

DOI:10.12174/j.issn.2096-9600.2025.05.09

基于网络药理学 探讨知柏地黄丸治疗高血压的作用机制*

蒋欣琪¹, 卢涛¹, 于国华¹, 董易杭¹, 张金东¹, 毛伯葵¹, 文雅倩², 张晓晴^{1,3}

1 北京中医药大学, 北京 100029; 2 广州中医药大学, 广东 广州 510006;

3 清华大学天津高端装备研究院, 天津 300308

[摘要] 目的:通过网络药理学方法探讨知柏地黄丸治疗高血压的潜在靶点及信号通路。方法:通过TCMSP、Swiss Target Prediction、DrugBank数据库,对中药知柏地黄丸中8味药物的主要有效成分进行检索,并预测其靶点。结合OMIM、GeneCards、DisGeNET、TTD数据库搜索高血压的相关靶点,将二者取交集。运用STRING数据库得到知柏地黄丸作用于高血压的PPI网络,然后使用Cytoscape对PPI网络进行拓扑分析得到关键靶点。最后基于R语言、Metascape软件及DAVID数据库进行基因本体论(gene ontology, GO)功能富集和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集。结果:共得到IL-6、VEGFA、PTGS2、CASP3、JUN等30个知柏地黄丸与高血压的关键相互作用靶点。GO功能富集分析显示,知柏地黄丸治疗高血压与腺苷酸环化酶激活肾上腺素能受体信号通路、葡萄糖稳态、类固醇代谢过程等相关。KEGG通路富集发现知柏地黄丸治疗高血压关联神经活性配体-受体相互作用、含血清素的神经突触、卵巢类固醇生成、缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)信号通路等多条通路。结论:知柏地黄丸降压的潜在生物学作用机制是通过调控神经活性配体-受体相互作用、含血清素的神经突触、HIF-1信号通路等发挥治疗作用,反映了知柏地黄丸多成分、多靶点、多环节协调治疗高血压的特点。

[关键词] 高血压;知柏地黄丸;网络药理学;潜在靶点;功能富集;通路富集

[中图分类号] R256.21 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)05-0038-09

The Mechanism of Treatment of Hypertension with Zhibai Dihuang Pills Based on Network Pharmacology

JIANG Xinqi¹, LU Tao¹, YU Guohua¹, DONG Yihang¹, ZHANG Jindong¹, MAO Boyan¹, WEN Yaqian², ZHANG Xiaoping^{1,3}

1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2 Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;

3 Tianjin Research Institute for Advanced Equipment, Tsinghua University, Tianjin 300308, China

Abstract Objective: To discuss the potential targets and signaling pathways of Zhibai Dihuang pills in the treatment of hypertension through network pharmacology. Methods: The main active ingredients of eight herbs contained in Chinese patent drug Zhibai Dihuang pills were searched from TCMSP, Swiss Target Prediction and DrugBank, and the prediction of the targets were conducted. Meanwhile, hypertension-related targets were retrieved from OMIM, GeneCards, DisGeNET and TTD databases, to obtain the intersection from both. STRING database was applied to gain PPI network after treating hypertension with the medicine, the topology analysis of PPI network was carried out using Cytoscape so as to gain the key targets. Consequently, GO and KEGG were performed based on R language, Metascape software and DAVID databases. Results: There were 30 key interaction targets between Zhibai Dihuang pills and hypertension, covering IL-6, VEGFA, and PTGS2, CASP3 and JUN. GO functional enrichment analysis displayed that the treatment of hypertension with Zhibai Dihuang pills was related to adenylate cyclase - activating adrenergic receptor signaling pathway, glucose homeostasis and steroid metabolism. KEGG pathway enrichment indicated that Zhibai Dihuang pills in the treatment of hypertension was associated with many pathways such as neuroactive ligand-receptor interaction, serotonin-containing synapses, ovarian steroid generation and HIF-1 signaling pathway. Conclusion: The potential biological mechanism of Zhibai Dihuang pills in lowering blood pressure could exert therapeutic effects by regulating neuroactive ligand-receptor interaction, serotonin-containing synapses, ovarian steroid generation and HIF-1 signaling pathway, reflecting the characteristics of multi-component, multi-target and multi-link coordinated treatment of hypertension by Zhibai Dihuang Pills.

