

基于网络药理学和分子对接探讨肤疾洗剂治疗瘙痒症的分子机制

吴博¹, 杨帆¹, 曹福麟², 李柳柳¹, 黄建萍³, 韩会利¹, 颜永刚^{3*}

1. 陕西关爱制药有限公司, 陕西 咸阳 712046

2. 西安市碑林区中医医院, 陕西 西安 710000

3. 陕西中医药大学 陕西省秦岭中草药应用开发工程技术研究中心/“秦药”研发重点实验室, 陕西 咸阳 712046

摘要: **目的** 采用网络药理学和分子对接方法探究肤疾洗剂治疗皮肤瘙痒症的活性成分、关键作用靶点及潜在的分子机制。**方法** 运用 TCMSP、Swiss Target Prediction、GeneCards 数据库及文献报道对肤疾洗剂中活性成分、作用靶点及疾病靶点进行检索, Cytoscape 软件进行成分-靶点网络图构建, 通过 DAVID 数据库, 进行基因本体 (GO) 功能分析与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 最后通过分子对接预测活性成分与靶点蛋白的结合能力。**结果** 获得肤疾洗剂 61 种有效成分和 1 049 个作用靶点, 瘙痒症疾病靶点 1 621 个, 其中肤疾洗剂 146 条信号通路, 主要富集在癌症通路、磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 等。分子对接结果显示核心成分与关键靶点具有较好的结合活性。**结论** 肤疾洗剂具有抑制炎症、免疫调控作用, 其发挥主要作用的主要活性成分为生物碱类、柠檬苦素类和黄酮类等, 涉及的主要靶点有蛋白激酶 1 (Akt1)、CXC 趋化因子配体 8 (CXCL8)、黏着连接蛋白 β 1 (CTNNB1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、肿瘤坏死因子 (TNF) 等, 符合中药复方多成分、多靶点、多途径的特点, 为后续研究提供参考。

关键词: 肤疾洗剂; 瘙痒症; 网络药理学; 分子对接; 分子机制; 生物碱; 柠檬苦素

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)11-2698-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.007

Mechanism of Fuji Lotion in treatment of pruritus based on network pharmacology and molecular docking

WU Bo¹, YANG Fan¹, CAO Fu-lin², LI Liu-liu¹, HUANG Jian-ping³, HAN Hui-li¹, YAN Yong-gang³

1. Shaanxi Care Pharmaceutical Co., Ltd., Xianyang 712046, China

2. Xi'an Beilin District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710000, China

3. Shaanxi Engineering Research Center for Application and Development of Chinese Medicine in Qinling Mountains/Key Laboratory of "Qin Medicine" Research and Development, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

Abstract: Objective To explore the active ingredients, key targets and potential molecular mechanisms of Fuji Lotion in treatment of skin pruritus by network pharmacology and molecular docking methods. **Methods** TCMSP, Swiss Target Prediction, and GeneCards databases and literature reports were used to search and summarize the active ingredients, action targets and disease targets of the drugs in the skin disease lotion. Cytoscape software was used to construct the component and target network map. The main core targets were used to GO function analysis and KEGG pathway enrichment analysis through the DAVID database. Finally, molecular docking was used to predict the binding ability of active components to target proteins. **Results** 61 Kinds of active ingredient and 1 049 action targets of Fuji Lotion were obtained, and 1 621 targets of pruritus disease were obtained. Among them, 146 signal pathways of Fuji lotion were mainly concentrated in cancer pathway, PI3K-AKT, etc. The results of molecular docking showed that the core components had good binding activity to key targets. **Conclusion** Fuji Lotion has anti-inflammatory and immunomodulatory effects. Its main active ingredients are alkaloids, limonin and flavonoids, and the main targets involved are Akt1, CXCL8, CTNNB1, EGFR, TNF, etc. It follows the characteristics of multi-component, multi target, and multi pathway of traditional Chinese medicine, providing

收稿日期: 2020-06-27

基金项目: 陕西省中医药管理局中医药全省性专款专项 (2021-QYZL-02)

作者简介: 吴博, 男, 硕士, 主要从事中药炮制与质量控制标准研究。E-mail: 2931885670@qq.com

*通信作者: 颜永刚, 男, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事中药品种品质与资源开发及中药质量标准研究。E-mail: yunfeng828@163.com

reference for subsequent research.

