

当归挥发油治疗高血压药理机制的网络分析

王 堯¹, 张小飞^{1,2*}, 邹俊波^{1,2},
贾妍卓¹, 王昌利^{1,2*}, 史亚军^{1,2}, 郭东艳^{1,2}

¹陕西中医药大学药学院; ²陕西中医药大学药学院, 陕西省中药基础与新药研究重点实验室, 咸阳 712046

摘要: 本文利用网络药理学对当归挥发油潜在的活性成分和作用靶点进行预测, 探讨其多组分、多靶点、多途径治疗高血压的可能作用机制。通过 GC-MS 测定出当归挥发油化合物, 利用 SwissTargetPrediction 获取相关成分靶点; OMIM 及 DisGENET 数据库筛选高血压相关疾病靶点; 利用 STRING 在线平台构建当归挥发油和高血压的交互靶点; 利用 Cytoscape 软件构建“化学成分—靶点—疾病”交互网络图。通过 R 语言平台 clusterprofiler 程序包进行 GO 功能富集分析和 KEGG 富集分析; 最后运用 Discovery Studio 4.5 Client 软件将当归挥发油核心成分与关键靶蛋白进行分子对接验证。筛选出 21 个当归挥发油成分, 作用于 115 个高血压相关靶点, 涉及了神经活性配体-受体相互作用、cGMP-PKG 信号通路和钙信号通路等, 参与了血管管径的调节、血压的调节和血管内径负调控等过程, 包括质膜筏、膜筏、膜微域和膜区等多个部分。本研究初步揭示了当归挥发油治疗高血压的潜在活性成分及其可能的作用机制。为进一步实验研究其物质基础和作用机理提供了理论依据。

关键词: 网络药理学; 高血压; 当归挥发油; 机制

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2021)4-0657-10

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.4.016

Network analysis of the pharmacological mechanism of *Angelica sinensis* volatile oil in the treatment of hypertension

WANG Yao¹, ZHANG Xiao-fei^{1,2*}, ZOU Jun-bo^{1,2},
JIA Yan-zhuo¹, WANG Chang-li^{1,2*}, SHI Ya-jun^{1,2}, GUO Dong-yan^{1,2}

¹School of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine;

²Shaanxi Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Foundation and New Drug Research, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xiayang 712046, China

Abstract: In this paper, the potential active components and targets of *Angelica sinensis* volatile oil were predicted by network pharmacology, and the possible mechanism of its multi-component, multi-target and multi-channel treatment of hypertension was explored. The volatile oil compounds of *A. sinensis* were determined by GC-MS, and the targets of related components were obtained by SwissTargetPrediction; the targets of hypertension related diseases were screened by OMIM and DisGENET database; the interaction targets of *A. sinensis* volatile oil and hypertension were constructed by PPI; the interaction network diagram of "chemical components, targets and diseases" was constructed by Cytoscape software. Through the evaluation of network topological characteristics, the key targets of *A. sinensis* essential oil in the treatment of hypertension were selected; the clusterprofiler package in R language programming of Rstudio software was used for GO function enrichment analysis and KEGG enrichment analysis. Finally, the core components of *A. sinensis* essential oil and key targets were connected by the Discovery Studio 4.5 client software. Twenty-one essential oil components of *A. sinensis* were screened and acted on 115 hypertension related targets, involving the Interaction of neuroactive ligands and receptors, cGMP-PKG signaling pathway and Calcium signaling pathway. It is involved in the regulation of blood vessel diameter, blood pressure and negative regulation of blood

收稿日期: 2020-06-05 接受日期: 2020-12-10

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81703720); 陕西中医药大学学科创新团队项目(2019-YL11); 陕西省创新人才促进计划科技创新团队(2018TD005); 现代中药制剂教育部重点实验室 2017 年开放基金(2017003)

* 通信作者 Tel: 86-29-38185175; E-mail: 2051028@sntcm.edu.cn, wcl3433@163.com

vessel diameter. It includes plasma membrane raft, membrane raft, membrane microdomain and membrane area. This study preliminarily revealed the potential active components of *A. sinensis* volatile oil in the treatment of hypertension and its possible mechanism. It provides a theoretical basis for further experimental study of its material basis and mechanism of action.

Key words: network pharmacology; hypertension; *Angelica sinensis* volatile oil; mechanism

高血压是一种常见的多发性疾病,其主要特征是全身动脉压升高,由多基因遗传、环境及其他危险因素相互作用而导致的全身性疾病^[1]。理论和临床实践表明:可将高血压病纳入中医的“头痛”、“眩晕”、“肝风”等这类病证辨证论治。中医凭借整体论治,标本兼顾等优势,在对降低高血压病患者血压、保护靶器官、提高生活质量具有重要作用。

当归是临床中应用较为广泛的一味中药,味甘平、性温,有“十方九归”的说法。研究表明:当归中

含有挥发油、多糖类、水溶性、油脂类及维生素类等多种化学成分。当归中的挥发油是对血管起解痉作用的主要活性成分,其中蒿本内脂是活性最强的成分^[2,3]。然而当归挥发油具有降压作用的药效物质及其作用途径尚不清楚。目前,利用网络药理学探索药物的作用机理研究成熟,并获得成功^[3]。故采用网络药理学方法,探究当归挥发油主要降压的药效物质和靶点通路,为临床使用提供理论依据,本研究流程见图1。

