

• 论 著 •

基于网络药理学探索天麻的降血压作用机制*

蔡顺碧¹, 覃 松^{2△}(1. 开阳县中西医结合医院治未病科, 贵州 贵阳 550300; 2. 遵义医科大学
附属医院重症医学科, 贵州 遵义 563000)

[摘要] **目的** 通过网络药理学探究天麻在降血压方面的潜在机制。**方法** 从 Disgenet 和 GeneCards 数据库获取原发性高血压的靶点, 天麻成分的靶点来自 BATMAN-TCM 数据库; 通过筛选疾病靶点和药物成分靶点的交集, 确定候选“药物-疾病”靶点; 利用 ExpressAnalyst 网站进行基因本体富集分析, 并采用 WebGestalt 进行京都基因与基因组百科全书富集分析, 筛选前 10 位信号通路。使用 STRING 数据库构建蛋白质相互作用网络, 并通过 Cytoscape 筛选前 10 个关键靶点。借助 Cytoscape 软件构建“药物-成分-靶点-疾病”和“成分-靶点-通路”网络图。**结果** 共筛选出原发性高血压的疾病靶点 207 个, 筛选出天麻的活性成分 14 种, 其中 8 种成分能调控原发性高血压的 27 个疾病靶点。这些靶点主要富集在昼夜节律、血管收缩、细胞钙离子稳态、节律性等生物进程中; 涉及的分子功能包括核受体活性、细胞因子活性和激素活性等; 靶点分布的细胞组分主要为胞质外区域。信号通路包括长寿信号通路、恰加斯病信号通路、神经活性配体-受体互作信号通路、白细胞介素-17 炎性信号通路等。天麻的主要活性成分, 如 4-羟基苜蓿、北豆根碱、蔗糖、间羟基苯甲酸、 γ -谷甾醇通过调控 TNF、PPARG、INS、ADIPOQ、NFKB1、MMP9、SERPINE1、IFNG 8 个关键靶点, 影响前 10 个关键信号通路, 从而调控原发性高血压。**结论** 天麻作为一种传统中药降压机制, 涉及了多成分、多靶点和多通路的网络调控。

[关键词] 天麻; 原发性高血压; 降血压; 网络药理学

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.23.002

中图法分类号: R544.1; R282.71

文章编号: 1009-5519(2024)23-3967-06

文献标识码: A

Exploring the hypotensive mechanisms of action of tianma based on network pharmacology*

CAI Shunbi¹, QIN Song^{2△}

(1. Department of Preventive Medicine, Kaiyang Hospital of Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Guiyang, Guizhou 550300, China; 2. Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the potential mechanisms of asparagus in lowering blood pressure through cyberpharmacology. **Methods** The targets of essential hypertension were obtained from Disgenet and Genecards databases, and the targets of tianma components were obtained from the BATMAN-TCM database; candidate “drug-disease” targets were identified by screening the intersection of disease targets and drug component targets. The top 10 signaling pathways were screened by using ExpressAnalyst for gene ontology enrichment analysis and WebGestalt for Kyoto Gene and Genome Encyclopedia enrichment analysis. Protein interaction networks were constructed using the STRING database and the top 10 key targets were screened by Cytoscape. Cytoscape software was used to construct “drug-component-target-disease” and “component-target-pathway” network diagrams. **Results** A total of 207 disease targets of essential hypertension were screened, and 14 active components of Tianma were screened, of which 8 components could regulate 27 disease targets of essential hypertension. These targets were mainly enriched in circadian rhythms, vasoconstriction, cellular calcium homeostasis, rhythmicity and other biological processes; the molecular functions involved included nuclear receptor activity, cytokine activity and hormone activity, and the targets were mainly distributed in the extracellular cytoplasmic region. Signaling pathways include longevity signaling pathway, Chagas

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81960362); 贵州省科技厅基础研究项目(黔科合基础-ZK[2022]一般 660)。

