

· 数据挖掘 ·

基于分子对接技术探讨葛根改善胰岛素抵抗的物质基础

林卫东^{1,2,3}, 马文苑¹, 田元新⁴, 吴纯伟¹, 梁生旺^{1,2,3}, 王淑美^{1,2,3*}

(1. 广东药学院 中药学院, 广州 510006; 2. 广东高校中药质量工程技术研究中心, 广州 510006;
3. 国家中医药管理局中药数字化质量评价技术重点实验室, 广州 510006;
4. 南方医科大学 药学院, 广州 510515)

[摘要] **目的:**基于分子对接技术预测葛根改善胰岛素抵抗的可能有效成分。**方法:**选取与胰岛素抵抗有关的19个关键靶点,采用类药性分析和分子对接技术对葛根所含63个化合物进行模拟筛选,并通过Cytoscape 3.2.1软件建立成分-靶点网络模型进行网络分析。**结果:**从葛根中筛选出19个打分高于靶点原配体并且具有类药性的成分,提示这些分子可能是葛根改善胰岛素抵抗的主要活性成分,初步揭示了葛根改善胰岛素抵抗的物质基础。**结论:**本法有助于寻找葛根中改善胰岛素抵抗的活性成分。

[关键词] 分子对接; 葛根; 网络分析; 虚拟筛选; 胰岛素抵抗

[中图分类号] R282 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)06-0194-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060194

Investigate Material Foundation of Puerariae Radix for Improving Insulin Resistance Based on Molecular Docking Technology

LIN Wei-dong^{1,2,3}, MA Wen-yuan¹, TIAN Yuan-xin⁴, WU Chun-wei¹,
LIANG Sheng-wang^{1,2,3}, WANG Shu-mei^{1,2,3*}

(1. School of Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;
2. Engineering Technology Research Center for Chinese Materia Medica Quality of the Universities of Guangdong Province, Guangzhou 510006, China;
3. Key Laboratory of Digital Quality Evaluation of Chinese Materia Medica of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;
4. School of Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective:** To predict the possible active ingredients of Puerariae Radix in improving insulin resistance based on molecular docking technology. **Method:** The 19 key targets related with insulin resistance were selected, and drug-likeness analysis and molecular docking technology were used to virtually screen 63 compounds of Puerariae Radix. Meanwhile, drug-target network models were established by software Cytoscape 3.2.1 for network analysis. **Result:** The 19 components in radix puerariae higher than the target ligand and with the drug-like ingredients were screened, indicating these molecules were possibly the main active components of radix puerariae in improving insulin resistance. It preliminarily revealed the material foundation of Puerariae Radix in improving insulin resistance. **Conclusion:** The present approach is helpful to find the active components of Puerariae Radix in improving insulin resistance.

[Key words] molecular docking; Puerariae Radix; network analysis; virtual screening; insulin resistance

[收稿日期] 20150827(016)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81274059,81274060,81473413)

[第一作者] 林卫东,在读硕士,从事中药质量控制研究,Tel:18825178400,E-mail:252075840@qq.com

[通讯作者] *王淑美,博士,教授,从事中药质量控制研究,Tel:020-39352559,E-mail:shmwang@sina.com

中药的临床疗效取决于药物与受体的作用强度以及活性分子到达受体发挥协同作用的数量,其化学本质实际上是药物与受体之间通过静电作用、共价键、疏水键、氢键、范德华力等相互作用形成药物-受体复合物^[1]。药物的性质与其结构密切相关,而分子对接技术^[2]是预测药物小分子与蛋白质在三维空间结合的理论计算方法,主要用于虚拟筛选蛋白质受体和药物小分子之间通过空间匹配和能量匹配形成的分子复合物,可用于寻找新的先导化合物,缩短新药开发周期。

