

【综述】

活性蛋白质组技术应用于中药活性分子靶点的研究进展

朱月^{1,2}, 董曦², 王珊², 徐丽娇^{1,2}, 孙晓波², 孙桂波^{2*}

1. 哈尔滨商业大学药学院(药物工程技术研究中心), 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所药理毒理中心, 北京 100193

摘要: 活性蛋白质组技术(ABPP)是越来越多的化学蛋白质组学方法之一, 该技术利用小分子化学探针来探索化合物和靶点之间的相互作用机制。在中药活性成分分子靶点的鉴定中, ABPP技术具有高效、准确等优越性, 目前已经利用该技术鉴定了许多中药活性成分的分子靶点。综述了ABPP技术在中药活性分子靶点中的应用, 包括青蒿素、黄芩苷、穿心莲内酯、苏木酮、龙牙葱木皂苷、山楂酸、蟾毒内酯、毛兰素与葎苈宁等, 为创新药物靶点的发现提供新的思路。

关键词: 蛋白质组; 活性蛋白质组技术; 中药活性成分; 创新药物靶点; 青蒿素; 黄芩苷; 穿心莲内酯; 苏木酮

中图分类号: R965.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)04-0779-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.04.036

Application of active proteome technology in molecular target research of active components of traditional Chinese medicine

ZHU Yue^{1,2}, DONG Xi², WANG Shan², XU Lijiao^{1,2}, SUN Xiaobo², SUN Guibo²

1. College of Pharmacy, Harbin Commercial University, Haerbin 150076, China

2. Center of Pharmacology and Toxicology, Institute of Medicinal Plants, Beijing Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100193, China

Abstract: The activity-based proteome technique (ABPP) is one of the growing number of chemical proteomics methods that exploit small molecular chemical probes to explore the mechanisms of interaction between compounds and targets. The technology has been used to identify many molecular targets of active components of traditional Chinese medicine. The application of ABPP technology in the molecular targets of active components of traditional Chinese medicine, including artemisinin, baicalin, andrographolide, hematoxylone, scallion saponins, hawthorn acid, toadlactone, maulanin and piper longone were reviewed, in order to provide new ideas for the development of traditional Chinese medicine and the discovery of innovative drug targets.

Key words: proteome; activity-based proteome technique (ABPP); active components of traditional Chinese medicine; new drug target; artemisinin; baicalin; andrographolide; hematoxylone

活性蛋白质组技术(ABPP)已经成为研究复杂蛋白质组中酶活性的关键技术。该技术致力于使用基于活性的化学探针将特定酶的活性形式可视化。这些探针指向特定目标蛋白(或蛋白质家族)的活性位点,并以基于机制的方式与活性位点残基发生反应^[1]。除了监测一种特定的酶活性外,ABPP技术还是一种快速分析临床标本中酶活性的工具,

具有开发新药和生物标志物的潜力^[2],还可用于识别和揭示蛋白质功能,研究各种疾病状态下酶活性的上下调节,发现和评价假定的新酶抑制剂,并确定天然产物的蛋白质靶点^[3]。还可将ABPP技术与生物成像技术相结合,从而促进对药物作用和潜在毒性的理解^[4]。

中药是我国的瑰宝,但由于中药的成分复杂,

收稿日期: 2019-11-18

基金项目: 国家科技重大专项(2015ZX09501004-001-003)

第一作者: 朱月,在读硕士,研究方向为中药药理学。E-mail: 1257298387@qq.com

*通信作者: 孙桂波(1973—),女,博士,研究员,博士生导师,研究方向为中药药理学。E-mail: sunguibo@126.com

作用靶点不明确,导致仍不能很好地了解其物质基础及作用机制,这就为其开发与利用带来阻碍^[5]。由于中药作用的靶点不明确,对于其毒副作用也不能清晰地认识,就为采取有效手段以避免毒副作用造成困难^[6]。作为功能蛋白质组学中的一项重要技术,ABPP技术在确定中药活性化合物在细胞内靶点的研究中具有一定的优势^[7]。越来越多的基于中药活性的小分子探针被合成,在青蒿素、黄芩苷等中药活性成分作用机制的研究中发挥重要作用^[8-9]。本文综述ABPP技术在中药活性成分分子靶点研究中的应用进展,包括青蒿素、黄芩苷、穿心莲内酯、苏木酮、龙牙葱木皂苷、山楂酸、蟾毒内酯、毛兰素与葎萆宁等,以期创新药物靶点的发现提供新的思路。

