

## 基于网络药理学的菊苣抗高脂血症作用机制研究

申玲玲<sup>1</sup>, 朱春胜<sup>2</sup>, 许石钟<sup>1\*</sup>

1. 濮阳市中医医院 药学部, 河南 濮阳 457000

2. 郑州大学第一附属医院 中医药学部, 河南 郑州 450000

**摘要:** **目的** 采用网络药理学方法, 揭示菊苣抗高脂血症的活性成分、潜在药物靶点和作用机制。**方法** 通过公共数据库中获取菊苣的活性成分、潜在药物靶点以及高脂血症的相关基因, 并结合相关软件进行网络药理学分析, 包括蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI)、基因本体 (GO) 分析和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 分析。**结果** 从 TCMSP 数据库共筛选菊苣活性成分 12 个, 包括  $\beta$ -谷甾醇、木犀草素等核心成分, 涉及相关基因靶点 156 个。PPI 网络涉及 56 个潜在药物靶点, Degree 值排名前 5 的核心靶点分别是 AKT1、IL6、TP53、TNF、VGEFA。GO 功能分析共获得 269 个条目 ( $P < 0.05$ ), KEGG 通路富集得到 71 条信号通路 ( $P < 0.05$ ), 包括 VEGF 信号通路、脂肪细胞因子信号通路、细胞凋亡等通路。**结论** 菊苣抗高脂血症是多成分、多靶点、多通路的综合效应, 其机制可能与参与脂质合成、炎症反应、细胞凋亡等过程相关。

**关键词:** 菊苣; 网络药理学; 高脂血症; 脂质合成; 炎症反应; 细胞凋亡

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)12-2300-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.002

## Research on anti-hyperlipidemia mechanisms of *Cichorii Herba* based on network pharmacology

SHEN Ling-ling<sup>1</sup>, ZHU Chun-sheng<sup>2</sup>, XU Shi-zhong<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Chinese Medicine Hospital of Puyang, Puyang 457000, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

**Abstract:** **Objective** To reveal the active components, potential targets and action mechanisms of *Cichorii Herba* against hyperlipidemia by network pharmacology. **Methods** The biologically active ingredients and potential drug targets of *Cichorii Herba* and hyperlipidemia-related genes were obtained from public databases, and corresponding network pharmacological analysis were performed with software, including protein-protein interaction (PPI), gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). **Results** A total of 12 active ingredients of *Cichorii Herba* were screened from the TCMSP database, including core drugs  $\beta$ -sitosterol, luteolin, and 156 related gene targets. The PPI network involves 56 potential drug targets, and the top 5 core targets with Degree values are AKT1, IL6, TP53, TNF, and VGEFA. GO functional analysis obtained a total of 269 items ( $P < 0.05$ ), and KEGG pathway enrichment resulted in 71 signal pathways ( $P < 0.05$ ), including VEGF signal pathway, adipocyte factor signal pathway, apoptosis and other pathways. **Conclusion** The anti-hyperlipidemia of *Cichorii Herba* is a comprehensive effect of multiple components, multiple targets and multiple pathways, and its mechanisms may be related to the processes involved in lipid synthesis, inflammation, and cell apoptosis.

**Key words:** *Cichorii Herba*; network pharmacology; hyperlipidemia; lipid synthesis; inflammation; cell apoptosis

高脂血症是一种以血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 降低或总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 升高为主要表现的代谢紊乱性疾病<sup>[1]</sup>。近年来, 随着人们生活水平提

高及饮食结构的改变, 全球高脂血症患者数量激增, 在我国血脂异常率已达 40.4%, 俄罗斯高脂血症患病率高达 45%, 美国儿童和青少年的高 TG 患病率达 10.7%<sup>[1-3]</sup>。高脂血症的特点是血脂水平升高, 这

收稿日期: 2020-08-25

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20190273)

作者简介: 申玲玲, 女, 硕士, 主管中药师, 研究方向为临床中药学。E-mail: sll17698298945@163.com

\*通信作者 许石钟, 男, 副主任中药师, 研究方向为临床中药学。E-mail: 13513927457@126.com

可能是由遗传因素如家族性混合型高脂血症、低密度脂蛋白受体基因突变等原因引起,或其他获得性疾病如肥胖、糖尿病、药物治疗以及肾脏和肝脏疾病等原因引起<sup>[3]</sup>。大量临床研究数据显示,高脂血症不仅是急性胰腺炎、肥胖、糖尿病周围神经病变的重要危险因素,亦是诱发心血管疾病的重要因素<sup>[1,4]</sup>,因此,治疗高脂血症的药物开发与研究意义重大。

