

## 钩藤及其配伍制剂治疗高血压的研究进展

田昕彤<sup>1</sup>, 周巍<sup>2</sup>, 杨继<sup>1</sup>, 马腾<sup>1</sup>, 赵英强<sup>2\*</sup>

1. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617

2. 天津中医药大学第二附属医院心血管科, 天津 300250

**摘要:** 高血压是临床最常见的慢性疾病之一。西医治疗高血压以血管紧张素转换酶抑制剂、钙离子通道阻滞剂、 $\beta$ -受体阻滞剂和利尿剂为主导。与西药相比, 中药具有多成分、多靶点、整体调节的优势, 且安全性高。近年来, 钩藤及其制剂在治疗心血管疾病尤其是高血压病上取得了较好的疗效。钩藤主要从抑制交感神经系统活性、阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统、改善内皮功能、发挥钙拮抗剂作用等方面产生降压作用。结合文献报道, 从钩藤单体化学成分、钩藤提取物、钩藤配伍制剂3个方面总结钩藤及其制剂在治疗高血压病中的应用, 以为钩藤治疗高血压病的临床应用提供更全面的数据基础。

**关键词:** 高血压; 钩藤; 钩藤碱; 异钩藤碱; 天麻钩藤饮; 配伍

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)13-4395-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.13.033

## Research progress of *Uncariae Ramulus Cum Uncis* and its compatible preparations in treatment of hypertension

TIAN Xin-tong<sup>1</sup>, ZHOU Wei<sup>2</sup>, YANG Ji<sup>1</sup>, MA Teng<sup>1</sup>, ZHAO Ying-qiang<sup>2</sup>

1. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Cardiovascular Department, The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

**Abstract:** Hypertension is one of the most common chronic diseases in clinic. Western medicine treats hypertension dominated by angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers,  $\beta$ -receptor blockers and diuretics. Compared with western medicine, traditional Chinese medicine has the advantages of multi-component, multi-target and overall regulation, with high safety. In recent years, *Uncariae Ramulus Cum Uncis* and its preparations have achieved good efficacy in the treatment of cardiovascular diseases, especially hypertension. *Uncariae Ramulus Cum Uncis* presents hypotensive effect by inhibiting sympathetic nervous system activity, blocking renin-angiotensin-aldosterone system, improving endothelial function and playing the role of calcium antagonist. Combined with literature reports, the application of *Uncariae Ramulus Cum Uncis* and its preparations in the treatment of hypertension was summarized from three aspects of chemical components of monomer, extract and compatible preparations, in order to provide a more comprehensive data basis for the clinical application of *Uncariae Ramulus Cum Uncis* in the treatment of hypertension.

**Key words:** hypertension; *Uncariae Ramulus Cum Uncis*; rhynchophylline; isorhynchophylline; Tianma Gouteng Drink; compatibility

钩藤 *Uncariae Ramulus Cum Uncis* 为茜草科 (Rubiaceae) 钩藤属 *Uncaria* Schreb. 植物钩藤 *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil.、大叶钩藤 *U. macrophylla* Wall.、毛钩藤 *U. hirsuta* Havil.、华钩藤 *U. sinensis* (Oliv.) Havil.、无柄果钩藤 *U.*

*sessilifructus* Roxb. 的干燥带钩茎枝。钩藤收载于《中国药典》2020年版<sup>[1]</sup>, 是中医临床常用药材, 具有息风定惊、清热平肝的功效。钩藤中含有多种有效成分, 主要为生物碱类、三萜类、黄酮类及酯类等, 具有降血压、降低心率、抑制心肌肥大、抗肿瘤等

收稿日期: 2022-12-09

基金项目: 天津市教委科研计划“基于 miRNA 的天麻钩藤饮干预高血压前期大鼠炎症因子及内皮损伤的研究”(2018KJ033)

作者简介: 田昕彤 (1994—), 汉族, 博士研究生在读, 主要从事中医药防治高血压的研究。E-mail: 191658961@qq.com

\*通信作者: 赵英强, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药防治高血压、冠心病、慢性心衰的研究。E-mail: zhaoyingqiang1000@126.com

作用<sup>[2-5]</sup>。钩藤的降血压特点为先降压,再快速升压,后使血压持续下降,其降压机制主要与影响心脏功能、扩张外周血管、阻滞交感神经兴奋、抑制钙离子(Ca<sup>2+</sup>)通道等有关。

高血压是指在未使用降压药物的情况下,非同日3次测量血压,收缩压≥140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和/或舒张压≥90 mm Hg<sup>[6]</sup>。高血压是我国最常见的慢性疾病之一,是心脑血管疾病的主要危险因素,其并发症如脑卒中、冠心病等致残致死率高<sup>[7]</sup>。高血压需长期服药,西药带来的不良反应越来越受到患者的重视,为提高用药安全性和有效性,越来越多的人关注中医药治疗高血压。本文结合文献报道,从钩藤单体化学成分、钩藤提取物、钩藤配伍制剂3个方面总结钩藤及其制剂在治疗高血压病中的应用,以期钩藤治疗高血压的临床应用提供更全面的数据基础。

### 1 钩藤单体化学成分治疗高血压

钩藤中所含化学成分种类丰富,其中以生物碱类为主要活性成分。相关研究证实<sup>[8]</sup>,钩藤生物碱主要作用于心血管系统和中枢神经系统。钩藤中大部分生物碱属于吲哚类生物碱<sup>[9]</sup>,主要包括钩藤碱、异钩藤碱、去氢钩藤碱(柯诺辛因碱)、异去氢钩藤碱(异柯诺辛因碱)、毛钩藤碱、去氢毛钩藤碱等。不同种类钩藤生物碱含量也不同,钩藤、大叶

钩藤、华钩藤中钩藤碱、异钩藤碱含量较高,毛钩藤中钩藤碱含量较高<sup>[10]</sup>。钩藤中三萜类成分多为五环三萜类化合物,包括齐墩果烷型和羽扇豆烷型等。除大量的生物碱和三萜类成分外,钩藤中还含有少量的黄酮类化合物,主要有槲皮素、表儿茶素、金丝桃苷等。有研究<sup>[11]</sup>通过大鼠股静脉微量注射实验用药及颈总动脉插管测量外周血压发现,钩藤碱、异钩藤碱、钩藤总碱及非生物碱均有降压的作用,以钩藤碱(32.1%)和异钩藤碱(42%)为降压的主要成分。钩藤中主要有效成分结构式见图1,药理作用见表1。

