

基于网络药理学及分子对接探讨山楂改善代谢性高血压的作用机制

程冰冰^{1,2}, 吕圭源^{1,3}, 吴汉松¹, 郑祥¹, 黄家辉¹, 贺行理^商¹, 董英杰¹, 胡泽琦^{1,2}, 李波¹, 陈素红^{1,4*}, 姜宁华^{2*} (1.浙江工业大学, 杭州 310014; 2.嘉兴市第二医院, 浙江 嘉兴 314000; 3.浙江中医药大学, 杭州 310053; 4.浙江省中药大健康产品创新研发与数智化制造中医药重点实验室, 浙江 湖州 313000)

摘要: **目的** 运用网络药理学和分子对接技术探讨山楂改善代谢性高血压(metabolic hypertension, MH)的物质基础及作用机制。**方法** 利用 HERB、ETCM数据库并结合文献调研收集山楂成分;通过 SwissTargetPrediction、GeneCards 等数据库筛选山楂的全部成分改善 MH 的靶点;借助 Cytoscape 软件构建山楂“活性成分-靶点-疾病”网络;利用 DAVID 进行 GO 富集及 KEGG 通路分析;并借助 Autodock 软件对核心成分和核心靶点进行分子对接验证。**结果** 从山楂中筛选出 89 个活性成分,作用于 84 个靶点,其中山楂改善 MH 的核心活性成分为山楂酸、阿里红酸 B、亚麻酸、亚油酸、甲基正壬酮、芹菜素、熊果酸等;核心靶点为 CYP19A1、PPARA、ESR1、PTGS2、PPARG、NR3C1、MMP9、TNF 等;作用机制主要涉及炎症、糖脂代谢、血管内皮功能等多条信号通路;分子对接显示山楂核心活性成分与核心靶点具有较高亲和力。**结论** 山楂可能通过多成分调节 TNF、IL-17、AGE-RAGE、HIF-1、cGMP-PKG 等多条信号通路,进而抑制炎症反应、改善糖脂代谢异常、改善血管内皮功能等综合发挥改善 MH 的作用。

关键词: 山楂;代谢性高血压;网络药理学;分子对接;糖脂代谢

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)24-3377-12

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223222

引用本文: 程冰冰, 吕圭源, 吴汉松, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨山楂改善代谢性高血压的作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(24): 3377-3388.

Study on the Mechanism of Crataegi Fructus in Improving Metabolic Hypertension Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

CHENG Bingbing^{1,2}, LYU Guiyuan^{1,3}, WU Hansong¹, ZHENG Xiang¹, HUANG Jiahui¹, HE Xinglishang¹, DONG Yingjie¹, HU Zeqi^{1,2}, LI Bo¹, CHEN Suhong^{1,4*}, JIANG Ninghua^{2*} (1.Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2.The Second Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, China, 3.Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 4.Zhejiang Provincial Key Laboratory of TCM for Innovative R & D and Digital Intelligent Manufacturing of TCM Great Health Products, Huzhou 313000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the material basis and mechanism of Crataegi Fructus in improving metabolic hypertension(MH) by using network pharmacology and molecular docking technique. **METHODS** The components of Crataegi Fructus were collected by HERB, ETCM database and literature survey; screening all ingredients of Crataegi Fructus to improve MH targets through databases such as SwissTargetPrediction and GeneCards; build “active ingredient-target-disease” network of Crataegi Fructus with Cytoscape software; DAVID was used to analyze GO enrichment and KEGG pathway. The core components and core targets were verified by molecular docking with Autodock software. **RESULTS** The total of 89 active components were screened from Crataegi Fructus and acted on 84 targets. Among them, the core active components of Crataegi Fructus to improve MH were maslinic acid, fomefficinic acid B, linolenic acid, linoleic acid, methyl-*n*-nonylketone, apigenin, ursolic acid, etc. The core targets were CYP19A1, PPARA, ESR1, PTGS2, PPARG, NR3C1, MMP9, TNF, etc. The mechanism of action mainly involved multiple signaling pathways such as inflammation, glycolipid metabolism, and vascular endothelial function. Molecular docking showed that the core active ingredients of Crataegi Fructus had high affinity with core targets. **CONCLUSION** Crataegi Fructus may regulate multiple signaling pathways such as TNF, IL-17, AGE-RAGE, HIF-1, cGMP-PKG through multi-component regulation, thereby inhibiting inflammatory response, improving glucose and lipid metabolism abnormalities, and improving vascular endothelial function, so as to comprehensively exert the role of improving MH in various aspects.

KEYWORDS: Crataegi Fructus; metabolic hypertension; network pharmacology; molecular docking; glycolipid metabolism

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY380)

作者简介: 程冰冰, 男, 硕士生 E-mail: 925545083@qq.com
姜宁华, 女, 硕士, 主任中药师 E-mail: jiangnhn@163.com

*通信作者: 陈素红, 女, 博士, 研究员 E-mail: chensuhong@zjut.edu.cn

高血压是心脑血管疾病的主要危险因素,严重影响人类健康。《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》调查显示,中国>18岁居民高血压患病率高达27.5%,总患病人群已突破3亿^[1]。随着生活方式的改变,现代人由于高脂、高糖、饮酒等不良饮食习惯引发的以代谢紊乱为特征的代谢性高血压(metabolic hypertension, MH)发病率逐年增加^[2-3]。数据显示,中国MH临床发病率占原发性高血压的50%~80%^[4],绝大多数高血压都合并有不同形式的代谢紊乱(常伴随高血糖、高血脂、高同型半胱氨酸等)。MH被称为与代谢异常有明显关系的高血压,血压表现为轻中度升高,且通过改善代谢危险因素有助于血压的控制^[5]。中医药具有辨证论治、整体调控等优势,在改善代谢紊乱、平稳降压、保护靶器官以及改善患者生活质量等方面发挥重要作用^[6]。

中医将高血压归属“眩晕”“头痛”等,认为脾失健运所致痰浊中阻是导致“眩晕”的主要病因之一;“健脾利湿”是防治“眩晕”的关键^[7]。中国药典2020年版记载山楂具有消食健胃、行气散瘀、化浊降脂等功效,与“健脾利湿”的MH中医治则一致。现代研究表明,山楂含有黄酮类、三萜类、有机酸等活性物质,具有降血压、降血脂等功能^[8-10]。但目前对于山楂改善MH的作用机制研究甚少,具体物质基础及其靶点通路尚不明确。

网络药理学作为一种现代研究方法,可从多层面、多角度预测中药治疗疾病的活性成分及其作用靶点。分子对接是一种基于受体与配体相互作用的药物设计方法,是预测分子之间结合模式和亲和力的有效工具。近年来,网络药理学结合分子对接方法已成为中药成分-靶点-机制挖掘研究的一项重要技术^[11]。因此,本研究运用网络药理学和分子对接技术,探讨山楂改善MH的物质基础及靶点通路,为后续研究提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 网站数据库和分析软件

数据库:医药百科全书数据库ETCM(<http://www.tcmip.cn/ETCM/index.php/Home/>); HERB 本草组鉴数据库(<http://herb.ac.cn/>); PubChem 数据库(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih/>); 中药系统药理学技术平台TCMSP(<http://lsp.nwu.edu.cn/index.php>); SwissTargetPrediction 数据库(<http://swisstargetprediction.cn>); 人类基因组注释数据库GeneCard

(<https://www.genecards.org/>); STRNG 数据库(<https://string-db.org/>); 生物学信息注释数据库DAVID(<https://david.ncifcrf.gov/>); PBD 数据库(<https://www.rcsb.org/>); 微生信(<https://bioinformatics.com.cn>)等。

软件: Cytospase; Autodock vina; PyMOL。

1.2 中药化学成分与靶点收集

HERB、ETCM数据库包含广泛的中药及其成分,常用于收集中药活性成分。PubChem 是美国国家健康研究院开发的有机小分子生物活性数据库,包含巨量化合物的化学结构信息。SwissTargetPrediction 数据库是基于与已知化合物的二维和三维化学结构的相似性来预测化合物的靶点。本研究利用 HERB、ETCM并结合文献统计山楂全部化学成分。从 PubChem 数据库中获得山楂活性成分的 SMILES 结构式,再利用 SwissTargetPrediction 数据库,收集各活性成分的靶点,并将其转化为相应的基因名称,用于网络构建、分子对接等后续研究。

