

# 基于整合药理学平台探究半夏白术天麻汤 治疗高血压的分子机制

徐男<sup>1,2</sup>, 王亮<sup>1</sup>, 时海燕<sup>3</sup>, 李晓宇<sup>1</sup>, 张成博<sup>2</sup>, 孙蓉<sup>4\*</sup>

(1. 山东省中医药研究院, 济南 250014; 2. 山东中医药大学中医学博士后流动站, 济南 250355;  
3. 山东省千佛山医院, 济南 250014; 4. 山东大学高等医学研究院, 济南 250012)

**[摘要]** **目的:**探讨半夏白术天麻汤治疗高血压的分子机制。**方法:**综合利用中药整合药理学平台(TCM-IP)的中药方剂数据库、中药材数据库、中药成分数据库和疾病/症状靶标数据库的信息和分析功能,检索方中中药所含的化学成分信息,构建半夏白术天麻汤作用的潜在靶标和疾病靶标之间的相互作用网络,然后富集计算核心靶标,进行基因功能分析和通路分析,再进一步构建“中药材-化学成分-核心靶标-关键通路”多维关系网络。**结果:**对半夏白术天麻汤预测共得到 90 个活性成分,包括生物碱、核苷、黄酮、皂苷、有机酸等;涉及 287 个核心靶标,其中包括 13 个直接靶标,如腺苷酸环化酶,G 蛋白偶联  $\beta_1$  受体,葡萄糖激酶等;涉及神经系统、内分泌系统、循环系统、雌激素信号通路、趋化因子信号通路、促性腺激素释放激素信号通路等相关生物过程和信号通路。**结论:**半夏白术天麻汤通过调节神经递质浓度和活性异常、改善胰岛素抵抗、调节炎症因子的产生、抑制炎症反应等过程来发挥保护血管内皮细胞的药理作用,进而达到治疗高血压的临床疗效,为全面阐释该方的作用机制提供了参考。

**[关键词]** 半夏白术天麻汤; 高血压; 整合药理学; 作用机制; 数据库; 葡萄糖激酶; 神经系统

**[中图分类号]** R22;R24;R28;C37;R544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)02-0109-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20182013

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180801.1308.002.html>

**[网络出版时间]** 2018-08-02 09:36

## Molecular Mechanism of Banxia Baizhu Tianma Tang in Treating Hypertension Based on Integrated Pharmacological Platform

XU Nan<sup>1,2</sup>, WANG Liang<sup>1</sup>, SHI Hai-yan<sup>3</sup>, LI Xiao-yu<sup>1</sup>, ZHANG Cheng-bo<sup>2</sup>, SUN Rong<sup>4\*</sup>

(1. Shandong Academy of Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China;

2. Postdoctoral Mobile Station of Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China;

3. Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Ji'nan 250014, China;

4. Institute of Advanced Medical Sciences, Shandong University, Ji'nan 250012, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the molecular mechanism of Banxia Baizhu Tianma Tang in treating hypertension. **Method:** Based on an internet-based computation platform for integrated pharmacology of traditional Chinese medicine (TCM), TCM prescription database, TCM database, TCM component database and disease/symptoms target database, information on the chemical compositions contained in TCM was retrieved, an interaction network between potential targets and disease targets of Banxia Baizhu Tianma Tang was built, then core

**[收稿日期]** 20180115(015)

**[基金项目]** 山东省中医药科技发展计划项目(2017-136);山东省重点研发计划项目(2017CXGC1308);山东省泰山学者工程专项(ts201511107)

**[第一作者]** 徐男,博士,助理研究员,从事中药新药开发与药效物质研究,E-mail:93679706@qq.com

**[通信作者]** \*孙蓉,教授,博士生导师,从事中药药理与毒理学研究,E-mail:sunrong107@163.com

target was enriched and calculated, gene function and pathway analysis was carried out, the multi-dimensional relationship network of “Chinese herbs-ingredients-critical targets-key pathways” of Banxia Baizhu Tianma Tang was further constructed. **Result:** A total of 90 active ingredients in Banxia Baizhu Tianma Tang were obtained, including alkaloids, nucleosides, flavonoids, saponins, organic acids and other ingredients; they involved 287 core targets, including 13 direct targets, such as adenylate cyclase, G protein coupled with  $\beta_1$  receptor, glucose kinase, etc; they also involved nervous system, endocrine system, circulatory system, estrogen signaling pathway, chemokine signaling pathway and other related biological processes and signaling pathways. **Conclusion:** Banxia Baizhu Tianma Tang can regulate neurotransmitter concentration and activity abnormalities, improve the protective effect of vascular endothelial cells by improving insulin resistance, regulating the production of inflammatory factors, and inhibiting inflammatory reactions, thereby exerting pharmacological effects on the treatment of hypertension. This study can provide a scientific basis for comprehensive interpretation of mechanism of Banxia Baizhu Tianma Tang.

