

• 药理与临床 •

基于系统药理学的白芍-甘草药对作用机制分析

李丽婷¹, 邱海燕⁴, 刘迷迷¹, 李庆⁵, 蔡永铭^{1,2,3*}

1. 广东药科大学, 广东 广州 510006

2. 广东省中医药精准医学大数据工程技术研究中心, 广东 广州 510006

3. 广东省高校基于云计算的精准医学大数据工程技术研究中心, 广东 广州 510006

4. 广东省黄村体育训练中心(康复中心), 广东 广州 510000

5. 广东省疾病预防控制中心, 广东 广州 510000

摘要: **目的** 基于系统药理学方法, 借助中药系统药理学分析平台(TCMSP), 整合中医药大数据, 探讨白芍-甘草药对的功效物质基础并分析其作用机制。 **方法** 在TCMSP检索“白芍”和“甘草”2味中药获得其化学成分, 采用双侧曼-惠特尼U检验法对所有化学成分的分子描述符进行比较, 以口服生物利用度(OB)和类药性(DL)为指标筛选药对的活性成分、靶点和相关疾病, 进而构建成分-靶点-疾病网络模型和蛋白互作(PPI)网络模型, 对靶蛋白进行基因本体(GO)生物过程和KEGG代谢通路富集分析, 探讨药对物质基础和作用机制。 **结果** 通过OB、DL参数筛选得到49个药物活性成分、100个作用靶点和230种相关疾病。其中度(degree)值较高的药物活性成分有芒柄花黄素(formononetin)、柚皮素(naringenin)和维斯体素(vestitol); 度值较高的靶点有前列腺素G/H合酶2(PTGS2)、雌激素受体(ESR1)和钙调蛋白(CALM); 度值较高的相关疾病是非特异性癌症(cancer, unspecific)、炎症(inflammation)、非特异性心血管疾病(cardiovascular disease, unspecific)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)和帕金森病(Parkinson's disease), 主要涉及肿瘤、神经系统疾病、内分泌、营养和代谢疾病及某些传染病和寄生虫病等16类疾病。靶蛋白参与信号传导、药物反应、细胞增殖、RNA聚合酶II启动子调控、细胞外信号调节激酶1(ERK1)和ERK2级联的正调节等生物过程, 调控磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)-蛋白激酶B(Akt)、5-羟色胺能突触等代谢通路。 **结论** 初步探索了白芍-甘草药对的基本药理作用及其机制, 为该药对及其中药方剂的研究提供新的思路。

关键词: 系统药理学; 白芍; 甘草; 药对; 作用靶点**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)09-2101-14**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.09.014**Herb pair *Paeoniae Radix Alba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*: Mechanism analysis by systemic pharmacology approach**LI Li-ting¹, QIU Hai-yan⁴, LIU Mi-mi¹, LI Qing⁵, CAI Yong-ming^{1,2,3}

1. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2. Guangdong Provincial Traditional Chinese Medicine Precision Medicine Big Data Engineering Technology Research Center, Guangzhou 510006, China

3. Guangdong University College of Precision Medicine Big Data Engineering Research Center Based on Cloud Computing, Guangzhou 510006, China

4. Guangdong Huangcun Sports Training Center (Rehabilitation Center), Guangzhou 510000, China

5. Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou 510000, China

Abstract: Objective To study the functional material basis of herb pair *Paeoniae Radix Alba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* and analyze their mechanism of action by the systematic pharmacological method based on the platform of traditional Chinese medicine systematic pharmacological analysis (TCMSP) and the big data of traditional Chinese medicine. **Methods** TCMSP was used to search for the chemical constituents of the two Chinese herbal medicines, “Baishao” and “Gancao”. The molecular descriptors of

收稿日期: 2018-12-17

基金项目: 国家留学归国人员基金: 基于网络药理学的乌参醒脑方神经保护动态网络调节作用机理研究

作者简介: 李丽婷(1993—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向为健康信息数据挖掘。Tel: 15989271455 E-mail: 747976029@qq.com

*通信作者 蔡永铭, 硕士生导师, 教授, 主要从事卫生信息系统集成、医学信息处理研究。E-mail: 78572951@qq.com

the components were compared by the two tailed Mann-Whitney U test method, and the oral bioavailability (OB) and drug-likeness (DL) were used as indicators to screen the active components, targets and related diseases of the herb pair. The “component-target-disease” and PPI network models were constructed, and bioprocess and metabolic pathway were analyzed to explore the drug-based material basis and mechanism of action. **Results** Through the OB and DL parameters screening, 49 active pharmaceutical ingredients, 100 targets and 230 related diseases were obtained. The active ingredients with higher degree were formononetin, naringenin, and vestitol; The higher degree of targets were prostaglandin G/H synthase 2 (PTGS2), estrogen receptor (ESR1), and calmodulin (CALM); The higher-grade related diseases were unspecified cancer, inflammation, cardiovascular disease, unspecified, Alzheimer’s disease, and Parkinson’s disease, mainly involving 16 categories of diseases such as cancer, nervous system diseases, endocrine, nutritional and metabolic diseases and certain infectious diseases and parasitic diseases. Target proteins are involved in bioprocess including signal transduction, drug response, cell proliferation, RNA polymerase II promoter regulation, positive regulation of ERK1 and ERK2 cascades, regulating metabolic pathways such as PI3K-Akt and 5-hydroxytryptamine synapses. **Conclusion** This study preliminarily verified the basic pharmacological effects and mechanisms of the *Paeoniae Radix Alba*-*Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma* herb pair, and explored new ideas for the study of the herb pair and related traditional Chinese medicine prescriptions.

Key words: systemic pharmacology; *Paeoniae Radix Alba*; *Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma*; herb pair; target of action

中药配对是中医药处方中最小的配伍单位，是中药方剂中最简单的形式和集中代表，其本质上传达了中药方剂的基本思想。白芍-甘草作为经典中药配伍药对出自医圣张仲景《伤寒论·太阳篇》中的“芍药甘草汤”方剂，方中虽仅白芍、甘草 2 味药，但配伍精当，运用范围甚广。甘草和逆气而补脾，白芍益阴养血，二药相配，酸甘化阴，且芍药、甘草均有解痉、镇痛作用，酸甘相合，用补阴血，可以治疗拘挛急迫疼痛诸证^[1]。其作为缓急止痛的经典古方，如今被广泛运用于临床各科，随证加减用于治疗关节损伤^[2]、急性胃溃疡^[3]、直肠炎^[4]、帕金森病^[5-9]、脑卒中偏瘫^[10]和三叉神经痛^[11]等临床常见疾病，此外，还可用于乳房痉挛^[12]、干眼症^[13]和便秘^[14]等多种疾病。这些临床应用都与白芍、甘草的药理作用密切相关。虽然白芍和甘草的药理学作用已基本明确，但是白芍-甘草药对治疗疾病的作用机制却鲜有报道。

