

本文引用: 罗才, 吴林栩, 朱星霖, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨巴戟天抗动脉粥样硬化的靶点及信号通路[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(8): 654-662. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.08.002.

· 实验研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-08-0654-09

基于网络药理学和分子对接探讨巴戟天抗动脉粥样硬化的靶点及信号通路

罗才, 吴林栩, 朱星霖, 揭伟, 郭峻莉

(海南医学院第一附属医院海南省热带心血管病研究重点实验室, 海南省海口市 571199)

[摘要] **[目的]** 应用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)及小分子药物靶点预测在线平台(Swiss Target Prediction)和疾病基因组数据库,结合分子对接技术,预测巴戟天抗动脉粥样硬化(As)的靶点及信号通路。**[方法]** 通过中药网络药理学数据库及小分子药物靶点预测在线平台挖掘巴戟天的有效成分及其所对应的靶点,利用 GeneCards、OMIM、Disgenet、UniProt 收集并筛选 As 相关的疾病基因靶点,获取交集基因,将其导入 String 11.5 数据库中,构建疾病-药物蛋白互作分析(String-PPI)网络图,利用 Cytoscape 3.9.1 软件对关键靶点网络进行可视化;此外,运用 Metascape 网络在线平台进行 GO、KEGG 富集挖掘出其抗 As 的分子靶点,并通过 KEGG 数据库绘制通路图。最后,使用 Autodock vina 1.1.2 软件对核心化合物及核心靶点基因进行分子对接验证。**[结果]** 通过以上数据库共收集得到包括 β -谷甾醇和蒽醌在内的 17 个有效药物化合物、73 个核心靶点和 1 450 个关键疾病基因;取交集后得到巴戟天治疗 As 的 35 个核心基因;经 String-PPI 得到基因间有相互作用的 SRC、PGTS2、TGF β 1、REN、ESR1、CASP3 等 32 个基因;KEGG 富集到 75 条信号通路,涉及脂质-动脉粥样硬化、晚期糖基化终末产物及受体、PI3K-Akt 信号通路等相关通路;其中脂质-动脉粥样硬化通路主要涉及 SRC、BCL2、BAX、CASP3、GSK3B、RXRA 等 6 个靶基因。分子对接结果显示,巴戟天的主要化学成分与核心基因之间有较强的结合活性。**[结论]** 巴戟天可能通过 β -谷甾醇、蒽醌等主要有效化学成分调控 SRC、PGTS2、TGF β 1、REN、RXRA、ESR1、CASP3 等 32 个主要靶基因表达,减轻血管内皮炎症反应,抑制细胞增殖、迁移和凋亡,发挥抗 As 的作用。**[关键词]** 动脉粥样硬化; 巴戟天; 网络药理学; 分子对接; 信号通路
[中图分类号] R453;R5 **[文献标识码]** A

Screening of the targets and signal pathways of anti-atherosclerosis of *Morinda officinalis* based on network pharmacology and molecular docking technology

LUO Cai, WU Linxu, ZHU Xinglin, JIE Wei, GUO Junli

(Hainan Provincial Key Laboratory for Tropical Cardiovascular Diseases Research, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 571199, China)

[ABSTRACT] **Aim** To predict the anti-atherosclerotic targets and signal pathways of *Morinda officinalis* by using traditional Chinese medicine system pharmacology, small molecule drug target prediction and disease genome database, and combined with the molecular docking technology. **Methods** The technology platform of Chinese medicine system pharmacology (TCMSP) and the online platform for small molecule drug target prediction (Swiss Target Prediction) were used to explore the active components of *Morinda officinalis* and the targets of its response. GeneCards, OMIM, Disgenet and UniProt were used to collect and screen the disease targets related to atherosclerosis. The intersection genes were obtained and imported into the String 11.5 database to construct the disease-drug protein-protein interaction (String-PPI) network map. Cytoscape 3.9.1 software was used to visualize key target networks. Then, GO and KEGG enrichment were performed using Metascape online platform to explore the molecular targets of anti-atherosclerosis, the pathway map was

[收稿日期] 2022-11-23

[修回日期] 2023-02-11

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82260083);海南省重点研发社会发展专项(ZDYF2020214)

[作者简介] 罗才,硕士研究生,研究方向为心血管疾病的基础与转化,E-mail:luocai202109@126.com。通信作者揭伟,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为心血管疾病的基础与转化,E-mail:wei_jie@hainmc.edu.cn。通信作者郭峻莉,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为心血管疾病与免疫,E-mail:guojl@hainmc.edu.cn。

