

基于网络药理学研究中药复方及其联合水解酪蛋白肽对自发性高血压大鼠的降压作用及机制

郁峰¹, 夏祖猛², 杜志云^{1*}

¹广东工业大学; ²无限极研发中心, 广州 510000

摘要: 该文基于网络药理学预测及实验验证的方法, 对中药复方联合水解酪蛋白肽升高血压的作用机制进行了探讨。在 TCM-ID 数据库、TCMID 数据库、TCM@ TAIWAN 数据库中筛选中药组方及水解酪蛋白肽的主要活性成分, 选取芦丁、槲皮素、表儿茶素、原花青素 B2、 α_{s1} -CN、 α_{s2} -CN 作为主要活性成分用于网络药理学分析, 筛选主要成分作用于心血管疾病的网络靶点, 结合 KEGG 和 Uniprot 数据库, 进行信号通路和生物途径分析, 预测其作用机制。在网络药理学预测的基础上, 建立体外动物模型, 观察及研究中药复方联合水解酪蛋白肽对自发性高血压大鼠的降压作用及机制。网络分析结果显示, 组方可通过作用同一靶点或不同靶点发挥抗高血压作用, 其作用机制与调节肾素-血管紧张素系统、血管内皮紧张因子-收缩因子系统等通路, 参与炎症反应、内皮细胞保护及脂质生物合成和代谢等生物途径有关。即在动物模型上, 组方主要通过 cGMP-PKG 信号通路, 升高 NO、AngII 水平, 降低 ET-1、ALD、TNF- α 水平达到降低血压、增强免疫、保肾等作用, 验证了网络药理学的预测结果, 综合阐释了组方抗高血压的作用机制。

关键词: 网络药理学; 山楂; 槐米; 多肽; 活性成分; 药理作用机制

中图分类号: R541.3

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2021) Suppl-0118-09

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.S.014

Study on the antihypertensive effect and mechanism of traditional Chinese medicine compound and its hydrolytic casein peptide combination on SHR rats based on network pharmacology

YU Feng¹, XIA Zu-meng², DU Zhi-yun^{1*}

¹Guangdong University of Technology; ²Inifinitus R & D Center, Guangzhou 510000, China

Abstract: Based on the method of network pharmacology prediction and experimental verification, this article discusses the mechanism of reducing hypertension of Chinese herbal compound combined with hydrolyzed casein peptide. The main active ingredients of traditional Chinese medicine prescriptions and hydrolyzed casein peptides in TCM-ID database were screened. TCMID database, TCM@ TAIWAN database, and select rutin, quercetin, epicatechin, procyanidin B2, α_{s1} -CN, α_{s2} -CN were used as the main active ingredient for network pharmacological analysis to screen the network targets of the main ingredients acting on cardiovascular diseases; combined with KEGG and Uniprot database, signal pathway and biological pathway analysis were conducted to predict its mechanism of action. Based on network pharmacology prediction, an *in vitro* animal model was established to observe and study the antihypertensive effect and mechanism of Chinese herbal compound combined with hydrolyzed casein peptides on spontaneously hypertensive rats. The results of the network analysis showed that the prescriptions can exert anti-hypertensive effects by acting on the same target or different targets, and its mechanism of action was related to the regulation of the renin-angiotensin system, vascular endothelial tension factor-contraction factor system and other pathways, participating in the inflammatory response, endothelial cell protection and lipid biosynthesis and metabolism and other biological pathways. In other words, in animal models, by acting cGMP-PKG signaling pathway, the prescription increased NO and AngII levels, and reduced ET-1, ALD, and TNF- α levels to reduce blood pressure, enhance immunity, and protect kidneys and so on, which verified the prediction results of network pharmacology, and comprehensively explained the antihypertensive mechanism.

nism of the prescription.

Key words: network pharmacology; hawthorn; *Sophora japonicus*; polypeptide; active ingredient; pharmacological action mechanism

网络药理学(network pharmacology)是在2007年由Hopkins^[1]提出,通过网络生物学和多维药理学来分析药物作用机制,提出“多成分-多靶点-多疾病”的作用方式,充分体现了整体性、系统性及它们之间相互影响。已经有学者将网络药理学用于分析和预测中药活性成分、作用靶点及其作用机制。如陈启洪等^[2]通过网络药理学的方法分析杜仲的主要活性成分及其药理机制,王冉冉等^[3]通过于网络药理学的方法分析海蓬子活性成分抗糖尿病作用机制。网络药理学有一系列数据库和平台支持,TCM-ID^[4]由浙江大学与新加坡国立大学共同构建的中药信息数据库,其包含1 588种处方,1 313种草药,5 669种草药成分和3 725个草药成分的信息结构;TCMID^[5]是由华东师范大学与四川大学、上海交通大学、浙江中医药大学共同构建的中药信息数据库,含有47 000种处方,8 159种草药,25 210种化合物,6 828种药物,3 791种疾病和17 521个相关靶点,是相关领域的最大数据集;TCM@TAIWAN^[6]是由台湾中国医科大学开发台湾传统中草药数据库是目前世界上最大的非商业TCM数据库,包含从453种中草药成分中分离出的20 000多种纯化合物。中药复方由山楂和槐米组成,经研究发现,山楂和槐米都是具有降压作用的药食同源物质;水解酪蛋白肽是由天然牛奶蛋白为原料,加水溶解后添加蛋白酶,酶解、灭酶、杀菌、过滤、喷雾干燥等加工工艺制成的产品,含有18种游离氨基酸,含氮和蛋白量均大于80%,这其中具有降压作用活性的多肽。为了进一步研究中中药复方联合水解酪蛋白肽的对自发性高血压大鼠的降压作用机制,本研究基于数据库和平台拟通过网络药理学进行系统分析最后通过动物实验进行验证。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 数据库

