

半夏泻心汤抑制 TNF- α /NF- κ B/IL-6 通路抗动脉粥样硬化的机制研究

王奕然, 卞亚男, 邓戈宇, 胡晓阳*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: **目的** 基于网络药理学、分子对接和实验验证探讨半夏泻心汤 (BXD) 抗动脉粥样硬化 (AS) 的作用机制。方法通过网络药理学筛选 BXD 治疗 AS 的活性成分、潜在靶点及信号通路, 展开分子对接验证。体内实验构建 AS 大鼠模型, 分别 ig 给予低、中、高剂量 (4.1、8.2、16.4 g·kg⁻¹) BXD 干预 12 周。苏木精-伊红 (HE) 染色观察大鼠胸主动脉和肝脏组织病理变化; 油红 O 染色观察大鼠肝脏组织病理变化; 透射电镜观察大鼠胸主动脉组织病理变化; ELISA 法检测大鼠血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 和白细胞介素 1 β (IL-1 β) 水平; Western blotting 检测大鼠主动脉白蛋白 (ALB)、核因子 κ B p65 亚基 (NF- κ B p65)、蛋白激酶 B1 (AKT1)、肿瘤蛋白 P53 (TP53)、TNF- α 和白细胞介素-6 (IL-6) 蛋白表达水平; 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测大鼠主动脉 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 NF- κ B p65 mRNA 表达。**结果** 网络药理学筛选出 BXD 活性成分 184 个及 AS 疾病共同靶点 174 个, 核心靶点包括 AKT1、ALB、TNF、IL-6、TP53、IL-1 β 等, 富集得到脂质代谢、低氧诱导因子 (HIF-1)、NF- κ B 等通路。实验证实, 与模型组相比, 高剂量半夏泻心汤组主动脉和肝脏 HE 染色、肝脏油红 O 染色和主动脉透射电镜下病理损伤均减轻; 血清 TC、TG、LDL-C、TNF- α 和 IL-1 β 水平显著下调 ($P < 0.01$), HDL-C 水平显著升高 ($P < 0.05$); 主动脉 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-6 蛋白及 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 NF- κ B p65 mRNA 表达水平显著下调 ($P < 0.05$ 、0.01), AKT1、ALB、TP53 蛋白表达水平显著上调 ($P < 0.01$)。**结论** BXD 可以通过抑制 TNF- α /NF- κ B/IL-6 通路减轻炎症反应, 调节脂质代谢, 从而改善 AS。

关键词: 半夏泻心汤; 动脉粥样硬化; 网络药理学; 分子对接; 炎症反应; TNF- α /NF- κ B/IL-6 信号通路

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)04-1141-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.04.005

Mechanism study of Banxia Xiexin Decoction in inhibiting TNF- α /NF- κ B/IL-6 pathway to resist atherosclerosis

WANG Yiran, BIAN Yanan, DENG Geyu, HU Xiaoyang

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Objective This study aims to investigate the mechanism of Banxia Xiexin Decoction (BXD) in resisting atherosclerosis disease (AS) based on network pharmacology, molecular docking and experimental verification. **Methods** The active ingredients, potential targets and signaling pathways of BXD in treating AS were predicted by network pharmacology and carried out molecular docking verification. The AS rat model was constructed through animal experiments and given low, medium and high doses (4.1, 8.2, and 16.4 g·kg⁻¹) of BXD for a total of 12 weeks. HE staining was employed to observe the pathological changes in the thoracic aorta and liver tissues of the rats. The pathological changes of liver tissue in rats were observed by oil red O staining. The pathological changes of thoracic aortic tissue in rats were observed by transmission electron microscopy. ELISA was utilized to measure the levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), tumor necrosis factor (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) in the serum of the rats. Western blotting was used to detect the protein expression levels of ALB, NF- κ B p65, AKT1, TP53, TNF- α , and IL-6 in the aorta of the rats. The mRNA expressions of TNF- α , IL-1 β , IL-6, and NF- κ B p65 in the aorta of the rats were detected by qRT-PCR. **Results** Network pharmacology analysis revealed 184 active components of BXD and 174 common targets of AS disease, with core targets including AKT1, ALB, TNF, IL-6, TP53, IL-1 β ,

收稿日期: 2025-12-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81202638)

作者简介: 王奕然 (2002—), 硕士研究生, 研究方向为方剂配伍规律。E-mail: wangyirandoctor@126.com

*通信作者: 胡晓阳 (1979—), 博士, 教授, 主要从事方剂配伍规律研究。E-mail: psa1981@126.com

etc. Enrichment analysis revealed pathways such as lipid metabolism, hypoxia-inducible factor (HIF-1), and NF- κ B. Experiments confirmed that compared with the model group, in the high-dose BXD group, the HE staining of the aorta and liver, the oil red O staining of the liver, and the pathological damage of the aorta under transmission electron microscopy were all alleviated. ELISA detection revealed significant down-regulation of TC, TG, LDL-C, TNF- α , and IL-1 β levels ($P < 0.01$), and a significant increase in HDL-C levels ($P < 0.05$); Western blotting detection showed significant down-regulation of NF- κ B p65, TNF- α , IL-6 protein and TNF- α , IL-1 β , IL-6 and NF- κ B p65 mRNA expression levels, and significant up-regulation of AKT1, ALB, TP53 protein expression levels ($P < 0.01$). **Conclusion** BXD may alleviate inflammation and regulate lipid metabolism by inhibiting the TNF- α /NF- κ B/IL-6 pathway, thereby improving AS.

Key words: Banxia Xiexin Decoction; atherosclerosis; network pharmacology; molecular docking; inflammatory response; TNF- α /NF- κ B/IL-6 signaling pathway

动脉粥样硬化 (AS) 是一种严重危害全球健康的心血管系统慢性疾病, 其发病率、致残率和病死率居高不下^[1]。AS 的发生与高血压、衰老、高胆固醇等心血管危险因素密切相关, 主要涉及炎症反应、内皮功能障碍、免疫反应和脂质代谢等病理机制^[2-5]。心脑血管疾病指南/共识指南推荐的核心一线药物有抗血小板药、他汀类及降压药等^[6]。报道发现, 双负荷剂量的抗血小板药与 75 岁以上患者大出血的风险增加相关, 然而强化治疗伴随的出血风险与针对他汀类调脂药残留炎症风险的治疗手段匮乏^[7]。

半夏泻心汤 (BXD) 源自东汉张仲景《伤寒杂病论》, 为辛开苦降、消痞散结之方剂。最新研究发现, BXD 及其活性成分具有抗肿瘤、抗炎、逆转耐药性、调节肠道菌群代谢等药理作用^[8-9]。已有研究提示 BXD 可通过调节脂质代谢干预 AS 及其合并症, 但具体疗效与机制尚未完全阐明^[10]。

网络药理学基于系统生物学理论选取特定信号节点, 可用于阐释中药治疗疾病的物质基础和作用机制^[11]。分子对接技术广泛应用于虚拟筛选中药的活性成分和预测中药复方有效部位群^[12]。本研究首次通过网络药理学、分子对接和实验验证, 初步探讨 BXD 抗 AS 的药效物质基础与分子机制。

1 材料

1.1 实验动物

SPF 级 6~7 周龄雄性 SD 大鼠 60 只, 体质量 180~220 g, 购自辽宁长生生物技术有限公司, 动物生产许可证号 SCXK (辽) 2020-0001, 本实验经黑龙江中医药大学实验动物伦理委员会批准, 编号 2025031119。将大鼠置于通风的环境中分笼饲养, 实验室温度 22~26 $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 40%~50%。所有大鼠可 24 h 自由进食与饮水, 12 h 明暗循环照明。

1.2 实验药物

半夏 (批号 D005230601) 12 g, 黄芩 (批号 302231001) 10.8 g, 黄连 (批号 094230503) 3.6 g, 干姜 (批号 051230203) 10.8 g, 炙甘草 (批号 490230902) 10.8 g, 人参 (批号 343230901) 10.8 g 和大枣 (批号 029211201) 7.2 g, 购自黑龙江中医药大学附属第一医院中药饮片房, 由安国市远光药业有限公司检验, 符合《中国药典》2025 年版要求。

