

· 网络药理学 ·

基于系统药理学探索莪术有效成分的药理作用机制

赖艳妮, 严一文, 徐培平*
(广州中医药大学, 广州 510405)

[摘要] 目的:通过一系列系统药理学方法初步探讨了莪术有效成分的药理作用机制。方法:利用中药系统药理学分析平台(TCMSP)数据库获取莪术中有效成分;从 PharmMapper Server 中获得莪术有效成分的靶蛋白;UniProt 数据库中获取靶标的基因名称并于 CTD 数据库中获取基因相对应的疾病;运用网络可视化软件,构建莪术有效成分-靶点-疾病相互作用网络;借助 DAVID 工具进行莪术有效成分蛋白质群的基因本位论(GO)分析和靶蛋白作用通路的富集分析。结果:文本挖掘结果表明莪术主要相关疾病有肿瘤性疾病、神经系统疾病和代谢性疾病;GO 分析结果表明莪术主要通过类固醇激素介导的信号通路、从 RNA 聚合酶 II 启动子的转录起始、凋亡过程的负调控、肽基络氨酸磷酸化、蛋白质自磷酸化、视黄酸受体信号通路、从 RNA 聚合酶 II 启动子的转录的正调节等作用发挥生物学功能;信号通路富集结果表明莪术主要作用蛋白与癌症途径,PPAR 信号通路,癌症中的蛋白多糖,非小细胞癌,PI3K-Akt 信号通路等信号通路有关。结论:莪术可能主要通过调控癌症途径,PPAR,PI3K-Akt 信号通路等多途径发挥其药理作用。综合运用系统药理学的方法可以实现快速而全面地分析药物的药理作用。

[关键词] 系统药理学; 莪术; 药理作用; 基因本位论; 通路富集

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)14-0177-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017140177

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170427.1042.020.html>

[网络出版时间] 2017-04-27 10:42

Pharmacological Mechanism of Curcumae Rhizoma Based on System Pharmacology

LAI Yan-ni, YAN Yi-wen, XU Pei-ping*
(Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the pharmacological mechanism of Curcumae Rhizoma through a series of system pharmacology methods. **Method:** Active ingredients of Curcumae Rhizoma were obtained through traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP) database. The target proteins of Curcumae Rhizoma were obtained by PharmMapper Server, the gene name of the targets were obtained by UniProt database, and the main diseases related to Curcumae Rhizoma were obtained by the database of CTD. Then, the target proteins interaction network of Curcumae Rhizoma was built using software Cytoscape. Next, gene ontology (GO) analysis on protein groups and enrichment analysis on action pathways were performed by DAVID tool. **Result:** Text mining results showed that relevant diseases of Curcumae Rhizoma included neoplastic diseases, neurological diseases and metabolic diseases. GO analysis indicated that Curcumae Rhizoma played a biological role mainly through steroid hormone-mediated signaling pathways, RNA polymerase II promoter transcription, negative regulation of process, peptidyl tyrosine phosphorylation, protein autophosphorylation, retinoic acid receptor signaling pathways and positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter. The signaling pathway enrichment results showed that main action proteins of Curcumae Rhizoma were related to the pathways of cancer, PPAR signal pathway, proteoglycan in cancer, non-small cell carcinoma and PI3K-Akt signaling pathway. **Conclusion:**

[收稿日期] 20170223(002)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81470186);广东省自然科学基金团队项目(S2012030006598)

[第一作者] 赖艳妮,在读硕士,从事病毒性疾病的中医药防治工作,Tel:13631310075,E-mail:865173910@qq.com

[通讯作者] *徐培平,博士,副研究员,从事病毒性疾病的中医药防治工作,Tel:13202533826,E-mail:xupeiping@gzucm.edu.cn

Curcuma Rhizoma may exert its biological functions primarily by regulating multiple pathways, such as cancer pathway, PPAR α signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway. The pharmacological action of a drug can be rapidly and comprehensively analyzed through system pharmacology.

