

基于网络药理学探讨川芎嗪与阿魏酸抗动脉粥样硬化的作用机制

杨琳洁, 杨凯丽, 钟宛凌, 刘雪纯, 李鹏跃*, 杜守颖*

北京中医药大学, 北京 102488

摘要: 目的 采用网络药理学方法预测川芎嗪与阿魏酸抗动脉粥样硬化(AS)的药理作用机制。方法 通过TCMSP、BATMAN-TCM、Swisstargetnet和STITCH数据库筛选川芎嗪与阿魏酸的靶标基因, 利用OMIM、Genecards、Drugbank数据库查找AS的相关靶标蛋白, 运用STRING数据库构建蛋白相互作用网络, 并通过DAVID数据库对核心靶点基因本体(GO)和京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 最后使用Autodock分子对接软件对网络药理学结果进行初步的验证。结果 最终筛选出川芎嗪与阿魏酸作用于AS的靶点47个。GO分析得到生物过程(BP)条目170个, 细胞组分(CC)条目29个, 分子功能(MF)条目47个。KEGG富集分析结果显示有50条通路与AS相关, 主要包括低氧诱导因子信号通路、花生四烯酸新陈代谢、脂肪细胞因子信号通路等。VEGFA、TNF、PTGS2、EGFR、MAPK8、TLR4编码的蛋白作为靶点分别与川芎嗪和阿魏酸进行对接, 对接结果良好。结论 川芎嗪和阿魏酸主要通过多靶点协作调控多种信号通路共同参与抑制炎症反应的过程, 从而达到治疗AS的目的。

关键词: 川芎嗪; 阿魏酸; 动脉粥样硬化; 网络药理学; 分子对接

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)12-2555-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.12.005

Study on anti-arteriosclerosis mechanism of ligustrazine and ferulic acid based on network pharmacology

YANG Linjie, YANG Kaili, ZHONG Wanling, LIU Xuechun, LI Pengyue, DU Shouying

Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: Objective To investigate and predict the pharmacological mechanism of tetramethylpyrazine (TMP) and ferulic acid (FA) against arteriosclerosis by the method of network pharmacology. **Methods** The target genes of tetramethylpyrazine and ferulic acid were screened by TCMSP, BATMAN-TCM, Swisstargetnet and STITCH databases, and the related target proteins of tetramethylpyrazine and ferulic acid were found by Omim, Genecards and arteriosclerosis, the protein-protein interaction network was constructed by using STRING database, and the GO and Kegg pathways were enriched by David database. Finally, the results of network pharmacology were validated by using Autodock software. **Results** Totally 47 target sites for the interaction of tetramethylpyrazine with ferulic acid were selected. Go analysis resulted in 170 BP entries, 29 CC entries and 47 MF entries. Kegg enrichment analysis revealed that 50 pathways were associated with AS, including Hypoxia inducible factor signaling, arachidonic acid metabolism, and APLN signaling. VEGFA, TNF, PTGS2, EGFR, Mapk8 and TLR4 were used as targets for docking with tetramethylpyrazine and ferulic acid respectively. **Conclusion** Ligustrazine and ferulic acid can inhibit the inflammatory reaction by regulating multiple signal pathways together through multi-target cooperation, thus achieving the aim of treating AS.

Key words: ligustrazine; ferulic Acid; arteriosclerosis; network pharmacology; macromolecular docking

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心脑血管疾病发病的主要病理基础,可导致多种中老年常见疾病,发病机制涉及全身各个器官,严重危害患者

健康^[1]。AS引起的心血管疾病已经成为大多数国家人群死亡的首要因素,并在逐年递增^[2]。川芎是临床上用于治疗AS的高频中药,其主要成分为川

收稿日期: 2021-03-08

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(2020-JYB-ZDGG-034);国家自然科学基金资助项目(81803738)

第一作者: 杨琳洁,女,硕士研究生,研究方向为中药制剂。Tel:17801085630 E-mail:ylj_07031996@163.com

*共同通信作者: 杜守颖,博士,教授,研究方向为中药新剂型新技术。Tel:(010)84738615 E-mail:dushouying@263.net

李鹏跃,博士,副教授,研究方向为中药新剂型新技术。Tel:(010)53912123 E-mail:pengyuelee@126.com

芎嗪、阿魏酸。现代研究显示川芎嗪和阿魏酸抗AS的效果均较为显著,其作用机制可能与保护内皮细胞、抑制血管平滑肌细胞增殖、抗血小板聚集、调节血脂、抗纤维化等有关^[3-5]。目前二者分别已被开发为上市产品,但对二者共同治疗AS的作用机制还较为匮乏。故本研究采用网络药理学方法,拟从分子水平上较为系统全面地对川芎嗪与阿魏酸共同治疗AS的作用机制进行初步探讨,探索川芎“活血”的现代科学内涵,为川芎及其单体成分(阿魏酸、川芎嗪)制剂的临床合理应用提供参考。