TCM-ID数据库(<http://bidd.nus.edu.sg/group/tcmsite/default.aspx>);TCMID数据库(<http://www.megabionet.org/tcmid/>);TCM@TAIWAN数据库(<http://tcm.cmu.edu.tw/index.php>);Pubmed数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>);Pubmed(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>);PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>);Uniprot数据库(<http://www.uniprot.org>);KEGG数据库(<http://www.kegg.jp>);DrugBank数据库(<https://www.drugbank.ca>);Swiss-Target-Prediction(<http://www.swiss-target-prediction.ch/>);Molinspiration(<https://www.molinspiration.com/>);DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>);Swiss-Target-Prediction(<http://www.swiss-target-prediction.ch/>);Cytoscape(3.6.0)。

1.1.2 实验仪器

ZS-Z型无创血压测量仪(北京众实迪创有限公司);电子天平(G&G公司);FC酶标仪(美国赛默飞世尔公司)。

1.1.3 实验动物

SHR高血压自发性大鼠,雄性,180~220g由北京维通利华有限公司提供(合格证号:SCXK(京)-2016-0006);SD大鼠,雄性,180~220g由广州南方医科大学实验动物中心提供(合格证号:SCXK(粤)-2016-0112)。

1.1.4 实验药物及试剂

山楂、槐米(中国北京同仁堂(集团)有限责任公司,批号:190102)由粉碎机粉碎过80目筛后,干燥环境下保藏;水解酪蛋白肽是由水解酪蛋白为原料,加水溶解后添加蛋白酶,酶解、灭酶、杀菌、过滤、喷雾干燥等加工工艺制成(中国无限极公司提供,批号:20190701);NO、AngII、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、PGE2、ET-1、ALD试剂盒(苏酶标生物科技有限公司,批号:190512、190618、190610、190601、190612、190712、190409、190610);卡托普利(国药集团汕头金石制药有限公司,批号:181213)

1.2 方法

1.2.1 活性成分筛选

在本研究中,中药复方主要由山楂和槐米组成,通过在TCM-ID数据库、TCMID数据库、TCM@TAIWAN数据库筛选中药复方及水解酪蛋白肽的主要活性成分,用于网络药理学分析。

1.2.2 活性成分作用靶点网络分析

靶点的生物活性或转录水平与药物小分子化合

物的结合度密切相关,通过小分子化合物与靶点的结合,来达到治疗疾病的效果。依据分子相似性原理,通过计算机计算分子之间的结合度,来预测化合物的作用靶点。

Swiss-Target-Prediction 是一款小分子作用靶点预测的在线分析网站,利用二维和三维相似性测量相结合的方法,它将查询分子与一个 28 万种化合物库进行了比较,这些化合物活跃在 5 种不同生物体的 2 000 多个目标上^[7]。本研究利用 Swiss-Target-Prediction 在线分析工具,预测山楂、槐米中活性成分的作用靶点,并将概率值大于 0.05 的大分子作该成分的潜在有效靶点。具体操作方法是在 Pubchem 取得所有山楂、槐米小分子化合物标准的 SMILES 格式 (Canonical SMILES),将 SMILES 格式导入 Swiss-Target-Prediction 在线分析网站,设置查询属性为“Homo sapiens”,预测山楂、槐米及水解酪蛋白肽的活性成分靶点并以 csv 格式文件导出作用靶点。将从 Swiss-Target-Prediction 预测的活性成分作用靶点通过 UniProt 数据库、Drugbank 数据库进一步确认。利用 Cytoscape (版本 3.6.0) 软件绘制山楂、槐米及水解酪蛋白肽的活性成分-靶蛋白 (components-targets, C-T) 网络图,分析山楂、槐米及水解酪蛋白肽的活性成分与其作用靶点之间的相互作用关系。

1.2.3 主要作用机制分析

1.2.3.1 生物通路富集分析

生物通路分析:利用 DAVID 数据库进行生物通路分析,选择 TOP30 和 $P < 0.05$ 的生物通路,绘制生物通路气泡图,分析靶点与生物通路的关系。

1.2.3.2 GO 富集分析

GO 富集分析:利用 DAVID 数据库进行 GO 分析,选择 TOP30 和 $P < 0.05$,分析山楂、槐米主要活性成分的药效作用中的生物过程和分子功能。

