

基于 TCMIP V2.0 人参治疗心衰质量标志物研究

崔如意, 许海玉*

中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

摘要: **目的** 预测人参治疗心衰可能的质量标志物。**方法** 利用中医药整合药理学研究平台 V2.0 (TCMIP V2.0), 将人参化学信息进行靶标预测, 与心衰相关疾病靶标信息进行蛋白-蛋白相互作用 (PPI) 网络构建, 富集分析药物干预疾病关键靶标, 并构建出人参化学成分、关键作用靶标和疾病相关通路的相互作用网络, 绘制“中药-化学成分-关键靶标-通路”网络图, 分析得到作用于这些关键靶标的主要成分, 即与药物有效性相关的化学成分, 并根据质量标志物“五原则”结合文献报道对人参治疗心衰质量标志物进行预测。**结果** 针对人参治疗心衰方面共得到 63 条关键核心靶标信息, 其中包含药物靶标 63 条以及疾病靶标 2 条, 药物与疾病共有靶标 2 条, 分别为 ATP1A1 和 ADCY2。药物与疾病共有靶标可能是药物干预疾病的关键靶标, 针对共有靶标 ATP1A1 和 ADCY2 筛选出人参作用于这些靶标的主要成分, 并结合质量标志物成分可测性、特征性和传递性预测人参治疗心衰可能质量标志物。**结论** 在 TCMIP V2.0 现有基础上, 分析得到了人参治疗心衰可能的质量标志物为人参皂苷类化合物包括人参皂苷 Rg₁、Re、Rf、Rb₂ 等, 为人参干预心衰后续研究提供依据。

关键词: 人参; 心衰; 质量标志物; 整合药理学; 靶标

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)19-4628-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.015

Study on quality markers of ginseng acting on heart failure based on TCMIP V2.0

CUI Ru-yi, XU Hai-yu

Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medicinal Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: **Objective** To predict the possible quality markers of ginseng in the treatment of heart failure. **Methods** The ginseng chemical information was used to predict its putative targets related to heart failure by TCMIP V2.0 and the protein-protein interaction (PPI) network was constructed. The key targets of drug intervention on heart failure were enriched. The interaction network of chemical components-key targets-pathways was constructed to obtain the main components acting on these key targets, which are related to drug efficacy. According to the five principles of quality markers identification, we analyzed the quality markers of ginseng in the treatment of heart failure. **Results** A total of 63 key targets were obtained for ginseng in the treatment of heart failure, including 63 putative drug targets and two targets related to disease. ATP1A1 and ADCY2 are the common targets associated with the drug and disease. The common targets of ATP1A1 and ADCY2 may be the key targets of drug acting on disease. The main components of ginseng acting on these common targets were screened out, and then we have determined the possible quality markers of ginseng for the treatment of heart failure based on the five principles of quality markers. **Conclusion** We obtained the possible quality markers of ginseng in the treatment of heart failure, including ginsenoside Rg₁, ginsenoside Re, ginsenoside Rf, and ginsenoside Rb₂, which provided the basis for our deeper research of ginseng in the treatment of heart failure.

Key words: ginseng; heart failure; Q-marker; integrative pharmacology; target

人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎, 主补五脏、安精神、定魂魄、止惊悸、除邪气、明目、开心益智、久服轻身

延年, 后世主要用其“大补元气、复脉固脱、补脾益肺”等^[1]。人参被称为“补气之王”, 大补元气是其最大的功效, 可用于治疗体虚肢冷、惊悸失眠、

收稿日期: 2019-09-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81830111); 国家自然科学基金资助项目 (81774201); 国家重点研发计划 (2017YFC1702104); 国家重点研发计划 (2017YFC1702303); 陕西省高校青年创新团队和陕西省科技厅项目 (2016SF-378)

作者简介: 崔如意 (1995—), 女, 在读硕士, 研究方向为中药药理学。E-mail: cry1575073736@163.com

***通信作者** 许海玉, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药整合药理学研究。Tel: (010)64014411 E-mail: hy_xu627@163.com

心力衰竭等^[2]。中医学中,慢性心衰属本虚标实之证,心气亏虚为其发病之本^[3]。基于中医学对心衰发病机制的认识,补气治法可广泛应用于心衰疾病的治疗。而人参作为常用的补气药品,也经常用于心衰。已有很多文献报道人参对心衰有很好的治疗效果,有研究表明,人参煎剂能够明显改善阿霉素致心衰患者的心脏功能^[4]。人参皂苷 Rg₁ 配伍乌头碱可改善大鼠心衰模型心肌细胞 ATP 酶活力和膜通透性,调节细胞分泌脑钠肽(BNP),对大鼠心衰模型心肌细胞有一定保护作用^[5]。人参总皂苷可通过抑制心衰大鼠心肌细胞 Caspase-3 蛋白表达,减少凋亡,降低血清 BNP 水平,改善心功能^[6]。