drawn through KEGG database. Finally, Autodock vina 1.1.2 software was used to verify the molecular docking of core compounds and target genes of *Morinda officinalis*. **Results** A total of 17 effective drug compounds including β -sitosterol and anthraquinone, 73 core targets and 1 450 key disease genes were collected from the above databases, then 35 core genes of *Morinda officinalis* acted on atherosclerosis were obtained after the intersection. 32 genes including SRC, PGTS2, TGF β 1, REN, ESR1 and CASP3, were identified by String-PPI. KEGG enriched 75 signaling pathways, involving lipid-atherosclerosis, advanced glycosylation end products and receptors and PI3K-Akt signaling pathway, among which lipid-atherosclerosis pathway mainly involves six target genes such as SRC, BCL2, BAX, CASP3, GSK3B and RXRA. Molecular docking showed that the main chemical components of *Morinda officinalis* had strong binding activity with core genes. **Conclusion** *Morinda officinalis* can regulate the expression of 32 major genes including SRC, PGTS2, TGF β 1, REN, RXRA, ESR1, CASP3 through β -sitosterol, anthraquinone and other major chemical components, controls vascular endothelial inflammation and inhibits cell proliferation, migration and apoptosis, therefore plays the certain role of anti-atherosclerosis.

[KEY WORDS] atherosclerosis; *Morinda officinalis*; network pharmacology; molecular docking; signaling pathways

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是以脂质代谢功能障碍,平滑肌细胞增殖、迁移、凋亡^[1]和泡沫细胞形成为特点的慢性血管炎症性病变^[2],主要发生于大-中动脉,是导致冠状动脉狭窄、心肌梗死、脑卒中及外周血管疾病的重要原因^[3]。近年来我国居民心血管疾病死亡人数迅速上升,约占总死亡人数的40%^[4-5]。目前临床上常用他汀类药物降低血脂并辅以阿司匹林抗血小板聚集来延缓As的进展,但其发生的机制复杂,并非所有患者对这种治疗方案均有效果。因此,寻找新的抗As药物,了解其作用机制具有重要意义。

巴戟天(*Morinda officinalis*)是茜草科巴戟天属、巴戟天植物干燥的根,味甘辛,广泛分布于我国广东、广西、海南等地,是我国“四大南药”之一。研究发现巴戟天具有调节免疫、抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗抑郁、促进成骨及促进血管生成等作用,目前临床主要用于治疗骨质疏松、抑郁症、不孕不育等^[6-7],在心血管疾病领域仅报道其对心肌缺血再灌注有一定的保护作用^[8],是否对As有治疗效果尚不清楚。本研究利用网络药理学技术,筛选出了巴戟天主要化学成分及其对应的基因靶点,结合利用疾病基因组数据库中挖掘出的As疾病基因,构建蛋白质-蛋白质互作分析网络图,并对所包含的主要化合物及主要靶基因进行分子对接验证,进而探讨巴戟天抗As潜在的主要基因靶点及相关信号通路,为后期实验研究及临床上应用巴戟天干预As奠定基础。

1 材料和方法

1.1 预测巴戟天主要有效化合物及其基因靶点

以“巴戟天”为筛选词在中药系统药理学数据

库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)中检索其化学成分,并依据口服利用度($OB \geq 30\%$)、类药性($DL \geq 0.18$)筛选出其核心成分,再利用TCMSP数据库找出核心成分所对应的靶点;利用小分子药物靶点预测在线平台(Swiss Target Prediction, <http://www.swisstargetprediction.ch/>)对所检出的核心化学成分进行扩大检索,保留与药物相关性评分($Probability \geq 0.2$)的靶基因;随后在蛋白质分析数据库UniProt(Universal Protein, <https://www.uniprot.org/>)将基因靶点名称规范统一格式。

1.2 筛选As相关靶点基因

在GeneCards(<https://www.genecards.org/>)数据库中以“atherosclerosis”为检索关键词,保留As相关得分($relevance \text{ scored} \geq 1.0$)靶基因1 422个;利用Disgenet(<https://www.disgenet.org/>)和OMIM(<https://omim.org/>)疾病基因数据库,同样以“atherosclerosis”为检索关键词,在Disgenet数据库保留相关得分($score \geq 0.1$)得到239个靶基因;在OMIM数据库删除重复基因后得到3个靶基因。以上三个数据库所得基因相加并去除重复基因。

1.3 取巴戟天主要活性成分的靶基因与As靶基因的交集

利用Venny2.1.0在线作图平台(<https://bioinformatics.csic.es/tools/venny/index.html>)获取巴戟天与As的交集靶基因。

1.4 构建蛋白质-蛋白质互作网络图

将1.3获得的35个药物疾病共同基因导入String(<https://cn.string-db.org/>)数据库中,条件物种设置为“Homo sapiens”,得到巴戟天抗As的蛋白质-蛋白质互作网络(protein-protein interactions, PPI)图和32个相互间存在作用的基因,随后将所得的String制图数据导入Cytoscape3.9.1进行拓扑

分析及可视化。

1.5 GO 及 KEGG 富集

将上述 32 个基因导入 Metascape (<https://metascape.org/>) 网络在线平台, 设置检索物种为“Homo sapiens”, 并将富集得到的 KEGG 信号通路 (signaling pathway)、生物学过程 (biological process, BP)、细胞组成 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 的数据信息导入微生物信数据分析与可视化平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>), 绘制富集气泡图。

