

基于TGF- β 1-Smads信号通路探讨活血利水复方 干预自发性高血压大鼠的作用机制

杨 朔¹, 张耀杰², 黄 琛¹, 莫霄云¹, 林良广³, 刘丽云³

(1. 广西中医药大学附属第一医院心血管内科二区, 南宁 530023; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院心血管内科二区, 南宁 530011; 广西中医药大学, 南宁 530023)

摘要 目的: 基于TGF- β 1-Smads信号通路探讨活血利水复方治疗自发性高血压的潜在机制, 为阐明活血利水复方治疗自发性高血压药效提供基础理论和实验依据。方法: 选取14周龄雄性自发性高血压大鼠, 随机分为正常对照组、模型组、卡托普利组、活血利水复方低剂量组和活血利水复方高剂量组, 每组20只。采用尾动脉无创血压仪监测大鼠血压; 采用苏木精-伊红(HE)染色检测大鼠主动脉超微结构。免疫组化染色检测各组主动脉转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、结缔组织生长因子(CTGF)、金属蛋白酶组织抑制剂1(TIMP1)、I型、III型胶原蛋白表达情况。免疫共沉淀检测各组Smad2-Smad3复合物、Smad2-Smad3-Smad4复合物的表达情况。酶联免疫吸附法(ELISA)检测大鼠血清TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad4、Smad7、CTGF的表达情况。结果: 与正常对照组比较, 模型组血压增高($P<0.01$); 与模型组比较, 卡托普利组从治疗后第2周开始到第4周血压降低($P<0.01$), 活血利水复方低剂量组从治疗后第3周至第4周血压降低($P<0.05, P<0.01$), 活血利水复方高剂量从治疗后第1周至第4周血压显著下降($P<0.01$)。经活血利水复方干预后缓解了自发性高血压大鼠的病理改变, 改善了高血压血管重构。模型组TGF- β 1、CTGF、TIMP1、I型、III型胶原蛋白表达显著升高, 卡托普利组、活血利水复方高剂量组、活血利水复方低剂量组的TGF- β 1、CTGF、TIMP1、I型、III型胶原蛋白表达降低, 尤其卡托普利组和活血利水复方高剂量组降低尤为显著。卡托普利组、活血利水复方高剂量组、活血利水复方低剂量组相对于模型组Smad2-Smad3、Smad2、Smad3、Smad4表达减少, 尤其卡托普利组、活血利水复方高剂量组相对于模型组Smad2-Smad3、Smad2、Smad3、Smad4表达显著减少。与模型组对比, 活血利水复方低剂量组TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad4表达显著下降($P<0.05$), Smad7、CTGF表达差异无统计学意义($P>0.05$)。与模型组对比, 卡托普利组TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad4、CTGF表达显著下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$), Smad7表达显著升高($P<0.05$); 活血利水复方高剂量组TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad4、CTGF均有不同程度的降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$), Smad7表达升高($P<0.05$)。结论: 活血利水复方可以通过TGF- β 1-Smads信号通路干预有效治疗自发性高血压, 为自发性高血压后期的临床治疗及相关研究提供了理论依据。

关键词 活血利水复方; 自发性高血压; TGF- β 1-Smads信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-930X(2024)08-1127-07

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.08.004

Study on the mechanism of Huoxue Lishui compound in treating spontaneous hypertensive rats based on TGF- β 1-Smads signaling pathway

YANG Shuo¹, ZHANG Yaojie², HUANG Chen¹, MO Xiaoyun¹, LIN Liangguang³, LIU Liyun³. (1. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China; 3. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

Abstract Objective: To explore the potential mechanism of Huoxue Lishui compound in treating spontaneous hypertension, and to provide basic theoretical and experimental basis for clarifying the efficacy of Huoxue Lishui compound in treating spontaneous hypertension based on TGF- β 1-Smads signaling pathway. Methods: Male spontaneously hypertensive rats aged 14 weeks were randomly divided into normal control group, model group, captopril group, low-dose group of Huoxue Lishui compound and high-dose group of Huoxue Lishui compound

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 8196150246)

