

白藜芦醇对血管钙化大鼠血压和心脏功能的影响

刘国栋^{1,2}, 刘秀华³, 白 静¹, 李瑞生⁴, 王 禹¹

(1. 中国人民解放军总医院心血管内科, 北京 100853; 2. 中国人民解放军第 95577 部队医院 云南 曲靖 655601;
3. 中国人民解放军总医院病理生理学研究室, 北京 100853;
4. 中国人民解放军第 302 医院实验技术研究保障中心, 北京 100039)

【摘要】 目的 观察白藜芦醇对维生素 D₃ 和尼古丁诱导的血管钙化大鼠血压和心脏功能的影响。**方法** 选取 32 只雄性 SD 大鼠, 随机分为对照组、钙化组、白藜芦醇低剂量处理组和高剂量处理组等 4 组。6 周后观察其血压、心功能指标、血清和主动脉碱性磷酸酶活性以及主动脉 HE 染色。**结果** 与对照组比较, 钙化组大鼠的左心室质量指数、心率、收缩压、脉压差、平均动脉压、左室收缩末压、血清和主动脉碱性磷酸酶活性分别升高 27.3%、8.8%、22.8%、47.5%、13.6%、19.0%、280% 和 265% ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与钙化组比较, 白藜芦醇低剂量处理组的脉压差、血清和主动脉碱性磷酸酶活性分别降低和 8.5%、34.5% 和 29.5% ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 白藜芦醇高剂量处理组的左心室质量指数、收缩压、脉压差、平均动脉压、左室收缩末压、血清和主动脉碱性磷酸酶活性分别降低 14.2%、13.6%、23.7%、10.0%、9.0%、53.1% 和 45.9% ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。白藜芦醇高剂量与低剂量处理组相比其收缩压、脉压差、左室收缩末压、血清和主动脉碱性磷酸酶活性分别降低 8.3%、16.7%、5.8%、28.4% 和 23.2% ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。HE 染色显示: 与对照组比较, 钙化组大鼠主动脉管壁厚度增加, 中膜弹力纤维紊乱, 白藜芦醇处理组主动脉管壁厚度减小, 弹力纤维排列有序。**结论** 白藜芦醇能够有效降低血管钙化大鼠血压和改善心脏功能。

【关键词】 白藜芦醇; 大鼠; 血管钙化; 血压; 心脏功能

【中图分类号】 R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2014) 10-0058-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2014.010.011

Effects of resveratrol on blood pressure and cardiac function in the rats with vascular calcification

LIU Guo-dong^{1,2}, LIU Xiu-hua³, BAI Jing¹, LI Rui-sheng⁴, WANG Yu¹

(1. Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Chinese PLA Troop 95577 Hospital, Yunnan Qujing 655601; 3. Department of Pathophysiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;
4. Experimental Research and Technology Service Center, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039)

【Abstract】 Objective To observe the effects of resveratrol on blood pressure and cardiac function in the rats with vascular calcification induced by vitamin D₃ plus nicotine. **Methods** 32 male SD rats were randomly divided into the following groups for treatment: Control (Con), calcified (Cal), Cal + Res low dose [L] and Cal + Res high dose [H] groups. Blood pressure, cardiac function, alkaline phosphatase (ALP) activity in serum or aorta were detected and HE staining was used for pathological examination at 6 weeks after treatment. **Results** Compared with the Con group, LVW/

[作者简介] 刘国栋(1981-), 男, 硕士研究生。研究方向: 血管钙化的发生机制及防治策略, Email: liuguodongheart@yeah.net。

[通讯作者] 王禹(1965-), 男, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: wangyuheart@yeah.net; 李瑞生(1969-), 男, 博士, 副研究员, 研究方向: 主要从事人类疾病动物模型研究, E-mail: lrsheng@sohu.com。

