·综述·

中药防治高血压靶器官损害相关信号通路的研究进展Δ

周家谭[1*]，卢健棋[2#]，罗文宽[1]，杨　敏[1]（1.广西中医药大学研究生学院，南宁　530001；2.广西中医药大学第一附属医院心内科/国家中医心血管病临床医学研究中心分中心，南宁　530023）

中图分类号　R965；R286　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）05-0625-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.05.21

摘　要　高血压是一种常见的心血管疾病，当前我国高血压的患病率及病死率持续上升，且其并发症的致残致死率居高不下。血压持续升高可导致心、脑、肾、血管等多个靶器官损害。本文就中药防治高血压靶器官损害相关信号通路的研究进展作一综述，归纳出RhoA/ROCK、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、内皮素-1/一氧化氮、转化生长因子β$_1$/Smads、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B、Toll样受体4/核转录因子κB相关6条信号通路，以期为临床诊疗高血压及其靶器官损害的进一步研究提供理论证据。

关键词　中药；高血压；靶器官损害；信号通路

Research progress on signal pathways related to prevention and treatment of hypertension target organ damage by traditional Chinese medicine

ZHOU Jiatan[1], LU Jianqi[2], LUO Wenkuan[1], YANG Min[1] (1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Dept. of Cardiology/Branch of National Clinical Medical Research Center for Cardiovascular Diseases of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

ABSTRACT　Hypertension is a common cardiovascular disease. At present, the prevalence and mortality of hypertension in China continue to rise, the morbidity and mortality of complications remain high. The continuous increase of blood pressure can cause damage to multiple target organs such as heart, brain, kidney and blood vessels. This article reviews the research progress of signal pathways related to the prevention and treatment of hypertension target organ damage by traditional Chinese medicine, and summarizes six signal pathways related to RhoA/ROCK, renin-angiotensin-aldosterone system, endothelin-1/nitric oxide, transforming growth factor-β$_1$/Smads, phosphatidylinositide 3-kinases/protein kinase B, and Toll-like receptor 4/nuclear transcription factor-κB, in order to provide theoretical evidence for further research on clinical diagnosis and treatment of hypertension and its target organ damage.

KEYWORDS　traditional Chinese medicine; hypertension; target organ damage; signal pathway

高血压是一种常见的慢性疾病，属于代谢性疾病范畴，血压的持续升高可导致心、肾、脑等多个靶器官损害及代谢功能紊乱，是心血管疾病的重要危险因素。其病因病理复杂，且并发症致残致死率高，严重危害了人们的身体健康。当前，我国已有2.45亿人患有高血压，且其患病率及病死率呈不断攀升趋势[1]。近年来，随着中医药临床研究的不断深入，相关学者发现，中医药在高血压的病情控制与恢复方面具有独特优势，不仅能控制血压和缓解临床症状，还能有效减缓靶器官损害[2]。中医学以其独特的理论体系思想和中药多靶标、多通路、多成分、配伍多样性、全方位等优势，在防治高血压及其靶器官损害方面发挥了重要的作用，临床疗效显著[3]。近年来，关于中药防治高血压靶器官损害作用机制的研究逐渐增多，从中可以看出，中药通过多条信号通路发挥着防治高血压靶器官损害的作用。本文就中药防治高血压靶器官损害相关信号通路的研究进展作一综述，以期为临床诊疗高血压及其靶器官损害的进一步研究提供理论证据。

1　中医对高血压的认识

中医无“高血压”病名，历代医家结合其症状体征将其归属于“眩晕”“头痛”等范畴。中医经典医籍中有其相关症状及病因病机的论述：《黄帝内经》记载“上气不

Δ**基金项目**　国家自然科学基金资助项目（No.82160887）；广西自然科学基金项目（No.2021GXNSFBA196018，No.2021GXNSFAA220111）；广西岐黄学者培养项目（No.2022015-003-02）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：中医药防治心血管疾病的临床研究。E-mail：1871196064@qq.com

