

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-04-007

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

酸枣仁抗动脉粥样硬化的分子靶点及作用机制研究

邝彤东^{ab}, 周乐^a, 李慧娟^a, 吕运成^a

(桂林医学院 a.广西糖尿病系统医学重点实验室, b.广西药物分子发现与成药性优化重点实验室, 桂林 541199)

摘要 目的 结合网络药理学和分子对接方法分析酸枣仁抗动脉粥样硬化(AS)的有效成分、分子靶点及作用机制。方法 通过 TCMSP 数据库检索酸枣仁有效成分及作用靶点,利用 GeneCards、OMIM、TTD、pharmgKB、DrugBank 及 DisGeNET 等数据库筛选 AS 疾病相关靶点,取两者交集靶点进行蛋白互作网络(PPI)分析,获取关键靶点后进行通路富集分析,构建“酸枣仁有效成分—核心靶点—通路”网络。利用分子对接对酸枣仁核心有效成分与靶点进行验证。结果 共获得酸枣仁有效成分 9 个,核心靶点 268 个,GO 功能分析得到生物途径 2 180 条,KEGG 分析得到信号通路 159 条,其中与 AS 相关的信号通路主要有 PI3K/AKT、脂质和动脉粥样硬化、MAPK 等。分子对接结果显示,酸枣仁皂苷 A、齐墩果碱、酸枣仁环肽等有效成分与核心靶点 MAPK1、MAPK3、PIK3CA、PIK3CB、AKT1 存在较强的结合能力。结论 酸枣仁可能通过酸枣仁皂苷 A、齐墩果碱、酸枣仁环肽等有效成分,作用于 MAPK1、MAPK3、PIK3CA、PIK3CB、AKT1 等分子靶点,进而调控 PI3K/AKT、脂质与动脉粥样硬化、MAPK 等作用通路发挥抗 AS 的作用。

关键词: 酸枣仁;动脉粥样硬化;网络药理学;分子对接;作用机制

中图分类号:R285.5;R543.5

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2024)-04-0048-09

Discussion about the molecular targets and mechanism of *Ziziphus jujuba* in anti-atherosclerosis

KUANG Tongdong^{ab}, ZHOU Le^a, LI Huijuan^a, LYU Yuncheng^a

(a. Guangxi Key Laboratory of Diabetic Systems Medicine, b. Guangxi Key Laboratory of Drug Discovery and Optimization, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

Abstract Objective To analyze the active components, molecular targets, and mechanism of anti-atherosclerosis (AS) of *Ziziphus jujuba* by network pharmacology and molecular docking methods. **Methods** The active components of *Ziziphus jujuba* and their targets were identified by TCMSP database. Disease-related targets of AS were obtained from GeneCards, OMIM, TTD, pharmgKB, DrugBank and DisGeNET databases. The PPI network analysis was

基金项目: 国家自然科学基金项目(82160098);广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2023KY0511);广西药物分子发现与成药性优化重点实验室开放课题资助项目(GKLD00-2023-P10)。

第一作者: 邝彤东,博士,助理研究员,研究方向为天然药物化学与活性。

通信作者: 吕运成,anthony0723@163.com。

conducted by intersecting the two sets of targets to identify the key targets. Pathway enrichment analysis was performed to construct a network representing the "active components-core target-signal pathway" of *Ziziphus jujuba*. Finally, the core effective components and their targets were verified by molecular docking. **Results** A total of 9 active components and 268 common pharmacological targets were identified. GO analysis yielded 2 180 biological pathways, while KEGG analysis identified 159 signaling pathways. Among these, the AS-related pathways mainly involved PI3K/AKT, lipid and atherosclerosis, MAPK and so on. Molecular docking results demonstrated strong binding ability of active components such as Jujuboside A, Zizyphusine and Sanjoinine with core targets including MAPK1, MAPK3, PIK3CA, PIK3CB, and AKT1. **Conclusion** *Ziziphus jujuba* may play a role in the treatment of AS by acting on the molecular targets, including MAPK1, MAPK3, PIK3CA, PIK3CB, and AKT1, through active components such as Jujuboside A, Zizyphusine, and Sanjoinine. Furthermore, this regulation influences against AS related pathways associated with PI3K/AKT, lipids and atherosclerosis, MAPK, and so on.

Keywords: *Ziziphus jujuba*; atherosclerosis; network pharmacology; molecular docking; signaling pathways

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种发生于动脉血管内壁,以脂质代谢紊乱、炎症反应和氧化应激为典型特征的慢性代谢性疾病,AS晚期易导致血管狭窄、不稳定斑块破裂以及血栓形成,是诱发冠心病、心肌梗死和中风等心脑血管疾病的重要病理基础^[1]。AS致病机制和诱发因素复杂,通常涉及脂类代谢紊乱、内皮细胞损伤、慢性炎症、平滑肌细胞增殖和迁移等多个过程,易受到遗传、环境和生活方式等多种因素的影响^[2]。随着社会结构和生活方式的改变,AS导致的心脑血管疾病发病率正逐年升高且呈年轻化态势,严重危害人们的健康,有效防治AS已成为心血管疾病治疗的关键^[3]。目前,对AS的治疗大多采用他汀类药物进行脂质调节为主,虽然在一定程度上能够改善AS的临床症状,但极易引发肝损害、肌损害,增加患肿瘤风险^[4]。中药由于具有良好的治疗作用和广泛的生物活性而备受人们的关注,从传统中药中发现具有独特治疗作用的抗AS先导药物已成为研究热点。