1 材料和方法

1.1 川芎嗪与阿魏酸靶点预测

分别以“ligustrazine”和“ferulic acid”为检索词,通过PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取代表川芎嗪和阿魏酸2D、3D结构的sdf文件及其Pubchem_CID代码和Canonical SMILES号。以上述信息为检索条件,通过TCMSP、BATMAN-TCM(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)、SwissTargetPrediction(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)、STITCH(<http://stitch.embl.de/>)数据库搜集川芎嗪与阿魏酸潜在的作用靶点。利用UniProt数据库(<http://www.uniprot.org/>)将所有靶基因名称校正为物种为“Human”的官方名称,获得川芎嗪与阿魏酸的相关靶点信息。并利用Cytoscape 3.7.1软件构建成分-靶点网络图。

1.2 AS相关靶点的筛选

以“atherosclerosis”为检索词,通过数据库OMIM(<http://omim.org/>)、GeneCards(<http://www.genecards.org/>)和Drugbank(<https://www.drugbank.ca/>)检索和筛选相关的AS潜在靶点。

1.3 PPI网络的构建

利用Draw Venny Diagram在线程序(<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>),将川芎嗪、阿魏酸的相关靶点与AS的靶点取交集筛选出其共有靶标,将共有靶点蛋白输入STRING数据库(<http://stringdb.org/cgi/input.pl>),设置物种为“Homo sapiens”和置信度分数>0.4,获得蛋白相互作用网络关系图。

1.4 GO功能富集分析和KEGG通路富集分析

将川芎嗪和阿魏酸治疗AS的作用靶点导入DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),进行生物学过程富集分析(GO)和通路富集分析(KEGG)。

1.5 成分-靶点-信号通路网络构建

将交集靶点与其相关联的化学成分和KEGG富集出的生物通路利用Cytoscape 3.7.1软件构建出成分-靶点-信号通路网络图。

1.6 分子对接

从ZINC(<http://zinc.docking.org/>)数据库下载川芎嗪和阿魏酸的小分子配体3D结构,从PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载相关的靶点蛋白结构,利用PyMOL软件去除蛋白结构的水分子及小分子配体,并导入AutoDockTools进行加氢等预处理。对受体和配体进行分子对接,分析其结合活性。并利用PyMOL软件将分子对接模拟验证结果进行可视化。

2 结果

2.1 川芎嗪与阿魏酸靶点预测结果及成分-靶点网络构建

将川芎嗪与阿魏酸的PubChem_CID上传至BATMAN-TCM数据库,设定筛选条件为Score cutoff ≥ 10 ,并通过川芎嗪和阿魏酸的2D、3D结构的sdf文件及其Canonical SMILES号等信息在TCMSP、SwissTargetPrediction、STITCH数据库中获得川芎嗪与阿魏酸的目标靶点,对上述数据库化合物预测产生的靶点进行合并去重,最终获得川芎嗪靶点43个,阿魏酸靶点130个,其中有7个靶点为二者的共同靶点。

将筛选出的预测靶点与化合物的关联信息导入Cytoscape 3.7.1软件,构建成分-靶点网络图(图1)。此网络图中共有168个节点和173条边,其中川芎嗪为紫色三角形,阿魏酸为绿色三角形,靶点用圆形表示,橙色圆形为川芎嗪的靶点,蓝色圆形为阿魏酸的靶点,黄色圆形为二者的共有靶点。

2.2 AS相关靶点的筛选

通过检索关键词“atherosclerosis”,在OMIM数据库中筛选出214个靶点,由Drugbank数据库获得46个靶点,在Gengcard数据库中通过中位数筛选,最终选取得分较高的前565个靶点,去除重复靶点后,最终获得695个AS的相关靶点。