作者简介: 蔡顺碧(1984—), 本科, 主治医师, 主要从事大健康管理工。△ 通信作者, E-mail: 120647053@qq.com。

disease signaling pathway,neuroactive ligand-receptor interaction signaling pathway,interleukin-17 inflammatory signaling pathway and so on. The main active ingredients of Tianma,such as 4-hydroxybenzylamine,norbornanine,sucrose,m-hydroxybenzoic acid, γ -sitosterol,affect the first 10 key signaling pathways through the modulation of 8 key targets of TNF,PPARG,INS,ADIPOQ,NFKB1,MMP9,SERPINE1,and IFNG,thus modulating essential hypertension. **Conclusion** The antihypertensive mechanism of tianmu,a traditional Chinese medicine,involves a network of multi-components,multi-targets and multi-pathways regulation.

[Key words] Tianma; Essential hypertension; Lowering blood pressure; Network pharmacology

原发性高血压是临床常见的慢性疾病,发病率、病死率均较高^[1];可继发心血管疾病、脑卒中、肾脏损伤等^[2]。原发性高血压发病机制不明确,与基因、环境、生活方式等因素有关^[3-4]。高血压控制涉及多方面干预,包括生活方式改变、药物干预等^[3]。近年来,人们对补充和替代疗法的兴趣日益浓厚,特别是使用中医药控制和管理高血压^[5-6]。中医在治疗包括高血压在内的各种疾病方面具有悠久的历史和丰富的临床经验。天麻是中医用于高血压管理的著名草药之一^[7-8],其是一种多年生草本植物,原产于东亚,特别是中国和日本,药用价值主要体现在其黄白色或淡黄色肉质块茎状的根。天麻味甘,具有补益、和中、缓急等功效;性平,既不寒凉也不温热,适用于各种体质、多种病症,在中药配伍方面具有重要地位。天麻在中医药中被归类为肝经、脾经,能调理肝脾功能,平肝息风,具有镇静、解痉、缓解头痛、眩晕、改善认知等特性^[9-10],并被认为可通过其独特的特性和作用机制对血压调节产生益处^[11-12]。天麻在高血压控制中的疗效归因于其多样化的生物活性化合物和药理作用,涉及血管收缩、神经效应、抗炎等,使其成为纳入高血压综合管理方法有希望的候选者^[13-14];但目前其降压机制的研究仍较少见。因此,有必要进一步探索分析天麻的活性成分及效应靶点、信号通路等,以阐明其降压的具体机制,对其在心血管疾病中应用的循证医学策略提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 从 Disgenet 和 GeneCards 数据库获取原发性高血压的靶点、BATMAN-TCM 数据库获取天麻成分靶点作为研究对象。

1.2 方法

1.2.1 原发性高血压的靶点与天麻成分靶点分析 检索 Disgenet 数据库(<https://www.disgenet.org/search>),关键词为 Essential Hypertension,选择 Summary of Gene-Disease Associations,筛选与原发性高血压发病相关的基因;检索 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>),关键词为 Essential Hypertension,筛选与高血压相关性评分大于 5 分的基因,并将 3 个数据库检索结果取交集。检索

BATMAN-TCM 数据库(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm>),关键词为 Tian ma。天麻成分靶点与高血压疾病靶点取交集分析得到天麻治疗高血压的潜在靶点。高血压疾病靶点交集及天麻成分治疗高血压的潜在靶点交集利用微生信在线生物信息学分析、可视化云平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/login/>)绘制韦恩图。

