

基于网络药理学探讨鬼针草治疗血脂异常的作用机制

何金涛, 罗成浩, 刘婷, 俞琦*

贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2021年12月14日; 录用日期: 2022年1月12日; 发布日期: 2022年1月22日

摘要

目的: 基于网络药理学探讨鬼针草治疗血脂异常的有效活性成分及作用机制。方法: 通过中药系统药理学数据库(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)检索鬼针草有效成分及靶点; 利用GeneCards和DisGeNET数据库获取血脂异常疾病靶点; 应用Venny2.1.0导入鬼针草和血脂异常靶点获得交集基因靶点, 将交集靶点导入STRING数据库构建鬼针草-血脂异常蛋白相互作用(PPI)网络; 利用Cytoscape3.7.2软件绘制前10核心靶点图, 用Tools工具对鬼针草-有效成分-共同靶点-血脂异常相互关系进行可视化分析; 采用DAVID数据库进行基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, OmicShare Tools云工具绘制GO富集和KEGG通路高级气泡图。结果: 共筛选鬼针草有效成分6个及靶点144个, 血脂异常疾病靶点3846个, 共同交集基因靶点119个; 共靶点GO富集分析, 共获得732条GO注释($P < 0.01$), 其中573条与生物过程有关、46条与细胞组分有关, 113条与分子功能有关; 共靶点KEGG通路分析, 共获得113条KEGG信号通路($P < 0.01$); 根据P值大小筛选前20进行可视化。结论: 鬼针草可能是通过AKT1、TNF、IL6等关键基因靶点, 参与细胞对脂多糖的反应、基因表达的正调控、炎症反应等生物过程, 经肿瘤坏死因子信号通路、HIF-1信号通路、Toll样受体信号通路等发挥治疗血脂异常及动脉粥样硬化心血管疾病(ASCVD)的作用。

关键词

鬼针草, 血脂异常, 网络药理学

Discussion on the Mechanism of Bidens in Treatment of Dyslipidemia Based on Network Pharmacology

Jintao He, Chenghao Luo, Ting Liu, Qi Yu*

College of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

*通讯作者。

Abstract

Objective: To explore the effective active ingredients and mechanism of Bidens in the treatment of dyslipidemia based on network pharmacology. **Methods:** Search the active ingredients and targets of Bidens through the traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP); Use GeneCards and DisGeNET databases to obtain dyslipidemia disease targets; Use Venny2.1.0 to import Bidens and dyslipidemia targets to obtain the intersection gene targets, and import the intersection targets into the STRING database to construct the Bidens-Dyslipidemia Protein Interaction (PPI) network; Use Cytoscape3.7.2 software to draw the top 10 core target map, and use Tools to visually analyze the relationship between Bidens-active ingredients-common targets-dyslipidemia; The DAVID database was used for gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Gene and Genome (KEGG) pathway enrichment analysis, OmicShare Tools cloud tool draws GO enrichment and KEGG pathway high-level bubble maps. **Results:** A total of 6 active ingredients and 144 targets of Bidens were screened, 3846 targets for dyslipidemia diseases, and 119 common genetic targets were intersected; Co-targeted GO enrichment analysis, 732 GO annotations ($P < 0.01$) were obtained, of which 573 were related to biological processes, 46 were related to cell components, and 113 were related to molecular functions; Co-target KEGG pathway analysis, a total of 113 KEGG signal pathways were obtained ($P < 0.01$); Filter the top 20 according to the size of the P value for visualization. **Conclusion:** Bidens may be through AKT1, TNF, IL6, etc. key gene targets, to participate in cellular response to lipopolysaccharide, positive regulation of gene expression, inflammatory response, etc. biological processes, through the tumor necrosis factor signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, etc. for the treatment of dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD).

Keywords

Bidens, Dyslipidemia, 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

血脂异常主要是指血清中脂质代谢失常造成胆固醇或甘油三酯水平升高，是引起动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)关键因素之一[1]。据调查，中国成人血脂异常患病率正逐年攀升，类型主要为高胆固醇(TG)血症、高甘油三酯(TC)血症、低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和高低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) [2] [3]。目前，调低 LDL-C 水平被认为是防治心血管疾病的主要管控手段，在 2016~2020 年中国颁布的血脂管理指南中，将超高危 ASCVD 患者血脂主要靶目标 LDL-C 从 2016 年的 <1.8 mmol/L 调整为 <1.4 mmol/L，临床上虽采用了“他汀 + 依折麦布”进行降脂，但 LDL-C 降低率仍然很低[4]。因此，探索更为有效的降脂药物依然是临床所需。中医药在治疗血脂异常上具有多成份，多靶点的特征，不仅能降低血脂水平，且未表现出明显的毒副作用和不良反应，具有很大的挖掘潜力。

鬼针草性平，味苦，无毒，功效清热解毒、散瘀消肿，应用广泛，现代药理研究发现鬼针草主要有

效成分是黄酮类化合物, 具有抗炎、降压、降糖、降脂、保肝、抗血栓和抗肿瘤等作用[5]。网络药理学的快速发展为中医药研究提供了有效的新方法, 运用相关工具及数据库资源将复杂的“药物-成分-靶点-途径-疾病”关系进行系统性分析, 整体性网络构建[6]。本研究借助网络药理学探讨鬼针草治疗血脂异常的主要有效成分、基因靶点、作用途径等方面, 为进一步研究中医药防治血脂异常及 ASCVD 等疾病提供一定的理论基础。

2. 材料与方法

2.1. 鬼针草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(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP) [6]数据库(<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)进行搜索, 获取鬼针草的化学成分, 以口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为标准筛选出化合物活性物质[7], 获得鬼针草的有效活性成分及靶点。

2.2. 鬼针草相关靶点预测及血脂异常疾病相关靶点的筛选

通过 GeneCards (<https://www.genecards.org>) 和 DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>) 数据库以“Dyslipidemia”及与血脂异常相关的“高脂血症(hyperlipidemia)”“高胆固醇血症(hypercholesterolemia)”和“高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia)”疾病为检索关键词, 去掉重复值, 获取血脂异常相关靶点。