1 青蒿素

1972年青蒿素作为治疗疟疾的新成分被中国科研人员发现,其是从菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* Linn. 叶中提取得到的一种倍半萜内酯类化合物,具有抗疟疾、抗肿瘤、治疗寄生虫病和抗炎等多种药理作用^[10]。尤其在抗疟疾方面,青蒿素具有快速、高效和低毒的优点^[11]。青蒿素的出现使疟疾得到较好控制,屠呦呦老师也因此获得2015年的诺贝尔生理学或医学奖。最新的研究发现双氢青蒿素通过多条信号通路诱导肿瘤细胞凋亡,使其在临床上的应用更加广泛^[12]。

以青蒿素为基础的抗疟药物在过去几十年中对减少全球疟疾死亡做出了重大贡献,但仍然不清楚青蒿素杀死疟原虫的作用机制。为了明确青蒿素靶向蛋白及其在恶性疟原虫中的相互作用物质,Ismail等^[8]设计了一组基于青蒿素活性的蛋白质分析探针青蒿素小分子探针(ART-ABPPs),以识别寄生虫蛋白药物靶点。用ART-ABPPs P1和P2单独处理10只疟原虫,将探针处理的疟原虫在37℃环境下培养6h,在相同的培养条件下,用100 μL二甲亚砜作为对照,进行无药探针的等效培养。提取疟原虫蛋白并进行蛋白的烷基化,烷基化蛋白均与相关生物素报告进行点击化学反应,然后生物素标记蛋白用链霉亲和素琼脂糖微球进行亲和纯化,得到经酶切后的蛋白质后,用三级串联四级杆液质联用仪(LC-MS/MS)进行鉴定。他们用这些探针定义了一个青蒿素蛋白质组,该蛋白质组显示烷基化目标位于糖酵解、血红蛋白降解、抗氧化防御和蛋白质合成途径中,而这些途径是疟原虫生存所必需的途径。结果表明这类重要的抗疟药物作用机制针对

生物功能的多向性,为以后进一步研究青蒿素的作用机制提供了基础。

为了研究青蒿素的潜在交叉抗性,Ismail等^[1]设计合成了1,2,4-三氧戊烷ABPPs。采用将烷基化指纹与由青蒿素ABPP等同物产生的烷基化指纹相比较的方法,他们发现1,2,4-三氧戊烷活性蛋白质谱探针具有较强抗疟活性,能够在恶性疟原虫3D7的无性红细胞期内使靶点蛋白烷基化。且发现两种内过氧化物类探针对糖酵解、血红蛋白降解、抗氧化防御、蛋白质合成和蛋白质应激途径,以及疟原虫生存的基本生物过程有相似的影响。这两种化学类型的烷基化特征在定性和半定量上都表现出明显的重叠(约90%),表明这是一种共同的作用机制^[11]。这引起了人们对青蒿素交叉抗性的关注,虽然已经关注到了近期出现的耐药性,但青蒿素仍然是治疗疟疾的一线药物。

2 黄芩苷

黄芩苷是从黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 根中提取分离出来的黄酮类化合物,是黄芩发挥药理作用的主要成分之一,除了传统的镇静、降压等作用外,还发现其具有抗炎(例如结肠炎、关节炎以及牙周炎等)、抗病毒、抗癌和抗菌等作用^[13]。研究发现中药对人体中的多种肿瘤细胞具有抑制作用,有学者发现黄芩苷对膀胱癌细胞和结肠癌细胞都具有抑制作用,并且黄芩苷在肝癌、乳腺癌中的作用也陆续进行。在黄芩苷抗菌的研究中发现黄芩苷可通过抑制细胞分裂而起到抑菌作用^[14]。