1.2.2 基因本体(GO)、京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析 将筛选到的天麻治疗高血压疾病的靶点采用 ExpressAnalyst 网站(<https://www.expressanalyst.ca/>)选择 a list of gene IDs 分析模式,物种选择 Homo sapiens,ID 类型选择 official gene symbol,选择富集分析可视化模块,基于 ORA 过表达分析和 PATHER 数据库进行 GO 富集分析,包括分子功能、生物进程和细胞组分,用基因集网络图表示可视化,节点颜色越深统计学差异越大($P<0.05$)。于 WebGestalt 网站(<https://www.webgestalt.org/>)利用 ORA 过表达分析、Genomics 全基因组作为基因背景进行 KEGG 通路富集分析,用火山图进行可视化,横坐标用富集指数 $\log_2$ 表示,纵坐标以校正 P 值($FDR<0.05$ 表示,颜色越深表示富集到的基因数越多。

1.2.3 构建蛋白质相互作用(PPI)网络及关键靶点分析 应用 STRING 数据库 Version12.0,选择 Multi proteins 分析模块,将筛选得到的天麻活性成分治疗高血压的潜在靶点导入,物种选择 Homo sapiens,构建 full string network,PPI 置信度选择默认选项“中等置信度 0.4”,构建蛋白 PPI 网络。

1.2.4 筛选蛋白 PPI 中的前 10 位关键靶点 将 STRING 数据库构建的蛋白 PPI 导入 Cytoscape 3.10.0,并用插件 Cytohubba 中的 MCC 算法计算排名前 10 位的关键靶点。

1.2.5 天麻成分靶点与高血压疾病网络关系构建及可视化 分别将天麻成分、治疗高血压的靶点及其调控高血压相关通路的关键靶点导入 Cytoscape3.10.0,构建天麻-成分-靶点-高血压、成分-关键靶点-通路网络并进行可视化。不同颜色代表不同节点,关键靶点颜色越深表示在调控网络中起到的作用越关键。

2 结 果

2.1 原发性高血压疾病靶点与天麻成分靶点筛选
共筛选到疾病靶点 271 个。检索到天麻主要活性成分 14 种,包括蛇床子素[4-(4'-Hydroxybenzyloxy) Benzyl Methyl Ether]、对羟基苯甲醛(P-Hydroxybenzaldehyde)、 γ -谷甾醇(Gamma-Sitosterol)、对羟基苯甲醇(P-Hydroxybenzyl Alcohol)、间羟基苯甲酸(M-Hydroxybenzoic Acid)、股金醇棕榈酸酯(20-Hexadecanoylgingerol)、滇白珠苷(Gaultheroside A)、北豆根碱(Dauricine)、双(4-羟基苯基)醚[Bis(4-Hydroxybenzyl) Ether]、4-乙氧基甲基苯基-4'-羟基苯基醚(4-Ethoxymethylphenyl-4'-Hydroxybenzylether)、4-羟基-3-甲氧基苄醇(Vanillyl Alcohol)、蔗糖(Sucrose)、香茅醛(Citronellal)、4-羟基苄胺(4-Hydroxybenzylamine),对应疾病靶点 207 个。原发性高血压疾病靶点见图 1。

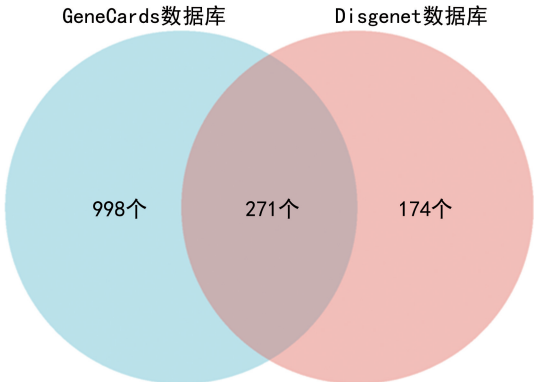


图 1 原发性高血压疾病靶点

2.2 天麻治疗原发性高血压的潜在靶点筛选 共筛

选到天麻调控高血压疾病的潜在靶点 27 个,即PPARG、TNF、BDKRB2、DRD3、MPO、NAMPT、PTGIS、CHGA、DRD2、ADRA2B、LPL、VDR、NR3C1、FGF23、SERPINE1、IFNG、DRD1、NFKB1、KL、INS、ADIPOQ、MMP9、CRP、SLC6A2、ROCK2、HTR2A、DBH。天麻调控高血压潜在靶点见图 2。

