

DOI: 10.11830/ISSN.1000-5013.202307026



生物碱类化合物降压作用 及其机制研究进展

成志云, 解李祥, 白如玉, 刁勇

(华侨大学 医学院, 福建 泉州 362021)

摘要: 作为一种广泛存在于植物体内的活性化合物,生物碱已被证明有显著的降压作用,且作用机制也逐渐被阐明.通过查阅近年来的相关文献,综述各种来源的生物碱在降压领域的研究进展,阐述生物碱在治疗高血压方面的潜力及今后研究需要关注的问题.结果表明:生物碱降压作用显著,作用机制逐渐明确,有望成为治疗高血压的潜力药物.

关键词: 高血压; 生物碱; 作用机制; 降压作用

中图分类号: R 284.2

文献标志码: A

文章编号: 1000-5013(2023)05-0550-08

Research Progress on Antihypertensive Effect and Mechanism of Alkaloid Compounds

CHENG Zhiyun, XIE Lixiang, BAI Ruyu, DIAO Yong

(School of Medicine, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China)

Abstract: As an active compound widely presented in plants, alkaloids have been shown to have significant antihypertensive effects, and the mechanism of action is gradually being elucidated. By reviewing relevant literature in recent years, research progress of various sources of alkaloids in the field of hypertension is reviewed, and the potential of alkaloids in the treatment of hypertension and the issues that need to be addressed in future research are elucidated. The results show that alkaloids have a significant antihypertensive effect, and the mechanism of action is gradually becoming clear, which is expected to become a potential drug for treating hypertension.

Keywords: hypertension; alkaloid; mechanism of action; antihypertensive

随着生活水平的提高,过量饮食、久坐、缺乏运动等不良生活方式导致高血压发病率逐年上升,患者的年龄逐步青年化^[1].高血压具有反复发作、不易控制、患者服药依从性差等特点.许多常见的慢性心脑血管疾病(CVD),如心力衰竭、心肌梗塞、中风、血管性痴呆和慢性肾脏疾病等,都与高血压密切相关^[2],寻找有效的治疗药物和策略是近年来医药研究的热点.已有研究发现,动植物中含有的生物碱类、黄酮类、皂苷类、多糖类、三萜类等活性分子均有降压活性^[3],且多靶点、毒副作用小,具有深入研究的价值.生物碱类作为一种广泛存在于植物中的含氮有机碱性化合物,近年来被不断地提取发现.研究证明多种生物碱具有降压、消炎、抗癌等药理作用,相关药用植物具有很高的潜在价值,有待进一步深入研究^[4-5].基于此,本文对近几年用于高血压治疗研究的生物碱类化合物及其作用机制进行综述.

收稿日期: 2023-07-02

通信作者: 刁勇(1967-),男,教授,博士,博士生导师,主要从事基因药物的研究. E-mail: diaoyong@hqu.edu.cn.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20141ZA003);福建省药理学学会科技联合项目(2021FJYL007)

1 高血压概述

1.1 高血压现状

1959—2018 年,我国主要采用多阶段分层随机抽样的方法,进行 7 次较大规模的高血压抽样调查。结果显示,中国居民高血压患病率逐年递增,由 1959 年的 5.1% 升高到 2018 年的 27.5%,年增长率显著升高^[6]。这主要是因为饮食、作息不规律,进而诱发高血压的普遍发生。我国高血压患病群体还存在北方居民患病率普遍高于南方居民,农村居民患病率高于城市居民,男性平均患病率高于女性的特点^[7]。

1.2 高血压的发病原因

高血压往往是由血管壁增厚、血管狭窄、血管闭塞和内皮细胞损伤等血管病变引起的,易在老年人群中引发缺血性心脏病、中风、脑出血和脑缺血等疾病。此外,由于糖尿病血管病变与血管壁增厚、内皮细胞损伤存在联系,故高血压患者更易患上糖尿病,进而引发失明、肾衰竭、心脏病和中风等并发症^[8]。

高血压可分为原发性高血压和继发性高血压,其中,原发性高血压为主要病因,约占所有高血压患者的 90%^[9]。已知原发性高血压的发病原因主要包括动脉僵硬、水钠保留和盐敏感、肾素-血管紧张素(Ang)-醛固酮系统异常、交感神经失调、遗传因素、环境影响等,且这些因素之间还存在相互作用,使原发性高血压的发病原因更为复杂多变^[10]。继发性高血压的青少年发病病因包括肾实质疾病和主动脉缩窄等,老年人发病病因包括动脉粥样硬化性肾动脉狭窄、肾衰竭和甲状腺功能减退等,此外,醛固酮增多症、阻塞性睡眠呼吸暂停、嗜铬细胞瘤、库欣综合征、甲状腺疾病、主动脉缩窄和使用某些药物等潜在原因也会导致继发性高血压^[11]。

