

基于网络药理学探究龙血竭对原发性高血压食蟹猴血压和生化指标的影响

方雪湾¹, 钟建雄^{1,2,*}, 岳桂华³, 林发全⁴, 熊万娜³, 黎芳^{1,5}, 梁健钦^{1,5,6*}

(1. 广西中医药大学, 广西南宁 530001; 2. 梧州市人民医院, 广西梧州 543000; 3. 广西卫生职业技术学院, 广西南宁 530023; 4. 广西医科大学第一附属医院, 广西南宁 530021; 5. 广西中医药大学中药制剂共性技术研发重点实验室, 广西南宁 530001; 6. 广西优势中成药与民族药开发工程技术研究中心, 广西南宁 530001)

摘要: 目的 基于网络药理学探究龙血竭对原发性高血压 (EH) 食蟹猴血压和生化指标的影响。方法 取 EH 食蟹猴 16 只, 随机分成龙血竭高剂量组 (0.72 g/kg)、龙血竭低剂量组 (0.18 g/kg)、卡托普利阳性对照组 (7.52 mg/kg) 和模型组, 以正常血压食蟹猴为空白对照组, 灌胃给药 4 周, 观察给药前后血压以及血小板、凝血酶原时间的变化情况。通过 TCMS 和 PubMed 数据库搜索 CDB 成分, 结合 CNKI 及 NCBI 收录的龙血竭主要化学成分, 确定化合物成分。通过 DRAR-CPI 数据库预测成分靶点; 通过 TTD 数据库搜索疾病靶点并筛选得到疾病靶点, 利用 String 数据库及 Cytoscape 对靶点进行 KEGG、GO 及网络互作分析和网络可视化分析。**结果** 给药后龙血竭高剂量组可降低收缩压 ($P < 0.01$)、舒张压 ($P < 0.05$), 龙血竭低剂量组未显示降低舒张压作用 ($P > 0.05$); 龙血竭高剂量组给药后第 3、4 周抑制血小板 ($P < 0.05$); CDB 对活化部分凝血酶原时间具有缩短作用 ($P < 0.05$)。筛选得到 18 个化合物、116 个成分靶点、46 个疾病靶点。GO 分析发现龙血竭在防治 EH 上与血液循环、血压调节、循环系统中的血管过程、对脂质的反应及对有机环状化合物的响应等生物过程相关; 与分子换能器活性、信号受体活性、核受体活性等分子功能有关; KEGG 分析结果靶点主要富集在神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、肾素分泌、内分泌抵抗及代谢途径等通路及途径上。**结论** 龙血竭对 EH 食蟹猴具有降压作用, 抑制高血压状态下的血小板聚集, 缩短高血压状态下活化部分凝血酶原时间。其降压作用可能与 AVPR1A、GATM、F7 等靶点, 调控钙信号通路、神经活性配体-受体相互作用等通路有关。

关键词: 龙血竭; 食蟹猴; 原发性高血压; 血小板; 活化部分凝血酶原时间; 网络药理学

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2021)04-1058-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.04.044

原发性高血压 (essential hypertension, EH) 是一种常见的心血管系统疾病, 临床表现以体循环动脉压升高为主, 可诱发及促进冠状动脉粥样硬化、脑血管意外、心肌梗死等病的发生, 具有患病率高、并发症多的特点, 中医认为 EH 属“中风”“头痛”“眩晕”等范畴。课题组通过流行病学调查方法分析 632 例高血压病患者的中医症状与证候要素的相关性, 发现高血压病的中医证候要素分布中痰证占 47.9%^[1], 在另外一项调查中^[2] 发现痰湿质、湿热质、血瘀质 3 种体质体现出 EH 患者的民族差异性, 可见血瘀是高血压患者一个重要证型。因此, 中西医结合治疗高血压可从改善靶器官微循环着手, 活血化瘀在治疗中具有重

要意义^[3], 临床发现活血化瘀方法治疗 EH 获得良好疗效^[4-5]。龙血竭是从植物剑叶龙血树 *Dracaena cochinchinensis* (Lour.) S. C. Chen 的含脂木材中提取得到的树脂^[6], 是传统名贵中药和壮药, 具有抗血栓、抗炎、抗菌、活血、止血、活血化瘀等作用^[7-11]。课题组^[12]证实龙血竭还有降压作用。本文考察龙血竭对 EH 食蟹猴血压及血小板、凝血酶的影响, 评价龙血竭的降压作用和对凝血的影响, 最后借助网络药理学方法, 构建成分靶点、EH 疾病靶点的互作网络, 挖掘 EH 的发病机制, 预测龙血竭的药理作用和机理, 预测龙血竭治疗 EH 的化学成分、作用靶点和作用通路, 以期龙血竭的药效物质研究提供基础, 同时为

