α_{1A}-肾上腺素受体参与大鼠外周血压的调节*

徐 琦 朱卫忠 吕志珍 张幼怡** 韩启德
(北京大学第三医院血管医学研究所, 分子心血管学教育部重点实验室, 北京 100083)

摘要 采用大鼠整体灌流模型, 同时测定灌流大鼠后肢血管床灌流压和全身平均动脉压, 通过动态观察, 比较多种α_1-肾上腺素受体(α_1-AR)亚型选择性拮抗剂对两者影响的异同, 初步探讨α_1-AR 亚型在大鼠整体血压调节中的作用. 结果表明: α_1-AR 选择性拮抗剂(prazosin 组 13.5 ± 3.6 vs 15.1 ± 4.3, n = 11)和α_{1A}-AR 亚型选择性拮抗剂(5-methyl-urapidil 组 2.4 ± 0.9 vs 3.7 ± 2.3, n = 12; RS-17053 组 3.2 ± 1.6 vs 4.4 ± 3.3, n = 12)均对正常大鼠苯肾上腺素引起后肢血管床升压反应曲线和平均动脉压升压反应曲线的右移程度(dose ratio, Dr)无明显影响, α_{1D}-AR 亚型选择性拮抗剂(BMY 7378 组 1.9 ± 0.9 vs 2.2 ± 0.8, n = 8)对正常大鼠两者苯肾上腺素加压反应也无差别; 自发性高血压大鼠(RS-17053 组 3.4 ± 0.6 vs 4.3 ± 0.9, n = 5; BMY 7378 组 1.7 ± 0.5 vs 1.7 ± 0.5, n = 8)的反应同正常大鼠相似. 提示介导苯肾上腺素引起麻醉大鼠全身动脉加压效应的α_1-AR与引起大鼠后肢血管床收缩的α_1-AR 可能是同一种亚型, 即α_{1A}-AR.

关键词 α_1-肾上腺素受体 血压 拮抗剂 自发性高血压大鼠

高血压的发病机制至今尚未完全阐明, 其中交感儿茶酚胺系统活性增高和外周血管的反应性增强, 被认为是引起血压升高的主要原因之一. 内源性儿茶酚胺所引起的外周血管收缩反应主要由α_1-肾上腺素受体(α_1-adrenergic receptor, α_1-AR)介导.

参与外周血压调节的α_1-AR 亚型虽有报道, 但结论各异[1~8]. 这些研究大多是观察α_1-AR 亚型选择性拮抗剂(包括 5-methyl-urapidil, chloroethylclonidine, SZL-49, BMY7378 等)对整体血压的影响, 进而推测参与调节血压的受体亚型, 但是由于未能监测拮抗剂的血浆有效药物浓度以及药物代谢产物的影响, 因此不能排除其他受体的作用.

我们已经确定了大鼠后肢血管床的功能性α_1-AR 主要是α_{1A}-AR[9], 因此在本实验中采用大鼠整体灌流模型, 同时测定自体灌流大鼠后肢血管床灌流压和全身平均动脉压, 比较多种α_1-AR 亚型选择性拮抗剂(5-methyl-urapidil, RS17053, BMY7378 等)对两者影响的异同, 初步探讨α_1-AR 亚型在大鼠整体血压调节中的作用, 并采用相同的方法观察参与自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)全身血压调节的α_1-AR亚型, 以比较正常大鼠和 SHR 的异同.

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康雄性 Wistar 大鼠, 体重 250~350 g, 由北京大学医学部动物中心提供. SHR 由北京阜

2002-08-05 收稿, 2002-10-28 收修改稿
* 国家自然科学基金(批准号: 30070872)和国家重点基础研究发展规划(批准号: G2000056906)资助项目
** 联系人, E-mail: zhangyy@bjmu.edu.cn

外医院动物部提供, 15~16 周龄, 体重 230~300 g. 实验前 1 周饲养于 22℃, 12 h/12 h 光/暗环境下. 所有大鼠在实验前禁食不禁水一夜.