酸枣仁是鼠李科枣属植物酸枣(*Ziziphus jujuba* Mill)的干燥成熟种子,最早记载于《神农本草经》,具有养心益肝、安神、敛汗、生津的功效,临床上多用于中枢神经系统疾病的治疗^[5-6]。但是,近年来药理研究发现酸枣仁不仅对神经系统疾病有治疗作用,对AS也具有良好的治疗效果^[7]。吴璟等^[8]研究结

果表明,酸枣仁总皂苷在降低高血脂症大鼠血清中总胆固醇和甘油三酯含量的同时,还可下调肝匀浆丙二醛(MDA)表达,提高超氧化物歧化酶(SOD)活性。吴玉兰等^[9]发现炮制后的酸枣仁总皂苷对降低血脂效果显著,可以有效加速脂蛋白的循环,降低胆固醇的黏附效应从而治疗高脂血症。此外,张玮等^[10]发现酸枣仁总皂苷具有活血化瘀的作用,可有效防止血小板黏附,促进高黏血液流动。然而,酸枣仁发挥抗AS作用的具体单体有效化学成分、分子靶点及作用机制至今仍不明确。

网络药理学基于“多成分、多靶点、多途径”的系统生物学理论,凭借其整体性和系统性优势,为探索中药整体防治疾病的有效成分、作用靶点和潜在作用机制等方面提供了积极的预测价值^[11]。此外,基于网络药理学预测结果并利用分子对接技术做进一步验证,可为深入研究中药的复杂药理活性作用机制提供依据^[12]。因此,本研究结合网络药理学和分子对接技术分析酸枣仁抗AS的有效成分、分子靶点及作用机制,为酸枣仁抗AS的临床应用及作用机制深入研究提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 酸枣仁有效成分及作用靶点的收集与筛选

通过TCMSP数据库筛选口服生物利用度(OB)≥

30%、类药性(DL) ≥ 0.18 的酸枣仁有效成分,利用 Swiss Target Prediction 数据库预测酸枣仁有效成分及作用靶点。通过 Uniprot 数据库将有效成分的靶点名称校准为官方名称,合并有效成分作用靶点并去除重复基因,最终获得酸枣仁有效成分作用靶点。

1.2 AS 靶点的收集与筛选

通过 GeneCards、OMIM、TTD、pharmgKB、DrugBank 及 DisGeNET 等数据库检索关键词“Arteriosclerosis”,设置物种为“*Homo sapiens*”,筛选 AS 相关靶点。

1.3 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建与核心靶点的筛选

通过 Venny 在线韦恩图获取酸枣仁有效成分作用靶点与 AS 的交集靶点,将交集靶点上传至 STRING 数据库,物种限定为“*Homo sapiens*”,设置最高置信度“highest confidence ≥ 0.9 ”,隐藏网络中断开连接的节点,获得酸枣仁抗 AS 的 PPI 信息并导入 Cytoscape 软件进行网络构建和可视化,对网络进行拓扑分析计算度值(Degree),筛选度值大于平均值的靶点为核心靶点^[4]。

1.4 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

采用微生信在线平台对酸枣仁抗 AS 的核心靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析,物种选择“*Human*”。GO 生物功能富集结果中分别筛选生物过程(BP)、细胞成分(CC)、分子功能(MF)的前 10 个条目进行可视化绘图,KEGG 通路富集结果中筛选出前 20 条信号通路进行可视化绘图。

1.5 酸枣仁“有效成分—核心靶点—作用通路”网络图

在 Cytoscape 软件中导入酸枣仁的有效成分、核心靶点及前 20 条信号通路相关信息,构建并分析“有效成分—核心靶点—作用通路”网络图,筛选出度值靠前的核心有效成分和分子靶点。

1.6 核心有效成分与分子靶点的分子对接

通过 TCMSP 数据库获得酸枣仁核心有效成分化学结构并进行能量最小化处理,将 PDB 数据库获

得的核心分子靶蛋白通过 Pymol 软件去除所有配体和水分子,利用 AutoDock Tools 软件进行分子对接,使用 Discovery Studio 软件对结果进行可视化。

2 结果

2.1 酸枣仁的有效成分

以 $OB \geq 30\%$ 及 $DL \geq 0.18$ 进行筛选,在 TCMSP 数据库中共获得 9 个酸枣仁有效成分,按 Degree 值大小排序,如表 1 所示。

