

# 基于网络药理学探究泽泻的治疗潜能及作用机制

詹家仪<sup>1</sup>, 詹家国<sup>2</sup>, 谭雅琴<sup>3</sup>, 钟 颢<sup>1</sup>, 张 瑶<sup>1</sup>, 毛 涵<sup>1</sup>, 陈向云<sup>1</sup>, 李尧锋<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>贵州中医药大学, 贵州 贵阳

<sup>2</sup>天津中医药大学, 天津

<sup>3</sup>湖南中医药大学, 湖南 长沙

收稿日期: 2022年2月20日; 录用日期: 2022年3月18日; 发布日期: 2022年3月25日

## 摘 要

目的: 探究泽泻治疗疾病的潜能及作用机制。方法: 通过TCMSP数据库获取泽泻的化学成分及作用靶点。利用String数据库构建蛋白互作(PPI)网络, 通过Cytoscape软件对PPI网络进行可视化处理并筛选出核心靶点。通过DAVID数据库进行GO和KEGG通路富集分析。使用CTD数据库预测泽泻治疗疾病的潜能, 再利用Cytoscape软件构建泽泻“成分-靶点-通路-疾病”网络, 分析其作用机制。结果: 筛选出泽泻有效化学成分27个, 如大黄素、泽泻醇A、23-乙酰泽泻醇B、环氧泽泻烯等, 作用靶点73个, 主要涉及TNF、II型糖尿病、乙型肝炎、神经活性配体-受体相互作用等信号通路, 具有治疗前列腺肿瘤、乳腺肿瘤肺肿瘤、胃肿瘤、高血压、再灌注损伤和II型糖尿病等的潜能。结论: 本研究通过网络药理学的方法分析了泽泻的药效物质基础, 挖掘其治疗肿瘤、高血压、再灌注损伤、II型糖尿病等疾病的潜能。揭示了泽泻通过多组分、多靶点、多通路防治疾病的特点, 为后续研究和临床应用奠定了理论基础。

## 关键词

泽泻, 治疗潜能, 作用机制, 网络药理学

# Exploring the Therapeutic Potential and Mechanism of Alismatis Rhizoma Based on Network Pharmacology

Jiayi Zhan<sup>1</sup>, Jiaguo Zhan<sup>2</sup>, Yaqin Tan<sup>3</sup>, Xie Zhong<sup>1</sup>, Yao Zhang<sup>1</sup>, Han Mao<sup>1</sup>, Xiangyun Chen<sup>1</sup>, Yaofeng Li<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

<sup>2</sup>Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

\*通讯作者。

文章引用: 詹家仪, 詹家国, 谭雅琴, 钟颢, 张瑶, 毛涵, 陈向云, 李尧锋. 基于网络药理学探究泽泻的治疗潜能及作用机制[J]. 药物资讯, 2022, 11(2): 127-135. DOI: 10.12677/pi.2022.112016

## Abstract

**Objective:** To explore the therapeutic potential and mechanism of Alismatis Rhizoma on multiple diseases. **Methods:** The chemical constituents and action targets of Alismatis Rhizoma were obtained by TCMSP database. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed by using String database, and the PPI network was visualized by Cytoscape software to screen out the core targets. The enrichment of GO and KEGG pathways was analyzed by DAVID database. The therapeutic potential of Alismatis Rhizoma to multiple diseases was predicted by CTD database, and then ingredients-targets-pathways-diseases network of Alismatis Rhizoma was constructed by Cytoscape software, and its mechanism was analyzed. **Results:** 27 chemical constituents of Alismatis Rhizoma were screened, including Emodin, Alisol A, Alisol B 23-Acetate, Alismoxide and so on, corresponding to 73 targets. It mainly involves TNF signaling pathway, Type II diabetes mellitus, Hepatitis B, Neuroactive ligand-receptor interaction and other signal pathways. It has the potential to treat prostatic neoplasms, breast neoplasms, lung neoplasms, stomach neoplasms, hypertension, reperfusion injury, type II diabetes and other diseases. **Conclusion:** In this study, the pharmacodynamic material basis of Alismatis Rhizoma was analyzed by the method of network pharmacology, and its potential of Alismatis Rhizoma in the treatment of tumor, hypertension, reperfusion injury, type II diabetes and other diseases was explored. The characteristics of Alismatis Rhizoma through multi-components, multi-targets and multi-pathways to prevent and treat diseases were revealed, which laid a theoretical foundation for follow-up research and clinical application.