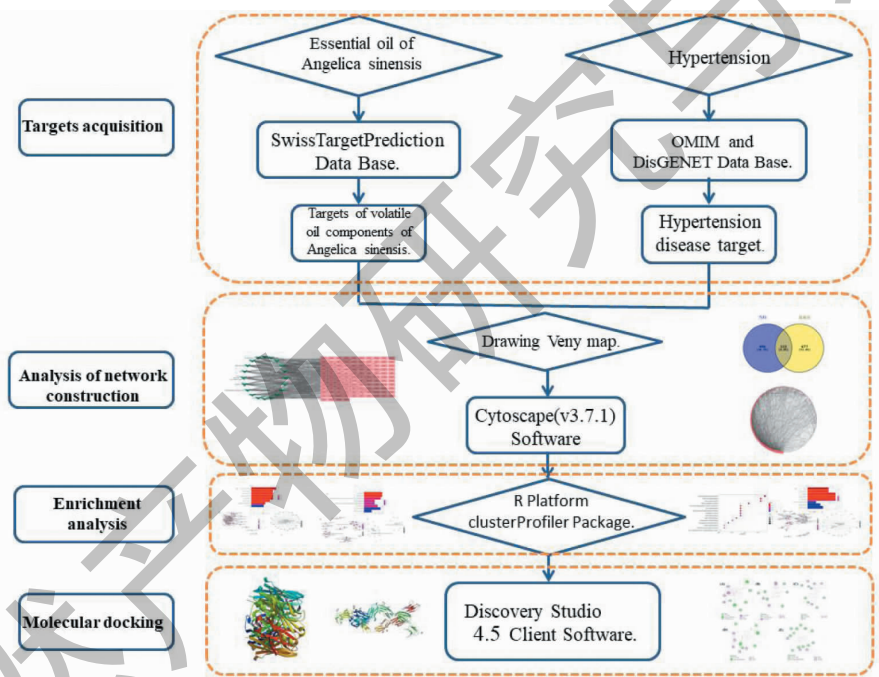


图1 本研究流程图

Fig. 1 The flowchart of the present study

1 方法

1.1 当归挥发油化学成分的测定

本研究采用气相色谱-质谱联用(GC-MS)法测定当归挥发油的化学成分。气相色谱条件为:安捷伦 HP-5ms(30 m×250 μm×0.25 μm)毛细管柱,高纯 He,进样量 1.5 μL,无分流,流速为 1 mL/min,程序升温 80 °C(保持时间:0 min),升温 3 °C/min 至 167 °C(保持时间:2.5 min),升温 2 °C/min 至 202 °C(保持时间:0 min),升温 4 °C/min 至 280 °C(保持时间:15 min)。

质谱条件为:EI 离子源、电子能量 70 eV、离子源温度 230 °C、MS 四级杆温度 150 °C、溶剂延迟 2.5 min、质谱扫描模式全扫描、扫描范围 30~400 amu。

1.2 当归挥发油化合物的鉴定

数据处理由 Data Analysis 软件完成,将其阈值调整为 14,对当归挥发性化学成分进行筛选。所分辨的质谱在 NIST14 标准谱库中检索,根据匹配度、保留指数和文献已报道物质进行核对。保留指数的测定采用相同的气相色谱条件测定正构烷烃(C₈~C₄₀)的保留时间,自动质谱退卷积定性系统(AM-

DIS)根据正构烷的保留时间,自动计算出当归中各挥发性化合物的保留指数。

$$\text{公式如下:RI} = \frac{100n + 100[t_R(x) - t_R(n)]}{[t_R(n+1) - t_R(n)]}$$

式中: $t_R(x)$ 、 $t_R(n)$ 、 $t_R(n+1)$ 分别表示待测化合物,含碳数 n 和碳数 $n+1$ 的正构烷烃的保留时间且 $t_R(n) < t_R(x) < t_R(n+1)$ 。

1.3 当归挥发油主要活性成分作用靶点以及高血压疾病相关靶点的获取

利用 SwissTargetPrediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)获取当归挥发油相关成分靶点共计 1 081 个,剔除重复项 625 个。通过 Mendelian 人类基因和基因表型综合数据库 OMIM(<https://www.omim.org/>)获得高血压相关靶点 236 个。DisGENET 数据库(<https://www.disgenet.org/>)获得高血压相关靶点 723 个;剔除重复项,共计高血压相关靶点 792 个。并将高血压相关靶点和当归挥发油潜在作用靶点交互筛选出共同靶点。

1.4 当归挥发油活性成分—高血压疾病靶点网络的构建

通过 Cytoscape v3.7.1 建立当归挥发油活性成分—高血压靶点网络图。利用该软件中的“Network analyzer”功能,分析其网络拓扑属性,主要考察其节点度值分布(node degree distribution)和介数中心性(betweenness centrality)2 个重要的网络拓扑参数。度值反映节点与其他节点之间的连接数;介数中心性是经过该节点的路径数与网络中最短路径总数的比值;度值和介数是量化节点在网络中重要性的拓扑参数^[4]。最后,利用网络拓扑属性对当归挥发油治疗高血压的主要成分进行分析。

1.5 靶蛋白交互作用网络(PPI)的构建

为研究当归挥发油与降压靶点之间的相互作

用,在 STRING(<https://string-db.org/cgi/input.pl>)平台构建其靶蛋白 PPI 网络。物种设为“Homo sapiens”,最低相互作用的阈值设为中等置信度 0.4 “Medium confidence”,其余参数保持默认设置,得到蛋白相互作用,下载其 tsv 文件。通过 Cytoscape v3.7.1 进行拓扑属性分析筛选出 PPI 网络中的关键靶蛋白。

1.6 信号通路生物过程分析

运用 Rstudio 软件 R 语言编程中的 clusterProfiler 程序包对当归挥发油治疗高血压的靶基因进行 KEGG 信号通路富集分析和 Gene Ontology(GO)生物过程富集,分析当归挥发油治疗高血压作用靶点的主要信号通路和生物过程,并利用 R 语言编程进行绘图分析。