虽然人参治疗心衰已经取得了确切疗效,但是市场上来源于不同产地人参的栽培技术及生态环境不同会影响人参药材生长性及内在品质^[7]。药材品质不一,疾病的治疗情况自然会受到影响,现状令人担忧。质量标志物概念由刘昌孝院士首先提出,可以很好地解决这一问题,其从质量传递与溯源、成分特有性、成分的有效性、成分可测性以及复方配伍环境 5 方面^[8]确定药材的质量标志物。整合药理学是中药质量标志物发现与确证的有效策略和方法,可以全面地揭示中药及方剂与机体之间的相互作用^[9-10]。整合药理学平台的构建更为整合药理学策略的发展提供了强有力的工具^[11]。本研究主要是借助中医药整合药理学研究平台 V2.0 (TCMIP V2.0) 并结合质量标志物确定的五原则对人参发挥心衰保护作用的质量标志物进行研究。

1 数据来源

TCMIP V2.0 数据来源于 ETCM^[12] (<http://www.ehbio.com/ETCM/>) 中医百科全书数据库。本研究数据来源于 TCMIP V2.0 (<http://www.tcmip.cn/TCMIP/index.php/Home/>) “中药材数据库”“中药成分数据库”“中药靶标数据库”和“疾病相关分子库”等数据库资源。其中与中药、疾病相关的靶标基因及相关数据来源于 Drugbank、OMIM (online mendelian inheritance in man)、基因相关性数据库 (DisGeNET)、HPO (human phenotype ontology)、GO (gene ontology)、TTD (therapeutic target database) 等数据库。在蛋白-蛋白相互作用 (PPI) 信息中,TCMIP V2.0 镶嵌了 HAPPI、Reactome、OPHID、In Act、HPRD、PDZ Base、MINT、DIP 等数据库中 PPI 数据。平台还设置了 3 种拓扑结构特征值包括:连接度 (degree)、介度 (betweenness)、

紧密度 (closeness), 以确定中药矫正疾病失衡网络的候选靶标。通过基因功能分析和通路富集分析,确定靶标基因的生物学功能及其所参与的生物学通路。

2 方法

2.1 基于“成分-靶标-通路-疾病”相关联的人参干预心衰有效成分分析

“有效”是质量标志物确定的核心要素。TCMIP V2.0 可以针对中药材、中药成分、核心靶标、通路、疾病之间的关联性,任意选择不同类型的节点,构建中药多维关联网络,网络可视化后可挖掘出作用于关键靶标的人参化学成分,得到与有效性相关联的成分。

在 TCMIP V2.0 中药材数据库中,以“人参”为关键词进行检索,可获得关于人参的化学成分以及相关化学成分所对应的靶标。在中药靶标预测功能模块中通过化学成分二维结构 (.mol 或.sdf) 相似性与美国食品药品监督管理局 (FDA) 上市药物进行比对,以 Tanimoto 系数定义的相似度量方法进行相似性打分,选择相似性分数 ≥ 0.8 的药物所对应的靶标为人参候选靶标。

在 TCMIP V2.0 疾病数据库中,以“heart failure”为关键词进行检索,可获得与心衰相关的靶点。

基于目标疾病 (心衰) 基因和中药 (人参) 候选靶标之间的相互作用信息,可构建“疾病-中药”关联网络。根据中药材、中药成分、核心靶标、通路、疾病之间的关联性,任意选择不同类型的节点,构建多维关联网络图并对其进行分析挖掘得到人参干预心衰的可能有效成分,完成人参干预心衰质量标志物初筛。