收稿日期: 2020-03-04

基金项目: 国家自然科学基金 (81960872); 广西自然科学基金项目 (2017GXNSFAA198078); 广西科技基地和人才专项 (桂科 AD20238058); 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目 (2019KY0319); 广西中药制剂共性技术研发重点实验室项目 (桂高实 zyzj201501002, ZJGX2016002)

作者简介: 方雪湾 (1994—), 女 (壮族), 硕士, 从事中药新药开发工作。Tel: 18277686617, E-mail: 794844945@qq.com

* **通信作者:** 钟建雄 (1980—), 男, 副主任药师, 从事药物新剂型、新制剂研发工作。Tel: 13878467596, E-mail: 33122460@qq.com
梁健钦 (1977—), 男, 博士, 研究员, 从事药物改性与新药开发工作。Tel: 15977775577, E-mail: 80004622@qq.com

后续作用机制的验证实验提供的理论依据,对龙血竭药理作用的发现以及新药研发具有重要意义。

1 材料

1.1 药物 龙血竭(广西中医药大学制药厂,批号20150301);卡托普利片(湖南湘雅制药有限公司,批号1511111)。

1.2 仪器 日立7600-020全自动生化分析仪(日本日立公司);ST16R型台式低速离心机(美国Thermo公司);MDF-UT386S型-80℃超低温冰箱(日本SANYO公司);Dash 2500监护仪[通用电气医疗系统(中国)有限公司]。

1.3 动物 EH食蟹猴(符合WHO-ISH《高血压治疗指南》公布的诊断标准:收缩压 ≥ 140 mmHg和/或舒张压 ≥ 90 mmHg)、正常血压食蟹猴,均由广西南宁灵康赛诺生物科技有限公司提供,动物使用许可证号SYXK(桂)2014-0004。

1.4 数据库及软件 TCMSp数据库(<http://isp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)、PubChem Compound数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、TTD数据库(<https://db.idrblab.org/ttd/>)、String数据库(version 11.0, <https://string-db.org/>)、Drugbank数据库(version 5.1.1, <https://www.drugbank.ca/>)、UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)、DRAR-CPI数据库(<http://cpi.bio-x.cn/>)、PubMed数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)、CNKI数据库(<http://www.cnki.net>)、GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)、MalaCards数据库(<https://www.malacards.org/>)、RCSB PDB(<https://www.rcsb.org/>)、Venny2.1.0(<https://bioinfopg.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)、Cytoscape(version 3.7.2)、SPSS(version 17.0)。

2 方法

2.1 EH食蟹猴入选 入选EH模型的食蟹猴须同时满足以下条件(1)非同日连续6d测得平均血压 $\geq 140/90$ mmHg;(2)剔除继发性高血压的、EH并发其他疾病的、现仍服用药物或服药后未过洗净期的、不配合血压检测的。最终,从324只成年食蟹猴中筛选得到16只EH食蟹猴,雄性14只、雌性6只,年龄(18.8 \pm 3.7)岁,体重(7.9 \pm 1.9) kg。

2.2 动物分组与给药 EH食蟹猴随机分为龙血竭高剂量组(0.72 g/kg)、龙血竭低剂量组(0.18 g/kg)、卡托普利阳性对照组(7.52 mg/kg)和模型组,每组4只,正常血压食蟹猴4只(雄、雌各半)为空白对照组,各组均自由进食、饮水,环境温度20~25℃,相对湿度40%~60%。除空白对照组、模型组灌胃给予安慰剂(由食用色素、水调配至颜色与CDB相近,即得)外,其他各组灌胃给予相应药物,每天1次、每周连续给药6d,4周为1个疗程,共4个疗程。

2.3 指标测定 在食蟹猴清醒状态下测定收缩压、舒张

压,连续6次取平均值,隔1d测定1次,比较组间及治疗前后血压的变化情况。在食蟹猴空腹状态下,分别于给药治疗前、每周最后1次给药后2h抽取血静脉血各8 mL,采用全自动生化分析仪检测血小板和凝血酶原时间。

