

综述

基于网络药理学探讨中药复方治疗肺动脉高压作用机制的研究进展[▲]

庄丽¹ 宁思思¹ 张惠勇² 赵玉红¹

(1 上海市长宁区天山中医医院内科, 上海市 200051;

2 上海中医药大学附属龙华医院肺病科, 上海市 200032)

【摘要】 肺动脉高压(PH)是一种严重损害身体健康的常见心肺疾病,治疗率与控制率均较低。利用网络药理学构建生物系统网络,通过“多成分、多靶点、多途径”的方式揭示方药的作用机制,在中医药治疗PH的研究领域中已得到广泛应用。本文通过分析基于网络药理学方法探索中药复方治疗PH作用机制的研究报告,总结中药复方治疗PH的活性成分、作用靶点、生物过程和相关信号通路,以期为中药复方的现代化研究提供更多参考依据。

【关键词】 肺动脉高压;网络药理学;中药复方;药物活性成分;药物靶点;综述

【中图分类号】 R 544.1;R 259 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2025)05-0765-06

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2025.05.20

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一种以肺血管重塑、肺血管负荷进行性升高为主要特征的临床综合征,可导致右心室肥大、重塑,甚至心力衰竭或死亡^[1]。据统计,全世界约有1%的人口患有PH,65岁以上人群的患病率为10%,患者预后较差^[2]。目前我国没有准确的PH流行病学数据,但由于PH是肺源性心脏病的重要病理基础,根据《中国心血管健康与疾病报告2022 概要》^[3]中对肺源性心脏病患病人数统计数据,估计我国PH患者已超过500万人。PH是严重的心肺系统疾病,亟须寻找更安全、有效的临床治疗药物。研究显示,在扩血管、吸氧、利尿等常规西医治疗基础上,联合中药辅助治疗PH可提高临床疗效^[4]。

网络药理学是生物信息学和系统生物学等学科发展、融合的产物,能够通过建立生物系统网络进行有效的药物方案设计与研究^[5]。网络药理学具有系统性、整体性的分析特点,与中医药之整体观念、辨证论治观点相契合^[6]。李梢^[7]提出“网络靶标”(作用靶点)是探索中药复方网络药理学的切入点,通过构建病证与复方的生物分子网络,能够预测复方的有效成分和作用靶点,揭示方证之间的关联性与复方

的干预机制,指导临床用药。目前,利用网络药理学方法探索中药复方治疗PH作用机制的研究不断增加,其亦被证实为一种筛选中药及作用靶点的有力工具。本文针对基于网络药理学方法探讨中药复方治疗PH作用机制的研究进展进行综述。

1 PH的现代中医认识与治法

PH以胸闷、气短喘促、下肢浮肿等为主要临床表现,相当于中医之“肺胀”“喘证”“胸痹”等病证,其中以“肺胀”论述居多^[8]。《灵枢经》^[9]有云:“肺胀者,虚满而喘咳”,指出虚是肺胀发病的重要病理基础。《丹溪心法》^[10]曰:“肺胀而嗽,……此痰夹瘀血,碍气而病”,指出痰瘀互结、阻碍气机是肺胀的病机之一。现代中医学者对PH的病机及治疗原则进行了诸多阐述。颜乾麟教授指出,宗气为肺发挥生理功能的根本动力,宗气不足是PH病机之本,痰瘀阻滞为标,治疗以补益宗气治其本,宣肃肺气,兼以化痰,活血化瘀^[11]。王国斌教授认为PH与心、血、脉有关,其病机为心气亏虚、气血瘀阻、心脉不畅等,当治以补心血、益血气、通血脉之法^[12]。纵观古今医家的各种认

▲基金项目:上海市卫生健康委员会中医药科研项目(2024QN039);上海市长宁区卫生健康委员会青年课题(2023QN27);上海市长宁区卫生健康系统优秀青年人才培养“星云计划”立项项目(CNWJXY016);上海市长宁区卫健系统2024-2027年PI研究团队立项项目(PI202424)

第一作者简介:庄丽,博士,住院医师,研究方向为中医药治疗心肺系统疾病的基础及临床研究。

通信作者简介:赵玉红,硕士,主任医师,研究方向为心血管疾病的基础及临床研究。

识,PH的病机主要包括宗气不足、心肺气虚、血瘀及痰凝等,临床以益气、活血、化痰等为主要治法进行组方用药具有良好的临床疗效^[8,13],但仍需要进行更加科学的研究以阐释中药治疗PH的内在机制。

