

## 基于整合药理学的金铃子散治疗消化性溃疡的质量标志物发现及分子机制研究

邢炎华<sup>2</sup>, 侯少平<sup>1,2</sup>, 何志鹏<sup>1,2</sup>

1. 陕西国际商贸学院, 陕西 咸阳 712046

2. 陕西省中药绿色制造技术协同创新中心, 陕西 咸阳 712046

**摘要:** **目的** 通过整合药理学平台寻找金铃子散治疗消化性溃疡的质量标志物并探讨其作用机制。**方法** 以整合药理学平台为基础建立金铃子散“药材-成分”“疾病-靶标-成分”数据库, 筛选关键靶标并进行通路富集分析, 以Score $\geq$ 0.8为相似度, 采用AI技术对数据库进行分析和相互关联, 进行金铃子散治疗消化性溃疡的“中药-成分-靶标-通路”多维网络分析, 筛选出金铃子散抗溃疡的质量标志物, 并对其分子机制进行预测。**结果** 通过整合药理学平台中药成分数据库搜索, 川楝子共收集7个成分, 主要为三萜类成分, 共预测到2个潜在的疾病靶标; 延胡索共收集31个化学成分, 主要为生物碱类成分, 共预测到9个潜在疾病靶标。经筛选与通路富集分析, 筛选出与治疗消化性溃疡相关的关键靶标7个RAC1、RAC2、NCF1、NCF2、NCF4、CYBA、ATP1A1, 基因功能主要有血管内皮生长因子(VEGF)受体信号通路、谷氨酸受体活性及相关通道、磷脂酰肌醇、血小板活化及其生长因子、Ras鸟苷核苷酸交换因子活性等。对数据库进行分析互联, 最后筛选出海罂粟碱为金铃子散抗溃疡的质量标志物, 金铃子散可能是通过神经系统、免疫系统、细胞通信、RAS通路、RAP1通路及黏合连接通路等达到治疗溃疡效果。**结论** 金铃子散应以延胡索和海罂粟碱做为进一步研究抗消化性溃疡的主要目标。

**关键词:** 金铃子散; 整合药理学; 质量标志物; 延胡索; 海罂粟碱; 消化性溃疡

中图分类号: R962.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)01-0057-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.01.008

## Discovery of quality marker and molecular mechanism of Jinlingzi san in treatment of peptic ulcer based on integrated pharmacology

XING Yanhua<sup>2</sup>, HOU Shaoping<sup>1,2</sup>, HE Zhipeng<sup>1,2</sup>

1. Shaanxi Institute of International Trade & commerce, Xianyang 712046, China

2. Collaborative innovation center of green manufacturing technology for traditional Chinese medicine in shaanxi province, Xianyang 712046, China

**Abstract: Objective** To find the quality marker and explore the mechanism of peptic ulcer by integrating pharmacology platform. **Methods** Based on integrated pharmacology platform, the database of "medicinal herbs-ingredients" and "disease targets-ingredients" of Jinlingzi san were established, screening key targets for channel enrichment analysis. Using Score $\geq$ 0.8 as a similarity, then the AI technology was used to analyze and interrelate the database. The multi-dimensional network analysis of "traditional Chinese medicine-component-target-pathway" for Jinlingzi powder in treating peptic ulcer was carried out. Finally the quality markers of the anti ulcer were screened and the molecular mechanism was predicted. **Results** By searching the database of TCM components on the platform of integrated pharmacology, seven components were collected from toosendan, mainly triterpenoids, and two potential disease targets were predicted. Thirty-one chemical components were collected from Corydalis yanhusuo, mainly alkaloids, and nine potential disease targets were predicted. Seven key targets related to the treatment of peptic ulcer, including RAC1, RAC2, NCF1, NCF2, NCF4, CYBA and ATP1A1, were screened through screening and pathway enrichment analysis. The main gene functions were vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor signaling pathway, glutamate receptor activity and related pathways, phosphatidylinositol, platelet activation and its growth factor, Ras guanosine nucleotide exchange factor activity, etc. The database was analyzed and interlinked. finally the Glaucine was selected as the anti ulcer marker component (Q- marker). Jinlingzi san may be used to treat ulcer through nervous system, immune system, cell communication, RAS pathway, RAP1 pathway

收稿日期: 2018-09-01

第一作者: 邢炎华, 男, 硕士, 研究方向为中药分析。Tel: 13335410992 E-mail: xingyanhua1983@sina.com

and adhesion pathway. **Conclusion** Jinlingzi san should study the primary target in Corydalis Rhizoma and Glaucine for further study of the anti peptic ulcer.

