

基于网络药理学的浙产栀子藏红花素类成分药理作用机制研究

刘方舟, 李园白, 李萌, 王静, 杜昱, 杨阳*

中国中医科学院 中医药信息研究所, 北京 100700

摘要: **目的** 运用网络药理学方法研究浙江产区栀子藏红花素类成分药理作用机制, 为浙产栀子药材的合理使用与深度研发提供有价值的研究策略。 **方法** 课题组前期研究成果显示, 浙江产区栀子中藏红花素类成分含量与其他产地比较有显著性差异, 依据该结果, 本研究联合使用 Pubchem、Uniprot、STITCH、SWISS、TCMSP 多个在线靶点筛选与预测数据库, 运用 Cytoscape 软件构建化学成分-靶点-疾病 (component-target-disease, C-T-D) 相关作用网络模型。对浙产栀子特征性高含量化学成分群藏红花素类化合物相关靶点进行挖掘预测, 借助 CTD 数据库对靶点进行基因本体 (gene ontology, GO) 富集与 KEGG 通路分析, 进一步挖掘浙产栀子多维药理作用机制。 **结果** 浙产栀子中藏红花素类化合物藏红花素-二-β-D-龙胆二糖苷 (crocin-1)、藏红花素-二-β-D-龙胆二糖-β-D-葡萄糖苷 (crocin-2) 通过成纤维细胞生长因子 2 (FGF2)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、酪氨酸激酶受体 (KDR)、血管内皮生长因子受体 1 (FLT1) 等 18 个靶点作用于 G 蛋白偶联受体 (GPCR)、Rap1、RAS 等信号通路, 从而参与细胞信号转导过程发挥多维药理作用, 这些成分主要可治疗心血管疾病、肿瘤、消化系统等 18 种相关疾病。 **结论** 基于系统药理学研究方法寻找不同产区药材特征性高含量化学成分群的关键靶点、信号通路和疾病网络, 为深入研究我国不同产区中药资源的药理作用及机制提供信息和数据支撑。

关键词: 栀子; 浙江产区; 藏红花素类; 网络药理学; 作用机制; 心血管疾病

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)08-1873-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.08.015

Mechanism of crocin compounds from *Gardenia jasminoides* in Zhejiang Province by network pharmacology

LIU Fang-zhou, LI Yuan-bai, LI Meng, WANG Jing, DU Yu, YANG Yang

Institute of Information on Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To investigate the pharmacological mechanism of the crocin compounds from *Gardenia jasminoides* in Zhejiang Province by using network pharmacology. To provide a valuable research strategy for the rational use and in-depth research and development of *G. jasminoides* from Zhejiang. **Methods** Our previous research results showed that the Zhejiang area of *Gardenia* crocin content and other areas have significant difference. Based on the results, the crocin compounds from *G. jasminoides* were used to predict the targets according to Pubchem, Uniprot, STITCH, SWISS, and TCMSP online databases. Cytoscape software was used to construct compound-target-disease network of the *G. jasminoides* crocin ingredients. The targets were analyzed by Gene ontology (GO) enrichment and KEGG pathway analysis using CTD online analysis platform to analyze main biological pathways for obtaining the deep mechanism of *G. jasminoides* in Zhejiang. **Results** The crocin compounds from *G. jasminoides* in Zhejiang Province were obtained through previous work and network pharmacology screening, such as crocin-1 and crocin-2, and 18 corresponding targets were acted, such as FGF2, VEGFA, KDR, and FLT1. These targets could joint in pathways, such as GPCR, Rap1, and Ras signaling pathway. These ingredients are mainly used to treat 18 related diseases such as cardiovascular diseases, tumors and digestive system. **Conclusion** The method based on system pharmacology could help to find the key targets of characteristic high-content chemical constituents of herb from different producing areas, signaling pathway and disease network of traditional Chinese medicine (TCM), and provide useful information and data support for giving a further study on TCM resources in different regions of China.