糖尿病是继心血管系统疾病和肿瘤之后,威胁人类生命健康的第三大疾病,严重影响人类的预期寿命和生活质量,如何治疗和预防糖尿病是现代疾病研究的焦点^[3-4]。糖耐量低减(impaired glucose tolerance, IGT)是发生 2 型糖尿病之前的一个重要阶段。其主要病理机制是外周胰岛素抵抗^[5]。因此,进行胰岛素抵抗的研究对于预防和减轻 2 型糖尿病及其并发症的发生和发展具有重要意义。葛根为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* 的干燥根^[6]。现代医药研究表明,葛根在胰岛素抵抗方面有一定疗效^[7],但其药效物质基础和作用机制尚不明确。本文基于网络药理学思路,利用分子对接方法对葛根与胰岛素抵抗的关键靶点进行研究,虚拟筛选出可能具改善胰岛素抵抗作用的有效成分,并通过 Cytoscape 软件构建网络模型,更为直观地研究中药葛根的多组分、多靶点、多途径的整体性作用。

1 材料

本文应用的软件为 ChemBioOffice 2008(美国剑桥公司)中的 ChemBioDraw 模块, Open Babel-2.3.2, Sybyl-X 7.3(美国 Tripos 公司)中的 Surflex-Dock 模块和 Cytoscape 2.8.0。软件运行环境: Microsoft Windows XP Professional 操作系统。

2 方法

2.1 蛋白靶点的收集及准备 前期在 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG), BioCarta, Drug-Bank 数据库以及已有的临床药理实验上,针对胰岛素抵抗的靶蛋白网络,发现改善胰岛素抵抗后在相关网络上发生显著性改变的蛋白靶点主要集中在 18 条信号通路中^[8-9],通过查阅大量关于胰岛素抵抗的国内外专利和文献,选取了过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 等 19 个关键靶点作为研究对象,在蛋白质晶体结构数据库 PDB 搜索以上靶点对应的蛋白,得到靶蛋白晶体结构复

合物。提取晶体结构的配体以暴露活性位点,进行去除水分子、加氢和除侧链的残基等处理,并选用 AMBER7 FF99 力场进行能量优化,优化完毕后保存为 SFXC 格式作为对接文件。

2.2 葛根所含小分子的获取及处理 结合化学专业数据库,《中药原植物化学成分手册》,中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)以及查阅文献中葛根的国内外文献收集筛选出了葛根中有活性报道的 63 种化学成分。配体分子二维结构通过 ChemBioDraw 软件绘制,并给 63 个成分编号 GG1 ~ GG63,通过 Open Babel^[10] (2.3.2 version, <http://openb-abel.org>) 统一转化为 mol2 格式文件。导入软件 Sybyl-7.3 进行 Minimize 能量优化及加氢处理。优化参数:添加 Gasteiger-Hückel 电荷、采用 Tripos 标准分子力场、以 Powell 能量梯度法优化得到最低能量构象,最大能量优化次数为 2 000,能量收敛标准为 $0.05 \text{ kcal} \cdot (\text{mol} \cdot \text{\AA})^{-1}$ ^[11]。

2.3 分子对接及后处理 采用 Sybyl-7.3^[12] 对接软件进行虚拟筛选,以获得的 63 个化合物分子为配体,采用 Surflex-Dock 程序,按默认参数进行半柔性对接计算,计算中使用的各项参数除非特别说明外均使用缺省值。整个对接过程是基于结构相似性和形状相似性来进行匹配,采用经验打分函数和专利搜索引擎,从而得到每个化合物与 19 个靶点的对接得分 Total Score 值。Surflex-Dock 打分函数是以 $-\log(\text{KD})$ 为单位表示结合作用力, Total Score 值越大,说明配体与受体结合越稳定。随后使用 Lipinski 类药性五规则(5-5 规则)进行筛选,最后获得满足要求的化合物 45 个。

2.4 分子蛋白作用网络的构建 根据上述筛选出来的葛根化学成分的靶点预测结果,以靶蛋白复合物中的原配体对接分数为阈值,打分高于此阈值的小分子即认为可能是作用于该靶点的主要成分。笔者把打分高于阈值的化合物与靶蛋白导入 Cytoscape 3.2.1 网络分析软件^[13],该网络包括活性成分和靶点 2 类节点(node),若某一靶点为某化合物的潜在作用靶点,则以边(edge)相连,构建完整的网络图。在此基础上,通过 Cytoscape 中的 network analyzer 插件分析葛根药物分子与靶蛋白的 D-T 网络特征,从而研究中药葛根活性成分的多靶点作用。