1.7 分子对接

分子对接(Molecular docking)是一种基于预测配体与其相结合受体位点的计算方法,是药物设计的重要技术^[5,6,7]。基于活性成分筛选出两方中核心活性成分与靶标,采用 Discovery Studio 4.5 Client 软件中的 LibDock 模块进行分子对接,并得出对接得分(Score)值,得分值越大,配体与受体结合越稳定。蛋白下载于 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>),蛋白经加氢、准备、赋予力场后,定义活性位点。候选化合物下载于 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>),保存为 SDF 格式。分子对接为揭示核心成分作用机制、药理复杂网络分析及当归挥发油功效机制奠定了基础。

2 结果

2.1 当归主要活性成分

通过 GC—MS 测定出当归挥发油化合物共 20 个(见表 1),图 2 所示为当归挥发油离子质谱图。

表 1 当归挥发油主要活性成分

Table 1 Main active components of *A. sinensis* volatile oil

| 序号 No. | 化合物 Chemical compound | 保留指数 Retention index | 保留时间 Retention time (min) |
|-----------|---|----------------------------|---------------------------------|
| 1 | 1,3-Isobenzofurandione | 1 317 | 13.045 0 |
| 2 | 1H-Cycloprop[e]azulen-7-ol | 1 568 | 22.826 8 |
| 3 | Decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-, [1ar-(1a.alpha.,4a.alpha.,7.beta.,7a.beta.,7b.alpha.)]- | 1 568 | 22.826 8 |
| 4 | 1,4-Benzenediol,2,3,5-trimethyl- | - | 11.356 9 |
| 5 | Arsenous acid, tris(trimethylsilyl) ester | - | 68.970 8 |
| 6 | (1R,4R,4aS,8aR)-4,7-dimethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,4,4a,5,6,8a-Octahydronaphthalene | 1 458 | 18.350 6 |
| 7 | Z-butylidenephthalide | 1 684 | 26.244 2 |

续表 1 (Continued Tab. 1)

| 序号 No. | 化合物 Chemical compound | 保留指数 Retention index | 保留时间 Retention time (min) |
|-----------|---|-------------------------|------------------------------|
| 8 | Senkyunolide | - | 27.932 3 |
| 9 | Butanoic acid,4-methoxy-, methyl ester | - | 3.639 8 |
| 10 | Benzene,1-methyl-4-(1,2,2-trimethylcyclopentyl)-,(R)- | 1 517 | 20.174 0 |
| 11 | 3-[But-1(Z)-enylidene]isobenzofuran-1(3H)-one | 1 672 | 26.526 5 |
| 12 | 3,5-Dimethoxytoluene | 1 270 | 11.386 3 |
| 13 | Safrole | 1 287 | 12.156 9 |
| 14 | Methyleugenol | 1 412 | 16.391 9 |
| 15 | 1-Pentanone,1-phenyl- | 1 362 | 14.574 4 |
| 16 | (E)-3-Butylidene-4,5-dihydroisobenzofuran-1(3H)-one | 1 807 | 28.455 8 |
| 17 | Silane,trimethyl[5-methyl-2-(1-methylethyl)phenoxy]- | 1 320 | 80.034 8 |
| 18 | Methyltris(trimethylsiloxy)silane | - | 67.400 3 |
| 19 | Cyclotrisiloxane,hexamethyl- | - | 67.541 5 |
| 20 | (Z)-2-Fuoro-2-butene | - | 3.557 4 |

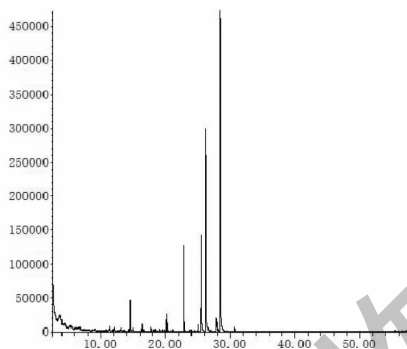


图 2 当归挥发油成分离子图

Fig. 2 Ion diagram of volatile oil of *A. sinensis*

2.2 成分-靶点网络图的构建

将 625 个药物靶点和 792 个高血压相关靶点交互共得到 115 个共同靶基因(见图 3)。将 115 个靶基因作为当归挥发油治疗高血压靶点,建立当归挥

发油活性成分-靶点网络图。如图 4 所示,共有 134 个节点,398 条边;绿色节点为当归挥发油化学成分,粉色节点为当归挥发油对应的高血压节点,398 条边代表了化学成分与靶点的相互作用。