[通信作者] 黄琛, E-mail:bobyhc@126.com

[收稿日期] 2024-05-15

($n=20$)。The blood pressure of rats was monitored by tail artery noninvasive blood pressure meter. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to detect the ultrastructure of rat aorta. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1), connective tissue growth factor (CTGF), tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP1), I and III collagen in aorta of each group. Immunoprecipitation was used to detect the expression of Smad2-Smad3 complex and Smad2-Smad3-Smad4 complex in each group. The expression of TGF- β 1, Smad2, Smad3, Smad4, Smad7 and CTGF in serum of rats was detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** Compared with the normal control group, the blood pressure of model group was increased ($P<0.01$). Compared with the model group, the blood pressure of captopril group was decreased from the 2nd week to the 4th week after treatment ($P<0.01$), the blood pressure of low-dose group of Huoxue Lishui compound was decreased from the 3rd week to the 4th week after treatment ($P<0.05$, $P<0.01$), and the blood pressure of high-dose group of Huoxue Lishui compound was significantly decreased from the 1st week to the 4th week after treatment ($P<0.01$). Huoxue Lishui compound intervention alleviated the pathological changes of spontaneously hypertensive rats and improved the vascular remodeling of hypertension. The expression of TGF- β 1, CTGF, TIMP1, I and III types of collagen in the model group was significantly increased, while the expression of TGF- β 1, CTGF, TIMP1, I and III types of collagen in the captopril group, high-dose group of Huoxue Lishui compound and low-dose group of Huoxue Lishui compound was decreased. In particular, the reduction of captopril group and high-dose group of Huoxue Lishui compound was particularly obvious. The expression of SMad2-Smad3, Smad2, Smad3 and Smad4 in the captopril group, high-dose group of Huoxue Lishui compound and low-dose group of Huoxue Lishui compound was decreased compared with the model group. In particular, the expression of SMad2-Smad3, Smad2, Smad3 and Smad4 in the captopril group and high-dose group of Huoxue Lishui compound was significantly reduced compared with those in the model group. Compared with the model group, the expression of TGF- β 1, Smad2, Smad3 and Smad4 in the low-dose group of Huoxue Lishui compound was significantly decreased ($P<0.05$), while the expression of Smad7 and CTGF was not statistically significant ($P>0.05$). Compared with the model group, the expression of TGF- β 1, Smad2, Smad3, Smad4 and CTGF in the captopril group was significantly decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$), while the expression of Smad7 was significantly increased ($P<0.05$). The expression of TGF- β 1, Smad2, Smad3, Smad4 and CTGF was decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$), and Smad7 expression was increased ($P<0.05$) in the high-dose group of Huoxue Lishui compound. **Conclusion:** Huoxue Lishui compound can effectively treat spontaneous hypertension through TGF- β 1-Smads signaling pathway intervention, which provides theoretical basis for clinical treatment and related research of spontaneous hypertension in the later stage.

Keywords Huoxue Lishui compound; spontaneous hypertension; TGF- β 1-Smads signaling pathway

随着人口老龄化、经济水平提高以及生活模式的改变,高血压作为最为常见的心血管疾病,其发病率也在逐年提升^[1]。高血压患者如不能规律服药并达到目标血压,会导致心力衰竭、冠心病、高血压性心脏病、脑血管疾病等发病风险显著提升^[2]。自发性高血压最大危害是对身体中各个靶器官的损害。血管重构是高血压及其所致并发症的主要发病基础^[3],血管壁因长期持续的血压升高,导致发生血管结构和功能的适应性改变,这将严重影响心、脑、肾等靶器官的功能^[4]。因此,对于高血压的治疗,除通过药物达到目标血压外,更须关注保护血

管结构和逆转血管重构。通过药物对血管重构进行有效的干预,可以保护心、脑、肾等靶器官,并有效的减少心脑血管事件的发生和降低致残率及死亡率^[5]。

近年来,结缔组织生长因子(CTGF)在血管重构中的作用引起重视。机械应力增高、低氧及血管内皮生长因子等均可诱导CTGF表达增加。CTGF的过量表达可以刺激基质金属蛋白酶(MMP)-2的活性,并导致血管平滑肌细胞大量生成细胞外基质如I型胶原和纤维结合蛋白等^[6]。CTGF过度表达会导致动脉粥样硬化、器官纤维化等病理过程的发