2 古代经典方剂治疗PH的网络药理学研究

2.1 葛根芩连汤

2.1.1 药物活性成分研究:李松林等^[14]运用网络药理学方法分析得到葛根芩连汤(由葛根、黄芩、黄连、甘草组成)治疗PH的主要活性成分有槲皮素、山柰酚、染料木黄酮、黄豆苷元、汉黄芩素。其中,槲皮素可改善PH大鼠模型的肺部炎症,减小肺小动脉厚度^[15],降低肺动脉收缩压,减轻右室肥厚程度^[16];山柰酚可抑制肺动脉平滑肌细胞(pulmonary arterial smooth muscle cells, PAMSCs)增殖,改善肺动脉压、肺血管重塑及右心室肥厚^[17];染料木黄酮和黄豆苷元作为雌激素的结构类似物,能够通过一氧化氮途径舒张肺动脉,改善慢性缺氧大鼠模型的肺动脉血管内皮功能障碍^[18];汉黄芩素具有抗炎、抗血管生成等作用,能抑制PAMSCs的增殖、迁移和表型转化^[19]。

2.1.2 药物靶点研究:李松林等^[14]运用网络药理学方法分析得出112个葛根芩连汤治疗PH的相关作用靶点,包括胰岛素、白细胞介素(interleukin, IL)-6、丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, AKT)1、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)A、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)3等。研究表明,高血糖与胰岛素抵抗可导致肺血管紧张性增高、血管内皮功能受损及肺血管重塑,加速PH的进展^[20]。IL-6在PH患者血清中升高,是PH炎症机制中的重要介质^[21]。Tang等^[22]发现,AKT1可促进缺氧诱导的PH肺血管重塑。Zhou等^[23]的研究表明,VEGFA与受体结合后可促进肺血管的巨噬细胞浸润,加速肺远端血管肌肉化,促进PH的发病。还有研究结果显示,MAPK3参与PH导致的细胞凋亡^[24]。

2.1.3 京都基因与基因组百科全书生物通路富集分析:李松林等^[14]的研究结果显示,葛根芩连汤治疗PH的京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)生物通路主要包括低氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)信号通路、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)信号通路、磷酸肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/AKT信号通路、Toll样受体信号通路等。HIF-1是缺氧条

件下的重要蛋白,可诱导细胞增殖和迁移、肺血管生成等,促进肺血管和右心室重塑^[25]。TNF信号通路介导炎症因子的释放,加重血管内皮损伤,与PH发病有关^[26]。PI3K/AKT信号通路参与细胞骨架重排、表型转换等过程,可影响PAMSCs的增殖与凋亡^[27]。Farkas等^[28]发现,降低Toll样受体3的表达水平,可促进血管内皮细胞凋亡及肺血管重塑。综上,葛根芩连汤可能通过调节细胞增殖及炎症等多种机制影响PH的发生与发展。

2.2 血府逐瘀汤

2.2.1 药物活性成分研究:Yu等^[29]利用网络药理学技术分析得到血府逐瘀汤(由柴胡、赤芍、红花、桃仁、川芎、生地黄、当归、甘草、枳壳、桔梗、牛膝组成)治疗PH的主要活性成分包括槲皮素、山柰酚、木犀草素、芒柄花黄素、汉黄芩素等。其中,木犀草素能保护肺血管内皮功能,降低平均肺动脉压,缓解右心室和肺血管重塑^[30];芒柄花黄素具有抑制血管生成、抗炎等活性,能显著改善PH大鼠模型血流动力学和肺血管形态的异常改变,发挥治疗PH的作用^[31]。

2.2.2 药物靶点研究:血府逐瘀汤治疗PH的作用靶点广泛,其中关键靶点包括AKT、雌激素受体 α 、90 kDa热休克蛋白 α A1、MAPK1、MAPK8等^[29]。Frumpp等^[32]指出,雌激素受体 α 具有保护内皮作用,可缓解PH的进展。有研究表明,PH患者肺组织中90 kDa热休克蛋白 α A1的表达上调^[33],优先在PH患者PAMSCs线粒体中积累,能够促进PH血管重塑^[34]。此外,MAPK1也参与PH肺血管重塑的发生与发展^[35]。MAPK8激活是缺氧诱导的PH肺血管重塑机制之一^[36]。

