

基于孟德尔随机化、机器学习、网络药理学及 ADMET 分析技术探究银耳降血脂的潜在作用机制

辛燕花*, 李进, 秦爱钰, 任琳霞, 常庆红, 沈奕心, 郭兰影, 宿婧, 梁彬

忻州师范学院生物系, 山西 忻州 034000

摘要: 血脂异常是诱发心血管疾病的关键危险因素, 探寻安全且高效的降血脂天然产物, 对防控心血管疾病意义重大。本研究旨在运用网络药理学、机器学习、孟德尔随机化以及 ADMET 方法探讨银耳降血脂的潜在机制。研究结果表明, 银耳的 22 个次级代谢产物与 233 个靶点共同作用, 蛋白质网络分析显示 MTOR、CASP3、EGFR、RHOA、TP53、STAT3、AKT1、HIF1A 等为关键靶点, 经构建 2 种机器学习模型预测得到交集特征靶点为 CASP3 和 HIF1A, 进行两样本孟德尔随机化 (MR) 分析发现, CASP3 与高血脂的发病之间呈现出显著的因果关联。GO 功能和 KEGG 通路分析发现 CASP3 主要涉及 p53 信号通路、AGE-RAGE 信号通路与糖尿病并发症、MAPK 信号通路。分子对接结果显示, 银耳中的 3-hydroxy-2,4,7-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene (Tf2)、simulansine (Tf8) 和 urinatetralin (Tf18) 等活性成分与关键靶蛋白 CASP3 之间具有良好的结合作用。基于吸收、分布、代谢、排泄及毒性 (ADMET) 的系统分析表明, 上述 3 种活性成分展现出优良的药代动力学特性, 在胃肠道吸收方面表现出色, 具备一定的开发成药物的潜力。本研究为银耳应用于高血脂治疗的临床实践及未来研究提供了一定的参考。

关键词: 银耳; 高血脂; 网络药理学; 机器学习; 孟德尔随机化; ADMET 分析

[引用本文]

辛燕花, 李进, 秦爱钰, 任琳霞, 常庆红, 沈奕心, 郭兰影, 宿婧, 梁彬, 2025. 基于孟德尔随机化、机器学习、网络药理学及 ADMET 分析技术探究银耳降血脂的潜在作用机制. 菌物学报, 44(9): 250068

Xin YH, Li J, Qin AY, Ren LX, Chang QH, Shen YX, Guo LY, Su J, Liang B, 2025. Exploring the potential mechanism of *Tremella fuciformis* in reducing blood lipids based on Mendelian randomization, machine learning, network pharmacology, and ADMET analysis techniques. Mycosystema, 44(9): 250068

资助项目: 山西省科技厅青年科学研究项目(20210302124375); 忻州市科技局重点研发项目(20220212); 山西省大学生创业项目(20230947, 20241102)

This work was supported by the Youth Scientific Research Project of Shanxi Provincial Department of Science and Technology (20210302124375), the Key Research & Development Project of Xinzhou Science and Technology Bureau (20220212), and the Shanxi Province College Students' Innovation and Entrepreneurship Project (20230947, 20241102).

*Corresponding author. E-mail: xinyhluck@163.com

Received: 2025-03-17; Accepted: 2025-05-07

Exploring the potential mechanism of *Tremella fuciformis* in reducing blood lipids based on Mendelian randomization, machine learning, network pharmacology, and ADMET analysis techniques

XIN Yanhua^{*}, LI Jin, QIN Aiyu, REN Linxia, CHANG Qinghong, SHEN Yixin, GUO Lanying, SU Jing, LIANG Bin

Department of Biology, Xinzhou Normal University, Xinzhou 034000, Shanxi, China

Abstract: Dyslipidemia is a key risk factor for cardiovascular disease, and exploring safe and efficient natural products for lowering blood lipids is of great significance for the prevention and control of cardiovascular disease. This study aims at exploring the potential mechanism of *Tremella fuciformis* in lowering blood lipids using network pharmacology, machine learning, Mendelian randomization, and ADMET methods. The research results indicate that 22 secondary metabolites of *T. fuciformis* work together with 233 targets. Protein network analysis shows that MTOR, CASP3, EGFR, RHOA, TP53, STAT3, AKT1, HIF1A, *etc.* are key targets. Through constructing two machine learning models, the intersection feature targets were predicted as CASP3 and HIF1A. Mendelian randomization (MR) analysis of the two samples revealed a significant causal relationship between CASP3 and the onset of hyperlipidemia. GO function and KEGG pathway analysis found that CASP3 mainly involved p53 signaling pathway, AGE-RAGE signaling pathway and diabetes complications, and MAPK signaling pathway. The molecular docking results showed that the active ingredients in *T. fuciformis*, such as 3-hydroxy-2,4,7-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene (Tf2), simulansine (Tf8), and urinattralin (Tf18), had good binding affinity with the key target protein CASP3. The systematic analysis based on absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) shows that the three active ingredients mentioned above exhibit excellent pharmacokinetic properties and perform well in gastrointestinal absorption, with certain potential for developing into drugs. This study provides a reference for the clinical practice and future research of using *T. fuciformis* in the treatment of hyperlipidemia.

Keywords: *Tremella fuciformis*; hyperlipidemia; network pharmacology; machine learning; Mendelian randomization; ADMET analysis

全球范围内,血脂异常所引发的公共卫生挑战日益突出,亟待解决(Wallace *et al.* 2008)。以胆固醇血症、高甘油三酯血症和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高为特征的血脂异常广泛存在,且发病率呈逐年增长趋势(蔡光云等 2024; 吴桐等 2025)。最新流行病学统计数据指出,成年人群体里,高达 35.6%的人存在血脂异

常状况,在一些发达国家,这一比例甚至更高(陈曾雨等 2022)。冠心病、心肌梗死、脑卒中等心血管疾病发病风险的增加与血脂异常密切相关,血脂异常是重要的诱发因素(Carr & Brunzell 2004; Tada *et al.* 2005; Fan *et al.* 2018),血脂异常还与其他慢性疾病,如糖尿病、脂肪肝等的发生发展密切相关,严重降低了患者的生活质量,

给社会和家庭带来了沉重的经济负担(英哲铭等 2024; 吴桐等 2025)。目前,临床上用于治疗血脂异常的药物主要包括他汀类、贝特类等,但这些药物在长期使用过程中常伴随着不同程度的不良反应,如他汀类药物可能引发肝功能损伤、肌肉疼痛等问题,这在一定程度上阻碍了其广泛应用(Barter *et al.* 2007; 黎华等 2024)。因此,探索安全与高效的天然降血脂物质,已然成为当下研究领域的热点。

在我国,银耳 *Tremella fuciformis* Berk. 作为药食两用的传统真菌,食用与入药的历史由来已久(Wu *et al.* 2019)。现代研究表明,银耳被证实富含多糖类、黄酮类、膳食纤维以及多种矿物质等生物活性物质,这些成分结构复杂且具有潜在生物活性(Shang *et al.* 2024)。已有一些研究报道了银耳及其提取物具有潜在的降血脂功效,在动物实验中,给予高脂饮食诱导的动物模型银耳提取物后,血清里甘油三酯、总胆固醇等血脂指标含量有一定程度的减少(申建和陈琼华 1989; 王一涵等 2024)。然而,银耳降血脂的具体分子机制尚未完全明晰,其复杂的成分体系与降血脂效果之间的关系也有待进一步探究。

本研究整合了孟德尔随机化、机器学习、网络药理学及 ADMET 分析技术,从遗传学、数据挖掘、药物靶点网络及药物特性预测等多个层面,系统深入地剖析银耳降血脂的潜在作用机制,以期对血脂异常的防治提供新的理论依据和研究思路,推动基于银耳的天然降血脂产品的开发与应用。

1 材料与方法

1.1 银耳成分的构建及活性成分筛选

在 ETCM 数据库中以银耳为关键词检索出银耳的成分,从此数据库可以进入 Pubchem 平台导出成分的 SMILES 式,通过 SwissADME 平台来预测银耳相关成分在吸收、代谢等方面的指标。

1.2 银耳作用靶点的预测和高血脂疾病靶点的收集、映射

将化合物的 SMILES 式录入 SwissTarget-

Prediction 数据库,设定种属为“Homo sapiens”,针对筛选出的活性成分靶点进行预测。随后,剔除重复数据,从而得到银耳有效成分的潜在作用靶点。以这些靶点作为检索关键词,依次在 GeneCard、OMIM 以及 TTD 这 3 个数据库中开展疾病靶标检索工作。随后,把 3 个数据库的检索结果与 SwissTargetPrediction 数据库的结果进行汇总,重新删除重复内容,进而确定出高血脂的疾病靶点。运用韦恩图分析工具,对银耳活性成分作用靶点与高血脂靶点取交集,最终得到银耳次级代谢产物作用于高血脂的靶点。

1.3 药效成分筛选

运用 Uniport 校正蛋白质对应的基因名,针对银耳次级代谢产物,剔除其中无法与疾病靶标相匹配的部分,筛选所得到的结果,即为银耳活性化学成分。把银耳活性化学成分以及高血脂作用靶点导入 Cytoscape 3.10.3 软件,以此构建“成分-靶点”网络。为了计算各网络节点的度数(degree)和介数中心性(betweenness centrality, BC),需借助 Cytoscape 3.10.3 软件的“networkanalysis”功能,对构建好的“成分-靶点”网络图进行优化。选取 degree 数值排名前 5 的成分,作为银耳治疗高血脂的潜在药效成分。