**Key words:** Jinlingzi san; Integrated pharmacology; Q-marker; Corydalis Rhizoma; Glaucine; peptic ulcer

金铃子散最早出自于金元时期的《素问-病机气宜保命集》，该方由川楝子和延胡索两味药材等量组成，是治疗肝郁化火、气滞血瘀诸痛的常用方，方剂学创始人段富津教授临床中常用于治疗肝郁化火证所属的胃脘痛<sup>[1-4]</sup>。消化性溃疡属于中医胃脘痛的范畴，同时中医临床应用和现代药理研究显示，金铃子散对消化性溃疡具有较好的治疗效果<sup>[5-9]</sup>。本文通过整合药理学平台对金铃子散治疗消化性溃疡疾病的质量标志物(Q-Marker)进行了搜寻，同时对其治疗消化性溃疡的潜在分子机制进行了探索。

整合药理学是一个结合了多学科，以中医药大数据为基础，利用AI等技术实现自主分析、自主预测的一个中医药研究平台；该平台可以实现对中药质量的评价、中药临床重定位、中医原创思维的诠释以及方剂配伍的分子机制预测等，该平台为中医药的研究提供了一个全新的视野<sup>[10-11]</sup>。

## 1 方法

### 1.1 化学成分采集

通过整合药理学平台V1.0(www.tcmip.cn)，在平台的中药材数据库中搜索“川楝子”和“延胡索”2味药材，并勾选每味药材项下对应的所有成分，建立金铃子散“川楝子-延胡索”的化学成分数据库。

### 1.2 疾病靶标的采集

通过整合药理学平台中疾病靶标数据库(整合了Drugbank、OMIM、HPO、TTD、KEGG等数据库资源<sup>[10]</sup>)，以“ulcer”为关键字进行搜索，勾选所有检索出的疾病对应靶标，这些靶标建立数据库作为疾病靶标数据库。

### 1.3 金铃子散候选靶标的预测

整合药理学平台是基于开源软件OpenBabel来进行MACCS分子指纹提取，并通过与FDA批准上市药品进行相似性打分(score)来提取靶标<sup>[10]</sup>。本研究以score $\geq$ 0.8作为标准，将金铃子散化学成分数据库与FDA批准上市药物进行相似性比对，将score $\geq$ 0.8的相似性药物对应的靶标做为候选靶标，建立金铃子散“川楝子-延胡索”候选靶标数据库。

### 1.4 候选靶标与疾病靶标的蛋白质-蛋白质相互作用信息(PPI)

金铃子散“川楝子-延胡索”的候选靶标与疾病

靶标之间的PPI，通过整合药理学平台PPI数据库可以获得。整合药理学平台PPI数据库整合了DIP、HAPPI、OPHID、MINT、INACT、HPRD、Reactome等数据资源。

### 1.5 网络构建、分析及可视化

基于整合药理学平台网络分析功能，对金铃子散“川楝子-延胡索”的候选靶标与疾病靶标之间的相互作用关系，建立金铃子散“川楝子-延胡索”靶标-疾病基因的相互网络关系。以“节点连接度(degree)”的2倍中位数为卡值，选取中药靶标-疾病基因相互作用网络的核心节点(hubs)；在此基础上，以“degree”“节点紧密度(closeness)”和“节点介度(betweenness)”的中位数为卡值，选取同时满足3个卡值的节点构建金铃子散“川楝子-延胡索”候选靶标与溃疡靶标之间相互作用的关键靶标网络。然后对关键靶标网络进行通路富集和分析，选取P值前30的通路，构建“中药方剂-中药材-化学成分-核心靶标-关键通路”多层次的关联网络<sup>[10]</sup>，并对关键靶标网络和多层次关联网络进行可视化。