表 1 酸枣仁有效成分信息

| 成分编码 | 成分名称 | 口服生物利用度 (OB)/% | 类药性 (DL) | 度值 (Degree) |
|-----------|----------------|----------------|----------|-------------|
| MOL001546 | Zizyphusine | 41.53 | 0.55 | 111 |
| MOL001539 | Sanjoinenine | 67.28 | 0.79 | 102 |
| MOL001527 | Jujuboside A | 34.96 | 0.62 | 100 |
| MOL001522 | (S)-Coclaurine | 42.35 | 0.24 | 67 |
| MOL000211 | Mairin | 55.38 | 0.78 | 55 |
| MOL001521 | Ceanothic acid | 33.41 | 0.77 | 46 |
| MOL001525 | Daucosterol | 36.91 | 0.75 | 46 |
| MOL001532 | Phytosterol | 36.91 | 0.75 | 43 |
| MOL001542 | Swertisin | 31.83 | 0.75 | 6 |

2.2 酸枣仁有效成分作用靶点及其网络图

通过 TCMSP 和 Swiss Target Prediction 数据库获得酸枣仁有效成分的作用靶点并与人类基因名进行匹配,删除重复值,共得到 357 个有效成分作用靶点,通过 Cytoscape 软件进行可视化分析,外圈的绿色棱形代表酸枣仁的 9 个有效成分,中间的蓝色矩形代表酸枣仁有效成分对应的 357 个作用靶点,如图 1 所示。按 Degree 值排序,酸枣仁有效成分对应靶点数较多的前三位分别是:齐墩果碱(Zizyphusine; 111)、酸枣仁环肽(Sanjoinenine; 102)、酸枣仁皂苷 A(Jujuboside A; 100),表明这 3 个有效成分与抗 AS 作用的关联度较高。