2.4 统计学分析 数据采用($\bar{x}\pm s$)表示,采用SPSS 17.0软件进行分析,组间采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2.5 龙血竭化学成分及其作用靶点分析 龙血竭包含多种化合物,主要包括黄酮类、查耳酮类、多聚查耳酮类、黄烷类、高异黄酮类、色原酮类、简单酚类、甾体皂苷类、三萜类、脂肪醇及其酯类等^[13-14],通过TCMSp和PubMed等数据库搜索龙血竭成分,结合CNKI及NCBI文献报道的龙血竭主要化学成分,通过TCMSp、ChemSpider、PubChem等数据库进行化合物结构确证,最后以TCMSp数据库中化合物的口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 ^[15]以及Lipinski原则^[16]为标准,筛选得出目标化合物,保存为mol2格式文件,导入DRAR-CPI数据库预测成分靶点。以 Z' -score <-1.0 为标准^[17]筛选出各成分对应的靶蛋白。使用UniProt及RCSB PDB数据,把PDB ID及对应的靶蛋白转换成对应的基因名称(gene name),即靶点。若PDB ID对应多个基因,则核对相对应的靶蛋白进行选择基因,确保靶蛋白和基因名一一对一,并去除查找不出结果的PDB ID及对应蛋白,汇总去重,最终得到成分靶点。

2.6 EH疾病靶点分析 以“essential hypertension”为关键词在TTD中进行检索,使用UniProt数据库对TTD中获取的疾病靶点进行认证,去除搜索结果为非“homo sapiens (Human)”的靶点及蛋白名和靶基因名(target Name)不一致靶点,最终获得EH病症靶点。

2.7 KEGG、GO富集分析和关联的疾病分析 将靶点导入String数据库,进行KEGG、GO富集分析。提取前10条信号通路,分别采用MalaCards数据库进行相关疾病分析,对每条通路搜索结果的前200个疾病进行汇总统计,得到相关性最大的前10种疾病。

2.8 网络可视化 Cytoscape构建可视化网络。节点的大小由degree决定,degree越大,节点越大;节点颜色由聚类系数决定,颜色相近的节点为同一类。

3 结果

3.1 组间收缩压、舒张压的比较 在收缩压比较方面:(1)给药前,各组与空白对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),说明入选的EH食蟹猴的收缩压高于普通食蟹猴的;(2)给药后,与模型组比较,卡托普利阳性对照组、龙血竭高剂量组收缩压降低($P<0.05$),龙血竭低剂量组未显示降低收缩压的作用($P>0.05$)(3)给药前后,龙血竭低剂量组组间均无统计学意义($P>0.05$)。在舒张压比较方面:(1)给药前,各组与空白对照组比较有统计学意义($P<0.05$),说明入选的EH食蟹猴的舒张压高于普通食蟹猴的舒张压;(2)给药后,与模型组相比,

卡托普利阳性对照组、龙血竭高剂量组可降低舒张压 ($P < 0.05$)，但龙血竭低剂量组未显示降低舒张压作用 ($P > 0.05$)。因此，龙血竭具有降低 EH 食蟹猴收缩压、舒张压的作用。见表 1。

表 1 龙血竭对 EH 食蟹猴血压的影响 ($\bar{x} \pm s, n=4, 1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$)

组别	收缩压/舒张压	给药前/mmHg	给药后/mmHg			
			1周	2周	3周	4周
空白对照组	收缩压	120±4.4	114±1.5	105±1.2	115±2.1	108±2.6
	舒张压	59±2.3	55±1.2	52±1	58±1.5	53±1.3
模型组	收缩压	147±10.3*	146±9.6**	148±8.7**	150±7.5**	145±7.4**
	舒张压	75±7*	78±7.6**	73±6.1**	77±8.4**	76±9.2**
龙血竭低剂量组	收缩压	144.5±12.4*	137.8±16.5*	139.5±11.8*	138.8±13.8*	140.8±13.6*
	舒张压	74±8.5*	72±12.9*	69.8±8.5*	70.3±9.8*	72.8±11.5**
龙血竭高剂量组	收缩压	140±2.6*	125.8±6.99* ^Δ	124.0±6.3* ^Δ	126.8±5.8* ^Δ	126±8.1* ^Δ
	舒张压	68.5±3.1*	62.5±3.4* ^Δ	61.3±3.9* ^Δ	61.3±3.2* ^Δ	62±4.7* ^Δ
卡托普利阳性对照组	收缩压	144.5±3.1*	122.5±4.0* ^Δ	122.8±7.6* ^Δ	114.5±9.1 ^Δ	116.8±11.3* ^Δ
	舒张压	70±6.1*	58.8±3.3 ^Δ	60.3±4.7 ^Δ	56±4.1 ^Δ	58.8±6.8 ^Δ

