

# 基于网络药理学的厚朴“发汗”科学内涵探究

郑义蕾, 王 潇, 刘 芳\*, 章津铭, 胡慧玲, 傅超美\*

成都中医药大学药学院 中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 四川 成都 611137

**摘要:** **目的** 利用网络药理学方法建立厚朴“发汗”前后的差异成分-靶点网络, 并探究厚朴“发汗”前后药理作用差异的分子机制, 进而揭示其发汗的科学内涵。**方法** 通过查阅文献并筛选厚朴“发汗”前后的差异成分。利用 Swiss Target Prediction 预测差异成分的潜在靶点。利用 STRING 数据库筛选出最高置信度(得分 0.900)的靶点并通过 Cytoscape 3.6.0 软件构建蛋白-蛋白互作网络。最后利用 R Project 中的 clusterProfiler 包对蛋白-蛋白互作网络进行 GO 注释和 KEGG 通路富集分析。**结果** 通过查阅文献共筛选出 9 种差异成分(阿西米诺宾、 $\beta$ -桉叶醇、和厚朴酚、厚朴三酚 B、木兰花碱、厚朴酚、紫丁香苷、瑞桔灵和 magnololside A)并预测得到 137 个靶点(除重后共 86 个)。通过对蛋白-蛋白互作网络 GO 注释及通路富集分析, 共得到 550 个 GO 注释和 30 条 KEGG 通路。**结论** 数据分析结果表明, “发汗”后厚朴药理作用的改变是化学成分相互作用的最终结果。其中, 厚朴主要是通过 5-羟色胺能突触、花生四烯酸代谢和钙信号通路发挥镇痛和抗胃溃疡作用。厚朴酚、和厚朴酚及  $\beta$ -桉叶醇等化学成分含量的改变是厚朴“发汗”前后疗效差异的主要原因。

**关键词:** 厚朴; 网络药理学; 发汗; 差异成分; 靶点; 药效

中图分类号: R285.5      文献标志码: A      文章编号: 0253-2670(2019)08-1857-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.08.013

## Exploration of scientific connotation of *Magnoliae Officinalis Cortex* after sweating based on network pharmacology

ZHENG Yi-lei, WANG Xiao, LIU Fang, ZHANG Jin-ming, HU Hui-ling, FU Chao-mei

State Key Laboratory Breeding Base of Systematic Research & Development and Utilization of Chinese Medicine Resources,  
School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

**Abstract: Objective** Sweating is one of the important processing methods of traditional Chinese medicine. Some ingredient content of *Magnoliae Officinalis Cortex* (MOC) is changed after sweating which may cause the difference of efficacy. However, the molecular mechanism of how the changes of ingredient content of MOC affect the efficacy is not clear exactly. Based on the network pharmacology, the relationship between the changes of the ingredient content of MOC and the efficacy after sweating was studied.

**Methods** The major difference of chemical ingredients before and after sweating were screened out based on the literatures. Swiss Target Prediction was used to predict the potential targets of these components. The high confidence (score 0.900) genes/targets selected out by STRING database were used to construct protein-protein interactions network by using cytoscape 3.6.0. The clusterProfiler package in R was used to analyze gene ontology (GO) function and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway. **Results** Nine different components (asimilobine,  $\beta$ -eudesmol, honokiol, magnatriol B, magnoflorine, magnolol, magnoloside A, reticuline, and syringin) were screened out. A total of 137 genes/targets were obtained (86 after deduplication). After GO annotation and KEGG enrichment analysis of the network, 550 GO-terms and 30 KEGG pathways were obtained. **Conclusion** Through analysis, the change in the pharmacological effects of MOC after sweating is the result of the interaction between the components. The analgesic and anti-gastric ulcer effects of MOC may be mainly produced through the serotonergic synapse, arachidonic acid metabolism and calcium signaling pathway. And the changes in the content of chemical components such as magnolol, honokiol and  $\beta$ -eudesmol are the main reasons for the difference in the efficacy of MOC before and after sweating.

