

# 新疆榅桲抗动脉粥样硬化“多成分-多靶点”作用机制的网络药理学研究

吉米丽汗·司马依<sup>1</sup>, 艾尼瓦尔·吾买尔<sup>1</sup>, 买尔旦·玉苏甫<sup>1</sup>,  
阿地力江·萨吾提<sup>1</sup>, 买买提明·努尔买买提<sup>2</sup>, 周文婷<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学药学院; <sup>2</sup>新疆医科大学维吾尔医学院, 乌鲁木齐 830011

**摘要:**本文通过网络药理学方法研究新疆榅桲活性成分其作用靶点,并构建成分-靶点-通路网络探讨其抗动脉粥样硬化多成分-多靶点-多通路的作用机制。本文从不同数据库收集得到10个与动脉粥样硬化相关的主要活性成分,预测得到10个主要作用靶点,调控了血管平滑肌细胞增殖、白脂肪细胞分化等生物学功能,参与了PPAR等信号通路,体现了新疆榅桲多成分、多靶点、多通路的作用特点,为阐述其抗动脉粥样硬化的作用机制提供科学依据。

**关键词:**网络药理学;榅桲;动脉粥样硬化;活性成分;作用靶点

中图分类号:R966

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2019)10-1783-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2019.10.017

## Study on the mechanism of anti-atherosclerosis effect of *Cydonia Oblanga* Mill. in Xinjiang based on network pharmacology

SIMAYI Jimilihan<sup>1</sup>, WUMAIER Ainiwaer<sup>1</sup>, YUSUFU Maierdan<sup>1</sup>, SAWUTI Adilijiang<sup>1</sup>,  
NUERMAIMAITI Maimaitiming<sup>2</sup>, ZHOU Wen-ting<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology; <sup>2</sup>Department of Uyghur Medical, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

**Abstract:** To study the active compounds and their targets of Xinjiang *Cydonia Oblanga* Mill. (COM) by network pharmacological method, and to construct a component-target-pathway network to explore its anti-atherosclerosis “multi-components, multi-targets, multi-pathways” mechanism. Ten main active compounds related to atherosclerosis were collected from different databases, and 10 main targets were predicted, which involved in the biological functions of vascular smooth muscle cell proliferation, white adipocyte differentiation, and participated in PPAR signaling pathways, reflecting the multi-components, multi-targets and multi-pathways mechanism of COM. The characteristics provide a scientific basis for explaining the mechanism of atherosclerosis.

**Key words:** network pharmacology; *Cydonia Oblanga* Mill.; atherosclerosis; active compound; target of action

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是众多心脑血管疾病的共同病理基础,也是心血管系统中最常见和最具危害性的疾病。预计到2020年心血管疾病,尤其是AS将成为世界疾病总负担的主要来源之一<sup>[1]</sup>。AS的病因及发病机制极为复杂,一般认为由脂质代谢异常、遗传和环境等多种因素相关的血

管慢性炎症引发的疾病过程<sup>[2]</sup>。西药治疗AS的作用机制明确但作用效果单一,其副作用多,需要和其他药物联合使用效果更佳。现代中药药理学研究结果表明,天然药物通过多种活性成分发挥调血脂、影响血液流变动力、抗氧化等不同途径的作用,在AS治疗中可能表现为疗效持久且副作用小的特点。

榅桲(*Cydonia Oblanga* Mill. COM),是蔷薇科(Rosaceae)榅桲属(*Cydonia*)的灌木植物<sup>[3]</sup>。在我国广泛分布于新疆南部及陕西、东北等地区,且产量较大。现代研究发现榅桲化学成分主要包括糖类、黄酮类、生物碱类、氨基酸及多肽、鞣质、有机酸、挥发油等成分,具有抗氧化、抗炎、抗过敏、免疫抑制、

收稿日期:2019-05-05 接受日期:2019-09-10

基金项目:国家自然科学基金(81660696);新疆维吾尔自治区中医民族医药管理局-新疆地产中药民族药新药研发培育项目(2017-02-05);新疆医科大学博士后科研启动基金项目(170401);新疆自治区“十三五”重点学科建设项目(2016)