注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,^Δ $P < 0.05$,^{ΔΔ} $P < 0.01$ 。

3.2 组间血小板计数的比较 龙血竭低剂量组对血小板计数没有影响 ($P > 0.05$)，龙血竭高剂量组在给药后第 3、4 周血小板计数水平降低 ($P < 0.05$)，说明龙血竭对血小板

表 2 龙血竭对 EH 食蟹猴血小板数量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

组别	给药前/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	给药后/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)			
		1周	2周	3周	4周
龙血竭低剂量组	340.1±80.9	355.5±97.3	244.1±63.7	378.3±77.8	279.0±108.7
龙血竭高剂量组	370.2±74.2	375.4±56.4	354.4±78.3	279.2±48.9*	264.7±30.8*

注:与给药前比较,* $P < 0.05$ 。

3.3 组间活化部分凝血酶原时间的比较 龙血竭低剂量组在给药后第 2、3 周，龙血竭高剂量组在第 3、4 周，缩短活化部分凝血酶时间 ($P < 0.05$)。以上说明，CDB 可缩

表 3 CDB 对 EH 食蟹猴活化部分凝血酶时间的影响 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

组别	给药前/s	给药后/s			
		1周	2周	3周	4周
龙血竭低剂量组	23.5±1.2	22.5±1.0	20.2±1.4*	20.6±1.0*	22.9±1.5
龙血竭高剂量组	24.0±0.3	23.2±1.7	23.7±1.0	20.9±0.9*	21.5±0.8*

注:与给药前比较,* $P < 0.05$ 。

3.4 EH 疾病靶点及发病机制分析 通过 TTD 数据库搜索得到 76 个疾病靶点，经筛选得出 EH 疾病靶点 46 个，包括 ACE、ADRA1B、ADRB2、ADRB3、AVPR1A、EDNRA、PTGIR、REN 等。如图 1 所示，疾病靶点网络由 46 个节点及 207 条边组成，平均节点度为 9，平均局部聚类系数为 0.599。GO 分析发现 EH 与血液循环、血管直径的调节、血压调节、化学信号介导的系统性动脉血压调节、第二信使介导的信号转导等 412 个生物过程相关；与 G 蛋白偶联受体活性、信号受体活性、跨膜信号受体活性、G 蛋白偶联受体活性、肾上腺素能受体活性等 51 个分子功能有关。KEGG 分析结果显示疾病靶点主要富集在神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、cGMP-PKG 信号通路、肾素分泌、血管平滑肌收缩等 29 条通路或途径上，即 EH 发病与上述通路异常有关。

3.5 CDB 的主要成分、作用靶点和疾病 经筛选得出 18 个化合物，分别是龙血素 A、龙血素 B、龙血素 C、龙血素 D、2'-甲氧基异甘草素、2,4,4'-三羟基二氢查耳酮、刺

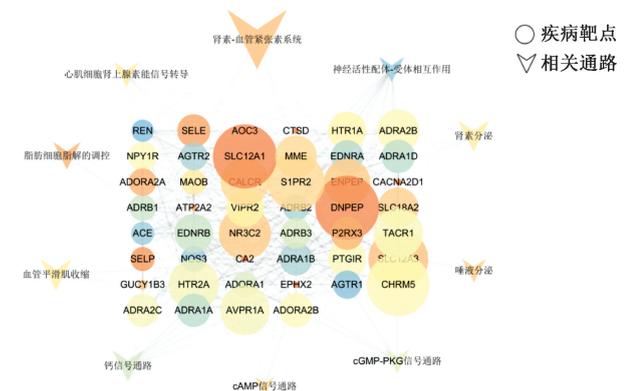


图 1 疾病靶点-通路网络图

甘草查耳酮、剑叶龙血素 A、剑叶龙血素 B、剑叶龙血素 C、7,4'-二羟基黄酮、7,4'-二羟基黄烷、7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷、甘草素、异甘草素、Farnisin、Broussin、柑橘素，成分作用靶点 116 个。GO 分析发现 CDB 主要成分与代谢过程、对化学物质的反应、对有机环状化合物的

