

基于抗氧化应激作用的灵芝葛根协同增效降压机制研究

谭钧阳, 赵金椽[#], 秦嘉翼, 林桐, 陈靖颖, 李陈雪, 李文兰^{*}
哈尔滨商业大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要:目的 研究灵芝与葛根合用对慢性氧化应激诱导高血压的协同降压效果及其作用机制。方法 运用网络药理学获取灵芝、葛根有效成分通过调控氧化应激抗高血压的靶点, 通过蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络分析核心靶点; 对核心靶点进行京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路和基因本体 (GO) 富集分析。构建 L-NG-硝基精氨酸甲酯 (L-NAME) 诱导的高血压大鼠模型, 将 56 只高血压模型大鼠随机分为模型组, 灵芝低、中、高剂量 (50、100、300 mg·kg⁻¹) 组, 葛根低、中、高剂量 (50、100、300 mg·kg⁻¹) 组, 并随机选取 8 只对照大鼠作对照组, 各给药组每天 ig 给予药材研磨成的超细粉末 1 次, 连续给药 3 周, 检测给药 3 周后各组收缩压 (SBP), 筛选后续合用给药剂量。将 48 只高血压模型大鼠随机分为灵芝 (100 mg·kg⁻¹) 组、葛根 (50 mg·kg⁻¹) 组、灵芝 (100 mg·kg⁻¹)-葛根 (50 mg·kg⁻¹) 组、卡托普利 (Capt, 10 mg·kg⁻¹) 组、模型组, 并随机选取 8 只对照大鼠作对照组, 连续给药 3 周, 每周测量 1 次体质量及 SBP; 采用 ELISA 试剂盒检测血清血管紧张素 II (AngII)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 水平及胸主动脉组织血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)、总抗氧化能力 (T-AOC)、前列环素 2 (PGI2) 浓度; 称量心脏质量, 计算心脏指数; 苏木素-伊红 (HE) 染色检测胸主动脉组织形态变化; Western blotting 法检测胸主动脉组织核因子-相关因子 2 (Nrf2)、上游调控蛋白 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Keap1) 及下游靶蛋白血红素加氧酶 1 (HO-1)、单核苷酸氧化酶 1 (NQO1) 的表达水平, 以反映氧化应激通路变化。结果 网络药理学分析结果显示, 灵芝和葛根鉴定 30 个与高血压和氧化应激相关的共同靶点, KEGG 通路分析对其显著富集“流体剪切应力和动脉粥样硬化”和“PI3K-Akt”信号通路, GO 富集分析对其显著富集“对氧化应激的反应”等生物学功能。体内实验证实, 与模型组相比, 灵芝和葛根可协同增效显著增加模型大鼠体质量、降低 SBP, 降低血清 Ang II、血清 MDA 含量, 心脏指数及胸主动脉 VCAM-1 浓度, 并提高血清 SOD 及胸主动脉 NO、T-AOC、PGI2 水平 ($P < 0.05, 0.01, 0.001$); 明显改善胸主动脉损伤; 显著下调 Keap1 蛋白表达, 上调 Nrf2、HO-1 及 NQO1 蛋白表达水平 ($P < 0.05, 0.01, 0.001$)。结论 灵芝与葛根通过“流体剪切应力和动脉粥样硬化”和 PI3K-Akt 信号通路, 共同调控 Keap1-Nrf2-NQO1/HO-1 通路增强抗氧化应激能力, 对慢性氧化应激诱导的高血压模型起到协同增效的作用。

关键词: 灵芝; 葛根; 高血压; 氧化应激; 协同增效; PI3K-Akt 通路; Keap1-Nrf2-NQO1/HO-1 通路

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)03-0781-15

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.03.005

Exploring synergistic antihypertensive mechanism of combination of *Ganoderma lucidum* and *Pueraria lobata* based on antioxidant stress

TAN Junyang, ZHAO Jinchuan, QIN Jiayi, LIN Tong, CHEN Jingying, LI Chenxue, LI Wenlan
School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150001, China

Abstract: Objective To investigate the synergistic antihypertensive effects and underlying mechanisms of *Ganoderma lucidum* combined with *Pueraria lobata* in treating chronic oxidative stress-induced hypertension, providing a reference for developing food-medicine dual-use Chinese herbal medicines for hypertension prevention and treatment. **Methods** Network pharmacology was used to obtain the intersection of the effective components of *G. lucidum* and *P. lobata* with the targets of hypertension and oxidative stress diseases, and the core targets were analyzed through protein network interaction. The core targets were subjected to Kyoto Encyclopedia

收稿日期: 2025-10-23

基金项目: 中央支持地方高校改革发展资金人才培养项目; 2024 年种业创新发展资金项目; 黑龙江省高校 2024 年基本科研业务费专项资金 (2024-KYYWF-1021); 哈尔滨商业大学 2022 年博士科研支撑计划 (22BQ59)

作者简介: 谭钧阳, 男, 硕士研究生, 专业方向为中药药效物质基础及质量标准。E-mail: 13503631918@163.com

[#]共同第一作者: 赵金椽, 男, 博士, 专业方向为中药心脑血管药理及新药开发。E-mail: jc_alex_zhao@163.com

^{*}通信作者: 李文兰, 女, 教授, 主要研究方向为中药药效物质基础及质量标准。E-mail: lwldzd@163.com

of Genes and Genomes (KEGG) pathway and Gene Ontology (GO) enrichment analysis. A rat model of hypertension induced by *L*-NG-nitroarginine methyl ester (*L*-NAME) was established. Fifty-six hypertensive model rats were randomly and evenly divided into the model group, low-, medium-, and high-dose *G. lucidum* groups (50, 100, and 300 mg·kg⁻¹), and low-, medium-, and high-dose *P. lobata* groups (50, 100, and 300 mg·kg⁻¹), and eight control rats were randomly selected as the control group. Each drug group was given a single ig administration of the ultrafine powder of the ground herbs once a day for three consecutive weeks. The systolic blood pressure (SBP) of each group was measured after three weeks of administration to screen the subsequent combined administration doses. Forty-eight hypertensive model rats were randomly and evenly divided into the *G. lucidum* (100 mg·kg⁻¹) group, the *P. lobata* (50 mg·kg⁻¹) group, the *G. lucidum* (100 mg·kg⁻¹) - *P. lobata* (50 mg·kg⁻¹) group, the captopril (Capt, 10 mg·kg⁻¹) group, and the model group, and eight control rats were randomly selected as the control group. The rats were given drugs for three consecutive weeks, and the body weight and SBP were measured once a week. The levels of serum angiotensin II (Ang II), superoxide dismutase (SOD), and malondialdehyde (MDA) and the concentrations of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), total antioxidant capacity (T-AOC), and prostacyclin 2 (PGI2) in the thoracic aorta tissue were detected using ELISA kits. The heart weight was measured, and the heart index was calculated. The morphological changes of the thoracic aorta tissue were detected by hematoxylin-eosin (HE) staining. The expression levels of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), upstream regulatory protein Keap1, and downstream target proteins heme oxygenase 1 (HO-1) and quinone oxidoreductase 1 (NQO1) in the thoracic aorta tissue were detected by Western blotting to reflect the changes in the oxidative stress pathway. **Results** The results of network pharmacology analysis showed that *G. lucidum* and *P. lobata* identified 30 common targets related to hypertension and oxidative stress. KEGG pathway analysis significantly enriched "Fluid shear stress and atherosclerosis" and "PI3K-Akt" signaling pathways for them, and GO enrichment analysis significantly enriched "Response to oxidative stress" and other biological functions for them. *In vivo* experiments confirmed that compared with the model group, *G. lucidum* and *P. lobata* could synergistically enhance significantly body weight, reduce SBP, reduce serum AngII, serum MDA content, cardiac index and thoracic aortic VCAM-1 concentration, and increase serum SOD, thoracic aortic NO, T-AOC and PGI2 levels ($P < 0.05, 0.01, 0.001$); Significantly improve thoracic aortic injury; significantly down-regulate Keap1 protein expression, and up-regulate Nrf2, HO-1 and NQO1 protein expression levels ($P < 0.05, 0.01, 0.001$). **Conclusion** *G. lucidum* and *P. lobata* synergistically enhance antioxidant stress capacity by jointly regulating the Keap1-Nrf2-NQO1/HO-1 pathway through the "fluid shear stress and atherosclerosis" and PI3K-AKT signaling pathways, thereby exerting a synergistic effect on the chronic oxidative stress-induced hypertension model.

