

# 中医药基于氧化应激途径防治高血压研究进展

李晓月,张 欢,于 睿\*

(辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847)

**摘 要:**活性氧(ROS)持续产生的过程与动脉粥样硬化、高血压、心衰等心血管疾病的发病密切相关。中医药可通过多成分、多途径、多靶点协同作用对高血压进行辨证施治。通过对基于氧化应激途径的中医药防治高血压的现状进行综述,旨在为其临床应用和基础研究提供参考。

**关键词:**氧化应激;活性氧;高血压;中医药;抗氧化

**DOI:**10.11954/ytctyy.202303052

**中图分类号:**R255

**文献标识码:**A

**开放科学(资源服务)标识码(OSID):**

**文章编号:**1673-2197(2023)03-0237-04



疗,建立膀胱癌诊疗流程,以期为今后临床工作提供中医治疗新思路。对于形神统一理论指导下的膀胱癌诊疗流程来说,为进一步明确该理论以及诊疗流程的可行性与实践性,需要与更多的临床病案相结合,进而不断完善、发展和丰富该理论。

## 参考文献:

- [1] BRAY F,FERLAY J,SOERJOMATARAM I,et al. Global cancer statistics 2018;GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2018,68(6):394-424.
- [2] 朱颖,殷东风.《内经》中的形神理论[J]. 内蒙古中医药,2013,32(33):115.
- [3] 殷东风.形神相对统一假说对恶性肿瘤综合治疗的指导作用初探[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(11):2177-2180.
- [4] 刘浩,林洪生.从形神理论和体质研究探析中医学临证特点[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(5):499-500.
- [5] 殷东风,高宏,邢向荣,等.形神医学与恶性肿瘤疗效评价标准[J]. 实用中医内科杂志,2014,28(4):1-4.
- [6] 程思谟,高宏,殷东风.中医“形神”理论在治疗恶性肿瘤方面指导意义[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(6):122-124.
- [7] 周琴,孙韬,李泉旺,等.华蟾素治疗膀胱癌血尿的回顾性临床观察[J]. 现代中医临床,2016,23(2):1-4.
- [8] 周荣升,郝林,史振铎.膀胱癌的中医药治疗进展[J]. 临床医药文献电子杂志,2018,5(6):186-187.
- [9] 王婀娜,殷东风.形神学说在肿瘤综合治疗中的应用[J]. 实用中医内科杂志,2011,25(4):58-59.
- [10] 程文,徐锋,荆潇潇,等.310例膀胱癌综合治疗病例的临床分

- 析[J]. 医学研究生学报,2013,26(12):1282-1285.
- [11] RABIEN A,RATERT N,HÖGNER A,et al. Diagnostic and prognostic potential of MicroRNA maturation regulators drosha, AGO1 and AGO2 in urothelial carcinomas of the bladder[J]. Int J Mol Sci,2018,19(6):1622.
- [12] 冉灿,蔡翔,龚杨洋,等.膀胱尿路上皮癌临床诊断及治疗的研究进展[J]. 分子诊断与治疗杂志,2021,13(6):1015-1018.
- [13] 董兴,陈继峰.膀胱癌诊疗的研究进展[J]. 中外医学研究,2022,20(3):177-181.
- [14] 殷东风.中医理论指导下的恶性肿瘤精准治疗[J]. 中医杂志,2017,58(7):572-574.
- [15] 夏锐,殷东风.殷东风教授运用中药饮片治疗肿瘤疾病的规律研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(6):177-179.
- [16] RICHTERSTETTER M,WULLICH B,AMANN K,et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer[J]. BJU Int, 2012,110(2 Pt 2):E76-E79.
- [17] 靳英辉,曾宪涛.中国非肌层浸润性膀胱癌治疗与监测循证临床实践指南(2018年标准版)[J]. 现代泌尿外科杂志,2019,24(7):516-542.
- [18] 李博伦,李源.肌层浸润性膀胱癌保留膀胱的综合治疗策略[J]. 中南大学学报(医学版),2018,43(1):82-89.
- [19] 南登崑,黄晓琳.实用康复医学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:12-13.
- [20] 孙玉峰,浦金贤.根治性膀胱全切术与保留膀胱综合治疗对肌层浸润性膀胱癌的疗效比较[J]. 广西医学,2018,40(16):1825-1827,1850.

