



## 基于网络药理学探讨麝香保心丸治疗动脉粥样硬化作用机制

王智能, 谢彬, 袁星, 徐希科, 柳润辉

## Mechanism of Shexiang Baoxin pill in the treatment of atherosclerosis based on network pharmacology

WANG Zhicong, XIE Bin, YUAN Xing, XU Xike, LIU Runhui

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202112001>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

中药复方抗动脉粥样硬化作用机制的研究进展

Review of anti-atherosclerosis mechanism of a TCM formula

药学实践与服务. 2021, 39(4): 295-298, 304 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202103001

网络药理学在中药作用机制中的研究进展

Advances in the mechanism of Traditional Chinese Medicine by network pharmacology method

药学实践与服务. 2018, 36(2): 97-102 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.001

基于网络药理学的肝力保胶囊保肝作用机制研究

Study on hepato-protective mechanism of Ganlibao capsule based on network pharmacology

药学实践与服务. 2018, 36(5): 403-408, 416 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.005

基于网络药理学的青风藤治疗类风湿关节炎的作用机制研究

Mechanism of *Sinomenii caulis* in the treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology

药学实践与服务. 2021, 39(1): 17-22 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202004117

基于网络药理学研究柴胡达胸合剂治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制

The mechanism study on Chaihudaxiong mixture in the treatment of coronavirus disease 2019 with network pharmacology approach

药学实践与服务. 2020, 38(4): 289-295 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202004023

基于网络药理学对降脂护肝胶囊干预脂肪肝的机制研究

Mechanism of Jiangzhihugan capsule in treatment of fatty liver based on network pharmacology

药学实践与服务. 2021, 39(3): 232-239, 248 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202006054



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

## · 论著 ·

## 基于网络药理学探讨麝香保心丸治疗动脉粥样硬化作用机制

王智聪<sup>1,2</sup>, 谢彬<sup>2</sup>, 袁星<sup>2</sup>, 徐希科<sup>2</sup>, 柳润辉<sup>1,2</sup> (1. 福建中医药大学, 福建 福州 350122; 2. 海军军医大学药理学系, 上海 200433)

**[摘要]** 目的 研究麝香保心丸治疗动脉粥样硬化的作用机制, 为临床长期应用提供理论依据。方法 利用 TCMSP、TCMID、ETCM 和 BATMAN 数据库对麝香保心丸有效成分及靶点进行收集与筛选; 利用 GeneCards、OMIM、TCMSP、DrugBank 和 DisGeNet 对动脉粥样硬化相关靶点进行收集与筛选; 构建药物-化合物-靶点网络和靶点相互作用网络; 通过 MetaScape 平台对麝香保心丸治疗动脉粥样硬化相关靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析。结果 筛选出麝香保心丸对动脉粥样硬化潜在治疗成分 114 个, 对应 175 个靶点。网络分析结果表明, 麝香保心丸主要活性成分为鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸、肉桂醛和人参皂苷 R<sub>b1</sub> 等入血成分。通路富集结果显示, 麝香保心丸抗动脉粥样硬化的作用机制与调节免疫、炎症和代谢相关。结论 麝香保心丸的活性成分可作用于 ALB、INS、AKT1、ACTB、TNF、IL-6 等靶点, 调节多条通路实现对动脉粥样硬化的治疗作用。

**[关键词]** 麝香保心丸; 网络药理学; 动脉粥样硬化; 作用机制

**[文章编号]** 2097-2024(2023)05-0296-06

**[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202112001

## Mechanism of Shexiang Baoxin pill in the treatment of atherosclerosis based on network pharmacology

WANG Zhicong<sup>1,2</sup>, XIE Bin<sup>2</sup>, YUAN Xing<sup>2</sup>, XU Xike<sup>2</sup>, LIU Runhui<sup>1,2</sup> (1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the mechanism of Shexiang Baoxin pill in the treatment of atherosclerosis, and to provide a theoretical basis for long-term clinical application. **Methods** The chemical components and targets of Shexiang Baoxin pill were collected and screened by TCMSP, TCMID, ETCM and BATMAN databases. The targets related to atherosclerosis were collected and screened by DisGeNet, OMIM, TCMSP, DrugBank and DisGeNet. Drug-compound target network and protein-protein interaction network were constructed. Go and KEGG enrichment analysis of Shexiang Baoxin pill in the treatment of atherosclerosis were carried out on MetaScape platform. **Results** 114 potential therapeutic components of Shexiang Baoxin pill on atherosclerosis were selected, corresponding to 175 targets. The results of network analysis showed that the main active components of Shexiang Baoxin pill were chenodeoxycholic acid, ursodeoxycholic acid, cinnamaldehyde and ginsenoside R<sub>b1</sub>. The results of pathway enrichment showed that the anti-atherosclerotic mechanism of Shexiang Baoxin pill was related to the regulation of immunity, inflammation, and metabolism. **Conclusion** The active components of Shexiang Baoxin pill could act on ALB, INS, AKT1, ACTB, TNF, IL-6 and other targets, regulating multiple pathways to achieve the therapeutic effect on atherosclerosis.