Keywords hypertension; Zhibai Dihuang pills; network pharmacology; potential targets; functional enrichment; pathway enrichment

高血压是一种全球性的常见疾病,患病因素较多,与遗传、生活习惯、环境等因素密切相关。如今,随着人们生活方式的改变和人口老龄化的加速,世界各国高血压的患病率逐年递增,是人类健康的重要危害之一。截至2020年的调查结果表明,我国18岁以上高血压患者已达2.6亿^[1],其中35~75岁成年人中大约有一半的人患有高血压症,可是这些人群中只有近三分之一的患者正在接受治疗^[2]。虽然现代医学对于高血压的发病机制有了深入了解,并且针对不同发病机制有了相应的干预和治疗,但是在改善临床症状方面仍有不少问题^[3]。因此加强对高血压疾病的预防和治理刻不容缓。

中医药在治疗高血压方面,在保护其靶器官,减缓并发症的产生以及改善患者生活质量方面效果显著^[4]。在中医理论中,没有高血压的相应病名,常被归于“眩晕”“头痛”等范畴,中医认为本病由体内阴阳失调所致,其病位在肝和肾。临床表现有头痛、头晕、目眩,耳鸣等。中药在高血压治疗方面具有多靶点、多效性、前瞻性、稳定性等特点,中药方剂知柏地黄丸临床主要用于治疗阴虚火旺证,具有滋阴清热功效^[5]。知柏地黄丸联合七味调压颗粒能降低血压和改善血管内皮细胞功能,从而治疗阴虚阳亢型高血压病^[6]。俞长远^[7]采用知柏地黄丸显著改善了高血压患者头痛、眩晕等自觉症状。现代药理学研究表明,知柏地黄丸联合洛丁新通过调节肾素-血管紧张素系统,滋补肝肾、育阴潜阳,治疗血透患者的高血压取得了一定疗效^[8]。知柏地黄丸还能够改善证候,使中医证候评分低于治疗前^[9],对阴虚火旺者,可采用知柏地黄丸加减以泻其有余、补其不足^[10-11],对更年期高血压患者获效良好^[12]。但目前对知柏地黄丸治疗高血压的药效物质基础及生物作用机制尚不清楚,而且相关研究文献较少。

近年来,网络药理学等先进科学技术不断应用在中医药研究中,将网络构建与生物分析技术一体化,成为发现中药药物机制的新方法^[13]。故本研究运用网络药理学方法,从多成分、多靶点、多通路角度分析中药的复杂性和系统性,探讨知柏地黄丸治疗高血压的潜在作用机制。

1 研究方法

1.1 中药成分及靶点获取 使用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP)(<https://tcmsp-e.com/tcmstp.php>)、DrugBank在线数据库(<https://go.drugbank.com/>)

分别检索中药复方知柏地黄丸中8味单药的药物成分,设置过滤条件,把口服生物利用度(oral bioavailability,OB)≥30%,类药性(drug-likeness,DL)≥0.18和半衰期(half-life,HL)≥4 h)作为标准,得到其有效活性成分,并输入至PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)得到Smiles格式。最后应用Swiss Target Prediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)获得中药化合物的作用靶标。使用Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>)对其进行标准化,并探索黄柏、山萸肉、山药、茯苓、知母、泽泻、牡丹皮、熟地黄的活性成分和作用靶点。

1.2 疾病靶点筛选 使用OMIM(<https://omim.org/>)、TTD(<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET(<https://www.disgenet.org/>)3个在线数据库,以“Hypertension”为检索词,系统收集高血压的疾病靶点并去重。

1.3 中药-疾病靶点网络构建及核心靶点筛选 通过Venny在线网站(<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)将复方知柏地黄丸里8味成分的作用靶点与高血压的病理靶点进行交集,筛选得到中药-疾病共同靶点,绘制Venny图。在STRING在线平台(<https://www.string-db.org/>)对交集靶标进行蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interactions,PPI)分析,设置分析物种为“Homo sapiens”、相互作用评分为“highest confidence>0.9”,删除游离节点,获得PPI网络图,连线越密集,作用越大,同时保存为tsv.格式文件。再应用Cytoscape 3.8.2软件中“Network Analyzer”模块对该文件中Node1、Node2及Combined score信息进行拓扑分析,选定“Degree和Betweenness Centrality”,均值以上为过滤条件,通过筛选得到“关键靶点”。Degree和Betweenness Centrality值的高低决定了靶标交点重要性的程度。

1.4 基因本体(gene ontology,GO)富集分析与京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)通路分析 利用R语言、DAVID 6.8数据库(<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>)及Metascape软件对两者的共同靶点进行GO富集分析与KEGG通路富集分析,从而进一步发现知柏地黄丸治疗高血压的作用机制。

