

本文引用:白雪敏,岳炳南,张静,李松丽,杨艺,马玉梅,刘清国.电针太冲、内关对自发性高血压大鼠心肌组织 ELABELA、炎症因子及心肌纤维化的影响[J].湖南中医药大学学报,2025,45(8):1461-1468.

电针太冲、内关对自发性高血压大鼠心肌组织 ELABELA、炎症因子及心肌纤维化的影响

白雪敏,岳炳南,张静,李松丽,杨艺,马玉梅,刘清国*

北京中医药大学针灸推拿学院,北京 100029

[摘要] **目的** 探讨电针太冲、内关对自发性高血压大鼠(SHR)心肌组织 ELABELA 表达、炎症反应及心肌纤维化的影响,阐明其改善高血压心脏损害的潜在机制。**方法** 12只 SHR 随机均分为模型组和针刺组,另选6只 Wistar 京都(WKY)大鼠作为空白组。针刺组电针干预双侧太冲、内关,电流强度设定为2 mA,频率为2 Hz/15 Hz,留针20 min。空白组和模型组仅模拟与针刺组同等时长的捉拿、固定操作。所有组别均每天干预1次,共干预15 d。分别于干预的第0、3、6、9、12、15天固定时间测量大鼠尾动脉收缩压。于干预第15天取材,采用HE和Masson染色观察大鼠心肌组织的病理变化;采用qRT-PCR检测大鼠心肌组织中ELABELA、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6) mRNA表达;采用ELISA检测大鼠心肌组织中ELABELA、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的蛋白含量。**结果** 与空白组相比,模型组大鼠尾动脉收缩压显著升高($P<0.01$),HE染色显示心肌组织结构紊乱,Masson染色显示心肌组织胶原蓝染面积增加、胶原沉积增多,TNF- α 、IL-6 mRNA表达显著升高($P<0.01$),MMP-2、MMP-9蛋白含量显著升高($P<0.01$),ELABELA mRNA表达及蛋白含量显著降低($P<0.01$)。与模型组相比,针刺组大鼠尾动脉收缩压于干预第6、9、12、15天均显著降低($P<0.01$),HE染色显示心肌组织结构紊乱程度下降,Masson染色显示心肌组织胶原蓝染面积减小、胶原沉积减少、纤维化程度减轻,TNF- α 、IL-6 mRNA表达显著降低($P<0.01$),MMP-2、MMP-9蛋白含量降低($P<0.05$, $P<0.01$),ELABELA mRNA表达及蛋白含量均显著升高($P<0.01$)。Pearson相关性分析结果显示,ELABELA与炎症因子TNF- α 、IL-6及纤维化指标MMP-2、MMP-9之间存在显著负相关($P<0.01$)。**结论** 电针双侧太冲、内关可以有效降低SHR的收缩压,改善SHR心肌的炎症反应与纤维化程度,其机制可能与上调心肌组织ELABELA表达,进而抑制炎症及纤维化相关因子有关。

[关键词] 高血压;针刺;ELABELA;炎症反应;心肌纤维化;太冲;内关

[中图分类号]R245

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.08.009

Effects of electroacupuncture at "Taichong (LR3)" and "Neiguan (PC6)" acupoints on ELABELA, inflammatory factors, and myocardial fibrosis in myocardial tissue of spontaneously hypertensive rats

BAI Xuemin, YUE Bingnan, ZHANG Jing, LI Songli, YANG Yi, Ma Yumei, LIU Qingguo*

School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of electroacupuncture (EA) at "Taichong (LR3)" and "Neiguan (PC6)" acupoints on ELABELA expressions, inflammatory responses, and myocardial fibrosis in myocardial tissue of spontaneously hypertensive rats (SHR), and to elucidate its potential mechanism for alleviating cardiac damage caused by hypertension. **Methods** Twelve SHR were randomly divided into model group ($n=6$) and EA group ($n=6$). Six additional Wistar Kyoto (WKY) rats served as the blank group. The EA group received EA at bilateral "Taichong (LR3)" and "Neiguan (PC6)", with current intensity set at 2 mA, frequency of 2 Hz/15 Hz, and needle retention for 20 min. Both blank and model groups only underwent sham manipulation, including handling and restraint for the same duration as EA group. All groups were intervened once a day for 15 consecutive days. The tail systolic

[收稿日期]2025-03-26

[基金项目]国家自然科学基金项目(82074553);北京市自然科学基金项目(7242231)。

[通信作者]*刘清国,男,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:liuqingguo888@vip.sina.com。

