

引用本文:陈秋岑,孙治中,吴伟,等.清热活血方治疗动脉粥样硬化分子机制的网络药理学分析[J].安徽医药, 2023, 27(3):606-610.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.03.041.



◇ 药物与临床 ◇

清热活血方治疗动脉粥样硬化分子机制的网络药理学分析

陈秋岑¹,孙治中^{1,2},吴伟^{1,2},黄庞宁²,吴辉^{1,2}

作者单位:¹广州中医药大学第一临床医学院,广东 广州 510405;

²广州中医药大学第一附属医院心血管科,广东 广州 510405

通信作者:吴辉,男,教授,研究方向为中医药防治心血管科疾病,Email:wuit10610@163.com

基金项目:国家自然科学基金项目(82074356,81673923)

摘要: **目的** 通过网络药理学的方法探究清热活血方治疗动脉粥样硬化的分子机制。**方法** 2020年12月至2021年2月,通过BAT-MAN数据库获取中药的活性成分及对应的靶点,从Genecards数据库搜集动脉粥样硬化的相关靶点。取交集获取清热活血方治疗动脉粥样硬化的靶点,通过string数据库检索靶点之间的相互作用关系,在Cytoscape 6.1构建的蛋白-蛋白网络中筛选出核心节点,依据核心靶点反向找出对应的成分。通过DAVID网站获取核心节点的通路富集分析结果,使用Auto Dock Vina进行分子对接验证结果可信性。**结果** 得到蛋白激酶B1(AKT1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、载脂蛋白E1(APOE1)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)等核心靶点116个,对应丹参酮II、丹参醌B、 γ -谷甾醇、黄芩苷等活性成分107个,基因本体论(GO)分析的结果集中在平滑肌细胞增殖的积极调节、内皮细胞增殖的积极调节、炎症反应、一氧化氮合酶活性的积极调节、脂肪细胞分化的负调节、内皮细胞迁移的积极调节等方面,京都基因和基因组数据库(KEGG)的结果集中在TNF、PI3K-Akt、MAPK、FoxO、VEGF等信号通路上。分子对接的结果提示50个对接结果中35个超过-5 kcal/mol提示结果可信度较高。**结论** 清热活血方通过抑制炎症反应及平滑肌增殖、调节脂质代谢减少泡沫细胞生成、促进一氧化氮生成保护内皮来治疗动脉粥样硬化。

关键词: 中草药; 动脉粥样硬化; 一氧化氮合酶; 清热活血方; 网络药理学; 分子对接

Network pharmacological analysis of the molecular mechanism of *Qingre Huoxue* recipe in the treatment of atherosclerosis

CHEN Qiucen¹, SUN Zhizhong^{1,2}, WU Wei^{1,2}, HUANG Pangning², WU Hui^{1,2}

*Author Affiliations:*¹The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China; ²Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China

Abstract: **Objective** To explore the molecular mechanism of *Qingre Huoxue* recipe in the treatment of atherosclerosis through the method of network pharmacology. **Methods** From December 2020 to February 2021, information of the active components and corresponding targets of *Qingre Huoxue* recipe were obtained through BAT-MAN database, and the related targets of atherosclerosis were collected from Genecards database. Shared targets were obtained for *Qingre Huoxue* recipe in the treatment of atherosclerosis, the interaction relationship between the targets was retrieved through the string database, the core nodes in the protein-protein network constructed by Cytoscape 6.1 were screened, and the corresponding components were determined in reverse according to the core targets. The path enrichment analysis results of the core nodes were obtained through David Network, and the molecular docking was carried out with Auto Dock Vina to verify the credibility of the results. **Results** Totally 116 core targets such as Protein kinase B1 (Akt1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF), apolipoprotein E1 (APOE1) and transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) were obtained, corresponding to 107 active components including tanshinone II, tanshinone B, γ -sitosterol and baicalin. The results of gene ontology (GO) analysis focused on the positive regulation of smooth muscle cell proliferation, endothelial cell proliferation, inflammatory response, positive regulation of nitric oxide synthase activity, negative regulation of adipocyte differentiation and positive regulation of endothelial cell migration. The results of Kyoto Gene and Genome Database (KEGG) focused on TNF, PI3K-Akt, MAPK, FOXO VEGF and other signaling pathways. The results of molecular docking showed that 35 of the 50 docking results were more than -5 kcal/mol, suggesting high reliability of the results. **Conclusion** The *Qingre Huoxue* recipe can treat atherosclerosis by inhibiting inflammatory reaction and smooth muscle proliferation, regulating lipid metabolism to reduce foam cell formation, and promoting NO production to