采用传统“去滓再煎法汤液”制备方法^[13-15]。精密称取各药, 按照料液比 1:10 煎煮, 浸泡 30 min 后武火煮 8 min, 再文火煎煮 25 min, 滤过, 浓缩制备成低、中、高质量浓度的水煎液 (生药质量浓度分别为 0.41、0.82、1.64 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 含甘草素 0.249 $\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$ 、黄连碱 0.153 $\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$ 、人参皂苷 Rb₁ 0.149 $\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$ 、黄芩苷 0.138 $\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$ 和小檗碱 0.047 $\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$ 等) 备用, 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。

阿托伐他汀钙 (Ato, 批号 H20193043), 购自福建东瑞制药有限公司。

1.3 主要试剂

血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) (均购于上海酶联生物科技有限公司, 批号 ml094953、ml095104、ml064274、ml037144); 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 试剂盒 (均购于上海江莱生物科技有限公司, 批号 JL13202、JL20884); PAGE 凝胶快速制备试剂盒 (上海雅酶生物科技有限公司, 批号 PG112); 抗体: 蛋白激酶 B1 (AKT1)、白蛋白 (ALB)、TNF- α 、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤蛋白 P53 (TP53)、核转录因子- κ B (NF- κ B p65)、 β -肌动蛋白 (β -actin) 抗体、山羊抗兔免疫球蛋白 IgG (H+L) (均购于武汉爱博泰克生物科技有限公司, 批号 A18675、A0353、A22227、A14687、A19585、AP1294、AC038、

AS014)。

1.4 实验仪器

Infinite M200 pro 酶标仪(瑞士帝肯公司); KH-LQ3500 冷冻切片机(湖北孝感阔海医疗科技有限公司); moticam 3000 显微摄影成像系统(北京麦克奥迪实业集团有限公司); Mastercycler nexus 2 PCR 仪(德国艾本德股份公司); MiSeq 基因测序仪(美国因美纳公司); mini 3 电泳槽、165-8033 蛋白凝胶电泳仪(美国伯乐公司); SYD-B 石蜡包埋机(沈阳誉德电子仪器有限公司); RM2016 转轮式切片机(德国徕卡公司); J-301BECKMAN 离心机(美国贝克曼公司); BX41 光学显微镜(日本奥林巴斯公司)。

2 方法

2.1 网络药理学研究

2.1.1 BXD 药物成分及靶点筛选 通过中药系统药理学数据库(TCMSP, <https://tcmsp.com/tcmsp.php>)、ETCM(<http://www.tcmip.cn>)、TCMID(<http://47.100.169.139/tcmid/>)数据库进行检索,分别输入“半夏”“黄连”“黄芩”“干姜”“甘草”“人参”“大枣”,找到对应成分,以吸收、分布、代谢、排泄(ADME)参数中口服生物利用度(OB)和类药性(DL)2个属性值筛选出药效成分和靶点信息,以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 为阈值,筛选对应化合物及其相应靶点。运用 TCMSP 靶点预测模型对活性成分的作用靶点进行预测。

2.1.2 AS 的候选靶点筛选以及蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建 使用 Uniprot 数据库,将靶点转换为人类基因靶点,再进行疾病靶点筛选。搜索 OMIM(<https://omim.org/>)、TTD(<http://db.idrblab.net/ttd/>)和 Gene Cards(<https://www.genecards.org/>)数据库,获得 AS 的候选靶点。对药物靶点与疾病相关基因取交集:使用 Venny 2.1 工具,将上述获取到的 BXD 药效成分有效靶点和数据库检索得到的 AS 相关靶点取交集,得到交集靶点。将 BXD 治疗 AS 的潜在作用靶点导入 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>),设置靶点关联的置信度为 0.40,物种限定为“*Homo sapiens*”,度值 >3 为筛选条件。运用 Cytoscape 3.9.1 软件进行图像优化生成 PPI 网络,进行 BXD 治疗 AS 的 PPI 网络拓扑分析网络的构建。

2.1.3 关键靶点的基因本体(GO)功能分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 依据 DAVID 网络数据库对交集靶点进行 GO 和

KEGG 富集分析。GO 注释分析分别导出生物过程(BP)、分子功能(MF)、细胞组分(CC)。KEGG 富集分析($P < 0.01$)取前 20 条搜索结果并分析。利用微生信平台进行数据可视化。

2.2 分子对接验证

使用 PubChem 数据库,依据网络药理学部分结果,下载 OB 值排名前 5 的多药共有药效核心成分的 sdf 文件,作为小分子配体,将其利用 Chem3D14.0 软件转化为 Mol2 格式。在 Uniprot 平台检索 BXD 治疗 AS 的核心靶点代码,利用 PDB 数据库下载度值排名靠前的 3 个 PPI 网络中核心蛋白质结构。将得到的蛋白质结构作为受体,药效核心成分作为小分子配体,运用 autodock1.5.7 进行分子对接,最后使用 Pymol3.1 将对接结果进行可视化处理。对接结果中结合能数值越低,表明药效成分与靶点的结合能力越强。

2.3 实验验证

2.3.1 实验动物处理 60 只 SD 大鼠适应性喂养后,分为对照组、模型组、Ato(阳性药, $4.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)组和 BXD 低、中、高剂量(4.1 、 8.2 、 $16.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组,每组 10 只,每天固定时间 ig 给药 1 次,连续 12 周,ig 体积为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,对照组、模型组 ig 等量蒸馏水。

采用高脂饲料喂养联合 ip 维生素 D_3 方法制备 AS 大鼠模型^[16-17],除对照组外,给药期间其余 5 组均将普通饲料更换为高脂饲料(2%胆固醇、0.5%胆酸钠、5%猪油、0.2%丙基硫氧嘧啶、5%白糖、87.3%基础饲料),连续喂养 12 周。喂养高脂饲料 1 周后,除对照组外,其余 5 组大鼠连续 3 d ip 维生素 D_3 ($7.0 \times 10^5 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$)。于喂养高脂饲料 3、6、9 周结束后,补充 ip 维生素 D_3 ($1.0 \times 10^5 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$),每天 1 次。高脂饲料喂养 12 周后,各组大鼠禁食 12 h,腹部剪毛,常规消毒。腹主动脉取血,收集血清于离心管。手术取出胸主动脉、肝脏组织。

2.3.2 苏木精-伊红(HE)染色检测大鼠胸主动脉、肝脏组织病理变化 大鼠胸主动脉和肝脏组织经 0.9%氯化钠溶液清洗后,立即放入 4%多聚甲醛固定。取出组织进行常规的脱水、透明、浸蜡、包埋、切片、烘片、脱蜡、染色和封片处理,置于显微镜下观察胸主动脉和肝脏组织的病理形态学改变。

2.3.3 油红 O 染色观察 BXD 对 AS 大鼠肝脏组织形态的影响 大鼠肝脏组织经冰冻切片后,充分水

洗。将油红 O 饱和液与水经 3 : 2 比例稀释并滤过后, 每张切片滴加 50 μL , 室温避光孵育 15 min。60%无水酒精中分化 2 min, 水中冲洗 2 次。苏木素中复染 1 min, 自来水中返蓝。切片晾干后, 甘油明胶封片, 显微镜下观察。脂肪呈现鲜红色, 细胞核呈现蓝色, 间质无色。

2.3.4 透射电镜观察 BXD 对 AS 大鼠胸主动脉组织形态的影响 大鼠胸主动脉常规取材后, 0.9%氯化钠溶液清洗后, 迅速切取小于 1 mm^3 的组织块并用戊二醛固定。磷酸盐缓冲液 (PBS) 漂洗, 梯度乙醇及丙酮脱水, 环氧树脂浸透、包埋并聚合。超薄切片机切片后染色, 于透射电镜下观察。

2.3.5 ELISA 检测小鼠血清血脂及炎症因子水平 大鼠腹主动脉取血后, 血液样本静置 2 h 后, 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 3 500 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 收集上清。使用 ELISA 试剂盒, 根据说明书步骤, 分别检测大鼠 TC、TG、HDL-C、LDL-C、TNF- α 和 IL-1 β 水平。

