

基于网络药理学、分子对接及体外实验验证探究 桉酮对肺动脉高压的作用



伍俊峰, 路睿泽, 杨英伦, 孙思雨, 杨 静, 欧润辉, 张 敏

海南医科大学(海南医学院科学院)药学院(海口 571199)

【摘要】目的 基于网络药理学和分子对接方法,探讨桉酮治疗肺动脉高压的潜在作用机制,并采用实时荧光定量PCR法验证。**方法** 通过PubChem数据库获取桉酮的SMILES结构,并利用SwissTargetPrediction平台预测其作用于人体的潜在靶点;借助Genecards、OMIM和TTD数据库筛选肺动脉高压相关疾病靶点,取交集后获得药物-疾病共同靶点。进一步通过STRING数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,结合Cytoscape软件分析筛选关键基因靶点。利用DAVID平台对桉酮治疗肺动脉高压的基因靶点分别进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。采用AutoDock Vina软件将桉酮和核心靶点进行分子对接,运用PyMOL软件将对接结果进行可视化。结合实时荧光定量PCR法验证经桉酮处理后关键靶点的表达水平变化。**结果** 桉酮的作用靶点共101个;肺动脉高压相关疾病靶点共1482个,取交集后获得27个药物-疾病共同靶点。GO功能富集分析表明,这些靶点主要参与炎症反应调节、氧化应激等生物过程;KEGG通路富集分析包括了与肺动脉高压直接相关的磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B(PI3K-Akt)信号通路、钙信号通路等。分子对接结果显示,桉酮与筛选出的5个关键靶点结合能力较好。桉酮与表皮生长因子受体(EGFR)、髓过氧化物酶(MPO)、前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)、C-C趋化因子受体2(CCR2)、C-X-C趋化因子受体2(CXCR2)的结合能分别是-8.5、-7.3、-7、-6.1、-7.2 kcal/mol,表明桉酮与5种关键靶点有良好的结合活性。实时荧光定量PCR法发现,10 μ mol/L桉酮处理24 h后,EGFR、CCR2和CXCR2水平均有下降趋势,以EGFR下降趋势最为显著。**结论** 桉酮可能通过调控EGFR、CCR2、CXCR2等关键靶点,参与炎症反应与氧化应激相关通路,从而对肺动脉高压发挥治疗作用,该研究为后续实验验证与药物开发提供了理论依据。

【关键词】 桉酮;肺动脉高压;网络药理学;分子对接;表皮生长因子受体

【中图分类号】 R285.5

【文献标识码】 A

Study on the effects of fraxinellone on pulmonary arterial hypertension using network pharmacology, molecular docking, and *in vitro* experimental validation

WU Junfeng, LU Ruize, YANG Yinglun, SUN Siyu, YANG Jing, OU Runhui, ZHANG Min

School of Pharmacy, Hainan Medical University (Hainan Academy of Medical Sciences), Haikou 571199, China

Corresponding author: ZHANG Min, Email: minzhang@muhn.edu.cn

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202605034

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(82460076); 海南省重点研发项目(ZDYF2026SHFZ088); 海南省自然科学基金项目(825RC781); 海南医科大学学术提升支撑计划项目(XSTS2025128); 海南医科大学大学生创新创业训练计划项目(X202511810158)

通信作者: 张敏, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: minzhang@muhn.edu.cn

<https://yxqy.whuznhmedj.com>

【Abstract】Objective To explore the potential mechanism of action of fraxinellone in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) using network pharmacology and molecular docking, and to validate the results by real-time quantitative PCR (RT-qPCR). **Methods** The PubChem database was used to obtain the SMILES structure of fraxinellone. The SwissTargetPrediction platform was utilized to predict potential targets of fraxinellone in humans. PH-related disease targets were screened using the GeneCards, OMIM, and TTD databases, and the common drug-disease targets were obtained after taking the intersection. Furthermore, a protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the STRING database, and key gene targets were screened through analysis combined with Cytoscape software. DAVID platform was utilized to conduct Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis on the targets of fraxinellone in the treatment of PH. Molecular docking between fraxinellone and the core targets was performed using AutoDock Vina, and the docking results were visualized with PyMOL. RT-qPCR was employed to validate the changes in the expression levels of key targets following fraxinellone treatment. **Results** A total of 101 fraxinellone-related targets and 1,482 PAH-related disease targets were obtained, yielding 27 common drug-disease targets. GO functional enrichment analysis revealed that these targets were primarily involved in biological processes such as inflammatory response regulation and oxidative stress. KEGG pathway enrichment analysis identified pathways directly associated with PAH, including the PI3K-Akt signaling pathway and the calcium signaling pathway. The molecular docking results showed that fraxinellone exhibited good binding affinity with the five screened key targets. The binding energies of fraxinellone with epidermal growth factor receptor (EGFR), myeloperoxidase (MPO), prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2), C-C chemokine receptor 2 (CCR2), and C-X-C chemokine receptor 2 (CXCR2) were -8.5, -7.3, -7, -6.1, -7.2 kcal/mol, respectively, indicating that fraxinellone had good binding activity with these five key targets. RT-qPCR revealed that after treatment with 10 $\mu\text{mol/L}$ fraxinellone for 24 h, the levels of EGFR, CCR2, and CXCR2 all showed a decreasing trend, with the most significant decrease observed in EGFR. **Conclusion** Fraxinellone may exert its therapeutic effect on PAH by regulating key targets such as EGFR, CCR2, and CXCR2, and participating in inflammation- and oxidative stress-related pathways. This study provides a theoretical basis for subsequent experimental validation and drug development.

【Keywords】 Fraxinellone; Pulmonary arterial hypertension; Network pharmacology; Molecular docking; Epidermal growth factor receptor

肺动脉高压是一种在全球范围内普遍存在、致死率较高的进行性肺血管疾病，其特征主要表现为肺血管阻力进行性升高及肺血管重构，常因右心功能失代偿导致死亡^[1-2]。其血流动力学诊断标准为：于海平面静息状态下，经右心导管检测，若平均肺动脉压 ≥ 20 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa)，即可确诊为肺动脉高压^[3]。

肺动脉高压的发病机制涉及肺血管收缩、血管重构、内皮功能障碍及平滑肌细胞异常增殖^[4]等多种病理过程。其中，炎症反应与氧化应激是驱动肺血管重构的核心调控因素，可显著加速疾病进展^[5]。既往研究表明，在缺氧诱导的人肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cells, PASMCs) 中，程序性死亡配体 1 (programmed

death-ligand 1, PD-L1) 的表达可通过调控细胞焦亡过程促进肺血管纤维化，从而加剧肺动脉高压的病理进展^[6]。桉酮则能够通过下调信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 及缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 信号通路抑制 PD-L1 表达，可能借由调控肺血管纤维化发挥治疗作用。组织学分析显示，重构的肺动脉周围存在显著的炎症细胞浸润，包括肥大细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及树突状细胞。这些细胞可分泌大量细胞因子、趋化因子及黏附分子，最终导致肺动脉内皮细胞损伤及 PASMCs 异常增殖^[7]。