＃**通信作者**　教授，主任医师，博士生导师。研究方向：中医药防治心血管疾病的临床研究。E-mail：lujianqi666@163.com

足，脑为之不满……目为之眩”“督脉实则背僵，虚则头重，高摇之”“诸风掉眩皆属于肝”均反映了高血压与肝肾两脏密切相关；《素问·五脏生成篇》记载“徇，目冥耳聋，下实上虚……甚则为肝”，指出眩晕多属于本虚标实、上实下虚之证，发病部位在足少阳胆和足厥阴肝；朱丹溪在《丹溪心法·头眩》中强调“无痰不作眩”，张仲景在《金匮要略》中重申“心下有支饮，其人苦冒眩”，均证实了痰饮是眩晕的重要致病因素，治则以温化痰饮为法；孙思邈在《千金翼方》中载“肝厥头痛，肝火厥逆……必多眩晕”，指出肝气失调、肝郁化火，而肝火上犯清窍则头晕。综上，可知高血压的病位是在肝、胆、肾，病性属本虚标实，其主要致病因素为风、痰、火、瘀、虚5大类，初期、中期多为火证和饮证，后期多为虚证。现代研究表明，在病理生理机制上，火证多与交感神经系统活性增强有关，饮证多表现为肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）激活，虚证多与高血压后期靶器官损害、高血压危险因素及长期降压治疗密切相关[4]，故中医药防治高血压靶器官损害当以“扶正祛邪”为总治疗原则。

2　中药防治高血压靶器官损害相关信号通路

2.1　RhoA/ROCK信号通路

Rho家族蛋白是一组鸟苷三磷酸（guanosine triphosphate，GTP）结合蛋白，RhoA是Rho家族中研究较为广泛的一种蛋白，而ROCK是RhoA的下游激酶，主要包含ROCK1和ROCK2。RhoA-ROCK可作为一种分子开关，转导自发性高血压大鼠（spontaneous hypertensive rats，SHR）颈总动脉内皮细胞过量释放的前列腺素和活性氧（reactive oxygen species，ROS）的信号，以“打开”血管平滑肌收缩途径，从而增强SHR的血管收缩功能，延长内皮细胞的存活时间，促进成纤维细胞分裂，抑制肌球蛋白轻链（myosin light chain，MLC）磷酸酶活性，上调Ca^{2+}依赖性MLC磷酸化，使血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cell，VSMC）产生持续的收缩，从而参与肺动脉高压的发生（图1）[5]。有报道显示，RhoA/ROCK通路是各种平滑肌细胞功能的关键参与者，对于高血压在内的各种心血管疾病尤为重要[6]。中药可通过调节RhoA/ROCK信号通路保护心脏和血管，从而发挥防治高血压靶器官损害的作用。

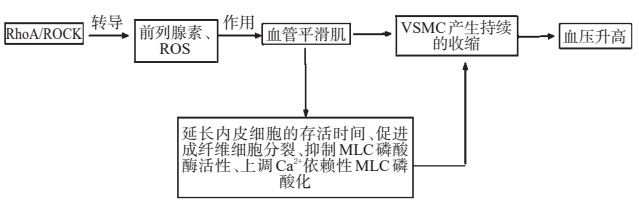


图1　RhoA/ROCK信号通路图

2.1.1　防治高血压所致心脏靶器官损害　关丽文等[7]研究发现，川芎嗪可降低高血压大鼠左心室组织ROCK1、RhoA、转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）mRNA和蛋白表达水平，以及肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白Ⅰ、血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，Ang Ⅱ）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）的含量，从而抑制RhoA/ROCK信号通路活性，减轻高血压所致心肌损伤。侯玮琼等[8]发现，天麻素可减少高血压大鼠心肌组织RhoA、ROCK mRNA及蛋白表达，降低IL-6水平及动脉收缩压，减小左心室肥厚指数，抑制胶原纤维合成，表明天麻素可通过调控RhoA/ROCK信号通路而降低血压、改善心室心肌细胞重构。

2.1.2　抑制高血压所致血管靶器官损害　李立杰等[9]报道，麝香通心滴丸可下调SHR的RhoA、ROCK、MLC磷酸酶及血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）mRNA水平，上调超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）活性，从而抑制RhoA/ROCK信号通路，进而防治高血压所致血管内皮细胞损伤。

2.2　RAAS信号通路

有研究表明，RAAS信号通路是参与高血压的关键途径，其抑制剂可以通过阻滞多靶点来调控血压和保护器官组织，从而减少心血管事件[8]。RAAS功能失调是引发高血压的主要机制之一，该过程包括血浆肾素活性（plasma renin activity，PRA）和血管紧张素转化酶（angiotensin-converting enzyme，ACE）、血管紧张素受体、醛固酮（aldosterone，ALD）及Ang Ⅰ、Ang Ⅱ、Ang Ⅲ等一系列激素的失衡[10]。相关研究显示，通过调节ACE 2/血管紧张素1～7[angiotensin（1-7），Ang（1-7）]/Mas受体轴的活性，可舒张血管、降低血压、改善血管内皮功能（图2）[11]。中药可通过调控RAAS保护心脏和肾脏，从而防治高血压靶器官损害。

