

基于网络药理学探讨温胆汤对痰浊中阻型后循环缺血性眩晕的作用机制

温旖蓝^{1*}, 方兴², 李蒙¹, 贺天琪¹, 闫雨¹

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁

收稿日期: 2024年10月18日; 录用日期: 2025年1月17日; 发布日期: 2025年1月30日

摘要

本研究旨在利用网络药理学方法预测温胆汤在治疗痰浊中阻型PCIV的潜在作用机制。利用多个数据库、分析平台及文献检索, 收集出温胆汤中各中药成分靶点与疾病靶点, 取其共同交集靶点, 并进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)的富集分析, 同时使用相关软件分别构建出成分-疾病-通路靶点网络和蛋白质-蛋白质相互作用网络图。经分析筛选后, 在温胆汤中发现49种活性化合物, 其中与PCIV相关的共139个靶点。药物主要成分包括柚皮苷、槲皮素、木犀草素、黄芩苷, 关键核心靶点包括IL6、TNF、STAT3等。KEGG信号通路包括癌症的途径、脂质和动脉粥样硬化、化学致癌作用-受体激活、IL-17信号等。结论: 温胆汤对PCIV的治疗作用可能是通过柚皮苷、黄芩苷等成分及调节IL6、TNF等靶点从而参与抗炎、促进脂质代谢等多条途径。

关键词

温胆汤, 网络药理学

The Mechanism of Warm Bile Soup on Circulating Ischemic Vertigo Was Investigated Based on Network Pharmacology

Yilan Wen^{1*}, Xing Fang², Meng Li¹, Tianqi He¹, Yu Yan¹

¹Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

*第一作者兼通讯作者。

文章引用: 温旖蓝, 方兴, 李蒙, 贺天琪, 闫雨. 基于网络药理学探讨温胆汤对痰浊中阻型后循环缺血性眩晕的作用机制[J]. 中医学, 2025, 14(1): 462-469. DOI: 10.12677/tcm.2025.141068

²Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: Oct. 18th, 2024; accepted: Jan. 17th, 2025; published: Jan. 30th, 2025

Abstract

This study aimed to predict the potential mechanism of warm bile soup in the treatment of sputum resistant PCIV. Using multiple databases, analysis platform and literature retrieval, collect the Chinese medicine composition targets and disease targets, take the common intersection targets, and gene ontology (GO) and Kyoto gene and genome encyclopedia (KEGG) enrichment analysis, at the same time using the related software to build components-disease-pathway target network and protein-protein interaction network diagram. After analytical screening, 49 active compounds were found in bile soup, including a total of 139 targets associated with PCIV. The main components of the drugs include naringin, quercetin, luteolin, and baicalin, and the key core targets include IL 6, TNF, and STAT 3. KEGG signaling pathways including cancer pathway, lipids and atherosclerosis, chemical carcinogenesis-receptor activation, IL-17 signaling, etc. Conclusion: The therapeutic effect of bile soup on PCIV may be through naringin, baicalin and other components and targets such as IL 6 and TNF to participate in anti-inflammation and promote lipid metabolism.

Keywords

Warm Bile Soup, Network Pharmacology

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

温胆汤是中医经典祛痰名方之一，起自《集验方》，其组成精简，由半夏、陈皮、竹茹、枳实、茯苓、甘草构成，全方主治中焦痰湿，胆郁痰扰、头眩心悸等，祛痰健脾化湿，升清阳，降浊阴，畅气机而止眩晕。温胆汤在现代临床研究运用中，对于脑血管疾病和神经病变方面具有多种治疗机制，如抗氧化应激、促进神经细胞再生、调节神经递质水平，修复缺血性脑损伤、改善学习记忆障碍等[1]。

2. 材料和方法

2.1. 温胆汤药物成分的筛选及靶点的收集

借助中药系统药理学数据库与分析平台[2] (TCMSP, <https://old.tcm-sp-e.com/disease.php?qd=421>)检索半夏、陈皮、茯苓、枳实、茯苓等中药的主要活性成分，设定口服生物利用度 $\geq 30\%$ (OB)和类药性 $\geq 18\%$ (DL)，同时找到这些成分对应的靶点蛋白。对于在 TCMSP 无法搜索到的竹茹，通过本草组鉴综合数据库 (HERB) (<http://herb.ac.cn/Detail/?v=HERB007116&label=Herb>)搜索其有效活性成分，在 PUBCHEM 数据库[3]中检索出相应的借助 SMILES 号和化学结构式，导入 SwissTargetPrediction 数据库[4]中预测其靶点，以“probability > 0”为条件，筛选出相对应的蛋白质靶点。最后统一在 Uniprot 蛋白质数据库[5] (<https://www.uniprot.org>)中进行名称转换规范，设定条件为生物物种为“HUMAN”，数据类型为“REVIEWED”。

