

·综述·

本文引用:周家谭,卢健棋,罗文宽,杨敏.中医药干预NF- $\kappa$ B信号通路防治高血压靶器官损伤的实验研究进展[J].湖南中医药大学学报,2023,43(4):747-752.

# 中医药干预NF- $\kappa$ B信号通路防治高血压靶器官损伤的实验研究进展

周家谭<sup>1</sup>,卢健棋<sup>2\*</sup>,罗文宽<sup>1</sup>,杨敏<sup>1</sup>

1.广西中医药大学,广西 南宁 530000;2.广西中医药大学第一附属医院心内科/国家中医心血管病临床医学研究中心分中心,广西 南宁 530000

**[摘要]** 高血压是多种心血管疾病的重要危险因素之一,长期持续血压升高可导致心、脑、肾、血管等靶器官的损伤,且其患病率及致残率呈不断攀升趋势。高血压靶器官损伤过程与免疫炎症失调相关,而核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)是介导炎症反应的枢纽。NF- $\kappa$ B信号通路是中医药防治高血压靶器官损伤的重要靶点之一。对近5年来国内外中药单体及其有效成分、复方制剂、针灸作用于NF- $\kappa$ B信号通路而防治高血压所致心、脑、肾及血管等靶器官损伤的实验研究进行综述,旨在为中医药防治高血压靶器官损伤提供新的理论依据与思路。

**[关键词]** 高血压;NF- $\kappa$ B信号通路;中医药;靶器官;靶器官损伤

**[中图分类号]**R255 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.04.028

## Experimental research progress of Chinese medicine intervention in NF- $\kappa$ B signaling pathway to prevent and treat target organ damage in hypertension

ZHOU Jiatan<sup>1</sup>, LU Jianqi<sup>2\*</sup>, LUO Wenkuan<sup>1</sup>, YANG Min<sup>1</sup>

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000, China; 2. Department of Cardiology/The First Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine/Sub-center of National Center for Clinical Research of TCM Cardiovascular Diseases, Nanning, Guangxi 530000, China

**[Abstract]** Hypertension is one of the important risk factors for many cardiovascular diseases. The prolonged high blood pressure can cause damage to target organs such as the heart, brain, kidneys and blood vessels, and its prevalence and disability rate are increasing. The damage of target organ for hypertension patients is related to the imbalanced immune inflammation, and nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) is the hub of mediating inflammatory response. NF- $\kappa$ B signaling pathway is one of the important target sites of Chinese medicine in preventing and treating target organ damage of hypertension cases. This paper has reviewed the researches in the past five years on the prevention and treatment of target organ (heart, brain, kidneys, blood vessels etc.) damage due to hypertension by the way that Chinese medicine monomer and its effective components, compound preparations and acupuncture acts on NF- $\kappa$ B signaling pathway. It aims to provide new theoretical bases and ideas for preventing and treating target organ damage of hypertension with Chinese medicine.

**[Keywords]** hypertension; NF- $\kappa$ B signaling pathway; Chinese medicine; target organ; target organ damage

**[收稿日期]**2022-11-18

**[基金项目]**国家自然科学基金项目(82160887);国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2015146);广西自然科学基金项目(2021GXNSFBA196018,2021GXNSFAA220111);2022年中央补助广西医疗服务与保障能力提升(中医药传承与发展部分)-中医药领军人才项目-岐黄学者培养(2022015-003-02)。

**[第一作者]**周家谭,女,硕士研究生,研究方向:中医药防治心血管疾病的临床研究。

**[通信作者]**\*卢健棋,男,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:lujianqi666@163.com。

高血压是一种常见的慢性心脑血管疾病,致病因素复杂多样,其特征是持续的高血压水平,可引起心、脑、肾、血管等靶器官的损伤,且患病率、致残率在全球范围内呈上升趋势,是多种心脑血管疾病的危险因素<sup>[1-2]</sup>。因此,如何有效控制血压,防治高血压导致的多种器质性损害是当前亟须解决的重要临床问题。多项研究表明,高血压与免疫细胞的激活及迁移至心脏、肾脏、血管和大脑有关,这些炎症机制对血压的调控和靶器官损伤至关重要,且介导机体炎症反应的核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路与高血压密切相关<sup>[3]</sup>。通过查阅相关文献发现,中医药可调控NF- $\kappa$ B信号通路的活性而干预机体多样复杂的生理及病理状态,对防治高血压靶器官损伤具有独特的优势<sup>[4]</sup>。本文就近5年来中医药干预NF- $\kappa$ B信号通路防治高血压靶器官损伤的实验研究进行综述,以期为其临床用药及相关研究提供理论依据。