1.2.4 动物实验

通过动物实验验证中药复方有效组分配伍水解酪蛋白肽降高血压的作用靶点及生物通路。

1.2.4.1 分组

将 SD 大鼠 10~12 周龄、体重为 180~220 g 共 16 只,将基础血压值随机分为正常对照组 (A1) 和正常高剂量组 (A2, 给予组方高剂量),使每组大鼠血压值无显著性差异。

雄性 SHR 大鼠 10~12 周龄、体重为 180~220 g 共 40 只,将基础血压值随机分为空白组 (B1)、卡托普利组 (B2)、组方高剂量组 (B3)、组方中剂量组

(B4)、组方低剂量组 (B5),共 5 组,每组 8 只并做好标记,使每组大鼠血压值、体重值无显著性差异。

1.2.4.2 给药

对 SD 大鼠进行灌胃给药。正常对照组灌胃 1 mL 蒸馏水,正常高剂量组,给予组方高剂量。组方的高剂量为组方的人推荐剂量 (0.02 g/kg) 的 20 倍进行灌胃。对 SHR 自发性高血压大鼠进行灌胃给药。空白组灌胃 1 mL 蒸馏水,卡托普利组灌胃 4.5 mg/kg 卡托普利水溶液,组方灌胃 1 mL 高、中、低剂量组方水溶液。组方的低剂量、中剂量、高剂量为组方的人推荐剂量的 5、10、20 倍进行灌胃。给药周期为 5 周。

注:卡托普利片,口服,1 次 12.5 mg,每日 2~3 次,按需要 1~2 周内增至 50 mg,每日 2~3 次。

1.2.4.3 动态血压动态测量

大鼠于 11 周龄时测第一次鼠尾血压,采用无创尾动脉测压法检测大鼠清醒状态下的尾动脉收缩压和舒张压,每周 1 次,每只大鼠测量 3~4 次,取平均值作为当周大鼠的收缩压和舒张压。

1.2.4.4 器官比重值的测定

大鼠麻醉取血后,取得各组的心脏及肾脏组织进行并进行称重,器官重量指数为各个器官重量与大鼠体重的比值。

1.2.4.5 NO、AngII 的测定

末次给药 30 min 后,腹腔注射 10% 的水合氯醛 0.3 mL/100 g,大鼠麻醉后,腹主动脉取血。抗凝负压管,取血 5 mL,用全血 5 000 rpm 离心 3 min,2 次,分离血清。采用生物素双抗体夹心酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定大鼠血清样品中 AngII 的水平,生化反应法测定大鼠血清样品中 NO 的水平。

1.2.4.6 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、PGE2、ET-1、ALD 测定

其余部分全血 3 000 rpm 离心 15 min,分离血清,ELISA 试剂盒检测上清液中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、PGE2、ET-1、ALD 水平,每个质量浓度平行 5 孔,重复 3 次。

1.2.5 统计学分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计分析采用 SPSS 13.0 软件,多组比较采用单因素方差分析 (ANOVA),组间比较采用 t -test,以 $P < 0.05$ 被认为有显著性差异, $P < 0.01$ 被认为有极显著性差异。

2 结果

2.1 网络药理学预测槐米、山楂的作用机制

2.1.1 成分-靶点网络构建及分析

通过在 TCMID 数据库、TCM-ID 数据库、TCM@

TAIWAN 数据库筛选后得到芦丁、槲皮素等作为代表的槐米水溶性提取物主要化学成分及药效成分;表儿茶素和原花青素 B2 等作为山楂水溶性提取物的主要化学成分及药效成分。预测 α_{s1} -CN、 α_{s2} -CN 为主要酪蛋白分子组成酪蛋白水解物^[8]。将组方中主要的 6 个活性成分和靶点蛋白构建关系网络图

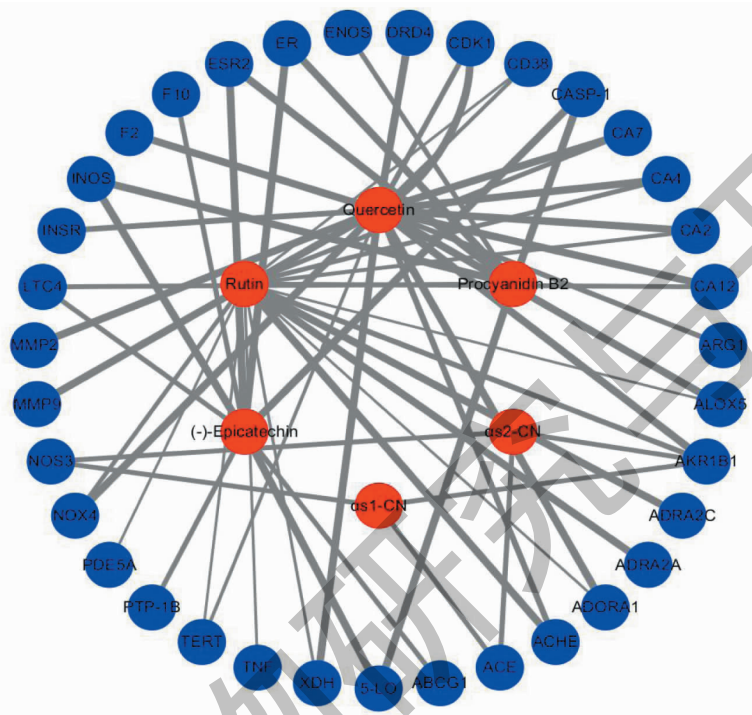


图 1 组方“活性成分-靶蛋白”网络图

Fig. 1 Network diagram of “active component-target protein” in group

网络拓扑分析得有 21 个作用靶点被两个及两个以上的物质作用,且有覆盖和交叉,而它们之间的差异性体现在作用靶点的数目及类别不同,从而体现其发挥药效的作用不同^[10]。