BW, heart rate, systolic aortic pressure, pulse pressure, mean blood pressure, left ventricular systolic pressure and ALP activity in serum or aorta of rats in the Cal group were increased by 27.3%, 8.8%, 22.8%, 47.5%, 13.6%, 19.0%, 280% and 265% ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), respectively. Compared with the Cal group, pulse pressure and ALP activity in serum or aorta of rats in the Cal + Res [L] group were decreased by 8.5%, 34.5% and 29.5% ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), respectively, and LVW/BW, systolic aortic pressure, pulse pressure, mean blood pressure, left ventricular systolic pressure and ALP activity in serum or aorta of rats in the Cal + Res [H] group were decreased by 14.2%, 13.6%, 23.7%, 10.0%, 9.0%, 53.1% and 45.9% ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), respectively. Compared with the Cal + Res [L] group, systolic aortic pressure, pulse pressure, left ventricular systolic pressure and ALP activity in serum or aorta of rats in the Cal + Res [H] group were decreased by 8.3%, 16.7%, 5.8%, 28.4% and 23.2% ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), respectively. Compared with the aorta in the Con group, pathological examination revealed thickened vessel walls and disordered elastic fibers in the calcified aortas. However, the thickness of aortic wall in the Cal + Res [L] and Cal + Res [H] groups was reduced and elastic fibers were regularly arranged. **Conclusion** Resveratrol can effectively reduce the blood pressure and improve the cardiac function in rats with vascular calcification.

【Key words】 Resveratrol; Rats; Vascular calcification; Blood pressure; Cardiac function

血管钙化是发生于大中动脉血管壁钙盐的过度沉积的异位钙化现象,是动脉粥样硬化、糖尿病、高血压病、慢性肾功能不全和衰老等多种疾病的共同病理生理基础,是心血管疾病的一个重要危险因素^[1]。发生血管钙化的同时往往伴有管壁僵硬、顺应性降低、血压升高、左心室肥厚、心室功能减低等一系列并发症。白藜芦醇(resveratrol, Res)是一种非黄酮类多酚化合物,存在于葡萄科、百合科、豆科等多种植物中,在葡萄中的含量尤为丰富。法国人日常摄入大量脂肪,但心血管疾病的发病率与死亡率都明显低于欧洲其他国家的“法国悖论”现象,主要与其日常饮用葡萄酒相关^[2],白藜芦醇可能是其主要的功能因子。然而白藜芦醇对血管钙化大鼠的血压和心脏功能的影响研究尚未见报道,本实验拟利用维生素 D₃ 和尼古丁建立血管钙化模型,并在此基础上观察白藜芦醇对钙化大鼠血压、心脏功能、血管结构以及主动脉和血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性的影响,为今后研究心血管疾病的预防及治疗提供可靠的实验数据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

选择 32 只 SD 大鼠,雄性,8 周龄,单鼠体质量 180 ~ 200 g,购于军事医学科学院实验动物中心,生产许可证[SCXK(军)2012-0004]。动物实验在解放军第 302 医院 SPF 级动物实验设施内完成,实验动物使用许可证[SYXK(军)2012-0010]。

1.2 主要试剂与器材

白藜芦醇和维生素 D₃ 购自 Sigma 公司;尼古丁为 Sigma 公司产品由北京大学医学部齐永芬教授馈

赠;ALP 测定试剂盒购于南京建成生物工程研究所;多通道生物信号采集处理系统(RM6240BD)为成都仪器厂生产。

1.3 大鼠钙化模型的制备

大鼠钙化模型的制备在 Niederhoffer 等^[3-4]方法的基础上加以改进。大鼠适应性喂养 1 周后随机分为对照组(Con)、钙化组(Cal)、白藜芦醇低剂量处理组(Cal + Res[L])和高剂量处理组(Cal + Res[H]),每组各 8 只。(1)Con 组上午 8 时给予等量生理盐水和单纯花生油灌胃;(2)Cal 组:第 1 日上午 8 时维生素 D₃ (300 000 U/kg)肌肉注射加尼古丁(25 mg/kg)溶于 5 mL 花生油灌胃,下午 6 时重复灌胃 1 次;(3)Cal + Res[L]组:在 Cal 组的基础上,从第 2 日开始每天给予 25 mg/(kg·d)的白藜芦醇灌胃;(4)Cal + Res[H]组:在 Cal 组的基础上,从第 2 日开始每天给予 50 mg/(kg·d)的白藜芦醇灌胃;除外 Con 组,其它三组大鼠第 3 周后末重复维生素 D₃ 肌注 1 次,各组动物均常规饲养 6 周后进行下述检测。

1.4 血压和心脏功能相关指标的测定

术前禁食过夜,自由饮水,称重,腹腔注射戊巴比妥钠进行麻醉。参照王艳飞等^[5]方法,固定后分离并暴露右侧颈总动脉,将肝素钠浸润的导管(PE-50)插入右颈总动脉经压力传感器与多通道生物信号采集处理系统相连,手术后稳定 15 min,记录颈动脉波形,将导管继续向前推进,屏幕上接着出现振幅高大、波宽较大的室内压变化的波形,表示导管已经进入左心室。波形稳定后,记录左心室压力曲线,系统自带软件分析数据。测定完成后打开胸腔分离心脏,剪取左心室部分并称重。

