

基于TRPC3/6/NOX2/4信号通路探究丹参提取物改善 高脂高糖致代谢型高血压大鼠血压的作用机制

陈昶¹, 吴宏宇¹, 李玲¹, 姜约博¹, 张盛², 陈云娜^{2,3}, 陈卫东^{1,4}, 彭代银^{1,4}, 王雷^{1,4*}

(1. 安徽中医药大学药学院, 合肥 230012; 2. 安徽中医药大学中医学院, 合肥 230012;

3. 新安医学教育部重点实验室, 合肥 230012;

4. 省部共建安徽道地中药材品质提升协同创新中心, 合肥 230012)

[摘要] 目的: 基于网络药理学、蛋白质组学及实验验证探讨丹参治疗高脂高糖致代谢型高血压大鼠的机制。方法: 将30只雄性SD大鼠随机分成正常组、模型组、阳性药粉防己碱(Tet, 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹)组、丹参低剂量(DS-L, 4.5×10⁴ mg·kg⁻¹·d⁻¹)组、丹参高剂量(DS-H, 9.0×10⁴ mg·kg⁻¹·d⁻¹)组, 每组6只。除正常组外, 每组连续喂养高脂高糖饲料8周构建代谢型高血压模型, 造模成功后灌胃给药4周。监测血压和血脂相关指标, 超声心动图评估心脏功能; 采集胸主动脉及心脏组织样本进行病理学检查; 网络药理学结合蛋白质组学技术分析丹参治疗高血压的主要活性成分、潜在作用靶点及其干预机制; 检测胸主动脉和心脏组织中Ca²⁺浓度; 蛋白免疫印迹法检测瞬时受体电位阳离子通道(TRPC)3、TRPC6、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)2和NOX4蛋白的表达水平; 酶联免疫吸附测定法检测氧化应激相关指标和炎症因子水平, 包括超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β); 采用分子对接将丹参主要成分与TRPC3、TRPC6、NOX2和NOX4进行对接分析。结果: 实验验证结果表明, 与正常组比较, 模型组血压和血脂水平显著增加(P<0.01)。与模型组比较, DS-L组大鼠收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和平均动脉压(MAP)明显降低(P<0.05), 血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平明显降低(P<0.05), 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平显著升高(P<0.01), 而DS-H组和Tet组效果更显著(P<0.01); 改善血管壁增厚、心肌细胞损伤、胶原脂质沉积等; 网络药理学和蛋白质组学预测结果表明, 丹参治疗高血压的核心靶点为TRPC3、TRPC6、NOX2和NOX4, 核心通路包括钙信号、环鸟苷酸(cGMP)/cGMP依赖性蛋白激酶(PKG)信号及动脉粥样硬化相关通路等。分子机制实验验证结果表明, 与正常组比较, 模型组显著升高组织中Ca²⁺浓度, 加剧氧化应激和炎症反应, 并显著提高胸主动脉和心肌组织中TRPC3、TRPC6、NOX2和NOX4蛋白表达(P<0.01); 与模型组比较, DS-L组可以降低游离Ca²⁺浓度, 抑制IL-1β、TNF-α及SOD活性和MDA含量的表达(P<0.05), 胸主动脉和心肌组织中TRPC3、TRPC6、NOX2和NOX4蛋白表达水平明显降低(P<0.05), 但DS-H组和Tet组效果更显著(P<0.01); 同时其主要成分与高血压核心靶点具有较强的结合能。结论: 丹参可能通过调控TRPC3/6/NOX2/4信号通路改善氧化应激及减轻炎症反应, 改善高血压大鼠血压异常及心肌损伤。

[关键词] 高脂高糖致代谢型高血压; 丹参提取物; 瞬时受体电位阳离子通道3/6/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2/4(TRPC3/6/NOX2/4)信号通路; 氧化应激; 炎症

[中图分类号] R284; R259; R285 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2026)19-0217-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260201

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20260204.1621.004>

[网络出版日期] 2026-02-05 10:20:06 [增强出版附件] 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma Extract Regulates Blood Pressure in Rat Model of Metabolic Hypertension Induced by High-sugan and High-fat Diet via TRPC3/6/NOX2/4 Signaling Pathway

CHEN Chang¹, WU Hongyu¹, LI Ling¹, JIANG Yuebo¹, ZHANG Sheng², CHEN Yunna^{2,3},

[收稿日期] 2025-11-06

[基金项目] 安徽省教育厅科学研究项目(2025AHGXZK30642); 新安医学教育部重点实验室开放课题(2024xayx13); 省部共建安徽道地中药材品质提升协同创新中心课题资助项目-青年人才托举工程项目(xtcx202410); 安徽省高校科研计划项目(2022AH050533)

[第一作者] 陈昶, 在读硕士, 从事中药药物代谢动力学研究, E-mail: 972848304@qq.com

[通信作者] * 王雷, 博士, 副教授, 从事道地药材品质提升与药物体内过程研究, Tel: 0551-68129066, E-mail: wanglei@ahtcm.edu.cn

CHEN Weidong^{1,4}, PENG Daiyin^{1,4}, WANG Lei^{1,4*}

- (1. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China;
2. School of Traditional Chinese Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China;
3. Key Laboratory of Xin'an Medicine, Ministry of Education, Hefei 230012, China;
4. Anhui Collaborative Innovation Center for the Quality Enhancement of Authentic Traditional Chinese Medicinal Materials, Co-built by Provincial and Ministerial Authorities, Hefei 230012, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the mechanisms of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* in treating metabolic hypertension induced by a high-sugar and high-fat diet in rats based on network pharmacology, proteomics, and animal experiments. **Methods:** Thirty male SD rats were randomized into the control, model, positive drug (tetrandrine, Tet, 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹), low-dose *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (DS-L, 45×10⁴ mg·kg⁻¹·d⁻¹), and high-dose *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (DS-H, 90×10⁴ mg·kg⁻¹·d⁻¹) groups. Except for the control group, each group was fed a high-fat and high-sugar diet for 8 weeks for the modeling of metabolic hypertension. Following successful modeling, drug interventions were conducted through gavage for 4 weeks. Blood pressure and lipid indicators were monitored, and cardiac function was assessed via echocardiography. Samples from the thoracic aorta and cardiac tissue were collected for histopathological examination. Network pharmacology analysis identified key active components, potential targets, and mechanisms of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* in treating hypertension. Proteomics technology was employed to analyze the differential proteins and major pathway targets to synergistically elucidate the antihypertensive mechanism of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*. Ca²⁺ concentrations in the thoracic aorta and cardiac tissue were measured. The protein levels of transient receptor potential cation channel (TRPC)3, TRPC6, NADPH oxidase (NOX)2, and NOX4 were quantified via Western blotting. The levels of oxidative stress markers and inflammatory factors, including superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-1 β (IL-1 β), were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Molecular docking analysis was performed for the main components of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* with TRPC3, TRPC6, NOX2, and NOX4. **Results:** The experimental results indicated that compared with the control group, the model group exhibited abnormally elevated blood pressure and increased lipid levels ($P<0.01$). Compared with the model group, the DS-L group exhibited reduced systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and mean arterial pressure (MAP) ($P<0.05$), decreased serum levels of triglycerides (TG), total cholesterol (TC), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($P<0.05$), and increased level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($P<0.01$). The DS-H and Tet groups showed more significant effects ($P<0.01$). Moreover, the interventions attenuated vascular wall thickening, myocardial cell injury, and collagen and lipid deposition. Network pharmacology and proteomics prediction results indicated that the core targets of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* in treating hypertension were TRPC3, TRPC6, NOX2, and NOX4, and the core pathways included calcium signaling, cyclic guanosine monophosphate (cGMP)/cGMP-dependent protein kinase (PKG) signaling, and atherosclerosis-related pathways. The molecular mechanism experiment results indicated that compared with the control group, the model group exhibited significantly elevated tissue Ca²⁺ concentrations, exacerbated oxidative stress and inflammatory responses, and upregulated protein levels of TRPC3, TRPC6, NOX2, and NOX4 in the thoracic aorta and myocardial tissue ($P<0.01$). Compared with the model group, DS-L reduced the free Ca²⁺ concentration, lowered the levels of IL-1 β , TNF- α , SOD, and MDA ($P<0.05$), and downregulated the protein levels of TRPC3, TRPC6, NOX2, and NOX4 in the thoracic aorta and myocardial tissue ($P<0.05$). DS-H and Tet exhibited more significant effects ($P<0.01$). Meanwhile, the main components of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* had strong binding affinity with the core targets of hypertension. **Conclusion:** *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* may ameliorate oxidative stress and mitigate inflammatory responses by regulating the TRPC3/6/NOX2/4 signaling pathway, thereby alleviating abnormal blood pressure abnormality and myocardial injury in hypertensive rats.