**[Key words]** Shexiang Baoxin pill; network pharmacology; atherosclerosis; mechanism

动脉粥样硬化(AS)作为一种慢性进行性疾病,能够引发脑卒中等一系列心脑血管疾病,从而对人类生命健康产生极大的威胁。AS发病机制复杂,目前认为主要与炎症反应、血管内皮细胞损伤、氧化应激、血小板活化等有关<sup>[1]</sup>。西药他汀类降脂药被广泛应用于治疗动脉粥样硬化,但其仍存

在一定的局限性<sup>[2]</sup>。中药由于其具有多组分多靶点协同作用,在治疗慢性复杂疾病方面具有独特的优势因而受到更加广泛的应用<sup>[3]</sup>。

麝香保心丸(Shexiang Baoxin pill, SBP)源于宋朝《太平惠民合剂局方》中的苏合香丸<sup>[4]</sup>,收录于2020年版《中国药典》,是国家中药保密品种,上海和黄药业公司的独家生产品种。麝香保心丸由冰片、蟾酥、人工牛黄、人参提取物、肉桂、人工麝香和苏合香组成,具有芳香温通,益气强心之功效。主要用于气滞血瘀所致的胸痹和心肌缺血所致的心绞痛、心肌梗死<sup>[5]</sup>。麝香保心丸临床上不仅作为

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82073981)

**[作者简介]** 王智聪, 硕士研究生, Email: 1391485750@qq.com

**[通信作者]** 柳润辉, 博士, 教授, 研究方向: 天然产物活性成分研究、中药复方药效物质基础及作用机制研究, Email: lyliurh@126.com

心绞痛急性发作的治疗药物,还可以用于冠心病的长期防治<sup>[6]</sup>。临床研究证实,长期(3个月以上)服用麝香保心丸可减轻并延缓心肌缺血的发生发展,减少心血管危险事件发生,并通过保护血管内皮细胞、减少脂质浸润和抑制炎症等,阻遏AS的发展实现<sup>[7]</sup>。动物实验证实,麝香保心丸具有减轻新西兰大耳兔和 apoE<sup>-/-</sup>小鼠 AS 的作用<sup>[8-9]</sup>。

网络药理学是对复方中药进行研究的有效手段,能够发现药物作用靶点、筛选生物活性成分、评价药物毒性、研究作用机制和提高质量控制<sup>[10]</sup>等。本文利用网络药理学的手段研究麝香保心丸治疗 AS 的作用机制,为麝香保心丸得到临床长期应用提供理论依据。

## 1 材料及方法

### 1.1 麝香保心丸靶点数据的收集和筛选

从 TCMSP (<https://tcmssp.com/tcmssp.php>)<sup>[11]</sup>、TCMID (<http://www.megabionet.org/tcmid/>)、ETCM (<http://www.tcmip.cn/ETCM/>)<sup>[12]</sup>和BATMAN(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>)<sup>[13]</sup>等数据库中获取冰片、蟾酥、人工牛黄、人参提取物、肉桂、人工麝香、苏合香等七味药材所含化合物及其对应靶点。吸收、分布、代谢、排泄(ADME)指标是筛选活性化合物的重要指标,将全方所含化合物在TCMSP数据库中进行ADME筛选,将OB $\geq$ 20%且DL $\geq$ 0.1的化合物视为有效活性成分<sup>[14]</sup>,对不符合ADME筛选的化合物进行检视,将已被证明为生物活性成分的化合物进行回收,去除重复项,即得麝香保心丸全方有效成分及其潜在靶点。为了提高获取数据的可信度,将所获得的靶点信息进行进一步筛选,剔除BATMAN数据库中score低于48的靶点和TCMID中score低于400的靶点,并去除仅有一个成分作用的靶点,得到全方靶点信息。

