

基于基因表达谱与分子指纹技术研究复方丹参滴丸 治疗颈动脉粥样硬化的物质基础和作用机制

周威^{1,2,3}, 宋向岗^{1,2,3}, 陈超^{1,2,3*}, 王淑美^{1,2,3}, 梁生旺^{1,2,3*}

(1. 广东药学院 中药学院, 广东 广州 510006;

2. 国家中医药管理局 中药数字化质量评价技术重点实验室, 广东 广州 510006;

3. 广东高校中药质量工程技术研究中心, 广东 广州 510006)

[摘要] 该文利用基因表达谱和分子指纹技术研究探讨复方丹参滴丸治疗颈动脉粥样硬化的物质基础和作用机制。首先, 收集人颈动脉粥样硬化和正常组织的基因表达谱数据, 采用芯片显著性分析(significance analysis of microarray, SAM) 方法筛选出差异基因; 利用 DAVID 软件对差异基因进行 **GO 分析和 KEGG 通路分析**; 为了避免遗漏部分差异表达不显著却有重要生物学意义的基因, 文中进行了 GSEA 分析; 将差异基因集输入到 Cmap, 获得 7 个负性富集分数较大的药物分子, 预示这些药物能逆转调控疾病组织的基因表达谱; 最后, 根据结构相似的分子具有相似活性的特点, 将复方丹参滴丸的 336 个成分与 7 个药物分子进行 2D 分子指纹的相似度比较。结果显示: SAM 法筛选得到 147 个差异基因, 其中上调基因 60 个, 下调基因 87 个。GO 分析中, 生物过程(biological process) 主要涉及生物附着、损伤反应和炎症反应等; 细胞组成(cellular component) 主要涉及胞膜外区、细胞外隙和质膜等; 分子功能(molecular function) 主要涉及抗原结合、金属内肽酶活性和多肽结合等。KEGG 通路分析主要涉及 JAK-STAT, RIG-I 样受体和 PPAR 等信号通路。复方中有 10 个成分与 Cmap 筛选出的药物分子具有非常相似的结构(**Tanimoto 系数** 均大于 0.85), 如 hexadecane, 提示可能是复方丹参滴丸治疗颈动脉粥样硬化的主要药效成分。该方法可用于研究中药复方的药效物质基础和分子作用机制。

[关键词] 基因表达谱; 分子指纹; 丹参滴丸; 物质基础; 作用机制

Study on action mechanism and material base of compound Danshen dripping pills in treatment of carotid atherosclerosis based on techniques of gene expression profile and molecular fingerprint

ZHOU Wei^{1,2,3}, SONG Xiang-gang^{1,2,3}, CHEN Chao^{1,2,3*}, WANG Shu-mei^{1,2,3}, LIANG Sheng-wang^{1,2,3*}

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;

2. The Key Unit of Chinese Medicine Digitalization Quality Evaluation of SATCM, Guangzhou 510006, China;

3. The Research Center for Quality Engineering Technology of Traditional Chinese Medicine in Guangdong Universities, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] Action mechanism and material base of compound Danshen dripping pills in treatment of carotid atherosclerosis were discussed based on gene expression profile and molecular fingerprint in this paper. First, gene expression profiles of atherosclerotic carotid artery tissues and histologically normal tissues in human body were collected, and were screened using significance analysis of microarray (SAM) to screen out differential gene expressions; then differential genes were analyzed by Gene Ontology (GO) analysis and

[收稿日期] 2015-04-19

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81274059); 广东省自然科学基金项目(S2012010009166); 广州市珠江科技新星基金项目(2014J2200021); 广东省教育厅优秀青年教师基金项目(Yq2013102)

[通信作者] * 陈超, 博士, 教授, 主要从事中药信息技术研究, Tel: (020) 39352181, E-mail: gdpuchenchao@163.com; * 梁生旺, 教授, 主要从事中药质量控制研究, Tel: (020) 39352172, E-mail: swliang371@163.com