Key words: *Gardenia jasminoides* Ellis; Zhejiang produce area; crocin; network pharmacology; mechanism; cardiovascular diseases

收稿日期: 2018-12-28

基金项目: 科技基础性工作专项 (2015FY111500-190)

作者简介: 刘方舟 (1985—), 女, 博士, 中级职称, 研究方向为中药药理学、中药资源学、中医药文献统计学。

Tel: 18600181180 E-mail: 2442028249@qq.com

*通信作者 杨阳 Tel: 13810804078 E-mail: 78860858@qq.com

藏红花素是自然界唯一存在的水溶性类胡萝卜素^[1-2],是名贵中药藏红花的主要有效成分,主要包括藏红花素-二- β -D-龙胆二糖苷(crocin-1)、藏红花素-二- β -D-龙胆二糖- β -D-葡萄糖苷(crocin-2)、藏红花素- β -D-龙胆二糖苷、藏红花素-二- β -D-葡萄糖苷(crocin-3)、藏红花素- β -D-龙胆二糖- β -D-三葡萄糖酯(crocin-4)及新西红花苷A。由于藏红花价格昂贵,故该类成分被誉为全世界最贵的天然色素。我国常用药材栀子中也含有藏红花素类成分,故从栀子中提取藏红花素类成分成为近年来研究的热点^[3-4]。

栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 是茜草科(Rubiaceae)栀子属常绿灌木,又名山栀子、黄栀子、黄枝子等^[5]。以干燥成熟果实入药,广泛分布于长江以南各省区,目前以江西、湖南两省为主要种植区域^[6]。栀子药材有效成分包括环烯醚萜苷类、藏红花素类、三萜类及黄酮类、多糖、胆碱类化合物等^[7],由复杂的化学成分体系构成,不同产地栀子所含化学成分的含量高低各异,而不同化学成分可通过多靶点、多途径对机体进行综合调控,进而产生不同药理作用。本课题组前期研究^[8]结果显示,浙江产区栀子中的藏红花素类化合物含量较高,即该类成分含量与其他产地比较有显著性差异($P < 0.05$)。本研究在前期研究基础上运用网络药理学方法寻找浙产栀子特征性高含量化学成分群藏红花素类化合物作用的关键靶点和信号通路,预测相关疾病,并构建成分-靶点-疾病网络,为浙产栀子藏红花素类成分药理作用机制的研究提供依据。

1 材料与方法

1.1 软件与数据库

中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwsuaf.edu.cn/tcmsp.php>)、Pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、STITCH 数据库(<http://stitch.embl.de/>)、Uniprot 数据库(<http://www.uniprot.org/>)、Swiss 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/index.php>)、CTD 数据库(<http://ctdbase.org/>)、Cytoscape 3.7.0 软件。

1.2 化学成分的选取

本课题组前期研究^[8]中针对江西、四川、浙江等10个不同产区栀子药材中10种化学成分的含量数据,联合使用单因素方差分析、主成分分析和聚类分析方法进行多指标综合评价,结果显示浙江产区栀子中藏红花素类成分 crocin-1、crocin-2 含量与其他产区比较存在显著性差异($P < 0.05$),即

crocin-1 和 crocin-2 构成浙江产区栀子药材特征性高含量化学成分群。本研究依据前期实验结果,针对浙江产区栀子药材进行研究,选取其特征性高含量化学成分群 crocin-1、crocin-2 作为目标成分,并借助 TCMSP 数据库获取目标成分的吸收、分布、代谢、排泄(ADME)过程参数。

1.3 化学成分潜在靶点预测与筛选

Pubchem 数据库获取化合物 crocin-1、crocin-2 的 SMILES 格式文件,并将其上传至 STITCH 数据库、Swiss 数据库,将靶点种类设定为 Homo sapiens,获取相关靶点,然后利用 UniProt 数据库中 UniProtKB 功能,限定物种为 Human,输入所得靶点名称,得到对应的基因名称,对蛋白质名称进行矫正^[9],得到各化合物相关靶点名称(target)、基因名称(gene)、Uniprot ID、匹配概率(probability)等结果。优先选择 Swiss 收录且匹配程度高的基因名称作为目标成分的重要靶点。