2.2. 后循环缺血性眩晕靶点收集与韦恩图的构建

在 GeneCards 疾病数据库[6] (<https://www.genecards.org/>)中以 “posterior circulation is chemic vertigo” 为关键词搜索, 筛选条件设为中位数, 得到 PCIV 相关的靶点基因, 再与药物成分靶点取交集后通过 DrawVennDiagram 在线分析绘制韦恩图。

2.3. 药物 - 疾病 PPI 网络的构建

将交集数据录入 String 平台数据库[7] (<https://string-db.org/>)构建蛋白质相互作用(PPI)网络图, 物种选为 “HomoSapiens”, 最小的作用阈值选为 “highestconfidence” (>0.7), 消除游离蛋白, 得出其图表; 再在 Cytoscape 3.10.1 上用 degree 值分析以获取核心作用点, 并通过筛选得出总网络中前 10 个关联性最强的靶点。

2.4. KEGG 与 GO 富集分析

运用 Metascape 数据库(<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>), 将核心预测靶点导入平台中, 分别获取了基因本体(Gene Ontology, GO)和京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路, 分析筛选后, 各取前 20 个主要的信号通路, 并根据其结果输入 “微生信” 平台绘制相应柱状图和气泡图。

2.5. “成分疾病靶点” 关系网络构建

利用 Cytoscape 3.10.1 软件整合中药成分, 疾病作用靶点, 构建出温胆汤治疗 PCIV 的网络图。

3. 结果

3.1. 温胆汤预测靶点的收集

初步获得温胆汤的活性成分共 150 种, 其中半夏 13 种、陈皮 5 种、竹茹 3 种、甘草 92 种、茯苓 15 种、枳实 22 种。筛选后得到 49 个活性化合物, 通过活性化合物以确定蛋白质靶点, 去重校正后得到 264 个预测靶点。

3.2. PCIV 相关靶点检索

在 GeneCards 数据库中搜索结果显示有 2408 个 PCIV 相关靶点, 筛选出 relevance score > 6.505 (中位数)的有 1204 个。

3.3. 温胆汤与 PCIV 共同靶点预测及 “成分 - 疾病 - 靶点” 关系网络构建

利用 Draw Venn Diagram 在线工具进行分析, 结果显示药物与疾病有 139 个共同靶点, 并通过绘制韦恩图(图 1)进行展示。利用 Cytoscape 3.10.1 平台绘制出成分 - 疾病 - 靶点图(见图 2), 总共包含 315 个节点(其中有 139 个预测靶点, 49 个成分)和 552 条边。

3.4. PPI 网络的构建

在 String 平台提交 139 个共同靶点, 清除游离靶点, 得到 PPI 网络中 135 个蛋白节点和 2666 条边(见图 3)。边表示蛋白间关联, 关联越大, 线越密。

3.5. GO 和 KEGG 富集通路分析结果

根据 Metascape 数据库中对 139 个靶点的 GO 富集研究, 得到了所包含的生物过程, 包括对外来生

物刺激的反应、细胞对脂质的反应、对细胞运动性的积极调节、细胞对氮化合物的反应等(见图 4)。经“微生信”平台对 KEGG 通路分析得出的气泡图中(见图 5)，可以发现阈值最高点分布在癌症的途径、脂质和动脉粥样硬化、化学致癌作用 - 受体激活、IL-17 信号通路等前 5 条信号通路。根据 PCIV 的发病机制，可排除与癌症相关通路后，推测关键靶点基因主要集中于脂质和动脉粥样硬化的通路中，可进行下一步的深入分析。

