

柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压作用网络与机制预测

张新雨^{1,2}, 黄娜娜¹, 孙凯滨², 孙 蓉^{1,3*}

1. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033

2. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

3. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250012

摘要:目的 运用网络药理学研究方法,分析柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压作用网络与潜在机制。方法 借助 TCMSP、TCMID、Stitch 等数据库获取柴胡龙骨牡蛎汤的化学成分及对应靶点, PubMed、CTD、TTD、OMIM、DrugBank 等数据库检索原发性高血压的疾病靶点;对药物与疾病靶点相映射得柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压的作用靶点,运用 Cytoscape 和 STRING 软件构建“化合物-靶点”作用网络与蛋白相互作用(PPI)网络,筛选发挥治疗作用的关键成分与关键靶点,对关键靶点进行 GO 和 pathway 富集分析获知其潜在作用机制。结果 预测得到柴胡龙骨牡蛎汤作用于原发性高血压的有效成分 137 个,靶点 168 个,关键成分有槲皮素、 β -谷甾醇、山柰酚、豆甾醇 4 个,关键靶点有 IL6、AKT1、MAPK8 等 12 个,GO 和 pathway 分析结果显示,柴胡龙骨牡蛎汤治疗高血压与 AP-1 家族转录因子的激活、白细胞介素-10 信号、白细胞介素-4 信号和白细胞介素-13 信号、细胞凋亡的内在途径、MAPK 靶向/由 MAP 激酶介导的核事件等通路有关。结论 柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压是通过上述潜在的“多成分-多靶点-多途径”来发挥作用的,该研究为柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压物质基础及作用机制的进一步研究奠定基础。

关键词: 柴胡龙骨牡蛎汤; 原发性高血压; 网络药理学; 槲皮素; β -谷甾醇; 豆甾醇; 山柰酚

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)21-5162-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.21.005

Efficacy network and mechanism prediction of Chaihu Longgu Muli Decoction in treatment of essential hypertension

ZHANG Xin-yu^{1,2}, HUANG Na-na¹, SUN Kai-bin², SUN Rong^{1,3}

1. The second hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

3. Institute of Advanced Medical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract: Objective To study the efficacy network and potential mechanisms of effects of Chaihu Longgu Muli Decoction in the treatment of essential hypertension by using network pharmacology methods. **Methods** TCMSP, TCMID, and Stitch were used to obtain the components and their corresponding targets. PubMed, CTD, TTD, OMIM, and DrugBank were used to search disease targets of essential hypertension. The common targets between components and disease targets were screened and builded the “compound – target” efficacy network and the protein-protein interaction network by STRING and Cytoscape. The key components and core targets of Chaihu Longgu Muli Decoction in the treatment of hypertension were screened in these networks. Finally, relevant software was applied to GO analysis and pathway analysis of core targets to predict potential mechanisms. **Results** A total of 137 components of Chaihu Longgu Muli Decoction and 168 targets of essential hypertension were screened. According to the analysis, quercetin, β -sitosterol, kaempferol, and stigmasterol were found as the four key components and 12 core targets such as IL-6, AKT1, and MAPK8 were found involving the Chaihu Longgu Muli Decoction-induced treatment of essential hypertension. The result of GO analysis and KEGG pathway analysis showed that the mechanisms of Chaihu Longgu Muli Decoction for treating essential hypertension were related to pathways such as activation of AP-1 family transcription factors, interleukin-10 signaling, interleukin-4 signaling,

收稿日期: 2019-07-01

基金项目: 山东省重点研发计划(重大关键技术)项目(2016ZDJS07A21); 山东省重点研发计划项目(2017CXGC1301); 国家自然科学基金面上项目(81773997); 泰山学者工程专项经费项目(ts201511107)

作者简介: 张新雨,女,硕士研究生,研究方向为中药药理与毒理。Tel: 17862987052 E-mail: 17862987052@163.com

*通信作者 孙 蓉,女,博士,教授,博士生导师,从事中药药理与毒理研究。Tel: 13605311799 E-mail: sunrong107@163.com

interleukin-13 signaling, the intrinsic pathway of apoptosis, and MAPK targeting/by MAP kinase-mediated nuclear events. **Conclusion** The mechanisms of the effect of Chaihu Longgu Muli Decoction in the treatment of essential hypertension were through the above-mentioned “multi-components-multi-targets-multi-pathways”. This study provides a foundation for further investigation of the effective compound and specific mechanisms of Chaihu Longgu Muli Decoction in the treatment of essential hypertension.

