

基于网络药理学与动物实验探究菊花干预盐敏感性高血压的潜在作用机制

李雨晨¹, 韩洋洋², 白莹², 陈向波^{1,2}, 武利梅¹, 杨鹏飞³, 牟建军³, 田中民^{1,3*}

(1. 西安交通大学生命科学与技术学院, 陕西西安 710049) (2. 清涧县人民医院内科, 陕西榆林 718300)

(3. 西安交通大学第一附属医院心血管内科, 陕西西安 710049)

摘要: 盐敏感性高血压 (Salt-Sensitive Hypertension, SSH) 发病率高、治疗率低, 菊花是一种经典的药食同源药材, 为了研究菊花对盐敏感性高血压的干预作用, 本研究通过网络药理学方法筛选菊花与 SSH 的交集靶点, 构建蛋白质相互作用网络, 并进行 GO 功能分析与 KEGG 通路富集分析、分子对接与分子动力学模拟。动物实验选用 Dahl 盐敏感 (Dahl Salt-Sensitive, SS) 大鼠, 高盐饮食建立 SSH 动物模型, 菊花水提取物干预 30 d, 监测血压及体重。网络药理学筛选出 26 个菊花与 SSH 的交集靶点, 核心靶点包括前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、诱导型一氧化氮合酶 (NOS2) 等。GO 分析提示菊花主要参与类固醇代谢等生物过程, KEGG 富集分析表明其可能通过类固醇激素生物合成、代谢通路等多途径发挥降压作用。分子对接与分子动力学模拟进一步提示 PTGS2 与香叶木素 (Diosmetin) 等化合物能稳定且紧密地结合。动物实验证实菊花干预能显著降低 SS 大鼠血压以及尿蛋白/肌酐, 发挥改善盐敏感性高血压的疗效, 为后续菊花在盐敏感性高血压中的应用提供了理论基础。

关键词: 菊花; 盐敏感性高血压; 网络药理学; 分子对接; 分子动力学模拟

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2027.7.0738

Potential Mechanisms of *Chrysanthemum* in Intervening Salt-Sensitive Hypertension Based on Network Pharmacology and Animal Experiments

LI Yuchen¹, HAN Yangyang², BAI Ying², CHEN Xiangbo^{1,2}, WU Limei¹, YANG Pengfei³, MU Jianjun³,
TIAN Zhongmin^{1,3*}

(1.College of Life Sciences and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China) (2.Qingjian County People's Hospital, Yulin 718300, China) (3.The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

Abstract: Salt-sensitive hypertension (SSH) has a high prevalence and a low treatment rate, and *Chrysanthemum* is a typical medicinal herb that is also used as a food. To investigate the therapeutic effects of *Chrysanthemum* on salt-sensitive hypertension, this study used network pharmacology methods to screen for common targets between *Chrysanthemum* and SSH, construct a protein-protein interaction network, and perform GO functional analysis, KEGG pathway enrichment analysis, molecular docking, and molecular dynamics simulation. In the animal experiments, Dahl salt-sensitive (SS) rats were used to establish an SSH animal model via a high-salt diet. The rats were treated with *Chrysanthemum* water extract for 30 days, and blood pressure and body weight were monitored. Network pharmacology identified 26 common targets between *Chrysanthemum* and SSH, with core targets including prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) and inducible nitric oxide synthase (NOS2). GO analysis suggests that *Chrysanthemum* is primarily involved in biological processes such as steroid metabolism, while KEGG enrichment analysis indicates that it may exert its antihypertensive effects through multiple pathways, including steroid hormone biosynthesis and metabolic pathways. Molecular docking and molecular dynamics simulation further suggested that PTGS2 binds stably and tightly to compounds such as diosmetin. Animal experiments confirmed that *Chrysanthemum* intervention significantly reduced blood pressure and the urine protein-to-creatinine ratio in SS rats, exhibiting therapeutic effects against salt-sensitive hypertension and providing a theoretical

收稿日期: 2026-05-14; 修回日期: 2026-07-16; 接受日期: 2026-07-16

基金项目: 国家自然科学基金 (82500872; 82370726); 中国博士后科学基金面上项目 (2025M781407); 陕西省博士后科学基金 (2024BSHYDZZ003); 陕西省自然科学基金基础研究项目 (2025JC-YBQN-1193); 中央高校基本科研业务费专项资金 (xzy012025067); 西安交通大学与清涧县人民医院横向合作项目 (202506174)

作者简介: 李雨晨 (2003-), 女, 硕士, 研究方向: 盐敏感型高血压, E-mail: ycli@stu.xjtu.edu.cn

通讯作者: 田中民 (1967-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 盐敏感性高血压, E-mail: zmtian@mail.xjtu.edu.cn

basis for the subsequent application of *Chrysanthemum* in the management of this condition.

Key words: *Chrysanthemum morifolium* Ramat; salt-sensitive hypertension; network pharmacology; molecular docking; molecular dynamics simulation

高血压作为心血管疾病最重要的一个危险因素, 现已成为全球非传染病死亡的重要原因^[1,2]。世界卫生组织 (WHO) 2023 年的《全球高血压报告》显示, 全球约有 13 亿成年人被诊断患有高血压, 且高血压的患病率每年以 10% 的速率持续上升^[3]。盐敏感性高血压 (Salt-Sensitive Hypertension, SSH) 属于原发性高血压的一种类型, 盐敏感人群在高盐摄入后, 血压变化明显, 且存在明显的个体差异与遗传倾向。盐敏感性被认为是心血管疾病死亡率的独立危险因素^[4]。现代研究认为 SSH 的发病机理主要有肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS) 异常激活, 肾脏排钠功能受损造成钠潴留, 血管舒张及收缩功能失调, 一氧化氮适应性代偿生成不足, 氧化应激等有关^[5,6]。

菊花为菊科植物菊 (*Chrysanthemum morifolium* Ramat) 的干燥头状花序^[7], 是一种经典的药食同源中药材, 味甘、苦, 性微寒, 归肺、肝经, 具有散风清热, 平肝明目等传统药用功效, 自古用于眩晕、头痛等血压异常相关病症的调理治疗。其主要药用成分为黄酮类 (如木犀草素、芹菜素、槲皮素等)、苯丙素类、萜类及酚酸类等^[8]。研究表明, 富含多酚的菊花提取物具有血管舒张作用, 能够降低肾血管性高血压大鼠的收缩压^[9,10]。临床实验证明, 木犀草素可改善肾性高血压患者的肾功能, 进而发挥降压作用^[11]。芹菜素能增强血管舒张作用, 缓解小鼠的肥胖相关高血压^[12], 槲皮素能减少自发性高血压大鼠的氧化应激, 降低血压^[13]。这为菊花治疗 SSH 提供了物质基础, 但其具体作用机制尚不明确。

现有研究多集中于桑叶-菊花、菊花-夏枯草及野菊降压汤等复方对原发性高血压的作用机制^[14,15], 难以明确菊花单味药的作用归因, 且靶疾病模型为广义高血压, 未聚焦 SSH 特异性机制, 另外缺乏分子动力学模拟深入验证。因此, 本研究以菊花单味药为对象, 通过网络药理学、分子对接和分子动力学模拟, 以 Dahl 盐敏感大鼠构建盐敏感性高血压模型, 探究菊花治疗 SSH 的活性成分、作用靶点、疗效及其潜在机制, 旨在为菊花应用于 SSH 的临床提供理论依据, 同时为新型天然降压药物的研发提供新思路。

1 材料与方法

1.1 网络药理学分析

1.1.1 菊花的活性成分及靶点筛选

利用中药系统药理学数据库与分析平台 TCMSP (<https://www.tcmsp-e.com>) 检索菊花 (*Chrysanthemum morifolium* Ramat, JH) 的主要活性成分, 按照口服生物利用度 (Oral Bioavailability, OB) $\geq 30\%$, 药物相似性 (Drug Likeness, DL) ≥ 0.18 的条件进行筛选。

使用 TCMSP 和 Swiss Target Prediction (<https://swisstargetprediction.ch>) 搜索预测这些化合物的潜在药物靶点, 靶点预测可能性“Probability > 0”。采用蛋白质信息数据库 UniProt (<https://www.uniprot.org>) 匹配蛋白靶点与基因名称, 对这些蛋白质靶点进行标准化。