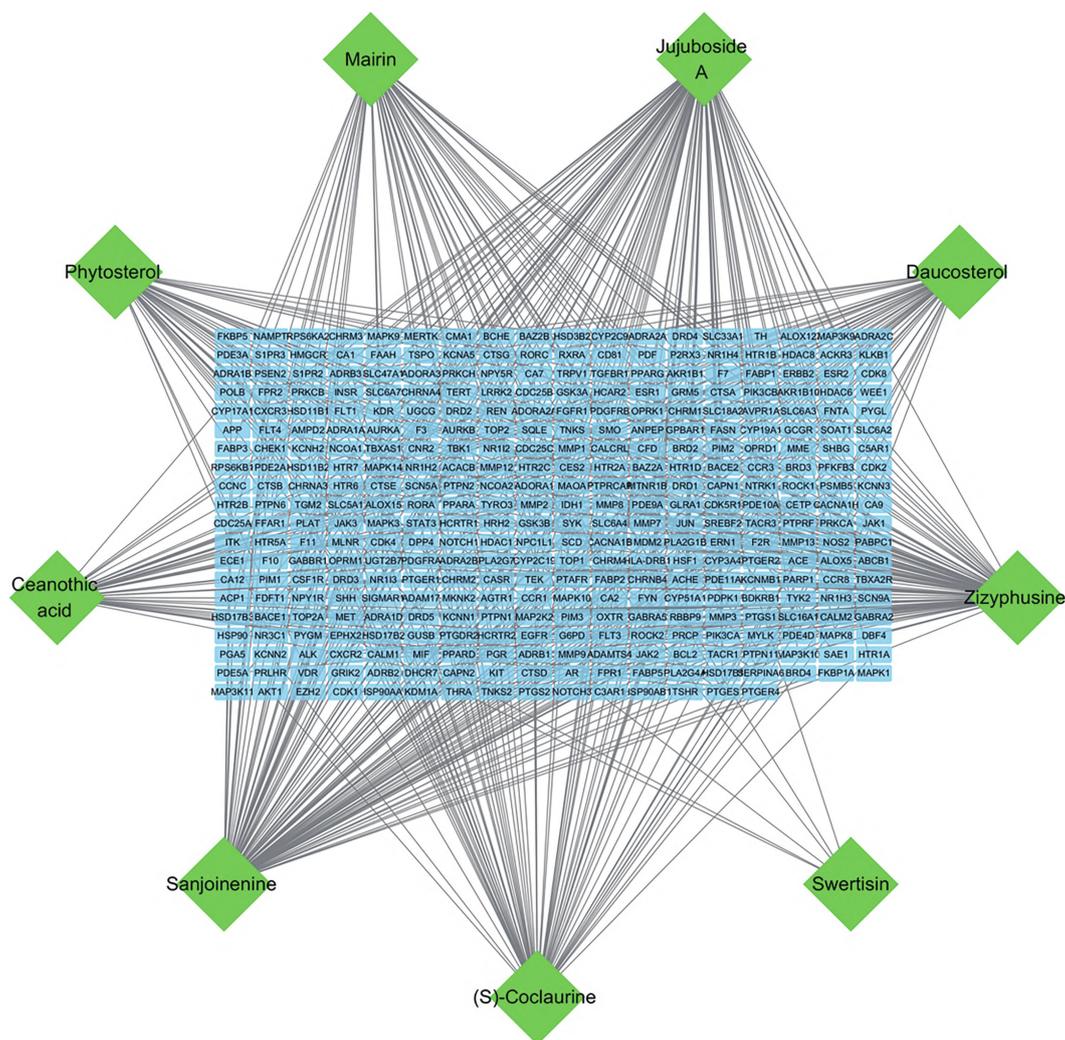


图 1 酸枣仁有效成分—靶点网络图

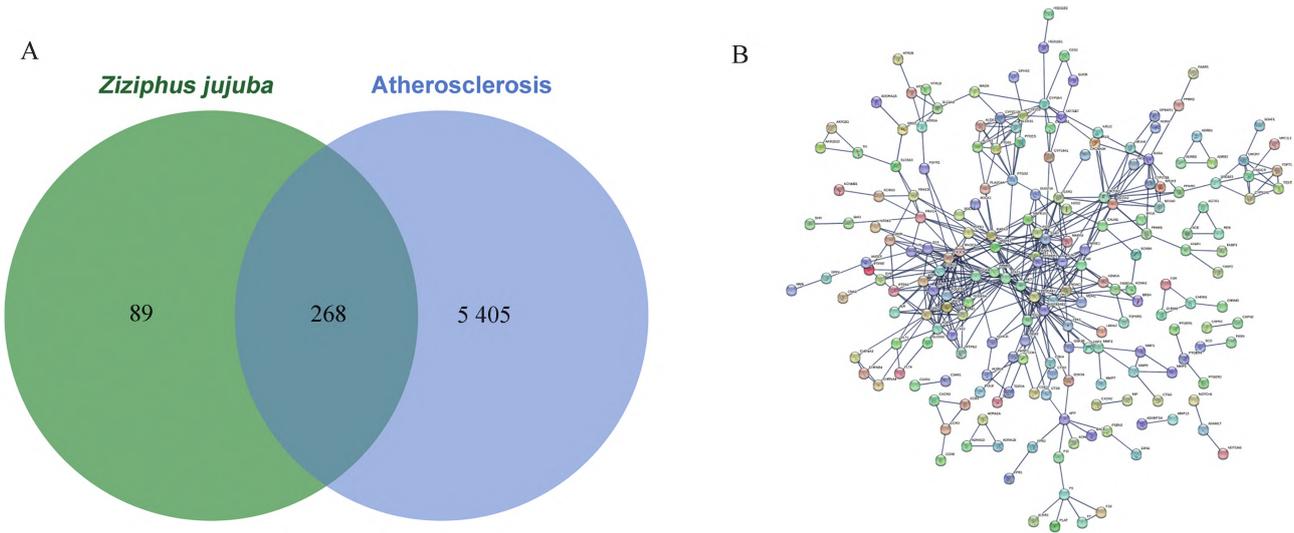
2.3 AS 靶点

经 GeneCards、OMIM、TTD、pharmgKB、DrugBank 数据库及 DisGeNET 数据库检索 AS 相关靶点。合并所得基因靶点并排除重复项,共收集到 5 673 个 AS 相关的靶点。

2.4 酸枣仁有效成分与 AS 交集靶点的 PPI 网络

利用 Venny 在线韦恩图制作网站,将酸枣仁有效成分的 357 个作用靶点与 AS 的 5 673 个疾病靶点取交集,重合区域即为酸枣仁有效成分与 AS 的交集

靶点,如图 2A 所示。采用 STRING 数据库对 268 个交集靶点进行 PPI 网络分析,结果表明,PPI 网络中含有 268 个节点,493 条边,平均节点度值为 3.69,如图 2B 所示。在网络中度值大的靶点在网络中起关键的作用,一般认为度值大于平均值的靶点对整个网络具有重要的意义^[4]。根据度值排序,筛选出 Degree 值 ≥ 6 的节点蛋白共 56 个,这些分子靶点处于 PPI 的核心位置,提示可能是酸枣仁抗 AS 的核心靶点。



