

大柴胡汤治疗高血压病潜在机制的网络药理学研究*

陈凯明¹, 李焱², 薛一涛²

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014

摘要: 目的: 基于网络药理学研究方法, 对大柴胡汤治疗高血压病的作用机制进行预测分析。方法: 从中药系统药理学分析平台, 根据口服利用度 $\geq 30\%$ 和类药性 ≥ 0.18 分析, 对大柴胡汤有效活性成分进行筛选; 采用 Swiss Target Prediction 数据库检索成分相对应的靶点, 构建“中药-化合物-靶点”网络图; 利用 OMIM、DisGeNET、PharmGKB 等不同数据库检索高血压病相关靶点; 进一步对药物和疾病靶点进行相互映射, 得到大柴胡汤治疗高血压病的直接作用靶点; 运用 STRING 构建药物-疾病相互作用网络图, 进一步通过 Cytoscape3.6.1 软件中 CytoNCA 插件筛选出关键靶点; 采用 ClueGO 插件、Funrich 软件和生物学信息注释库对直接作用靶点进行 GO 分析和 KEGG 通路分析。结果: 大柴胡汤筛选得到 135 个活性成分, 涉及 170 个潜在靶点; 1169 个高血压病靶点; 药物与疾病直接作用靶点 84 个, 涉及 55 条相关通路。大柴胡汤可能通过白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS3) 等关键靶点发挥降血压作用; 参与 TNF 信号通路、钙信号通路、VEGF 信号通路、神经活性配体-受体相互作用通路等各个途径发挥对血压的调控作用。结论: 大柴胡汤治疗高血压病的作用机制涉及高血压病炎症反应、血管内皮功能、钙离子通道转运、神经活性受体诸多方面, 为深入阐明其作用机制开辟了新途径。

关键词: 大柴胡汤; 高血压病; 网络药理学; 作用机制; 信号通路

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2021.05.225

中图分类号: R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-8999(2021)05-1064-07

Network Pharmacology Study on the Potential Mechanism of Dachaihu Decoction in the Treatment of Hypertension

CHEN Kaiming¹, LI Yan², XUE Yitao²

1. Shandong University of Chinese Medicine, Ji'nan Shandong China 250355; 2. The Affiliated Hospital of Shandong University of Chinese Medicine, Ji'nan Shandong China 250014

Abstract: Objective: To predict and analyze the mechanism of Dachaihu Decoction in the treatment of hypertension based on the research method of network pharmacology. Methods: According to the oral utilization ($OB \geq 30\%$) and medicine analogues analysis ($DL \geq 0.18$), the active components of Dachaihu Decoction were screened from the platform of systematic pharmacology of Chinese medicine. Swiss Target Prediction database was used to search the target points corresponding to the components, and the network diagram of "Chinese materia medica-compound-target" was constructed. OMIM, DisGeNET, PharmGKB and other databases were used to search hypertension related targets. The direct target of Dachaihu Decoction in the treatment of hypertension was obtained by further mapping the medicine and disease targets. The medicine-disease interaction network was constructed by using STRING, and the key targets were screened by using the CytoNC plug-in in Cytoscape3.6.1 software. ClueGO plug-in, Funrich software and biological information annotation library were used to analyze the GO and KEGG pathway of direct targets. Results: 135 active components were screened from Dachaihu Decoction, involving 170 potential targets; 1169 targets for hypertension; 84 targets for direct interaction between medicine and diseases, involving 55 related pathways. Dachaihu Decoction may exert antihy-

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81774247); 山东省中医心脑血管疾病临床医学研究中心项目(2018-5); 山东省卫生健康委员会中西医结合防治常见病、多发病项目(2019-11)

pertensive effect through key targets such as interleukin-6 (IL-6), IL-1 β , tumor necrosis factor (TNF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and nitric oxide synthase (NOS3). It is involved in TNF signaling pathway, calcium signaling pathway, VEGF signaling pathway and neuroactive ligand receptor interaction pathway to regulate blood pressure. Conclusion: 135 active components were screened from Dachaihu decoction, involving 170 potential targets; 1169 targets for hypertension; 84 targets for direct interaction between medicine and diseases, involving 55 related pathways.