## 1 NF- $\kappa$ B 信号通路与高血压靶器官损伤

NF- $\kappa$ B 是一类广泛存在于细胞质的炎性信号蛋白,由不同成员的同二聚体或异二聚体组成,主要包含 RelA(p65)、NF- $\kappa$ B1(p50)、NF- $\kappa$ B2(p52)、cRel 和 RelB 5 个亚基。NF- $\kappa$ B 的信号传导在细胞分化、增殖和存活中起关键作用,且对免疫反应和炎症至关重要,NF- $\kappa$ B 的激活可诱导炎症细胞因子,如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)等因子的产生<sup>[5-6]</sup>。现代医学认为,免疫炎症失衡促进了高血压前期心、脑、肾等靶器官损害的发生<sup>[7]</sup>。相关研究发现,在高血压期间,免疫细胞浸润肾脏、脉管系统和中枢神经系统,会释放多种细胞因子和趋化因子,从而诱导炎症细胞的募集、肌成纤维细胞的活化和细胞外基质成分的合成,进而放大组织损伤和诱发血压升高<sup>[8]</sup>。WU 等<sup>[9]</sup>研究发现,NF- $\kappa$ B 信号通路激活后诱导 TNF- $\alpha$  和 IL-6 表达增多,从而导致高血压心脏重塑的发生。JIANG 等<sup>[10]</sup>也发现,Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- $\kappa$ B 介导的

炎症信号和氧化应激参与了左心室重构的发生和发展。DING 等<sup>[11]</sup>报道,Ang II 通过增强核因子 $\kappa$ B 抑制因子 $\alpha$ (inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B  $\alpha$ , I $\kappa$ B $\alpha$ )和 p65 的磷酸化,激活了 NF- $\kappa$ B 通路的信号传导,使其下游炎症细胞因子(如 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$ )的表达增加,从而导致高血压的肾脏损伤。此外,LIU 等<sup>[12]</sup>的研究也表明,活化的小胶质细胞可触发 NF- $\kappa$ B 信号的传导以产生多种神经毒性因子,包括促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6,从而增加下丘脑室旁核中的神经炎症和氧化应激,使交感神经活动增强,促进高血压的发生,驱动进行性神经元损伤。由此可见,通过干扰 NF- $\kappa$ B 信号通路的活性可有效抑制NF- $\kappa$ B 介导的一系列炎性效应因子的表达,从而减轻高血压导致的各种靶器官损伤。

## 2 中医对高血压的认识

中医学对高血压无特定的病名记载,但根据其发病特征及临床症状可将其归于“眩晕”“头痛”等范畴。眩晕的相关论述始见于《黄帝内经》,称为“眩冒”,并认为其病位在肝,提出“诸风掉眩,皆属于肝”的理论。此外,《素问·风论》记载:“风气循风府而上,则为脑风;新沐中风,则为首风。”首次描述了头痛相关临床特征及其病因。《灵枢·海论》有云:“髓海不够,则脑转耳鸣,胫酸眩冒,目无所闻。”反映高血压与肝肾密切相关,肾精亏虚,髓海不足,清窍失养可致头晕眼花及耳鸣。《伤寒论·辨发汗吐下后病脉证并治第二十二》云:“心下逆满,气逆冲胸,起则头眩……茯苓桂枝白术甘草汤主之。”表明心脾阳虚,水气上冲,导致头晕,治则以温阳健脾、降冲利水为法。《证因脉治》中道:“饮食不节……清阳之气窒塞不通,而为恶心眩晕矣。”朱丹溪倡导“无痰不作眩”,均指出痰饮是眩晕的主要致病因素,故治眩晕当以治痰为先。《医学正传·卷四眩远》曰:“外有因坠损而眩者,胸中有死血迷闭心窍而然,是宜行血清经,以散瘀结。”指出瘀血停滞,阻滞经脉,气血运行不畅,清窍失所养,故发眩晕,治则当活血化瘀为法。综上可知,古籍中描述的临床症状与现代医学中高血压临床表现相同,提示高血压病位在肝,可涉及心、脾、肾,病性属本虚标实,其病机可高度概括为风、火、痰、瘀、虚。现代学者也认为,高血压病位在