2.2.3 基因本体论生物过程与KEGG生物通路富集分析:Yu等^[29]发现,血府逐瘀汤治疗PH的靶点涉及对外源性刺激的反应、对氧化应激的反应、对活性氧的反应等生物过程,涉及的KEGG生物通路主要包括流体剪切应力、IL-17信号通路、TNF信号通路等多条通路。研究表明,延迟的剪切适应可促进剪切诱导的血管内皮损伤,是PH微血管内皮特有的功能障碍表现^[37]。Wang等^[38]发现,IL-17可介导肺动脉内皮细胞功能障碍,促进PAMSCs增殖。综上,血府逐瘀汤的多种有效成分能够通过保护内皮、抑制PAMSCs增殖等途径发挥治疗PH的作用。

2.3 补阳还五汤

2.3.1 药物活性成分研究:Chen等^[39]的网络药理学研究结果显示,补阳还五汤(由黄芪、当归、红花、桃仁、川芎、赤芍、地龙组成)治疗PH的主要活性成分为槲皮素、山柰酚、6-羟基山柰酚、槲皮万寿菊素、黄

芩素。氧化应激在PH进程中起关键作用^[40]。6-羟基山柰酚可清除游离基,具有较强的抗氧化活性^[41];槲皮万寿菊素是AKT的抑制剂,能减弱高糖诱导的血管平滑肌细胞增殖活性,并在G₁期阻止细胞周期进程^[42];黄芩素能通过抗炎、减轻氧化应激、抑制PASCs增殖发挥治疗PH的作用^[43]。

2.3.2 药物靶点研究:Chen等^[39]发现,AKT1、基质金属蛋白酶9、内皮型一氧化氮合酶(endothelial NO synthase, eNOS)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)等基因可能是补阳还五汤治疗PH的关键靶点。Galis等^[44]发现,基质金属蛋白酶9基因能够调节血管平滑肌细胞的迁移和增殖。eNOS是肺循环中一氧化氮的主要来源,而一氧化氮可诱导血管松弛,降低eNOS的表达可以减少肺血管中的一氧化氮信号传导,导致血管平滑肌张力增加,促进PH发展^[45]。此外,Yu等^[46]的研究证实,EGFR抑制剂达克替尼能够抑制缺氧诱导的PASCs细胞周期进程、增殖、迁移和自噬,从而抑制PH的发展。

2.3.3 基因本体论生物过程与KEGG生物通路富集分析:Chen等^[39]对补阳还五汤治疗PH的潜在关键靶点进行富集分析,发现这些靶点涉及的生物过程主要包括血管生成、平滑肌细胞增殖的正调控等,涉及的KEGG生物通路可能包括VEGF信号通路、PI3K/AKT信号通路、TNF信号通路、叉头框蛋白O(forkhead box O, FOXO)信号通路等。其中,FOXO转录因子是细胞增殖的关键调节因子,Savai等^[47]研究结果发现,在PH患者和PH大鼠模型的肺血管和PASCs中FOXO1表达下调,恢复FOXO1活性能逆转血管重塑和右心室肥大。综上,补阳还五汤可能是通过调节血管平滑肌细胞的增殖、凋亡和迁移等机制抑制PH的进展。

3 现代中药复方治疗PH的网络药理学研究

3.1 舒肺压方

3.1.1 药物活性成分研究:Zhang等^[48]的网络药理学研究结果显示,舒肺压方(由桔梗、丹参、红花、山茱萸组成)治疗PH的主要活性成分包括槲皮素、木犀草素、黄芩素、山柰酚、丹参酮II A和隐丹参酮等。其中,丹参酮II A可以通过影响钙离子内流与释放,调节缺氧条件下的肺血管收缩与舒张^[49],还可通过促进细胞凋亡、抑制炎症反应来减轻PH^[50];隐丹参酮具有抗炎、抗缺氧作用,能够降低缺氧低压环境下小鼠的平均肺动脉压,对PH具有治疗作用^[51-52]。

3.1.2 药物靶点研究:Zhang等^[48]发现,舒肺压方治疗PH的靶点主要包括前列腺素内过氧化物合酶2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、EGFR、AKT1、VEGFA和MAPK1等。其中,PTGS2是前列腺素生物合成的限速酶,能促进炎症细胞因子的产生^[53]。有学者发现,敲除PTGS2的小鼠在慢性缺氧环境下会发生更严重的PH,提示PTGS2在PH的发生、发展中具有重要作用^[54]。