## Keywords

Alismatis Rhizoma, Therapeutic Potential, Mechanism, Network Pharmacology

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

泽泻(Alismatis Rhizoma)又名芒芋、鹄泻、及泻,为泽泻科植物东方泽泻 *Alisma orientale* (Sam.) Juzep. 或泽泻 *Alisma plantago-aquatica* Linn.的干燥块茎[1]。其味甘,性寒,归膀胱经、肾经。具有泄热除湿,利水通淋,化浊降脂的功效,多用于治疗水肿、泄泻、淋浊、痰饮、带下等病。泽泻广泛分布于我国西南地区,其道地药材主要产于四川、福建、江西、广西等地[2]。经历 2000 余年漫长岁月,泽泻至今仍常用不衰,具有很好的开发前景。随着国内外的研究者对其进行深入的研究与分析,目前已发现泽泻化学成分主要为三萜、二萜和倍半萜类,其他还包括多糖、黄酮、氨基酸、甾体、生物碱类等[2] [3]。现代药理研究表明,泽泻具有利尿、抗炎、抗氧化损伤、抗癌、降血糖、降血脂和肝肾保护等多种生物活性[2] [4]。多项毒理研究表明,低剂量泽泻提取物未表现出肾毒性,但长期大剂量服用泽泻提取物可导致大鼠肾脏间质炎性细胞浸润,影响肾小球滤过功能,对肾脏有明显损伤,其致病成分多为三萜类化合物[5] [6] [7]。

中药是由多种化学成分组成的复杂体系,通过对多靶点、多通路的干预来治疗疾病,从而实现对疾

病的多维度调控,但在一定程度上增加了中药研究的难度。对于复杂性疾病而言,运用单一类型靶点表征中药的作用及机制,虽然能在一定层面上阐述问题,但仍然是欠缺的,这样导致研究信息出现偏差的可能性很大[8]。运用网络药理学的方法,可以从多维度对中药的作用机制进行协同分析,大幅度提升研究信息的准确度与可信度,使得整个研究过程更加具有目的性和指向性[9]。因此我们通过网络药理学的方法,探究泽泻对于多疾病的治疗潜能及作用机制,为泽泻的临床应用与开发提供参考。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 泽泻活性成分的筛选与靶点预测

以泽泻为关键词,在 TCMSp 数据库(<https://tcmsp-e.com/>)中检索得到泽泻已知化学成分和相关靶点。删除重复项之后的靶点即为泽泻治疗疾病的潜在靶点。所有靶点通过 UniProt 数据库转化为基因简称。

### 2.2. 蛋白互作网络(PPI)构建与分析

将以上获得的泽泻靶点导入 String 数据库(<https://www.string-db.org/>)中,生物种类选择“Homo sapiens”。置信度设置过低会导致节点间网络连接繁杂,过高则游离节点太多,均不利于进一步可视化分析,所以根据该网络复杂程度将置信度“medium confidence”设定为 $>0.4$ ,隐藏游离节点,其余均为默认设置,分析蛋白互作关系。下载 TSV 格式文件,导入 Cytoscape3.9.0 中进行可视化处理。利用 CytoHubba 插件获取节点 MCC 值,结合 Degree 值确定泽泻潜在核心靶点。

### 2.3. GO 富集分析及 KEGG 通路分析

为进一步分析泽泻治疗多疾病的作用机制,将泽泻靶点导入 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析。其中 GO 富集分析包括生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)。以  $P < 0.05$  为标准,按照 FDR 值大小降序排列,筛选 GO 和 KEGG 分析前 10 条结果。

### 2.4. 泽泻治疗疾病潜能预测

将上述筛选的 KEGG 信号通路导入 CTD 数据库(<http://ctdbase.org/>),通过“Batch Query”分析功能进行批量查询,获得每条通路相关联的疾病。将所有通路获得的疾病进行合并,筛选出重复次数最多的疾病。

### 2.5. 构建“成分-靶点-通路-疾病”网络

为进一步明确泽泻治疗疾病的作用机制,采用 Cytoscape3.9.0 构建泽泻的“成分-靶点-通路-疾病”网络,将泽泻活性成分、靶点、通路和疾病相互关联,更直观的呈现各成分治疗多疾病的作用途径。