### 1.6 基因功能和通路富集及分析

基因功能与通路富集分析通过整合药理学平台中的数据库进行，整合药理学数据库整合了GO(www.geneontology.org)、KEGG(www.genome.jp/kegg)数据库中的资源。

### 1.7 金铃子散治疗消化性溃疡的Q-Marker发现

Q-Marker是存在于中药材和中药产品(如中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂)中固有的或加工制备过程中形成的，与中药的功能属性密切相关的化学物质，作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制<sup>[12]</sup>。通过对“方剂-成分-靶标”“方剂-疾病-靶标”“疾病-靶标-成分”相互关联的数据进行分析从中找出金铃子散的关键性成分-质量标志物。

## 2 结果

### 2.1 金铃子散中所含成分及其靶标预测

通过整合药理学平台中药成分数据库搜索，川楝子共收集7个成分，主要为三萜类成分，共预测到2个潜在的疾病靶标，这2个疾病靶标同为钠、钾离子ATP转运酶；延胡索共收集31个化学成分，主要为生物碱类成分，共预测到9个潜在疾病靶标，潜在

靶标对应的基因为中性粒细胞胞浆因子 1、2、4(NCF1、NCF2、NCF4),RAS 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1、2(RAC2、RAC1),膜相关孕激素受体组分 1(PGRMC1)、细胞色素 B-245 重链(CYBB)、细胞色素 B-245 轻链(CYBA)和 HCG20471, isoform CRA\_c(OPRS1),结果见表 1。

从金铃子散候选靶标基因功能分析可以得出(表 2),金铃子散方剂候选靶标的基因功能主要集中在 NADPH 氧化酶、氧化还原反应、过氧化氢生物合成、细胞防御反应、超氧代谢过程、血管内皮生长因子受体信号通路、肥大细胞趋向性的调节等方面。对表 3 进行梳理可以发现金铃子散治疗消化性溃疡的潜在分子通路主要为破骨细胞分化、免疫系统、细胞跨内皮迁移、运输与代谢、血管内皮生长因

子(VEGF)信号通路、结直肠癌、EpsiRon RI 信号通路、B 细胞受体信号通路、轴突导向、胰液分泌等。

### 2.2 金铃子散抗溃疡的核心靶标网络、基因功能和通路富集分析

通过整合药理学平台 AI 技术,对溃疡疾病靶标和金铃子散候选靶标进行相互网络关联,结果(图 1)发现,从金铃子散中筛选出与治疗消化性溃疡相关的关键靶标 7 个,与溃疡相关的疾病靶标 26 个;疾病靶标与关键靶标相互关联后,Putative Drug Target 关联度(关联度与图 1 中圆点的大小正相关)由大到小依次是 RAC1、RAC2、NCF1、NCF2、NCF4、CYBA、ATP1A1。

金铃子散候选靶标与溃疡疾病靶标相互关联后筛选出了 7 个与消化性溃疡相关的关键靶标,这

表 1 “中药-成分-靶标”基本信息

Table 1 Information of traditional Chinese medicine-compound-target

药材名称	化学成分数量	靶标数量	靶标名称
川楝子	7	2	钠、钾离子 ATP 转运酶
延胡索	31	9	NCF1、NCF2、NCF4、RAC2、RAC1、PGRMC1、CYBB、CYBA、OPRS1

