·创新思维与技术前沿·

基于生物信息学探讨原发性高血压合并阿尔茨海默病的共病机制及干预中药预测*

丁璐[1]，张萌[2]，李纳川[3]，吴蕙宏[3]，王相召[1]，朱晓杰[3]，陈梓昕[3]，张元熙[3]，刘子旺[3]✉

1. 北京中医药大学第三附属医院，北京 100029；2. 河北大学中医学院，河北 保定 071002；
3. 北京中医药大学东直门医院，北京 100700

摘要：目的：基于生物信息学探讨原发性高血压（essential hypertension，EHT）与阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）共病的潜在分子机制，并预测可能具有干预作用的中药及其活性成分。方法：从基因表达综合数据库（Gene Expression Omnibus，GEO）获取 EHT（GSE75940）与 AD（GSE97760）基因表达数据，筛选共同差异表达基因（common differentially expressed genes，co－DEGs），进行基因本体（Gene Ontology，GO）功能富集分析和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；构建蛋白质－蛋白质相互作用（protein－protein interaction，PPI）网络并筛选核心基因，在独立的 EHT（GSE95431）和 AD（GSE122063）数据集中进行表达验证；进一步结合 Coremine Medical 与比较毒理基因组学数据库（Comparative Toxicogenomics Database，CTD）预测潜在干预中药及其活性成分，并分析其性味归经与功效特征。结果：共筛选出 40 个共同上调基因和 35 个共同下调基因。GO 富集分析显示，co－DEGs 主要参与体液调节、伤口愈合、平滑肌迁移等过程；KEGG 分析显示，显著富集于 Wnt 信号通路、神经活性配体－受体相互作用等通路。PPI 网络分析筛选出 6 个核心基因：*JUN*、*PLAU*、*TAGLN*、*IGFBP3*、*CD9*、*TGM2*，其中部分基因在验证集中仍呈显著差异表达。获得 221 味潜在干预中药，如灵芝、丹参、姜黄、益母草等；73 个活性成分，如白藜芦醇、槲皮素、姜黄素等。所预测中药性味以苦、寒、甘、辛为主，归经以肝、肺、脾为主，功效集中于清热解毒、活血化瘀、补气安神，体现平肝潜阳、滋补肝肾、化痰祛瘀的整体调控思路。结论：EHT 与 AD 可能通过以血管功能障碍、炎症反应失衡及突触损伤为核心的血管－炎症－突触病理轴相互关联，其中 Wnt 信号通路可能是关键的共享调控通路。筛选出的核心基因和预测的中药及其活性成分为阐明 EHT－AD 共病机制及中医药多靶点干预提供了新的理论依据和潜在策略。

关键词：原发性高血压；阿尔茨海默病；共病；生物信息学；中药预测
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.08.243
中图分类号：R259.441　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)08－1642－12

Comorbidity Mechanisms of Primary Hypertension Combined with Alzheimer's Disease and TCM Predicting Interventions Based on Bioinformatics

DING Lu[1]，ZHANG Meng[2]，LI Nachuan[3]，WU Huihong[3]，WANG Xiangzhao[1]，ZHU Xiaojie[3]，CHEN Zixin[3]，ZHANG Yuanxi[3]，LIU Ziwang[3]

1. The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine，Beijing China 100029；2. College of Traditional Chinese Medicine，Hebei University，Baoding Hebei China 071002；3. Dongzhimen Hospital，Beijing University of Chinese Medicine，Beijing China 100700

*基金项目：国家高性能医疗器械创新中心创新基金项目（NMED2024CX－02－004）；北京中医药大学东直门医院临床研究和成果转化能力提升试点项目（DZMG－MSZX－24001）；北京中医药大学东直门医院研究生自主科研项目（DZMYJS2025009）

作者简介：丁璐（1995－），女，河南郑州人，博士研究生，研究方向：中医药防治心脑血管疾病。
✉通信作者：刘子旺，教授，博士研究生导师，研究方向：中医药防治心脑血管疾病。E－mail：liuziw@163.com

Abstract: Objective: This study aims to explore the potential molecular mechanisms behind the comorbidity of essential hypertension (EHT) and Alzheimer's disease (AD) using bioinformatics methods, and to predict possible traditional Chinese medicines (TCMs) and their active components that may have intervention effects. Methods: Gene expression data for EHT (GSE75940) and AD (GSE97760) were obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. Common differentially expressed genes (co-DEGs) were screened, followed by Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed to identify key genes, which were then validated in independent EHT (GSE95431) and AD (GSE122063) datasets. Additionally, potential TCMs and their active components were predicted using Coremine Medical and the Comparative Toxicogenomics Database (CTD), and their properties and effects were analyzed. Results: A total of 40 commonly upregulated genes and 35 commonly downregulated genes were identified. GO enrichment analysis showed that the co-DEGs are mainly involved in processes such as fluid regulation, wound healing, and smooth muscle migration. KEGG analysis indicated significant enrichment in pathways like the Wnt signaling pathway and neuroactive ligand-receptor interactions. PPI network analysis identified six core genes: *JUN*, *PLAU*, *TAGLN*, *IGFBP3*, *CD9*, and *TGM2*, some of which still showed significant differential expression in the validation set. We identified 221 potential traditional Chinese medicines (TCMs), such as Lingzhi (Ganoderma lucidum), Danshen (Salvia miltiorrhiza), Jianghuang (Turmeric), and Yimucao (Leonurus japonicus), as well as 73 active components, including resveratrol, quercetin, and curcumin. The predicted properties of these TCMs are mainly bitter, cold, sweet, and pungent, primarily targeting the Liver, Lung and Spleen, with effects focused on clearing Heat and detoxifying, promoting blood circulation and removing stasis, replenishing Qi and calming the mind, reflecting an overall regulatory approach of pacifying the Liver to checking exuberance of Yang, nourishing Kidney and Liver as well as resolving Phlegm and stasis. Conclusion: EHT and AD may be interrelated through a vascular-inflammation-synaptic pathological axis centered on vascular dysfunction, inflammatory imbalance, and synaptic damage, with the Wnt signaling pathway potentially serving as a key shared regulatory pathway. The core genes identified and the predicted TCMs and their active components provide new theoretical foundations and potential strategies for understanding the comorbidity mechanism of EHT and AD and for multi-target TCM interventions.

Key words: hypertension; Alzheimer's disease; comorbidity; bioinformatics; TCM prediction

近年来，原发性高血压（essential hypertension，EHT）和阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）已成为两大高发、常共存的老年性疾病。流行病学调查显示，AD 患者伴高血压的发病率为 30.2% ~ 73.9%[1]，约 15.8% 的痴呆症患者可归因于高血压，且中年高血压是 AD 发展的重要危险因素[2]。高血压可能会加快 AD 的进展，包括脑微循环结构和功能的损害、血脑屏障的破坏、神经炎症和氧化应激增加以及 β 淀粉样蛋白（amyloid-β，Aβ）清除受损[3]。上述病理过程可能通过共同的分子网络，但其关键调控节点尚不明确。降压药对神经保护有显著影响[4]。然而，高血压影响 AD 的具体机制仍不清楚[5]。针对 EHT 与 AD 共病是否存在共享分子通路，目前基于数据筛选两者共病的关键基因并预测干预中药的研究仍有限。本研究拟基于 GEO 数据库中 EHT 与 AD 的基因表达数据，筛选共病相关差异表达基因（differentially expressed genes，DEGs），进行基因本体（Gene Ontology，GO）功能和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，构建蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络并识别核心基因，利用 Coremine Medical 等数据库预测干预中药，为揭示 EHT 合并 AD 的分子机制及中药治疗提供实验依据与新思路。

1　材料与方法

1.1　数据获取与预处理　在 GEO 数据库（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo）分别以“essential hypertension”及“Alzheimer's disease”为关键词，限定“Homo sapiens”“Expression profiling by array”检索[6]，获得数据集 GSE75940（GPL13497）、GSE95431（GPL10558）、GSE97760（GPL16699）、GSE122063（GPL16699），随机选取 GSE75940 和 GSE97760 作为训练数据集，GSE95431 和 GSE122063 作为验证集。从 GEO 数据库下载的数据包含 2 个文件：探针矩阵文件和平台文件，利用平台文件中的注释信息建立探针与基因名称的对应关系，运用 Perl 脚本将探针矩阵转换为基因表达矩阵。

