

活血化瘀中药基于机械性敏感离子通道治疗高血压研究策略的展望

张家祥^{1,3}, 钟颖³, 黄娜娜³, 邱江莹³, 刘持年¹, 孙蓉^{2,3*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250012

3. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033

摘要: 目前高血压 (hypertension, HTN) 存在发病率增加、发病年龄前移的现象, 可并发多种心脑血管疾病且预后不良; 其发病机制与血管内皮损伤及其介导的炎症、血流机械力改变、血管重构有关。血管生物力学变化是本病的早期和关键致病因素, 机械性敏感离子通道及其蛋白通过改善细胞膜张力、调节血管张力及收缩力、参与血管重塑等血管生物力学变化影响高血压的病理进程。活血化瘀类中药发挥对高血压患者血流机械力的调控及维持血压平衡作用, 临床有多种中成药用于高血压的治疗, 具有良好的疗效。通过对机械性敏感离子通道蛋白家族对心血管系统疾病的调控进展及基于机械力调控的活血化瘀类中药对高血压治疗机制进行综述, 并对活血化瘀类中药通过机械性敏感离子通道干预高血压进程的可行性进行展望, 期为高血压的临床治疗策略提供新的参考。

关键词: 机械敏感性离子通道; 活血化瘀药; 中药; 高血压; 研究进展

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)08-2493-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.08.035

Prospects for research strategies of blood-activating and stasis-resolving TCM in treatment of hypertension based on mechanically sensitive ion channels

ZHANG Jia-xiang^{1,3}, ZHONG Ying³, HUANG Na-na³, KUANG Jiang-ying³, LIU Chi-nian¹, SUN Rong^{2,3}

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Advanced Medical Research Institute, Shandong University, Jinan 250012, China

3. The Second Hospital, Shandong University, Jinan 250033, China

Abstract: Hypertension (HTN) has an increased incidence currently combined with advanced age of onset, which can be complicated by a variety of cardiovascular and cerebrovascular diseases and poor prognosis; Its pathogenesis is related to vascular endothelial injury, its mediated inflammation, blood flow mechanical forces changes and vascular remodeling. Vascular biomechanics changes are the early and key pathogenic factors of this disease. Mechanically sensitive ion channels and their proteins affect the pathological process of hypertension by improving cell membrane tension, regulating vascular tension and contractility, and participating in vascular biomechanical changes such as vascular remodeling. Traditional Chinese medicine (TCM) with blood-activating and stasis-resolving efficacy play an important role in regulating the mechanical force of blood flow in patients with hypertension and maintaining the balance of blood pressure. A variety of Chinese patent medicines are clinically used in the treatment of hypertension with good curative effects. This article reviews the progress in the regulation of mechanically sensitive ion channel protein family on cardiovascular diseases and the mechanism of blood-activating and stasis-resolving TCM based on the regulation of mechanical forces on the treatment of hypertension. The feasibility of the blood pressure process intervened by blood-activating and stasis-resolving TCM is expected to provide a new reference for the clinical treatment strategy of hypertension.

Key words: mechanosensitive ion channel; blood-activating and stasis-resolving medicine; TCM; hypertension; research progress

高血压是导致多种心脑血管疾病的危险因素, 升高^[1-3]。长期高血压状态将会增加脑卒中、糖尿病、冠心病、高血压视网膜病变、慢性肾功能不全等疾病。基于国内成人高血压普查发现, 高血压发生率逐年

收稿日期: 2020-12-15

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81773997); 泰山学者工程专项经费项目 (ts201511107)

作者简介: 张家祥, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药药理与毒理。E-mail: zjx46875@163.com

*通信作者: 孙蓉, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药药理与毒理研究。E-mail: sunrong107@163.com

病发生风险。血管平滑肌细胞及内皮细胞作为血管壁主要构成。高血压患者的血流剪切力发生改变,并对血管壁细胞产生机械刺激变化,进而激活血管壁细胞中的机械性敏感离子通道。机械性敏感离子通道是将外界机械刺激转化为电信号或其他生物活动传导入细胞的离子通道,是细胞对机械力感知的分子基础。有研究表明机械性敏感离子通道在高血压等心血管疾病的发生发展过程中起到重要作用。中医认为“气病”“血病”“脉病”贯穿高血压发病过程,根据“久病多瘀”理论,提出活血化瘀药治疗高血压。本文通过对临床常用治疗高血压的活血化瘀药通过干预机械性敏感离子通道进行综述和展望,以期高血压治疗提供进一步参考。

步参考。

1 高血压与心血管生物力学的关系

1.1 心血管生物力学概述

心血管系统生物力学包括血管的力学性质与血流动力学。血管壁由内、中、外 3 部分组成。其中中层由肌肉组织组成,是血管壁力学性质的主要决定因素;其中胶原纤维与弹性纤维作为动脉非线性力学性质的基础,与平滑肌的性质、分布及空间构型共同决定了中层组织的力学性质^[4]。血液作为一种特殊的流体,其基本原理与一般流体力学原理相同^[1,5-6]。血液在血管内流动对血管壁产生力的作用,依据血流对管壁产生压力的方向,分为剪切应力与周向应力。其中心血管生物力学与血管收缩关系见表 1。