1.5 血清和主动脉 ALP 活性测定

腹主动脉采集全血,取 2 mL,4℃,3 000 r/min 离心 15 min,收集上层血清。取约 10 mg 胸主动脉,以等渗 PBS 制备组织匀浆,4℃ 8 000 r/min 离心 10 min,吸取上清液,考马斯亮蓝法进行蛋白含量测定;按照 ALP 测定试剂盒说明书测定血清和主动脉 ALP 活性,根据在波长 405 nm 处测定 4-硝基酚的生成速率,计算出 ALP 的活性,其中主动脉 ALP 活性用蛋白含量进行标准化处理。

1.6 HE 染色

取胸主动脉约 1cm,用 4% 中性甲醛溶液固定,常规进行石蜡包埋、切片、HE 染色和中性树胶封固,最后显微镜下观察。

1.7 统计学方法

所有数据均用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,所得结果均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 法, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

Cal 组和白藜芦醇处理组大鼠从造模后第 1 天,出现嗜睡,震颤,厌食,1 周后症状明显减轻。实

验结束后,各组体重出现差异,与 Con 组比较,Cal 组大鼠体重减轻 6.9% ($P < 0.05$),与 Cal 组比较,Cal + Res[L] 组和 Cal + Res[H] 组体重分别增加 3.7% 和 5.0% (均 $P < 0.05$)。(表 1)

2.2 血压和心功能指标分析

与 Con 组比较,Cal 组大鼠的 LVW/BW、HR、SAP、PP、MBP 和 LVSP 分别升高了 27.3% ($P < 0.01$)、8.8% ($P < 0.05$)、22.8% ($P < 0.01$)、47.5% ($P < 0.01$)、13.6% ($P < 0.01$) 和 19.0% ($P < 0.01$),Cal 组大鼠的 DAP、LVEDP 和 $\pm LV dp/dt_{max}$ 没有明显变化(均 $P > 0.05$);与 Cal 组比较,Cal + Res[L] 组的 PP8.5% ($P < 0.05$),LVW/BW、HR、SAP、DAP、MBP、LVSP、LVEDP 和 $\pm LV dp/dt_{max}$ 没有明显变化(均 $P > 0.05$);与 Cal 组比较,Cal + Res[H] 组的 LVW/BW、SAP、PP、MBP 和 LVSP 分别降低 14.2% ($P < 0.05$)、13.6% ($P < 0.01$)、23.7% ($P < 0.01$)、10.0% ($P < 0.01$) 和 9.0% ($P < 0.01$),HR、DAP、LVEDP 和 $\pm LV dp/dt_{max}$ 没有明显变化(均 $P > 0.05$);与 Cal + Res[L] 组比较,Cal + Res[H] 组的 SAP、PP 和 LVSP 分别降低 8.3% ($P < 0.05$)、16.7% ($P < 0.01$) 和 5.8% ($P < 0.05$),LVW/BW、HR、DAP、MBP、LVEDP 和 $\pm LV dp/dt_{max}$ 没有明显变化(均 $P > 0.05$)。(表 1)

表 1 大鼠体重、血压和心功能指标($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

Tab. 1 Body weight, blood pressure and cardiac functions of the rats($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

