

老年 Dahl 盐敏感大鼠盐诱导高血压代谢特征分析

孟婷婷^{1,2} 张悦¹ 马怀芬¹

1. 西安培华学院, 中国·陕西 西安 710125

2. 西安交通大学, 中国·陕西 西安 710061

摘要:目的: 探讨过量盐摄入对老年 Dahl 盐敏感大鼠高血压形成的影响, 从代谢组学分析差异代谢物并富集其通路, 明确其代谢特征。方法: 选取健康雄性 Dahl 盐敏感大鼠和 SS.13BN 大鼠共 32 只, 鼠龄 50 周+, 体重 $330 \pm 10\text{g}$, 各分为高盐饮食组(含 8% 氯化钠)、正常盐饮食组(含 0.4% 氯化钠)。本实验采用无创大鼠尾动脉监测系统测量每组大鼠血压变化, 高盐饮食喂养持续 5 周后, 采用水合氯醛 (300 mg/kg) 腹腔麻醉大鼠, 然后处死大鼠取肾脏组织, 将收取的组织样本的髓质和皮质用眼科剪进行剥离, 然后按照分组存储于 -80°C 冰箱待用。运用气相色谱-质谱联用仪 (GC-MS) 分析, 进行差异化合物筛选和代谢通路富集分析。结果: 5 周高盐饮食后, 老年 Dahl 大鼠的 MAP 升至约 136 mmHg , 较正常盐组升高了约 20 mmHg , SBP 则升至约 173 mmHg , 较 SS-NS 组升高了约 31 mmHg 。5 周高盐饮食后, 老年 Dahl 盐敏感大鼠的 MAP 升至约 136 mmHg , 较正常盐组升高了约 20 mmHg , SBP 则升至约 173 mmHg , 较 SS-NS 组升高了约 31 mmHg 。Dahl 盐敏感大鼠和 SS.13BN 大鼠组肾体比高盐饮食组均显著高于低盐组, 提示高盐组肾组织重量增加, 高盐已造成肾损伤。高盐饮食导致肾脏髓质和皮质的代谢轮廓发生了显著的变化, 肾脏的差异代谢物的通路富集分析表明高盐饮食后肾脏中氨基酸代谢和能量代谢的相关通路被显著富集, 提示了氨基酸代谢和能量代谢可能参与了盐敏感高血压的代谢调控。结论: 长期高盐诱导的影响盐敏感高血压大鼠血压, 提示其机制可能与肾脏的纤维化以及氨基酸代谢失衡有关。

关键词: 老年; Dahl 盐敏感大鼠; 盐诱导; 高血压; 代谢特征

Analysis of Metabolic Characteristics of Salt-Induced Hypertension in Elderly Dahl Salt-Sensitive Rats

Mengtingting^{1,2}, Zhang Yue¹, Ma Huaifen¹

1. Xi'an Peihua University, China Shaanxi Xi'an 710125

2. Xi'an Jiaotong University, China Shaanxi Xi'an 710061

Abstract: Objective: To explore the effect of excessive salt intake on the development of hypertension in elderly Dahl salt-sensitive rats, analyze differential metabolites and their enriched pathways via metabonomics, and clarify their metabolic characteristics. Methods: A total of 32 healthy male Dahl salt-sensitive rats and SS.13BN rats, aged over 50 weeks with a body weight of $330 \pm 10\text{g}$, were selected and each strain was divided into a high-salt diet group (containing 8% sodium chloride) and a normal-salt diet group (containing 0.4% sodium chloride). In this experiment, a non-invasive rat tail artery monitoring system was used to measure blood pressure changes in each group. After 5 weeks of high-salt diet feeding, the rats were

anesthetized intraperitoneally with chloral hydrate (300 mg/kg), then sacrificed to collect kidney tissues. The medulla and cortex of the collected tissue samples were separated with ophthalmic scissors and stored in a -80°C refrigerator by group for later use. Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) was used for analysis, including screening of differential compounds and metabolic pathway enrichment analysis. Results: After 5 weeks of high-salt diet, the mean arterial pressure (MAP) of elderly Dahl rats increased to approximately 136 mmHg, which was about 20 mmHg higher than that in the normal-salt group; the systolic blood pressure (SBP) increased to approximately 173 mmHg, which was about 31 mmHg higher than that in the SS.13BN normal-salt (SS-NS) group. The kidney-to-body weight ratios in both Dahl salt-sensitive rats and SS.13BN rats were significantly higher in the high-salt diet group than in the normal-salt group, suggesting increased renal tissue weight in the high-salt group and that high salt had caused renal damage. High-salt diet led to significant changes in the metabolic profiles of renal medulla and cortex. Pathway enrichment analysis of differential renal metabolites showed that pathways related to amino acid metabolism and energy metabolism in the kidney were significantly enriched after high-salt diet, indicating that amino acid metabolism and energy metabolism may be involved in the metabolic regulation of salt-sensitive hypertension. Conclusion: Long-term high salt induction affects blood pressure in salt-sensitive hypertensive rats, suggesting that the mechanism may be related to renal fibrosis and imbalance of amino acid metabolism.