1.1.2 SSH 疾病靶点与交集靶点的获取

通过在线孟德尔遗传数据库 OMIM (<https://www.omim.org>)、人类基因数据库 GeneCards (<https://www.genecards.org>), 以“salt sensitive hypertension”为关键词进行检索, 得到与 SSH 相关的潜在靶点, 汇总并删去靶点中的重复项, 得到 SSH 的靶点基因。将筛选出的菊花的作用靶点基因和盐敏感高血压筛选出的靶点基因, 通过 Venny2.1.0 在线工具 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny>) 绘制韦恩图, 得到共有靶点。

1.1.3 构建蛋白质相互作用网络

将筛选出的交集靶点导入 STRING 数据库在线平台 (<https://cn.string-db.org>), 物种选择“Homo Sapiens”, 设置信度阈值“medium confidence > 0.4”, 得到蛋白质-蛋白质相互作用 (Protein-Protein Interaction, PPI) 网络。下载其“TSV”格式导入 Cytoscape 软件中进行分析。

1.1.4 通路富集分析

将菊花和 SSH 的交集基因输入 DAVID (<https://davidbioinformatics.nih.gov>) 数据库, 并在该数据库中进行基

因本体论(Gene Ontology, GO)功能注释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。通过微生信平台(<https://www.bioinformatics.com.cn>)进行可视化处理,结果以柱状图展示。

1.1.5 活性成分-靶点-通路-疾病网络构建

将活性成分、共有靶点和主要的 KEGG 通路输入到 Cytoscape 软件中,构建活性成分-靶点-通路-疾病网络并进行拓扑分析。

1.2 分子对接与分子动力学模拟验证

依据蛋白互作网络分析结果,选取 degree 值最高的 9 个核心靶点,与菊花的活性成分进行分子对接。在 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)下载配体 2D 结构,保存为 SDF 格式,在 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org>)下载受体结构,于 AutoDock Vina1.1.2 软件进行分子对接,确定蛋白活性结合口袋,借助 PyMOL2.3.0 软件可视化处理对接结果,绘制三维相互作用图谱,借助 LigPlus 软件绘制二维相互作用图谱,直观分析小分子与蛋白之间的氢键、疏水键、范德华力等相互作用。

使用 GROMACS 2025.2 进行分子动力学模拟(Molecular Dynamics Simulation, MD)。小分子采用通用性强、适配有机小分子的 OPLS-AA 全原子力场,蛋白质采用 CHARMM36 力场并溶于 TIP3P 水模型。将复合物置于立方体水盒子中,设定盒子边界距离为 1.2 nm,彻底包裹复合物分子,同时添加适量钠离子、氯离子平衡体系电荷,营造中性生理环境。经等温等容系统(300 K)、等温等压系统(1.0 bar)各 100 ps 平衡后,进行总时长 100 ns,步长 2 fs 的模拟。计算均方根偏差(Root-Mean-Square Deviation, RMSD)、均方根波动(Root-Mean-Square Fluctuation, RMSF)、回转半径(Radius of Gyration, RG)、溶剂可及表面积(Solvent Accessible Surface Area, SASA)、氢键数量,使用 Qtgrace 软件进行可视化绘图分析,PyMOL2.3.0 模拟轨迹直观观测复合物构象动态变化,借助 gmx_sham 命令,计算体系不同构象对应的自由能分布情况,综合评判菊花活性成分与核心靶点结合体系的动力学稳定性。

1.3 动物实验

1.3.1 仪器、试剂与动物

CODA™多通道无创血压测量系统,美国 Kent 公司;SIGMA 3-30K 低温高速离心机,美国 Sigma Laborzentrifugen 公司;Infinite M200 PRO 酶标仪,瑞士 TECAN 公司;YP10002 电子天平,上海衡际科学仪器有限公司。肌酐(Urine Creatinine, UCRE)检测试剂盒和尿蛋白检测试剂盒,购于南京建成生物公司。菊花,购于河北金草药业有限公司,批号 241126002。8~10 周龄雄性 Dahl 盐敏感大鼠,购买于北京维通利华公司,饲养于西安交通大学实验动物中心,动物许可证号:SCXK 陕 2023-002,280±30 g,所有动物实验均遵循动物西安交通大学实验动物伦理委员会批准,批准号:XJTUSLST-2017-02。

1.3.2 药物制备

参照《中国药典》2020 年版一部,菊花临床日用量为 5~10 g,经体表面积等效剂量折算,对应大鼠的给药剂量范围为 0.45~0.9 g kg⁻¹ 体重,本研究以 0.9 g kg⁻¹ 作为实验给药剂量。菊花浓缩液采用水煎法制备:称取干燥菊花 50 g,加入 15 倍蒸馏水煎煮 2 h,滤取药液;药渣再加 10 倍量水继续煎煮 1.5 h,过滤。合并两次煎液,浓缩至生药质量浓度 1.67 g mL⁻¹,4℃冷藏备用。

1.3.3 动物分组

选用 8~10 周龄健康 SS 大鼠 18 只,体重量 280±30 g,随机分为正常对照组(Normal Salt, NS, 0.4 wt.% NaCl),高盐组(High Salt, HS, 8 wt.% NaCl)和高盐+菊花干预组(HS+JH),每组 6 只。正式实验前对大鼠进行血压测定适应性训练。高盐+菊花干预组(HS+JH)在给予高盐饲料的同时,于饮水中添加菊花浓缩液,剂量为 0.9 g kg⁻¹ 体重,干预周期为 30 d。期间通过尾套法对大鼠的血压进行监测。

1.3.4 菊花改善盐敏感性高血压功效的评价

实验期间,每 5 d 测定一次大鼠收缩压(Systolic Blood Pressure, SBP)、平均动脉压(Mean Arterial Pressure, MAP)和体重(Body Weight),持续 30 d。测量前,采用加热垫对大鼠尾部进行恒温加热,使其温度保持在 37℃ 左右,并使用红外测温仪对尾部温度进行监测,检测过程保持室内环境安静、避光,减少噪音刺激,避免大鼠产生应激反应。同时使用精密电子天平对大鼠进行体重称量,记录各组大鼠体重变化。在干预的最后一天,测完血

压体重后，大鼠禁食但不禁水，使用代谢笼收集 24 h 尿液。之后使用离心机 4 ℃，3 000 r min⁻¹ 离心 10 min，吸取上清液，检测尿蛋白、尿肌酐，计算尿蛋白/肌酐（Urinary Protein-to-Creatinine Ratio，UPCR）。

1.3.5 统计分析

所有实验数据均采用 GraphPad Prism 10 软件进行处理与分析。结果以平均值±标准误（Mean±SEM）表示，并以折线图进行可视化展示。三组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验，*P*<0.05 认为差异具有显著性。

2 结果与讨论

2.1 网络药理学分析

2.1.1 菊花的活性成分及靶点筛选

在 TCMS_P 中按照 OB≥30%，DL≥0.18 的条件，检索出了 20 种菊花的主要活性成分，见表 1。包括木犀草素（Luteolin）、槲皮素（Quercetin）、山奈酚（Kaempferol）、β-谷甾醇（β-sitosterol）、香叶木素（Diosmetin）等，这些成分已被广泛报道具有抗炎抗氧化和保护血管内皮的功能^[16]，木犀草素通过影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统及内皮系统发挥降血压的作用^[17,18]。槲皮素能改善抗氧化防御系统从而降低血压^[19]。已有文献采用 HPLC、LC-MS 等方法检测菊花水提物成分，其结果与本研究预测结果基本一致^[20,21]，印证了该成分预测的可靠性。搜索预测潜在药物靶点，去重后总共获得“Probability>0”的靶点 394 个。其中，有 13 种成分对应 113 个“Probability>0.5”的靶点。将这 13 种活性成分及其对应“Probability>0.5”的基因靶点导入 Cytoscape 软件中，构建中药-成分-靶点网络，见图 1。

