·实验研究·

瑞芬太尼对正常和高血压大鼠基底动脉平滑肌细胞的不同作用

钱燕飞　田伟伟　王立杰　韩媛媛　王胜　赵磊　马克涛　司军强

【摘要】 **目的**　评价瑞芬太尼对正常和高血压大鼠基底动脉平滑肌细胞上大电导钙激活钾通道(BK_{Ca})和电压门控钾通道(Kv)激活电流的影响。**方法**　自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats，SHR)和同源正常血压(wistar-kyoto，WKY)大鼠，采用酶消化法急性分离基底动脉平滑肌细胞，每种大鼠选择 6 个基底动脉平滑肌细胞，采用全细胞膜片钳技术记录外向电流幅度。加入瑞芬太尼 3×10^{-7} mol/L，分别记录所设置的方波刺激(step 刺激)方案中所有刺激电压下给药前(基础水平)和给药后电流幅度，并计算净电流＝给药后电流幅度-基础值；采用浓度累积法给药，分别记录＋60 mV 刺激电压下给药前(基础值)和给予 10^{-10}、10^{-9}、10^{-8}、10^{-7}、10^{-6}、10^{-5} mol/L 瑞芬太尼后电流幅度，计算电流增加率和瑞芬太尼增加基底动脉平滑肌细胞电流幅度的半数有效浓度(EC_{50})；另取每种大鼠 6 个基底动脉平滑肌细胞，加入瑞芬太尼 3×10^{-7} mol/L 后分别给予 BK_{Ca} 阻滞剂四乙胺(tetraethylammonium，TEA)和 Kv 阻滞剂 4-氨基吡啶(4-aminopyridine，4-AP)，再分别加入其相应的瑞芬太尼混合液，记录每一次给药后的电流幅度。**结果**　两种大鼠基底动脉平滑肌细胞给瑞芬太尼后在 0、＋20、＋40 和＋60 mV 刺激电压下产生的净电流依次明显增大($P<0.05$)；10^{-10}、10^{-9}、10^{-8}、10^{-7} mol/L 瑞芬太尼作用下，两种大鼠基底动脉平滑肌细胞外向电流增加率依次明显升高($P<0.05$)；与 WKY 大鼠比较，瑞芬太尼增加 SHR 基底动脉平滑肌细胞电流幅度的(EC_{50})明显升高($P<0.05$)；与基础值比较，两种大鼠基底动脉平滑肌细胞瑞芬太尼给药后电流幅度明显升高，TEA 给药后或 4-AP 给药后电流幅度明显降低($P<0.05$)；与 TEA 给药后或 4-AP 给药后比较，TEA＋瑞芬太尼给药后或 4-AP＋瑞芬太尼给药后两种大鼠基底动脉平滑肌细胞电流幅度明显升高($P<0.05$)。**结论**　瑞芬太尼呈电压依赖性和浓度依赖性激活两种大鼠基底动脉平滑肌细胞 BK_{Ca} 和 Kv 电流，瑞芬太尼对 SHR 基底动脉平滑肌细胞上 BK_{Ca} 和 Kv 激活电流的作用较 WKY 大鼠弱。

【关键词】　高血压；瑞芬太尼；基底动脉；钙激活钾通道；电压门控钾通道

Different effects of remifentanil on basilar artery smooth muscle cells of normotensive and hypertensive rats

QIAN Yanfei, TIAN Weiwei, WANG Lijie, HAN Yuanyuan, WANG Sheng, ZHAO Lei, MA Ketao, SI Junqiang. Department of Anesthesiology, The First Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, China

