

# 原发性高血压发病机制以及中药调控 原发性高血压的研究进展

杨善军<sup>1</sup>, 潘继普<sup>2</sup>, 甘仕虎<sup>1</sup>, 王浩<sup>1</sup>, 樊蓉<sup>1</sup>, 阚书慧<sup>1</sup>, 邓立梅<sup>1</sup>, 张羽嘉<sup>1</sup>, 刘春婷<sup>1</sup>, 柏溪峻<sup>2</sup>, 张启全<sup>2</sup>, 唐强<sup>1</sup>

(1. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001; 2. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040)

**摘要:**原发性高血压是心血管系统最常见的慢性病, 并发症众多, 严重降低患者生活水平。其发病机制错综复杂, 尚未完全明了, 文章概括总结最新相关研究, 其发病机制主要如下: 肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活、部分细胞与器官的炎症反应、氧化应激的增加和总抗氧化能力的改变、血管内皮细胞功能障碍、肠道菌群的变化等。对于原发性高血压的治疗, 西药是主要方法, 但在应用西药治疗原发性高血压的同时, 辨证施治, 采用中药及其相关复方制剂能够更好地改善患者的临床症状、保护靶器官, 减少不良反应的发生。中药能通过调节PI3K/Akt信号通路、TGF- $\beta$ /Smads信号通路、NF- $\kappa$ B信号通路、NLRP3信号通路、Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路分别起到抑制血管平滑肌细胞增殖, 抑制炎症反应、改善血管结构重塑、保护血管内皮、调节肠道菌群等作用来调控机体高血压。文章通过对原发性高血压发病机制进行综述, 并归纳中药提取物以及复方通过不同信号通路调控原发性高血压的研究成果, 以期对疾病的预防和治疗提供传统医药层面的策略。

**关键词:** 中医药; 高血压; 眩晕; 发病机制; 内皮功能; 肠道菌群; 炎症反应

**中图分类号:** R259 **文献标志码:** A **DOI:** 10.13194/j.issn.1673-842X.2026.01.003

## Research Progress on Pathogenesis of Essential Hypertension and Regulation of Traditional Chinese Medicine

YANG Shanjun<sup>1</sup>, PAN Jipu<sup>2</sup>, GAN Shihu<sup>1</sup>, WANG Hao<sup>1</sup>, FAN Rong<sup>1</sup>, KAN Shuhui<sup>1</sup>, DENG Limei<sup>1</sup>, ZHANG Yujia<sup>1</sup>, LIU Chunting<sup>1</sup>, BAI Xijun<sup>2</sup>, ZHANG Qiquan<sup>2</sup>, TANG Qiang<sup>1</sup>

(1. Second Affiliated Hospital to Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, Heilongjiang, China; 2. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China)

**Abstract:** Essential hypertension is the most common chronic disease in the cardiovascular system, with numerous complications, which seriously reduces the living standards of patients. However, its pathogenesis is complex and not yet fully understood. This article summarizes the latest related studies. The main pathogenesis is as follows: activation of the renin-angiotensin system (RAS), inflammatory responses in some cells and organs, increased oxidative stress and changes in total antioxidant capacity, dysfunction of vascular endothelial cells, changes in intestinal flora, etc. For the treatment of essential hypertension, Western medicine is the main approach. However, while applying Western medicine to treat essential hypertension, it is also necessary to apply syndrome differentiation and treatment. The use of traditional Chinese medicine and its related compound preparations can better improve the clinical symptoms of patients, protect target organs, and reduce the occurrence of adverse reactions. Traditional Chinese medicine can respectively inhibit the proliferation of vascular smooth muscle cells by regulating the PI3K/Akt signaling pathway, TGF- $\beta$ /Smads signaling pathway, NF- $\kappa$ B signaling pathway, NLRP3 signaling pathway and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. It regulates hypertension in the body by inhibiting inflammatory responses, improving vascular structure remodeling, protecting vascular endothelium, and regulating intestinal flora, etc. This article reviews the pathogenesis of essential hypertension and summarizes the research results of traditional Chinese medicine extracts and compound prescriptions regulating essential hypertension through different signaling pathways, with the aim of providing strategies at the traditional medical level for the prevention and treatment of the disease.

**Keywords:** traditional Chinese medicine; hypertension; vertigo; pathogenesis; endothelial function; intestinal flora; inflammatory response

原发性高血压是一种严重的慢性疾病, 可增加心血管疾病的发病率和病死率, 是导致心血管疾病风险因素之首<sup>[1]</sup>。原发性高血压, 又称高血压病, 是以体循环动脉血压增高[收缩压 $\geq$ 140 mmHg和(或)

舒张压 $\geq$ 90 mmHg]为主要特征, 可伴有心、脑、肾等器官的功能或器质性损害的临床综合征<sup>[2]</sup>。许多因素导致高血压, 包括遗传和环境因素<sup>[3-4]</sup>, 其中包括了环境污染、低温、个人环境暴露、高钠和低钾饮

基金项目: 黑龙江省中医药科研项目(ZHY2023-160)