blood pressure (SBP) of rats was measured at fixed times on days 0, 3, 6, 9, 12, and 15 of intervention. Samples were taken on the 15th day of intervention. Pathological changes in rat myocardial tissue were observed by HE and Masson staining. The mRNA expressions of ELABELA, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6) in rat myocardial tissue were measured by qRT-PCR. The protein content of ELABELA, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in rat myocardial tissue was determined by ELISA. **Results** Compared with the blank group, rats in the model group demonstrated significantly increased tail SBP ($P<0.01$), disordered myocardial tissue structure on HE staining, increased collagen blue staining area and collagen deposition in myocardial tissue on Masson staining, significantly elevated mRNA expressions of TNF- α and IL-6 ($P<0.01$), significantly increased protein content of MMP-2 and MMP-9 ($P<0.01$), and significantly decreased mRNA expression and protein content of ELABELA ($P<0.01$). Compared with the model group, rats in the EA group exhibited significantly decreased tail SBP on the 6th, 9th, 12th, and 15th days of intervention ($P<0.01$), decreased degree of disordered myocardial tissue structure on HE staining, reduced collagen blue staining area, decreased collagen deposition, and alleviated fibrosis degree on Masson staining, significantly decreased mRNA expressions of TNF- α and IL-6 ($P<0.01$), decreased protein content of MMP-2 and MMP-9 ($P<0.05$, $P<0.01$), and significantly increased mRNA expression and protein content of ELABELA ($P<0.01$). The Pearson correlation analysis results showed significant negative correlations between ELABELA and inflammatory factors TNF- α , IL-6, as well as fibrosis indicators MMP-2 and MMP-9 ($P<0.01$). **Conclusion** EA at bilateral "Taichong (LR3)" and "Neiguan (PC6)" acupoints effectively reduces SBP, ameliorates myocardial inflammation and fibrosis in SHR. Its mechanism may be associated with the restraint of relevant inflammatory and fibrotic factors by increasing ELABELA expression in myocardial tissue.

[**Keywords**] hypertension; acupuncture; ELABELA; inflammatory response; myocardial fibrosis; "Taichong (LR3)"; "Neiguan (PC6)"

原发性高血压作为全球心血管疾病和全因死亡率的首要可调控危险因素^[1],其流行病学负担与靶器官损害机制已成为公共卫生与临床医学的研究焦点。我国为高血压高发国家,近些年流行病学趋势呈极速攀升且逐渐年轻化的特点^[2-3]。长期高血压可导致心脏靶器官损害,我国 2019 年高血压成人患病率为 23.2%,心血管病患者中 74.2%与高血压相关,持续的高血压极大增加了心力衰竭的风险^[4-6]。高血压对心脏损害的病理生理机制涉及多环节:早期表现为长期压力负荷引发心肌细胞肥大、纤维化及冠状动脉重塑,导致心肌舒张功能障碍;终末期表现为收缩功能衰竭^[7]。因此,在高血压的防治工作中,关注点不能仅局限于血压的有效控制,还应重视心脏生理结构及功能的恢复。炎症反应与心肌纤维化是高血压心脏损害贯穿始终的核心病理变化。高血压环境下,炎症因子激活免疫细胞及相关信号通路,促进成纤维细胞活化,加剧胶原沉积,形成心肌纤维化,而心肌过度纤维化通过结构重构及微循环障碍加剧炎症反应,二者形成恶性循环,最终导致心力衰竭^[8-11]。ELABELA 是近些年新发现的一种能与 G 蛋白偶联受体 APJ 受体特异性结合的内源性多肽配体,不仅可以调节血压,还广泛参与心血管系统生长发育及重塑等多种生理病理过程^[12]。相关研究发现,ELABELA 可以发挥降压效应,且可以改善心血管系统的炎症反应、氧化应激以及心肌纤维化程度^[13-15]。基于以上理论基础,本研究选用自发性高血压大鼠 (spontaneous hypertension rat, SHR) 模型,观察电针内关、太冲对 SHR 心肌组织中 ELABELA、炎症因

子与心肌纤维化的影响,探寻针刺治疗高血压心脏损伤的作用机制。

1 材料

1.1 实验动物

雄性 SHR、雄性 Wistar 京都(Wistar-Kyoto, WKY)大鼠[北京维通利华实验动物科技有限公司,许可证编号:SYXK(京)2023-0011],SPF 级,12 周龄,体质量 220~270 g。实验动物饲养于北京中医药大学 SPF 级屏障环境实验室,环境参数包括恒温层流系统维持室温 20~26 ℃、湿度 50%~55%、15 次/h 高效过滤换气、12 h/12 h 明暗循环。采用聚碳酸酯独立通风笼具,每笼 4 只大鼠,自由获取辐照灭菌饲料(AIN-93M 配方)及酸化饮用水(pH 2.5~3.0),并定期更换玉米秸垫料。实验全程遵循《动物生物医学研究国际指南》三 R 原则(替代、减少、优化),并通过北京中医药大学机构动物护理与使用委员会伦理审查(批准号:BUCM-2023060608)。

1.2 主要试剂

总 RNA 提取试剂盒、通用逆转录试剂盒、Real-time PCR 荧光定量试剂盒、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)ELISA 检测试剂盒、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9) ELISA 检测试剂盒、ELABELA ELISA 检测试剂盒(批号:R1200、RP1105、RP1110、JL21061、JL29653、JL47755,北京索莱宝生物技术有限公司);无水乙醇、二甲苯(批号:64-17-5、1330-20-7,国药集团化学试剂有限公司);苏木素染液、伊红染色液

[批号:607317-0100、E607321-0100, 生工生物工程(上海)股份有限公司]; Masson 染液套装、分化液、返蓝液(批号:B1011、B1004、B1005, 武汉百仟度生物科技有限公司)。

1.3 主要仪器

一次性无菌针灸针(规格:0.18 mm×13 mm, 北京中研太和医疗器械有限公司); 无创血压仪(型号: XH200, 北京众实科技有限公司); 低温离心机(型号:neofuge 13R, 力康生物医疗科技控股有限公司); 组织破碎仪、核酸检测仪(型号:BSH-CL2、F-1100, 杭州 lifereal biotechnology 有限公司); 实时荧光定量 PCR 仪(型号:MA-6000, 苏州 Molarray 有限公司); 酶标仪(型号:Synergy H4, 美国 Biotek 公司); KHB ST-36ET 洗板机、电热恒温培养箱(型号:ST-36WT、HDPN-88, 上海科华实验系统有限公司); 脱水机、包埋机(型号:JT-12S、JB-P7, 武汉俊杰电子有限公司); 病理切片机(型号:RM2235, 德国徕卡公司); 倒置显微镜、成像系统(型号:Nikon Ci-S、Nikon DS-U3, 日本尼康公司)。