表 2 中药方剂候选靶标具有的功能信息列表

Table 2 The functional information of TCM prescription candidate target

ID	条目	数目	P 值
GO:0043020	NADPH 氧化酶复合物	5	3.56×10 <sup>-15</sup>
GO:0016175	超氧化物歧化酶 NADPH 氧化酶活性	4	6.36×10 <sup>-12</sup>
GO:0045730	突发性呼吸	4	1.38×10 <sup>-11</sup>
GO:0042554	超氧阴离子的生成	4	1.38×10 <sup>-11</sup>
GO:0002479	外源性肽抗原经 MHC I 类、TAP 依赖性的表达的表达式	5	3.13×10 <sup>-11</sup>
GO:0048010	血管内皮生长因子受体信号通路	5	5.80×10 <sup>-11</sup>
GO:0045454	细胞氧化还原稳态	5	8.22×10 <sup>-11</sup>
GO:0006801	超氧代谢过程	4	9.33×10 <sup>-11</sup>
GO:0032010	吞噬溶酶体	3	2.65×10 <sup>-10</sup>
GO:0009055	电子载流活性	4	4.64×10 <sup>-8</sup>
GO:0060263	呼吸囊调节	2	1.37×10 <sup>-6</sup>
GO:0030670	吞噬泡膜	3	2.13×10 <sup>-6</sup>
GO:0055114	氧化还原过程	5	2.58×10 <sup>-6</sup>
GO:0010310	过氧化氢代谢过程调控	2	3.42×10 <sup>-6</sup>
GO:0050665	过氧化氢生物合成过程	2	5.31×10 <sup>-6</sup>
GO:0016176	超氧化物歧化酶 NADPH 氧化酶激活剂活性	2	6.82×10 <sup>-6</sup>
GO:0071260	细胞对机械刺激的反应	3	7.26×10 <sup>-6</sup>
GO:0045087	固有免疫应答	4	1.92×10 <sup>-5</sup>
GO:0020037	血红素结合	3	2.31×10 <sup>-5</sup>
GO:0010592	板层菌群的阳性调节	2	2.73×10 <sup>-5</sup>

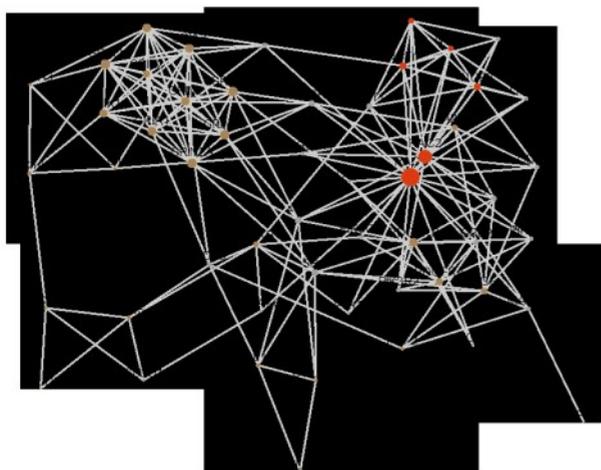
表3 中药方剂候选靶标参与的通路信息列表

Table 3 Pathway information of TCM prescription candidate target

ID	条目	数目	P值
hsa04670	白细胞跨内皮迁移	6	$1.72 \times 10^{-10}$
#	表达、演变	6	$2.44 \times 10^{-8}$
hsa04380	破骨细胞分化	5	$5.17 \times 10^{-8}$
hsa04145	吞噬体	5	$1.21 \times 10^{-7}$
hsa05140	利什曼病	4	$4.53 \times 10^{-7}$
#	免疫系统	6	$2.54 \times 10^{-5}$
#	传输与新陈代谢	5	$7.45 \times 10^{-5}$
hsa04666	Y-Y 介导的吞噬作用	2	$3.61 \times 10^{-3}$
hsa04062	趋化因子信号通路	2	$1.49 \times 10^{-2}$
hsa05416	病毒性心肌炎	2	$2.10 \times 10^{-3}$
hsa04370	VEGF 信号通道	2	$2.17 \times 10^{-3}$
hsa05210	结直肠癌	2	$2.24 \times 10^{-3}$
hsa05212	胰腺癌	2	$2.53 \times 10^{-3}$
hsa04664	EpsiRon RI 信号通路	2	$2.85 \times 10^{-3}$
hsa04662	B 细胞受体信号通路	2	$3.01 \times 10^{-3}$
hsa04520	黏合连接	2	$3.09 \times 10^{-3}$
#	感染性疾病	5	$4.07 \times 10^{-3}$
hsa04972	胰腺分泌	2	$5.29 \times 10^{-3}$
hsa04360	轴突导向	2	$9.11 \times 10^{-3}$
hsa04650	自然杀伤细胞介导的细胞毒性	2	$1.03 \times 10^{-2}$

