

# 白术中白术内酯 I、II、III 的靶标预测及蛋白互作网络研究<sup>Δ</sup>

刘志强<sup>1\*</sup>, 刘和波<sup>2</sup>, 王博龙<sup>1#</sup>(1.宜春学院化学与生物工程学院, 江西宜春 336000; 2.宜春学院医学院, 江西宜春 336000)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)23-3241-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.23.16

**摘要** 目的:探究白术中白术内酯 I、II、III 的潜在靶标及药理机制,为白术内酯类药物的研究开发提供网络药理学理论线索。方法:利用药效团匹配靶标服务器 PharmMapper 虚拟筛选白术内酯 I、II、III 的潜在靶标,借助 STRING 平台构建靶蛋白互作网络并筛选关键靶标,利用治疗靶标数据库探究靶标的功能以及与通路、疾病的关系,采用系统分子对接服务器 SystemsDock 将白术内酯 I、II、III 与关键靶标进行分子对接,验证白术内酯 I、II、III 与关键靶标的亲和活性。结果:白术内酯 I、II、III 主要作用于丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)8、半胱氨酸蛋白酶(CASP)3、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARG)、一氧化氮合酶(NOS)3、热休克蛋白(HSP)90AA1、雌激素受体(ESR)1、雄激素受体(AR)、糖原合成酶激酶(GSK)3B、骨形态发生蛋白(BMP)2、凝血酶原前体片段 F2 等 10 个关键靶标,具有治疗肿瘤、心血管疾病、中枢神经系统疾病的潜在药理活性;除白术内酯 I 与 MAPK8 的亲合力小于 4.25 外,白术内酯 I、II、III 与对应靶标对接分数基本都在 4.25 以上,均属于有效结合。结论:白术内酯 I、II、III 具有“多靶点、多通路、多疾病”的药理作用机制。

**关键词** 网络药理学;白术;白术内酯 I;白术内酯 II;白术内酯 III;靶点;通路;蛋白互作网络

## Study on Target Prediction and Protein-protein Interaction Networks of Atractylenolide I, II, III in *Atractylodes macrocephala*

LIU Zhiqiang<sup>1</sup>, LIU Hebo<sup>2</sup>, WANG Bolong<sup>1</sup> (1.School of Chemical and Biological Engineering, Yichun University, Jiangxi Yichun 336000, China; 2.School of Medicine, Yichun University, Jiangxi Yichun 336000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the potential target and pharmacological mechanism of atractylenolide I, II and III in *Atractylodes macrocephala*, and to provide network pharmacology theoretical clues for further research and development of alicolactone. METHODS: The potential target of atractylenolide I, II and III were screened by pharmacophore matching target server PharmMapper, and STRING platform was adopted to establish protein mutual network and screen key target. Therapeutic targets database was used to explore the function of the target and its relationship with pathways and diseases. Molecular docking server SystemsDock was used to dock the atractylenolide I, II, and III with key targets to verify the affinity of atractylenolide I, II, and III with key targets. RESULTS: Atractylenolide I, II, and III mainly acted on 10 key targets such as MAPK8, CASP3, PPARG, NOS3, HSP90AA1, ESR1, AR, GSK3B, BMP2, prothrombin precursor fragment F2, showing potential pharmacological activity in the treatment of tumor, cardiovascular disease and central nervous system disease. Except that the affinity between atractylenolide I and MAPK8 was less than 4.25, the docking scores of atractylenolide I, II, and III with the corresponding target were basically above 4.25, and were valid. CONCLUSIONS: Atractylenolide I, II, and III have the pharmacological mechanism of “multiple targets, multiple pathways, and multiple diseases”.

**KEYWORDS** Network pharmacology; *Atractylodes macrocephala*; Atractylenolide I; Atractylenolide II; Atractylenolide III; Targets; Pathways; Protein-protein interaction networks

白术内酯、苍术酮等挥发油是白术中的主要药效成分,其中苍术酮的含量占白术总挥发油的 50% 以上<sup>[1]</sup>。

Δ 基金项目:江西省科技计划项目(No.20123BBG70259)

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:626814166@qq.com

# 通信作者:副教授,主治医师,硕士生导师,博士。研究方向:药物临床有效性及安全性评价。E-mail:wblong77@126.com

以往研究常聚焦于苍术酮,2015 年版《中国药典》(一部)中白术项下也仅以苍术酮含量作为质量评价标准,而未对白术内酯等成分的含量测定等进行要求<sup>[2]</sup>。但有研究<sup>[3]</sup>表明,苍术酮具有不稳定性,如张金莲等<sup>[4]</sup>发现白术经加热、炮制后,苍术酮的含量会明显下降,白术内酯 I、III 的含量会显著增加,即苍术酮易自氧化成白术内