Key words: *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst.; *Pueraria lobate* Willd. Ohwi; hypertension; oxidative stress; synergistic effect; PI3K-Akt pathway; Keap1-Nrf2-NQO1/HO-1 pathway

高血压是心脑血管疾病的重要诱因，是引发过早死亡的头号危险因素^[1]。中国是全球面临着最沉重的高血压疾病负担的国家之一，最新报告显示有约 2.7 亿成年人患高血压，其中真正实现有效控制的仅 18%^[2]。

现代研究表明，氧化应激是驱动原发性高血压发生发展的核心机制之一，其本质是活性氧 (ROS) 产生与清除失衡导致的生物分子氧化损伤，ROS 的过度产生可导致内皮功能障碍、血管重塑及神经内分泌紊乱，形成复杂的病理网络^[3-4]。在高血压状态下，血管壁还原型辅酶II (NADPH) 氧化酶的过度激活产生大量超氧阴离子和过氧化氢^[5-6]，这些 ROS 可使血管内皮细胞产生的舒血管因子一氧化氮 (NO) 失活，从而导致血管张力调节异常，并通过此类机制促进高血压的发展。同时，肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活是氧化应激的重要驱动因

素。血管紧张素II (AngII) 通过其受体 AT1 激活 NADPH 氧化酶，同时上调内皮素-1 表达，从而形成驱动氧化应激与高血压病理进程的正反馈回路^[7]。临床研究发现，高血压患者血浆总抗氧化能力 (T-AOC) 显著降低，且与动脉僵硬度改善呈负相关 ($P=0.041$)^[8]，提示氧化损伤程度与血管功能损害直接相关。

中医药在高血压防治领域展现出独特优势，其通过多靶点多途径从整体调控实现血压稳态^[9]。通过中药的合理配伍运用，可同时调节肾素-血管紧张素系统改善血管张力，以及修复血管内皮功能并抑制氧化应激，通过多靶点多途径发挥中枢镇静、心血管保护与利尿排钠的协同效应，从而有效防治高血压^[9-12]。灵芝和葛根是传统中药材。灵芝作为一种具有千年以上应用历史的药用真菌，经《本草纲目》记载，具有“补虚益气”之功效，传统用于增强心

脏功能、改善记忆以及抗衰老等。现代研究表明,灵芝在高血压治疗方面展现出一定的防治效果^[13],具有抗高血压的潜在药用价值。灵芝活性成分 GL-PP2 通过激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 通路,直接增强细胞的抗氧化防御能力;同时通过抑制核因子 κ B (NF- κ B) 通路来减轻炎症反应,间接缓解氧化应激。这 2 条通路的协同调控,使其能够有效对抗败血症等疾病中过度氧化应激^[14]。灵芝酸 A 激活 Nrf2 信号通路,保障核心抗氧化剂谷胱甘肽 (GSH) 的合成,通过谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 直接修复细胞膜上的脂质过氧化损伤,从根本上遏制铁死亡,调节铁代谢,减少催化氧化反应的游离铁;最终显著降低 ROS、丙二醛 (MDA) 等氧化损伤标志物,提升超氧化物歧化酶 (SOD)、GSH 等抗氧化防御力量^[15]。葛根为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* Willd. Ohwi 的干燥根,最早记载于《神农本草经》,传统上具有解肌退热、生津止渴、透疹、升阳止泻、通经活络的功效。葛根活性成分大豆苷和黄豆黄素通过减少 ROS,进而减轻人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 的凋亡,从而起到保护血管内皮细胞的作用。大豆苷和黄豆黄素明显提高内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 磷酸化水平,eNOS 活性的增加可以促进内皮细胞释放 NO,从而降低血压^[16]。葛根素已被证实可以抵消脑缺血再灌注诱导的神经元损伤,可能通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 激活 Nrf2 并促进下游抗氧化酶的表达,从而进一步改善氧化应激^[17]。此外,葛根素已被揭示通过减少 Nrf2 介导的氧化应激来改善大鼠的神经元损伤^[18-19]。

中医理论认为,高血压病机常属本虚标实,气阴两虚为本,阳亢血瘀为标。灵芝性平,功擅补气安神、扶正固本,针对病机之“本虚”;葛根性凉,长于清热生津、活血通络,针对病机之“标实”^[19]。二者合用,标本兼顾,补泻兼施,共奏益气养阴、平肝通络之效。现代药理研究显示,灵芝所含的三萜类、多糖等成分在调节免疫、抗氧化、保护血管内皮方面作用突出;葛根富含的葛根素、大豆苷等异黄酮类成分则在扩张血管、改善微循环、抑制血管炎症方面功效显著。因此,二者有望通过改善血管功能与减轻氧化应激等机制协同调节血压,形成互补增强效应。因灵芝与葛根药对降压作用效果的研究阙如,本研究旨在通过理论预测和实验验证,探讨二者协同降压作

用效果和机制,从而为防治高血压的药食同源中药的开发提供参考。

1 材料

1.1 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 115 只,体质量 180~220 g,6 周龄,购自辽宁长盛生物技术有限公司,实验动物许可证号 SYXK (黑) 2024-012。饲养条件:相对湿度 40%~60%,室温 24~28 °C,人工照明 12 h 明暗交替,适应性饲养 7 d 后进行实验。本实验经哈尔滨商业大学药学院动物研究伦理委员会批准 (伦理批号: HSDYXY-2024066)。

1.2 药材及主要试剂

灵芝和葛根购自南京同仁堂中药材专卖店 (均于 8 月在中国安徽省亳州采收),批号 5917441916、6124442351,产品均经哈尔滨商业大学药学院曲中原教授鉴定为正品,分别为多孔菌科真菌赤芝 *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst. 的干燥子实体和豆科植物野葛 *P. lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根。将灵芝与葛根磨成超细粉末,过 200 目筛,混悬在蒸馏水中,彻底混合后给药。灵芝与葛根质量控制参照《中国药典》(2020 年版)^[20]执行,其中灵芝标志性成分三萜及甾醇类总质量分数为 0.97%、葛根标志性成分葛根素质量分数为 3.4%,均高于《中国药典》规定的最低限度。

L-NG-硝基精氨酸甲酯 (L-NAME) (货号 MB3015-2)、卡托普利 (Capt) (货号 MB1527-1),均购自大连美仑生物科技有限公司;戊巴比妥钠 (北京化学试剂研究所有限责任公司,质量分数 > 98%);大鼠 AngII ELISA 科研试剂盒 (批号 202411)、大鼠 SOD ELISA 科研试剂盒 (批号 202412)、大鼠 MDA ELISA 科研试剂盒 (批号 202411)、大鼠血管细胞黏附分子 (VCAM-1) ELISA 科研试剂盒 (批号 202411)、大鼠前列环素 (PGI₂) ELISA 科研试剂盒 (批号 202408) 购自江苏晶美生物科技有限公司;总抗氧化能力 (T-AOC) 测试盒 (FRAP 法) (批号 20241025)、NO 测试盒 (一步法) (批号 20241029) 购自南京建成生物工程研究所;凝胶试剂盒 (批号 G2176)、Nrf2 抗体 (批号 GB113808-50)、Keap1 抗体 (批号 GB153747-50)、醌 NADH 脱氢酶 1 (NQO1) 抗体 (批号 GB15282-50)、血红素加氧酶 1 (HO-1) 抗体 (批号 GB113808-50)、HRP 山羊抗兔 (批号 GB23303) 购自武汉塞维尔生物科技有限公司。

1.3 主要仪器

Medlab 大鼠无创血压测量系统(南京加尔文生物技术有限公司); ST-360 微孔板仪(上海科华实验系统有限公司); 2135 旋转显微仪(德国 LEICA 公司); Optima L-100XP 型低温高速离心机(美国 Beckman-Coulter 公司); BVE-2 垂直电泳仪(武汉塞维尔生物科技有限公司); BVT-2 转印电泳仪(武汉塞维尔生物科技有限公司); Azure Biosystems C500 近红外成像系统(北京深蓝云生物科技有限公司)。

2 方法

2.1 网络药理学分析

2.1.1 灵芝及葛根的活性成分筛选 在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/>)中输入关键词“灵芝”与“葛根”,以中药临床应用的 2 个关键指标作为筛选标准:口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、药物相似度(DL) ≥ 0.18 ,鉴别灵芝和葛根的潜在生物活性成分,分析灵芝和葛根有效成分相关的潜在靶点,以“有效靶点”为选择标准。然后利用 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)将每种生物活性成分的靶蛋白转化为对应的基因名称,并进行重复数据删除。

2.1.2 氧化应激及高血压疾病靶点预测 利用 Genecards(<https://www.genecards.org/>)、TTD(<https://db.idrblab.net/ttd/>)、PharmGKB(<https://www.clinpgx.org/>)和 OMIM(<https://www.omim.org/>)数据库,以关键词“hypertension”和“oxidative stress”进行全面检索,确定氧化应激和高血压的所有相关靶点,并对所得数据集进行交叉操作,剔除冗余条目。

2.1.3 “药物-靶点-疾病”网络构建 在微生信生物信息学平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)上,分别确定与高血压或氧化应激相关的灵芝和葛根的活性成分与预测靶点的交集。依次生成韦恩图。使用 Cytoscape 3.10.2 软件构建“药物-靶点-疾病”网络图。

2.1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建与核心靶点识别 将鉴定出的交叉靶点导入 STRING 12.0 平台(<https://string-db.org/>),将“智人”指定为所选生物。将“最低交互要求得分”设置为“ ≥ 0.4 ”,网络断开的节点被隐藏。构建 PPI 网络,利用 Cytoscape 中的 Analyze Network 工具,根据排名靠前的度值对核心目标进行滤过。

2.1.5 基因本体(GO)功能注释及京都基因与基因

组百科全书(KEGG)通路富集分析 将所有鉴定出的核心靶点导入 DAVID 平台(<https://david.ncifcrf.gov/>)。靶蛋白的 KEGG 途径富集分析和 GO 生物过程(BP)富集分析在 P 值阈值小于 0.05 的条件下进行。结果数据经平台可视化,以分析潜在功能通路。

2.2 动物实验验证

2.2.1 高血压模型制备 造模大鼠每天 1 次 ig 一氧化氮合酶抑制剂 *L*-NAME $6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ [21], 对照组 ig 等量蒸馏水。4 周后,收缩压(SBP) $> (140 \pm 5) \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 133.32 \text{ Pa}$) 的大鼠即造模成功。

2.2.2 灵芝-葛根有效剂量测定 将 56 只高血压模型大鼠随机分为模型组,灵芝低、中、高剂量(50、100、300 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组,葛根低、中、高剂量(50、100、300 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组,并随机选取 8 只对照大鼠作对照组,对照组和模型组 ig 给予等体积溶剂,持续 3 周。给药期间除对照组外继续 ig *L*-NAME。各组在给药期间每周测量 SBP 1 次。

2.2.3 灵芝-葛根合用给药 将 48 只高血压模型大鼠随机分为灵芝(100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组、葛根(50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组、灵芝(100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)-葛根(50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组、Capt(10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组、模型组,并随机选取 8 只对照大鼠作对照组,对照组和模型组 ig 给予等体积溶剂 3 周。给药期间除对照组外继续 ig *L*-NAME 给药。各组在给药期间每周测量 1 次体质量及 SBP,并计算联合指数(CI)[22-23]。