#代表大通道

#on behalf of grand channel



红色-预测候选靶标;黄色-疾病直接靶标;灰色-其他靶标  
red - putative drug target; yellow - known disease target; gray - others

图1 金铃子散抗溃疡的候选靶标网络

Fig. 1 Network of Jinlingzi san candidate targets for ulcer

些关键靶标的基因功能主要有 VEGF 受体信号通路、谷氨酸受体活性及相关通道、磷脂酰肌醇、血小板活化及其生长因子、Ras 鸟苷核苷酸交换因子活

性、MAPK 级联激活、GTP 酶活性正向调节、白细胞迁移等,见表4。由表5可知,这些关键靶标所参与的通路信息有神经系统、Ras 信号通路、Rap1 信号通路、谷氨酸能突触、细胞通信、趋化因子信号通路、VEGF 和 MAPK 信号通路、白细胞跨内皮迁移、癌症信号通路、ErbB 和 EpsiRon RI 信号通路、运动蛋白白细胞骨架调控等。

### 2.3 金铃子散治疗消化性溃疡的“中药-成分-靶标-通路”多维网络分析

由多维网络分析图2可知,金铃子散中与消化性溃疡相关的化学成分只有1个,为海罌粟碱(glaucine)。海罌粟碱与消化性溃疡相关的靶标有6个,这6个靶标按照相关通路数量由多到少依次为 RAC1、RAC2、NCF1、CYBA、NCF2 和 NCF4。

### 2.4 金铃子散治疗消化性溃疡 Q-Marker 分析

金铃子散治疗消化性溃疡的 Q-Marker 的寻找是以“方剂-成分”“疾病-成分”“成分-成分”为基础,按照图3的路径对相关数据进行分析处理最终筛选出。通过整合药理学平台相关数据库筛选,对筛选出的“方剂-成分”“疾病-成分”“成分-成分”数据进

表4 铃子散治疗消化性溃疡关键靶标基因功能信息

Table 4 Target functional information of Jinlingzi san on peptic ulcer

ID	条目	数目	P值
GO:0048010	血管内皮生长因子受体信号通路	14	$6.99 \times 10^{-23}$
GO:0005234	细胞外谷氨酸门控离子通道活性	10	$5.78 \times 10^{-22}$
GO:0035235	离子型谷氨酸受体信号通路	10	$2.56 \times 10^{-20}$
GO:0030168	血小板活性	13	$4.24 \times 10^{-18}$
GO:0005088	Ras 鸟苷核苷酸交换因子活性	13	$4.78 \times 10^{-18}$
GO:0014066	磷脂酰肌醇3-激酶信号转导的调控	11	$2.09 \times 10^{-16}$
GO:0000165	MAPK 级联激活	15	$2.54 \times 10^{-16}$
GO:0007268	化学性突触传递	13	$3.79 \times 10^{-14}$
GO:0046934	磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸-3-激酶活性	9	$1.04 \times 10^{-13}$
GO:0043547	GTP 酶活性的正向调节	17	$1.12 \times 10^{-13}$
GO:0005886	质膜	37	$1.13 \times 10^{-13}$
GO:0048015	磷脂酰肌醇介导的信号转导	10	$3.17 \times 10^{-13}$
GO:0050900	白细胞迁移	10	$8.77 \times 10^{-13}$
GO:0043522	磷脂酰肌醇3-激酶活性的正向调节	7	$1.44 \times 10^{-12}$
GO:0007215	谷氨酸受体信号通路	6	$1.89 \times 10^{-12}$
GO:0046854	磷脂酰肌醇磷酸化	9	$5.07 \times 10^{-12}$
GO:0038096	Fcγ 受体信号通路参与吞噬作用	11	$8.55 \times 10^{-12}$
GO:0004971	AMPA 谷氨酸受体活性	4	$5.73 \times 10^{-11}$
GO:0048407	血小板衍生生长因子活性	5	$6.84 \times 10^{-11}$
GO:00348013	Ephrin 受体信号通路	8	$9.69 \times 10^{-11}$