响应、对脂质的反应、有机氮化合物代谢过程等 1 052 个生物过程相关；与催化活性、类固醇激素受体、核受体活性、离子结合、转移酶活性等 129 个分子功能有关。KEGG 分析结果显示成分靶点主要富集在癌症的途径、代谢途径、内分泌抵抗、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性、MAPK 信号通路、

补体与凝血级联等 152 条通路或途径上，即龙血竭主要成分通过调节上述通路治疗系列疾病。对排名前 10 的通路进行分析，发现龙血竭可能作用的疾病分别是血管疾病、高血糖、心脏病、肝病、缺血、白血病、癌症、胰岛素样生长因子 I 缺乏症、肝病及细胞因子缺乏症等。见图 2。

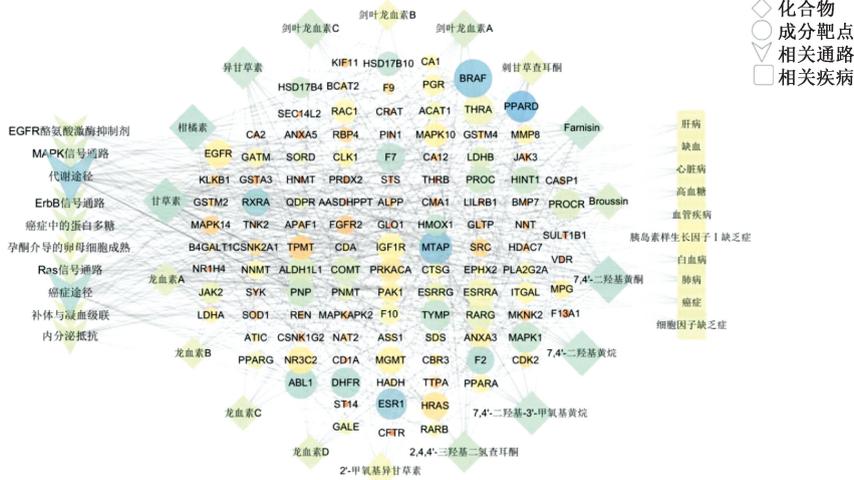


图 2 龙血竭的“成分-靶点-通路-疾病”网络图

3.6 龙血竭对 EH 的作用机制分析 将化学成分靶点及疾病靶点汇总去重得汇总靶点 158 个，二者共同靶点为 4 个，利用 Venny 2. 1. 0 绘制疾病靶点及成分靶点韦恩图，如图 3 所示。将 158 个靶点导入 String 数据库建立蛋白互作关系，并将结果导入 Cytoscape 构建互作网络图（图 4），由 158 个节点及 750 条边组成，平均节点度为 9. 49，平均局部聚类系数为 0. 445。GO 分析结果显示龙血竭可调节血液循环、对化学物质的反应、对刺激的反应、对含氧化合物的反应、血管直径的调节等 1 262 个生物过程，以及分子功能与催化活性、分子换能器活性、信号受体活性、类固醇激素受体、核受体活性等 158 个分子功能。KEGG 分析结果显示龙血竭

可调控神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、癌症的途径、cGMP-PKG 信号通路、cAMP 信号通路等 158 条通路，可能通过调节上述生物过程及通路防治 EH。

