

· 方药研究 ·

基于网络药理学分析葛根芩连汤治疗高血压的机制^{*}

王登川

摘要 目的:利用网络药理学方法分析葛根芩连汤治疗高血压的作用靶点和信号通路,探讨其治疗高血压的作用机制。**方法:**通过中医药分子机制生物信息学分析工具(BATMAN-TCM)收集葛根芩连汤的活性成分及其相关作用靶点,并与人类表型本体数据库(HPO)等多种高血压数据库收集的高血压靶点取交集,构建药物-疾病靶点库。运用String数据库和Cytoscape软件构建蛋白相互作用网络,并筛选核心靶点。最后借助DAVID在线工具对靶点库基因进行基因本体(GO)富集分析和京都基因和基因组百科全书(KEGG)富集分析。**结果:**共筛选出葛根芩连汤有效活性成分105种,主要活性成分为花生酸、蝙蝠葛碱、延胡索乙素;治疗高血压的潜在作用靶点67个,其中核心基因包括白蛋白、肿瘤坏死因子、基质金属蛋白酶9、血管紧张素原、血管紧张素II-1型受体等;作用靶点主要参与的分子功能为G蛋白偶联受体通路、信号转导、炎症反应、胞浆Ca²⁺浓度调控等,主要作用通路涉及神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、帕金森病、cGMP-PKG信号通路、cAMP信号通路等。**结论:**葛根芩连汤主要通过多成分、多靶点、多通路发挥降血压作用,其治疗高血压的作用机制可能与神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路有关。

关键词 葛根芩连汤;高血压;网络药理学;作用机制;靶点;活性成分

高血压是指血管持续受到较高压力时出现的一种疾病,是心脑血管病最主要的危险因素。据世界卫生组织报道,全球每年由高血压并发症导致的死亡为940万例^[1]。我国高血压患病率不断攀升,且城乡差距正在缩小,据《健康中国行动(2019—2030年)》显示,我国现有高血压患者2.7亿人,成人居民高血压患病率为25.2%^[2]。近年来中医药在治疗高血压方面取得了一定的成绩,不仅能够很好地控制血压,还能改善症状并提高患者生活质量^[3]。

葛根芩连汤来源于《伤寒论》,为解表清里之剂,现临床上将其广泛应用于内分泌系统疾病、心脑血管疾病、消化系统疾病等^[4]。经临床证实,葛根芩连汤对高血压的疗效显著^[5-7],然而其机制尚不明确,且缺乏系统性研究。由于中药成分的多样性和与人体相互作用的复杂性,目前发掘复方的潜在分子机制仍然相当困难。近年来系统生物学的研究可比较直观地揭示药物发挥作用的网络结构,生物信息学的蓬勃发展

也为明确中药复方的作用机制提供了可能性。因此,本研究选用网络药理学方法,基于系统生物学的角度挖掘葛根芩连汤防治高血压病的作用机理,以求为葛根芩连汤防治高血压提供研究基础。

1 材料与方法

1.1 数据库及软件 中医药分子机制生物信息学分析工具(Bioinformatics Analysis Tool for Molecular Mechanism of TCM, BATMAN-TCM, <http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/index.php>)^[8];人类表型本体数据库(Human Phenotype Ontology, HPO, <https://hpo.jax.org/app/>);治疗靶点数据库(Therapeutic target database, TTD, <http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>);在线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM, <http://www.omim.org/>);Genecards数据库(<https://www.genecards.org/>);Venny 2.1.0 (<https://bioinfopg.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>);蛋白质互相作用平台String数据库(<https://cn.string-db.org/>);网络拓扑属性分析软件Cytoscape 3.9.1;DAVID在线工具(<https://david.ncifcrf.gov/>);微生物信平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)。

^{*}基金项目 深圳市龙华区医疗卫生机构2020年区级科研项目(No.2020152)

·作者单位 深圳市龙华区中心医院(广东 深圳 518110)