酯 I、III 等物质,提示白术内酯类化合物是白术中不可忽略的成分。在白术内酯中,白术内酯 I、II、III 是最常见的白术内酯类成分,以往药理研究发现其具有调节胃肠蠕动、提高痴呆小鼠记忆力、抗炎、抗肿瘤等作用,长期毒性研究表明其安全可靠,无明显机体毒性<sup>[5-6]</sup>。如沈国庆等<sup>[7]</sup>发现白术内酯 I、II、III 对 S180 荷瘤小鼠有明显抗肿瘤作用;潘利文等<sup>[8]</sup>发现白术内酯 I 能抑制黑色素瘤细胞 A875 增殖,诱导瘤细胞凋亡;罗兰等<sup>[9]</sup>发现白术内酯 III 对神经细胞缺氧损伤、兴奋性氨基酸损伤、高钙损伤均有不同程度的保护作用。尽管以上研究从不同角度对白术内酯 I、II、III 的药理作用进行了探索,但仍未从系统、整体的角度阐明其潜在靶标和可能的作用途径,因此对该类成分的系统性药理机制尚不太清楚。

网络靶标<sup>[10]</sup>、网络药理学<sup>[11]</sup>等概念的出现,突破了传统的“一种药物、一个靶点”的研究方法,其利用计算机辅助药物设计、生物信息技术、分子生物学技术、网络分析原理等手段,对传统中药成分的潜在靶标、药理作用进行虚拟预测研究,从系统、整体的角度探究中医药多靶点、多途径的药理机制,给中医药现代化研究带来了新的研究思路与理念。本研究基于网络药理学理念,对白术内酯 I、II、III 潜在靶标进行预测性分析,构建“成分-靶标-通路-疾病”网络,对其可能的药理作用机制进行系统研究。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据库与软件

中药系统药理学分析平台与数据库 TCMSP(<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>);蛋白质数据库 PDB(<http://www.rcsb.org>) 药效团匹配靶标服务器 PharmMapper(<http://lilab.ecust.edu.cn/pharmmapper/>);治疗靶标数据库(Therapeutic Targets Database, TTD);网络拓扑属性分析软件 Cytoscape 3.5.1;蛋白互作平台 STRING(v 10.5, <https://string-db.org/>);生物学信息注释数据库 DAVID(v 6.8, <https://david.ncifcrf.gov/>); ChemBio3D Ultra 14.0 三维化学结构绘图软件(<http://www.chemdraw.com.cn>); SystemsDock 的分子对接服务器(<http://systemsdock.unit.oist.jp/iddp/home/index>)。

### 1.2 类药性分析

类药性<sup>[12]</sup>主要用于判断化合物是否具有好的物理化学性质(如溶解性、稳定性等)及生物学特性(即吸收、分布、代谢、排泄和毒性)。Lipinski CA 等<sup>[13]</sup>经过大量研究提出了著名的类药性五原则,即(1)分子量(Molecular weight, MW) < 500 Da; (2)氢键受体(H-bond acceptor, HAcc) ≤ 10; (3)氢键供体(H-bond donor, HDon) ≤ 5; (4)脂水分配系数的对数值(AlogP, 即由软件 ACD 测出的 logP), -2 ≤ AlogP ≤ 5; (5)可旋转键数

(RBN) ≤ 10, 现该原则已成为判断小分子能否成药的经典法则之一。本研究通过收集 TCMSP 中白术内酯 I、II、III 有关类药五原则的基本信息,判断其成药可能性。

### 1.3 药效团匹配寻找靶标

在 TCMSP 数据库中收集白术内酯 I、II、III 的结构信息,利用 ChemBio3D Ultra 14.0 软件绘制白术内酯 I、II、III 的三维化学结构,并进行能量最小化处理,最后保存为 mol2 格式文件。利用药效团匹配靶标服务器 PharmMapper 虚拟筛选白术内酯 I、II、III 的潜在靶标<sup>[14]</sup>,靶点范围设置“Human Protein Targets Only (v2010, 2241)”,按匹配得分,以反向分子对接得分 Fit score 值为标准,3 个化合物各取前 99 个靶标为研究对象,考虑三者结构、功能相似,故筛选出三者的共有靶标,做为白术内酯 I、II、III 的潜在靶标。

### 1.4 蛋白互作网络构建与关键靶标筛选

为明确潜在靶标的协同作用情况,利用 STRING 平台构建蛋白互作网络(Protein-protein interaction network, PPIN)<sup>[15]</sup>,蛋白来源设置为“Homo sapiens”(智人),最低相互作用阈值设为中等置信度“Medium confidence”,其余参数保持默认。将蛋白互作网络导入 Cytoscape 3.5.1 软件进行网络拓扑属性分析。度值(Degree)、介数(Betweenness)是复杂网络节点的关键拓扑参数<sup>[16]</sup>,本研究以网络平均度值、平均介数为卡值,选取卡值以上的节点为关键靶标,对其进行功能研究,阐明白术内酯 I、II、III 可能的药理机制。