Key words: Fuji Lotion; pruritus; network pharmacology; molecular docking; mechanism; alkaloid; limonin

瘙痒症是目前临床上较常见的一种无原发性皮损的疾病,其发病机制较为复杂,皮肤的主要表现是出现严重的瘙痒感,因此患者会长期反复搔抓致使皮肤出现红肿、破损,严重者则会导致溃烂感染^[1]。在长期感受瘙痒感后,患者会产生烦躁、焦虑等负性情绪,对患者的生活质量造成严重影响^[2]。瘙痒症发病机制可能与皮肤较为干燥有关,生活习惯、精神状态以及居住环境等因素也与发病有着一定的关联性^[3]。临床治疗瘙痒症目前主要是着眼于对引发瘙痒疾病因素的治疗和对皮肤的干预,瘙痒的局部治疗药物包括糖皮质激素、局麻药、抗组胺药物等,但均存在一定的潜在不良反应,同时部分患者在使用过程中存在药物禁忌^[4]。胆汁淤积性瘙痒等不依赖组胺介导的瘙痒症不能被临床传统的药物缓解或治愈^[5]。中药肝肾毒性较低且经皮吸收能够避免肝脏首过效应及胃肠道刺激,同时可以调节机体免疫、改善体质,疗效较高且不良反应较低,是临床上重要的给药方式^[6]。中药洗剂被认为是治疗皮肤瘙痒症的新思路、新方法、新方向。

肤疾洗剂由苦参、百部、花椒、白鲜皮、硼砂、雄黄6味中药组方,具有解毒杀虫、止痒收敛、活血祛瘀的功效,其中苦参清热燥湿、杀虫止痒;百部杀虫灭虱;白鲜皮清热燥湿、祛风解毒;花椒杀虫止痒;雄黄解毒杀虫。硼砂清热解暑、解毒防腐,但由于硼砂属于矿物药,在系统里没有靶点,故后续内容不再涉及。中医理论将皮肤瘙痒症分为风痒、湿痒和热痒、虫毒致痒等分型,肤疾洗剂组方符合皮肤瘙痒证病机,能够抑制局部皮肤致病菌群定殖,但其作用的分子机制目前尚未清晰。网络药理学能够揭示中药复方多成分、多靶点、多途径作用的机制,有助于丰富中药复方肤疾洗剂的科学内涵^[7]。本研究通过网络药理学联合分子对接技术,以肤疾洗剂经皮吸收多成分多靶点为切入点,揭示肤疾洗剂治疗皮肤瘙痒症的作用靶点和通路,为其进一步深入研究与临床应用提供参考和理论依据。

1 资料与方法

1.1 肤疾洗剂的活性成分及靶点收集

利用中医系统药理学数据库(TCMSP, <https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)进行查询。基于经皮给药系统药物的特点,一般认为经皮吸收活性成分属

性值的筛选条件以类药性(DL)≥0.18、 $AlgP > 5$ 、相对分子质量≤500为临界值^[8-10]。以肤疾洗剂组方能够抑制皮肤致病菌群定殖为特点,筛选苦参、百部、花椒、白鲜皮4味中药的活性成分,将筛选出的成分导入SwissTargetPrediction数据库(<http://swisstargetprediction.ch/>),以possibility>0为筛选条件,获得药物相关靶点,以BATMAN-TCM(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>)获取雄黄作用靶点。

1.2 疾病靶点及交集靶点的获取

在GeneCards(<https://www.genecards.org>)中,以“pruritus”和“itching”为检索词,收集相关性值大于平均值的靶点作为疾病靶点。在Venny 2.1.0制图平台(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)绘制瘙痒症与肤疾洗剂的交集靶点。

1.3 蛋白相互作用(PPI)网络构建

为了进一步更好理解中药、成分与其相应靶点之间的相互作用关系,选择degree值高的靶点导入至Cytoscape 3.7.1软件,模式设置为“多种蛋白”,物种限定为“Homo sapiens”。构建PPI网络图,进行可视化分析。

1.4 基因本体(GO)功能及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

将交集靶点的official gene symbol输入DAVID数据库(<https://DAVID.ncifcrf.gov/>),Select Identifier选择“official gene symbol”,物种选择“homo sapiens”,对作用靶点进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析,使用微生信平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制GO和KEGG富集分析气泡图。

1.5 成分-靶点-通路网络构建与分析

为了进一步更好理解中药、成分与其相应靶点之间的相互作用关系,根据富集的KEGG通路及作用靶点,构建成分-靶点-通路网络图。选择degree值高的成分作为主要活性成分,将活性成分、靶点、通路经Excel处理后,导入至Cytoscape 3.7.1软件,构建成分-靶点-通路网络图,进行可视化分析。

1.6 分子对接

选择核心活性成分和核心靶点进行分子对接验证利用RCSB PDB(<https://www.RCSB.PDBus>).

org/), PubChem 数据库及 Autodocktool 1.5.6 软件获取分子对接所需相关文件格式。借助 Autodocking vina1.2.0 分子对接。选取结合自由能小的构象用 Pymol 进行可视化及结果分析。选择 degree>2 的化合物进行对接。