上述病理特征凸显了肺动脉高压治疗的复杂

性。当前临床用药虽可改善血流动力学参数,但难以有效逆转或抑制肺血管重构,其根本原因在于现有疗法未能全面靶向疾病进展的核心枢纽——即由炎症、氧化应激与细胞异常增殖构成的恶性循环。因此,探寻一种能够同时干预上述多重病理环节的新型药物,已成为该领域的重要研究方向。

桉酮是中药白鲜皮的主要活性成分,也是评价该药材质量的核心指标成分^[8]。现有研究证实,桉酮具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化应激、抗纤维化等^[9-11]多种药理活性:桉酮可通过下调 STAT3 和 HIF-1 α 信号通路抑制 PD-L1 表达,进而抑制癌细胞增殖与血管生成^[9];体内实验显示桉酮可通过调控沉默信息调节因子 3 (Sirtuin 3, SIRT-3) 信号传导抑制神经母细胞瘤的生长与转移^[12];此外,桉酮还具有神经保护与血管舒张活性,可通过调控 Kruppel 样转录因子 2 的表达改善脑出血诱导的大鼠继发性神经损伤^[13];在抗炎领域,桉酮可通过抑制 CD4⁺ T 细胞与 CD19⁺ B 细胞介导的炎症反应,缓解小鼠类风湿性关节炎症状^[14],还可通过调控骨形态发生蛋白 2/Smad 通路减轻炎症反应,促进脂多糖诱导的牙周韧带干细胞成骨分化^[15]。这种“抗炎-抗氧化-抗增殖-血管舒张”的多维协同特征,使其理论上具备干预肺动脉高压网络化病理进程的独特潜力,而非仅局限于单一靶点的对症缓解。

前期研究发现,缺氧环境下人 PASMCs 焦亡过程中,PD-L1 的表达可调控肺血管纤维化,进而加速肺动脉高压的进展^[6]。桉酮作为一种现有的 PD-L1 抑制剂,具备治疗肺动脉高压的理论可能性。然而,目前尚无桉酮治疗肺动脉高压的相关研究报道。因此,本研究拟基于网络药理学与分子对接技术^[16],探究桉酮改善肺动脉高压的潜在作用机制,并结合实时荧光定量 PCR 法检测相关靶点的 mRNA 表达水平进行实验验证,以期为肺动脉高压的治疗药物开发提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要仪器

In-VitroCell ES 型 CO₂ 培养箱 (美国纽埃尔公司); LC-6S 型离心机 [群安科学仪器 (浙江) 有限公司]; QuantStudioTM6Flex 型荧光定量

PCR 仪 (美国应用生物系统公司); NanoDrop™ 8000 Spectrophotometer (美国赛默飞世尔科技公司)。

1.2 主要药品与试剂

桉酮 (美国 TargetMol 公司, 批号: T6S0071, 纯度 99.88%); 胎牛血清、青霉素/链霉素溶液 (兰杰柯科技有限公司, 批号: BL505A); DMEM 培养基 (批号: G4511)、PBS 缓冲液 (批号: G4202)、胰蛋白酶 (批号: G4001) 均购自武汉赛维尔生物科技有限公司; TRIzol™ Reagent (美国 Invitrogen 公司, 批号: 15596026CN); ChamQ Universal SYBR® qPCR Master Mix (南京诺唯赞生物科技股份有限公司, 货号: Q711-02); 无核糖核酸酶水 (中国江苏诺唯赞生物, 批号: Q711-02); 引物由 Servicebio 公司合成。

1.3 细胞

293T 细胞 (浙江美森细胞科技有限公司, 批号: CTCC-001-0188)。

1.4 方法

1.4.1 桉酮靶点筛选

通过 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 检索 “Fraxinellone”, 获取其 SMILES 号。将 SMILES 号导入 SwissTargetPrediction (<https://swisstargetprediction.ch/>) 进行预测, 物种限定为 “Homo sapiens”。

1.4.2 检索肺动脉高压疾病靶点并获取药物-疾病共同靶点

通过 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、在线人类孟德尔遗传 (OMIM, <https://www.omim.org/>)、治疗靶点数据库 (TTD, <https://ttd.idrblab.cn/>) 等, 以 “pulmonary hypertension” 为关键词筛选疾病靶点, 去除重复靶点。使用 Venny 2.1 数据库 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 对桉酮靶点与肺动脉高压靶点取交集, 并绘制韦恩图, 得到药物-疾病共同靶点。

1.4.3 蛋白质-蛋白质相互作用网络构建及关键靶点筛选

通过 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 分析桉酮治疗肺动脉高压的相关靶点, 构建蛋白质-蛋白质相互作用网络 (protein-protein interaction network, PPI) 网络。将 PPI 网络的 TSV 文件导入 Cytoscape 3.10.4 软件, 利用其插件 CytoNCA 进行网络拓扑分析, 筛选关键靶点。

1.4.4 基因本体功能及京都基因与基因组百科全书通路富集分析

利用 DAVID 平台 (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>) 对栲酮治疗肺动脉高压的靶点分别进行基因本体 (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^[17], 并对结果进行可视化分析。

1.4.5 分子对接验证

对栲酮与特定关键靶点进行分子对接分析。首先, 从 PubChem 数据库获取栲酮的平面分子结构图; 使用 Chem3D 软件将下载的结构转换为 mol2 格式并导出。通过蛋白质数据库 (PDB, <https://www.rcsb.org/>) 下载并筛选关键靶蛋白的 PDB 格式文件^[18]。利用 PyMOL 软件处理靶蛋白, 去除水分子、添加全氢、分离配体和受体, 保存为 pdbqt 格式。将栲酮导入 AutoDock Vina 软件, 添加全氢、分配原子类型, 并将所有柔性键设为可旋转, 保存为 pdbqt 格式。将处理后的靶蛋白与栲酮进行对接, 运用 PyMOL 软件进行可视化处理, 并使用蛋白质-配体相互作用分析工具 (PLIP, <https://plip-tool.biotech.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>) 分析对接结果。