1.4 构建成分-靶点-疾病网络模型

采用 Cytoscape 3.7.0 软件构建浙产栀子特征性高含量成分群 crocin-1、crocin-2 相关目标成分-靶点(component-target, C-T)网络;将目标成分相关靶点导入 CTD 数据库,对靶点相关疾病进行预测,选取基因组百分频率(genome frequency)大于1%的疾病,构建靶点-疾病(target-disease, T-D)网络。利用 Merge 功能合并 C-T 网络与 T-D 网络,构建目标成分-靶点-疾病(component-target-disease, C-T-D)网络模型图,图中以目标成分、靶点蛋白和疾病为3类节点(node),节点间相互关系用边(edge)表示。利用软件 Network Analyzer 功能进行网络分析,以度值(degree)的大小反映节点的大小,以介数值(betweenness)反映边的粗细。

1.5 基因本体(gene ontology, GO)富集与相关信号通路分析

以标准基因名的形式将活性成分的相关靶点基因列表导入 CTD 数据库,对靶点进行 GO 富集与相关信号通路分析。GO 富集分析 Ontology 勾选“ALL”,对 Biological Process、Molecular Function、Cellular Component 3 个部分进行全面富集,预测靶点的功能分布, P 值设定为小于0.01;信号通路分析 P 值设定为小于0.01。

2 结果

2.1 目标成分靶点预测

本课题组前期研究结果显示,10个不同产区栀

子药材中, 浙江产区的藏红花素类成分 crocin-1、crocin-2 含量明显高于其他产区 ($P < 0.05$), 故本研究选取 crocin-1、crocin-2 作为目标成分进行相关药理学机制预测研究。从 TCMSMP 获取目标成分的 ADME 参数见表 1。目标成分在 STITCH 数据库和 SWISS 数据库共预测得到 MAPT、KDR、FLT1、FLT4、ADRA1D、GCGR 等 18 个靶点, 靶点名称、基因名称、Uniprot ID、匹配概率等结果见表 1。

2.2 成分-靶点-疾病网络构建与分析

构建 C-T-D 网络图, 共包含 38 个节点 (2 个目标成分、18 个靶点和 18 种疾病), 不同颜色的节点分别代表目标成分、潜在靶点及相关疾病, 边代表三者之间的相互作用, 节点大小依据度值变化, 边的粗细依据介数值变化, 见图 1。分析结果表明, 成纤维细胞生长因子 2 (FGF2)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、酪氨酸激酶受体 (KDR)、血管内

表 1 浙产栀子特征性高含量成分群潜在靶点

Table 1 Information of potential targets from characteristic high-content active ingredients of *G. jasminoides* in Zhejiang