[Keywords] metabolic hypertension induced by a high-sugar and high-fat diet; *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* extract; transient receptor potential cation channel (TRPC)3/6/NADPH oxidase (NOX)2/4 signaling pathway; oxidative stress; inflammation

高血压是最常见的心血管疾病之一,以动脉血压持续升高,收缩压(SBP)≥140 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa),舒张压(DBP)≥90 mmHg为主要特征,严重威胁人类健康^[1-3]。在众多致病因素中,高脂高糖饮食的作用尤为突出。研究表明,长期高脂高糖饮食可以激活瞬时受体电位阳离子通道3/6/还原型

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2/4(TRPC3/6/NOX2/4)信号通路,在高血压发生中起关键作用^[4-5]。TRPC3/6通道开放导致Ca²⁺内流,进而激活NOX2/4复合物,大量生成活性氧(ROS)^[6-7];并且ROS通过氧化修饰会增强TRPC3/6通道的活性和开放,进一步促进Ca²⁺内流,从而在TRPC3/6通道与

NOX2/4之间形成“Ca²⁺-ROS-炎症循环”^[8-9]。该循环会直接引起血管平滑肌细胞内钙超载,并通过激活下游信号级联反应,引发血管的强烈且持续性收缩,进而促进血管平滑肌细胞的增殖与血管重构。因此,调节TRPC3/6/NOX2/4信号通路是治疗高脂高糖致代谢型高血压的关键。

中医药理论认为,“瘀血阻络、痰浊内蕴”是高血压中医病机之一^[10]。丹参为唇形科鼠尾草属植物,其干燥根及根茎入药,味苦,微寒,归心、肝经;具有活血化瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈等功效,临床常与抗压药配伍治疗高血压^[11-13]。丹参可改善血液流变性、降低血脂、保护血管内皮、减轻氧化应激损伤及炎症反应^[14]。然而,丹参水提物对高脂高糖致代谢型高血压的降压及心脏损伤的调控机制尚不明确。本研究旨在明确丹参对高脂高糖致代谢型高血压大鼠的降压作用及心肌损伤保护作用,并通过网络药理学、蛋白质组学及实验验证,确定其作用靶点通路,揭示其作用机制,为改善高血压患者血压异常和靶器官损伤提供理论依据。

1 材料

1.1 动物 30只SPF级雄性SD大鼠,6~7周龄,体质量200~220 g,由辽宁长生生物技术股份有限公司提供,动物生产合格证号SCXK(辽)2020-001。动物饲养于安徽中医药大学药学院实验动物中心,期间大鼠自由进食饮水,环境温度23~25℃,相对湿度50%~70%,明暗节律12 h/12 h。

1.2 伦理 动物实验经安徽中医药大学实验动物伦理委员会批准(批准号AHUCM-rats-2025003),并严格按照实验动物使用和保护的相关规定进行操作。

1.3 药材 所有丹参均采集于安徽省马鞍山市含山县。经安徽中医药大学俞年军教授鉴定为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* 的根及根茎。

1.4 药品与试剂 高脂高糖饲料,配方为54.6%常规鼠料、16.9%猪油、14%蔗糖、10.2%酪蛋白、2.1%预混料和2.2%麦芽糊精,并在每100 g饲料中加入鸡蛋1个,花生豆50粒(辽宁长生生物技术股份有限公司,批号20241024);粉防己碱(Tet,美国Target MOI公司,批号243258,纯度98%);钙离子显色检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号A293250507);丙二醇(MDA)含量检测试剂盒、超氧化物歧化酶(SOD)活性检测试剂盒(北京盒子生工科技有限公司,批号分别为10125062720、10125062830);大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细

胞介素-1 β (IL-1 β)酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(武汉瑞迪生物科技有限公司,批号分别为KD376050703202、KD608450703201);总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测定试剂盒(南京建成生物技术有限公司,批号分别为20241218、20241218、20241218、20241217);苏木素染液、醇溶伊红染液(珠海贝索生物技术有限公司,货号分别为BA4041、BA4022);马松(Masson)三色染色液(北京雷根生物技术有限公司,货号DC0032);中性树胶(无锡市江原实业技贸有限公司,货号ZLI-9516);TRPC6抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,货号18236-1-AP);TRPC3、NOX2、NOX4、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体(美国Immuno Way公司,货号分别为YT5520、YM8068、YM8112、YM8394)。

1.5 仪器 BP2010AUL型小动物无创血压仪(北京软隆生物技术有限公司);蛋白免疫印迹法(Western blot)Mini-proteanTetra型垂直蛋白电泳槽4胶系统、MiniTransblot型湿电转印系统、PowerpacBasic型基础型电源(美国Bio-Rad公司);VINNO6LAB型小动物超声成像系统(飞依诺科技公司);Perkin Elmer型酶标仪(珀金埃尔默股份有限公司);RE-52AA型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);LC-4016型低速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);TG16-WS型台式高速离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司);ZT-12M型生物组织自动脱水机、YB-7LF型生物组织包埋机、YT-7FB型生物组织摊烤片机(湖北亚光医疗器械有限公司);RM2016型切片机(德国Leica公司);DHG-9070型电热恒温鼓风干燥箱、GNP-9080型隔水式恒温培养箱(上海三发科学仪器有限公司);B004型黏附载玻片(安徽欣乐生物技术有限公司);CX41型显微镜(日本Olympus Corporation公司)。

1.6 数据库与软件 中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://tcmspw.com/tcmsp.php>); PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); SwissTargetPrediction 数据库(<http://www.Swisstargetprediction.ch>); Pharm Mapper 数据库(<http://lilabecust.cn/pharmmapper/index.html>); UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>);在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM, <https://www.omim.org/>);基因名片数据库(GeneCards, <https://www.genecards.org/>);DisGeNET数据库(<https://www.DisGeNET.org/>);蛋白互作网络分析数据库(String, <https://string-db.org/>)

<https://cn.string-db.org/>);注释、可视化和集成发现数据库(DAVID, <https://david-d.ncifcrf.gov/>); KOBAS3.0 数据库(<http://kobas.cbi.pku.edu.cn/>); Venny2.1 在线平台(<http://www.liuxiaoyuyuan.cn/>); 微生信在线平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)。

2 方法

2.1 丹参提取物的制备 将丹参切成小段,将丹参小段 200 g 置于 2 000 mL 水中,在 80 °C 下进行提取,提取 2 次(每次 1.5 h),合并提取液滤过,滤液在 60 °C 下减压浓缩至清膏。放冷至室温,然后加乙醇进行醇沉(乙醇含量 70%),静置,12 h 后取上清液进行减压浓缩至稠膏,并回收乙醇。将所得稠膏冷冻干燥至恒重^[16]。

2.2 动物造模和给药 在大鼠适应性喂养 1 周后,采用高脂高糖饲料喂养模拟人类高脂高糖饮食引起的代谢型高血压,连续喂养 8 周^[17]。每周记录血压及体质量,当造模大鼠 SBP≥140 mmHg, DBP≥90 mmHg 为造模成功^[12]。Tet 作为阳性药,因其作用机制便于与丹参提取物进行药效与机制对比,具有良好的科学对照价值。将 24 只造模成功的大鼠随机分为 4 组($n=6$):模型组、丹参低剂量(DS-L)组、丹参高剂量(DS-H)组和 Tet 组。依据 2020 年版《中华人民共和国药典》并结合人和大鼠表面积的换算公式,计算得出等效剂量为 4.5×10^4 mg·kg⁻¹。选择动物实验剂量为 DS-L 组(4.5×10^4 mg·kg⁻¹)、DS-H 组(9.0×10^4 mg·kg⁻¹)、Tet 组(50 mg·kg⁻¹);模型组(Model 组)和正常组(Control 组)大鼠($n=6$)给予等量的生理盐水。灌胃给药 4 周,期间每组动物可自由进食和饮水。

