

基于网络药理学的半枝莲-白花蛇舌草药对作用机制分析

王单单, 郭丽娜, 裴媛, 王博, 王瑞*

漯河市中心医院 临床药理科, 河南 漯河 462300

摘要:目的 探讨半枝莲-白花蛇舌草药对的物质基础及药理作用机制。方法 利用中药系统药理分析平台(TCMSP)中提取出半枝莲和白花蛇舌草的化学成分,以口服利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18为条件筛选出候选化合物,并通过该数据库检索与活性成分相关的作用靶点以及与靶点相关的疾病;利用CTD在线分析平台查询靶点相关的主要生物学通路。从而构建出成分-靶点-靶点-疾病-靶点-生物学通路网络图。结果 通过筛选,得到33个候选化合物,相应靶点230个,相关疾病319种。其中度值较高的候选成分为槲皮素、木犀草素等;候选化合物作用的核心靶点为PTGS1、PTGS2及HSP90等;潜在靶标与肿瘤、神经退行性疾病、精神性疾病、心血管疾病、炎症性疾病等319种疾病相关联;靶点相关的主要生物学通路有肿瘤、免疫系统相关,以及钙信号通路等30条。结论 本研究对半枝莲-白花蛇舌草药对的物质基础及作用机制进行初步探讨,为进一步深入研究其药理作用机制提供参考。

关键词:网络药理学;半枝莲;白花蛇舌草;槲皮素;木犀草素;PTGS1;PTGS2;HSP90;肿瘤;免疫;钙信号

中图分类号:R962.2, R285.5

文献标志码:A

文章编号:1674-6376(2020)02-0206-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.02.006

Mechanism of *Scutellaria barbata*-*Hedyotis diffusa* pair based on network pharmacology

WANG Dandan, GUO Lina, PEI Yuan, WANG Bo, WANG Rui

Luohe Central Hospital, Department of Clinical Pharmacology, Henan Luohe, 462300, China

Abstract: **Objective** To investigate the components and pharmacology mechanism of *Scutellaria Barbata*-*Hedyotis diffusa* pair by network pharmacology. **Method** All of chemical components related to the two traditional Chinese medicines were collected from the TCMSP database, the oral bioavailability (OB) ≥30% and drug likeness(DL) ≥0.18 were used as the screening conditions for candidate compounds. The targets and diseases related to molecular compounds were found through the TCMSP, the biological pathways related to targets were found through CTD online analysis platform. **Result** The 33 candidate active molecules, 230 corresponding targets and 319 related diseases were obtained through network pharmacology screening. The components with higher degree value included quercetin and luteolin. The top three targets were PTGS1, PTGS2 and HSP90, these targets can joint in 30 pathways, such as pathways in cancer, immune system, calcium signaling. And these compounds may play a role in cancer, cardiovascular disease, inflammatory diseases. **Conclusion** The results preliminarily verify the activity components and pharmacology mechanism of *Scutellaria Barbata*-*Hedyotis diffusa* Pair, and provides a good foundation for further study on the mechanism of action.

Key words: network pharmacology; *Scutellaria barbata*; *Hedyotis diffusa*; quercetin; luteolin; PTGS1; PTGS2; HSP90; Tumor; immunity; calcium signaling pathway

半枝莲 *Scutellaria barbata* D. Don 为唇形科黄芩属多年生草本植物,以全草入药,味辛、苦、性寒,具有清热解毒、化瘀利尿之功效^[1]。研究表明,半枝莲具有抗炎^[2]、抗肿瘤等多种药理作用^[3]。白花蛇

舌草是以茜草科耳草属植物一年生白花蛇舌草 *Hedyotis diffusa* Willd. 的干燥全草入药,味苦、甘、性寒,可清热解毒、利尿消肿。现代研究发现,白花蛇舌草具有抗菌消炎和抗肿瘤等药理作用^[4]。研究表