1.3 活性成分对应 MH 靶点的预测

GeneCard 包含人类基因和遗传疾病信息,常用于预测人类疾病的基因靶点。以“Metabolic Hypertension”为关键词,物种限定为“Homo sapiens”,在数据库中检索并收集疾病相关基因,并筛选 Relevance score ≥ 15 的靶点作为MH疾病靶点。将化学成分靶点与MH疾病靶点映射获得的交集靶点即为山楂改善MH的潜在靶点。

1.4 活性成分-靶点-疾病网络(ATDN)的构建

Cytoscape 是专注于开源网络可视化和分析的软件。将活性成分和靶点信息导入Cytoscape软件,运用 Network Analyzer 功能对导入数据进行拓扑结构分析,计算节点的度值(Degree)、介度中心性(betweenness centrality, BC)和紧密中心性(closeness centrality, CC),设置阈值为BC值中位数和CC值中位数,筛选89个成分中度值排名前20的化合物,并通过口服生物利用度(oral bioavailability, OB)和类药性(drug likeness, DL)等指标并结合查阅文献调研成分药理活性,最终从20个活性成分中筛选9个核心成分。

1.5 蛋白相互作用网络(protein protein interaction, PPI)构建及分析

STRING 数据库是一个搜索已知蛋白质之间和预测蛋白质之间相互作用的数据库。将化学成

分与 MH 交集靶点导入 STRING 平台, 设置组合分数阈值>0.4, 其余默认筛选标准, 导出 STRING 平台构建结果。通过 Cytoscape 软件进一步优化分析, 使用 NetworkAnalyzer 功能对网络进行拓扑结构分析, 将“PPI 网络”中大于平均度值的靶点与“活性成分-靶点-疾病网络”大于平均度值的靶点进行映射, 得到的交集靶点作为山楂改善 MH 的核心靶点。

1.6 GO 及 KEGG 富集分析

DAVID 数据库常用于大规模的基因或蛋白列表提供系统综合的生物功能注释信息。本研究运用 DAVID 进行基因本体(GO)富集和基因组百科全书(KEGG)通路分析。将交集靶点导入 DAVID 平台, 选择“OFFICIAL-GENE-SYMBOL”, 选择智人(Homo sapiens)物种, 其余默认为筛选标准, 导出 GO 及 KEGG 富集通路的相关数据, 并利用微生物可视化平台作图分析。

1.7 分子对接

PDB 数据库是美国 Brookhaven 国家实验室创建的包含巨量生物大分子的三维结构数据库。在 RCSB PDB 数据库下载蛋白质晶体结构, 利用 AutoDock Tools 软件进行去水、加氢后, 计算电荷、添加原子类型, 转换为 pdbqt 格式; 在 TCMSP 数据库下载核心成分的 3D 结构, 运用 AutoDock Tools 检测配体的 root, 选择配体可旋转的键, 并导出 pdbqt 格式文件。采用 AutoDock Vina 计算靶点与活性成分之间的最低结合能, PyMOL 软件可视化对接结果。

2 结果与讨论

2.1 山楂主要活性成分的筛选

通过 HERB、ETCM 数据库和查阅文献收集到山楂化学成分 145 个, 剔除 SwissTargetPrediction 数据库中无对接靶点的成分, 保留 89 个成分, 见表 1。

2.2 活性成分对应 MH 靶点的预测

通过 SwissTargetPrediction 数据库检索山楂 89 个活性成分对应蛋白靶点数 776 个。通过 GeneCards 数据库收集到 MH 相关靶点 1 865 个, 以 Relevance score $\geq$ 15 为条件共筛选到靶点 327 个。将 776 个药物靶点与 327 个 MH 作用靶点进行映射, 得到 84 个交集靶点, 见表 2。

在预测的靶点中, 白介素(interleukin, IL)-8、IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,

TNF)、Toll 样受体 4(toll like receptor, TLR4)等靶点与炎症密切相关; 血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)、环氧合酶 2(prostaglandin endoperoxide synthase 2, PTGS2)丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1, AKT1)、缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor, HIF1A)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase 1, 2, 3, NOS1、NOS2、NOS3)、1 型血管紧张素 II 受体(angiotensin II type 1 receptor, AGTR1)、血栓素(thromboxane, THBD)靶点与血管舒缩密切相关; 过氧化物酶体增殖活化受体 α (peroxisome proliferator activated receptor alpha, PPARA)、过氧化物酶体增殖活化受体 δ (recombinant peroxisome proliferator activated receptor delta, PPARD)、过氧化物酶体增殖活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARG)、二肽基肽酶 4(dipeptidyl peptidase-4, DPP4)、易化葡萄糖转运蛋白(solute carrier family 2, SLC2A4)、脂肪酸结合蛋白 4(recombinant fatty acid binding protein 4, FABP4)、HMG-CoA 还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR)、血浆胆固醇酯转移蛋白(corporate engineering test procedures, CETP)、 α -葡萄糖苷酶(α -glucosidase, GAA)、葡萄糖酰胺酶 β (recombinant glucocerebrosidase, GBA1)、葡萄糖激酶(glucokinase, GCK)、羟基类固醇 11- β 脱氢酶 1(hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase 1, HSD11B1)等靶点与糖脂代谢密切相关; 双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 1B[dualspecificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1B, BDYRK1B]、酪氨酸蛋白磷酸酶非受体 1 型(tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1, PTPN1)、转化生长因子 β 1(transforming growth factor beta-1, TGF β 1)等靶点与细胞增殖分化和凋亡密切相关; Fms 相关受体酪氨酸激酶(Fms-like tyrosine kinase-1, FLT1)、内皮素转换酶 1(endothelin converting enzyme 1, ECE1)、血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、内皮素受体 A(human endothelin-1 receptor A, EDNRA)等靶点与血管重构密切相关。提示山楂改善 MH 可能与炎症反应、血管内皮功能、糖脂代谢、细胞增殖分化凋亡等相关。