protect endothelial cells.

Key words: Drugs, Chinese herbal; Atherosclerosis; Nitric oxide synthase; *Qingre Huoxue* recipe; Network pharmacology; Molecular docking

心血管疾病是全球致死率最高的疾病,随着我国人口老龄化加剧,生活方式的改变,我国心血管疾病的发生率逐年升高,心血管疾病的最主要病理基础是动脉粥样硬化^[1]。动脉粥样硬化是一种主要发生在中大动脉的慢性炎症,在内皮损伤、脂质浸润、平滑肌增殖迁移等因素的共同作用下形成粥样斑块,斑块的不断进展增大导致的动脉管腔狭窄或由于斑块不稳定破裂引起的动脉血流中断,是心血管疾病的主要原因。目前针对动脉粥样硬化的治疗主要是使用他汀类的药物降脂稳斑,以及抗血栓治疗。中医药治疗动脉粥样硬化相关的心血管疾病具有良好的疗效良好且毒副作用更小,在临床应用日益广泛。清热活血方是广东省名中医吴伟教授,在陈可冀院士创立的冠心病2号方(川芎、赤芍、降香、红花、丹参)的基础上,结合岭南地区气候湿热,心血管病人病机多为热毒血瘀的基础上加上黄芩、毛冬青所创。研究表明清热活血方对于冠状动脉粥样硬化性疾病的多种分型具有良好的临床效果^[2-3]。相较于传统基础研究,网络药理学这种“多成分-多靶点”的研究模式更适合于探究中医药治疗疾病机制。本研究于2020年12月至2021年2月拟通过网络药理学的研究方法,探究清热活血方治疗动脉粥样硬化的分子机制。

1 资料与方法

1.1 清热活血方成分及靶点搜集 在BAT-MAN数据库的中药模块对清热活血方中7味中药分别进行检索,获取中药的活性成分。并使用网站内置分子匹配系统,设置($P < 0.05$, $score > 20$)作为匹配筛选条件,获取活性成分对应的预测靶点,并使用Excel 2019进行汇总整理。

1.2 粥样硬化靶点搜集并筛选核心节点 使用“atherosclerosis”作为检索词,在Gencards数据库中查找与动脉粥样硬化相关的靶点,并使用Excel进行整理,作为动脉粥样硬化的相关靶点。

1.3 药物疾病共同靶点及核心节点的筛选 使用Excel数据分析中重复值标记功能,将清热活血方的预测靶点与动脉粥样硬化的相关靶点在去除重复值后取交集进行标记,即得到清热活血方治疗动脉粥样硬化的相关靶点。将这些靶点导入string数据库,选择物种为“人”,获取这些靶点之间的相互作用关系,并以Excel的格式导出。使用Cytoscape 6.1软件打开,得到靶点之间相互作用关系网络,然后

使用软件内置数据分析功能,计算出网络中每个靶点的拓扑参数值,使用连接度(degree)的2倍中位数作为条件,选择出大于2倍中位数的点作为核心节点。并构建核心节点网络。

1.4 构建成分-靶点网络图 使用核心靶点在清热活血方成分靶点对应Excel中反向找出对应的成分,将对应关系导入Cytoscape 6.1,构建清热活血方治疗动脉粥样硬化的成分-靶点网络图,并计算网络中活性成分的拓扑参数,依据degree值选取主要的活性成分。