2 方法

2.1 分组

实验总共设置 3 个组别。将 12 只 SHR 按完全随机数字表法均分为模型组与针刺组, 每组 6 只。此外, 选取 6 只 WKY 大鼠作为空白组。

2.2 干预方法

所有大鼠先进行为期 1 周的适应性喂养, 待其适应实验环境后, 再开展干预。针刺组参照《实验针灸学实验指导》^[16]取穴, 太冲(双侧): 后肢足背 1、2 趾骨间凹陷处; 内关(双侧): 前肢内侧, 距腕关节约 0.3 cm 的桡尺骨缝间。针刺操作均由同一位人员负责执行, 于每天 8:00—12:00 完成。在针刺过程中, 该操作人员始终使用右手作为持针施术之手。针刺时, 用特制黑色弹力布套罩住大鼠, 使其四肢从相应位置伸出, 固定其颈部与躯干中部, 充分暴露四肢便于操作。取针灸针直刺穴位 1~2 mm, 连接韩式电针仪, 两侧相同穴位连接一对电极, 将电流强度设定为 2 mA, 频率 2 Hz/15 Hz, 留针 20 min。空白组与模型组大鼠, 每天仅进行与针刺组同等时长的捉抓、固定操作。各组大鼠每天均干预 1 次, 共干预 15 d。

2.3 血压测量

大鼠尾动脉收缩压的测量工作由两名专业人员负责, 且统一安排于每天 14:00—17:00 这一固定时间段内进行。在干预的第 0、3、6、9、12、15 天, 分别对各组大鼠尾动脉收缩压进行测量并详细记录,

尽可能减小测量误差, 确保数据的准确性。在室温环境下, 将血压仪预热至 36 ℃, 预热时长约为 15 min。待大鼠处于清醒且情绪稳定状态时, 将其放置于无创血压仪内。测量过程保持环境安静、动作轻柔, 避免引起大鼠血压波动; 选择合适尺寸的网套; 加压尾套宜置于鼠尾根部。每只大鼠的血压进行连续 3 次测量, 最终取平均值作为有效数据。

2.4 取材

于干预第 15 天血压测量结束后, 从每组中随机抽选 3 只大鼠, 称重记录。按照每千克体质量 30 mg 的剂量计算, 经腹腔注射 1.5% 戊巴比妥钠溶液对大鼠实施麻醉操作, 开胸, 剪破右心耳, 注射器抽取生理盐水, 平头针头插入心尖部进行心脏灌流, 直至器官中所有血液洗脱。剪取心脏并用滤纸吸干水分, 分离多余的脂肪及组织, 标记并置于 -80 ℃ 冰箱中保存, 以用于 qRT-PCR、ELISA 检测; 其余大鼠同上称重、麻醉、开胸, 用 4% 多聚甲醛溶液心脏灌流, 洗脱血液, 分离心脏, 并置于 4% 多聚甲醛溶液中固定 24 h, 以用于后续 HE、Masson 染色观察。

2.5 HE、Masson 染色

取固定于多聚甲醛溶液中的心脏组织依次开展脱水、包埋、切片等工序, 待切片中出现完整的组织切面后, 将切片厚度调整为 5 μm, 匀速切出连续蜡带, 用毛笔轻托防止其卷曲、断裂, 移至烤片机, 用标记好的载玻片倾斜入水, 从切片下方轻轻托起, 使切片贴合在载玻片中央, 滤纸吸干多余水分, 在显微镜下观察切片是否充分展平; 确认后, 将载玻片置于 60 ℃ 烘箱中烘干 4 h, 使切片牢固附着。将制备好的石蜡切片分装: 一部分进行 HE 染色处理, 透明、封片、干燥后, 在光学显微镜下进行观察并采集图像; 另一部分依照 Masson 染液套盒说明书依次进行重铬酸钾染色、Weigert 铁苏木精染核、丽春红染色、磷钼酸处理、苯胺蓝染色, 脱水、透明、封片后, 于光学显微镜下进行观察并采集图像。

2.6 qRT-PCR 检测

取 60 mg 冻存的大鼠心肌组织在液氮条件下研磨粉碎。(1) 用 Trizol 法提取总 RNA, 并用分光光度计检测其纯度, 琼脂糖凝胶电泳检测其完整性。(2) 依照使用说明书, 用逆转录试剂盒提取并合成 cDNA, 按照如下配比构建逆转录反应体系: 变性 RNA 模版 12 μL, 5×逆转录缓冲液 4 μL, dNTP 混合物(10 mM) 1 μL, RNase Inhibitor 1 μL, 逆转录酶 1 μL, 无 RNase 水 13 μL 补足至最终体系 20 μL; 置于 65 ℃ 加热 5 min 使模板变性, 25 ℃ 退火 2 min, 55 ℃ 逆转录合成 20 min, 80 ℃ 逆转录酶灭活 10 min

