

· 方药研究 ·

基于网络药理学探讨调肝活血稳压颗粒治疗
高血压病的分子机制[※]缪慧慧¹ 刘中勇² 唐娜娜²▲ 徐媛媛¹ 王思梦¹ 陈抒鹏¹

摘要 目的:基于网络药理学研究方法探讨调肝活血稳压颗粒治疗高血压的潜在作用机制。**方法:**应用TCMSP、BATMAN-TCM、PubChem、Swiss Target Prediction等数据库筛选调肝活血稳压颗粒核心药物的生物活性成分,并预测其靶点;应用DisGeNET、Genecards数据库收集高血压相关靶点;利用Venny 2.1软件对调肝活血稳压颗粒核心药物与高血压的靶点进行映射,获得药物-疾病共同靶点,并绘制韦恩图,构建“药物-成分-交集靶点”网络图,筛选获得核心活性成分;运用STRING数据库及Cytoscape 3.9.1软件构建蛋白质相互作用(PPI)网络,筛选获得核心靶点;应用David数据库,进行药物-疾病共有靶点基因本体(GO)功能注释和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。**结果:**预测得到调肝活血稳压颗粒核心药物的重要活性成分57种,对应靶点703个,核心药物-高血压共同靶点238个,GO富集分析结果为生物学过程952个、细胞组成112个、分子功能203个,KEGG富集分析得到信号通路169条。其中,天麻苷元、安枯斯特定碱、4-(氨甲基)苯酚、 γ -谷甾醇、槲皮素等活性成分可能是本方治疗高血压的重要活性成分,潜在核心靶点为SRC、EGFR、MAPK3、STAT3、AKT1等,KEGG通路富集分析主要涉及钙离子通道、脂质及动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、胰岛素抵抗、内分泌抵抗、MAPK信号通路、细胞的分化及凋亡、炎症免疫等多方面机制变化。**结论:**调肝活血稳压颗粒在高血压治疗中具有多成分-多靶点-多途径的特点与优势,此可作为进一步探讨调肝活血稳压颗粒治疗高血压的药效物质及作用机制的重要研究基础。

关键词 高血压;调肝活血稳压颗粒;网络药理学;分子机制;靶点;信号通路

高血压是常见的心血管疾病之一,严重威胁人类的生命健康^[1]。调查显示,我国成人高血压患病率为23.2%,患病人数已突破3亿,并且每年发病率仍呈现上升趋势,约有4.35亿人是高血压后备军(正常高值血压)^[2]。WHO指南提出,对于需要药物治疗的成年高血压患者,建议初始联合降压治疗,单片复方制剂通常是最优选择,从而提高依从性和用药持久性,而当基线血压比目标值高 $\geq 20/10$ mmHg时,联合药物治

疗可能尤其有价值^[3]。但是长期服药易使患者依从性降低,出现自行停药的现象,使控制良好的血压再次升高。因此,深入探究高血压的发病机制,预防和治疗高血压已成为全球生物学领域的研究焦点之一。

高血压多发于中老年人群^[4],《素问·阴阳应象大论》曰“年四十,而阴气自半也,起居衰矣”,指出人体在四十岁以后肾精渐亏,而肾为肝之母,若肾精亏耗不能濡养肝木,则可形成肝阳上亢之证。研究^[4]证实,老年高血压证候以肝肾亏虚,肝阳上亢为主。调肝活血稳压颗粒是全国名老中医刘中勇教授的经验方,由古方天麻钩藤饮化裁而来,针对肝阳上亢型高血压所制^[5]。研究^[6]表明,本方可有效控制肝阳上亢型高血压患者的血压,缓解症状。但其在分子水平上的作用机制仍需进一步探讨。因此,本研究采用网络药理学方法,对其进行药物、成分、靶点、通路的整体分析,以期探讨调肝活血稳压颗粒治疗高血压的潜在作用机制,

※基金项目 国家中医药管理局2022年全国名老中医药专家传承工作室建设项目(No. 国中医药人教函[2022]75号);江西省中医药中青年骨干人才培养计划(No. 赣中医药科教字[2021]4号);江西省中医药科技计划重点项目(No. 2021Z013);江西省教育厅科技计划项目(No. GJJ211216);江西中医药大学校级研究生创新专项资金项目(No. JZYC22S46)

▲通信作者 唐娜娜,女,副教授,硕士研究生导师。研究方向:中医药防治心血管疾病。E-mail: 1240181899@qq.com

•作者单位 1. 江西中医药大学(江西 南昌 330000); 2. 江西中医药大学附属医院(江西 南昌 330000)