2.3 样品制备与动物处理 末次给药后进行取材,大鼠禁食不禁水 12 h,使用戊巴比妥钠溶液按 50 mg·kg⁻¹ 腹腔注射麻醉大鼠。腹主动脉采血法收集全血样本,静置 1 h,3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min(离心半径 16.2 cm,下同),收集血清保存-80 °C 备用。选取各组大鼠胸主动脉和心脏,在 4% 多聚甲醛中固定,在不同梯度乙醇中逐渐脱水,并包埋在石蜡中,用于组织学染色。其余组织液氮急冻后保存于-80 °C 备用。

2.4 血压测量 采用无创血压计监测喂养高脂高糖饲料前和喂养后 12 周大鼠的 SBP、DBP 和平均动脉压(MAP);在波形稳定后,测量大鼠尾根血压。

2.5 血脂指标测定 按照试剂盒说明书步骤分别检测各组大鼠血清中血清 TG、TC、LDL-C、HDL-C

的含量。

2.6 组织学染色 将石蜡包埋的组织切片成 4 μm 厚的切片,用苏木素-伊红(HE)和 Masson 染色进行组织学染色,并在扫描显微镜下进行观察和分析。每只大鼠的胸主动脉中随机选取 10 个部位进行检测。在×400 显微镜下,通过以下公式计算动脉壁的中层厚度:壁厚百分比(WT)=(内侧壁厚度×2/外径)×100%。

2.7 大鼠心脏超声图 将实验大鼠经吸入麻醉(4% 异氟烷诱导,1.5%~2% 异氟烷维持)后仰卧位固定,胸前区剃毛处理并涂抹超声耦合剂。全程使用加热垫维持体温 37 °C。采用高频超声探头(18 MHz)于胸骨旁获取标准切面:左室长轴切面定位后,旋转探头 90°采集乳头肌水平短轴切面。M 型超声取样线垂直室间隔测量左室舒张末期内径(LVIDd)、收缩末期内径(LVIDs)、舒张末期后壁厚度(LVPWd)、收缩末期后壁厚度(LVPWs),计算射血分数(EF)及缩短分数(FS)。所有图像均在呼气末采集,连续获取 3 个心动周期数据取均值。

2.8 网络药理学 采用 TCMSP(<http://tcmsp.com/tcmsp.php>)检索丹参的化学成分,以口服生物利用度(OB)≥30% 和类药性(DL)≥0.18 为初始阈值筛选出 29 种活性成分,并结合文献挖掘补充 TCMSP 未收录但具明确生物活性的化合物,所有结构均经 PubChem 数据库验证。将所获成分的 SMILES 结构式上传至 SwissTargetPrediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch>)预测活性靶点,整合 TCMSP 直接靶点信息后经 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)转换为标准人类基因符号(Gene Symbol),剔除重复及无人类同源基因靶点后构建丹参候选靶点数据集。以“Hypertension”为关键词在 GeneCards(<https://www.genecards.org/>)和 OMIM 数据库(<https://omim.org/>)系统检索高血压疾病靶点,合并去重并标准化后获得疾病靶点库。绘制维恩图,取丹参靶点与疾病靶点的交集作为核心分析数据集。将该交集靶点导入 STRING 12.0 数据库(<https://string-db.org/>),设置物种为“Homo sapiens”、设定交互置信度阈值为 0.7,构建 PPI 网络,并通过 Cytoscape 3.10.4 软件配合 CytoHubba,以 Degree 方法筛选关键靶点,并构建“成分靶点-疾病基因”相互作用网络图。采用 KOBAS 3.0 数据库(<http://kobas.cbi.pku.edu.cn/>)对核心靶点进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析,运用微生信在线平台

(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)生成气泡图,并通过SankeyMATIC在线工具(<https://sankeymatic.com/>)绘制可视化靶点-通路互作关系。

2.9 蛋白质组学分析 蛋白质组学分析采用Orbitrap Exploris 480型高分辨质谱仪。将Control组、Model组和DS-H组的胸主动脉组织样本经裂解、还原、烷基化后,使用胰蛋白酶于37℃酶解过夜。肽段经C₁₈ StageTip脱盐后,通过纳升液相色谱分离,并在质谱仪中以数据依赖采集(DDA)模式进行分析。全扫描(MS1)分辨率为120 000,MS2扫描分辨率为15 000。原始数据使用MaxQuant软件(v2.0.3.0)检索UniProt数据库进行鉴定与无标记定量(LFQ),鉴定阈值设定为肽段和蛋白质水平错误发现率(FDR)<1%。为了鉴定差异表达的蛋白质(DEP),使用的倍数变化(FC)阈值>2,*P*值阈值<0.05。差异表达蛋白的生物信息学分析主要集中在鉴定、表达差异和功能分析。

2.10 组织钙离子浓度测定 将大鼠胸主动脉及心脏组织剪碎,经磷酸盐缓冲液(PBS)清洗后,随后加入裂解液,于37℃孵育30 min,制成组织悬液。以16 000 r·min⁻¹离心5 min,取上清液依据试剂盒说明书,通过比色法在570 nm波长下测定游离钙离子浓度。

2.11 Western blot检测相关指标蛋白表达情况

将大鼠胸主动脉及心脏制成组织悬液,根据蛋白定量法(BCA)蛋白定量试剂盒说明书,利用酶标仪检测吸光度来计算蛋白浓度。完成定量后,按照4:1加入5×蛋白上样缓冲液,100℃下加热10 min进行蛋白热变性,在-20℃下储存备用。制备分离凝胶后,载样并进行电泳转移膜。用脱脂奶粉密封后,分别加入相应的TRPC3、TRPC6、NOX2、NOX4和GAPDH一抗(1:1 000),4℃孵育过夜。加入二抗(1:10 000)室温孵育1 h。避光条件下配制极超敏增强化学发光法(ECL)发光液显影,均匀敷于聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上,即可显影,最后用Image J软件分析蛋白表达。

2.12 ELISA测定炎症因子和氧化应激指标 将胸主动脉和心脏组织上清液在4℃下以2 500 r·min⁻¹离心20 min后,除去沉淀物,并立即对样品进行分析。使用ELISA试剂盒测定炎症因子TNF-α、IL-1β和氧化应激指标SOD活性、MDA含量的水平。

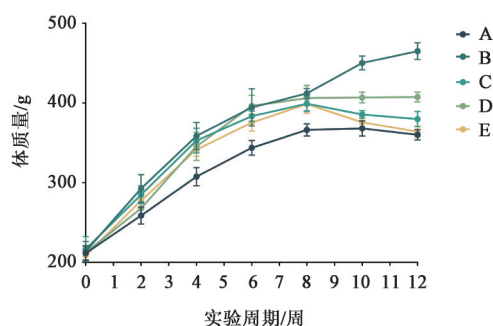
2.13 分子对接 从PubChem数据库获得化合物的3D结构,并且从RCSB蛋白质数据库(<https://www.rcsb.org/>)检索靶蛋白的结构。使用AutoDock Tools

1.5.7版进行化合物和蛋白质之间的亲和力预测。最后使用PyMOL软件可视化对接结果。

2.14 统计学分析 采用SPSS 22.0和GraphPad 10.1软件进行统计分析,数据表示为 $\bar{x} \pm s$,使用单因素方差分析进行不同组间的差异分析,*P*<0.05为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 丹参恢复高脂高糖致代谢型高血压大鼠血压及血脂异常 为观察丹参对代谢型高血压大鼠的血压和血脂的影响,采用高脂高糖饮食构建高血压大鼠模型,动物体质量变化见图1。



注: A. Control组; B. Model组; C. Tet组; D. DS-L组; E. DS-H组(图2-图7同)

图1 各组大鼠整个实验期间的体质量($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 1 Body weight of rats in each group during whole experimental period ($\bar{x} \pm s, n=6$)

与Control组比较,Model组SBP、DBP显著升高(*P*<0.01);与Model组比较,DS-H组、DS-L组、Tet组SBP、DBP及血脂水平明显降低(*P*<0.05, *P*<0.01)。见表1、图2。胸主动脉HE染色结果显示,与Control组比较,Model组出现血管壁显著增厚(*P*<0.01);与Model组比较,DS-H组和Tet组血管壁厚度明显降低(*P*<0.05, *P*<0.01)。见图3、表2。

