

## 基于系统药理学对天山雪莲活性成分的预测

闫荷露, 何兰玉, 应雪\*, 李霞, 徐浩伦, 王亚华, 张华, 唐辉, 陈文  
(新疆植物药资源利用教育部重点实验室, 石河子大学药学院, 新疆石河子 832000)

**[摘要]** **目的:**通过系统药理学方法预测天山雪莲的活性成分,并验证预测结果。**方法:**在中药系统药理学分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology,TCMSP)数据库收集天山雪莲中的成分,利用类药性(druglikeness, DL)筛选出活性化合物;构建化合物-靶点、靶点-疾病分类、癌症-靶点关系图,预测天山雪莲治疗疾病的机制;磺酰罗丹明 B(sulforhodamine B,SRB)比色法测定不同浓度天山雪莲注射液对非小细胞肺癌 A549 的抑制率,酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)检测不同药物浓度处理的 A549 中前列腺素 E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)的含量。**结果:**筛选出 24 种活性化合物;随药物浓度增加对 A549 的抑制率随之升高,抑制率在质量浓度为 110 mg·L<sup>-1</sup>时最高为 86.22%;不同质量浓度药物干预后,A549 细胞中 PGE<sub>2</sub> 分泌量较无药物干预组均有不同程度的降低( $P < 0.05$ )。**结论:**采用系统药理学方法预测了天山雪莲作用机制,通过实验验证此预测方法比较可靠,为天山雪莲药理作用的研究提供了新的研究方法。

**[关键词]** 系统药理学;天山雪莲;肺癌;前列腺素 E<sub>2</sub>

**[中图分类号]** R285;R241 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)13-0166-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20181059

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180309.1030.019.html>

**[网络出版时间]** 2018-03-09 11:34

## Prediction of Active Constituents in Saussureae Involucratae Herba Based on Systematic Pharmacology

YAN He-lu, HE Lan-yu, YING Xue\*, LI Xia, XU Hao-lun, WANG Ya-hua,  
ZHANG Hua, TANG Hui, CHEN Wen

(Key Laboratory of Xinjiang Plant Resources and Utilization Under Ministry of Education, School of Pharmacy,  
Shihezi University, Shihezi 832000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To predict the active components from Saussureae Involucratae Herba by system pharmacology, and verify the prediction results. **Method:** Components in Saussureae Involucratae Herba were collected through the traditional Chinese medicine systems pharmacology (TCMSP) database; then active components were screened out if the druglikeness (DL) was at least 0.18. The relation graph of compounds-targets, targets-diseases and cancers-targets were constructed, so as to find the mechanisms for treating diseases with Saussureae Involucratae Herba. Next, the inhibitory effect against A549 cells was tested by SRB method. Meanwhile, the amount of prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) in A549 cells was quantified by enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) kit after the treatments with the drugs at different concentrations. **Result:** The 24 components were screened out, and their inhibitory rates on A549 cells increased with the rise of concentration. The highest inhibitory rate was 86.22% at the concentration of about 110 mg·L<sup>-1</sup>. Compared with non-drug treated group, the amount of cellular PGE<sub>2</sub> was decreased to different degrees ( $P < 0.05$ ) after the drug treatment.

**[收稿日期]** 20171031(024)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81760421);新疆生产建设兵团社会发展科技攻关与成果转化计划项目(2015AD007)

**[第一作者]** 闫荷露,在读硕士,从事药物新剂型研究,E-mail:492978500@qq.com

**[通信作者]** \*应雪,博士,副教授,从事药物新剂型研究,E-mail:yingxueshu@163.com

**Conclusion:** The treatment methods of *Saussureae Involucratae Herba* were predicted by system pharmacology, which was demonstrated to be reliable by the experiment. Therefore, this study provides a new research method for the discovery of *Saussureae Involucratae Herba* pharmaceutical effects.

