

# 畅脉乐I号胶囊治疗动脉粥样硬化的网络药理学作用机制

张宽<sup>1</sup>, 罗柠<sup>2</sup>, 叶华<sup>1</sup>

<sup>1</sup>福建中医药大学附属第二人民医院, 福建 福州

<sup>2</sup>广州市花都区人民医院, 广东 广州

收稿日期: 2022年2月17日; 录用日期: 2022年3月3日; 发布日期: 2022年3月10日

## 摘要

【目的】应用网络药理学的方法探讨畅脉乐I号胶囊(CML)治疗动脉粥样硬化(AS)的作用机制。【方法】通过TCMSP、Genecards、OMIM和DisGeNET数据库结合文献检索获取CML活性成分与靶点及疾病相关靶点, 经Uniprot数据库对选取靶点标准化后利用jvenn筛选成分基因与疾病基因的交集基因, 导入Cytoscape3.8.2软件构建活性成分-疾病靶点网络与靶点间蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络; 通过Metascape平台对交集基因进行基因本体(GO)富集分析以及京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。【结果】筛选出CML活性成分116个活性成分及480个成分靶点, AS疾病靶点2358个, 主要活性成分为槲皮素、白藜芦醇、刺芒柄花素、木犀草素、异鼠李素、黄芩素、丹参酮II等。将药物靶点与疾病靶点取交集共得到182个交集基因, 用交集基因构建PPI网络。这些基因主要与细胞对脂质的反应、对氧气水平的反应、对细胞因子的反应等生物进程有关, 它们的分子功能主要与激酶结合、DNA结合转录因子结合、蛋白质同二聚化活性、蛋白质结构域特异性结合等相关, 主要富集在膜筏、转录调节复合物、受体复合物等部位。【结论】CML通过多成分、多靶点以及多途径参与防治AS过程, 其药效物质AGE-RAGE信号通路、FoxO信号通路、NF-κB信号通路、JAK-STAT信号通路等发挥效应, 以上数据为CML进一步的临床应用及基础研究提供参考依据。

## 关键词

畅脉乐I号胶囊, 动脉粥样硬化, 网络药理学

# Network Pharmacological Mechanism of Chang Mai-Le I Capsule in the Treatment of Atherosclerosis

Kuan Zhang<sup>1</sup>, Ning Luo<sup>2</sup>, Hua Ye<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Second Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian

<sup>2</sup>Huadu District People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou Guangdong

## Abstract

**Objective:** To apply the method of network pharmacology to explore the mechanism of Chang Mai-Le I Capsule (CML) in the treatment of atherosclerosis (AS). **Methods:** The active ingredient-target and disease-related targets of CML were obtained through TCMSP, Genecards, OMIM and DisGeNET databases combined with literature search, and the selected targets were standardized by Uniprot database and then screened by jvenn for the intersection of ingredient genes and disease genes, and imported into Cytoscape 3.8.2 software to construct the active ingredient-disease target network and target network. The intersecting genes were enriched for gene ontology (GO) and Kyoto Gene and Genome Encyclopedia (KEGG) pathways through the Metascape platform. **Results:** The 116 active ingredients and 480 component targets of CML were screened, and 2358 AS disease targets were identified, with the main active ingredients being quercetin, resveratrol, prickly mangosteen, lignan, isorhamnetin, baicalin and tanshinone II. A total of 182 intersecting genes were obtained by taking the intersection of drug targets and disease targets, and the intersecting genes were used to construct the PPI network. These genes were mainly related to biological processes such as cellular responses to lipids, responses to oxygen levels, and responses to cytokines. Their molecular functions were mainly related to kinase binding, DNA-binding transcription factor binding, protein homodimerization activity, and protein structural domain-specific binding, and were mainly enriched in sites such as membrane rafts, transcriptional regulatory complexes, and receptor complexes. **Conclusion:** CML is involved in the prevention and treatment of AS through multiple components, multiple targets and multiple pathways, and its pharmacological substances AGE-RAGE signaling pathway, FoxO signaling pathway, NF- $\kappa$ B signaling pathway and JAK-STAT signaling pathway exert effects. The above data provide a reference for further clinical application and basic research of CML.

## Keywords

Chang Mai-Le I Capsule, Atherosclerosis, 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

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是导致心脑血管疾病如急性冠状动脉综合征及脑卒中的病理基础[1], 已成为严重危害人类健康的主要疾病之一。AS 通常保持“临床沉默”, 大多数急性脑血管事件均是由于易损斑块(vulnerable plaque, VP)破裂及继发血栓形成所致[2]。如何促进 VP 稳定, 延缓 AS 进程, 从而减少急性心血管事件的发生是当今心血管疾病研究领域的重点方向。目前, 在治疗 AS 方面主要以他汀类西药为主要治疗药物, 虽能显著降低心血管事件的发生率, 但患者长期使用有肝脏损害的风险以及横纹肌溶解等副作用发生的风险, 导致 AS 患者依从性差, 疗效欠佳[3]。长期临床实践证明, 中医药在防治 AS 等疾病方面具有多靶点调节、毒副作用小、疗效显著等优点。因此, 加强中医药防治 AS 的研究具有重要意义。