传统中医并无高脂血症病名记载,根据其临床发病特点及特征,中医学将其归属于“血浊”“痰湿”“痰瘀”等范畴<sup>[5]</sup>。菊苣为维吾尔族和蒙古族习用药材,来源于菊科植物毛菊苣 *Cichorium glandulosum* Boiss. et Huet. 或菊苣 *C. intybus* L. 的干燥地上部分或根。菊苣味微苦、咸,性凉,具有清肝利胆、健胃消食、利尿消肿之功,在临床中广泛应用于治疗湿热型肝炎、全身性水肿、小便不利等疾病<sup>[6]</sup>。菊苣主要含半萜类、黄酮类、酚酸类、香豆素类等化学成分,现代药理研究表明,菊苣具有降血糖、调血脂、预防心血管疾病、抗癌等多种药理作用<sup>[7-9]</sup>。然而,菊苣调血脂的作用机制还未详细阐明。

中药发挥药效是多成分、多靶点、多通路的综合体现,如何采用现代语言阐明传统中药发挥药效的“整体观”特点,一直是影响中药现代化的一个瓶颈。而网络药理学是集系统生物学、高通量筛选、网络可视化、网络分析等技术为一体,来揭示中药“成分-靶点-通路”的复杂网络关系,从多个角度来揭示中药发挥药效的实质,为中药的现代化发展提供了借鉴<sup>[10-11]</sup>。因此,本研究通过网络药理学方法研究菊苣抗高脂血症的作用机制,为菊苣向临床进一步推广提供参考和借鉴。

## 1 材料与方法

### 1.1 菊苣活性成分及潜在靶点的获取

化学成分进入人体通过吸收、分布、代谢、排泄(ADME)过程才能发挥药效,而口服生物利用度(OB)和类药性(DL)是中药成分ADME的重要参数。因此,在中药系统药理学分析平台TCMSP(<https://tcmspw.com/tcmsp.php>)数据库中通过设置参数 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ ,筛选菊苣有效成分。同时,通过TCMSP数据库进一步预测出菊苣主要有效成分的靶点,并将其相对应的药物靶点结合UniProt 蛋白数据库(<http://www.uniprot.org>)进行标准化处理,获得菊苣成分及相关的靶点。

### 1.2 高脂血症潜在靶点筛选

通过OMIM(<https://www.omim.org/>)、DrugBank

(<https://www.drugbank.ca/>)、GeneCards (<http://www.genecards.org/>)3个数据库以“hyperlipidaemia”为关键词搜索高脂血症的相关靶点,去重并结合UniProt 蛋白数据库(<http://www.uniprot.org>)对上述靶点进行标准化处理,构建高脂血症靶点数据库。

### 1.3 菊苣-高脂血症共同靶点的筛选

在微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/?p=11>)在线作图软件分别录入“1.1”项中筛选出菊苣活性成分所对应的靶点和“1.2”项中筛选的高脂血症相关靶点,绘制韦恩图。

### 1.4 网络模型的构建与分析

**1.4.1 成分靶点网络的构建** 使用Cytoscape 3.6.1软件,构建“药物-成分-靶点”相互作用网络图,使用Network Analyzer 功能对菊苣的主要活性成分进行分析。

**1.4.2 构建靶蛋白相互作用网络(PPI)** 将菊苣和高脂血症共有靶点输入到STRING 数据库(<https://string-db.org/>),设置物种为“Homo sapiens”进行检索,以获得相互作用关系,再使用Cytoscape 3.6.1 绘制靶蛋白PPI网络图。

### 1.5 通路富集分析

将关键靶点输入DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>),设置物种为“Homo sapiens”,进行关键靶点GO生物学富集分析与KEGG 代谢通路富集分析,并将结果在微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/?p=11>)在线作图软件中以条形图和气泡图形式输出。

## 2 结果

### 2.1 菊苣主要活性成分

利用TCMSP 数据库共检索出菊苣化学成分52个,根据类药性五原则中的 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq 0.18$ 筛选出活性成分12个,结果见表1。