\*通信作者 E-mail:sherry\_zwt@126.com

抗肿瘤、抗凝血和抗血栓等作用<sup>[4]</sup>。本课题组在前期研究中发现新疆榅桲总黄酮对动脉粥样硬化 APOE<sup>-/-</sup>小鼠的氨基酸代谢、脂代谢、能量代谢和炎症反应相关通路有一定调控作用<sup>[5]</sup>,然而其具体活性物质基础及作用机制尚不明确。因此,本研究通过网络药理学方法预测及筛选新疆榅桲抗动脉粥样硬化的活性成分和作用靶点,进而初步阐明其多成分-多靶点-多通路协同的作用机制,从而为后期进行生物学验证提供理论依据和研究方向。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 分析平台和数据库

TCMSP 分析平台 (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcm-sp.php>) 为公开的中药系统药理学数据库与分析平台; SwissTargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 为用于生物活性小分子靶点预测的数据库; Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 为整合 Swiss-Prot、TrEMBL 和 PIR-PSD 三大数据库的蛋白质综合数据库。PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 收集了利用核磁共振、X-ray 放射、理论模拟分析得到的蛋白和 DNA 的三维空间立体结构。Systemsdock (<http://systemsdock.unit.oist.jp/idpp/home/index>) 为基于网络药理学的预测和分析分子对接的数据库。DiSGeNET 数据库 (<http://www.disgenet.org/>) 收集了多种疾病相关的基因。Clue GO 为 Cytoscape3.6.0 软件的插件,可提供基因功能分析集以及归纳相似的生物学过程并实现可视化。

#### 1.1.2 使用软件

Cytoscape 软件(版本:3.6.0,<https://cytoscape.org>)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 成分的收集与活性成分的筛选

通过文献挖掘进行新疆榅桲主要成分的收集<sup>[6]</sup>。收集所得的所有化学成分通过 TCMSP 数据库 ADME 参数的类药性(drug-likeness, DL)进行活性化合物的筛选<sup>[7]</sup>。

公式如下:

$$T(A, B) = \frac{A \cdot B}{\|A\|^2 + \|B\|^2 - A \cdot B}$$

式中 A 是给定草药成分的分子描述,B 代表该性质在 Drugbank 数据库中所有分子的平均值。

#### 1.2.2 活性成分作用靶点的预测及筛选

首先,通过 TCMSP 分析平台和 SwissTargetPrediction 数据库预测及筛选活性成分对应的靶点。然后,将所有靶点通过 Uniprot 数据库以“Homo sapiens”(人属)为关键词进行基因-蛋白名称转换,将全部蛋白名称转换为基因名称。之后,将活性成分与基因名称导入 Cytoscape3.6.0 软件,进而构建成分-靶点网络图(compound-target network),并进一步用网络拓扑参数中的自由度(degree)的大小来分析活性成分及其作用靶点相互作用的关联度。

#### 1.2.3 AS 相关靶点的检索及药物-疾病共有靶点的分析

通过 DiSGeNET 数据库以“Atherosclerosis, CUI:C0004153”为关键词检索 AS 相关靶点,并用 Bioinformatics & Evolutionary Genomics (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>) 数据库,将按照 2.2.2 所述通过 degree 大小筛选得到的靶点与 AS 相关的靶点映射后得到药物-疾病共有靶点,并进一步构建韦恩图。

#### 1.2.4 活性成分-靶点分子对接

通过 systemsdock 数据库进行活性成分与药物-疾病共有靶点的分子对接。首先通过 PDB 数据库检索药物-疾病共有靶点的 PDB ID,导入 systemsdock 数据库,然后通过 Pubmed 数据库下载活性成分的 2D 结构(SDF 格式),导入 systemsdock 数据库,进行分子对接。按照对接得分(score)来判断活性成分与靶点的匹配度,score 越大,配体与受体结合越稳定。通常 score ≥ 4.25 认为活性成分与靶点具有一定的结合活性;score ≥ 5.0 说明活性成分与靶点具有较好的结合活性;score ≥ 7 说明活性成分与靶点具有强烈的结合活性<sup>[8]</sup>。

#### 1.2.5 通路分析与网络构建

将分子对接 Score ≥ 5.0 得到的靶点,通过 ClueGO 插件进行分子功能(molecular function)和生物过程(biological process)分析以及通路分析(KEGG、Pathways、WikiPathways)。选择种属为人属(Homo sapiens),本体参考集(ontologies reference set),kappa 评分(kappa score)设为 0.4,其余采用默认参数。利用 Cytoscape3.6.0 软件的关联功能(Merge)构建活性成分-靶点-通路网络图。

