[文章编号] 1003－4684(2025)04-0063-06

纳豆银杏紫苏复配物抗血栓形成的潜在作用机制

肖文惠，匡哲霖，陈家庚，牟彦竹，陈 班，张迎庆
（湖北工业大学生命科学与健康工程学院，湖北 武汉 430068）

[摘 要] 为探讨纳豆银杏紫苏复配物抗血栓形成的潜在机制，通过超高效液相色谱-串联质谱技术分析主要活性成分，采用网络药理学方法挖掘该复配物抗血栓形成作用的核心靶点与关键信号通路，并通过分子对接对关键成分和关键核心靶点进行验证。结果表明：从复配物中鉴定出 25 个主要活性成分，筛选得到 79 个该复配物抗血栓作用的潜在靶点；经基因本体功能及京都基因和基因组百科全书通路富集分析显示，其主要影响的信号通路为血脂与动脉粥样硬化、流体剪切应力与动脉粥样硬化等；分子对接表明，关键成分与核心靶点具有较好的亲和力。故纳豆银杏紫苏复配物可能通过多成分、多靶点、多途径发挥抗血栓形成作用。

[关键词] 纳豆银杏紫苏；血栓；液质联用；网络药理学；分子对接
[中图分类号] R283 [文献标识码] A

随着生活水平的提高和饮食结构的变化，心脑血管疾病已成为威胁人类健康的重要因素，而血栓是引发心肌梗塞、脑梗塞、肺栓塞等严重病症的关键诱因。血栓的形成和发展是个长期的过程。血栓在发病前没有明显症状，通常是突然发病且病情严重，如果不及时治疗，致残致死率极高。因此，人们一直在探索具有预防血栓形成作用的天然活性物质，并期望以此形成高效低成本的心脑血管疾病健康干预方式。

前期针对由纳豆冻干粉、银杏叶提取物、紫苏子油组成的纳豆银杏紫苏复配物展开研究。动物实验与人体试食实验结果均表明，该复配物具有良好的辅助降血脂作用[1,2]，且安全性较高、无毒性[3]。研究表明，高脂血症与血栓形成之间存在密切联系。血脂异常可影响血小板功能，改变内源性凝血系统、纤维蛋白原及纤溶系统等的活性；同时，还可能破坏内皮细胞的完整性，致使血管壁的功能和结构出现异常。这些均会促进血栓形成，加快动脉粥样硬化的形成和发展[4]。

因此，本研究拟进一步探索纳豆银杏紫苏复配物抗血栓形成的潜在作用机制。采用超高效液相色谱-串联质谱（UPLC-MS/MS）技术结合 TCMSP 数据库，鉴定纳豆银杏紫苏复配物的活性成分，通过网络药理学预测关键作用靶点和信号通路，并通过分子对接对关键活性成分和靶点间的结合进行初步验证和分析，为后期深入研究和开发提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 仪器与试剂 超高效液相色谱（UPLC，SCIEX Exion LC™ AD，美国 SCIEX 公司），电喷雾三重四级杆线性离子阱质谱仪（ESI-Q TRAP-MS/MS，美国 SCIEX 公司）。纳豆银杏叶紫苏籽油软胶囊（北京纳百恩食品有限公司提供，批号：20221001）；甲醇、乙腈、甲酸（色谱纯，美国 Merck 公司）。

1.1.2 数据库及软件 Analyst 1.6.3 软件（https://www.sciex.com.cn/products/software/analyst-software）；TCMSP 数据库（https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php）；UniProt 蛋白质数据库（https://www.uniprot.org/）；GeneCards 人类基因数据库（https://www.genecards.org/）；Venny 2.1.0 网站（https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/）；STRING 数据平台（https://cn.string-db.org/）；Cytoscape 3.9.1 软件（https://cytoscape.org/）；DAVID 数据库（https://david.ncifcrf.gov/）；微生信平台（http://www.bioinformatics.com.cn/）；RCSB PDB 蛋白质数据库（https://www.rcsb.org/）；PyMOL 2.3.1 软件（https://pymol.org/）；AutoDock Tools 1.5.7 软件（https://autodock-suite.scripps.edu/adt/）；AutoDock Vina 1.1.2 软件（http://vina.scripps.edu/）。