Keywords: Elderly; Dahl salt-sensitive rats; Salt-induced; Hypertension; Metabolic characteristics

0 引言

高血压作为全球公共卫生领域的重要慢性病之一，持续升高的血压水平会增加脑卒中、冠状动脉疾病、动脉粥样硬化以及心源性猝死等疾病的发生风险^[1,2]。据统计，截至 2021 年高血压导致的伤残调整生命年（DALY）已达到 2770/10 万^[3]。

盐敏感性高血压作为一种具有显著遗传倾向的原发性高血压亚型，其病理特征表现为个体在高钠摄入条件下出现血压持续升高的反应^[4]。盐敏感性影响近一半的高血压患者和四分之一的正常人，是心血管疾病和死亡发生的重要危险因素^[5]。肥胖者、糖尿病或代谢综合征患者盐敏感高血压患病率更高^[6]。目前对于普通人群钠盐摄入量建议为 5-10 g/天，高血压患者则将钠盐总摄入量限制在约 5 g/天或更少^[7]。研究表明，饮食钠盐限制使血压正常人群的平均动脉压降低了 0.4 mmHg，使诊断为高血压人群的平均动脉压降低了 4 mmHg。因此，限制钠盐摄入是预防和控制盐敏感高血压的有效手段之一。

衰老导致生理衰退和疾病风险增加，是导致高血压发生的最重要因素之一，同时高血压是老年人心血管疾病发病率和死亡率的重要危险因素。预计到 2050 年老年人口将占我国总人口的 30%^[8]。2015 年我国调查发现高血压患病率随年龄增长而增加，45 岁以上人群的高血压患病率为 34.38%，≥ 60 岁老年人群为 54.92%，80 岁以上的高龄老年人群为 56.5%，≥ 65 岁定义为老年高血压，特点是 SBP 增高，脉压增大，多表现为单纯收缩期高血压（SBP ≥ 140 mmHg 且 DBP < 90 mmHg）^[9-12]。但是，在低盐饮食的南美洲 Yanomami 人中未观察到与衰老相关的血压升高，这可能表明衰老引起的血压升高与膳食盐密切相关^[13]。

盐敏感高血压的病因很复杂，是遗传因素和环境因素共同作用的结果，同时涉及到许多器官系统的功能障碍，如当肾小球有微小病变时，肾脏排钠素分泌减少，肾外排钠激素分泌异常，或者醛固酮释放增多等原因引起肾性水、钠潴留，心排血量增加，反射性启动压力-利尿钠机制将

滞留的水、钠排泄出去，外周血管阻力增高而使血压升高。另一方面，肾脏还能够通过血管活性物质实现对血压的调节^[14,15]，比如内皮素和 NO。Dahl 盐敏感大鼠的非靶向代谢组分析显示肾小球中的肾小球脯氨酸和支链氨基酸亮氨酸和脂质代谢的改变^[16]，而肾小管在很大程度上显示出氨基酸水平的降低。这支持了氨基酸在盐敏感性高血压中的重要作用^[17]。

1 材料和方法

1.1 实验动物与分组

选取 50 周龄，体重约为 330g 的雄性大鼠。根据称重体重随机分为 2 组，即实验组和对照组，具体分组如下：SS 大鼠分高盐饮食组（含 8% 氯化钠）、正常盐饮食组（含 0.4% 氯化钠）。实验动物在 SPF 级实验室饲养，繁殖生长，温度为 20℃，湿度为 50 ± 5%。

1.2 大鼠尾动脉平均动脉压测量

使用 CODA 大鼠高通量无创血压采集系统测定实验大鼠的血压，此系统是一种尾套（tail-cuff）方法，禁锢袖套（occlusion cuffs）放置在大鼠尾根部，在充气时完全阻断鼠尾部的血流，VPR 传感器测量放气时鼠尾容积的变化。放气过程中 VPR 传感器检测到鼠尾容积开始变化时鼠尾的压力为 SBP，随着放气的进行，鼠尾静脉开始有回流时，记录为 DBP，而 MAP 由 SBP 和 DBP 的值确定， $MAP = (SBP + 2 \times DBP) / 3$ 。

1.3 肾组织收集

使用 10% 水合氯醛（300 mg/kg）腹腔注射麻醉，开胸腔和腹腔，再用预冷的生理盐水低速心脏灌注，置换出肾脏中的血液后收取组织样本。并立即分离皮质和髓质，放入液氮，置于 -80℃ 冰箱保存。

1.4 气相色谱 - 质谱联用仪（GC-MS）分析

1.4.1 组织预处理

组织预处理按照 Zheng 等的方法，将剥离后的肾脏髓

质和皮质在液氮中研磨成粉末，将研磨好的组织粉末按照质量体积比为 1:10 的比例加入含有 D27-Myristate acid 内标的组织提取液（甲醇：氯仿：水 = 5:2:2，v/v/v），甲醇和氯仿均为色谱级纯度。使用手持匀浆机进行冰浴充分匀浆，冰浴后放置 1 小时进行充分涡旋，然后 4℃ 下以 12000g 的速度离心 10 分钟。吸取 280 μL 的上清于进样小瓶，-80℃ 冰箱中放置 30 分钟，然后于真空冷冻干燥机进行冻干 4 小时。

1.4.2 样本脗化和衍生化处理

将冻干后的样本迅速放入通风橱中，去掉封口膜，迅速拧上装有垫片的盖子。加入 10mg/mL 用色谱级吡啶作为溶剂配制的甲氧胺溶液 50 μL，涡旋 30 秒后，低速离心 1 分钟，以防液体在瓶内壁附着，然后将进样瓶放入恒温箱中，温度调至 37℃，孵育 1 小时进行脗化反应。脗化反应完成后再加入 50 μL 的 N，O- 双（三甲基硅烷基）-三氟乙酰胺（含 1% 三甲基氯硅烷）试剂进行衍生化反应，涡旋 1 分钟后低速离心，之后于 60℃ 条件下孵育 1 小时进行衍生化反应。

1.4.3 GC-MS 上机监测

GC-MS 上机条件参照 Ouyang 的方法。具体如下：气相色谱仪（GC）为 Agilent 7890A，色谱柱为 DB-5（30 m × 250 μm × 0.25 μm），柱箱的初始温度为 60℃，采用程序升温直到 320℃ 保持 1 分钟。载气为 99.999% 的高纯度氦气，前段进样口温度 250℃。上样量为 1 μL，每次进样之前，进样针会用丙酮清洗三次，色谱级正己烷清洗三次。