#### 1.1 钩藤碱

**1.1.1 对心脏的影响** 心输出量和外周血管阻力是影响血压的主要因素。研究证实钩藤碱对心脏有多方面影响,主要表现在抑制心室重构、抗心律失常、抑制血管紧张素II(angiotensinII, AngII)诱导的心肌细胞肥大等方面,且呈现出剂量相关性的特点<sup>[23]</sup>。黄华等<sup>[24]</sup>通过研究发现,钩藤碱能降低血浆AngII的含量,缓解心肌组织的病理损伤及胶原纤维沉积,下调转化生长因子-β<sub>1</sub>(transforming growth factor-β<sub>1</sub>, TGF-β<sub>1</sub>)及其下游介质Smad3的表达,从而减轻心肌纤维化,抑制心室重构,最终达到降压目的。另有研究发现,中叶素是降钙素基因相关肽家族的血管活性肽,具有较家族其他成员更强的降血压和

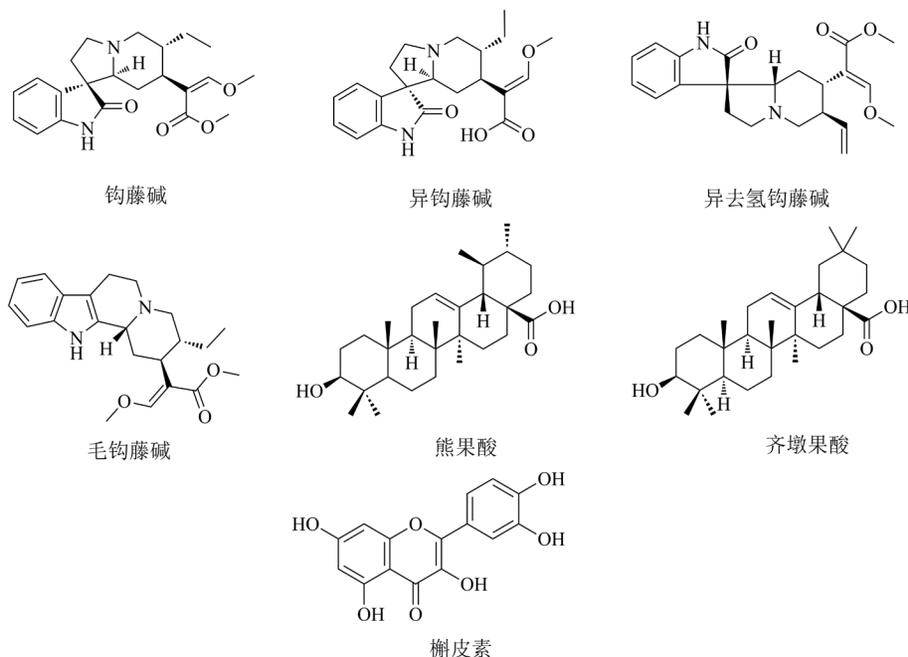


图1 钩藤中主要有效成分结构

Fig. 1 Structures of main effective components in *Uncariae Ramulus Cum Uncis*

表 1 钩藤中主要有效成分及其降压作用

Table 1 Main active ingredients in *Uncariae Ramulus Cum Uncis* and their antihypertensive effects

有效成分	药理作用	文献
钩藤碱	降压, 扩张血管, 抑制血管平滑肌细胞增殖, 诱导血管平滑肌细胞凋亡, 抗氧化, 抗炎, 抑制心肌肥大, 缓解心脏重构, 保护脑缺血性损伤, 保护神经系统, 抗血小板聚集和血栓形成, 改善糖脂代谢, 镇静	12-14
异钩藤碱	降压, 扩张血管, 负性频率, 抗血小板聚集和血栓形成, 抑制血管平滑肌细胞增殖, 诱导血管平滑肌细胞凋亡, 保护脑缺血性损伤, 保护神经系统, 抗氧化, 抗炎, 抗纤维化	15-16
异去氢钩藤碱	降压, 舒张血管, 保护中枢神经, 抗炎, 血管屏蔽通透性	17
毛钩藤碱	降压, 抗炎	18
熊果酸	抗炎, 抗氧化, 保护心脏, 调节血脂	19
齐墩果酸	调节血脂、血糖, 抗炎, 抗氧化, 保护肝脏、神经系统, 增强免疫	20-21
槲皮素	抗氧化, 抗炎, 抗凋亡, 抗纤维化	22

保护心功能的效应。钩藤碱能通过上调心肌中叶素的表达和降低内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 水平来抑制高肾素 (renin, REN) 和 AngII 诱发的血压升高<sup>[25-26]</sup>。程贤琨<sup>[27]</sup>以肾性高血压大鼠为模型, 探究钩藤碱的降压作用及对心肌肥厚的影响, 在给药 2 周后, 钩藤碱高剂量组 (10 mg/kg) 收缩压和舒张压均显著降低 ( $P < 0.01$ ), 给药 6 周后钩藤碱低剂量组 (2.5 mg/kg) 收缩压和舒张压均显著降低 ( $P < 0.01$ )。钩藤碱降压作用显著, 同时还可降低大鼠心重指数和心肌横断面细胞直径, 提示钩藤碱可改善肾性高血压大鼠心肌肥厚, 其机制可能与调控 HIF- $\alpha$  及下游蛋白逆转心肌异常能量代谢和减轻心肌氧化应激有关。

**1.1.2 对肾脏的影响** 长期高血压可使肾脏的功能和结构发生改变, 而肾功能受损也可引起血压升高, 形成恶性循环。李娜<sup>[28]</sup>以 12 周龄自发性高血压大鼠 (spontaneous hypertensive rat, SHR) 为实验对象, 模拟高血压肾脏损害, 研究钩藤碱对肾脏纤维化的影响及其作用机制。结果表明, 钩藤碱可温和且持久地降低 SHR 大鼠的血压, 并于 8 周左右达到稳定状态, 同时可改善 SHR 大鼠的肾功能, 缓解肾脏病理变化。其机制可能与调控 TGF- $\beta_1$  及其下游信号通路、恢复基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) /基质金属蛋白酶抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) 比例平衡、降低炎症因子、抑制氧化应激相关。龙吉美等<sup>[29]</sup>也发现, 钩藤碱可能通过减轻肾脏脂质过氧化损伤、增加肾血流量减轻阿奇霉素诱导的大鼠肾功能损伤。

