

应用遥测技术对 SHR 大鼠血压、心率变异性 月龄动态变化和性别差异的研究

张利棕¹, 潘水珍², 周卫民¹, 潘永明¹, 徐孝平¹, 寿旗扬¹, 陈民利¹

(1. 浙江中医药大学动物实验研究中心, 杭州 310053; 2. 浙江省医学科学院安全性评价研究中心, 杭州 310053)

【摘要】 目的 应用植入式遥测技术观察不同周龄和性别自发性高血压大鼠的清醒无束缚状态下血压和心率变异性的变化。方法 取 16 只雌雄各半 SPF 级 3 月龄 SHR 大鼠, 进行 TL11M2-C50-PXT 植入手术后恢复 7 d 开始实验, 在 SHR 大鼠 3、5、7 月龄时分别进行 24 h 连续清醒无束缚的血压和心电监测, 计算 24 h 的收缩压、平均压、舒张压、血压变异性 and 心率变异性各项指标。结果 SHR 大鼠随着月龄增加而 24 h 收缩压、平均压、舒张压和血压变异性升高, 雌性 SHR 大鼠血压变异性明显低于雄性。3、5、7 月龄雄性 SHR 大鼠心率变异性相关指标之间比较无明显变化, 但雌性 SHR 大鼠随着月龄增加而 RR 间期、SDNN、TP、VLF 和 HF 明显升高, 且雌性 SHR 大鼠 TP、VLF 和 HF 等心率变异性指标均低于雄性。结论 随着 SHR 大鼠周龄增加而血压、血压变异性升高, 且雌性 SHR 大鼠血压变异性和心率变异性明显低于雄性。

【关键词】 遥测技术; 自发性高血压大鼠; 血压变异性; 心率变异性

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 01-0015-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2015.001.003

Study on dynamic changes and gender difference of heart rate variability and blood pressure variability via implantable telemetry technology in spontaneously hypertensive rats

ZHANG Li-zong¹, PAN Shui-zhen², ZHOU Wei-min¹, PAN Yong-ming¹, XU Xiao-ping¹, SHOU Qi-yang¹, CHEN Min-li¹

(1. Zhejiang Chinese Medical University Laboratory Animal Research Center, Hangzhou 310053, China;

2. Drug Safety Evaluation Center, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310053, China)

【Abstract】 **Objective** To observation dynamic changes and gender difference of heart rate variability and blood pressure variability in unbonded spontaneously hypertensive rats using Telemetry technology. **Method** Taking sixteen spontaneously hypertensive rats of 3-month-old in SPF grade, there were implanted TL11M2-C50-PXT device intraperitoneally. Seven days later, respectively monitoring chainless blood pressure and electrocardiogram for 24 h continuously time using telemetry system when 3, 5, 7 months of age in spontaneously hypertensive rats. Analysing 24 h systolic pressure, mean blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate variability and blood pressure variability. **Result** Systolic pressure, diastolic pressure and mean pressure, blood pressure variability increased with age of the moon

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81202972); 浙江省公益性技术应用研究计划(2014C37012, 2011C37076); 国家级大学生创新创业训练计划项目(201310344001)。

【作者简介】 张利棕(1981-), 男, 助理研究员, 研究方向: 动物实验和比较医学, E-mail: 27595352@qq.com。

【通讯作者】 寿旗扬(1979-), 男, 副研究员, 研究方向: 比较医学, E-mail: sqy133@126.com。

increased in spontaneously hypertensive rats, moreover female SHR rats of blood pressure variability was significantly lower than that of the male rats. Correlated indexes of heart rate variability had no obvious change Between three to seven month-old in male spontaneously hypertensive rats. But RR interval, SDNN, TP, VLF and HF increased significantly with age of the moon increased in female spontaneously hypertensive rats, moreover the female SHR rats of TP, VLF and HF index of heart rate variability were lower than the male rats. **Conclusion** With the SHR rats age and blood pressure, blood pressure variability increased, and the female SHR rat variability in blood pressure and heart rate was significantly lower than that of the male.