系统生物学是目前研究中医药作用的全面而有效的工具，其与药理学和药效学相结合，产生了一门综合性学科，即系统药理学。在此基础上，建立了药动学预测与网络药理学技术相结合的综合模式，并成功地应用于从分子网络水平解释中药及其方剂的作用机制^[15-17]。本研究以化学、药动学、药理学数据为基础，构建系统药理学模型，初步探索了白芍-甘草药对的药理作用及其机制，为该药对及其中药方剂的研究探索出新的思路。

1 材料与方法

1.1 药对化学成分数据整理与分析

通过中药系统药理学分析平台^[18] (TCMSP,

<http://lsp.nwsuaf.edu.cn/tcmsp.php>) 检索与白芍、甘草相关的所有化学成分，获得与甘草有关的化学成分 280 个，与白芍相关的化学成分 85 个，其中 2 味药同时含有的成分为丁子香酚和谷甾醇，因此白芍-甘草药对含有 363 个化学成分。为了研究白芍和甘草药物成分的分子多样性，采用 SPSS 中的双侧曼-惠特尼 U 检验 (two tailed Mann-Whitney U test) 法基于药物 7 个重要特性对所有化学成分的分子描述符进行比较，包括相对分子质量 (M_w)、脂水分布系数 (Algp)、氢键的供体原子数 (Hdon)、氢键的受体原子数 (Hacc)、口服生物利用度 (OB)、药物相似性 (DL)、人克隆结肠腺癌 Caco-2 细胞渗透性 (Caco-2)。

1.2 活性成分筛选

药物在人体内要经过吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 过程才能到达靶器官发挥其治疗作用，OB 和 DL 则是中药成分参与 ADME 过程的关键参数^[19-21]。本研究在 TCMSP 平台以 OB 和 DL 为条件对药对所有化学成分进行筛选，由于甘草化学成分较多，为了使研究重点更加明确，故本研究参考相关文献报道^[22]将筛选条件设定为 $OB \geq 50\%$, $DL \geq 0.18$ 。

1.3 成分-靶点-疾病网络构建与分析

依托 TCMSP 平台，对筛选得到的化合物进行靶点预测，依据潜在靶点查找相关疾病。在 UniProt 蛋白数据库^[23]中检索作用靶点，获得靶点基因名。将筛选得到的化合物、靶点和相关疾病数据导入 Microsoft Excel 生成 “Compounds-Targets” 和 “Targets-Diseases” 2 个关系对数据表格，然后再创

建 2 个“ID-Type”属性表格,其中靶点以其基因名作为标记,相关疾病以 TCMSP 数据库编号作为标记。最后将数据和属性表格导入 Cytoscape 3.2.1 软件以构建成分-靶点-疾病网络模型^[24]。本研究运用了 Cytoscape 中的 CytoNCA 插件进行核心网络筛选。

1.4 靶蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建

PPI 网络的构建和分析有助于从分子角度系统地研究疾病的产生及发展的机制,进而发现新的治疗靶点。为了阐明靶蛋白在系统水平上的相互作用关系,将“1.3”项筛选得到的 64 个靶蛋白上传到 STRING 平台^[25]构建白芍-甘草药对治疗疾病的 PPI 网络,并将结果保存为 TSV 格式(保留 node1、node2 和 combined_score 数据)。将数据导入 Cytoscape 软件构建和分析 PPI 网络,使用“generate style from statistics”工具设置靶蛋白大小和不同颜色反映度(degree)值,边的粗细及不同颜色反映综合得分(combined score)。

1.5 基因本体 (gene ontology, GO) 功能和京都基因与基因百科全书 (KEGG) 通路富集分析

DAVID 是支持基因/靶蛋白列表分析的稳定网络数据库^[26],被用来进行 GO 生物过程富集分析和 KEGG 代谢通路富集分析,以进一步研究白芍-甘草药对治疗疾病靶蛋白群的协同作用情况。用 OmicShare 工具 (www.omicshare.com/tools) 对主要代谢通路绘制气泡图。

2 结果

2.1 化学成分分析

本研究对检索得到的白芍-甘草药对 363 个化学成分的 7 类重要分子描述符进行正态性检验,结果显示均不服从正态分布,因此采用双侧曼-惠特尼 U 检验对分子描述符进行比较,结果表明:(1) 白芍 (282.62) 和甘草 (354.38) 中化学成分的 M_w 中位数差异显著 ($P=0.026$)。 (2) 白芍 (2.09) 和甘草 (3.63) 中化学成分的 AlgP 中位数相近,差异不显著 ($P=0.078$),表明 2 种药中大部分成分都是水溶性的。 (3) 白芍成分的 50% Hdon 值 (1.0) 显著低于甘草成分 (2.0) ($P=0.008$)。 (4) 白芍成分的 50% Hacc 值 (3.0) 显著低于甘草成分 (5.0) ($P=0.001$)。 (5) 白芍成分的 50% OB 值 (26.87) 虽然低于甘草 (30.70),但是检验结果表明二者并无统计学差异 ($P=0.524$)。 (6) 白芍成分的 50% Caco-2 值 (0.630) 近似于甘草成分 (0.635),无

明显差异 ($P=0.984$)。 (7) 白芍成分同样表现出较低的 50% DL 指数 (0.12),与甘草成分 (0.40) 差异显著 ($P=0.003$)。以上分析表明白芍、甘草的化学成分多样,且大多数都符合里宾斯基五规则 (Lipinski's Rule of Five)。

2.2 活性成分筛选的结果

药对中共筛选得到 48 个 $OB \geq 50\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 的活性成分,其中白芍 7 个、甘草 42 个,其中 1 个共有成分丁香酚 (表 1),度值表示与该化合物连接的靶点数量。通过比较发现,白芍中的芍药苷元 (paeoniflorgenone, 87.59%) 和甘草中的甘草酚 (glycyrol, 90.78%) 具有较高的 OB 值。DL 值较高的成分有白芍中的芍药苷 (paeoniflorin, PF, 0.79),大量研究表明 PF 是白芍中的主要活性成分,具有镇痛、抗炎、抗高血压、抗血小板聚集、抗血栓和保肝作用^[27-29],此外近年有大量动物和细胞模型研究表明 PF 对神经系统具有良好的保护作用^[30-31]。对 48 个活性成分药理学性质分析发现,甘草中黄酮类化合物都具有较高的 OB 和 DL 值,如芒柄花黄素 (formononetin, $OB=69.67\%$, $DL=0.21$)、甘草酮 (licoricone, $OB=63.58\%$, $DL=0.47$) 和甘草查耳酮乙 (licochalcone B, $OB=76.76\%$, $DL=0.19$) 等,其中大部分分子已经被证实有良好的药理活性,如光果甘草定 (glabridin) 对低密度脂蛋白氧化具有非常突出的抗氧化作用^[32],芒柄花黄素可通过下调 Bcl-2 蛋白表达、活化 p38 蛋白激酶来诱导膀胱癌 T-24 和 BIU-87 细胞凋亡、抑制细胞生长^[33]。