## 3. 结果

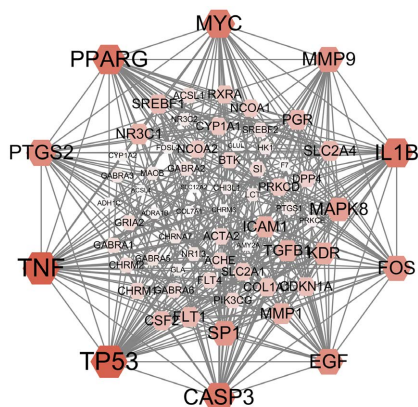
### 3.1. 泽泻的化学成分及靶点

通过 TCMSp 共获得泽泻化学成分 46 个,其中能查到靶点的化学成分有 27 个,包括大黄素(Emodin)、泽泻醇 A (Alisol A)、23-乙酰泽泻醇 B (Alisol B 23-Acetate)、环氧泽泻烯(Alismoxide)等,对应靶点 165 个,删除重复靶点后共获得泽泻的潜在靶点 73 个。

### 3.2. 蛋白互作网络构建及核心靶点筛选结果

将 73 个靶点数据导入 String 数据库,构建蛋白互作网络,该网络中共有 73 个节点,411 条边,平均

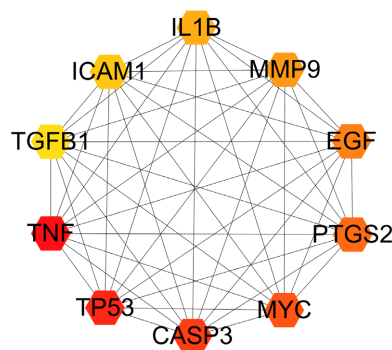
节点度 11.3，平均局部聚类系数 0.597。将结果导入 Cytoscape3.9.0 软件进行可视化处理，如图 1。其中节点表示靶点，边表示靶点与靶点之间的相互作用关系。节点越大，代表 Degree 值越大，与其他节点关联越紧密。通过 CytoHubba 插件的 MCC 运算法寻找该网络的 10 个核心靶点，如图 2。筛选 Degree 值和 MCC 值均靠前的节点作为泽泻的核心靶点，包括 TNF、TP53、IL1B、CASP3、MYC、PTGS2、EGF、MMP9。



注：节点大小和颜色深浅随 Degree 值大小递减。

**Figure 1.** The protein-protein interaction network of targets in Alismatis Rhizoma

**图 1.** 泽泻作用靶点蛋白互作网络



注：红色节点代表 MCC 值高的靶点，黄色节点代表 MCC 值低的靶点。

**Figure 2.** Network diagram of core targets of Alismatis Rhizoma.

**图 2.** 泽泻核心靶点网络图

### 3.3. GO 富集分析结果

通过 DAVID 数据库对 73 个泽泻靶点进行 GO 富集分析，共得到 299 个 GO 注释。筛选 FDR 值排名前 10 的 GO 注释条目进行可视化处理，见图 3。结果显示生物过程包括 response to drug、gamma-aminobutyric acid signaling pathway、response to estradiol、response to immobilization stress 等。细胞组分主要涉及 postsynaptic membrane、GABA-A receptor complex、cell junction、synapse 等。分子功能包括 enzyme binding、extracellular ligand-gated ion channel activity、GABA-A receptor activity、steroid hormone receptor activity 等。表明泽泻的作用机制涉及多个途径，可能主要通过调节这些生物过程发挥治疗作用。

