

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.12.013

虎杖治疗肺动脉高压作用机制的网络药理学研究*

余志杰, 陈兴, 左建丽, 何瑶, 郑姣妮, 郑晓媛[△]

(重庆市第四人民医院·重庆市急救医疗中心药剂科, 重庆 400014)

摘要:目的 探讨虎杖药材治疗肺动脉高压(PAH)的作用机制。方法 通过中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)和PubMed检索虎杖活性成分,构建活性成分库。通过TCMSP获取活性成分的潜在靶点,利用Uniprot数据库获取潜在靶基因。利用人类基因数据库(GeneCards)和人类孟德尔遗传数据库(OMIM)筛选PAH致病靶点与活性成分靶点基因,构建“药物-活性成分-疾病靶点”可视化网络。将潜在靶点导入String数据库,构建蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络;利用DAVID数据库将潜在靶点进行基因本体论(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。将节点度值排名前7的活性成分与排名前6的核心靶点利用AutoDock Tools和PyMOL软件进行分子对接和可视化分析。结果 筛选出活性成分39个,对应靶基因323个,与PAH共同靶点138个。经PPI网络分析,其中关键靶点涉及AKT1,VEGFA,TNF等;GO功能富集分析主要涉及低氧反应、炎症反应、血管再生等功能;KEGG通路富集分析主要涉及细胞增殖、细胞凋亡、炎症反应等信号通路;分子对接结果表明,虎杖药材活性成分白藜芦醇、木犀草素与AKT1,大黄素、芹黄素与TNF均有较好的亲和力。结论 虎杖药材可通过多种作用机制预防和治疗PAH。

关键词:网络药理学;虎杖;肺动脉高压;作用机制;分子对接

中图分类号:R932;R285

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)12-0053-07

Mechanism of Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Based on Network Pharmacology

YU Zhijie, CHEN Xing, ZUO Jianli, HE Yao, ZHENG Jiaoni, ZHENG Xiaoyuan

(Department of Pharmacy, Chongqing Fourth People's Hospital · Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing, China 400014)

Abstract: Objective To investigate the mechanism of Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). **Methods** The active components of Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix were searched through the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and PubMed to construct the database of active components. The potential targets of active components were obtained by the TCMSP, and the potential target genes were obtained by the Uniprot database. The pathogenic targets of PAH and target genes of Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix were screened through the GeneCards and Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) databases to construct the "traditional Chinese medicine - active components - disease target" visual network. The potential targets were imported into the String database to construct the protein - protein interaction (PPI) network. Gene Ontology (GO) function enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were conducted on the potential targets through the DAVID database. Molecular docking and visual analysis were conducted on the active components ranking the top seven in the Degree value and the key targets ranking the top six through AutoDock tools and PyMOL software. **Results** Thirty - nine active components were screened from Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix, including 323 corresponding target genes and 138 common targets corresponded with PAH. PPI network analysis showed that the key targets involved AKT1, VEGFA, TNF and so on. GO function enrichment analysis mainly involved hypoxic response, inflammatory response, vascular regeneration and other functions. KEGG pathway enrichment analysis mainly involved signaling pathways such as cell proliferation, apoptosis and inflammatory response. Molecular docking results showed that resveratrol and luteolin had a good affinity with AKT1, emodin and apigenin had a good affinity with TNF. **Conclusion** Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix can prevent and treat PAH through a variety of mechanisms.

Key words: network pharmacology; Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix; pulmonary arterial hypertension; mechanism; molecular docking

肺动脉高压(PAH)是由于肺血管狭窄或阻力增加 重构和肺血管阻力增加的显著病理特征,后期可发展引起的肺动脉压力异常增高的慢性疾病,具有肺血管 为右心衰竭甚至死亡^[1]。PAH的发病机制涉及多种因

* 基金项目:重庆市技术创新与应用示范项目[cstc2018jsex - msybX0172];重庆市卫生计生委医学科研项目[2017ZDXM023];重庆市渝中区科技计划项目[20170132]。