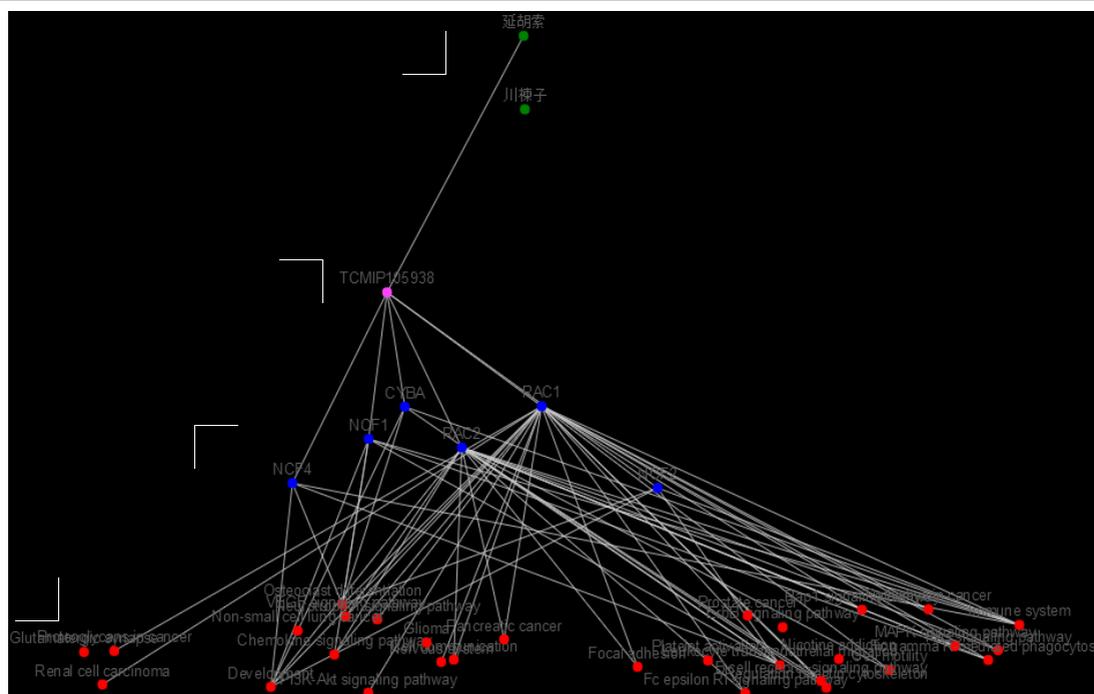


图2 金铃子散治疗消化性溃疡的“中药-成分-靶标-通路”多维网络分析

Fig. 2 “compound-target-pathway” network of Jinlingzi san.

行分析初步筛选出金铃子散治疗消化性溃疡的主要成分为海罂粟碱。

### 3 讨论

通过整合药理学平台对金铃子散治疗消化性

溃疡的 Q-Marker 进行了筛选并对其分子机制进行了预测, 结果发现, 海罂粟碱与金铃子散治疗消化性溃疡具有较高的相关性, 因此作者认为海罂粟碱是金铃子散治疗消化性溃疡疾病潜在的标志性成

表5 金铃子散治疗消化性溃疡关键靶标通路信息  
Table 5 Target pathway information of Jinlingzi san on peptic ulcerX