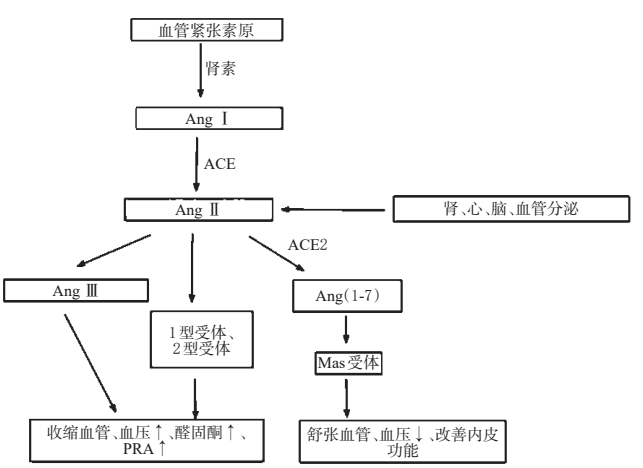


图2　RAAS信号通路图

2.2.1　改善高血压所致心脏靶器官损害　刘林等[12]发现，天麻芎苓止眩片可上调SHR的Ang（1-7）、ACE 2以及Mas的蛋白和mRNA表达水平，下调ALD和Ang Ⅱ

水平，以调节ACE 2/Ang(1-7)/Mas受体轴，抑制RAAS信号通路活性，从而发挥降血压的作用。陈利国等[13]报道，经益气活血复方干预后，SHR的血压、ALD和Ang Ⅱ水平均下降，VG染色结果显示模型大鼠左心室肥厚明显消退、间质胶原减少，提示该方可通过抑制RAAS信号通路活性，逆转高血压所致左心室肥厚。

2.2.2 抑制高血压所致肾脏靶器官损害 胡甲乙等[10]发现，复方高滋斑片可下调ACE、Ang Ⅱ1型受体(angiotensin Ⅱ type 1 receptor，AT1R)、肾素、Ang Ⅱ及ALD的表达水平，上调内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase，eNOS)mRNA的表达水平，减少胶原纤维累积，从而抑制RAAS信号通路活性，使血管舒张、血压降低，进而减轻高血压所致肾脏损害。徐洁等[14]报道，复方野菊花提取物可降低SHR的血压和Ang Ⅱ、ACE浓度，增加ACE 2蛋白表达，通过抑制过度激活的RAAS信号通路而改善肾脏病变。刘晓敏等[15]证实，复方苦豆子可降低SHR的PRA和Ang Ⅱ表达水平，抑制RAAS信号通路活性，从而降低血压，减轻肾小球血管壁肥厚及管腔狭窄。

2.3 ET-1/NO信号通路

内皮素(endothelin，ET)是一种缩血管多肽，含有3种亚型(ET-1、ET-2、ET-3)和21个氨基酸肽，其中ET-1是人类心血管系统中最活跃和最主要的ET异构体[16]。一氧化氮(nitric oxide，NO)由血管系统中的eNOS产生，通过其环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate，cGMP)依赖性机制发挥多种生物学功能，在扩散到VSMC后，可激活可溶性鸟苷酸环化酶-cGMP依赖性蛋白激酶途径，从而舒张血管[17]。当机体缺氧时，内皮细胞被激活，血管通透性增加，内皮细胞通过释放ET-1、Ang Ⅱ等内皮衍生物质使内皮依赖性血管收缩，以降低NO的生物利用度，进而诱发高血压(图3)[18]。可见，ET-1/NO信号通路在调控血压、防治高血压靶器官损害方面发挥着重要的作用。中药可通过对ET-1/NO信号通路的调节来保护肾脏和血管。

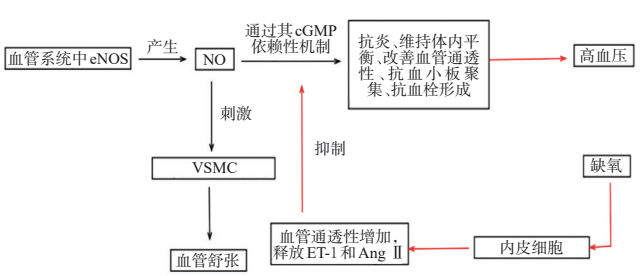


图3 ET-1/NO信号通路图

2.3.1 抑制高血压所致肾脏靶器官损害 胡芳等[19]发现，补肾活血稳压颗粒可通过抑制原发性高血压合并早期肾损害患者的同型半胱氨酸、ET-1和NO表达而降低血压，改善肾功能和肾动脉血液循环。刘晓敏等[15]报道，复方苦豆子可降低高血压复合高脂血症大鼠的ET、总胆固醇(total cholesterol，TC)和三酰甘油(triglyceride，TG)水平，提高eNOS和总一氧化氮合成酶(total nitric oxide synthase，T-NOS)水平，从而通过调控ET-1/NO信号通路来降压调脂、延缓肾功能损害。

