

· 数据挖掘 ·

基于网络药理学研究瓜蒌-薤白药对抗高脂血症作用机制

钟华, 仇静文, 吴鸿飞*, 徐赫, 张鹏, 薛程姣, 贾鹏程
(安徽中医药大学药学院, 合肥230000)

[摘要] 目的:基于高脂血症大鼠模型和网络药理学技术分析瓜蒌-薤白药对抗高脂血症的作用机制。方法:通过瓜蒌-薤白药对低、中、高剂量(1, 2, 4 g·kg⁻¹·d⁻¹)预防性给药高脂血症大鼠,检测血脂和炎症因子水平。采用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)和文本挖掘筛选瓜蒌-薤白药对活性成分, Swiss Target Prediction, Similarity ensemble approach(SEA), DrugBank数据库筛选与活性成分对应的作用靶点;通过 Therapeutic Target Database(TTD), Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM), DrugBank 和 DisGeNET 数据库收集疾病靶点。整合交集活性成分的作用靶点和疾病靶点,并通过拓扑学参数筛选,获得瓜蒌-薤白药对抗高脂血症的主要候选靶点。通过 ClueGO 进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集, the Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID) 数据库进行基因本体(GO)功能富集分析。通过 Cytoscape 构建中药-成分-靶点网络模型、靶点-通路网络模型,并分析其串扰靶点和信号通路。**结果:**动物实验表明,瓜蒌-薤白药对预防性给药可明显降低高脂血症大鼠血清中总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,抑制白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达($P<0.05$, $P<0.01$)。亚油酸乙酯,香叶木素, α -菠菜甾醇等27个活性成分可能是“瓜蒌-薤白”药对主要药效成分,16个串扰靶点和10条信号通路可能是其主要药效靶点和通路;药对主要靶向载脂蛋白A1(APOA1),载脂蛋白A2(APOA2),载脂蛋白C3(APOC3),脂蛋白脂肪酶(LPL),低密度脂蛋白受体(LDLR)等串扰靶点影响胆固醇代谢、胆汁分泌、过氧化物酶体增殖物激活型受体(PPAR)信号通路调节脂质水平;靶向肿瘤坏死因子(TNF), IL-6, IL-1B, 丝裂原活化蛋白激酶1(MAPK1), C-C 基序趋化因子2(CCL2)等串扰靶点影响 TNF 信号通路, Toll 样受体信号通路, 白细胞介素-17(IL-17)信号通路, 缺氧诱导因子(HIF)信号通路调节炎症因子水平。DAVID 数据库进行 GO 富集分析, 表明药对主要通过炎症反应、脂质定位、储存和脂质代谢等生物学过程治疗高脂血症。**结论:**通过这些发现可预测瓜蒌-薤白药对干扰高脂血症的作用机制,为瓜蒌-薤白药对的物质基础和临床应用提供理论基础。

[关键词] 瓜蒌-薤白药对;高脂血症;血脂;炎症因子;网络药理学

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)18-0154-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201603

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200609.1414.005.html>

[网络出版日期] 2020-6-9 14:36

Mechanism of Action of Trichosanthis Fructus-Allii Macrostemonis Bulbus Herb Pairs Against Hyperlipidemia Based on Network Pharmacology

ZHONG Hua, QIU Jing-wen, WU Hong-fei*, XU He, ZHANG Peng, XUE Cheng-jiao, JIA Peng-cheng
(School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230000, China)

[Abstract] **Objective:** Based on the hyperlipidemia rat model and network pharmacology technology, the mechanism of action of Trichosanthis Fructus-Allii Macrostemonis Bulbus herb pairs against hyperlipidemia was analyzed. **Method:** The levels of blood lipids and inflammatory factors were measured through prophylactic administration of low, medium and high-dose Trichosanthis Fructus-Allii Macrostemonis Bulbus herb pairs in hyperlipidemia rats. The active ingredients of Trichosanthis Fructus-Allii Macrostemonis Bulbus herb pairs were

[收稿日期] 20191217(004)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81873038);2018年大学生创新创业训练计划项目(2018173)

[第一作者] 钟华, 硕士, 从事中药心血管药理学研究, E-mail: 2773000234@qq.com

[通信作者] * 吴鸿飞, 博士, 教授, 从事中药心血管药理学研究, E-mail: wuhongfei2009@126.com

screened out through Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and text mining. The targets of active ingredients screened through the Swiss Target Prediction, Similarity ensemble approach (SEA), DrugBank database. The disease targets were collected through Therapeutic Target Database (TTD), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), DrugBank, DisGeNET database. The targets of active ingredients and disease target were integrated, and screened through topological parameters to gain the main candidate targets of *Trichosanthis Fructus-Allii Macrostemonis Bulbus* herb pairs against hyperlipidemia. The Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis and the gene ontology (GO) functional enrichment analysis were conducted through ClueGO and Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID), respectively. The traditional Chinese medicine-chemical ingredient-target network model, and the target-pathway network model were constructed through Cytoscape, and their crosstalk target and signal pathway were analyzed. **Result:** Animal experiments showed that the prophylactic administration of *Trichosanthis Fructus-Allii Macrostemonis Bulbus* herb pairs significantly reduced the levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in serum of rats with hyperlipidemia, increased high-density lipoprotein (HDL-C) levels, and inhibited the expressions of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). According to the findings, 27 active ingredients, such as mandenol, diosmetin and α -spinasterol, might be the main active ingredients of *Trichosanthis Fructus-Allii Macrostemonis Bulbus* herb pairs, 16 crosstalk targets and 10 signal pathways might be the main therapeutic targets and pathways, main targeting apolipoprotein A1 (APOA1), apolipoprotein A2 (APOA2), apolipoprotein C3 (APOC3), lipoprotein lipase (LPL), low-density lipoprotein receptor (LDLR) and other crosstalk targets affected cholesterol metabolism, bile secretion, peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) signaling pathway in regulating the lipid level, targeting tumor necrosis factor (TNF), IL-6, interleukin-1 β (IL-1 β), mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1), C-C motif chemokine 2 (CCL2) and other crosstalk targets affected tumor necrosis factor (TNF) signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, interleukin-17 (IL-17) signaling pathway, and hypoxia inducible factor (HIF) signaling pathway in regulating the inflammatory factor level. The DAVID database for GO enrichment analysis showed that the hyperlipidemia was treated mainly through biological processes, such as inflammation, lipid localization, storage and lipid metabolism. **Conclusion:** These findings can predict the mechanism of action of *Trichosanthis Fructus-Allii Macrostemonis Bulbus* herb pairs against hyperlipidemia, and provide a theoretical basis for the material basis and clinical application of *Trichosanthis Fructus-Allii Macrostemonis Bulbus* herb pairs.