心、肝、脾、肾,其主要病机为阴虚阳亢,瘀血、痰浊贯穿始终,以滋阴潜阳、活血化瘀为治法<sup>[13]</sup>。有研究报道,高血压的中医辨证分型与NF- $\kappa$ B信号通路的激活程度及应激反应密切相关,且痰湿证型的高血压最为突出<sup>[14]</sup>。胡小勤等<sup>[15]</sup>通过NF- $\kappa$ B信号通路PCR芯片检测也发现,高血压血瘀证与NF- $\kappa$ B信号通路的相关信号基因表达密切相关。故可通过干预NF- $\kappa$ B信号通路而延缓高血压靶器官损伤。

### 3 中药干预NF- $\kappa$ B信号通路防治高血压靶器官损伤的实验研究

近年来,较多临床研究者采取中医理论与现代医学相结合的方法,进行大量中医药干预NF- $\kappa$ B信号通路防治高血压靶器官损伤的研究,发现NF- $\kappa$ B信号通路在高血压靶器官损伤的进程中起到重要作用<sup>[16]</sup>。通过相关研究可知,平肝息风、活血化瘀、祛风湿、开窍、补虚类中药的复方以及单味中药及其有效成分可调控NF- $\kappa$ B信号通路的活性,从而防治高血压所致的心、脑、肾及血管等靶器官损伤。

#### 3.1 减轻高血压导致的心脏靶器官损伤

LIU等<sup>[17]</sup>通过研究发现,大蒜素可抑制CaMK-II/NF- $\kappa$ B通路的激活而改善自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)心脏重塑,同时降低血清IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 等炎症因子的释放,改善心肌细胞中的钙稳态,降低心脏左心室壁及主动脉血管的厚度,减少增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)和平滑肌22 $\alpha$ (smooth muscle 22 $\alpha$ , SM 22 $\alpha$ )的表达。OYAGBEMI等<sup>[18]</sup>发现,木犀草素可调控肾损伤标志物1(kidney injury marker 1, Kim-1)/NF- $\kappa$ B/核因子红细胞2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factors, Nrf2)信号通路而降低血压,改善抗氧化防御系统,从而改善高血压所致的心脏损伤。MOHAMMED等<sup>[19]</sup>运用葛胆降压汤处理SHR后发现,葛胆降压汤能显著降低IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 和NF- $\kappa$ B/p65的水平,且提高I $\kappa$ B $\alpha$ 的水平,说明其可通过干扰NF- $\kappa$ B信号通路而降低血压,减轻炎症反应,改善心脏

血管重塑。JIANG等<sup>[20]</sup>研究证实,半夏白术天麻汤可降低IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的水平,并抑制NF- $\kappa$ B通路的活性,从而逆转高血压引起的心脏损伤。龚姍等<sup>[21]</sup>报道,复方七芍降压片可抑制NF- $\kappa$ B信号通路的活化,减少IL-6、IL-18等炎症因子的释放,上调心肌组织TIMP-2水平,下调基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP9)的表达,从而有效逆转高血压所致的左心室肥厚。