2.3 活性成分-作用靶点网络模型特征分析

白芍-甘草药对的活性成分-作用靶点网络模型见图 1。由于白芍中 3 个活性成分在 TCMSP 平台上尚未搜索到与之对应的作用靶点(表 1 中的 BS-1、BS-2 和 BS-3),因此该网络图中包含 145 个节点(45 个活性成分和 100 个作用靶点),交织构成了 794 条边,深蓝色圆形节点代表 41 个甘草成分,浅蓝色圆形节点代表 3 个白芍成分,红色三角形节点代表 1 个白芍、甘草共同的成分,绿色圆形代表白芍活性成分的 17 个作用靶点(其中 12 个是与甘草共同的靶点,5 个是白芍独有的靶蛋白),83 个黄色圆形是甘草独有的作用靶点,其中有 27 个靶点单独作用于分子柚皮素,7 个作用靶点单独作用于芒柄花黄素。灰色的线条表示活性成分与作用靶点之间产生的联系,一个节点的度值代表与该节点相连的边的条数。从图 1 和表 1 中可知,芒柄花黄素有最多的

表 1 白芍-甘草药对通过 OB 和 DL 值筛选后得到的 48 个活性成分

Table 1 Forty-eight active ingredients obtained by screening OB and DL of *Paeoniae Radix Alba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* herb pair

序号	化合物	来源	OB/%	DL	度
BS-1	11 α ,12 α -epoxy-3 β -23-dihydroxy-30-norolean-20-en-28,12 β -olide	白芍	64.77	0.38	0
BS-2	芍药苷元 (paeoniflorgenone)	白芍	87.59	0.37	1
BS-3	芍药苷 (paeoniflorin)	白芍	53.87	0.79	4
BS-4	paeoniflorin _{qt}	白芍	68.18	0.40	0
BS-5	albiflorin _{qt}	白芍	66.64	0.33	0
BS-6	丁子香酚 (mairin)	白芍	55.38	0.78	1
BS-7	(+)-儿茶素 [(+)-catechin]	甘草	54.83	0.24	11
GC-1	inermine	甘草	75.18	0.54	17
GC-2	丁子香酚 (mairin)	甘草	55.38	0.78	1
GC-3	甘草醇 (glycyrol)	甘草	90.78	0.67	11
GC-4	梔子醇 (jaranol)	甘草	50.83	0.29	13
GC-5	黄羽扇豆魏特酮 (lupiwighteone)	甘草	51.64	0.37	21
GC-6	芒柄花黄素 (formononetin)	甘草	69.67	0.21	39
GC-7	柚皮素 (naringenin)	甘草	59.29	0.21	37
GC-8	粗毛甘草素 B (glyasperin B)	甘草	65.22	0.44	21
GC-9	粗毛甘草素 F (glyasperin F)	甘草	75.84	0.54	18
GC-10	kanzonols W	甘草	50.48	0.52	21
GC-11	(2S)-6-(2-(4-dihydroxyphenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-methoxy-2,3-dihydrofuro [3,2-g] chromen-7-one	甘草	60.25	0.63	21
GC-12	鳞叶甘草素 B (glepidotin B)	甘草	64.46	0.34	15
GC-13	刺甘草查耳酮 (glypallichalcone)	甘草	61.60	0.19	27
GC-14	8-(6-hydroxy-2-benzofuranyl)-2-(2-dimethyl-5-chromenol	甘草	58.44	0.38	6
GC-15	甘草查耳酮 B (licochalcone B)	甘草	76.76	0.19	19
GC-16	3-(2,4-dihydroxyphenyl)-8-(1,1-dimethylprop-2-enyl)-7-hydroxy-5-methoxy-coumarin	甘草	59.62	0.43	23
GC-17	甘草利酮 (licoricone)	甘草	63.58	0.47	15
GC-18	甘草宁 A (gancaonin A)	甘草	51.08	0.40	20
GC-19	3-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl) chromone	甘草	66.37	0.41	18
GC-20	甘草香豆精-7-甲醚 (glycyrin)	甘草	52.61	0.47	17
GC-21	甘草异黄酮酮 (licoisoflavanone)	甘草	52.47	0.54	20
GC-22	shinpterocarpin	甘草	80.30	0.73	30
GC-23	甘草苷 (liquiritin)	甘草	65.69	0.74	6
GC-24	甘草吡喃香豆素 (licopyranocoumarin)	甘草	80.36	0.65	16
GC-25	光甘草轮 (glyzaglabrin)	甘草	61.07	0.35	18
GC-26	光果甘草定 (glabridin)	甘草	53.25	0.47	25
GC-27	光果甘草宁 (glabranin)	甘草	52.90	0.31	11
GC-28	光果甘草酮 (glabrone)	甘草	52.51	0.50	21
GC-29	1,3-dihydroxy-8,9-dimethoxy-6-benzofurano [3,2-c] chromenone	甘草	62.90	0.53	9
GC-30	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) chroman-4-one	甘草	71.12	0.18	15
GC-31	1-methoxyphaseollidin	甘草	69.98	0.64	29
GC-32	7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-aryl coumarin	甘草	83.71	0.27	15
GC-33	8-prenylated eriodictyol	甘草	53.79	0.40	8
GC-34	维斯体素 (vestitol)	甘草	74.66	0.21	30
GC-35	甘草宁 G (gancaonin G)	甘草	60.44	0.39	20
GC-36	甘草宁 H (gancaonin H)	甘草	50.10	0.78	12
GC-37	licoagrocarpin	甘草	58.81	0.58	29
GC-38	glyasperins M	甘草	72.67	0.59	26
GC-39	licoagroisoflavone	甘草	57.28	0.49	18
GC-40	phaseol	甘草	78.77	0.58	14
GC-41	xambioona	甘草	54.85	0.87	8
GC-42	dehydroglyasperins C	甘草	53.82	0.37	18

表 2 白芍-甘草药对的作用靶点信息

Table 2 Targets of *Paeoniae Radix Alba*-*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* herb pair