[Key words] *Trichosanthis Fructus-Allii Macrostemonis Bulbus* herb pairs; hyperlipidemia; blood lipid level; inflammatory factor; network pharmacology

瓜蒌-薤白药对载于《金匱要略》治疗胸痹的瓜蒌薤白白酒汤、瓜蒌薤白半夏汤等经典方剂中,是我国用于治疗胸痹证代表方剂中的重要药对^[1-2]。瓜蒌-薤白法度严谨,配伍巧妙,药少效宏,甘寒之瓜蒌和辛温之薤白合用可以起到辛温通阳、理气化痰的作用,对于胸阳不足、寒痰阻滞的胸痹有较好的疗效,现广泛用于治疗动脉粥样硬化、冠心病、心肌缺血等疾病^[2]。

高脂血症是指体内脂肪代谢或转运异常致使血浆中一种或多种脂质,主要表现为总胆固醇、甘油三酯高于正常水平的疾病,为上述众多心血管疾病主要致病因素之一^[3-5]。临床实践证明,“理气化痰”治法代表方瓜蒌-薤白方能够有效治疗高脂血症,但其具体的药理机制尚未阐明^[6]。

中药复方化学成分复杂,作用靶点及机制不甚清楚,系统地探索药对成分、靶点与通路间的关联性,显得尤为重要。网络药理学是一种从系统水平预测复方有效成分及疾病靶点,建立药物-成分-靶点-疾病的多层次网络,锁定药物与疾病相互关联的关键靶点,利用生物信息学方法,分析靶点对应通路的新方法^[7-11]。瓜蒌-薤白药对有着独特的疗效和广泛的临床应用前景,本研究使用网络药理学技术筛选出瓜蒌-薤白药对主要药效成分,通过构建主要成分作用靶点网络与高脂血症疾病相关靶点网络,

• 155 •

从而挖掘瓜蒌-薤白药对治疗高脂血症作用的关键靶点,并探究瓜蒌-薤白药对治疗高脂血症的相关通路和生物学途径,为其临床应用提供理论依据,初步诠释经典药对治疗高脂血症的科学内涵。

1 材料和方法

1.1 动物及分组 郑州市惠济区华兴实验动物养殖场提供 SPF 级雄性大鼠 30 只,动物合格证号 SCXK(豫)2019-0002,普通饲料适应性喂养 1 周至体质量 200~210 g,随机分为 5 组,分别为正常组、模型组、瓜蒌-薤白低、中、高剂量组,每组 6 只,每周称其体质量。所有动物实验均经安徽中医药大学实验动物伦理委员会批准。

1.2 试剂 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),总胆固醇(TC),甘油三酯(TG)试剂盒,大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为 20190312, 20190312, 20190312, 20190312, 20190315, 20190315)。

1.3 仪器 HH-1 型恒温水浴锅(北京海天友诚科技有限公司),FA1204B 型电子分析天平(上海精密科学仪器有限公司),ZHPW-250 型恒温振荡培养箱(天津市莱玻特瑞仪器设备有限公司),D-37520 型低温高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 股份公司),RE-52AA 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂),ReadMax 1500 型全波长酶标仪(美国 Thermo scientific 公司)。

1.4 瓜蒌-薤白药对的制备 瓜蒌(批号 181001),薤白(批号 190102)均购自北京同仁堂合肥药店,经安徽中医药大学金传山教授鉴定,均符合 2015 版《中国药典》。瓜蒌为葫芦科植物栝楼 *Trichosanthes kirilowii* 或双边栝楼 *Trichosanthes rosthornii* 的干燥成熟果实;薤白为百合科植物小根蒜 *Allium macrostemon* 或薤 *Allium chinense* 的干燥鳞茎。

瓜蒌与薤白以 2:1 的量混匀后,加入 5 倍量 50% 乙醇溶液在 70 °C 恒温水浴中回流浸提。2 h 后过滤得滤液,向药材中再加入等量的 50% 乙醇溶液,同条件下继续回流提取 2 h,合并 2 次滤液,利用旋转蒸发器浓缩至每 1 mL 含 1 g 生药(1 g·mL⁻¹)^[12]。

1.5 高脂血症大鼠模型的建立和给药 造模起始 1 周,对模型组、瓜蒌-薤白低、中、高剂量组一次性腹腔注射维生素 D₂(注射剂量按 70 万 U·kg⁻¹)^[13],再用高脂饲料(由 3% 胆固醇,0.5% 胆酸钠,0.2% 丙基硫氧嘧啶,5% 白糖,10% 猪油,81.3% 基础饲料制备而

成)^[14]连续喂养 6 周;正常组腹腔注射等容积生理盐水,普通饲料喂养。造模同时,药对低、中、高剂量组分别按照给药量 1, 2, 4 g·kg⁻¹·d⁻¹ 进行灌胃给药 6 周,正常组、模型组以等体积的生理盐水进行灌胃^[15]。

1.6 验证大鼠体内脂质和炎症因子水平及统计学分析 于动物末次给药后禁食不禁水 12 h,大鼠眼眶后静脉丛采血,4 °C 静置保存 3~4 h,3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,分离上清即为血清。按照试剂检测盒说明书检测各组 TC, TG, LDL-C, HDL-C, 炎症因子 IL-6, TNF- α 的含量。所有数据均采用 SPSS 23.0 统计软件分析,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用 *t* 检验进行统计分析,以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

1.7 活性成分的筛选 根据吸收、分布、代谢、排泄(ADME)的参数,输入“瓜蒌”“薤白”至 TCMSP 数据库(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.ph>,检索日期为 2019 年 4 月 21 日)中,以口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18 为标准筛选瓜蒌和薤白中的活性成分^[16-20],同时文本挖掘作为补充^[21-24]。

1.8 活性成分作用靶点的预测 将筛选出的活性成分输入 Zinc 网站(<http://zinc.docking.org/>),下载其 SMILES 格式文件后,上传至 Swiss Target Prediction (<http://swisstargetprediction.ch/>), Similarity ensemble approach(SEA, <http://sea.bksslabs.org/>) 和 DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>) 数据库进行靶点预测、取交集,再通过 Universal Protein (UniProt, <https://www.uniprot.org/>) 筛选人类(homo sapiens)靶蛋白。

1.9 疾病靶点的收集 输入“Hyperlipidemia”至 Therapeutic Target Database (TTD, <http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM, <http://www.omim.org/>) 和 DisGeNET (<http://www.disgenet.org/>) 数据库中,收集抗高脂血症成功或研究中的靶点。从 DrugBank 数据库中筛选仅食品药品监督管理局(FDA)批准的抗高脂血症药物,收集其具有药理作用的疾病靶点。收集的所有靶点定义为疾病靶点、取交集,再与瓜蒌-薤白药对活性成分预测靶点取交集。

1.10 网络构建与分析 为进一步探究瓜蒌-薤白药对的作用机制,通过 STRING (<https://string-db.org/>) 数据库构建药对治疗高脂血症潜在靶点的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,设置“Minimum required interaction score”为 0.7(高可信度)。通过

Cytoscape 3.6.0 构建中药-成分-靶点网络,计算网络拓扑参数连接度(degree),介度(betweenness)和紧密度(closeness)筛选主要候选靶点,Cytoscape 3.6.0 插件 Molecular Complex Detection(MCODE)聚类分析功能模块,构建中药-成分-靶点核心网络。

1.11 京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集和基因本体(GO)富集分析 将主要候选靶点进行KEGG通路富集和GO富集分析,进一步探究两个功能簇间靶点及非功能簇靶点与功能簇靶点间的相互作用。ClueGO进行KEGG通路富集($P < 0.05$),构建靶点-通路网络模型,其中节点(node)表示靶点,边缘(edge)表示靶点间相互关系,设置连接度值与节点大小成正比。运用the Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID, <https://david.ncifcrf.gov/>)数据库将瓜蒌-薤白药对主要候选靶点进行 $P < 0.05$ 的GO富集分析,包含生物过程(BP),分子功能(MF)和细胞组成

