

综述

高血压病血管重塑的分子机制及中医药干预

张婵娟^{1,2}, 石雅宁^{1,2}, 廖端芳², 杜可¹, 覃丽^{1,2,*}

湖南中医药大学¹药学院药理教研室; ²干细胞中药调控与应用实验室, 长沙 410208

摘要: 血管重塑是高血压病的一种显著性病理特征, 在发展过程中受到复杂的调控网络调控。血管重塑早期是一种适应性的过程, 但最终变为适应不良和失代偿, 损害心、脑、肾等重要靶器官, 引发高血压并发症。本文就目前报道的血管重塑在高血压病及并发症病程进展中的作用和机制研究进展作一综述, 并阐述了中医药干预血管重塑的基础及临床研究依据。深入阐明高血压病血管重塑的分子机制、治疗靶点及活性物质筛选将有助于提供有效的血管保护方法。

关键词: 血管重塑; 高血压; 中医药; 分子机制

中图分类号: R329.2

Molecular mechanism of vascular remodeling in hypertension and Chinese medicine intervention

ZHANG Chan-Juan^{1,2}, SHI Ya-Ning^{1,2}, LIAO Duan-Fang², DU Ke¹, QIN Li^{1,2,*}

¹Department of Pharmacology, School of Pharmacy; ²Division of Stem Cell Regulation and Application, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: Vascular remodeling is a significant pathological characteristic of hypertension, which is regulated by complex regulatory networks. The vascular remodeling may be adaptive initially, however it becomes maladaptive and decompensation eventually and further compromises target organ function, leading to hypertensive cardiovascular complications. This review focuses on the role and mechanisms of vascular remodeling in the pathogenesis and progression of hypertension and its complications. Moreover, the strategies of syndrome differentiation of traditional Chinese medicine application provide clinical and theoretical evidences for hypertensive vascular remodeling therapy. A better understanding of underlying signaling pathways, therapeutic targets in vascular remodeling, as well as screening of active ingredients from traditional Chinese medicine may be able to provide some effective approaches for vascular protection in hypertensive diseases.

Key words: vascular remodeling; hypertension; traditional Chinese medicine; molecular mechanism

高血压病是一种多因素影响的慢性、阶段性临床疾病, 长期高血压会造成心、脑、肾、血管、视网膜等脏器发生器质性病变, 其中血管结构和功能的改变最先发生。血管重塑是高血压病的一种显著性病理特征, 也是导致高血压病许多机体并发症如动脉粥样硬化、脑卒中及心、肾功能衰竭的主要原因之一。近年来, 中医药防治高血压病血管重塑的基础研究和临床应用已经取得了一定进展, 因此, 本文就高

血压病血管重塑的分子机制及中医药干预作一综述。

1 血管重塑与高血压病及其并发症的关系

血管是结构和机能均完整的器官, 当血管结构发生慢性、持续、复杂变化时, 促使血管的张力发生急性改变, 影响整个高血压病程的发展, 导致不可逆性病理学改变^[1]。经过内分泌、自分泌和旁分泌等方式发挥细胞间的相互作用以响应各种因素的

刺激, 动脉血管系统最终通过感受及转导信号来适应局部环境, 并释放活性物质, 如血管紧张素、内皮素、前列腺素等, 进而影响自身结构和功能, 该动态过程被定义为“血管重塑”^[2]。血管重塑是始于高血压病形成早期并持续贯穿高血压病全程的血管结构变化过程, 包括血管壁增厚, 血管腔比例增大而血管壁横截面积不变, 小动脉稀少, 血管功能异常。起初, 血压升高引起的血管重塑是有益的, 能使血管适应血流动力学的短暂变化; 然而, 血压的持续增加导致不良重塑^[3]。

高血压病按病程进展可分为缓进型和急进型, 其中缓进型高血压病占大多数。缓进型高血压病的病程发展又可分为功能障碍期、动脉系统病变期、内脏病变期。血管重塑主要发生在动脉系统病变期。脉管结构不仅受血压的影响, 而且受压力增加外其他机制的影响, 最主要的是受到体液调节(表1)。在高血压病的发病过程中, 血管收缩、舒张因子失衡, 血管收缩作用处于主导地位, 血压升高, 从而导致不同程度血管结构重塑和血管阻力增加。因此, 体液调节因素稳态在此病理过程发生中起着举足轻重的作用。

高血压病血管重塑的进展过程中也导致了相关血管性并发症, 包括动脉粥样硬化, 脑卒中(出血性、缺血性), 高血压性肾损害(小动脉性肾硬化症、恶性小动脉性肾硬化症、慢性肾功能衰竭), 血管损伤后的再狭窄及血管成形术后再狭窄等。

血管重塑是影响动脉粥样硬化及球囊损伤后管腔面积的主要决定因素。在动脉粥样硬化早期, 血管随斑块增大出现代偿性扩张。叉头状转录因子 O 亚家族成员 3a (forkhead transcription factor 3a, FOXO3a) 诱导的基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinase 13, MMP13) 活化, 增加血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 内膜及中膜形成, 并

伴随着 VSMCs 代偿性增殖, 促进 VSMCs 迁移和血管重塑, 导致早期动脉粥样硬化发生^[17]。此外, 细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2) 被 MEK1 激活, 磷酸化的 ERK1/2 增加转录因子的转录活性, 如 E26 转录因子, c-Jun 和 c-myc。C-myc 表达增加促进细胞增殖, 新生内膜增生和血管壁结构改变, 导致血管重塑, 最终引起动脉粥样硬化形成^[18]。此外, VEGF/ 血管内皮生长因子受体 -1 (fms-like tyrosine kinase-1, Flt-1) 通路增强炎症分子, 趋化性介质和黏附分子的产生, 并以自分泌或旁分泌的方式诱导血管重塑^[11]。研究表明, 敲低肿瘤坏死因子 α 转换酶 (tumor necrosis factor α converting enzyme, TACE) 基因, 可下调 VEGF 及 Flt-1 的表达, 减少新生血管的生成, 改善血管重塑, 有助于动脉粥样硬化斑块的稳定性^[19]。在高血压病患者中, 利钠肽与血管重塑指标如内皮损伤和血管刚度有关。利钠肽生成可导致血流动力学超负荷, 减少 ET、儿茶酚胺、血栓素等血管活性物质, 抑制血管重塑, 血栓形成和组织缺血, 改善斑块稳定性、心肌梗死和动脉粥样硬化^[20]。人类脐带血细胞通过提供神经营养和血管生成因子的供应, 可诱导神经发生和血管生成。辛伐他汀和人类脐带血细胞联合治疗中风时, 可上调缺血脑中 AngI/ 酪氨酸激酶受体 Tie2 和紧密连接蛋白 (occludin) 的表达, 促进内源性血管和动脉生成, 改善血管重塑^[21]。细胞分裂素 2 (dedicator of cytokinesis 2, DOCK2) 通过抑制心肌蛋白 (myocd) 表达和血清应答因子 (serum response factor, SRF) 核转位, 调控平滑肌细胞 (smooth muscle cells, SMCs) 表型转换标志基因的转录。敲除 DOCK2 可阻断球囊和结扎损伤动脉中的新内膜形成, 抑制血管成形术后再狭窄中的血管重塑^[22]。

血管重塑导致血管管腔狭窄, 引起外周阻力增

表1. 体液调节因子

Table 1. Humoral regulation factors

Type	Factors
Vasoconstriction factors	Angiotensin (AngI, AngII) ^[4] , angiotensin converting enzyme (ACE) ^[5] , endothelin 1 (ET-1) ^[6] , vasopressin (urotensin II, UII) ^[7]
Vasodilatation factors	Nitric oxide (NO) ^[8] , prostaglandin E (PGE1, PGE2) ^[9] , endothelium-dependent hyperpolarizing factor (EDHF) ^[9] , natriuretic peptide ^[10]
Growth factors	Vascular endothelial growth factor (VEGF) ^[11] , interleukin (IL) ^[12] , epidermal growth factor (EGF) ^[13] , basic fibroblast growth factor (bFGF) ^[14] , fibroblast growth factor (FGF) ^[14] , transforming growth factor (TGF) ^[14] , platelet-derived growth factor (PDGF) ^[15] , insulin like growth factor (IGF) ^[16]

加致使血压上升, 而血压升高反过来又加重血管重塑, 损害血管功能和结构。血管重塑和血压升高两者互为因果, 互相影响, 血管重塑是高血压病及并发症和器官功能衰竭的重要原因。