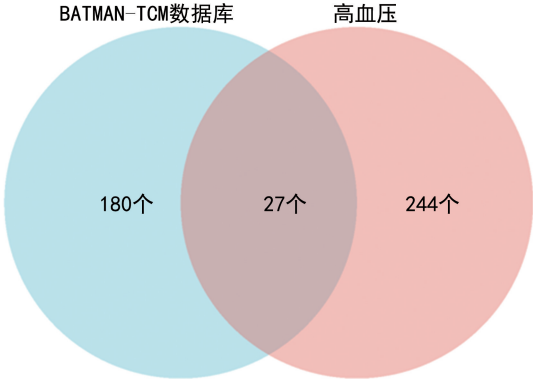


图 2 天麻调控高血压潜在靶点

2.3 潜在治疗靶点 GO、KEGG 富集分析 靶点所涉及的生物进程主要有昼夜节律、调控血管收缩、细胞钙离子稳态、节律性等;参与调节的分子功能主要有核受体活性、细胞因子活性、激素活性等;靶点分布的细胞组分主要为胞质外区域。KEGG 通路富集分析富集到 P 值(FDR) <0.05 的前 10 个信号通路为长寿信号通路、恰加斯病信号通路、神经活性配体-受体互作信号通路、白细胞介素-17(IL-17)炎症信号通路等。KEGG 富集分析前 10 位通路及富集到通路的靶点见表 1。

表 1 KEGG 富集分析前 10 位通路及富集到通路的靶点

基因集	通路名称	通路 靶点数 (个)	重叠 节点数 (个)	富集率 (%)	P	FDR	靶点
hsa04211	Longevity regulating pathway	89	5	17.484	7.63E-06	0.002	PPARG; NFKB1; KL; INS; ADIPOQ
hsa05142	Chagas disease (American trypanosomiasis)	102	5	15.255	1.49E-05	0.002	TNF; BDKRB2; SERPINE1; IFNG; NFKB1
hsa04080	Neuroactive ligand-receptor interaction	277	7	7.864	1.80E-05	0.002	BDKRB2; DRD3; DRD2; ADRA2B; NR3C1; DRD1; HTR2A
hsa04657	IL-17 signaling pathway	93	4	13.385	1.98E-04	0.016	TNF; IFNG; NFKB1; MMP9
hsa04066	HIF-1 signaling pathway	100	4	12.448	2.62E-04	0.016	SERPINE1; IFNG; NFKB1; INS
hsa04940	Type I diabetes mellitus	43	3	21.712	3.31E-04	0.016	TNF; IFNG; INS
hsa04930	Type II diabetes mellitus	46	3	20.296	4.04E-04	0.016	TNF; INS; ADIPOQ
hsa04961	Endocrine and other factor-regulated calcium reabsorption	47	3	19.864	4.31E-04	0.016	BDKRB2; VDR; KL

续表 1 KEGG 富集分析前 10 位通路及富集到通路的靶点

基因集	通路名称	通路 靶点数 (个)	重叠 节点数 (个)	富集率 (%)	P	FDR	靶点
hsa05030	Cocaine addiction	49	3	19.054	4.88E-04	0.016	DRD2;DRD1;NFKB1
hsa04071	Sphingolipid signaling pathway	118	4	10.549	4.93E-04	0.016	TNF;BDKRB2;NFKB1; ROCK2

2.4 构建关键靶点蛋白 PPI PPI 共有 27 个节点，110 条边，平均节点数为 8.15。排布越密集处的靶点 TNF、PPARG、SERPINE1、IFENG 等在机制调控中可能起到更为关键的作用。见图 3。