2.3. 鬼针草-血脂异常蛋白相互作用(PPI)网络构建

利用 Venny2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)导入鬼针草和血脂异常靶点交集信息绘制韦恩图。将药物与疾病共靶点导入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>), 物种选择“Homo sapiens”, 设置 medium confidence ≥ 0.400 , 隐藏游离基因靶点, 获取共同靶点 PPI 网络。利用 Cytoscape3.7.2 软件以 degree 值选择前 10 为核心靶点, 用 Tools 工具对鬼针草-有效成分-共同靶点-血脂异常相互关系进行可视化分析。

2.4. GO 分析与 KEGG 通路富集分析

利用 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>)数据库导入共靶点进行基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 选择(Homo sapiens), $P < 0.01$ 。数据导入 OmicShare Tools 云工具(<https://www.omicshare.com/tools/>)按 P 值从小到大顺序筛选前 20 进行高级气泡图可视化。

3. 结果

3.1. 鬼针草主要有效成分及鬼针草-血脂异常相关靶点分析

通过 TCMSP 数据库检索鬼针草, 通过设定 OB 与 DL 值获得有效成分 6 个, 去掉重复项, 筛选 4 个药物成分对应基因靶点 144 个。检索 GeneCards 和 DisGeNET 数据库获得血脂异常相关靶点 3846 个, 将疾病靶点与 144 个中药靶点交集得到 119 个共靶点。如图 1。

3.2. PPI 网络构建

将 119 个交集靶点导入 STRING 数据库进行 PPI 构建, 网络拓扑分析获得 119 个节点, 2275 条边。如图 2。采用 Cytoscape 软件 Tools 工具根据 degree 数值大小排列, 筛选前 10 个(AKT1、TNF、IL6、TP53、VEGFA、IL1B、JUN、CASP3、PTGS2、HIF1A)为关键核心基因靶点, 共获得 10 个节点, 45 条边。如图 3。