表 1 筛选出菊花的 20 种候选活性成分

Table 1 Identified 20 candidate active components in *Chrysanthemum*

Mol ID	Molecule Name	中文名	OB/%	DL
MOL011802	(24r)-saringosterol	(24R)-沙林甾醇	39.36	0.79
MOL001755	24-Ethylcholest-4-en-3-one	β-谷甾酮	36.08	0.76
MOL000358	β-sitosterol	β-谷甾醇	36.91	0.75
MOL001771	Poriferast-5-en-3β-ol	孔甾醇	36.91	0.75
MOL001790	Linarin	蒙花苷	39.84	0.71
MOL007326	Cynarin(e)	洋蓟素	31.76	0.68
MOL005229	Artemetin	艾黄素	49.55	0.48
MOL001506	Supraene	顺-β-角鲨烯	33.55	0.42
MOL001733	Eupatorin	泽兰黄素	30.23	0.37
MOL000354	Isorhamnetin	异鼠李素	49.6	0.31
MOL000098	Quercetin	槲皮素	46.43	0.28
MOL003044	Chryseriol	金圣草黄素	35.85	0.27
MOL005100	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one	5,7-二羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)色烯-4-酮	47.74	0.27
MOL002881	Diosmetin	香叶木素	31.14	0.27
MOL000006	Luteolin	木犀草素	36.16	0.25
MOL001689	Acacetin	金合欢素	34.97	0.24
MOL000422	Kaempferol	山奈酚	41.88	0.24
MOL011319	Truflex OBP	邻苯二甲酸正丁异辛酯	43.74	0.24
MOL004328	Naringenin	柚皮素	59.29	0.21
MOL011816	[(1S,5S,7S)-7-acetoxy-5-isopropenyl]-2,8-dimethylene-cyclodecyl] acetate	[(1S,5S,7S)-7-乙酰氧基-5-异丙烯基-2,8-二亚甲基环癸基]乙酸酯	37.02	0.19

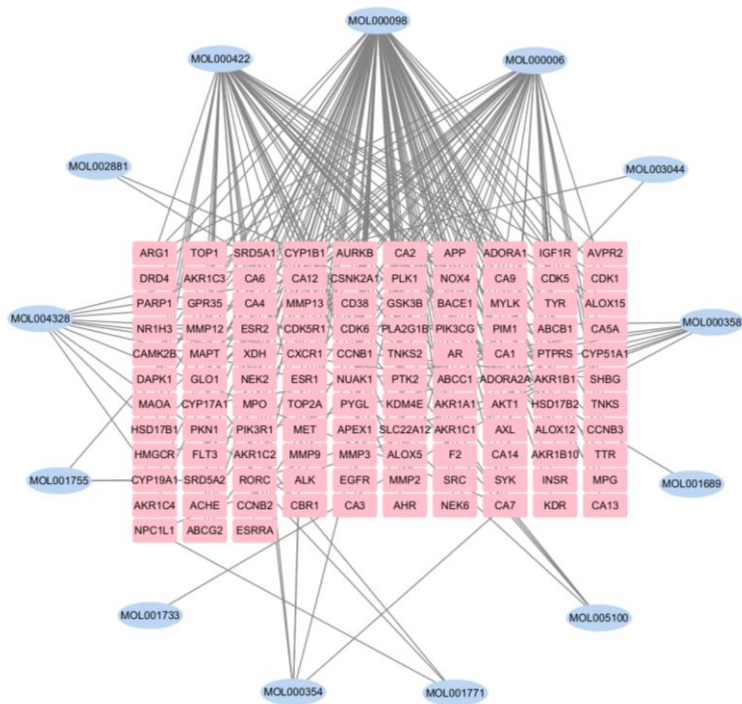


图 1 菊花治疗 SSH 的药物-成分-靶点图

Fig.1 Drug-ingredient-target diagram of *Chrysanthemum* for treating SSH

2.1.2 SSH 疾病靶点与交集靶点的获取

通过 OMIM、GeneCards，检索并去重后得到 700 个 SSH 的靶点基因。将筛选出的菊花的作用靶点基因和盐敏感高血压筛选出的靶点基因，利用 Venny2.1.0 在线工具得到 26 个菊花与盐敏感性高血压的共有靶点，是菊花治疗 SSH 的潜在靶点，如图 2。

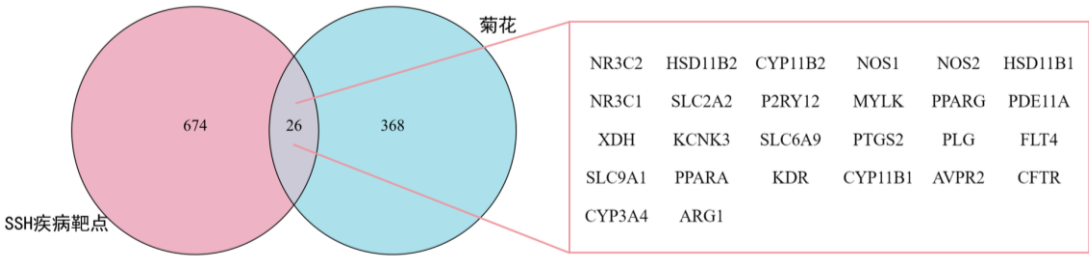


图 2 菊花与 SSH 交集靶点韦恩图

Fig.2 Venn diagram of *Chrysanthemum* and SSH intersection target

2.1.3 构建蛋白质相互作用网络

将筛选获得的 26 个交集靶点导入 STRING 数据库，得到蛋白质相互作用（PPI）网络，如图 3a。该 PPI 网络包含 19 个节点和 55 条相互作用边（图 3b），19 个核心靶点之间存在紧密且复杂的蛋白调控与相互作用关系。进一步使用 Cytoscape 软件进行网络可视化，节点大小直观对应靶点度值（degree）的高低，节点尺寸越大代表该靶点在整体调控网络中连接程度越高，参与生物学调控通路的作用越强。分析结果显示，前列腺素内过氧化物合酶 2（PTGS2，即环氧合酶-2，COX-2）、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ （PPARG）、糖皮质激素受体（NR3C1）、细胞色素 P450 家族 3A 亚家族成员 4（CYP3A4）的度值最高，如表 2 所示，提示这 4 个靶点在网络中处于核心位置。羟基类固醇脱氢酶 11 β 1（HSD11B1）、过氧化物酶体增殖物激活受体 α （PPARA）、诱导型一氧化氮合酶 2（NOS2）的度值次之，同样为网络内重要功能靶点。核心靶点共同参与调控血管炎症、氧化应激、水钠潴留等多条生物学通路。PPARG 功能受损的小鼠血管舒张能力差，容易诱发盐敏感性高血压^[22]，NR3C1 基因编码糖皮质激素受体，已有研究证实，NR3C1 启动子甲基化水平与妊娠期母体血压水平呈正相关^[23]。此外，HSD11B1 可调控皮质醇代谢，异常活化会引发水钠潴留，加重血管压力^[24]，PPARA 能够调节脂质氧化代谢，改善血管粥样

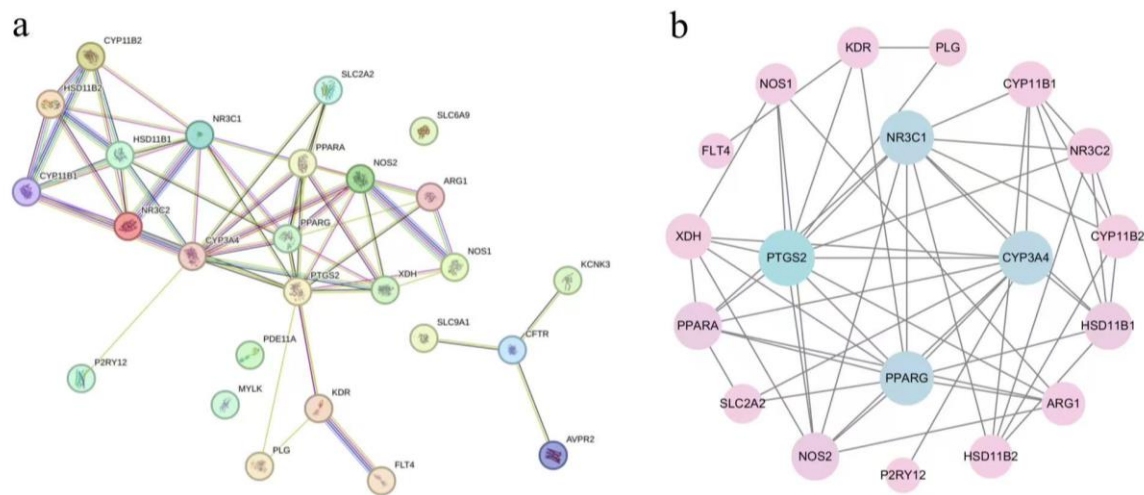


图3 (a) 菊花治疗 SSH 的 PPI 图; (b) PPI 网络核心靶点图

Fig.3 (a) *Chrysanthemum* treatment for SSH: PPI diagram; (b) PPI network core target diagram