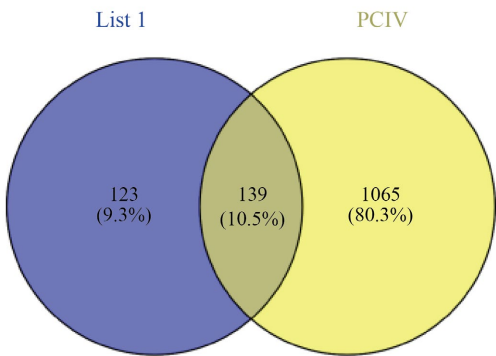


Figure 1. Drug and Disease Wayn diagram
图 1. 药物与疾病韦恩图

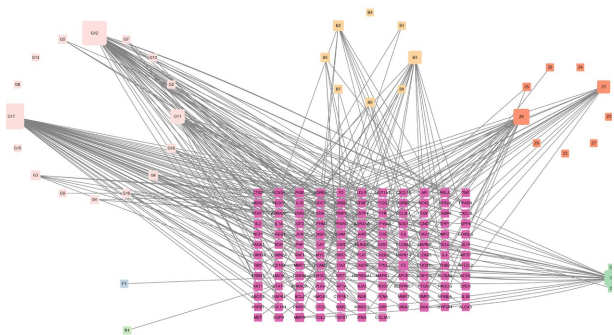


Figure 2. Component-disease-target map
图 2. 成分 - 疾病 - 靶点图

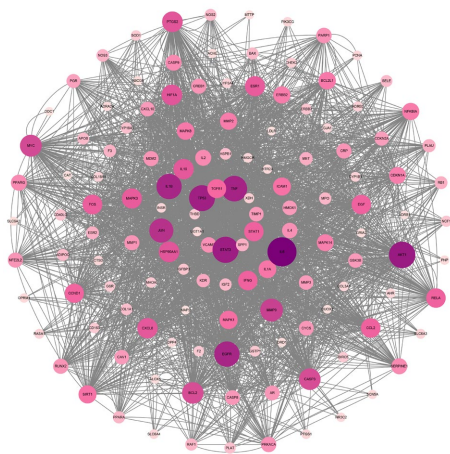


Figure 3. A PPI network diagram of the interaction between warm gallbladder soup and PCIV
图 3. 温胆汤与 PCIV 互作 PPI 网络图

