

中医药治疗原发性高血压病的代谢组学研究进展

戴晶 商锰男 地娜拉·加力肯 李明峰 邹冲

(南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029)

摘要 高血压病已经给全球经济带来了绝对的负担,西药能够有效降压,但血压达标后仍可能会出现临床不适症状和靶器官损害。中医药在改善症状和保护靶器官方面能够发挥一定的作用,其作用机制有待进一步研究。代谢组学技术与中医整体观念相合,可以作为阐述其机制的一种手段,即通过代谢组学技术测定生物标记物来解释中医药作用的潜在机制。基于中国知网、PubMed等数据库检索近5年运用代谢组学技术研究中医药干预高血压病的相关文献,归纳总结中医药有效降压、改善症状以及保护靶器官的潜在机制,同时探索出客观标记物以辅助中医药精准辨证,发现中医证型间确实存在特异的代谢物,中医手段能够有效干预高血压,主要涉及一氧化氮、糖脂代谢、炎症调节、调控肾素-血管紧张素-醛固酮系统、肠道微生态等机制,体现了中医药干预疾病多靶点、多途径的整体综合干预特点。

关键词 原发性高血压;代谢组学;中医药疗法;综述

中图分类号 R259.441 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2021)11-0081-05

基金项目 江苏省中医药管理局课题(JD2019SZ01);南京中医药大学中医优势学科三期项目(ZYX03KF072)

高血压病是以体循环动脉压升高为主要临床表现的心血管综合征,其中90%无法明确病因,被称为原发性高血压病(essential hypertension, EH)。治疗高血压病的医疗费用约占全球整体卫生保健支出的10%^[1],给患者及其家庭带来了一定的经济负担。根据《2020国际高血压学会全球高血压实践指南》,全球已有接近14亿人患高血压病,尽管降压药物的广泛运用将全球的平均血压控制在了相对稳定的水平,但是仍然可能发生心脑血管事件。因此,寻求中西医结合的治疗方案是当前研究的热点。

高血压病的发生发展涉及肾素-血管紧张素-醛固酮系统、氧化应激、血管内皮障碍等机制,代谢组学技术是探讨高血压疗效机制的一种手段,西医利用其发现了十六烷酸对高血压的调节作用^[2],与健康人相比,高血压病患者丙氨酸、精氨酸、蛋氨酸、丙酮酸、腺嘌呤和尿嘧啶等代谢物受到明显扰动^[3]。

高血压病可归属于中医学“眩晕”“头痛”等范畴,病理性质多属本虚标实,多以肝肾阴虚为本,风阳上亢、气血失调、痰浊内蕴等为标。与常规降压药物相比,中医药干预高血压病的特色优势主要体现在改善临床症状和保护靶器官功能,进而提高总体生存率方面。然而,中医药发展的难点在于机制难以表述。中医理论立足于整体思维,以常衡变。阴阳失衡表现出病理状态,调整阴阳消长可使人体恢复到生理状态。代谢组学在整体观念方面与中医理

论契合,生物标记物的改变可以反映人体的生理病理状态,可以为中医辨证提供参考,同时有望作为明确中医药干预疾病疗效的客观指标。

近年来,有关代谢组学的研究方兴未艾,本文主要通过中国知网、Pubmed等数据库检索近5年中医药干预高血压病的代谢组学研究相关文献,对现有研究成果进行综述。

1 运用代谢组学研究原发性高血压病的中医证型

1.1 肝阳上亢证 蒋海强等^[4]通过高效液相色谱-飞行时间质谱联用技术(HPLC-TOFMS)分析10例高血压病肝阳上亢证患者的尿液代谢物变化,与正常人相比,10例患者氨基酸、游离脂肪酸、神经鞘醇等具有明显差异性,主要涉及磷脂代谢、脂肪酸代谢和花生四烯酸代谢。