**[Key words]** system pharmacology; *Saussureae Involucratae Herba*; lung cancer; prostaglandin E<sub>2</sub>

系统药理学的提出为这个问题提供了新的思路。系统药理学是近些年来提出的一种理论,其主要目的是揭示药物治疗的原因,从系统的水平对药物与机体之间的相互作用以及作用的规律和作用机制的角度对药物进行研究。其从微观到宏观各个水平上研究药物发挥药效时引起机体功能变化的机制,建立药物对于机体的作用从微观到宏观的各个水平间相互关联的学问<sup>[1]</sup>。

天山雪莲是一种菊科植物,主要分布于新疆的天山和昆仑山等地,全草都可以入药,含有多种挥发油、生物碱、黄酮类、酚类、糖类、鞣质等成分。天山雪莲在临床上用于补血壮阳,暖宫散瘀,治疗女性月经不调<sup>[2-3]</sup>等。为了更加深入地研究天山雪莲药理作用机制,本研究拟用系统药理学方法,预测天山雪莲的活性成分,并针对预测的结果采用磺酰罗丹明 B (sulforhodamine B, SRB) 比色法和酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 验证预测结果的可靠性。天山雪莲注射液是一种天山雪莲的单方制剂,是由天山雪莲的干燥地上部分经过提取后制成的注射液。因此,在本研究中使用天山雪莲注射液进行相关的验证实验。

## 1 活性化合物的筛选

**1.1 类药性** 化合物的类药性 (druglikeness, DL) 是指化合物含有的功能性或物理性质与已知药物大多数一致<sup>[4]</sup>。因此,类药性是用来排除那些可能不适合作为药物的化合物。在 TCMSp (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 数据库中输入“天山雪莲”可以获得天山雪莲中含有的化合物 55 种,设置筛选条件为 DL ≥ 0.18, 筛选出挥发油、生物碱、黄酮类、酚类等活性化合物共 24 种,该数据库中的天山雪莲分子类药性评估使用 Tanimoto Coefficient<sup>[5]</sup>, 公式如下:

$$T(X, Y) = \frac{x \cdot y}{|x|^2 + |y|^2 - x \cdot y} \quad (1)$$

其中  $x$  是基于 Dragon 计算的天山雪莲分子描述符,  $y$  是 Drugbank 数据库中所有药物的平均描述符,  $x \cdot y$  表示数量积,  $|x|^2$  和  $|y|^2$  表示  $x$  和  $y$  的模。

**1.2 亲油性** 亲油性 ( $\lg P$ ) 是一个关键的理化常数,指某物质在正辛醇/水两相体系中的分配系数取

对数后得到的值,其反映的是某物质在油相和水相中分配的情况。一般情况下,某物质的  $\lg P$  值越大,表明该物质越亲油;反之,则表明该物质越亲水。在 ALOGPS 2.1 (<http://146.107.217.178/lab/alogps/start.html>) 中画出化学结构式后提交即可计算  $\lg P$ <sup>[6]</sup>, 根据 Lipinski 五规则规定  $\lg P < 5$ <sup>[7]</sup>。

**1.3 亲水性** 亲水性  $\lg S$  是药物另外一个重要理化常数,指物质在水中的溶解程度。同样利用 ALOGPS 2.1 计算,方法同上并规定  $-5 < \lg S < -1$ <sup>[8]</sup>。

**1.4 口服生物利用度** 口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) 是指采用血管外的途径给药,药物进入人体后吸收进入血液循环的相对量。本数据库中利用预测口服利用度的模型 OBioavail 1.1<sup>[9]</sup> 模型,建立该模型使用了 3 种方法,分别是:多元线性回归 (multiple linear regression, MLR), 偏最小二乘法 (partial least squares, PLS) 和支持向量机 (support vector machine, SVM)。结果证明,具有最优的预测性能的模型是利用支持向量机方法建立的。口服生物利用度是一个反映药物疗效的指标,对于那些治疗指数小的药物,如果其口服生物利用度发生变化,临床疗效的变化也是很大的,比如生物利用度忽然变高时,可能会导致中毒,而生物利用度忽然降低就无法达到应有疗效从而使治疗失败。所以选择具有合适生物利用度的药物具有很重要的意义。