#### 3.2 改善高血压所致的肾脏损伤

ZHANG等<sup>[22]</sup>发现,雷公藤甲素可使肾脏激活的NF- $\kappa$ B浓度降低,减轻盐敏感性高血压的炎症反应,从而改善肾损伤。WANG等<sup>[23]</sup>研究发现,活血潜阳祛痰方可降低肾组织IL-6 mRNA和蛋白质水平,减少血清IL-6的释放,降低NF- $\kappa$ B乙酰化(acetylation of NF- $\kappa$ B, Ac-NF- $\kappa$ B),并抑制p65介导的炎症信号通路,从而抑制高血压所致的肾脏损伤。CHEN等<sup>[24]</sup>实验结果表明,清达颗粒可显著抑制IL-6、TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的表达,并阻断p65和 $\kappa$ B抑制物( $\kappa$ B-inhibitor, I- $\kappa$ B)的磷酸化,抑制氮氧化物1(nitrogen oxides 1, NOX1)和NF- $\kappa$ B信号通路引起的氧化应激及炎症反应,从而减轻Ang II诱发的高血压肾脏损伤。ZHAO等<sup>[25]</sup>发现,麝香保心丸通过降低TLR4、NF- $\kappa$ B、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、单核细胞趋化因子肽-1(monocyte chemokine peptide, MCP-1)、iNOS和精氨酸酶-1(arginase-1, Arg-1)的表达,减轻高血压早期肾脏病理改变。沈丹琪等<sup>[26]</sup>运用中药复方养肝益水颗粒作用于高血压早期肾损伤大鼠,结果显示肾脏组织Ang II、瞬时受体电位阳离子通道6(transient receptor potential cationic channel 6, TRPC6)、NF- $\kappa$ B蛋白的表达明显降低,提示养肝益水颗粒可抑制Ang II/TRPC6/NF- $\kappa$ B信号通路,减轻炎症反应,减轻足细胞损伤,从而延缓高血压所致的肾脏损伤。

#### 3.3 抑制高血压导致的脑靶器官损伤

JIN等<sup>[27]</sup>发现,白藜芦醇可使高血压诱导的脑动脉瘤显著减少、体积变小,使动脉壁厚度恢复正常及

动脉瘤壁内浸润的巨噬细胞减少,且降低 NF- $\kappa$ B、MMP-2 和 MMP-9 的表达,由此可见白藜芦醇可抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的活性而延缓高血压所致的脑血管损伤。郭金昊等<sup>[28]</sup>发现,蒺藜能下调 I $\kappa$ B 激酶  $\beta$  (I $\kappa$ B kinase  $\beta$ , IKK $\beta$ )、NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B $\alpha$  的 mRNA 表达水平,减少血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1)和 TGF- $\beta$  蛋白的含量,上调 I $\kappa$ B 激酶  $\alpha$  (I $\kappa$ B kinase  $\alpha$ , IKK $\alpha$ ) 的表达水平,提示蒺藜可调控 IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B 信号通路的活性而有效降低血压,减少胶原纤维沉积,改善主动脉血管重塑,改善下丘脑神经元细胞损伤。袁春云等<sup>[29]</sup>通过实验发现,天麻钩藤饮加减可明显减少 NF- $\kappa$ B 的 mRNA 表达,抑制 NF- $\kappa$ B 的核转位,从而减轻急性期高血压脑出血后的组织损伤和脑水肿,保护神经功能。

### 3.4 改善高血压导致的血管靶器官损伤

NIE 等<sup>[30]</sup>研究发现,穿心莲内酯可通过调节 NF- $\kappa$ B 介导的炎症,逆转肺血管重塑。CHAIHONGSA 等<sup>[31]</sup>发现,高良姜素通过抑制肿瘤坏死因子受体 1 (tumour necrosis factor receptor 1, TNF-R1)、磷酸化核因子  $\kappa$ B (phosphorylated nuclear factor- $\kappa$ B, p-NF- $\kappa$ B)、TNF- $\alpha$  和血管细胞黏附蛋白-1 (vascular cell adhesion protein 1, VCAM-1) 的表达而发挥抗炎作用,使一氧化氮表达水平升高、内皮依赖性血管舒张,以降低血压、减轻血管氧化损伤,由此可见,高良姜素通过调控 TNF-R1、p-NF- $\kappa$ B 和 VCAM-1 而改善高血压所致的血管功能障碍及重塑。SULISTY-OWATI 等<sup>[32]</sup>发现,积雪草、白茅汤可通过调节 NOXs/ROS/NF- $\kappa$ B 信号通路,降低高血压大鼠胸主动脉的氧化应激反应,改善高血压引起的血管重塑。李霞等<sup>[33]</sup>发现,复方钩藤降压片可抑制 SHR 胸主动脉内皮细胞中 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的活化,上调抑炎因子血管紧张素(1-7)[angiotensin (1-7), Ang(1-7)] 的浓度,下调促炎因子 MCP-1 和 Ang II 的含量,减轻机体炎症反应,从而降低血压,发挥血管保护作用。曾勇等<sup>[34]</sup>报道复方七芍降压片可降低 TNF- $\alpha$ 、G 蛋白偶联受体 P2Y6、I- $\kappa$ B、磷脂酶 C (phospholipases C, PLC) 及 NF- $\kappa$ B 蛋白表达,调控 P2Y6/PLC/I- $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 轴,抑制炎症反应,减少血管重塑。