2.2.4 生化指标检测 将“2.2.4”项下各组大鼠末次给药后禁食 16 h,称质量后用 42 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 戊巴比妥钠麻醉。然后采集各组血清、心脏和胸主动脉。采用 ELISA 试剂盒检测血清 AngII、SOD、MDA 水平及胸主动脉组织 VCAM-1、T-AOC、PGI2 浓度。称量心脏质量,计算心脏指数。

2.2.5 苏木素-伊红(HE)染色 取“2.2.5”项下各组个体的同一部分胸主动脉使用 4%多聚甲醛固定,并进行 HE 染色:依次浸泡在分级乙醇溶液中脱水,二甲苯浸泡后蜡浸包埋,切片后苏木精染色 10 min,伊红染色 1~3 min。显微镜下观察并拍照。

2.2.6 检测氧化应激相关蛋白表达 将“2.2.5”项下的剩余胸主动脉组织称质量,并置于 1.5 mL 离心管,加含 100 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ PMSF 的 RIPA 缓冲液后剪碎,通过 BCA 法对蛋白浓度进行测定,将定量后的蛋白进行上样,电泳 1 h 后,使用快转液,转膜 1.5 h,

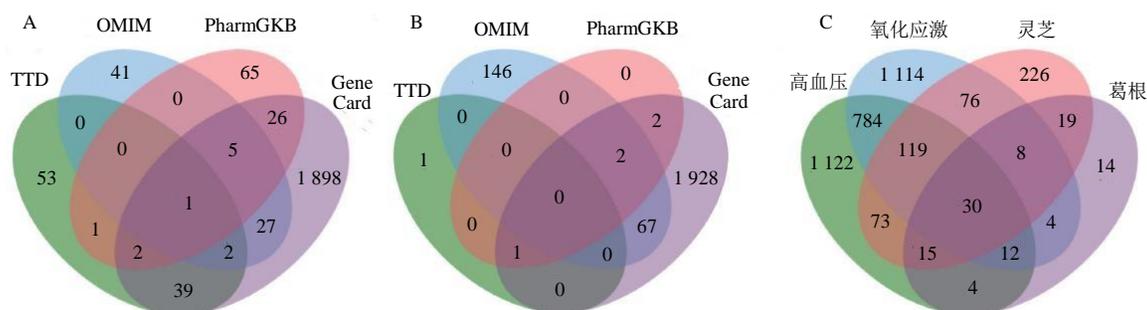
对 PVDF 膜封闭 10 min, 一抗 (1:1 000) 4 ℃ 过夜, TBST 洗膜后, 二抗 (1:5 000) 室温 2 h, 再次洗膜 3 次, 避光显影, 以 β -actin 为内参。

2.2.7 统计分析 所有数据均采用 IBM SPSS Statistics 26.0 软件进行分析和处理, 结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用 LSD 单因素方差分析, 使用 Origin 2024 软件进行绘图。

3 结果

3.1 网络药理学分析结果

3.1.1 灵芝、葛根分别与氧化应激、高血压的交集



A-与高血压相关的靶点数; B-与氧化应激相关联的靶点数; C-灵芝联合葛根与高血压联合氧化应激疾病的作用靶点交集。
A-number of targets associated with hypertension; B-number of targets associated with oxidative stress; C-intersection of therapeutic targets of *G. lucidum* combined with *P. lobata* for hypertension complicated with oxidative stress.

图 1 靶点分析结果数目统计

Fig. 1 Quantitative statistics of target analysis results

3.1.2 “药物-靶点-疾病”网络构建 灵芝主要有效成分与高血压之间共收集到 237 个互作靶点, 葛根主要有效成分与高血压之间共收集到 61 个互作靶点; 灵芝主要有效成分与氧化应激之间共收集到 233 个互作靶点, 葛根主要有效成分与氧化应激之间共收集到 54 个互作靶点 (图 1-C)。“有效成分-靶标”网络如图 2 所示, 红色节点为灵芝或葛根的有效活性成分, 蓝色节点为二者活性成分对应的 30 个共同靶基因, 黄色或紫色部分为二者活性成分各自对应的特有靶基因。

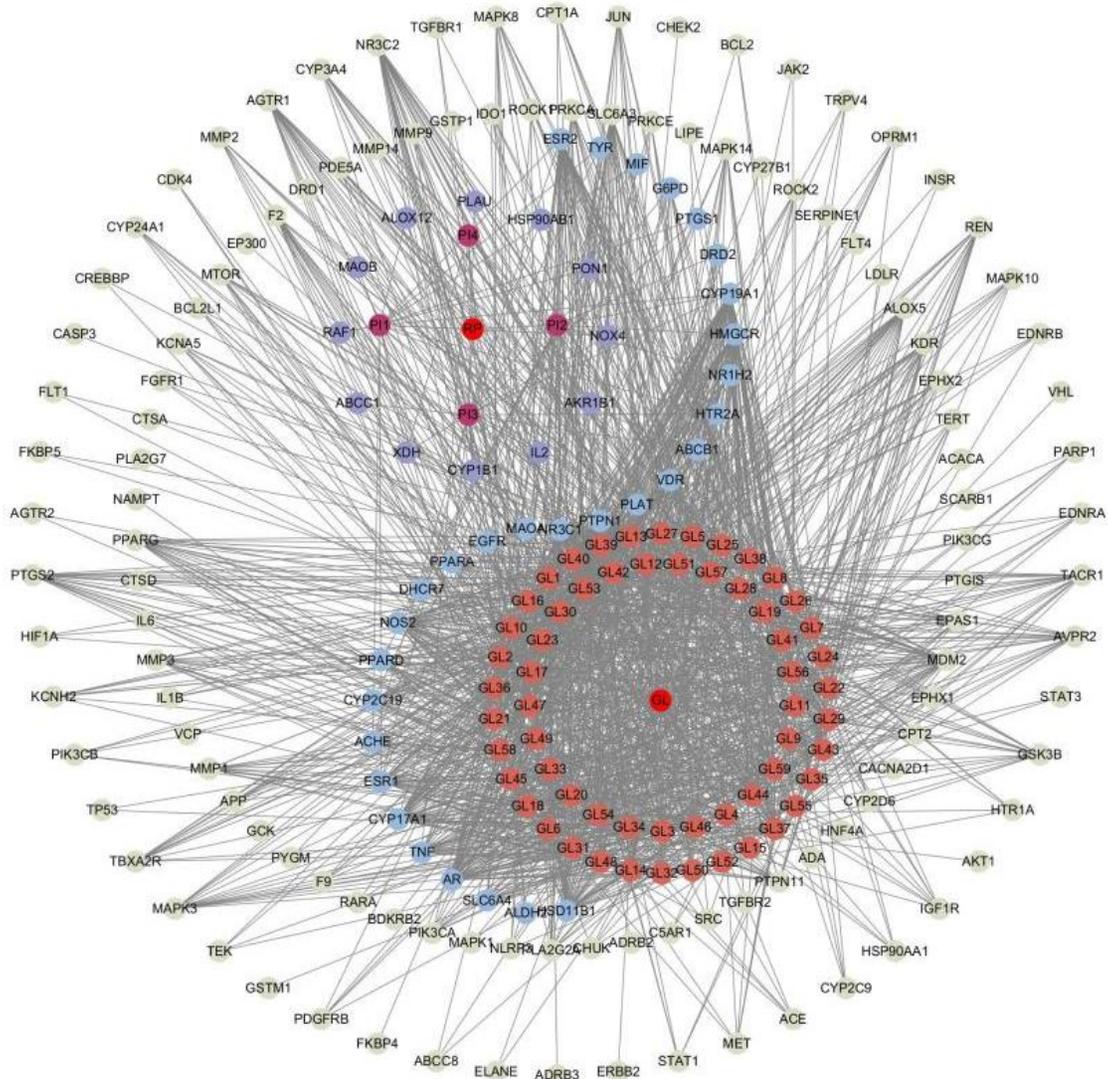
3.1.3 药物有效成分与病症相关靶点的 PPI 网络构建 通过构建 PPI 网络来识别灵芝和葛根的核心靶点, 以及它们与高血压和氧化应激病症相关靶点的交集, 结果见图 3。节点大小与连接数正相关, 节点颜色深浅与互作评分正相关。

3.1.4 KEGG 通路和 GO 富集分析 对灵芝和葛根中鉴定出的与高血压及氧化应激相关的关键靶点分别进行 KEGG 富集分析和 GO 富集分析。富集的 KEGG 通路根据 *P* 值和参与的靶点数绘制成气泡图 (图 4、5)。将富集所得与高血压相关的 18 个通路

靶点 灵芝和葛根分别鉴定出 62 种和 4 种核心有效活性成分, 获得 149 个灵芝和葛根合用的相关靶点。GeneCards 数据库筛选出前 2 000 个高血压、氧化应激相关的蛋白靶点; 在 TTD 数据库中获得 98 个高血压相关蛋白和 2 个氧化应激相关蛋白靶点; 从 OMIM 数据库中检索 76 个高血压相关蛋白和 215 个氧化应激相关蛋白靶点; 在 PharmGKB 数据库中鉴定出 100 个高血压相关蛋白和 5 个氧化应激相关蛋白靶点 (图 1-A、B)。灵芝及葛根合用与高血压及氧化应激的交集靶点共 30 个。

与氧化应激相关的 17 个通路取交集, 结合先验知识, 其中流体剪切应力和动脉粥样硬化 (Fluid shear stress and atherosclerosis) 和 PI3K-Akt 信号通路 (PI3K-Akt signaling pathway) 为灵芝与葛根共同显著富集的高血压结合氧化应激的相关通路, 其起始于由 eNOS 功能障碍引起的 NO 合成通路抑制, 从而产 ROS 和活性氮 (RNS) 等氧化应激产物, 导致由 VCAM-1 等介导的炎症反应引起血管平滑肌异常收缩 (Vascular smooth muscle contraction) 及动脉粥样化初步形成 (Pro-Atherogenesis), 最终导致高血压的形成。

GO 分析表明, 灵芝与葛根共同显著富集于“血管调节”“循环调控”“减少活性氧生成”和“增强内源性抗氧化能力”等条目, 这些过程与氧化应激介导的高血压病理密切相关 (图 4、5)。二者共同的核心有效成分的靶点可通过模拟稳态层流剪切力 (Laminar Shear Stress) 的生物效应, 激活 Akt 等上游信号, 促进 Nrf2 蛋白稳定与核转位。在血管处, 以 Nrf2 为关键转录因子调控的氧化应激反应可抑制由氧化应激介导的高血压进程, 通过启动抗氧



红色-有效活性成分；蓝色-灵芝、葛根共同靶基因；黄色-灵芝有效活性成分对应靶基因；紫色-葛根有效活性成分对应靶基因。
Red-active ingredients; Blue-common target genes of *G. lucidum* and *P. lobata*; Yellow-target genes corresponding to active ingredients of *G. lucidum*;
Purple-target genes corresponding to active ingredients of *P. lobata*.