1.4 映射靶点 PPI 网络图的构建

借助 STRING 在线数据库开展分析工作。选用其“multiple proteins”功能,把 1.3 中筛选出的银耳治疗高血脂靶标数据导入该功能模块。同时,将种属明确设定为“Homo sapiens”,获取蛋白互作网络图(PPI),筛选出潜在的关键基因。

1.5 机器学习筛选核心基因

通过 GEO 数据库获取数据集 GSE1010。进行标准化去重获得表达矩阵后基于核心靶点利用 Lasso 回归分析、支持向量机模型(SVM)进行核心特征基因的筛选。

1.6 核心基因和高血脂之间的孟德尔随机化分析

采用 R 软件(4.2.2 版)中的 TwoSampleMR 和 MRPRESSO 软件包用于 MR 分析。SNP 数据来自 Genome Wide Association Study (GWAS)数

数据库和 GWAS catalog 数据库。采用逆方差加权 (IVW) 方法确定关键靶基因与高脂血症风险之间的因果关系。此外, 使用 MR-Egger 方法进行敏感性分析。 $P < 0.05$ 表明靶基因与高脂血症之间存在显著的因果关系。

1.7 GO 基因和 KEGG 通路富集分析

运用 DAVID 平台, 针对前期经蛋白质互作网络评分筛选出的靶点进行 GO 基因和 KEGG 通路富集分析, 以此明确银耳成分作用的潜在靶点所涉及的生物学过程及疾病信号通路。

1.8 分子对接

本文通过 ChEMBL 和 ChemSpider 网站获取活性成分的二维结构, 在 RCSB PDB 网站下载蛋白质 PDB 格式。在 CB Dock2 网站开展药效成分与受体蛋白的分子对接工作。对接过程中, 收集对接最低结合能数据, 记录形成的氢键数目, 明确与小分子相连的氨基酸种类及其所处位置。

1.9 ADMET 分析

ADMET 特性使用 SwissADME 平台对这 5 种分子进行预测分析, 该平台用于评估类药物特性的计算工具。对 5 个活性成分进行了全面评估, 包括溶解度(LogS)、亲脂性(LogP)、分布系数(LogD)、渗透性、吸收、代谢、分布和毒性等

一系列参数。规则的标准参数为: 分子量(可接受范围: ≤ 500)、氢键供体(可接受范围: ≤ 5)、氢键受体(可接受范围: ≤ 10)、高亲脂性(以 LogP 表示, 可接受范围: ≤ 5)、皮肤渗透性、药物相似性和铅相似性五法则, 最终证明都可作为药物治疗高血脂。

2 结果与分析

2.1 银耳活性成分的筛选

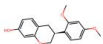
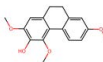
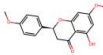
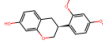
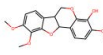
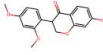
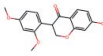
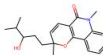
通过检索 ETCM 数据库, 共收集到 38 298 个银耳次级代谢产物。对这 38 298 个化合物进行了类药性筛选(类药性 >0.93), HIA (human intestinal absorption)和 F20% (20% oral bioavailability)均表现为“Excellent”, 共筛选出 28 个有效化合物, 作为后续网络药理学分析的研究对象(表 1)。

2.2 银耳治疗高血脂疾病靶点

运用 SwissTargetPrediction 对银耳的 28 个活性化合物的潜在靶点进行预测。对所获数据进行处理后, 最终确定了 22 个活性化学成分及其对应的 667 个潜在靶点。通过 GeneCard、OMIM 和 TTD 这 3 个疾病数据库, 筛选得到与高血脂相关靶点共 3 226 个。最终筛选出可能与银耳治疗高血脂相关的潜在作用靶点 233 个(图 1A)。

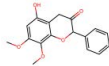
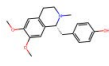
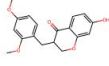
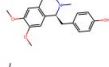
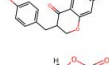
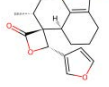
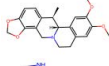
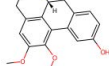
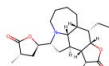
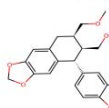
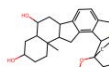
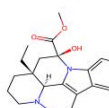
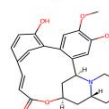
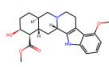
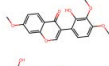
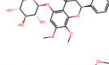
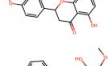
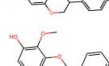
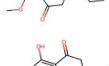
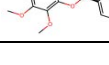
表 1 银耳有效化合物

Table 1 Effective compounds of *Tremella fuciformis*

编号 No	名称 Name	CAN	化合物结构 Compound structure
Tf1	(2,4-二甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-醇 Sativan or (3R)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-7-ol	41743-86-6	
Tf2	3-羟基-2,4,7-三甲氧基-9,10-二氢菲 3-Hydroxy-2,4,7-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene		
Tf3	4',7-二甲基柚皮素 4',7-Di-O-methylnaringenin	29424-96-2	
Tf4	(R)-2-(3,4-二氢-7-甲氧基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-5-甲氧基苯酚 Isosativan	60102-29-6	
Tf5	白香草木犀紫檀酚 C Melilotocarpan C	83013-82-5	
Tf6	苜蓿酮 Sativanone	51106-84-4	
Tf7	莱菔素 Sativin	41743-86-6	
Tf8	喹诺酮类生物碱 Simulansine	176520-66-4	

(待续)

(续表 1)

编号 No	名称 Name	CAN	化合物结构 Compound structure
Tf9	(2s)-5-羟基-7,8-二甲氧基黄烷酮 (2s)-5-Hydroxy-7,8-dimethoxyflavanone	113981-49-0	
Tf10	4-[[[(1s)-6,7-二甲氧基-2-甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉-1-基]甲基]苯酚 4-[[[(1s)-6,7-Dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-1-yl]methyl]phenol	524-20-9	
Tf11	2'-甲氧基二氢邦杜塞林 2'-Methoxydihydrobonducellin		
Tf12	杏黄罂粟碱 Armepavine	524-20-9	
Tf13	二氢姜黄醇 Dihydrobonducellin	103680-87-1 103680-87-	
Tf14	山霍香定 Teucvin	51918-98-0	
Tf15	消旋岩黄连碱 Thalictrifoline	79082-02-3	
Tf16	盐酸青藤碱 Tuduranine	517-97-5	
Tf17	对叶百部碱 Tuberostemonine	1818546	
Tf18	木脂素类化合物 Urinatetralin		
Tf19	乌苏里宁 Ussurienine	116085-12-2	
Tf20	长春胺 Vincamine	1617-90-9	
Tf21	敌克冬素 Vertine		
Tf22	毒芹碱 Venenatine	1055-75-0	
Tf23	2'-羟基-7,3',4-三羟基异黄酮 2'-Hydroxy-7,3',4-trimethoxyisoflavone		
Tf24	5-羟基-7,8-二甲氧基黄酮 5-Hydroxy-7,8-dimethoxy flavanone		
Tf25	5-羟基-7,4'-二甲氧基黄酮 5-Hydroxy-7,4'-dimethoxyflavanon		
Tf26	7-羟基-3',4'-二甲氧基异黄酮 7-Dihydroxy-3',4'-dimethoxyisoflavane		
Tf27	7-羟基-5,8-二甲氧基黄烷酮 7-Hydroxy-5,8-dimethoxyflavane	54377-24-1	
Tf28	7-O-甲基二氢汉黄芩素 7-O-methyldihydrowogonin	113981-49-0	

