

# 基于网络药理学和分子对接技术的天麻-川芎药对治疗高血压作用机制研究

王 媚\*, 乔安平, 贾小刚, 刘 琳, 李 佳, 张小飞, 史亚军, 段琳瑜

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:** 借助网络药理学和分子对接探究天麻-川芎药对治疗高血压活性成分的靶点和作用机制。通过中药系统药理学数据库(TCMSP),限制口服生物利用度和类药性范围以及 TCM Database@ Taiwan 数据库获取天麻、川芎两味药的活性成分及靶点。通过 Drugbank 和 CTD 筛选出疾病高血压靶点,借助韦恩图筛选出药对治疗疾病的共同潜在靶点;通过 Cytoscape 3.2.1 软件构建药对-疾病-成分-靶点的网络图,进一步用 STRING 数据库构建蛋白互作图,最后进行基因本体(GO)分析以及京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析;应用 Discovery Studio 4.5 软件对活性成分与关键靶点进行分子对接验证。天麻-川芎药对共筛选出 107 个有效成分,对应 1 010 个靶点;高血压对应得到 2 268 个靶点;最终筛选出活性成分 70 个,共同靶点为 83 个;药对-疾病-成分-靶点调控网络包含 155 个节点,1 217 条边;GO 分析,主要途径有血液循环,循环系统过程,核受体活性,转录因子活性等。KEGG 分析,主要涉及神经活性配体-受体相互作用、 $\text{Ca}^{2+}$  信号通路、癌症的途径、cAMP 信号通路等。分子对接显示,核心靶点与间羟基苯甲酸、油酸、亚油酸乙酯、反式  $\beta$ -金合欢烯和十四烷有较强的亲和力。天麻-川芎药对治疗高血压可能是通过 TNF、PTGS2、EDN1 等关键靶点发挥作用,同时通过调控神经活性配体-受体相互作用通路、 $\text{Ca}^{2+}$  信号通路、癌症的途径等多种通路发挥作用。初步揭示了天麻-川芎药对是通过多成分、多途径和多靶点协同治疗高血压的作用机制,为筛选治疗高血压的药物提供理论依据。

**关键词:** 天麻-川芎; 高血压; 网络药理学; 分子对接

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2022)3-0473-11

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2022.3.015

## Study on the mechanism of Gastrodiae Rhizoma-Chuanxiong Rhizoma herb pair in the treatment of hypertension based on network pharmacology and molecular docking technology

WANG Mei\*, QIAO An-ping, JIA Xiao-gang, LIU Lin, LI Jia, ZHANG Xiao-fei, SHI Ya-jun, DUAN Lin-yu

Shaanxi Key Laboratory of New Drugs and Chinese Medicine Foundation Research, College of Pharmacy,  
Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

**Abstract:** This study aims to explore the active components and pharmacological mechanisms of Gastrodiae Rhizoma-Chuanxiong Rhizoma in promoting blood circulation and removing blood stasis by the network pharmacology and molecular docking. The chemical constituents and target genes of Gastrodiae Rhizoma-Chuanxiong Rhizoma herb pairs were screened by the systematic pharmacological analysis platform (TCMSP) and TCM Database @ Taiwan. The potential active components of Gastrodiae Rhizoma-Chuanxiong Rhizoma herb pairs were screened under the conditions of bioavailability (OB)  $\geq 30\%$  and drug-like (DL)  $\geq 0.18$ . The disease target of hypertension was searched through Drugbank and CTD, which was mapped with the potential target of herb pair, and the Wayne diagram was drawn. The target gene of the mapped active component was introduced into Cytoscape 3.2.1 to construct the drug pair-disease-component-target network map. The protein interaction map was constructed with string database, and go function analysis and KEGG pathway enrichment analysis were performed; the results of

active components and key targets were verified the molecular docking by Discovery Studio 4.5 software. A total of 107 active ingredients and 1 010 targets were screened for the Gastrodiae Rhizoma-Chuanxiong Rhizoma herb pair. Hypertension corresponds to 2 268 targets. Through mapping, 70 active ingredients and 83 intersection targets were selected. The traditional Chinese medicine-active components-target regulation network contains 155 nodes and 1 217 edges. GO function enrichment results mainly involve the blood circulation, circulatory system process, nuclear receptor activity, transcription factor activity, and so on; KEGG enrichment results mainly involve the neuroactive ligand-receptor interaction, pathways in cancer, cAMP signaling pathway, calcium signaling pathway, and so on. The results of molecular docking showed that the core targets had strong affinity with m-hydroxybenzoic acid, oleic acid, mandenol, *trans*- $\beta$ -farnesene and tetradecane. Gastrodiae Rhizoma-Chuanxiong Rhizoma herb pair may play a role in the treatment of hypertension through TNF, PTGS2, EDN1 and other key targets, and through the regulation of neuroactive ligand-receptor interaction,  $Ca^{2+}$  signaling pathway, in cancer pathways and other signal pathways. This study reveals the pharmacological mechanisms of Gastrodiae Rhizoma-Chuanxiong Rhizoma on multi-component, multi-channel and multi-target synergistic in the treatment of hypertension from the perspective of network pharmacology.

**Key words:** Gastrodiae Rhizoma-Chuanxiong Rhizoma; hypertension; network pharmacology; molecular docking

近年来,高血压也成为全球性患病率较高的疾病之一,该病长期不控制会造成诸多靶器官的损伤,进而产生一系列诸如心血管、肾脏等方面的并发症。我国的成年人患病率达到了46.4%。目前,相关研究表明,天麻配伍川芎常用于高血压疾病、中枢神经系统疾病的治疗<sup>[1-3]</sup>。天麻息风止痉、平抑肝阳,是治疗肝阳上亢之眩晕、头痛的要药。现代药理研究发现,天麻具有降低血压、抗心肌缺血、改善脑部供血等药理作用<sup>[4,5]</sup>。川芎活血化瘀,去除外风,现代药理研究发现,川芎具有降低血压、改善血管内皮功能、增加冠脉血流量等药理作用<sup>[6,7]</sup>。两药配伍,不仅平抑肝阳、活血化瘀,还能改善血管内皮、降低血压的同时,保护靶器官的损伤<sup>[8]</sup>。