2.3 PPI网络的构建结果

将“2.1”项川芎嗪与阿魏酸靶点与AS靶点通过Draw Venny Diagram软件绘制韦恩图(图2),获得化合物与疾病的共同靶点47个。

将47个潜在治疗靶点输入STRING,得到由47个节点和348条边构成的PPI网络图(图3),该网络图的平均节点度值为14.8,平均局部聚类系数

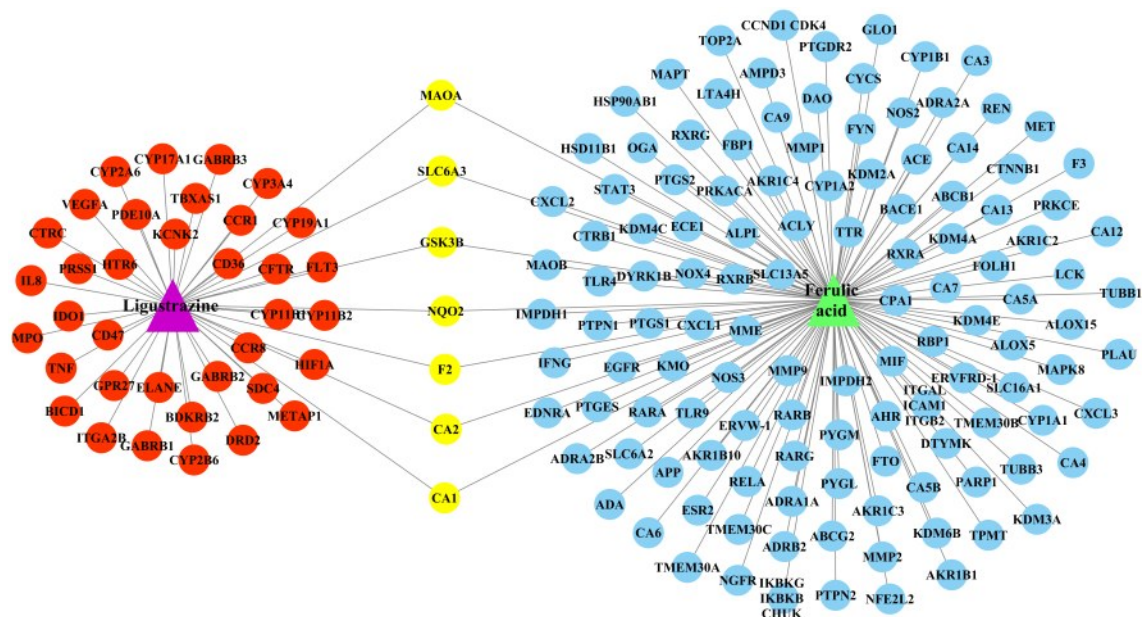


图1 川芎嗪与阿魏酸的成分-靶点网络图

Fig. 1 Composition-target network of ligustrazine and ferulic acid

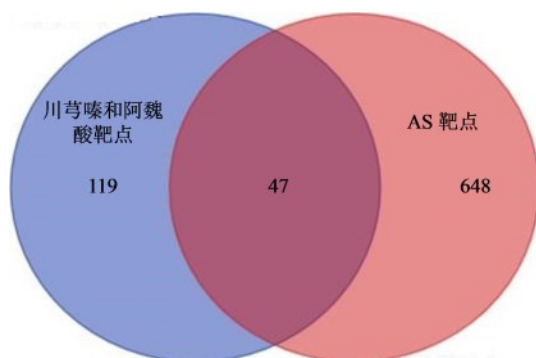


图2 川芎嗪和阿魏酸-AS靶点韦恩图

Fig. 2 Wayne diagram of ligustrazine and ferulic acid-arteriosclerosis targets

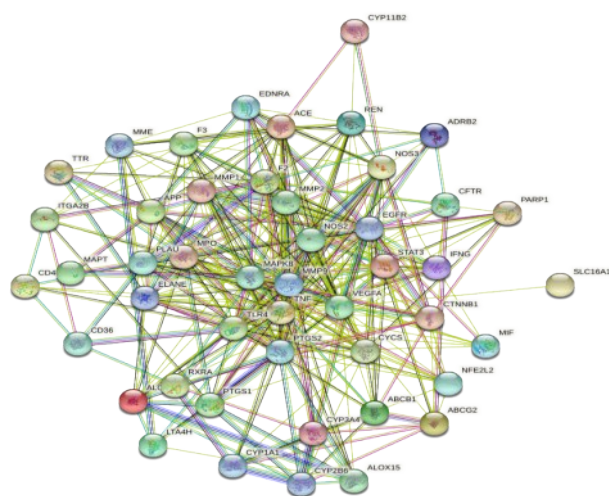


图3 川芎嗪和阿魏酸治疗AS潜在靶标PPI网络

Fig. 3 PPI Network for ligustrazine and ferulic acid AS potential targets

0.611。将String数据库中靶点蛋白相互作用关系数据导入Cytoscape 3.7.1软件中,利用该软件中插件Network Analyzer计算网络的拓扑参数并进行分析。根据介数、紧密度、度值等参数来筛选网络中的关键节点,其中度值排列前10的相关靶点见表1。

