

# 镇肝熄风汤治疗原发性高血压的临床及机制研究进展

董蓉蓉, 李敏, 荆鲁\*

(中国中医科学院眼科医院, 北京 100040)

**[摘要]** 对近年来镇肝熄风汤治疗原发性高血压的临床应用及机制研究进行综述。镇肝熄风汤为清代医家张锡纯治疗中风的经典名方,也是现今临床治疗原发性高血压的常用方。据《医学衷中参西录》记载镇肝熄风汤具有镇肝熄风,滋阴潜阳之功效,临床对阴虚阳亢型高血压有一定疗效。高血压的作用机制复杂,虽然用于治疗原发性高血压的药物种类繁多,但是现代西药存在作用靶点单一,不良反应多等问题,中药复方由于多靶点、多途径的治疗特点,在减轻高血压患者的不良反应及改善症状方面发挥着独特的优势。目前对镇肝熄风汤治疗高血压的研究较多,从中医临床实践到实验研究都取得了一定的进展,尤其是胃肠激素等新观点的提出,丰富了高血压机制学说,但是对其治疗原发性高血压作用途径、作用靶点的研究有待深入。基于此,通过收集整理近年来国内外镇肝熄风汤治疗原发性高血压的临床及作用机制的相关文献,发现镇肝熄风汤降压作用的机制主要涉及调节胃肠激素、改善血管内皮功能、改善血管重构、阻断肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统、调控血脂、抑制交感神经活动、改善胰岛素抵抗、干预细胞膜离子通道等方面。基于镇肝熄风汤多途径、多靶点的降压作用,立足于原发性高血压的发病机制及病理生理变化,为中医药治疗原发性高血压提供新策略。

**[关键词]** 镇肝熄风汤; 原发性高血压; 中医临床; 作用机制

**[中图分类号]** R22;R242;R287;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)14-0222-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.20181324

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180412.1534.030.html>

**[网络出版时间]** 2018-04-13 9:10

## Research Progress on Clinical Application and Mechanism of Zhengan Xifeng Tang in Treatment of Primary Hypertension

DONG Rong-rong, LI Min, JING Lu\*

(Eye Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China)

**[Abstract]** To review the studies on clinical application and functionary mechanism of Zhengan Xifeng Tang in treatment of primary hypertension in recent years. Zhengan Xifeng Tang was a classical famous prescription created by ZHANG Xi-chun in Qing dynasty for treatment of stroke, which is also commonly used in the clinical treatment of primary hypertension in modern medicine. According to *Records of Tradition Chinese and Western Medicine in Combination*, Zhengan Xifeng Tang has the effect of stopping endogenous wind, nourishing yin to suppress Yang, with a good effect on primary hypertension. The mechanism of hypertension is complex, so although there are so many types of drugs for the treatment of essential hypertension, modern western medicine still has such problems as single target and many adverse reactions. The therapeutic characteristics of Chinese medicine compound of multiple targets and pathways, play a unique advantage in reducing the adverse reactions and improving the symptoms of hypertensive patients. At present, there are many researches on treatment of primary hypertension with Zhengan Xifeng Tang, achieving certain progress from the clinical practice of traditional Chinese medicine to experimental research, especially the new viewpoint of gastrointestinal hormone has enriched the theory

**[收稿日期]** 20171025(011)

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81274181)

**[第一作者]** 董蓉蓉,在读硕士,从事中医内科心血管研究,E-mail:yuqiu7@qq.com

**[通信作者]** \*荆鲁,博士,主任医师,从事中西医结合心血管研究,E-mail:jinglu00@sin.cn

of hypertension mechanism. However, the researches on the therapeutic approach and target target in the treatment of hypertension still need to be further studied. According to the literature at home and abroad about clinical application and mechanism of Zhengan Xifeng Tang in treatment of primary hypertension, it was found that its mechanism mainly involved the following aspects: regulating gastrointestinal hormones, improving vascular endothelial function, improving vascular remodeling, blocking the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), regulating blood lipid, depressing sympathetic nerves, improving insulin resistance and intervening ion channel of cell membrane. Based on the hypotensive effect of Zhengan Xifeng Tang in many ways and multiple targets and mainly from the pathogenesis and pathophysiological changes of primary hypertension, this paper provided a new strategy for the treatment of primary hypertension with traditional Chinese medicine.

