

三拗汤主要功效成分多靶点网络构建

刘洪^{1,2}, 范欣生^{1*}

1. 南京中医药大学基础医学院, 江苏 南京 210023

2. 南京中医药大学图书馆, 江苏 南京 210023

摘要: **目的** 采用网络药理学方法对三拗汤治疗哮喘的功效成分及作用机制进行分析, 探讨多成分-多靶点-多通路的网络关系。 **方法** 检索近 20 年文献中治疗哮喘疗效确切的方剂, 分析具有代表性配伍关系组方的功效成分, 依据 PharmMapper 数据库构建多成分-蛋白网络, 获取的靶点信息利用博奥数据库 MAS3.0 系统得到相应通路, 通过 Cytoscape 软件建立成分-靶点-通路网络模型。 **结果** 文献检索发现三拗汤组成麻黄、杏仁、甘草为现代哮喘方剂中主要的配伍。通过成分-通路-靶点网络分析表明, 三拗汤 11 个主要功效成分作用于 76 个靶点, 涉及免疫-内分泌-信号传导-细胞过程中如 T 细胞受体、PPAR、ErbB 等 46 条通路。 **结论** 三拗汤组成药物的功效成分既有共同的作用靶点及通路, 又各有侧重, 为明确药物之间的配伍关系和探讨哮喘方剂的作用机制提供了参考。

关键词: 三拗汤; 功效成分; 哮喘; 靶点; 网络药理学

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)22-3370-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.22.014

Multi-targets network construction of main effective compounds of San-ao Decoction

LIU Hong^{1,2}, FAN Xin-sheng¹

1. Basic Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Library of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China

Abstract: **Objective** To explore the effective components and mechanism of San-ao Decoction for treating asthma by network pharmacology study, and to investigate the correlations among multi-compounds, multi-targets and multi-pathways. **Methods** Effective formulae for asthma in which effect index had been tested were searched in the past 20 years' literature. Major active compounds from the formulae consisted of Chinese medicines with representative compatibility relation were analyzed. The components-proteins networks based on PharmMapper database were built. The targets information access was used to construct and visualize components-targets-pathways network model using Boao pathway database and Cytoscape software. **Results and Conclusion** The results showed that *Ephedra sinica*, *Armeniacae Amarum Semen*, and *Glycyrrhiza uralensis* which consisted San-ao Decoction were the major compatibility in formulae for asthma. The 11 active components in San-ao Decoction involved 76 targets and 46 pathways. San-ao Decoction not only had common targets and pathways, but also had their own emphasis. This reflected the formulae effect mode of multi-components, multi-targets, and multi-pathways. It may provide references to deeper study of compatibility relation and mechanism of formulae for asthma.

Key words: San-ao Decoction; ingredients; asthma; targets; network pharmacology

方剂是中医临床用药的主要形式,具有多成分、多靶点、多通路的特征,传统基于“疾病-单基因-单靶点”的线性研究模式已远远不能适应中医药发展的需要。网络药理学是在系统生物学、多向药理学及多种组学技术的基础上建立和发展起来的,与

中药方剂注重多组分配伍、多靶点及系统调控思想十分吻合,日益成为中医药领域新的研究模式^[1-4]。

支气管哮喘(简称哮喘)是由多种细胞包括气道炎性细胞(如嗜酸粒细胞、T 细胞、肥大细胞、中性粒细胞)、结构细胞(如平滑肌细胞、成纤维细

收稿日期: 2015-03-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81473580, 81072748)

作者简介: 刘洪(1974—),女,江苏镇江人,南京中医药大学 2013 级博士研究生,副研究员。Tel: 13814541776 E-mail: 917531472@qq.com

*通信作者 范欣生,研究员,博士研究生导师,研究方向为方剂组方理论与效应研究。Tel: (025)85811945 E-mail: fanxsh126@126.com