• 3308 •

KEGG pathway analysis; to avoid some genes with non-outstanding differential expression but biologically importance, Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) were performed, and 7 chemical ingredients with higher negative enrichment score were obtained by Cmap method, implying that they could reversely regulate the gene expression profiles of pathological tissues; and last, based on the hypotheses that similar structures have similar activities, 336 ingredients of compound Danshen dripping pills were compared with 7 drug molecules in 2D molecular fingerprints method. The results showed that 147 differential genes including 60 up-regulated genes and 87 down regulated genes were screened out by SAM. And in GO analysis, Biological Process (BP) is mainly concerned with biological adhesion, response to wounding and inflammatory response; Cellular Component (CC) is mainly concerned with extracellular region, extracellular space and plasma membrane; while Molecular Function (MF) is mainly concerned with antigen binding, metalloendopeptidase activity and peptide binding. KEGG pathway analysis is mainly concerned with JAK-STAT, RIG-I like receptor and PPAR signaling pathway. There were 10 compounds, such as hexadecane, with Tanimoto coefficients greater than 0.85, which implied that they may be the active ingredients (AIs) of compound Danshen dripping pills in treatment of carotid atherosclerosis (CAs). The present method can be applied to the research on materialbase and molecular actionmechanism of TCM.

[Key words] gene expression profile; molecular fingerprint; Danshen dripping pills; material base; mechanism of action

doi: 10.4268/cjcm20151635

心脑血管疾病 (cardiovascular disease, CVDs) 是一类由于心脏或血管 (动脉、静脉、微血管) 病变导致的循环系统功能紊乱疾病的统称。心脑血管疾病主要包括冠心病和脑卒中两大类疾病,而**动脉粥样硬化** (atherosclerosis, AS) 是冠心病的主要病理基础。近年来,中药复方治疗动脉粥样硬化表现出较好的疗效,如复方丹参滴丸,能有效干预动脉粥样硬化患者病情^[1-2],取得了很好的研究进展,但对于复方的物质基础和作用机制研究仍然不够深入^[3-4]。**基因表达谱** (gene expression profile) 是一种在分子生物学领域,借助 cDNA、表达序列标签 (EST) 或寡核苷酸芯片来测定细胞基因表达情况。通过一次性测定大量基因构建起细胞功能的总体态势图,可以从图谱中区分出正在分裂的细胞,以及细胞对于特征性治疗反应。基因表达谱有助于了解疾病的发病机制、药物的治疗效果和作用机制^[5-6]。在利用模式识别和**分子对接技术**研究单味药 (如银杏叶、川芎) 治疗心脑血管类疾病的物质基础和作用机制的工作基础上^[7-9],本文进一步利用基因表达谱和分子指纹技术研究探讨复方丹参滴丸治疗颈动脉粥样硬化的物质基础和作用机制。

1 材料

1.1 基因表达谱 从 NCBI 的 GEO 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds/>) 中搜集人颈动脉粥样硬化与正常组织的基因表达谱。该数据库是世界上最大的储存高通量分子丰度数据的公共数据库,共收录了由世界各地 5 000 多家实验室提交的超过 1 万条试验数据,以及 30 万个样品和对 500 多

个物种进行表达谱测量得到的 160 亿个基因表达丰度数据。本研究搜集到人颈动脉粥样硬化全基因表达数据 GSE43292,数据集来源于里昂第一大学西北医院,采用 GPL6244 芯片平台 ([HuGene-1_0-st] Affymetrix Human Gene 1.0 ST Array),通过 32 名高血压患者的颈动脉内膜切除手术收集样本,共包括 32 个动脉粥样硬化斑块样本和 32 个配对的正常组织样本。

1.2 复方成分 复方丹参滴丸包含 3 味中药,即丹参、三七和冰片,其成分可以从中药系统药理学数据库和分析平台 TCMSP (<http://lsp.nwsuaf.edu.cn/tcmsp.php>) 搜集得到。该数据库包含了 2010 年版《中国药典》收录的 499 味草药以及 12 144 个化合物成分。本研究共搜集到 202 个丹参成分、119 个三七成分、31 个冰片成分,排除冗余后共得到 336 个成分,它们的结构可从 PubChem 数据库 (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载,保存为 SDF 格式。