**1.5 半衰期的预测** 半衰期 (half-life, HL), 即药物在血浆中浓度降低一半时所需要的时间,可以说是最重要的属性,是影响药物治疗效果的时间标准<sup>[10]</sup>。在本研究中,在 TCMSp 数据库中得到筛选出的化合物的半衰期整理见表 1。

## 2 网络结构图的构建及分析

在系统药理学,将节点和边赋予不同的意义后通过一定的关系相互连接组成一种关系网络图,可以直观量化的描述复杂生物系统下的各种关系<sup>[11]</sup>。关键拓扑参数,如度 (degree), 一个节点的度是与其关联的边的数目<sup>[10]</sup>, 一个节点的介数 (between) 是不同节点之间最短的通信路径的数目。高核心节点 (度和介数) 可以被认为是网络中的关键节点<sup>[12]</sup>。在 TCMSp 数据库中收集 24 种活性化合物的相关靶

表 1 筛选所得化合物的信息

Table 1 Information of compounds screen

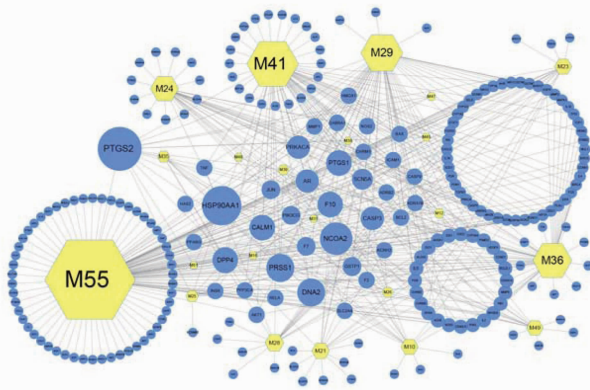
No.	名称	亲水性	亲油性	口服生物利用度	类药性	半衰期	度	节点介数
M10	dinatin	+	+	30.97	0.27	16.40	17	0.031 5
M12	alloisoperatorin	+	+	34.80	0.22	-1.61	6	$9.252 \times 10^{-4}$
M15	heriguard	+	+	11.93	0.33	-	0	0
M16	3,5-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7- [(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy- 6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxychromen-4-one	+	+	3.33	0.76	-	1	0
M19	scolymoside	+	+	3.84	0.73	-	0	0
M21	syargin	+	+	14.64	0.32	-	18	0.060 7
M23	sitoglucoside	-	-	20.63	0.62	-	17	0.033 4
M24	beta-sitosterol	-	-	36.91	0.75	5.36	36	0.113 5
M25	edultin	+	+	12.82	0.52	-	9	0.013 1
M26	(+)-syringaresinol	+	+	3.29	0.72	-	7	0.001 9
M28	rutin	+	+	3.20	0.68	-	20	0.044 9
M29	kaempferol	+	+	41.88	0.24	14.74	59	0.114 7
M31	hirsutrin	+	+	1.86	0.77	-	3	$3.907 \times 10^{-5}$
M35	nepetin	+	+	26.75	0.31	-	9	0.001 4
M36	luteolin	+	+	36.16	0.25	15.95	57	0.115 6
M38	cosmetin	+	+	9.68	0.74	-	2	$5.288 \times 10^{-5}$
M39	quercitrin	+	+	4.04	0.74	-	7	0.001 3
M41	apigenin	+	+	23.06	0.21	-	77	0.239 9
M45	luteolin-7-O-glucoside	+	+	7.29	0.78	-	3	$2.850 \times 10^{-4}$
M47	flazin	+	+	94.28	0.39	11.69	3	$9.138 \times 10^{-5}$
M48	(2S)-1-[[ (3R,3aS,6aR,9aR,9bS)- 2-keto-6,9-dimethylene-3a,4,5,6a,7,8, 9a,9b-octahydro-3H-azuleno [5,4-d] furan-3-yl]methyl]proline	+	+	20.90	0.47	-	1	0
M49	jaceosidin	+	+	2.14	0.34	-	16	0.035 2
M51	scopolin	+	+	20.13	0.39	-	2	$2.661 \times 10^{-5}$
M55	quercetin	+	+	46.43	0.28	14.4	142	0.582 9