2.3.2 改善高血压所致血管靶器官损害 赖娟等[20]报道，加味地黄汤可通过纠正ET-1/NO水平失衡来舒张血管、降低血压、减轻血管内皮功能损伤。靳冉等[21]发现，安宫降压丸可下调SHR的ET-1和Ang Ⅱ水平，提高NO和eNOS含量，从而纠正血管收缩功能失衡，改善血管壁结构病变。邬雨洁等[22]证实，寒痉汤可减少血清炎症因子和Ⅰ型胶原蛋白的表达，调节ET-1/NO水平，从而协同发挥降血压和保护血管的作用。

2.4 TGF-β_1/Smads信号通路

TGF-β_1可直接刺激细胞外基质的合成，诱导VSMC增生和肥大，促使成纤维细胞增生并向肌成纤维细胞转化，是参与高血压诱导血管重塑的重要因子[23]。Smads家族蛋白是TGF-β_1信号通路的下游靶点，其家族成员Smad 2、Smad 3与TGF-β_1受体结合后被磷酸化和激活，从而将信息转导至细胞核，促进胶原因子表达和心肌成纤维细胞转化；而Smad 7可通过干扰Smad 2和Smad 3的磷酸化来抑制信号转导过程[24](图4)。有研究认为，TGF-β_1/Smads信号通路与降低血压、逆转血管重构、抑制心肌细胞损伤和减轻肾纤维化、延缓肾损伤密切相关[23]。中药可通过干预TGF-β_1/Smads通路来防治高血压所致的心脏、肾脏及血管损害。

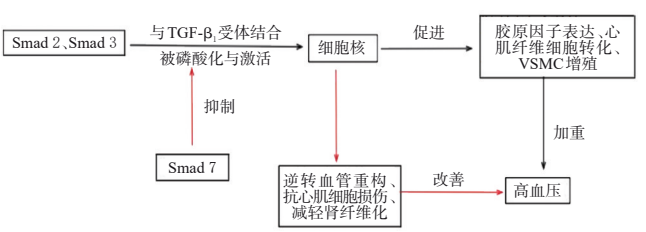


图4 TGF-β_1/Smads信号通路图

2.4.1 防治高血压所致心脏靶器官损害 陈纪烨等[24]研究表明，桂枝汤可下调心肌组织中TGF-β_1、Smad 2、Smad 3、α-平滑肌肌动蛋白、IL-6和TNF-α mRNA的含量，上调左心室射血分数和Smad 7含量，从而调控TGF-β_1/Smads信号通路、抑制炎症因子表达，进而改善高血压所致的心肌纤维化。Meng等[25]发现，积雪草酸可抑制TGF-β_1表达和Smad 2、Smad 3磷酸化，上调Smad 7含量，减少Ⅰ、Ⅲ型胶原蛋白生成，从而减轻压力超负荷引起的心脏纤维化，保持胶原代谢平衡，改善心脏功能。

2.4.2 改善高血压所致肾脏靶器官损害 胡坤媚等[26]发现，玉夏胶囊可提高SHR的Smad 7含量，降低TGF-β_1、Ang Ⅱ、Smad 4表达水平，减轻Smad 2、Smad 3磷酸

化，降低尿微量白蛋白、血清β_2-微球蛋白的含量，减少肾小球和肾小管胶原纤维沉积，从而调控TGF-β_1/Smads通路，改善高血压所致肾脏组织病理损伤。赵宇等[27]报道，辣椒素可通过激活瞬时受体电位香草酸亚型1（transient receptor potential vanilloid 1，TRPV1）和抑制TGF-β_1/Smads信号通路中各基因蛋白的表达，减轻高血压所致的肾小球损伤。

2.4.3　抑制高血压所致血管靶器官损害　严亚锋等[28]发现，脑清通颗粒可抑制SHR血管外膜中TGF-β_1和Smad 3表达从而抑制TGF-β_1/Smad信号通路，并下调动脉血管外膜Ⅰ、Ⅲ型胶原水平，进而降低血压、逆转血管外膜重塑。He等[29]报道，清眩降压汤可通过抑制TGF-β_1/Smads信号通路来减少VSMC增殖和胶原沉积，从而改善血管结构。

