

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.04.005

引用格式:胡雨蝶,杨阳,田维毅.基于网络药理学探讨京尼平苷治疗动脉粥样硬化的作用机制[J].巴楚医学,2024,7(4):45-53.

基于网络药理学探讨京尼平苷治疗 动脉粥样硬化的作用机制

胡雨蝶 杨阳 田维毅

(贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳 550025)

摘要: **目的:**本研究旨在通过网络药理学深入剖析京尼平苷(Gen)在抗动脉粥样硬化(AS)过程中的潜在作用机制。**方法:**检索 TCMSP、SwissTargetPrediction 等权威数据库,精准预测并筛选出 Gen 的活性靶点。同时,借助 OMIM、GeneCards 等数据库,全面收集 AS 疾病的相关靶点。随后,通过 Venny 在线工具,高效地找出 AS 与 Gen 之间的交集靶点。为了更直观地展示这些关系,使用 Cytoscape 3.9.1 软件绘制活性成分与靶点的网络图。进一步利用 STRING 数据库和 Metascape 数据库,深入分析蛋白-蛋白相互作用(PPI)以及靶点的富集情况。最后,通过 SYBYL-X 2.0 软件,对关键靶点进行模拟分子对接。**结果:**预测出 Gen 的活性靶点 171 个,AS 的靶点则多达 5 646 个。在这两者之中,发现了 118 个交集基因。进一步的分析表明,Gen 在治疗 AS 的过程中,主要通过调节丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,影响白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)和表皮生长因子受体(EGFR)等关键靶点。分子对接的结果也进一步证实,Gen 与丝裂原活化蛋白激酶 14(MAPK14)、JUN 和 PTEN 等靶点具有优异的结合能力。**结论:**本研究表明,Gen 可能通过 MAPK 信号通路,影响 MAPK14、JUN 和 PTEN 等基因,从而在 AS 的治疗中发挥重要作用。这一发现不仅为 AS 的治疗提供了新的思路,也为后续的实验研究奠定了坚实的基础。

关键词: 京尼平苷; 动脉粥样硬化; 分子对接

中图分类号: R543

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)04-0045-09

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Exploring the Mechanism of Geniposide in Treating Atherosclerosis Based on Network Pharmacology

Hu Yudie Yang Yang Tian Weiyi

(School of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China)

Abstract Objective: To investigate the mechanism of geniposide (Gen) in anti-atherosclerosis (AS) through network pharmacology. **Methods:** We searched authoritative databases such as TCMSP and SwissTargetPrediction to accurately predict and screen out the active targets of Gen. Meanwhile, we comprehensively collected relevant targets of AS with the help of databases such as OMIM and GeneCards. Subsequently, we efficiently identified the intersection targets between AS and Gen through the Venny online tool. To visually display these relationships, we used Cytoscape 3.9.1 software to draw a network diagram of active components and targets. Furthermore, we utilized the STRING and Metascape databases to deeply analyze protein-protein interactions (PPI) and target enrichment. Finally, we simulated molecular docking of

基金项目:国家自然科学基金项目(No: 81760790)

作者简介:胡雨蝶,女,硕士在读,研究方向为中医药抗炎免疫作用与机制。E-mail: 1766873667@qq.com

通信作者:田维毅,男,博士,教授,研究方向为中医药防治心血管疾病。E-mail: tianweiyi1972@sina.com

key targets using SYBYL-X 2.0 software. **Results:** A total of 171 active targets for Gen and up to 5 646 targets for AS were predicted. Among them, we discovered 118 intersection genes. Further analysis revealed that Gen exerts its therapeutic effects on AS primarily by mediating the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway and influencing key targets such as interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), and epidermal growth factor receptor (EGFR). The results of molecular docking further confirmed that Gen has excellent binding capabilities with targets such as MAPK14, JUN, and PTEN. **Conclusion:** This study suggests that Gen may play a crucial role in the treatment of AS by affecting genes such as MAPK14, JUN, and PTEN through the MAPK signaling pathway. This discovery not only provides new insights into the treatment of AS but also lays a solid foundation for subsequent experimental research.

Keywords geniposide (Gen); atherosclerosis (AS); molecular docking

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)作为当代社会常见的慢性血管性炎症性疾病,严重威胁着人类健康,尤其在中老年人群中更为普遍,是多种心血管疾病的病理基础^[1]。AS的发病机制主要源于动脉内膜纤维组织的形成与脂质沉积,逐渐演变为斑块,并伴随内皮细胞(endothelial cells, EC)、巨噬细胞、平滑肌细胞等功能障碍,进而影响血管壁通透性,导致管壁增厚硬化,最终引发血管损伤及血栓形成^[2]。其中炎症机制在AS的发展进程中扮演着至关重要的角色^[3]。AS的发病因素复杂多样,包括血流动力学改变、EC损伤以及脂质代谢异常等,这些因素共同作用引发EC炎症变化。“EC损伤是AS早期病变的始动因素”这一观点,已得到学术界的广泛认可^[4-5]。