ID	靶点	基因	度
T-1	gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-1	GABRA1	2
T-2	progesteronemm receptor	PGR	2
T-3	prostaglandin G/H synthase 1	PTGS1	21
T-4	estrogen receptor	ESR1	39
T-5	prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2	41
T-6	heat shock protein HSP 90	HSP90AB1	30
T-7	mRNA of PKA catalytic subunit c-alpha	KAPCA	16
T-8	nuclear receptor coactivator 2	NCOA2	18
T-9	calmodulin	CALM	35
T-10	Retinoic acid receptor RXR-alpha	RXRA	12
T-11	catalase	CAT	2
T-12	beta-lactamase	TAR00499	4
T-13	tumor necrosis factor	TNF	1
T-14	interleukin-6	IL6	1
T-15	monocyte differentiation antigen CD14	CD14	1
T-16	lipopolysaccharide-binding protein	LBP	1
T-17	hyaluronan synthase 2	HAS2	1
T-18	muscarinic acetylcholine receptor M3	CHRM3	3
T-19	sodium channel protein type 5 subunit alpha	SCN5A	20
T-20	5-hydroxytryptamine receptor 3A	HTR3A	2
T-21	alpha-1B adrenergic receptor	ADRA1B	8
T-22	alpha-1D adrenergic receptor	ADRA1D	3
T-23	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit, gamma isoform	PIK3CG	7
T-24	Ig gamma-1 chain C region	IGHG1	3
T-25	trypsin-1	PRSS1	27
T-26	muscarinic acetylcholine receptor M1	CHRM1	7
T-27	beta-2 adrenergic receptor	ADRB2	11
T-28	Mu-type opioid receptor	OPRM1	2
T-29	nitric oxide synthase, inducible	NOS2	32
T-30	peroxisome proliferator activated receptor gamma	PPARG	32
T-31	vascular endothelial growth factor receptor 2	KDR	12
T-32	mitogen-activated protein kinase 14	MAPK14	23
T-33	glycogen synthase kinase-3 beta	GSK3B	26
T-34	serine/threonine-protein kinase Chk1	CHEK1	23
T-35	proto-oncogene serine/threonine-protein kinase Pim-1	PIM1	30
T-36	cyclin-A2	CCNA2	26
T-37	thrombin	THRB	17
T-38	androgen receptor	AR	31
T-39	dipeptidyl peptidase IV	DPP4	14
T-40	cell division protein kinase 2	TAR00482	26
T-41	coagulation factor Xa	F10	25
T-42	DNA topoisomerase II	TOP2	16
T-43	CGMP-inhibited 3',5'-cyclic phosphodiesterase A	PDE3A	7
T-44	alpha-1A adrenergic receptor	ADRA1A	2
T-45	sodium-dependent dopamine transporter	SLC6A3	3
T-46	sodium-dependent serotonin transporter	SLC6A4	4
T-47	amine oxidase [flavin-containing] B	MAOB	3
T-48	cAMP-dependent protein kinase inhibitor alpha	PKIA	4
T-49	nitric-oxide synthase, endothelial	NOS3	6
T-50	acetylcholinesterase	ACHE	10
T-51	transcription factor AP-1	JUN	1
T-52	interleukin-4	IL4	1
T-53	NAD-dependent deacetylase sirtuin-1 NAD	SIRT1	1
T-54	ATP synthase subunit beta, mitochondrial	ATP5F1B	1
T-55	NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 6	MT-ND6	1
T-56	3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5→4-isomerase type 2	HSD3B2	1

续表 2

ID	靶点	基因	度
T-57	3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5→4-isomerase type 1	HSD3B1	1
T-58	transcription factor p65	RELA	1
T-59	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	AKT1	1
T-60	apoptosis regulator Bcl-2	BCL2	1
T-61	mitogen-activated protein kinase 3	MAPK3	1
T-62	mitogen-activated protein kinase 1	MAPK1	1
T-63	caspase-3	CASP3	1
T-64	fatty acid synthase	FAS	1
T-65	low-density lipoprotein receptor	LDLR	1
T-66	Bcl2 antagonist of cell death	BAD	1
T-67	superoxide dismutase [Cu-Zn]	SOD1	2
T-68	microsomal triglyceride transfer protein large subunit	MTTP	1
T-69	apolipoprotein B-100	APOB	1
T-70	phospholipase B1, membrane-associated	PLB1	1
T-71	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase	HMGR	1
T-72	cytochrome P450 19A1	CYP19A1	1
T-73	glutathione S-transferase P	GSTP1	1
T-74	UDP-glucuronosyltransferase 1-1	UGT1A1	1
T-75	peroxisome proliferator-activated receptor alpha	PPARA	1
T-76	sterol regulatory element-bindingprotein 1	SREBF1	1
T-77	glutathione reductase, mitochondrial	GSR	1
T-78	multidrug resistance-associated protein 1	ABCC1	1
T-79	adiponectin	ADIPOQ	1
T-80	sterol O-acyltransferase 2	SOAT2	1
T-81	aldo-keto reductase family 1 member C1	AKR1C1	1
T-82	aspartate aminotransferase, cytoplasmic	GOT1	1
T-83	4-aminobutyrate aminotransferase, mitochondrial	ABAT	1
T-84	liver carboxylesterase 1	CES1	1
T-85	sterol O-acyltransferase 1	SOAT1	1
T-86	coagulation factor VII	F7	9
T-87	nuclear receptor coactivator 1	NCOA1	10
T-88	carbonic anhydrase II	CA2	2
T-89	leukotriene A-4 hydrolase	LTA4H	1
T-90	potassium voltage-gated channel subfamily H member 2	KCNH2	7
T-91	mRNA of protein-tyrosine phosphatase, non-receptor type 1	PTPN1	1
T-92	estrogen receptor beta	ESR2	26
T-93	delta-type opioid receptor	OPRD1	1
T-94	neuronal acetylcholine receptor protein, alpha-7 chain	CHRNA7	1
T-95	retinoic acid receptor RXR-beta	RXRβ	4
T-96	5-hydroxytryptamine 2A receptor	HTR2A	1
T-97	peroxisome proliferator activated receptor delta	PPARδ	1
T-98	calcium-activated potassium channel subunit alpha 1	KCNMA1	1
T-99	muscarinic acetylcholine receptor M4	CHRM4	1
T-100	muscarinic acetylcholine receptor M5	CHRM5	1

疾病和某些传染病和寄生虫病。为了筛选核心网络，更清晰地表达重点靶点和疾病的关系，采用 Cytoscape 3.2.1 软件中的 Network Analyzer 工具分析网络拓扑参数，其中网络密度是 0.008，网络异质性是 1.328，节点平均度值是 2.37。然后采用 CytoNCA 插件以度≥3 为条件进行筛选（图 3）。如图 3 所示，核心网络由 64 个节点（39 个靶点和 25 种疾病）和 96 条边构成。有 35 个靶蛋白至少可作用于 2 种疾病。充分阐明了中药多成分、多靶点、多疾病的理

论基础。同时进一步验证了白芍-甘草药对药效物质丰富，应用广泛的论点。

为了进一步阐明白芍-甘草药对和神经系统疾病之间的关系，本研究构建了靶点-神经系统疾病网络模型（图 4），该网络有 38 个节点（22 个靶点和 16 种疾病），31 条相互作用关系连接线。其中乙酰胆碱酯酶（acetylcholinesterase, AChE，度=4）可作用于帕金森病（Parkinson's disease）、阿尔茨海默病（Alzheimer's disease）、运动神经障碍（motoneurone