注:A.重合区域为酸枣仁与 AS 的交集靶点;B.酸枣仁与 AS 交集靶点的 PPI 网络。

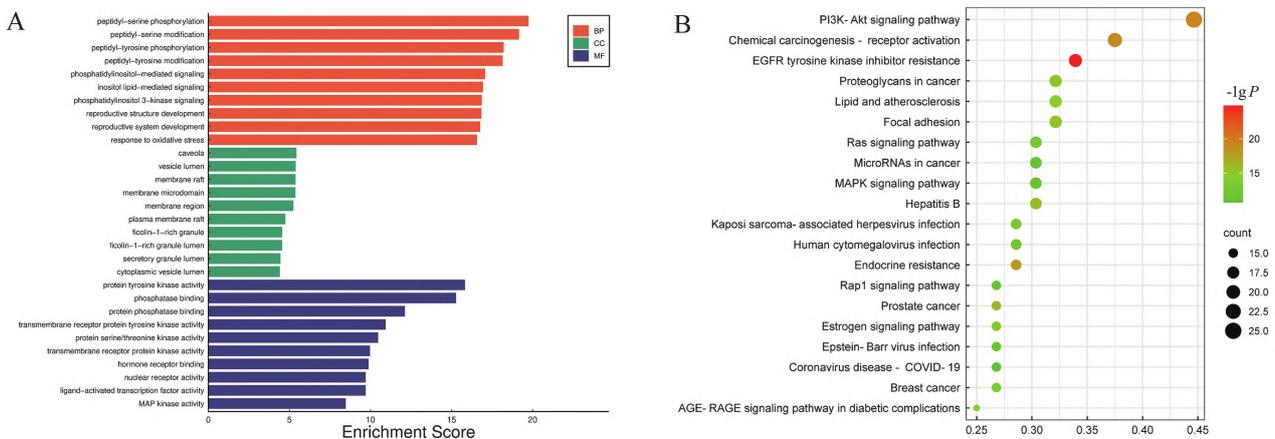
图 2 酸枣仁与 AS 的交集靶点与 PPI 网络

2.5 酸枣仁核心靶点的 GO 功能和 KEGG 富集分析

将 56 个核心交集靶点导入微生物在线绘图工具进行 GO 功能和 KEGG 富集分析。GO 功能富集分析得到生物过程 (BP) 1 974 条、细胞组成 (CC) 68 条、分子功能 (MF) 138 条,其中前 10 个 BP、MF、CC 条目,如图 3A 所示。结果表明,酸枣仁抗 AS 的潜在靶点与肽基磷酸化修饰、肌醇脂质介导的信号、磷脂酰肌醇 3-激酶信号传导等生物过程有关;与细胞囊腔、细胞膜膜筏、细胞膜微结构域、细胞膜区域等细

胞组成有关;与蛋白酪氨酸激酶活性、磷酸激酶结合蛋白、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性等分子功能有关。

KEGG 通路富集分析共得出 159 条信号通路,其中前 20 条信号通路去除不相关的广谱通路,与 AS 相关的信号通路主要涉及 PI3K-Akt 信号通路、脂质与动脉粥样硬化、MAPK 信号通路等,如图 3B 所示。这表明酸枣仁可能通过调节脂质代谢和炎症反应发挥抗 AS 的作用。



注:A.酸枣仁与 AS 核心靶点的 GO 功能分析得出前 10 个 BP、MF、CC 条目;B.KEGG 通路富集分析得出的前 20 条信号通路。

图 3 酸枣仁抗 AS 核心靶点的 GO 功能富集分析和 KEGG 前 20 条信号通路富集分析

2.6 酸枣仁有效成分—核心靶点—信号通路网络

利用 Cytoscape 软件构建酸枣仁有效成分—核心靶点—前 20 条信号通路网络图,如图 4 所示。节点分别代表有效成分、核心靶点及信号通路,边表示它们之间的相互作用关系。红色倒三角形代表酸枣仁有效成分,橘黄色矩形表示核心靶点,蓝色圆形表明信号通路。从化合物角度分析,每个化合物平均与 8 个靶点相互作用,根据 Degree 值排名前 3 的有效成分是酸枣仁皂苷 A、齐墩果碱、酸枣仁环肽,这

些可能是酸枣仁抗 AS 的主要药效物质成分。从靶点角度分析,根据 Degree 值排名前 5 位的核心靶点是 MAPK1、MAPK3、PIK3CA、PIK3CB、AKT1, Degree 值均大于 19。从通路角度分析,每条通路上平均有 17 个靶点,去除不相关的广谱通路,PI3K-Akt 信号通路、脂质与动脉粥样硬化、MAPK 等信号通路可能是酸枣仁抗 AS 的主要作用通路。由此可见,酸枣仁可以通过多成分、多靶点、多信号通路发挥抗 AS 的作用。