1.4.6 细胞培养、分组及处理

采用 DMEM 培养基对 293T 细胞进行体外培养, 培养基中补充 10% 胎牛血清和 1% 青霉素/链霉素溶液, 以提供细胞生长所需的营养因子, 并维持培养环境的稳定性。细胞置于 37 °C、5% CO₂ 的培养环境中生长, 以确保其处于最佳状态。细胞贴壁后弃去培养基, 加入预冷无菌 PBS 缓冲液 2 mL, 水平方向轻柔摇晃以洗涤细胞表层、去除残留培养基和死细胞; 洗涤后小心吸弃, PBS 弃净后加入 2 mL 胰蛋白酶消化细胞, 待细胞基本漂浮后将细胞悬液转移至 15 mL 离心管, 离心 (120 × g) 5 min 后弃上清。加入 3 mL 培养基, 吹打混匀制成单细胞悬液, 调整细胞密度后用于后续实验。将细胞悬液吹打均匀, 加入 6 孔板中, 每孔 0.5 mL 细胞悬液, 再加入 1.5 mL DMEM 培养基定容到 2 mL。待细胞密度达到 70% 以上后, 给予 10 μmol/L 栲酮 (5 mg 栲酮溶于 2.152 7 mL 的 DMSO 中, 配成 10 mmol/L 的母液, 再加入培养基中逐级稀释成 10 μmol/L 的给药培养基) 处理 24 h^[19]。另取细胞悬液 3 mL, 加入 6 孔板中, 作

为对照组进行实验。

1.4.7 实时荧光定量 PCR 法检测体外细胞中表皮生长因子受体、髓过氧化物酶、前列腺素内过氧化物合酶 2、C-C 趋化因子受体 2、C-X-C 趋化因子受体 2 的 mRNA 表达水平

首先, 使用 TRIzol 试剂提取细胞总 RNA, 并用 NanoDrop ND-8000 测定其纯度。随后, 以 2 × SYBR Green MasterMix 和无核糖核酸酶水配制反应体系, 在定量实时 PCR 仪上进行实时荧光定量 PCR 扩增, 每个样本设 3 个重复。扩增结束后, 以 GAPDH 为内参, 采用 2^{-ΔΔCt} 法计算目标 mRNA 的相对表达倍数。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1. Primer sequences

引物	序列
EGFR 正向	TTGCCGCAAAGTGTGTAACG
EGFR 反向	GAGATCGCCACTGTATGGAGG
MPO 正向	TGCCCACGTACCGTTCCTAC
MPO 反向	AATGCCACCTTCCAGCAGC
PTGS2 正向	CGCTCAGCCATACAGCAAAAT
PTGS2 反向	CTTGAAGTGGGTAAGTATGTAGTCG
CCR2 正向	CGAAACGAGAAGAAGAGGCATAG
CCR2 反向	CAGCAGTGAGTCATCCCAAGAG
CXCR2 正向	AGGACCCAGGTGATCCAGGA
CXCR2 反向	GCCCTGAAGAAGAGCCAACA
GAPDH 正向	GGAAGCTTGTTCATCAATGGAAATC
GAPDH 反向	TGATGACCCTTTTGGCTCCC

注: EGFR. 表皮生长因子受体; MPO. 髓过氧化物酶; PTGS2. 前列腺素内过氧化物合酶 2; CCR2. C-C 趋化因子受体 2; CXCR2. C-X-C 趋化因子受体 2。

1.5 统计学分析

采用 GraphPad Prism 软件进行统计分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。2 组独立样本之间的比较采用未配对双侧 Student's *t* 检验, 并假设 2 组总体方差相等。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 栲酮潜在靶点的筛选

通过 PubChem 数据库检索 “Fraxinellone”, 获取其 SMILES 号: CC1=C2C(=O)OC@HC3=COC=C3。将该 SMILES 号导入 SwissTargetPrediction 网站进行靶点预测, 物种限定为 “Homo sapiens”, 剔除重复项后, 共获得 101 个靶点。

2.2 肺动脉高压疾病靶点的检索与药物-疾病共同靶点的获取

以“Pulmonary hypertension”为关键词,通过 GeneCards、OMIM 和 TTD 数据库筛选疾病基因靶点,分别获得 1 230、274 和 53 个靶点,去重后共 1 482 个。利用 Venny 2.1 对桉酮靶点与肺动脉高压靶点取交集,得到 27 个共同靶点,并绘制韦恩图进行展示(图 1)。

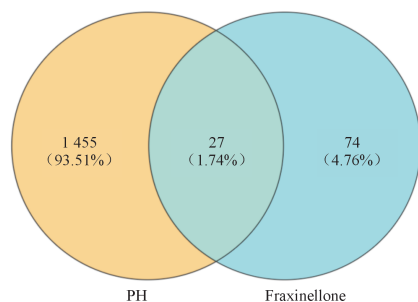


图 1 桉酮与肺动脉高压的共同靶点韦恩图

Figure 1. Venn diagram of the common targets between fraxinellone and pulmonary arterial hypertension

2.3 PPI 网络构建及关键靶点的筛选结果

通过 STRING 数据库分析桉酮治疗肺动脉高压的 27 个相关靶点,物种限定为“Homo sapiens”,选择 Multiple proteins,默认置信度阈值(> 0.4),构建 PPI 网络图(图 2)。所构建的 PPI 网络包含 27 个节点、63 条边,平均节点度值为 4.67,平均局部聚类系数为 0.669, PPI 富集 P 值为 2.74×10^{-9} 。

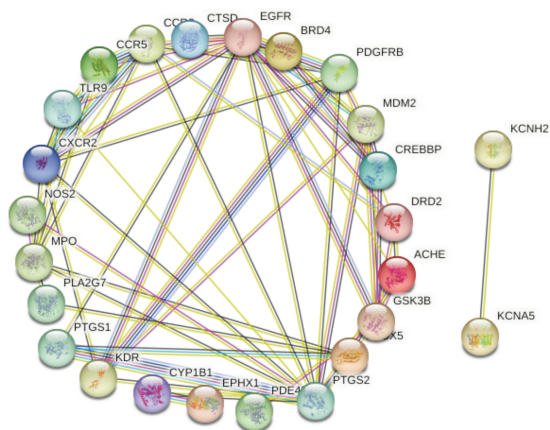


图 2 PPI 网络图

Figure 2. PPI network diagram

将 TSV 格式的蛋白质网络文件导入 Cytoscape 3.10.4 软件后,通过 CytoNCA 插件进行结构分析。以度值中位数为阈值,在 27 个药物疾病共同靶点中筛选,最后得到 5 个关键靶点: MPO、EGFR、

PTGS2、CCR2、CXCR2,其度值分别为 8、15、14、9、8。

2.4 GO 功能以及 KEGG 通路富集分析的结果

利用 DAVID 平台对桉酮治疗肺动脉高压的相关基因靶点进行 GO 功能富集和 KEGG 通路富集分析。

KEGG 通路富集包括 38 条通路,如花生四烯酸代谢(arachidonic acid metabolism)、HIF-1 信号通路(HIF-1 signaling pathway)、磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B 信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)、钙信号通路(calcium signaling pathway)、Janus 激酶-信号传导及转录激活因子信号通路(JAK-STAT signaling pathway)等(图 3-A)。