收稿日期:2019-09-05

基金项目:漯河市工程技术研究中心(漯科[2018]88号),漯河市创新型科技团队(漯科[2018]88号)

第一作者:王单单(1990—),女,河南人,初级药师,硕士,从事临床中药药理研究, Tel: (0395)3356189 E-mail: Wdd91106@163.com

*通信作者:王瑞(1974—), Tel: (0395)3356189 E-mail: wangrui56189@163.com

明,半枝莲与白花蛇舌草均有抗炎抗肿瘤等药理作用^[5],两者配伍使用可产生协同增效作用,在长期临床实践中,两者以药对形式出现在抗癌平丸、清肝败毒丸、抗骨髓炎片、复方半边莲注射液等各类经典古方中^[6]。目前在半枝莲及白花蛇舌草的药理研究上已取得了一定的进展,但多局限于单一靶点或单一通路研究,尚不能全面、深入阐述其药理作用机制和物质基础。中药具有多成分、作用于多靶点、调控多条通路发挥药效的特点,从单方面研究很难阐明中药治疗疾病的整体性与系统性。

网络药理学是一种研究传统药物的新模式,其建立在计算机信息技术高速发展的基础上,将系统生物学和多向药理学的方法加以整合,通过分析中药活性组分、靶点、疾病等之间的关系,从而能够系统的阐明中药产生药效的物质基础以及配伍规律等^[7]。网络药理学运用多层次网络模型表达和分析研究对象的药理学性质,已被广泛应用于中药及其制剂的研究,利用网络药理学可阐明中药活性成分及作用机制,预测中药作用靶点,发现新的适应症,从而增加中药及其制剂的认可度和接受度^[8]。

本研究借助网络药理学方法,通过建立“成分-靶点-疾病-信号通路”多层次网络模型,分析半枝莲-白花蛇舌草药对的成分、作用靶点、相关疾病及调控通路的信息,从整体角度研究半枝莲-白花蛇舌草的主要物质基础和作用机制,以期为揭示该药对配伍的科学内涵提供参考。

1 材料与方法

1.1 化学成分筛选

以半枝莲、白花蛇舌草两味中药为关键词,利用中药系统药理分析平台(TCMSP)搜索出与这两味中药有关的全部化学成分。本研究以口服利用度(OB)≥30%且类药性(DL)≥0.18作为半枝莲-白花蛇舌草药对化学成分的筛选条件,将符合条件的化学成分纳入本研究。

1.2 网络构建与分析

利用TCMSP查询出候选化合物的作用靶点;同样在TCMSP中查询出与潜在靶点相关的疾病;将与疾病相关联的靶点导入Comparative Toxicogenomics Database(CTD)中,找出靶点相关信号通路。将成分-靶点、靶点-疾病、靶点-生物通路的关联信息导入Cytoscape 3.6.1软件,从而构建化合物-靶点、靶点-疾病以及靶点-信号通路网络图。

2 结果

2.1 OB与DL预测

利用TCMSP,检索出半枝莲包含化学成分94种,白花蛇舌草包含化学成分37个。通过OB和DL预测化学成分的成药性,本研究基于样本量以及文献调研综合考虑^[9],最终选择OB≥30%与DL≥0.18为筛选条件。结果显示,半枝莲中有29种化学成分符合条件,白花蛇舌草有7种化学成分中符合条件,其中M98(querletin,槲皮素)、M359(sitosterol,谷甾醇)及M358(beta-sitosterol,β-豆甾醇)为半枝莲和白花蛇舌草的共有化学成分,共有筛选出33个候选化合物。半枝莲-白花蛇舌草药对中候选化合物的基本信息见表1。

2.2 构建成分-靶点网络

通过TCMSP查询出与半枝莲-白花蛇舌草药对中33种候选化合物相关作用靶点,将成分与靶点间的关联信息导入Cytoscape 3.6.1软件,构建成分-靶点网络图,见图1。成分-靶点互作网络图中有260个节点,其中包括30个化学成分节点用橙红色正八边形表示,230个靶节点用紫色圆点表示。由于化合物M2719、M1646及M1663在TCMSP中无相关靶点,所以在成分-靶点相互作用网络中,只显示30个有作用靶点的化学成分。