2.2 基于人参成分分析的质量标志物确定

质量标志物确定过程,化学成分“可测性”是其必备条件,依据整合药理学平台的初筛成分并结合已有文献对初筛化合物检测方法以及其含量检测情况进行梳理。

“特有性”体现在 2 个层次:一是能代表和反映同一类药材的共有性并区别于其他类药材的特征性成分;二是能反映同一类、不同种药材的差异性成分,包含种类和含量 2 个层次^[13]。本研究一方面从人参区别于其他药材的特有性成分即人参皂苷类化合物进行研究区别,另一方面从不同来源以及不同年限人参中主要活性化合物人参皂苷含量差异进行比较确定人参质量标志物。

2.3 基于成分传递与溯源的质量标志物确定

本研究运用 TCMIP V2.0 中药成分数据库, 将初筛的可能作为质量标志物的化学成分其理化性质主要包括油水分配系数^[14]和溶解度等进行整理, 结合其临床常见用药方式以及提取工艺等进一步确证人参干预心衰的质量标志物。

3 结果与分析

3.1 基于“成分-靶标-通路-疾病”相关联的人参干预心衰有效成分分析结果

3.1.1 中药靶标预测结果 在 TCMIP V2.0 中药(含方剂)靶标预测及功能分析中, 设定相似性分数 ≥ 0.8 时, 可获得人参及其所含化学成分可能的潜在靶标, 结果得到人参化学成分 158 种, 主要为人参皂苷类及有机酸和酯类等。已有研究表明人参皂苷 Rg_1 对心衰以及肝脏缺血再灌注损伤具有很好的保护作用^[15]。人参皂苷可抑制机体肾素-血管紧张素系统级联反应, 降低血管紧张素 II 水平, 促进血管内皮生长因子及受体表达, 增加缺血心肌冠状动脉侧支血管生成, 减轻或者逆转心衰^[16]。动物实验发现, 人参皂苷能够有效缩小急性心肌梗死大鼠模型的梗死面积并减轻缺血心肌结构损伤, 能较好地发挥心肌保护作用^[17]。人参候选靶标有 ATP1A1、ATP1A2、ATP1A3、CASP3、GABRB3、GLRA3、HSD11B1、IL1B、IL6、LPL、NFKB1、NFKB2、NR3C1、PPP1CC、SLCO1B3、TNF、VDR、YWHA E 等。对人参的预测靶标进行基因功能分析和通路富集分析, 候选靶标基因功能涉及线粒体电子传递、氧化还原过程、脂质代谢过程、跨膜转运、类固醇代谢过程、化学突触传递、离子传输、神经系统过程等生物学过程。对中药候选靶标进行通路富集分析, 可见涉及通路有三羧酸循环(TCA 循环)、乙醇氧化、核受体转录途径、丙酮酸代谢、氨基酸合成和相互转化(转氨)、叶酸代谢等通路。

3.1.2 疾病靶点收集结果 获得与心衰相关疾病靶标有 29 个, 包括 ADRA2A、ATP1A1、PIK3CG、CACNA1G、ADCY2、ACE、ATP1A2、AVP、AGTR1、GRK2、ADRA2B、SLC9A1、GUCY1B3、PLN、TNNT2、NPY、DBH、BAK1、CYP11B2、MYBPC3、ADRB1、AGT、AGTR1、EDN1、NPPA、NPPB、REN、SOD2、TNF。

3.1.3 “药物靶标-疾病靶标”核心网络分析 共得到 154 个与心衰以及药物相关核心网络靶标, 并利用 PPI 模块构建核心网络靶标图(图 1), 平台设定

同时满足大于节点“连接度”“介度”“紧密度”的中位数为卡值, 得到关键核心靶标 63 个, 其中关键核心靶标大部分为药物潜在靶标(putative drug targets)如 ADCY1、AKT1、ATP5C1、HADHA、MDH2 等, 已知疾病靶标 2 条, 即 ATP1A1 和 ADCY2, 药物与疾病共有靶标 2 条, 即 ATP1A1 和 ADCY2。

3.1.4 “中药-靶标-通路-疾病”网络可视化图分析 及人参干预心衰可能的质量标志物研究与发现结果运用整合药理学平台获得了人参干预心衰的关键核心靶标, 推测人参可能是通过作用于药物与疾病共有靶标来发挥对心衰的干预作用进而发挥药效, 并利用核心靶标及其与中药成分和疾病之间的关系绘制的“中药-成分-关键药靶-通路”网络可视化图(图 2), 从图中可看出, 人参中多种成分主要包括人参皂苷可作用于药物与疾病共有靶标 ATP1A1, 如人参皂苷 Rg_1 、Re、Rd、Rc、Rb₁、Rb₂、 Rg_2 等。人参皂苷 Rg_2 可以改善心功能不全兔的血流动力学情况, 具有很好的强心作用^[18]。而人参皂苷 Rb₁ 能改善心衰大鼠的症状, 增强心功能, 防治心肌重构, 抑制心肌肥大^[19]。人参皂苷 Rg_1 对异丙肾上腺素诱导的心肌肥厚具有保护作用^[20]。人参皂苷 Rg_1 、Rb₁、Re 对心衰心肌细胞具有一定的治疗作用^[21]。