Key words: Chaihu Longgu Muli Decoction; essential hypertension; network pharmacology; quercetin; β -sitosterol; stigmasterol; kaempferol

高血压是一种病因多样、复杂, 病程逐渐进展、变化的疾病, 严重影响血管功能与结构, 可导致心、脑、肾的并发症, 是慢性病中发病率较高, 也是导致动脉粥样硬化、冠心病等心血管疾病的最主要的危险因素^[1]。它分为 2 种类型: 原发性高血压和继发性高血压, 其中原发性高血压的发病率占整个高血压人群的 90% 以上; 且随着社会生活方式和环境的改变, 原发性高血压发病率和死亡率呈现上升趋势, 因此, 高血压防治刻不容缓^[2-4]。

中医古籍无原发性高血压相应的病名与记载, 属于“中风”“眩晕”“郁证”等范畴, 病因多为七情所伤、饮食失节、劳逸失调、内伤虚损; 常见的中医证型为肝阳上亢、阴虚阳亢、痰湿壅盛、肝肾阴虚、阴阳两虚、肝火亢盛等, 其治疗原则多为平肝潜阳、祛痰通络、清热泻火等^[5-7]。柴胡龙骨牡蛎汤出自《伤寒论》, 由柴胡、黄芩、生姜、人参、半夏、大枣、桂枝、大黄、茯苓、牡蛎、龙骨、铅丹组成, 诸药合用, 共奏疏肝解郁、和解少阳、利胆和胃、通阳泄热、重镇安神之功^[8]。古今文献与研究表明柴胡龙骨牡蛎汤具有滋阴潜阳的功效, 临床对于原发性高血压的治疗效果显著, 能有效降低血压, 改善患者的临床症状^[8-14]。网络药理学以其整体性和系统性且兼顾相互作用的特点, 与中医药的整体观、辨证论治、组方潜药契合度较高^[15-16]。据此, 本研究拟用网络药理学方法, 探讨柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压的作用网络与潜在机制, 为经方柴胡龙骨牡蛎汤临床精准定位研究提供药理学依据。

1 材料与方法

1.1 柴胡龙骨牡蛎汤活性成分的获取及靶点筛选

利用中药系统药理学数据库及分析平台 (TCMSP, <http://tcmsp.com/tcmsp.php>)、中医药综合数据库 (TCMID, <http://bidd.nus.edu.sg/group/TCMsite/Default.aspx>) 收集柴胡龙骨牡蛎汤中柴胡、黄芩、生姜、人参、半夏、大枣、桂枝、大黄、茯苓、牡蛎、龙骨的化学成分, 基于口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.18 进行筛选, 同时结合文献报道对筛选后的成分进行补充, 最终确

定其活性成分。通过 TCMSP、SWISS (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)、STITCH (<http://stitch.embl.de/>)、ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>) 数据库^[15-17]查询活性成分相对应的靶标蛋白, 并利用 Uniprot 数据库 (<http://www.Uniprot.org/>) 查询靶标蛋白对应的基因名称, 剔除非人类的靶点蛋白, 最终确定柴胡龙骨牡蛎汤的活性成分及其对应靶点。因铅丹有蓄积中毒的可能, 临床上已较少应用, 现代临床应用柴胡龙骨牡蛎汤时多去铅丹, 用远志、生铁落、磁石等代替^[8-14, 18-23], 因此本研究未将铅丹纳入研究。

1.2 原发性高血压靶点筛选

在 PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)、CTD (<http://ctdbase.org/>)、TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>) OMIM (<https://www.omim.org/>)、数据库中输入关键词“essential hypertension”, 收集原发性高血压的相关靶标, 在 DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>) 数据库中输入治疗高血压的一线药物获取所对应的靶标, 将所得靶标取交集并筛选重复项后得到原发性高血压的相关靶标信息。

1.3 网络构建与分析

将所得化合物的预测靶点与高血压的相关靶点进行映射, 即两者取交集, 得到柴胡龙骨牡蛎汤治疗高血压的预测靶点, 利用 Cytoscape 软件构建柴胡龙骨牡蛎汤候选化合物作用靶点网络并对其进行分析, 按照靶点数多少排名, 筛选出柴胡龙骨牡蛎汤作用于高血压的有效成分。将交集得到的靶点导入 String 数据库 (<http://stringdb.org/>), 构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 并用 Cytoscape 软件对所得的 PPI 网络数据进行分析, 通过 Cytoscape 中的 Cyto NCA 插件, 借助度中心性 (DC)、介度中心性 (BC)、接近中心性 (CC)、特征向量中心性 (EC)、网络中心性 (NC) 和局部边连通性 (LAC) 指标进行筛选, 首先筛选大于 2 倍中位数的 DC 值的节点, 筛选完成后继续筛选大于每个指标所对应的中位数的节点, 得到柴胡龙骨牡蛎汤作用于高血压的关键靶点。关键靶点对应成分作图, 根据度

(degree) 值筛选, 结合前面选取的靶点数较多的成分, 得到柴胡龙骨牡蛎汤治疗高血压的关键成分。对筛选得到的高血压相关靶点利用 String 软件构建 PPI 网络, PPI 网络分析与靶点筛选同上, 对比柴胡龙骨牡蛎汤作用于高血压的关键靶点, 看其是否在筛选得到的高血压主要靶点内。

1.4 GO 和 pathway 分析

利用 Cytoscape 中的 ClueGo 插件对柴胡龙骨牡蛎汤作用于高血压的预测靶点进行 GO 分析和通路分析。

1.5 柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压的成分及机制的文献验证

通过检索国内外文献, 挖掘分析柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压的相关成分与机制, 为网络药理学所预测的结果提供文献验证。