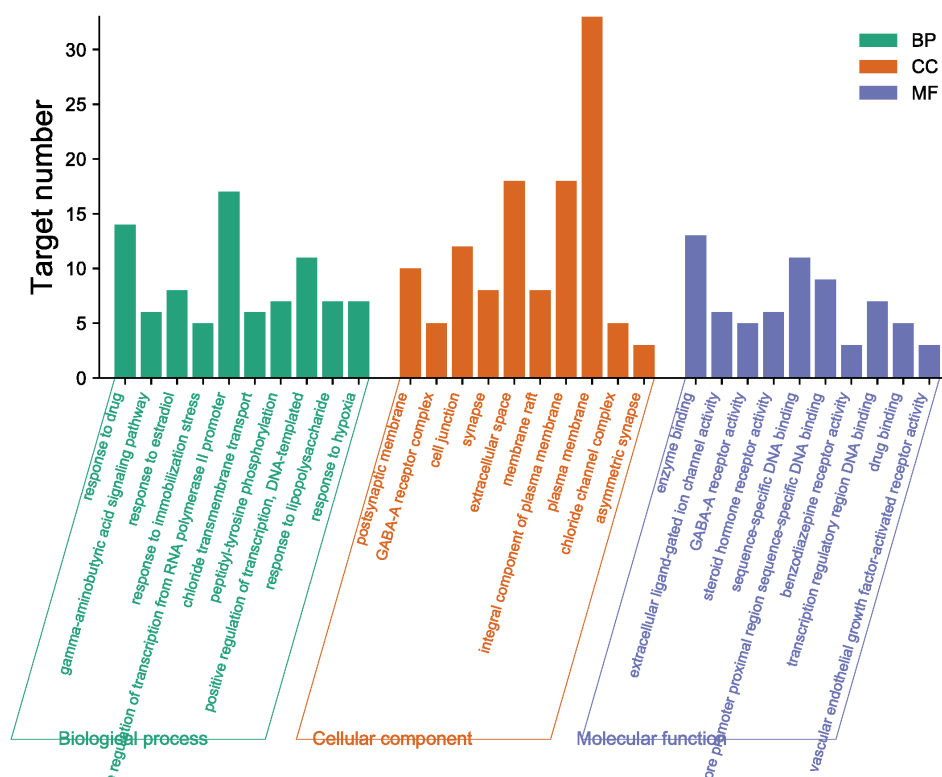


Figure 3. GO enrichment analysis diagram of Alismatis Rhizoma  
图 3. 泽泻作用靶点 GO 富集分析图

### 3.4. KEGG 通路分析结果

KEGG 结果显示, 73 个靶点共富集在 76 条通路上, 对 FDR 值排名前 10 的通路作可视化处理, 见图 4。其中排名较前的为 TNF signaling pathway、Type II diabetes mellitus、Hepatitis B、Neuroactive ligand-receptor interaction 和 Pathways in cancer 等。表明泽泻可能通过调控这些通路治疗疾病。

### 3.5. 泽泻治疗潜能预测

通过 CTD 数据库对 KEGG 前 10 条通路进行疾病分析, 按出现频次排名获得 7 个疾病, 分别是前列腺肿瘤、乳腺肿瘤、肺肿瘤、胃肿瘤、高血压、再灌注损伤和 II 型糖尿病, 见表 1。

Table 1. Potential targets of Alismatis Rhizoma in the treatment of diseases

表 1. 泽泻治疗疾病的潜在靶点

疾病	频次	交集靶点
前列腺肿瘤	231	TP53, TGFB1, EGF, ICAM1, MYC, CDKN1A, RXRA, PTGS2, MMP9, NR3C1
乳腺肿瘤	210	FOS, TP53, FLT1, TNF, EGF, MMP1, PTGS2, SLC2A1, IL1B, CSF2, MMP9
肺肿瘤	160	FOS, FOSL2, TP53, TNF, TGFB1, MYC, CDKN1A, MMP1, IL1B, CHRNA7
胃肿瘤	137	PPARG, TP53, PTGS2, TNF, MAPK8, IL1B, MYC, CDKN1A
高血压	111	FOS, PPARG, PRKCD, TP53, PTGS2, TNF, TGFB1, IL1B, ICAM1, MMP9, NR3C1
再灌注损伤	103	FOS, PPARG, PTGS2, TNF, MAPK8, EGF, IL1B, ICAM1, CDKN1A, CASP3, MMP9
II 型糖尿病	96	PPARG, SLC2A4, TNF, SLC2A1, TGFB1, HK1, ICAM1, CASP3