根据疾病受累部位及临床表现, AS 可归于“痰浊”“胸痹”“眩晕”“真心痛”“中风”等中医病名[4], 中医学者大多认为其主要病机为痰瘀互结、化热成毒、损伤络脉, 因此临床应用中药处方排兵布阵时常选用补气类中药配合濡养脉络的药物, 同时兼以活血化瘀药物配伍使用, 兼顾活血、健脾、调肝等。基于中医理论, 我院心内科团队拟定了化痰、祛痰、通络补肾的治法, 进而组成畅脉乐处方, 经院制剂室加工后制成胶囊剂型——畅脉乐 I 号胶囊(CML) (闽药制字 Z05104025), 临床应用已经二十载, 在防治 AS 方面取得显著疗效, 但其作用机制尚未阐明。

网络药理学在挖掘药物与疾病之间存在的潜在相关性上具有一定优势, 且其基于“疾病-基因-靶点-药物”的可视化网络构建也与中药复方多成分、多靶点的特点高度契合。因此, 本研究拟采用网络药理学技术对 CML 防治 AS 的机制进行研究, 为后续的动物实验及细胞实验提供参考数据。

## 2. 材料与方法

### 2.1. CML 活性成分及靶点筛选

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP) [5] (<https://tcmsp-e.com/>), 选择“herb name”, 依次输入 CML 中所含药味进行检索, 根据 ADME 参数进行对其有效成分进行筛选, 筛选的条件设为口服利用度(OB) > 30%, 类药性(DL) > 0.18 [6], 并基于 TCMSP 靶点预测模型对筛选的活性成分潜在作用靶点进行预测; 由于天麻和何首乌两味中药在 TCMSP 中未收录, 因此, 通过检索已发表相关文献, 归纳其有效成分, 通过 SwissADME [7]画出成分结构图, 得到 SMILES 值, 根据 GI absorption 为 HIGH 且类药性中至少有两项达到“yes”为条件进行筛选, 筛选后的有效成分根据 SMILES 值应用 Swiss Target Prediction [8]预测其靶点。在 Uniprot 蛋白质数据库[9] (<https://www.uniprot.org/>)将化合物作用的蛋白质靶点转化为基因简称。

### 2.2. AS 相关靶点搜集

以“Coronary atherosclerosis”、“atherosclerosis”为关键词, 从 TCMSP、Genecards 疾病基因数据库[10] (<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库[11] (<https://www.omim.org/>)、DisGeNET 数据库[12] (<https://www.disgenet.org/home/>)中搜集相关疾病靶点。DisGeNET 的结果通过设定 Scoregda 进行筛选, Genecards 的结果通过设定 Relevance score 进行筛选。合并数据库的筛选结果并去除重复值, 通过 Uniprot 数据库将靶点标准化。

### 2.3. CML “ingredient-AS” 网络构建

为明确 CML 活性成分与 AS 靶点之间的关系, 利用 jvenn [13] 在线工具 (<http://jvenn.toulouse.inra.fr/app/example.html>)绘制韦恩图, 获得活性成分靶点与 AS 疾病靶点的交集靶点。将 CML 活性成分与交集靶点整理为 network 文件及 type 文件, 分别导入 Cytoscape3.8.2 [14]软件进行可视化网络构建, 根据连接度(degree)值过滤 CML 中重要的成分及靶点, 并分析两者存在的相互关系。

### 2.4. CML 活性成分与 AS 靶点 PPI 网络构建

应用 String 数据库构建蛋白质互作(protein-protein interaction, PPI)网络。

### 2.5. CML 活性成分 AS 靶点 GO 和 KEGG 通路富集分析

应用 Metascape [15]平台对交集靶点进行 GO 及 KEGG 分析, 分析 CML 活性成分抗 AS 主要的生物学进程与代谢通路。

### 3. 结果

#### 3.1. CML 活性成分筛选与靶点获取

通过 ADME 参数 OB 和 DL 结合相关文献的补充,最后筛选得到 116 个活性成分和 480 个靶点,见表 1。

**Table 1**, CML active ingredients (top 20 in degree value)

**表 1**. CML 活性成分(degree 值排名前 20)

序号	Mol ID	活性成分	归属
1	MOL000098	槲皮素(Quercetin)	5
2	MOL012744	白藜芦醇(Resveratrol)	7
3	MOL000392	刺芒柄花素(Formononetin)	3, 5
4	MOL000006	木犀草素(Luteolin)	2
5	MOL000422	山奈酚(Kaempferol)	5
6	MOL000378	7-O-甲基-异微凸剑叶莎醇(7-O-methylisomucronulatol)	5
7	MOL004328	柚皮素(Naringenin)	4
8	MOL000354	异鼠李素(Isorhamnetin)	5
9	MOL002714	黄芩素(Baicalein)	1
10	MOL007154	丹参酮 IIA(Tanshinone iia)	2
11	MOL007093	丹参新醌 D(Dan-shexinkum d)	2
12	MOL007100	二氢丹参内酯(Dihydrotanshinlactone)	2
13	MOL000472	大黄素(Emodin)	7
14	MOL000358	$\beta$ -谷甾醇( $\beta$ -sitosterol)	1
15	MOL007049	4-亚甲丹参新醌(4-methylenemiltirone)	2
16	MOL000417	毛蕊异黄酮(Calycosin)	5
17	MOL007041	2-异丙基-8-甲基菲-3,4-二酮(2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3,4-dione)	2
18	MOL007108	异隐丹参酮(Isocryptotanshi-none)	2
18	MOL007119	丹参醌新醌 I (Mil-tionone I )	2
20	MOL002959	3'-甲氧基大豆苷元(3'-Methoxydaidzein)	3