2 结果

2.1 肤疾洗剂活性成分、靶点筛选

筛选到 61 个化合物 (表 1), 药物靶点 1 049 个, 检索 GeneCards 数据库得到疾病靶点 1 621 个。

经过用 Venn 2.1.0 得到 213 个肤疾洗剂与瘙痒症的交集靶点 (图 1), 这 213 个交集靶点为肤疾洗剂治疗瘙痒症的潜在靶点。

2.2 肤疾洗剂 - 瘙痒症靶点 PPI 网络

根据肤疾洗剂 - 瘙痒症共有的靶标逆向筛选中药复方活性成分, 删除重复项共获得活性成分 149 个, 将 213 个肤疾洗剂与瘙痒症交集靶点输入 STRING 平台, 构建 PPI 网络 (图 2), 共获得 146 个节点和 1 722 条节点之间的连线。

表 1 肤疾洗剂药效成分

Table 1 Pharmacodynamic components of Fuji lotion

化合物 ID	化合物名称	Mr	AlgP	DL	来源
MOL001040 (2R)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one		272.27	2.30	0.21	苦参
MOL001484 inermine		284.28	2.44	0.54	苦参
MOL0035428-isopentenyl-kaempferol		354.38	3.63	0.39	苦参
MOL003648 inermin		284.28	2.44	0.54	苦参
MOL003673 wighteone		338.38	3.92	0.36	苦参
MOL000392 formononetin		268.28	2.58	0.21	苦参
MOL004941 (2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one		256.27	2.57	0.18	苦参
MOL000006 luteolin		286.25	2.07	0.25	苦参
MOL006596 glyceollin		338.38	2.85	0.76	苦参
MOL006599 3,4',5-trihydroxy-7-methoxy-8-isopente-nylflavone		368.41	3.88	0.43	苦参
MOL006604 (2S)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-5-methoxy-8-(3-methylbut-2-enyl)chroman-4-one		354.43	4.41	0.39	苦参
MOL006611 kurarinol		456.58	4.71	0.67	苦参
MOL006626 leachianone,g		356.40	3.89	0.40	苦参
MOL006630 norartocarpetin		286.25	2.07	0.24	苦参
MOL000456 phaseolin		322.38	3.46	0.73	苦参
MOL000008 apigenin		270.25	2.33	0.21	苦参
MOL000009 luteolin-7-O-glucoside		448.41	0.16	0.78	苦参
MOL000098 quercetin		302.25	1.50	0.28	苦参
MOL000392 formononetin		268.28	2.58	0.21	百部
MOL004217 micheline B		275.27	2.88	0.53	百部
MOL006985 stephanine		309.39	3.35	0.64	百部
MOL009376 bisdehydroneostemonine		315.40	2.01	0.37	百部
MOL009380 bisdehydrostemoninine		385.50	4.09	0.73	百部
MOL009381 bisdehydrostemoninine A		401.50	3.59	0.68	百部
MOL009392 isomaistemonine		415.53	2.74	0.75	百部
MOL009393 isoprotostemonine		417.55	2.09	0.86	百部
MOL009397 isouvaretin		378.45	4.88	0.43	百部
MOL009399 maistemonine		415.53	2.74	0.75	百部
MOL009402 neostemonine		319.44	1.48	0.37	百部
MOL009406 neotuberostemonol		389.54	2.35	0.77	百部
MOL009407 oxotuberostemonine		389.54	2.52	0.80	百部
MOL009410 protostemonine		417.55	2.09	0.86	百部