2 方法

2.1 筛选差异表达基因 应用 MATLAB 生物信息学工具箱提供的 SAM 方法筛选差异基因。该方法是一类用于微阵列基因表达谱数据筛选差异表达基因的统计分析方法,适用于不同设计和资料类型的微阵列数据差异表达基因的筛选^[10],通常采用 permutation 算法估计假发现率 (false discovery rate, FDR),达到控制多重检验错误率的目的。

2.2 差异基因功能注释与通路分析 使用 DAVID (Database for Annotation, Visualization and Integrated

Discovery) 在线分析完成功能注释和通路分析。将 SAM 法筛选出的差异基因的 ID 号列表导入 DAVID 在线分析; 点击 Select Identifier 选择 AFFYMETRIX_EXON_GENE_ID; 点击 Start Analysis, 即可进行 Gene Ontology (GO) 和 KEGG pathway 的在线分析, 获得这些基因数据内在的生物学信息。

2.3 基因集富集分析 SAM 方法和其他常用的分析软件一样, 如 Bioconductor, GeneSifter, GenMAPP 等, 侧重于比较两组间的基因表达差异, 集中关注少数几个显著上调或下调的基因。然而, 这容易遗漏部分差异表达不显著却有重要生物学意义的基因, 或者忽略一些基因的生物特性、基因调控网络之间的关系及基因功能和意义等有价值的信息。基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA) [11] 关注整个杂交数据在特定功能基因集中的表达一致性, 从而弥补了以往单个基因为基本单位的分析方法不足。在使用 GSEA 软件前, 首先准备好 4 个文件: ①芯片表达谱数据集文件; ②表型数据文件; ③功能基因集文件; ④芯片注释文件。在 JAVA 环境下打开 GSEA 软件, 点击 load files, 将预先准备好的上述四个文件上传至软件平台, 随后设置以下参数: 选择表达数据集 (expression dataset)、选择 MSig-DB 中的功能基因集 (gene sets database)、数据的随机组合次数 (number of permutations)、表型数据文件 (phenotype labels) 及芯片注释文件 (Chip platforms)。其他参数选择默认值。KEGG 通路功能基因分析中, 功能基因集文件选择 C2, KEGG gene sets, gene symbols, 文件中包含有 186 个通路数据基因集, 随机组合次数选择 1 000。

2.4 Cmap 分析 Connectivity map (简称 Cmap) 为一个基因表达谱数据库, 是由 Todd Golub 与 Eric Lander 领导的精英团队, 集哈佛、剑桥大学与麻省理工学院等众多优秀研究人员所构建, 利用小分子药物处理人类细胞后的基因表达差异, 建立的小分子药物、基因表现与疾病相互关联的生物应用数据库。目前已积累有 1 309 个药物分子和超过 7 000 个基因表达谱。将 SAM 法筛选出的差异基因分为上调基因和下调基因, 分别生成 tag 文件, 上传到 Cmap 网站 (<http://www.broadinstitute.org/cmap/>), 选择 quick query 在线分析, 即可得到可逆转调控颈动脉粥样硬化差异表达谱的药物分子。

2.5 分子结构相似性比较 Johnson 和 Maggiora 提

出了相似性质定律, 即相似结构的化合物往往有相似的性质 (similar attracts similar) [12]。因此, 对复方丹参滴丸的成分与 Cmap 中分析得到的药物分子进行结构相似性比较, 可以推测复方中能够逆转调控颈动脉粥样硬化差异表达谱的药效成分。分子指纹 (molecular fingerprint) 是描述化合物结构的一种方法, 它通过检测分子结构中一些特定的子结构 (即分子结构片段) 是否存在, 从而把分子结构转化为一列二进制的指纹序列。在比较 2 个小分子药物之间的分子指纹时, 通常使用经典的 Tanimoto 系数来量化化合物的相似程度 [13]。用 PaDEL-Descriptor 计算小分子的 pubchem fingerprint, 然后自编写程序计算 Tanimoto 系数。PaDEL-Descriptor 软件由新加坡国立大学 Yap [14] 等用 JAVA 语言开发, 用于计算分子描述符和分子指纹。Tanimoto 系数又称为广义 Jaccard 系数, 若大于 0.85, 可认为 2 个化合物具有非常相似的结构。