点和疾病,分别构建了化合物-靶点网络图、靶点-疾病网络图。通过对建立好的网络图分析发现,天山雪莲对癌症的治疗有相对显著的作用,因此将靶点与各种癌症得关系作图,分析天山雪莲对不同种癌症的治疗机制。以下网络结构的建立均采用软件 Cytoscape<sup>[13]</sup>,Cytoscape 是一个可视化软件,将数据库中整理得到的化合物、靶点和疾病导入软件中,即可将数据结合成可视化网络,进行相应的参数分析。见图 1~3。

### 3 天山雪莲注射液对 A549 细胞抗增殖作用及对 PGE<sub>2</sub> 的调控作用

#### 3.1 材料 Sunrise A-5082 型酶标仪(瑞士 Tecan

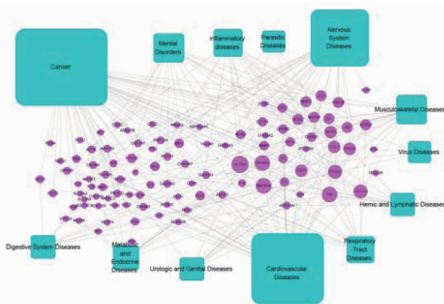
公司),3111 型 CO<sub>2</sub> 恒温培养箱(Thermo 科技有限公司,美国),IX71-A12FL/PH 倒置显微镜(日本 Olympus 公司),DMEM-F12 培养基(美国 Gibco 公司,批号 8117153),胎牛血清(澳洲 Hyclone 公司,批号 NWL0508),0.25% 胰酶(美国 Gibco 公司,批号 1737903),天山雪莲注射液(新疆西域药业有限公司,批号 150931008),ELISA 试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技有限公司,批号 E-EL-0034C),磷酸盐缓冲液(PBS,上海生工生物工程股份有限公司,批号 B540627-0500),磺酰罗丹明 B 蛋白(SRB,美国 Sigma 公司,批号 1001271099)。A549 肺腺癌细胞(中国科学院上海细胞库)。



化合物节点(六边形,黄色)和目标节点(圆形,蓝色)通过边相连接。节点大小和边的数量成正比。

图1 化合物-靶点网络

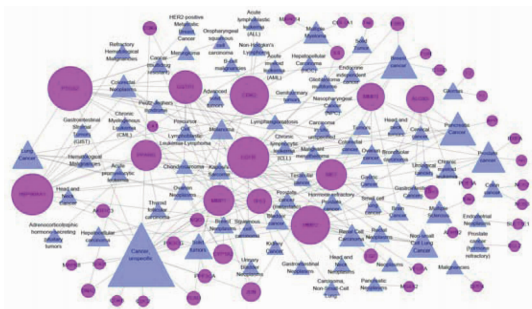
Fig.1 Compounds-target network



靶点节点(圆形,紫色)和疾病分类节点(正方形,浅蓝色)通过边相连接。节点大小和边的数量成正比。

图2 靶点-疾病网络

Fig.2 Target-disease network



靶点节点(圆形,紫色)和癌症节点(三角形,浅蓝色)通过边相连接。节点大小和边的数量成正比。

图3 靶点-癌症网络

Fig.3 Target-cancer network

**3.2 细胞培养** 将 A549 细胞培养于含有 10% 胎牛血清以及 1% 双抗的 DMEM-F12 培养基中,在 37 °C 5% CO<sub>2</sub> 饱和湿度培养箱培育,取对数生长期细胞进行实验。细胞形态见图 4。

**3.3 天山雪莲注射液对 A549 细胞的抗增殖作用的影响** 将对数生长期的 A549 细胞接种于 96 孔细胞培养板中,设 4 个复孔,放置在培养箱中于

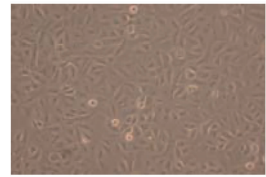


图4 A549 肺腺癌细胞形态(显微镜,×200)

Fig.4 A549 lung adenocarcinoma cells(micro-morphology, ×200)