1.3 天然产物治疗高血压的研究现状

传统治疗高血压药物多需终身使用且会引发多种不良反应,因而现今研究倾向于发现新颖、有效且安全的天然来源治疗剂用于患者的血压控制^[12]。已有大量研究对传统药用植物来源的天然产物进行药理学评估,许多从动植物中分离得到的天然成分制备的药物已上市销售,被认为是治疗高血压的新策略和候选药物^[13-14]。

长久以来,科学家们就着力探究各类天然产物的降压作用,并尝试阐述相关机制。含有降血压活性的天然物质主要来自于菊科、唇形科和兰科植物,而具有治疗高血压功效的天然产物主要集中于黄酮类、酚酸类和生物碱类化合物。临床证据也表明,这些天然物质具有治疗包括高血压在内的 CCVD 的潜力,该领域研究引起了广泛关注^[15-17]。其中,生物碱作为一种普遍存在于植物中的具有生物活性的碱性化合物^[18],可影响人体的心脏化学感受器和运动感受器,阻碍传导性,使钠通道通透性增加,导致神经元和心肌细胞去极化,被认为是有望用于降压药物设计的潜力对象^[19]。

2 传统药用植物来源的生物碱

2.1 藜芦生物碱

藜芦的主要生物碱成分是藜芦碱、原藜芦碱 A(proA)和原藜芦碱 B(proB),统称为藜芦生物碱^[20]。藜芦甙体生物碱可与脊椎动物中电压门控钠离子通道的 2 型受体位点结合,使静息膜电位去极化,导致可兴奋膜重复放电,与生物体左心室后壁和冠状窦压力感受器区域的心脏受体相互作用,引起心率的减慢和血压的降低^[21]。

2.2 小檗碱

小檗碱是一种异喹啉植物生物碱,高度集中于多种植物的根部、根茎和茎皮中(如黄连),传统应用中被认为对心血管系统有一系列有益作用,如抗血脂、抗炎等^[22-23]。

小檗碱通过多种途径调控血压^[24]。首先,小檗碱可改善内皮功能,通过维持良好的内皮依赖性血管舒张功能来增强内皮功能,并通过降低主动脉脉搏波速度和增加动脉中层弹性蛋白纤维的含量来保留动脉弹性^[25]。其次,小檗碱通过激活血管平滑肌细胞中 K^+ 通道,并抑制血管紧张素转换酶(ACE)促进 NO/cGMP 的直接释放,以及增强 $\alpha 1$ -肾上腺素受体拮抗活性而舒张血管,发挥降压作用^[26]。然后,小檗碱通过抑制 ROS/ERK1/2/iNOS 通路缓解高血压症状和抑制交感神经兴奋^[27]。最后,最新发现小檗碱通过调节肠道微生物群,显著减少 Ang II 诱导的高血压小鼠的血管功能障碍和病理重塑,发挥对血管

的保护作用^[28].

2.3 青藤碱

青藤碱在青藤的根茎中含量较高,是青藤的主要活性成分,其经典药理活性是抗炎和免疫调节,多用于类风湿性关节炎、坐骨神经炎或腰痛等方面的治疗^[29-31]. 自 20 世纪 20 年代青藤碱被纯化以来,这种生物碱的其他药理特性和治疗功效相继被发现,包括其对高血压等心脑血管疾病的治疗潜力^[32].

青藤碱调控血压的机制是多方面的,包括抑制 PKC 活性和 L 型钙通道,同时激活 ATP 敏感的 K⁺通道,刺激平滑肌细胞中的 β 肾上腺素受体,促进内皮依赖型 NO 和前列腺素 I₂ 合成,从而促进血管舒张发挥降血压的作用^[33]. 青藤碱有望在临床上通过多通路作用成为治疗高血压的潜在药物,且预期可通过舒张血管降低心血管系统前后负荷而治疗多种心脑血管疾病.

2.4 决明子 A

决明子 A 是一种来自决明子的新型生物碱,最初发现其对大鼠肠系膜动脉有血管舒张作用,经 NO 合酶抑制剂和 K(+) (BK(Ca))通道的非选择性或选择性抑制剂预处理后,发现在孤立的肠系膜动脉环中,决明子 A 倾向于增加 NO 水平,BK(Ca)抑制剂也减弱了决明子 A 诱导的松弛. 因此,推断决明子 A 诱导的舒张可能是由内皮 NO 介导,部分通过 BK(Ca)通道激活而发生^[34]. 决明子乙醇提取物(LECS)对野生型小鼠主动脉环血管舒张的影响经评估后表明,LECS 本身可以作用于内皮,通过 NO 合酶和 COX 抑制剂敏感机制促进内皮依赖性松弛及 NO 释放,表现出显著的内皮功能障碍恢复功能^[35]. 由此推断决明子 A 可能主要通过激活 NO 合酶促进 NO 释放,并可诱导血管内皮松弛,发挥舒张血管及保护血管内皮的作用,因而具备治疗高血压的潜力.