### 2.2 菊苣-高脂血症潜在靶点预测

通过TCMSP 平台获得12个菊苣活性成分的相关靶点156个,删除重复值,共获得菊苣潜在靶点99个,其中菊苣成分JJ11、JJ12均未找到相关靶点蛋白。通过OMIM、DrugBank、GeneCards 数据库搜索高脂血症相关潜在靶点,删除重复值后共筛选高脂血症潜在靶点1341个。将菊苣99个潜在靶点蛋白和高脂血症1341个疾病靶点蛋白输入微生信在线作图软件构建韦恩图,结果见图1,两者取交集后获得疾病-药物共同潜在靶点56个,包括X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)、黄嘌呤脱氢酶(XDH)、

表 1 菊苣主要活性成分基本信息

Table 1 Basic information of main active ingredients of *Cichorii Herba*

| 成分代码 | TCMSP 编号  | 成分名称                                                                 | OB/%  | DL   |
|------|-----------|----------------------------------------------------------------------|-------|------|
| JJ1  | MOL001771 | poriferast-5-en-3beta-ol                                             | 36.91 | 0.75 |
| JJ2  | MOL000358 | $\beta$ -谷甾醇                                                         | 36.91 | 0.75 |
| JJ3  | MOL004798 | 花翠素                                                                  | 40.63 | 0.28 |
| JJ4  | MOL005220 | 毒扁豆胺碱                                                                | 45.89 | 0.31 |
| JJ5  | MOL000006 | 木犀草素                                                                 | 36.16 | 0.25 |
| JJ6  | MOL008536 | 2S, 2'S-乙酸橙酰胺                                                        | 39.18 | 0.54 |
| JJ7  | MOL008537 | 山葛苣苦素                                                                | 95.31 | 0.71 |
| JJ8  | MOL008539 | (2R)-3-[3-(5-allyl-2-hydroxyphenyl)-4-hydroxyphenyl]propane-1,2-diol | 32.21 | 0.20 |
| JJ9  | MOL008542 | 羟基洋地黄毒苷                                                              | 43.93 | 0.75 |
| JJ10 | MOL008550 | 矢车菊素                                                                 | 58.99 | 0.24 |
| JJ11 | MOL008546 | cichorioside B                                                       | 32.05 | 0.80 |
| JJ12 | MOL008558 | 蒲公英甾醇                                                                | 39.75 | 0.76 |

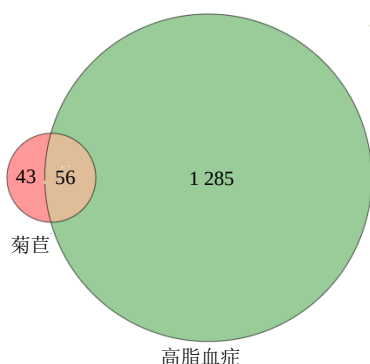


图 1 菊苣-高脂血症共有靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of *Cichorii Herba*-hyperlipidemia common target

血管内皮生长因子 A(VEGFA)、细胞肿瘤抗原 p53 (TP53)、肿瘤坏死因子 (TNF)、转化生长因子 b1 (TGFB1)、5-羟色胺转运体基因 (SLC6A4)、葡萄糖转运蛋白 4 (SLC2A4)、严紧因子 (RELA)、前列腺素 G/H 合酶 2 (PTGS2)、前列腺素 G/H 合酶 1 (PTGS1)、丝氨酸蛋白酶 (PRSS1)、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPARG)、氧磷酶 1 (PON1)、磷酸肌醇-3-激酶催化亚基 G 肽 (PIK3CG)、盐皮质激素受体基因 (NR3C2)、一氧化氮合酶 (NOS2)、NF- $\kappa$ B 抑制因子 (NFKBIA)、类固醇受体激活蛋白 2 (NCOA2)、类固醇受体激活蛋白 2 (NCOA1)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、基质金属蛋白酶 2 (MMP2)、基质金属蛋白酶 1 (MMP1)、鼠双微基因 2 (MDM2)、丝裂原活化蛋白激酶 14 (MAPK14)、胰岛素受体 (INSR)、白细胞介素-6 (IL6)、白