注: 1-赤芍; 2-丹参; 3-葛根; 4-郁金; 5-黄芪; 6-天麻; 7-何首乌。

#### 3.2. AS 靶点搜集

通过关键词检索,在 DisGeNET 数据库设定  $Score_{\text{gda}} \geq 0.8$ 、Genecards 数据库设定  $Relevance\ score > 10$  为过滤条件筛选 AS 潜在靶点,并结合 OMIM 数据库、TCMSP 数据库进行补充,合并数据后删除重复值后共获得 AS 疾病靶点 2358 个。

#### 3.3. CML “ingredient-AS” 网络构建

CML 活性成分靶点与 AS 的交集靶点 182 个,韦恩图见图 1。将交集靶点导入 Cytoscape3.8.2 软件中,构建 CML “ingredient-AS” 可视化网络,如图 2 所示。该网络包含 289 个节点(node), 1268 个边(edge)。节点代表 CML 中的活性成分,而边表示线两个节点之前的关系。图形颜色由“蓝-绿-黄-橙”表示

degree 由小到大, 右侧环形区域内长方形靶点为设定 degree > 5 筛选的关键靶点。

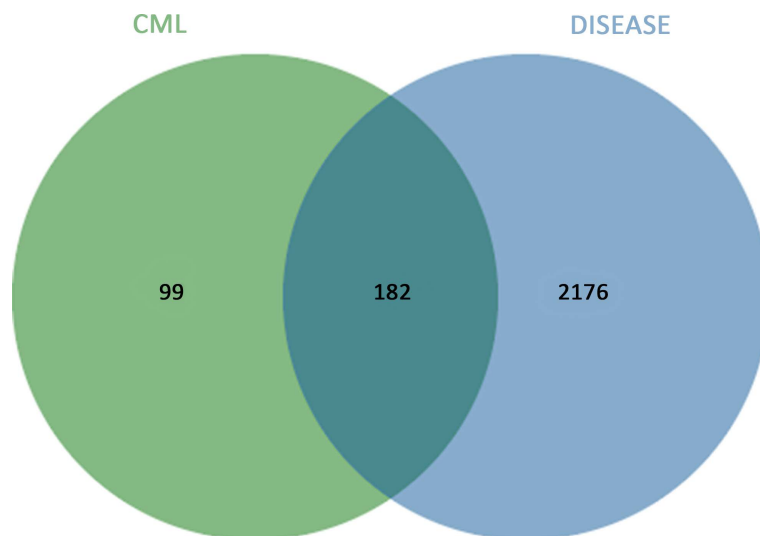
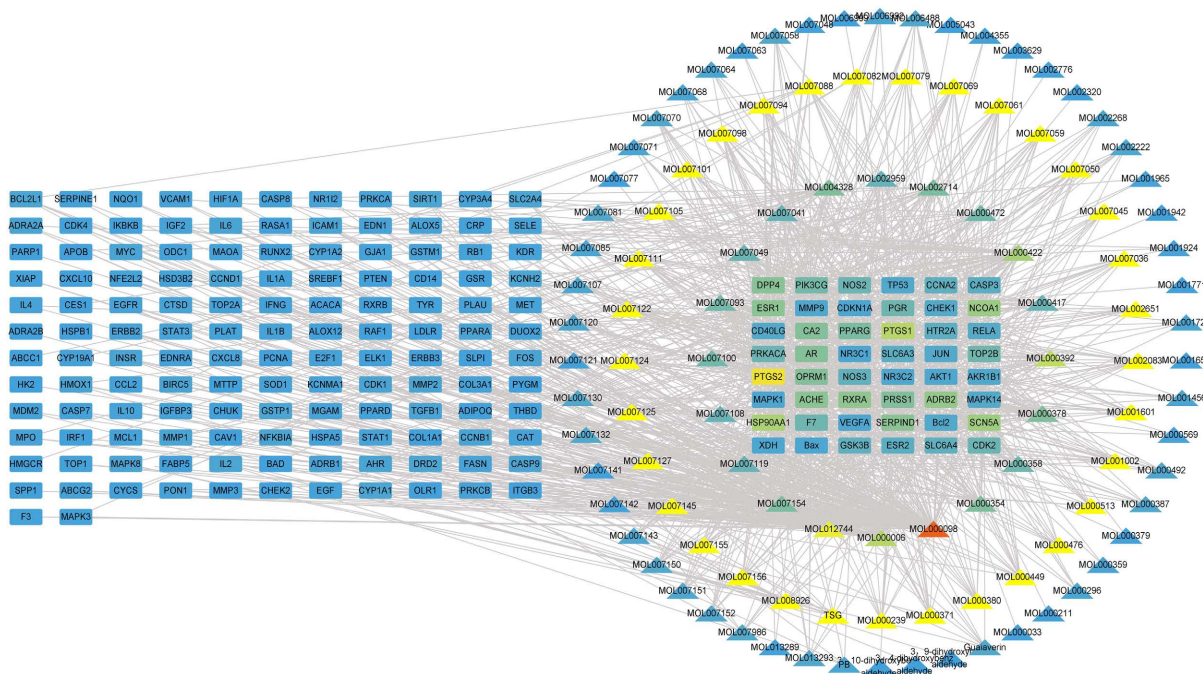