2.5　PI3K/Akt信号通路

磷脂酰肌醇3激酶（phosphatidylinositide 3-kinases，PI3K）是一种胞内磷脂酰肌醇激酶，可激活其下游关键靶点蛋白激酶B（protein kinase B，Akt），以促进细胞增殖和分化。有研究表明，消除PI3K活性和增强PI3K/Akt信号转导，可减少心肌组织的氧化应激和心肌细胞凋亡，调节VSMC的增殖、迁移、凋亡和去分化，缓解血管重塑导致的肺动脉高压，改善高血压造成的血管炎症和氧化应激（图5）[30]。中药可通过对PI3K/Akt信号通路的调控而减轻高血压对心、脑、肾及血管的损害。

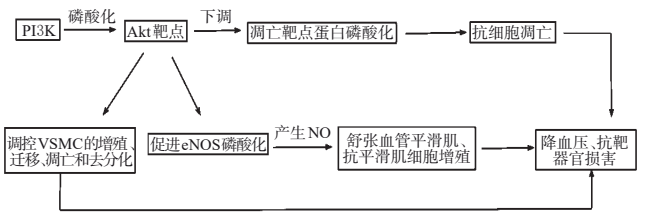


图5　PI3K/Akt信号通路图

2.5.1　抑制高血压所致心脏靶器官损害　曲怡等[31]发现，补阳还五汤可降低SHR的AT1R和Ang Ⅱ表达水平，提高PI3K、Akt的mRNA表达水平，抑制Ang Ⅱ/AT1R轴的活性，纠正PI3K/Akt信号通路的失衡状态，从而控制血压、减轻心肌组织损伤。Cheng等[32]报道，清大颗粒可有效降低SHR的Ang Ⅱ、磷酸化PI3K（phosphorylated PI3K，p-PI3K）、磷酸化Akt（phosphorylated Akt，p-Akt）和B细胞淋巴瘤2（B cell lymphoma-2，Bcl-2）表达水平，提高ROS活性和Bcl-2相关X蛋白（B-cell lymphoma-2 associated X protein，Bax）含量，从而减轻高血压所致的心脏肥大和细胞凋亡。

2.5.2　改善高血压所致肾脏靶器官损害　胡浩然等[33]研究表明，芝麻素可下调SHR的p-Akt、磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（phosphorylated mammalian target of rapamycin，p-mTOR）及Bax水平，上调SOD活性和Bcl-2水平，减少肾小球与肾小管胶原纤维沉积，从而抑制PI3K/Akt/p-mTOR通路，改善肾脏损伤。施滢等[34]发现，复方高滋斑片可刺激PI3K/Akt信号通路活性，上调PI3K和Akt的表达，从而改善高血压所致的肾脏损害，延缓肾纤维化进程。

2.5.3　改善高血压所致大脑靶器官损害　孟玉娟等[35]报道，补阳还五汤可使患者血清中PI3K、Akt、Bcl-2和Bax的表达水平显著降低，从而调控PI3K/Akt通路中的蛋白磷酸化，进而降低血压，抑制细胞凋亡及高血压所致的大脑病变，保护神经功能。Zhang等[36]发现，川芎嗪能抑制易中风的SHR基底动脉平滑肌细胞中PI3K/Akt的活性，从而阻止细胞增殖及基底动脉重构，保护大脑。

2.5.4　抑制高血压所致血管靶器官损害　江华等[37]发现，当归挥发油可提高PI3K、Akt、p-Akt、eNOS及磷酸化一氧化氮合酶（phosphorylated nitric oxide synthase，p-eNOS）的表达水平，从而调控PI3K/Akt/eNOS信号通路中的蛋白表达，进而改善内皮功能、降低血压。居来提·艾买提等[38]报道，姜黄素可通过降低自噬相关的PI3K/Akt信号通路活性，从而改善高血压病变血管的胶原重构。尹超等[39]也报道，铁皮石斛复方能促进PI3K/Akt/eNOS信号通路中的蛋白表达，增加高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）和eNOS含量，降低细胞间黏附分子1（intercellular cell adhesion molecule-1，ICAM-1）表达水平和动脉粥样硬化指数，从而降低血压、抗血管内皮及主动脉病变。