2 结果

2.1 活性成分筛选及靶点筛选

通过 TCMSP 数据库及文献查找收集到柴胡龙骨牡蛎汤的化合物基本信息, 以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 筛选, 剔除掉未找到靶点的化学成分, 得到活性化合物 152 个, 其中柴胡 18 个、黄芩 33 个、人参 23 个、半夏 12 个、生姜 7 个、大枣 26 个、桂枝 9 个、茯苓 9 个、大黄 12 个、牡蛎 2 个、龙骨 1 个; 预测靶标共 3 258 个, 见表 1。将预测靶标综合筛选保留唯一值, 得到 709 个预测药物靶点。

2.2 疾病靶点筛选结果

利用 PubMed、CTD、TTD、DrugBank、OMIM 数据库检索高血压所得结果进行综合, 删除重复项, 得到高血压相关靶点 640 个。

表 1 柴胡龙骨牡蛎汤“中药-活性成分-预测靶标”信息
Table 1 Information of “Chinese medicine-active component-predictive target” for Chaihu Longgu Muli Decoction

中药	活性成分/个	预测靶标/个
柴胡	18	499
黄芩	33	539
人参	23	573
半夏	12	220
生姜	7	316
大枣	26	539
桂枝	9	103
茯苓	9	99
大黄	12	122
牡蛎	2	125
龙骨	1	123

2.3 网络构建与结果分析

将所得到的柴胡龙骨牡蛎汤的药物靶点与高血压相关靶点进行映射, 得到 168 个共有靶点, 对应柴胡龙骨牡蛎汤活性成分 137 个, 利用 Cytoscape 软件构建的化合物-靶点网络见图 1。靶点数排前 8 位的成分为槲皮素(queracetin)、 β -谷甾醇(β -sitosterol)、豆甾醇(stigmasterol)、山柰酚(kaempferol)、碳酸钙(calcium carbonate)、柴胡皂苷 d(saikosaponin d)、8-姜酚(8-gingerol)、20 (R)-人参皂苷 Rg_2 [20 (R)-ginsenoside Rg_2], 见表 2, 这些可能为柴胡龙骨牡蛎汤治疗高血压的有效成分。将映射所得的 168 个靶点利用 String 作 PPI 网络, 其产生相互作用的网络有 168 个节点, 2 496 条边, 借助指标筛选完成后, 得到靶点 12 的网络, 如图 2 所示, 将这 12 个靶点对应成分进行网络构建得到图 3 所示网络, 按照度值筛选前 8 位的成分为槲皮素、 β -谷甾醇、黄芩素、山柰酚、汉黄芩素、豆甾醇、芦荟大黄素、 β -胡萝卜素, 与前面所得到的靶点数排名前 8 位的成分取交集, 得到槲皮素、 β -谷甾醇、豆甾醇、山柰酚, 提示这 4 个成分可能为柴胡龙骨牡蛎汤治疗高血压的关键成分。将得到的高血压相关靶点构建 PPI 网络, 筛选得到高血压的主要靶点, 网络节点 42, 边数 796, 见图 4。上面所得到的 12 个靶点均包含在高血压主要靶点内, 表明这 12 个靶点可能为柴胡龙骨牡蛎汤治疗高血压的关键靶点。

2.4 生物过程和通路富集分析

利用 Cytoscape 中的 ClueGO 插件对柴胡龙骨牡蛎汤治疗高血压的 12 个关键靶点进行 GO 分析, 见图 5, 结果显示柴胡龙骨牡蛎汤治疗高血压主要与神经炎症反应(neuroinflammatory response)、平滑肌细胞增殖阳性调节(positive regulation of smooth muscle cell proliferation)、细胞对镉离子的反应(cellular response to cadmium ion)等过程密切相关, 其参与的基因见表 3。对其进行通路分析, 结果见图 6。参与的通路主要有 AP-1 家族转录因子的激活(activation of the AP-1 family of transcription factors)、白细胞介素-10 信号(interleukin-10 signaling)、白细胞介素-4 信号和白细胞介素-13 信号(interleukin-4 and interleukin-13 signaling)、细胞凋亡的内在途径(intrinsic pathway for apoptosis)、MAPK 靶向/由 MAP 激酶介导的核事件(MAPK targets/nuclear events mediated by MAP kinases)等, 涉及的相关基因见表 4。