3.2 基于人参成分分析的质量标志物分析结果

《中国药典》2015 年版规定的人参含量测定的成分有人参皂苷 Rg_1 、Rb₁、Re^[22]。商晓慧等^[23]应用 HPLC 建立了一种可同时测定人参药材中 6 种主要人参皂苷 Rg_1 、Re、Rf、Rb₁、Rb₂ 和 Rd 含量新方法, 用于更好地控制人参药材质量。郭隆钢等^[24]运用人参对照提取物用于人参样品定性鉴别以及人参药材中人参皂苷 Rg_1 、Re、Rf、Rb₁、Rc、Rb₂、Rd 7 个成分含量测定, 方便有效, 经济实惠。说明人参中主要活性成分人参皂苷类化合物专属性高、可测性强、方便质量控制, 可将其视为人参质量标志物。

一方面, 人参含有多种有效活性成分, 如皂苷、挥发油、糖类和多肽等^[25]。人参主要活性成分人参皂苷成分在抗肿瘤、抗衰老、抗心律失常、抑制细胞凋亡、降血糖、调血脂、增强学习记忆功能、增强性功能以及免疫功能等方面均可以发挥很好的疗效, 是人参特征性成分^[26]。另一方面, 由于人参有不同来源, 不同来源人参品质存在较大差别, 已有大量研究表明, 野生人参(林下参)已知有效化学