**[Key words]** Zhengan Xifeng Tang; primary hypertension; traditional Chinese medicine of clinical; functionary mechanism

原发性高血压是心脑血管病最重要的危险因素之一,据报道,中国 18 岁以上的居民患病率高达 25.2%<sup>[1]</sup>。原发性高血压中医属“眩晕”、“头痛”、“肝阳”、“中风”等范畴,《黄帝内经·素问·至真要大论》:“诸风掉眩,皆属于肝”,《黄帝内经·灵枢·海论》:“髓海不足,则脑转耳鸣,胫酸眩冒,目无所见,懈怠安卧”,其病位在肝,病本在肾。相关文献研究显示,阴虚阳亢证是高血压常见的中医证型,治疗多以补肾熄风法为主<sup>[2-5]</sup>。补肾熄风法源自《难经·七十五难》:“东方肝也,则知肝实;西方肺也,则知肺虚。泻南方火,补北方水。南方火,火者,木之子也;北方水,水者,木之母也。水胜火,子能令母实,母能令子虚,故泻火补水,欲令金不得平木也”,此即为肝的本虚标实之证,本虚是肾水亏损不能涵养肝木;标实是木失涵养而化火为风。治法当以佐金平木,实则泻子(泻心火)之法;而尤当以滋水涵木,平熄上越风火为本。《黄帝内经·素问·调经论》云:“血与气并走于上,则为大厥”,基于此张锡纯创制镇肝熄风汤导引气血下行,同时佐以滋阴敛液,旨在滋水涵木。肝肾藏泻得宜,气机运行正常,机体阴阳平衡,则眩晕自消,是中医历来治疗眩晕、中风的常用方。

近年来很多医家学者对镇肝熄风汤治疗高血压病进行了更深入的研究,临床应用无论原方还是加减治疗在降压效果及改善患者症状等方面疗效满意。高血压作用机制复杂,主要涉及调节胃肠激素、改善血管内皮功能、改善血管重构、阻断肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统、调控血脂、抑制交感神经活动、改善胰岛素抵抗、干预细胞膜离子通道等方面,其中胃肠学说等新观点提出为探讨高血压发病机制提出新方向。本文通过整理分析近年来国内外有关镇肝熄风汤治疗原发性高血压的相关文献进行

全面综述。

## 1 临床应用

**1.1 原方应用** 柏江锋等<sup>[6]</sup>临床采用本方治疗中度原发性高血压患者 45 例,总有效率为 93.33%,研究表明在常规降压药基础上,加服镇肝熄风汤可以改善高血压患者临床症状,降低尿微量白蛋白(mALB),改善肾功能,且与口服西药卡托普利的对照组相比,其不良反应发生率小,安全性良好,为治疗原发性高血压的有效方法之一。李凌华等<sup>[7]</sup>应用镇肝熄风汤治疗原发性高血压 105 例,治疗组在对照组降压药福辛普利的基础上加用镇肝熄风汤,结果示治疗组无论在降压效果,还是在血脂的改善、不良反应的发生率上优于对照组。王兰香等<sup>[8]</sup>进一步联合苯磺酸左旋氨氯地平治疗老年原发性高血压 57 例,并设苯磺酸左旋氨氯地平治疗的对照组 57 例,疗效对比结果显示镇肝熄风汤有较好的降压和一定的降脂作用,且相较对照组更具有优效性。

**1.2 原方加减** 刘登等<sup>[9]</sup>临床应用镇肝熄风汤加减(其中耳鸣者加蝉蜕;恶心、呕吐者加半夏;心烦燥热者加茯神、山栀子、黄芩;头晕、头痛者加珍珠母、石决明、夏枯草等)治疗原发性高血压 41 例,总有效率为 90.24%。张安富等<sup>[10]</sup>以镇肝熄风汤为主方,眩晕甚者,加天麻;头痛甚者,加石决明;痰多者,加竹茹、胆南星;心中热甚者,加石膏;迟脉重按虚者,加山茱萸、熟地黄;心烦失眠者,加地黄、夜交藤、黄连,治疗高血压患者 29 例,在治疗效果与不良反应的发生率上明显优于对照组。国医大师朱良春临床常用镇肝熄风汤治疗原发性高血压证属肝肾阴虚,肝阳上亢,或肝风内动者,并提出“敛肝是治疗高血压的关键”,擅以乌梅易白芍以达疏肝理气,滋阴养血,补虚祛实,平熄肝阳肝风之效<sup>[11-12]</sup>。