2.3.6 Western blotting 检测 ALB、NF- κB p65、

AKT1、TP53、TNF- α 、IL-6 蛋白表达

取胸主动脉组织并称质量, 根据质量加入适量裂解液, 冰上放置 30 min; 4 $^{\circ}\text{C}$ 、12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 30 min, 收集上清液, 取适量上清液用于 BCA 法蛋白浓度检测; 恒温水浴 100 $^{\circ}\text{C}$ 煮 10 min, 于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冻存备用; 电泳分离蛋白, 转膜, 无蛋白快速封闭 15 min, 加入一抗 (AKT1 1 : 12 000、ALB 1 : 500、TNF- α 1 : 40 000、IL-6 1 : 1 000、TP53 1 : 40 000、NF- κB p65 1 : 40 000、 β -actin 1 : 100 000), 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜; 洗膜, 孵育袋内加入二抗 (1 : 10 000), 室温摇床孵育 2 h, ECL 化学发光试剂显影曝光。以 β -actin 蛋白为内参, 使用 Image J win-64 软件进行蛋白条带灰度值分析。

2.3.7 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 NF- κB p65 mRNA 表达 使用 RNA 提取试剂盒, 从各组胸主动脉组织中提取总 RNA 并合成 cDNA。进行 qRT-PCR 分析后, 使用 GAPDH 作为内参基因进行标准化, 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 NF- κB p65 mRNA 表达。引物序列见表 1。

表 1 引物名称及对应序列

Table 1 Primer names and corresponding sequences

| 基因 | 正向引物 (5'→3') | 反向引物 (5'→3') |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|
| NF- κB | GGCATGCGTTTCCGTTACA | ATCTGTGCTTCTCTCCCCAGG |
| TNF- α | GCTCCCTCTCATCAGTTCCA | CTCCTCTGCTTGGTGGTTTG |
| IL-6 | CAGAGGATACCACCCACAACAGA | CAGTGCATCATCGTGTTCATACA |
| IL-1 β | AGCAGCTTTCGACAGTGAGG | CTCCACGGGCAAGACATAGG |
| GAPDH | CATGGCCTTCCGTGTTCTA | GCCTGCTTCACCACCTTCTT |

2.3.8 统计分析 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 SPSS 25.0、GraphPad Prism 10.0 软件对数据进行统计、处理及分析, 符合正态分布检验使用单因素方差分析, 若不符合则使用 LSD- t 检验。

3 结果

3.1 网络药理学

3.1.1 BXD 活性成分的筛选 通过 TCMSP 数据库筛选后, 共得到 BXD 候选化合物 184 个, 其中半夏 12 个、黄连 11 个、黄芩 32 个、干姜 5 个、人参 17 个、甘草 88 个、大枣 19 个。结果显示, OB 值较高的成分有槲皮素 (MOL000098)、山柰酚 (MOL000211)、 β -谷甾醇 (MOL000358) 和豆甾醇 (MOL000449) 等, DL 值较高的成分有黄连碱 (MOL001458)、原阿片碱 (MOL000787) 和小檗碱 (MOL001454) 等, 提示这些活性成分在治疗 AS 中

发挥相对重要的作用, 见表 2。

3.1.2 AS 的靶点筛选及 PPI 网络的构建 通过“2.1.2”的方法, 剔除重复和无效靶点后, 筛选得到 BXD 相关靶点 287 个, 收集到 AS 疾病靶点 2 069 个。将药物靶点与 AS 疾病靶点取交集, 得到 174 个 BXD 治疗 AS 的潜在基因靶点, 通过 Venny 2.1 平台进行可视化, 见图 1。依据度值大小排列, 阈值范围在 3~128, 将 174 个潜在作用靶点 AKT1、ALB、TNF- α 、IL-6、TP53 和 IL-1 β 等导入 STRING 数据库, 构建 PPI 网络, 见图 2。通过 PPI 网络得到关键靶点中 AKT1、ALB、TNF- α 、IL-6、TP53、IL-1 β 等核心靶点。

3.1.3 GO 功能分析和 KEGG 通路分析 将交集靶点导入 DAVID 数据库进行 GO 功能富集分析, 并筛选校正后 $P \leq 0.01$ 的结果, 获得显著性条目 1 093

表 2 BXD 的活性成分

Table 2 Effective active ingredients of BXD

| 分子标识 | 英文名称 | 中文名称 | OB/% | DL | 来源 |
|-----------|---------------------|--------------|-------|------|----------------|
| MOL000098 | quercetin | 槲皮素 | 46.43 | 0.28 | 大枣、甘草、黄连 |
| MOL000211 | mairin | 美洲茶酸 | 55.38 | 0.78 | 大枣、甘草 |
| MOL000358 | β -sitosterol | β -谷甾醇 | 36.91 | 0.75 | 大枣、半夏、黄芩、干姜、人参 |
| MOL000422 | kaempferol | 山柰酚 | 41.88 | 0.24 | 人参、甘草 |
| MOL000449 | stigmasterol | 豆甾醇 | 43.83 | 0.76 | 大枣、半夏、黄芩、人参 |
| MOL000787 | fumarine | 原阿片碱 | 59.26 | 0.83 | 大枣、人参 |
| MOL001454 | berberine | 小檗碱 | 36.86 | 0.78 | 大枣、黄连 |
| MOL001458 | coptisine | 黄连碱 | 36.86 | 0.86 | 黄连、黄芩 |
| MOL002714 | baicalein | 黄芩素 | 33.52 | 0.21 | 半夏、黄芩 |
| MOL002879 | diop | 邻苯二甲酸二异辛酯 | 43.59 | 0.39 | 黄芩、人参 |
| MOL002897 | epiberberine | 表小檗碱 | 43.09 | 0.78 | 黄连、黄芩 |

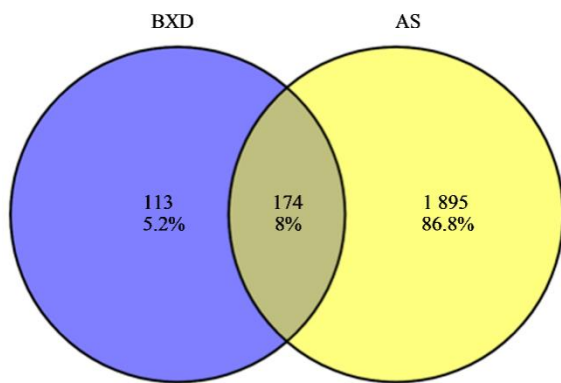


图 1 BXD 成分靶点与 AS 靶点 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of BXD component targets and AS targets

个, 分别导出 BP (814 个条目)、CC (76 个条目)、MF (203 个条目), 将所含基因数排名前 10 的 GO 条目绘制 GO 富集分析图, 见图 3-A。BP 主要参与脂多糖调控反应和缺氧应激反应等; CC 主要参与细胞外间隙、RNA 聚合酶II转录调控复合体、蛋白复合体等; MF 主要参与酶底物结合、同源蛋白质结合等, 表明 BXD 参与体内多种生物学调控过程, 发挥防治 AS 的作用。进一步探索 BXD 治疗 AS 疾病潜在靶点的相关通路, 发现显著富集的信号通路有脂质代谢通路、HIF-1 信号通路、NF- κ B 信号通路等。富集结果进行可视化处理, KEGG 通路富集分析见图 3-B。