2 结果

2.1 知柏地黄丸活性成分及其靶点预测 通过

在 TCSP 数据库中分别检索八味单药, 然后筛选收集到主要成分黄柏 27 个、山萸肉 16 个、山药 16 个、茯苓 14 个、知母 14 个、泽泻 10 个、牡丹皮 9 个、熟地黄 2 个。通过 TCSP、Swiss Target Prediction、DrugBank 3 个数据库收集八味中药有效成

分的作用靶点, 黄柏 206 个、山萸肉 124 个、山药 144 个、茯苓 29 个、知母 324 个、泽泻 32 个、牡丹皮 281 个、熟地黄 49 个, 删除重复靶点, 总计 396 个作用靶点。见表 1。

表 1 知柏地黄丸治疗高血压的有效成分

中药	成分	OB(%)	DL	HL
黄柏	berberine	36.86	0.78	6.57
黄柏	coptisine	30.67	0.86	9.33
黄柏	delta 7-stigmastenol	37.42	0.75	5.27
黄柏	Dehydrotanshinone II A	43.76	0.40	23.71
黄柏	delta7-Dehydrosophoramine	54.45	0.25	5.52
黄柏	dihydroniloticin	36.43	0.81	7.04
黄柏	niloticin	41.41	0.82	5.19
黄柏	rutaecarpine	40.30	0.60	8.21
黄柏	Chelerythrine	34.18	0.78	6.32
黄柏	Stigmasterol	43.83	0.76	5.57
黄柏	Worenine	45.83	0.87	8.41
黄柏	Cavidine	35.64	0.81	5.78
黄柏	Hispidone	36.18	0.83	5.08
黄柏	beta-sitosterol	36.91	0.75	5.36
黄柏	Palmidin A	35.36	0.65	33.17
黄柏	Fumarine	59.26	0.83	23.46
黄柏	quercetin	46.43	0.28	14.40
黄柏	phellamurin-qt	56.60	0.39	14.89
黄柏	(S)-Canadine	53.83	0.77	6.56
黄柏	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75	5.07
黄柏	berberrubine	35.74	0.73	6.46
黄柏	campesterol	37.58	0.71	4.83
黄柏	dihydroniloticin	36.43	0.82	6.46
黄柏	melianone	40.53	0.78	6.09
黄柏	phellochin	35.41	0.82	6.64
黄柏	thalifendine	44.41	0.73	5.99
山萸肉	Mandenol	42.00	0.19	5.39
山萸肉	Ethyl linolenate	46.10	0.20	6.20
山萸肉	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75	5.07
山萸肉	Ethyl oleate (NF)	32.40	0.19	4.85
山萸肉	Leucanthoside	32.12	0.78	16.28
山萸肉	beta-sitosterol	36.91	0.75	5.36
山萸肉	sitosterol	36.91	0.75	5.37
山萸肉	Stigmasterol	43.83	0.76	5.57
山萸肉	malkangunin	57.71	0.63	4.09
山萸肉	2,6,10,14,18-pentamethylcosa-2,6,10,14,18-pentaene	33.40	0.24	6.05
山萸肉	3,4-Dehydrolycopen-16-al	46.64	0.49	4.29
山萸肉	Hydroxygenkwanin	36.47	0.27	15.22
山萸肉	Telocinobufagin	69.99	0.79	5.15
山萸肉	Tetrahydroalstonine	32.42	0.81	10.55
山萸肉	gemin D	68.83	0.56	5.55
山萸肉	lanosta-8,24-dien-3-ol,3-acetate	44.30	0.82	7.21
山药	piperlonguminine	30.71	0.18	8.66
山药	(-)-taxifolin	60.51	0.27	14.37
山药	Denudatin B	61.47	0.38	7.71
山药	Kadsurenone	54.72	0.38	9.16
山药	hancinol	64.01	0.37	4.06
山药	hancinone C	59.05	0.39	4.14
山药	24-Methylcholest-5-enyl-3beta-0-glucoopyranoside-qt	37.58	0.72	4.91
山药	campesterol	37.58	0.71	4.83
山药	Isofucosterol	43.78	0.76	5.18
山药	Stigmasterol	43.83	0.76	5.57
山药	Dioscoreside C-qt	36.38	0.87	5.49
山药	diosgenin	80.88	0.81	4.14
山药	Doradexanthin	38.16	0.54	4.13
山药	Methylcimicifugoside-qt	31.69	0.24	11.29
山药	AIDS180907	45.33	0.77	14.86