## 2 机制

**2.1 调节胃肠激素** 遗传与环境因素在高血压的发生与发展中起重要作用,有研究指出胃肠激素是心血管系统与消化系统的重要调节因子,遗传和环境因素可能通过胃肠激素来影响血压调控<sup>[13-15]</sup>。胃肠激素是指一类由存在于胃肠道黏膜层及胰腺内的内分泌细胞和旁分泌细胞分泌、由胃肠壁的神经末梢所释放的一组小分子高效能生物活性物质,如胃泌素、胆囊收缩素、生长抑素等在内的一类激素<sup>[16]</sup>。研究发现血液所携带的胃肠激素是胃肠道向脑内传递的重要化学信号,这些信号物质可以通过脑干的最后区(AP)直接入脑,而部分胃肠激素通过脑干的孤束核将信号传至下丘脑<sup>[17-18]</sup>,其中生长抑素(SS)除参与认知、行为痛觉、胃肠运动等外,还参与血压的调节,促胰液素(PZ)参与中枢中各种神经元活动的调节<sup>[19-20]</sup>。金华等<sup>[21]</sup>发现镇肝熄风汤可能通过下调自发性高血压大鼠(SHR)十二指肠组织中PZ和胃窦组织中SS mRNA的表达,从而起到降压作用。并推测镇肝熄风汤可能通过调节PZ和SS的表达而达到降压目的。酪酪肽(PYY)是一种重要的胃肠激素类脑肠肽,其中PYY3-36是PYY在血液循环中的主要存在形式,有研究以PYY在SHR结肠组织中的表达作为切入点,从分子生物学角度探索高血压与PYY的关系,发现镇肝熄风汤能调节SHR结肠组织PPY水平而达到降压的目的<sup>[22-23]</sup>。胃肠动力主要的影响因素为胃肠激素,一些学者发现镇肝熄风汤不但能降低SHR血压,还能通过升高胃排空残留率和降低小肠推进比,调节胃肠动力<sup>[24-25]</sup>。

**2.2 改善血管内皮功能** 血管内皮是一个具有调节血管张力和结构基础的自我平衡器官,其具有维持血管张力,参与管壁炎症修复,调节血管生长以及调控血小板聚集和凝血功能,并能释放血管内皮活性物质,如一氧化氮(NO),内皮素(ET)等多种因子,以调节血管的收缩与舒张<sup>[26]</sup>,其中ET尤为重要,其缩血管作用非常明显,研究发现过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )在血管及心肌组织中也有表达,PPAR $\gamma$ 通过抑制内皮细胞ET-1基因启动子的转录活性来抑制内皮素的分泌<sup>[27-29]</sup>。孟云辉等<sup>[30]</sup>通过动物实验发现镇肝熄风汤能降低SHR脑组织中的PPAR $\gamma$ ,从而降低脑组织中ET的分泌,使脑血管扩张,既能降压,又起到保护脑组织的作用。

**2.3 改善血管重构** 血管重构是指血管对各种外部刺激复杂的动态变化过程,包括信号的感受、调节

因子的合成、释放,从而引起细胞的增殖、凋亡以及基质成分合成,最后产生结构变化<sup>[31]</sup>,其病理过程主要包括内皮细胞功能紊乱、平滑肌细胞增生和肥大、炎性细胞(巨噬细胞、单核细胞)渗入、胶原-弹性蛋白动态平衡的失调,细胞外基质重组,基质金属蛋白酶和细胞因子的异常表达等<sup>[32]</sup>。越来越多的研究表明,血管重构既是高血压病的病理变化,又是高血压病维持和加剧的结构基础。长期持续血压增高,会对血管壁的压力增高,可引起动脉壁中层平滑肌细胞增生,血管管腔狭窄,进而造成血流剪切力下降,剪切力下降加重血管内膜细胞、中层平滑肌及细胞外基质结构紊乱及增生,相互作用形成血管重构<sup>[33-34]</sup>。