3.1.3 基因本体论生物过程与KEGG生物通路富集分析:Zhang等^[48]通过对舒肺压方治疗PH的靶点进行富集分析发现,靶点涉及的生物过程主要包括对氧化应激的反应、对化学应激的细胞反应和上皮细胞增殖等,涉及的KEGG生物通路主要包括PI3K/AKT信号通路、IL-17信号通路、TNF信号通路、MAPK信号通路、HIF-1信号通路等。综上,舒肺压方主要通过抗PASCs增殖、扩张血管、抑制氧化应激、抗炎等机制发挥治疗PH的作用。

3.2 芪参益气方

3.2.1 药物活性成分研究:Wu等^[55]利用网络药理学方法构建芪参益气方(由黄芪、丹参、三七、降香组成)治疗PH的成分-靶标-通路网络图,其中槲皮素、芒柄花黄素和山柰酚可能是芪参益气方发挥作用的重要活性成分,这3种成分能够抑制肺血管重塑,抑制PH的发展。

3.2.2 药物靶点研究:芪参益气方治疗PH的作用靶点广泛,包括抑癌基因p53(tumor protein p53, TP53)、双微体同源基因2(mouse double minute 2, MDM2)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子1A(cyclin dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A)、癌基因MYC(myelocytomatosis oncogene, MYC)等^[55],这些靶点主要与细胞增殖、凋亡有关。有研究证实,TP53(编码p53抑癌蛋白)敲除小鼠在慢性缺氧环境中会出现更严重的PH,p53抑癌蛋白可能可以抑制缺氧导致的肺动脉重塑和PASCs增殖^[56-57]。MDM2以高亲和力结合p53抑癌蛋白,负调控其转录活性和稳定性^[58]。CDKN1A基因编码的p21^{WAF1/CIP1}蛋白可使细胞周期停滞^[59-60],进而抑制细胞增殖,在PH的肺血管重构中发挥保护作用^[61]。MYC及其下游通路的激活能够加速细胞周期进程,促进PASCs和肺血管内皮细胞增殖,推动PH肺血管病变的发生^[62]。

3.2.3 基因本体论生物过程与KEGG生物通路富集分析:Wu等^[55]发现,芪参益气方治疗PH的作用靶点主要涉及凋亡信号通路的调控、平滑肌细胞增殖的调控等生物过程,这些靶点主要富集在PI3K/AKT信

号通路、MAPK 信号通路、HIF-1 信号通路等。以上研究结果表明,芪参益气方能够通过调节细胞增殖、凋亡、细胞周期活性等途径,发挥多靶点、多通路治疗 PH 的作用。

3.3 芪蒴强心胶囊

3.3.1 药物活性成分研究:Han 等^[63]的网络药理学研究结果显示,芪蒴强心胶囊(由人参、黄芪、附子、红花、桂枝、丹参、泽泻、葶苈子、玉竹、陈皮、香加皮组成)治疗 PH 的主要活性成分为木犀草素、山柰酚、黄芩素、芒柄花黄素和槲皮素,这些成分具有抗炎、抑制血管重塑、保护肺血管等作用,能够有效治疗 PH。

3.3.2 药物靶点研究:Han 等^[63]发现,AKT1、原癌基因 JUN(Jun proto-oncogene, JUN)、MAPK1、TP53 可能在芪蒴强心胶囊治疗 PH 的中发挥关键作用,这些靶点通过调控细胞分化、增殖与凋亡,与肺血管重塑密切相关,参与 PH 的发生与发展过程。

3.3.3 基因本体论生物过程与 KEGG 生物通路富集分析:Han 等^[63]的研究结果显示,芪蒴强心胶囊治疗 PH 的靶点涉及的生物过程主要有对氧化应激的反应、对化学应激的细胞反应、对药物的反应等,KEGG 生物通路主要有 PI3K/AKT 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路、HIF-1 信号通路、高级糖基化终末产物-受体(advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGE-RAGE)信号通路等。其中多条信号通路与炎症反应关系密切。此外,AGE-RAGE 信号通路与多种过度增殖性疾病有关^[64]。RAGE 的激活可促进肺动脉中细胞外基质的沉积,加速缺氧诱导 PH 的发展^[65]。综上,芪蒴强心胶囊治疗 PH 的机制涉及抗炎、抑制血管重塑等多个方面。