1.2　DEG 筛选　采用“limma”包拟合线性模型[7]，经验贝叶斯校正方差。EHT 组与 AD 组分别设定 | 差

异倍数对数值(log fold change,$\log_2$FC)|≥1 且校正 $P<0.05$ 为阈值,筛选出差异倍数≥2 倍($\log_2$FC≥1)且 P 值显著的基因,绘制火山图与 Top50 热图。差异方向判定:$\log_2$FC>0 为上调,$\log_2$FC<0 为下调。

1.3　差异基因的 GO 功能与 KEGG 通路富集分析　通过“Venn Diagram”包对两个疾病上调、下调基因分别取交集,获得共上调与共下调 co-DEGs,绘制韦恩图。使用 R 软件中“cluster Profiler”“org. Hs. eg. db”“enrichplot”“ggplot2”“circlize”“RColorBrewer”“ggpubr”等包对 co-DEGs 进行 GO 功能及 KEGG 通路富集分析,设置 P 值 Filter=0.05、Q 值 Filter=1[8],筛选具有显著富集意义的 GO 和 KEGG 条目,并生成可视化结果。

1.4　PPI 网络构建与模块化　将 co-DEGs 导入检索相互作用基因/蛋白的搜索工具(Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins,STRING)数据库(confidence≥0.4)(https://cn.string-db.org)构建共有 DEGs 的 PPI 网络[9],然后采用 Cytoscape 软件对结果进行可视化[10]。采用 Cytoscape 的分子复合物检测插件(molecular complex detection,MCODE),识别重要模块(Degree Cutoff=2,K-score=2)[11]。

1.5　Hub 基因功能再富集　通过 cytoHubba 插件对 Hub 基因采用 Cytoscape 软件进行可视化[12],采用线上工具 GeneMANIA(http://genemania.org/)构建共表达/共定位/物理互作网络[13],再次对 15 个核心基因进行 GO 功能、KEGG 通路富集分析,输出 barplot、bubble、圈图及通路基因弦图。

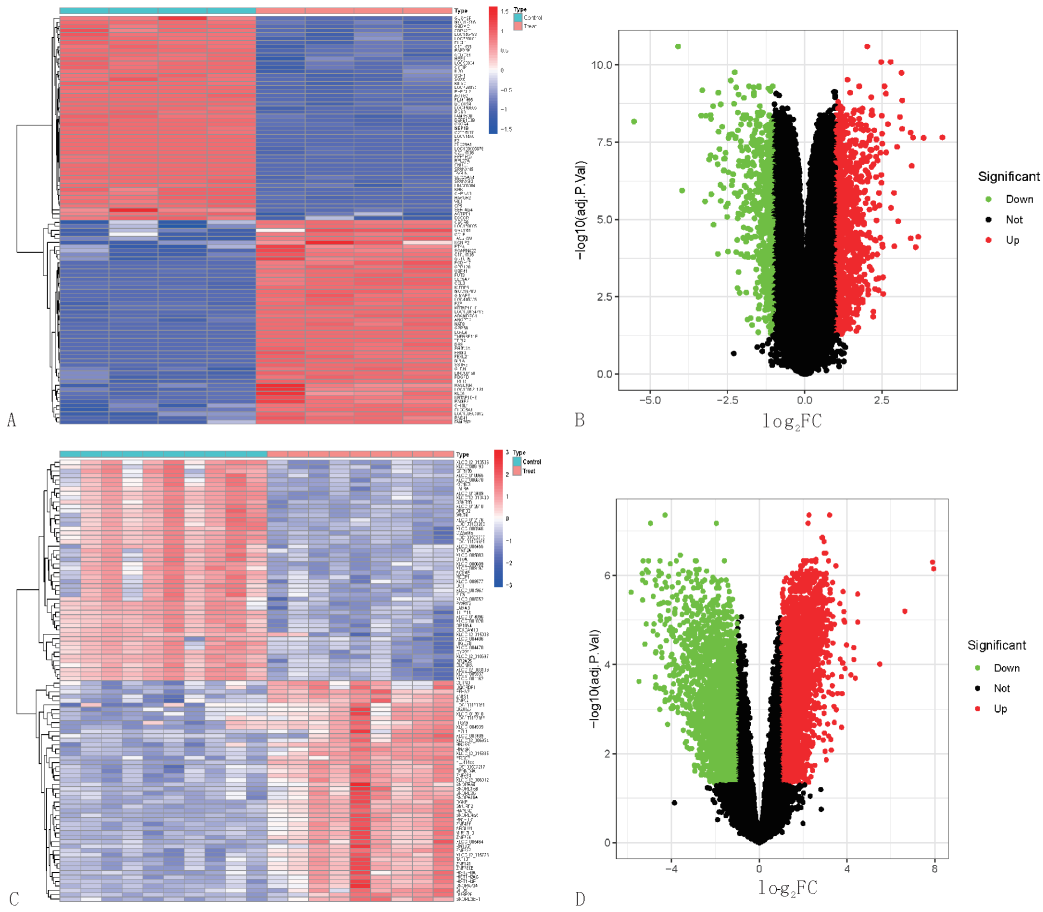
1.6　验证 Hub 基因表达差异　采用 EHT 与 AD 的验证数据集 GSE95431 与 GSE122063,分别分析两个数据集的基因表达水平,采用 R 语言“limma”“ggpubr”包,绘制小提琴图并叠加箱线图,标注 $P<0.05$、$P<0.01$、$P<0.001$,验证其在 15 个 Hub 基因的表达水平。

1.7　潜在干预中药预测　将 Hub 基因提交至 Coremine Medical 数据库(https://coremine.com/medical),以 $P<0.05$ 为标准筛选具有潜在治疗作用的中药。将 Hub 基因导入毒物基因组学 CTD 数据库(https://ctdbase.org)中,以 Interaction Count>1 为标准筛选治疗 EHT 合并 AD 的中药活性成分[14]。通过 Cytoscape 软件制作潜在治疗中药-关键基因-中药活性成分相互作用的网络图。通过线上 Sangerbox 平台制中药四气、五味、归经、功效的桑基图。

2　结果

2.1　DEGs 筛选结果　对 GSE75940(EHT)和 GSE97760(AD)数据集进行差异表达基因分析,在 EHT 数据集中,有 4 例 EHT 患者,4 位健康对照,共获得 1 562 个 DEGs,其中上调基因 935 个,下调基因 627 个;在 AD 数据集中,有 9 例 AD 患者,10 位健康对照,共获得 6 823 个 DEGs,其中上调基因 3 814 个,下调基因 3 009 个。DEGs 的热图和火山图分别展示了基因表达的整体分布和 Top50 上调、下调基因的聚类情况(图 1)。

2.2　交集基因的 GO 功能与 KEGG 通路富集分析　利用 cluster Profiler 将 EHT 与 AD 的上调基因和下调基因分别取交集,获得共同上调基因 40 个,共同下调基因 35 个(图 2A、图 2B)。对这些交集基因进行 GO 功能富集分析,结果(图 2C、图 2D、图 2F)显示:在生物过程(biological process,BP)中,主要富集在体液水平调节、伤口愈合、对伤口反应的调节、平滑肌细胞迁移及其调控过程。这些过程涉及组织修复、免疫反应和细胞运动,提示交集基因在细胞应激和炎症反应中可能发挥重要作用。在细胞组分(cellular component,CC)中,交集基因主要富集于与细胞黏附、运动和解剖结构相关的细胞结构,包括:焦点黏附、细胞-基质连接、板状伪足、微绒毛。这些组分表明基因在细胞骨架组织、细胞外基质相互作用和信号转导中定位。在分子功能(molecular function,MF)中,交集基因主要富集于与信号受体结合、离子结合和酶活性相关的功能,包括:G 蛋白偶联受体结合、肝素结合、酰基转移酶活性、转移非氨基酰基团、细胞因子活性、糖胺聚糖结合、卷曲蛋白(Frizzled)结合、铜离子结合。这些功能涉及 Wnt 信号、G 蛋白偶联受体通路、金属离子结合和免疫反应,提示基因在信号转导和代谢调节中起作用。KEGG 功能富集分析结果(图 2E)显示:交集基因主要富集在 Wnt(无翅型整合位点,Wingless-type integration site,Wnt)信号通路、神经活性配体-受体相互作用、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢。