在网络中,节点之间的连接线称为边,成分-靶点网络中共有618条边。节点之间有边相连表示两者之间存在相关作用,与节点连接边的条数为该节点的度,节点拥有边数越多其度值越高。正八边形节点的度值表示候选化合物关联的靶点数目;圆形节点的度值代表与靶点有相互作用化学成分的数目。在网络中,节点的度值用节点的大小表示,节点的度值越高形状越大。

度值较高的节点在网络中起高度连接作用,是半枝莲-白花蛇舌草药对化学成分-靶点网络中的关键节点。其中化合物槲皮素有151个潜在靶点,其次是M6(luteolin,木犀草素)有57个靶点。这些度值较高的候选化合物,可能是半枝莲-白花蛇舌草药对发挥药效的核心成分。研究表明,槲皮素具有抗炎、抗肿瘤^[10]等作用;木犀草素也具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化等药理作用^[11]。另外,在成分-靶点网络230个潜在靶点中具有较高度值的靶点为前列腺素G/H合成酶1(Prostaglandin G/H synthase 1, PTGS1)、前列腺素G/H合成酶2(Prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2)、热休克蛋白90(heat shock proteins, HSP90),具有较高度值的靶点可能是药对

表1 半枝莲-白花蛇舌草药对通过OB和DL筛选出33个候选化合物

分子编号	化合物名称	OB/%	DL	靶点数
M12245	5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone	36.63	0.27	6
M12246	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone	74.24	0.26	6
M12248	5-hydroxy-7,8-dimethoxy-2-(4-methoxyphenyl) chromone	65.82	0.33	26
M12250	7-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-phenyl-chromone	43.72	0.25	26
M12251	chrysin-5-methylether	37.27	0.2	25
M12252	9,19-cyclolanost-24-en-3-ol	38.69	0.78	1
M2776	baicalin	40.12	0.75	2
M12254	campesterol	37.58	0.71	1
M953	3- β -hydroxycholest-5-ene	37.87	0.68	4
M358	β -sitosterol	36.91	0.75	38
M12266	rivularin	37.94	0.37	22
M1973	sitosteryl acetate	40.39	0.85	1
M12269	stigmasta-5,22-dien-3-ol-acetate	46.44	0.86	1
M12270	stigmastan-3,5,22-triene	45.03	0.71	1
M449	stigmasterol	48.83	0.76	31
M173	wogonin	30.68	0.23	45
M1735	dinatin	30.97	0.27	17
M1755	24-ethylcholest-4-en-3-one	36.08	0.76	2
M2714	baicalein	33.52	0.21	37
M2719	6-hydroxynaringenin	33.23	0.24	0
M2915	salvigenin	49.07	0.33	18
M351	rhamnazin	47.14	0.34	23
M359	sitosterol	36.91	0.75	3
M5190	eriodictyol	71.79	0.24	9
M5869	daucostero_qt	36.91	0.75	2
M6	luteolin	36.16	0.25	57
M8206	moslosooflavone	44.09	0.25	25
M98	quercetin	46.43	0.28	151
M1646	2,3-dimethoxy-6-methyanthraquinone	34.86	0.26	0
M1659	poriferasterol	43.83	0.76	2
M1663	4a <i>S</i> ,6a <i>R</i> ,6a <i>S</i> ,6b <i>R</i> ,8a <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,12a <i>R</i> ,14b <i>S</i>)-10-hydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahydronicene-4a-carboxylic acid	32.03	0.76	0
M1670	2-methoxy-3-methyl-9,10-anthraquinone	37.83	0.21	31

发挥药效的关键或者上游靶点。通过分析成分-靶点网络,发现30个候选化合物均存在相关靶点,并且其中有25个化合物至少与2个靶点相关联,由此可见,半枝莲-白花蛇舌草药对可通过多组分、多靶点协同发挥药效。

