

# 基于网络药理学和分子对接探讨丹玉和脉颗粒 治疗高血压的作用机制

## Exploring the mechanism of action of Danyu Hemai Granules for hypertension treatment via network pharmacology and molecular docking

朱家颖, 符德玉, 赵好修,  
马玉龙, 曹博莹, 陈晓喆,  
孙思雨, 芦波

(上海中医药大学 附属岳阳中西医结合医院  
心病科, 上海 200437)

ZHU Jia - ying, FU De - yu,  
ZHAO Yu - xiu, MA Yu - long,  
CAO Bo - ying, CHEN Xiao - zhe,  
SUN Si - yu, LU Bo

(Department of Cardiology, Yueyang  
Hospital of Integrated Traditional Chinese  
and Western Medicine, Shanghai  
University of Traditional Chinese  
Medicine, Shanghai 200437, China)

**基金项目:**国家自然科学基金面上基金资助项目(82274262, 82174130); 上海市白玉兰人才计划浦江基金资助项目(24PJJD113); 上海市卫生健康委员会科研基金资助项目(202240053); 上海市医院中药制剂产业转化协同创新中心基金资助项目; 上海市“科技创新行动计划”自然科学基金资助项目(24ZR1467300); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设基金资助项目(No. zyyzdxk - 2023065); 重大慢病(糖尿病、高血压、睡眠呼吸暂停综合征)中医药三级防治健康服务干预和评价体系基金资助项目(1 - 2 - 3)

**作者简介:**朱家颖(1999 - ), 男, 硕士研究生, 主要从事中西医结合防治心血管疾病方面的研究

**通信作者:**芦波, 副主任医师, 硕士研究生导师  
MP: 18321866965  
E - mail: lubo200609@126.com

**摘要:**目的 运用网络药理学研究符德玉教授治疗高血压核心处方丹玉和脉颗粒的作用机制, 并通过分子对接技术进行初步验证。方法 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)、中医药综合数据库(TCMID)及本草组鉴数据库(HERB), 筛选丹玉和脉颗粒有效成分及潜在作用靶点; 利用 GeneCards、人类孟德尔遗传在线数据库检索高血压相关基因靶点, 取两者交集靶点。借助 STRING 数据库构建蛋白质互作网络, 利用 Cytoscape 筛选核心作用靶点。运用 Metascape 数据库对交集靶点进行 GO 及 KEGG 分析。最后对有效成分与核心靶点进行分子对接验证。结果 共获得丹玉和脉颗粒有效成分 127 种, 靶点 312 个, 高血压靶点 5 251 个, 交集靶点 229 个; 丹玉和脉颗粒主要通过槲皮素、山奈酚、木犀草素等有效成分作用于转导与转录激活因子 3(STAT3)、RAC -  $\alpha$  丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT1)、雌激素受体(ESR1)等, 通过脂质与动脉粥样硬化、HIF - 1 信号通路、胰岛素抵抗、钙信号通路、cAMP 信号通路、MAPK 信号通路、坏死性凋亡、肾素 - 血管紧张素系统等相关通路等发挥治疗高血压的作用。结论 丹玉和脉颗粒治疗高血压具有多成分 - 多靶点 - 多通路的特点, 该研究可为丹玉和脉颗粒治疗高血压病的深入研究提供思路, 并为其临床合理应用提供科学依据。

**关键词:**丹玉和脉颗粒; 高血压; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.23.015

**中图分类号:**R285 **文献标志码:**B

**文章编号:**1001-6821(2025)23-3408-07

**Abstract: Objective** To investigate the mechanism of professor Fu Deyu's core prescription, Danyu Hemai Granules (DYHMG), in treating hypertension using network pharmacology, and to conduct preliminary validation through molecular docking technology. **Methods** Active components and targets of Danyu Hemai Granules were screened with traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP), traditional Chinese medicine integrated database (TCMID), and HERB database. Hypertension-related targets were retrieved from GeneCards and OMIM. Intersection targets were identified, and protein-protein interaction (PPI) networks were constructed via STRING. The "Herb-Active Component-Target-Disease" network was visualized using Cytoscape to identify core targets. GO and KEGG pathway enrichment analyses were performed with Metascape. Finally, molecular docking validation was performed between key active components and core targets. **Results** A total of 127 active