### 1.2 动脉粥样硬化靶点的收集及筛选

从 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)<sup>[15]</sup>、OMIM (<https://omim.org/>)<sup>[16]</sup>、TCMSP (<https://tcmssp.com/tcmssp.php>)、DrugBank (<https://go.drugbank.com/>)和 DisGeNet (<https://www.disgenet.org/search>)<sup>[17]</sup>等数据库中获取动脉粥样硬化疾病靶点。剔除 DisGeNet 中靶点分值低于 0.02 的靶点和 GeneCards 中分值低于 1 的靶点,合并各数据库靶点,得到 AS 相关的靶点蛋白。

### 1.3 化合物-靶点网络的构建

将获取的麝香保心丸潜在靶点和 AS 相关靶点导入 STRING (<https://string-db.org/>)数据库,统一

转换为基因 ID。取两者交集,得到麝香保心丸治疗 AS 相关靶点及其对应的化合物,将获取的数据导入 Cytoscape3.8.2 软件中进行进一步分析,构建化合物-靶点网络,以便于分析网络中的关键节点。

### 1.4 靶点相互作用网络(PPI)的构建

通过 STRING 数据库对麝香保心丸治疗 AS 的靶点进行分析,构建蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络,并将 PPI 网络导入 CytoScape3.8.2 软件进一步进行分析,探究麝香保心丸治疗 AS 靶点之间的相互作用关系。

### 1.5 生物功能注释(GO)基因分析和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

使用 Metascape (<http://metascape.org>)<sup>[18]</sup>数据库对获取的麝香保心丸抗 AS 靶点蛋白进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析,设定  $P < 0.01$ ,取生物学过程(GOBP)、分子功能(GOMF)和细胞成分(GOCC)条目前 10 项,取 KEGG 富集通路的前 20 项,分析麝香保心丸治疗 AS 的主要相关通路及其功能。

## 2 结果

### 2.1 麝香保心丸主要活性成分及其对应靶点

各个数据库中共检索到麝香保心丸中 474 个化合物,对应的潜在靶点共有 6158 个。经筛选后共得到麝香保心丸中化合物 124 个,对应的潜在靶点为 452 个。

### 2.2 麝香保心丸治疗 AS 靶点的获取

结合 GeneCards、OMIM、TCMSP、DrugBank 和 DisGeNet 等数据库,经过筛选,得到 AS 相关靶点 1786 个。

### 2.3 化合物-靶点和 PPI 网络的构建与分析

取麝香保心丸潜在靶点与 AS 相关靶点绘制维恩图(图 1),取二者交集,即得麝香保心丸治疗 AS 的 175 个靶点,相关成分 114 个。采用 STRING 数据库对获取的 175 个靶点进行分析,得到一个具有 175 个点和 2303 个边的 PPI 网络(图 2),通过对该网络图进行分析,根据各靶点在网络中的度值判断该靶点在网络中的重要程度。在麝香保心丸治疗 AS 的过程中,ALB、INS、ACTB、AKT1、IL-6、TNF、IL-1B、PPARG、MAPK3、CREB1 等靶点的度值排在前 10 位,表明这些靶点作为关键节点起到最主要的作用。

用 CytoScape3.8.2 软件构建麝香保心丸治疗 AS 的化合物及其对应的靶点网络(图 3),得到具有 289 个节点和 1166 条边的复合网络,图中化合

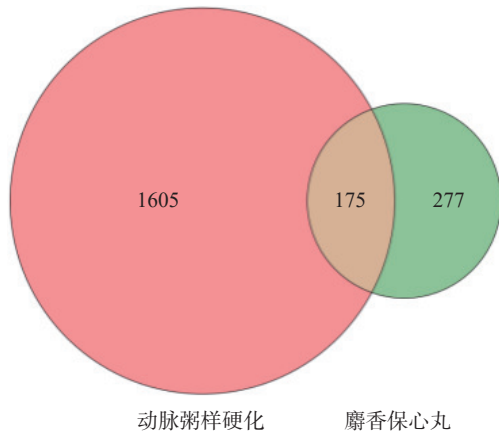


图 1 麝香保心丸与动脉粥样硬化靶点维恩图

物节点为红色,靶点节点为绿色。依据 PPI 网络中各靶点度值对各化合物进行评分,每个化合物分值为其潜在作用靶点的度值之和,以分值高低为依据评判麝香保心丸治疗 AS 过程中的贡献度,筛选出关键的 20 个化合物(表 1)。鹅去氧胆酸、人参皂苷 R<sub>b1</sub>、肉桂醛、胆酸、熊去氧胆酸等化合物作为关键化合物,分值为 1486、925、827、809 和 805,分别作用 63、17、42、49 和 31 个靶点,体现了中药的多成分、多靶点协同作用特点。

