

基于 UPLC-Q-Qorbitrap HRMS 和网络药理学探究芪胶升白胶囊治疗白细胞减少症的作用机制

胡伟^{1,2}, 李晨³, 王晨光^{1,2}, 陈孟莉^{1*}

1. 中国人民解放军总医院 药剂科, 北京 100853

2. 中国人民解放军医学院, 北京 100853

3. 中国人民解放军转化医学研究中心, 北京 100853

摘要: 目的 通过超高效液相色谱-四级杆/轨道阱高分辨质谱 (UPLC-Q-Qorbitrap HRMS) 技术和整合网络药理学, 探究芪胶升白胶囊治疗白细胞减少症的作用机制。方法 将 18 只大鼠随机数字表法分为空白组和实验组, 每组 9 只。空白组 ig 蒸馏水 1 mL, 实验组 ig 芪胶升白胶囊混悬液 1 mL (取芪胶升白胶囊的内容物, 用蒸馏水超声溶解成混悬液), 剂量为 2.0 g/kg, 连续给药 3 d, 末次给药剂量为 4.0 g/kg。末次给药后, 用 1% 的戊巴比妥钠 40 mg/kg 麻醉大鼠, 于 15、30、60、120、240 min 从大鼠眼眶静脉丛和尾静脉交替取血, 采集含药血清和空白血清; 运用 UPLC-Q-Qorbitrap HRMS 技术定性检测芪胶升白胶囊成分、含药血清成分和空白血清成分, 比对分析得到芪胶升白胶囊的入血成分, 再对入血成分构建网络药理学分析模型, 通过成分拓扑分析、蛋白相互作用网络 (PPI) 分析和通路富集分析, 得到芪胶升白胶囊的关键成分、关键靶点和富集通路。结果 检测出芪胶升白胶囊中的成分 51 种, 包括淫羊藿苷、苦参碱、槲皮素等; 入血成分 58 种, 其中原型入血成分 17 种, 代谢成分 41 种, 包括金雀异黄酮、槲皮素、5,6,7-三甲氧基香豆素、碳环素、脱水淫羊藿素、亚油酸、咖啡酸等; 网络药理学分析得到入血成分的靶点基因 959 个、白细胞减少症的靶点基因 3 346 个, 交集靶点 404 个, PPI 分析预测出蛋白酪氨酸磷酸非受体型 11 (PTPN11)、淋巴细胞特异蛋白酪氨酸激酶 (LCK)、信号转导及转录激活蛋白 3 (STAT3)、磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚基 α (PIK3CA)、磷脂酰肌醇-3-激酶调节亚基 1 (PIK3R1) 等核心靶点, 通路富集分析发现芪胶升白胶囊可以通过磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt)、脂质与动脉粥样硬化、Janus 激酶/信号转导与转录激活子 (JAK-STAT)、叉头框蛋白 O (FoxO)、造血细胞谱系、亚油酸代谢等信号通路防治白细胞减少症。结论 明确了芪胶升白胶囊的胶囊成分和入血成分, 探究了芪胶升白胶囊可通过多个核心靶点作用于 PI3K-AKT、脂质与动脉粥样硬化、JAK-STAT 等多条通路来治疗白细胞减少症, 为进一步研究芪胶升白胶囊的物质基础和深入阐明其作用机制提供了理论依据。

关键词: 芪胶升白胶囊; 白细胞减少症; 淫羊藿苷; 苦参碱; 槲皮素; 超高效液相色谱-四级杆/轨道阱高分辨质谱

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)02-0289-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.02.006

Mechanism of Qijiao Shengbai Capsules in treatment of leukopenia based on UPLC-Q-Orbitrap HRMS combined with network pharmacology

HU Wei^{1,2}, LI Chen³, WANG Chen-guang^{1,2}, CHEN Meng-li¹

1. Department of Pharmacy, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

2. Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China

3. Center for Translational Medicine, Beijing 1000853, China

Abstract: Objective To explore the material basis and mechanism of the Qijiao Shengbai Capsules in treatment of leukopenia by using UPLC-Q-Qorbitrap HRMS and network pharmacology. **Methods** A total of 18 rats were randomly divided into blank group and experimental group with 9 rats in each group. The blank group was given 1 mL distilled water intragastrically, and the experimental group received 1 mL of Qijiao Shengbai Capsules suspension intragastrically (the contents of Qijiao Shengbai Capsules were taken and ultrasonically dissolved into suspension with distilled water), the dose was 2.0 g/kg, and the dose was 4.0 g/kg for 3 consecutive

收稿日期: 2022-09-29

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2020YFC2005005)

作者简介: 胡伟, 男, 硕士在读, 研究方向为药理学。E-mail: 15023244265@139.com

*通信作者: 陈孟莉, 女, 博士, 研究方向为药事管理、中药药理学。E-mail: hellolily301cn@126.com

days. After the last administration, the rats were anesthetized with 1% pentobarbital sodium 40 mg/kg. At 15, 30, 60, 120, and 240 min, blood was taken alternately from the orbital venous plexus and the caudal vein. The drug-containing serum and blank serum were collected, and the UPLC-Q-Qbitrap HRMS technology was used to qualitatively detect the Qijiao Shengbai Capsules components, drug-containing serum components, and blank serum components of Qijiao Shengbai Capsules. The blood entry components of Qijiao Shengbai Capsules were obtained by comparative analysis, and the network pharmacological analysis model was constructed for the blood entry components. Through component topology analysis, protein interaction network (PPI) analysis and pathway enrichment analysis, the key components, key targets and enrichment pathway of Qijiao Shengbai Capsules were obtained. **Results** 51 Main components of Qijiao Shengbai Capsules were identified, including icariin, matrine, quercetin, etc. There were 58 blood components, including 17 prototypical blood components and 41 metabolic components, including genistein, quercetin, 5,6, 7-trimethoxycoumarin, carbaprostacyclin, icaritin, linoleic acid, caffeic acid, etc. Network pharmacological analysis revealed 959 target genes for blood entry components, 3 346 target genes for leukopenia, and 404 intersection targets. PPI analysis predicted the core targets of PTPN11, LCK, STAT3, PIK3CA, PIK3R1, etc. Pathway enrichment analysis showed that Qijiao Shengbai Capsules could be regulated by PI3K-Akt, lipid and atherosclerosis, JAK-STAT, FoxO, hematopoietic cell lineage, and linoleic acid metabolism and other signaling pathways to prevent leukopenia. **Conclusion** The capsule composition and blood entry composition of Qijiao Shengbai Capsules were clarified, and it was explored that Qijiao Shengbai Capsules could treat leukopenia by acting on PI3K-Akt, lipid and atherosclerosis, JAK-STAT and other pathways through multiple core targets, which provided a theoretical basis for further research on the material basis of Qijiao Shengbai Capsules and further elucidate its mechanism of action.