化合物	OB/%	Caco-2	BBB	DL	靶点	基因	Uniprot ID	匹配概率/%
crocin-1	7.06	-4.64	-6.43	0.12	microtubule-associated protein Tau	MAPT	P10636	11
	7.06	-4.64	-6.43	0.12	vascular endothelial growth factor receptor 2	KDR	P35968	8
	7.06	-4.64	-6.43	0.12	vascular endothelial growth factor receptor 1 (by homology)	FLT1	P17948	8
	7.06	-4.64	-6.43	0.12	vascular endothelial growth factor receptor 3 (by homology)	FLT4	P35916	8
	7.06	-4.64	-6.43	0.12	alpha-1D adrenergic receptor (by homology)	ADRA1D	P25100	8
	7.06	-4.64	-6.43	0.12	alpha-1A adrenergic receptor	ADRA1A	P35348	8
	7.06	-4.64	-6.43	0.12	alpha-1B adrenergic receptor	ADRA1B	P35368	8
	7.06	-4.64	-6.43	0.12	glucagon receptor	GCGR	P47871	8
	7.06	-4.64	-6.43	0.12	C-C chemokine receptor type 6	CCR6	P51684	8
	7.06	-4.64	-6.43	0.12	glucagon-like peptide 2 receptor (by homology)	GLP2R	O95838	8
	7.06	-4.64	-6.43	0.12	glucagon-like peptide 1 receptor (by homology)	GLP1R	P43220	8
	7.06	-4.64	-6.43	0.12	gastric inhibitory polypeptide receptor (by homology)	GIPR	P48546	8
	7.06	-4.64	-6.43	0.12	fibroblast growth factor 1	FGF1	P05230	8
	7.06	-4.64	-6.43	0.12	fibroblast growth factor 2	FGF2	P09038	8
	7.06	-4.64	-6.43	0.12	vascular endothelial growth factor A	VEGFA	P15692	8
crocin-2	1.65	-3.48	-5.36	0.21	microtubule-associated protein Tau	MAPT	P10636	18
	1.65	-3.48	-5.36	0.21	vascular endothelial growth factor receptor 2	KDR	P35968	17
	1.65	-3.48	-5.36	0.21	vascular endothelial growth factor receptor 1 (by homology)	FLT1	P17948	17
	1.65	-3.48	-5.36	0.21	vascular endothelial growth factor receptor 3 (by homology)	FLT4	P35916	17
	1.65	-3.48	-5.36	0.21	alpha-1D adrenergic receptor (by homology)	ADRA1D	P25100	15
	1.65	-3.48	-5.36	0.21	alpha-1A adrenergic receptor	ADRA1A	P35348	15
	1.65	-3.48	-5.36	0.21	alpha-1B adrenergic receptor	ADRA1B	P35368	15
	1.65	-3.48	-5.36	0.21	glucagon receptor	GCGR	P47871	15
	1.65	-3.48	-5.36	0.21	C-C chemokine receptor type 6	CCR6	P51684	15
	1.65	-3.48	-5.36	0.21	glucagon-like peptide 2 receptor (by homology)	GLP2R	O95838	15
	1.65	-3.48	-5.36	0.21	glucagon-like peptide 1 receptor (by homology)	GLP1R	P43220	15
	1.65	-3.48	-5.36	0.21	gastric inhibitory polypeptide receptor (by homology)	GIPR	P48546	15
	1.65	-3.48	-5.36	0.21	V-type proton ATPase subunit S1	ATP6AP1	Q15904	15
	1.65	-3.48	-5.36	0.21	protein kinase C gamma type (by homology)	PRKCG	P05129	15
	1.65	-3.48	-5.36	0.21	protein kinase C beta type (by homology)	PRKCB	P05771	15

OB-口服生物利用度 Caco-2-小肠上皮细胞渗透性 BBB-血脑屏障通透性 DL-类药性

OB-oral bioavailability Caco-2-Caco-2 cell permeability BBB-blood-brain barrier permeability DL-drug likeness