表 1 心血管生物力学与血管收缩关系

Table 1 Relationship between cardiovascular biomechanics and vasoconstriction

调控因素	性质	血管变化
平滑肌	应力-应变滞后环面积大,应力松弛显著	维持血管张力与阻力,调节血管力学性能
弹性纤维	各向同性材料,弹性模量较小,抗张强度低,应力-应变滞后环面积小,应力松弛不明显	压力下保证动脉血管可扩张性
胶原纤维	各向异性材料,弹性模量高,抗张强度高	压力下保持血管结构完整性

心血管系统是一个以心脏为中心的力学系统^[7]。心血管的力学性质及血流动力学通过血压的变化影响血液在机体的运动与分布,改变各组织间营养物质及代谢产物的分配与平衡,维持机体稳态。心血管生物力学通过对血液流动影响因素的研究,探究与血管重建相关的力学因素,从力学角度寻找心血管潜在的药物作用靶点、心血管信号转导通路和力学调控途径,为心血管疾病的发生建立理论基础,继而为心血管疾病的预防及治疗提出可行性策略^[8-11]。

1.2 高血压概述

血压,即血管内血流对单位面积血管壁的侧压力的大小,临床监测血压一般为动脉血压。高血压是指以体循环动脉血压增高为主要特征的临床综合征,可伴随心、脑、肾等重要器官的功能或器质性损伤继而导致其功能衰竭^[1]。临床依据患者未使用降压药情况下,测得收缩压 ≥ 140 mm Hg 和/或舒张压 ≥ 90 mm Hg,诊断为高血压。

1.2.1 高血压发病机制 高血压的发病机制一般认为与内皮损伤、血管平滑肌细胞增生、基质沉积所致的血管壁增厚和管腔狭窄、血管重构等因素有关。按照调控机制的不同,将高血压的调控分为神

经调控、肾脏调控、激素调控、血管调控、胰岛素抵抗调控。具体见图 1。

血管张力和血压变化由血管自主调节功能控制,内皮细胞通过感知血液剪切力,释放一氧化氮(NO)等血管舒张因子是调控血压的重要因素。肾素-血管紧张素-醛固酮系统通过促进内皮细胞释放 NO 等血管收缩因子,改变血管收缩参与高血压的发生发展过程。Ortega 等^[12]通过对美国黑人人群中高血压发病机制进行研究,发现高血压与肥胖症的发生、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活和盐摄入量有直接关系。对高血压动物外周系统的研究发现,巨噬细胞极化可以通过炎症细胞因子刺激神经免疫系统导致血压升高,参与高血压的发生;而血管紧张素可以促进 M2 型巨噬细胞分化,进一步推动高血压的发生^[13]。

钠、钾、钙等阳离子参与机体心脏跳动、神经递质合成与释放、凝血等生理活动。各离子通道异常会导致交感神经异常放电,引起高血压的发生。肾脏对维持机体钠、钾离子平衡具有重要作用,富含钠离子及钾离子缺乏的现代饮食,导致机体对钠、钾离子摄入失衡,进而导致氧化应激和肾小管间质炎症的发生;相关动物实验表明,血管紧张素诱导的肾脏

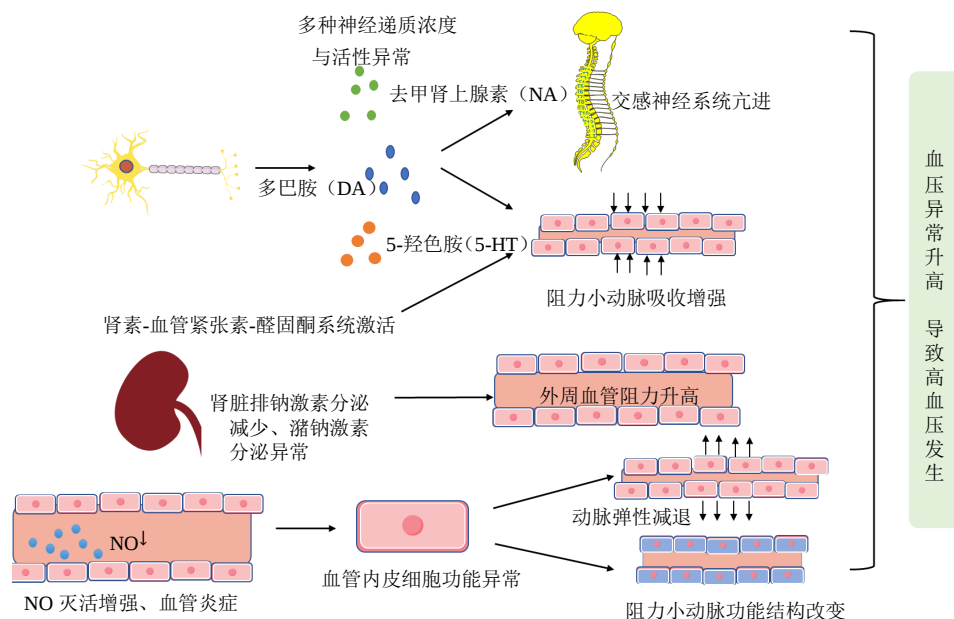


图 1 高血压发病机制

Fig. 1 Pathogenesis of hypertension

与心血管系统中的氧化应激是高血压发病的重要机制，而高盐摄入引起钠离子水平过高介导的动脉压升高可能是盐敏感型高血压的发病原因^[14-17]。基于表观遗传学研究发现，高血压病理过程中存在不改变 DNA 序列但表达性状发生改变的现象，其中 MicroRNA (miRNA) 通过调控血管紧张素 II 的水平、参与血管平滑肌细胞表型转化、影响内皮细胞功能等方面在血压调节中具有重要作用^[18]。