Key words: Qijiao Shengbai Capsules; leukopenia; icariin; matrine; quercetin; UPLC-Q-Qbitrap HRMS

白细胞减少症是指各种病因导致外周血白细胞数低于 $4 \times 10^9/L$ 而产生的一类临床综合征, 最常见于放化疗所致的骨髓抑制, 治疗上主要使用粒细胞刺激因子、利血生等, 但这些药物在使用过程中可能会导致骨痛、脾脏破裂、过敏等不良反应^[1]。近年来国家大力发扬中医学, 中医学在治疗白细胞减少症上具有独特的优势, 其因治疗手段多样、疗效显著、不良反应小等特点被广泛应用于临床^[2], 其中芪胶升白胶囊在白细胞减少症辨证应用中成药的专家共识中被推荐使用^[3]。

芪胶升白胶囊是根据苗药珍贵验方科研精制的胶囊制剂, 主要由阿胶、苦参、大枣、黄芪、当归、血人参、淫羊藿组成, 临床主要适用于白细胞减少症。陈剑等^[4]研究发现芪胶升白胶囊可有效预防结肠癌术后的骨髓抑制; 王瑜^[5]真实世界研究发现芪胶升白胶囊能明显预防顺铂/卡铂所致的骨髓抑制; 张玲等^[6]在多中心随机对照实验中发现芪胶升白胶囊在治疗白细胞减少症和粒细胞缺乏症上安全有效。苗药组方多以单验方和小验方为主, 而芪胶升白胶囊作为苗药中的大验方, 2014 年被选入“十二五”重大新药创制科技重大专项, 经过多年的临床验证, 在预防和治疗白细胞减少症方面安全有效。然而, 对芪胶升白胶囊的物质基础和作用机制的研究较为缺乏, 现有研究仅对其胶囊成分的少数物质如黄芪甲苷、淫羊藿、阿魏酸等进行测定^[7], 其入血成分的检测比较缺乏, 对芪胶升白胶囊治疗

白细胞减少症的作用机制也缺少系统性地研究。本研究主要通过超高效液相色谱-四级杆/轨道阱高分辨质谱 (UPLC-Q-Qbitrap HRMS) 技术对芪胶升白胶囊的胶囊成分和入血成分进行定性分析, 并联合网络药理学对其作用机制进行探讨, 从而为芪胶升白胶囊后续研究和临床应用上提供一定的参考和依据。

1 材料与方法

1.1 仪器、试剂与动物

实验采用液相色谱-质谱联用系统、UltiMate 3000 RS 色谱仪、Q Exactive 高分辨质谱仪 (Thermo Fisher Scientific 公司, 美国), Direct-Q®5 纯水/超纯水一体机系统 (Merck millipore, 德国), MX-F 涡旋振荡器 (武汉赛维尔生物科技有限公司), JP-040S 超声波清洗器 (深圳洁盟清洗设备有限公司), D3024R 微量冷冻离心机 (北京大龙兴创实验仪器有限公司)。

芪胶升白胶囊 (贵州汉方药业有限公司, 规格 0.5 g/粒, 批号 Z20025027), 槲皮素 (批号 M81931200, 质量分数 95%)、淫羊藿苷 (批号 M188931200, 质量分数 95%)、氧化苦参碱 (批号 A51231200, 质量分数 96%) 对照品均购于上海吉至生化科技有限公司; 咖啡酸 (批号 E2127122, 质量分数 98%)、金雀异黄酮 (批号 A2006110, 质量分数 97%) 对照品购于上海阿拉丁生化科技股份有限公司。

18 只 4~5 周龄 SPF 级 SD 大鼠购于中国人民解放军总医院动物实验中心, 许可证号 SCXK (京) 2019-0010。饲养于 SPF 级恒温空调设施动物房, 饲养条件为 12 h/12 h 光暗循环, 自由进食水, 适应性饲养 2 周后用于实验, 动物实验严格按照中国人民解放军总医院动物实验伦理委员会批准方案进行 (审批编号 SQ2021315)。

1.2 样品的制备和处理

1.2.1 供试品溶液 取芪胶升白胶囊中的粉末 100 mg, 加入 1 000 μ L 80% 甲醇溶液和研磨珠, 研磨 5 min, 涡旋 10 min。在 4 $^{\circ}$ C 条件下 12 000 r/min 离心 10 min, 取上层清液滤过后即得。

1.2.2 对照品溶液 精密称取 1.1 项下各对照品 1.0 mg, 加入 15 mL 离心管中, 加入 10 mL 甲醇溶液振荡稀释摇匀后, 获得质量浓度为 0.1 mg/mL 的单一对照品储备液, 分别取各单一对照品储备液 100 μ L, 混和后用甲醇稀释并定容至 10 mL, 最终得到混合对照品溶液, 含各对照品终质量浓度 1 μ g/mL。

1.2.3 血清样本的收集和处理 将 18 只大鼠随机数字表法分为 2 组, 每组 9 只, 空白组 ig 蒸馏水 1 mL, 实验组 ig 芪胶升白胶囊混悬液 1 mL [取芪胶升白胶囊的内容物, 用蒸馏水超声溶解成混悬液], 剂量为 2.0 g/kg, 连续给药 3 d, 末次给药剂量为 4.0 g/kg, 末次给药后, 用 1% 的戊巴比妥钠 40 mg/kg 麻醉大鼠, 于 15、30、60、120、240 min 从大鼠眼眶静脉丛和尾静脉交替取血, 室温静置 30 min 后, 4 $^{\circ}$ C、3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, -80 $^{\circ}$ C 储存备用。空白组血清样本同含药血清制备方法。色谱-质谱联用分析时, 取血清 50 μ L, 加入 200 μ L 甲醇溶液, 涡旋 10 min, 在 4 $^{\circ}$ C 条件下, 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清液上机分析。

1.3 色谱和质谱条件

1.3.1 色谱条件 AQ-C₁₈ 色谱柱 (150 mm $\times$ 2.1 mm, 1.8 μ m, Welch), 0.1% 甲酸水溶液 (A) - 甲醇 (B) 为流动相, 洗脱梯度: 0~5 min, 2%~20% B; 5~10 min, 20%~50% B; 10~15 min, 50%~80% B; 15~20 min, 80%~95% B; 20~27 min, 95% B。体积流量 0.3 mL/min, 柱温 35 $^{\circ}$ C, 进样体积 5.00 μ L。