孟云辉等<sup>[35]</sup>采用镇肝熄风汤治疗SHR,观察其血管组织形态学改变及对血管平滑肌细胞增殖核抗原(PCNA)的表达。结果显示,镇肝熄风汤组可有效抑制PCNA表达增强,改善动脉中膜厚度,改善血管重构。已知B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2),Bcl-2相关X蛋白(Bax)是调控细胞凋亡的两个重要基因,研究发现,镇肝熄风汤高剂量组Bcl-2的表达明显高于SHR组,细胞凋亡数明显减少,提示镇肝熄风汤可抑制视网膜毛细血管细胞凋亡,阻碍视网膜动脉硬化的进展,抑制血管重构<sup>[36-37]</sup>。丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)是真核生物信号传递中重要的途径,可促进血管内皮细胞增殖和新血管生成,p38 MAPK是促分裂原活化蛋白激酶,参与细胞分化、凋亡和自噬<sup>[38-39]</sup>,海峰等<sup>[40]</sup>通过动物实验发现,镇肝熄风汤不仅降压作用明显,并且中高剂量组能促进p38 MAPK蛋白表达和MAPK mRNA表达,从而促进心血管细胞分化,提高心血管细胞活性,降低细胞凋亡,改善血管重构。研究发现纤维肉瘤蛋白-1(Raf-1)在心血管组织中大量表达,其参与细胞增殖、细胞分化、抑制细胞凋亡、细胞周期停滞等作用。镇肝熄风汤能促进SHR心血管细胞中Raf-1蛋白表达和Raf-1 mRNA表达,通过刺激细胞增殖和细胞分化来抑制细胞凋亡,从而保持心肌细胞功能和活性,改善血管重构<sup>[41-42]</sup>。

**2.4 阻断RAAS系统** RAAS系统的过度激活是原发性高血压发病的关键机制,故抑制RAAS系统过度激活是防治原发性高血压病的一种重要手段<sup>[43-44]</sup>。RAAS内部存在一种蛋白水解级联反应,相关的重要分子有血管紧张素II(Ang II),血管紧张素转化酶(ACE),血管紧张素II-1型受体(AT1R),醛固酮(ALD)等。其中Ang II具有强烈的

收缩血管作用,可以通过刺激肾上腺皮质球状带,促使 ALD 分泌,造成水钠潴留,刺激交感神经节增加去甲肾上腺素分泌,增加交感神经递质和提高特异性受体的活性等,进一步发生高血压<sup>[45-46]</sup>。孟云辉等<sup>[47]</sup>观察心肌组织中 Ang II 等指标,研究镇肝熄风汤对 SHR 的血浆及心肌、脑组织中血管活性物质,如 Ang II,ET 的影响,结果显示,应用镇肝熄风汤治疗后,SHR 血压下降,其血浆及心肌组织中 Ang II 浓度也下降,说明镇肝熄风汤通过降低 SHR 血浆 Ang II 浓度从而降低血压,并能下调心肌组织的 Ang II 浓度,保护心肌。吴艳霞等<sup>[48]</sup>通过动物实验研究发现镇肝熄风汤能显著降低血浆、心、肾脏组织中血管紧张素(Ang)的含量,不仅能降压,还能逆转心、脑、肾等靶器官的损害。

**2.5 调控血脂** 血脂代谢异常与高血压存在着密切的关系,其关联机制研究主要有内皮功能的异常、细胞膜结构及受体功能的异常、血管反应性异常和胰岛素抵抗等<sup>[49]</sup>。研究表明高血压患者血清总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均可作用于细胞膜,使其通透性改变,并与细胞 Ca<sup>2+</sup>内流呈正相关,Ca<sup>2+</sup>内流增加导致血管平滑肌收缩增强,外周血管阻力升高,血压升高<sup>[50]</sup>。罗丽卿<sup>[51]</sup>临床研究发现镇肝熄风汤能有效改善高血压患者血脂代谢紊乱,降低 TC,TG,LDL-C,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。谢鑫<sup>[52]</sup>发现镇肝熄风汤通过降低 SHR 血中胆固醇(CHOL),TG,LDL 的含量以起到降低血压和保护血管的目的。