2.5 钩藤碱 A

钩藤作为一种传统中药,最早见于宋代医学经典《普济本事方》中,具有清热平肝、疏风安神等综合功效,天麻钩藤饮、钩藤汤等中医名方已在临床上对高血压、癫痫等进行了有效的治疗^[36-38]. 目前的研究表明,钩藤中的特征生物碱,如钩藤碱、异钩藤碱等,具有血管舒张作用和阻断钙离子通道的作用^[39]. Yun 等^[40]分析了从钩藤中分离出的 24 种生物碱对去氧肾上腺素(Phe)诱导的大鼠肠系膜动脉收缩的松弛作用,其中,钩藤苷 A 以独立于内皮源性血管舒张因子和内皮的方式,对 Phe 诱导的收缩表现出最有效的松弛作用. 通过荧光显微镜、全细胞路径钳、分子对接和分子动力学测量血管平滑肌细胞中 Ca²⁺的实验表明,钩藤碱 A 可显著抑制血管平滑肌细胞的 L 型钙通道亚基,从而抑制 Ca²⁺内流,有望成为为潜在的 L 型钙阻滞剂,进而发挥降血压的作用.

3 膳食来源的生物碱

3.1 辣椒素

营养保健品可以作为药理活性膳食补充剂而充当抗高血压药物的安全替代品^[41],辣椒素被认为是辣椒中的活性成分,可作为营养保健品食用而发挥调控血压作用. 根据一项涉及 363 名研究对象的 7 项临床试验的荟萃分析,发酵红辣椒酱被推荐作为食品添加剂来降低异常高血压^[42]. 在此之前,已有一项涉及中国 9 273 名志愿者的大型流行病学研究发现,膳食辣椒素可以降低患高血压的风险^[43].

早在 20 世纪就有相关实验证明辣椒素对血压调节具有双相作用,最初通过触发 Bezold-Jarisch 反射降低血压,然后,又通过直接血管收缩作用升高血压^[44],且相较于升压反应的目标,降压反应的目标对辣椒素脱敏更加敏感,对辣椒素不敏感的动物不存在辣椒素引起的血压下降^[45],并进一步发现辣椒素后期的升压是通过增加 Ca²⁺进入平滑肌细胞流量引起的^[46],但辣椒素的降压机制一直未得到明确. 21 世纪的研究解决了这一问题,发现辣椒素主要通过两种途径发挥降压作用,一方面,辣椒素通过介导 Ca²⁺依赖性 NO 释放^[47]与引起内皮依赖性血管舒张的机制发挥降血压作用^[48],另一方面,辣椒素调控内皮细胞 NO 的产生正常化^[49],通过阻断上皮 Na⁺通道的活性来抑制肾脏中 Na⁺的重吸收而发挥抗高血压作用^[50]. 大量实验表明,被重点关注的辣椒素受体不参与实验动物的生理血压调节,尽管其在血压调节中发挥着重要作用,但缺乏人体验证,因而辣椒素受体能否成为高血压的新治疗靶点仍有待深入的临床研究确认^[51].

3.2 胡椒碱

胡椒碱是一种酰胺生物碱,最初是从胡椒干果提取物中以黄色结晶固体的形式分离出来^[52],天然存在于黑胡椒、绿胡椒和白胡椒中,作为一种对人体存在多种健康作用的天然膳食活性成分而被广泛关注^[53-54]. 针对心血管疾病的相关研究证明,胡椒碱表现出可通过 Ca^{2+} 通道介导的血管调节和降血压作用^[55],并可引起胸主动脉松弛,在大鼠高血压和 NO 释放受损的情况下,显示出潜在的血管保护作用^[56]. 因此,胡椒碱有望成为高血压治疗的膳食补充剂.

4 其他来源的生物碱

4.1 Crambescin C1

Crambescins 是来自海绵海甘蓝的胍生物碱,其家族中的 Crambescin C1(CC)可诱导金属硫蛋白基因,已被证明参与重金属解毒、必需金属的稳态调节及细胞保护免受氧化损伤等过程.

