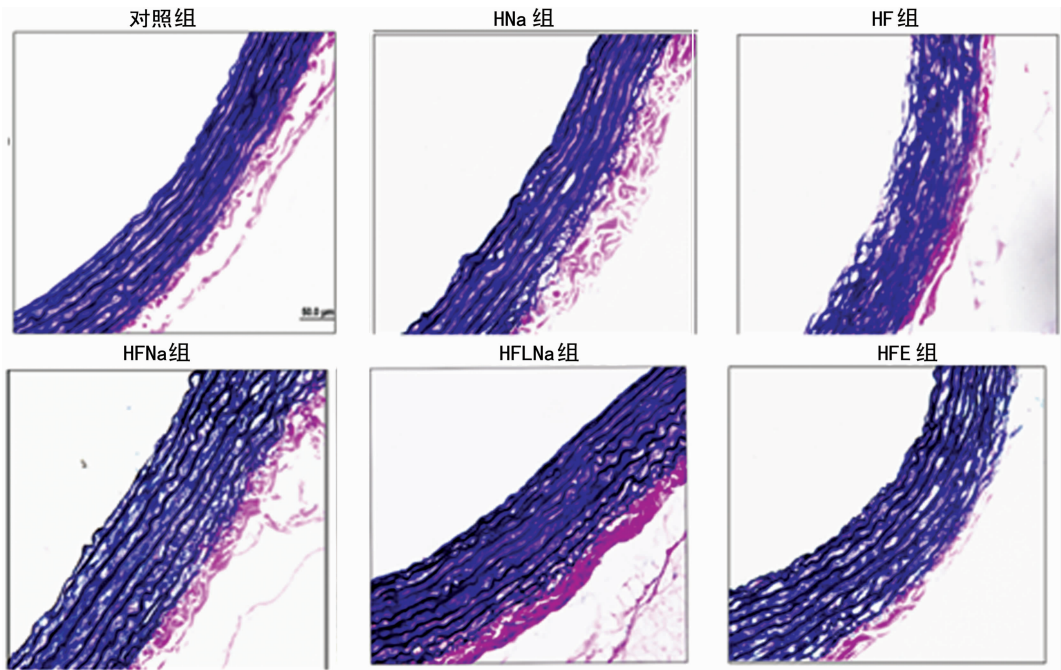


图 4 血管壁弹力纤维结构变化(EVG,×40)

2.2 血管壁 HE 染色 与对照组和 HNa 组相比,高果糖水可明显引起血管壁增厚($P<0.01$);而 HNa 组与对照组相比,管壁厚度未见明显差异($P>0.05$)。进一步分析可见高果糖联合高盐也可使得血管壁增厚($P<0.01$),但与 HF 组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。给予低盐饮食和 HFE 后均可显著改善高果糖诱导的血管壁增厚($P<0.01$)。见图 1。

2.3 血管壁 α -SMA 免疫组化结果 HNa 组阳性表达面积(0.0061 ± 0.0003)或 HF 组阳性表达面积(0.0063 ± 0.0002)较对照组阳性表达面积(0.0046 ± 0.0003)明显增多($P<0.05$)。而 HFNa 组阳性表达面积(0.0086 ± 0.0003)较 HF 组阳性面积明显增多($P<0.05$)。而 HFLNa 组(0.0068 ± 0.0002)和 HFE 组(0.0042 ± 0.0004)与 HF 组相比,可有效逆转血管壁平滑肌增生($P<0.05$)。见图 2。

2.4 细胞外基质纤连蛋白免疫组化染色结果 与对照组相比(0.0013 ± 0.0001),HNa 组(0.0026 ± 0.0002)和 HF 组(0.0047 ± 0.0002)纤连蛋白表达均升高($P<0.001$),且 HF 组和 HNa 组比较,高果糖促进纤连蛋白表达的作用比高盐的作用更明显($P<0.001$)。见图 3。

2.5 血管壁弹力纤维 EVG 染色结果 HNa 组可刺激弹力纤维增粗而 HF 组可刺激内膜下弹力纤维增生,而 HNa 组合并 HF 组可进一步刺激弹力纤维层数增加,低盐饮食只能部分改善弹力纤维增生的变化,相比而言,HFE 则可以更好地逆转高