3 结果

3.1 筛选差异表达基因 SAM 分析, 获得了具有统计学和生物学意义的差异表达基因共计 147 个, 其中上调基因 60 个, 下调基因 87 个 (因数据量大, 未列入文中)。

3.2 差异基因功能注释与通路分析 Gene Ontology Biological Process (GOBP) 分类结果显示有 118 生物学过程类别 (图 1), 主要涉及免疫应答、调节系统过程、细胞粘附、生物附着、血液循环、损伤反应、炎症反应等。

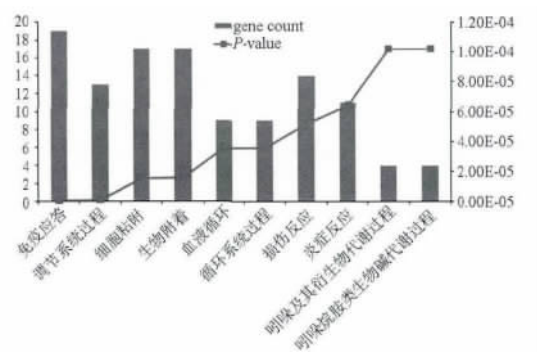


图 1 Gene ontology biological process 分类结果

Fig. 1 Results of gene ontology biological process classification

Gene ontology cellular component (GOCC) 分类结果显示有 19 个细胞组分类别 (图 2), 主要涉及胞膜外区、细胞外隙、细胞外组成部分和质膜等。

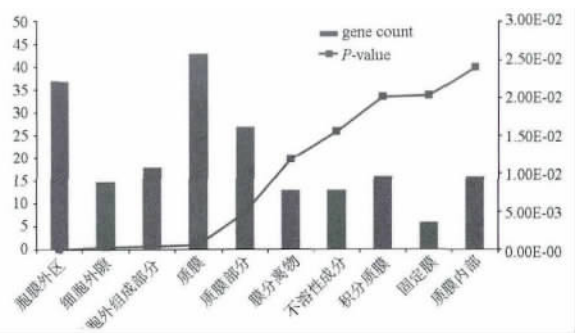


图2 Gene Ontology Cellular Component 分类结果
Fig. 2 Results of Gene ontology cellular component classification

Gene ontology molecular function(GOMF) 分类结果显示有 21 个分子功能类别(图 3) ,主要涉及抗原结合、金属内肽酶活性和多肽结合等。

表 1 差异基因 KEGG 通路分析
Table 1 Results of KEGG pathway analysis of differential genes

项目	基因数	<i>P</i>	Bonferroni	Benjamini	FDR
hsa00380: Tryptophan metabolism	4	0.003 9	0.209	0.209	3.849
hsa04720: Long-term potentiation	4	0.017	0.642	0.401	15.76
hsa03320: PPAR signaling pathway	4	0.018	0.656	0.300	16.34
hsa04640: Hematopoietic cell lineage	4	0.031	0.852	0.380	27.35
hsa04514: Cell adhesion molecules (CAMs)	4	0.089	0.996	0.675	60.84