1.5 基因本体论(GO)与京都基因和基因组数据库(KEGG)富集分析 使用DAVID网站对核心靶点进行GO和KEGG通路富集分析,将原始分析数据导出。依据Omicshare要求的格式分别对GO分析的结果和KEGG的结果进行整理。使用富集圈图对GO富集结果进一步分析并绘制富集圈图。使用高级气泡图对KEGG富集结果进一步分析绘制高级气泡图。

1.6 分子对接 选degree值排名前五的核心靶点与degree排名前10的活性成分进行分子对接。首先在PDB数据库中查询靶点的三维结构并保存。运用Auto Dock Vina对活性成分和靶点进行分子对接,逐一记录结合能。使用Grahpad对分子对接结果进行处理分析绘制热图,并选取结合能最高的两组进行分子对接三维结构展示。

2 结果

2.1 清热活血方成分靶点的搜集 经过检索清热活血方7味中药的活性成分结果如下:黄芩17个,毛冬青2个,川芎78个,丹参37个,红花20个,赤芍3个,降香2个汇总排除重复值后,共得到149个活性成分。对149个活性成分的靶点进行搜集汇总,排除重复值得到1 241个预测靶点。

2.2 药物疾病共同靶点及核心节点的筛选 通过Gencards共检索到与动脉粥样硬化相关的靶点4 683个,通过Excel与清热活血方的预测靶点取交集,共得到614个清热活血方治疗动脉粥样硬化相关的靶点。通过String数据库获取614个靶点之间的相互作用关系,然后导入Cytoscape 6.1进行网络拓扑结构分析,以大于degree值的2倍中位数筛选出116个核心靶点,依据degree值的大小设置靶点的面积和颜色,degree值越大点的面积越大颜色越深,见图1。主要的靶点包括蛋白激酶B1(Akt1)、

白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、载脂蛋白E1(APOE1)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)。

2.3 构建成分-靶点网络图 将116个核心点对应的活性成分找出,共得到107个对应的活性成分,将对应关系导入Cytoscape 6.1进行成分靶点网络构建。并选出degree值排名前十的成分列举出二维结构,与动脉粥样硬化关系比较密切的活性成分是丹参酮II、丹参醌B、 γ -谷甾醇、丹参酚醌、咖啡酸二甲醚、黄芩苷、香叶烯、川芎内酯、共轭亚油酸、铁锈醇,见图2。

2.4 GO富集分析 依据DAVID对116个核心节点的GO富集结果,根据富集基因数目作为筛选条件,并排除无特异性的基本生物代谢过程,选取前20条通路。其中BP包含7条:平滑肌细胞增殖的积极调节、趋化因子生物合成过程的积极调控、内皮细胞增殖的积极调节、炎症反应、一氧化氮合酶活性的积极调节、脂肪细胞分化的负调节、内皮细胞迁移的积极调节;CC包含6条:蛋白质复合物、溶酶体、细胞表面、内质网腔、内吞囊泡腔、乳糜微粒;MF包含7条:细胞因子活性、一氧化氮合酶调节活性、核因子 κ B(NF- κ B)结合、载脂蛋白A-I受体结合、脂蛋白颗粒结合、载脂蛋白结合、胆固醇转运体活性。见表1。整理格式后使用Omicshare绘制富集圈图,见图3。

2.5 KEGG富集分析 对核心节点的KEGG富集分析结果显示共有117条通路,经过排除疾病、感染等无关通路后,筛选后的通路共11条,并使用Omicshare进行高级气泡图绘制,见图4。清热活血方治疗动脉粥样硬化的主要通路为:TNF信号通路、PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路、FoxO信号通路、Toll样受体信号通路、NF- κ B信号通路、VEGF信