指标 Indexes	对照组 Con	钙化组 Cal	白藜芦醇低剂量处理组 Cal + Res[L]	白藜芦醇高剂量处理组 Cal + Res[H]
Body weight (g)	407 $\pm$ 29	379 $\pm$ 19 **	393 $\pm$ 22	398 $\pm$ 23
LVW/BW (mg/g)	2.2 $\pm$ 0.3	2.8 $\pm$ 0.4 **	2.5 $\pm$ 0.3	2.4 $\pm$ 0.3 #
HR (beats/min)	397 $\pm$ 29	432 $\pm$ 28 **	424 $\pm$ 37	416 $\pm$ 27
SAP (mmHg)	114 $\pm$ 10	140 $\pm$ 10 **	132 $\pm$ 9	121 $\pm$ 10 ## Δ
DAP (mmHg)	74 $\pm$ 6	81 $\pm$ 7	77 $\pm$ 6	75 $\pm$ 8
PP (mmHg)	40 $\pm$ 4	59 $\pm$ 5 **	54 $\pm$ 4 #	45 $\pm$ 4 ## Δ Δ
MBP (mmHg)	88 $\pm$ 6	100 $\pm$ 7 **	95 $\pm$ 6	90 $\pm$ 7 ##
LVSP (mmHg)	121 $\pm$ 6	144 $\pm$ 8 **	139 $\pm$ 7	131 $\pm$ 6 ## Δ
LVEDP (mmHg)	0.5 $\pm$ 1.8	2.1 $\pm$ 2.0	0.7 $\pm$ 2.2	0.6 $\pm$ 1.9
+ LV dp/dt _{max} (mmHg/s)	5475 $\pm$ 478	5725 $\pm$ 666	5696 $\pm$ 550	5591 $\pm$ 537
- LV dp/dt _{max} (mmHg/s)	-4307 $\pm$ 542	-4607 $\pm$ 660	-4489 $\pm$ 567	-4566 $\pm$ 600

注:体重(body weight)、左心室重量(LVW)、左心室质量指数(LVW/BW)、心率(HR)、收缩压(SAP)、舒张压(DAP)、脉压差(PP)、平均动脉压(MBP)左室收缩末压(LVSP)、左室舒张末压(LVEDP)和左室压力时间变化率最大/小值($\pm LV dp/dt_{max}$)。与 Con 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 Cal 组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$;与 Cal + Res[L] 组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

Note. BW: Body weight; LVW: Left ventricular weight; HR: Heart rate; SAP: Systolic aortic pressure; DAP: Diastolic aortic pressure; PP: Pulse pressure; MBP: Mean blood pressure; LVSP: Left ventricular systolic pressure; LVEDP: Left ventricular end diastolic pressure; $\pm LV dp/dt_{max}$: Left ventricular peak rate of contraction and peak rate of relaxation. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with the Con group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, compared with the Cal group; $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, compared with the Cal + Res[L] group.

2.3 血清和主动脉 ALP 活性的变化

与 Con 比较,Cal 组大鼠血清和主动脉 ALP 活性分别增高 280% 和 265% (均 $P < 0.01$);与 Cal 组

比较,Cal + Res[L] 组血清和主动脉 ALP 活性分别降低 34.5% 和 29.5% (均 $P < 0.01$);与 Cal 组比较,Cal + Res[H] 组血清和主动脉 ALP 活性分别降

低 53.1% 和 45.9% (均 $P < 0.01$); 与 Cal + Res[L] 组比较, Cal + Res[H] 组血清和主动脉 ALP 活性分别降低 28.4% 和 23.2% (均 $P < 0.01$)。 (图 1)

2.4 主动脉 HE 染色结果

HE 染色显示, 与 Con 组比较, Cal 组大鼠主动脉平滑肌细胞大量增殖, 管壁厚度明显增加, 弹力纤维排列紊乱。与 Cal 组大鼠比较, Cal + Res[L] 组和 Cal + Res[H] 组大鼠主动脉平滑肌细胞增殖减少, 管壁厚度减小, 弹力纤维排列紊乱程度明显减轻, 主动脉中膜纤维排列有序, 层次分明, 着色均匀 (图 2, 见文后彩插 1)

3 讨论

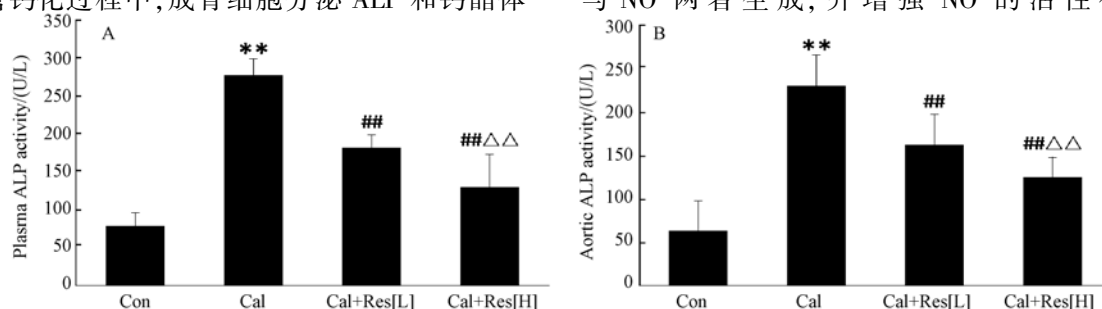
血管钙化是许多心血管疾病的重要特征之一, 根据钙化在血管壁发生的部位不同, 血管钙化可分为内膜钙化和中膜钙化。内膜钙化主要发生于大血管和冠状动脉, 与内膜增生和粥样斑块形成有关, 促进了冠状动脉粥样硬化性疾病的进展。中膜钙化, 即 Monckeberg 钙化, 主要发生在糖尿病和慢性肾功能不全的患者, 会导致管壁僵硬增加, 顺应性降低, 冠脉血流灌注不足, 左心室肥厚, 最终发展为充血性心力衰竭。