1.2 葛根芩连汤活性成分及作用靶点筛选 葛根芩连汤由葛根、黄芩、黄连和甘草四味中药组成,借助 BATMAN-TCM 数据库对每味药的活性成分及靶基因进行筛选。筛选标准为 Score cutoff=40, $P < 0.05$ 。排除重复项和无靶基因的化学成分,统一化合物名称,最终获得葛根芩连汤的有效活性成分和靶基因。

1.3 葛根芩连汤-高血压靶基因集构建 在 HPO、TTD、OMIM 和 Genecards 数据库以“Hypertension”(高血压)为检索词获取高血压靶基因,合并去重后得到高血压靶点数据库,与葛根芩连汤的靶基因取交集后得到葛根芩连汤-高血压靶基因集。其中 Genecards 数据库高血压靶基因的筛选标准为 Relevance score > 10。

1.4 网络构建及分析

1.4.1 “化合物-靶基因”网络构建 将葛根芩连汤有效成分及其高血压靶基因集的相关关系导入 Cytoscape 软件构建黄芩黄连汤的化合物-靶基因(Compound-Target, C-T)网络图,以探究其有效成分和靶基因的相互作用。利用 Network Analyzer 模块对药物和靶基因进行拓扑分析,度(degree)值表示网络中节点连边的条数,根据度值的大小筛选出相互作用中的关键化合物和作用靶点。

1.4.2 蛋白相互作用网络构建及核心基因分析 将葛根芩连汤治疗高血压的靶基因集导入 String 数据库,获取蛋白相互作用关系,筛选参数为最低相互作用分数(minimum required interaction score) > 0.4; 利用 Cytoscape 构建可视化蛋白质互相作用平台(Protein-protein interaction, PPI)网络,并利用 cytoHubba 模块的 MCC 算法筛选 PPI 网络中的核心基因。

1.5 生物信息学富集分析 将葛根芩连汤治疗高血压的靶基因集导入 DAVID 在线分析工具,进行基因本体(Gene ontology, GO)分析及京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。选择 $P < 0.05$ 、最小计数为 2 及富集因子 > 2 的基因功能群,分别进行生物过程(Biology Process, BP)、细胞组成(Cellular Component, CC)、分子功能(Molecular Function, MF)以及 KEGG 通路分析,并绘制 GO 富集分析柱状图及 KEGG 通路信息图。

2 结果

2.1 葛根芩连汤活性成分及作用靶点 BATMAN-

TCM 数据库内葛根芩连汤全部药物成分共 235 个,按照 Score cutoff=40 的标准进行筛选,共得到有效活性成分 105 个、靶基因 467 个。

2.2 葛根芩连汤-高血压靶基因集 经 HPO、TTD、OMIM 和 Genecards 数据库检索高血压靶基因分别为 297、110、68 和 182 个,合并去重后共得到高血压靶基因 546 个。高血压靶基因与葛根芩连汤的靶基因取交集后,获得交集基因 67 个(见图 1),作为葛根芩连汤-高血压靶基因集。通过 Venn 图分析发现,葛根芩连汤对高血压的靶基因映射率为 7.1%,表明该复方存在高血压相关的作用靶点,对高血压具有特异性的治疗作用。