2.3 构建靶点-疾病网络

药物作用靶点是药物在机体内产生药效从而发挥治疗作用的结合点。在药物研发过程中,确定药物靶点是阐明药物作用机制的重要环节。本研究

利用TCMSP平台,查询出半枝莲-白花蛇舌草药对作用靶点相关联的疾病,将所得的靶点与疾病间的关联信息导入Cytoscape 3.6.1软件构建出靶点-疾病网络图,如图2所示。靶点-疾病网络中包含432个节点,其中113个为靶节点用紫色圆形节点表示,319个疾病节点用绿色正六边形表示,靶点与疾病之间存在557条边。图1中共包含230个潜在靶点,其中有117个靶点在TCMSP中未发现其相关联的疾病,所以在图2网络中只显示与疾病相关联的

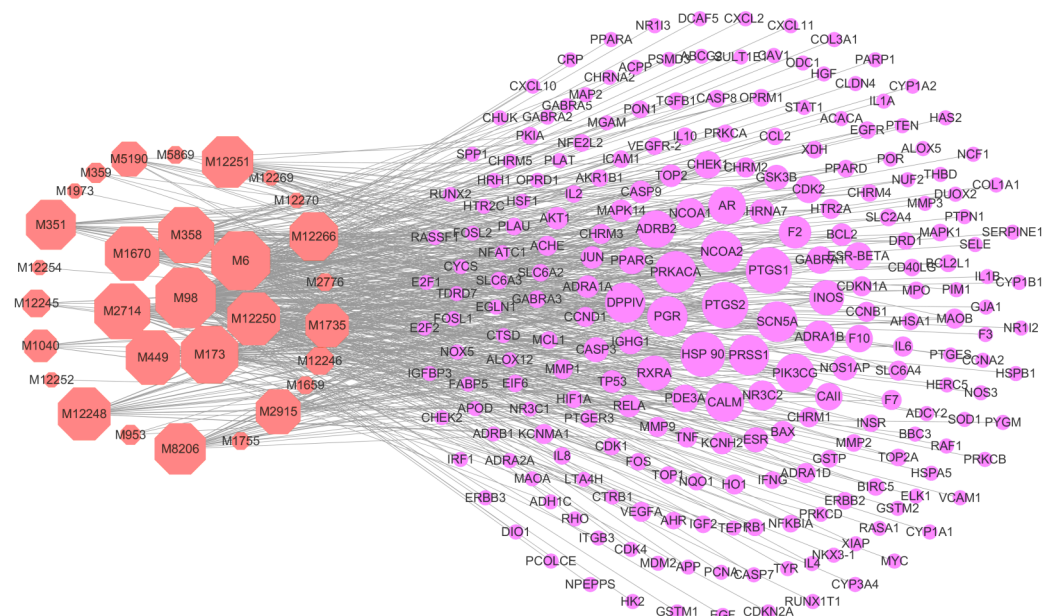


图1 半枝莲-白花蛇舌草药对成分-靶点网络

Fig. 1 Compound-target network of *Scutellaria Barbata*-*Hedyotis Diffusa*

113靶节点。

由图2可知,靶点与疾病之间关系较复杂,既有可与多种疾病相关联的靶点,如PTGS2(度值为32),花生四烯酸-5-脂氧合酶(Arachidonate 5-lipoxygenase, ALOX5,度值为25);也有只对应单一疾病的靶点,如诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)只与D0442(Heart Failure,心力衰竭)相关联。通过进一步分析靶点-疾病网络中涉及319中疾病,发现度值前10的疾病分别为癌症、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、阿尔茨海