**Key words:** *Magnoliae Officinalis Cortex*; network pharmacology; sweating; differential ingredient; target; efficacy

收稿日期: 2018-10-24

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81603300); 四川省教育厅基金项目(16ZA0107); 成都中医药大学杏林学者计划(ONXZ2018006)

作者简介: 郑义萱 (1996—), 男, 本科生。E-mail: fey zheng@163.com

\*通信作者 刘芳,女,博士,主要从事新制剂、新剂型和中药炮制工艺与机制研究。E-mail: liufang@cdutcm.edu.cn

傅超美, 男, 博士, 教授, 主要从事新制剂、新剂型和中药炮制工艺与机制研究。E-mail: chaomeifu@126.com

厚朴 *Magnoliae Officinalis Cortex* 始载于《神农本草经》，为木兰科植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 或凹叶厚朴 *M. officinalis* Rehd. et Wils. var. *biloba* Rehd. et Wils. 的干燥干皮、根皮及枝皮，其性温，味辛、苦，归脾、胃、大肠经，具有燥湿消痰、下气除满的功效。厚朴主要含酚类、挥发油类和生物碱类成分<sup>[1]</sup>。为了保障厚朴质量，历版《中国药典》均规定其产地加工需“发汗”处理。即 4~6 月剥取，根皮和枝皮直接阴干；干皮置沸水中微煮后，堆置阴湿处，“发汗”至内表面变紫褐色或棕褐色时，蒸软，取出，卷成筒状，干燥<sup>[2]</sup>。在“发汗”的过程中，药材中的酶极易受到影响，进而影响药材中酚酸类成分、皂苷/苷类成分以及环烯醚萜类成分，且“发汗”后药材颜色的变化也多由成分的变化所引起<sup>[3]</sup>。

网络药理学是近年来新兴的研究方法。它可分析生物系统网络，并通过生物网络中节点的连接和节点之间的相互作用关系来分析网络的特征，进而阐释药物的作用机制<sup>[4-6]</sup>。它强调药物、靶点和疾病之间相互作用的完整性和系统性<sup>[7]</sup>。作为一种方法和技术，网络药理学为药物的发现、研究和综合评估提供了一种新方法。它具有中医辨证的特点和中药治疗的整体观<sup>[8]</sup>。

研究表明，厚朴“发汗”之后，成分的含量会产生差异<sup>[9-12]</sup>。且其镇痛和抗菌作用会降低<sup>[13]</sup>，毒性和抗溃疡的作用会增加<sup>[14-15]</sup>。然而厚朴“发汗”之后产生疗效差异的分子机制尚未明确。本研究采用网络药理学方法探究“发汗”后厚朴成分含量变化对疗效影响的分子机制，为厚朴“发汗”提供一些科学依据。

## 1 方法

### 1.1 差异成分的筛选

在中国知网 (<http://www.cnki.net/>) 和 PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) 查阅与厚朴“发汗”相关的文献 (截至 2018 年 6 月 8 日)，并筛选出已验证的“发汗”前后含量存在差异的成分。PubChem 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound/>) 是化合物的化学结构及其生物活性的公共存储库<sup>[16]</sup>。利用 PubChem 数据库，确认以上筛选出差异成分的化学结构式和 PubChem CID。

### 1.2 成分-靶点网络的构建

Swiss Target Prediction ([\[swisstargetprediction.ch/\]\(http://www.swisstargetprediction.ch/\)\) 是一种可以基于已知配体的 2D 和 3D 相似性度量的组合来预测小分子靶点的网络平台<sup>\[17\]</sup>。将差异成分的结构式提交到该平台并将属性设置为“Homo Sapiens”，预测差异成分的潜在靶点。采用 Cytoscape 3.6.0 软件对结果进行可视化处理。](http://www.</a></p></div><div data-bbox=)