[收稿日期] 2024－01－16
[第一作者] 肖文惠（2000－），女，湖北孝感人，湖北工业大学硕士研究生，研究方向为天然药物。
[通信作者] 张迎庆（1969－），女，湖北蕲春人，工学博士，湖北工业大学教授，研究方向为天然药物。

1.2 方法

1.2.1 复配物溶液的配制和检测条件 称取 1.0 g 纳豆银杏叶紫苏籽油软胶囊内容物，加入 12 mL −20℃预冷的体积分数 70%甲醇水内标提取液，涡旋 15 min；离心(12 000 r/min，4℃)3 min，上清液微孔滤膜(0.22 μm)过滤，转移至进样瓶待测。

液相条件：色谱柱 Agilent SB-C_{18} (1.8 μm，2.1 mm × 100 mm)；流动相 A 相超纯水(加入体积分数 0.1%甲酸)-B 相乙腈(加入体积分数 0.1%甲酸)；梯度洗脱(00:00:00 时，B 相比例为体积分数 5%，00:09:00 时，B 相比例线性增加到体积分数 95%，维持 1 min，00:10:00－00:11:10 时，B 相比例降为体积分数 5%，维持至 00:14:00)；流速 0.35 mL/min；柱温 40℃；进样量 2 μL。

质谱条件：电喷雾离子源温度 500℃；离子喷雾电压 5500 V(正离子模式)/－4500 V(负离子模式)。三重四级杆扫描使用多重反应检测模式。

1.2.2 复配物化学成分的分析与鉴定 利用 Analyst 软件处理质谱数据，并基于数据库开展质谱定性定量分析。使用中国知网、PubMed 等文献数据库以及 TCMSP 数据库识别复配物的主要化学成分，并确定归属。以口服生物利用度(oral bioavailability，OB)≥30%和类药性(druglikness，DL)≥0.18及相对含量为筛选依据，确定有效活性成分。

1.2.3 复配物活性成分−血栓疾病交集靶点 将复配物中有效活性成分导入 TCMSP 数据库，下载其对应的蛋白靶点，将获得的蛋白靶点导入 Uniprot 蛋白质数据库中获取其对应的基因。利用 GeneCards 人类基因数据库检索并收集血栓疾病相关靶点。将复配物有效成分的靶点和血栓疾病靶点导入 Venny 网站绘制维恩图，进而获取交集靶点。

1.2.4 活性成分−潜在靶点网络的构建和分析 用 Cytoscape 软件绘制活性成分−潜在靶点网络，以活性成分对应的潜在靶点数为条件筛选关键活性成分。

1.2.5 蛋白−蛋白相互作用网络的构建和分析 用 STRING 数据库对交集靶点进行可视化分析，得到蛋白−蛋白相互作用(protein protein interaction，PPI)网络。运用 Cytoscape 软件和 CytoNCA 插件进行网络拓扑学分析，并根据介数中心性来确定关键靶点。

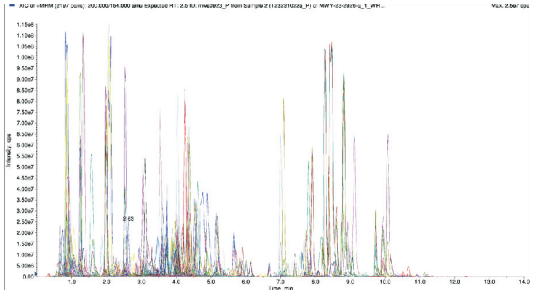
1.2.6 基因本体功能及京都基因和基因组百科全书通路富集分析 用 DAVID 数据库进行基因本体(gene ontology，GO)功能分析及京都基因和基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG)通路富集分析。用微生信平台实现数据的可视化。

