

从痰瘀理论探讨自噬在高血压中的作用机制*

蒋志雄¹,朱智德^{2△},卢健棋^{3,4},祁祥⁵,何晓玲⁶

1 广西国际壮医医院,广西南宁 530001; 2 广西中医药大学,广西南宁 530200;

3 广西中医药大学第一附属医院,广西南宁 530023;

4 国家中医心血管病临床医学研究中心广西分中心,广西南宁 530023;

5 河南中医药大学中医学学院(仲景学院),河南郑州 450046; 6 深圳市盐田区妇幼保健院,广东深圳 518081

[摘要] 从中医“痰瘀理论”角度出发,分析自噬发生发展过程与高血压的关联性及其作用机制。自噬平衡有助于维持细胞功能;自噬不足导致细胞受损,细胞器及代谢废物无法及时清除,致使“痰瘀”堆积;自噬过度则导致细胞结构破坏,释放细胞毒性颗粒及炎症物质,致使“痰瘀”生成。高血压中存在自噬异常的情况,导致出现内皮细胞损伤、炎症因子和相关代谢产物产生,因此自噬的病理机制与“痰瘀”在高血压病中的发病机制存在内在联系,为高血压的研究及防治提供新思路。

[关键词] 高血压;痰瘀;自噬;作用机制;研究进展

[中图分类号] R255.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)07-0103-06

The Influence of Autophagy in Hypertension Based on Phlegm-stasis Theory

JIANG Zhixiong¹, ZHU Zhide^{2△}, LU Jianqi^{3,4}, QI Xiang⁵, HE Xiaoling⁶

1 Guangxi International Zhuang Medicine Hospital, Nanning 530001, China;

2 Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China;

3 The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China;

4 Guangxi Branch, National Center for Cardiovascular Diseases, Nanning 530023, China;

5 Henan University of Chinese Medicine, College of Traditional Chinese Medicine (Zhongjing College), Zhengzhou 450046, China; 6 Yantian District Maternal and Child Health Care Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518081, China

Abstract The article analyses the relationship between the occurrence and development of autophagy, and hypertension, and the mechanism from the angle of "phlegm-stasis" theory in TCM, presenting that autophagy balance could help maintain cellular function, inadequate autophagy could lead to cell damage so that organelles and metabolic wastes cannot be removed in time, resulting in the accumulation of "phlegm-stasis", while excessive autophagy would damage cell structure, the release of cytotoxic particles and inflammatory substances could lead to the formation of "phlegm-stasis". Meanwhile, abnormal autophagy in hypertension could cause endothelial cell damage, the production of inflammatory factors and the relevant metabolites, the internal connections between pathological mechanism of autophagy, and the pathogenesis of "phlegm-stasis" in hypertension were revealed, in order to discuss the influence of autophagy on hypertension from phlegm-stasis theory, which could provide new thinking for the study and prevention and treatment of hypertension.

Keywords hypertension; phlegm-stasis; autophagy; the mechanism; research progress

高血压是临床常见疾病,也是引发心脑血管疾病甚至是心脑血管不良事件的重要危险因素^[1]。中医认为高血压属“眩晕”“头痛”“头风”等范畴,痰瘀既是高血压的重要致病因素,也是高血压的病理产物,它的出现多伴随多靶器官损害,同时也导致斑块即血栓形成,增加心血管不良事件发生的可能性。自噬是在缺氧、氧化应激、炎症、药物等诱导下,细胞利用溶酶体清除衰老受损的细胞器、错误折叠的蛋白及代谢产物的过程^[2]。近年来已证明自噬在高血压的发生发展中有重要作用。基础水平的自噬可看作清除体内“垃圾”的过程,可清除人体内活动产生的代谢废物及病理

产物,达到祛除内生实邪的目的。

1 高血压的促进因素

1.1 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 过度活跃会导致血管紧张素 II 作用于血管紧张素 II 受体,刺激去甲肾上腺素及儿茶酚胺的分泌,导致血压升高。Ang II 异常的危害不仅表现在升压作用上,而且表现在血管损伤、靶器官受损上。Ang II 可介导人脐静脉内皮损伤^[3],同时 Ang II 促进室室肥厚^[4]、肾损伤及肾纤维化^[5]。Ang II 可激活炎症物质,促进血管炎症反应。此外,在高血压患者中,Ang II 可增