后终止反应,取出并保存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境中备用。(3)按照如下配比构建 qRT-PCR 反应体系: Hieff qPCR SYBR Green Master Mix $10\text{ }\mu\text{L}$, 正反向引物各添加 $0.5\text{ }\mu\text{L}$, 模版 cDNA $5\text{ }\mu\text{L}$, 无菌超纯水 $4\text{ }\mu\text{L}$ 补足至最终体系 $20\text{ }\mu\text{L}$ 。PCR 扩增流程设定如下: 预变性 $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 5 min ; 变性 $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 30 s ; 退火、延伸 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 1 min , 总计进行 40 个循环。最终, 运用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法(即 Livak 法)对肿瘤坏死因子 $-\alpha$ (tumor necrosis factor $-\alpha$, TNF $-\alpha$)、白细胞介素 -6 (interleukin -6 , IL -6)、E-LABELA 的产物实施定量分析。引物序列详见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	引物序列(5'→3')	扩增片段大小/bp
GAPDH	正向: GGCAAGTTCAACGGCACAG	142
	反向: CGCCAGTAGACTCCACGACA	
TNF- α	正向: TGCCTCAGCCTCTTCTCATTCCT	218
	反向: TGCTCCTCCGCTTGTTGGTT	
IL-6	正向: TCTGGTCTTCTGGAGTCCG	174
	反向: AGCATTGGAAGTTGGGCTAGG	

2.7 ELISA 检测

取 100 mg 心肌组织, 加入 1 mL 裂解缓冲液, 并在冰上研磨破碎, 在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $12\text{ }000\text{ r/min}$ (离心半径 8 cm)条件下离心 15 min , 吸取上清液, 分装至新的 EP 管中, 保存备用, 注意避免吸入沉淀及反复冻融样品。设置标准品孔、空白孔和样本孔, 将标准蛋白梯度稀释后注入标准品孔中; 将处理好的心肌组织上清液加入样本孔中, 并重复 3 孔; 每孔均为 $100\text{ }\mu\text{L}$; 空白孔中不进行任何操作。轻晃使之混匀, 在酶标板上盖上覆膜, 在室温下孵育 2 h 。后续按照 ELISA 试剂盒说明, 加入酶标试剂, 室温下孵育 2.5 h ; 用洗涤液洗板 4 次后, 加入显色液, 室温下避光静置 30 min , 待前 4 个标准品孔中溶液肉眼可见呈梯度变蓝时加入终止液。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度(optical density, OD)值, 根据标准曲线计算样本中 MMP -2 、MMP -9 、ELABELA 的蛋白含量。

2.8 统计学方法

统计分析借助 GraphPad Prism 9 软件完成。计量资料采用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示, 组间差异评估运用单因素方差分析, 进一步两两比较, 选用 LSD 检验法。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义, $P<0.01$ 为差异具有显著统计学意义。连续性数据符合正态分布时, 使用 Pearson 相关系数; 非正态分布或等级资料采用 Spearman 等级相关分析。相关性强度通过相关系数(r)及 P 值评估, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 各组大鼠尾动脉收缩压的变化

与空白组相比, 模型组大鼠尾动脉收缩压均显著升高($P<0.01$), 表明该模型合格。干预第 6、9、12、15 天时, 与模型组相比, 针刺组大鼠尾动脉收缩压降低($P<0.01$), 但针刺组收缩压仍高于空白组($P<0.01$)。详见图 1。

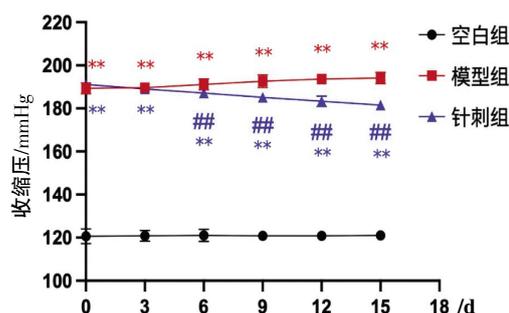


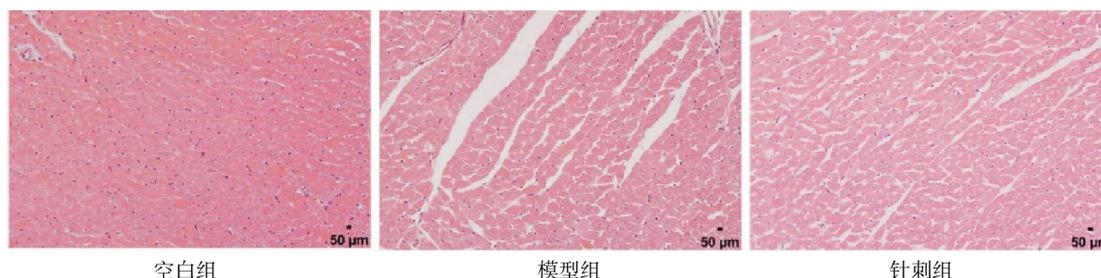
图 1 各组大鼠尾动脉收缩压变化情况

Fig.1 Changes in tail SBP in each group of rats

注: 与空白组比较, $**P<0.01$; 与模型组比较, $##P<0.01$ 。

3.2 各组大鼠心肌组织 HE 染色结果

与空白组相比, 模型组大鼠的心肌细胞呈现出明显的结构异常, 细胞排列紊乱无序, 细胞间隙显著增大。与模型组相比, 针刺组大鼠的心肌细胞结构显著改善, 细胞间隙明显减小, 细胞排列也更为规整、有序。详见图 2。