【Key words】 Telemetry; Spontaneously hypertensive rat; Heart rate variability; Blood pressure variability

高血压病是严重危害人类健康的一种常见疾病,而植物神经功能紊乱在高血压病的发病机制及病情判断中具有重要意义。而心率变异性(heart rate variability, HRV)是一项定量评价自主神经系统功能的新方法,HRV 分析研究的是心率快慢变化差异及变化规律,具体表现为逐次心动周期之间的时间变异数,从而反映出植物神经系统对心血管活动的影响。现已证实刺激迷走神经时,HRV 随之增高;刺激交感神经时,HRV 随之下降^[1]。

血压并非是个稳定的常数,而是随时间变化而改变的变量。在心脏每搏间,血压存在有微小差异,这种波动即为血压变异性(blood pressure variability, BPV),是靶器官损害独立危险因素^[2]。BPV 通常采用 24 h 的短时变异来表示,目前大鼠的 24 h 动态血压监测方法有无创尾动脉尾套法、PE 导管动脉插管法和植入子遥测法,但无创尾动脉尾套法存在着不能实时测定血压,对于血压的急剧变化容易造成遗漏,大鼠受加温、束缚、尾部加压等操作刺激的影响,处于一定的紧张状态,所测血压值要高于自由活动状态下的血压值^[3-4];而 PE 导管动脉插管法也存在缺点有:导管顺应性和导管过长导致动态响应较差,会致使血压结果不精确、不可靠;外置导管引起伤口外露和推注肝素化生理盐水,都会引起动物的感染;PE 导管皮下隧道和马甲限制了动物自由活动,而且导管会牵拉自身皮肤和肌肉产生疼痛。因此本实验应用植入式遥测技术对不同月龄和性别的 SHR 大鼠的血压变异性 and 心率变异性的研究,为临床前抗高血压药物筛选和评价提供 SHR 大鼠血压、心率变异性的实验数据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 SHR 大鼠,雌雄各半,16 只;北京维通利华实验动物技术有限公司【SCXK(京)2012-0001】。无菌手术在浙江中医药大学动物实验研究中心 SPF

级屏障实验室中进行【SYXK(浙)2008-0115】。以上实验动物使用 3R 原则给予人道的关怀。术后每只大鼠称重、标记编号并单笼饲养以防相互干扰遥测信号。

1.2 仪器及试剂

DEM 小动物生理信号遥测系统、TL11M2-C50-PXT 遥测植入子、纤维蛋白膜(美国 DSI);生理遥测系统-心电分析软件(法国 EMKA);AWS 台式呼吸麻醉机、动物恒温水泵(美国 Hallowell);异氟烷(山东鲁南贝特制药);生物胶(美国 3M);其它物品:戊二醛、碘伏消毒液、显微镊、导管镊和常规手术器械等。

1.3 方法

1.3.1 TL11M2-C50-PXT 植入子植入手术

1.3.1.1 手术准备、麻醉、固定:手术器械和物品灭菌消毒。大鼠置于诱导箱用 3% 异氟烷进行诱导麻醉后,1.5% 异氟烷面罩维持麻醉并固定于保温台,保持温度在 37℃ ~ 38℃。腹部和胸部剃毛、用碘伏和 75% 酒精常规消毒。

1.3.1.2 植入体主体的植入

沿腹中线作 4 ~ 6 cm 的切口,用牵引器拉开切口,用生理盐水润湿的医用纱棉将腹腔内的肠道推至四周,用消毒棉签分离腹主动脉的周围脂肪和连接组织。从腹主动脉上清除残留的组织。从无菌生理盐水中取出 TL11M2-C50-PXT 植入体(预先浸泡 15 min 以上)。从腹主动脉下方穿过 2 号缝合线,用缝合线打结后稍微拉起动脉以暂时阻断动脉血流。用 21 号针已弯折的尖端部分穿破主动脉。将导管轻轻插入血管 1 ~ 2 cm。用生物胶和纤维膜粘合血管,15 s 后轻轻松开阻断主动脉血液的缝合线。用棉签从腹腔外轻轻向内推压腹部,使肠道恢复原位,将植入体植入已打开的腹腔内,并使植入体上的缝线固定脊朝上放置。在电极的放置部位处开一个小口。用硬质通路管从皮下引出一条通路,通路管从腹腔切口处穿入,经过皮下从距导联

放置点切口 1 cm 处穿出。用 14 号针将导联电极从腹腔内引出后,放置于正确的心电测定位置。用手术线将电极固定于肌肉组织。用 3 号手术线不连续性地缝合伤口。手术后 3 d 内,每天腿部肌注青霉素(4 万 U/只)防止感染。手术 7 d 后进行实验。