从而为临床治疗高血压提供理论支持及治疗选择。

1 资料与方法

1.1 核心药物活性成分查找及靶点预测 在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcmssp-e.com/tcmssp.php>)以口服生物利用度(OB)值 $\geq 30\%$ 、类药性(DL) ≥ 0.18 ,另加用Lipinski规则 $Mw \leq 500$ 、 $Hdon \leq 5$ 、 $Hacc \leq 10$ 、 $Alog P \leq 5$ 为限制条件精确筛选调肝活血稳压颗粒的核心药物(三七、丹参、杜仲、钩藤、桑寄生、益母草)化学成分;不能在TCMSP查找到的药物(天麻、石决明),通过BATMAN数据库(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>)以 $score \geq 20$ 及P value < 0.05 为限制条件查找其化学成分及作用靶点。此外,通过文献检索进一步补充中药的活性成分。通过PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)查找活性成分的化学结构,将主要成分的化学结构导入Swiss Target Prediction (<http://old.swisstargetprediction.ch/>)获得单个主要成分的相应靶点,排除无对应基因名及重复靶点。

1.2 高血压相关靶点筛选 以“essential hypertension”为关键词在DisGeNET数据库(<https://www.disgenet.org/>)和GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)检索,此外,以相关性分数(Relevance score) ≥ 4.00 进一步筛选GeneCards数据库靶点。合并两数据库的靶点,删除重复靶点,得到高血压靶点。

1.3 药物-疾病共同靶点的筛选 将高血压和调肝活血稳压颗粒核心药物靶点导入Venny 2.1.0(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)在线绘图工具得到共同靶点及韦恩图。

1.4 构建中药-成分-靶点网络 利用Cytoscape 3.9.1软件构建核心中药、成分和交集靶点的可视化

“中药-成分-靶点网络”,根据导出的Node table以度(Degree)值及Betweenness评价核心成分治疗高血压的重要程度。

1.5 PPI网络构建及核心靶点筛选 利用STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>)获得关键靶点相互作用数据,其中设置物种为Homo sapiens,置信度为0.700(高置信度)。将数据导入Cytoscape 3.9.1软件进行拓扑分析和绘制蛋白质相互作用(protein-protein interaction network, PPI)网络图。并以得到的Degree值进一步筛选出关键靶点。

1.6 GO功能注释和KEGG通路富集分析 在David网站(<https://david.ncifcrf.gov/>)导入交集基因,物种选择“Homo sapiens”,进行基因本体(gene ontology, GO)功能注释和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,将数据导入微生信网站(<http://www.bioinformatics.com.cn/>),制作GO、KEGG富集分析图。

2 结果

2.1 调肝活血稳压颗粒核心药物的活性成分及靶点 最终收集到调肝活血稳压颗粒核心药物活性成分共57个,其中三七2个,天麻8个,丹参26个,钩藤6个,益母草2个,石决明1个,杜仲11个,桑寄生2个。不同药物所含有的共同活性成分见表1。使用PubChem数据库获得活性成分的SDF信息,导入Swiss Target Prediction数据库,最终筛选出1040个潜在药物靶点。筛选probability > 0 的靶点并删除重复靶点,整理得到活性成分靶点703个,其中三七29个,天麻144个,丹参185个,钩藤267个,益母草14个,石决明1个,杜仲56个,桑寄生7个。

表1 调肝活血稳压颗粒核心药物共有活性成分信息表

药物	分子ID	活性成分	编码	OB值(%)	DL值
三七、杜仲、桑寄生、益母草	MOL000098	槲皮素(Quercetin)	SQ2	46.43	0.28
丹参、杜仲	MOL007059	3- β -羟甲基苯醌(3- β -hydroxymethylbenzoquinone)	DS7	32.16	0.41
杜仲、益母草、钩藤	MOL000422	山柰酚(Kaempferol)	DZ10	41.88	0.24
桑寄生、天麻	MOL000359	谷甾醇(Sitosterol)	SJS1	36.91	0.75

2.2 高血压靶点的筛选 从Genecards(Relevance score > 4.0)、DisGeNET数据库获得的高血压靶点分别为1512、445个,删除重复靶点后最终得到1674个。

2.3 药物-疾病共同靶点的筛选 通过Venny 2.1.0在线软件作图工具平台输入703个药物相关靶点及1674个疾病相关靶点,并绘制韦恩图,两者取交集后

获得药物-疾病共同靶点238个。见图1。

2.4 中药-成分-靶点网络构建 将调肝活血稳压颗粒核心药物、57个潜在活性成分与238个药物-疾病共同靶点导入Cytoscape 3.9.1软件,删除与靶点无交集的孤立成分,绘制出“药物-成分-靶点”相互作用的网络图,具体见图2。将分析所得数据导出后对活性

