

基于最大相似度算法的补阳中药归肾经的量化探讨

姜希伟, 邹家丽, 项荣武, 于净, 高翔, 梁建坤*

(沈阳药科大学 医疗器械学院 药学院, 辽宁省医药大数据与人工智能工程技术研究中心, 沈阳 110016)

[摘要] **目的:** 从靶点组织表达角度构建补阳中药归肾经的判别标准, 为中药归经的量化研究提供新思路、新方法。 **方法:** 选取 9 味补阳中药作为训练集, 2 味补阳中药作为验证集, 通过 TCMSP2.3, PubChem, Uniprot 等数据库搜集药材化学成分及其作用靶点, 采用最大相似度算法获得补阳中药核心靶蛋白; 利用 THPA 数据库获得靶蛋白相关组织表达及表达丰度数据; 通过训练集数据构建经验回归方程, 挖掘药材作用受体的组织分布规律, 建立补阳中药归肾经的判别标准模型; 通过验证集数据对模型进行检验。 **结果:** 构建药材-活性成分-作用蛋白受体-组织表达数据全集库, 筛选补阳中药核心靶蛋白 39 个, 训练集药材的组织分布规律具有高度一致性, 没有统计学差异 ($P=0.9997$), 构建补阳中药归肾经的判别标准模型。经验集数据检验, 模型的准确率 100%。 **结论:** 本研究探索补阳中药归肾经的判别标准新方法, 并建立有效的判别标准模型, 验证了新方法的可靠性。为中药归经的现代化研究提供了理论基础, 对于中医药学的快速发展有着重要意义。

[关键词] 肾经; 补阳中药; 最大相似度算法; 蛋白受体; 组织表达

[中图分类号] R2-0; R22; R285.5; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)18-0174-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191804

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190603.1859.008.html>

[网络出版时间] 2019-06-05 10:19

Quantitative Study of Yang-tonifying Herbs Distributing to Kidney Meridian by Using Maximum Similarity Algorithm

JIANG Xi-wei, ZOU Jia-li, XIANG Rong-wu, YU Jing, GAO Xiang, LIANG Jian-kun*

(School of Medical Equipment, School of Pharmaceutical Sciences,
Liaoning Medical Big Data and Artificial Intelligence Engineering Technology Research Center,
Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

[Abstract] **Objective:** To set a criterion for determining whether herbs distribute to kidney meridian from the perspective of tissue expression of protein receptors, so as to provide new ideas and a new method for the quantitative study of meridian tropism. **Method:** The 9 Yang-tonifying herbs were selected as the training set, and 2 Yang-tonifying herbs were used as the verification set. The TCMSP2.3, PubChem, Uniprot and other database were used to collect the active compounds and targets of traditional Chinese medicine (TCM). The core target proteins of Yang-tonifying herbs were obtained by using the Maximum Similarity Algorithm for TCM in the training set. The THPA database was used to collect expressions of tissues and target proteins. The empirical regression equation was constructed to explore the tissue distribution of the receptors in the training set, and the criterion for determining whether herbs distribute to kidney meridian was established. The criteria model was tested through validation set data. **Result:** The herb-active ingredient-protein receptor-tissue expression data library was

[收稿日期] 20190225(004)

[基金项目] 辽宁省自然科学基金项目(20170540850); 辽宁省高等学校基本科研项目(自然科学类)(2017LFW02); 辽宁省自然科学基金项目(20180550345)

[第一作者] 姜希伟, 硕士, 讲师, 从事药理学信息学研究工作, E-mail: jiangxiwei810616@163.com

[通信作者] * 梁建坤, 硕士, 副教授, 从事药理学信息学研究工作, Tel: 024-43520369, E-mail: teacherlj@163.com

constructed. A total of 39 core target proteins of Yang-tonifying herbs were acquired. The equations in the training set were highly consistent, with no statistical difference ($P = 0.9997$). The data of the combined training set was finally fitted to a judgment equation. The model was successfully tested with herbs in the validation set. The accuracy of the model was 100%. **Conclusion:** This study explored a new method for judging whether TCM distributes to kidney meridian, established an effective criterion model and verified the reliability of the new method. It provides a theoretical basis for the modernization of meridian tropism of traditional Chinese medicine, and is of great significance for the rapid development of traditional Chinese medicine.