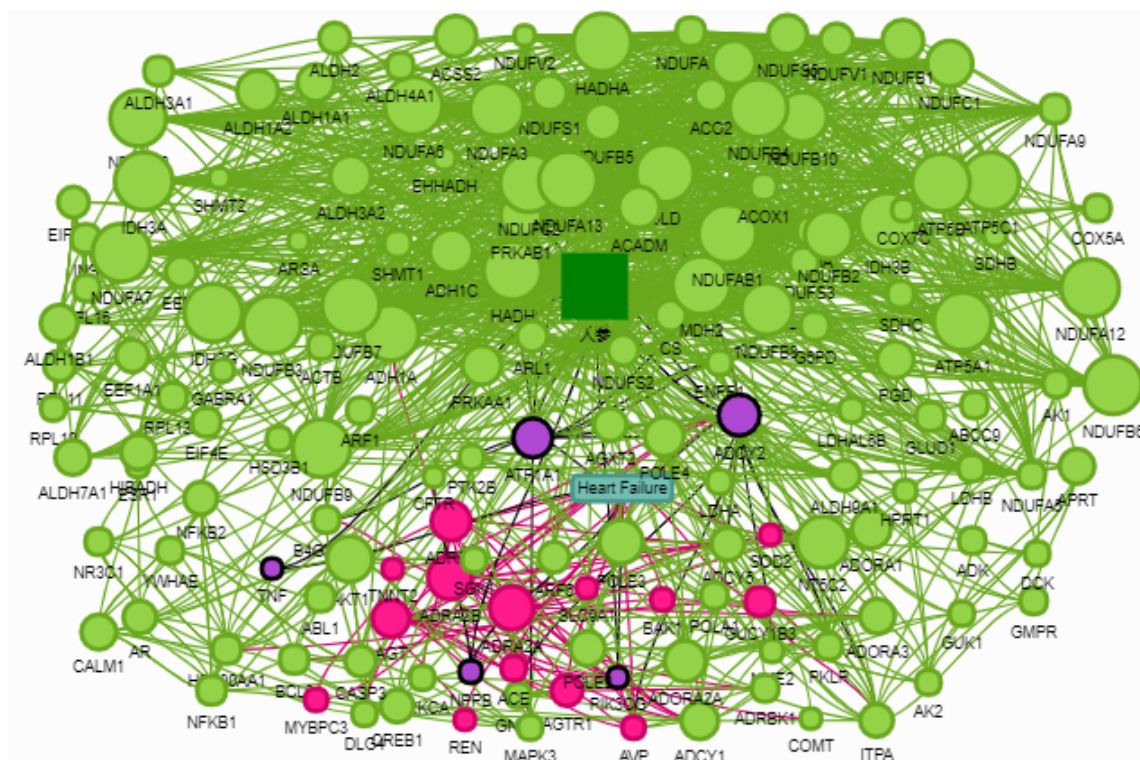


图 1 核心靶点网络

Fig. 1 Key targets network

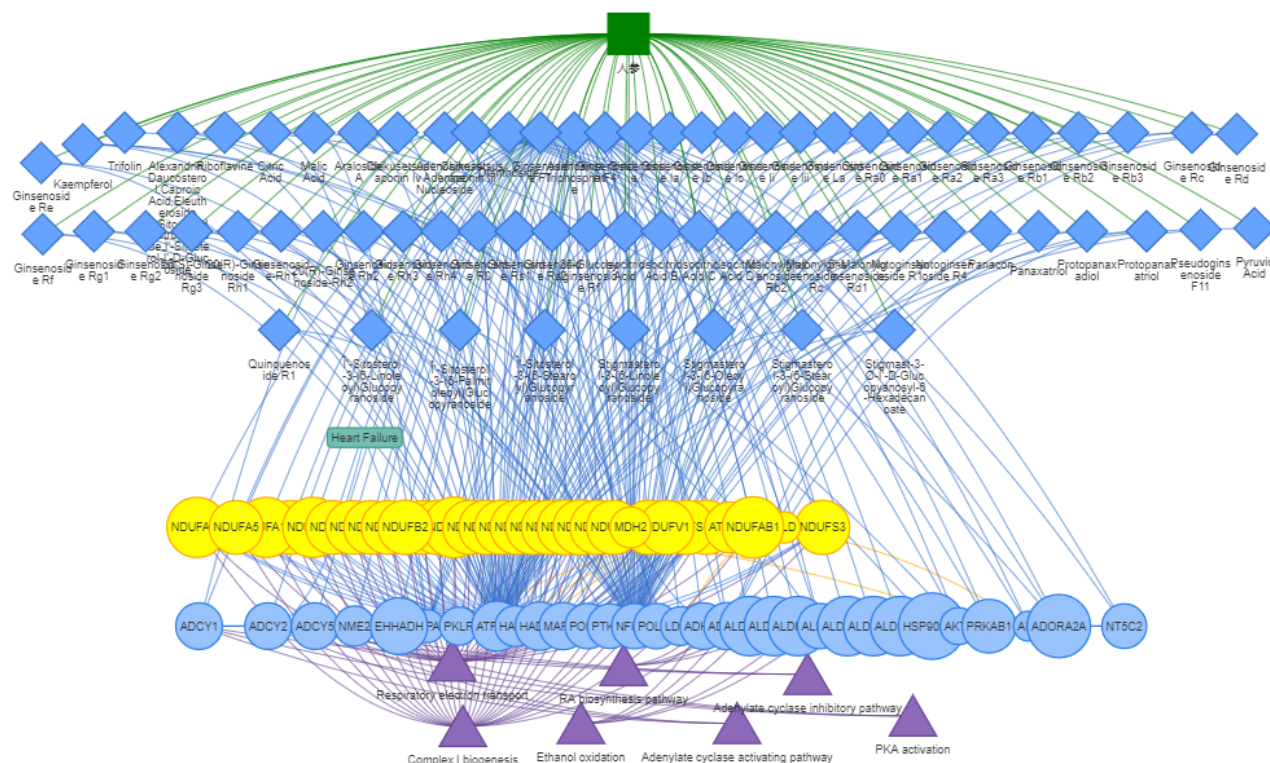


图 2 “中药-成分-关键靶标-通路”多维关联网

Fig. 2 Multi-dimensional network of “Chinese materia medica-component-key targets-pathway”