3.3 基因集富集分析 结果显示,主要有 12 条生物信号通路与颈动脉粥样硬化的发生发展有着密切

表 2 基因集富集分析
Table 2 Results of gene enrichment analysis

KEGG 通路	基因数	ES	NES	NOM- <i>p</i>	FDR- <i>q</i>	FWER- <i>p</i>
SPHINGOLIPID_METABOLISM	37	0.652	1.702	0.0000	0.785	0.292
VIBRIO_CHOLERAEE_INFECTION	50	0.602	1.699	0.0020	0.406	0.303
N_GLYCAN_BIOSYNTHESIS	40	0.564	1.661	0.029	0.379	0.379
LYSOSOME	119	0.735	1.636	0.0020	0.362	0.459
APOPTOSIS	82	0.599	1.622	0.0080	0.338	0.498
OTHER_GLYCAN_DEGRADATION	16	0.770	1.619	0.014	0.290	0.504
NATURAL_KILLER_CELL_MEDIATED_CYTOTOXICITY	108	0.688	1.607	0.0020	0.279	0.539
AUTOIMMUNE_THYROID_DISEASE	38	0.766	1.601	0.0000	0.256	0.551
FC_EPSILON_RI_SIGNALING_PATHWAY	71	0.672	1.592	0.0040	0.248	0.575
JAK_STAT_SIGNALING_PATHWAY	142	0.548	1.571	0.0040	0.269	0.643
RIG_I_LIKE_RECEPTOR_SIGNALING_PATHWAY	63	0.560	1.557	0.012	0.273	0.682
ASTHMA	24	0.813	1.557	0.0040	0.251	0.683

3.4 Cmap 分析 将差异基因导入 Cmap,按照 $P < 0.05$ 和负性富集分数筛选得到 7 个药物分子(表 3) ,

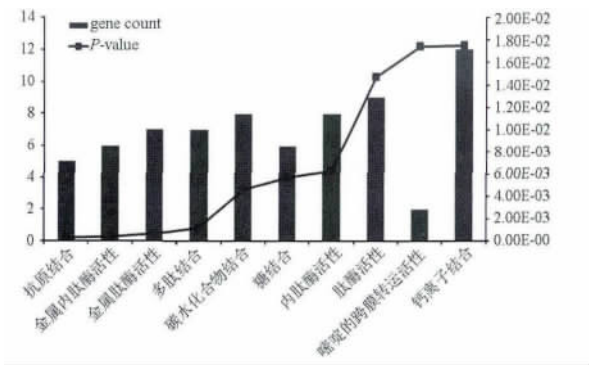


图3 Gene ontology molecular function 分类结果
Fig. 3 Results of Gene ontology molecular function classification

KEGG 通路分析的结果显示(表 1) ,有 42 个基因参与了信号通路,其中有 5 条通路有显著性($P < 0.1$) 。

关系,这些信号通路主要涉及 FCεRI 信号通路、JAK-STAT 信号通路、RIG-I 样受体等信号通路(表 2) 。

即异丙氨基比林、毛果芸香碱、克仑特罗、异维甲酸、视黄酸受体特异性激动剂、PNU-02511265、茴香霉素。

表 3 Cmap 筛选治疗颈动脉粥样硬化候选药物

Table 3 Drugs for carotid atherosclerosis screened by Cmap

No.	Cmap 名	mean	n	enrichment	P	specificity	percent non-null/%
1	ramifenazone	-0.613	4	-0.920	0.000 080 0	0	75
2	pilocarpine	-0.332	4	-0.832	0.001 45	0.006 50	50
3	clenbuterol	-0.462	5	-0.701	0.005 15	0.006 60	60
4	PNU-0251126	-0.529	6	-0.647	0.005 34	0.026 7	66
5	isotretinoin	-0.388	4	-0.745	0.008 43	0.015 9	50
6	TTNPB	-0.321	2	-0.869	0.034 4	0.046 4	50
7	anisomycin	-0.357	4	-0.640	0.040 3	0.212	50

3.5 分子结构相似性比较 对 7 个药物分子结构和 336 个复方成分结构进行 2D 分子指纹的相似度比较,以 Tanimoto 系数大于 0.85 视为相似性较高。结果显示,复方成分与药物分子具有较高

相似性结构的配对共 116 对,其中包含 10 个复方成分与 6 个药物分子的 Tanimoto 系数均大于 0.85(表 4),仅异维甲酸(isotretinoin)与复方成分的相似性较小。