GO 功能富集分析鉴定出 108 个生物过程(biological process, BP),包括第二信使介导的信号传导、血液循环调节和有毒物质应答(图 3-B); 22 个细胞组分(cellular component, CC),如膜筏、膜微结构域和内吞囊泡(图 3-C); 以及 49 个分子功能(molecular function, MF),包括血红素结合、四吡咯结合和 p53 结合(图 3-D)。

2.5 分子对接结果

从 RCSB PDB 数据库中检索得到 5 个关键靶点 EGFR (8A27)、MPO (1L9L)、PTGS2 (5F19)、CCR2 (7P8X)、CXCR2 (4N6X),将桉酮与关键靶点进行结合能预测。最后,利用 AutoDock Vina 软件将桉酮与 5 个关键靶点蛋白进行分子对接,参数设置如下: size_x、size_y、size_z 均设为 30, exhaustiveness 设为 32, num_modes 设为 20, energy_range 设为 3。记录各个蛋白和桉酮小分子配体的最小对接结合能,并导入 PyMol 中制作可视化三维图(图 4)。桉酮与 EGFR、MPO、PTGS2、CCR2、CXCR2 的结合能分别为 -8.5、-7.3、-7、-6.1、-7.2 kcal/mol。

结合能小于 0 表明该分子可与靶标自然对接^[20];结合能低于 -4.25 kcal/mol 提示存在一定结合活性,低于 -5.0 kcal/mol 提示具有良好结合活性,低于 -7.0 kcal/mol 则提示具有强结合活性。分子对接结果量化了桉酮与 5 个关键靶点的结合稳定性,证实其与这些靶点存在有效且特异性的相互作用。

利用 PLIP 分析对接结果,并通过 PyMOL 软件进行可视化。桉酮与 5 个关键靶点的成键信息如下: ① 8A27: 745LYS、747LEU、759ILE、

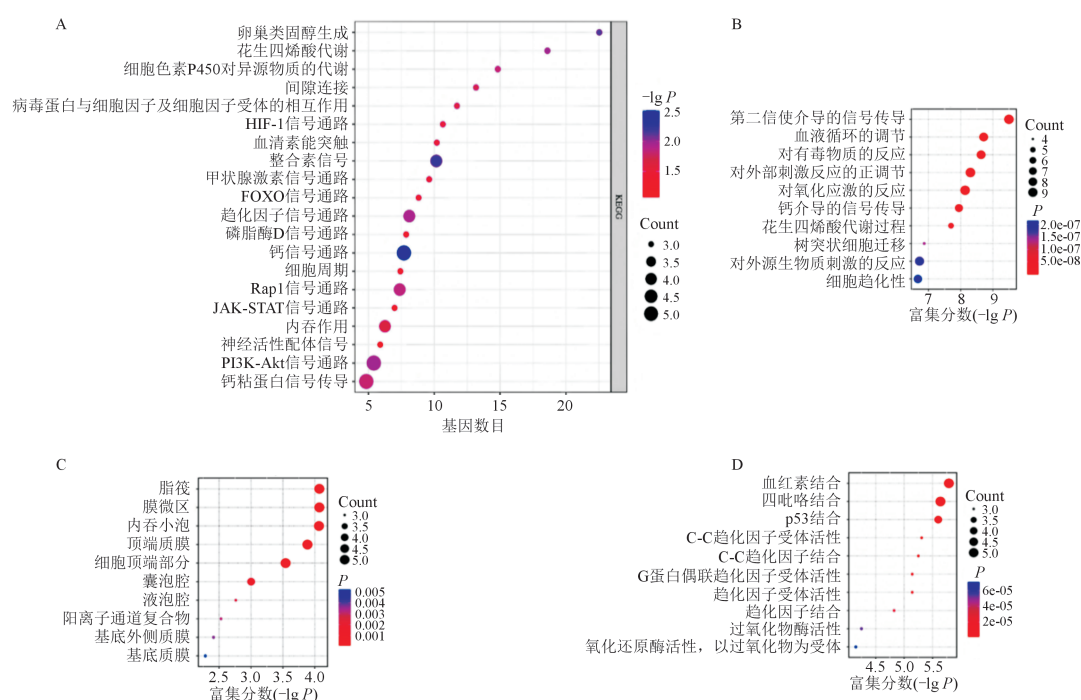


图3 GO功能富集与KEGG通路富集分析

Figure 3. GO functional enrichment and KEGG pathway enrichment analysis

注: A.KEGG 富集分析; B.BP 富集评分点图; C.CC 富集评分点图; D.MF 富集评分点图。

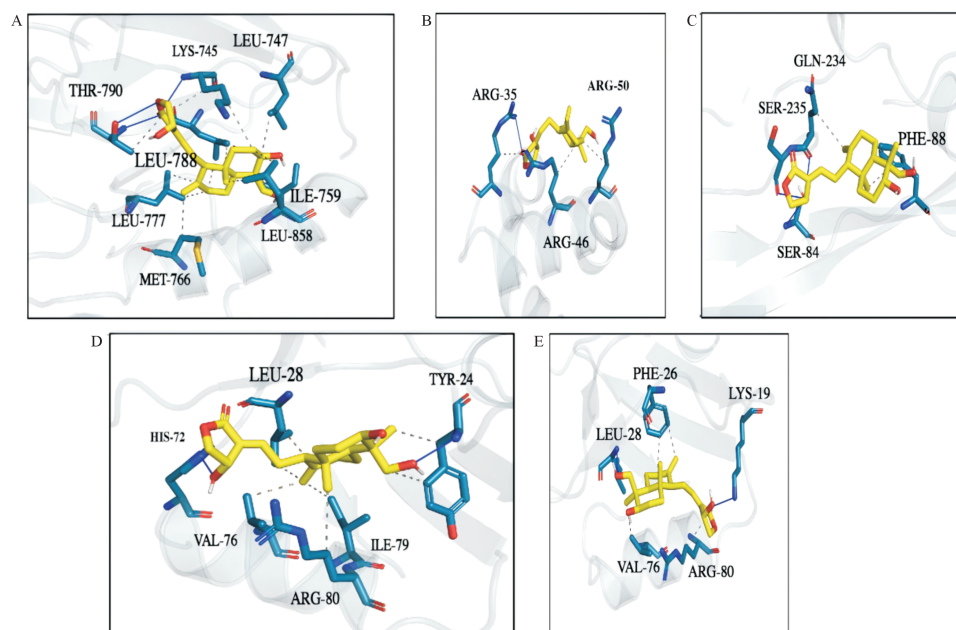


图4 分子对接三维可视化示意图

Figure 4. Three-dimensional visualization of molecular docking

注: A.桉酮-EGFR; B.桉酮-MPO; C.桉酮-CCR2; D.桉酮-PTGS2; E.桉酮-CXCR2。

766MET、777LEU、788LEU、790THR、858LEU与小分子形成疏水作用; 745LYS、790THR与小分子形成氢键。②1L9L: 35ARG、46ARG、50ARG与小分子形成疏水作用; 35ARG、46ARG与小分子形成氢键。③7P8X: 88PHE、234GLN与小分子形成疏水作用; 84SER、234GLN、