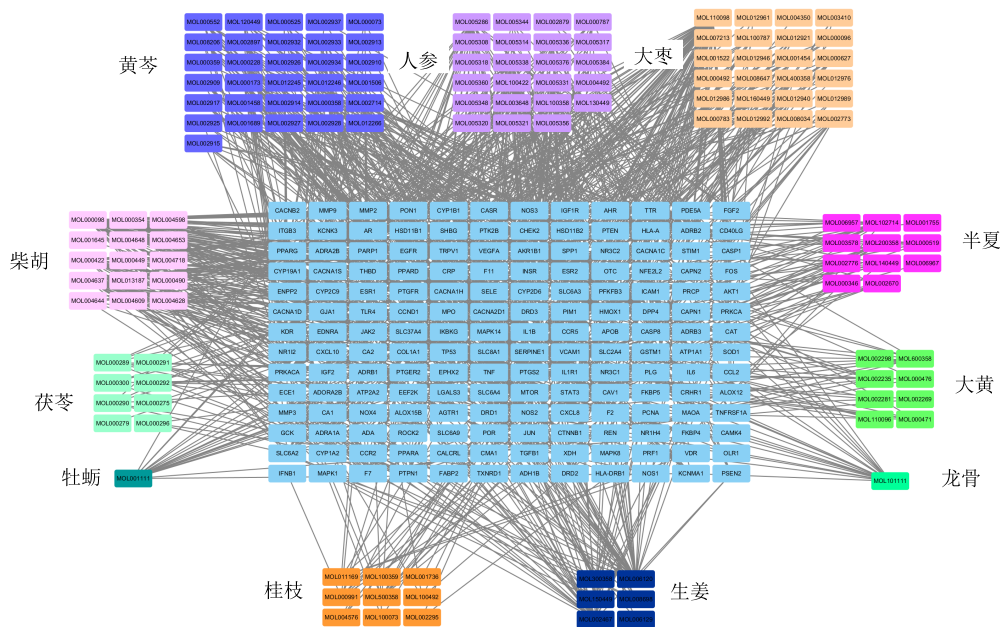


图 1 柴胡龙骨牡蛎汤化合物-靶点网络

Fig. 1 Compound-target network of Chaihu Longgu Muli Decoction

表 2 柴胡龙骨牡蛎汤靶点数排名前 8 位成分信息

Table 2 Ingredient information of top eight target number of Chaihu Longgu Muli Decoction

化学成分	靶点数/个	来源中药
槲皮素 (quercetin)	126	柴胡、大枣
β-谷甾醇 (β-sitosterol)	76	黄芩、人参、半夏、生姜、大枣、桂枝、大黄
豆甾醇 (stigmasterol)	59	柴胡、黄芩、人参、半夏、生姜、大枣
山柰酚 (kaempferol)	54	柴胡、人参
碳酸钙 (calcium carbonate)	38	龙骨、牡蛎
柴胡皂苷 d (saikosaponin d)	37	柴胡
8-姜酚 (8-gingerol)	33	生姜
20(R)-人参皂苷 Rg ₂ [20(R)-ginsenoside Rg ₂]	31	人参

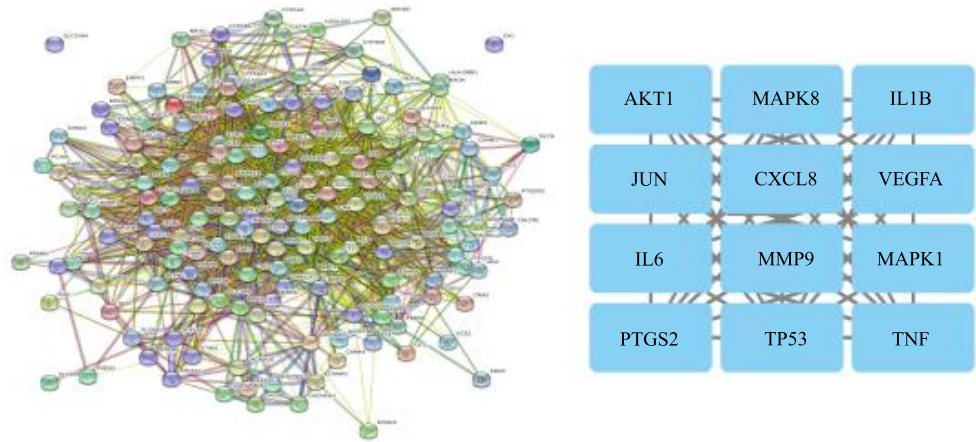


图 2 柴胡龙骨牡蛎汤 PPI 网络及 PPI 网络筛选

Fig. 2 PPI network and PPI network screening chart of Chaihu Longgu Muli Decoction