3 结果及讨论

3.1 可靠性验证 Surflex-Dock 的运行速度快,平均每 12 s 对接完成 1 个分子。因为选取的靶蛋白

复合物均含有原配体,验证其可靠性只需要将原配体抽离出来再重新对接到复合物的活性口袋,计算对接后配体的构象与原晶体结构中配体构象的均方

根偏差值(RMSD),当 RMSD 值小于 0.2 nm 证明该对接方法可靠,结果表明所选用的蛋白结构都比较可靠,可用于虚拟筛选。见表 1。

表 1 胰岛素抵抗相关蛋白靶点的 Total Score 值及 RMSD 值

Table 1 Total Score value and RMSD value of protein targets related with insulin resistance

靶点	PDB-ID	Total Score	RMSD
过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)	1I7G	7.61	0.62
过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)	2PRG	7.70	0.99
过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (PPAR δ)	3OZ0	9.49	1.95
磷酸腺苷活化蛋白激酶 α (AMPK α)	3AQV	6.95	0.51
磷酸腺苷活化蛋白激酶 γ (AMPK γ)	2UV4	7.66	1.24
磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K)	4WWP	7.06	1.09
蛋白激酶 A (PKA)	3L9L	8.17	1.51
蛋白激酶 B (Akt)	4EKL	10.08	0.30
肿瘤坏死因子- α (TNF- α)	2AZ5	6.82	0.44
胰岛素受体底物-1 (IRS-1)	1K3A	8.03	1.65
c-Jun 氨基末端激酶 1 (JNK1)	4AWI	7.79	0.95
蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (ptp1b)	2F71	9.92	0.70
矿化及焦磷酸合成酶 (enpp1)	4GTW	5.74	0.56
有丝分裂原活化蛋白激酶 (MAPK)	4U7Z	11.13	0.76
人雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)	4JSX	7.26	0.31
胰岛素受体 (INSR)	4IBM	5.77	0.56
抑癌基因 (LKB1)	2WTK	8.42	1.66
生长因子受体结合蛋白 2 (GRB2)	3IN8	11.09	0.66
70 k 道尔顿核糖体蛋白 S6 激酶 (p70S6K)	3A60	10.13	0.26

3.2 分子对接结果 本次研究将处理好的 63 个活性小分子分别与 19 个靶点蛋白对接,统计筛选结果,打分 >5.0 的认为小分子与靶点可能有较好的活性。以靶蛋白复合物中的原配体对接分数为阈值,打分高于此阈值的成分则认为可能是作用于该靶点的主要成分,但是这些成分不一定具有类药性,必须通过计算分子的类药性质 ADME/T 排除不具备类药性质的分子。5-5 规则虽然是一个较粗略的筛选规则,符合 5-5 规则的分子并不一定是类药分子,但是它作为口服药物总结出的经验性规律,可以用在模拟筛选阶段从而快速排除中药里不适合进一步药物开发的分子。所以笔者结合分子对接结果和类药性分析,筛选出 19 个至少高于 1 个靶点的阈值并且符合 5-5 规则的分子。见表 2。

3.3 葛根的多靶点作用研究 采用 Cytoscape 软件建立成分-靶点网络,将葛根中选取出来的化学成分及其预测出的靶点通过网络分析直观地呈现于图 1。图中节点形状越大表示 degree 越大,互作关系

也就越强。由图 1 可以看出,所建网络模型中每个化合物的平均靶点数为 12.7,平均每个靶点有 12.7 个化合物高于阈值,反映出中药“多成分、多靶点”的特点。结合表 1 和图 1 还可以看出,MAPK,GRB2 和 p70S6K 这 3 个靶点虽然单独没有高于阈值的小分子,但是高于其他 16 个关键靶点阈值的小分子很多作用于这 3 个靶点,可以考虑这些化学分子通过相互间的协同关系作用于这 3 个靶点的分子机制,从而改善胰岛素抵抗。

节点的网络度 (degree) 和介数 (betweenness) 最常用于评估网络特征,从网络图的统计结果来看,这 19 个小分子的连接度和介数都比较高,而且基本呈正相关关系,笔者推测这些分子很有可能调控胰岛素抵抗的关键蛋白靶点或与这些蛋白的相互作用方面有着非常重要的作用,可能是葛根用于治疗胰岛素抵抗的主要药效物质。见表 3。