ingredients and 312 targets of DYHMG, and 5 251 hypertension – related targets were identified, resulting in 229 common targets. Analysis suggested DYHMG exerts its antihypertensive effects primarily through active ingredients such as quercetin, kaempferol, luteolin, beta – sitosterol, stigmasterol, and wogonin. These ingredients acted on core targets including signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), RAC – alpha serine/threonine – protein kinase (AKT1), and estrogen receptor alpha (ESR1). Key pathways involved were lipid and atherosclerosis, the HIF – 1 signaling pathway, insulin resistance, calcium signaling pathway, cAMP signaling pathway, MAPK signaling pathway, necroptosis, the renin – angiotensin system (RAS), and efferocytosis pathways. **Conclusion** Danyu Hemai Granules exhibits the characteristics of multi – component, multi – target, and multi – pathway in the treatment of hypertension. This study can provide ideas for the in – depth research on Danyu Hemai Granules in the treatment of hypertension and offer a scientific basis for its rational clinical application.

**Key words:** Danyu Hemai Granules; hypertension; network pharmacology; molecular docking; mechanism of action

原发性高血压作为心血管科最常见的慢性病之一,其患病率仍呈持续上升趋势<sup>[1]</sup>。该病与心血管病风险几乎呈正相关<sup>[2]</sup>。其可导致血管、心脏等靶器官损害,从而提升心血管疾病的发生风险<sup>[3]</sup>,同时亦会对社会造成显著的经济负担<sup>[4]</sup>。符德玉教授为上海市虹口区名中医,上海市首届中医药领军人才,学验俱丰,善用经方,不乏验方,临床尤精心血管疾病。符师课题组既往研究揭示“血瘀、阳亢、痰浊”是高血压的重要病理因素,因此创制了活血潜阳祛痰方(现已开发为院内制剂——丹玉和脉颗粒),该方主要由丹参、川芎、钩藤、山楂、玉米须等组成,全方共凑活血化瘀、平肝潜阳、祛痰湿之效,临床研究表明,其可显著改善肥胖高血压患者肥胖状态;改善患者糖脂代谢;可在原有降压方案的基础上进一步改善血压<sup>[5-6]</sup>。本研究利用网络药理学结合分子对接技术,深入探究丹玉和脉颗粒治疗高血压的潜在作用机制,为其临床运用提供理论依据和参考。

## 资料与方法

### 1 丹玉和脉颗粒有效成分的筛选及靶点预测

基于口服生物利用度( $OB \geq 30\%$ )和类药性( $DL \geq 0.18$ )双重阈值,通过中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)和中医药综合数据库(traditional Chinese medicine integrated database, TCMID)对丹玉和脉颗粒中的活性化合物进行系统筛选,获得符合条件的有效成分,随后,利用 TCMSP 数据库中各化合物对应的 MOL ID 标识符,检索其潜在的作用靶点。同时,通过本草组鉴数据库和公共化学数据库(public chemical database, pubchem)获取化合物结构,并利用 SwissTarget-

Prediction 平台基于化学结构相似性预测可能作用的靶点。所得靶点基因名称通过全球蛋白资源数据库(universal protein resource, UniProt)进行校正与标准化。

### 2 高血压疾病靶点预测及中药 – 有效药物成分 – 潜在靶点 – 高血压网络图的构建

以“Hypertension”为主题词,检索人类基因数据库、人类孟德尔遗传在线数据库的疾病相关靶点,并进行去重整理,通过药物靶点与疾病靶点集合的交集运算,筛选出二者的共有靶点,得到潜在作用靶点,运用 Cytoscape3. 10.3 软件绘制“中药 – 有效药物成分 – 潜在靶点 – 高血压”网络图,随后调用 NetworkAnalyzer 插件执行拓扑分析,以节点度(Degree)作为核心拓扑参数量化各节点在网络中的连接强度与中心性地位,从而识别关键有效成分及其关联靶点,为阐释丹玉和脉颗粒多成分 – 多靶点 – 多通路协同干预机制提供结构化数据基础。

### 3 蛋白质相互作用网络的构建以及富集分析

将丹玉和脉颗粒治疗高血压的潜在靶点导入分子功能注释系统数据库(search tool for the retrieval of interacting genes/proteins, STRING)获得蛋白互作数据,并运用 Cytoscape3. 10.3 进行网络节点分析,得到关键靶点。使用 Metascape 数据库平台对靶点进行基因本体(gene ontology, GO)功能分析与京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析,GO 功能分析包括生物学过程(biological process, BP)、细胞组成(composition of cells, CC)、分子功能(molecular function, MF)3 部分。