**[Key words]** Banxia Baizhu Tianma Tang; hypertension; integrated pharmacology; mechanism; database; glucose kinase; nervous system

中药复方是中医理论“整体观念”和“辨证论治”理论精髓的具体体现,是中医临床用药的主要形式,是研制多靶点新药的重要源泉。如何阐明中药复方复杂化学体系与机体复杂生物系统的相互作用,从而理解中医药的科学基础与特色内涵,并推动创新药物研究,已成为当前中药复方研究的根本问题之一<sup>[1-2]</sup>。随着现代医药技术的快速发展,传统研发遵循的“单基因-单靶点-单疾病”线性模式遇到巨大瓶颈及严峻挑战,耗费越来越大,成功率却越来越低,不仅在复杂疾病及其药物的研究上遭遇瓶颈,同时也难以解释临床行之有效的中医药科学内涵。网络药理学是近年来在单靶点药物研究的基础上发展起来的一门新兴学科<sup>[3]</sup>,不仅集成了系统生物学、网络生物学与化学生物学等学科,而且还整合了计算预测与实验验证等研究方法,已逐渐成为现代医药研究中的前沿交叉学科,其所强调整体性、系统性和中医药理论不谋而合,更加适合中医药的学术特点和实际,能够很好地解释中医药的深刻内涵,包括分析中药作用机制、寻找药效物质、阐释配伍机制等<sup>[4]</sup>。

半夏白术天麻汤源于《医学心悟》,由半夏、天麻、茯苓、橘红、白术、甘草 6 味中药组成,主要化学成分包括皂苷类<sup>[5-6]</sup>、黄酮类<sup>[7]</sup>和酚酸类<sup>[8]</sup>等,具有燥湿化痰、平肝息风的功效,主治风痰上扰所致眩晕头痛、胸闷呕恶、舌苔白腻、脉弦滑等证,其加减方亦被广泛用于中医临床,是治疗痰湿壅盛型高血压的代表方剂。本课题组前期已对半夏白术天麻汤的作用机制进行了一些探索,发现该方通过调节机体糖脂代谢水平<sup>[9]</sup>、单胺类神经递质(包括去甲肾上腺

素和 5-羟色胺)平衡<sup>[10]</sup>、对血压的生理调节起重要作用的肾素-血管紧张素-醛固酮系统和内皮素系统<sup>[11]</sup>而发挥降压效应。本文综合利用中药整合药理学平台(TCM-IP, <http://www.tcmip.cn/>)的中药方剂数据库、中药材数据库、中药成分数据库、疾病/症状靶标数据库的信息<sup>[12]</sup>,构建半夏白术天麻汤作用的药物靶标和疾病靶标之间的相互作用网络及“中药材-化学成分-核心靶标-关键通路”多维关系网络,挖掘该复方治疗高血压的关键靶标和信号通路,探讨其分子作用机制,并为其创新药物的开发、质量标准的制定和中医临床的应用提供理论基础。

## 1 材料与方法

**1.1 方剂化学成分与疾病靶标检索** 在 TCM-IP 的中药材数据库中检索半夏白术天麻汤所含中药材半夏、天麻、白术、陈皮、茯苓和甘草进行化学成分信息收集,包括化学文摘(CAS)号、中文名称、英文名称、分子式、相对分子质量、药理作用,并建立该方剂的化学成分信息数据库。在疾病/症状靶标数据库中,以“hypertension”作为疾病或症状关键词进行检索,提取治疗高血压的药物名称、药物疗效、药物靶标的基因和蛋白质相关信息,作为候选靶标来源。

**1.2 候选靶标预测** TCM-IP 利用开源软件 Open Babel 2.4.1 提取药物化学成分分子指纹,通过方剂中化学成分二维结构(.mol)与美国食品药品监督管理局(FDA)上市药物进行化学指纹特征比对,以 Tanimoto 系数定义的相似度量方法进行相似性打分,取打分系数 > 0.8 所得的药物靶标为此次研究所需要的潜在靶标,建立药物候选靶标信息数据库。

**1.3 网络构建与分析** 通过 TCM-IP 的蛋白质-蛋

白质相互作用信息 (PPI) 数据库,可直接获得方剂作用的潜在靶标与“hypertension”疾病靶标之间的 PPI 并构建相互作用网络,以节点连接度 (degree) 的 2 倍中位数为卡值,选取方剂靶标-疾病基因互作网络的核心节点 (hubs);在此基础上,以 degree, 节点紧密度 (closeness) 和节点介度 (betweenness) 的中位数为卡值,选取同时满足 3 个卡值的节点为方剂矫正疾病失衡网络的候选靶标;然后,通过对上述药物候选靶标所参与的功能和通路进行富集分析,进一步挖掘中药缓解疾病关键病理环节的分子机制,并构建“中药方剂-中药材-化学成分-核心靶标-关键通路-疾病关键病理环节”的多层次网络关联图<sup>[12]</sup>。

**1.4 基因功能和通路分析** 采用基因本体 (GO) 数据库与京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路数据库提取靶标基因或蛋白质的分子功能 (molecular function),亚细胞定位 (subcellular localization) 及其所参与的生物过程 (biological process) 和通路 (pathway),结合富集计算得出的方剂直接作用靶标

和高血压核心靶标,进行基因功能分析和通路分析,并将所得结果按数值 *P* 降序排列。

## 2 结果

**2.1 化学成分靶标预测** 根据 TCM-IP 收集得到半夏白术天麻汤中 306 个活性化合物的基本信息,其中 41 个来自半夏,主要为生物碱、核苷和有机酸类成分,预测靶标数量 237 个;21 个来自天麻,主要为酚类、有机酸类成分,预测靶标数量 355 个;32 个来自白术,主要为内酯、小分子挥发油类成分,预测靶标数量 210 个;46 个来自陈皮,主要为黄酮类成分,预测靶标数量 43 个;33 个来自茯苓,主要为有机酸类成分,预测靶标数量 747 个;133 个来自甘草,主要为黄酮类、皂苷类成分,预测靶标数量 360 个。对候选靶标进行基因分析,得候选靶标具有的功能信息,见表 1。