2 血管重塑在高血压病程进展中的分子机制

在高血压病中, 动脉经历血管重塑后, 刚度增加, 血管顺应性及可扩张性降低, 主要表现为内皮功能障碍, 中膜平滑肌细胞的增殖和迁移, 血管外膜成纤维细胞凋亡和转化, 大量细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 合成、降解及重新排列等过程。

2.1 内皮功能障碍

血管内皮作为体内活跃的“内分泌组织”和“代谢组织”, 在血管重塑过程中发挥着关键的作用。血管内皮对病理性刺激做出应答, 影响了自身正常的调节作用, 造成血管舒张功能障碍和黏附功能障碍, 继而破坏血管正常的结构, 发生血管重塑。反之, 活跃的血管重塑过程中伴有内皮功能障碍, 而这种功能上的改变往往先于形态的改变。在球囊损伤血管诱发的动物血管重塑模型中, 内皮依赖的血管舒张功能受损, 因此认为内膜增生 (即血管重塑) 可促使内皮功能障碍^[23] (图 1)。

2.1.1 血管紧张素II (AngII)与血管重塑

越来越多的证据表明全身及血管局部肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin-system, RAS) 激活在高血压、动脉粥样硬化、血管损伤和再狭窄以及动脉瘤形成过程中的血管重塑中发挥关键作用, 其中 AngII 是该系统作用的关键因子^[4]。高血压时血管内皮功能失调, 使 NO/AngII 比例失衡, 导致血小板聚集, 促进血管重塑。RAS 除参与血管紧张素-醛固酮分泌调节外, 还能激活前列腺素 (prostaglandin E, PGE) 合成, 提高 AngII 受体 (AT) 亲和力, 刺激血管增生和肥厚^[8]。血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 可将 AngII 降解为 Ang1-7 以拮抗 AngII 的作用。ACE2 缺陷小鼠巨噬细胞中炎症因子 (MCP-1、TNF-1、IL-11) 的表达明显增强, 促进单核细胞与内皮细胞 (endothelial cells, ECs) 黏附, 诱导 ECs 炎症^[5] (图 1)。

2.1.2 内皮素-1 (endothelin 1, ET-1)与动脉重塑

在高血压病早期代偿性调节发生时, 血管产生一种强效血管收缩因子 ET-1, 其可通过与受体 ET_A 或 ET_B 结合后, 以自分泌或旁分泌的方式作用于相

邻 ECs 和 SMCs^[6]。最先在实验性高血压模型如醋酸脱氧皮质酮-盐高血压模型、Dahl 盐敏感性和卒中倾向性自发性高血压大鼠中观察到 ET-1 诱导血压升高和血管肥大^[24]。特异性敲除 ET-1 和人 ET-1 转基因模型也进一步证实了 ET-1 在血管性疾病中的重要性^[25]。ET-1 转基因小鼠中 ET-1 增加直接诱导阻力血管的肥大性重塑, 且 ET-1 仅在 ECs 中过度表达, 分泌至 SMCs, 诱导细胞生长和 ECM 沉积, 导致小动脉重塑。此外, ET-1 通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶活化产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 而参与血管重塑^[26]。总之, ET-1 的激活与炎症效应及动脉重塑有关 (图 1)。

2.1.3 酪氨酸激酶受体Tie与血管生成

血管内皮功能障碍在早期高血压病中普遍存在, 其中内皮细胞特异性酪氨酸激酶受体 Tie1 可促进炎症性血管重塑, 并维持血管的完整性。低剪切应力依赖性 Tie1 可通过调节 Tie2 和 Krueppel 样因子 2 (Krueppel-like factor 2, KLF2) 参与血管重塑^[27]。血管生成素 2 (angiopoietin 2, ANGPT2) 是 Tie2 内皮自分泌配体。KLF2 表达增加可诱导 Tie2, 抑制 ANGPT2, 抑制 ECs 凋亡, 诱导血管重塑, 最终引起视网膜血管退化^[28]。因此, Tie1 和 Tie2 的协同作用对于血管生成和重塑是必不可少的 (图 1)。

2.2 VSMCs增殖

高血压病进展中发生血管重塑的另一个关键特征是 VSMCs 增殖。VSMCs 的非增殖表型可能通过病理刺激调节细胞增生或肥大, 导致血管壁厚度增加; 当其转变成合成表型时, 则表现为增殖和迁移活性增加, 收缩性丧失和 ECM 发生异常^[29]。

2.2.1 AngII与血管增殖和肥大

AngII 通过激活 MAPK、PKC、PKA 等信号通路促进 VSMCs 增殖和迁移, 炎症过程和基质沉积, 导致内膜增厚和血管纤维化, 促进血管重塑。ACE2/AngII 信号通过调节 JAK2-STAT3-SOCS3 和 profilin-1/ERK 通路促进血管增殖和肥大^[30]。此外, AngII/AT1 信号引起核转录因子 (NF- κ B) 转位, 上调 MMP9 表达, 促进 VSMCs 增殖和分化, 诱导血管肥大和重塑。AngII 也可增加交感神经末梢释放儿茶酚胺, 并通过刺激醛固酮分泌, 进一步加重血管重塑^[31] (图 1)。

2.2.2 ROS与VSMCs增殖

细胞的氧化应激效应也参与了血管重塑。ROS

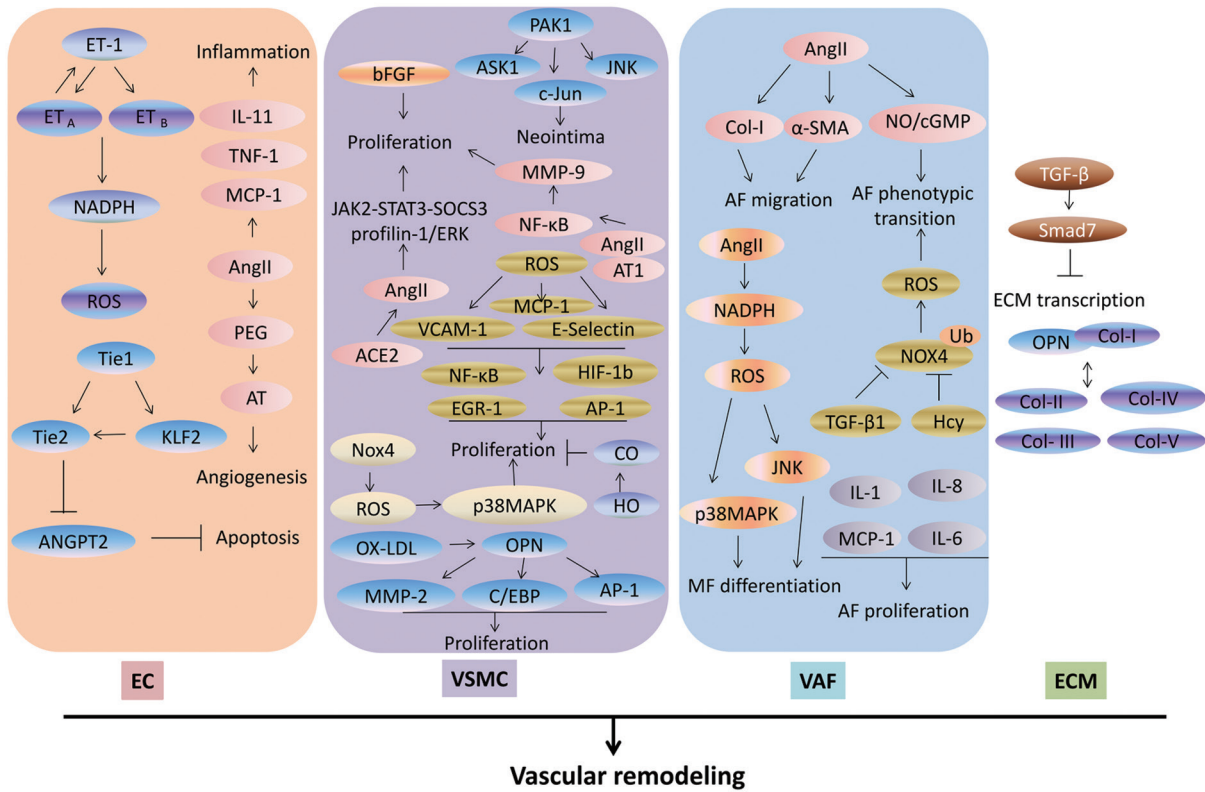


图 1. 血管重塑在高血压病发生及病程进展中的分子机制

Fig 1. The molecular mechanisms of vascular remodeling in the pathogenesis and progression of hypertension. Key characteristics of vascular remodeling during progression of hypertension include endothelial dysfunction, proliferation of vascular smooth muscle cells, and early inflammation of the outer membrane, adventitial fibroblasts phenotypic transformation, extracellular matrix synthesis and degradation. EC: endothelial cell; VSMC: vascular smooth muscle cell; VAF: vascular adventitial fibroblast; ECM: extracellular matrix; ET-1: endothelin 1; KLF2: Krueppel-like factor 2; ANGPT2: angiotensin II type 2 receptor type 2; OPN: osteopontin; PAK1: p21-activated kinase 1; AF: adventitial fibroblasts; MF: myofibroblasts.