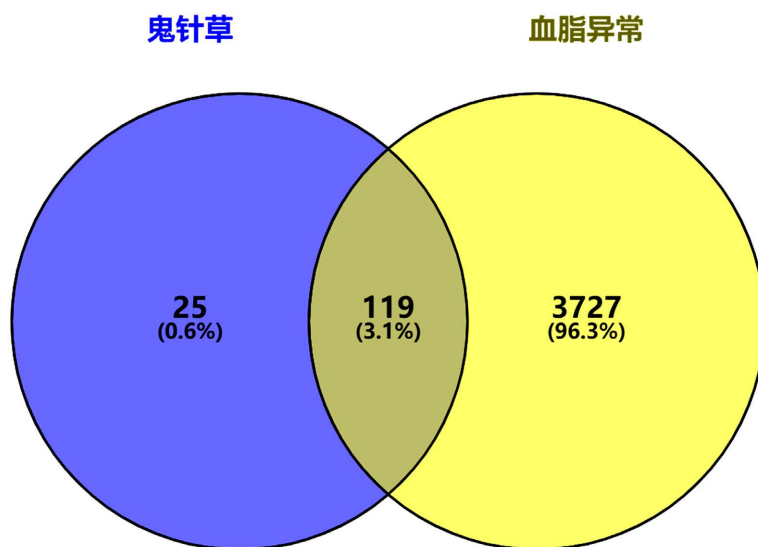


Figure 1. Target Venn diagram of Bidens-dyslipidemia

图 1. 鬼针草 - 血脂异常靶点韦恩图

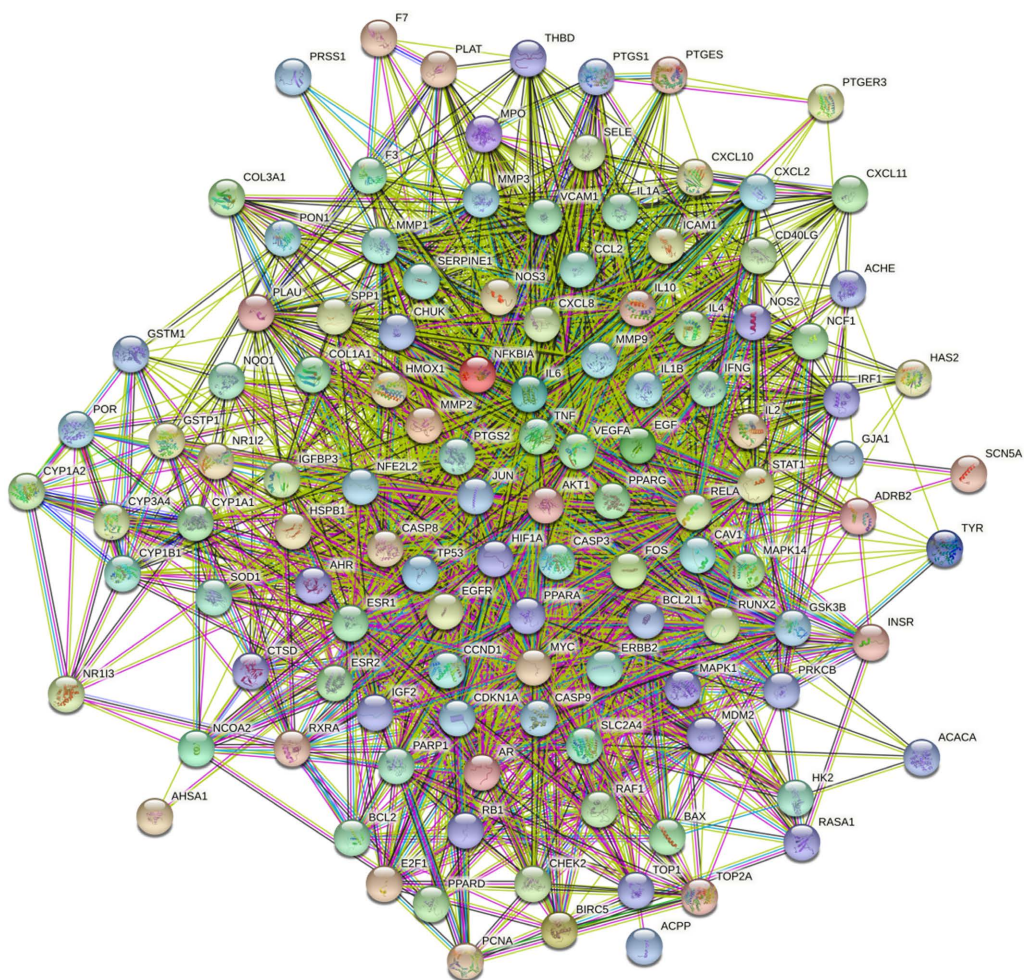


Figure 2. Bidens-dyslipidemia PPI network

图 2. 鬼针草 - 血脂异常 PPI 网络

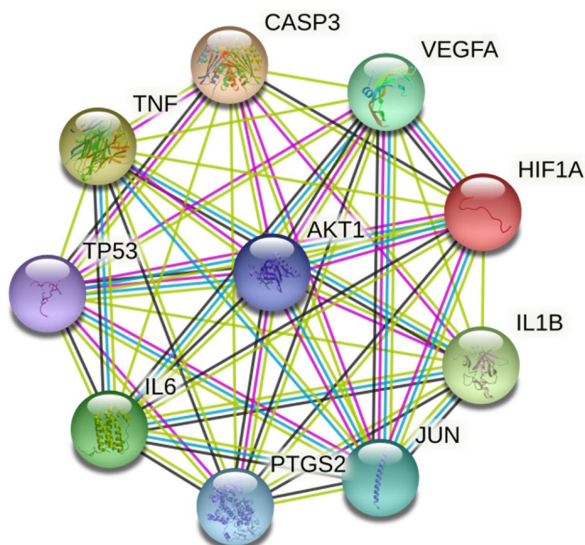


Figure 3. Key gene targets of the PPI network

图 3. PPI 网络关键基因靶点

3.3. 构建鬼针草 - 成分 - 靶点 - 血脂异常关系网络

将鬼针草、4 个有效药物活性成分、血脂异常、119 个共靶点导入 Cytoscape 进行可视化分析。如图 4。

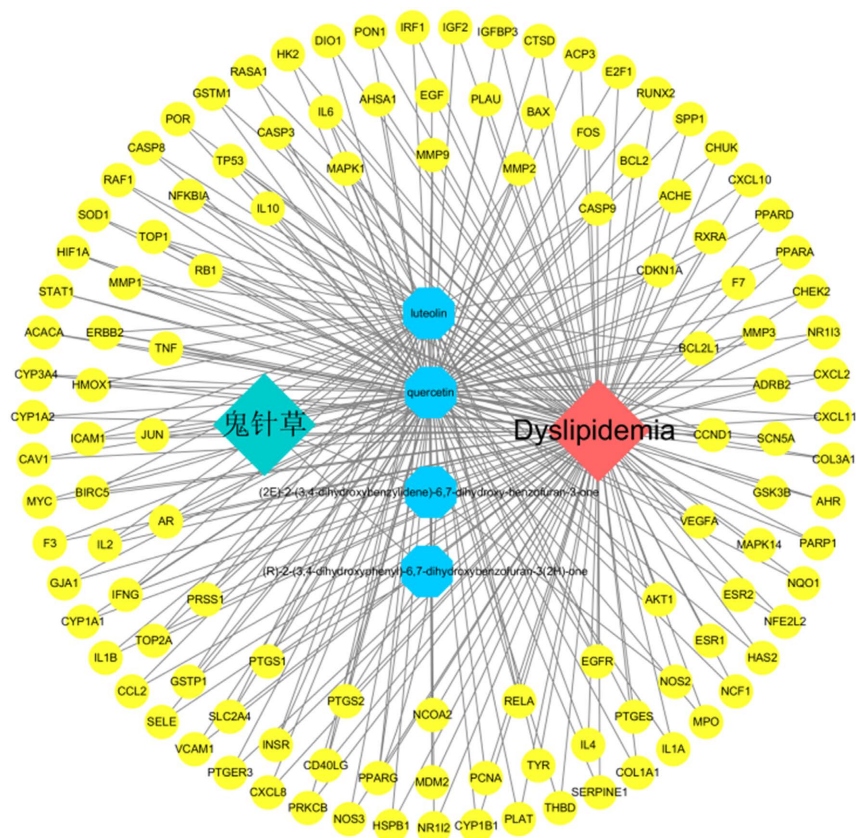


Figure 4. Bidens-composition-target-dyslipidemia relationship network

图 4. 鬼针草 - 成分 - 靶点 - 血脂异常关系网络

3.4. GO 富集分析

将 119 个共靶点导入 DAVID 数据库, 设置 $P < 0.01$ 共获得 118 个靶点的 732 条 GO 注释, 其中 573 条与生物过程(Biological process, BP)有关、46 条与细胞组分(Cellular component, CC)有关, 113 条与分子功能(Molecular function, MF)有关。结果显示, 鬼针草对血脂异常的作用主要富集在生物过程方面, 如 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控(positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、转录的正调控, DNA 模板化(positive regulation of transcription, DNA-templated)、对药物的反应(response to drug)、凋亡过程的负调控(negative regulation of apoptotic process)、对脂多糖的反应(response to lipopolysaccharide)、基因表达的正调控(positive regulation of gene expression)、对缺氧的反应(response to hypoxia)、细胞对脂多糖的反应(cellular response to lipopolysaccharide)、没有配体的外源性凋亡信号通路(extrinsic apoptotic signaling pathway in absence of ligand)、对雌二醇的反应(response to estradiol)、炎症反应(inflammatory response)、细胞对缺氧的反应(cellular response to hypoxia)、一氧化氮生物合成过程的正调控(positive regulation of nitric oxide biosynthetic process)、对有毒物质的反应(response to toxic substance)、血管生成的正调控(positive regulation of angiogenesis)、对抗生素的反应(response to antibiotic)、凋亡过程(apoptotic process)、对乙醇的反应(response to ethanol)、细胞对有机环状化合物的反应(cellular response to organic cyclic compound)和细胞外间隙(extracellular space)、胞外区(extracellular region)、胞质溶胶(cytosol)细胞组分以及酶结合(enzyme binding)、相同的蛋白质结合(identical protein binding)、转录因子结合(transcription factor binding)等分子功能密切相关。按 P 值大小顺序筛选前 20 个 GO 富集靶点。如图 5~7。