1.2 麻醉大鼠平均动脉压和后肢灌流压测定

大鼠用乌拉坦 1 mg/kg, 腹腔注射麻醉. 颈外静脉插管, 用以输注α_1-AR 拮抗剂, 颈动脉插管连接压力传感器测定平均动脉压, 颈外静脉输注肝素 1000 u.

测定平均动脉压和后肢灌流压时, 一侧股动脉向心性插管引出血流, 经恒流泵引流至另一侧股动脉(切除该侧股神经), 形成双侧股动脉血管床自体血液灌流环路, 灌流速度 2 mL/min. 经股动脉血管床环路中的三通管测定股动脉血管床灌流压, 颈动脉插管测定平均动脉压, 使用 MacLab 信号记录系统记录.

1.3 拮抗剂累积剂量降压曲线的制备

经颈外静脉给予α_1-AR 选择性拮抗剂及亚型选择性拮抗剂, 自 0.1 nmol/kg (1 mL/kg)开始, 待其降压作用达最大时(1~2 min), 再以累积法给予下一较高剂量, 制备各种拮抗剂累积剂量降压曲线, 对照组给予生理盐水.

1.4 苯肾上腺素剂量效应曲线的制备

根据上述拮抗剂累积剂量降压曲线选择α_1-AR 亚型选择性拮抗剂的使用浓度, 5-methyl-urapidil (0.1 μmol/kg), RS-17053 (0.5 μmoL/kg, Wiatar 大鼠; 1 μmol/kg, SHR)及 BMY 7378 (1 μmol/kg) 等从颈静脉一次性给予, 对照组给予生理盐水 0.1 mL/100 g. 经 10 min 左右, 待血压平稳后, 采用浓度累积法在股动脉插管处给予苯肾上腺素(phenylephrine, PE; 每一剂量药物缓慢输注 3 min 左右, 待灌流压和平均动脉压达最大时, 再给下一剂量), 绘制 PE 引起的大鼠平均动脉压和后肢灌流压升高的剂量效应曲线(dose-response curve, DRC).

1.5 药品

苯肾上腺素、哌唑嗪购自 Sigma 公司; 5-methyl-urapidil, BMY 7378 (8-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-8-azaspirol[4.5]decane-7,9-dione), spiperone (8-[3-(p-Fluorobenzoyl)propyl]-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro-[4,5]decan-4-one)购自 Research Biochemicals Inc. (Natick, 美国); RS-17053 (N-[2-(2-cyclopropylmethoxy-phenoxy) ethyl]-5-chloro-α, α-dimethyl-1H-indole-3-ethanamine hydrochloride 为 Roche Bioscience(美国)惠赠; 其他试剂均为分析纯.

1.6 统计学处理

实验结果以均数及标准差表示($X \pm s$). 统计学检验采用 ANOVA, t 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义.

2 结果

2.1 α_1-AR 及其亚型选择性拮抗剂对麻醉大鼠平均动脉压的影响

哌唑嗪, BMY 7378, RS-17053, WB 4101, 5-methyl-urapidil 和 spiperone 均呈浓度依赖性降低麻醉大鼠平均动脉压. 以给拮抗剂前的平均动脉压作为 100%, 上述拮抗剂降压作用达最大时, 平均动脉压分别降低到给拮抗剂前的 65%, 52%, 67%, 64%, 68%和 57%左右(均 $P < 0.01$). 在哌唑嗪 0.1 μmol/kg, BMY7378 1 μmol/kg, RS-17053 1 μmol/kg, WB 4101 1 μmol/kg, 5-methyl-urapidil 0.1 μmol/kg 和 spiperone 1 μmol/kg 剂量时, 平均动脉压分别降至给拮抗剂前的 64%, 47%, 55%, 64%, 61%和 57%左右(均 $P < 0.01$), 且降压作用至少 30 min 内无显著变化

(图 1).