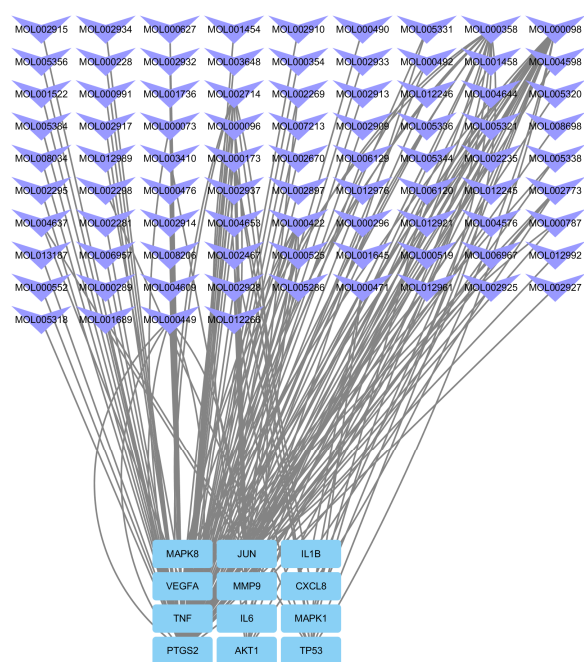


图 3 “筛选靶点-成分”网络

Fig. 3 “Screening target-component” network chart

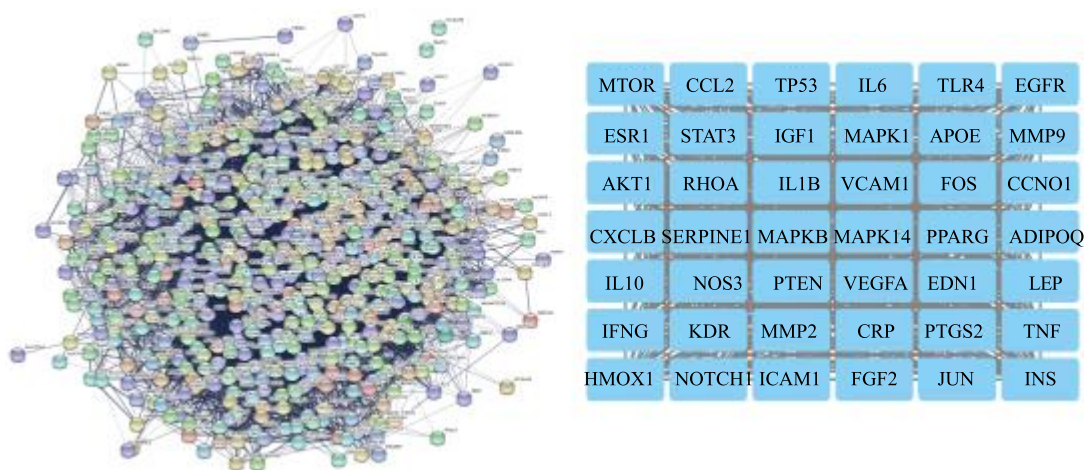


图 4 原发性高血压靶点 PPI 网络及 PPI 网络筛选

Fig. 4 PPI network and PPI network screening map of essential hypertension targets

3 讨论

本研究运用网络药理学研究模式,探讨了柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压的作用网络与潜在机制,研究显示,柴胡龙骨牡蛎汤治疗高血压的可能关键成分 4 个,为槲皮素、 β -谷甾醇、豆甾醇、山柰酚,关键靶点 12 个,为 JUN、MAPK1、CXCL8、PTGS2、IL1B、AKT1、MAPK8、MMP9、VEGFA、TNF、IL6、TP53,进一步对其进行 GO 分析和 pathway 分析,主要通路为 AP-1 家族转录因子的激活、白细胞介素-10 信号,白细胞介素-4 信号和白

2.5 柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压的成分及机制的文献验证

通过文献挖掘与分析,总结柴胡龙骨牡蛎汤治疗高血压的成分及其作用机制,见图 7。原发性高血压病中医病机以肾虚为本,其病位及变化在肝,与心密切相关,中医证型分布以肝阳上亢、肝肾阴虚、痰湿壅盛型为主,柴胡龙骨牡蛎汤可疏肝解郁、和解少阳、利胆和胃、通阳泄热、重镇安神,遵循辨证论治的原则,故临床应用此方治疗原发性高血压效果显著。大量研究已表明槲皮素、植物甾醇、人参皂苷 Rg₂、Rg₁、Rb₁ 可预防和治疗高血压^[24-28];山柰酚可改善胰岛素抵抗^[29-30];黄芩苷元可调节环磷腺苷水平而产生降压作用;牡蛎中的牡蛎多糖可提高锌、镉比例,有利于改善患者高血压症状^[31-33]。其治疗高血压的机制主要与改善血管内皮功能及调控炎症介质、抑制 MMP 的表达量等方面,明晰柴胡龙骨牡蛎汤治疗高血压可能与调控炎症、细胞凋亡内在途径以及 MAPK 通路有关。

细胞介素-13 信号、细胞凋亡的内在途径等。

有文献研究表明高血压是心血管系统疾病的主要危险因素,发病机制主要与肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、调节和控制体内血脂、抑制交感神经活动、改善胰岛素抵抗、改善血管内皮功能等有关^[34],且炎症因子与原发性高血压的发生发展关系密切,炎症细胞因子包括白细胞介素、肿瘤坏死因子等,DNA 低甲基化与外周血炎症因子 IL6 水平升高导致内皮细胞功能障碍,进而影响原发性高血压的发生发展,IL6 启动子 Cp G2-3 位点