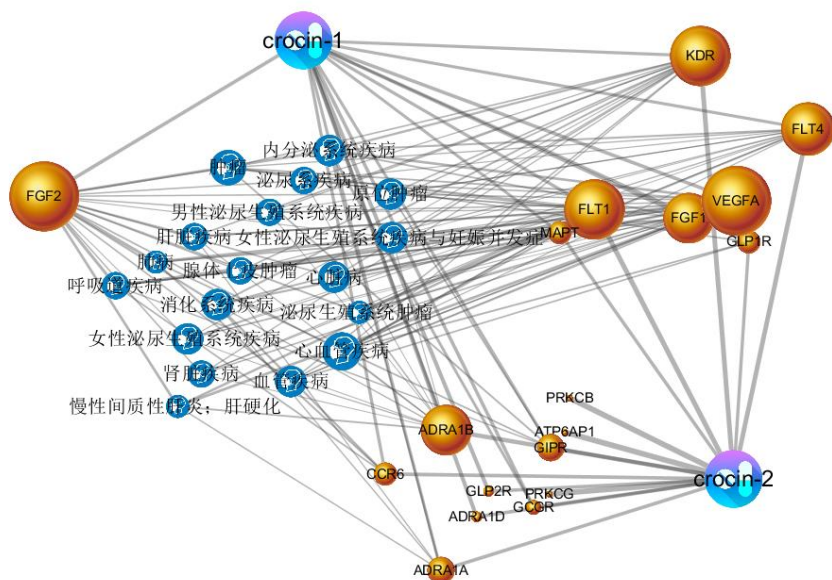


图 1 C-T-D 相互作用网络

Fig. 1 C-T-D interaction network

皮生长因子受体 1 (FLT1) 4 个靶点的网络节点度值排位靠前, 为网络中的枢纽节点, 表明它们可能是目标成分药理作用机制的核心靶点; 疾病节点中, 心血管疾病 (cardiovascular diseases)、肿瘤 (neoplasms)、消化系统疾病 (digestive system diseases) 以及女性泌尿生殖系统疾病 (female urogenital diseases) 的网络节点度值排位靠前, 表明目标成分可能主要针对这几类疾病发挥药理作用。

2.3 生物功能与通路分析

2.3.1 GO 富集分析 将目标成分预测出的 18 个靶点导入 CTD 靶点预测平台进行 GO 富集分析, 获取的生物学过程 (biological process)、细胞组分 (cellular component) 和分子功能 (molecular function) 富集结果。GO 富集分析结果显示, 靶点在生物过程中, 蛋白结合 (protein binding)、阴离子配位 (anion binding) 和碳水化合物衍生物结合 (carbohydrate derivative binding) 占比例较大, 见图 2; 在细胞组分中, 细胞膜 (membrane) 和细胞质膜 (plasma membrane) 较重要, 见图 3; 在分子功能中, 细胞过程 (cellular process)、代谢过程 (metabolic process) 和生物调节 (biological regulation) 作用突出, 见图 4。

2.3.2 信号通路分析 通路注释分析结果显示, 目标成分预测出的 18 个靶点共涉及 68 条相关信息通路。共得到 67 条代谢通路, 选择并列举出频率较高

的 20 条相关信息通路进行分析, 涉及 5 种类别, 其中与信号转导相关的通路有 12 条, 与信号分子及其相互作用相关的通路有 2 条, 与疾病相关的通路有 3 条, 与细胞过程相关的通路有 1 条, 与有机系统相关的通路有 2 条, 分析结果见表 2。

3 讨论

药材品质的物质基础是其所含活性药效成分, 原植物品种的形成从生物学角度可以看做是基因型和产地环境相互作用的产物。药材疗效的优劣与其产地密切相关, 唐代《新修本草》曰: “离其本土, 则质同而效异”^[10], 不同的地域适合生长不同的药材, 不同的药材对不同产地的生态环境也存在适应性差异。我国幅员辽阔, 地跨热带、亚热带、温带、亚寒带和高原气候区, 且地势复杂, 不同地区日照、温度、降水量、土壤等条件相差悬殊, 从而形成了复杂多样的生态系统^[11], 不同生态系统孕育出药材的性状、化学成分含量及药效等方面也存在差别。关于药材产地与其所含化学成分含量相关研究一直以来都是中药资源学领域的研究热点, 而针对不同产地药材的药效学实验研究较少, 究其缘由, 中药化学成分体系构成复杂^[12], 不同产地药材所含化学成分的含量高低各异, 而不同化学成分通过多靶点、多途径综合调控, 进而产生不同药理作用, 故在中药资源学领域开展不同产地药材的药理学研究非常困难, 需要从不同产地、不同药理作用角度开展大

