

• 综述与进展 •

肾素-血管紧张素系统与中医药防治 高血压病的相关性研究进展

卢健棋 温志浩

关键词: 高血压病; 肾素-血管紧张素系统; 中医药防治

中图分类号: R544.1 R25.3 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1672-4349.2015.18.014 文章编号: 1672-4349(2015)18-2073-04

高血压病是脑卒中、冠心病等血管事件的重要危险因素,据《中国心血管病报告 2011》报道,我国高血压病患者人数达到 2 亿,男性高血压病患者率达到 30.09%,女性则为 24.79%,对其进行有效控制非常重要。然而,在全世界范围内,虽然随着临床指南的建立,改良了治疗策略,但是治疗效果尚未取得重大进展。为制定有效的预防措施需要进一步了解影响血压控制的始动因素和长期影响因素^[1]。肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)在人类及动物模型的高血压病形成中均起着关键的作用,抑制 RAS 被认为是临床上治疗高血压病和减少心血管疾病风险的基石。中医药针对此病理基础进行了很多临床和基础研究,其中也得到了很多防治的启迪,现对近年来的相关研究进行综述。

1 中医辨证与 RAS 相关性研究

高血压病在中医学中属于“眩晕”范畴,大量证据显示中医学辨证论治高血压病有着确切的疗效。RAS 与高血压辨证分型的相关性研究主要集中在肾素活性(plasmatic renin activity, PRA)、血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)水平、基因多态性等几个方面。

1.1 PRA 及 Ang II 水平 辛效毅等^[2]检测了 132 例不同证型的高血压病病人及 48 名正常对照组血浆 Ang II、内皮素(endothelin, ET)水平,发现肝阳上亢型高血压病病人血浆 Ang II 水平较健康人明显升高,提示 RAS 系统水平偏高可能对肝阳上亢型病机形成起一定作用。阴虚阳亢型病人血浆 Ang II 水平降低最明显,肝阳上亢与阴虚阳亢型病人 Ang II 水平差异有统计学意义,说明两型间有不同的代谢特点。在兼证中 Ang II 水平在夹痰瘀时明显降低,提示 Ang II 降低可

能与阴虚阳亢夹痰瘀密切相关。唐兴荣^[3]纳入脾肾阳虚型、肝阳上亢型高血压病病人及正常人各 110 例,检测其血 PRA 及 Ang II 水平,结果显示:与对照组比较,肝阳上亢型病人的 PRA、Ang II 水平显著升高,而脾肾阳虚型病人的 PRA 明显降低,Ang II 水平差异无统计学意义;脾肾阳虚型病人的 PRA 及 Ang II 水平则显著低于肝阳上亢组。高扬等^[4]对 136 例高血压病病人,包括肝胆湿热证 36 例、痰湿壅盛证 39 例、阴虚阳亢证 29 例、肝阳上亢证 32 例,分别进行血管紧张素 I(Ang I)、Ang II 的测定,结果显示:各组间 Ang I 水平:阴虚阳亢证>痰湿壅盛证>肝阳上亢证>肝胆湿热证;各组间 Ang II 水平:阴虚阳亢证>痰湿壅盛证>肝阳上亢证>肝胆湿热证。余阳洋等^[5]对 123 例老年高血压病合并颈动脉粥样硬化病人测定 Ang II 水平,结合四诊进行中医辨证分型,分析结果显示:①不同中医证型间 Ang II 水平:痰湿壅盛>阴阳两虚>阴虚阳亢>肝火亢盛;②高血压分级间 Ang II 水平:高血压病 1 级<高血压病 2 级<高血压病 3 级;③高血压危险分层间 Ang II 水平:低危组<中危组<高危组<极高危组。最后得出结论:老年高血压病并颈动脉粥样硬化病人 Ang II 水平与痰湿壅盛型、阴阳两虚型关系密切,与高血压分级、高血压危险分层存在相关性。严威等^[6]则报道肝火亢盛型的 PRA、Ang II 水平明显高于非肝火亢盛组。近年来,该方面的研究呈现逐渐减少的趋势,同时也有少数学者提出了不同的声音。高喜源等^[7]将 122 例受试者分为 4 组,即肝阳上亢组、阴阳两虚组、痰湿壅盛组和正常对照组,应用放免法检测其 Ang II 水平,结果显示 4 组间差异无统计学意义,故其提出 Ang II 与中医辨证分型无相关性。

