

基于系统药理学的厚朴药理作用机制探究

王艳艳¹, 王团结^{2*}, 丁琳琳³

1. 江苏联合职业技术学院 连云港中医药分院, 江苏 连云港 222007

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

3. 常州工学院, 江苏 常州 213032

摘要: **目的** 运用系统药理学的方法探究中药厚朴的药理作用机制。 **方法** 以中药成分数据库和大量文献检索, 建立厚朴成分数据库。运用 ADME 筛选厚朴的活性成分, 并利用数据库和内部软件进行靶点的识别。最后通过网络分析和通路分析等系统药理学方法对厚朴药理作用机制进行分析。 **结果** 建立厚朴成分数据库, 共包含 144 种厚朴活性成分。经过活性成分的筛选, 得到 7 个满足筛选条件的厚朴活性成分, 并且识别出 54 个相互作用靶点。经过网络分析, 发现这些靶点主要与肠动力、炎症、糖尿病和血栓疾病相关。通过通路分析, 发现厚朴的靶点共涉及 152 条生物通路, 且这些通路涉及除了上述疾病外, 还参与癌症的相关机制。 **结论** 本研究不仅运用系统药理学的方法揭示了厚朴对肠动力、炎症、糖尿病、血栓和癌症的药理机制, 还体现出厚朴“多成分-多靶点-多通路”的典型中药特点, 更为今后探究中药药理作用机制提供了一个新的思路。

关键词: 厚朴; 系统药理学; 靶点识别; 通路分析; 炎症; 肠动力; 糖尿病

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)24-6024-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.24.016

Exploring pharmacological mechanism of *Magnoliae Officinalis Cortex* based on systems pharmacology

WANG Yan-yan¹, WANG Tuan-jie², DING Lin-lin³

1. Lianyungang TCM Branch of Jiangsu Union Technical Institute, Lianyungang 222007, China

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

3. Changzhou Institute of Technology, Changzhou 213032, China

Abstract: Objective To explore the pharmacological mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) *Magnoliae Officinalis Cortex* by systems pharmacology (SP). **Methods** A database of magnolia components was established by using the database of TCM ingredients and a large number of literature search. After that, ADME was used to screen the active compounds of magnolia, and these ingredients and an *in silico* software were used to identify targets. Finally, the pharmacological mechanism of magnolia was analyzed by SP methods network analysis and pathway analysis. **Results** The most comprehensive database of magnolia ingredients to date have been established, containing a total of 144 magnolia compounds. After screening, we obtained seven magnolia active compounds which meet the conditions and identified 54 interacting targets. The network analysis showed that these targets were mainly related to intestinal motility, inflammation, diabetes and thrombus. Through pathway analysis, we found that a total of 152 biological pathways were involved in the targets of magnolia, and these pathways were involved in cancer-related mechanisms in addition to the above diseases. **Conclusion** This study not only uses SP to reveal the pharmacological mechanisms of magnolia on intestinal motility, inflammation, diabetes, thrombus and cancer, but also reflects the typical “multi-component, multi-target, multi-channel” TCM characteristics of magnolia and provides a new SP technology to explore the pharmacological mechanism of TCM.

Key words: *Magnoliae Officinalis Cortex*; systems pharmacology; target recognition; pathway analysis; inflammation; intestinal motility; diabetes

收稿日期: 2019-04-30

基金项目: 江苏省青蓝工程项目资助 (2019 年)

作者简介: 王艳艳 (1981—), 女, 河北唐山人, 硕士研究生, 副教授, 主要从事药理学、中药效应物质基础等方面的教学与研究。

E-mail: wyy8127@163.com

*通信作者 王团结 (1986—), 男, 博士, 高级工程师, 研究方向为中药效应物质基础。E-mail: union_wang@163.com

中药是我国的传统药物,在治疗疾病上具有多成分、多靶点、多通路的特点,目前已成为综合治疗体系的一部分,不仅适用于疾病的预防和治疗,还适用于医疗保健和病后康复。厚朴 *Magnoliae Officinalis Cortex* 为木兰科木兰属植物,常见为厚朴 *Magnoliae officinalis* Rehd. et Wils. 与凹叶厚朴 *Magnoliae officinalis* Rehd. et Wils. var. *biloba* Rehd. et Wils. 2 种,药用部位为植物的干燥干皮、根皮和枝皮,对食积气滞和湿阻中焦等具有较好的治疗效果。厚朴中含有许多有效的活性成分,如厚朴酚与和厚朴酚等,由于中药典型的多成分、多靶点特点,厚朴目前药理作用机制还未完全阐明。