表 1 山楂主要活性化合物

Tab. 1 Main active compound of Crataegi Fructus

编号	化合物名称	中文名	分子式	OB/%	编号	化合物名称	中文名	分子式	OB/%
SZ62	propionic acid	丙酸	C ₃ H ₆ O ₂	93.06	SZ53	haringin	柚皮苷	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₄	6.92
SZ17	propenyl propyl disulfide	丙烯基丙基二硫醚	C ₆ H ₁₂ S ₂	58.48	SZ44	amygdalin	杏仁苷	C ₂₀ H ₂₇ NO ₁₁	4.42
SZ19	suchilactone	苏齐内酯	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	57.52	SZ57	rutin	芸香苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	3.20
SZ1	1,3,4-trimethyl-3-cyclohexene-1-carboxaldehyde	1,3,4-三甲基-3-环己烯-1-羧醛	C ₁₀ H ₁₆ O	56.58	SZ3	2-heptanol	2-庚醇	C ₇ H ₁₆ O	3.13
SZ48	citric acid	柠檬酸	C ₆ H ₈ O ₇	56.22	SZ73	procyanidin B2	原花青素 B2	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	3.01
SZ55	methylcyclohexane	甲基环己烷	C ₇ H ₁₄	56.20	SZ74	phlorizin	根皮苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₁₀	2.88
SZ46	caffeic acid	咖啡酸	C ₉ H ₈ O ₄	54.97	SZ70	isoquercitrin	异槲皮素	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	1.86
SZ52	ethylcyclohexane	乙基环己烷	C ₈ H ₁₆	54.13	SZ28	phloretin	根皮素	C ₁₅ H ₁₄ O ₅	1.33
SZ31	1,2,3-trimethylcyclohexane	1,2,3-三甲基环己烷	C ₉ H ₁₈	52.94	SZ77	procyanidin B3	原花青素 B3	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	—
SZ27	catechin	儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	49.68	SZ65	dehydroeburiconic acid	去氢齿孔酮酸	C ₃₁ H ₄₈ O ₃	—
SZ21	quercetin	槲皮素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	46.43	SZ66	eburical	齿孔醛	C ₃₁ H ₅₀ O ₂	—
SZ89	caffeic acid dimethyl ether	咖啡酸二甲醚	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	45.83	SZ67	eburicodiol	齿孔二醇	C ₃₁ H ₅₂ O ₂	—
SZ54	linolenic acid	亚麻酸	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	45.01	SZ68	fomefficinic acid B	阿里红酸 B	C ₃₁ H ₄₈ O ₄	—
SZ63	dehydroeburiconic acid	脱氢香豆酸	C ₃₁ H ₄₈ O ₃	44.17	SZ23	officinalic acid	阿里红酸	C ₃₀ H ₄₄ O ₆	—
SZ32	lanosterol	羊毛甾醇	C ₃₀ H ₅₀ O	42.12	SZ69	sulfurenic acid	硫色多孔菌酸	C ₃₁ H ₅₀ O ₄	—
SZ85	linoleyl acetate	乙酸亚油酯	C ₂₀ H ₃₆ O ₂	42.10	SZ72	quercetin 3-O-malonylglucoside	槲皮素-3-O-(6"-O-丙二酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷	C ₂₄ H ₂₂ O ₁₅	—
SZ47	linoleic acid	亚油酸	C ₁₇ H ₃₀ O ₂	41.90	SZ75	sieboldin	3-羟基根皮苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₁₁	—
SZ26	kaempferol	山柰酚	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	41.88	SZ29	3-hydroxyphloretin	3-羟基根皮素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	—
SZ39	2,3,4-trimethylhexane	2,3,4-三甲基己烷	C ₉ H ₂₀	38.91	SZ78	vitexin-4'-rhamnoside	牡荆素-4'-鼠李糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄	—
SZ42	3-methylhexane	3-甲基己烷	C ₇ H ₁₆	38.19	SZ34	1,3,5-trimethylcyclohexane	1,3,5-三甲基环己烷	C ₉ H ₁₈	—
SZ25	luteolin	木犀草素	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	36.16	SZ35	1,4-dimethyl-cis-cyclohexane	1,4-二甲基顺式环己烷	C ₈ H ₁₆	—
SZ71	quercetin-3-O-β-D-glucose	乙色酮	C ₉ H ₆ O ₂	36.16	SZ36	1,6-dimethyl-cis-cyclohexane	1,6-二甲基顺式环己烷	C ₈ H ₁₆	—
SZ30	herbacetin	草质素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	36.07	SZ2	1-ethyl-4,8-dimethoxy-beta-carboline	1-乙基-4, 8-二甲氧基-β-吡啶	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂	—
SZ45	butyl-cyclohexane	丁基环己烷	C ₁₀ H ₂₀	35.68	SZ37	1-propenyl-cyclohexane	1-丙烯基环己烷	C ₉ H ₁₆	—
SZ79	2,3-dimethylheptane	2,3-二甲基庚烷	C ₉ H ₂₀	35.13	SZ80	2,4-dimethyl-undecane	2,4-二甲基十一烷	C ₁₃ H ₂₈	—
SZ64	squalene	角鲨烯	C ₃₀ H ₅₀	33.55	SZ81	2-methylcyclopentanone	2-甲基环戊酮	C ₆ H ₁₀ O	—
SZ40	2-methyl octane	2-甲基辛烷	C ₉ H ₂₀	29.85	SZ41	3,6,6-trimethyl-bicyclo[3,1,1]hept-2-ene	3,6,6-三甲基双环[3,1,1]庚烯	C ₁₀ H ₁₆	—
SZ38	20-hexadecanoylinglenol	股金醇棕榈酸酯	C ₃₆ H ₅₈ O ₆	28.20	SZ4	3,7,11-trimethyldodeca-1,7,10-trien-3-ol-9-one	3,7,11-三甲基十二碳-1,7,10-三烯-3-醇-9-酮	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	—
SZ7	acetylcholine	乙酰胆碱	C ₇ H ₁₆ NO ₂₊	27.80	SZ5	3-methyl-1,2-cyclopentenediol	3-甲基-1,2-环戊二醇	C ₆ H ₁₂ O ₂	—
SZ87	methylheptenone	甲基庚烯酮	C ₈ H ₁₄ O	26.36	SZ83	4-methylcyclohexanone	4-甲基环己酮	C ₇ H ₁₂ O	—
SZ9	caffeic acid	咖啡酸	C ₉ H ₈ O ₄	25.76	SZ86	4-p-menthane-1,7,8-triol	4-对氨基-1,7,8-三醇	C ₁₀ H ₂₀ O ₃	—
SZ24	apigenin	芹菜素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	23.06	SZ43	5-ethyl-2-methylheptane	5-乙基-2-甲基庚烷	C ₁₀ H ₂₂	—
SZ16	hexadecanoic acid	十六烷酸	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	19.30	SZ6	6-methyl-1octanol	6-甲基-1 辛醇	C ₉ H ₂₀ O	—
SZ18	ruvoside	黄夹次甙丙	C ₃₀ H ₄₆ O ₉	18.13	SZ8	α,α-dimethylbenzene methanol	α,α-二甲基苯甲醇	C ₉ H ₁₂ O	—
SZ58	stearic acid	硬脂酸	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	17.83	SZ11	citronellal	香茅醛	C ₁₀ H ₁₈ O	—
SZ88	methyl-n-nonylketone	甲基正壬酮	C ₁₁ H ₂₂ O	17.66	SZ12	crataequinone a	山楂醌 a	C ₁₄ H ₁₀ O ₅	—

续表 1

编号	Ingredient name	中文名	分子式	OB/%	编号	Ingredient name	中文名	分子式	OB/%
SZ20	ursolic acid	熊果酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	16.77	SZ49	crategolic acid	山楂酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	—
SZ61	vitexin-7-glucoside	牡荆素-7-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	16.65	SZ13	dimethyl camphorate	樟脑酸二甲酯	C ₁₂ H ₂₀ O ₄	—
SZ33	12-oxoaurundoin	12-氧芦竹素	C ₃₁ H ₅₀ O ₂	16.43	SZ50	eriodictyol-7,3-diglucoside	雌雄烯醇-7,3-二葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₇	—
SZ60	trans-9-trans-12-linoleic acid	反式-9-反式-12-亚油酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	15.13	SZ51	eriodictyol-7-glucoside	雌雄烯醇-7-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₁	—
SZ22	ergosterol	麦角甾醇	C ₂₈ H ₄₄ O	14.29	SZ14	ethylnotopterol	乙基羌活醇	C ₂₃ H ₂₆ O ₅	—
SZ82	chlorogenin	绿莲皂苷元	C ₂₇ H ₄₄ O ₄	12.94	SZ15	gamma-decanolactone	γ-癸内酯	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	—
SZ10	chlorogenic acid	绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	11.93	SZ56	propylcyclohexane	丙基环己烷	C ₉ H ₁₈	—
SZ76	vitexin-2-O-rhamnoside	牡荆素-2'-O-鼠李糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄	6.98	SZ59	stearin	硬脂酸甘油酯	C ₅₇ H ₁₁₀ O ₆	—
SZ84	hyperin	金丝桃苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	6.94					

表 2 活性成分对应靶点与代谢性高血压疾病相关靶点共有交集

Tab. 2 Active ingredients correspond to targets that intersect with targets associated with metabolic hypertensive disorders

序号	基因	序号	基因	序号	基因	序号	基因
1	ACE	22	CYP3A4	43	HNF4A	64	NR3C2
2	ACE2	23	DPP4	44	HSD11B1	65	PLAT
3	ADA	24	DYRK1B	45	HSD11B2	66	PPARA
4	AGTR1	25	ECE1	46	IL1β	67	PPARD
5	AKT1	26	EDNRA	47	IL6	68	PPARG
6	AKT2	27	EPHX1	48	INSR	69	PTGS2
7	ALDH2	28	EPHX2	49	JAK2	70	PTPN1
8	ARG1	29	ESR1	50	KCNJ5	71	RBP4
9	CA2	30	F2	51	KCNK3	72	REN
10	CETP	31	F3	52	LDLR	73	SELE
11	CXCL8	32	FABP4	53	LIPE	74	SERPINE1
12	CYP11B1	33	FLT1	54	MMP1	75	SHBG
13	CYP11B2	34	GAA	55	MMP2	76	SLC6A4
14	CYP17A1	35	GBA	56	MMP9	77	TH
15	CYP19A1	36	GCG	57	MPO	78	TLR4
16	CYP1A1	37	GCK	58	MTOR	79	TNF
17	CYP1A2	38	GSTM1	59	NOS1	80	TP53
18	CYP1B1	39	GSTP1	60	NOS2	81	TPMT
19	CYP2A6	40	HIF1A	61	NOS3	82	VDR
20	CYP2C19	41	HMGCR	62	NR1H4	83	VEGFA
21	CYP2C9	42	HMOX1	63	NR3C1	84	XDH

2.3 山楂活性成分-靶点-疾病网络图构建

以 84 个交集靶点作为山楂改善 MH 的靶点，建立山楂“活性成分-靶点-疾病”网络，图中节点颜色越深，度值越大，见图 1。中心的 89 个节点为山楂的化学成分，外周的 84 个节点为山楂活性成分对应的改善 MH 的靶点，720 条边表示成分与靶点的相互作用。网络图中活性成分节点的度值