号通路、AMPK信号通路、Jak-STAT信号通路、调节脂肪细胞中的脂肪分解、PPAR信号通路。

2.6 分子对接 对degree值前5个核心靶点与degree值前10的活性成分进行分子对接,来验证结论的可信度,结果显示,超过-5 kcal/mol结合能的对接组合有35组,表明整体结合情况良好,见图5。结果可信度较高,其中结合能最高的是丹参酮II和TGF- β 1(-9.1 kcal/mol)与黄芩苷和TNF(-9.3 kcal/mol),见图6。

3 讨论

动脉粥样硬化是冠心病发病的主要病理基础,是现代临床高发、常见病。在中医理论中并没有确切对应的病名,近年来结合斑块形成的病理发展过程,中医学者提出“脉痛”这一名词来对应动脉粥样硬化^[4],主张动脉粥样硬化也是由于痰浊气血瘀滞,最终聚而化热,热瘀肉腐而在脉上形成类似痛疮的斑块。吴伟教授依据多年临床经验认为,由于岭南地区多湿多热的气候特点,现代人饮食多肥甘厚味,岭南地区动脉粥样硬化的主要病因病机是热毒血瘀,基于冠心病的二号方加减出清热活血方。方中黄芩、毛冬青清热解毒,丹参、川芎、红花、降香行气活血止痛,赤芍清热凉血,全方共奏清热解毒,行气活血之效。

基于成分分析结果,清热活血方治疗动脉粥样硬化的主要成分是丹参酮II、黄芩苷、川芎内酯、亚油酸等。丹参酮II作为丹参的主要提取物,近年来,其在动脉粥样硬化方面的有效性也不断被证实,孙维梁等^[5]通过26周的对照实验发现丹参酮II A可以有效改善高脂饲养Apo E^{-/-}小鼠的颈动脉斑块的进展。研究表明丹参酮II可以减低血浆纤维蛋白原及C反应蛋白水平,能保护血管内皮,减少内皮