胞、上皮细胞等)和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病,其病理基础是伴有细胞因子产生异常及气道变态反应性炎症发生的一种免疫失衡性疾病。笔者搜集了近 20 年文献中治疗哮喘疗效确切且有效应指标的方剂,发现三拗汤组方中的麻黄、杏仁、甘草使用频率较高,因此构建其主要功效物质靶点网络模型,分析三拗汤多成分、多靶点与多通路间复杂网状关系,为哮喘方剂配伍规律及作用机制研究提供依据。

1 哮喘方剂搜集和整理

1.1 数据来源

检索中国知网(CNKI)、维普、万方、中国生物医学文献服务系统等数据库,发表时间界定为 1994 年 12 月 31 日—2014 年 12 月 31 日,关键词为哮喘。

1.2 纳入标准

选择治疗哮喘发作期属寒哮和热哮类型,有完整的药物组成及剂量,检测了效应指标的方剂。

1.3 排除标准

无药物组成或药物组成不完整、无效应指标检

测、治疗缓解期等其他类型哮喘的方剂不予收录(2002 年《中药新治疗哮喘的临床指导原则》将发作期分寒哮、热哮、风哮、虚哮;而缓解期则分肺气亏虚、脾气亏虚和肾气亏虚型)。

1.4 药名规范处理

所有方剂根据《中华本草》对药名进行规范处理,如草麻黄、华麻黄统一为麻黄,苦杏仁统一为杏仁,国老、甜草统一为甘草,小辛、细草、独叶草统一为细辛,蚯蚓、曲蟾统一为地龙,白姜、均姜、干生姜统一为干姜,甜葶苈、苦葶苈统一为葶苈子,大半夏统一为半夏等。

1.5 统计方法

本研究用药物支持度揭示方剂中频繁出现的药物,定义最小支持度为 0.010 0,计算药物的支持度(药物出现的频数/所有方的总频数)。

1.6 结果

共搜集哮喘方 390 首,其中寒哮方 187 首,热哮方 203 首;出现单味药 253 种。取支持度较高(支持度前 10 位)的代表性药物进行对比,见表 1。

表 1 高频药物支持度
Table 1 Support of high-frequency drugs

哮喘方 (n = 390)		寒哮方 (n=187)		热哮方 (n = 203)	
药物	支持度	药物	支持度	药物	支持度
麻黄	0.717 9	麻黄	0.818 2	麻黄	0.625 6
杏仁	0.520 5	细辛	0.663 1	黄芩	0.620 7
甘草	0.505 1	干姜	0.609 6	杏仁	0.571 4
黄芩	0.323 1	甘草	0.508 0	桑白皮	0.527 1
细辛	0.317 9	五味子	0.475 9	甘草	0.502 5
地龙	0.310 3	杏仁	0.465 2	地龙	0.325 1
干姜	0.292 3	桂枝	0.352 9	款冬花	0.315 3
桑白皮	0.274 4	地龙	0.294 1	白果	0.261 1
五味子	0.228 2	半夏	0.272 7	葶苈子	0.246 3
款冬花	0.210 3	款冬花	0.096 3	半夏	0.216 7

由表 1 可知,所有哮喘方以及寒、热哮喘方中,支持度最高的药物均为麻黄。哮喘方中支持度均高于 0.500 0 的共同药物为麻黄、杏仁、甘草。寒哮方中细辛、干姜,热哮方中黄芩、桑白皮支持度高于 0.500 0。这与前期研究结果一致,即 325 首古今哮喘方剂中支持度较高的药物为麻黄、杏仁、甘草^[5]。麻黄、杏仁、甘草为《太平惠民和剂局方·卷二》中三拗汤组成,“治感冒风邪,鼻塞声重,语音不出;或伤风伤冷,头痛

目眩,四肢拘倦,咳嗽多痰,胸满气短”^[6]。方以麻黄为君,宣肺平喘、发散风寒;杏仁为臣,味苦泄降、性温发散,既有下气定喘止咳之功,又有疏散肺经风邪、宣滞化痰之能;麻杏配伍,一宣一降,使肺经气机调畅;甘草调和麻杏宣降,且“补中有散”。历代医家在三拗汤组方基础上衍变出多种三拗汤类方,现代临床以三拗汤为主方,治疗各种原因引起的哮喘及上呼吸道疾病均取得良好且稳定的疗效。