强 CD40 和 CD40 配体 (CD40 and CD40 ligand, CD40/CD40L) 的表达, 促进血栓形成^[6-7]。

1.2 炎症物质 炎症已被认为是高血压的重要病理生理因素。高血压患者中的炎症标志物包括 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、细胞因子 (cytokine, CK) 和细胞黏附分子 (cell adhesion molecules, CAM), 皆与高血压患者发生靶器官损害和未来发生心血管事件的风险密切相关。CRP、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 等浸润会促进高血压动脉硬化的发展^[8-9]。同时, 炎症因子导致内皮损伤后暴露促血栓形成成分, 是动脉血栓形成的重要原因。持续高水平的 Ang II 刺激血管内皮, 使内皮细胞损伤后释放更多的炎症物质, 而炎症物质持续的浸润则会加剧血管内皮损伤, 形成恶性循环。

1.3 氧化应激产物 氧化应激由活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生和分解之间的不平衡引起, 通过超氧化物与一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的直接化学反应降低 NO 的生物利用度, 是内皮功能障碍的主要原因。氧化应激减少 NO 对血管的保护作用, 促进细胞因子产生的炎症^[10]、脂质过氧化^[11]、细胞外基质蛋白的沉积增加等^[12]。Ang II 通过靶向脂筏的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶释放内皮微粒, 刺激内皮 ROS 的形成和炎症反应, 促进内皮损伤^[13]。氧化应激产物包括 ROS、 $O_2^{\cdot-}$ 等通过与 DNA、脂质和蛋白质相互作用引起血管内皮细胞损伤。

1.4 生长因子 影响高血压的生长因子包括内皮生长因子、转化生长因子、血小板来源的生长因子、成纤维生长因子、胰岛素样因子等。高血压患者的生长分化因子与动脉硬化程度有关^[14], 血小板衍生的生长因子可介导高血压肾纤维化^[15], 成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子、转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 等与高血压风险及高血压遗传易感性相关^[16-17]。此外, TGF- β_1 可促进胶原沉积, 常与血管硬化、心肌纤维化、肾纤维化等相关。

1.5 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 在包括高血压在内的血管病变的发生过程中, 蛋白酶及其抑制剂之间的平衡被暂时破坏。MMP 活性不平衡会促进血管平滑肌细胞的迁移和增殖, 并出现内皮功能障碍, 导致血管硬

化和心室重构^[18]。此外, MMP 裂解包括细胞受体和细胞内蛋白的非细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 蛋白底物, 从而引起心脏和血管功能障碍^[19]。基质金属蛋白酶可促进高血压和动脉粥样硬化中的血管重构。

1.6 血同型半胱氨酸 血同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是心脑血管疾病的独立危险因素, 高 Hcy 导致的血栓形成不仅是凝血过程、纤维蛋白溶解或内皮功能障碍改变的结果, 而且还是血小板功能障碍的结果。Hcy 水平升高可导致二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 诱导的血小板聚集, 导致血栓形成及心血管不良事件发生的风险增高^[20]。Hcy 导致胶原蛋白在内皮细胞和心肌细胞之间沉积, 导致内皮-心肌细胞解偶联, 从而加重心肌纤维化和内皮损伤^[21]。此外, 过高的 Hcy 激活金属蛋白酶并诱导胶原蛋白合成, 并导致弹性蛋白/胶原蛋白比例失衡, 导致血管弹性下降, 促进动脉硬化^[22]。

1.7 血脂 高脂血症是高血压的重要危险因素, 它与高血液黏稠度相关; 高胆固醇诱导了细胞增殖、基质沉积 TGF- β_1 /转化生长因子 β_2 (transforming growth factor- β_2 , TGF- β_2) 和基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) 的表达, 促进了炎症和血管损伤狭窄的发生。长期高血压破坏内皮完整性, 使血脂更容易进入动脉壁, 造成脂质浸润, 促进动脉粥样硬化的形成。脂质沉积导致斑块形成, 促进血管硬化及管腔狭窄。动脉硬化及管腔狭窄增加了血液运行的阻力, 进一步增高血压, 且使血压维持在高水平。