### 4 分子对接

将丹玉和脉颗粒排名前 6 的有效成分以及排名前 10 的核心靶点开展分子对接方面的研究。通过

PubChem 数据库获取小分子药物的 2D 平面结构 (SDF 格式), 利用 Chem3D 23.1.1.3 软件执行能量最小化处理以优化其三维构象, 随后导出为 Mol2 格式文件。进一步使用 AutoDockTools 1.5.7 将优化后的小分子结构转换为 PDBQT 格式, 生成可用于对接计算的小分子配体。针对核心靶点蛋白, 在 UniProt 数据库中检索其标准化基因名称, 并通过蛋白质结构数据库 (protein data bank, PDB) 得到相应的蛋白质晶体结构。将获得的结构导入 PyMOL 3.1.3.1 软件进行结构优化处理, 包括去除水分子、补全缺失残基等操作, 保存为 PDB 格式。随后应用 AutoDockTools 1.5.7 对蛋白结构加氢并转化为 PDBQT 格式, 构建蛋白受体模型。采用 Autodock Vina 软件进行分子对接模拟, 评估结合亲和力及相互作用模式。对接完成后, 利用 PyMOL 软件对所得复合物结构进行可视化展示, 分析关键结合构象及潜在作用位点。

## 结 果

### 1 丹玉和脉颗粒有效成分及其靶点筛选结果

在 TCMSP 数据库中, 共获取到丹参的有效成分

58 个, 与之对应的靶基因 632 个; 玉米须方面, 其有效成分有 8 个, 靶基因 93 个; 牛膝的有效成分 16 个, 靶基因 320 个; 槲寄生的有效成分 6 个, 靶基因 63 个; 钩藤有效成分 32 个, 靶基因 538 个; 川芎的有效成分 6 个, 靶基因 24 个。借助 TCMID 平台, 得到山楂成分 65 个, 将其在 TCMSP 中进一步分析, 筛选出符合条件的有效成分 8 个, 对应靶基因 191 个; 通过 HERB 数据库共得到首乌藤有效成分 4 个, 石决明有效成分 3 个, 再用 Swiss Target 网站预测靶点共得到首乌藤靶基因 105 个, 石决明靶基因 93 个。去重后共获得丹玉和脉颗粒有效成分 127 个, 靶点 312 个。

### 2 高血压疾病靶点的预测及中药-药物有效成分-靶点-高血压网络图的构建

以“Hypertension”为主题词, 经过去重整理等操作, 在 GeneCards、OMIM 数据库中, 总共获取到了与 Hypertension 相关的靶点 5 251 个。对上述经过筛选后的丹玉和脉颗粒的活性成分靶标与高血压疾病靶标取交集, 共得到 229 个核心作用靶标, 将丹玉和脉颗粒的有效成分及潜在靶点导入 Cytoscape3.10.3 软件, 绘制“中药-药物有效成分-靶点-高血压”网络图。见图 1。