肥胖症和相关的代谢性疾病正在成为世界范围内的流行病,引起死亡率上升和高昂的医疗费用,而且目前还未发现有效的治疗方案。为研究这一课题,Dai等^[9]在观察黄芩中的黄芩苷具有独特的抗脂肪活性的基础上,对黄芩苷进行了定量的化学蛋白质组学分析。他们设计合成了基于黄芩苷活性的包含二苯甲酮光-交联基团和炔基报告基团的光亲和探针,该探针能够有效地降低脂质积累,这与天然化合物黄芩苷一样有效。利用该探针与二甲亚砜分别孵育过量脂肪酸处理的HeLa细胞,并通过紫外光诱导的光-交联标记与探针标记。将探针标记的蛋白质组混合,与阿齐生物素结合,富集在抗生物素蛋白珠上,并最终进行胰蛋白酶消化。用液相色谱串联质谱法分析消化的肽,以鉴定由探针捕获的蛋白质。结果发现黄芩苷能直接激活肝脏中的肉碱棕榈基转移酶1(CPT1),且具有异

构体选择性,加速脂质内流进入线粒体进行氧化。黄芩苷能治疗饮食诱导的肥胖和肝脏脂肪变性以及其他代谢紊乱引起的系统性改变。确定了CPT1为黄芩苷的主要靶标。黄芩苷作为一种变构CPT1激活剂的发现,为饮食诱导的肥胖及相关后遗症的药物治疗开辟了新的机会。此研究也证明化学蛋白质组学已成为发现具有特定生物活性的小分子蛋白质靶点的有价值的工具,为指导其作用机制的功能阐明和开辟药物研发的新窗口提供了重要线索。

3 穿心莲内酯

穿心莲内酯是一种难溶于水的二帖内酯类化合物,为植物药穿心莲 *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees发挥药理作用的物质基础,研究表明其具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤、保肝利胆、抗氧化和增强免疫力等多种功效^[15]。对细菌性与病毒性上呼吸道感染及痢疾有特殊疗效,被誉为天然抗生素^[16]。

穿心莲内酯是一种从穿心莲叶中分离出的二帖内酯类化合物,广泛应用于医药制剂里。这种天然产物的细胞和药理学性质大部分都指向一组称为泛分析干扰化合物的分子,它们高度混杂并且在许多生物攻击中都具有活性。为明确其作用机制,Li等^[17]设计合成了天然产物穿心莲内酯激发的一系列双功能探针,它们既能在活体哺乳动物细胞中反应,又能实时生物成像和原位蛋白质组分析和靶标识别。经过验证,发现AP1/AP1NP是性能最好的探针,因此被选择成为后续成像和蛋白质组分析实验的探针。经进一步实验证明50 000~60 000带是穿心莲内酯的特异性内源性靶点,对AP1标记的细胞进行了大规模的pd/LC-MS/MS实验,切取60 000区的凝胶切片,并进行胰蛋白酶消化分析。利用该探针发现穿心莲内酯是一种高度混杂的化合物,并且以细胞类型特异性的方式与许多以前未知的细胞靶点发生共价相互作用。由于该探针对特定细胞靶点的活细胞成像的潜力有限,所以穿心莲内酯对细胞的靶向特异性的作用机制尚不清楚,需要进一步研究。在药物研发过程中明确其作用机制十分重要,而ABPP技术的发展为其提供了便利。

4 苏木酮

苏木酮A(sappanone A)是苏木 *Caesalpinia sappan* Linn多种化学成分中的高异黄酮类化合物,具有显著的抗氧化作用。苏木酮A不仅显著抑制神经小胶质细胞的激活,下调各种神经炎症因子的