Key words: Dachaihu Decoction; hypertension; network pharmacology; mechanism of action; signal pathway

高血压病作为一种慢性疾病,以动脉血压增高为主要特征,持续高动力性循环状态将出现一系列心、脑、肾等靶器官的损伤。目前我国成人高血压病发病率为27.9%,与此同时正常高值血压人群出现逐年增长趋势^[1]。《2020国际高血压学会全球高血压实践指南》^[2]结合全球的流行病学特征,立足不同国家和地区经济、医疗资源水平,针对性提出了“基本”及“理想”两个血压管理标准,重点强调了“降血压是硬道理”的观点。循证医学和临床研究进一步表明,西药仍是当下调控血压,减少靶器官损害的主体。相较其不良反应,中医药在防治高血压病的进程中发挥了独特的优势^[3]。尤其是经方以其独特的辨证体系,针对高血压病的致病特点,提出了火邪上扰、气机逆乱、痰饮内阻3个高血压病的病机特点^[4]。临床上大柴胡汤、半夏白术天麻汤、真武汤等系列经典名方在“方证相应”的指导下,对于高血压病的治疗发挥了良好的功效^[5]。

大柴胡汤源于《伤寒论》,为主治少阳、阳明合病的代表方,主治胸胁苦满、呕不止、郁郁微烦、心下痞硬,或心下满痛,大便不解^[6]。以少阳枢机不利,郁热内结为主要病机。《黄帝内经》载“逆春气则少阳不升,肝气内变。”肝胆同司少阳的生发系统,若肝胆之气失于升发,则肝气内郁,郁而为病,出现化火、生风、动血等证候。“有是证,用是方”,对于临床上表现为眩晕、头痛、烦躁易怒、胸胁不适、腹满等肝郁化火的高血压病患者,用大柴胡汤疏肝解郁,通腹泻热往往取得良效。然而,目前大柴胡汤治疗高血压病仅限于文献研究和临床报道,缺少分子、基因层面的深入研究。本研究将借助网络药理学方法,系统、全面地揭示大柴胡汤的作用机制,探索更多的降血压通路,更好发挥中医药对高血压病的防治作用^[7]。

1 资料与方法

1.1 大柴胡汤活性成分筛选和潜在靶点检索 借助中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP)^[8]筛选出柴胡、黄芩、半夏、枳实、芍药、大黄、生姜、大

枣所含化学成分。以同时符合口服生物利用度(oral bioavailability,OB) $\geq 30\%$,类药性(drug like,DL) ≥ 0.18 为主要药代动力学参数,筛选出8味药物的主要活性成分^[9-11]。将收集到的有效成分导入PubChem数据库检索SMILE结构,根据“配体之间相似性分布”原理采用Swiss Target Prediction数据库检索成分对应靶点,利用Uniprot数据库实现蛋白-靶点之间标准转化。

1.2 大柴胡汤“药物-化合物-靶点”网络一体化构建 为了构建“药物-化合物-靶点”一体化网络图,采用Cytoscape3.6.1生物可视化软件,充分展示药物、化合物、靶点三者之间交互作用关系^[12]。

1.3 高血压病靶点预测 以“Hypertension”为关键词分别在OMIM、GAD、DisGeNET、PharmGKB、TTD、DrugBank 6个不同的数据库中检索高血压病相关靶点,整合检索结果,删除重复靶点,构建高血压病靶点数据库^[13]。

1.4 直接作用靶点获得及蛋白质相互作用网络构建与分析 将活性成分靶点与上述构建的高血压病靶点通过在线bioinformatics工具绘制药物-疾病韦恩图,并分析得到大柴胡汤治疗高血压病的映射靶点。将成分-疾病映射靶点导入STRING数据库中进行PPI构建,将置信度0.7(high confidence)作为设定阈值,分析得到蛋白质相互作用(PPI)网络图。

1.5 拓扑分析和关键靶点筛选 在生物学进程中,关键基因往往调控并影响其他基因功能的发挥^[14]。将PPI数据以tsv格式导入Cytoscape3.6.1软件,运用CytoNCA插件对PPI网络进行拓扑分析,获得网络拓扑参数;根据自由度(Degree)、介数(Betweenness Centrality)、接近中心性(Closeness Centrality) 3个主要参数进行拓扑筛选,得到关键靶点^[15]。