3.4 文献验证 对计算得到的葛根与胰岛素抵抗疾病相关的有效物质进行了文献验证,发现预测出

表 2 葛根虚拟筛选结果

Table 2 Results of virtual screening of Puerariae Radix

化合物	编号	PPAR α	PPAR γ	PPAR δ	AMPK α	AMPK γ	PI3K	PKA	Akt	TNF- α	IRS1
β -谷甾醇	GG2	-	5.21	-	5.88	5.09	8.28	7.46	-	6.23	5.70
芒柄花苷	GG4	6.64	10.10	6.76	5.90	-	5.12	6.93	6.09	7.92	5.39
大豆苷	GG16	6.90	7.72	5.98	-	5.60	5.14	8.13	-	-	-
4'-甲氧基葛根素	GG19	5.23	5.59	-	6.12	5.13	7.86	6.18	5.71	-	-
胡萝卜苷	GG25	-	-	-	6.33	-	5.64	7.59	6.03	7.53	5.28
染料木苷	GG29	6.52	6.92	6.37	-	5.10	5.35	7.21	6.47	-	5.73
异甘草素	GG32	-	6.06	5.83	5.21	-	7.82	6.19	5.07	-	-
鸢尾黄酮	GG35	5.28	-	-	-	-	-	6.08	-	-	-
葛根素	GG38	-	6.15	-	8.05	-	5.14	7.66	-	-	5.87
葛根酚	GG40	6.77	6.89	7.01	6.77	-	6.23	8.73	7.98	6.96	6.64
榭皮素	GG41	-	-	6.58	5.36	5.33	5.68	-	7.07	-	-
印度黄檀苷	GG44	7.17	7.92	7.47	5.35	5.80	6.01	6.06	5.43	-	6.45
3'-羟基-4'-甲基大豆苷	GG50	8.67	7.59	5.90	5.65	-	-	5.29	5.99	-	5.59
染料木素 8-C-葡萄糖苷	GG53	-	-	-	-	-	6.46	6.49	5.12	-	5.62
3'-甲氧基葛根素	GG55	6.26	6.78	5.31	6.34	6.38	5.67	6.90	7.50	-	6.18
3'-羟基葛根素	GG56	-	7.75	-	-	-	6.46	6.47	5.12	-	5.68
pueroside C	GG60	6.36	-	5.75	6.14	6.16	-	8.34	7.19	5.53	6.47
鹰嘴豆芽素 A	GG61	-	-	5.33	-	-	-	-	5.13	-	-
irisolidone-7-O-glucoside	GG63	8.31	7.39	6.60	6.25	-	5.30	5.71	-	-	5.37

化合物	编号	JNK1	MAPK	ptp1b	enpp1	mTOR	INSR	LKB1	GRB2	p70S6K
β -谷甾醇	GG2	7.15	7.38	5.09	-	6.65	-	6.34	-	6.07
芒柄花苷	GG4	7.33	-	6.32	6.29	8.01	7.28	7.60	-	5.82
大豆苷	GG16	6.39	8.94	5.87	6.85	7.40	6.91	8.77	5.58	-
4'-甲氧基葛根素	GG19	-	7.02	-	6.66	6.63	6.31	5.92	-	-
胡萝卜苷	GG25	7.20	7.41	6.28	6.08	7.99	-	8.44	5.98	6.58
染料木苷	GG29	5.87	6.65	5.60	5.74	9.29	6.45	7.15	-	5.02
异甘草素	GG32	5.62	5.56	-	6.72	5.42	6.46	6.23	-	-
鸢尾黄酮	GG35	-	-	5.09	5.80	6.57	5.38	6.26	-	-
葛根素	GG38	6.14	7.49	-	6.81	7.65	5.94	5.67	5.02	5.89
葛根酚	GG40	6.31	8.48	7.65	7.95	6.90	7.50	8.53	6.86	8.26
榭皮素	GG41	-	-	5.28	-	5.90	5.85	5.16	5.24	-
印度黄檀苷	GG44	5.80	5.08	5.92	-	7.72	6.63	7.62	-	-
3'-羟基-4'-甲基大豆苷	GG50	5.41	6.60	-	6.40	6.80	5.95	7.48	5.99	-
染料木素 8-C-葡萄糖苷	GG53	-	5.43	-	7.08	5.16	5.11	6.38	-	-
3'-甲氧基葛根素	GG55	-	7.25	-	5.72	5.83	5.90	5.62	-	-
3'-羟基葛根素	GG56	-	5.43	-	7.08	5.16	5.13	6.46	-	-
pueroside C	GG60	6.24	-	6.20	5.86	5.88	8.28	7.51	5.77	5.28
鹰嘴豆芽素 A	GG61	-	-	-	5.83	6.08	-	5.17	-	-
irisolidone-7-O-glucoside	GG63	-	-	-	6.02	-	5.05	7.68	5.03	6.41