1.3.2 质谱条件 采用电喷雾电离源 (ESI), 正负离子切换 Full mass/dd-MS² 检测模式 (full mass 分辨率 70 000 FWHM, dd-MS² 分辨率为 17 500 FWHM), 扫描范围为 m/z 100.0~1 500.0, 电喷雾

电压为 3.8 kV (Positive), 毛细管温度为 300 $^{\circ}$ C, 辅助气温度为 350 $^{\circ}$ C, 鞘气体积流量为 40 arb, 高纯度氩气碰撞能为 30 eV, 数据采集时间为 30 min。

1.4 入血成分鉴定解析

对芪胶升白胶囊供试品溶液、空白血清、含药血清样本成分进行检测, 检测结果使用 Compound Discovery 2.1 (Thermo Fisher Scientific 公司, 美国) 软件处理, 得到一级质谱的相对分子质量和二级质谱的离子碎片, 通过 Xcalibur 2.0 软件, 拟合出分子式, 并与数据库对比, 最后依据对照品、PubChem、Mass Frontier 7.0、TCMSP 等数据库及相关文献, 进一步识别芪胶升白胶囊的胶囊成分和入血成分。

1.5 芪胶升白胶囊入血成分靶点数据库的建立

对上述鉴定的入血成分通过 TCMSP 数据库 (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)、中药与化学成分数据库 (<http://www.organchem.csdb.cn/>)、Swiss Target Prediction 平台 (www.SwissTargetPrediction.ch) 进行成分靶点的检索和预测, 并利用 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 进行标准化处理。

1.6 白细胞减少症疾病靶点数据库的建立

通过 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<http://www.omim.org/>)、Disgenet 数据库 (<https://www.disgenet.org/>) 检索关键词 “leukocytopenia” “neutropenia” “leucopenia”, 收集白细胞减少症的相关靶点, 并根据 relevance score 对 GeneCard 获得的基因进行 1 次中位数筛选, 再合并 OMIM 和 Disgenet 结果, UniProt 数据库标准化后得到疾病相关靶点。

1.7 交集靶点和蛋白相互作用网络 (PPI) 分析

用 R 语言对成分和疾病的靶点取交集, 得到交集靶点, 并绘制韦恩图, 使用 Cytoscape 3.7.2 软件, 构建 “成分-靶点-疾病” 的可视化网络, 将交集靶点导入到 SRTING 分析平台 (<https://www.string-db.org/>), 物种选择 “Homo”, 最小置信度 (minimum confidence) 设置为 0.900 绘制 PPI 图, 并将结果导入到 Cytoscape 3.7.2 软件中, 利用 Mcode 和 CytoHubba 插件对网络进行拓扑分析, 筛选出核心靶点。

1.8 交集靶点的基因本体论 (GO) 分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 分析

运用 R 语言中的插件 RSQlite 对交集靶点进行编码, 再依托 Bioconductor 平台中的 DOSE、clusterProfiler、pathview 数据包, 在 R 语言中对交

集靶点进行 GO 功能分析和 KEGG 通路分析,并输出富集度和可信度较高的选项。

2 结果

2.1 芪胶升白胶囊成分和入血成分

通过对芪胶升白胶囊供试品溶液、含药血清样本、空白血清样本的检测和对比,并经过对照品、文献及相关数据库的验证,得到芪胶升白胶囊成分(表 1)和入血成分(表 2)。芪胶升白胶囊成分

主要有 51 个,正离子模式下检测出 27 个(表 1 中 1~27),负离子模式下检测出 24 个(表 1 中 28~51),主要包括黄酮类、生物碱类、多糖类、苯丙素类等;芪胶升白胶囊入血成分 58 个,其中原型入血成分 17 个(表 2 中 42~58),包括槲皮素、金雀异黄酮、瑟丹酸内酯、咖啡酸等;入血后代谢成分 41 个(表 2 中 1~41),包括脱水淫羊藿素、亚油酸、3-羟基肉桂酸、烟酰胺等。

表 1 芪胶升白胶囊成分鉴定结果

Table 1 Ingredient identification results of Qijiao Shengbai Capsules

序号	tr/min	分子式	m/z		$\Delta\delta$	(-)-ESI-MS/MS(m/z)	化合物	来源
			测量值	预测值				
1	2.16	C ₆ H ₅ NO ₂	124.04	123.03	-1.80	124,95,78,53	nicotinic acid	当归
2	2.25	C ₆ H ₆ N ₂ O	123.06	122.05	-2.26	123,96,80	nicotinamide	大枣、黄芪
3	2.34	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O	191.12	190.11	-0.16	191,148,77,68	cytosine	苦参
4	2.57	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	156.08	155.07	-1.37	156,142,110,50	L-histidine	大枣
5	3.24	C ₄ H ₆ O ₄	119.04	118.03	1.46	—	succinic acid	阿胶、当归
6	3.71	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	265.19	264.18	-0.64	265,163,112,98	oxymatrine	苦参
7	4.72	C ₅ H ₅ N ₅	119.04	118.03	1.26	—	adenine	当归
8	7.42	C ₈ H ₁₀ O ₂	139.58	138.07	9.81	—	tyrosol	淫羊藿
9	7.81	C ₉ H ₆ O ₂	147.04	146.04	1.59	147,119,91,65	coumarin	黄芪
10	11.60	C ₁₀ H ₈ O ₄	193.05	192.04	-0.85	193,178,133,91	scopoletin	大枣
11	13.01	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	207.10	206.09	2.63	207,165,93,55	senkyunolide H	当归
12	13.17	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	285.08	284.07	3.24	285,213,137,55	biochanin A	苦参
13	13.52	C ₂₂ H ₂₂ O ₉	431.13	430.13	2.46	270,269	ononin	黄芪
14	13.78	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	257.08	256.07	1.22	257,153,91,53	isoliquiritigenin	黄芪、淫羊藿
15	15.41	C ₃₉ H ₅₀ O ₂₀	839.30	838.29	1.71	550,369,313,71	epimedin A	淫羊藿
16	15.46	C ₃₈ H ₄₈ O ₁₉	809.29	808.28	1.12	531,369,219,57	epimedin B	淫羊藿
17	15.57	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	288.29	287.28	1.05	288,102,71,57	methyl palmitate	阿胶
18	15.64	C ₃₉ H ₅₀ O ₁₉	823.30	822.29	2.46	532,370,153,83	epimedin C	淫羊藿
19	15.67	C ₃₃ H ₄₀ O ₁₅	677.24	676.23	2.77	531,369,85,71	icariin	淫羊藿
20	15.82	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	271.06	270.05	0.69	271,153,119,67	apigenin	大枣、苦参
21	16.01	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	269.08	268.07	2.41	267,195,135,91	formononetin	黄芪、苦参
22	16.32	C ₆ H ₆ O ₃	127.04	126.03	-2.18	127,81,57,55	maltol	淫羊藿
23	16.34	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	343.43	342.11	1.80	—	sucrose	大枣
24	16.64	C ₂₁ H ₂₂ O ₅	355.15	354.15	0.25	355,299,179,53	xanthohumol	苦参
25	16.99	C ₁₂ H ₁₈ O ₂	195.14	194.13	2.11	195,149,79,53	sedanolide	当归
26	18.74	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	279.16	278.15	1.81	279,149,109,67	dibutyl phthalate	阿胶、血人参
27	7.45	C ₆ H ₆ O ₂	109.03	110.04	12.83	109,108,81,67	catechol	大枣、血人参
28	8.34	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	353.09	354.10	-0.26	353,173,96,59	neochlorogenic acid	淫羊藿
29	9.13	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	289.07	290.08	-1.35	289,217,95,56	catechin	血人参
30	9.97	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	353.09	354.10	-0.13	353,191,111,71	chlorogenic acid	黄芪、淫羊藿、当归
31	10.30	C ₉ H ₈ O ₄	179.03	180.04	4.46	179,135,106,59	caffeic acid	黄芪、当归
32	11.37	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	375.15	376.15	0.08	375,179,122	cycloolivil	淫羊藿
33	11.96	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	193.05	194.06	2.69	193,178,123,91	ferulic acid	黄芪、当归
34	12.41	C ₂₂ H ₂₆ O ₈	435.48	436.17	-0.43	—	(+)-syringaresinol	黄芪
35	12.68	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	191.29	192.08	0.31	—	myristicin	大枣
36	12.99	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	609.15	610.15	0.38	609,271	rutin	大枣、黄芪、当归
37	13.31	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	271.06	270.05	12.10	271,225,137	emodin	淫羊藿
38	13.57	C ₉ H ₁₆ O ₄	187.10	188.10	4.65	187,125,97,72	azelaic acid	当归
39	13.67	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	447.09	448.10	-0.10	447,301,163,65	astragalin	淫羊藿
40	14.80	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	301.04	302.04	0.22	301,151,121,95	quercetin	大枣、黄芪、苦参
41	15.08	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	269.05	270.05	0.37	269,241,151	genistein	黄芪、苦参
42	15.19	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	285.04	286.05	0.80	285,270,133	luteolin	苦参
43	19.13	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₈	941.51	942.52	0.54	941,615,113,71	soyasaponin I	黄芪、苦参