1.4.4 GC-MS 数据预处理

将 GC-MS 获得的原始数据导入到自动质谱反卷积软件（AMDIS，美国国家标准与技术研究所）中，通过与 Agilent FiehnLib 质谱库比较 m/z 和保留时间进行峰检测。使用总峰面积对各化合物的峰面积进行归一化，得到各化

化合物的相对强度。

1.5 差异化合物筛选和代谢通路富集分析

使用 SIMCA 14.1 软件进行主成分分析 (PCA) 和偏最小二乘法判别分析 (PLS-DA), 以评估组织或细胞的代谢模式。在 PLS-DA 模型中, 变量重要性的投影值 (VIP) 显示了代谢物对组间分离的影响程度, 代谢产物的 VIP>1 与 $p<0.05$ 被认为该代谢物具有显著性差异。使用 Metaboanalyst 5.0 (<https://www.metaboanalyst.ca/>) 对差异代谢物进行代谢通路富集分析。使用 R 语言对差异代谢物和差异代谢通路进行可视化分析。

2 结果

2.1 血压的变化

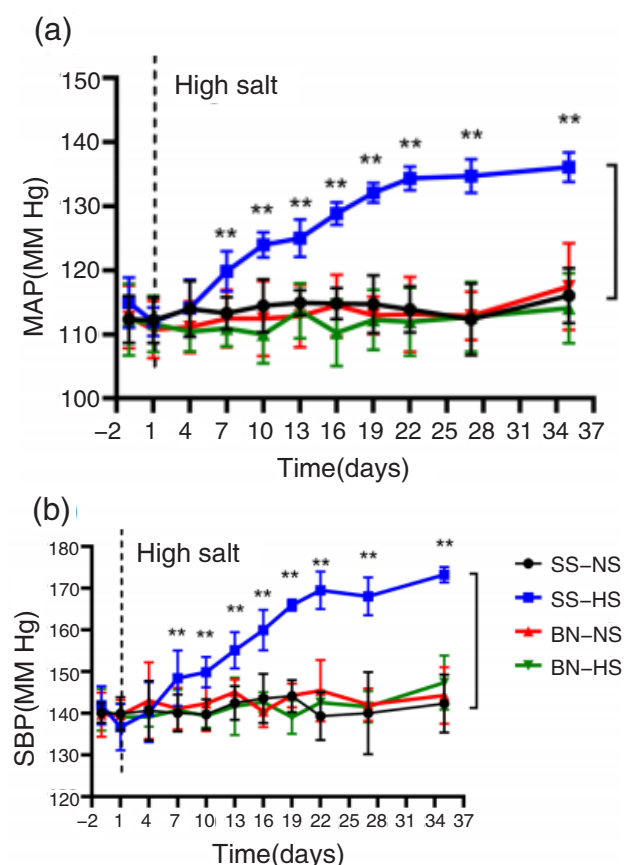


图1 高盐饮食对老年盐敏感大鼠血压的影响。

(a) 平均动脉压 (MAP); (b) 收缩压 (SBP)。

高盐饮食一周后, 老年 DSS 大鼠的 MAP 和 SBP 开始缓慢升高, SS.13BN 大鼠则没有显著变化。5 周高盐饮食

后, 老年 DSS 大鼠的 MAP 升至约 136 mmHg, 较正常盐组升高了约 20 mmHg, SBP 则升至约 173 mmHg, 较 SS-NS 组升高了约 31mmHg。结果表明高盐饮食引起了 DSS 大鼠血压的升高, 而且对 SBP 的升压作用更显著。

结果表示为 Mean $\pm$ SEM, * $p<0.05$ 和 * $p<0.01$ 为 SS-NS 和 SS-HS 组间的比较。

2.2 高盐对肾脏组织结构的影响

5 周高盐饮食后, 老年 Dahl 盐敏感和 SS.13BN 大鼠肾体比, 其长期高盐组显著高于低盐组, 提示肾组织结构出现损伤。同时尿量比较, 高盐饮食组大鼠尿量显著增高, 提示肾脏尿液浓缩和稀释功能的降低或者渗透性利尿机制的作用影响。