图 2 灵芝葛根合用与高血压及氧化应激的“药物-靶点-疾病”网络

Fig. 2 “Drug-Target-Disease” network of combination of *G. lucidum* and *P. lobata* for hypertension and oxidative stress

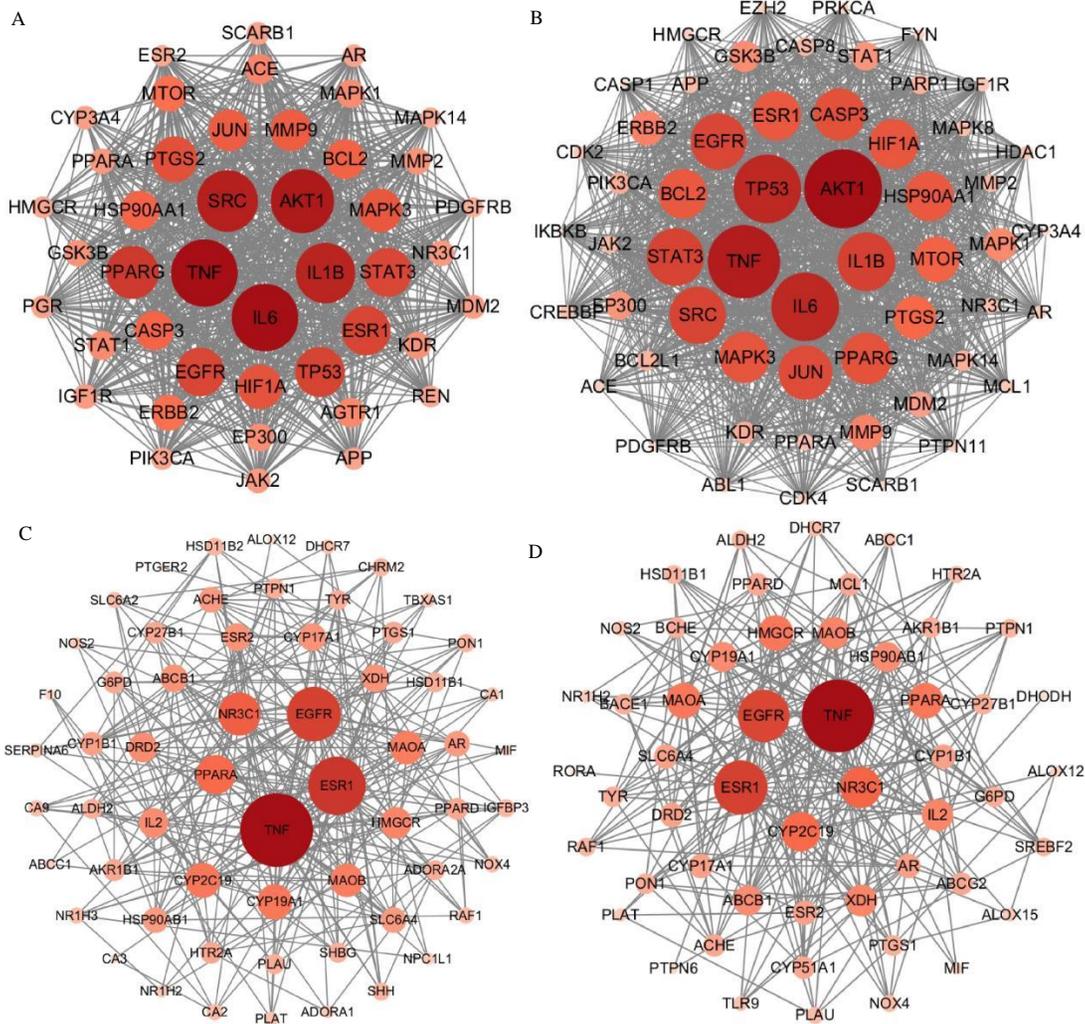
化反应元件 ARE 介导的转录过程，上调 HO-1 等靶基因表达，进而调控血管 NO 信号与平滑肌收缩，改善氧化应激诱导的高血压（图 6）。

3.2 动物实验

3.2.1 灵芝及葛根单用的有效剂量 如图 7 所示，与对照组比较，模型组 SBP 显著升高 ($P < 0.001$)；与模型组比较，葛根组和灵芝组给药 3 周后 SBP 均显著降低 ($P < 0.05, 0.01, 0.001$)，说明二者在 $50 \sim 300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量范围给药 3 周，对 L-NAME 致高血压大鼠模型均具有显著的降压作用，其中灵芝 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、葛根 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 作用效果较好，用于

后续合用给药实验。

3.2.2 灵芝-葛根合用对模型指标的影响 造模后（给药 0 周），各组模型大鼠平均体质量显著低于对照组 ($P < 0.001$)，平均 SBP 均显著高于对照组 ($P < 0.001$)，而组间无显著差异；在给药 3 周期间，模型组平均体质量持续显著低于对照组 ($P < 0.001$)，平均 SBP 持续显著高于对照组 ($P < 0.001$)，而灵芝-葛根组、Capt 组平均体质量均持续增长且显著高于模型组 ($P < 0.01$)，且与对照组增长趋势接近（线性回归结果 $y = 1.0343x + 0.9314$ ），同时各给药组平均 SBP 持续显著低于模型组 ($P <$



A-灵芝有效成分和高血压相关靶点的 PPI 网络；B-灵芝有效成分和氧化应激相关靶点的 PPI 网络；C-葛根有效成分和高血压相关靶点的 PPI 网络；D-葛根有效成分和氧化应激相关靶点的 PPI 网络。

A-PPI network of active ingredients of *G. lucidum* and hypertension-related targets; B-PPI network of active ingredients of *G. lucidum* and oxidative stress-related targets; C-PPI network of active ingredients of *P. lobata* and hypertension-related targets; D-PPI network of active ingredients of *P. lobata* and oxidative stress-related targets.

图 3 药物有效成分与病症相关靶点的 PPI 网络互动图

Fig. 3 PPI network interaction map of active pharmaceutical ingredients and disease-related targets

0.001), 且不同时间点的 CI 值均小于 1 (第 1 周 = 0.778, 第 2 周 = 0.629, 第 3 周 = 0.841), 表明灵芝和葛根具有协同降压作用; 给药 3 周后, 灵芝-葛根组平均体质量显著高于灵芝或葛根单用组 ($P < 0.05$), 灵芝-葛根组平均 SBP 显著低于灵芝或葛根单用组 ($P < 0.01$), 而与 Capt 组均无显著差异 (图 8)。

各指标测定结果显示 (图 9), 与对照组比较, 模型组血清 AngII、MDA 水平显著升高 ($P < 0.001$), 血清 NO、SOD 水平显著降低 ($P < 0.001$), 胸主动脉 VCAM-1 表达量显著升高 ($P < 0.05$), 胸主动脉 PGI₂、T-AOC 表达量显著降低 ($P < 0.01$), 心脏指

数显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 灵芝-葛根组、Capt 组及葛根组血清 AngII 浓度显著降低 ($P < 0.01$); 与灵芝组相比, 灵芝-葛根组血清 Ang II 浓度显著降低 ($P < 0.05$)。与模型组相比, 灵芝-葛根组、Capt 组心脏指数显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01)。与模型组相比, 灵芝-葛根组、Capt 组胸主动脉 NO 表达量显著升高 ($P < 0.05$ 、0.01); 与灵芝组相比, 灵芝-葛根组胸主动脉 NO 表达量显著升高 ($P < 0.05$)。与模型组相比, 灵芝-葛根组、Capt 组胸主动脉 VCAM-1 表达量显著降低 ($P < 0.01$); 与灵芝组相比, 灵芝-葛根组胸主动脉 VCAM-1 表达量显著降低 ($P < 0.01$); 与葛根组相比, 灵芝-葛根组胸主动