## 4 针灸干预 NF- $\kappa$ B 通路防治高血压靶器官损伤的实验研究

现代医学研究表明,针灸可通过调控 NF- $\kappa$ B 信号通路而延缓高血压所致心、脑、肾及血管靶器官损伤。

蔡昀潞<sup>[35]</sup>通过大鼠实验发现,电针足三里、三阴交可调控高血压合并肥胖大鼠 NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路,降低 IL-1 $\beta$  等炎症因子水平,减轻心肌细胞炎症反应,改善心脏功能。张曼婷<sup>[36]</sup>发现,电针刺刺激足三里、三阴交可调控高血压合并肥胖大鼠肾脏 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路,下调 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子水平,从而抗炎、降低血压、改善肾小管扩张、抑制肾小球肥大、减轻肾间质炎性细胞浸润,以防治肾脏的损伤。周爽等<sup>[37]</sup>通过动物实验发现,电针水沟、内关及足三里可抑制高血压脑出血大鼠脑组织 TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 的表达,减轻脑出血后脑缺血的脑炎反应,从而缓解脑细胞的损伤。丁丽<sup>[38]</sup>研究发现,电针风池、曲池可降低 NF- $\kappa$ B p65 mRNA 及 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达,进而下调二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 含量,上调脂联素 (adiponectin, APN),从而降低血压,改善血管内皮功能。金圣博<sup>[39]</sup>发现,温针灸足三里可调控 SHR 的 My D88、TLR4、ET-1、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、NF- $\kappa$ B p65 mRNA 及蛋白表达,降低血清中炎症水平,改善血管舒缩功能,降低血压,减轻血管内皮细胞损伤。

## 5 总结与展望

综上所述,NF- $\kappa$ B 炎症信号通路与高血压靶器官损伤关系密切,可作为中医药防治高血压靶器官损伤的干预靶点之一。诸多实验研究表明,中医药可通过调控 NF- $\kappa$ B 通路的激活而干预其介导的相关炎症因子和蛋白的表达,从而有效降低血压,减轻高血压导致的心、脑、肾及血管等靶器官损伤,对于降低心血管疾病患病率及病死风险有重要意义。

当前研究多局限于动物实验研究阶段,对 NF- $\kappa$ B 信号通路上下游物质与高血压靶器官损害的关系研究较少,具体的作用机制还未完全阐明,且针灸干预该通路防治高血压靶器官损伤的研究偏少。因

此,今后的研究需要进一步重视中医药干预NF- $\kappa$ B信号通路的基础研究与临床研究相结合,以探索更深层次的理论及其作用机制。同时,在中医学辨证论治理论的基础上,应进行更多中药及针灸通过干预此信号通路而降低血压、减轻靶器官损伤的全面深入的研究,以为中医药防治高血压靶器官损伤提供新的策略。另外,中药及其复方制剂的药物成分较多,其作用机制十分复杂,故在实验研究中应全面分析各微观表达的变化,从而制定统一、可靠的多项观察指标,以综合分析中医药的分子作用机制。中医药的整体观念和中药开发利用的安全性不容忽视,临床研究者应在中药整体配伍的基础上深入研究并提供药物治疗安全性的证据,以更好地指导临床用药,突出中医药的特色和优势。