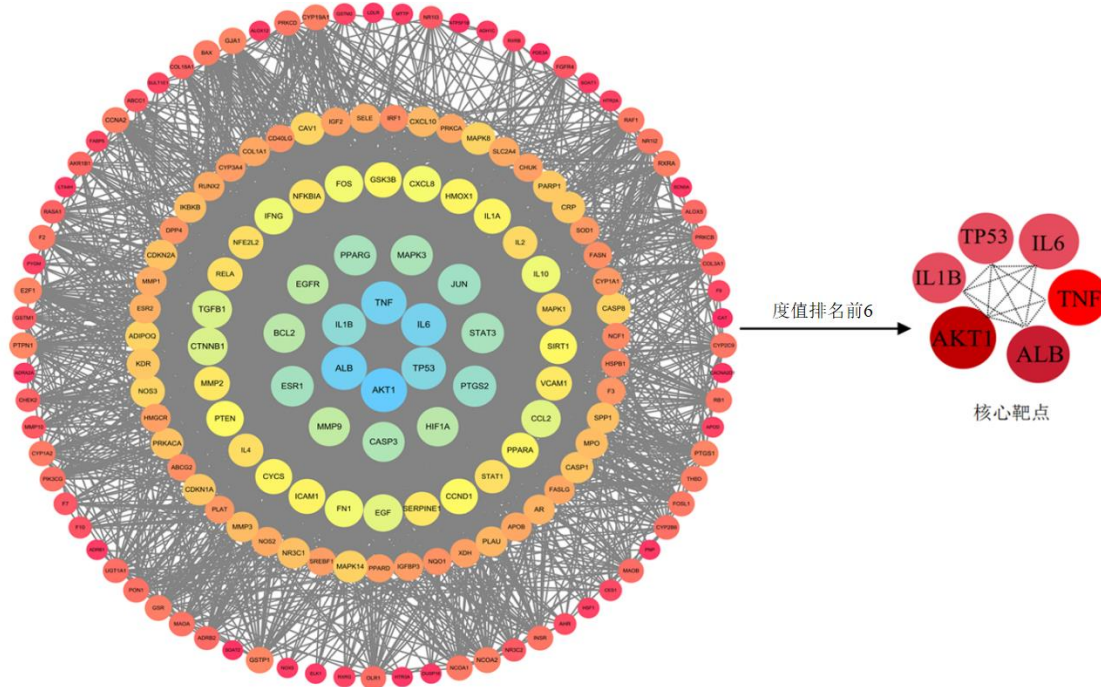


图 2 PPI 网络

Fig. 2 PPI network

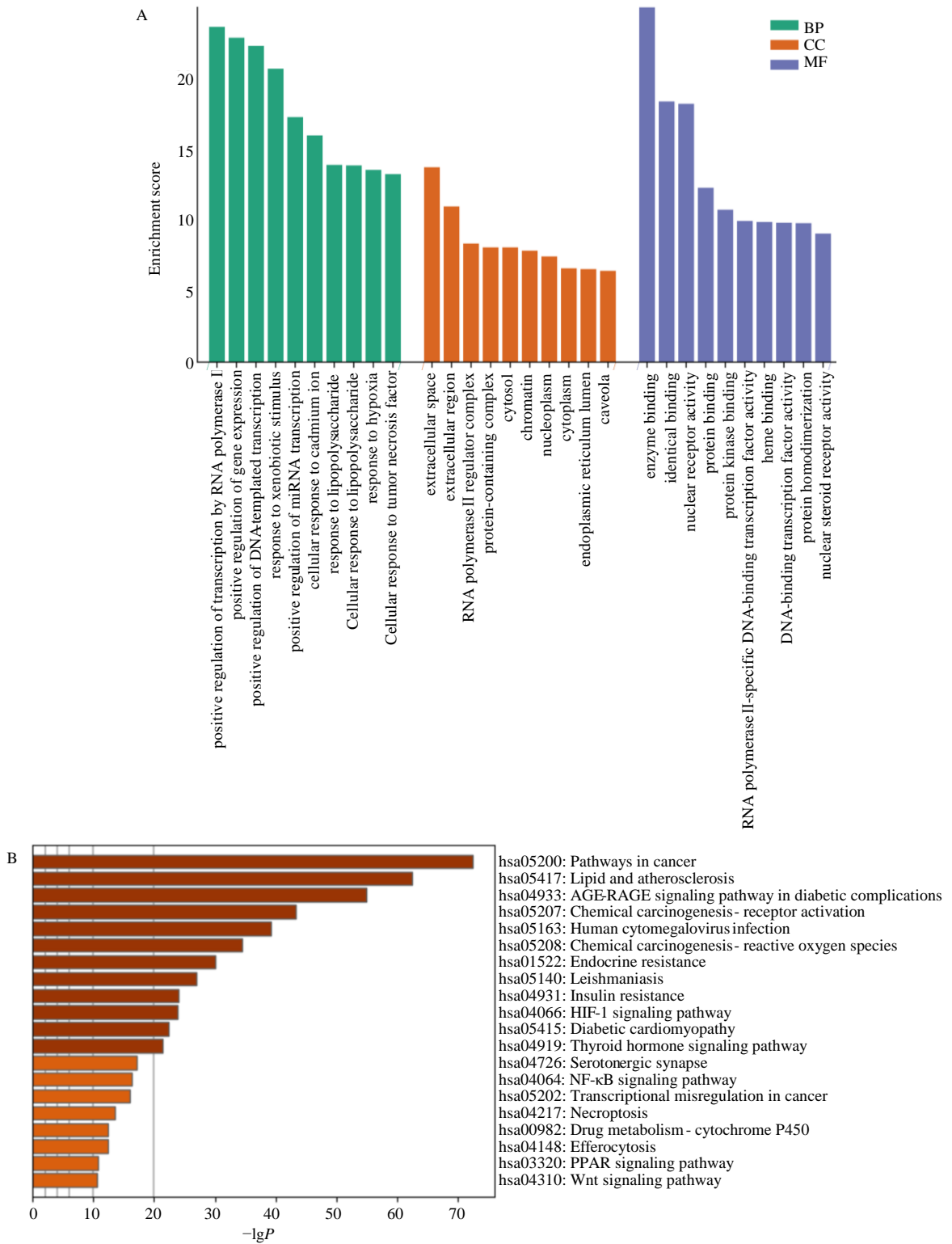


图 3 GO 功能富集分析 (前 10, A) 和 KEGG 通路分析 (前 20, B)

Fig. 3 GO functional enrichment analysis (top 10, A) and KEGG pathway enrichment analysis (top 20, B)

3.2 分子对接实验验证

将筛选出的度值排名靠前的 3 个核心靶点 AKT1、TNF 和 IL-6 作为蛋白受体，与多中药共有

核心成分槲皮素、β-谷甾醇、美洲茶酸、豆甾醇、原阿片碱进行分子对接，将对分值得记录下来，并用 Origin 软件将对接结果绘制成热图，见图 4-A。

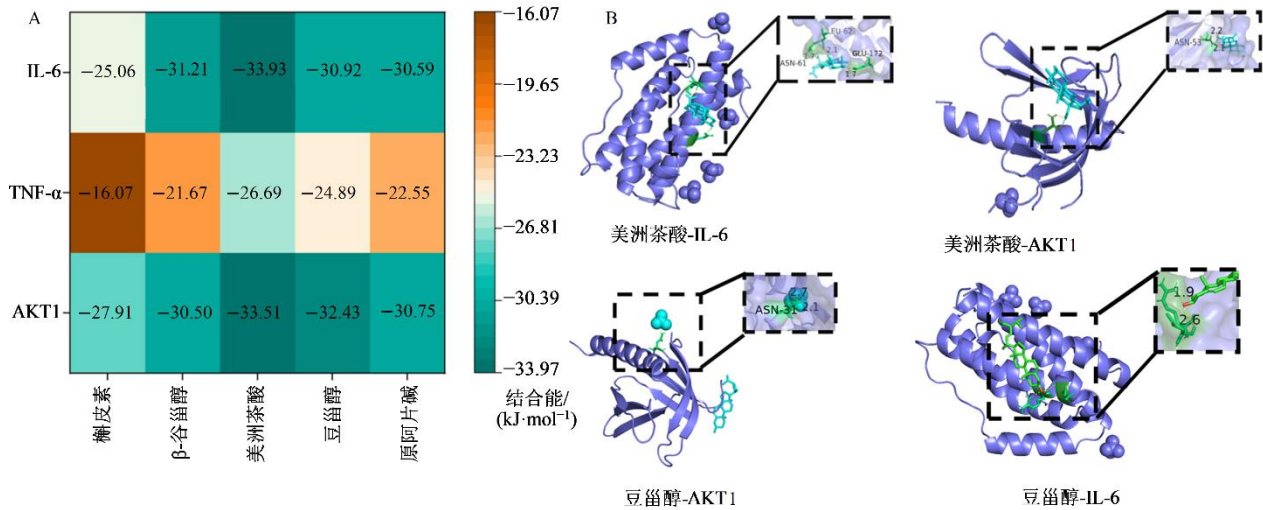


图 4 活性成分与核心靶点分子对接结果热图 (A) 和核心成分与核心靶点的分子对接示意图 (B)

Fig. 4 Heat map of docking results between active ingredients (A) and core target molecules and schematic diagram of molecular docking between core components and core targets (B)

分子对接结果显示, 核心靶点与核心成分均有较强的结合能力, 其中美洲茶酸与 AKT1 和 IL6 结合能最高, 利用 Pymol 将部分对接可视化, 见图 4-B。