1.2 肝火亢盛证 王宇等^[5]利用非靶向超高效液相色谱系统-四极杆-轨道离子阱组合型质谱联用技术(UPLC-Q-Exactive MS)探索出15例肝火亢盛证高血压病前期患者的特异性代谢模式,主要涉及甾类激素、脂质、精脯氨酸等代谢紊乱,与血管内皮功能保护以及干预一氧化氮相关通路有关。宁澄等^[6]将24例肝火亢盛证高血压病患者的血清及尿液与健康人进行对比,通过全谱气相色谱/飞行时间质谱联用技术(GC/TOF-MS)分析后发现24例患者3-羟基丁酸和葡萄糖以及甘氨酸和磷酸具有代谢特异性,提示存在葡萄糖代谢受损、内皮受损等途径。研究发

现,肝火亢盛证的特征性改变可能表现在糖代谢以及内皮功能紊乱等方面。

1.3 痰湿壅盛证 伍新诚等^[7]纳入了6篇代谢组学文献,总结出痰湿壅盛证高血压病的病理机制包括糖类、脂肪、氨基酸、维生素等代谢途径。姜月华等^[8]采用超高效液相色谱质谱联用技术(UPLC-MS)从整体阐述了痰湿壅盛证高血压病大鼠模型血液代谢特征多与脂类小分子相关,磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱、L-异亮氨酸、乙酰肉碱是痰湿壅盛证的特征标记物。

1.4 阴虚阳亢证 顾平等^[9]运用高效液相色谱质谱联用技术(HPLC-MS)检测25例阴虚阳亢证高血压病患者的代谢产物,推测缬氨酸、苏氨酸、天冬氨酸、鸟氨酸以及十六烷酸可以作为阴虚阳亢证的潜在标志物。邵泽^[10]通过超高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱联用技术(UHPLS-Q-TOF-MS)确认了高血压病不同证型间代谢产物的差异性,与前期研究的阴阳两虚证相比,存在不同的差异性物质,如乙酰肉碱、鸟氨酸、神经鞘磷脂、甘氨酸脱氧胆酸钠等,或能为临床辨证分型提供一定依据。

1.5 阴阳两虚证 夏丛奕^[11]初步筛选出25例阴阳两虚证高血压病患者的代谢标志物,包括肌酐、尿酸、甘油酸、5-羟色胺、反式油酸、花生酸、L-葡聚糖、赖氨酸、5-甲氧色胺、N-乙酰-D-半乳糖胺等,涉及肝肾受损、血脂代谢、血管内皮功能等。

中医证型大多由患者的主观感受决定,尽管中医证候诊断标准以及脉诊、舌诊仪等数据化仪器的出现使得证型诊断开始具备一定的客观性,但是证型间的差异仍缺乏客观有效的数据支撑。而利用代谢组学研究不同证型患者与正常人代谢标记物的区别,可以协助中医精准辨证,有望为提高中医辨证论治的精准度提供数据支撑。

2 运用代谢组学研究中医治疗原发性高血压病的作用机制

2.1 单味中药

2.1.1 钩藤 有多项研究分别基于自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)的尿液以及肝脏来分析钩藤的降压机制。潘文慧等^[12]采用高效液相色谱-飞行时间质谱联用技术(HPLC-TOF/MS)明确了钩藤-水-乙醇提取液可以改变尿液代谢的12种标记物而发挥降压作用。张世明等^[13]运用超高效液相色谱系统-四极杆-轨道离子阱组合型质谱联用技术解释了钩藤乙醇提取物对SHRs干预作用的脂质代谢途径,表明钩藤可以调控亚油酸代谢、花生四烯酸代谢以及鞘脂代谢,直接或间接调控一氧化氮和脂质代谢发挥降压作用。另外,还有研究证实

钩藤水煎液可以调节花生四烯酸、亚油酸以及雄激素代谢,调节多巴胺代谢来减少痛敏反应,降低痛阈值^[14]。研究表明,亚油酸代谢以及花生四烯酸代谢涉及的血管内皮功能调节或许是钩藤干预高血压病的主要机制。