## 参考文献

- [1] DA SILVA C H N D, GUEDES I H L, DE LIMA J C S, et al. Responses triggered by the immune system in hypertensive conditions and repercussions on target organ damage: A review[J]. *Current Cardiology Reviews*, 2023, 19(2): 56–65.
- [2] MILLS K T, STEFANESCU A, HE J. The global epidemiology of hypertension[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2020, 16(4): 223–237.
- [3] MIKOLAJCZYK T P, SZCZEPANIAK P, VIDLER F, et al. Role of inflammatory chemokines in hypertension[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2021, 223: 107799.
- [4] 刘伟,宋发萍,张梅奎.基于TLR4/NF- $\kappa$ B通路探讨脑清通汤改善肝热痰瘀型高血压大鼠肾损害的作用机制[J/OL](2023-02-13)[2023-03-27].*辽宁中医药大学学报*:1–10.<http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20230213.0908.002.html>.
- [5] MIRHADI E, ROUFOGALIS B D, BANACH M, et al. Resveratrol: Mechanistic and therapeutic perspectives in pulmonary arterial hypertension[J]. *Pharmacological Research*, 2021, 163: 105287.
- [6] PANG Y, LIANG M T, GONG Y, et al. HGF reduces disease severity and inflammation by attenuating the NF- $\kappa$ B signaling in a rat model of pulmonary artery hypertension[J]. *Inflammation*, 2018, 41(3): 924–931.
- [7] ZHANG L L, SHI H Y, WANG S. Advances of study on relationship among immune inflammation reaction and prehypertension and its target organ damage and protective effects of acupuncture intervention[J]. *Acupuncture Research*, 2018, 43(12): 754–758.
- [8] RUDEMILLER N P, CROWLEY S D. The role of chemokines in hypertension and consequent target organ damage[J]. *Pharmacological Research*, 2017, 119: 404–411.
- [9] WU X Y, SHEN A L, BAO L Y, et al. Qingda Granules attenuate hypertensive cardiac remodeling and inflammation in spontaneously hypertensive rats[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapie*, 2020, 129: 110367.
- [10] JIANG H, QU P, WANG J W, et al. Effect of NF- $\kappa$ B inhibitor on Toll-like receptor 4 expression in left ventricular myocardium in two-kidney-one-clip hypertensive rats[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2018, 22(10): 3224–3233.
- [11] DING H, ZHOU Y, HUANG H H. MiR-101a ameliorates AngII-mediated hypertensive nephropathy by blockade of TGF $\beta$ /Smad3 and NF- $\kappa$ B signalling in a mouse model of hypertension[J]. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 2019, 46(3): 246–254.
- [12] LIU G, CHENG J Y, ZHANG T H, et al. Inhibition of microbiota-dependent trimethylamine N-oxide production ameliorates high salt diet-induced sympathetic excitation and hypertension in rats by attenuating central neuroinflammation and oxidative stress[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 856914.
- [13] 付帝钧,郑彩平,张鑫,等.中老年H型高血压中医证候特征及中医辨证治疗的研究进展[J].*时珍国医国药*,2021,32(3):703–707.
- [14] 刘振岳.高血压前期中医辨证分型与血清NF- $\kappa$ B及热休克蛋白70相关性研究[J].*国医论坛*,2022,37(3):33–35.
- [15] 胡小勤,曾学文,王强,等.血瘀证与NF- $\kappa$ B信号通路相关基因表达相关性的PCR芯片技术分析[J].*时珍国医国药*,2017,28(5):1264–1266.
- [16] 季也.血压平胶囊对自发性高血压大鼠心肌NF- $\kappa$ B信号通路及其下游炎症因子影响的实验研究[D].长沙:湖南中医药大学,2017.
- [17] 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]. *Biomedicine & Pharmacotherapie*, 2022, 155: 113802.
- [18] OYAGBEMI A A, OMOBOWALE T O, OLA-DAVIES O E, et al. Luteolin-mediated Kim-1/NF- $\kappa$ B/Nrf2 signaling pathways protects sodium fluoride-induced hypertension and cardiovascular complications[J]. *BioFactors*, 2018, 44(6): 518–531.
- [19] MOHAMMED S A D, LIU H X, BALDI S, et al. GJD modulates cardiac/vascular inflammation and decreases blood pressure in hypertensive rats[J]. *Mediators of Inflammation*, 2022, 2022: 7345116.
- [20] JIANG J Y, HUANG D, LI Y, et al. Heart protection by herb formula Banxia Baizhu Tianma Decoction in spontaneously hypertensive rats[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 2019: 5612929.