表1 川芎嗪和阿魏酸治疗AS作用靶点(度值排名前10)的拓扑学分析

Table 1 Topological analysis of target (degrees are in top 10) of ligustrazine and ferulic acid in treatment of AS

靶点	平均最短路径	介数中心性	中心接近度	聚类系数	度值
VEGFA	1.239 130	0.116 128	0.807 018	0.410 084	35
TNF	1.260 870	0.082 057	0.793 103	0.424 242	34
PTGS2	1.326 087	0.057 633	0.754 098	0.479 570	31
EGFR	1.369 565	0.061 774	0.730 159	0.431 034	29
MAPK8	1.413 043	0.041 277	0.707 692	0.515 670	27
TLR4	1.434 783	0.043 154	0.696 970	0.520 000	26
MMP9	1.434 783	0.026 851	0.696 970	0.566 154	26
MPO	1.478 261	0.023 683	0.676 471	0.557 971	24
NOS3	1.500 000	0.035 572	0.666 667	0.557 312	23
ACE	1.521 739	0.036 767	0.657 143	0.471 861	22

2.4 GO和KEGG富集分析

利用DAVID数据库进行GO分析和KEGG通路富集分析,得到生物过程(BP)170个条目,细胞组成(CC)29个条目,分子功能(MF)47个条目,KEGG通路50条。

在GO分析条目中,分别选取BP、CC、MF中显

著性排名前10的功能信息绘制柱状图(图4)。分析得到的BP主要涉及氧化还原过程(oxidation-reduction process)、血压调节(regulation of blood pressure)、一氧化氮生物合成过程的正调

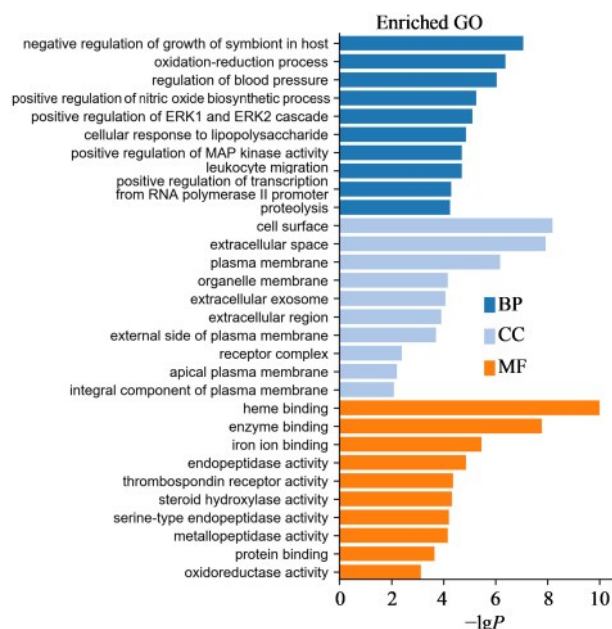


图4 川芎嗪和阿魏酸治疗AS靶标的GO功能富集分析

Fig. 4 Analysis of GO function enrichment of AS targets treated with ligustrazine and ferulic acid

控(positive regulation of nitric oxide biosynthetic process)、ERK1和ERK2级联的正调控(positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade)、细胞对脂多糖的反应(cellular response to lipopolysaccharide)、映射激酶活性的正调控(positive regulation of MAP kinase activity)、白细胞迁移(leukocyte migration)、RNA聚合酶II启动子对转录的正向调控(positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、蛋白质分解(proteolysis)等。CC主要涉及细胞表面、细胞外间隙、质膜、细胞器膜、细胞外显子、细胞外区、质膜外侧、受体复合体、顶端质膜、质膜组成等。MF包括血红素结合、酶结合、铁离子结合、内肽酶活性、血小板反应素受体活性、甾体羟化酶活性、丝氨酸蛋白酶活性、金属蛋白酶活性、蛋白酶活性、氧化还原酶活性等。