续表 1

序号	tr/min	分子式	m/z		$\Delta\delta$	(-)-ESI-MS/MS(m/z)	化合物	来源
			测量值	预测值				
44	21.57	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	227.20	228.21	2.38	227,66,52	myristic acid	大枣
45	22.31	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	455.35	456.36	0.58	455,301	ursolic acid	大枣
46	22.34	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	279.23	280.24	1.88	279,162,120	linoleic acid	大枣、阿胶、当归
47	22.85	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	255.23	256.24	1.30	255,124,91,59	palmitic acid	大枣、黄芪、阿胶、当归
48	22.86	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	193.76	194.06	3.48	—	isoferulic acid	黄芪
49	23.11	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	281.25	282.26	0.68	281,202,78	oleic acid	大枣、阿胶
50	24.22	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	283.26	284.27	1.08	—	stearic acid	大枣
51	25.00	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	253.05	254.06	1.28	253,195,135,91	daidzein	黄芪、苦参、淫羊藿

表 2 芪胶升白胶囊的入血成分鉴定结果

Table 2 Blood component identification results of Qijiao Shengbai Capsules

序号	tr/min	分子式	m/z		$\Delta\delta$	(-)-ESI-MS/MS(m/z)	化合物
			测量值	预测值			
1	2.68	C ₁₀ H ₁₉ NO ₄	218.14	217.13	-0.41	85,69	propionylcarnitine
2	3.02	C ₇ H ₆ O ₂	123.04	122.04	0.48	123,105,95,73	4-hydroxybenzaldehyde
3	3.38	C ₅ H ₉ NO ₃	130.05	131.06	-9.80	88,86	N-acetylalanine
4	4.94	C ₆ H ₅ NO ₃	138.02	139.03	0.31	138,108,94,66	5-hydroxynicotinic acid
5	6.62	C ₇ H ₇ NO ₄	168.03	169.04	-5.71	124,95,67	2-furoylglycine
6	6.64	C ₁₅ H ₁₄ O ₃	241.08	242.09	-0.13	168,150,93	equol
7	7.48	C ₁₁ H ₉ NO ₂	188.07	187.06	0.04	188,170,146,91	3-indoleacrylic acid
8	8.93	C ₆ H ₅ NO ₄	156.04	155.02	6.26	—	4-nitrocatechol
9	10.16	C ₈ H ₆ O ₄	165.02	166.03	-6.06	121,91,71	terephthalic acid
10	11.40	C ₉ H ₁₀ O ₃	165.05	166.06	-6.23	131,121,119,96	L-3-phenyllactic acid
11	11.63	C ₉ H ₈ O ₃	163.04	164.05	5.70	119,93,91,65	3-coumaric acid
12	11.87	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃	204.06	205.07	1.20	186,158,116,73	indolelactic acid
13	11.89	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	246.10	245.09	-0.70	—	N-acetyltryptophan
14	12.47	C ₁₀ H ₈ O ₄	193.05	192.04	0.85	—	4-methylesculetin
15	12.95	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	207.10	224.10	-0.37	207,115	senkyunolide H
16	13.63	C ₁₁ H ₁₄ N ₂	130.07	129.06	-2.12	130,71,69	gramine
17	15.16	C ₁₆ H ₃₃ NO	256.26	255.26	0.01	256,88,70,57	hexadecanamide
18	15.62	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	223.15	222.09	1.48	—	monobutyl phthalate
19	15.94	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	163.25	164.08	-0.35	—	4-phenylbutyric acid
20	16.48	C ₁₂ H ₁₂ O ₅	237.08	236.07	14.07	91,91,73	5,6,7-trimethoxycoumarin
21	16.58	C ₁₈ H ₃₇ NO ₂	299.28	300.29	-1.13	—	D-sphingosine
22	16.66	C ₁₀ H ₂₀ O ₃	187.13	188.14	3.46	187,125,104,59	myrmicacin
23	16.99	C ₁₄ H ₃₀ O ₄ S	295.24	294.18	9.90	—	myristyl sulfate
24	17.35	C ₁₀ H ₂₀ O ₃	187.13	188.14	-4.19	143,141,125,97	10-hydroxydecanoic acid
25	17.73	C ₂₁ H ₃₄ O ₄	333.14	332.23	0.21	—	carbaprostacyclin
26	18.19	C ₁₅ H ₂₂ O	219.17	218.17	-1.17	131,78,58	nootkatone
27	18.29	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	162.42	163.08	-1.56	—	methyl cinnamate
28	18.31	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	369.13	368.13	1.89	313,243,135,55	icaritin
29	18.68	C ₁₄ H ₂₂ O ₂	221.15	222.16	-0.51	204,177,131,80	2,5-TBHQ
30	18.78	C ₉ H ₆ O ₃	163.03	162.03	0.75	163,133,95,53	7-hydroxycoumarin
31	18.91	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	335.22	336.23	0.41	255,181,147,59	5S,15S-DiHETE
32	19.97	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	321.35	320.23	0.42	—	11,12-Eet
33	20.09	C ₁₆ H ₃₂ O ₃	271.23	272.24	-1.14	—	juniperic acid
34	20.60	C ₂₇ H ₄₂ O ₃	397.31	396.30	1.03	397,105,91,81	diosgenin
35	20.72	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	282.26	283.26	-1.74	—	ethyl palmitoleate
36	21.62	C ₂₃ H ₃₈ O ₅	377.27	354.28	0.41	—	2-14,15-eg
37	21.91	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	253.22	254.22	0.79	253,221	palmitoleic acid
38	21.94	C ₁₈ H ₃₅ NO	282.28	281.27	-2.49	114,97,83,69	oleamide
39	22.22	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	279.23	280.24	-1.17	279,50	linoelaidic acid
40	22.23	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	303.23	304.24	1.08	303,259,59	arachidonic acid
41	24.49	C ₃₁ H ₅₂ O ₃	473.40	472.04	-1.50	—	vitamin E acetate
42	2.25	C ₆ H ₆ N ₂ O	123.06	122.05	-2.26	123,96,80	nicotinamide
43	7.81	C ₉ H ₆ O ₂	147.04	146.04	1.59	147,119,91,65	coumarin