生。在高血压、动脉粥样硬化病变等各种心血管疾病中CTGF表达均明显增高^[7]。有研究报道,高血压大鼠的动脉系统最先发生损害,Ⅲ型前胶原以及Ⅰ型前胶原蛋白的mRNA表达水平在结扎腹主动脉的大鼠的动脉表达持续升高,其中Ⅰ型前胶原蛋白在实验进行16周后可升高至6倍,且胶原蛋白的合成速度也增加明显,Ⅲ型胶原蛋白合成速度可增加至3倍^[8]。转化生长因子-β(TGF-β)对血管具有保护作用,可作用于主动脉使其免受高血压及高胆固醇等所致损害,从而有助于心血管疾病的发展。TGF-β广泛表达于上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞等,参与包括炎症、血管发生等多种生理病理过程^[9]。Smad蛋白家族参与TGF-β信号转导途径,是细胞内重要的信号传导、调节分子。有研究^[10]观察到TGF-β参与调节Smad蛋白的表达,从而参与高血压的发生发展过程。本研究从TGF-β1-Smads信号通路介导下游CTGF、金属蛋白酶组织抑制剂1(TIMPs)、Ⅰ、Ⅲ型胶原表达异常导致高血压血管重构的角度出发,探讨活血利水复方治疗自发性高血压大鼠的潜在作用机制,为中药活血利水法防治高血压及其血管重构提供客观依据。

1 材料与方法

1.1 动物

清洁级自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)80只,14周龄,体重200~250 g;清洁级普通Wistar大鼠20只,体重200~250 g。实验动物购买自斯贝福(北京)生物技术有限公司,许可证号为:SCXK(京)2019-0010。饲养环境:温度23~26 °C,相对湿度55%~65%,12 h光照—黑暗循环,自由饮水,无菌饲料喂养。本研究经广西中医药大学第一附属医院伦理委员会审核批准。

1.2 药物

活血利水中药复方(黄芪30 g、丹参20 g、茺蔚子10 g、车前子10 g、泽泻10 g、夏枯草10 g)为免煎中药颗粒(江苏江阴天江药业有限公司生产),用开水冲泡溶解每付中药免煎颗粒成50 mL药液,4 °C冰箱内保存。卡托普利片,生产于国药集团汕头金石制药有限公司,规格:25 mg/片,批号:220906,待使用时研成细粉,用蒸馏水稀释至所需浓度的混悬液。

1.3 主要试剂和仪器

苏木精(旗赛生物,货号:BT-P107),伊红Y(水溶性)(国药集团,货号:71014544),Tris-EDTA修复液(0.01 mol/L, pH9.0)(旗赛生物,货号:BT-P303),免疫显色试剂盒(安捷伦,货号:K5007),BCA蛋白浓度测定试剂盒(碧云天,货号:P0010),IP用兔抗Smad2-Smad3(abbcam,货号:ab202445),IP用兔抗Smad2(abbcam,货号:ab40855)、蛋白质免疫印迹法(western blotting)用鼠抗smad3(武汉三鹰生物技术有限公司,货号:66516-1-Ig)、western blotting用兔抗smad4(武汉三鹰生物技术有限公司,货号:10231-1-AP),显影定影试剂盒(天津市汉中摄影材料厂),TGF-β1、Smad2、Smad3、Smad4、Smad7、CTGF双抗体夹心酶联免疫法(ELISA)试剂盒购自上海活乐生物公司。台式高速离心机(湖南可成仪器),病理切片机(德国Leica RM 2016轮转式切片机),组织摊烤片机(武汉俊杰JK-6生物组织摊烤片机),显微镜(奥林巴斯BX53型生物显微镜),脱水机(武汉俊杰JT-12J电脑生物组织脱水机),包埋机(武汉俊杰JB-P5),免疫组化用油性笔(biosharp-BC003),抗原修复用电陶炉(九阳H22-X2),微量移液器(北京大龙公司),电泳仪(北京六一仪器厂,型号:DYY-7C),垂直电泳槽(北京六一仪器厂,型号:DYCZ-24DN),冷冻高速离心机(Eppendorf,型号:5415R)。