在中医理论中,虽未直接提及AS这一病名,但根据患者临床症状及病因病机,可将其归类于“脉痹”、“中风”、“眩晕”等范畴^[6]。中医认为,AS的发病机制多与“痰”、“热”等病理因素相关^[7],其中“热毒”理论近年来备受关注^[8]。基于中医的对症治疗原则,针对“热毒”可采用清热解毒法进行治疗。近年来,临床上广泛运用清热解毒法治疗心血管疾病,并取得了显著疗效^[9]。栀子作为传统中药中清热解毒法的代表药物之一,具有清热凉血、泻火解毒的功效。其有效活性成分之一京尼平苷(geniposide, Gen)在现代药理学研究中展现出与炎症相关的多种药理作用,如抗炎、抗血管生成、抗氧化等。Gen通过调节细胞增殖与凋亡,实现促/抗炎因子的动态平衡,改善氧化应激状态,恢复异常表达的炎症相关通路,从而对慢性炎症性疾病发挥治疗保护作用^[10-11]。研究进一步表明,在Gen的作用下,炎症相关因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素1 (interleukin 1, IL-1)及IL-6的表达水平显著降低,而IL-10的表达水平明显上升,抑制磷酸化p-p38相关蛋白的表达,从而发挥抗炎作用^[12]。此外,Gen还能通过抑制核因子- κ B (nuclear factor-kappa B,

NF- κ B)活化及其抑制因子的磷酸化,减轻炎症反应^[13]。同时,它还能下调使血清脂肪酶(lipase, LPS)上调的Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)的表达,并影响NF- κ B和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,从而发挥抗炎作用^[14]。综上所述,Gen凭借其抗炎、抗氧化的药理作用,在心血管疾病的治疗中展现出一定的潜力^[15]。然而,当前关于Gen在AS治疗及相关信号通路方面的研究尚显不足,有待进一步深入挖掘。本研究基于网络药理学理论,对Gen与AS的靶点进行初步筛选后,进行基因富集分析和分子对接研究,旨在揭示Gen“靶点-疾病-通路”的复杂关系,为后续的实验研究及临床治疗提供有力的实验依据。

1 材料与方法

1.1 京尼平苷靶点筛选及预测

选择使用以下数据库:TCMSP数据库(<https://old.tcmisp-e.com/tcmisp.php>)、SEA Search Server数据库(<https://sea.bkslab.org/>)、SwissTargetPrediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)和GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)预测Gen的潜在靶点,并获取靶点对应的基因名称。将所有预测靶点导入niprot数据库(<https://www.uniprot.org/>),以人源基因为目标,“human”物种通过与靶蛋白相匹配。

1.2 动脉粥样硬化靶点筛选与预测

在OMIM数据库(<https://www.omim.org/>)、GeneCards数据库和DisGeNET数据库(<https://www.disgenet.org/>)中搜索目标基因“atherosclerosis”。找到相关靶点后,通过将AS和Gen基因靶点集输入Venny 2.1.0(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>),确定Gen治疗AS潜在遗传靶点

的重叠靶点。

1.3 “药物活性成分-靶点”网络构建

使用 Cytoscape 3.6.1 绘制 Gen 的活性成分预测靶点图。

1.4 京尼平苷对动脉粥样硬化的 PPI 网络分析

将 1.2 中确定的目标靶点蛋白导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/cgi/input.pl>), 标题为“Protein Name”, 选择的生物为“Homo sapiens”, 在获得蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction network, PPI) 信息后, 进行创建 PPI 网络, 并最终基于 Cytoscape 3.6.1 将其可视化。

1.5 关键靶点获取

采用 Cytoscape 3.9.0 中的 Hubba 插件和 5 种算法 (MCC, Degree, closeness, MNC, betweenness) 筛选关键基因。

1.6 基因富集分析

将 1.5 中获取的关键靶点导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>) 进行基因本体论 (gene ontology, GO) 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, 将得到的结果导入微生信 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 在线平台, 生成 GO 柱状图和 KEGG 气泡图。

1.7 分子对接验证

首先选择分子对接的小分子配体, 通过 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取 Gen 抗 AS 主要成分的相关三维结构, 并在 Chem3D 的基础上进行能量最小化。同时在 UniProt 数据库输入 Gen 抗 AS 的公共基因中 Degree 的前 3 位基因, 选定物种为“human”, 得到对应的蛋白质序列号 (identity document, ID)。最后再获取分子对接的大分子受体, 在 PDB 蛋白数据库中输入蛋白质 ID, 得到相应蛋白质的三维结构。在以上结果的基础上使用 SYBYL-X 2.0 进行对接验证。

2 结果

2.1 京尼平苷与动脉粥样硬化靶点筛选

在 SwissTargetPrediction 数据库获得 100 个预测靶点, SEA Search Server 数据库中获得预测靶点 43 个, TCMSp 数据库中获得预测靶点 8 个, GeneCards 数据库中获得预测靶点 45 个, 删除重复项共计获得 171 个 Gen 预测靶点。使用 OMIM 数据库、GeneCards 数据库和 DisGeNET 数据库分别以“atherosclerosis”进行检索, 去除不同数据库中的重复靶