结果发现其功能涉及细胞外谷氨酸门控离子通道活性 (extracellular-glutamate-gated ion channel activity),离子型谷氨酸受体信号通路 (ionotropic glutamate receptor signaling pathway),蛋白质合成的

表 1 半夏白术天麻汤候选靶标的基因功能信息

Table 1 Gene function analysis of candidate targets of Banxia Baizhu Tianma Tang

ID	基因功能	基因数目/个	<i>P</i>
GO:0005234	extracellular-glutamate-gated ion channel activity	18	$2.04 \times 10^{-31}$
GO:0035235	ionotropic glutamate receptor signaling pathway	18	$2.46 \times 10^{-26}$
GO:0006418	tRNA aminoacylation for protein translation	19	$2.46 \times 10^{-23}$
GO:0005739	mitochondrion	82	$3.24 \times 10^{-22}$
GO:0005524	三磷酸腺苷结合 (ATP binding)	87	$4.29 \times 10^{-20}$
GO:0005829	胞质溶胶 (cytosol)	140	$2.58 \times 10^{-19}$
GO:0005759	线粒体基质 (mitochondrial matrix)	39	$2.62 \times 10^{-19}$
GO:0070062	胞外体 (extracellular exosome)	116	$1.72 \times 10^{-15}$
GO:0004129	cytochrome-C oxidase activity	13	$1.83 \times 10^{-14}$
GO:0007215	glutamate receptor signaling pathway	10	$2.71 \times 10^{-14}$
GO:0006123	线粒体电子传递,细胞色素 C 氧化酶 (mitochondrial electron transport, cytochrome-C oxidase)	11	$2.77 \times 10^{-14}$
GO:0015171	amino acid transmembrane transporter activity	14	$6.68 \times 10^{-14}$
GO:0003924	GTPase activity	27	$1.60 \times 10^{-13}$
GO:0005743	线粒体内膜 (mitochondrial inner membrane)	36	$3.03 \times 10^{-13}$
GO:0000050	尿素循环 (urea cycle)	9	$3.34 \times 10^{-13}$
GO:0045211	突触后膜 (postsynaptic membrane)	25	$7.51 \times 10^{-13}$
GO:0016594	甘氨酸结合 (glycine binding)	9	$9.18 \times 10^{-13}$
GO:0004972	NMDA glutamate receptor activity	7	$1.01 \times 10^{-11}$
GO:0005525	GTP binding	32	$1.25 \times 10^{-11}$
GO:0000049	tRNA binding	13	$1.34 \times 10^{-11}$

氨酰转移核糖核酸 (tRNA aminoacylation for protein translation), 线粒体 (mitochondrion), 细胞色素 C 氧化酶活性 (cytochrome-C oxidase activity), 谷氨酸受体信号通路 (glutamate receptor signaling pathway), 氨基酸跨膜转运蛋白活性 (amino acid transmembrane transporter activity), 三磷酸尿苷酶活性 (GTPase activity), *N*-甲基-*D*-天冬氨酸型谷氨酸受体活性 (NMDA glutamate receptor activity) 等条

目。对候选靶标进行通路富集分析, 得候选靶标参与的通路信息, 见表 2。结果发现其涉及通路有谷氨酸能突触 (glutamatergic synapse), 氨基酸代谢 (amino acid metabolism), 神经系统 (nervous system), 精氨酸和脯氨酸代谢 (arginine and proline metabolism), 丙氨酸、天门冬氨酸和谷氨酸代谢 (alanine, aspartate and glutamate metabolism), 氨基酸的生物合成 (biosynthesis of amino acids) 等通路。

表 2 半夏白术天麻汤候选靶标参与的通路信息

Table 2 Pathway analysis of candidate targets of Banxia Baizhu Tianma Tang

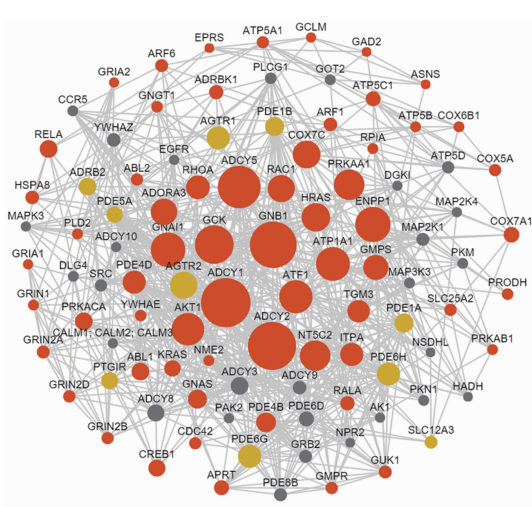
ID	通路名称	靶点数目/个	P
hsa04724	glutamatergic synapse	39	$6.67 \times 10^{-25}$
hsa00970	氨酰基转移核糖核酸合成 (aminoacyl-tRNA biosynthesis)	23	$1.80 \times 10^{-15}$
#	amino acid metabolism	45	$5.15 \times 10^{-15}$
#	nervous system	60	$4.07 \times 10^{-14}$
#	概览 (overview)	34	$5.86 \times 10^{-14}$
hsa00330	arginine and proline metabolism	19	$2.81 \times 10^{-12}$
hsa05031	苯丙胺成瘾 (amphetamine addiction)	20	$4.97 \times 10^{-12}$
hsa00250	alanine, aspartate and glutamate metabolism	15	$7.90 \times 10^{-12}$
hsa05030	可卡因成瘾 (cocaine addiction)	17	$1.51 \times 10^{-11}$
#	物质依赖 (substance dependence)	36	$5.79 \times 10^{-9}$
#	神经退行性疾病 (neurodegenerative diseases)	40	$9.84 \times 10^{-9}$
hsa05010	阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease)	26	$1.56 \times 10^{-8}$
hsa04720	长期增强 (long-term potentiation)	16	$2.01 \times 10^{-8}$
hsa05012	帕金森病 (Parkinson's disease)	23	$5.25 \times 10^{-8}$
#	环境适应性 (environmental adaptation)	21	$7.06 \times 10^{-8}$
hsa05033	尼古丁成瘾 (nicotine addiction)	12	$7.99 \times 10^{-8}$
hsa04713	昼夜夹带 (circadian entrainment)	18	$1.70 \times 10^{-7}$
hsa00020	柠檬酸循环 (citrate cycle)	10	$3.28 \times 10^{-7}$
hsa01230	biosynthesis of amino acids	15	$4.68 \times 10^{-7}$
hsa04932	非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)	22	$6.15 \times 10^{-7}$