作者简介: 杨善军(1978-), 男, 山东临沂人, 主任医师, 硕士研究生导师, 博士, 研究方向: 运用中西医结合方法治疗肺系系统疾病。

E-mail: ysj119@126.com。

通讯作者: 唐强(1963-), 男, 四川达州人, 教授, 博士研究生导师, 博士, 研究方向: 中医康复基础与临床研究。

E-mail: tangqiang1963@163.com。

食、超重或肥胖、饮酒、吸烟和缺乏运动等。

根据高血压临床症状,中医学将高血压归结于“眩晕”“头痛”范畴。其发生发展多与风、火、痰、瘀、虚有关,《素问·风论篇》曰:“风者,百病之长也,至其变化乃为他病也。”《素问·至真要大论篇》曰:“诸逆冲上,皆属于火。”《丹溪心法》言:“无痰不作眩”《医读》有云:“瘀血停蓄,上冲作逆,亦作眩晕。”张景岳则提出了“下虚致眩”,其中有年老体弱,脑脉失于濡养而发,还有肝肾阴亏余下,阳气亢盛于上而致眩晕<sup>[5]</sup>。

高血压的发病机制错综复杂,肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活是高血压发病机制中经典的因素,而有研究发现,由炎症细胞及其分泌的炎症因子引起的炎症反应会引起血压的升高,而与炎症反应相互影响相互促进的氧化应激也会导致血压的升高。另外,有研究表明,内皮细胞功能障碍不仅作为高血压病的病理结果,还可作为高血压的致病因素,导致血压的升高。还有学者发现,高血压能够导致肠道菌群的变化,相同地,通过改变肠道菌群也可达到调控血压的效果。而现代研究发现中医药能通过作用于PI3K/Akt、TGF- $\beta$ /Smads、NF- $\kappa$ B、NLRP3、Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路抑制发病过程,并改善由高血压导致的靶器官损伤。

## 1 高血压的发病机制

### 1.1 肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活

RAS系统是一种生物活性物质,是调节血压的一大重要原因,其主要成分包括了肾素(REN)、血管紧张素I、II(Ang I、II)、血管紧张素原(AGT)、血管紧张素转换酶(ACE)及血管紧张素II型受体(ATR)<sup>[6]</sup>。血管紧张素转换酶(ACE)是肾素-血管紧张素系统(RAS)的核心成分,由肾脏释放的肾素将肝脏产生的血管紧张素原转化为Ang I。然后,当位于血管内皮中的ACE从Ang I切割Phe-His二肽以产生Ang II,Ang II作为一种有效的血管收缩剂,当它结合到特定的受体,如AT1和AT2,这些受体促进下游信号转导,增加血管张力,增强血压调节<sup>[7-9]</sup>。研究表明,肾小管上皮ACE可以增加血管紧张素II的局部浓度和尿排泄的能力,而当血管紧张素II输注到野生型小鼠时,发现钠和尿排出量将会短暂减少,引起血压的增高,此外小鼠中肾脏ACE的缺失则会显著降低输注血管紧张素II引起的高血压<sup>[10]</sup>,因此调控ACE的表达可以直接降低血压<sup>[11]</sup>。以上研究表明,RAS系统的激活在高血压发病过程中有着重要作用。

### 1.2 炎症反应

炎症反应是机体应对外来刺激做出的生理反应,而越来越多的研究表明,炎症反应是促使原发性高血压的发病机制之一<sup>[12]</sup>。而在高血压发病过程中,参与炎症反应的细胞与其所产生的炎症因子对其有着重要作用<sup>[13]</sup>。有研究发现,在高血压动物受损的肾脏与血管中存在着淋巴细胞和巨噬细胞<sup>[14]</sup>。通过研究发现,T细胞和B细胞缺乏血管紧张素酶激活基因1(RAG1)的小鼠可免受血管紧张素II诱导的高血压<sup>[13]</sup>,在高血压小鼠体内发现,IgG水平显著升高,而去除B细胞的影响后,IgG水平并未升高,而且免除了由Ang II所引起的收缩压的升高<sup>[14]</sup>。

在小鼠体内输注Ang II发现T细胞分泌细胞因子白细胞介素IL-17A的增加<sup>[12]</sup>。IL-17A通过作用于肾脏内的几种钠转运蛋白刺激钠和水潴留<sup>[15]</sup>,此外IL-17A还促进内皮一氧化氮合酶的抑制性磷酸化,减少内皮一氧化氮的产生,并且将IL-17A输注到小鼠中时,引起了高血压的发生<sup>[16]</sup>。肾脏炎症是高血压发生的一个重要原因,而IL-1 $\beta$ 在高血压小鼠肾脏中发现含量增多<sup>[17]</sup>,IL-1 $\beta$ 还通过对微噬细胞刺激使其极化为促炎细胞,促进着IL-6的释放,加重着炎症反应<sup>[18]</sup>、加重着高血压。TNF- $\alpha$ 是一种急性促炎因子,通过其受体激活还原型辅酶II氧化酶和核因子 $\kappa$ B,导致微血管重塑和钠潴留,从而导致高血压病的发生发展<sup>[19]</sup>。此外, $\gamma$ 干扰素由肾脏CD8T细胞(CD8T)产生,促进CD8T刺激的肾小管细胞盐潴留,从而加重高血压<sup>[20]</sup>。此外,在局部炎症发生时,免疫细胞可进入炎症区域,而一旦定位于肾脏,免疫细胞将释放促炎细胞因子,如TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-17和 $\gamma$ 干扰素,促炎细胞因子将在肾脏中增加并导致局部组织损伤,从而加剧高血压<sup>[21]</sup>。由此可见,炎症反应在高血压的发病中起着重要作用。