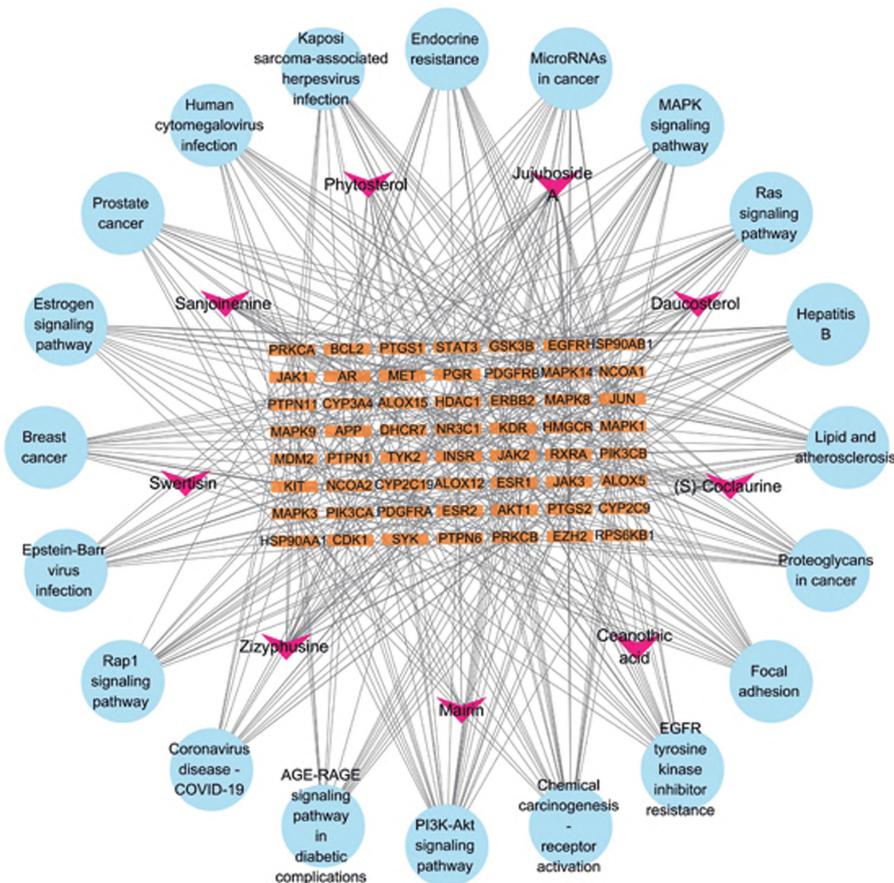


图 4 酸枣仁有效成分—核心靶点—信号通路网络图

2.7 分子对接

根据酸枣仁抗 AS 互作网络图筛选出排名前 3 的有效核心成分(Jujuboside A、Zizyphusine 和 Sanjoineine)和关键靶点 (MAPK1、MAPK3、PIK3CA、PIK3CB 和 AKT1)进行对接分子对接验证。对接分数结果如表

2 所示,选取各核心成分与关键靶点蛋白间对接得分最高的构象进行可视化展示,如图 5 所示。结果表明,所有化合物与蛋白对接的结合能均小于 -5 kcal/mol,表明各核心成分与靶点的结合作用良好^[13]。

表 2 有效核心成分与关键靶点蛋白结合能

| 有效核心成分 | 结合能/(kcal/mol) | | | | |
|--------------|----------------|-------|--------|--------|--------|
| | MAPK1 | MAPK3 | PIK3CA | PIK3CB | AKT1 |
| Jujuboside A | -8.56 | -8.09 | -8.72 | -8.14 | -10.48 |
| Zizyphusine | -6.61 | -5.38 | -7.30 | -5.63 | -6.46 |
| Sanjoineine | -7.52 | -7.25 | -8.63 | -6.92 | -8.76 |