图 2 各组大鼠心肌组织形态学 HE 染色结果($\times 20$)Fig.2 HE staining results of myocardial tissue morphology in each group of rats ($\times 20$)

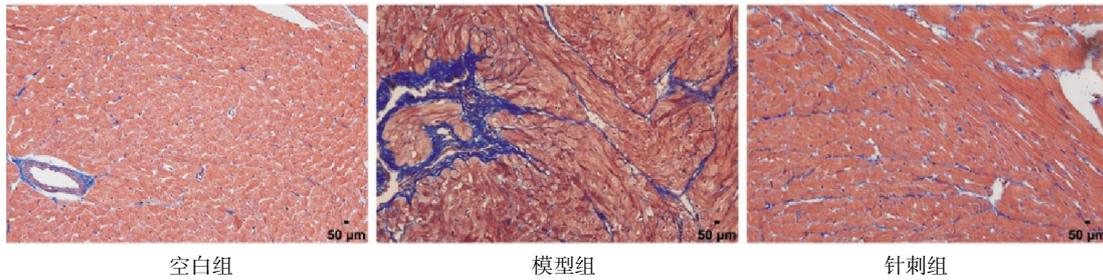


图3 各组大鼠心肌组织形态学 Masson 染色结果($\times 20$)

Fig.3 Masson staining results of myocardial tissue morphology in each group of rats ($\times 20$)

注:心肌细胞呈红色,胶原纤维呈蓝色。

3.3 各组大鼠心肌组织 Masson 染色结果

与空白组相比,模型组大鼠心肌细胞肥大,细胞外基质中胶原蓝染面积增加,弹性纤维断裂,胶原沉积增多;与模型组相比,针刺组大鼠细胞外基质中胶原蓝染面积减小,胶原沉积减少,心肌组织排列有序。详见图3。

3.4 各组大鼠心肌组织 TNF- α 、IL-6、ELABELA mRNA 表达水平的比较

与空白组相比,模型组大鼠心肌组织TNF- α 、IL-6 mRNA 表达显著升高($P < 0.01$),而 ELABELA mRNA 表达显著降低($P < 0.01$)。与模型组相比,针刺组大鼠心肌组织 TNF- α 、IL-6 mRNA 表达显著降低($P < 0.01$),ELABELA mRNA 表达显著升高($P < 0.01$)。详见图4。

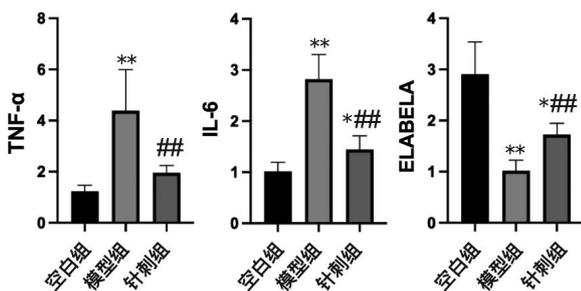


图4 各组大鼠心肌组织 TNF- α 、IL-6、ELABELA mRNA 表达水平的比较

Fig.4 Comparison of mRNA expression levels of TNF- α IL-6 ELABELA in myocardial tissues among different groups of rats

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,## $P < 0.01$ 。

3.5 各组大鼠心肌组织 MMP-2、MMP-9、ELABELA 蛋白含量的比较

与空白组相比,模型组大鼠心肌组织MMP-2、MMP-9 蛋白含量显著升高($P < 0.01$),ELABELA 的含量显著降低($P < 0.01$)。与模型组相比,针刺组大鼠

心肌组织MMP-2、MMP-9 蛋白含量降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),ELABELA 含量显著升高($P < 0.01$)。详见图5。

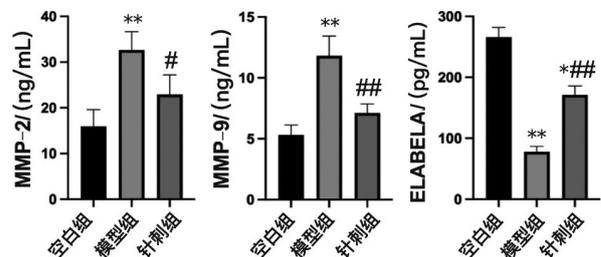


图5 各组大鼠心肌组织 MMP-2、MMP-9、ELABELA 蛋白含量的比较

Fig.5 Comparison of protein content of MMP-2, MMP-9, and ELABELA in myocardial tissues among different groups of rats

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,## $P < 0.05$,### $P < 0.01$ 。

3.6 各组大鼠 ELABELA 与炎症指标、纤维化指标的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示,ELABELA 与炎症因子 TNF- α ($r = -0.61$, $P < 0.01$)、IL-6 ($r = -0.58$, $P < 0.01$) 和纤维化指标 MMP-2 ($r = -0.86$, $P < 0.01$)、MMP-9 ($r = -0.93$, $P < 0.01$) 之间存在显著负相关,提示针刺可能通过上调 ELABELA 表达,进而调控高血压心肌损伤的病理进程。详见图6。

4 讨论

心脏在长期高血压负荷下经历从代偿到失代偿的动态演变过程,早期通过心肌肥厚等代偿性机制维持泵血功能,但随着病程的不断进展,多种复杂因素交联作用使心脏的结构与功能遭受进一步损害,炎症反应与心肌纤维化是贯穿始终的核心病理变化,二者的发生发展形成相互促进的恶性循环^[7]。高血压通过机械应力、氧化应激及神经内分泌等因素