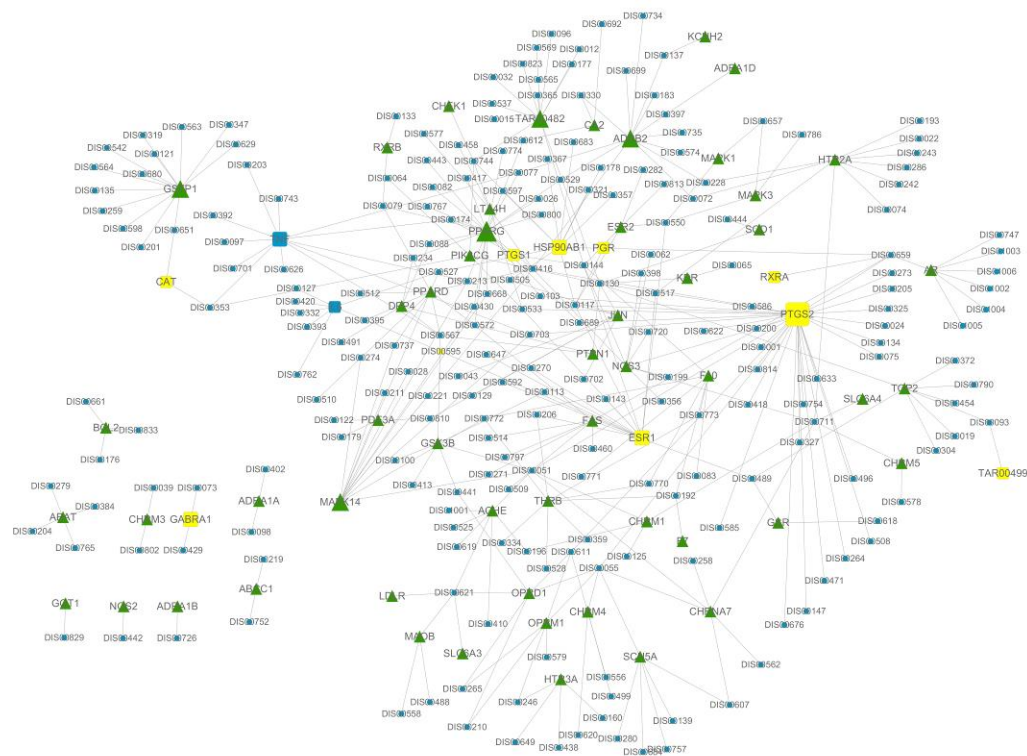


图 2 白芍-甘草药对作用靶点-相关疾病网络模型

Fig. 2 Network model of target-disease in *Paenoniae Radix Alba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* herb pair

disease) 和缺氧缺血性脑病 (hypoxic- ischemic encephalopathy); 雌激素受体 (estrogen receptor, ESR1, 度=2) 作用于头痛 (migraine) 和神经退行性疾病 (neurodegenerative diseases)。提示这些靶点是治疗神经系统疾病的重点研究方向。

2.5 靶蛋白 PPI 网络模型分型

PPI 网络有 61 个靶蛋白 (3 个靶蛋白未参与相互作用), 348 条相互作用连线 (图 5)。其中丝裂原活化蛋白激酶 3 (mitogen-activated protein kinase3, MAPK3, 度=30)、白细胞介素 4 (Interleukin-4, IL4, 度=29)、MAPK1 (度=28)、内皮型一氧化氮合酶 (nitric-oxide synthase, endothelial, NOS3, 度=25)、PTGS2 (度=24) 等靶蛋白度值大, 与其他靶蛋白相互作用强, 在网络中发挥了关键作用。由此推测, 这些蛋白可能是白芍-甘草药对治疗疾病的关键靶蛋白。

2.6 GO 生物过程和 KEGG 代谢通路富集分析

白芍-甘草药对治疗疾病的 64 个靶蛋白的 GO 生物过程富集结果见表 4, 根据 *P* 值大小筛选出前 20 个生物过程: 27 个靶点参与了信号传导 (42.2%)、15 个靶点参与了药物反应 (23.4%)、10 个靶点参

与了细胞增殖 (16%)、9 个靶点参与了 RNA 聚合酶 II 启动子调控 (14%)、8 个靶点参与了 ERK1 和 ERK2 级联的正调节 (12.5%) 等。由此可知, 人体疾病的产生和发展由多种生物分子过程异常引起, 而白芍-甘草药对可能是通过调节这些生物过程治疗疾病。

白芍-甘草药对治疗疾病的 64 个靶蛋白的 KEGG 代谢通路富集结果见表 5。根据 *P* 值大小筛选出前 20 条代谢通路: 有 11 个靶蛋白参与了磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B 信号通路 (PI3K-Akt signaling pathway), 包括 BCL2、CHRM1、GSK3B、HSP90AB1、IL6、KDR、MAPK1、MAPK3、NOS3、PIK3CG、RXRA; 有 14 个靶蛋白参与了神经活性配体-受体相互作用 (neuroactive ligand-receptor interaction), 包括 HTR2A、ADRA1A、ADRA1B、ADRA1D、ADRB2、CHRM1、CHRM3、CHRM4、CHRM5、CHRNA7、GABRA1、OPRD1、OPRM1、THRB。提示白芍-甘草药对主要活性成分的靶点分布在不同的代谢途径中, 这些靶点的协同调节可能是白芍-甘草药对治疗疾病的作用机制。

为了更加清晰阐明白芍-甘草药对治疗疾病的

表 3 白芍-甘草药对相关疾病分类

Table 3 Classification of related diseases treated by *Paeoniae Radix Alba*-*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* herb pair

序号	疾病名称	数量	序号	疾病名称	数量
传染病和寄生虫病			54	结直肠肿瘤	1
1	细菌性感染	2	55	头颈部肿瘤	1
2	滴虫病	1	56	乳腺肿瘤	1
3	利什曼病	1	57	前体细胞淋巴瘤母细胞淋巴瘤	2
4	疟疾	3	58	子宫内膜癌	1
5	真菌病	1	59	间皮瘤	2
6	蠕虫感染病	1	60	未特指类型的白血病	1
7	疱疹病毒感染	1	61	肺转移性骨肉瘤	1
8	未特指的病毒性感染	1	62	结肠癌	1
9	肺炎链球菌感染	1	63	多形性成胶质细胞瘤	1
10	寄生虫病	1	64	卵巢肿瘤	1
肿瘤			65	胃肠道肿瘤	1
11	恶性间皮瘤	1	66	直肠肿瘤	1
12	非霍奇金淋巴瘤	1	血液及造血器官疾病和某些涉及免疫机制的疾患		
13	晚期实体瘤	1	67	凝血障碍	3
14	实体瘤	5	68	免疫缺陷	1
15	非小细胞肺癌	3	69	自身免疫性疾病	2
16	急性淋巴细胞白血病	1	内分泌、营养和代谢疾病		
17	鼻咽癌	1	70	肥胖症	5
18	B 细胞恶性肿瘤	1	71	维生素 B6 缺乏症	1
19	急性髓细胞白血病	1	72	糖尿病	8
20	慢性淋巴细胞白血病	2	73	恶疾	1
21	原发性肝细胞癌	1	74	代谢紊乱	2
22	未特指部位的癌症	7	75	囊性纤维化	1
23	血液系统恶性肿瘤	1	精神和行为障碍		
24	难治性血液恶性肿瘤	1	76	精神分裂症	6
25	恶性肿瘤	1	77	认知障碍	1
26	神经胶质瘤	1	78	焦虑障碍	3
27	多发性骨髓瘤	3	79	阿片类药物引起的肠功能障碍	1
28	乳腺癌	7	80	双相情感障碍	1
29	卵巢癌	1	81	迟发性运动障碍	1
30	慢性髓性白血病	1	82	抑郁症	3
31	前列腺癌（激素难治性）	1	神经系统疾病		
32	前列腺癌	5	83	帕金森病	6
33	HER2 阳性转移性乳腺癌	1	84	帕金森综合征	1
34	胃肠道间质瘤	1	85	亨廷顿病	1
35	黑色素瘤	2	86	多发性硬化	2
36	癌症（多药耐药）	1	87	癫痫	3
37	内分泌非依赖性癌症	1	88	阿尔茨海默病	6
38	肺癌	1	89	偏头痛	2
39	肾细胞癌	2	90	Shy-Drager 综合征	1
40	结肠直肠癌	1	91	神经精神疾病	1
41	膀胱癌	2	92	糖尿病神经病变	1
42	泌尿生殖系统肿瘤	1	93	神经退行性疾病	4
43	口咽鳞状细胞癌	1	94	神经毒性综合征	1
44	腹主动脉瘤	1	95	周围神经系统疾病	1
45	非特异性原位癌	1	96	运动神经元病	1
46	脑（脊）膜瘤	2	97	缺氧缺血性脑病	1
47	睾丸癌	1	98	中风	1
48	肾上腺皮质激素分泌性垂体肿瘤	1	眼和附器疾病		
49	甲状腺滤泡癌	1	99	青光眼	2
50	胰腺癌	2	循环系统疾病		
51	食管癌	1	100	高血压病	4
52	癌症	2	101	缺血性心脏病	1
53	肿瘤	2	102	心绞痛	1