[Key words] system pharmacology; Curcuma Rhizoma; pharmacological action; gene ontology; pathway enrichment

莪术是姜科植物蓬莪术 *Curcuma phaeocaulis*, 广西莪术 *C. kwangsiensis* 或者温郁金 *C. wenyujin* 的干燥根茎, 其性辛、苦、温, 归肝、脾经, 具有行气破血、消积止痛之功效。临床上多用于抗肿瘤、抗炎等方面, 现代研究表明, 莪术具有抗肿瘤^[1-2]、抗炎^[3]、抗病毒^[4]、抗菌^[5]、增强机体免疫力^[6]等作用。虽研究表明莪术具有较多的药理作用, 但因中药具有多组分、多靶点及其组分间协同作用的特性, 因此从单一的角度并不能全面地阐释莪术的药理作用, 而随着系统药理学的提出与发展, 越来越多的中药方剂中繁复的药理作用得到了较为系统的阐释^[7]。系统药理学是从系统水平研究药物与机体相互作用及其规律和作用机制的一门新兴学科。即从分子、网络、细胞, 到组织、器官等不同水平上研究药物治疗疾病时引起机体功能变化机制, 建立药物对于机体的作用从微观(分子、生化网络水平)到宏观(组织、器官、整体水平)的各个水平间相互关联的学问^[8], 为药物复杂作用的研究提供了新的思路和视角。因此, 本研究借助于系统药理学的方法, 对莪术的有效成分进行剖析, 以期更全面地探讨莪术的药理作用机制, 为进一步了解莪术的药理作用机制提供方法依据。

1 方法

1.1 莪术有效成分的筛选 从 Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database (TCMSP, <http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>) 数据库中 获得莪术目前已知的 81 种化学成分, 并通过口服生物利用度和类药性分析筛选出具有良好的口服生物利用度 (OB \geq 30%) 和类药性 (DL \geq 0.10) 的化合物 20 个, 如表 1。TCMSP 中药系统药理学数据库和分析平台^[9], 收集了来自 499 味草药(《中药药典》2015 年版一部) 以及每味草药的化合物成分(包括 13 144 个分子及 29 384 个化合物), 针对每个化合物提供了较全面的人体吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 性质评价数据, 是世界上最大的非商业中药分子数据库之一, 已被 SCI 刊物引用 26 次, 固定用户有 1 800 多人。该软件将药效学、药动学以及网络、组学以及系统分析综合起来, 形成一个统一的

完整的、可供开展中药药理学、药效学的预测和验证研究的系统模型。从而为从系统水平研究和分析中药和机体的相互作用, 以及新药开发、靶点发现、新的治疗策略等提供新的研究方法。

1.2 候选药物作用靶点查询 从 PharmMapper Server (<http://59.78.96.61/pharmmapper/index.php>) 中获取候选药物的潜在靶标候选物。选择 PharmMapper Server 中 Fit Score \geq 3.0 分的靶点。PharmMapper 服务器是一个免费访问的网络服务器, 使用药效团映射的方法来识别给定的探针小分子(药物, 天然产物或其他新发现的具有未识别的结合靶标的化合物)的潜在靶标候选物。该服务器的药效团数据库从 Target Bank, Drug Bank, Binding DB 和 PDTD 的所有目标中提取, 存储了超过 7 000 基于受体的药效团模型(涵盖 1 627 药物靶标信息, 其中 459 是人类蛋白质靶标)。并从 UniProt (<http://www.uniprot.org/>) 数据库获得靶蛋白的相关信息。UniProt 是一个集中收录蛋白质资源并能与其他资源相互联系的数据库, 也是目前为止收录蛋白质序列目录最广泛、功能注释最全面的一个数据库。

1.3 候选药物对应疾病查询 候选药物相关疾病通过应用 Comparative Toxicogenomics Database (CTD, <http://ctdbase.org/>) 数据库获得。CTD 是一个开源的数据库, 它提供了集中、综合的各种不同类型分子以及来自各种生物体的毒理学数据, 整合了关于化学-基因/蛋白质相互作用, 化学-疾病和基因-疾病关系的相关信息。

1.4 药物-靶点-疾病相互作用网络的构建 获得候选药物、相关靶点及疾病等信息后, 将这些信息构建莪术候选药物-靶点-疾病相互作用网络, 并使用 Cytoscape3.3.0 (<http://www.cytoscape.org>) 软件进行可视化^[10]。网络构建过程中使用力导向算法, 使各个节点合理安排, 产生清晰的视觉效果。力导向算法是一种仿真物理力学的算法, 使整个过程维护网络的合力最小。计算中每个节点受到两种力——来自和该节点相连的节点的引力, 以及来自其他节点的斥力。引力使相连的节点距离减小, 使此节点