(编辑:陈湧涛)

**收稿日期:**2022-08-25

**基金项目:**中医药古籍文献和特色技术传承项目(GZY-KJS-2020-026);辽宁省社会科学规划基金(L19DSH002)

**作者简介:**李晓月(1997—),女,辽宁中医药大学硕士研究生,研究方向为中西医结合防治心血管疾病。E-mail:1739911453@qq.com。

**通讯作者:**于睿(1969—),女,博士,辽宁中医药大学教授,主任医师,研究方向为中西医结合防治心血管疾病。E-mail:yurui1969@163.com

## Research Progress on Prevention and Treatment of Hypertension Based on Oxidative Stress Pathway in Traditional Chinese Medicine

Li Xiaoyue, Zhang Huan, Yu Rui\*

(Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China)

**Abstract:** The continuous production of Reactive Oxygen Species (ROS) is closely related to the pathogenesis of cardiovascular diseases such as atherosclerosis, hypertension and heart failure. Traditional Chinese medicine can treat hypertension syndrome differentiation through the synergistic effect of multiple components, multiple approaches and multiple targets. This paper reviews the status quo of prevention and treatment of hypertension by traditional Chinese medicine based on oxidative stress pathway, aiming to provide ideas for its clinical application and basic scientific research.

**Keywords:** Oxidative Stress; Reactive Oxygen Species; Hypertension; Traditional Chinese Medicine; Antioxidation

高血压是引起心脑血管疾病发病和死亡的重要基础疾病<sup>[1]</sup>。截至2017年,全球与高血压有关的死亡人数超过1 040万人<sup>[2]</sup>。血压升高的原因涉及多个器官、系统和环境刺激之间复杂的相互作用。因此,抗氧化可能是高血压治疗的新方向。

中医学历史悠久,近年来研究发现,中药组方及单味中药和其有效活性成分对高血压病的预防和治疗有明显疗效,且具有毒性小、不良反应少的优点,已成为国内外研究的热点。现将基于氧化应激途径的中医药防治高血压的研究进展综述如下。

### 1 氧化应激与高血压

#### 1.1 氧化应激概述

机体应激产生的活性氧与抗氧化系统的清除之间不协调而引起体内活性氧蓄积增多,使细胞内蛋白质以及脂质等发生氧化损伤,导致细胞凋亡坏死,称为氧化应激。正常生理情况下体内内源性抗氧化酶和非酶抗氧化剂系统可以消除ROS的细胞毒性产物,使细胞处于氧化还原自稳状态,维持机体氧化与抗氧化的动态平衡<sup>[3]</sup>。丙二醛(MDA)和8-异前列腺素F<sub>2α</sub>(8-isoPGF<sub>2α</sub>)是重要的氧化应激指标。在心血管系统中,ROS发挥控制内皮功能和血管张力的作用,在炎症、肥大、增殖、凋亡、迁移、纤维化以及高血压相关的血管重塑和内皮功能障碍中起着重要作用<sup>[4-6]</sup>。

#### 1.2 心血管系统中ROS的主要来源

线粒体是生成ROS的关键场所和受ROS攻击的靶子。受损或功能失调的线粒体过度生成O<sub>2</sub><sup>-</sup>造成氧化还原失衡状态,并随之产生氧化应激。在各种损伤刺激下,细胞中ROS的增多使线粒体结构功能发生异常,不能正常进行氧化磷酸化,从而引起细胞和线粒体蛋白质、脂质以及DNA的氧化损伤,蓄积大量ROS,造成二次损伤,这一现象称为ROS诱导的ROS的释放<sup>[7]</sup>。ROS生成增加导致氧化应激亢进,促进超氧化物离子产生,造成线粒体功能障碍,引发交感神经紧张和血压水平升高<sup>[8]</sup>。NADPH氧