表达和释放,而且还可能通过减轻炎症反应起到改善顺铂引起的肾毒性^[18-19]。

在发现苏木酮A具有显著抑制神经小胶质细胞的激活,下调各种神经炎症因子的表达和释放的基础上,Liao等^[20]为研究苏木酮A的作用机制构建了生物素标记的苏木酮A探针,利用该探针采用拉下技术结合蛋白质组学鉴定苏木酮A靶蛋白,将细胞裂解液与苏木酮A微球或对照微球共同孵育,用聚丙烯酰胺凝胶电泳法(SDS/PAGE)对与其结合的蛋白质进行SDS/PAGE分析,再进行银染。研究发现苏木酮A的直接作用靶蛋白为IMP脱氢酶2(IMPDH2)。IMPDH2是一个重要的免疫调节蛋白,苏木酮A可通过修饰IMPDH2的140位半胱氨酸上的巯基,进而抑制该蛋白酶的活力。研究还发现苏木酮A所修饰的140位半胱氨酸位于IMPDH2的胱硫醚- β -合成酶(CBS)功能结构域,苏木酮A可能是通过结合该结构域进而引起具有催化活性的IMPDH2多聚体形成。这直接导致了下游周血白细胞IkB激酶、NF- κ B抑制物(IKK-IkB-NF κ B)和丝裂素活化蛋白激酶(p38 MAPK)炎症信号通路的抑制,并最终抑制神经小胶质细胞介导的炎症因子的释放和拮抗小胶质细胞诱发的神经毒性作用。所以研究者认为苏木酮A可以作为一个直接靶向IMPDH2蛋白酶的天然小分子先导化合物,进而被开发成具有抗神经炎症及治疗炎症相关神经退行性疾病的药物,对创新药物研究具有重要的指导意义。

5 龙牙葱木皂苷

龙牙葱木 *Aralia elata* (Miq.) Seem. 又称辽东葱木,别名刺龙牙、刺嫩芽等,为五加科葱木属植物。从该植物中提取的总皂苷是龙牙葱木的主要药理活性成分,已被证明具有抗心肌缺血、抗氧化和抗炎作用及抗凋亡的作用^[21]。龙牙葱木皂苷(calendloside E)作为龙牙葱木总皂苷中的一种重要的活性成分具有很好的抗动脉粥样硬化的作用,可以抑制ox-LDL诱导的HUVECs细胞凋亡^[22]。

为研究龙牙葱木皂苷的具体分子机制以及分子靶点,Wang等^[22]设计并合成了一种可点击的基于活性的探针(CE-P),该探针可以利用凝胶策略来获取HUVECs中的功能靶点。在结构-活性关系(SAR)研究的基础上,他们在CE的C-28羧基上引入了一个炔基,保持了活性探针的保护和抗凋亡的活性。通过蛋白质组学方法,确定了与CE-P结合的潜在蛋白之一热休克蛋白90AB1(Hsp90AB1),

并通过重组 Hsp90AB1 和竞争分析对其进行了进一步验证。这些结果表明龙牙葱木皂苷能与 Hsp90AB1 结合,还发现龙牙葱木皂苷可以逆转氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)治疗后 Hsp90AB1 的下降。为了结果更有说服力,并进行了等离子共振分析和亲和动力学分析进行验证,结果表明 CE/CE-P 能与 Hsp90AB1 以剂量相关的方式结合。上述研究表明龙牙葱木皂苷可能与 Hsp90AB1 结合,保护细胞损伤,为进一步探讨其心血管保护机制提供了依据。ABPP 技术与点击化学反应相结合,将标记基团连接在生物大分子上,可提高 ABPP 技术的灵敏性与特异性。

6 山楂酸

山楂酸(maslinic acid)是一种五环三萜酸,主要存在于橄榄 *Canarium album* (Lour.) Raeusch 的果实和叶子中,也存在于山楂 *Crataegus pinnatifida* Bge. 等天然植物中。研究表明山楂酸具有抗肿瘤、降血糖、抗氧化、抗菌、抗炎、保护神经等多种药理活性^[23]。

山楂酸对抗糖尿病靶点糖原磷酸酶(GP)和蛋白酪氨酸酯酶(PTPIB)均有抑制活性,但具体的作用机制尚不明确。为了揭示山楂酸的抗糖尿病机制,喻艳华等^[23]以山楂酸为活性基团设计、合成了基于山楂酸的小分子探针 I、II、III,并通过核磁共振技术(¹H-NMR)与质谱法(MS)确认了分子探针 I、II、III 结构。对合成的探针分子进行了初步的活性测试,结果显示探针分子 I、II、III 对 PTPIB 的活性均具有抑制作用。结果说明探针分子 II、III 可用于寻找山楂酸在体内降血糖作用的具体靶点,山楂酸具有诸多的药理作用,开发前景较好。

