

基于嗅觉受体的辛香类中药陈皮、丁香和小茴香药性表达的网络药理学研究

周炜炜, 王朋倩, 杨秀娟, 张 淼, 吴 茵, 隋 峰*, 霍海如*

中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

摘要: **目的** 采用网络药理学技术和方法, 筛选辛香类中药陈皮、丁香、小茴香和嗅觉受体相互作用的物质基础、靶点和通路, 揭示辛香类中药辛味药性表达的分子机制。 **方法** 通过 TCMSP 等数据库收集陈皮、丁香、小茴香 3 味辛香类中药的化学成分, 筛选出活性成分, 预测其相关靶点; 通过 UNIPROT 数据库收集所有与嗅觉受体 (olfactory receptor, OR) 相关的蛋白; 将筛选所得靶点和 OR 相关蛋白上传至 STRING 数据库进行蛋白相互作用分析; 采用 Cytoscape 软件绘制靶点 OR 蛋白互作网络图, 并进一步对关键靶点蛋白进行 GO 分析和 KEGG 通路富集分析。 **结果** 共获得陈皮有效成分 5 个、丁香有效成分 5 个、小茴香有效成分 2 个; 药物靶点蛋白共 224 个; 嗅觉受体相关基因 515 个。蛋白互作网络发现 GNB2、CHRM2、CHRM3、GNGT2、ADRA2A 等 25 个靶点是 3 味辛香类中药中挥发性成分激活 OR 后发挥药效的关键靶点。GO 和 KEGG 富集分析确定了 31 个生物过程, 78 个信号通路。 **结论** 嗅觉受体主要被辛香类中药的挥发性成分激活, 然后启动多个信号通路共同参与辛香类中药药性的表达, 产生“气味辛香”之效。

关键词: 陈皮; 丁香; 小茴香; 嗅觉受体; 辛香中药; 辛味药性; 网络药理学; 靶点通路

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)24-6286-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.24.018

Study on herb property expression of pungent-aromatic *Citri Reticulatae Pericarpium*, *Caryophylli Flos*, and *Foeniculi Fructus* based on network pharmacology of olfactory receptors

ZHOU Wei-wei, WANG Peng-qian, YANG Xiu-juan, ZHANG Miao, WU Yin, SUI Feng, HUO Hai-ru

Institute of Chinese Medicine, Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Objective In this study, network pharmacology techniques and methods were used to screen the material basis, targets and pathways of the interaction between the pungent-aromatic herbs (*Citri Reticulatae Pericarpium*, *Caryophylli Flos*, and *Foeniculi Fructus*) and olfactory receptor. To explain the molecular mechanism of the expression of pungent properties of the pungent-aromatic herb. **Methods** TCMSP database was used to collect the chemical components of *Citri Reticulatae Pericarpium*, *Caryophylli Flos*, and *Foeniculi Fructus*, in order to screen out the effective components and predict the related targets. All the proteins related to olfactory receptors were collected from UniProt database. The selected targets and ORs proteins were uploaded to the online STRING database for protein interaction analysis. The interaction network was drawn by using the software of Cytoscape software, and the key targets was further analyzed by GO functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis. **Results** Five active components of *Citri Reticulatae Pericarpium*, five of *Caryophylli Flos* and two of *Foeniculi Fructus*, 224 targets and 515 olfactory receptors were obtained. Protein interaction network showed 25 targets (such as GNB2, CHRM2, CHRM3, GNGT2, ADRA2A) were the key targets for ORs of three pungent-aromatic herbs. The enrichment analysis of GO and KEGG identified 31 biological processes and 78 signaling pathways. **Conclusion** Olfactory receptors are mainly activated by volatile oil components of the pungent-aromatic herb. And the classical cAMP signaling pathway may not be the only one after the olfactory receptor activated, which may be involved in the expression of pungent properties of the pungent-aromatic herb together with several other signaling pathways, so as to produce “pungent flavor”.

Key words: *Citri Reticulatae Pericarpium*; *Caryophylli Flos*; *Foeniculi Fructus*; olfactory receptors; pungent-aromatic herbs; pungent drug property; network pharmacology; target pathway

收稿日期: 2020-03-15

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81873024, 81773923, 81473372, 81373986); 国家自然科学基金青年项目 (81903819); 北京市自然科学基金项目 (7202143); 中国中医科学院传承项目 (KT18002ZX)

作者简介: 周炜炜, 博士研究生, 中药学专业, 从事中药药性和药理研究。Tel: (010)64087421 E-mail: weiweizhou2021@163.com