注: #. 大通路 (表 4 同)。

2.2 靶标网络构建 通过 TCM-IP 的 PPI 数据库, 建立半夏白术天麻汤候选药物靶标与疾病靶标之间的相互作用网络, 根据条件筛选出核心靶标 287 个, 其中治疗高血压的直接靶标 13 个, 潜在靶标 122 个。根据 degree 排序仅显示排名前 100 的靶点, 根据 P 排序仅显示排名前 30 的 KEGG 通路, 得半夏白术天麻汤治疗高血压的候选靶标网络, 见图 1。图中节点的大小与 degree 成正比, 节点的 degree 越大, 说明这个节点在网络中的作用越大。其中, degree 最高的腺苷酸环化酶 (ADCY)1 能与 73 个疾

病靶标发生相互作用, 紧随其后的 ADCY2 能与 71 个疾病靶标发生相互作用, 再次为 G 蛋白偶联  $\beta_1$  受体 (GNB1) 能与 69 个疾病靶标发生相互作用。其他候选靶标 (按 degree 排序) 还包括 ADCY5, 葡萄糖激酶 (GCK), 磷酸二酯酶 1 受体 (ENPP1), G 蛋白偶联  $\alpha_1$  受体 (GNAI1), 磷酸化钠钾 ATP 酶蛋白  $\alpha_1$  受体 (ATP1A1), 转录激活因子 1 (ATF1), 磷酸化蛋白激酶 1 (AKT1) 受体等。

常见的高血压发病机制<sup>[13]</sup>有激素机制 [肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 激活], 肾脏机制



红色代表潜在的靶标,黄色代表已知疾病的靶标,灰色代表其他靶标

图 1 半夏白术天麻汤治疗高血压的候选靶标网络

Fig. 1 Network of candidate targets of Banxia Baizhu Tianma Tang for hypertension

(肾脏排钠能力下降,如盐敏感性高血压),神经机制(大脑皮质下神经中枢功能发生变化,神经递质

浓度与活性异常),血管机制(血管内皮功能异常)和胰岛素抵抗等。ADCY1, ADCY2 和 ADCY5 属于腺苷酸环化酶(AC)。细胞外信号与化学感受器中的 G 蛋白偶联型受体结合,可激活 AC,介导环磷酸腺苷(cAMP)-蛋白激酶 A(PKA)途径参与多种脑过程的神经递质调节<sup>[14-15]</sup>。GSK3B 是调节人体血液中葡萄糖水平的重要酶<sup>[16]</sup>。ENPP1 过量表达能抑制胰岛素受体酪氨酸激酶的活性,是导致胰岛素抵抗的重要原因<sup>[17]</sup>。ATF1 与 ATP1A1 存在交互作用<sup>[18]</sup>,介导血管内皮细胞功能,调节胰岛素样相互作用生长因子-1(IGF-1)和血管紧张素 II(Ang II)活性<sup>[19-20]</sup>。AKT1 能调节一氧化氮合酶(NOS)的表达及活性<sup>[21]</sup>。上述诸多靶标围绕下丘脑-垂体-内分泌系统和心血管循环系统组成一个完整的高血压疾病调控网络。

2.3 半夏白术天麻汤治疗高血压的基因功能和通路分析 针对半夏白术天麻汤药物靶标和高血压疾病靶标,进行基因功能分析和通路分析,见表 3,4。

表 3 半夏白术天麻汤治疗高血压的关键靶标的功能信息

Table 3 Gene function analysis of key targets of Banxia Baizhu Tianma Tang for hypertension