**1.1.3 对血管及平滑肌的影响** 张丽心等<sup>[30]</sup>研究发现高浓度的钾离子 ( $K^+$ )、苯肾上腺素、U46619

及 5-羟色胺可分别使大鼠肠系膜动脉、冠状动脉和脑基底动脉收缩, 而  $1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-3}$  mol/L 浓度的钩藤碱能使动脉血管扩张 23%~50%, 且作用效果随给药时间延长而增强。另有研究证实, 钩藤碱舒张血管的作用主要通过  $Ca^{2+}$  通道介导, 与内皮无直接关系<sup>[31]</sup>。

**1.1.4 对  $Ca^{2+}$  通道的影响** 血管阻力改变是影响血压的主要因素之一, 因此, 血管平滑肌细胞内  $Ca^{2+}$  浓度变化与血压变化息息相关。有研究发现<sup>[32-34]</sup>钩藤碱可抑制  $Ca^{2+}$  内流, 影响大电导- $Ca^{2+}$  激活  $K^+$  通道 (BKCa) 开放, 且 BKCa 开放时间与钩藤碱浓度呈正相关, 这种现象在高血压患者中最为明显。张丽心等<sup>[30]</sup>通过对大鼠静脉注射钩藤碱观察降压效果及对血管和血管平滑肌细胞内  $Ca^{2+}$  浓度的影响。结果显示, 随给药时间延长, 钩藤碱降血压的作用逐渐增强。同时,  $1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-3}$  mol/L 的钩藤碱能不同程度抑制  $K^+$  诱导的细胞外  $Ca^{2+}$  内流, 扩张动脉血管, 进一步降低血压。另有研究以去膜和不去膜的动脉条作对比, 观察钩藤碱对去甲肾上腺素诱发的兔主动脉条 I、II 相收缩的作用<sup>[35]</sup>。结果显示, 钩藤碱能抑制细胞内的  $Ca^{2+}$  释放, 进而松弛血管, 提示钩藤碱与钙拮抗剂有共同点。

**1.1.5 对神经系统的影响** 钩藤碱为四轮环吡啶类生物碱, 可通过血脑屏障, 抑制中枢神经系统兴奋, 减少心输出量, 降低血管阻力, 间接达到降低血压的目的。安非他明诱导小鼠条件性位置偏爱实验中<sup>[36]</sup>, 治疗组连续注射安非他明 4 d 后使用钩藤碱治疗, 对照组仅给予钩藤碱。结果发现, 治疗组脑神经递质多巴胺和去甲肾上腺素明显升高, 内啡肽和乙酰胆碱显著降低, 对照组不能使小鼠出现偏

爱现象, 治疗组会使小鼠出现条件偏爱。提示钩藤碱可以参与神经递质的调节, 影响神经递质释放, 抑制神经系统兴奋, 进而降低血压。有研究为明确钩藤碱发挥降压作用的脑内作用位点, 观察侧脑室注射钩藤碱后, 大鼠脑内心血管相关核团的变化。研究发现, 钩藤碱能明显抑制大鼠大脑皮层神经元 L-型钙通道, 兴奋延髓头端腹外侧核 (rostral ventrolateral medulla, RVLM)、蓝斑 (locus coeruleus, LC)、室旁核 (paraventricular nucleus, PVN)、视上核 (supraoptic nucleus, SON) 等多个心血管相关核团, 抑制钙内流, 影响蛋白质磷酸化<sup>[37]</sup>。RVLM 和 LC 核团包含儿茶酚胺能神经元, 是调节中枢紧张性的关键脑区, 钩藤碱可能通过调节儿茶酚胺类递质的释放来调节血压。PVN 和 SON 是由神经内分泌细胞组成, 调节体内血管收缩, 钩藤碱可能通过调节脑内 PVN 和 SON 核团, 扩张血管, 进一步降低血压。交感神经过度激活也是高血压的病理机制之一, 阻滞  $\beta$  肾上腺素能受体可以抑制肾上腺素和去甲肾上腺素的作用, 抑制交感神经的过度激活<sup>[38]</sup>。有研究发现, 钩藤碱可阻滞  $\beta$  肾上腺素能受体, 降低去甲肾上腺素的含量, 还可阻断神经节, 抑制交感神经兴奋<sup>[39-40]</sup>。

## 1.2 异钩藤碱

**1.2.1 对心脏的影响** 有研究发现<sup>[41]</sup>, 异钩藤碱能影响兔的心脏传导功能, 以对 P-R 间期的抑制作用最为显著。异钩藤碱降压作用持久, 作为降压药物使用时, 其血药浓度控制为 0.75 mg/L 最为适宜。孙安盛等<sup>[42]</sup>进行的实验也观察到了相似现象, 证实了异钩藤碱通过抑制窦房结降低心率, 同时可抑制心房-希氏束和希氏束-心室的间期, 但该抑制作用可被异丙肾肾上腺素部分拮抗。异钩藤碱与扩血管药物配伍使用时, 可增强降压作用, 同时异钩藤碱还可抑制扩血管药引起的心率加快。

**1.2.2 对肾脏的影响** 有研究<sup>[43]</sup>建立了高血压肝阳上亢证动物模型, 以异钩藤碱单体 0.23 mg/kg 连续干预 4 周, 光镜观察各组大鼠肾脏病理切片。结果显示, 对照组肾小球体积增大, 系膜区增生扩大, 有肾小球硬化现象, 毛细血管扩张充血, 肾间质纤维化, 治疗组肾小球体积减小, 系膜增生较小, 未见肾小球硬化现象, 未见毛细血管扩张充血, 提示异钩藤碱能够改善高血压肝阳上亢证大鼠肾脏组织的病理损伤。