**2.6 抑制交感神经活动** “神经源性机制”是阐释高血压发生机制的重要假说之一<sup>[53]</sup>。交感神经系统参与高血压的病理生理过程,在调节动脉血压和高血压的发展中有着核心作用,其可通过阻断神经节、抑制神经递质释放、拮抗相应受体等环节抑制交感神经兴奋从而达到降压作用<sup>[54-57]</sup>。交感神经过度激活,儿茶酚胺类物质如肾上腺素(E)与去甲肾上腺素(NE)的分泌增加,可引起血管收缩,激活 RASS 系统,最终导致血压升高。郭会军等<sup>[58]</sup>临床研究发现镇肝熄风汤能降低高血压患者血浆中血管活性物质 E,NE 的浓度,尤其是 E 的浓度,抑制交感神经活动达到降低血压的目的。

**2.7 改善胰岛素抵抗** 高血压病患者的胰岛素水平明显高于正常人群,其已经成为高血压病的重要危险因素,胰岛素抵抗对血压的影响机制主要有影响细胞跨膜离子转运、动脉硬化、影响交感神经系统、加强肾素-血管紧张素系统作用、内皮功能障碍

等方面<sup>[59-60]</sup>。陈国华等<sup>[61]</sup>临床应用镇肝熄风颗粒治疗高血压病胰岛素抵抗者 66 例,随机分为 2 组,对照组 33 例,口服马来酸依那普利片,治疗组 33 例在西药基础上加用镇肝熄风颗粒。两组均以 6 个月为 1 个疗程,观察患者胰岛素敏感性及对血压、血糖、血脂的影响,结果显示与对照组比较,治疗组患者胰岛素抵抗有所改善,两组差异明显,可见镇肝熄风汤不仅能降压,还能改善胰岛素抵抗,纠正高胰岛素血症,推测机制可能与增强胰岛素敏感性有关。

**2.8 干预细胞膜离子通道** 血管平滑肌细胞上有许多离子通道,如钙离子通道、钾离子通道、钠离子通道等的变化与高血压的发生发展密切相关<sup>[54]</sup>。其中,在血管平滑肌上对药物敏感的钙通道有两种,即电压依赖性钙通道(PDC)和受体调控性钙通道(ROC)。激活 PDC,可引起细胞外钙内流;激活 ROC,引起细胞外钙内流和细胞内结合钙的释放,使胞浆内游离 Ca<sup>2+</sup>浓度增高;通过与调钙素结合,可使肌动蛋白与肌球蛋白相互作用,致平滑肌收缩<sup>[62]</sup>。周荣峰等<sup>[63]</sup>通过观察 SHR 大鼠血压、血清游离钙水平等指标,研究镇肝熄风汤对 SHR 钙离子代谢密切相关的平滑肌细胞钙通道和钙泵的影响,结果显示镇肝熄风汤能降低血压及血清游离钙水平,其作用机制可能为提高 SHR 血清游离钙水平,稳定细胞膜。见表 1。

表 1 镇肝熄风汤治疗原发性高血压病的作用机制  
Table 1 Mechanism of Zhenggan Xifeng Tang in treatment of primary hypertension

相关机制	作用靶点
调节胃肠激素	下调 PZ 和 SS mRNA 的表达,调节 PPY 水平
改善血管内皮功能	抑制 ET 分泌
改善血管重构	抑制 PCNA 表达,增加 Bcl-2, p38 MAPK 蛋白表达和 MAPK mRNA 表达, Raf-1 蛋白和 mRNA 表达
阻断 RAAS 系统	降低 Ang II, Ang 浓度
调控血脂	降低血清 TG, TC, LDL-C 含量,升高 HDL-C 含量
抑制交感神经活动	降低 E, NE 的浓度
改善胰岛素抵抗	增加胰岛素敏感性
干预细胞膜离子通道	提高血清游离钙水平,以稳定细胞膜