### 1.3 氧化应激

原发性高血压发展的另一个重要机制是氧化应激增加和总抗氧化能力改变<sup>[22]</sup>,活性氧(reactive oxygen species, ROS)是由稳态细胞不断产生的。ROS是体内稳态中重要的二级信使,参与细胞生长、分化和凋亡的调节<sup>[23]</sup>,ROS可由内皮细胞、血管平滑肌细胞或甚至血管周围组织通过几种酶产生,例如NADPH氧化酶(NADPH oxidases Nox)、黄嘌呤氧化还原酶、线粒体酶以及其他来源<sup>[24]</sup>,ROS产生和抗氧化防御之间的失衡导致氧化应激<sup>[23]</sup>。Nox是唯一已知的具有产生ROS的专用功能的酶家族,Nox酶催化超氧阴离子的产生杀死或破坏微生物为宿主提供防御<sup>[25-27]</sup>,当Nox超活化导致过量ROS产生,破坏氧化还原平衡,从而导致高血压的发生<sup>[28]</sup>。黄嘌呤氧化还原酶(xanthine oxidoreductase, XOR)与血管紧张素II紧密相连,在调节血压中发挥着重要作用,血管紧张素II促进XOR的产生,加剧氧化应激反应,促进高血压的发生<sup>[29]</sup>。一氧化氮合酶是一种由血管内皮产生的一种重要的血管扩张剂,其形成来源于3种不同的合酶:神经元(nNOS)、内皮(eNOS)和诱导型(iNOS)合酶<sup>[30]</sup>,在心血管稳态中起关键作用,研究发现小鼠中eNOS的遗传缺失或药理学抑制会导致高血压并增加对中风和其他心血管事件的易感性<sup>[31]</sup>,而ROS可以氧化eNOS辅因子,如BH4,导致酶从二聚体转变为单体形式,eNOS解偶联,合成超氧阴离子,导致高血压的发生<sup>[32]</sup>。此外,线粒体也参与着氧化应激的过程,在线粒体产生能量的过程中,电子传递链接触到氧,则会产生超氧阴离子,并被SOD迅速转化为过氧化氢,导致ROS过度产生和抗氧化系统的消耗,致使氧化应激的发生,从而引起高血压<sup>[23]</sup>。以上研究表明氧化应激参与了高血压的发生。

### 1.4 血管内皮细胞功能障碍

血管内皮细胞为一层单一内皮细胞,在宿主机体防御、炎症、血管张力、血管重塑等方面起着重要作用<sup>[33]</sup>。而研究发现血管内皮细胞功能障碍是高

血压发生发展过程中的启动因素,内皮细胞可以通过平衡血管舒张和血管收缩因素来调节血管张力,内皮细胞可释放血管收缩因子,如内皮素-1(ET-1)、血管紧张素 II 和 RAS 系统的其他组分,如血管紧张素 II,可收缩血管,而血管内皮细胞还可合成血管扩张因子,如一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列环素和 c-利钠肽,以及与内皮抗血栓形成特性相关的其他因子,而产生的 NO 在血管内皮细胞功能的调节中发挥重要作用,血管内皮细胞功能障碍会引起 NO 的水平降低。内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)调节血管内皮细胞产生 NO,而 NO 具有舒张血管平滑肌及扩张血管的作用<sup>[34-35]</sup>。HUANG 等<sup>[36]</sup>通过实验研究发现,内皮功能障碍的患者原发性高血压的发生率高于内皮功能正常的患者。此外,还有研究发现,炎症反应也参与了血管内皮细胞障碍的发生,进而促使了高血压的产生<sup>[37]</sup>。H<sub>2</sub>S 作为一种内皮源性舒张因子也参与了血管收缩与舒张的过程,且研究发现,高血压患者血浆中 H<sub>2</sub>S 水平低于正常水平,此外 H<sub>2</sub>S 还可逆转由 Ang II 诱导的高血压的小鼠内皮细胞功能受损以及对于 NO 利用率降低现象,而 H<sub>2</sub>S 对内皮功能的改善主要归因于对氧化应激的抑制、RAS 的抑制、PPAR $\delta$ /PI3K/Akt/AMPK/eNOS 途径的激活,进而降低血压<sup>[38]</sup>。由此可知血管内皮功能障碍在原发性高血压发病过程中扮演着重要角色。

### 1.5 肠道菌群改变

近期有研究发现,血压的起伏与肠道微生物群的改变息息相关,高血压肠道微生物群的结构和组成的特征表现在厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)比率增加、微生物丰富度降低和有益细菌丰度降低<sup>[39]</sup>,YAN 等<sup>[40]</sup>发现,在高血压患者的粪便样本中,克雷伯氏菌属、梭菌属、链球菌属、叉单胞菌属、埃格特氏菌属和沙门氏菌属的丰度较高,而拟杆菌属、罗斯拜瑞氏菌属和粪杆菌属的丰度在健康个体中更多,而通过实验研究发现,将高血压患者的粪便肠道微生物群转移到无菌小鼠体内,导致受体小鼠的血压升高,表明微生物对血压调节有直接影响<sup>[41]</sup>。进一步研究发现,肠道微生物代谢产物对血压也有影响,其中主要影响血压的代谢产物有:短链脂肪酸(SCFAs)、氧化三甲胺(TMAO)、胆汁酸(BAS)、硫化氢(H<sub>2</sub>S)和 5-羟色胺(5-HT),SCFAs 主要成分是乙酸酯、丙酸酯和丁酸酯,研究表明高血压患者的血压水平与 SCFA 水平之间存在负相关性<sup>[42]</sup>,而通过在高血压大鼠(SHR)的饮用水中添加 SCFA 可防止血压进一步升高<sup>[43]</sup>。TMAO 通过增强 Ang II 的促高血压效应以间接方式影响血压<sup>[44]</sup>,BA 可以通过激活 Akt 或调节胱硫醚- $\gamma$ -裂解酶的表达和活性来增加内皮细胞和平滑肌细胞中的细胞内钙浓度和 NO 产生,以诱导血管舒张,降低血压<sup>[45]</sup>。H<sub>2</sub>S 可介导 K-ATP 通道介导的外周血管舒张降低血压, H<sub>2</sub>S 还可通过激活 PPAR $\delta$ /eNOS 途径改善高血压患者和肾血管高血压大鼠的内皮功能障碍,从而减轻高血压,此外 H<sub>2</sub>S 可通过抑制肾素的合成和释放来改善肾血管性高血压<sup>[46]</sup>,5-HT 释放到血液中可以与其受体结合,这可以刺激肠道迷走神经的活性,并引起血管系统的强烈血管收缩,进而升高血压<sup>[47]</sup>。综上所述,