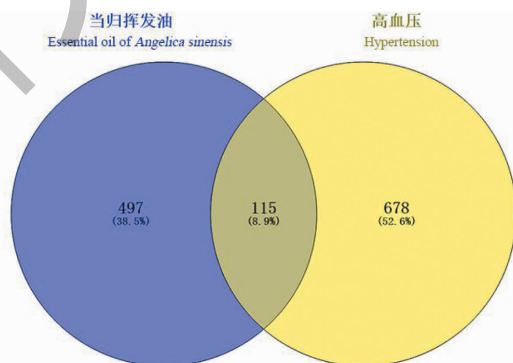


图 3 当归挥发油作用靶点与高血压疾病靶点交集的韦恩图

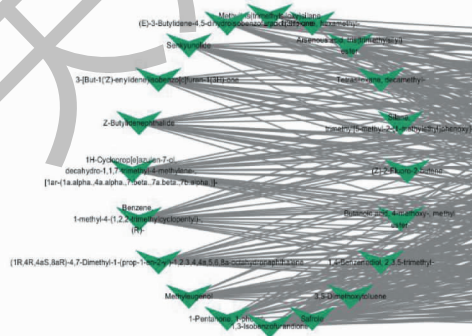
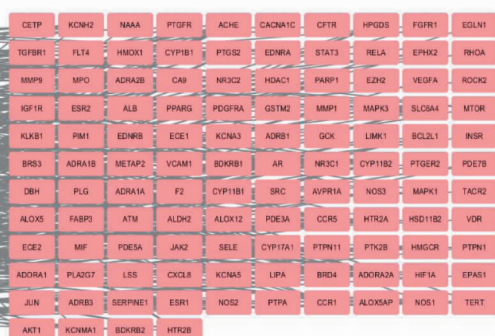
Fig. 3 Venny diagram of intersection between target of *A. sinensis* volatile oil and target of hypertension

图 4 当归挥发油成分-靶点网络图

Fig. 4 Interaction between essential oil of *A. sinensis* and hypertension

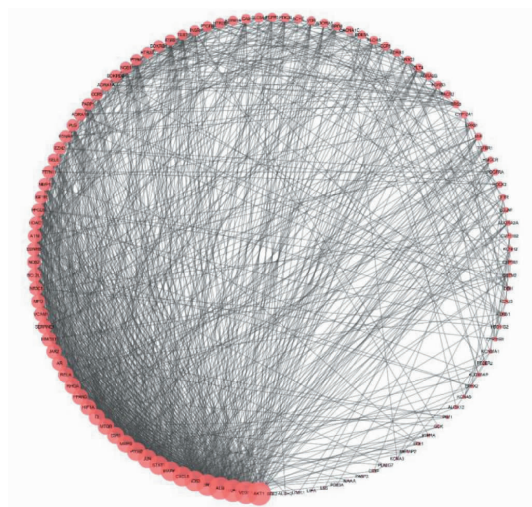


图5 当归挥发油治疗高血压的靶点 PPI 网络图

Fig. 5 PPI network of *A. sinensis* essential oil in the treatment of hypertension

2.3 靶点 PPI 网络分析

当归挥发油治疗高血压疾病靶蛋白 PPI 网络有 114 个节点(其中有 1 个靶蛋白与其他蛋白未发生相互作用),1 080 条相互作用连线(见图 5)。对排

序均在前 15 的度值和介数的靶蛋白进行交集,共筛选出 10 个度值和介数的靶蛋白,提示这些靶蛋白在 PPI 网络中起关键作用,可能是当归挥发油治疗高血压的关键靶点(见表 2)。

表 2 关键靶点拓扑参数

Table 2 Topological parameters of key targets

| 序号 No. | 关键靶点 Key targets | 度值 Degree | 中心度 Betweenness centrality |
|-----------|---------------------|--------------|-------------------------------|
| 1 | AKT1 | 66 | 0.086 280 66 |
| 2 | VEGFA | 62 | 0.049 930 84 |
| 3 | MAPK3 | 61 | 0.068 828 74 |
| 4 | ALB | 61 | 0.091 735 34 |
| 5 | SRC | 57 | 0.082 433 79 |
| 6 | NOS3 | 53 | 0.078 374 90 |
| 7 | CXCL8 | 51 | 0.037 281 28 |
| 8 | MAPK1 | 49 | 0.026 406 43 |
| 9 | PTGS2 | 46 | 0.031 543 29 |
| 10 | MMP9 | 41 | 0.021 002 28 |

2.4 KEGG 信号通路分析

将当归挥发油 115 个高血压疾病靶点在 KEGG 信号通路富集,根据 $P < 0.05$ 筛选到 122 条通路。如图 6 所示列出了 KEGG 信号通路的前 15 条;其中有 21 个靶点参与了神经活性配体-受体相互作用通路,有 20 个靶点参与了 cGMP-PKG 信号通路,20 个靶点参与了钙信号通路,15 个靶点参与了糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路,15 个靶点参与了 HIF-1 信号通路。

2.5 GO 生物过程分析

将当归挥发油 115 个高血压疾病靶点在 GO 生物过程富集,根据 $P < 0.05$ 筛选得:BP 生物过程富集到 1 779 个结果,CC 细胞组成富集到 54 个结果,MF 分子功能富集到 165 个结果。GO 分析显示 115 个高血压疾病靶点在生物过程中显著富集(BP,图 7A~C),包括有 32 个靶点参与的血管循环系统(vascular process in circulatory system),有 28 个靶点参与的管径的调节(regulation of tube diameter),有

28 个靶点参与的血管管径的调节 (regulation of blood vessel diameter), 有 28 个靶点参与调节血压 (regulation of blood pressure), 有 24 个靶点参与的血管内径负调控 (negative regulation of blood vessel diameter) 等过程。细胞成分 (CC, 图 8ABC) 分析表明, 凹陷 (caveola), 质膜筏 (plasma membrane raft), 膜筏 (membrane raft), 膜微域 (membrane microdomain), 膜区 (membrane region) 等部分都是分类的。就分子功能而言 (MF, 图 9ABC), 有 12 个靶

点参与了血红素结合 (heme binding) 以及四吡咯结合 (tetrapyrrole binding), 有 11 个靶点参与了氧化还原酶活性通过与分子氧的结合或还原, 作用于成对的供体上 (oxidoreductase activity, acting on paired donors, with incorporation or reduction of molecular oxygen), 有 7 个靶点参与了核受体活性 (nuclear receptor activity) 和转录因子活性, 直接配体调节的序列特异性 DNA 结合 (transcription factor activity, direct ligand and regulated sequence-specific DNA binding) 等过程。