研究表明,CC 可增加 HepG2 细胞中 NO 的产生,诱导与 eNOS 激活相关的内皮依赖性舒张和与 iNOS 激活相关的内皮非依赖性舒张,增加 NO 并降低血管张力. 计算机模拟分析还指出,eNOS,iNOS 是 CC 的靶标和 NO 增量的来源^[57]. CC 效应是通过与 eNOS 和 iNOS 活性位点结合的 Crambescin 介导的. 由此可推断出 CC 发挥舒张血管、降低血压的机制在于 CC 作为 eNOS 的底物,促进 NO 快速释放,在内皮细胞中穿过细胞膜进入血管平滑肌,激活普遍表达的可溶性鸟苷酸环化酶,以较低的基础速率催化 GTP 转化为第二信使 cGMP,cGMP 又反过来调节包括蛋白激酶 G 在内的多种激酶,蛋白激酶 G 激活肌球蛋白轻链磷酸酶,使 cGMP 介导的平滑肌肌球蛋白去磷酸化,导致血管舒张血压降低^[58].

4.2 Nigellidine

研究表明,在 SARS-CoV2 感染的初始阶段,ACE2 被病毒的外周刺突糖蛋白占据后被内化. 在这种情况下,Ang II 水平变高,进一步导致血压急剧升高,对于高血压个体尤为不利. 在老年人中,它可能导致脑、心脏和肾血管衰竭和死亡^[59]. 因此,筛选能够有效地与 Ang 结合蛋白(酶 ACE 和受体 AT)结合的分子,以供整体下调 Ang II 介导的血管收缩及损伤,恢复正常的血管和血管状态. 最终发现配体分子 Nigellidine(一种罕见的吡唑型生物碱)能够有效地与 ACE1,ACE2 结合,并阻断 AT1/AT2 受体,从而恢复 Ang II 介导的血管功能障碍和血管受损,恢复正常的血管状态,可作为 ACE2 转化为 Ang 的抑制剂或抑制 ACE2 的羧肽酶活性,控制血管舒张并可能控制血压波动^[60].

5 高血压治疗新思路

低尿酸血症治疗可能对血压产生有益影响,从而降低心血管风险. 最近的横断面和队列研究已发现高尿酸血症与高血压的发生密切相关. 此外,一项随机、双盲、安慰剂对照、交叉试验表明,无论通过抑制尿酸产生或加速尿酸排泄的途径,别嘌呤醇和丙磺舒治疗均能显著降低血压,这意味着尿酸与血压的升高具有相关性^[61-62].

临床前研究表明,尿酸通过激活肾素-血管紧张素系统表达,特别是 ACE-Ang II-Ang II 1 型受体途径升高血压^[63]. Ang II-(1-7)通过刺激钠排泄、血管舒张和 NO 释放来抵消 Ang II 引起的血管功能障碍,从而有助于降低血压,相反,Ang II-(1-7) 的减少可能促进高血压和心血管疾病的发展. 然而,尿酸与 Ang II-(1-7) 的关系一直未明确,直至 2020 年,才证明了青少年血液循环中较高的血清尿酸水平与较高的 Ang II /Ang-(1-7) 相关,这是第一项提供证据支持尿酸可能通过抑制 Ang-(1-7)导致血压升高这一概念的研究,这可能是高血压发展的一个关键机制^[64]. 此外,尿酸可能通过对肾脏的直接作用而导致高血压. Ang II 部分通过激活肾脏中的钠潴留机制来增加钠潴留. 相反,Ang-(1-7) 刺激尿钠排泄,而尿酸相关的 Ang-(1-7)抑制可能会增加 Ang II 对钠潴留的总体影响,进一步引发高血压^[65]. 综上所述,调控尿酸的生成有望成为治疗高血压的一个新途径.

遗憾的是,尽管已有相当多的实验数据与临床证据支持尿酸与高血压之间的关联,且已发现高尿酸血症与高血压之间的关联在年轻个体和早产儿中最为明显,故推测可能存在关键的发育治疗窗口^[66],但研究使用降尿酸药物降低高血压患者血压的临床试验却产生了相互矛盾的结果. 尽管短期治疗可以

降低血压并改善血管功能,但降低/抑制尿酸的长期效果仍需考证,有待进一步的临床和机制研究^[67].

6 结果与讨论

对近几年不同来源的生物碱在降压方面的潜力进行分析,传统药用植物来源的生物碱研究最为广泛深入.传统药用植物来源的生物碱多依据中医药典籍或方剂从传统中药中提取,进一步研究其降压机制,包括直接或间接作用于血管,使血管舒张降压,调控血管平滑肌细胞上钾离子、钙离子通道,调控 NO 合酶而促进 NO 释放等经典途径.同时,也发现了一些新的潜在降压机制,如调节肠道微生物、影响机体盐分摄入、降低血清尿酸等,从侧面说明了中医药是一个巨大的宝库,有待深入挖掘.膳食来源的生物碱可以看作治疗高血压的药理活性补充剂,这与传统中医药的食疗观点不谋而合,相较于传统药物,膳食来源的生物碱更加安全,有望参与到高血压治疗的新药设计中.依托计算机模拟等技术手段,小分子的筛选更具靶向化与深入化,避免了传统手段费时费力的缺点,将疾病靶点与天然产物作用靶点相结合进行筛选可能是今后研究的重要手段.