### 1.5 关键靶标功能分析

利用治疗靶标数据库<sup>[17]</sup>分析关键靶标对应的京都基因和基因组的百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)中主要的信号通路以及治疗的疾病,构建“成分-靶标-通路-疾病”网络,阐明白术内酯 I、II、III “多靶点、多通路、多功效”的药理作用机制。

### 1.6 分子对接验证

为验证 PharmMapper 服务器靶标预测的准确性,利用系统分子对接服务器 SystemsDock<sup>[18]</sup>将白术内酯 I、II、III 与关键靶标进行分子对接。SystemsDock 的分子对接是基于 AutoDock VINA 和高精度得分函数设计的对接程序,具有精度高、速度快等特点,一般对接分数 < 4.25 提示分子与靶标亲和力不强,对接分数 > 4.25 提示分子与靶标有中等亲和力,对接分数 > 5 提示分子与靶标有较强的亲和力,对接分数 > 7 提示分子与靶标有强烈的亲和力。本研究利用 Docking score 值验证白术内酯 I、II、III 与关键靶标的亲和力。

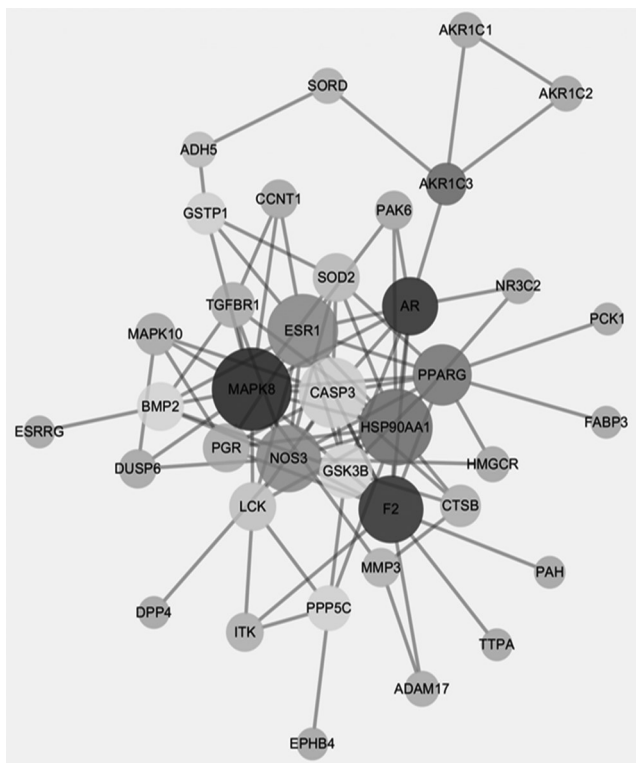
## 2 结果

### 2.1 类药性信息

白术内酯 I、II、III 基本信息见表 1。



各靶标的度值和介数见表3(表中靶标中文全称略)。



注:图中各字母及数字编写为靶标名称

Note: the alphabetical and numeric abbreviation in figure are target name

图2 蛋白互作网络

Fig 2 PPI network

表3 关键靶标的度值和介数

Tab 3 Degree value and betweenness of key targets

关键靶标	靶标英文名称	度值	介数
MAPK8	Mitogen-activated protein kinase 8	17	$2.08 \times 10^{-1}$
HSP90AA1	Heat shock protein 90AA1	15	$1.37 \times 10^{-1}$
ESR1	Estrogen receptor	14	$1.15 \times 10^{-1}$
CASP3	Caspase-3	13	$6.10 \times 10^{-2}$
F2	Fibrinogen	12	$1.94 \times 10^{-1}$
NOS3	Nitric oxide synthase, endothelial	12	$1.14 \times 10^{-1}$
PPARG	Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$	10	$1.30 \times 10^{-1}$
AR	Androgen receptor	9	$1.97 \times 10^{-1}$
GSK3B	Glycogen synthase kinase-3 $\beta$	8	$5.55 \times 10^{-2}$
BMP2	Bone morphogenetic protein 2	6	$5.62 \times 10^{-2}$

经计算后可知,蛋白互作网络平均度值为5.16,平均介数为 $4.26 \times 10^{-2}$ ,度值、介数均超过平均数的节点共10个。以上述10个节点做为蛋白互作网络中的核心节点,也是白术内酯I、II、III发挥药理作用的关键靶标。

#### 2.4 关键靶标的功能分析

在TTD中进行挖掘,发现丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)8、热休克蛋白(HSP)90AA1、雌激素受体(ESR)1、凝血酶原前体片段F2、一氧化氮合酶(NOS)3、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARG)等10个关键靶标能投射到多条KEGG信号通路,分别具有治疗肿瘤、心血管疾病、中枢神经系统疾病的作用,体现了白术内酯I、