**1.2.3 对血管及平滑肌的影响** 在循环阻力的调节中, 小动脉的舒缩起着关键作用。黄燮南等<sup>[44]</sup>研究

发现, 异钩藤碱可有效抑制高  $K^+$  和去甲肾上腺素所致的灌流压升高, 可直接扩张小血管, 且对多种激动剂所致的血管收缩均具有拮抗作用。该研究还发现, 异钩藤碱与钩藤碱在肠系膜血管床的作用强度大致相同, 但在大鼠尾动脉, 异钩藤碱对高  $K^+$  和去甲肾上腺素的抑制作用较强, 这可能与异钩藤碱对某些血管较为敏感有关。异钩藤碱不仅能扩张血管, 降低血压, 还能调节血压的昼夜节律变化。血压昼夜节律的调节与时钟基因 *Per2*、*Bmal1* 及体液因子 *AngII* 的节律性表达密切相关<sup>[45]</sup>。有研究使用 *AngII* 作为授时因子对体外培养的血管平滑肌细胞进行刺激使其昼夜节律紊乱<sup>[46]</sup>, 再以异钩藤碱进行干预。结果表明, 异钩藤碱能显著改善 *AngII* 诱导的血管平滑肌细胞时钟基因节律紊乱, 其作用机制可能通过 *AT1R-Src* 信号通路实现。

**1.2.4 对  $Ca^{2+}$  通道的影响** 哇巴因可诱导豚鼠心律失常, 有研究发现<sup>[47]</sup>, 异钩藤碱可增加哇巴因诱导豚鼠心律失常所需剂量。提前给予异钩藤碱干预可延长氯化钙诱导大鼠心律失常的发病时间点, 减少心律失常的持续时间, 同时异钩藤碱呈剂量依赖性地抑制离体豚鼠和大鼠心肌细胞  $Ca^{2+}$  内流。

另有研究<sup>[48]</sup>通过建立 *AngII* 诱导的血管平滑肌细胞  $Ca^{2+}$  超载模型, 探讨异钩藤碱干预后的变化。结果显示异钩藤碱能显著抑制 *AngII* 诱导的血管平滑肌细胞  $Ca^{2+}$  超载, 推测异钩藤碱的降压及保护血管作用与减轻血管平滑肌细胞  $Ca^{2+}$  超载有关。黄燮南等<sup>[49]</sup>也发现异钩藤碱可通过钙非依赖机制使血管平滑肌松弛。

**1.2.5 对脑神经系统的影响** 已有研究表明<sup>[50]</sup>, 异钩藤碱可通过血脑屏障。王冠杰等<sup>[51]</sup>通过核磁共振代谢组学技术分析异钩藤碱对 SHR 大鼠海马代谢的影响, 通过蛋白质结构数据库和 *AutoDock* 软件将异钩藤碱小分子与靶蛋白进行分子对接, 然后使用 *vina* 计算验证靶点与化合物的结合活性。研究中发现, 模型组大鼠海马组织中葡萄糖和乳酸含量显著高于对照组, 表明 SHR 大鼠大脑长期处于高耗能状态, 经异钩藤碱干预后, 葡萄糖和乳酸含量均有降低。代谢组学分析显示, SHR 大鼠存在能量代谢、谷氨酸代谢、牛磺酸代谢紊乱, 异钩藤碱干预后可改善代谢紊乱。分子对接结果表明, 异钩藤碱可影响海马组织的能量代谢和谷氨酸代谢。谷氨酸是一种兴奋性神经递质, 当其兴奋性过高时, 其突触通过传递兴奋性氨基酸转运体激发神经元及交感神经

兴奋,进一步使血管收缩,升高血压。同时,谷氨酸在脑组织能量代谢中也扮演着重要角色。当脑组织神经元能量代谢增加时,葡萄糖代谢产生的谷氨酸大量堆积,产生具有细胞毒性的活性氧,从而影响神经元细胞的功能,使其无法发挥调节血压的作用。因此,异钩藤碱可通过调节能量代谢和谷氨酸代谢改善 SHR 大鼠的血压。

## 2 钩藤提取物治疗高血压

周继胡等<sup>[52]</sup>使用大孔树脂吸附法纯化钩藤水提取物,并观察纯化后的钩藤提取物对 SHR 大鼠和肾性高血压模型大鼠的影响。结果表明,钩藤提取物能明显降低 SHR 大鼠、肾性高血压大鼠及正常大鼠血压,单次给药降压作用可持续 12 h 以上,连续多次给药降压幅度可维持在 12%~20%。同时钩藤提取物可明显降低醛固酮(aldosterone, ALD)含量,使 AngII 和 ET 有降低趋势,推断其降压作用可能与肾素-血管紧张素-醛固酮系统有关。刘新民等<sup>[53]</sup>将钩藤的水提取物浓缩成浸膏,用生理盐水配置完成后依体重对大鼠进行 ip,结果证实钩藤有显著的降压作用。另有研究<sup>[54]</sup>表明使用钩藤水提取物治疗 SHR 大鼠 6 周后,大鼠收缩压明显下降,同时可抑制心肌细胞肥大。

## 3 钩藤配伍治疗高血压

中药配伍是指在临床用药过程中将两种或两种以上药物组合在一起形成复方使用的用药方式,配伍使用能改善药性,增强疗效。临床上将钩藤与天麻、莱菔子、人参等配伍形成复方,应用于高血压患者的治疗上产生了更好的疗效。

### 3.1 钩藤与天麻配伍治疗高血压

天麻首载于《神农本草经》,其味甘、性平,天麻与钩藤配伍是平肝熄风的经典药对。有研究表明<sup>[55]</sup>,两药的合煎液降压效果优于各自的单一提取液。现代研究证实,钩藤的降压作用主要通过扩张血管,降低外周阻力实现,而天麻可降低心率,增加血管顺应性,两者作用机制不同,合用可增强疗效<sup>[56]</sup>。目前已有大量基于天麻、钩藤为组分药物的研究,研究内容涉及配伍前后的药物归经、药代动力学、脂质组学等。李晓倩等<sup>[57]</sup>在对天麻归经研究中发现天麻与钩藤配伍后能显著逆转 SHR 大鼠肾脏中与治疗高血压关系密切的脂质代谢调控通路、G-蛋白耦联受体介导的信号通路及胰岛素抵抗相关基因表达,即两药配伍在一定程度上抑制了天麻对肾脏的作用,减弱了与高血压治疗无关的药效。

王英锋等<sup>[58]</sup>通过药动学证实了天麻与钩藤在体内分布代谢时间上互补,可在体内长时间保持药物成分的有效浓度,从而促进疗效。刘卫等<sup>[59]</sup>以钩藤总碱和天麻素为干预药物,观察其对自发性高血压大鼠血压和血压变异性的影响。研究发现,在 25~200 mg/kg 剂量钩藤总碱的给药量与血压降低幅度有量效关系,天麻素单独注射剂量达 800 mg/kg 也无法降低 SHR 大鼠血压,因此考虑天麻素本身不降压,但与钩藤总碱连用有协同降压作用,且对血压变异性无不利影响。