2 高血压与自噬

2.1 内皮细胞自噬 血管内皮能释放 NO、血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2)、前列环素 (prostaglandin I2, PGI2)、内皮素 1 (endothelin-1, ET-1)、血管紧张素 (angiotensin, Ang) 等血管活性物质, 自噬在内皮细胞结构和功能的维持中有重要的调节作用。CHEN 等^[23]发现, Klotho 基因缺陷增加了小鼠主动脉平滑肌细胞中的自噬, 导致动脉硬化; 通过氯喹抑制自噬可减少基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) 的上调及减轻 Klotho 基因缺陷引起的动脉硬化和高血压。ZHANG 等^[24]研究发现, 高血压患者外周血中 TGF- β_1 的表达升高, TGF- β_1 可通过调节 PI3KC3 信号通路抑制血管内皮细胞的自噬活性, 并调节内皮细胞的增殖、迁移、凋亡过程, 加剧高血压患者的血管内皮损伤。在肥胖的糖尿病大鼠中, AKT/mTOR 信

号受损,自噬相关蛋白增加,抑制自噬后,内皮功能得以改善,最终达到降压目的^[25]。TIAN等^[26]研究发现,抑制AMPK/ULK1信号通路介导的自噬可促进人脐静脉内皮细胞的凋亡,从而加剧血管内皮损伤。GUO等^[27]研究发现,过表达SIRT6促进内皮细胞自噬,可改善NO生物利用度,改善内皮衰老和细胞凋亡,从而维持内皮功能并预防高血压及其并发症。

2.2 线粒体自噬 线粒体是真核生物进行氧化代谢的场所,是细胞的能量供应中心,其数量和质量影响细胞的生命活动。线粒体自噬有助于清除衰老破损的线粒体,对维护线粒体功能和促进线粒体更新具有良好作用。ROS的积累可诱导内皮细胞发生线粒体自噬,促进微管相关蛋白1轻链3(microtubule associated protein1 light chain 3,LC3)、同源性磷酸酶-张力蛋白诱导的激酶1(phosphatase and tensin homologue-induced putative kinase 1,PINK1)和E3-泛素连接酶(E3 ubiquitin ligases, Parkin)的表达^[28]。受损的线粒体产生超氧阴离子,清除受损的线粒体和过量的超氧阴离子是线粒体的保护机制。ZHANG等^[29]发现线粒体自噬通量受损加重了过量的超氧阴离子的积累,从而导致人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)死亡。在高糖环境下,线粒体自噬变得迟钝,这加速了功能障碍的线粒体积累,启动了线粒体的凋亡途径,并最终导致了内皮功能障碍,而Pink1/Parkin介导的线粒体吞噬可以对线粒体的功能起到保护作用^[30]。在自发性高血压大鼠中SIRT3低表达、超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase2,SOD2)超乙酰化和线粒体ROS堆积,通过补充SIRT3可恢复内皮细胞中的自噬通量和线粒体氧化还原平衡^[31]。

2.3 血小板自噬 以往对自噬的研究多集中在真核细胞中,近年来的研究证明无核的血小板中也存在自噬,影响血小板的寿命、活化、黏附聚集功能等^[32]。高血压中血小板活化是形成动脉血栓的高危因素^[33]。通过临床及动物实验发现高血压患者中血小板自噬水平较正常人高,血小板活化及黏附聚集的能力增强,这个表型可能由PI3K/AKT/mTOR介导,使用行气活血化痰的方法对该信号通路干预,发现激活该通路可抑制自噬,改善血小板活化及黏附聚集情况^[34-35]。同时已知高血压中的氧化应激及炎症反应可激活血小板,自噬可被氧化应激及炎症激活,因此,我们有理由相信,对高血压时的血小板功能异常进行干预,是防止