## 2 结果

### 2.1 活性成分的筛选结果

DL 是指具有良好的临床疗效药物的物理化学

性质及生物学特性(包括 ADME/Tox)。Lipinski 指出,类药化合物系具有在人体药代药动学过程中表现为较好的 ADME 特性和安全性,在 I 期临床试验结束后,待进行下一步实验的化合物<sup>[9]</sup>。从生物学角度看,DL 是综合了药代动力学性质与药物的安全性的指标。Swiss ADME 提供了 5 种不同规则的药物相似性指标(Lipinski、Ghose、Veber、Egan、Mue-

gge),本研究选择了 Lipinski 五项原则作为活性成分的筛选标准。以系统药理学方法来分析传统中医药时,DL≥0.18 为筛选生物活性成分的标准<sup>[10]</sup>。DL 越大,则成药性越高。研究结果表明,通过文献挖掘新疆榅桲共收集到 27 个化学成分,通过 TCM-SP 数据库按 DL 值进行筛选得到 11 个活性成分(表 1)。

表 1 榆桲活性成分的 ADME 筛选

Table 1 Active compounds from COM screened by ADME

分子号 MOL ID	活性成分 Active compound	药物类 药性 DL
MOL000437	异槲皮素 Isoquercitrin	0.77
MOL004368	槲皮素 3-半乳糖苷 Quercetin 3-galactoside	0.77
MOL008498	乌苏酸/熊果酸 Ursolicacid	0.75
MOL000359	谷甾醇 Sitosterol	0.75
MOL000415	芦丁 Rutin	0.68
MOL001320	苦杏仁苷 Amygdalin	0.61
MOL002773	β-胡萝卜苷 Beta-carotene	0.58
MOL001955	氯原酸 Chlorogenic acid	0.33
MOL000098	槲皮素 Quercetin	0.28
MOL000422	山柰酚 Kaempferol	0.24
MOL000492	儿茶精 Catechin	0.24

注:DL(类药性)筛选标准 DL≥0.18,活性成分按照 DL 的大小来排序。

Note: DL(Drug-like) screening standard DL(≥ 0.18), the active ingredients are sorted according to the size of DL.

## 2.2 活性成分作用靶点的预测与筛选结果

通过 TCMSP 分析平台和 SwissTargetPrediction 数据库筛选得到活性成分对应的 388 个相关靶点,将靶点通过 Uniprot 数据库进行基因名称-蛋白名称转换,删除重复的靶点名称后得到 255 个靶点。将 11 个活性成分和 255 个靶点导入 Cytoscape3.6.0 软件,构建的活性成分-靶点网络图(图 1)。在网络图中,一个节点的自由度表示在相互作用网络中与该

节点直接相互作用的节点数目,节点的自由度越大则其参与的生物功能越多,其生物学重要性就越强<sup>[11]</sup>。因此,本研究进一步用网络拓扑参数中的自由度(degree)的大小来分析活性成分及其作用靶点相互作用的关联度。按照 degree 由大到小排列后筛选 degree≥3 的靶点,可以得到 11 个活性成分对应的 24 个主要作用靶点(表 2)。

表 2 榆桲活性成分及其主要靶点

Table 2 The main targets and active compounds in COM

分类 Sort	活性成分及其靶点 Active compound or target	自由度 Degree
活性成分 Active compound	槲皮素 Quercetin	154
	熊果酸 Ursolicacid	86
	山柰酚 Kaempferol	63
	β-胡萝卜素 Beta-carotene	22
	芦丁 Rutin	21
	儿茶素 Catechin	11
	槲皮素 3-半乳糖苷 Quercetin 3-galactoside	9
	氯原酸 Chlorogenic acid	9
	杏仁苷 Amygdalin	7
	异槲皮素 Isoquercitrin	3

续表2(Continued Tab. 2)