[**Key words**] kidney meridian; Yang-tonifying herbs; maximum similarity algorithm; protein receptor; tissue expression

中药归经学说是中医药特色理论的核心组成部分,是历代医家对中药作用特性认识,是中医临床应用和基础理论结合所形成的结晶,是解释中药作用机制和指导临床用药的重要依据。一般认为,中药归经指中药作用归属、趋向于某脏腑、经络或特异部位的定位、定向理论,但即使同一味药物的归经,不同的医家也可能存在不同的认识,目前其出处多遵循经典或参考临床,尚无统一的标准。虽有不少学者对归经的含义、源流、理论依据、归经的意义、分类及发展等问题进行了探讨,也总结了不少药物的归经,但研究不够系统,缺乏整体发展、专题深化以及系统探讨中药归经的结构和规律,创新的理论体系及归经的类别标准都尚未形成^[1]。因此,传统的中药归经体系亟需进一步完善和拓展,尤其需要开拓新思路、应用新方法、采用新手段,进一步诠释中药归经的科学内涵。

补阳中药以补助阳气为主要作用,常用于治疗阳虚证。阳虚证常表现为肾脏、脾脏、心脏之阳气不足。而肾阳为五脏阳之根本,肾阳旺,则全身之阳皆旺;肾阳衰,则全身之阳皆衰;肾阳亡,则全身之阳皆灭^[2]。依据中药归经分类,可以发现大多数补阳中药归肾经,说明此类药物与归肾经之间可能存在某种联系。因此,本文从常用的补阳中药入手,运用基于最大相似度算法从活性成分-蛋白受体-组织表达角度探索补阳中药归肾经的分类内涵,并构建补阳中药归肾经的判别标准,为解释中药归经理论提供新的方法和思路。

1 方法

1.1 补阳中药的选择 《中药学》^[3]中记载了 25 味典型补阳中药,以药材归经分类属性不超过 3 个且临床常用为筛选依据,从中选择 11 味植物药作为研究对象,其中淫羊藿、杜仲、肉苁蓉、菟丝子、冬虫夏草、韭菜子、仙茅、续断以及葫芦巴作为训练集,巴戟天和沙苑子作为验证集。

1.2 中药化学成分收集 利用 TCMSP2.3 数据库 (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmspsearch.php>) 及文献检索相结合的方法收集训练集 9 味药材含有的化学成分。为获取更全面的信息,未进行任何筛选条件限制,纳入了 TCMSP 数据库中查询到的全部化合物。

1.3 中药成分作用蛋白受体及蛋白名称的标准化 利用 PubChem 数据库 (<https://testpubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 查询化合物直接相关的生化实验数据 (BioAssay results), 获得相应的活性靶蛋白。使用 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 对蛋白名称进行标准化,并剔除非人类的靶点蛋白。

1.4 蛋白受体的组织表达数据收集 利用 THPA 数据库 (<https://www.proteinatlas.org/>) 查询靶蛋白相关组织表达及表达丰度数据。根据蛋白质在组织的表达丰度不同,定义高、中、低、无 4 类表达程度分别为 3, 2, 1, 0, 计算各组织高或中表达受体的加权求和得分以量化组织于药材的重要程度。