### 1.3 蛋白-蛋白互作网络的构建

STRING 数据库 (<http://string-db.org>) 能够评估和整合蛋白-蛋白之间的相互作用，包括蛋白与蛋白的直接 (物理) 和间接 (化学) 关联<sup>[18]</sup>。如果 2 个蛋白之间存在高效的功能关系，这表明它们之间可能存在共同的生物学目的。将预测的靶点上传至 STRING 数据库并选择“Homo Sapiens”为分析的生物体，置信度得分设置为最高置信度 (得分 0.900) 之后进行整合和评估。将得到的高置信度的蛋白-蛋白互作数据导入 Cytoscape 3.6.0 软件中构建蛋白-蛋白互作网络。

### 1.4 蛋白-蛋白互作网络的分析

利用 R Project 中的 org.Hs.eg.db 包 (<http://www.bioconductor.org/packages/release/data/annotation/html/org.Hs.eg.db.html>) 将基因 symbols 转变为 Entrez IDs 进而利用 clusterProfiler 包 3.6 版 (<http://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/clusterProfiler.html>) 对网络进行 GO (gene ontology) 注释和 KEGG (Kyoto encyclopedia of genes and genomes) 通路富集分析<sup>[19]</sup>。并将 *P* 值设置为小于 0.01。

## 2 结果

### 2.1 厚朴差异成分的筛选

研究表明，厚朴“发汗”后，和厚朴酚、厚朴酚、紫丁香苷和厚朴三酚 B 的含量增加<sup>[9-10,12]</sup>，而阿西米诺宾、 $\beta$ -桉叶醇、magnoloside A、木兰花碱和瑞枯灵的含量降低<sup>[9,11-12]</sup>。药物发挥药理作用与其成分的含量密切相关。因此，本研究选择这 9 种含量差异的成分进行网络药理学分析。

### 2.2 差异成分潜在靶点的预测

Swiss Target Prediction 数据库一共预测了 137 个潜在靶点 (表 1)。这些靶点通常被分为 4 类，即酶、膜受体、转运蛋白和金属蛋白酶。酶主要包含 PYGS1、PTGS2 和 ALOX5，膜受体主要包含 DRD1、HTR7 和 ADORA2A，转运蛋白主要包含 SLC5A1 和 SLC6A2，金属蛋白酶主要包含 MMP1 和 MMP2。成分-靶点网络见图 1。在网络中，一共有 95 个节

表 1 厚朴“发汗”前后主要的 9 种差异成分及其潜在靶点

Table 1 Main nine compounds of *Magnoliae Officinalis Cortex* before and after “sweating”

| 成分                           | PubChem CID | 靶点                                                                                                    |
|------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 阿西米诺宾 (asimilobine)          | 160875      | CHRNA4、CHRNA5、DRD2、MAPT、HTR1A、HTR1B、SLC6A2、SLC6A3、HTR2A、ADRA1A、DRD1、DRD5、DRD4、DRD3、SLC6A4、SLC6A9      |
| $\beta$ -桉叶醇 (beta-eudesmol) | 91457       | UGT2B7、UGT2B11、UGT2B17、UGT2B4、UGT2B10、UGT2B15、UGT2A3、UGT2B28、UGT2A1、MAPT、PTGS1、PTGS2、NR1H2、NR1H3、TDP1 |
| 和厚朴酚 (honokiol)              | 72303       | ALOX15B、ALOX5、ALOX15、ALOX12、ALOX12B、ALOXE3、CA1、CA2、CA3、CA5A、CA7、CA13、CA5B、HSD17B1、RDH8                |
| 厚朴三酚 B (magnatriol B)        | 5319191     | ALOX15B、ALOX5、ALOX15、ALOX12、ALOX12B、ALOXE3、CA1、CA2、CA3、CA5A、CA7、CA13、CA5B、ESR1、ESR2                   |
| 木兰花碱 (magnoflorine)          | 73337       | CHRNA4、CHRNA5、MAPT、DYRK1A、DRD1、DRD5、HTR7、DRD2、DRD4、DRD3、GFER、TDP1、HTR2A、HTR1A、HTR1B、ADRA1A            |
| 厚朴酚 (magnolol)               | 72300       | ALOX5、ALOX15、ALOX12、ALOX15B、ALOX12B、ALOXE3、CNR1、CNR2、CA1、CA2、CA3、CA5A、CA7、CA13、CA5B                   |
| magnoloside A                | 21629882    | PRKCG、PRKCB、PRKCA、PRKCQ、PRKCD、MMP1、MMP2、MMP3、MMP9、MMP12、MMP13、MMP10、MMP27、AKR1B10、AKR1B1              |
| 瑞枯灵 (reticuline)             | 439653      | DRD2、DRD1、DRD5、DRD3、ADRA1A、DRD4、ADRA1D、ADRA1B、SLC6A2、SLC6A3、SIGMAR1、MAPT、MBNL1、MBNL2、MBNL3            |
| 紫丁香苷 (syringin)              | 5316860     | ADORA1、TDP1、ADORA2A、ADORA2B、TYR、TYRP1、DCT、SLC5A1、SLC5A2、SLC5A4、SLC5A10、SLC5A3、SLC5A9、SLC5A11、AKR1B10  |