2.2　α_1-AR 及其亚型选择拮抗剂对 PE 引起麻醉大鼠平均动脉压和后肢灌流压升高的影响

α_1-AR 选择性拮抗剂哌唑嗪和α_{1A}-AR 亚型选择性拮抗剂 5-methyl-urapidil, RS-17053 及α_{1D}-AR 亚型选择性拮抗剂 BMY 7378 等均使 PE 升高平均动脉压和后肢灌流压的 ED_{50} 值增大, 即表现为剂量效应曲线右移, 虽然两者右移的程度因拮抗剂不同而异, 但是它们都表现出同一种特征: 平均动脉压和后肢灌流压 ED_{50} 值的增加倍数无显著性差异(表 1, 图 2).

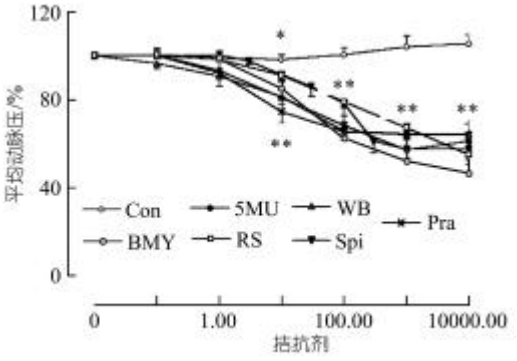


图 1　α_1-AR 及其亚型选择性拮抗剂对大鼠平均动脉血压的影响

*示 $P < 0.05$ (BMY 7378 10 nmol/kg), 与对照组比较; **示 $P < 0.01$(prazosin, 5-methyl-urapidil, WB 4101 0.1 μmol/kg 及所有拮抗剂 1, 10 μmol/kg), 与对照组比较. Con, BMY, RS, WB, Spi, 5MU 和 Pra 分别代表生理盐水, BMY 7378, RS-17053, WB 4101, spiperone, 5-methyl-urapidil 和哌唑嗪. n = 4~5

α_1-AR选择性拮抗剂哌唑嗪使PE平均动脉压和 PE 后肢灌流压 DRC 的 ED_{50} 增加倍数 (dose ratio, Dr)分别为 13.5 ± 3.6 和 15.1 ± 4.3 (n = 11); 5-methyl-urapidil 的 ED_{50} 值的 Dr 分别为 2.4 ± 0.9 和 3.7 ± 2.3 (n = 12); RS-17053 为 3.2 ± 1.6 和 4.4 ± 3.3 (n = 10); BMY 7378 所引起的两者 ED_{50} 值的 Dr 为 1.9 ± 0.9 和 2.2 ± 0.8 (n = 8). 5-methyl-

表 1　α_1-AR 及其亚型选择拮抗剂对 PE 引起 Wistar 大鼠平均动脉压(MABP)和后肢灌流压(FAPP)升高的影响

	ED_{50}/μg · kg^{-1}		Dr		最大收缩/mmHg	
	MABP	FAPP	MABP	FAPP	MABP	FAPP
对照组 (n = 10)	163 ± 54	3.9 ± 1.3			101 ± 13	138 ± 41
prazosin (n = 11)	2208 ± 587**	58.9 ± 16.8**	13.5 ± 3.6	15.1 ± 4.3 a)	105 ± 15 b)	140 ± 30 b)
5-methyl-urapidil (n = 12)	393 ± 148**	14.4 ± 9.0**	2.4 ± 0.9	3.7 ± 2.3 a)	91 ± 17 b)	138 ± 35 b)
RS-17053 (n = 12)	528 ± 263**	17.1 ± 12.8**	3.2 ± 1.6	4.4 ± 3.3 a)	103 ± 20 b)	145 ± 24 b)
BMY 7378 (n = 8)	307 ± 141**	8.5 ± 3.1**	1.9 ± 0.9	2.2 ± 0.8 a)	110 ± 11 b)	150 ± 23 b)