化酶(NOX)是第一个被证实以生成ROS为主要功能的酶类<sup>[9]</sup>。研究表明,在SHR和Ang II诱导的高血压大鼠及小鼠体内NADPH氧化酶的表达和活性与血管内O<sub>2</sub><sup>-</sup>生成呈正相关<sup>[10]</sup>,因此可通过抑制NADPH氧化酶的表达和活性延缓高血压的发展。NOX1、NOX2、NOX4和NOX5是心血管细胞中ROS的主要催化底物。黄嘌呤氧化还原酶(xanthine oxidoreductase, XOR)被认为通过还原无机硝酸盐和亚硝酸盐介导NO形成,同时其活性或表达的增加将导致尿酸和超氧化物的增加。后者的升高被认为是XOR在高血压中促进血压升高和内皮功能障碍的作用基础<sup>[11]</sup>。一氧化氮合酶(Nitric Oxide Synthase, NOS)是一种通过抗氧化应激和维持血管张力等作用影响血压的信号分子。NOS亚型目前为止已发现3种,分别为神经元型一氧化氮合酶(nNOS)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)。研究表明eNOS和iNOS在高血压发病过程中,可很大程度影响NO的生成<sup>[12]</sup>。四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH<sub>4</sub>)是eNOS表达活性用的必要辅助因子, BH<sub>4</sub>缺乏时会导致eNOS解偶联,从而产生大量的O<sub>2</sub><sup>-</sup>而不是NO。iNOS只在病理状态下诱导,快速合成大量NO,而过量NO又具有一定的细胞毒性作用。有研究表明,高血压病理状态可导致iNOS的过度表达和eNOS解偶联而影响高血压的发生<sup>[13]</sup>。

#### 1.3 基于氧化应激途径中医药治疗高血压的相关因子

中医药基于氧化应激途径治疗高血压是通过多靶点、多途径进行的,有很多因子参与其中。ACE2是一种含锌金属的单羧肽酶,在DOCA盐诱导高血压大鼠模型中,室旁核中ACE2的过表达可通过降低Akt和ERK1/2磷酸化,阻断环氧化酶1和环氧化酶2的基因和蛋白质表达增加,减轻环氧化酶介导的神经性炎症,同时增加nNOS表达,降低NOX2、NOX4的蛋白表达,提高CAT和SOD及含锰SOD等抗氧化酶的活性,从而减弱神经源性高血压的发

展<sup>[14]</sup>。PGC-1 $\alpha$ 是一种共激活因子,在心肌细胞中具有高表达水平。有研究表明,PGC-1 $\alpha$ 可通过多种共激活基因的表达式,抑制 ROS 生成和促进抗氧化酶的表达,通过维护血管稳态控制高血压<sup>[15]</sup>。TXNIP 是重要的内源性促氧化蛋白,可诱导组织细胞发生氧化性损伤<sup>[16]</sup>。研究表明,高血压病理状态下,TXNIP 表达上调,促进 Ang II 诱导的血管内皮细胞氧化应激和凋亡,抑制细胞内 NO 合成,加重血管内皮功能障碍,进而促进高血压发展<sup>[17]</sup>。

## 2 中药基于氧化应激防治高血压的研究进展

### 2.1 中药单体及有效成分

2.1.1 天麻素 天麻素是天麻的主要活性成分。吴少英<sup>[18]</sup>研究发现,治疗组在给与天麻素注射液静脉滴注后,其 GSH-Px、TAC、LPO 及 MAD 指标改善情况均显著优于观察组,血压也明显改善,说明天麻素注射液能够提高 GSH-Px 活性,增强患者的抗氧化能力,改善动脉弹性及血管超负荷指数。