3.3 实验验证

3.3.1 HE 染色检测 BXD 对 AS 大鼠胸主动脉和肝脏组织形态的影响 如图 5 所示, 与对照组比较, 模型组胸主动脉管壁呈现粗糙、不规则增厚, 并伴有明显的粥样斑块形成; 与模型组比较, 经 BXD 干预后, 各给药组胸主动脉的病理损伤呈现剂量相关性改善, 其中, 高剂量组的改善效果尤为显著, 其组织形态修复优于阳性药组。

如图 6 显示, 与对照组相比, 模型组肝细胞形态异常、排列紊乱, 细胞边界模糊且细胞核与细胞质染色不均, 并可见核固缩现象; 与模型组比较, 各剂量 BXD 均能不同程度地改善肝细胞形态结构, 使细胞排列更为有序, 核质染色趋于均匀。

3.3.2 油红 O 染色观察 BXD 对 AS 大鼠肝脏组织形态的影响 如图 7 所示, 与对照组比较, 模型组肝脏组织中可见大量红褐色的脂质沉积, 呈弥漫性分布; 与模型组比较, 低、中、高剂量 BXD 组肝脏组织中的脂质沉积面积随给药剂量增加而依次减少; 与阳性药组比较, 高剂量 BXD 组在减少肝脏

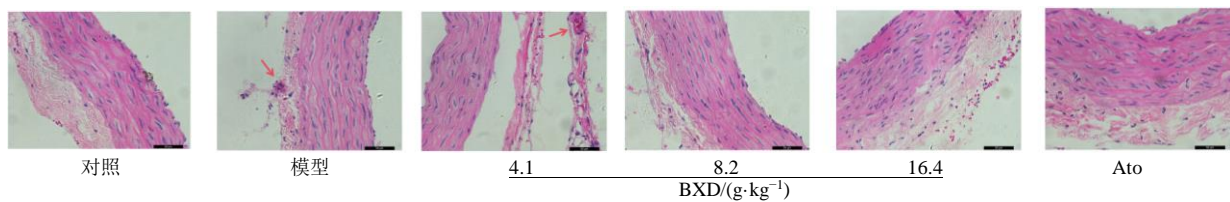


图 5 BXD 对大鼠胸主动脉组织形态的影响 (HE, $\times 400$)

Fig. 5 Effect of BXD on tissue morphology of thoracic aorta in rats (HE, $\times 400$)

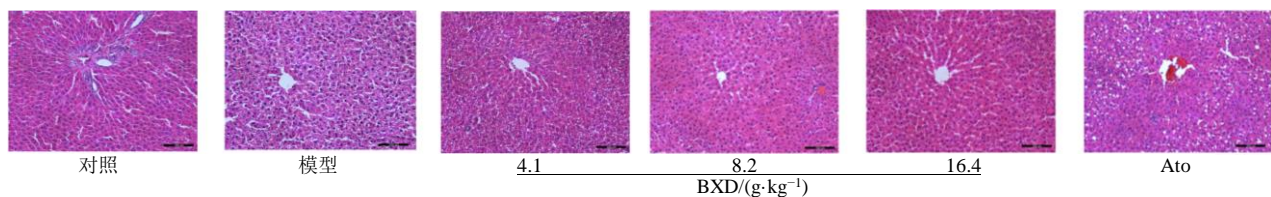


图 6 BXD 对大鼠肝脏组织形态的影响 (HE, $\times 200$)

Fig. 6 Effect of BXD on morphology of liver tissue in rats (HE, $\times 200$)

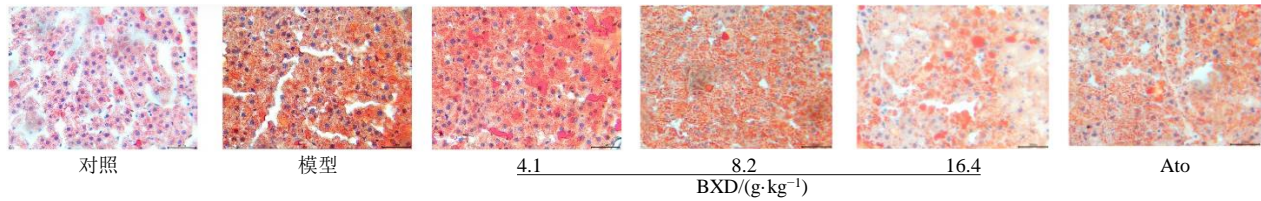


图 7 BXD 对大鼠肝脏组织形态的影响 (油红 O, ×400)

Fig. 7 Effect of BXD on morphology of liver tissue in rats (oil red O, ×400)

脂质沉积方面表现出更明显的优势。

3.3.3 透射电镜观察 BXD 对 AS 大鼠胸主动脉组织形态的影响 与对照组相比, 模型组胸主动脉内皮细胞超微结构损伤严重, 内弹力膜断裂且排列紊

乱; 与模型组比较, 低、中、高剂量 BXD 组内皮细胞超微结构损伤随给药剂量增加而逐步改善; 与阳性药组相比, 高剂量 BXD 组在修复细胞膜完整性及内弹力膜结构方面效果更优, 见图 8。

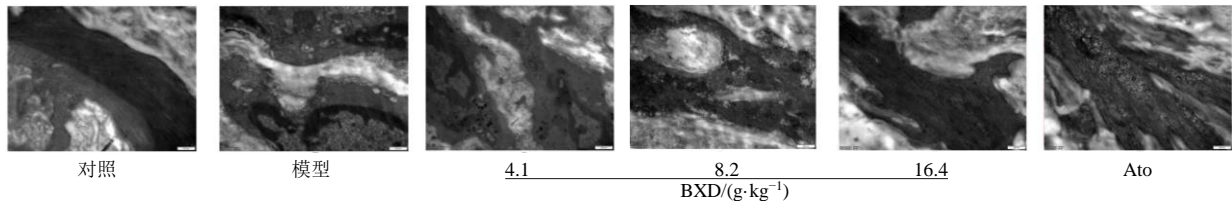
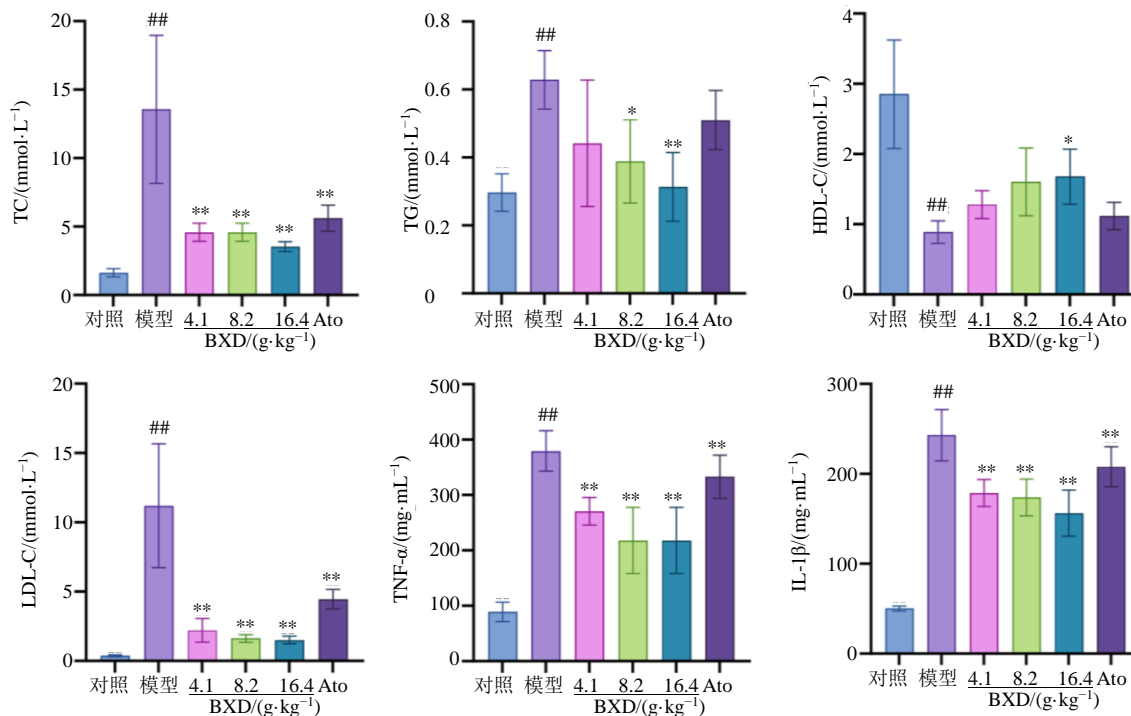