(CC)3个部分。利用ClueGO进行KEGG通路富集,构建靶点-通路网络模型。

2 结果

2.1 瓜蒌-薤白药对对高脂血症大鼠血脂水平的影响 与正常组大鼠比较,模型组大鼠体内TC,TG,LDL-C水平显著升高($P < 0.01$),HDL-C水平显著降低($P < 0.01$),表明高脂血症大鼠模型建立成功。与模型组大鼠比较,药对防治给药低剂量组大鼠体内TC,TG,LDL-C水平明显降低($P < 0.05, P < 0.01$),HDL-C水平显著升高($P < 0.01$);药对中剂量组大鼠体内TC,TG,LDL-C水平明显降低($P < 0.05, P < 0.01$),HDL-C水平显著升高($P < 0.01$);瓜蒌-薤白药对高剂量组大鼠体内TC,TG,LDL-C水平显著降低($P < 0.01$),HDL-C水平显著升高($P < 0.01$)。瓜蒌-薤白药对防治给药低、中、高剂量都能显著升高大鼠血清HDL-C水平,随着给药剂量的增加而增加,见表1。

表1 瓜蒌-薤白药对对高脂大鼠血脂含量的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Effect of Trichosanthis Fructus-Allii Macrostemonis Bulbus herb pairs on serum lipids in hyperlipidemia rats($\bar{x} \pm s, n=6$) mol·mL⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TC	TG	LDL-C	HDL-C
正常	-	1.97±0.24	0.61±0.08	0.62±0.06	0.75±0.05
模型	-	22.48±4.09 ²⁾	0.84±0.03 ²⁾	1.79±0.19 ²⁾	0.42±0.05 ²⁾
瓜蒌-薤白	1	14.22±2.83 ⁴⁾	0.79±0.03 ³⁾	1.39±0.12 ³⁾	0.59±0.06 ⁴⁾
	2	13.74±1.78 ⁴⁾	0.68±0.04 ⁴⁾	1.27±0.04 ³⁾	0.72±0.04 ⁴⁾
	4	13.34±3.31 ⁴⁾	0.67±0.05 ⁴⁾	0.88±0.08 ⁴⁾	0.74±0.03 ⁴⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ (表2同)。

2.2 瓜蒌-薤白药对对高脂大鼠炎症因子水平的影响 与正常组大鼠比较,模型组大鼠体内IL-6,TNF- α 水平显著升高($P < 0.01$)。与模型组大鼠比较,瓜蒌-薤白低、中、高剂量组大鼠的IL-6,TNF- α 水平显著降低($P < 0.01$),见表2。

表2 瓜蒌-薤白药对对高脂大鼠血清中IL-6,TNF- α 含量的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2 Effect of Trichosanthis Fructus-Allii Macrostemonis Bulbus herb pairs on IL-6, TNF- α in serum of hyperlipidemia rats($\bar{x} \pm s, n=6$) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	剂量/g·kg ⁻¹	IL-6	TNF- α
正常	-	9.73±0.38	8.79±0.29
模型	-	28.28±0.95 ²⁾	36.09±1.45 ²⁾
瓜蒌-薤白	1	23.55±0.33 ⁴⁾	27.04±1.52 ⁴⁾
	2	16.38±1.06 ⁴⁾	20.59±1.82 ⁴⁾
	4	10.88±0.44 ⁴⁾	17.25±0.80 ⁴⁾

2.3 活性成分的筛选 通过TCMSP数据库筛选出瓜蒌-薤白药对中22个活性成分,分别为亚油酸乙

酯,香叶木素, α -菠菜甾醇,羟基芫花素,24 α /R-豆甾-7烯醇,10 α -葫芦二烯醇,5-去氢栝楼萜二醇,7氧代二氢栝楼仁二醇,栝楼萜二醇-3-苯甲酸酯,亚麻酸乙酯,维生素E, β -谷甾醇乙酸酯,橙皮素,香豆酰酪胺, β -谷甾醇,柚皮素,*N*-顺式-阿魏酰酪胺,香豆酰酪胺,薤白苷E,前列腺素A₁,前列腺素B₁,槲皮素;文本挖掘出5个,分别是薤白苷A(macrostemonoside A),香叶木素-7-*O*- β -*D*-葡萄糖苷,栝楼仁二醇,瓜蒌酸,芹菜素(apigenin),TCMSP数据库包含前26个化合物的ADME参数,macrostemonoside e_qt表示薤白苷E的糖苷配基,见表3。

2.4 活性成分作用靶点的预测 将27个活性成分的SMILES信息分别通过Swiss Target Prediction,SEA和Drugbank数据库获得17382个瓜蒌-薤白药对活性成分的靶基因信息,分别是亚油酸乙酯(597),香叶木素(492), α -菠菜甾醇(1731),羟基芫

表3 TCMSP数据库中瓜蒌-薤白药对活性成分

Table 3 Active ingredients of Trichosanthis Fructus-Allii Macrostemonis Bulbus herb pairs from TCMSP database

MOL ID 系统号	活性成分	OB/%	DL	中药 来源
MOL001494	亚油酸乙酯(mandenol)	42.00	0.19	瓜蒌
MOL002881	香叶木素(diosmetin)	31.14	0.27	瓜蒌
MOL004355	α -菠菜甾醇(spinasterol)	42.98	0.76	瓜蒌
MOL005530	羟基芫花素(hydroxygenkwanin)	36.47	0.27	瓜蒌
MOL006756	24 α /R-豆甾-7烯醇(schottenol)	37.42	0.75	瓜蒌
MOL007165	10 α -葫芦二烯醇(10 α -cucurbita-5,24-diene-3 β -ol)	44.02	0.74	瓜蒌
MOL007171	5-去氢栝楼萜二醇(5-dehydrokarounidiol)	30.23	0.77	瓜蒌
MOL007172	7氧代二氢栝楼仁二醇(7-oxo-dihydrokaro-unidiol)	36.85	0.75	瓜蒌
MOL007175	栝楼萜二醇-3-苯甲酸酯(karounidiol 3-o-benzoate)	43.99	0.50	瓜蒌
MOL007179	亚麻酸乙酯(linolenic acid ethyl ester)	46.10	0.20	瓜蒌
MOL007180	维生素E(vitamin-E)	32.29	0.70	瓜蒌
MOL001973	β -谷甾醇乙酸酯(sitosteryl acetate)	40.39	0.85	薤白
MOL002341	橙皮素(hesperetin)	70.31	0.27	薤白
MOL000332	香豆酰酪胺(n-coumaroyltyramine)	85.63	0.20	薤白
MOL000358	β -谷甾醇(beta-sitosterol)	36.91	0.75	薤白
MOL004328	柚皮素(naringenin)	59.29	0.21	薤白
MOL000483	N-顺式-阿魏酰酪胺[(Z)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acrylamide]	118.35	0.26	薤白
MOL000631	香豆酰酪胺(coumaroyltyramine)	112.90	0.20	薤白
MOL007640	薤白苷E(macrostemonoside e_qt)	35.26	0.87	薤白
MOL007650	前列腺素A ₁ (PGA)	43.98	0.25	薤白
MOL007651	前列腺素B ₁ (prostaglandin B ₁)	40.21	0.25	薤白
MOL000098	槲皮素(querctin)	46.43	0.28	薤白
MOL007636	薤白苷A(macrostemonoside A)	9.09	0.05	薤白
MOL007174	香叶木素-7-O- β -D-葡萄糖苷(5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)]	28.08	0.82	瓜蒌
MOL007186	栝楼仁二醇(karounidiol)	26.26	0.77	瓜蒌
MOL007181	瓜蒌酸(punicic acid)	44.90	0.15	瓜蒌