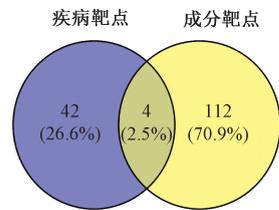


图 3 疾病靶点-成分靶点韦恩图

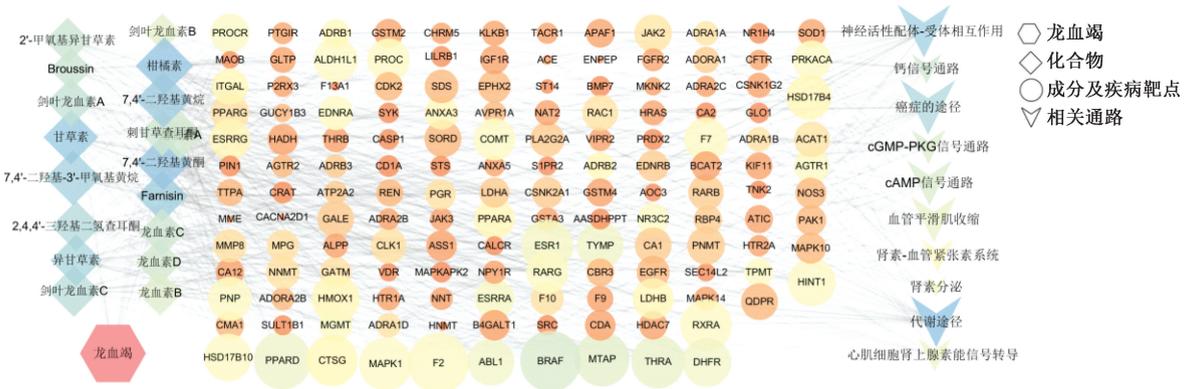


图 4 龙血竭影响 EH 的“成分-靶点-通路”网络图

4 讨论

心血管疾病的治疗成为当今中、西医学界的研究热点。治疗高血压病的西药甚多，作用靶点明确，降压速度较快，但副作用相对较大。中药治疗高血压方面，降压幅度虽不及西药，但其作用持久。许多中药及复方制剂被证实可以减轻患者左室肥厚，具有在降压的同时影响血液流变学和

脂质代谢，从而降低冠心病患病率，减少靶器官的损害，中药对于高血压病的长期防治是重要的^[19]。

血瘀是高血压患者重要证型。研究表明，高血压患者中血瘀者约占 76. 7%，且各期均出现不同程度的血瘀证候，并以 III 期>II 期>I 期为趋势，血瘀证贯穿于高血压病的始终^[20]。如前所述，课题组发现高血压病的中医证候要素分

布中瘀证占 47.9%^[1]，且发现痰湿质、湿热质、血瘀质 3 种体质体现出 EH 患者的民族差异性^[2]。因此，中西医结合治疗高血压的方法之一是活血化瘀法。传统的活血化瘀中药或复方的确显示一定降压作用^[21-23]，其机制大多有扩张血管、改善微循环^[24]、降低血栓素、升高前列腺素水平^[25]、降低血管紧张素^[26]等。本实验分别给予龙血竭、卡托普利，考察龙血竭对 EH 食蟹猴血压的影响，证实龙血竭对 EH 食蟹猴有降血压作用，作用大小与剂量有关。

EH 与血液微循环功能障碍密切相关，可能伴随血管内皮损伤。血液微循环功能障碍会导致血管和微血管受损，导致血液中的血小板聚集增加，同时血管内皮损伤的加剧会导致凝血功能出现问题。本实验证实了龙血竭对 EH 食蟹猴血小板有抑制作用，并可缩短活化部分凝血活酶时间，具有活血化瘀作用。

EH 食蟹猴的动物实验中观察到龙血竭可以降血压，但是考虑到龙血竭是一种中药提取物，其降压的成份有效和作用靶点尚未清楚。因此，在药效的基础上，本文进一步借用网络药理学研究方法，通过网络对生物系统进行分析，构建药物-靶点-疾病网络互作图，具有系统性、整体性，能较好地对 CDB 的作用机理进行初步预测。本文采用网络药理对 CDB 中的已知成份及作用靶点进行分析，发现龙血竭可治疗包括心血管在内的多种疾病，这与龙血竭的“活血化瘀”功效一致。通过 GO 分析和 KEGG 通路分析，又发现龙血竭可能通过对 AVPR1A、GATM、F7 等靶点，参与调节血液循环、循环系统中的血管过程、对脂质的反应、调节血压等，参与肾素分泌、钙信号通路、神经活性配体-受体相互作用等信号通路的调控。

综上所述，龙血竭对 EH 食蟹猴具有降压作用，抑制高血压状态下的血小板聚集，缩短高血压状态下活化部分凝血酶原时间。龙血竭降压作用可能通过作用于 AVPR1A、GATM、F7 等靶点，调控钙信号通路及神经活性配体-受体相互作用等通路或途径有关。龙血竭的药理作用体现了 CDB 治疗 EH 的“多成分-多靶点-多通路”的作用特点，从理论层面整体解释了龙血竭影响血压的机理，但其有效成份、作用靶点和通路仍需进一步验证。

参考文献:

[1] 贾 微, 郭超峰, 杨小英, 等. 632 例高血压病中医症状与证候要素的相关性研究[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(11): 2-3.