表示对应的靶点数目，89 个活性成分中度值排名前 20 的成分，见表 3。通过 OB 和 DL 等指标并结合查阅文献调研成分的药理活性，从中筛选出山楂酸、阿里红酸 B、亚麻酸、亚油酸、甲基正壬酮、芹菜素、熊果酸、脱氢香豆酸、咖啡酸等作为山楂改善 MH 的核心成分。如亚麻酸能与 PPARD、FABP4、PTPN1、HSD11B1、HMGCR 等 21 个靶点发生相互作用，且 OB 和 DL 值较大，提示其可能是山楂改善 MH 的核心成分。

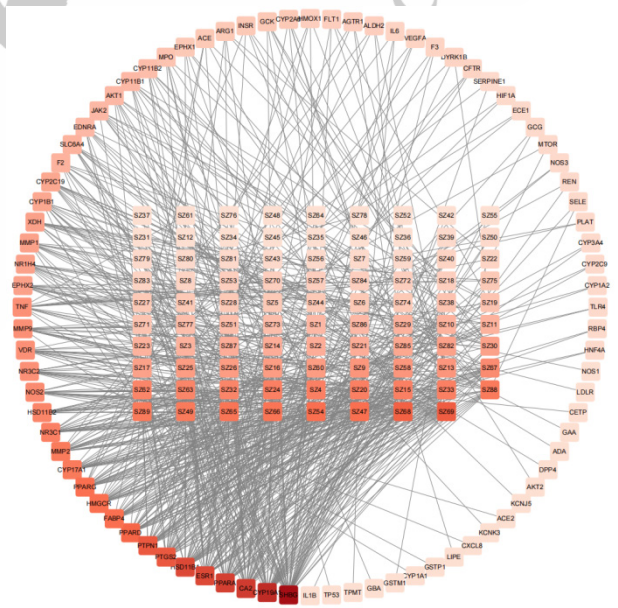


图 1 山楂活性成分-靶点-疾病网络图

Fig. 1 Crataegi Fructus active ingredient-target-disease network map

2.4 靶点 PPI 网络分析

通过 STRING 平台预测和 Cytoscape 软件进一步优化分析，剔除 2 个与 PPI 网络无交互作用的靶点，得出 PPI 网络中有 82 和 872 条边，见图 2。图中节点颜色越深，度值越大，表明其在网络中的

表 3 山楂活性成分度值参数

Tab. 3 Degree parameters of active ingredient in Crataegi Fructus

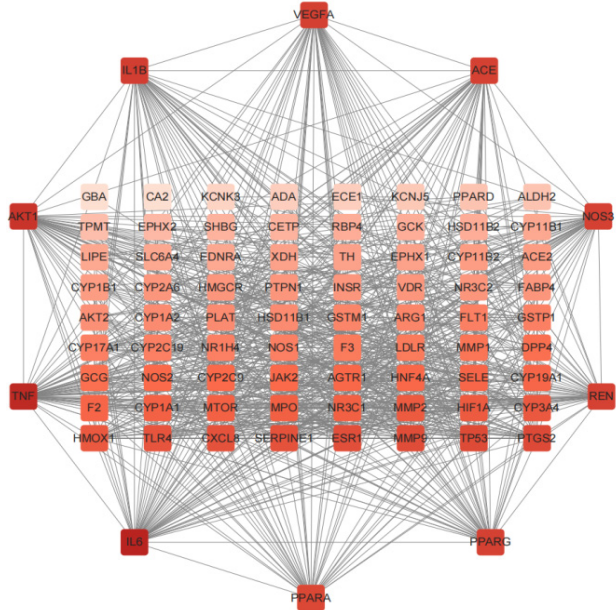
编号	英文名	中文名	OB/%	DL	度值
SZ69	sulphurenic acid	硫色多孔菌酸	—	—	25
SZ68	fomefficinic acid B	阿里红酸 B	—	—	24
SZ54	linolenic acid	亚麻酸	45.01	0.20	21
SZ47	linoleic acid	亚油酸	41.90	0.14	21
SZ65	dehydroeburiconic acid	去氢齿孔酮酸	—	—	20
SZ66	eburical	齿孔醛	—	—	20
SZ49	maslinic acid	山楂酸	—	—	19
SZ88	methyl- <i>n</i> -nonylketone	甲基正壬酮	17.66	0.03	19
SZ89	caffeic acid dimethyl ether	咖啡酸二甲醚	45.83	0.07	19
SZ4	3,7,11-trimethyldodeca-1,7,10-trien-3-ol-9-one	3,7,11-三甲基十二碳-1,7,10-三烯-3-醇-9-酮	—	—	18
SZ24	apigenin	芹菜素	23.06	0.21	18
SZ20	ursolic acid	熊果酸	16.77	0.75	18
SZ15	gamma-decanolactone	γ -癸内酯	—	—	18
SZ63	dehydroeburiconic acid	脱氢香豆酸	44.17	0.83	18
SZ62	propionic acid	丙酸	93.06	0	17
SZ33	12-oxoarundoin	12-氧芦竹素	16.43	0.76	17
SZ67	eburicodiol	齿孔二醇	—	—	17
SZ9	caffeic acid	咖啡酸	25.76	0.05	16
SZ13	dimethyl camphorate	樟脑酸二甲酯	—	—	14
SZ58	stearic acid	硬脂酸	17.83	0.14	14

地位越重要。度值排在前 30 的靶点, 大部分都参与炎症反应, 如 IL-6、TNF、IL-1 β 、TLR4、CXCL8 等; NOS3、ACE、PTGS2 等主要参与血管的舒缩功能; 其次 CYP3A4、CYP1A1、CYP19A1 等主要参与肝脏代谢; 还有一些参与调节血管内皮功能、糖脂代谢、细胞增殖分化凋亡等。

“PPI 网络”和“活性成分-靶点-疾病网络”中大于平均度值的交集靶点为 CYP19A1、PPARA、ESR1、PTGS2、PPARG、NR3C1、MMP9、TNF, 见表 4。如 CYP19A1 在“PPI 网络”中度值为 24, 在“活性成分-靶点-疾病网络”度值为 36, 表明 CYP19A1 不仅与山楂 36 个成分发生相互作用, 还可与“PPI 网络”中 24 个靶点相互作用。提示山楂主要活性成分可能通过作用于这些交集靶点, 影响其参与的生物过程, 起到改善 MH 的作用。

2.5 GO 和 KEGG 分析

GO/KEGG 功能富集分析可从系统的角度反映山楂活性成分的多重药效作用机制。GO 富集分析共获得 619 个条目, 包括生物学过程(biological



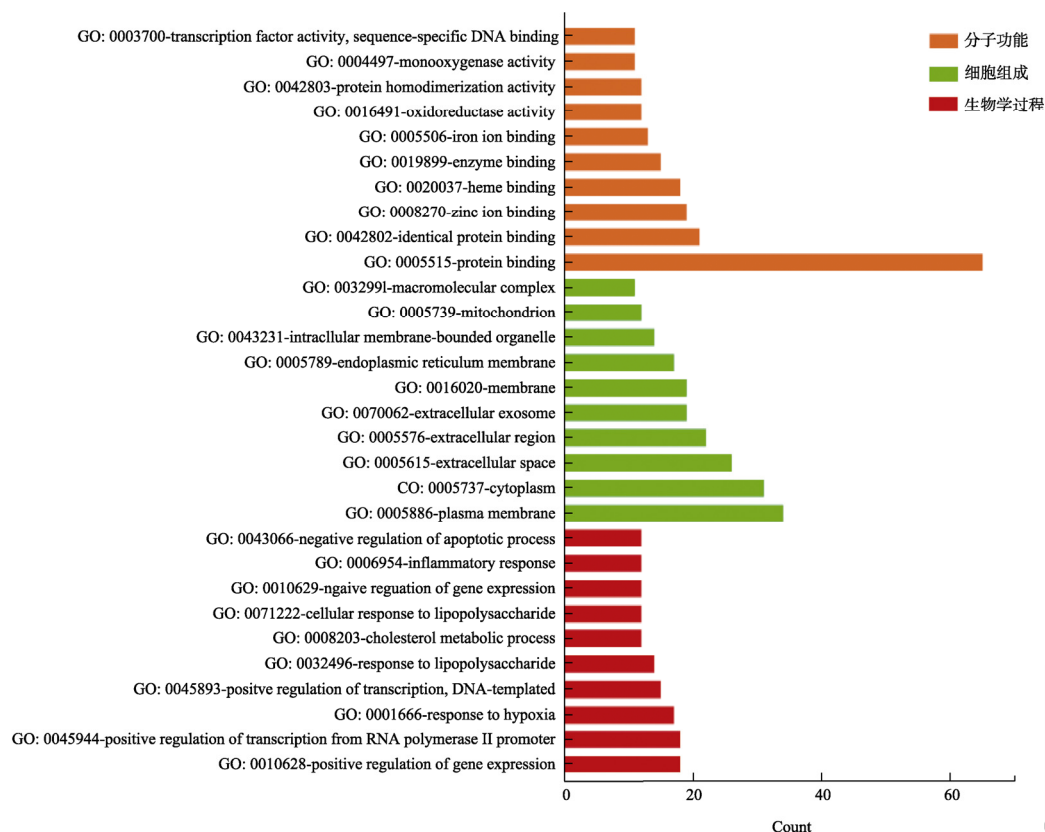


图3 山楂主要化合物作用靶点的 GO 富集分析

Fig. 3 GO enrichment analysis of the main compound action targets of Crataegi Fructus