1.6 绘制脂质-动脉粥样硬化通路过程图

将上述 Metascape 富集得到的脂质-动脉粥样硬化通路上的 6 个基因 SRC、BCL2、BAX、CASP3、GSK3B 和 RXRA 导入京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 获得脂质-动脉粥样硬化信号通路过程图。

1.7 巴戟天的有效成分与靶基因的分子对接

依据 1.1 预测的主要化学成分与 1.4 拓扑分析所得核心基因靶点进行分子对接验证, 目标化合物的

三维结构从 Pubchem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中下载; 从 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 中下载靶基因的 3D 结构, 进行可视化; 随后目标配体与受体经 Mgtools 1.5.6 插件去水、去配体、加氢、计算蛋白电荷量、合并非极性氢等处理; 利用 Autodock vina 1.1.2 将所得配体与受体进行对接, PyMOL 软件分析对接强度, 最后选择靶基因分别与目标化合物结合度较佳的 3 组结果制图呈现。

2 结果

2.1 巴戟天的主要有效化合物及其靶基因

通过上述方法将两个数据库中所获得的靶点进行整合并去除重复靶点, 获得包含 β -谷甾醇、蒽醌类等在内的 17 个主要活性成分 (表 1) 和 73 个核心靶点, 其中 NCOA2、PTGS2、PTGS1、HSP90、SCN5A、PIK3CG 等基因较为重要 (图 1)。

表 1. 巴戟天 17 种有效化合物表

Table 1. 17 kinds of effective compounds of *Morinda officinalis*

MOL ID	标记	化合物名称	OB/%	DL
MOL002879	BJT1	邻苯二甲酸二异辛酯	43.59	0.39
MOL002883	BJT2	油酸己酯	32.4	0.19
MOL000358	BJT3	β -谷甾醇	36.91	0.75
MOL000359	BJT4	谷甾醇	36.91	0.75
MOL006147	BJT5	茜素-2-甲醚	32.81	0.21
MOL009495	BJT6	2-羟基-1,5-二甲氧基-6-(甲氧基甲基)-9,10-蒽醌	95.85	0.37
MOL009496	BJT7	1,5,7-三羟基-6-甲氧基-2-甲氧基甲基蒽醌	80.42	0.38
MOL009500	BJT8	1,6-二羟基-5-甲氧基-2(甲氧基甲基)-9,10-蒽醌	104.54	0.34
MOL009503	BJT9	1-羟基-3-甲氧基-9,10-蒽醌	104.33	0.21
MOL009504	BJT10	1-羟基-6-羟基甲基丙烯醌	81.77	0.21
MOL009513	BJT11	2-羟基-1,8-二甲氧基-7-甲氧基甲基蒽醌	112.3	0.37
MOL009519	BJT12	(2R,3S)-(+)-3'5'-二羟基-4,7,-二甲氧基二氢黄酮醇	77.24	0.33
MOL009524	BJT13	3 β ,20(R),5-烯基柱头	36.91	0.75
MOL009525	BJT14	3 β -24S(R)-丁基-5-烯基-胆甾醇	35.35	0.82
MOL009537	BJT15	美商陆素 A	46.71	0.35
MOL009551	BJT16	异巴西油大戟素	49.12	0.77
MOL009562	BJT17	大黄素-A	38.13	0.76