成分与园参相比在种类上没有差别,但在含量上差别非常大,野生人参与栽培人参在活性成分含量上相比有很大差别。有研究表明在林下山参与栽培人参中人参皂苷组成与比例差别甚大^[27]。甲醇提取,水饱和正丁醇萃取法得到人参总皂苷之后香草醛-硫酸比色法测定总皂苷含量,检测结果表明 14 年生林下山参总皂苷质量分数在 4.0%~4.7%^[28],10 年生野生人参总皂苷质量分数 5.0%~7.8%,二者总皂苷含量较为接近,而 6 年生栽培园参总皂苷质量分数仅为 2.0%~3.5%^[29],与林下参相比相差较多。就单体皂苷成分而言,林下参、园参在某些成分含量方面也存在差异,如人参皂苷 Re、Rf、Rb₂、Rg₁、Rb₁ 均有差异。人参皂苷 Re 在林下参中含量明显高于园参 ($P<0.01$)^[30]。

综上所述,人参皂苷 Re、Rf、Rb₂、Rg₁、Rb₁ 可能是人参治疗心衰的质量标志物。

3.3 基于质量传递与溯源的质量标志物结果

结合 TCMIP V2.0 的化学成分数据库,对上述几个成分的常见理化性质如药物的油水分配系数(数据来源均可以在 TCMIP V2.0 化学成分数据库查询得到)进行总结,具体参数见表 1。Molecular Solubility 和 ADMET Absorption Level 是中医药整合药理学研究平台运用 Pipeline Pilot software (version 7.5) 计算得到,分别代表分子溶解度和其在体内的吸收水平,AlgP 和 lgD 值代表药物的油水分配系数,在药物不电离的情况下,AlgP $\approx$ lgD。药物的最佳 lgP 值为 $-1<\lg P<2$,可以有较好吸收^[31],郝二伟等^[32]采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术对复方益智颗粒 ig 大鼠后血中原型成分进行分析,共鉴定 33 个化合物为入血成分,其中人参入血成分大多数为人参原型成分人参皂苷类等,入血成分可能是人参体内作用的直接有效成分,说明人参体内发挥

作用的直接有效成分可能为人参皂苷类化合物。从表 1 可以看出,人参皂苷 Rf、Re、Rb₂、Rg₁ 的油水分配系数均在最佳范围,吸收较好,可作为人参干预心衰的质量标志物。

4 讨论

笔者通过 TCMIP V2.0 预测人参治疗心衰的有效成分及其潜在作用靶点,并结合文献研究依据质量标志物五原则以及整合药理学策略预测人参干预心衰的质量标志物。研究发现人参干预心衰的质量标志物可能主要为人参中皂苷类化合物。根据多维网络图,针对药物与疾病共有靶标 ATP1A1 和 ADCY2,发现作用于前者的化学成分比较多,且心衰与能量代谢关系也比较密切^[33]。认为作用于关键靶标 ATP1A1 的人参化学成分可能是人参发挥药效即有效性的成分,这些成分大部分为人参皂苷类化合物,包括人参皂苷 Rg₁、Rf、Re、Rg₁ 等。又依据质量标志物确定的其他原则,进一步确认了人参干预心衰的质量标志物可能为人参皂苷 Rg₁、Re、Rf、Rb₂。同时,本研究基于中医药整合药理学研究平台,对人参干预心衰的分子机制进行了初步地挖掘,为后续的研究指明了方向。

参考文献

- [1] 陈虹宇,曹洋,杨华平.林下山参与栽培人参的应用价值剖析[J].中医药导报,2019,25(6):67-68.
- [2] 于雪妮,冯小刚,张建民,等.人参化学成分与药理作用研究新进展[J].人参研究,2019,31(1):47-51.
- [3] 陈可冀,吴宗贵,朱明军,等.慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(3):225-232.
- [4] 郝志强,田小平,章志娟.人参煎剂对阿霉素致心衰患者血清 bax、bcl-2 蛋白表达及心功能的影响[J].山东医药,2017,57(17):65-66.
- [5] 董艳红,谢晓芳,李雪梅,等.人参皂苷 Rg₁ 配伍乌头碱对体外培养心衰模型心肌细胞的保护[J].中国药房,2017,28(4):472-475.
- [6] 陈徐彬.人参总皂苷对慢性心衰大鼠血清 BNP 和心肌细胞 Caspase-3 蛋白表达的影响[J].中国中医药科技,2016,23(6):674-676.
- [7] 李慧,许亮,温美佳,等.不同产地人参皂苷成分含量 UPLC 法测定及质量评价[J].中华中医药杂志,2015,30(6):1963-1968.
- [8] 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.
- [9] 许海玉,杨洪军.整合药理学:中药现代研究新模式