图 8 BXD 对大鼠胸主动脉组织形态的影响 (透射电镜, ×30 000)

Fig. 8 Effect of BXD on morphology of thoracic aorta in rats (transmission electron microscope, ×30 000)

3.3.4 ELISA 检测 BXD 对 AS 大鼠血清血脂及炎症因子水平的影响 如图 9 所示, 与对照组相比, 模型组中 TC、TG、LDL-C、TNF- α 和 IL-1 β 水平显著升高 ($P < 0.01$), HDL-C 水平显著降低 ($P <$

0.01); 与模型组相比, BXD 中、高剂量组中 TC、TG、LDL-C、TNF- α 和 IL-1 β 水平显著降低 ($P < 0.01$), BXD 高剂量组 HDL-C 水平显著升高 ($P < 0.05$)。



与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ 。

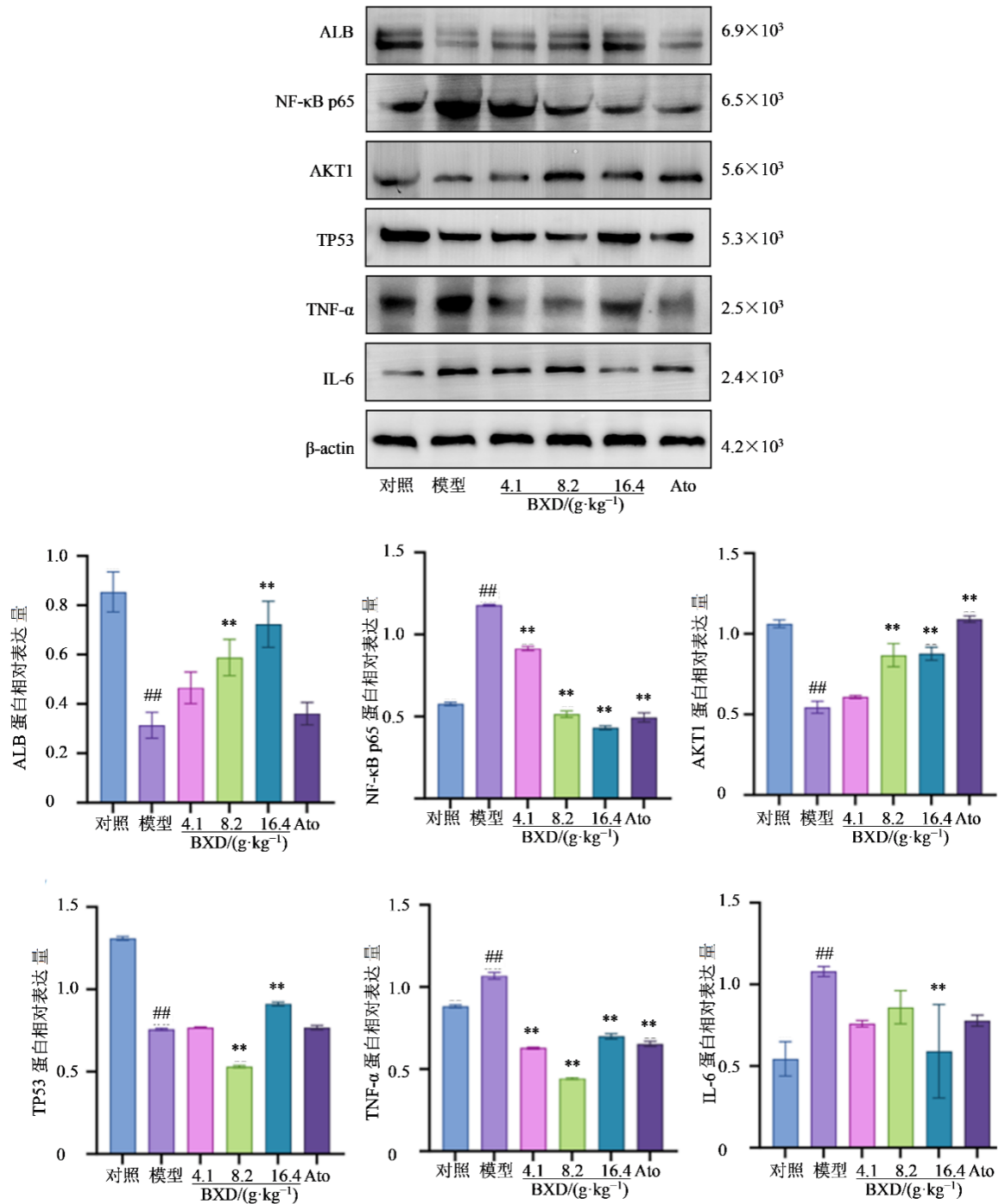
^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group.

图 9 BXD 对大鼠血清血脂及炎症因子水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 9 Effect of BXD on serum blood lipid and inflammatory factors levels in rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

3.3.5 Western blotting 检测 BXD 对 AS 大鼠胸主动脉 ALB、NF- κ B p65、AKT1、TP53、TNF- α 、IL-6 蛋白表达的影响 与对照组相比,模型组 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-6 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.01$), AKT1、ALB、TP53 蛋白表达

水平显著下降 ($P < 0.01$); 与模型组相比, BXD 高剂量组 NF- κ B p65、IL-6、TNF- α 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.01$), 中、高剂量组 AKT1、ALB、TP53 蛋白表达水平显著上升 ($P < 0.01$), 见图 10。



与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{**} $P < 0.01$ 。

^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{**} $P < 0.01$ vs model group.

图 10 BXD 对大鼠胸主动脉 ALB、NF- κ B p65、AKT1、TP53、TNF- α 、IL-6 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 10 Effect of BXD on expression of ALB, NF- κ B p65, AKT1, TP53, TNF- α , and IL-6 proteins in thoracic aorta of rats ($\bar{x} \pm s, n=3$)

3.3.6 qRT-PCR 法检测 BXD 对 AS 大鼠胸主动脉 *TNF-α*、*IL-1β*、*IL-6* 和 *NF-κB p65* mRNA 表达的影响与对照组相比，模型组 *TNF-α*、*IL-1β*、*IL-6* 和 *NF-κB*

p65 mRNA 表达均显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)；与模型组相比，高剂量组 *TNF-α*、*IL-1β*、*IL-6* 和 *NF-κB p65* mRNA 表达均显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)，见图 11。

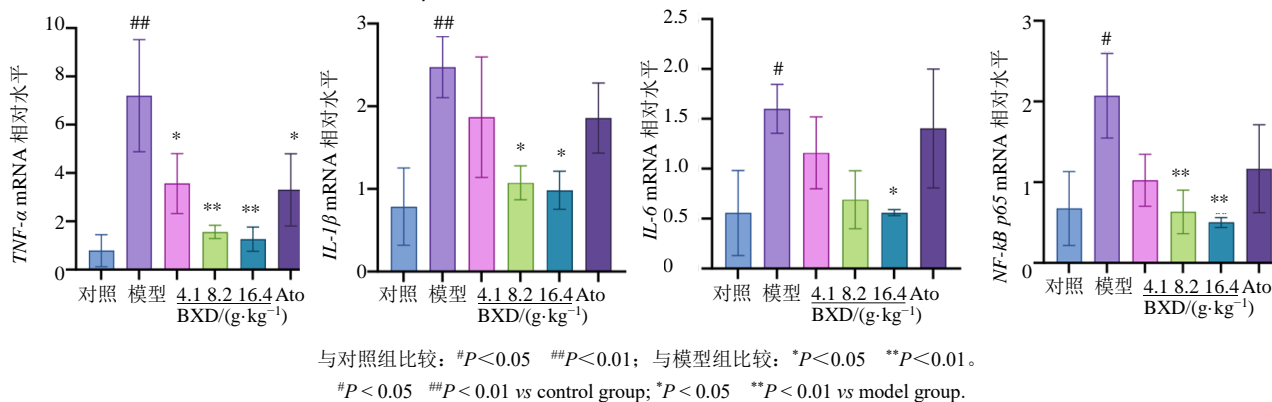


图 11 BXD 对大鼠胸主动脉 *TNF-α*、*IL-1β*、*IL-6* 和 *NF-κB p65* mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 11 Effect of BXD on expression of *TNF-α*, *IL-1β*, *IL-6* and *NF-κB p65* mRNA in thoracic aorta of rats ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