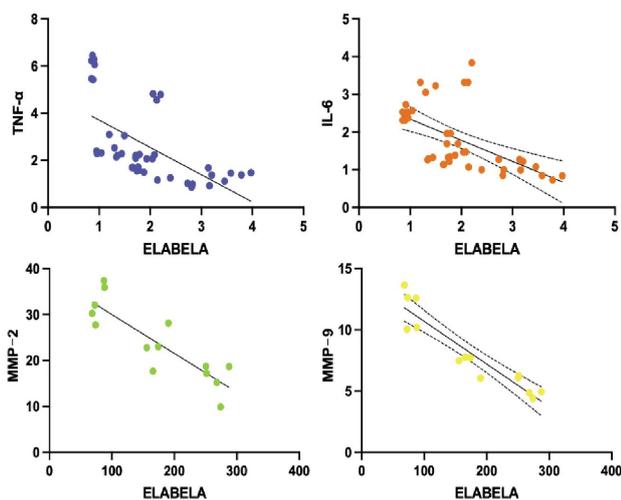


图 6 ELABELA 与炎症指标、纤维化指标的相关性分析

Fig.6 Correlation analysis of ELABELA with inflammatory and fibrotic indicators

激活慢性炎症反应:一方面,炎症因子及免疫细胞的浸润促使心肌细胞病理性肥大并破坏细胞骨架完整性;另一方面,激活的成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,导致细胞外基质过度沉积形成间质纤维化^[18]。这种结构改变导致心室壁僵硬增加,心室顺应性下降,削弱心脏收缩-舒张功能,降低射血分数,加重心室重构,形成恶性循环。心肌纤维化不仅是结构重塑的重要后果,也是加重功能损伤的关键环节:(1)纤维化破坏心肌的电传导,造成电活动紊乱,引发复极离散度增加,显著提高房颤、室性心动过速等心律失常风险;(2)纤维化造成的局部微循环障碍导致区域性缺血,通过缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha, HIF-1 α)等通路再次激活炎症反应;(3)心室僵硬增加导致室壁应力异常分布,进一步刺激机械敏感性离子通道介导的纤维化信号传导^[19-20]。中医学体系中虽未有直接对应的“高血压”病名,但通过辨证论治,可将其归属于“眩晕”“头痛”的范畴。《素问·至真要大论篇》言“诸风掉眩,皆属于肝”,奠定了肝在高血压发病中的核心地位。现代中医临床研究中,进一步将高血压证型细分为肝阳上亢证、痰饮内停证、肾阴亏虚证三大类^[21]。高血压属本虚标实,肝肾阴虚为其本,“风、火、痰、瘀”为其标。肝主疏泄的功能失常是高血压的核心病机:疏泄太过则肝阳化风、肝火上炎,表现出血压骤升及亢奋的症状,形成化风化火的病理特征;疏泄不及则气滞血瘀、津凝成痰,导致血管弹性下降及血液流变学异常^[22]。有医家提出,高血压导致心脏损

伤的发生发展与气、血、脉功能异常密切相关^[23-24]。气为血之帅,病邪阻滞经脉,导致气机失常,进而引起血运异常,血运异常产生病理产物导致脉形变化,气、血、脉皆病而后传于诸脏腑。这与现代医学中对高血压发生发展的认识相似。《外台秘要·脉极论一首》引《删繁方》论:“心应脉,脉与心合,心有病从脉起。”脉的异常必先累及于心,心鼓动气血运行的功能受损后又加重气、血、脉异常,形成恶性循环,因此,心脏为高血压最先、最常累及的器官。高血压心脏损害后期主要表现为心功能失常,故根据其临床表现可将其归于“胸痹”“水肿”“喘证”等范畴。王清海教授提出,建议将高血压心脏损害的中医名称定义为“风眩并心胀”^[25]。《灵枢·胀论》曰:“夫心胀者烦心短气,卧不安。”其描述与高血压损害心脏后期,心脏功能失常表现相近。内关为手厥阴心包经的络穴,心包代心受邪,还有调理气机血行之效,故内关为临床治疗心脏疾病的重要穴位。其“一络通两经”的功能还可沟通三焦之气,发挥疏利气机之效。实验表明,针刺内关可以调节交感与副交感的平衡,进而影响血管紧张度实现降压效应^[1,26]。肝主疏泄,以血为用,太冲为足厥阴肝经的原穴,刺之可发挥平冲降逆、疏利气机、行气活血之效,也是临床中治疗高血压常用且功效显著的穴位^[27-28]。太冲配内关属于同名经配穴,手、足厥阴经通过“同气相应”理论沟通上下经气,调节全身气机。有研究表明,太冲配内关降压效果更佳,且具有一定的累积效应^[29]。且内关、太冲穴位埋线可调节 SHR 前期大鼠心肌能量代谢,对改善心肌损伤和降低血压水平有积极作用^[30]。

ELABELA 是一种内源性多肽,作为 G 蛋白偶联受体 APJ 的内源性配体,研究发现其参与心血管发育及功能调节^[31-33]。在 SHR 模型中,ELABELA 通过抑制心肌纤维化、炎症反应和氧化应激,显著改善心脏功能。ELABELA 通过激活 APJ 受体,抑制 NLRP3 炎症小体的形成,减少促炎性细胞因子[如白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18)]的释放,从而减轻高血压引起的心脏炎症损伤。此外,ELABELA 还能通过激活 AMP 活化蛋白激酶通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B、胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶信号通路,调节能量代谢,进一步抑制炎症反应^[34-36]。在高血压合并高盐饮食的动物模型中,持续