表2 菊花的核心靶点及其 PPI 网络 Degree 值

Table 2 Core targets of *Chrysanthemum* and degree values of PPI network

靶点	Degree 值	靶点	Degree 值
PTGS2	11	HSD11B2	5
CYP3A4	10	CYP11B2	5
NR3C1	10	ARG1	5
PPARG	10	KDR	4
HSD11B1	7	NOS1	4
PPARA	7	SLC2A2	3
NOS2	7	PLG	2
XDH	6	FLT4	1
NR3C2	6	P2RY12	1
CYP11B1	6		

2.1.4 通路富集分析

在 David 平台上对交集靶点进行了 GO 分析和 KEGG 分析,GO 分析得到了 86 个生物过程(Biological Process, BP)、16 个细胞组成 (Cellular Component, CC)、47 个分子功能 (Molecular Function, MF)，其中，排名前 10 位的见图 4。提示菊花可能通过“皮质醇代谢过程 (Cortisol Metabolic Process)”、“精氨酸分解代谢过程 (Arginine Catabolic Process)”、“核受体介导的类固醇激素信号通路 (Nuclear Receptor-Mediated Steroid Hormone Signaling Pathway)”、“血压负调控 (Negative Regulation of Blood Pressure)”等生物过程,发挥“类固醇结合 (Steroid Binding)”、“血红素结合 (Heme Binding)”、“铁离子结合 (Iron Ion Binding)”、“核受体活性 (Nuclear Receptor Activity)”、“酶结合 (Enzyme Binding)”、“金属离子结合 (Metal Ion Binding)”、“钙调蛋白结合 (Calmodulin Binding)”及酶催化等分子功能。细胞组分主要涉及于“受体复合物 (Receptor Complex)”、“内质网膜 (Endoplasmic Reticulum Membrane)”、“细胞质核周区 (Perinuclear Region of Cytoplasm)”、“质膜 (Plasma Membrane)”、“突触 (Synapse)”、“膜筏 (Membrane Raft)”等区域。

KEGG 富集了 11 条通路,见图 5,包括“类固醇激素生物合成 (Steroid Hormone Biosynthesis)”、“精氨酸生物合成 (Arginine Biosynthesis)”、“钙信号通路 (Calcium Signaling Pathway)”、“Apelin 信号通路 (Apelin Signaling Pathway)”、“代谢途径 (Metabolic Pathways)”、“胞葬作用 (Efferocytosis)”、“精氨酸与脯氨酸代谢 (Arginine and Proline Metabolism)”、“化学致癌-DNA 加合物形成 (Chemical Carcinogenesis-DNA Adducts)”、“胃酸分泌 (Gastric Acid Secretion)”、“胆汁分泌 (Bile Secretion)”、“库欣综合征 (Cushing Syndrome)”。其中，代谢途

径的关联靶点数量最多，涉及 CYP11B1、HSD11B1、NOS2、PTGS2、PPARG、ARG1 等核心靶点。代谢途径是覆盖范围最广的基础通路，包括糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢等，当代谢途径异常时，易引发能量代谢紊乱、精氨酸-一氧化氮通路失衡^[26,27]，这是盐敏感性高血压、心血管疾病的重要诱因。胞葬作用对维持血管内环境稳定、缓解炎症至关重要，高盐饮食会抑制巨噬细胞胞葬功能，触发炎症反应，促进 IL-1 β 等细胞因子释放，促使高血压的发生^[28,29]。

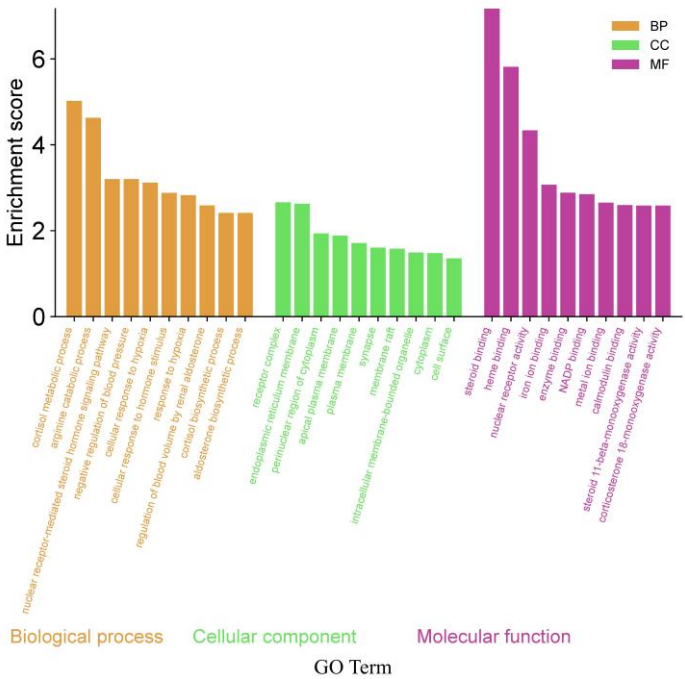


图 4 菊花治疗 SSH 的 GO 分析

Fig.4 Chrysanthemum treatment for SSH: GO analysis

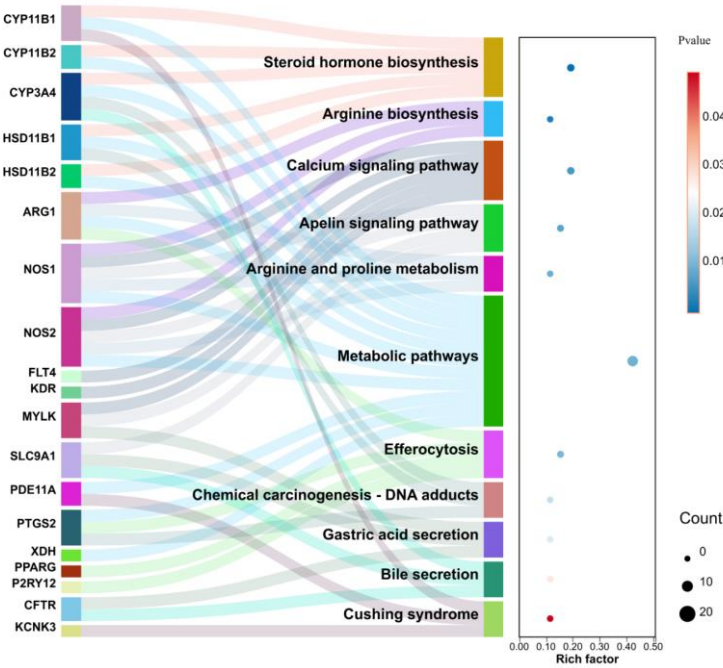


图 5 菊花治疗 SSH 的 KEGG 分析

Fig.5 Chrysanthemum treatment for SSH: KEGG analysis

2.1.5 活性成分-靶点-通路-疾病网络构建

用 Cytoscape 软件构建“活性成分-靶点-通路-疾病”网络，结果如图 6 所示。网络分析表明，菊花的多种活性

成分可同时作用于 PPARG、NOS2、PTGS2 等关键靶点,参与调控代谢途径、钙信号通路、类固醇激素合成等多条核心通路。其中,邻苯二甲酸正丁异辛酯(Truflex OBP)、香叶木素(Diosmetin)等 9 个活性成分作用于 PTGS2,涉及胞葬作用通路(hsa04148)等 3 条信号通路。结果提示,菊花干预 SSH 可能涉及多成分、多靶点和多通路。