235SER与小分子形成氢键。④5F19: 24TYR、28LEU、76VAL、79ILE、80ARG与小分子形成疏水作用; 24TYR、72HIS与小分子形成氢键。⑤4N6X: 26PHE、76VAL、80ARG与小分子形成疏水作用; 19LYS、28LEU与小分子形成氢键。具体见表2和表3。

表2 栳酮与5个关键靶点的成键信息

Table 2. Binding information of fraxinellone to five key targets

靶点 (PDBID)	疏水作用残基	氢键残基
8A27	745LYS、747LEU、759ILE、766MET、777LEU、788LEU、790THR、858LEU	745LYS、790THR
1L9L	35ARG、46ARG、50ARG	35ARG、46ARG
7P8X	88PHE、234GLN	84SER、234GLN、235SER
5F19	24TYR、28LEU、76VAL、79ILE、80ARG	24TYR、72HIS
4N6X	26PHE、76VAL、80ARG	19LYS、28LEU

表3 5个关键靶点分子对接的对接中心坐标

Table 3. Docking center coordinates of the five key targets for molecular docking

靶点	中心X坐标 (Å)	中心Y坐标 (Å)	中心Z坐标 (Å)
CXCR2	-14.50	18.44	-6.38
MPO	4.76	8.46	13.91
PTGS2	28.56	30.87	64.28
CCR2	0.92	-6.30	-26.42
EGFR	23.81	-10.62	-11.55

2.6 实时荧光定量PCR结果

与对照组相比, 栳酮处理显著下调了炎症及信号通路相关靶点的表达水平。其中, 栳酮组 CCR2、CXCR2和EGFR的mRNA水平均较对照组显著降低 ($P < 0.05$), 而MPO和PTGS2的mRNA表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。上述结果表明, 栳酮可能主要通过抑制趋化因子受体和生长因子受体通路发挥作用, 对MPO和PTGS2的影响较小。

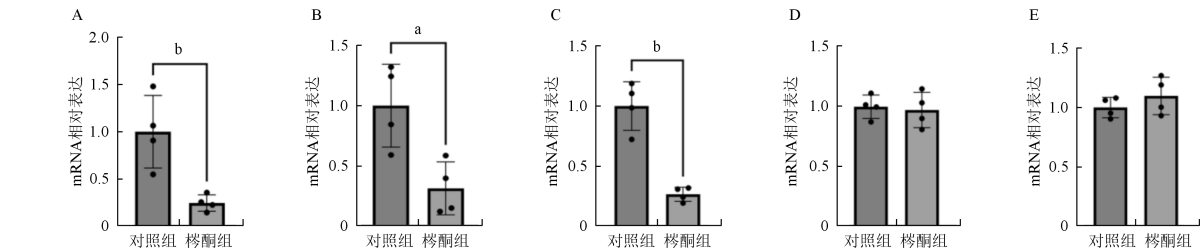


图5 栳酮对肺动脉高压关键靶点mRNA表达的影响 (n = 4)

Figure 5. Effect of fraxinellone on mRNA expression of key targets in pulmonary arterial hypertension (n = 4)

A.CCR2; B.CXCR2; C.EGFR; D.MPO; E.PTGS2; ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ 。

3 讨论

本研究探究了栳酮治疗肺动脉高压的潜在应用。传统上, 栳酮主要作为杀虫剂使用, 但近期研究表明其具备抗炎、抗癌、抗氧化等多种药理活性^[21]。然而, 目前尚无研究探讨栳酮与肺动脉高压之间的关联。本研究通过整合网络药理学与分子对接技术, 鉴定了栳酮作用于肺动脉高压的潜在治疗靶点, 从而为肺动脉高压的治疗提供了新的视角和潜在解决方案。

在肺动脉高压的病理机制中, 多个关键靶点通过不同通路驱动疾病进程。其中PTGS2在炎症反应和前列腺素合成中发挥核心作用, 该酶可被炎症刺激或肿瘤微环境诱导激活, 与疼痛、发热及肿瘤发展密切相关, 可能成为肺动脉高压治疗的关键靶点。同时, 病理状态下PTGS2会刺激促炎细胞因子的产生^[22]。这加剧了炎症反应。另一项研究表明, PTGS2在病理反应期间显著上

调, 并与肺动脉高压密切相关^[23]。栳酮作为柠檬苦素类化合物, 具备显著抗炎活性, 能够降低白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、诱导型一氧化氮合酶以及活化核因子- κ B和环氧合酶-2的表达, 减少了前列腺素和一氧化氮的产生, 表现出抗炎活性^[24-25]。

EGFR是一种关键的受体酪氨酸激酶, 归属于EGFR家族, 广泛存在于各类细胞中, 调控细胞周期、迁移、凋亡、增殖和分化等基本细胞活动^[26]。研究证实, EGFR的磷酸化修饰能够增强血管细胞对Ca²⁺的敏感性, 导致血管收缩加剧和肺血管重构。由于EGFR在这一病理过程中发挥关键作用, 其被视为肺动脉高压的潜在治疗靶点^[27]。同时, EGFR信号增强已经被证实与表皮生长因子相关的平滑肌增殖以及转化生长因子- α 过表达小鼠中肺动脉高压的发展相关^[28]。EGFR抑制剂也已经被证明在细胞培养和各种动物肺动脉高压模型中有效抑制血管细胞增殖^[29]。