花素(543),24 α /R-豆甾-7烯醇(1730),10 α -葫芦二烯醇(628),5-去氢栝楼萜二醇(653),7氧代二氢栝楼仁二醇(654),栝楼萜二醇-3-苯甲酸酯(654),亚麻酸乙酯(638),维生素E(717), β -谷甾醇乙酸酯(458),橙皮素(506),香豆酰酪胺(140), β -谷甾醇(498),柚皮素(446),N-顺式-阿魏酰酪胺(594),香豆酰酪胺(518),薤白苷E(485),前列腺素A₁(458),前列腺素B₁(518),槲皮素(489),薤白苷A(1447),香叶木素-7-O- β -D-葡萄糖苷(701),栝楼仁二醇(492),瓜蒌酸(455),芹菜素(140)。三个数据库取交集获得2563个瓜蒌-薤白药对活性成分的靶基因信息。

2.5 高脂血症疾病相关靶点的收集 从数据库TTD中获取1个高脂血症相关靶点,DrugBank中获取16个高脂血症相关靶点,OMIM中获取45个高脂血症相关靶点和DisGeNET中获得258个高脂血症相关靶点,见表4。取交集,共收集出271个高脂血症相关靶点,与2563个瓜蒌-薤白药对活性成分对应的蛋白靶点取交集,两者共有133个靶点。

2.6 网络构建与分析 通过STRING数据库构建高可信度PPI网络,包含120个节点和595个边缘,见图1。构建中药-成分-靶点网络,以拓扑特征值degree, betweenness和closeness高于中位值,筛选主要候选靶点以构建中药-成分-靶点核心网络。筛选

表4 高脂血症的相关靶点

Table 4 Related targets for hyperlipidemia

数据库	疾病靶点
TTD	CETP
DrugBank	HCAR2, HCAR3, QPRT, NNMT, PPARA, PCSK9, SLC6A2, SLC6A4, SLC6A3, MAOA, MAOB, NPY, HMGCR, GHRHR, SOAT1, NPC1L1
OMIM	APOE, TXNIP, APOA5, USF1, CD36, SREBF1, ADIPOQ, APOC1, APOC2, CXCL2, CCL3, CETP, TNFRSF1B, ALOX5, CCR2, SCAP, CLOCK, INSIG1, NMU, LYPLA1, RALBP1, JAK3, GP1BA, LDLR, INSIG2, PPARGC1B, SH2B, HCAR2, SEC61A1, TLR5, KDM3A, HSD11B1, LEPR, SELP, CYP24A1, LEP, ADD1, ALB, APOC3, LRP6, LMNA, PCSK9, NPC1L1, GPIHBP1, NR1H4
DisGeNET	HMG1, APOA5, USF1, APOA1, CD36, ADIPOQ, APOC1, APOA2, APOC4-APOC2, APOC2, CXCL2, CCL3, TNFRSF1B, NR1C1, PPARA, CCR2, SCAP, CLOCK, INSIG1, NMU, LYPLA1, RALBP1, JAK3, GP1BA, INSIG2, PPARGC1B, SH2B, SH2B1, HCAR2, SEC61A1, TLR5, KDM3A, HSD11B1, LEPR, SELP, CYP24A1, ADD1, ALB, APOC3, LRP6, LMNA, NPC1L1, GPIHBP1, NR1H4, APOE, NOS3, LIPC, APOB, LDLR, CETP, LPL, ABCG5, APC, ADRB2, ADRB3, LMX1B, NEIL1, GCG, IRS1, MTTP, LEP, F7, VCAM1, ABCA1, LCAT, RGN, APOBEC1, TGFB1, GFPT1, SMARCD1, KL, SERPINF2, SHC1, SLC27A1, SERPINC1, ABCB1, SDC1, CRP, PCSK9, NPHS1, DCAF17, G6PC, SLC37A4, MYO5A, AGL, GLA, ZMPSTE24, ACTN4, RAB27A, DGAT1, ABCG8, TFG, NPHS2, PYGL, CYP19A1, LDLRAP1, PPARG, EEF1A2, TNF, APRT, LPA, SLC01B1, MIR27B, SOAT1, MIR30C1, MIR30C2, NAMPT, CNBP, ASRGL1, ELF3, PLG, SLC2A4, PON1, SERPINE1, HIF1A, ACAT1, C5AR2, DISC1, FGF21, BAX, KLRK1, INPP5F, ADAMTS7, ANGPTL3, CNR1, ANGPTL4, TNFRSF12A, ACSL5, HDL3, CHDH, JPH3, AS3MT, WDHD1, TXNIP, CCR7, PLA2G7, CCR5, TNFRSF25, NR1I2, ZPR1, CHIT1, CEL, CDH13, GREB1, MVP, CD68, CD40, CASP1, CAD, C3, KIDINS220, MAGEE1, ADM, SERPINA13P, MIR107, MIR126, MIR143, MIR210, MIR24-1, ACHE, MIR29A, ACADSB, MIR33A, GGTL3, GGTL3, GGT2, GGTL3, NANOS3, AHR, ARSA, APOC2, CDCP1, FSD1, CDC73, APOA4, APOF, LPAL2, FSD1L, BUD13, DOCK7, HELZ2, ALOX5, AKR1B1, PLB1, KLRC4-KLRK1, YWHAZ, IL17A, GGT1, NEDD4, GALNT2, NOV, ACSL3, NT5E, OLR1, TNFRSF11B, OSM, PAEP, FABP2, SERPINB2, F5, PIK3C2G, PLA2G1B, F2, MYLK, GH1, IRF6, IL6, RPSA, IL1B, ID2, HSPG2, HP, LIPA, HMGCR, HFE, SERPIND1, GLB1, LRP1, LYZ, MMP3, MMP14, ESRRA, PLXNA1, EPHB2, SDC2, CYP7A1, CYP3A51P, CYP2D6, CYP2C9, SOD2, SREBF1, SREBF2, CYP2C19, TLR2, CPE, TRH, UCPI, CP, VEGFA, CYP27A1, CCL5, BCHE, DEFA3, PPBP, PRH1, PRH2, MAPK1, PTH, PTGS1, PTPRA, DECR1, ACE, REN, RPL10, SAA1, SAA3P, CCL2, VLDLR

出50个主要候选靶点,见表5。功能模块,即分子复合物,通过MCODE挖掘PPI网络中紧密联系的区域,可提供功能注释的另一个水平或根据模块的功能预测同一模块未知蛋白的功能。采用MCODE聚类分析和DAVID数据库进行通路和生物学过程富集分析($P<0.05$)发现3个主要的功能模块,代表性功能分别是“过氧化物酶体增殖物激活型受体

(PPAR)信号通路,胆固醇稳态,高密度脂蛋白合成”等调节脂质代谢水平的功能,“肿瘤坏死因子(TNF)信号通路, Toll样受体信号通路, NOD样受体信号通路, 缺氧诱导因子(HIF)信号通路, 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联激活, 蛋白激酶B信号”等调节炎症因子水平的功能,“调节炎症反应”。见图2。