1.4 方法

1.4.1 分组及给药方法

将80只雄性SHR大鼠随机分为4组:模型组、卡托普利组、活血利水复方高剂量组和活血利水复方低剂量组,每组20只。另以清洁级普通Wistar大鼠20只作正常对照组。正常对照组不予处理。模型组与正常对照组予5 mL/kg生理盐水灌胃,1次/d;卡托普利组予2.25 mg/(kg·d)灌胃,1次/d;活血利水复方低、高剂量组分别予中药3.125 g/kg、12.5 g/kg灌胃,1次/d。以上4组均连续给药4周。

1.4.2 指标检测与方法

1.4.2.1 血压测定 以大鼠进行适应性饲养1周后测量的血压作为基础血压,随后每周测量1此血压并进行记录。测量大鼠尾部收缩压的方法采用tail-cuff测压法(BP-6型无创血压测量系统)。每只大鼠测量3次,取其平均值作为该大鼠该次的尾动脉压,实验结束后测量大鼠颈总动脉压。高血压大鼠

判定标准: 处理后血压增加 2.67~4.00 kPa, 并 >16.0 kPa。

1.4.2.2 主动脉病理学改变 治疗 4 周后处死大鼠, 取主动脉组织, 以 10% 中性福尔马林固定 24 h 后, 常规脱水、浸蜡、包埋, 制成 3 μ m 切片, 常规脱蜡、脱苯、水化, 1% 水溶性伊红染液染色 5 min, 自来水洗浸洗 30 s。苏木精-伊红(HE)染色, 显微镜下观察主动脉组织的病理学改变。

1.4.2.3 免疫组化染色检测各组主动脉 TGF- β 1、CTGF、TIMP1、I 型、III 型胶原蛋白表达 常规脱蜡、脱水、PBS 冲洗; 滴加 TGF- β 1、CTGF、TIMP1、I 型、III 型胶原多克隆抗体, 反复 PBS 冲洗, 显色、复染, 常规脱水、透明、中性树胶封固、光镜下观察, 以细胞核或胞浆呈棕黄色为(+)。

1.4.2.4 免疫共沉淀检测各组 Smad2-Smad3 复合物、Smad2-Smad3-Smad4 复合物 取适量 IP 裂解液, 4 °C, 10 000 r/min 离心 10 min, 取上清蛋白定量, 取 500 μ g 蛋白, 用预冷的 PBS 将体积补到 500 μ L, 用预冷 PBS 洗两遍, 3 000 r/min 离心 5 min, 加 Co-IP 抗体到 500 μ L 总蛋白中, 与目标蛋白反应 6 h 后, 3 000 r/min 离心 5 min, 弃上清液, 留沉淀于 1.5 mL EP 管中。冰上 12 000 r/min 离心 10 min, 取 30 μ L 上样, 根据蛋白分子量配制 10% 的 PAGE 胶电泳, 采用

western blotting 检测。

1.4.2.5 ELISA 法检测血清 TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad4、Smad7、CTGF 表达 实验大鼠治疗后第 4 周末抽取大鼠腹主动脉血, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆置于 -20 °C 冰箱中备检。采用 ELISA 法检测, 检测过程按试剂盒说明进行操作, 通过自动计数程序得出 TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad4、Smad7、CTGF 的浓度。

1.4.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两样本均数间的比较采用 *t* 检验, 多个样本间的比较采用方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠治疗前后血压变化情况

与正常对照组比较, 模型组血压增高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 卡托普利组从治疗后第 2 周开始到第 4 周血压降低 ($P < 0.01$), 活血利水复方低剂量组从治疗后第 3 周至第 4 周血压降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), 活血利水复方高剂量从治疗后第 1 周至第 4 周血压显著下降 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 各组大鼠治疗前后血压变化情况

组别	基础血压	kPa, $\bar{x} \pm s$			
		第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
正常对照组	16.68 \pm 0.73	15.82 \pm 2.14	15.88 \pm 0.76	15.86 \pm 0.69	15.84 \pm 0.59
模型组	18.52 \pm 0.62 ^{**}	18.51 \pm 0.91 ^{**}	18.53 \pm 0.86 ^{**}	18.59 \pm 0.84 ^{**}	18.49 \pm 0.68 ^{**}
卡托普利组	18.69 \pm 0.69	17.57 \pm 0.77	17.33 \pm 0.83 ^{##}	17.29 \pm 0.49 ^{##}	16.65 \pm 0.38 ^{##}
活血利水复方低剂量组	18.52 \pm 0.79	18.58 \pm 1.02	18.41 \pm 1.07	18.10 \pm 0.65 [#]	17.35 \pm 0.59 ^{##}
活血利水复方高剂量组	18.72 \pm 0.69	17.59 \pm 0.99 ^{##}	17.45 \pm 0.93 ^{##}	17.32 \pm 0.65 ^{##}	16.73 \pm 0.62 ^{##}