**示 $P < 0.01$, 与对照组比较; a) $P > 0.05$, 与 MABP 比较; b) $P > 0.05$, 与对照组比较

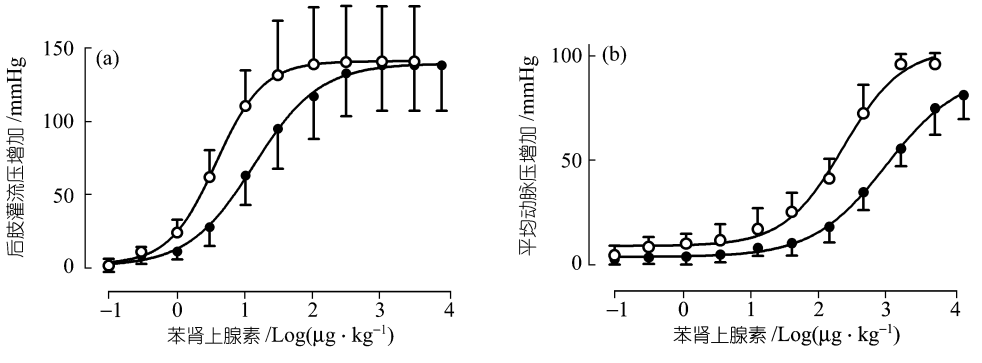


图 2　静脉给予α_{1A}-AR 亚型选择性拮抗剂 RS-17053 对 PE 引起 Wistar 大鼠后肢灌流压((a))和平均动脉压((b))升高的影响

○示对照组, n = 10; ●示 RS-17053 1 μmol/kg 组, n = 12

urapidil, BMY 7378 和 RS-17053 对 PE 所引起的平均动脉压和后肢灌流压升高的最大效应无明显影响.

2.3 α_1-AR 亚型选择拮抗剂对 PE 引起 SHR 平均动脉压和后肢灌流压升高的影响

在 SHR RS-17053 所引起的 PE 平均动脉压和 PE 后肢灌流压升高 ED_{50} 值的 Dr 为 3.4 ± 0.6 和 4.3 ± 0.9 (n = 5), BMY 7378 所引起的 ED_{50} 值的 Dr 为 1.7 ± 0.5 和 1.7 ± 0.5 (n = 8), 两者间均无显著性差异. RS-17053 和 BMY 7378 对 PE 所引起的平均动脉压和后肢灌流压升高的最大效应亦无明显影响(表 2, 图 3).

表 2 α_1-AR 亚型选择拮抗剂对 PE 引起自发性高血压大鼠平均动脉压和后肢灌流压升高的影响

	ED_{50}/μg · kg^{-1}		Dr		最大收缩/mmHg	
	MABP	FAPP	MABP	FAPP	MABP	FAPP
对照组 (n = 6)	158 ± 100	2.9 ± 1.0			121 ± 22	144 ± 24
RS-17053 (n = 5)	533 ± 92**	12.3 ± 2.5**	3.4 ± 0.6	4.3 ± 0.9 a)	120 ± 22 b)	135 ± 31 b)
BMY 7378 (n = 8)	264 ± 82*	5.0 ± 1.4**	1.7 ± 0.5	1.7 ± 0.5 a)	143 ± 25 b)	141 ± 28 b)

*示 P < 0.05, 与对照组比较; **示 P < 0.01, 与对照组比较; a) P > 0.05, 与 MABP 比较; b) P > 0.05, 与对照组比较