1.5 药材靶点最大相似度算法 数据预处理,根据药材是否含有相应靶点以 0 或 1 表示,对 p 组药材靶点数据向量化,设药材数据集为 $X = \{ |x_m | m = 1, 2, \dots, p \}$, X 中的数据样本共有 q 个靶点,分别用 T_1, T_2, \dots, T_q 来表示, i 药数据样本 $x_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{iq})$, j 药数据样本 $x_j = (x_{j1}, x_{j2}, \dots, x_{jq})$, 其中:

$$x_{iq} = \begin{cases} 0 & i \text{ 药中没有 } A_q \text{ 作用靶点} \\ 1 & i \text{ 药中存在 } A_q \text{ 作用靶点} \end{cases}$$

同理:

$$x_{jq} = \begin{cases} 0 & j \text{ 药中没有 } A_q \text{ 作用靶点} \\ 1 & j \text{ 药中存在 } A_q \text{ 作用靶点} \end{cases}$$

x_i 和 x_j 之间的最大相似度用 $S(x_i, x_j)$ 表示,其计算公式:

$$S(x_i, x_j) = \frac{\text{count}(x_{iq} = x_{jq} = 1)}{\min[\text{sum}(x_i), \text{sum}(x_j)]}$$

1.6 量化关系模型的建立及判别方法 采用

R3.4.3 软件基于最小二乘估计原理分别建立训练集药材作用靶点的组织分布与共性靶点的组织分布之间的回归经验方程,结果采用 Chow 检验法^[4]检验 9 条回归经验方程是否等价,差异有无统计学意义。最终构建补阳中药归肾经的判别标准回归模型。

2 结果与分析

2.1 药材归经分类结果 训练集 9 味药材按所属脏腑归经分类可分为 5 大类,见表 1。

表 1 药材归经分类

Table 1 Classification of traditional Chinese medicine (TCM) about meridian tropism

分类	药材
肾经、肝经	杜仲、淫羊藿、续断
肾经、肝经、脾经	仙茅、菟丝子
肾经、肺经	冬虫夏草、韭菜子
肾经、大肠经	肉苁蓉
肾经	胡芦巴

2.2 补阳中药化学成分检索结果 通过 TCMSP 数据库以及文献检索^[5-11]查找训练集药材化学成分,9 味补阳中药共获得 649 个化学成分,其中淫羊藿 146 个,杜仲 148 个,肉苁蓉 68 个,菟丝子 30 个,冬虫夏草 49 个,韭菜子 43 个,仙茅 74 个,续断 30 个,胡芦巴 61 个。剔除重复项,最终获得训练集 552 个化学成分。

2.3 成分作用蛋白受体检索结果 PubChem 数据库检索 552 个中药化学成分相关的生物活性实验,筛选已报道具有生物活性的化合物及活性靶点,数量结果见表 2。训练集药材总共 1 305 个靶点蛋白,剔除重复项,最终获得 379 个靶点蛋白。

表 2 训练集药材活性成分及靶点蛋白数量

Table 2 Number of active compounds and target proteins of TCM in training set

中药	活性成分个数	靶点数量
淫羊藿	34	225
杜仲	49	305
菟丝子	14	151
冬虫夏草	23	88
肉苁蓉	17	179
韭菜子	17	58
仙茅	14	49
续断	3	22
胡芦巴	24	228

2.4 补阳中药核心靶蛋白 基于靶点频数分析及最大相似度算法筛选补阳中药核心靶点蛋白,见图 1,表 3,利用肘点法选取频数 ≥ 6 的靶点共 51 个。药材按 5 类所属归经共有靶点 39 个,即为补阳中药核心靶蛋白,见图 2,表 4。按照靶点最大相似度算法计算 9 味药材核心靶点间的相似度,结果见图 3,相似度数值颜色从白色到红色渐变,最大值显示红色,最小值显示白色。9 味药材核心靶点间的相似度均值为 0.98,标准差为 0.05。因此,核心靶蛋白相似度高,稳定性好。