2.1.2 主要活性成分的生物通路及 GO 富集分析

2.1.2.1 生物通路富集分析

将主要活性成分的作用靶点 35 个输入 DAVID 数据库进行生物通路分析,选择 TOP30 ($P < 0.05$) 的生物通路,绘制靶点生物通路气泡图(见图 2),分析靶点与重要生物通路的关系,如图所示, Y 轴为 Pathway name, X 轴为 Pvalue,圆点大小表示通路中输入靶点的富集数目,渐变颜色由红到绿表示 $-\log_{10}(Pvalue)$ 值由大到小。由图 2 可知,35 个靶点主要富集在, cGMP-PKG 信号通路(cGMP-PKG signaling pathway)、雌激素信号途径(estrogen signaling pathway)、乙型肝炎(hepatitis B)、孕酮介导的卵母细胞成熟(progesterone-mediated oocyte maturation)、

(C-T 图)。如图 1 所示,共有 41 个节点(6 个活性成分靶点,35 个预测靶点),58 条边。边代表活性成分与靶点之间的相互作用关系,红色的节点表示活性成分,蓝色的节点表示预测靶点。网络拓扑分析中,网络参数节点连接度(degree)和介数中心性(betweenness)可以描述靶点的重要程度^[9]。

AMPK 信号通路(AMPK signaling pathway)、癌症中的蛋白多糖(proteoglycans in cancer)、催乳素信号途径(prolactin signaling pathway),从而发现靶点是通过多通路进行作用,主要通过 cGMP-PKG 信号通路(cGMP-PKG signaling pathway)在治疗高血压,调节免疫系统,降低高血压起到较强的功效作用。

2.1.2.2 GO 富集分析

将主要活性成分的作用靶点 35 个输入 DAVID 数据库进行生物通路分析,选择 TOP30 ($P < 0.05$) 的 GO 通路,绘制 GO 通路堆积图,如图 3、4、5,分析重要 GO 通路,如图所示, Y 轴蓝色堆积为靶点数, Y 轴灰色堆积为 $-\lg Pvalue$ 。

2.2 动物实验

2.2.1 组方对血压值(舒张压,收缩压)影响

由图 6 可知,在服用组方五周后有较好的降压效果,组方高剂量组(B3)、组方中剂量组(B4)、组方低剂量组(B5)的 SHR 大鼠的收缩、舒张压变化

与空白组(B1)的相比具有显著性差异($P < 0.05 \sim 0.01$),且随着饲养时间的延长,血压逐步降低。B3、B4、B5组五周后分别降低 SHR 大鼠的收缩压、

舒张压 33.00 ± 2.33 、 34.50 ± 3.12 、 31.13 ± 3.13 mmHg(7.5 毫米汞柱(mmHg) = 1 千帕(kPa))。

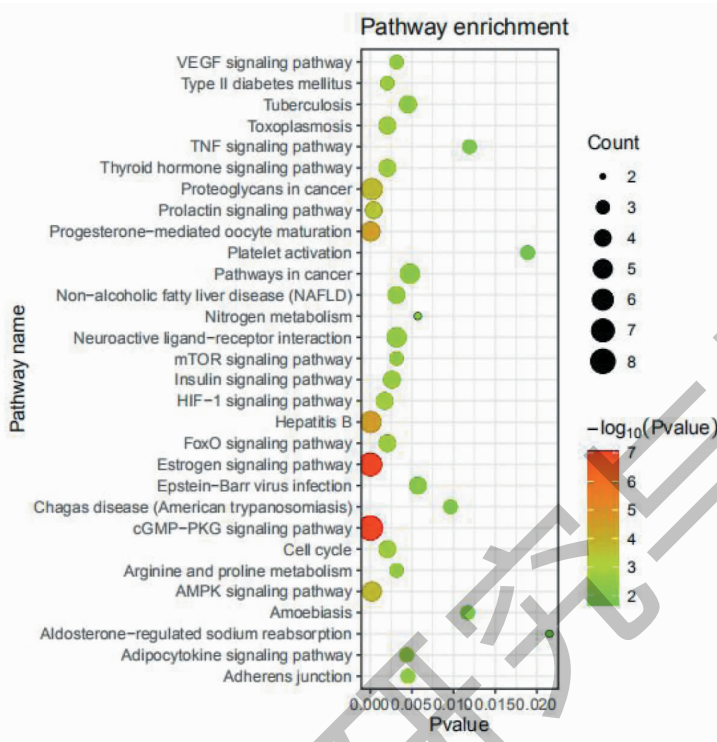


图2 生物通路气泡图

Fig. 2 Bubble chart of biological pathway

主要在细胞外围(GO.0071944: cell periphery)、质膜(GO.0005886: plasma membrane)、胞浆(GO.0005829: cytosol)的细胞成分中通过正向调节(GO.0048518: positive regulation of biological process)、细胞过程的正调控(GO.0048522: positive regulation of cellular process)、细胞通讯的调节(GO.0010646:

regulation of cell communication),采用催化活性(GO.0003824: catalytic activity)、离子结合(GO.0043167: ion binding)、蛋白质结合(GO.0005515: protein binding)、阳离子结合(GO.0043169: cation binding)的方式来达到治疗高血压,改变心血管状态。

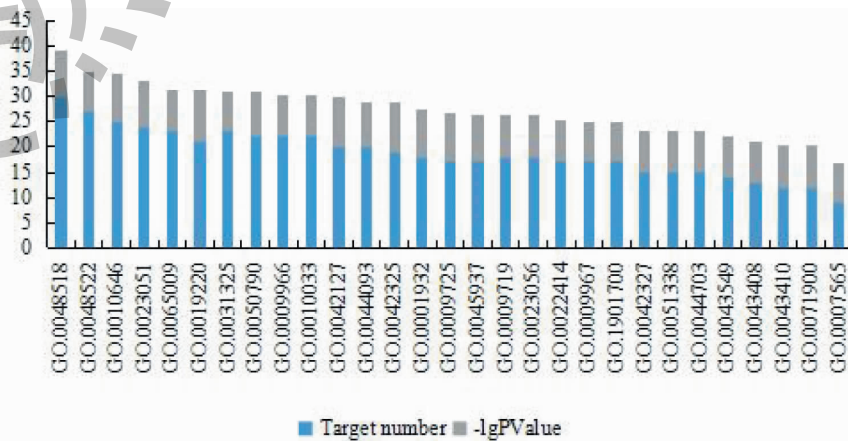


图3 GO分析-生物过程

Fig. 3 GO analysis of biological process

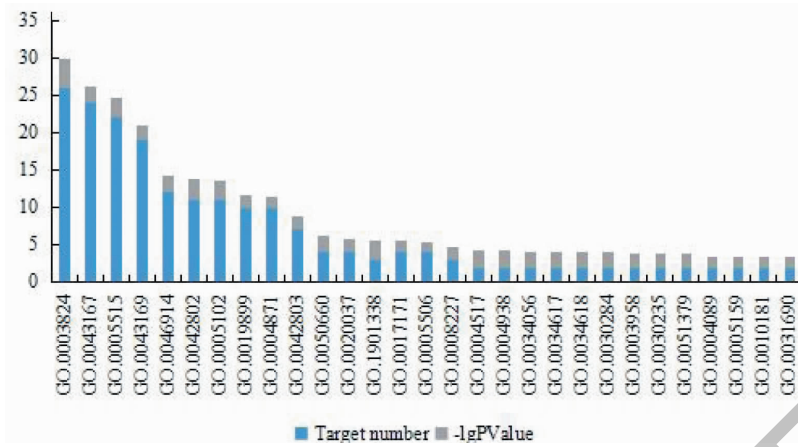


图 4 GO 分析-分子功能

Fig. 4 GO analysis of molecular functions

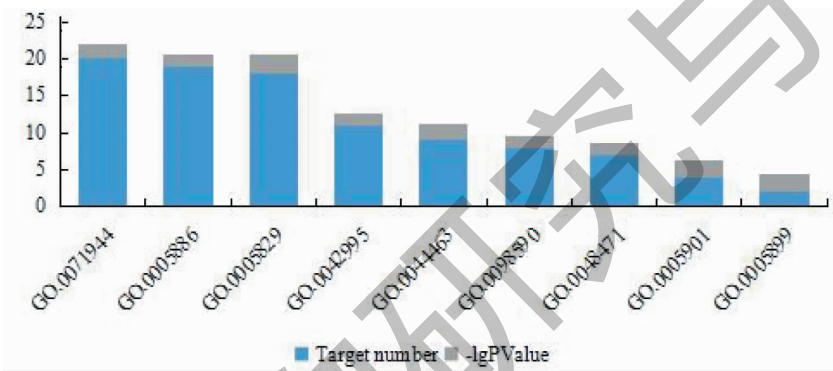


图 5 GO 分析-细胞成分

Fig. 5 GO analysis of cell component

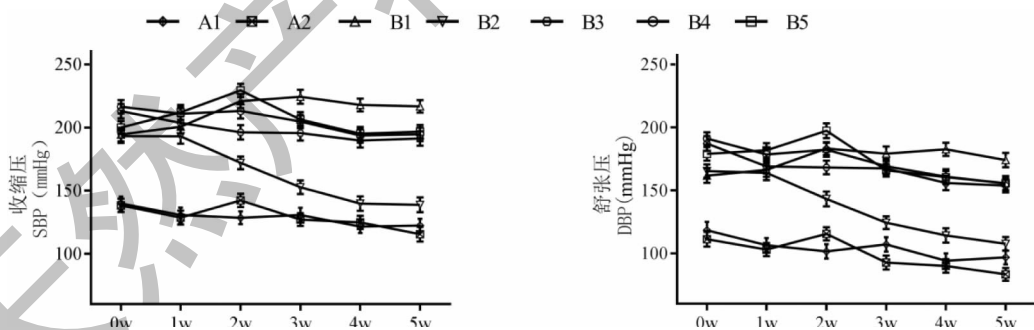


图 6 五周后收缩压 (SBP) 及舒张压 (DBP) 的变化

Fig. 6 Changes in systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) after five weeks

注: A1: 正常对照组; A2: 正常高剂量组; B1: 空白组; B2: 卡托普利组; B3: 组方高剂量组; B4: 组方中剂量; B5: 组方低剂量组, 下同; 0w、1w、2w、3w、4w、5w 分别表示未喂药、喂药一周、两周、三周、四周、五周, 下同。Note: A1: normal control group; A2: normal high-dose group; B1: blank group; B2: captopril group; B3: high-dose group; B4: medium-dose group; B5: low-dose group, The same below; 0w, 1w, 2w, 3w, 4w, 5w r respectively indicate no medication, medication for one week, two weeks, three weeks, four weeks, five weeks, and the same below.