中药因其本身的成分复杂,作用宽泛的特点及其与机体相互作用的复杂性,从分子水平系统对天麻-川芎药对治疗高血压的作用机制进行解释困难重重。然而基于药物-疾病-靶点相互作用基础上的网络药理学,能够揭示多分子药物协同作用的过程,这与中医药诊治疾病的原理殊途同归<sup>[9]</sup>。本研究借助网络药理学和分子对接的方法,探讨天麻-川芎药对治疗高血压的作用靶点和机制,为后续治疗高血压及其药物筛选(临床应用)提供更多的科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 天麻和川芎活性成分筛选及靶点的获取

在数据库(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)输入关键词川芎(CHUAN XIONG)以口服生物利用度 $\geq 30\%$ ,药物相似性 $\geq 0.18$ 为条件进行检索;在数据库(TCM Database @ Taiwan, <http://tcmdb.taiwan.edu.tw/>)分别输入天麻(TIAN MA)、川芎(CHUAN XIONG)进行检索,获取整理、去重得到天麻、川芎的活性成分和对应的潜在靶点。

tcm.cmu.edu.tw/)分别输入天麻(TIAN MA)、川芎(CHUAN XIONG)进行检索,获取整理、去重得到天麻、川芎的活性成分和对应的潜在靶点。

### 1.2 高血压相关靶点的获取

在数据库Drugbank(<https://www.drugbank.ca/>)和CTD(<http://ctdbase.org/>)中输入关键词“hypertension”进行检索,整理获得疾病的靶点。

### 1.3 药对作用于高血压的靶点筛选

将分别通过TCMSP数据库、Drugbank和CTD数据库获取的天麻、川芎、高血压对应的靶点,利用Rx64 3.6.2软件绘制韦恩图,得到天麻-川芎药对干预高血压的共同潜在作用靶点。

### 1.4 药对-疾病-活性成分-靶点网络构建

将获得的共同潜在作用靶点在UniProt数据库中选择物种为“homo sapiens”,得到对应的官方名称,进而获取对应的活性成分,借助Cytoscape 3.2.1软件进行可视化处理,构建药对-疾病-活性成分-靶点的网络图。

### 1.5 蛋白相互作用PPI网络构建及核心靶点筛选

借助STRING数据库(<https://string-db.org>)研究蛋白与蛋白的相互作用,挖掘其关键靶点。将药对与疾病的共同靶点导入STRING数据库,设置物种为homo sapiens,设置交互分数为 $>0.4$ ,去除单一蛋白,获得PPI网络图。

### 1.6 GO功能富集分析与KEGG富集分析

利用Metascape(<http://metascape.org/>)对核心靶点进行GO功能富集分析与KEGG通路富集分析。

### 1.7 分子对接

借助Discovery Studio 4.0软件实现分子对接。

在天麻-川芎治理高血压的蛋白互作图中选取排名靠前的核心靶点,利用 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 找出与其对应的靶点蛋白结构,进一步在 Drugbank 上找到核心靶点对应的阳性药物并下载其化合物的 2D 结构,再将其与靶点蛋白 3D 结构和化合物导入 Discovery Studio 进行分子对接,获得核心靶点蛋白及其化合物以及与阳性药物的相互作用图。

## 2 结果

### 2.1 天麻和川芎活性成分筛选结果

天麻-川芎药对是治疗高血压的常用药对,将这两味中药在中药系统药理学分析平台 TCMSP 数据库进行搜索。其中天麻活性成分 11 个,川芎活性成分 96 个;再对其活性成分潜在的作用靶点进行筛选收集,利用基因转换文件将活性成分基因全称转化为基因简称,其中天麻 11 个活性成分,对应靶点 138 个;川芎 96 个活性成分,对应靶点 2 087 个;删除其重复项,共得天麻-川芎药对活性成分 107 个,作用靶点 1 010 个。

### 2.2 高血压相关靶点的筛选和韦恩图绘制

将高血压(hypertension)在 Drugbank 和 CTD 数据库搜索靶点,以 Score 值从大到小排列,选取 Score  $\geq 73$  为条件进行筛选,获得与高血压相关的靶点 2 268 个。将天麻-川芎药对得到的 1 010 个靶点和

高血压的 2 268 个靶点借助 Rx64.3.6.2 软件找出药对-疾病共同的靶点 428 个。韦恩图如图 1。

### 2.3 药对活性成分-靶点-疾病网络构建

借助 Cytoscape 3.2.1 软件进行“药对活性成分-靶点-疾病”网络构建,运用 network analyzer 对所得的网络图进行分析,得到 degree 平均值为 8.314, 再按照大于平均值(8.314)小于最大值(428)进行筛选,得到活性成分-靶点-疾病图,即 70 个活性成分,83 个相关靶点。说明天麻-川芎药对治疗高血压可能是通过这 70 个活性成分,83 个靶点发挥作用的。节点标记 3 种不同颜色成分来分别表示 2 种药物的活性成分和靶点,蓝色节点代表靶点,紫色节点为川芎,绿色节点为天麻成分,红色代表疾病高血压,如图 2 所示。其所对应的活性成分如表 1 所示。

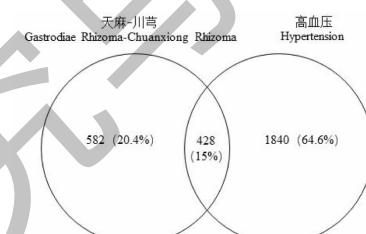


图 1 药对靶点与疾病靶点的韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of chemical component target of herb pair and hypertension target

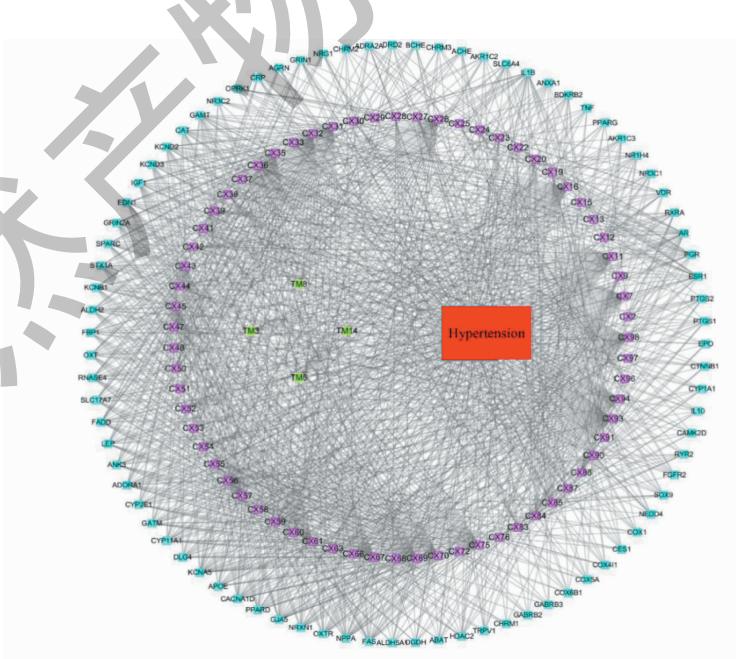


图 2 “药对活性成分-靶点-疾病”网络构建

Fig. 2 “Chemical component-target-disease core” network of Gastrodiae Rhizoma-Chuanxiong Rhizoma herb pair