点, 共获得 AS 靶点 5 646 个。

2.2 京尼平苷与动脉粥样硬化的交集靶点筛选

将 AS 靶点与 Gen 有效活性成分靶点导入 Venny 图在线工具获取交集, 获取共计 118 个 Gen 抗 AS 的预测靶点, 见图 1。

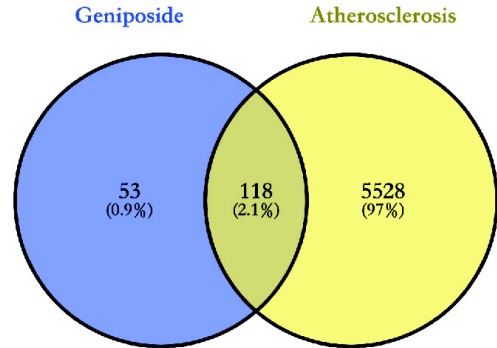


图 1 Gen 活性成分靶点与 AS 交集靶点

2.3 “药物活性成分-靶点”网络构建

使用 Cytoscape 3.6.1 构建 Gen 的预测活性成分靶点网络图。圈中间的为 Gen, 5 层方块圈代表 Gen 预测活性成分靶点, 见图 2。

2.4 PPI 网络的构建

将目标交集靶点导入 STRING 数据库, 并选定人类作为物种来源。随后, 将置信度阈值设定为 0.9, 以剔除不相关的节点目标, 确保结果的准确性。完成上述设置后, 创建 PPI 网络图, 见图 3。此 PPI 网络图详尽地展现了 104 个节点与它们之间错综复杂的 341 条边。为了进一步优化网络图, 我们采用了 Cytoscape 3.6.1, 以呈现更为清晰、直观的交互关系。