与正常对照组比较, ^{**} $P < 0.01$; 与模型组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$ 。

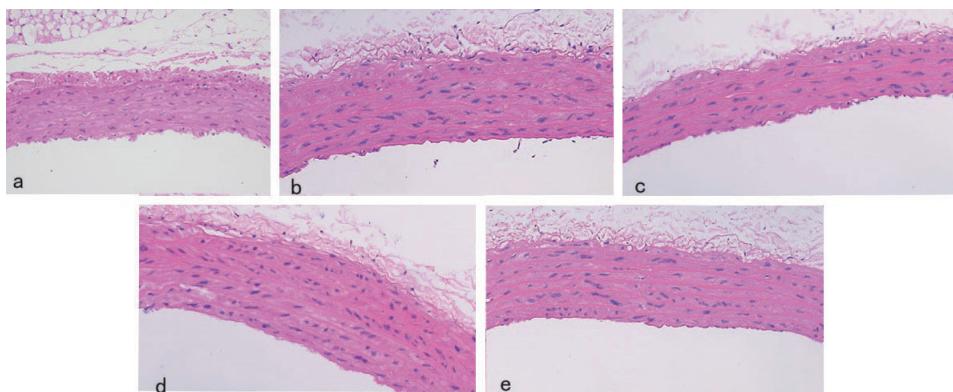
2.2 主动脉病理学改变

正常对照组主动脉结构正常, 细胞排列整齐, 无任何异常病变。与正常对照组比较, 模型组可见血管平滑肌细胞排列不整齐, 较紊乱, 血管平滑肌细胞层增厚, 血管内皮细胞脱落严重, 内膜增厚。活血利水复方低、高剂量组和卡托普利组与模型组比较, 差异明显, 尤其活血利水复方高剂量组、卡托普利组平滑肌细胞排列已变得整齐, 血管内皮细胞排列整齐, 平滑肌细胞层、内膜厚度减少, 接近于正

常对照组(图 1)。

2.3 主动脉 TGF- β 1、CTGF、TIMP1、I 型、III 型胶原蛋白表达

免疫组化染色显示, 与模型组比较, 卡托普利组、活血利水复方高剂量组、活血利水复方低剂量组 TGF- β 1、CTGF、TIMP1、I 型、III 型胶原蛋白表达降低, 尤其是卡托普利组和活血利水复方高剂量组的降低更为明显(图 2)。



a:正常对照组;b:模型组;c:卡托普利组;d:活血利水复方低剂量组;e:活血利水复方高剂量组。

图1 各组主动脉病理学改变($\times 200$)

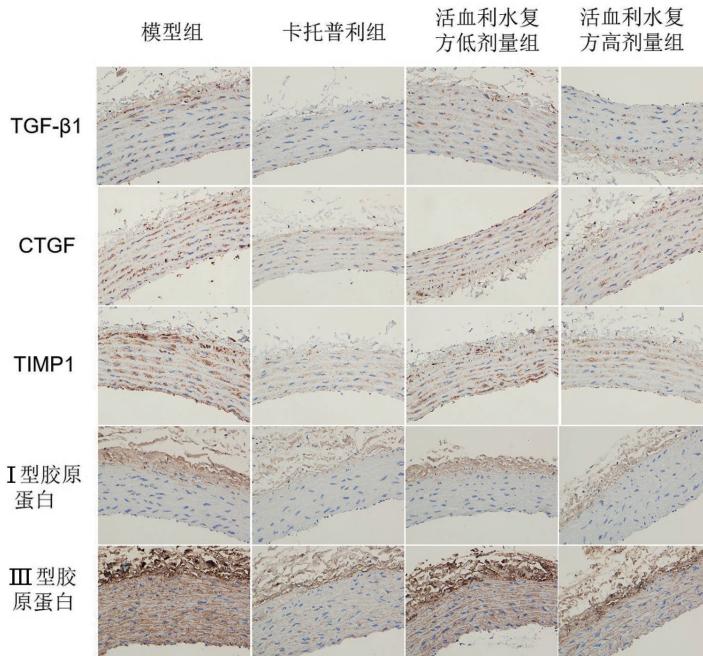


图2 免疫组化后各组TGF- β 1、CTGF、TIMP1、I型、III型胶原蛋白的表达情况($\times 400$)