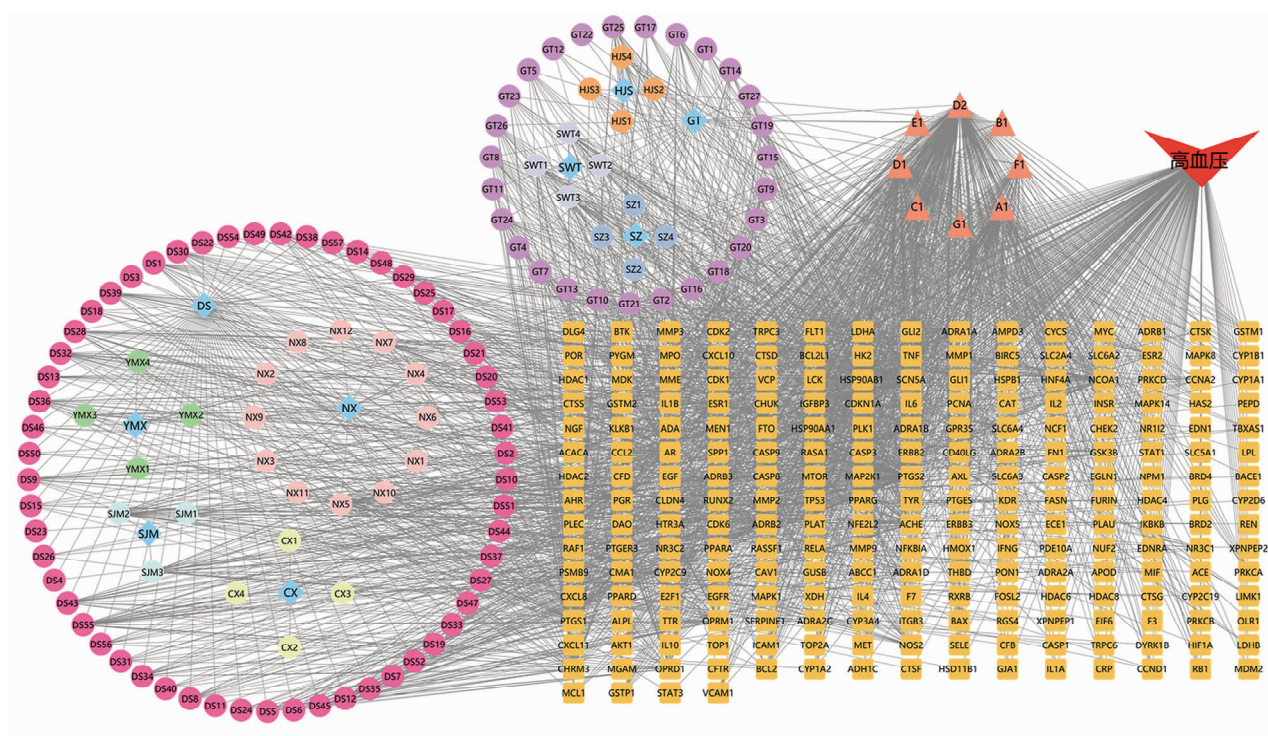


图 1 中药-活性成分-靶点-高血压网络图

Figure 1 Network diagram of Chinese materia medica - active components - targets - hypertension

Diamond represents Chinese materia medica; circle represents active components; triangle represents active components shared by multiple Chinese materia medica; rectangle represents intersection targets; inverted tetragonal diamond represents hypertension.

根据 Degree 值的大小得到排名居前 6 位的核心靶点:依次为为槲皮素、山奈酚、木犀草素、 $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇、汉黄芩素。见表 1。

### 3 蛋白质相互作用网络分析

将 229 个潜在靶点导入 STRING 数据库获取 PPI 网络分析文件,随后利用 Cytoscape 3. 10. 3 软件进行网络节点分析,构建的网络包含 189 个节点与 662 条边。基于该网络,通过拓扑参数分析,采用 Excel 中的 MEDIAN 函数计算各参数中位数,并以大于中位数为筛选阈值,对参数进行两次筛选。获得中间度中心性 (betweenness centrality, BC) > 20. 6965792390729、紧密度中心性 (closeness centrality, CC) > 0. 5、连接度中心性 (degree centrality, DC) > 9 的核心靶点。居前 10 位的核心靶点具体信息,见表 2。

### 4 基因本体 (gene ontology, GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析结果

GO 功能富集分析共得到 2 589 个条目,其中包括 2 170 个 BP (biological process),主要富集在外源性刺激反应、细胞对脂质的响应、细胞对含氮化合物的反

应、细胞迁移的正向调控等过程;304 个 MF (molecular function) 富集结果主要与激酶结合、转录因子结合、蛋白激酶活性、内肽酶活性、蛋白结构域特异性结合等相关;115 个 CC (composition of cells),富集条目多位于膜筏、囊泡腔、转录调控因子复合物、细胞质核周区域以及受体复合物等亚细胞结构区域。KEGG 通路富集分析共识别出 210 条相关通路;剔除与特异性疾病相关的通路后,显著富集的通路主要包括脂质代谢与动脉粥样硬化、HIF-1 信号通路、IL-17 信号通路、肾素-血管紧张素系统、胰岛素抵抗、cAMP 信号通路、AMPK 信号通路以及胞葬作用通路等。