注: 交集靶点为泽泻作用靶点与疾病靶点的交集靶点。



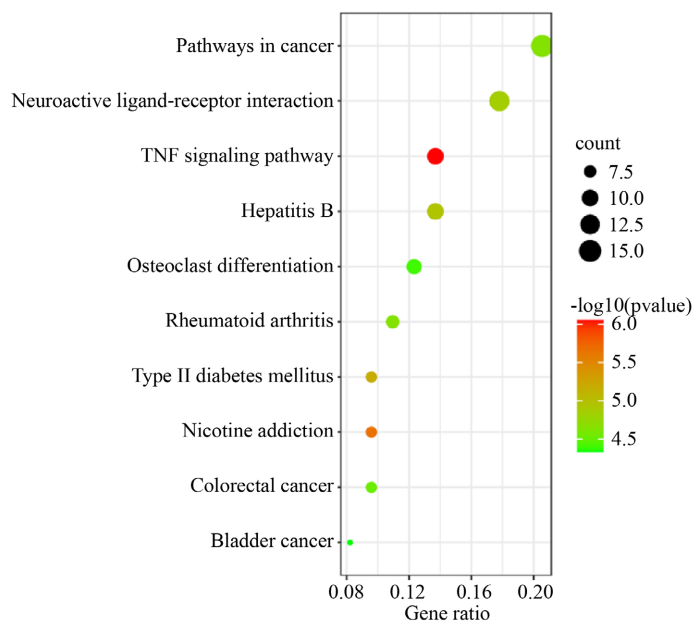
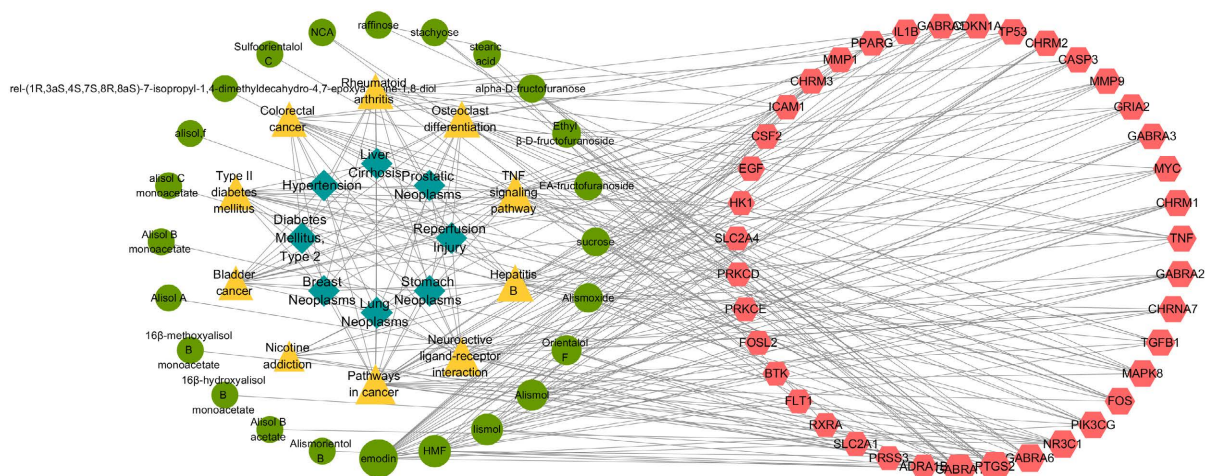


Figure 4. Bubble diagram of KEGG enrichment results  
图 4. KEGG 富集结果气泡图

### 3.6. “成分 - 靶点 - 通路 - 疾病” 网络构建

为进一步揭示泽泻的药效作用机制，更清晰的呈现泽泻有效成分、靶点、通路与多疾病的作用关系，通过 Cytoscape3.9.0 软件建立泽泻“成分 - 靶点 - 通路 - 疾病”交互网络，见图 5。



注：圆形代表泽泻成分，正六边形代表蛋白靶点，三角形代表通路，菱形代表疾病。

Figure 5. The “component-target-pathway-disease” interactive network of Alismatis Rhizoma for the treatment of multiple diseases

图 5. 泽泻治疗多疾病的“成分 - 靶点 - 通路 - 疾病”交互网络

## 4. 讨论

中药具有多成分、多靶点、多途径的治疗特点，运用网络药理学的方法可以有效筛选出中药的核心靶点与相关通路，较为全面的反映药物与疾病之间的相互作用，使整个研究过程更具针对性[10]。泽泻药

用历史悠久, 药理作用广泛, 具有利尿、抗炎、抗癌、降血脂、降血糖和肝肾保护等作用。为进一步探究泽泻的治疗潜能及作用机制, 我们基于网络药理学的方法, 通过网络构建和网络分析, 挖掘了泽泻生物活性化合物与靶点、通路和多疾病的相互作用关系。本研究结果发现, 泽泻主要通过大黄素(Emodin)、泽泻醇 A (Alisol A)、23-乙酰泽泻醇 B (Alisol B 23-Acetate)、环氧泽泻烯(Alismoxide)等活性成分发挥作用, 涉及的通路包括 TNF signaling pathway、Type II diabetes mellitus、Hepatitis B、Neuroactive ligand-receptor interaction 等信号通路, 可能对前列腺肿瘤、乳腺肿瘤、肺肿瘤、胃肿瘤、高血压、再灌注损伤和 II 型糖尿病等疾病具有治疗潜能。