2.1.2 王不留行黄酮苷 王不留行黄酮甙(Vaccarin)能保护内皮细胞免受氧化应激损伤<sup>[19]</sup>。ZHU 等<sup>[20]</sup>研究分析,Vaccarin 可通过抑制肾 RAS 的激活,下调 NOX2、MDA,激活 SOD 和 CAT 的活性,减少 ROS 的产生,减轻氧化应激反应,控制血压。有实验研究显示,与未给药的 SHR 大鼠相比,Vaccarin 给药降低了大鼠胸主动脉中 ROS 的含量,并促进内皮型 eNOS 的磷酸化,增强主动脉组织的抗氧化和抗炎能力,影响血管重构<sup>[21]</sup>。

2.1.3 白藜芦醇(resveratrol, Res) 白藜芦醇是二苯乙烯家族中一种植物类抗毒素,具有抗氧化损伤的多效作用,可降低高血压风险。有实验研究表明,在果糖诱导的高血压大鼠模型中,白藜芦醇降低血压的效果优于瑞舒伐他汀,可消除 ROS 的产生,并可降低 NADPH 氧化酶的活性,增强大脑中 ERK1/2-RSK-nNOS 信号通路活性,而 NOS 产生的 NO 可通过抑制大脑中交感神经系统的激活来调控血压<sup>[22]</sup>。

2.1.4 葛根素 葛根素是葛根的有效成分之一。施伟丽<sup>[23]</sup>以 SHR 为动物模型,结果显示葛根素组的大鼠血清中 MDA 水平降低,NO、eNOS 水平升高;此外,还发现葛根素组中 NDAPH、GPx2、Prx3、Prx5 mRNA 表达水平升高,NOx2、Nox2、Nox4、Prx4 mRNA 表达水平降低,说明葛根素可通过维持氧化抗氧化系统动态平衡,减少自由基的生成,从而发挥抗氧化作用,控制血压。

2.1.5 槲皮素 PEREIRA<sup>[24]</sup>通过研究发现,槲皮素可通过抑制血管 NOX 活性,控制 ROS 水平,抑制血管平滑肌细胞增殖提高血管抗氧化能力,从而预

防和治疗高血压引起的血管肥厚性重构。

2.1.6 人参皂苷 人参皂苷 Rb1 可能参与调节内皮细胞 eNOS 表达,释放 NO,刺激内皮细胞依赖性血管舒张,降低血压<sup>[25]</sup>。陈梅卿等<sup>[26]</sup>通过构建 SHR 大鼠模型发现,腹腔注射人参皂苷 Rb1 溶液后,随着血压降低,大鼠 MDA 水平降低,SOD 水平升高,提示人参皂苷 Rb1 可能通过抗氧化发挥降压作用。

### 2.2 中药复方

2.2.1 柴胡疏肝汤 柴胡疏肝汤由柴胡、陈皮、芍药、香附、枳壳、川芎和炙甘草七味中药组成。王鸿燕等<sup>[27]</sup>研究发现,经柴胡疏肝汤干预过的大鼠血清 NO 和 SOD 水平显著升高,MDA 水平显著降低,提示其可能通过促进 NO 和 SOD 表达以提高机体抗氧化能力,减少氧化毒物产生,从而改善血管舒张功能。

2.2.2 泽泻汤加味 张婷婷<sup>[28]</sup>发现泽泻汤加味方通过调节盐敏感性高血压大鼠 AngII-ADPH-ROS 通路因子,OX4 等 mRNA 和蛋白的表达,影响 ROS 的生成,抑制细胞的氧化应激反应,进而起到降压及肾功能保护作用,从而延缓高血压的发生发展。