不仅肠道菌群能够调控血压,而且菌群分泌物也能通过不同途径参与血压的调节。

## 2 中药通过信号通路防治高血压研究进展

### 2.1 PI3K/Akt 信号通路

磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)能够调节机体氧化应激、细胞生长、凋亡、机体衰老<sup>[48]</sup>。PI3K 由一个 p85 调节亚基和一个 p110 催化亚基组成的异二聚体组成,PI3K 能使肝脏中的蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)磷酸化并激活 Akt<sup>[49]</sup>。PI3K/Akt 途径是神经系统中信号转导重要机制,而研究表明,PI3K/Akt 信号通路的激活,能够刺激室旁核松弛素的分泌,兴奋交感神经并升高血压<sup>[50]</sup>。天麻素能够降低自发性高血压大鼠收缩压、舒张压以及平均动脉压,并通过抑制 PI3K/Akt 通路的活化抑制血管平滑肌细胞增殖,保护血管内皮细胞功能<sup>[51]</sup>。有研究显示,巴戟天寡糖能够通过使 PI3K/Akt 通路失活上调 Mfn 2 的表达,激活星形胶质细胞的有丝分裂吞噬,加强清除损伤的线粒体降低线粒体自噬,从而降低高血压并缓解高血压伴抑郁行为<sup>[52]</sup>。CHENG 团队研究发现,清达颗粒能够抑制 Ang II 刺激 H9C2 细胞染色质浓缩并形成凋亡小体,抑制细胞凋亡,还可降低 ROS 的生成,缓解氧化应激反应。还通过作用于 PI3K/Akt 降低小鼠的血压,保护小鼠由高血压导致的心功能障碍<sup>[53]</sup>。

综上,中药能通过 PI3K/Akt 通路,抑制血管平滑肌细胞增殖、氧化应激反应降低高血压。

### 2.2 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路

转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )调节机体免疫调节、血管生成、氧化应激等过程,与血管重塑的发生和发展关系密切<sup>[54]</sup>,Smad 是 TGF- $\beta$  的下游信号分子,构成了 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路,并且在高血压的发病及调控过程中起着重要作用<sup>[54]</sup>。李新峰团队<sup>[55]</sup>通过研究发现,100 mg/kg 槲皮素和卡托普利能够降低高血压大鼠收缩压与舒张压,降低炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 的含量,抑制炎症反应。此外还通过抑制 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路,降低 Col-I、Col-III 的表达从而抑制 ECM 的累积,改善血管内皮功能并减轻主动脉纤维化,从而起到降低血压作用。JIAN 团队<sup>[56]</sup>研究显示清眩降压汤能够降抑主动脉膜的增厚,改善血管的收缩能力,降低了血压。通过抑制 TGF $\beta$ 1 和 Smad 3 的 mRNA 和蛋白表达,从而阻断 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路,进而抑制 PCNA 和 I、III 型胶原蛋白的分泌,抑制血管的结构重塑。严亚峰团队<sup>[57]</sup>通过给予肝热痰瘀证高血压大鼠脑清通颗粒灌胃发现,脑清通颗粒能够通过下调动脉中 TGF- $\beta$ 1、Smad3 含量,抑制 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路,抑制胶原蛋白的表达,降低增厚的动脉血管外膜,进而抑制血管重塑,降低血压。

综上,中医药能通过抑制 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路抑制炎症反应、血管结构重塑抑制高血压的发展。

### 2.3 NF- $\kappa$ B 信号通路

核转录因子 $\kappa$ B(nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)是 Rel 蛋白家族中的一员,参与着免疫反应、炎症反应、细胞的增殖、分化等过程<sup>[58]</sup>,促炎信号可激活 NF- $\kappa$ B,使 NF- $\kappa$ B 转移到细胞核中完成转录,