MPO作为中性粒细胞中的重要氧化酶,在缺氧诱导的肺动脉高压中表达上调^[30]。该酶还与一氧化氮(一种促进血管舒张的因子)以及催化一氧化氮生成的一氧化氮合酶存在关联^[31-33]。同时,MPO还能通过直接调节一氧化氮的生物利用度来调控血管反应^[34]。MPO的核心功能是通过催化过氧化氢与氯离子反应生成次氯酸,参与宿主的免疫防御(抵抗微生物感染)^[35]。MPO能够进入过氧化循环产生二氧化氮自由基($\bullet\text{NO}^2$)并消耗一氧化氮^[34]。此外,在肺动脉高压小鼠模型中观察到Rho激酶(一种参与血管收缩和血管结构重塑的酶)的激活^[36]。实验进一步揭示,在缺氧条件下,与野生型小鼠相比,MPO基因敲除小鼠表现出更小的右心室压力增幅和更弱的Rho激酶激活程度,外源性MPO注射可引发Rho激酶激活并同时增加右心室压力。这些结果表明,中性粒细胞来源的MPO在机体缺氧环境中的生理调控过程中起着关键作用。动物实验中,MPO基因敲除带来的右心室压力下降效应,提示栲酮若通过抑制MPO酶活性,或可模拟这一保护表型。

最新研究结果表明,CCR2基因的破坏可改善经野百合碱处理大鼠的肺动脉高压症状,这种改善与炎症通路失调和血管功能障碍的逆转相关,并且与他达拉非表现出协同效应^[37]。这些发现表明,对于表现出特定CCR2相关炎症表型且对常规肺血管扩张剂耐药的难治性肺动脉高压患者,CCR2可能成为潜在治疗靶点。当表达高水平CCR2的炎症性巨噬细胞被吸引至与肺动脉高压相关的肺动脉后,肺动脉中膜层会发生纤维化病变。这种纤维化程度与肺动脉高压的严重性呈正相关。通过抑制这些巨噬细胞的致病性或募集作用,可逆转肺动脉中膜纤维化及肺动脉高压^[38]。有研究表明,栲酮可以下调STAT3表达^[39],猜测栲酮可能通过抑制JAK1/STAT3信号通路的转导,降低下游炎症因子的表达,从而减轻全身或局部的炎症损伤,抑制肺血管性相关细胞的增殖,延缓肺动脉高压的发展。

研究表明,高血压患者外周血中CXCR2的表达水平较正常人群显著升高,提示CXCR2与人类高血压之间存在关联性。Oliveira等^[40]研究发现,在髓系细胞中特异性敲除CXCR2受体后,多形核髓源性抑制细胞向肺组织的募集显著减少,

从而抑制肺血管重构进程,最终有效抑制小鼠肺动脉高压的发展。另有研究证实,采用CXCR2拮抗剂SB225002进行干预,可通过减少粒细胞样髓源性抑制细胞在肺组织的募集,进而缓解肺动脉高压^[41]。

PTGS2与炎症反应相关,EGFR涉及血管重构,CCR2和CXCR2分别与血管功能障碍、血管重塑等方面相关联,MPO则与右心压力和血管重构相联系。这些靶点之间的相互作用共同促成肺动脉高压的发生与发展,使其成为潜在的干预焦点。

本研究对27个交集靶点基因进行GO富集分析,从3个功能维度分析栲酮治疗肺动脉高压的可能作用机制:在BP层面,可能对外部刺激反应有正调节^[42],以及调控钙介导的信号传导^[43]。在CC层面,靶点富集于细胞顶端部分、阳离子通道复合物等。在MF层面,涉及血红素结合(如血红素氧合酶-1^[44])、趋化因子受体活性以及趋化因子结合^[45-46]。

KEGG富集结果表明,栲酮对肺动脉高压的作用涉及HIF-1信号通路、PI3K-Akt信号通路以及钙调节信号通路等多个通路。HIF-1在肺血管重塑、细胞增殖迁移及能量代谢中发挥核心作用。有研究表明HIF-1 α 与右心肥厚呈正相关^[47]。在PASCs中,HIF-1不仅调节与细胞增殖相关的基因,而且还调节与血管收缩(Ca^{2+} 调节通道)、氧化应激、线粒体断裂和肾素-血管紧张素醛固酮系统相关的基因,多种机制参与了PASCs促增殖、迁移和抗凋亡表型的形成^[48]。PI3K-Akt信号通路的激活能够促进人PASCs的增殖、迁移和侵袭,并加速肺动脉高压的病情进展^[49],有研究发现栲酮还能明显抑制JAK1-STAT3/STAT6信号通路的磷酸化激活,抑制炎症信号转导^[50]。钙调节通路可响应多种刺激,包括钙离子储存耗竭、受体激活、活性氧簇、生长因子和机械应力。越来越多的证据表明,这些通道在激动剂诱导的肺血管收缩、缺氧性肺血管收缩、平滑肌细胞增殖、血管重构及肺动脉高压^[51]中发挥着关键作用。

通过实时荧光定量PCR法发现,经过10 $\mu\text{mol/L}$ 栲酮处理24 h后,EGFR、CCR2和CXCR2的表达水平均有明显下降,其中EGFR下降最为显著。证实了栲酮能够降低EGFR、

CCR2、CXCR2 的表达水平,进一步验证栲酮通过靶点干预肺动脉高压的可行性。

综上所述,本研究通过网络药理学、分子对接以及实时荧光定量PCR验证,初步揭示了栲酮治疗肺动脉高压的多靶点、多通路作用特性,为中药单体成分的现代化研究提供了思路。相较于现有研究,目前尚无栲酮针对肺动脉高压的相关研究报道,原因可能在于此前栲酮的作用聚焦于癌症方面的治疗,因此本研究具有一定创新性,但其具体作用机制仍需动物实验进一步验证。栲酮作为白鲜皮的主要活性成分,有望成为肺动脉高压治疗的潜在候选药物,为肺动脉高压的中西医结合治疗开辟新途径。