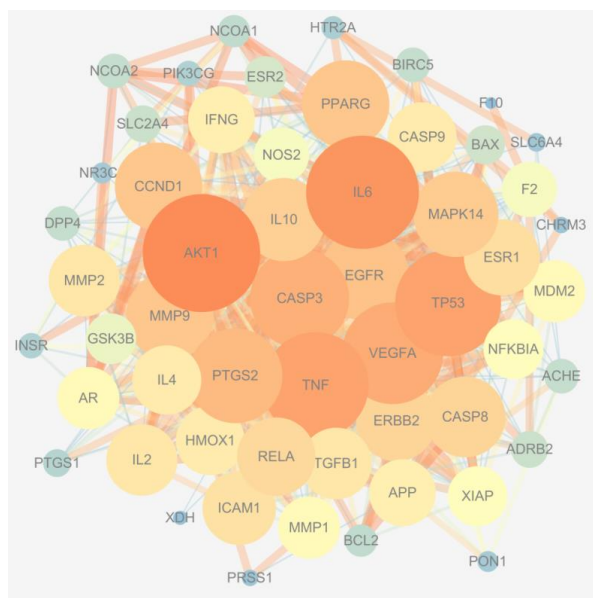
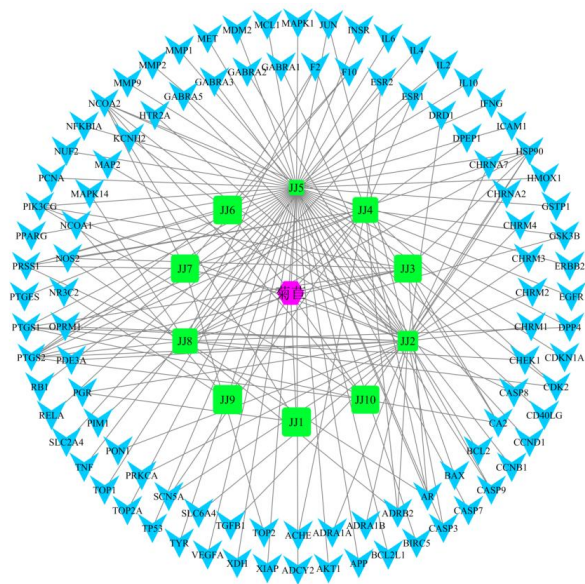
细胞介素-4 (IL4)、白细胞介素-2 (IL2)、白细胞介素-10 (IL10)、干扰素  $\gamma$  (IFNG)、细胞间黏附分子-1 (ICAM1)、5-羟色胺受体 2A (HTR2A)、血红素加氧酶 1 (HMOX1)、糖原合酶激酶 3 $\beta$  (GSK3B)、凝血因子 2(F2)、凝血因子 10(F10)、雌激素受体 2 (ESR2)、雌激素受体 1 (ESR1)、表皮生长因子受体 2 (ERBB2)、表皮生长因子受体 (EGFR)、二肽基肽酶 4 (DPP4)、毒蕈碱型胆碱受体 M3 (CHRM3)、白细胞分化抗原 40 配体蛋白 (CD40LG)、G1/S-特定周期蛋白 d1 (CCND1)、胱天蛋白酶 9 (CASP9)、胱天蛋白酶 8 (CASP8)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、细胞凋亡抑制因子 5 (BIRC5)、B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (BCL2)、凋亡调节因子 (BAX)、雄激素受体 (AR)、淀粉样前体蛋白 (APP)、RAC- $\alpha$  丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶 (AKT1)、 $\beta$ 2 肾上腺素能受体 (ADRB2)、乙酰胆碱酯酶 (ACHE)。

### 2.3 菊苣-高脂血症“药物-成分-靶点”网络

将菊苣活性成分及活性成分所对应的作用靶点导入 Cytoscape 3.6.1 软件构建菊苣-活性成分-潜在靶点, 见图 2。该网络共包括 110 个节点, 161 条边, Degree 值排名前 3 的化合物是木犀草素、 $\beta$ -谷甾醇、(2R)-3-[3-(5-allyl-2-hydroxyphenyl)-4-hydroxyphenyl]propane-1,2-diol, 分别与 57、38、18 个靶点相互作用。

### 2.4 菊苣-高脂血症共有靶点 PPI 网络

通过 STRING 数据平台将菊苣-高脂血症 56 个共有潜在靶点导入, 以获得相互作用关系, 再使用 Cytoscape 3.6.1 绘制靶蛋白 PPI 网络图, 结果见图 3。