表 1 莪术中具有良好口服生物利用度和类药性的化合物

Table 1 Results of compounds with good oral bioavailability and drug-like of Curcumae Rhizoma

No.	化合物名称	CAS	OB/%	DL	度	中间性
1	hederagenin	465-99-6	36.91	0.75	33	0.004
2	wenjine	120727-00-6	47.93	0.27	38	0.010
3	bisdemethoxycurcumin	24939-16-0	77.38	0.26	99	0.250
4	(1 <i>S</i> ,10 <i>S</i>),(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-germacrone-1(10),4-diepoide	N/A	30.48	0.18	54	0.030
5	gweicurculactone	123914-43-2	42.92	0.14	48	0.020
6	(-)-epoxycaryophyllene	1139-30-6	35.94	0.13	15	0.003
7	isocurcumenol	24063-71-6	97.67	0.13	8	0.002
8	5-beta-guaiaia-7(11),9-dien-8-alpha-ol,5,8-epoxy-	19431-84-6	87.82	0.13	88	0.160
9	curcumol	4871-97-0	103.55	0.13	29	0.004
10	(1 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)-epoxy-1,10-dihydrocurdione	N/A	36.73	0.12	8	0.002
11	(3 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,8 <i>aR</i>)-3,8a-dihydroxy-5-isopropylidene-3,8-dimethyl-1,2,3a,4-tetrahydroazulen-6-one	116425-35-5	38.70	0.12	43	0.020
12	(1 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-4-isopropylidene-1-methyl-7-(3-oxobutyl)norcaran-3-one	100347-96-4	34.17	0.11	41	0.010
13	(5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-isopropenyl-3,6-dimethyl-6-vinyl-5,7-dihydrobenzofuran-4-one	78964-39-3	57.05	0.11	13	0.001
14	calarene	17334-55-3	51.55	0.11	75	0.140
15	(+)-aromadendrene	489-39-4	55.74	0.1	9	0.010
16	(5 <i>E</i> ,9 <i>Z</i>)-3,6,10-trimethyl-4,7,8,11-tetrahydrocyclodeca[b]furan	19912-61-9	43.17	0.1	41	0.030
17	furanodiene	19912-61-9	45.11	0.1	41	0.030
18	hepanal	489-40-7	53.83	0.1	84	0.150
19	isolekene	95910-36-4	49.01	0.1	46	0.030
20	(1 <i>S</i> ,3 <i>E</i> ,7 <i>E</i> ,11 <i>S</i>)-1,5,5,8-tetramethyl-12-oxabicyclo[9.1.0]dodeca-3,7-diene	19888-34-7	34.37	0.1	71	0.230

不会和相连的节点太远;斥力则使节点距离增大,使节点不至于过于密集。当整个网络斥力和引力的合力达到最小时,网络即达到了稳定状态。

1.5 基因本体论的分析 基因本体论 (gene ontology, GO) 是一个在生物学领域中广泛用于基因功能分类的系统^[11],用于描述基因产物的功能。它主要包括 3 个分支:细胞组件、分子功能和生物过程。使用 Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery 工具 (DAVID; <https://david.ncicrf.gov/>) 进行 GO 富集分析,统计学超几何分布定量 (P) 评估存在于各 GO 注释中的蛋白质群^[12],以 P 反应蛋白质群生物学功能的显著性。DAVID 生物信息学资源的所有工具旨在提供来自基因组研究的大量基因列表的功能解释。对于任何上传的基因列表,DAVID 资源不仅提供了典型的基因-术语富集分析,而且提供了允许用户浓缩大量基因列表为基因功能组,在基因/蛋白质标识符间转换,可视化多基因到多术语的关系,聚类冗余和异质性术语为群组,搜索感兴趣和相关的基因或术语,在生物通路上动态地查看来自它们列表的基因等的新工具和功能。此工具采用独特的“no-cutout ff”策略,其从微阵列试验中选择所有基因,而不选择重要的基因