第一作者:余志杰,男,硕士,药师,研究方向为中药药理学,(电子信箱)yzy246810@126.com。

[△]通信作者:郑晓媛,女,硕士,副主任药师,研究方向为药理学及医院药学,(电子信箱)XiaoyuanZheng20@126.com。

素,主要包括遗传变异、血管细胞的异常增殖、代谢障碍、炎性及免疫反应^[2-4]。与预后不良程度相关的因素包括性别、年龄、PAH分级、右心室功能障碍相关指标、结缔组织病等。约50%患者死于右心衰竭引起的循环衰竭。PAH特异性治疗药物包括前列环素通路激动剂、内皮素受体拮抗剂、一氧化氮-环磷酸鸟苷增强剂及钙通道阻滞剂(少用)^[5-6],但这些药物的运用均缺乏大型、多中心临床试验支持。虎杖为蓼科植物虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. 的干燥根和茎,具有利湿退黄、清热解毒、散瘀止痛、止咳化痰功效,主要用于湿热黄疸、风湿痹痛、肺热咳嗽等的治疗^[7]。虎杖药材具有广泛的生物活性,包括抗炎、抗病毒、调血脂、抗肿瘤、抗氧化、扩血管等^[8]。研究证实虎杖的活性成分白藜芦醇和虎杖苷对PAH模型大鼠均具有保护作用。白藜芦醇主要通过MAPK/ERK1及PI3K/AKT信号通路发挥抗炎抗血管异常增生作用,而虎杖苷对PAH的作用机制研究较缺乏^[9-10]。前期研究发现,虎杖提取物及其活性成分虎杖苷可改善高脂饮食诱导的动脉粥样硬化及抑制血管平滑肌细胞增殖^[11]。网络药理学基于中药多成分-多靶点-多途径思维,研究中药或复方治疗疾病的物质基础及潜在作用靶点和机制,对阐明中医药理论“整体观”的思想提供了重要借鉴^[12-13]。本研究中基于该方法探讨了虎杖药材治疗PAH的潜在活性成分及作用机制,利用分子对接技术验证虎杖药材中活性成分与作用靶点的结合性能,从而为开展虎杖药材治疗PAH具体作用机制的体内体外实验提供科学依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 潜在治疗靶点获得

利用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP),以“虎杖”为关键词搜索其活性成分,将口服生物利用度(OB)及类药性(DL)作为筛选参数,设OB > 30%, DL > 0.18,筛选并构建活性成分库,并检索PubMed数据库收集已证实的虎杖相关活性成分,共同纳入该库。再利用TCMSP数据库获取虎杖活性成分的潜在靶点,并通过Uniprot数据库将靶点蛋白名称标准化,选择物种“Homo sapiens”(下同),转换为对应的基因名称,即得虎杖活性成分化合物库的潜在作用靶点基因。

利用人类基因数据库(GeneCards)、人类孟德尔遗传数据库(OMIM)以Relevance score ≥ 5.0 为筛选条件。筛选PAH相关致病靶点,搜索英文关键词“Pulmonary hypertension”“Pulmonary arterial hypertension”,得到与PAH相关的靶点。

取GeneCards、OMIM及虎杖活性化合物靶点的交集,获得虎杖活性化合物治疗PAH的潜在靶点。

1.2 网络构建

将1.1项结果导入Cytoscape 3.7.1软件构建药物(虎杖)-活性成分-靶点网络关系图;节点(Node)代表中药、潜在活性成分及靶点,边(Edge)代表节点间的相互联系,节点度(Degree)值越大,节点越重要;通过String数据库获取靶点的蛋白-蛋白相互作用(PPI)关系,再通过Cytoscape 3.7.1软件的Network analysis功能进行网络拓扑学分析,并通过靶点的节点度值构建PPI网络。

1.3 目标基因富集分析

利用DAVID数据库分析挖掘虎杖活性成分潜在作用靶点的生物注释功能信息,进行基因本体论(GO)富集分析,包括生物过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)3个部分。将虎杖活性成分对PAH的潜在作用靶点导入Functional annotation中,在结果中选择并导出GO富集分析中的BP、CC、MF,设定错误发现率(FDR) < 0.05且P < 0.01,筛选虎杖活性成分作用靶点显著富集的主要功能注释及体内通路,将排名靠前的富集结果可视化绘制为条形图;利用Metascape数据库中的基因富集分析工具,将虎杖活性成分作用靶点的Uniprot ID导入其中,进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析,获取虎杖治疗PAH的作用通路,以FDR < 0.05且P < 0.01为筛选条件,并可视化排名前20的信号通路。

1.4 分子对接

利用PubChem数据库下载节点度值排名靠前的活性成分槲皮素、白藜芦醇、囊毒碱、木犀草素、大黄素、芹黄素、虎杖苷的3D结构,利用RCSB PDB蛋白质数据库下载核心靶点AKT1、VEGFA、TNF、MAPK3、TP53、EGFR(蛋白质ID分别为6HHG、1BJ1、1A8M、2ZOQ、4KVP、4KRM)的3D结构。利用AutoDock Tools 1.5.6软件进行分子对接获取最佳结合能,结果用PyMOL软件进行可视化分析。

2 结果

2.1 潜在治疗靶点

共得虎杖活性成分39种,详见表1。并据此得到对应的潜在靶点,去重后通过标准化转换,得虎杖有效成分的靶基因共323个。

经GeneCards数据库筛选得2874个靶基因,经OMIM数据库筛选得5343个靶基因。

将上述靶基因与虎杖活性化合物靶点取交集,得虎杖活性化合物治疗PAH的潜在靶点138个。详见图1。

2.2 网络构建

2.2.1 药物-活性成分-疾病靶点网络

共得178个节点,其中1个中药节点,39个化合物

表1 虎杖活性成分
Tab. 1 The active components of Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix

编号	活性成分	相对分子质量	OB (%)	DL	编号	活性成分	相对分子质量	OB (%)	DL
MOL013281	6,8 - dihydroxy - 7 - methoxyxanthone	258.24	35.83	0.21	MOL002055	torachryson	246.28	51.06	0.13
MOL013287	physovenine	262.34	106.21	0.19	MOL002243	anthraglycoside B	432.41	27.06	0.80
MOL013288	picralinal	366.45	58.01	0.75	MOL002247	emodin - 6 - glucoside	432.41	16.09	0.80
MOL002259	physciondiglucoside	608.60	41.65	0.63	MOL002267	rhein diglucoside	608.55	2.93	0.63
MOL002268	rhein	284.23	47.07	0.28	MOL000263	oleanolic acid	456.78	29.02	0.76
MOL002280	torachryson - 8 - O - β - D - (6' - oxayl) - glucoside	480.46	43.02	0.74	MOL000357	sitoglucoside	576.95	20.63	0.62
MOL000358	β - sitosterol	414.79	36.91	0.75	MOL000431	coumarin	146.15	29.17	0.04
MOL000492	(+) - catechin	290.29	54.83	0.24	MOL004368	hyperin	464.41	6.94	0.77
MOL000006	luteolin	286.25	36.16	0.25	MOL004570	5 - [(Z) - 2 - (3,4 - dihydroxyphenyl) vinyl]resorcinol	244.26	82.41	0.13
MOL000098	quercetin	302.25	46.43	0.28	MOL000472	emodin	270.25	24.4	0.24
MOL012744	resveratrol	228.26	19.07	0.11	MOL000476	physcion	284.28	22.29	0.27
MOL000105	protocatechuic acid	154.13	25.37	0.04	MOL000513	3,4,5 - trihydroxybenzoic acid	170.13	31.69	0.04
MOL001229	cis - resveratrol	228.26	41.13	0.11	MOL005290	3,5 - dimethyl - p - anisic acid	180.22	61.11	0.05
MOL012443	ambrettolid	252.44	40.59	0.14	MOL000558	quercetin - 3 - L - arabinon - 7 - D - glucoside	612.54	5.82	0.69
MOL006468	anthraglycoside A	446.44	28.92	0.83	MOL006469	morkit	208.22	56.1	0.14
MOL013286	fallacinal	300.28	20.55	0.30	MOL006488	questin	284.28	20.44	0.27
MOL013289	polydatin	390.42	21.44	0.50	MOL000008	apigenin	270.25	23.06	0.21
MOL013293	questinol	300.28	24.49	0.30	MOL000009	luteolin - 7 - O - glucoside	448.41	7.29	0.78
MOL013295	torachryson - 8 - O - β - D - glucoside	408.44	15.59	0.53	MOL009070	luteolin - 7 - O - glucuronide	462.39	2.62	0.80
MOL001829	glucofrangulin	432.41	10.35	0.80					

节点,138个靶点节点,共2356条边。靶基因中节点度值排名靠前的为 AKT1, PTGS2, TNF, VEGFA, TP53, MAPK8, EGF, CASP3, MAPK3, EGFR 等,而活性成分槲皮素、白藜芦醇与靶基因的连接数均超过68,可能为虎杖改善PAH的主要核心成分。此外,虎杖的不同活性成分可作用于同一靶点,而同一活性成分又可作用于不同靶点,体现出虎杖治疗PAH多成分-多靶点的协同作用特点。详见图2。

2.2.2 PPI 网络

138个靶蛋白间的PPI网络,节点颜色越红表示节点的节点度值越高,靶点重要性越大,见图3。节点度值 > 60 且排名前23的靶点为 AKT1, VEGFA, TNF, MAPK3, TP53, EGFR, MAPK8, CASP3, PTGS2, MAPK1, STAT3, MYC, MMP9, EGF, IL - 1 β , CCL2, IL - 10, MMP2, ESR1, FGF2, PPAR γ , PTEN, ERBB2。详见表2。

2.3 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析

共富集到16条BP,15项CC,15项MF,见图4。其中BP主要富集在基因表达的正调控、RNA聚合酶II启动子转录的正调控、对脂多糖的反应等;CC主要富集在细胞间隙、质膜、胞外区、线粒体等;MF主要富集在细胞因子活性、转录因子结合、生长因子活性等。

P值排名前20的信号通路见图5,靶点主要富集在PI3K / AKT信号通路、TNF信号通路、MAPK信号通路、HIF - 1信号通路、FOXO信号通路及凋亡相关信号通路,上述通路分别涉及细胞的增殖生存调控、炎症反应、细胞周期、凋亡及自噬等在低氧刺激下HIF - 1信号通路的激活与PAH的发病机制相关。KEGG信号通路见图6。

2.4 分子对接

虎杖活性成分(槲皮素、白藜芦醇、囊毒碱、木犀草素、大黄素、芹黄素、虎杖苷)与核心靶点(AKT1, VEGFA, TNF, MAPK3, TP53, EGFR)的对接结果见表3。7个活性成分结合AKT1所需的能量总体较低,因此推测虎杖的活性成分可能主要作用于AKT1。此外,大黄素、芹黄素与TNF的结合能,白藜芦醇、木犀草素与AKT1的结合能均较低,表现出良好的亲和力。其具体的分子对接模式见图7(绿色:配体;黄色:氨基酸残基;虚线:氢键)。