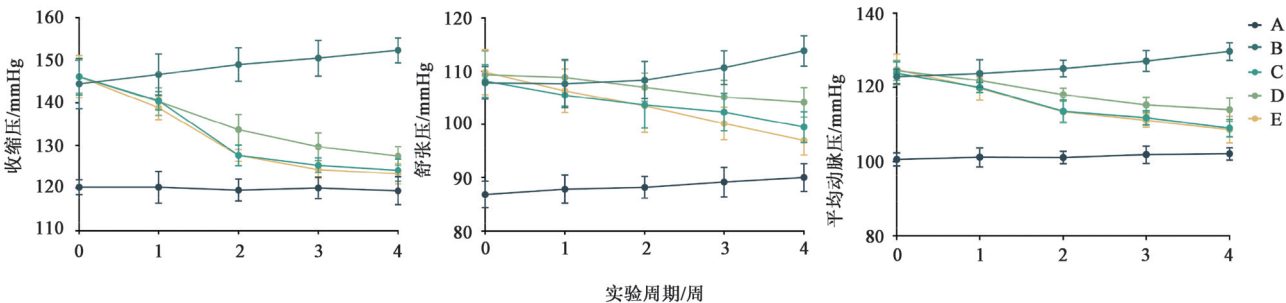
3.2 丹参恢复高脂高糖致代谢型高血压大鼠的心肌损伤及内皮功能障碍 超声心动图检测显示,与Control组比较,Model组EF%、FS%、LVPWs、LVIDd显著增加(*P*<0.01),LVPWd、LVIDs显著降低(*P*<0.01),其中EF%的升高,是由于心脏通过自身调节机制把更大的舒张末容积转化为更强收缩力,同时心肌肥厚增加收缩,进而导致交感神经-儿茶酚胺系统兴奋提供正性肌力驱动,这些代偿反应协同提升心室收缩,出现EF%升高的现象;与Model组比较,Tet组和DS-H组EF%、FS%、LVPWs、LVIDd明显降低(*P*<0.05, *P*<0.01),LVPWd、LVIDs明显升高(*P*<0.05, *P*<0.01),效果接近Tet组,并呈现剂量依赖性。见表3、表4、图4。

表1 丹参对各组大鼠血脂指标 TC、TG、HDL-C、LDL-C 的影响 (x̄±s, n=6)

Table 1 Effect of Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma (SMRR) on lipid profile indicators TC, TG, HDL-C and LDL-C in different groups of rats (x̄±s, n=6) mmol·L⁻¹

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	TC	TG	HDL-C	LDL-C
Control组		4.77±0.82	1.77±0.17	1.37±0.07	0.52±0.12
Model组		7.92±0.92 ²⁾	4.09±0.23 ²⁾	0.52±0.12 ²⁾	1.17±0.07 ²⁾
Tet组	50	5.88±0.85 ³⁾	2.22±0.25 ⁴⁾	0.90±0.22 ³⁾	0.79±0.06 ³⁾
DS-L组	4.5×10 ⁴	6.52±0.79 ³⁾	3.02±0.32 ⁴⁾	0.76±0.13 ³⁾	0.83±0.06 ⁴⁾
DS-H组	9.0×10 ⁴	5.33±0.72 ⁴⁾	2.33±0.25 ⁴⁾	1.16±0.17 ⁴⁾	0.61±0.04 ⁴⁾

注：与 Control组比较 ¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01; 与模型比较 ³⁾P<0.05, ⁴⁾P<0.01 (表2-表8同)



注：1 mmHg≈0.133 kPa

图2 丹参对各组大鼠给药4周后SBP、DBP、MAP水平的影响 (x̄±s, n=6)

Fig. 2 Effect of SMRR on four weeks after drug administration, SBP, DBP, and MAP of rats in each group (x̄±s, n=6)

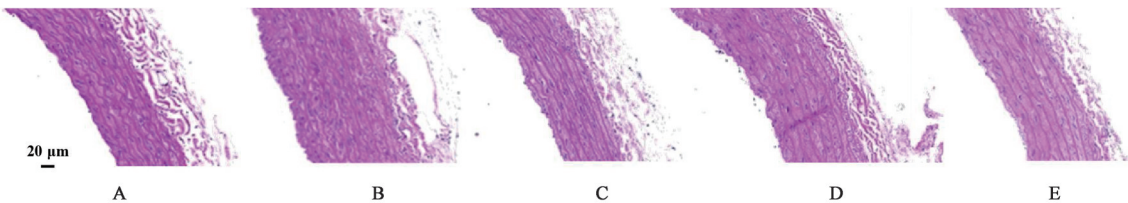


图3 丹参对各组大鼠胸主动脉壁厚度的影响 (HE, ×400)

Fig. 3 Effect of SMRR on thoracic aorta wall thickness in different groups of rats (HE, ×400)

表2 丹参对各组大鼠胸主动脉WT的影响 (x̄±s, n=6)

Table 2 Effect of SMRR on thoracic aorta WT in different groups of rats (x̄±s, n=6)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	WT/%
Control组		11.12±0.71
Model组		12.22±1.42 ²⁾
Tet组	50	11.82±0.61 ⁴⁾
DS-L组	4.5×10 ⁴	12.99±0.67
DS-H组	9.0×10 ⁴	11.70±0.66 ⁴⁾

HE 和 Masson 染色结果显示,与 Control 组比较,Model 组呈现典型纤维化-水肿共损伤:胶原容积分数升高,肌束间隙明显增宽并伴广泛肌浆空泡化;与 Model 组比较,DS-H 组显著改善胶原沉积,肌细胞水肿。见图 5。

3.3 丹参抗高血压的网络药理预测 通过数据库检索和文献调查,确定 744 种丹参中的潜在活性靶

表3 超声心动图测量丹参对各组大鼠 EF、FS 的影响 (x̄±s, n=6)

Table 3 Echocardiographic assessment of effect of SMRR on EF and FS in different groups of rats (x̄±s, n=6) %

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	EF	FS
Control组		81.33±4.02	46.88±2.63
Model组		95.75±4.58 ²⁾	64.86±4.10 ²⁾
Tet组	50	82.68±4.12 ⁴⁾	49.24±3.13 ⁴⁾
DS-L组	4.5×10 ⁴	86.97±3.60 ³⁾	52.85±3.80 ³⁾
DS-H组	9.0×10 ⁴	80.16±3.48 ⁴⁾	46.65±3.69 ⁴⁾

点,并收集 1 240 个与高血压相关的靶点。两者的交集产生了 193 个潜在治疗靶点。利用 STRING 数据库和 Cytoscape 软件进行拓扑分析,按 Degree 值筛选出自由度最高的筛选出前 16 个核心靶点,包括蛋白激酶 B(Akt)1、B 细胞淋巴瘤(Bcl)-2、TRPC3、NOX4、TRPC6 等,并构建活性成分-核心靶点网络图。KEGG 通路分析显示,丹参可能通过钙信号通

表4 丹参对各组大鼠LVPWs、LVPWd、LVIDs、LVIDd的影响
($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 4 Effect of SMRR on LVPWs, LVPWd, LVIDs, and LVIDd in different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	LVPWs	LVPWd	LVIDs	LVIDd
Control组		3.44±0.25	2.48±0.24	3.14±0.27	5.45±0.43
Model组		4.41±0.22 ²⁾	1.87±0.14 ²⁾	1.94±0.34 ²⁾	6.94±0.38 ²⁾
Tet组	50	3.66±0.31 ³⁾	2.30±0.19 ³⁾	2.78±0.26 ⁴⁾	5.66±0.32 ⁴⁾
DS-L组	4.5×10 ⁴	3.79±0.34	2.01±0.12	2.19±0.31 ⁴⁾	6.21±0.39
DS-H组	9.0×10 ⁴	3.55±0.31 ⁴⁾	2.37±0.18 ⁴⁾	2.84±0.37 ⁴⁾	5.66±0.21 ⁴⁾

路、环鸟苷酸(cGMP)/cGMP依赖性蛋白激酶(PKG)信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路等多条关键信号通路,发挥降压、抗炎、抗氧化、改善血管内皮功能及血管重塑的协同作用。此外,GO富集分析表明,这些靶点与心脏电兴奋-收缩耦联、心肌细胞动作电位传导等过程密切相关。见增强出版附加材料。