表 1 天麻-川芎药对化合物名称对应表

Table 1 Corresponding table of compound names of Gastrodiae Rhizoma-Chuanxiong Rhizoma herb pair

代号 Code	化合物名称 Molecule name	代号 Code	化合物名称 Molecule name
TM3	$\gamma$ -谷甾醇 $\gamma$ -Sitosterol	CX45	月桂烯 Myrcene
TM5	间羟基苯甲酸 <i>m</i> -Hydroxybenzoic acid	CX47	百里酚 Thymol
TM8	蝙蝠葛碱 Dauricine	CX48	甲基丁香酚 Methyl eugenol
TM14	4-羟基苄胺 4-Hydroxybenzylamine	CX50	胆碱 Choline
CX2	杨梅酮 Myricanone	CX51	缬草胺 Vallesiachotamine
CX7	十四烷 Tetradecane	CX52	5,6-二氢麦角甾醇 5,6-Dihydroergosterol
CX9	辛醇 Octanol	CX53	3(S)-3-丁基-4,5-二氢酞 3(S)-3-Butyl-4,5-dihydrophthalein
CX11	$\beta$ -榄香烯 $\beta$ -Elemene	CX54	亚油酸乙酯 Ethyl linoleate
CX12	二十四亚乙基苯酚 24-Ethylenephenol	CX55	棕榈酸甲酯 Methyl palmitate
CX13	阿魏酸 Ferulic acid	CX56	13-甲基十五烷酸 13-Methyl pentadecanoic acid
CX15	亚油酸甲酯 Methyl linoleate	CX57	$\alpha$ -苯丙氨酸 $\alpha$ -Phellandrene
CX16	$\gamma$ -松油烯 $\gamma$ -Terpinene	CX58	3,4-二甲氧基肉桂酸 Caffeic acid dimethyl ether
CX19	D( + )-茴香酮 Fenchone	CX59	油酸 Oleic acid
CX20	十五醇 Pentadecanol	CX60	戊基苯 Pentyllbenzene
CX22	蛇床子素 Cnidium lactone	CX61	樟脑 Camphene
CX23	十六醇 Hexadecanol	CX63	1-甲氧基-2-甲基蒽醌 1-Methoxy-2-Methylanthraquinone
CX24	$\alpha$ -松油醇 $\alpha$ -Terpineol	CX66	新蛇床子内酯 Neocnidilide
CX25	$\beta$ -尤地斯莫 $\beta$ -Eudesmol	CX67	$\alpha$ -松油烯 $\alpha$ -Terpinene
CX26	腐殖质 Humulene	CX68	蛇床明素 Cindimine
CX27	冰片 Borneol	CX69	草烯 $\alpha$ -Humulene
CX28	十七醇 Heptadecanol	CX70	反式 $\beta$ -金合欢烯 <i>trans</i> - $\beta$ -Farnesene
CX29	邻苯二甲酸二丁酯 Dibutyl phthalate	CX72	十六酸甲酯 Methyl hexadecanoate
CX30	鸡血藤烯醇 Spathulenol	CX75	丁酰环己烷 Butyryl cyclohexane
CX31	柠檬烯 Limonene	CX78	咖啡酸 Caffeic acid
CX32	蒎烯 $\alpha$ -Pinene	CX83	苯乙酸甲酯 Methyl phenylacetate
CX33	松油醇 Terpinen-4-ol	CX84	亚油酸 Linoleic acid
CX35	$\beta$ -蒎烯 $\beta$ -Pinene	CX85	邻乙基苯酚 <i>o</i> -Ethylphenol
CX36	十六烷酸 Hexadecanoic acid	CX87	邻苯二甲酸正丁酯 <i>N</i> -Butylphthalate
CX37	苯乙醛 Phenylacetaldehyde	CX88	谷甾醇 Sitosterol
CX38	樟脑 Camphor	CX90	十五烷酸 Pentadecanoic acid
CX39	香茅醇 Citronellol	CX91	1-苯基-1-戊酮 1-Phenyl-1-pentanone
CX41	邻甲酚 <i>o</i> -Cresol	CX94	桧烯 Sabinene
CX42	视黄醇 Retinol	CX96	可卡因 Cocaine
CX43	反式石竹烯 <i>trans</i> -Caryophyllene	CX97	洋川芎内酯 K Senkyunolide K
CX44	芳樟醇 Linalool	CX98	3-蒎烯 3-Carene

注: TM-天麻; CX-川芎。

Note: TM-Gastrodiae Rhizoma; CX-Chuanxiong Rhizoma.

## 2.4 PPI 网络构建及核心靶点筛选

将筛选后的 83 个靶点输入 STRING 数据库, 对 83 个关键靶点进行 PPI 网络构建, 如图 3 所示, 将 score 大于 0.70 的通过 Cytoscape 3.2.1 进行可视化

处理, 进行靶点-靶点网络构建, 根据度值 (degree) 将核心靶点排序得到图 4。度值越大, 颜色越深(红色), 圆点也越大, 在内圈; 度值越小, 颜色越淡(黄色), 圆点就越小, 在外圈。其中最主要的靶蛋白有

degree = 28 的肿瘤坏死因子 (TNF) ; degree = 26 的前列腺素 G/H 合成酶 2 (PTGS2)、人内皮素 1 (EDN1) ; degree = 24 的重组人白介素 (IL1B) ; 人瘦素 (LEP) ; 类胰岛素生长因子 (IGF1) ; degree = 23 的过氧化氢酶 (CAT) 、雌激素受体基因 (ESR1) ; degree = 22 的多巴胺受体 (DRD2) 、糖皮质激素受体基因