2.6　TLR 4/NF-κB信号通路

Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR 4）是细菌内毒素脂多糖的特异性受体，作为高血压和Ang Ⅱ诱导的心脏炎症和重塑的重要介质，可将信号转导至细胞，激活细胞核内的核转录因子κB（nuclear transcription factor-κB，NF-κB），上调炎症细胞因子表达水平，从而促进组织炎症损伤（图6）。有研究表明，通过调控TLR 4/NF-κB信号转导，可减轻与高血压相关的炎症和氧化应激，从而防治高血压所致靶器官损害[40]。中药可通过对TLR 4/NF-κB信号通路的抑制来减轻炎症反应、降低血压、防治肾脏及血管损害。

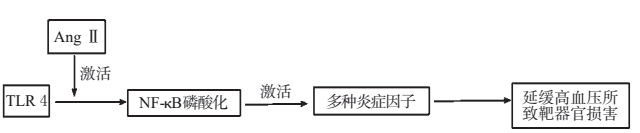


图6　TLR 4/NF-κB信号通路图

2.6.1　抑制高血压所致肾脏靶器官损害　杨易韵等[41]研究证实，地龙多肽类组分可通过降低SHR血清中Ang Ⅱ的浓度，抑制TLR 4/NF-κB信号通路中相关蛋白TLR 4和NF-κB p65的表达，使肾脏局部的炎症因子减少，从而保护肾脏。Zhao等[42]发现，麝香保心丸可使

SHR血清中的炎症因子、TLR 4、TGF-β和尿蛋白含量降低，从而减轻炎症反应，改善早期高血压所致的肾损害。

2.6.2　抑制高血压所致血管靶器官损害　刘鑫等[43]发现，牛蒡根水提取物可抑制血管内皮细胞中TLR 4的表达，上调NF-κB抑制蛋白α（inhibitor alpha of NF-κB，IκBα）蛋白水平，从而调控TLR 4/NF-κB信号通路活性，减轻炎症反应及高血压所致血管内皮损伤程度。李霞等[44]报道，复方钩藤降压片可降低炎症因子单核细胞趋化蛋白1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP-1）和Ang Ⅱ水平，提高抑炎因子Ang（1-7）含量，下调胸主动脉组织内皮细胞TLR 4/NF-κB信号通路的活性，从而抑制高血压所致炎症反应。

3　总结与展望

中医药在防治高血压上有着独特的优势，治疗上多采用辨证论治或分期与辨证论治结合的方法，运用经方、中成药等多种手段，标本兼顾，在降低血压，缓解临床症状，减轻心、脑、肾、血管等靶器官损害等方面效果明显。现代研究显示，中药可通过RhoA/ROCK、RAAS、ET-1/NO、TGF-β_1/Smads、PI3K/Akt、TLR4/NF-κB等多个信号转导通路，减少高血压所致的靶器官损害，降低患者的致残率和致死率，其作用机制与中药的多成分、多靶点、多作用机制及配伍的多样性密切相关。

目前，中医药防治高血压的研究多在国内进行，临床试验研究规模小，缺乏规范、客观的诊断、辨证标准和长期的临床监测数据。因此，后期还需要加强跨地区研究团队合作，发挥不同地区团队、名医的优势，制定行业标准，进行多中心大规模临床研究，以期提供更多中医药防治高血压的循证医学证据。此外，目前有关中医药防治高血压的研究多局限在临床观察和药物评价方面，对其基础研究、发病机制和经验继承方面的探究不足，而且多数临床研究只表述了中药的有效性和安全性，尚未与临床其他常用药物进行对比。因此，未来可进一步加强对老中医经验传承及基础实验方面的研究，在现有信号通路研究的基础上，深入探索中医药在防治高血压靶器官损害方面的作用机制，并与临床常用高血压防治药物的疗效、安全性等进行比较，从而扩大中药优势病种的治疗范围，促进祖国中医学创新发展。

参考文献

[1] 马丽媛，王增武，樊静，等.《中国心血管健康与疾病报告2021》关于中国高血压流行和防治现状[J]. 中国全科医学，2022，25（30）：3715-3720.

[2] 乔利杰，李彬，王永霞，等. 近六年中成药防治原发性高血压病的临床研究证据图分析[J]. 中国中药杂志，2022，47（19）：5375-5382.

[3] 王亦菲，郭丽君，高风，等.20种常用中成药治疗高血压病的临床研究证据图分析[J]. 中国中药杂志，2022，47（18）：5097-5105.

[4] 孟醒，熊兴江.《高血压中医诊疗专家共识》解读[J]. 中国实验方剂学杂志，2022，28（11）：192-205.

[5] ZHAO L Y，YUAN F，PAN N，et al. CFTR deficiency aggravates Ang Ⅱ induced vasoconstriction and hypertension by regulating Ca^{2+} influx and RhoA/ROCK pathway in VSMCs[J]. Front Biosci（Landmark Ed），2021，26（12）：1396-1410.