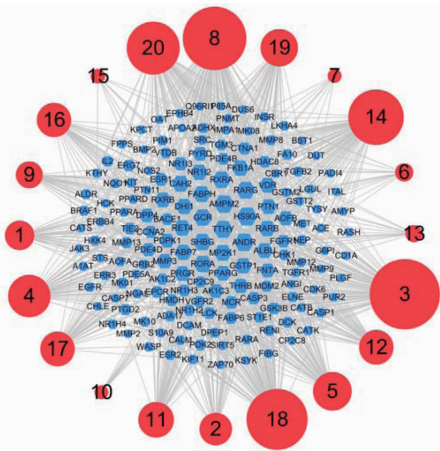
(例如选择具有 $P \geq 0.05$ 和倍数变化的基因)。输入列表中的基因关联到生物学注释上,进而从统计的层面,在数千个关联的注释中,找出最显著富集的生物学注释。采用模糊聚类的算法,基于注释共同出现的程度做聚类,对被注释上的 Terms 做聚类,即 Terms 被分成多组,并将给出聚类的分值。分值越高,代表该组内的基因在基因列表中越重要。

1.6 KEGG 通路富集作用 应用 DAVID 工具对所有蛋白/基因进行 KEGG 通路富集分析,得到主要作用通路。此工具算法同 GO 分析算法。

2 结果

2.1 药物-靶点相互作用网络药理学分析 分析网络的拓扑结构性质能为理解药物-靶点相互作用机制提供重要信息。本研究所建的 20 个候选化合物及其潜在靶点的药物-靶点相互作用网络如图 1 所示。该网络包含 213 个节点(20 个化合物和 156 个潜在靶点)和 30 800 条边。其中,圆形节点代表化合物,六边形节点代表潜在靶点,边代表相互作用关系。节点的大小由节点度决定,大小从小到大反映了节点度的值从小到大,节点度越高说明该蛋白(药物)重要性越大。网络的集中化 (Centroid) 和异质性 (Heterogeneity) 参数分别为 0.515 和 1.588,说

明了网络中某些节点比其他节点更为集中,即药物-靶点相互作用网络偏向某些化合物和蛋白质。



红色圆形为药物;蓝色六边形为靶点(图 2,3 同)

图 1 莪术药物-靶点相互作用网络

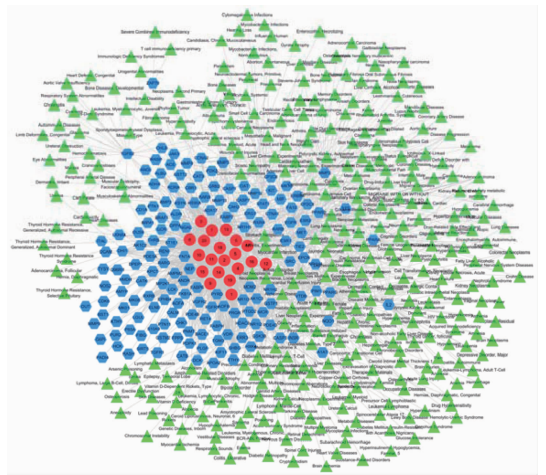
Fig. 1 Drug-target interaction network of Curcumae Rhizoma

表 1 列出了候选化合物的 Degree 和 Betweenness,观察节点的 Degree 可以发现,参与高度连接的分子或蛋白质在莪术作用机制中起到关键作用。从表 1 可见,作用靶点排在前 5 位的分子分别为第 3 号 (hederagenin), 8 号 [(1*S*, 6*R*, 7*R*)-4-isopropylidene-1-methyl-7-(3-oxobutyl) norcaran-3-one], 18 号 (calarene), 14 号 (wenjine), 20 号 (bisdemethoxycurcumin) 分子,对应的作用靶点分别为 99,88,84,75 和 71 个。此外,在网络中处于枢纽位置的中心蛋白质靶点分别有 heat shock protein HSP 90-alpha (HS90A), androgen receptor (ANDR), methionine aminopeptidase 2 (AMPM2), tetinoic acid receptor gamma (RARG), transthyretin (TTHY), retinoic acid receptor RXR-alpha (RXRA), glucocorticoid receptor (GCR), sex hormone-binding globulin (SHBG), nuclear receptor ROR-alpha (RORA), dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1 (MP2K1), fatty acid-binding protein, heart (FABPH) 及 carbonic anhydrase 2 (CAH2) 等。它们具有最多的相互作用配体数目 19 个。

在 156 个靶点中有 119 个靶点至少与 2 个药物连接,即大多数蛋白质都与其他蛋白有共同的配体。此外,每个候选化合物的靶点多达 20 多个,这些都充分表明了中药的多成分、多靶点特征。

2.2 莪术有效成分对应疾病 基于化合物作用于不同疾病相关蛋白可能治愈许多疾病的原理,作者构建了药物-靶点-疾病网络,见图 2。莪术有效成分关联 344 种疾病,其中关联最密切的,即 Degree 排