2.1.2 天麻 王焕军等^[15]将天麻水提取液和生理盐水分别作用于SHRs,天麻能够表现出明确的降压作用,同时改善大鼠的毛色、打斗现象以及饮水量,借助HPLC-MS确定了27种潜在的生物标记物,相关途径主要涉及抑制血管炎症物质的释放。

2.1.3 泽泻 有研究者用泽泻水提取物干预SHRs后发现,生理盐水组SHRs的平均动脉压与泽泻干预组相比明显升高,证实了泽泻的降压作用。进一步采用超高效液相色谱-四极杆/飞行时间质谱联用技术(UPLC-TOF/MS)对SHRs的尿液进行分析,发现泽泻参与调控芳香族氨基酸能够进一步影响神经递质与脂质代谢以发挥降压降脂的作用^[16]。

2.1.4 水栀子 冯卫生等^[17]应用UHPLC-Q-TOF-MS探索水栀子乙醇提取物的降压机制,总结了17种有显著变化的尿液代谢标志物,主要涉及精氨酸与脯氨酸代谢、牛磺酸与亚牛磺酸代谢、肾上腺素代谢以及苯丙氨酸代谢途径,可以通过减少肌酐生成、促进肾上腺素排泄、提高体内牛磺酸含量和改变胰岛素抵抗等方式起到降压作用,同时保护肾脏功能。

2.1.5 黄连 有两项应用HPLC-TOF/MS挖掘黄连乙醇提取物干预SHRs机制的研究发现,通过对大鼠血清和尿液的代谢产物进行分析,发现病理状态下黄连可以调控氨基酸、花生四烯酸代谢,其降压机制主要体现在调节炎症状态、改善一氧化氮生成、调节脂质代谢以及改善血管内皮功能等方面^[18-19]。

2.1.6 杜仲叶 一项杜仲叶水提取物干预高血压肾损害的机制研究,通过非靶向超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱技术(UPLC-QTOF/MS)发现,杜仲叶水提取物可能影响了血管内皮生长因子通路、缺氧诱导因子-1通路和甘油磷脂代谢通路等,通过增加一氧化氮、内皮一氧化氮合酶的水平,降低内皮素-1、肾素、血管紧张素II、环磷酸鸟苷、血尿素氮和血清肌酐的水平,起到肾脏保护作用^[20]。

2.1.7 兵豆 另有对兵豆降压作用的研究,利用液相色谱-四极杆飞行时间质谱联用技术(LC-QTOF-MS)分析SHRs的尿液产物,发现其降压的主要机制与提高一氧化氮水平相关^[21]。

2.2 中药药对

2.2.1 杜仲-刺蒺藜 杜仲-刺蒺藜是临床常用的肝肾同调的药对。元英姿等^[22]着眼于高血压与肠道菌

群的关系研究,对SHRs粪便进行非靶向气相色谱质谱联用技术(GC-MS)分析,发现杜仲-刺蒺藜颗粒水溶液对老年SHRs降压作用与肠道菌群相关,主要涉及色氨酸代谢、二羧酸代谢和嘌呤代谢。经进一步研究,由肠道微生物群驱动的内皮素或许是起到降压作用的主要物质^[23]。杜仲通常被认为是杜仲科植物杜仲的树皮,与已有代谢组学研究结果的杜仲叶相比,调节内皮素可能是共同的降压机制。

2.2.2 黄芪-丹参 韩聪等^[24]将黄芪-丹参颗粒水溶液作用于SHRs,利用超高效液相色谱系统-四极杆-轨道离子阱组合型/质谱联用技术(UHPLC-MS/MS)发现黄芪-丹参能够影响色氨酸、花生四烯酸及类固醇激素生物合成途径,主要通过调节炎症因子与氧化应激、激活一氧化氮等降低血压,具有一定程度的改善血管内皮功能的作用。

2.3 中药复方

2.3.1 经典方剂

2.3.1.1 天麻钩藤饮 天麻钩藤饮是用于肝阳上亢证的经典方剂,有研究通过对肝阳上亢型SHRs血浆进行超高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱联用技术(UPLC-QTOF-MS)分析,发现天麻钩藤饮能够表现出与肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)相关的降压作用,主要调节甘油磷脂-鞘磷脂、能量和氨基酸代谢^[25]。