果糖引起的弹力纤维增生。见图 4。

3 讨论

研究已证实,高果糖饮食可促进肝脏脂肪合成并诱发胰岛素抵抗^[10]。胰岛素抵抗又可通过增加肾脏对钠盐重吸收促进高血压形成。CATENA 等^[11]的研究显示,给予高果糖饮食同时增加高盐(7.5%)饮食或正常盐(0.5%)饮食均可引起收缩压显著升高,低盐饮食(0.07%)则不会刺激血压升高。而本研究发现,利用醛固酮受体阻断剂 HFE 可有效降低高果糖引起的血压升高。HFE 本身可通过阻止肾远曲小管上皮细胞对钠离子的重吸收而达到促尿钠排泄和阻止水分重吸收的目的。且笔者前期研究结果显示,HFE 还可明显改善高果糖引起的肾损伤^[12]。因此,进一步提示高果糖饮食与刺激钠盐重吸收有关。

有研究还显示,单纯高盐可通过降低肾组织中胰岛素受体表达而减少胰岛素本身对尿钠排泄的抑制作用,可能部分地解释了 HNa 组引起血压的升高值不及单纯高果糖饮食(HF 组)的原因。而另一方面,高果糖对钠盐潴留有促进作用,且因伴随胰岛素抵抗,增加了肾脏对钠的重吸收而加重高血压形成。另外本研究结果还显示,给予高盐饲料合并高果糖水则可进一步升高血压,提示高盐和高果糖引起的血压升高机制可能并不完全一致。

血管重构是指在生理如妊娠、衰老或病理如高血压、动脉

粥样硬化等状态下血管壁通过改变其结构以满足正常的组织血流供应^[13]。而血管重构涉及至少 4 个细胞过程:血管平滑肌细胞增殖,细胞死亡,细胞迁移及细胞外基质合成或降解。血管重构发生依赖于血流动力学、局部生长因子及缩血管活性物质等多方面因素共同作用于血管壁而产生^[14]。本研究结果显示,高盐虽然引起血压明显升高但血管壁厚度与对照组相比并无显著差别,但细胞外基质沉积明显增多,EVG 染色显示弹力纤维较对照组有增粗的改变。研究证实血管壁内弹力纤维和细胞外基质可促使血管壁硬化,进而可引起动脉血压升高,特别是收缩压,因此这也部分解释了 HNa 组引起血压升高的原因。进一步分析 HF 组血管壁结构可以发现,高果糖可明显促进血管壁中层平滑肌细胞增生。与对照组和 HNa 组相比,管壁明显增厚,血管平滑肌 α -SMA 染色和细胞外基质染色增强,弹力纤维与对照组和 HNa 组相比,内膜下弹力纤维增多增粗。以上的结果表明,虽然 HNa 组和 HF 组均出现促使血压升高,但两组大鼠的血管壁结构的病理改变却有明显差异。因此提示高盐和高果糖对血管壁结构的影响不完全是由于血压升高所引起。

HFNa 组大鼠的血管壁较 HF 组进一步增厚,且中层血管平滑肌增生明显,EVG 染色显示弹力纤维增粗且层数增加,更说明高果糖与高盐对血管重构的作用机制不完全相同。而给予低盐饮食却能有效逆转由于单纯高果糖引发的血管重构。进一步分析与 HFE 组的比较发现,低盐饮食与 HFE 相似的效果是均可抑制细胞外基质沉积。但低盐饮食并不能有效减少血管壁中层平滑肌增殖和弹力纤维的变化,而 HFE 则可抑制高果糖引起的血管平滑肌增生和弹力纤维的改变,提示高果糖引起的血管重构不仅与促进盐的吸收导致水钠潴留有关,而且可能还与激活肾素血管紧张素醛固酮系统有关。

研究显示,高果糖饮食可引起代谢综合征,表现为大鼠动脉血压升高,胰岛素抵抗,血浆三酰甘油水平升高,高密度脂蛋白水平降低及炎症因子表达升高^[15]。且研究结果还显示,给予高果糖饮食 1 周后主动脉内氧化应激水平即开始上升^[16]。超氧阴离子通过与血管内皮释放的 NO 生成硝基过氧化物而减少 NO 的生物可利用性,加速血管内皮损伤和刺激血管平滑肌增殖^[17-18],改变内皮细胞功能^[19]、激活缩血管物质如内皮素-1 释放^[20];还可刺激交感神经系统进而加速胰岛素抵抗及高血压形成^[21]。此外,高果糖饮食可造成血管炎症,增加黏附分子表达刺激核和巨噬细胞在血管壁沉积,从而引起血管壁损伤,刺激细胞外基质沉积^[22]。