2.4 各组Smad2-Smad3、Smad2-Smad3-Smad4复合物

采用免疫共沉淀法,实验中用Smad2、Smad2-Smad3 IP抗体拉Input中的互作蛋白,以验证Smad2和Smad3、Smad2-Smad3和Smad4之间的相互作用,跑胶转膜后用Smad3、Smad4的western blotting抗体检测它们的表达情况。结果显示,正常情况下和ERS条件下,Input组和Co-IP组都存在明显的条带,阴性对照(IgG)组未见条带,说明免疫沉淀成功。Smad2-Smad3拉Smad4和Smad2拉Smad3在Input组和Co-IP组均存在明显的条带,说明Smad2和Smad3、Smad2-Smad3和Smad4之间相互作用。结果还显示,卡托普利组、活血利水复方高剂量组、活血利水

复方低剂量组相对于模型组Smad2-Smad3、Smad2、Smad3、Smad4表达减少,尤其卡托普利组、活血利水复方高剂量组相对于模型组Smad2-Smad3、Smad2、Smad3、Smad4表达显著减少(图3)。

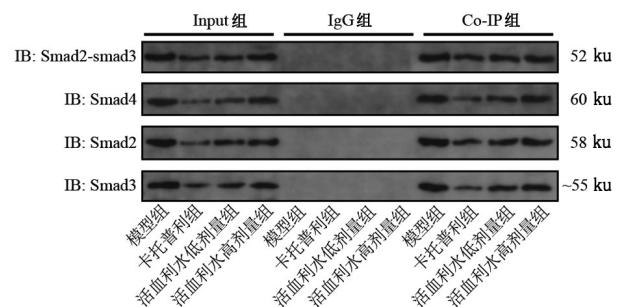
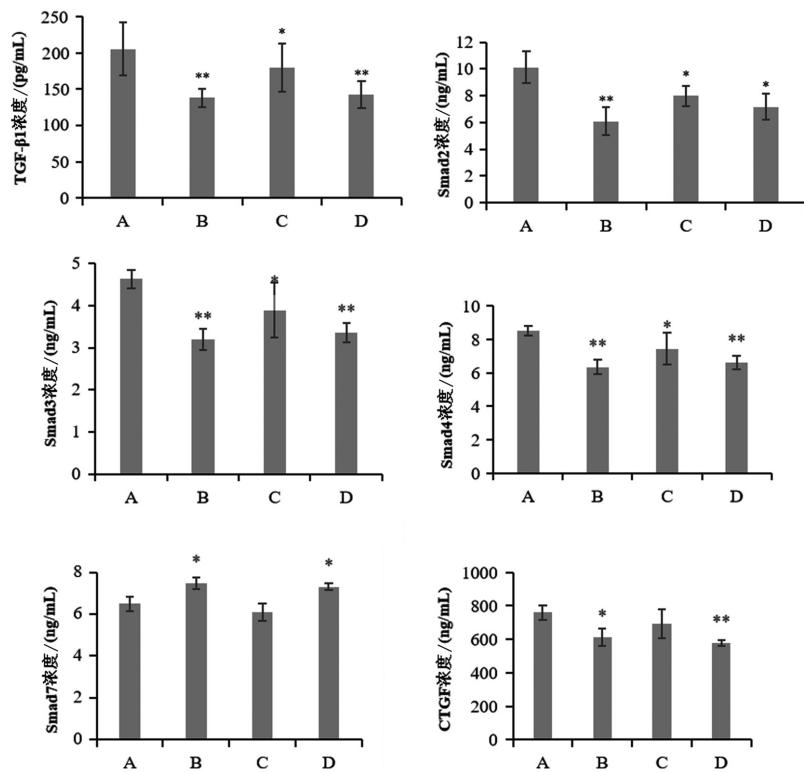