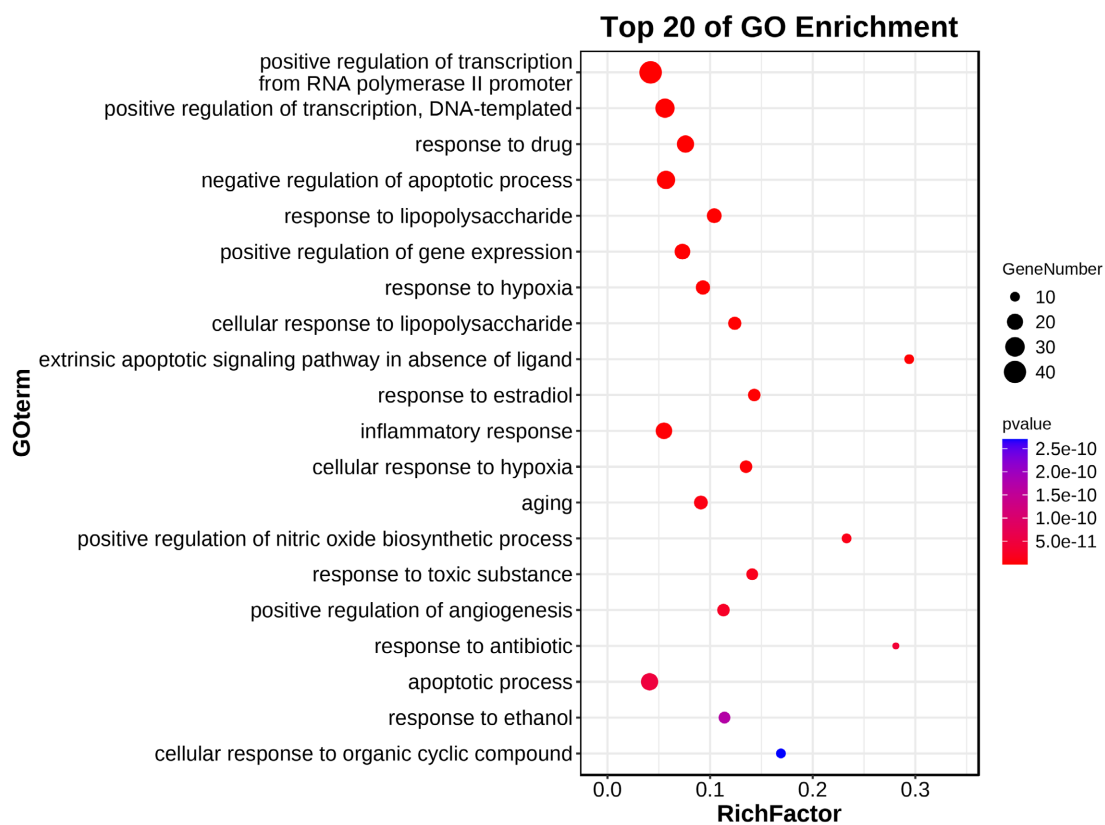


Figure 5. The bubble chart of GO-BP enrichment analysis for Bidens in the treatment of dyslipidemia
图 5. 鬼针草治疗血脂异常 GO-BP 富集分析气泡图

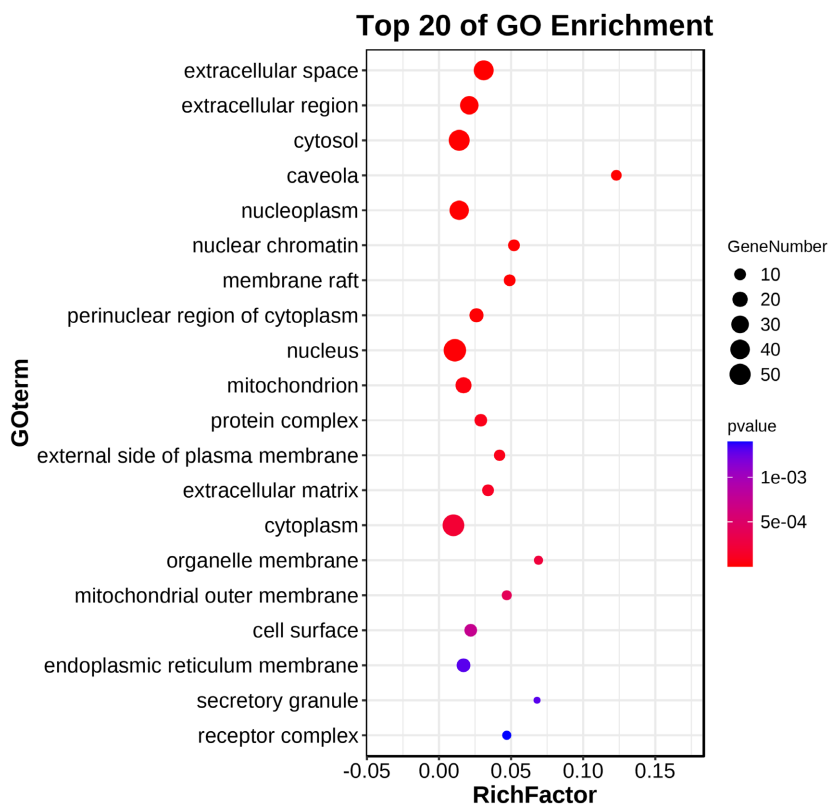


Figure 6. The bubble chart of GO-CC enrichment analysis for Bidens in the treatment of dyslipidemia
图 6. 鬼针草治疗血脂异常 GO-CC 富集分析气泡图