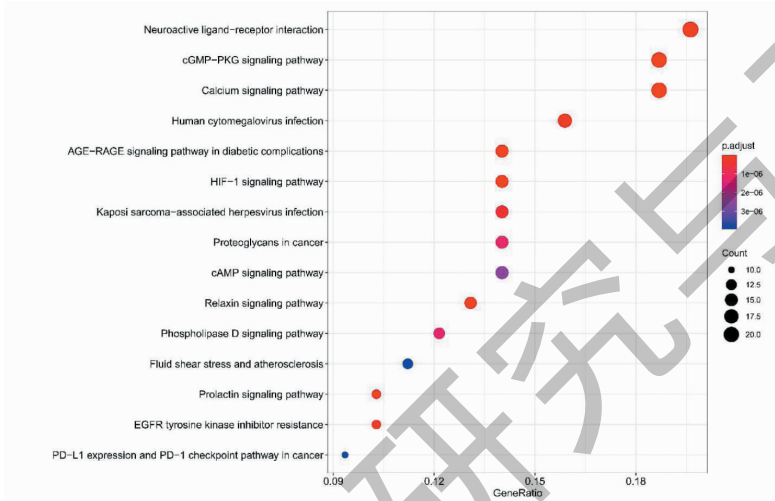


图 6 KEGG 信号通路图
Fig. 6 KEGG signal path diagram

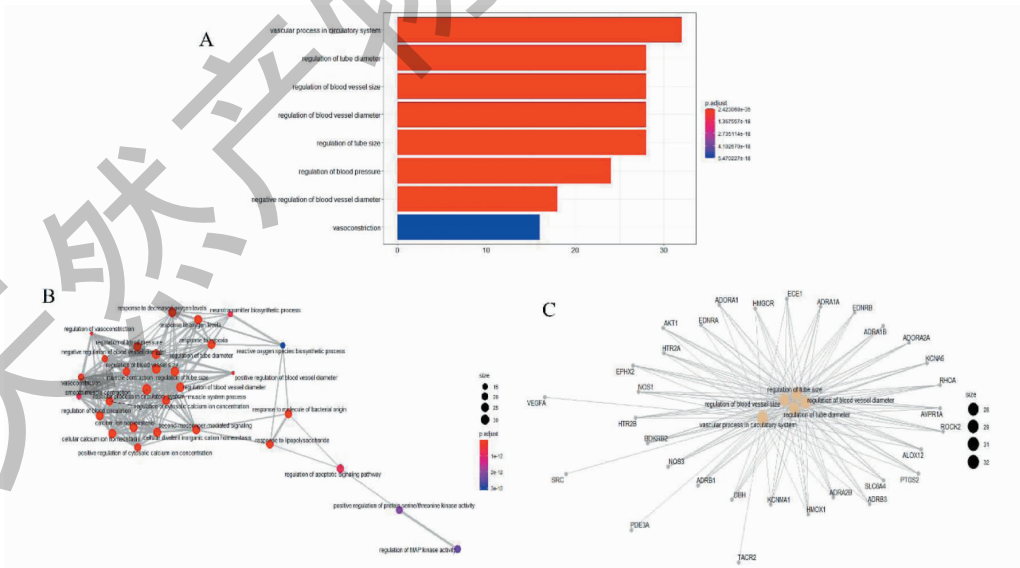


图 7 生物过程富集图

Fig. 7 Enrichment diagram of biological process

注: A: 生物过程柱状图; B: 生物过程重点通路图; C: 生物过程靶点通路图。Note: A: Histogram of biological process; B: Key pathway map of biological process; C: Target pathway map of biological process.

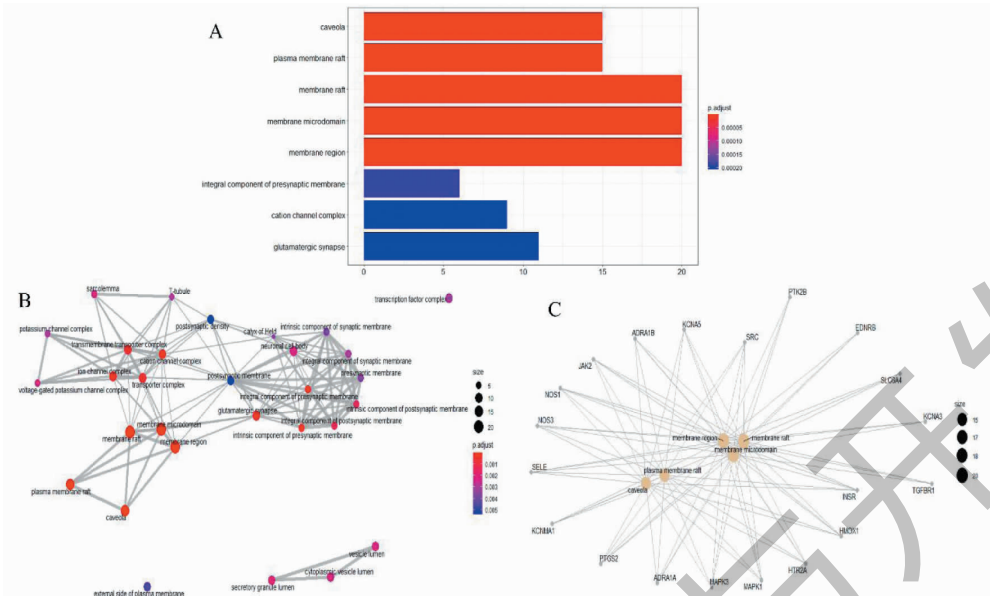


图 8 细胞组成富集图

Fig. 8 Enrichment diagram of cell composition

注:A:细胞组成柱状图;B:细胞组成重点通路图;C:细胞组成靶点通路图。Note:A:Histogram of cell composition;B:Key pathway map of cell composition;C:Target pathway map of cell composition.