大剂量的维生素 D₃ 可以使血管的弹力纤维降解, 使体内的钙、磷沉积到血管组织, 维生素 D₃ 还可以激活血管平滑肌细胞维生素 D 受体, 促进细胞对钙的吸收, 诱导成骨因子的表达^[6]。尼古丁可以增强维生素 D₃ 的作用, 两者合用可以引起动脉钙超载, 引起中膜钙沉积, 最终导致血管钙化。ALP 是骨矿化过程中的关键酶, 血管平滑肌细胞可在各种致钙化因素作用下 ALP 表达, 且酶活性显著增加, 血管钙化过程中, 成骨细胞分泌 ALP 和钙晶体

到细胞外基质, ALP 能够提供底物促进羟磷灰石结晶生成和局部磷酸含量的升高, ALP 可以促进血管平滑肌细胞钙化和磷的释放, 通过降低 ALP 活性可以阻止血管钙化。本实验用大剂量的维生素 D₃ 和尼古丁建立了 6 周的血管钙化模型, 结果发现 Cal 组大鼠血清和血管组织 ALP 活性较 Con 组明显升高, 而白藜芦醇处理组大鼠血清和主动脉 ALP 活性较 Cal 组降低, 表明白藜芦醇可能具有一定的预防血管钙化的作用^[7]。

目前, 我国已经步入老龄化社会, 随着年龄的增长, 高血压患病率越来越高, 而高血压病人较早出现的心脏结构改变是左心室肥厚。我们在诱导血管钙化的同时发现 Cal 组大鼠的 LVW/BW、HR、SAP、PP、MBP 和 LVSP 明显升高^[8-9], 可能是由于血管钙化大鼠血管管壁僵硬增加, 顺应性降低并最终导致了血压升高和左心室的肥厚。与 Cal 组比较, Cal + Res[H] 组的 LVW/BW、SAP、PP、MBP 和 LVSP 明显下降, 说明白藜芦醇具有降低血压, 逆转心室肥厚和改善心脏功能的作用。HE 染色结果显示: 与 Cal 组大鼠比较, 白藜芦醇处理组抑制了钙化血管平滑肌细胞的增殖, 减小了管壁厚度^[10], 同时弹力纤维排列紊乱程度也明显减轻, 与血流动力学指标变化相一致。

血管内皮细胞在调节血管收缩和舒张过程中起着重要作用, 血管内皮细胞通过释放血管活性多肽 (ET) 收缩血管并促进内皮细胞增殖, 同时释放一氧化氮 (NO) 舒张血管并抑制内皮细胞增殖。生理条件下, ET 与 NO 处于动态平衡, 使血管张力保持正常, 病理条件下, ET 与 NO 动态平衡被打破, 白藜芦醇的降压作用的机制可能是由于其具有调节 ET 与 NO 两者生成, 并增强 NO 的活性得以实



注: ($n = 6$) 数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 与 Con 比较 ** $P < 0.01$, 与 Cal 组比较, ## $P < 0.01$, 与 Cal + Res[L] 组比较, △△ $P < 0.01$ 。

图 1 白藜芦醇对血清 (A) 和主动脉 (B) ALP 活性的影响

Note. Data are $\bar{x} \pm s$, $n = 6$ in each group. ** $P < 0.01$, compared with the Con group;

$P < 0.01$, compared with the Cal group; △△ $P < 0.01$, compared with the Cal + Res[L] group.