ID	条目	数目	P值
hsa04510	黏着斑	23	$7.26 \times 10^{-22}$
#	神经系统	29	$1.67 \times 10^{-20}$
hsa04014	Ras 信号通路	21	$3.43 \times 10^{-18}$
hsa04015	Rap1 信号通路	20	$2.00 \times 10^{-17}$
hsa04724	谷氨酸能突触	15	$3.47 \times 10^{-15}$
#	细胞通信	23	$6.53 \times 10^{-15}$
hsa04062	趋化因子信号通路	17	$1.78 \times 10^{-14}$
hsa04380	破骨细胞分化	15	$2.23 \times 10^{-14}$
#	表达、演变	19	$2.74 \times 10^{-14}$
hsa04370	VEGF 信号通路	11	$5.73 \times 10^{-13}$
#	免疫系统	28	$1.04 \times 10^{-12}$
Hsa05200	癌症方面的信号通路	19	$1.09 \times 10^{-12}$
hsa05214	神经胶质瘤	11	$1.20 \times 10^{-12}$
hsa04012	ErbB 信号通路	12	$1.29 \times 10^{-12}$
hsa05211	肾细胞癌	11	$1.43 \times 10^{-12}$
#	细胞迁移	16	$2.38 \times 10^{-12}$
hsa04810	运动蛋白细胞骨架调控	16	$2.38 \times 10^{-12}$
hsa04670	白细胞跨内皮迁移	13	$2.57 \times 10^{-12}$
hsa04664	Fc epsilon RI 信号通路	11	$2.82 \times 10^{-12}$
hsa04010	MAPK 信号通路	17	$2.87 \times 10^{-12}$

#代表大通路

#on behalf of grand channel

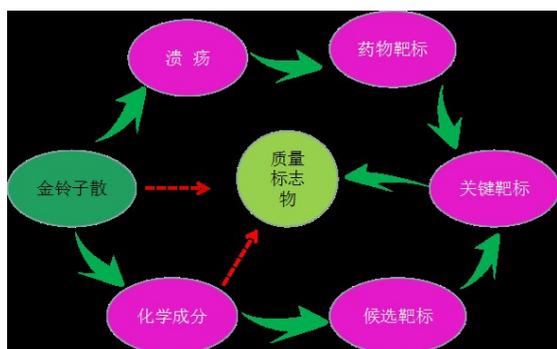


图3 金铃子散质量标志物发现

Fig. 3 Discovery of Q-marker of Jinlingzi san

分(Q-Marker)<sup>[13]</sup>。对金铃子散抗消化性溃疡的多维网络分析发现,金铃子散治疗消化性溃疡可能是通过神经系统、免疫系统、细胞通信、RAS 通路、RAP1 通路及黏合连接通路等达到治疗效果。

研究显示,海罂粟碱具有抑制乳腺癌细胞侵袭和迁移、抑制胶原蛋白酶诱导的关节炎和治疗哮喘的作用,也具有抗炎、抗病毒作用<sup>[14-18]</sup>;Kim 等<sup>[19]</sup>研究发现,从齿瓣延胡索根茎中分离出的海罂粟碱能够通过抑制神经氨酸苷酶活性来抑制细菌的增殖;

王义明等<sup>[20]</sup>研究显示,延胡索全碱能够抑制胃酸的分泌。药理研究显示,海罂粟碱可能是通过抑制胃酸的分泌或通过抑制神经氨酸苷酶活性来抑制幽门杆菌的增殖起到抗消化性溃疡的作用,其抗溃疡的作用将在后续的研究中进一步验证。海罂粟碱是金铃子散中延胡索的化学成分之一,研究显示,延胡索及延胡索中生物碱具有抗溃疡的作用,同时在多个治疗消化性溃疡的中药方剂组成中都有延胡索这位药材<sup>[21-26]</sup>,因此后续在金铃子散抗消化性溃疡的研究中应以延胡索及海罂粟碱做为主要的研究目标。