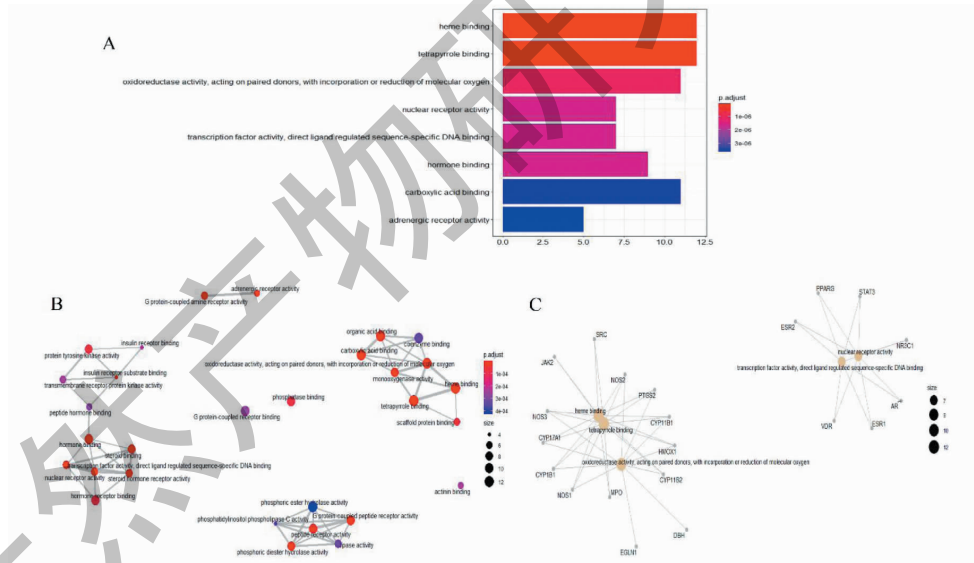


图 9 分子功能富集图

Fig. 9 Enrichment diagram of molecular function

注:A:分子功能柱状图;B:分子功能重点通路图;C:分子功能靶点通路图。Note:A:Histogram of molecular function;B:Key pathway map of molecular function;C:Target pathway map of molecular function.

2.6 分子对接结果分析

运用 Discovery Studio 4.5 Client 将筛选出来的关键靶点与对应核心成分进行对接。运用 LibDock 模式进行对接,对接结果如表 3 所示,其中度值最大的 ATK1 与成分 1,4-Benzenediol,2,3,5-trimethyl-对

接稳定,得分值为 77.054 3,接近于阳性药对接得分值。图 10A 为靶点 AKT1 与成分 1,4-Benzenediol,2,3,5-trimethyl-对接结果图;B 为靶点 VEGFA 与成分 1,4-Benzenediol,2,3,5-trimethyl-对接结果图;C 为靶点 MAPK3 与成分(1R,4R,4aS,8aR)-4,7-dime-

thyl-1-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydronaphthalene 对接结果图;D 为靶点 ALB 与成分 1,4-Benzenediol,2,3,5-trimethyl-对接结果图;E 为靶点 SRC 与成分 (E)-3-butylidene-4,5-dihydroisobenzofuran-1(3H)-one 对接结果图。

3 讨论

高血压是导致心脑血管疾病的一个重要因素之一,常引起心、脑、肾三脏的并发症。诱发血压升高的机制相对比较复杂,有研究表明当归挥发油对高血压疾病的防治发挥一定的作用。主要通过抑制血

表 3 分子对接结果

Table 3 Molecular docking results

| 关键靶点 Key target | 小分子配体 Compound small molecule ligand | 对接分数 Docking score |
|--------------------|--|-----------------------|
| AKT1 | 1,4-Benzenediol,2,3,5-trimethyl- | 77.054 3 |
| AKT1 | Butanoic acid,4-methoxy-,methyl ester | 64.059 1 |
| AKT1 | Cyclotrisiloxane,hexamethyl- | 55.014 0 |
| AKT1 | Hydrochlorothiazide(Positive drug) | 76.952 2 |
| VEGFA | 1,4-Benzenediol,2,3,5-trimethyl- | 70.751 8 |
| VEGFA | Hydrochlorothiazide(Positive drug) | 84.885 5 |
| MAPK3 | (1R,4R,4aS,8aR)-4,7-dimethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydronaphthalene | 81.959 0 |
| MAPK3 | Tetrasiloxane,decamethyl- | 80.415 0 |
| MAPK3 | Hydrochlorothiazide(Positive drug) | 86.791 6 |
| ALB | 1,4-Benzenediol,2,3,5-trimethyl- | 73.828 3 |
| ALB | Hydrochlorothiazide(Positive drug) | 83.607 7 |
| SRC | (E)-3-butylidene-4,5-dihydroisobenzofuran-1(3H)-one | 84.026 6 |
| SRC | 1,4-Benzenediol,2,3,5-trimethyl- | 75.412 2 |
| SRC | 1,3-Isobenzofurandione | 71.490 4 |
| SRC | Butanoic acid,4-methoxy-,methyl ester | 66.735 8 |
| SRC | Hydrochlorothiazide(Positive drug) | 98.461 8 |