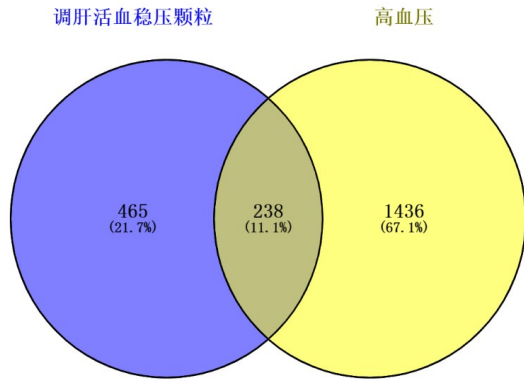


图1 调肝活血稳压颗粒核心药物-高血压靶点韦恩图

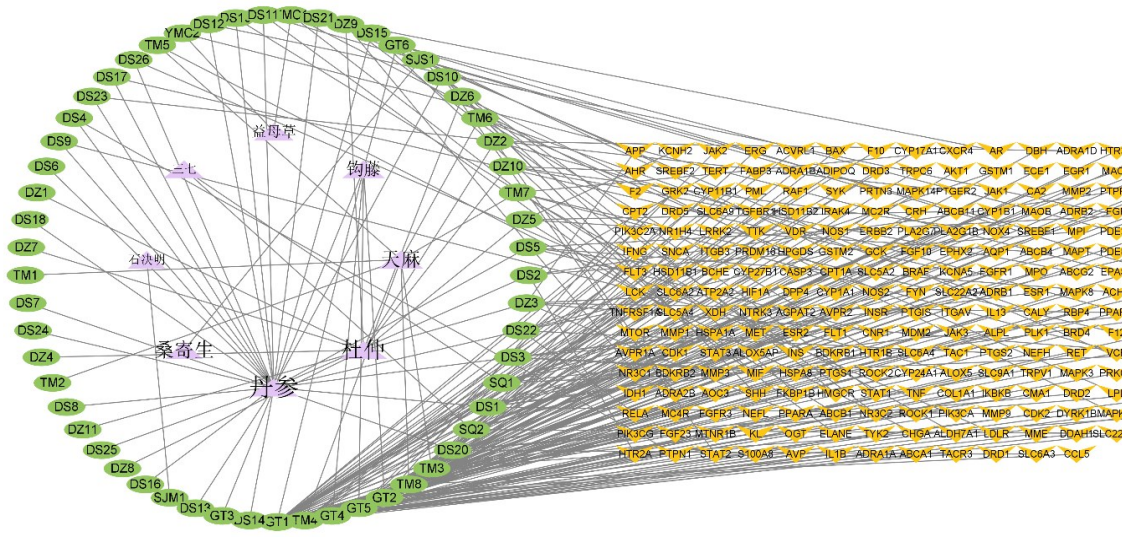
成分进一步分析,以Degree≥5为筛选条件,获得18种活性成分,见表2。故推测天麻苷元、安枯斯特定碱、钩藤碱C、槲皮素、4-(氨甲基)苯酚、丹参环庚三烯酚酮、γ-谷甾醇等活性成分可能是本方治疗高血压的重要活性成分。

2.5 PPI网络构建及核心靶点筛选 将238个共同靶点导入STRING平台构建PPI网络图(图3),共获得238个节点和1195条蛋白互作关系;将STRING平台得到的数据导入Cytoscape3.9.1软件,进一步分析和可视化,建立相应PPI网络图(图4),并进行Degree值分析。图4共涉及226个节点,1195条边,平均节点Degree值为10.58,其中节点深浅表示Degree值的大小,颜色越深,对应的Degree值越大,反映为药效作用更强的蛋白质,其中Degree≥30的节点有13个,分别

为SRC、EGFR、MAPK3、STAT3、AKT1、INS、RELA、PIK3CA、TNF、STAT1、IL1B、JAK2、NFKB1,其Degree值分别为60、59、55、55、54、43、41、40、38、33、33、31、30。推测以上靶点在调肝活血稳压颗粒治疗高血压的过程中发挥重要作用。

2.6 GO与KEGG通路富集分析 将上述238个疾病-药物共同靶基因导入到David数据库进行GO富集分析,包括3个方面,即生物过程(Biological、Process, BP)、细胞组分(Cellular、Component, CC)和分子功能(Molecular、Function, MF),共得到BP 952个、CC 112个、MF 203个。矫正后P值越小则富集程度越高,根据矫正后P值大小,最终筛选出富集程度最高的20位条目,并通过微生信网站制作气泡图。BP主要涉及炎症反应、信号传导、胞浆钙离子浓度正调控、细胞迁移、增殖、凋亡调控、转录调控、MAPK正调控等(见图5);CC主要涉及膜、突触、轴突、膜筏、质膜、胞浆、细胞外区等(见图6);MF主要涉及离子、酶、受体、蛋白、ATP、血红素的结合、激酶、转录因子等(见图7)。