2.2.3 半夏白术天麻汤 半夏白术天麻汤由半夏、白术、天麻、橘红、茯苓、甘草六味中药组成。有研究发现,通过构建痰湿壅盛型高血压大鼠模型,治疗组大鼠体内 SOD、GSH-Px 活性均增高,MDA 含量降低,过多的氧自由基被有效清除,表明半夏白术天麻汤的降压机制可能与抗氧化有关<sup>[29]</sup>。

2.2.4 天麻钩藤饮 天麻钩藤饮具有滋补肝肾、平肝潜阳的功效。用天麻钩藤饮干预 SHR 后,发现 SHR 肾脏上 PCBD1、DDAH2、SOD 等 7 种蛋白含量的表达有所改善,这些蛋白与 NO 系统、氧化抗氧化系统的平衡密切相关,表明天麻钩藤饮可通过调控氧化应激预防高血压肾损害<sup>[30]</sup>。

### 2.3 中医非药物疗法

刘高峰等<sup>[31]</sup>采用对 SHR 腧穴“降方”针刺治疗,4 周后 SHR+Acu 组大鼠收缩压降低,心肌细胞内 ROS 含量和 NOX2、NOX4 mRNA 的表达降低,心肌 SOD、GSH-Px 含量增加,表明针刺“降压力”可通过提升抗氧化能力减少 ROS 生成,降低血压。

## 3 结语

中医药凭借多成分、多途径、多靶点的优势,围绕氧化应激在高血压中的分子机制及信号通路寻找更加精准的作用靶点,将成为中药新药研发的新热点。本研究总结了基于氧化应激中药单体及有效成分、中药复方和针灸防治高血压的研究进展,发现对氧化应激和人类高血压领域的进一步研究非常重要,而抗氧化应激对于防治血管损伤和调控血压有