Corresponding author: SI Junqiang, Email: sijunqiang@shzu.edu.cn

【**Abstract**】 **Objective**　To evaluate the effects of remifentanil (RMF) on large conductance calcium-activated potassium channel (BK_{Ca}) and voltage-gated potassium channel (K_V) activition currents in basilar arterial smooth muscle cells (BASMCs) of normotensive and hypertensive rats. **Methods**　Spontaneously hypertensive rats (SHR) and homologous normotensive wistar-kyoto (WKY) rats, were used in this study. BASMCs were obtained freshly by the method of enzymolysis. Six basilar artery smooth muscle cells of each rat were chosen and analyzed. Outward current amplitude was recorded by the whole-cell patch clamp technique. The outward current amplitude under all stimulation voltage in set of step stimulation protocol before (basal level) and after administration of RMF (3×10^{-7} mol/L) were recorded respectively and net current was calculated (net current＝cur-

DOI:10.12089/jca.2018.03.016

基金项目：国家重点基础研究发展计划项目(973 计划项目)(2012CB26600)；国家自然科学基金(31260247)；兵团博士基金项目(2010JC16)；兵团医药科技攻关计划(2012BA021)；新疆自治区研究生教育创新计划(XJGRI2015057)

作者单位：314000　浙江省嘉兴市第一医院麻醉科(钱燕飞)；石河子大学医学院(钱燕飞、田伟伟、王立杰、韩媛媛、赵磊、马克涛、司军强)；石河子大学第一附属医院麻醉科(王胜)

通信作者：司军强，Email：sijunqiang@shzu.edu.cn

rent amplitude after administration-basic value). With administration by concentrations cumulative method, the current amplitude under +60 mV stimulation voltage was separately recorded before (basic value) and after application of different concentrations of RMF (10^{-10}, 10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5} mol/L), then calculated current increasing rate and the half effective concentration (EC_{50}) of RMF increasing current amplitude in BASMCs. Another six basilar artery smooth muscle cells of each rat were chosen and given RMF (3×10^{-7} mol/L), and separately treated with BK_{Ca} channel blocker (tetraethylammonium, TEA) and Kv channel blocker (4-aminopyridine, 4-AP), and then administrated the corresponding RMF mixture. The current amplitude was recorded after each dose. **Results**　At 0, +20, +40 and +60 mV, the net current generated by RMF on both BASMCs of rats was successively and significantly increased ($P<0.05$). The increment rate of outward currents in BASMCs generated by 10^{-10}, 10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7} RMF successively and significantly went upward ($P<0.05$). Compared to WKY rats, the half-effective concentration (EC_{50}) of RMF increasing the current amplitude in BASMCs of SHR significantly rose ($P<0.05$). Compared with the baseline, the current amplitude in BASMCs of the two kind rats was significantly increased after administration of RMF, and decreased after administration of TEA or 4-AP ($P<0.05$); Compared to administration of TEA or 4-AP, the current amplitude in BASMCs of the two kind rats was significantly increased after administration of TEA+RMF or 4-AP+RMF ($P<0.05$). **Conclusion**　BK_{ca} and Kv currents in both BASMCs of SHR and WKY rats were activated by RMF in a voltage-dependent and dose-dependent manner, and the effect of RMF on BK_{Ca} and K_V activition currents in BASMCs of SHR was weaker than WKY rats.

【Key words】　Hypertension; Remifentanil; Basilar artery; Calcium-activated potassium channels; Voltage-gated potassium channels

瑞芬太尼是颅脑外科手术中常用的麻醉药，在产生确切镇痛效果的同时，还能舒张脑动脉[1]，降低脑血管阻力，从而减少术野出血，有利于显微外科手术操作。Leone 等[2]研究显示，严重颅脑损伤患者应用瑞芬太尼后，脑血流速度没有变化，但颅内压发生增加，可能与瑞芬太尼的扩血管作用有关，但瑞芬太尼扩张脑血管的作用机制尚不清楚。此外，动脉血压持续升高也是引起颅内压增高的颅外因素之一，而前期研究显示，瑞芬太尼对自发性高血压大鼠(SHR)基底动脉的舒张作用不如同源正常血压(wistar-kyoto，WKY)大鼠敏感，这可以防止高血压患者较正常血压患者颅内压进一步升高[1]。但瑞芬太尼扩张 SHR 基底动脉的作用机制也尚未清晰。大电导钙激活钾通道(BK_{Ca})和电压门控性钾通道(K_V)是血管平滑肌细胞膜上两种重要的 K^+ 通道，当此两种通道开放时，细胞内 K^+ 外流增加，细胞发生超极化，进而限制 L 型-钙通道开放，减少 Ca^{2+} 内流，导致血管舒张[3]。本研究拟从电生理角度评价瑞芬太尼对正常和高血压大鼠基底动脉平滑肌细胞上 BK_{Ca} 和 Kv 激活电流的影响。