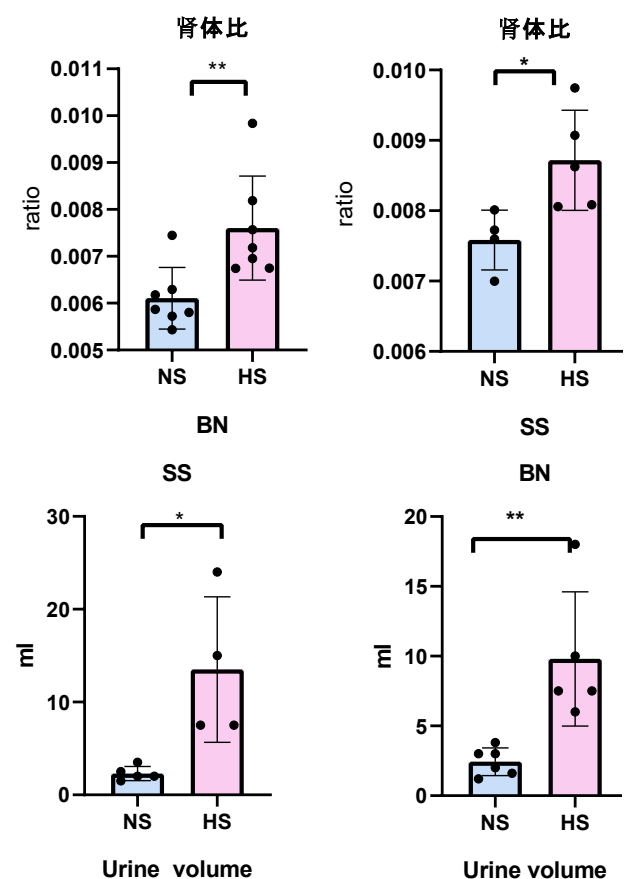


图2 高盐诱导老年 Dahl 大鼠肾体比及尿量的改变。

2.3 肝肾组织抗氧化能力

5 周高盐饮食后, 老年 Dahl 盐敏感大鼠 SS 组肝肾过氧化损伤程度增强, 提示肝肾组织在高盐胁迫下组织产生

的氧化应激反应。 H_2O_2 是机体内常见的活性氧分子，结果反映高盐后体内氧化应激程度高，同时 SOD 产生也随之增强。NO 合成底物减少，导致合成不足，提示影响血管的张力，会造成血压的升高。

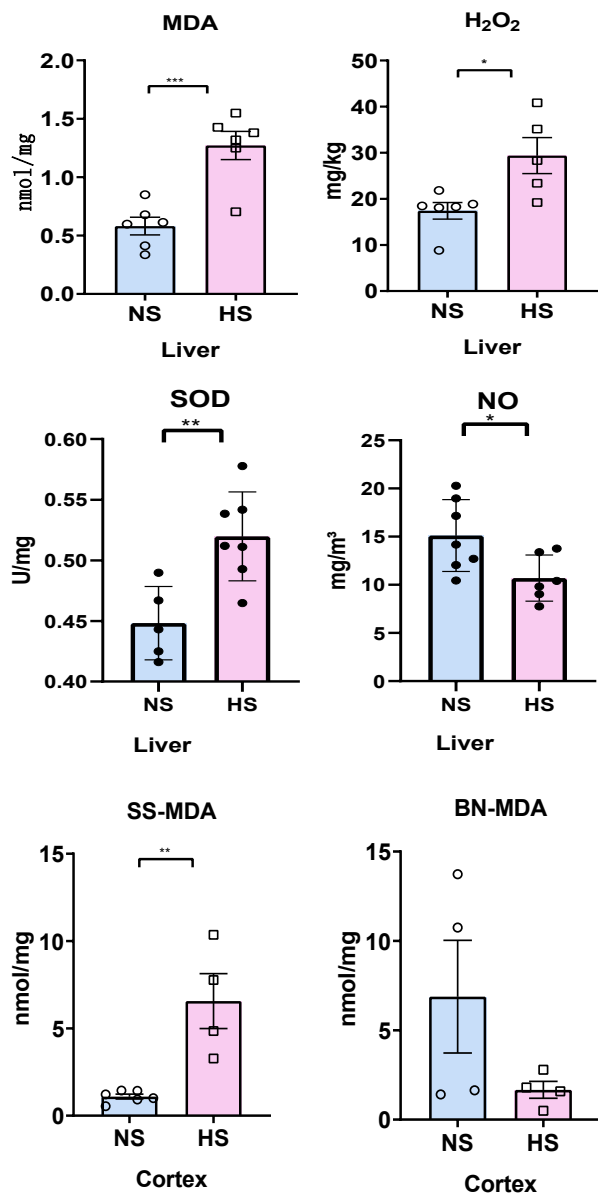


图3 老年Dahl盐敏感大鼠抗氧化能力

2.4 高盐饮食对 SS 大鼠肝、肾皮质代谢模式的影响

使用多元统计分析的方法对 SS 大鼠在高盐饮食后的代谢轮廓进行研究，主成分分析（Principal component analysis, PCA）是一种“无监督”的模式，“有监督”的 PLS-DA 模式分析可以比 PCA 模式分析更好地区分组间差