默症、精神分裂症、心血管疾病、疼痛、哮喘、炎症,它们分别属于肿瘤、神经退行性疾病、精神性疾病、心血管疾病、炎症性疾病。在图2中,具有较高度值的靶点为PTGS2、ALOX5、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR γ)等。其中PTGS2与肿瘤、阿尔茨海默病、炎症性疾病、骨关节炎及心血管疾病等32种疾病相关联。在图2的基础上,留取度值大于平均值3的靶点,如图3所示。通过对靶点及疾病进行过滤,保留下的节点在网络连接中起关键作用,可

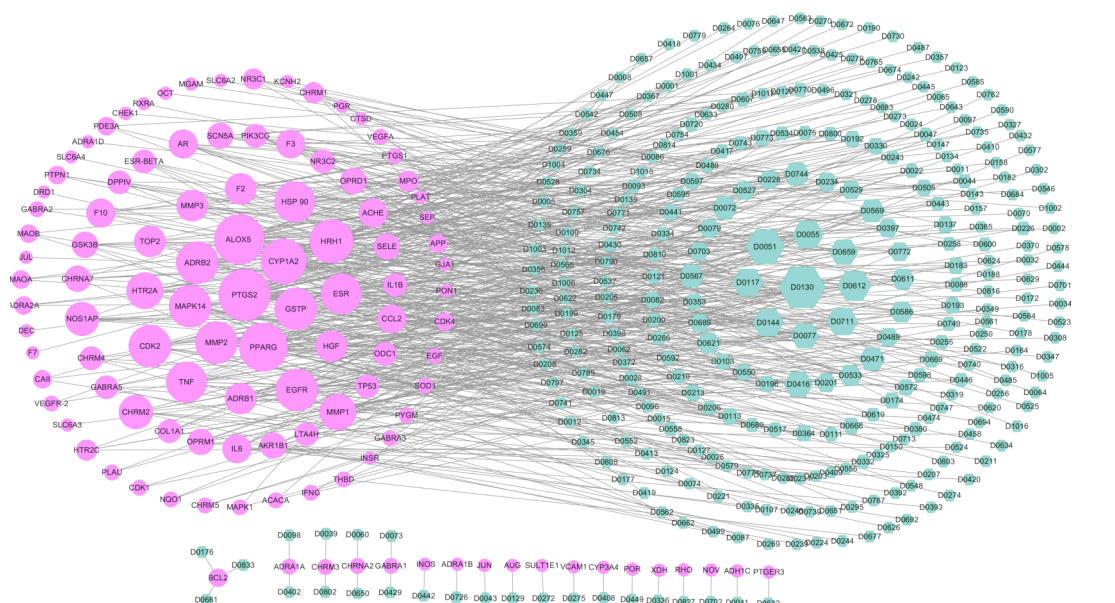


图2 半枝莲-白花蛇舌草药对靶点-疾病网络

Fig. 2 Target-diseases interaction network of *Scutellaria Barbata*-*Hedyotis Diffusa*