续表1

中药	成分	OB(%)	DL	HL
山药	CLR	37.87	0.68	4.52
茯苓	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-6-methylhept-5-enoic acid	30.93	0.81	6.81
茯苓	trametenolic acid	38.71	0.80	7.78
茯苓	7,9(11)-dehydropachymic acid	35.11	0.81	7.34
茯苓	Cerevisterol	37.96	0.77	5.31
茯苓	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-5-isopropyl-hex-5-enoic acid	31.07	0.82	7.42
茯苓	ergosta-7,22E-dien-3beta-ol	43.51	0.72	5.11
茯苓	(2R)-2-[(5R,10S,13R,14R,16R,17R)-16-hydroxy-3-keto-4,4,10,13,14-pentamethyl-1,2,5,6,12,15,16,17-octahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-5-isopropyl-hex-5-enoic acid	38.26	0.82	6.77
茯苓	3beta-Hydroxy-24-methylene-8-lanostene-21-oic acid	38.70	0.81	6.59
茯苓	pachymic acid	33.63	0.81	9.27
茯苓	Poricoic acid A	30.61	0.76	8.26
茯苓	Poricoic acid B	30.52	0.75	8.67
茯苓	poricoic acid C	38.15	0.75	7.73
茯苓	hederagenin	36.91	0.75	5.35
茯苓	dehydroeburicoic acid	44.17	0.83	7.04
知母	asperglaucide	58.02	0.52	6.88
知母	Mangiferolic acid	36.16	0.84	5.71
知母	kaempferol	41.88	0.24	14.74
知母	Anhydroicaritin	45.41	0.44	15.01
知母	Anemarsaponin F-qt	60.06	0.79	4.61
知母	Chrysanthemaxanthin	38.72	0.58	17.47
知母	Hippeastrine	51.65	0.62	8.09
知母	Timosaponin B III-qt	35.26	0.87	4.32
知母	Stigmasterol	43.83	0.76	5.57
知母	Icariin I	41.58	0.61	18.02
知母	Anemarsaponin E-qt	30.67	0.86	5.14
知母	(Z)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acrylamide	118.35	0.26	4.26
知母	diosgenin	80.88	0.81	4.14
知母	coumaroyltyramine	112.90	0.20	5.60
泽泻	16beta-methoxyalisol B monoacetate	32.43	0.77	10.31
泽泻	alisol,b,23-acetate	32.52	0.82	7.65
泽泻	alisol C	32.70	0.82	7.89
泽泻	alisol C monoacetate	33.06	0.83	10.43
泽泻	Alisol B	34.47	0.82	9.14
泽泻	Alisol B monoacetate	35.58	0.81	10.97
泽泻	[(1S,3R)-1-[(2R)-3,3-dimethylloxiran-2-yl]-3-[(5R,8S,9S,10S,11S,14R)-11-hydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-3-oxo-1,2,5,6,7,9,11,12,15,16-decahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]butyl]acetate	35.58	0.81	12.04
泽泻	alisol B	36.76	0.82	7.35
泽泻	sitosterol	36.91	0.75	5.37
泽泻	1-Monolinolein	37.18	0.30	4.36
牡丹皮	paeoniflorin-qt	68.18	0.40	8.81
牡丹皮	Mairin	55.38	0.78	8.87
牡丹皮	sitosterol	36.91	0.75	5.37
牡丹皮	kaempferol	41.88	0.24	14.74
牡丹皮	benzoyl paeoniflorin	31.14	0.54	15.66
牡丹皮	4-O-methylpaeoniflorin-qt	67.24	0.43	9.51
牡丹皮	mudanpioside-h-qt 2	42.36	0.37	7.60
牡丹皮	paeonidanin-qt	65.31	0.35	7.10
牡丹皮	quercetin	46.43	0.28	14.40
熟地黄	sitosterol	36.91	0.75	5.37
熟地黄	Stigmasterol	43.83	0.76	5.57

因导入DAVID 6.8数据库进行富集,共得到68条KEGG通路。代谢通路富集结果显示知柏地黄丸主要通过神经活性配体-受体相互作用(neuroactive ligandreceptor interaction)、含血清素的神经突触(serotonergic synapse)、卵巢类固醇生成(ovarian steroidogenesis)、化学致癌作用(chemical carcinogenesis)、胰岛素抵抗

(insulin resistance),缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor 1,HIF-1)信号通路(HIF-1 signaling pathway)等68条KEGG通路发挥治疗高血压的作用,取TOP 20通路的数据作图,见图7。其中与高血压相关的富集基因数最多的通路为神经活性配体-受体相互作用(neuroactive ligand-receptor interaction),见图8。