37 °C,相对湿度 95% 的条件下孵育 24 h。待细胞贴壁生长后将配置好的各浓度药各 10 μL 分别加入细胞培养孔中,经 SRB 方法获得每孔吸收度 A(波长 540 nm),计算抑制率。见图 5。

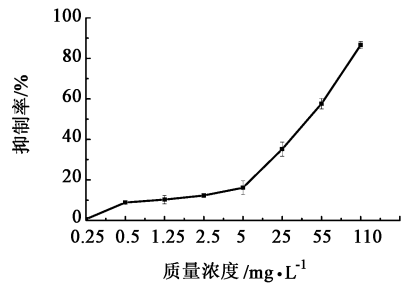


图5 不同浓度天山雪莲注射液对 A549 抑制作用

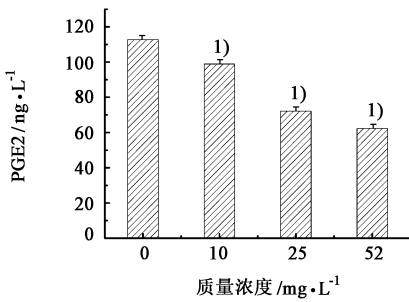
Fig.5 Inhibitory rate against A549 cells after treatment of saussurea involucrate injection with different concentration

随着天山雪莲注射液浓度的增加对 A549 肺腺癌细胞的抑制率随之升高,抑制率在 110 mg·L<sup>-1</sup> 达到最高为 86.22%,证明天山雪莲对 A549 细胞的增殖具有抑制作用。

**3.4 天山雪莲注射液对 PGE<sub>2</sub> 的调控作用** 取对数生长期的 A549 细胞,以 6 × 10<sup>4</sup> 每孔的密度接种在 6 孔板中,待细胞贴壁生长并且覆盖孔底约 80% 的时候,在 A549 细胞培养基中加入脂多糖(LPS),使其终浓度为 10 mg·L<sup>-1</sup>,培养 6 h 后再加入终质量浓度分别为 10, 25, 52 mg·L<sup>-1</sup> 的雪莲注射液继续培养培养 12 h 后,提取上清液,严格按照 ELISA 试剂盒说明书对上清液中的 PGE<sub>2</sub> 浓度进行测定。结果显示给药组上清液中的 PGE<sub>2</sub> 含量明显降低,给药组与空白组相比均有显著性差异(P < 0.05)。见图 6。

#### 4 讨论

在化合物-靶点网络图中可以看出大多数药物表现出相应的多向药理学,即一种化合物对应多个靶点<sup>[14]</sup>。如图 1 所示,M55, M41, M36 化合物所结合靶点相对较多。M55 槲皮素( quercetin)对多种恶性肿瘤细胞都有一定的作用,比如卵巢癌细胞、乳腺癌细胞、胃肠肿瘤细胞等,均能够抑制其生长,并可



与空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

图 6 LPS (10 mg·L<sup>-1</sup>) 诱导下天山雪莲注射液不同浓度对 A549 细胞 PGE2 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 6 Influence of A549 cells secreted PGE2 under different concentration of saussurea involucrate injection, which were previously triggered by LPS (10 mg·L<sup>-1</sup>) ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

以诱导一些恶性肿瘤细胞凋亡<sup>[15]</sup>。M41 芹菜素 (apigenin) 是一种黄酮类化合物, 比较常见而且具有多种药理作用。实验研究表明芹菜素可以预防和治疗多种肿瘤, 还能够增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性<sup>[16]</sup>。M36 木犀草素 (luteolin) 具有多种药理活性, 富含 luteolin 的植物常常被用作中药治疗疾病。越来越多对 luteolin 的实验研究显示它可以抑制肿瘤细胞的生长, 诱导肿瘤细胞, 使其发生凋亡, 还具有增加抗癌药物敏感性与活性等作用<sup>[17]</sup>。对于这类拥有多个靶点的药物的研究, 非常适用于治疗各种肿瘤<sup>[18]</sup>。大多数化合物对应多数靶点且几种化合物对应一种靶点, 在治疗时可以起到协同作用。