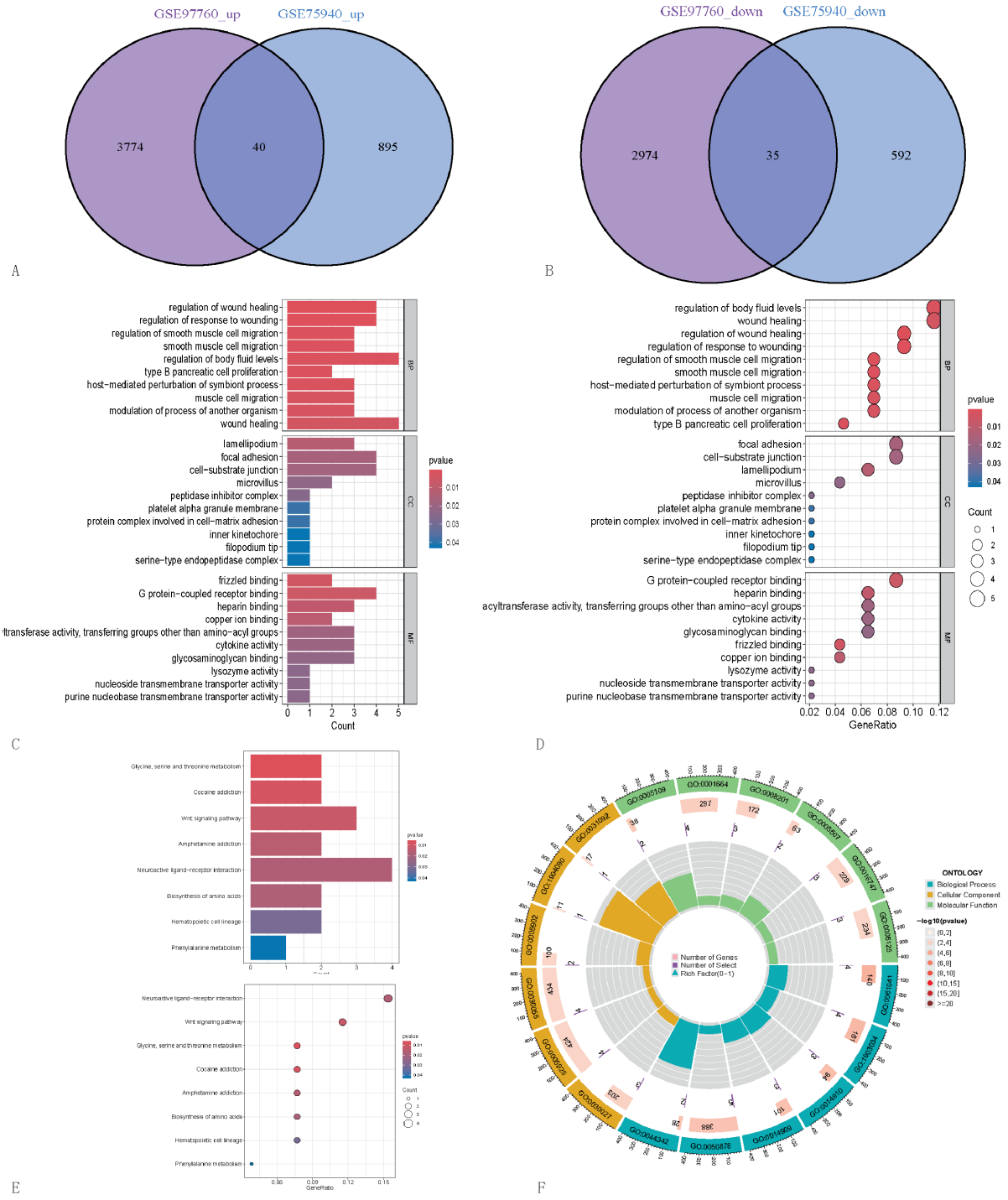


注：A：高血压 DEGs 热图；B：高血压 DEGs 火山图；C：AD DEGs 热图；D：AD DEGs 火山图。

图 1　EHT 与 AD 数据集的 DEGs 分析

2.3　PPI 网络构建与模块分析　将 75 个交集基因导入 STRING 数据库构建 PPI 网络，节点代表基因或蛋白，连线表示蛋白互作关系，绿色代表基因连接证据，红色代表基因融合证据，共获得 50 个节点和 110 条边（图 3A）。使用 Cytoscape 对网络进行可视化，其中红色节点代表上调基因，绿色节点代表下调基因（图 3B）。进一步采用 MCODE 插件（MCODE 评分 ≥4）识别出 1 个关键模块：TAGLN、JUN、IGFBP3、PLAU、CD9、TGM2（图 3C）。

2.4　核心基因筛选与功能富集分析　通过 cytoHubba 插件按 Degree 值筛选出 15 个核心基因：*JUN*、*IGFBP3*、*MRVI1*、*WNT9B*、*CYP1B1*、*TGM2*、*TAGLN*、*PLAU*、*AOC3*、*PLEK2*、*ARG2*、*SMOC2*、*TNS1*、*CD9*、*RSPO3*。颜色越红表示 Degree 值越高（图 4A）。利用 GeneMANIA 平台生成的关键基因相互作用网络图揭示，图中的每个节点象征一个特定的蛋白质，而节点内嵌的彩色饼图则直观地展示了相关基因所涉及的多种生物学功能。此外，图中节点之间的连线代表了不同蛋白质相互作用的具体类型。与共同基因最密切的基因包括 *MYL9*、*ACTA2*、*DES*、*LMOD1*、*SYNPO2*、*MYH11*、*WFDC1*、*ACTG2*、*KCNMB1*、*TGFB1I1* 等。在基因功能预测界面显示，其主要富集的生物学功能包括肌肉收缩、收缩纤维、肌动蛋白细胞骨架、肌原纤维、SMAD 结合、肌节。其中关键的 Hub 基因有 *CNN1*、*MYL9*、*ACTA2*、*DES*、*LMOD1*、*SYNPO2*，这 6 个 Hub 基因通过其编码产物，通过共表达、共定位、共享蛋白质域、遗传相互作用及通路共享等多种方式，与网络中的其他蛋白质发生互作等多重互作关系，共同参与调节血管张力、平滑肌收缩与细胞骨架重组等过程（图 4B）。GO 功能富集分析结果显示，BP 主要为平滑肌细胞迁移的调节、平滑肌细胞迁移以及肌细胞迁移，CC 主要为焦点黏附和细胞－基质连接，MF 主要为卷曲蛋白结合和肝素结合（图 4C、图 4D、图 4E）。KEGG 通路富集分析结果显示，核心基因显著富集于 Wnt 信号通路、乳腺癌。此外，在苯丙氨酸代谢、转录误调控致癌、蛋白聚糖在癌症中的作用以及化学致癌等相关通路中也观察到明显富集（图 4F、图 4G、图 4H）。