血栓形成、诱发的心脑血管不良事件的有效手段。

3 高血压与痰瘀

中医认为高血压属“眩晕”“头痛”“头风”范畴,伴随着心、脑、肾损害时,可归属于“心悸”“胸痹”“中风”“水肿”等范畴。现代医家结合高血压的临床特点,对高血压的病名提出新见解。王海清提出“脉胀”的中医病名^[36]。脉胀不仅总结了高血压的脉象特点,同时提示了脉中有形邪实(斑块、血栓)形成,导致脉搏僵硬坚涩,脉道壅塞胀满,这与高血压患者常伴血管硬化和管腔狭窄形成相关。也有学者提出“激血”概念。曾勇等^[37]认为高血压患者脉管中的细微物质(炎症因子、Ang II)被激发,促进脏器的病理改变,形成高血压靶器官损害,故称之为“激血”。

无论是脉胀还是激血,都与痰瘀有关,是导致高血压病程长、血压难以控制、伴多靶器官损害的原因。津液的运输过程至少依赖脾的运化、肺的宣发肃降、肝的疏泄、肾的气化功能,津液输布失常则导致痰饮生成。除了以上因素外,高血压患者肝气郁结化热,导致气不能行津,津液凝练成痰。《丹溪心法》曰:“无痰不作眩”,痰瘀上扰脑络、痰蒙心窍,是导致眩晕发作的重要原因。血的运行至少依赖足够的血量、脉道通畅、气的推动作用,血的运行失常则导致瘀血形成。肝的疏泄功能、藏血功能失常则出现气滞血瘀、肝热血瘀,是高血压患者易产生瘀血的原因。《仁斋直指方》曰:“瘀滞不行,皆能眩晕”,瘀血导致血液运行阻滞,不能上荣脑窍,因此发生眩晕。正常生理情况下津血同源,病理条件下,痰瘀亦常交互存在。《血证论·阴阳水火气血论》曰:“瘀血即久,亦能化为痰水。”《金匱要略》中也有“水病及血”“血病及水”的观点。痰浊性黏滞,一方面影响气对血的推动作用,导致气滞血瘀;另一方面,血瘀即成,阻碍气机,影响气对津的输布功能,津聚痰凝、痰瘀胶着。李京等^[38]发现痰湿质与高血压的关系最为密切,其次为气郁质、血瘀质,痰湿壅盛证在患者中最常见,其次为痰瘀互结证。因此“痰”“瘀”因素在高血压的发病中占有重要地位。

现代医学家结合高血压的致病特点和社会因素,对高血压的病因病机进行补充。李成卫等^[39]提出“痰瘀互结、毒损心络”是原发性高血压的基本病机,必须在痰瘀同治的基础上恢复气血运行,方可镇肝熄风、滋水涵木。李军^[40]提出肝热血瘀导致血压升高,“见痰即瘀”“见瘀即痰”的观点,认为痰瘀互结贯穿高血压病的始终,主张痰瘀同治。邓铁涛认为痰瘀病机在高血压病发病原因方面占

有重要的地位,痰浊不一定导致高血压,但会使本病复杂难治,在治疗时应祛痰瘀,益脏腑,调阴阳,方可使血压长期稳定^[41]。顾健霞^[42]认为“虚”是“痰瘀”产生的原因,高血压的发病原因总属精、气、血的亏虚与脏腑机能的减退。治疗老年性高血压应重视脏腑阴阳虚衰,考虑虚实两端,治病求本,痰瘀同治。赵立诚^[43]认为肝肾阴虚是老年高血压病的基本病机,老年性高血压具有痰瘀互结的特点,因此要重视老年人脏腑阴阳、气血的平衡。