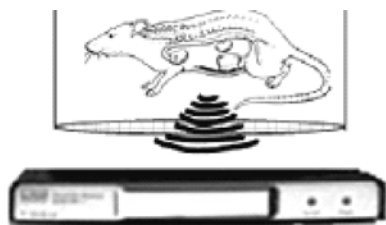


图 1 TL11M2-C50-PXT 腹腔内放置位点和信号发射示意图

Fig.1 TL11M2-C50-PXT intraperitoneal implant site and sketch map of transmitting signal

1.3.2 数据采集分析和观察指标

所有信号将通过以无线的方式传送给信号接收装置,在 SHR 大鼠 3、5、7 月龄时用 DSI 遥测系统进行遥测监测,检测 24 h 的血压。并用 EMKA “ECG-Auto” V2.6.0.10 分析软件对心率变异性、动态血压均值、血压变异系等指标进行分析。时域指标:RR 间期、RR 间期标准差(SDNN)、相邻 RR 间期差值平方和的均方根(RMSSD);FFT 功率谱分析,频域指标:极低频功率(VLF):0.04 - 0.2 Hz;低频功率(LF):0.2 - 0.75 Hz;高频功率(HF):0.75 - 3.0 Hz,总功率(TP);心率、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)平均压(MBP)等。

1.3.3 数据统计学处理

数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并用 SPSS19.0 软件进行统计,采用 ANOVA 方差分析和 student-t 检验。

2 结果

2.1 不同月龄、性别 SHR 大鼠血压和变异系数(BPV)变化

由表 1 可知,SHR 大鼠随着月龄增加而收缩压、平均压、舒张压和血压变异系数升高,7 月龄、5 月龄 SHR 大鼠收缩压、平均压、舒张压和血压变异系数明显高于 3 月龄 SHR 大鼠($P < 0.01$),7 月龄 SHR 大鼠收缩压、平均压、舒张压和血压变异系数明显高于 5 月龄 SHR 大鼠($P < 0.01$)。雌性、雄性 SHR 大鼠在同一时间段收缩压、平均压和舒张压无明显差异($P > 0.05$)而雌性 SHR 大鼠在三个月龄段血压变异系数明显低于雄性 SHR 大鼠($P < 0.01$)。

2.2 不同月龄、性别 SHR 大鼠心率、RR 间期、RR 间期标准差(SDNN)、相邻 RR 间期差值平方和的均方根(RMSSD)变化

由表 2 可知,雄性 SHR 大鼠随着月龄增加而心率略微升高,7 月龄 SHR 大鼠心率高于 5 月龄 SHR 大鼠($P < 0.05$);但雌性 SHR 大鼠随着月龄增加而心率降低,7 月龄 SHR 大鼠心率低于 5 月龄 SHR 大鼠($P < 0.01$);且在 3 月龄和 5 月龄段雌性 SHR 大鼠心率显著高于雄性 SHR 大鼠($P < 0.01$)。雄性 SHR 大鼠随着月龄增加而 RR 间期、SDNN 和 RMSSD 无明显变化;但雌性 SHR 大鼠随着月龄增加而 RR 间期、SDNN 和 RMSSD 明显升高,在 7 月龄时雌性 SHR 大鼠 RR 间期、SDNN 和 RMSSD 明显高于 3 月龄和 5 月龄的雌性 SHR 大鼠($P < 0.01$),且雌性 SHR 大鼠的 RR 间期、SDNN 和 RMSSD 均显著低于雄性 SHR 大鼠($P < 0.01$)。