将靶点所对应的疾病分为 13 大类, 癌症 (cancer) 与其对应的靶点最多。其中, 癌症所对应的靶点花生四烯酸-5-脂加氧酶 (arachidonate 5-lipoxygenase, ALOX5), 其编码了 5-脂氧合酶 (5-lipoxygenase, 5-LO)。5-LO 是一种起始催化酶, 它参与了炎症介质白三烯 (leukotriene, LTs) 和脂氧素 (lipoxin, LXs) 生成。现有研究表明 5-LO 在肿瘤的发生过程中起到了重要作用。其机制考虑: ①5-LO 在促进细胞增殖的同时还可以抑制肿瘤细胞凋亡, 促使癌症细胞不断增殖生长; ②5-LO 还能够参与细胞外调节激酶级联 (MEK/ERK)<sup>[19]</sup>, 促进肿瘤细胞增殖。肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 家族中的 TNF- $\alpha$ , 当与其受体结合后, 通过细胞内一系列的受体有关蛋白一起反应, 从而多条信号通路被激活, 发生相互作用诱导细胞凋亡。TNF- $\alpha$  还能够使化疗药物更容易到达靶组织发挥药效, 这主要是由于 TNF- $\alpha$  增大了肿瘤周围的上皮组织间隙, 改变了血管通透性, 使得药物抗肿瘤的作用更好<sup>[20]</sup>。

在靶点-癌症网络图中, 笔者发现肺癌 (lung

cancer) 所对应的靶点较多, 故将肺癌作为验证试验的疾病模型。原发性支气管肺癌一般简称为肺癌, 通常将肺癌分类为非小细胞肺癌 (nonsmall-cell lung cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC), 非小细胞肺癌约占肺癌的 80% ~ 85%。全球范围内肺癌的发病率较高, 死亡率也较高, 是肿瘤较难以治愈的疾病之一<sup>[21]</sup>。我国肺癌发病率呈持续上升的趋势, 城市发病率高于农村, 并居所有恶性肿瘤死亡率的首位<sup>[22]</sup>。在与肺癌相关的靶点中, 所对应 MMP1, MMP-2, MMP3 属于基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 家族。其是一种锌离子依赖性内肽酶, 几乎可以降解细胞外基质中所含的所有成分, 据文献报道 MMPs 可以促进肿瘤侵袭和转移, 研究发现可能是通过降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 而发挥的这种作用<sup>[23]</sup>。而作用于 MMPs 上的活性化合物 (如槲皮素等) 已被证明对肿瘤具有抑制作用。

COX-2 是一个相对研究比较全面的靶点。环氧合酶是一种限速酶, 其主要参与前列腺素 (prostaglandin, PG) 的合成。ZHU 等<sup>[24]</sup> 研究人员将特异性 COX-2 抑制剂 NS398 干预 A549 细胞 48 h 后, 发现其 PGE2 表达呈剂量依赖性减少, 同时血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的产生显著下降, 认为 NS398 可通过下调 VEGF 的表达从而抑制肿瘤周围新生血管的生成。

使用 SRB 比色法测定药物对 A549 肺腺癌细胞的抑制率, 当天山雪莲注射液浓度的增加时, 抑制率也随之升高, 说明天山雪莲对 A549 肺腺癌细胞具有抑制作用。ELISA 测定了不同浓度天山雪莲注射液干预后的 A549 上清液中 PGE<sub>2</sub> 的含量, 证明天山雪莲注射液降低了 A549 细胞 PGE<sub>2</sub> 的分泌, 推测可能是抑制了 COX-2 而发挥的此作用, 这与笔者在靶点-癌症网络图中得到的结果相互印证。在后续的实验, 还可以通过 PCR 手段检测基因的表达量, 以及 Western blot 检测 COX-2 蛋白的表达量, 更加直观地判断天山雪莲注射液是否是通过调控了 COX-2 蛋白而发挥了抑制 A549 细胞增殖的作用。