1.6 基因GO富集分析和KEGG信号通路分析 利用Cytoscape3.6.1中的ClueGO插件,以($P < 0.01$)为阈值,对直接作用靶点进行分子功能(Molecular Function)、细胞组成(Cellular Component)富集分析;生物过程(Biological Process)运用Funrich version3软件^[16]进行通路注释。通路富集分析采

用经典的 Davidv 在线分析工具对直接作用靶点进行 KEGG 通路富集分析,以 $P < 0.01$ 作为条件进行筛选,根据每条通路富集基因的数量,筛选出具有显著差异的作用通路。

2 结果

2.1 大柴胡汤主要活性成分和预测靶点 TCMSP 数据库中共检索到 8 味中药相关活性成分 760 个,

进行 ADME 筛选,删除重复成分,整合得到 97 个主要活性成分。参照相关的药理学报道,列举每味药物代表性化合物的基本信息,见表 1。例如 MOL0358(β -谷甾醇)是生姜、大枣、白芍、半夏、大黄和黄芩共有的化合物;MOL0098(槲皮素)是大枣、柴胡共有的化合物;而 MOL0422(山柰酚)是柴胡和白芍共有的潜在化合物。

表 1 大柴胡汤中 20 个代表性化合物信息表

MOL ID	活性成分	OB/%	DL	来源
MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75	生姜 大枣 白芍 半夏 大黄 黄芩
MOL000096	儿茶酚	49.68	0.24	大枣 大黄
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	大枣 柴胡
MOL000211	丁子香酚	55.38	0.78	大枣 白芍
MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76	大枣 半夏 柴胡
MOL000492	儿茶素	54.83	0.24	大枣 白芍
MOL000359	谷甾醇	36.91	0.75	白芍 黄芩
MOL000422	山柰酚	41.88	0.24	白芍 柴胡
MOL004702	柴胡皂苷	30.50	0.63	柴胡
MOL000354	异鼠李素	49.60	0.31	柴胡
MOL002934	黄芩素	104.34	0.44	黄芩
MOL002928	千层纸素 A	41.37	0.23	黄芩
MOL002280	大黄酚	43.02	0.74	大黄
MOL000471	芦荟大黄素	83.38	0.24	大黄
MOL005828	川陈皮素	61.67	0.52	枳实
MOL001798	新橙皮苷	71.17	0.27	枳实
MOL002670	卡文定碱	35.64	0.81	半夏
MOL001924	芍药苷	53.87	0.79	白芍
MOL012992	滇刺枣碱	89.13	0.45	大枣
MOL006129	6-甲基姜二醇双乙酸	48.73	0.32	生姜