*通信作者 隋 峰, 研究员, 博士生导师, 从事中药药性和药理研究。Tel: (010)64087421 E-mail: fsui@icmm.ac.cn

霍海如, 研究员, 博士生导师, 从事中药药性和药理研究。Tel: (010)64087421 E-mail: hrhuo@icmm.ac.cn

嗅觉在人类生活的各个方面起着重要作用。人类靠嗅觉不仅可以探测到环境中的气体分子,而且能区分结构差异很小的分子^[1]。嗅觉障碍则会导致营养不良、体重减轻、食物中毒等^[2]。此外,许多疾病会伴随嗅觉障碍,如阿尔茨海默病和帕金森症^[3]。研究发现哺乳动物对不同气味的识别是气体分子作为配体与嗅觉神经元纤毛中表达的嗅觉受体(olfactory receptors, OR)特异性结合的结果^[4]。气味分子激活 OR 后,触发经典环磷酸腺苷(cAMP)依赖的信号级联,然后通过一系列传导通路将信号传递给大脑皮层。其中,OR 属于能编码含有 7 个跨膜结构域受体家族的 G 蛋白偶联受体^[5]。每个嗅觉神经元表达一个 OR 基因类型^[6]。

辛香类中药大多有浓烈的气味,其萜类和挥发油成分不仅含量丰富且在心脑血管、胃肠道系统等方面有较好的药理作用^[7-8]。由此推测挥发油成分可能是辛香类中药药性表达的物质基础,且辛香类中药可能通过与 OR 相互作用来发挥药效^[9]。但目前对 OR 的结构特征和生理功能仍缺乏充分的认识^[10]。网络药理学是基于药物之间结构、功效等方面的相似性,通过对药物-靶点、靶点-靶点网络进行分析,从整体水平上预测药物与机体相互作用的学科^[11]。目前,网络药理学已被广泛应用于中医药领域,如中药的现代药理作用机制研究和药性表达研究等^[12]。因此,本研究采用网络药理学方法,对临床上常用、药效确切的 3 味辛温且具有芳香气味的中药陈皮、丁香、小茴香进行成分分析,建立辛香类中药与 OR 的相互作用网络,阐释辛香类中药成分与机体相互作用关系,以期发现辛香类中药的药效物质基础,为中药辛味的辨别提供分子水平的参考依据,从而更好地阐释中药辛味药性表达的分子机制。

1 材料与方法

1.1 软件与数据库

数据库主要包括:中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)、Uniport (<http://www.uniprot.org>)、STRING 11.0 (<https://string-db.org>)、David (<https://david.ncifcrf.gov>)。软件主要包括:Cytoscape 3.5.1 及其插件 Network Analyzer 和 CytoHubba。

1.2 3 味辛香类中药活性成分的筛选

通过 TCMSP 数据库收集陈皮、丁香、小茴香 3 味辛香类中药的化学成分。利用口服利用度(oral

bioavailability, OB)、类药性(drug likeness, DL)及药物半衰期(half life, HL)3 个参数筛选出每味药的活性成分,筛选阈值设定为:OB $\geq$ 30%,DL $>$ 0.18,HL $\geq$ 4。

1.3 3 味辛香类中药活性成分-靶点网络的构建

通过 TCMSP 等数据库收集陈皮、丁香、小茴香活性成分的潜在作用靶点。采用 Uniport 数据库对潜在作用靶点进行标准化处理,然后运用 Cytoscape 3.5.1 软件构建 3 味辛香类中药活性成分-靶点网络图。

1.4 3 味辛香类中药潜在作用靶点-OR 相关蛋白互作网络图

通过 Uniport 数据库收集所有 OR 相关蛋白,再分别将所获得的 3 味辛香类中药潜在作用靶点基因和 OR 相关蛋白上传至在线 STRING 11.0 数据库,置信度蛋白质参数评分值 $>$ 0.9,然后运用 Cytoscape 3.5.1 软件构建 3 味辛香类中药的靶点-蛋白相互作用网络图。使用插件 Network Analyzer 对网络进行拓扑分析,使用插件 CytoHubba 筛选出度值(degree) $\geq$ 2 倍的平均节点度的基因作为关键靶点。

1.5 基因本体学(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析

将关键靶点输入 David 在线数据库,物种选择人种,分别进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析,探讨 3 味辛香类中药陈皮、丁香、小茴香的共同作用靶点及相关信号通路。

2 结果

2.1 3 味辛香类中药活性成分的筛选

获得陈皮主要化学成分 213 个、丁香 117 个、小茴香 45 个。根据 OB $\geq$ 30%,DL $>$ 0.18,HL $\geq$ 4 阈值筛选后获得陈皮活性成分 5 个、丁香 5 个、小茴香 2 个。其中,除丁香中的山柰酚、槲皮素及异长春花苷内酰胺 3 个成分外,谷甾醇、柚皮素、5,7-二羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮、二氢川陈皮素、川陈皮素、 β -谷甾醇、豆甾醇 7 个成分均属于挥发性成分(表 1)。