3 讨论

网络药理学是基于系统生物学理论,通过构建药物、基因、疾病相互间作用的网络关系,从节点和靶点间的相互作用强度探究药物潜在作用机制和药物设计的一门新兴学科^[14]。网络药理学不仅揭示了中药治疗

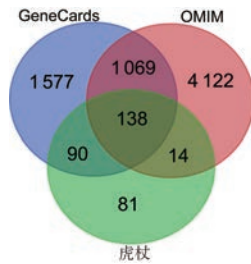


图1 潜在靶点

Fig. 1 Potential targets

疾病的潜在活性成分和具体的作用靶点,而且可为阐明中医药治疗疾病的多成分-多靶点-多途径的作用特点提供重要的研究方法^[15]。本研究结果表明,虎杖的关键活性成分(大黄素、芦荟素、白藜芦醇、木犀草素)主要靶向 AKT1、TNF 等靶点,调控 PI3K / AKT、TNF、MAPK 等信号通路,通过影响细胞增殖、凋亡、炎症反应等生物过程,从而改善 PAH。

通过“药物-活性成分-靶点”网络关系图可知,

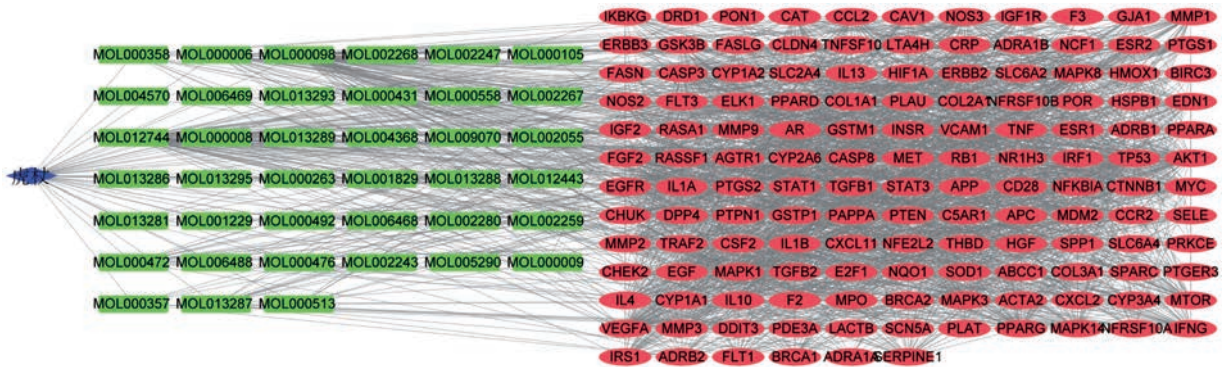


图2 药物-活性成分-疾病靶点网络关系图

Fig. 2 PPI network of traditional Chinese medicines - active components - disease targets

表2 节点度值排名前23的核心靶点

Tab. 2 The top 23 key targets with degree value

序号	基因	蛋白	Uniprot 编号
1	AKT1	RAC- α serine / threonine - protein kinase	P31749
2	VEGFA	Vascular endothelial growth factor A	P15692
3	TNF	Tumor necrosis factor	P01375
4	MAPK3	Mitogen - activated protein kinase 3	P27361
5	TP53	Cellular tumor antigen p53	P04637
6	EGFR	Epidermal growth factor receptor	P00533
7	MAPK8	Mitogen - activated protein kinase 8	P45983
8	CASP3	Caspase - 3	P42574
9	PTGS2	Prostaglandin G / H synthase 2	P35354
10	MAPK1	Mitogen - activated protein kinase 1	P28482
11	STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	P40763
12	MYC	Myc proto - oncogene protein	P01106
13	MMP9	Matrix metalloproteinase - 9	P14780
14	EGF	Pro - epidermal growth factor	P01133
15	IL1B	Interleukin - 1 β	P01584
16	CCL2	C - C motif chemokine 2	P13500
17	IL10	Interleukin - 10	P22301
18	MMP2	72 kDa type IV collagenase	P08253
19	ESR1	Estrogen receptor	P03372
20	FGF2	Fibroblast growth factor 2	P09038
21	PPARG	Peroxisome proliferator - activated receptor γ	P37231
22	PTEN	Phosphatidylinositol - 3, 4, 5 - trisphosphate 3 - phosphatase and dual - specificity protein phosphatase PTEN	P60484
23	ERBB2	Receptor tyrosine - protein kinase erbB - 2	P04626

AKT1, PTGS2, TNF, VEGFA, TP53, MAPK8, EGF, CASP3, MAPK3, EGFR 靶点与活性成分连接数较高,同时PPI网络关系图也证实了AKT1, TNF, MAPK3, VEGFA, TP53, EGFR 为核心靶点,表明虎杖的活性成分可能主要靶向上述靶点发挥抗 PAH 的作用。GO 功能富集分析结果显示,其 BP 主要富集在基因表达的正调控、炎症反应、调节血管生成、缺氧反应、细胞增殖及凋亡过程。有研究已证实, AKT1 经 PI3K 的磷酸化而激活,主要参与