通过KEGG通路富集分析,共获得169条通路。矫正后P值越小则富集程度越高,根据矫正后P值大小,最终筛选出富集程度最高的20条通路,并绘制KEGG柱状图(见图8)。前20条通路包括癌症通路、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、内分泌抵抗、脂质和动脉粥样硬化、MAPK信号通路、Th17细胞分化、钙离子信号通路、胰岛素抵抗、催乳素信号通路和部分肿瘤及传染病相关通路。



紫色为调肝活血稳压颗粒核心的8种药物;绿色为调肝活血稳压颗粒核心药物潜在的57种活性成分;黄色为238个共同靶点

图2 调肝活血稳压颗粒核心药物-活性成分-靶点网络

表2 调肝活血稳压颗粒核心药物重要活性成分信息表

分子ID	活性成分	英文名称	Degree 值
MOL008456	(3E,4R)-4-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)-3-[(3,4,5-三甲氧基苯基)亚甲基]氧杂环戊烷-2-酮	(3E,4R)-4-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-3-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methylidene]oxolan-2-one	41
MOL006927	天麻苷元	p-Hydroxybenzyl alcohol	23
MOL008458	安枯斯特定碱	Angustidine	21
MOL008463	钩藤碱C	Pteropodine	18
MOL008465	多毛碱	(E)-16,17-Didehydro-17-methoxy-17,18-seco-3-beta-yohimban-16-carboxylic acid methyl ester	17
/	4-(氨基)苯酚	4-Hydroxybenzylamine	13
MOL007121	丹参环庚三烯酚酮	miltipolone	10
MOL002320	γ-谷甾醇	Gamma-Sitosterol	10
MOL000098	槲皮素	quercetin	9
MOL001792	甘草素	Liquiritigenin	8
MOL007132	(2R)-3-(3,4-二羟基苯基)-2-[(Z)-3-(3,4-二羟基苯基)丙烯酰基]氧基丙酸	(2R)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-[(Z)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acryloyl]oxy-propionic acid	8
MOL007048	图尔烯叶酸A	(E)-3-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-hydroxy-benzofuran-4-yl]acrylic acid	6
MOL007064	普氏原羚 B	Przewalskin b	6
MOL008240	(E)-3-[4-[(1R,2R)-2-羟基-2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1-羟甲基乙氧基]-3-甲氧基苯基]丙烯醛	(E)-3-[4-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-methylol-ethoxy]-3-methoxy-phenyl]acrolein	6
MOL007150	丹参二醇 A	(6S)-6-hydroxy-1-methyl-6-methylol-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-quinone	5
MOL007050	2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-5-(3-羟丙基)-7-甲氧基-3-苯并呋喃甲醛	2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofurancarboxaldehyde	5
MOL009031	表奎尼丁	Cinchonan-9-al,6'-methoxy-,(9R)-	5
MOL000842	蔗糖	Sucrose	5