#### 2.4 麝香保心丸治疗 AS 相关靶点的 GO 富集分析和 KEGG 富集分析

对 GO 富集条目进行分析(图 4),麝香保心丸调控的靶点在质膜外侧、细胞质囊泡腔、内质网内腔、细胞顶端部分等区域富集,影响核受体活性、氧化还原酶活性、蛋白质结构域特异性结合、一氧

表 1 麝香保心丸治疗 AS 过程中的关键化合物

化合物	分值	度值	来源
鹅去氧胆酸	1486	63	牛黄
人参皂苷Rb1	925	17	人参
肉桂醛	827	42	肉桂、苏合香
胆酸	809	49	牛黄
熊去氧胆酸	805	31	牛黄
人参皂苷Rh2	688	15	人参
油酸	674	16	肉桂
人参皂苷Rd	627	12	人参
肉桂酸	614	36	肉桂、苏合香
人参皂苷Rh1	607	13	人参
3-表齐墩果酸	603	25	苏合香
人参皂苷Rg1	583	13	人参
5-顺式-环十五烷-1-酮	547	23	麝香
5-顺式-环十四烷-1-酮	547	23	麝香
人参皂苷F1	546	12	人参
人参皂苷Rh4	546	12	人参
人参皂苷Rs1	546	12	人参
丙二酰基人参皂苷Rb2	546	12	人参
西洋参皂苷R1	546	12	人参
20-葡萄糖-人参皂苷Rf	528	11	人参