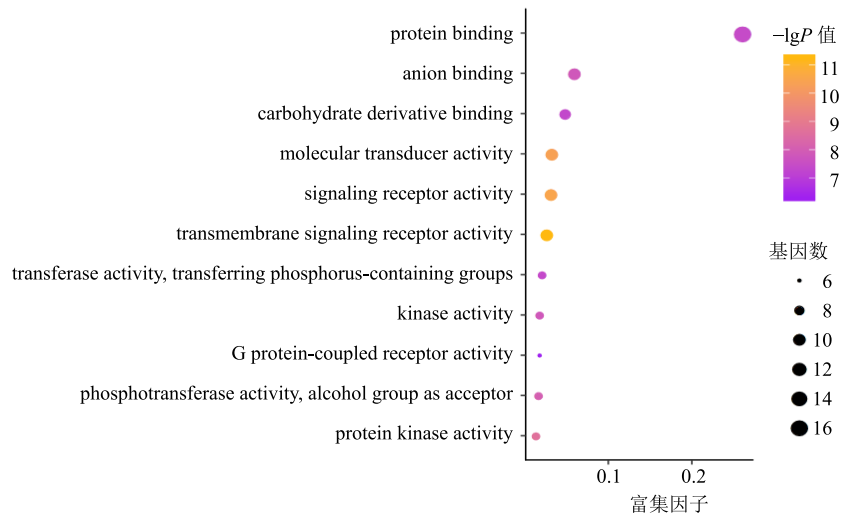


图 2 目标成分 GO 富集分析-生物学过程

Fig. 2 GO enrichment analysis for target components (biological process)

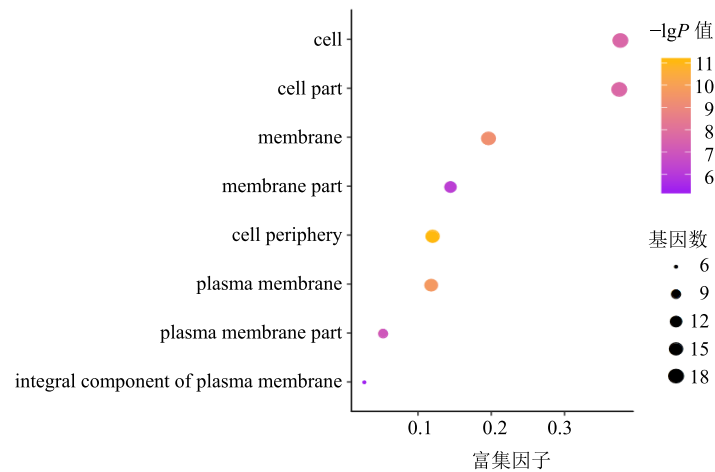


图 3 目标成分 GO 富集分析-细胞组分

Fig. 3 GO enrichment analysis for target components (cellular component)

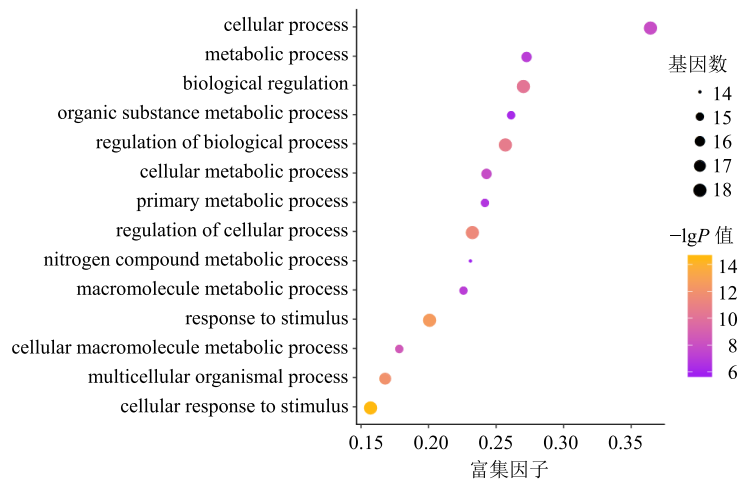


图 4 目标成分 GO 富集分析-分子功能

Fig. 4 GO enrichment analysis for target components (molecular function)