名在前 15 位的分别是乳腺肿瘤 (Breast Neoplasms),前列腺肿瘤 (Prostatic Neoplasms),癌、肝细胞 (Carcinoma, Hepatocellular),肥胖 (Obesity),肝硬化、实验 (Liver Cirrhosis, Experimental),胃肿瘤 (Stomach Neoplasms),药物诱导的肝损伤 (Drug-Induced Liver Injury),糖尿病、实验 (Diabetes Mellitus, Experimental),腺癌 (Adenocarcinoma),癌 (Carcinoma),一般膀胱肿瘤 (Uninary Bladder Neoplasms),肝脏肿瘤 (Liver Neoplasms),阿尔兹海默症 (Alzheimer Disease),恶性间皮瘤 (Mesothelioma, Malignant)。有趣的是,作者从网络图分析发现莪术与肿瘤、神经系统疾病及代谢疾病关系最为密切。而这正与中国传统药用将莪术归为行气破血,消积止痛之类,临床用于抗肿瘤相吻合。



绿色三角形为目标疾病(图 3~5 同)

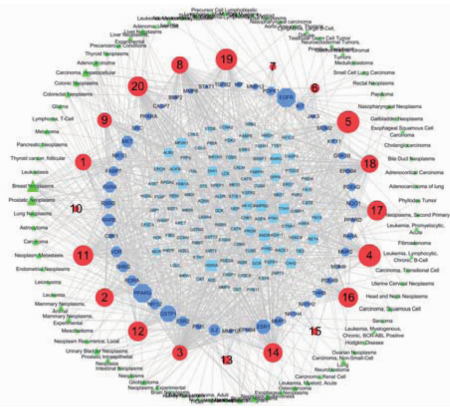
图 2 药物-靶点-疾病相互作用网络

Fig. 2 Drug-target-disease interaction network of Curcumae Rhizoma

2.3 药物-靶点-疾病相互作用网络药理学分析

2.3.1 肿瘤疾病 传统上,莪术被用于治疗各种肿瘤性疾病。研究发现有 47 个潜在靶点与肿瘤性疾病有关。其中,与肿瘤性疾病最相关的 (Degree 均高于 70) 成分分别为第 3 号 (hederagenin), 8 号 [(1*S*, 6*R*, 7*R*)-4-isopropylidene-1-methyl-7-(3-oxobutyl) norcaran-3-one], 18 号 (calarene), 14 号 (wenjine), 20 号 (bisdemethoxycurcumin) 小分子,而关系最密切的 (Degree 排在前 5 位的靶点分别为 PPARG (38 个), EGFR (38 个), GSTP1 (31 个), ESR1 (27 个) 和 RARB (21 个)。见图 3。

2.3.2 神经系统疾病 研究发现有 18 个潜在靶点与神经系统疾病有关。其中,与神经系统疾病最相关的 (Degree 均高于 70) 成分分别为第 3 号



蓝色八边形为目标靶点;浅蓝色正方形为其他靶点(图 4,5 同)

图 3 药物-靶点-肿瘤疾病相互作用网络

Fig. 3 Drug-target-tumor disease interaction network of Curcuma Rhizoma

(hederagenin), 8 号 [(1S, 6R, 7R)-4-isopropylidene-1-methyl-7-(3-oxobutyl) norcaran-3-one], 18 号 (calarene), 14 号 (wenjine), 20 号 (bisdemethoxycurcumin) 小分子, 而关系最密切的 (Degree) 排在前 5 位的靶点分别为 GSTP1 (15 个), PPARG (15 个), MMP3 (14 个), VDR (14 个) 和 CASP3 (12 个)。见图 4。