续表 2

序号	tr/min	分子式	m/z		$\Delta\delta$	(-)-ESI-MS/MS(m/z)	化合物
			测量值	预测值			
44	10.30	C ₉ H ₈ O ₄	179.03	180.04	4.46	179,135,106,59	caffeic acid
45	13.01	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	207.10	206.09	2.63	165,147,93,55	senkyunolide H
46	13.57	C ₉ H ₁₆ O ₄	187.10	188.10	4.65	169,125,97,72	azelaic acid
47	13.67	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	447.09	448.10	-0.10	301,255,163,65	astragalin
48	14.80	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	301.04	302.04	0.22	286,151,121,95	quercetin
49	15.08	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	269.05	270.05	0.37	269,241,151	genistein
50	15.57	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	288.29	287.28	1.05	1691,102,71,57	methyl palmitate
51	16.32	C ₆ H ₆ O ₃	127.04	126.03	-2.18	81,71,57,55	maltol
52	16.99	C ₁₂ H ₁₈ O ₂	195.14	194.13	2.11	177,149,79,53	sedanolide
53	18.74	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	279.16	278.15	0.87	149,57	dibutyl phthalate
54	21.57	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	227.20	228.21	2.38	227,66,52	myristic acid
55	22.34	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	279.23	280.24	1.88	279,162,120	linoleic acid
56	22.85	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	255.23	256.24	1.30	124,107,91,59	palmitic acid
57	23.11	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	281.25	282.26	0.68	281,202,78	oleic acid
58	24.22	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	283.26	284.27	1.08	—	stearic acid

2.2 成分和疾病靶点的交集及可视化

检索得到芪胶升白胶囊入血成分的基因靶点 959 个、白细胞减少症疾病相关靶点 3 346 个,交集靶点 404 个,见图 1。构建“成分-靶点-疾病”的可视化网络,见图 2,并进行拓扑分析,成分拓扑参数的度中心性(DC)、间接中心性(BC)、紧密中心性(CC)的值越大,表示其在网络中的地位越重要,起着枢纽作用,对应的成分可能发挥着相对较为关键的作用^[8],对拓扑分析的结果根据 BC 和 CC 进行中位数筛选,再进行 DC 排序,得到较为关键的前 10 个成分,见表 3,包括金雀异黄酮、槲皮素、5,6,7-三甲氧基香豆素、碳环素、脱水淫羊藿素、

亚油酸、咖啡酸等。

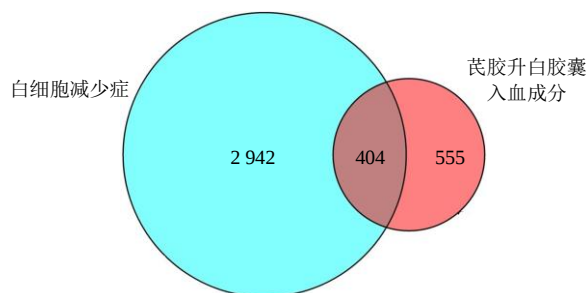


图 1 芪胶升白胶囊入血成分和白细胞减少症的交集靶点
Fig. 1 Intersection targets of serum components of Qijiao Shengbai Capsules and leukopenia