表 1 不同月龄、性别 SHR 大鼠血压的变化

Tab.1 Changes of blood pressure in different month age, gender of SHR rats

指标/ Index	性别/ Gender	3 月龄/ Three months age	5 月龄/ Five months age	7 月龄/ Seven months age
收缩压/systolic pressure (mmHg)	♂	160.24 ± 3.92	171.57 ± 10.19 ^{aa}	185.99 ± 9.63 ^{aa bb}
	♀	163.48 ± 3.84	174.86 ± 9.52 ^{aa}	179.12 ± 3.45 ^{aa bb}
平均压/mean blood pressure (mmHg)	♂	142.09 ± 9.76	153.13 ± 7.88 ^{aa}	166.11 ± 7.59 ^{aa bb}
	♀	144.05 ± 9.31	152.55 ± 6.00 ^{aa}	155.13 ± 12.58 ^{aa bb}
舒张压/diastolic blood pressure (mmHg)	♂	119.00 ± 6.46	131.48 ± 9.22 ^{aa}	146.45 ± 9.85 ^{aa bb}
	♀	124.79 ± 6.60	131.99 ± 2.55 ^{aa}	137.38 ± 5.70 ^{aa bb c}
血压变异系数/ Blood pressure variability	♂	0.107 ± 0.004	0.119 ± 0.011 ^{aa}	0.140 ± 0.027 ^{aa b}
	♀	0.061 ± 0.016 ^{cc}	0.079 ± 0.016 ^{aa cc}	0.110 ± 0.032 ^{aa b cc}

注:与 3 月龄比较,^a $P < 0.05$,^{aa} $P < 0.01$;与 5 月龄比较,^b $P < 0.05$,^{bb} $P < 0.01$;同一品系同一时间点比较,^c $P < 0.05$,^{cc} $P < 0.01$ 。
Note: compared with three months age, ^a $P < 0.05$, ^{aa} $P < 0.01$. Compared with five months age, ^b $P < 0.05$, ^{bb} $P < 0.01$. Compared with The same strain of the same point in time, ^c $P < 0.05$, ^{cc} $P < 0.01$.

表 2 不同月龄、性别 SHR 大鼠心率、RR 间期、SDNN、RMSSD 的观察

Tab. 2 Observation of different month age, gender of heart rate, RR interval, SDNN, RMSSD in SHR rats

指标/ Index	性别/ Gender	3 月龄/ Three months age	5 月龄/ Five months age	7 月龄/ Seven months age
心率/heart rate (次/min)	♂	289.89 ± 10.13	292.61 ± 14.27	310.63 ± 9.93 ^{aa b}
	♀	377.56 ± 10.24 ^{cc}	365.04 ± 16.73 ^{cc}	309.01 ± 6.72 ^{aa bb}
RR 间期/RR interval (ms)	♂	206.44 ± 7.90	210.94 ± 7.40	207.10 ± 7.90
	♀	168.15 ± 6.10 ^{cc}	175.85 ± 3.79 ^{acc}	194.28 ± 4.25 ^{aa bb cc}
RR 间期标准差 (SDNN) (ms)	♂	25.34 ± 2.19	28.66 ± 4.16	26.96 ± 3.53
	♀	9.26 ± 2.00 ^{cc}	15.14 ± 3.27 ^{acc}	21.44 ± 2.24 ^{aa bb cc}
相邻 RR 间期差值平方 和的均方根 (RMSSD) (ms)	♂	6.61 ± 1.87	6.38 ± 1.20	6.25 ± 2.39
	♀	2.90 ± 0.68 ^{cc}	3.34 ± 0.47 ^{cc}	5.01 ± 0.50 ^{aa bb}

注:与 3 月龄比较, ^a $P < 0.05$, ^{aa} $P < 0.01$; 与 5 月龄比较, ^b $P < 0.05$, ^{bb} $P < 0.01$; 同一品系同一时间点比较, ^c $P < 0.05$, ^{cc} $P < 0.01$ 。

Note: compared with three months age, ^a $P < 0.05$, ^{aa} $P < 0.01$. Compared with five months age, ^b $P < 0.05$, ^{bb} $P < 0.01$. Compared with The same strain of the same point in time, ^c $P < 0.05$, ^{cc} $P < 0.01$.