个), SHBG (18 个), NR1R2 (17 个), THRB (16 个) 和 VDR (15 个)。见图 5。

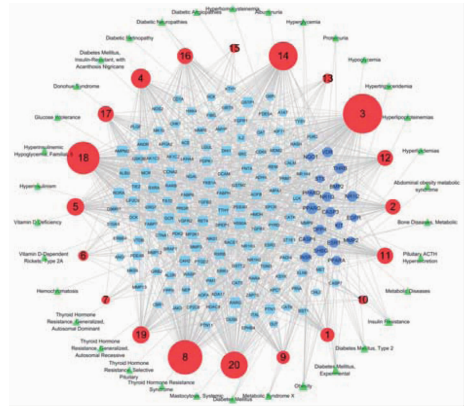


图 5 药物-靶点-代谢性疾病相互作用网络

Fig. 5 Drug-target-metabolic disease interaction network of Curcuma Rhizoma

2.4 GO 分析 GO 分析结果显示, 其网络主要涉及类固醇激素介导的信号通路、从 RNA 聚合酶 II 启动子的转录起始、凋亡过程的负调控、肽基络氨酸磷酸化、蛋白质自磷酸化、视黄酸受体信号通路、从 RNA 聚合酶 II 启动子的转录的正调节等生物学功能, 见表 2。

表 2 莪术潜在靶点 GO 分析

Table 2 Gene ontology of potential targets of Curcuma Rhizoma

GOID	生物功能	P
43401	类固醇激素介导的信号通路	5.64×10^{-25}
06367	从 RNA 聚合酶 II 启动子的转录起始	3.54×10^{-19}
43066	凋亡过程的负调控	2.90×10^{-11}
18108	肽基络氨酸磷酸化	2.47×10^{-9}
46777	蛋白质自磷酸化	7.66×10^{-9}

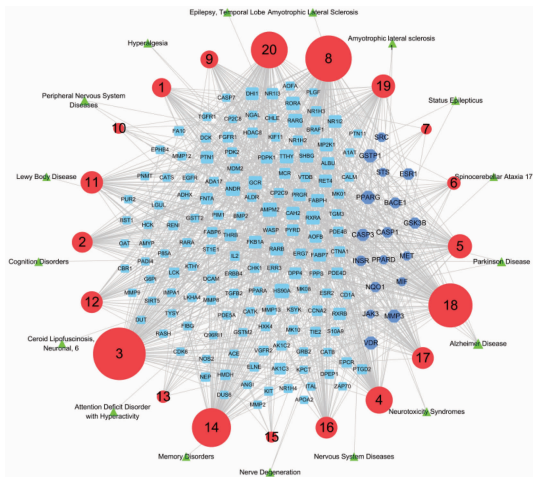


图 4 药物-靶点-神经系统疾病相互作用网络

Fig. 4 Drug-target-nervous system disease interaction network of Curcuma Rhizoma

2.3.3 代谢性疾病 有 19 个潜在靶点与代谢性疾病有关。其中, 其中, 与代谢性疾病最相关的 (Degree 均高于 70) 成分分别为第 3 号 (hederagenin), 8 号 ((1S, 6R, 7R)-4-isopropylidene-1-methyl-7-(3-oxobutyl) norcaran-3-one), 18 号 (calarene), 14 号 (wenjine), 20 号 (bisdemethoxycurcumin) 小分子, 而关系最密切的 (Degree) 排在前 5 位的靶点分别为 PPARG (20

2.5 通路富集分析 通路富集结果显示, 莪术靶蛋白主要与癌症途径, PPAR 信号通路、癌症中的蛋白多糖, 非小细胞癌, PI3K-Akt 信号通路等通路功能有关, 见表 3。这也从侧面说明了莪术可能通过癌症途径, PPAR 信号通路, PI3K-Akt 信号通路等通路发挥抑制肿瘤的作用, 与现代药理研究是相互验证的, 如徐立春等^[13]探讨了不同浓度的莪术醇对胃癌 SGC-7901 细胞的部分蛋白信号的影响, 结果显示莪术醇能显著抑制 SGC-7901 细胞的增殖, 抑制作用与浓度呈正相关, 莪术醇还可以降低胃癌细胞磷酸化 Akt/Bad 信号转导通路, 但非磷酸化的 Akt 未见明显变化, 提示其抗肿瘤活性可能与下调 PI3K/Akt 信号转导通路蛋白表达相关。

表 3 莪术靶蛋白通路富集分析

Table 3 Pathway enrichment of target protein of Curcumaе Rhizoma

通路名称	P
癌症途径	2.77×10^{-9}
PPAR 信号通路	1.19×10^{-8}
癌症中的蛋白多糖	3.69×10^{-7}
非小细胞癌	1.47×10^{-5}
PI3K-Akt 信号通路	9.88×10^{-5}