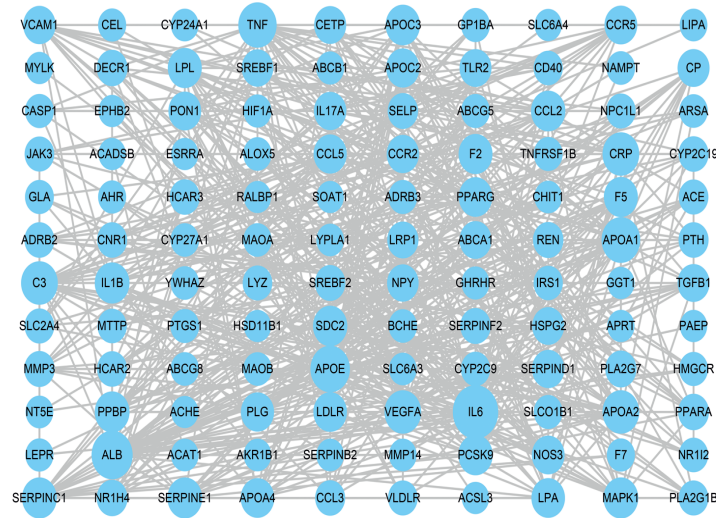
表5 主要候选靶点的拓扑特征值

Table 5 Topological eigenvalues of main candidate target

基因名	靶点名	连接度	介度	紧密度
IL-6	白细胞介素-6(interleukin-6)	55	0.023 570	0.611 570
PPARG	过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)	42	0.014 853	0.578 125
CRP	C反应蛋白(c-reactive protein)	48	0.014 680	0.589 641
C3	补体C3(complement c3)	50	0.011 904	0.596 774
LDLR	低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor)	41	0.011 898	0.571 429
CCL2	C-C基序趋化因子配体2(c-c motif chemokine 2)	43	0.011 183	0.575 875
VEGFA	血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A)	36	0.010 912	0.564 886
SERPINE1	纤溶酶原激活物抑制剂1(plasminogen activator inhibitor 1)	44	0.010 851	0.582 677
F2	凝血因子II(prothrombin)	41	0.010 649	0.571 429

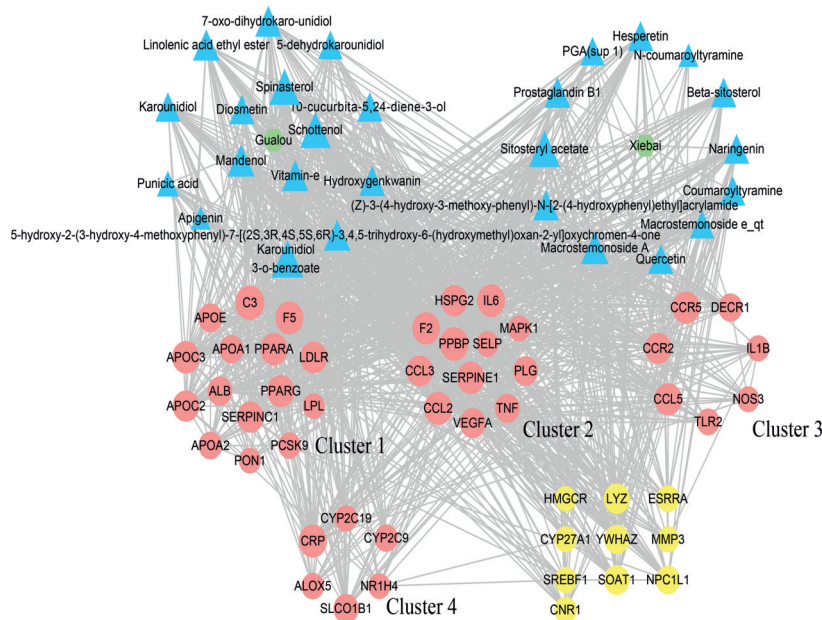
续表 5

基因名	靶点名	连接度	介度	紧密度
PPBP	血小板原蛋白(platelet basic protein)	46	0.010 429	0.589 641
APOC3	载脂蛋白 C3(apolipoprotein C3)	44	0.010 083	0.582 677
CCR5	C-C 基序趋化因子受体 5(c-c chemokine receptor type 5)	41	0.010 029	0.578 125
ALB	白蛋白(serum albumin)	40	0.008 098	0.571 429
APOC2	载脂蛋白 C2(apolipoprotein C2)	39	0.008 042	0.562 738
CCR2	C-C 基序趋化因子受体 2(c-c chemokine receptor type 2)	37	0.007 565	0.560 606
PPARA	过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α)	36	0.007 478	0.564 886
CYP27A1	细胞色素 P450 家族成员 27A1(sterol 26-hydroxylase)	16	0.007 366	0.524 823
TNF	肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)	35	0.007 257	0.564 886
NPC1L1	NPC1 样细胞内胆固醇转运蛋白 1(niemann-pick c1-like protein 1)	28	0.006 937	0.534 296
F5	凝血因子 V(coagulation factor V)	43	0.006 857	0.580 392
HSPG2	硫酸乙酰肝素蛋白聚糖 2(basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein)	36	0.006 691	0.564 886
NOS3	一氧化氮合酶 3(nitric oxide synthase)	20	0.006 277	0.532 374
CCL5	C-C 基序趋化因子配体 5(c-c motif chemokine 5)	39	0.006 060	0.567 050
SERPINC1	抗凝血酶 III(antithrombin-III)	39	0.006 056	0.562 738
LYZ	溶菌酶(lysozyme C)	32	0.005 884	0.554 307
YWHAZ	酪氨酸 3-单加氧酶/色氨酸 5-单加氧酶激活蛋白 zeta(14-3-3 protein zeta/delta)	28	0.005 698	0.538 182
SOAT1	甾醇 O-酰基转移酶 1(sterol O-acyltransferase 1)	27	0.005 633	0.546 125
SLCO1B1	溶质载体有机阴离子转运蛋白家庭成员 1B1(solute carrier organic anion transporter family member 1B1)	28	0.005 442	0.538 182
APOE	载脂蛋白 E(apolipoprotein E)	36	0.005 041	0.564 886
CYP2C19	细胞色素 P450 家族成员 2C19(cytochrome P450 2C19)	22	0.004 623	0.528 571
HMGCR	3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase)	15	0.004 587	0.517 483
PLG	纤溶酶原(plasminogen)	31	0.003 855	0.552 239
CCL3	C-C 基序趋化因子配体 3(c-c motif chemokine 3)	32	0.003 827	0.552 239
MAPK1	丝裂原活化的蛋白激酶 1(mitogen-activated protein kinase 1)	24	0.003 560	0.540 146
NR1H4	胆汁酸受体(bile acid receptor)	19	0.003 535	0.522 968
APOA1	载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1)	34	0.003 351	0.558 491
LPL	脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase)	22	0.003 245	0.532 374
DECRI	2,4-二乙酰辅酶 A 还原酶 1(2,4-dienoyl-CoA reductase)	25	0.003 230	0.538 182
CYP2C9	细胞色素 P450 家族成员 2C9(cytochrome P450 2C9)	22	0.002 793	0.536 232
SELP	P 选择素(p-selectin)	16	0.002 745	0.521 127
ALOX5	花生四烯酸 5-脂氧合酶(arachidonate 5-lipoxygenase)	18	0.002 678	0.519 298
CNR1	大麻素受体 1(cannabinoid receptor 1)	19	0.002 629	0.528 571
ESRRA	雌激素相关受体 α (estrogen-related receptor α)	17	0.001 996	0.524 823
TLR2	Toll 样受体 2(toll-like receptor 2)	20	0.001 938	0.532 374
MMP3	基质金属蛋白酶 3(stromelysin-1)	15	0.001 833	0.517 483
APOA2	载脂蛋白 A2(apolipoprotein A2)	29	0.001 753	0.548 148
PON1	对氧磷酯酶 1(serum paraoxonase/arylesterase 1)	20	0.001 740	0.530 466
IL-1B	白细胞介素-1 β (interleukin 1 beta)	21	0.001 706	0.526 690
SREBF1	固醇调控元件结合转录因子 1(sterol regulatory element-binding protein 1)	17	0.001 565	0.521 127
PCSK9	原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)	23	0.001 426	0.534 296