- [21] 龚 姗,李 弘,刘叶倩,等.复方七苜降压片对高血压大鼠 LVH 及心肌 MMPs 和 p-P65 表达的影响[J].中药材,2020,43(3):725-729.
- [22] ZHANG J, ZHU M J, ZHANG S Y, et al. Triptolide attenuates renal damage by limiting inflammatory responses in DOCA-salt hypertension[J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 89(Pt A): 107035.
- [23] WANG M Z, LI J H, GUI M T, et al. Huoxue Qianyang qutan recipe protects against early renal damage induced by obesity-related hypertension via the SIRT1/NF- $\kappa$ B/IL-6 pathway: Integrating network pharmacology and experimental validation-based strategy[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 2022: 9599090.
- [24] CHEN D, LONG L, LIN S, et al. Qingda Granule alleviate angiotensin II-induced hypertensive renal injury by suppressing oxidative stress and inflammation through NOX1 and NF- $\kappa$ B pathways[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 153: 113407.
- [25] ZHAO J H, ZHANG L, LIU Y, et al. Effect of Shexiang Baixin pill in alleviating early hypertensive renal injury in rats[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2021, 27(1): 47-53.
- [26] 沈丹琪,戴小华,杨 帆,等.养肝益水颗粒对高血压早期肾损害大鼠 Ang II/TRPC6/NF- $\kappa$ B 通路的影响[J].中药新药与临床药理, 2022,33(2):187-193.
- [27] JIN T, AN Q Z, QIN X F, et al. Resveratrol inhibits cerebral aneurysms in mice via downregulating the NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Acta Biochimica Polonica*, 2022, 69(3): 613-618.
- [28] 郭金昊,姜月华,杨传华,等.蒺藜超微粉对血管紧张素 II 诱导的下丘脑神经元细胞损伤 IKK- $\beta$ /NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J].中医杂志,2017,58(2):151-156.
- [29] 袁春云,袁思斯,伍大华,等.天麻钩藤饮加减通过抑制 NF- $\kappa$ B 表达和核转位缓解高血压性脑出血肝阳化风证大鼠神经损伤的研究[J].中华中医药学刊,2019,37(12):2829-2832,3089.
- [30] NIE X W, SHEN C Y, TAN J X, et al. Andrographolide attenuates established pulmonary hypertension via rescue of vascular remodeling[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1801.
- [31] CHAIHONGSA N, MANESAI P, SANGARTIT W, et al. Galangin alleviates vascular dysfunction and remodelling through modulation of the TNF-R1, p-NF- $\kappa$ B and VCAM-1 pathways in hypertensive rats[J]. *Life Sciences*, 2021, 285: 119965.
- [32] SULISTYOWATI E, JAN R L, LIOU S F, et al. Vasculoprotective effects of *Centella asiatica*, *Justicia gendarussa* and *Imperata cylindrica* decoction via the NOXs-ROS-NF- $\kappa$ B pathway in spontaneously hypertensive rats[J]. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2020, 10(4): 378-388.
- [33] 李 霞,曾 勇,张 稳.复方钩藤降压片调节 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路对自发性高血压大鼠炎症状态的影响[J].湖南中医药大学学报,2019,39(2):168-172.
- [34] 曾 勇,文爱珍,任卫琼,等.复方七苜降压片对自发性高血压大鼠 P2Y6/PLC/I- $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 轴的影响[J].中华中医药杂志,2021,36(8):4982-4985.
- [35] 蔡响潞. NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路在针刺高血压合并肥胖大鼠心肌细胞炎症中的作用[D].沈阳:辽宁中医药大学,2021.
- [36] 张曼婷.基于 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路探讨电针对高血压合并肥胖大鼠肾脏保护作用[D].沈阳:辽宁中医药大学,2022.
- [37] 周 爽,徐 佳,黄建华,等.电针对大鼠高血压性脑出血血肿周围组织 NF- $\kappa$ B TNF- $\alpha$  表达的影响[J].中医药学刊,2005,23(6): 985-986.
- [38] 丁 丽.不同强度电针风池、曲池穴对原发性高血压大鼠 NF- $\kappa$ B P65 蛋白及其基因表达的影响[J].山西中医学院学报,2018,19(3): 20-23,39.
- [39] 金圣博.基于 Toll 样受体信号介导炎症反应探讨温针灸对自发性高血压大鼠的抗炎机制[D].沈阳:辽宁中医药大学,2020.

(本文编辑 周 旦)