ID	基因功能	基因数目/个	P
GO:0005829	cytosol	149	$3.68 \times 10^{-41}$
GO:0005524	ATP binding	82	$3.35 \times 10^{-26}$
GO:0004672	蛋白激酶活性(protein kinase activity)	30	$1.52 \times 10^{-21}$
GO:0007165	信号转导(signal transduction)	62	$8.02 \times 10^{-21}$
GO:0030168	血小板激活(platelet activation)	23	$6.44 \times 10^{-20}$
GO:0005886	质膜(plasma membrane)	127	$2.15 \times 10^{-18}$
GO:0006468	蛋白质磷酸化(protein phosphorylation)	37	$4.73 \times 10^{-17}$
GO:0018105	肽基丝氨酸磷酸化(peptidyl-serine phosphorylation)	20	$1.10 \times 10^{-15}$
GO:0007190	激活腺苷酸环化酶活性(activation of adenylate cyclase activity)	13	$2.51 \times 10^{-15}$
GO:0007268	化学突触传递(chemical synaptic transmission)	25	$5.05 \times 10^{-15}$
GO:0042493	药物反应(response to drug)	29	$1.21 \times 10^{-14}$
GO:0004674	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性(protein serine/threonine kinase activity)	29	$3.90 \times 10^{-14}$
GO:0005739	mitochondrion	56	$6.99 \times 10^{-14}$
GO:0043209	髓鞘(myelin sheath)	20	$7.28 \times 10^{-14}$
GO:0005515	蛋白质结合(protein binding)	191	$7.38 \times 10^{-14}$
GO:0004016	adenylate cyclase activity	10	$7.97 \times 10^{-14}$
GO:0003924	GTPase activity	24	$8.19 \times 10^{-14}$
GO:0034199	蛋白激酶 A 活性的激活(activation of PKA activity)	9	$7.41 \times 10^{-13}$
GO:0035235	ionotropic glutamate receptor signaling pathway	10	$8.02 \times 10^{-13}$
GO:0005234	extracellular-glutamate-gated ion channel activity	9	$1.46 \times 10^{-12}$

表 4 半夏白术天麻汤治疗高血压的关键靶标参与的通路信息

Table 4 Pathway analysis of key targets of Banxia Baizhu Tianma Tang for hypertension

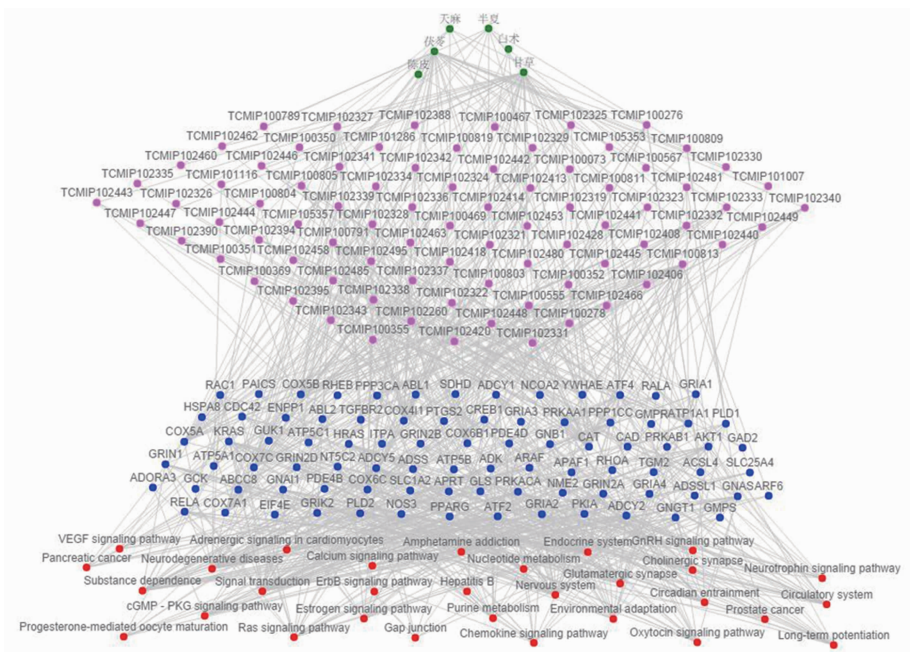
ID	通路名称	靶点数目/个	P
#	nervous system	75	$2.61 \times 10^{-27}$
#	内分泌系统(endocrine system)	83	$8.28 \times 10^{-23}$
hsa04915	雌激素信号通路(estrogen signaling pathway)	33	$1.37 \times 10^{-22}$
hsa04062	趋化因子信号通路(chemokine signaling pathway)	43	$4.99 \times 10^{-22}$
hsa04912	促性腺激素释放激素信号通路(GnRH signaling pathway)	31	$1.41 \times 10^{-21}$
hsa04720	long-term potentiation	25	$7.85 \times 10^{-19}$
#	substance dependence	48	$8.62 \times 10^{-19}$
hsa04022	环磷酸鸟苷酸-环磷酸鸟苷酸蛋白激酶信号通路(cGMP-PKG signaling pathway)	37	$1.31 \times 10^{-18}$
#	循环系统(circulatory system)	46	$1.42 \times 10^{-18}$
hsa04724	glutamatergic synapse	31	$3.03 \times 10^{-18}$
hsa00230	嘌呤代谢(purine metabolism)	37	$3.76 \times 10^{-18}$
hsa05161	乙型肝炎(hepatitis B)	34	$6.99 \times 10^{-18}$
hsa04921	催产素信号通路(oxytocin signaling pathway)	34	$1.18 \times 10^{-16}$
#	核苷酸代谢(nucleotide metabolism)	38	$1.31 \times 10^{-16}$
hsa04713	circadian entrainment	27	$1.65 \times 10^{-16}$
#	environmental adaptation	30	$1.77 \times 10^{-16}$
#	signal transduction	117	$2.79 \times 10^{-16}$
hsa04722	神经营养因子信号通路(neurotrophin signaling pathway)	29	$7.60 \times 10^{-16}$
hsa04725	胆碱能突触(cholinergic synapse)	28	$1.23 \times 10^{-15}$
hsa05215	前列腺癌(prostate cancer)	25	$1.83 \times 10^{-15}$