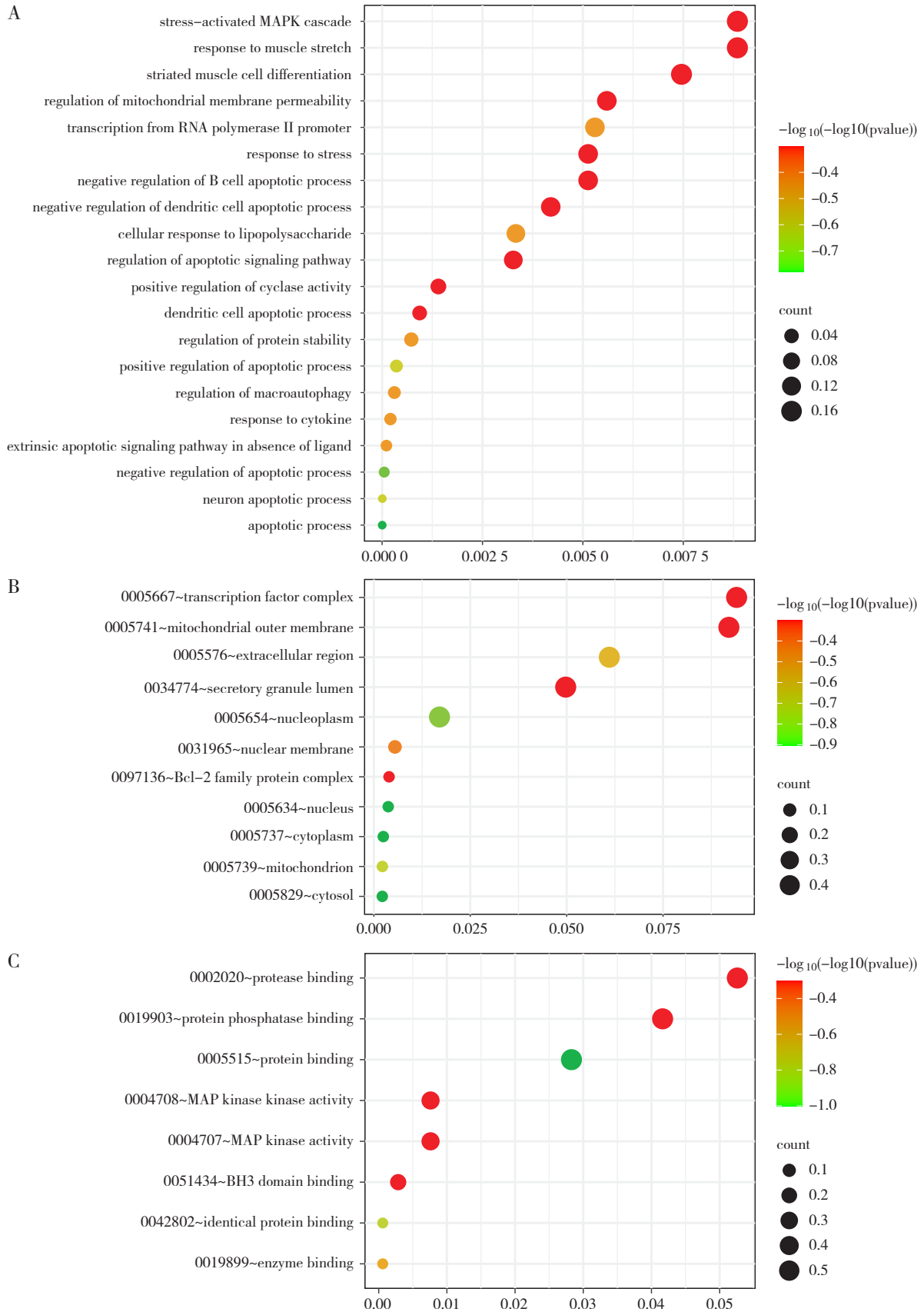
2.5 关键基因获取

利用 Cytoscape 3.9.0 中的 Hubba 插件和五种算法 (MCC, Degree, closeness, MNC, DMNC) 筛选出 10 个关键基因, 见图 4。

2.6 KEGG 通路分析与 GO 富集

将 10 个关键的抗 AS 基因靶标输入至 DAVID 数据库, 随后进行了 GO 和 KEGG 的富集分析。分析涵盖了生物过程 (biological process, BP)、细胞组成 (cellular component, CC) 以及分子功能 (molecular function, MF) 的 GO 富集结果, 其中 BP、CC、MF 的 GO 富集结果分别呈现为 45 条、11 条和 8 条。为了更直观地展示分析结果, 我们选取了前 20 项最重要的富集结果, 并导入微生信数据库进行可视化处理, 最终生成了气泡图, 见图 5。

与此同时, 本次分析共获得了 39 个 KEGG 通路的富集结果。为了筛选出最具有显著性的信息, 我们进一步选取了前二十条富集结果, 并同样利用微生信数据库进行了可视化分析, 绘制成了气泡图, 见图 6。



注：A:BP; B:CC; C:MF; BP:生物过程; CC:细胞组成; MF:分子功能。

图 5 GO 生物学功能富集结果图

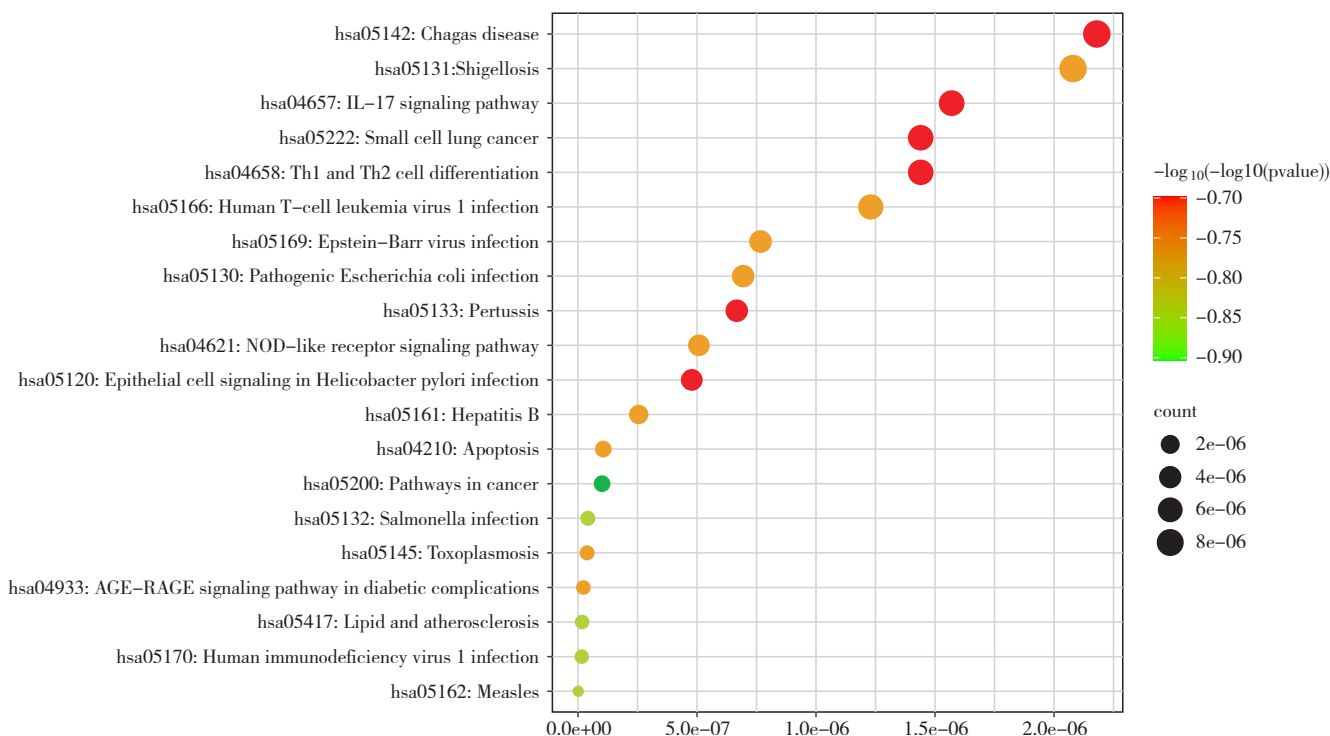


图 6 KEGG 结果图

2.7 分子对接

采取分子对接研究,进一步验证 Gen 抗 AS 的作用。选择 Gen 的 10 个关键基因靶点为受体进行对接,对接分数见表 1,化学成分和蛋白晶体的可视化见图 7。