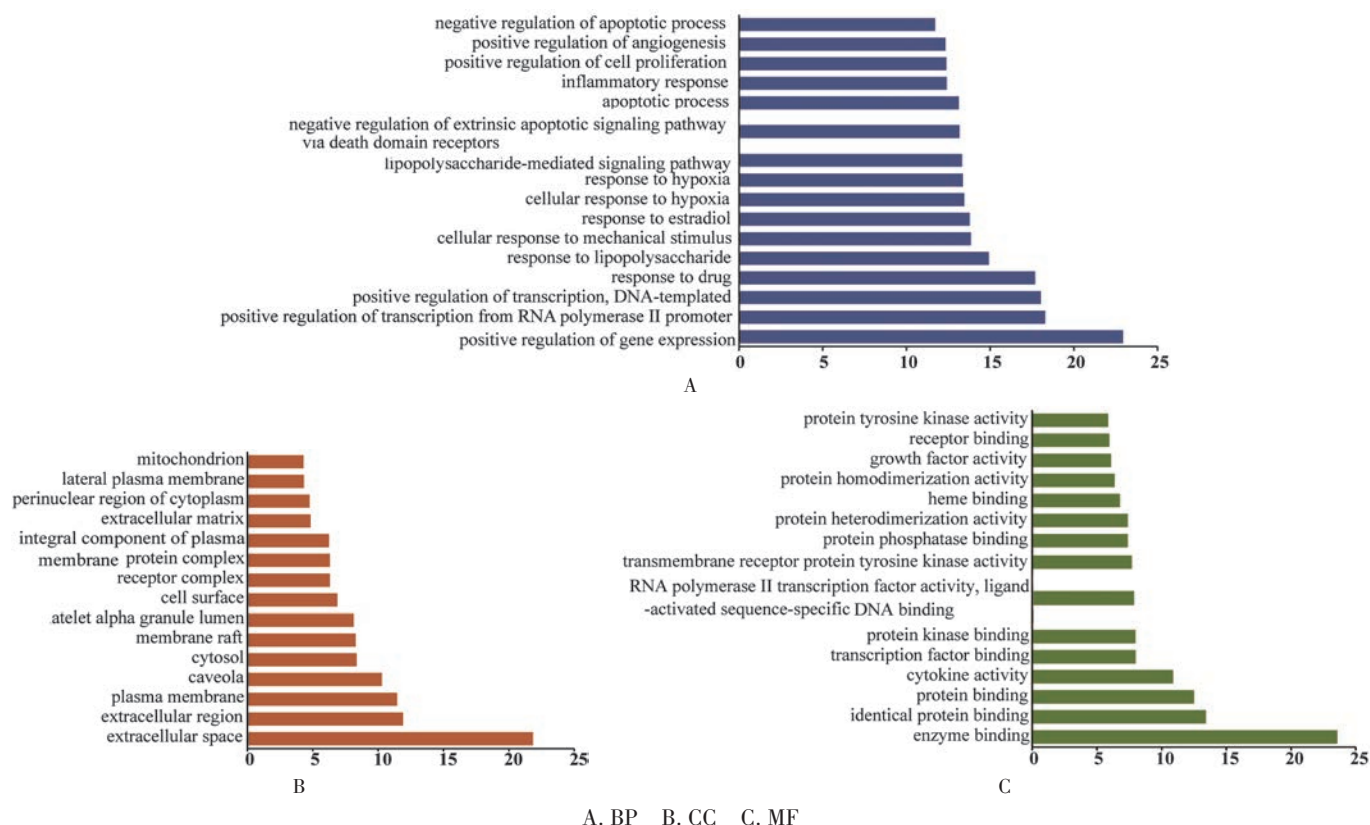


图4 GO功能富集分析结果

A. Biological process (BP) B. Cellular composition (CC) C. Molecular function(MF)

Fig. 4 The results of GO function enrichment analysis

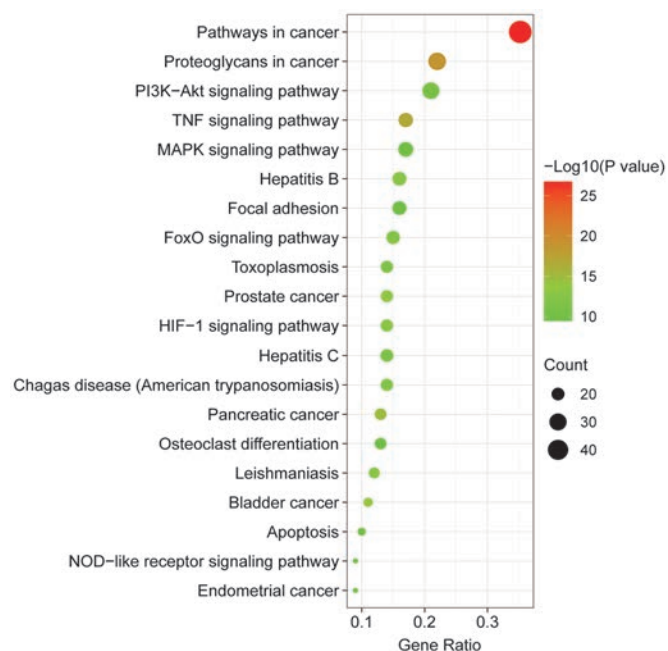


图5 KEGG通路富集分析结果

Fig. 5 The results of KEGG pathway enrichment analysis

PI3K / AKT 信号通路调节细胞增殖与生存^[16]。同时 TNF, MAPK3 引起的炎性反应在 PAH 的发生机制中也被证实^[17-18]。在血管内皮细胞的体外实验中也发现 VEGFA 和 EGFR 的异常表达与 PAH 密切相关^[19-20]。

表3 活性成分与核心靶点分子对接结果

Tab. 3 Results of molecular docking between active components and key targets

配体	结合能(kcal / mol)					
	AKT1	VEGFA	TNF	MAPK3	TP53	EGFR
槲皮素 (quercetin)	-5.63	-4.31	-5.65	-4.23	-4.63	-4.20