分类 Sort	活性成分及其靶点 Active compound or target	自由度 Degree
靶点 Target name	谷甾醇 Sitosterol	3
	Nuclear receptor coactivator 2(NCOA2)	7
	Prostaglandin G/H synthase 2(PTGS2)	6
	DNA topoisomerase II(TOP2A)	5
	Prostaglandin G/H synthase 1(PTGS1)	5
	Heat shock protein HSP 90(HSP90AA1)	5
	Peroxisome proliferator activated receptor gamma(PPARG)	4
	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit, gamma isoform (PIK3CG)	4
	Arachidonate 5-lipoxygenase(ALOX5)	4
	Caspase-3(CASP3)	4
	Hyaluronan synthase 2(HAS2)	4
	mRNA of PKA Catalytic Subunit C-alpha(PRKACA)	4
	Interstitial collagenase(MMP1)	3
	Trypsin-1(PRSS1)	3
	Retinoic acid receptor RXR-alpha(RXRA)	3
	Transcription factor p65(RELA)	3
	Tumor necrosis factor(TNF)	3
	Glutathione S-transferase P(GSTP1)	3
	Type I iodothyronine deiodinase(DIO1)	3
	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase(AKT1)	3
	Apoptosis regulator Bcl-2(Bcl-2)	3
	Transcription factor AP-1(JUN)	3
	Heme oxygenase 1(HMOX1)	3
	Cytochrome P450 3A4(CYP3A4)	3
	Cytochrome P450 1A2(CYP1A2)	3

注:筛选标准 Degree $\geq 3$ ,共有 11 个活性成分和 24 个作用靶点,并按照 Degree 的大小依次排序。

Note: Screening criteria Degree( $\geq 3$ ) consisted of 11 active ingredients and 24 target sites, which were sorted according to the size of Degree.

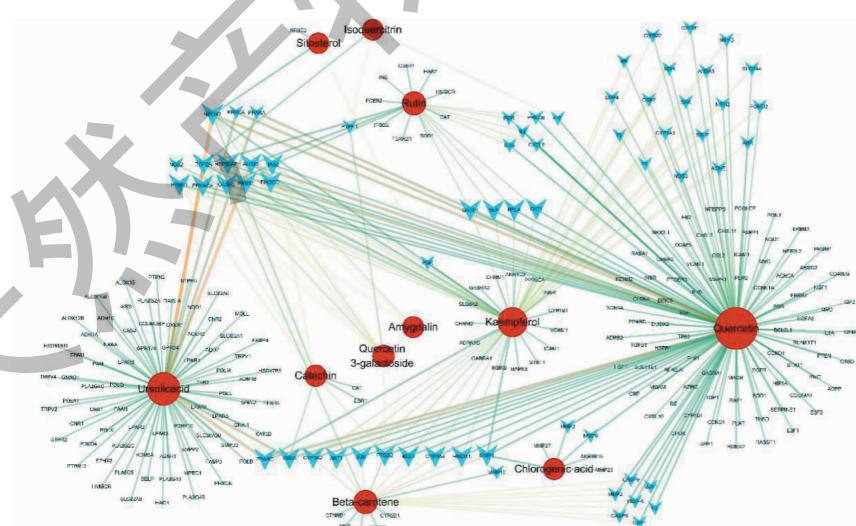


图 1 成分-靶点网络图

Fig. 1 The compound-target network

注:红色圆圈代表活性成分;蓝色楔形代表主要靶点;图形面积大小由 Degree 决定,即自由度越大该节点越明显,在网络拓扑结构中关联度越大,生物学重要性就越强。Note: The red circle represents the active compounds; the blue wedge represents the main target; the size of the graphic area is determined by Degree, that is, the larger the degree of freedom, the more obvious the node is, the greater the degree of association in the network topology, the stronger the biological importance.

## 2.3 AS 相关靶点的检索及药物-疾病共有靶点的分析

通过 DiSGeNET 数据库以“Atherosclerosis, CUI:C0004153”为关键词检索 AS 相关靶点共 1 133 个,并用 Bioinformatics & Evolutionary Genomics 数据库将 24 个药物靶点与 1 133 个 AS 相关的靶点映射后,得到药物-疾病共有靶点 10 个,包括 NCOA2、TOP2A、RXRA、RELA、MMP1、HMOX1、GSTP1、CASP3、AKT1、PPARG 并进一步构建韦恩图(图 2)。

## 2.4 活性成分-靶点分子对接结果

通过 systemsdock 数据库进行 11 个活性成分与 10 个药物-疾病共有靶点的分子对接。研究结果显示,11 个活性成分中除 Beta-carotene 以外,其余 10 个活性成分与 10 个药物-疾病共有靶点之间对接得



图 2 药物与疾病靶点的韦恩图

Fig. 2 The venn diagram of drug targets and disease targets  
注:左边区域代表药物靶点 14 个;右边区域代表 AS 相关靶点 1 133 个;中间重叠区域代表药物-疾病共有靶点 10 个。Note: The left region represents 14 drug targets; the right region represents 1 133 AS-related targets; and the middle overlapping region represents 10 drug-disease targets.