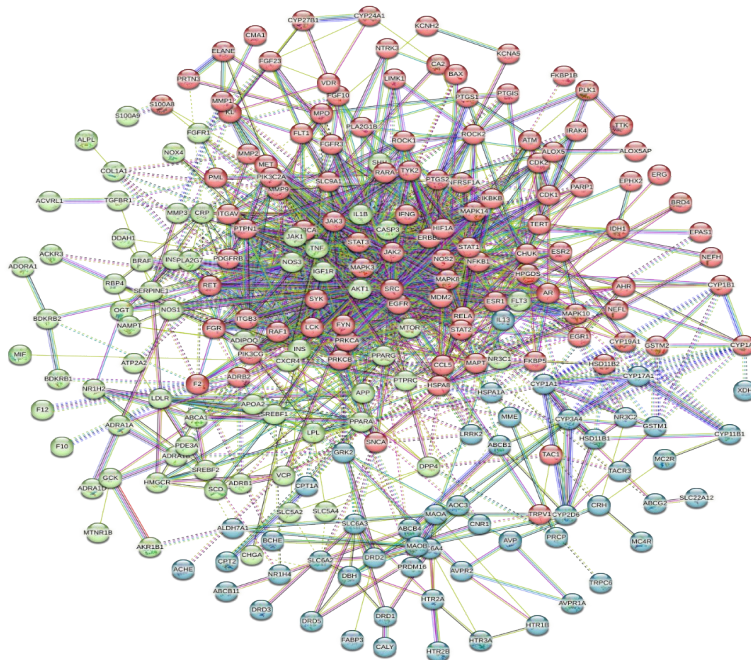


图3 调肝活血稳压颗粒核心药物-高血压共同靶点相互作用网络图

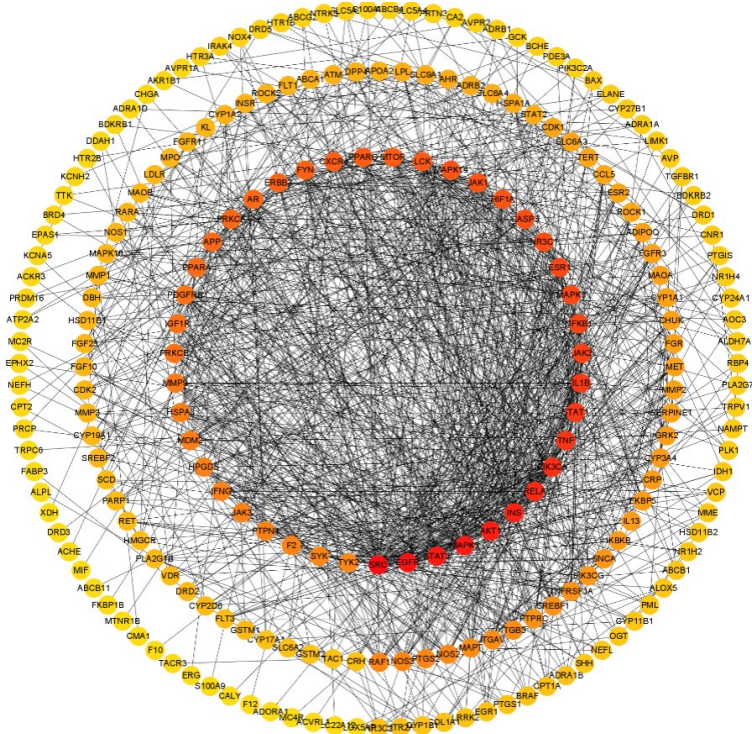
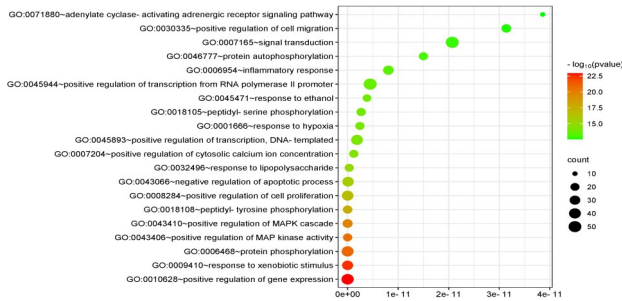


图4 调肝活血稳压颗粒核心药物与高血压共同靶点PPI网络图



纵轴为富集到的相关条目描述信息;横轴为相关条目的错误拒绝率。气泡的大小代表基因富集数量,富集基因条目越多,气泡越大;颜色对应P值,从大到小,对应绿色到红色,P值越小,富集程度越高,条目越重要。图6、图7亦同

图5 调肝活血稳压颗粒核心药物和高血压共有靶点的GO富集分析BP气泡图

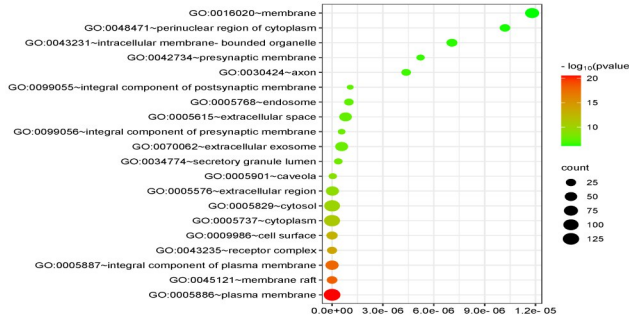


图6 调肝活血稳压颗粒核心药物和高血压共有靶点的GO富集分析CC气泡图

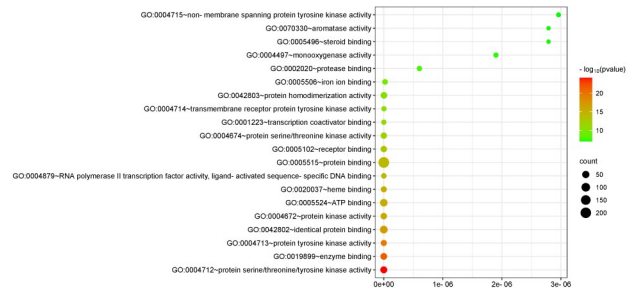
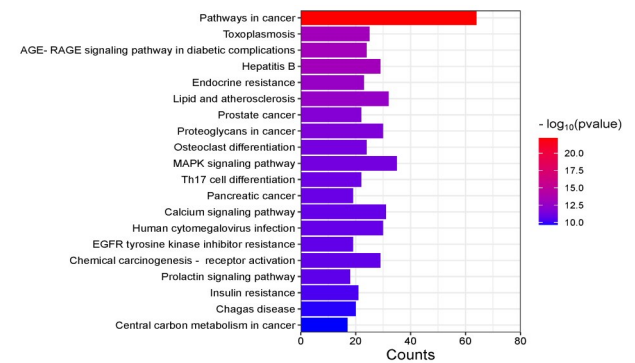