(NR3C1) ; degree = 19 的载脂蛋白 (APOE) ; degree = 18 的白细胞介素 (IL10) ; degree = 17 的膜连蛋白 (ANXA1) ; degree = 16 的催产素 (OXT) 、雄激素受体 (AR) 、c 反应蛋白 (CRP) 、 $\beta$  连环蛋白 (CTNNB1) 。

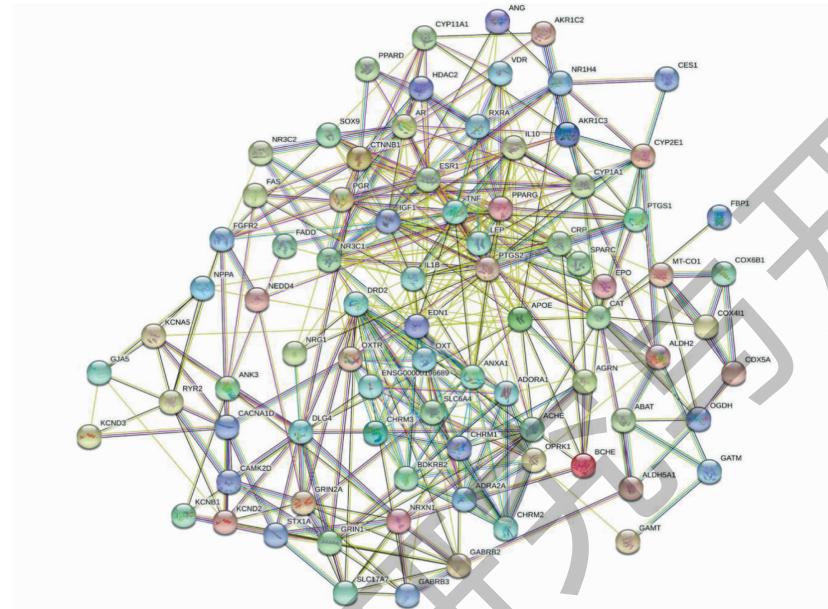


图 3 天麻-川芎药对治疗高血压的蛋白质相互作用 (PPI) 网络图

Fig. 3 PPI network of *Gastrodiae Rhizoma-Chuanxiong Rhizoma* herb pair in treatment of hypertension

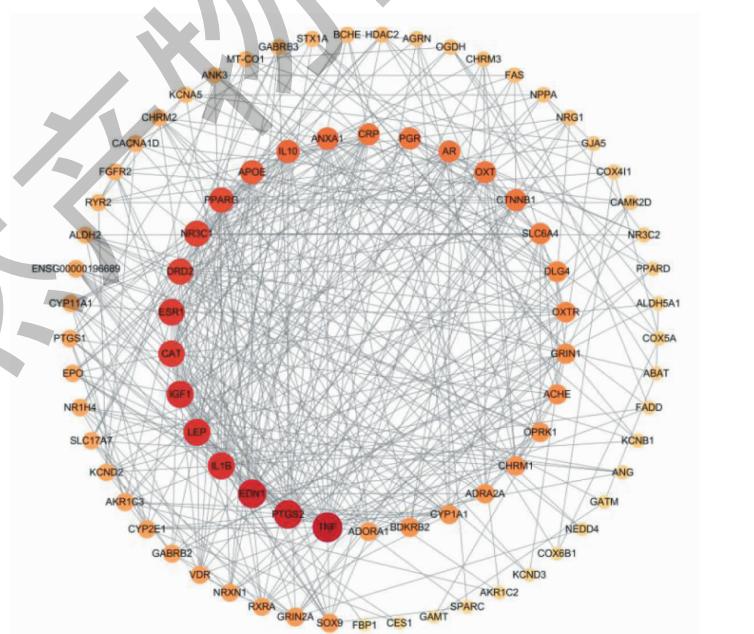


图 4 核心靶点排序图

Fig. 4 Core target ranking chart

## 2.5 GO 功能富集分析与 KEGG 富集分析

将 83 个核心靶点上传至 Metascape, 参数设置

为 H species, 进行 GO 功能富集分析, 共获得 1 366 条 GO 条目, 其中生物进程主要涉及血液循环

(blood circulation)、循环系统过程(circulatory system process)、细胞对有机环化合物的反应(cellular response to organic cyclic compound)、系统过程调节(regulation of system process)、化学性突触传递(chemical synaptic transmission)、逆行跨突触信号(anterograde trans-synaptic signaling)等方面。分子

功能主要涉及核受体活性(nuclear receptor activity)、转录因子活性(transcription factor activity)等方面。细胞组分主要涉及突触膜(synaptic membrane)、突触后膜(post synaptic membrane)、突触后(post synapse)等方面(如图5)。

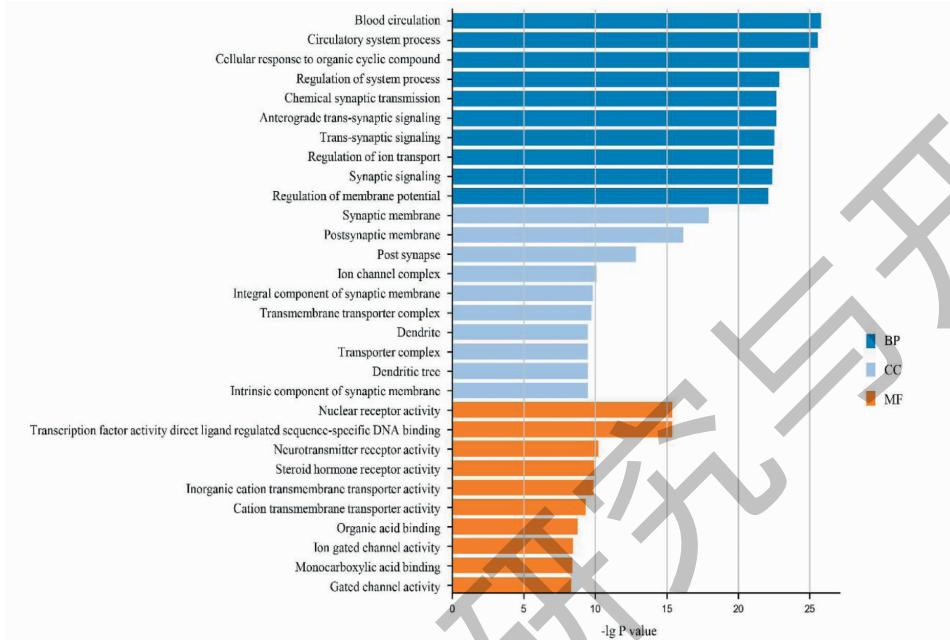


图5 GO分析结果

Fig. 5 GO analysis results

注:BP:生物进程;CC:细胞组分;MF:分子功能。Note:BP: Biological process; CC: Cell component; MF: Molecular function.