痰瘀是高血压的致病因素和病理产物。随着人们生活水平的提高,饮食过于滋腻,导致痰湿内生;人们社会压力大,易致情绪失调,致使肝气瘀滞,气血运行不畅,痰瘀沉积脉管,出现动脉硬化及管腔狭窄,引起血压升高。高血压患者阴阳失调、阴虚阳亢,虚火过旺,炽热伤阴,煎液成痰,引起血液运行不畅,产生血瘀。痰性黏腻,Ang II、炎症因子及氧化应激产物的长期刺激使高血压患者血压保持在较高水平,导致全身血管出现慢性炎症反应;同时高血压患者可伴随血液成分的改变,包括高同型半胱氨酸血症及高脂血症,增加了高血压的危险性。瘀血固定不移,可导致细微物质沉积于相应器官,激发、促进脏器的病理改变;瘀阻血脉,则导致斑块及动脉血栓的形成,引发动脉粥样硬化及不良心血管事件。痰瘀互结则导致高血压病程缠绵、辨治棘手,且多伴靶器官损害。

4 自噬与痰瘀

4.1 自噬在痰瘀清除中的作用 正常情况下,人体内的自噬水平处于阴阳平衡状态,所谓“阴平阳秘,精神乃治”。基础水平的自噬通过降解受损细胞器、衰老及错误折叠的蛋白,清除代谢废物,为细胞活动提供氨基酸等能量供应,以维持细胞内环境稳定。自噬相对或绝对不足导致受损细胞器及衰老蛋白和代谢产物无法降解,“痰瘀”生成;自噬过度则导致细胞死亡,产生细胞毒性颗粒及炎症物质,导致周围组织进一步损伤,同样引起“痰瘀”堆积。以往的研究多数认为自噬不足导致体内“痰瘀”堆积。黄贵华等^[44]认为细胞自噬依赖气的推动作用达到清除内生实邪的目的,“实邪”即是中医的内生痰瘀之邪。郭旭堂等^[45]从痰瘀机制探讨细胞自噬在帕金森病(Parkinson's disease, PD)中的作用,认为细胞自噬可防止异常蛋白质的蓄积、清除错误折叠蛋白和易聚蛋白,从而减少痰瘀在PD中的堆积,预防PD的发作并减轻其症状;痰瘀互结是导致轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)的重要因

素,细胞自噬能够起到防止变构蛋白和受损细胞器积聚的作用,从而干预MCI的发展^[46]。但是,过度自噬导致细胞II型程序性死亡,释放细胞毒性颗粒及炎症物质,同样导致“痰瘀”生成,因此,不能单从激活自噬以清除“痰瘀”来理解疾病的病因病机。通过阅读与整理文献,发现自噬在高血压中具有双向作用。因此,无论是自噬不足还是过度自噬,都是机体阴阳失调的表现。无论是通过激活清除“痰瘀”,还是通过抑制自噬减少“痰瘀”生成,都是防治高血压病的有效方法。

4.2 祛痰化瘀药在高血压中的作用 “痰瘀同治,祛痰化瘀”是治疗高血压的有效方法。莱菔子具有消食、降气化痰的作用。李超^[47]发现中药复方藤蓊降压片可改善内皮细胞损伤,其机制可能与上调血管内皮细胞的自噬水平以改善氧化性低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)介导的内皮损伤有关。黄芪-丹参药对益气与活血并用,可加强行气活血化痰之效,更好地促进血液循环。黄芪-丹参药对可通过腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine activated protein kinase, AMPK)通路激活自噬,上调自发性高血压大鼠肾脏腺苷酸活化蛋白激酶 α (adenosine activated protein kinase α , AMPK α)、Sestrin蛋白表达、抑制钙调素依赖蛋白激酶(Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase, CaMKK)表达,对自发性高血压大鼠肾损害起到保护作用^[48]。现代药理学研究表明,白藜芦醇具有抗动脉硬化、抗血小板聚集、调节血脂、抗炎等作用,在心血管系统疾病中被广泛应用^[49]。TAINY等^[50]发现白藜芦醇既可作为抗氧化剂,又可作为沉默信息调节因子1(sirtuin type 1, SIRT1)激活剂,激活自噬,改善高血压。姜黄素可通过PI3K/AKT自噬通路降低高血压中的血管胶原水平,改善血管重构及管腔狭窄^[51]。在另一项研究中,姜黄素能够通过增加内皮细胞的自噬水平减少内皮细胞凋亡,减少血管内皮的氧化应激水平,提高内皮细胞NO产量,保护血管内皮细胞,起到预防脑卒中的作用^[52]。在肥胖性高血压中,何首乌的有效成分二苯乙烯苷可通过抑制内皮细胞自噬改善微血管的内皮功能障碍,并降低肥胖性高血压大鼠的动脉压^[53]。铁皮石斛具有益胃生津、滋阴清热、润肺化痰的作用。王俊报^[54]研究表明,铁皮石斛可通过抑制心肌细胞过度自噬减缓大鼠左室肥厚的疾病进程,具有良好的降压效果。中药黄连无化痰之功,但其具有苦、燥性味,能起到清热燥湿作用,可用于治疗痰热、痰湿。如仲景