输注 ELABELA 可显著降低血压,逆转左心室肥厚,改善心脏重构,并通过调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统的平衡,减少心肌纤维化和胶原沉积^[7]。ELABELA 通过激活 Gαi1 和 β-arrestin-2 信号通路,增强内皮依赖性血管舒张功能,改善冠状动脉血流^[8]。实验显示,ELABELA 多肽可显著降低动脉压,并在高血压模型中减少血管平滑肌增殖,延缓动脉粥样硬化进程。ELABELA 基因敲除小鼠在高血压状态下表现出更严重的心脏肥厚和血管重构,而外源性 ELABELA 补充可逆转这些病理改变。此外,ELABELA 过表达可通过抑制 TGF-β 通路,减少心肌纤维化标志物(如 I 型胶原、α-平滑肌肌动蛋白)的表达^[9]。目前,针刺是否能通过调节 ELABELA 表达,改善炎症反应、心肌纤维化等高血压心脏损害的病理变化尚未清楚。

本实验结果显示,干预第 6~15 天,针刺组大鼠尾动脉收缩压显著低于模型组,表明电针太冲、内关有明显的降压效应;与空白组相比,模型组大鼠心肌组织炎症因子 TNF-α、IL-6 mRNA 表达均明显上升,HE 染色中心肌细胞结构异常、排列紊乱、间隙增大,表明心肌组织中炎症反应明显;模型组 MMP-2、MMP-9 蛋白含量明显上升,Masson 染色中心肌细胞肥大,组胞外基质中弹性纤维减少、断裂,胶原沉积明显增多,表明心肌纤维化明显。与模型组比较,针刺组上述指标均有所改善,说明针刺太冲、内关可以减轻 SHR 心肌组织中炎症反应与心肌纤维化的程度。同时,电针刺刺激太冲、内关对 SHR 大鼠心肌组织中 ELABELA 含量的调节与炎症反应、心肌纤维化的相关指标含量呈显著负相关,说明针刺很有可能通过上调 ELABELA 表达,进而改善高血压对心肌损伤的病理进程。

综上所述,电针太冲、内关可发挥降压作用,其还可能通过上调 ELABELA 的表达,进而改善心脏炎症反应及纤维化程度,为针刺治疗高血压合并心脏损害的机制研究提供新的实验依据。本研究虽初步揭示了电针太冲、内关对 SHR 心肌组织 ELABELA 表达、炎症反应及心肌纤维化的调控作用,但仍存在以下局限。(1)样本量较小:实验仅纳入 12 只 SHR (模型组与针刺组各 6 只),并选取 6 只 WKY 大鼠作为空白对照,样本量的限制可能会降低统计效力,增加结果的系统性误差风险,未来需扩大样本量以

验证结论的普适性;(2)干预周期较短:干预周期为 15 d,虽观察到血压下降及病理指标的短期改善,但高血压心脏损伤的逆转需长期动态观察,未来需延长实验周期以评估电针的累积效应及远期疗效;(3)机制探索的局限性:ELABELA 与炎症指标、纤维化指标的负相关性虽显著,但未通过基因敲除或过表达实验验证其直接调控作用,需结合分子干预手段明确因果关联。后续研究将从扩大样本量、延长干预周期、纳入多性别模型、结合多组学技术及临床验证等方面出发,深化电针调控 ELABELA 改善高血压心脏损害的机制研究,为针刺治疗高血压靶器官损伤提供更坚实的理论依据。

参考文献

- [1] 孔金莉. 电针内关、三阴交干预原发性高血压即刻降压效果及 SHR 心肌肥厚的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [2] WANG X C, CHENG F Q, FU Q P, et al. Time trends in maternal hypertensive disorder incidence in Brazil, Russian Federation, India, China, and South Africa (BRICS): An age-period-cohort analysis for the GBD 2021[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2024, 24(1): 731.
- [3] GUNDETI V, AROOR S, KOUSHIK H, et al. Alarming rise in prevalence of obesity among children with essential hypertension: Reflection of larger global epidemiological change of adolescent nutritional status[J]. Clinical Epidemiology and Global Health, 2025, 32: 101948.
- [4] 于洋杰, 潘俊杰. 原发性高血压中枢交感神经系统发病机制的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2022, 27(5): 503-506.
- [5] 依帕尔古丽·阿力木, 买尼沙·买买提. 原发性高血压病中西医结合治疗研究进展[J]. 健康必读, 2023(2): 295-296.
- [6] UNGER T, BORGHI C, CHARCHAR F, et al. 2020 international society of hypertension global hypertension practice guidelines[J]. Hypertension, 2020, 75(6): 1334-1357.
- [7] 黄俊, 罗春宇, 商行, 等. 高血压靶器官损害作用机制及中医药治疗进展[J]. 中国社区医师, 2025, 41(7): 3-5.
- [8] 张英姿, 刘必成. 终末期肾病患者左心室舒张功能障碍的发生机制研究进展[J]. 临床荟萃, 2009, 24(15): 1378-1380.
- [9] FELISBINO M B, MCKINSEY T A. Epigenetics in cardiac fibrosis emphasis on inflammation and fibroblast activation [J]. JACC: Basic to Translational Science, 2018, 3(5): 704-715.
- [10] PRISANT L M. Hypertensive heart disease[J]. Journal of Clinical Hypertension, 2005, 7(4): 231-238.
- [11] 许育佳, 岳桂华. 氧化应激和高血压的研究进展[J]. 大众科技, 2023, 25(10): 74-77.
- [12] 戎成振, 杨静静, 张标, 等. Elabela 在心血管疾病中的作用