signaling pathway、TNF signaling pathway、Toll signaling pathway、NOD-like receptor signaling pathway、NF-kappa B signaling pathway、TGF- β signaling pathway、T cell receptor signaling pathway、JAK-STAT signaling pathway); 5 条与血管内皮功能相关(HIF-1 signaling pathway、Apelin signaling pathway、cGMP-PKG signaling pathway、VEGF signaling pathway、Relaxin signaling pathway); 4 条与肝脏代谢有关(Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450、Alcoholic liver disease、Non-alcoholic fatty liver disease、Drug metabolism-cytochrome P450); 2 条与细胞增殖分化和凋亡相关(MAPK signaling pathway、Th17 cell differentiation)。此外, 还与钙信号途径、肾素-血管紧张素系统、肾素分泌和醛固酮调节钠重吸收相关。

其中 AGE-RAGE signaling pathway in diabetic Complications(count=14, $P=7.2\times10^{-12}$), HIF-1 signaling pathway(count=13, $P=3.61\times10^{-10}$), TNF signaling pathway(count=8, $P=8.97\times10^{-5}$), 为山楂改善 MH 核心通路。

2.6 分子对接结果

将筛选的山楂酸、阿里红酸 B、亚麻酸、亚油酸、甲基正壬酮、芹菜素、熊果酸、脱氢香豆酸、咖啡酸等 9 个活性成分与 CYP19A1、PPARA、ESR1、PTGS2、PPARG、NR3C1、MMP9、TNF 等 8 个靶点进行分子对接。利用 Autodock 软件计算 9 个核心成分分别与 8 个核心靶点的最低结合能, 见表 5, 热图见图 5。配体和受体对接结合能越低表示分子结合越稳固, 结合能 $\leq -5.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($1 \text{ cal}=4.12 \text{ J}$) 时结合较稳固, 结合能 $\leq -7.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 时结合非常稳固^[12], 由表可知, 阿里红酸 B 与 CYP19A1 靶点的结合能最低为 $-8.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 芹菜素和熊果酸与核心靶点结合能均 $\leq -6.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 且其他成分与对应靶点结合能大多 $< -5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 说明山楂核心成分尤其是芹菜素和熊果酸与核心靶点具有较高的亲和力。选取其中 6 组进行可视化, 包括阿里红酸 B 与 CYP19A1; 亚麻酸与 ESR1; 亚油酸与 CYP19A1; 芹菜素与 PTGS2; 熊果酸与 PTGS2; 咖啡酸与 MMP9, 见图 6。可视化结果显示活性成分与靶点可通过多个氢键紧密结合。

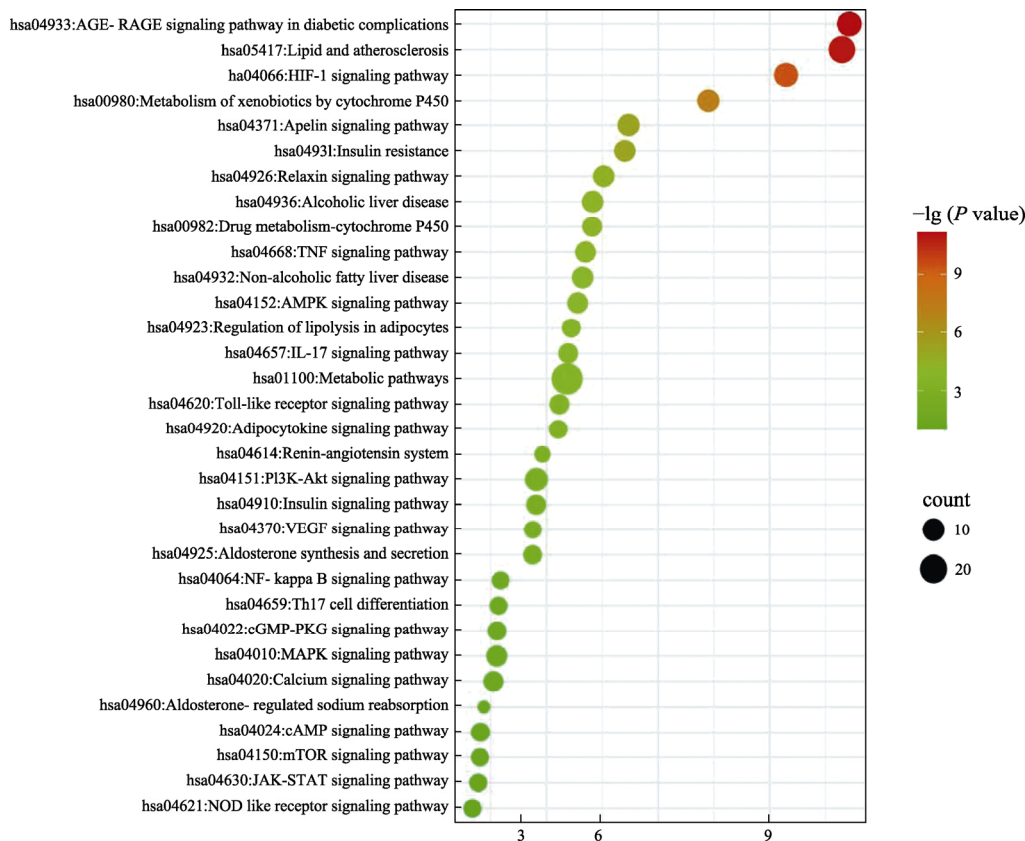


图4 山楂主要化合物作用靶点 KEGG 分析

Fig. 4 KEGG analysis of the main compound action target of Crataegi Fructus

表5 山楂核心成分与核心靶点的结合能

Tab. 5 Binding energy of Crataegi Fructus core components to core targets

化合物	结合能/kcal·mol ⁻¹ (1 cal=4.12 J)						
	CYP19A1	PPARA	ESR1	PTGS2	PPARG	NR3C1	MMP9
阿里红酸 B	-8.9	-7.1	-7.7	-7.7	-6.6	-7.6	-7.1
亚麻酸	-6.3	-6.1	-6.7	-5.5	-5.6	-5.6	-4.8
亚油酸	-6.0	-5.2	-5.9	-6.0	-3.9	-5.6	-3.8
山楂酸	-5.4	-5.3	-5.3	-6.0	-5.6	-5.3	-4.5
甲基正壬酮	-5.1	-4.8	-4.6	-5.2	-5.3	-5.8	-6.1
芹菜素	-8.2	-8.0	-8.7	-8.8	-7.7	-8.4	-6.8
熊果酸	-7.8	-7.3	-8.0	-8.4	-7.0	-7.8	-7.2
脱氢香豆酸	-8.7	-7.1	-7.4	7.2	-6.3	-7.1	-6.8
咖啡酸	-6.8	-6.7	-6.1	7.4	-6.4	-6.3	-8.2