此网络包括 56 个节点, 604 条边, 平均节 Degree 值 21.6, PPI 富集  $P$  值  $<1.0 \times 10^{-16}$ , 其中 Degree 值越大则节点越大, Degree 值排名前 10 的潜在靶点包括 RAC- $\alpha$  丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶 (AKT1)、白细胞介素-6 (IL6)、细胞肿瘤抗原 p53 (TP53)、肿瘤坏死因子 (TNF)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、前列腺素 G/H

合酶 2 (PTGS2)、表皮生长因子受体 (EGFR)、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPARG)、G1/S-特定周期蛋白 d1 (CCND1), 上述蛋白之间的相互作用在网络中非常重要。

## 2.5 GO 生物学功能分析

在 DAVID 数据库中进行 GO 富集分析 ( $P < 0.05$ 、 $FDR < 0.05$  的条目进行展示), 共获得 138 个 GO 条目, 其中生物过程 (biological process, BP) 包括 24 个, 细胞组成 (cellular component, CC) 包括 54 个, 分子功能 (molecular function, MF) 包括 60 个。将 Enrichment score 值前 10 位的 GO 条目以柱状图呈现, 结果见图 4。

从 BP 的富集结果来讲, 菊苣抗高脂血症的靶标主要参与调节细胞凋亡、调节程序性细胞死亡、细胞凋亡负调控、程序性细胞死亡的负调控、调控细胞增殖、大分子代谢过程的正向调控、生物合成过程的正向调控、细胞合成过程的正向调控等过程的调节; 从 CC 的富集结果来说, 菊苣抗高脂血症的靶标主要集中于细胞外间隙、胞液、细胞外区域部分、膜阀、微粒体、胞外区、神经元投射等部位; 从 MF 富集结果来说, 菊苣抗高脂血症的作用主要体现在相同蛋白结合、蛋白质二聚活性、酶结合、蛋白同源二聚化活性、脂质合成、细胞因子活性、内肽酶活性、类固醇激素受体活性等方面。

## 2.6 KEGG 通路富集分析

利用 DAVID 数据库对菊苣-高脂血症 56 个潜在靶点进行 KEGG 通路富集分析, 共富集得到 52 条信号通路 ( $P<0.05$ ), 选取富集结果排名前 30 的信号通路并作可视化展示, 见图 5。图中气泡大小代表该条通路上富集基因数的多少, 气泡颜色差异代表靶基因在该条通路上富集程度的高低。前 30 条信号通路主要涉及肿瘤、前列腺癌、结肠癌、膀胱癌、小细胞肺癌、胰腺癌、子宫内膜癌、慢性粒细胞白血病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、非小细胞肺癌、胶质瘤、黑色素瘤、病毒性心肌炎、哮喘等人类疾病通路, 生成信号通路、NOD 样受体信号通路、RIG-I 样受体信号通路、Toll 样受体信号通路、Jak-STAT 信号通路、VEGF 信号通路等环境信息处理通路, P53 信号通路、T 细胞受体信号通路、脂肪细胞因子信号通路、幽门螺杆菌感染中的上皮细胞信号转导、B 细胞受体信号通路、细胞凋亡等细胞过程通路, 这提示菊苣可能是通过调节上述多个通路发挥抗高脂血症药效。