癌症也称为恶性肿瘤, 肿瘤在发生过程中, 由正常细胞转向癌细胞, 而癌细胞具有无限增殖、转移、转化等特点。因此, 促进癌细胞死亡或抑制癌细胞转移或转化是治疗肿瘤等疾病的关键[11]。研究表明, 泽泻提取物, 尤其是三萜类化合物, 具有逆转癌症相关分子靶点的药理活性, 对乳腺癌、胃癌等多种恶性肿瘤具有治疗作用[12] [13]。23-乙酰泽泻醇 B 为泽泻的三萜类成分, 也是本研究筛选出的主要活性成分之一。23-乙酰泽泻醇 B 通过线粒体介导的机制, 可以诱导人前列腺癌 PC-3 细胞 Bax 核转位和凋亡[14]。泽泻醇 B 通过调控细胞内基质金属蛋白酶的表达有效抑制 4T1 乳腺癌细胞侵袭和转移[15], 诱导胃癌细胞凋亡[16]。泽泻提取物对 Lewis 肺癌自发性转移具有显著抑制作用[17]。说明泽泻可通过多靶点、多通路治疗肿瘤类疾病, 其抗肿瘤的潜力不容忽视。

缺血再灌注(I/R)损伤是指人体组织器官长时间缺血后, 通过再灌注治疗恢复血供时, 导致组织损伤或坏死加重的现象[18]。再灌注损伤的发病机制较为复杂, 与再灌注时钙超载、氧化应激、线粒体功能损伤、细胞凋亡等众多路径及病理生理过程有关[18] [19] [20]。大黄素是蒽醌类化合物, 具有保肝利胆、利尿、抗炎、抗肿瘤等功效[21]。本研究结果显示, 泽泻中大黄素可通过调节 PTGS2、PIK3CG、MMP9、TNF、CASP3、IL1B、CSF2 靶点调控 TNF 信号通路治疗缺血再灌注损伤。研究表明上调 circRNA、circTLK1, 可通过靶向 miR-214/RIPK1 介导的 TNF 信号通路加剧心肌缺血再灌注损伤[22]。相反, 通过 TNF 信号通路下调炎症细胞因子的表达, 可显著减轻氧化应激反应, 改善脑缺血再灌注损伤后大鼠的细胞形态和结构[23]。这些结果表明 TNF 通路是参与调控再灌注损伤的重要信号通路。大量研究证实大黄素可通过抑制细胞凋亡和炎症反应等途径对心脏、肾脏、脑组织、肠组织等多脏器缺血再灌注损伤有保护作用[24] [25] [26] [27] [28]。

糖尿病和高血压是一种极为常见的慢性病, 同心脑血管疾病并称为三大慢性疾病。糖尿病和高血压二者相互影响, 高血压可增加糖尿病患者心脑血管并发症的风险, 长期高血糖的状态也容易刺激血管内皮细胞, 使血脂内的胆固醇堆积, 影响血液的流动, 加速动脉粥样硬化的形成, 最终形成高血压[29] [30]。II 型糖尿病主要是相对胰岛素缺乏或抵抗的胰岛素分泌缺陷病, 通常与其他代谢综合征有关[31]。泽泻利水渗湿、化浊降脂, 是历代治疗中医“消渴病”的常用药[32], 现代药理研究发现泽泻提取物能调节糖脂代谢紊乱问题, 给泽泻治疗 II 型糖尿病提供了理论基础[33]。泽泻成分中, 23-乙酰泽泻醇 B 和环氧泽泻烯均能促进前脂肪细胞的分化过程, 改善胰岛素抵抗, 具有降血糖潜力[34] [35]。泽泻多糖可通过调控肝脏 IGF 表达和抗氧化作用来改善糖脂代谢紊乱[36] [37]。大黄素能调控多靶点、多通路改善糖脂代谢异常, 减轻糖尿病肾病、周围神经病变等多种并发症, 为防治糖尿病及其并发症提供了新的途径[38]。大黄素对原发性高血压及其并发症同样有较好的保护作用, 可通过激活 BKca 开放和增强 BKca 介导的外向电流调控血压[39], 调节钠尿肽系统和心肌细胞凋亡途径改善高血压导致的心脏病变[21]。大量研究表明, 泽泻和泽泻汤降压调脂作用明显, 并对合并肾病有明显保护作用[40] [41] [42]。