7 蟾毒内酯

蟾毒内酯是中药蟾酥中独有的生物活性成分,其具有抗肿瘤、抗病毒等药理活性^[24]。在临床应用中,其抗肿瘤疗效较好,且在治疗剂量下未发现明显毒性,应用前景较好。

为了研究蟾毒内酯类化合物的具体作用机制,叶文才等^[25]从蟾酥和蟾皮中分离得到 60 余种蟾毒内酯类化合物,其中 20 余个为新化合物(包括两种新骨架类型的化合物),并构建了蟾毒内酯类化合物小分探针库。研究发现大部分蟾毒内酯类化合物均可起到抑制肿瘤细胞生长的作用,其中沙蟾毒精效果最为显著,可诱导肝癌细胞凋亡与自噬。进一步研究发现蟾毒内酯类化合物可使 CLC-3 氯通道活化,并且被激活的 CLC-3 氯通道与蟾毒内酯类

化合物对肿瘤细胞异常活化的丝氨酸-磷脂酰肌醇三激酶(PI3K-AKT)信号通路的抑制是存在许多关联的,从全新角度揭示了蟾毒内酯类化合物的作用机,为蟾毒内酯的进一步研究提供了依据。

8 毛兰素

毛兰素是中药鼓槌石斛 *Dendrobium chrysotoxum* Lindl. 中提取出的主要有效成分,现代药理研究表明石斛属植物具有抗肿瘤、免疫调节、抗氧化、扩张血管等作用,在临床上也有较广泛的应用^[26]。毛兰素属于联苄类化合物,由于具有类似秋水仙碱的结构,可以竞争性与微管蛋白结合。近年研究发现毛兰素有抗肿瘤血管生成的作用,是一种比较有前途的先导化合物^[27]。

为研究毛兰素的作用机制,陈雨文等^[28]通过化学合成得到了 6 种毛兰素类似物、7 种亲和标记活性探针(PAL-ABPP)、3 种活性位点导向探针(PAL-CC-ABPP)以及 1 种非活性探针和空白探针,并且通过 MTT 方法检测其活性,¹H-NMR 与 MS 方法确认了其结构。并使用筛选出的活性探针通过银染与 Western blotting 等方法检测到一种特异性蛋白-线粒体代谢酶。所以陈雨文等推测特异性蛋白(线粒体代谢酶)可能为毛兰素的作用靶点。此研究为深入探讨毛兰素构效关系和作用靶点的确定与验证工作及其抗癌分子机制的阐明奠定了基础。

9 萆薢宁

萆薢宁是从胡椒科萆薢 *Piper longum* L. 中提取出的活性成分,具有调血脂、抗动脉粥样硬化、预防酒精性脂肪肝、改善急性胰腺炎等药理作用^[29]。

为明确萆薢宁调血脂作用的作用机制以及分子靶点,刘永红^[30]通过化学合成的方法设计合成了一系列含有胡椒酸活性基团、光交联基团以及炔基基团的 4 种不同类型的具有光反应活性的小分子探针。并通过¹H-NMR 以及 MS 手段验证其结构,MTT 方法检测探针的活性以及毒性均在药物适用范围内。结果发现实验组萆薢宁探针分子与小鼠肝脏组织中蛋白质相对分子质量为 20 000 的靶蛋白发生了特异性结合,这一结果表明这一蛋白可能是萆薢宁的靶点蛋白,为天然产物萆薢宁降血脂作用机制的研究奠定了基础。

10 结语

在传统中药的发展过程中,作用靶点的不明确已成为限制其发展的关键问题。而 ABPP 作为一项新兴的化学蛋白质组学技术手段,可以在具有共价基团(如亲核基团、亲电基团)的小分子上设计合成