化氮合酶调节活性等分子功能,调节血液循环、细胞对脂质的反应、细胞对激素刺激的反应、对脂多糖的反应等生物过程。KEGG 通路富集显示(图 5),

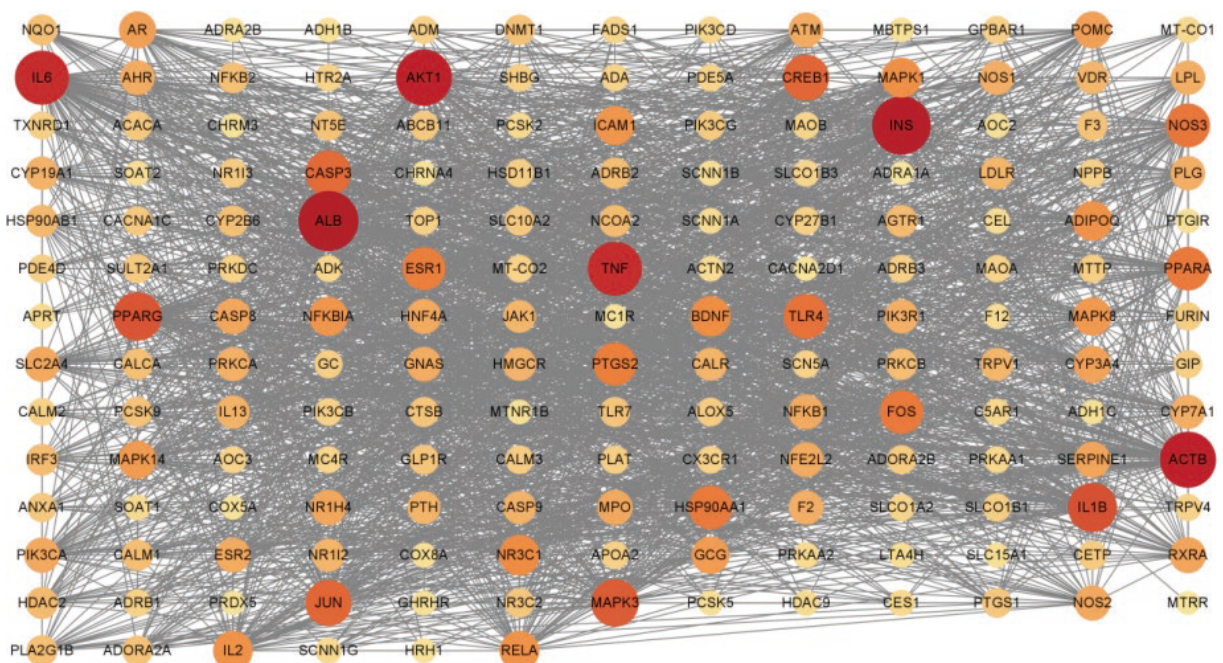


图 2 麝香保心丸治疗动脉粥样硬化蛋白之间相互作用网络

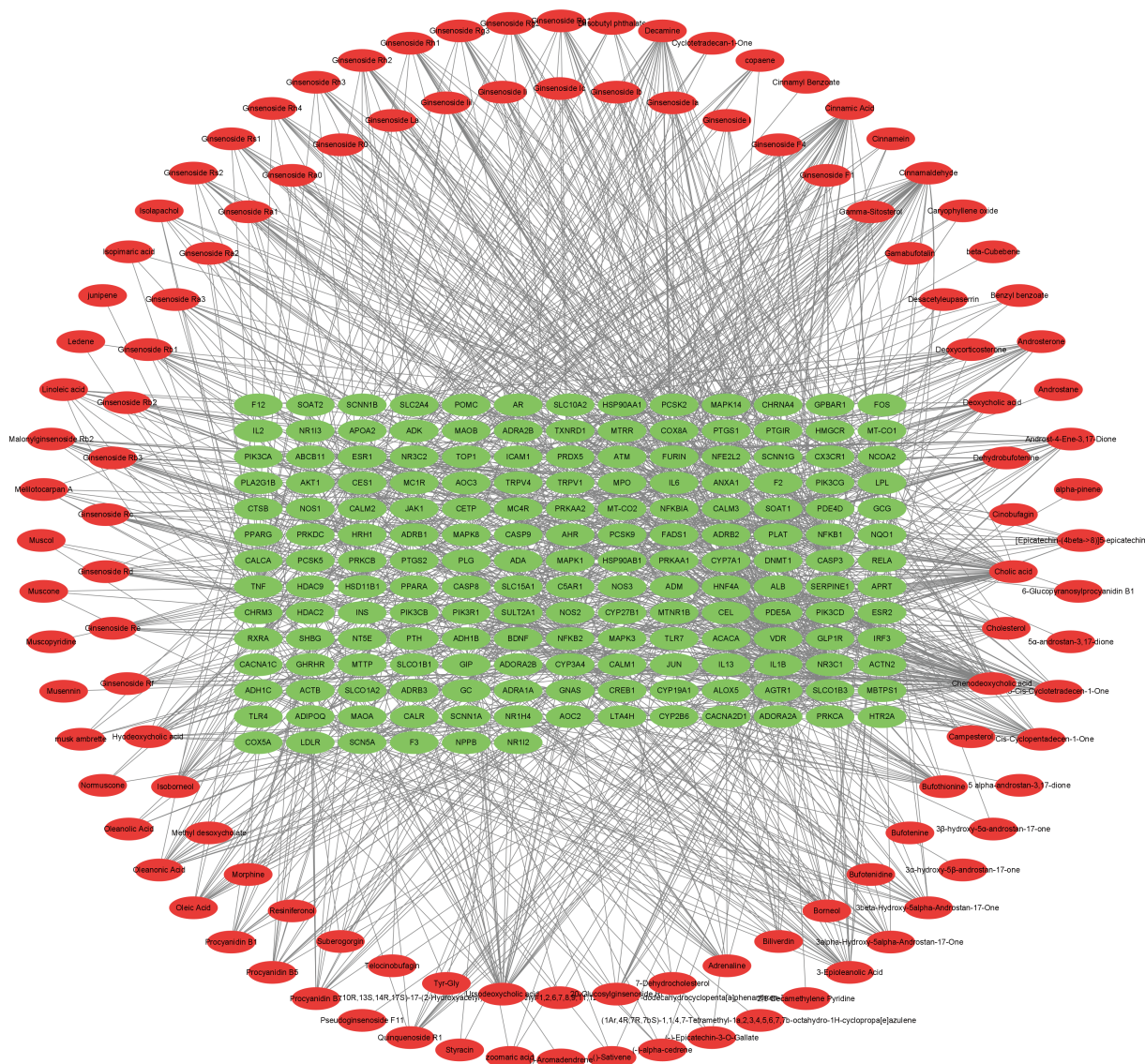


图3 化合物-靶点网络

麝香保心丸主要调节流体剪切应力与动脉粥样硬化、神经活性配体-受体相互作用、钙离子信号通路、胆汁分泌等通路,实现对AS的治疗效果。

### 3 讨论

本研究基于网络药理学的方法探讨麝香保心丸治疗AS相关化合物及其潜在靶点和通路。本研究发现鹅去氧胆酸、人参皂苷Rb1、肉桂醛、胆酸、熊去氧胆酸可能在治疗AS时起到关键的作用。鹅去氧胆酸能够降低机体炎症反应、提高机体的抗氧化能力和缓解细胞自噬<sup>[19]</sup>。熊去氧胆酸能够促进AS模型ApoE(-/-)小鼠的胆固醇流出,降低炎症反应水平,减少AS斑块面积<sup>[20]</sup>。人参皂苷Rb1能够减轻炎症反应和氧化应激,并通过抑制细胞凋亡和促进自噬达到抑制ApoE(-/-)小鼠的早期AS的发展<sup>[21]</sup>。肉桂醛<sup>[22]</sup>能够调节I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B通

路从而抑制炎症和氧化达到对AS的治疗效果。同时,这些关键成分也是麝香保心丸的入血成分,从侧面验证了网络药理学分析麝香保心丸治疗AS机制的可靠性<sup>[23]</sup>。

对麝香保心丸治疗AS的261个靶点进行分析,得到最主要的10个靶点。有研究证实,ALB与AS的严重程度具有显著的相关性<sup>[24]</sup>。AKT1参与代谢、细胞生长与存活、血管新生等多个过程进而防治AS<sup>[25]</sup>。INS是调节机体能量代谢的关键蛋白,胰岛素抵抗是导致AS的关键危险因素之一<sup>[26]</sup>。TNF能够调控细胞生长与凋亡<sup>[27]</sup>,且TNF能与IL-6和IL-1 $\beta$ 协同作用诱导VEGF的生成,促进血管新生<sup>[28]</sup>。PPARG是降血脂药的关键受体之一,能够调节脂质代谢和抑制炎症<sup>[29]</sup>,对AS的防治起到重要的作用。这些关键靶点从各方面对AS进行治疗,且相互之间存在协调作用,达到了更好的治