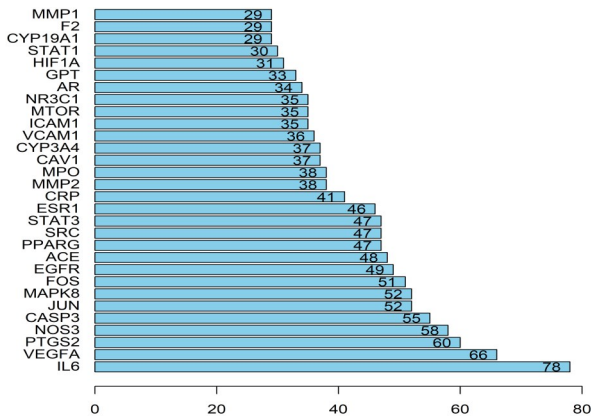


图3 基因连接节点数条形图

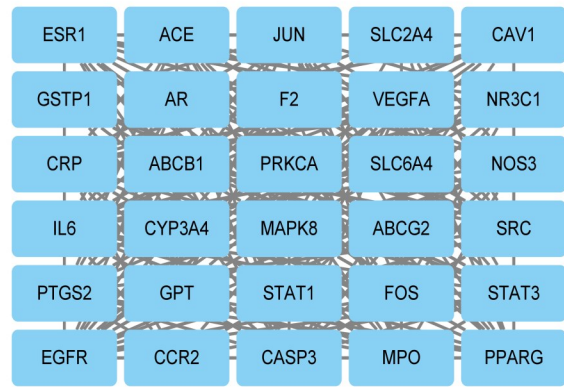


图4 知柏地黄丸治疗高血压关键靶点网络

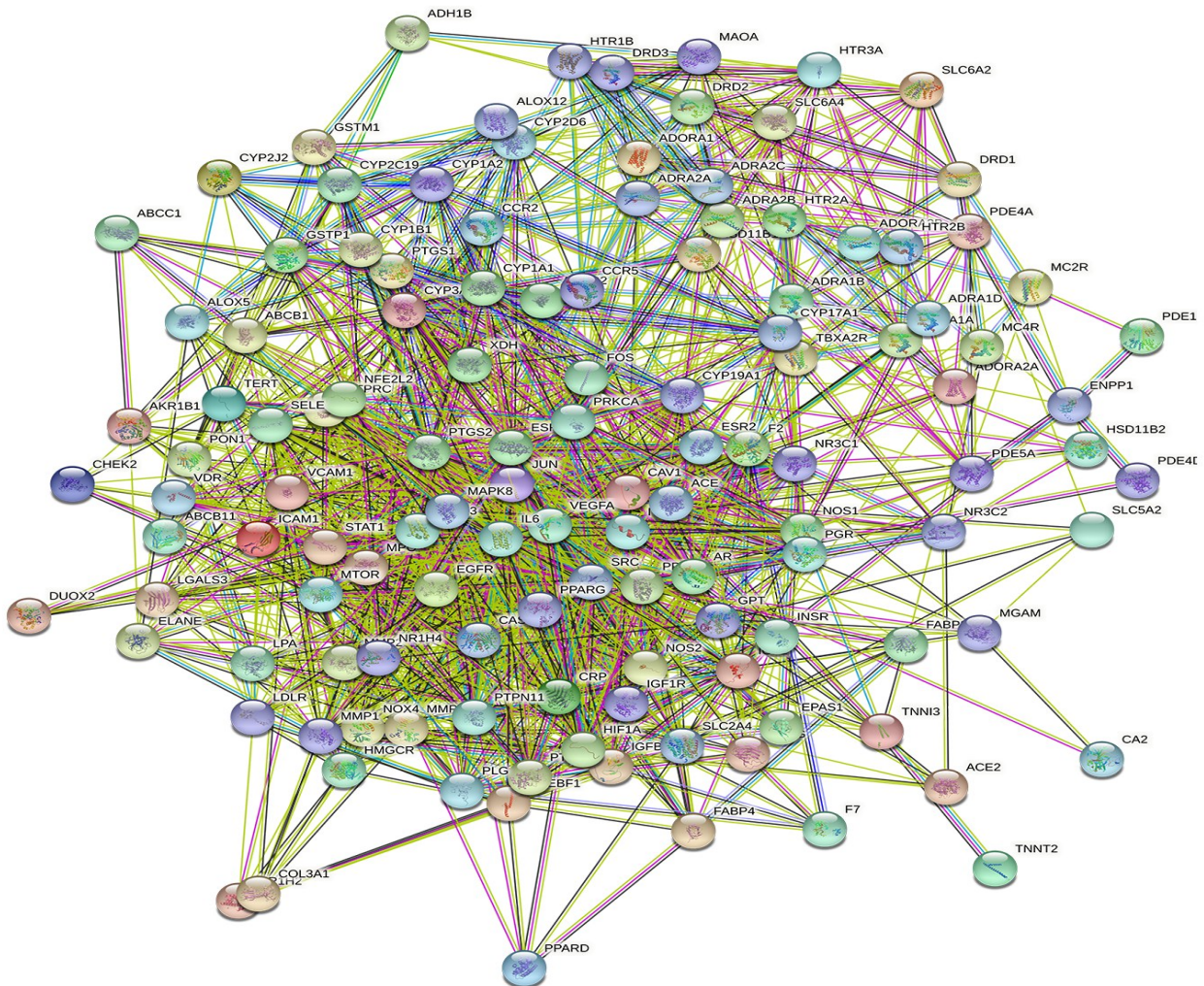


图5 知柏地黄丸治疗高血压的PPI网络