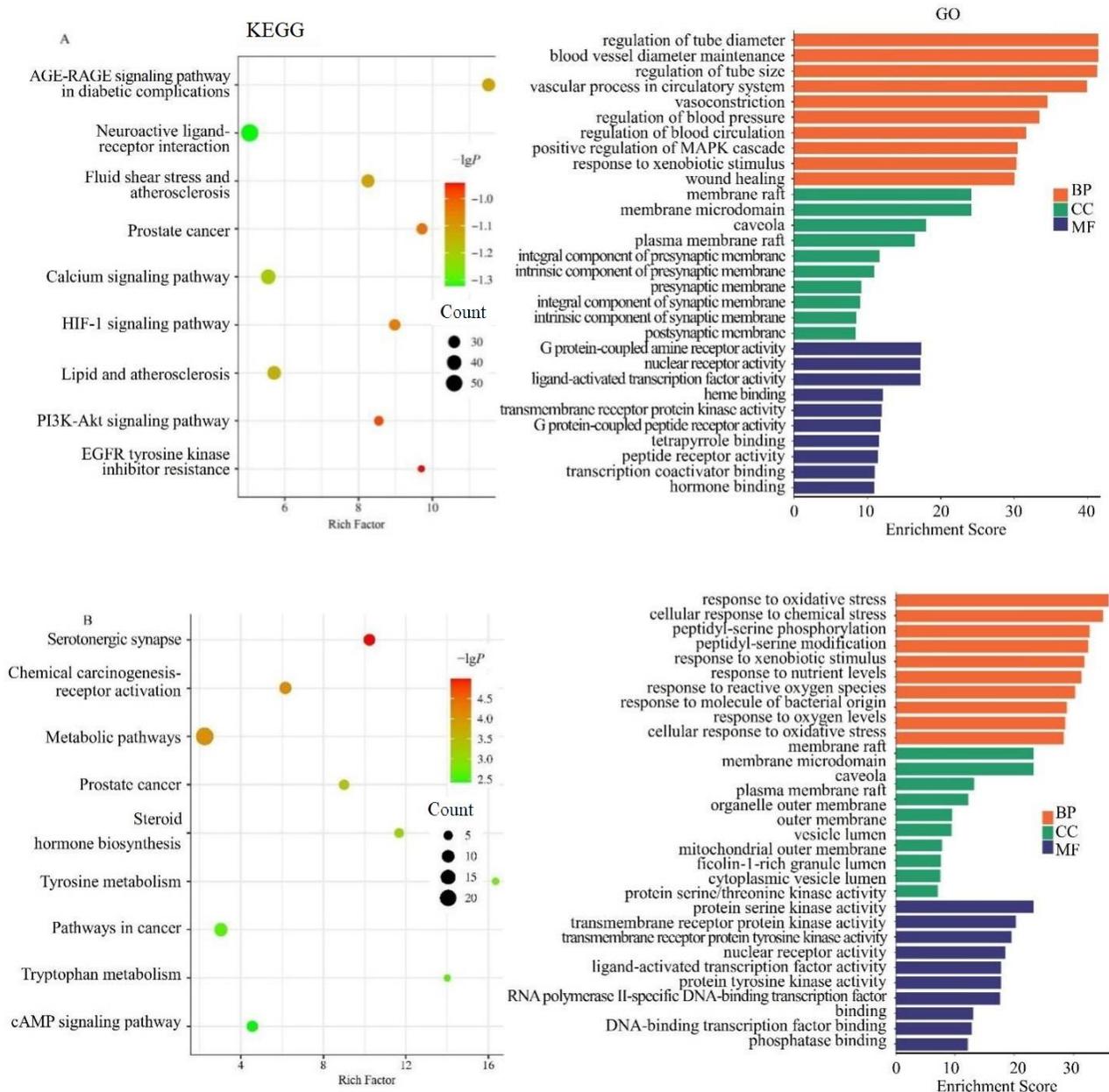


图 4 灵芝与高血压 (A)、灵芝与氧化应激 (B) KEGG 通路和 GO 富集分析

Fig. 4 Results of KEGG pathway and GO enrichment analysis of *G. lucidum* associated with hypertension (A) and *G. lucidum* associated with oxidative stress (B)

脉 VCAM-1 表达量显著降低 ($P < 0.001$)。与模型组相比, 葛根组、灵芝-葛根组、Capt 组胸主动脉及葛根组 T-AOC 浓度显著升高 ($P < 0.01$ 、 0.05); 与灵芝组相比, 灵芝-葛根组 T-AOC 浓度显著升高 ($P < 0.01$); 与葛根组相比, 灵芝-葛根组 T-AOC 浓度显著升高 ($P < 0.05$)。与模型组相比, 灵芝-葛根组、Capt 组及葛根组胸主动脉 PGI2 显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与灵芝组相比, 灵芝-葛根组胸主动脉 PGI2 显著升高 ($P < 0.05$)。与模型组相比, 灵芝-葛根组、Capt 组血清 SOD 浓度显著升高 ($P < 0.05$);

与葛根组相比, 灵芝-葛根组血清 SOD 浓度显著升高 ($P < 0.05$)。与模型组相比, 灵芝-葛根组、Capt 组胸血清 MDA 浓度显著降低 ($P < 0.01$); 与灵芝组相比, 灵芝-葛根组 MDA 浓度显著降低 ($P < 0.05$); 与灵芝组、葛根组相比, 灵芝-葛根组 MDA 浓度显著降低 ($P < 0.05$)。

3.2.3 灵芝-葛根合用对模型胸主动脉病理的影响
胸主动脉的 HE 染色结果如图 10 所示, 与对照组比较, 模型组内皮结构及血管组织完整, 中膜平滑肌细胞形态正常, 边界清晰, 外层胶原纤维丰富且排

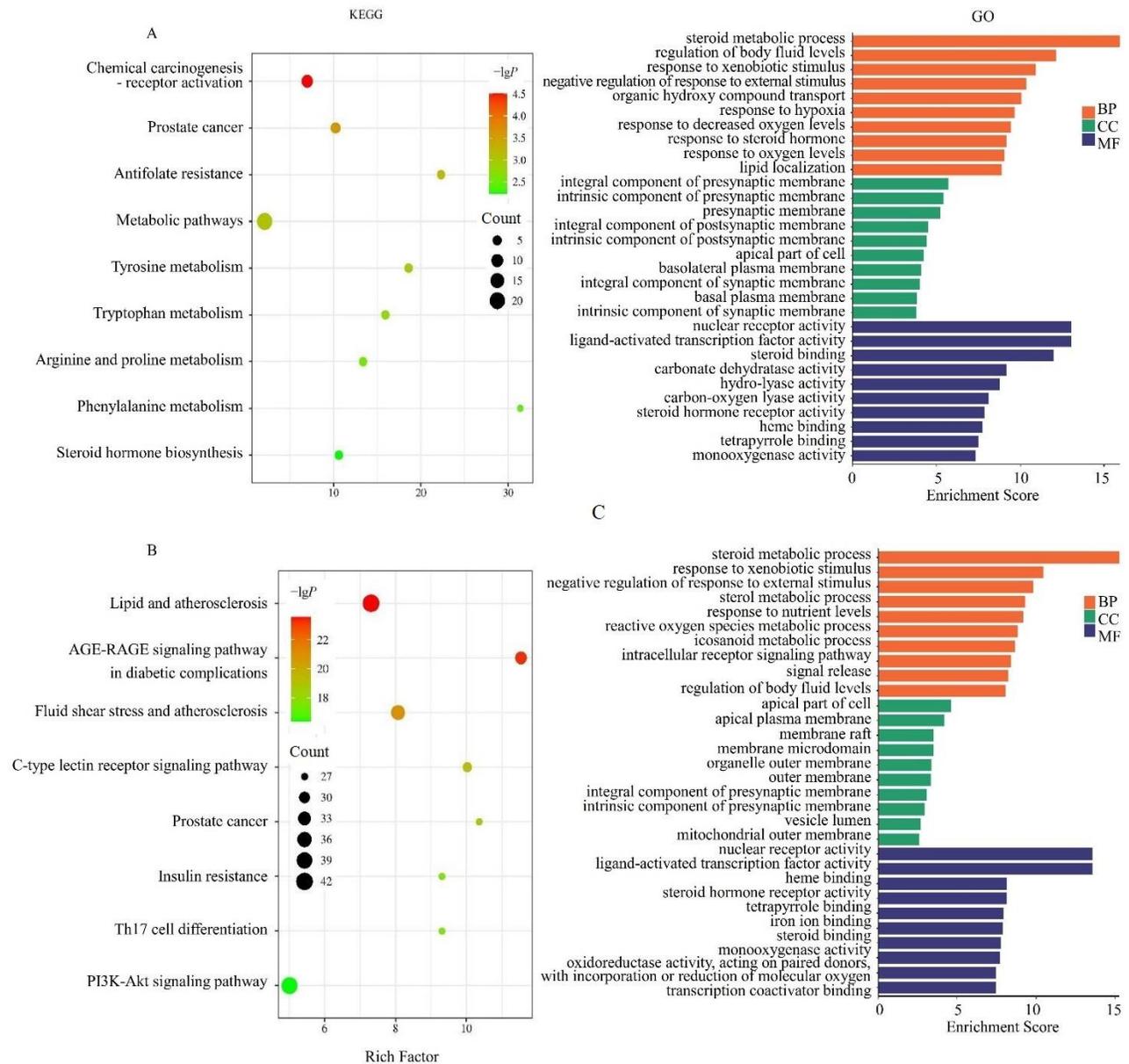


图 5 葛根与高血压 (A)、葛根与氧化应激 (B) KEGG 通路和 GO 富集分析

Fig. 5 Results of KEGG pathway and GO enrichment analysis of *P. lobata* associated with hypertension (A) and *P. lobata* associated with oxidative stress (B)

列规律。模型组的血管组织出现了广泛内皮结构丢失（黑色箭头），中膜平滑肌细胞明显水样变性，细胞肿胀，细胞质染色苍白（黄色箭头）。经过灵芝和葛根单药干预后，血管组织内的内皮结构丢失现象有所减轻，中膜平滑肌细胞的水样变性与细胞质染色苍白现象改善不明显。在合用组，血管内皮结构仅表现出轻微的局灶性破坏。与单药组相比，联合用药组的血管内皮结构保存更完整，中膜平滑肌细胞形态接近正常，整体结构完整性显著优于模型组。此外，灵芝-葛根组未见明显的炎症细胞浸润、

水肿或异常的纤维组织增生，且相比 Capt 组，中膜平滑肌细胞的水样变性与细胞质染色苍白现象的改善更为明显。

3.2.4 灵芝-葛根合用对模型胸主动脉氧化应激通路的影响 Western blotting 结果表明（图 11），与对照组比较，模型组 Nrf2、NQO1、HO-1 蛋白表达显著降低（ $P < 0.01$ ），Keap1 蛋白表达显著增加（ $P < 0.001$ ）。与模型组相比，Nrf2 在灵芝-葛根组中表达量显著升高（ $P < 0.001$ ）；与灵芝组相比，灵芝-葛根组 Nrf2 表达量显著升高（ $P < 0.01$ ），与