诱导 VSMCs 向增殖表型转变有助于高血压病血管肥厚和重塑，其特征在于血管腔减少，介质厚度增加，刚度增加以及可扩张性降低^[32]。ROS 增加促进炎症基因表达，如血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)，单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 和 E-选择蛋白，并促进氧化应激敏感的转录因子激活，如 NF- κ B，激活蛋白 1 (activator protein 1, AP-1)，低氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 和早期生长反应蛋白-1 (early growth response gene-1, EGR-1)，最终诱导 SMCs 增殖和血管重塑^[33]。另外，烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, Nox4) 刺激 ROS 产生，介导 p38MAPK 通路，诱导 ECs 迁移和肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cells, PAMSCs) 增殖，引起血管重塑^[13]。氧化应激

和缺氧诱导血红素加氧酶表达，产生的少量 CO 具有抗炎、抗增殖和血管扩张的功能，抑制血管重塑^[34] (图 1)。靶向 ROS 减少 VSMCs 增殖，防止血管细胞去分化和抑制纤维化可能是改善高血压血管重塑的有效方法之一。

2.2.3 骨桥蛋白(osteopontin, OPN)与血管重塑

近年来 OPN 也成为高血压病发展中血管重塑的关键因素。OPN 在高血压大鼠主动脉中升高 1.2~3 倍，与收缩压呈正相关，表明 OPN 是高血压病诱发血管重塑的生物标志物和自分泌信号分子^[35]。体外研究显示 OPN 与 VSMCs 增殖和迁移相关，为新型 SMCs 产物。OPN 通过调节炎症细胞趋化性来增加 VSMCs 的迁移和增殖，并参与血管炎症^[36]。氧化型低密度脂蛋白、缺氧和机械性损伤刺激上调 OPN 表达，参与 AP-1 和 C/EBP 信号通路，促进 VSMCs 增殖，导致血管重塑^[37]。另外，高血压病

血管系统中 Akt1/AP-1 介导的信号通路上调 OPN 表达, 促进基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloprotein-2, MMP2) 分泌, 导致血管重塑^[38](图 1)。

2.2.4 碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)与VSMCs迁移

VSMCs 合成的内源性 bFGF 在体内外诱导细胞增殖中起关键作用。自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR) 的 VSMCs 中 bFGF 基因表达水平的升高与内源性 VEGF、ET-1、TGF- β 1 的 mRNA 表达水平和血管壁机械应力相关^[14]。另外, bFGF 也诱导 VSMCs 迁移和 ECM 合成。因此, bFGF 是高血压病血管重塑中重要的细胞因子(图 1)。

2.2.5 p21活化激酶1 (p21-activated kinase 1, PAK1)与血管内膜增生

在血管重塑过程中, ERK1/2 磷酸化增加而导致 VSMCs 过度增殖和肥大^[39]。此外, 小 G 蛋白的效应激酶 PAK1 活化不仅调控 VSMCs 迁移参与血管重塑的早期阶段, 而且参与 VSMCs 增殖的慢性重塑期^[40]。PAK1 下游信号也已证实参与动脉损伤的血管重塑, 如细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal regulating kinase-1, ASK1), c-Jun NH2-末端激酶 (c-Jun NH2-terminal kinase, JNK) 和 c-Jun^[41]。因此, PAK1 可能通过激活上述两种激酶而部分诱导 c-Jun 参与内膜增生, 并在血管新生内膜区域持续活化(图 1)。

2.2.6 尾加压素II (urotensin II, UII)与VSMCs增殖

研究表明, 源于硬骨鱼类尾部神经分泌系统的 UII 是一种比 ET-1 更有效的血管收缩剂, 可调节 Ang 信号并促进 VSMCs 增殖。而 UII 受体拮抗剂 Urantide 则可有效地减轻野百合碱诱导的大鼠肺动脉高压, 阻断肺血管重塑^[7]。

2.3 外膜炎反应

在内膜球囊损伤的初始阶段, 血管重塑的关键触发因素之一是外膜早期炎症, 包括巨噬细胞和中性粒细胞的浸润以及炎症因子如 IL-1、IL-6、IL-8 和 MCP-1^[12]。炎症反应促进外膜成纤维细胞 (adventitial fibroblasts, AF) 的活化和增殖, 导致外膜重塑^[42]。同时, 肌成纤维细胞 (myofibroblasts, MF) 释放炎症因子, 如 MCP-1, 募集巨噬细胞和嗜中性粒细胞向外膜渗入^[43]。MF 产生富含胶原纤维的外膜, 刚度增加, 血管壁增厚, 进一步减小血管腔尺寸。AngII 可能通过 ERK1/2 信号通路下调血管外膜过氧化氢酶 (catalase, CAT) 的表达, 进而促进血管重

塑的发生, 导致血管病理性重塑发生^[44](图 1)。

2.4 血管外膜成纤维细胞表型转化

血管外膜是血管壁结构和功能的基本调节剂。AF 被激活后转移到 MF 中, 增殖并迁移到中膜和内膜, 参与血管重塑进程^[45]。在这一过程中, AngII 上调 I 型胶原蛋白 (type I collagen, Col-I) 和 α 平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 的表达, 促进 AF 迁移, 或通过 NO/ 环磷酸鸟苷信号通路介导 AF 表型转化, 诱导血管重塑^[46]。另外, 非 Smad 依赖性途径导致成纤维细胞增殖使得组织纤维化, AngII 通过 NADPH 氧化酶产生 ROS, 激活 p38MAPK 和 JNK 信号从而诱导 MF 分化^[47]。TGF- β 1 和同型半胱氨酸抑制 Nox4 泛素化中产生的 ROS, 增加了外膜 Nox4 的表达, 促进 AF 分化, 参与血管重塑^[48]。综上, 外膜重塑在动脉粥样硬化形成和再狭窄方面发挥了更重要的作用(图 1)。

2.5 ECM重塑

ECM 的合成和降解是一个动态过程, 存在于血管重塑的整个过程中。ECM 的主要成分如胶原蛋白 (collagen, Col)、OPN、纤维连接蛋白、玻连蛋白、层粘连蛋白、血小板反应蛋白等可在细胞外过度沉积^[49]。当动脉受损时, ECM 可通过合成新分子、原有成分重组、蛋白降解, 诱导快速发生重塑。TGF- β 是诱导 Col-I 表达的关键因子之一。合成和分泌不同的 Col-I 多肽受两条独立的途径控制: TGF- β 活化蛋白途径和其下游 Smad 信号途径。在 Smad 依赖性途径中, Smad7 是靶向 DNA 的 Smad 转录的调控因子, 可减少 ECM 基因转录^[50]。OPN 最初是从骨骼中克隆, 是一种含精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸的 ECM 磷蛋白, 参与细胞黏附和迁移。在正常动脉中, 纤维状 Col-I 和 III 是 ECM 的主要成分。OPN 可以直接与 Col-I 结合并与 Col-II、III、IV、V 以及纤连蛋白相互作用参与胶原合成和积累的血管重塑过程^[51, 52](图 1)。

3 中药干预高血压病血管重塑

高血压病是全身动脉血管病变的综合征, 周身血管是一个网络心脑肾等器官统一的有机血脉整体, 以血管重塑为研究对象更符合中医的“整体观”^[53]。痰瘀阻络、络脉痹阻、络脉气滞是高血压血管病变的机制。Duan 等人^[54]在观察不同中医辨证证型高血压病患者的血管重塑变化时发现: 不同中医证型的高血压病患者常伴有不同程度的血流速

度异常和血管重塑,尤其是痰湿壅盛证和阴阳两虚证病人,对其控制血压的同时,进行辨证治疗能改善动脉血循环,减少靶器官损害。Wang 等人^[55]研究原发性高血压病患者血管重塑与中医证型的相关性后证实:痰湿壅盛证、肝肾阴虚证、阴阳两虚证血管重塑的程度较重,中医的肝肾亏虚和痰、湿可能共同参与了血管重塑。