[6] WANG W J，HE Q J，ZHUANG C C，et al. Apatinib through activating the RhoA/ROCK signaling pathway to cause dysfunction of vascular smooth muscle cells[J]. Appl Biochem Biotechnol，2022，194（11）：5367-5385.

[7] 关丽文，黄良玖，赵红梅，等. 川芎嗪对两肾一夹高血压模型大鼠心肌的保护作用及机制[J]. 中华高血压杂志，2022，30（4）：364-370.

[8] 侯玮琼，姜北，赵岩，等. 基于RhoA/ROCK通路研究天麻素对高血压病左心室肥厚大鼠心室重构的影响[J]. 安徽中医药大学学报，2021，40（1）：70-75.

[9] 李立杰，葛华，陈曦，等. 麝香通心滴丸对高血压大鼠血管内皮功能及Rho/ROCK信号通路的影响[J]. 中国医科大学学报，2020，49（6）：485-489，504.

[10] 胡甲乙，朱瑶，刘军锋，等. 复方高滋斑片对自发性高血压大鼠的降压作用及对RAAS调控机制的研究[J]. 世界科学技术：中医药现代化，2021，23（7）：2227-2236.

[11] ZHANG F，CHEN A D，PAN Y，et al. Research progress on pulmonary arterial hypertension and the role of the angiotensin converting enzyme 2-angiotensin-（1-7）-mas axis in pulmonary arterial hypertension[J]. Cardiovasc Drugs Ther，2022，36（2）：363-370.

[12] 刘林，李弘，任卫琼，等. 天麻芎苓止眩片对自发性高血压大鼠ACE 2/Ang（1-7）/Mas轴的影响[J]. 中国中西医结合杂志，2022，42（5）：611-617.

[13] 陈利国，戴勇，张纯，等. 益气活血复方逆转自发性高血压大鼠左室肥厚的实验研究[J]. 时珍国医国药，2006，17（10）：1889-1891.

[14] 徐洁，苏洁，魏柯健，等. 复方野菊花提取物对代谢性高血压模型大鼠的降压作用研究[J]. 中药新药与临床药理，2022，33（7）：893-901.

[15] 刘晓敏，陈虹. 复方苦豆子对自发性高血压复合高脂血症大鼠脏器的保护作用和降压调脂的作用机制[J]. 中国兽医杂志，2020，56（4）：105-108，145.

[16] SALIM E，RAMACHANDRAN V，ANSARI N，et al. Association of endothelin-converting enzyme and endothelin-1 gene polymorphisms with essential hypertension in Malay ethnics[J]. Genet Res（Camb），2022，2022：9129960.

[17] WU Y，DING Y，RAMPRASATH T，et al. Oxidative stress，GTPCH1，and endothelial nitric oxide synthase uncoupling in hypertension[J]. Antioxid Redox Signal，2021，34（9）：750-764.