将得到的潜在的治疗靶点与丹参成分进行“成分-靶点”的结合。见增强出版附加材料。结果可见,丹参可通过钙信号、cGMP/PKG、PI3K/Akt等信号通路,同时作用于Akt1、Bcl-2、TRPC3等多个核心靶点,从而协同调控炎症反应、氧化应激、血管内皮功能等生物学过程,全面阐明丹参“多成分-多靶点-多通路”干预疾病的分子机制。

3.4 丹参改善高脂高糖致代谢型高血压大鼠胸主动脉蛋白质谱异常 基于TMT定量蛋白质组学技术的分析,以 $P<0.05$ 为显著性标准,并结合FC进行量化评估, $FC\geq 2$ 作为蛋白质显著上调的判定阈值, $FC\leq 1/2$ 作为显著下调的判定阈值。Model组与Control组比较共鉴定到197个差异蛋白,其中119个为Model组特有,表明高血压模型构建成功;DS-H组有35个特有蛋白,且与Model组大量重叠。主成分分析显示,PC1和PC2的方差贡献率分别为37.6%和18.0%,各组样本分离明显,Model组与Control组距离最远,DS-H组位于两者之间,表明丹参部分逆转了模型诱导的蛋白表达变化。火山图显示,与Control组比较,Model组有291个显著差异蛋白(上调119个,下调172个),可能参与血压调节、血管收缩和炎症反应。与Model组比较,DS-H组有95个显著差异蛋白(上调43个,下调52个),其中TRPC3和TRPC6等TRPC家族蛋白表达显著变化。见增强出版附加材料。

热图聚类分析显示,所有样本按分组清晰聚为三大簇,DS-H组蛋白表达谱与Model组接近,但与Control组的差异显著缩小,进一步证实丹参对高血压模型蛋白质表达紊乱的纠正作用。见增强出版附加材料。

差异表达蛋白的KEGG和GO分析显示,这些蛋白可能通过PPAR信号通路、钙信号通路、cGMP、PKG信号通路和肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)

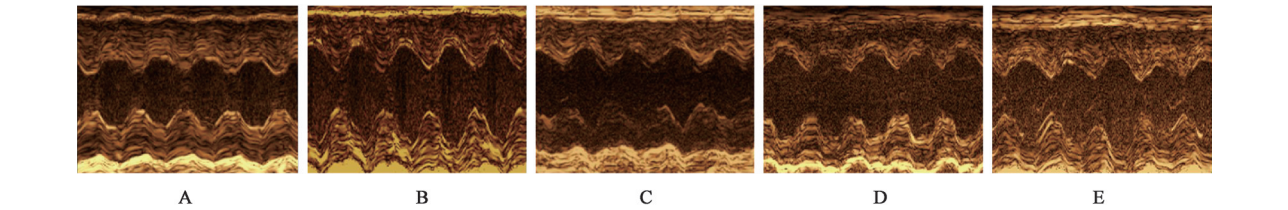


图4 丹参对各组大鼠超声心动图的影响
Fig. 4 Effect of SMRR on echocardiography of rats in each group

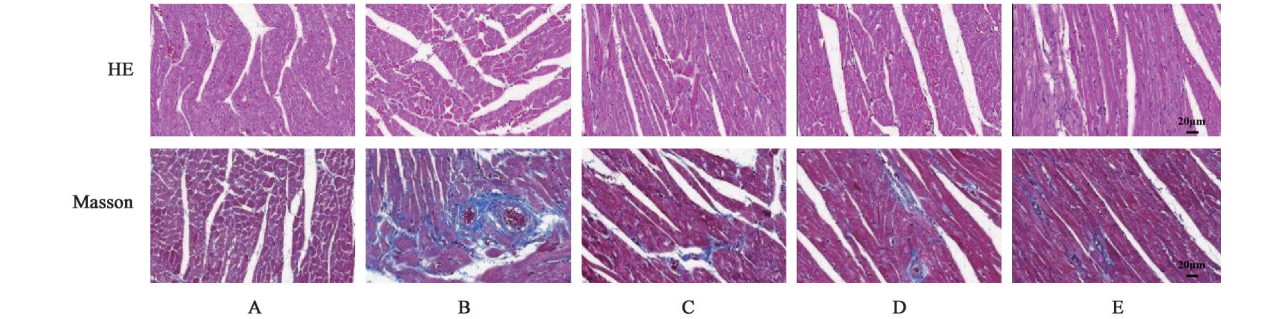


图5 丹参对各组大鼠心肌组织纤维化的影响($\times 400$)
Fig. 5 Effect of SMRR on myocardial tissue fibrosis of rats in each group ($\times 400$)

相关通路发挥抗炎、抗氧化及改善血管内皮功能的作用,与网络药理学分析高度一致,验证了丹参的多通路、多靶点作用机制。见增强出版附加材料。

3.5 丹参改善高脂高糖致代谢型高血压大鼠胸主动脉及心肌组织钙超载 为验证网药和组学结果,本实验检测胸主动脉及心肌组织中的游离Ca²⁺浓度。与Control组比较,Model组胸主动脉和心肌中游离Ca²⁺浓度显著升高($P<0.01$),表明高脂高糖致代谢型高血压可导致胸主动脉钙超载。与Model组比较,Tet组、DS-L组和DS-H组游离Ca²⁺浓度均显著降低($P<0.01$),随着丹参剂量增加,游离Ca²⁺浓度逐渐降低,且DS-H组与Tet组效果相当。见表5。

3.6 丹参改善高脂高糖致代谢型高血压大鼠氧化应激及炎症因子的过度分泌 丹参可呈剂量依赖性地逆转高脂高糖诱导的代谢型高血压模型中氧化应激与炎症因子的过度激活。实验结果显示,与Control组比较,Model组血清SOD活性、MDA含量显著升高($P<0.01$),提示氧化应激明显加剧;对促炎

表5 丹参对各组大鼠胸主动脉和心肌中游离Ca²⁺浓度的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 5 Effect of SMRR on free Ca²⁺ concentration in thoracic aorta and myocardium of different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	胸主动脉游离Ca ²⁺ 浓度	心肌游离Ca ²⁺ 浓度
Control组		33.46±1.46	146.97±16.18
Model组		64.15±4.24 ²⁾	275.98±15.60 ²⁾
Tet组	50	32.93±2.82 ⁴⁾	180.26±13.69 ⁴⁾
DS-L组	4.5×10 ⁴	45.53±1.55 ⁴⁾	233.86±11.43 ⁴⁾
DS-H组	9.0×10 ⁴	32.35±1.47 ⁴⁾	175.52±15.56 ⁴⁾

细胞因子检测结果显示,IL-1 β 与TNF- α 水平显著提升($P<0.01$),证实发生了炎症反应。与Model组比较,DS-H组SOD活性与MDA含量水平显著下调($P<0.01$),恢复氧化-抗氧化平衡;对促炎细胞因子检测结果显示,IL-1 β 和TNF- α 的表达显著下调($P<0.01$),炎症反应得到有效缓解。DS-H组的效果与Tet组相当。见表6。

表6 丹参对各组大鼠的氧化应激和炎症水平的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 6 Effect of SMRR on oxidative stress and inflammatory levels in different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	SOD/U·g ⁻¹	MDA/nmol·g ⁻¹	IL-1 β /ng·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹
Control组		5.27±0.63	15.27±0.63	988.99±19.66	23.99±1.77
Model组		27.98±1.22 ²⁾	33.65±0.77 ²⁾	1 737.21±47.77 ²⁾	35.88±2.21 ²⁾
Tet组	50	7.10±0.72 ⁴⁾	17.10±0.72 ⁴⁾	1 093.78±31.64 ⁴⁾	11.11±0.46 ⁴⁾
DS-L组	4.5×10 ⁴	9.76±0.62 ⁴⁾	23.42±0.91 ⁴⁾	1 340.09±44.78 ⁴⁾	12.42±1.14 ⁴⁾
DS-H组	9.0×10 ⁴	7.18±0.65 ⁴⁾	17.18±0.65 ⁴⁾	827.19±36.19 ⁴⁾	7.52±0.83 ⁴⁾