4 讨论

依据中医理论，AS 可归为胸痹范畴，东汉张仲景所著《金匱要略》具有完备的治疗胸痹的辨证论治体系，其中化痰法方剂瓜蒌薤白半夏汤为治疗胸痹的代表方剂^[18-19]。仲景将胸痹的病机首次概括为“阳微阴弦”，于《金匱要略》记载“脉当取太过不及阳微阴弦，即胸痹而痛”^[20]。基于上述理论内涵，治疗胸痹进而在益心补脾基础上兼顾祛痰瘀、清热毒，并调和“代谢-炎症”间关系^[21]。国医大师路志正亦从肝脾论治胸痹，认为脾失健运、肝失疏泄为胸痹的关键病机^[22]。BXD 具有调和肝脾、寒热平调之功效，现代研究发现 BXD 还具有保护胃肠道黏膜、调节肠道菌群、降血糖和改善胰岛素抵抗等多种药理作用^[23]。临床上，BXD 对于高血压、冠心病、高血压合并颈动脉硬化等疾病的治疗也显示出较好的治疗效果^[24]。

本研究首次整合网络药理学、分子对接与实验验证，系统探讨 BXD 抗 AS 的潜在物质基础与作用机制。网络药理学筛选出的核心活性成分中，黄连碱、小檗碱和槲皮素等正是 BXD 含量较高的主要成分^[25]，同时这些成分本身也具有明确的抗 AS 活性。现代研究发现，黄连碱作为异喹啉类生物碱，可以通过调节 lncRNA SNHG12/miR-603/NAMPT 通路抑制内皮细胞损伤和衰老，从而发挥抗 AS 的巨大作用^[26]。最新研究指出，小檗碱可以通过激活类视黄醇 X 受体 α (RXR α) /过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) /E3 泛素酶神经元前体细胞表

达发育下调 4 (NEDD4) 信号通路，并抑制腹膜巨噬细胞衍生的泡沫细胞，从而减轻 AS 相关炎症反应^[27]。槲皮素是天然黄酮类化合物，可以调节肝脏脂质代谢、氧化应激和炎症反应，并消除磷酸化的 NF- κ B p65 反应，恢复炎症的过度激活进而发挥预防 AS 的作用^[28-29]。山柰酚作为一种具有心脏保护活性的类黄酮，通过调节 NF- κ B/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和血红素加氧酶-1 (HO-1) /核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 的通路，进而调控巨噬细胞泡沫化并显著减少动脉粥样硬化斑块的形成^[30-31]。 β -谷甾醇也可以促进胆固醇代谢，降低氧化应激并减少高浓度脂肪酸刺激后肝细胞中的脂质蓄积，激活过氧化氢酶并抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路和血管平滑肌细胞的脂质沉积，从而抑制斑块形成、血小板活化并降低血清 TC 和 TG 水平^[32-33]。分子对接结果进一步显示，核心成分槲皮素、美洲茶酸等与核心靶点 AKT1、TNF 和 IL-6 均有较强的结合能力 (结合能均 < -20.92 kJ·mol⁻¹)。这表明 BXD 中这些高含量的核心成分能够稳定地与关键靶点结合，从而调控下游炎症信号通路。

LDL-C 升高是公认的 AS 相关危险因素^[34]，分子生物学实验验证发现，与模型组相比，BXD 各剂量组均能显著降低 AS 模型大鼠血清 LDL-C 水平。肝脏作为脂质代谢的重要场所，肝脏生理功能正常可减少胆固醇在肝组织外累积，而肝脂肪变性、高三酰甘油血症以及高胆固醇血症是相互关联的代谢性紊乱疾病^[35]。肝脏组织油红 O 染色发现，BXD

各剂量组均可以改善肝脏细胞中的脂滴富集。本课程组猜测 BXD 抗 AS 的作用与核心成分槲皮素、山柰酚等调控脂质代谢紊乱的作用有关,这与 KEGG 富集通路筛选得到的脂质代谢通路得以相互印证。

AS 是一种慢性炎症性血管疾病,由巨噬细胞的内皮下积聚驱动。因此,靶向巨噬细胞等免疫细胞防治 AS 是未来研究的新趋势,而“炎症反应学说”认为,AS 属于慢性炎症反应性疾病,炎症反应贯穿于 AS 始终。研究证实,参与 AS 炎症反应的免疫细胞包括单核-巨噬细胞和 T 淋巴细胞等,这些细胞均能够分泌 TNF- α 等炎性蛋白,促进 AS 的发生发展,并与急性缺血事件的风险具有一定的相关性^[36]。激活平滑肌细胞中的 NF- κ B 信号传导是 AS 发生不可或缺的一部分^[37]。IL-6 是动脉粥样硬化血栓形成的关键因素之一,血管细胞和髓系细胞的衰老可通过 IL-6 信号传导协同作用,进而加速动脉粥样硬化的形成^[38-39]。通过 Western blotting 与 qRT-PCR 实验验证,与模型组相比,BXD 各剂量组均能降低以上炎症因子的表达水平。推测 BXD 抗 AS 的作用与核心成分小檗碱、黄连碱等抑制炎症反应的作用有关。

本研究通过网络药理学、分子对接和实验验证整合分析首次提出,BXD 抗 AS 的作用主要依赖于小檗碱、黄连碱、山柰酚和槲皮素等活性成分调和“代谢-炎症”间关系。可能以调节脂质代谢紊乱为起始环节和基础,进而抑制 TNF- α /NF- κ B/IL-6 通路减轻炎症反应,从而发挥防治 AS 的作用。本研究为 BXD 临床治疗 AS 提供了可靠、明确的理论依据及未来的研究基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘妍宏,麻益荣,赖俊宇,等. 动脉粥样硬化程序性细胞死亡及中药复方干预研究进展 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 2025: 1-16. doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.202518. Liu Y H, Ma Y R, Lai J Y, et al. Research progress on programmed cell death of atherosclerosis and intervention of traditional Chinese medicine compound [J/OL]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025: 1-16. doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.202518
- [2] Libby P, Soehnlein O. Inflammation in atherosclerosis: Lessons and therapeutic implications [J]. Immunity, 2025, 58(10): 2383-2401.
- [3] Jiang X H, Wang W Z, Lei L J, et al. Antirheumatic drug leflunomide attenuates atherosclerosis by regulating lipid metabolism and endothelial dysfunction via DHODH/AMPK signaling pathway [J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(10): 3725-3741.
- [4] Döring Y, van der Vorst E P C, Weber C. Targeting immune cell recruitment in atherosclerosis [J]. Nat Rev Cardiol, 2024, 21(11): 824-840.
- [5] Bezsonov E, Chernyi N, Saruhanyan M, et al. Gene therapy approaches for atherosclerosis focusing on targeting lipid metabolism and inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(14): 6950.
- [6] 石雨晴,宋霞,李思雨,等. 心脑血管疾病指南/共识推荐药物与世界卫生组织和中国基本药物的比较 [J]. 中国循证医学杂志, 2025, 25(7): 832-837. Shi Y Q, Song X, Li S Y, et al. A comparative study of recommended drugs by guidelines or consensus for cardiovascular and cerebrovascular diseases with the World Health Organization model list of essential medicines and the national essential medicines list [J]. Chin J Evid Based Med, 2025, 25(7): 832-837.
- [7] Zhao G Q, Zhou M G, Ma C S, et al. In-hospital outcomes of dual loading antiplatelet therapy in patients 75 years and older with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: Findings from the CCC-ACS (improving care for cardiovascular disease in China-acute coronary syndrome) project [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(7): e008100.
- [8] Cui T T, Yue Y Z, Yan S. Current evidence for Banxia Xiexin decoction in gastrointestinal tumors and future research perspectives [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 351: 119972.
- [9] Yue Y Z, Su L L, Wang Y H, et al. Banxia Xiexin Decoction inhibits colitis-associated colorectal cancer development by modulating STAT3 signaling and gut microbiota [J]. Chin Her Med, 2025, 17(2): 380-391.
- [10] 廖星星. 基于“肠道菌群-脂质代谢轴”研究半夏泻心汤治疗动脉粥样硬化共抑郁模型小鼠的药效机制 [D]. 赣州: 赣南医学院, 2023. Liao X X. A study on the efficacy mechanism of Banxia Xiexin decoction based on the "gut microbiome-lipid metabolism axis" in the treatment of mice with atherosclerosis co-depression model [D]. Ganzhou: Gannan Medical University, 2023.
- [11] 余丞浩,李婷婷,张明波,等. 基于多模态研究方法探讨中药复方益糖康中益气活血药物配伍防治糖尿病心肌病的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(24): 94-106.