1.2.7 分子对接 从 RCSB PDB 数据库下载核心靶点蛋白的 3D 结构，导入 PyMOL 和 AutoDock Tools 软件对其进行一系列处理，然后保存为 pdbqt 格式。从 TCMSP 数据库获取核心活性成分的 3D 结构 mol2 格式，导入 AutoDock Tools 软件进行处理，保存为 pdbqt 格式。用 AutoDock Vina 软件对成分和靶点蛋白进行分子对接验证。利用 PyMOL 软件可视化对接结果。

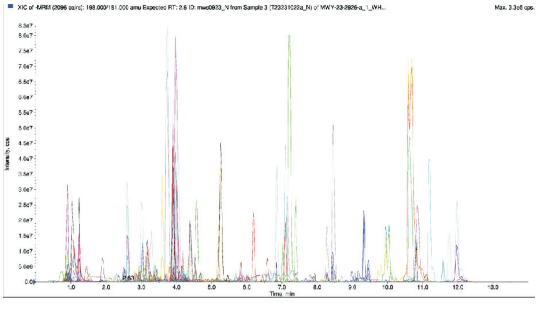
2 结果与分析

2.1 复配物主要活性成分

液质联用成分检测多峰图见图 1。根据参考条件，筛选出复配物的主要活性成分共计 25 种(表 1)。其中，α-亚麻酸的 DL 值小于 0.18。但在复配物中，α-亚麻酸的相对含量较高，且研究表明 α-亚麻酸具有调节血脂、促进血管内皮功能、降低心血管疾病风险的作用[5]，因此将其纳入研究范畴。



(a)正离子模式



(b)负离子模式

图 1 复配物成分检测多峰图

表 1 复配物化学成分鉴定结果

序号	化合物名称	成分归属	分子式	OB/%	DL
1	柚皮素[6]	纳豆	$C_{15}H_{12}O_5$	59.29	0.21
2	高良姜素[6]	纳豆	$C_{15}H_{10}O_5$	45.55	0.21
3	6″-O-丙二酰黄豆豆苷[6]	纳豆	$C_{25}H_{24}O_{13}$	30.40	0.81
4	漆黄素[6]	纳豆	$C_{15}H_{10}O_6$	52.60	0.24
5	花旗松素[6]	纳豆	$C_{15}H_{12}O_7$	57.84	0.27
6	异牡荆素[6]	纳豆	$C_{21}H_{20}O_{10}$	31.29	0.72
7	川陈皮素[6]	纳豆	$C_{21}H_{22}O_8$	61.67	0.52
8	甘草苷[6]	纳豆	$C_{21}H_{22}O_9$	65.69	0.74

续表 1　复配物化学成分鉴定结果

序号	化合物名称	成分归属	分子式	OB/%	DL
9	鹰嘴豆醇[6]	纳豆	$C_{15}H_{12}O_5$	83.67	0.21
10	黄豆黄素[6]	纳豆	$C_{16}H_{12}O_5$	50.48	0.24
11	香叶木素[6]	纳豆	$C_{16}H_{12}O_6$	44.84	0.74
12	银杏内酯 J[7]	银杏叶	$C_{20}H_{24}O_{10}$	44.38	0.73
13	银杏内酯 B[7]	银杏叶	$C_{20}H_{24}O_{10}$	31.14	0.27
14	槲皮素[8]	银杏叶	$C_{15}H_{10}O_7$	46.43	0.28
15	银杏内酯 C[7]	银杏叶	$C_{20}H_{24}O_{11}$	48.33	0.73
16	山柰酚[8]	银杏叶	$C_{15}H_{10}O_6$	41.88	0.24
17	金圣草黄素[9]	银杏叶	$C_{16}H_{12}O_6$	35.85	0.27
18	异鼠李素[8]	银杏叶	$C_{16}H_{12}O_7$	49.60	0.31
19	西伯利亚落叶松黄酮[8]	银杏叶	$C_{16}H_{12}O_8$	35.38	0.34
20	儿茶素[8]	银杏叶	$C_{15}H_{14}O_6$	54.83	0.24
21	丁香亭[10]	银杏叶	$C_{17}H_{14}O_8$	36.82	0.37
22	芝麻素[7]	银杏叶	$C_{20}H_{18}O_6$	56.55	0.83
23	木犀草素[8, 11]	银杏叶、紫苏子	$C_{15}H_{10}O_6$	36.16	0.25
24	α-亚麻酸[11]	紫苏子	$C_{18}H_{30}O_2$	45.01	0.15
25	二十碳烯酸[11]	紫苏子	$C_{20}H_{38}O_2$	30.70	0.20