广泛的应用前景,本研究为高血压抗氧化治疗提供了参考依据。

#### 参考文献:

- [1] BRESS AP, COLANTONIO LD, COOPER RS, et al. Potential cardiovascular disease events prevented with adoption of the 2017 American college of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline[J]. *Circulation*, 2019, 139(1):24-36.
- [2] GBD 2017 RISK FACTOR COLLABORATORS. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392(10159):1923-1994.
- [3] 骆莹莹, 姚树桐, 王大新, 等. 氧化应激在动脉粥样硬化发生发展中作用的研究新进展[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2013, 27(1):46-50.
- [4] HARRISON DG, WIDDER J, GRUMBACH I, et al. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation[J]. *J Intern Med*, 2006, 259(4):351-363.
- [5] VAZIRI ND, 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.
- [6] LANDMESSER U, HARRISON DG, DREXLER H. Oxidant stress—a major cause of reduced endothelial nitric oxide availability in cardiovascular disease[J]. *European journal of clinical pharmacology*, 2006, 62(Suppl. 1):13-19.
- [7] BIARY N, XIE C, KAUFFMAN J, et al. Biophysical properties and functional consequences of reactive oxygen species(ROS)-induced ROS release in intact myocardium[J]. *J Physiol*, 2011, 589(Pt 21):5167-5179.
- [8] CHAN SH, WU KL, CHANG AY, et al. Oxidative impairment of mitochondrial electron transport chain complexes in rostral ventrolateral medulla contributes to neurogenic hypertension[J]. *Hypertension*, 2009, 53(2):217-227.
- [9] BEDARD K, KRAUSE KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(1):245-313.
- [10] MA MM, GAO M, GUO KM, et al. TMEM16A contributes to endothelial dysfunction by facilitating Nox2 NADPH oxidase-derived reactive oxygen species generation in hypertension[J]. *Hypertension*, 2017, 69(5):892-901.
- [11] KOJDA G, HARRISON D. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 1999, 43(3):562-571.
- [12] CENGEL A, SAHINARSLAN A. Nitric oxide and cardiovascular system[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2006, 6(4):364-368.
- [13] 蒋嘉烨, 栗源, 可燕. 卡托普利对 SHR 大鼠 eNOS, iNOS 表达的影响[J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(3):62-69.
- [14] SRIRAMULA S, XIA H, XU P, et al. Brain-targeted angiotensin-converting enzyme 2 overexpression attenuates neurogenic hypertension by inhibiting cyclooxygenase-mediated inflammation[J]. *Hypertension*, 2015, 65(3):577-586.
- [15] LI, TIAN, WEN JIANG, et al. Pretreatment with Tiliacin improves mitochondrial energy metabolism and oxidative stress in rats with myocardial ischemia/reperfusion injury via AMPK/SIRT1/PGC-1  $\alpha$  signaling pathway[J]. *Journal of pharmacological sciences*, 2019, 8(8):911.
- [16] CHONG CR, CHAN WP, NGUYEN TH, et al. Thioredoxin-interacting protein: pathophysiology and emerging pharmacotherapeutics in cardiovascular disease and diabetes[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014, 28(4):347-360.
- [17] 王瑞钰. TXNIP 介导高血压血管内皮功能障碍的实验研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2020:1599.
- [18] 吴少英. 天麻素注射液联合 RAAS 抑制剂对老年原发性高血压患者动脉弹性、血管超负荷指数及氧化-抗氧化系统的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(29):3242-3245.
- [19] XIE F, CAI W, LIU Y, et al. Vaccarin attenuates the human EA. hy926 endothelial cell oxidative stress injury through inhibition of Notch signaling[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(1):135-142.
- [20] ZHU X, ZHOU Z, ZHANG Q, et al. Vaccarin administration ameliorates hypertension and cardiovascular remodeling in renovascular hypertensive rats[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1):926-937.
- [21] 李宁, 周淑敏, 李伟丽, 等. 药用植物麦蓝菜种子提取物王不留行黄酮甙对高血压和糖尿病主动脉血管重塑的影响[J]. *分子植物育种*, 2022, 20(6):2030-2036.
- [22] YEH TC, SHIN CS, CHEN HH, et al. Resveratrol regulates blood pressure by enhancing AMPK signaling to downregulate a Rac1-derived NADPH oxidase in the central nervous system[J]. *J Appl Physiol*, 2018, 125(1):40-48.
- [23] 施伟丽. 葛根素对自发性高血压大鼠血压的干预作用及机制研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2017.
- [24] PEREIRA SC, PARENTE JM, BELO VA, et al. Quercetin decreases the activity of matrix metalloproteinase-2 and ameliorates vascular remodeling in renovascular hypertension[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 270:146-153.
- [25] PAN C, HUO Y, AN X, et al. Panax notoginseng and its components decreased hypertension via stimulation of endothelial-dependent vessel dilatation[J]. *Vascul Pharmacol*, 2012, 56(3-4):150-158.
- [26] 陈梅卿, 赖畅钦, 李卫华, 等. 人参皂苷 Rb1 对自发性高血压大鼠氧化应激指标的影响[J]. *环球中医药*, 2013, 6(11):811-815.
- [27] 王鸿燕, 黄正新, 及孟, 等. 柴胡疏肝汤对自发性高血压大鼠 ROCK/JNK 信号通路及动脉粥样硬化的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(8):1476-1481.
- [28] 张婷婷. 基于 AngII-NADPH-ROS 通路的泽泻汤加味方治疗盐敏感性高血压机制研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2017.
- [29] 郝俊岭. 半夏白术天麻汤对痰湿壅盛型高血压大鼠血压及血清 MDA, SOD, GSH-Px 水平的影响[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学, 2019.
- [30] 栗源, 可燕, 蒋嘉烨, 等. 天麻钩藤饮对自发性高血压大鼠血管功能及肾脏蛋白表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(4):481-487.
- [31] 刘高峰, 郭继龙, 冀雨芳, 等. 针刺膈穴“降压方”对自发性高血压大鼠心肌氧化应激的影响[J]. *中国中医急症*, 2020, 29(9):1519-1523.

(编辑:陈湧涛)