

基于网络药理学和分子对接技术探索降脂通脉胶囊抗动脉粥样硬化作用机制

胡丽君, 郭守东*

潍坊医学院药学院, 山东 潍坊

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月15日; 发布日期: 2022年12月23日

摘要

目的: 运用网络药理学方法探讨降脂通脉胶囊抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的潜在分子机制, 为后续开展实验研究提供生物信息学基础。方法: 通过TCMSP、HERB、CTD数据库及已有文献查找降脂通脉胶囊药物活性成分与靶点。利用Cytoscape软件构建“中药-有效成分-靶点”网络。通过Gene Cards数据库查找动脉粥样硬化相关靶点。利用Venny 2.1获取重合靶点。重合靶点上传于String 11.0平台进行蛋白质相互作用分析及可视化呈现, 于OmicShare云平台进行GO功能和KEGG通路富集分析。结果: 共筛选出31个活性成分, 活性成分作用靶点共248个。活性成分作用靶点与AS靶点共重合186个。GO富集分析得到生物过程6249个, 分子功能967个。KEGG通路分析结果显示靶点富集于261条通路上, 其中包含PI3K-Akt信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化等AS关键的通路。结论: 降脂通脉胶囊包含多个活性成分, 其可通过多靶点、多通路的方式抗动脉粥样硬化, 体现出中医药抗AS的多靶优势。

关键词

降脂通脉胶囊, 动脉粥样硬化, 靶点, 通路

Exploration of Mechanism of Jiangzhi Tongmai Capsules in Anti-Atherosclerosis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Lijun Hu, Shoudong Guo*

School of Pharmacy, Weifang Medical University, Weifang Shandong

Received: Nov. 21st, 2022; accepted: Dec. 15th, 2022; published: Dec. 23rd, 2022

*通讯作者。

文章引用: 胡丽君, 郭守东. 基于网络药理学和分子对接技术探索降脂通脉胶囊抗动脉粥样硬化作用机制[J]. 临床医学进展, 2022, 12(12): 11418-11429. DOI: 10.12677/acm.2022.12121646

Abstract

Objective: This study was to explore the potential molecular mechanism of Jiangzhi Tongmai Capsules anti-atherosclerosis (AS) by using network pharmacology, providing a bioinformatics basis for subsequent experimental research. **Methods:** The active ingredients and targets of Jiangzhi Tongmai capsules were collected through TCMSP, HERB, CTD databases and literatures. Cytoscape software was used to construct a “traditional Chinese medicine-active ingredient-target” network. The atherosclerosis-related genes were collected through the Gene Cards database. Venny 2.1 was used to obtain the overlapping targets. The overlapping targets were uploaded on the String 11.0 platform for protein-protein interaction analysis and graphical visualization. The GO function and KEGG pathway enrichment analysis was performed on the OmicShare platform. **Results:** A total of 31 active ingredients were screened, and 248 corresponding targets were obtained. A total of 186 targets were overlapped between the targets for active ingredient and AS-related genes. GO enrichment analysis obtained 6249 biological processes and 967 molecular functions. The results of KEGG pathway analysis showed that the targets were enriched in 261 pathways, including PI3K-Akt signaling pathway, fluid shear stress and atherosclerosis. **Conclusion:** Jiangzhi Tongmai Capsule contains multiple active ingredients, which can resist atherosclerosis through multiple targets and pathways, reflecting the multi target advantage of traditional Chinese medicine in anti-AS.

Keywords

Jiangzhi Tongmai Capsule, Atherosclerosis, Targets, Pathways

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)是一种大、中动脉的慢性炎症性疾病[1]。AS可引起缺血性心脏病、中风和外周血管疾病,这些疾病统称为心血管疾病[2]。中国心血管疾病流行病学的一个重要特征是动脉粥样硬化性心血管疾病负担逐年增加且日益迅速。2016年约有240万人死于动脉粥样硬化性心血管疾病,占心血管疾病死亡人数的61%和所有死亡人数的25% [2]。动脉粥样硬化性心血管疾病包括缺血性心脏病和缺血性中风。目前,在中国和国际心血管病防治的指南中,动脉粥样硬化性心血管疾病风险评估已在很大程度上取代了缺血性心脏病的风险评估,并已广泛应用于临床实践[3]。动脉粥样硬化最初是从内皮对损伤的反应开始,然后是血管壁中的脂质堆积,持续性炎症的消退受损,以及斑块破裂和血栓形成[4]。基于动脉粥样硬化发展的“脂质”和“炎症”假说,降脂他汀类药物和抗炎药成为动脉粥样硬化治疗的基石[5]。然而,某些患者对他汀类药物的反应较差[6]。因此,动脉粥样硬化的新疗法依然在发展中。