然而,现有的研究还存在一些不足.首先,实验模型的选取多集中于胸主动脉和肠系膜动脉模型,对腹动脉、脑动脉等不同体系的血管研究相对匮乏.其次,研究不够充分,例如,生物碱舒张血管作用与钾钙离子通道之间的联系尚未明确,相关的潜在机制均有待进一步研究.最后,尽管各种来源的生物碱都表现出治疗高血压的潜在活力,但临床实验缺乏长期、大范围的效果评估,体内的药动学研究仍然不足,这些问题均对潜力药物的临床治疗产生影响.综上,生物碱用于治疗高血压的前景良好,传统药用植物及各种膳食在今后可能会作为安全的治疗替代剂或补充剂,有望成为未来治疗高血压的替代药物.

参考文献:

[1] ZHANG Kexin,HUANG Sufang,FENG Danni,*et al.* Sedentary behavioral studies of young and middle-aged adults with hypertension in the framework of behavioral epidemiology: A scoping review[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health,2022,19(24):16796. DOI:10.3390/ijerph192416796.

[2] SURED A,SILVA A S,SANCHEZ-MACHADO D I,*et al.* Hypotensive effects of genistein: From chemistry to medicine[J]. Chemico-Biological Interactions,2017,268:37-46. DOI:10.1016/j.cbi.2017.02.012.

[3] 周长征. 中药降血压活性成分研究进展[J]. 内蒙古中医药,2012,31(14):100. DOI:10.16040/j.cnki.cn15-1101.2012.14.049.

[4] RAJBIR K,SARROJ A. Alkaloids-important therapeutic secondary metabolites of plant origin[J]. Journal of Critical Reviews,2015,2(3):1-8.

[5] 贺琦,黄玲凤,李忠达,等. HPLC-MS 法同时检测多类食品中 20 种有害生物碱含量[J]. 闽南师范大学学报(自然科学版),2017,30(3):54-62. DOI:10.16007/j.cnki.issn2095-7122.2017.03.007.

[6] 王增武. 中国高血压流行和防治现状[J]. 中国心血管病研究,2022,20(8):673-678.

[7] 张梅,吴静,张笑,等. 2018 年中国成年居民高血压患病与控制状况研究[J]. 中华流行病学杂志,2021,42(10):1780-1789. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210508-00379.

[8] WIMMER R A,LEOPOLDI A,AICHINGER M,*et al.* Human blood vessel organoids as a model of diabetic vasculopathy[J]. Nature,2019,565(7740):505-510. DOI:10.1038/s41586-018-0858-8.

[9] UNGER T,BORGHI C,CHARCHAR F,*et al.* 2020 international society of hypertension global hypertension practice guidelines[J]. Hypertension,2020,38(6):982-1004. DOI:10.1097/HJH.0000000000002453.

[10] MA J,CHEN X. Advances in pathogenesis and treatment of essential hypertension[J]. Front Cardiovasc Med,2022,9:1003852. DOI:10.3389/fcvm.2022.1003852.

[11] CHARLES L,TRISCOTT J,DOBBS B. Secondary hypertension: Discovering the underlying cause[J]. American Family Physician,2017,96(7):453-461.

[12] TIBAZARWA K B,DAMASCENO A A. Hypertension in developing countries[J]. Canadian Journal of Cardiology,2014,30(5):527-533. DOI:10.1016/j.cjca.2014.02.020.

[13] AIDISI S S,ANWAR M A,EID A H. Anti-hypertensive herbs and their mechanisms of action: Part I [J]. Frontiers in Pharmacology,2016,6:323. DOI:10.3389/fphar.2015.00323.

[14] VISIOLI F. Nutritional support in the pharmacological treatment of metabolic syndrome[J]. European Journal of