2.3.1.2 半夏白术天麻汤 半夏白术天麻汤是治疗痰浊的名方,基于“肥人多痰”的理论,通过超高效液相色谱/质谱联用技术(UPLC-MS/MS)探索半夏白术天麻汤对肥胖相关性高血压小鼠的降压机制发现,其降压机制主要涉及鞘脂代谢、流体切应力和动脉粥样硬化途径,与拮抗低密度脂蛋白胆固醇的血管内皮保护作用相关^[26]。

2.3.1.3 镇肝熄风汤 通过高效液相色谱-质谱联用技术检测经典方镇肝熄风汤干预高血压阴虚阳亢证患者前后血清代谢谱发现,镇肝熄风汤能够回调十六烷酸水平,使其趋于正常^{[9]1355}。因此,十六烷酸水平或许可以作为证实镇肝熄风汤治疗有效的关键性生物代谢标志物之一。

2.3.2 中成药

2.3.2.1 杜仲降压片 杜仲降压片(康普药业股份有限公司,国药准字Z20043496)联合苯磺酸氨氯地平作用于SHRs可发挥降压、保护肾脏和血管内皮细胞的作用,使用氢核磁共振(¹H-NMR)和质谱(MS)联用技术对大鼠的血浆、尿液、肝脏和肾脏进行分析发现其可能通过干预RAAS、调节磷脂酰肌醇信号通路、舒张血管平滑肌以降血压,恢复机体的色氨酸、糖

原和肌酸代谢以保护肾脏^[27]。

2.3.2.2 丹七片 王玉龙等^[28]基于高血压病血瘀证的特点,探究丹七片(广州白云山制药有限公司,批号1140001)作用于SHRs的降压机制,运用¹H-NMR技术对大鼠进行分析后发现,丹七片与阿司匹林作用效果相似,能够通过调节能量代谢以及肠道菌群小分子逆转SHRs的异常尿液代谢图谱。

2.3.3 院内制剂

2.3.3.1 桑杞清眩液 吴佳芸等^[29]运用HPLC-MS证实了桑杞清眩液(中日友好医院院内制剂,组成:桑寄生、枸杞子、决明子、丹参、野菊花)降压的有效性,同时桑杞清眩液能够使SHRs血清代谢物趋于正常,其机制可能涉及L-精氨酸/一氧化氮(L-Arg/NO)途径以及氧化应激。

2.3.3.2 藤蓊降压片 藤蓊降压片由钩藤和莱菔子组成(山东省中医院院内制剂),作用于SHRs后经高效液相色谱-四级杆/飞行时间质谱联用技术(HPLC/TOF-MS)分析发现其具有降压和保护血管的作用,分别与一氧化氮的产生以及减轻炎症、影响血管平滑肌细胞的凋亡和增殖相关^[30]。

2.3.3.3 平肝方 采用GC-MS探索平肝方(山东中医药大学附属医院院内制剂,组成:黄连、钩藤、泽泻、芦荟)降压机制发现,其通路涉及花生四烯酸和亚油酸代谢,推测其可能通过影响花生四烯酸-环磷酸腺苷和亚油酸-血管紧张素II-RAAS通路而发挥降压作用^[31]。

2.3.4 经验方

2.3.4.1 清肝祛湿颗粒 李偲偲^[32]采用HPLC-MS探索经验方清肝祛湿颗粒(桑白皮30g、地骨皮30g、玉米须30g、茯苓30g、地龙12g、黄连6g、夏枯草30g等)的降压机制,发现其可能通过抑制神经酰胺、白细胞三烯等加重高血压发展的标记物,同时上调乙酰胆碱等积极代谢物发挥降压作用,此外对SHRs的糖代谢以及氨基酸代谢可起到调节作用。