表 1 关键靶点的分子对接结果

关键基因靶点	PubChem CID	对接分数(Total Store)
MAPK14	385455079	142.565
JUN	23925	124.618
PTEN	9926586	116.491
MAPK8	56475924	113.197
IL-2	35370	110.747
CASP3	43816622	110.641
BCL2	49846946	109.819
BCL2L1	152278316	104.36
NFκB1	85239122	102.881
GAPDH	3439661	101.697

注:MAPK14;丝裂原激活蛋白激酶 14; JUN;原癌蛋白; PTEN;人第 10 号染色体缺失的磷酸酶; MAPK8;丝裂原激活蛋白激酶 8; IL-2;白细胞介素 2; CASP3;胱天蛋白酶 3; BCL2;B 淋巴细胞瘤-2; BCL2L1;B 细胞淋巴瘤因子 2 样蛋白 1; NFκB1;B 细胞核因子 K 轻多肽基因增强子 1; GAPDH;甘油醛-3-磷酸脱氢酶。

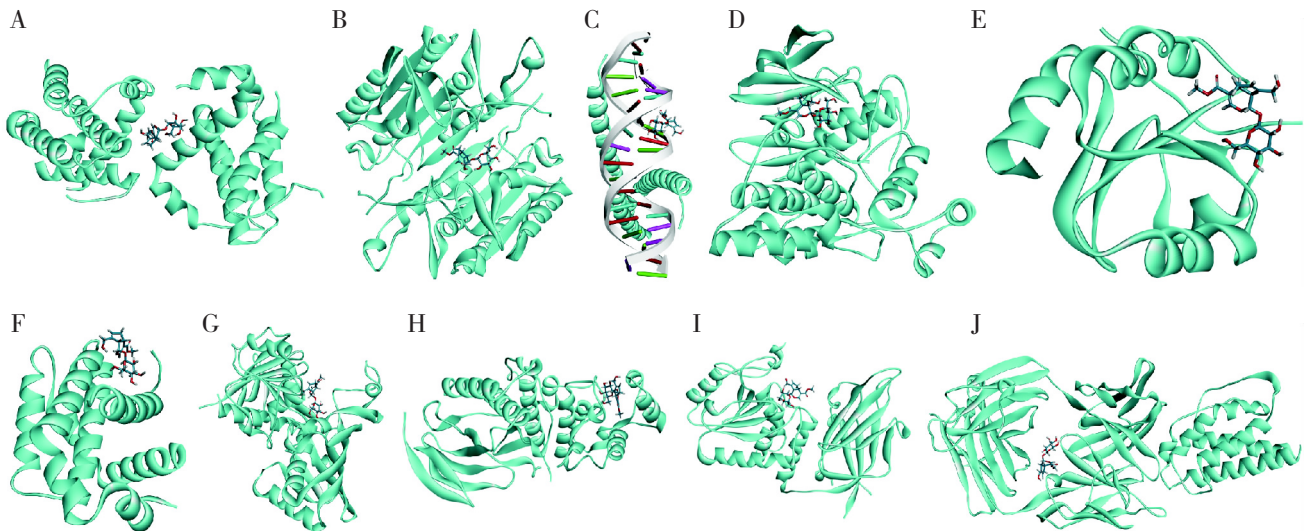
结果显示,Gen 能够与包括 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, BCL2)、胱天蛋白酶 3(caspase-3, CASP3)、JUN 原癌基因(jun proto-oncogene,

JUN)、丝裂原激活蛋白激酶 8(recombinant mitogen activated protein kinase 8, MAPK8)、NFκB 亚基 p50(NF-κB's subunits p50, NFκB1)、B 细胞淋巴瘤因子 2 样蛋白 1(B-cell lymphoma 2-like 1, BCL2L1)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、丝裂原激活蛋白激酶 14(mitogen-activated protein kinase 14, MAPK14)、人第 10 号染色体缺失的磷酸酶(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)、白细胞介素 2(interleukin 2, IL-2)在内的 10 个关键基因靶点成功对接,且每组对接分数均超过 100,这充分证明了 Gen 与这些靶标之间具有强大的结合力。

3 讨论

本研究通过综合运用 PPI 研究、靶点富集分析及分子对接方法,重点聚焦于 MAPK 信号通路,深入剖析了 Gen 在治疗 AS 中的核心靶点,即 IL-6、IL-1β 及表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族成员。同时,分子对接实验结果表明,Gen 与这些关键靶点能够形成稳定结合,这为 Gen 作为 AS 治疗药物的可行性提供了坚实的证据基础。