注:来源均为 KEGG_PATHWAY。

3 讨论

系统药理学作为一门从系统水平研究药物与机体相互作用及其规律和作用机制的一门新兴学科,能够从系统生物学角度,在理解“疾病-靶点-药物”相互作用网络的基础上,通过计算、分析、建模方法,来观察药物对药理网络的干预与影响,进而为新药的研发提供良好的基础^[14]。中药具有多组分、多靶点、协同作用体系的特点,因此运用系统药理学对中药活性成分鉴定与筛选,活性成分靶标确认和药理学分子机制研究更切合中药的实际情况。

莪术因其主要有效成分莪术油及姜黄素类成分具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒等广泛的药理活性,近年来逐渐引起了医药界的重视。因此,莪术的药理活性、作用机制及其临床作用的研究是一个值得深入探讨的问题。本研究通过文本挖掘和系统药理学处理方法,总结、分析、归纳得到与莪术相关的疾病以肿瘤性疾病、神经系统疾病及代谢性疾病为主,这与在临床运用中多数医家以其行气破血、消积止痛之功用而消散肿瘤,并配合扶正补益之药而用于防止肿瘤复发转移是相吻合的。同时,与现代药理相关研究莪术的相关成分具有明确的抗癌作用,且对 PI3K/Akt, MAPK, VEGF, JAK-STAT 等多条肿瘤关键信号通路具有调节作用^[15]、莪术对局灶性脑缺血模型大鼠具有一定的神经保护作用^[16]等药理作用是相一致的。通过对现有数据库的数据进行挖掘、整理和分析后可得出与临床实践及药理研究相似的结论,结果较为详实、可靠;同时通过系统药理学技术不仅可以快速地整合和分析需要研究领域的研究进展,而且还可以进一步发现新的研究方向。

中药是一个多成分的复杂体系,而系统药理学的提出与应用从整体水平和分子水平为研究中药提供了可行的理论和方法,不仅有助于中药新药的研发,并且对中医药理论的发展和中西医药的融合促进具有重要的意义。

[参考文献]

[1] 盛辉,苑春莉,王医术. 莪术油对肺癌 SPC2A4 细胞株的体外抑制作用[J]. 江西中医学院学报, 2006, 18(5):51-52.

[2] 梁朝晖,张维彬,胡少为. 莪术油对小鼠原位移植 HepA 肝癌细胞影响的研究[J]. 陕西中医, 2009, 30(1):107-109.

[3] 谈超,金涌,夏泉. 莪术二酮抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2009, 8(3):168-170.

[4] 黄亚东,李燕梅,项琪,等. 复方莪术油溶液抗 H5N1 亚型禽流感病毒的作用研究[J]. 中国医科大学学报, 2009, 40(2):166-172.

[5] 李勇,林爱花. 莪术油的最新研究进展[J]. 中国实用医药, 2012, 7(5):243-244.

[6] 高鹏,徐立春,陈平等. 莪术醇生物构建自体瘤苗治疗晚期胃癌患者近期疗效研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2008, 28(1):54-58.

[7] 张文娟,王永华. 系统药理学原理、方法及在中医药中的应用[J]. 世界中医药, 2015, 10(2):280-286.

[8] 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.

[9] RU J L, LI P, WANG J, et al. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminformatics, 2014, 6(1):13-17.

[10] 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):2498-2503.

[11] Martucci D, Masseroli M, Pinciroli F. Gene ontology application to genomic functional annotation, statistical analysis and knowledge mining [J]. Stud Health Technol Inform, 2004, 102(5):108-113.

[12] Maere S, Heymans K, Kuiper M. BiNGO: a cytoscapeplugin to assess overrepresentation of gene ontology categories in biological networks [J]. Bioinformatics, 2005, 21(16):3448-3453.

[13] 徐立春,王耀霞,陈海燕. 莪术醇对 SGC-7901 细胞 Akt、P-Akt 及 BAD 表达水平影响的初步研究[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(12):44-47.

[14] HUANG C, ZHENG C, LI Y, et al. Systems pharmacology in drug discovery and therapeutic insight for herbal medicines[J]. Brief Bioinform, 2014, 15(5):710-717.

[15] 李宝石,夏宁俊,朱超林. 中药莪术对肿瘤相关信号通路影响研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(2):188-190.

[16] 黄瑀莘,王柳萍,吴桂甫,等. 莪术对局灶性脑缺血模型大鼠的神经保护作用[J]. 广西医科大学学报, 2015, 32(6):883-887.

[责任编辑 邹晓翠]