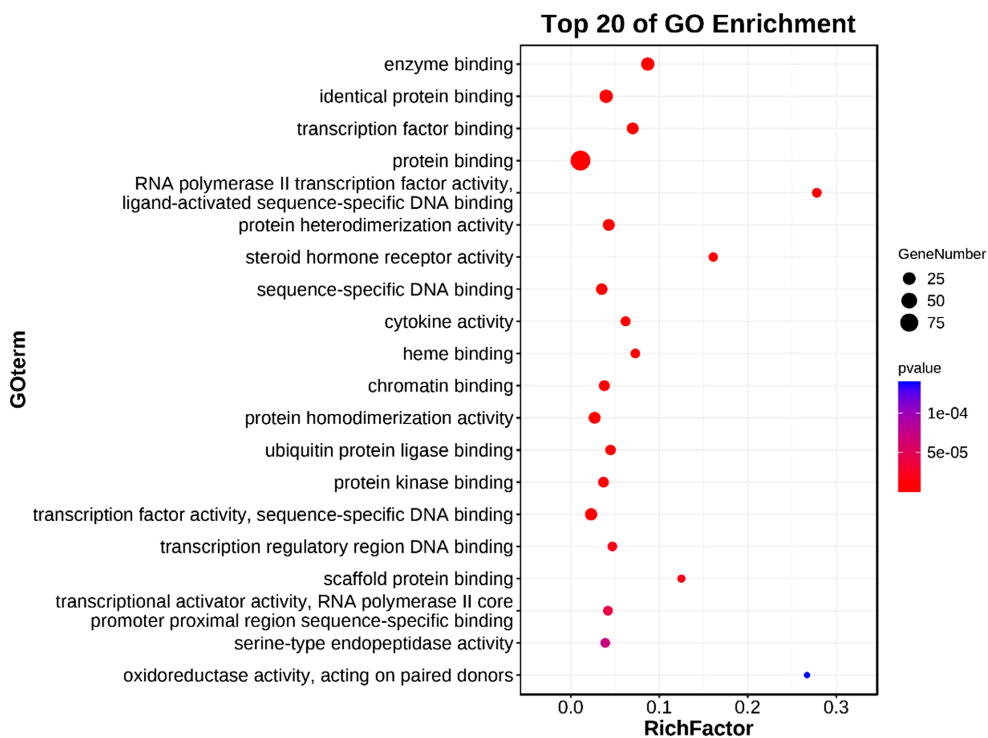


Figure 7. The bubble chart of GO-MF enrichment analysis for Bidens in the treatment of dyslipidemia
图 7. 鬼针草治疗血脂异常 GO-MF 富集分析气泡图

3.5. KEGG 信号通路分析

共靶点导入 DAVID 数据库, 设置 $P < 0.01$ 共获得 109 个靶点的 113 条 KEGG 通路, 将 KEGG 分析数据导入 OmicShare Tools 云工具。结果显示, 鬼针草对血脂异常的作用主要集中在癌症途径(Pathways in cancer)、乙型肝炎(Hepatitis B)、膀胱癌(Bladder cancer)、TNF 信号通路(TNF signaling pathway)、前列腺癌(Prostate cancer)、HIF-1 信号通路(HIF-1 signaling pathway)、恰加斯病(美洲锥虫病) (Chagas disease (American trypanosomiasis))、胰腺癌(Pancreatic cancer)、利什曼病(Leishmaniasis)、甲型流感(Influenza A)、癌症中的蛋白多糖(Proteoglycans in cancer)、Toll 样受体信号通路(Toll-like receptor signaling pathway)、大肠癌(Colorectal cancer)、弓形体病(Toxoplasmosis)、丙型肝炎(Hepatitis C)、T 细胞受体信号通路(T cell receptor signaling pathway)、小细胞肺癌(Small cell lung cancer)、非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer)、慢性粒细胞白血病(Chronic myeloid leukemia)、PI3K-Akt 信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)等信号通路。按 P 值顺序选取前 20 个通路绘制高级气泡图。如图 8。