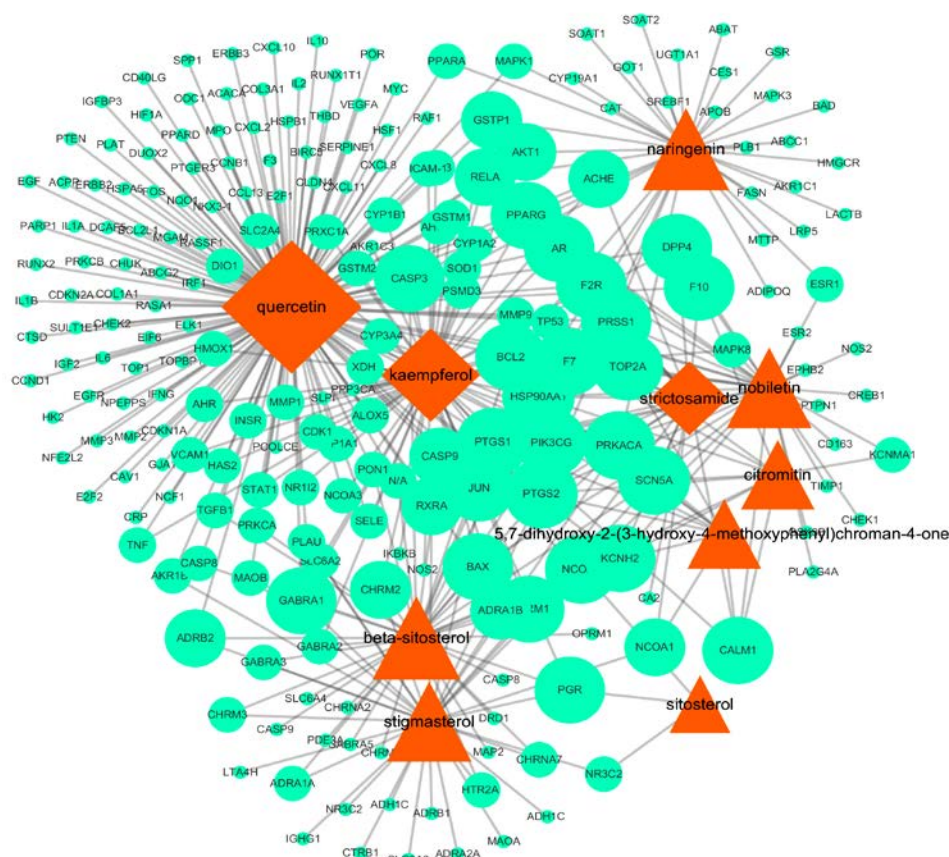
2.2 3 味辛香类中药活性成分-靶点网络的构建

如图 1 所示,陈皮、丁香、小茴香活性成分的潜在作用靶点经筛选去重后得到 224 个。非挥发性成分共调控 230 个靶点,占比 58%(230/397);挥发性成分共调控 167 个靶点,占比 42%(167/397)。挥发油中调控靶点最多的成分是 β -谷甾醇,共调控

表 1 3 味辛香类中药的活性成分

Table 1 Main active ingredients of three pungent-aromatic herbs

编号	化学成分	OB%	DL	HL	药材
MOL000359	谷甾醇 (sitosterol)	36.91	0.75	5.37	陈皮
MOL004328	柚皮素 (naringenin)	59.29	0.21	16.98	陈皮
MOL005100	5,7-二羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮 [5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one]	47.74	0.27	16.51	陈皮
MOL005815	二氢川陈皮素 (citromitin)	86.90	0.51	15.62	陈皮
MOL005828	川陈皮素 (nobiletin)	61.67	0.52	16.20	陈皮
MOL013219	异长春花苷内酰胺 (strictosamide)	76.30	0.76	8.84	丁香
MOL000098	槲皮素 (quercetin)	46.43	0.28	14.40	丁香
MOL000422	山柰酚 (kaempferol)	41.88	0.24	14.74	丁香
MOL000358	β -谷甾醇 (β -sitosterol)	36.91	0.75	5.36	丁香、小茴香
MOL000449	豆甾醇 (stigmasterol)	43.83	0.76	5.57	丁香、小茴香



三角形代表挥发性成分, 菱形代表非挥发性成分, 圆形代表靶点, 灰色线条代表相互作用关系; 度值越大, 节点越大

the triangle represents the volatile component, the diamond represents the non-volatile component, the circle represents the target, and the gray line represents the interaction relationship; the greater the degree value, the larger the node

图 1 3 味辛香类中药活性成分-靶点网络

Fig. 1 Active ingredient-target network of three pungent-aromatic herbs

40 个靶点,然后依次是柚皮素(37)、川陈皮素(34)、豆甾醇(33)、5,7-二羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮(10)、二氢川陈皮素(10)、豆甾醇(3)。可见,挥发油类成分是辛香类中药发挥药理作用的主要活性成分之一。