2.2 As 相关靶点基因的筛选

对方法 1.2 中三个疾病数据库所得到的靶基因

相加, 共 1 664 个基因, 于 Excel 表格中筛选并去除三个疾病数据库中重复的 214 个基因, 得到与 As 关

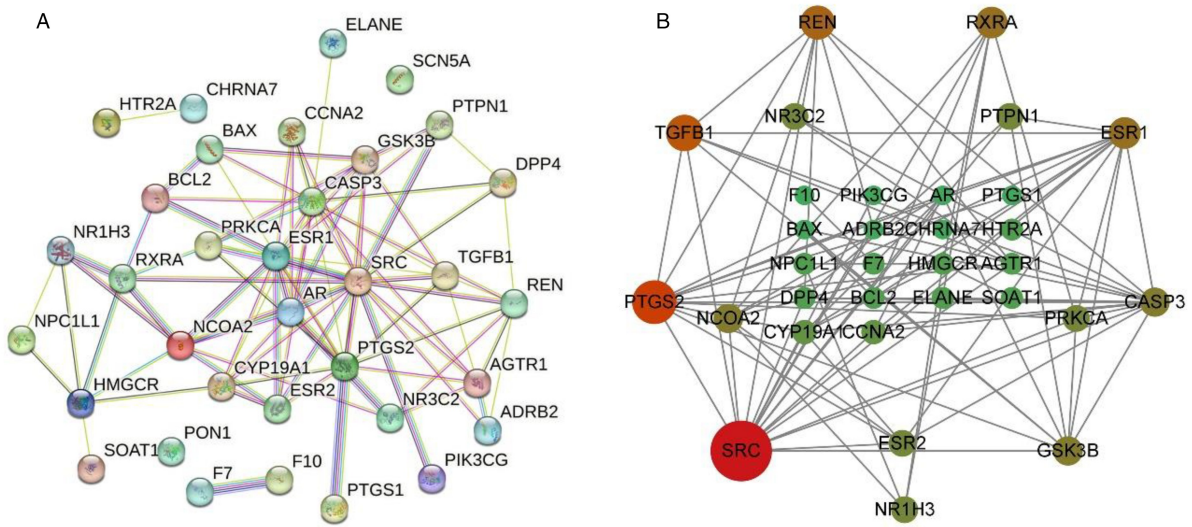


图 3. 巴戟天抗 As 蛋白互作网络图

A 为 String 数据库所制作的原始蛋白互作图, B 为将 String 数据库所得制图数据导入 Cytoscape 后更为直观蛋白互作图。

Figure 3. Diagram of antiatherogenic protein-protein interaction network of *Morinda officinalis*

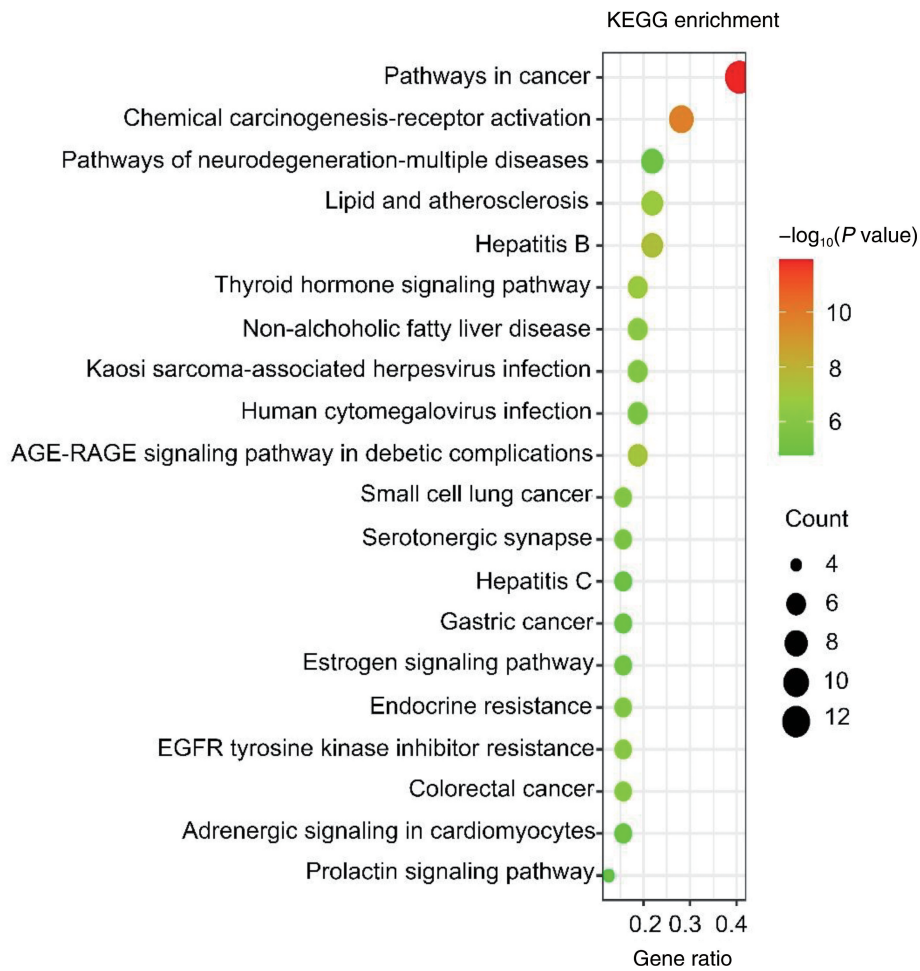


图 4. KEGG 富集通路气泡图(前 20)

Figure 4. Bubble diagram of top 20 KEGG enrichment pathways(top 20)