中药在治疗动脉粥样硬化疾病中应用广泛[7]。降脂通脉胶囊含五味药材:决明子、姜黄、泽泻、三七、铁线草。该胶囊具有降脂通脉护肝、寒温兼顾、辛苦苦降、渗湿泻热、活血化瘀、祛风活络及行气通经等功效,可化痰祛湿,活血通脉[8]。可用于高脂血症、非酒精性脂肪性肝炎的治疗[9] [10]。另外,还可以用于防止动脉粥样硬化,治疗颈动脉硬化[11]。降脂通脉胶囊还可降低颈动脉内膜厚度,减少颈动脉斑块大小和厚度,在一定程度上可阻断和逆转颈动脉粥样斑块,特别是不稳定斑块[12]。但其使用仍存在许多困难,如成分复杂、药理机制不明确,这阻碍了其在临床的广泛使用和推广[12]。

本文运用网络药理学方法(Network pharmacology) [13]对降脂通脉胶囊的有效活性成分和动脉粥样硬化疾病相关靶点进行检索、筛选、预测分析,为降脂通脉胶囊在动脉粥样硬化中的后续研究提供基础(研究过程见图 1)。

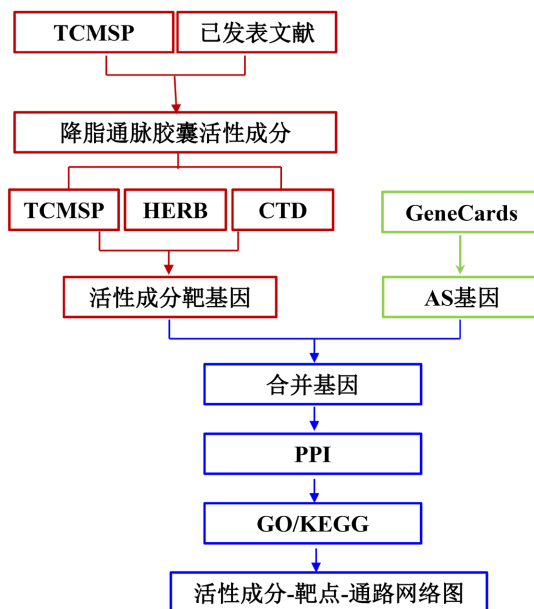


Figure 1. Workflow of the study

图 1. 研究流程图

2. 材料与方法

2.1. 降脂通脉胶囊药物成分的筛选

分别以决明子、姜黄、泽泻、三七为关键词检索 TCMSP 数据库(<https://old.tcmssp-e.com/index.php>)。对所得成分按口服生物利用度 $OB \geq 30\%$ 、类药性 $DL \geq 0.18$ 进行筛选,汇总符合条件的成分。检索已发表的文献口服生物利用度和药物相似性不达标但具有良好治疗作用的成分进行补充。根据已发表的文献对铁线草的成分进行汇总和筛选。

2.2. 降脂通脉胶囊药物成分 - 靶点网络构建

通过 TCMSP 数据库、Herb 数据库和 CTD 数据库查找降脂通脉胶囊有效成分的作用靶点。利用 Uniprot 蛋白质数据库,限定物种为“Homo Sapiens”,对活性成分的靶点进行基因标准化处理。利用 Cytoscape 3.7.1 软件构建药物 - 活性成分 - 靶点网络图。

2.3. 动脉粥样硬化相关靶点筛选

以“atherosclerosis”为关键词检索 Gene Cards 数据库获取动脉粥样硬化的相关靶点基因,获得对动脉粥样硬化相关靶点。利用 Venny 2.1 将降脂通脉胶囊作用靶点与动脉粥样硬化靶点的重合部分绘制韦恩图,得到共同靶点。

2.4. PPI 网络分析

将所获得的重合靶点导入 STRING 平台,使用选择“multipleproteins”模式,种属设置为“Home sapiens”。

分析结果设置最低相互作用阈值“highest confidence (≥ 0.900)”, network type 为“physical subnetwork”, network display options 为“hide disconnected nodes in the network”, 其余参数保持默认, 建立药物-疾病靶标 PPI 相互作用网络。

2.5. GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析

将所获得的重合靶点以 Ensembl ID 形式导入 OmicShare 云平台, 进行 GO 功能和 KEGG 信号通路进行可视化分析。

2.6. 药物成分-靶点-通路网络构建

将 STRING 平台获得的 tsv 文件导入 Cytoscape 3.7.1 软件, 利用内置分析工具的 MCC 法进行分析, 选取度值前 10 的作用靶点, 回溯寻找这些靶点的活性成分和下游通路, 构建“药物成分-靶点-通路”网络图。

3. 结果

3.1. 降脂通脉胶囊活性成分

利用 TCMSP 数据库结合网络文献检索降脂通脉胶囊中的五味中药, 即: 决明子、姜黄、泽泻、三七、铁线草, 按照 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 共检索得到 31 个活性成分, 其中决明子获得 14 个活性成分, 姜黄获得 3 个活性成分, 泽泻获得 10 个活性成分, 三七获得 8 个活性成分, 铁线草获得 1 个活性成分, 具体见表 1。