## 5. 结论

综上所述, 本研究借助网络药理学的方法对泽泻的作用靶点与治疗潜能进行了初步的探索。本研究

结果与泽泻的现有药效研究高度吻合,表明运用网络药理学反向预测中药治疗潜能及分子机制的方法具有可行性,佐证了泽泻的现有研究与临床应用,另一方面本研究挖掘了泽泻治疗疾病的潜在作用机制,为进一步研究奠定了理论基础。

## 基金项目

贵州中医药大学科研项目“千层次”人才(贵中医[ZQ2018005]);贵州省科技计划项目(黔科合平台人才[2020]5010)。

## 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中国药典. 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 239.
- [2] 刘珊珊, 郭杰, 李宗艾, 等. 泽泻化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(7): 1578-1595.
- [3] 邢增智, 陈旺, 曾宇. 泽泻的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中医药导报, 2017, 23(15): 75-78.
- [4] 李佳欣, 陈思琦, 吴鑫宇, 等. 泽泻现代药理学研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(2): 143-146.
- [5] 汪春飞, 马良, 侯雪峰, 等. 泽泻醇提物对大鼠肾毒性及其分子机制的探究实验[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3432-3438.
- [6] 赵筱萍, 陆琳, 张玉峰, 等. 泽泻中肾毒性成分的辨析研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 758-761.
- [7] 张宏达, 谢雪, 陈昱竹, 等. 泽泻毒性作用研究[C]//中华中医药学会. 中药炮制分会 2011 年学术年会论文集. 2011: 515-517.
- [8] Wettersten, H.-I., Hakimi, A.A., Morin, D., et al. (2015) Grade-Dependent Metabolic Reprogramming in Kidney Cancer Revealed by Combined Proteomics and Metabolomics Analysis. *Cancer Research*, **75**, 2541-2552. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1703>
- [9] 李煦照, 朱魁元, 张帅男. 生物标签的探索: 中药药性研究的新模式[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(1): 14-18.
- [10] Luo, T.-T., Lu, Y., Yan, S.-K., et al. (2020) Network Pharmacology in Research of Chinese Medicine Formula: Methodology, Application and Prospective. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **26**, 72-80. <https://doi.org/10.1007/s11655-019-3064-0>
- [11] 王璐. 聚氨酯泡沫固定化纤维素酶制备京尼平及其体外抗肿瘤活性[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2016.
- [12] Jang, E. and Lee, J.-H. (2021) Promising Anticancer Activities of Alismatis Rhizome and Its Triterpenes via p38 and PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathways. *Nutrients*, **13**, Article 2455. <https://doi.org/10.3390/nu13072455>
- [13] Kwon, M.-J., Kim, J.-N., Park, J., et al. (2021) *Alisma canaliculatum* Extract Affects AGS Gastric Cancer Cells by Inducing Apoptosis. *International Journal of Medical Sciences*, **18**, 2155-2161. <https://doi.org/10.7150/ijms.55212>
- [14] Huang, Y.-T., Huang, D.-M., Chueh, S.-C., et al. (2006) Alisol B Acetate, a Triterpene from Alismatisrhizoma, Induces Bax Nuclear Translocation and Apoptosis in Human Hormone-Resistant Prostate Cancer PC-3 Cells. *Cancer Letters*, **231**, 270-278. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.02.011>
- [15] 张爱凤, 盛玉青, 邹明畅. 泽泻醇 B 抗 4T1 乳腺癌细胞侵袭转移的体外研究[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(2): 178-180.
- [16] 徐永红. 泽泻醇 B 诱导胃癌细胞凋亡、抑制其侵袭、转移的机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2008.
- [17] 马兵, 项阳, 李涛, 等. 泽泻对 Lewis 肺癌自发性转移的抑制作用及其机制研究[J]. 中草药, 2003, 34(8): 743-746.
- [18] Wu, M.-Y., Yiang, G.-T., Liao, W.-T., et al. (2018) Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **46**, 1650-1667. <https://doi.org/10.1159/000489241>
- [19] Francis, A. and Baynosa, R. (2017) Ischaemia-Reperfusion Injury and Hyperbaric Oxygen Pathways: A Review of Cellular Mechanisms. *Diving and Hyperbaric Medicine Journal*, **47**, 110-117. <https://doi.org/10.28920/dhm47.2.110-117>
- [20] Chen, W., Lv, L., Nong, Z., et al. (2020) Hyperbaric Oxygen Protects against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury through Inhibiting Mitochondria Dysfunction and Autophagy. *Molecular Medicine Reports*, **22**, 4254-4264. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11497>