2.3.4.2 化痰祛瘀方 王海利等^[33]采集了初发高血压病痰瘀互结证患者的生物样本,采取液相色谱质谱联用技术(LC-MS)确立了化痰祛瘀方(胆南星10g、半夏10g、茯苓20g、陈皮12g、石菖蒲12g、竹茹8g、枳实10g、丹参20g、川芎12g、桃仁10g、红花10g、牛膝20g)的有效性,其有效性体现在改善血清代谢物的胆汁酸、神经递质、黄酮、短链脂肪酸、氨基酸水平,以及改善尿液代谢产物的氰化氢、苯乙炔、巴豆醛、丙烯醛等水平方面。除此以外,化痰祛瘀方联合西药(厄贝沙坦、氨氯地平)在改善肠道微生态和睡眠障碍方面也较单纯西药更有优势。

2.3.4.3 清热化痰汤 经验方清热化痰汤(黄连9g、吴茱萸6g、桑白皮30g、地瓜皮30g、牡丹皮10g、夏枯草30g、半夏9g、白术12g、泽泻30g、茯苓30g)治疗痰热证青年高血压病患者,可改善患者血糖、乳酸、柠檬酸、高密度脂蛋白、磷脂酰胆碱、甘油三磷胆碱、羟丁酸、丙氨酸、谷氨酸水平,降低低密度脂蛋白/极低密度脂蛋白、N-乙酰基糖蛋白和O-乙酰基糖蛋白水平,有效改善痰热证患者的代谢紊乱^[34]。

2.4 针刺 于正^[35]采用高效液相色谱质谱多反应检测联用技术(HPLC-MRM)探究循经取穴的降压机制,结果表明尿素、蔗糖和半乳糖作为关键代谢物与平均动脉压相关,针刺可以通过调节能量代谢途径治疗高血压病。邓淑芳^[36]运用LC-MS分析针刺干预高血压病的机制,发现其机制可能与调节氨基酸和脂质代谢相关。另有研究对针刺调节血压昼夜节律进行探索,结果表明,油酸和肌醇是高血压病患者血浆和健康者血浆之间最重要的差异代谢物,针刺可使患者此两种产物恢复到正常水平,改善血压昼夜节律^[37]。

3 结语

近年来,借助代谢组学探索中医药手段干预原发性高血压病的研究较多。代谢组学通过动态观察体内代谢产物的变化,与中医学“整体观念”以及中医“证”的动态演变过程契合,该技术可以作为量化证型以及明确治疗机制的有效手段,为中医药干预高血压病提供合理依据。

通过分析近5年的相关文献,不同证型原发性高血压病各有独特的潜在代谢产物。肝阳上亢证标记物可能有氨基酸、游离脂肪酸、神经鞘氨醇等,肝火亢盛证体现在甾类激素、脂质、精脯氨酸、3-羟基丁酸和葡萄糖以及甘氨酸和磷酸等标记物,痰湿壅盛证突出表现在磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱、L-异亮氨酸、乙酰肉碱等与糖脂代谢相关的标记物,阴虚阳亢证涉及多种氨基酸以及十六烷酸、乙酰肉碱、神经鞘磷脂、甘氨酸脱氧胆酸钠等标记物,阴阳两虚证则表现在肌酐、尿酸、甘油酸、5-羟色胺、反式油酸、花生酸、L-葡聚糖、赖氨酸、5-甲氧色胺、N-乙酰-D-半乳糖胺涉及肝肾受损、血脂代谢、血管内皮受损等方面。

除此以外,多种中医药手段包括草药、针灸等干预原发性高血压病的治疗机制表现为多靶点、多通路,体现了中医药的整体观念、个体化治疗的优势特色,通过回调代谢产物,使病理状态趋向生理,以期达到阴平阳秘。通过大量关于中医药降血压的临床研究发现,中医药在降血压、改善症状与保护靶器官

功能等方面有一定作用,但其作用机制较复杂,可能涉及改善一氧化氮、改善糖脂代谢、抑制炎症、调节内皮功能、调控RAAS、改变肠道微生态等方面。代谢组学技术的应用能够为探索中医药疗效机制提供一个新的手段。