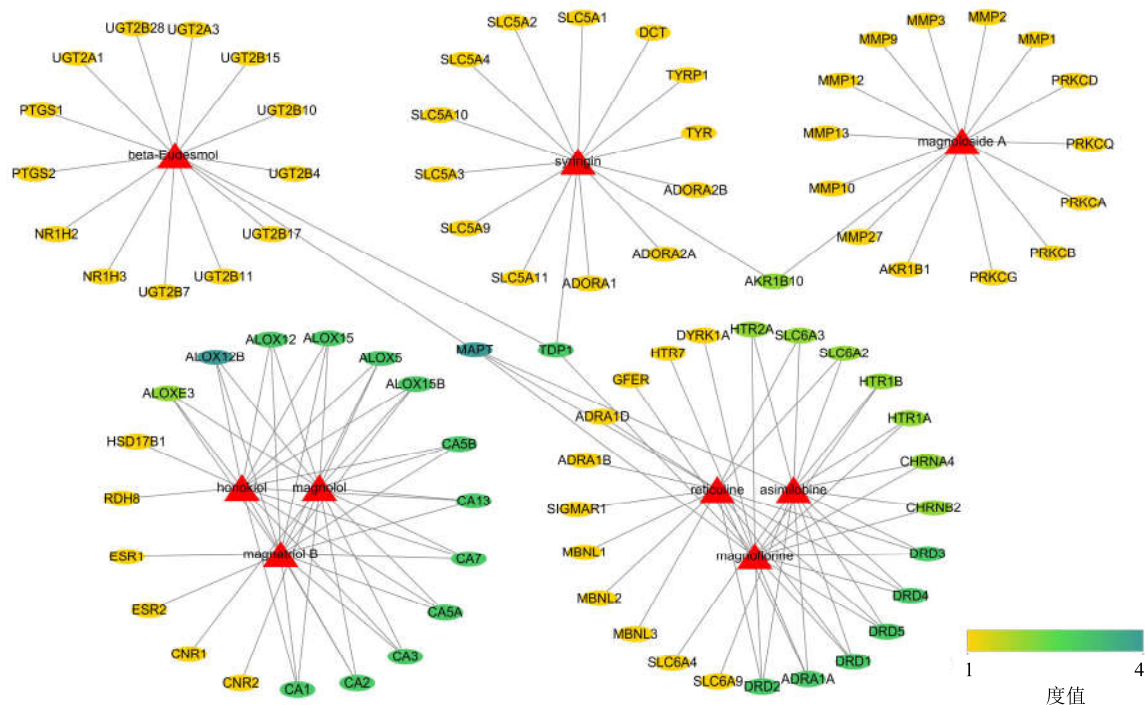


图 1 厚朴“发汗”前后主要的差异成分-靶点作用关系网络

Fig. 1 Component-target network of *Magnoliae Officinalis Cortex* before and after “sweating”

点和 137 条边。红色三角形代表成分，椭圆形代表靶点。节点之间的边代表成分与靶点的作用关系。靶点的颜色由黄色逐渐变深，变为蓝色表明靶点的度值 (degree) 逐渐增高。