AS 的进展与炎症因素之间存在着不可分割的联系。近年来,随着研究的深入,炎症在 AS 及其他心



注: A: BCL2; B: CASP3; C: JUN; D: MAPK8; E: NF κ B1; F: BCL2L1; G: GAPDH; H: MAPK14; I: PTEN; J: IL-2; BCL2: B 淋巴瘤细胞瘤-2; CASP3: 胱天蛋白酶 3; JUN: 原癌蛋白; MAPK8: 丝裂原激活蛋白激酶 8; NF κ B1: B 细胞核因子 K 轻多肽基因增强子 1; BCL2L1: B 细胞淋巴瘤因子 2 样蛋白 1; GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶; MAPK14: 丝裂原激活蛋白激酶 14; PTEN: 人第 10 号染色体缺失的磷酸酶; IL-2: 白细胞介素 2。

图 7 分子对接可视化

血管疾病中所扮演的角色愈发受到重视,尤其是针对 IL-6、IL-1 及 C 反应蛋白等炎症因子的研究,已取得了显著进展^[16]。研究发现^[17],在 AS 的病理进程中,免疫活性细胞会发生异常变化,并释放出大量的细胞因子,特别是促炎细胞因子,进一步加剧了疾病的进展。脂质代谢异常、氧化应激以及炎症反应是 AS 发生发展的三大主要学说,而其中炎症反应学说已成为当前研究的热点^[18]。中药以其多成分、多靶点的独特优势,在治疗 AS 方面展现出了巨大的潜力。而网络药理学则以其全面性和整体协调性的特点,通过构建“多种成分-多个靶点-多条通路”的相互作用网络,深入解析中药的复杂作用机制,为 AS 的临床防治提供了有力的理论支持^[19]。Gen 作为栀子中抗 AS 的有效成分,其治疗潜力备受关注^[20]。本研究基于网络药理学将 Gen 与 AS 的靶点进行交叉比对,筛选出 Gen 治疗 AS 的潜在有效靶点,并借助分子对接技术进一步验证了这些靶点的有效性,从而揭示了 Gen 治疗 AS 的部分分子机制。本研究首次系统探讨了 Gen 与 AS 之间的分子作用机制,从机制层面证实了 Gen 治疗 AS 的科学性和可行性,为 AS 新药的开发提供了新的思路和方向。

利用数据库检索筛选,共计 171 个 Gen 的预测活性靶点,5 646 个 AS 靶点,两者取交集得到 118 个交集靶点,经过进一步筛选得到 IL-6、白细胞介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)和 EGFR 为 Gen 治疗 AS 的主要靶点。研究显示,IL-6 能在诸多细胞中产生,发挥促炎、影响免疫反应等作用^[21],同时与 MAPK、

NF- κ B 等信号通路相关^[22]。IL-6 作为一种有效促炎细胞因子,在机体防御病原体和急性应激方面起到关键作用^[23],同时作为炎症因子指标,在 AS 及心血管研究中有重要作用。巨噬细胞、上皮细胞、血管 EC 及血管平滑肌细胞等在 IL-1 的影响下都能分泌 IL-6,它在 AS 的发病过程中主要参与机体的各种炎症反应^[24]。抑制 IL-6 的产生、阻止其与受体结合或阻断信号通路是目前广泛采取的应对多种炎症相关性疾病的策略。研究显示^[25],将槲皮素用于高脂饮食喂养的大鼠,能够显著降低其血清中的 IL-6 水平,进而减缓 AS 发展。范鸿儒等^[26]研究发现,葱白提取物可通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ /血红素氧合酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 途径调控 AS 大鼠血脂和炎症因子,显著改善 AS 大鼠血清 IL-6 水平,减缓炎症发展改善 AS 进展。梁玉琴等^[27]基于肠道菌群检测黄芪赤风汤 (Huangqi chifeng decoction, HQCFT) 对 AS 大鼠的作用, HQCFT 各剂量组与 AS 组相比, IL-6、IL-1 β 、Caspase-1 mRNA 表达水平均显著降低,改善 AS 血脂紊乱与机体炎症反应。IL-1 β 是一种促炎细胞因子,通过激活其他免疫因子从而促进炎症反应,与多种疾病相关如心血管疾病和肿瘤相关疾病等^[28]。EGFR 是一种表皮生长因子受体,被激活后能够诱导细胞分化和增殖,多在癌细胞中扩增和/或突变,被认为主要与癌症的发展有关^[29],目前 EGFR 与 AS 发病之间的关联尚未得到有效证实。综上,IL-6 靶点与 AS 发生发展密切相关,IL-1 β 需通过影响其他免疫细胞而产生促炎因子,

EGFR 与 AS 关联目前无证据可支撑,因此通过网络药理学可以推测 Gen 主要能够通过抑制 IL-6 在 AS 中的表达从而起到治疗作用。

对富集结果进行深入剖析后,我们明确了 MAPK 信号通路在 AS 演变过程中的核心地位。MAPK 作为细胞核接收外界信号的关键桥梁,其信号通路进一步细化,其中 P38MAPK、JUN 信号通路尤为关键。这些通路对细胞内外刺激反应显著,深度参与炎症信号的传递及细胞凋亡等复杂过程,是 AS “炎症学说”发病机制中的关键角色^[30]。