材料与方法

实验动物与材料　SHR 和 WKY 大鼠各 50 只，雌雄不限，体重 180～250 g(合格证号：SCXK(京)2012-0001)。腹腔注射 10% 水合氯醛 0.3 ml/100 g麻醉下断头处死，迅速取出脑，置于低钙细胞外液：NaCl 142 mmol/L、KCl 5 mmol/L、$CaCl_2$ 0.05 mmol/L、$MgCl_2$ 1 mmol/L、NaHEPES 4 mmol/L、HEPES 5 mmol/L 和葡萄糖 7.5 mmol/L 中，维持渗透压 320 mOsm/L。分离基底动脉及其分支，置于消化酶：木瓜蛋白酶 1 mg/ml、胶原酶 0.5 mg/ml、牛血清白蛋白 1 mg/ml 和 DTT1 mg/ml 中，在 37℃ 水浴箱中消化 10 min，消化完成后1 000 r/min，离心 6 min，离心半径 10 cm，去上清液，加入高钙细胞外液：NaCl 138 mmol/L、KCl 5 mmol/L、$CaCl_2$ 1.6 mmol/L、$MgCl_2$ 1.2 mmol/L、NaHEPES 5 mmol/L、HEPES 6 mmol/L 和葡萄糖 7.5 mmol/L，渗透压 320 mOsm/kg·H_2O 中终止消化，吹打得到单个基底动脉平滑肌细胞，移至培养皿中，静置 10 min 使细胞贴壁，选择折光性好、表面光滑的平滑肌细胞进行实验。

实验方法　采用全细胞膜片钳技术记录细胞电流。实验室温度 22～25℃，使用 700 B 放大器，记录电极尖端直径约为 1 μm，电极阻抗约为 5 MΩ。电极内液成分：葡萄糖酸钾 130 mmol/L、NaCl 10 mmol/L、$CaCl_2$ 2.0 mmol/L、$MgCl_2$ 1.2 mmol/L、HEPES 10 mmol/L、EGTA 5 mmol/L 和葡萄糖 7.5 mmol/L，pH 值用 KOH 调至 7.25，渗透压 290 mOsm/L。通过微操纵器接触到细胞后给予负压形成 GΩ 封接，补偿电极电容后给予方波阶

跃电压刺激(step 刺激)，击破细胞膜形成全细胞膜片钳，刺激电压为－80～＋60 mV，阶跃电压为 20 mV，钳制电压为－40 mV，刺激间隔 1 min，膜电流用 5 或 10 kHz (3 dB)低频滤过，生物电信号通过 PC 计算机记录，采样频率为 10 kHz。采用 pClamp 10.2 软件分析电流幅度，待电流稳定后进行记录。

检测指标　每种大鼠选择 6 个基底动脉平滑肌细胞，每间隔 1 min 给予 step 刺激，直至电流稳定后记录给药前电流幅度(基础值)，再加入 3×10^{-7} mol/L 瑞芬太尼[4~8](批号：6141211)，刺激方案同上，稳定后记录电流为给药后电流幅度，并计算净电流，净电流＝给药后电流幅度－基础值。