表 4 与 6 个药物分子结构均相似的复方成分

Table 4 Compounds with similar structures to 6 drugs

Name	anisomycin	clenbuterol	pilocarpine	PNU-0251126	ramifenazone	TTNPB
(1R,2S)-1-ethyl-2-methylcyclopropane	0.889	0.885	0.880	0.919	0.902	0.862
cyclotetradecane	0.894	0.891	0.902	0.936	0.888	0.868
heneicosane	0.888	0.885	0.896	0.931	0.881	0.850
HEPTACOSANE	0.888	0.885	0.896	0.931	0.881	0.850
heptadecan	0.888	0.885	0.896	0.931	0.881	0.850
hexadecane	0.888	0.885	0.896	0.931	0.881	0.850
MYS	0.887	0.884	0.895	0.930	0.880	0.860
octadecyne	0.891	0.888	0.899	0.932	0.885	0.856
oktadekan	0.888	0.885	0.896	0.931	0.881	0.850
PENTACOSANE	0.888	0.885	0.896	0.931	0.881	0.850

4 讨论

目前,动脉粥样硬化的机制以 Ross 修正后的“损伤反应”假说^[15]最为经典,认为内皮细胞功能障碍是动脉粥样硬化形成早期的始动环节。其次是以损伤反应学说为基础的炎症学说,认为免疫反应贯穿了动脉粥样硬化整个过程的始终,各种免疫细胞和免疫因子都起到炎症介质的作用,启动、参与、加剧或减缓炎症过程。GO 注释中的生物学过程类别主要涉及免疫应答、损伤反应、炎症反应等,结果与主流学说相吻合。细胞组分分类(GOCC)中,胞膜外区、细胞外隙、质膜和质膜部分涉及细胞粘附、生物附着、血液循环、循环系统过程、损伤反应和炎症反应等生物过程;生物学过程(GOBP)中,免疫应答、调节系统过程和循环系统过程涉及抗原结合、金属内肽酶活性、金属肽酶活性、多肽结合、内肽酶活性和肽酶活性等分子功能(GOMF)。

信号传导通路异常是疾病发生发展的重要机制,为了揭示颈动脉粥样硬化发生发展过程中主要是哪些信号通路异常,对基因表达谱进行 KEGG 通路分析和 GSEA 分析。结果发现:2 种方法筛选出的部分通路信息相吻合,如 JAK-STAT, RIG-I 受体和 PPAR 等信号通路,这些信号传导通路均参与或主导炎症反应,在动脉粥样硬化发生发展中有着重要作用,这与现有的研究报道基本吻合^[16-19]。其中 KEGG 通路分析中,共有 42 个基因显著调控了 5 个通路,其余基因对通路的调控不显著或无实验数据记录,在结果中并未显示出。

Cmap 筛选出的 7 个药物分子中,排名最高的异丙氨基比林(ramifenazone)又称雷米那酮,是一种非甾体抗炎镇痛药物。非甾体抗炎药通过选择性抑制 COX-2 而减轻内皮细胞炎症、减少单核细胞浸润、增加 NO 含量等来增加斑块稳定性,减少动脉粥样硬

化血栓时间^[20],这与 KEGG 通路分析和 GSEA 分析结果基本一致。同时,在分子指纹相似性比较中发现,多个复方成分与 ramifenazone 具有较高相似性,推测它们也具有抗炎效果,此与复方丹参滴丸在治疗动脉粥样硬化过程中具有抗炎作用的报道相互印证^[21]。复方成分与药物分子具有较高相似性结构的配对共 116 对,其中包含 10 个复方成分与 6 个药物分子的 Tanimoto 系数均大于 0.85,如 hexadecane,提示这些成分可能是复方治疗颈动脉粥样硬化的药效物质。异维甲酸(isotretinoin)临床上主要用于严重囊性和聚合性痤疮的系统治疗,并无文献资料显示其对心血管疾病具有治疗作用,在相似性比较中也发现它与复方成分的 Tanimoto 系数均小于 0.85,因此可剔除掉,不过也说明了 Cmap 方法仍需要进一步完善。