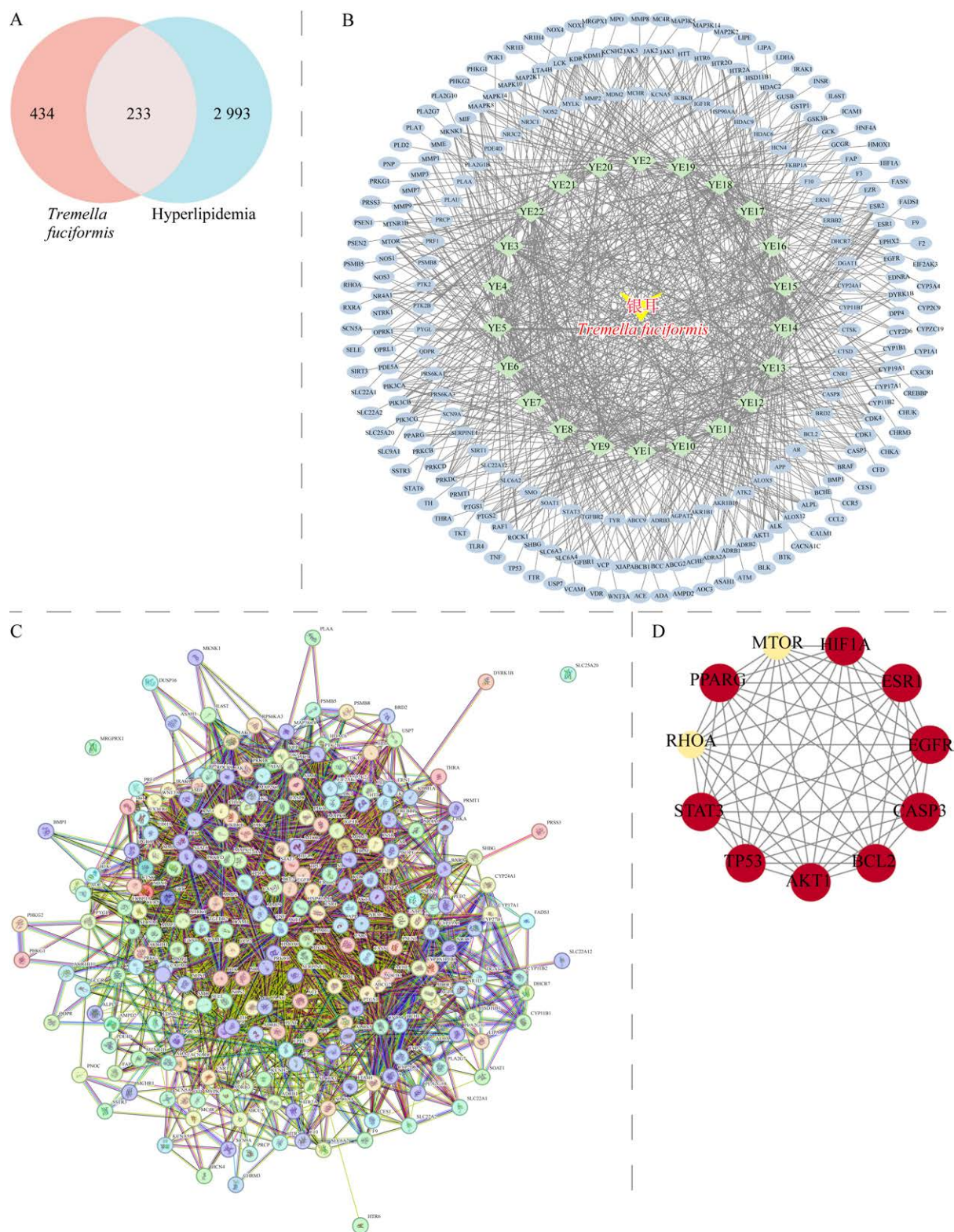


图 1 网络药理学分析银耳治疗高血脂 A: 银耳与高血脂的韦恩图. B: 化合物-共同靶点网络关系图. C: 共同靶点的 PPI 网络图. D: 核心靶点网络图

Fig. 1 Network pharmacology analysis of *Tremella fuciformis* in the treatment of hyperlipidemia. A: The Venn diagram of *Tremella fuciformis* and hyperlipidemia. B: Compound common target network diagram. C: PPI network diagram of common targets. D: Core target network diagram.

2.3 银耳“成分-靶点”网络

把筛选得出的 22 个银耳活性化学成分，以及 667 个针对银耳治疗高血脂的潜在靶点，一同导入 Cytoscape 3.10.3 软件当中，构建出“成分-靶点”网络(图 1B)。构建出的网络图包含 256 个节点和 851 条边，22 个活性成分与 233 个靶点通过 851 种联系，产生了直接或间接的药效作用。经网络分析可知，在依据 degree 数值进行排名时，位列前 5 的化合物分别为 3-hydroxy-2,4,7-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene (Tf2)调控 44 个靶点, Urinatetralin (Tf18)调控 44 个靶点, Simulansine (Tf8)调控 44 个靶点, (-)-sativan (Tf1)调控 43 个靶点, sativin (Tf7)调控 43 个靶点, 这些化合物可能为银耳治疗高血脂的核心活性成分。

2.4 银耳 PPI 网络和潜在靶点

将上述 233 个交集靶点导入 STRING 数据库构建靶点的 PPI 网络(图 1C), 筛选各项数值均大于中位数的数据作为 hub 基因，共计 11 个。

针对 11 个 hub 基因，重复进行蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建以及 CytoNCA 计算，筛选出 11 个潜在关键基因(图 1D)。经过潜在关键基因与成分之间的关系筛选，得到 11 个核心靶点，其中包括 MTOR、CASP3、EGFR、RHOA、TP53、STAT3、AKT1、HIF1A 等，进行进一步的分析研究。

2.5 机器学习核心基因预测

利用 Lasso 回归模型算法、支持向量机算法模型基于 11 个药物-疾病核心基因进行筛选分析进一步获得特征显著的关键基因。先基于 R 包“glmnet”进行 Lasso 回归分析(图 2A, 2B)，分析筛选获得 3 个特征基因 HIF1A、TP53、CASP3。基于 R 包“msvmRFE.R”进行 svm 算法模型分析(图 2C, 2D)，筛选得 6 个特征基因，BCL2、HIF1A、MTOR、CASP3、TP53、RHOA。取两种不同算法得到的基因作韦恩图(图 2E)，获得 2 个核心基因为 HIF1A 和 CASP3。

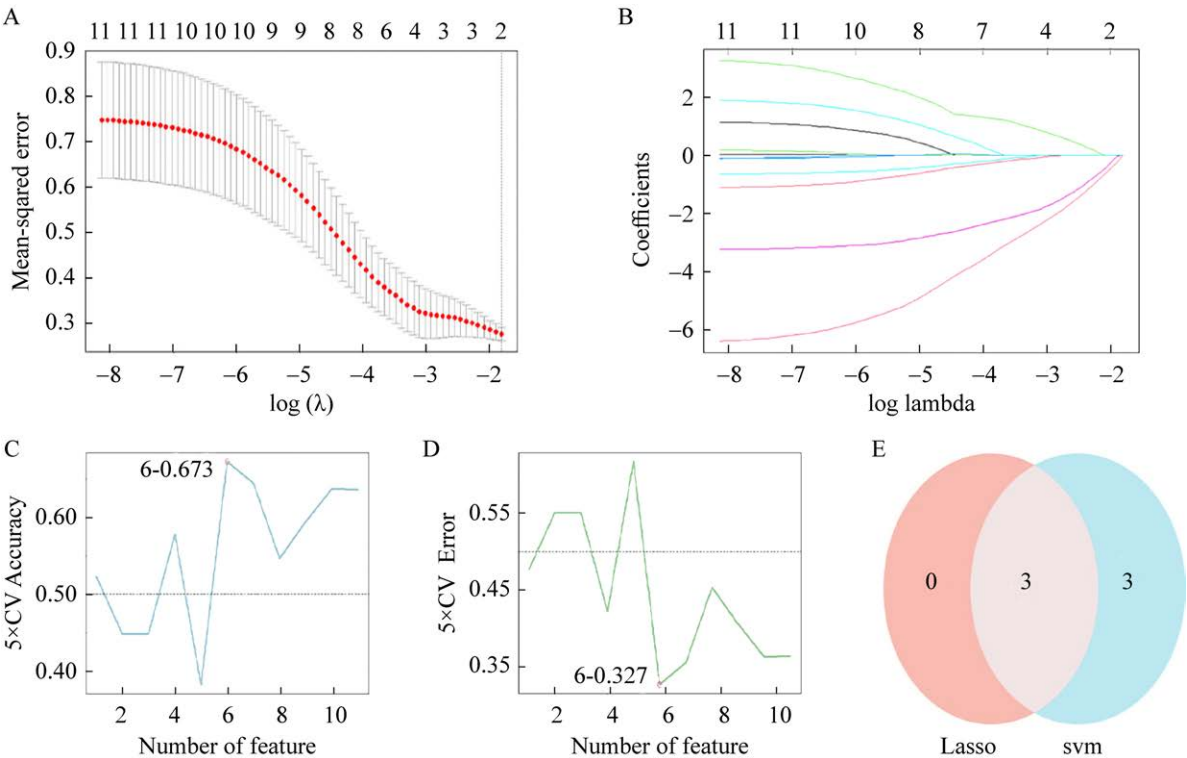


图 2 机器学习核心基因预测 A: Lasso 筛选. B: Lasso 趋势. C: svm 准确率. D: svm 错误率. E: Lasso 和 svm 共同基因

Fig. 2 Machine learning core gene prediction. A: Lasso filtering. B: Lasso trend. C: svm accuracy. D: svm error rate. E: Lasso and svm share common genes.

2.6 孟德尔随机化分析

采用孟德尔随机化分析进一步对 2 个核心基因 HIF1A 和 CASP3 进行分析。根据逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)、加权中位数法(weighted median, WM)、MR-Egger 回归法、基于众数的简单估计法(simple mode)、基于众数的加权估计(weighted mode) 5 种 MR 分析方法,发现 2 个候选靶点(HIF1A 和 CASP3)可能与高血脂相关(图 3A)。随后,使用 P 值 <0.05

的 IVW 方法作为筛选标准,遗传预测显示 CASP3 与高血脂显著相关($OR>1$),特异性 95% 可信区间(CI)结果为 1.00–1.08。而 HIF1A 和疾病之间没有观察到明显的因果关系。散点图显示 CASP3 与高血脂呈正相关,森林图显示 CASP3 的 MR 效应值 >0 ,进一步证实了它是疾病的风险因子(图 3B)。漏斗图呈现出基本对称的分布态势,这一特征说明因果效应具备一致性(图 3C)。