- Pharmacology,2011,668:S43-S49. DOI:10.1016/j.ejphar.2011.05.083.
- [15] LIU Cuiqing,HUANG Yu. Chinese herbal medicine on cardiovascular diseases and the mechanisms of action[J]. Front Pharmacol,2016,7:469. DOI:10.3389/fphar.2016.00469.
- [16] SHAITO A, THUAN D T B, PHU H T, *et al.* Herbal medicine for cardiovascular diseases: Efficacy, mechanisms, and safety[J]. Front Pharmacol,2020,11:422. DOI:10.3389/fphar.2020.00422.
- [17] TANG Fei,YAN Hongling,WANG Lixia, *et al.* Review of natural resources with vasodilation: Traditional medicinal plants, natural products, and their mechanism and clinical efficacy[J]. Front Pharmacol,2021,12:627458. DOI:10.3389/fphar.2021.627458.
- [18] SRINIVASAN P, SMOLKE C D. Biosynthesis of medicinal tropane alkaloids in yeast[J]. Nature,2020,585(7826):614-619. DOI:10.1038/s41586-020-2650-9.
- [19] TALDAEV A, TEREKHOV R P, MELNIK E V, *et al.* Insights into the cardiotoxic effects of veratrum lobelianum alkaloids: Pilot study[J]. Toxins (Basel),2022,14(7):490. DOI:10.3390/toxins14070490.
- [20] MELNIK E V,BELOVA M V, TYURIN I A, *et al.* Quantitative content parameter in the standardization of veratrum aqua, veratrum lobelianum bernh[J]. Drug Development & Registration,2021,10(1):107-113. DOI:10.33380/2305-2066-2021-10-1-107-113.
- [21] SEALE J T, MCDUGAL O M. Veratrum parviflorum: An underexplored source for bioactive steroidal alkaloids [J]. Molecules,2022,27(16):5349. DOI:10.3390/molecules27165349.
- [22] ZHANG Lishuang,ZHANG Junhua,FENG Rui, *et al.* Efficacy and safety of berberine alone or combined with statins for the treatment of hyperlipidemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. American Journal of Chinese Medicine,2019,47(4):751-767. DOI:10.1142/S0192415X19500393.
- [23] KUMAR A, CHOPRA K E, MUKHERJEE M, *et al.* Current knowledge and pharmacological profile of berberine: An update[J]. European Journal of Pharmacology,2015,761:288-297. DOI:10.1016/j.ejphar.2015.05.068.
- [24] LIU Yafei,WANG Huanhuan,GENG Yinong, *et al.* Advances of berberine against metabolic syndrome-associated kidney disease: Regarding effect and mechanism[J]. Front Pharmacol,2023,14:1112088. DOI:10.3389/fphar.2023.1112088.
- [25] ZHANG Gaoxing,LIN Xiufang,SHAO Yijia, *et al.* Berberine reduces endothelial injury and arterial stiffness in spontaneously hypertensive rats[J]. Clinical and Experimental Hypertension,2020,42(3):257-265. DOI:10.1080/10641963.2019.1632339.
- [26] MA Yuguang,LIANG Liang,ZHANG Yinbin, *et al.* Berberine reduced blood pressure and improved vasodilation in diabetic rats[J]. Journal of Molecular Endocrinology,2017,59(3):191-204. DOI:10.1530/JME-17-0014.
- [27] TIAN Hua,KANG Yuming,GAO Hongli, *et al.* Chronic infusion of berberine into the hypothalamic paraventricular nucleus attenuates hypertension and sympathoexcitation via the ROS/Erk1/2/iNOS pathway[J]. Phytomedicine,2019,52:216-224. DOI:10.1016/j.phymed.2018.09.206.
- [28] WANG Zhichao,WU Fang,ZHOU Qianbing, *et al.* Berberine improves vascular dysfunction by inhibiting trimethylamine-N-oxide via regulating the gut microbiota in angiotensin II-induced hypertensive mice[J]. Front Microbiol,2022,13:814855. DOI:10.3389/fmicb.2022.814855.
- [29] WANG Quanxing,LI Xiakang. Immunosuppressive and anti-inflammatory activities of sinomenine[J]. International Immunopharmacology,2011,11(3):373-376. DOI:10.1016/j.intimp.2010.11.018.
- [30] JIANG Wei,FAN Weiming,GAO Tianle, *et al.* Analgesic mechanism of sinomenine against chronic pain[J]. Pain Research & Management,2020,2020:1876862. DOI:10.1155/2020/1876862.
- [31] ZENG Cheng,SHUAI Yunfei,LI Xin. Meta-analysis of efficacy and safety of sinomenine combined with methotrexate in treatment of rheumatoid arthritis[J]. China Journal of Chinese Materia Medica,2021,46(1):214-224. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20200322.501.
- [32] LI Yueying,LIU Yuntao,YAN Xia, *et al.* Pharmacological effects and mechanisms of Chinese medicines modulating NLRP3 inflammasomes in ischemic cardio/cerebral vascular disease[J]. American Journal of Chinese Medicine,2018,46(8):1727-1741. DOI:10.1142/S0192415X18500878.
- [33] ZHANG Mengwan,WANG Xiaohui,SHI Jing, *et al.* Sinomenine in cardio-cerebrovascular diseases: Potential therapeutic effects and pharmacological evidences[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine,2021,8:749113. DOI:10.3389/fcvm.2021.749113.