1.2 相关基因多态性研究 基因多态性是指在一个生物群体中,同时和经常存在两种或多种不连续的变异型或基因型或等位基因。人类基因多态性在阐明人体对疾病、毒物的易感性与耐受性、疾病临床表现的多

作者单位:广西中医药大学第一附属医院(南宁 530023),E-mail: lujian-qj666@163.com

样性,以及对药物治疗的反应性上都起着重要的作用。目前已证实基因与高血压之间存在相关性,而 RAS 相关基因则是研究的热点,已知血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE) I/D 基因型、血管紧张素原(angiotensinogen, AGT) 基因以及 Ang II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R) 基因等的多态性被认为与高血压发病有关^[8-10]。基因多态性和辨证论治同样是个体化诊治的体现,藉此有学者提出基因多态性与高血压病中医证候类型的多样性可能存在着共同的作用背景^[11],众多研究者也就此开展了很多工作。

董昌武等^[12]研究表明,高血压病阴虚阳亢型可能与 ACE 基因 DD 型有关联。严威等^[6]研究则发现肝火亢盛组的病人 ACE 基因 DD 型比率以及 D 等位基因频率明显高于非肝火亢盛组。骆杰伟等^[13]采用队列研究的方法,将高血压病中风先兆证病人与正常人各 116 例对比,检测其 ACE(I/D) 基因型,结果提示 ACE-DD 基因型频率在高血压病中风先兆证组显著高于对照组。

王伟等^[14]研究发现 AGT 基因 M235T 多态性与高血压病有显著相关性,肝火亢盛型其 M235T 突变频率明显增加, T/T 纯合子比例明显高于对照组。万迎新等^[15]采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性方法,检测 168 例原发性高血压病人和 42 名正常人群 AGT M235T 基因突变频度,结果发现在 AGT M235T 基因型突变方面,中医证型肝火亢盛型与阴阳两虚型比较, TT 型纯合子出现频率更高。邢齐树等^[16]研究发现高血压病肝火亢盛型 AGT M235T 基因 TT 型频率及等位基因 T 频率显著高于健康对照组,由此提出高血压病肝火亢盛型可能与 AGT M 235T 基因 TT 型有关联。

万迎新等^[17]通过检测 168 例高血压病病人 ATR1 基因 mRNA 的表达,发现肝火亢盛型与阴阳两虚、阴虚阳亢型比较,肝火亢盛型 mRNA 的表达量最高。董昌武等^[18]选择 120 例高血压病病人,中医辨证分型为肝火旺盛型、阴虚阳亢型、阴阳两虚型、痰湿壅盛型,另选取正常对照组 30 名为研究对象。研究发现在中医各证型中, ATR1 基因 AC+CC 基因型及 C 等位基因在阴阳两虚型与正常对照组比较差异有统计学意义,提示阴阳两虚型可能与 ATR1 基因 AC+CC 基因型及 C 等位基因相关联。

廖慧玲等^[19]以泸州地区 140 例高血压病病人和 40 名正常对照者为对象,研究结果发现: M235T 正常对照组除与肝火亢盛证差异无统计学意义外,与其他

证型间差异均有统计学意义,阴虚阳亢证与阴阳两虚证之间基因型差异无统计学意义,其余各证之间两两比较差异均有统计学意义,由此认为中医实证和虚证之间基因多态性可能存在差异。