5 结论

本文利用基因表达谱技术分析得到疾病发生发展过程中基因的差异表达及作用通路,进一步在“Cmap”中寻找逆转基因差异表达谱从而预示对疾病有治疗作用的候选药物,然后根据结构相似的分子具有相似活性的规律,将这些药物与中药复方关联起来,以预测中药复方治疗疾病的药效物质和作用机制。本文结果与已报道的文献资料相互印证,表明了研究方法具有较好的合理性和准确性,此为研究中药复方的物质基础和作用机制提供了新的思路。

【参考文献】

- [1] 刘鹏业,黄琛,姜翕翕,等. 活血化瘀利水中药复方治疗颈动脉粥样硬化的临床研究[J]. 广西中医药, 2012, 35(6): 9.
- [2] 张新闻. 复方丹参滴丸治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛临床分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2014, 2(12): 73.
- [3] 余陆娇,张子新,吉斌,等. 通心络对糖尿病并发动脉粥样硬化大鼠心脏功能的影响[J]. 心脏杂志, 2015, 27(2): 130.
- [4] 靳秀明,郭晓芳,胡翠平. 参芪柔脉合剂治疗脑梗死患者颈动脉粥样斑块疗效分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(2): 17.
- [5] 马晓娟,殷惠军,陈可冀. 血瘀证患者差异基因表达谱研究[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(4): 355.
- [6] 卢学春,迟小华,杨波,等. 重型再生障碍性贫血发病相关 T 淋巴细胞基因表达谱的生物信息学分析及作为药物筛选新方法的探索[J]. 中国实验血液学杂志, 2010, 18(2): 416.
- [7] 苑婕,李晓杰,陈超,等. 基于随机森林算法的川芎成分-靶点-疾病网络的预测研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(12): 2336.
- [8] 苑婕,李晓杰,陈超,等. 基于网络药理学方法预测银杏叶治疗心脑血管类疾病的有效成分及其潜在靶点[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(11): 208.
- [9] 宋向岗,周威,陈超,等. 基于分子对接方法的川芎治疗脑缺血物质基础及分子机制研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(11): 2195.
- [10] Storey J D, Tibshirani R. Statistical significance for genomewide studies [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(16): 9440.
- [11] Subramanian A, Tamayo P, Mootha V K, et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(43): 15545.
- [12] Klopmand G. Concepts and applications of molecular similarity [J]. J Comput Chem, 1992, 13(4): 539.
- [13] Li B, Xiong M, Zhang H. Elucidating polypharmacological mechanisms of polyphenols by gene module profile analysis [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(7): 11245.
- [14] Yap C W. PaDEL-descriptor: an open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints [J]. J Comput Chem, 2011, 32(7): 1466.
- [15] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s [J]. Nature, 1993, 362(6423): 801.
- [16] Qin H, Holdbrooks A T, Liu Y, et al. SOCS3 deficiency promotes M1 macrophage polarization and inflammation [J]. J Immunol, 2012, 189(7): 3439.
- [17] Hatakeyama M, Imaizumi T, Terasaki F, et al. Interferon-gamma upregulates retinoic acid-inducible gene-I in human pericardial mesothelial cells [J]. Acta Cardiol, 2007, 62(6): 553.
- [18] Wang F, Xia W, Liu F, et al. Interferon regulator factor 1/retinoic acid-inducible gene I (IRF1/RIG-I) axis mediates 25-hydroxy-cholesterol-induced interleukin-8 production in atherosclerosis [J]. Cardiovasc Res, 2012, 93(1): 190.
- [19] 江珊,李萍,李彦. 过氧化物酶体增殖物激活受体的心血管保护作用[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(16): 58.
- [20] 李玉洁,杨庆,朱晓新. 抗炎-中药治疗动脉粥样硬化的有效途径[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2007, 9(2): 22.
- [21] 王少青,刘朋,刘颖,等. 复方丹参滴丸抗动脉粥样硬化研究进展[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(15): 1765.

【责任编辑 吕冬梅】