白藜芦醇 (resveratrol)	-6.77	-4.44	-4.69	-6.02	-4.95	-4.58
囊毒碱 (physovenine)	-6.02	-4.76	-4.92	-4.77	-4.41	-4.90
木犀草素 (luteolin)	-6.54	-4.80	-5.53	-5.28	-5.36	-4.39
大黄素 (emodin)	-5.85	-5.20	-6.96	-5.86	-5.34	-4.62
芹黄素 (apigenin)	-6.09	-4.95	-6.77	-5.48	-5.15	-4.27
虎杖苷 (polydatin)	-6.39	-3.63	-4.64	-4.92	-4.68	-3.63

FENG 等^[21]的研究结果显示, TP53 可调控人肺动脉平滑肌细胞 (HPASMC) 的细胞周期及凋亡从而抑制 PAH。此外, KEGG 通路富集分析结果也显示, 虎杖主要通过 PI3K / AKT 信号通路、TNF 信号通路、MAPK 信号通路、HIF - 1 信号通路、FOXO 信号通路及凋亡相关信号通路影响 PAH, 上述多条信号通路相互影响, 如 TNF 可激活下游的 NF - κB、MAPK 信号通路, 促进炎症因子表达, 从而导致炎症反应。ZHU 等^[22]的研究结果表明, 在野百合碱诱导的 PAH 模型大鼠中 MAPK / NF - κB 信号通路被明显激活。同时, PI3K / AKT 信号通路不仅能促