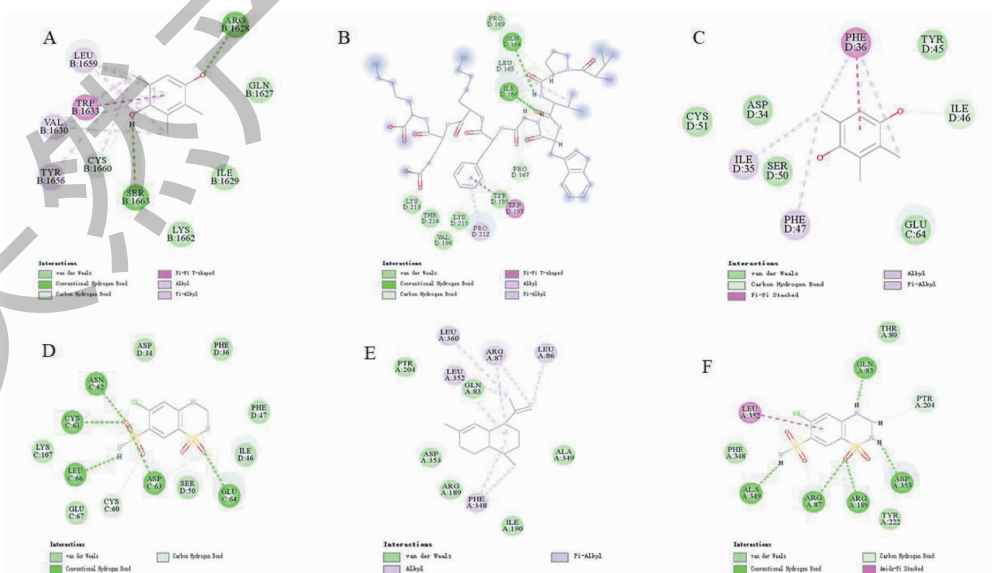


图 10 核心成分与关键靶点对接结果图

Fig. 10 Docking results of core components and key targets

管炎症反应^[8]、调节胰岛素信号通路及血管内皮生长因子(VEGF)信号通路相关 miRNA 的表达^[9];明显降低 SHR 的收缩压,改善心肌组织形态等途径对高血压病起治疗作用^[10],而且当归挥发油对血管内皮还具有一定的保护作用^[11]。

本文利用分子对接技术将筛选出来的当归挥发油核心活性成分与关键靶点进行对接,对接结果显示对接稳定。其中(*E*)-3-butylidene-4,5-dihydroisobenzofuran-1(3*H*)-one(藁本内酯)含量最高,可通过降低氧化应激性损伤以及抗细胞凋亡、清除体内氧自由基、缓解脑细胞的损伤而发挥降压作用^[11]。此外本研究显示 tetrasiloxane, decamethyl-(十甲基四硅氧烷)、1,4-benzenediol, 2,3,5-trimethyl-(三甲基氢醌)、butanoic acid, 4-methoxy-, methyl ester(甲氧基丁酸甲酯)等成分也发挥降压的作用,提示这些成分可能为当归挥发油治疗高血压的新成分。

PPI 网络分析发现 AKT1、VEGFA、MAPK3、ALB、SRC 等是当归挥发油降压的关键靶点。AKT1 是一种丝氨酸(苏氨酸)激酶,在细胞代谢、存活、周期调节和转录调控中发挥重要作用。Miao 等^[12]在对高血压心肌纤维化疾病的研究中:表明 AKT1 的表达和活化可以促进 Ange II 诱导的心肌纤维化,提示 AKT1 在高血压心肌纤维化中发挥作用。血管内皮生长因子 A(VEGFA)是一种强效且具有特异性的内皮细胞有丝分裂剂,与其受体结合可以促进内皮细胞的分裂和增殖,增加微血管的通透性。Wang 等^[13]体内实验表明:血管 VEGF 可以刺激血管的发生和生长,发现当归挥发油能降低血清中 VEGF 的水平,说明其降压作用于血清中的 VEGF 水平有关。尿 ALB 与高血压性肾损害的进展密切相关, Li^[14]研究表明:尿 Alb 水平有助于评估高血压患者早期肾损伤;也有研究表明尿液 UmAlb/Ucr 的变化比血清中 Scr 及 BUN 的变化发生更早,因此能准确、敏感地反映早期高血压肾损伤的情况^[15]。SRC 酪氨酸蛋白激酶是一个非受体型原癌基因酪氨酸激酶, Zeng 等^[16]论述:SRC 通过不同信号途径对血压产生影响,对血压具有双向调节作用。

本研究为了分析当归挥发油降压的治疗靶点所涉及的信号通路和生物过程,对靶基因进行了 GO 功能富集和 KEGG 信号通路分析,GO 功能富集发现当归挥发油治疗高血压的生物过程包括循环系统中的血管过程、管径调节、血管大小的调节、血管直径的调节、血压调节、血管直径负调节、血管收缩、血

液循环调节、对氧含量的反应、第二信使介导的信号转导,可以发现这些生物过程在降压过程中发挥重要作用。KEGG 通路富集到神经活性配体-受体相互作用通路、cGMP-PKG 信号通路,钙信号通路,糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路, HIF-1 信号通路等多条通路。神经活性配体-受体相互作用通路是与细胞内和细胞外信号通路有关的所有受体和配体在质膜上的集合,调节生理节律、内分泌、情绪、学习、记忆等,内分泌紊乱是高血压的常见病因;此外不良的情绪也会直接或间接的影响高血压^[17]。根据报道^[18]:大多数组织中 cGMP-PKG 信号通路可调节血管平滑肌细胞收缩和舒张,抗高血压。抗心肌肥大,抗动脉粥样硬化,抗血管损伤/再狭窄。此外,钙离子信号通路控制新陈代谢、分泌、平滑肌收缩、增殖等多种过程调节血压^[19],提示当归挥发油可能通过调节平滑肌收缩来发挥药效。高血压合并糖尿病患者肾损害有很大可能性发生,研究表明:AGE 通过 RAGE 可引起肾脏中 NF- κ B 通路的激活,抑制 NF- κ B 可以降低血压并且部分减轻心肌肥厚^[20]。提示当归挥发油可能通过调节 AGE-RAGE 信号通路对高血压伴糖尿病并发症发挥治疗作用。有研究显示^[21]:HIF-1 介导的信号通路可能通过调节肾脏髓质功能和水盐电解质平衡参与血压调节。