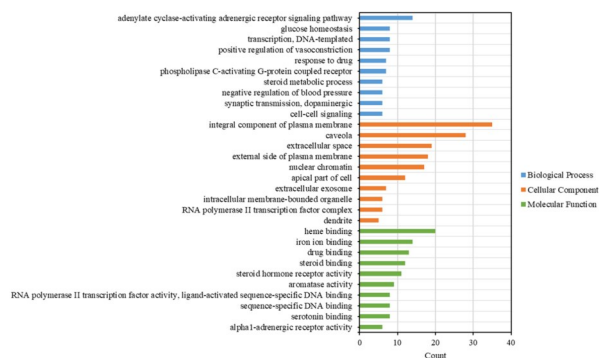


图6 GO富集分析柱状图

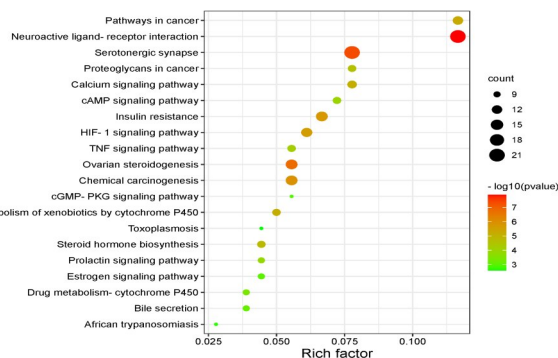


图7 KEGG富集分析气泡图

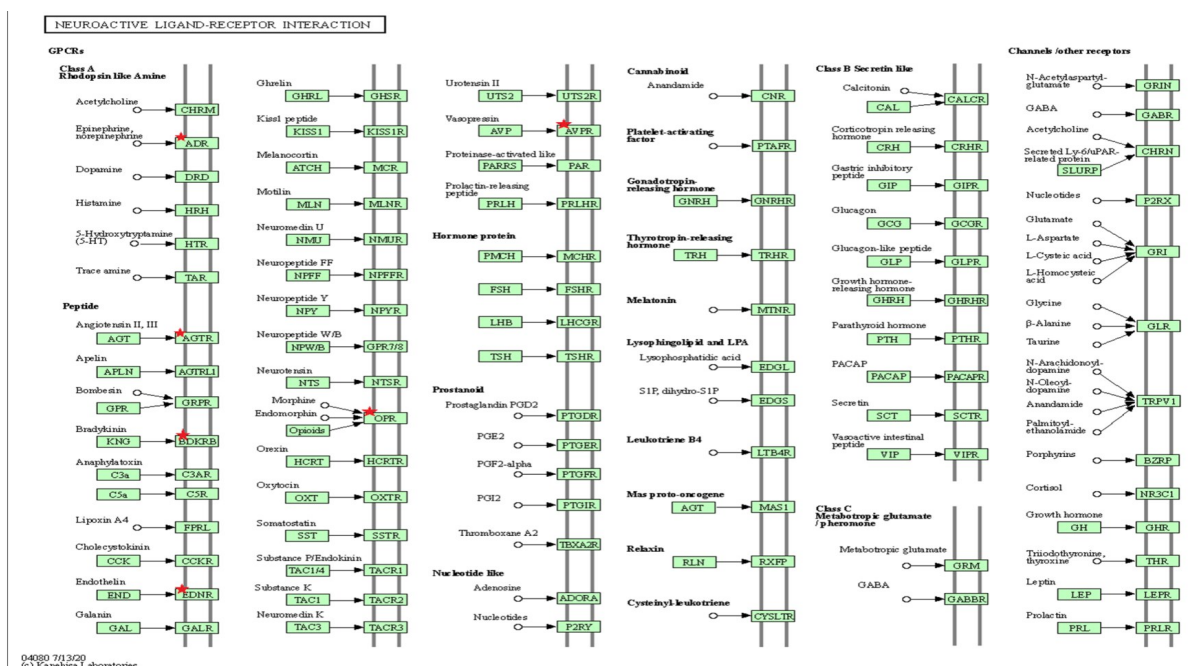


图8 Neuroactive ligand-receptor interaction信号转导通路示意图(标注五星位置为靶基因蛋白)