KEGG通路富集分析结果按照P值从小到大排序,取前20条通路绘制KEGG气泡图(图5)。通路中与治疗AS有关的主要有:低氧诱导因子信号通路(HIF-1 signaling pathway)、花生四烯酸新陈代谢(arachidonic acid metabolism)、脂肪细胞因子信号通路(adipocytokine signaling pathway)、肾素-血

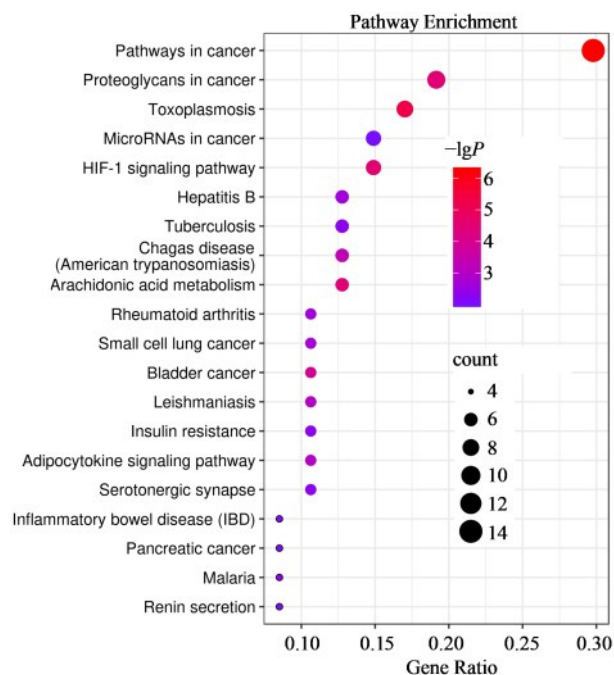


图5 KEGG通路富集分析气泡图

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis bubble graph
管紧张素系统(renin-angiotensin system)、NF-κB信号通路(NF-κB signaling pathway)等。

2.5 成分-靶点-信号通路网络的构建

将川芎嗪和阿魏酸治疗AS的相关靶点和通路的关联信息上传至Cytoscape 3.7.1软件中,构建成分-靶点-信号通路的网络图(图6)。筛选出的川芎嗪与阿魏酸的靶点蛋白通过调控不同的信号通路治疗AS。

2.6 分子对接

将川芎嗪和阿魏酸分别与预测的主要作用靶点(VEGFA、TNF、PTGS2、EGFR、MAPK8、TLR4)建立分子对接模型。计算各对接模型的结合自由能,结合自由能越低,二者亲和力越强,川芎嗪、阿魏酸和各靶点之间对接后的结合自由能结果见表2。将分子对接结果利用PyMOL软件进行可视化分析,结果见图7、8。川芎嗪与阿魏酸和各靶点之间的结合自由能均小于0,说明其配体和受体均有一定的结合活性,对接性良好。川芎嗪与TNF的对接结果最好,结合自由能为-20.47 kJ/mol;阿魏酸与PTGS2的对接性最好,结合自由能为-22.65 kJ/mol。

3 讨论

本研究借助网络药理学方法,从成分、蛋白、通路多层次阐述川芎嗪与阿魏酸干预AS的具体机制。根据PPI网络发现川芎嗪与阿魏酸治疗AS的核心靶点包括VEGFA、TNF、PTGS2、EGFR、MAPK8、TLR4等。血管内皮生长因子(VEGF)是

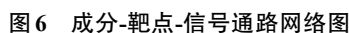


表2 川芎嗪、阿魏酸与靶蛋白分子对接模型结合自由能结果
Table 2 Results of binding free energy of ligustrazine, ferulic acid and target protein models

血管新生过程中十分重要的调节因子, VEGFA 作为 VEGF 家族中的一员, 可以特异性地调控靶基因转录和血管新生^[6]。在 AS 形成过程中, VEGFA 会促进 AS 斑块的进展^[7]。TNF 与 PTGS2 常常参与机体的各种炎症反应^[8-9]。TLR4 也对炎症反应有着重要的调节作用, TLR4 主要通过调节 ABCG1 影响炎症和脂质积聚^[10]。EGFR 通过 TLR4 激活, 参与了巨噬