3.1 中药复方对高血压血管重塑的作用

血府逐瘀汤是临床中用于活血祛瘀,行气止痛的中药之一,主要组成为当归、牛膝、红花、桃仁、川芎、生地、枳壳、甘草、赤芍、柴胡及桔梗。对 86 例老年高血压患者用血府逐瘀汤联合阿托伐他汀治疗,结果显示联用对患者血管功能及重塑状态的影响优于单用阿托伐他汀,对于患者的心血管功能状态的改善发挥着积极的临床作用,这与其在扩血管、降血压及修复血管内皮功能及新生方面的作用有关^[56]。

当代名中医吴以岭院士提出“脉络血管系统”和“脉络病变”的现代概念,并巧妙运用了中医络病理论,研制出通心络胶囊(Tongxinluo),由人参、水蛭、全蝎、赤芍、蝉蜕、土鳖虫、蜈蚣、檀香、降香、乳香(制)、酸枣仁(炒)、冰片组方。选取 60 例高血压病患者(中医属痰瘀互结证),治疗组患者予以西医标准降压治疗高血压病的基础上加服通心络胶囊,对照组患者仅予西医标准降压治疗。结果表明通心络对 VEGF 有双向调节作用,当心肌缺血时可增加新生血管;当存在不稳定斑块时,则可抑制滋养血管诱发的斑块内出血。另外,通心络可改善痰瘀互结型高血压病患者的颈动脉内膜厚度,逆转血管重塑^[57]。通心络也可降低肺动脉高压大鼠模型的平均肺动脉压和右心室肥厚指数,并通过减少小肺动脉增厚、平滑肌肥厚和增殖来防止血管重塑^[58]。

活血化瘀类中药复方丹参滴丸(主要组成为丹参、三七、冰片)可用于原发性高血压血瘀证的治疗,选取 61 例原发性高血压 1、2 级血瘀证男性患者,以高血压危险度分层为中高危者为观察对象,发现复方丹参滴丸通过改善患者的血脂,纠正血压昼夜节律,且可改善颈动脉内中膜的厚度,从而逆转高血压的血管重塑,防治高血压靶器官的损害^[59]。

著名中西医结合心血管疾病专家廖家珍教授认为血栓形成,炎性细胞浸润和局部组织在内的血管重塑过程最终导致再狭窄的过度修复类似于手术创

伤修复的病理学^[60]。采用创伤修复的理念和中医补气益气,活血化瘀,解毒养颜的方法开发益气活血解毒方剂(Yiqihuoxuejiedu formula),其主要组成为人参、丹参、赤芍、三七、黄连等,对抑制血管增生、降低血脂、减轻新生内膜胶原含量有一定的作用。益气活血解毒方可早期减少外膜增生,抑制内膜增生,降低血管壁厚度,提高外膜顺应性,从而抑制血管重塑。抑制外膜成纤维细胞的增殖和分泌是该复方的特征^[61]。益气活血解毒方减轻内膜增生和外膜面积,明显减少外膜 CD68 和 Cx43 的表达,降低 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP),但不降低 MCP-1。提示益气活血解毒方通过降低炎症反应包括降低巨噬细胞浸润和全身性非特异性炎症反应以及抑制间隙连接蛋白而抑制血管重塑,尤其是外膜增生^[62]。

丹红注射液(Danhong injection)是由丹参、红花中药组成的复方制剂,丹红相辅祛瘀生新,除邪而不伤正,共奏活血化瘀、通脉舒络之功。研究表明丹红注射液上调激肽释放酶(kallikrein)和血浆激肽释放酶 B(plasma kallikrein B, KLKB)基因的表达,显著增加主动脉管腔与外径之比,上调激肽释放酶-激肽系统以减少血管重塑,发挥抗高血压作用^[63]。

芩丹降压汤(Qindanjiangya decoction)由黄芩、黄连、钩藤、桑寄生、益母草、丹参、川芎、地龙等组方,其通过干扰 bFGF 抑制 VSMCs 增殖从而改善高血压病血管重塑。芩丹降压汤还可抑制 OPN 的 mRNA 表达,逆转 SHR 的血管重塑,有效降低血压^[64]。

清眩降压汤(Qingxuan jiangya decoction)中天麻、钩藤平肝潜阳熄风为君;苦丁茶散肝风,清头目,活血脉;杜仲补益肝肾;夜交藤搜风通络,养心安神;黄芩、桑叶、菊花清肝热,平肝阳;牛膝祛瘀通络,引血下行以折其阳亢;生地黄清热养阴以滋肾水^[65]。清眩降压汤治疗可显著降低 SHR 颈动脉中膜厚度和中膜厚度/管腔内径的比值,表明清眩降压汤可逆转高血压患者血管重塑。此外,清眩降压汤通过抑制凋亡 B 细胞白血病/淋巴瘤 2(B-cell leukemia/lymphoma 2, Bcl-2)表达显著诱导 VSMCs 凋亡,逆转血管重塑^[66]。配合盐酸可乐定通过血管运动中枢抑制交感神经冲动传递而降压并不影响肾血流量及肾小球滤过率,联合氢氯噻嗪的利尿剂及牛膝的扩血管作用,更优化平肝宁心,利水降压的治疗原则^[67]。

3.2 中药有效成分对高血压病血管重塑的效应机制

3.2.1 生物碱类

异钩藤碱 (isorhynchophylline) 是一种从中草药钩藤 (*Uncaria rhynchophylla*) 中分离得到的四环羟吲哚生物碱, 通过介导细胞周期阻滞, 有效地拮抗 AngII 诱导的大鼠 VSMCs 增殖。异钩藤碱阻断 PDGF-Rb 磷酸化及下游 Akt/GSK3 β 、ERK1/2 和 STAT3 信号转导, 降低细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 表达和增加 p27Kip1 蓄积, 抑制 VSMCs 增殖, 从而抑制血管重塑^[15]。

半边莲生物碱 (lobelia chinensis lour alkaloids, LCLA) 为我国传统抗蛇毒中草药半边莲的有效成分, 可减轻高脂血症大鼠主动脉内皮细胞损伤, 减少 VSMCs 增殖, 抑制 ET-1 释放, 降低外周阻力, 从而降低血压。此外, LCLA 下调 ET-1 后抑制 VSMCs 有丝分裂, 降低 c-fos 和 c-myc 表达而拮抗促成纤维细胞增生。另外, LCLA 在减少胶原降解的同时增加胶原的合成和分泌, 促进 VSMCs 增殖, 降低肾素活性, 对防治肾性高血压所致的血管病变和逆转血管重塑有一定作用^[68]。

众所周知, 作为第二信使的 Ca²⁺ 可与钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 结合形成 Ca²⁺-CaM 复合物, 激活钙调蛋白激酶 II (calmodulin kinase II, CaMKII) 从而促进血管平滑肌细胞迁移、黏附和增殖^[69]。苦参碱 (Matrine) 作为传统中药苦参 (*Sophora flavescens* Ait) 的主要生物活性成分, 可降低 PKA 的活性和血管扩张刺激磷蛋白 (vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP) 的磷酸化, 下调 VSMCs 内游离 Ca²⁺ 浓度, 从而改善血管重塑。此外, 氧化苦参碱 (Oxymatrine) 是苦参中含量最高的生物碱, 可以减少低氧性肺动脉高压大鼠肺血管周围单核细胞/巨噬细胞和 T 细胞聚集, 抑制 NF- κ B 活化, 降低炎症因子表达, 抑制血管重塑^[70]。

3.2.2 黄酮类

羟基红花黄色素 A (hydroxysafflor yellow A) 是红花黄色素活血化瘀功效的主要有效成分, 属于查尔酮类化合物, 它能以浓度依赖性方式激活缺氧性肺动脉高压大鼠 SMCs 的 K⁺ 通道, 抑制增殖, 诱导凋亡, 逆转肺动脉重塑^[71]。

葛根素 (puerarin) 是从葛根根分离出的异黄酮化合物。葛根素能促进 Dahl 盐敏感高血压大鼠中内皮细胞释放 NO, 加快 ET-1 诱导的血管收缩, 抑制 NF- κ B 和磷酸化 MAPK (ERK1/2), 抑制主动

脉肥厚和重塑, 改善血管功能^[72]。另外, 葛根素促使新生内膜的形成, 降低 CaM 活性, 下调 c-fos、c-myc 表达, 从而抑制血小板聚集, 抑制 VSMCs 增殖和迁移, 最终抑制动脉损伤部位的血管重塑^[73]。

木犀草素 (luteolin) 是一种天然四羟基黄酮化合物, 可以通过抑制 MAPK 信号通路和 ROS 的产生抑制 AngII 诱导的 VSMCs 的增殖和迁移, 从而改善高血压血管重塑^[74]。