3.7 丹参通过抑制TRPC3/6/NOX2/4信号通路下调钙超载、氧化应激及炎症反应,改善大鼠心血管功能

Western blot结果显示,与Control组比较,Model组中胸主动脉和心脏中TRPC3、TRPC6、NOX2和NOX4蛋白的表达显著增强($P<0.01$),表明这些通路被过度激活;与Model组比较,DS-H组和Tet组上述蛋白的表达明显降低($P<0.05, P<0.01$),DS-H组的蛋白表达已接近Control组水平与Tet组效果相当,并呈现剂量依赖性。见图6、图7和表7、表8。

3.8 分子对接验证 选择丹参素、丹酚酸B、迷迭香酸、原儿茶醛、丹参酮Ⅱ_A和丹参酮Ⅰ作为分子对接候选。这些成分涵盖2020年版《中华人民共和国药典》所规定的丹参主要化学模块,即酚酸类(水溶性)和丹参酮类(脂溶性),并且在既往的血清药代动力学研究中均显示出较高的体内暴露水平^[18-19]。因此,以这6种成分为配体,系统评估其与TRPC3/6/NOX2/4的直接结合特征。结果显示,结合能小

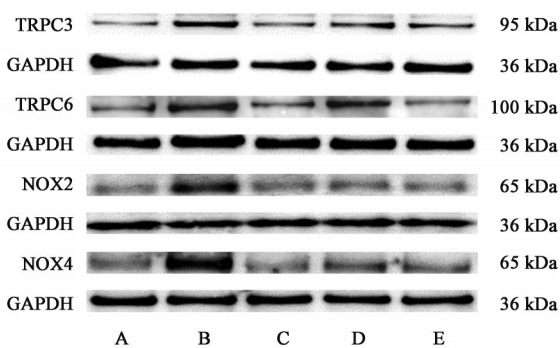


图6 各组大鼠胸主动脉中TRPC3、TRPC6、NOX2、NOX4蛋白表达电泳

Fig. 6 Electrophoresis of TRPC3, TRPC6, NOX2, and NOX4 proteins expression in thoracic aorta of rats in each group

于-5.0 kJ·mol⁻¹表明受体与配体之间具有良好的结合活性。见表9。

结果显示丹参中的6种活性成分与TRPC3、TRPC6的结合能比NOX2、NOX4的更小。见增强出版附加材料。

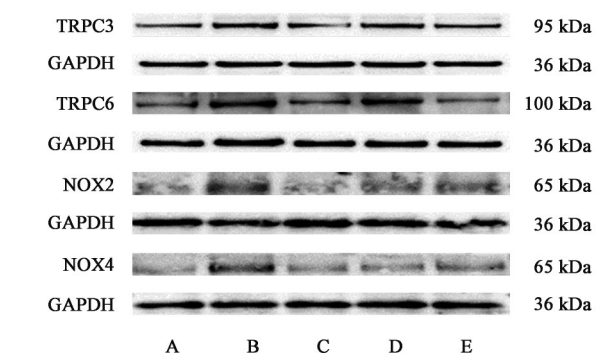


图7 各组大鼠心脏中TRPC3、TRPC6、NOX2、NOX4蛋白表达电泳

Fig. 7 Electrophoresis of TRPC3, TRPC6, NOX2, and NOX4 proteins expression in hearts of rats in each group

表7 丹参对各组大鼠胸主动脉中TRPC3、TRPC6、NOX2、NOX4蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 7 Effect of SMRR on protein expression of TRPC3, TRPC6, NOX2, and NOX4 in thoracic aorta of different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	TRPC3 /GAPDH	TRPC6 /GAPDH	NOX2 /GAPDH	NOX4 /GAPDH
Control组		1.00±0.12	1.00±0.13	1.00±0.34	1.00±0.14
Model组		2.15±0.17 ²⁾	2.00±0.22 ²⁾	2.95±0.21 ²⁾	3.38±0.32 ²⁾
Tet组	50	1.20±0.11 ⁴⁾	1.30±0.13 ³⁾	1.23±0.14 ⁴⁾	1.47±0.13 ⁴⁾
DS-L组	4.5×10 ⁴	1.60±0.27 ³⁾	1.74±0.15	1.99±0.10 ³⁾	2.12±0.26 ³⁾
DS-H组	9.0×10 ⁴	1.35±0.06 ⁴⁾	1.42±0.23 ³⁾	1.30±0.07 ⁴⁾	1.60±0.32 ⁴⁾

表8 丹参对各组大鼠心脏中TRPC3、TRPC6、NOX2、NOX4蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 8 Effect of SMRR on protein expression of TRPC3, TRPC6, NOX2, and NOX4 in hearts of different groups of rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	TRPC3/GAPDH	TRPC6/GAPDH	NOX2/GAPDH	NOX4/GAPDH
Control组		1.00±0.16	1.00±0.31	1.00±0.15	1.00±0.11
Model组		1.77±0.25 ²⁾	2.15±0.11 ²⁾	2.73±0.30 ²⁾	2.47±0.29 ²⁾
Tet组	50	1.08±0.19 ³⁾	1.38±0.22 ³⁾	1.20±0.27 ⁴⁾	1.25±0.12 ⁴⁾
DS-L组	4.5×10 ⁴	1.38±0.13	2.00±0.19	1.76±0.14 ³⁾	1.43±0.29 ⁴⁾
DS-H组	9.0×10 ⁴	1.12±0.08 ³⁾	1.15±0.23 ⁴⁾	1.48±0.21 ⁴⁾	1.26±0.13 ⁴⁾

表9 丹参中6种活性成分与TRPC3、TRPC6、NOX2、NOX4对接合能

Table 9 Docking binding energies of six active components in SMRR with TRPC3, TRPC6, NOX2 and NOX4

活性成分	TRPC3	TRPC6	NOX2	NOX4
丹参素	-5.7	-5.5	-5.1	-5.8
丹酚酸B	-9.0	-5.6	-7.4	-8.4
迷迭香酸	-7.3	-8.0	-5.7	-7.4
原儿茶醛	-5.5	-5.2	-5.8	-5.4
丹参酮Ⅱ _A	-8.9	-9.2	-7.2	-6.7
丹参酮Ⅰ	-8.4	-7.8	-5.7	-6.9

4 讨论

中医理论认为高血压的主要病因为情志不遂、饮食不节、久病过劳、年迈体虚等,其病理多为风、火、痰、瘀、虚,病理性质多属本虚标实,因病程复杂多样对靶器官有不同程度的损害,“瘀血阻络、痰浊内蕴”在此过程中均有兼夹。丹参作为重要活血化瘀药对改善高血压有很大研究空间,并且根据研究结果及文献报道,丹参在治疗高血压已经展现出多方面显著作用特点^[21-27]。

在阳性药的选择上,Tet作为一种从防己科植物中提取的生物碱,具有钙离子拮抗^[28]、抗氧化^[29]、抗炎^[30]、抗心肌缺血^[31]等作用,广泛研究并应用于高血压^[32-38]及相关心血管疾病的治疗,能够有效降低血压并改善心血管功能,选用Tet作为丹参治疗高血压中的阳性对照可以更好地针对“Ca²⁺-ROS-炎症循环”机制进行比较;在模型选择上,高脂高糖饮食诱导的代谢型高血压大鼠模型能够较好地模拟人类高血压的病理生理过程,为研究提供合适实验对象;剂量上,通过2020年版《中华人民共和国药典》和文献查询确定丹参常用药用剂量,并进行药效实验研究,发现DS-H组对降低血压、改善血脂及减轻心肌损伤的效果更为显著,与阳性药Tet相当,表明丹参在较高剂量下具有良好的降压和心脏保护作用,这与既往研究中丹参对自发性高血压大鼠的降

压及心肌保护作用一致^[26,39-41]。综上所述,丹参在降低血压和改善心肌损伤方面表现出类似甚至更优效果,为开发新型天然降压药物提供重要参考。

TRPC3/6/NOX2/4轴是激活“Ca²⁺-ROS-炎症循环”的关键机制。TRPC通道是一类调控细胞膜钙离子通透性的非选择性阳离子通道蛋白,其中TRPC3和TRPC6二者均为Ca²⁺敏感型通道,介导Ca²⁺内流^[42-43]。研究发现Ca²⁺对NOX有多重效果不仅会磷酸化NOX亚基,还是NOX2/4复合物组装的关键成分;并且Ca²⁺内流导致线粒体基质Ca²⁺超载,产生大量ROS,这种ROS最终可通过激活线粒体通