#### 参考文献

- [1] Shen S J, Liu S L, Huang R Q, et al. Progress of modern study on Jinlingzi san [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2016, 22(8): 111-114.
- [2] 黄其红. 金铃子散的临床应用 [J]. 实用中医内科杂志, 2000(2): 12.
- [3] 赵雪莹, 李冀. 段富津教授运用金铃子散辨治胃脘痛验案举隅 [J]. 中医药信息, 2011, 28(3): 28-29.
- [4] 刘喜平, 李沛清. 金铃子散的传统功用与现代研究关联分析 [J]. 中成药, 2011, 33(9): 1578-1581.
- [5] 汪天翔. 加味金铃子散治疗急性胃脘痛 32 例 [J]. 长春中医学院学报, 1994, 10(3): 24.
- [6] 丁培杰, 张庆荣. 金铃子散加味治疗肝胃气滞型胃脘痛 104 例 [J]. 实用中医内科杂志, 2008, 22(3): 34.
- [7] 徐丹. 金铃子散抗实验性胃溃疡的药效学及作用机制研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2016.
- [8] 叶仁群, 张光奇. 金铃子散临床应用概况 [J]. 甘肃中医, 2002, 15(4): 12-14.
- [9] 杨小兰, 张保国, 段艳锋. 中西医结合治疗胃溃疡临床观察 [J]. 山西中医, 2014, 30(12): 20-21.
- [10] Xu H Y, Liu Z M, Fu Y, et al. Exploiture and application of an internet-based computation platform for integrative pharmacology of traditional chinese medicine [J]. Chin J Chin Mater Med, 2017, 42(18): 3633-3638.
- [11] 李晓宇, 徐男, 黄娜娜, 等. 整合药理学方法的心可舒片干预动脉粥样硬化作用网络机制探讨 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3463-3470.
- [12] Liu C X, Chen S L, Xiao X H, et al. A new concepet on quality marker of Chinese materia medica: Quality control for Chinses medicinal products [J]. Chin J Chin Mater Med, 2016, 47(9): 1443-1458.
- [13] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [14] Kang H, Jang S W, Pak J H, et al. Glaucine inhibits breast cancer cell migration and invasion by inhibiting MMP-9

- gene expression through the suppression of NF -  $\kappa$ B activation [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 403(1/2): 85-94.
- [15] Gyurkovska V, Philipov S, Kostova N, et al. Acetylated derivative of glaucine inhibits joint inflammation in collagenase-induced arthritis [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(1): 56-62.
- [16] Pons R, Santamaria P, Suchankova J, et al. Effects of inhaled glaucine on pulmonary responses to antigen in sensitized guinea pigs [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 397(1): 187-195.
- [17] Remichkova M, Dimitrova P, Philipov S, et al. Toll-like receptor-mediated anti-inflammatory action of glaucine and oxoglaucine [J]. *Fitoterapia*, 2009, 80(7): 411-414.
- [18] Spasova M, Philipov S, Nikolaeva-Glomb L, et al. Cinnamoyl- and hydroxycinnamoyl amides of glaucine and their antioxidative and antiviral activities [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(15): 7457-7461.
- [19] Kim J H, Ryu Y B, Lee W S, et al. Neuraminidase inhibitory activities of quaternary isoquinoline alkaloids from *Corydalis turtschaninovii* rhizome [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(21): 6047-6052.
- [20] 王义明, 张效禹, 李云兴, 等. 延胡索全碱抗溃疡作用的实验研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 1980, 7(1): 36-41.
- [21] Lin Y, Zhou Y J, Liao S S, et al. Effects of JianweiYuyang Granule on the expression of IL-8 and TGF- $\beta$ 1 gastricmucosa in gastric ulcer patients [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2007, 29 (8): 1105-1109.
- [22] 施婷婷, 韩丽妹, 李希, 等. 元胡止痛方有效组分不同配伍对大鼠胃溃疡的保护作用 [J]. *中国临床药学杂志*, 2015, 24(3): 141-147.
- [23] 刘一星, 刘敏, 司徒丽萍. 疏肝健脾法对消化性溃疡愈合质量的影响 [J]. *长春中医药大学学报*, 2013, 29(4): 598-600.
- [24] 晏学才. 疏肝和胃汤治疗消化性溃疡32例 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2012, 20(2): 82-83.
- [25] 张笑敏, 许浚, 许姗姗, 等. 夏天无与延胡索的比较分析及其质量标志物预测 [J]. *中草药*, 2018, 49(8): 1733-1745.
- [26] He X F, Zhang J, Zhag M. Research progress on chemical constituents, pharmacological activities and toxic side effects of *Rhizoma Corydalis* [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2017, 51 (11):97-101.