Table 1. Active components of Jiangzhi Tongmai Capsules ($OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$)

表 1. 降脂通脉胶囊活性成分(口服生物利用度 $\geq 30\%$ 、类药性 ≥ 0.18)汇总

	Mol ID	Molecule Name	MW	OB (%)	DL
	MOL002268	rhein	284.23	47.07	0.28
	MOL002281	Toralactone	272.27	46.46	0.24
	MOL000449	Stigmasterol	412.77	43.83	0.76
	MOL000471	aloe-emodin	270.25	83.38	0.24
	MOL005043	campest-5-en-3beta-ol	400.76	37.58	0.71
	MOL006465	Rubrofusarin-6-beta-gentiobioside	596.59	40.12	0.67
	MOL006466	Rubrofusarin	272.27	45.55	0.24
决明子	MOL006472	Aurantio-obtusin	330.31	31.55	0.37
	MOL006475	Obtusin	344.34	81.43	0.4
	MOL006481	gluco-obtusifolin	446.44	42.41	0.81
	MOL006482	9,10-dihydroxy-7-methoxy-3-methylene-4H-benzo[g]isochromen-1-one	272.27	63.25	0.24
	MOL006486	obtusin	344.34	31.24	0.4
	MOL006489	Quinizarin	240.22	47.34	0.19
	MOL000953	CLR	386.73	37.87	0.68

Continued

	MOL000449	Stigmasterol	412.77	43.83	0.76
姜黄	MOL000493	campesterol	400.76	37.58	0.71
	MOL000953	CLR	386.73	37.87	0.68
	MOL000359	sitosterol	414.79	36.91	0.75
	MOL000830	Alisol B	472.78	34.47	0.82
	MOL000831	Alisol B monoacetate	514.82	35.58	0.81
	MOL000832	alisol,b,23-acetate	446.74	32.52	0.82
	MOL000849	16 β -methoxyalisol B monoacetate	544.85	32.43	0.77
	MOL000853	alisol B	444.72	36.76	0.82
泽泻	MOL000854	alisol C	486.76	32.7	0.82
	MOL000856	alisol C monoacetate	514.77	33.06	0.83
	MOL002464	1-Monolinolein	354.59	37.18	0.3
	MOL000862	[(1S,3R)-1-[(2R)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-3-[(5R,8S,9S,10S,11S,14R)-11-hydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-3-oxo-1,2,5,6,7,9,11,12,15,16-decahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]butyl] acetate	514.82	35.58	0.81
	MOL001494	Mandenol	308.56	42	0.19
	MOL001792	DFV	256.27	32.76	0.18
	MOL002879	Diop	390.62	43.59	0.39
三七	MOL000358	beta-sitosterol	414.79	36.91	0.75
	MOL000449	Stigmasterol	412.77	43.83	0.76
	MOL005344	ginsenoside rh2	622.98	36.32	0.56
	MOL007475	ginsenoside f2	785.14	36.43	0.25
	MOL000098	quercetin	302.25	46.43	0.28
铁线草	MOL000006	luteolin	286.25	36.16	0.25

3.2. 降脂通脉胶囊活性成分 - 靶点网络分析

利用 TCMSp、Herb 数据库和 CTD 数据库收集降脂通脉胶囊中药物活性成分的作用靶点, 去重后共得到 248 个潜在靶点。利用 Cytoscape 软件根据构建药物 - 活性成分 - 靶点网络。如图 2 所示, 共包含 287 个节点, 邻居的平均数量(average number of neighbors)为 3.422。

3.3. 药物 - 疾病靶点收集

通过 GeneCards 数据库得到动脉粥样硬化相关靶点 4848 个。通过 Venny 2.1 将降脂通脉胶囊活性成分的靶点与动脉粥样硬化靶点绘制韦恩图取交集(图 3), 得到共同靶点 186 个, 占靶点总数的 3.8%。