出排在前 10 位的关键靶点有 TNF、PPARG、INS、CRP、ADIPOQ、NFKB1、MMP9、SERPINE1、IFNG、MPO。颜色越深得分越高，排名越靠前。见图 4。

2.6 构建“天麻-成分-靶点-高血压”可视化网络图 数据库目前收录天麻活性成分中 8 种活性成分，即 γ -谷甾醇、间羟基苯甲酸、殷金醇棕榈酸酯、北豆根碱、4-羟基-3-甲氧基苄醇、蔗糖、香茅醛、4-羟基苄胺，可通过 27 个疾病靶点调控高血压。见图 5。

2.7 构建“成分-关键靶点-通路”网络图 天麻活性成分中筛选出 5 种主要活性成分，即 4-羟基苄胺、北豆根碱、蔗糖、间羟基苯甲酸、 γ -谷甾醇，能通过 8 个关键靶点，即 TNF、PPARG、INS、ADIPOQ、NFKB1、MMP9、SERPINE1、IFNG，调控前 10 位关键信号通路，介导对血压水平的调控。见图 6。

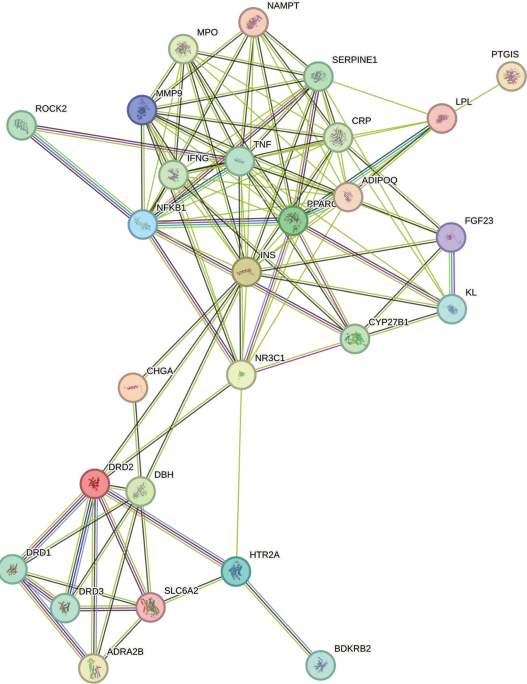


图 3 靶点蛋白 PPI 图

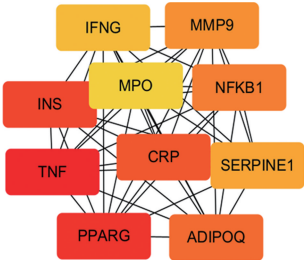