异，并且可以预测样本的分组，消除单个异常值的影响。

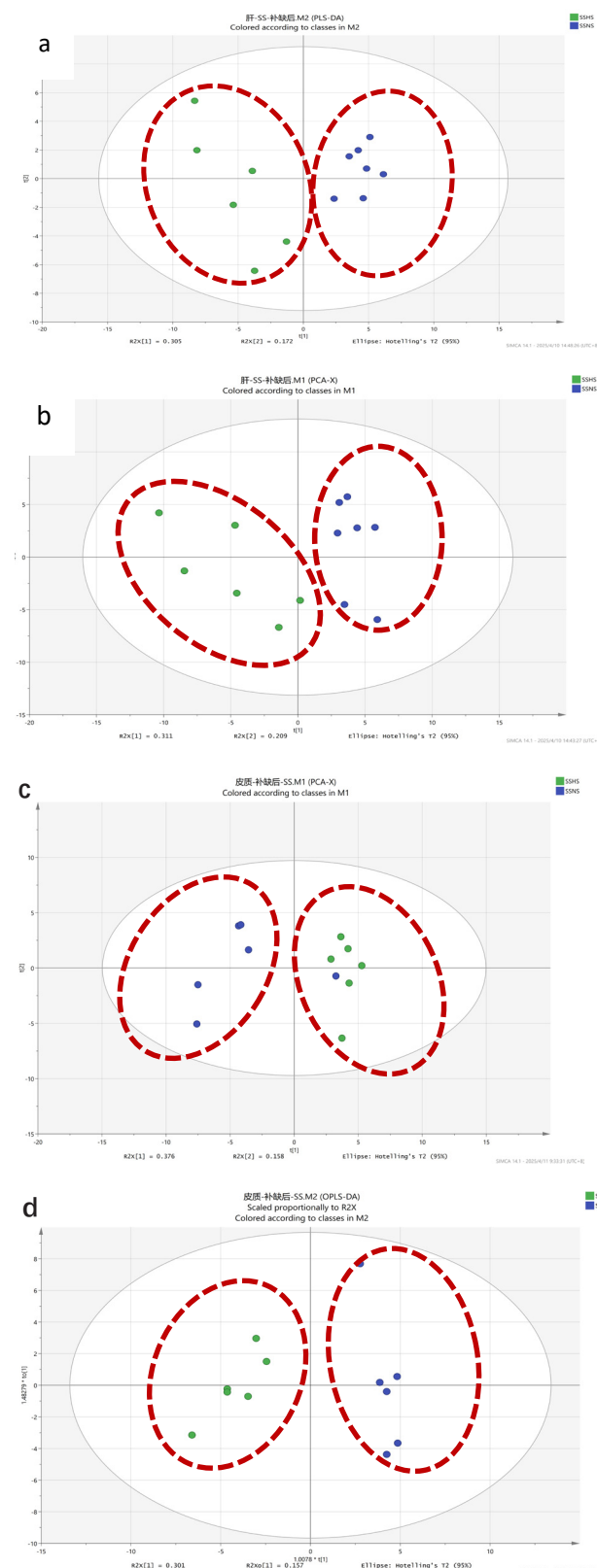


图4 SS大鼠高盐饮食后肝脏PCA和PLS-DA代谢模式分析。

(a) 肝脏低盐组PCA分析，(b) 肝脏长期高盐组PLS-DA分析。(cd) 肾皮质低盐组和高盐组PCA对比分析。

Heatmap of Differential Metabolites in Liver

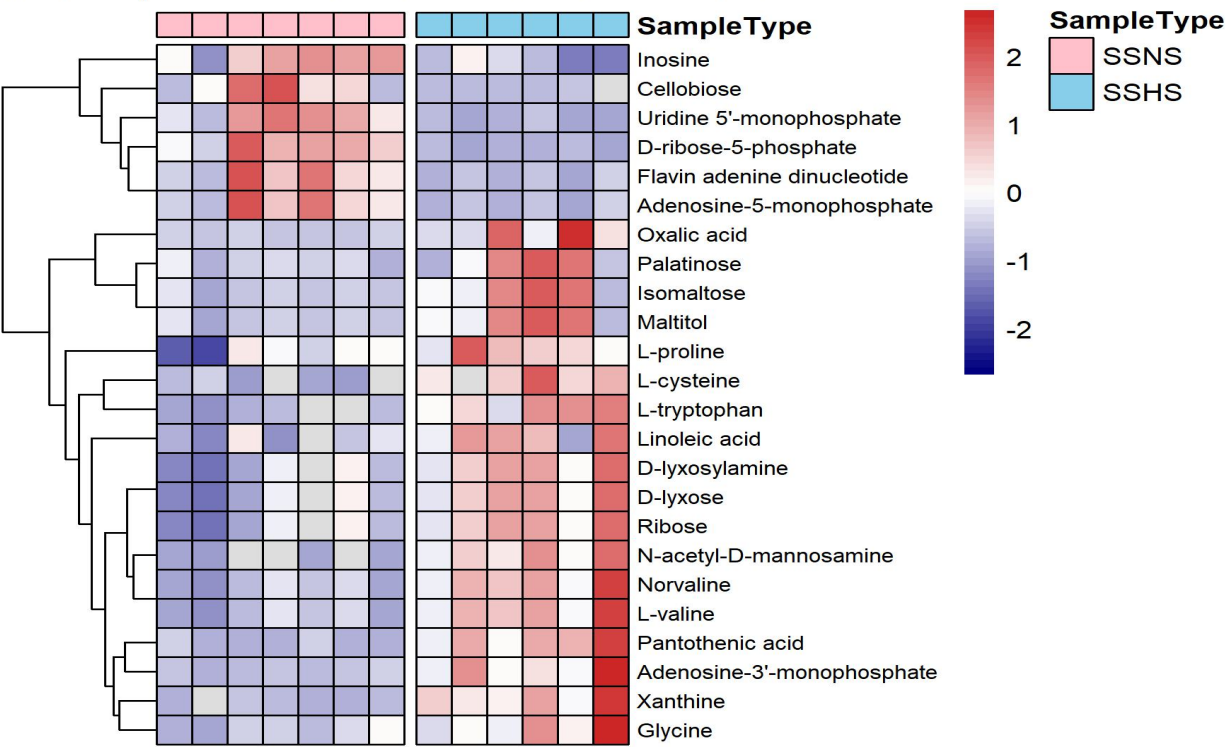


图5 SS大鼠在高盐饮食后肝脏中的差异代谢物可视化分析。每个方块代表每个样本，红色代表化合物上调，蓝色代表化合物下调。

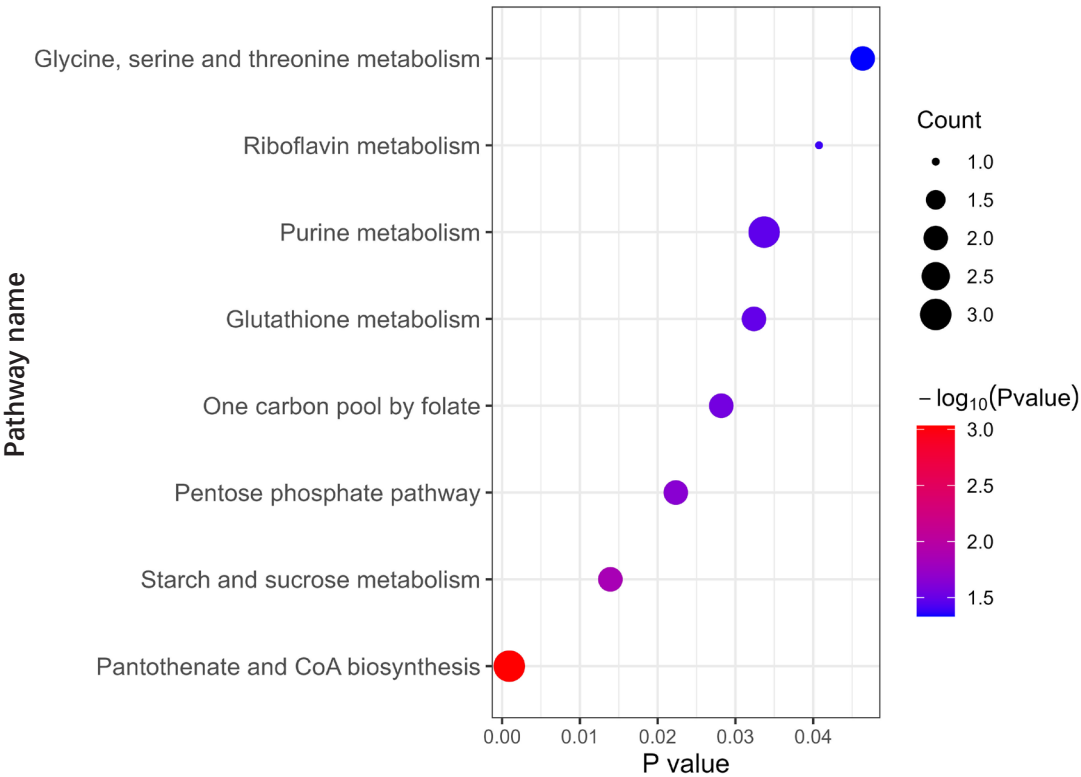


图6 SS大鼠在高盐饮食后肝脏中差异代谢物的代谢通路富集分析。Count代表代谢通路中的代谢物个数，圆点的颜色代表p值的大小，红色表示p值越大，蓝色表示p值越小。