1.2.2 剪切力对高血压的影响 高血压时，随着动脉系统血液动力学的异常变化，剪切应力与周向应力也发生改变。段晓杰等^[19]通过计算机仿真技术，重建主动脉三维模型，在不同血压条件下，观察主动脉内血流对主动脉壁剪切力的变化；发现高血压下，血流对主动脉剪切力升高，易导致复杂的涡流情况，并随着血压升高，患主动脉夹层患者发生夹层破裂的可能性增加。临床研究发现^[20-21]，与正常人血压相比，高血压及高血压颈动脉不稳定斑块患者颈动脉血流剪切力均有不同程度降低，严重者可能发生患者斑块破裂致死。Bellien 等^[22]基于血流剪切力在高血压病程中的作用，对动脉血栓的形成进行了初步研究，发现高血压患者动脉中剪切力增加可能导致纤溶酶原激活物 (tissue plasminogen activator, t-PA) 水平升高，而后者可将纤溶酶原转化为丝氨酸蛋白酶纤溶酶，继而降解为纤维蛋白凝块，增加动脉血栓形成的风险。

1.2.3 中医对高血压的认识 中医无高血压相应

的病名与记载，属于“中风”“眩晕”“郁证”等范畴，以情志失调、饮食失节、过病久劳、内伤虚损为主要病因^[23]；病位在肝、脾、肾。古代医家认为“诸风掉眩，皆属于肝”，提倡高血压应从肝论治^[24]；但基于临床中高血压病程时间长、需终生服药，且其病机复杂多变，实证虚证交互为病，治疗不应只遵循从肝论治。故其病机表现为风、火、痰、虚、瘀；情志失调以致肝郁气滞，化热而热极生风，风阳上扰而头痛眩晕；久病过劳而五志过极，则化热生火，肝火上亢冲头目；又有饮食失节，内伤虚损，则食滞不化，聚湿成痰，引起气机不畅，迁延不愈以致痰阻化瘀，眩晕内生。

依据高血压中医证候临床调查发现，实证要素为阳亢、血瘀、痰湿、痰浊，虚证要素为阴虚、气虚^[25]。按辨证不同，治则不同，治以疏肝行气、活血化瘀、散结解郁、清热化痰。其中活血化瘀治法的主要适应证包含：疼痛、肿块、出血、精神异常、少苔或无苔、脉涩等。

2 机械性敏感离子通道的生物学作用

2.1 机械性敏感离子通道概念及分类

机械性敏感离子通道是一类通过感受细胞膜表面张力变化，将胞外的力学等信息变化转化为电化学信号传入细胞的离子通道。机械敏感通道蛋白能够将外界机械刺激转化为电信号或其他生物活动传导入细胞，引起细胞产生反应，属于细胞膜蛋

白的一种,是细胞对机械力感知和相应的分子基础。目前将已鉴定的真核生物机械性敏感离子通道分为退化蛋白/上皮钠离子通道(degenerin/epithelial sodium channel, DEG/ENaC)、瞬时受体电位通道(transient receptor potential, TRP)、双孔钾通道(two-pore-domain potassium channel, K_{2P})、Piezo 蛋白通道及 Pannexins 蛋白通道 5 类^[26-27]。

2.2 机械性敏感离子通道对心血管系统的影响

2.2.1 瞬态受体电位通道对心血管系统的影响
机械性敏感离子通道可能与心脏肥大、心力衰竭的发生有关^[26]。基于缺氧大鼠模型,发现 TRPC1、TRPC6 及其介导的钙库操纵性钙内流(store-operated calcium entry, SOCE)、受体操控式钙内流(receptor-operated calcium entry, ROCE)能够升高缺氧大鼠肺动脉平滑肌细胞的基础张力,调节细胞内钙离子水平,表明 TRPC1、TRPC6 与参与缺氧肺高压下的血管重塑、调节血管张力及收缩力^[28]。研究发现,敲除心肌细胞上的 TRPC 基因或使用 TRPC 抑制剂,能够激活钙调神经磷酸酶/活化 T 细胞核因子通路,抑制内皮素、去氧肾上腺素和血管紧张素 II 的表达,有效防治心肌肥大和心力衰竭;而抑制肌膜中选择性瞬时受体电位通道 2(transient receptor potential vanilloid 2, TRPV2)积聚可有效防止心肌纤维化,并降低钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 的活化,抑制 TRPV2 基因表达,可防止心脏肥大的进展^[29-30]。TRP 通过影响 Ca²⁺通道,调节阳离子流入影响胞内 Ca²⁺动力学参与内皮依赖性血管舒张及血管壁通透性的调节,与高血压的疾病发生发展有密切关系^[31]。

2.2.2 Piezo 蛋白对心血管系统的影响 心肌细胞属于终末分化的永久细胞,没有再生能力,一旦受损将导致心肌纤维化,丧失了原有的肌肉功能。Piezo1 能够调控干细胞向心肌细胞分化。夏雨涵^[32]通过整合素 $\beta 1$ 影响以及调节 Ca²⁺浓度发现人脐带间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)在硬度为 13~16 kPa 的基质上倾向于心肌分化,可用于心肌梗死等心源性猝死疾病的治疗。通过对 Piezo1 敲除胚胎的研究中发现, Piezo1 在发育中的血管内皮中表达,其基因缺失导致血管结构显著改变,内皮中的 Piezo1 表达是血管对剪切应力敏感性的基础,当血流流量增加时发生响应导致钙内流,同时内皮细胞中 Piezo1 的缺失导致血管壁组织和纤维组织对剪切力的响应发生改变;这表明内皮细胞中