边代表节点间关系,节点的大小与节点的连接度值成正比
图 1 瓜蒌-薤白药对治疗高脂血症潜在靶点的 PPI 网络

Fig. 1 PPI network of *Trichosanthis Fructus-Allii Macrostemonis Bulbus* herb pairs in treatig potential targets of hyperlipidemia



绿色五边形节点为中药;蓝色三角形节点为活性成分;红色圆形节点为功能模块中的候选靶点;黄色圆形节点为非功能模块中的候选靶点;边代表节点间关系,节点的大小与节点的连接度值成正比

图 2 中药-成分-靶点核心网络

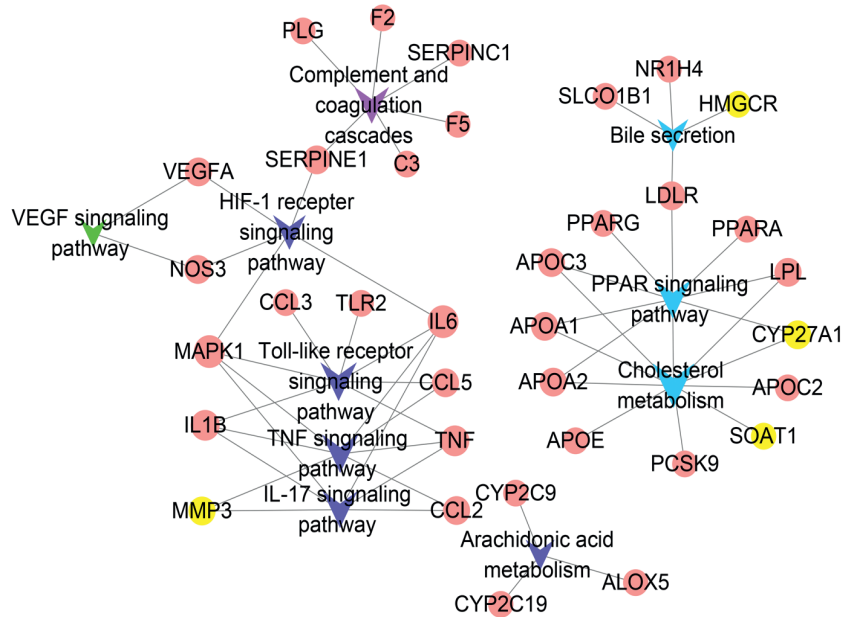
Fig. 2 Herb-ingredient-target core network

2.7 KEGG 通路分析和 GO 富集分析 利用 ClueGO 进行 KEGG 通路富集,构建靶点-通路网络, $P < 0.05$ 筛选出 16 个串扰靶点和 10 条信号通路,见图 3。串扰靶点是和 2 个以上的通路相关,起到桥梁作用的靶点^[16]。16 个串扰靶点如载脂蛋白 A1 (APOA1),载脂蛋白 C2 (APOC2),低密度脂蛋白受体 (LDLR),脂蛋白脂肪酶 (LPL),载脂蛋白 C3 (APOC3)分布在功能簇 1 区, TNF, IL-6, 白细胞介素-1 β (IL-1 β), 丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1),

C-C 基序趋化因子 2 (CCL2), C-C 基序趋化因子 3 (CCL3), C-C 基序趋化因子 5 (CCL5), Serpin 家庭 E 成员 1 (SERPINE1), 一氧化氮合酶 3 (NOS3), 血管内皮生长因子 A (VEGFA) 分布在功能簇 2 区; NOS3, 细胞色素 P450 家族成员 27A1 (CYP27A1) 分布在非功能簇区。其中串扰靶点 APOA1, 载脂蛋白 A2 (APOA2), APOC3, LPL, LDLR, CYP27A1 主要影响胆固醇代谢, 胆汁分泌, PPAR 信号通路调节脂质水平的通路; TNF, IL-6, IL-1 β , MAPK1, CCL2,

CCL3, CCL5, SERPINE1, NOS3, VEGFA 主要影响 TNF 信号通路, Toll 样受体信号通路, IL-17 信号通路, HIF 信号通路调节炎症因子水平的通路。非串扰靶点如载脂蛋白 E(APOE), 原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9 型(PCSK9), APOC2, HMG-CoA 还原酶(HMGCR), 过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPARA), 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ

(PPARG) 是脂质调节的重要靶点, 花生四烯酸 5-脂氧合酶(ALOX5), 细胞色素 P450 家族成员 2C19 (CYP2C19), 细胞色素 P450 家族成员 2C9 (CYP2C9) 主要通过花生四烯酸代谢调节炎症因子水平。由图 3 可知, 网络药理学揭示瓜蒌-薤白药对主要通过靶向串扰靶点, 调节脂质和炎症因子水平, 发挥治疗高脂血症作用。



红色圆形节点为功能模块靶点;黄色圆形节点为非功能模块靶点;三角形节点为通路,浅蓝色节点为脂质水平相关通路,深蓝色节点为炎症水平相关通路;边代表节点间关系,节点的大小与连接度值成正比

图3 主要候选靶点-通路网络

Fig. 3 Main candidate target-pathway network

通过 DAVID 数据库进行 GO 富集分析,根据 P 值大小筛选出前 20 个生物过程,分子功能和细胞组成,见图 4。除去 GO 富集的广泛途径后,瓜蒌-薤白药对治疗高脂血症涉及的生物过程主要包括炎症反应,脂质定位,脂质储存,脂质代谢过程,类固醇代谢过程等;涉及的分子功能主要包括脂蛋白受体结合,脂质结合,脂蛋白结合,类固醇结合,蛋白质-脂质复合物结合等;涉及的细胞组成主要包括乳糜微粒,血浆脂蛋白,蛋白质-脂质复合物,极低密度脂蛋白,富含甘油三酸酯的血浆脂蛋白。

3 讨论

瓜蒌-薤白药对是治疗心血管疾病的经典方剂中的重要药对,高脂血症是诱发冠心病,动脉粥样硬化,脂肪肝等疾病的危险因素之一。本研究利用高脂血症大鼠模型和网络药理学探究瓜蒌-薤白药对抗高脂血症的初步作用机制。

高密度脂蛋白,俗称“血管清道夫”,可运载周

围组织胆固醇,转化为胆汁酸或直接通过胆汁从肠道排除,促进胆固醇代谢。动物实验结果表明 HDL-C 含量随着瓜蒌-薤白药对预防性给药剂量的增加而增加,表明 HDL-C 以剂量依赖方式改善血脂水平^[25]。网络药理学结果表明含 APOA1, APOA2, APOE 等靶点的功能簇 1 通过“PPAR 信号通路,胆固醇稳态,高密度脂蛋白合成”功能发挥治疗高脂血症的作用。HDL 蛋白质部分主要由 APOA1, APOA2 组成,功能性 HDL 参与胆固醇逆向转运,抗氧化,抗炎症,内皮细胞修复和抗血栓形成等过程^[26]。