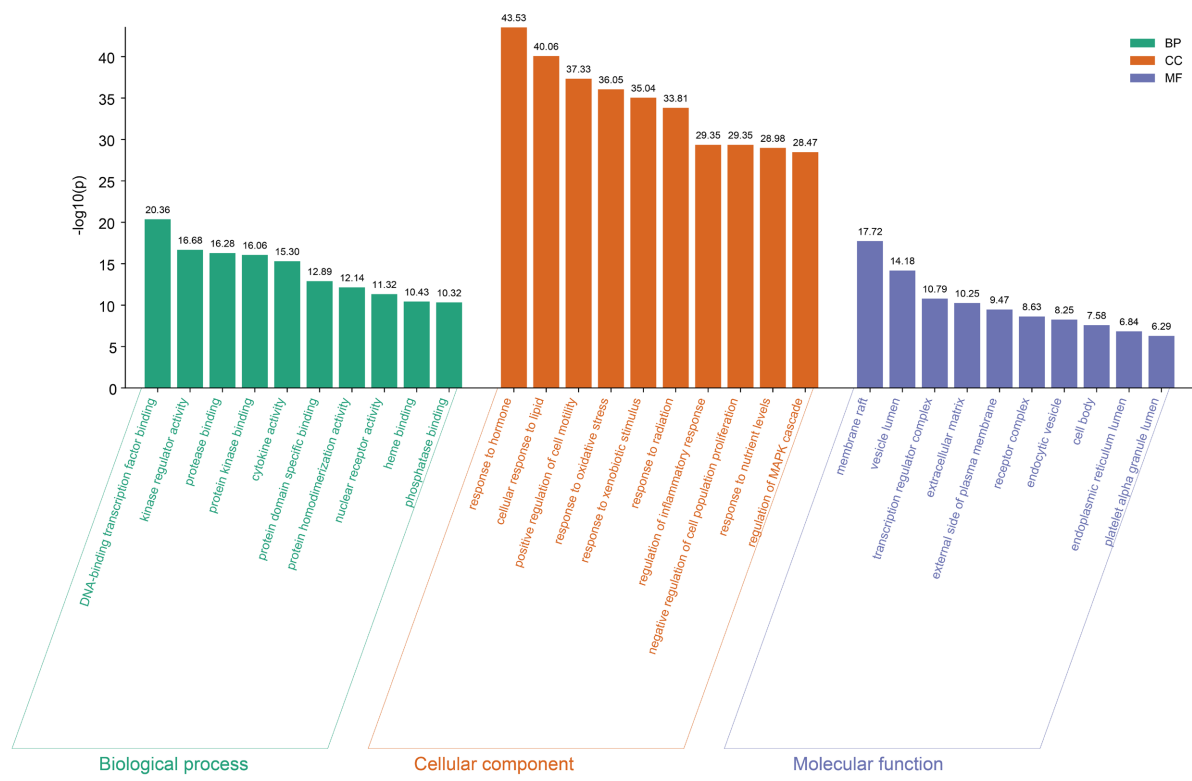


Figure 4. GO enrichment pathway analysis plots

图 4. GO 富集通路分析图

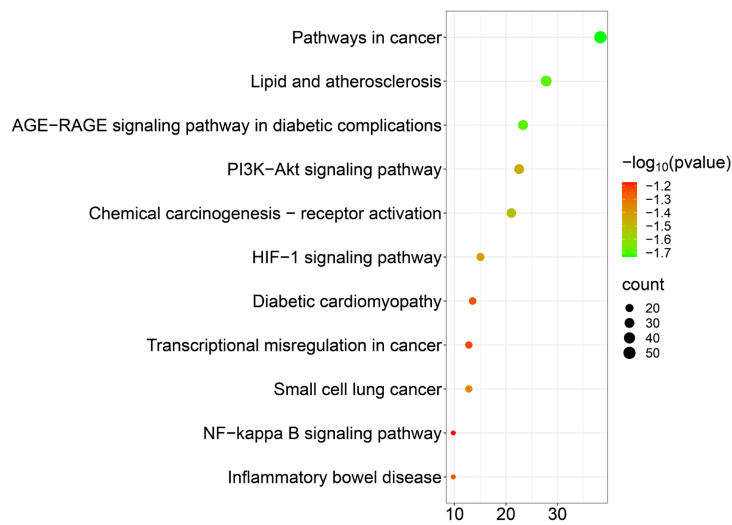


Figure 5. KEGG enriched pathway bubbles

图 5. KEGG 富集通路气泡图

4. 讨论

后循环缺血性眩晕(posterior circulation ischemic vertigo, 简称 PCIV)是以后循环为主的动脉血管出现短暂性缺血的疾病, 病情严重可进展为脑卒中, 危害患者生命[8]。病发主要由动脉粥样硬化引起, 发病过程涉及动脉血管栓塞。PCIV 常以眩晕为临床首发症状, 约占 60%, 年龄越大, 患病率越高, 中老年人

多见,病程绵长,难根治且易复发[9]。针对脑缺血、改善眩晕,现在临床上大多采用氟桂利嗪、倍他司汀、罂粟碱、甲钴胺等扩张血管、改善微循环、营养神经的药物治疗,但疗效欠佳[10],很多病人由于症状反复发作且持续不缓解转而尝试中医治疗[11]。中医病症里“中风”“眩晕”包含 PCIV 相关的临床表现,PCIV 与痰浊相关的证型包括痰浊中阻、风痰上扰、痰浊上蒙、血瘀痰阻等,其主要病机多是由于饮食不节,情志不畅,损伤脾胃,中焦运化无权,导致痰湿蕴生,上蒙清窍,发为眩晕。“痰浊”在现代西医学中可引申为炎症、水肿、血脂、胆固醇等内涵,且根据现代病理生理学研究,皆表明“痰”的生成与脂质代谢密不可分[12][13],而脂质代谢的异常同样也是引起眩晕的重要影响因素。因此在构建成分疾病通路靶点图上,对在脂质与动脉粥样硬化通路中起重要调控作用的活性成分进行探讨。