Zhao 等^[31]研究揭示,在高脂饮食诱导的 AS 大鼠模型中,MAPK 信号通路被显著激活,进而加剧了 AS 症状。而 Zhang 等^[32]发现,黄芪甲苷 IV 能够通过调控 MAPK/NF- κ B 信号通路有效抑制炎症反应,从而减轻小鼠的 AS 症状。Fei 等^[33]的研究进一步指出,在 AS 模型大鼠中,MAPK 及磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B-NF- κ B 信号通路同样被激活,木瓜蛋白酶通过抑制该通路的激活,减少了单核细胞-血小板聚集体的活化,展现出抗 AS 的潜力。

此外,槲皮素也展现出对 MAPK 信号通路的调节作用。它不仅能通过抑制 TNF- α 的激活,阻断 TNF- α 诱导的 MAPK 通路激活,降低促炎因子水平^[34],还能通过抑制活性氧/MAPK/NF- κ B 通路,改善细胞焦亡状况^[35]。这一系列研究均强调了 MAPK 信号通路与 AS 之间的紧密联系,并得到了大量文献的支持^[36-39]。

值得注意的是,Kim 等^[14]发现 Gen 显著抑制 LPS 诱导的 IL-6、TNF- α 及活化的 P38MAPK 信号通路,发挥了强大的抗炎作用。而 Jin 等^[40]的研究则揭示了 Gen 通过调节巨噬细胞极化,下调 FOS/MAPK 信号通路,从而发挥抗炎作用,缓解 AS。这提示我们,Gen 可能通过介导 MAPK 信号通路,降低 AS 的炎症水平,进而减缓 AS 的发展进程。

为了更全面地从多个维度深入理解 Gen 在治疗 AS 中的潜在机制,本研究深度融合了分子机制探索与网络药理学研究方法。我们进行了详尽的 PPI 网络分析,并结合了 GO 与 KEGG 富集分析,旨在全面剖析 Gen 治疗 AS 的复杂作用网络。为确保研究结果的可靠性,我们还实施了分子对接验证,以进一步验证 Gen 在治疗 AS 中的具体作用机制。研究结果显示,Gen 在治疗 AS 中展现出显著效果,其核心机制在于通过介导抑制 MAPK 信号通路来实现。此外,研究还提示 MAPK14、JUN 等靶点可能是改善 AS 发病进程的关键。本研究不仅揭示了 Gen 的关键作用靶点及生物通路,更为后续深入研究 Gen 治

疗 AS 的药理作用奠定了坚实的基础,并为未来的实验验证工作提供了重要的参考依据。

参考文献:

- [1] Gottesman R F, Hao Q. Atherosclerosis all around: no plaque is innocent[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(4): 286-288.
- [2] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [3] Kong P, Cui Z Y, Huang X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 131.
- [4] Tabas I, García-Cardena G, Owens G K. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis[J]. *J Cell Biol*, 2015, 209(1): 13-22.
- [5] 雷紫琴, 栾飞, 高铭, 等. 细胞焦亡与心血管疾病的 关系及中医药防治研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(7): 1779-1791.
- [6] 余锋, 信梦雪, 洪永敦. 基于“虚-瘀-毒”理论探讨中 医药防治动脉粥样硬化[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(19): 2720-2723.
- [7] 韦亚琼, 胡雨蝶, 田维毅. 黄连解毒汤干预动脉粥样 硬化炎症反应作用机制研究进展[J]. *贵州中医药大学 学报*, 2023, 45(3): 83-87.
- [8] 董峰, 杨金龙, 王永成, 等. 丁书文教授基于热毒病 机治疗心系疾病的运用[J]. *中西医结合心脑血管病杂 志*, 2023, 21(18): 3463-3466.
- [9] 张佳乐, 许伟明, 张逸雯, 等. 近十年清热解毒类方剂 干预冠心病临床研究疗效评价指标概况[J]. *世界科学 技术-中医药现代化*, 2021, 23(12): 4606-4612.
- [10] Lin J H, Wang X L, Gu M Y, et al. Geniposide ameliorates atherosclerosis by restoring lipophagy via suppressing PARP1/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155617.
- [11] 杨春燕, 陆松侠, 黄茸茸, 等. 栀子苷对佐剂性关节炎 大鼠关节腔透析液中 PGE2 含量的影响[J]. *山东化工*, 2023, 52(7): 36-38.
- [12] 石明珠, 叶田香, 刘逸轩, 等. 栀子苷代谢产物京尼平 对 HK-2 细胞损伤及 NLRP3 通路的影响[J]. *中国临床 药理学与治疗学*, 2023, 28(5): 481-488.
- [13] 毛高慧, 张刘强, 钱菲, 等. 中药中 3 类环烯醚萜苷抗 炎活性研究进展[J]. *中草药*, 2019, 50(1): 225-233.
- [14] Kim H J, Park W. Alleviative effect of geniposide on lipopolysaccharide-stimulated macrophages via calcium pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1728.
- [15] 李晓雅, 吴敏, 王松子, 等. 中药栀子有效成分栀子 苷的心血管系统药理作用研究[J]. *中国中西医结合杂 志*, 2022, 42(3): 373-378.