2.2.2 组方对体重影响

各动物实验组给药 5 周后, 由图 7 可知, 在服用

组方后, 喂养五周后 SHR 大鼠体重随着饲养时间的延长, 体重逐步增加, 表明 SHR 大鼠生长无异常。

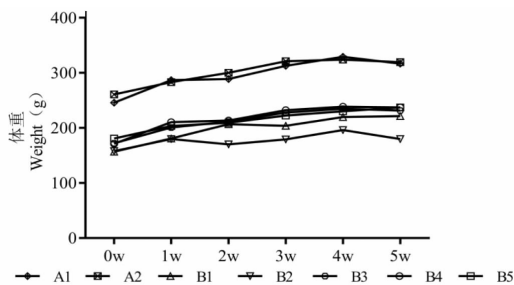


图7 喂食五周的体重变化

Fig. 7 Weight changes after five weeks of feeding

2.2.3 组方对器官影响

由图8可知,在服用组方五周后,正常高剂量组(A2)与正常对照组(A1)相比没有显著差异,说明

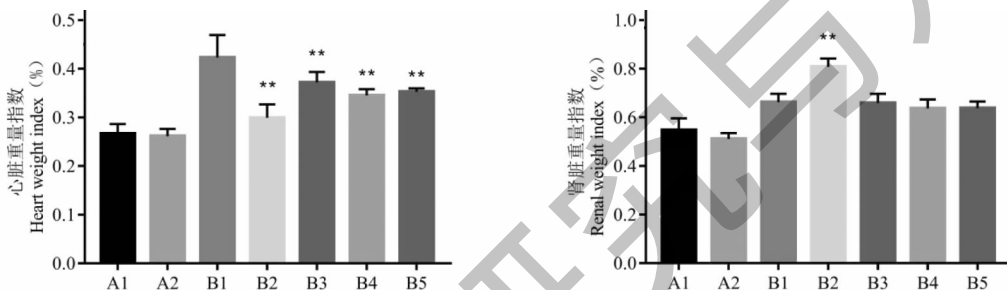


图8 心脏与肾脏重量指数

Fig. 8 Heart weight index and renal weight index

注:与空白组(B1)相比,*差异显著($P < 0.05$),**差异极显著性($P < 0.01$),下同。Note: Compared with the blank group (B1),* the difference is significant ($P < 0.05$),** the difference is extremely significant ($P < 0.01$),the same below.

2.2.4 组方对NO、AngII的影响

由图9知,连续给药五周后,组方高剂量组(B3)、组方中剂量组(B4)、组方低剂量组(B5)与空白组(B1)对比,SHR大鼠的血管舒张因子一氧化氮(NO)水平有显著增加($P < 0.01$),组方对于NO改善效果显著。由图9知,连续给药五周后,组方高

剂量组(B3)、组方中剂量组(B4)、组方低剂量组(B5)与空白组(B1)对比SHR大鼠的血管紧张素II(AngII)水平均有显著下降($P < 0.01$),且组方高剂量组(B3)、组方中剂量组(B4)、组方低剂量组(B5)比卡托普利组(B2)对于AngII影响效果更显著。