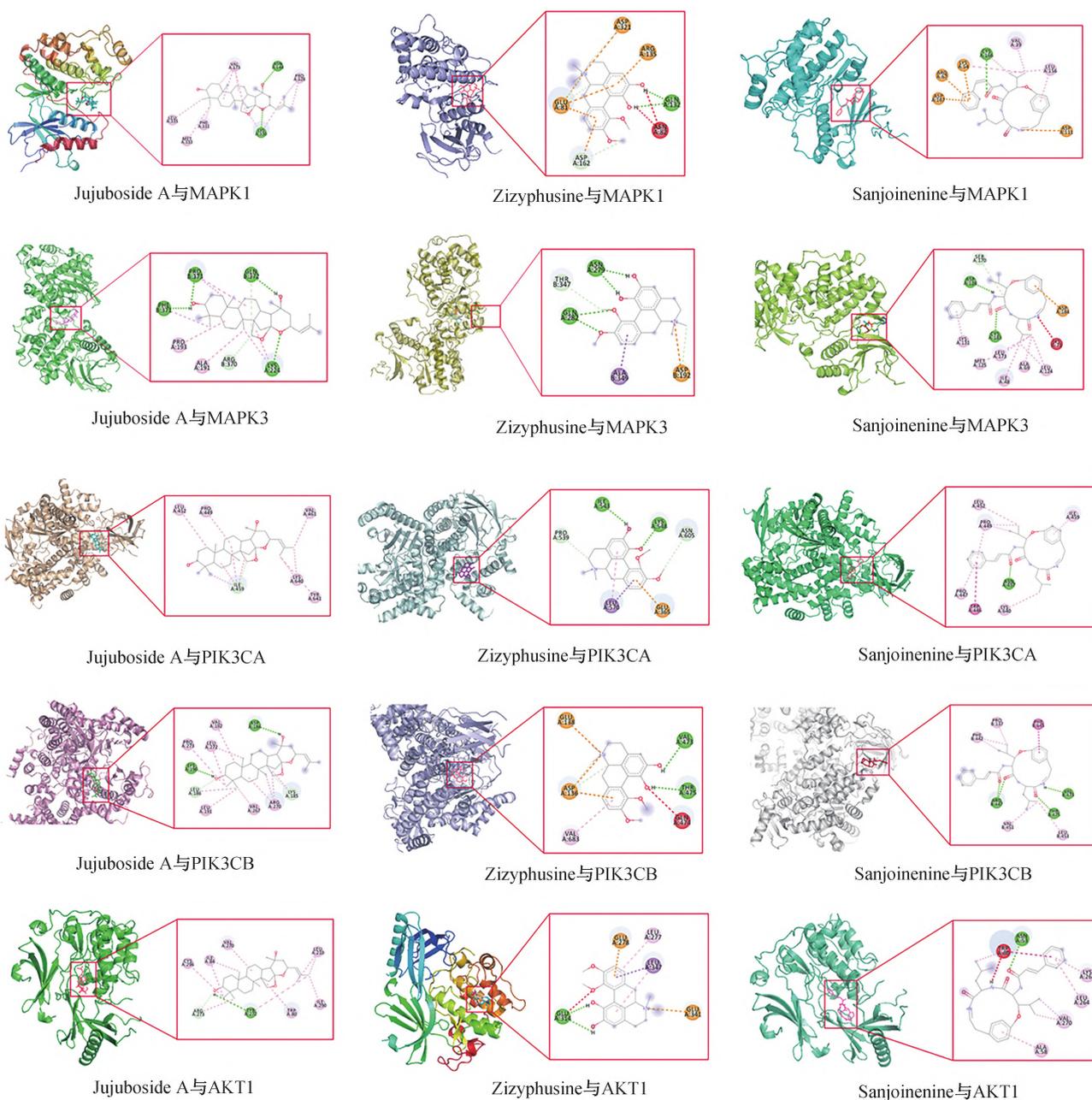


图 5 有效核心成分与关键靶点的分子对接

3 讨论

AS 是导致心脑血管疾病的重要病理因素之一。

近年来,由 AS 引发心血管疾病的发病率和致残率一直居高不下,有效的预防和治疗 AS 已成为心血管疾

病防治的关键。中药具有“多成分—多靶点—多通路”的整体调控效应,通过网络药理学方法构建“药物—靶点—疾病”关系,可为中药抗AS的作用机制研究提供参考。因此,本研究采用网络药理学结合分子对接的方法系统的探究酸枣仁抗AS的有效单体成分、分子靶点及作用机制,为酸枣仁抗AS的临床应用及先导药物开发提供一定的科学依据。

本研究共筛选出9个酸枣仁有效化学成分,357个有效成分的作用靶点,以及5 673个动脉粥样硬化相关靶点,获得二者的交集靶点268个,通过PPI网络和网络拓扑分析筛选出酸枣仁抗AS的潜在核心靶点56个。GO功能分析得到1 974条生物过程、68条细胞及138条分子功能组成。KEGG通路富集分析得出159条信号通路,可见酸枣仁治疗AS具有多成分、多靶点、多通路的特点。

基于酸枣仁的“有效单体成分—核心靶点—信号通路”网络,根据Degree值筛选出酸枣仁抗AS的排名前三的有效成分,分别为酸枣仁皂苷A、齐墩果碱、酸枣仁环肽。目前,这3个有效成分的药理研究多关注镇静安神和抗肿瘤方面,而对抗AS作用,仅有酸枣仁皂苷A有过相关研究报道。例如,杨雪等^[14]研究发现,酸枣仁皂苷A可通过抑制心肌细胞凋亡、改善心肌功能,进而发挥抗AS作用。邓伟等^[15]研究结果表明,酸枣仁皂苷A具有改善AS的作用主要是通过阻滞心肌细胞L-型钙离子通道产生的。黄宜生等^[16]研究发现,酸枣仁皂苷A能上调Bcl-2和下调Bax表达而发挥抗AS的效果。然而,对酸枣仁中的其他单体成分是否具有抗AS作用仍不清楚,本研究采用网络药理学的方法,成功筛选出酸枣仁抗AS的主要有效成分:酸枣仁皂苷A、齐墩果碱、酸枣仁环肽,为进一步揭示酸枣仁抗AS的药效物质和作用机制奠定了理论基础。

本研究通过网络药理学发现,MAPK1、MAPK3、PIK3CA、PIK3CB、AKT1是酸枣仁抗AS排名前五位的关键核心靶点。MAPK是重要信号传递者,MAPK1和MAPK3作为丝裂原活化蛋白激酶主要成员,近年来研究^[17-19]成果表明,MAPK家族对AS的发生发展具有重要的影响;PIK3CA和PIK3CB是P13K酶的亚基,而P13K参与的P13K-AKT-mTOR

通路可激活氧化应激反应,促进斑块细胞自噬;AKT1作为一种信号蛋白,主要负责蛋白质磷酸化激活,调控细胞凋亡和葡萄糖代谢等过程,在巨噬细胞存活和凋亡中起重要的作用,对AS的发生发展具有重要的意义。由此可知,MAPK1、MAPK3、PIK3CA、PIK3CB、AKT1可作为后续酸枣仁抗AS的实验验证作用靶点。

通过GO生物过程分析发现,酸枣仁主要富集在细胞因子活性调节、平滑肌细胞增殖和调控氧化应激反应等方面,表明酸枣仁可能通过抑制细胞因子活性和氧化应激,调控脂质代谢和炎症反应,并通过抑制上皮细胞与血管平滑肌细胞的增殖与迁移等达到抗AS的作用。通过对KEGG结果分析发现,与AS相关的通路主要富集在PI3K-Akt信号通路、脂质与动脉粥样硬化通路、MAPK信号通路等。PI3K-Akt通路在细胞转录、翻译、增殖等过程中发挥重要的作用,可介导巨噬细胞M1和M2间的极化和凋亡从而调控AS的病理生理过程^[20]。脂质与动脉粥样硬化通路主要涉及磷酸肌醇3-激、c-Jun N端激酶和胞外信号调节激酶通路^[21]。通过上调PI3K/Akt信号通路,下调Toll样受体4(TLR4)的表达,抑制泡沫细胞形成,进而防止AS不稳定斑块生成^[22]。下调ERK1/2和JNK通路则可改善肝脂肪变性,调节肝脏脂质代谢并缓解AS发生发展^[23]。MAPK信号通路是细胞增殖、分化、凋亡及应激反应的关键信号通路,MAPK信号通路级联反应参与动脉粥样硬化的多种发生发展机制^[24]。由此可见,酸枣仁可能通过调控PI3K/Akt信号通路、脂质和动脉粥样硬化通路、MAPK通路等进而发挥抗AS作用。