Heatmap of Differential Metabolites in Cortex

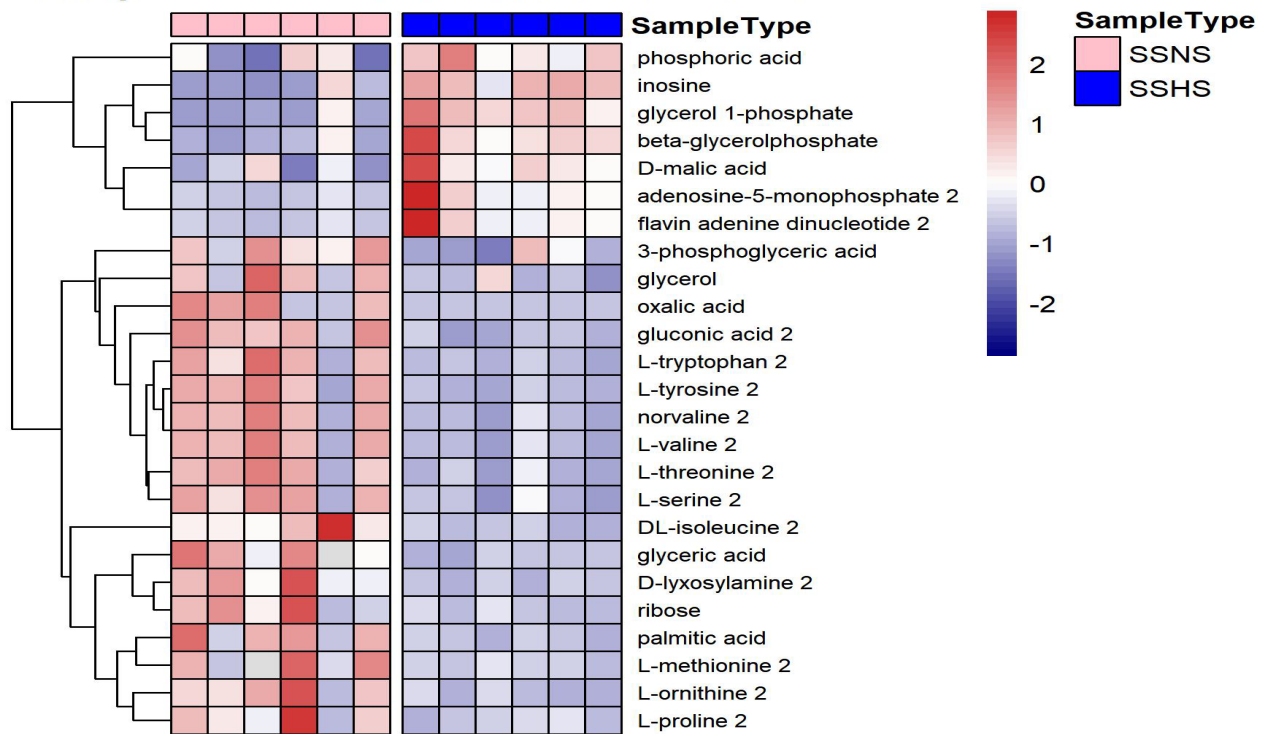


图7 SS大鼠在高盐饮食后肾皮质中的差异代谢物可视化分析。每个方块代表每个样本，红色代表化合物上调，蓝色代表化合物下调。

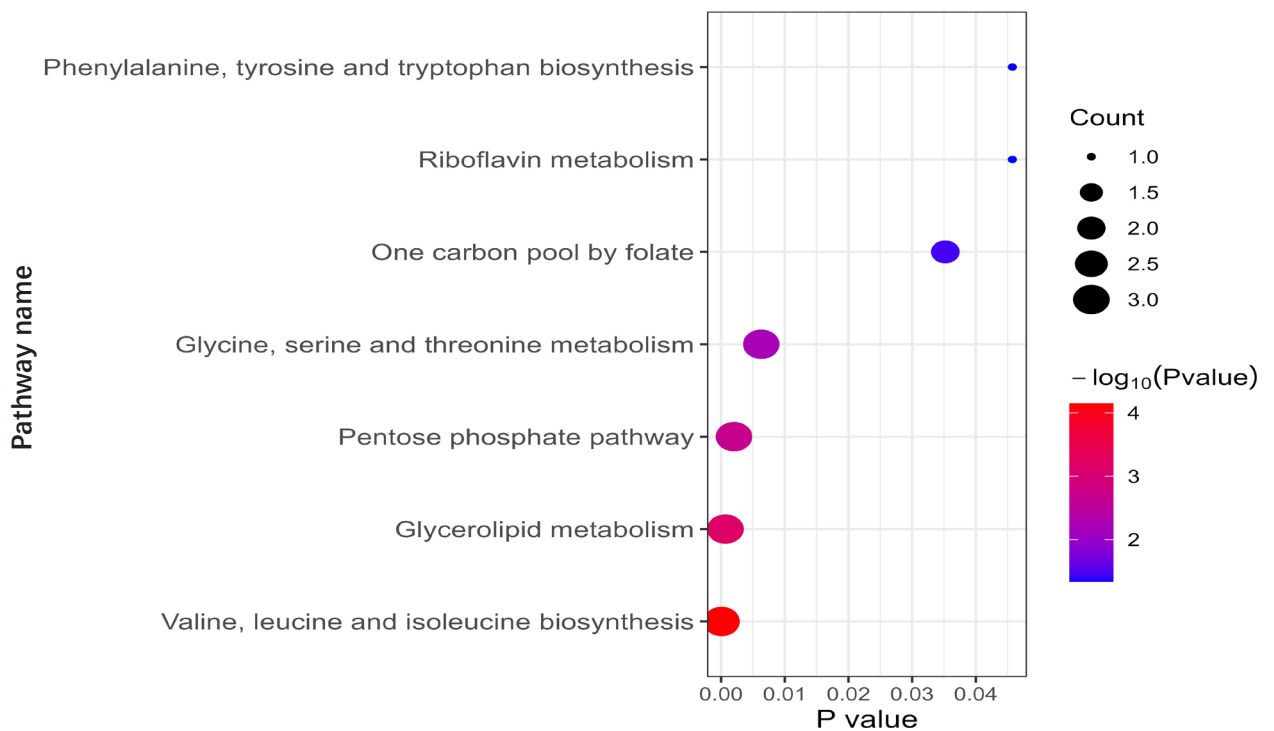


图8 SS大鼠在高盐饮食后肾皮质中差异代谢物的代谢通路富集分析。Count代表代谢通路中的代谢物个数，圆点的颜色代表p值的大小，红色表示p值越大，蓝色表示p值越小。

如图 4 所示, 绿色的圆点代表正常盐饮食组 (NS) 的样本, 蓝色的圆点代表高盐饮食组 (HS) 的样本, PCA 和 PLS-DA 模型中绿色点和蓝色点趋于分离, 表示 PCA 和 PLS-DA 的分析模式都能够很好地将两组之间样本明显分开, 表明了高盐饮食后 SS 大鼠的肝脏代谢轮廓发生了显著改变, 这种改变可能促进了 SS 大鼠盐敏感高血压的发生。

2.5 高盐饮食后 SS 大鼠肝脏差异代谢物分析

为了进一步探究高盐饮食对 SS 大鼠肝脏代谢模式的影响, 接着对两组之间的差异代谢物进行了鉴定, 并通过热图的形式进行展示。如图 5, 高盐饮食后肝脏中一共鉴定出了 25 种差异代谢物, 其中肌酐、纤维二糖、尿苷酸、核糖磷酸、黄素腺嘌呤二核苷酸、单磷酸腺苷等在内的 6 种代谢物发生了显著下调, 甘氨酸、黄嘌呤、AMP、泛酸、L- 缬氨酸、戊氨酸、N- 乙酰 -D- 甘露糖胺、核糖、D- 来苏糖、亚油酸、L- 色氨酸、L- 半胱氨酸等在内的 13 种代谢物发生了显著上调。