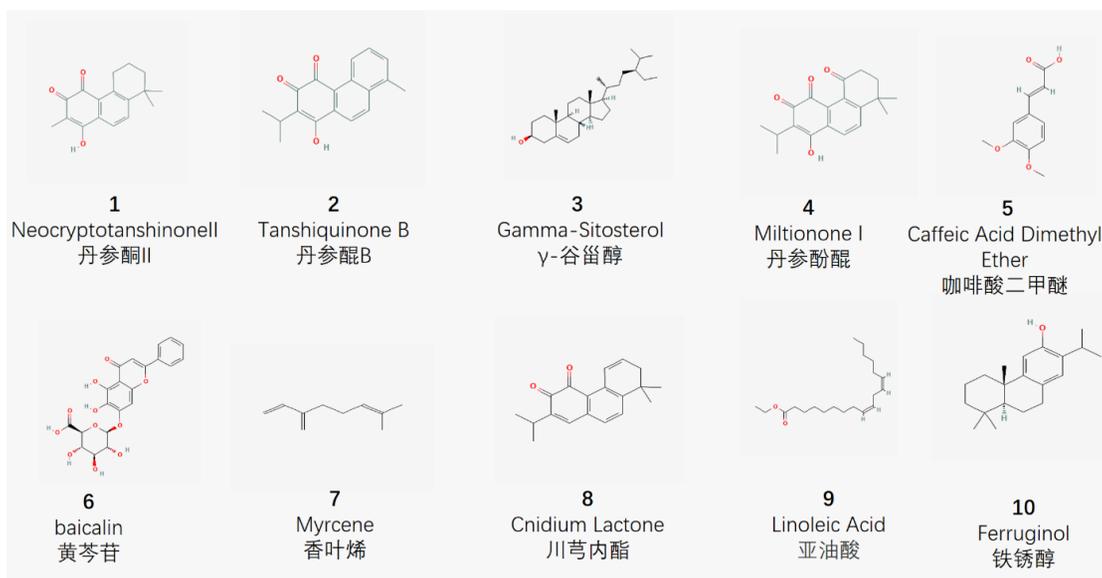


图2 清热活血方治疗动脉粥样硬化连接度(degree)值排名前十个成分

表1 GO富集分析通路名称

GO编号	类别	英文名称	中文名称
GO:0048661	BP	regulation of smooth muscle cell proliferation	平滑肌细胞增殖调节
GO:0045080	BP	regulation of chemokine biosynthetic process	趋化因子生物合成过程调控
GO:0001938	BP	positive regulation of endothelial cell proliferation	内皮细胞增殖的积极调节
GO:0006954	BP	inflammatory response	炎症反应
GO:0051000	BP	regulation of nitric-oxide activity	一氧化氮合酶活性的调节
GO:0045599	BP	negative regulation of fat cell differentiation	脂肪细胞分化的负调节
GO:0010595	BP	positive regulation of endothelial cell migration	内皮细胞迁移的积极调节
GO:0043234	CC	protein complex	蛋白质复合物
GO:0005764	CC	lysosome	溶酶体
GO:0009986	CC	cell surface	细胞表面
GO:0005788	CC	endoplasmic reticulum lumen	内质网腔
GO:0071682	CC	endocytic vesicle lumen	内吞囊泡腔
GO:0042627	CC	chylomicron	乳糜微粒
GO:0005125	MF	cytokine activity	细胞因子活性
GO:0030235	MF	nitric-oxide synthase regulator activity	一氧化氮合酶调节活性
GO:0051059	MF	NF-kappaB binding	核因子κB结合
GO:0034191	MF	apolipoprotein A-I receptor binding	载脂蛋白A-I受体结合
GO:0071813	MF	lipoprotein particle binding	脂蛋白颗粒结合
GO:0034185	MF	apolipoprotein binding	载脂蛋白结合
GO:0017127	MF	cholesterol transporter activity	胆固醇转运体活性

的氧化应激反应,可以下调MAPK与NF-κB等炎症通路表达^[6-7]。黄芩苷对内皮细胞具有保护作用,动物实验发现黄芩苷可以有效降低NF-κB的转录活性,抑制血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)及其他κB表达,从而实现抗动脉粥样硬化作用^[8];辛来运等指出黄芩苷的保护机制还包括抑制巨噬细胞转化为泡沫细胞,抑制平滑肌迁移,同时,黄芩苷在纤溶系统调节方面也有积极作用^[9]。川芎内酯可以促进内皮细胞修复、减少氧化应激,此外川芎内酯还可以通过抑制TNF表达来发挥抗炎效应^[10]。共轭亚油酸可以改善体内脂质代谢水平,降低胆固醇,减少斑块形成^[11]。

核心靶点中主要有Akt、TNF、APOE1、IL6、TGF-β1、NOS等。TGF-β1是重要的免疫调节因子之一,可以抑制炎症反应,来抑制粥样硬化的发生^[12]。Akt的激活会参与内皮细胞的破坏、炎症反应^[13]。TNF是一种重要的炎性因子,研究表明TNF可以损伤内皮细胞、促进炎症细胞的聚集、激活炎症细胞释放更多细胞因子,在动脉粥样硬化炎症过程中发挥着重要作用^[14-16]。APOE1是高密度脂蛋白的主要成员占比超过70%,是将低密度脂蛋白转运至肝脏的主要载体,对于抑制斑块的形成起着十分关键的作用^[17]。IL-6是一种多种炎症细胞均可以分泌的细胞因子,IL-6除可以加剧斑块局部的炎症之外,还有研究表明IL-6可以诱导平滑肌的增生与迁移,并且可以促进金属蛋白酶的释放导致斑块转变为不稳定