2.3 3 味辛香类中药潜在作用靶点-OR 相关蛋白相互作用网络

通过 Uniport 数据库收集得到 OR 相关蛋白共 515 个,再将所获得的 3 味辛香类中药的所有潜在作用靶点基因和 OR 相关蛋白上传至在线 STRING 11.0 数据库,置信度蛋白质参数评分值 > 0.9,然后运用 Cytoscape 3.5.1 软件构建 3 味辛香类中药的靶点-OR 蛋白相互作用网络(图 2)。如图 3 所示,筛去重复值后得到与 OR 相关蛋白存在相互作用的中药靶点共 85 个(陈皮 25 个、丁香 63 个、小茴香 19 个)。其中,陈皮和丁香共同作用靶点有 5 个,分别为 MAPK8、F2R、TP53、AR、PPARG;丁香和小茴香共同作用靶点有 7 个,分别为 HTR2A、CHRM4、CHRM3、PRKCA、ADRA2A、ADRB2、CHRM2;3 味中药共同作用靶点有 5 个,分别为 CASP3、PIK3CG、PRKACA、JUN、SCN5A。其中 CASP3 通过参与半胱氨酸蛋白酶的激活级联反应执行细胞凋亡过程^[13]。PIK3CG 是磷酸肌醇激酶-蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3'-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt)信号通路的重要分子,受细胞外信号激活后, Akt 可通过调节下游分子来影响细胞的生长及转化^[14]。PRKACA 属于环核苷酸依赖性蛋白激酶,是 cAMP 信号转导的主要效应器^[15]。JUN 是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的一个核靶点, MAPK 是从细胞表面到细胞核的信号转导介质^[16]。SCN5A 可通过调控钠离子通道蛋白的表达调节电压依赖性钠离子渗透性^[17]。这说明陈皮、丁香、小茴香均可通过作用于这 5 个靶点所在的 cAMP、MAPK 等信号通路来影响细胞的生长、转化及凋亡过程。拓扑分析结果(表 2)表明每个基因的平均节点度为 4.34,因此选取度值(degree) ≥ 9 的 25 个基因作为关键靶点(表 3)。

2.4 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析

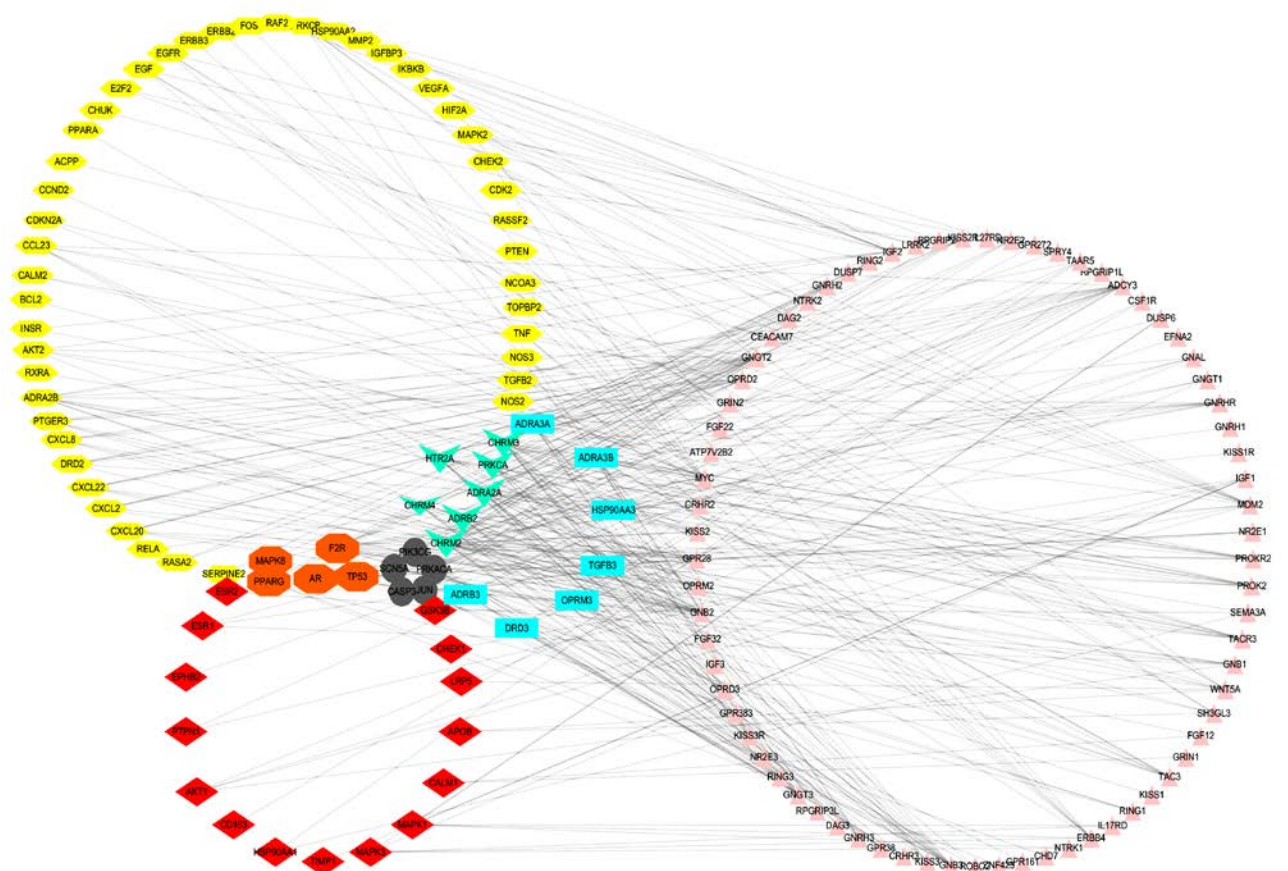
合并 25 个关键靶点和 17 个共同作用靶点并保留唯一值,然后利用 David 在线数据库对其 34 个靶点进行 GO 功能富集分析,发现相关靶点主要的分子功能有 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体活性、 α_2 -肾