Figure 1. Venn diagram of drug targets and disease targets  
图 1. 药物靶点与疾病靶点韦恩图



注: 三角形为 CML 活性成分, 长方形为 PCOS 伴 IR 靶点。Mol ID 对应成分具体见表 1, 部分无 Mol ID 的活性成分直接用其名称表示。

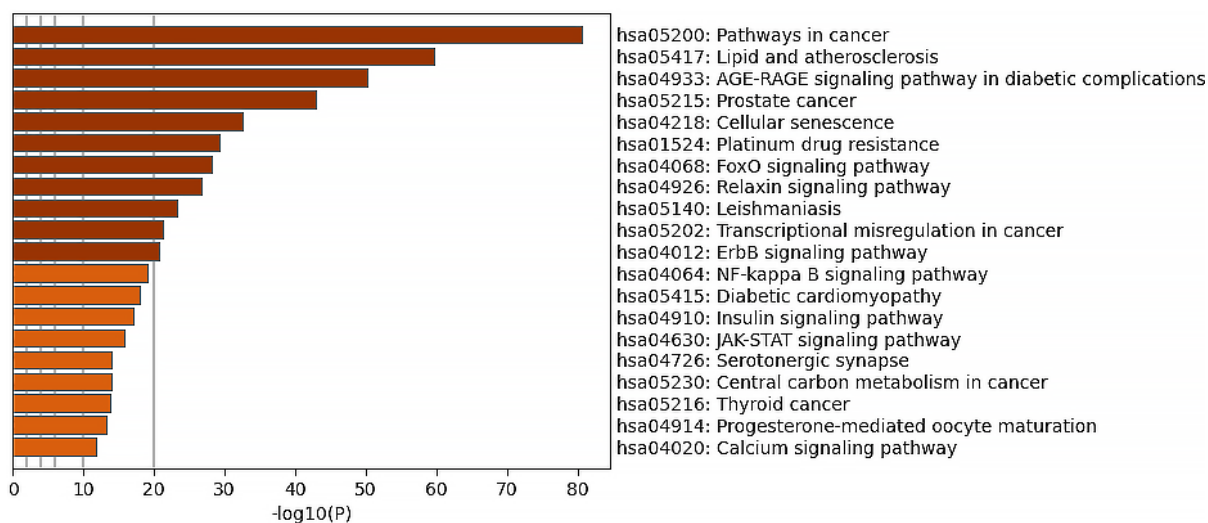
Figure 2. CML "ingredient-AS" network  
图 2. CML "ingredient-AS" 网络

### 3.4. CML 活性成分与 AS 靶点蛋白质互作网络构建

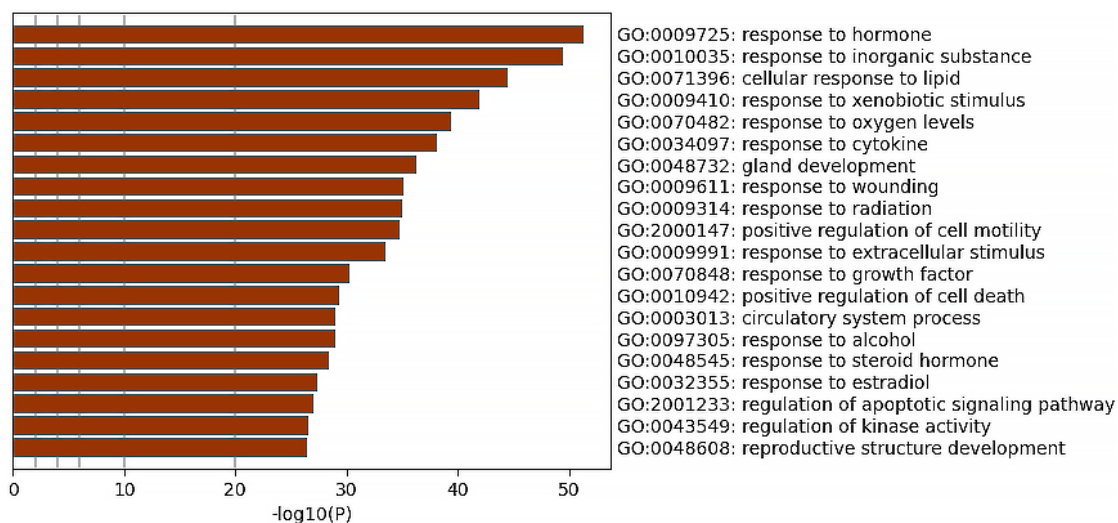
利用 String 数据库构建 PPI 网络, 由 CML 活性成分靶点与 AS 靶点提取到的交集基因可得到 182 个节点和 4203 个关系线(图 3)。