对83个核心靶点进行KEGG通路富集分析后,依据P值≤0.5排序筛选出前20条通路(如图6)。圆点大小代表富集到此通路的基因数目,颜色代表lg P value值,从蓝色到红色,表示lg P value从大到小,富集程度越来越显著。结合文献,钙信号通路(calcium signaling pathway)可能是天麻-川芎药对治疗高血压的最重要通路<sup>[22]</sup>(如图7)。神经活性配体-受体相互作用(neuroactive ligand-receptor interaction)、TNF信号通路(TNF signaling pathway)、癌症的途径(pathways in cancer)、cAMP信号通路(cAMP signaling pathway)等可能是较重要的信号通路。

## 2.6 分子对接分析

利用Discovery Studio 4.5软件选取天麻-川芎药对治疗高血压的蛋白互作核心靶点排序中度值最高的前三个靶点TNF、PTGS2、EDN1以及与其相对应的化合物进行分子对接,同时以相应靶蛋白的阳性药进行对照验证(见表2)。其中间羟基苯甲酸、油酸、亚油酸乙酯、反式β-金合欢烯、十四烷与靶点

TNF、PTGS2、EDN1有着良好的结合力(见图8)。对接结果说明天麻川芎药对治疗高血压是通过多靶点,多成分进行干预的。

## 3 讨论与结论

目前高血压是我国发病率较高的疾病之一,慢性的长期高血压会引起一系列的并发症。在中医上将其归为“眩晕”“头痛”范畴。文献显示,天麻、川芎配伍,天麻息风止痉,主头风、头痛,是治疗高血压的前十位中药之一<sup>[10]</sup>,川芎活血化瘀、祛风止痛。两者配伍相辅相成,是治疗中枢神经系统方面的经典药对<sup>[11]</sup>,也在治疗高血压的方剂中作为重要药对经常配伍出现<sup>[10,12,13]</sup>。

本研究分析得到了天麻-川芎药对治疗高血压的潜在作用靶点83个,涉及活性成分71个,其中天麻素、谷甾醇、间羟基苯甲酸、对羟基苯甲醇等活性成分是天麻治疗高血压的有效成分;阿魏酸、川芎哚、洋川芎醌、洋川芎内酯、谷甾醇等活性成分是川芎治疗高血压的有效成分,运用用药规律分析也挖

掘到天麻-川芎参与治疗高血压的主要药物<sup>[14-16]</sup>;有研究表明,天麻-川芎药对在药效学上,天麻能够提高川芎中阿魏酸等有效成分的吸收并延长其作用时

间,川芎中洋川芎内酯可增加天麻有效成分的入脑量,延长半衰期,进而提高生物利用度<sup>[17]</sup>。

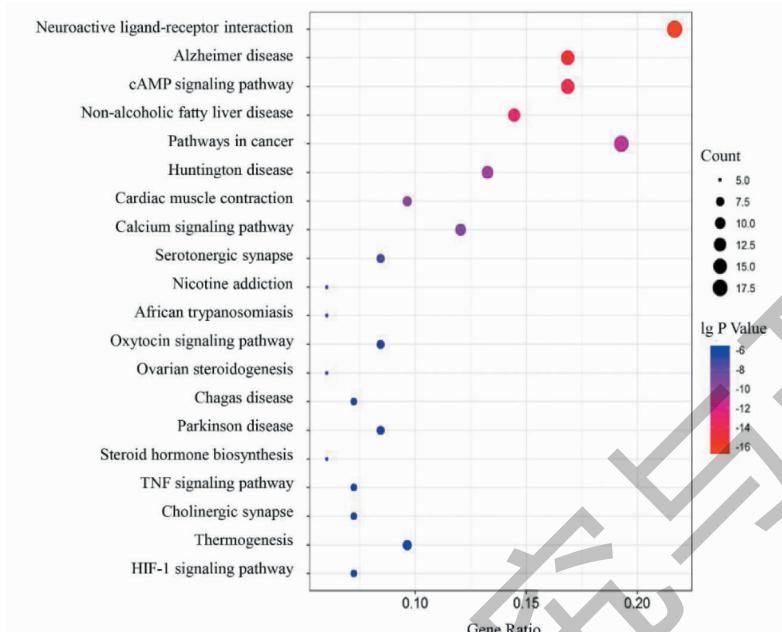


图 6 天麻-川芎治疗高血压潜在靶点 KEGG 通路富集分析

Fig. 6 KEGG pathway enrichment analysis of potential targets of Gastrodiae Rhizoma-Chuanxiong Rhizoma herb pair in treatment of hypertension

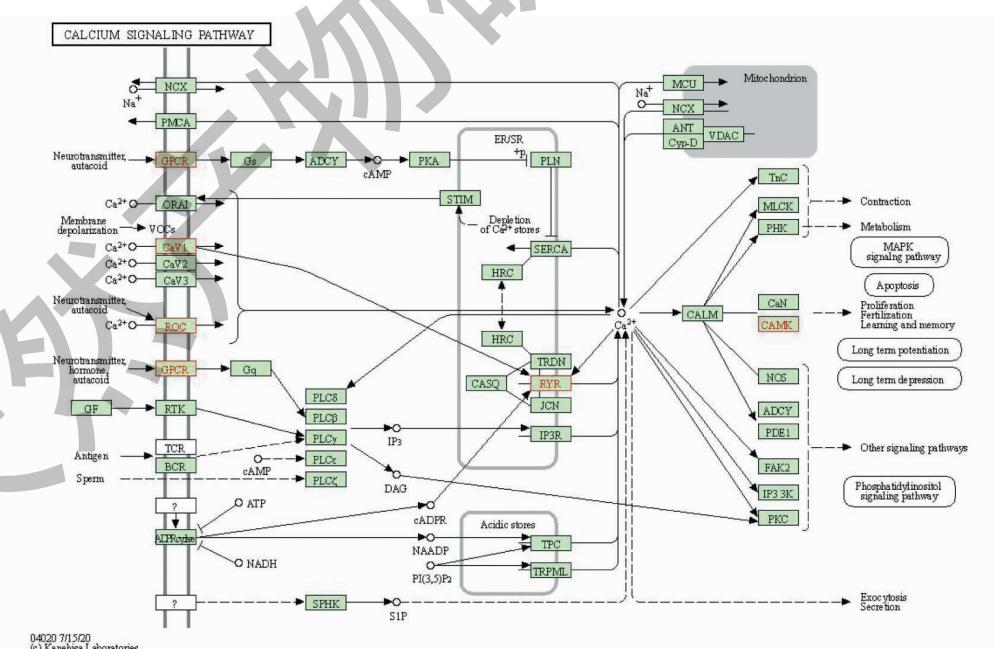


图 7 天麻-川芎药对治疗高血压的重要通路-钙信号通路

Fig. 7 An important pathway of Gastrodiae Rhizoma-Chuanxiong Rhizoma herb pair in treatment of hypertension disease-calcium signaling pathway