2.2　复配物活性成分——血栓疾病交集靶点

经过 TCMSP 数据库的预测和筛选，共获得 181 个有效成分靶点。利用 GeneCards 数据库进行预测和筛选，获得 983 个血栓疾病靶点。取交集，得到 79 个交集靶点(图 2)。

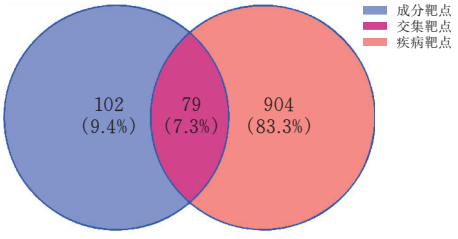


图 2　复配物抗血栓形成潜在靶点

2.3　活性成分-潜在靶点网络的构建和分析

用 Cytoscape 软件绘制活性成分-潜在靶点网络(图 3)。据活性成分对应的潜在靶点数进行筛选，排名前 6 的活性成分是槲皮素、木犀草素、山柰酚、漆黄素、川陈皮素和黄豆黄素，分别对应 57、25、20、16、14 和 12 个靶点。

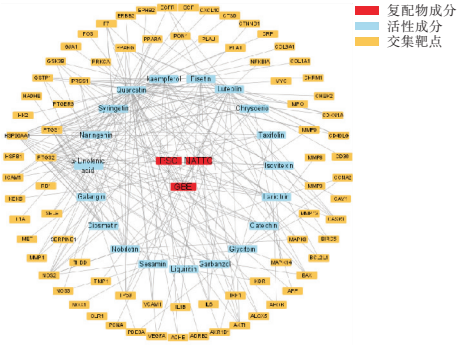
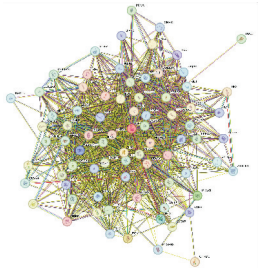


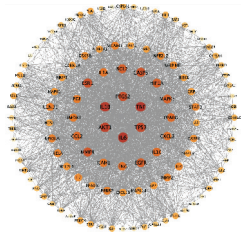
图 3　复配物活性成分-抗血栓形成潜在靶点网络

2.4　复配物抗血栓形成 PPI 网络的构建和分析

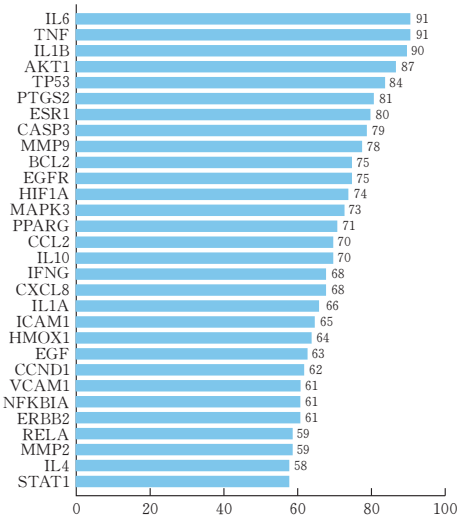
利用 STRING 数据库对复配物抗血栓疾病的 79 个潜在靶点进行了可视化分析，得到了 PPI 网络(图 4a)。为了更深入地研究网络中的关键靶点，我们使用了 Cytoscape 软件对其进行了拓扑分析(图 4b)，并据介数中心性准则列出前 30 位关键靶点(图 4c)，筛选出其中节点度值(degree)排名前 6 的关键核心靶点，包括白细胞介素 6(interleukin 6，IL6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor，TNF)、白细胞介素 1β(interleukin 1β，IL1β)、RAC-α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(RAC-alpha serine/threonine-protein kinase，AKT1)、细胞肿瘤抗原 p53(cellular tumor antigen p53，TP53)和前列腺素 G/H 合成酶 2(prostaglandin g/h synthase 2，PTGS2)。