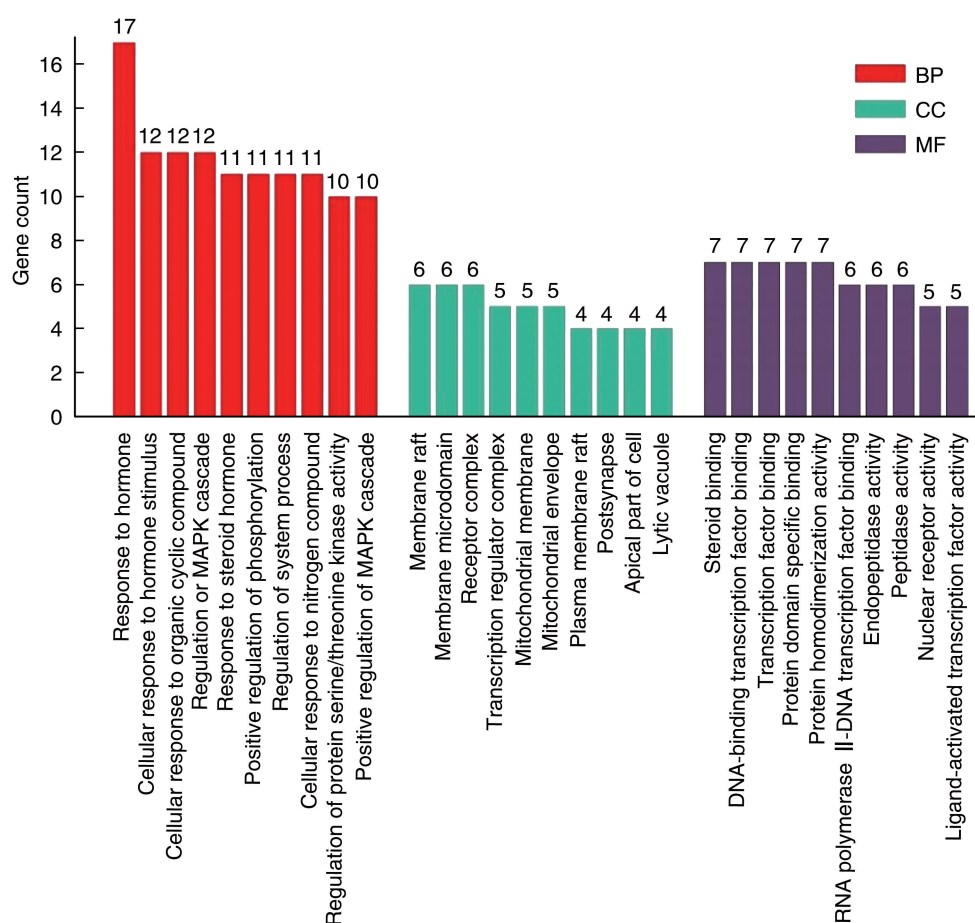


图 5. GO 功能富集分析

Figure 5. GO functional enrichment analysis

2.6 脂质-动脉粥样硬化通路主要基因 KEGG 信号再富集

将上述富集到的脂质-动脉粥样硬化通路上的 6 个靶基因 SRC、BCL2、BAX、CASP3、GSK3B、RXRA 进行 KEGG 通路过程富集, 获得 6 个关键基因所在通路上位置的过程图, 可见 SRC 调控了活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 相关的细胞损伤、凋亡和炎症反应等一系列过程; RXRA 调控脂质与泡沫细胞生成; CASP3 调控血管平滑肌细胞凋亡过程; BCL2、BAX 和 GSK3B 在经典的动脉粥样硬化及脂代谢调控通路 PI3K-Akt 下游并参与对动脉粥样硬化的调节。

2.7 分子对接验证结果及分析

以巴戟天主要成分 β -谷甾醇、蒽醌、邻苯二甲酸二异辛酯为配体, 核心抗 As 靶基因 SRC、PTGS2、CASP3 为受体进行分子对接, 可见 β -谷甾醇与 PTGS2、CASP3 和 SRC 的结合能分别为 -8.7、-7.8 和 -6.8 kcal/mol; 蒽醌与 PTGS2、CASP3 和 SRC 的结合能分别为 -8.1、-6.4 和 -7.8 kcal/mol; 邻苯二

甲酸二异辛酯与 PTGS2、CASP3 和 SRC 的结合能分别为 -7.8、-6.0 和 -5.2 kcal/mol。配体和受体结合能越小表示分子结合越稳固, 取结合能打分较理想对接活性较好的构象用 PyMOL 软件进行可视化 (图 6)。化合物 β -谷甾醇和靶点 PTGS2 对接中与第 199 位丙氨酸、第 294 位亮氨酸、第 295 位缬氨酸、第 390 和 391 位亮氨酸、第 408 位异亮氨酸、第 444 位缬氨酸各形成了 1 个疏水键, 与第 203 位谷氨酰胺和第 404 位酪氨酸各形成了 2 个疏水键; 化合物 β -谷甾醇和靶点 CASP3 对接中与第 204 位酪氨酸、第 206 位色氨酸、第 256 位苯丙氨酸分别形成了 2 个、3 个、1 个疏水键; 化合物蒽醌和靶点 SRC 对接中与第 5 位谷氨酰胺和第 221 位精氨酸各形成了 1 个氢键, 与第 46 位酪氨酸和第 219 位异亮氨酸分别形成了 2 个和 1 个疏水键。