续表 1

化合物 ID	化合物名称	Mr	AlgP	DL	来源
MOL009411	protostemotinine	415.53	2.74	0.75	百部
MOL009414	sessilifoliamide C	291.43	2.78	0.20	百部
MOL009415	sessilifoliamide D	323.48	2.15	0.22	百部
MOL009417	sessilifoliamide F	421.54	1.05	0.72	百部
MOL009418	sessilifoliamide G	421.54	1.32	0.81	百部
MOL009419	sessilifoliamide H	421.54	1.31	0.68	百部
MOL009421	sessilifoline A	389.54	3.12	0.82	百部
MOL009429	stemofoline	387.52	2.08	0.79	百部
MOL009431	stemonine	389.54	3.36	0.72	百部
MOL009432	stemoninine A	387.52	3.74	0.73	百部
MOL009436	stemotinine	335.44	1.94	0.46	百部
MOL013271	kokusaginin	259.28	2.33	0.20	花椒
MOL002663	skimmianin	259.28	2.33	0.20	花椒
MOL002881	diosmetin	300.28	2.32	0.27	花椒
MOL004368	hyperin	464.41	-0.59	0.77	花椒
MOL000098	quercetin	302.25	1.50	0.28	花椒
MOL000173	wogonin	284.28	2.59	0.23	白鲜皮
MOL002637	obacunoic acid	472.58	2.07	0.79	白鲜皮
MOL002663	skimmianin	259.28	2.33	0.20	白鲜皮
MOL003959	limonin	470.56	1.42	0.57	白鲜皮
MOL000437	hirsutrin	464.41	-0.59	0.77	白鲜皮
MOL000006	luteolin	286.25	2.07	0.25	白鲜皮
MOL006233	3'-O-methyl taxifolin	318.30	1.74	0.30	白鲜皮
MOL006250	dictamnaside,i	464.62	-0.18	0.61	白鲜皮
MOL006251	dictamnaside,j	464.62	-0.18	0.61	白鲜皮
MOL006252	dictamnaside,k	480.62	-1.27	0.64	白鲜皮
MOL006254	dictamnaside,n	460.63	1.59	0.60	白鲜皮
MOL006261	isomaculosidine	259.28	2.36	0.20	白鲜皮
MOL000098	quercetin	302.25	1.50	0.28	白鲜皮

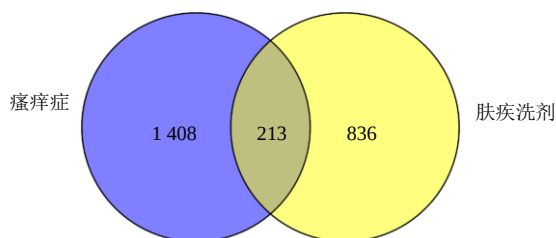


图 1 皮肤洗剂与瘙痒症靶点 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of Fuji Fuji lotion and pruritus target

2.3 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

利用 DAVID 6.8 数据库的 Functional Annotation 功能对上述核心靶点进行了 GO 富集分析, 得到生物过程 (BP)、分子功能 (MF) 和细胞组成 (CC) 共 801 条 GO 条目 ($P < 0.01$)。其中 BP 相关条目 603 条, 包括炎症反应 (inflammatory response)、胞浆钙离子浓度的正调控 (positive regulation of cytosolic calcium ion concentration)。MF 相关条目 122 条, 包括蛋白酪氨酸激酶活性 (protein tyrosine kinase activity)、蛋白质丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶

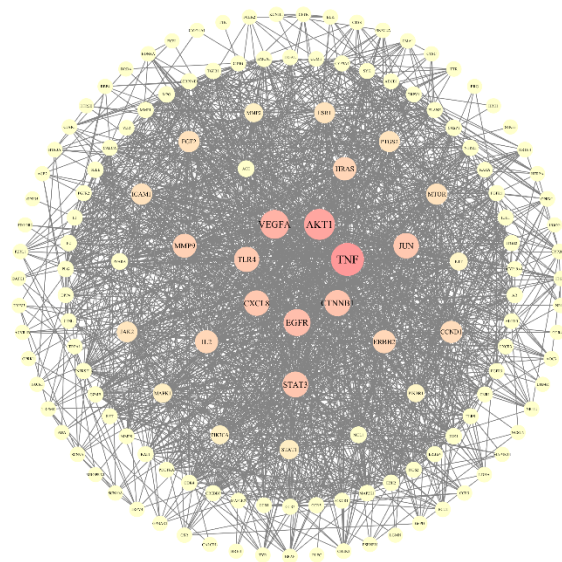


图 2 PPI 网络图

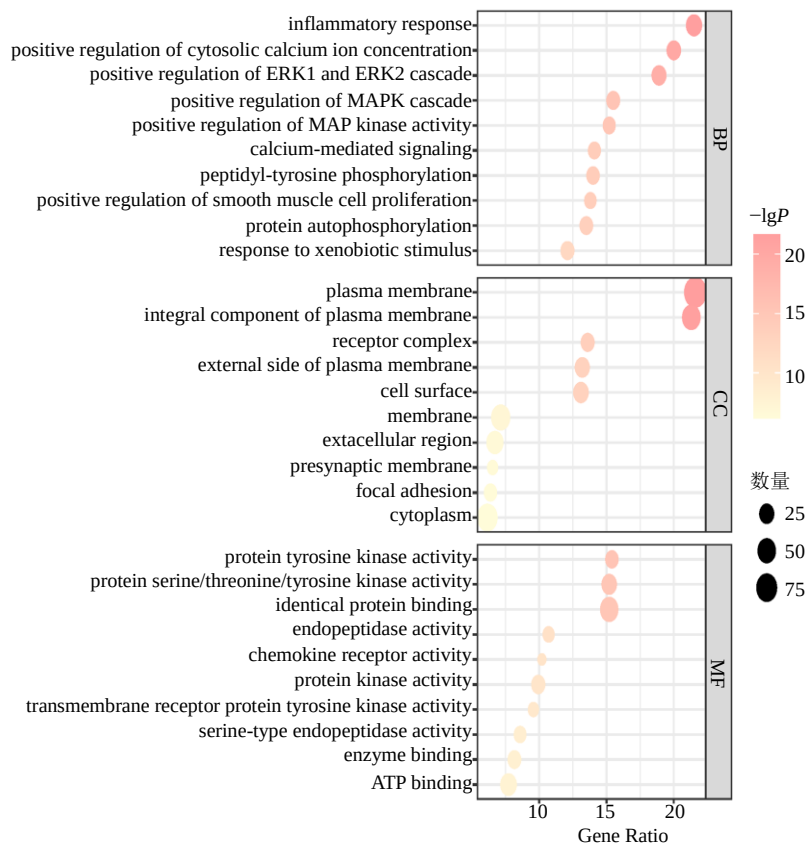
Fig. 2 PPI network diagram

活性 (protein serine/threonine/tyrosine kinase activity) 等。CC 相关条目 76 条, 包括质膜 (plasma membrane)、质膜的组成部分 (integral component of

plasma membrane) 等。根据 $\lg P$ 值升序排列选取前 30 条绘制图 3。

利用 KOBAS 3.0 在线工具对通路富集分析中

GO



KEGG

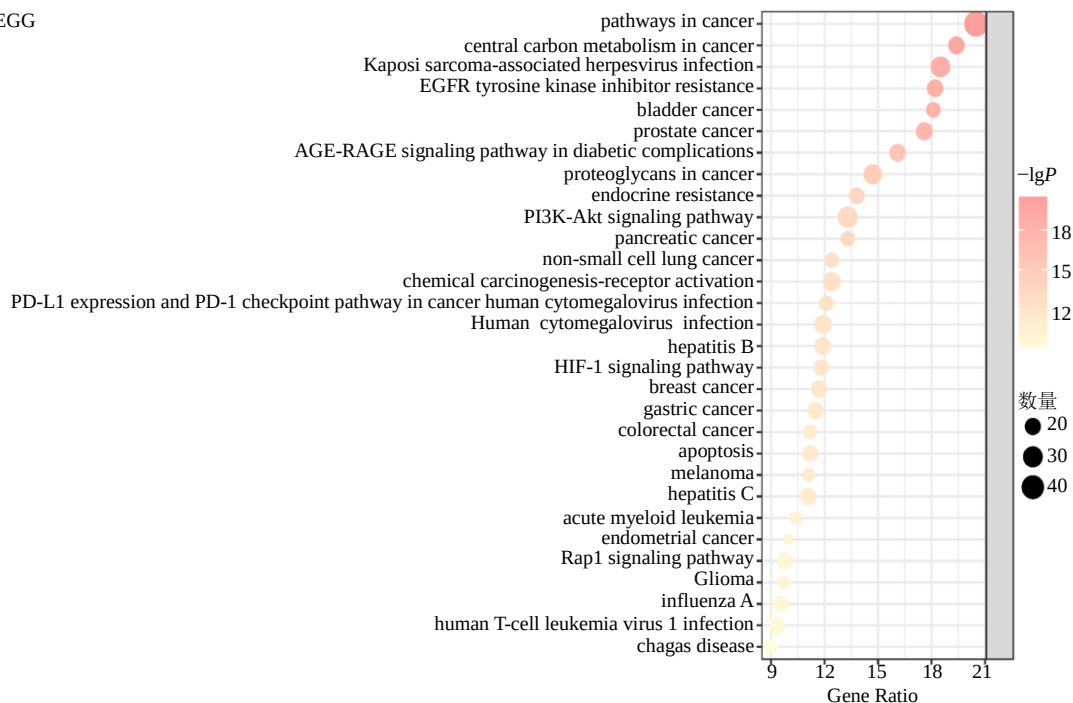


图 3 GO 功能和 KEGG 通路富集分析气泡图

Fig. 3 GO function and KEGG pathway enrichment analysis Bubble pattern

得到 146 条信号通路 ($P < 0.01$), 选取前 30 条绘制, 见图 3, 包括癌症通路、肿瘤坏死因子 (TNF)、低氧诱导因子-1 (HIF-1) 等信号通路。

2.4 “成分-靶点-通路”网络

通过 Cytoscape 3.7.2 可视化“成分-靶点-通路”网络(图 4), 包含 97 个节点和 234 个连接。椭圆节点表示靶点, 菱形节点表示活性成分, 菱形