Fig. 1 Effect of resveratrol on ALP activity in plasma (A) and aorta (B)

现^[11-12]。白藜芦醇还能够使环氧合酶 Cox-1 失活,上调 NO 信号通路来抑制血栓素 TxA₂ 合成,减少具有强效血管收缩作用的内皮缩血管肽的生成^[13]。在腹主动脉缩窄大鼠模型,白藜芦醇可以通过激活 eNOS/NO 信号通路逆转压力负荷诱导的心室肥厚和功能障碍^[14]。在小鼠高血压模型,平滑肌细胞的增殖使管壁的顺应性降低,而白藜芦醇能够阻止年龄依赖的主动脉弹性能力的退化^[11],这可能是由于抑制了血管紧张素 II 诱导的平滑肌细胞增殖^[15]。

白藜芦醇是一种具有广泛生理和药理学作用的化合物,具有改善血管内皮功能、舒张血管、抑制血管炎症反应、抑制血小板聚集和血栓形成、抗动脉粥样硬化、抗氧化应激、抗血管内皮细胞凋亡等多种心血管保护作用,而且经口服后能迅速被机体吸收、分布和代谢,具有较高的研究和应用价值。本研究首次通过维生素 D₃ 和尼古丁诱导的大鼠血管钙化模型的基础上观察到白藜芦醇具有降低血压和改善心脏功能的作用,为白藜芦醇的心血管疾病的防治提供了新的研究思路。

参考文献:

- [1] Manivannan J, Barathkumar TR, Sivasubramanian J, et al. Diosgenin attenuates vascular calcification in chronic renal failure rats [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 378(1-2): 9-18.
- [2] Wu JM, Hsieh TC. Resveratrol: a cardioprotective substance [J]. *Ann N Y Acad Sci*. 2011, 1215: 16-21.
- [3] Niederhoffer N, Bobryshev YV, Lartaud-Idjouadiene I, et al. Aortic calcification produced by vitamin D₃ plus nicotine [J]. *J Vase Res*, 1997, 34(5): 386-398.
- [4] 杨晓玲, 张大军, 梁军, 等. 实验性血管钙化大鼠血浆的抗氧化能力的研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2006, 16(11): 668-670.
- [5] 王艳飞, 曹雪滨, 崔英凯, 等. 改良大鼠左心室插管术及心衰大鼠左心功能指标的测定 [J]. *中国比较医学杂志*, 2008, 18(12): 34-36.
- [6] Rajasree S, Umashankar PR, Lal AV, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ receptor is upregulated in aortic smooth muscle cells during hypervitaminosis D [J]. *Life Sci*, 2002, 70(15): 1777-1788.
- [7] Emily J, Tomayko, Andrea J, et al. Resveratrol supplementation reduces aortic atherosclerosis and calcification and attenuates loss of aerobic capacity in a mouse model of uremia [J]. *J Med Food*, 2014, 17(2): 278-283.
- [8] Zhou YB, Jin SJ, Cai Y, et al. Lanthanum acetate inhibits vascular calcification induced by vitamin d₃ plus nicotine in rats [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2009, 234(8): 908-917.
- [9] Sui YB, Chang JR, Chen WJ, et al. Angiotensin-(1-7) inhibits vascular calcification in rats [J]. *Peptides*, 2013, 42: 25-34.
- [10] Haider UG, Roos TU, Kontaridis MI, et al. Resveratrol inhibits angiotensin II and epidermal growth factor mediated Akt activation: role of Gab1 and Shp2 [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 68(1): 41-48.
- [11] Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span [J]. *Cell Metab*, 2008, 8(2): 157-168.
- [12] Nicholson SK, Tucker GA, Brameld JM. Effects of dietary polyphenols on gene expression in human vascular endothelial cells [J]. *Proc Nutr Soc*, 2008, 67(1): 42-47.
- [13] Shen MY, Hsiao G, Liu CL, et al. Inhibitory mechanisms of resveratrol in platelet activation: pivotal roles of p38 MAPK and NO/cyclic GMP [J]. *Br J Haematol*, 2007, 139(3): 475-485.
- [14] Juric D, Wojciechowski P, Das DK et al. Prevention of concentric hypertrophy and diastolic impairment in aortic-banded rats treated with resveratrol [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(5): H2138-H2143.
- [15] Zhang XW, Wang Y, Yang WW, et al. Resveratrol inhibits angiotensin II-induced ERK1/2 activation by downregulating quinone reductase 2 in rat vascular smooth muscle cells [J]. *J Biomed Res*, 2012, 26(2): 103-109.

[修回日期]2014-08-08