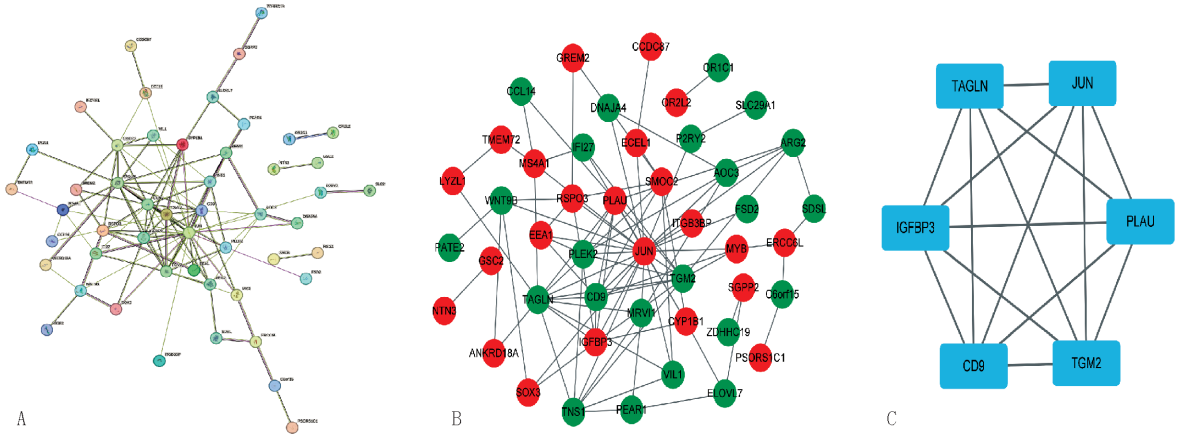


注：A：上调基因韦恩图；B：下调基因韦恩图；C：GO 功能富集柱状图；D：GO 功能富集气泡图；E：KEGG 通路富集柱状图、气泡图；F：GO 功能富集圈图。

图 2　co－DEGs 功能富集

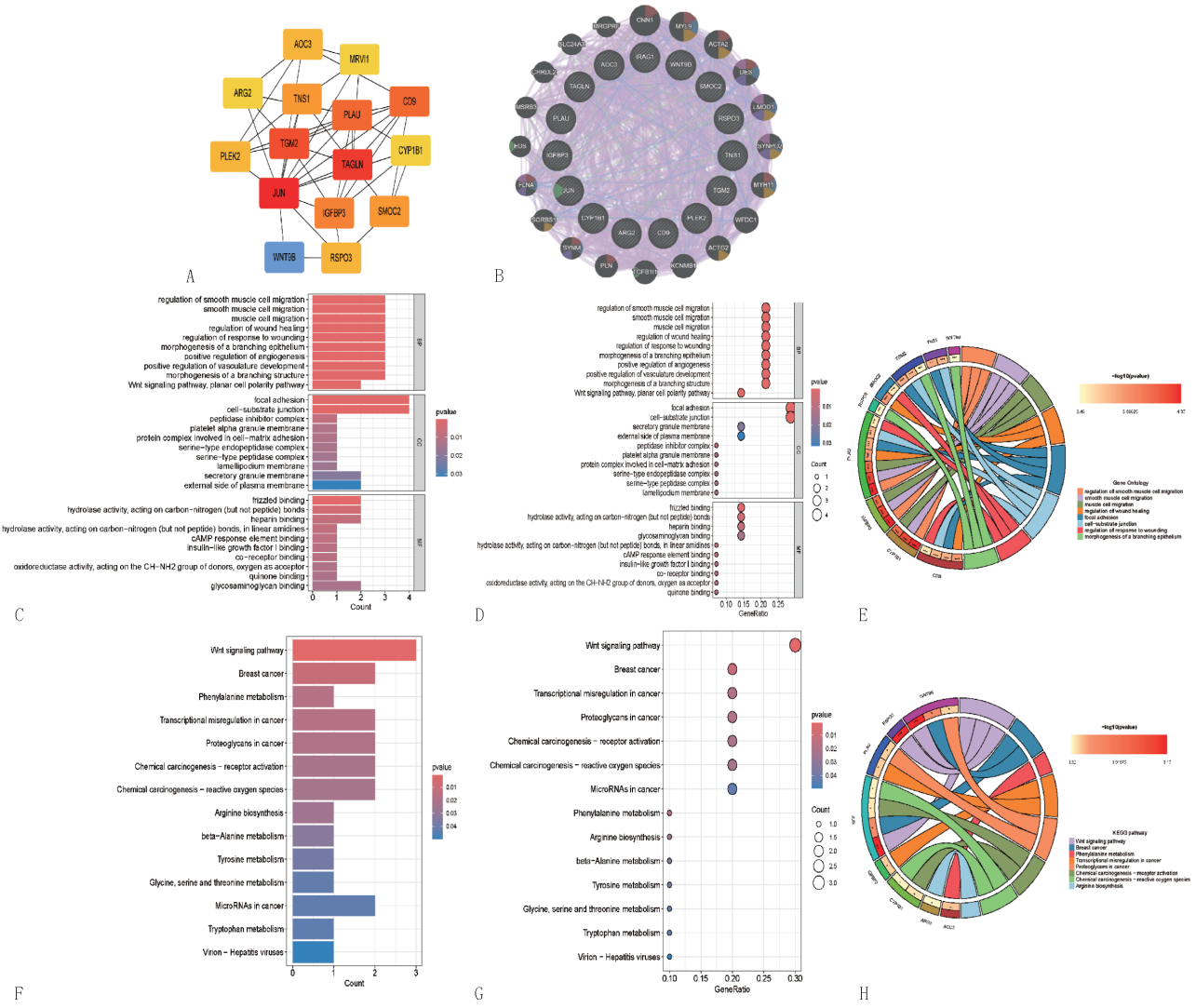
2.5　核心基因表达验证　本研究选取高血压数据集 GSE95431 和 AD 数据集 GSE122063 作为验证集验证 Hub 基因在两个验证集中的表达水平，结果显示，在 GSE95431 样本中，有 3 例 EHT 患者，6 位健康对照，显著差异的基因有 *PLAU*、*TNS1*、*TAGLN*、*PLEK2*、*IGFBP3*、*JUN*（$P<0.05$），其中 *PLAU*、*TNS1*、*TAGLN*、*JUN* 在疾病组中表达上调，*PLEK2*、*IGFBP3* 在疾病组中表达下调（图 5A）。在 GSE122063 样本中，有 56 例 AD 患者，44 位健康对照，显著差异的基因有 *PLAU*、*TNS1*、*MRVI1*、*TGM2*（$P<0.001$），*SMOC2*、*ARG2*（$P<0.05$），其中 *PLAU*、*TNS1*、*MRVI1*、*TGM2*、*SMOC2* 在疾病组中表达上调，*ARG2* 在疾病组中表