分(Score)  $\geq 5.0$ ,即具有较好的结合活性(表 3)。

表 3 活性成分与主要靶点的分子对接(对接得分  $\geq 5.0$ )

Table Docking scores between active compounds and main targets (Score  $\geq 5.0$ )

活性成分 Active compound	化学成分号 PubChem ID	靶点 Target	对接得分 Score	活性成分 Active compound	化学成分号 PubChem ID	靶点 Target	对接得分 Score
熊果酸 Ursolic acid	45358157	TOP2A	8.405	杏仁苷 Amygdalin	34751	RXRA	5.540
		NCOA2	8.340			AKT1	5.362
		PPARG	8.306			NCOA2	7.047
		GSTP1	8.161			TOP2A	6.69
		HMOX1	7.54			PPARG	6.607
		CASP3	7.486			GSTP1	6.429
		RELA	7.167			HMOX1	6.392
		MMP1	7.098			RELA	6.062
		AKT1	5.842			CASP3	5.715
		RXRA	5.758			MMP1	5.637
谷甾醇 Sitosterol	222284	TOP2A	8.405	儿茶素 Catechin	9064	RXRA	5.609
		NCOA2	8.340			AKT1	5.401
		PPARG	8.306			TOP2A	7.103
		GSTP1	8.161			HMOX1	7.082
		HMOX1	7.54			NCOA2	6.993
		CASP3	7.486			MMP1	6.685
		RELA	7.167			AKT1	6.649
		MMP1	7.098			RELA	6.229
		AKT1	5.842			PPARG	5.557
		RXRA	5.758			GSTP1	5.343
槲皮素 3-半乳糖苷 Quercetin 3-galactoside	44259092	TOP2A	8.274	槲皮素 Quercetin	5280343	HMOX1	7.126
		NCOA2	8.247			TOP2A	7.057
		PPARG	7.718			NCOA2	6.928
		GSTP1	6.894			AKT1	6.672

续表3(Continued Tab. 3)

活性成分 Active compound	化学成分号 PubChem ID	靶点 Target	对接得分 Score	活性成分 Active compound	化学成分号 PubChem ID	靶点 Target	对接得分 Score
槲皮素 3-半乳糖苷 Quercetin 3-galactoside	44259092	CASP3	6.678	槲皮素 Quercetin	5280343	MMP1	6.660
		RELA	6.257			RELA	6.651
		HMOX1	6.178			GSTP1	6.169
		MMP1	6.102			RXRA	5.995
		RXRA	5.889			PPARG	5.692
		AKT1	5.398	山奈酚 Kaempferol	5280863	HMOX1	7.098
芦丁 Rutin	5280805	TOP2A	8.355			TOP2A	7.07
		NCOA2	8.199			NCOA2	6.916
		PPARG	8.093			AKT1	6.687
		GSTP1	6.766			MMP1	6.633
		CASP3	6.608			GSTP1	6.457
		RELA	6.429			RELA	6.292
		HMOX1	6.324			PPARG	5.478
		MMP1	6.175	氯原酸 Chlorogenic acid	1794427	NCOA2	6.769
		RXRA	5.450			PPARG	6.545
		AKT1	5.314			HMOX1	6.394
异槲皮素 Isoquercitrin	5280804	NCOA2	7.125			TOP2A	6.207
		PPARG	6.889			GSTP1	5.848
		TOP2A	6.812			CASP3	5.547
		GSTP1	6.385			RELA	5.517
		CASP3	6.228			RXRA	5.484
		HMOX1	6.124			AKT1	5.456
		RELA	5.908			MMP1	5.417
		MMP1	5.595				

注:筛选标准 Score $\geq 5.0$ ,共有 10 个活性成分和 10 个作用靶点,并在相同活性成分类别下按照 Score 的大小依次排序。

Note: Screening Score ( $\geq 5.0$ ) consisted of 10 active compounds and 10 target sites, which were sorted according to the size of Score under the same category of active compounds.