4 小 结

治疗 PH 的中药复方药味不同,但多包含常见的活性成分,如槲皮素、山柰酚、黄芩素、汉黄芩素、木犀草素、芒柄花黄素等,其中以黄酮类化合物居多。中药复方主要通过干预 AKT1、MAPK1、VEGFA 等靶点,以及 PI3K/AKT 信号通路、HIF-1 信号通路、TNF 信号通路等信号通路,调控抗炎、改善血管重塑、保护肺血管等机制,发挥治疗 PH 的作用。但网络药理学在中药复方机制的研究中仍存在一些局限性,如缺少统一的中药成分专用数据库及筛选标准、中药活性成分数据尚不完善,忽略了中医学“君臣佐使”等

组方特点、计算机算法存在偏差等^[66-67]。今后还应不断完善相关数据库,加强数据算法的研发,提高与中医理论、实验验证的相互结合,推进网络药理学的发展,为中医药的研究与应用提供更加有力的支持。

参 考 文 献

- [1] Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2021, 385(25): 2361-2376.
- [2] Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(4): 306-322.
- [3] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612.
- [4] 解鑫隆,尹晓清,倪广生,等. 血府逐瘀胶囊联合西地那非治疗先天性心脏病术后肺动脉高压的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(1): 37-40.
- [5] Wang X, Wang ZY, Zheng JH, et al. TCM network pharmacology: a new trend towards combining computational, experimental and clinical approaches[J]. Chin J Nat Med, 2021, 19(1): 1-11.
- [6] 张雨,李恒,李克宁,等. 复方中药网络药理学研究进展[J]. 中成药, 2018, 40(7): 1584-1588.
- [7] 李梢. 网络靶标: 中药方剂网络药理学研究的一个切入点[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2017-2020.
- [8] 侯文文,曲妮妮. 中医药干预肺动脉高压的研究概况[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(2): 129-131.
- [9] 灵枢经[M]. 周鸿飞,李丹,点校. 郑州:河南科学技术出版社, 2017: 66.
- [10] 朱震亨,丹溪心法[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005: 84.
- [11] 刘珺,王博,颜琼枝,等. 颜乾麟教授从调补宗气法治疗原发性肺动脉高压经验[J]. 中国中医急症, 2016, 25(10): 1886-1887, 1910.
- [12] 谈佳玮,车志英,李顺景. 王国斌教授运用桃红四物汤加减治疗肺动脉高压经验[J]. 中医学报, 2016, 31(11): 1691-1694.
- [13] 刘爱华,王坚,朱梦婵,等. 中医药治疗肺动脉高压的研究[J]. 老年医学与保健, 2019, 25(5): 682-685.
- [14] 李松林,韩雪,李文娣,等. 葛根芩连汤治疗肺动脉高压的作用机制研究[J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版), 2021, 37(2): 131-138.
- [15] Rajabi S, Najafipour H, Jafarinejad Farsangi S, et al. Perillyl alcohol and quercetin ameliorate monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension in rats through PARP1-mediated miR-204 down-regulation and its downstream pathway[J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1): 218.