通过实验证明, 前期利用系统药理学方法研究天山雪莲中活性成分以及药理活性的方法具有一定的可行性。而且可以看出, 除了现在临床上天山雪莲的适应症之外, 还可能具有治疗其他疾病的药效, 为天山雪莲的开发和后期研究提供了一定的理论依据, 也为中药药理活性的分子机制研究提供了一个新的视角。

[参考文献]

- [1] 王永华, 杨凌. 基于系统药理学的现代中药研究体系[J]. 世界中医药, 2013, 8(7):801-808.
- [2] 赵莉, 王晓玲. 新疆雪莲的化学成分、药理作用及其临床应用[J]. 西南民族大学学报:自然科学版, 2003, 29(4):424-428.
- [3] 袁晓凡, 赵兵, 王玉春. 雪莲的研究进展[J]. 中草药, 2004, 35(12):1424-1426.
- [4] Walters P W, Murcko A M. Prediction of 'drug-likeness' [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2002, 54(3): 255-271.
- [5] Yoshihiro Y, Masaaki K, Minoru K, et al. Drug-target interaction prediction from chemical, genomic and pharmacological data in an integrated framework [J]. Bioinformatics, 2010, 26(12):i246-i254.
- [6] Tetko I V, Tanchuk Y V, Villa A E P. Prediction of *n*-octanol/water partition coefficients from physprop database using artificial neural networks and e-state indices [J]. J Chem Inf Model, 2001, 41(5): 1407-1421.
- [7] Lipinski C A, Lombardo F, Dominy B W, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 46(1/3):3-26.
- [8] Jorgensen W L, Duffy E M. Prediction of drug solubility from structure [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2002, 54(3): 355-366.
- [9] XU X, ZHANG W, HUANG C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(6): 6964-6982.
- [10] 吴嘉瑞, 金燕萍, 王凯欢, 等. 基于网络药理学的“金银花-连翘”药对作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5):179-183.
- [11] 刘鑫馗, 吴嘉瑞, 张丹, 等. 基于网络药理学的附子-干姜药对治疗心力衰竭的作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(21):212-219.
- [12] Azuaje F J, ZHANG L, Devaux Y, et al. Drug-target network in myocardial infarction reveals multiple side effects of unrelated drugs [J]. Sci Rep, 2011, doi:10.1038/srep00052.
- [13] SHAO L I, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. Chin J Nat Medicines, 2013, 11(2): 110-120.
- [14] Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. Genome Res, 2003, 13(11):2498-504.
- [15] Boran A D, Iyengar R. Systems approaches to polypharmacology and drug discovery [J]. Curr Opin Drug Disc, 2010, 13(3):297-309.
- [16] 孙涓, 余世春. 槲皮素的研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2011, 25(3):85-88.
- [17] 王海娣, 刘艾林, 杜冠华. 芹菜素药理作用的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(18):1561-1565.
- [18] 王继双, 何焱, 张文静, 等. 木犀草素的药理作用研究进展[J]. 生命科学, 2013, 25(6):148-150.
- [19] 钱伟, 杨明珍, 夏雷鸣, 等. PTEN、BMI-1、CIP2A、ALOX-5、TWIST-1及PML基因在慢性粒细胞白血病各分期表达差异[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(11):1641-1646.
- [20] 向春艳, 何小燕, 李逐波, 等. TNF- $\alpha$ 在癌症中的作用研究进展[J]. 生命科学, 2012, 24(3):250-254.
- [21] 黄俊廷, 刘宇, 黄楚栓, 等. 刘伟胜教授治疗肺癌用药规律的挖掘分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17):222-227.
- [22] 郑荣寿, 张思维, 吴良有, 等. 中国肿瘤登记地区2008年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(1):1-12.
- [23] 黄丽萍. Livin及DF-1, CXCR4, MMP-2, MMP-9在肺癌组织中的表达及其与肺癌临床特征的关系探讨[D]. 福州:福建医科大学, 2013.
- [24] ZHU Y M, Azahri N S, YU D C, et al. Effects of COX-2 inhibition on expression of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in lung cancer cells. [J]. BMC Cancer, 2008, 31(8): 218-224.

[责任编辑 全燕]