### 5 分子对接结果

对 6 种核心活性成分与 10 个核心靶点开展分子对接实验,最终获得 60 组受体-配体复合物的对接结果,在这些对接数据中,有 57 组受体-配体复合物的最低结合能均小于  $-5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,表明其结合稳定性良好。其中豆甾醇与 CCND1 的结合能最低 ( $-8.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ),显示最强的结合倾向;图 2 展示了结合能最低且存在氢键相互作用的 5 组分子对接构象。

表 1 丹玉和脉颗粒关键有效成分的基本信息

Table 1 Basic information of key active components in Danyu Hemai Granules

| MOLID     | Name            | Degree | Chinese materia medica sources                                                  |
|-----------|-----------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------|
| MOL000098 | quercetin       | 297    | crataegi fructus, achyranthis bidentatae radix, uncariae ramulus cumuncis       |
| MOL000422 | kaempferol      | 114    | crataegi fructus, achyranthis bidentatae radix, uncariae ramulus cumuncis       |
| MOL000006 | luteolin        | 88     | radix salviae, maydis stigma                                                    |
| MOL000358 | beta-sitosterol | 54     | viscum angulatum heyne, achyranthis bidentatae radix, uncariae ramulus cumuncis |
| MOL000449 | stigmaterol     | 34     | achyranthis bidentatae radix, maydis stigma                                     |
| MOL000173 | wogonin         | 30     | achyranthis bidentatae radix                                                    |

表 2 核心靶点信息

Table 2 Information of core targets

| Targets  | Protein names                                      | DC | BC                | CC                  |
|----------|----------------------------------------------------|----|-------------------|---------------------|
| TP53     | Cellular tumor antigen p53                         | 48 | 6153. 03499165564 | 0. 0662438336856941 |
| STAT3    | Signal transducer and activator of transcription 3 | 34 | 3990. 04587367072 | 0. 0661040787623066 |
| AKT1     | RAC-alpha serine/threonine-protein kinase          | 30 | 2343. 9741857245  | 0. 0655966503838101 |
| ESR1     | Estrogen receptor                                  | 27 | 2190. 61545072912 | 0. 0656424581005586 |
| HSP90AA1 | Heat shock protein HSP 90-alpha                    | 32 | 2053. 10503618722 | 0. 0655052264808362 |
| MYC      | Myc proto-oncogene protein                         | 17 | 549. 851793232889 | 0. 0646937370956641 |
| MAPK1    | Mitogen-activated protein kinase 1                 | 20 | 1196. 92634580333 | 0. 0652098508498092 |
| CCND1    | G1/S-specific cyclin-D1                            | 19 | 754. 721068419099 | 0. 0645382766906968 |
| BCL2     | Apoptosis regulator Bcl-2                          | 21 | 1355. 5033174971  | 0. 0650069156293222 |
| CDKN1A   | Cyclin-dependent kinase inhibitor 1                | 15 | 303. 644069600079 | 0. 0644056183624529 |

Note: DC (degree centrality); BC (betweenness centrality); CC (closeness centrality)