(a)潜在靶点PPI网络



(b)潜在靶点拓扑网络
(圆圈越大，颜色越深，节点度值越高)



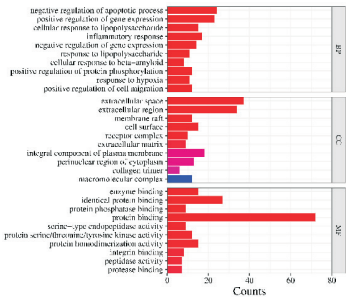
(c)节点度值前 30 位关键靶点

图 4　复配物抗血栓潜在靶点的 PPI 网络分析

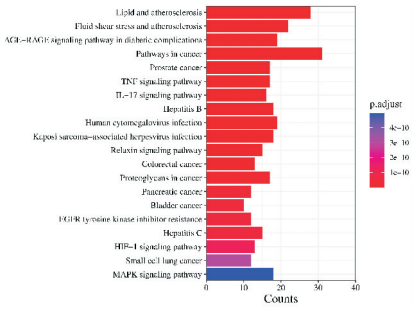
2.5　潜在靶点的 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

对复配物抗血栓的 79 个潜在靶点进行了 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。GO 功能分析共获得 604 个 GO 项目(图 5a)，包括 458 个生物过程(biological process，BPs)，72 个细胞组成(cellular component，CCs)和 74 个分子功能(molecular function，MFs)。在生物过程方面，主要涉及对细胞凋亡过程的负向调节(negative regulation of apoptotic process)、基因表达的正向调节(positive regu-

lation of gene expression)和炎症反应(imflamenatory response)等。在细胞组成方面,细胞外空间(extracellular space)、细胞外区域(extracellular region)和质膜的组成部分(integral component of plasma membrane)等被认为是重要的反应部位。在分子功能方面,主要涉及蛋白结合(protein binding)、相同蛋白质结合(identical protein binding)和酶结合(enzyme binding)等。KEGG 通路富集分析共获得了 138 个结果,根据 P 值筛选出前 20 个结果并将其可视化(图 5b)。其中与复配物抗血栓形成最相关的通路是血脂与动脉粥样硬化(lipid and atherosclerosis),流体剪切应力与动脉粥样硬化(fluid shear stress and atherosclerosis),及糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物-受体(Advanced Glycation End products-the Receptor of Advanced Glycation End products,AGE-RAGE)信号通路。这些通路可作为未来的研究方向,其中血脂与动脉粥样硬化通路涉及的靶点最多。



(a)GO 功能分析



(b)KEGG 排名前 20 的信号通路

图 5 GO 功能和 KEGG 富集分析

2.6 分子对接验证

将 6 个关键核心靶点对应的活性位点与 6 个关键成分进行对接。表 2 展示了 36 组对接的结合能,结果显示各组结合能均小于−5.0 kcal/mol,提示各关键核心靶点和关键活性成分间均可以很好地结合。其中,漆黄素与 AKT1 的结合能为−10.6 kcal/mol,木犀草素与 PTGS2 结合能为−9.2 kcal/mol,槲皮素与 TP53 结合能为−8.4 kcal/ mol,山奈酚与 TNF 结合能为−7.6 kcal/mol。对这 4 组结果进行可视化(图 6),结果显示,漆黄素通过与 ILE-290、THR-211、SER-205、ASN-204、ASN-53 形成氢键同 AKT1 蛋白结合,木犀草素通过与 THR-206、ASN-382、HIS-214 形成氢键与 PTGS2 蛋白结合,槲皮素通过与 PRO-106、ARG-9、ARG-109、PRO-173、LEU-156 形成氢键与 TP53 蛋白结合,山奈酚通过与 GLU-420、ALA-451 形成氢键与 TNF 蛋白结合。