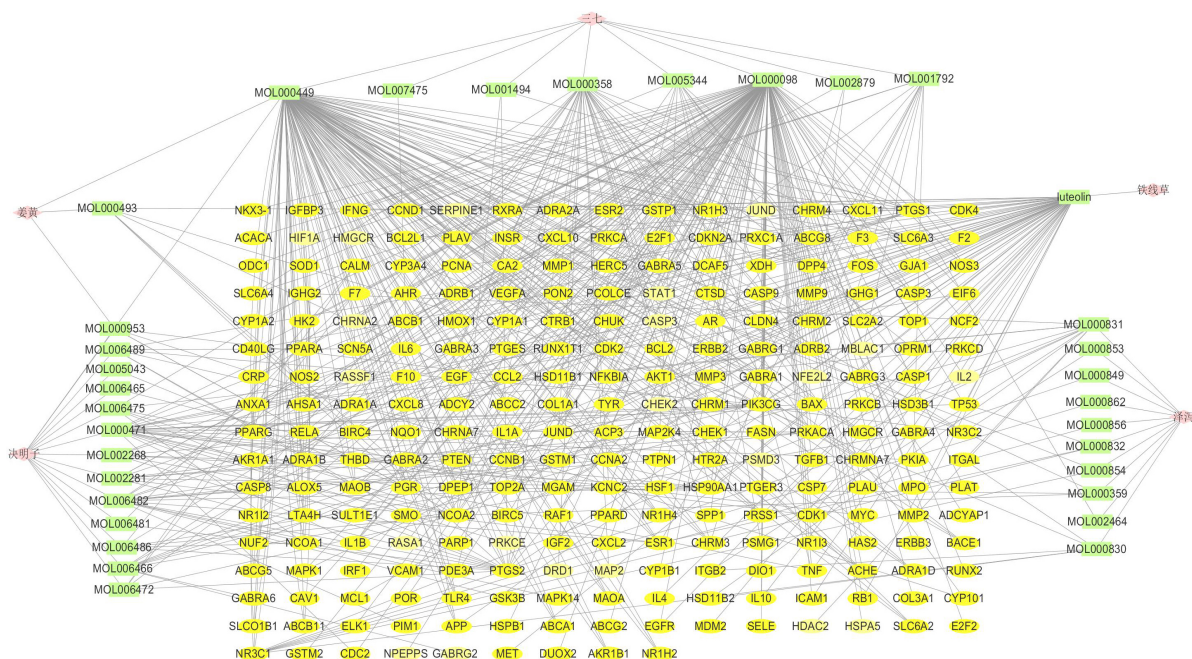


Figure 2. A network of Jiangzhi Tongmai Capsules active compounds and the corresponding targets. Pink nodes stand for herbs of Jiangzhi Tongmai Capsules, green nodes stand for active compounds, yellow nodes represent the targets
图 2. 降脂通脉胶囊活性成分 - 靶点网络图。粉色代表中药名称, 绿色代表活性成分, 黄色代表作用靶点

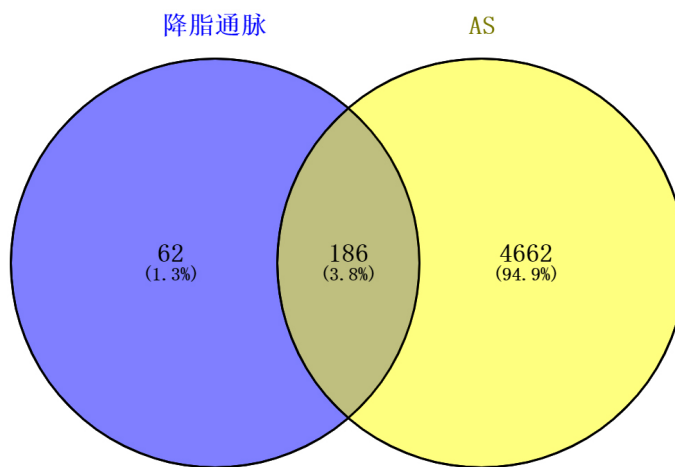


Figure 3. The Venn diagram of overlapped targets between Jiangzhi Tongmai Capsules active targets and atherosclerosis-related targets
图 3. 降脂通脉胶囊活性成分靶标对动脉粥样硬化相关靶标的 Venn 图

3.4. 靶点蛋白互作网络构建及拓扑分析

为进一步明确降脂通脉胶囊潜在靶点与 AS 靶点间的相互作用关系, 将两者共有靶基因上传至 STRING 平台获得 PPI 网络, 经过“highest confidence (≥ 0.900)”和去除单独节点后, 共得到边数 215 条, 平均节点度值为 1.81, 平均本地聚类系数为 0.374, 见图 4。将所得的 short TSV 文件导入 cytoscape 软件, 利用 cytohubba 寻找 hubgene, 前 10 位 hubgenes 为 VEGFA、AKT1、MMP9、TNF、IL6、PTGS2、CASP3、EGF、IL1B、IL10 (见表 2)。