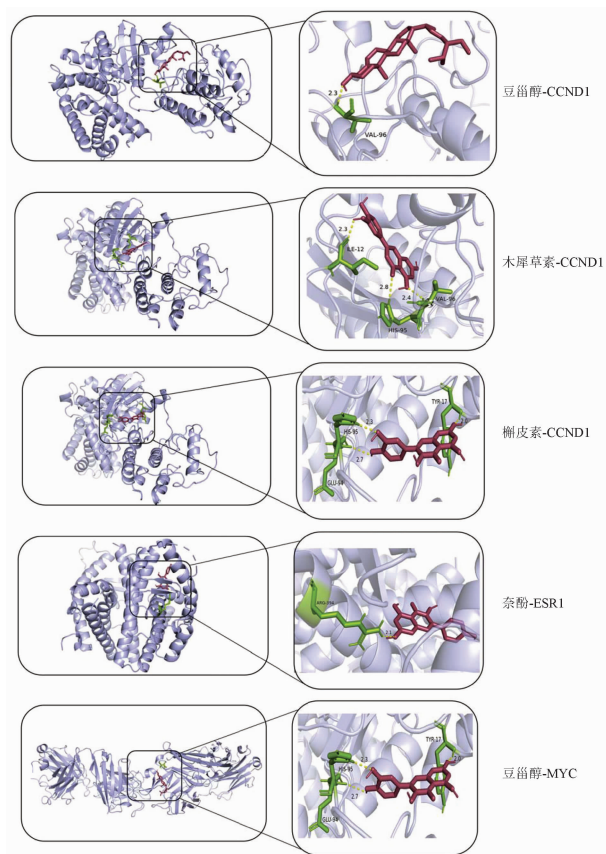


图2 部分分子对接模拟图

Figure 2 Partial molecular docking simulation diagrams

## 讨论

高血压多属于“眩晕”“头痛”等病证范畴。在中医理论体系中,高血压病症的发生与风、痰、虚、瘀等致病因素紧密相关。风邪扰动致风眩内作,痰湿与瘀血相互交结,阻碍气血运行,致使清窍失于濡养。人体气血阴阳的平衡状态将被打破,从而引发头痛、眩晕等典型症状。丹玉和脉颗粒以丹参、石决明为君药,共奏活血潜阳之效;川芎、钩藤为臣药,可增强君药活血潜阳之力;佐药选用槲寄生、牛膝,二者合用既能滋水涵木,又可引血下行;山楂健脾以祛痰湿,玉米须化湿泄浊,引痰浊之邪随小便排出;首乌藤亦为佐药,兼具养血安神之功。全方诸药配伍精当,共达活血化瘀、平肝潜阳、祛痰化湿、调畅气机之治疗功效。课题组既往研究证实,丹玉和脉颗粒在防治高血压以及改善其靶器官损害方面疗效明确<sup>[7]</sup>。

研究结果显示,丹玉和脉颗粒在高血压治疗中发挥作用的核心有效成分,包含槲皮素、山柰酚、木

犀草素、 $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇及汉黄芩素等。槲皮素、木犀草素与山柰酚均属于广泛分布于日常饮食中的类黄酮类物质,这类成分具备抗炎、抗氧化等多元生物活性,在心血管疾病的预防与治疗过程中能够起到正向调控效果<sup>[8]</sup>。槲皮素可改善血管重塑,促进内皮细胞自噬、减轻氧化应激进而降低收缩压<sup>[9-10]</sup>。GAO等<sup>[11]</sup>发现,木犀草素可显著降低自发性高血压大鼠的平均动脉压、心率以及循环血浆中的去甲肾上腺素和肾上腺素水平。 $\beta$ -谷甾醇与豆甾醇属于甾醇类物质,是在结构与功能上与胆固醇相似的天然化合物<sup>[12]</sup>,具有调节脂质代谢、抗炎的作用,从而降低心血管病风险<sup>[13]</sup>。山柰酚可通过内皮依赖性机制舒张血管,抑制血管紧张素II诱导的血管重构,降低血压<sup>[14]</sup>。汉黄芩素可以调节MAPK信号通路抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移,减轻高血压大鼠血管重构,降低血压<sup>[15]</sup>。

分子对接结果表明,丹玉和脉颗粒关键有效成分可直接靶向结合MAPK1、MYC、TP53、STAT3、ESR1、CCND1等关键靶点,且各成分的最小结合能均低于 $-5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,展示出良好的结合活性。MAPK1与细胞增殖、分化、转录调控和发育有关<sup>[16]</sup>,该通路的激活与高血压心肌肥大、血管重塑等并发症相关<sup>[17]</sup>。MYC是体细胞重编程的调节因子,其关键成员c-MYC可刺激血管内皮细胞生长,减轻血管内皮损伤,降低外周阻力与动脉僵硬度,从而降低血压<sup>[18]</sup>。TP53经研究发现抑制时钟蛋白-BMAL1蛋白复合物介导的周期蛋白2转录激活来调节小鼠的昼夜节律改善自主神经失衡、水钠潴留、血管内皮舒张反应失调,从而改变血压<sup>[19]</sup>。STAT3能够引发血管壁炎症、血管平滑肌细胞表型转化、血管重构等病理变化进而加重高血压进展<sup>[20]</sup>。研究表明,雌激素通过ESR1受体可以调节血管内皮功能、影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性,并参与血压的长期调节<sup>[21]</sup>。CCND1可与转录因子GATA4结合促进平滑肌细胞增殖<sup>[22]</sup>,而平滑肌细胞增殖的关键分子机制,与高血压等心血管疾病的血管重构密切相关。