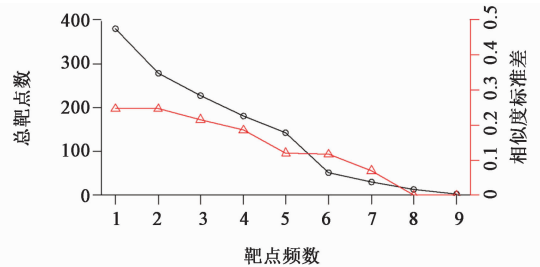


图 1 9 味药材靶点频数与靶点数及最大相似度标准差双轴

Fig. 1 Biaxial diagram of frequency of target with number of target and maximum similarity standard deviation of TCM in training set

表 3 9 味药材间最大相似度均值方差统计表

Table 3 Mean and standard deviation of maximum similarity between TCM in training set

靶点频数	靶点数	相似度均值	标准差
≥ 1	379	0.70	0.25
≥ 2	279	0.72	0.25
≥ 3	227	0.77	0.22
≥ 4	180	0.82	0.19
≥ 5	143	0.90	0.12
≥ 6	51	0.92	0.12
≥ 7	30	0.97	0.07
≥ 8	13	1.00	0.00
9	3	1.00	0.00

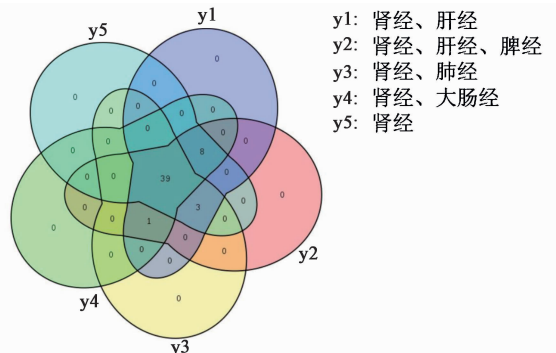


图 2 9 药归经分类靶点韦恩

Fig. 2 Venn diagram of TCM about meridian tropism in the training set

表 4 补阳中药 39 个核心靶蛋白

Table 4 39 core target proteins of Yang-tonifying herbs

基因	Uniprot 蛋白编号	蛋白英文名称	蛋白中文名称
ACHE	P22303	acetylcholinesterase	乙酰胆碱酯酶
ADORA3	P0DMS8	adenosine receptor A3	腺苷受体 A3
AHR	P35869	aryl hydrocarbon receptor	芳烃受体
ALDH1A1	P00352	retinal dehydrogenase 1	视网膜脱氢酶 1
ALOX15	P16050	arachidonate 15-lipoxygenase	花生四烯酸 15-脂氧合酶
ALOX15B	O15296	arachidonate 15-lipoxygenase B	花生四烯酸 15-脂氧合酶 B
AR	P10275	androgen receptor	雄激素受体
CYP1A2	P05177	cytochrome P450 1A2	细胞色素 P450 1A2
CYP2C19	P33261	cytochrome P450 2C19	细胞色素 P450 2C19
CYP2C9	P11712	cytochrome P450 2C9	细胞色素 P450 2C9
CYP2D6	P10635	cytochrome P450 2D6	细胞色素 P450 2D6
CYP3A4	P08684	cytochrome P450 3A4	细胞色素 P450 3A4
CYP19A1	P11511	cytochrome P450 19A1	细胞色素 P450 19A1
DNMT1	P26358	DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1	DNA (胞嘧啶-5)-甲基转移酶 1
DPP4	P27487	dipeptidyl peptidase 4	二肽基肽酶 4
ESR1	P03372	estrogen receptor	雌激素受体
ESR2	Q92731	estrogen receptor beta	雌激素受体 β
ESRRA	P11474	steroid hormone receptor ERR1	类固醇激素受体 ERR1
GFER	P55789	FAD-linked sulfhydryl oxidase ALR	FAD 连接的巯基氧化酶 ALR
GLI3	P10071	transcriptional activator GLI3	转录激活因子 GLI3
NR3C1	P04150	glucocorticoid receptor	糖皮质激素受体
GSK3B	P49841	glycogen synthase kinase-3 beta	糖原合成酶激酶-3 β
HPGD	P15428	15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase [NAD(+)]	15-羟基前列腺素脱氢酶 [NAD(+)]
HSPB1	P04792	heat shock protein beta-1	热休克蛋白 β_1
MAPT	P10636	microtubule-associated protein tau	微管相关蛋白 tau
NFE2L2	Q16236	nuclear factor erythroid 2-related factor 2	核因子红细胞 2 相关因子 2
PLK1	P53350	serine/threonine-protein kinase 1	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1
POLH	Q9Y253	DNA polymerase eta	DNA 聚合酶 eta
PPARD	Q03181	peroxisome proliferator-activated receptor delta	过氧化物酶体增殖物激活受体 δ
PPARG	P37231	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	过氧化物酶体增殖物激活受体 γ
RARA	P10276	retinoic acid receptor alpha	视黄酸受体 α
RXRA	P19793	retinoic acid receptor RXR-alpha	视黄酸受体 RXR- α
TP53	P04637	cellular tumor antigen p53	细胞肿瘤抗原 p53
XDH	P47989	xanthine dehydrogenase/oxidase	黄嘌呤脱氢酶/氧化酶
NR1I2	O75469	nuclear receptor subfamily 1 group I member 2	核受体亚家族 1 组 I 成员 2
NR1I3	Q14994	nuclear receptor subfamily 1 group I member 3	核受体亚家族 1 组 I 成员 3
POLI	Q9UNA4	DNA polymerase iota	DNA 聚合酶 iota
POLK	Q9UBT6	DNA polymerase kappa	DNA 聚合酶 kappa
TDP1	Q9NUW8	tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	酪氨酸-DNA 磷酸二酯酶 1