### 3 总结与展望

镇肝熄风汤出自名医张锡纯的《医学衷中参西录》,临床上凡辨证肝肾阴虚,肝阳上亢,或肝风内

动, 气血逆乱并走于上之上实下虚证, 皆可用之, 具有良好的临床疗效及应用前景, 临证加减可起到标本兼治的作用。

目前临床研究主要是镇肝熄风汤联合常规降压药以减轻西药的不良反应, 改善临床症状, 实践证明中西医结合是治疗原发性高血压的有效方法, 目前临床研究存在样本量偏少, 随机对照研究多为单中心, 设计不严谨, 可信度相对较弱等问题。作用机制研究对象多集中在血管、肾脏、神经系统等方面, 近年来胃肠学说等新观点的提出丰富了高血压机制学说, 为探讨高血压作用机制提出新方向, 但是当前研究只能揭示高血压与胃肠激素的某一相关性, 尚不能完全阐明胃肠激素调节异常是否与高血压发病机制相关, 仍需进一步深入研究。

镇肝熄风汤作为中药复方具有多途径、多靶点的治疗优势, 目前其机制研究相对较浅, 作用的靶点较为单一。镇肝熄风汤是通过什么途径增强胰岛素敏感性以减轻胰岛素抵抗达到降压作用, 可不可以从基因组学及蛋白质组学方面对其作用机制进行研究, 能否借助网络药理学等现代研究方法发现药物靶标, 明确作用机制, 尚待深入思考。总之, 镇肝熄风汤为高血压病的中医防治提供更可靠的临床及实验依据, 为中医药治疗原发性高血压提供新的干预策略, 值得深入探讨。

#### [参考文献]

[1] 陈伟伟, 王文, 隋辉, 等. 《中国心血管病报告2016》要点解读[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(7): 605-608, 600.

[2] 程苗苗, 王承龙. 1018例老年高血压病患者中医证型分布及相关因素分析[J]. 江苏中医药, 2015, 47(1): 34-36.

[3] 贺丹, 姜淼, 郑光, 等. 利用文本挖掘技术探索高血压病症状、证候以及用药规律[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 214-216.

[4] 虞桂, 何庆勇. 7213例高血压病证候要素与应证组合分析[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(8): 2284-2286.

[5] 寇冠军, 黄兴, 张新颖, 等. 基于因子分析的高血压患者中医证候探讨[J]. 天津中医药, 2016, 33(2): 79-82.

[6] 柏江锋, 黄鑫, 闫竹梅. 镇肝熄风汤治疗中度原发性高血压患者45例[J]. 环球中医药, 2016, 9(9): 1105-1107.

[7] 李凌华, 左英. 镇肝熄风汤联合福辛普利治疗肝阳上亢型高血压疗效观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(36): 49-50.

[8] 王兰香, 周瑾. 镇肝熄风汤联合苯磺酸左旋氨氯地平治疗老年高血压57例临床观察[J]. 四川中医, 2014, 32(9): 79-81.

[9] 刘登, 姚有华, 朱晓健. 镇肝熄风汤联合西药治疗原发性高血压临床观察[J]. 新中医, 2016, 48(2): 24-25.

[10] 张安富, 王忠志, 周正荣, 等. 镇肝熄风汤治疗中度原发性高血压的临床疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(9): 19, 21.

[11] 邱志济, 朱建平, 马璇卿. 朱良春治疗高血压病用药经验特色选析——著名老中医学家朱良春教授临床经验(28)[J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(4): 194-195.

[12] 邱志济. 双降汤镇肝熄风汤治高血压[N]. 中国中医药报, 2010-05-31(5).

[13] Kasacka I, Zaneta P, Janiuk I. Influence of renovascular hypertension on the distribution of vasoactive peptide in the stomach and heat of rats [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2015, 240(11): 1402-1407.

[14] 金华, 金钊, 张蕾蕾. 基于胃肠激素观点的高血压发病机制思考[J]. 医学与哲学: 临床决策论坛版, 2011, 32(6): 33-34.

[15] 胡大一, 马长生. 心血管病学实践2015[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 93-98.