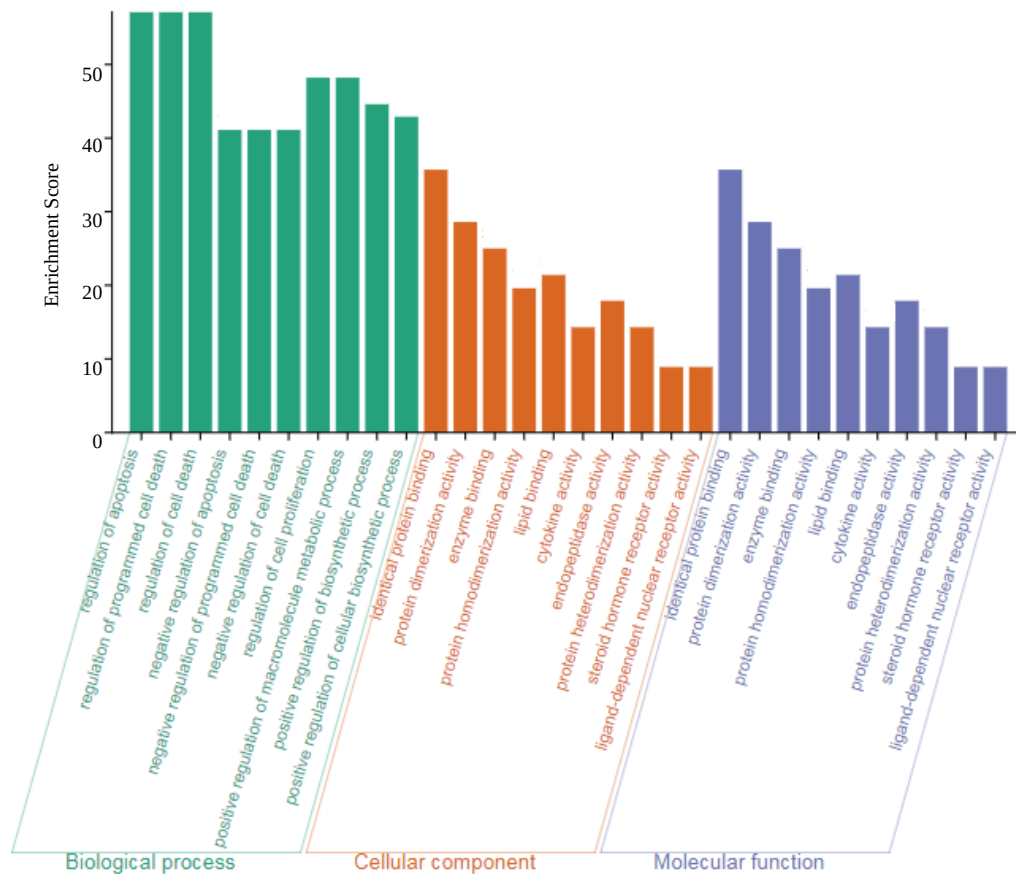


图 4 菊苣-高脂血症 GO 分析

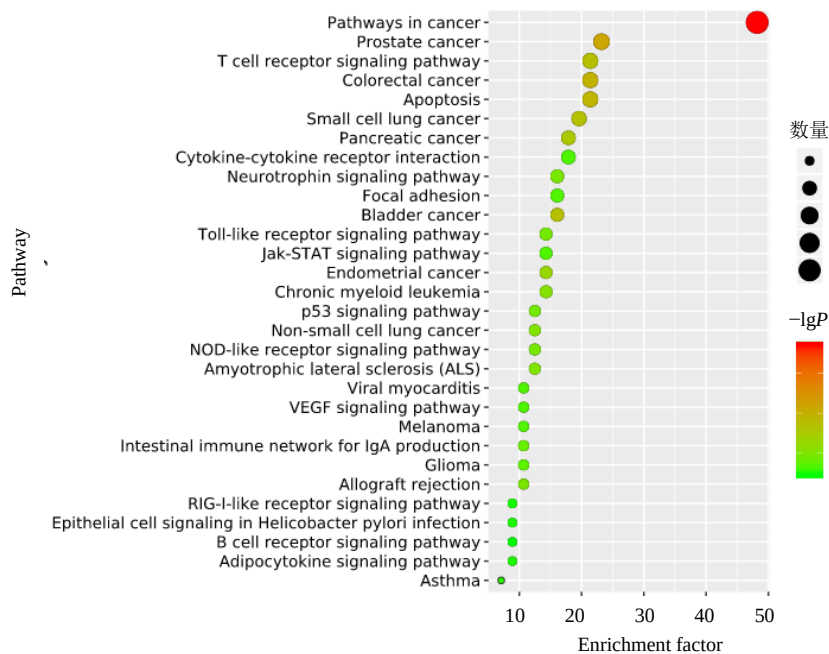
Fig. 4 GO analysis of *Cichorii Herba*-hyperlipidemia