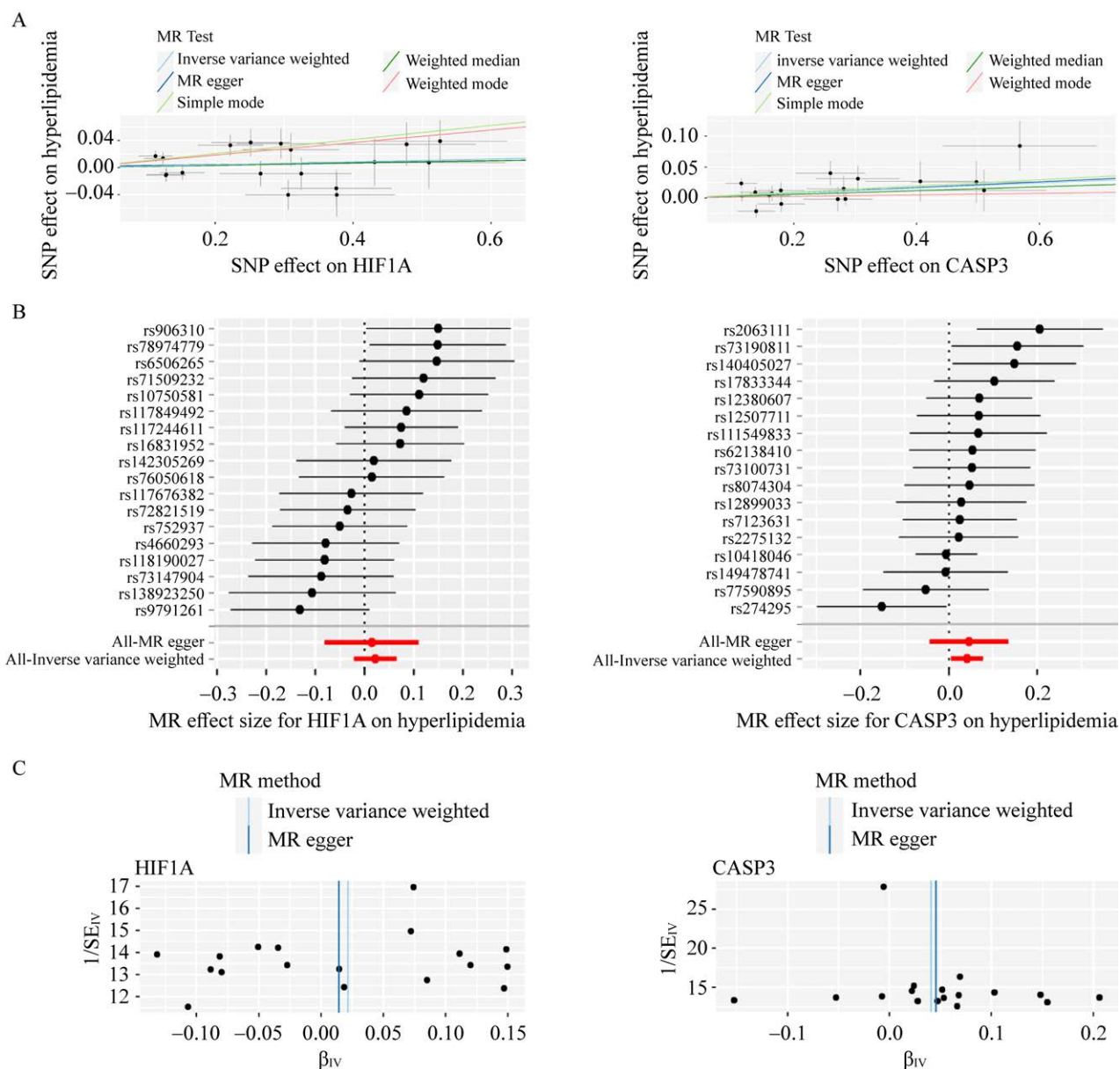


图 3 孟德尔随机化分析 A: 散点图. B: 森林图. C: 漏斗图

Fig. 3 Mendelian randomization analysis. A: Scatter plot. B: Forest map. C: Funnel plot.

2.7 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

针对 CASP3 核心靶点开展 GO 富集分析。以 $P<0.05$ 作为筛选标准，最终确定了 12 条生物过程。5 条生物过程涵盖神经元凋亡过程、对异生素刺激的反应、DNA 损伤反应、对雌二

醇的反应、炎症反应；确定细胞组分 5 种，主要涉及核、胞质溶胶、细胞质、核质、谷氨酸能突触；经分析确定了 2 条分子功能，主要包含蛋白质结合与蛋白激酶结合，针对上述功能的条目进行作图(图 4A)。KEGG 富集通路 76 条，其中 $P<0.05$ 通路且与 CASP3 关键靶点相关的

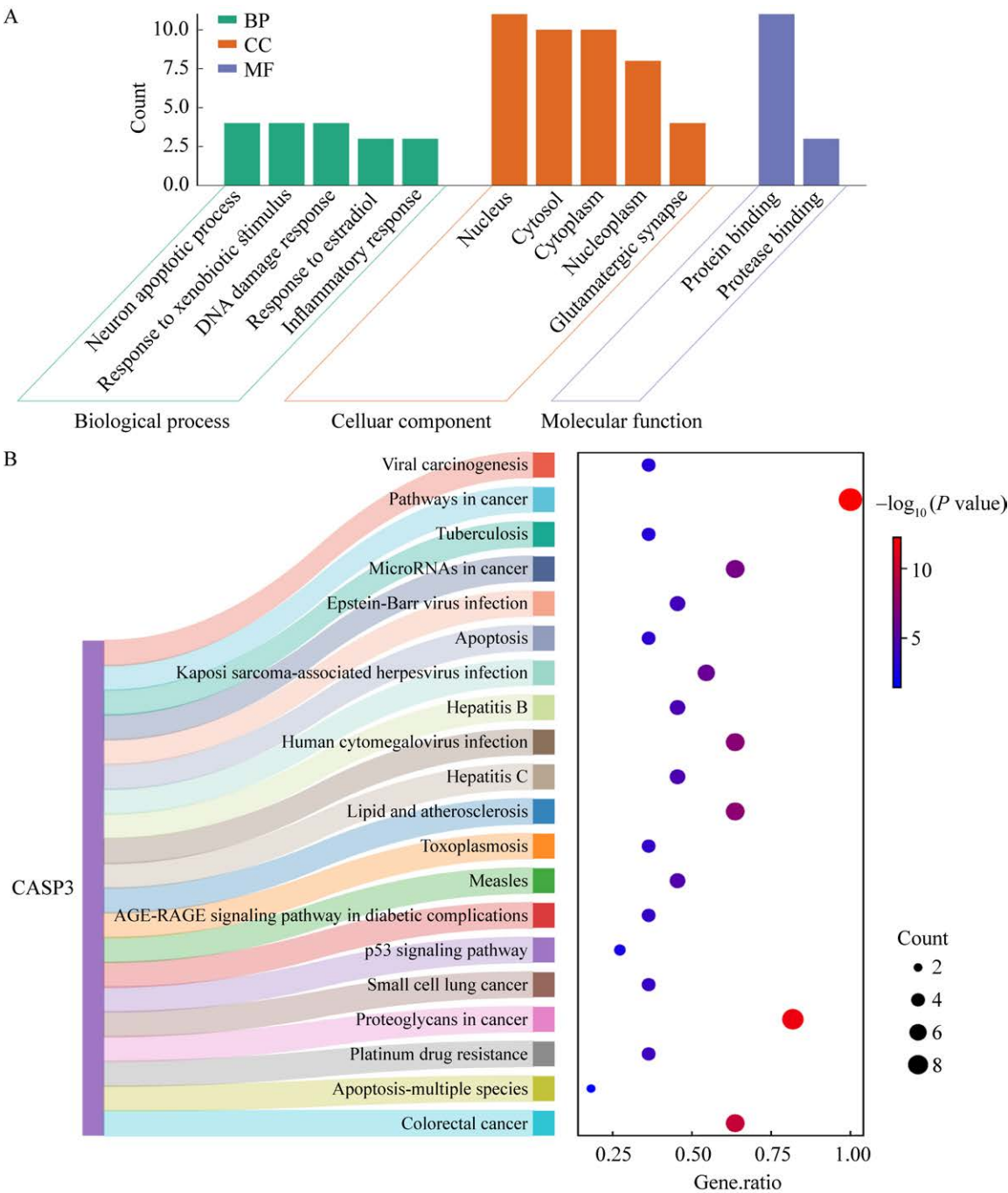


图 4 富集分析 A: GO 分析. B: KEGG 分析
Fig. 4 Enrichment analysis. A: GO analysis. B: KEGG analysis.

有 20 条,包括病毒性致癌作用、癌症中的通路、结核病、癌症中的微小核糖核酸、EB 病毒感染、细胞凋亡、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、乙型肝炎、人类巨细胞病毒感染、丙型肝炎等,针对 20 个条目作图(图 4B)。CASP3 涉及的信号通路有 3 条,分别是 p53 信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、MAPK 信号通路。

2.8 分子对接分析

本研究将银耳排名前 5 的潜在药效成分分别与 CASP3 关键靶点蛋白进行分子对接,最终得到 5 组“受体-配体”对接结果。银耳中的 5 种有效成分 sativan (Tf1)、3-hydroxy-2,4,7-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene (Tf2)、sativin (Tf7)、simulansine (Tf8)、urinatetralin (Tf18)与关键靶点 CASP3 对接结合能分别为-6.6、-6.1、-6.8、-6.4、-6.6 kcal/mol。

根据结合亲和力 <-6.00 kcal/mol,氢键数目大于 2 的标准,选择 3 组(Tf2-CASP3、Tf8-CASP3、Tf18-CASP3)进行可视化处理,CASP3 关键靶点与银耳活性成分配体之间的结合机制见图 5。CASP3 中的 TYR-37、MET-77、TYR-37 与 3-hydroxy-2,4,7-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene(Tf2)共形成 3 个氢键,且有一个疏水作用力 TYR-276 与之连接。CASP3 中的 LEU-33、MET39、TYR-37、LEU33、TYR-37、TYR-376 与 simulansine (Tf8)共形成 6 个氢键,且有 2 个疏水作用力 TYR-274、TYR-276 与之连接。CASP3 中的 SER-36、MET-39 与 urinatetralin (Tf18)共形成 2 个氢键,且有 2 个疏水作用力 TYR-276、TYR-274 与之连接。对接结果表明,银耳的药效成分与高脂靶点 CASP3 之间展现出良好的结合能力。