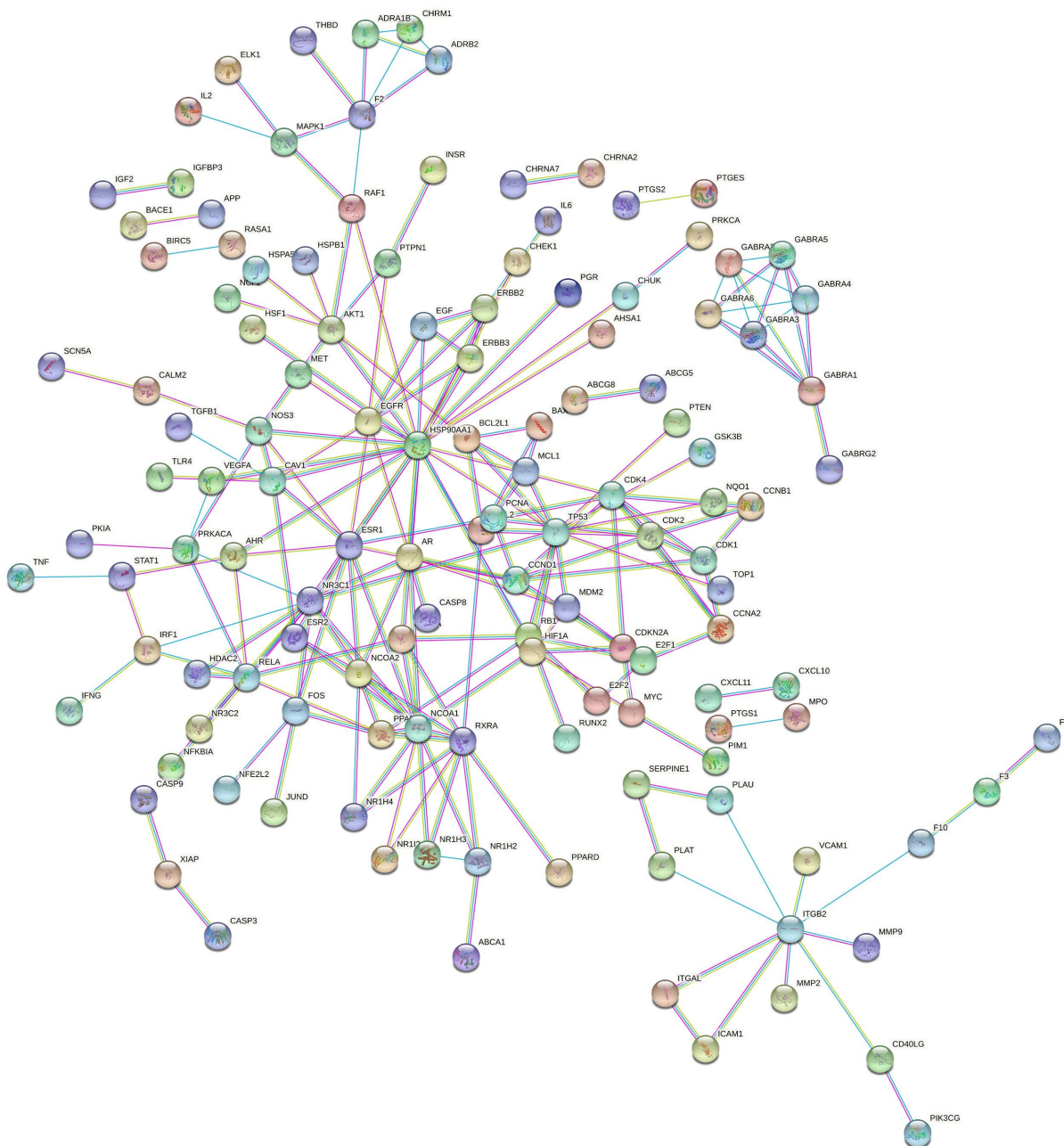


Figure 4. PPI network diagram of the targets of Jiangzhi Tongmai Capsules and atherosclerosis
图 4. 降脂通脉胶囊对动脉粥样硬化靶点的 PPI 网络

Table 2. The top 10 hub genes
表 2. 前 10 位 hub genes

Rank	Name	Closeness	Degree	MCC
1	VEGFA	143	206	9.22E+13
2	AKT1	154.83333	252	9.22E+13
3	MMP9	136	180	9.22E+13
4	TNF	151.5	240	9.22E+13

Continued

5	IL6	151.16667	238	9.22E+13
6	PTGS2	137.83333	186	9.22E+13
7	CASP3	140.5	196	9.22E+13
8	EGF	136	180	9.22E+13
9	IL1B	141.66667	200	9.22E+13
	IL10	126.5	142	9.22E+13

3.5. 降脂通脉胶囊涉及的 GO 功能与 KEGG 通路的富集分析

运用 OmicShare 云平台对筛选到的靶点进行 GO 注释分析, 获得 GO-BP 生物过程(biological process, BP) 6249 个, GO-CC 细胞组成(cellular component, CC) 534 个, GO-MF 分子功能(molecular function, MF) 967 个(见图 5)。经过分析, 结果可见生物过程涉及对刺激的反应、生物过程的正/负向调控、免疫系统过程、代谢、生物粘附、细胞聚集等; 细胞组成主要涉及细胞外区部分、膜封闭腔、细胞外区、细胞器部分、大分子复合物、细胞连接、超分子纤维等; 分子功能主要体现在信号传感器激活、催化活性、分子换能器活性、分子功能调节剂、抗氧化活性、趋化活性等。