续表 3

序号	疾病名称	数量	序号	疾病名称	数量
103	心律失常	3	122	骨质疏松	3
104	动脉粥样硬化	5	123	腕管综合征	1
105	血管疾病	8	124	骨骼肌无力、萎缩	2
106	血管性水肿	1		泌尿生殖系统疾病	
107	心血管疾病	7	125	子宫内膜异位症	1
108	血栓疾病	8	126	痛经	1
	呼吸系统疾病		127	绝经后症状	1
109	哮喘	4	128	新月体肾小球肾炎	1
110	气道高反应性	1	129	肾功能衰竭	1
111	呼吸窘迫综合征	2	130	良性前列腺增生	1
112	呼吸困难	2	131	X-连锁尿道下裂	1
113	支气管痉挛	1	132	性发育 XY 障碍	2
114	未特指的慢性阻塞性肺疾病	1	133	雄激素不敏感	1
	消化系统疾病			妊娠、分娩和产褥期	
115	克罗恩病	2	134	妊娠期高血压	1
116	肠道炎症性疾病	5		症状、体征和临床与实验室异常所见，不可归类在他处者	
117	肝脏缺血性损伤	1	135	咳嗽	2
118	腹泻	2	136	恶心呕吐	2
	皮肤和皮下组织疾病		137	痛症	6
119	银屑病	2		损伤、中毒和外因的某些其他后果	
120	皮肤病	2	138	脑损伤	3
	肌肉骨骼系统和结缔组织疾病		139	药物依赖症	1
121	关节病	7	140	镇痛剂依赖	4

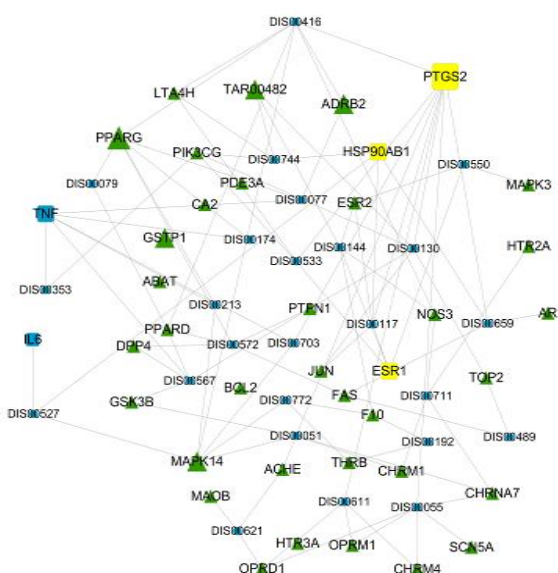


图3 白芍-甘草药对核心作用靶点-相关疾病网络模型

Fig. 3 Network model of core target-disease in *Paeoniae Radix Alba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* herb pair

作用机制，本研究构建了活性成分-作用靶点-代谢通路网络模型（图6），该网络有79个节点（44个活性成分、31个作用靶点和4条代谢通路），这些节点交织成335个相互作用关系。提示白芍-甘草药对的同一化合物可以调节不同靶点，同一靶点也会参与不同的代谢通路，具有多靶点和多通路协同作用的特点。

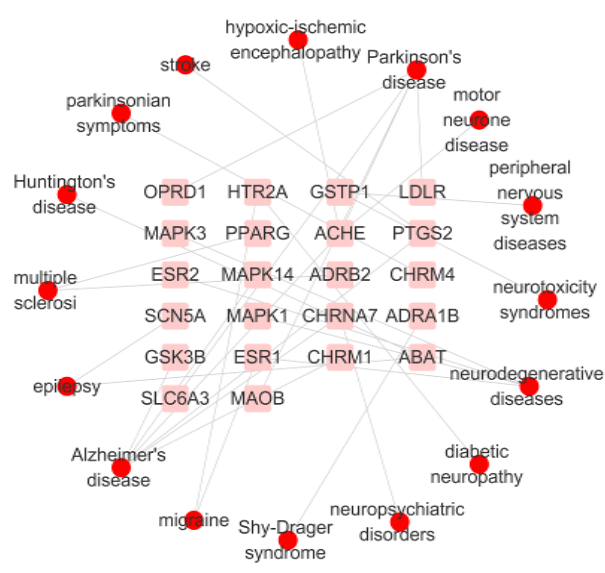


图4 作用靶点-神经系统疾病网络模型

Fig. 4 Network model of target-neural system disease in *Paeoniae Radix Alba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* herb pair

3 讨论

本研究对白芍-甘草药对中 363 个化合物的 7 个重要药理学特征进行非参数检验,发现白芍、甘草的化学成分多样,且大多数都符合里宾斯基五规则。经过 $OB \geq 50\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 筛选后得到 48 个活性化合物(甘草 42 个,白芍 7 个)、100 个靶点蛋白和 230 种相关疾病。靶点预测表明 ESR1、PTGS2、

表 5 白芍-甘草药对代谢通路富集

Table 5 KEGG pathway enrichment of *Paeoniae Radix Alba*-*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* herb pair