4 结论

本研究发现,酸枣仁可能通过酸枣仁皂苷A、齐墩果碱、酸枣仁环肽等活性成分,作用于MAPK1、MAPK3、PIK3CA、PIK3CB、AKT1等多个分子靶点,进而调控PI3K/AKT、脂质与AS、MAPK等作用通路干预AS发生发展进程,发挥抗AS的作用,并通过分子对接验证了关键有效成分和核心靶点间的作用。本研究为酸枣仁抗AS的临床应用和先导药物开发提供了一定的科学依据,但通过网络药理学及分子

对接研究得到的仅是预测性结果,酸枣仁及其有效成分防治AS的具体作用机制仍需通过实验研究进一步验证。

参考文献

- [1] CHYU K Y, DIMAYUGA P C, SHAH P K. Immunogenetics of atherosclerosis-link between lipids, immunity, and genes[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(10):53.
- [2] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2021, 592(7855):524-533.
- [3] 睢世聪, 邹旭峰, 王元红, 等. 基于TLR-2/4-IRF3信号通路研究四逆汤抗动脉粥样硬化的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(11):5470-5474.
- [4] 李富利, 张爱文, 巨名飞. 基于网络药理学探讨罗布麻叶抗动脉粥样硬化的作用机制[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(12):1709-1717.
- [5] 孙星衍, 孙冯翼. *神农本草经*[M]. 北京:商务印书馆, 1995.
- [6] 国家药典委员会. *中华人民共和国药典*[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:268.
- [7] 刘志梅, 徐颖娟, 李巍. 可用于保健食品中药酸枣仁的药理活性研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2017(3):152-154.
- [8] 吴璟, 陈健茂, 杨卫东, 等. 酸枣仁脂肪油提取物对大鼠血脂及SOD、CAT活性的影响[J]. *宁夏医学院学报*, 2007, 29(1):19-20.
- [9] 吴玉兰. 酸枣仁炮制品中总皂苷对高脂血症大鼠实验动物模型的影响[J]. *江苏中医药*, 2004, 36(5):55-57.
- [10] 张玮, 袁秉祥, 于晓江. 酸枣仁总皂苷对大鼠血液流变学及体外血栓的影响[J]. *陕西中医*, 2005, 26(7):723-725.
- [11] NOGALES C, MAMDOUH Z M, LIST M, et al. Network pharmacology:curing causal mechanisms instead of treating symptoms[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(2):136-150.
- [12] 周映伽, 刘佳铭, 刘滨, 等. 基于生物信息学、分子对接与细胞实验探究C5orf46高表达在胃癌中的意义及潜在的中药干预[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(9):2368-2378.
- [13] 曲彤, 刘小妹, 李宁, 等. 网络药理学结合实验验证研究冯了性风湿跌打药酒治疗类风湿关节炎的作用机制研究[J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(11):2679-2689.
- [14] 杨雪, 郝二伟, 张帆, 等. 种子类中药及其活性成分改善动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. *中国药房*, 2020, 31(7):884-889.
- [15] 邓伟, 唐其柱, 李欣, 等. 酸枣仁皂苷A对大鼠心室肌细胞L-型钙通道的影响[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2009, 30(3):299-302.
- [16] 黄宜生, 贾钰华, 孙学刚, 等. 酸枣仁皂苷A对缺血再灌注损伤大鼠心律失常及Bcl-2、Bax表达的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2011, 22(1):51-54.
- [17] REUSTLE A, TORZEWSKI M. Role of p38 MAPK in atherosclerosis and aortic valve sclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12):3761.
- [18] ALYAHYA A M, AL-MASRI A, HERSI A, et al. The effects of progranulin in a rat model of acute myocardial ischemia/reperfusion are mediated by activation of the P13K/akt signaling pathway[J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2019, 25:229-237.
- [19] LINTON M F, BABAEV V R, HUANG J S, et al. Macrophage apoptosis and efferocytosis in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Circ J*, 2016, 80(11):2259-2268.
- [20] SAAHENE R O, AGBO E, BARNES P, et al. A review: mechanism of *Phyllanthus urinaria* in cancers-NF- κ B, P13K/AKT, and MAPKs signaling activation[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:4514342.
- [21] WEI F Z, SONG Y T, GONG A M, et al. Investigating the molecular mechanism of Xijiao Dihuang Decoction for the treatment of SLE based on network pharmacology and molecular docking analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022:5882346.
- [22] ZHENG Y F, LV P, HUANG J, et al. GYY4137 exhibits anti-atherosclerosis effect in apolipoprotein E(-/-) mice via PI3K/Akt and TLR4 signalling[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(7):1231-1239.
- [23] CUI H P, LIN Y X, XIE L D, et al. Urantide decreases hepatic steatosis in rats with experimental atherosclerosis via the MAPK/Erk/JNK pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4):284.
- [24] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3):1997-2007.

[收稿日期:2023-12-18]

[责任编辑:桂根浩 英文编辑:张勇]