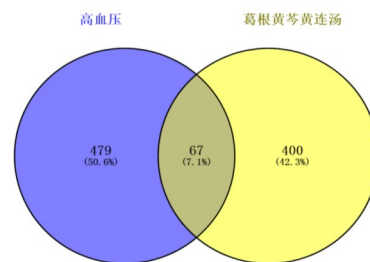
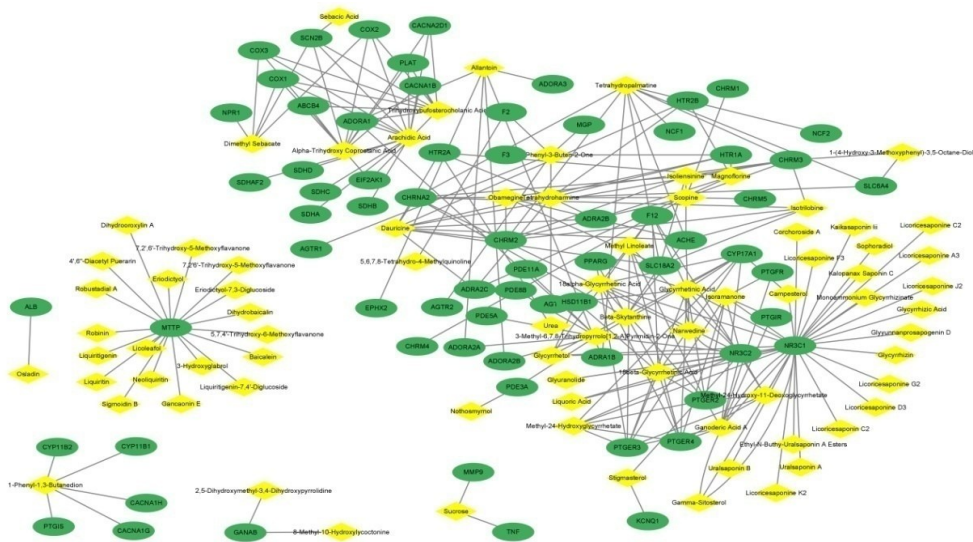


图 1 葛根芩连汤与高血压的药物-疾病交集靶基因

2.3 网络构建及分析

2.3.1 “化合物-靶基因”网络构建 因葛根芩连汤中 26 个有效成分无高血压相关靶基因,将剩余 79 个有效成分及其预测的 67 个高血压靶基因的相关关系导入 Cytoscape 软件构建黄芩黄连汤的 C-T 网络。如图 2 所示,网络模型中包含 148 个节点和 245 条边,表明葛根芩连汤治疗高血压是通过多分子、多靶点起作用的。度值排名前 10 位的有效成分为花生酸、蝙蝠葛碱、三羟基丁二酸和甘草次酸及其衍生物、延胡索乙素等,见表 1。关键靶点主要属于核受体、胆碱能受体、前列腺素 E 受体、细胞色素 P450 等家族蛋白,见表 2。

2.3.2 PPI 网络的构建及核心基因分析 为了探究葛根芩连汤治疗高血压的作用基因,将基因集导入 String 数据库获取 PPI 网络图,见图 3。PPI 网络中包含 67 个蛋白质节点,214 条相互作用关系;平均节点度值为 6.39,平均局部聚类系数为 0.574。经筛选后得出 PPI 网络中的前 10 位核心基因(见图 4)分别为:白蛋白(albumin, ALB)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)、血管紧张素原



黄色节点表示有效成分,绿色节点表示靶基因

图2 葛根芩连汤与高血压的C-T网络图

表1 葛根芩连汤治疗高血压关键有效成分

编号	有效成分	度值
1	花生酸(Arachidic Acid)	13
2	蝙蝠葛碱(Dauricine)	10
3	三羟基丁二酸(Trihydroxybufosterocholanic Acid)	10
4	甘草次酸(Glycyrrhetic Acid)	10
5	α-三羟基萜甾酸(Alpha-Trihydroxy Coprostanic Acid)	10
6	18α-甘草次酸(18alpha-Glycyrrhetic Acid)	9
7	3-甲基-6,7,8-三氢吡咯[1,2-A]嘧啶-2-酮(3-Methyl-6,7,8-Trihydropyrrolo[1,2-A]Pyrimidin-2-One)	9
8	延胡索乙素(Tetrahydropalmatine)	9
9	18β-甘草次酸(18beta-Glycyrrhetic Acid)	8
10	灵芝酸A(Ganoderic Acid A)	8