系统药理学作为一门新兴学科,是一类多学科交叉的科学方法,结合了经典药理学、生物信息学、化学、结构生物学、基因组学和病理学等技术,将药动学性质与靶点和通路相结合,从分子和细胞水平到组织和生物体水平分析药物作用机制^[1]。系统药理学的概念在 2010 年被首次提出,在 2012 年,当其基础设施和技术逐渐形成,系统药理学才真正发展起来^[2]。此后,一系列越来越成熟的系统药理学技术出现^[3-4],并应用于多种药物开发和设计领域,包括对中医药复方的药理作用机制的探索^[5],对古代中医概念和理论的解释^[6],以及探究疾病的病理机制^[7]等。由于系统药理学是一种多尺度的药理学研究方法,常常从各种分子、组织、器官和整个系统水平上研究生物系统,因此对于通常作为整体医学起作用的中药研究具有独特的优势和便利性。因此,本研究旨在使用系统药理学方法,以中药厚朴作为探针,集成了活性成分筛选,靶点识别和通路分析方法,以探究厚朴的药理学作用机制。

1 材料与方法

1.1 成分数据库的建立

建立了一个迄今为止最全的厚朴成分数据库,大多数成分从 TCMSP 2.3 (<http://tcmbspw.com/>) 等中药数据库和相关文献中得到。

1.2 基于 ADME 的活性成分筛选

口服生物利用度 (OB) 和类药性 (DL) 是基本药动学参数指标,具有高 OB 值和 DL 值的分子将更有可能发展成药物。本研究选择 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.15$ 的成分作为厚朴的活性成分。

1.3 靶点的识别与预测

为了预测药物的潜在靶点,使用计算机模型,有效结合大量数据,包括化学、遗传学和药理学等。该内部模型基于随机森林算法 (RF) 和支持向量机算法 (SVM) 这 2 种有效的算法建立,并将 $RF \geq 0.7$ 和 $SVM \geq 0.8$ 的化合物-靶点相互作用视为有效,用于进一步验证。

1.4 网络的建设

采用 Cytoscape 2.8.1^[8] 建立化合物-靶点、化合物-靶点-疾病网络和通路网络进行系统的分析。关于所选通路的信息是从 KEGG 数据库中挖掘的。

2 结果与分析

2.1 活性成分的筛选

为了探讨厚朴的作用机制,首先建立一个成分数据库。利用数据挖掘方法建立了由 144 个化合物组成的厚朴成分数据库,其中符合 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.15$ 的化合物有 7 种,占全部成分的 4.86%,其中大部分活性成分已被证实具有生物活性,证明该模型可靠。其中厚朴酚 (M36) 与和厚朴酚 (M18) 具有促胃动力和治疗炎症性肠病的疗效,临床上常用于治疗急性肠炎、细菌性痢疾和慢性胃炎等^[9]。7 种化合物信息见表 1。

2.2 靶点的识别

通过靶点筛选结果分析,发现 7 个活性分子与

表 1 厚朴 7 种候选化合物的化学信息和网络参数

Table 1 Information of chemical constituents of *Magnoliae Officinalis Cortex*

ID	活性成分名称	OB/%	DL	连接度
M36	厚朴酚 (magnolol)	69.20	0.15	32
M18	和厚朴酚 (honokiol)	60.70	0.15	34
M33	桉叶油醇 (eucalyptol)	60.60	0.32	38
M35	和厚朴新酚 (obovitol)	69.50	0.18	31
M43	新橙皮苷 (neohesperidin)	57.40	0.27	24
M48	莲碱 (roemerine)	46.30	0.52	22
M145	反亚油酸甲酯 (methyl linolelaidate)	41.93	0.17	4

54 个靶点相关, 见图 1, 在所有节点中, 连接度最高的 8 个靶点分别为 PTGS2、PIM1、AR、ESR1、ESR2、DPP4、CHEK1 和 CDK2。这些靶点与许多生理功能有关, 例如雄激素受体 AR 可以抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号传导通路的激活, 有效地降低炎症因子的表达; 雌激素受体 (ESR1) 的抑制可以有效减轻炎症肠病; 前列腺素受体 (PTGS2) 的抑制可以使高血压诱导的大鼠血管收

缩^[10]等)。从活性成分的角度, 7 个活性成分都与以上这些靶点相互作用发挥其药理作用, 体现出中药多成分、多靶点的药理特征。目前许多厚朴活性成分的药效已有报道^[11-12], 图 1 中连接度最高的桉油精 (M33) 具有抗炎和镇痛作用, 同样具有高连接度的和厚朴酚 (M18) 不仅对肌肉具有明显的松弛作用, 而且还具有抗炎、抗菌和抗氧化能力。