2.2 大柴胡汤“中药-化合物-靶点”网络图构建 通过 Cytoscape 3.6.1 可视化软件充分展示了“药物-化合物-靶点”三者之间的网络图,大柴胡汤

97 个主要活性成分,与 170 个成分对应的靶点存在 2 640 条互作关系,“中药-化合物-靶点”网络图见图 1。

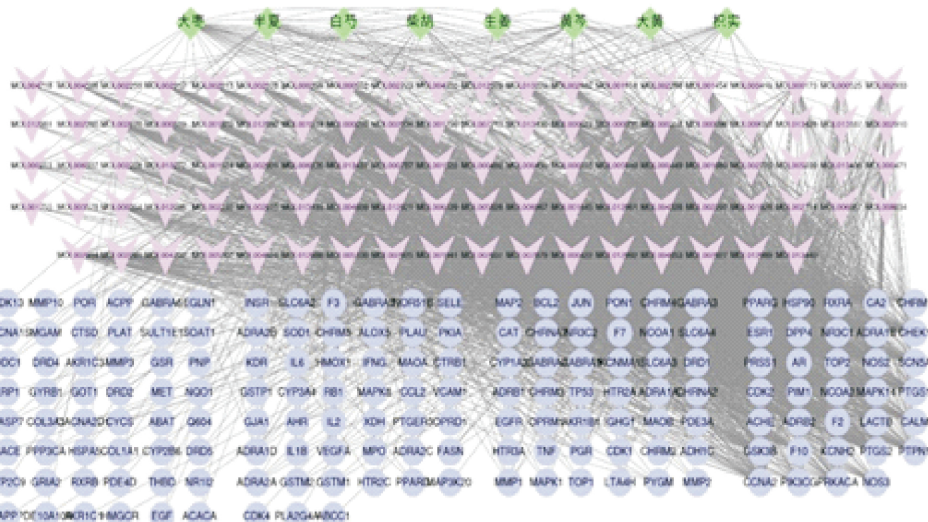


图 1 中药-化合物-靶点网络图

2.3 高血压病主要靶点 根据人类遗传、疾病基因、药物基因组学基因的不同特性,在6个不同的数据库中检索到“Hypertension”相关基因共1 757个,进行整合分析,删除共有靶点,得到1 169个高血压病靶点。

2.4 直接作用靶点筛选 170个活性成分靶点与1 169个高血压病相关靶点相互映射,最终得到84个成分-疾病直接作用靶点,见图2。

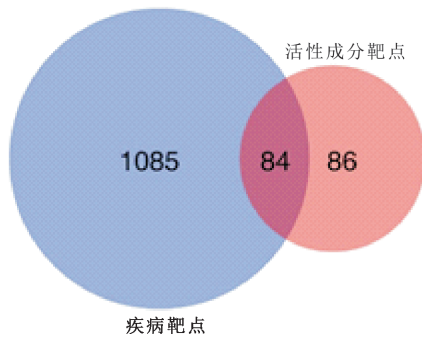


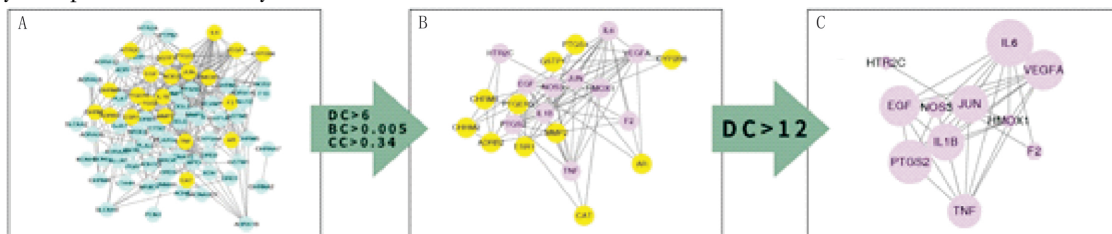
图2 活性成分-疾病直接作用靶点图

2.5 大柴胡汤 PPI 网络的构建及关键靶点拓扑筛选 通过 String 数据库,建立84个直接作用靶点蛋白质相互作用网络图。将 String 中下载的 tsv 文件导入 Cytoscape3.6.1,采用 CytoNCA 插件对 PPI 网

络进行拓扑分析,得到一个由79个节点和218条边组成的网络(图3A)。第一次筛选以 Degree(DC)、介数(BC)和接近中心性(CC)大于中位数进行筛选,得到22个节点和76条边的网络图(图3B);二次筛选以 Degree 大于中位数的2倍进一步筛选,最终构建11个节点和37条边的大柴胡汤作用于高血压的核心靶点网络图(图3C)。用节点的大小表示 Degree 的大小,11个关键靶点依次为:IL-6、PTGS2、EGF、VEGFA、JUN、IL-1 β 、TNF、NOS3、F2、HMOX1、HTR2C 详见表2。

表2 大柴胡汤治疗高血压关键靶点基本信息表

编号	靶点名称	靶点中文名称	Degree
1	IL-6	白细胞介素-6	22
2	PTGS2	前列腺素内过氧化物酶2	21
3	EGF	表皮细胞生长因子	20
4	VEGFA	血管内皮生长因子A	20
5	JUN	jun 基因	19
6	IL-1 β	白细胞介素-1 β	19
7	TNF	肿瘤坏死因子	18
8	NOS3	一氧化氮合酶3	14
9	F2	凝血酶	13
10	HMOX1	血红素加氧酶1	12
11	HTR2C	5-羟色胺2C受体	12