- [21] 周广海, 岳华, 吴博, 等. 大黄素灌胃对原发性高血压大鼠心脏功能的改善作用及其机制[J]. 山东医药, 2019, 59(30): 29-32.
- [22] Song, Y.-F., Zhao, L., Wang, B.-C., *et al.* (2020) The Circular RNA TLK1 Exacerbates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury via Targeting miR-214/RIPK1 through TNF Signaling Pathway. *Free Radical Biology and Medicine*, **155**, 69-80. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.05.013>
- [23] Wang, X., An, F., Wang, S., *et al.* (2017) Orientin Attenuates Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Rat Model through the AQP-4 and TLR4/NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  Signaling Pathway. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **26**, 2199-2214. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.002>
- [24] 白小武. 大黄素对缺血再灌注大鼠肠粘膜屏障损伤的保护作用及机理研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京大学, 2012.
- [25] 黄四周. 大黄素对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 福州: 福建中医药大学, 2018.
- [26] 李忠. 大黄素对骨髓间充质干细胞移植治疗缺血性再灌注肾损伤的影响[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(14): 2052-2058.
- [27] 林胜璋, 余耀军, 游涛, 等. 大黄素对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的预防作用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2006, 12(2): 136-138.
- [28] 吴斌. 大黄素对缺血再灌注损伤猪心肌保护及炎症反应机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2009.
- [29] 林裘震, 林炎柏. 糖尿病人群不同类型高血压的发病率及影响因素分析[J]. 江西医药, 2019, 54(12): 1569-1570, 1578.
- [30] 陈永刚, 李云, 安利杰, 等. 高血压对糖尿病人群心脑血管事件的影响[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(4): 346-351.
- [31] Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Ulrich, A.M., *et al.* (2019) Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **127**, S1-S7. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>
- [32] 管迎婷, 郑似楠, 王旭, 等. 泽泻治疗 II 型糖尿病的理论基础及研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2019, 51(2): 153-155.
- [33] Li, Q. and Qu, H. (2012) Study on the Hypoglycemic Activities and Metabolism of Alcohol Extract of *Alismatis rhizoma*. *Fitoterapia*, **83**, 1046-1053. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.05.009>
- [34] 张伟云, 王明军, 刘华欣, 等. 环氧泽泻烯对 II 型糖尿病小鼠的降糖作用[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(9): 1240-1244.
- [35] 张伟云, 刘华欣, 王青, 等. 23-乙酰泽泻醇 B 对 II 型糖尿病小鼠血糖的影响[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(5): 639-643.
- [36] 钱增堃, 崔凡, 凌云熹, 等. 泽泻多糖对糖尿病大鼠肝脏糖脂代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(11): 117-125.
- [37] 张明丽, 陈吉全, 周新强. 泽泻多糖对 II 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及脂代谢紊乱的改善作用及机制研究[J]. 中国药房, 2018, 29(1): 42-45.
- [38] 郝洁, 梁艳, 张瑞, 等. 大黄素改善糖脂代谢异常、糖尿病周围神经病变及糖尿病肾病的作用机制研究进展[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(3): 265-272.
- [39] 张传林. 大黄素对自发性高血压大鼠脑基底动脉平滑肌细胞大电导钙激活钾通道的作用[D]: [硕士学位论文]. 石河子: 石河子大学, 2014.
- [40] 袁圆, 赵军, 高惠静, 等. 泽泻汤对肾性高血压复合高血脂血症大鼠的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(3): 205-207.
- [41] 邹林葵, 蒋海强, 周洪雷, 等. 泽泻在自发性高血压大鼠体内尿液代谢组学的研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 4151-4154.
- [42] 何红梅, 梅爱敏, 田河林, 等. 泽泻汤加味方对高盐诱导大鼠高血压肾功能损害的保护作用[J]. 山东医药, 2017, 57(17): 31-33.