Piezo1 的剪切应力激活是血管正常发育所必需的^[33]。

2.3 机械性敏感离子通道在高血压疾病进程中的潜在作用机制

动脉压力感受反射(arterial baroreflex, ABR)是维持动脉血压稳定的重要调节机制,当动脉血压升高/降低时,动脉血管壁外膜的压力感受器通过抑制/兴奋心血管交感中枢、兴奋/抑制心迷走神经,使血压降低/升高。Zeng 等^[34]发现,动物分别敲除 Piezo1 和 Piezo2 后,压力反射消失,出现 ABR 障碍,证明 Piezo 蛋白是一种血压感受器,参与 ABR 的调控。另有研究发现 Piezo1 蛋白能通过促进血管舒张因子的释放而降低血压。Wang 等^[35]通过内皮细胞 Piezo1 敲除小鼠,证明 Pannexins 蛋白介导 Piezo1 依赖的腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)释放,继而引起 P2Y₂/Gq/G11 介导的 NO 产生;进一步研究证明通过给予特异性激活剂 Yoda1 模拟血流剪切力对内皮细胞的刺激,结果表现出明显的血管舒张^[36-37]。基于现有研究发现,机械性敏感离子通道通过抑制心血管交感中枢,兴奋心迷走神经,促进血管舒张因子 NO 释放,进而舒张血管,抑制血压升高,在高血压的病程及治疗过程中发挥作用。具体机制见图 2。

3 活血化瘀中药干预机械性敏感离子通道治疗高血压的展望

中医认为瘀血是高血压重要的病因之一,血瘀证为高血压常见证型^[38];治以活血化瘀。活血化瘀药是指以温经通络、散寒化淤、驱散阴寒凝滞之邪,使经脉舒通活血化瘀的中药。活血化瘀法是运用和血行血、活血化瘀以及破瘀散结的药物,治疗因瘀血引起患者气血失调、脏腑失和及由此产生的血行不畅、瘀血阻滞、血结癥积等各种“血瘀”病证的方法。按照药的作用强弱,将活血化瘀中药分为和血行血药、活血化瘀药、破血散结药。

3.1 活血化瘀中药分类及治疗高血压研究进展

3.1.1 和血行血药 和血行血药具有养血和血、行血通络之功效,临床主要用于治疗女性月经不调、痛经、经血中有血块以及闭经等疾病。常用药物有丹参、红花、桃仁、牛膝、虎杖、鸡血藤、益母草、泽兰、王不留行、刘寄奴等。叶天士在《临证指南医案》中认为女子以肝为先天,肝失疏泄以致气血不畅,冲任不调而引起妇科疾病的发生,因此和血行血药使用时常配伍疏肝理气药。

临床研究发现,复方丹参滴丸通过改变高血压

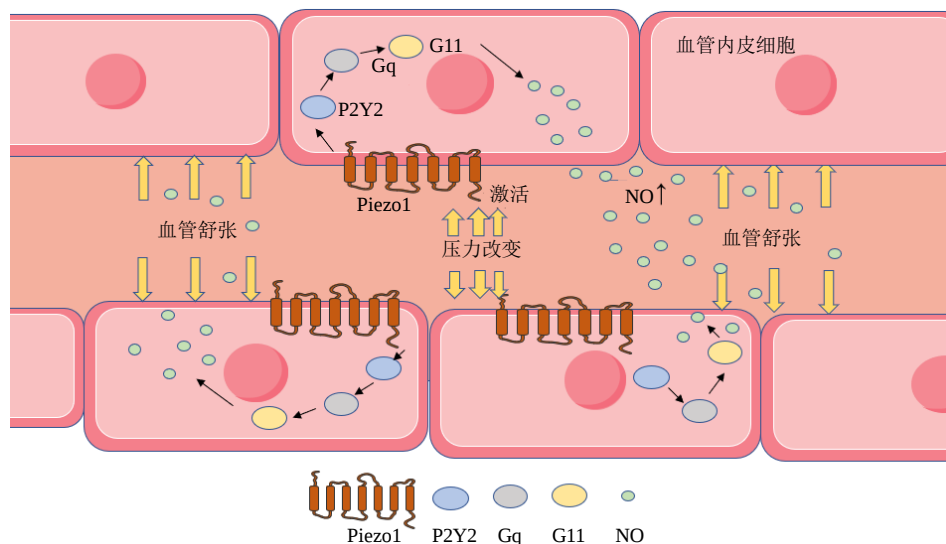


图 2 机械性敏感离子通道在高血压病程中潜在机制

Fig. 2 Potential mechanisms of mechanosensitive ion channel in course of hypertension