表2 葛根芩连汤治疗高血压关键靶基因

编号	靶基因名称	基因ID	度值
1	核受体亚家族3C组成员1(NR3C1)	2908	33
2	微粒体甘油三酸酯转运蛋白(MTTP)	4547	19
3	核受体亚家族3C组成员2(NR3C2)	4306	13
4	胆碱能受体烟碱α2亚单位(CHRNA2)	1135	8
5	细胞色素p450家族17亚家族A成员1(CYP17A1)	1586	8
6	前列腺素E受体蛋白4(PGGER4)	5734	8
7	前列腺素E受体蛋白2(PGGER2)	5732	8
8	前列腺素E受体蛋白3(PGGER3)	5733	8
9	毒蕈碱型胆碱受体M3(CHRM3)	1131	7
10	乙酰胆碱脂酶(ACHE)	43	7

(angiotensinogen, AGT)、血管紧张素 II -1 型受体 (angiotensin II receptor type 1, AGTR1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated

receptor gamma, PPARG)、嗜中性粒细胞胞浆因子 1 (neutrophil cytosolic factor 1, NCF1)、凝血因子 II (coagulation factor II, F2)、琥珀酸脱氢酶复合体 C 亚基 (succinate dehydrogenase complex subunit C, SDHC)、凝血因子 III (coagulation factor III, F3)。

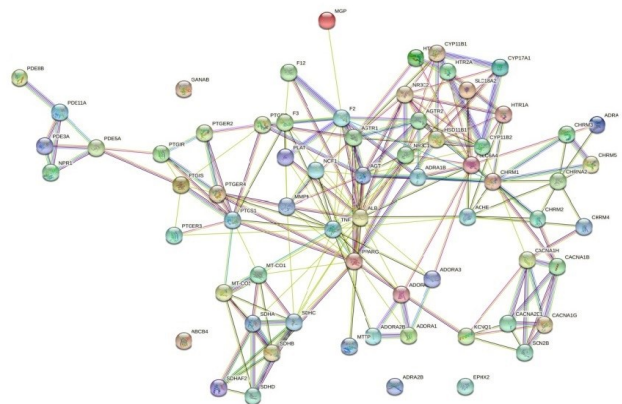
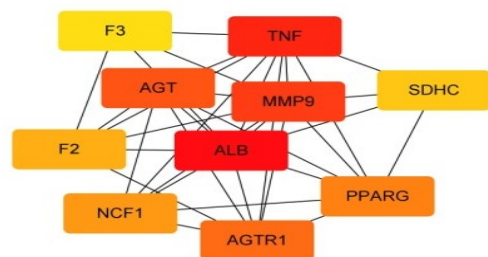


图3 葛根芩连汤治疗高血压基因集PPI网络图



红色→黄色表示MCC值依次递减

图4 葛根芩连汤治疗高血压核心基因网络图

2.4 功能富集分析与通路分析

2.4.1 GO富集分析 使用DAVID工具对靶基因集进行GO富集分析,结果见图5。可以看出,靶基因集主要参与生物过程的显著性从大到小依次为:G蛋白偶联受体信号通路(G-protein coupled receptor signaling pathway)、信号转导(signal transduction)、炎症反应(inflammatory reaction)、胞浆Ca²⁺浓度的正调控(positive regulation of cytosolic calcium ion concentration)、化学性突触传递过程(chemical synaptic transmission);靶基因集主要分布的细胞部位从前到后依次为:细胞质膜、膜的整体成分(integral component of membrane)、细胞质膜的整体成分(integral component of plasma membrane)、线粒体(mitochondrion)、树突(dendrite);靶基因集主要分子功能的关联性从大到小依次为:药物结合(drug binding)、血红素结合(heme binding)、G蛋白偶联乙酰胆碱受体活性(G-protein coupled acetylcholine receptor activity)、电子载体活性(electron carrier activity)、铁离子结合(iron ion binding)。