图 5 菊苣-高脂血症通路 KEGG 分析

Fig. 5 Pathway KEGG analysis of *Cichorii Herba*-hyperlipidemia



### 3 讨论

目前,临床中常用的调脂药物有他汀类、贝特类、烟酸类等,然而上述部分药物在使用过程中常出现横纹肌溶解症、肾毒性、肝毒性等不良反应,限制了其在临床的应用<sup>[12]</sup>。菊苣抗高脂血症药效在多个研究中被证实,如王小芬等<sup>[13]</sup>通过高脂饮食饲料构建大鼠高脂血症动物模型,并ig给予毛菊苣醇提物,发现毛菊苣醇提物不仅可降低大鼠血清TC、TG、LDL-C,升高HDL-C水平,还能改善高脂血症大鼠肝脏中异常升高的丙二醛(MDA)、乳酸脱氢酶水平,提示毛菊苣醇提物具有保肝调脂的药理作用;张泽生等<sup>[14]</sup>发现菊苣仔根提取物亦可显著改善高脂血症仓鼠血清TC、TG、LDL-C、HDL-C指标,并可抑制脂质过氧化产物MDA的生成;Babaei等<sup>[15]</sup>在考察菊苣叶提取物对慢性牙周炎患者血清氧化应激标志物、血脂谱及牙周状态的影响过程中,发现菊苣叶提取物干预组患者平均血清HDL-C水平较干预前显著升高,MDA、TG、LDL-C、TC水平显著降低。由此可见,菊苣根、茎叶各部位均有较好的抗高脂血症药效且安全性良好,值得进一步深入开发和推广。然而,菊苣发挥抗高脂血症的作用机制还未阐明。

有文献报道,菊苣可通过多个活性成分发挥抗高脂血症作用:植物甾醇的调血脂作用已得到广泛的认可,Yuan等<sup>[16-17]</sup>研究发现, $\beta$ -谷甾醇可显著降低高脂血症小鼠血清TC、TG、LDL-C,升高HDL-C水平,还能改善高脂血症小鼠的粪便排泄量,其原因可能是 $\beta$ -谷甾醇的结构与胆固醇相似,通过竞争性抑制酯化酶,减少肠道对胆固醇的吸收,改善脂质代谢,从而增加胆固醇和脂质的排泄;作为花色苷的主要活性成分,矢车菊素已被证实可显著改善高胆固醇成人患者的LDL-C、HDL-C水平,同时亦可显著降低高胆固醇成人患者血清超敏C反应蛋白、可溶性血管细胞黏附分子和血浆IL-1 $\beta$ 水平<sup>[18]</sup>;NPC1L1蛋白是一种胆固醇转运蛋白,在小肠中广泛表达,体外细胞实验研究显示木犀草素可抑制Caco-2细胞和表达NPC1L1的人胚胎肾293T细胞对胆固醇的吸收,且该化合物的抑制作用可维持120 min,而动物实验显示木犀草素可显著降低喂胆固醇大鼠血清的胆固醇水平<sup>[19]</sup>,另一研究显示木犀草素通过2种机制影响NPC1L1,其中一种是木犀草素通过与NPC1L1结合直接抑制NPC1L1,其发生时间与依折麦布相似,另一种机制是抑制

NPC1L1的表达,即木犀草素降低NPC1L1基因启动子区甾醇调节元件结合蛋白2(SREBP2)的结合,降低SREBP2 mRNA和肝细胞核因子4 $\alpha$ 的表达水平<sup>[20]</sup>。

通过网络药理学分析发现菊苣通过多个靶点和通路发挥抗高脂血症作用,PPI网络Degree值排名前5位的有AKT1、IL6、TP53、TNF、VGEFA,其中AKT1参与多种生物学过程,包括代谢、胰岛素信号传导、血管生成等;IL6、TNF在炎症和B细胞成熟中起作用,并具有多种生物学功能,如参与淋巴细胞和单核细胞分化,对肝细胞起作用,且上述蛋白已成为衡量高脂血症发展的重要指标<sup>[21-22]</sup>;TP53可调节基因的表达,从而诱导细胞周期阻滞、凋亡、衰老等过程;VGEFA与血管重构有密切联系,在心血管疾病中发现具有改变血管结构现象<sup>[23]</sup>。GO富集结果主要集中在MF过程,共60个条目,涉及相同蛋白结合、酶结合、脂质结合、细胞因子活性、内肽酶活性、类固醇激素受体活性等方面。KEGG通路富集分析发现共52条通路与高脂血症相关,其中关系密切的有VEGF信号通路、脂肪细胞因子信号通路、细胞凋亡等通路。有研究显示,脂肪细胞因子包括脂联素、瘦素及IL6等,其中脂联素是目前公认重要的抗动脉粥样硬化的脂肪细胞因子,而IL6可进一步通过刺激肝脏加速TG的合成<sup>[24]</sup>。综上,菊苣发挥抗高脂血症是多成分、多靶点、多通路的综合效应,本研究为菊苣抗高脂血症的防治提供依据,同时为其进一步深入开发提供参考。