2.9 ADMET 分析

利用 Swiss ADME 和 ADMETlab 2.0 等平台对银耳的主要活性成分进行 ADMET 分析,结果显示 3-hydroxy-2,4,7-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene (Tf2)的胃肠道吸收预测结果为“高”,表明其具有良好的胃肠道吸收潜力。这可能与特殊的分子结构和理化性质有关,该分子通过极性基团(羟基、甲氧基)提升溶解度,同时利用适度的脂

溶性和低 TPSA 保障胃肠道吸收,符合成药性的基本要求。其口服生物利用度预测值为 30%,说明银耳在口服后能够较好地被机体吸收进入血液循环,从而发挥其降血脂等生物活性。该分子与血浆蛋白的结合率预测颜色为“红色”,表明其在体内分布时,与血浆蛋白结合的程度相对较低,能够更自由地在体内运输并作用于靶器官和组织。

对于 simulansine (Tf8),胃肠道吸收预测为“高”,口服生物利用度为 30%。喹诺酮类生物碱具有“中等”的脂溶性,有利于平衡水溶性和脂溶性,促进被动扩散穿过胃肠道黏膜,从而促进胃肠道的吸收。血脑屏障穿透性预测结果为“YES”,这提示在服用银耳相关产品时,需要关注该分子是否会对中枢神经系统产生一定的潜在作用。血浆蛋白结合率预测为“红色”,说明其在体内分布过程中,与血浆蛋白结合程度相对较低,可以更好地在体内运输和代谢。

对于 urinatetralin (Tf18),胃肠道吸收预测为“高”,口服生物利用度为 30%。该分子同时具备一定程度的亲脂性与疏水性,能够与胃肠道细胞膜的脂质双分子层发生相互作用。基于这种相互作用,分子可借助被动扩散的方式,顺利穿过细胞膜,进而对吸收过程起到促进作用。血脑屏障穿透性预测结果为“YES”,这提示在使用银耳相关产品时,需要关注该分子是否会对中枢神经系统产生一定的潜在作用。血浆蛋白结合率预测为“红色”,说明其在体内分布过程中,与血浆蛋白结合程度相对较低,可以更好地在体内运输。

在 ADMET 平台分析,3 个成分的分子量均 ≤ 500 、氢键供体 ≤ 5 、氢键受体 ≤ 10 、亲脂性 ≤ 5.0 ,都满足药物相似性和类药性原则(图 6)。这些 ADMET 分析结果表明,银耳的主要活性成分具有良好的药代动力学性质和胃肠道吸收,因此具有一定的成药潜力,为银耳在降血脂领域的进一步开发和应用提供了重要的安全性和有效性依据。

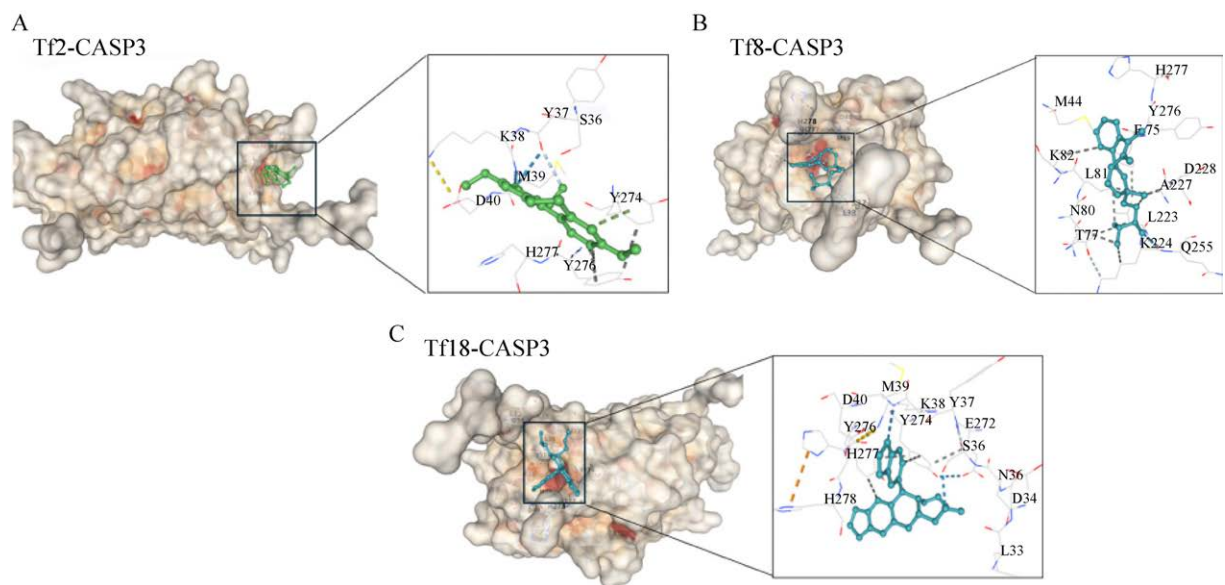


图 5 银耳活性成分与 CASP3 靶点的分子对接图
Fig. 5 Molecular docking diagram of the active ingredient of *Tremella fuciformis* and the CASP3 target. A: Tf2-CASP3. B: Tf8-CASP3. C: Tf18-CASP3.

A <chem>CC1=CC2=C(C=C1)C(=C(C=C2)OC)OC</chem> LIPO FLEX SIZE POLAR INSOLU INSATU	B <chem>CC(C)C(C)C(C=CC(C)H)C3=CC=CC=C3N(C2=O)C(C)C2</chem> LIPO FLEX SIZE POLAR INSOLU INSATU	C <chem>COc1cc2cc3cc(C)cc(C)c2cc1OC</chem> LIPO FLEX SIZE POLAR INSOLU INSATU
Physicochemical Properties Formula C17H18O4 Molecular weight 286.32 g/mol Num. heavy atoms 21 Num. arom. heavy atoms 12 Fraction Csp3 0.29 Num. rotatable bonds 3 Num. H-bond acceptors 4 Num. H-bond donors 1 Molar Refractivity 81.20 TPSA 47.92 Å² Lipophilicity Log Po/w (ILOGP) 3.06 Log Po/w (XLOGP3) 3.40 Log Po/w (WLOGP) 3.18 Log Po/w (MLOGP) 2.11 Log Po/w (SILICOS-IT) 3.76 Consensus Log Po/w 3.10	Physicochemical Properties Formula C20H25NO3 Molecular weight 327.42 g/mol Num. heavy atoms 24 Num. arom. heavy atoms 10 Fraction Csp3 0.45 Num. rotatable bonds 4 Num. H-bond acceptors 3 Num. H-bond donors 1 Molar Refractivity 98.79 TPSA 51.46 Å² Lipophilicity Log Po/w (ILOGP) 3.61 Log Po/w (XLOGP3) 3.23 Log Po/w (WLOGP) 3.39 Log Po/w (MLOGP) 2.97 Log Po/w (SILICOS-IT) 3.84 Consensus Log Po/w 3.41	Physicochemical Properties Formula C22H24O6 Molecular weight 384.42 g/mol Num. heavy atoms 28 Num. arom. heavy atoms 12 Fraction Csp3 0.45 Num. rotatable bonds 5 Num. H-bond acceptors 6 Num. H-bond donors 0 Molar Refractivity 101.88 TPSA 55.38 Å² Lipophilicity Log Po/w (ILOGP) 3.86 Log Po/w (XLOGP3) 3.52 Log Po/w (WLOGP) 3.36 Log Po/w (MLOGP) 2.42 Log Po/w (SILICOS-IT) 4.19 Consensus Log Po/w 3.47
Physicochemical Properties LogS (ESOL) -3.98 Solubility 2.98e-02 mg/ml; 1.04e-04 mol/l Class Soluble Log S (Ali) -4.09 Solubility 2.35e-02 mg/ml; 8.21e-05 mol/l Class Moderately soluble Log S (SILICOS-IT) -5.27 Solubility 1.54e-03 mg/ml; 5.38e-06 mol/l Class Moderately soluble	Physicochemical Properties LogS (ESOL) -3.95 Solubility 3.68e-02 mg/ml; 1.12e-04 mol/l Class Soluble Log S (Ali) -3.98 Solubility 3.40e-02 mg/ml; 1.04e-04 mol/l Class Soluble Log S (SILICOS-IT) -4.73 Solubility 6.11e-03 mg/ml; 1.87e-05 mol/l Class Moderately soluble	Physicochemical Properties LogS (ESOL) -4.43 Solubility 1.43e-02 mg/ml; 3.73e-05 mol/l Class Moderately soluble Log S (Ali) -4.37 Solubility 1.65e-02 mg/ml; 4.30e-05 mol/l Class Moderately soluble Log S (SILICOS-IT) -5.84 Solubility 5.60e-04 mg/ml; 1.46e-06 mol/l Class Moderately soluble
Pharmacokinetics GI absorption High BBB permeant Yes P-gp substrate No CYP1A2 inhibitor No CYP2C19 inhibitor Yes CYP2C9 inhibitor Yes CYP2D6 inhibitor Yes CYP3A4 inhibitor Yes Log Kp (skin permeation) -6.15 cm/s	Pharmacokinetics GI absorption High BBB permeant Yes P-gp substrate No CYP1A2 inhibitor No CYP2C19 inhibitor Yes CYP2C9 inhibitor Yes CYP2D6 inhibitor Yes CYP3A4 inhibitor No Log Kp (skin permeation) -6.00 cm/s	Pharmacokinetics GI absorption High BBB permeant Yes P-gp substrate No CYP1A2 inhibitor No CYP2C19 inhibitor Yes CYP2C9 inhibitor Yes CYP2D6 inhibitor Yes CYP3A4 inhibitor Yes Log Kp (skin permeation) -6.15 cm/s
Druglikeness Lipinski Yes; 0 violation Ghose Yes Veber Yes Egan Yes Muegge Yes Bioavailability Score 0.55	Druglikeness Lipinski Yes; 0 violation Ghose Yes Veber Yes Egan Yes Muegge Yes Bioavailability Score 0.55	Druglikeness Lipinski Yes; 0 violation Ghose Yes Veber Yes Egan Yes Muegge Yes Bioavailability Score 0.55
Medicinal Chemistry PAINS 0 alert Brenk 0 alert Leadlikeness Yes Synthetic accessibility 2.96	Medicinal Chemistry PAINS 0 alert Brenk 0 alert Leadlikeness Yes Synthetic accessibility 4.36	Medicinal Chemistry PAINS 0 alert Brenk 0 alert Leadlikeness No; 2 violations: MW: 350, XLOGP3: 3.5 Synthetic accessibility 4.34