39个靶点	淫羊藿	续断	杜仲	冬虫夏草	韭菜子	菟丝子	仙茅	肉苁蓉	胡芦巴
淫羊藿	1.00	1.00	1.00	0.97	0.97	1.00	0.95	1.00	1.00
续断	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
杜仲	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
冬虫夏草	0.97	1.00	1.00	1.00	0.83	0.94	1.00	1.00	1.00
韭菜子	0.97	1.00	1.00	0.83	1.00	0.93	0.71	1.00	1.00
菟丝子	1.00	1.00	1.00	0.94	0.93	1.00	0.90	1.00	1.00
仙茅	0.95	1.00	1.00	1.00	0.71	0.90	1.00	1.00	1.00
肉苁蓉	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
胡芦巴	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

图 3 训练集药材 39 个关键靶点间最大相似度

Fig. 3 Maximum similarity of core target proteins between TCM in training set

表 5 训练集药材靶点与肾经关键靶点组织表达得分统计

Table 5 Tissue expression scores of all target proteins and core target proteins of TCM in training set

	冬虫夏草	杜仲	胡芦巴	韭菜子	肉苁蓉	菟丝子	仙茅	续断	淫羊藿	共性表达
生殖器	163	621	500	137	381	325	97	69	504	85
喉	116	468	363	100	287	230	68	49	367	56
小肠	118	375	301	84	232	190	71	49	309	53
大肠	110	440	364	89	267	222	67	55	364	47
肾	110	403	316	78	233	198	56	46	330	43
口	74	293	232	70	190	150	47	45	251	39
胃	79	307	245	65	186	155	42	38	246	37
膀胱	59	283	239	49	181	151	32	30	233	34
肝	52	217	161	31	121	105	33	29	161	33
脑	95	409	299	63	241	193	47	50	312	33
脾	68	370	295	54	238	202	38	41	296	33
支气管	67	253	214	56	152	130	29	31	214	33
胆	71	304	248	58	182	149	38	37	245	32
皮肤	67	283	231	59	169	139	40	35	225	32
乳头	65	252	209	56	154	126	44	34	206	31
鼻	63	246	201	51	151	118	25	30	204	29
食管	55	217	173	50	131	108	28	25	180	26
骨髓	57	228	190	47	148	117	35	24	188	24
肺	51	247	192	45	145	123	28	34	193	22
淋巴结	56	236	195	43	147	122	30	31	187	21
软组织	50	214	162	32	116	98	20	27	152	20
骨骼肌	40	138	116	32	89	66	22	16	117	19
心	41	163	119	37	91	72	20	19	124	18
平滑肌	32	104	77	29	69	52	14	19	92	15