上腺素能受体活性、转录调控区 DNA 结合等 7 个。KEGG 通路分析发现陈皮、丁香、小茴香作用于嗅觉受体后主要参与的生物过程包括平滑肌收缩的调节、凋亡过程的负调控、腺苷酸环化酶抑制 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路等 31 个过程;主要涉及癌症、胆碱能突触、钙、cAMP 等 78 个信号通路。综合比较分析发现陈皮、丁香、小茴香作用于嗅觉受体后均可通过激活细胞膜内或突触内 G 蛋白偶联乙酰胆碱等多个受体活性来参与经典 cAMP 及其他多个信号通路(图 4)。

3 讨论

陈皮是芸香科植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 及其栽培变种的干燥成熟果皮,其味辛、苦,性温,归肺、脾经,是临床上常用的调理中枢气机和治疗咳嗽痰多的中药^[18]。丁香属于桃金娘科植物丁香 *Eugenia caryophyllata* Thunb. 的干燥花蕾,其味辛,性温,归胃经、脾经、肾经^[19]。小茴香属于伞形科植物茴香 *Foeniculum vulgare* Mill. 的干燥成熟果实,其味辛,性温,归肝经、脾经、胃经、肾经^[20]。三者皆属于药食两用植物,且味辛,气味芳香浓烈,挥发油成分含量丰富。据此推论,挥发油成分可能是辛香类中药辛味药性表达的物质基础,其进入鼻腔后能激活纤毛中特定的 OR,触发一系列信号通路,从而产生“气味辛香”的药效。

本研究通过网络药理学方法,经过 OB、DL、HL 筛选后,得到陈皮的有效化学成分为谷甾醇、柚皮素、5,7-二羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮、二氢川陈皮素、川陈皮素,皆属于挥发油成分。现代药理学研究表明,柚皮素、5,7-二羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮、二氢川陈皮素、川陈皮素等黄酮类化合物具有抗氧化、抗炎、抗衰老的作用^[21];二氢川陈皮素、川陈皮素还能诱导癌细胞凋亡、抑制肿瘤细胞的增殖^[22];陈皮的主要成分谷甾醇可抑制多种肿瘤细胞的增殖,诱导其凋亡,还具有调血脂、抗炎、退热、调节免疫的作用^[18]。网络计算得到的丁香活性成分为山柰酚、槲皮素、 β -谷甾醇、豆甾醇、异长春花苷内酰胺;小茴香的活性成分是 β -谷甾醇和豆甾醇类。其中除山柰酚、槲皮素、异长春花苷内酰胺外皆是挥发性成分。现代药理学研究表明山柰酚和槲皮素具有抗炎、抗氧化、抑制血小板活化、舒张血管等药理作用^[23]。豆甾醇可以有效预防卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌等癌症,降低血清胆固醇的含量,还具有强



菱形代表陈皮作用靶点，六边形代表丁香作用靶点，长方形代表小茴香作用靶点，八边形代表陈皮和丁香共同作用靶点，V 形代表丁香和小茴香共同作用靶点，圆形代表 3 味中药共同作用靶点，三角形代表 ORs 相关蛋白，灰色线条代表相互作用关系

The diamond represents the target of *Citri Reticulatae Pericarpium*, the hexagon represents the target of *Caryophylli Flos*, rectangle represents the target of *Foeniculi Fructus*, octagon represents the joint target of *Citri Reticulatae Pericarpium* and *Caryophylli Flos*, the V-shape represents the joint target of *Caryophylli Flos* and *Foeniculi Fructus*, the circle represents the joint target of three Chinese materia medica, triangle represents the OR related protein, gray line represents the interaction relation