[16] 王欢, 黄永坤, 刘梅. 胃肠激素与胃肠道功能及疾病的关系[J]. 医学综述, 2013, 19(15): 2735-2738.

[17] WANG L, ZHOU L, TIAN R. Role of the area postrema of medulla oblongata in the regulation of canine interdigestive migrating motor complex[J]. Chinese Med J, 2002, 115(3): 384-388.

[18] Jobst E E, Enriori P J, Cowley M A. The electrophysiology of feeding circuits [J]. Trends in Endocrinol Met Tem, 2004, 15(10): 488-499.

[19] Welch M G, Keune J D, Welch-Horan T B, et al. Secretin: hypothalamic distribution and hypothesized neuroregulatory role in autism [J]. Cellula Molecul Neurobiol, 2004, 24(2): 219-241.

[20] Liddle R A. Cholecystokinin: its role in health and disease[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2003, 10(1): 50-54.

[21] 金华, 刘志军, 颜春鲁, 等. 镇肝熄风汤对自发性高血压大鼠促胰液素、生长抑素 mRNA 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(22): 5493-5495.

[22] Mentlein R, Dahms P, Grandt D, et al. Proteolytic processing of Neuropeptide Y and peptide YY by dipeptidyl peptidase IV [J]. Regul Pept, 1993, 49(2): 133-144.