3 讨论

高血压已经成为威胁人类生命的一大杀手, 导致人们的生活质量不佳^[14], 其主要特征是全身动脉血压(收缩压和/或舒张压)持续升高^[15]。现代临床药理研究表明, 许多中药能够有效改善高血压症状, 这正是中医药防治高血压的优势所在^[16]。

知柏地黄丸是一种常规药丸, 在《医方考》卷五中记载, 知柏地黄丸是由补阴经典代表方剂六味地黄丸加知母和黄柏组合而成, 加强了滋阴清相火作用^[17]。方中知母与黄柏具有清热、滋阴、润燥作用; 熟地黄和山萸肉能滋补肝肾之阴; 山药入脾肺, 补虚健脾还可入肾; 三药共用不仅能入五脏, 还能将五脏之气融入肾中, 以调控五脏之阴; 牡丹皮清热凉血, 活血化瘀; 泽泻能促进水分渗透, 清热; 茯苓清热理气, 利尿健脾。以上八味药同用, 滋阴清热。本研究运用网络药理学方法, 从系统生物学角度揭示知柏地黄丸治疗HTN的潜在

靶点, 这在很大程度上与中医药“君”“臣”“佐”“使”整体观念相符。

本研究结果显示, 知柏地黄丸中含有54个有效活性成分, 396个作用靶点, 127个与高血压共同靶点, 通过对这些交集靶点进行PPI拓扑分析, 得到30个核心靶点。研究结果显示知柏地黄丸可通过黄连素、黄连碱、豆甾醇、槲皮苷、小檗红碱及富马碱等多种有效成分作用于IL-6、VEGFA、PTGS2、CASP3、JUN、ACE、STAT3、ESR1等关键靶点, 从而通过腺苷酸环化酶激活肾上腺素能受体信号通路、葡萄糖稳态、类固醇代谢过程、负性调节血压等生物功能以及神经活性配体-受体相互作用、HIF-1信号通路、卵巢类固醇生成等68条代谢通路发挥其治疗作用, 说明了其对高血压的潜在作用机制。黄连素亦称小檗碱, 以及黄连碱都是生物碱, 有研究表明, 黄连素能够降低高血压动脉粥样硬化患者TNF- α 、IL-6水平, 起到抑制高血压动脉粥样硬化炎症反应的作用^[18-19]。IL-6是趋化因

子家族的一种细胞因子,在免疫和炎症反应中具有重要作用,是机体重要的免疫-神经-内分泌调节因子。目前国外研究表明IL-6的基因调控区-174G→C的变异与骨质疏松、动脉粥样硬化、冠心病等疾病关系密切^[20]。槲皮苷是一种广泛存在于植物中的黄酮类单体化合物,对迁移和血管生成的抑制作用可能是通过VEGFA蛋白水平下调来介导,从而达到降血糖和降血脂的药理作用^[21]。VEGFA是血管内皮生长因子中一种高度特异性促血管内皮细胞生长因子,具有促进血管通透性增加、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用^[22]。在缺氧或氧化应激条件下,VEGFA可以维持海马神经元、皮质神经元等神经细胞存活,提高机体对损伤的修复^[23]。前列腺素内过氧化物合酶2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2,PTGS2),又称环加氧酶2,是前列腺素生物合成中的关键酶。临床研究表明,PTGS2可能与女性高血压的发病关系密切^[24]。CASP3是位于4号染色体上的一个基因,通过编码半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶,在细胞凋亡阶段发挥重要作用,研究表明当细胞接收凋亡刺激时,它被一系列反应激活,从而诱导细胞凋亡^[25]。靶蛋白ACE在HTN发生过程中发挥重要作用,ACE通过促进血管平滑肌细胞增殖改善血管血流动力学^[26]。毛连根等^[27]通过知柏地黄丸治疗阴虚“上火”证大鼠实验,证明该药可通过调节大鼠血清凝溶胶蛋白、纤溶酶原等的水平,从而有效清除损伤组织,释放肌动蛋白和细菌脂多糖,抑制细胞凋亡,进一步表明知柏地黄丸能够促进炎症损伤愈合。STAT3参与调节细胞增殖与分化、凋亡等生理过程,当机体血压较高时,其表达增加^[28]。在炎症方面,HTN被认为是一种血管炎症,STAT3可作用于JAK2/STAT3信号通路,从而激活VEGF信号通路,诱导内皮细胞异常增殖^[29-30],引起炎症反应,影响血管弹性,导致血压上升^[31]。雌激素受体(estrogen receptor,ESR)是经典的核受体,包括ER α 和ER β 。MERCURO等^[32]发现,ESR1通过增加血管内一氧化氮释放使HTN患者血管舒张,起降压作用。