节点表示通路, 灰色线表示节点间相互作用。

2.5 分子对接

对接分数值小于 -4.25 kcal/mol ($1\text{ cal}=4.4\text{ J}$) 表示两者间有一定的结合活性, 小于 -5.0 kcal/mol

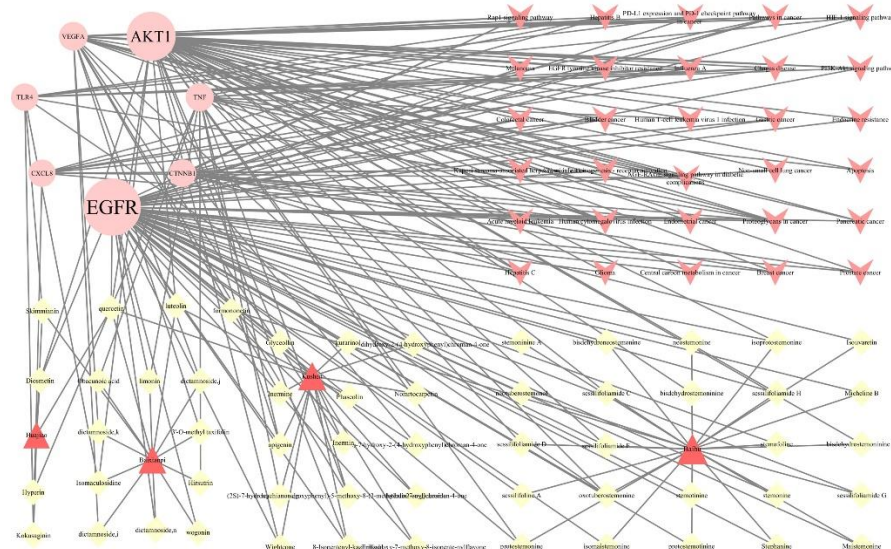


图 4 成分-靶点通路图

Fig. 4 Component target pathway diagram

表示有较好的结合活性, 小于 -7.0 kcal/mol 表示有强烈的结合活性^[11]。分子对接结果显示, 原百部碱、黄柏内酯、大豆素、百部生物碱、异原百部碱等化学成分与表皮生长因子受体(EGFR)、CXC 趋化因子配体 8(CXCL8)、Toll 样受体 4(TLR4)等靶点对接结合能均 <-7.0 kcal/mol, 说明蛋白与分子之间能稳定的结合。异原百部碱与 CXCL8 在 ARG-26、GLN-8 处形成氢键, 黄柏内酯与 CXCL8 在 ARG-26、LYS-42、TYR-13 处形成氢键。原百部碱与 CXCL8 在 LEU-51、ARG-26 处形成氢键。大豆

素与 EGFR 在 ARG-269 处形成氢键, 异原百部碱与 EGFR 在 ARG-161、ARG-62、CYS-145、TYR-144 处形成氢键。黄柏内酯与 EGFR 在 HIS-235 处形成氢键。原百部碱与 EGFR 在 TYR-261、ASN-316、TYR-309 处形成氢键。大豆素与 TLR4 在 GLN-578、ARG-606 处形成氢键。大豆素与 TLR4 在 GLN-578、ARG-606 处形成氢键。百部生物碱与 TLR4 在 MET-618 处形成氢键, 见图 5。将对接的数据采用热图进行分析, 见图 6, 结合能的绝对值越大, 结合作用越强。