ACE、AGT、AT1R 3 个基因通过不同的途径调节血压,其基因多态性除了体现在不同种族的人群差异外,还与年龄、性别、生活习惯、病理状态等有着密切的联系。在今后的研究中,应将辨证结合个体基因表型,从而有助于提高辨证的可信度,并纳入更多的基因数据相关信息,而在基因多态性的研究方面也应考虑到不同证型之间的差别^[11]。总之,在高血压病的中西医结合诊治过程中,中医辨证与 RAS 相关基因多态性应该是相互结合的有机体,应综合考虑以更好地指导治疗。

2 中医治疗与 RAS 相关性研究

阴虚阳亢是高血压病的最常见证型,研究发现具有滋阴潜阳、镇肝熄风作用的中药汤剂和针灸、浴足等常用中医外治疗法,对高血压病病人的 RAS 有调节作用。

姜春雪^[20]选取阴虚阳亢型老年高血压病病人 60 例,随机分为治疗组及对照组各 30 例,治疗组在对照组基础上加用镇肝熄风、滋阴安神之加味建瓴汤,结果发现,该方可降低阴虚阳亢老年高血压病病人的 Ang II 水平。张稳^[21]将中医辨证为阴虚阳亢、瘀血阻滞证病人 122 例随机分为治疗组及对照组,治疗组给予复方钩藤降压宁片,对照组给予依那普利,结果发现复方钩藤降压宁片可更有效改善高血压病病人头晕、头痛等常见症状,降低 Ang I 和 Ang II。潘立敏^[22]应用具有滋阴潜阳、活血通脉作用的天麻舒心方治疗老年高血压,发现可更有效的降低 PRA、Ang II 水平。曹敏等^[23]研究发现,具有镇肝熄风、滋阴潜阳作用的脉舒平袋泡茶可有效降低高血压病病人血压,降低 Ang II 水平。全毅红等^[24]观察发现疏血通注射液可降低老年高血压病病人血浆 Ang II 水平,升高 PRA。黎小华^[25]采用西药联合腹针治疗高血压病,发现该法可以明显抑制肾素释放。陈建兴^[26]研究邓铁涛浴足方对高血压病肝阳上亢型的临床疗效,提出在西医基础降压治疗的前提下,邓铁涛浴足方能显著降低病人的收缩压、舒张压和平均动脉压,明显改善病人临床症状,如头痛、头晕、失眠等,提高病人的生存质量,其降压机制可能跟抑制肾素的释放有关。

3 实验研究

中医药对高血压病和 RAS 相关性的实验研究近年来进行的比较活跃,主要是集中在调肝肾及益气活

血等中医治法对自发性高血压大鼠 (spontaneous hypertensive rat, SHR) 循环和组织 RAS 的作用方面。Bai 等^[27]发现葛根素联合非洛地平可更有效地降低收缩压和心率,降低 Ang II 和提高 Ang(1-7) 水平,下调肾脏 ACE 和 AT1,防止肾脏纤维化。刘慧敏^[28]发现清肝降压饮可明显降低 SHR 的血压、左心室重量指数和血浆 Ang II 含量。李浩等^[29]采用具有平肝熄风、滋阴潜阳之功效的降压胶囊干预 SHR,结果提示该法可降低血压和循环 Ang II 水平,并提出其治疗机制与抑制心肌 Ang II AT1 受体 mRNA 含量的增加和降低其蛋白的表达有关。潘毅等^[30]采用体外培养 SHR 血管平滑肌细胞的方法,观察“调肝肾、祛痰瘀”复方(调方)含药血清通过干预局部 RAS 逆转血管重构效应,结果发现调方含药血清可降低细胞内 Ang II 含量和 ACE 活性,这可能是使血管平滑肌细胞增殖肥大作用减弱的机制之一。同时,调方含药血清可抑制 ACE 基因的表达,提示其降压作用机制和逆转血管重构的机制可能是通过 RAS 起作用。