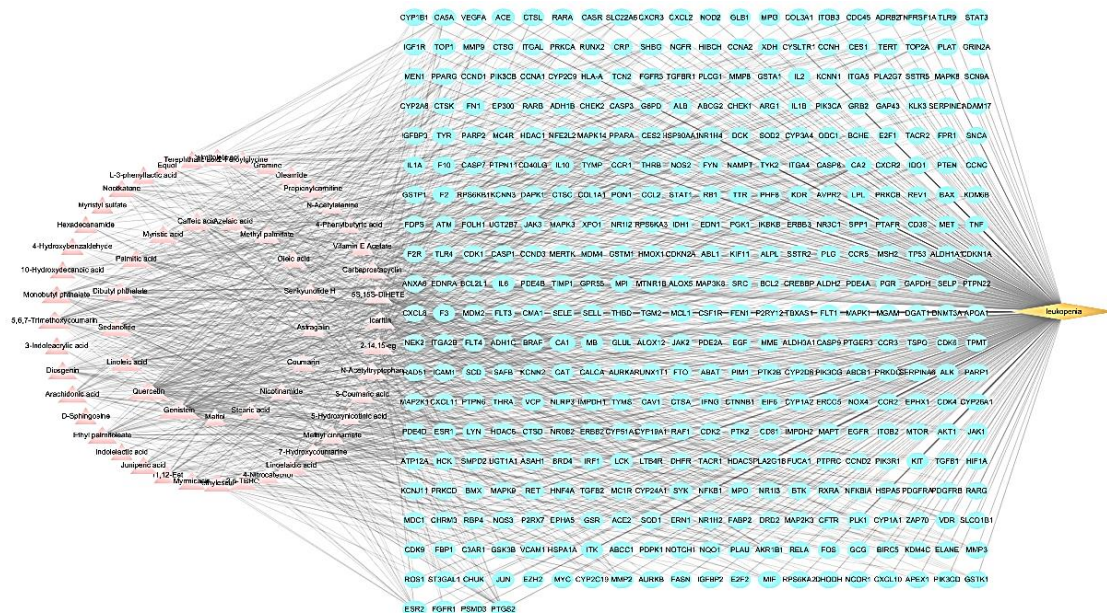


图 2 芪胶升白胶囊“入血成分-靶点-疾病”的可视化网络
Fig. 2 Visual regulation network of “ingredient in serum-target-disease” of Qijiao Shengbai Capsules

表 3 排名前 10 名的关键成分

Table 3 Top 10 key ingredients

化合物	DC	BC	CC
genistein	103	0.031	0.409
quercetin	102	0.028	0.403
5,6,7-trimethoxycoumarin	59	0.011	0.378
carbaprostacyclin	52	0.007	0.369
icaritin	47	0.007	0.370
monobutyl phthalate	46	0.006	0.366
linoleic acid	45	0.003	0.365
sedanolide	44	0.006	0.368
linoelaidic acid	44	0.003	0.364
caffeic acid	31	0.003	0.356

2.3 交集靶点的 PPI 和参数拓扑分析

将交集靶点导入 SRTING 平台筛选后, 获得 PPI 网络图, 见图 3。PPI 含 404 个节点和 2 551 条边, 节点的 DC 平均值是 12.6, 再采用 MCODE 插件对 PPI 进行模块拓扑分析, degree cutoff 设置为 2, K-Core 设置为 4, 获得 9 个功能模块, 见图 4。cluster1 主要聚类于磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt)、Ras 蛋白、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等信号通路, cluster 2 主要聚类于细胞周期和细胞衰老相关通路, cluster 3 主要聚类于乙型肝炎、巨细胞病毒、甲型流感等感染相关通路, cluster 4 主要聚类于趋化因子、细胞因子受体、Toll 样受体等受体相关通路, cluster 5 主要聚类于脂质和动脉粥样硬化、粘着斑等通路, cluster 6 主要聚类于细胞黏附分子、白细胞转移等相关通路, cluster 7 聚类

于沙门氏菌、军团菌等感染相关通路, cluster 8 主要聚类于药物代谢-细胞色素 450、花生四烯酸代谢、亚油酸代谢等代谢相关通路, cluster 9 聚类于 p53、碱基修复等信号通路。使用 cytoHubba 插件中 MCC 算法, 对 MCODE 拓扑分析, 并输出前 10 位的关键靶点, 见表 4, 主要包括蛋白酪氨酸激酶非受体型 11 (PTPN11)、淋巴细胞特异蛋白酪氨酸激酶 (LCK)、信号转导及转录激活蛋白 3 (STAT3)、磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚基 α (PIK3CA), 以及磷脂酰肌醇 3-激酶调节亚基 1 (PIK3R1) 等。

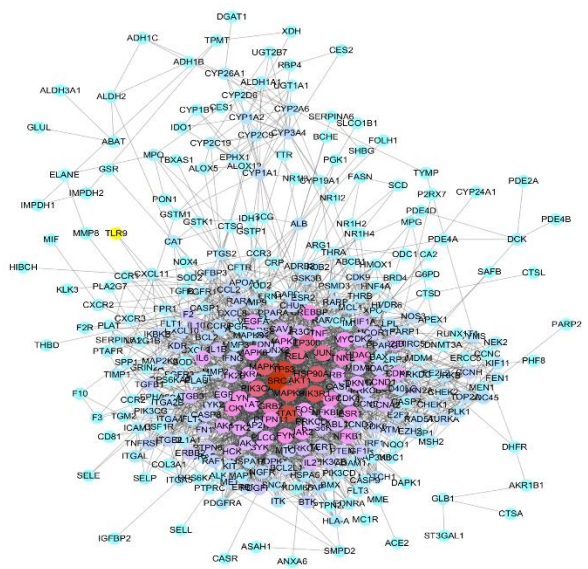


图 3 交集靶点的 PPI 图

Fig. 3 PPI plot of intersection target

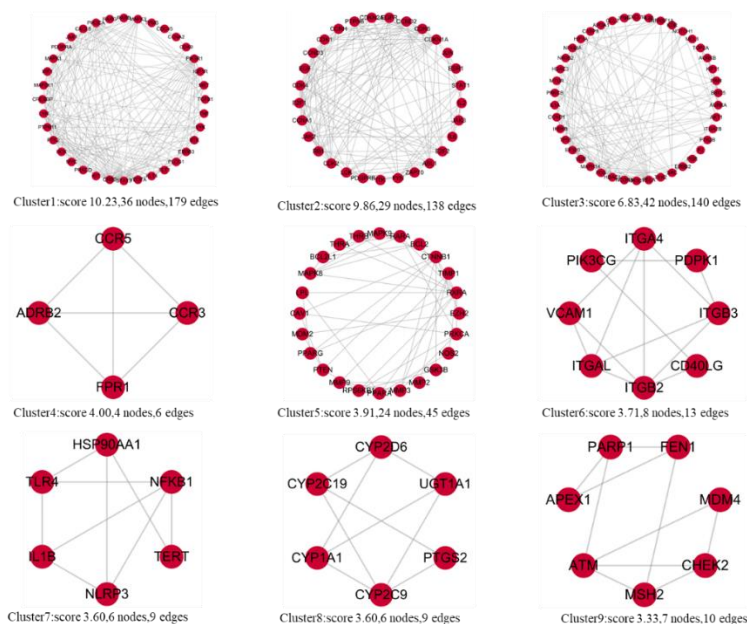


图 4 PPI 的模块聚类图

Fig. 4 Module cluster diagram of PPI

表 4 模块拓扑分析的核心靶点

Table 4 Core targets of module topology analysis

排序	Hubba gene	MCC_Score	MCODE_Score	MCODE_Cluster
1	PTPN11	6.85×10^7	8.447 059	Cluster 1
2	LCK	6.79×10^7	8.838 624	Cluster 2
3	STAT3	6.73×10^7	8.547 126	Cluster 1
4	GRB2	6.47×10^7	6.656 799	Cluster 3
5	FYN	6.46×10^7	7.897 436	Cluster 1
6	SRC	6.32×10^7	7.928 030	Cluster 1
7	PIK3R1	6.09×10^7	9.655 797	Cluster 2
8	LYN	5.95×10^7	7.112 903	Cluster 1
9	EGFR	5.73×10^7	10.811 970	Cluster 2
10	PIK3CA	5.69×10^7	7.282 759	Cluster 1