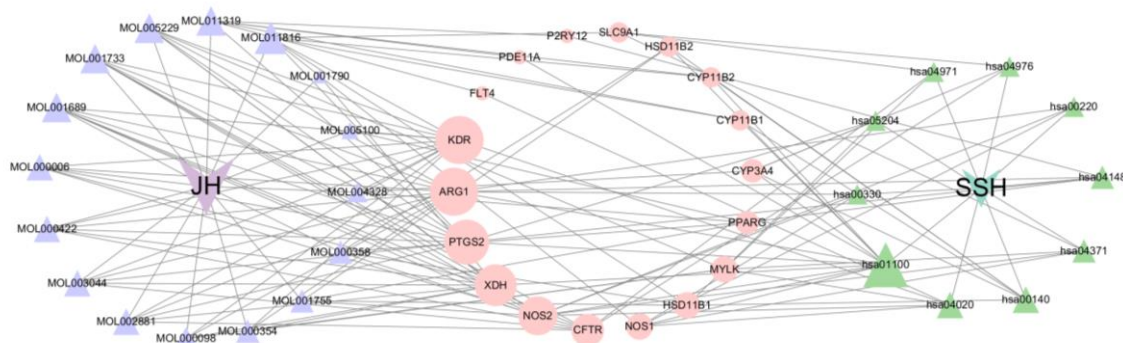


图 6 菊花-活性成分-靶点-通路-SSH 网络图

Fig.6 Chrysanthemum-active ingredient-target-pathway-SSH network diagram

注:紫色三角形表示菊花的 16 种有效成分,粉色圆形表示 degree 值大于 1 的 18 个药物靶点,绿色三角形表示 10 条核心蛋白通路。节点大小与节点连接度(Degree)呈正相关,面积越大提示该节点在网络中调控地位越核心。

2.2 分子对接与分子动力学模拟验证

选取 degree 值最高的 9 个核心靶点,与菊花的活性成分进行分子对接,具体的结合信息见表 3,大多数靶点与活性成分的结合能低于 $-6.8 \text{ kcal mol}^{-1}$,表明具有强结合活性,分子对接结果如图 7。其中靶点 PTGS2 与活性成分 Diosmetin、靶点 NOS2 与活性成分 Acacetin 的结合能绝对值最高,亲和度最高。

对 NOS2-Acacetin 的二维相互作用图谱分析表明(图 7d),金合欢素(Acacetin)配体分子与受体 NOS2 蛋白的关键残基形成了稳定的相互作用。配体的 O5 原子与 Tyr489 (C) 的侧链 OH 原子形成了键长为 $2.99 \text{ \AA}$ 的氢键,该相互作用为配体的定向结合提供了关键的特异性锚定。同时,配体被 Leu209 (C)、Trp194 (C)、Asn370 (C)、Phe369 (C)、Cys200 (C)、Ala197 (C)、Arg199 (C)、Pro198 (C) 多个疏水残基包围,形成了紧密的疏水相互作用网络,共同维持了复合物的构象稳定性。NOS2 核心功能是催化 L-精氨酸氧化生成 L-瓜氨酸和一氧化氮(NO),NO 使血管平滑肌松弛,发挥降血压作用^[30]。同时 NO 还能调控肾脏的钠排泄功能实现长期血压稳态维持^[31],高盐会抑制 NOS2 活性或减少其表达,导致 NO 合成不足,与 SSH 的发生密切相关^[32]。菊花可能减轻高盐对 NOS2 的抑制,从而改善 SSH。

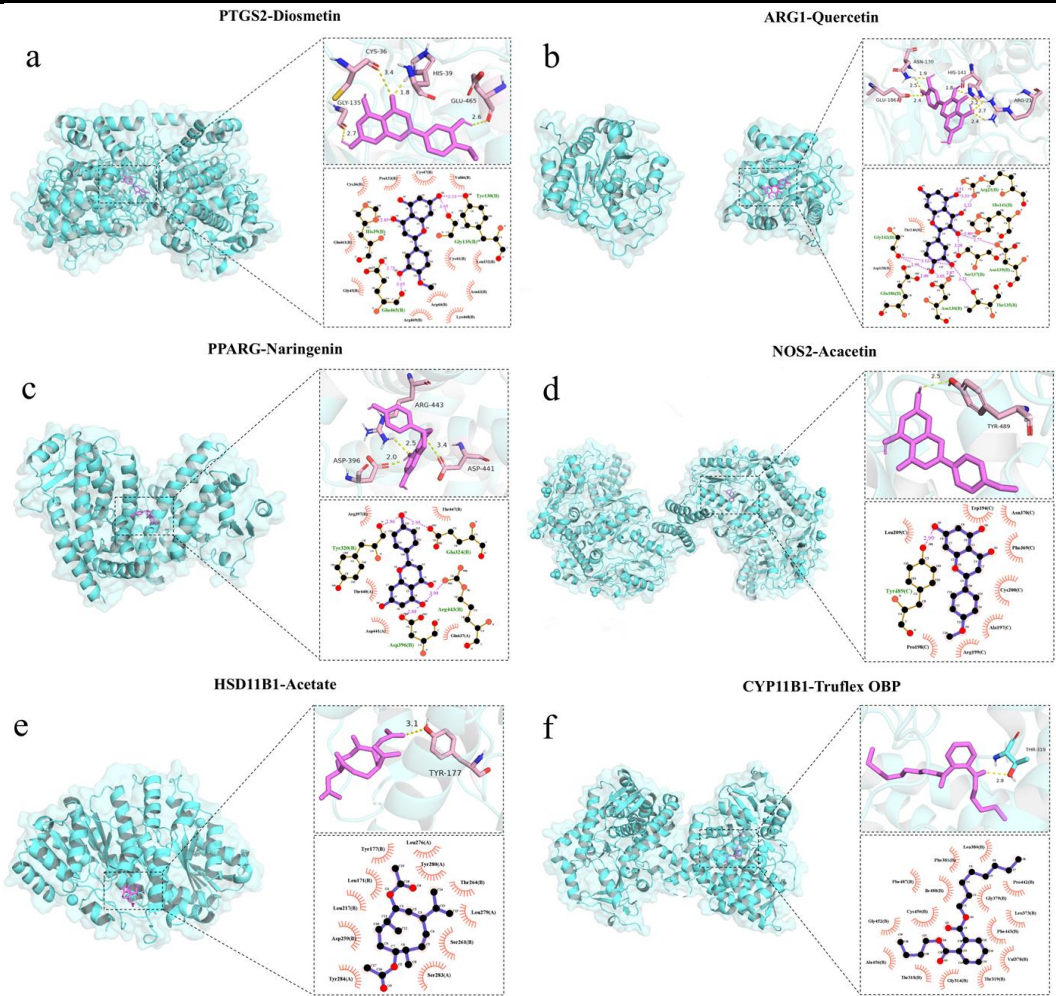
对 PTGS2-Diosmetin 的二维相互作用图谱分析表明(图 7a),香叶木素(Diosmetin)配体分子与受体 PTGS2 蛋白的关键残基形成了稳定的相互作用。配体与蛋白的不同氨基酸残基形成氢键:配体的 O2 原子与 His39 (B) 形成了键长为 $2.85 \text{ \AA}$ 的氢键,O3 原子与 Glu465 (B) 形成了 $3.05 \text{ \AA}$ 和 $2.75 \text{ \AA}$ 的氢键,O6 原子分别与 Tyr130 (B) 和 Gly135 (B) 形成 $3.11 \text{ \AA}$ 、 $3.05 \text{ \AA}$ 的氢键。同时,配体被 Cys36 (B)、Pro153 (B)、Cys47 (B)、Val46 (B)、Cys41 (B)、Leu152 (B)、Asn43 (B)、Arg44 (B)、Arg469 (B)、Lys468 (B)、Gly45 (B)、Gln461 (B) 多个疏水残基包围,形成了紧密的疏水相互作用网络。PTGS2 编码环氧合酶 2 (COX-2),是催化前列腺素合成的关键酶,炎症会引发 PTGS2 高表达^[33],其催化产生的 PGE₂、PGL₂参与血管舒张调节等生理过程^[34]。有研究表明,参与者口服 COX-2 抑制剂会引发血压增高,且血压升高的程度与剂量相关^[35]。