参考文献

- 1 Mocumbi A, Humbert M, Saxena A, et al. Pulmonary hypertension[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 1. DOI: 10.1038/s41572-023-00486-7.
- 2 李涵飞, 祝田田, 赵繁荣, 等. 肺动脉高压发病机制及治疗研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2025, 42(5): 426-431. [Li HF, Zhu TT, Zhao FR, et al. Progress of research on pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Journal of Henan Medical University, 2025, 42(5): 426-431.] DOI: 10.7683/xyxyxb.2025.05.015.
- 3 万钧, 翟振国. 肺动脉高压临床诊治和管理中需要关注的热点问题——基于《2022 ESC/ERS 肺动脉高压诊治指南》与《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版)》的比较与解读[J]. 中国全科医学, 2023, 26(3): 255-261, 267. [Wan J, Zhai ZG. Hot point problems in clinical diagnosis, treatment and management of pulmonary hypertension: comparison and interpretation of 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension and Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Artery Hypertension (2021 Edition)[J]. Chinese General Practice, 2023, 26(3): 255-261, 267.] DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0692.
- 4 Ogura S, Shimosawa T, Mu S, et al. Oxidative stress augments pulmonary hypertension in chronically hypoxic mice overexpressing the oxidized LDL receptor[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 305(2): H155-H162. DOI: 10.1152/ajpheart.00169.2012.
- 5 Kim MJ, Bae GS, Jo IJ, et al. Loganiin protects against pancreatitis by inhibiting NF- κ B activation[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 765: 541-550. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.09.019.
- 6 Zhang M, Xin W, Yu Y, et al. Programmed death-ligand 1 triggers PSMCs pyroptosis and pulmonary vascular fibrosis in pulmonary hypertension[J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 138: 23-33. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.10.008.
- 7 Hu Y, Chi L, Kuebler WM, et al. Perivascular inflammation in pulmonary arterial hypertension[J]. Cells, 2020, 9(11): 2338. DOI: 10.3390/cells9112338.
- 8 中国药典2025年版. 一部[S]. 2025: 118.
- 9 Xing Y, Mi C, Wang Z, et al. Fraxinellone has anticancer activity in vivo by inhibiting programmed cell death-ligand 1 expression by reducing hypoxia-inducible factor-1 α and STAT3[J]. Pharmacol Res, 2018, 135: 166-180. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.004.
- 10 Wang ST, Bao J, Li J, et al. Fraxinellone induces hepatotoxicity in zebrafish through oxidative stress and the transporters pathway[J]. Molecules, 2022, 27(9): 2647. DOI: 10.3390/molecules27092647.
- 11 Zheng B, Yuan M, Wang S, et al. Fraxinellone alleviates kidney fibrosis by inhibiting CUG-binding protein 1-mediated fibroblast activation[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2021, 420: 115530. DOI: 10.1016/j.taap.2021.115530.
- 12 石家莉. 栲酮通过 SIRT3 信号通路抑制胶质母细胞瘤进展[D]. 杭州: 杭州师范大学, 2023. DOI: 10.27076/d.cnki.ghzsc.2023.000581.
- 13 Lu T, Peng S, Wang J, et al. Fraxinellone ameliorates intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury by regulating Krüppel-like transcription factor 2 expression in rats[J]. Brain Res Bull, 2021, 177: 340-351. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2021.10.018.
- 14 Jung SM, Lee J, Baek SY, et al. AB0132 Fraxinellone attenuates rheumatoid inflammation in mice[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77: 1258. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.6284.
- 15 Fu Z, Wang X, Li B, et al. Fraxinellone alleviates inflammation and promotes osteogenic differentiation in lipopolysaccharide-stimulated periodontal ligament stem cells by regulating the bone morphogenetic protein 2/Smad pathway[J]. Arch Oral Biol, 2021, 121: 104927. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2020.104927.
- 16 Hopkins AL. Network pharmacology[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10): 1110-1111. DOI: 10.1038/nbt1007-1110.
- 17 Burley SK, Berman HM, Kleywegt GJ, et al. Protein Data Bank (PDB): the single global macromolecular structure archive[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1607: 627-641. DOI: 10.1007/978-1-4939-7000-1_26.
- 18 Hsin KY, Ghosh S, Kitano H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83922. DOI: 10.1371/journal.pone.0083922.
- 19 Zhang B, Lu X, Zhang Y, Shen X, et al. Fraxinellone mitigates acute lung injury by targeting HIF-1 α to suppress pyroptosis and inflammation[J]. Front Immunol, 2026, 17: 1826165. DOI: 10.3389/fimmu.2026.1826165.
- 20 Bailly C, Vergoten G. Fraxinellone: from pesticidal control to cancer treatment[J]. Pestic Biochem Physiol, 2020, 168: 104624. DOI: 10.1016/j.pestbp.2020.104624.
- 21 Rumzhum NN, Ammit AJ. Cyclooxygenase 2: its regulation, role and impact in airway inflammation[J]. Clin Exp Allergy, 2016, 46(3): 397-410. DOI: 10.1111/cea.12697.
- 22 Xing Y, Zhao S, Wei Q, 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): 1-14. DOI: 10.1183/13993003.02229-2017.