图 2 3 味辛香类中药的靶点-OR 蛋白相互作用网络

Fig. 2 Target-OR interaction network of three pungent-aromatic herbs

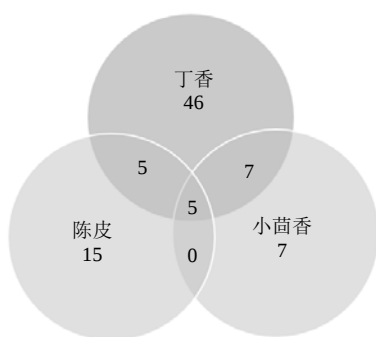


图 3 3 味辛香类中药潜在作用靶点的韦恩图

Fig. 3 VENN diagram of potential targets of three pungent-aromatic herbs

大的抗氧化、降血糖及甲状腺抑制特性^[24]。靶点-OR 蛋白互作网络结果表明 GNB2、CHRM2、CHRM3、GNGT2、ADRA2A 等 25 个靶点是 3 味辛香类中药中挥发性成分激活 OR 后发挥药效的关键靶点。GNB2 是多种跨膜信号系统中的调节剂或转运蛋白^[25]。CHRM2 和 CHRM3 属于毒蕈碱乙酰胆碱受体，能介导多种细胞反应，包括腺苷酸环化酶的抑制、磷脂酰肌醇的分解和钾通道的调节等^[26]。GNGT2 属于鸟嘌呤核苷酸结合蛋白，是多种跨膜信号系统中的调节剂或转运蛋白^[27]。ADRA2 作为 α_2 -肾上腺素能受体通过 G 蛋白的作用介导儿茶酚胺对腺苷酸环化酶的抑制^[28]。GO 和 KEGG 富集分

表 2 3 味辛香类中药的靶点-ORs 蛋白相互作用网络拓扑参数

Table 2 Topological parameters of target-OR interaction network of three pungent-aromatic herbs

项目	拓扑参数	项目	拓扑参数
聚类系数	0.004	节点数目	158
连通分量	5	网络密度	0.028
网络直径	12	网络异质性	0.992
网络半径	1	孤立节点	0
网络中心度	0.114	自循环数	0
最短路径	20 654 (83%*)	多边节点对	4
特征路径长度	4.352	平均相邻节点数	4.354

*两类节点间最短路径占所有路径的比值

*The ratio of the shortest path to all paths between two types of nodes

表 3 3 味辛香类中药靶点-OR 蛋白相互作用网络的关键靶点

Table 3 Key targets of target-OR interaction network of three pungent-aromatic herbs

序号	靶点	度值	序号	靶点	度值
1	GNB2	22	14	ADRA2B	10
2	CHRM2	20	15	ADRB2	10
3	CHRM3	19	16	ADRA3B	10
4	GNGT2	19	17	ADRA3A	10
5	ADRA2A	18	18	ERBB4	9
6	F2R	15	19	WNT5A	9
7	ADCY3	15	20	TACR3	9
8	HTR2A	15	21	PROK2	9
9	MYC	15	22	PRKCA	9
10	MDM2	13	23	OPRD2	9
11	GNGT3	13	24	GPR28	9
12	GNB3	13	25	CHRM4	9
13	IGF2	11			

析结果表明,嗅觉受体激活的生物过程是由多种信号分子、多个信号通路相互作用共同完成的。癌症相关的信号通路排名最靠前,进一步证明了辛香类中药的部分挥发油成分如川陈皮素等具有显著抑制肿瘤细胞增殖的作用。此外,有研究^[29]证明一种由鸟嘌呤核苷酸结合蛋白[guanine nucleotide-binding protein G (o) subunit alpha, Gnao] 活化介导的特殊交替信号通路存在于小鼠神经元中,嗅觉受体 Olfr73 (olfactory receptor 73) 的弱激动剂甲基乙二醇和覆盆子酮能启动非经典 cAMP 通路,使 Cl⁻ 外排,从而导致细胞去极化。这一新发现的通路与经

典 cAMP 通路共存于同一种神经元中,以配体选择的方式由相同的嗅觉受体激发。因此,推测辛香类中药的活性成分—挥发油类成分,能够激活嗅觉受体以配体选择的方式激发 cAMP 及其他信号通路,从而产生功效。其对通路的选择有可能取决于与信号成分表达相关的体细胞表型、嗅觉受体的种类及异三聚体 G 蛋白的类型等^[30-33]。

本研究采用网络药理学的方法与技术对 3 味辛香类中药陈皮、丁香、小茴香与 OR 互相作用进行探讨,通过预测关键靶点和通路,发现了辛香类中药的药效物质基础,探索了辛香类中药辛味