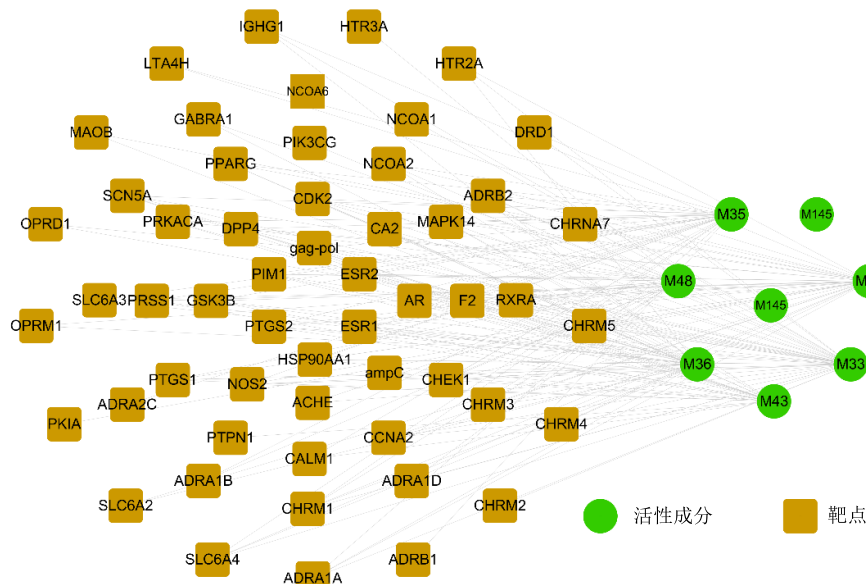


图 1 “活性成分-靶点”网络

Fig. 1 Active ingredient-potential target network diagram of *Magnoliae Officinalis Cortex*

2.3 活性成分-靶点-疾病相互作用网络分析

从上述识别的靶点来看, 这些靶点主要与肠动力有关, 同时还与炎症、糖尿病和血栓疾病相关。所以厚朴可能对这些疾病发挥药效。因此, 建立了厚朴与肠动力、厚朴与炎症 2 个“活性成分-靶点-疾病”网络 (图 2、3) 来更好地阐释厚朴的作用机制。

2.3.1 厚朴影响肠动力的机制分析 利用厚朴中所有与肠动力相关的靶点 (共 24 个) 及其相关活性成分 (6 个), 建立了“活性成分-靶点-肠动力”网络 (图 2), 从图 2 可知, 有超过一半的靶点在改善肠动力方面起作用。例如, 2 个具有最高连接度的靶点: ESR1 和 ESR2, 都是雌激素受体 (ESR), ESR 在改善肠动力方面发挥重要作用, ESR 可以减少肠排空时间并通过刺激胆碱的释放引起回肠收缩^[13]。因此, ESR 是构成厚朴发挥促肠运动功能药效的关键靶点。其次, 从活性成分的角度来看, 一些成分

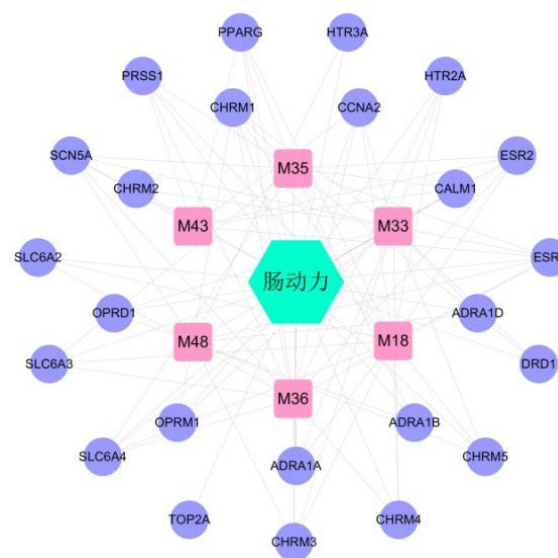


图 2 “活性成分-靶点-肠动力”网络

Fig. 2 Active ingredient-potential target-intestinal motility network of *Magnoliae Officinalis Cortex*

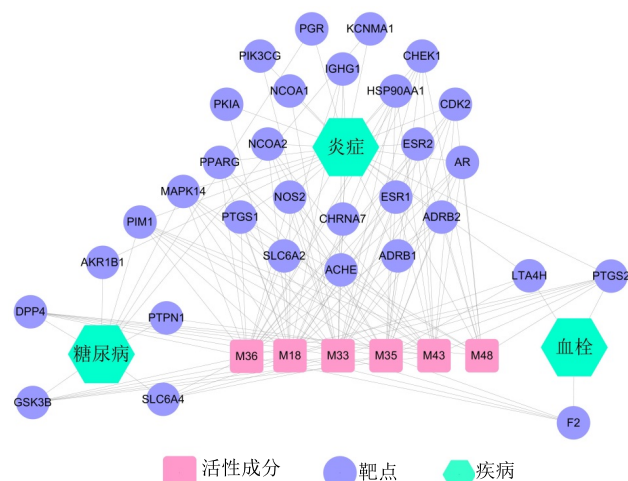


图 3 “活性成分-靶点-疾病”网络图

Fig. 3 Active ingredient-potential target-disease network of *Magnoliae Officinalis Cortex*