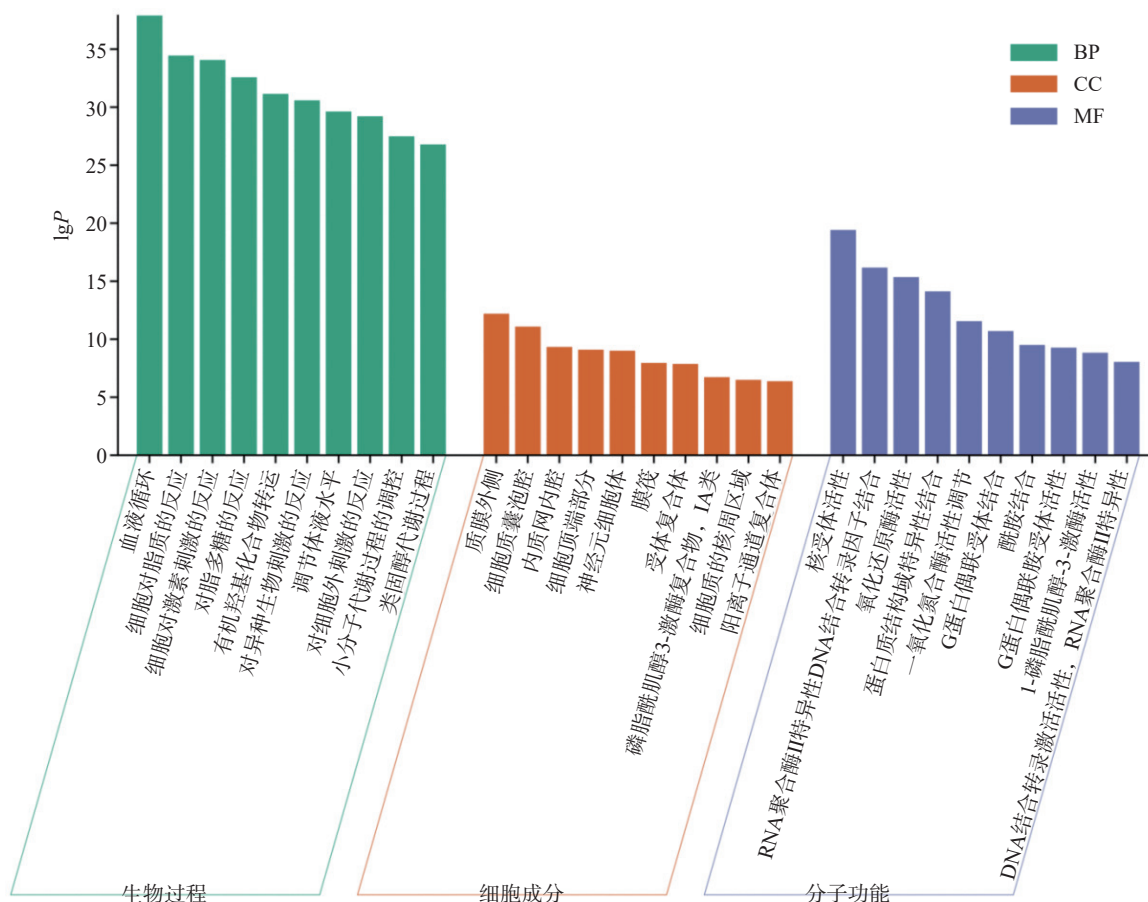


图4 GO富集分析

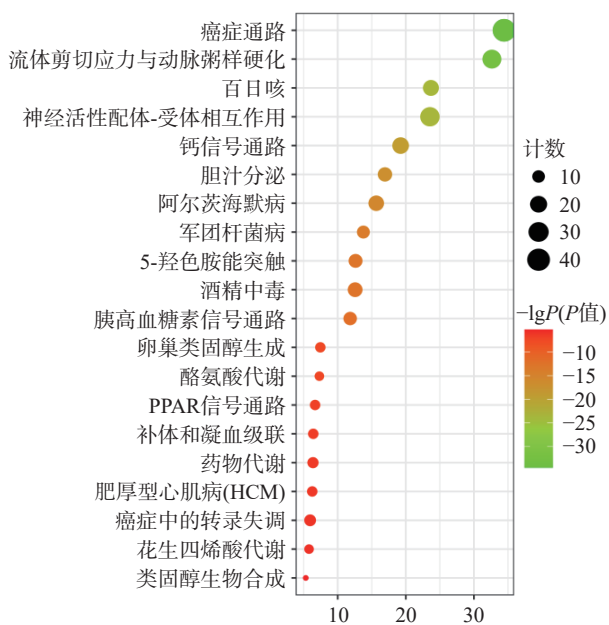


图5 KEGG通路富集

疗效果。

麝香保心丸治疗AS的靶点主要通过调节内分泌系统和信号转导系统,对炎症、免疫和氧化应激等过程进行调控,最终达到对AS的治疗作用。血管内皮剪切应力是心血管系统中的关键调控因

子,低血管内皮剪切应力会诱发炎症并且使内皮细胞更容易被低密度脂蛋白和高血糖等危险因素影响,促进AS的发展<sup>[30]</sup>。钙离子作为第二信使在体内发挥重要作用,能够介导信号转导并调节生理功能,且钙离子能够促进AS斑块的形成,研究证实AS斑块中的钙离子浓度显著增加<sup>[31]</sup>。胆汁酸代谢是调节机体胆固醇水平的关键途径,且胆固醇还能通过与核受体协同作用进一步调节免疫和炎症反应,在AS的发生发展过程中发挥重要作用<sup>[32]</sup>。对这些通路进行分析发现麝香保心丸可能通过调节内分泌,调控炎症、免疫、脂质代谢,保护血管内皮细胞等作用达到对AS的治疗效果。

本研究通过网络药理学的方法全方面、多角度对麝香保心丸治疗动脉粥样硬化整体协同作用机制进行研究,发现了治疗过程中可能发挥主要作用的化合物、靶点和通路。本研究为麝香保心丸抗AS的机制研究提供了思路,为临床长期应用提供理论依据。

#### 【参考文献】

[1] 王新,李春阳,苏立平,等.动脉粥样硬化发病机制及治疗的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(2):1-4.