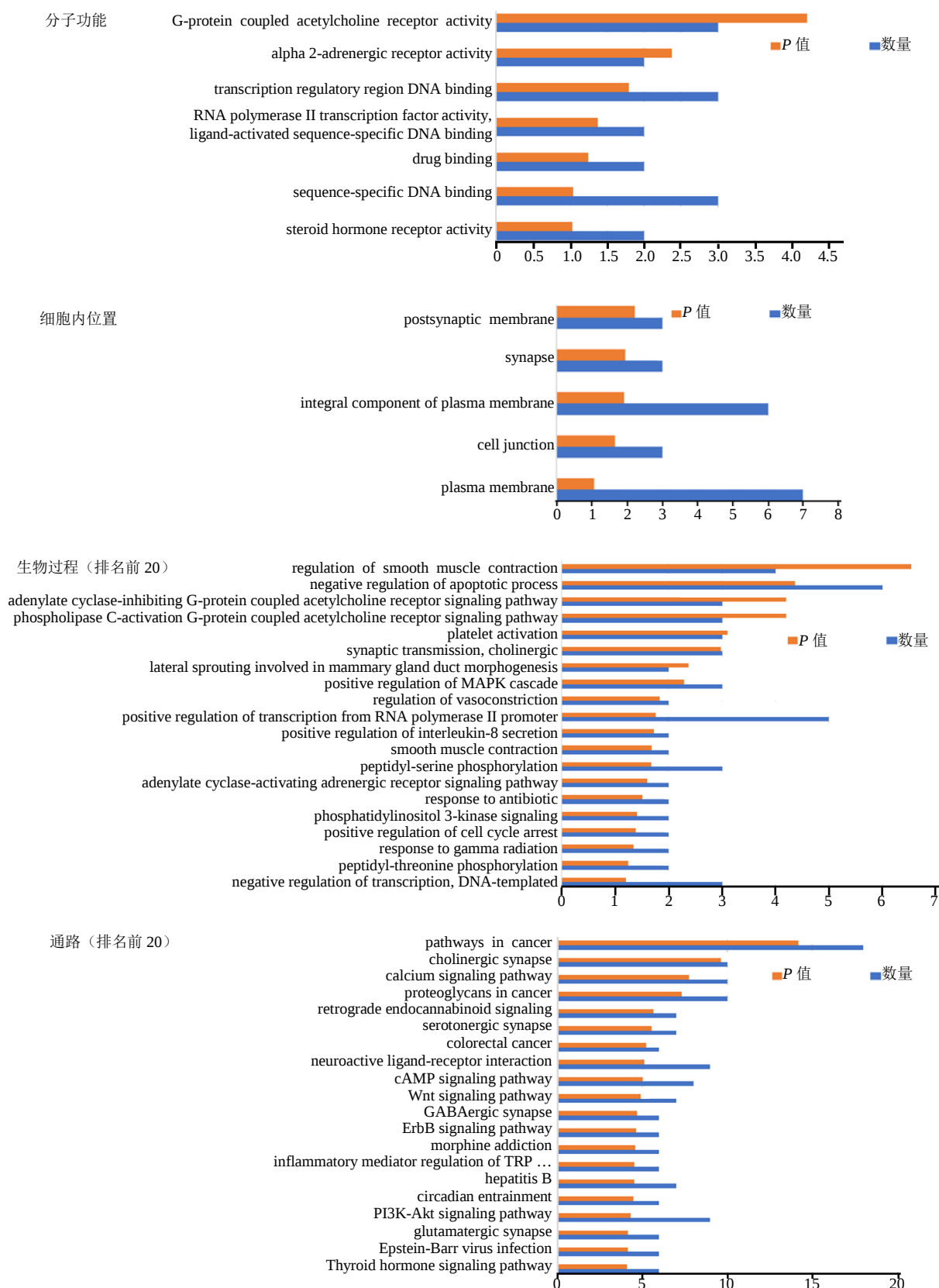


图 4 3 味辛香类中药关键靶点的 GO 分析和 KEGG 分析

Fig. 4 GO and KEGG analysis of key targets of three pungent-aromatic herbs

药性表达机制, 以期为中药辛味的辨别提供分子水平的参考依据, 为研究其他中药的药性表达提供新的研究思路。

参考文献

- [1] Bushdid C, Magnusson M O, Vosshall L B, et al. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli [J]. *Science*, 2014, 343(6177): 1370-1372.
- [2] Laska M, Hübener F. Olfactory discrimination ability for homologous series of aliphatic ketones and acetic esters [J]. *Behav Brain Res*, 2001, 119(2): 193-201.
- [3] Tarakad A, Jankovic J. Anosmia and ageusia in Parkinson's disease [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 133: 541-556.
- [4] Mainland J D, Li Y R, Zhou T, et al. Human olfactory receptor responses to odorants [J]. *Sci Data*, 2015, 2: 150002.
- [5] Maßberg D, Hatt H. Human olfactory receptors: Novel cellular functions outside of the nose [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(3): 1739-1763.
- [6] Bettina M, Lucia M A C, Maira H N. Monogenic and monoallelic expression of odorant receptors [J]. *Mol Pharmacol*, 2016, 90(5): 633-639.
- [7] 宋文娟, 顾伟. 芳香中药的药理学研究概况与展望 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2609-2611.
- [8] 罗晶, 田鑫, 刘波, 等. 芳香中药精油成分在心血管疾病中的应用 [J]. 中草药, 2020, 51(1): 245-255.
- [9] 徐阳, 龙伟, 刘培勋. 辛味中药与嗅觉受体相互作用的分子模拟 [J]. 高等学校化学学报, 2010, 31(11): 2275-2282.
- [10] Flegel C, Manteniotis S, Osthold S, et al. Expression profile of ectopic olfactory receptors determined by deep sequencing [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55368.
- [11] 黄秀芳, 庾国桢, 童晶晶. 基于网络药理学分析陈皮的药理作用机制 [J]. 中成药, 2019, 41(12): 3038-3045.
- [12] 戴逸飞, 霍海如, 王朋倩, 等. 基于系统药理模式挖掘中药寒热药性的关键靶标和疾病网络 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2): 521-526.
- [13] Soung Y H, Lee J W, Kim S Y, et al. Somatic mutations of CASP₃ gene in human cancers [J]. *Hum Genet*, 2004, 115(2): 112-115.
- [14] 叶林, 陆凯, 张冬颖, 等. 胰岛素激活 PI3K-AKT 通路而促进 H9c2 心肌细胞葡萄糖摄取 [J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(6): 538-542.
- [15] McConnachie G, Langeberg L K, Scott J D. AKAP signaling complexes: Getting to the heart of the matter [J]. *Trends Mol Med*, 2006, 12(7): 317-323.