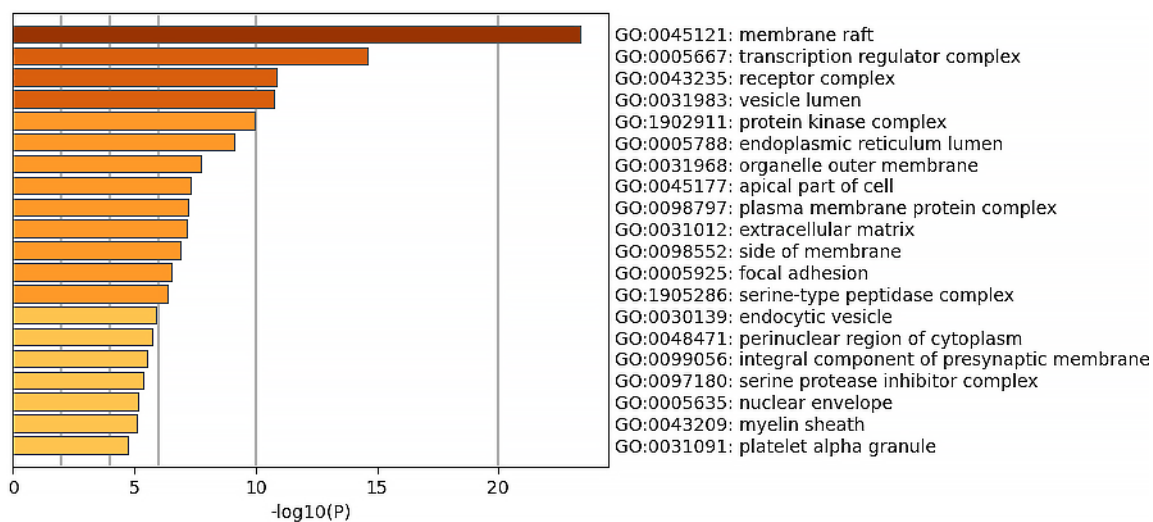




(A)



(B-1)



(B-2)



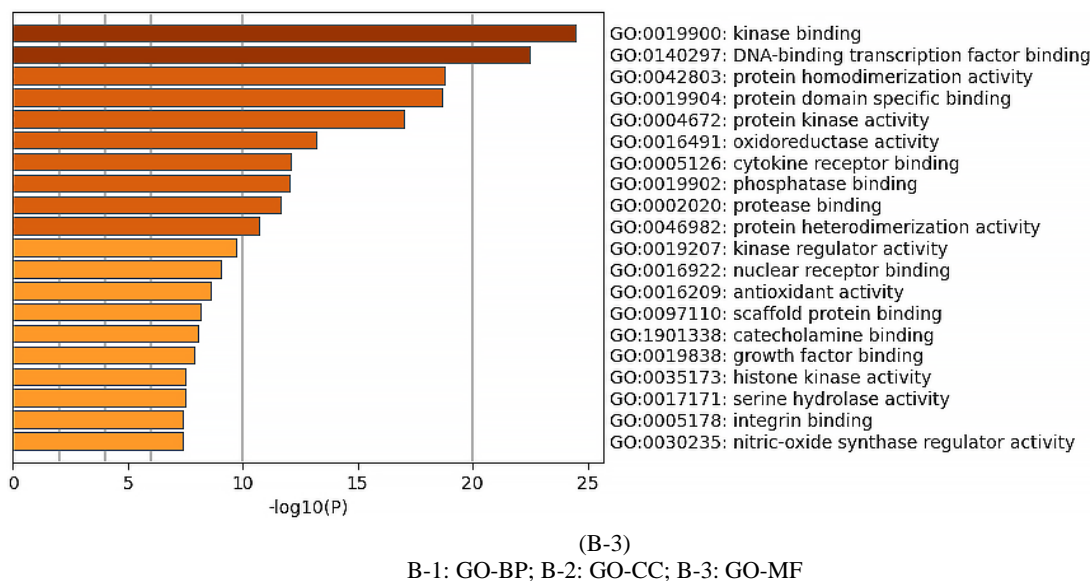


Figure 4. KEGG pathway (A) and GO enrichment (B)

图 4. KEGG 通路(A)和 GO 富集(B)

## 4. 讨论

CML 由黄芪、制首乌、天麻、丹参、郁金、赤芍、葛根组成，方中黄芪补中益气，通畅血脉，制首乌功擅补肝益肾、填精养血，固肾乌发以治本，共为君药，丹参活血化瘀，通脉调经为臣，郁金理肝气祛痰，葛根升阳、强心，赤芍凉血散瘀止痛，全方补肾益气以治本，化瘀通脉以治标，标本兼顾，攻补兼施，共同达到肾精充足、痰散瘀化、络道通畅的目的，在临床除了用于 AS 防治外，还可用于中风后遗症，疗效显著。