每种大鼠选择 6 个基底动脉平滑肌细胞，每间隔 1 min 给予 step 刺激，直至电流稳定后记录给药前电流幅度(基础值)，再采用浓度累积法加入瑞芬太尼，浓度依次为 10^{-10}、10^{-9}、10^{-8}、10^{-7}、10^{-6} 和 10^{-5} mol/L，待电流稳定后再给下一个浓度，记录稳定后各浓度时电流幅度，给药的间隔时间 3 min，所得数据进行标准化，计算刺激电压为＋60 mV[9,10]时电流幅度增加率，电流幅度增加率＝(给药后电流幅度－基础值)÷基础值。计算瑞芬太尼增加基底动脉平滑肌细胞电流幅度的半数有效浓度(EC_{50})。

每种大鼠选择取 6 个基底动脉平滑肌细胞，每间隔 1 min 给予 step 刺激，直至电流稳定后记录给药前电流幅度(基础值)，加入 3×10^{-7} mol/L 瑞芬太尼，然后分别加入 1 mmol/L BK_{Ca}阻滞剂四乙胺(tetraethylammonium，TEA)[11]和 K_V 阻滞剂 4-氨基吡啶(4-aminopyridine，4-AP)[12]两种通道阻滞剂，再分别加入通道阻滞剂与瑞芬太尼的混合液，给药时间 3 min，均为电流稳定后再给下一种药物，分别记录刺激电压为＋60 mV 时瑞芬太尼给药后、给予通道阻滞剂后和通道阻滞剂＋瑞芬太尼给药后的电流幅度。

统计分析　采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，同一种鼠间给药前后比较采用配对 t 检验，两种大鼠间比较采用成组 t 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

与基础值比较，在刺激电压＋20、＋40 和＋60 mV 时，WKY 大鼠给药后电流幅度明显升高($P<0.05$)，在刺激电压＋40 和＋60 mV 时，SHR 给药后电流幅度明显升高($P<0.05$)。与前一个电压比较，刺激电压＋20、＋40 和＋60 mV 时，两种大鼠基底动脉平滑肌细胞给药后净电流明显增大($P<0.05$)；与 WKY 大鼠比较，在刺激电压＋20、＋40 和＋60 mV 时，SHR 基底动脉平滑肌细胞给药后净电流明显减小($P<0.05$)(表 1)。

在＋60 mV 刺激电压下，与前一浓度比较，两种大鼠在瑞芬太尼浓度 10^{-9}、10^{-8}、10^{-7} mol/L 时电流增加率明显升高($P<0.05$)；与 WKY 大鼠比较，SHR 在瑞芬太尼浓度 10^{-9}、10^{-8}和 10^{-7} mol/L 时电流增加率明显降低($P<0.05$)(表 2)。

表 1　两种大鼠基底动脉平滑肌细胞不同刺激电压时瑞芬太尼给药前后电流幅度和净电流的变化(pA，$\bar{x}\pm s$，$n=6$)

刺激电压 (mV)	WKY 大鼠			SHR		
	基础值	给药后	净电流	基础值	给药后	净电流
－80	－112.3±14.0	－116.3±13.7	－4.0±3.6	－100.2±25.4	－114.9±33.2	－14.6±9.0
－60	－81.2±12.3	－87.3±9.9	－6.1±5.7	－69.7±18.0	－85.3±22.5	－15.7±8.5
－40	－53.8±9.0	－56.5±7.8	－2.6±8.2	－42.2±11.5	－59.6±14.7	－17.4±5.2
－20	－26.8±5.5	－27.1±4.1	－0.2±4.8	－23.1±5.5	－28.9±7.0	－5.8±2.7
0	3.5±3.4	15.7±10.0	12.2±10.4	3.1±1.8	－1.8±1.1	－4.9±1.8
20	35.4±7.2	131.6±36.4[a]	96.2±30.6[b]	32.1±8.2	44.7±13.4	12.5±7.4[bc]
40	108.1±19.6	318.6±82.7[a]	210.5±63.8[bd]	87.4±25.1	147.4±40.2[a]	60.0±17.3[bcd]
60	266.0±56.2	620.2±146.1[a]	354.2±96.8[bde]	251.7±68.2	387.5±84.8[a]	135.8±20.0[bcde]