表 2 核心靶点与对应化合物结合活性得分

Table 2 Score of binding activity between core targets and corresponding compounds

关键靶点 Core target	化合物 Compound	Pubchem ID	对接分数 Docking score	阳性药物 Positive drug	对接分数 Docking score
TNF	间羟基苯甲酸 <i>m</i> -Hydroxybenzoic acid	3458978	136.255	Riboflavin	130.262
TNF	油酸 Oleic acid	445639	123.768		
TNF	蔗糖 Sucrose	5988	117.306		
TNF	咖啡酸二甲醚 Caffeic acid dimethyl ether	717531	81.133 3		
TNF	百里酚 Thymol	6989	69.197 8		
TNF	邻乙基苯酚 <i>o</i> -Ethylphenol	6997	60.087 4		
TNF	萘 Naphthalene	931	55.478 7		
TNF	邻甲酚 <i>o</i> -Cresol	335	51.283 5		
TNF	亚油酸 Linoleic acid	273287	35.043		
PTGS2	间羟基苯甲酸 <i>m</i> -Hydroxybenzoic acid	3458978	141.228	Icosapent	129.821
PTGS2	亚油酸乙酯 Mandenol	5282184	129.122		
PTGS2	油酸 Oleic acid	445639	127.132		
PTGS2	棕榈酸甲酯 Methyl linoleate	11001	125.884		
PTGS2	川芎哚 Perlolyrine	160179	121.232		
PTGS2	芎藭呋內酯 Wallichilide	10873344	108.185		
PTGS2	1-甲氧基-2-甲基蒽醌 1-Methoxy-2-methylanthraquinone	3534338	93.451 5		
PTGS2	咖啡酸二甲醚 Caffeic acid dimethyl ether	717531	90.041 5		
PTGS2	1-苯基-1-戊酮 1-Phenyl-1-pentanone	66093	77.631 7		
PTGS2	苯乙酸甲酯 Methyl phenylacetate	7559	73.871 1		
PTGS2	杨梅酮 Myricanone	161748	70.399 2		
PTGS2	苯乙醛 Phenylacetaldehyde	998	68.049 5		
PTGS2	亚油酸乙酯 Ethyl linoleate	5152227	63.627 1		
PTGS2	对羟基苯甲醛 <i>p</i> -Hydroxybenzaldehyde	126	60.218 1		
PTGS2	对羟基苯甲醇 <i>p</i> -Hydroxybenzyl alcohol	125	39.958 7		
PTGS2	亚油酸 Linoleic acid	273287	39.958 7		
EDN1	反式β-金合欢烯 <i>trans</i> -β-Farnesene	5281517	85.561 6	TBC-3711	99.424 1
EDN1	十四烷 Tetradecane	12389	84.381 4		
EDN1	β-榄香烯 β-Elemene	6918391	70.275		
EDN1	α-腐殖质 α-Humulene	5281520	65.796		
EDN1	月桂烯 Myrcene	31253	59.953 2		
EDN1	反式石竹烯 <i>trans</i> -Caryophyllene	5281515	59.440 5		
EDN1	丁酰环己烷 Butylidene cyclohexane	549155	59.440 5		
EDN1	γ-松油烯 γ-Terpinene	7461	58.354 5		
EDN1	α-松油烯 α-Terpinene	7462	56.637 7		
EDN1	柠檬烯 Limonene	22311	55.429 4		
EDN1	香桧烯 Sabinene	18818	54.468 4		
EDN1	α-苯丙氨酸 α-Phellandrene	7460	53.042		
EDN1	α-蒈品油烯 α-Terpinolene	11463	50.062 8		

续表2(Continued Tab. 2)

关键靶点 Core target	化合物 Compound	Pubchem ID	对接分数 Docking score	阳性药物 Positive drug	对接分数 Docking score
EDN1	3-蒈烯 3-Carene	26049	48.273 2	TBC-3711	99.424 1
EDN1	$\beta$ -蒎烯 $\beta$ -Pinene	14896	47.777 2		
EDN1	莰烯 Camphene	6616	46.070 1		
EDN1	蒎烯 $\alpha$ -Pinene	6654	44.304 6		