小分子探针,并借助于小分子与靶蛋白的共价连接,从而在复杂的细胞或组织的蛋白质组样品中直接鉴定其直接的相互作用靶点。利用该技术可以筛选和优化蛋白酶小分子抑制剂和鉴定生物活性小分子的靶标蛋白,更加准确地确定中药的作用靶点。

由于中药成分的复杂多样,ABPP技术也存在特异性差,探针合成困难等问题。面对这一系列问题,学者们提出设计新的探针、改进酶靶向部分和报告或亲和标记的设计,结合灵敏度检测仪器等解决办法,使ABPP技术在中药的靶点研究发挥重要作用。Shan等^[31]开发了串联同位素ABPP策略(isoTOP-ABPP),相比与其他定量蛋白质分析方法,这个方法使用同位素标记的探针来获得更可靠结果。Cravatt等^[32]还开发了高通量的竞争性筛选平台,即fluopol-ABPP-HTS,可用于筛选特异性酶抑制剂,特别是对于一些研究不是很清楚的酶,该平台还结合了高通量筛选和作用方式鉴定。

随着先进策略的应用,ABPP已将其区域从药物目标识别扩展到药物发现,ABPP的先进策略为研究者们打开了一扇新的大门,在中药的开发与应用中也可利用该技术发现新的有效成分,这为中药的开发与应用提供了新的可能。未来几年将看到将ABPP技术扩展到越来越多的酶类,以及多种探针类型被使用,以分析一个实验中的几个活性物质^[33]。ABPP技术将被应用于更多领域以发现更广阔的未知。

参考文献

- [1] Ismail H M, Barton V E, Panchana M, et al. A click chemistry-based proteomic approach reveals that 1,2,4-trioxolane and artemisinin antimalarials share a common protein alkylation profile [J]. *Angewandte Chem Int Ed*, 2016, 55(22): 6401-6405.
- [2] van Esbroeck A C M, Varga Z V, Di X, et al. Activity-based protein profiling of the human failing ischemic heart reveals alterations in hydrolase activities involving the endocannabinoid system [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 151(30): 104578.
- [3] Jariwala P B, Pellock S J, Goldfarb D, et al. Discovering the microbial enzymes driving drug toxicity with activity-based protein profiling [J]. *ACS Chem Biol*, 2019, 12(12): 788.
- [4] Li Z, Xu J, Li X. Applications of activity-based protein profiling (ABPP) and bioimaging in drug discovery [J]. *Chem Asian J*, 2019, 15(1): 34-41.
- [5] 程晓华, 马新换, 李喜香. 浅谈新形势下中药发展的阻碍因素及对策分析 [J]. *中国现代医药杂志*, 2019, 21(8): 103-106.
- [6] 程杰. 现代化中药发展下中药安全性探析 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(34): 124-125.
- [7] Xu J, Li X, Ding K, et al. Applications of activity-based protein profiling (ABPP) and bioimaging in drug discovery [J]. *Chem Asian J*, 2020, 15(1): 34-41.
- [8] Ismail H M, Barton V, Phanchana M, et al. Artemisinin activity-based probes identify multiple molecular targets within the asexual stage of the malaria parasites *Plasmodium falciparum* 3D7 [J]. *Proceed Nat Acad Sci*, 2016, 113(8): 2080-2085.
- [9] Dai J Y, Liang K, Zhao S, et al. Chemoproteomics reveals baicalin activates hepatic CPT1 to ameliorate diet-induced obesity and hepatic steatosis [J]. *Proceed Nat Acad Sci*, 2018, 115(26): E5896-E5905.
- [10] 李琛琛, 尹昆, 闫歌. 抗疟药青蒿素及其衍生物相关药理作用研究进展 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2016, 11(2): 185-188.
- [11] 王子见, 李怡瑞, 吴文成, 等. 青蒿素及其衍生物的药理学作用研究进展 [J]. *广西医学*, 2018, 40(10): 1222-1224.
- [12] 梁小娜, 单淇, 周福军, 等. 双氢青蒿素诱导肿瘤细胞凋亡的信号通路研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(4): 775-780.
- [13] 刘峰, 俞勇, 禹林昌, 等. 黄芩苷对人宫颈癌 HeLa 细胞增殖和凋亡影响机制研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(9): 661-665.
- [14] 吴静, 胡东, 王克霞. 黄芩和黄芩苷对幽门螺杆菌的体外抗菌活性研究 [J]. *中药材*, 2008, 31(5): 707-710.
- [15] 王雷. 穿心莲内酯对 ANIT 诱导的大鼠肝损伤的保护作用及其机制研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2016.
- [16] 祝司霞, 程君, 杜小丽. 万古霉素联合穿心莲内酯对金黄色葡萄球菌生物膜的作用 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16(2): 189-193.
- [17] Li L, Hadhi W, Samanta S, et al. In situ imaging and proteome profiling indicate andrographolide is a highly promiscuous compound [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 15-22.
- [18] 康林, 李冰洁, 赵静, 等. 苏木酮 A 对顺铂所致肾损伤中的抗氧化应激作用 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(8): 875-879.
- [19] 康林, 陈琛, 张淑艳, 等. 苏木酮 A 抑制顺铂所致肾损伤中炎症介质的表达 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(11): 1225-1229.
- [20] Liao L X, Song X M, Wang L C, et al. Highly selective inhibition of IMPDH2 provides the basis of antineuroinflammation therapy [J]. *Proceed Nat Acad Sci*, 2017, 114(29): E5986-E5994.