## 2.3 蛋白-蛋白互作网络的构建

在删除重复之后，一共有 86 个不同的靶点。将置信度得分设置为最高置信度 (得分 0.900) 之后，STRING 数据库共给出了 57 个蛋白的相互作用 (图

2)。网络中的节点代表靶点，节点与节点之间的边代表蛋白与蛋白的相互作用。

## 2.4 基因功能和通路富集分析

在本研究中，一共得到了 550 个 GO 注释和 30 条 KEGG 通路。根据  $P$  值的大小，筛选出靠前的 GO 注释见表 2。GO 注释分析是指用相同的语义描述基因生物学功能。在 550 个 GO 注释中，有 16

个与细胞组分 (cellular component, CC) 相关，43 个与分子功能 (molecular function, MF) 相关，491 个与生物过程 (biological process, BP) 相关。表 2 中的 GO 注释大多与细胞的 BP 相关，如 G 蛋白偶联受体信号途径、偶联环核苷酸第二信使、腺苷酸环化酶调节 G 蛋白偶联受体信号通路、管径的调节等。

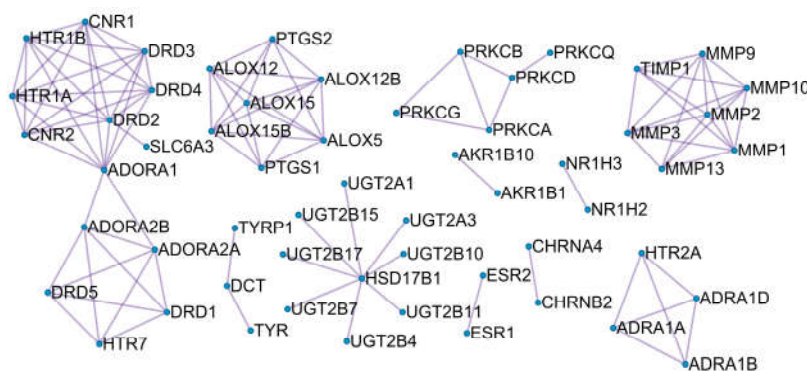


图 2 厚朴“发汗”前后主要的蛋白-蛋白相互作用网络

Fig. 2 Protein-protein interaction network of *Magnoliae Officinalis Cortex* before and after “sweating”

表 2 厚朴“发汗”相关的主要 GO 注释

Table 2 Main enriched GO terms related to “sweating” of *Magnoliae Officinalis Cortex*

| 类别 | ID          | 描述                                                                                          | 基因数目 | $P$ 值                  |
|----|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------|
| BP | GO: 0007187 | G-protein coupled receptor signaling pathway, coupled to cyclic nucleotide second messenger | 16   | $4.26 \times 10^{-19}$ |
| BP | GO: 0007188 | adenylate cyclase-modulating G-protein coupled receptor signaling pathway                   | 15   | $1.44 \times 10^{-18}$ |
| MF | GO: 0070405 | ammonium ion binding                                                                        | 12   | $6.06 \times 10^{-18}$ |
| BP | GO: 0035296 | regulation of tube diameter                                                                 | 14   | $6.12 \times 10^{-18}$ |
| BP | GO: 0097746 | regulation of blood vessel diameter                                                         | 14   | $6.12 \times 10^{-18}$ |
| BP | GO: 0015844 | monoamine transport                                                                         | 12   | $1.19 \times 10^{-17}$ |
| BP | GO: 0050880 | regulation of blood vessel size                                                             | 14   | $1.43 \times 10^{-17}$ |
| BP | GO: 0035150 | regulation of tube size                                                                     | 14   | $1.58 \times 10^{-17}$ |
| BP | GO: 0015872 | dopamine transport                                                                          | 10   | $4.92 \times 10^{-17}$ |
| BP | GO: 0051937 | catecholamine transport                                                                     | 11   | $1.10 \times 10^{-16}$ |

在 30 条显著的 KEGG 通路中，根据  $P$  值筛选出前 15 条通路 (图 3)。大多数通路与代谢相关，其中主要是戊糖和葡萄糖醛酸交换、抗坏血酸和醛醇代谢和类固醇激素生物合成。除此之外，还存在与环境信息处理相关的途径，例如，神经活性配体-受体相互作用和钙离子信号传导途径。