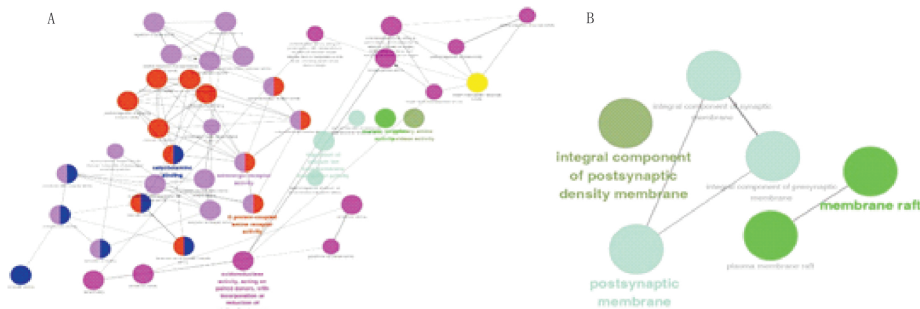


注: A 直接作用靶点蛋白相互作用网络图; B 根据度(DC)、介数(BC)和接近中心性(CC)第一次筛选后网络图; C 在第一次筛选基础上根据度(DC)进一步筛选网络图

图3 网络拓扑分析图

2.6 大柴胡汤直接作用靶点 GO 功能富集分析 通过对直接作用靶点 GO 富集分析发现,分子层面主要涉及蛋白结合、蛋白质活性、酶结合、受体结合等方面;细胞组成层面主要涉及细胞质膜、膜的组

成、细胞外间隙、细胞溶质等,见图4。运用 Funrich version3 分析84个直接作用靶点的生物过程,主要涉及细胞信号转导、细胞讯息传递、能量通道、新陈代谢等,见图5。



注: A 分子功能; B 细胞组成

图4 分子功能及细胞组成富集分析图

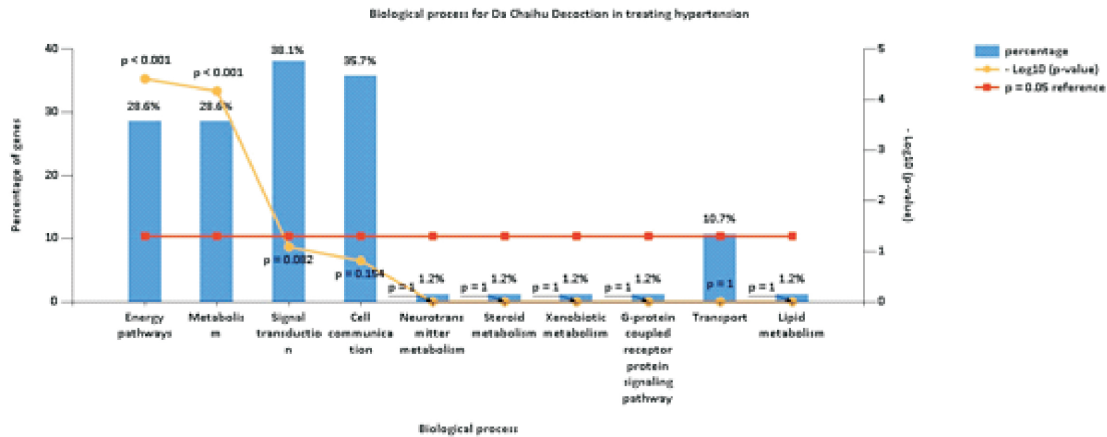
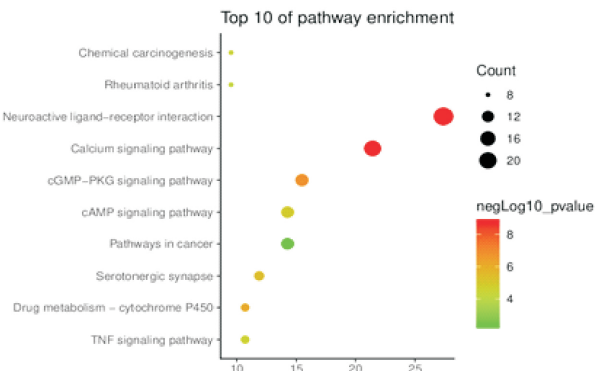