达下调(图 5B)。



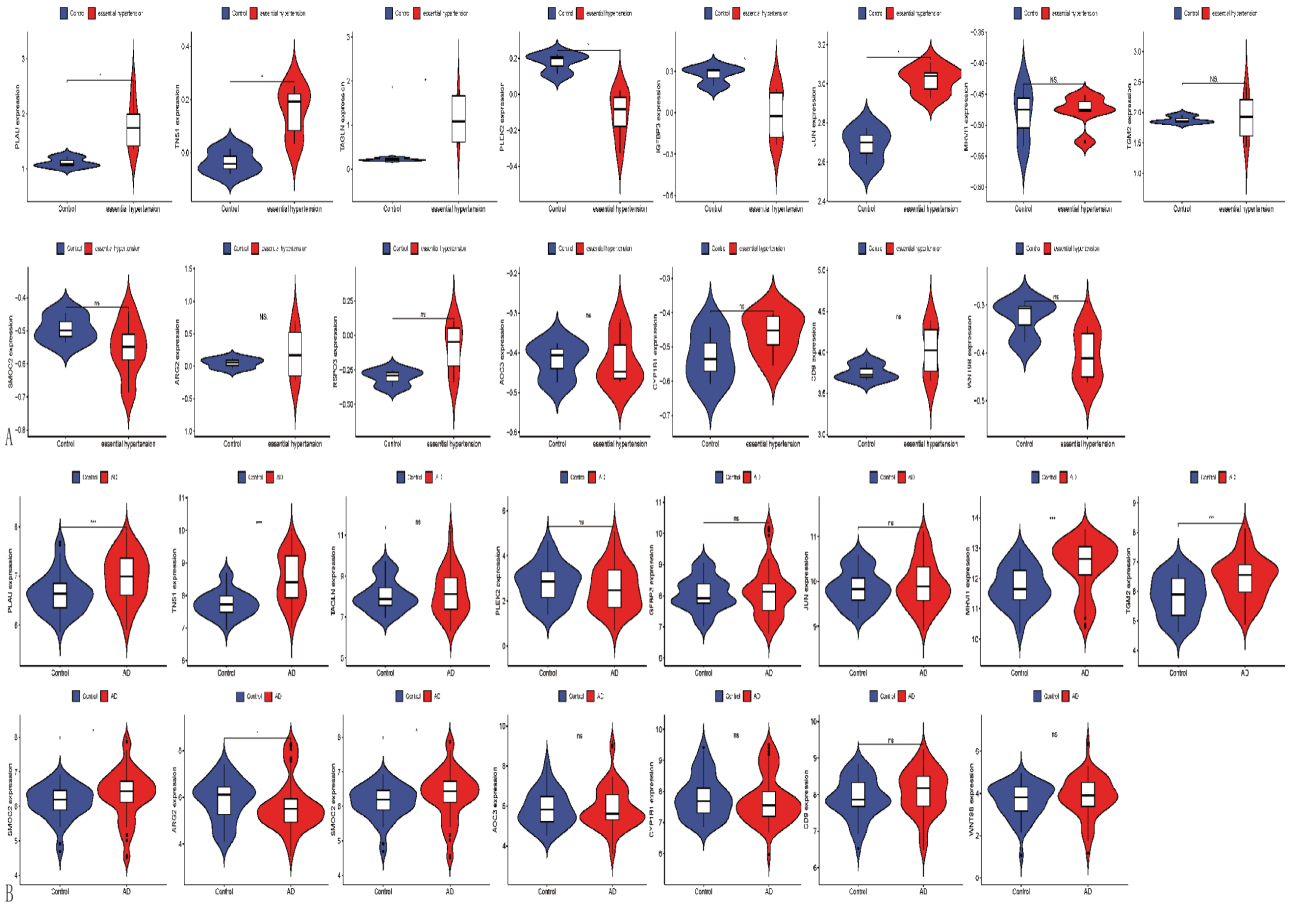
注:A:PPI 网络图;B:基因表达变化网络图;C:子网络图。

图 3　EHT 和 AD 交集基因 PPI 与模块分析



注:A:cytoHubba 插件筛选出 15 个核心基因;B:GeneMANIA 平台构建 15 个核心基因互作图;C:核心基因 GO 富集柱状图;D:核心基因 GO 富集气泡图;E:核心基因 GO 富集圈图;F:核心基因 KEGG 富集柱状图;G:核心基因 KEGG 气泡图;H:核心基因 KEGG 富集圈图。

图 4　高血压和阿尔茨海默病 Hub 基因的筛选及富集分析



注：A：GSE95431 数据集中 Hub 基因的差异表达。与健康对照比较，PLAU、TNS1、TAGLN、JUN 在 EHT 组显著上调，PLEK2、IGFBP3 显著下调（均 $P<0.05$）；其余基因差异不显著。红色代表 EHT 组，蓝色代表健康对照组。＊$P<0.05$，＊＊$P<0.001$。B：GSE122063 数据集中 Hub 基因的差异表达。与健康对照比较，PLAU、TNS1、MRVI1、TGM2 在 AD 组显著上调（$P<0.001$），SMOC2 显著上调（$P<0.05$），ARG2 显著下调（$P<0.05$）；其余基因差异不显著。红色代表 AD 组，蓝色代表健康对照组。＊$P<0.05$，＊＊$P<0.001$。

图 5　EHT 和 AD Hub 基因的验证组差异分析

2.6　潜在干预中药预测　在 Coremine Medical 数据库对核心基因进行中药预测，筛选 $P<0.05$ 的中药，共获得 221 味中药，与基因的对应关系见表 1。在 CTD 数据库中，筛选 Interaction Count > 1 的中药活性成分，共获得 73 个。导入 Cytoscape 软件绘制中药－基因－中药活性成分网络图，其中圆形为潜在中药，倒三角形为关键基因，菱形为中药活性成分（图 6）。将潜在中药的四气、五味、归经、功效导入线上 Sangerbox 平台绘制桑基图，桑基图以条带宽度定量展示源流大小，宽度与对应类别频次成正比；颜色遵循“五行－五色”规则（赤－火、青－木、黄－土、白－金、黑/紫－水）区分药性及功效类型；同一层级条带总宽度守恒，便于直观比较各路径比例；节点高度仅为布局优化，不承载数值信息（图 7）。

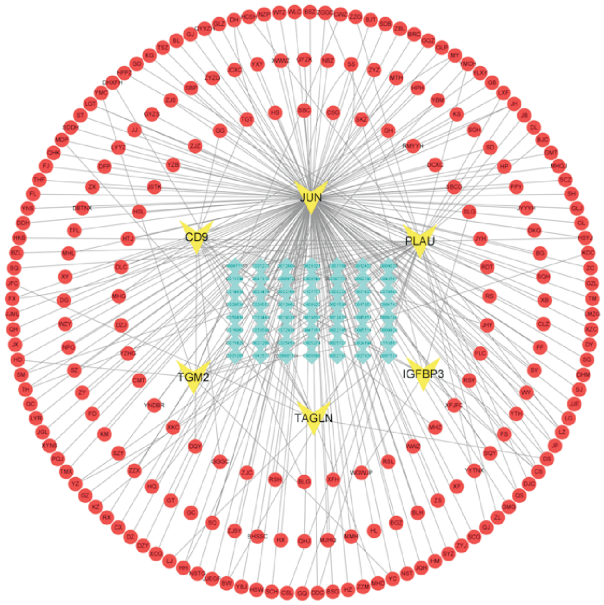


图 6　中药－基因－中药活性成分网络图

表 1　中药预测结果

核心基因	潜在干预中药
	通光藤、冬凌草、大青叶、板蓝根、棉花子、菊花、葛花、葛根、棉花根、甘草
IGFBP3	五加皮、紫苏、龙骨、三颗针
JUN	灵芝、草乌、蕲蛇、藤黄、人参花、人参、人参叶、三白草、茵陈、蛇蜕、川木通、黄芩、五味子、丹参、郁金、姜黄、茶树根、皂荚、皂角刺、旋覆花、落新妇、冬凌草、忍冬藤、冬虫夏草、红参、睡莲、牡丹皮、葛花、地胆草、葛根、风轮菜、金银花、雷公藤
PLAU	夏至草、半枝莲、灵芝、甘草、雷公藤、猪苓、藤黄、郁金、姜黄、益母草、石斛、地胆草、昆布、云芝、穿山龙、何首乌、落新妇、地锦草、蕲蛇、地龙、草乌、益智仁、蛇莓、龟甲、半枝莲、桂枝、干漆、秦艽、两面针、卷柏、珍珠杆、覆盆子、菝葜、苦豆草
TAGLN	旋覆花、金沸草、丹参、鹿角、木蝴蝶、牡丹皮
TGM2	苦豆子、益母草、茏蔚子、益母草、茵陈、海胆、乳香