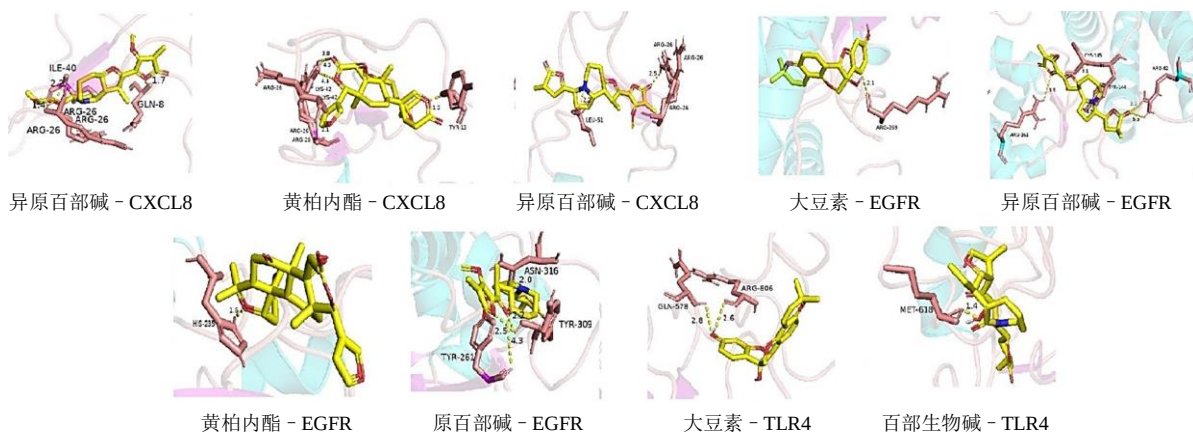


图 5 活性成分-关键靶点分子对接图

Fig. 5 Active ingredient - key target macromolecular docking diagram

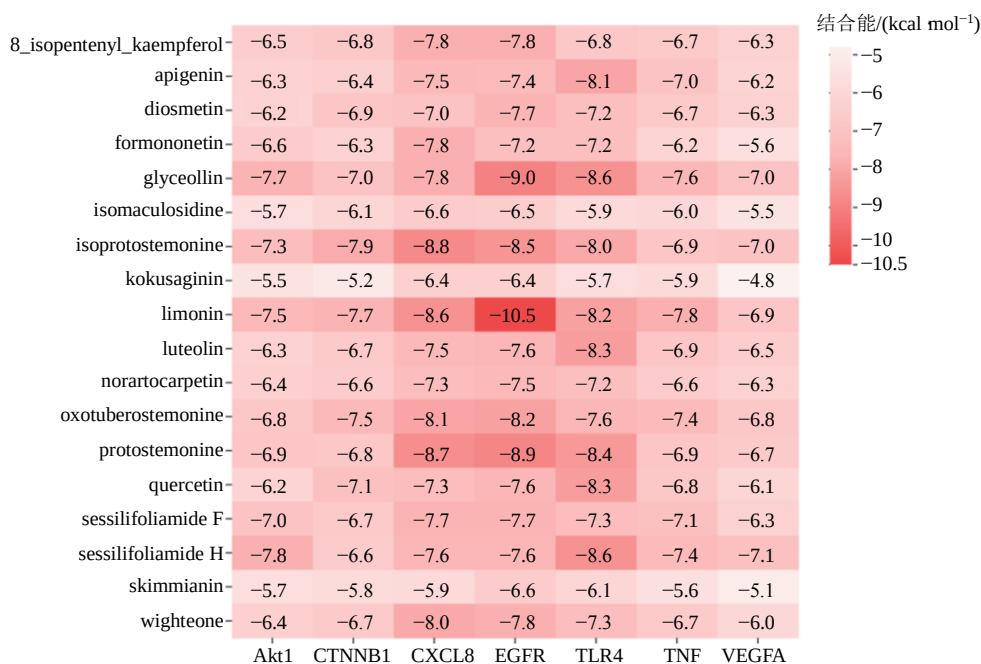


图 6 肤疾洗剂活性成分与靶点相互作用的分子对接分数热图

Fig. 6 Molecular docking fraction heat map of interaction between Fuji lotion active ingredients and target

3 讨论

中医理论认为瘙痒症的主要发病机制与湿热内蕴、虫毒所致有关，肤疾洗剂具有解毒杀虫、止痒收敛、活血祛瘀功效。本研究筛选得到该方具有潜在生物活性的 61 个化合物，并对 213 个潜在靶点进行功能富集分析，揭示这些靶点与炎症和免疫相关的生物学过程密切相关。进一步构建了分子基因网络、拓扑网络、通路网络，分析结果提示肤疾洗剂通过多成分、多途径协同作用，以免疫调节和抗炎作用共同实现对瘙痒症的治疗作用。

通过网络药理学研究揭示了肤疾洗剂的活性成分有百部碱、黄柏内酯、大豆素、百部生物碱、异原百部碱等。通过 PPI 网络和活性成分-靶点-通路网络图，筛选出肤疾洗剂抗炎、免疫调控作用的共同核心靶点为蛋白激酶 B1 (Akt1)、CXCL8、CTNNB1、EGFR、TNF 等。其中 Akt1 是一种关键的调节激酶，是 PI3K/Akt 信号转导通路上的主要因子，在信号通路中起到承上启下的作用，是 PI3K 控制细胞增殖、存活和细胞周期的主要下游靶蛋白，磷酸化的 Akt1 还可调控下游因子介导炎症反应^[12]。Akt 参与机体的炎症反应、调节机体的免疫应答，也有研究表明，Akt 磷酸化的激活可以抑制炎症因子的表达和分泌，从而表现抗炎作用^[13-14]。