- [34] MATSUMOTO T, KOBAYASHI T, ISHIDA K, *et al.* Vasodilator effect of cassiarin A, a novel antiplasmodial alkaloid from cassia siamea, in rat isolated mesenteric artery[J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2010, 33(5): 844-848. DOI:10.1248/bpb.33.844.
- [35] KOFFI C, SOLETI R, NITIEMA M, *et al.* Ethanol extract of leaves of cassia siamea lam protects against diabetes-induced insulin resistance, hepatic, and endothelial dysfunctions in ob/ob mice[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019, 2019:6560498. DOI:10.1155/2019/6560498.
- [36] LAN Yulong, ZHOU Junjun, LIU Jing, *et al.* Uncaria rhynchophylla ameliorates Parkinson's disease by inhibiting HSP90 expression: Insights from quantitative proteomics[J]. Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol, 2018, 47(4):1453-1464. DOI:10.1159/000490837.
- [37] LIANG Jiahao, LUAN Zhilin, TIAN Xiangge, *et al.* Uncarialins A- I, monoterpene indole alkaloids from *Uncaria rhynchophylla* as natural agonists of the 5-HT_{1A} receptor[J]. Journal of Natural Products, 2019, 82(12):3302-3310. DOI:10.1021/acs.jnatprod.9b00532.
- [38] WANG Yali, DONG Peipei, LIANG Jiahao, *et al.* Phytochemical constituents from *Uncaria rhynchophylla* in human carboxylesterase 2 inhibition: Kinetics and interaction mechanism merged with docking simulations[J]. Phytomedicine, 2018, 51:120-127. DOI:10.1016/j.phymed.2018.10.006.
- [39] XIE Zhuqing, TIAN Xiaoting, ZHENG Yueming, *et al.* Antiepileptic geissoschizine methyl ether is an inhibitor of multiple neuronal channels[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2020, 41(5):629-637. DOI:10.1038/s41401-019-0327-4.
- [40] YUN Weijing, ZANG Xinyue, LIU Tiantian, *et al.* The inhibition effect of uncarialin A on voltage-dependent L-type calcium channel subunit α -1C: Inhibition potential and molecular stimulation[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020(1):159-168. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.05.100.
- [41] CHANDRA S, SAKLANI S, KUMAR P, *et al.* Nutraceuticals: Pharmacologically active potent dietary supplements[J]. Biomed Research International, 2022, 2022:2051017. DOI:10.1155/2022/2051017.
- [42] SHIRANI F, FOSHATI S, TAVASSOLY M, *et al.* The effect of capsaicin/red pepper on blood pressure and heart rate: A systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. Phytotherapy Research, 2021, 35(11):6080-6088. DOI:10.1002/ptr.7217.
- [43] HE Tianchao, WANG Meichen, TIAN Zixing, *et al.* Sex-dependent difference in the association between frequency of spicy food consumption and risk of hypertension in Chinese adults[J]. European Journal of Nutrition, 2019, 58(6):2449-2461. DOI:10.1007/s00394-018-1797-8.
- [44] PORZASZ J, GYORGY L, PORZASZ-GIBISZER K. Cardiovascular and respiratory effects of capsaicin[J]. Acta Physiol Acad Sci Hung, 1955, 8(1):61-76.
- [45] MAKARA G B, GYORGY L, MOINAR J. Circulatory and respiratory responses to capsaicin, 5-hydroxytryptamine and histamine in rats pretreated with capsaicin[J]. Arch Int Pharmacodyn, 1967, 170:39-45.
- [46] TODA N, USUI H, NISHINO N, *et al.* Cardiovascular effects of capsaicin in dogs and rabbits[J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1972, 181:512-521.
- [47] TORRES-NARVAREZ J C, MONDRAGON L D, LOPEZ E V, *et al.* Role of the transient receptor potential vanilloid type 1 receptor and stretch-activated ion channels in nitric oxide release from endothelial cells of the aorta and heart of the rats[J]. Experimental and Clinical Cardiology, 2012, 17(3):89-94.
- [48] CHEN L, KASSMAN M, SENDESKI M, *et al.* Functional transient receptor potential vanilloid 1 and transient receptor potential vanilloid 4 channels along different segments of the renal vasculature[J]. Acta Physiol, 2015, 213(2):481-491. DOI:10.1111/apha.12355.
- [49] LI Li, MA Liqun, LUO Zhidan, *et al.* Lack of TRPV1 aggravates obesity-associated hypertension through the disturbance of mitochondrial Ca^{2+} homeostasis in brown adipose tissue[J]. Hypertension Research, 2022, 45(5):789-801. DOI:10.1038/s41440-021-00842-8.
- [50] HAO Xinzong, CHEN Jing, LUO Zhidan, *et al.* TRPV1 activation prevents high-salt diet-induced nocturnal hypertension in mice[J]. Pflügers Archiv European Journal of Physiology, 2011, 461(3):345-353. DOI:10.1007/s00424-011-0921-x.
- [51] SZALLASI A. The vanilloid (capsaicin) receptor TRPV1 in blood pressure regulation: A novel therapeutic target in hypertension? [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(10):8769. DOI:10.3390/ijms2410