由表 3 可知,半夏白术天麻汤药物靶标与高血压疾病靶标的基因功能主要涉及蛋白激酶活性、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性、蛋白激酶 A 活性的激活等。已有研究发现半夏白术天麻汤可调控丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的蛋白表达<sup>[22]</sup>,恢复神经元细胞形态和功能正常,干预谷氨酸等血压调节神经递质的传递及运输<sup>[23]</sup>,从而调控血压变化。由表 4 可知,通路富集分析结果主要涉及神经系统、内分泌系统、循环系统等。高血压是一种慢性低级别炎症性疾病,主要表现在炎症因子对血管内皮细胞功能的影响。血管内皮细胞功能障碍是“内皮-高血压-心血管事件”链的始动因子和载体。炎症细胞因子和趋化因子的释放并激活信号通路,导致氧化应激并最终造成靶器官损伤<sup>[24]</sup>。趋化因子信号通路<sup>[25]</sup>和 cGMP-PKG 信号通路<sup>[26]</sup>均与氧化应激和炎症反应有关,而激活雌激素信号通路<sup>[27]</sup>、催产素信号通路<sup>[28]</sup>,可刺激血管扩张因子 NO 的生成,下调 Ang II 1 型(AT1)受体的蛋白表达,维持内皮细胞的正常功能,血管内皮细胞还通过 NO 水平调控 GnRH

的释放<sup>[29]</sup>。

**2.4 多维网络的构建及分析** 根据以上信息,通过 TCM-IP 进一步构建半夏白术天麻汤“中药材-化学成分-核心靶标-关键通路”的多层次网络关联图,见图 2。结果显示半夏白术天麻汤治疗高血压作用主要与 90 个化学成分相关联,作用于 30 条主要作用通路的 287 个核心靶标,这是该方发挥治疗高血压药效的核心所在,也体现了多成分与多靶点之间共同作用的机制,符合中药复方作用的特点。

方中半夏成分 10 个,主要包括麻黄碱、鸟嘌呤核苷、胆碱等;天麻成分 7 个,主要包括天麻素、琥珀酸、棕榈酸、原儿茶醛等酚类成分;白术成分 4 个,包括苍术酮、精氨酸、酪氨酸、白术内酯 A;茯苓成分 28 个,主要包括茯苓酸、去氢齿孔酸、茯苓新酸 A 等有机酸类成分;陈皮成分 10 个,主要包括橙皮苷、新橙皮苷、川陈皮素等黄酮成分以及  $\beta$ -谷甾醇和  $\alpha$ -金合欢烯等;甘草成分 31 个,主要包括甘草苷元、甘草次酸甲酯、甘草皂苷 A<sub>3</sub> 等。其中天麻素能通过 PKA 依赖性信号通路激活血管平滑肌中的 ATP



绿色代表中药,紫色代表成分,蓝色代表关键药靶,红色代表通路

图 2 半夏白术天麻汤治疗高血压的“中药材-化学成分-核心靶标-关键通路”的多维网络关系

Fig.2 Multidimensional network relationship of “traditional Chinese medicines-components-core targets-key pathways” of Banxia Baizhu Tianma Tang for hypertension

敏感性钾通道(KATP),引起血管舒张,降低外周血管阻力、增加动脉血管顺应性,从而起到降压作用<sup>[30]</sup>。橙皮苷及新橙皮苷可通过抗炎作用减少炎症因子等对细胞的损伤,维持血管内皮细胞稳态<sup>[31]</sup>而起到降压作用。根据预测的核心靶标和信号通路,可推断半夏白术天麻汤主要通过保护血管内皮细胞功能、调节中枢神经系统活性以及减轻胰岛素抵抗,进而调节机体糖脂代谢水平,发挥血压调节作用。并具有以下提示:①在进行治疗高血压药物开发过程中,工艺和质量标准必须以这些成分为核心,以确保药物的临床疗效;②在进行作用机制研究时,抓住这些成分聚焦的核心通路来进行配伍机制和方-病-证相关机制研究。

### 3 讨论

网络药理学的核心思想与中医学的整体观具有相通之处,也符合对复杂疾病系统治疗的需求。用网络与系统的思想来理解并处理方剂化学体系与机体生物系统的复杂性,使得方剂作用机制研究由描述转为预测成为可能<sup>[32]</sup>。本研究采用 TCM-IP 相关数据库对半夏白术天麻汤治疗高血压的分子机制进行预测,研究结果表明该方主要通过参与大脑皮质下神经中枢功能,调节神经递质浓度和活性异常;介导血管内皮细胞功能调节,激活和释放各种血管活性物质,抑制其释放炎症介质;改善胰岛素抵抗等

达到降压的目的,构建了一个涵盖神经系统、内分泌系统和(心血管)循环系统的稳态调控网络。TCM-IP 预测的靶点和通路与本课题组前期研究结果相吻合,这也证明了 TCM-IP 在预测中药及复方作用机制方面不但具有高效、快捷的特点,还具有较高的准确性和实用性。