表 3 不同月龄、性别 SHR 大鼠 TP、VLF、LF 和 HF 的观察

Tab. 3 Observation of different month age, gender of TP, VLF, LF, HF in SHR rats

指标/ Index	性别/ Gender	3 月龄/ Three months age	5 月龄/ Five months age	7 月龄/ Seven months age
总功率/TP (ms ²)	♂	17.89 ± 3.10	15.93 ± 4.01	15.31 ± 3.24 ^{bb}
	♀	2.78 ± 1.42 ^{cc}	4.26 ± 1.07 ^{acc}	8.97 ± 1.16 ^{aa bb cc}
极低频功率/VLF (ms ²)	♂	11.20 ± 2.14	9.76 ± 3.52	9.27 ± 2.63
	♀	1.92 ± 1.02 ^{cc}	2.66 ± 0.68 ^{acc}	5.45 ± 0.79 ^{aa bb cc}
低频功率/LF (ms ²)	♂	5.31 ± 1.88	4.65 ± 0.82	4.64 ± 0.79
	♀	0.67 ± 0.36 ^{cc}	1.14 ± 0.27 ^{acc}	2.57 ± 0.35 ^{aa bb cc}
高频功率/HF (ms ²)	♂	1.37 ± 0.23	1.52 ± 0.29	1.40 ± 0.31
	♀	0.18 ± 0.06 ^{cc}	0.47 ± 0.15 ^{acc}	0.95 ± 0.23 ^{aa bb cc}

注:与 3 月龄比较, ^a $P < 0.05$, ^{aa} $P < 0.01$; 与 5 月龄比较, ^b $P < 0.05$, ^{bb} $P < 0.01$; 同一品系同一时间点比较, ^c $P < 0.05$, ^{cc} $P < 0.01$ 。

Note: compared with three months age, ^a $P < 0.05$, ^{aa} $P < 0.01$. Compared with five months age, ^b $P < 0.05$, ^{bb} $P < 0.01$. Compared with The same strain of the same point in time, ^c $P < 0.05$, ^{cc} $P < 0.01$.

2.3 对不同月龄、性别 SHR 大鼠总功率 (TP)、极低频功率 (VLF)、低频功率 (LF)、高频功率 (HF) 的观察

由表 3 可知, 雄性 SHR 大鼠随着月龄增加而 TP、VLF、LF 和 HF 无明显变化; 但雌性 SHR 大鼠随着月龄增加而 TP、VLF、LF 和 HF 明显升高, 在 7 月龄时雌性 SHR 大鼠 TP、VLF、LF 和 HF 明显高于 3 月龄和 5 月龄的雌性 SHR 大鼠 ($P < 0.01$), 且雌性 SHR 大鼠 TP、VLF、LF 和 HF 明显低于雄性 SHR 大鼠 ($P < 0.01$)。

3 讨论

心血管疾病治疗是目前研究的一大热点, 而精确的血压和心电测定在心血管疾病研究中较为重要。常用的连续测血压一般采用动脉 PE 导管插管法, 但缺点是导管过长导致血压数据产生误差, 导管皮下隧道和固定装置牵拉大鼠皮肤和肌肉导致疼痛, 而处于一定的应激状态, 因此所测血压值往往高于自由活动状态下的血压值, 且该方法动物会受到较大创伤, 很难在术后几个月进行长期血压测

定。遥测法是应用无线遥测技术在实验动物清醒状态下连续、动态监测各项生理参数的一种方法, 所获得的数据更为真实, 更符合动物福利的法则^[5], 动物被麻醉后将信号发射器埋植于腹腔内, 导管插入肾动脉下的腹主动脉内, 压力信号装置固定于腹壁内侧, 用磁性开关启动或关闭此系统^[6], 植入子手术后, 即可将大鼠养于动物盒中, 待其恢复后测定动物生理数据, 可长期监测和记录自由活动的大鼠收缩压、舒张压、平均动脉压和心电等数据的波形。因此该系统能采集到极佳的数据, 可避免许多药物假阳性、假阴性情况, 同时通过自身对照和数据准确性的提高来降低动物数量^[7-9], 符合动物福利“3R”原则。我国 2013 版《药物安全药理学研究技术指导原则》明确建议采用遥测技术测定清醒动物进行心血管系统指标, 使用清醒动物的遥测技术进行药物临床前评价将是必然所趋。

HRV 反映自主神经系统对心脏和血管调节动态平衡的一项客观指标, 能较好的反映交感神经与迷走神经之间的协调性, 并能定量分析交感神经和迷走神经的张力, 刺激迷走神经后 HRV 升高, 刺激

交感神经时 HRV 降低^[1];一般采用频域和时域分析方法,时域分析指标 SDNN 能反映自主神经总张力,可用于评价自主神经系统恢复与受损程度,是常用的 HRV 指标之一^[10];RMSDD 反映心率变异性的快变化成分,即迷走神经张力大小^[11-12]。性别是影响生物节律的另一常见因素,不同性别的血压昼夜节律变化和交感神经功能各不相同^[13]。