瓜蒌-薤白药对多个活性成分通过不同途径发挥治疗高脂血症的作用,瓜蒌药材中的亚油酸乙酯可降低血浆脂质水平^[27];瓜蒌酸有降低血脂,抗血栓等功效^[28];24 α /R-豆甾-7 烯醇和 α -菠菜甾醇等属于植物甾醇,植物甾醇可抑制胆固醇的吸收,促进胆固醇的降解代谢,抑制胆固醇的生化合成和较强

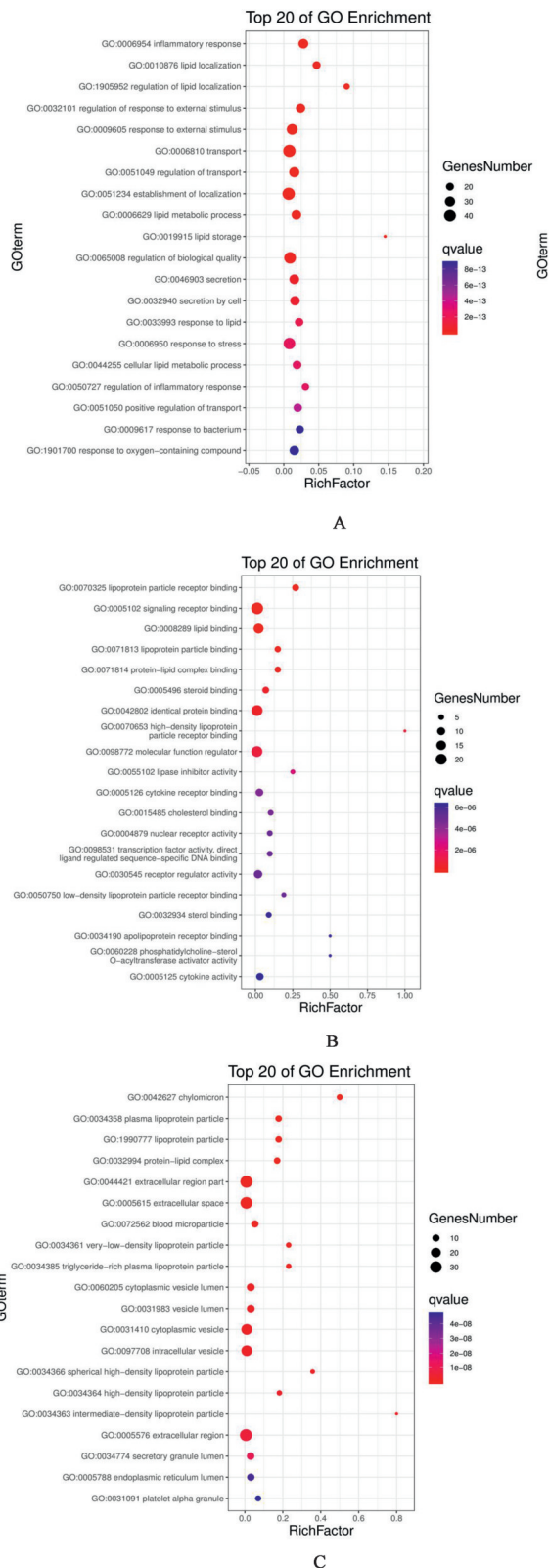


图 4 瓜蒌-薤白药对治疗高脂血症主要候选靶点 GO 富集分析(A) 生物过程, (B) 分子功能和 (C) 细胞组分

Fig. 4 Enriched gene ontology terms for (A) biological processes, (B) molecular functions and (C) cellular components of the main candidate target network from *Trichosanthis Fructus-Allii Macrostemonis Bulbus* herb pairs for treating hyperlipidemia

的抗炎作用。 α -菠菜甾醇可明显抑制前列腺素 E_2 (PGE_2), 缓激肽, 组胺, 5-羟色胺 (5-HT) 等炎症介质的致炎作用, 抑制白细胞游走^[29]; 香叶木素可降低促炎因子 IL-6 和 TNF- α 分泌^[30]; 羟基芫花素和芹菜素是两种天然的类黄酮化合物, 具有抗氧化, 免疫调节, 和抗炎的作用^[31]。香叶木素-7-O- β -D-葡萄糖苷具有较好的抗炎作用^[32]。栝楼仁二醇, 10 α -葫芦二烯醇等三萜类化合物对小鼠耳部炎症有一定抑制作用^[33]。薤白药材中的 β -谷甾醇也属于植物甾醇, 具有降低胆固醇水平和抗炎的作用^[34]。槲皮素具有降血脂作用, 经槲皮素治疗后, 可降低高脂血症大鼠 TC, TG, LDL 及游离脂肪酸 (FFA) 含量, 升高 HDL 含量至接近正常水平^[35]; 还能降低其血糖, 改善高血压, 高血糖合并高脂血症大鼠肾功能损伤的作用^[36]。薤白苷被认为是薤白最重要的功能成分之一, 薤白苷 A 可降低血脂水平^[37]。瓜蒌-薤白药对通过影响 PPAR 信号通路调节脂质水平, PPAR 信号通路可参与调控脂质与能量代谢, 脂肪细胞分化, 糖原异生等生化过程^[38]。调控 TNF 信号通路^[39], Toll 样受体信号通路^[40], IL-17 信号通路^[41], HIF 信号通路^[42], 花生四烯酸代谢^[43]与药物的抗炎作用密切相关, 药对靶向 IL-6, TNF 等靶点通过影响 TNF 信号通路, Toll 样受体信号通路, IL-17 信号通路, HIF 信号通路, 花生四烯酸代谢调节炎症因子水平。

网络药理学针对中药及中药复方物质基础不明, 作用机制不清的特点, 疾病复杂的生物网路的特性, 基于公开发表的数据及公共数据库为依据, 系统的考虑中药有效成分的相互作用, 构建网络预测模型预测药物靶点, 阐述分子机制。但存在由于数据不全, 产生假阴性结果的缺点, 需文本挖掘和实验佐证。本研究运用网络药理学分析方法阐述瓜蒌-薤白药对治疗高脂血症的作用机制, 为瓜蒌-薤白药对药效物质基础研究和临床应用提供理论基础。

[参考文献]

- [1] 梁伟, 何家振, 韩林涛, 等. 瓜蒌-薤白药对治疗胸痹作用机制的研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(2): 414-416.
- [2] 张仲景. 金匱要略方略[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1978: 27-28.
- [3] 张沛然, 郭改会. 高脂血症的发病机制及分类[J]. 中国临床医生, 2012, 40(3): 18-20.
- [4] AL-TAMIMI H, AL-DAWOOD A, AWAISSHESH S.