确实具有促肠动力的药理活性，如 M36 和 M18 是厚朴中的 2 个重要分子，具有高含量和广泛的生物活性^[14]。如图 2 所示，它们在网络中的连接度很高，表明它们可能是对抗肠动力减弱的重要药效成分。实际上，小鼠实验发现 M36 和 M18 在消化系统中具有胃肠动力的双向调节功能^[15]。因此，通过调节胃肠动力来促进肠动力是厚朴治疗疾病的机制之一。

2.3.2 厚朴治疗炎症的功能分析 为了探索厚朴治疗炎症等疾病的作用机制，建立了“活性成分-靶点-炎症相关疾病”网络（图 3），在 2 种疾病之间的靶点代表与 2 种疾病都相关。由图 3 可知，25 个靶点与炎症相关，对这些靶点进行分析，发现厚朴主要与以下 2 个抗炎机制相关。炎症因子是炎症的主要原因之一，炎症患者的肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 的含量明显高于正常人^[16]。因此，通过调控那些可以减少 TNF- α 和 IL-6 释放的相关靶点，可以有效地抑制肠道炎症的发生。而性激素受体就是其中的一种。性激素作用于免疫细胞中的相关受体，干扰炎症因子的表达和产生^[17]。例如，雌二醇可通过对 ESR2 的作用抑制 IL-6 的释放^[18]。同样，血清脱氢表雄酮能够与 AR 相互作用，减少 IL-4、IL-5 和 IL-6 的释放^[19]。其他靶点也有类似的功能。例如，当 AKR1B1 受到抑制时，NF- κ B 信号通路将被阻断，从而减少 TNF- α 和 IL-6 的分泌^[20]。而对于 PPARG，它的活化已经证明可以降低 TNF- α 的释放^[21]。因此，厚朴的活性成分通过对这些靶点的调节，减少 TNF- α 和 IL-6 释放以减轻

炎症。

在炎症反应中，花生四烯酸 (AA) 的氧化旁路起关键作用，并且该旁路主要产生 2 种炎症细胞因子，前列腺素 (PGs) 和白三烯 (LTs)。PGs 与其他炎症介质协同作用引起炎症反应的功能。AA 可以通过作用于相关的前列腺素受体 (PTGS) 产生多种不同的前列腺素^[22]。前列腺素 E₂ (PGE₂) 具有强烈的促炎作用，主要引起局部炎症性水肿^[23]。因此，作为 PGE₂ 形成的关键酶，PTGS2 与抗炎功能关系密切，是非甾体类抗炎药的重要靶点。LTs 则会引起炎症细胞在炎症部位积聚，并进一步扩大炎症反应。LTs 也可以通过 AA 的代谢过程产生。在 LTs 的酶中，LTA4H 是将白三烯 A₄ (LTA₄) 转化为白三烯 B₄ (LTB₄) 的关键酶，LTB₄ 是强烈的促炎因子^[24]。因此，通过抑制 LTA4H 的表达，可以实现良好的抗炎作用。因此，通过抑制 AA 代谢以减少 PGE₂ 和 LTB₄ 的释放，厚朴的活性成分有效地抵抗炎症。

在这些厚朴活性化合物中，其中一些确实具有显著的抗炎作用，例如，高连接度的 M18，细胞实验证实，高浓度的 M18 抑制 LTA4H 和 PTGS2 的酶活性，抑制 AA 代谢途径，从而减少炎症细胞因子白三烯 A₄ 和 PGE₂ 的释放^[25]。值得注意的是，尽管 M33 尚未被报道具有有效的抗炎作用，但由于其具有很高的连接度，推测其可能也具有抗炎效果。总之，通过对上述靶点和活性成分的分析，厚朴主要通过抑制炎症细胞因子的释放和 AA 的代谢而发挥抗炎作用。