基于其良好的临床效果，我院团队也积极对 CML 展开了研究并发现其具有减小斑块面积、改善血流动力学、减轻血管内皮损伤等作用[16] [17] [18] [19]。陈美华主任等通过彩超分别检查服用 CML 半年的颈部 AS 患者，发现其颈动脉内 - 中膜厚度(IMT)减小及斑块消退；其后又通过临床试验发现，畅脉乐胶囊联合氟伐他汀疗效较单用氟伐他汀治疗颈部 AS 疗效显著，且更安全、副反应小；林建著等通过细胞实验证明 CML 可以减少内皮损伤，近期谢胜伟等又发现 CML 可通过抑制大鼠 Wnt 信号通路中 Wnt1、 $\beta$ -catenin、dvl-1 的表达改善血管内皮损伤进而减轻 AS 程度。虽然对于 CML 在 AS 方面的研究现已取得一定成果，但仍有许多问题亟待解决。因此拟通过网络药理学的手段挖掘 CML 的活性成分、作用靶点及机制，为进一步优化其胶囊制剂的质量标准以及全面阐明 CML 作用机制提供前期数据。

### 4.1. CML 活性成分分析

由表 1 和图 2 可知，CML 中治疗 AS 的活性成分主要贡献前 10 者依次为：槲皮素、白藜芦醇、刺芒柄花素、木犀草素、山奈酚、7-O-甲基-异微凸剑叶莎醇、柚皮素、异鼠李素、黄芩素、丹参酮 II，主要来源于黄芪、首乌，佐证了黄芪和首乌作为君药在临床治疗中的重要性，也体现了补肾益气为本的组方特点，而活血药丹参虽然贡献值低于黄芪，但是其活性成分整体占比较高，用于辅佐君药发挥作用，同时其他各药也均有不同成分在治疗 AS 中产生药效，体现了中医治疗的整体性原则。

槲皮素是多种慢性炎症疾病的靶点如心脑血管疾病、糖尿病等，其在抗 AS 方面的活性很早就被证实[20]。AS 所涉及的炎症机制非常复杂，泡沫细胞在其进展过程中发挥了不可或缺的作用。研究发现：槲皮素可减轻 *ApoE*<sup>-/-</sup>小鼠 AS 病变和脂质积累并通过巨噬细胞中 Gal-3-NLRP3 促炎信号通路，阻止泡沫



细胞的形成,发挥抗 AS 作用[21]。氧化应激诱导的内皮细胞损伤是 AS 重要始动的因素,白藜芦醇可以通过 TyrRS-PARP1 途径减轻人脐静脉内皮细胞氧化损伤[22]。泡沫细胞的形成取决于脂质摄取和外排之间的内稳态,这主要由巨噬细胞清静受体决定,如 SRA。刺芒柄花素可以增强 AS 斑块的稳定性,同时减少泡沫细胞的形成,该过程通过调控 KLF4-SRA 轴来实现[23]。异鼠李素具有抗氧化、保护内皮细胞、抑制内皮细胞与单核细胞黏附、降低脂质沉积、抑制血管平滑肌细胞增殖与迁移及抗血栓等多种心血管保护作用,在防治 AS 方面发挥重要作用[24]。黄芩素可能是通过激活 AMPK/Mfn-2 轴,同时抑制下游 MAPKs/NF- $\kappa$ B 信号转导,延缓 AS 进程[25] [26]。此外,丹参酮 IIA、木犀草素、山奈酚、柚皮素也均被证实在防治 AS 过程中发挥一定作用[27] [28] [29] [30]。

## 4.2. GO 和 KEGG 通路富集分析

通过 GO 分析,主要涉及对激素的反应、对无机物的反应、细胞对脂质的反应、对异种刺激的反应、对氧气水平的反应、对细胞因子的反应等生物进程,它们的分子功能主要与激酶结合、DNA 结合转录因子结合、蛋白质同二聚化活性、蛋白质结构域特异性结合、蛋白激酶活性、氧化还原酶活性、细胞因子受体结合、磷酸酶结合、蛋白酶结合等相关,并且主要富集在膜筏、转录调节复合物、受体复合物、囊泡腔、蛋白激酶复合物、内质网腔、细胞器外膜等部位。

通过 KEGG 分析共富集通路 193 条,结果显示,菟丝子治疗 PCOS 伴 IR 主要涉及以下几个信号通路: AGE-RAGE 信号通路、FoxO 信号通路、NF- $\kappa$ B 信号通路、JAK-STAT 信号通路等。AGE-RAGE 信号通路的激活会导致氧化应激和炎症反应,进而出现血管并发症。实验证明:在持续高血糖诱导下,血管壁中糖基化终末产物(AGEs)的积累,通过与细胞膜上的晚期糖基化终末产物受体(RAGE)结合发挥生物效应[31]。RAGE 在人血管内皮细胞及 *ApoE*<sup>-/-</sup>小鼠中也高表达,敲除 RAGE 可以改善 *ApoE*<sup>-/-</sup>小鼠 AS 病变[32]。RAGE 的下游信号通路包括丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)活化、NF- $\kappa$ B p65 亚基的磷酸化和上皮细胞向间充质细胞的转分化。这种广泛的信号传导的后果包括慢性血管炎症、活性氧(ROS)的产生和血管平滑肌细胞(VSMCs)在血管壁的迁移,加重 AS 病变的形成并提高斑块的风险。因此,抑制 RAGE 并随后抑制与氧化应激和促炎作用相关的下游信号通路可能有利于 AS 的改善[33]。多项实验证实:叉头框蛋白-O1 (FoxO1)是多种底物受体分子,作为磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)、沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (Sirt1)等信号通路的下游通路在改善 AS 的过程中发挥重要作用[34] [35]。Janus 激酶/信号转导及转录激活因子(JAK-STAT)调控血管内的炎症反应过程,激活的 JAK/STAT 途径在调节 VSMC 和内皮细胞的激活、增殖、分化中具有关键作用[36]。