患者血液流变学指标,有效改善患者慢性脑供血不足^[39];丹参酮 II_A 等丹参有效成分或丹参通脉胶囊及丹参川芎注射液等含丹参中成药临床用于治疗老年高血压、高血压肾病、高血压伴心肌梗死等高血压及高血压并发症^[40-44]。丹参酮 II_A 作用于盐敏感型高血压大鼠外周系统及神经系统,抑制高盐诱导的下丘脑旁核氧化应激,抑制交感神经兴奋,从而降低动脉血压^[45];同时,丹参酮 II_A 可抑制肾性高血压大鼠心室肥大和心肌细胞凋亡,并抑制心肌血管紧张素 II 表达,升高血管紧张素 (1-7) 与血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 水平,以对高血压大鼠发挥治疗作用^[46-47]。

3.1.2 活血化瘀药 活血化瘀药大多具辛行、辛散之性,活血行气而得止痛之功。用于因气血瘀滞所致的头痛、胸胁痛、痹通等痛症。常用药物有川芎、姜黄、乳香、没药、郁金、五灵脂、延胡索、银杏叶、赤芍、蒲黄等。

晏相如等^[48]运用网络药理学方法对川芎治疗高血压作用机制进行预测,发现川芎通过磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt) 信号通路、缺氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 信号通路、钙信号通路、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号通路、环鸟苷酸-蛋白激酶 G (cyclic guanosine monophosphate-protein kinases G, cGMP-PKG) 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、多巴胺能神经突触等通路对血管

内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor, VEGFA)、转录因子 AP-1 (activator protein-1, AP-1)、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、内皮型一氧化氮合成酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 等靶点相互作用对高血压发挥治疗作用。动物实验研究发现,赤芍通过干预高血压模型大鼠重构基质金属蛋白酶 9 与金属蛋白酶组织抑制因子 1 的水平,参与血管壁氧化应激过程;同时通过干预高血压大鼠血小板可溶性白细胞分化抗原 40 配体 (soluble clusters of differentiation 40 ligands, sCD40L)、超敏 C-反应蛋白 (hypersensitive-C-reactive-protein, hs-CRP) 水平,调节 NO,以调节模型动物血压^[49-50]。尚沛津等^[51]对高血压模型大鼠研究发现,乳香活性成分 11-羧基- β -乙酰乳香酸不具有血压调节作用,其通过干预高血压动物血管重构,发挥对高血压的治疗作用。

3.1.3 破血散结药 破血散结药药性峻猛,有攻坚消积、破血逐瘀、祛瘀生新之功效。主治癥积、痹症、血痹等。此类药药性强烈,且有毒,易耗血伤阴,故阴虚亏虚、气虚体弱者慎用。常用药物有三棱、莪术、水蛭、穿山甲、斑蝥等。

王文清等^[52]用三棱、莪术配伍附子、肉桂等中药作温肾化痰方,治疗高血压肾病致早期慢性肾衰患者,结果发现,治疗后患者肾功能指标明显好转,血肌酐下降,肾小球滤过率上升。通过对张德英教授治疗高血压进行数据分析,发现赤芍、郁金、莪

术、三棱等活血化瘀药物临床应用频率超过 20%^[53]。

3.2 通过 Ca^{2+} 通道治疗高血压的活血化瘀中药干预机械性敏感离子通道的展望

通过对盐敏感性高血压患者钙摄入与代谢的研究发现,在原发性高血压患者中,低钙摄入、阳离子代谢异常对高血压的发生有重要影响,这在原发性高血压动物模型中已得到验证^[54]。有研究通过对临床治疗原发性高血压常用中药进行统计,辅助网络药理学对与高血压治疗相关的目标通路分析发现,以丹参为主的活血化瘀药可通过钙离子通路发挥抗高血压作用^[55]。研究发现,丹参注射液具有钙通道阻滞剂作用,能够抑制 L-型钙离子通道,继而抑制心肌细胞 Ca^{2+} 内流,降低细胞内钙水平;丹参酸 A 作为丹参主要药理活性成分,是丹参注射液抑制钙离子通道的物质基础之一^[56]。同为活血化瘀药中当归的活性成分当归挥发油,对血管紧张素 II 诱导肥大心肌细胞 CaN 通路及 T 型钙离子通道具有抑制作用,能够阻滞钙离子进入胞内^[57]。研究表明红细胞中钙离子与 Piezo1、TRP 等机械性敏感离子通道具有密切相关性^[58]。邢作英^[59]对肉桂含药血清对豚鼠心室肌细胞刺激,发现其能抑制 L-型钙离子通道,具有钙通道阻滞剂作用。基于以上研究预测,丹参、当归、肉桂等中药的活性成分通过干预机械性敏感离子通道,维持机体钠、钾、钙阳离子平衡,降低血管紧张素 II 水平,发挥舒张血管作用以治疗高血压。

3.3 通过血管重构治疗高血压的活血化瘀中药干预机械性敏感离子通道的展望

血液剪切力是高血压血管重构的主要作用力之一;而机械活化的 Piezo1 在早期发育过程中是血管结构的决定因素。通过对内皮细胞特异性敲除肾上腺髓质素受体或 Gas 小鼠的研究发现, Piezo1 介导了剪切力诱导的肾上腺髓质素释放,进而激活了 Gs 耦合受体,随后环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平的增加诱使 eNOS 磷酸化激活,抑制血管舒张以推动高血压的病程发展^[60]。研究发现 TRP 中的 TRPV4 对剪切力诱导的血管舒张维持血管张力具有重要的生理意义, eNOS 下游的 NO 具有扩张血管作用,发现高血压模型中 TRPV4、eNOS 活性受到抑制, TRPV4-eNOS 复合体物理耦联的下调, NO 水平降低,导致血管舒张功能下调^[61]。川芎是临床治疗高血压的常用中药,