3 讨论

As 是一种慢性血管炎症性病变^[2], 如长期不予

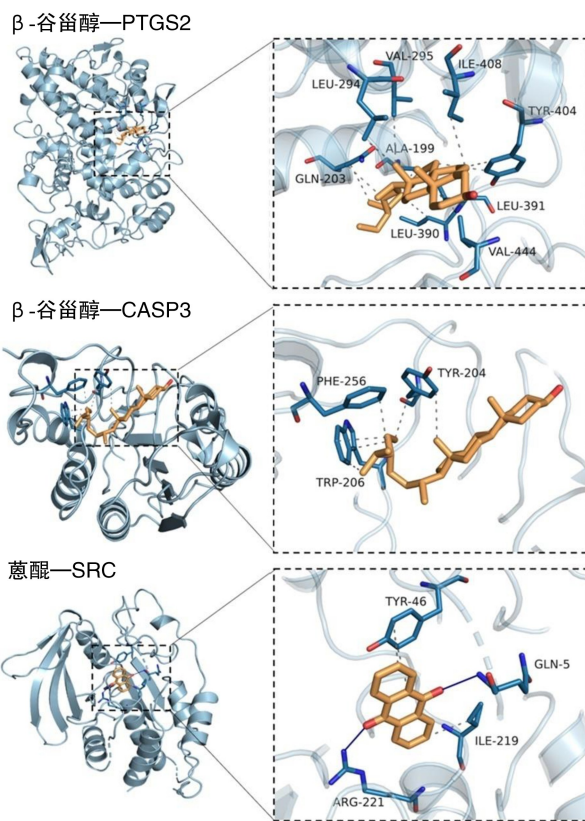


图 6. 巴戟天主要目标化合物和基因分子对接模式图

Figure 6. Map of docking patterns for major compounds of *Morinda officinalis* and target genes

以干预治疗,将会引起动脉血管壁逐渐粥样斑块化、钙化,最终导致动脉狭窄,并进一步出现严重的心脑并发症^[9]。尽管巴戟天具有抗炎、抗氧化、促血管生成的作用,但关于其是否含有抗 As 的有效成分、靶基因及信号调节通路目前尚不清楚。为此,本研究基于中药网络药理学数据库,首先筛选出巴戟天 17 种主要有效化学成分,包括谷甾醇(sitosterol)、 β -谷甾醇(β -sitosterol)、油酸己酯(ethyl oleate)、蒽醌(anthraquinone)类、邻苯二甲酸二异辛酯(Diop)等,其中 β -谷甾醇、蒽醌等在 As 过程中起着重要作用; β -谷甾醇广泛存在于谷物、坚果、植物油制品中,其化学结构与胆固醇类似,具有高度脂溶性,与脂质结合后可逆氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)诱导的 microRNA 改变,从而抑制动脉内皮细胞凋亡,发挥对抗 As 的作用^[10-11]。蒽醌类化合物广泛分布于多种植物成分中,具有抗菌、抗炎、抗氧化的作用^[12]。蒽醌提取物能显著降低机体血脂水平,使血液中低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)等脂质成分减少,进而减少 As 过程中巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞数量,达到抗 As 的作用^[13]。因此,这些丰富

的有效成分为巴戟天抗 As 奠定了物质基础。

通过运用 String 数据库对交集基因进行 PPI 互作分析,筛选到 35 个互作基因。作者选取 β -谷甾醇、蒽醌和邻苯二甲酸二异辛酯 3 个主要化合物与 SRC、PTGS2、CASP3 等 3 个核心基因进行分子对接,所有对接结合分数均大于 -5.0 kcal/mol。上述结果表明巴戟天可通过多化学成分、多基因靶点发挥抗 As 的作用。根据结果 2.4 得到的 32 个互作基因进一步进行 KEGG 富集,共富集到 75 条 KEGG 通路,其中脂质-动脉粥样硬化、晚期糖基化终产物及受体、PI3K-Akt 信号通路等通路与 As 密切相关。

本研究富集的脂质-动脉粥样硬化通路主要涉及 6 个关键基因,分别是 SRC、BCL2、BAX、CASP3、GSK3B 和 RXRA。SRC 是一种非受体酪氨酸激酶基因,可调节细胞代谢、存活和增殖^[14],在免疫炎症反应中发挥重要作用,如促进吞噬、产生炎症细胞因子及诱导细胞增殖、迁移和凋亡等^[15-16];巨噬细胞摄取 ox-LDL 被认为是动脉炎症发生的关键步骤^[17],其炎症发生与刺激核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活化密切相关,抑制 SRC 激酶活性可阻断 NF- κ B 的激活,进而可缓解 As 的进展^[18]。BCL2 基因(即 B 细胞淋巴瘤 2 基因)是一种常见的细胞凋亡抑制基因,在多种肿瘤中均发现其表达上调^[19],但其表达上调在 As 中存在保护作用^[20];血管内皮细胞的凋亡被认为是 As 形成的始动环节^[21],BCL2 基因的表达可抑制血管内皮凋亡。BAX 基因是人体最主要的促凋亡基因,编码的蛋白可与抗凋亡蛋白 Bcl-2 结合形成异二聚体^[22],通过改变其表达,调节 Bax/Bcl-2 两种蛋白之间的比例而决定着血管内皮细胞凋亡抑制的强弱^[23-24],下调 BAX 能显著降低巨噬细胞和血管内皮细胞的凋亡率,从而延缓 As 的进展^[25]。CASP3 又称半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3,与 BAX 一样为促凋亡基因,有研究发现随着 As 的进展 CASP3 mRNA 的表达逐渐下降,CASP3 表达的下降被认为可能与细胞衰老或 As 病变过程中细胞凋亡坏死相关^[26]。阻止 CASP3 的二聚化和活性位点的形成,可抑制蛋白水解活性,限制细胞凋亡^[27],进而保护血管内皮细胞。GSK3B(即糖原合成酶激酶 3B)是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的一种,主要参与机体代谢的调控。有研究报道,GSK3B 失活会导致巨噬细胞高代谢性改变,氧化和炎症反应增强,致使 As 进展加快^[28];此外,GSK3B 的表达也与机体脂肪组织的生长相关,表达越高脂化水平越高^[29]。RXRA 基因又称为维甲酸 X 受体 α 基因,研究发现维甲酸 X 受体(retinoid X