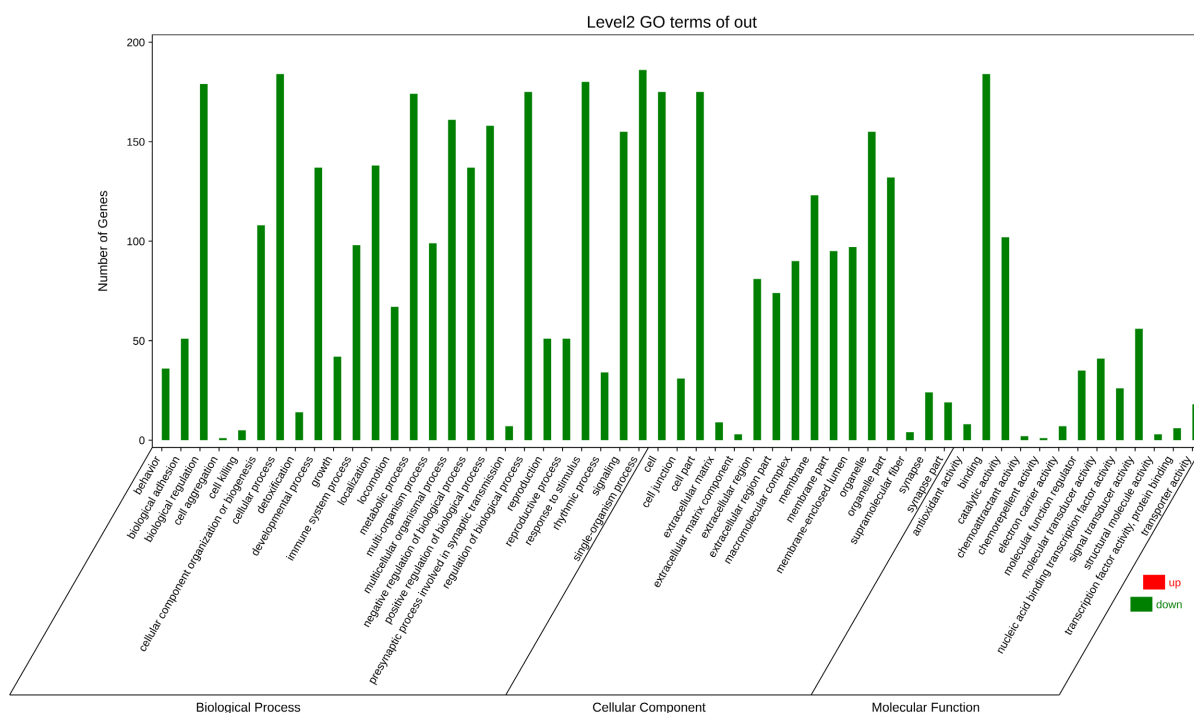


Figure 5. GO enrichment analyses of potential targets of Jiangzhi Tongmai Capsules against atherosclerosis
图 5. 降脂通脉胶囊对动脉粥样硬化潜在靶点的 GO 富集分析

KEGG 通路富集结果显示, 潜在的降脂通脉胶囊抗动脉粥样硬化的靶点富集在 261 条通路上。选取排名前 25 通路, 运用 OmicShare 平台绘制气泡图, 其中气泡大小表示基因数目, 颜色差异代表基因富集显著性。图 6 可以看出, 降脂通脉胶囊抗动脉粥样硬化的相关通路有 PI3K-Akt signaling pathway (37 个靶点)、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications (30 个靶点)、Fluid shear stress and athe-

4. 讨论

动脉粥样硬化是一种与高发病率和死亡率相关的慢性炎症性疾病[14]。随着我国老龄化进程, 动脉粥样硬化引起的心脑血管疾病的发病率逐年上升, 因此迫切需要加强治疗动脉粥样硬化的药物研发。动脉粥样硬化患者通常使用他汀类药物、阿司匹林、硝酸甘油等类型的药物进行治疗[15]。他汀类药物主要用于血脂高的动脉粥样硬化, 阿司匹林主要作用是抗血小板聚集, 硝酸甘油作用于血管平滑肌的松弛[16]。但这些药物疗效不完善, 长期服用常导致心肌梗塞和脑卒中, 严重影响患者的生活质量[7]。中医药治疗动脉粥样硬化已有多年历史, 研究人员发现一些中药及其活性成分似乎是治疗动脉粥样硬化的重要来源[17]。开发安全有效的多靶点治疗动脉粥样硬化的药物仍是当务之急。本文使用网络药理学的方法, 对降脂通脉胶囊在动脉粥样硬化中的作用机制进行了预测, 以期为后续研究提供基础。