2.5 建模基础数据集 利用 THPA 数据库查询训练集 9 味药材所有靶点以及 39 个核心靶点的组织表达得分情况,将 39 个核心靶点的组织表达加权得分定义为补阳中药归肾经共性靶点组织表达得分,见表 5。通过各药材组内数据标准化消除量纲,获得可用于数据建模的基础数据集。

2.6 可视化网络构建 通过 Cytoscape3.6.0 构建核心靶点-组织表达网络,其中包含 55 个节点,305 条边。黄色圆形节点代表组织,蓝色圆形节点代表靶点,而边则表示靶点与组织表达关系。圆形的大小与度值成正比。生殖器中表达的核心靶点最多有 21 个,其次是小肠、大肠、肾、喉、膀胱。见图 4。

2.7 量化关系模型的建立及组织表达规律相似性的判别 利用 R3.4.3 软件进行 9 味药材作用靶点的组织分布和共性靶点组织分布的量化关系分析,

表 7 验证集药材靶点与肾经关键靶点组织和器官表达得分统计

Table 7 Tissue expression scores of all target proteins and core target proteins of TCM in verification set

组织	巴戟天	沙苑子	共性表达	组织	巴戟天	沙苑子	共性表达
生殖器	272	453	85	胆	134	212	32
喉	186	336	56	皮肤	117	201	32
小肠	168	271	53	乳头	125	187	31
大肠	203	327	47	鼻	101	176	29
肾	170	285	43	食管	85	159	26
口	137	225	39	骨髓	92	165	24
胃	132	216	37	肺	111	168	22
膀胱	108	205	34	淋巴结	97	173	21
肝	98	141	33	软组织	84	137	20
脑	167	280	33	骨骼肌	52	104	19
脾	154	256	33	心	60	107	18
支气管	112	186	33	平滑肌	40	77	15

表 8 验证集各药拟合线性回归模型参数值

Table 8 Linear regression model parameter values of TCM in verification set

药材	截距	斜率	截距 95% 置信区间		斜率 95% 置信区间		P	
			2.50%	97.50%	2.50%	97.50%	截距	斜率
巴戟天	3.52×10^{-10}	0.923 9	-0.165 7	0.754 6	0.165 7	1.093 1	1	1.21×10^{-10}
沙苑子	-5.66×10^{-10}	0.929 9	-0.159 3	0.767 2	0.159 3	1.092 5	1	5.03×10^{-11}

舌、耳、肺、心^[15]。归肾经核心靶点的主要组织分布排序与足少阴肾经人体循行部位相似,验证了该算法的有效性;进一步挖掘作用靶点的组织分布表达量化关系,建立补阳中药归肾经的量化模型,经统计分析,9 味药材模型具有高度一致性,确定组织分布表达有强相关性,补阳中药的组织分布表达具有共性规律。经验证集数据检验准确率 100%,证明方法的可靠性和有效性;排除药材归多个经络的影响因素,本文构建的补阳中药归肾经量化模型结合足少阴肾经人体循行部位,发现生殖器、喉、肾、口、膀胱为补阳中药归于肾经的重要人体循行组织,为中药材归肾经的重要组织分布提供研究基础。

本文的不足之处在于①数据库数据的不完全性,可能对研究结果有一定影响;②未考虑中药归经与四气、五味、药理作用等性质的关联性;③并未考虑药材所含的成分入体之后的代谢转化;④本文选取 9 味补阳中药作为训练集,由此得出的补阳中药归肾经标准判别模型可能具有一定的局限性。因此,在以后的研究中,将纳入更多的归肾经药材,结