3.2.3 多酚类

白藜芦醇 (resveratrol) 是来源于花生、葡萄、虎杖、桑椹等植物的一种多酚类化合物^[75]。采用白藜芦醇治疗 4 周可改善胶原堆积, 降低 Col-I 和 Col-III 的表达, 同时下调肺动脉 NOX4 表达, 显著减轻肺血管重塑。白藜芦醇还可明显下调缺氧诱导的 NOX4 表达, 并产生 ROS 和 MDA, 抑制 PSMCs 增殖, 提示抑制 NOX4 来源的 ROS 生成可能有助于白藜芦醇对肺血管重构的保护作用^[76]。白藜芦醇通过抑制 MAPK/ERK1 和 PI3K/AKT 通路下调低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的表达, 抑制肺动脉周围炎性细胞浸润, 减轻低氧引起的肺动脉高压和血管重塑^[77]。白藜芦醇上调沉默调节蛋白 1 (sirtuin-1, SIRT1) 和 p21 表达, 下调 cyclin D1 表达, 抑制 PSMCs 增殖, 降低肺动脉压, 减轻肺动脉重塑^[78]。此外, 白藜芦醇可以通过上调 ACE2-Ang1-7-Mas 轴降低 AngII 的含量, 使之转变为 Ang1-7, 并且降低 AngII 诱导的 VSMCs 增殖, 发挥其抗动脉重塑及心血管保护作用^[79]。

原花青素是一类广泛存在于植物界的多酚化合物的总称, 其中以葡萄籽的含量最为丰富。葡萄籽原花青素 (grape seed procyanidin, GSP) 是由不同数量的儿茶素和 (或) 表儿茶素聚合而成。GSP 不仅能显著降低肾血管性高血压大鼠尾动脉收缩压, 而且对血管重塑有明显的逆转作用, 其机制可能与降低主动脉中 AngII 和 ET 的含量, 抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 ERK1/2 的表达有关。AngII 含量降低导致醛固酮及 RAAS 系统诱导的儿茶酚胺含量降低, 同时抑制 VSMCs 核酸合成, 减少 IL-10 和 TNF- α 等炎症因子的表达, 缓解血管重塑^[80]。

3.2.4 丹参

丹参是临床最常用的中药之一, 丹参的药效物质基础主要包括水溶性的丹酚酸类和脂溶性的丹参酮类。丹参具有“祛瘀止痛、活血通经、清心除烦”

等传统功效。丹参可逆转 AF 分化为 MF，抑制 MF 分泌 Col-1 和 ET-1，从而减少血管壁厚度和 ECM 沉积。另外，丹参通过抑制 SHR 的氧化应激和 TGF- β /Smad 通路显著降低收缩压，缓解血管重塑^[81]。从丹参中提取的丹酚酸 A (Salvianolic acid A) 是抑制血管重塑的重要成分。丹酚酸 A 通过抑制 MMP9 的表达，从而降低血管内皮细胞损伤，保持血管内膜通透性和完整性，改善 SHR 大鼠血管舒张功能^[82]。丹酚酸 A 对高血压病引起的靶器官损伤 (如肾损伤，视网膜血管重塑) 具有潜在的保护作用。另外，丹酚酸 A 可激活骨形态发生蛋白 II 型受体 (bone morphogenetic protein receptor II, BMPRII)-Smad 通路，抑制细胞凋亡，改善野百合碱诱导的肺动脉高压大鼠肺动脉重塑^[83]。丹参混合水提物可通过降低 SD 大鼠 AFs 中 ROS 的产生，上调 Smad 7 表达，改善血管重塑和氧化应激，缓解高血压^[81]。丹参酮 IIA 和丹皮酚均可抑制 AngII 诱导的 AF 增生和胶原合成，改善血管重塑^[61]。

综上，生物碱类化合物发挥减轻内皮损伤，抑

制 SMCs 增殖，促成纤维细胞增生，促胶原分泌等作用缓解血管重塑；黄酮类化合物主要作用于血管平滑肌，抑制其增殖从而改善血管重塑。多酚类则可减轻肺血管重塑，或是降低肾血管性高血压大鼠尾动脉收缩压，逆转血管重塑 (表 2)。此外，在药物治疗高血压病方面，离子通道也是药物直接作用靶点之一，苦参碱作用于钙离子通道，羟基红花黄色素 A 调节钾离子通道，因此以改善 VSMCs 离子通道异常的药物可能成为靶向治疗高血压病血管重塑的有效途径之一。

4 结语

中医药对于治疗高血压病血管重塑，缓解临床症状及降低并发症确有疗效。临床诊治高血压病时，应注重审证求因，辨证论治，抓住阴阳失衡、本虚标实的本质，倡导中西医结合。近年来中药复方或有效成分由于其高效、低毒、多靶点等优点在高血压血管重塑中的作用备受关注。经基础实验和临床研究证实，中医多种治法及一些中药有效成分通过

表2. 中药复方及有效成分干预高血压血管重塑的分子机制

Name	Mechanism	Effect	References
Tongxinluo	\uparrow eNOS, \uparrow HIF-1, \uparrow VEGF	\uparrow Vasodilatation, \uparrow angiogenesis	57
Yiqihuoxuejiedu formula	\downarrow CD68, \downarrow Cx43, \downarrow CRP	\downarrow Intimal hyperplasia	62
Danhong injection	\uparrow Kallikrein, KLKB	\uparrow Kallikrein system	63
Qindanjiangya decoction	\downarrow bFGF	\downarrow VSMCs proliferation	64
Qingxuan jiangya decoction	\downarrow Bcl-2	\uparrow VSMCs apoptosis	65
Isorhynchophylline	\downarrow PDGF-R β , Akt/GSK3 β , ERK1/2, STAT3, Cyclin D1, \uparrow p27Kip1	\downarrow VSMCs proliferation	15
LCLA	\downarrow ET-1, \downarrow c-fos, \downarrow c-myc	\uparrow Fibroblast proliferation	66
Matrine	\downarrow Cyclin D, \downarrow Ca ²⁺	\downarrow VSMCs proliferation	69
Oxymatrine	\downarrow NF- κ B	\downarrow Pulmonary vessels inflammation	70
Hydroxysafflor yellow A	\uparrow K ⁺ channel	\downarrow VSMCs proliferation	71
Puerarin	\downarrow c-fos, \downarrow c-myc	\downarrow VSMCs proliferation	72, 73
Luteolin	\downarrow ROS	\downarrow VSMCs proliferation	74
Resveratrol	\downarrow ROS, MAPK/ERK1, PI3K/AKT, SIRT1	\downarrow PASMCs proliferation	75–79
GSP	\downarrow AngII, \downarrow TNF- α	\downarrow VSMCs proliferation	80
Danshen	\downarrow TGF- β /Smad	\downarrow Systolic pressure	81
Salvianolic acid A	\downarrow MMP9, BMPRII-Smad	\downarrow ECs injury, apoptosis	82, 83

eNOS: endothelial nitric oxide synthase; HIF-1: hypoxia inducible factor-1; VEGF: vascular endothelial growth factor; CRP: C reactive protein; KLKB: plasma kallikrein B; bFGF: basic fibroblast growth factor; Bcl-2: B-cell lymphoma-2; PDGF-R β : platelet-derived growth factor receptor beta; GSK3 β : glycogen synthase kinase-3 β ; ERK1/2: extracellular regulated protein kinases 1/2; STAT3: signal transducers and activators of transcription 3; LCLA: lobelia chinensis lour alkaloids; ET-1: endothelin-1; NF- κ B: nuclear factor κ B; ROS: reactive oxygen species; MAPK: mitogen-activated protein kinases; SIRT1: sirtuin-1; GSP: grape seed procyanidin; AngII: angiotensin II; TNF- α : tumor necrosis factor- α ; TGF- β : transforming growth factor β ; MMP9: matrix metalloproteinase 9; ECs: endothelial cells. \uparrow : increase; \downarrow : decrease.