图3 各组免疫共沉淀western blotting检测结果

2.5 血清 TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad4、Smad7、CTGF 表达水平

ELISA 法结果显示,与模型组对比,活血利水复方低剂量组 TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad4 表达显著下降($P<0.05$)、Smad7、CTGF 表达差异无统计学意义($P>0.05$)。与模型组对比,卡托普利组

TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad4、CTGF 表达显著下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)、Smad7 表达明显升高($P<0.05$)；活血利水复方高剂量组 TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad4、CTGF 均有不同程度的降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)、Smad7 表达升高($P<0.05$)，见图 4。



A:模型组;B:卡托普利组;C:活血利水复方低剂量组;D:活血利水复方高剂量组;与模型组比较,* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 4 各组 TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad4、Smad7、CTGF 表达水平

3 讨 论

血管重塑或重构(vascular remodeling, VR)是高血压发生发展的重要病理基础,可造成高血压患者血液动力学紊乱及神经体液变化。本研究结果显示,卡托普利组、活血利水复方低剂量组和高剂量组均可降低大鼠的血压值,活血利水复方高剂量组降压效果更佳;与模型组相比,活血利水复方高剂量组和卡托普利组均可改善高血压大鼠的主动脉平滑肌细胞排列、降低动脉内膜厚度。活血利水复方中黄芪对高血压大鼠有一定降压作用,可改善血管重构,其机制可能与其调节 ERS 保护性和促凋亡因子有关^[11]。丹参可逆转高血压左心室重构的过程,其机制主要是通过降低心肌中 ICAM-A 的过表达及其介导的炎症反应^[12]。夏枯草和茺蔚子则被证实对自发

性高血压大鼠有明显的降压作用^[13]。

本研究免疫组化染色结果显示,模型组 TGF- β 1、CTGF、TIMP1、I 型、III 型胶原蛋白表达显著升高($P<0.05$),卡托普利组、活血利水复方高剂量组、活血利水复方低剂量组的 TGF- β 1、CTGF、TIMP1、I 型、III 型胶原蛋白表达降低,尤其卡托普利组和活血利水复方高剂量组降低尤为显著。TGF- β 对于主动脉及其他血管具有保护作用,能使血管免受压力升高和高胆固醇的影响;MMPs 可以参与调节血管外基质蛋白的沉积过程,导致高血压血管内皮纤维化。MMPs 和 TIMPs 失衡可以引起血管重构,尤其是管壁胶原的专化变化和细胞外机制的重构,从而导致血管纤维化^[14]。

正常动脉壁的主要成分包括 I 型和 III 型胶原蛋白,I 型胶原与管壁抗张力有关,III 型胶原与管壁弹

性有关,管壁胶原的重排和合成增加参与高血压血管重构^[15]。CTGF是由血管内皮细胞和平滑肌间质细胞合成分泌的多肽,其过度表达参与了动脉粥样硬化、血管及组织器官纤维化的病理过程,在重构方面也起着重要作用^[16]。本研究结果提示,活血利水复方可以通过降低TGF- β 1、CTGF、TIMP1、I型、Ⅲ型胶原蛋白表达,达到改善高血压血管重构的目的。

TGF- β 1广泛表达于上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞等,参与包括血管内皮炎症、血管发生等多种生理病理过程。Smads蛋白家族是TGF- β 1信号转导途径中参与胞内信号转导或调节的重要分子。本研究结果显示,相对于模型组,卡托普利组、活血利水复方高剂量组、活血利水复方低剂量组Smad2-Smad3、Smad2、Smad3、Smad4表达均明显降低,尤其是卡托普利组、活血利水复方高剂量组降低尤为明显。既往有研究^[17]显示,高血压模型组大鼠的主动脉和肠系膜动脉TGF- β 1表达高于正常血压组;高血压模型组主动脉Smad7表达低于正常血压组,高血压模型组肠系膜动脉p-Smad2/3蛋白表达较正常血压组升高。Smad7对TGF- β 1信号转导途径起负反馈作用,而在肠系膜动脉TGF- β 1通过Smad2/3使得信号转导路径激活,提示TGF- β 1在主动脉和肠系膜动脉分别通过调节Smad7和Smad2/3表达共同参与。本研究结果显示,与模型组对比,活血利水复方低剂量组TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad4表达显著下降,Smad7、CTGF表达差异无统计学意义。而卡托普利组、活血利水复方高剂量组TGF- β 1、Smad2、Smad3、Smad4、CTGF表达显著下降,Smad7表达显著升高。