图7 调肝活血稳压颗粒核心药物和高血压共有靶点的GO富集分析MF气泡图



纵轴为富集到的通路描述信息;横轴为相关通路差异基因个数。颜色对应P值,从大到小,对应蓝色到红色,P值越小,富集程度越高,通路越重要

图8 调肝活血稳压颗粒核心药物和高血压共有靶点的KEGG通路富集分析柱状图

3 讨论

3.1 高血压发病以肝为本 根据高血压病的临床表现,中医学有“眩晕”“头痛”等相似症状的疾病,其病因病机及治疗方法的相关论述丰富。一项高血压患者中医分布规律的研究提出,高血压是在肝病启动火热因素的前提下,与肾一同介导阴虚阳亢,之后痰瘀从心脾滋生,日久伤及心肾^[7]。国医大师邓铁涛、李士懋均认为高血压发病以肝为本^[8-9]。另外,江西省名中医刘中勇教授认为,肝阳上亢之人,情志失节,气机逆乱,血亦失运,易成瘀血阻滞脉络^[5]。故治疗肝阳上亢型高血压,不仅要从平肝潜阳入手,同时也要活血化瘀,调肝活血稳压颗粒可兼顾两者。调肝活血稳压颗粒组方药物众多,其核心药物为天麻、三七、石决明、丹参、杜仲、钩藤、桑寄生、益母草。其中,天麻、钩藤、石决明平肝潜阳;三七、丹参、益母草活血化瘀;由于乙癸同源,肝阳上亢可导致肾阴不足及肝体阴不足,故以桑寄生、杜仲入方,滋水涵木,补益肝肾^[10]。诸药合用,共奏平肝潜阳、活血化瘀之功,契合高血压“肝阳上亢”之病机。鉴于调肝活血稳压颗粒组方药物众多,成分复杂,且缺乏治疗高血压的相关分子层面的研究,本研究运用网络药理学方法,选取调肝活血稳压颗粒的核心药物,对其治疗高血压的机制进行较为系统的预测分析。

3.2 研究结论 在调肝活血稳压颗粒的核心药物中,天麻苷元、安枯斯特定碱、4-(氨甲基)苯酚、 γ -谷甾醇、槲皮素等活性成分靶定高血压相关基因较多。天麻苷元易透过血脑屏障,具有中枢抑制效应^[11],同时可改善线粒体功能障碍,进而促进神经元的再生修复功能^[12],改善高血压所致的眩晕、头痛等症状。安枯斯特定碱是调节 β 淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)生成的关键生物碱^[13],研究显示,糖尿病患者中高血压患者的A β 水平低于正常血压患者,且前者的心血管疾病发生率高^[14],说明安枯斯特定碱、A β 与血管事件的发生、发展关系密切,可通过实验验证安枯斯特定碱与血压的相关性。4-(氨甲基)苯酚的同分异构体2-(氨甲基)苯酚在多项研究中被证实可通过抑制氧化应激、细胞凋亡和炎症来改善高血压引起的心房颤动、心肌缺血性损伤^[15-16]。槲皮素能够通过抑制卵清蛋白来升高TGF- β 、IL-6、TNF- α ,并且灭活NF- κ B途径以达到控制血压的效果^[17-18]。 γ -谷甾醇通过抗氧化、清除自由基、降低血脂与胆固醇等生理功能,达到预防心血管疾病的目的^[19]。不难推测,上述活性成分在调肝活血稳压颗粒治疗高血压过程中发挥了主要