## 3 讨论

厚朴中一些活性成分如厚朴酚及和厚朴酚具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等活性的机制已被大量研究证实<sup>[20-24]</sup>。而针对厚朴“发汗”的相关研究比较少，且“发汗”后，厚朴药理作用改变的分子机制尚不

明确。在这项研究中，针对 9 种差异成分，一共预测得到 137 个潜在靶点 (去除重复后有 86 个)，并构建蛋白-蛋白互作网络，进而揭示厚朴“发汗”后，镇痛作用减弱，毒性及抗溃疡作用增加的机制。为厚朴“发汗”的研究提供方向。

### 3.1 毒性的改变

药物代谢-细胞色素 P450 (drug metabolism-cytochrome P450)、细胞色素 P450 的异生素代谢 (metabolism of xenobiotics by cytochrome P450) 和药物代谢-其他酶 (drug metabolism-other enzymes) 这 3 条通路与物质代谢息息相关。其中，细胞色素

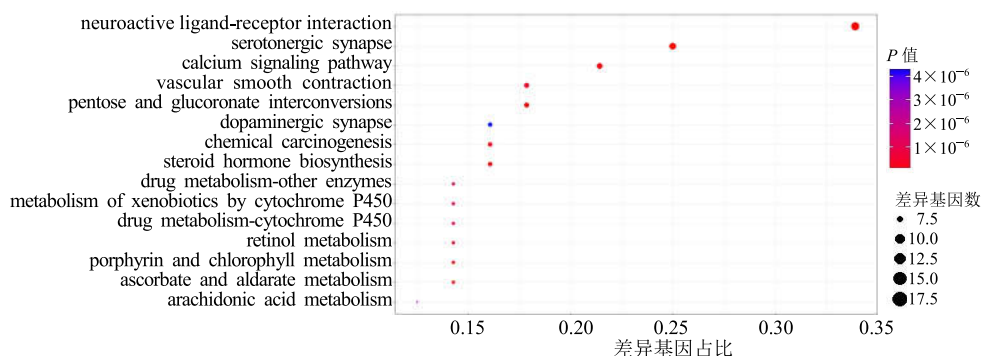


图 3 厚朴“发汗”相关的主要 KEGG 信号通路

Fig. 3 Main KEGG pathways related to “sweating” of *Magnoliae Officinalis Cortex*

P450 (CYP450) 起主要作用。CYP450 是一种涉及体内药物氧化代谢的酶，可以改变药物在体内的药动学和疗效<sup>[25]</sup>。 $\beta$ -桉叶醇通过调节 8 种 UGT 酶 (UGT2B17、UGT2B17、UGT2B7、UGT2A1、UGT2B4、UGT2A3、UGT2B11 和 UGT2B10) 来调节以上 3 条途径。此外，有研究表明厚朴酚可以非竞争性抑制 CYP1A 和竞争性抑制 CYP2C 的活性<sup>[26]</sup>，和厚朴酚具有在高浓度 (50  $\mu\text{mol/L}$ ) 下提高 CYP2B6 mRNA 表达水平的潜力<sup>[27]</sup>。可以看出  $\beta$ -桉叶醇、和厚朴酚及厚朴酚具有调节 CYP450 活性的能力。推测厚朴在“发汗”之后，有效成分含量的变化直接或间接影响了 CYP450 催化和清除人体内大多数药物和毒素的能力。这可能是厚朴“发汗”后毒性改变的原因。