辨证论治是中医学区别于现代医学及其他传统医学的一大特色。随着对半夏白术天麻汤作用机制研究的逐步深入,势必要触及“证”本质的研究。中医学中无高血压这个病名,属于“眩晕”的范畴。朱丹溪在总结历代医家的基础上提出“无痰不作眩”的观点,《丹溪心法》专列“头眩”一章,“眩晕属痰者居多,盖无痰不能作眩也”。2002 年版《中药新药临床研究指导原则》将高血压病分为肝火亢盛、阴虚阳亢、阴阳两虚和痰湿壅盛四型,其中痰湿壅盛证是高血压的常见证型。已有研究认为“痰”与胰岛素抵抗密切相关<sup>[33]</sup>,血清胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白含量的升高是其特有的重要生化指标和物质基础<sup>[34]</sup>。根据文中筛选出的 GCK 和 ENPP1 等核心靶标,均是参与调控机体物质代谢的分子靶标,能够与痰证的实质相印证,提示网络靶标可以较好地建立方剂与证候的关联机制,有望从机制上预测出方证关联的临床生物标志,为辨证处方的临床研究提供支撑。

中药复方物质基础具有有序性、功能性与作用方式的多层次性、多靶点性等特点。组分中药是在传承基础上的创新,特征是药效物质和作用机制相对清楚,具有安全、有效、稳定、可控的药物特征,还具有复方、配伍、多途径、多靶点、多效应整合调控作用模式等中医药特点。组分中药既是中医方剂思想的继承,又与网络药理学不谋而合。根据本文研究结果可知,半夏白术天麻汤中能够检索到的化学成分就有 306 个,主要作用于 30 条信号转导通路,充分说明了中药复方药效物质的叠加作用,通过众多结构相似化学成分的单靶点叠加作用和多靶点协同作用发挥药效<sup>[35-36]</sup>。本课题组在优选半夏白术天麻汤治疗痰湿壅盛型高血压的最佳组分配伍比例的基础上,借用网络药理学中信号转导通路与有效组分间可能的对应关系,利用高通量、高内涵筛选技术观察半夏白术天麻汤有效组分对细胞或动物模型的作用,并针对检测得到的大量数据,运用生物信息学的手段解析有效组分对病理网络的干扰状况,探索针对组分中药的活性筛选方法。同时从组分中药角度尝试对君臣佐使的配伍理论给出一个合理的现代解释,至少从效应机制的角度来反证方剂配伍理论可能的现代意义<sup>[37]</sup>。

综上所述,本文采用整合药理学研究策略对半夏白术天麻汤进行化学成分数据库构建、靶标预测、网络构建和网络分析等研究,这对全面、深入研究该方治疗高血压的作用机制具有重要的指导意义。同时以网络靶标为切入点,提出下一步的研究目标:①深入研究半夏白术天麻汤组分中药的活性组分和配伍机制,创制靶标明确、有临床应用价值的中药活性组分的组合物,从而推动具有自主知识产权的中药创新药物的研制;②根据方证相应原理深入研究高血压的肝火亢盛、阴虚阳亢、阴阳两虚和痰湿壅盛 4 种证型的证候生物基础,指导临床方剂的合理使用,促进中医药临床辨证处方的客观化、精准化,探讨解决“异病同治”和“同病异治”关联机制等关键问题,揭示中医学“病证结合、方证相应”理论的科学内涵与学术价值。

[参考文献]

[1] 张伯礼,王永炎.方剂关键科学问题的基础研究——以组分配伍研制现代中药[J].中国天然药物,2005,3(5):258-261.  
[2] 李梢.网络靶标:中药方剂网络药理学研究的一个切入点[J].中国中药杂志,2011,36(15):2017-2020.

[3] 韦明婵,林江,莫明月,等.网络方剂学特征的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(11):218-224.  
[4] 吴纯伟,路丽,梁生旺,等.药物靶标预测技术在中药网络药理学中的应用[J].中国中药杂志,2016,41(3):377-382.  
[5] HU P Y, YUE P F, ZHENG Q, et al. Pharmacokinetic comparative study of gastrodin after oral administration of *Gastrodia elata* Bl. extract and its compatibility with the different indigents of *Ligusticum chuanxiong* Hort. to rats[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 191: 82-86.  
[6] 高雪岩,王文全,魏胜利,等.甘草及其活性成分的药理活性研究进展[J].中国中药杂志,2009,34(21):2695-2700.  
[7] 徐男.半夏白术天麻汤半仿生-酶法提取工艺的药材组合[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(13):16-19.  
[8] YANG Y, WANG X, ZHAO C, et al. Chemical mapping of essential oils, flavonoids and carotenoids in citrus peels by Raman microscopy [J]. J Food Sci, 2017, 82(12):2840-2846.  
[9] 王淑玲,孙秀梅,张兆旺,等.半夏白术天麻汤 4 种提取液对高血压痰湿壅盛型大鼠的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(18):179-182.  
[10] 王淑玲,徐男,孙云廷,等.截留相对分子量≤1000 半夏白术天麻汤 4 种提取液对原发性高血压大鼠血清中单胺类递质的影响[J].药物评价研究,2016,39(5):772-777.  
[11] 王淑玲,徐男,孙剑峰,等.半夏白术天麻汤 4 种方法≤1000Da 小分子混合物对高血压大鼠血管紧张素 II、一氧化氮和内皮素含量的影响[J].健康研究,2017,37(5):510-513.  
[12] 许海玉,刘振明,付岩,等.中药整合药理学计算平台的开发与应用[J].中国中药杂志,2017,42(18):3633-3638.  
[13] 邓冬,王伟,李雪丽,等.中药复方治疗高血压机制的研究进展[J].中草药,2017,48(21):4565-4570.  
[14] Chee M J, Pissios P, Maratos-Flier E. Neurochemical characterization of neurons expressing melanin-concentrating hormone receptor 1 in the mouse hypothalamus [J]. J Comp Neurol, 2013, 521(10):2208-2234.  
[15] Sanabra C, Mengod G. Neuroanatomical distribution and neurochemical characterization of cells expressing adenylyl cyclase isoforms in mouse and rat brain [J]. J Chem Neuroanat, 2011, 41(1):43-54.  
[16] Da Silva M S, Chartrand D, Vohl M C, et al. Dairy product consumption interacts with glucokinase (GCK) gene polymorphisms associated with insulin resistance [J]. J Pers Med, 2017, doi:10.3390/jpm7030008.