作用,可能是调肝活血稳压颗粒控制血压的重要药效物质基础。

通过PPI网络分析可知,调肝活血稳压颗粒治疗高血压的核心靶点主要有酪氨酸激酶(SRC)、表皮生长因子受体(EGFR)、丝裂原激活蛋白激酶3(MAPK3)、信号传导转录激活子(STAT3)、RAC- α 丝胺酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT1)等。其中SRC家族中c-Src激活是血管平滑肌细胞(VSMC)中Ang II刺激ERK1/2(MAPK3/1)所必需的,在Ang II介导的信号传导中起重要作用^[20-21]。另外,Ang II对EGFR具有反式激活的作用,有研究表明,抑制EGFR可减弱Ang II介导的c-SRC磷酸化,从而抑制VSMC的异常增殖^[21-22]。MAPK3与生长因子信号转导密切相关,对动脉生成至关重要^[23-24],同内膜形成及血管增生密切相关^[25]。STAT3调控细胞内蛋白表达,介导炎症反应及VSMC钙化^[26]。AKT1则可能通过参与调节细胞生长、凋亡和代谢、VSMC异常增殖及炎症过程的信号传导途径调控血压^[27-28]。以上结果证明调肝活血稳压颗粒治疗高血压具有多途径、多靶点的特点。

GO功能注释表明,调肝活血稳压颗粒的降压效果主要涉及炎症反应、信号传导、胞浆钙离子浓度正调控、细胞迁移、增殖、凋亡调控、转录调控、MAPK正调控等生物过程,通过离子、酶、受体、蛋白、ATP、血红素的结合及激酶、转录因子等分子功能传达信号,在膜、突触、轴突、膜筏、质膜、胞浆、细胞外区等多处进行表达。本研究通过KEGG通路富集分析发现,调肝活血稳压颗粒治疗高血压的靶点主要富集在钙离子通道、脂质及动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、胰岛素抵抗、内分泌抵抗、MAPK信号通路等信号通路中,涉及细胞的分化、增殖、凋亡及氧化应激、炎症免疫、内皮功能受损^[29]等多环节的改变。钙离子通路可通过激活肌球蛋白轻链激酶(MLCK)的复合物,磷酸化MLC及钙敏化机制以促进血管的收缩;通过肌球蛋白轻链磷酸酶(MLCP)给予磷酸化的MLC去磷酸化,触发血管舒张,从而参与血压调节^[30]。AGE-RAGE的相互作用可通过活性氧的产生,交感神经活性的增加,NF- κ B的活化以及细胞因子、细胞黏附分子和TGF- β 的表达增加而产生高血压^[31]。胰岛素抵抗可以激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统进而导致肾小管Na⁺重吸收和血压改变^[32]。多种原因所致的脂质及动脉粥样硬化是造成血管弹性降低的主要因素,血管弹性降低是造成高血压的直接原因。Ang II可激活MAPK信号通路,进而

介导炎症反应的发生,与高血压关系密切。上述所论,进一步证明调肝活血稳压颗粒可通过多途径、多通路治疗高血压。

3.3 小结 本研究运用网络药理学方法对调肝活血稳压颗粒治疗高血压的潜在机制进行了预测分析,研究结果在一定程度上揭示了调肝活血稳压颗粒可通过多成分、多靶点、多途径防治高血压,为调肝活血稳压颗粒治疗高血压的药效物质及作用机制提供了理论及基础依据。然而,鉴于网络药理学的研究方法有较强的时效性,且现有的研究尚不全面,因此本研究结果存在一定的缺陷,后续研究将基于本研究预测分析的结果,开展进一步的体内外相关实验进行验证。

参考文献

[1]葛均波,徐永健.内科学[M].北京:人民卫生出版,2013:162.

[2]CHEN J, ZHANG Y, WANG Y, et al. Potential mechanisms of Guizhi decoction against hypertension based on network pharmacology and Dahl salt-sensitive rat model[J]. Chin Med, 2021, 16(1):34-53.

[3]张建玲,李刚.2021世界卫生组织《成人高血压药物治疗指南》解读[J].中华高血压杂志,2023,31(1):18-20.

[4]曾志聪,林丰夏,吴子君,等.天麻钩藤饮对老年高血压患者神经内分泌系统及血管内皮功能的影响[J].中医药通报,2017,16(6):32-35.

[5]黄浪浪,徐骥,刘中勇.刘中勇治疗高血压病经验[J].江西中医药,2017,48(9):21-23.

[6]徐璐.调肝活血稳压颗粒治疗肝阳上亢型高血压的临床研究[D].南昌:江西中医药大学,2022.

[7]钟霞,苟福月,焦华琛,等.高血压病患者中医证型分布规律及夜间睡眠特征多中心研究[J].辽宁中医药大学学报,2023,25(4):134-139.

[8]金政,吴彤,吴伟,等.国医大师邓铁涛防治高血压病经验探讨[J].中华中医药杂志,2020,35(6):2876-2878.

[9]申雪娜,来于,石坦贝,等.李士懋教授从肝风论治原发性高血压眩晕经验[J].河北中医,2019,41(4):485-490.

[10]唐娜娜,刘红宁,杨红梅,等.刘中勇教授运用调肝活血稳压颗粒治疗高血压经验[J].中医研究,2016,29(1):42-44.