- [16] Whitmarsh A J, Davis R J. Transcription factor AP-1 regulation by mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways [J]. *Int J Mol Med*, 1996, 74(10): 589-607.
- [17] 何健, 吴萍, 董宇, 等. 附子不良反应分析及应用网络药理学对其产生心脏毒性的机制预测 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(5): 1010-1018.
- [18] 李皓翔, 梅全喜, 赵志敏, 等. 陈皮广陈皮及新会陈皮的化学成分药理作用和综合利用研究概况 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1460-1463.
- [19] 美丽, 朱懿敏, 罗晶, 等. 丁香化学成分、药效及临床应用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 222-227.
- [20] 王婷, 苗明三, 苗艳艳. 小茴香的化学、药理及临床应用 [J]. 中医学报, 2015, 30(6): 856-858.
- [21] 熊娅, 方仪德, 韩亚鹏, 等. 橘红素药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2018, 40(9): 2030-2033.
- [22] 李跃文, 朱斌, 刘志强, 等. 川陈皮素潜在药效靶标预测及多维药理作用分析 [J]. 井冈山大学学报: 自然科学版, 2018, 39(5): 73-80.
- [23] 汤喜兰, 刘建勋, 李澎, 等. 山柰酚和槲皮素对乳鼠心肌缺氧复氧及过氧化损伤的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(1): 56-59.
- [24] 周志远, 卢群, 刘洋, 等. 豆甾醇的研究及开发进展 [J]. 中国当代医药, 2015, 22(24): 15-17.
- [25] Tan Y H, Wang Q, Zhao B S, et al. GNB2 is a mediator of lidocaine-induced apoptosis in rat pheochromocytoma PC12 cells [J]. *Neurotoxicology*, 2016(54): 53-64.
- [26] Kruse A C, Ring A M, Manglik A, et al. Activation and allosteric modulation of a muscarinic acetylcholine receptor [J]. *Nature*, 2013, 504(7478): 101-106.
- [27] 刘云峰, 王林, 杨碧珊, 等. EVI1 高表达 AML 的潜在治疗新靶点 GNGT2 [J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(10): 4763-4768.
- [28] Li C M, Fan Y, Lan T H, et al. Rab26 modulates the cell surface transport of α 2-adrenergic receptors from the Golgi [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(51): 42784-42794.
- [29] Scholz P, Mohrhardt J, Jansen F, et al. Identification of a novel gnao-mediated alternate olfactory signaling pathway in murine OSNs [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, doi: 10.3389/fncel.2016.00063.
- [30] Oldham W M, Hamm H E. Heterotrimeric G protein activation by G-protein-coupled receptors [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(1): 60-71.
- [31] 张淼, 霍海如, 王朋倩, 等. 辛味药性理论溯源与现代研究评述 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 505-511.
- [32] 孙玉平, 张铁军, 曹煌, 等. 中药辛味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(6): 785-790.
- [33] 韩彦琪, 许浚, 龚苏晓, 等. 基于味觉、嗅觉受体分子对接技术的中药性味物质基础研究的路径和方法 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 14-19.