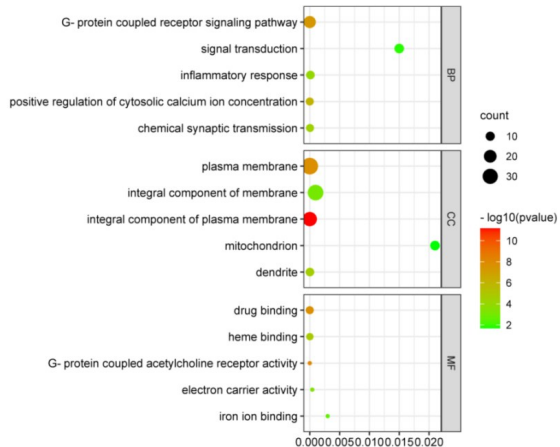


图5 葛根苓连汤治疗高血压靶基因集的GO功能分析

2.4.2 KEGG通路富集分析 应用DAVID工具对靶基因集进行KEGG通路富集分析,共得到22条富集通路,通过气泡图展示富集结果,见图6。可以看出,葛根苓连汤治疗高血压的主要作用通路关联性从强到弱依次为神经活性配体-受体相互作用(Neural ligand-receptor interaction)、钙信号通路(Calcium signaling pathway)、帕金森病(Parkinson's disease)、cGMP-PKG信号通路(cGMP-PKG signaling pathway)、cAMP信号通路(cAMP signaling pathway)、胆碱能突触(Cholinergic synapses)、非酒精性脂肪肝(Non-alco-

holic fatty liver disease)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、亨廷顿病(Huntington's disease)、肾素分泌(Renin secretion)。

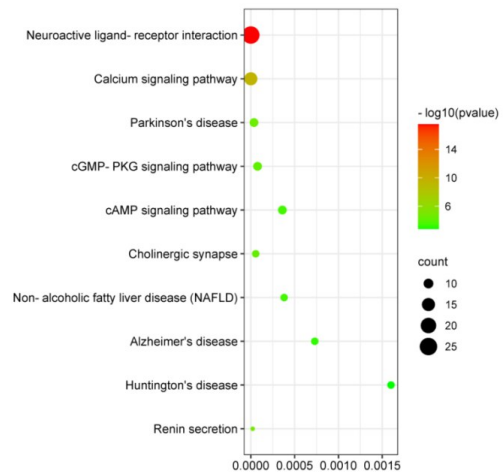


图6 葛根苓连汤治疗高血压靶基因集的KEGG通路分析

3 讨论

高血压属于全球性常见慢性病,是心脑血管疾病发病和致死的一项重要危险因素,目前药物治疗仍是控制高血压最有效的治疗方法^[9]。2017年,美国心脏协会和美国心脏病学会发布了高血压预防、治疗和管理指南,指南推荐的一线降压药物如噻嗪类利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂等大大降低了全球心血管病发生和死亡的危险^[10]。但这些药物存在不良反应和一定的局限性,如长期服用噻嗪类药物可引起血钾降低,血糖、尿酸和血胆固醇增高^[11],β受体阻滞剂与其他降压药物相比,发生脑卒中的相对危险性要高16%^[12]。同时,也有研究^[13]指出欧洲和北美高血压指南可能不适用于亚洲人,尤其对于亚洲老年患者,特别是美国高血压指南将高血压的诊断标准和治疗目标下移至130/80 mmHg不是基于中国的临床实践,可能不适用于中国^[14]。因此,将单纯的抗高血压治疗转向心血管的全面保护渐渐受到重视,利用中医药改善患者整体状况也成为当下高血压治疗的研究热点。

高血压归属于中医学“眩晕”“头痛”等范畴,是一种脏腑功能失调的病症,与肝、脾、肾等脏腑有关。中医学治疗眩晕,多从肝肾、血脉、毒、络病方面论治^[15]。许多中药和中药复方对高血压都有很好的治疗效果,如当归挥发油对于自发性高血压大鼠具有明显的降压效果^[16];五苓散对高血压的临床疗效明显,可改善患者各项临床症状,且不良反应少^[17];当归黄芪饮治