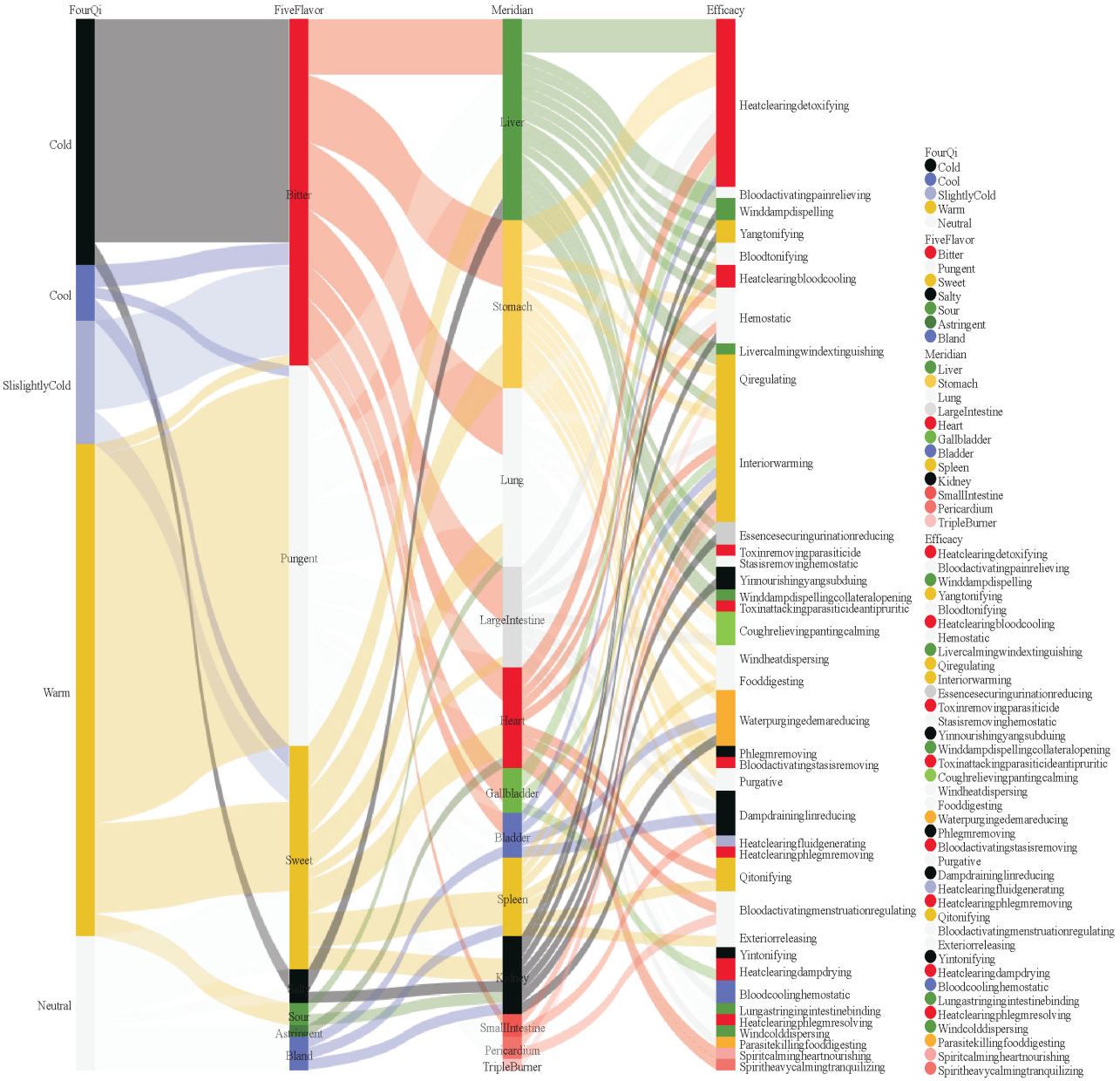


图 7　四气 – 五味 – 归经 – 功效桑基图

3　讨论

本研究基于生物信息学数据分析发现，EHT 与 AD 在分子层面存在显著交集，其共病机制并非简单叠加，而是通过一组相互关联的生物学过程形成以血管功能障碍、炎症反应失衡及突触损伤为核心的病理网络。

GO 富集分析显示，EHT 与 AD 共同差异基因主要富集于体液调节、伤口愈合、平滑肌迁移等生物学过程，提示血管功能障碍与炎症反应是二者的关键病理环节。研究证实，长期高血压可导致脑血管内皮损伤、血脑屏障破坏及神经血管耦合失调，进而促进 Aβ 沉积、tau 蛋白过度磷酸化，加速认知功能下降[15-17]。本研究发现，平滑肌细胞迁移调节等通路异常活跃，印证了脑血管重塑在共病发生中的核心地位。炎症是贯穿 EHT 与 AD 共病全程的重要机制，高血压可激活神经胶质细胞，释放肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）等促炎因子，既损害脑微血管系统，又直接驱动神经退行性变[18]。小胶质细胞在早期虽具有清除 Aβ 的保护作用，但其持续激活将引发慢性神经炎症，形成炎症-神经损伤恶性循环[19-20]。上述发现揭示了 EHT/AD 共病涉及血管损伤-炎症激活-突触功能障碍的完整病理轴，为理解两病共存提供了系统性视角。

KEGG 通路富集分析进一步指出，Wnt 信号通路是 EHT-AD 共病的关键分子枢纽。Wnt/β-catenin 通路下调不仅驱动脑血管平滑肌重塑、激活肾素-血管紧张素系统（renin-angiotensin system，RAS）系统促进高血压[21]，还直接导致 Aβ 沉积、tau 蛋白过度磷酸化及突触功能障碍[22]，构成“一通路双疾病”的分子基础。本研究发现的 frizzled 结合功能及 Wnt 通路富集与此高度吻合。研究显示，激活 Wnt 信号可减少 Aβ 生成、抑制 tau 磷酸化、增强突触可塑性并抑制神经炎症[23]，提示该通路是极具潜力的治疗靶点。此外，神经活性配体-受体相互作用通路的富集提示，Wnt 下调可减少星形胶质细胞兴奋性氨基酸转运蛋白 2（excitatory amino acid transporter 2，EAAT2），引发突触间隙谷氨酸堆积与兴奋性毒性[24]，将上游信号失调与下游突触损害直接关联。

PPI 网络分析筛选出 *JUN*、*PLAU*、*TAGLN*、*IGFBP3*、*CD9*、*TGM2* 等 6 个核心基因，协同构成连接血管功能障碍、炎症免疫反应与神经退行性变的关键分子网络。JUN 作为炎症与应激反应的核心转录因子，参与细胞增殖、凋亡的精细调控[25]；PLAU 参与细胞迁移、组织重塑，其功能多态性与 AD 发病密切相关[26]。两者共同驱动炎症反应与血管重塑，是共病病理的始动环节。TAGLN 为血管平滑肌细胞标志物，参与血管生成与张力调节[27]；IGFBP3 与 AD 患者血清 IGF-I 系统相关，提示其为连接代谢紊乱与 AD 病理的生物标志物[28]。两者共同维持血管稳态与代谢平衡，其失调加速共病进展。CD9 为单核/巨噬细胞抗炎标志[29]；TGM2 可防止 Aβ 诱导的线粒体功能障碍、tau 蛋白磷酸化及细胞凋亡[30-31]。两者延伸至免疫调控与神经元存活，构成共病防御的最后屏障。上述核心基因通过相互作用，系统性参与从血管炎症始动到代谢紊乱加重直至神经元损伤的完整病理级联，为中药多靶点干预提供了明确的分子基础。

EHT 属中医“眩晕”“头痛”范畴，病机为肝阳上亢、肝肾阴虚。AD 属“痴呆”“健忘”范畴，病机为髓海不足、痰瘀阻窍。两病共病呈现“上实下虚”的复杂病机：“上实”指肝阳上亢、痰瘀互结上扰清窍，对应脑灌注异常、炎症因子升高等病理改变；“下虚”为肝肾亏虚、髓海不足、神失所养，对应神经元变性、突触丢失等退行性改变。基于此病机认识，确立平肝潜阳、滋补肝肾、化痰祛瘀、开窍醒神的治则，体现标本兼治的整体调控思路。本研究预测的 221 味中药在性味归经上呈现寒温并用、苦甘辛为主、归肝经为核心的特点，主要功效为清热解毒、活血化瘀、补虚安神，与上述治则高度契合，充分体现了中医药“异病同治”的理论精髓。

补虚类中药如灵芝、甘草针对“下虚”病机，致力于滋补肝肾、填精补髓。灵芝味甘性平，归心、肝、肾经，具有补气安神、养血益精之效。现代药理研究显示，灵芝酸 A 通过抑制 tau 磷酸化、Aβ 形成及调节核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）/丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）通路，减轻神经炎症与神经元凋亡[32-33]。灵芝多糖具有抗炎、抗氧化特性，可改善内皮功能、调节脂质代谢、减轻动脉粥样硬化[34]。其作用与调控 *IGFBP3* 等基因密切相关，从代谢和血管层面提供双重保护，为扶正固本提供了分子诠释。活血化瘀类中药针对“上实”病机，是干预网络的骨干，靶向 *JUN* 与 *PLAU* 等核心基因。丹参味苦性微寒，归心、肝经，具有活血化瘀、凉血消痈之效。丹参酮ⅡA 可改善 AD 模型认知功能，调节磷脂酰肌醇 3-激