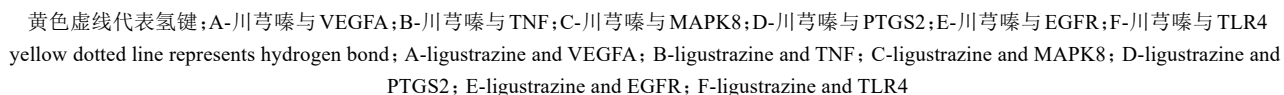
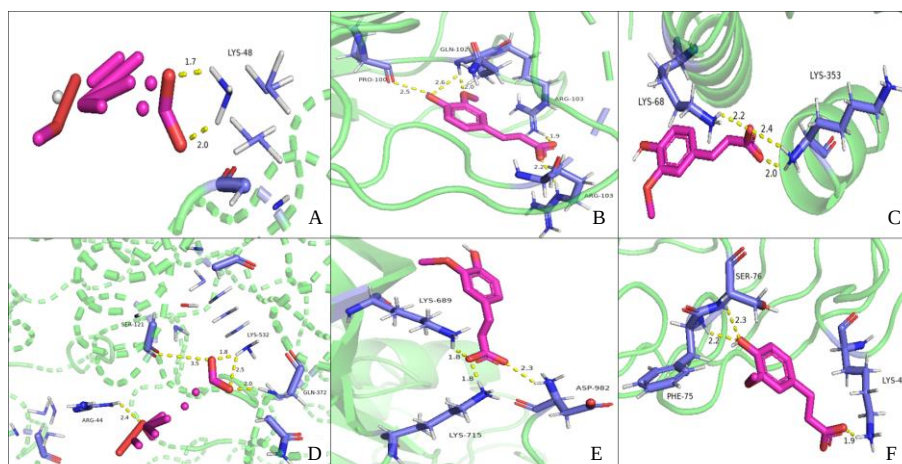


Fig. 7 Molecular docking model of ligustrazine with target protein



黄色虚线代表氢键;A-阿魏酸与 VEGFA;B-阿魏酸与 TNF;C-阿魏酸与 MAPK8;D-阿魏酸与 PTGS2;E-阿魏酸与 EGFR;F-阿魏酸与 TLR4
yellow dotted line represents hydrogen bond; A-ferulic acid and VEGFA; B-ferulic acid and TNF; C-ferulic acid and MAPK 8; D-ferulic acid and PTGS2; E-ferulic acid and EGFR; F-ferulic acid and TLR4

图8 阿魏酸与靶点蛋白的分子对接模式

Fig. 8 Molecular docking model of ferulic acid with target protein

细胞的病理生理和氧化应激调节^[11]。MAPK8可以调节自噬^[12]。本研究筛选出的靶蛋白大多涉及到炎症反应、氧化应激等方面。目前大量研究表明,AS发生、发展的各个环节都涉及炎症反应^[13]。川芎嗪和阿魏酸可能是作用于这些靶点干预炎症反应的过程来干预AS的发展过程。

GO分析中BP中的氧化还原过程、血压调节、一氧化氮生物合成过程的正调控、ERK1和ERK2级联的正调控、细胞对脂多糖的反应、白细胞迁移等,和MF中的血红素结合、酶结合、血小板反应素受体活性、丝氨酸蛋白酶活性、蛋白酶活性、氧化还原酶活性等均涉及炎症反应、氧化应激有关过程^[14-17],进一步说明川芎嗪与阿魏酸干预AS与炎症反应等相关的生物过程息息相关。

KEGG通路富集分析结果显示,川芎嗪与阿魏酸治疗AS主要通过调节HIF-1信号通路、花生四烯酸代谢通路、脂肪细胞因子信号通路、肾素-血管紧张素系统、NF- κ B信号通路等进行干预。HIF-1 α 是HIF-1信号通路中的重要因子,HIF-1 α 能够促进新生血管的形成,促进AS斑块内的炎症浸润和平滑肌细胞增殖、迁移,在AS发生、发展过程中具有重要作用^[18]。现有研究表明,川芎嗪与阿魏酸均可以抑制HIF-1 α 基因的表达,从而保护内皮细胞,减轻炎症反应^[19-20]。花生四烯酸代谢通路是存在于血小板、胃黏膜上皮的共同通路。花生四烯酸代谢会产生炎症介质,不同的代谢通路的产物有着不同的生理活性,在炎症中都发挥着重要作用^[21]。川芎嗪可通过MAPK通路抑制花生四烯酸通路激活,抑制炎