由 Cytoscape 3.10.1 软件中 degree 值大小推论温胆汤中主要成分有柚皮苷、槲皮素、木犀草素、黄芩苷,皆是黄酮类化合物。柚皮苷是在柑橘类植物的果皮中含量最高的一种类黄酮糖苷,例如陈皮、青皮、枳壳和枳实。它具有多种作用,如降脂、抗血栓、抗凝[14]、清除自由基、抗氧化、保护神经系统[15]。槲皮素不仅具有抗氧化和抗炎特性,同时已验证其神经保护效果,并显现心脑血管系统的保护疗效。经 CAO 等人研究[16],发现槲皮素能够通过上调 RAW264.7 类哺乳动物 Ste20 样激酶 1 (MST1)调控细胞自噬,来抑制动脉粥样硬化。木犀草素降脂作用较强,不仅能够通过降低脂质的合成与积累改善脂质代谢,也可通过加快脂肪的分解和褐变及促进胆固醇的转化与排出调节脂质代谢紊乱[17]。孙霁寒等[18]研究发现通过木犀草素能显著改善大鼠血脂,调节脂代谢,降低脂质过氧化,使抗氧化酶活性提高,增强细胞抗氧化功能。黄芩苷具有较强的抗氧化能力,能够通过清除体内氧自由基、抑制脂质过氧化反应来保护受损脑细胞[19],研究结果[20]显示黄芩苷对缺血性脑损伤的大鼠具有神经保护作用。因此柚皮苷、槲皮素、木犀草素、黄芩苷这些活性成分在脂质与动脉粥样硬化通路上都有起到调脂、抗氧化、保护神经的作用。

通过 PPI 网络图得到 IL6、TNF、STAT3、IL1B、等关键 AKT1 靶点。IL-6 是一种多功能细胞因子,可促进免疫[21]、组织再生和新陈代谢,当作用于多种组织和细胞系时,一方面促进细胞生长和分化,另一方面促进生长停滞;作为间接血管生成因子,据研究[22]结果表明,缺氧诱导 IL-6 可能会促进 VEGF 的表达,最终导致血管生成;作为“反式信号传导”在中枢神经系统中可以通过相似性调节能量和葡萄糖稳态。此外,IL-6 在中枢神经系统中大量表达,尤其是下丘脑区域,可以调节食欲和能量消耗。Stenlöf [23][24]等人通过实验研究,在大鼠脑室内输注 IL-6 后观察,发现大鼠体脂体积减少,得出 IL-6 与中枢神经系统调控脂质代谢相关。另一实验证明,转基因小鼠大脑中 IL-6 的过度表达会触发血脑屏障分解、神经胶质激活和神经元损伤的发生,推动中枢神经系统疾病的发展[25]。与此同时,白细胞介素 6 还能作为介质改善神经血管功能障碍、抑制神经退行性变、减少神经炎症[26]。

肿瘤坏死因子(TNF)主要来源于巨噬细胞和激活的 T 细胞,可显著调节局部和全身炎症反应,当作为促炎细胞因子可影响细胞内脂质代谢。动脉粥样硬化斑块的形成始于单核细胞浸润到血管壁的内膜层,然后分化为巨噬细胞和巨噬细胞摄取修饰的脂蛋白,导致细胞内脂质的积累,当脂质累积到整个细胞时则变为巨噬细胞泡沫细胞,这是动脉粥样硬化斑块的关键特征。Persson 等人[27]通过摄取聚集的低密度脂蛋白(AgLDL)或极低密度脂蛋白(VLDL)来加载分化的原代人巨噬细胞或 THP-1 细胞,然后与 IL-1 β (0-5000pg/ml)在无脂蛋白培养基中孵育 24 小时,添加外源性 IL-1 β 后,导致细胞内胆固醇和甘油三酯的剂量依赖性保留,将 IL-1 β 与 TNF- α 交换给出了类似的反应,加上脂肪酸外排和细胞内脂肪酸活化的分析揭示了 TNF 的刺激会使细胞中脂质利用率降低。因此,可以推理出 TNF- α 可通过促进细胞内脂质的积累来加快巨噬细胞泡沫细胞的形成,如果存在于体内,这些机制将进一步增强这种细胞因子的促动脉粥样硬化特性。

STAT3 作为一种重要的核转录因子,在脂质与动脉粥样硬化信号通路上起到一定程度的调控作用

[28], 在动脉粥样硬化过程中参与内皮功能障碍、脂质代谢、巨噬细胞极化、炎症调节、血管平滑肌增殖与迁移[29]。STAT3 抑制剂可抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞脂质积累, 减轻巨噬细胞炎症反应[30]。在体内和体外实验中, 抑制 JAK2/STAT3 通路可降低巨噬细胞内三酰甘油、TC 和低密度脂蛋白胆固醇水平[31], 抑制血管平滑肌细胞增殖, 减轻颈动脉内膜厚度[32]; 并且通过抑制 STAT3 可以使内皮细胞的增殖和迁移停滞, 抑制血管生成, 延缓不稳定斑块的形成[33]。