注：与基础值比较，[a]$P<0.05$；与 0 mV 电压比较，[b]$P<0.05$；与 WKY 大鼠比较，[c]$P<0.05$；与 20 mV 电压比较，[d]$P<0.05$；与 40 mV 电压比较，[e]$P<0.05$。

表 2　两种大鼠基底动脉平滑肌细胞不同浓度瑞芬太尼时电流增加率的变化($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

瑞芬太尼浓度(mol/L)	WKY 大鼠	SHR
10^{-10}	0.200±0.079	0.030±0.014
10^{-9}	0.651±0.135[a]	0.138±0.022[ab]
10^{-8}	0.976±0.161[ac]	0.339±0.073[abc]
10^{-7}	1.383±0.175[acd]	0.573±0.122[abcd]
10^{-6}	1.491±0.191	0.897±0.219
10^{-5}	1.521±0.194	0.998±0.241

注：与 10^{-10} mol/L 浓度比较，[a]$P<0.05$；与 WKY 大鼠比较，[b]$P<0.05$；与 10^{-9} mol/L 浓度比较，[c]$P<0.05$；与 10^{-8} mol/L 浓度比较，[d]$P<0.05$

经拟合量效曲线，得出瑞芬太尼增加 WKY 大鼠和 SHR 基底动脉平滑肌细胞电流幅度的 EC_{50} 分别为(2.9±1.4)×10^{-9} 和(9.6±5.1)×10^{-8} mol/L，瑞芬太尼增加 WKY 大鼠基底动脉平滑肌细胞电流幅度的 EC_{50} 明显低于瑞芬太尼增加 SHR 基底动脉平滑肌细胞电流幅度的 EC_{50}($P<0.05$)。

与基础值比较，瑞芬太尼给药后两种大鼠基底动脉平滑肌细胞电流幅度明显升高，TEA 给药后电流幅度明显降低($P<0.05$)；与 TEA 给药后比较，TEA+瑞芬太尼给药后两种大鼠基底动脉平滑肌细胞电流幅度明显升高($P<0.05$)(表 3)。

与基础值比较，瑞芬太尼给药后两种大鼠基底动脉平滑肌细胞电流幅度明显升高，4-AP 给药后电流幅度明显降低($P<0.05$)；与 4-AP 给药后比较，4-AP+瑞芬太尼给药后两种大鼠基底动脉平滑肌细胞电流幅度明显升高($P<0.05$)(表 4)。

讨　论

本实验结果显示，刺激电压 0、+20、+40 和+60 mV 时，两种大鼠给药后产生的净电流依次明显增加，显示瑞芬太尼呈电压依赖性增加两种大鼠基底动脉平滑肌细胞外向电流，故随着刺激电压的增高，给药后电流幅度升高更明显，且+60 mV 的电流更稳定。因此，便于观察和分析，后续的实验均是在+60 mV 刺激电压下进行比较[9,10]。在 10^{-9}、10^{-8}、10^{-7} mol/L 浓度的瑞芬太尼时，两种大鼠基底动脉平滑肌细胞电流增加率依次明显升高，显示瑞芬太尼呈浓度依赖性地增加两种大鼠基底动脉平滑肌细胞外向电流；刺激电压+20、+40 和+60 mV 时，SHR 基底动脉平滑肌细胞给药后净电流较 WKY 大鼠明显减少，且 10^{-9}、10^{-8} 和 10^{-7} mol/L 浓度的瑞芬太尼时 SHR 的电流增加率也较 WKY 大鼠明显降低，瑞芬太尼增加 WKY 大鼠基底动脉平滑肌细胞电流幅度的 EC_{50} 明显低于瑞芬太尼增加 SHR 基底动脉平滑肌细胞电流幅度的 EC_{50}，这些结果均显示瑞芬太尼增加 SHR 基底动脉平滑肌细胞外向电流的作用较 WKY 大鼠弱。至于更高浓度的瑞芬太尼则无浓度依赖性，原因可能是药物作用具有封顶效应或是高浓度的药物对细胞的损害更大，细胞反应不敏感。