## 2.5 通路分析与网络构建结果

通过 ClueGO 插件进行分子功能、生物过程以及通路分析(图 3 和图 4)。以不同颜色区分不同生物过程,相关分子功能以线段相互连接。研究结果显示(图 3),主要作用靶点的基因功能主要集中在血管平滑肌细胞增殖的调控(PPARG、HMOX1、GSTP1)和烟碱反应的影响(CASP3、HMOX1、RELA)。研究结果还显示(图 4),主要作用靶点调控的通路包括 PPAR 信号通路(MMP1、PPARG、RXRA)、白脂肪细胞分化的转录水平调控(NCOA2、PPARG、RELA、RXRA)以及肿瘤抑制素 M 信号通路(AKT1、CASP3、MMP1、RELA)。最后,利用 Cytoscape3.6.0 软件的关联功能(Merge)构建活性成分-靶点-通路网络图(图 5)。

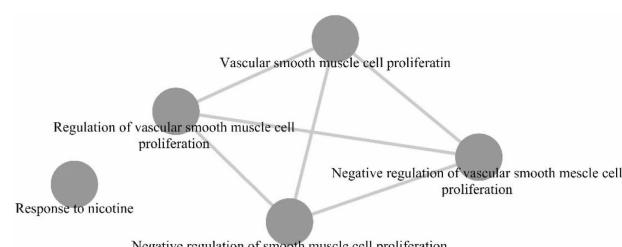


图 3 主要靶点的基因功能网络图

Fig. 3 Functional grouped network for the main targets

## 3 结论

本课题组前期研究结果显示,新疆榅桲总黄酮对动脉粥样硬化 APOE<sup>-/-</sup> 小鼠具有一定抗 AS 作用,并可调控氨基酸代谢,脂代谢,能量代谢和炎症反应相关通路。研究还发现,新疆榅桲总黄酮对自发性

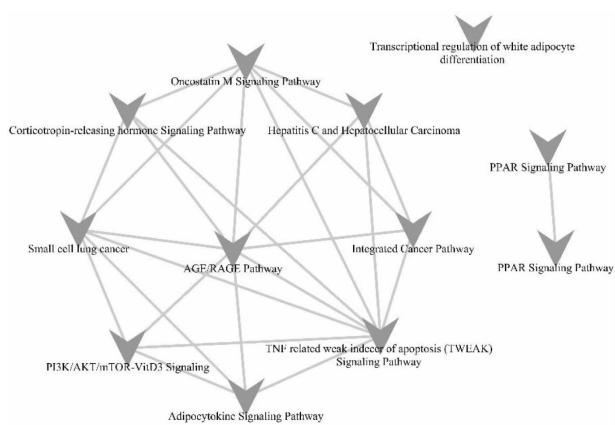


图4 主要靶点的通路分析网络图

Fig. 4 Pathway grouped network for the main targets

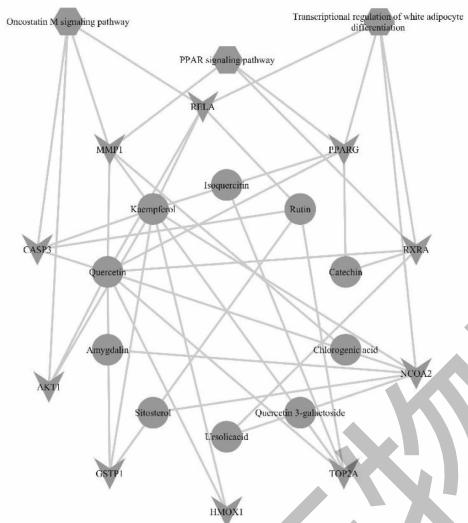


图5 活性成分-靶点-通路网络图

Fig. 5 The active compound-target-pathway network

注:圆圈代表活性成分;楔形代表靶点;六角形代表通路。Note: circles represent active compounds; wedges represent targets; hexagons represent pathways.