## 5. 结论

综上所述,CML 治疗 AS 的主要成分可能是槲皮素、白藜芦醇、刺芒柄花素、木犀草素、异鼠李素、黄芩素、丹参酮 II 等,涉及到的关键通路有 AGE/RAGE、FoxO、NF- $\kappa$ B、JAK-STAT 等信号通路,CML 可能通过以上途径调控 AS 进程,但统计结果仍存在一定局限性:本实验的数据均来自现有的数据库和实验数据,部分数据库存在更新不及时,存在数据陈旧或覆盖不全的可能,且参考文献的实验结果也大多来自动物实验或细胞实验,可能有一定假阳性率或假阴性率等,后续将通过实验对以上结果进行验证。

## 基金项目

福建省自然科学基金项目(2021J01871)。

## 参考文献

- [1] 安冬青,吴宗贵.动脉粥样硬化中西医结合防治专家共识(2021年)[J/OL].中国中西医结合杂志,1-7[2022-03-07].

- <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2787.r.20211029.1155.002.html>
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545.
- [3] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., Koskinas, K.C., Casula, M., Badimon, L., *et al.* (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *European Heart Journal*, **41**, 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- [4] 李英, 龚宝莹, 朱建华, 朱婉华, 郭建文. 国医大师朱良春从痰瘀论治颈动脉不稳定斑块的学术经验[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(23): 195-200.
- [5] Ru, J., Li, P., Wang, J., Zhou, W., Li, B., Huang, C., *et al.* (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [6] Li, J., Zhao, P., Li, Y., Tian, Y. and Wang, Y. (2015) Systems Pharmacology-Based Dissection of Mechanisms of Chinese Medicinal Formula Bufei Yishen as an Effective Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 15290. <https://doi.org/10.1038/srep15290>
- [7] Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2017) SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Reports*, **3**, Article No. 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [8] Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2019) Swiss Target Prediction: Updated Data and New Features for Efficient Prediction of Protein Targets of Small Molecules. *Nucleic Acids Research*, **47**, W357-W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- [9] Soudy, M., Anwar, A.M., Ahmed, E.A., Osama, A., Ezzeldin, S., Mahgoub, S., *et al.* (2020) UniprotR: Retrieving and Visualizing Protein Sequence and Functional Information from Universal Protein Resource (UniProt Knowledgebase). *Journal of Proteomics*, **213**, Article ID: 103613. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2019.103613>
- [10] Safran, M., Dalah, I., Alexander, J., Rosen, N., Iny Stein, T., Shmoish, M., *et al.* (2010) GeneCards Version 3: The Human Gene Integrator. *Database*, **2010**, Article No. baq020. <https://doi.org/10.1093/database/baq020>
- [11] Hamosh, A., Amberger, J.S., Bocchini, C., Scott, A.F. and Rasmussen, S.A. (2021) Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®): Victor McKusick's Magnum Opus. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **185**, 3259-3265. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62407>
- [12] Piñero, J., Ramírez-Anguita, J.M., Saúch-Pitarch, J., Ronzano, F., Centeno, E., Sanz, F., *et al.* (2020) The DisGeNET Knowledge Platform for Disease Genomics: 2019 Update. *Nucleic Acids Research*, **48**, D845-D855. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1021>
- [13] Bardou, P., Mariette, J., Escudié, F., Djemiel, C. and Klopp, C. (2014) jvenn: An interactive Venn Diagram Viewer. *BMC Bioinformatics*, **15**, Article No. 293. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-15-293>
- [14] Otasek, D., Morris, J.H., Bouças, J., Pico, A.R. and Demchak, B. (2019) Cytoscape Automation: Empowering Workflow-Based Network Analysis. *Genome Biology*, **20**, Article No. 185. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1758-4>
- [15] Zhou, Y.Y., Zhou, B., Pache, L., Chang, M., Khodabakhshi, A.H., Tanaseichuk, O., *et al.* (2019) Metascape Provides a Biologist-Oriented Resource for the Analysis of Systems-Level Datasets. *Nature Communications*, **10**, Article No. 1523. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09234-6>
- [16] 陈美华, 赵红佳, 林求诚, 黄飞翔, 张惠敏. 畅脉乐胶囊消退颈动脉粥样硬化斑块的疗效观察(附 82 例报告) [J]. 福建医药杂志, 2001, 23(5): 1-3.
- [17] 谢胜伟, 陈美华. 畅脉乐胶囊对颈动脉粥样硬化大鼠 Wnt 信号通路的影响[J]. 新中医, 2020, 52(21): 10-12.
- [18] 陈美华, 谢胜伟. 益气活血化瘀中药“畅脉乐胶囊”治疗颈动脉粥样硬化的临床研究[C]//中华中医药学会心病分会. 中华中医药学会心病分会全国第十二次学术年会暨中华中医药学会心病分会换届选举工作会议论文精选. 无锡: 医药卫生科技, 2010: 19-26.
- [19] 林建著, 许艺惠, 黄守清. 畅脉乐胶囊对血瘀型高血压病患者血管内皮细胞分泌血栓调节蛋白的影响[J]. 福建中医药, 2015, 46(5): 47-49.
- [20] Forney, L.A., Lenard, N.R., Stewart, L.K. and Henagan, T.M. (2018) Dietary Quercetin Attenuates Adipose Tissue Expansion and Inflammation and Alters Adipocyte Morphology in a Tissue-Specific Manner. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, 895-895. <https://doi.org/10.3390/ijms19030895>
- [21] Li, H.X., Xiao, L., He, H., Zeng, H., Liu, J., Jiang, C., *et al.* (2021) Quercetin Attenuates Atherosclerotic Inflammation by Inhibiting Gal-3-NLRP3 Signaling Pathway. *Molecular Nutrition & Food Research*, **65**, Article ID: e2000746. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202000746>