[11]郭正平,谭天秩,钟裕国,等.天麻素及天麻甙元作用机理的研究[J].华西医科大学学报,1991,22(1):79-82.

[12]余星霖,罗苑,杨丽萍,等.对羟基苯甲醇通过SIRT1/PGC-1 α /TFAM信号通路抗脑缺血再灌注损伤的作用及机制研究[J].中国医院药学杂志,2023,43(1):42-47.

[13]ZENG P, SU H F, YE C Y, et al. Therapeutic mechanism and key alkaloids of uncaria rhynchophylla in alzheimer's disease from the perspective of pathophysiological processes [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 806984.

[14]张利红,王引娣,吴冠吉,等.血清 β 淀粉样蛋白1-42水平与老年2型糖尿病患者认知功能关系研究[J].陕西医学杂志,2021,50(9):1077-1085.

[15]PRINSEN J K, KANNANKERIL P J, SIDOROVA T N, et al. Highly reactive isolevuglandins promote atrial fibrillation caused by hypertension [J]. JACC Basic Transl Sci, 2020, 5(6):602-615.

[16]GUO J, XU F, JI H, et al. Isolevuglandins scavenger ameliorates myocardial ischemic injury by suppressing oxidative stress, apoptosis, and in-

flammation[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10:836035.

[17]ISHIDA M, ISHIDA T, THOMAS S M, et al. Quercetin improves the imbalance of Th1/Th2 cells and Treg/Th17 cells to attenuate allergic rhinitis[J]. Autoimmunity, 2023, 56:2189133.

[18]MIKOLAJCZYK T P, SZCZEPANIAK P, VIDLER F, et al. Role of inflammatory chemokines in hypertension[J]. Pharmacol Ther, 2021, 223: 107799.

[19]田媛媛,林亲录,罗非君.米糠 γ -谷维素生理功能研究新进展[J].粮食与油脂,2013,26(6):43-46.

[20]ISHIDA M, ISHIDA T, THOMAS S M, et al. Activation of extracellular signal-regulated kinases (ERK1/2) by angiotensin II is dependent on c-Src in vascular smooth muscle cells[J]. Circulation research, 1998, 82(1): 7-12.

[21]TOUYZ R M, WU X H, HE G, et al. Increased angiotensin II-mediated Src signaling via epidermal growth factor receptor transactivation is associated with decreased C-terminal Src kinase activity in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats[J]. Hypertension, 2002, 39(2):479-485.

[22]MUGABE B E, YAGHINI F A, SONG C Y, et al. Angiotensin II-induced migration of vascular smooth muscle cells is mediated by p38 mitogen-activated protein kinase-activated c-Src through spleen tyrosine kinase and epidermal growth factor receptor transactivation [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 332(1): 116-124.

[23]娄小倩.长链非编码RNA 042398调控MAPK3促进巨噬细胞泡沫化及其在淫羊藿苷抗动脉粥样硬化中的作用[D].长春:吉林大学,2022.

[24]RICARD N, ZHANG J, ZHUANG Z W, et al. Isoform-specific roles of ERK1 and ERK2 in arteriogenesis[J]. Cells, 2019, 9:31877781.

[25]ZHANG J, LIU Y, LONG M, et al. Inhibitory effect of CP-25 on intimal formation and vascular hyperplasia via suppression of GRK2/ERK1/2/EV11 signaling[J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 694:108601.

[26]DUAN Y, PENG Z, ZHONG S, et al. VX-765 ameliorates CKD VSMC calcification by regulating STAT3 activation [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 945:175610.

[27]BALASURIYA N, MCKENNA M, LIU X, et al. Phosphorylation-dependent inhibition of Akt1[J]. Genes, 2018, 9(9):450-466.

[28]ZHU Y, TIAN X, WANG Y, et al. Inhibition of lncRNA NFIA-AS1 alleviates abnormal proliferation and inflammation of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis by regulating miR-125a-3p/AKT1 axis [J]. Int J Genomics, 2023, 2023:8437898.

[29]LASTRA G, DHUPER S, JOHNSON M S, et al. Salt, aldosterone, and insulin resistance: impact on the cardiovascular system [J]. Nat Rev Cardiol, 2010, 7(10):577-584.

[30]MA J, LI Y, YANG, et al. Signaling pathways in vascular function and hypertension: molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):168-198.

[31]PRASAD K. Involvement of AGE and its receptors in the pathogenesis of hypertension in elderly people and its treatment [J]. Int J Angiol, 2022, 31(4):213-221.

[32]SOLEIMANI M. Insulin resistance and hypertension: new insights [J]. Kidney Int, 2015, 87(3):497-499.

(收稿日期:2023-06-05)

(本文编辑:蒋艺芬)