2.4 交集靶点的富集分析

GO 分析得到生物学功能 238 个条目, 输出富集度和可信度较高的 20 条, 见图 5, 主要包括蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、DNA 结合转录因子结合、细胞因子受体结合、血红素结合、铁离子结合转运和催化活性等, 涉及到细胞增殖、迁移、黏附、死亡调节、应激反应等多种生物学过程。KEGG 分析得到 159 条功能通路, 输出富集度和可信度较高的前 40 条, 其中与白细胞减少症直接相关的通路有 PI3K-Akt、脂质与动脉粥样硬化、Janus 激酶/信号转导与转录激活子 (JAK-STAT)、叉头框蛋白 O (FoxO)、造血细胞谱系、亚油酸代谢等信号通路, 其中 PI3K-Akt 富集度和可信度均较高。

3 讨论

UPLC-Q-Qbitrap HRMS 具有快速、灵敏的特点, 在分析中药复方中具有较好的效果, 本研究通过对大鼠连续 ig 药物 3 d, 确保药物在大鼠体内稳定的血药浓度, 采血前高浓度 ig 及多个时间点采血的方法, 能够较全面地采集入血成分。并且通过多种数据库和文献的比对验证, 最终得到芪胶升白胶囊成分 51 个, 入血成分 58 个, 入血成分中包括金雀异黄酮、槲皮素、瑟丹酸内酯、咖啡酸等原型入血成分, 也包括脱水淫羊藿素、5,6,7-三甲氧基香豆素、碳环素、邻苯二甲酸单丁酯、亚油酸等代谢成分。金雀异黄酮是黄芪、苦参中的成分, 又属于植物雌激素, 具有抗炎、抗应激和广泛抗肿瘤作用; 槲皮素是大枣、黄芪、苦参中的成分, 研究表明, 槲皮素可以提高外周血淋巴细胞的辐射抗性和辐照小鼠骨髓 DNA 含量^[9], 显著增强环磷酸腺苷诱导的免疫低下小鼠的免疫功能^[10], 并且可以改善吉

西他滨、阿霉素等化疗药物的耐药^[11-12]; 咖啡酸是黄芪、当归中的重要成分, 具有止血和升白细胞的效果, 在临床上被广泛应用, 研究发现, 咖啡酸片能显著提高再生障碍性贫血患者的红细胞、白细胞水平^[13], 显著改善白细胞减少症患者的临床疗效、纠正免疫失衡^[14], 有效防治食管癌患者放疗后的骨髓抑制^[15]; 脱水淫羊藿素可由淫羊藿苷、朝藿定 A、箭藿苷 A 等代谢产生, 研究表明脱水淫羊藿素可以通过重组人泛素羧基末端水解酶 5 (UCHL5)、人肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 8 (TNFAIP8)、内脂素 (visfatin) 等靶点治疗血小板减少症^[16], 可以通过促进超氧化物歧化酶 (SOD)、氯霉素乙酰转移酶 (CAT) 活性发挥抗氧化作用^[17]。芪胶升白胶囊的入血成分具有不同且广泛的药理作用, 可以通过免疫调节、促进造血、抗氧化、抗辐射和抗肿瘤等多角度、多系统地治疗不同原因导致的白细胞减少症。

对入血成分的网络药理学分析, 得到了 10 个核心靶点: PTPN11、LCK、STAT3、GRB2、FYN、SRC、PIK3R1、LYN、EGFR、PIK3CA; PTPN11 编码 SHP-2 蛋白, 参与调节细胞的增殖分化, 该基因的突变激活与骨髓系来源的肿瘤紧密相关^[18]; LCK、FYN、SCR、LYN 编码的蛋白都属于非受体酪氨酸蛋白激酶, 在免疫调节、造血调控、整合素信号传导中起重要作用, 介导造血祖细胞、血小板、红细胞和成熟骨髓细胞对细胞因子和生长因子的反应, 参与了 T 淋巴细胞的增殖发育和功能分化的所有阶段^[19-20]; STAT3 是多种信号转导通路的汇合点, 可以被多种细胞因子和生长因子激活而发挥功能, 如粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 可通过激活 STAT3 促进粒细胞增殖^[21], 白细胞介素 (IL) -6 可激活 STAT3 刺激 B 细胞增殖^[22]; GRB2 编码生长因子受体结合蛋白 2, 在细胞表面生长因子受体和 Ras 信号通路之间提供关键链接的适配蛋白^[23], EGFR 对细胞的生长、增殖和分化等生理过程发挥重要的作用; PIK3R1 和 PIK3CA 编码 PI3K 蛋白, 参与了细胞的增殖和分化, 可以通过 PI3K-Akt 信号途径调控造血系统的稳态^[24]。GO 功能分析提示, 芪胶升白胶囊治疗白细胞减少症涉及到 DNA 的复制转录、细胞因子的转运、多种酶的活性、血红素和铁离子结合等多种生物学功能进程。KEGG 通路富集涉及到造血调控、免疫调节、抗肿瘤等通路, 主要包括 PI3K-Akt、脂质与动脉粥样硬化、JAK-STAT、FoxO、亚油酸代谢等通路。PI3K-Akt 信号



图 5 交集靶点的富集分析

Fig. 5 Enrichment analysis of intersection targets

通路是肿瘤的经典通路,在多数肿瘤中都会异常激活;该通路也是造血系统调控的重要通路,维持着造血干细胞(HSCs)的稳态和定向分化,异常激活会导致HSCs倾向于分化而减少了自我更新,造成HSCs的耗竭,异常失活则使HSCs处于静息状态,无法进入细胞周期,失去造血分化的能力,同时也

会造成B细胞分化的阻碍^[24];在脂质与动脉粥样硬化通路中,药物可以作用于p38、ERK间接激活核因子(NF)- κ B,研究发现促进NF- κ B的活化,可以增加血管细胞黏附因子-1(Vcam-1)的表达,通过增加造血细胞和骨髓细胞的黏附作用来促进造血干细胞的增殖^[25]。JAK-STAT通路在多种恶性血