2.3.3 厚朴与糖尿病相关机制分析 厚朴活性成分主要与 7 个糖尿病相关靶点产生作用，胰岛素抵抗 (IR) 是指正常剂量的胰岛素产生低于正常生物效应的状态，在图 3 中，观察到 2 个靶点与 IR 相关，即 DPP4 和 PTPN1。DPP4 也是该网络高连接度的靶点，其主要作用是分解或降解像胰高血糖素样肽 1 这样负责降低人体血糖的蛋白质^[26]。至于 PTPN1，它是胰岛素信号传导途径中的重要抑制蛋白，它可以降低胰岛素受体酪氨酸酶的活性，从而导致 IR，因此对 PTPN1 的抑制将有效缓解 IR^[27]。因此，DPP4 或 PTPN1 的抑制都可以有效地缓解 IR。分析还发现 3 个炎症靶点，即 AKR1B1、MAPK14 和 PIM1 也与糖尿病相关，事实上，炎症也可以间接诱导 IR^[28]。AKR1B1 是 NF- κ B 信号通路的重要组成部分，当 AKR1B1 受到抑制时，NF- κ B 信号通路会受到抑制，IR 也得到缓解。而对于 MAPK14 和 PIM1，

参与调节 p38/MAPK 信号通路, 从而影响炎症细胞因子的释放以减轻 IR^[29]。因此, 厚朴的活性成分通过作用于直接引起 IR 的 2 个靶点 DPP4 和 PTPN1, 以及间接引起 IR 的 3 个靶点 AKR1B1、MAPK14 和 PIM1, 发挥对 IR 的药理作用。糖尿病的另一个机制是葡萄糖代谢失衡, 从图 2 中发现 2 种参与葡萄糖代谢的蛋白质 GSK3B 和 SLC6A4。GSK3B 的激活加速了胰岛素的释放和肝脏对葡萄糖利用。当 GSK3B 被抑制时, 胰岛素的信号的传导、葡萄糖的代谢以及糖原的合成都会受到影响^[30]。至于 SLC6A4, 它的存在促进了胰岛素的释放^[31]。因此, 厚朴的活性成分通过作用于 GSK3B 和 SLC6A4 促进葡萄糖代谢。虽然厚朴活性成分对糖尿病的影响尚未见文献报道, 但本研究发现厚朴活性成分与糖尿病相关的靶点相互作用, 可以预测厚朴可能具有治疗糖尿病的作用, 值得开展实验研究。

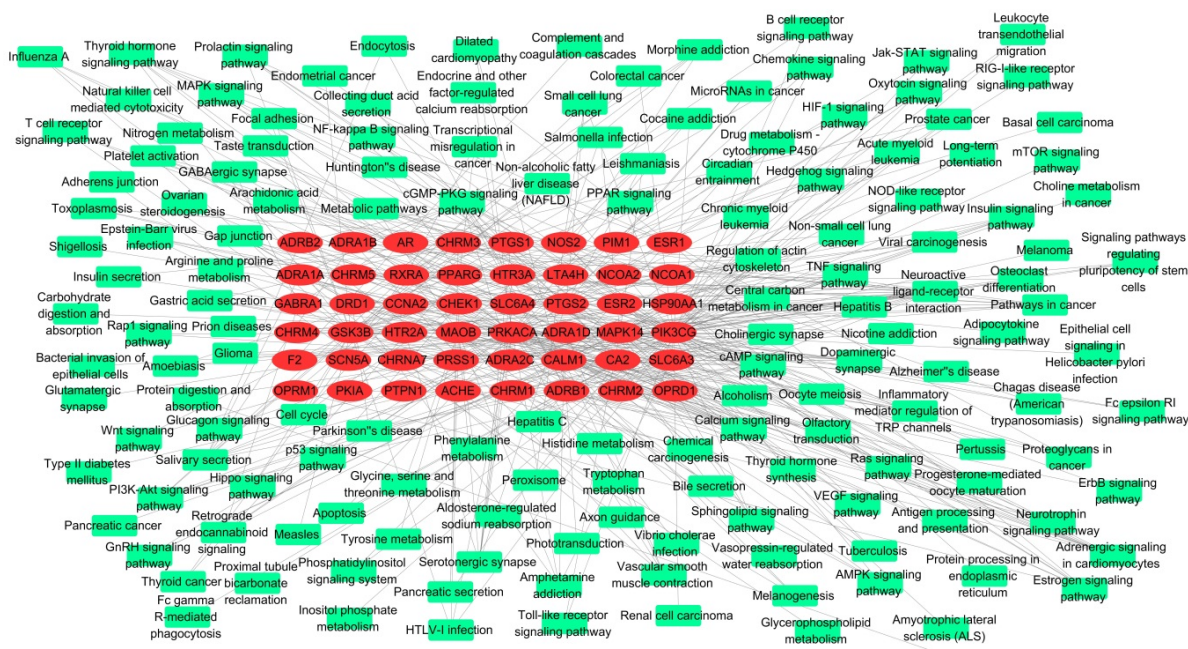
2.3.4 厚朴与血栓相关机制分析 由图 3 可知, 厚朴的一些靶点与血栓也有一定的关系。当某些凝血因子的异常激活和自我调节障碍发生时, 便会引起高凝血症, 最终导致血栓的形成^[32]。图 3 发现, 凝血因子 II (F2) 被活性成分靶向, 因此, 厚朴通过作用于这些凝血因子来恢复人体凝血-抗凝系统的平衡, 进而抑制血栓的形成。血栓形成的另一个机制是血小板活化, 从图 3 可知, 2 个靶点与血小板