[18] JIANG S, CHEN G J, YANG Z H, et al. Testosterone attenuates hypoxia-induced hypertension by affecting NRF1-mediated transcriptional regulation of ET-1 and ACE[J]. Hypertens Res, 2021, 44(11): 1395-1405.
[19] 胡芳, 沈金峰, 胡良伟, 等. 补肾活血稳压颗粒对原发性高血压合并早期肾损害患者ET-1、NO、Hcy及生活质量影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(1): 148-150.
[20] 赖娟, 王勉, 邓霖, 等. 加味地黄汤对老年高血压病(肝肾阴虚型)患者MMP-2、Hcy、肾素及血管内皮功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(9): 2204-2207.
[21] 靳冉, 张志聪, 岳枫, 等. 安宫降压丸对自发性高血压大鼠的降压作用及机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4801-4804.
[22] 邬雨洁, 张明泉, 纪永利, 等. 寒痉汤及其拆方对寒凝证高血压大鼠血清炎症因子、血管内皮功能及纤维化的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(6): 10-18.
[23] XIAO H P, LI B D, YANG X M, et al. Interference of TGF-β1/Smad 7 signal pathway affects myocardial fibrosis in hypertension[J]. Pak J Pharm Sci, 2020, 33(6): 2625-2631.
[24] 陈纪烨, 周国锋, 王永成, 等. 桂枝汤桂枝-白芍不同比例配伍通过调节TGF-β1/Smads信号通路及慢性炎症改善盐敏感高血压大鼠心肌纤维化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 50-58.
[25] MENG Z, LI H Y, SI C Y, et al. Asiatic acid inhibits cardiac fibrosis through Nrf 2/HO-1 and TGF-β1/Smads signaling pathways in spontaneous hypertension rats[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 74: 105712.
[26] 胡坤媚, 胡浩然, 沈媛媛, 等. 中药玉夏胶囊对自发性高血压大鼠肾纤维化的改善作用及TGF-β1/Smads信号通路的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(4): 387-393.
[27] 赵宇, 刘燕, 商黔惠, 等. 辣椒素对高盐诱导大鼠肾小球损害及转化生长因子β1/Smads通路的影响[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(9): 837-844.
[28] 严亚锋, 王川, 王文斌, 等. 基于TGF-β1/Smad信号通路探讨脑清通颗粒对肝热痰瘀证高血压大鼠血管外膜的作用及机制[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(2): 165-169.
[29] HE F, CHU J F, CHEN H W, et al. Qingxuan Jiangya Decoction prevents blood pressure elevation and ameliorates vascular structural remodeling via modulating TGF-β1/Smad pathway in spontaneously hypertensive rats[J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(3): 180-187.
[30] HU Z, SONG Q, MA H, et al. TRIM 32 inhibits the proliferation and migration of pulmonary artery smooth muscle cells through the inactivation of PI3K/Akt pathway in pulmonary arterial hypertension[J]. J Bioenerg Biomembr, 2021, 53(3): 309-320.
[31] 曲怡, 王建波, 薛亚楠, 等. 补阳还五汤对高血压模型大鼠心肌组织中AngⅡ/AT1R与PI3K/Akt轴的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(2): 169-172.
[32] CHENG Y, SHEN A L, WU X Y, et al. Qingda Granule attenuates angiotensin Ⅱ-induced cardiac hypertrophy and apoptosis and modulates the PI3K/AKT pathway[J]. Biomedecine Pharmacother, 2021, 133: 111022.
[33] 胡浩然, 宣佳利, 杨解人, 等. 芝麻素改善自发性高血压大鼠肾损伤的作用及与PI3K/Akt/mTOR信号通路的关系[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(4): 719-725.
[34] 施滢, 胡甲乙, 朱瑶, 等. 复方高滋斑片通过PI3K/AKT改善自发性高血压大鼠肾损伤的研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(3): 553-556.
[35] 孟玉娟, 周莹, 金一峰, 等. 补阳还五汤治疗高血压合并脑梗死的疗效及对血清PI3K/Akt信号通路的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(4): 786-790.
[36] ZHANG B L, ZHANG Y, DENG F, et al. Ligustrazine prevents basilar artery remodeling in two-kidney-two-clip renovascular hypertension rats via suppressing PI3K/Akt signaling[J]. Microvasc Res, 2020, 128: 103938.
[37] 江华, 毛玉娟, 杨锐, 等. 当归挥发油对自发性高血压大鼠血管内皮相关信号通路PI3K/Akt/eNOS的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(4): 794-796.
[38] 居来提·艾买提, 阿布都沙拉木·阿布都热衣木, 热孜万古丽·吐尔汗. 姜黄素通过PI3K/Akt通路抑制血管紧张素Ⅱ诱导高血压中血管胶原重构[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(14): 3493-3496.
[39] 尹超, 徐俞悦, 陈国杨, 等. 铁皮石斛复方对"饮食不节"致高血压大鼠的药效及PI3K/Akt/eNOS信号通路的影响[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(11): 2345-2351.
[40] LIN Y M, BADREALAM K F, KUO W W, et al. Nerolidol improves cardiac function in spontaneously hypertensive rats by inhibiting cardiac inflammation and remodelling associated TLR4/NF-κB signalling cascade[J]. Food Chem Toxicol, 2021, 147: 111837.
[41] 杨易韵, 牛璐璐, 柴辉, 等. 地龙多肽类组分对SHR肾脏TLR4/NF-κB信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2): 82-88.
[42] ZHAO J H, ZHANG L, LIU Y, et al. Effect of Shexiang Baoxin Pill in alleviating early hypertensive renal injury in rats[J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(1): 47-53.
[43] 刘鑫, 马维红, 邓晓兰, 等. 牛蒡根水提取物对高血压患者血清致伤血管内皮细胞TLR 4、NF-κB表达的影响[J]. 海南医学, 2017, 28(3): 352-355.
[44] 李霞, 曾勇, 张稳. 复方钩藤降压片调节TLR 4/NF-κB信号通路对自发性高血压大鼠炎症状态的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(2): 168-172.

(收稿日期: 2022-08-29 修回日期: 2023-02-02)
(编辑: 胡晓霖)