- [16] 张宁宁,邱奇,陈永锋,等.槲皮素可改善大鼠肺动脉高压:基于调控HMGB1/RAGE/NF- κ B通路[J].南方医科大学学报,2023,43(9):1606-1612.
- [17] Zhang X, Yang Z, Su S, et al. Kaempferol ameliorates pulmonary vascular remodeling in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension rats *via* regulating Akt-GSK3 β -cyclin axis[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 466: 116478.
- [18] Karamsetty MR, Klinger JR, Hill NS. Phytoestrogens restore nitric oxide-mediated relaxation in isolated pulmonary arteries from chronically hypoxic rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 297(3): 968-974.
- [19] Cui LD, Zeng ZM, Wang XY, et al. Deciphering the mechanism of wogonin, a natural flavonoid, on the proliferation of pulmonary arterial smooth muscle cells by integrating network pharmacology and *in vitro* validation [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(1): 555-570.
- [20] 郭凯,周尊海.高血糖和胰岛素抵抗在肺动脉高压中的研究进展[J].医学综述,2018,24(8):1590-1595.
- [21] Xu WJ, Wu Q, He WN, et al. Interleukin-6 and pulmonary hypertension: from physiopathology to therapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1181987.
- [22] Tang HY, Chen JW, Fraidenburg DR, et al. Deficiency of AKT1, but not AKT2, attenuates the development of pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(2): L208-L220.
- [23] Zhou WB, Liu KL, Zeng L, et al. Targeting VEGF-A/VEGFR2 Y949 signaling-mediated vascular permeability alleviates hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Circulation*, 2022, 146(24): 1855-1881.
- [24] Liu Y, Tang BL, Lu ML, et al. Astragaloside IV improves pulmonary arterial hypertension by increasing the expression of CCN1 and activating the ERK1/2 pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(5): 622-633.
- [25] 沈畅,艾可龙,胡长平.低氧诱导因子1信号通路调控低氧性肺动脉高压研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2023,28(1):114-120.
- [26] Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, et al. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. *Circ Res*, 2014, 115(1): 165-175.
- [27] Fan ZY, Li CY, Qin CY, et al. Role of the PI3K/AKT pathway in modulating cytoskeleton rearrangements and phenotype switching in rat pulmonary arterial vascular smooth muscle cells [J]. *DNA Cell Biol*, 2014, 33(1): 12-19.
- [28] Farkas D, Thompson AAR, Bhagwani AR, et al. Toll-like receptor 3 is a therapeutic target for pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(2): 199-210.
- [29] Yu X, Qin W, Cai H, et al. Analyzing the molecular mechanism of Xuefuzhuyu decoction in the treatment of pulmonary hypertension with network pharmacology and bioinformatics and verifying molecular docking [J]. *Comput Biol Med*, 2024, 169: 107863.
- [30] Ji L, Su S, Xin M, et al. Luteolin ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension *via* regulating HIF-2 α -Arg-NO axis and PI3K-AKT-eNOS-NO signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154329.
- [31] Wu YH, Cai CH, Yang LB, et al. Inhibitory effects of fomononetin on the monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(3): 1192-1200.
- [32] Frump AL, Yakubov B, Walts A, et al. Estrogen receptor- α exerts endothelium-protective effects and attenuates pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2023, 68(3): 341-344.
- [33] Wei RQ, Zhang WM, Liang Z, et al. Identification of signal pathways and hub genes of pulmonary arterial hypertension by bioinformatic analysis [J]. *Can Respir J*, 2022, 2022: 1394088.
- [34] Boucherat O, Peterlini T, Bourgeois A, et al. Mitochondrial HSP90 accumulation promotes vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(1): 90-103.
- [35] Guo MZ, Zhang MZ, Cao XP, et al. Notch4 mediates vascular remodeling *via* ERK/JNK/P38 MAPK signaling pathways in hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 6.
- [36] Jiang H, Niu Y, He Y, et al. Proteomic analysis reveals that Xbp1s promotes hypoxic pulmonary hypertension through the p-JNK MAPK pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(3): 1948-1963.
- [37] Szulcek R, Happé CM, Rol N, et al. Delayed microvascular shear adaptation in pulmonary arterial hypertension. role of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 cleavage [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(12): 1410-1420.
- [38] Wang L, Liu J, Wang W, et al. Targeting IL-17 attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension through downregulation of β -catenin [J]. *Thorax*, 2019, 74(6): 564-578.
- [39] Chen Y, Cui L, Wang C, et al. Ameliorative effects and mechanism of buyang huanwu decoction on pulmonary vascular remodeling: network and experimental analyses [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 4576071.
- [40] 张艳华,程江涛,胡宇才.氧化应激及其信号转导途径与肺动脉高压关系研究进展[J].心肺血管病杂志,2016,35(4):334-337.
- [41] Bumandorj B, Byambaakhuu N, 叶日贵,等.红花的抗氧化活性成分研究[J].内蒙古大学学报(自然科学版),2015,46(3):301-307.