2.6 高盐饮食后肝脏代谢通路富集分析

为了探究高盐饮食后 SS 大鼠肝脏中的差异代谢物所影响的代谢通路, 使用 MetaboAnalyst 5.0 (<https://www.metaboanalyst.ca/MetaboAnalyst/>) 网站对差异代谢物进行通路富集分析, 并以气泡图的形式展示具有显著性差异的代谢通路 ($p < 0.05$)。如图 6, 高盐饮食后 SS 大鼠肝脏中一共富集出了 8 条差异代谢通路, 主要包括甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢通路, 核黄素代谢通路、嘌呤代谢通路、谷胱甘肽代谢通路、CO、戊糖磷酸途径、淀粉和糖代谢通路、泛酸和乙酰乙酸生物合成通路。以上结果表明了高盐饮食主要影响了大鼠肾脏中氨基酸代谢和能量代谢, 这可能与盐敏感高血压的形成有关。

2.7 高盐饮食后 SS 大鼠肾皮质差异代谢物分析

图 7, 高盐饮食后肾皮质中一共鉴定出了 25 种差异

代谢物, 其中 L- 脯氨酸、左旋鸟氨酸、L- 甲硫氨酸、软脂酸、核糖、D- 乳素胺、甘油酸、DL- 异亮氨酸、赖氨酸、L- 苏氨酸、L- 缬氨酸、戊氨酸、L- 色氨酸、葡萄糖酸、磷酸甘油酸等在内的 15 种代谢物发生了显著下调, 磷酸、肌苷、 β - 甘油磷酸酯等在内的 3 种代谢物发生了显著上调。