而激活后的NF- $\kappa$ B也能反过来释放炎症因子,增加炎症反应<sup>[59]</sup>,促进高血压的发展。GAO等<sup>[60]</sup>发现木犀草素可降低ROS水平,抑制氧化应激反应,还可降低炎症因子水平减弱了炎症反应。木犀草素还可降低NF- $\kappa$ B p65活性,抑制NF- $\kappa$ B信号通路,降低兴奋性神经递质水平,提高抑制性神经递质的表达,改善平均动脉压以及心率等血流动力学参数。有研究表明,大蒜素能够抑制NF- $\kappa$ B p65、NF- $\kappa$ B p50和NLRP 3基因的表达,抑制NF- $\kappa$ B信号通路,降低血管厚度以及动脉胶原面积。此外大蒜素还通过降低平滑肌22 $\alpha$ 蛋白表达,抑制平滑肌细胞的表型转化缓解心血管重塑,降低平均血压,保护血管并抑制心脏重塑<sup>[61]</sup>。石蒜碱是一种从石蒜属球茎中提取的生物碱, TUO等<sup>[62]</sup>发现,石蒜碱能够通过降低NF- $\kappa$ B信号通路关键蛋白p65和I $\kappa$ k $\beta$ 的磷酸化水平,逆转由Ang II诱导高血压小鼠缩短分数(FS)和射血分数(EF)百分比值,缓解了心脏肥大。还通过降低白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子(TNF),白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ),缓解心脏炎症反应,降低高血压。

上述研究表明,中医药能够通过作用于NF- $\kappa$ B信号通路,能抑制炎症反应,抑制氧化应激,缓解血管重塑,降低血压。

#### 2.4 NLRP3信号通路

核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白3(NLRP3)是免疫系统的重要成员,能调节血管平滑肌细胞表型转化和增殖,还可通过促进炎症细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-18的成熟,控制炎症反应,诱导细胞焦亡<sup>[63]</sup>,并通过调节中枢神经系统调控血压<sup>[19]</sup>。芦荟大黄素是从大黄中提取的有效成分,在血管功能障碍期间,连接蛋白的破坏增加了内皮细胞的通透性。Ang II的刺激显著降低紧密连接蛋白ZO-1的表达,而芦荟大黄素明显恢复紧密连接蛋白ZO-1的表达,证明其具有保护内皮紧密连接的作用。此外芦荟大黄素还通过促进NLRP3的降解,抑制炎症反应,降低高血压程度<sup>[64]</sup>。剧嘉欣<sup>[65]</sup>通过实验发现,脑清通汤能降低大鼠Muribaculaceae、木霉菌属物种丰富度,对肠道微生物的多样性和物种构成产生显著影响,降低病原菌的数量,并通过抑制NLRP3炎症小体,改善机体的炎症损伤,降低血压保护肾脏不受损害。

以上研究表明,通过NLRP3信号通路能够影响机体炎症反应,肠道菌群,保护血管内皮,降低机体血压。

#### 2.5 Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路

$\beta$ -catenin是Wnt信号通路的下游效应分子,细胞中游离的 $\beta$ -catenin进入细胞核,促进Wnt靶基因的转录<sup>[66]</sup>,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路激活后,具有抗氧化、抗炎、改善内皮细胞凋亡、改善血管通透性等作用<sup>[67]</sup>,而研究表明,Wnt信号通路的失调可能导致RAAS的紊乱,进而导致高血压<sup>[68]</sup>。实验研究显示红景天苷能够调节高血压小鼠体内AT1R、Wnt 1、Wnt 3a和 $\beta$ -连环蛋白的表达,并通过调控Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,降低SOD水平,抑制氧化应激反应,降低小鼠血压,缓解了血清肌酐、血尿素氮和血清胱抑素C的升高,改善了小鼠肾功能抑制了由

高血压导致的肾损害。董菲<sup>[69]</sup>通过实验研究发现,参芪六味方可通过调控Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,降低高血压大鼠血压,抑制大鼠内皮-间质转化过程降低胶原蛋白的表达,改善由高血压引起的心肌纤维化。

综上所述,通过调控Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,抑制氧化应激反应降低血压,缓解高血压导致的靶器官损害。

### 3 结语与展望

高血压发病机制复杂,包括了RAS系统的激活、炎症反应、氧化应激、内皮细胞损伤、肠道菌群改变等,中医则是根据其症状将高血压归结于“眩晕”“头痛”范畴,发病机制包括了肝风上扰、痰浊中阻、热毒炽盛、肝阳上亢等。而临床上高血压还会导致众多并发症的发生,例如心室肥大、粥样动脉硬化、心肌纤维化、主动脉纤维化等,不仅对患者身体产生巨大的损害,还影响着患者的生活水平。而近年来中医药对于高血压的防治方面表现出了巨大的优势,现代研究发现中药的活性成分以及中药复方能够通过抗炎、抗氧化应激、抑制RAS系统等方面降低血压,预防以及缓解并发症,主要涉及了PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ /Smads、NLRP3、Wnt/ $\beta$ -catenin等通路。关于临床高血压的治疗,可以针对中药有效成分研发新药物,还应通过中医理论辨证论治,中西医结合治疗高血压,改善患者生活质量。