介导 RAS, 调节多种细胞因子、炎症因子和离子通道, 改善血管内膜、中膜、外膜异常超微结构等, 以预防或逆转高血压病血管重塑。尤其早期、长期配合中药治疗具有防止血管重塑发生的作用, 为高血压靶器官保护的药物研究开拓了思路。

目前高血压病血管重塑研究大多集中在动物模型或体外实验, 其相关的临床研究证据尚不充分, 样本量较小, 缺乏对临床不良反应和预后的评价, 还有待开展大规模的临床前期验证和更深入的机制探讨。目前在研究领域还有部分问题亟待阐述, 包括: (1) 血管重塑是一个动态的过程, 根据高血压病发生和进展的阶段性和不同时期其血管变化对机体组织器官的效果和机制不尽相同。因此, 在高血压病的防治过程中不能单纯或绝对的抗血管重塑。(2) 由于中医药多靶点、多阶段和多环节治疗特点, 其参与高血压病血管重塑的机制不能局限于从单一的作用靶点和信号通路来进行阐述。(3) 中医药的成分复杂, 应发挥其注重整体调节的优势, 从药物归经入手, 通过高通量药物筛选、基因富集分析和全基因组测序等技术寻找影响高血压病血管重塑的药效物质基础, 对药物的研发和药方的精简更加具有战略意义。因此, 明晰高血压病血管重塑机制, 找到其关键作用靶点或信号通路, 将为中医药基础研究、新药开发、临床实践提供科学依据。

* * *

致谢: 本综述受国家自然科学基金项目 (No. 81774130, 81670268, 81541097)、湖南省杰出青年基金 (No. 2018JJ1018)、湖南省中医药管理局重点项目 (No. 201614); 湖南省教育厅项目 (No. 15A138, 16C1210)、以及湖南中医药大学“十三五”一层次学科(药学)项目资助。

参考文献

- 1 Hayashi K. Adaptation and remodeling of vascular wall; biomechanical response to hypertension. *J Mech Behav Biomed Mater* 2009; 2(1): 3–19.
- 2 Gibbons GH. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330(20): 1431–1438.
- 3 Lemarié CA, Tharaux PL. Extracellular matrix alterations in hypertensive vascular remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48(3): 433–439.
- 4 Cui M, Cai Z, Chu S, Sun Z, Wang X, Hu L, Yi J, Shen L, He B. Orphan nuclear receptor Nur77 inhibits angiotensin II-induced vascular remodeling via downregulation of β -catenin. *Hypertension* 2016; 67(1): 153–162.
- 5 Thomas MC, Pickering RJ, Tsorotes D, Koitka A, Sheehy K, Bernardi S, Toffoli B, Nguyen-Huu TP, Head GA, Fu Y, Chin-Dusting J. Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse. *Circ Res* 2010; 107(7): 888–897.
- 6 Schiffrin EL. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. *Am J Hypertens* 2001; 14(6 Pt 2): 83S–89S.
- 7 Tiwari S, Ndisang JF. Heme oxygenase system and hypertension: a comprehensive insight. *Curr Pharm Des* 2014; 20(9): 1354–1369.
- 8 Zhai LH (翟丽华), Dong SH. Vascular remodeling in hypertension and vascular regression associated with antihypertensive therapy. *Chin J Hyperten (高血压杂志)* 2001; 9(1): 79–81 (in Chinese).
- 9 Dunn SM, Hilgers RH, Das KC. Decreased EDHF-mediated relaxation is a major mechanism in endothelial dysfunction in resistance arteries in aged mice on prolonged high-fat sucrose diet. *Physiol Rep* 2017; 5(23). pii: e13502. doi: 10.14814/phy2.13502.
- 10 Bubb KJ, Aubdool AA, Moyes AJ, Lewis S, Drayton JP, Tang O, Mehta V, Zachary IC, Abraham DJ, Tsui J, Hobbs AJ. Endothelial C-type natriuretic peptide is a critical regulator of angiogenesis and vascular remodeling. *Circulation* 2019; 139(13): 1612–1628. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036344.
- 11 Kalinowski A, Plowes N J, Huang Q, Berdejo-Izquierdo C, Russell RR, Russell KS. Metalloproteinase-dependent cleavage of neuregulin and autocrine stimulation of vascular endothelial cells. *FASEB J* 2010; 24(7): 2567–2575.
- 12 Seo KW, Lee SJ, Ye BH, Kim YW, Bae SS, Kim CD. Mechanical stretch enhances the expression and activity of osteopontin and MMP-2 via the Akt1/AP-1 pathways in VSMCs. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 85: 13–24.
- 13 Lee SJ, Baek SE, Jang MA, Kim CD. Osteopontin plays a key role in vascular smooth muscle cell proliferation via EGFR-mediated activation of AP-1 and C/EBP β pathways. *Pharmacol Res* 2016; 108: 1–8.
- 14 Wang Y, Tian W, Xiu C, Yan M, Wang S, Mei Y. Urapidil improves the structure and function of right ventricle as determined by echocardiography in monocrotaline-induced pulmonary hypertension rat model. *Clin Rheumatol* 2019; 38(1): 29–35.
- 15 Guo H, Zhang X, Cui Y, Deng W, Xu D, Han H, Wang H, Chen Y, Li Y, Wu D. Isorhynchophylline protects against pulmonary arterial hypertension and suppresses PSMCs proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 450(1): 729–734.
- 16 Sun M, Ramchandran R, Chen J, Yang Q, Raj JU. Smooth

- muscle insulin-like growth factor-1 mediates hypoxia-induced pulmonary hypertension in neonatal mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 55(6): 779–791.
- 17 Yu H, Fellows A, Foote K, Yang Z, Figg N, Littlewood T, Bennett M. FOXO3a (forkhead transcription factor O subfamily member 3a) links vascular smooth muscle cell apoptosis, matrix breakdown, atherosclerosis, and vascular remodeling through a novel pathway involving MMP13 (Matrix Metalloproteinase 13). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018; 38(3): 555–565.
 - 18 Plows D, Briassouli P, Owen C, Zoumpourlis V, Garrett MD, Pintzas A. Ecdysone-inducible expression of oncogenic Ha-Ras in NIH 3T3 cells leads to transient nuclear localization of activated extracellular signal-regulated kinase regulated by mitogen-activated protein kinase phosphatase-1. *Biochem J* 2002; 362(Pt 2): 305–315.
 - 19 Zhao X, Kong J, Zhao Y, Wang X, Bu P, Zhang C, Zhang Y. Gene silencing of TACE enhances plaque stability and improves vascular remodeling in a rabbit model of atherosclerosis. *Sci Rep* 2015; 5: 17939.
 - 20 Pastormerlo L E, Maffei S, Latta DD, Chubuchny V, Susini C, Berti S, Clerico A, Prontera C, Passino C, Januzzi JL Jr, Emdin M, Chiappino D. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a marker of vascular remodeling and subclinical atherosclerosis in asymptomatic hypertensives. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(4): 366–376.
 - 21 Cui X, Chopp M, Zacharek A, Dai J, Zhang C, Yan T, Ning R, Roberts C, Shehadah A, Kuzmin-Nichols N, Sanberg CD, Chen J. Combination treatment of stroke with sub-therapeutic doses of Simvastatin and human umbilical cord blood cells enhances vascular remodeling and improves functional outcome. *Neuroscience* 2012; 227: 223–231.
 - 22 Guo X, Shi N, Cui XB, Wang JN, Fukui Y, Chen SY. Dedicator of cytokinesis 2, a novel regulator for smooth muscle phenotypic modulation and vascular remodeling. *Circ Res* 2015; 116(10): e71–e80.
 - 23 Orozco LD, Liu H, Perkins E, Johnson DA, Chen BB, Fan F, Baker RC, Roman RJ. 20-Hydroxyeicosatetraenoic acid inhibition attenuates balloon injury-induced neointima formation and vascular remodeling in rat carotid arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 346(1): 67–74.
 - 24 Renna NF, de las Heras N, Miatello RM. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. *Int J Hypertens* 2013; 2013: 808353.
 - 25 Amiri F, Virdis A, Neves M F, Iglarz M, Seidah NG, Touyz RM, Reudelhuber TL, Schiffrin EL. Endothelium-restricted overexpression of human endothelin-1 causes vascular remodeling and endothelial dysfunction. *Circulation* 2004; 110(15): 2233–2240.
 - 26 Barhoumi T, Briet M, Kasal D A, Fraulob-Aquino JC, Idris-Khodja N, Laurant P, Paradis P, Schiffrin EL. Erythropoietin-induced hypertension and vascular injury in mice overexpressing human endothelin-1: exercise attenuated hypertension, oxidative stress, inflammation and immune response. *J Hypertens* 2014; 32(4): 784–794.
 - 27 Parmar K M, Larman H B, Dai G, Zhang Y, Wang ET, Moorthy SN, Kratz JR, Lin Z, Jain MK, Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardeña G. Integration of flow-dependent endothelial phenotypes by Kruppel-like factor 2. *J Clin Invest* 2006; 116(1): 49–58.
 - 28 Savant S, La Porta, Budnik A, Busch K, Hu J, Tisch N, Korn C, Valls AF, Benest AV, Terhardt D, Qu X, Adams RH, Baldwin HS, Ruiz de Almodóvar C, Rodewald HR, Augustin HG. The orphan receptor Tie1 controls angiogenesis and vascular remodeling by differentially regulating Tie2 in Tip and stalk cells. *Cell Rep* 2015; 12(11): 1761–1773.
 - 29 Rodriguez A I, Csanyi G, Ranayhossaini D J, Feck DM, Blose KJ, Assatourian L, Vorp DA, Pagano PJ. MEF2B-Nox1 signaling is critical for stretch-induced phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35(2): 430–438.
 - 30 Yu Q (于茜), Zhong JC, Zhu DL. RAS system, vascular remodeling and hypertension. *Prev Treat Cardio-Cerebral-Vasc Dis (心脑血管病防治)* 2010; 10(1): 58–59 (in Chinese).
 - 31 Song B, Jin H, Yu X, Zhang Z, Yu H, Ye J, Xu Y, Zhou T, Oudit GY, Ye JY, Chen C, Gao P, Zhu D, Penninger JM, Zhong JC. Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates oxidative stress and VSMCs proliferation via the JAK2/STAT3/SOCS3 and profilin-1/MAPK signaling pathways. *Regul Pept* 2013; 185: 44–51.
 - 32 Marek-Trzonkowska N, Kwieczyńska A, Reiwier-Gostomska M, Koliński T, Molisz A, Siebert J. Arterial hypertension is characterized by imbalance of pro-angiogenic versus anti-angiogenic factors. *PLoS One* 2015; 10(5): e0126190.
 - 33 Fang H, Chen W, Gao Y, Shen Y, Luo M. Molecular mechanisms associated with angiotensin-converting enzyme-inhibitory peptide activity on vascular extracellular matrix remodeling. *Cardiology* 2014; 127(4): 247–255.
 - 34 Castro MM, Tanus-Santos JE. Inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs) as a potential strategy to ameliorate hypertension-induced cardiovascular alterations. *Curr Drug Targets* 2013; 14(3): 335–343.
 - 35 Fedorov A, Kostareva A, Raud J, Roy J, Hedin U, Razuvaev A. Early changes of gene expression profiles in the rat model of arterial injury. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25(5): 789–796.
 - 36 Mohamadpour AH, Abdolrahmani L, Mirzaei H, Sahebkar A, Moohebati M, Ghorbani M, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan

- M. Serum osteopontin concentrations in relation to coronary artery disease. *Arch Med Res* 2015; 46(2): 112–117.
- 37 Hinoki A, Kimura K, Higuchi S, Eguchi K, Takaguri A, Ishimaru K, Frank GD, Gerthoffer WT, Sommerville LJ, Autieri MV, Eguchi S. IASH: PAK1 participates in vascular remodeling *in vitro* and *in vivo*. *Hypertension* 2010; 55(1): 161–165.
- 38 Izumi Y, Kim S, Namba M, Yasumoto H, Miyazaki H, Hoshiga M, Kaneda Y, Morishita R, Zhan Y, Iwao H. Gene transfer of dominant-negative mutants of extracellular signal-regulated kinase and c-Jun NH2-terminal kinase prevents neointimal formation in balloon-injured rat artery. *Circ Res* 2001; 88(11): 1120–1126.
- 39 Liu B, Luo X J, Yang Z B, Zhang JJ, Li TB, Zhang XJ, Ma QL, Zhang GG, Hu CP, Peng J. Inhibition of NOX/VPO1 pathway and inflammatory reaction by trimethoxystilbene in prevention of cardiovascular remodeling in hypoxia-induced pulmonary hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014; 63(6): 567–576.
- 40 Chen Y, Yuan T, Zhang H, Yan Y, Wang D, Fang L, Lu Y, Du G. Activation of Nrf2 attenuates pulmonary vascular remodeling via inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition: an insight from a plant polyphenol. *Int J Biol Sci* 2017; 13(8): 1067–1081.
- 41 Li Q, Mao M, Qiu Y, Liu G, Sheng T, Yu X, Wang S, Zhu D. Key role of ROS in the process of 15-lipoxygenase/15-hydroxyeicosatetraenoic acid-induced pulmonary vascular remodeling in hypoxia pulmonary hypertension. *PLoS One* 2016; 11(2): e0149164.
- 42 Guo SJ, Wang TR, Chen J, Wu LY, Gao PJ, Zhu DL. Dynamic expression of proteins associated with adventitial remodeling in adventitial fibroblasts from spontaneously hypertensive rats. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31(10): 1312–1318.
- 43 Ling L, Chen D, Tong Y, Zang YH, Ren XS, Zhou H, Qi XH, Chen Q, Li YH, Kang YM, Zhu GQ. Fibronectin type III domain containing 5 attenuates inflammasome activation and phenotypic transformation of adventitial fibroblasts in hypertension. *J Hypertens* 2018; 36(5): 1104–1114.
- 44 Forte A, Della Corte A, De Feo M, Cerasuolo F, Cipollaro M. Role of myofibroblasts in vascular remodeling: focus on restenosis and aneurysm. *Cardiovasc Res* 2010; 88(3): 395–405.
- 45 Yang B, Janardhanan R, Vohra P, Greene EL, Bhattacharya S, Withers S, Roy B, Nieves Torres EC, Mandrekar J, Leof EB, Mukhopadhyay D, Misra S. Adventitial transduction of lentivirus-shRNA-VEGF-A in arteriovenous fistula reduces venous stenosis formation. *Kidney Int* 2014; 85(2): 289–306.
- 46 Shen K (沈凯), Yuan GY, Chen SL. Angiotensin II promotes vascular remodeling by downregulation of adventitia catalase. *Zhejiang Med J (浙江医学)* 2014; 36(11): 948–952 (in Chinese with English abstract).
- 47 Yu B, Liu Z, Fu Y, Wang Y, Zhang L, Cai Z, Yu F, Wang X, Zhou J, Kong W. CYLD deubiquitinates nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 contributing to adventitial remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37(9): 1698–1709.
- 48 Androwiki A C, Camargo Lde L, Sartoretto S, Couto GK, Ribeiro IM, Verissimo-Filho S, Rossoni LV, Lopes LR. Protein disulfide isomerase expression increases in resistance arteries during hypertension development. Effects on Nox1 NADPH oxidase signaling. *Front Chem* 2015; 3: 24–28.
- 49 Xu J Y, Chang N B, Li T, Jiang R, Sun XL, He YZ, Jiang J. Endothelial cells inhibit the angiotensin II induced phenotypic modulation of rat vascular adventitial fibroblasts. *J Cell Biochem* 2017; 118(7): 1921–1927.
- 50 Hasegawa M, Matsushita Y, Horikawa M, Higashi K, Tomigahara Y, Kaneko H, Shirasaki F, Fujimoto M, Takehara K, Sato S. A novel inhibitor of Smad-dependent transcriptional activation suppresses tissue fibrosis in mouse models of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(11): 3465–3475.
- 51 Wu B, Zhang L, Zhu Y H, Zhang YE, Zheng F, Yang JY, Guo LY, Li X, Wang, Tang JM, Chen SY, Wang JN. Mesoderm/mesenchyme homeobox gene 1 promotes vascular smooth muscle cell phenotypic modulation and vascular remodeling. *Int J Cardiol* 2018; 251: 82–89.
- 52 de Castro Brás LE. Osteopontin: A major player on hypertension-induced vascular remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 85: 151–152.
- 53 Wang YJ (王英杰), Hu WY. The relation between vascular remodeling in patients with essential hypertension and syndrome identified by traditional Chinese medicine. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis (中西医结合心脑血管病杂志)* 2007; 1: 11–13 (in Chinese with English abstract).
- 54 Duan KJ (段开俊), Liu J, Bai CJ, Sun H, Chen BJ. Changes of reconstitution of carotid arterial vessel of patients with hypertension by using different dialectical types of TCM. *Chin Arch Tradit Chin Med (中医药学刊)* 2006; 24(5): 893–896 (in Chinese with English abstract).
- 55 Wang YJ (王英杰), Hu WY. Clinical study of vascular remodeling in different TCM symptoms patients with essential hypertension. *Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med (深圳中西医结合杂志)* 2003; 13(6): 350–352 (in Chinese with English abstract).
- 56 Zhou Y (周勇), Meng JG, Zhang H, Zhang X. Influence of Xuefu Zhuyu decoction combined with atorvastatin for the vascular function state and ventricular remodeling states of elderly patients with hypertension. *J Hainan Med Univ (海*