- [2] 杜文婷, 王臻楠, 顾耘. 动脉粥样硬化的中西医认识概况[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(22): 2634-2637.
- [3] 谢彬, 袁星, 徐希科, 等. 中药复方抗动脉粥样硬化作用机制的研究进展[J]. *药与实践杂志*, 2021, 39(4): 295-298,304.
- [4] 边晶, 张洪义. 苏合香丸古今应用初探[J]. *中医临床杂志*, 2016, 28(6): 875-878.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部): 2020年版[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [6] LU L, SUN X D, CHEN C, et al. Shexiang Baoxin pill, derived from the traditional Chinese medicine, provides protective roles against cardiovascular diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1161.
- [7] 冀元元, 李纲, 李玉东, 等. 麝香保心丸对冠心病患者颈总动脉粥样硬化斑块及炎症因子的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(21): 6077-6079.
- [8] 陶彦谷, 李进营, 韦燕妮, 等. 麝香保心丸防治动脉粥样硬化的实验研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2015, 26(4): 508-511.
- [9] LU L, QIN Y T, ZHANG X X, et al. Shexiang Baoxin pill alleviates the atherosclerotic lesions in mice via improving inflammation response and inhibiting lipid accumulation in the arterial wall[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 6710759.
- [10] LUO T T, LU Y, YAN S K, et al. Network pharmacology in research of Chinese medicine formula: methodology, application and prospective[J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(1): 72-80.
- [11] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [12] XU H Y, ZHANG Y Q, LIU Z M, et al. ETCM: an encyclopaedia of traditional Chinese medicine[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D976-D982.
- [13] LIU Z Y, GUO F F, WANG Y, et al. BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21146.
- [14] GUO M F, DAI Y J, GAO J R, et al. Uncovering the mechanism of *Astragalus membranaceus* in the treatment of diabetic nephropathy based on network pharmacology[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 5947304.
- [15] REBHAN M, CHALIFA-CASPI V, PRILUSKY J, et al. GeneCards: a novel functional genomics compendium with automated data mining and query reformulation support[J]. *Bioinformatics*, 1998, 14(8): 656-664.
- [16] AMBERGER J S, BOCCHINI C A, SCHIETTECATTE F, et al. OMIM. org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(Database issue): D789-D798.
- [17] PIÑERO J, RAMÍREZ-ANGUITA J M, SAÜCH-PITARCH J, et al. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019: 845-855.
- [18] ZHOU Y Y, ZHOU B, PACHE L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1523.
- [19] 李恒祺. 鹅去氧胆酸对脂肪肝出血综合征蛋鸡肝脏炎症反应的影响[D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2020.
- [20] BODE N, GREBE A, KERKSIEK A, et al. Ursodeoxycholic acid impairs atherogenesis and promotes plaque regression by cholesterol crystal dissolution in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(1): 356-362.
- [21] ZHOU P, XIE W J, LUO Y, et al. Inhibitory effects of ginsenoside Rb1 on early atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice via inhibition of apoptosis and enhancing autophagy[J]. *Molecules*, 2018, 23(11): 2912.
- [22] LI W F, ZHI W B, ZHAO J M, et al. Cinnamaldehyde attenuates atherosclerosis via targeting the IκB/NF-κB signaling pathway in high fat diet-induced ApoE<sup>-/-</sup> mice[J]. *Food Funct*, 2019, 10(7): 4001-4009.
- [23] XIANG L, JIANG P, ZHAN C S, et al. The serum metabolomic study of intervention effects of the traditional Chinese medicine Shexiang Baoxin pill and a multi-component medicine polypill in the treatment of myocardial infarction in rats[J]. *Mol BioSyst*, 2012, 8(9): 2434.
- [24] 王欢, 胡元会, 耿彦婷, 等. 动脉粥样硬化病人动脉硬化程度与血压、血清蛋白的相关性研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(12): 1321-1324.
- [25] TUCKA J, YU H X, GRAY K, et al. Akt1 regulates vascular smooth muscle cell apoptosis through FoxO3a and Apaf1 and protects against arterial remodeling and atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(11): 2421-2428.
- [26] NIGRO J, OSMAN N, DART A M, et al. Insulin resistance and atherosclerosis[J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(3): 242-259.
- [27] NIE H, ZHENG Y X, LI R S, et al. Phosphorylation of FOXP3 controls regulatory T cell function and is inhibited by TNF-α in rheumatoid arthritis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(3): 322-328.
- [28] NAKAHARA H, SONG J, SUGIMOTO M, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(6): 1521-1529.
- [29] YIN Y Z, YUAN H Y, WANG C G, et al. 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 activates the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and promotes adipocyte differentiation[J]. *Mol Endocrinol*, 2006, 20(2): 268-278.
- [30] BAEYENS N, BANDYOPADHYAY C, COON B G, et al. Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(3): 821-828.
- [31] 丁云录, 李驰坤, 欧喜燕, 等. 散结通脉方对ApoE<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化主动脉钙库操纵性钙通道信号分子及血清炎症因子的影响[J]. *吉林中医药*, 2020, 40(8): 1062-1066.
- [32] MA J L, LI H K. The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1082.

[收稿日期] 2021-12-01 [修回日期] 2022-09-07

[本文编辑] 李春德