由于上述文献所涉及的研究对象和分析技术不同,难以用统一标准衡量获取靶点及通路的准确性,但是作为辅助疾病的诊断和治疗是有意义的。未来运用代谢组学探索中医药手段干预机制时,可以适当扩大样本量,借助该技术建立中医精准辨证的数据库,探索中医的疗效机制。因此,代谢组学技术运用于中医药探索原发性高血压病有一定的意义,通过该技术的应用,可进一步阐释中医药的疗效机制,为中医药疗效讲清楚、说明白提供有力的技术支撑。

参考文献

- [1] MILLS K T, STEFANESCU A, HE J. The global epidemiology of hypertension[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16 (4): 234.
- [2] MENNI C, GRAHAM D, KASTENMÜLLER G, et al. Metabolomic identification of a novel pathway of blood pressure regulation involving hexadecanedioate[J]. *Hypertension*, 2015, 66 (2): 425.
- [3] AMETA K, GUPTA A, KUMAR S, et al. Essential hypertension: a filtered serum based metabolomics study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 2153.
- [4] 蒋海强, 李运伦, 解君. 基于高效液相色谱-飞行时间质谱技术的高血压病肝阳上亢证尿液代谢组学研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32 (3): 336.
- [5] 王宇, 李淑敏, 李超, 等. 基于UPLC-Q-Exactive MS技术的高血压前期肝火亢盛证非靶向代谢组学研究及生物标志物筛查[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46 (11): 2881.
- [6] 宁澄, 王广基, 阿基业, 等. 高血压病肝火亢盛证型代谢组学的初步研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13 (6): 719.
- [7] 伍新诚, 郑景辉, 马晓聪, 等. 基于文献计量学的高血压痰湿壅盛证患者血浆代谢组学研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44 (7): 1354.
- [8] 姜月华, 陶燕楠, 元英姿, 等. 基于UPLC-MS探讨痰湿壅盛型高血压病小鼠血浆代谢组学特点[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35 (5): 2676.
- [9] 顾平, 张明雪. 镇肝熄风汤治疗阴虚阳亢型高血压的血浆代谢组学研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43 (7): 1353.
- [10] 邵泽. 基于UHPLC-Q-TOF-MS技术探讨高血压病阴虚阳亢证的代谢组学特征研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [11] 夏丛奕. 中医高血压阴阳两虚证的代谢组学研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [12] 潘文慧, 蒋海强, 李运伦. 钩藤提取液对自发性高血压大鼠尿液代谢组学的影响[J]. *中医杂志*, 2019, 60 (1): 64.