[23] 金华, 刘志军, 张秋菊, 等. 镇肝熄风汤对自发性高血压大鼠酪酪肽表达的影响[J]. 中国全科医学, 2017,

- 20(9):1093-1097.
- [24] 索静宇,徐华. 胃肠动力的影响因素[J]. 临床消化病杂志,2013,25(4):249-250.
- [25] 颜春鲁,金华,刘峰林,等. 镇肝熄风汤对自发性高血压大鼠血压与胃肠动力的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2015,22(3):69-72.
- [26] Tousoulis D, Kampoli A M, Tentolouris C, et al. The role of nitric oxide on endothelial function [J]. *Current Vascul Pharmacol*, 2011,10(1):4-18.
- [27] 姜林峰,莫汉明,张正龙,等. 几种血管活性物质在高血压中的作用[J]. 甘肃医药,2016,35(10):748-750.
- [28] 高进辽,王士雯,李泱,等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 在应激致小鼠心肌损伤中的作用[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2011,10(2):172-176.
- [29] Fukunaga Y, Itoh H, Doi K, et al. Thiazolidinediones, peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists, regulate endothelial cell growth and secretion of vasoactive peptides [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 158(1):113-119.
- [30] 孟云辉,涂欣,吴艳霞,等. 镇肝熄风汤对自发性高血压大鼠脑保护作用的研究[J]. 北京中医药大学学报,2007,30(2):101-104.
- [31] 翁小光,赵华云,王文会. 高血压血管重构的中西医研究进展[J]. 医学综述,2012,18(13):2056-2058.
- [32] Harvey A, Montezano A C, Lopes R A, et al. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications [J]. *Canadian J Cardiol*,2016,32(5):659-668.
- [33] 刘金涛,张腾. 中医药防治高血压病作用机制及优势述评[J]. 中医杂志,2015,56(1):77-82.
- [34] 孟云辉. 镇肝熄风汤对原发性高血压血管重构致脑组织病理改变的影响[D]. 武汉:湖北中医学院,2007.
- [35] 孟云辉,于慧卿,刘真,等. 镇肝熄风汤对自发性高血压大鼠血管重塑的影响[J]. 河北中医,2010,32(7):1065-1067.
- [36] 陈辉,黄政德. Bcl-2、Bax与心肌缺血再灌注损伤细胞凋亡[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(9):116-120.
- [37] 温鑫洋,颜春鲁,金华,等. 镇肝熄风汤对自发性高血压大鼠视网膜细胞保护作用机制的研究[J]. 中医临床研究,2016,8(5):1-3.
- [38] Han J, Lee J D, Bibbs L, et al. A MAP kinase targeted by endotoxin and hyperosmolarity in mammalian cells [J]. *Science*, 1994,265(5173):808-811.
- [39] Goldstein D M, Gabriel T. Pathway to the clinic: inhibition of p38 MAP kinase. A review of ten chemotypes selected for development[J]. *Curr Top Med Chem*,2005,5(10):1017-1029.
- [40] 海峰,谢鑫,刘文俊,等. 镇肝熄风汤对自发性高血压大鼠 MAPK 影响的研究[J]. 中华中医药学刊,2015,33(10):2413-2414,16.
- [41] Toko H, Konstandin M H, Doroudgar S, et al. Regulation of cardiac hypertrophic signaling by prolylisomerase Pin1 [J]. *Circ Res*, 2013, 112(9):1244-1252.
- [42] 谢鑫,张林,陈士玉,等. 镇肝熄风汤对自发性高血压大鼠 Raf-1mRNA 和蛋白表达的影响[J]. 医药导报,2014,33(11):1423-1426.
- [43] Hafner S, Baumert J, Emeny R T, et al. Hypertension and depressed symptomatology: a cluster related to the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Findings from population based KORA F4 study [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(10):2065-2074.
- [44] 朱玮玮,华琦. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统基因与高血压患者发生心血管事件相关性研究进展[J]. 心血管病学进展,2015,36(4):394-397.
- [45] Simões E, Silva A C, Flynn J T. The renin-angiotensin-aldosterone system in 2011: role in hypertension and chronic kidney disease [J]. *Pediatric Nephrol*, 2012, 27(10):1835-1845.
- [46] 柳威,王娟,赵英强. 松龄血脉康胶囊对自发性高血压大鼠 RAAS 系统的调控机制研究[J]. 中华中医药杂志,2015,30(4):1322-1324.
- [47] 孟云辉,吴艳霞,涂欣,等. 镇肝熄风汤对自发性高血压大鼠血管紧张素 II、内皮素的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学,2006,11(5):550-553.
- [48] 吴艳霞,马威,黄浩,等. 镇肝熄风汤对自发性高血压大鼠靶器官的影响及机制研究[J]. 中国医院药学杂志,2008,28(11):900-903,922.
- [49] 彭强,苏海. 血脂异常与高血压的关联[J]. 中华高血压杂志,2007,15(10):874-877.
- [50] 谭建聪,刘光耀,杨成玉,等. 高血压病人血脂与细胞膜离子转运的关系[J]. 第三军医大学学报,1997,19(4):359-362.
- [51] 罗丽卿. 镇肝熄风汤治疗阴虚阳亢型原发性高血压的临床疗效研究[D]. 长沙:湖南中医学院,2004.
- [52] 谢鑫. 镇肝熄风汤对自发性高血压大鼠血管重构的影响及其机制研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2014.
- [53] 徐中山. 高血压与交感神经系统的神经源性机制研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(13):1505-1508.
- [54] XU R Z, CHEN W G. 中医药治疗高血压作用机制的研究进展[J]. 中华高血压杂志,2017,25(2):

- 111-114.
- [55] 廖建泉,葛均波. 去肾交感神经在心血管疾病应用中的研究进展[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23(9):512-515.
- [56] Briant L J, Charkoudian N, Hart E C. Sympathetic regulation of blood pressure in normotension and hypertension: when sex matters[J]. *Exp Physiol*, 2016, 101(2):219-229.
- [57] Grassi G, Ram V S. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2016, 10(5):457-466.
- [58] 郭会军,蒋自强,任德启. 镇肝熄风合剂治疗原发性高血压的临床研究[J]. 光明中医, 2002, 17(2):47-50.
- [59] 赵力敏,葛家璞. 胰岛素抵抗与高血压病相关进展的研究[J]. 新疆医学, 2009, 39(2):90-93.
- [60] 聂曦,聂海,陈智. 胰岛素抵抗与高血压关系的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2009, 25(16):2455-2457.
- [61] 陈国华,潘光辉,沈守祥,等. 镇肝熄风颗粒对高血压病胰岛素敏感性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(7):293-296.
- [62] 葛汝青,张继东. 中医药治疗高血压病作用机制研究概况[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(5):1019-1021.
- [63] 周荣峰,景光光,邓茜. 镇肝熄风汤对自发性高血压大鼠血压及血清游离钙的影响[J]. 中国实用医药, 2008, 3(19):31-32.

[责任编辑 张丰丰]