斑块^[18]。NOS磷酸化后会产生NO,NO是体内最强的血管扩张剂,同时NO可以抑制炎症反应,并能抑制平滑肌增生^[19]。

前期动物实验通过丹参多酚酸盐干预治疗动脉粥样硬化模型大鼠,发现药物治疗组大鼠的TNF-α、IL-6、P-selectin水平均下降,信号通路TLR4、MyD88以及NF-κB的表达均减少,同时还提出药物的剂量可能与NF-κB的表达呈现负相关^[20]。证实了丹参提取物可以明显降低高脂大鼠TNF以及IL-6表达水平,抑制炎症反应、稳定粥样斑块,从而实现对动脉粥样硬化病的有效治疗。实验所使用的药物,与清热活血汤的主要药物成分丹参相一致,实验结果中TNF-α、IL-6同时也是清热活血汤的主要作用靶点之一,证实清热活血汤在抗动脉粥样硬化方面的作用是真实有效的。

GO富集的结果中BP分析主要集中在内皮细胞的增生与保护,抑制炎症反应与平滑肌增生,同时调节了脂质代谢过程;CC分析主要集中在内质网对蛋白合成的调节,溶酶体的合成等于细胞凋亡及κB合成相关的方面;MF分析的结果集中在脂质代谢,NO的生成等。KEGG富集分析的通路包括炎症相关通路、内皮生成通路及脂质代谢相关通路。其中Toll样信号受体通路中的TRL4是激活NF-κB通路的重要因子,NF-κB是多种炎症的激活因子^[21],能激活TNF等相关通路,引起内皮功能破坏、炎症细胞聚集加剧炎症反应,此外TRL4本身也能促进巨噬

细胞向泡沫细胞转变^[22]。TNF 可以激活 Jak-STAT 引发炎症反应,可以破坏内皮功能,引起内皮细胞凋亡^[23-24]。MAPK 通路是一种炎症通路,参与多个炎症过程的发生,还可以激活平滑肌细胞的增殖,加剧动脉粥样硬化^[25]。VEGF 是血管生成的主要通路,促进内皮的增殖修复。PPAR 通路是促进白色脂肪向棕色脂肪转变的通路,促进脂肪的燃烧代谢,从而检索斑块中脂肪积聚^[26]。

综上所述,基于网络药理学的多成分-多靶点分析结果显示,清热活血方抗动脉粥样硬化的机制是调节炎症反应、促进内皮细胞的增殖以及改善脂质代谢与运输等方面的共同作用;结合清热活血汤的现代临床试验结果,充分证明了清热活血汤对治疗动脉粥样硬化性疾病的科学性和有效性。最后,分子对接的结果提示,本研究的结果可信度较好,为今后开展相关基础实验可以提供一定参考依据。

(本文图 1, 3~6 见插图 3-3)