表 2 分子对接结果

靶点	结合能(kcal/mol)					
	漆黄素	槲皮素	木犀草素	山奈酚	黄豆黄素	川陈皮素
AKT1	−10.6	−10.5	−10.0	−9.8	−9.6	−8.8
PTGS2	−9.0	−9.1	−9.2	−9.0	−8.8	−8.5
TP53	−8.1	−8.4	−8.4	−8.0	−7.0	−6.8
TNF	−7.1	−7.1	−8.0	−7.6	−7.7	−7.0
IL6	−6.7	−6.4	−7.2	−6.2	−5.8	−5.8
IL1β	−6.7	−6.8	−7.1	−6.5	−6.6	−6.5

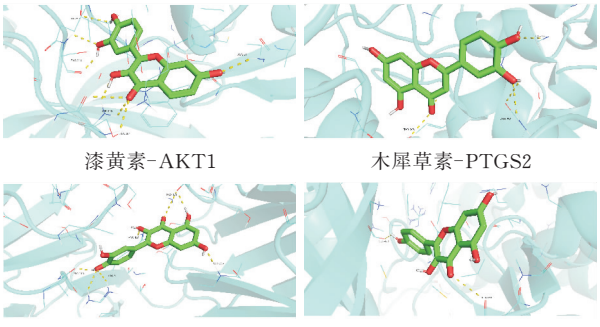


图 6 分子对接结果

3 讨论与结论

PPI 网络的结果提示,复配物在抗血栓形成中起关键作用的靶点包括 IL6、TNF、IL1 β、AKT1、TP53 和 PTGS2 等。IL6、TNF、IL1 β 和 PTGS2 均与炎症有关。研究表明,IL6 参与炎症相关血栓形成[12],动脉粥样硬化患者 IL1 β 水平升高,且与疾病严重程度呈正相关[13];TNF 作为引发炎症反应的核心细胞因子,在炎症进程中发挥关键作用[14]。PTGS2 已被证实是部分心血管疾病发病及预后的危险因素之一[15]。此外,AKT1 影响血管的形成并

调节其通透性。调控 AKT 信号通路可有效调节血管内皮细胞功能[16]。一项最新研究发现，编辑 TP53 蛋白的基因发生的获得性突变或许会促进机体动脉粥样硬化性血管疾病的发生[17]。

KEGG 通路富集分析结果显示，复配物抗血栓形成最相关的信号通路包括血脂与动脉粥样硬化、流体剪切应力与动脉粥样硬化和糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路等。其中，血脂和动脉粥样硬化是富集靶点最多的信号通路。长期高血脂水平会导致动脉重塑并促进动脉硬化[18]。前期研究显示，复配物具有良好的辅助降血脂作用[1, 2]，为其抗血栓形成作用提供了基础。流体剪切应力与动脉粥样硬化信号通路也是复配物抗血栓形成的潜在途径。低壁剪切应力会导致动脉粥样硬化的发生，而高壁剪切应力则能预防动脉粥样硬化[19]。糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路在本研究中也至关重要。晚期糖化终末产物（advanced glycation end products，AGEs）及其细胞受体可通过改变动脉结构和血管功能参与动脉硬化进程，降低血清 AGE 水平、提升可溶性 RAGE 水平，有助于减轻动脉硬化程度。当 AGE 与 RAGE 结合后，会激活内皮细胞，进而引发炎症反应；同时，通过激活 NADPH 氧化酶系统、调控相关基因表达，促进血栓形成，因此，阻断 RAGE 可能是抗血栓形成的潜在药物靶点[20]。