酶(phosphatidylinositol 3 - kinase,PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B,AKT)/糖原合成酶激酶 - 3β(glycogen synthase kinase - 3β,GSK - 3β)通路改善 AD 病理,并减轻 Aβ 积累与神经炎症[35]。丹酚酸 A 通过抑制血管平滑肌钙通道发挥血管舒张作用[36]。此外,丹参酮ⅡA 还能调控 Toll 样受体(Toll - like receptor,TLR)/NF - κB 和 MAPKs/NF - κB 通路,发挥抗炎、抗凝和神经保护作用[37]。益母草味辛苦性微寒,归心包、肝经,具有活血调经、利水消肿之功。益母草碱通过抑制 MAPK 和 NF - κB 通路对抗高血压心脏重塑[38],并通过拮抗谷氨酸兴奋性毒性改善认知障碍[39]。姜黄味辛苦性温,归脾、肝经,具有破血行气、通经止痛之效。姜黄素通过抑制血管收缩、改善内皮功能、阻断 RAS 系统干预高血压与血管重塑[40];同时通过抑制 Aβ/tau 生成、阻断 NF - κB/核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 pyrin 结构域蛋白 3(nucleotide - binding oligomerization domain - like receptor family pyrin domain - containing protein 3,NLRP3)炎症轴等多靶点干预 AD[41]。清热药如茵陈味苦性微寒,归脾、胃、肝、胆经,具有清热利湿、利胆退黄之效。茵陈的有效成分滨蒿内酯通过增强线粒体自噬、抑制 NLRP3 炎症小体激活,减轻巨噬细胞焦亡与全身炎症[42]。茵陈乙醇提取物能激活烟碱受体、抑制乙酰胆碱酯酶及减少海马神经元死亡,进而改善认知障碍[43]。

中药 - 活性成分 - 靶点网络分析揭示了“一药多靶”的核心特征。白藜芦醇覆盖 *JUN*、*PLAU*、*IGFBP3*、*TAGLN* 等多个基因,具有抗氧化、抗炎、神经保护和改善血管功能等多重作用[44-45]。槲皮素涉及 *JUN*、*PLAU*、*IGFBP3*、*TAGLN*、*TGM2* 等基因,具有抗氧化、抗炎、调节血脂和保护神经元等作用[46-47]。染料木素/金雀异黄酮具有抗氧化、抗高血压、抗肿瘤等药理作用,对自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat,SHR)有慢性降压作用[48],并可抑制淀粉样前体蛋白裂解、减少 Aβ 产生、促进其清除、减轻神经炎症与氧化应激[49]。山柰酚、儿茶素、齐墩果酸等成分通过多靶点机制改善 AD,包括抗氧化、抗炎、抗凋亡和抗乙酰胆碱酯酶作用[50-55]。

综上所述,补虚、清热、活血类中药通过补其虚、泻其实的配伍原则,共同构成多层次、多靶点的协同调控网络:清热与活血药通过抗炎、抗血管重塑主导“祛邪”,直击病标;补虚药通过调节代谢、营养神经侧重“扶正”,巩固正气,系统性干预包括从血管炎症开始、血管重塑与代谢失调,直至神经元损伤的完整病理链条,充分体现了中医药“异病同治”与“整体调节”的科学内涵,为 EHT、AD 共病防治提供了新的策略。

本研究基于生物信息学方法系统揭示了 EHT、AD 的共病机制及中药干预潜力,但仍存在一定局限性。首先,所用部分训练数据集样本量较小,可能影响统计效能与结果稳定性,尽管本研究通过独立数据集进行验证,但仍需在更大样本和多中心队列中进一步确认。其次,研究结论主要源于计算预测,核心基因功能及中药活性成分的具体作用机制尚需体内外实验进一步实证。最后,中药复方的多成分协同作用机制有待深入挖掘。未来研究可结合动物模型、细胞实验及临床样本进行多中心验证,并深入挖掘中药复方的多成分协同作用机制,从而为 EHT、AD 共病的精准防治提供更坚实的理论依据与策略。

参考文献:

[1] Lanctot K L,Hviid Hahn - Pedersen J,Eichinger C S,et al. Burden of illness in people with Alzheimer's disease:a systematic review of epidemiology,comorbidities and mortality[J]. J Prev Alzheimers Dis,2024,11(1):97 - 107.

[2] Mulligan M D,Murphy R,Reddin C,et al. Population attributable fraction of hypertension for dementia:global,regional,and national estimates for 186 countries[J]. Clin Med,2023,60:102012.

[3] Ungvari Z,Toth P,Tarantini S,et al. Hypertension - induced cognitive impairment:from pathophysiology to public health[J]. Nat Rev Nephrol,2021,17(10):639 - 654.

[4] Abdulrahman H,van Dalen J W,den Brok M,et al. Hypertension and Alzheimer's disease pathology at autopsy:a systematic review[J]. Alzheimers Dement,2022,18(11):2308 - 2326.

[5] Liu W Y,Zhao Y Y,Rao Y T,et al. Frontiers and hotspot evolution in research on Alzheimer's disease and hypertension:a bibliometric analysis from 2004 to 2023[J]. Front Neurol,2025,16:1514054.

[6] Barrett T,Wilhite S E,Ledoux P,et al. NCBI GEO:archive for functional genomics data sets:update[J]. Nucleic Acids Res,2013,41(Database issue):D991 - D995.

[7] Ritchie M E,Phipson B,Wu D,et al. Limma powers differential expression analyses for RNA - sequencing and microarray studies[J]. Nucleic Acids Res,2015,43(7):e47.

[8] Yu G C,Wang L G,Han Y Y,et al. clusterProfiler:an R package for comparing biological themes among gene clusters