GO 富集中生物过程主要涉及到炎症反应、

ERK1 和 ERK2 的正向调节、胞浆钙离子浓度的正调控、MAPK 级联的正调控等方面。KEGG 富集结果显示其作用通路可能是 pathways in cancer、TNF、HIF-1 等。PPI 网络分析结果显示，肤疾洗剂的活性成分主要作用于 Akt1、VEGFA、TNF、CTNNB1、EGFR、TLR4、CXCL8 等靶点发挥治疗瘙痒症作用。

分子对接结果显示，原百部碱、黄柏内酯、大豆素、百部生物碱、异原百部碱等化学成分与 EGFR、CXCL8、TLR4 等靶点有较好的结合活性。有研究表明黄柏内酯通过抗炎发挥治疗作用，对炎症因子的表达有直接抑制作用^[15-17]。此外，百部生物碱、原百部碱能与 EGFR、CXCL8、TLR4 等靶点较好结合，有研究表明百部煎液或浸液中生物碱类成分对多种致病菌及皮肤真菌有抑制作用，如金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌、变形杆菌、白喉杆菌、鼠疫杆菌、炭疽杆菌、绿脓杆菌等均有不同程度的抗菌作用^[18-19]。

综上所述，本研究利用网络药理学与分子对接技术对肤疾洗剂的主要活性成分及其治疗瘙痒症的作用机制进行了初步的筛选和分析，为进一步深入研究肤疾洗剂发挥药效作用的物质基础及作用机制提供了思路 and 方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王晓东, 梁晨, 吴振宇, 等. 慢性痒与抑郁交互恶化的机制 [J]. 神经解剖学杂志, 2017, 33(2): 241-246.
- [2] 刘轩廷, 何阳, 张峻豪, 等. 皮肤瘙痒的发生机制和中医辨证施治相关性初探 [J]. 武警医学, 2021, 32(4): 362-364.
- [3] 黄兴坚. 活血凉润止痒汤治疗皮肤瘙痒症的疗效研究 [J]. 黑龙江中医药, 2022, 51(6): 365-367.
- [4] 陈彬彬, 王嘉仪, 张天爱, 等. 镇静类药物在瘙痒症治疗中的应用及其作用机制 [J]. 神经解剖学杂志, 2022, 38(1): 93-97.
- [5] 杨浩, 潘晓梅, 杜申道, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨复方风湿宁片治疗类风湿关节炎的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(5): 1069-1076.
- [6] 武晏屹, 田硕, 白明, 等. 基于皮肤功能特点的药物透皮吸收新思考 [J]. 世界中医药, 2020, 15(3): 361-363.
- [7] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [8] Rebhan M, Prilusky J. Rapid access to biomedical knowledge with GeneCards and HotMolecBase: Implications for the electrophoretic analysis of large sets of gene products [J]. *Electrophoresis*, 1997, 18(15): 2774-2780.
- [9] 张晓凌, 张旭辉, 支晓东, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨艾灸经皮吸收成分干预慢性阻塞性肺疾病作用机制 [J]. 中国中医药图书情报杂志, 2023, 47(4): 26-35.
- [10] 何红杰, 王继龙, 刘晓霞, 等. 促渗剂对淫羊藿苷体外经皮渗透特性影响的研究 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(11): 2661-2663.
- [11] Hsin K Y, Ghosh S, Kitano H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology [J]. *PLoS One*, 2013; 8(12): 83922.
- [12] Riggio M, Perrone M C, Polo M L, et al. AKT1 and AKT2 isoforms play distinct roles during breast cancer progression through the regulation of specific downstream proteins [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44244.
- [13] Stack A K, Sriskantharajah S, Hessel E M, et al. PI3K inhibitors in inflammation, autoimmunity and cancer [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 23: 82-91.
- [14] Yin H, Zhou H, Kang Y, et al. Syk negatively regulates TLR4-mediated IFN β and IL-10 production and promotes inflammatory re-sponses in dendritic cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(3): 588-598.
- [15] 孔令东, 杨澄, 仇熙, 等. 黄柏炮制品清除氧自由基和抗脂质过氧化作用 [J]. 中国中药杂志, 2001(4): 29-32.
- [16] 王飞, 郭力, 杨奎, 等. 加味三妙胶囊及黄柏对前列腺渗透作用的实验观察 [J]. 成都医药, 2003(1): 42-43.
- [17] 李丽, 张超, 郑威, 等. 基于 UPLC-QqQ-MS 技术的黄柏生品及其盐炙品中 10 种成分量的变化 [J]. 中成药, 2021, 43(11): 3082-3088.
- [18] 王锋鹏. 生物碱化学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2008: 19.
- [19] 姜登钊, 吴家忠, 刘红兵, 等. 百部药材的生物碱类成分及生物活性研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2011, 39(31): 19097-19099.

[责任编辑 高源]