从复配物中活性物质来看，已有研究表明，纳豆中的纳豆激酶、银杏叶提取物中的银杏内酯，以及紫苏子油中的亚麻酸等均具有抗血栓作用。本研究显示，漆黄素、槲皮素、木犀草素、山奈酚、黄豆黄素和川陈皮素等成分在复配物抗血栓形成过程中也发挥重要作用。分子对接验证结果显示，这些成分均能与核心靶点形成稳定结合，其中与 AKT1 和 PTGS2 的结合效果最为显著。研究表明，槲皮素具有抗血栓形成的作用。它能够与血小板糖蛋白受体结合，进而阻止钙离子载体诱导血小板聚集，减少血小板衍生颗粒的释放[21]。漆黄素可以减轻葡萄糖增强的血管内皮细胞炎症，改善氧化低密度脂蛋白诱导的内皮功能障碍，还可通过调节载脂蛋白 E 缺失小鼠体内的抗氧化酶和脂质代谢来减少动脉粥样硬化的发生[22]。木犀草素可抑制糖蛋白 VI 介导的血小板活化、氧化应激和血栓形成[23]。山奈酚通过直接与中性粒细胞胞质因子 1 结合抑制胶原诱导的 NADPH 氧化酶活化，并通过保护蛋白酪氨酸磷酸酶 2 免受氧化失活，从而有效抑制基于酪氨酸磷酸化的糖蛋白 VI 信号通路，最终减弱胶原诱导的血小板聚集和血小板依赖性血栓的形成[24]。黄豆黄素作为源自大豆的异黄酮之一，具有细胞保护和抗氧化的作用[25]。川陈皮素具有抗炎、抗菌和抗氧化作用，能降低血小板的粘附性和聚集性[26]。UPLC-MS/MS 结果显示，漆黄素、槲皮素、木犀草素、山奈酚、黄豆黄素和川陈皮素在复配物中相对含量较高，提示复配物可通过多种活性成分协同，起到抗血栓的作用。

综上所述，复配物中槲皮素等 25 种有效成分，通过 AKT1 等 79 个潜在作用靶点，在血脂与动脉粥样硬化等相关通路中发挥作用。这些调控作用改变了下游生物学过程，包括对细胞凋亡过程的负向调节、基因表达的正向调节以及炎症反应等，从而对血栓形成发挥多成分、多靶点、多途径的干预作用。本研究虽可为揭示纳豆银杏紫苏复配物抗血栓形成的可能机制提供参考，但仍需通过更精确的实验进一步验证。

[参 考 文 献]

[1] 卜荣华，李小莉，张勋力，等. 纳豆银杏紫苏软胶囊辅助降血脂动物试验研究 [J]. 湖北工业大学学报，2016，31(04)：93-96.

[2] 黄妍，李小莉，张勋力，等. 纳豆银杏紫苏软胶囊辅助降血脂人体试食试验研究 [J]. 湖北工业大学学报，2017，32(05)：54-58.

[3] 王婷，黄妍，谭蒙，等.纳豆银杏紫苏软胶囊毒理学安全性研究[J].湖北工业大学学报，2021，36 (01)：69-73.

[4] MAINIERI F，LA BELLA S，CHIARELLI F. Hyperlipidemia and cardiovascular risk in children and adolescents [J]. Biomedicines，2023，11(3)：809.

[5] KIM J T，LEE S B，SON M J，et al. Perilla oil and α-linolenic acid ameliorated thrombosis in rats induced by collagen and epinephrine [J]. Food Science and Biotechnology，2023，32(7)：997-1003.

[6] LI C，XU T，LIU X W，et al. The expression of β-glucosidase during natto fermentation increased the active isoflavone content [J]. Food Bioscience，2021，43：101286.

[7] NOOR E T，DAS R，LAMI M S，et al. *Ginkgo biloba*：a treasure of functional phytochemicals with multimedicinal applications [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine，2022，2022：8288818.

[8] BECK S，STENGEL J. Mass spectrometric imaging of flavonoid glycosides and biflavonoids in *Ginkgo biloba* L [J]. Phytochemistry，2016，130：201-206.

[9] SUN Y，WANG L，DU L，et al. Investigation on the mechanism of *ginkgo folium* in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease by strategy of network pharmacology and molecular docking [J]. Technology and Health Care，2023，31：S209-S221.

[10] WU B，SONG H P，ZHOU X，et al. Screening of mi-

nor bioactive compounds from herbal medicines by *in silico* docking and the trace peak exposure methods[J]. Journal of Chromatography A, 2016, 1436: 91-99.

[11] LIU S, JIN X, SHANG Y, et al. A comprehensive review of the botany, ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, toxicity and quality control of *perillae fructus* [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2023, 304: 116022.