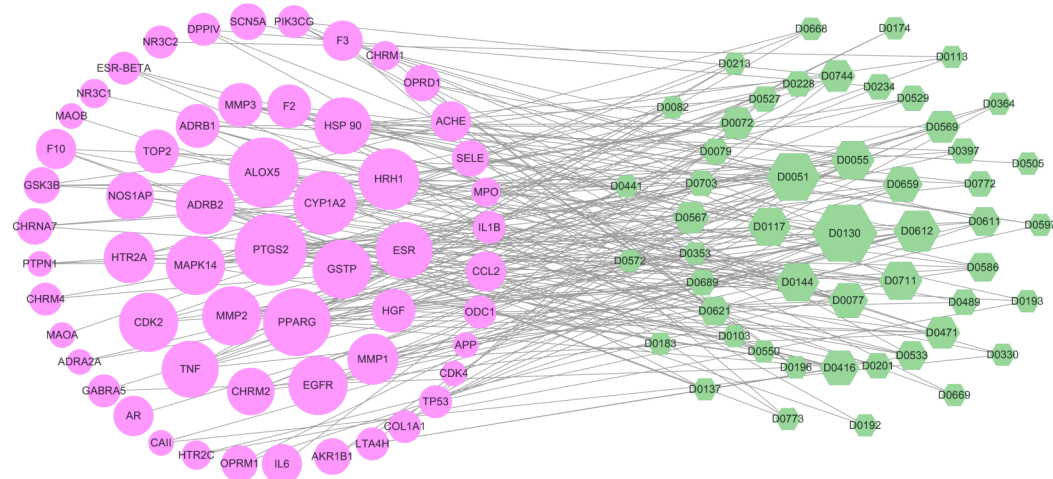
图3 半枝莲-白花蛇舌草药对度值 ≥ 3 条件下靶点-疾病网络

Fig. 3 Target-diseases interaction network of *Scutellaria Barbata*-*Hedyotis Diffusa* under condition of Degree ≥ 3

能是半枝莲-白花蛇舌草药对作用的上游靶点和相关性较高的疾病。

2.4 构建靶点-生物通路网络

药物可通过调控靶点及其所在的生物学通路发挥药理作用,从而达到改善疾病的目的。确定药物调控的生物通路,有利于阐明药物的作用机制。将与疾病相关的靶点导入CTD数据库中,设置 $P < 0.01$,且具有显著性,通过分析发现导入的靶点与153条通路有关,选取 P 值前30的生物通路,如表2所示。

将靶点-生物通路关联信息导入 Cytoscape, 建

立靶点-生物通路网络,结果如图4所示。在靶点-生物通路网络图中,共有110个节点,510条边。在110个节点中包括30条信号通路用倒三角形表示,80个靶节点用紫色圆点表示。图中度值最高的靶点为有丝分裂原激活蛋白激酶1(Mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、毒蕈碱型乙酰胆碱受体M1(Muscarinic acetylcholine receptor M1, CHRM1)、毒蕈碱型乙酰胆碱受体M5(Muscarinic acetylcholine receptor M5, CHRM5)。其中MAPK1与17条通路相关联,研究发现,MAPK1能将多种细胞外信号传递到细胞核,激活多种核转录因子,参

表2 生物通路对照表

Table 2 interaction pathway of ‘*Scutellaria Barbata-Hedyotis Diffusa*’

ID	Pathway	ID	Pathway
hsa04080	Neuroactive ligand-receptor interaction	R-HSA-1280215	Cytokine Signaling in Immune system
hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	R-HSA-881907	Gastrin-CREB signalling pathway via PKC and MAPK
hsa04020	Calcium signaling pathway	R-HSA-375280	Amine ligand-binding receptors
hsa05418	Fluid shear stress and atherosclerosis	R-HSA-6785807	Interleukin-4 and 13 signaling
hsa05200	Pathways in cancer	R-HSA-373076	Class A/1 (Rhodopsin-like receptors)
hsa04657	IL-17 signaling pathway	R-HSA-500792	GPCR ligand binding
hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	R-HSA-109582	Hemostasis
hsa04668	TNF signaling pathway	R-HSA-372790	Signaling by GPCR
hsa05219	Bladder cancer	R-HSA-449147	Signaling by Interleukins
hsa04725	Cholinergic synapse	R-HSA-168256	Immune System
hsa04726	Serotonergic synapse	R-HSA-162582	Signal Transduction
hsa04022	cGMP-PKG signaling pathway	R-HSA-388396	GPCR downstream signaling
hsa05144	Malaria	R-HSA-390696	Adrenoceptors
hsa04540	Gap junction	R-HSA-390648	Muscarinic acetylcholine receptors
hsa05323	Rheumatoid arthritis	R-HSA-416476	G alpha (q) signalling events