症反应,改善内皮功能,从而发挥抗AS的作用^[22]。阿魏酸可抑制花生四烯酸诱导的血小板聚集^[23]。脂肪细胞因子、肾素-血管紧张素系统和NF- κ B等信号通路也多与炎症反应相关^[24-26],提示川芎嗪和阿魏酸主要还是通过调节多个信号通路共同发挥抗炎作用来达到抗AS的作用。

通过分子对接结果可知,川芎嗪和阿魏酸与靶点VEGFA、TNF、PTGS2、EGFR、MAPK8、TLR4中的氨基酸残基结合主要以分子间的氢键为主,分子间的氢键的作用力可使得配体与受体之间结合更加稳定,进而使得化合物更好地发挥调控蛋白的作用。由此说明,川芎嗪与阿魏酸与对应靶点均具有较好的结合能力,本研究中网络药理学的预测结果具有一定的合理性。

本研究通过网络药理学方法发现川芎嗪与阿魏酸治疗AS是通过多靶点、多通路共同发挥作用,为后续深入研究提供了一定的参考依据。但是本研究只是基于大数据背景进行的理论研究,预测结果不能完全确保其准确性,后续仍需进一步通过实验去验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 魏佳明,朱俊平,刘瑞连,等. 动脉粥样硬化的中医药研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(9): 177-180.
Wei J M, Zhu J P, Liu R L, et al. Research progress of Traditional Chinese medicine on atherosclerosis [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2020, 36(9): 177-180.
- [2] 魏艾贞,杨建飞. 浅谈动脉粥样硬化的研究进展[J]. 临

- 床医药文献电子杂志, 2014, 1(10): 1866-1867, 1869.
- Wei A Z, Yang J F. Brief introduction to the research progress of atherosclerosis [J]. J Clin Med Lit, 2014, 1 (10): 1866-1867, 1869.
- [3] 魏恩韬, 张琪. 川芎嗪抗动脉粥样硬化的作用与机制 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(5): 1192-1194.
- Wei E T, Zhang Q. Effect and mechanism of ligustrazine on atherosclerosis [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2019, 30(5): 1192-1194.
- [4] 张明发. 阿魏酸抗动脉粥样硬化研究进展 [J]. 中草药, 1990, 21(1): 41-43.
- Zhang M F. Research progress of ferulic acid against atherosclerosis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 1990, 21(1): 41-43.
- [5] Chmielowski R A, Abdelhamid D S, Faig J J, et al. Athero-inflammatory nanotherapeutics: Ferulic acid-based poly (anhydride-ester) nanoparticles attenuate foam cell formation by regulating macrophage lipogenesis and reactive oxygen species generation [J]. Acta Biomater, 2017, 57: 85-94.
- [6] 王士岩. VEGF 信号通路的转录和表观遗传的研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- Wang S Y. The transcriptional and epigenetic study of VEGF signaling pathway [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2019.
- [7] 张飞. VEGF 及 SiRNA 和 AP-2 α 对动脉粥样硬化斑块的影响 [D]. 长沙: 中南大学, 2009.
- Zhang F. The impact of VEGF together with the SiRNA and AP-2 α on the atherosclerotic plaque [D]. Changsha: Central South University, 2009.
- [8] 刘清霞, 张宏颖, 徐利霞, 等. 动脉粥样硬化斑块中 TNF- α 的表达与斑块稳定性的关系 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(4): 441-444.
- Liu Q X, Zhang H Y, Xu L X, et al. Relationship between expression of TNF- α and plaque stability in atherosclerotic plaques [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2019, 11(4): 441-444.
- [9] Yu M G, Tsai S F, Kuo Y M. The therapeutic potential of anti-inflammatory exerkines in the treatment of atherosclerosis [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(6): 1260.
- [10] Cao X J, Zhang L L, Chen C H, et al. The critical role of ABCG1 and PPAR γ /LXR α signaling in TLR4 mediates inflammatory responses and lipid accumulation in vascular smooth muscle cells [J]. Cell Tissue Res, 2017, 368(1): 145-157.
- [11] Wang L T, Huang Z Q, Huang W J, et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor attenuates atherosclerosis via decreasing inflammation and oxidative stress [J]. Sci Rep, 2017, 8: 45917.
- [12] Choi S H, Gonen A, Diehl C J, et al. SYK regulates macrophage MHC-II expression via activation of autophagy in response to oxidized LDL [J]. Autophagy, 2015, 11(5): 785-795.
- [13] 胥雪莲, 何川. 炎症与动脉粥样硬化 [J]. 心血管病学进展, 2015, 36(5): 634-637.
- Xu X L, He C. Inflammation and atherosclerosis [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2015, 36(5): 634-637.
- [14] Luo Y, Jiang Q, Zhu Z W, et al. Phosphoproteomics and proteomics reveal metabolism as a key node in LPS-induced acute inflammation in RAW264.7 [J]. Inflammation, 2020, 43(5): 1667-1679.
- [15] Ho C Y, Lin Y T, Chen H H, et al. CX3CR1-microglia mediates neuroinflammation and blood pressure regulation in the nucleus tractus solitarius of fructose-induced hypertensive rats [J]. J Neuroinflamm, 2020, 17(1): 185.
- [16] 赵黎阳. 大鼠脑出血急性期 HO-1 和神经炎症反应的相关性 [D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- Zhao L Y. Correlation between HO-1 and neuroinflammation response in acute stage of intracerebral hemorrhage in rat [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2020.
- [17] Oliveira C, Navarro-Xavier R A, Anjos-Vallota E A, et al. Effect of plant neutrophil elastase inhibitor on leucocyte migration, adhesion and cytokine release in inflammatory conditions [J]. Br J Pharmacol, 2010, 161(4): 899-910.
- [18] 刘晓燕, 张颖, 张燕堂. 缺氧诱导因子-1 α 在动脉粥样硬化发病机制中的研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(33): 67.
- Liu X Y, Zhang Y, Zhang Y T. Study on the pathogenesis of atherosclerosis by hypoxia-inducible factor-1 α [J]. World Latest Med Inf, 2017, 17(33): 67.
- [19] 杨栋, 张培彤, 王耀焜, 等. 川芎嗪对 PG 干细胞样细胞 VEGF、HIF-1 α 蛋白表达的影响 [J]. 中国肿瘤, 2015, 24(3): 234-240.
- Yang D, Zhang P T, Wang Y H, et al. Effect of TMP on the expression of VEGF and HIF-1 α of PG CSC like cells [J]. China Cancer, 2015, 24(3): 234-240.
- [20] 周琴. 阿魏酸对小鼠肾缺血再灌注损伤的保护作用及其与 HIF-1 α 和腺苷的相关性研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- Zhou Q. Protective effect of ferulic acid on renal ischemia reperfusion injury in mice and its research of correlation with HIF-1 α and adenosine [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2018.
- [21] 陶迎秋, 梁统, 周克元. 花生四烯酸三条代谢通路在炎症反应中的作用 [J]. 国际免疫学杂志, 2010, 33(4): 303-306, 314.
- Tao Y Q, Liang T, Zhou K Y. Three arachidonic acid