2.8 高盐饮食后肾皮质代谢通路富集分析

如图 8, 高盐饮食后 SS 大鼠肾皮质中一共富集出了 7 条差异代谢通路, 主要包括苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成通路, 核黄素代谢通路, CO, 甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢通路, 戊糖磷酸途径, 甘油酯代谢通路, 缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成通路。以上结果表明了高盐饮食主要影响了大鼠肾脏中氨基酸代谢和能量代谢, 这可能与盐敏感高血压的形成有关。

3 结语

根据本研究的实验结果可得出以下重要结论: (1) 长期高盐饮食可导致老年 Dahl 盐敏感大鼠抗氧化能力降低, 血压升高。(2) 长期高盐饮食可致老年 Dahl 盐敏感大鼠肾脏重量增加, 缘于肾组织纤维化或损伤, 肾脏出现排尿量增加, 可能与盐浓度升高引发的压力性利尿机制有关。(3) 长期高盐诱导老年 Dahl 盐敏感大鼠 NO 合成相关酶活性降低, 可能与其衰老后肾功能受损有关, 这直接影响血管舒张性降低。

在正常衰老状态下, 老年 DSS 大鼠肾小球硬化以及间质纤维化程度显著高于老年 SS.13BN 大鼠, 表现出更严重的肾损伤状态。高盐饮食后加剧了老年 DSS 和 SS.13BN 大鼠的肾损伤, 并且高盐对 DSS 大鼠肾脏结构和功能具有更大影响。

研究表明肾脏在血压盐敏感性的调节中起着关键作用, 高盐饮食导致 SS 大鼠肾脏功能异常可能是促进盐敏感高血压发生的关键因素。SS 大鼠在高盐饮食后, 肾脏

皮质中的差异代谢物主要表现为多种氨基酸和有机酸水平变化出现异常，磷酸、肌苷、 β -甘油磷酸酯等在内的 3 种代谢物发生了显著上调，表明了高盐饮食主要影响了大鼠肾脏中氨基酸代谢和能量代谢，这可能与盐敏感高血压的形成有关。来自美国的 DASH- 钠试验参与者尿液的代谢组学结果表明多种氨基酸水平与收缩压显著相关^[17]。

参考文献:

- [1] Arnett D K, Claas S A. Omics of blood pressure and hypertension [J]. *Circ Res*, 2018, 122(10): 1409-19.
- [2] Roth G A, Mensah G A, Johnson C O, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: Update from the gbd 2019 study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2982-3021.
- [3] Yang C, Wang W, Wang F, et al. Ambient pm(2.5) components and prevalence of chronic kidney disease: A nationwide cross-sectional survey in china [J]. *Environ Geochem Health*, 2024, 46(2): 70.
- [4] Cowley A W, Jr. The genetic dissection of essential hypertension [J]. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(11): 829-40.
- [5] Weinberger M H, Fineberg N S, Fineberg S E, et al. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans [J]. *Hypertension*, 2001, 37(2 Pt 2): 429-32.
- [6] Vlachovsky S G, Di Ciano L A, Oddo E M, et al. Role of female sex hormones and immune response in salt-sensitive hypertension development: Evidence from experimental models [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2023, 25(11): 405-19.
- [7] Santos J A, Tekle D, Rosewarne E, et al. A systematic review of salt reduction initiatives around the world: A midterm evaluation of progress towards the 2025 global non-communicable diseases salt reduction target [J]. *Adv Nutr*, 2021, 12(5): 1768-80.
- [8] 查龙杰. 我国老年人健康亚组及其转变特征研究 [D], 2024.
- [9] 王鸿懿. 老年高血压患者治疗目标及全天候血压控制 [J]. *中国临床保健杂志*, 2025, 28(03): 332-5.
- [10] Guanglin W, Huimin Y, Xiuying Q, et al. A case-control for the association between change in weight, family history and hypertension at different ages [J]. *Asia Pac J Public Health*, 2001, 13(2): 96-9.
- [11] Guasti L, Ambrosetti M, Ferrari M, et al. Management of hypertension in the elderly and frail patient [J]. *Drugs Aging*, 2022, 39(10): 763-72.
- [12] Franklin S S. Elderly hypertensives: How are they different? [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2012, 14(11): 779-86.
- [13] Mueller N T, Noya-Alarcon O, Contreras M, et al. Association of age with blood pressure across the lifespan in isolated yanomami and yekwana villages [J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(12): 1247-9.
- [14] Manning R D, Jr., Meng S, Tian N. Renal and vascular oxidative stress and salt-sensitivity of arterial pressure [J]. *Acta Physiol Scand*, 2003, 179(3): 243-50.
- [15] Zicha J, Dobešová Z, Vokurková M, et al. Age-dependent salt hypertension in dahl rats: Fifty years of research [J]. *Physiol Res*, 2012, 61(Suppl 1): S35-S87.
- [16] Wang L, Hou E, Wang L, et al. Reconstruction and analysis of correlation networks based on gc-ms metabolomics data for young hypertensive men [J]. *Anal Chim Acta*, 2015, 854(95-105).
- [17] Cheng Y, Song H, Pan X, et al. Urinary metabolites

associated with blood pressure on a low- or high-sodium diet

制中的作用研究》，项目编号：PHKT2305。

[J]. Theranostics, 2018, 8(6): 1468-80.

作者简介：孟婷婷，西安培华学院，副教授，硕士；

基金项目：2023 年西安培华学院校级科研项目《盐皮质激素受体（MR）在 Dahl 盐敏感老年大鼠高血压发病机

研究方向：从事基础医学病理生理学研究。