疗难治性高血压患者的效果显著^[18]。研究表明,葛根芩连汤的有效成分可以改善和调节高血压发病的多种途径,其中葛根主要成分中的葛根素可以拮抗内皮细胞、肾素-血管紧张素系统^[19];黄芩中的黄芩素可以拮抗血管紧张素Ⅱ^[20];黄连中的小檗碱可以通过加强乙酰胆碱作用从而降低血压^[21]。方中药物的其它成分,比如黄芩黄酮、黄芩苷及葛根黄酮还有抗氧化自由基、抗炎及保护心肌等作用。

然而,由于中药复方多成分、多靶点、多途径作用的复杂性,使得其治疗疾病的研究变得困难,葛根芩连汤治疗高血压的主要活性成分、靶点和相关通路的系统性研究还未见报道。网络药理学正是以“多基因、多靶点”的特点契合复杂疾病的治疗理念,即通过阐述药物-靶点-基因-疾病之间的复杂网络关系,进行新药研发和药物作用机制研究,也为中药复方作用机制的明确提供了可能性^[22]。因此,本文基于系统生物学和网络药理学等方法,挖掘、分析葛根芩连汤治疗高血压可能作用靶点及其作用机制。

葛根芩连汤由葛根、黄芩、黄连和甘草构成,通过BATMAN-TCM分析,该方共含有105个有效活性成分,其中花生酸、蝙蝠葛碱、三羟基丁二酸和甘草次酸及其衍生物等活性成分靶定高血压相关基因最多。蝙蝠葛碱、延胡索乙素和灵芝酸具有降压作用^[23-25];花生酸是高血压阴阳两虚证的代谢标志物^[26]。甘草次酸却具有升高血压的作用^[27],可能由于其水溶性低而不影响复方药效,在临床应用时值得注意。葛根芩连汤有效活性成分的靶基因共有467个,与高血压靶基因库取交集后得到含有67个基因的葛根芩连汤-高血压靶基因集。分析靶基因集中与有效活性成分关联较多的基因,其中NR3C1突变与高血压相关^[28],NR3C2基因多态性与汉族女性妊娠高血压风险相关^[29],胆碱能受体激活会导致高血压过早发展^[30],前列腺素对平稳血压的作用研究已有多年的历史。

为了进一步探索葛根芩连汤治疗高血压的作用基因,本文通过cytoscape软件筛选了核心基因,包括ALB、TNF、MMP9、AGT、AGTR1等,主要编码血浆中白蛋白、肿瘤坏死因子、基质金属蛋白酶、血管紧张素和凝血因子等蛋白。其中,ALB是白蛋白基因,能够编码人类血液中最丰富的蛋白质,在调节血浆胶体渗透压中起重要作用;AGT编码血管紧张素原前体,参与维持血压、体液和电解质平衡,并参与原发性高血压的发病机制,AGT基因多态性可显著增加非酒精性脂

肪肝患者的冠心病风险^[31];AGTR1基因编码介导血管紧张素Ⅱ的1型受体,介导其主要心血管效应,其基因多态性与中国内蒙古汉族人群糖尿病合并高血压有关^[32]。

对葛根芩连汤-高血压靶基因集进行功能富集分析,结果表明靶基因集主要参与GPCR信号通路、信号转导、炎症反应、胞浆钙离子浓度的正调控和化学性突触传递过程。G蛋白偶联受体在健康和疾病的心脏功能调节中起着重要的生理作用,是药物靶向的最大一类表面受体之一,其GPCR拮抗剂被认为是治疗高血压等多种心血管疾病的标准药物^[33]。炎症机制对于血压调节至关重要,关键的炎性趋化因子及其受体在靶器官中起到增加免疫细胞积累的作用,有助于血压升高^[34]。胞浆Ca²⁺浓度升高触发的肺血管重塑,是肺动脉高压的发病机制^[35]。