- [13] 张世明, 齐冬梅, 曹艺明, 等. 钩藤干预自发性高血压大鼠肝脏代谢紊乱的脂质组学研究[J]. 药学学报, 2019, 54(9): 1639.
- [14] 于瑞雪, 杨雯晴, 刘阿娜, 等. 钩藤干预下高血压病肝阳上亢证大鼠宏观表征与血清代谢组学标志物的相关性[J]. 中医杂志, 2018, 59(5): 432.
- [15] 王焕军, 杨雯晴, 于瑞雪, 等. 基于代谢组学技术的天麻降压作用研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(3): 329.
- [16] 邹林蓁, 蒋海强, 周洪雷, 等. 泽泻在自发性高血压大鼠体内尿液代谢组学的研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 4153.
- [17] 冯卫生, 刘通, 周宁, 等. 水栀子对原发性高血压大鼠血压影响的代谢组学研究[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(6): 674.
- [18] YANG W, DENG Y, ZHOU H, et al. Metabolic characteristics of *Rhizoma Coptidis* intervention in spontaneously hypertensive rats: Insights gained from metabolomics analysis of serum[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4301.
- [19] 邹林蓁, 蒋海强, 周洪雷, 等. 黄连在自发性高血压大鼠体内尿液代谢组学的研究[J]. 中医药学报, 2018, 46(4): 13.
- [20] ZHENG Y C, LI X K, YAN R Y, et al. Evaluation of biological mechanisms of *eucommiae folium* in hypertensive kidney injury by integration of untargeted metabolomics and network pharmacology[J]. *J Proteome Res*, 2021, 20(6): 3102.
- [21] HANSON M, ZAHRADKA P, TAYLOR C G, et al. Identification of urinary metabolites with potential blood pressure-lowering effects in lentil-fed spontaneously hypertensive rats[J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(1): 297.
- [22] 亓英姿, 姜月华, 杨传华. 基于非靶向气相色谱-质谱技术探讨杜仲-刺蒺藜药对降低老年自发性高血压大鼠血压的粪便代谢组学研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 133.
- [23] QI Y Z, YANG X S, JIANG Y H, et al. Study of the mechanism underlying the antihypertensive effects of *Eucommia ulmoides* and *Tribulus terrestris* based on an analysis of the intestinal microbiota and metabolomics[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4261485.
- [24] 韩聪, 周乐, 姜月华, 等. 基于代谢组学探讨黄芪-丹参药对的降压机制[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(9): 4355.
- [25] DONG H, ZHANG S, DU W, et al. Pharmacodynamics and metabolomics study of *Tianma Gouteng* Decoction for treatment of spontaneously hypertensive rats with liver-Yang hyperactivity syndrome[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 253: 112661.
- [26] JIANG Y H, ZHANG P, TAO Y, et al. *Banxia Baizhu* *Tianma* decoction attenuates obesity-related hypertension[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113453.
- [27] LI J, ZHAO M, JIANG X, et al. Synergistic therapeutic effects of *Duzhong Jiangya* Tablets and amlodipine besylate combination in spontaneously hypertensive rats using ¹H-NMR-and MS-based metabolomics[J]. *Biomed Chromatogr*, 2020, 34(4): e4741.
- [28] 王玉龙, 吕光耀, 王娅妮, 等. 基于¹H-NMR的丹七片对自发性高血压大鼠尿液代谢组学分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(4): 106.
- [29] 吴佳芸, 李玲玲, 乔佳君, 等. 桑杞清眩液对自发性高血压大鼠血清代谢组学的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(4): 479.
- [30] JIANG H, SHEN Z, CHU Y, et al. Serum metabolomics research of the anti-hypertensive effects of *Tengfu Jiangya* tablet on spontaneously hypertensive rats[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2015, 1002: 210.
- [31] XIE J, JIANG H Q, LI Y L, et al. Study on the intervention effects of *Pinggao* Prescription (平肝方) on spontaneously hypertensive rats based on metabolomic and pharmacodynamic methods[J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(5): 348.
- [32] 李偲偲. 清肝祛湿颗粒治疗自发性高血压大鼠的血浆代谢组学研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [33] 王海利, 邛杰超. 中药治疗对痰瘀互结型初发高血压患者血、尿代谢组学、肠道微生态及睡眠质量的影响研究[J]. 世界睡眠医学杂志, 2021, 8(2): 231.
- [34] FENG X, YANG Z, CHU Y, et al. ¹H nuclear magnetic resonance-based metabolomic study on efficacy of *Qingrehuatan* decoction against abundant phlegm-heat syndrome in young adults with essential hypertension[J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35(1): 28.
- [35] 于正. 循经取穴针刺治疗原发性高血压的目标代谢小分子研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [36] 邓淑芳. 基于液相色谱-质谱联用的针刺治疗原发性高血压的血浆代谢全谱分析[D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [37] YANG M, YU Z, DENG S, et al. A targeted metabolomics MRM-MS study on identifying potential hypertension biomarkers in human plasma and evaluating acupuncture effects[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25871.

第一作者: 戴晶(1997—), 女, 硕士研究生在读, 研究方向为中医内科学心血管方向。

通讯作者: 邹冲, 医学博士, 副主任中医师, 硕士研究生导师。yfy105@njucm.edu.cn

收稿日期: 2021-04-11

编辑: 吴宁 张硕秋