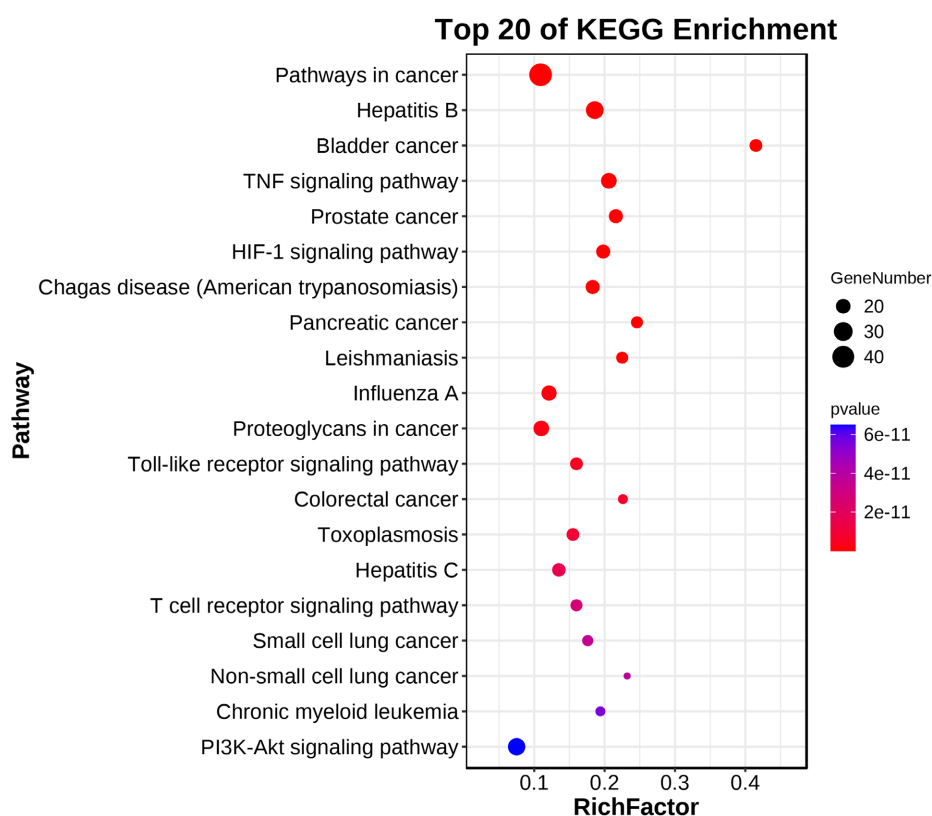


Figure 8. The bubble diagram of the KEGG pathway for Bidens in the treatment of dyslipidemia
图 8. 鬼针草治疗血脂异常 KEGG 途径气泡图

4. 讨论

心血管疾病约占全球人类疾病死亡率的三分之一, 其中中国死亡人数占比最高, 而血清胆固醇水平和 AS 是 CVD 的主要发病基础[8]。血脂异常的主要危害是动脉粥样硬化[9]。引起血脂异常的原因有多种, 如年龄、饮食习惯、生活方式、药物、肠道微生物及其它疾病等。血脂异常常发生在自身免疫性疾病及代谢性疾病中, 如炎症性肠病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、2 型糖尿病、高脂血症、非酒精性脂肪肝、阿尔兹海默病、肥胖及癌症等[10]。脂质代谢失常易导致血管内脂质大量堆积, 损坏血管内

皮细胞, 促发炎症反应, 使巨噬细胞过度聚集吞噬氧化型低密度脂蛋白胆固醇(ox-LDL)形成泡沫细胞, 进而形成脂质核心, 从而促 AS 发展或血栓破裂[11]。血脂异常的防治主要是降脂管理, 他汀类药物具有划时代的意义, 多年来一直广泛应用于临床, 取得了显著的成效。虽然新的治疗措施建议采用“他汀 + 依折麦布”和前蛋白转化枯草杆菌蛋白酶 9 (PCSK9)抑制剂, 能进一步缓解这一压力[4], 但仍未满足所有血脂异常患者的需求, 探索新的治疗方式和药物依然是一项严峻的挑战。

鬼针草是常用中草药, 临床应用鬼针草治疗 94 例高脂血症患者 2 个月后发现, 鬼针草可以显著降低患者血清 TC、TG、LDL-C 水平和升高 HDL-C 水平, 并能明显降低 MMP-9 从而抑制 AS [12]。范琦琦等研究发现, 鬼针草改善血脂降低 TC、LDL-C 水平和升高 HDL-C 水平的有效部位为乙酸乙酯和正丁醇部位萃取物, 乙酸乙酯和正丁醇部位萃取化学物质主要为黄酮类[13]。本研究通过网络药理学设置条件筛选出其有效化学成分主要为槲皮素、木犀草素等, 分别对应 AKT1、TNF、IL6、TP53、IL1B 等 10 个关键基因靶点。现代研究表明, 槲皮素(3,5,7,3',4'-五羟基黄酮)是一种天然黄酮类生物活性化合物, 具有抗氧化, 抗炎, 抗病毒, 抗癌等作用[14], 可以预防多种疾病, 其强大的抗氧化活性可以通过谷胱甘肽(GSH)、酶活性、信号转导通路等产生对活性氧(ROS)的影响, 减少氧化损伤, 并且还可以通过清除脂多糖 (LPS) 诱导的内毒素血症引起的氧自由基来保护心血管疾病[15]。槲皮素可通过增加 PPAR γ 、LXR α 和 ABCA1 基因的表达加速巨噬细胞中胆固醇的流出, 从而减少泡沫细胞形成, 缓解 AS [16]。肠道微生物紊乱与 ASCVD 密切相关, LPS 通过 Toll 样受体 4 (TLR4)信号通路激活天然免疫反应是导致心血管疾病风险增加的关键因素之一, LPS 还可引起氧化应激、巨噬细胞活化、细胞死亡、炎症等导致动脉粥样硬化[17]。槲皮素则可以通过改善肠道生物多样性, 调节菌群组成, 恢复肠道屏障功能, 产生益生元样作用[18], 并通过抗氧化、抗炎和调控 Toll 样受体信号通路, 从而降低血脂水平, 保护 AS。木犀草素具有抗炎、抗氧化、抗过敏、抗菌和抗癌的作用, 能够抑制脂质积累和 ABCA1 表达, 来降低 TG 和保护心血管疾病[19]。Boeing T 等应用木犀草素预防伊立替康诱导的小鼠肠道结肠炎, 治疗后能够显著降低 MPO 酶活性、ROS、TNF、IL-1 β 和 IL-6 水平并增加 IL-4 和 IL-10 水平来减轻炎症, 并可阻止肠壁 ZO-1 和 occludin 蛋白破坏保护肠壁的完整性[20], 其还具有调节肠道菌群的作用[21]。Ding X 等应用木犀草素治疗高脂饮食诱导的 ApoE^{-/-}小鼠模型动脉粥样硬化 12 周后显著降低了巨噬细胞浸润和抑制炎症因子如 VCAM-1、TNF- α 和 IL-6 等的 mRNA 表达从而减轻 AS, 但有趣的是木犀草素并未明显影响血清 LDL-C、HDL-C、TC 和 TG 的水平[22], 其降脂方面与 Kwon EY 等研究[23]木犀草素能显著降低肥胖小鼠 TC、TG 水平, 缓解血脂异常的结果并未一致, 提示木犀草素调节血脂的作用仍需进一步验证。