#### 参考文献

- [1] ROTH GA, MENSAH GA, JOHNSON CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76 (25): 2982–3021.
- [2] 《高血压病治未病干预指南》编写组,北京中医药大学东直门医院. 高血压病治未病干预指南[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46 (8): 1063–1075.
- [3] PARK S, KARIO K, CHIA YC, et al. The influence of the ambient temperature on blood pressure and how it will affect the epidemiology of hypertension in Asia[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2020, 22 (3): 438–444.
- [4] PRIVIERO F. Epigenetic modifications and fetal programming: molecular mechanisms to control hypertension inheritance[J]. Biochem Pharmacol, 2023, 208: 115412.
- [5] 李琳琳, 李雁, 常艳宾, 等. 中医治疗高血压病的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2023, 39 (5): 198–201.
- [6] 杨宁, 李宝福. 肾素-血管紧张素系统治疗高血压的相关性研究进展[J]. 医学理论与实践, 2018, 31 (13): 1913–1914, 1923.
- [7] NISHIMURA H. Renin-angiotensin system in vertebrates: phylogenetic view of structure and function[J]. Anat Sci Int, 2017, 92 (2): 215–247.
- [8] LEE JH, KIM HW, KIM SA, et al. Modulatory effects of the kuwanon-rich fraction from mulberry root bark on the renin-angiotensin system[J]. Foods, 2024, 13 (10): 1547.
- [9] LEISMAN DE, HANDISIDES DR, BUSSE LW, et al. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers differentially alter the response to angiotensin II treatment in vasodilatory shock[J]. Crit Care, 2024, 28 (1): 130.
- [10] GIANI JF, JANJULIA T, TAYLOR B, et al. Renal generation of angiotensin II and the pathogenesis of hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2014, 16 (9): 477.
- [11] LI X Y, DING H S, FENG G K, et al. Role of angiotensin converting enzyme in pathogenesis associated with immunity in cardiovascular diseases[J]. Life Sci, 2024, 352: 122903.
- [12] MADHUR MS, ELIJOVICH F, ALEXANDER MR, et al. Hypertension: do inflammation and immunity hold the key to solving this epidemic? [J]. Circ Res, 2021, 128 (7): 908–933.
- [13] GUZIK TJ, HOCH NE, BROWN KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction[J]. J Exp Med, 2007, 204 (10): 2449–2460.
- [14] NORLANDER AE, MADHUR MS, HARRISON DG. The