2 三拗汤多靶点调控网络构建

2.1 数据准备与方法

本研究以《中国药典》《中华本草》《中药大辞典》等书籍为基础,筛选三拗汤活性功效成分,应用 ChemBioDraw 软件绘制各成分的分子结构,通过 PharmMapper 数据库进行靶标预测 (<http://59.78.96.61/pharmmapper/>)。由于检索到的药物靶标存在命名不规范等问题,因此使用 Uniprot 数据库中 UniProtKB 搜索功能 (<http://www.uniprot.org/>),将检索到的所有与人类相关的靶点蛋白校正为其官方名称^[7]。获取的与功效成分相关的蛋白信息在博奥数据库 MAS3.0 系统中进行通路预测 (<http://bioinfo.capitalbio.com/mas3/>),分析和筛选与哮喘相关通路^[8-9],建立成分-靶点-通路数据库,采用 Cytoscape 软件绘制网络药理图。

2.2 结果

2.2.1 筛选功效成分、靶点和通路 麻黄、杏仁、甘草具有抗炎、调节免疫、平喘、镇咳、祛痰、抗氧化、

调节离子通道作用的活性成分 48 个,见表 2。

为了进一步筛选与哮喘密切相关的功效成分,通过网络模拟、参考文献报道以及课题组前期研究^[10-14]确定了其中的 11 个成分为主要功效成分:麻黄碱 (ephedrine)、伪麻黄碱 (pseudoephedrine)、甲基麻黄碱 (methylephedrine)、2,3,5,6-四甲基吡嗪 2,3,5,6-tetramethylpyrazine、 α -松油醇 (α -terpineol)、苦杏仁苷 (amygdalin)、亚油酸 (oleic acid)、甘草酸 (gycyrrhizic acid)、甘草苷 (liquiritin)、异甘草苷 (isoliquiritin) 和刺芒柄花素 (formononetin)。

2.2.2 三拗汤功效成分靶点通路的注释和分析 三拗汤 11 个功效成分作用于 76 个靶点。频次较高的靶点:双重特异性丝裂原活化蛋白激酶激酶 1 (35 次)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (27 次)、丝裂原活化蛋白激酶 14 (23 次)、丝裂原活化蛋白激酶 10 (17 次)、RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (12 次)、GTP 酶 (12 次)、Ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1 (11 次)、肝细胞生长因子受体 (11 次),见表 3。

表 2 麻黄、杏仁、甘草主要活性成分

Table 2 Main active ingredients from *Ephedra sinica*, *Armeniacae Amarum Semen*, and *Glycyrrhiza uralensis*

药材	活性成分	药材	活性成分
麻黄	麻黄碱	甘草	甘草苷
	伪麻黄碱		甘草素
	去甲基麻黄碱		异甘草苷
	去甲基伪麻黄碱		异甘草苷元
	甲基麻黄碱		新甘草苷
	α -松油醇		刺芒柄花素
	四甲基吡嗪		甘草西定
	芹菜素		甘草利酮
	芹菜素-5-鼠李糖苷		甘草苷元-7,4'-二葡萄糖苷
	山柰酚-3-鼠李糖苷		异甘草黄酮醇
	小麦黄素		甘草酚
	3-甲氧基蜀葵苷元		甘草香豆精
	蜀葵苷元		5,6,7,8-四氢-4-甲基喹啉
	O-苯甲酰-L-(+)-伪麻黄碱		甘草新木脂素
			西北甘草异黄酮
杏仁	苦杏仁苷		甘草查耳酮 A
	苦杏仁酶		甘草黄酮 B
	亚油酸		7-羟基-2-甲基异黄酮
	油酸		白桦脂酸
	苯甲醛		雌三醇
	豆甾烯醇		芫花素
	β -谷甾醇		正二十三烷
甘草	甘草酸		天门冬氨酸
	甘草次酸		对羟基苯丙酸
	3-O-乙酰基甘草次酸		