表 1 人参皂苷理化性质

Table 1 Physicochemical property of ginsenosides

人参皂苷	molecular solubility	AlgP	lgD	ADMET absorption level
人参皂苷 Rf	-5.937	1.126	1.126	3
人参皂苷 Re	-5.936	0.267	0.267	3
人参皂苷 Rb ₁	-6.095	-1.198	-1.198	3
人参皂苷 Rb ₂	-6.267	-0.688	-0.688	3
人参皂苷 Rg ₁	-5.946	1.126	1.126	3

- [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 357-362.
- [10] 许海玉, 侯文彬, 李珂, 等. 基于整合药理学的中药质量标志物发现与应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6): 1-8.
- [11] 许海玉, 刘振明, 付岩, 等. 中药整合药理学计算平台的开发与应用 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3633-3638.
- [12] Xu H Y, Zhang Y Q, Liu Z M, *et al.* ETCM: An encyclopaedia of traditional Chinese medicine [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D976-D982.
- [13] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物 (Q-marker) 研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
- [14] 金诚, 陈丽英, 吴飞, 等. HPLC 法测定胡黄连苷 I 的表观油水分配系数和平衡溶解度 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(4): 744-748.
- [15] 李芳芳, 闫旭, 陈乃宏. 人参皂苷 R_{g1} 在缺血性疾病中的研究进展 [J]. 神经药理学报, 2018, 8(6): 57-58.
- [16] 张庆勇, 朱武飞, 罗春华. 人参皂苷 R_{g1} 促血管再生作用的研究进展 [J]. 广东医学, 2015, 36(8): 1299-1300.
- [17] 张庆勇, 陈燕萍, 刘芬, 等. 人参皂苷 R_{g1} 对大鼠急性心肌缺血抗氧化损伤指标及超微结构的影响 [J]. 中国循环杂志, 2015, 30(2): 164-167.
- [18] 孙文娟, 刘洁, 曲少春, 等. 人参皂苷 R_{g2} 对兔戊巴比妥钠心力衰竭的影响 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2004, 21(6): 447-450.
- [19] 郑嫻. 人参皂苷 R_{b1} 对心衰大鼠心肌重构的影响及机理研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2016.
- [20] 鲁美丽, 王洪新, 杨娟, 等. NF- κ B 通路在人参皂苷 R_{g1} 抑制异丙肾上腺素诱导心肌肥厚中的作用 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(1): 20-22.
- [21] 谢晓芳, 彭成, 徐菲飞, 等. 人参皂苷类成分对戊巴比妥钠损伤心肌细胞 ATP 酶及相关离子的影响 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(5): 61-64.
- [22] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [23] 商晓慧, 朱亚楠, 叶冠. 高效液相色谱法同时测定人参药材中的 6 种人参皂苷含量 [J]. 上海医药, 2018, 39(13): 72-75.
- [24] 郭隆钢, 巫少娟, 孙帅, 等. 人参对照提取物的应用研究——人参皂苷成分的质量分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(6): 771-776.
- [25] 杨武韬. 人参的化学成分和药理研究进展 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(3): 33.
- [26] 宋齐. 人参主要化学成分及皂苷提取方法研究进展 [J]. 人参研究, 2019, 31(4): 43-46.
- [27] 张兰兰. 不同来源人参皂苷的比较及人参次苷 H 的研究 [D]. 天津: 天津大学, 2010.
- [28] 钟方丽, 李平亚. 林下参总皂苷含量的分析 [J]. 特产研究, 2007, 24(2): 67-69.
- [29] 李向高, 孙桂芳, 王丽娟. 野山参的鉴别及其相关问题的讨论 [J]. 中药材, 2002, 25(4): 243-245.
- [30] 荆淑芹, 姜海平, 刘风云, 等. 生晒参红参林下参中 7 种人参皂苷含量的比较 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(1): 207-209.
- [31] 熊耀坤, 梁爽, 杜焰, 等. HPLC 法测定洋川芎内酯 I 的平衡溶解度和表观油水分配系数 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(9): 1644-1647.
- [32] 郝二伟, 潘祥龙, 秦健峰, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 的复方益智颗粒大鼠体内入血成分研究 [J]. 中药材, 2019, 42(8): 1814-1849.
- [33] 廖佳丹, 王鹏程, 张艳, 等. 益气活血复方对慢性心衰大鼠心肌能量代谢 mi-CK mRNA 及蛋白的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(8): 1968-1970.