曲怡等^[31]通过动物实验发现,健脾益气活血汤可有效降低血压、ET-1 和 Ang II,调控血管内皮舒缩因子的分泌与释放平衡,改善血管内皮功能,减轻血压增高引起的血管内皮功能障碍。刘宇^[32]以芪参健脾方干预 SHR,结果发现该方可能是通过降低肾组织中 Ang II 的水平,上调基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinases, MMP)-1、下调 MMP-2、MMP-9 的基因表达,从而起到肾脏保护作用。杨兴才等^[33]以三七花温浸剂灌服干预 SHR 8 周,结果发现该药可通过降低 Ang II 和 ET-1 水平,在一定程度上逆转心室肥厚。张顺利^[34]研究发现新血府逐瘀汤联用卡托普利可升高 SHR 血清 NO 浓度,降低血清 Ang II 浓度,降低左心室质量指数和胸主动脉中膜厚度等血管重塑相关指标,单独应用则没有类似效果。

4 结 语

RAS 研究的序幕自 1898 年发现肾素开始展开,许多研究表明 RAS 与高血压有非常密切的联系。RAS 由肾素、血管紧张素及其受体构成。肾素转化 AGT 为 Ang I,ACE 去掉 Ang I C-末端双肽转化为 Ang II。Ang II 作用于 AT1R,产生收缩血管与促进醛固酮释放等作用。RAS 是循环和细胞中与酶生化反应相关的等级性有机网络系统,包括循环和组织 RAS。在高血压的初期,循环血中的 RAS 被激活,参与了血压的初始升高过程,而在高血压病后期心脑血管等局部组织的 RAS 活跃参与了高血压状态的维持及其后的靶器官损害^[35]。此外,近期发现的糜蛋白酶、ACE2、Ang

(1-7) 和 Apelin 等 RAS 活性成员,也让人们对 RAS 有了全新认识^[36]。

中医学对 RAS 与高血压病的相关性研究自 20 世纪 70 年代展开,进行了很多研究,初始的研究多从循环 PRA 和 Ang 水平进行分析,近年来,随着对激素水平与血压关系的认识加深,研究者的视线已逐步转至组织 RAS 和基因多态性等方面,不过仍有很大研究空间可供展开,其中包括:在实验研究方面,①对 RAS 多个新成员的研究尚有待进一步加强。完整的 RAS 目前可以归纳为 2 条轴:Ang II(1-8)-ACE-AT1 轴和 Ang(1-7)-ACE2-Mas 轴,前者主要起病理生理作用,而后者可拮抗前者,起到保护心血管的作用。在未来的研究中,抑制前者促进后者将成为重点^[37];②可分阶段深入探讨中药拮抗组织 RAS 的作用,在不同阶段对中药调节循环和组织 RAS 的作用进行相应分析;③高血压是一种全身性疾病,可出现心、脑、肾等器官的动脉粥样硬化和血栓性疾病,目前发现 RAS 与血管动脉硬化及血栓形成均有较为密切的关系,特别是 Ang(1-7)-ACE2-Mas 轴对调控交感负载^[38]、稳定斑块^[39]、脑保护^[40]、保护肾功能和改善心室重塑^[41]等方面的作用已经受到了许多国内外学者的关注,该研究靶点在今后的中医药防治高血压研究中值得关注。高血压病是一种临床综合征,对全身多个脏器有损害作用,在临床研究中,应注重不同阶段的人群 RAS 相关指标与血压、靶器官损害、生存质量等临床指标相关性,扩大样本量和中心数,延长临床观察时限,为取得更全面的临床数据和提高临床证据级别作出努力。而在基因多态性的研究方面,在现今获得的临床成果基础之上,可开展前瞻性队列研究,结合中医体质分型和体质干预措施,以更清晰的了解中医药防治高血压病与 RAS 基因多态性的临床相关性。

参考文献:

- [1] Denton KM. The renin-angiotensin system: new horizons [J]. J Hypertens 2011, 29(10): 1857-1858.
- [2] 辛效毅,张询邦,周铭心. 血浆内皮素和血管紧张素 II 水平与高血压病辨证分型关系的临床意义 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(11): 830-831.
- [3] 唐兴荣. 脾肾阳虚型高血压病患者肾素-血管紧张素系统及靶器官损伤的特点 [J]. 新中医 2007, 39(11): 19-20.
- [4] 高扬,胡元会,褚瑜光,等. 高血压病患者中医证候与血清 Ang I、Ang II、ALD 相关性研究 [J]. 北京中医药, 2012, 31(1): 20-22.
- [5] 余洋洋,陈咸川,范代丽. 老年高血压合并颈动脉硬化患者血管紧张素 II 水平与中医证型初探 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(5): 912-914.
- [6] 严威,陈慧,李灿东,等. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性物质

- 及 ACE 基因多态性与高血压病中医证型关系的临床研究[J]. 江西中医学院学报 2009 21(6): 36-38.
- [7] 高喜源,包桂英,张雪峰,等. 高血压病中医辨证与血浆心钠素、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的相关性研究[J]. 中国中医药科技 2007 14(6): 386.
- [8] Jiang X, Sheng HH, Zhan YY, *et al*. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphism on blood pressure response to anti-hypertensive treatment [J]. Chin Med J(Eng) 2007 120(9): 782-786.
- [9] 刘艳,金玮,姜正文,等. 血管紧张素原基因的六种单核苷酸多态性与原发性高血压的相关性[J]. 中华医学遗传学杂志 2004 21(2): 120-122.
- [10] Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, *et al*. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension [J]. Hypertension 1994 24(1): 63-69.
- [11] 徐慧,董昌武. 肾素-血管紧张素系统关键基因与原发性高血压中医证型相关性研究进展[J]. 安徽中医学院学报 2013 32(1): 91-93.
- [12] 董昌武,董梅,邢齐树,等. 原发性高血压患者中医辨证分型与 ACE 基因 I/D 多态性的相关性研究[J]. 中国病理生理杂志, 2010 26(8): 1545-1548.
- [13] 骆杰伟,陈慧,林慧中,等. 醛固酮合成酶、血管紧张素转换酶基因多态性及环境因素与高血压病中风先兆证的关系[J]. 中华中医药杂志 2008 23(3): 218-222.
- [14] 王伟,李芳琼,李亚平. 高血压辨证分型与血管紧张素原基因 M235T 及 T174M 多态性关系[J]. 浙江中医杂志 2011 46(9): 628-630.
- [15] 万迎新,张铁忠. 原发性高血压患者血管紧张素原基因 M235T 与中医证候分型的关系[J]. 中国中西医结合杂志 2008 25(1): 36-38.
- [16] 邢齐树,董昌武,董梅,等. 原发性高血压中医证型与血管紧张素原 M235T 基因多态性相关性[J]. 安徽中医学院学报 2011 30(4): 14-17.
- [17] 万迎新,张铁忠. 原发性高血压患者 AT1 受体基因 mRNA 的表达和中医证候分型的关系[J]. 中国中医基础医学杂志 2009 15(6): 455-458.
- [18] 董昌武,董梅,邢齐树,等. 原发性高血压患者中医辨证分型与血管紧张素 II-1 型受体基因多态性相关性研究[J]. 北京中医药大学学报 2010 33(9): 636-640.
- [19] 廖慧玲,尹思源,葛丽春,等. 高血压病中医证型与 AGT 基因 M235T 多态性的相关性分析[J]. 时珍国医国药 2011 22(6): 1508-1509.
- [20] 姜春雪. 加味建瓴汤对老年高血压病患者血压及血管紧张素 II 水平的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学 2012: 2.
- [21] 张稳. 基于 RAA 系统探讨复方钩藤降压宁片对 2K1C_RHR 作用效果的实验及临床研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学 2011: 1-23.
- [22] 潘立敏. 老年高血压病中医证候特征与血压变异相关性并中药干预研究[D]. 北京: 中国中医科学院 2009: 1-8.