- [21] 赵俊男, 谭玉婷, 姜天童, 等. 龙牙楸木药理作用研究进展 [J]. 吉林中医药, 2016, 36(2): 207-210.
- [22] Wang S, Tian Y, Zhang J Y, et al. Targets fishing and identification of calenduloside E as Hsp90AB1: design, synthesis, and evaluation of clickable activity-based probe [J]. Front Pharmacol, 2018, 9(5): 532.
- [23] 聂春霞, 何盼, 郝艳艳, 等. 基于 $^1\text{H-NMR}$ 代谢组学的山楂不同炮制品对高脂血症大鼠模型的影响研究 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2362-2370.
- [24] 叶文才, 张冬梅, 陈立新, 等. 蟾毒内酯类化合物诱导肿瘤细胞自噬和凋亡的分子机制研究[A]//第八届全国化学生物学学术会议 [C]. 上海, 2013
- [25] 叶文才, 张冬梅, 陈立新, 等. 基于蟾毒内酯类化合物研究肿瘤细胞凋亡和自噬的作用机制 [A]//2013 年全国药物化学学术会议暨第四届中英药物化学学术会议 [C]. 济南: 2013.
- [26] 袁中伟, 吴秦慧美, 邓嘉强, 等. 毛兰素缓解金黄色葡萄球菌腹膜炎的作用机制 [J]. 湖南农业大学学报: 自然科学版, 2018, 44(5): 553-558.
- [27] 李震, 曹奕鸥, 肖立俊, 等. 毛兰素及其衍生物抗肿瘤作用研究进展 [J]. 中成药, 2019, 41(10): 2442-2444.
- [28] 陈雨文. 石斛活性成分毛兰素的构效关系及其相互作用蛋白的分离鉴定 [D]. 成都: 西南交通大学, 2016.
- [29] 昭日格图, 白朝鲁门, 博格日勒图, 等. 荜茇宁对小鼠酒精性脂肪肝的预防作用 [J]. 食品科学, 2014, 35(13): 232-235.
- [30] 刘永红. 胡椒酸分子探针的合成及特异性靶标确定的研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2018.
- [31] Shan B, Xu C, Zhang Y, et al. Quantitative proteomic analysis identifies targets and pathways of a 2-aminobenzamide HDAC inhibitor in Friedreich's ataxia patient iPSC-derived neural stem cells [J]. J Proteome Res, 2014, 13(11): 4558-4566.
- [32] Bachovchin D A, Brown S J, Rosen H, et al. Identification of selective inhibitors of uncharacterized enzymes by high-throughput screening with fluorescent activity-based probes [J]. Nat Biotechnol, 2009, 27(4): 387-394.