透性转换孔进行释放,形成跨细胞器级联反应。持续生成的ROS会加剧炎症反应,与外源性NOX-ROS形成正反馈环路,形成“Ca²⁺-ROS-炎症循环”^[44-46]。本研究基于网络药理学和蛋白质组学分析发现钙信号通路和TRPC3/6、NOX2/4为丹参抗高血压的关键通路和靶点。实验发现,丹参给药后可剂量依赖性地降低胸主动脉及心肌组织游离Ca²⁺浓度,并且改善氧化应激和炎症反应。证实了丹参作用于“Ca²⁺-ROS-炎症循环”。Western blot实验结果发现,丹参给药后剂量依赖地降低胸主动脉和心肌组织中TRPC3、TRPC6、NOX2及NOX4蛋白的表达;同时,丹参活性成分与TRPC3/6具有强结合亲和力,提示丹参通过抑制TRPC3/6阻断“Ca²⁺-ROS-炎症循环”,改善高血压。

本研究虽通过“网络药理学/蛋白质组学预测→Ca²⁺-ROS-炎症循环→关键靶点确证”的模式初步阐明丹参提取物经TRPC3/6/NOX2/4轴改善高血压的分子机制,但仍存有局限性。首先,当前研究主要聚焦于丹参提取物抗高血压的正向机制探讨并没有涉及深入的机制探究,并且对具体活性成分在TRPC3/6/NOX2/4信号通路中的精确调控位点及构效关系缺乏深入的解析。后续课题组将根据这些局限为基础来开展工作,如整合血清药物化学与网络药理学明确丹参入血活性成分群,通过比较降压药效差异来锁定关键活性成分;通过肠道菌群-代谢组学联用策略探索“肠-血管轴”在降压中的贡献,揭示其“多成分-多靶点-多通路”协同机制,为丹参类中药复方现代化开发及靶向TRPC3/6/NOX2/4轴的创新药物设计提供坚实的科学依据。

综上所述,本研究通过网络药理学、蛋白质组学及动物实验,揭示丹参提取物通过阻断TRPC通道减少Ca²⁺内流进而抑制NOX2/4组装与ROS生成以减轻氧化应激和炎症反馈的级联机制,改善高脂高糖诱发的血管异常增殖、内皮功能障碍及心肌纤维化,恢复血管舒缩平衡与心脏结构功能,其作用契合中医药“活血化瘀”理论,通过清除病理产物(痰浊、瘀血)重建气血运行稳态。为丹参在高血压治疗中的应用提供了理论依据和实验支持。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] AMINDE L N, AGBOR V N, FONGWEN N T, et al. High burden and trend in nonadherence to blood pressure-lowering medications: Meta-analysis of data from over 34 000 adults with hypertension in Sub-Saharan Africa [J]. J Am Heart

Assoc, 2025, 14(9): e037555.

- [2] HE C, LU S, YU H, et al. Global, regional, and national disease burden attributable to high systolic blood pressure in youth and young adults: 2021 Global Burden of Disease Study analysis [J]. BMC Med, 2025, 23(1): 74.
- [3] LI Z, LIU M, CHEN B, et al. Association of high-normal blood pressure defined by the 2023 European Society of Hypertension guideline with mortality in the Chinese population: A nationwide, population-based, prospective study of 3. 6 million adults [J]. BMC Med, 2025, 23(1): 226.
- [4] WANG J, LI D, ZHANG Y, et al. Angiotensin II type 1a receptor knockout ameliorates high-fat diet-induced cardiac dysfunction by regulating glucose and lipid metabolism [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2023, 55(9): 1380-1392.
- [5] MASSO B, SAINT-MARTIN W A, DUTHEIL M, et al. Contribution of transient receptor potential canonical channels in human and experimental pulmonary arterial hypertension [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2023, 325(2): L246-L261.
- [6] 江莹,李艳丽,王玉珠,等. 呋喃二烯酮通过诱导NOX4源性线粒体ROS的生成抑制PRDX1蛋白的表达促进结直肠癌细胞凋亡[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(21): 5743-5751.
- JIANG Y, LI Y M, WANG Y Z, et al. Inhibition of PRDX1 protein expression and promotion of apoptosis of colorectal cancer cells by furanodienone via inducing ROS generation from NOX4-derived mitochondria [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(21): 5743-5751.
- [7] GUO J, WANG S, WAN X, et al. Mitochondria-derived methylmalonic acid aggravates ischemia-reperfusion injury by activating reactive oxygen species-dependent ferroptosis [J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 53.
- [8] SUN Z H, LIU F, KONG L L, et al. Interruption of TRPC6-NFATC1 signaling inhibits NADPH oxidase 4 and VSMCs phenotypic switch in intracranial aneurysm [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161: 114480.
- [9] SUDI S B, TANAKA T, ODA S, et al. TRPC3-Nox2 axis mediates nutritional deficiency-induced cardiomyocyte atrophy [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 9785.
- [10] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024年修订版) [J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(7): 603-700.
- Chinese Committee for Revision of Guidelines for the prevention and Treatment of Hypertension, Hypertension Alliance (China), Hypertension Branch of Chinese International Exchange and Promotion Association for Medical and Health Care, et al. Chinese guidelines for the prevention and treatment of hypertension (2024 revision) [J]. Chin J Hypertens, 2024, 32(7): 603-700.
- [11] 艾丽娟, 谢顺龙. 复方丹参片联合苯磺酸氨氯地平片治疗H型高血压颈动脉粥样硬化的临床研究 [J]. 中国医学创新, 2025, 22(21): 131-134.
- AI L J, XIE S L. Clinical study on combined treatment with