- [23] 曹敏,肖梅芳,苑素云,等. 脉舒平袋泡茶降压作用及其对血浆 Ang II 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志 2013 11(5): 521-523.
- [24] 全毅红,秦洁,樊怡,等. 疏血通注射液对老年高血压患者肾素-血管紧张素系统及其活性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011 17(9): 242-245.
- [25] 黎小华. 腹针治疗高血压病对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响[D]. 广州: 广州中医药大学 2012: 23-24.
- [26] 陈建兴. 邓铁涛浴足方对高血压病肝阳上亢型的疗效观察及机制探[J]. 广州: 广州中医药大学 2011: 24.
- [27] Bai S, Huang ZG, Chen L. Effects of felodipine combined with puerarin on ACE2-Ang (1-7)-Mas axis in renovascular hypertensive rat [J]. Regul Pept 2013 10(6): 54-61.
- [28] 刘慧敏. 清肝降压饮对自发性高血压大鼠心肌肥厚的干预作用及机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学 2010: 26-27.
- [29] 李浩,刘剑刚,刘龙涛,等. 中西医结合对自发性高血压大鼠心肌血管紧张素 II 型受体 mRNA 和蛋白表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志 2010 5(10): 841-845.
- [30] 潘毅,蔡三郎,柳琳,等. 调肝肾祛痰瘀复方含药血清对 SHR 血管平滑肌细胞肾素-血管紧张素系统的影响[J]. 中华中医药学刊 2009 27(6): 1135-1139.
- [31] 曲怡,张立德,陈志娟,等. 健脾益气活血汤对自发性高血压大鼠血管内皮舒缩因子表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志 2013 19(8): 221-224.
- [32] 刘宇. 芪参健脾方对自发性高血压大鼠肾间质纤维化的影响及机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学 2012: 42-54.
- [33] 杨英才,周端,李越华,等. 三七花对自发性高血压大鼠心脏损害保护作用的实验研究[J]. 中成药 2013 35(2): 389-391.
- [34] 张顺利. 新血府逐瘀汤对高血压大鼠血管重塑的影响[D]. 青岛: 青岛大学 2012: 6-11.
- [35] 李晶,高秀梅,张伯礼,等. 实验性高血压大鼠 RAS 的变化特点及中药的拮抗作用[J]. 中药新药与临床药理 2004 15(1): 68-70.
- [36] 潘伟男,封芬,陈锋,等. 肾素-血管紧张素系统的新认识[J]. 中国心血管病研究杂志 2006 4(10): 782-784.
- [37] 廖梦阳,程龙献,廖玉华,等. 肾素-血管紧张素系统的回顾[J]. 临床心血管病杂志 2012 28(2): 83-87.
- [38] Martins Lima A, Xavier CH, Ferreira AJ, *et al*. Activation of angiotensin-converting enzyme 2/Angiotensin-(1-7)/Mas axis attenuates the cardiac reactivity to acute emotional stress [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2013 19(7): 1152.
- [39] Yang JM, Dong M, Meng X, *et al*. Angiotensin-(1-7) dose-dependently inhibits atherosclerotic lesion formation and enhances plaque stability by targeting vascular cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013 33(8): 1978-1785.
- [40] Regenhardt RW, Desland F, Mecca AP, *et al*. Anti-inflammatory effects of angiotensin-(1-7) in ischemic stroke [J]. Neuropharmacology 2013 71(8): 154-163.
- [41] Cunha TM, Lima WG, Silva ME, *et al*. The nonpeptide ANG-(1-7) mimic AVE 0991 attenuates cardiac remodeling and improves baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats [J]. Life Sci 2013 12(3): 266-275.

(收稿日期: 2015-05-16)

(本文编辑: 郭怀印)