图5 大柴胡汤治疗高血压病的生物过程示意图

2.7 大柴胡汤 KEGG 通路富集分析 利用 DAVID 数据库进行 KEGG 通路富集分析,共获得 55 条通路,根据 $P < 0.01$ 筛选得到 25 条相关通路,根据每条通路富集基因的数量,对前 10 条通路进行可视化处理,见图 6。通过查阅文献大柴胡汤可能通过神经活性配体-受体相互作用通路(Neuroactive ligand-receptor interaction)、钙信号通路(Calcium signaling pathway)、肿瘤坏死因子信号通路(tumor necrosis factor signaling pathway)、血管表皮生长因子信号通路(vascular endothelial growth factor signaling pathway)等多途径治疗高血压病。

方面发挥对血压的调控作用^[17]。与此同时,中药复方的复杂性、药物基础不明、基础与临床研究脱节等一系列问题成为深入研究的瓶颈。本研究充分发挥网络药理学系统性、整体性的优势,以经方大柴胡汤治疗高血压病为切入点,为拓宽中医药防治高血压病的治疗途径做出有益探索。

分析药代动力学筛选结果,得到大柴胡汤 97 种性质较好具有代表性的化合物。其中 β -谷甾醇、儿茶素、黄芩素、槲皮素、芦荟大黄素等多种活性成分均具有良好的抗高血压相关作用。研究发现, β -谷甾醇是植物甾醇类成分之一,具有抗氧化、抗炎、降低胆固醇、调节免疫等功效,可通过调节脂质代谢,减少脂质在血管内的堆积,增强血管弹性,使血压下降^[18]。白芍、大枣中所含的儿茶素被誉为“血管稳定剂”,通过促进 NO 的释放,改变内皮细胞的血流动力以及抑制血小板聚集,促进血红素氧化酶的表达以维持体内血压平衡,具有强效的降血压活性^[19]。本研究也证实了靶点凝血酶、血红素加氧酶在整个复方中发挥重要的降血压作用。黄芩素、槲皮素、芦荟大黄素等均可通过抑制炎症免疫反应,作用于血管内皮细胞,直接或间接参与抗高血压病的作用^[20-22]。大柴胡汤良好的活性成分为进一步探讨其抗高血压病的机制研究提供药效物质基础。



注: Y 轴代表 pathway 名称, X 轴代表 Ratio, 气泡颜色代表富集的显著性, 即 P 值的大小, 气泡面积基因集中于这个 pathway 的基因数量, 即 Count 值

图6 大柴胡汤治疗高血压 KEGG 信号通路富集图

3 讨论

中药药理学技术的快速发展,一定程度上促进了中药及其复方制剂有效成分对降血压机制的研究。目前中医防治高血压病的作用机制主要从阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、抑制交感神经系统活性亢进、改善胰岛素抵抗、抗炎利尿等多个

结合 KEGG 富集所获得的高血压病相关通路,与通路上所富集的关键靶点,进一步分析发现,大柴胡汤可能通过参与免疫炎症反应、改善血管内皮功能、血管的舒缩、血液流变学等多个环节治疗高血压病。近年来越来越多的研究发现,多种炎症因子参与了高血压病的发生发展,高血压病被视为一种慢性低度炎症性疾病^[23]。本研究发现 IL-6、IL-1 β 、