- 23 Merklinger SL, Jones PL, Martinez EC, et al. Epidermal growth factor receptor blockade mediates smooth muscle cell apoptosis and improves survival in rats with pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2005, 112(3): 423–431. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.540542](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.540542).
- 24 Chen Y, Ruan J, Sun F, et al. Anti-inflammatory limonoids from *Cortex dictamnii*[J]. *Front Chem*, 2020, 8: 73. DOI: [10.3389/fchem.2020.00073](https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00073).
- 25 Kim JH, Park YM, Shin JS, et al. Fraxinellone inhibits lipopolysaccharide-induced inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by negatively regulating nuclear factor- κ B in RAW 264.7 macrophages cell[J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(6): 1062–1068. DOI: [10.1248/bpb.32.1062](https://doi.org/10.1248/bpb.32.1062).
- 26 Norton CE, Weise-Cross L, Ahmadian R, et al. Altered lipid domains facilitate enhanced pulmonary vasoconstriction after chronic hypoxia[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 62(6): 709–718. DOI: [10.1165/ajrmb.2018-0318OC](https://doi.org/10.1165/ajrmb.2018-0318OC).
- 27 Johnson KJ, Fanyone JC, Kaplan J, et al. *In vivo* damage of rat lungs by oxygen metabolites[J]. *J Clin Invest*, 1981, 67(4): 983–993. DOI: [10.1172/jci110149](https://doi.org/10.1172/jci110149).
- 28 Malenfant S, Neyron AS, Paulin R., et al. Signal transduction in the development of pulmonary arterial hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2013, 3(2): 278–293. DOI: [10.4103/2045-8932.114752](https://doi.org/10.4103/2045-8932.114752).
- 29 Ji XY, Lei CJ, Kong S, et al. Hydroxy-safflower yellow A mitigates vascular remodeling in rat pulmonary arterial hypertension[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 475–491. DOI: [10.2147/DDDT.S439686](https://doi.org/10.2147/DDDT.S439686).
- 30 Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase[J]. *Science*, 2002, 296(5577): 2391–2394. DOI: [10.1126/science.1106830](https://doi.org/10.1126/science.1106830).
- 31 Thai T, Zhong F, Dang L, et al. Endothelial-transcytosed myeloperoxidase activates endothelial nitric oxide synthase via a phospholipase C-dependent calcium signaling pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 166: 255–264. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.448](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.448).
- 32 张欢. 中性粒细胞髓过氧化物酶在高原肺水肿发病中的作用研究[D]. 西宁: 青海大学, 2024. DOI: [10.27740/d.cnki.gqhdh.2024.000006](https://doi.org/10.27740/d.cnki.gqhdh.2024.000006).
- 33 章鑫, 成旭东, 周森, 等. 血清髓过氧化物酶及内皮型一氧化氮合酶水平与慢性脑缺血的相关性研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2023, 20(2): 23–27. [Zhang X, Cheng XD, Zhou S, et al. Correlation between the serum levels of myeloperoxidase and endothelial nitric oxide synthase and the chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Practical Journal of Clinical Medicine*, 2023, 20(2): 23–27.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-6170.2023.02.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-6170.2023.02.005).
- 34 Cassatella MA, Östberg NK, Tamassia N, et al. Biological roles of neutrophil-derived granule proteins and cytokines[J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(7): 648–664. DOI: [10.1016/j.it.2019.05.003](https://doi.org/10.1016/j.it.2019.05.003).
- 35 Fliss H. Oxidation of proteins in rat heart and lungs by polymorphonuclear leukocyte oxidants[J]. *Mol Cell Biochem*, 1988, 84(2): 177–188. DOI: [10.1007/bf00421053](https://doi.org/10.1007/bf00421053).
- 36 Klinke A, Berghausen E, Friedrichs K, et al. Myeloperoxidase aggravates pulmonary arterial hypertension by activation of vascular Rho-kinase[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(11): e97530. DOI: [10.1172/jci.insight.97530](https://doi.org/10.1172/jci.insight.97530).
- 37 Tsuboya N, Sawada H, Mitani Y, et al. C–C motif chemokine receptor-2 blockade ameliorates pulmonary hypertension in rats and synergizes with a pulmonary vasodilator[J]. *Cardiovasc Res*, 2025, 121(7): 1076–1090. DOI: [10.1093/cvr/cvae244](https://doi.org/10.1093/cvr/cvae244).
- 38 Qiu F, Miao H, Hui H, et al. MHCII^{hi} LYVE1^{lo} CCR2^{hi} interstitial macrophages promote medial fibrosis in pulmonary arterioles and contribute to pulmonary hypertension[J]. *Circ Res*, 2025, 137(1): 46–66. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.125.326173](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.125.326173).
- 39 Lee CS, Won C, Yoo H, et al. Inhibition of double-stranded rna-induced inducible nitric oxide synthase expression by fraxinellone and sauchinone in murine microglia[J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(11): 1870–1874. DOI: [10.1248/bpb.32.1870](https://doi.org/10.1248/bpb.32.1870).
- 40 Oliveira AC, Fu C, Lu Y, et al. Chemokine signaling axis between endothelial and myeloid cells regulates development of pulmonary hypertension associated with pulmonary fibrosis and hypoxia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 317(4): L434–444. DOI: [10.1152/ajplung.00156.2019](https://doi.org/10.1152/ajplung.00156.2019).
- 41 Bryant AJ, Shenoy V, Fu C, et al. Myeloid-derived suppressor cells are necessary for development of pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(2): 170–180. DOI: [10.1165/ajrmb.2017-0214OC](https://doi.org/10.1165/ajrmb.2017-0214OC).
- 42 Wan JJ, Yi J, Wang FY, Zhang C, et al. Expression and regulation of HIF-1 α in hypoxic pulmonary hypertension: Focus on pathological mechanism and Pharmacological Treatment[J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(1): 45–60. DOI: [10.7150/ijms.88216](https://doi.org/10.7150/ijms.88216).
- 43 周能, 王敏, 张洁, 等. 钙离子通道在肺动脉高压发病机制中作用的研究进展[J]. *山东医药*, 2023, 63(25): 91–94. [Zhou N, Wang M, Zhang J, et al. Research progress on the role of calcium ion channels in the pathogenesis of pulmonary hypertension[J]. *Shandong Medical Journal*, 2023, 63(25): 91–94.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-266X.2023.25.024](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2023.25.024).
- 44 孙佳玮, 李鹏, 姜雪, 等. COPD肺动脉高压大鼠肺组织血红素氧合酶1的表达及辛伐他汀治疗对其的影响[J]. *国际呼吸杂志*, 2016, 36(16): 1231–1235. [Sun JW, Li P, Jiang X, et al. Expression of hemeoxygenase-1 in rats with COPD-induced pulmonary hypertension and the effect of simvastatin on it[J]. *International Journal of Respiration*, 2016, 36(16): 1231–1235.] DOI: [10.3760/ema.j.issn.1673-436X.2016.16.008](https://doi.org/10.3760/ema.j.issn.1673-436X.2016.16.008).
- 45 张萌琪. 趋化因子C-X-C基序配体6促进肺血管重构的作用及机制研究[D]. 郑州: 河南大学, 2024. DOI: [10.27114/d.cnki.ghnau.2024.001878](https://doi.org/10.27114/d.cnki.ghnau.2024.001878).
- 46 韩柯, 孟祥光, 赵育洁. 趋化因子及其受体在肺动脉高压中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(3): 296–300. [Han K, Meng XG, Zhao YJ. Chemokines and their receptors in pulmonary arterial hypertension[J]. *Advances in Cardiovascular Diseases*, 2020, 41(3): 296–300.] DOI: [10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.020](https://doi.org/10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.020).
- 47 Cassady SJ, Ramani GV. Right heart failure in pulmonary hypertension[J]. *Cardiol Clin*, 2020, 38(2): 243–255. DOI: [10.1016/j.ccl.2020.03.002](https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.03.002).

- [1016/j.ccl.2020.02.001](#).
- 48 Wang J, Fu X, Yang K, et al. Hypoxia inducible factor 1-dependent up-regulation of BMP4 mediates hypoxia-induced increase of TRPC expression in PASCs[J]. Cardiovasc Res, 2015, 107: 108–118. DOI: [10.1093/cvr/cvv122](#).
- 49 Zhu M, Li G, Li Y, et al. Circ_0005372 targets the miR-153-3p/ITGB3 axis to stimulate the PI3K/AKT signaling pathway to facilitate the occurrence and development of congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension in children[J]. Cardiovasc Pathol, 2026, 80: 107768. DOI: [10.1016/j.carpath.2025.107768](#).
- 50 杨妞妞, 邵海峰, 邓嘉林, 等. 白鲜皮主要药效成分白鲜碱、黄柏酮、梣酮的抗皮炎作用比较及机制研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(12): 1636–1642, 1649. [Yang NN, Shao HF, Deng JL, et al. Comparison and mechanism study on the anti-dermatitis effects of the main pharmacodynamic components of cortex dictamni including obacunone, dictamnine, and fraxinellone[J]. Journal of Nanjing Medical University, 2023, 43(12): 1636–1642, 1649.] DOI: [10.7655/NYDXBNS20231203](#).
- 51 Yang XR, Lin MJ, Sham JS. Physiological functions of transient receptor potential channels in pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 661: 109–122. DOI: [10.1007/978-1-60761-500-2_7](#).
- 收稿日期: 2026 年 05 月 12 日 修回日期: 2026 年 08 月 25 日
本文编辑: 钟巧妮 洗静怡