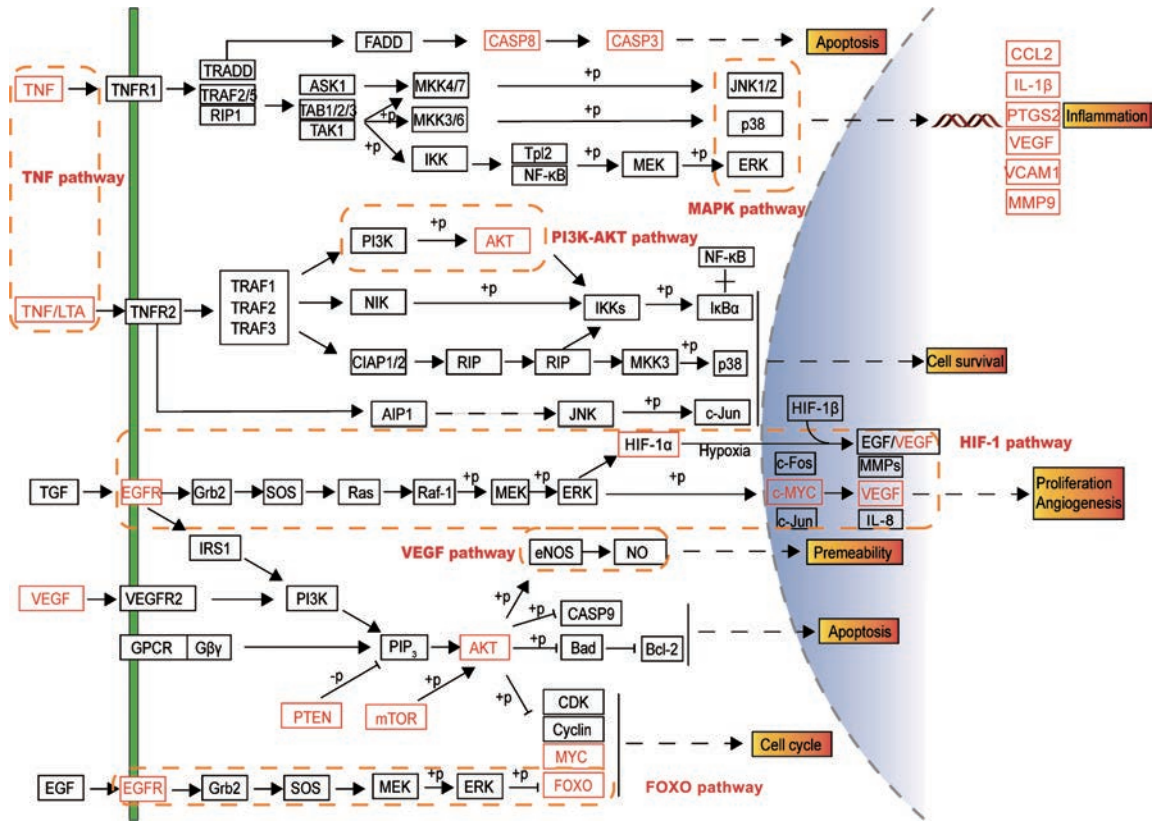
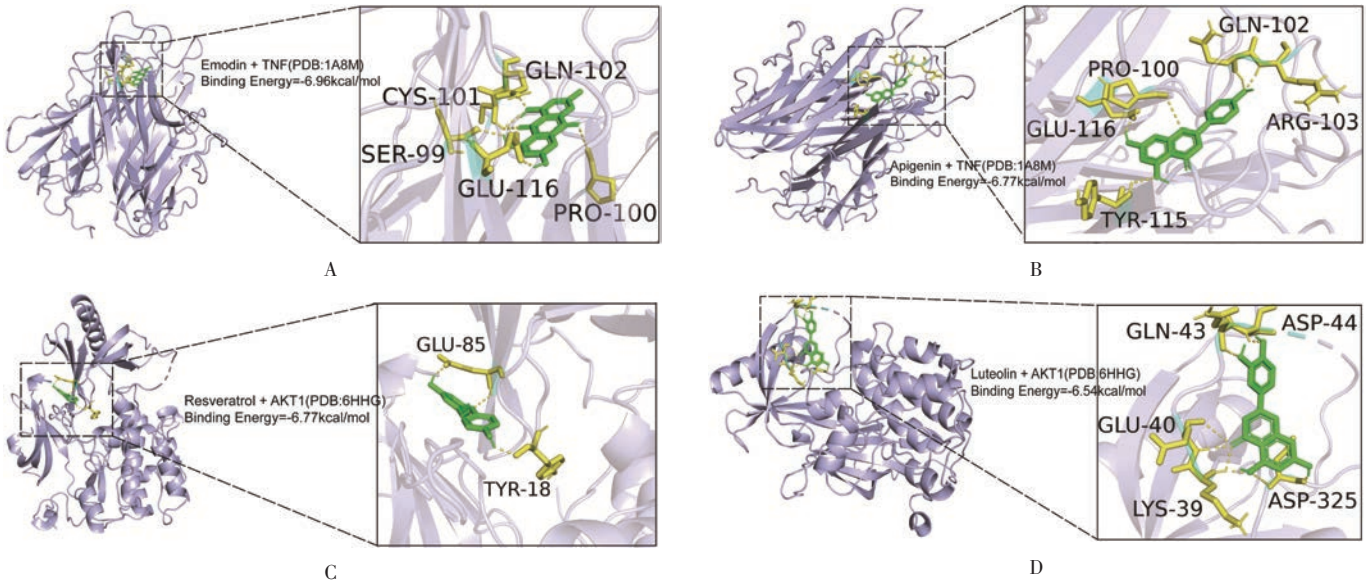


图6 KEGG信号通路

Fig. 6 KEGG signaling pathway



A. 大黄素 + TNF B. 芹菜素 + TNF C. 白藜芦醇 + AKT1 D. 木犀草素 + AKT1

图7 分子对接中结合能较低的结果

A. Emodin + TNF B. Apigenin + TNF C. Resveratrol + AKT1 D. Luteolin + AKT1

Fig. 7 The results with lower binding energy in molecular docking

进平滑肌细胞增殖导致肺血管重构,而且也能调控下游NF-κB信号通路介导的炎性反应。此外,TGF作用于EGFR受体可诱导下游细胞增殖基因FOS,MYC,JUN的表达,从而上调VEGF及MMPs的表达引发血管的增生和重构。研究证实,低氧可诱导HPASMC上调HIF-1α

表达,激活HIF-1信号通路,导致EGF/VEGF的异常表达^[23]。同时,VEGF也可作用于VEGFR₂受体激活PI3K/AKT信号通路,抑制CASP9和Bcl-2的表达从而诱导凋亡,并且EGF与其受体结合可激活FOXO信号通路从而影响细胞周期。