### 3.2 镇痛作用减弱

5-羟色胺能突触 (serotonergic synapse) 和花生四烯酸代谢 (arachidonic acid metabolism) 这 2 条通路能影响疼痛的产生<sup>[28]</sup>。厚朴差异成分的潜在靶点结果显示，4 种差异成分 (厚朴酚、和厚朴酚、厚朴三酚 B 和  $\beta$ -桉叶醇) 能够通过作用 7 个靶点 (ALOX5、PTGS2、ALOX15、PTGS1、ALOX12、ALOX15B 和 ALOX12B) 进而影响这 2 条通路。并且这些靶点均参与了花生四烯酸的代谢。其中， $\beta$ -桉叶醇对 PTGS1 和 PTGS2 的作用值得关注。PTGS1 (COX-1 gene) 和 PTGS2 (COX-2 gene) 是编码与前列腺素 (PG) 产生相关的酶。花生四烯酸在环氧合酶的作用下代谢为 PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub> 和 PGE<sub>3</sub>，这 3 种物质可以增加痛觉感受器对致痛物质的敏感性。有相关研究表明  $\beta$ -桉叶醇具有中枢神经性药理作用，如镇静和镇痛作用<sup>[29]</sup>。基于此，推测厚朴“发汗”后镇痛作用减弱的原因之一可能是由于  $\beta$ -桉叶醇的

含量降低影响其对 PTGS1 和 PTGS2 的调控。

### 3.3 抗溃疡作用增强

在钙离子信号传导途径 (calcium signaling pathway) 中，DRD1、ADORA2A、ADORA2B、HTR7 和 DRD5 是参与环磷酸腺苷 (cAMP) 产生的膜受体，ADRA1D、ADRA1B、ADRA1A 和 HTR2A 参与磷脂酰肌醇-3 (IP3) 的产生。而 IP3 可刺激内质网内钙离子的释放，进而诱导细胞外 K<sup>+</sup> 和 H<sup>+</sup> 的交换，最终减少胃酸分泌。在成分-靶点网络中可看出阿西米诺宾、木兰花碱、瑞枯灵和紫丁香苷可作用于上述靶点。故厚朴“发汗”后抗溃疡作用的增加与这 4 种成分影响钙离子信号传导途径密切相关。除此之外，研究表明  $\beta$ -桉叶醇可以通过阻断多巴胺 D2 受体，5-羟色胺-3 受体和组胺 H2 受体来抑制胃酸分泌并促进胃肠动力<sup>[29]</sup>。在环氧合酶-1 (COX-1) 作用下产生的 PGE<sub>2</sub> 可以调节胃蛋白酶原和黏液的分泌以及胃平滑肌的运动<sup>[30]</sup>。在本研究中，推测  $\beta$ -桉叶醇还可以通过调节 PTGS1 进而影响 PGE<sub>2</sub> 来达到抗溃疡的作用。

综上所述，厚朴“发汗”后药理作用的改变是通过多成分、多靶点、多途径共同实现的。本研究根据差异成分通过构建成分-靶点网络和蛋白-蛋白互作网络来推测厚朴发挥药理作用的潜在靶点，这些成分和靶点、靶点和靶点之间的相互作用需要进一步的实验来验证。但这些结果为厚朴的研究和临床应用提供了有价值的参考。

### 参考文献

- [1] 张淑洁, 钟凌云. 厚朴化学成分及其现代药理研究进展 [J]. 中药材, 2013, 36(5): 838-843.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [3] 刘红亮, 晏仁义, 邵爱娟, 等. 中药材“发汗”对药材