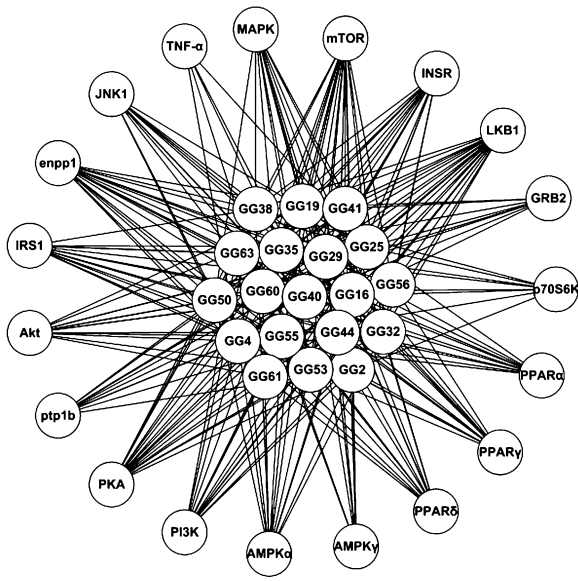


图 1 成分-蛋白靶点的作用网络
Fig. 1 Drug-target network (D-T)

表 3 D-T 网络中化合物节点的网络特征分析

Table 3 Network features of compound nodes in D-T network

节点	网络度	介数
GG40	18	0.050 8
GG60	16	0.043 9
GG4	16	0.038 2
GG29	16	0.034 8
GG44	15	0.028 2
GG25	14	0.031 1
GG55	14	0.022 6
GG50	14	0.023 7
GG16	14	0.027 0
GG38	13	0.020 9
GG2	13	0.027 2
GG19	13	0.019 3
GG63	12	0.018 6
GG32	12	0.014 1
GG41	10	0.013 9
GG56	10	0.008 6
GG53	9	0.006 6
GG35	7	0.004 6
GG61	5	0.001 7

的 β -谷甾醇^[14], 芒柄花苷^[15], 葛根素^[16], 胡萝卜苷^[17], 3'-羟基葛根素^[18], 3'-甲氧基葛根素^[19], 槲皮素^[20], 大豆苷^[21], 染料木苷^[22], 印度黄檀苷^[17], 鹰嘴豆芽素 A^[17], 鸢尾黄酮^[20], pueroside C^[20] 等 13 个化合物均有相关文献报道, 证明了笔者研究方法的合理性。而 4'-甲氧基葛根素, 葛根酚, 3'-羟基-4'-甲基大豆苷, 异甘草素, 染料木素 8-C-葡萄糖苷, irisolidone-7-O-glucoside 等 6 个化合物的药效学研

究及作用机制有待进一步验证。

4 结论

糖尿病并不是由单一基因或靶点导致的疾病, 胰岛素抵抗发病机制复杂, 多数具有多基因相关性^[22]。本文从上述 19 个主要靶点出发, 多靶点、多方位、多层次地对葛根的药效物质基础进行初步研究。一般来说, 中药组分越多则作用于机体不同途径的靶点也就越多。

文中把分子对接技术应用用于寻找葛根改善胰岛素抵抗的有效化合物的虚拟筛选中, 随后在此基础上建立了葛根成分-靶点网络, 并基于网络药理学方法预测了葛根治疗胰岛素抵抗的有效成分及其潜在作用靶点, 从而帮助揭示其物质基础和分子作用机制。分子对接方法体现了中药多成分、多靶点、协同作用的特点, 提高药效成分筛选的效率。当然, 仅以分子对接技术进行物质基础研究还不够, 笔者接下来将通过体内体外相关实验研究验证, 进一步建立分子-靶标-疾病网络、分子-通路-疾病网络等预测葛根可能的新的临床适应症。

[参考文献]

[1] 段爱霞, 陈晶, 刘宏德, 等. 分子对接方法的应用与发展 [J]. 分析科学学报, 2009, 25(4): 473-477.