receptor, RXR) 激动剂可通过诱导内皮细胞 microRNA-10a 的产生而抑制血管炎症反应^[30]; RXR 激动剂也可抑制 NF- κ B 的激活来缓解炎症反应, 其通过抑制 NF- κ B 介导的血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达, 缓解血管内皮细胞炎症反应, 从而降低冠状动脉事件发生^[31-32]。上述 6 个主要基因可能为巴戟天的抗 As 机制提供了可能的解析。

总之, 本研究利用网络药理学联合分子对接技术, 初步考虑中药巴戟天抗 As 主要活性成分可能为 β -谷甾醇、蒽醌类等相关的化学成分, 作用途径包括脂质-动脉粥样硬化通路在内的多通路协作, 通过 SRC、PTGS2、TGF β 1、REN、ESR1、CASP3 等 32 个核心靶点基因以及富集到的脂质-动脉粥样硬化通路上 SRC、BCL2、BAX、CASP3、GSK3B、RXRA 这 6 个主要靶点基因发挥潜在的抗 As 作用。本研究结果为后续针对巴戟天治疗 As 的研究提供了理论参考。

[参考文献]

- [1] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 315-327.
- [2] BASATEMUR G L, JØRGENSEN H F, CLARKE M C H, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(12): 727-744.
- [3] WU H, FENG K, ZHANG C, et al. Metformin attenuates atherosclerosis and plaque vulnerability by upregulating KLF2-mediated autophagy in ApoE^{-/-} mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 557: 334-341.
- [4] 张梦妮, 李茂婷, 职心乐, 等. 1990—2019 年中国动脉粥样硬化性心血管病疾病负担变化及其危险因素分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(10): 1797-1803.
ZHANG M N, LI M T, ZHI X L, et al. Trends of a burden on atherosclerotic cardiovascular disease and its related risk factors in China, 1990 to 2019[J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42(10): 1797-1803.
- [5] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3): 209-220.
HU S S, GAO R L, LIU L S, et al. Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China[J]. *Chin Circ J*, 2019, 34(3): 209-220.
- [6] 袁佳莹, 佟智颖, 赵家义, 等. 巴戟天临床应用研究进展[J]. *陕西中医*, 2022, 43(6): 807-810.
YUAN J Y, TONG Z Y, ZHAO J Y, et al. Clinical application progress on morinda officinalis[J]. *Shaanxi J Trad Chin Med*, 2022, 43(6): 807-810.
- [7] 沈杰, 马恩耀, 赵志敏, 等. 巴戟天多糖的提取、分离及生物活性研究进展[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(2): 246-250.
- [8] SHEN J, MA E Y, ZHAO Z M, et al. Research progress on extraction, separation, and biological activities of polysaccharides from morinda officinalis radix[J]. *Trad Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2020, 31(2): 246-250.
- [8] 杨景柯, 冯国清, 于爽, 等. 巴戟天醇提取物促大鼠缺血心肌治疗性血管生成的实验研究[J]. *中国药理学通报*, 2010, 26(3): 367-371.
YANG J K, FENG G Q, YU S, et al. The angiogenic promoting effect of Morinda officinalis How oligosaccharides in the ischemic myocardium of rats after acute myocardial infarction[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2010, 26(3): 367-371.
- [9] POTHINENI N V K, SUBRAMANY S, KURIAKOSE K, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(43): 3195-3201.
- [10] JIANG Y H, LI X, NIU W P, et al. β -Sitosterol regulated microRNAs in endothelial cells against an oxidized low-density lipoprotein[J]. *Food Funct*, 2020, 11(2): 1881-1890.
- [11] SHI C, WU F M, XU J. Incorporation of β -sitosterol into mitochondrial membrane enhances mitochondrial function by promoting inner mitochondrial membrane fluidity[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2013, 45(3): 301-305.
- [12] ADEWOLE K E, ATTAH A F, ADEBAYO J O. Morinda lucida Benth (Rubiaceae): a review of its ethnomedicine, phytochemistry and pharmacology[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 276: 114055.
- [13] MANDUKHAIL S U R, AZIZ N, GILANI A H. Studies on antidyslipidemic effects of Morindacitrifolia (Noni) fruit, leaves and root extracts[J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9: 88.
- [14] RITZERFELD J, REMMELE S, WANG T, et al. Phenotypic profiling of the human genome reveals gene products involved in plasma membrane targeting of SRC kinases[J]. *Genome Res*, 2011, 21(11): 1955-1968.
- [15] BYEON SE, YI YS, OH J, et al. The role of SRC kinase in macrophage-mediated inflammatory responses[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 512926.
- [16] ZHANG W, ZHANG L M, ZHANG X S. Anti-atherosclerotic effects of genistein in preventing ox-low-density lipoprotein-induced smooth muscle-derived foam cell formation via inhibiting SRC expression and L-Ca channel currents[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(12): 700.
- [17] YANG K, WANG X Q, LIU Z H, et al. Oxidized low-density lipoprotein promotes macrophage lipid accumulation via the Toll-like receptor 4-SRC pathway[J]. *Circ J*, 2015, 79(11): 2509-2516.
- [18] SUNG N Y, KIM M Y, CHO J Y. Scutellarein reduces in-