图 4 前 10 位关键靶点图

2.5 筛选蛋白 PPI 中的前 10 位的关键靶点 筛选

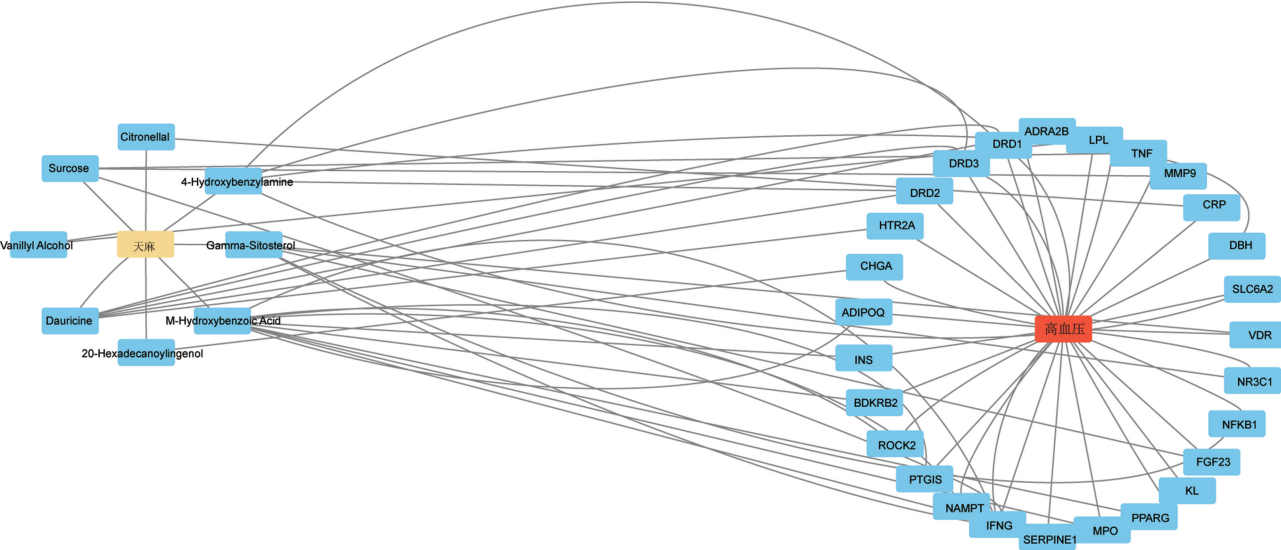
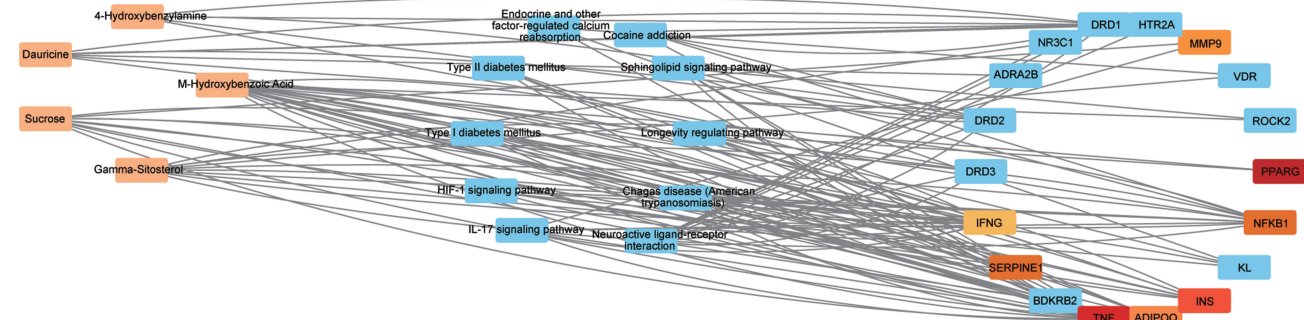


图 5 天麻-成分-靶点-高血压网络图

注：黄色节点为中药天麻，周围蓝色节点代表其中 8 种活性成分；红色节点为原发性高血压，周围蓝色节点为天麻活性成分所能调控的高血压靶点。



注:左边橙色节点为药物成分,中间蓝色节点为排前 10 位的信号通路;右边节点为疾病靶点,橙色至深红色的靶点为前 10 位关键靶点,颜色越深靶点越关键。

图 6 “成分-关键靶点-通路”网络图

3 讨 论

高血压发病率逐渐增加且年轻化,可继发全身多器官损害,给社会带来巨大经济负担^[13]。中药在调控疾病方面具有许多天然优势,可食用,可入药,从饮食习惯及治疗方面同时起到协同调控作用。天麻作为贵州地道药材,作为数千年来一直被使用的降压药方有足够的理论实践经验^[16-17],值得进一步研究其作用机制。