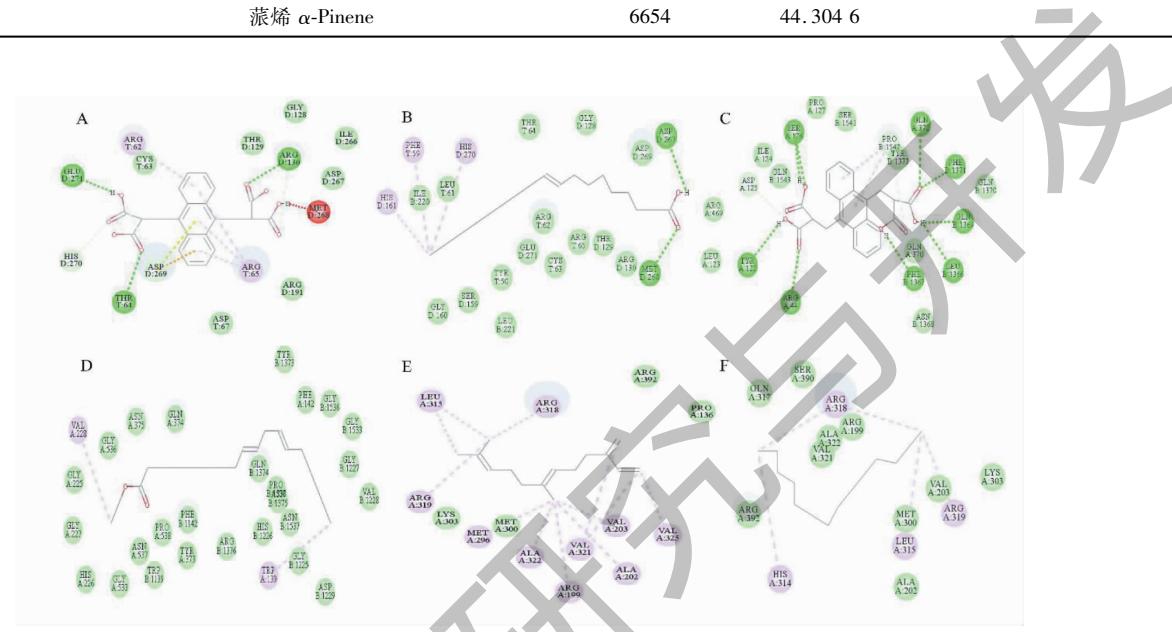


图 8 核心靶点与核心成分、阳性药物分子对接图

Fig. 8 Molecular docking results of core targets combined with core components and positive drugs

注:A:肿瘤坏死因子和间羟基苯甲酸;B:肿瘤坏死因子和7,8-二甲基-10-(1'-D-核糖基)-异咯嗪;C:前列腺素 G/H 合成酶 2 和间羟基苯甲酸;D:前列腺素 G/H 合成酶 2 和二十碳五烯酸的乙酯;E:人内皮素 1 和反式 $\beta$ -金合欢烯;F:人内皮素 1 和 TBC-3711。Note: A: TNF and m-hydroxybenzoic acid; B: TNF and riboflavin; C: PTGS2 and m-hydroxybenzoic acid; D: PTGS2 and icosapent; E: EDN1 and *trans*- $\beta$ -farnesene; F: EDN1-TBC-3711.

在 PPI 分析中靠前的靶点有肿瘤坏死因子(TNF)、前列腺素 G/H 合成酶 2(PTGS2)、人内皮素 1(EDN1)、重组人白介素(IL1B)、人瘦素(LEP)、类胰岛素生长因子(IGF1)、雌激素受体基因(ESR1)、多巴胺受体(DRD2)、糖皮质激素受体基因(NR3C1)、过氧化物酶增殖物受体基因(PPARG)、载脂蛋白(APOE)等。其中 PTGS2 主要引起炎症反应<sup>[18]</sup>; EDN1 是血管收缩调节的内源性重要因素, 在维持血管张力和心血管稳态中发挥重要作用<sup>[19,20]</sup>。此外, 雄激素受体(AR)和雌激素受体(ER) $\alpha$ 、 $\beta$ 在血管内皮细胞、血管平滑肌细胞等重要血管组织中均有表达。AR 作为雄激素的中介物质, 其通过与雄激素结合而发挥作用。雌激素受体基因(ESR1)编码了 ER $\alpha$ , ER $\alpha$  在舒张血管、促进新血管形成和心肌细胞凋亡中起着比 ER $\beta$ 更重要的心脏保护作用<sup>[21]</sup>。PPARG 主要表达在脂肪组织,

与胰岛素抵抗、脂肪细胞分化、机体免疫有密切关系<sup>[22]</sup>。故推测天麻-川芎可以在炎症反应、胰岛素抵抗、调控血脂等方面产生作用以调节血压水平。

在 GO 和 KEGG 分析中, 筛选出天麻-川芎 20 条信号通路与高血压相关, 钙信号通路可能与其密切相关<sup>[22]</sup>。既往研究表明, 血管内皮损伤导致炎症介质的释放参与了高血压的病理过程, 促进并加重了高血压的发展<sup>[22]</sup>。有研究表明, TLR4/NF- $\kappa$ B 通路介导的炎症反应以及免疫系统异常是造成高血压发生的病理机制之一<sup>[23]</sup>, TNF- $\alpha$  即肿瘤坏死因子能够与受体结合后激活 TNF 通路产生促炎复合物, 可见, TNF- $\alpha$  能够通过多种信号通路促使平滑肌细胞增殖, 进而导致细胞内钙浓度增大, 引发血管收缩, 血压升高<sup>[24]</sup>。钙信号通路通过钙离子传感器 STIM1 调节钙离子的稳态, 从而调节血管细胞稳定性, 并通过发挥调脂、抗炎、改善内皮功能等多种效

应,进而对高血压发生发展过程中的多因素多环节起到调节作用,起到延缓病理进展的作用<sup>[25]</sup>。这与文献报道的天麻-川芎药对通过降低 TNF 等炎症因子水平抑制 NF- $\kappa$ B 通路,调节血管内皮细胞,调节细胞内钙、钠的稳态,抑制炎症反应而实现降压是一致的<sup>[26,27]</sup>。现代药理研究表明平肝潜阳类药物可通过改善血管内皮功能、调节 RAAS 系统、调节中枢交感神经等方式起到降压的作用<sup>[20]</sup>。进一步从分子对接的角度说明蛋白与配体的结合活性,结合文献,选取了排名靠前的三个关键靶点 TNF、PTGS2、END1,再结合与蛋白有关的 3 个阳性药,配体选择与其对应的成分化合物,结果表明,天麻-川芎药对对于高血压的干预效果中,其蛋白配体的结合活性优于与阳性药的结合;天麻中的天麻素、间羟基苯甲酸与靶点作用力强,川芎中的阿魏酸、洋川芎内酯与靶点作用力强,表明两者协同起作用,与文献一致<sup>[17]</sup>。其对应的靶点也显著富集在钙信号通路、TNF 信号通路等多条信号通路上,充分证明了该药对是多途径协同作用的。

综上,本研究通过借助网络药理学和分子对接的方法,对天麻-川芎药对治疗高血压的作用机制进行了初步的探讨,揭示了天麻-川芎药对可能通过谷甾醇、间羟基苯甲酸、对羟基苯甲醇、天麻素、阿魏酸、川芎哚、洋川芎酮等潜在有效成分,共同作用于 TNF、PTGS2、EDN1 等多个靶点;通过钙信号通路、癌症的途径和 TNF 信号通路等,参与细胞内钙钠离子转运,血管内皮功能、炎症反应、糖脂代谢和氧化应激等发挥降压的作用,证明了该药对通过多成分、多途径和多靶点协同作用治疗高血压的,为进一步研究天麻-川芎药对治疗高血压的分子生物学验证奠定了理论基础。