- flammatory responses by inhibiting SRC kinase activity[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2015, 19(5): 441-449.
- [19] DI MARTILE M, FARINI V, CONSONNI F M, et al. Melanoma-specific Bcl-2 promotes a protumoral M2-like phenotype by tumor-associated macrophages[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000489.
- [20] CUI G M, ZHAO Y X, ZHANG N N, et al. Amiloride attenuates lipopolysaccharide-accelerated atherosclerosis via inhibition of NHE1-dependent endothelial cell apoptosis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(2): 231-238.
- [21] ZHANG X S, DENG S B, PENG Y, et al. ALKBH5 inhibits TNF- α -induced apoptosis of HUVECs through Bcl-2 pathway[J]. Open Med (Wars), 2022, 17(1): 1092-1099.
- [22] YANG F F, QU W F, DU M Y, et al. Stoichiometry and regulation network of Bcl-2 family complexes quantified by live-cell FRET assay[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(12): 2387-2406.
- [23] XU L, LIU J T, LIU N, et al. Effects of panax notoginseng saponins on proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(1): 226-230.
- [24] 钟小兰, 班努·库肯, 景江新. 过表达 Bax 抑制剂 1 通过抑制线粒体通透性转换孔开放及细胞凋亡减轻心肌缺血再灌注损伤[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(3): 222-231.
- ZHONG X L, BANNU K K, JING J X. Overexpression of Bax inhibitor-1 reduces myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening and apoptosis[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(3): 222-231.
- [25] ZHANG T, WU W L, LI D Y, et al. Anti-oxidant and anti-apoptotic effects of luteolin on mice peritoneal macrophages stimulated by angiotensin II[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 20(2): 346-351.
- [26] SOBENIN I A, BOBRYSHV Y V, KOROBOV G A, et al. Quantitative analysis of the expression of Caspase-3 and Caspase-9 in different types of atherosclerotic lesions in the human aorta[J]. Exp Mol Pathol, 2015, 99(1): 1-6.
- [27] SANTOVITO D, EGEE V, BIDZHEKOV K, et al. Autophagy unleashes noncanonical microRNA functions[J]. Autophagy, 2020, 16(12): 2294-2296.
- [28] ZEISBRICH M, YANES R E, ZHANG H, et al. Hypermetabolic macrophages in rheumatoid arthritis and coronary artery disease due to glycogen synthase kinase 3b inactivation[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(7): 1053-1062.
- [29] ZHANG Y B, LIU X, ZHANG L C, et al. Preliminary identification and analysis of differential RNA editing between higher and lower backfat thickness pigs using DNA-seq and RNA-seq data[J]. Anim Genet, 2022, 53(3): 327-339.
- [30] LEE D Y, YANG T L, HUANG Y H, et al. Induction of microRNA-10a using retinoic acid receptor- α and retinoid X receptor- α agonists inhibits atherosclerotic lesion formation[J]. Atherosclerosis, 2018, 271: 36-44.
- [31] 董亚兰, 胡德胜. 动脉粥样硬化的炎症应答特征及运用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 304-312.
- DONG Y L, HU D S. Characteristics and application of inflammatory response in atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(4): 304-312.
- [32] NING R B, ZHU J, CHAI D J, et al. RXR agonists inhibit high glucose-induced upregulation of inflammation by suppressing activation of the NADPH oxidase-nuclear factor- κ B pathway in human endothelial cells[J]. Genet Mol Res, 2013, 12(4): 6692-6707.
- (此文编辑 许雪梅)