综上所述,本文运用网络药理学方法,对当归挥发油的成分和作用靶点进行了系统性研究。利用 Rstudio 软件 R 语言编程,从生物过程(biological process)、细胞组成(cellular component)与分子功能(molecular function)三个水平对其进行富集分析,同时也进行了 KEGG 富集分析。最后利用分子对接等手段,揭示其通过多组分、多靶点、多通路,从而发挥整体协同降压的药理机制。

参考文献

- 1 Yang L, Yang CQ, Wang W. Analysis of etiology and pathogenesis of primary hypertension treated by Acupuncture and moxibustion[J]. Prim Health Care Chin(中国初级卫生保健), 2018, 32(9): 70-72.
- 2 Cai DZ, Zhang X. Effect of Angelica sinensis on TCM syndrome efficacy, serum inflammatory factors, plasma thromboxane and prostacyclin levels in patients with hypertension[J]. Clin Res Tradit Chin Med(中医临床研究), 2019, 11(32): 37-39.
- 3 Ma Y, Wang WJ, Huang SJ, et al. Study on the mechanism of Danshen-Gegen in treating coronary heart disease based on

- network pharmacology[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2020,32:209-223.
- 4 Xue XC, Hu JH. Research methods and application progress of network pharmacology[J]. J Pharma Pract(药学实践杂志),2015,33:401-405.
 - 5 Li B, Liu SX, Fang SB. Introduction to molecular docking and molecular dynamics simulation[J]. J Comp Chem(比较化学),2019,3(1):1-10.
 - 6 Peng W, Shen H, Lin B, et al. Docking study and antiosteoporosis effects of a dibenzyl butane lignan isolated from *Litsea cubeba* targeting Cathepsin K and MEK1 [J]. Med Chem Res,2018,27:2062-2070.
 - 7 Liu BY, Wei CK, Li YD. Effects of essential oil from *Angelica sinensis* on blood pressure and vascular inflammation in hypertensive rats[J]. J Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志),2016,23(11):71-74.
 - 8 Yi L, Chen BB, Sun SB, et al. Effect of angelica essential oil on differential expression profile of microRNA in myocardium of spontaneously hypertensive rats[J]. J Jilin Univ:Med(吉林大学学报:医学版),2016,42:671-675.
 - 9 Ji LF, Shi XH, Wang LH, et al. Effects of angelica essential oil on miR-155 and its target gene in spontaneously hypertensive rats[J]. Chin Gen Pract(中国全科医学),2017,20:1055-1060.
 - 10 Wei CK, Liu BY, Li YD. Protective effect of angelica essential oil on vascular endothelial injury induced by *L*-nitroarginine methyl ester in hypertensive rats[J]. J Chin Med Mater(中药材),2017,40:937-940.
 - 11 Yang ZJ, Gu N. Review on cardiovascular pharmacological effects of ligustilide[J]. Jilin J Tradit Chin Med(吉林中医药),2016,36:211-213.
 - 12 Miao YJ, Yang M, Zhen J, et al. Role and mechanism of AKT1 in hypertensive myocardial fibrosis[J]. Chin J Hypertens(中华高血压杂志),2013,21:265-271.
 - 13 Wang LH, Xie Q, Ji LF, et al. Effect of angelica essential oil on expression of ET-1, PGI2 and VEGF in spontaneously hypertensive rats[J]. J Clin Cardiovasc Dis(临床心血管病杂志),2018,34:297-300.
 - 14 Li LL. The value of serum Cys C and urinary ALB levels in evaluating early renal injury in patients with hypertension [J]. Henan Med Res(河南医学研究),2019,28:1682-1683.
 - 15 Mehmet · T, Zhou Y. Diagnostic value of combined detection of serum cystatin C and urinary microalbumin creatinine ratio for early renal damage in hypertension[J]. Hainan Med(海南医学),2014,25:366-368.
 - 16 Zeng JW, Guan YY. SRC tyrosine protein kinase and its role in hypertension[J]. Chin Pharm Bull(中国药理学通报),2010,26(11):1121-1124.
 - 17 Pan HY, Liu DM, Zhen ZF, et al. Effect of psychological and emotional intervention on mood and blood pressure of patients with prehypertension[J]. Chin Med Sci(中国医药科学),2019,9(5):167-169.
 - 18 Wang XH, Tong M, Dou D, et al. Regulation of cGMP dependent protein kinase on cardiovascular function[J]. Prog Physiol Sci(生理科学进展),2005,36:299-303.
 - 19 Berridge MJ. The inositol trisphosphate/calcium signaling pathway in health and disease [J]. Physiol Rev,2016,96:1261-1296.
 - 20 Liu XP, Shen YM, Zhu WW, et al. Effects of losartan on vascular injury induced by advanced glycation end products and their receptors in spontaneously hypertensive rats[J]. Chin J Hypertens(中华高血压杂志),2008,16:435-400.
 - 21 Li NJ, Chen L, Yi F, et al. Salt-sensitive hypertension induced by decoy of transcription factor hypoxia-inducible factor-1alpha in the renal medulla [J]. Circ Res,2008,102(9):1101.