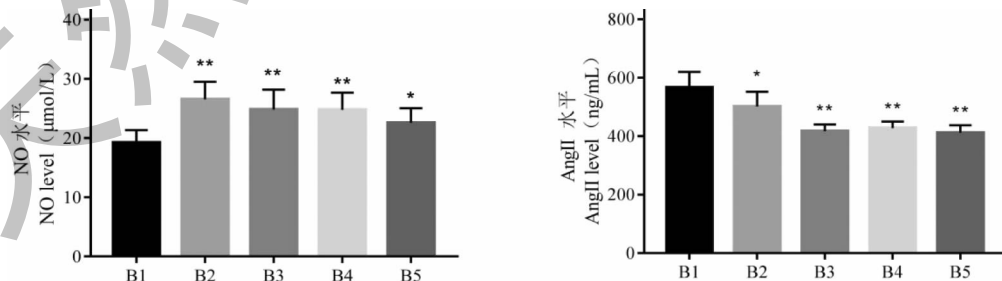


图9 NO水平与AngII水平

Fig. 9 No level and AngII level

2.2.5 组方对IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、PGE2、ET-1、ALD的影响

由图10a知,连续给药五周后,组方高剂量组

(B3)、组方中剂量组(B4)、组方低剂量组(B5)与空白组(B1)对比对SHR大鼠的醛固酮(ALD)水平均有显著的下降。由图10b知,连续给药五周后,组方

(高中低剂量)与空白组(B1)对比对 SHR 大鼠的内皮素-1(ET-1)水平均有显著的下降。由图 10e 知,连续给药五周后,组方高剂量组(B3)、组方中剂量组(B4)、组方低剂量组(B5)与空白组(B1)对比对 SHR 大鼠的前列腺素 E2(PGE2)水平无显著的影响。由图 10d 知,连续给药五周后,组方高剂量组(B3)、组方中剂量组(B4)、组方低剂量组(B5)与空白组(B1)对比均对 SHR 大鼠的肿瘤坏死因子

(TNF- α)水平均有显著的下降。由图 10e 知,连续给药五周后,组方高剂量组(B3)、组方中剂量组(B4)、组方低剂量组(B5)与空白组(B1)对比对 SHR 大鼠的白介素-1 β (IL-1 β)水平无显著的影响。由图 10f 知,连续给药五周后,组方高剂量组(B3)、组方中剂量组(B4)、组方低剂量组(B5)与空白组(B1)对比对 SHR 大鼠的白介素-6(IL-6)水平有显著的提高。

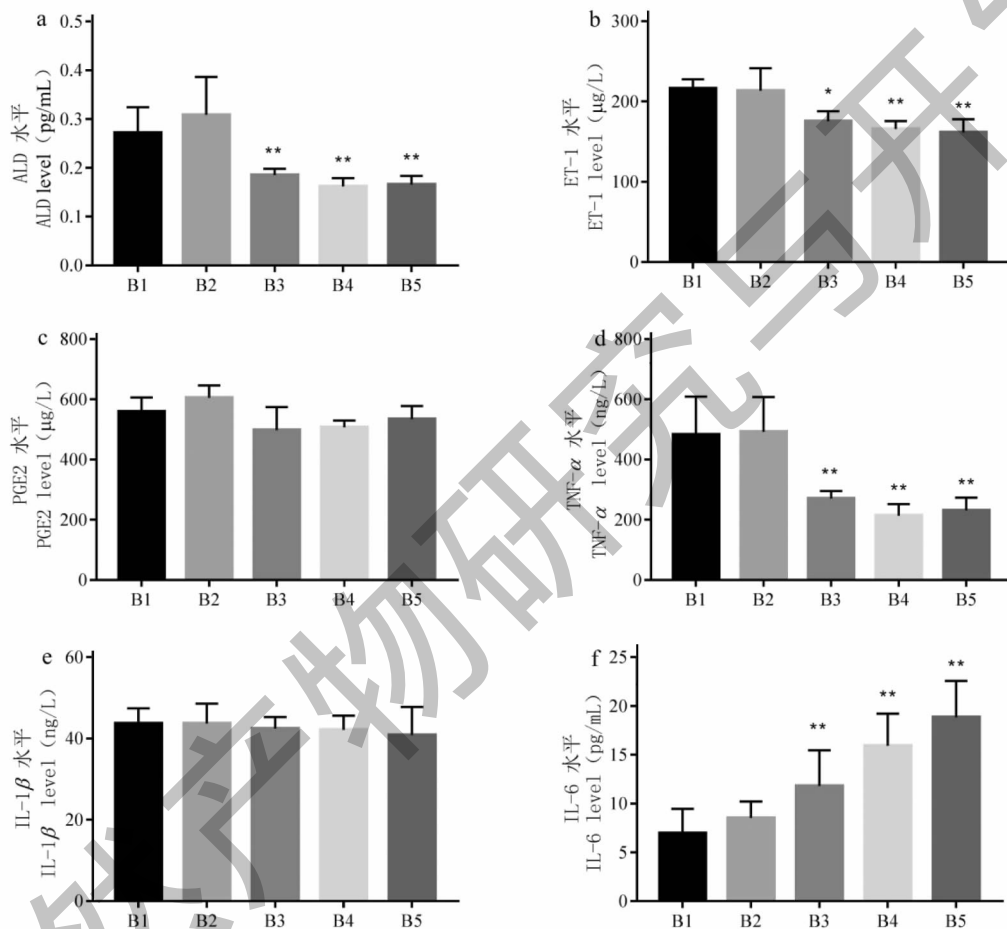


图 10 各个生化指标水平

Fig. 10 Each biochemical indicator level

3 讨论

综上所述,本研究通过网络药理学方法初步探究了中药复方及水解酪蛋白肽的活性成分、靶点及其作用通路。筛选出 6 种主要成分作用于 35 个靶点,关联 30 条通路。通过构建网络,可见山楂、槐米的作用机制是通过“多成分-多靶点-多通路”作用。本研究应用网络药理学方法初步研究了中药组方联合水解酪蛋白肽的活性成分作用靶点、相关疾病及其疾病系统和作用生物通路。