图 6 银耳的 ADMET 分析
Fig. 6 ADMET analysis of *Tremella fuciformis*. A: Tf2. B: Tf8. C: Tf18.

3 讨论

高脂血症因其慢性特征而被视为一项重大的全球公共卫生挑战。银耳已被证明可以降低甘油三酯,控制肠道微生物组的组成,改善内皮细胞的功能,并影响炎症活性以减轻高脂血症。本研究创新性地引入孟德尔随机化、机器学习、网络药理学及ADMET分析技术,从多个角度深入探究银耳降血脂的潜在作用机制。

经对“药物-成分-靶点”网络展开深入分析,我们明确了银耳中用于治疗高血脂的主要活性物质。3-hydroxy-2,4,7-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene (Tf2)作为一种化合物,在石斛属植物中较为常见。有研究证实该化合物具有多种生物活性,如抗氧化、抗炎和抗肿瘤等(Yang *et al.* 2007),炎症反应与脂质代谢异常有关,该化合物的抗炎作用可能有助于改善脂质代谢。研究证实,喹诺酮类生物碱(simulansine)展现出一定生物活性,尤其体现在能够对人类多种肿瘤细胞的增殖过程产生抑制作用,同时又在一定剂量下对人体正常细胞无明显影响(陈宁 2015)。Urinatetralin 属于芳基四氢萘木脂素类化合物,可有效抑制二酰基甘油酰基转移酶(DGAT)的活性,该物质通过减少甘油三酯的合成、调节脂肪酸代谢,能够抑制胆固醇的吸收与生物合成,同时促进胆固醇的排泄,最终实现血脂水平的降低(袁紫昕 2022)。

我们通过蛋白质相互作用网络确定的 11 个核心靶点,经机器学习进行筛选分析进一步获得 2 个特征显著的关键基因 HIF1A 和 CASP3。同时,我们通过 MR 分析发现了 CASP3 水平升高与高血脂风险增加之间的因果关系,为进一步研究高血脂发病机制提供了参考。CASP3 作为一种半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶,在细胞凋亡进程里占据着核心地位,是推动细胞凋亡的重要执行因子(You *et al.* 2014)。当细胞接收到凋亡信号后,一系列的级联反应会激活 CASP3,活化的 CASP3 会切割细胞内的多种蛋白质底物,这一过程致使细胞呈现出凋亡所特有的形态学与生化特征,像细胞核发生浓缩、DNA 出现断裂等状况,进而促使细胞步入死亡阶段(Fischer

2015)。有研究表明,当机体处于高血脂状态时,血液中的脂质含量会显著上升,特别是氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)的含量会增多,而这一变化会引发炎症反应(闫珊等 2023)。炎症因子的释放可以激活细胞内的凋亡信号通路,导致 CASP3 的激活,进而诱导血管内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞等凋亡(薛文静等 2023;耿会婷等 2024)。以巨噬细胞为例,当巨噬细胞摄取大量 ox-LDL 变成泡沫细胞后,会通过多种途径激活 CASP3,引发细胞凋亡(范鸣 2013;祁芳菲等 2019),这一现象在动脉粥样硬化斑块的起始形成与后续发展进程里,发挥着至关重要的作用。吉登仁和齐永芬(2020)的研究证实,高血脂状态会致使细胞内脂质代谢陷入紊乱,进而引发内质网应激。内质网应激一旦发生,便会启动未折叠蛋白反应(UPR)。当内质网应激持续存在,强度超出一定限度,致使 UPR 无法恢复内质网稳态时,就会激活如 CASP3 等凋亡相关蛋白,最终诱导细胞凋亡。在肝细胞中,高血脂引起的内质网应激可通过激活 CASP3,导致肝细胞凋亡,影响肝脏的脂质代谢功能,进一步加重高血脂(吴涛等 2007)。高血脂通常与胰岛素抵抗同时出现。在胰岛素抵抗的情况下,胰岛素信号通路遭到破坏,细胞对胰岛素的敏感度下降,进而干扰了脂质代谢的正常调控(王剑清和刘艳明 2015)。同时,胰岛素抵抗还会导致细胞内的代谢紊乱,产生过多的活性氧(ROS)等有害物质,ROS 可以激活 CASP3,诱导细胞凋亡,影响脂肪细胞、肌肉细胞和肝细胞等对脂质的摄取、储存和代谢,从而在一定程度上加重高血脂的病情(王艳军等 2013)。通过抑制 CASP3 的活性或调节其相关信号通路,可能有助于减轻细胞凋亡,改善血管功能和脂质代谢,进而在一定程度上实现对高血脂及其并发症的预防与治疗效果(侯小龙 2015)。

经 KEGG 分析,p53 信号通路、AGE-RAGE 信号通路与糖尿病并发症和 MAPK 信号通路与 CASP3 显著相关。在高血脂状态下,p53 信号通路可因氧化应激、DNA 损伤等因素被激活(陈彩云等 2023)。p53 上调促凋亡蛋白 Bax 的表达,

Bax 可促使线粒体释放细胞色素 C, 进而激活 CASP3, 引发细胞凋亡级联反应(Liang *et al.* 2020)。在脂质代谢进程里, p53 对胆固醇代谢相关基因发挥着调节功能。一方面, p53 能够抑制 HMG - CoA 还原酶基因的转录, 从而减少胆固醇的合成; 另一方面, 它可促进 LDLR 基因的表达, 以此降低血液中 LDL-C 的水平(Sung-Tack *et al.* 2017)。CASP3 靶蛋白与 p53 信号通路的关联暗示, 在高血脂时, 细胞凋亡机制与脂质代谢调节可能通过 p53 信号通路紧密相连, 细胞凋亡一旦出现异常状况, 极有可能对脂质代谢的稳态造成干扰(Wu *et al.* 2024)。同时, p53 信号通路在肿瘤发生发展中也至关重要(张仙宏和李乐 2023), 高血脂状态下 p53-CASP3 相关的细胞凋亡异常, 或许还与肿瘤发病风险存在潜在联系。糖尿病及高血脂并存的情况下, 高血糖促使 AGEs 大量生成, AGEs 与 RAGE 结合激活 AGE-RAGE 信号通路, 引发炎症反应和氧化应激(Tan *et al.* 2007)。在本研究中, CASP3 靶蛋白富集到该通路, 表明 CASP3 可能参与 AGE-RAGE 信号通路介导的细胞凋亡过程。AGE-RAGE 激活的下游信号, 如 NF- κ B 通路, 可上调炎症细胞因子表达, 增加氧化应激水平, 进一步激活 CASP3, 诱导细胞凋亡(Wang *et al.* 2013)。有研究证实, 在血管平滑肌细胞中, AGE-RAGE 信号通路激活后, ROS 生成增多, 通过线粒体途径激活 CASP3, 导致细胞凋亡, 上述机制在糖尿病血管并发症的发展以及高血脂导致血管病变加剧的过程中, 均扮演着关键角色(刘莹等 2020)。本研究的富集结果表明高血脂、糖尿病及其并发症之间错综复杂的分子关联。临床糖尿病患者多伴有高血脂症状, 两种病症相互影响, 促使病情恶化。当细胞遭遇氧化应激、炎症细胞因子等多种刺激时, MAPK 信号通路便会被激活(Carracedo *et al.* 2008)。在高血脂条件下, ox-LDL 等刺激可激活 MAPK 通路, 其激活后通过磷酸化下游底物调节基因表达(Wang *et al.* 2010)。CASP3 靶蛋白富集到 MAPK 信号通路, 显示出 MAPK 通路与细胞凋亡的紧密联系。p38 MAPK 激活后可上调促凋亡蛋白表达, 同时抑制抗凋亡蛋白活

性, 进而激活 CASP3, 诱导细胞凋亡(赵雪等 2024)。在高血脂相关细胞应激中, CASP3 与 MAPK 通路的关联表明, 细胞通过 MAPK 通路感知外界刺激, 进而借助对 CASP3 活性的调节, 实现对细胞凋亡的调控, 以维系细胞内环境的稳定状态。