液病和造血紊乱中的信号传递起着重要意义^[26]；FoxO 信号通路的研究发现，敲除 FoxO3A 会加重造血祖细胞和少量造血干细胞的辐射损伤，对造血细胞的稳态维持及辐射敏感性产生一定的影响^[27]；研究发现环磷酸腺苷可通过亚油酸代谢途径引起白细胞减少^[28]，而黄芪注射液可通过作用于亚油酸代谢途径发挥治疗白细胞减少症的作用^[29]。总体来说，芪胶升白胶囊可以通过多靶点、多通路来治疗白细胞减少症，体现了中药治病整体性。

综上所述，本研究通过 UPLC-Q-Qbitrap HRMS 技术，鉴定了苗药芪胶升白胶囊成分 51 种、入血成分 58 种，初步探索了芪胶升白胶囊的物质基础，结合网络药理学的分析，预测了药物作用的核心靶点和主要通路，初步阐释了芪胶升白胶囊的药理作用机制，为苗药芪胶升白胶囊进一步研究和更好地应用于临床提供了依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Pfister D, Ang K, Brizel D. National comprehensive cancer network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology [J]. *Asian J Androl*, 2018, 20(6): 4.
- [2] 齐晓甜, 张家祥, 张晓亮, 等. 中药治疗化疗致白细胞减少症的研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(20): 5088-5095.
- [3] 田劲丹, 董青, 祁烁, 等. 化疗后白细胞减少症中医药防治与评估专家共识 [J]. *现代中医临床*, 2018, 25(3): 1-6.
- [4] 陈剑, 王宙, 吕丽媛, 等. 芪胶升白胶囊预防结直肠癌术后化疗骨髓抑制临床研究 [J]. *北京中医药*, 2021, 40(7): 747-750.
- [5] 王瑜. 芪胶升白胶囊预防 PP 方案所致骨髓抑制的真实世界研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2020.
- [6] 张玲, 叶宝东, 曾清, 等. 芪胶升白胶囊治疗气血两虚型白细胞与中性粒细胞减少症: 多中心随机对照试验 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(11): 1330-1335.
- [7] 唐蕾, 王琳玲, 徐新元. 液相色谱-质谱联用同时测定芪胶升白胶囊中黄芪甲苷、淫羊藿苷、阿魏酸的含量 [J]. *药物分析杂志*, 2016, 36(12): 2199-2203.
- [8] 王国栋, 聂兴国, 李琦, 等. 基于网络药理学和验证实验探讨蒲黄治疗脊髓损伤的分子机制 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(7): 1464-1472.
- [9] 赵雪英, 顾振纶, 苏燎原. 槲皮素抗辐射损伤作用的初步研究 [J]. *苏州医学院学报*, 1998, 18(12): 1233-1234.
- [10] 田瑞雪, 孙耀宗, 姚有昊, 等. 槲皮素对免疫低下小鼠免疫功能的影响 [J]. *中国现代医药杂志*, 2019, 21(9): 13-16.
- [11] 钱麒钰, 袁改利, 马珊珊, 等. 槲皮素通过 miR-101/EZH2 轴介导的 EMT 途径改善 NSCLC 吉西他滨耐药的机制研究 [J]. *天津医药*, 2022, 50(2): 125-130.
- [12] 金乐, 蒋多晨, 陈洪晓, 等. 槲皮素通过 GAS5 调控 GSK-3 β / β -catenin 逆转乳腺癌阿霉素耐药 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(12): 1344-1351.
- [13] 黄昭萍. 对比研究咖啡酸片与利可君片治疗再生障碍性贫血患者的疗效 [J]. *当代医学*, 2019, 25(4): 33-35.
- [14] 于海鹰, 张磊, 郭春萍, 等. 咖啡酸片对化疗后白细胞减少症患者免疫功能和临床疗效的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2018, 21(11): 1233-1236.
- [15] 杜遵民, 贾海鹏, 杨莉莉, 等. 咖啡酸对食管癌放疗后骨髓抑制的防治效果 [J]. *中国医药导报*, 2018, 15(26): 85-89.
- [16] 王岩航, 叶效明, 姚璐, 等. 淫羊藿苷元治疗血小板减少症的靶点鉴定及作用机制研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(17): 5250-5257.
- [17] 王红丽, 刘效栓, 沈涛, 等. 脱水淫羊藿素对老年大鼠的抗氧化作用 [J]. *中成药*, 2017, 39(8): 1698-1700.
- [18] Ren Y, Chen Z, Chen L, et al. Critical role of Shp2 in tumor growth involving regulation of c-Myc [J]. *Genes Cancer*, 2010, 1(10): 994-1007.
- [19] Paranjape A, Haque T T, Kiwanuka K N, et al. The Fyn-Stat5 cascade is required for Fc γ receptor-mediated mast cell function [J]. *Cell Immunol*, 2020, 356: 104-134.
- [20] Yoshida K, Kharbanda S, Kufe D. Functional interaction between SHPTP1 and the Lyn tyrosine kinase in the apoptotic response to DNA damage [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(49): 34663-34668.
- [21] McLemore M L, Grewal S, Liu F, et al. STAT-3 activation is required for normal G-CSF-dependent proliferation and granulocytic differentiation [J]. *Immunity*, 2001, 14(2): 193-204.
- [22] Hirano T, Ishihara K, Hibi M. Roles of STAT3 in mediating the cell growth, differentiation and survival signals relayed through the IL-6 family of cytokine receptors [J]. *Oncogene*, 2000, 19(21): 2548-2556.
- [23] Lowenstein E J, Daly R J, Batzer A G, et al. The SH2 and SH3 domain-containing protein GRB2 links receptor tyrosine kinases to ras signaling [J]. *Cell*, 1992, 70(3): 431-442.
- [24] 张英驰, 程涛, 袁卫平. PI3K/AKT/mTOR 信号通路在造血干细胞中作用的研究进展 [J]. *中国实验血液学*

- 杂志, 2013, 21(1): 245-249.
- [25] 田卫卫, 黄映红, 邓道昌. 补虚化瘀方对化疗荷瘤小鼠骨髓造血微环境的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(9): 981-983.
- [26] 张燕萍, 陈嘉林. 血细胞生成中的信号传递通路及其调控 [J]. 中国实验血液学杂志, 1998(3): 161-167.
- [27] 王玉全. FOXO3A 在造血细胞辐射损伤中的作用 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [28] 师萱, 阳勇, 秦伟瀚, 等. 环磷酰胺对小鼠免疫抑制作用过程中代谢通路变化的代谢组学研究 [J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(5): 539-543.
- [29] 曲婷丽, 刘腾, 郑茜, 等. 黄芪注射液中次生成分作用于白细胞减少症模型小鼠的代谢组学研究 [J]. 中国药房, 2021, 32(17): 2091-2096.

【责任编辑 高源】