- 8769.
- [52] GORGANI L, MOHAMMADI M, NAJAFPOUR G D, *et al.* Piperine—the bioactive compound of black pepper: From isolation to medicinal formulations[J]. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2017, 16 (1): 124-140. DOI: 10.1111/1541-4337.12246.
- [53] AZIZ N S, SOFIANO-SENG N, MOHD R N S, *et al.* A review on conventional and biotechnological approaches in white pepper production[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2019, 99 (6): 2665-2676. DOI: 10.1002/jsfa.9481.
- [54] TAKOOREE H, AUMEERUDDY M Z, RENGASAMY K R R, *et al.* A systematic review on black pepper (*Piper nigrum* L.): From folk uses to pharmacological applications[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2019, 59: S210-S243. DOI: 10.1080/10408398.2019.1565489.
- [55] TRIPATHI A K, RAY A K, MISHRA S K. Molecular and pharmacological aspects of piperine as a potential molecule for disease prevention and management: Evidence from clinical trials[J]. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 2022, 11(1): 16. DOI: 10.1186/s43088-022-00196-1.
- [56] BOORANASUBKAJORN S, HUABPRASERT S, WATTANARANGSAN J, *et al.* Vasculoprotective and vasodilatation effects of herbal formula (Sahatsatara) and piperine in spontaneously hypertensive rats[J]. *Phytomedicine*, 2017, 24: 148-156. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.11.013.
- [57] SIRSOJO A, SODERKVIST P, SUNDQVIST T, *et al.* Different induction mechanisms of mRNA for inducible nitric oxide synthase in rat smooth muscle cells in culture and in aortic strips[J]. *FEBS Letters*, 1994, 338(2): 191-196. DOI: 10.1016/0014-5793(94)80363-3.
- [58] GEWALTIG M, KOJDA G. Vasoprotection by nitric oxide: Mechanisms and therapeutic potential[J]. *Cardiovascular Res*, 2002, 55(2): 250-260. DOI: 10.1016/S0008-6363(02)00327-9.
- [59] KREUTZ R, ALGHARABLY E A E, AZIZI M, *et al.* Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: Implications for COVID-19 [J]. *Cardiovascular Research*, 2020, 16(10): 1688-1699. DOI: 10.1093/cvr/cvaa097.
- [60] MAITI S, BANERJEE A, KANWAR M. In silico Nigellidine (*N. sativa*) bind to viral spike/active-sites of ACE1/2, AT1/2 to prevent COVID-19 induced vaso-tumult/vascular-damage/comorbidity[J]. *Vascul Pharmacol*, 2021, 138: 106856. DOI: 10.1016/j.vph.2021.106856.
- [61] ZONG Qunchuan, MA Guangyi, WANG Tao. Uric acid lowering improves insulin sensitivity and lowers blood pressure: A meta-analysis of randomized parallel-controlled clinical trials[J]. *African Health Sciences*, 2021, 21(1): 82-95. DOI: 10.4314/ahs.v21i1.13.
- [62] FEIG D I, SOLETSKY B, JOHNSON R J. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: A randomized trial[J]. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2008, 300 (8): 924-932. DOI: 10.1001/jama.300.8.924.
- [63] YU M A, SANCHEZ-LOZADA L G, JOHNSON R J, *et al.* Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction [J]. *Journal of Hypertension*, 2010, 28(6): 1234-1242. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328337da1d.
- [64] SOUTH A M, SHALTOUT H A, NIXO P A, *et al.* Association of circulating uric acid and angiotensin-(1-7) in relation to higher blood pressure in adolescents and the influence of preterm birth[J]. *Journal of Human Hypertension*, 2020, 34(12): 818-825. DOI: 10.1038/s41371-020-0335-3.
- [65] SOUTH A M, SHALTOUT H A, WASHBURN L K, *et al.* Fetal programming and the angiotensin-(1-7) axis: A review of the experimental and clinical data[J]. *Clinical Science*, 2019, 133(1): 55-74. DOI: 10.1042/CS20171550.
- [66] GRAYSON P C, KIM S Y, LA V M, *et al.* Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010, 63(1): 102-110. DOI: 10.1002/acr.20344.
- [67] MCMULLAN C J, BORGI L, FISHER N, *et al.* Effect of uric acid lowering on renin-angiotensin-system activation and ambulatory BP: A randomized controlled trial[J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2017, 12(5): 807-816. DOI: 10.2215/CJN.10771016.

(责任编辑: 钱筠 英文审校: 刘源岗)