为进一步证明虎杖活性成分与核心靶点结合的亲和力,通过分子对接技术验证槲皮素、白藜芦醇、囊毒碱、木犀草素、大黄素、芹黄素、虎杖苷与核心靶点 AKT1, VEGFA, TNF, MAPK3, TP53, EGFR 的结合性能,结果表明,7个活性成分均与6个核心靶点表现出良好的结合能,结合能较低的为芹黄素与TNF(-6.96 kcal/mol),而且这些活性成分与AKT1的亲和力优于其他靶点,证明虎杖的活性成分可能主要靶向AKT1,从而通过影响血管细胞的生长与增殖引起血管重构。本研究选择的虎杖活性成分的不同点在于,还从PubMed数据库中检索已证实的虎杖活性成分(如虎杖苷),共同纳入虎杖活性成分库,从而避免遗漏。此外,有研究已证实在低氧诱导的PAH模型大鼠中,虎杖苷可通过调节一氧化氮、内皮素的含量改善PAH,但其具体作用机制仍需进一步研究^[10]。因此,本课题组后期的体外实验会重点研究虎杖苷、槲皮素、白藜芦醇、囊毒碱、木犀草素、大黄素、芹黄素对低氧诱导肺动脉平滑肌细胞的影响,及其对AKT1和VEGFA靶点的调节作用,从而证实虎杖药材治疗PAH的具体活性物质和作用机制。

综上所述,本研究中通过网络药理学和分子对接技术预测虎杖药材防治PAH的潜在活性成分和核心靶点,为虎杖药材的临床应用提供了一定参考。

参考文献

- [1] KOUDSTAAL T, BOOMARS KA, KOOL M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an immunological perspective [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2):561.
- [2] THENAPPAN T, ORMISTON ML, RYAN JJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management [J]. *BMJ*, 2018, 360: j5492.
- [3] PULLAMSETTI SS, SAVAI R, JANSSEN W, et al. Inflammation, immunological reaction and role of infection in pulmonary hypertension [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(1): 7 - 14.
- [4] SCHERMULY RT, GHOFRANI HA, WILKINS MR, et al. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(8): 443 - 455.
- [5] GOLDBERG AB, MAZUR W, KALRA DK. Pulmonary hypertension: diagnosis, imaging techniques, and novel therapies [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2017, 7(4): 405 - 417.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版) [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(1): 11 - 51.
- [7] 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: 217 - 218.
- [8] 时圣明, 潘明佳, 王文倩, 等. 虎杖的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(2): 317 - 321.
- [9] XU D, LI Y, ZHANG B, et al. Resveratrol alleviate hypoxic pulmonary hypertension via anti - inflammation and anti - oxidant pathways in rats [J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13(12): 942 - 954.
- [10] MIAO Q, SHI XP, YE MX, et al. Polydatin attenuates hypoxic pulmonary hypertension and reverses remodeling through protein kinase C mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(6): 7776 - 7787.
- [11] 马渝. 虎杖及其提取物对兔动脉粥样硬化模型的干预影响 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2003.
- [12] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(2): 110 - 120.
- [13] MUHAMMAD J, KHAN A, ALI A, et al. Network Pharmacology: Exploring the Resources and Methodologies [J]. *Curr Top Med Chem*, 2018, 18(12): 949 - 964.
- [14] HOPKINS AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682 - 690.
- [15] ZHOU Z, CHEN B, CHEN S, et al. Applications of Network Pharmacology in Traditional Chinese Medicine Research [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 1646905.
- [16] HERS I, VINCENT EE, TAVARÉ JM. Akt signalling in health and disease [J]. *Cell Signal*, 2011, 23(10): 1515 - 1527.
- [17] HASSOUN PM, MOUTHON L, BARBERÀ JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1 Suppl): s10 - s19.
- [18] ZHU Y, SUN Y, ZHANG S, et al. Xinmai 'an extract enhances the efficacy of sildenafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension via inhibiting MAPK signalling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 594 - 605.
- [19] LIU J, WANG W, WANG L, et al. IL - 33 Initiates Vascular Remodelling in Hypoxic Pulmonary Hypertension by up - Regulating HIF - 1 α and VEGF Expression in Vascular Endothelial Cells [J]. *EBioMedicine*, 2018, 33: 196 - 210.
- [20] YU XF, ZHAO XJ, ZHANG JT, et al. Dacomitinib, a new pan - EGFR inhibitor, is effective in attenuating pulmonary vascular remodeling and pulmonary hypertension [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 850: 97 - 108.
- [21] FENG Q, TIAN T, LIU JF, et al. Deregulation of microRNA - 31a - 5p is involved in the development of primary hypertension by suppressing apoptosis of pulmonary artery smooth muscle cells via targeting TP53 [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(1): 290 - 298.
- [22] ZHU N, ZHAO XY, XIANG YJ, et al. Thymoquinone attenuates monocrotaline - induced pulmonary artery hypertension via inhibiting pulmonary arterial remodeling in rats [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 587 - 596.
- [23] WANG J, FU X, YANG K, et al. Hypoxia inducible factor - 1 - dependent up - regulation of BMP4 mediates hypoxia - induced increase of TRPC expression in PSMCs [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(1): 108 - 111.

(收稿日期: 2021 - 10 - 09; 修回日期: 2021 - 12 - 23)