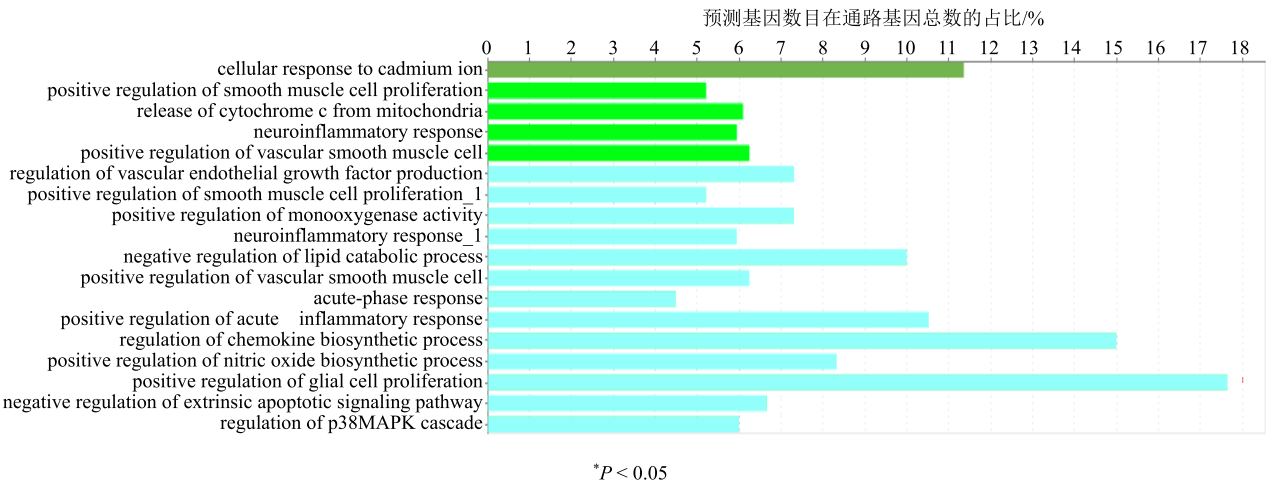


图 5 柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压关键靶点 GO 分析

Fig. 5 GO analysis of key target of Chaihu Longgu Muli Decoction in treatment of essential hypertension

表 3 柴胡龙骨牡蛎汤与原发性高血压关键靶点 GO 分析结果

Table 3 Results of GO analysis on essential hypertension and Chaihu Longgu Muli Decoction

功能	基因数	相关基因
neuroinflammatory response	8	AKT、IL1B、IL6、JUN、MMP9、PTGS2、TNF、VEGFA
positive regulation of smooth muscle cell	8	AKT1、IL1B、IL6、JUN、MMP9、PTGS2、TNF、TP53
release of cytochrome c from mitochondria	5	AKT1、IL6、JUN、MMP9、TP53

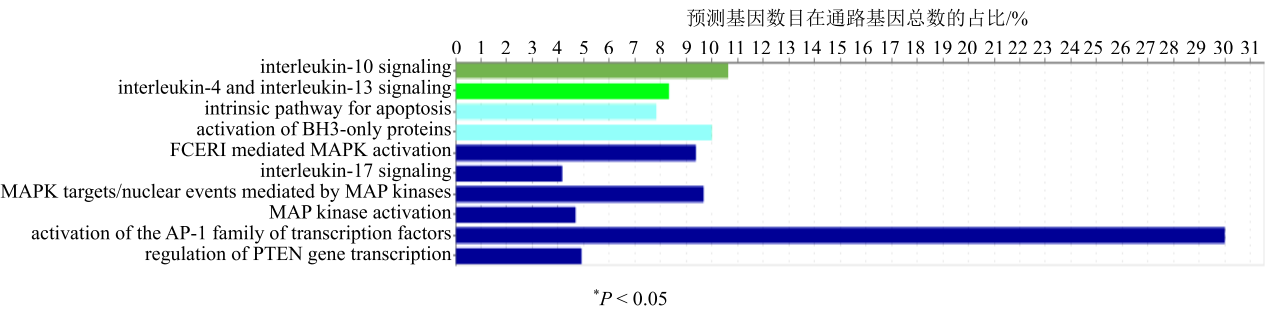


图 6 柴胡龙骨牡蛎汤与原发性高血压关键靶点通路分析

Fig. 6 Analysis of key target pathway of Chaihu Longgu Muli Decoction and essential hypertension

表 4 柴胡龙骨牡蛎汤与原发性高血压关键靶点通路分析结果

Table 4 Results of key target pathway analysis of Chaihu Longgu Muli Decoction and essential hypertension

通路	基因数	相关基因
activation of the AP-1 family of transcription factors	4	JUN、MAPK1、MAPK8、TP53
interleukin-10 signaling	5	CXCL8、IL1B、IL6、PTGS2、TNF
interleukin-4 and Interleukin-13 signaling	9	AKT1、CXCL8、IL1B、IL6、MMP9、PTGS2、TNF、TP53、VEGFA
intrinsic pathway for apoptosis	4	AKT1、MAPK1、MAPK8、TP53
MAPK targets/Nuclear events mediated by MAP kinases	3	JUN、MAPK1、MAPK8

甲基化水平与血压呈负相关，随着 DNA 甲基化水平的降低血压呈升高趋势，IL6 的 Cp G3 位点的低甲基化是原发性高血压的危险因素^[35]，IL6 与原发性高血压具有独特相关性，它可引起血管收缩、与

血管紧张素 II 相互作用等多种途径引起血压升高；IL4 与原发性高血压形成恶性循环，血压升高导致血管痉挛收缩，血管内皮重塑，IL4 分泌增多，而 IL4 能促进血管平滑肌细胞增殖，促进脂蛋白代谢，