其活性成分川芎嗪是发挥川芎抗高血压作用的主要药效成分,川芎嗪能够通过上调 NO 水平并降低内皮素水平,以调节血管形变,调节血管平滑肌细胞的增殖与迁移,进而参与血管重构,发挥调节血压的作用^[62]。其他研究发现,王不留行黄酮苷、丹参水溶性成分、赤芍总苷等多种活血化瘀药有效成分具有保护血管重建的作用^[49,63-64]。结合上述研究进行预测,认为活血化瘀药中活性成分可能通过提高 Piezo、TPR 家族蛋白活性,激活机械性敏感离子通道,进而改变血液剪切力、肾上腺髓质素活性,促进 NO 等扩张血管活性物质释放,扩张血管并维持血管舒张以发挥对高血压的治疗作用。

3.4 通过改变血液流变学指标治疗高血压的活血化瘀中药干预机械性敏感离子通道的展望

血液流变学改变与动脉高压之间有密切关系,患者全血黏度、血细胞比容、红细胞聚集指数等血液流变学指标改变可能是血压异常升高的先兆;对高血压患者血液流变学检测发现,其全血和血浆黏度增加,红细胞硬度和聚集性等相关性指标明显上升^[65]。通过对使用活血化瘀药治疗高血压患者的研究发现,丹参、当归及其他活血化瘀类中药组成的方剂能够显著改善病人血液流变学指标。曲燕等^[43]在临床中应用活血化瘀方剂丹参饮治疗高血压患者,发现与对照组相比,中药治疗组治疗后全血黏度比高切、全血黏度比低切、红细胞压积、全血黏度等血液流变学指标均明显改善。更多临床文献表明,丹参中成药或活性成分对患者全血黏度、血细胞比容、红细胞刚性指数、红细胞聚集指数等血液流变学指标有改善作用^[66-67]。动物实验证明,当归、赤芍等活血化瘀药能够显著改善模型大鼠全血黏度与血浆黏度^[68-69]。活血化瘀药可能通过干预机械敏感通道蛋白活性,激活机械性敏感离子通道,改变血细胞流变性,降低全血及血浆黏度、红细胞比容等血液流变学指标,改变血液剪切力以发挥降低高血压患者血压的作用。

4 结语

高血压是常见心血管疾病之一,发病机制复杂,由多种因素共同导致,遗传因素、环境因素、体质饮食及药物等因素与高血压发病均有密切关系。我国人群高血压患病率逐年递增,高盐饮食、肥胖、糖尿病、血脂异常等是导致我国高血压患者发病的重要危险因素。传统西医一般通过降压药物干预治疗,常见降压药物分为:利尿类、 β 受体阻

滞剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂等^[70-71]。但降压药物需长期服用，且会导致头晕、心动过缓、胃肠道反应、水肿、咳嗽等不良反应发生。而中医药具有安全、可靠、不良反应小等优点，对于高血压的治疗具有独特优势。因此，急需在传统治疗方法基础上，结合中医药特色理论，进一步探讨中医药对高血压的治疗研究。