表 3 三拗汤功效成分的部分靶点信息

Table 3 Part of targets information from functional components of San-ao Decoction

编号	靶点名称	频数
1	dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1 (MAP2K1)	35
2	mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1)	27
3	mitogen-activated protein kinase 14 (MAPK14)	23
4	mitogen-activated protein kinase 10 (MAPK10)	17
5	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase (AKT1)	12
6	GTPase HRas (HRAS)	12
7	ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (RAC1)	11
8	hepatocyte growth factor receptor (HGFR)	11
9	retinoic acid receptor RXR-alpha (RXRA)	10
10	proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src (SRC)	10
11	cyclin-dependent kinase 2 (CDK2)	10
12	3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1)	10
13	serine/threonine-protein phosphatase PP1-gamma catalytic subunit (PPP1CC)	9
14	fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1)	9
15	cytochrome P450 2C8 (CYP2C8)	9
16	sulfotransferase family cytosolic 2B member 1 (SULT2B1)	8
17	glutathione S-transferase A1 (GSTA1)	8
18	glutathione S-transferase P (GSTP1)	8
19	retinoic acid receptor RXR-beta (RXRB)	7
20	prothrombin (PRO)	6
21	glycogen synthase kinase-3 beta (GSK3B)	6
22	caspase-3 (CASP3)	6
23	aldo-keto reductase family 1 member C3 (AKR1C3)	6
24	alcohol dehydrogenase class-3 (ADH5)	6
25	tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1 (PTPN1)	4
26	retinoic acid receptor beta (RARβ)	4
27	phospholipase A2, membrane associated (PLA2G2A)	4
28	hematopoietic prostaglandin D synthase (HPGDS)	4
29	estradiol 17-beta-dehydrogenase 1 (HSD17B1)	4
30	cytochrome P450 2C9 (CYP2C9)	4
31	corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme 1 (HSD11B1)	4
32	amine oxidase [flavin-containing] B (MAOB)	4
33	vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2)	3
34	tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11 (PTPN11)	3
35	tyrosine-protein kinase BTK (BTK)	3
36	phosphoenolpyruvate carboxykinase, cytosolic [GTP] (PCK1)	3
37	fatty acid-binding protein, heart (FABP3)	3
38	fatty acid-binding protein, brain (FABP7)	3
39	estrogen sulfotransferase (SULT1E1)	3
40	apoptotic protease-activating factor 1 (APAF1)	3

三拗汤主要功效成分涉及 46 条通路,从共同通路探析药物之间的配伍关系,从特有通路考察其特异性,见表 4。三药共同通路 14 条,其中与免疫系

统相关通路 4 条: Fc epsilon RI 信号通路、T 细胞受体信号通路、B 细胞受体信号通路、抗原加工和呈递;与信号传导相关通路 3 条: ErbB 信号通路、

表 4 三拗汤功效成分-靶点-通路

Table 4 Components-targets-pathways of functional components of San-ao Decoction

药物	成分	靶点	通路	特有通路	共同通路			
					麻-杏-草 (n = 14)	麻-杏 (n = 17)	麻-草 (n = 18)	杏-草 (n = 26)
麻黄	5	29	24	notch、neuroactive ligand-receptor interaction、alpha-linolenic acid metabolism	VEGF、PPAR、Fc epsilon RI、P53、MAPK、ErbB、T cell receptor、B cell receptor、focal adhesion、small cell lung cancer、metabolism of xenobiotics by cytochrome P450、glutathione metabolism、sulfur metabolism、antigen processing and presentation	selenoamino acid metabolism、pyruvate metabolism、geraniol degradation	androgen and estrogen metabolism、cell cycle、leukocyte transendothelial migration、cytokine-receptor interaction	mTOR、Wnt、Toll-like receptor、adherens junction、long-term potentiation、regulation of actin cytoskeleton、non-small cell lung cancer、arachidonic acid metabolism、tyrosine metabolism、apoptosis、natural killer cell mediated cytotoxicity、primary immunodeficiency
杏仁	2	51	33	gap junction、axon guidance、glycolysis/gluconeogenesis、retinol metabolism				
甘草	4	57	36	TGF- β 、JAK-STAT、GnRH、linoleic acid metabolism、inositol phosphate metabolism、renin-angiotensin system				