[12] WANG Y, GOLDEN J B, FRITZ Y, et al. Interleukin 6 regulates psoriasiform inflammation-associated thrombosis [J]. JCI Insight, 2016, 1(20): e89384.

[13] GREBE A, HOSS F, LATZ E. NLRP3 inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis [J]. Circulation Research, 2018, 122(12): 1722-1740.

[14] VAN LOO G, BERTRAND M J M. Death by TNF: a road to inflammation [J]. Nature Reviews Immunology, 2023, 23(5): 289-303.

[15] GIMENEZ-BASTIDA J A, BOEGLIN W E, BOUTAUD O, et al. Residual cyclooxygenase activity of aspirin-acetylated COX-2 forms 15*R*-prostaglandins that inhibit platelet aggregation [J]. Faseb Journal, 2019, 33(1): 1033-1041.

[16] ABEYRATHNA P, SU Y. The critical role of Akt in cardiovascular function [J]. Vascular Pharmacology, 2015, 74: 38-48.

[17] ZEKAVAT S M, VIANA-HUETE V, MATESANZ N, et al. TP53-mediated clonal hematopoiesis confers increased risk for incident atherosclerotic disease [J]. Nature cardiovascular research, 2023, 2: 144-158.

[18] YANG X F, SHANG D J. The role of peroxisome proliferator-activated receptor γ in lipid metabolism and inflammation in atherosclerosis [J]. Cell Biology International, 2023, 47(9): 1469-1487.

[19] ZHOU M, YU Y, CHEN R, et al. Wall shear stress and its role in atherosclerosis [J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2023, 10: 1083547.

[20] WAUTIER J L, WAUTIER M P. Cellular and molecular aspects of blood cell-endothelium interactions in vascular disorders [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(15): 5315.

[21] ZARAGOZA C, MONSERRAT J, MANTECON C, et al. Binding and antiplatelet activity of quercetin, rutin, diosmetin, and diosmin flavonoids [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021, 141: 111867.

[22] YAN L, JIA Q, CAO H, et al. Fisetin ameliorates atherosclerosis by regulating PCSK9 and LOX-1 in apoE$^{-/-}$ mice [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 21(1): 25.

[23] YE Y, YANG L, LENG M, et al. Luteolin inhibits GPVI-mediated platelet activation, oxidative stress, and thrombosis [J]. Frontiers in Pharmacology, 2023, 14: 1255069.

[24] WANG S B, JANG J Y, CHAE Y H, et al. Kaempferol suppresses collagen-induced platelet activation by inhibiting NADPH oxidase and protecting SHP-2 from oxidative inactivation [J]. Free Radical Biology and Medicine, 2015, 83: 41-53.

[25] XIANG T, JIN W. Mechanism of glycitein in the treatment of colon cancer based on network pharmacology and molecular docking [J]. Lifestyle Genomics, 2023, 16: 1-10.

[26] LU W J, LIN K C, LIU C P, et al. Prevention of arterial thrombosis by nobiletin: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2016, 28: 1-8.

The Potential Mechanisms of the Antithrombotic Properties of Natto Ginkgo Perilla Complex

XIAO Wenhui, KUANG Zhelin, CHEN Jiageng, MOU Yanzhu, CHEN Ban, ZHANG Yingqing

(*School of Life Science and Health, Hubei Univ. of Tech., Wuhan* 430068, *China*)

Abstract: To explore the potential mechanism of antithrombotic properties of the natto ginkgo perilla complex, the main chemical components were analyzed by UPLC-MS/MS technique. The core targets and key signaling pathways of its antithrombotic effect were studied by network pharmacology. The bindings of the core targets and key components were verified by molecular docking. Results show that 25 main chemical components were identified, 79 potential antithrombotic targets of the complex were screened. Gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment showed that the crucial signaling pathways were lipids, atherosclerosis, fluid shear stress, and atherosclerosis. The molecular docking showed that the key components had good affinity with the core targets. Natto ginkgo perilla complex may exert an antithrombotic effect through multi-components, multi-targets, and multi-pathways.

Keywords: natto ginkgo perilla; thrombus; UPLC-MS/MS; network pharmacology; molecular docking

[责任编校：张 众]