综上所述, 本文初步探索了温胆汤在治疗痰浊中阻型后循环缺血性眩晕方面的作用机制, 借助网络药理学, 发现温胆汤中多种有效成分可能作用于多个靶点, 如 IL6、TNF、STAT3、IL1B、IL10 等, 进而调控以脂质和动脉粥样硬化为主的多条通路发挥其治疗 PCIV 的作用, 为进一步探讨温胆汤的治疗作用提供了理论依据。

参考文献

- [1] 高喜梅, 贾萌, 池玉梅, 等. 温胆汤治疗神经系统疾病的物质基础及作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10): 188-196.
- [2] Ru, J., Li, P., Wang, J., Zhou, W., Li, B., Huang, C., et al. (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [3] Kim, S. (2016) Getting the Most Out of Pubchem for Virtual Screening. *Expert Opinion on Drug Discovery*, **11**, 843-855. <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1216967>
- [4] Wu, Y., Liu, X. and Li, G. (2022) Integrated Bioinformatics and Network Pharmacology to Identify the Therapeutic Target and Molecular Mechanisms of Huangqin Decoction on Ulcerative Colitis. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 159. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03980-8>
- [5] The UniProt Consortium (2021) UniProt: The Universal Protein Knowledge Base in 2021. *Nucleic Acids Research*, **49**, D480-D489.
- [6] Zhang, L., Han, L., Wang, X., Wei, Y., Zheng, J., Zhao, L., et al. (2021) Exploring the Mechanisms Underlying the Therapeutic Effect of salvia Miltiorrhiza in Diabetic Nephropathy Using Network Pharmacology and Molecular Docking. *Bioscience Reports*, **41**, BSR20203520. <https://doi.org/10.1042/bsr20203520>
- [7] Szklarczyk, D., Gable, A.L., Nastou, K.C., Lyon, D., Kirsch, R., Pyysalo, S., et al. (2020) The STRING Database in 2021: Customizable Protein-Protein Networks, and Functional Characterization of User-Uploaded Gene/Measurement Sets. *Nucleic Acids Research*, **49**, D605-D612. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1074>
- [8] 纪震, 矫翠翠, 王丹丹, 等. 苦碟子注射液联合脑蛋白水解物对后循环缺血性眩晕患者的临床疗效[J]. 中成药, 2022, 44(8): 2514-2518.
- [9] 何菊, 张怀亮. 后循环缺血性眩晕的中西医研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(6): 871-874.
- [10] 王靖, 可海霞, 王敏. 三七通舒胶囊联合脑蛋白水解物对后循环缺血性眩晕患者的临床疗效[J]. 中成药, 2021, 43(4): 1108-1111.
- [11] 刘爱华, 韩振翔. 黄芪赤风汤合补中益气汤对气虚血瘀型后循环缺血性眩晕患者的临床疗效[J]. 中成药, 2019, 41(3): 713-716.
- [12] 王鑫淼, 于骄阳, 程美佳, 等. 基于痰瘀互结理论探讨血脂异常对轻度认知障碍的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(4): 121-125.
- [13] 孙琛琛, 杨惠民, 郭杨志, 等. 中医药对血脂异常的认识及进展[J]. 中医药信息, 2018, 35(1): 123-128.
- [14] 李庆耀, 梁生林. 陈皮的药用研究进展[J]. 中成药, 2008(2): 246-248.
- [15] 皮达(Pei-kun). 药典所载四种陈皮的比较研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [16] Cao, H., Jia, Q., Yan, L., Chen, C., Xing, S. and Shen, D. (2019) Quercetin Suppresses the Progression of Atherosclerosis by Regulating MST1-Mediated Autophagy in ox-LDL-Induced RAW264.7 Macrophage Foam Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 6093. <https://doi.org/10.3390/ijms20236093>
- [17] 林烨, 柳丽, 孙静, 等. 木犀草素防治糖尿病的作用机制研究进展[J/OL]. 中药药理与临床: 1-12. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyj.20230506.003>, 2024-05-22.
- [18] 孙霁寒, 王兆丹, 孙桂菊, 等. 木犀草素对高血脂症 SD 大鼠肝脏脂肪变性及抗氧化水平的影响[J]. 食品工业科技, 2019, 40(11): 308-312+317.