MAPK 信号通路、VEGF 信号通路；与内分泌系统相关通路 3 条：PPAR 信号通路、P53 信号通路、外源性物质的细胞色素 P450 代谢；与细胞过程相关通路：Focal adhesion；与能量代谢相关通路：硫代谢；氨基酸代谢相关通路：谷胱甘肽代谢；与疾病相关通路：小细胞肺癌。

除三药共有通路外，麻黄和杏仁存在共同通路 3 条，与氨基酸代谢相关通路：含硒氨基酸代谢；与碳水化合物代谢相关通路：丙酮酸代谢；与外源性化学物质的生物降解相关通路：香叶醇降解。

麻黄和甘草存在共同通路 4 条，与内分泌系统相关通路：雄激素和雌激素代谢；与细胞过程相关通路：细胞周期；与免疫系统相关通路：白细胞跨内皮迁移；与信号转导相关通路：细胞因子及其受体的相互作用。

杏仁和甘草存在共同通路 12 条，与细胞过程相关通路 4 条：Focal adhesion、细胞凋亡、长时程增强、调节肌动蛋白细胞骨架；与免疫系统相关通路 3 条：Toll 样受体信号通路、自然杀伤细胞介导的细胞毒作用、原发性免疫缺陷；与信号转导相关通路 2 条：mTOR 信号通路、Wnt 信号通路；与疾病相关通路：非小细胞肺癌；与脂质代谢相关通路：花生四烯酸代谢；与氨基酸代谢相关通路：酪氨酸代谢。

麻黄特有通路 3 条，与免疫系统相关通路：Notch 信号通路；与信号传导相关通路：神经活性配体-受体相互作用；与脂质代谢相关通路： α -亚麻酸代谢。杏仁特有通路 4 条，与细胞过程相关通路：

Gap junction；与信号传导相关通路：轴突导向；与碳水化合物代谢相关通路：糖酵解/糖异生；与免疫系统相关通路：视黄醇（维生素 A）代谢；甘草特有通路 6 条，与信号传导相关通路：TGF- β 信号通路、磷酸肌醇代谢；与免疫系统相关通路：JAK-STAT 信号通路；与内分泌系统相关通路：促性腺激素释放激素信号转导通路、肾素-血管紧张素系统；与脂质代谢相关通路：亚油酸代谢。

采用 Cytoscape 软件建立三拗汤功效成分-靶点-通路网络模型，11 个成分与多靶点及多条通路间的关系见图 1。

3 讨论

网络药理学的概念首次由英国著名药理学家 Hopkins 于 2007 年提出，是基于系统生物学，通过分析生物系统多靶点网络，选取特定信号节点进行多靶点药物分子设计及药理及毒理研究的新学科^[15]。疾病发生的分子机制是细胞内调控网络发生异常，特别是复杂慢性疾病往往是由多基因、多功能蛋白相互作用紊乱而形成的疾病网络。网络药理学的突出特点是从系统生物学和生物网络平衡的角度阐释疾病的发生发展过程、从改善或恢复生物网络平衡的整体观角度认识药物与机体的相互作用并指导新药发现，强调对多信号通路的调节，以达到减毒增效的目的^[16]。