本研究首先通过网络药理学方法, 筛选了降脂通脉胶囊的有效成分, 其中包含大黄酸(rhein)、芦荟大黄素(aloe-emodin)、槲皮素(querletin)、木犀草素(luteolin)等活性成分。大黄酸可通过线粒体依赖性细胞凋亡抑制 TNF- α 诱导的人主动脉平滑肌细胞增殖, 而且可保护内皮细胞免受氧化损伤, 具有抗动脉粥样硬化的潜力[18] [19]。芦荟大黄素可增强 AMBRA1 介导的内皮自噬产生抗动脉粥样硬化作用[20]。槲皮素可抑制树突状细胞活化预防动脉粥样硬化, 可降低高胆固醇饮食喂养的动脉粥样硬化大鼠中 TLR 和 TNF- α 的升高, 抑制人外周血单个核细胞中细胞因子的释放, 是预防动脉粥样硬化的有前途的药物[21] [22]。木犀草素主要通过抑制炎症与氧化应激发挥抗动脉粥样硬化的作用[23]。

本研究通过网络药理学方法发现, 降脂通脉胶囊可能通过多靶点、多通路对动脉粥样硬化发挥调控作用。PPI 分析发现 RXRA、CDK1、GABRA1、GABRA4、GABRA6、NR3C1 等基因为降脂通脉胶囊在动脉粥样硬化中的关键靶基因。RXRA 附近基因区域 SNP 之间的相互作用会抑制血脂异常患者接受非诺贝酸治疗后的 apoB 减少[24]。降脂通脉胶囊对该基因的靶向性使其具有替代他汀类药物的潜力。GO 富集分析结果显示降脂通脉胶囊靶向动脉粥样硬化的蛋白功能主要体现在对刺激的反应、生物过程的正/负向调控、代谢、细胞聚集、信号传感器激活、催化活性、分子换能器活性、分子功能调节剂、抗氧化活性等。这些功能与动脉粥样硬化疾病进展密切相关。KEGG 通路分析主要涉及 PI3K-Akt 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路等。其中 PI3K-Akt 信号通路包含靶点数目较多。PI3K-Akt 通路在巨噬细胞的存活、增殖和迁移中起着至关重要的作用, 影响动脉粥样硬化的发展[25]。AGE-RAGE 信号通路是高胆固醇血症和糖尿病引起动脉粥样硬化的重要途径[26] [27]。IL-17 是动脉粥样硬化的调节剂, 在小鼠模型中可能影响动脉粥样硬化斑块大小[28]。TNF 通路抑制剂可降低动脉粥样硬化事件发生率[29]。因此, 降脂通脉胶囊极有可能通过介导这些通路起到抗动脉粥样硬化作用。

本研究仅仅使用网络药理学探讨了降脂通脉胶囊在动脉粥样硬化中的可能机制。后续需要更多的体外和体内实验验证这些机制。

本文通过网络药理学及分子互作网络, 初步预测降脂通脉胶囊的有效成分及其在抗动脉粥样硬化的作用中发挥作用的可能靶点, 结果显示降脂通脉胶囊可通过多成分、多靶点、多通路的方式发挥抗动脉粥样硬化的作用。本研究为后续开展实验验证降脂通脉胶囊抗动脉粥样硬化机制研究奠定基础, 为降脂通脉胶囊片的临床应用提供一定的参考价值。

参考文献

- [1] Kobiyama, K. and Ley, K. (2018) Atherosclerosis. *Circulation Research*, **123**, 1118-1120. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313816>
- [2] Zhao, D., Liu, J., Wang, M., Zhang, X. and Zhou, M. (2019) Epidemiology of Cardiovascular Disease in China: Current Features and Implications. *Nature Reviews Cardiology*, **16**, 203-212. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0119-4>