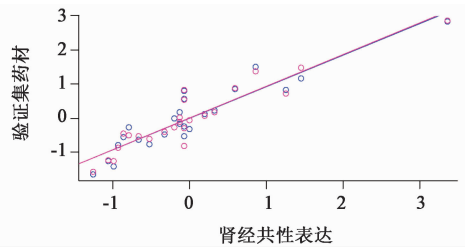


图 7 验证集药材拟合线性回归模型

Fig.7 Linear regression models of TCM in verification set

靶点的组织分布角度探索补阳中药归肾经的内在规律与量化关系;首次提出最大相似度算法并筛选核心靶蛋白 39 个,这些关键靶点主要在人体生殖器、喉、小肠、大肠、肾、口、胃、膀胱及肝等部位中表达丰富。补阳中药临床常用于肾功能衰竭、甲状腺功能亢进、多囊卵巢综合征等疾病的治疗^[13-14],相应的病变部位发生在人体肾、喉、生殖器。中医理论中足少阴肾经主要分布位于肾、生殖器,以及膀胱、喉、

合中药四气五味药理作用等性质,并对比基于各个数据库产生研究结果的差异性,对模型进一步完善与验证。

本研究创新之处在于基于大数据的收集和分析,提出最大相似度算法筛选核心靶蛋白,从靶点组织表达的全新视角构建量化补阳中药归肾经的判别标准模型,具有高度的可靠性和有效性,为经典中药归经理论的现代化研究提供了新方法、新思路,并为归经理论的规范化、标准化研究奠定了理论基础。

[参考文献]

[1] 支政,徐树楠,王文智,等. 归经理论现代研究之不足与量化研究新思路探索[J]. 中国中医基础医学杂志,2011,17(8):860,864.
 [2] 吴敦序. 中医基础理论[M]. 上海:上海科学技术出版社,1996:57
 [3] 高学敏. 中药学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2013
 [4] Chow G C. Tests of equality between sets of coefficients in two linear regressions [J]. Econometrica, 1960, 28

- (3):591-605.
- [5] 王娟娟,秦雪梅,高晓霞,等. 杜仲化学成分、药理活性和质量控制现状研究进展[J]. 中草药,2017,48(15):3228-3237.
- [6] 王雯萱,葛发欢,张湘东. 韭菜子挥发油的 GC-MS 分析[J]. 中药材,2015,38(6):1223-1224.
- [7] 孙娜,崔建美,李继安,等. 冬虫夏草的化学成分与药理作用分析研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(4):65-67.
- [8] 荆宇,赵余庆. 葫芦巴化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药,2003,34(12):94-97.
- [9] 袁航,曹树萍,陈抒云,等. 淫羊藿的化学成分及质量控制研究进展[J]. 中草药,2014,45(24):3630-3640.
- [10] 曹大鹏,郑毅男,韩婷,等. 仙茅属植物化学成分及生物活性研究进展[J]. 药学服务与研究,2008,8(1):59-62.
- [11] 郭澄,王雅君,张剑萍. 菟丝子的化学成分和药理活性研究[J]. 时珍国医国药,2005,16(10):1035-1036.
- [12] 滕杰,梁怡红,李毅,等. 应用系统生物学方法从次生代谢物作用蛋白受体角度探索吴茱萸的归经研究[J]. 中草药,2018,49(8):1841-1846.
- [13] 彭孟凡,刘保松,苗明三. 补肾法治疗多囊卵巢综合征的理论探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(6):204-209.
- [14] 寇印巧,李健飞,王丽珍. 补肾养血安胎汤治疗先兆流产合并甲状腺功能减退疗效及对妊娠激素水平、甲状腺功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(20):175-179.
- [15] 蔺云桂.《经络图解》[M]. 4 版. 福建:福建科学技术出版社,2016:96-97

[责任编辑 周冰冰]