本研究显示,高果糖可引起显著的血管重构,其特征以中层血管平滑肌增殖及细胞外基质沉积为主。这与以往研究所显示的高果糖引起血管壁低水平慢性炎症及血管内皮损伤等因素有密切关系。但 HFE 对血管重构的减轻作用也说明高果糖饮食对血管的损伤可能部分通过阻断血管壁内醛固酮受体。有研究已证实,醛固酮可促进血管重构和内皮功能损伤^[23]。且有研究也显示,高盐对血管的损伤与激活醛固酮受体有密切关系^[24]。尽管本研究初步证实,低盐可有效逆转高果糖引起的血压升高与血管重构,但究竟低盐通过上述何种途径改善血管重构目前还少有明确的相关报道,很可能与调控肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性及降低血管炎症病变有关。因此,将进一步研究 HFLNa 组的血管组织中参与血管重构的各炎症因子和信号分子的表达变化及血管壁功能,以期找到低盐改善高果糖引起血管重构的分子机制,并在体外细胞水平进行验证。

参考文献

[1] LIM S S, VOS T, FLAXMAN A D, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 re-

gions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9859):2224-2260.

[2] JAYALATH V H, SIEVENPIPER J L, DE SOUZA R J, et al. Total fructose intake and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts [J]. *J Am Coll Nutr*, 2014, 33(4):328-339.

[3] HU F B. Resolved: there is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases [J]. *Obes Rev*, 2013, 14(8):606-619.

[4] LUSTIG R H, SCHMIDT L A, BRINDIS C D. Public health: The toxic truth about sugar [J]. *Nature*, 2012, 482 (7383):27-29.

[5] JOHNSON R J, SANCHEZ-LOZADA L G, NAKAGAWA T. The effect of fructose on renal biology and disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(12):2036-2039.

[6] SOLEIMANI M. Dietary fructose, salt absorption and hypertension in metabolic syndrome: towards a new paradigm [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011, 201(1):55-62.

[7] SOLEIMANI M, ALBORZI P. The role of salt in the pathogenesis of fructose-induced hypertension [J]. *Int J Nephrol*, 2011:392708.

[8] QUEIROZ-LEITE G D, CRAJOINAS R O, NERI E A, et al. Fructose acutely stimulates NHE3 activity in kidney proximal tubule [J]. *Kidney Blood Press R*, 2012, 36(1):320-334.

[9] CABRAL P D, HONG N J, HYE KHAN M A, et al. Fructose stimulates Na/H exchange activity and sensitizes the proximal tubule to angiotensin II [J]. *Hypertension*, 2014, 63(3):e68-73.

[10] DORNAS W C, DE LIMA W G, PEDROSA M L, et al. Health implications of high-fructose intake and current research [J]. *Adv Nutr*, 2015, 6(6):729-737.

[11] CATENA C, CAVARAPE A, NOVELLO M, et al. Insulin receptors and renal sodium handling in hypertensive fructose-fed rats [J]. *Kidney Int*, 2003, 64(6):2163-2171.

[12] 李香莉, 张玲玉, 郑凌云, 等. 螺内酯对高果糖诱发肾损伤的保护作用 [J]. *广东医学*, 2016, 37(24):3667-3670.

[13] GARCIA-REDONDO A B, AGUADO A, BRIONES A M, et al. NADPH oxidases and vascular remodeling in cardiovascular diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 114:110-120.

[14] RENNA N F, DE LAS HERAS N, MIATELLO R M. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension [J]. *Int J Hypertens*, 2013:808353.

[15] ORON-HERMAN M, KAMARI Y, GROSSMAN E, et al. Metabolic syndrome: comparison of the two commonly used animal models [J]. *Am J Hypertens*, 2008, 21(9):1018-1022.

[16] DELBOSC S, PAIZANIS E, MAGOUS R, et al. Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 179(1):43-49.

[17] PALANISAMY N, VENKATARAMAN A C. Beneficial effect of genistein on lowering blood pressure and kidney toxicity in fructose-fed hypertensive rats [J]. *Br J Nutr*, 2013, 109(10):1806-1812.

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,UJHELYI 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)