- [3] Stone, N.J., Robinson, J.G., Lichtenstein, A.H., *et al.* (2014) 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, **63**, 2889-2934. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.002>
- [4] Falk, E. (2006) Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, **47**, C7-C12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.068>
- [5] Pedro-Botet, J., Climent, E. and Benaiges, D. (2020) Atherosclerosis and Inflammation. New Therapeutic Approaches. *Medicina Clínica*, **155**, 256-262. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.024>
- [6] Singh, M. and Bedi, U.S. (2013) Is Atherosclerosis Regression a Realistic Goal of Statin Therapy and What Does That Mean? *Current Atherosclerosis Reports*, **15**, Article No. 294. <https://doi.org/10.1007/s11883-012-0294-4>
- [7] Wang, C., Niimi, M., Watanabe, T., *et al.* (2018) Treatment of Atherosclerosis by Traditional Chinese Medicine: Questions and Quandaries. *Atherosclerosis*, **277**, 136-144. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.039>
- [8] 卢火木. 降脂通脉胶囊联合辛伐他汀治疗高脂血症的效果及安全性分析[J]. 中外医学研究, 2021, 19(35): 135-138.
- [9] 王武玲, 严福建, 徐明丽, 高晨. 降脂通脉胶囊联合常规疗法治疗非酒精性脂肪性肝炎临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(3): 73-76.
- [10] 饶春燕, 张祥, 胡建华. 降脂通脉胶囊对痰瘀互结型高脂血症患者的临床疗效观察[J]. 中成药, 2015, 37(6): 1388-1390.
- [11] 散兴忠, 赵俊, 戢运建. 降脂通脉胶囊治疗颈动脉硬化的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(7): 831-832.
- [12] 陈宏. 降脂通脉胶囊对冠心病患者颈动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(8): 935-936.
- [13] Nogales, C., Mamdouh, Z.M., List, M., *et al.* (2022) Network Pharmacology: Curing Causal Mechanisms Instead of Treating Symptoms. *Trends in Pharmacological Sciences*, **43**, 136-150. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.11.004>
- [14] Pescetelli, I., Zimarino, M., Ghirarduzzi, A. and De Caterina, R. (2015) Localizing Factors in Atherosclerosis. *Journal of Cardiovascular Medicine*, **16**, 824-830. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000224>
- [15] Libby, P., Bornfeldt, K.E. and Tall, A.R. (2016) Atherosclerosis: Successes, Surprises, and Future Challenges. *Circulation Research*, **118**, 531-534. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308334>
- [16] Barton, M. (2013) Mechanisms and Therapy of Atherosclerosis and Its Clinical Complications. *Current Opinion in Pharmacology*, **13**, 149-153. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.05.001>
- [17] Amirkia, V. and Heinrich, M. (2015) Natural Products and Drug Discovery: A Survey of Stakeholders in Industry and Academia. *Frontiers in Pharmacology*, **6**, Article 237. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00237>
- [18] Heo, S.K., Yun, H.J., Park, W.H. and Park, S.-D. (2009) Rhein Inhibits TNF- α -Induced Human Aortic Smooth Muscle Cell Proliferation via Mitochondrial-Dependent Apoptosis. *Journal of Vascular Research*, **46**, 375-386. <https://doi.org/10.1159/000189798>
- [19] Zhong, X.F., Huang, G.D., Luo, T., Deng, Z.-Y. and Hu, J.-N. (2012) Protective Effect of Rhein against Oxidative Stress-Related Endothelial Cell Injury. *Molecular Medicine Reports*, **5**, 1261-1266.
- [20] Tang, X., Zhang, Y., Liu, X., *et al.* (2022) Aloe-Emodin Derivative Produces Anti-Atherosclerosis Effect by Reinforcing AMBRA1-Mediated Endothelial Autophagy. *European Journal of Pharmacology*, **916**, Article ID: 174641. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174641>
- [21] Li, H., Xiao, L., He, H., *et al.* (2021) Quercetin Attenuates Atherosclerotic Inflammation by Inhibiting Galectin-3-NLRP3 Signaling Pathway. *Molecular Nutrition & Food Research*, **65**, e2000746. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202000746>
- [22] Sato, S. and Mukai, Y. (2020) Modulation of Chronic Inflammation by Quercetin: The Beneficial Effects on Obesity. *Journal of Inflammation Research*, **13**, 421-431. <https://doi.org/10.2147/JIR.S228361>
- [23] Luo, Y., Shang, P. and Li, D. (2017) Luteolin: A Flavonoid That Has Multiple Cardio-Protective Effects and Its Molecular Mechanisms. *Frontiers in Pharmacology*, **8**, Article 692. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00692>
- [24] Ma, L., Ballantyne, C.M., Belmont, J.W., Keinan, A. and Brautbar, A. (2012) Interaction between SNPs in the *RXR α* and Near *ANGPTL3* Gene Region Inhibits apoB Reduction after Statin-Fenofibric Acid Therapy in Individuals with Mixed Dyslipidemia. *Journal of Lipid Research*, **53**, 2425-2428. <https://doi.org/10.1194/jlr.M028829>
- [25] Linton, M.F., Moslehi, J.J. and Babaev, V.R. (2019) Akt Signaling in Macrophage Polarization, Survival, and Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 2703. <https://doi.org/10.3390/ijms20112703>
- [26] McNair, E., Qureshi, M., Prasad, K., *et al.* (2016) Atherosclerosis and the Hypercholesterolemic AGE-RAGE Axis. *International Journal of Angiology*, **25**, 110-116. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570754>

-
- [27] Jandeleit-Dahm, K., Watson, A. and Soro-Paavonen, A. (2008) The AGE/RAGE Axis in Diabetes-Accelerated Atherosclerosis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **35**, 329-334. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170419150614>
- [28] Lu, X. (2017) The Impact of IL-17 in Atherosclerosis. *Current Medicinal Chemistry*, **24**, 2345-2358. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170419150614>
- [29] Ridker, P.M. (2019) Anticytokine Agents: Targeting Interleukin Signaling Pathways for the Treatment of Atherothrombosis. *Circulation Research*, **124**, 437-450. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313129>