小陷胸汤,药用瓜蒌、半夏,佐以黄连,可达到清热化痰、宽胸散结之功。在饮食诱导的肥胖大鼠中,黄芪主要成分黄芪苷可抑制下丘脑和外周脂肪组织中 IKK β /NF- κ B 介导的促炎反应,发挥降低血压的作用。

5 总结

高血压的中医病机痰瘀互结与细胞器受损、细胞死亡、代谢废物的产生一致,通过调节自噬可以维持血管功能、挽救靶器官损害、减少心血管意外的发生。自噬在高血压中具有双向作用,无论是自噬不足还是过度自噬,都是机体阴阳失调的表现,因此我们认为无论是通过激活自噬清除“痰瘀”,还是通过抑制自噬减少“痰瘀”生成,都是防治高血压病的有效方法。总之,“痰瘀”是高血压的重要病因病机,中医药在血压调控方面效果突出,从痰瘀机制探讨自噬在高血压中的作用,有助于为高血压的防治提供的新思路。

参考文献

- [1] 孙璇,王哲,苗德田,等. 基于知识图谱的高血压病中医气象研究可视化分析[J]. 西部中医药,2023,36(9):78-82.
- [2] 马度芳. 疏肝运脾方治疗肥胖相关性高血压的自身前后对照研究及黄芪甲苷的作用机制[D]. 济南:山东中医药大学,2018.
- [3] DING L, CHENG P, WANG L, et al. The protective effects of polysaccharide extract from *Xin-Ji-Er-Kang* formula on Ang II -induced HUVECs injury, L-NAME-induced hypertension and cardiovascular remodeling in mice[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 127.
- [4] CUI Y, ZHU Z, QI X, et al. Relationship between circulating concentration of Ang II, ADM and ADT and left ventricular hypertrophy in hypertension[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(5): 3167-3175.
- [5] 李萍芳. 龙蛇九味汤联合坎地沙坦酯片对高血压患者 Renin-Ang II 与 ALD 的影响[J]. 西部中医药, 2024, 37(3): 140-143.
- [6] FERRONI P, GUADAGNI F. Soluble CD40L and its role in essential hypertension: diagnostic and therapeutic implications[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2008, 8(3): 194-202.
- [7] GAVINSF N E, LI G, RUSSELL J, et al. Microvascular thrombosis and CD40/CD40L signaling[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(3): 574-581.
- [8] STANCEL N, CHENC C, KEL Y, et al. Interplay between CRP, atherogenic LDL, and LOX-1 and its potential role in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Clin Chem, 2016, 62(2): 320-327.
- [9] GAO W, LIU H, YUAN J, et al. Exosomes derived from mature dendritic cells increase endothelial inflammation and atherosclerosis via membrane TNF- α mediated NF- κ B pathway[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(12): 2318-2327.
- [10] ZHANG X, CHEN Y R, ZHAO Y L, et al. Type I collagen or gelatin stimulates mouse peritoneal macrophages to aggregate and produce pro-inflammatory molecules through upregulated ROS levels[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 76: 105845.
- [11] TURILLAZZI E, NERI M, CERRETANI D, et al. Lipid peroxidation and apoptotic response in rat brain areas induced by long-term administration of nandrolone: the mutual crosstalk between ROS and NF- κ B[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(4): 601-612.