- [19] 张前, 杨浩, 陈博, 等. 黄芩苷防治中枢神经系统疾病的研究进展[J]. 中国药师, 2017, 20(2): 327-331.
- [20] 陈忻, 董晓丹, 张楠, 等. 黄芩苷对局灶性脑缺血大鼠的保护作用[J]. 广州中医药大学学报, 2006, 23(6): 506-508.
- [21] Kang, S., Tanaka, T., Narazaki, M. and Kishimoto, T. (2019) Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*, **50**, 1007-1023. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.026>
- [22] Cohen, T., Nahari, D., Cerem, L.W., Neufeld, G. and Levi, B. (1996) Interleukin 6 Induces the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor. *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 736-741. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.2.736>
- [23] Stenlöf, K., Wernstedt, I., Fjällman, T., Wallenius, V., Wallenius, K. and Jansson, J. (2003) Interleukin-6 Levels in the Central Nervous System Are Negatively Correlated with Fat Mass in Overweight/Obese Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **88**, 4379-4383. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021733>
- [24] Timper, K., Denson, J.L., Steculorum, S.M., Heilinger, C., Engström-Ruud, L., Wunderlich, C.M., *et al.* (2017) IL-6 Improves Energy and Glucose Homeostasis in Obesity via Enhanced Central IL-6 Trans-Signaling. *Cell Reports*, **19**, 267-280. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.03.043>
- [25] Kerkis, I., Silva, Á.P.d. and Araldi, R.P. (2024) The Impact of Interleukin-6 (IL-6) and Mesenchymal Stem Cell-Derived IL-6 on Neurological Conditions. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1400533. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1400533>
- [26] Matsumoto, J., Dohgu, S., Takata, F., Machida, T., Bölükbaşı Hatip, F.F., Hatip-Al-Khatib, I., *et al.* (2018) TNF- α -Sensitive Brain Pericytes Activate Microglia by Releasing IL-6 through Cooperation between I κ B-NF κ B and JAK-STAT3 Pathways. *Brain Research*, **1692**, 34-44. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.04.023>
- [27] Persson, J., Nilsson, J. and Lindholm, M.W. (2008) Interleukin-1 β and Tumour Necrosis Factor- α Impede Neutral Lipid Turnover in Macrophage-Derived Foam Cells. *BMC Immunology*, **9**, Article No. 70.
- [28] 王丹, 王肖龙. 基于网络药理学、分子对接与实验验证揭示薯蓣皂苷元治疗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 中草药, 2022, 53(24): 7783-7794.
- [29] Chen, Q., Lv, J., Yang, W., Xu, B., Wang, Z., Yu, Z., *et al.* (2019) Targeted Inhibition of STAT3 as a Potential Treatment Strategy for Atherosclerosis. *Theranostics*, **9**, 6424-6442. <https://doi.org/10.7150/thno.35528>
- [30] Wang, R., Zhang, Y., Xu, L., Lin, Y., Yang, X., Bai, L., *et al.* (2016) Protein Inhibitor of Activated STAT3 Suppresses Oxidized LDL-Induced Cell Responses during Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 36790. <https://doi.org/10.1038/srep36790>
- [31] Yang, L., Song, Z., Pan, Y., Zhao, T., Shi, Y., Xing, J., *et al.* (2021) PM2.5 Promoted Lipid Accumulation in Macrophage via Inhibiting JAK2/STAT3 Signaling Pathways and Aggravating the Inflammatory Reaction. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **226**, Article 112872. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112872>
- [32] Song, H., Cui, Y., Zhang, L., Cao, G., Li, L., Li, G., *et al.* (2020) Ruxolitinib Attenuates Intimal Hyperplasia via Inhibiting JAK2/STAT3 Signaling Pathway Activation Induced by PDGF-BB in Vascular Smooth Muscle Cells. *Microvascular Research*, **132**, Article 104060. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104060>
- [33] Li, S., Geng, Q., Chen, H., Zhang, J., Cao, C., Zhang, F., *et al.* (2017) The Potential Inhibitory Effects of Mir-19b on Vulnerable Plaque Formation via the Suppression of STAT3 Transcriptional Activity. *International Journal of Molecular Medicine*, **41**, 859-867. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3263>