代谢通路	基因靶点	数量	P 值
胆碱能突触	PIK3CG、MAPK1、ACHE、CHRM5、CHRM4、CHRM3、CHRM1、BCL2、MAPK3、CHRNA7	10	3.43×10^{-7}
神经活性配体-受体相互作用	OPRM1、ADRB2、CHRM5、GABRA1、CHRM4、THRB、CHRM3、CHRM1、ADRA1B、ADRA1A、CHRNA7、ADRA1D、HTR2A、OPRD1	14	4.24×10^{-7}
雌激素信号通路	OPRM1、PIK3CG、HSP90AB1、MAPK1、JUN、MAPK3、ESR1、NOS3、ESR2	9	1.68×10^{-6}
钙信号通路	CHRM5、ADRB2、CHRM3、CHRM1、ADRA1B、ADRA1A、CHRNA7、NOS3、NOS2、ADRA1D、HTR2A	11	2.30×10^{-6}
TNF 信号通路	PIK3CG、MAPK1、IL6、TNF、PTGS2、MAPK14、JUN、MAPK3、FAS	9	3.03×10^{-6}
鞘脂信号通路	PIK3CG、MAPK1、TNF、MAPK14、BCL2、MAPK3、ABCC1、NOS3、OPRD1	9	7.15×10^{-6}
VEGF 信号通路	PIK3CG、MAPK1、PTGS2、MAPK14、MAPK3、NOS3、KDR	7	1.18×10^{-5}
心肌细胞中的肾上腺素能信号传导	MAPK1、ADRB2、MAPK14、BCL2、MAPK3、ADRA1B、ADRA1A、SCN5A、ADRA1D	9	2.00×10^{-5}
催乳素信号通路	PIK3CG、MAPK1、MAPK14、GSK3B、MAPK3、ESR1、ESR2	7	2.86×10^{-5}
5-羟色胺能突触	MAPK1、PTGS2、SLC6A4、MAPK3、PTGS1、MAOB、HTR3A、HTR2A	8	4.02×10^{-5}
甲状腺激素信号通路	PIK3CG、MAPK1、THRB、RXRB、RXRA、GSK3B、MAPK3、ESR1	8	5.06×10^{-5}
cGMP-PKG 信号通路	MAPK1、ADRB2、MAPK3、ADRA1B、ADRA1A、PDE3A、NOS3、ADRA1D、OPRD1	9	5.32×10^{-5}
NOD 样受体信号通路	HSP90AB1、MAPK1、IL6、TNF、MAPK14、MAPK3	6	1.07×10^{-4}
HIF-1 信号通路	PIK3CG、MAPK1、IL6、BCL2、MAPK3、NOS3、NOS2	7	1.57×10^{-4}
T 细胞受体信号通路	PIK3CG、MAPK1、TNF、MAPK14、JUN、GSK3B、MAPK3	7	1.96×10^{-4}
Toll 样受体信号通路	PIK3CG、MAPK1、IL6、TNF、MAPK14、JUN、MAPK3	7	2.70×10^{-4}
神经营养因子信号通路	PIK3CG、MAPK1、MAPK14、JUN、BCL2、GSK3B、MAPK3	7	5.27×10^{-4}
PI3K-Akt 信号通路	PIK3CG、HSP90AB1、MAPK1、IL6、CHRM1、RXRA、BCL2、GSK3B、MAPK3、NOS3、KDR	11	6.15×10^{-4}
胰岛素抵抗	PIK3CG、IL6、TNF、GSK3B、NOS3、PTPN1	6	2.22×10^{-3}
FcεRI 信号通路	PIK3CG、MAPK1、TNF、MAPK14、MAPK3	5	2.64×10^{-3}

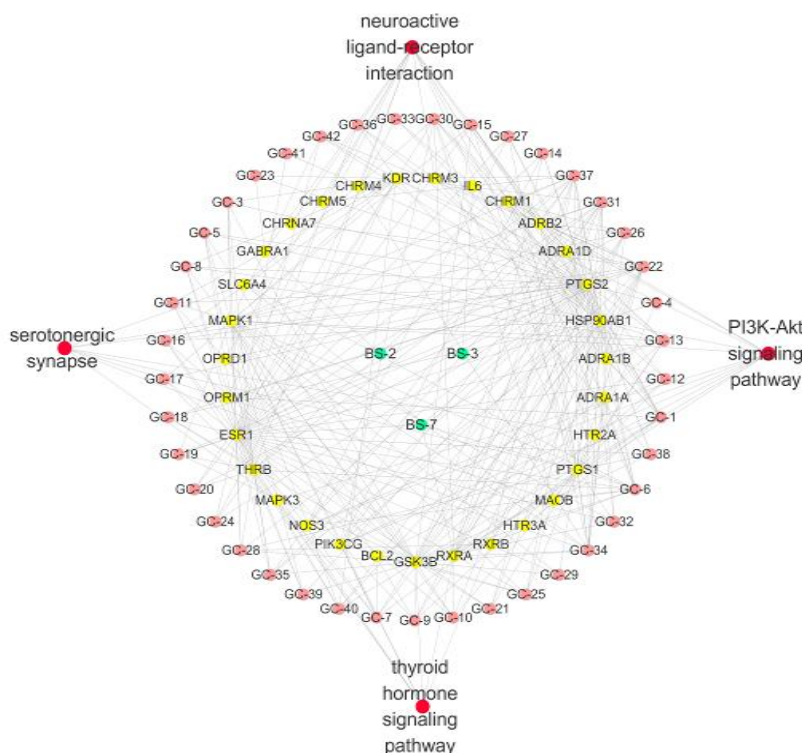


图 6 白芍-甘草药对活性成分-作用靶点-代谢通路网络模型

Fig. 6 Network model of ingredient-target-pathway in *Paeoniae Radix Alba*-*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* herb pair

聚合酶 II 启动子调控、ERK1 和 ERK2 级联的正调节等生物过程治疗疾病。ERK1/2 属于 MAPK 的一大类, 通过将神经递质和神经营养因子输送到细胞来促进轴突生长及神经元兴奋^[42]。KEGG 代谢通路富集分析发现白芍-甘草药对治疗疾病的靶蛋白富集在激素(磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B 信号通路)和神经(5-羟色胺能突触)等相关通路且互相影响。实验研究表明 5-羟色胺能突触和大脑多巴胺和其他神经递质的释放密切相关, 可以介导记忆、学习、行为和情绪等高水平的大脑活动, 其功能的异常通常伴随着抑郁、焦虑和阿尔茨海默病^[43]。

综上所述, 本研究应用系统药理学方法对白芍-甘草药对的化学成分、作用靶点、相关疾病、生物过程和代谢通路进行研究, 且初步探索了“白芍-甘草”药对的药理作用及其机制, 为该药及其中药方剂的研究提供新的思路。当然, 本研究仍有不足之处。药物在人体的吸收利用不仅仅局限于口服, 特别是该药对中的多个活性成分可作用于神经系统疾病, 故以后的研究应该将血脑屏障(BBB)参数纳入研究之中; 另外本研究未考虑药物配伍中剂量的选择和中药在炮制、煎煮过程中所发生的化学反应。此外, 有大量文献报道^[5-9], 通过动物实验和临床用药都发现芍药甘草汤对帕金森病具有良好的治疗效果, 帕金森病作为一种高发于中老年人的神经退行性慢性病, 对患者及其家属都造成了困扰, 因此下一步将运用系统药理学对芍药甘草汤治疗帕金森病的物质基础和作用机制进行研究, 以期为实验研究和临床用药提供思考。