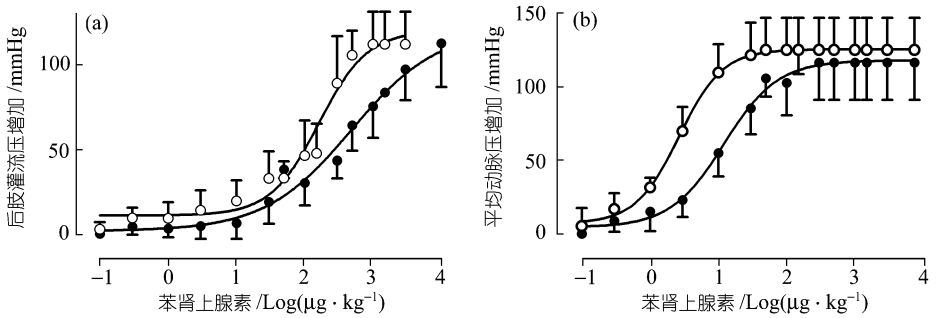


图 3 静脉给予α_{1A}-AR 亚型选择性拮抗剂 RS-17053 对 PE 引起 SHR 后肢灌流压((a))和平均动脉压((b))升高的影响

○示对照组, n = 6; ●示 RS-17053 1 μmol/kg 组, n = 5

3 讨论

按照目前分类方法, α_1-AR 至少分为α_{1A}-, α_{1B}-和α_{1D}-AR 3 种亚型[10], 尽管 3 种亚型α_1-AR 在血管平滑肌细胞都有表达, 但在不同血管平滑肌介导α_1-AR 激动剂去甲肾上腺素引起的血管收缩的α_1-AR 亚型不尽相同, 如大鼠主动脉[11,12]、肺动脉[12]和肠系膜动脉[12~14]的功能性α_1-AR 主要是α_{1D}-亚型, 肾动脉[13,14]是α_{1A}-AR 亚型, 尾动脉[15]和门静脉[16]是α_{1A}-与α_{1B}-AR 亚型.

随着多种α_1-AR 亚型的发现, 人们试图了解不同的亚型在血压调节中各起什么作用, 从而发展选择性强、疗效好而且副作用小的治疗高血压的受体药物, 但这一研究至今仍无公认的结论. 不同的实验室对参与大鼠外周血压调节的α_1-AR 亚型的研究结果各异. 我们认为其原因可能是: (ⅰ) 不同的亚型拮抗剂(包括 5-methyl-urapidil, SZL-49, BMY7378 等)均可在整体动物模拟哌唑嗪的效应, 如降低血压、竞争性拮抗 PE 的加压反应[1~8]等, 但是这些拮抗剂的受体亚型选择性是相对的, 比如 SZL-49 可以不可逆性选择拮抗α_{1A}-AR, 但在药理浓度时对α_{1B}-AR 也有拮抗作用[17,18]. 有效血浆药物浓度受到多种因素的影响, 当一种亚型选择性拮抗剂在体内起

效时，并不清楚真实的有效药物浓度，因此就不能排除药物对其他受体和亚型受体的拮抗作用. 本研究中，哌唑嗪, 5-methyl-urapidil, RS-17053, WB 4101, spiperone 及 BMY 7378 等拮抗剂在整体输注时，均使平均动脉压降低也说明了这一点，因此实验动物体内的有效药物浓度不同也可能会出现实验结果的差异. (ⅱ) 一些药物不仅是α_1-AR 的亚型选择性拮抗剂，而且对其他受体也有作用. 如 BMY7378 是常用的α_{1D}-AR 亚型选择性拮抗剂，但是后来的实验证明整体给予 BMY7378 所引起的血压降低不仅仅是通过拮抗α_{1D}-AR，有部分作用则是通过激动 5-羟色胺受体所引起的[19]. (ⅲ) 基因敲除或过表达动物模型被认为是研究基因功能的重要手段，Cavalli 等人[5]用α_{1B}-AR 基因敲除小鼠，发现其基础动脉压和 PE 引起的平均动脉压升高均较对照组明显降低，因此提出α_{1B}-AR 是调节外周血压的主要α_1-AR 亚型. 但转基因技术同样存在一定的局限性，因为机体是一个复杂的网络，血压调节牵涉到神经反射、神经体液及心脏 AR 亚型(包括亚型之间的交互作用)等诸多因素，去除或者提高某个基因的表达，所引起的变化是多因素和多方面的，不能单纯地认为仅仅是该基因的功能[20].

究竟是哪一种α_1-AR 亚型在整体血压调节中起主导作用呢? 本实验采用了与以往报道完全不同的实验设计，我们以前的工作已经证实介导大鼠后肢血管床收缩的α_1-AR 是α_{1A}-AR 亚型，在此实验中以后肢血管床作为参照，在同一只大鼠同时比较各种拮抗剂对 PE 引起后肢血管床及平均动脉压升压效应影响的差别，来推测维持平均动脉压主要由何种α_1-AR 亚型参与. 由于所采用的在体后肢血管床同以前使用的离体血管床一样，是去神经恒流灌注，也从股动脉外源性给予α_1-AR 激动剂，因此可以认为，在体血液灌流后肢血管床介导 PE 收缩效应的仍为α_{1A}-AR. 同时由于采用自体血液灌流，因而从颈静脉给予α_1-AR 亚型选择性拮抗剂时，后肢血管床的游离血浆药物浓度与全身血浆药物浓度是一样的.