鬼针草 - 成分 - 靶点 - 血脂异常关系网络分析提示 AKT1、TNF、IL6、IL1B 等关键基因靶点较多的参与了鬼针草治疗血脂异常的机制之中。Akt1 是一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶 B (PKB), 属(Akt1-3)亚型之一, 在细胞凋亡、增殖、转录和迁移等过程中起着关键作用, 具有促进巨噬细胞表达抗炎细胞因子(IL-10)水平和抑制动脉粥样硬化的作用[24], 并参与细胞脂肪的形成过程。TNF 和 IL6 是重要的炎症性细胞因子, TNF 可对血管内皮细胞造成损伤, 并能促进 IL-6 的表达, IL-6 通过诱导内皮细胞粘附分子表达和抑制一氧化氮合酶(eNOS)激活直接影响内皮细胞[25], TNF 和 IL6 可诱发炎症及影响血脂水平进而加重 AS。Pan Q 等研究发现[26], IL1B 与 TC 和 LDL-C 水平存在密切关系。上述靶点信息提示, 鬼针草可能主要通过抑制促炎细胞因子、抑制巨噬细胞凋亡, 促进抗炎细胞因子表达, 保护血管内皮等发挥调脂及抗 AS 作用。

GO 基因富集分析显示, 鬼针草主要通过 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、凋亡过程的负调控、基因表达的正调控、细胞对脂多糖的反应、炎症反应、细胞对缺氧的反应、一氧化氮生物合成过程的正调控等生物过程调节血脂水平。KEGG 信号通路预测显示, 鬼针草调节血脂异常的通路主要集中在 TNF 信号通路、HIF-1 信号通路、Toll 样受体信号通路、PI3K-Akt 信号通路等信号通路。TNF 信号通路主要

参与炎症、细胞增殖和凋亡,可激活核因子- κ B (NF- κ B)信号途径导致慢性炎症[27]。Toll 样受体信号通路可激活各种促炎细胞因子如 IL-1、IL-6、和 TNF- α 等,促进炎症反应、自身免疫性疾病的发生[28],阻断 Tolls 信号途径可能有益于缓解 AS [29]。据 Kwon EY 等研究发现[30],木犀草素能够通过调节 Tolls 信号通路减少 TNF- α 、IL-6 等促炎细胞因子水平。PI3K-Akt 信号通路能够调节细胞活化、增殖、凋亡、代谢过程,参与炎症反应;HIF-1 信号通路可以调节血管内皮生长因子(VEGF)、促红细胞生成素(EPO)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和血氧合酶及参与细胞凋亡和抗氧化应激过程;PI3K/Akt 信号通路可上调 HIF-1 增加 VEGF 和内皮细胞 NO 合酶(eNOS)的表达来保护心血管[31]。Yu ZP 等研究发现[32],曲克芦丁通过干预心肌细胞介导 PI3K/AKT/HIF-1 α 信号通路可有效降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的水平,抑制氧化应激和炎症反应。可以看出炎症细胞因子是多个信号通路调控的关键因素,控制炎症水平将是鬼针草治疗血脂异常的有效手段。

综上所述,本研究基于网络药理学从多个方面探讨了鬼针草治疗血脂异常的作用机制,主要是通过鬼针草有效成分槲皮素和木犀草素等调节 AKT1、TNF、IL6 等基因靶点,参与脂多糖反应、基因表达的正调控、炎症反应等过程,以及 TNF 信号通路、HIF-1 信号通路、Tolls 信号通路等发挥治疗血脂异常及 ASCVD 的作用,充分体现了中药的多成分、多靶点特征,但网络药理学技术受限于数据库完整性、数据处理规范性等条件,仍需在此基础上进一步实验验证。

基金项目

国家自然科学基金地区基金项目(81860776、82060824);贵州省科技创新人才团队(黔科合平台人才[2020] 5010)。

参考文献

- [1] Kopin, L. and Lowenstein, C. (2017) Dyslipidemia. *Annals of Internal Medicine*, **167**, ITC81-ITC96. <https://doi.org/10.7326/AITC201712050>
- [2] Zhang, M., Deng, Q., Wang, L., et al. (2018) Prevalence of Dyslipidemia and Achievement of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Targets in Chinese Adults: A Nationally Representative Survey of 163,641 Adults. *International Journal of Cardiology*, **260**, 196-203. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.069>
- [3] 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.
- [4] 赵静, 王育苗. 2016-2020 年血脂异常管理研究进展与思考[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 729-734.
- [5] 王碧晴, 赵俊男, 张颖, 等. 鬼针草的药理作用研究进展[J]. 中医药导报, 2019, 25(18): 100-103+107.
- [6] Zhang, R., Zhu, X., Bai, H., et al. (2019) Network Pharmacology Databases for Traditional Chinese Medicine: Review and Assessment. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, 123. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00123>
- [7] Ru, J., Li, P., Wang, J., et al. (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [8] Roth, G.A., Mensah, G.A. and Fuster, V. (2020) The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 2980-2981. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.021>
- [9] Karantas, I.D., Okur, M.E., Okur, N.Ü., et al. (2021) Dyslipidemia Management in 2020: An Update on Diagnosis and Therapeutic Perspectives. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets*, **21**, 815-834. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200810144004>
- [10] Wang, Y., Yu, H. and He, J. (2020) Role of Dyslipidemia in Accelerating Inflammation, Autoimmunity, and Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus and Other Autoimmune Diseases. *Discovery Medicine*, **30**, 49-56.
- [11] Gisterå, A. and Ketelhuth, D.F.J. (2018) Lipid-Driven Immunometabolic Responses in Atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*, **29**, 375-380. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000540>
- [12] 邹振武, 李德忠, 彭绪东, 等. 单味中药鬼针草颗粒治疗高脂血症的疗效及其对血清 MMP-9、TIMP-1 水平的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(5): 661-665.