- Yu C H, Li T T, Zhang M B, et al. Mechanism investigation of *qi*-invigorating and blood-activating drug combination in yitangkang compound against diabetic cardiomyopathy using multimodal research approach [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(24): 94-106.
- [12] 朱锐灵, 沈悦, 马飞鸿, 等. 分子对接技术在中药抗炎活性成分筛选和作用机制研究中的应用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2018, 32(6): 497-506.
- Zhu R L, Shen Y, Ma F H, et al. Application of molecular docking in screening of anti-inflammatory constituents of traditional Chinese medicine and their mechanisms [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2018, 32(6): 497-506.
- [13] 李室箕, 张林, 牟永旭, 等. 半夏泻心汤调控 TLRs/NF- κ B/MyD88 信号通路干预溃疡性结肠炎的实验研究 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2023, 25(3): 1133-1139.
- Li S J, Zhang L, Mou Y X, et al. Experimental study of Banxia Xiexin decoction regulating TLRs/NF- κ B/MyD88 signaling pathway in the intervention of ulcerative colitis [J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2023, 25(3): 1133-1139.
- [14] 李陆杰, 陈仁寿. 经典名方中半夏剂量的考订与建议 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(8): 47-52.
- Li L J, Chen R S. Textual research and suggestions on dosage of *Pinelliae Rhizoma* in famous classical formulas [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2020, 26(8): 47-52.
- [15] Liao X X, Hu K, Xie X H, et al. Banxia Xiexin decoction alleviates AS co-depression disease by regulating the gut microbiome-lipid metabolic axis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 313: 116468.
- [16] 胡彦武. 基于 MAPK 信号通路的淫羊藿苷抗动脉粥样硬化作用及机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- Hu Y W. Effects and mechanisms of icariin against atherosclerosis via MAPK signaling pathway [D]. Changchun: Jilin University, 2016.
- [17] 王东风, 张瑞芬. 两种不同高脂饲料建立大鼠动脉粥样硬化模型的比较 [J]. *湖北中医杂志*, 2019, 41(4): 9-11.
- Wang D F, Zhang R F. Comparison of two kinds of feed for establishing atherosclerosis model in rats [J]. *Hubei J Tradit Chin Med*, 2019, 41(4): 9-11.
- [18] 张磊, 张华敏, 孙敏, 等. 胸痹中医古籍证据的评价、推荐及辨证规律研究 [J]. *世界中医药*, 2024, 19(16): 2441-2447.
- Zhang L, Zhang H M, Sun M, et al. Evidence evaluation, recommendation, and rule of syndrome differentiation of ancient TCM books of chest impediment [J]. *World Chin Med*, 2024, 19(16): 2441-2447.
- [19] 宋鉴书, 曹策, 王紫艳, 等. 动脉粥样硬化的中医药治则及药理学研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2026, 42(1): 124-132.
- Song J S, Cao C, Wang Z Y, et al. Research progress in the TCM treatment principles and pharmacological study of atherosclerosis [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2026, 42(1): 124-132.
- [20] 郭瑾, 王梓仪, 张倩, 等. 基于“阳微阴弦”理论探讨慢性心衰中医证候的生物标志物及中药干预 [J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(4): 944-948.
- Guo J, Wang Z Y, Zhang Q, et al. Based on the theory of “Yang micro Yin chord”, the biomarkers of TCM syndrome of chronic heart failure and TCM intervention were discussed [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2024, 35(4): 944-948.
- [21] 张天艺, 李冉, 张铁军, 等. 基于“代谢-炎症稳态”探讨冠心病“阳微阴弦”理论内涵与病理机制 [J/OL]. *中医学报*, 2025: 1-7. <https://link.cnki.net/urlid/41.1411.R.20250827.1705.006>.
- Exploring the theoretical connotation and pathological mechanism of “Yang deficiency and Yin excess” in coronary heart disease based on the “metabolism-inflammation homeostasis” [J].
- [22] 李维娜, 冯玲, 王秋风, 等. 国医大师路志正从肝脾论治胸痹薤白 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(9): 4432-4435.
- Li W N, Feng L, Wang Q F, et al. TCM master LU Zhi-Zheng’s experience in the treatment of chest bi from liver and spleen [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2020, 35(9): 4432-4435.
- [23] 王若玲, 霍静娴, 张辉兰, 等. 半夏泻心汤化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物的预测 [J]. *世界中医药*, 2024, 19(5): 719-726.
- Wang R L, Huo J X, Zhang H L, et al. Research progress in the chemical components and pharmacological effects of Banxia Xiexin Decoction and predictive analysis of Q-markers [J]. *World Chin Med*, 2024, 19(5): 719-726.
- [24] Mortensen M B, Dzaye O, Bøtker H E, et al. Low-density lipoprotein cholesterol is predominantly associated with atherosclerotic cardiovascular disease events in patients with evidence of coronary atherosclerosis: The western Denmark heart registry [J]. *Circulation*, 2023, 147(14): 1053-1063.
- [25] 毛盛芳, 张洁. 不同煎煮方法对半夏泻心汤中有效成分的影响分析 [J]. *中草药*, 2019, 50(15): 3654-3659.
- Mao S F, Zhang J. Effect of different decocting methods on active ingredients in Banxia Xiexin Decoction [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(15): 3654-3659.

- [26] Meng J, Song X Y, Xing X Y, et al. Coptisine prevents angiotensin II-induced endothelial cell injury and senescence via the lncRNA SNHG12/miR-603/NAMPT pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2023, 27(2): 68.
- [27] Zheng Y H, Kou J Y, Gao X, et al. Berberine inhibited SASP-related inflammation through RXR α /PPAR γ /NEDD4 pathway in atherosclerosis [J]. *Am J Chin Med*, 2025, 53(1): 251-283.
- [28] Wang Y M, Chu T J, Wan R T, et al. Quercetin ameliorates atherosclerosis by inhibiting inflammation of vascular endothelial cells via Piezo1 channels [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155865.
- [29] Jiang L, Yi R, Chen H, et al. Quercetin alleviates metabolic-associated fatty liver disease by tuning hepatic lipid metabolism, oxidative stress and inflammation [J]. *Anim Biotechnol*, 2025, 36(1): 2442351.
- [30] Chen M J, Xiao J B, El-Seedi H R, et al. Kaempferol and atherosclerosis: From mechanism to medicine [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2024, 64(8): 2157-2175.
- [31] Chu T J, Wang Y M, Wang S H, et al. Kaempferol regulating macrophage foaming and atherosclerosis through Piezo1-mediated MAPK/NF- κ B and Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *J Adv Res*, 2025, 75: 635-650.
- [32] Yang W, Tian Y, Yang M M, et al. β -sitosterol alleviates high fatty acid-induced lipid accumulation in calf hepatocytes by regulating cholesterol metabolism [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2024, 243: 106543.
- [33] Jiang S T, Gao K, Zhang F R, et al. β -sitosterol alleviates atherosclerosis by regulating catalase [J]. *Heliyon*, 2024, 10(15): e35639.
- [34] Lam R, Manemann S M, Seehusen K E, et al. The clinical impact of estimating low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) using different equations in the general population [J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1): 210.
- [35] Liu N N, Tian J, Steer C J, et al. microRNA-206-3p suppresses hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis while driving cholesterol efflux [J]. *Hepatology*, 2025, 81(1): 111-125.
- [36] Pereira-da-Silva T, Napoleão P, Costa M C, et al. Association between miR-146a and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in stable coronary artery disease [J]. *Medicina*, 2021, 57(6): 575.
- [37] Jean-Charles P Y, Wu J H, Zhang L S, et al. USP20 (ubiquitin-specific protease 20) inhibits TNF (tumor necrosis factor)-triggered smooth muscle cell inflammation and attenuates atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(10): 2295-2305.
- [38] Ridker P M, Devalaraja M, Baeres F M M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2060-2069.
- [39] Tyrrell D J, Goldstein D R. Ageing and atherosclerosis: Vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6 [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(1): 58-68.

[责任编辑 兰新新]