## 参考文献

- 1 Chinese Preventive Medicine Association. Guidelines for the appropriate range of blood pressure levels for the elderly in China(T/CPMA 017-2020) [J]. Chin J Prev Med( 中华预防医学杂志),2021,29(3):220-228.
- 2 Guo JC, Wang J, Sun YJ, et al. Study on the mechanism of action of Foliom Mori-Flos Chrysanthemi on hypertension based on network pharmacology and molecular docking[J]. Nat Prod Res Dev( 天然产物研究与开发),2021,33:847-858.
- 3 Zheng CX, Shen JP. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of hypertension [J]. Tradit Chin Med Res( 中医研究),2021,34(2):57-60.
- 4 Liu W, Deng LH, Zou LD, et al. Overview of the pharmacological effects of Gastrodia and its active ingredients [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med( 中药药理与临床),2021,37(4):240-245.
- 5 Chen S, Hao XW, Yu L, et al. Gastrodin causes vasodilation by activating KATP channels in vascular smooth muscles via PKA-dependent signaling pathway [J]. J Recept Signal Transduct Res,2017,37:543-549.
- 6 Zhang XJ, Zhang YL, Zuo DD. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Ligusticum chuanxiong* Hort. [J]. Info Tradit Chin Med( 中医药信息), 2020,37(6):128-133.
- 7 Zhang LM, Ma PF. A study on the pharmacology and clinical application of Chuanxiong in treating cardiovascular diseases [J]. Clin Chin Med( 中医临床研究),2021,13(1):18-20.
- 8 Jiang H, Xie Q, Wang L, et al. Research progress of drugs for calming liver Yang in hypertension[J]. Lishizhen Med Mater Med Res( 时珍国医国药),2019,30:2965-2967.
- 9 Yang CR, Jiao HC, Li YL, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of hypertension based on network pharmacology [J]. Chin Arch Tradit Chin Med( 中华中医药学刊),2021,39(2):72-77.
- 10 Li RH, Zhu CL, Jing RQ, et al. Discussion on traditional Chinese medication rule of China-Japanese Friendship Hospital professor Huang Li in treatment of elderly hypertension based on data mining technology [J]. Drug Eval Res( 药物评价研究),2020,43:2521-2527.
- 11 Chang LL, Zeng GR, Liu DD, et al. Research progress of Chuanxiong Rhizoma-Gastrodiae Rhizoma on prevention and treatment of migraine[J]. Chin J Mod Appl Pharm( 中国现代应用药学),2021,38:1245-1250.
- 12 Han XJ, Li CW, Zhang YS. An Effective Medicine Handed Down by Famous Hypertension Experts( 高血压名家传世灵验药对) [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Publishing House,2010;16-21.
- 13 Xu QH. Traditional Chinese Medicine Pair( 中药药对大全) [M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Publishing House,1996;507-509.
- 14 Wang XY, Ju JQ, Xu X, et al. Study on the medication law of national famous and old traditional Chinese medicine in the treatment of hypertension based on data mining [J]. Chin J Integr Med Car-Cere Dise( 中西医结合心脑血管病杂志), 2020,18:2753-2758.
- 15 Dai S, Yang G, Yan H, et al. Based on TCM inheritance auxiliary platform to discuss on hypertension [J]. Chin J Alzheimer's Dise Relat Disord( 阿尔茨海默病及相关病杂

- 志),2020,3(3):221-225.
- 16 Wu ZJ, Jin J, Han YB. Data mining the medication rule of traditional Chinese medicine in the treatment of elderly hypertension[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med(辽宁中医药大学学报),2021,23(4):139-145.
- 17 Wang Q, Shen L, Liang S, et al. Effects of *Ligusticum chuanxiong* on plasma and brain pharmacokinetics of active ingredients from *Gastrodia elata* in migraine rats[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药),2015,37(1):62-69.
- 18 Wei YL, Wang JF, Yang QF, et al. Change of PGs synthase-PGs-PGs receptor signal pathway in rat cerebral cortex caused by chronic aluminum overload[J]. Chin J Gerontol(中国老年学杂志),2015,35:1856-1861.
- 19 Zhang JL, Yang WL, Hu BQ, et al. Endothelin-1 activation of the endothelin B receptor modulates pulmonary endothelial CX3CL1 and contributes to pulmonary angiogenesis in experimental hepatopulmonary syndrome[J]. Am J Pathol,2014,184:1706-1714.
- 20 Zhu N, Jia JS, Yang M, et al. The mechanism of endothelin-1 promoting peritoneal mesothelial cell proliferation-induced peritoneal angiogenesis[J]. Chin J Blood Purif(中国血液净化),2019,18:630-634.
- 21 Ma BH, Cao Y, Zhu Y. Relationship between estrogen receptor gene and microRNA in coronary heart disease[J]. Chin J Gerontol(中国老年学杂志),2015,35:4481-4483.
- 22 Xu TF, Liu W. Relationship between inflammation and hypertension[J]. Int J Immunol. (国际免疫学杂志),2013,36:347-350.
- 23 Zhang JZ, Chen LG, Hu XQ, et al. Influence of *Astragalus* polysaccharide on the expression of toll-like receptor 4 and nuclear transcription factor- $\kappa$ B in essential hypertension patients with blood stasis syndrome[J]. J Tradit Chin Med(中医杂志),2011,52:1286-1304.
- 24 Xue X, Zhang SS, Jiang W, et al. Protective effect of baicalin against pulmonary arterial hypertension vascular remodeling through regulation of TNF- $\alpha$  signaling pathway[J]. Pharmacol Res Perspe,2021,9:703-809.
- 25 Liu FY, Tang N, Yang Z, et al. Progress of STIM1, a dynamic calcium signal transducer, in cardiovascular diseases[J]. Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志),2019,35:379-384.
- 26 Ye SQ, Wang XM, Zhang YH. Research progress in pathogenesis of migraine[J]. Med Recapit(医学综述),2020,26:1086-1091.
- 27 Fu YJ, Liu Q, Ma C, et al. Effects of *Gastrodiae Rhizoma* and *Chuanxiong Rhizoma* on renin angiotensin system in spontaneous hypertension rats[J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药),2016,27:854-856.

致谢:对以下合作单位参与本刊的学术建设表示由衷的感谢!

昆明医科大学药学院

西南交通大学生命科学与工程学院

西南交通大学期刊社