参考文献

- [1] FRANCUA-ZANINOVIC S, NOLA IA. Management of measurable variable cardiovascular disease risk factors [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2018, 14(3): 153-163.
- [2] 左强, 褚庆民, 金政, 等. 清热活血方治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的前瞻性、多中心队列研究 [J]. *中医杂志*, 2021, 62(3): 229-234.
- [3] 褚庆民, 唐娜, 鹿金, 等. 清热活血汤对急性冠脉综合征患者中医证候疗效及与巨噬细胞极化表型 M₂ 关系 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(4): 158-162.
- [4] 刁雅静, 宋鲁成. 以中医病理理论辨治动脉粥样硬化 [J]. *中医学报*, 2019, 34(12): 2521-2524.
- [5] 孙维梁, 郭静, 陈卓, 等. 丹参酮 II A 抑制血管外膜肥大细胞活化减轻颈动脉粥样硬化斑块形成 [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(8): 634-639.
- [6] 王辰晖, 董志. 丹参酮 II A 与瑞舒伐他汀联合对冠状动脉粥样硬化性心脏病合并颈动脉粥样硬化患者的疗效及对趋化素、p38-MAPK 及核因子 κ B 的影响 [J]. *中国药物经济学*, 2021, 16(10): 105-108.
- [7] 秦魏, 邢露, 杨智慧, 等. 丹参活性成分在抗动脉粥样硬化中的作用与机制研究进展 [J]. *陕西中医*, 2021, 42(7): 977-979.
- [8] ZHAO J, WANG Z, YUAN Z, et al. Baicalin ameliorates atherosclerosis by inhibiting NLRP3 inflammasome in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2020, 17(6): 1479164120977441. DOI: 10.1177/1479164120977441.
- [9] 辛来运, 路迎冬, 高嘉良, 等. 黄芩苷防治动脉粥样硬化作用机制的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(3): 77-83.
- [10] LEI W, DENG YF, HU XY, et al. Phthalides, senkyunolide A and ligustilide, show immunomodulatory effect in improving atherosclerosis, through inhibiting AP-1 and NF- κ B expression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109074. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109074.
- [11] 田敏, 燕炯. 共轭亚油酸对 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化炎症反应的影响 [J]. *中国药物与临床*, 2016, 16(6): 802-804.
- [12] 谢思, 刘丽燕, 石玉玲, 等. TGF- β 1 509 基因和动脉粥样硬化性脑梗塞的易感性的关联研究 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(2): 189-192, 196.
- [13] CASTEL P, ELLIS H, BAGO R, et al. PDK1-SGK1 signaling sustains AKT-Independent mTORC1 activation and confers resistance to PI3K α inhibition [J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(2): 229-242.
- [14] KIM CW, OH ET, PARK HJ. A strategy to prevent atherosclerosis via TNF receptor regulation [J/OL]. *FASEB J*, 2021, 35(3): e21391. DOI: 10.1096/fj.202000764R.
- [15] 张琼, 万昌武, 于燕妮, 等. 组织蛋白酶 C 和肿瘤坏死因子 α 在人冠脉组织中的表达及其与冠心病的相关性研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(12): 2133-2138.
- [16] 卢杰, 付鑫, 张继红, 等. ApoE 基因敲除小鼠主动脉肿瘤坏死因子- α /p38 丝裂原活化蛋白激酶/血清核因子- κ B/视黄醇结合蛋白信号通路变化研究 [J]. *安徽医药*, 2018, 22(7): 1278-1282.
- [17] OSSOLI A, PAVANELLO C, CALABRESI L. High-density lipoprotein, lecithin: cholesterol acyltransferase, and atherosclerosis [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2016, 31(2): 223-229.
- [18] 赵洪宇, 蒋梦会, 曹久妹, 等. IL-6/STAT3 通路对 THP-1 单核细胞环氧酶 2 表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(3): 251-255, 260.
- [19] 李芹, 张会永, 周鹤, 等. 基于 S1PR1/PI3K/Akt/eNOS 信号通路探究健脾化痰方对高脂血症脾虚痰浊小猪血管内皮的保护机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(8): 4564-4567.
- [20] 王创物, 吴伟, 魏伟超, 等. 清热、活血中药调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号干预动脉粥样硬化大鼠模型的实验研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(3): 576-580.
- [21] 王志明, 赵嫦清, 杨丽霞. 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子在动脉粥样硬化核因子 κ B 信号通路交叉调控中的研究进展 [J]. *安徽医药*, 2020, 24(1): 65-68, 后插 1.
- [22] 王怡茹, 张一凡, 韦婧, 等. 动脉粥样硬化炎症相关信号通路的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(23): 4077-4080.
- [23] 肖亚莉, 黄鹤, 黄丹, 等. G 蛋白信号调节因子 5 在动脉粥样硬化发展中的作用 [J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(3): 178-180.
- [24] 王佳楠, 英哲铭, 徐宁阳, 等. 基于“心受气于脾”探讨脾虚痰浊巴马猪冠脉内皮免疫炎症研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(5): 157-161, 288.
- [25] 朱兆辉, 郇俊. 过表达 HMGA1 影响动脉粥样硬化血管内皮细胞凋亡和 p38MAPK 信号通路 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(24): 5718-5722.
- [26] VAN DAM AD, BOON MR, BERBÉE JFP, et al. Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816: 82-92.

(收稿日期: 2022-03-03, 修回日期: 2022-03-31)