基于已有研究发现，机械性敏感离子通道与高血压的发生发展有密切联系。机械敏感通道蛋白受血管生物力学的影响，在外界刺激的影响下，通过控制或诱导钙离子通道的激活、血液流变学相关指标改变及促进血管新生，参与高血压病程。对中药治疗高血压进行活性成分筛选及机制研究发现，多种活血化瘀药有效成分或有效部位具有抑制钙离子通道、改善血液流变学的药理活性，为临床中高血压的治疗提供方向。现阶段关于活血化瘀药通过干预机械敏感通道蛋白治疗高血压的作用机制尚不明确。因此，研究活血化瘀药干预机械性敏感离子通道的生理作用，为高血压等心血管疾病的治疗及活血化瘀药的开发提供新的研究方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [2] 2020 年 10 月 08 日 第 23 个全国高血压日 [J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(19): 2434.
- [3] 吕伟波, 陈小琴. 社区高血压前期人群应用聚焦解决模式的效果分析 [J]. 中外医学研究, 2020, 18(14): 160-162.
- [4] 胡文超. 动脉血管力学模型及损伤机制研究 [D]. 重庆: 重庆大学, 2016.
- [5] 王丽平, 刘金龙, 张明杰, 等. 先天性心脏病相关性肺动脉高压血流动力学特异性研究 [J]. 医用生物力学, 2020, 35(3): 276-283.
- [6] 连桦, 金晓, 张秀卿. 形态学和血流动力学参数对夹闭术中颅内动脉瘤破裂的预测价值 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(19): 1691-1696.
- [7] 姜宗来, 邓小燕. 心血管系统的发展趋势 [J]. 透析与人工器官, 2011, 22(3): 32-46.
- [8] 赵建平. 倍他乐克联合辛伐他丁对心肌梗死患者心功能及血流动力学的影响 [J]. 吉林医学, 2020, 41(10): 2421-2422.
- [9] 马清华, 苏丹, 王瑞玲. 间歇充气加压系统联合体位干预对胸腰椎骨折术后下肢静脉血流动力学及血栓形成的影响 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2020, 23(5): 549-552.
- [10] 张逸群, 张春莲, 薛璐. 子宫动脉血流动力学参数预测原因不明性复发流产价值 [J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(10): 1691-1694.
- [11] 杨少雄, 龚晓波. 血管细胞在体力学微环境简析 [J]. 医用生物力学, 2020, 35(4): 502-507.
- [12] Ortega L M, Sedki E, Nayer A. Hypertension in the African American population: A succinct look at its epidemiology, pathogenesis, and therapy [J]. *Nefrologia*, 2015, 35(2): 139-145.
- [13] 杨红霞, 景策, 刘睿, 等. 高血压发病机制研究进展 [J]. 医学综述, 2019, 25(22): 4483-4487.
- [14] Adrogué H J, Madias N E. Sodium surfeit and potassium deficit: Keys to the pathogenesis of hypertension [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2014, 8(3): 203-213.
- [15] Brody M J, Varner K J, Vasquez E C, et al. Central nervous system and the pathogenesis of hypertension. Sites and mechanisms [J]. *Hypertension*, 1991, 18(5 Suppl): III7-III12.
- [16] Vaziri N D, Rodríguez-Iturbe B. Mechanisms of disease: Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension [J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2006, 2(10): 582-593.
- [17] Hirooka Y, Sagara Y, Kishi T, et al. Oxidative stress and central cardiovascular regulation. Pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects [J]. *Circ J*, 2010, 74(5): 827-835.
- [18] 朱丹, 胡大春. microRNA 在原发性高血压病理机制中的研究进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(20): 3992-3998.
- [19] 段晓杰, 左瑞雪, 汪剑鸣, 等. 基于计算流体动力学的主动脉内血流仿真 [J]. 计算机仿真, 2019, 36(9): 236-239.
- [20] 娜日苏, 王秀艳, 丁海涛, 等. 正常血压与高血压颈动脉血流剪切力、MMP-9 和 CRP 表达的差异性分析 [J]. 医学综述, 2019, 25(23): 4747-4751.
- [21] 杨全尧, 薛玉梅, 张华清, 等. 彩色多普勒超声评价脑卒中患者颈动脉血流剪切力临床研究 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(2): 10-12.
- [22] Bellien J, Iacob M, Richard V, et al. Evidence for wall shear stress-dependent t-PA release in human conduit arteries: Role of endothelial factors and impact of high blood pressure [J]. *Hypertens Res*, doi: 10.1038/s41440-020-00554-5.
- [23] 张新雨, 黄娜娜, 孙凯滨, 等. 柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压作用网络与机制预测 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5162-5169.
- [24] 中华中医药学会心血管分会. 高血压中医诊疗专家共

- 识 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 217-221.
- [25] 衷敬柏. 高血压病病证结合中医诊疗指南方法学研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
- [26] 李娟, 陈珊, 李婧影, 等. 机械敏感通道蛋白的研究进展 [J]. 福州大学学报: 自然科学版, 2019, 47(5): 707-713.
- [27] 刘长剑, 汤欣. Pannexins: 新发现的机械刺激敏感通道蛋白 [J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(2): 264-265.
- [28] 夏旸. TRPC1、TRPC6 和 TRPV4 在缺氧肺高压发病及其主要病理生理学改变中的作用 [D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [29] Dragún M, Gažová A, Kyselovič J, et al. TRP channels expression profile in human end-stage heart failure [J]. *Medicina: Kaunas*, 2019, doi: 10.3390/medicina55070380.
- [30] Inoue R, Kurahara L H, Hiraishi K. TRP channels in cardiac and intestinal fibrosis [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94: 40-49.
- [31] 李苗, 王丽丽, 常冰梅. 血管内皮细胞功能损伤机制的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(8): 730-736.
- [32] 夏雨涵. 基质硬度通过 Piezo1 调控 hUC-MSCs 成心肌分化的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [33] Retailleau K, Duprat F, Arhatte M, et al. Piezo1 in smooth muscle cells is involved in hypertension-dependent arterial remodeling [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(6): 1161-1171.
- [34] Zeng W Z, Marshall K L, Min S, et al. PIEZO1s mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex [J]. *Science*, 2018, 362(6413): 464-467.
- [35] Wang S, Chennupati R, Kaur H, et al. Endothelial cation channel PIEZO1 controls blood pressure by mediating flow-induced ATP release [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(12): 4527-4536.
- [36] Syeda R, Florendo M N, Cox C D, et al. Piezo1 channels are inherently mechanosensitive [J]. *Cell Rep*, 2016, 17(7): 1739-1746.
- [37] Syeda R, Xu J, Dubin A E, et al. Chemical activation of the mechanotransduction channel Piezo1 [J]. *Elife*, 2015, doi: 10.7554/eLife.07369.
- [38] 张洪魁. 浅析活血化瘀药在高血压病中的应用 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(16): 59.
- [39] 楼小佩. 复方丹参滴丸治疗高血压患者慢性脑供血不足的临床研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(10): 1158-1162.
- [40] 韩广泽, 崔松涛. 川芎嗪注射液在高血压肾病治疗中的应用效果 [J]. 河南医学研究, 2020, 29(22): 4163-4165.
- [41] 刘瑶, 姜月华, 李伟. 毛蕊异黄酮-丹参酮 II_A 调控内皮细胞功能参与高血压肾损害的机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(9): 4598-4601.
- [42] 高平, 马淑媛, 周爱玲, 等. 丹参通脉胶囊治疗高血压病并脑梗死疗效观察 [J]. 中国农村卫生, 2020, 12(16): 28.
- [43] 曲燕, 曲志刚. 丹参饮加味辅助西药治疗高血压伴心肌梗死患者的疗效及作用机制分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(1): 1-12.
- [44] 宋娟利. 复方丹参注射液联合硫酸镁治疗妊娠期高血压疾病及对患者微炎症状态、肾功能的影响 [J]. 陕西中医, 2016, 37(4): 406-407.
- [45] 史国娟. 丹参酮 II_A 通过影响下丘脑室旁核氧化应激水平降低高盐饮食所致高血压的中枢机制 [D]. 太原: 山西医科大学, 2015.
- [46] 王诗才, 陈太军, 黄美松, 等. 丹参酮 II_A 对自发性高血压大鼠左心室心肌肥厚及心肌细胞凋亡的影响 [J]. 中国循环杂志, 2015, 30(7): 694-698.
- [47] 余良主, 石春蓉. 丹参酮 II_A 对高血压大鼠左心室肌肾素-血管紧张素系统不同成分表达量的影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1468-1472.
- [48] 晏相如, 丁雨点, 李顺利, 等. 基于网络药理学探究中药川芎治疗高血压的药理作用机制 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(14): 18-24.
- [49] 林忠伟, 王卓, 喻婵, 等. 赤芍总苷对高血压大鼠血管重构基质金属蛋白酶 9、金属蛋白酶组织抑制因子 1 和血管壁氧化应激的干预作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(8): 774-778.
- [50] 肖文豪, 王卓, 李瑞莹, 等. 赤芍总苷对自发性高血压大鼠血小板 sCD40L 和炎症因子的干预作用 [J]. 广东药学院学报, 2016, 32(4): 481-484.
- [51] 尚沛津, 窦芳, 张一恺, 等. 11-羧基-β-乙酰乳酸抑制自发性高血压大鼠血管重构研究 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(8): 1405-1410.
- [52] 王文清, 王宪赞, 王怡. 温肾化痰方治疗高血压肾病所致早期慢性肾衰 32 例 [J]. 环球中医药, 2013, 6(3): 208-210.
- [53] 李鲁钦. 基于数据挖掘的张德英教授治疗高血压病经验研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [54] Sowers J R, Zemel M B, Zemel P C, et al. Calcium metabolism and dietary calcium in salt sensitive hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 1991, 4(6): 557-563.
- [55] 王娅. 中药治疗原发性高血压的药物筛选及作用机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [56] 宋琼涛. 丹参酮 A 对心肌细胞离子通道以及收缩力的调控作用 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [57] 王雨薇. 当归挥发油对血管紧张素 II 所致心肌细胞肥大 CaN 通路及 T 通道的影响 [D]. 兰州: 甘肃中医学院, 2014.
- [58] Kaestner L, Bogdanova A, Egee S. Calcium channels and calcium-regulated channels in human red blood cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1131: 625-648.