- immunology of hypertension[J]. *J Exp Med*, 2018, 215 (1): 21–33.
- [15] NORLANDER AE, SALEH MA, KAMAT NV, et al. Interleukin-17A regulates renal sodium transporters and renal injury in angiotensin II-induced hypertension[J]. *Hypertension*, 2016, 68 (1): 167–174.
- [16] NGUYEN H, CHIASSON VL, CHATTERJEE P, et al. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 97 (4): 696–704.
- [17] PÉREZ-MORALES RE, DEL PINO MD, VALDIVIELSO JM, et al. Inflammation in diabetic kidney disease[J]. *Nephron*, 2019, 143 (1): 12–16.
- [18] VEIRAS LC, BERNSTEIN EA, CAO DY, et al. Tubular IL-1 $\beta$  induces salt sensitivity in diabetes by activating renal macrophages[J]. *Circ Res*, 2022, 131 (1): 59–73.
- [19] 刘晓萌, 刘高卿, 曹园圆, 等. 炎症反应在原发性高血压病中作用的研究进展[J]. *中国医药*, 2024, 19 (2): 289–292.
- [20] BENSON LN, LIU Y, DECK K, et al. IFN- $\gamma$  contributes to the immune mechanisms of hypertension[J]. *Kidney360*, 2022, 3 (12): 2164–2173.
- [21] AGITA A, ALSAGAFF MT. Inflammation, immunity, and hypertension[J]. *Acta Med Indones*, 2017, 49 (2): 158–165.
- [22] KATTOOR AJ, POTHINENI NVK, PALAGIRI D, et al. Oxidative stress in atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19 (11): 42.
- [23] PINHEIRO LC, OLIVEIRA-PAULA GH. Sources and effects of oxidative stress in hypertension[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2020, 16 (3): 166–180.
- [24] HWANG HJ, KIM JW, YUN S, et al. AM1638, a GPR40-full agonist, inhibited palmitate-induced ROS production and endoplasmic reticulum stress, enhancing HUVEC viability in an NRF2-dependent manner[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2023, 38 (6): 760–769.
- [25] SELEMIDIS S, SOBEY CG, WINGLER K, et al. NADPH oxidases in the vasculature: molecular features, roles in disease and pharmacological inhibition[J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 120 (3): 254–291.
- [26] CACHAT J, DEFFERT C, HUGUES S, et al. Phagocyte NADPH oxidase and specific immunity[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128 (10): 635–648.
- [27] TOUYZ RM, ANAGNOSTOPOULOU A, CAMARGO LL, et al. Vascular biology of superoxide-generating NADPH oxidase 5—implications in hypertension and cardiovascular disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30 (7): 1027–1040.
- [28] RANASINGHE HN, WEERATUNGA PN, FERNANDO N, et al. High serum levels of reactive nitrogen species and low total antioxidant capacity in patients with resistant hypertension compared to those in age-gender matched healthy controls, controlled hypertension and follow up with propranolol treatment in the extended APPROPRIATE trial[J]. *BMC Res Notes*, 2024, 17 (1): 223.
- [29] LANDMESSER U, SPIEKERMANN S, PREUSS C, et al. Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation: role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27 (4): 943–948.
- [30] OLIVEIRA-PAULA GH, LACCHINI R, TANUS-SANTOS JE. Inducible nitric oxide synthase as a possible target in hypertension[J]. *Curr Drug Targets*, 2014, 15 (2): 164–174.
- [31] ALBRECHT EWJA, STEGEMAN CA, HEERINGA P, et al. Protective role of endothelial nitric oxide synthase[J]. *J Pathol*, 2003, 199 (1): 8–17.
- [32] MARON BA, MICHEL T. Subcellular localization of oxidants and redox modulation of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Circ J*, 2012, 76 (11): 2497–2512.
- [33] UGUSMAN A, KUMAR J, AMINUDDIN A. Endothelial function and dysfunction: Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 224: 107832.
- [34] 张静. 黄芪甲苷对 Angiotensin II 所诱导的血管内皮细胞炎症反应的干预作用[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2022.
- [35] DE LA BASTIDA-CASERO L, GARCÍA-LEÓN B, TURA-CEIDE O, et al. The relevance of the endothelium in cardiopulmonary disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (17): 9260.
- [36] HUANG X D, HUANG X W, PAN M D, et al. Effect of early endothelial function improvement on subclinical target organ damage in hypertensives[J]. *Sci Rep*, 2024, 14 (1): 16078.
- [37] OOI BK, CHAN KG, GOH BH, et al. The role of natural products in targeting cardiovascular diseases via Nrf2 pathway: novel molecular mechanisms and therapeutic approaches[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1308.
- [38] SUN H J, WU Z Y, NIE X W, et al. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the link between inflammation and hydrogen sulfide[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1568.
- [39] MARIAT D, FIRMESE O, LEVENEZ F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age[J]. *BMC Microbiol*, 2009, 9: 123.
- [40] YAN Q L, GU Y F, LI X C, et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 381.
- [41] LI J, ZHAO F Q, WANG Y D, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension[J]. *Microbiome*, 2017, 5 (1): 14.
- [42] ONYSZKIEWICZ M, GAWRYS-KOPCZYNSKA M, KONOPELSKI P, et al. Butyric acid, a gut bacteria metabolite, lowers arterial blood pressure via colon-vagus nerve signaling and GPR41/43 receptors[J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471 (11/12): 1441–1453.
- [43] KAYE DM, SHIHATA WA, JAMA HA, et al. Deficiency of prebiotic fiber and insufficient signaling through gut metabolite-sensing receptors leads to cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2020, 141 (17): 1393–1403.
- [44] GE X Y, ZHENG L, ZHUANG R L, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and hypertension risk: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Adv Nutr*, 2020, 11 (1): 66–76.
- [45] FIORUCCI S, ZAMPELLA A, CIRINO G, et al. Decoding the vasoregulatory activities of bile acid-activated receptors in systemic and portal circulation: role of gaseous mediators[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312 (1): H21–H32.
- [46] GAO K, WANG P X, MEI X, et al. Untapped potential of gut microbiome for hypertension management[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16 (1): 2356278.
- [47] WATTS SW, MORRISON SF, DAVIS RP, et al. Serotonin and blood pressure regulation[J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64 (2): 359–388.
- [48] WANG J C, HU K L, CAI X Y, et al. Targeting PI3K/AKT signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12 (1): 18–32.
- [49] PAN T T, SUN S Q, CHEN Y, et al. Immune effects of PI3K/Akt/HIF-1 $\alpha$ -regulated glycolysis in polymorphonuclear neutrophils during sepsis[J]. *Crit Care*, 2022, 26 (1): 29.
- [50] SUN H J, CHEN D, HAN Y, et al. Relaxin in paraventricular nucleus contributes to sympathetic overdrive and hypertension via PI3K-Akt pathway[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 103: 247–256.
- [51] SHEN A L, WU M Z, ALI F, et al. Based on network pharmacology, gastrodin attenuates hypertension-induced vascular smooth muscle cell proliferation and PI3K/AKT pathway activation[J]. *Sci Rep*, 2023, 13 (1): 12140.
- [52] YANG L X, AO Y T, LI Y N, et al. *Morinda officinalis* oligosaccharides mitigate depression-like behaviors in hypertension rats by regulating Mfn2-mediated mitophagy[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20 (1): 31.
- [53] 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]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111022.
- [54] ZHANG Y, ALEXANDER PB, WANG XF. TGF- $\beta$  family signaling in the control of cell proliferation and survival[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9 (4): a022145.
- [55] 李新峰, 鲁光辉, 王丽斌, 等. 槲皮素对自发性高血压大鼠血管内皮功能及主动脉纤维化的影响[J]. *河北医学*, 2024, 30 (6): 905–912.
- [56] 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- $\beta$ 1/Smad pathway in spontaneously hypertensive rats[J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26 (3): 180–187.
- [57] 严亚锋, 王川, 王文斌, 等. 基于 TGF- $\beta$ 1/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.
- [58] ALHARBI KS, FULORIA NK, FULORIA S, et al. Nuclear factor- $\kappa$ B and its role in inflammatory lung disease[J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 345: 109568.

# 基于阴阳开阖枢理论治失眠

赵岩<sup>1</sup>,张云舒<sup>2</sup>,江红<sup>1</sup>

(1.大连市中医医院,辽宁 大连 116013;2.大连医科大学,辽宁 大连 116000)

**摘要:**文章基于《内经》“开阖枢”理论,结合顾植山学术思想,系统探讨辽宁省名中医江红教授从三阴三阳气化动态角度论治失眠的创新思路。江红教授认为“开阖枢”揭示阴阳气机升降出入的规律:太阳为开主卫外,阳明为阖司内敛,少阳为枢转气机;三阴经与之相应,共同构成“阴阳圆运动”体系。江红教授认为失眠本质为“阴阳开阖枢失调”,尤以阳明不降、少阳枢滞为核心病机,提出“六经分时辨治”策略:依据《伤寒论》六经“欲解时”,结合患者症状时段(如亥时难寐责太阴、寅时易醒调少阳)定位病经。治法上,分经施方——开太阳用桂枝类方通阳化饮,调少阳取柴胡剂疏利枢机,阖阳明选承气汤通腑降逆,运太阴投理中汤健脾化湿,收厥阴遣乌梅丸平调寒热,统少阴以黄连阿胶汤交通心肾,体现“枢机畅则阴阳和”的诊疗精髓。该理论将传统阴阳学说与时间医学结合,通过调节气化之“开阖枢”恢复人体昼夜节律,彰显“天人相应”整体观在现代临床的实践价值。笔者有幸跟师江红教授临证并对其基于阴阳开阖枢理论治疗失眠的思想加以整理,以飨同道。