此外，与基础值比较，瑞芬太尼给药后两种大鼠基底动脉平滑肌细胞电流幅度明显升高，TEA 给药后或 4-AP 给药后电流幅度明显降低；与 TEA 给药后或 4-AP 给药后比较，TEA+瑞芬太尼给药后或 4-AP+瑞芬太尼给药后两种大鼠基底动脉平滑肌细胞电流幅度明显升高，提示瑞芬太尼增加两种大鼠基底动脉平滑肌细胞外向电流的作用可被

表 3　两种大鼠基底动脉平滑肌细胞瑞芬太尼和 TEA 给药前后不同时点电流幅度的变化(pA, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	基础值	瑞芬太尼给药后	TEA 给药后	TEA+瑞芬太尼给药后
WKY 大鼠	6	285.9±52.3	613.0±135.4[a]	115.2±16.2[a]	159.3±16.1[b]
SHR	6	256.9±67.6	388.1±82.4[a]	83.2±20.7[a]	142.4±28.2[b]

注：与基础值比较，[a]$P<0.05$；与 TEA 给药后比较，[b]$P<0.05$

表 4　两种大鼠基底动脉平滑肌细胞瑞芬太尼和 4-AP 给药前后不同时点电流幅度的变化(pA, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	基础值	瑞芬太尼给药后	4-AP 给药后	4-AP+瑞芬太尼给药后
WKY 大鼠	6	213.5±23.2	361.9±28.8[a]	105.1±17.7[a]	174.7±12.3[ab]
SHR	6	820.4±182.6	1 415.0±298.8[a]	275.0±42.9[a]	434.2±99.4[ab]

注：与基础值比较，[a]$P<0.05$；与 4-AP 给药后比较，[b]$P<0.05$

四乙胺或 4-氨基吡啶部分阻滞，显示该外向电流是由 BK_{Ca} 和 K_V 共同介导。

存在于血管平滑肌细胞膜上的 BK_{Ca} 和 K_V 是导致血管舒张的两种重要 K^+ 通道，前期研究已证实两种大鼠基底动脉平滑肌细胞上存在 BK_{Ca} 和 Kv，因此推断瑞芬太尼是通过激活 SHR 和 WKY 大鼠基底动脉平滑肌细胞 BK_{Ca} 和 Kv 来舒张基底动脉，进而升高颅内压[10,13]。而林鹏焘等[14]应用全细胞膜片钳技术发现瑞芬太尼通过浓度依赖性激活人肠系膜小动脉平滑肌细胞 BK_{Ca} 而扩张血管，本实验结果与其一致。

《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》显示，2012 年我国成年人及老年人高血压患病率为 25.2%，而并存高血压的患者尤其是高龄患者在麻醉手术过程中，血压波动剧烈[15,16]。最易被高血压疾病受累的血管是脑血管，其中基底动脉相对于其它脑动脉来说，对血压的变化更为敏感[17]，而本实验对象 SHR 是从发生高血压疾病的 WKY 大鼠相互交配繁衍的后代，在成年后即可自发高血压疾病，前期研究也已证实 SHR 的血压明显高于 WKY 大鼠[18]。此外，Yang 等[9]研究发现，高血压患者肠系膜动脉平滑肌细胞 BK_{Ca} 全细胞电流密度、自发瞬时外向电流(STOCs)和 Ca^{2+} 敏感性均明显减小，这也许是瑞芬太尼增加 SHR 基底动脉平滑肌细胞 BK_{Ca} 电流的作用较 WKY 大鼠弱的原因。因此，瑞芬太尼对 SHR 基底动脉平滑肌细胞上 BK_{Ca} 和 Kv 激活电流的作用较 WKY 大鼠弱的这种作用可使高血压患者对瑞芬太尼的舒张作用减弱，进而防止颅内压进一步升高，同时在临床上指导瑞芬太尼要谨慎用于正常血压和高血压(特别是颅内高压)患者的神经外科手术。

综上所述，瑞芬太尼呈电压依赖性和浓度依赖性激活两种大鼠基底动脉平滑肌细胞 BK_{Ca} 和 Kv 电流，且瑞芬太尼对 SHR 基底动脉平滑肌细胞上 BK_{Ca} 和 Kv 激活电流的作用较 WKY 大鼠弱。

参 考 文 献

[1] 钱燕飞，王胜，赵磊，等. 瑞芬太尼激活 BK_{Ca} 通道对大鼠离体脑基底动脉起舒张作用. 石河子大学学报，2016，34(3)：338-342.