关于拮抗剂剂量的选择，我们综合考虑了多方面的因素，包括拮抗剂明显降低平均动脉压所需剂量(参考其剂量累积效应曲线)、药物毒性效应及引起 PE 升压反应曲线明显右移所需剂量等等，最后确定了正常大鼠 5-methyl-urapidil 0.1 μmol/kg, RS-17053 0.5 μmol/kg, BMY 7378 1 μmol/kg, SHR RS-17053 1 μmol/kg 和 BMY 7378 1 μmol/kg (表 1 和 2).

实验结果表明，α_1-AR 拮抗剂哌唑嗪对 PE 引起的正常大鼠后肢血管床灌流压和平均动脉压升高的影响无显著性差异，提示 PE 引起两者的加压效应均由α_1-AR 介导. 5-methyl-urapidil 和 RS-17053 为α_{1A}-AR 选择性拮抗剂，两者使正常大鼠 PE 引起后肢血管床升压反应曲线和平均动脉压升压反应曲线的右移程度没有显著性差异, BMY 7378 为α_{1D}-AR 选择性拮抗剂，其对大鼠两者 PE 加压反应影响不大，而且没有差别，这些结果均提示介导 PE 的全身动脉加压效应的α_1-AR 与引起大鼠后肢血管床收缩的α_1-AR 是同一种亚型，即α_{1A}-AR. 在 SHR，我们观察到的结果同正常大鼠相似，α_{1A}-AR 选择性拮抗剂 RS-17053 所引起 PE 的后肢血管床升压反应曲线和平均动脉压升压反应曲线右移倍数没有显著性差异. α_{1D}-AR 选择性拮抗剂 BMY 7378 对两者的 PE 加压反应影响不大，而且也没有显著性差别，说明在 SHR 参与 PE 介导的动脉加压效应的α_1-AR 亚型也为α_{1A}-AR.

迄今对大鼠阻力血管床，包括后肢血管床[9]、肠系膜血管床[21]、肾动脉血管床[22,23]的研究结果，都显示α_{1A}-AR 是主要的功能性 AR，仅有一个研究小组报道 SHR 前肢血管床的功能性 AR 主要为α_{1D}-AR，但他们也承认α_{1A}-AR 是后肢血管床的功能性 AR[24]. 鉴于此，我们有理由推测参与大鼠全身血压调节的 AR 亚型主要是α_{1A}-AR，而本实验证实了这一推测.

参 考 文 献

1 Kusiak J W, Pitha J, Piasck M T. Interaction of a chemically reactive prazosin analog with α_1-adrenoceptors of rat tissues. J Pharmacol Exp Ther, 1989, 249: 70~77

2 Piascik M T, Butler B T, Kusiak J W, et al. Effect of an alkylating analog of prazosin on α_1-adrenoceptor subtype and arterial blood pressure. J Pharmacol Exp Ther, 1989, 251: 878~883

3 Piasck M T, Kusiak J W, Barron K W. α_1-adrenoceptor subtype and the regulation of peripheral hemodynamics in the conscious rat. Eur J Pharmacol, 1990, 186: 273~278

4 Kenny B A, Read A M, Naylor A M, et al. Effect of α_1-adrenoceptor antagonists on prostatic pressure and blood pressure in the anesthetized dog. Urology, 1994, 44: 52~57

5 Cavalli A, Lattion A L, Hummler E, et al. Decreased blood pressure response in mice deficient of the α_{1B}-adrenergic receptor. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94: 11589~11594

6 Zhou L, Vargas H M. Vascular α_{1D}-adrenoceptors have a role in the pressure response to phenylephrine in the pithed rat. Eur J Pharmacol, 1996, 305: 173~176