- 研究进展[J/OL]. 心脏杂志, 2026(1): 89-93. (2025-05-28). <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1268.R.20250527.1054.011.html>.
- [13] 张 赐, 康 静, 朱慕诚, 等. 高血压分子机制及降压靶点的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2024, 45(5): 408-411.
- [14] 赵文静. ELABELA 对原发性高血压患者发生心房颤动的作用[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023.
- [15] 张小宇, 刘苑雅, 丘雨旻, 等. 原发性高血压患者循环 Elabela 水平下降及其与血管功能的关系[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(12): 1200-1204.
- [16] 郭 义, 赵 雪. 实验针灸学实验指导[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2022: 223-224.
- [17] MIKOLAJCZYK T P, SZCZEPANIAK P, VIDLER F, et al. Role of inflammatory chemokines in hypertension[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2021, 223: 107799.
- [18] 李依朔, 刘 宁, 杨 明, 等. 心肌纤维化在高血压心脏病中的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2023, 44(7): 627-630, 639.
- [19] NGUYEN T P, QU Z L, WEISS J N. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis: The road to repair is paved with perils [J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2014, 70: 83-91.
- [20] CHANG X, LIU R X, LI R B, et al. Molecular mechanisms of mitochondrial quality control in ischemic cardiomyopathy[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2023, 19(2): 426-448.
- [21] 中华中医药学会心血管病分会. 高血压中医诊疗专家共识[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 217-221.
- [22] 叶宝叶, 肖中付, 张喜奎. 张喜奎教授辨治高血压病临证经验总结[J]. 中国当代医药, 2025, 32(2): 87-90, 95.
- [23] 闫钦风, 杨 蕊, 汶 健, 等. 从“气-血-脉”的疾病转变顺序分析原发性高血压病机[J/OL]. 中医学报, 2024: 1-5. (2024-08-05). <http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.R.20240805.1033.016.html>.
- [24] 杨 洁, 杨传华. 基于血脉理论探讨单纯收缩期高血压合并脑梗死的病机演变[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(19): 3483-3486.
- [25] 靳利利, 王丽莹, 李莹鸿, 等. 从“血脉”论治高血压的理论探析[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(5): 1039-1041.
- [26] 陶之理, 李瑞午, 李翠红. 内关穴区传入神经元的节段性分布 HRp 法的研究[J]. 四川解剖学杂志, 1983(3): 22-26.
- [27] 贺绍文, 陶之理. 家兔“太冲”穴区传入神经元的节段性分布研究(HRP)法[J]. 江西中医药, 1987, 18(3): 44.
- [28] 聂晓甜, 柳 静, 张紫越, 等. 针灸治疗高血压性眩晕选穴规律[J]. 光明中医, 2024, 39(19): 3841-3845.
- [29] 陈月婷, 杨雅媛, 狄 忠, 等. 以太冲为主穴同名经配穴对自发性高血压大鼠降压效应观察[J]. 上海针灸杂志, 2014, 33(4): 283-286.
- [30] 黄国华, 李湘海, 陈小青. 内关、太冲穴位埋线对自发性高血压前期大鼠心肌损伤和能量代谢的影响[J]. 中医药导报, 2024, 30(6): 34-38.
- [31] 张建奇, 张 明, 吴 熙, 等. Elabela-APJ 轴在心血管系统疾病中的作用[J]. 国际心血管病杂志, 2020, 47(5): 281-284.
- [32] 张 禹, 罗佩婷, 李忻阳, 等. Elabela 在器官纤维化中的作用及机制研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2021, 43(2): 278-282.
- [33] 毛慧玲, 王春梅, 张如敏, 等. Elabela/APJ 信号的结构与功能研究进展[J]. 药科学报, 2019, 54(7): 1174-1178.
- [34] ZHANG Z Z, TANG J Q, SONG J W, et al. Elabela alleviates ferroptosis, myocardial remodeling, fibrosis and heart dysfunction in hypertensive mice by modulating the IL-6/STAT3/GPX4 signaling[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2022, 181: 130-142.
- [35] WANG X J, ZHANG L, FENG M W, et al. ELA-11 protects the heart against oxidative stress injury induced apoptosis through ERK/MAPK and PI3K/AKT signaling pathways[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 873614.
- [36] CHEN Z D, WANG Z, HU Y P, et al. ELABELA/APJ axis prevents diabetic glomerular endothelial injury by regulating AMPK/NLRP3 pathway[J]. *Inflammation*, 2023, 46(6): 2343-2358.
- [37] SAINILY X, COQUEREL D, GIGUÈRE H, et al. Elabela protects spontaneously hypertensive rats from hypertension and cardiorenal dysfunctions exacerbated by dietary high-salt intake[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 709467.
- [38] 宋佳玮, 陈临溪, 钟久昌. Elabela-Apelin-APJ 系统在血管重构稳态与血管疾病中的调控作用及相关药物研发进展[J]. 药学进展, 2020, 44(12): 894-905.
- [39] XU C M. The Elabela in hypertension, cardiovascular disease, renal disease, and preeclampsia: An update[J]. *Journal of Hypertension*, 2021, 39(1): 12-22.

(本文编辑 匡静之)