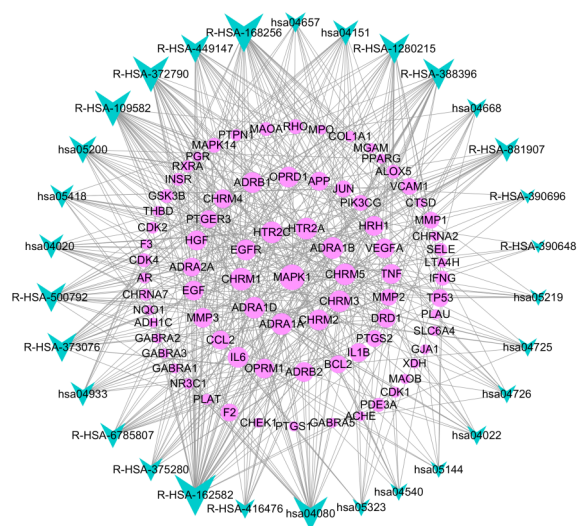


图4 半枝莲-白花蛇舌草药对靶点-生物学通路网络
Fig.4 Target-pathway interaction network of 'Scutellaria Barbata-Hedyotis Diffusa'

与细胞分裂、生长及发育等多种生理过程,并且在细胞恶性转化等病理过程中起重要作用^[12]。该网络中度值较高的靶点与多条生物通路相关联,这些靶点可能是半枝莲-白花蛇舌草药对发挥药效的关键作用靶点。网络中所包含的30条通路中,有5条信号通路与炎症相关,3条通路与癌症相关,表明半枝莲-白花蛇舌草药对可能对癌症和炎症相关疾病具有良好的治疗作用。以上分析表明,半枝莲-白花蛇舌草药对的活性成分可能通过作用多个靶点,进而调控多条生物学通路,最终达到改善疾病的目的。

3 讨论

本研究利用网络药理学初步探究了半枝莲-白花蛇舌草药对成分、作用靶点、相关疾病以及相关生物学通路。利用TCMSP平台和CTD数据库研究发现,半枝莲中共有94个化合物,白花蛇舌草中含有37个化合物,根据OB、DL值筛选出33个候选化合物,候选化合物相关联的靶点230个,靶点相关疾病319种,涉及生物学通路153条。由此可见,半枝莲-白花蛇舌草药对是通过多组分、多靶点、多通路发挥药理作用,也体现了中药治疗疾病的整体性与系统性。

通过分析成分-靶点网络,在半枝莲-白花蛇舌草药对中,度值前五的候选化合物分别为槲皮素、木犀草素、豆甾醇、汉黄芩素及黄芩素。研究发现,槲皮素在体内外均具有抗肿瘤作用^[10];木犀草素具有抗炎及抗肿瘤等药理作用^[11];豆甾醇具有降胆固醇、改善骨关节炎、抗肿瘤等药理作用^[13];汉黄芩素

可激活Caspase3,从而有效调节酶联反应,抑制肺癌肿瘤细胞的生长^[14];黄芩素具有抗菌、抗病毒、抗氧化抗肿瘤保护心脑血管等药理作用^[15]。这些候选化合物可能是半枝莲-白花蛇舌草发挥药效的主要活性成分。度值较高的靶点为PTGS2、PTGS1、胰蛋白酶-1(Trypsin-1, PRSS1)、HSP90、核受体共激活因子-2(Nuclear receptor coactivator 2, NCOA2),上述靶蛋白可能是药对发挥药效的关键作用靶点。在成分-靶点与靶点-疾病网络中与成分和疾病关联最多的靶点均为PTGS2。PTGS2也称为环氧酶-2,研究发现,该靶点与原发性肝癌、皮肤鳞状细胞癌及基底细胞癌等癌症疾病的发生关系密切^[16],也可参与血压调节及凝血平衡等多种生理病理过程^[17]。在靶点-疾病网络中,度值较高的疾病有肿瘤、神经退行性疾病、精神性疾病、心血管疾病、炎症性疾病等,进一步对疾病的种类进行分析发现,度值较高疾病多集中于肿瘤、炎症性疾病和心血管疾病。通过分析靶点-生物通路网络,在纳入网络分析的30条信号通路中,有5条信号通路与炎症相关,3条通路与癌症相关,这也与半枝莲及白花蛇舌草清热、解毒及化瘀的功效相吻合,根据药对的药效推测其发挥药理作用所调节的关键信号通路为肿瘤、免疫系统相关通路、以及钙信号通路等。