GO生物功能分析结果显示,知柏地黄丸治疗高血压与腺苷酸环化酶激活肾上腺素能受体信号通路、葡萄糖稳态、类固醇代谢过程等相关,提示知柏地黄丸通过多种途径发挥降压作用。KEGG分析结果显示,知柏地黄丸治疗高血压的显著信号通路为神经活性配体-受体相互作用、含血清素的神经突触、HIF-1信号通路等。神经活性配体-受体相互作用、含血清素的神经突触作用通路均涉及21个靶点基因,提示这两通路很可能与知柏

地黄丸治疗高血压相关。HIF-1是机体低氧应激反应时的主要调节因子,知柏地黄丸在低氧环境下可通过HIF-1信号通路诱导血管生成,重建细胞代谢,从而调控机体缺氧反应^[33]。

综上所述,本研究通过网络药理学方法探索知柏地黄丸治疗高血压的潜在活性成分和相关靶点,并进行了生物学功能和代谢途径富集分析,从而建立了中药复方-疾病-活性成分-作用靶点的网络模型,为其多渠道、多成分、多靶点协同降压的潜在机制提供了研究依据。但后续还需开展进一步的细胞实验和动物实验,以便更加科学地验证其药效的物质基础和作用机制。

参考文献

- [1] 李镒冲.我国高血压患病、知晓、治疗和控制的多水平空间分析[D].北京:中国疾病预防控制中心,2016.
- [2] LU J F,LU Y,WANG X C,et al.Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study(China PEACE Million Persons Project)[J].Lancet,2017,390(10112):2549-2558.
- [3] 张磊,刘迎迎,于杰,等.高血压痰瘀互结证证治源流及本质探析[J].世界中医药,2021,16(10):1561-1566.
- [4] 延秀敏.高血压病的中医药研究进展[J].光明中医,2015,30(7):1585-1588.
- [5] 黎志清,何清湖,宾东华,等.知柏地黄丸治疗肾阴亏损型精液不液化的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2019,39(1):73-76.
- [6] 冯毅慧,孙正伊,白文静,等.七味调压颗粒合知柏地黄丸治疗阴虚阳亢型高血压病的疗效观察[J].广西中医药大学学报,2016,19(2):15-17.
- [7] 俞长远.知柏地黄丸治疗高血压病40例疗效观察[J].中成药,1995,17(4):51.
- [8] 翟晓玲,金劲松.知柏地黄丸治疗血液透析患者高血压临床疗效观察[J].中西医结合研究,2013,5(2):89-91.
- [9] 张宏阳,刘晓军.中医辨治原发性高血压临床研究[J].河南中医,2015,35(6):1294-1296.
- [10] 孟昭阳.中医药治疗老年高血压体会[J].河南中医,2012,32(10):1318.
- [11] 陈康远.六味地黄汤加味治疗原发性高血压377例疗效观察[J].新中医,2003,35(5):41-42.
- [12] 王淑娟,孙润秋,韩凤春.知柏地黄丸治疗更年期高血压[J].黑龙江医药,1997,10(3):181.
- [13] HONG M,ZHANG Y,LI S,et al.A network pharmacology-based study on the hepatoprotective effect of fructus schisandrae[J].Molecules,2017,22(10):1617.
- [14] 庞小涵,陈建新,贾彩霞,等.基于多种网络药理平台探讨小陷胸汤治疗高血压的作用机制[J].世界中医药,2020,15(22):3359-3368.
- [15] WANG Z,CHEN Z,ZHANG L,et al.Status of hypertension in China:results from the China hypertension survey,2012-2015[J].Circulation,2018,137(22):2344-2356.
- [16] 王小顺.中医降压药物的多效性临床研究思考[J].中华中医药杂志,2010,25(4):600-604.