本研究基于网络药理学方法筛选山楂、槐米主要药效成分,并进行作用靶点预测和生物通路分析及 GO 分析。通过建立“活性成分-靶蛋白”网络图与生物通路气泡图从多角度探索潜在的作用机制。发现中药复方联合水解酪蛋白肽可能通过抗细胞凋亡、调节细胞周期、改善细胞代谢通过肾素-血管紧张素系统、血管内皮紧张因子-收缩因子系统等机制发挥多种药效作用,包括降低高血压、保护内皮细胞,为其后续临床试验疗效评价指标的筛选提供依

据和方向。此外对于具有功效的多糖类化合物此次研究没有分析,是由于山楂、槐米多糖类成分结构研究不全面,但网络药理学需要对化合物结构进行分析,说明实验方法还存在一些局限性。

本研究通过动物实验对网络药理学分析结果进行验证。通过动物实验可得,中药复方联合水解酪蛋白肽对 NO 有显著的升高,中药复方联合水解酪蛋白肽通过 cGMP-PKG 信号通路激发 eNOS 的活性,最终升高 NO 的含量。其次对 AngII 均有显著的下降,阻止抑制血管紧张肽原倍组织蛋白酶 G 或激肽释放酶合成为血管紧张素 II 型来达到降血压的效果;通过抑制 ET-1 的合成,通过减少了对内皮细胞受到刺激,进而减少合成并释放 ET-1,内皮素是迄今所知最强的缩血管物质;血管紧张素 II 与血管紧张素 III 刺激肾上腺皮质分泌醛固酮,引起体内水和钠的滞留,也产生升压作用,组方通过减少血管紧张素 II 的分泌量减少 ALD 来达到对血压的降低;醛固酮(ALD)有独立于 AngII 和相加于 AngI 的对心脏结构和功能的不良作用,除引起低钾、低镁外,ALD 可致自主神经功能失调,交感神经激活而副交感活性降低;TNF- α 作为一种炎症因子参与着高血压的发生发展过程,血清的 TNF- α 上升可引起血管内皮损伤,并对血管内皮细胞的止血过程有明显的促进作用,而凝血过程的变化是高血压发生的重要因素之一,中药复方联合水解酪蛋白肽降低 TNF- α 的分泌;IL-1 β 、IL-6 也是两种重要的炎症因子参与多种细胞生命活动的发展过程。

网络药理学分析通过实验验证,证明中药组方联合水解酪蛋白肽主要通过 cGMP-PKG 信号通路(cGMP-PKG signaling pathway),升高 NO、AngII 水平,降低 ET-1、ALD、TNF- α 水平通过控制细胞凋亡、调节细胞周期、改善细胞代谢系统等机制发挥多种药效作用对血压的调控。

参考文献

- 1 Andrew LH. Network pharmacology [J]. Nat Biotechnol, 2007, 25: 1110-1111.
- 2 Chen QH, Li XF, Duan CC, et al. Study on the main active components and mechanism of Eucommiae Cortex by network pharmacology [J]. J Chin Med Mater (中药材), 2018, 41: 419-426.
- 3 Wang RR, Li SY, Qiao W, et al. The mechanism of active ingredients in *Salicornia europaea* in treatment of diabetes based on pharmacological network [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2018, 40: 802-809.
- 4 Chen X, Zhou H, Liu YB, et al. Database of traditional Chinese medicine and its application to studies of mechanism and to prescription validation [J]. Brit J Pharmacol, 2006, 149: 1092-1103.
- 5 Xue R, Fang Z, Zhang M, et al. TCMID: traditional Chinese medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis [J]. Nucl Acid Res, 2013, 41 (D1): D1089-D1095.
- 6 Chen CYC. TCM Database@ Taiwan: The world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico [J]. PLoS One, 2011, 6(1): e15939.
- 7 David G, Grosdidier A, Matthias W, et al. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules [J]. Nucl Acid Res, 2014, 42 (W1): W32-W38.
- 8 Tu XL. Screening and characterization of bovine casein peptides with anticoagulant and antihypertensive activity [D]. Harbin: Harbin Institute of Technology (哈尔滨工业大学), 2019.
- 9 Su G, Kuchinsky A, Morris JH, et al. GLayer: community structure analysis of biological networks [J]. Bioinformatics, 2010, 26: 3135-3137.
- 10 Gulshan B, Yogita B, Sonali S, et al. Coumarin: a promising scaffold for anticancer agents [J]. Anti-cancer Agent Me, 2015, 15: 1032-1048.