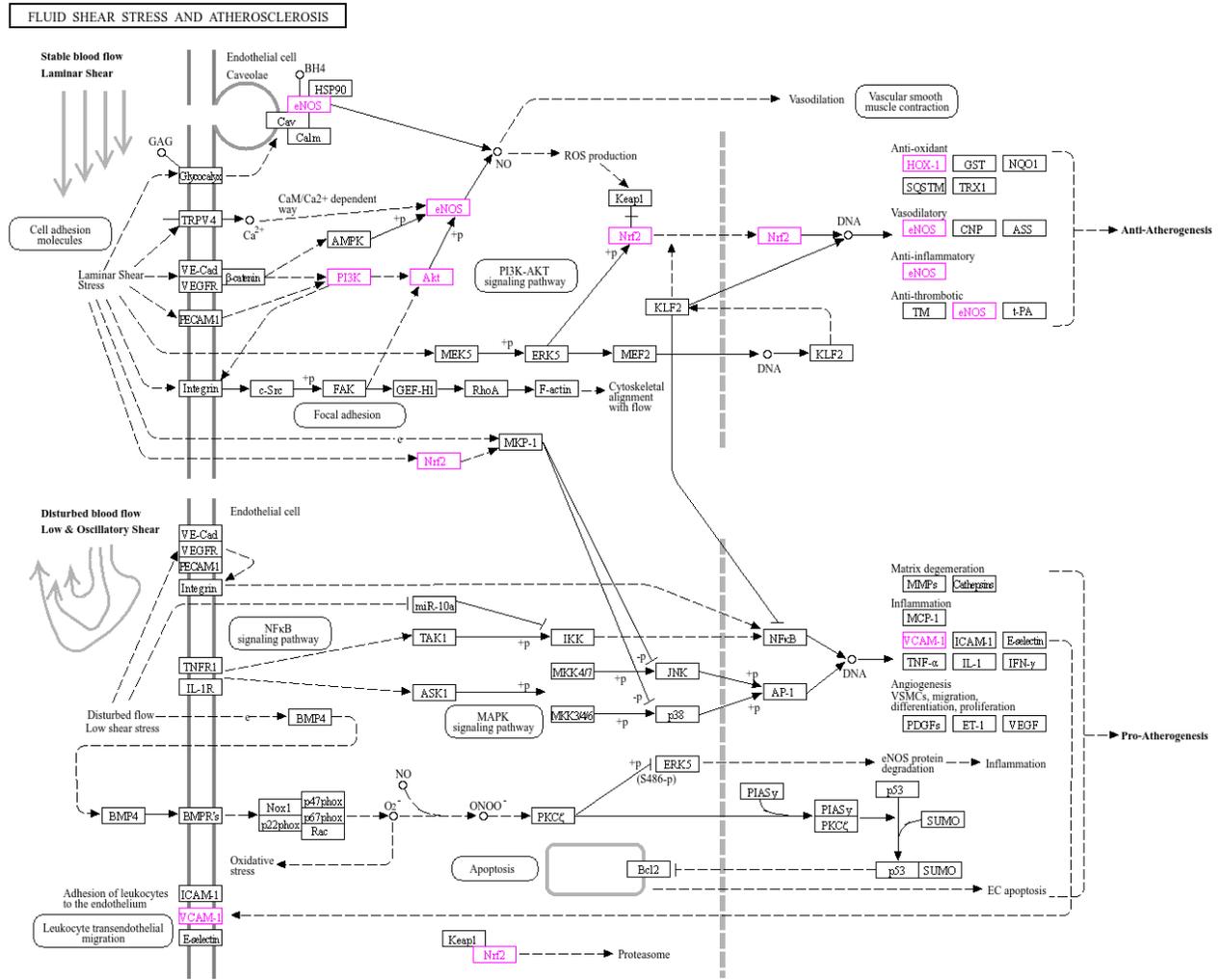
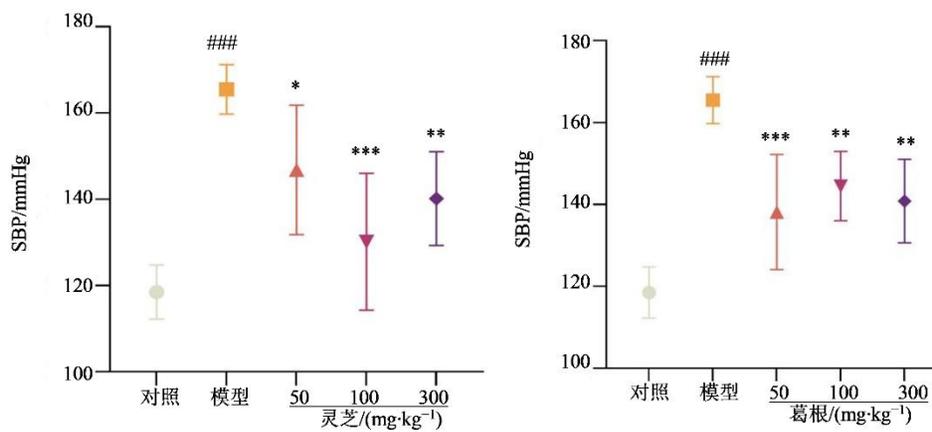


图 6 KEGG 通路“流体剪切应力和动脉粥样硬化”

Fig. 6 KEGG pathway “fluid shear stress and atherosclerosis”

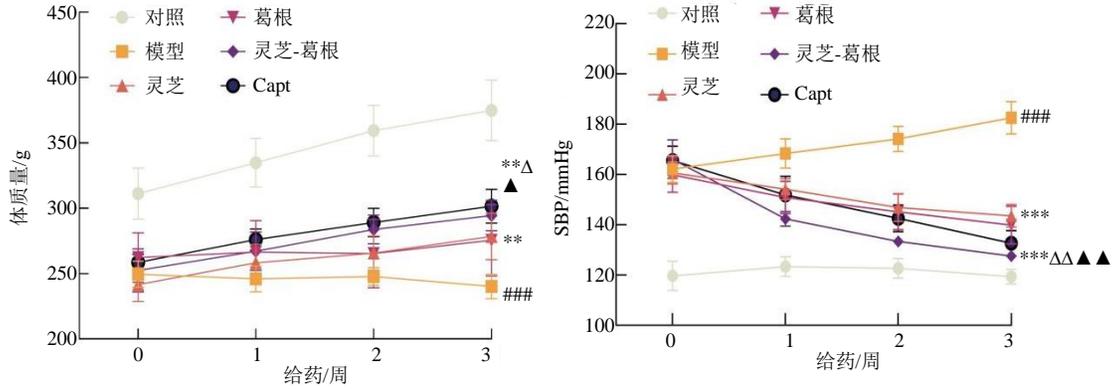


与对照组比较: ###*P*<0.001; 与模型组比较: **P*<0.05 ***P*<0.01 ****P*<0.001; 1 mmHg=133.32 Pa.

###*P*<0.001 vs control group; **P*<0.05 ***P*<0.01 ****P*<0.001 vs model group; 1 mmHg=133.32 Pa.

图 7 灵芝或葛根单用的降压效果 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

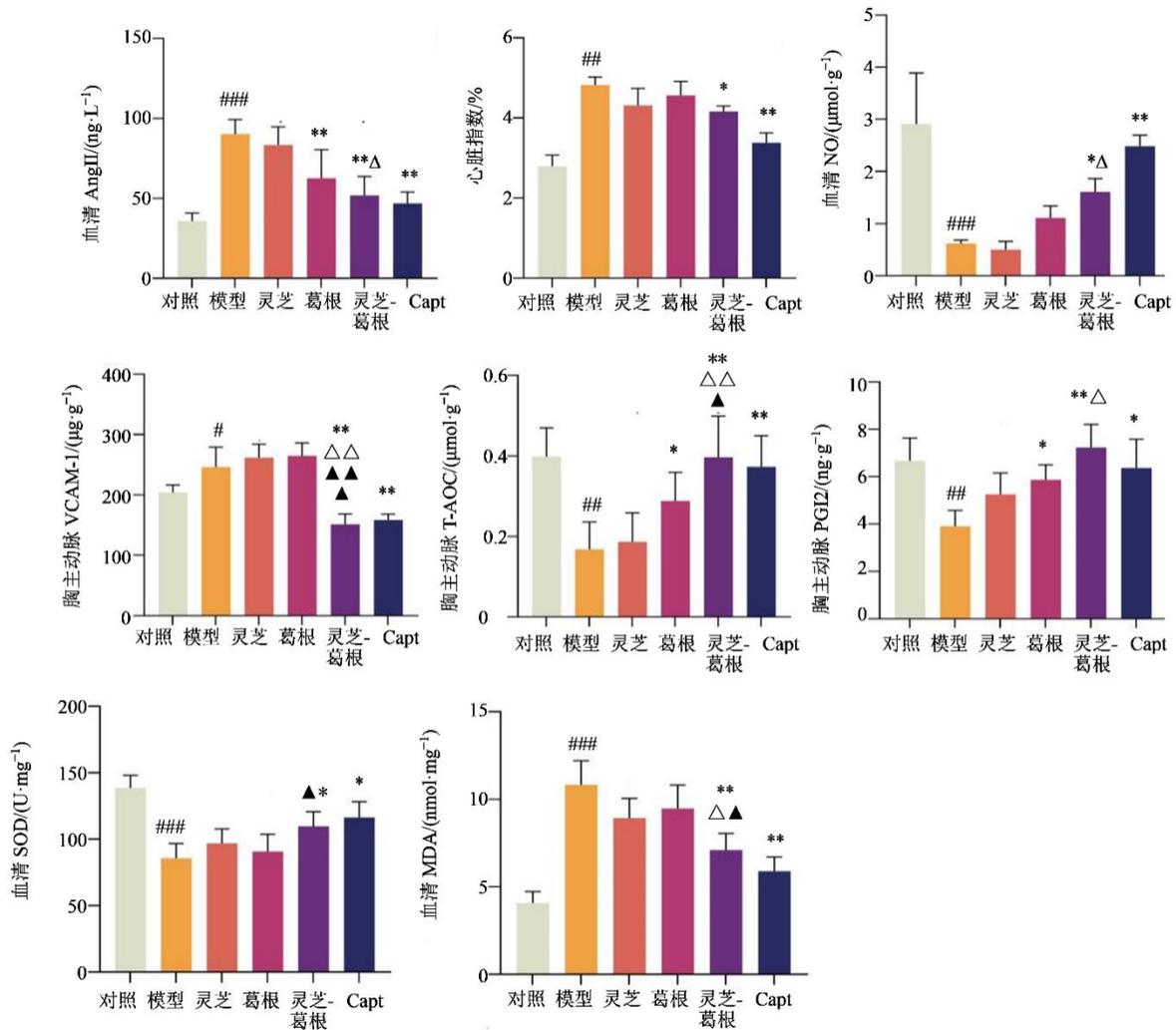
Fig. 7 Anti-hypertensive effect of single administration of *G. lucidum* or *P. lobata* ($\bar{x} \pm s, n=8$)