经过对“药物-成分-靶点”网络展开深入分析, 我们成功确定了银耳中用于治疗高血脂的主要物质, 但是这些物质的成药性及安全性值得进一步考证。ADMET 分析对银耳活性成分的安全性与有效性评估意义重大, 它能预测这些成分在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程, 以及潜在毒性情况。首先, 药物毒性是网络药理研究中不可忽视的重要方面(周文霞等 2012), ADMET 毒性分析对于评估药物-靶点网络的安全性至关重要。在网络药理构建的药物-靶点-疾病网络中, 任何因药物毒性导致的对正常生理靶点或细胞功能的干扰, 都可能破坏网络的正常生理功能, 甚至引发新的疾病状态(汤佩佩等 2012)。通过 ADMET 毒性分析, 可以在网络药理研究阶段预测药物可能产生的毒性反应, 评估网络的安全性, 为筛选安全有效的抗高血脂药物提供依据(史少泽和王旗 2016)。在本研究中, 银耳中与 CASP3 分子对接效果好的 3 种有效化合物全部符合药物开发的条件。其次, 在网络药理构建的药物-靶点-疾病网络中, 药物的吸收特性决定了其能否有效到达作用靶点。银耳中 3 种有效化合物经 ADMET 分析, 其 $\log P$ 值合适, 这些化合物极有可能借助被动扩散的方式, 完成吸收过程并进入血液循环, 进而作用于体内与血脂代谢相关的靶点网络中的节点, 通过对肠道内脂质转运蛋白产生影响, 这些物质间接实现对血脂水平的调控。另外, 药物在体内的分布具有组织特异性, 这在网络药理中与靶点的空间分布密切相关。药物在相应靶点上发挥作用的强度, 取决于其在不同组织和器官中的浓度。银耳中的 3-羟基-2,4,7-三甲氧基-9,10-二氢菲多环结构和取代基决定了它在体内可能倾向于分布在具有特定受体或结合位点的组织, 如肝脏。在抗高血脂的网络药理研究里, 肝脏占据着举足轻重的地位, 它是血脂

代谢的核心器官,该化合物在肝脏的特异性分布使其能够与参与脂质代谢的多种酶和受体[如肝脏 X 受体(LXR)]紧密结合,对胆固醇逆向转运以及脂肪酸 β -氧化等关键代谢途径加以调控。通过 ADMET 分布分析,可以明确药物在网络中的作用范围和重点作用组织,有助于深入理解药物在复杂的体内环境中如何通过特定组织靶点的相互作用来调节血脂。

鉴于本研究中的药物成分、靶点等样本信息皆来源于公共数据库,后续有必要开展进一步研究,以核验研究结果的准确性。总体而言,本研究为银耳应用于高血脂治疗的临床实践及未来研究提供了极具价值的思路与参考。

作者贡献

辛燕花: 论文构思及撰写、实验指导、数据审核; 李进: 试验及数据处理; 秦爱钰: 数据分析、验证; 任琳霞、常庆红、沈奕心、郭兰影: 试验及数据处理; 宿婧、梁彬: 提供实验平台、数据审核。

利益冲突

作者声明,该研究不存在任何潜在利益冲突的商业或财务关系。

[REFERENCES]

- Barter P, Gotto AM, Larosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJP, Bittner V, Fruchart JC, 2007. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*, 357(13): 1301-1310
- Cai GY, Cai YJ, Wang LB, Liu DY, Wei SS, Wang H, Tian CW, 2024. Analysis of 5-year survival of elderly patients with hypertension and diabetes combined with dyslipidemia. *Chinese General Practice*, 27(1): 91-97 (in Chinese)
- Carr MC, Brunzell JD, 2004. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6): 2601-2607
- Carracedo A, Ma L, Teruya-Feldstein J, Rojo F, Salmena L, Alimonti A, Egia A, Sasaki AT, Thomas G, Kozma SC, 2008. Inhibition of mTORC1 leads to MAPK pathway activation through a PI3K-dependent feedback loop in human cancer. *Journal of Clinical Investigation*, 118(9): 3065-3074
- Chen CY, Wang RY, Zhang JL, Zhang YM, Shi TL, Mi W, 2023. Purple sweet potato anthocyanin regulates the p53-p21Waf1/Cip1 signaling pathway and protects against radiation-induced aging of hematopoietic stem/progenitor cells. *Food Science*, 44(21): 131-137 (in Chinese)
- Chen N, 2015. Research progress on anti-tumor activity of isoquinoline alkaloids and their derivatives. *Guangzhou Chemical Industry*, 43(14): 7-9 (in Chinese)
- Chen ZL, Jiang YL, Lu YT, Li J, Liao SQ, Li MT, 2022. Meta analysis of the prevalence of dyslipidemia among elderly people in China. *Chinese General Practice*, 25(1): 115-121 (in Chinese)
- Fan D, Li L, Li Z, Zhang Y, Ma X, Wu L, Qin G, 2018. Effect of hyperlipidemia on the incidence of cardio-cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes. *Lipids in Health & Disease*, 17: 102
- Fan M, 2013. PCSK9 inhibitor lipid-lowering drug evolocumab obtained positive results in phase II clinical trials. *Progress in Pharmaceutical Sciences*, 37(11): 607-608 (in Chinese)
- Fischer D, 2015. Modeling three-dimensional protein structures for amino acid sequences of the CASP3 experiment using sequence-derived predictions. *Proteins-structure Function & Bioinformatics*, 37(S3): 61-65
- Geng HT, Wu PX, Wang ZY, Du XJ, Wang SL, 2024. Research progress of programmed death molecule PDCD4 in cardiovascular diseases. *Life Sciences*, 36(5): 691-700 (in Chinese)
- Hou XL, 2015. Research progress in pharmacological effects of dihydromyricetin. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 46(4): 603-609 (in Chinese)
- Ji DR, Qi YF, 2020. New research advances in relationship of endoplasmic reticulum stress and cardiovascular diseases. *Acta Physiologica Sinica*, 72(2): 190-204 (in Chinese)
- Li H, Yin J, Yang YF, Pang LY, Han XJ, Luo LY, Nong JO, Lu QJ, He BJ, He FZ, 2024. The relationship between ApoE, SLC01B1 gene polymorphism and lipid-lowering efficacy of statins. *China Practical Medicine*, 19(23): 1-6 (in Chinese)
- Liang R, Chen W, Chen XY, Fan HN, Zhu JS, 2020. Dihydroartemisinin inhibits the tumorigenesis and invasion of gastric cancer by regulating STAT1/KDR/MMP9 and P53/BCL2L1/CASP3/7 pathways. *Pathology - Research and Practice*, 218: 153318