TNF、PTGS2 为主的关键靶点均富集在 TNF 信号通路上,高血压病的进展与发生可能与炎症免疫疾病的发生密切相关。临床研究证实,相比健康人群,高血压病患者血清中 TNF- α 和 IL-6 水平与疾病程度呈正相关^[24]。以往研究表明,TNF- α 直接通过细胞毒性作用,对血管的内皮结构和功能造成破坏。同时 TNF- α 还可以与血小板源生长因子诱导单核细胞和纤维细胞产生 IL-6^[25]。两者共同促进血管平滑肌细胞增殖,引起血管内皮细胞坏死,导致血栓形成,控制脂溶活性,抑制脂蛋白脂酸活性与脂质溶解,脂质沉积于血管壁,加速动脉粥样硬化^[26]。近年来,保护血管内皮功能和抑制血管重构亦是高血压病领域研究聚焦的热点方向^[27]。高血压病患者随着病程的增长往往伴有血管内皮损伤,同时刺激产生和释放包括内皮素在内的血管收缩因子以及各种生长因子。内皮舒张因子及收缩因子的失衡,促进氧化应激、激活炎症反应、活化血小板聚集,最终导致内皮依赖性舒张功能障碍^[28]。有学者研究发现,血管内皮生长因子通过提高微血管的通透性,促进炎症细胞渗入,使内皮细胞发生增殖、迁移、分化,同时抑制其凋亡^[29]。本研究在 VEGF signaling pathway 信号通路中发现有大柴胡汤与高血压病共同直接作用靶点 PLA2G4A、PTGS2、VEGFA、NOS3、KDR。因此,推测大柴胡汤可能通过调节 VEGF signaling pathway 通路治疗高血压病。钙信号通路(Calcium signaling pathway)广泛参与人体各个生理病理活动。研究发现细胞内钙离子水平升高是高血压病形成的重要机制,血管平滑肌细胞的收缩是通过钙离子细胞形态实现的。当钙离子通道开放时,平滑肌收缩相反,选择性阻断钙离子通道可以阻滞钙离子向细胞内发生转移,使细胞内钙离子浓度降低,平滑肌恢复松弛,达到舒张血管和降低血压的目的^[30-31]。其他一些信号通路诸如神经活性配体受体相互作用信号通路(Neuroactive ligand-receptor interaction)通过参与自主神经和大脑皮层的活动对血压产生调节作用。

综上所述,在网络药理学研究的基础上,根据预测的关键靶点和通路表明,大柴胡汤治疗高血压的可能机制:①参与炎症反应、血管舒张、改善血管内皮功能等多靶点参与血压的调控作用;②通过肿瘤坏死因子信号通路、血管内皮生长因子信号通路、钙

信号通路、神经活性受体通路等多通路发挥降血压作用。为进一步深入探讨大柴胡汤治疗高血压的作用机制提供参考依据。由于网络模型并不能完全揭示药物在生物体内状况,因此,分析出的作用靶点和潜在的通路机制还需进一步实验证实^[32]。

参考文献:

- [1] 马丽媛, 吴亚哲, 陈伟伟. 《中国心血管病报告 2018》要点介绍[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(8): 712-716.
- [2] 陈晓平, 崔兆强, 林金秀, 等. 《2020 国际高血压学会全球高血压实践指南》解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(5): 54-60.
- [3] 伍晓瑛, 李佩芳. 中医药治疗高血压病临床研究概况[J]. 山西中医, 2020, 36(8): 60-62.
- [4] 张林, 杨柳, 李光霞. 经方“三逆理论”对原发性高血压的病机认识和治疗[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(28): 4038-4039.
- [5] 熊兴江, 王阶. 经典名方治疗高血压病临床实践[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(5): 929-933.
- [6] 刘洋, 曾圆圆, 梁腾霄, 姜良铎教授论大柴胡汤的临床应用[J]. 中国中医急症, 2018, 27(11): 2029-2031.
- [7] 赵倩倩, 李媛媛, 陈聪, 等. 中医药治疗原发性高血压的作用机制研究现状与展望[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1914-1916.
- [8] 赵苗青, 李丰, 石彬彬, 等. 系统药理学(VI): TCMSP 数据库及其应用[J]. 中医药信息, 2020, 37(3): 22-29.
- [9] XU X, ZHANG W X, HUANG C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(6): 6964-6982.
- [10] WANG S L, WANG H B, LU Y. Tianfoshen oral liquid: a CFDA approved clinical traditional Chinese medicine normalizes major cellular pathways disordered during colorectal carcinogenesis[J]. Oncotarget, 2017, 8(9): 14549-14569.
- [11] LIU H, WANG J N, ZHOU W, et al. Systems approaches and polypharmacology for drug discovery from herbal medicines: an example using licorice[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 146(3): 773-793.
- [12] 高涛, 刘伟, 薛一涛. 基于网络药理学探讨复心汤治疗心力衰竭的作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(2): 37-40, 263.
- [13] 陈凯明, 薛一涛. 黄精四草汤治疗高血压病作用机制的网络药理学研究[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(9): 1001-1008.
- [14] KANEHISA M, FURUMICHI M, TANABE M, et al. KEGG: new perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(1): 353-361.
- [15] TANG Y, LI M, WANG J X, et al. CytoNCA: a cytoscape plugin for centrality analysis and evaluation of protein interaction networks[J]. Biosystems, 2015, 127(2): 67-72.
- [16] BENITO-MARTIN A, PEINADO H. FunRich proteomics software analysis, let the fun begin[J]. Proteomics, 2015, 15(15): 2555-