的活化相关, 其中由 PTGS2 激活产生的 PGE₂ 可以抑制血小板的活化^[33]; AA 与其受体 LAT4H 的结合可以有效降低血栓素水平, 并抑制血小板的活化^[34]。因此, 厚朴还可以通过作用于 PTGS2 和 LAT4H 来抑制血小板的活化来防止血栓的形成。由图 3 可知, 许多厚朴的活性成分与这些血栓相关的靶点相互作用, 其中一些活性成分的抗血栓作用已经被证实, 例如 M18 通过抑制 LAT4H 来降低血栓素的水平, 进而发挥抗血小板活化的作用。因此, 厚朴的活性成分可以通过作用于相应的靶点产生抗血栓的效果, 进而可以治疗由血栓引起的肠梗阻。

综上所述, 厚朴具有调节肠动力, 并对炎症、糖尿病和血栓也具有一定的药理活性, 并通过活性成分靶点互作网络, 体现出厚朴典型的多成分、多靶点的中药典型特点。

2.4 通路网络分析

为了更好地了解厚朴治疗疾病的内在机制, 将靶点映射到通路上, 共发现 152 条相关通路。为进一步验证这些蛋白质的相互关系, 依据蛋白质和通路的关系建立了“靶点-通路”网络 (图 4)。该网络由 200 个节点和 440 条边组成, 并且所有的蛋白质均参与超过 1 个以上的信号通路相关联, 由此形成了一个高度相互联系的网络。在网络中连接度排名前 10 的靶点分别为 PIK3CG (连接度=70)、



PPKACA（连接度=54）、GSK3B（连接度=30）、CALM1（连接度=30）、PTGS2（连接度=14）、NOS2（连接度=14）、MAOB（连接度=13）、RXRA（连接度=12）、DRD1（连接度=10）和 ADRB1（连接度=9）。说明这些靶点与众多的通路相关，厚朴可能正是通过这些靶点作用到相关的通路中发挥其药理作用的。在所有的 152 条通路中，包含与肠动力相关的钙离子信号通路和雌激素信号通路等；与炎症相关 AA 代谢信号通路和 NF-κB 信号通路等；与糖尿病相关的 2 型糖尿病信号通路和胰岛素分泌信号通路等；和血栓相关的血小板活化信号通路和 JAK-STAT 信号通路等，还有包括与直肠癌、小细

胞肺癌、前列腺癌和子宫内膜癌等 14 条癌症相关通路，说明厚朴对癌症也具有一定的药理活性。除此之外，也发现多个靶点蛋白落在相同的通路中，如 PRKACA 和 CHRM3 均参与了 insulin secretion 信号通路，PIK3CG 和 MAPK14 均作用于 Toll-like receptor 信号通路等。这些进一步证明，处在相同或者相关信号通路的靶点在药物作用下可能产生协同效应，提高药物治疗效果。该结果同时也暗示厚朴具有中药“多通路”的典型特点，能够通过通路在系统水平上治疗相关疾病。

将“靶点-通路网络”中连接度高（排名前 15）的通路及其相关靶点作为重要信息列出，见表 2。

表 2 靶点通路信息 (度值排名前 15)
Table 2 Pathway information of *Magnoliae Officinalis Cortex* (degree top 15)