- [16] Frostegård J, Ulfgrén A K, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines [J]. *Atherosclerosis*, 1999, 145 (1): 33-43.
- [17] Ibañez B, Fuster V. CANTOS: a gigantic proof-of-concept trial [J]. *Circ Res*, 2017, 121(12): 1320-1322.
- [18] Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and inflammation: insights from the theory of general pathological processes [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 7910.
- [19] 谯明, 朱毅, 赵耀, 等. 基于网络药理学的芹菜子活性成分抗肝纤维化作用机制研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(3): 257-265.
- [20] He P K, Wang H, Cheng S B, et al. Geniposide ameliorates atherosclerosis by regulating macrophage polarization via perivascular adipocyte-derived CXCL14 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 314: 116532.
- [21] 胡哲夫, 唐其柱, 冯一洲, 等. IL-6 在心血管疾病中的研究进展 [J]. *国际心血管病杂志*, 2024, 51(1): 7-10.
- [22] Zheng Y, Li Y Q, Ran X W, et al. Mettl14 mediates the inflammatory response of macrophages in atherosclerosis through the NF- κ B/IL-6 signaling pathway [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(6): 311.
- [23] Yao X, Huang J Q, Zhong H H, et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(2): 125-139.
- [24] 马奕敏, 苏和, 郑晨宏. 中医药及相关疗法干预动脉粥样硬化炎症因子 TNF- α 、IL-6 的研究进展 [J]. *辽宁中医杂志*, 2024: 1-9.
- [25] 向露, 杨丽娜, 肖琳. 槲皮素改善动脉粥样硬化作用机制研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2024(6): 1007-101.
- [26] 范鸿儒, 王栋, 张帆, 等. 葱白提取物通过 PPAR γ /HO-1 途径对动脉粥样硬化大鼠血脂异常和炎症反应的调节作用 [J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(9): 1208-1213.
- [27] 梁玉琴, 付佳琪, 石云鹤, 等. 基于 16S rRNA 测序技术和代谢组学探讨黄芪赤风汤抗动脉粥样硬化的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024: 1-16.
- [28] Zhou J B, Ottewell P D. The role of IL-1B in breast cancer bone metastasis [J]. *J Bone Oncol*, 2024, 46: 100608.
- [29] Levantini E, Maroni G, Del Re M, et al. EGFR signaling pathway as therapeutic target in human cancers [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 253-275.
- [30] 张艳, 周庆兵, 李丹丹, 等. 活血解毒中药有效成分以 MAPK 家族为靶点干预动脉粥样硬化的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(17): 3147-3152.
- [31] Zhao J, Miao G X, Wang T, et al. Urantide attenuates myocardial damage in atherosclerotic rats by regulating the MAPK signalling pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 262: 118551.
- [32] Zhang Y F, Du M, Wang J R, et al. Astragaloside IV relieves atherosclerosis and hepatic steatosis via MAPK/NF- κ B signaling pathway in LDLR $^{-/-}$ mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 828161.
- [33] Fei X M, Pan L L, Yuan W F, et al. Papain exerts an anti-atherosclerosis effect with suppressed MPA-mediated foam cell formation by regulating the MAPK and PI3K/Akt-NF- κ B pathways [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2023, 27(3): 239-250.
- [34] Yang B, Zheng C Y, Zhang R, et al. Quercetin efficiently alleviates TNF- α -stimulated injury by signal transducer and activator of transcription 1 and mitogen-activated protein kinase pathway in H9c2 cells: a protective role of quercetin in myocarditis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 77(5): 570-577.
- [35] Cai H, Li K, Yin Y L, et al. Quercetin alleviates DEHP exposure-induced pyroptosis and cytokine expression changes in grass carp L8824 cell line by inhibiting ROS/MAPK/NF- κ B pathway [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2023, 143: 109223.
- [36] Fang S H, Sun S, Cai H X, et al. IRGM/Irgm1 facilitates macrophage apoptosis through ROS generation and MAPK signal transduction: Irgm1 $^{+/-}$ mice display increases atherosclerotic plaque stability [J]. *Theranostics*, 2021, 11(19): 9358-9375.
- [37] Wang Y N, Chen L Q, Zhang M J, et al. Exercise-induced endothelial Mecp2 lactylation suppresses atherosclerosis via the Ereg/MAPK signalling pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2023, 375: 45-58.
- [38] Li R J, Zhou Y L, Liu W, et al. Rare earth element lanthanum protects against atherosclerosis induced by high-fat diet via down-regulating MAPK and NF- κ B pathways [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 207: 111195.
- [39] Huang R M, Sun Y, Liu R Y, et al. ZeXieYin formula alleviates atherosclerosis by inhibiting the MAPK/NF- κ B signaling pathway in APOE $^{-/-}$ mice to attenuate vascular inflammation and increase plaque stability [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327: 117969.
- [40] Jin Z, Li J L, Pi J B, et al. Geniposide alleviates atherosclerosis by regulating macrophage polarization via the FOS/MAPK signaling pathway [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 125: 110015.