- metabolic pathways Involved in inflammation [J]. Int J Immunol, 2010, 33(4): 303-306, 314.
- [22] 王国峰, 赵霞, 李宁, 等. 川芎嗪对脂多糖诱导内皮细胞花生四烯酸通路炎症反应的影响 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(4): 563-567.
- Wang G F, Zhao X, Li N, et al. Antiatherosclerosis induced by ligustrazine against LPS through arachidonic acid signaling pathway [J]. Chin Pharmacol Bull, 2012, 28(4): 563-567.
- [23] Hong Q, Ma Z C, Huang H, et al. Antithrombotic activities of ferulic acid via intracellular cyclic nucleotide signaling [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 777: 1-8.
- [24] 詹莉莉, 杨志秋, 傅正伟. 肥胖与慢性炎症的研究进展 [J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(3): 297-305.
- Zhan L L, Yang Z Q, Fu Z W. Recent progress in obesity and chronic inflammation [J]. Chin J Cell Biol, 2011, 33(3): 297-305.
- [25] 梁涛, 张屏, 于汇民. 肾素-血管紧张素系统组分作为动脉粥样硬化生物标记物的研究进展 [J]. 岭南心血管病杂志, 2020, 26(6): 722-724, 736.
- Liang T, Zhang P, Yu H M. Advance of components of renin-angiotensin system as biomarkers of atherosclerosis [J]. South China J Cardiovasc Dis, 2020, 26(6): 722-724, 736.
- [26] Binesh A, Devaraj S N, Devaraj H. Expression of chemokines in macrophage polarization and downregulation of NF- κ B in aorta allow macrophage polarization by diosgenin in atherosclerosis [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2020, 34(2): e22422.

【责任编辑 兰新新】