[J]. OMICS,2012,16(5):284 – 287.
[9] Szklarczyk D,Gable A L,Nastou K C,et al. Correction to "The STRING database in 2021: customizable protein – protein networks,and functional characterization of user – uploaded gene/measurement sets" [J]. Nucleic Acids Res,2021,49(18):10800.
[10] Shannon P,Markiel A,Ozier O,et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. Genome Res,2003,13(11):2498 – 2504.
[11] Bader G D,Hogue C W. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks [J]. BMC Bioinformatics,2003,4:2.
[12] Chin C H,Chen S H,Wu H H,et al. cytoHubba: identifying hub objects and sub – networks from complex interactome [J]. BMC Syst Biol,2014,8(Suppl 4):S11.
[13] Warde – Farley D,Donaldson S L,Comes O,et al. The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function [J]. Nucleic Acids Res,2010,38:W214 – W220.
[14] Davis A P,Grondin C J,Johnson R J,et al. Comparative toxicogenomics database (CTD): update 2021 [J]. Nucleic Acids Res,2021,49(D1):D1138 – D1143.
[15] Girouard H,Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension,stroke,and Alzheimer disease [J]. J Appl Physiol,2006,100(1):328 – 335.
[16] Ihara M. Endothelial BACE1: bridging the gap between hypertension and Alzheimer's disease [J]. Circ Res,2022,130(9):1342 – 1344.
[17] Bourin M. Arterial hypertension and cognitive disorders: what are the risks? [J]. SAR J Psychiatry Neurosci,2023,4(3):14 – 17.
[18] Bajwa E,Klegeris A. Neuroinflammation as a mechanism linking hypertension with the increased risk of Alzheimer's disease [J]. Neural Regen Res,2022,17(11):2342 – 2346.
[19] Zhang Q,Yang G H,Luo Y,et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: insights from peripheral immune cells [J]. Immun Ageing,2024,21(1):38.
[20] Wang Z T,Zhang L,Qin C. Alzheimer's disease pathogenesis: standing at the crossroad of lipid metabolism and immune response [J]. Mol Neurodegener,2025,20(1):67.
[21] Vallee A,Vallee J N,Lecarpentier Y. WNT/β – catenin pathway: a possible link between hypertension and Alzheimer's disease [J]. Curr Hypertens Rep,2022,24(10):465 – 475.
[22] Varshini M S,Reddy R A,Krishnamurthy P T,et al. Harmony of Wnt pathway in Alzheimer's: Navigating the multi-dimensional progression from preclinical to clinical stages [J]. Neurosci Biobehav Rev,2024,165:105863.
[23] Sai Varshini M,Aishwarya Reddy R,Thaggikuppe Krishnamurthy P. Unlocking hope: GSK – 3 inhibitors and Wnt pathway activation in Alzheimer's therapy [J]. J Drug Target,2024,32(8):909 – 917.
[24] Ali Bhat S,Goel R,Shukla S,et al. Angiotensin receptor blockade by inhibiting glial activation promotes hippocampal neurogenesis via activation of Wnt/β – catenin signaling in hypertension [J]. Mol Neurobiol,2018,55(6):5282 – 5298.
[25] Griffin M F,Borrelli M R,Garcia J T,et al. JUN promotes hypertrophic skin scarring via CD36 in preclinical in vitro and in vivo models [J]. Sci Transl Med,2021,13(609):3312.
[26] Riemenschneider M,Konta L,Friedrich P,et al. A functional polymorphism within plasminogen activator urokinase (PLAU) is associated with Alzheimer's disease [J]. Hum Mol Genet,2006,15(16):2446 – 2456.
[27] Tsuji – Tamura K,Morino – Koga S,Suzuki S,et al. The canonical smooth muscle cell marker TAGLN is present in endothelial cells and is involved in angiogenesis [J]. J Cell Sci,2021,134(15):254920.
[28] Johansson P,Aberg D,Johansson J O,et al. Serum but not cerebrospinal fluid levels of insulin – like growth factor – I (IGF – I) and IGF – binding protein – 3 (IGFBP – 3) are increased in Alzheimer's disease [J]. Psychoneuroendocrinology,2013,38(9):1729 – 1737.
[29] Brosseau C,Colas L,Magnan A,et al. CD9 tetraspanin: a new pathway for the regulation of inflammation? [J]. Front Immunol,2018,9:2316.
[30] Lee H J,Jung Y H,Choi G E,et al. Urolithin A suppresses high glucose – induced neuronal amyloidogenesis by modulating TGM2 – dependent ER – mitochondria contacts and calcium homeostasis [J]. Cell Death Differ,2021,28(1):184 – 202.
[31] Li Z Q,Wang T X,Du S J,et al. Tgm2 – catalyzed covalent cross – linking of IκBα drives NF – κB nuclear translocation to promote SASP in senescent microglia [J]. Aging Cell,2025,24(5):e14463.
[32] 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.
[33] Chen X J,Deng Z,Zhang L L,et al. Therapeutic potential of the medicinal mushroom Ganoderma lucidum against Alzheimer's disease [J]. Biomedecine Pharmacother,2024,172:116222.

[34] Wang Y Z, Zuo Y B, Weng J F, et al. Health benefits of Ganoderma lucidum polysaccharides: a review of potential cardiovascular protective effects[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 330(Pt 1): 148001.

[35] Peng X Q, Chen L, Wang Z J, et al. Tanshinone IIA regulates glycogen synthase kinase - 3β - related signaling pathway and ameliorates memory impairment in APP/PS1 transgenic mice[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 918: 174772.

[36] Lin Y K, Chen Y J, Li J Y, et al. Salvianolic acid A from Danhong Injection induces vasorelaxation by Regulating L - type calcium channel in isolated mouse arteries[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 296: 115431.

[37] Guo R, Li L, Su J, et al. Pharmacological activity and mechanism of tanshinone IIA in related diseases[J]. Drug Des Dev Ther, 2020, 14: 4735 - 4748.

[38] Shen S Y, Wu G J, Luo W, et al. Leonurine attenuates angiotensin II - induced cardiac injury and dysfunction via inhibiting MAPK and NF - κB pathway[J]. Phytomedicine, 2023, 108: 154519.

[39] Liu C H, Yin H Q, Gao J, et al. Leonurine ameliorates cognitive dysfunction via antagonizing excitotoxic glutamate insults and inhibiting autophagy[J]. Phytomedicine, 2016, 23(13): 1638 - 1646.

[40] Li K X, Wang Z C, Machuki J O, et al. Benefits of curcumin in the vasculature: a therapeutic candidate for vascular remodeling in arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension? [J]. Front Physiol, 2022, 13: 848867.

[41] Vijh D, Imam M A, Haque M M U, et al. Network pharmacology and bioinformatics approach reveals the therapeutic mechanism of action of curcumin in Alzheimer disease[J]. Metab Brain Dis, 2023, 38(4): 1205 - 1220.

[42] Feng W D, Wang Y, Luo T, et al. Scoparone suppresses mitophagy - mediated NLRP3 inflammasome activation in inflammatory diseases[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(6): 1238 - 1251.

[43] Kwon H, Jung J W, Lee Y C, et al. Neuroprotective effect of the ethanol extract of Artemisia capillaris on transient forebrain ischemia in mice via nicotinic cholinergic receptor[J]. Chin J Nat Med, 2018, 16(6): 428 - 435.

[44] Lin Y T, Wu Y C, Sun G C, et al. Effect of resveratrol on reactive oxygen species - induced cognitive impairment in rats with angiotensin II - induced early Alzheimer's disease[J]. J Clin Med, 2018, 7(10): 329.

[45] Toth P, Tarantini S, Springo Z, et al. Aging exacerbates hypertension - induced cerebral microhemorrhages in mice: role of resveratrol treatment in vasoprotection[J]. Aging Cell, 2015, 14(3): 400 - 408.

[46] Robinson B D, Yeager A, Lomas A, et al. Quercetin protects blood - brain barrier integrity and maintains microvascular permeability following traumatic brain injury[J]. Neurocrit Care, 2025, 43(3): 947 - 959.

[47] Zheng Y W, Fang Y, Li L, et al. Quercetin supplementation prevents kidney damage and improves long - term prognosis in hypertensive patients[J]. Phytother Res, 2024, 38(11): 5376 - 5388.

[48] Sun T, Wang J, Huang L H, et al. Antihypertensive effect of formononetin through regulating the expressions of ENOS, 5 - HT2A/1B receptors and α1 - adrenoceptors in spontaneously rat arteries[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 699(1/2/3): 241 - 249.

[49] Ma X Y, Wang J J. Formononetin: a pathway to protect neurons[J]. Front Integr Neurosci, 2022, 16: 908378.

[50] Dong X Y, Zhou S Y, Nao J F. Kaempferol as a therapeutic agent in Alzheimer's disease: Evidence from preclinical studies[J]. Ageing Res Rev, 2023, 87: 101910.

[51] Tang R Y, Lin L F, Liu Y L, et al. Bibliometric and visual analysis of global publications on kaempferol[J]. Front Nutr, 2024, 11: 1442574.

[52] Tejada S, Sarubbo F, Jimenez - Garcia M, et al. Mitigating age - related cognitive decline and oxidative status in rats treated with catechin and polyphenon - 60[J]. Nutrients, 2024, 16(3): 368.

[53] Ramis M R, Sarubbo F, Tejada S, et al. Chronic polyphenon - 60 or catechin treatments increase brain monoamines syntheses and hippocampal SIRT1 levels improving cognition in aged rats[J]. Nutrients, 2020, 12(2): 326.

[54] Luo Q Y, Wei Y, Lv X Z, et al. The effect and mechanism of oleanolic acid in the treatment of metabolic syndrome and related cardiovascular diseases[J]. Molecules, 2024, 29(4): 758.

[55] Zhu S Y, Song Z F, Tapayan A S, et al. Effects of heparan sulfate trisaccharide containing oleanolic acid in attenuating hyperphosphorylated tau - induced cell dysfunction associated with Alzheimer's disease[J]. J Med Chem, 2025, 68(3): 3356 - 3372.

收稿日期：2026 - 03 - 21
编辑：秦小川