- 质量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(24): 349-352.
- [4] 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: e83922.
- [5] 高耀, 吴丹, 田俊生, 等. 逍遥散和开心散“同病异治”抑郁症的网络药理学作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3483-3492.
- [6] 谢盈戔, 刘璐, 李渊芳, 等. 基于网络药理学的四妙勇安汤在血管新生中的作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4319-4330.
- [7] 刘志华, 孙晓波. 网络药理学: 中医药现代化的新机遇 [J]. 药学学报, 2012, 47(6): 696-703.
- [8] Zhang G B, Li Q Y, Chen Q L, *et al.* Network pharmacology: A new approach for Chinese herbal medicine research [J]. *Evid Based Compl Altern Med*, 2013, doi: 10.1155/2013/621423.
- [9] 刘红亮. 从药材性状及化学成分的角度诠释产地初加工“发汗”对厚朴质量的影响 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- [10] 杨红兵, 詹亚华, 陈科力, 等. 发汗与去皮对厚朴中酚类成分含量的影响 [J]. 中药材, 2007, 30(1): 22-23.
- [11] 余盛贤, 张春霞, 陈承瑜, 等. “发汗”对厚朴质量的影响 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(14): 1831-1835.
- [12] 胡慧玲, 卫莹芳, 傅超美, 等. “发汗”对厚朴化学成分及药代动力学影响的研究 [A] // 世界中医药学会联合会中药药剂专业委员会、中华中医药学会中药制剂分会学术年会暨“江中杯”中药制剂创新与发展论坛 [C]. 南昌: 世界中医药学会联合会中药药剂专业委员会、中华中医药学会中药制剂分会, 2012.
- [13] 吕江明, 陈景, 梁剑雄, 等. 厚朴干皮“发汗”(加工)前后抗菌镇痛作用的比较研究 [J]. 内蒙古中医药, 2004, 23(1): 25-26.
- [14] 吕江明, 陈景, 梁剑雄, 等. 厚朴干皮“发汗”(加工)前后的毒性实验研究 [J]. 内蒙古中医药, 2003, 22(2): 25.
- [15] 尹爱武, 田润, 黄国文, 等. 厚朴“发汗”对大鼠胃动力和抗溃疡作用研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(16): 212-215.
- [16] Cheng T, Pan Y, Hao M, *et al.* PubChem applications in drug discovery: A bibliometric analysis [J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(11): 1751-1756.
- [17] Gfeller D, Grosdidier A, Wirth M, *et al.* Swiss target prediction: A web server for target prediction of bioactive small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(W1): W32-W38.
- [18] Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, *et al.* STRING v10: Protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 43(D1): D447-D452.
- [19] Yu G, Wang L G, Han Y, *et al.* clusterProfiler: An R package for comparing biological themes among gene clusters [J]. *Omics: J Integr Biol*, 2012, 16(5): 284-287.
- [20] Zhang X, Huang H, Chang H, *et al.* Magnolol reduces bleomycin-induced rodent lung fibrosis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 15450-15457.
- [21] Yang B, Xu Y, Yu S, *et al.* Anti-angiogenic and anti-inflammatory effect of magnolol in the oxygen-induced retinopathy model [J]. *Inflam Res*, 2016, 65(1): 81-93.
- [22] Zhang P, Liu X, Zhu Y, *et al.* Honokiol inhibits the inflammatory reaction during cerebral ischemia reperfusion by suppressing NF- $\kappa$ B activation and cytokine production of glial cells [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 534(1): 123-127.
- [23] 单卿卿, 龚玉萍, 郭勇, 等. 六种中药提取物对白血病细胞株的体外抑制作用研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2012, 43(3): 362-366.
- [24] Cheng Y C, Hueng D Y, Huang H Y, *et al.* Magnolol and honokiol exert a synergistic anti-tumor effect through autophagy and apoptosis in human glioblastomas [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(20): 29116.
- [25] 张璐, 王飞虎, 陈赛贞, 等. 天然抗抑郁药物与细胞色素 P450 的相关研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(5): 828-832.
- [26] Kim S B, Kang H E, Cho H J, *et al.* Metabolic interactions of magnolol with cytochrome P450 enzymes: Uncompetitive inhibition of CYP1A and competitive inhibition of CYP2C [J]. *Drug Devel Ind Pharm*, 2016, 42(2): 263-269.
- [27] Cho Y Y, Jeong H U, Kim J H, *et al.* Effect of honokiol on the induction of drug-metabolizing enzymes in human hepatocytes [J]. *Drug Design, Devel Therapy*, 2014, 8: 2137-2145.
- [28] Barann M, Stamer U M, Lyutenska M, *et al.* Effects of opioids on human serotonin transporters [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2015, 388(1): 43-49.
- [29] Zhang M F, Shen Y Q. Reseach advances in neuropharmacological effect of *Atractylodis Rhizoma* and its active constiteunt  $\beta$ -eudesmol [J]. *Anti Infect Pharm*, 2017, 14(1): 6-11.
- [30] Brzozowski T, Konturek P C, Konturek S J, *et al.* Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2005, 56(5): 33-55.