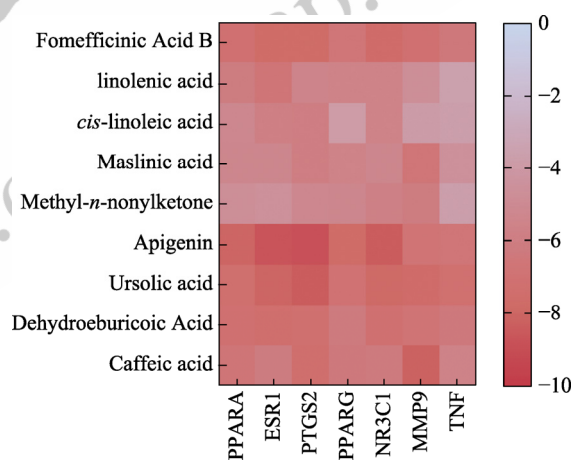


图5 山楂核心成分与核心靶点的结合能热图

Fig. 5 Heat map of binding energy between Crataegi Fructus core components and core targets

3 讨论

MH 的发病与遗传、饮食、应激、肥胖等相关^[13-14], 具体机制尚未完全阐明。目前普遍认为, 其发病与代谢异常、胰岛素抵抗、炎症反应^[15]、氧化应激、内皮功能异常^[16]等密切相关。中医将高血压归属“眩晕”“头痛”等。《症因脉治》云: “饮食不节, 水谷过多, 胃强能纳, 脾弱不能运化, 停滞中脘, 有火则灼炼成痰, 无火则凝结为饮,

中州积聚。清阳之气窒塞不及通, 而为恶心眩晕矣”。可见 MH 病为实证, 本为脾失健运, 标为痰浊中阻, 故“健脾利湿”是防治 MH 病的关键。

山楂具有消食健胃、行气散瘀、化浊降脂等功效, 《本草新编》记载山楂“健脾胃”, 可防治脾失健运引起的 MH。近年来, 山楂常用于高血压、心绞痛和高脂血症等心血管代谢性疾病的辅助治

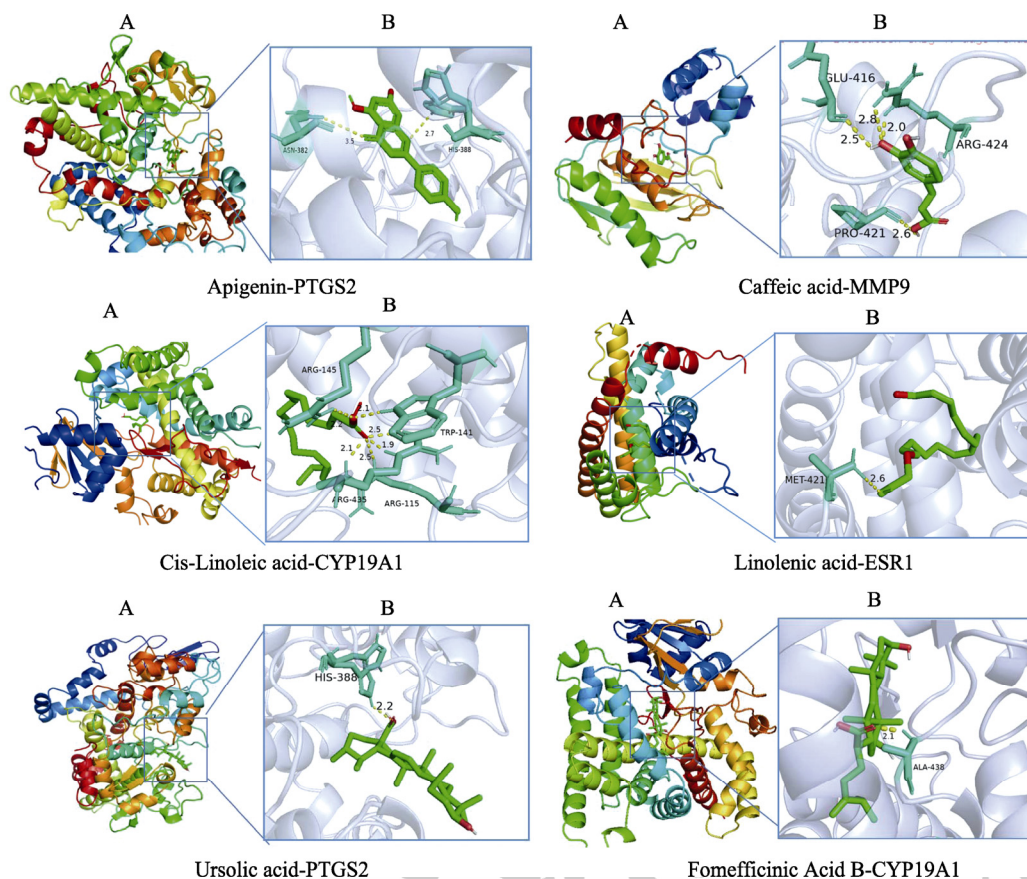


图6 山楂核心成分与核心靶点的分子对接

A-对接整体效果图; B-相互作用三维细节展示图, 活性成分用绿色 sticks 模型表示。

Fig. 6 Molecular docking of Crataegi Fructus core components and core targets

A-docking overall rendering; B-interaction three-dimensional detailed display diagram, the active ingredient was represented by the green sticks model.

疗。山楂提取物已广泛用于保护心血管、内皮依赖性舒张血管、改善冠状动脉循环和降血脂等作用的研究^[17]。山楂中含有的黄酮类、三萜类、有机酸等化合物, 能增加冠状动脉血流量, 增强心搏能力, 起到明显的降血压作用^[10]。Zheng等^[18]发现山楂提取物可通过增加 NO, 降低 H_2O_2 和丙二醛浓度等, 对高盐引起的高血压大鼠发挥降血压作用。Asgary 等^[19]以山楂治疗轻度高血压患者 16 周, 发现患者平均收缩压和舒张压分别降低 13 mmHg 和 8 mmHg。以上提示, 山楂降血压作用明确, 但目前对于山楂改善 MH 的研究甚少, 其改善 MH 的机制需要进一步研究。

为深入探讨山楂改善 MH 的物质基础及其机制靶点, 本研究利用网络药理学方法预测其活性成分和作用靶点, 并采用分子对接技术进行验证, 为后续的研究提供基础。根据“活性成分-靶点-疾病”网络拓扑分析, 得到山楂改善 MH 的主要活性成分为山楂酸、阿里红酸 B、亚麻酸、亚油酸、甲基正壬酮、芹菜素、熊果酸、脱氢香豆酸、咖

啡酸等。研究表明, 亚麻酸可通过减少体内脂肪和增加血浆瘦素水平来预防高血压^[20]。山楂酸可通过下调 NF- κ B 和 p-STAT-1 来调节 iNOS 发挥抗炎作用, 是治疗高血压、动脉粥样硬化等炎症性疾病的理想药物^[21]。芹菜素不仅可通过阻断 Nrf2 核转运, 改善胰岛素抵抗^[22], 还可促进乙酰胆碱介导的血管舒张作用^[23]。咖啡酸可通过激活血管平滑肌 SERCA2a 蛋白, 降低 AT-II 诱导的高血压小鼠的血压^[24]。熊果酸可通过激活 TGR5 蛋白, 改善糖尿病小鼠胰岛素抵抗^[25-26]。香豆素可通过增加血清 NO 和 cGMP 水平, 降低 N-硝基-L-精氨酸甲酯诱导的高血压大鼠血压^[27]。上述研究报道与“活性成分-靶点-疾病”图挖掘得到的山楂核心成分为山楂酸、阿里红酸 B、亚麻酸、亚油酸、甲基正壬酮、芹菜素、熊果酸、脱氢香豆酸、咖啡酸等的结论基本一致。

PPI 网络分析发现 CYP19A1、PPARA、ESR1、PTGS2、PPARG、NR3C1、MMP9、TNF 等是山楂及其活性成分山楂酸、阿里红酸 B、亚麻酸、亚

油酸、甲基正壬酮、芹菜素、熊果酸、脱氢香豆酸、咖啡酸等降压的核心靶点。CYP1A1 多态性与肾小球滤过率和高血压风险增加密切相关。芹菜素可调节 β -萘基黄酮诱导的 CYP1A1 表达^[28]；PPARA 是调节糖脂代谢和炎症反应，改善血管内皮功能的关键靶点，与 MH 发生密切相关^[29]。芹菜素、香豆酸可通过调节 PPARA 及其相关靶点改善大鼠糖脂代谢异常和胰岛素抵抗^[30-31]；ESR1 是调节血管松弛和血管修复的重要靶点^[32]。熊果酸可通过抑制 ER α 的表达来抑制 ESR1 信号传导^[33]；MMP 与血管重构和功能密切相关，MMP 抑制剂可防止高血压对心血管系统的损伤及并发症的发生。亚油酸可增加中性粒细胞中 MMP9 活性^[34]；TNF 参与高血压的发生发展，其可通过多种途径导致血管外周阻力增加进而引发血压升高^[35]。上述研究提示，这些靶点与高血压的发生发展均密切相关，且山楂核心成分可不同程度地调节这些靶点。分子对接是预测蛋白与配体亲和能力和结合模式的强有力工具，可对成分与靶点的相互作用关系及机制作进一步验证^[11]。分子对接结果显示，山楂核心成分与核心靶点结合能大部分 < -5 kcal·mol⁻¹，提示二者之间具有较强的结合能力。