年龄是影响心血管系统生物节律和血压变化的重要因素,这种影响可能与自主神经系统 (autonomic nervous system, ANS) 有关,ANS 由不成熟到成熟,随老化呈逐渐衰减的变化过程。随着年龄增长,其昼夜节律性往往趋于减弱,并以节律振幅的减低为主要表现^[14]。

实验结果表明,SHR 大鼠随着月龄增加而 24 h 收缩压、平均压、舒张压和血压变异性升高,7 月龄、5 月龄 SHR 大鼠收缩压、平均压、舒张压和血压变异性明显高于 3 月龄 SHR 大鼠,7 月龄 SHR 大鼠收缩压、平均压、舒张压和血压变异性明显高于 5 月龄 SHR 大鼠,雌性、雄性 SHR 大鼠在同一时间段收缩压无明显差异。雄性 SHR 大鼠随着月龄增加而 RR 间期、SDNN、RMSSD、总功率 (TP)、极低频功率 (VLF)、低频功率 (LF) 和高频功率 (HF) 无明显变化;但雌性 SHR 大鼠随着月龄增加而 RR 间期、SDNN、RMSSD、总功率 (TP)、极低频功率 (VLF)、低频功率 (LF) 和高频功率 (HF) 明显升高,在 7 月龄时雌性 SHR 大鼠 RR 间期、SDNN、RMSSD、TP、VLF、LF 和 HF 明显高于 3 月龄和 5 月龄的雌性 SHR 大鼠,且雌性 SHR 大鼠与雄性 SHR 大鼠比较有显著差异。

参考文献:

- [1] Kienzle MG, Fergnsom DM, Birrett CL, *et al.* Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 1992, 69 (8):761 - 767.
- [2] Parati G, Faini A, Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 2006, 8(3):199 - 204.
- [3] 戴生明, 苏定冯. 自发性高血压大鼠压力反射敏感性与血压变异性的关系[J]. *中国心血管病杂志*. 1998, 26(5):346 - 349.
- [4] Kurtz TW, Griffin KA, Bidani AK, *et al.* Recommendations for blood pressure measurement in human and experimental animals Part 2: blood pressure measurement in experimental animals [J]. *Hypertension*, 2005, 45(2):299 - 310.
- [5] 袁海涛, 汪滢, 夏静, 等. 应用清醒大鼠遥测模型评价 AF114 注射液的心血管系统的安全性[J]. *中国新药杂志*. 2011, 20(22):2188 - 2189.
- [6] 梁月琴, 王蕾, 张明升, 等. 清醒大鼠血压不同测量方法的结果比较[J]. *山西医科大学学报*. 2005, 36(3):282 - 283.
- [7] 葛蓓蕾, 金树兴, 邢金山. 影响实验动物福利的因素及改善措施[J]. *实验动物科学*, 2008, 25(4):73 - 75.
- [8] 寿旗扬, 潘永明, 陆晔枫, 等. 应用植入式遥测技术观察自发性高血压大鼠血压的昼夜波动[J]. *中国实验动物学报*. 2013, 21(4):52 - 56.
- [9] Maarten van, Nico Wegener. Involvement of serotonin1A receptors in cardiovascular responses to stress: a radio-telemetry study in four rat strains[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2005, 507(1-3):187 - 198.
- [10] 杨建泉. 维持性血液透析患者的心率变异性分析[J]. *中国血液净化*, 2005, 4(10):561 - 562.
- [11] 杨玉伟, 陈民利, 潘永明, 等. 长途运输应激对两种品系五指山小型猪自主神经功能的影响[J]. *实验动物与比较医学*, 2010, 30(5):359 - 364.
- [12] Van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollee LAA, Hopman JCW, *et al.* Heart rate variability[J]. *Ann Internal Med*, 1993, 118(6):436 - 447.
- [13] Yamasaki F, Seo H, Furuno T, Hamashige N, *et al.* Effect of age on chronological variation of acute myocardial infarction onset: study in Japan[J]. *Clin Exp Hypertens*. 2002, 24(1-2):1 - 9.
- [14] Duncan MJ, Gear KE, Hoskins MA. Aging and SB-269970-A, a selective 5-HT7 receptor antagonist, attenuate circadian phase advances induced by microinjections of serotonergic drugs in the hamster dorsal raphe nucleus[J]. *Brain Res*. 2004, 15(1):40 - 48.

[修回日期] 2014-11-24