7 Ibarra M, Terron J A, Lopez-Guerrero J J, et al. Evidence for an age-dependent functional expression of α_{1D}-adrenoceptors in the rat vasculature. Eur J Pharmacol, 1997, 322: 221~224

8 Villalobos-Molina R, Lopez-Guerrero J J, Ibarra M. Functional evidence of α_{1D}-adrenoceptors in the vasculature of young and adult spontaneously hypertensive rats. Br J Pharmacol, 1999, 126: 1534~1536

9 Weizhong Zhu, Youyi Zhang, Chide Han. Characterization of subtype of α_1-adrenoceptor mediating vasoconstriction in perfused rat hindlimb. Eur J Pharmacol, 1997, 329: 55~61

10 韩启德. 肾上腺素受体研究进展. 生理科学进展, 1995, 26: 103~109

11 Buckner S A, Oheim K W, Morse P A, et al. α_1-adrenoceptor-induced contractility in rat aorta is mediated by the α_{1D} subtype. Eur J Pharmacol, 1996, 297: 241~248

12 Hussain M B, Marshall I. Characterization of α_1-adrenoceptor subtypes mediating contractions to phenylephrine in rat thoracic aorta, mesenteric artery and pulmonary artery. Br J Pharmacol, 1997, 122: 849~858

13 Piascik M T, Smith M S, Soltis E E, et al. Identification of the mRNA for the novel α_{1D}-adrenoceptors and two other α_1-adrenoceptors in vascular smooth muscle. Mol Pharmacol, 1994, 46: 30~40

14 Han C, Li J, Minneman K P. Subtypes of α_1-adrenoceptors in rat blood vessels. Eur J Pharmacol, 1990, 190: 97~104

15 Villalobos-Molina R, Lopez-Guerrero J J, Ibarra M. Chloroethylclonidine is a partial α_1-adrenoceptor agonist in aorta and caudal arteries of the Wistar Kyoto rat. Eur J Pharmacol, 1998, 351: 49~52

16 Macrez-Lepretre N, Kalkbrenner F, Schultz G, et al. Distinct functions of Gq and G11 proteins in coupling α_1-adrenoreceptors to Ca^{2+} release and Ca^{2+} entry in rat portal vein myocytes. J Biol Chem, 1997, 272: 5261~5268

17 Hoo K H, Kwan C Y, Daniel E E. Investigation of α_1-adrenoceptor subtypes in canine aorta, using alkylating agents. Can J Physiol Pharmacol, 1994, 72: 97~103

18 Mante S, Mineman K P. The alkylating prazosin analog SZL 49 inactivates both α_{1A}-and α_{1B}-adrenoceptor. Eur J Pharmacol, 1991, 208: 113~117

19 Villalobos-Molina R, Lopez-Guerrero J J, Ibarra M. The hypotensive effect of BMY 7378 is antagonized by a silent 5-HT(1A) receptor antagonist: comparison with 8-hydroxy-dipropylamino tetralin. Arch Med Res, 2001, 32: 389~393

20 杜晓军. 应用转基因小鼠研究心力衰竭的肾上腺素能机制. 基础医学与临床, 2000, 20: 207~214

21 Zhu W Z, Zhang Y Y, Han Q D. Characterization of subtype of α_1-adrenoceptor mediating vasoconstriction in perfused rat mesenteric vascular bed. Acta Pharmaco Sinica, 1999, 20: 151~156

22 Blue J R, Vimont R L, Clarke D E. Evidence for a noradrenergic innervation to α_{1A}-adrenoceptors in rat kidney. Br J Pharmacol, 1992, 107: 414~417

23 Blue J R, Bonhaus D W, Ford A P, et al. Functional evidence equating the pharmacologically-defined α_{1A}-and α_{1C}-adrenoceptor: studies in the isolated perfused kidney of rat. Br J Pharmacol, 1995, 115: 283~294

24 Ye J M, Colquhoun E Q. Changes in functional expression of α_1-adrenoceptors in hindlimb vascular bed of spontaneously hypertensive rats and their effects on oxygen consumption. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 286: 599~606