- Liu Y, Qian LL, Li KL, Wang RX, 2020. Effect and mechanism of reactive oxygen species on large conductance calcium-activated potassium channels in diabetic vascular smooth muscle cells. *Chinese Journal of Cardiac Arrhythmias*, 24(5): 509-512 (in Chinese)
- Qi FF, Lou B, Yang Q, 2019. Establishment and comparison of mouse and human macrophage derived foam cell models. *Fudan Journal Medical Edition*, 46(4): 445-453 (in Chinese)
- Shang J, Liu Y, Kang J, Yang S, Jin R, 2024. Structure and characterization of *Tremella fuciformis* polysaccharides/whey protein isolate nanoparticles for sustained release of curcumin. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 104(2): 104, 841-848
- Shen JH, Chen QH, 1989. Antilipemic effect of polysaccharides from *Auricularia auricula*, *Tremella fuciformis* and *Tremella fuciformis* spores. *Journal of China Pharmaceutical University*, 20(6): 344-347 (in Chinese)
- Shi SZ, Wang Q, 2016. Validation analysis of dual toxicity prediction software applied to toxicity prediction of traditional Chinese medicine components. *Chinese Journal of New Drugs*, 25(23): 2647-2653 (in Chinese)
- Sung-Tack O, Hoon P, Joong YH, Yang SY, 2017. Long-term treatment of native LDL induces senescence of cultured human endothelial cells. *Oxidative Medicine & Cellular Longevity*, 2017: 6487825
- Tada N, Shoji K, Takeshita M, Watanabe H, Yoshida H, Hase T, Matsuo N, Tokimitsu I, 2005. Effects of diacylglycerol ingestion on postprandial hyperlipidemia in diabetes. *Clinica Chimica Acta*, 353(1-2): 87-94
- Tan ALY, Forbes JM, Cooper ME, 2007. AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy. *Seminars in Nephrology*, 27(2): 130-143
- Tang PP, Bai M, Miao MS, 2012. Traditional chinese medicine research and network pharmacology. *Acta Chinese Medicine*, 27(9): 1112-1115 (in Chinese)
- Wallace C, Newhouse SJ, Braund P, Feng Z, Tobin M, Falchi M, Ahmadi K, Dobson RJ, Marano ACB, Hajat C, 2008. Genome-wide association study identifies genes for biomarkers of cardiovascular disease: serum urate and dyslipidemia. *The American Journal of Human Genetics*, 82(1): 139-149
- Wang CY, Xie JW, Xu Y, Wang T, Cai JH, Wang X, Zhao BL, An L, Wang ZY, 2013. Trientine reduces BACE1 activity and mitigates amyloidosis via the AGE/RAGE/NF- κ B pathway in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 19(17): 2024-2039
- Wang JQ, Liu YM, 2015. Research progress on the regulation of childhood obesity, insulin resistance and their mechanisms by vitamin D. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 30(20): 1598-1600 (in Chinese)
- Wang WY, Jie L, Ding Y, Zha RP, Wang YP, 2010. p224 oxldl stimulates lipoprotein-associated phospholipase a 2 expression in thp1 monocytes via pi3k and p38 mapk pathway. *Cardiovascular Research*, 11(2): 845-852
- Wang YH, Xie QY, Teng JW, Huang L, Xia N, 2024. The effect of separation and purification on the structure and *in vitro* lipid-lowering activity of *Tremella fuciformis* polysaccharides. *Science and Technology of Food Industry*, 46(5): 81-90 (in Chinese)
- Wang YJ, Du Q, Zhao S, Chu SY, Xiao Y, 2013. Influence of rosuvastatin calcium and telmisartan on the expressions of IKK, ROS of insulin resistance rat liver. *Chinese Journal of Gerontology*, 33(2): 332-334 (in Chinese)
- Wu F, Zhou LW, Yang ZL, Bau T, Li TH, Dai YC, 2019. Resource diversity of Chinese macrofungi: edible, medicinal and poisonous species. *Fungal Diversity*, 98: 1-76
- Wu T, Hu JZ, Xie Y, 2025. OCTA analysis of the effects of diabetes, hypertension and dyslipidemia on retinal microcirculation. *Chinese Journal of General Practitioners*, 24(2): 223-228 (in Chinese)
- Wu T, Ji G, Zheng PY, Liu T, 2007. Endoplasmic reticulum stress and hepatic apoptosis. *World Chinese Journal of Digestology*, 15(23): 2507-2515 (in Chinese)
- Wu W, Wu MY, Dai T, Ke LN, Shi Y, Hu J, Wang Q, 2024. Terphenyllin induces casp3-dependent apoptosis and pyroptosis in a375 cells through upregulation of p53. *Cell Communication and Signaling*, 22(1): 409
- Xue WJ, Yang YG, Cai RN, Shi SQ, Shi JJ, Zhang XS, Hu YH, 2023. Research progress on Rho/ROCK signaling pathway and inflammatory cytokines. *Chinese Heart Journal*, 15(1): 94-98 (in Chinese)
- Yan S, Ding ZY, Gao Y, Mao WJ, Chen XY, 2023. The role of apolipoprotein C3 in non-alcoholic fatty liver disease, glucose and lipid metabolism, and regulation of pancreatic beta cell function. *Acta Physiologica Sinica*, 75(6): 767-778 (in Chinese)
- Yang H, Sung SH, Kim YC, 2007. Antifibrotic phenanthrenes of *Dendrobium nobile* stems. *Journal of Natural Products*, 70(12): 1925-1929
- Ying ZM, Song N, Cao Y, Jia LQ, Yang GL, 2024. Banxia Baizhu Tianma Tang intervenes in myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats with dyslipidemia through the Ang II /TGF- β 1/smard pathway. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 42(9): 120-123 (in Chinese)
- You L, Gu W, Chen L, Pan L, Chen J, Peng Y, 2014. MiR-378 overexpression attenuates high glucose-

- suppressed osteogenic differentiation through targeting CASP3 and activating PI3K/Akt signaling pathway. *International Journal of Clinical & Experimental Pathology*, 7(10): 7249-7261
- Yuan ZX, 2022. Research on the extraction and purification process of free lignin from *Rostellularia procumbens* and its hypolipidemic effect. MS Thesis, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan. 1-85 (in Chinese)
- Zhang XH, Li L, 2023. Research progress on p53 regulation of tumor metabolism. *Chinese Science: Life Sciences*, 53(4): 431-448 (in Chinese)
- Zhao X, Gu Y, Zhang L, Du WT, 2024. Study on the mechanism of ruanmai decoction in treating atherosclerosis based on YWHAZ/p38MAPK/CASP3 signal pathway. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 40(3): 573-581 (in Chinese)
- Zhou WX, Cheng XR, Zhang YX, 2012. Network pharmacology—a new philosophy for understanding of drug action and discovery of new drugs. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 26(1): 4-9 (in Chinese)
- [附中文参考文献]
- 蔡光云, 蔡燕君, 王李滨, 刘德懿, 韦诗诗, 王宏, 田朝伟, 2024. 高血压及糖尿病合并血脂异常的老年患者5年生存情况分析. *中国全科医学*, 27(1): 91-97
- 陈彩云, 王若宇, 张家乐, 张怡明, 石塔拉, 宓伟, 2023. 紫薯花青素调节 p53-p21Waf1/Cip1 信号通路对辐射致造血干/祖细胞衰老的保护. *食品科学*, 44(21): 131-137
- 陈宁, 2015. 异喹诺酮生物碱及其衍生物抗肿瘤活性研究进展. *广州化工*, 43(14): 7-9
- 陈曾丽, 蒋运兰, 卢宇彤, 李洁, 廖诗沁, 刘明婷, 2022. 中国老年人血脂异常患病率的 Meta 分析. *中国全科医学*, 25(1): 115-121
- 范鸣, 2013. PCSK9 抑制剂类降血脂药 evolocumab 在 II 期临床研究中获阳性结果. *药学进展*, 37(11): 607-608
- 耿会婷, 吴培轩, 王卓颜, 杜旭江, 王少兰, 2024. 程序性死亡分子 PDCD4 在心血管疾病中的研究进展. *生命科学*, 36(5): 691-700
- 侯小龙, 2015. 二氢杨梅素药理作用研究进展. *中草药*, 46(4): 603-609
- 吉登仁, 齐永芬, 2020. 内质网应激与心血管疾病关系的研究进展. *生理学报*, 72(2): 190-204
- 黎华, 殷君, 杨云飞, 庞柳英, 韩晓静, 罗淋尹, 农洁偶, 卢秋杰, 何本进, 何凤珍, 2024. ApoE、SLCO1B1 基因多态性与他汀类药物降脂疗效的关系研究. *中国实用医药*, 19(23): 1-6
- 刘莹, 钱玲玲, 李库林, 王如兴, 2020. 活性氧对糖尿病患者血管平滑肌细胞大电导钙激活钾离子通道的影响及其机制. *中华心律失常学杂志*, 24(5): 509-512
- 祁芳菲, 楼滨, 杨青, 2019. 鼠、人源巨噬细胞源性泡沫细胞模型的建立及比较. *复旦学报医学版*, 46(4): 445-453
- 申建和, 陈琼华, 1989. 木耳多糖、银耳多糖和银耳孢子多糖的降血脂作用. *中国药科大学学报*, 20(6): 344-347
- 史少泽, 王旗, 2016. 两毒性预测软件应用于中药成分毒性预测的验证分析. *中国新药杂志*, 25(23): 2647-2653
- 汤佩佩, 白明, 苗明三, 2012. 中医药研究与网络药理学. *中医学报*, 27(9): 1112-1115
- 王剑清, 刘艳明, 2015. 维生素 D 调控儿童肥胖、胰岛素抵抗及其机制的研究进展. *中华实用儿科临床杂志*, 30(20): 1598-1600
- 王艳军, 杜强, 赵飒, 褚双艳, 肖悦, 2013. 瑞舒伐他汀类、替米沙坦对胰岛素抵抗大鼠肝脏的 IKK、ROS 表达的影响. *中国老年学杂志*, 33(2): 332-334
- 王一涵, 谢清芸, 滕建文, 黄丽, 夏宁, 2024. 分离纯化对银耳多糖结构及体外降脂活性的影响. *食品工业科技*, 46(5): 81-90
- 吴涛, 季光, 郑培永, 柳涛, 2007. 内质网应激与肝细胞凋亡. *世界华人消化杂志*, 15(23): 2507-2515
- 吴桐, 胡建忠, 谢英, 2025. 糖尿病, 高血压及血脂异常对视网膜微循环影响的 OCTA 分析研究进展. *中华全科医师杂志*, 24(2): 223-228
- 薛文静, 杨一格, 柴若宁, 石树青, 石晶晶, 张雪松, 胡元会, 2023. 基于 RhoA/ROCKII 通路探讨原发性高血压病与炎性因子相关性研究. *中国循证心血管医学杂志*, 15(1): 94-98
- 闫姗, 丁智勇, 高媛, 毛王佳, 程晓芸, 2023. 载脂蛋白 C3 在非酒精性脂肪肝、糖脂代谢和胰岛 β 细胞功能调节中的作用. *生理学报*, 75(6): 767-778
- 英哲铭, 宋囡, 曹媛, 贾连群, 杨关林, 2024. 半夏白术天麻汤通过 Ang II/TGF- β 1/smad 通路干预合并血脂异常自发性高血压病大鼠心肌纤维化. *中华中医药学刊*, 42(9): 120-123
- 袁紫昕, 2022. 爵床中游离木脂素的提取纯化工艺及其降血脂作用研究. 湖北中医药大学硕士论文, 武汉. 1-85
- 张仙宏, 李乐, 2023. p53 调控肿瘤代谢的研究进展. *中国科学: 生命科学*, 53(4): 431-448
- 赵雪, 顾耘, 张璐, 杜文婷, 2024. 基于 YWHAZ/p38MAPK/CASP3 信号通路探讨软脉煎治疗动脉粥样硬化的机制. *中国药理学通报*, 40(3): 573-581
- 周文霞, 程肖蕊, 张永祥, 2012. 网络药理学: 认识药物及发现药物的新理念. *中国药理学与毒理学杂志*, 26(1): 4-9