- [17] Stella J, Buers I, van de Wetering K, et al. Effects of different variants in the ENPPI gene on the functional properties of ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 1 [J]. *Hum Mutat*, 2016, 37(11):1190-1201.
- [18] Kobayashi M, Kawakami K. Synergism of the ATF/CRE site and GC box in the housekeeping Na, K-ATPase alpha subunit gene is essential for constitutive expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 241(1):169-174.
- [19] Isenovic E R, MENG Y, Jamali N, et al. Ang II attenuates IGF-1-stimulated Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity via PI3K/Akt pathway in vascular smooth muscle cells [J]. *Int J Mol Med*, 2004, 13(6):915-922.
- [20] Rajamanickam G D, Kastelic J P, Thundathil J C. The ubiquitous isoform of Na/K-ATPase (ATP1A1) regulates junctional proteins, connexin 43 and claudin 11 via Src-EGFR-ERK1/2-CREB pathway in rat Sertoli cells [J]. *Biol Reprod*, 2017, 96(2):456-468.
- [21] Lee M Y, Gamez-Mendez A, ZHANG J, et al. Endothelial cell autonomous role of Akt1; regulation of vascular tone and ischemia-induced arteriogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4):870-879.
- [22] 吴赛, 姜月华, 杨传华, 等. 半夏白术天麻汤对痰湿壅盛型高血压大鼠心肌 MAPK 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(8):159-165.
- [23] 姜凌云, 姜月华, 杨传华, 等. 半夏白术天麻汤对痰湿壅盛型高血压模型大鼠下丘脑蛋白质组学的影响 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(13):1139-1144.
- [24] Maneesai P, Bunbupha S, Kukongviriyapan U, et al. Effect of asiatic acid on the Ang II-AT<sub>1</sub>R-NADPH oxidase-NF-κB pathway in renovascular hypertensive rats [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2017, 390(10):1073-1083.
- [25] WU Q, CHEN J X, CHEN Y, et al. The chemokine receptor CCR10 promotes inflammation-driven hepatocarcinogenesis via PI3K/Akt pathway activation [J]. *Cell Death Dis*, 2018, doi: 10.1038/s41419-018-0267-9.
- [26] ZHAI Y K, GUO X Y, GE B F, et al. Icarin stimulates the osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells via activating the PI3K-AKT-eNOS-NO-cGMP-PKG [J]. *Bone*, 2014, 66:189-198.
- [27] Vargas-Martínez F, Schanler R J, Abrams S A, et al. Oxytocin, a main breastfeeding hormone, prevents hypertension acquired in utero; a therapeutics preview [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1861(1 Pt A):3071-3084.
- [28] LIU S, PAN S, TAN J, et al. Oxytocin inhibits ox-LDL-induced adhesion of monocytic THP-1 cells to human brain microvascular endothelial cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 337:104-110.
- [29] Knauf C, Chuoi M M, Jirou-Najou J L, et al. Involvement of NPY Y2 receptor subtype in the control of the spontaneous NO/GnRH release at the rat median eminence [J]. *Neuroreport*, 2001, 12(15):3365-3369.
- [30] CHEN S, HAO X, 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(6):543-549.
- [31] Giménez-Bastida J A, González-Sarrías A, Vallejo F, et al. Hesperetin and its sulfate and glucuronide metabolites inhibit TNF-α induced human aortic endothelial cell migration and decrease plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels [J]. *Food Funct*, 2016, 7(1):118-126.
- [32] 张彦琼, 李梢. 网络药理学与中医药现代研究的若干进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 29(6):883-892.
- [33] 庄耀东, 王永发, 陈晓红, 等. 代谢综合征痰证与胰岛素抵抗指数、血脂及 BMI 的相关性研究 [J]. *中医药临床杂志*, 2016, 28(11):1600-1602.
- [34] 万晓华, 陈小光, 徐丹苹, 等. 高血压病中医痰证与客观化指标相关性研究概述 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(14):1590-1593.
- [35] 蔡少青, 王璇, 尚明英, 等. 中药“显效理论”或有助于阐释并弘扬中药特色优势 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(17):3435-3443.
- [36] 徐风, 杨东辉, 尚明英, 等. 中药药效物质的“显效形式”、“叠加作用”和“毒性分散效应”——由中药体内代谢研究引发的思考 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2014, 16(4):688-703.
- [37] 刘钊, 钟菊迎, 高尔宁, 等. 解毒活血中药组分复方对脂多糖诱导巨噬细胞炎症反应的抑制作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(1):25-29.

[责任编辑 刘德文]