[2] 陈春玲, 蔡 涛, 李玉华, 等. 基于 Logistic 回归分析 600 例广西壮族、汉族原发性高血压患者中医体质分布规律[J]. 河北中医, 2019, 41(5): 679-683.

[3] 朱丹丹, 陈利国. 高血压血瘀证研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(10): 1351-1354.

[4] 李 琳, 黄 力. 中医药治疗原发性高血压病的现代研究进展[J]. 中华高血压杂志, 2006, 14(6): 429-431.

[5] 曹宏尚, 陈 斌. 活血化瘀法治疗糖尿病合并高血压 33 例[J]. 陕西中医, 2009, 30(2): 149-150.

[6] Yi T, Chen H B, Zhao Z Z, et al. Comparison of the chemical profiles and anti-platelet aggregation effects of two " Dragon's Blood" drugs used in traditional Chinese medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(2): 796-802.

[7] 张庆云, 朱 辉, 陈红英, 等. 龙血竭研究进展[J]. 武警医学院学报, 2004, 13(1): 69-71.

[8] 袁勤洋, 曲彩红, 刘长利. 龙血竭的现代临床应用[J]. 中成药, 2012, 34(12): 2414-2417.

[9] 师梅梅, 杨建雄. 龙血竭胶囊的体外抗氧化研究[J]. 中成药, 2007, 29(11): 1591-1594.

[10] 陈 素, 吴水才, 曾 毅, 等. 龙血竭总黄酮抗炎镇痛作用及其镇痛机制探讨[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(5): 1030-1032.

[11] 钟 蕾. 龙血竭止血活血双向调节作用机制及质量评价研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2004.

[12] 钟建雄. 龙血竭固体分散体与包合物的制备、表征及对原发性高血压食蟹猴的影响[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.

[13] 苏小琴, 李曼曼, 顾宇凡, 等. 龙血竭酚类成分研究[J]. 中草药, 2014, 45(11): 1511-1514.

[14] 龚韦凡. 龙血竭药材质量标准及镇痛活性的研究[D]. 武汉: 中南民族大学, 2018.

[15] Ahmed S S, Ramakrishnan V. Systems biological approach of molecular descriptors connectivity: Optimal descriptors for oral bioavailability prediction[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40654.

[16] 杨二冰, 李正名. 药物分子设计中的 Lipinski 规则[J]. 化学通报, 2006, 69(1): 16-19.

[17] 刘志强, 王博龙. 基于网络药理学探讨白花蛇舌草主要成分的抗癌机制[J]. 中成药, 2018, 40(8): 1827-1832.

[18] 向金莲, 程 睿, 张路哈. 血竭的活血和止血作用研究[J]. 华西药理学杂志, 2000, 15(6): 430-431, 434.

[19] 沈北华. 45 例原发性高血压病中西医结合治疗临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(22): 109-110.

[20] 高 辉. 活血化瘀防治高血压的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2002, 11(20): 2076-2078.

[21] 成 俊, 陈梅晞, 李艳红, 等. 银杏叶提取物对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并高血压大鼠血压的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(3): 324-328.

[22] 张福利, 曹 味, 马伯艳, 等. 化痰温胆汤对代谢综合征大鼠血脂、血压及脂肪细胞因子的干预作用[J]. 中医药信息, 2011, 28(6): 58-60.

[23] 周 楠, 吕延英, 王红英, 等. 肾康注射液对高血压肾损害大鼠血压及相关指标的影响[J]. 西安交通大学学报, 2015, 36(1): 121-125.

[24] 沈北华. 45 例原发性高血压病中西医结合治疗临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(22): 109-110.

[25] 及时雨, 齐平建. 吴茱萸次碱对高血压大鼠血压的影响及作用机制[J]. 中国生化药物杂志, 2012, 33(3): 237-240.

[26] 凌 冰, 哈木拉提, 刘晓燕, 等. 金鸡菊提取物对肾性高血压大鼠肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(10): 1448-1452.