本研究从网络药理学角度出发,初步阐述了半枝莲-白花蛇舌草药对关键活性成分,以及其可能作用的靶点、主要疾病及发挥药效的关键生物学通路。研究结果初步揭示了,半枝莲-白花蛇舌草药对的基本药理作用和相关机制,为进一步深入研究其药理作用机制提供参考。当然,本研究也存在一定的局限性,如仅将两味药合并分析,通过挖掘数据对半枝莲-白花蛇舌草药对的药理作用及其机制进行预测,未考虑药物煎煮过程中所发生化学反应是否会影响药物化学成分,以及配伍的比例以及给药途径的选择等对药物疗效的影响。所以该药对发挥药效的物质基础和作用机制,仍需要通过药理和临床实验进一步验证。因此本文仅为深入研究半枝莲-白花蛇舌草的药效及作用机制提供思路 and 参考。

参考文献

- [1] 梁晨, 杨国春, 李丹慧, 等. 半枝莲化学成分研究 [J]. 中草药, 2016, 47(24): 4322-4325.
- [2] JIANG Q, LI Q, CHEN H, et al. *Scutellaria barbata* D. Don inhibits growth and induces apoptosis by suppressing IL-6-inducible STAT3 pathway activation in

- human colorectal cancer cells [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(4): 1602-1608.
- [3] LIN J, WEI L, SHEN A, et al. *Hedyotis diffusa* Willd extract suppresses Sonic hedgehog signaling leading to the inhibition of colorectal cancer angiogenesis [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(2): 651-656.
- [4] 崔健, 施松善, 王顺春, 等. 白花蛇舌草的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *上海中医药杂志*, 2005, 39(7): 57-9.
- [5] 闫辉, 吕青涛. 白花蛇舌草、半枝莲及其药对抗肿瘤活性的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2015, (22): 3353-3356.
- [6] 欧水平, 王森, 陈灵, 等. 白花蛇舌草-半枝莲药对配伍研究分析 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(2): 215-217.
- [7] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(2): 110-120.
- [8] 李泮霖, 苏薇薇. 网络药理学在中药研究中的最新应用进展 [J]. *中草药*, 2016, 47(16): 2938-2942.
- [9] 陈启洪, 李晓飞, 段灿灿, 等. 网络药理学探讨杜仲主要活性成分及药理作用机制 [J]. *中药材*, 2018, 41(2): 432-439.
- [10] Hashemzaei M, Delarami F A, Yari A, et al. Anticancer and apoptosis-inducing effects of quercetin *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2): 819-828.
- [11] 王继双, 何焱, 张文静, 等. 木犀草素的药理作用研究进展 [J]. *生命科学*, 2013(6): 148-150.
- [12] JR R R. ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation [J]. *Pharmacol Res*, 2012, 66(2): 105-143.
- [13] 周志远, 卢群, 刘洋, 等. 豆甾醇的研究及开发进展 [J]. *中国当代医药*, 2015, 22(24): 15-17.
- [14] 屈中玉, 王文廉, 王启船, 等. 汉黄芩素对肺癌肿瘤细胞生长和转移抑制作用机制的研究 [J]. *中药药理与临床*, 2017, (1): 81-85.
- [15] 田硕, 洪涛, 张多, 等. 黄芩素的药理作用及分子机制的最新研究进展 [J]. *黑龙江医药*, 2015, 28(6): 1195-1199.
- [16] 王霞. COX-2 与 VEGF 在皮肤鳞状细胞癌(SCC)及基底细胞癌(BCC)中的表达分析 [J]. *当代医学*, 2018, (16): 119-121.
- [17] 田亚汀, 张玉平, 田小菲, 等. 环氧化酶在肠道运动功能障碍中的作用 [J]. *中国老年学*, 2015, (4): 1124-1127.