本研究发现丹玉和脉颗粒主要通过HIF-1信号通路、肾素-血管紧张素系统、胰岛素抵抗等信号通路治疗高血压。同时GO分析显示丹玉和脉颗粒治疗高血压的机制还与对外源性刺激反应、细胞对脂质的反应、与激酶结合、蛋白激酶活性、膜筏、转录调控因子复合物等有关。HIF-1 $\alpha$

是 HIF-1 的亚基,受氧水平的独特调控,在调节细胞代谢、凋亡、缺氧耐受性和血管收缩等相关基因中起着重要作用<sup>[23]</sup>。胰岛素抵抗引发的高胰岛素状态通过抑制血管内皮细胞释放一氧化氮,削弱血管舒张功能<sup>[24]</sup>,同时损害内皮钙信号会导致血管收缩增加,从而导致高血压的发生<sup>[25]</sup>。肾素-血管紧张素-醛固酮系统作为重要的神经内分泌调控机制,其功能失调与高血压的发生发展及心血管靶器官损伤密切相关<sup>[26-29]</sup>。综上,丹玉和脉颗粒可能通过抗炎、抗氧化、抑制血管平滑肌细胞增殖、减轻血管重构、调节相关激素等途径治疗高血压。

本研究运用网络药理学技术深入剖析发现,丹玉和脉颗粒中的多种有效成分,能够靶向作用于多个关键靶点,通过多条信号通路的调节,发挥治疗高血压的作用,为深入探究丹玉和脉颗粒治疗高血压的作用机制奠定了重要基础。然而本研究仅从网络药理学层面对其治疗靶点进行预测,后续研究将进一步深入探索丹玉和脉颗粒治疗高血压的机制,并通过开展动物实验与细胞实验,对本研究结果进行系统性验证,以期更全面、准确地揭示其药效物质基础与作用机理。

## 参考文献:

- [1] 施之琪,王卿,陆曙. 基于网络药理学和动物实验探讨降防保心胶囊治疗高血压的药效和作用机制[J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(15): 1693—1699.
- [2] 郑刚. 高血压与老年痴呆相关性的临床研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(1): 12—15.
- [3] 马娟. 高血压管理及应用新进展[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(7): 622—627.
- [4] MILLS K T, STEFANESCU A, HE J. The global epidemiology of hypertension[J]. *Nature Reviews. Nephrology*, 2020, 16(4): 223—237.
- [5] 周训杰,桂明泰,姚磊,等. 治未病理念在肥胖高血压患者早期肾损害中的应用[J]. 成都中医药大学学报, 2018, 41(2): 41—44.
- [6] 芦波,符德玉,韩亚楠,等. 活血潜阳祛痰方治疗腹型肥胖高血压患者的临床疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(4): 81—85.
- [7] 王亚妮,符德玉,李云凤,等. 丹玉和脉颗粒调控 Nrf2/HO-1 信号通路改善高血压大鼠肾损伤的研究[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(6): 1001—1006.
- [8] 黄易红,柯昌兰,孔婉文,等. 基于网络药理学及分子对接探讨心血通口服液治疗冠心病的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2025, 23(1): 18—27.
- [9] LIN X, HAN T, FAN Y, *et al.* Quercetin improves vascular endothelial function through promotion of autophagy in hypertensive rats [J/OL]. *Life Sci*, 2020, 258: 118106. 2020 - 07 - 16 [2025 - 10 - 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682916/>.
- [10] PEREIRA S C, PARENTE J M, BELO V A, *et al.* Quercetin decreases the activity of matrix metalloproteinase2 and ameliorates vascular remodeling in renovascular hypertension [J/OL]. *Atherosclerosis*, 2018, 270: 146—153. 2018 - 01 - 31 [2025 - 10 - 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29425960/>.
- [11] GAO H L, YU X J, FENG Y Q, *et al.* Luteolin attenuates hypertension via inhibiting NF- $\kappa$ B-mediated inflammation and PI3K/Akt signaling pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus[J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 502.
- [12] CEDÓ L, FARRÀS M, LEE-RUECKERT M, *et al.* Molecular insights into the mechanisms underlying the cholesterol-lowering effects of phytosterols[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2019, 26(37): 6704—6723.
- [13] 刘威良,姬昱,黄艾祥.  $\beta$ -谷甾醇的研究及开发进展[J]. 农产品加工, 2019(1): 77—79.
- [14] 郭锦晨,王荃,孙宇洁,等. 基于网络药理学及分子对接探讨桑叶-菊花治疗高血压的作用机制[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(5): 847—858.
- [15] YANG Y, HUANG S, WANG J, *et al.* Wogonin attenuates vascular remodeling by inhibiting smooth muscle cell proliferation and migration in hypertensive rat[J]. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology; Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 2024, 28(1): 39—48.
- [16] SOOBRYAN N, REDDY K, IBRAHIM UH, *et al.* Identification of gene signature markers in gestational hypertension and early-onset preeclampsia [J/OL]. *Placenta*, 2024, 145: 1—8. 2023 - 11 - 22 [2025 - 10 - 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38006650/>.
- [17] GALLO S, VITACOLONNA A, BONZANO A, *et al.* ERK: A key player in the pathophysiology of cardiac hypertrophy [J/OL]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(9): 2164. 2019 - 09 - 05 [2025 - 10 - 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31052420/>.
- [18] YAN Y, JIANG R, YUAN P, *et al.* Implication of proliferation gene biomarkers in pulmonary hypertension[J]. *Animal Models and Experimental Medicine*, 2021, 4(4): 369—380.
- [19] SHAFER B M, KOGAN S A, MCHILL A W, *et al.* Pressure building against the clock: The Impact of circadian misalignment on blood pressure [J/OL]. *Current Hypertension Reports*, 2024, 26(1): 31—42. 2023 - 10 - 14 [2025 - 10 - 14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37837518/>.
- [20] 朱瑞松,石静,薛红杰,等. JAK2/STAT3 通路介导原发性高血压发病机制的研究进展[J]. 心血管康复医学杂志, 2023, 32(3): 244—247.
- [21] FARDOUN M, DEHAINI H, SHAITO A, *et al.* The hypertensive potential of estrogen: An untold story[J]. *Vascular Pharmacology*, 2020, 12(4): 106600.
- [22] JEONG K, KIM J H, MURPHY J M, *et al.* Nuclear focal adhesion kinase controls vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia through GATA4-mediated cyclin D1