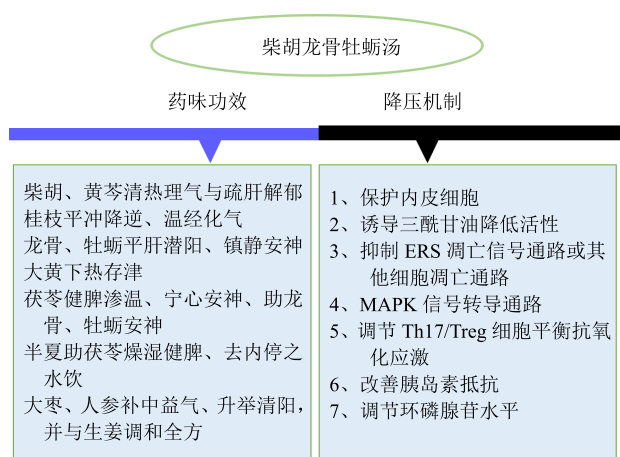


图 7 柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压相关文献分析

Fig.7 Literature analysis of Chaihu Longgu Muli Decoction in treating essential hypertension

促进高血压的发展进程；研究显示高血压患者血清中的 CXCL8 (IL8) 较高，经抗炎治疗后明显降低，结果表明 IL8 与原发性高血压的发生关系密切；IL10 作为抗炎因子，可以减轻炎症反应和损伤，对血管内皮和心脏具有一定保护作用，IL1B 与高血压的分级呈现正相关，刺激并增殖血管平滑肌细胞，改善细胞膜上的 Ca^{2+} 渗透性，血管收缩，从而导致血压升高。TNF 也与原发性高血压相互作用，同时高血压患者也存在 MMP9 代谢异常^[36-38]。JUN 是 AP-1 (激活蛋白-1) 家族的一员，AP-1 可调控心肌肥厚相关基因的早期应答，在调控高血压心室肥厚中有着重要作用^[39]，同时 AP-1 可预防和改善老年高血压的动脉僵硬度^[40]，研究发现 miR-31a-5p 和 TP53 是候选 miRNA 和调节高血压的基因，TP53 是 miR-31a-5p 的虚拟目标基因，miR-31a-5p 通过动脉平滑肌细胞的加速增殖和通过靶向 TP53 抑制细胞凋亡而参与高血压^[41]。血管内皮生长因子 (VEGFA) 与血压升高呈正相关，提示 VEGFA 与血管损伤、动脉粥样硬化密切相关，有望成为预测和治疗高血压的重要指标^[42]。MAPK1、AKT1 属于与血管内皮障碍相关的基因，同时 MAPK8、MAPK1 参与了 MAPK 信号通路，与高血压的发生密切相关^[43-44]。PTGS2 与血小板和内皮细胞上的 G 蛋白耦合，激活 G 蛋白，细胞内的 cAMP 水平升高，cAMP 激活蛋白激酶 A，血小板聚集抑制，血管平滑肌松弛，与高血压有一定联系^[45]。

本研究运用网络药理学技术对柴胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压进行了系统分析，初步揭示了柴

胡龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压潜在的活性成分、作用网络和潜在作用机制，为进一步探讨其发挥作用的药效物质基础和作用机制研究提供方向，其后续尚需系统的靶点验证和体内外实验证实其功效网络的内在关联和作用靶点集合。

参考文献

- [1] 陈 婷, 王天琪, 张翥婷, 等. 基于中医传承辅助平台分析治疗高血压中药复方的用药规律 [J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38(1): 31-34.
- [2] 程习学. 非洛地平缓释片、卡托普利联合综合康复治疗 51 例老年原发性高血压患者的疗效观察 [J]. 中国疗养医学, 2019, 28(5): 513-515.
- [3] 施伟丽, 袁 蓉, 徐 浩, 等. 葛根素防治高血压病的临床与基础研究进展 [J]. 中医药导报, 2017, 23(12): 105-108.
- [4] 高文翠. 基层高血压防治现状与健康管理的对策 [J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(11): 18.
- [5] 黄伟明. 苯磺酸氨氯地平联合柴胡加龙骨牡蛎汤或氟哌噻吨美利曲辛治疗原发性高血压病伴焦虑的效果比较 [J]. 中国当代医药, 2017, 24(14): 122-124.
- [6] 童芬芬, 黄晓莉, 魏珍珍. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减联合耳穴埋豆治疗原发性高血压的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(18): 2601-2604.
- [7] 武玉琳, 王翠菡, 齐 新. 基于复杂网络分析原发性高血压的常见中医证型及方药使用特点 [J]. 中医药学报, 2019, 47(2): 45-49.
- [8] 杨 节, 沈 莉. 柴胡加龙骨牡蛎汤抗抑郁研究进展 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(8): 141-145.
- [9] 罗 鹏. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压的疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(S2): 220-222.
- [10] 张 茗, 王美玲, 李洪伟. 李敬孝应用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗失眠经验 [J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(6): 1019-1022.
- [11] 赵清波. 为原发性高血压伴抑郁患者采用柴胡和龙骨牡蛎汤进行治疗的效果探究 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(1): 205-206.
- [12] 李向前, 李玉奎. 柴胡加龙骨牡蛎汤对高血压患者血清 PCIII 的影响 [J]. 求医问药: 下半月, 2012, 10(3): 491.
- [13] 杜惠芳. 柴胡龙骨牡蛎汤加减治疗原发性高血压 46 例 [J]. 山东中医杂志, 2007, 26(8): 539-540.
- [14] 朱健萍. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗原发性高血压 174 例疗效观察 [J]. 中医药信息, 2003, 20(5): 60.
- [15] 宋祯彦, 陈易璇, 余婧萍, 等. 钩藤散活性成分治疗阿尔茨海默病作用机制的网络药理学分析 [J]. 中草药,