[2] Leone M，Albanèse J，Viviand X，et al. The effects of remifentanil on endotracheal suctioning-induced increases in intracranial pressure in head-injured patients. Anesth Analg，2004，99(4)：1193-1198.

[3] Smirnov SV，Aaronson PI. Ca^{2+}-activated and voltage-gated K^+ currents in smooth muscle cells isolated from human mesenteric arteries. J Physiol，1992，457：431-454.

[4] Caverni V，Rosa G，Pinto G，et al. Hypotensive anesthesia and recovery of cognitive function in long-term craniofacial surgery. J Craniofac Surg，2005，16(4)：531-536.

[5] Engelhard K，Reeker W，Kochs E，et al. Effect of remifentanil on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity in patients with head trauma. Acta Anaesthesiol Scand，2004，48(4)：396-399.

[6] 孟春，张彦. 不同麻醉方法对神经外科手术患者脑血管自身调节功能影响的比较. 中华麻醉学杂志，2011，31(2)：144-146.

[7] Reves JG. Educational considerations for the clinical introduction and use of remifentanil. Anesth Analg，1999，89(4 Suppl)：S4-S6.

[8] 徐叔云，卞如濂，陈修. 药理实验方法学. 北京：人民卫生出版社，2002，202-203.

[9] Yang Y，Li PY，Cheng J，et al. Function of BK_{Ca} channels is reduced in human vascular smooth muscle cells from Han Chinese patients with hypertension. Hypertension，2013，61(2)：519-525.

[10] 田伟伟，赵磊，马克涛，等. 异甘草素通过增强 BK_{Ca} 电流舒张自发性高血压大鼠脑基底动脉：可溶性鸟苷酸环化酶/环磷酸鸟苷的作用. 生理学报，2015，67(3)：329-334.

[11] Iwatsuki N，Petersen OH. Action of tetraethylammonium on calcium-activated potassium channels in pig pancreatic acinar cells studied by patch-clamp single-channel and whole-cell current recording. J Membr Biol，1985，86(2)：139-144.

[12] Choquet D，Korn H. Mechanism of 4-aminopyridine action on voltage-gated potassium channels in lymphocytes. J Gen Physiol，1992，99(2)：217-240.

[13] 张传林，丛丽娜，王蕊，等. 大黄素增加 BKCa 通道 β1 亚基表达介导自发性高血压大鼠脑基底动脉舒张. 生理学报，2014，66(3)：289-294.

[14] 林鹏焘，廖大清，罗南富，等. 瑞芬太尼对人肠系膜小动脉平滑肌细胞大电导钙激活钾通道的影响. 中华麻醉学杂志，2010，30(11)：1307-1309.

[15] 王庆，王珊娟，杭燕南. 老年高血压病人麻醉诱导期的心血管功能变化. 临床麻醉学杂志，2003，19(4)：216-218.

[16] 邓硕曾，宋海波，刘进. 麻醉医师如何应对围术期高血压的挑战. 临床麻醉学杂志，2008，24(9)：819-820.

[17] 孔渝菡，秦新月，王永红. 原发性高血压病人脑动脉血流动力学改变的特征分析. 重庆医科大学学报，2010，35(4)：622-625.

[18] 张海超，杨峰，单丽娅，等. 淋巴细胞亚群在不同周龄自发性高血压大鼠和正常大鼠脾脏中的表达差异. 西安交通大学学报(医学版)，2016，37(6)：799-802，825.

(收稿日期：2017－08－27)