天麻钩藤饮出自《中医内科杂病证治新义》,作为天麻与钩藤配伍的代表方剂广泛应用于临床,且降压效果显著。《高血压中医诊疗专家共识》<sup>[60]</sup>推荐天麻钩藤饮为治疗肝阳上亢证的代表方药。大量研究发现,天麻钩藤饮无论单独应用还是配合西药联合降压,都具有多靶点、多途径、安全有效的特点,且与血管紧张素受体拮抗剂有协同作用<sup>[61]</sup>。其降压机制主要与抑制交感神经系统活性、改善血管平滑肌细胞舒缩功能、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮激活有关<sup>[62]</sup>。袁晶等<sup>[63]</sup>通过 Meta 分析客观评价了天麻钩藤饮治疗 H 型高血压的疗效及安全性。研究共纳入 12 篇文献,结果表明,天麻钩藤饮能显著提高患者的降压疗效及临床疗效,降低舒张压及同型半胱氨酸水平,还能改善左室壁厚,提高 A 峰 E 峰流速比值。天麻钩藤饮不仅能降低血压,还能延缓 SHR 大鼠血管衰老。姚佳梅等<sup>[64]</sup>研究了天麻钩藤饮对 SHR 大鼠血管衰老的作用及其机制,结果表明,与对照组比较,治疗组于 4 周后血压显著降低 ( $P<0.05$ ),降压疗效随疗程延长更加明显 ( $P<0.01$ );主动脉形态学结果显示,治疗组中膜厚度、中膜厚度与内径比显著下降 ( $P<0.05$ )。其机制可能与增强线粒体融合蛋白 2 的表达,改善细胞内氧化应激,调控相关衰老蛋白的表达有关。

清眩降压汤及清达颗粒是陈可冀院士依据多年临床经验创立的治疗高血压的中药复方,方中也以天麻、钩藤配伍平肝潜阳,息风止眩。于宗良等<sup>[65]</sup>通过网络药理学研究了清眩降压汤治疗原发性高血压的分子生物学机制。利用中药系统药理学数据库和分析平台、中医药综合数据库、传统中药百科全书数据库获取清眩降压汤作用靶点,利用 GeneCards、OMIM、TTD、DrugBank 获得原发性高血压主要靶点,将两靶点取交集显示,清眩降压汤调控原发性高血压主要涉及炎症应答、细胞增殖与

凋亡、细胞因子转导相关靶点；其参与的生物过程主要包括血管发育、对细胞外刺激的反应、对氧化应激的反应等。

### 3.2 钩藤与莱菔子配伍治疗高血压

莱菔子味辛行散，具有消食除胀、降气化痰之效。钩藤平肝阳，入肝经，直达病所，莱菔子入脾经以培土，两药配伍，能清肝泄热、平肝潜阳、顺气化痰，使风静火熄，气血调和，诸症皆愈。现代研究发现，莱菔子中含有的水溶性生物碱、芥子碱盐类成分均有降压作用，其降压作用可能与降低血浆 AngII 水平、提高血清 NO 含量、抗氧化等有关<sup>[66-68]</sup>。杨金果等<sup>[69]</sup>以钩藤总生物碱和莱菔子水溶性生物碱为对象，研究了二者配伍降低血压、保护血管内皮细胞的作用及机制。研究结果显示，两者配伍对 *N*-硝基左旋精氨酸 (*N*-nitro-*L*-arginine, *L*-NNA) 诱导的高血压大鼠降压效果显著 ( $P < 0.05$ )，且两者配伍后效用优于钩藤总生物碱或莱菔子水溶性生物碱单一组分，同时两者配伍能显著降低血浆血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF)、ET-1、细胞间黏附分子 1 (Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1 (Vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM-1) 和 P 选择素 (P-selection, P-S) 水平 ( $P < 0.05$ )，因此两者配伍具有良好的降压及保护血管内皮的作用。刘阳<sup>[70]</sup>以 NLRP3 炎症小体为切入点，探究钩藤、莱菔子及其成分药对 (异钩藤碱及芥子碱硫氰酸盐) 对 SHR 大鼠的干预机制。NLRP3 炎症小体是目前研究最广泛的炎症小体，高血压前期大鼠下丘脑 PVN 中 NLRP3 炎症小体表达增加，阻断 NLRP3 可显著降低血压，减少炎症标志物<sup>[71]</sup>。研究结果表明，钩藤莱菔子配伍可抑制 NLRP3 炎症小体的激活，降低 SHR 大鼠血压，改善血管内皮功能，成分配伍的降压效果及改善血管内皮损伤的作用均优于单一组分。

中医治疗的关键在于药物之间配伍使用，钩藤与莱菔子配伍已被开发为成药藤菔降压片广泛应用于临床。李运伦等<sup>[72]</sup>观察了藤菔降压片对 SHR 大鼠的降压效应及机制，结果表明，藤菔降压片能有效降低 SHR 大鼠血压，在干预 4 周后，收缩压降至最低，同时还能降低血清 ET、REN、AngII、ALD 含量，增加 NO 释放。可见藤菔降压片降压机制与抑制肾素-血管紧张素-醛固酮的活性有关。沈邵功教授在辨治高血压方面有丰富的临床经验，创立了沈氏降压四物汤，方中以钩藤、莱菔子配伍平肝潜

阳，疏肝降气。谭勇等<sup>[73]</sup>研究了沈氏降压四物汤治疗高血压的分子机制，结果显示，沈氏降压四物汤主要针对 NF- $\kappa$ B、VEGF 和 ERK1/2 分子靶点及调控 GRKs 和 VEGF 信号通路对高血压发挥疗效。NF- $\kappa$ B 信号通路介导的炎症反应和免疫紊乱是高血压病血管内皮损伤的机制之一；VEGF 是一种促血管生长因子，是反应血管内皮通透性和增殖性的指标；ERK1/2 可调控细胞生长、发育、分裂及分化，有研究提示<sup>[74]</sup>，ERK1/2 可能参与高血压的维持；GRKs 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族，它通过调控 G 蛋白耦联受体及一些细胞因子实现对血压的调节。