表 2 目标成分相关通路的分类及信息

Table 2 Classification and information on target components-related pathways

分类	通路	P 值	相关基因数
signaling molecules and interaction	neuroactive ligand-receptor interaction	1.28×10^{-11}	7
	cytokine-cytokine receptor interaction	7.53×10^{-8}	5
signal transduction	signaling by GPCR	1.25×10^{-14}	12
	GPCR downstream signaling	1.91×10^{-12}	10
	Rap1 signaling pathway	1.18×10^{-14}	8
	Ras signaling pathway	2.22×10^{-14}	8
	GPCR ligand binding	5.78×10^{-12}	8
	signaling by VEGF	5.14×10^{-11}	7
	PI3K-Akt signaling pathway	4.07×10^{-9}	6
	gastrin-CREB signalling pathway via PKC and MAPK	1.93×10^{-8}	6
	calcium signaling pathway	1.02×10^{-8}	5
	MAPK signaling pathway	5.66×10^{-8}	5
	VEGFR2 mediated cell proliferation	6.00×10^{-8}	5
	VEGFA-VEGFR2 Pathway	2.04×10^{-7}	5
human diseases	EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	1.55×10^{-10}	5
	proteoglycans in cancer	1.82×10^{-8}	5
	pathways in cancer	4.94×10^{-7}	5
cellular processes	focal adhesion	1.61×10^{-10}	6
organismal system	salivary secretion	3.00×10^{-10}	5
	vascular smooth muscle contraction	1.35×10^{-9}	5

量筛选实验。本课题组前期研究整合了科研文献中 榧子成分含量数据，采用单因素方差分析、主成分分析和聚类分析方法对含量数据进行多指标综合评价，得到不同产区药材特征性高含量化学成分群(即对于该成分群，该产地与其他产地比较有显著性差异)，本研究基于网络药理学的方法寻找不同产区药材特征性高含量化学成分群的关键靶点、信号通路和疾病网络，将网络药理学方法应用到中药资源学领域，为我国不同产区中药资源的药理机制研究提供有力支持。

本研究依据前期实验结果，针对浙江产区榧子药材进行研究，选取其特征性高含量化学成分群 crocin-1、crocin-2 作为目标成分，利用 STITCH、SWISS 预测得到目标成分相关靶点 18 个，将 18 个靶点导入 CTD 数据库^[13]，对靶点相关疾病进行预测，按相关靶点基因百分频率由高到低排序，选取基因组百分频率大于 1% 的 18 种疾病，构建 C-T-D 网络模型，网络节点按度值排序，结果靶点节点中 FGF2、VEGFA、KDR、FLT1 排位靠前；疾病节点

中，心血管疾病、肿瘤、消化系统疾病以及女性泌尿生殖系统疾病排位靠前，表明浙江产区榧子药材特征性高含量成分群 crocin-1、crocin-2 可能通过 FGF2、VEGFA、KDR、FLT1 等 18 个潜在靶点对心血管疾病、肿瘤、消化系统疾病以及女性泌尿生殖系统疾病发挥作用。在中药资源学领域，针对浙江产区榧子药效学实验研究，应先从抗心血管疾病、抗肿瘤、抗消化系统疾病及抗女性泌尿生殖系统疾病几方面入手；相关药理作用机制实验研究，可从 FGF2、VEGFA、KDR、FLT1 等 18 个潜在靶点入手。