GO、KEGG 富集分析显示，山楂可通过干预多条炎症、糖脂代谢、血管内皮功能、细胞增殖凋亡信号通路改善 MH。众所周知，免疫细胞失衡可导致抗炎因子与促炎因子失衡，引起血管炎症反应，从而损伤血管内皮细胞引发高血压^[36-37]。山楂酚类提取物可调节小鼠淋巴细胞亚群和体液免疫反应^[38]；熊果酸调节肠道微生物群并纠正 1 型糖尿病大鼠 Th17/Treg 细胞的失衡^[39]；山楂及其活性成分阿里红酸 B、亚麻酸、亚油酸、山楂酸等均具有抗炎作用。免疫细胞失衡与炎症反应互为因果，提示山楂活性成分可能通过调节免疫细胞平衡，抑制炎症反应发挥改善 MH 的作用，与 GO、KEGG 富集结果基本一致。

高血糖和血脂异常不仅可各自损伤血管，还可与代谢性炎症交互作用进一步损伤血管^[37]。高血脂可改变细胞膜通透性，增加 Ca²⁺内流而导致血管平滑肌收缩，引起外周血管阻力升高，血压上升。山楂的活性成分山楂酸、阿里红酸 B、亚麻酸、亚油酸、芹菜素、熊果酸、脱氢香豆酸、咖啡酸等可作用于糖脂代谢相关通路(PPAR、AMPK signaling pathway)发挥改善糖脂代谢紊乱的作用。

研究表明，芹菜素、香豆酸可通过调节 PPAR- γ 信号通路，调节糖脂代谢^[30-31]，缓解与胰岛素抵抗相关的血管并发症；亚麻酸可通过 LKB1-AMPK-mTOR 途径，预防棕榈酸诱导的小鼠脂质代谢紊乱^[40]；血管内皮功能的紊乱不仅会导致血管舒缩失衡，还会促进血管重构、增生等血管病变，促进高血压的发生发展^[41-42]。通过干预血管内皮功能相关通路(HIF-1、cGMP-PKG、VEGF signaling pathway)改善血管内皮功能是改善 MH 重要途径。研究表明，芹菜素不仅可通过降低 HIF-1 α 和 VEGF 表达来抑制糖尿病视网膜病变和肿瘤的血管生成^[43-44]，还可抑制气管中 cAMP 和 cGMP-PDE 的活性，发挥松弛豚鼠气管的作用^[45]；且亚麻酸、香豆酸等山楂活性成分均可干预 cGMP-PKG、VEGF 信号通路发挥类似作用^[27,46]。上述研究提示，山楂活性成分可通过调节糖脂代谢、血管内皮功能相关信号通路发挥改善 MH 作用，与 GO、KEGG 富集结果基本一致。多条信号通路之间可相互影响，如山楂及其活性成分干预的通路 HIF-1 α 、PI3K-Akt 及 AMPK signaling pathway 等都可调节炎症因子进而影响 IL-17 signaling pathway^[47-48]。可见山楂可通过多成分、多靶点、多通路而产生协同降血压作用。

网络药理学作为中药成分靶点挖掘的新学科，可从系统和整体的角度衡量药物对生物分子网络的调节作用，具有系统性、相关性和可预测性等优势^[49]。其与中药通过多成分、多靶点、多通路治疗疾病的理论一致。分子对接通过虚拟筛选技术寻找药物靶点，可高效、直观地展示药物与靶点间的作用关系^[50-51]。因此，本研究运用网络药理学结合分子对接挖掘山楂改善 MH 的物质基础及靶点通路具有一定的可行性。

综上所述，山楂具有改善 MH 的作用，其中山楂酸、阿里红酸 B、亚麻酸、亚油酸、甲基正壬酮、芹菜素、熊果酸、脱氢香豆酸、咖啡酸等可能为主要活性成分，其作用机制可能通过调节 CYP19A1、PPARA、ESR1、PTGS2、PPARG、NR3C1、MMP9、TNF 等靶点，干预炎症(TNF、IL-17 signaling pathway)、糖脂代谢(AGE-RAGE、PPAR signaling pathway)、血管内皮功能(HIF-1、cGMP-PKG signaling pathway)等相关信号通路，进而抑制炎症反应、改善代谢异常、改善血管内皮功能等发挥改善 MH 的作用。然而，本研究存在

一定的局限性,山楂改善 MH 活性成分和机制有待实验证明,笔者将进一步结合体内外实验揭示 MH 通路靶点与山楂中活性成分之间的关系。

REFERENCES

- [1] WANG X P, GAO C Y, LI M W, et al. Expert consensus of evaluation, testing and prevention on cardio-cerebrovascular co-pathogenic factors[J]. J Chin Pract Diag Ther, 2021, 35(06): 541-551.
- [2] LI B, WANG H Y, HUANG J H, et al. Polysaccharide, the active component of *Dendrobium officinale*, ameliorates metabolic hypertension in rats via regulating intestinal flora-SCFAs-vascular axis[J]. Front Pharmacol, 2022(13): 935714.
- [3] SU J, WANG Y J, YAN M Q, et al. The beneficial effects of *Polygonatum sibiricum* Red. superfine powder on metabolic hypertensive rats via gut-derived LPS/TLR4 pathway inhibition[J]. Phytomedicine, 2022(106): 154404.
- [4] LI B, HE X, JIN H Y, et al. Beneficial effects of *Dendrobium officinale* on metabolic hypertensive rats by triggering the enteric-origin SCFA-GPCR43/41 pathway[J]. Food Funct, 2021, 12(12): 5524-5538.
- [5] LYU G Y, SU J, CHEN S H. Current situation and prospect of antihypertensive pharmacology of traditional Chinese medicine[J]. Chin J Pharmacol Toxicol(中国药理学与毒理学杂志), 2016, 30(12): 1301-1311.
- [6] DENG D, WANG W, LI X L, et al. Research progress on mechanisms of Chinese materia medica in treatment of hypertension[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2017, 48(21): 4565-4570.
- [7] YANG Y Y, PANG B, LIU W K, et al. Discussion on metabolic hypertension based on spleen abscess theory of traditional Chinese medicine[J]. Beijing J Tradit Chin Med(北京中医药), 2017, 36(6): 532-534.
- [8] ORHAN I E. Phytochemical and pharmacological activity profile of *Crataegus oxyacantha* L. (hawthorn)-A cardiostonic herb[J]. Curr Med Chem, 2018, 25(37): 4854-4865.
- [9] MARTINELLI F, PERRONE A, YOUSEFI S, et al. Botanical, phytochemical, anti-microbial and pharmaceutical characteristics of hawthorn (*Crataegus monogyna* jacq.), Rosaceae[J]. Molecules, 2021, 26(23): 7266.
- [10] HU H M, WENG J J, ZHU Y C, et al. Analysis on composition principles of formulae containing Crataegi Fructus in dictionary of traditional Chinese medicine Prescriptions based on data mining[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(21): 2713-2720.
- [11] WU X F, WEI X H, WU Y Z, et al. Progress of target determination and mechanism of bioactive components of traditional Chinese medicine[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2022, 47(17): 4565-4573.
- [12] HSIN K Y, GHOSH S, KITANO H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83922.
- [13] RANA A, JAIN S, PURI N, et al. The transcriptional regulation of the human angiotensinogen gene after high-fat diet is haplotype-dependent: Novel insights into the gene-regulatory networks and implications for human hypertension[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0176373.
- [14] DINICOLANTONIO J J, O'KEEFE J H. Hypertension due to toxic white crystals in the diet: Should we blame salt or sugar?[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2016, 59(3): 219-225.
- [15] LIU C, KELLEMS R E, XIA Y. Inflammation, autoimmunity, and hypertension: The essential role of tissue transglutaminase[J]. Am J Hypertens(中华高血压杂志), 2018, 26(6): 598.
- [16] KORSAGER LARSEN M, MATCHKOV V V. Hypertension and physical exercise: The role of oxidative stress[J]. Medicina (Kaunas), 2016, 52(1): 19-27.
- [17] DEGHANI S, MEHRI S, HOSSEINZADEH H. The effects of *Crataegus pinnatifida* (Chinese hawthorn) on metabolic syndrome: A review[J]. Iran J Basic Med Sci, 2019, 22(5): 460-468.
- [18] ZHENG X W, LI X X, CHEN M, et al. The protective role of hawthorn fruit extract against high salt-induced hypertension in Dahl salt-sensitive rats: Impact on oxidative stress and metabolic patterns[J]. Food Funct, 2019, 10(2): 849-858.
- [19] ASGARY S, NADERI G H, SADEGHI M, et al. Antihypertensive effect of Iranian *Crataegus curvisepala* Lind.: A randomized, double-blind study[J]. Drugs Exp Clin Res, 2004, 30(5/6): 221-225.
- [20] YUAN Q H, XIE F, HUANG W, et al. The review of alpha-linolenic acid: Sources, metabolism, and pharmacology[J]. Phytother Res, 2022, 36(1): 164-188.
- [21] LEE W, KIM J, PARK E K, et al. Maslinic acid ameliorates inflammation via the downregulation of NF- κ B and STAT-1[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(2): 106.
- [22] YANG M, JIANG Z H, LI C G, et al. Apigenin prevents metabolic syndrome in high-fructose diet-fed mice by Keap1-Nrf2 pathway[J]. Biomedicine Pharmacother, 2018(105): 1283-1290.
- [23] QIN W, REN B, WANG S, et al. Apigenin and naringenin ameliorate PKC β II-associated endothelial dysfunction via regulating ROS/caspase-3 and NO pathway in endothelial cells exposed to high glucose[J]. Vasc Pharmacol, 2016(85): 39-49.
- [24] MUHAMMAD ABDUL KADAR N N, AHMAD F, TEOH S L, et al. Caffeic acid on metabolic syndrome: A review[J]. Molecules, 2021, 26(18): 5490.
- [25] KHUSNUTDINOVA E F, SMIRNOVA I E, GINIYATULLINA G V, et al. Inhibition of alpha-glucosidase by synthetic derivatives of lupane, oleanane, ursane and dammarane triterpenoids[J]. Nat Prod Commun, 2016, 11(1): 33-35.
- [26] LO S H, LI Y X, CHENG K C, et al. Ursolic acid activates the TGR5 receptor to enhance GLP-1 secretion in type 1-like diabetic rats[J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2017, 390(11): 1097-1104.
- [27] SHAUKAT B, MEHMOOD M H, MURTAZA B, et al. *Ajuga bracteosa* exerts antihypertensive activity in l-NAME-induced hypertension possibly through modulation of oxidative stress, proinflammatory cytokines, and the nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway[J]. ACS Omega, 2022, 7(37): 33307-33319.