### 3.3 钩藤与人参配伍治疗高血压

人参味甘微寒，具有大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津养血、安神益智等功效。现代研究发现人参中的人参皂苷对血压有双向调节的作用<sup>[75]</sup>。郭经奇等<sup>[76]</sup>通过网络药理学研究了钩藤-人参药对治疗原发性高血压的分子生物学机制。利用中药系统药理学数据库及 Uniprot 数据库筛选出钩藤、人参的作用靶点，利用 GeneCards 数据库获得原发性高血压的相关靶点。最终筛选出钩藤、人参的潜在靶点 191 个，与高血压相关的靶点 176 个，信号通路 165 条。说明钩藤-人参治疗高血压具有多靶点、多通路调节的作用特点，其可能的作用机制是通过调节肾上腺受体信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路治疗原发性高血压。张馨方等<sup>[77]</sup>通过钩藤配伍人参干预高血压合并心衰的大鼠模型，结果显示，血清中 B 型脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 水平、肾素-血管紧张素-醛固酮系统物质含量显著降低， $\beta_1$  肾上腺素受体 ( $\beta_1$  adrenergic receptor,  $\beta_1$ -AR) 水平明显上升，说明钩藤人参合用能有效改善高血压合并心衰大鼠症状，且呈剂量相关性。

钩藤散是钩藤与人参配伍形成的中药复方，钩藤散的降压作用已得到广泛关注。屈怀德<sup>[78]</sup>使用钩藤散加味治疗缓进性原发性高血压患者 60 例，发现一般连服 3 d 临床症状明显改善，连服 7 d 血压明显下降，经过 1~4 周的治疗，总有效率达 95%。另有研究发现<sup>[79]</sup>，钩藤散不仅能降低血压，还可降低血清总胆固醇和三酰甘油。Sanae 等<sup>[80]</sup>研究发现，钩藤散主要通过调节血管平滑肌内 NO 含量来保护血管。Chung 等<sup>[81]</sup>实验表明，钩藤散可以抑制因球形内皮剥落而导致的颈动脉内膜增厚，减轻血管硬

化, 进而降低血压。

#### 4 结语

钩藤及其制剂在临床高血压治疗中已被广泛应用。随着中药现代化研究的推进, 钩藤中许多成分已被证实可以通过多途径发挥降压作用, 包括抑制交感神经系统活性、阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统、抑制心室重构、改善内皮功能、发挥钙拮抗剂作用、抗氧化等。但仍存在一些不足: (1) 有关钩藤降压成分的研究多集中在钩藤碱与异钩藤碱上, 而除生物碱外的其他成分研究较少, 如三萜类、黄酮类等, 未来可以其化学结构为基础, 与已证实有降压作用的成分比较, 从钩藤中挖掘新的有效降压成分; (2) 与钩藤配伍形成复方治疗高血压被广泛应用于临床且疗效确切, 但配伍机制和药效基础研究不够深入; (3) 钩藤降压机制的研究多为动物实验, 缺乏临床研究证据支持, 少有体内代谢过程的报道, 可能成为阻碍临床推广的因素之一。

钩藤及其制剂中所含化学成分较多, 临床上也多配伍用药。刘昌孝院士<sup>[82-83]</sup>在 2016 年首次提出中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 的概念, 是由专属的、与临床疗效相关的、可被检测的化学成分组成, 与中药功能属性相关, 能提高中药质量的一致性和可控性。因此, 应加大钩藤及其制剂治疗高血压机制方面的研究力度, 从中找出确定的 Q-Marker, 为进一步找出治疗高血压的新靶点、开发治疗高血压的药物提供科学依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 268.  
 [2] 田丽娜, 高华武, 龙子江, 等. 钩藤碱对自发性高血压大鼠的降压作用及其对血管的调节机制探讨 [J]. 中草药, 2014, 45(15): 2210-2213.  
 [3] Shi J S, Yu J X, Chen X P, *et al.* Pharmacological actions of *Uncaria* alkaloids, rhynchophylline and isorhynchophylline [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2003, 24(2): 97-101.  
 [4] Li Q, Niu C G, Zhang X J, *et al.* Gastrodin and isorhynchophylline synergistically inhibit MPP<sup>+</sup>-induced oxidative stress in SH-SY<sub>5</sub>Y cells by targeting ERK1/2 and GSK-3 $\beta$  pathways: Involvement of Nrf2 nuclear translocation [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2018, 9(3): 482-493.  
 [5] Lee H, Baek S H, Lee J H, *et al.* Isorhynchophylline, a potent plant alkaloid, induces apoptotic and anti-metastatic effects in human hepatocellular carcinoma cells through the modulation of diverse cell signaling cascades [J]. *Int J*

*Mol Sci*, 2017, 18(5): 1095.  
 [6] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版 [J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1-44.  
 [7] Li Y, Thijs L, Zhang Z Y, *et al.* Opposing age-related trends in absolute and relative risk of adverse health outcomes associated with out-of-office blood pressure [J]. *Hypertension*, 2019, 74(6): 1333-1342.  
 [8] Zhou J Y, Zhou S W. Antihypertensive and neuroprotective activities of rhynchophylline: The role of rhynchophylline in neurotransmission and ion channel activity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 132(1): 15-27.  
 [9] Ndagijimana A, Wang X M, Pan G X, *et al.* A review on indole alkaloids isolated from *Uncaria rhynchophylla* and their pharmacological studies [J]. *Fitoterapia*, 2013, 86: 35-47.  
 [10] 仲耘, 冯瑞芝. 钩藤的本草考证及原植物研究 [J]. 中国中药杂志, 1996, 21(6): 326-328.  
 [11] 宋纯清, 樊懿, 黄伟晖, 等. 钩藤中不同成分降压作用的差异 [J]. 中草药, 2000, 31(10): 762-764.  
 [12] 柳威, 邓林华, 赵英强. 钩藤提取物及钩藤碱的药理研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(6): 899-904.  
 [13] 乔秋杰, 王玲, 张忠, 等. 钩藤碱对血栓形成及血液流变学影响的实验研究 [J]. 中医学报, 2014, 29(3): 370-371.  
 [14] 吴二兵, 孙安盛, 吴芹, 余丽梅, 石京山, 黄燮南. 钩藤碱对脑缺血/再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(11): 833-835.  
 [15] 周吉银, 周世文, 贺燕. 异钩藤碱药理作用的最新研究进展 [J]. 中成药, 2013, 35(3): 596-599.  
 [16] 边梦霓, 杨征, 董永和, 等. 基于网络药理学与分子对接技术的异钩藤碱抗肺纤维化的作用机制探究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(3): 418-427.  
 [17] 赵丽珠. 异去氢钩藤碱大鼠体内代谢及其机制的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2016.  
 [18] 陈倩, 张莉, 刘颖, 等. 毛钩藤碱对 Apc<sup>min/+</sup>小鼠肠道息肉生长及肠道菌群的影响 [J]. 中药材, 2022, 45(5): 1247-1251.  
 [19] 田春风, 郭宇帆, 商佳琪, 等. 熊果酸的生物活性研究进展 [J]. 中国食品卫生杂志, 2022, 34(6): 1361-1365.  
 [20] 黄鑫彤, 邓明慧, 侯亚琼, 等. 齐墩果酸及其衍生物的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2022, 32(9): 707-725.  
 [21] Ayeleso T B, Matumba M G, Mukwevho E. Oleanolic acid and its derivatives: Biological activities and therapeutic potential in chronic diseases [J]. *Molecules*, 2017, 22(11): 1915.