天麻作为一种传统中药材,降压作用已在多项研究中得到证实。天麻中的有效成分可能与多种高血压相关的信号通路相互作用,如血管紧张素-血管紧张素受体、交感神经系统、一氧化氮合酶等^[18-19]。这些相互作用可能导致血管舒张、心脏负荷减轻等生理效应,从而降低血压水平。另外,天麻可能通过调节血管内皮功能发挥降压作用。内皮细胞在血管壁中起着重要的调节作用,调节血管张力和血流。天麻可能通过抗氧化、抗炎等影响内皮细胞活性,促进内皮细胞增殖修复等,从而导致血管舒张,降低血压^[20]。既往研究为理解天麻的降压机制提供了宝贵的信息,但这些研究往往集中于单一成分或特定通路方面,缺乏对天麻整体作用机制的系统性认识。

网络药理学作为一种新兴的研究方法,能弥补传统研究的不足,具有以下显著优势:(1)是多维度的数据整合,具有系统性和全面性,能从整体视角揭示药物的整体治疗效应。本研究通过网络药理学的方法对天麻的降压作用机制进行了探索,结果显示,天麻中 14 种活性成分可对昼夜节律、血管收缩^[16]、钙离子稳态等进行调节,以起到降压效果。本研究结果显示,天麻可能通过多种成分、多途径发挥降压作用,其中多种活性成分可能具有协同降压功效。同时本研究还分析了天麻活性成分的多靶点作用机制。通过对潜在治疗靶点的 KEGG、GSEA、GO 富集分析,筛选出前 10 位关键信号通路及其关键靶点,发现天麻中有 5 种活性成分,即 4-羟基苄胺、北豆根碱、蔗糖、间羟基苯甲酸、 γ -谷甾醇,可通过 8 个关键靶点,即 TNF、PPARG、INS、ADIPOQ、NFKB1、MMP9、SER-

PINE1、IFNG,对前 10 个信号通路进行调控,从而控制血压水平。本研究通过网络药理学构建了“药物-成分-靶点-疾病”及“成分-关键靶点-通路”网络图,整合了天麻治疗高血压的多维度数据,更直观地体现了天麻控制高血压的整体机制效应。(2)数据互补。本研究通过整合天麻成分、疾病基因靶点、通路多层次的数据,揭示了天麻影响关键基因的降压调控网络,是对既往单一数据类型研究的补充,提供了更全面的药物作用机制理解。(3)预测性。网络药理学通过计算模型、网络分析预测天麻主要降压成分、靶点、通路等,对探索新的机制及为后续研究提供了方向,并有利于精准医疗及药物开发。

尽管网络药理学具有许多优势,但其在研究中也存在一些不足和挑战,如目前许多中药成分的生物活性数据和靶点数据仍不完善,中药成分复杂且多样,网络药理学在处理这些复杂数据时需不断改进算法和模型以适应复杂的生物体系。本研究虽揭示了天麻的一些重要活性成分及其潜在降压靶点、通路,但尚缺乏实验验证。因此,未来需进一步的体内外实验研究来支撑本研究的发现。天麻的降压作用机制可能是复杂、多方面的,还需更深入的研究全面理解其作用机制。

综上所述,天麻对血压的调控涉及多成分、多靶点、多信号通路的网络状作用机制。本研究初步探索了天麻成分对高血压靶点的调控网络关系及较为关键的活性成分、治疗靶点和信号通路,对天麻控制高血压的机制提供了更加深入的了解,能为治疗方案的开发及后续研究提供一定的理论依据。本研究为理解天麻的降压作用提供了一些新的视角和线索,但仍需进一步研究以揭示其作用机制的完整图景,支持其在高血压治疗中的临床应用。

参考文献

[1] FRANCO C, SCIATTI E, FAVERO G, et al. Essential hypertension and oxidative stress: Novel future perspectives[J]. Int J Mol Sci,

2022,23(22):14489.

[2] ZHANG R M,MCNERNEY K P,RIEK A E,et al. Immunity and hypertension[J]. *Acta Physiol (Oxf)*,2021,231(1):e13487.

[3] SHI Z Y,ZHAO Z,ZHU P Y,et al. Types of milk consumed and risk of essential hypertension;A 2-sample Mendelian randomization analysis[J]. *J Dairy Sci*,2023,106(7):4516-4523.