编号	通路	基因
1	neuroactive ligand-receptor interaction	ADRB1、ADRA2C、CHRM2、CHRNA7、ADRA1B、OPRM1、OPRD1、DRD1、ADRA1D、GABRA1、CHRM5、HTR2A、CHRM4、F2、PRSS1、CHRM3、ADRA1A、ADRB2、CHRM1
2	calcium signaling pathway	ADRB1、CHRM2、CHRNA7、CALM1、ADRA1B、DRD1、ADRA1D、CHRM5、HTR2A、CHRM3、ADRA1A、PRKACA、NOS2、ADRB2、CHRM1
3	adrenergic signaling in cardiomyocytes	PIK3CG、ADRB1、CALM1、ADRA1B、ADRA1D、ADRA1A、PRKACA、MAPK14、ADRB2、SCN5A
4	pathways in cancer	PIK3CG、RXRA、PPARG、PRKACA、NOS2、GSK3B、HSP90AA1、PTGS2、AR
5	cholinergic synapse	PIK3CG、CHRM2、CHRNA7、ACHE、CHRM5、CHRM4、CHRM3、PRKACA、CHRM1
6	cGMP-PKG signaling pathway	PIK3CG、ADRB1、ADRA2C、CALM1、ADRA1B、OPRD1、ADRA1D、ADRA1A、ADRB2
7	salivary secretion	ADRB1、CALM1、ADRA1B、ADRA1D、CHRM3、ADRA1A、PRKACA、ADRB2
8	cAMP signaling pathway	PIK3CG、ADRB1、CHRM2、CALM1、DRD1、PRKACA、ADRB2、CHRM1
9	thyroid hormone signaling pathway	PIK3CG、NCOA1、RXRA、PRKACA、NCOA2、GSK3B、ESR1
10	serotonergic synapse	HTR3A、MAOB、HTR2A、SLC6A4、PRKACA、PTGS1、PTGS2
11	regulation of actin cytoskeleton	PIK3CG、CHRM2、CHRM5、CHRM4、F2、CHRM3、CHRM1
12	estrogen signaling pathway	PIK3CG、CALM1、OPRM1、PRKACA、HSP90AA1、ESR2
13	dopaminergic synapse	CALM1、DRD1、MAOB、SLC6A3、PRKACA、MAPK14、GSK3B
14	PI3K-Akt signaling pathway	PIK3CG、CHRM2、RXRA、GSK3B、CHRM1、HSP90AA1
15	alcoholism	PKIA、CALM1、DRD1、MAOB、SLC6A3、PRKACA

3 讨论

建立完整的厚朴成分数据库,包括 144 种成分,主要包括皂苷类化合物、生物碱和挥发油等。在研究了该数据库的药动力学特性并使用 ADME 的筛选

方法后,最终获得了 7 种活性成分。通过靶点识别,共得到 54 个靶点。通过“活性成分-靶点-疾病”互作网络分析,发现这些靶点主要与肠动力、炎症、糖尿病和血栓疾病相关,说明厚朴通过这些靶点发

挥其药理作用,这也体现出厚朴“多成分-多靶点”的典型中药特点。通过“靶点-通路”网络分析,共 152 条通路涉及到厚朴的药理机制中,这些通路不仅涉及肠动力、炎症、糖尿病和血栓疾病,还参与到癌症的相关通路中,说明厚朴还具备一定的抗癌活性,说明厚朴“多通路-多功效”的特点。

总之,本研究用系统药理学的方法,清楚地展示了厚朴的药理作用机制,同时,为今后探究厚朴治疗疾病机制提供了一个新的、行之有效的方法策略,对今后研究中药的药理性质以及治病机制具有重要意义。