- [22] 相学梅, 李宜航, 牟曾熠, 等. 槲皮素及其衍生物治疗慢性肾脏病的作用机制研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(9): 2148-2154.
- [23] Zhou J Y, Zhou S W. Isorhynchophylline: A plant alkaloid with therapeutic potential for cardiovascular and central nervous system diseases [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(4): 617-626.
- [24] 黄华, 李宇声, 金鑫, 等. 钩藤碱对自发性高血压大鼠心室重构过程中 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(8): 1365-1370.
- [25] Roh J, Chang C L, Bhalla A, *et al.* Intermedin is a calcitonin/calcitonin gene-related peptide family peptide acting through the calcitonin receptor-like receptor/receptor activity-modifying protein receptor complexes [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(8): 7264-7274.
- [26] 汪江涛, 丁伯平, 柏松, 等. 钩藤碱对肾性高血压大鼠心肌中叶素及其受体表达的影响 [J]. 中成药, 2013, 35(6): 1129-1133.
- [27] 程贤琨. 钩藤碱对肾性高血压大鼠心肌肥厚的改善作用及其作用机制研究 [D]. 芜湖: 皖南医学院, 2019.
- [28] 李娜. 钩藤碱对自发性高血压大鼠肾脏纤维化的影响 [D]. 芜湖: 皖南医学院, 2016.
- [29] 龙吉美, 黄德彬, 李魁武, 等. 钩藤碱对阿霉素诱导的大鼠肾损伤的作用及其机制 [J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(10): 1887-1891.
- [30] 张丽心, 孙涛, 曹永孝. 钩藤碱的降压及舒张血管作用 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(5): 39-41.
- [31] Zhang W B, Chen C X, Sim S M, *et al.* *In vitro* vasodilator mechanisms of the indole alkaloids rhynchophylline and isorhynchophylline, isolated from the hook of *Uncaria rhynchophylla* (Miquel) [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2004, 369(2): 232-238.
- [32] 韦贵云, 许崇摇. 钩藤碱和异钩藤碱抗高血压作用的研究进展 [J]. 中国医药科学, 2020, 10(15): 32-36.
- [33] 刘书宏, 曾晓荣, 尹雷. 钩藤碱对人体肠系膜动脉平滑肌细胞大电导钙激活钾通道的影响 [J]. 四川生理科学杂志, 2007, 29(3): 97-99.
- [34] Liu Y, Hudetz A G, Knaus H G, *et al.* Increased expression of  $Ca^{2+}$ -sensitive  $K^{+}$  channels in the cerebral microcirculation of genetically hypertensive rats: Evidence for their protection against cerebral vasospasm [J]. *Circ Res*, 1998, 82(6): 729-737.
- [35] 王群, 李江疆. 钩藤碱对心血管系统部分药理作用研究 [J]. 宁夏医学杂志, 1998, 20(5): 289-291.
- [36] Zhou J Y, Mo Z X, Zhou S W. Effect of rhynchophylline on central neurotransmitter levels in amphetamine-induced conditioned place preference rat brain [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(7): 844-848.
- [37] 刘宜先, 马慧娟, 马会杰, 等. 侧脑室注射钩藤碱增加大鼠心血管相关核团中 c-fos 的表达 [J]. 河北医药, 2009, 31(11): 1283-1284.
- [38] Mancina G, Kjeldsen S E, Kreutz R, *et al.* Individualized beta-blocker treatment for high blood pressure dictated by medical comorbidities: Indications beyond the 2018 European society of cardiology/European society of hypertension guidelines [J]. *Hypertension*, 2022, 79(6): 1153-1166.
- [39] 陆远富, 谢笑龙, 吴芹, 等. 钩藤碱对脑缺血大鼠纹状体及海马单胺类递质含量的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2004, 18(4): 253-258.
- [40] Loh Y C, Ch'ng Y S, Tan C S, *et al.* Mechanisms of action of *Uncaria rhynchophylla* ethanolic extract for its vasodilatory effects [J]. *J Med Food*, 2017, 20(9): 895-911.
- [41] 黄彬, 吴芹, 文国容, 等. 血浆异钩藤碱浓度对大鼠血压和心脏收缩性能的影响 [J]. 遵义医学院学报, 2000, 23(4): 299-300.
- [42] 孙安盛, 张炜, 刘国雄. 异钩藤碱对麻醉兔心脏传导功能的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1995, 9(2): 113-115.
- [43] 田艳鹏. 钩藤不同组分干预高血压病肝阳上亢证模型大鼠的代谢机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [44] 黄燮南, 吴芹, 石京山. 钩藤碱和异钩藤碱对大鼠肠系膜血管和尾动脉收缩反应的影响 [J]. 遵义医学院学报, 1994, 17(1): 7-10.
- [45] Young M E. Circadian rhythms in cardiac gene expression [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2003, 5(6): 445-453.
- [46] 余柱立, 曾武, 张振服, 等. 异钩藤碱通过 AT1 受体调控血管平滑肌细胞时钟基因昼夜节律的研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(4): 699-705.
- [47] Gan R T, Dong G, Yu J B, *et al.* Protective effects of isorhynchophylline on cardiac arrhythmias in rats and Guinea pigs [J]. *Planta Med*, 2011, 77(13): 1477-1481.
- [48] 张蕴慧, 李运伦. 钩藤碱和异钩藤碱对血管紧张素 II 诱导的血管平滑肌细胞  $[Ca^{2+}]_i$  浓度的影响 [J]. 山东中医杂志, 2012, 31(2): 130-131.
- [49] 黄燮南, 石京山, 谢笑龙, 等. 钩藤碱和异钩藤碱对  $^{45}Ca$  转运的影响 [J]. 中国药理学通报, 1993, 9(6): 428-430.
- [50] Zhang Y N, Yang Y F, Xu W, *et al.* The blood-brain barrier permeability of six indole alkaloids from *Uncariae Ramulus Cum Uncis* in the MDCK-pHaMDR cell monolayer model [J]. *Molecules*, 2017, 22(11): 1944.
- [51] 王冠杰, 郑海涛, 杜镇, 等. 基于  $^1H$  NMR 代谢组学及分子对接技术的异钩藤碱调控自发性高血压大鼠海马代谢研究 [J]. 药学学报, 2022, 57(5): 1452-1458.
- [52] 周继胡, 丁涛, 温富春, 等. 钩藤总生物碱胶囊降压作