与对照组比较: ### $P < 0.001$; 与模型组比较: ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; 与灵芝组比较: $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$; 与葛根组比较: $\blacktriangle P < 0.05$ $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$ 。
$P < 0.001$ vs control group; ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group; $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$ vs *G. lucidum* group; $\blacktriangle P < 0.05$ $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$ vs *P. lobata* group.

图 8 葛根-灵芝合用对模型大鼠体质量和血压的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig. 8 Effects of combination of *G. lucidum* and *P. lobata* on body weight and blood pressure in model rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

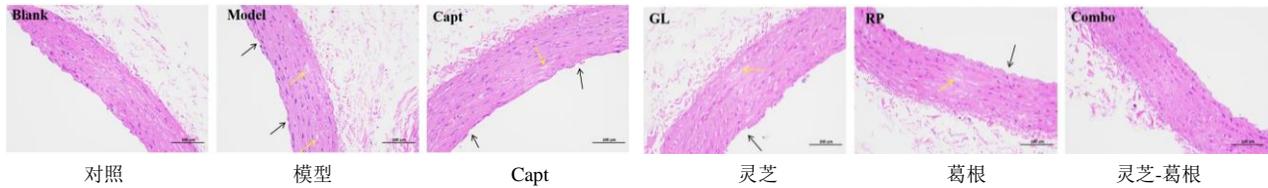


与对照组比较: # $P < 0.05$ ### $P < 0.01$ ### $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ *** $P < 0.01$; 与灵芝组比较: $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$; 与葛根组比较: $\blacktriangle P < 0.05$ $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle P < 0.001$ 。

$P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group; $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$ vs *G. lucidum* group; $\blacktriangle P < 0.05$ $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle P < 0.001$ vs *P. lobata* group.

图 9 生化指标测定 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

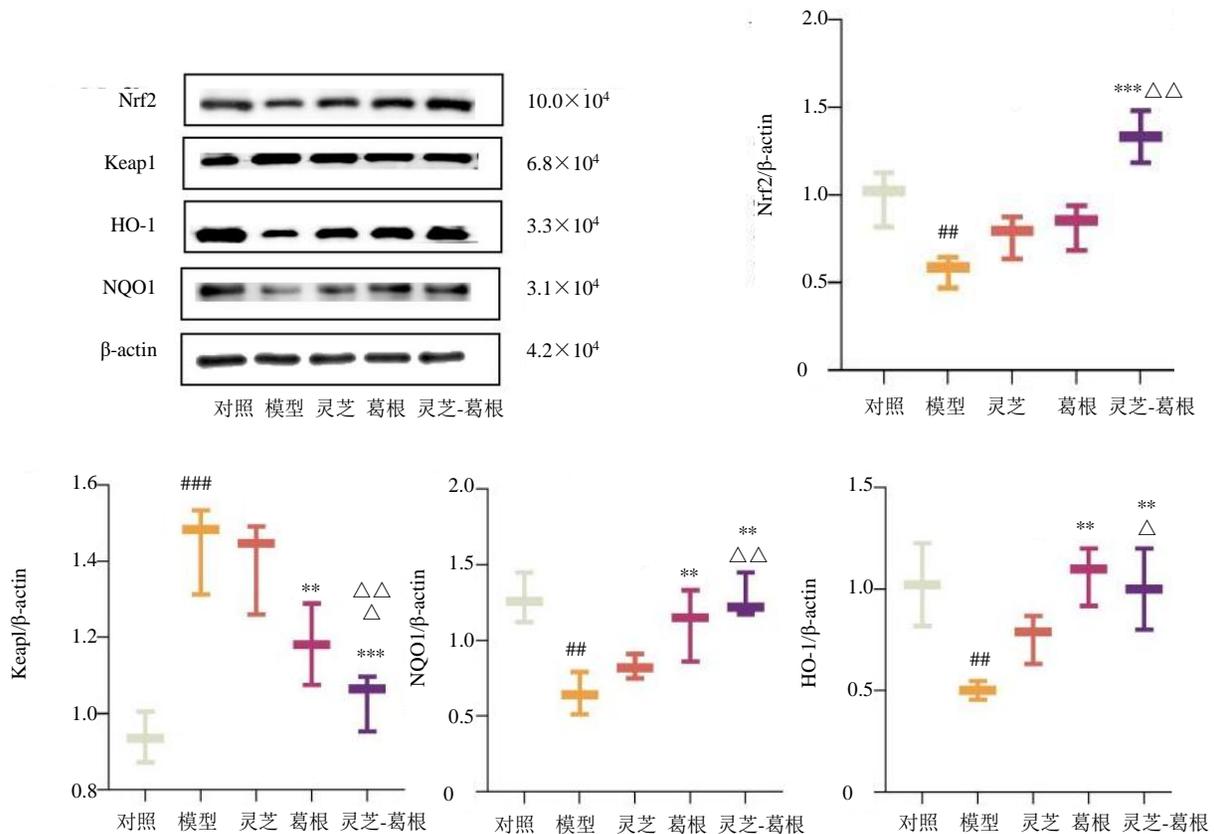
Fig. 9 Biochemical indicator measurement ($\bar{x} \pm s, n=8$)



黑色箭头-血管内皮结构缺失; 黄色箭头-中膜水样变性。
Black arrow-Loss of vascular endothelial structure; Yellow arrow-Hydropic degeneration of tunica media.

图 10 胸主动脉 HE 染色 (×200)

Fig. 10 HE staining of thoracic aorta (×200)



与对照组比较: ### $P < 0.01$ #### $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与灵芝组比较: $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$ $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$; 与葛根组比较: $\blacktriangle P < 0.05$ $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$ $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group; $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$ $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ vs *G. lucidum* group; $\blacktriangle P < 0.05$ vs *P. lobata* group.

图 11 氧化应激通路关键分子检测结果 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 11 Detection results of key molecules in oxidative stress pathway ($\bar{x} \pm s, n=3$)

葛根组相比, 灵芝-葛根组 Nrf2 表达量显著升高 ($P < 0.05$)。与模型组相比, Keap1 在灵芝-葛根组和葛根组中表达量显著降低 ($P < 0.01, 0.001$); 与灵芝组相比, 灵芝-葛根组 Keap1 表达量显著降低 ($P < 0.001$)。与模型组相比, NQO1 在灵芝-葛根组、葛根组表达量显著提高 ($P < 0.01$); 与灵芝组相比, 灵芝-葛根组 NQO1 表达量显著提高 ($P <$

0.01)。与模型组相比, HO-1 表达量在灵芝-葛根组和葛根组中显著升高 ($P < 0.01$); 与灵芝组相比, 灵芝-葛根组 HO-1 表达量显著提高 ($P < 0.05$)。

4 讨论

高血压作为一种常见的慢性心血管疾病, 其病理过程与血管内皮功能障碍、肾素-血管紧张素系统 (RAS) 过度激活及慢性氧化应激密切相关^[24]。L-

NAME 作为一种 eNOS 抑制剂, 可通过抑制 NO 合成诱发 RNS 生成, 导致血管内皮损伤、功能障碍及血压升高, 是研究高血压血管病变机制的常用模型^[25]。本研究采用 L-NAME 诱导的高血压大鼠模型, 模拟了内皮源性 NO 合成受阻并造成慢性氧化应激这一关键病理环节, 系统评估了灵芝与葛根单用及合用在降压、改善血管功能及抗氧化应激方面的作用。

网络药理学结果显示, 灵芝与葛根合用可能通过协同调控 Nrf2、血管紧张素 II 受体 1 (AGTR1)、一氧化氮合酶 3 (NOS3)、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 等核心靶点发挥降压作用。KEGG 富集分析确定“流体剪切应力和动脉粥样硬化”“PI3K-Akt”为关键通路, 2 条通路均以 Nrf2 为核心转录因子, 调控 NO 生成、氧化应激抑制、炎症缓解及血管舒张; GO 富集分析则聚焦抗氧化、血管调节等核心功能条目。

基于上述预测结果, 动物实验采用“核心通路-靶点-功能指标”的分层验证思路: 靶点层面以 Nrf2 通路为核心, 扩展验证其上游调控蛋白 Keap1 及下游靶蛋白 HO-1、NQO1, 覆盖通路关键节点; 功能指标层面兼顾高血压 (NO、AngII、PGI₂) 与氧化应激 (T-AOC、SOD、MDA、VCAM1) 及疾病表型 (体质量、SBP、心脏指数、胸主动脉病理), 对协同降压的机制进行了系统性验证。动物实验结果显示, 相比于灵芝或葛根单用, 二者合用能显著协同增效, 降低模型大鼠的 SBP 及 AngII 水平, 并有效提升胸主动脉的 NO、PGI₂ 和 T-AOC, 表现为心脏指数的回调及血管相应病理损伤的缓解。值得注意的是, 联合用药组的疗效均明显优于单一药物组, 显示出良好的协同增效作用。Western blotting 结果进一步表明, 联合用药可显著调控 Nrf2 及 HO-1 蛋白表达, 提示其抗氧化机制与 Nrf2/HO-1 信号通路有关。