- [59] 邢作英. 交泰丸含药血清对豚鼠心室肌细胞钙通道的影响 [A]. //中国中西医结合学会. 2017 年第五次世界中西医结合大会论文摘要集 (下册) [C]. 广州: 中国中西医结合学会, 2017: 1.
- [60] Iring A, Jin Y J, Albarrán-Juárez J, *et al.* Shear stress-induced endothelial adrenomedullin signaling regulates vascular tone and blood pressure [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(7): 2775-2791.
- [61] 韩锡萍. 高血压模型中 TRPV4-eNOS 复合体对血管功能的影响 [D]. 无锡: 江南大学, 2019.
- [62] 李芳芳, 张琪. 川芎嗪改善高血压血管重构的研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2020, 35(5): 785-788.
- [63] Zhu X X, Zhou Z, Zhang Q F, *et al.* Vaccarin administration ameliorates hypertension and cardiovascular remodeling in renovascular hypertensive rats [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 926-937.
- [64] Zhang J, An S J, Fu J Q, *et al.* Mixed aqueous extract of *Salvia miltiorrhiza* reduces blood pressure through inhibition of vascular remodelling and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(1/2): 347-360.
- [65] Bogar L. Hemorheology and hypertension: Not “chicken or egg” but two chickens from similar eggs [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2002, 26(2): 81-83.
- [66] 黄修献, 林泽辉, 李海涛, 等. 复方丹参滴丸对老年冠心病患者血流变学、血脂及炎症反应递质的影响 [J]. 世界中医药, 2020, 15(16): 2438-2442.
- [67] 熊晓丽, 刘红云. 丹参酮 II A 磺酸钠对冠心病患者血脂、血液黏度、细胞因子、血液流变学指标的影响分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(21): 22-24.
- [68] 程江雪, 唐志书, 郭东艳, 等. 当归-赤芍配伍对热毒血瘀证模型大鼠的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(23): 2894-2898.
- [69] 钟宇晨, 匡海学, 王秋红. 酒炙前后当归多糖对血瘀证大鼠的作用研究及机制探讨 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(5): 495-501.
- [70] 赵连友, 孙宁玲, 孙英贤, 等. α/β 受体阻滞剂在高血压治疗中应用的中国专家共识 [J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(6): 521-526.
- [71] 赵连友, 王文, 孙宁玲, 等. 钙拮抗剂/血管紧张素转换酶抑制剂单片复方制剂在高血压治疗中的应用中国专家建议 [J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(1): 19-25.

[责任编辑 王文倩]