**关键词:**江红;临床经验;失眠;阴阳开阖枢;三阴三阳;六经欲解时

**中图分类号:**R2-5

**文献标志码:**A

**DOI:**10.13194/j.issn.1673-842X.2026.01.004

## Treatment of Insomnia Based on the Theory of Yin-Yang Opening-Closing-Pivoting

ZHAO Yan<sup>1</sup>, ZHANG Yunshu<sup>2</sup>, JIANG Hong<sup>1</sup>

(1.Dalian Traditional Chinese Medicine Hospital, Dalian 116013, Liaoning, China;

2.Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning, China)

**Abstract:** Based on the “opening-closing-pivoting” theory from the *Inner Canon of Huangdi* and integrating the academic thought of GU Zhishan, this paper systematically explores the innovative approach of Professor JIANG Hong, a renowned TCM physician in Liaoning province, in treating insomnia from the perspective of the dynamic Qi transformation of the three Yin and three Yang. Professor JIANG posits that “opening-closing-pivoting” reveals the laws governing the ascending, descending, exiting, and entering of Yin-Yang Qi movement; Taiyang as the “opening” governs defense externally; Yangming as the “closing” governs internal consolidation; Shaoyang as the “pivot” regulates Qi movement. The three Yin channels correspond accordingly, collectively forming a “Yin-Yang circular motion” system. Professor JIANG considers the essence of insomnia to be “dysregulation of Yin-Yang opening-closing-pivoting,” with failure of Yangming to descend and stagnation of the Shaoyang pivot as the core pathogenesis. She proposes a “six-channel time-differentiation treatment” strategy: locating the affected channel by correlating the patient's symptomatic time periods [ e.g., difficulty falling asleep during the Hai period ( 9–11 PM ) implicates Taiyin, easy awakening during the Yin period ( 3–5 AM ) suggests regulating Shaoyang ] with

**基金项目:**辽宁省名中医传承工作室项目(大卫计函[2023]66号);大连市卫生健康委员会“登峰计划”医学重点专科建设经费资助项目(大卫计[2021]243号)

**作者简介:**赵岩(1979-),女,辽宁大连人,主任医师,硕士,研究方向:中西医结合治疗恶性肿瘤。

**通讯作者:**江红(1971-),女,四川成都人,教授、主任医师,硕士,研究方向:中西医结合治疗神经系统疾病。

- [ 59 ] BARNABEI L, LAPLANTINE E, MBONGO W, et al. NF- $\kappa$ B: At the borders of autoimmunity and inflammation [ J ]. *Front Immunol*, 2021, 12: 716469.
- [ 60 ] GAO H L, YU X J, FENG Y Q, et al. Luteolin attenuates hypertension via inhibiting NF- $\kappa$ B-mediated inflammation and PI3K/Akt signaling pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus [ J ]. *Nutrients*, 2023, 15 ( 3 ): 502.
- [ 61 ] LIU W Y, XU S J, LIANG S Q, et al. Hypertensive vascular and cardiac remodeling protection by allicin in spontaneous hypertension rats via CaMK II /NF- $\kappa$ B pathway [ J ]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113802.
- [ 62 ] TUO P P, ZHAO R S, LI N, et al. Lycorine inhibits Ang II - induced heart remodeling and inflammation by suppressing the PI3K-AKT/NF- $\kappa$ B pathway [ J ]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155464.
- [ 63 ] LIU D L, ZENG X, LI X, et al. Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases [ J ]. *Basic Res Cardiol*, 2017, 113 ( 1 ): 5.
- [ 64 ] ZHANG Y, SONG Z Q, HUANG S, et al. *Aloe emodin* relieves Ang II-induced endothelial junction dysfunction via promoting ubiquitination mediated NLRP3 inflammasome inactivation [ J ]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108 ( 6 ): 1735-1746.
- [ 65 ] 剧嘉欣. 脑清通汤对高血压大鼠肠道菌群和NLRP3炎症小体介导高血压肾损害的调节作用 [ D ]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2024.
- [ 66 ] 吕钰, 吴智春. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在心血管疾病发生发展及治疗中的作用进展 [ J ]. *山东医药*, 2023, 63 ( 34 ): 96-99.
- [ 67 ] 叶海琼, 丁洪梅. 根皮素通过调节分泌型糖蛋白/ $\beta$ -连环蛋白 ( Wnt/ $\beta$ -catenin ) 信号通路缓解妊娠期高血压大鼠的血压、血管内皮损伤及炎症反应 [ J ]. *中华高血压杂志 ( 中英文 )*: 1-7.
- [ 68 ] MLYNARCZYK MA, DOMIAN N, KASACKA I. Evaluation of the canonical Wnt signaling pathway in the hearts of hypertensive rats of various etiologies [ J ]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 ( 12 ): 6428.
- [ 69 ] 董菲. 芪参六味方对自发性高血压大鼠心肌纤维化作用机制的探讨 [ D ]. 北京: 北京中医药大学, 2021.