- [22] Yang, J.N., Zhou, X., Zeng, X.L., Hu, O., Yi, L. and Mi, M. (2019) Resveratrol Attenuates Oxidative Injury in Human Umbilical Vein Endothelial Cells through Regulating Mitochondrial Fusion via TyrRS-PARP1 Pathway. *Nutrition & Metabolism*, **16**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0338-7>
- [23] Ma, C.R., Xia, R.L., Yang, S., Liu, L., Zhang, J., Feng, K., *et al.* (2020) Formononetin Attenuates Atherosclerosis via Regulating Interaction between KLF4 and SRA in ApoE<sup>-/-</sup> Mice. *Theranostics*, **10**, 1090-1160. <https://doi.org/10.7150/thno.38115>
- [24] 闫姗, 南晓东, 马世杰, 汪晨净. 异鼠李素抗动脉粥样硬化作用的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(14): 1771-1777.
- [25] Zhang, X.X., Qin, Y.T., Ruan, W.B., Wan, X., Lv, C., He, L., *et al.* (2021) Targeting inflammation-Associated AMPK/Mfn-2/MAPKs Signaling Pathways by Baicalein Exerts Anti-Atherosclerotic Action. *Phytotherapy Research*, **35**, 4442-4455. <https://doi.org/10.1002/ptr.7149>
- [26] 韦磊, 王绚, 陈雄, 湛雯, 韩望. 汉黄芩素缓解高脂饮食喂养 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的动脉粥样硬化和 NF-κB 介导的动脉炎症反应[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(5): 750-757.
- [27] Wen, J.X., Chang, Y.M., Huo, S.S., Li, W., Huang, H., Gao, Y., *et al.* (2020) Tanshinone IIA Attenuates Atherosclerosis via Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation. *Aging*, **12**, 910-932. <https://doi.org/10.18632/aging.202202>
- [28] Li, J., Dong, J.Z., Ren, Y.L., Zhu, J.J., Cao, J.N., Zhang, J., *et al.* (2018) Luteolin Decreases Atherosclerosis in LDL Receptor-Deficient Mice via a Mechanism Including Decreasing AMPK-SIRT1 Signaling in Macrophages. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 2593-2599. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6499>
- [29] Che, J.B., Liang, B., Zhang, Y., Wang, Y., Tang, J. and Shi, G. (2017) Kaempferol Alleviates Ox-LDL-Induced Apoptosis by Up-Regulation of Autophagy via Inhibiting PI3K/Akt/mTOR Pathway in Human Endothelial Cells. *Cardiovascular Pathology*, **31**, 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2017.08.001>
- [30] 许晓婷. 柚皮素在调节巨噬细胞内质网应激 ATF6 活性以及胆固醇流出中作用的研究[D]: [硕士学位论文]. 贵阳: 贵州医科大学, 2019.
- [31] 于嘉祥, 张瀚文, 杨宇峰, 张文顺, 冀天威, 曲超, 等. 基于 AGEs-RAGE 信号通路研究中药复方益糖康改善大鼠骨骼肌胰岛素抵抗的作用机制[J/OL]. 中华中医药学刊: 1-23[2022-03-07]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20211124.1413.002.html>
- [32] Muniyappa, R. and Srinivas, P.R. (2014) Dicarbonyl Stress and Atherosclerosis: Is It All RAGE? *Diabetes*, **63**, 3587-3589. <https://doi.org/10.2337/db14-0953>
- [33] Shao, M., Yu, M., Zhao, J., Mei, J., Pan, Y., Zhang, J., *et al.* (2020) miR-21-3p Regulates AGE/RAGE Signalling and Improves Diabetic Atherosclerosis. *Cell Biochemistry and Function*, **38**, 965-975. <https://doi.org/10.1002/cbf.3523>
- [34] 肖丽, 刘萍, 秦冰. miR-34a 通过调控 Sirt1/FoxO1 通路影响血管内皮细胞凋亡[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(3): 193-200.
- [35] 李丽君, 温子云, 何泽淮, 周凤华, 陈晓玲, 赵海鹰. 虎杖苷经 PI3K/AKT/FoxO1 信号通路抗 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化损伤研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2020, 38(1): 29-32.
- [36] 朱凯瑞, 李霞. 炎症与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(24): 4789-4793.