通路分析表明,靶基因集主要参与神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、帕金森病、cGMP-PKG信号通路、cAMP信号通路等信号通路。与靶基因的主要功能类似,靶基因参与钙信号通路,与高血压存在密切关系。帕金森病属于最常见的神经退行性疾病之一,高血压可能是运动期帕金森病的危险因素,降低高血压等危险因素可能有助于控制帕金森病^[36-37]。cGMP和cAMP是细胞内重要信使,通过cGMP-PKG通路可发挥降血压作用^[38],通过cAMP信号通路可以限制肺血管重塑和肺动脉高压^[39]。而神经活性配体受体信号通路在高血压中的报道较少,生物信息学分析显示其可能参与肺动脉高压的发生和进展^[40]。

基于以上分析,可以看出葛根芩连汤是通过多成分、多靶点、多通路发挥降血压的作用。但由于未考虑药物活性成分之间的相互作用,靶基因上下调关系,以及药物成分、靶基因和疾病之间作用关系强弱差别,因此还不能揭示葛根芩连汤在治疗高血压中的全部脉络和主要作用关系。因此,后续研究将通过实验验证本分析中关键有效成分药效和相关靶基因、信号通路,以期为葛根芩连汤治疗高血压的机制研究提供有效参考。

参考文献

- [1] MARQUES F Z, MACKAY C R, KAYE D M. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(1): 20-32.
- [2] 健康中国行动(2019—2030年)——心脑血管疾病防治行动[J]. 血