为了深入挖掘浙产榧子特征性高含量成分群的多维药理作用机制，为靶点相关信号通路及生物功能的相关实验研究提供依据，本研究进行了 GO 富集分析和通路富集分析，结果显示相关靶点基因数目较高的信号通路主要包括 G 蛋白偶联受体介导的信号通路 (GPCR)、Rap1 信号通路 (Rap1 signaling pathway)、Ras 信号通路 (Ras signaling pathway)、血管内皮生长因子信号传导 (signaling by VEGF)、黏着斑 (focal adhesion)、磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白

激酶 B 信号通路 (PI3K-Akt signaling pathway)、蛋白激酶 C (PKC) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 介导的胃泌素-环磷腺苷效应元件结合蛋白 (CREB) 信号通路 (gastrin-CREB signalling pathway via PKC and MAPK)、唾液分泌 (salivary secretion) 以及血管平滑肌收缩 (vascular smooth muscle contraction) 等。这些信号通路中, GPCR 途径异常可见心血管疾病、肿瘤疾病; 血管平滑肌收缩与心血管疾病相关; Ras 与 Rap1 氨基酸序列高度相似, 常认为 Ras 在信号转导通路中具有与 Rap1 相似的功能, Ras 在调控细胞增殖和生存的网络信号途径中处于中心的位置, 而 Rap1 主要调控细胞的黏附、胞间连接形成、细胞的分泌作用与极性^[4], Ras 信号通路与 Rap1 信号通路都与癌症相关; 黏着斑和 PI3K-Akt 信号通路与肿瘤转移相关; PKC 和 MAPK 介导的胃泌素-CREB 信号通路和唾液分泌与消化系统疾病相关。

研究结果从网络药理学角度揭示了浙江产区栀子药材特征性高含量成分群相关靶点、其发挥药理作用的关键生物通路以及针对的主要疾病类型, 创新性地将网络药理学方法应用到中药资源学领域, 为我国不同产区栀子药材多维药理机制研究提供参考。

参考文献

[1] 邹立君. 栀子黄色素的提取及抗氧化性研究 [D]. 武汉: 湖北工业大学, 2017.
 [2] Yorgun M A, Rahid K, Aslanids A, *et al.* Crocin, aplant-derived carotenoid, modulates microglial reactivity [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2017, doi: 10.1016/j.bbrep.

2017.09.007.

[3] Chen Y, Zhang H, Li Y X, *et al.* Crocin and geniposide profiles and radical scavenging activity of gardenia fruits (*Gardenia jasminoides* Ellis) from different cultivars and at the various stages of maturation [J]. *Fitoterapia*, 2010, doi: 10.1016/j.fitote.2009.09.011.
 [4] 于洋, 高昊, 戴毅, 等. 栀子属植物化学成分的研究进展 [J]. 中草药, 2010, 41(1): 148-153.
 [5] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1999.
 [6] 付小梅, 赖学文, 葛菲, 等. 中药栀子类药材资源调查和商品药材鉴定 [J]. 中国野生植物资源, 2002, 21(5): 23-25.
 [7] 吴亚超, 刘佩文, 李德坤, 等. 不同产地栀子的 UPLC 指纹图谱 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 74-78.
 [8] 刘方舟, 杨阳, 张一颖, 等. 栀子药材道地性系统评价与分析 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(11): 1330-1339.
 [9] 虞希冲, 杨伟, 吴波拉, 等. 网络药理学技术预测延胡索抗糖尿病作用及初步验证研究 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(11): 913-918.
 [10] 黄林芳, 陈士林. 中药品质生态学: 一个新兴交叉学科 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(1): 1-11.
 [11] 梁飞, 李健, 张卫, 等. 谈“道地药材”的形成原因 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(3): 466-468.
 [12] 徐妍, 杨华蕊, 杨永寿, 等. 中药指纹图谱研究现状及展望 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(76): 91-94.
 [13] 顾静航. 面向生物医学领域的实体关系抽取研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
 [14] Raaijmakers J H, Bos J L. Specificity in Ras and Rap signaling [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(17): 10995-10999.