通过网络药理学分析, 识别出灵芝中 62 个活性成分, 如灵芝酸 Mf、灵芝酸甲酯 A 等, 及葛根中 4 个主要活性成分, 如大豆苷元、 β -谷甾醇等, 并预测其分别作用于 567 个和 106 个潜在靶点。灵芝酸 Mf 等三萜类活性成分具抑制 NF- κ B 通路、调节脂质代谢等抗炎及调节代谢活性, 其结构中的羧基等取代基是与其生物靶点相互作用的关键, 大豆苷元具有抑制 NLRP3 炎症小体活化这一抗炎活性及抗氧化、改善血管功能和血流动力学等血管保护

作用, β -谷甾醇具有显著的降胆固醇作用, 并表现出通过抑制 NF- κ B 通路发挥抗氧化、抗炎活性。本研究的 KEGG 与 GO 富集分析提示, 灵芝及葛根两药合用可能协同调控“流体剪切应力与动脉粥样硬化”“PI3K-Akt 信号通路”及“对氧化应激的反应”这些关键通路与生物学过程。从分子机制的角度推测, 灵芝与葛根可能通过互补的途径协同调控 Nrf2 通路, 灵芝中的灵芝酸 Mf 等活性成分可能通过作用于 Akt1、TNF、IL6 等靶点, 促进 Akt 磷酸化, p-Akt 能磷酸化 Nrf2 蛋白本身或其细胞质锚定蛋白 KEAP1, 从而削弱 Nrf2 与 KEAP1 的结合, 促使 Nrf2 停止降解并发生核转位; 葛根中的大豆苷元等成分则可能经由雌激素受体 1 (ESR1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG) 等核受体靶点调节代谢与激素相关信号, 间接增强 Nrf2 转录活性。Nrf2 进入细胞核后, 与抗氧化反应元件 (ARE) 结合, 启动包括血红素加氧酶-1 (HO-1)、SOD、醌氧化还原酶-1 (NQO1) 等一系列 II 相解毒酶和抗氧化酶的基因转录, 增强了血管内皮细胞清除 ROS 的能力, 减轻血管氧化损伤。同时, 激活 Nrf2 通路可间接抑制 NF- κ B 通路的活化, 进而下调 VCAM-1 等黏附分子的表达, 抑制炎症细胞在血管壁的黏附与浸润。通过上述抗氧化与抗炎的作用, 共同改善内皮功能, 促进血管舒张, 在 L-NAME 诱导的高血压大鼠模型中实现血管保护与协同降压。

动物实验结果验证了网络药理学预测的相关机制与靶点。Western blotting 实验显示, 灵芝与葛根合用组大鼠胸主动脉 Nrf2 蛋白表达量较模型组显著升高 ($P < 0.001$), 其上游调控蛋白 Keap1 表达量显著降低 ($P < 0.001$), 下游靶蛋白 HO-1、NQO1 表达量均显著升高 ($P < 0.01$); 同时, 合用组胸主动脉 T-AOC 较模型组提升 ($P < 0.01$), 血清 SOD 活性升高 ($P < 0.05$)、MDA 含量降低 ($P < 0.01$), 验证了灵芝与葛根协同激活 Nrf2 通路、增强抗氧化能力的推测。合用组血清 AngII 浓度降低 ($P < 0.01$), 胸主动脉 NO 含量升高 ($P < 0.05$), 说明 Akt 磷酸化介导血管舒张、抑制 RAS 系统过度激活; 合用组胸主动脉 VCAM-1 浓度较模型组降低 ($P < 0.01$), 胸主动脉 HE 染色显示内皮结构完整性显著提升、中膜平滑肌水样变性减轻, 且心脏指数从模型组的 $4.8 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 回调至 $3.2 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ($P < 0.05$), 表明两药合用可通过抑制炎症反应改善血管病理损伤, 协同

发挥降压作用。

综上所述,本研究通过网络药理学及动物实验验证,证实灵芝与葛根合用可通过协同激活 Nrf2/HO-1 抗氧化信号通路,改善血管内皮功能与氧化应激,从而在 L-NAME 诱导的高血压大鼠模型中发挥降压及血管保护作用。本研究不仅为阐释灵芝-葛根配伍协同增效的现代药理学机制提供了科学依据,也为开发以抗慢性氧化应激用于高血压防治的策略提供了新的思路。基于靶点预测结果,可进一步分离鉴定灵芝与葛根中的有效单体成分,探讨其在体内外的相互作用,以深入理解灵芝葛根配伍协同增效降压的作用机制,为药食同源类复方中药在高血压防治中的合理应用提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Faraci F M, Scheer F A J L. Hypertension: Causes and consequences of circadian rhythms in blood pressure [J]. *Circ Res*, 2024, 134(6): 810-832.
- [2] In China, The Writing Committee Of The Report On Cardiovascular Health And Diseases, Hu S S. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: An updated summary [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2023, 20(6): 399-430.
- [3] Griendling K K, Camargo L L, Rios F J, et al. Oxidative stress and hypertension [J]. *Circ Res*, 2021, 128(7): 993-1020.
- [4] Rizzoni D, De Ciuceis C, Szczepaniak P, et al. Immune system and microvascular remodeling in humans [J]. *Hypertension*, 2022, 79(4): 691-705.
- [5] Bedard K, Krause K H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: Physiology and pathophysiology [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(1): 245-313.
- [6] Muñoz M, López-Oliva M E, Rodríguez C, et al. Differential contribution of Nox1, Nox2 and Nox4 to kidney vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in obesity [J]. *Redox Biol*, 2020, 28: 101330.
- [7] 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.
- [8] Schiffrin E L. Vascular remodeling in hypertension: Mechanisms and treatment [J]. *Hypertension*, 2012, 59(2): 367-374.
- [9] Hao P P, Jiang F, Cheng J, et al. Traditional Chinese medicine for cardiovascular disease: Evidence and potential mechanisms [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(24): 2952-2966.
- [10] Silambarasan T, Manivannan J, Krishna Priya M, et al. Sinapic acid prevents hypertension and cardiovascular remodeling in pharmacological model of nitric oxide inhibited rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115682.
- [11] Yu T T, Guo K, Chen H C, et al. Effects of traditional Chinese medicine Xin-Ji-Er-Kang formula on 2K1C hypertensive rats: Role of oxidative stress and endothelial dysfunction [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13: 173.
- [12] Guo K, Lan C Z, Yu T T, et al. Effects of Xin-Ji-Er-Kang formula on 2K1C-induced hypertension and cardiovascular remodeling in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(2): 1227-1235.
- [13] 赵顺菊, 付立忠. 灵芝防治高血压的研究进展 [J]. *食用菌*, 2019(6): 71-73.
Zhao S J, Fu L Z. Research progress of *Ganoderma lucidum* in preventing and treating hypertension [J]. *Edible Fungi*, 2019(6): 71-73.
- [14] Yang T, Fang H, Lin D M, et al. *Ganoderma Lucidum* polysaccharide peptide (GL-PP2): A potential therapeutic agent against sepsis-induced organ injury by modulating Nrf2/NF-κB pathways [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 285: 138378.
- [15] Lu Q Y, Shao N, Fang Z Y, et al. The anti-Alzheimer's disease effects of ganoderic acid A by inhibiting ferroptosis-lipid peroxidation via activation of the NRF2/SLC7A11/GPX4 signaling pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2025, 412: 111459.
- [16] 龚铭. 葛根抗高血压物质基础及机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2024.
Gong M. Study on the material basis and mechanism of anti-hypertensive effect of *Pueraria Lobata* [D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [17] Zhang Q Q, Yao M, Qi J J, et al. Puerarin inhibited oxidative stress and alleviated cerebral ischemia-reperfusion injury through PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1134380.
- [18] Huang Y, Wu H G, Hu Y M, et al. Puerarin attenuates oxidative stress and ferroptosis via AMPK/PGC1α/Nrf2 pathway after subarachnoid hemorrhage in rats [J].

- Antioxidants, 2022, 11(7): 1259.
- [19] 吕志阳, 陈静, 陈璟, 等. 葛根总黄酮自微乳的制备工艺及体外释放研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(11): 2658-2661.
- Lv Z Y, Chen J, Chen J, et al. Study on preparation technology and *in vitro* release of pueraria total flavonoids self-microemulsion [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33(11): 2658-2661.
- [20] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 145.
- Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020: 145.
- [21] Rossi M A, Ramos S G, Prado C M. Chronic inhibition of nitric oxide synthase induces hypertension and cardiomyocyte mitochondrial and myocardial collagen remodelling in the absence of hypertrophy [J]. J Hypertens, 2003, 21(5): 993-1001.
- [22] Fouquier J, Guedj M. Analysis of drug combinations: Current methodological landscape [J]. Pharmacol Res Perspect, 2015, 3(3): e00149.
- [23] Chou T C. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies [J]. Pharmacol Rev, 2006, 58(3): 621-681.
- [24] 黄磊, 韩立华, 王凯, 等. 食源蛋白抗氧化肽的研究进展及其在改善心血管健康中的应用 [J]. 食品科学, 2026, 47(1): 377-391.
- Huang L, Han L H, Wang K, et al. Recent advances in food-derived antioxidant peptides and their role in improving cardiovascular health [J]. Food Sci, 2026, 47(1): 377-391.
- [25] Bunaim M K, Kamisah Y, Mohd Mustazil M N, et al. *Centella asiatica* (L.) Urb. prevents hypertension and protects the heart in chronic nitric oxide deficiency rat model [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 742562.

[责任编辑 兰新新]