对结合能绝对值较高的 PTGS2-Diosmetin 复合物进行分子动力学模拟,模拟结果见图 8。复合物的 RMSD 在 0.40 ns 后趋于平稳,后期波动幅度很小(图 8a),说明体系在模拟过程中快速达到热力学平衡状态;蛋白质的 RMSF 曲线显示,大部分残基的波动集中在 $0.10 \sim 0.30 \text{ nm}$ (图 8c),仅少数表面环区残基出现短暂峰值(最高约 0.40 nm)。结合口袋附近的关键残基(如参与氢键和疏水相互作用的残基)波动水平较低,表明这些区域构象刚性较强,有利于维持配体的稳定结合;Rg 的波动幅度小于 0.1 nm (图 8d),表明蛋白空间结构紧密,未发生解折叠或构象松散;SASA 在 $245 \sim 270 \text{ nm}^2$ 范围内波动,幅度较小(图 8e),表明蛋白质表面溶剂暴露程度无显著变化,配体结合口袋始终处于闭合状态,未出现溶剂分子大量入侵的情况;氢键集中在 1~2 条,且在大部分时间

内保持稳定存在（图 8f），说明 Diosmetin 与 PTGS2 之间的氢键相互作用在动态环境中持续发挥作用；二维与三维 Gibbs 自由能图谱显示，复合物的构象分布集中在一个低能量的稳定盆地中（蓝色区域），仅存在少量低能量的次要构象簇（图 8g、h），表明模拟过程中复合物主要存在一种优势构象，整体能量状态稳定，无高能量的不稳定构象，为 PTGS2 与 Diosmetin 的特异性结合提供了关键的相互作用支撑。

表 3 菊花关键活性化合物与核心靶点的亲和力

Table 3 Affinity of key active compounds in <i>Chrysanthemum</i> to core targets					
靶点	活性成分	结合能/(kcal mol ⁻¹)	靶点	活性成分	结合能/(kcal mol ⁻¹)
PTGS2	Acacetin	-9.4	ARG1	Acacetin	-7.8
	Chryseriol	-9.3		Isorhamnetin	-7.5
	Kaempferol	-9.2		Luteolin	-7.8
	Luteolin	-9.2		Quercetin	-8.1
	Eupatorin	-9.3	HSD11B1	Acetate	-6.9
	Diosmetin	-9.7		β -sitosterol	-6.9
	Artemetin	-8.7	CYP11B1	Truflex OBP	-7.2
NR3C1-1	β -sitosterol	-6.8	PPARA	β -sitosterol	-6.5
	24-Ethylcholest-4-en-3-one	-7.1	PPARG	Poriferast-5-en-3 β -ol	-6.8
NOS2	Artemetin	-7.9		Naringenin	-7.0
	Acacetin	-10.1	CYP3A4	β -sitosterol	-7.2
	Eupatorin	-8.7		Naringenin	-6.9



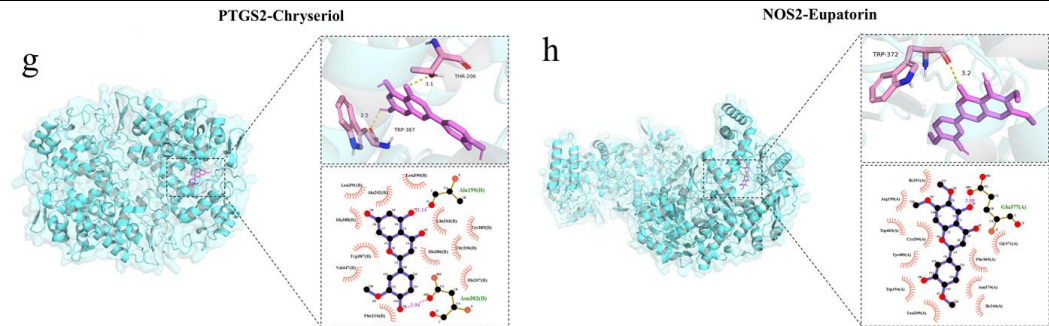


图 7 药物靶点与作用蛋白对接模式图

Fig.7 Schematic diagram of drug-target and protein-ligand docking

注：核心靶点与作用蛋白分子对接图：(a) PTGS2-Diosmetin, (b) ARG1-Quercetin, (c) PPARG-Naringenin, (d) NOS2-Acacetin, (e) HSD11B1-Acetate, (f) CYP11B1-Truflex OBP, (g) PTGS2-Chryseriol, (h) NOS2-Eupatorin.

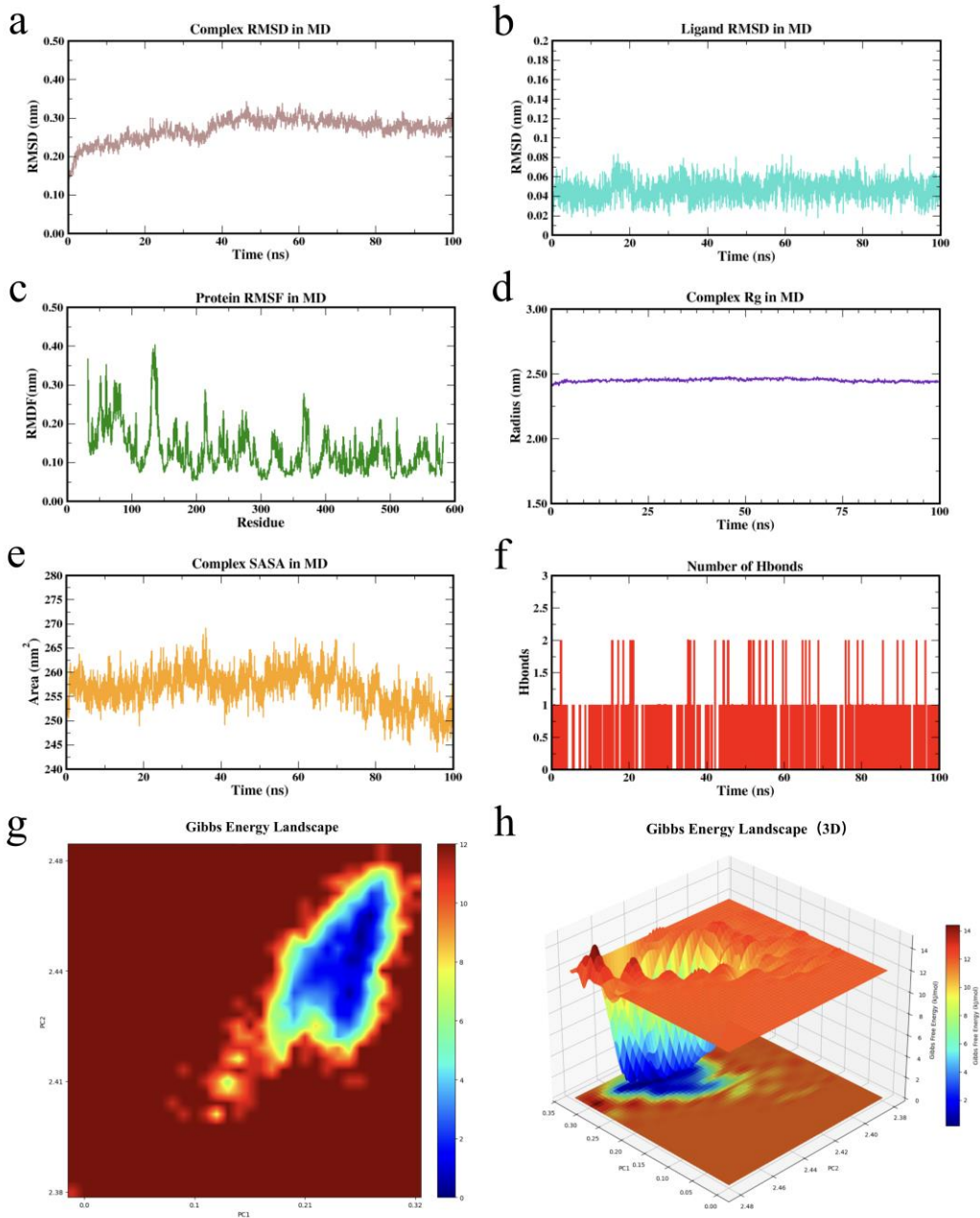


图 8 PTGS2-Diosmetin 复合物的分子动力学模拟结果

Fig.8 Molecular dynamics simulation results of PTGS2-Diosmetin complex

注: (a) 复合物的 RMSD, (b) 配体的 RMSD, (c) 蛋白的 RMSF, (d) 复合物的 Rg, (e) 复合物的 SASA, (f) 氢键数量, (g) 2D 吉布斯自由能图, (h) 3D 吉布斯自由能图。