参考文献

- [1] 陈梅. 芍药甘草汤入血成分的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [2] 张正慧. 芍药甘草汤加味治疗慢性踝关节损伤的疗效观察 [J]. 当代医药论丛, 2018, 16(16): 15-16.
- [3] 杜国福. 芍药甘草汤加减治疗急性胃溃疡的效果探析 [J]. 当代医药论丛, 2018, 16(19): 138-140.
- [4] 曾纪权, 郑智, 朱伟, 等. 芍药甘草汤保留灌肠预防放射性直肠炎临床观察 [J]. 江西中医药大学学报, 2019, 31(1): 52-53.
- [5] 王妮娜. 地黄饮子合芍药甘草汤治疗帕金森病疗效观察 [J]. 山西中医, 2018, 34(2): 11-12.
- [6] 杨庆堂, 宋颖民. 芍药甘草汤合甘麦大枣汤加减治疗帕金森病临床观察 [J]. 中医临床研究, 2012, 4(11): 1-2.
- [7] 胡茸. 芍药甘草汤加减治疗帕金森病继发肌张力障碍 24 例 [J]. 四川中医, 2011, 29(1): 138-140.
- [8] 戈盾. 止颤汤合芍药甘草汤治疗帕金森病疼痛的临床疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2017(14): 44-45.
- [9] 徐骁, 戴琴. 芍药甘草汤加味治疗帕金森病临床研究 [J]. 河南中医, 2018, 38(6): 874-876.
- [10] 韩冰. 加味芍药甘草汤结合康复训练治疗老年脑卒中偏瘫的疗效及对患者运动功能、生活质量的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(5): 1046-1048.
- [11] 李伯英. 芍药甘草汤加减联合针刺疗法治疗原发性三叉神经痛的效果观察 [J]. 承德医学院学报, 2018, 35(2): 129-131.
- [12] 李龙婷, 张艳丽. 手法配合加味芍药甘草汤治疗乳房痉挛初探 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14(9): 129-130.
- [13] 赵志敏, 李朝军. 芍药甘草汤加减治疗干眼症 36 例 [J]. 中医学, 2006, 18(3): 220-222.
- [14] 张庭基. 跟师曹田梅教授学习芍药甘草汤治疗便秘的运用心得 [J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(3): 41.
- [15] 高歌, 潘晓华, 等. 基于系统药理学的续断治疗骨质疏松作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(19): 4581-4585.
- [16] 聂娟, 唐标. 基于系统药理学分析三七总皂苷干预脑血管疾病的作用机制 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(9): 1032-1037.
- [17] 张力军, 陈曦, 冯世秀, 等. 基于系统药理学探索裸花紫珠有效成分的作用机制 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(10): 1759-1769.
- [18] Ru J L, Li P, Wang Y H, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, doi: 10.1186/1758-2946-6-13.
- [19] Xu H Y, Liu Z M, Fu Y, et al. Exploitation and application of an internet-based computation platform for integrative pharmacology of traditional Chinese chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(8): 15290-15296.
- [20] Shen X, Zhao Z, Wang H, et al. Elucidation of the anti-inflammatory mechanisms of *Bupleuri* and *Scutellariae Radix* using system pharmacological analyses [J]. *Mediat Inflamm*, 2017, doi: 10.1155/2017/3709874.
- [21] 李明玥, 倪健, 尹兴斌. 改善中药口服生物利用度的制剂技术研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(2): 307-311.
- [22] 吴嘉瑞, 金燕萍, 段笑娇, 等. 基于网络药理学的“桔梗-甘草”药对作用机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 184-188.
- [23] Zaru R, Magrane M, O'Donovan C. UniProt consortium from the research laboratory to the database: The caenorhabditis elegans kinome in UniProtKB biochem [J]. *Biochem J*, 2017, 474(4): 493-515.
- [24] Smoot M E, Ono K, Ruscheinski J, et al. Cytoscape 2.8: New features for data integration and network

- visualization [J]. *Bioinformatics*, 2011, 27(3): 431-432.
- [25] Szklarczyk D, Gable A L, Lyon D, *et al.* Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets [J]. *Nucl Acid Res*, 2019, doi: 10.1093/nar/gky1131.
- [26] Jiao X, Sherman B T, Stephens R, *et al.* DAVID-WS: A stateful web service to facilitate gene/protein list analysis [J]. *Bioinformatics*, 2012, 28(13): 1805-1806.
- [27] Li J Z, Tang X N, Li T T, *et al.* Paeoniflorin inhibits doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis by downregulating microRNA-1 expression [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(6): 2407-2412.
- [28] Yang N M, Cui H, Han F, *et al.* Paeoniflorin inhibits human pancreatic cancer cell apoptosis via suppression of MMP-9 and ERK signaling [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2): 1471-1476.
- [29] Zhang Y, Wang L L, Wu Y, *et al.* Paeoniflorin attenuates hippocampal damage in a rat model of vascular dementia [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6): 3729-3734.
- [30] Zhang L G, Wang L J, Shen Q Q. Paeoniflorin improves regional cerebral blood flow and suppresses inflammatory factor in the hippocampus of rats with vascular dementia [J]. *Chin J Integr Med*, 2015, doi: 10.1007/s11655-015-2124-3.
- [31] 马伟, 马卫东, 苗珍花, 等. 芍药苷神经保护作用的实验研究 [J]. 宁夏医科大学学报, 2011, 33(2): 132-134.
- [32] 许可, 吴碧华, 江承平, 等. 甘草总黄酮对脑缺血后神经元特异性烯醇化酶和一氧化氮的影响 [J]. 川北医学院学报, 2006, 21(3): 220-223.
- [33] 张幸, 梁梅花, 黄文君, 等. 芒柄花黄素诱导膀胱癌细胞凋亡作用 [J]. 中国公共卫生, 2015, 31(3): 314-317.
- [34] 郭琳, 李珏宏, 李昌平, 等. STAT3、PPAR- γ 在小鼠溃疡性结肠炎的作用及姜黄素的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2016, 14(1): 28-36.
- [35] 吴晨方. PPAR- α/γ 激动剂对代谢综合征心室重构的保护机制研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [36] 张雪松. 红景天苷对糖尿病大鼠肾脏 Nrf2、 γ -GCS、PPAR- γ 表达的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [37] 北京协和医院世界卫生组织疾病分类合作中心. 疾病和有关健康问题的国际统计分类 (ICD-10) (第1卷) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [38] Coban N, Kaya A, Erkan A F, *et al.* The role of CYP19A1, ESR1 and MIF genes polymorphisms on the angiographic severity and the extent of atherosclerotic coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2017, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.385.
- [39] Mansour D F, Saleh D O, Mostafa R E. Genistein ameliorates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by modulation of oxidative stress and inflammatory mediators [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017, 5(7): 836-843.
- [40] 宁云红, 郭承伟. 以21篇临床文献综述芍药甘草汤应用概况 [J]. 中医药导报, 2017, 23(3): 83-84.
- [41] 赵征昊. 芍药甘草汤临床应用概况 [J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(1): 66-68.
- [42] Albina S, Benatti C, Capone G. Time-dependent effects of escitalopram on brain derived neurotrophic factor (BDNF) and neuroplasticity related targets in the central nervous system of rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 643(2/3): 180-187.
- [43] Kohler S, Cierpinsky K, Kronenberg G, *et al.* The serotonergic system in the neurobiology of depression: Relevance for novel antidepressants [J]. *J Psychopharmacol*, 2016, 30(1): 13-22.