- 用研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(6): 1117-1118.
- [53] 刘新民, 于澍仁. 六种钩藤对大白鼠降压作用的比较 [J]. 中医药研究, 1991(2): 51-52.
- [54] Feng Z J, Hou J J, Yu Y, *et al.* Dissecting the metabolic phenotype of the antihypertensive effects of five *Uncaria* species on spontaneously hypertensive rats [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 845.
- [55] 李晓倩. 钩藤与天麻配伍前后效应成分大血管分布与基因表达的研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2012.
- [56] 王正荣, 罗红琳, 肖静, 等. 天麻素对麻醉狗动脉血管顺应性和血流动力学的作用 [J]. 航天医学与医学工程, 1994, 7(S6): S039-S045.
- [57] 李晓倩, 王兴, 李莹, 等. 天麻与钩藤配伍前后对 SHR 大鼠肾脏相关基因表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15): 131-135.
- [58] 王英锋, 魏璐雪. 天麻苷与钩藤生物碱在实验动物体内的代谢分析 [J]. 药物分析杂志, 2000, 20(2): 133-136.
- [59] 刘卫, 王中师, 宋书伟, 等. 钩藤总碱与天麻素联用对自发性高血压大鼠血压和血压变异性的影响 [J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(6): 570-574.
- [60] Society of Cardiovascular Diseases, China Association of Chinese Medicine. 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.
- [61] 韩宁馨, 严月娟, 苗华为, 等. 天麻钩藤饮治疗原发性高血压的临床及机制研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(7): 795-798.
- [62] 孟醒, 熊兴江. 初发高血压病、青年高血压病的中医认识及天麻钩藤饮的临床治疗体会 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2752-2759.
- [63] 袁晶, 焦福智, 刘欣, 等. 天麻钩藤饮治疗 H 型高血压的 Meta 分析 [J]. 世界中医药, 2021, 16(14): 2129-2137.
- [64] 姚佳梅, 杨海燕, 杨玉书, 等. 天麻钩藤饮调控 MFN2 表达干预自发性高血压病模型大鼠血管衰老的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(14): 3844-3852.
- [65] 于宗良, 李晓雅, 张晓囡, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨清眩降压汤治疗原发性高血压的作用机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(17): 3073-3080.
- [66] 葛亚如, 郭炜, 董文亮, 等. 莱菔子降压机制研究与临床应用进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(12): 152-153.
- [67] 李铁云, 李天国, 张国侠, 等. 莱菔子水溶性生物碱对自发性高血压大鼠降压作用的实验研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 2(1): 25-28.
- [68] 李炳根, 李天国, 张国侠, 等. 莱菔子水溶性生物碱对 SHR 血清 SOD 活性、MDA 含量的影响 [J]. 中国社区医师: 综合版, 2007, 9(1): 11.
- [69] 杨金果, 李运伦, 周洪雷. 钩藤和莱菔子生物碱抗高血压血管内皮细胞损伤效应 [J]. 中成药, 2013, 35(5): 889-893.
- [70] 刘阳. 基于 NLRP3 炎症小体探讨钩藤莱菔子及其组方药对干预高血压血管内皮功能的机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [71] Wang M L, Kang Y M, Li X G, *et al.* Central blockade of NLRP3 reduces blood pressure via regulating inflammation microenvironment and neurohormonal excitation in salt-induced prehypertensive rats [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 95.
- [72] 李运伦, 朱梅, 程德斌, 等. 藤蕈降压片抗高血压的实验效应 [J]. 中成药, 2013, 35(12): 2581-2586.
- [73] 谭勇, 韩学杰, 刘大胜, 等. 基于分子网络分析方法探索沈氏降压四物汤治疗高血压的分子机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 199-205.
- [74] Derhaschnig U, Shehata M, Herkner H, *et al.* Increased levels of transforming growth factor-beta1 in essential hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2002, 15(3): 207-211.
- [75] Karmazyn M, Gan X T. Chemical components of ginseng, their biotransformation products and their potential as treatment of hypertension [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(1): 333-347.
- [76] 郭经奇, 李莹, 任雯庆, 等. 基于网络药理学探讨人参-钩藤药对治疗原发性高血压的作用机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(2): 209-216.
- [77] 张馨方, 杨莹, 崔磊, 等. 钩藤人参合用对高血压合并心衰大鼠模型的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(12): 2183-2188.
- [78] 屈怀德. 钩藤散加味治疗原发性高血压 60 例 [J]. 基层医学论坛, 2011, 15(22): 753-754.
- [79] 齐元富. 钩藤散研究进展 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 1998, 20(6): 8-11.
- [80] Sanae F, Komatsu Y, Amagaya S, *et al.* Effects of 9 Kampo medicines clinically used in hypertension on hemodynamic changes induced by theophylline in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2000, 23(6): 762-765.
- [81] Chung H J, Kim D W, Maruyama I, *et al.* Effects of traditional Chinese formulations on rat carotid artery injured by balloon endothelial denudation [J]. *Am J Chin Med*, 2003, 31(2): 201-212.
- [82] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [83] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.