2.3 动物实验

实验期间, 每 5 d 测定一次大鼠收缩压 (SBP)、平均动脉压 (MAP) 和体重 (Body Weight)。结果如图 9 所示, 三组大鼠体重在整个实验过程中均呈平稳增长趋势 (图 9d), 未见统计学差异 ($P>0.05$)。高盐饮食后, HS 组大鼠收缩压与平均动脉压持续显著升高, 实验终点 30 d 时, HS 组大鼠收缩压为 181.73 ± 1.49 mm Hg, 平均动脉压为 146.08 ± 1.49 mm Hg (图 9b、c); 同期 NS 组大鼠收缩压为 146.21 ± 2.59 mm Hg、平均动脉压为 114.93 ± 1.72 mm Hg, 两组相比有极显著差异 ($P<0.001$)。菊花 (JH) 干预 30 d 时, HS+JH 组收缩压降至 157.21 ± 3.67 mm Hg, 与 HS 组相比, 下降了约 24 mmHg, 存在极显著差异 ($P<0.001$); 平均动脉压为 125.64 ± 3.68 mm Hg, 与 HS 组相比, 下降了约 20 mmHg, 存在高度显著差异 ($P<0.01$), 提示菊花对盐敏感性高血压具有改善作用。与前人的研究结论一致^[36], 不同的是, 菊花的降压效果不仅仅通过抗氧化作用, 更可能是通过多重机制协同发挥降压及缓解肾损伤的功效, 从而实现血压的综合调控。

尿蛋白/肌酐比值 (UPCR) 是评估肾小球滤过膜损伤、早期高血压肾损害的核心指标, 长期高盐负荷可引发肾内血流动力学异常、肾小球内高压、滤过膜通透性增加, 进而导致蛋白尿排出增多, 可直接反映尿蛋白排泄水平与肾功能受损程度^[37]。实验终点 30 d 时, NS 组大鼠尿蛋白/肌酐比值均值约 0.34 ± 0.06 (图 9e), HS 组尿蛋白/肌酐比值显著升高至 1.50 ± 0.19 , 两组存在极显著差异 ($P<0.001$), 提示高盐负荷诱导了大鼠尿蛋白排泄增加, 出现肾功能损伤相关表现, 与既往研究中高盐饮食导致 SS 大鼠蛋白尿增加的结果一致^[38]。结合血压升高, 表明盐敏感高血压大鼠模型构建成功。经菊花干预后, HS+JH 组大鼠尿蛋白/肌酐比值平均为 0.94 ± 0.14 , 与 HS 组相比, 显著降低了 37% ($P<0.05$), 表明 JH 干预可有效改善高盐诱导的尿蛋白排泄异常。

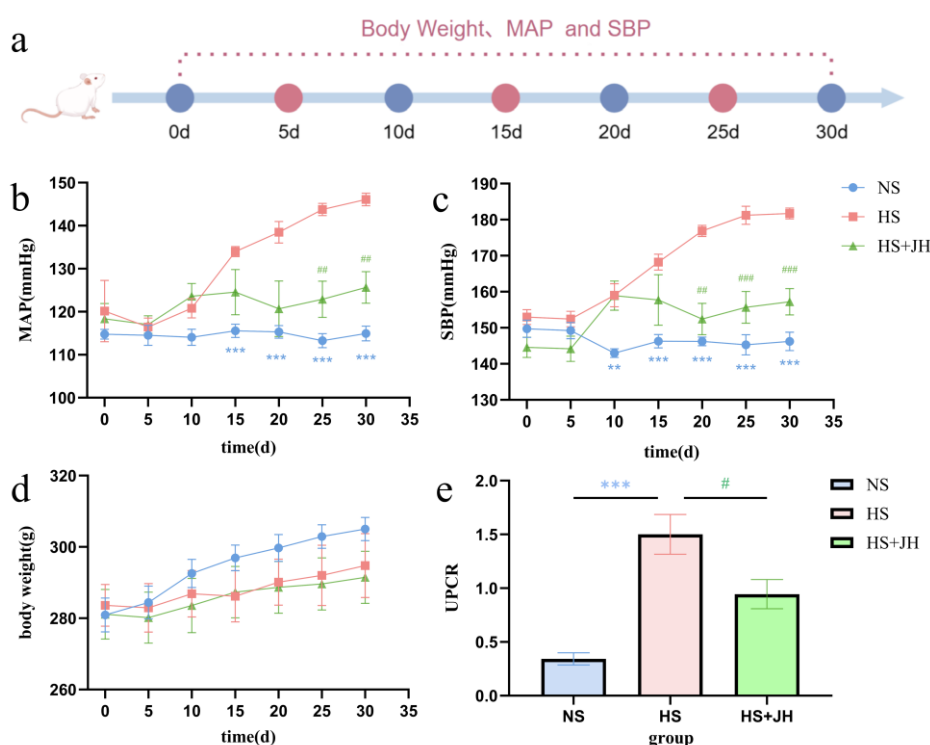


图9 菊花对大鼠生理指标的影响

Fig.9 Effects of Chrysanthemum on physiological indicators in rats

注: (a) 实施方案, (b) 平均动脉压, (c) 收缩压, (d) 体重, (e) 尿蛋白/肌酐。NS 组与 HS 组比较: ** $P<0.01$, *** $P<0.001$; HS+JH 组与 HS 组比较: # $P<0.05$, ## $P<0.01$, ### $P<0.001$ 。

3 结论

本研究通过网络药理学方法筛选出单味菊花干预 SSH 的 20 个关键活性成分,包括木犀草素、槲皮素、香叶木素等。PPI 和网络拓扑分析筛选出了核心靶点 PTGS2、NOS2、PPARG、NR3C1。GO 分析富集于类固醇与激素的合成与代谢、氨基酸代谢在内的代谢调控和生理过程调节。KEGG 分析结果显示,菊花的治疗效应显著富集于代谢途径、类固醇激素生物合成、钙信号通路以及胞葬作用等通路,提示菊花通过多组分、多靶点、多通路协同作用,改善盐敏感性高血压。核心靶点与活性成分的分子对接结果表明,大多数靶点与活性成分具有强结合活性。分子动力学模拟结果显示,PTGS2 与 Diosmetin 结合稳定,与分子对接的结果相互印证,弥补了分子对接的静态局限。动物实验表明,口服菊花水提物能有效改善 SS 大鼠由高盐诱导的盐敏感性高血压以及尿蛋白排泄异常。综上,本研究聚焦于盐敏感性高血压这一特定亚型,以“成分-靶点-信号通路-改善 SSH”的整体框架,揭示了菊花对 SSH 的改善作用。

本研究仍存在一定局限性,TCMSP 数据库以及 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 的筛选标准偏向脂溶性小分子,可能遗漏一些水溶性强、极性大的活性成分,且预测结果与体内实际代谢存在差异,亦不适用于中药外用场景。未来研究可进一步定量鉴定菊花水提物活性成分,验证香叶木素药效,通过构建高盐细胞模型,明确 NOS2、PTGS2 在盐敏感性高血压中的具体调控机制。