高血压大鼠心肌肥厚具有抑制作用,可抑制  $H_2O_2$  诱导的内皮细胞凋亡,减轻  $H_2O_2$  对内皮细胞的损伤作用<sup>[12]</sup>。此外,新疆榅桲多糖和总黄酮具有抗血栓以及抗凝血酶诱导血小板聚集作用<sup>[13]</sup>,推测新疆榅桲作用于心血管疾病的活性成分主要为黄酮类和多糖类化合物。然而,具体活性物质基础及作用机制尚不明确。本研究结果表明,新疆榅桲 10 个活性成分中 quercetin、kaempferol、rutin 和 isoquercitrin 属于黄酮类化合物, amygdalin 和 quercetin3-galactoside 属于糖类成分,这与前期研究结果符合。

由 ClueGO 靶点功能分析结果可知,10 个主要

作用靶点中 PPARG、HMOX1 和 GSTP1 主要与血管平滑肌细胞增殖的调控。血管平滑肌细胞增殖是高血压、动脉粥样硬化、冠心病血管成形术后再狭窄等疾病的重要病理改变,动脉壁中膜血管平滑肌细胞的增殖或肥大是高血压血管壁增厚的主要原因。因此,根据靶点功能分析推测新疆榅桲可能主要通过调控血管平滑肌细胞增殖抑制其病理改变,影响动脉粥样硬化的发生发展。此外, CASP3、HMOX1、RELA 等靶点与烟碱反应相关,而烟碱又称为尼古丁,由吡啶和吡咯烷构成,具有极大的毒性。研究证明,尼古丁能够促进体外大鼠动脉血管平滑肌细胞有丝分裂以及引起血管平滑肌细胞的表型变化,从收缩表型转变为合成表型,从而进行增殖和合成细胞外基质等一系列活动<sup>[14]</sup>。说明新疆榅桲活性成分可能通过调控血管平滑肌细胞增殖,影响血管平滑肌表型及细胞外基质合成而作用于 AS。

通路分析结果显示(图 5),新疆榅桲活性成分的主要作用靶点参与的通路主要包括 PPARG 信号通路、白脂肪细胞分化的转录水平调控、肿瘤抑制素 M 信号通路等。其中参加 PPARG 信号通路的靶点有 MMP1、PPARG、RXRA, PPARG 是过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARG) 是目前发现在脂肪组织中调控脂肪酸代谢的核心转录因子,主要分布于脂肪细胞,在血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和单核细胞上也有表达,可促进胆固醇的逆向转运,抑制血管平滑肌细胞和内皮细胞的增殖,从而抑制泡沫细胞的形成<sup>[15]</sup>。因此,可以推测新疆榅桲可能通过不同活性成分如熊果酸 (ursolic acid)、槲皮素 3-半乳糖苷 (quercetin 3-galactoside)、谷甾醇 (sitosterol)、芦丁 (rutin) (对接得分高于 7 的活性成分) 与 PPARG 结合,进而调控血管平滑肌细胞增殖,从而发挥抗 AS 的作用。有研究报道<sup>[16]</sup>,PPARG 配体能够抑制 MMP-9 表达及活性,从而作用于 AS。MMP 是基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP), 参与血管平滑肌细胞通过基底膜和细胞外基质迁入内膜的过程。而 MMP1 能特异降解细胞外成分  $Zn^{+2}$  依赖的酶家族,可以降解细胞外基质,导致纤维帽变薄,斑块不稳定<sup>[17]</sup>。本研究结果可以推测,新疆榅桲活性成分可能通过作用于 PPARG 和 MMP1 调控 PPARG 信号通路,从而发挥抗 AS 的作用。还有研究报道,槲皮素可抑制血管平滑肌细胞中 MMP-1 表达,有助于增加斑块的稳定性,从而预防动脉粥样硬

化斑块的破裂<sup>[18,19]</sup>。本研究结果与文献所报道的槲皮素抑制平滑肌细胞的增殖和迁移的实验结果相符合,结果还显示 MMP-1 与 PPARG 之间存在联系,然而尚未有二者相关性的研究报道。我们还推测槲皮素可能通过抑制 MMP1 表达,影响 PPAR 信号通路,从而调控血管平滑肌细胞增殖,然而上述假设需要一系列生物学验证进行研究。另外,参与白脂肪细胞分化转录水平调控的靶点有 NCOA2、PPARG、RELA 和 RXRA,其中 RELA 同时参与烟碱(尼古丁)反应过程。RELA 是转录因子 p65 (transcription factor p65, RELA 或 NF-κB P65),是一类重要的细胞核转录因子,能调控许多下游基因的表达,涉及到细胞的粘附、浸润、转移等诸多过程,其表达增强可促进动脉粥样硬化的发生发展。研究证明<sup>[20]</sup>,一定浓度的尼古丁通过激活 NF-κB 信号通路,促进 NF-κB 的磷酸化,导致内皮细胞的过度凋亡和成熟脂肪细胞过度凋亡甚至坏死。脂肪细胞经尼古丁作用后能够进一步激活内皮细胞中 RELA 蛋白,进而加重尼古丁对内皮细胞的损伤作用,最终导致内皮细胞结构和功能的改变,加速动脉粥样硬化疾病的发生发展。本研究结果可推测,新疆榅桲多种活性成分可通过与 NCOA2、PPARG、RELA 和 RXRA 结合,进而调控白脂肪细胞分化,特别是如熊果酸和谷甾醇(对接得分高于 7 的活性成分)可通过与 RELA 相结合,抑制 RELA 的激活,一方面影响白脂肪细胞分化,另一方面,减轻尼古丁对内皮细胞的损伤,保护内皮功能,抑制 AS 的病程发展,这也是本课题组下一步需要研究和验证的问题。