- Resveratrol mitigates hypercholesterolemia exacerbated hyperthermia in chronically heat-stressed rats[J]. *Vet World*, 2019, 12(2): 337-344.
- [5] 王宏, 江茜, 康利, 等. 基于微生物16S rDNA测序技术研究高脂血症豚鼠肠道菌群的变化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(10): 1011-1015.
- [6] ZHANG H M, TANG D L, TONG L, et al. Gualou xiebai banxia decoction inhibits NF-kappa B-dependent inflammation in myocardial ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 31(4): 338-343.
- [7] ZHANG B Y, ZHENG Y F, PANG X C, et al. Network Pharmacology-based Study of the Active Constituent of Chinese Medicinal Formulae for Antitumor Mechanism [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2018, 4(2): 43-53.
- [8] 李梢, 张博. 中药网络药理学: 理论、方法与应用[J]. *中国天然药物*, 2013, 11(2): 110-120.
- [9] ZHENG J, WU M, WANG H, et al. Network pharmacology to unveil the biological basis of health-strengthening herbal medicine in cancer treatment [J]. *Cancers*, 2018, 10(11): 461-484.
- [10] 赵帅, 吴东雪, 陈茜, 等. 基于网络药理学的豨莶草治疗缺血性脑卒中作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(13): 2727-2735.
- [11] 蒋跃平, 陈章义, 莫芳, 等. 基于网络药理学的莲子心中生物碱类成分发挥传统安神功效的药理机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(19): 4225-4233.
- [12] DING Y F, PENG Y R, LI J, et al. Gualou Xiebai Decoction prevents myocardial fibrosis by blocking TGF-beta/Smad signalling [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 65(9): 1373-1381.
- [13] 焦宏, 马建伟, 陈彦静, 等. 桂枝汤对高脂血症心肌缺血大鼠炎症细胞因子的影响[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(11): 1634-1637.
- [14] LI T B, ZHANG J J, LIU B, et al. Dysfunction of endothelial progenitor cells in hyperlipidemic rats involves the increase of NADPH oxidase derived reactive oxygen species production [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(5): 474-480.
- [15] YAN L L, ZHANG W Y, WEI X H, et al. Gualou Xiebai decoction, a traditional Chinese medicine, prevents cardiac reperfusion injury of hyperlipidemia rat via energy modulation [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 296-311.
- [16] YUE S J, LIU J, FENG W W, et al. System pharmacology-based dissection of the synergistic mechanism of Huangqi and Huanglian for diabetes mellitus [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 8: 694-711.
- [17] LI F, DUAN J, ZHAO M, et al. A network pharmacology approach to reveal the protective mechanism of *Salvia miltiorrhiza*-*Dalbergia odorifera* coupled-herbs on coronary heart disease [J]. *Sci Rep-Uk*, 2019, 9(1): 19343-19354.
- [18] ZHAO J, LV C, WU Q, et al. Computational systems pharmacology reveals an antiplatelet and neuroprotective mechanism of Deng-Zhan-Xi-Xin injection in the treatment of ischemic stroke [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 147: 104365-104413.
- [19] CHEN Z, WANG X, LI Y, et al. Comparative network pharmacology analysis of classical TCM prescriptions for chronic liver disease [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1353-1400.
- [20] HAO D, DANBIN W, MAOJUAN G, et al. Ethanol extracts of Danlou tablet attenuate atherosclerosis via inhibiting inflammation and promoting lipid effluent [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 146: 104306-104330.
- [21] 阮美丹, 曾祥法, 韩林涛, 等. 液质法测定瓜蒌-薤白药对活性成分槲皮素的含量[J]. *湖北中医药大学学报*, 2018, 20(5): 36-38.
- [22] LI C, ZHANG W Y, YU Y, et al. Discovery of the mechanisms and major bioactive compounds responsible for the protective effects of Gualou Xiebai Decoction on coronary heart disease by network pharmacology analysis [J]. *Phytomedicine*, 2019, 56: 261-268.
- [23] 孙晓业, 吴红华, 张鹏. 瓜蒌薤白类方的化学成分及药理活性研究进展[J]. *中国药房*, 2013, 24(11): 1044-1046.
- [24] 滕勇荣, 张永清. 瓜蒌化学成分研究进展[J]. *山东中医药大学学报*, 2011, 35(1): 85-86.
- [25] YANG Z, LIU G, YIN J, et al. The fucoidan A2 from the brown seaweed *Ascophyllum nodosum* lowers lipid by improving reverse cholesterol transport in C57BL/6J mice fed a high-fat diet [J]. *J Agr Food Chem*, 2019, 67(20): 5782-5791.
- [26] 陈国良, 刘立伟, 谢爽, 等. 高密度脂蛋白胆固醇代谢及其对冠心病影响的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2010, 31(3): 360-363.
- [27] 吴建良, 郝聪俐, 宋晓华, 等. 药用亚油酸乙酯的研制 [J]. *浙江化工*, 2004, 35(5): 5-14.
- [28] 万丽娟, 卢金清, 许俊洁, 等. 瓜蒌子化学成分和药理作用的研究进展[J]. *中国药房*, 2015, 26(31): 4440-4443.
- [29] 周重楚, 孙晓波, 刘建勇, 等. α -波菜甾醇的抗炎作用 [J]. *药学报*, 1985, 20(4): 257-261.
- [30] 杨蕾磊, 陈科力. 香叶木素的检测方法与生物活性及

- 其机制研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(10): 1426-1429.
- [31] 王毅. 羟基茺花素配伍芹菜素体外协同抗胶质瘤作用及其机制研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2014: 1-44.
- [32] 白庆云, 梁辉, 袁功文, 等. 香叶木素-7-*O*- β -*D*-葡萄糖苷的抗炎作用研究[J]. 药学学报, 2015, 37(12): 15-17.
- [33] 刘金娜, 温春秀, 刘铭, 等. 瓜蒌的化学成分和药理活性研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(5): 843-848.
- [34] 肖志彬, 贾韩学, 刘小雷. β -谷甾醇药理活性的研究现状[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(8): 66-68.
- [35] 程斌, 赵春宝, 张骥. 槲皮素对高脂血症大鼠的降脂作用[J]. 中外健康文摘, 2011, 8(21): 259-260.
- [36] 翟云鹏, 汪建云, 刘耀武, 等. 槲皮素对大鼠实验性高血压、高血糖合并高脂血症作用的研究[J]. 徐州医学院学报, 2012, 32(11): 719-724.
- [37] XIE W, ZHANG Y, WANG N, et al. Novel effects of macrostemonoside A, a compound from *Allium macrostemon* Bung, on hyperglycemia, hyperlipidemia, and visceral obesity in high-fat diet-fed C57BL/6 mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 599(1/3): 159-165.
- [38] 马柳安, 邱惠, 玲李荔, 等. miRNA 通过 PPAR 和 AMPK/SREBPs 信号通路调控脂质代谢[J]. 生命的化学, 2017, 37(6): 1017-1029.
- [39] DAI X, DING M, ZHANG W, et al. Anti-inflammatory effects of different elution fractions of Er-Miao-San on acute inflammation induced by carrageenan in rat paw tissue[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 7958-7965.
- [40] YANG Q, YU X J, SU Q, et al. Blockade of c-Src within the paraventricular nucleus attenuates inflammatory cytokines and oxidative stress in the mechanism of the TLR4 signal pathway in salt-induced hypertension [J]. *Neurosci Bull*, 2019, doi: 10.1007/s12264-019-00435-z.
- [41] MAO D, LI H, ZHANG L, et al. Bilobalide alleviates IL-17-induced inflammatory injury in ATDC5 cells by downregulation of microRNA-125a[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2019, 33(12): 1-7.
- [42] 杨梦思, 周娜, 王志钢, 等. 转录因子 HIF-1 α 及其信号通路在疾病发生中的作用研究进展[J]. 生物技术通报, 2016, 32(8): 8-13.
- [43] 陈艳敏. 分泌性中耳炎中耳积液花生四烯酸及其代谢产物和细菌学的研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2018.

[责任编辑 周冰冰]