[2] Zhang J L, Guo Y H, Gao C H. Design, synthesis and molecular docking of a novel small-molecule inhibitor of Caspase-3 [J]. 高等学校化学研究: 英文版, 2010, 26(2): 256-258.

[3] Bhattarai M D. Three patterns of rising type 2 diabetes prevalence in the world; need to widen the concept of prevention in individuals into control in the community [J]. JNMA J Nepal Med Assoc, 2009, 48(174): 173-179.

[4] Absetz P, Oldenburg B, Hankonen N, et al. Type 2 diabetes prevention in the real world; three-year results of the GOAL lifestyle implementation trial [J]. Diabetes Care, 2009, 32(8): 1418-1420.

[5] King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group [J]. Diabetes Care, 1993, 16(1): 157-177.

[6] 郭珍, 邹建华. 葛根的化学成分 [J]. 国外医学中医中药分册, 1993, 15(2): 19.

[7] 蔡春沉, 徐燕颖, 王洪玺, 等. 葛根多糖对 2 型糖尿病大鼠的治疗作用及机制研究 [J]. 天津中医药, 2014, 31(2): 94-97.

[8] Hu H, Li X. Networking pathways unveils association

- between obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus [J]. *Pac Symp Biocomput*, 2008;255-266.
- [9] Rutter G A, Da Silva Xavier G, Leclerc I. Roles of 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) in mammalian glucose homeostasis [J]. *Biochem J*, 2003, 375 (Pt1):1-16.
- [10] O'boyle N M, Banck M, James C A, et al. Open babel: an open chemical toolbox [J]. *J Cheminform*, 2011, 3: 33.
- [11] 宋静林, 相玉红, 赵玲玲, 等. 药物 SAHA 的潜在靶标预测及分子对接研究 [J]. *计算机与应用化学*, 2013, 30(1):97-101.
- [12] Sun J Y, Cai S X, Yan N, et al. Docking and 3D-QSAR studies of influenza neuraminidase inhibitors using three dimensional holographic vector of atomic interaction field analysis [J]. *Europ J Med Chem*, 2014, 5(3):1008-1014.
- [13] Smoot M E, Ono K, Ruscheinski J, et al. Cytoscape 2.8: new features for data integration and network visualization [J]. *Bioinformatics*, 2011, 27 (3):431.
- [14] 魏金婷, 刘文奇. 植物药活性成分 β -谷甾醇研究概况 [J]. *莆田学院学报*, 2007, 14(2):38-40, 46.
- [15] 孙青, 梁晓春. 中药改善胰岛素抵抗的研究进展 [J]. *中国临床医生*, 2012, 40(10):37-40.
- [16] 李文平, 石京山, 陈修平, 等. 葛根素对糖尿病及其并发症的治疗作用和机制研究进展 [J]. *山东医药*, 2015, 55(15):90-92.
- [17] 李朋收, 刘洋洋, 范冰舵, 等. 鹰嘴豆化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(11):235-238.
- [18] 王小康, 刘清霞, 叶开和, 等. 3'-羟基葛根素对脂肪细胞 3T3-L1 胰岛素抵抗的影响及其机制研究 [J]. *中草药*, 2014, 45(16):2352-2357.
- [19] 林娟娜. 3'-甲氧基葛根素对 H_2O_2 氧化损伤 INS1 胰岛 β 细胞的保护作用及其作用机制 [D]. 广州:暨南大学, 2014.
- [20] 单俊杰, 张敏, 武春密, 等. 抗糖尿病及并发症黄酮类化合物的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(12):998-1006.
- [21] 刘志霞, 韩淑英, 李继安, 等. 人肝癌细胞胰岛素抵抗模型建立及有效中药成分的筛选 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(28):5241-5244.
- [21] 雷红伟, 董慧, 徐丽君, 等. 染料木苷对 FFAs 诱导的 HepG2 细胞胰岛素抵抗的影响 [J]. *中西医结合研究*, 2010, 2(4):178-181.
- [22] Zimmermann G R, Lehar J, Keith C T. Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts [J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(1/2):34-42.

[责任编辑 邹晓翠]