- [13] 范琦琦, 张雪, 高梦迪, 等. 鬼针草降血脂有效部位的筛选及其指纹图谱的测定[J]. 当代化工, 2020, 49(4): 581-583+587.
- [14] Rezaei-Sadabady, R., Eidi, A., Zarghami, N., *et al.* (2016) Intracellular ROS Protection Efficiency and Free Radical-Scavenging Activity of Quercetin and Quercetin-Encapsulated Liposomes. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, **44**, 128-134. <https://doi.org/10.3109/21691401.2014.926456>
- [15] Xu, D., Hu, M.J., Wang, Y.Q., *et al.* (2019) Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules*, **24**, 1123. <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>
- [16] Lee, S.M., Moon, J., Cho, Y., *et al.* (2013) Quercetin Up-Regulates Expressions of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ , Liver X Receptor α , and ATP Binding Cassette Transporter A1 Genes and Increases Cholesterol Efflux in Human Macrophage Cell Line. *Nutrition Research*, **33**, 136-143. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.11.010>
- [17] Alhajri, N., Khurshed, R., Ali, M.T., *et al.* (2021) Cardiovascular Health and the Intestinal Microbial Ecosystem: The Impact of Cardiovascular Therapies on the Gut Microbiota. *Microorganisms*, **9**, 2013. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102013>
- [18] Shi, T., Bian, X., Yao, Z., *et al.* (2020) Quercetin Improves Gut Dysbiosis in Antibiotic-Treated Mice. *Food & Function*, **11**, 8003-8013. <https://doi.org/10.1039/D0FO01439G>
- [19] Francisco, V., Figueirinha, A., Costa, G., *et al.* (2016) The Flavone Luteolin Inhibits Liver X Receptor Activation. *Journal of Natural Products*, **79**, 1423-1428. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00146>
- [20] Boeing, T., de Souza, P., Specia, S., *et al.* (2020) Luteolin Prevents Irinotecan-Induced Intestinal Mucositis in Mice through Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties. *British Journal of Pharmacology*, **177**, 2393-2408. <https://doi.org/10.1111/bph.14987>
- [21] Franza, L., Carusi, V., Nucera, E., *et al.* (2021) Luteolin, Inflammation and Cancer: Special Emphasis on Gut Microbiota. *Biofactors*, **47**, 181-189. <https://doi.org/10.1002/biof.1710>
- [22] Ding, X., Zheng, L., Yang, B., *et al.* (2019) Luteolin Attenuates Atherosclerosis via Modulating Signal Transducer and Activator of Transcription 3-Mediated Inflammatory Response. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 3899-3911. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S207185>
- [23] Kwon, E.Y., Kim, S.Y. and Choi, M.S. (2018) Luteolin-Enriched Artichoke Leaf Extract Alleviates the Metabolic Syndrome in Mice with High-Fat Diet-Induced Obesity. *Nutrients*, **10**, 979. <https://doi.org/10.3390/nu10080979>
- [24] Babaev, V.R., Ding, L., Zhang, Y., *et al.* (2019) Loss of 2 Akt (Protein Kinase B) Isoforms in Hematopoietic Cells Diminished Monocyte and Macrophage Survival and Reduces Atherosclerosis in Ldl Receptor-Null Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **39**, 156-169. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312206>
- [25] Cortez-Cooper, M., Meaders, E., Stallings, J., *et al.* (2013) Soluble TNF and IL-6 Receptors: Indicators of Vascular Health in Women without Cardiovascular Disease. *Vascular Medicine*, **18**, 282-289. <https://doi.org/10.1177/1358863X13508336>
- [26] Pan, Q., Hui, D. and Hu, C. (2021) A Variant of IL1B Is Associated with the Risk and Blood Lipid Levels of Myocardial Infarction in Eastern Chinese Individuals. *Immunological Investigations*, **6**, 1-8. <https://doi.org/10.1080/08820139.2021.1914081>
- [27] Van Quickelberghe, E., De Sutter, D., van Loo, G., *et al.* (2018) A Protein-Protein Interaction Map of the TNF-Induced NF- κ B Signal Transduction Pathway. *Scientific Data*, **5**, Article ID: 180289. <https://doi.org/10.1038/sdata.2018.289>
- [28] Narayanan, K.B. and Park, H.H. (2015) Toll/Interleukin-1 Receptor (TIR) Domain-Mediated Cellular Signaling Pathways. *Apoptosis*, **20**, 196-209. <https://doi.org/10.1007/s10495-014-1073-1>
- [29] MoghimpourBijani, F., Vallejo, J.G. and Rezaei, N. (2012) Toll-Like Receptor Signaling Pathways in Cardiovascular Diseases: Challenges and Opportunities. *International Reviews of Immunology*, **31**, 379-395. <https://doi.org/10.3109/08830185.2012.706761>
- [30] Kwon, E.Y. and Choi, M.S. (2018) Luteolin Targets the Toll-Like Receptor Signaling Pathway in Prevention of Hepatic and Adipocyte Fibrosis and Insulin Resistance in Diet-Induced Obese Mice. *Nutrients*, **10**, 1415. <https://doi.org/10.3390/nu10101415>
- [31] Zhang, Z., Yao, L., Yang, J., *et al.* (2018) PI3K/Akt and HIF-1 Signaling Pathway in Hypoxia-Ischemia (Review). *Molecular Medicine Reports*, **18**, 3547-3554. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9375>
- [32] Yu, Z.P., Yu, H.Q., Li, J., *et al.* (2020) Troxerutin Attenuates Oxygen-Glucose Deprivation and Reoxygenation-Induced Oxidative Stress and Inflammation by Enhancing the PI3K/AKT/HIF-1 α Signaling Pathway in H9C2 Cardiomyocytes. *Molecular Medicine Reports*, **22**, 1351-1361. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11207>