参考文献

- [1] Zhang J X, Yan L, Chen X T, *et al.* Systems pharmacology dissection of multi-scale mechanisms of action for herbal medicines in stroke treatment and prevention [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e102506.
- [2] Wang X, Wang Y, Zheng L, *et al.* Molecular dynamics simulation in RNA interference [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(17): 1968-1975.
- [3] Zhou W, Huang C, Li Y, *et al.* A systematic identification of multiple toxin-target interactions based on chemical, genomic and toxicological data [J]. *Toxicology*, 2013, 304: 173-184.
- [4] Huang C, Zheng C, Li Y, *et al.* Systems pharmacology in drug discovery and therapeutic insight for herbal medicines [J]. *Brief Bioinform*, 2014, 15(5): 710-733.
- [5] Wang X, Xu X, Tao W, *et al.* A systems biology approach to uncover pharmacological synergy in herbal medicines with applications to cardiovascular disease [J]. *Evidence-Based Compl Altern Med*, 2012, 201: 519031.
- [6] Yao Y, Zhang X, Wang Z, *et al.* Deciphering the combination principles of traditional Chinese medicine from a systems pharmacology perspective [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(2): 619-638.
- [7] Li B, Xu X, Wang X, *et al.* A systems biology approach to understanding the mechanisms of action of Chinese herbs for treatment of cardiovascular disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(10): 13501-13520.
- [8] Smoot M E, Ono K, Ruscheinski J, *et al.* Cytoscape 2. 8: New features for data integration and network visualization [J]. *Bioinformatics*, 2011, 27: 431-432.
- [9] 吴丹, 郑学宝. 番泻叶的研究概况 [J]. 亚太传统医药, 2008, 4(11): 151-153.
- [10] Dai Y, Chen X, Cui Y, *et al.* The relationship between vascular activities of prostaglandins and cardiovascular diseases [J]. *J Pharm Res*, 2017, 36(1): 40-44.
- [11] Juergens U R, Dethlefsen U, Steinkamp G, *et al.* Anti-inflammatory activity of 1, 8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial [J]. *Respir Med*, 2003, 97(3): 250-256.
- [12] Santos F A, Rao V S N. Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1, 8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils [J]. *Phytother Res Ptr*, 2015, 14(4): 240-244.
- [13] Shah S, Nathan L, Singh R, *et al.* E2 and not P4 increases NO release from NANC nerves of the gastrointestinal tract: implications in pregnancy [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, 280(5): R1546.
- [14] Liu C M, Zhong S X, Yang L N, *et al.* Simultaneous determination of magnolol and honokiol by uv spectrophotometry after cloud point extraction [J]. *J Zhejiang Normal Univ: Natural Sciences*, 2014, 37(3): 307-311.
- [15] Jeong S I, Kim Y S, Lee M Y, *et al.* Regulation of contractile activity by magnolol in the rat isolated gastrointestinal tracts [J]. *Pharmacol Res*, 2009, 59(3): 183-188.
- [16] 关波. 大承气汤改善炎症相关性胃肠动力障碍机制研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2014.
- [17] 邵玉红, 张汗承. 正常人泪腺免疫细胞的研究 [J]. 眼科研究, 1999, 1(3): 188-190.
- [18] 张恩尉, 张弘韬, 刘峰舟, 等. 雌二醇通过与雌激素受体 β 结合抑制骨关节炎滑膜细胞的 NF- κ B 通路发挥抗炎作用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(12): 1605-1609.
- [19] 程广文. 免疫相关性泪腺炎患者血清性激素变化及其与血清 γ -IFN、IL-4 的相关性 [D]. 郑州: 郑州大学, 2015.
- [20] 邹阳, 陈鹏, 王键. 醛糖还原酶的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(9): 1002-1004.
- [21] 陈璐, 张洪. 黄连素治疗 2 型糖尿病机制研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(11): 268-270.
- [22] 马越, 孟繁洁, 靳英辉, 等. 中药灌肠联合胃管注入治疗肠梗阻疗效的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(10): 1254-1262.
- [23] 陈曦, 李凡. Glucosamine Chondroitin 与黄芩联合对佐剂性关节炎大鼠血清 PGE2 影响的实验研究 [J]. 中国实验诊断学, 2005, 9(1): 15-17.
- [24] 郑明明. 结核性脑膜炎病情与 LTA4H 基因多态性、LTB4、LXA4 的相关性研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [25] 梁统, 周克元, 李杰萍. 厚朴酚对大鼠中性白细胞花生四烯酸代谢酶的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(2): 151-154.

- [26] Sharma A, Paliwal G, Upadhyay N, *et al.* Retraction note: Therapeutic stimulation of glp-1 and gip protein with dpp-4 inhibitors for type-2 diabetes treatment [J]. *J Diabetes Metabolic Disorders*, 2015, 15(1): 34.
- [27] 赵娟, 尚文斌, 于希忠. 大黄及其有效成分抗糖尿病作用机制的研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(7): 1704-1706
- [28] Cai D, Yuan M, Frantz D F, *et al.* Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of ikk-beta and nf-kappab [J]. *Nat Med*, 2005, 11(2): 183-190.
- [29] Meng A H, Ling Y L, Zhang X P. Roles of p38 mapk and stat3 in inhibitory effect of cholecystokinin octapeptide on lps-induced cytokine production in rats [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2013, 8(11): e78576-e78576.
- [30] 刘率男, 申竹芳. 糖尿病治疗新靶点糖原合成酶激酶-3 抑制剂的研 究进展 [J]. *药 学 学 报*, 2007, 42(12): 1227-1231.
- [31] Noh H J, Hwang D, Lee E S, *et al.* Anti-inflammatory activity of a new cyclic peptide, citrusin xi, isolated from the fruits of citrus unshiu [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 163: 106-112.
- [32] Pawlak D, Pawlak K, Chabielska E, *et al.* A potent 5-hydroxytryptamine receptor (5-ht2a) antagonist, dv-7028, delays arterial thrombosis development in rats [J]. *Thromb Res*, 1998, 90(6): 259-270.
- [33] Vaiyapuri S, Roweth H, Ali M S, *et al.* Pharmacological actions of nobiletin in the modulation of platelet function [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(16): 4133-4145.
- [34] Fitzgerald G A. Mechanisms of platelet activation: Thromboxane a2 as an amplifying signal for other agonists [J]. *Am J Cardiol*, 1991, 68(7): 11B-15B.