本研究经文献分析得出三拗汤药物组成麻黄、杏仁、甘草在哮喘方剂中支持度较高。通过对三拗汤多成分-靶点-通路网络分析发现，其主要功效成

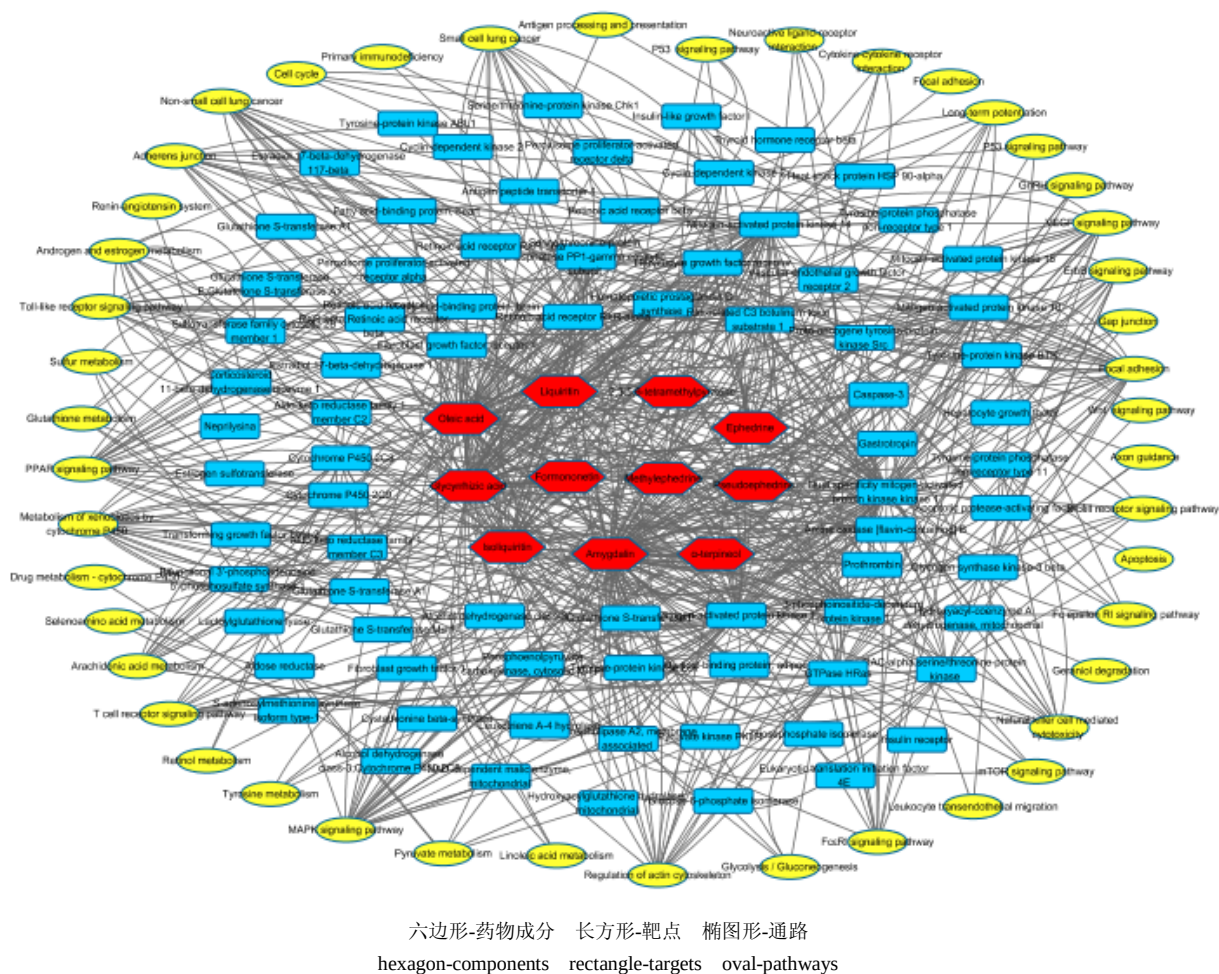


图 1 三拗汤功效成分-靶点-通路网络图

Fig. 1 Components-targets-pathways network model of functional components of San-ao Decoction

分均作用于多个靶点, 呈现出多成分、多靶点、整合调节的作用特点。在此基础上, 三拗汤各功效成分调控不同的通路群, 各通路群又通过共有靶点蛋白连接, 显示出不同成分之间的多靶点协同作用。三味药物既有共同的作用靶点及通路, 又各有侧重, 体现了其多成分、多靶点、多途径作用模式。