[4] DIKALOVA A E,PANDEY A,XIAO L,et al. Mitochondrial deacetylase Sirt3 reduces vascular dysfunction and hypertension while Sirt3 depletion in essential hypertension is linked to vascular inflammation and oxidative stress[J]. *Circ Res*,2020,126(4):439-452.

[5] SONG Y,LI J L,ISTVÁN B,et al. Current evidence on traditional Chinese exercises for quality of life in patients with essential hypertension: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*,2020,7:627518.

[6] LAI X I,DONG Z Y,WU S X,et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine compared with losartan for mild essential hypertension:A randomized, multicenter, Double-Blind, noninferiority trial [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*,2022,15(3):e007923.

[7] CHEN X,LI L,XU X,et al. Tianma gouteng decoction combined with Qiju dihuang pill for the treatment of essential hypertension [J]. *Medicine (Baltimore)*,2020,99(29):e21157.

[8] KE Y F,PU J B,ZHENG J X. Essential hypertension treated by wuling powder and modified tianma gouteng decoction:A cohort study without controls[J]. *Complement Ther Med*,2013,21(6):609-612.

[9] ZHOU H B,LU S Z,YU Z S,et al. Mechanisms for the biological activity of *Gastrodia elata* Blume and its constituents:A comprehensive review on sedative-hypnotic, and antidepressant properties [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123:155251.

[10] MISHRA M,HUANG J,LEE Y Y,et al. *Gastrodia elata* modulates amyloid precursor protein cleavage and cognitive functions in mice [J]. *Biosci Trends*,2011,5(3):129-138.

[11] ZHANG D Y,CHENG Y B,GUO Q H,et al. Treatment of masked hypertension with a Chinese herbal formula: A randomized, placebo-controlled trial[J]. *Circulation*,2020,142(19): 1821-1830.

[12] ZHANG H H,SUN Y T,ZOU Y Q,et al. Stigmasterol and gastrodin,two major components of banxia-baizhu-tianma decoction, alleviated the excessive phlegm-dampness hypertension by reducing lipid accumulation [J]. *J Ethnopharmacol*,2024,319(Pt 2):117193.

[13] CHEN C,GUO C,GAO J,et al. Vasorelaxant and antihypertensive effects of Tianshu Capsule on rats:An in vitro and in vivo approach[J]. *Biomed Pharmacother*,2019,111:188-197.

[14] XIAO G R,TANG R,YANG N,et al. Review on pharmacological effects of gastrodin [J]. *Arch Pharm Res*,2023,46(9/10):744-770.

[15] SCHUTTE A E,SRINIVASAPURA VENKATESHMURTHY N,MOHAN S,et al. Hypertension in low-and middle-income countries[J]. *Circ Res*,2021,128(7):808-826.

[16] TAN C S,LOH Y C,NG C H,et al. Anti-hypertensive and vasodilatory effects of amended Banxia Baizhu Tianma Tang[J]. *Biomed Pharmacother*,2018,97:985-994.

[17] ZHANG H W,TONG J,ZHOU G M,et al. Tianma gouteng yin formula for treating primary hypertension[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2012(6):CD008166.

[18] JIN M,CAO B,LIN C,et al. Tianma gouteng decoction exerts pregnancy-protective effects against preeclampsia via regulation of oxidative stress and NO signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2022,13:849074.

[19] DENG L H,LIU W,XU Q,et al. Tianma gouteng decoction regulates oxidative stress and inflammation in Ang II-induced hypertensive mice via transcription factor EB to exert anti-hypertension effect[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022,145:112383.

[20] XU N,LI M C,WANG P,et al. Spectrum-Effect relationship between antioxidant and anti-inflammatory effects of banxia baizhu tianma decoction: An identification method of active substances with endothelial cell protective effect [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 823341.

(收稿日期:2024-05-27 修回日期:2024-08-28)