- [28] YIN C, XU Y Y, CHEN G Y, et al. Efficacy of compound Dendrobium on PI3K/AKT/eNOS signaling pathway in hypertensive rats induced by "dietary disorders"[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2018, 43(11): 2345-2351.
- [29] MONTAIGNE D, BUTRUILLE L, STAELS B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(12): 809-823.
- [30] ABDEL-MONEIM A, EL-TWAB S M A, YOUSEF A I, et al. Modulation of hyperglycemia and dyslipidemia in experimental type 2 diabetes by gallic acid and *p*-coumaric acid: The role of adipocytokines and PPAR γ [J]. Biomedecine Pharmacother, 2018(105): 1091-1097.
- [31] ZHU Z Y, GAO T, HUANG Y, et al. Apigenin ameliorates hypertension-induced cardiac hypertrophy and down-regulates cardiac hypoxia inducible factor-1 α in rats[J]. Food Funct, 2016, 7(4): 1992-1998.
- [32] JIANG S, YANG G, ZHOU S, et al. Bisphenol A, S, and F exposure, *ESR1/2*, *CAT*, and *eNOS* genetic polymorphisms, and the risk of hypertension[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021(224): 112684.
- [33] KIM H I, QUAN F S, KIM J E, et al. Inhibition of estrogen signaling through depletion of estrogen receptor α by ursolic acid and betulinic acid from *Prunella vulgaris* var. *Lilacina*[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 451(2): 282-287.
- [34] MANOSALVA C, ALARCÓN P, GONZÁLEZ K, et al. Free fatty acid receptor 1 signaling contributes to migration, MMP-9 activity, and expression of IL-8 induced by linoleic acid in HaCaT cells[J]. Front Pharmacol, 2020(11): 595.
- [35] WANG Q C, YIN X, ZHOU L H, et al. New advances in studies on cardioprotective effects of luteolin[J]. China J Mod Med(中国现代医学杂志), 2020, 30(11): 57-60.
- [36] PARK H J, LEE C M, JUNG I D, et al. Quercetin regulates Th1/Th2 balance in a murine model of asthma[J]. Int Immunopharmacol, 2009, 9(3): 261-267.
- [37] LI B, LEI S S, LI H, et al. Systematic understanding the mechanisms of Ji Mai Tong tablet treatment on hypertension[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(1): 49-57.
- [38] LIS M, SZCZYPKA M, SUSZKO-PAWŁOWSKA A, et al. Hawthorn (*Crataegus monogyna*) phenolic extract modulates lymphocyte subsets and humoral immune response in mice[J]. Planta Med, 2020, 86(2): 160-168.
- [39] CHEN W W, YU Y Y, LIU Y, et al. Ursolic acid regulates gut microbiota and corrects the imbalance of Th17/Treg cells in T1DM rats[J]. PLoS One, 2022, 17(11): e0277061.
- [40] LIANG Y X, ZHANG Z, TU J Y, et al. γ -linolenic acid prevents lipid metabolism disorder in palmitic acid-treated alpha mouse liver-L2 cells by balancing autophagy and apoptosis via the LKB1-AMPK-mTOR pathway[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(29): 8257-8267.
- [41] SUNSHINE S B, DALLABRIDA S M, DURAND E, et al. Endostatin lowers blood pressure via nitric oxide and prevents hypertension associated with VEGF inhibition[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(28): 11306-11311.
- [42] WANG L, WU H W, XIONG L, et al. Quercetin downregulates cyclooxygenase-2 expression and HIF-1 α /VEGF signaling-related angiogenesis in a mouse model of abdominal aortic aneurysm[J]. Biomed Res Int, 2020(2020): 9485398.
- [43] LONG L L, LI Y B, YU S, et al. Scutellarin prevents angiogenesis in diabetic retinopathy by downregulating VEGF/ERK/FAK/src pathway signaling[J]. J Diabetes Res, 2019(2019): 4875421.
- [44] FANG J, ZHOU Q, LIU L Z, et al. Apigenin inhibits tumor angiogenesis through decreasing HIF-1 α and VEGF expression[J]. Carcinogenesis, 2007, 28(4): 858-864.
- [45] CHEN J L, KO W C. Relaxation of isolated Guinea-pig trachea by apigenin, a constituent of celery, *via* inhibition of phosphodiesterase[J]. Eur J Pharmacol, 2017(811): 129-133.
- [46] LEE S H, OK S H, KIM J Y, et al. Linolenic acid attenuates the vasodilation induced by acetylcholine in isolated rat aortae[J]. Dose Response, 2019, 17(4): 1559325819894148.
- [47] HE F, LIU H G, LUO W. The PI3K-Akt-HIF-1 α pathway reducing nasal airway inflammation and remodeling in nasal polypoidosis[J]. Ear Nose Throat J, 2021, 100(1): NP43-NP49.
- [48] MENG Z Y, LIU X H, LI T, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin negatively regulates IL-17/IL-23 axis-mediated inflammatory responses in T2DM with NAFLD via the AMPK/mTOR/autophagy pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2021(94): 107492.
- [49] ENGIN H B, GURSOY A, NUSSINOV R, et al. Network-based strategies can help mono- and poly-pharmacology drug discovery: A systems biology view[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(8): 1201-1207.
- [50] CAO Z X, CHEN Y L, LI W X, et al. Study on the toxicological mechanism of Psoraleae Fructus induced liver injury based on network pharmacology and cell experiment[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2022, 39(16): 2052-2062.
- [51] ZHANG X Y, ZHANG Y M, LIU M L, et al. Application of virtual screening technology in the research of traditional Chinese medicine[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2022, 31(17): 1676-1683.

收稿日期: 2022-09-16
(本文责编: 陈怡心)