- 2556.
- [17]赵姣姣,杜晨光,丁培杰,等.中西医结合治疗高血压病的研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2015,13(20):150-152.
- [18]张晓茵,张军平,徐士欣,等.基于网络药理学的黄连解毒汤治疗高血压潜在机制研究[J].中草药,2018,49(24):5865-5875.
- [19]颜俊杰,黄静雯,金陆飞,等.儿茶素应用于心血管疾病的研究进展[J].四川生理科学杂志,2018,40(4):316-318.
- [20]苗杰.黄芩素对血管紧张素II诱导的高血压模型小鼠的干预机制[D].济南:山东中医药大学,2014.
- [21]韩丽萍,徐长庆,李鸿珠,等.槲皮素对大鼠血管平滑肌肌张力的影响[J].浙江中医药大学学报,2011,35(4):562-564.
- [22]李牧,杜智敏.芦荟大黄素的药理作用研究进展[J].中国临床药理学杂志,2015,31(9):765-768.
- [23]傅为武,欧阳雅蓉,黄彩依,等.基于高血压炎症反应探讨高血压治疗研究进展[J/OL].海南医学院学报:1-5[2020-09-12].<https://kns.cnki.net/kns8/defaultresult/index>.
- [24]朱焕亮,陈练.血清hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平与不同程度高血压病的关系[J].放射免疫学杂志,2011,24(2):220-221.
- [25]陈洪涛,侯文华,苗永国,等.原发性高血压患者血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6以及高敏C反应蛋白水平的检测及临床意义[J].山西医药杂志,2015,44(6):619-621.
- [26]张华,刘利祥,刘智.糖尿病合并高血压患者血清IL-6、IL-10、TNF- α 水平变化及意义[J].山东医药,2015,55(19):79-80.
- [27]毛静远,赵志强,王贤良,等.中医药治疗心血管疾病研究述评[J].中医杂志,2019,60(21):1801-1805.
- [28]徐瑛蔚,尚聪慧,刘秋芹,等.活血化痰中药干预高血压病内皮功能紊乱研究进展[J].中国民族民间医药,2017,26(23):61-64.
- [29]栾智华,张东坡,刘必旺,等.黄芪甲苷对肺纤维化小鼠VEGF/VEGFR2信号通路的影响[J].时珍国医国药,2019,30(7):1611-1613.
- [30]CHANG H Y, TAIN Y L. Postnatal dexamethasone-induced programmed hypertension is related to the regulation of melatonin and its receptors[J]. Steroids, 2016, 108(1): 1-6.
- [31]王新国. I型细胞膜钙离子转运酶的基因变异与高血压患者降压疗效及脑卒中发生风险的关系[D].北京:北京协和医学院,2011.
- [32]ZHOU W X, CHENG X R, ZHANG Y X. Network pharmacology - a new philosophy for understanding of drug action and discovery of new drugs[J]. Chin J Pharm Toxicol, 2012, 26(1): 4-9.

收稿日期:2020-12-20

作者简介:陈凯明(1993-),男,浙江宁波人,硕士研究生,研究方向:中医诊疗心血管疾病临床研究。

通信作者:薛一涛(1961-),男,山东烟台人,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医诊疗心血管疾病临床研究。
E-mail:xytsdzdyfy@126.com

编辑:纪彬