- [12] GUADALL A, ORRIOLS M, ALCUDIAJ F, et al. Hypoxia-induced ROS signaling is required for LOX up-regulation in endothelial cells[J]. Front Biosci (Elite Ed), 2011, 3(3): 955-967.
- [13] BURGER D, MONTEZANO C, NISHIGAKI N, et al. Endothelial microparticle formation by angiotensin II is mediated via Ang II receptor type I/NADPH oxidase/Rho kinase pathways targeted to lipid rafts[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(8): 1898-1907.
- [14] SÖKMEN E, UÇAR C, SIVRI S, et al. Relationship of growth differentiation factor-15 with aortic stiffness in essential hypertension[J]. Future Sci OA, 2019, 5(7): FS0406.
- [15] VAN ROEYENC R C, MARTINI V, DRESCHER A, et al. Identification of platelet-derived growth factor C as a mediator of both renal fibrosis and hypertension[J]. Kidney Int, 2019, 95(5): 1103-1119.
- [16] CAI P, PENG Y, LI L, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) gene polymorphisms are associated with essential hypertension risk and blood pressure levels in Chinese Han population[J]. Clin Exp Hypertens, 2018, 40(7): 680-685.
- [17] NAKAO E, ADACHI H, ENOMOTO M, et al. Elevated plasma transforming growth factor β_1 levels predict the development of hypertension in normotensives: the 14-year follow-up study[J]. Am J Hypertens, 2017, 30(8): 808-814.
- [18] 邢俊娥, 吴鹏, 李海沅. 益气活血方对心衰大鼠心肌细胞线粒体功能的影响及其机制探讨[J]. 西部中医药, 2022, 35(7): 23-26.
- [19] 陈昭, 张世亮. 基于脂代谢紊乱探讨从痰论治H型高血压的作用机制[J]. 西部中医药, 2023, 36(11): 117-120.
- [20] EKMEKÇI H, EKMEKÇIO B, ERDINE S, et al. Effects of serum homocysteine and adiponectin levels on platelet aggregation in untreated patients with essential hypertension[J]. J Thromb Thrombolysis, 2009, 28(4): 418-424.
- [21] BUSNELLI M, FROIO A, BACCIM L, et al. Pathogenetic role of hypercholesterolemia in a novel preclinical model of vascular injury in pigs[J]. Atherosclerosis, 2009, 207(2): 384-390.
- [22] 吴红旭. 35岁以上成年人人群中总同型半胱氨酸水平与血压的相关性研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2018.
- [23] CHEN K, SUN Z. Autophagy plays a critical role in Klotho gene deficiency-induced arterial stiffening and hypertension[J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(11):