宣肺平喘是三拗汤的主要功效^[17-18], 从网络分析结果来看, 该功效涉及丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、GTP 酶、Ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1、肝细胞生长因子受体等多个作用靶点。频数较高的 MAPK 是一组能被不同的细胞外刺激, 如细胞因子、神经递质、激素、细胞应激及细胞黏附等激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶。MAPK 级联激活是多种信号通路的中心, 可调节细胞的生长、分化、对环境的应激适应、炎症反应等多种重要的细胞生理病理过程。

三拗汤药物配伍作用于免疫-内分泌-信号传导-

细胞过程中的多条代谢通路。麻黄与杏仁配伍偏重与氨基酸、碳水化合物等代谢通路有关, 表明两者可能通过调控物质代谢发挥君臣相使的作用。甘草与麻黄、杏仁配伍后作用范围扩大, 与麻黄配伍侧重于内分泌、免疫和信号转导通路, 与杏仁配伍侧重于细胞过程、免疫、信号转导、物质代谢等通路, 表明甘草能协同麻黄、杏仁发挥佐使作用, 三药相配, 共奏疏风宣肺、止咳平喘之功。

本研究通过建立三拗汤多靶点通路网络模型, 探讨了其组成药物功效成分与作用靶点蛋白、通路的相关性, 从网络药理学角度阐述了它们之间的配伍关系, 为深入研究哮喘方剂的作用机制提供参考。

参考文献

- [1] 刘艾林, 杜冠华. 网络药理学: 药物发现的新思想 [J]. 药学报, 2010, 45(12): 1472.
- [2] 杨红, 邢璐, 周梦鸽, 等. 治咳川贝枇杷滴丸挥发性成分治疗气道炎症的网络药理学研究 [J]. 中草药,

- 2012, 43(6): 1129-1135.
- [3] 程彬峰, 侯媛媛, 姜 民, 等. 基于网络药理学的清肺消炎丸抗炎机制的初步研究 [J]. 药学报, 2013, 48(5): 686.
- [4] 刘 培, 段金彪, 白 钢, 等. 用于妇科血瘀证原发性痛经的四物汤类方主要活性成分网络药理学分析 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1): 113-120.
- [5] 张 欢, 范欣生, 王崇骏, 等. 古今哮喘方用药规律对比的关联规则研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(3): 94-96.
- [6] 宋•太平惠民和剂局. 太平惠民和剂局方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1959.
- [7] Liu X F, Quyang S S, Yu B, *et al.* PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38: W609- W614.
- [8] Hwang S, Son S W, Kim S C, *et al.* A proteininteraction network associated withasthma [J]. *J Theor Biol*, 2008, 252(4): 722-731.
- [9] Hopkins A L. Network pharmacology: the nextparadigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.
- [10] 周 玲, 吴德康, 唐于平, 等. 麻黄中化学成分研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24(1): 71-72.
- [11] 贾元印, 张 玲, 刘建华, 等. 草麻黄和木贼麻黄挥发油成分的比较研究 [J]. 中国药学杂志, 1989, 24(7): 402-404.
- [12] 孙静芸. 麻黄新的有效成分的研究 [J]. 中草药, 1983, 14(8): 9.
- [13] Shu X Y, Tang Y P, Jiang C, *et al.* Comparative analysis of the main bioactive components of San-ao decoction and its series of formulations [J]. *Molecules*, 2012, 17(11): 12925-12937.
- [14] Li Y, Fan X S, Yu J H, *et al.* CD⁴⁺CD²⁵⁺FOXP³⁺T cells, Foxp3 gene and protein expression's contribution to antiasthmatic effects of San'ao Decoction in mice model of asthma [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(5): 656-662.
- [15] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [16] 张贵彪, 陈启龙, 苏式兵. 中药网络药理学研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(8): 103-106.
- [17] 郝子博, 何 俊, 廖茂梁, 等. 三拗汤滴丸的成型工艺研究三拗汤滴丸的成型工艺研究 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(3): 178-181.
- [18] 张咏梅. 三拗汤辅助治疗儿童肺炎支原体感染疗效观察 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 341-342.