本研究通过网络药理学系统地阐述了新疆榅桲活性成分,主要作用靶点以及相互作用途径,通过作用网络图初步阐释了新疆榅桲多成分-多靶点-多途径的特点。本研究预测靶点与本课题组前期研究以及已知文献报道的药理作用相符合,说明靶点预测具有一定准确性。此外,除上述两个信号通路以外,本研究还发现新疆榅桲活性成分还可能参与癌症相关信号通路,对于该类潜在靶点,相关文献研究报道较少,因此为今后新疆榅桲活性成分及其作用机制的研究提供了新的线索和研究方向。

## 参考文献

- Megens RTA, Vijayan S, Lievens D, et al. Presence of luminal neutrophil extracellular traps in atherosclerosis [J]. Thrombosis & Haemostasis, 2012, 107: 597-598.
- Jose J, Pedro MS, David J, et al. Increased gene dosage of the Ink4/Arf locus does not attenuate atherosclerosis development in hypercholesterolaemic mice [J]. Atherosclerosis, 2012, 221: 98-105.
- Ha J, Tu A, Ka G, et al. Analysis of volatile chemical constituents in dry fruits of cypress quinquefolia by GC-MS combined with retention index method [J]. J Xinjiang Med Univer (新疆医科大学学报), 2015, 38: 1506-1509.
- Lu CH. Investigation on the resources of quince varieties in xinjiang [J]. Shanxi Fruits (山西果树), 2005, 5: 25-26.
- Ku N, Zhou W, DU A, et al. Effects of total flavonoids of quince on serum metabolism in atherosclerotic ApoE<sup>-/-</sup> mice based on 1H-NMR metabonomics [J]. J Xinjiang Med Univ (新疆医科大学学报), 2018, 7: 870-874.
- Ha J. Studies on Chemical constituents of quince in xinjiang, a common uygur medical material [D]. University of Chinese Academia Sinica (中国科学院大学中国科学院研究生院), 2012.
- Liu H, Wang J, Zhou W, et al. Systems approaches and polypharmacology for drug discovery from herbal medicines: An example using licorice [J]. J Ethnopharmacology (民族药物理学杂志), 2013, 146: 773-793.
- Hsin KY, Matsuoka Y, Asai Y, et al. SystemsDock: a web server for network pharmacology-based prediction and analysis [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44: 507-513.
- Han CY, Li Y, Liu G. Drug-Likeness: Predication and Practice [J]. Ad Chem (化学进展), 2008, 20: 1335-1344.
- Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Chem Infor (化学信息学杂志), 2014, 6(1): 13.
- Zhang X, Gu J, Cao L, et al. Network pharmacology study on the mechanism of traditional Chinese medicine for upper respiratory tract infection [J]. Mol Biosyst, 2014, 10: 2517-2525.
- Zhou W, Wang X, Yi W, et al. Inhibitory effect and mechanism of total flavonoids of quince in Xinjiang on myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats [J]. Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报), 2015, 11: 1540-1546.
- Zhou W. Antithrombotic effect and mechanism of quince polysaccharide from uygur medicine [J]. Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报), 2015, 2: 295-296.
- Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease [J]. Physiol Rev, 2004, 84: 767-801.
- Desouza CV, Gerety M, Hamel FG. Long-term effects of a PPAR-gamma agonist, pioglitazone, on neointimal hyperplasia and endothelial regrowth in insulin resistant rats [J]. Vasc Pharmacol, 2007, 46: 188-194.