- 南医学院学报) 2014; 20(2): 198–201 (in Chinese with English abstract).
- 57 Li DP (李大鹏), Sun DH, Zhang CR, Wei L, Na SJ. Effect of Tong Xin Luo Capsule on the vascular endothelial function and inflammatory factor mechanism of spontaneously hypertensive rats. *Pract J Clin Med (实用医院临床杂志)* 2017; 14(4): 241–243 (in Chinese with English abstract).
- 58 Wang Y, Ma TT, Gao NN, Zhou XL, Jiang H, Guo R, Jia LN, Chang H, Gao Y, Gao ZM, Pan L. Effect of Tongxinluo on pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rats exposed to a low pressure hypoxic environment. *J Ethnopharmacol* 2016; 194: 668–673.
- 59 Fan GY (范国颖), Li JL. Clinical analysis of compound danshen dripping pills in the treatment of hypertensive heart disease. *Chin Med Mod Dist Educ Chin (中国中医药现代远程教育)* 2016; 14(5): 79–80 (in Chinese with English abstract).
- 60 Yang RX (杨瑞薛), Zhao MG, Lei H, Chang H, Zhao YZ, Wu AM, Yang T, Han XW, Wang L, Li T. The influence of Yiqi Huoxue Jiedu Formula on early adventitial inflammation and vascular remodeling after vascular injury. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis (中西医结合心脑血管病杂志)* 2016; 14(19): 2230–2235 (in Chinese with English abstract).
- 61 Zhao MJ, Wu AM, Wang J, Chang H, Gao YH, Liu HM, Lv XY, Lei H, Sun QQ, Xu Y, He YK, Wang SR. Yiqihuoxuejiedu formula inhibits vascular remodeling by reducing proliferation and secretion of adventitial fibroblast after balloon injury. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 849167.
- 62 Chang H, Lei H, Zhao Y, Yang R, Wu A, Mao Y, Huang Y, Lv X, Zhao J, Lou L, Zhang D, He Y, Xu Y, Yang T, Zhao M. Yiqihuoxuejiedu formula restrains vascular remodeling by reducing the inflammation reaction and CX43 expression in the adventitia after balloon injury. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 904273.
- 63 Yang X, Orgah J, Wang D. Danhong injection reduces vascular remodeling and up-regulates the Kallikrein-kinin system in spontaneously hypertensive rats. *Sci Rep* 2017; 7(1): 4308.
- 64 Wang B, Zhang JD, Feng JB, Yin HQ, Liu FY, Wang Y. Effect of traditional Chinese medicine Qin-Dan-Jiang-Ya-Tang on remodeled vascular phenotype and osteopontin in spontaneous hypertensive rats. *J Ethnopharmacol* 2007; 110(1): 176–182.
- 65 Chu JF (褚剑锋), Xiao F, Yang ML, Fu Y, Zheng F, Peng J. Qingxuan jiangya decoction reverses vascular remodeling by inducing vascular smooth muscle cell proliferation in spontaneously hypertensive rats. *J Rehabilitation (康复学报)* 2016; 26(3): 29–33 (in Chinese with English abstract).
- 66 Xiao F, He F, Chen H, Lin S, Shen A, Chen Y, Chu J, Peng J. Qingxuan Jiangya Decoction reverses vascular remodeling by inducing vascular smooth muscle cell apoptosis in spontaneously hypertensive rats. *Molecules* 2016; 21(7): pii: E956. doi: 10.3390/molecules21070956.
- 67 Wang LY (王丽颖), Zheng G, Guo HT, Yu WY, Shi NN, Han XJ, Lv AP. Regularity of clinical medication of hypertension analyzed with text mining approach. *Chin J Tradit Chin Med Pharm (中华中医药杂志)* 2013; 28(1): 60–63 (in Chinese with English abstract).
- 68 Zhang XL (张晓玲), Xue B, Li L, Chen R, Zhang YH, Li RF, Hu WC. Chinensis louralkaloids alleviates vascular remodeling in renal hypertensive rats. *Chin J Pathophysiol (中国病理生理杂志)* 2008; 6: 1074–1077 (in Chinese with English abstract).
- 69 Lu YH (卢迎宏), Wang D, Jing HY. Effect and related mechanism on inflammatory response, proliferation and apoptosis of ox LDL-induced vascular smooth muscle cell of matrine. *Chin J Immunol (中国免疫学杂志)* 2018; 34(4): 537–543 (in Chinese with English abstract).
- 70 Zhang B, Niu W, Xu D, Li Y, Liu M, Wang Y, Luo Y, Zhao P, Liu Y, Dong M, Sun R, Dong H, Li Z. Oxymatrine prevents hypoxia- and monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Free Radic Biol Med* 2014; 69: 198–207.
- 71 Li L, Dong P, Hou C, Cao F, Sun S, He F, Song Y, Li S, Bai Y, Zhu D. Hydroxysafflor yellow A (HSYA) attenuates hypoxic pulmonary arterial remodelling and reverses right ventricular hypertrophy in rats. *J Ethnopharmacol* 2016; 186: 224–233.
- 72 Tan C, Wang A, Liu C, Li Y, Shi Y, Zhou MS. Puerarin improves vascular insulin resistance and cardiovascular remodeling in salt-sensitive hypertension. *Am J Chin Med* 2017; 45(6): 1169–1184.
- 73 Cheng M, Li X, Guo Z, Cui X, Li H, Jin C, Zhang X, Guan X. Puerarin accelerates re-endothelialization in a carotid arterial injury model: impact on vasodilator concentration and vascular cell functions. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 62: 361–368.
- 74 Su J, Xu HT, Yu JJ, Gao JL, Lei J, Yin QS, Li B, Pang MX, Su MX, Mi WJ. Luteolin ameliorates hypertensive vascular remodeling through inhibiting the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 364876.
- 75 Yu L, Tu Y, Jia X, Fang K, Liu L, Wan L, Xiang C, Wang Y, Sun X, Liu T, Yu D, Cao W, Song Y, Fan Y. Resveratrol protects against pulmonary arterial hypertension in rats via activation of silent information regulator 1. *Cell Physiol Biochem* 2017; 42(1): 55–67.
- 76 Natalin HM, Garcia AF, Ramalho LN, Restini CB. Resveratrol improves vasoprotective effects of captopril on aortic

- remodeling and fibrosis triggered by renovascular hypertension. *Cardiovasc Pathol* 2016; 25(2): 116–119.
- 77 Xu D, Li Y, Zhang B, Wang Y, Liu Y, Luo Y, Niu W, Dong M, Liu M, Dong H, Zhao P, Li Z. Resveratrol alleviate hypoxic pulmonary hypertension via anti-inflammation and anti-oxidant pathways in rats. *Int J Med Sci* 2016; 13(12): 942–954.
- 78 Zhou S, Li MT, Jia YY, Liu JJ, Wang Q, Tian Z, Liu YT, Chen HZ, Liu DP, Zeng XF. Regulation of cell cycle regulators by sirt1 contributes to resveratrol-mediated prevention of pulmonary arterial hypertension. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 762349.
- 79 Zhou ZH (周志宏), Zhang FF, Xiong BY, Chen MS, Li XH, Ma TY. Resveratrol against arterial remodeling in spontaneously hypertensive rats. *J Clin Exp Med (临床和实验医学杂志)* 2018; 17(19): 2029–2033 (in Chinese with English abstract).
- 80 Jin H, Liu M, Zhang X, Pan J, Han J, Wang Y, Lei H, Ding Y, Yuan Y. Grape seed procyanidin extract attenuates hypoxic pulmonary hypertension by inhibiting oxidative stress and pulmonary arterial smooth muscle cells proliferation. *J Nutr Biochem* 2016; 36: 81–88.
- 81 Zhang J, An SJ, Fu JQ, Liu P, Shao TM, Li M, Li X, Jiao Z, Chai XQ. Mixed aqueous extract of *Salvia miltiorrhiza* reduces blood pressure through inhibition of vascular remodeling and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem* 2016; 40(1–2): 347–360.
- 82 Teng F, Yin Y, Cui Y, Deng Y, Li D, Cho K, Zhang G, Lu A, Wu W, Yang M, Liu X, Guo DA, Yin J, Jiang B. Salvianolic acid A inhibits endothelial dysfunction and vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 2016; 144: 86–93.
- 83 Chen YC, Yuan TY, Zhang HF, Wang DS, Yan Y, Niu ZR, Lin YH, Fang LH, Du GH. Salvianolic acid A attenuates vascular remodeling in a pulmonary arterial hypertension rat model. *Acta Pharmacol Sin* 2016; 37(6): 772–782.