综上,活血利水复方对于降低大鼠血压确有疗效,且有助于改善高血压大鼠血管重构,其机制可能是通过干预TGF- β -Smads信号通路,达到改善高血压血管内皮细胞功能。

参考文献:

- [1] 毕志江,赵信科,刘 凯,等.基于中医传承辅助平台分析李应东教授治疗慢性心力衰竭用药规律[J].中国中医急症,2019,28(10):1771-1774.
- [2] 周荣荣,李志勇,郭非非,等.补气药人参、黄芪防治心脑疾病的网络药理学研究[J].复杂系统与复杂性科学,2018,15(1):18-23.
- [3] 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.
- [4] 曹相珍,孙金萍,景 丽,等.原发性高血压大鼠动脉血管重构的形态学研究[J].重庆医学,2012,41(27):2801-2803.
- [5] 沈 艺,高 扬,方 宏,等.血管紧张素转化酶抑制肽LAP与依那普利改善血管重构的疗效比较[J].同济大学学报(医学版),2012,33(4):41-45.
- [6] JUNGLAS B, YU A H, TAMM E R, et al. Connective tissue growth factor induces extracellular matrix deposition in human trabecular meshwork cells[J]. Experimental eye research, 2009, 88(6):1065-1075.
- [7] 郎明健,赵黎丙,何培根,等.结缔组织生长因子在心血管疾病的作用及研究进展[J].心血管病学进展, 2011, 32(1):118-121.
- [8] 边树怀,高 晶,黄希正.胶原代谢异常和高血压[J].河北医科大学学报,2006,27(1):66-68.
- [9] MAHMOUD M, UPTON P D, ARTHUR H M. Angiogenesis regulation by TGF beta signalling: clues from an inherited vascular disease [J]. Biochemical society transactions, 2011, 39(6):1659-1666.
- [10] 刘 婵,商黔惠,闵晓强,等.TGF- β 1/Smads 和 ERK 表达异常在高盐饮食诱导的大鼠血管重构中的作用[J].中国病理生理杂志,2012,28(10):1766-1772.
- [11] 黄贤娜,黄 玲,罗洪波.基于TGF- β 1/Smads通路研究补阳还五汤对心衰大鼠心肌重塑的干预作用[J].中医药理与临床, 2019, 35(5):6.
- [12] 黄 力,李 琳.丹参对自发性高血压大鼠左室重构的干预实验研究[J].中华中医药杂,2010, 12(25): 2167-2171
- [13] 舒朋华,罗跃辉,刘婉蓉,等.茺蔚子化学成分与药理作用的研究进展[J].中华中医药学刊, 2022(7):40.
- [14] LAKSONO S, SETIANTO B, HALOMOAN R. Role of matrix metalloproteinase in the progression of heart failure: A narrative review[J]. Journal ilmiah kedokteran wi-jaya kusuma, 2021, 10(1):1.
- [15] 冀雨芳,董爱爱,来晓云,等.针刺腧穴“降压方”对自发性高血压大鼠血管重构的影响[J].中华中医药杂志, 2022(3):37.
- [16] KUESPERT S, JUNGLAS B, BRAUNGER B M, et al. The regulation of connective tissue growth factor expression influences the viability of human trabecular meshwork cells[J]. Journal of cellular & molecular medicine, 2015, 19(5):1010-1020.
- [17] 吕仕超,张军平.转化生长因子- β 1/Smads通路在心血管疾病中作用的研究进展[J].中国老年学杂志, 2016(36): 5210.

本文引用格式:

杨 朔,张耀杰,黄 琛,等.基于TGF- β 1-Smads信号通路探讨活血利水复方干预自发性高血压大鼠的作用机制[J].广西医科大学学报, 2024, 41(8): 1127-1133.DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.08.004

YANG S, ZHANG Y J, HUANG C, et al. Study on the mechanism of Huoxue Lishui compound in treating spontaneous hypertensive rats based on TGF- β 1-Smads signaling pathway[J]. Journal of Guangxi medical university, 2024, 41 (8): 1127-1133.DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r. 2024.08.004