### 参考文献

- [1] Hong P, Gao Y, Wang Q, et al. The effectiveness of acupoint catgut embedding in hyperlipidemia with obesity protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine* (Baltimore), 2020, 99(22): 1-4.
- [2] 向文秀, 简爱萍, 张继红. 中医药治疗高脂血症的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(80): 137-138.
- [3] Stewart J, McCallin T, Martinez J, et al. Hyperlipidemia [J]. *Pediatr Rev*, 2020, 41(8): 393-402.
- [4] Smith A G, Singleton J R. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy [J]. *J Diabetes Complicat*, 2013, 27(5): 436-442.
- [5] 王 泉, 陈 平, 洪钰芳, 等. 中医治疗高脂血症研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(2): 247-249.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 323.

- [7] Street R A, Sidana J, Prinsloo G. Cichorium intybus: Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology [J]. *Evid-Based Complementary Altern Med*, 2013, 2013: 1-13.
- [8] Wu Y L, Zhou F, Jiang H T, *et al*. Chicory (*Cichorium intybus* L.) polysaccharides attenuate high-fat diet induced non-alcoholic fatty liver disease via AMPK activation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 118: 886-895.
- [9] 王俭珍, 崔健. 菊苣的药理药效研究及开发前景 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(17): 2269-2272.
- [10] 赵静, 田赛赛, 杨健, 等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎机制的网络药理学探讨 [J]. *中草药*, 2020, 51(4): 829-835.
- [11] 宗阳, 陈婷, 董宏利, 等. 基于网络药理学四逆散治疗抑郁症的作用机制探讨 [J]. *中草药*, 2019, 50(20): 4995-5002.
- [12] 闵文剑, 齐炼文, 杨鹏. 新型降血脂药物的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(19): 2367-2374.
- [13] 王小芬, 张艳红, 黄燕娟, 等. 毛菊苣醇提取物对高脂血症性脂肪肝大鼠作用机制初探 [J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(19): 3642-3645, 3662.
- [14] 张泽生, 吴瑕, 王超, 等. 菊苣仔根提取物对高脂血症仓鼠血脂的影响 [J]. *食品工业科技*, 2013, 34(9): 352-355.
- [15] Babaei H, Forouzandeh F, Maghsoumi-Norouzabad L, *et al*. Effects of chicory leaf extract on serum oxidative stress markers, lipid profile and periodontal status in patients with chronic periodontitis [J]. *J Am Coll Nutr*, 2018, 37(6): 479-486.
- [16] Yuan C X, Zhang X R, Long X, *et al*. Effect of  $\beta$ -sitosterol self-microemulsion and  $\beta$ -sitosterol ester with linoleic acid on lipid-lowering in hyperlipidemic mice [J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18: 157.
- [17] Lin X B, Ma L, Racette S B, *et al*. Phytosterol glycosides reduce cholesterol absorption in humans [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 296(4): G931-G935.
- [18] Zhu Y, Ling W, Guo H, *et al*. Anti-inflammatory effect of purified dietary anthocyanin in adults with hypercholesterolemia: A randomized controlled trial [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23(9): 843-849.
- [19] Nekohashi M, Ogawa M, Ogihara T, *et al*. Luteolin and quercetin affect the cholesterol absorption mediated by epithelial cholesterol transporter niemann-pick C1-like 1 in caco-2 cells and rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97901.
- [20] Kobayashi S. The effect of polyphenols on hypercholesterolemia through inhibiting the transport and expression of niemann-pick C1-like 1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4939.
- [21] Zhou J, Xu G, Yan J Y, *et al*. *Rehmannia glutinosa* (Gaertn.) DC. polysaccharide ameliorates hyperglycemia, hyperlipemia and vascular inflammation in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164: 229-238.
- [22] 黄帅, 成鹏, 杨宇, 等. 基于网络药理学探究蒲参胶囊治疗高脂血症的作用机制 [J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(3): 290-296.
- [23] Labarrere C A. Review article: Acute atherosclerosis. A histopathological hallmark of immune aggression? [J]. *Placenta*, 1988, 9(1): 95-108.
- [24] 刘艳英, 刘永铭, 杨京港. 高脂血症患者补体调节蛋白 CD55、CD59 表达与脂肪细胞因子的关系研究 [J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(13): 1622-1624.