- [42] Wang KK, Deng XJ, Shen ZH, et al. High glucose promotes vascular smooth muscle cell proliferation by upregulating proto-oncogene serine/threonine-protein kinase Pim-1 expression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(51):88320–88331.
- [43] Cui L, Yuan T, Zeng Z, et al. Mechanistic and therapeutic perspectives of baicalin and baicalein on pulmonary hypertension: a comprehensive review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151:113191.
- [44] Galis ZS, Johnson C, Godin D, et al. Targeted disruption of the matrix metalloproteinase-9 gene impairs smooth muscle cell migration and geometrical arterial remodeling [J]. *Circ Res*, 2002, 91(9):852–859.
- [45] Lázár Z, Mészáros M, Bikov A. The nitric oxide pathway in pulmonary arterial hypertension: pathomechanism, biomarkers and drug targets[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(42):7168–7188.
- [46] Yu X, Zhao X, Zhang J, et al. Dacomitinib, a new pan-EGFR inhibitor, is effective in attenuating pulmonary vascular remodeling and pulmonary hypertension [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 850:97–108.
- [47] Savai R, Al-Tamari HM, Sedding D, et al. Pro-proliferative and inflammatory signaling converge on FoxO1 transcription factor in pulmonary hypertension [J]. *Nat Med*, 2014, 20(11):1289–1300.
- [48] Zhang Z, Wang X, Wang S, et al. Network pharmacology and molecular docking analysis of Shufeiya recipe in the treatment of pulmonary hypertension [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022:7864976.
- [49] Wang J, Dong MQ, Liu ML, et al. Tanshinone II A modulates pulmonary vascular response to agonist and hypoxia primarily via inhibiting Ca²⁺ influx and release in normal and hypoxic pulmonary hypertension rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 640(1–3):129–138.
- [50] Bao YR, Chen JW, Jiang Y, et al. Sodium tanshinone II sulfonate ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:687.
- [51] Li XX, Zheng X, Liu Z, et al. Cryptotanshinone from *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danshen) inhibited inflammatory responses via TLR4/MyD88 signaling pathway [J]. *Chin Med*, 2020, 15:20.
- [52] Wang YF, Duo DL, Yan YJ, et al. Extract of *Salvia przewalskii* repair tissue damage in chronic hypoxia maybe through the RhoA-ROCK signalling pathway [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(3):432–439.
- [53] Rumzhum NN, Ammit AJ. Cyclooxygenase 2: its regulation, role and impact in airway inflammation [J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(3):397–410.
- [54] Xing YJ, Zhao S, Wei QX, et al. A novel piperidine identified by stem cell-based screening attenuates pulmonary arterial hypertension by regulating BMP2 and PTGS2 levels [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(4):1702229.
- [55] Wu PL, Xie XN, Chen MY, et al. Elucidation of the mechanisms and molecular targets of Qishen Yiqi formula for the treatment of pulmonary arterial hypertension using a bioinformatics/network topology-based strategy [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2021, 24(5):701–715.
- [56] Mouraret N, Marcos E, Abid S, et al. Activation of lung p53 by nutlin-3a prevents and reverses experimental pulmonary hypertension [J]. *Circulation*, 2013, 127(16):1664–1676.
- [57] Mizuno S, Bogaard HJ, Kraskauskas D, et al. p53 gene deficiency promotes hypoxia-induced pulmonary hypertension and vascular remodeling in mice [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 300(5):L753–L761.
- [58] Vassilev LT, Vu BT, Graves B, et al. *In vivo* activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2 [J]. *Science*, 2004, 303(5659):844–848.
- [59] el-Deiry WS, Tokino T, Velculescu VE, et al. WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression [J]. *Cell*, 1993, 75(4):817–825.
- [60] Harper JW, Adami GR, Wei N, et al. The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases [J]. *Cell*, 1993, 75(4):805–816.
- [61] Kanno S, Wu YJ, Lee PC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor preserves p21 and endothelial nitric oxide synthase expression in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats [J]. *Circulation*, 2001, 104(8):945–950.
- [62] Steiner MK, Syrkin OL, Kolliputi N, et al. Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension [J]. *Circ Res*, 2009, 104(2):236–244.
- [63] Han X, Li C, Yang P, et al. Potential mechanisms of Qili Qiangxin capsule to prevent pulmonary arterial hypertension based on network pharmacology analysis in a rat model [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(8):453.
- [64] Sakaguchi M, Murata H, Yamamoto KI, et al. TIRAP, an adaptor protein for TLR2/4, transduces a signal from RAGE phosphorylated upon ligand binding [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8):e23132.
- [65] Jia DL, He YH, Zhu Q, et al. RAGE-mediated extracellular matrix proteins accumulation exacerbates HySu-induced pulmonary hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(6):586–597.
- [66] 杨长睿, 焦华琛, 李运伦, 等. 基于网络药理学的中药复方治疗高血压病研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(2):72–77.
- [67] 谢成志, 任建勋. 中药及复方功效的网络药理学研究与思考 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(1):198–207.

(收稿日期:2025-02-14 修回日期:2025-04-17)