- 管与腔内血管外科杂志, 2019, 5(4): 312.
- [3] XU R Z, CHEN W G. 中医药治疗高血压作用机制的研究进展[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(2): 111-114.
- [4] 吴利, 彭玲, 陈蓉. 葛根苓连汤临床应用及实验研究进展[J]. 河南中医, 2021, 41(4): 527-531.
- [5] 罗新民, 郭鲜贞, 王昆睿. 经方辨治高血压病验案举隅[J]. 湖北中医杂志, 2006, 28(10): 48-48.
- [6] 孙晓梅. 社区实施健康管理联合葛根黄连黄芩汤治疗高血压及效果分析[J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(10): 90-91.
- [7] 熊兴江. 葛根苓连汤方证及其在糖尿病、高血压病、高脂血症、肥胖中的运用[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2760-2764.
- [8] LIU Z, GUO F, WANG Y, et al. BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine [J]. Sci Rep, 2016, 6: 21146.
- [9] 严一岚, 袁蕾, 杜世正. 原发性高血压患者服药依从性的研究进展[J]. 解放军护理杂志, 2015, 32(13): 32-35.
- [10] WHELTON P K, CAREY R M, ARONOW W S, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(19): e127-e248.
- [11] 杨荔. 降压药的临床应用[J]. 柳州医学, 2006, 19(2): 110-112.
- [12] 中国医师协会高血压专业委员会. α/β 受体阻滞剂在高血压治疗中应用的中国专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(6): 521-526.
- [13] 范泓洋. 西方国家高血压指南或不适用于亚洲人[J]. 中华健康管理学杂志, 2016, 10(3): 217-217.
- [14] 胡大一. 正确评价美国新版高血压指南[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(4): 249-251.
- [15] 吕仕超, 刘湘玲, 曲凡, 等. 中医药治疗高血压研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(19): 4933-4935.
- [16] 王利红, 谢青, 纪禄凤, 等. 当归挥发油对自发性高血压大鼠 ET-1、PGI₂、VEGF 表达水平的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(3): 297-300.
- [17] 李玉爽, 孙国梁. 五苓散治疗高血压的临床疗效研究[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(18): 57-58.
- [18] 王瑞芬, 焦玉生. 当归黄芪饮治疗难治性高血压的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(9): 168-169.
- [19] 徐轶尔, 李秋红, 杨菲菲. 中药葛根的药理药效研究[J]. 吉林中医药, 2010, 30(11): 993-994.
- [20] 邸秀梅, 肖秀玲, 严绥平. 黄芩药理学作用研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2007, 26(4): 57-59.
- [21] 兰进, 杨世林, 郑玉权, 等. 黄连的研究进展[J]. 中草药, 2001, 32(12): 86-880.
- [22] 薛潇春, 胡晋红. 网络药理学的研究方法与应用进展[J]. 药学实践杂志, 2015, 32(5): 401-405.
- [23] 张朝颖, 费洪新, 张英博, 等. 关于蝙蝠葛碱药理作用的研究进展[J]. 科技创新与应用, 2014, 3(26): 60.
- [24] 曲卓. 养血清脑颗粒心脑血管保护作用及药效物质基础研究[D]. 天津: 天津大学, 2017.
- [25] 赵东生, 赵文元. 灵芝酸治疗大鼠原发性高血压的实验研究[J]. 中华老年医学杂志, 2011, 30(10): 858-860.
- [26] 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.
- [27] 彭蕾. 甘草次酸的结构修饰及其生物活性研究[D]. 吉林: 吉林农业大学, 2016.
- [28] VITELLIUS G, TRABADO S, BOULIGAND J, et al. Pathophysiology of Glucocorticoid Signaling [J]. Ann Endocrinol (Paris), 2018, 79(3): 98-106.
- [29] CUI Z, XU J, JIANG W. NR3C2 gene polymorphism is associated with risk of gestational hypertension in Han Chinese women [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(50): e18215.
- [30] RAIKWAN N, BRAVERMAN C, SNYDER P M, et al. Renal denervation and CD161a immune ablation prevent cholinergic hypertension and renal sodium retention [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2019, 317(3): H517-H530.
- [31] DONG M Z, LIN Z H, LIU S S, et al. AGT rs5051 gene polymorphism increases the risk of coronary heart disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease in the Han Chinese population [J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2021, 29(11): 1095-1100.
- [32] HOU L, QUAN X, LI X, et al. Correlation between gene polymorphism in angiotensin II type 1 receptor and type 2 diabetes mellitus complicated by hypertension in a population of Inner Mongolia [J]. BMC Med Genet, 2020, 21(1): 83.
- [33] WANG J, GARERI C, ROCKMAN H A. G-protein-coupled receptors in heart disease [J]. Circ Res, 2018, 123(6): 716-735.
- [34] MIKOLAJCZYK T P, SZCZEPANIAK P, VIDLER F, et al. Role of inflammatory chemokines in hypertension [J]. Pharmacol Ther, 2021, 223: 107799.
- [35] YAMAMURA A, NAYEEM M J, SATO M. Roles of growth factors on vascular remodeling in pulmonary hypertension [J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 2021, 156(3): 161-165.
- [36] HOU L, LI Q, JIANG L, et al. Hypertension and diagnosis of parkinson's disease: a meta-analysis of cohort studies [J]. Front Neurol, 2018, 9: 162.
- [37] XU X, FU Z, LE W. Exercise and Parkinson's disease [J]. Int Rev Neurobiol, 2019, 147: 45-74.
- [38] ZHANG F, TANG H, SUN S, et al. Angiotensin-(1-7) induced vascular relaxation in spontaneously hypertensive rats [J]. Nitric Oxide, 2019, 88: 1-9.
- [39] JONES C, BISSERIER M, BUENO-BETI C, et al. A novel secreted-cAMP pathway inhibits pulmonary hypertension via a feed-forward mechanism [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(8): 1500-1513.
- [40] XIAO G, WANG T, ZHUANG W, et al. RNA sequencing analysis of monocrotaline-induced PAH reveals dysregulated chemokine and neuroactive ligand receptor pathways [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(6): 4953-4969.

(收稿日期: 2022-07-11)

(本文编辑: 蒋艺芬)