参考文献

- [1] SIERRA C. Essential hypertension, cerebral white matter pathology and ischemic stroke [J]. Current Medicinal Chemistry, 2014, 21(19): 2156-2164.
- [2] ZHOU B, PEREL P, MENSAH G A, et al. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension [J]. Nature Reviews Cardiology, 2021, 18(11): 785-802.
- [3] KARIO K, OKURA A, HOSHIDE S, et al. The WHO global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy [J]. Hypertension Research, 2024, 47(5): 1099-1102.
- [4] WEINBERGER M H, FINEBERG N S, FINEBERG S E, et al. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans [J]. Hypertension, 2001, 37(2 Pt 2): 429-432.
- [5] MORRIS R C JR., SCHMIDLIN O, SEBASTIAN A, et al. Vasodysfunction that involves renal vasodysfunction, not abnormally increased renal retention of sodium, accounts for the initiation of salt-induced hypertension [J]. Circulation, 2016, 133(9): 881-893.
- [6] PARFREY P S, MARKANDU N D, ROULSTON J E, et al. Relation between arterial pressure, dietary sodium intake, and renin system in essential hypertension [J]. British Medical Journal (Clinical Research Edition), 1981, 283(6284): 94-97.
- [7] 国家药典委.中华人民共和国药典 一部 2025 年版[S].北京:中国医药科学技术出版社,2025.
- [8] SHAO Y, SUN Y, LI D, et al. *Chrysanthemum indicum* L.: A comprehensive review of its botany, phytochemistry and pharmacology [J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2020, 48(4): 871-897.
- [9] JIANG H D, CAI J, XU J H, et al. Endothelium-dependent and direct relaxation induced by ethyl acetate extract from *Flos Chrysanthemi* in rat thoracic aorta [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2005, 101(1-3): 221-226.
- [10] HE D, RU X, WEN L, et al. Total flavonoids of *Flos Chrysanthemi* protect arterial endothelial cells against oxidative stress [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2012, 139(1): 68-73.
- [11] 何晴,张婷,苏海华.木犀草素对肾性高血压的治疗效果及机制[J].中国处方药,2020,18(10):3-6.
- [12] MOU A, SUN F, TONG D, et al. Dietary apigenin ameliorates obesity-related hypertension through TRPV4-dependent vasorelaxation and TRPV4-independent adiponectin secretion [J]. Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease, 2024, 1870(8): 167488.
- [13] MONTEIRO M M, FRANÇA-SILVA M S, ALVES N F, et al. Quercetin improves baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats [J]. Molecules, 2012, 17(11): 12997-13008.
- [14] 卢新,张留记,李开言,等.基于体内抗氧化作用的菊花对自发性高血压大鼠血压的影响[J].中国临床药理学杂志,2024,40(4):564-568.
- [15] 陈晓阳,韩鸿飞,张理,等.基于网络药理学与分子对接技术探讨桑叶-菊花药对治疗高血压病作用机制[J].中华中医药杂志,2021,36(10):6069-6076.
- [16] WANG Y, LI Y, GUO W, et al. Comparison of the chemical components, efficacy and mechanisms of action of *Chrysanthemum morifolium* Flower and its wild relative *Chrysanthemum indicum* Flower against liver-fire hyperactivity syndrome of hypertension via

- integrative analyses [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(22): 13767.
- [17] LV G Y, ZHANG Y P, GAO J L, et al. Combined antihypertensive effect of luteolin and buddleioside enriched extracts in spontaneously hypertensive rats [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2013, 150(2): 507-513.
- [18] OYAGBEMI A A, OMOBOWALE T O, OLA-DAVIES O E, et al. Luteolin-mediated Kim-1/NF-kB/Nrf2 signaling pathways protects sodium fluoride-induced hypertension and cardiovascular complications [J]. *Biofactors*, 2018, 44(6): 518-531.
- [19] OYAGBEMI A A, OMOBOWALE T O, OLA-DAVIES O E, et al. Quercetin attenuates hypertension induced by sodium fluoride via reduction in oxidative stress and modulation of HSP 70/ERK/PPAR γ signaling pathways [J]. *Biofactors*, 2018, 44(5): 465-479.
- [20] 魏洪露,张豪,齐嫣然,等.菊花的化学成分和药理活性研究进展[J].*中国现代中药*,2026,28(4):827-845.
- [21] 张珺瑶,汪诗沁,栾仟仟,等.基于层次分析和灰色关联度的菊花水提物平肝降压质量标志物(Q-Marker)辨识及其含量测定[J].*药物评价研究*,2026,49(6):2032-2045.
- [22] WU J, AGBOR L N, FANG S, et al. Failure to vasodilate in response to salt loading blunts renal blood flow and causes salt-sensitive hypertension [J]. *Cardiovascular Research*, 2021, 117(1): 308-319.
- [23] DENG F, LEI J, QIU J, et al. DNA methylation landscape in pregnancy-induced hypertension: progress and challenges [J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2024, 22(1): 77.
- [24] TAKEDA Y, DEMURA M, YONEDA T, et al. Epigenetic regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(15): 8099.
- [25] LIN Y, WANG Y, LI P F. PPAR α : An emerging target of metabolic syndrome, neurodegenerative and cardiovascular diseases [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 1074911.
- [26] HOU E, SUN N, ZHANG F, et al. Malate and aspartate increase L-arginine and nitric oxide and attenuate hypertension [J]. *Cell Reports*, 2017, 19(8): 1631-1639.
- [27] TAGAMI K, OKUZAWA T, YOSHIDA K, et al. L-arginine ameliorates hypertension and cardiac mitochondrial abnormalities but not cardiac injury in male metabolic syndrome rats [J]. *Physiological Reports*, 2025, 13(4): e70183.
- [28] MÜLLER L, NASR A R, JUX B, et al. Differential impact of high-salt levels in vitro and in vivo on macrophage core functions [J]. *Molecular Biology Reports*, 2024, 51(1): 343.
- [29] WU Q, MENG W, ZHU B, et al. VEGFC ameliorates salt-sensitive hypertension and hypertensive nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome via activating VEGFR3-AMPK dependent autophagy pathway [J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2023, 80(11): 327.
- [30] SURKS H K, MOCHIZUKI N, KASAI Y, et al. Regulation of myosin phosphatase by a specific interaction with cGMP-dependent protein kinase I α [J]. *Science*, 1999, 286(5444): 1583-1587.
- [31] SIMONSEN J A, RASMUSSEN M S, VACH W, et al. Exaggerated natriuresis during clamping of systemic NO supply in healthy young men [J]. *Clinical Science (London)*, 2012, 122(2): 63-73.
- [32] HOJNÁ S, KUNEŠ J, ZICHA J. Alterations of NO synthase isoforms in brain and kidney of rats with genetic and salt hypertension [J]. *Physiological Reports*, 2010, 59(6): 997-1009.
- [33] MARTÍN-VÁZQUEZ E, COBO-VUILLEUMIER N, LÓPEZ-NORIEGA L, et al. The PTGS2/COX2-PGE(2) signaling cascade in inflammation: Pro or anti? A case study with type 1 diabetes mellitus [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2023, 19(13): 4157-4165.
- [34] SCHRÖR K. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin F2 α : An endothelium-derived contractile factor acting independently of other endothelium-derived contractile factors via vascular thromboxane receptors [J]. *Circulation Research*, 2009, 104(2): 141-143.
- [35] THEKEN K N, GHOSH S, SKARKE C, et al. Degree of cyclooxygenase-2 inhibition modulates blood pressure response [J]. *Hypertension*, 2026, 83(2): e25516.
- [36] HEERSPINK H J L, GRAMS M E, SANG Y, et al. Proteinuria or albuminuria as markers of kidney and cardiovascular disease risk: An individual patient-level meta-analysis [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2026, 179(1): 32-41.
- [37] 谢朋芮,赵凤林,黄学宽.基于网络药理学及分子对接探究菊花-夏枯草治疗高血压的作用机制[J].*山西中医*,2024,40(4):54-59.
- [38] WU H, LIANG Y, ZHENG Y, et al. Up-regulation of intrarenal renin-angiotensin system contributes to renal damage in high-salt induced hypertension rats [J]. *Kidney and Blood Pressure Research*, 2014, 39(6): 526-535.