- transcription [J]. *Circulation Research*, 2019, 125 (2): 152—166.
- [23] 麦莉, 潘永婷, 何文凯, 等. HIF-1 $\alpha$  三突变体对高糖、低氧环境下 H9c2 心肌细胞凋亡的影响[J]. 实用医学杂志, 2025, 41 (17): 2617—2623.
- [24] 王旭开, 蔡鹏. 胰岛素抵抗是高血压的原因抑或结果? [J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(4): 302—307.
- [25] 张婷. 基于网络药理学探讨滋阴熄风汤治疗 1 级高血压病(阴虚阳亢证)的作用机制及临床观察[D]. 长春中医药大学, 2025.
- [26] 林海龙. 老年单纯收缩期高血压的首选联合治疗是钙通道阻滞剂与利尿剂还是钙通道阻滞剂与肾素血管紧张素系统抑制剂? [J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(1): 7—12.
- [27] LATIC N, ZUPCIC A, FRAUENSTEIN D, *et al.* Activation of RAAS signaling contributes to hypertension in aged hyp mice[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7): 1691.
- [28] GUNARATHNE L S, RAJAPAKSHA H, SHACKEL N, *et al.* Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2020, 26 (40): 6111—6140.
- [29] XUE B, ZHANG Y, JOHNSON AK, *et al.* Interactions of the brain reninangiotensinsystem (RAS) and inflammation in the sensitization of hypertension [J/OL]. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, 14: 650. 2020-07-15 [2025-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32760236/>.
- (收稿日期 2025-10-22)

· 科学文摘 ·

## 通过结构域交换和活性位点突变对三种双功能 倍半萜合酶的结构解析及产物谱研究

引自: LEI Z, *et al.* Structural Insights into Three Bifunctional Sesterterpene Synthases and Product Profile Investigation by Domain Swapping and Active Site Mutation [J]. *J Am Chem Soc*, 2026. Epub ahead of print.

北京大学药学院马明、杨东辉、柏林团队通过冷冻电镜首次揭示了双功能萜类合酶所具有的一种螺旋管状结构, 并通过酶工程改造产生 7 个新的二倍半萜化合物, 扩展了二倍半萜结构多样性并展示了酶突变体在新分子创制中的重要作用。