- 2018, 49(24): 5854-5864.
- [16] 徐 锋, 黄旭龙, 吴红梅, 等. 基于网络药理学的肾气丸治疗糖尿病作用机制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(16): 3880-3890.
- [17] Chen S, Jiang H, Cao Y, *et al.* Drug target identification using network analysis: Taking active components in Sini decoction as an example [J]. *Sci Rep*, 2016, 20(6): 242-245.
- [18] 张玲玲, 杨亚平. 柴胡加龙骨牡蛎汤的方证研究 [J]. 中国民间疗法, 2005, 13(11): 6-7.
- [19] 范东东. 柴胡加龙骨牡蛎汤证治规律研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [20] 赵永烈, 王 济, 王 琦. 王琦教授应用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗失眠经验 [J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(4): 493-495.
- [21] 李 红. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗心律失常的临床效果分析 [J]. 心电图杂志: 电子版, 2019, 8(2): 4-6.
- [22] 刘亚鹭, 徐士欣, 张军平, 等. 基于 HPA 轴探讨柴胡加龙骨牡蛎汤治疗卒中后抑郁 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(4): 1629-1631.
- [23] 陈晓生, 王映璇. 柴胡加龙骨牡蛎汤联合舍曲林治疗脑小血管病伴抑郁疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(3): 324-325.
- [24] Edwards R L, Lyon T, Litwin S E, *et al.* Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects [J]. *J Nutr*, 2007, 137(11): 2405-2411.
- [25] 刘美艳. 辅助降血脂功能因子研究进展 [J]. 肉类研究, 2010(11): 83-86.
- [26] 陈梅卿, 赖畅钦, 李卫华, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对自发性高血压大鼠氧化应激指标的影响 [J]. 环球中医药, 2013, 6(11): 811-815.
- [27] 陈梅卿, 石桂秀, 黄峥嵘, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对自发性高血压大鼠 Th17/Treg 的影响 [J]. 光明中医, 2014, 29(12): 2534-2537.
- [28] 李超民, 罗 薇, 李 慧, 等. 人参皂苷 Rg₂ 对 SHR 大鼠血压及肾脏 MMP2、MMP9 表达的影响 [J]. 心脏杂志, 2017, 29(1): 44-47.
- [29] 杨智睿. 基于降糖活性的黄连体内配伍规律初步研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [30] 罗 成. 山柰酚对胰岛素抵抗的防治作用及其机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- [31] 郑勇凤, 王佳婧, 傅超美, 等. 黄芩的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2016, 38(1): 141-147.
- [32] 邵江娟, 李蒙蒙, 付金柏. 牡蛎配伍葛根对自发性高血压(SHR)大鼠降血压作用机制研究 [J]. 江苏中医药, 2017, 49(8): 75-78.
- [33] 王 菲, 蔡 峥. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗老年原发性高血压疗效及对患者内皮损伤标志物水平和血压水平影响 [J]. 陕西中医, 2019, 40(9): 1261-1264.
- [34] 董蓉蓉, 李 敏, 荆 鲁. 镇肝熄风汤治疗原发性高血压的临床及机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(14): 222-228.
- [35] 毛书奇. 炎症因子基因 DNA 甲基化与原发性高血压的关联性研究 [D]. 宁波: 宁波大学, 2017.
- [36] 杨 平, 邓 剑, 杨明学. 原发性高血压病患者血清细胞因子水平变化的研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(11): 1724-1725.
- [37] 程震锋, 朱建华. 原发性高血压患者血清基质金属蛋白酶 9 及其抑制因子水平 [J]. 心脑血管病防治, 2004, 4(2): 12-14.
- [38] 季 也, 蔡虎志, 陈青扬, 等. 炎症细胞因子与原发性高血压发病机制关系的探究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(21): 2712-2715.
- [39] 闫 磊. 芩丹胶囊及其有效成分槲皮素逆转自发性高血压大鼠心室肥厚的实验研究 [D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [40] Liu Q, Han L, Du Q, *et al.* The association between oxidative stress, activator protein-1, inflammatory, total antioxidant status and artery stiffness and the efficacy of olmesartan in elderly patients with mild-to-moderate essential hypertension [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2016, 38(4): 365-369.
- [41] Feng Q, Tian T, Liu J, *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.
- [42] 陈 颖, 刘 洋, 王晓宇. 原发性高血压患者血清 periostin、ET-1、VEGF 水平变化及临床意义 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(4): 455-457.
- [43] 马雪玲. 高血压病证结合动物模型及其肝火亢盛证的生物学基础研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [44] 袁 野, 申春梯, 陈炳为. 高血压病阴虚阳亢证的基因网络研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(1): 6-9.
- [45] 龙红萍, 蔺晓源, 王宇红, 等. 基于网络药理学研究复方钩藤降压片治疗高血压的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1360-1365.