- 1615-1625.
- [24] ZHANG N, DONG M, LUO Y, et al. Danshensu prevents hypoxic pulmonary hypertension in rats by inhibiting the proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells via TGF- β -smad3-associated pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 820:1-7.
- [25] DONG Q, XING W, SU F, et al. Tetrahydroxystilbene glycoside improves microvascular endothelial dysfunction and ameliorates obesity-associated hypertension in obese ZDF rats via inhibition of endothelial autophagy[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(1): 293-307.
- [26] TIAN X, YU C, SHI L, et al. MicroRNA-199a-5p aggravates primary hypertension by damaging vascular endothelial cells through inhibition of autophagy and promotion of apoptosis[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(2):595-602.
- [27] GUO J, WANG Z, WU J, et al. Endothelial SIRT6 is vital to prevent hypertension and associated cardiorenal injury through targeting Nkx3.2-GATA5 signaling[J]. Circ Res, 2019, 124(10):1448-1461.
- [28] PIAO S, NAGAR H, KIM S, et al. CRIF1 deficiency induced mitophagy via p66shc-regulated ROS in endothelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 522(4):869-875.
- [29] ZHANG J, WANG B, WANG H, et al. Disruption of the superoxide anions-mitophagy regulation axis mediates copper oxide nanoparticles-induced vascular endothelial cell death[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 129:268-278.
- [30] ZHU W, YUAN Y, LIAO G, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate hyperglycemia-induced endothelial injury through modulation of mitophagy[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(8):837.
- [31] LI G, WANG X, YANG H, et al. α -Linolenic acid but not linolenic acid protects against hypertension: critical role of SIRT3 and autophagic flux [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2):83.
- [32] WANG X, FUY F, LIU X, et al. ROS promote ox-LDL-induced platelet activation by up-regulating autophagy through the inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(5): 1779-1793.
- [33] BAO H, CHEN X, HUANG K, et al. Platelet-derived microparticles promote endothelial cell proliferation in hypertension via miR-142-3p[J]. FASEB J, 2018, 32(7): 3912-3923.
- [34] JIANG Y, KOU J, HAN X, et al. ROS-Dependent Activation of autophagy through the PI3K/Akt/mTOR pathway is induced by hydroxysafflor yellow a-sonodynamic therapy in THP-1 macrophages [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017:8519169.
- [35] NAM G S, NAM K S. Arctigenin attenuates platelet activation and clot retraction by regulation of thromboxane A (2) synthesis and cAMP pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130:110535.
- [36] 王清海. 论高血压的中医概念与病名[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(11):2321-2323.
- [37] 曾勇, 陈偶英, 王顺民, 等. 基于炎症细胞致高血压靶器官损伤论新型病理产物激血[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(6): 1178-1179.
- [38] 李京, 张明雪, 肖蕾, 等. 200例高血压病患者中医体质与证候的相关性研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(12):2907-2910.
- [39] 李成卫, 沈绍功. 原发性高血压病痰瘀同治整体治疗方案设计[J]. 中国医药学报, 2004, 19(10):626-628.
- [40] 周海哲. 李军从肝热痰瘀论治高血压病经验介绍[J]. 新中医, 2019, 51(5):330-332.
- [41] 李南夷, 李艺. 邓铁涛教授诊治高血压病的经验[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(5):974-977.
- [42] 接飞蝶, 顾健霞. 顾健霞从“虚”“痰”“瘀”论治老年高血压经验[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(12):2244-2246.
- [43] 汪朝晖, 冼绍祥, 杨忠奇, 等. 赵立诚从虚痰瘀论治老年性高血压经验介绍[J]. 新中医, 2018, 50(9):241-242.
- [44] 黄贵华, 纪云西, 吴大力, 等. 细胞自噬与中医气虚痰瘀关系探讨[J]. 中医杂志, 2011, 52(20):1717-1719.
- [45] 郭旭堂, 梁健芬, 张新博. 从痰瘀机制探讨自噬在帕金森病发展中的作用[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(4):1201-1204.
- [46] 王玉, 吕美娟, 任路. 从痰瘀机制探讨自噬与轻度认知障碍的关系[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(12):3092-3094.
- [47] 李超. 中药复方藤蓼降压片治疗高血压病肝阳上亢证临床疗效及其组分对血管内皮细胞自噬的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [48] 赵蒙. 黄芪-丹参药对改善自发性高血压大鼠肾脏损害的药效学观察及与 AMPK 通路相关性作用机制的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [49] 余丽, 李国达, 方凌燕, 等. 白藜芦醇心血管保护作用机制及临床研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(1):76-79.
- [50] TAINY L, LINY J, SHEENJ M, et al. Resveratrol prevents the combined maternal plus postweaning high-fat-diets-induced hypertension in male offspring[J]. J Nutr Biochem, 2017, 48:120-127.
- [51] 居来提·艾买提, 阿布都沙拉木·阿布都热依木, 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.
- [52] 陈新建. 姜黄素对脑卒中预防作用与肾脏多巴胺受体在高血压发生中的作用[D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.
- [53] 董芊芊. 何首乌中二苯乙烯苷对高血压大鼠血管内皮功能及血压的影响和机制[D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2018.
- [54] 王俊报. 铁皮石斛对自发性高血压大鼠左室肥厚的影响及机制研究[D]. 右江: 右江民族医学院, 2017.

收稿日期: 2024-08-25

*基金项目: 广西自然科学基金(2017GXNSFAA198302)。

作者简介: 蒋志雄(1995—), 男, 硕士学位, 医师。研究方向: 心血管疾病的中医药防治。

△通讯作者: 朱智德(1974—), 男, 博士学位, 教授。研究方向: 心血管疾病的中医药防治。Email: zzd_15977775151@163.com。