- Fufang Danshen tablets combined with amlodipine besylate tablets for carotid atherosclerosis in H-type hypertension[J]. Med Innovation China, 2025, 22(21): 131-134.
- [12] 蒲文娟, 石梅, 董明亮, 等. 丹参注射液联合尼卡地平治疗妊娠期高血压的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3284-3288.
- PU W J, SHI M, DONG M L, et al. Clinical study on Danshen injection combined with nicardipine in treatment of gestational hypertension[J]. Drugs Clin, 2018, 33(12): 3284-3288.
- [13] 王玉珍, 王诗尧, 王秀艳. 丹参川芎嗪注射液联合阿托伐他汀钙片治疗老年高血压的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(7): 760-762.
- WANG Y Z, WANG S Y, WANG X Y. Clinical trial of *Salvia miltiorrhizae* and ligustrazine hydrochloride injection combined with atorvastatin calcium tablets in the treatment of senile hypertension[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2018, 34(7): 760-762.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Volume 1 [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020
- [15] ZHANG J, AN S J, FU J Q, et al. Mixed aqueous extract of *Salvia miltiorrhiza* reduces blood pressure through inhibition of vascular remodelling and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 40 (1/2): 347.
- [16] 李国转, 于凡, 姚文琪, 等. 正交试验结合 HPLC 指纹图谱优选丹参总酚酸的提取工艺[J]. 中药材, 2017, 40(5): 1159-1162.
- LI G Z, YU F, YAO W Q, et al. Orthogonal test combined with HPLC fingerprint was used to optimize the extraction process of total phenolic acid from *Salvia miltiorrhiza* [J]. J Chin Med Mater, 2017, 40(5): 1159-1162.
- [17] JENSEN L J, LUND M A V, SALOMNSSON M, et al. Diet-induced hypertension in rats is associated with increased renal vasoconstrictor response to angiotensin II after imitated endothelial dysfunction [J]. Microvasc Res, 2022, 141: 104333.
- [18] LIU Y, LI X, LI Y, et al. Simultaneous determination of *Salvia miltiorrhiza*, rosmarinic acid, cryptotanshinone, tanshinone II_A, tanshinone I and dihydrotanshinone I by liquid chromatographic-mass spectrometry and the application to pharmacokinetics in rats [J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 53(3): 698-704.
- [19] LU T, YANG J, GAO X, et al. Plasma and urinary tanshinol from *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) can be used as pharmacokinetic markers for cardiostonic pills, a cardiovascular herbal medicine [J]. Drug Metab Dispos, 2008, 36(8): 1578-1586.
- [20] 张倩, 戴国梁, 居文政, 等. 丹红注射液 7 种药效物质基础的人血浆蛋白结合率[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(5): 712-718.
- ZHANG Q, DAI G L, JU W Z, et al. Determination of binding rates of human plasma protein with seven bioactive components in Danhong injection [J]. Chin Pharmacol Bull, 2017, 33(5): 712-718.
- [21] 刘瑶, 李伟. 基于 miRNA 测序技术探讨黄芪-丹参药对干预自发性高血压大鼠肾损害的机制研究[J]. 中草药, 2021, 52(18): 5599-5607.
- LIU Y, LI W. Mechanism of Astragali Radix and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma herbal pair on renal damage of spontaneously hypertensive rats based on miRNA sequencing technology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(18): 5599-5607.
- [22] 王选阳, 高原, 李彬, 等. 基于多元数据挖掘探讨中医药治疗高血压病左心室肥厚的方药规律[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(6): 1688-1698.
- WANG X Y, GAO Y, LI B, et al. Prescription pattern of traditional Chinese medicine for treatment of hypertensive left ventricular hypertrophy based on multivariate data mining [J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(6): 1688-1698.
- [23] 钟思凡, 陶源, 兰松博, 等. 天麻-丹参药对治疗高血压作用机制的网络药理学分析及实验验证[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(3): 384-393.
- ZHONG S F, TAO Y, LAN S B, et al. Network pharmacological analysis and experimental verification of the mechanism of Gastrodiae Rhizoma-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma drug pair in the treatment of hypertension [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2024, 35(3): 384-393.
- [24] 陈萍. 丹参川芎嗪注射液治疗老年高血压合并心力衰竭对心功能、TGF- β_1 及胶原蛋白的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(16): 3845-3848.
- CHEN P. Effects of *Salvia miltiorrhiza* and ligustrazine injection on cardiac function, TGF- β_1 and collagen in elderly patients with hypertension complicated with heart failure [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(16): 3845-3848.
- [25] 刘永成, 田颖, 郭栋, 等. 复方丹参滴丸治疗原发性高血压的系统评价和 Meta 分析[J]. 中草药, 2022, 53(10): 3111-3124.
- LIU Y C, TIAN Y, GUO D, et al. Fufang Danshen Dripping pills in treatment of essential hypertension: A systematic review and Meta-analysis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(10): 3111-3124.
- [26] 韩聪, 姜月华, 李伟, 等. 基于 16S rDNA 测序技术探索黄芪-丹参药对干预自发性高血压大鼠肠道菌群的机制[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2233-2237.
- HAN C, JIANG Y H, LI W, et al. Study on the mechanism of *Astragalus* and *Salvia miltiorrhiza* on intestinal flora of spontaneously hypertensive rats based on 16S rDNA sequencing technology [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(5): 2233-2237.
- [27] 韩聪, 周乐, 姜月华, 等. 基于代谢组学探讨黄芪-丹参药对的降压机制[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(9): 4352-4356.
- HAN C, ZHOU L, JIANG Y H, et al. Study on the antihypertensive mechanism of Astragali Radix and Salvia

- Miltiorrhizae Radix et Rhizoma based on metabolomics[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(9): 4352-4356.
- [28] WEI Y, YU Z, WANG L, et al. Structural bases of inhibitory mechanism of CaV1.2 channel inhibitors[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 2772.
- [29] LIN Y, YAO J, WU M, et al. Tetrandrine ameliorates airway remodeling of chronic asthma by interfering TGF- β_1 /Nrf-2/HO-1 signaling pathway-mediated oxidative stress[J]. Can Respir J, 2019, doi:10.1155/2019/7930396.
- [30] WANG Y, ZHANG R, LI J, et al. Tetrandrine improves ventricular remodeling and inflammation via inhibition of the MAPK/NF- κ B pathway[J]. Int Heart J, 2025, 66(3): 463-474.
- [31] ZHANG T J, GUO R X, LI X, et al. Tetrandrine cardioprotection in ischemia-reperfusion (I/R) injury via JAK3/STAT3/Hexokinase II[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 813: 153-160.
- [32] CHU S, YANG W, LU Y, et al. Tetrandrine inhibits aldosterone synthesis by covalently targeting CYP11A1 to attenuate hypertension[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1387756.
- [33] GONG X, MIN F, GOU J, et al. Mechanism of tetrandrine in ameliorating hypoxic pulmonary hypertension vascular remodeling through transcriptomics and metabolomics[J]. Curr Drug Metab, 2025, 26(4): 268-280.
- [34] HUANG Y L, CUI S Y, CUI X Y, et al. Tetrandrine, an alkaloid from *S. tetrandra* exhibits anti-hypertensive and sleep-enhancing effects in SHR via different mechanisms[J]. Phytomedicine, 2016, 23(14): 1821-1829.
- [35] 张翔宇, 曹世杰, 王小莹, 等. 汉防己甲素及其衍生物的研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2022, 32(1): 43-52.
- ZHANG X Y, CAO S J, WANG X Y, et al. Research progress on tetrandrine and its derivatives[J]. Chin J Med Chem, 2022, 32(1): 43-52.
- [36] 李娜, 张艳英, 范津玲, 等. 基于R语言的汉防己甲素治疗高血压分子机制研究[J]. 中国药师, 2019, 22(5): 960-962.
- LI N, ZHANG Y Y, FAN J L, et al. Study on the molecular mechanism of tetrandrine in the treatment of hypertension based on R language[J]. Front Pharm Sci, 2019, 22(5): 960-962.
- [37] 余良主, 石春蓉. 粉防己碱对高血压大鼠左室心肌营养-1及其受体 gp130/LIFR 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(11): 151-155.
- YU L Z, SHI C R. Effects of tetrandrine on cardiotrophin-1 and its receptor gp130/LIFR expression in left ventricles of hypertensive rats[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2014, 20(11): 151-155.
- [38] 朱祖成. 粉防己碱对肾性高血压大鼠血压及抗氧化作用影响研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(4): 44-46.
- ZHU Z C. Effects of tetrandrine on blood pressure and serum antioxidant ability in renovascular hypertensive rats[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2013, 15(4): 44-46.
- [39] 冉清智, 陈恒文. 基于 SIRT3/PGC-1 α /VDAC1 信号通路探讨人参-丹参药对对心肌缺血再灌注损伤大鼠的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2026, 51(1): 221-231.
- RAN Q Z, CHEN H W. The protective effect of the Ginseng and Salvia combination (RSDS) on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats based on the SIRT3/PGC-1 α /VDAC1 signaling pathway[J]. China J Chin Mater Med, 2026, 51(1): 221-231.
- [40] 谢子豪, 胡宏春, 鄢红娟, 等. 丹参酮 II_A 调控铜死亡相关蛋白影响脂多糖诱导的 H9c2 心肌细胞炎症损伤[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(12): 2275-2282.
- XIE Z H, HU H C, YAN H J, et al. Tanshinone II_A affects LPS-induced inflammatory injury in H9c2 cardiomyocytes by regulating copper death-associated protein[J]. Chin Pharmacol Bull, 2025, 41(12): 2275-2282.
- [41] 张蕾, 刘剑刚, 王培利, 等. 丹参醇 A 减轻心肌缺血再灌注损伤诱导的心肌细胞铁死亡的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(11): 135-144.
- ZHANG L, LIU J G, WNAG P L, et al. Mechanism of Danshenol A in alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury-induced ferroptosis of cardiomyocytes[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(11): 135-144.
- [42] LEE M W, SEVERSON D L. Signal transduction in vascular smooth muscle: Diacylglycerol second messengers and PKC action[J]. Am J Physiol, 1994, 267(3 Pt 1): C659-C678.
- [43] LINCOLN T M. Myosin phosphatase regulatory pathways: Different functions or redundant functions[J]. Circ Res, 2007, 100(1): 10-12.
- [44] ETIENNE-MANNEVILLE S, HALL A. Rho GTPases in cell biology[J]. Nature, 2002, 420(6916): 629-635.
- [45] CHEERFILS J, ZEGHOUE M. Regulation of small GTPases by GEFs, GAPs, and GDIs[J]. Physiol Rev, 2013, 93(1): 269-309.
- [46] HAMILTON S, TERENCEVA R, PERGER F, et al. MCU overexpression evokes disparate dose-dependent effects on mito-ROS and spontaneous Ca²⁺ release in hypertrophic rat cardiomyocytes[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2021, 321(4): H615-H632.

[责任编辑 周冰冰]