II、III“多靶点、多通路、多功能”的药理作用机制。关键靶标的关键通路及疾病类型见表4(表中通路的中文名称略),建立的“成分-靶标-通路-疾病”网络见图3(图中通路的中文名称略)。

表4 关键靶标的关键通路及疾病类型

Tab 4 Key pathway and disease type of key targets

关键靶标	TTD ID	关键通路	疾病类型
MAPK8	T40097	MAPK signaling pathway; ErbB signaling pathway; Ras signaling pathway; Sphingolipid signaling pathway; Neurotrophin signaling pathway; Dopaminergic synapse; Insulin signaling pathway	肿瘤,脑损伤,神经退行性疾病等
HSP90AA1	T18477	Protein processing in endoplasmic reticulum; PI3K-Akt signaling pathway; Antigen processing and presentation; NOD-like receptor signaling pathway; Pathways in cancer	肿瘤等
ESR1	T89534	Estrogen signaling pathway; Prolactin signaling pathway; Endocrine and other factor-regulated calcium; Reabsorption	雌激素类疾病(如乳腺癌、痛经)等
CASP3	T57943	MAPK signaling pathway; p53 signaling pathway; Apoptosis; Natural killer cell mediated cytotoxicity; TNF signaling pathway; Pathways in cancer	肿瘤等
F2	T94033	Complement and coagulation cascades	血栓、凝血等
NOS3	T06046	Calcium signaling pathway; cGMP-PKG signaling pathway; VEGF signaling pathway; Platelet activation	高血压、冠心病等
PPARG	T58921	PPAR signaling pathway; Huntington's disease	炎症、阿尔兹海默病、糖尿病、脂代谢类疾病等
AR	T11211	Prostate cancer	雄激素类疾病等
GSK3B	T70925	ErbB signaling pathway; Cell cycle; PI3K-Akt signaling pathway; Axon guidance; Neurotrophin signaling pathway; Dopaminergic synapse; Insulin signaling pathway; Pathways in cancer	肿瘤、阿尔兹海默病、帕金森病、帕金森病等
BMP2	T68383	Cytokine-cytokine receptor interaction; Hedgehog signaling pathway; TGF-beta signaling pathway; Hippo signaling pathway; Signaling pathways regulating pluripotency of stem cells	骨骼类疾病(如骨发育障碍)等

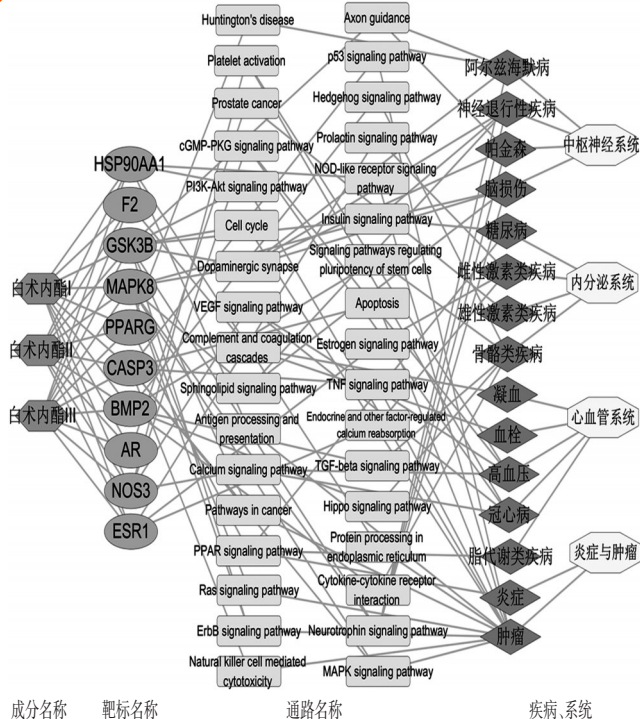


图3 “成分-靶标-通路-疾病”网络

Fig 3 “Ingredients-targets-pathways-diseases” network

## 2.5 靶点验证

利用 SystemsDock 对 10 个关键靶标进行分子对接验证,结果见表 5。

表 5 白术内酯 I、II、III 10 个关键靶标的分子对接结果

Tab 5 Molecular docking of 10 key targets of atractylenolide I, II and III

关键靶标	PDB ID	Docking score		
		白术内酯 I	白术内酯 II	白术内酯 III
MAPK8	2g0l	2.861(较弱)	4.829(中等)	4.779(中等)
HSP90AA1	2wil	6.191(较强)	6.209(较强)	6.232(较强)
ESR1	2b1v	7.177(很强)	7.307(很强)	7.093(很强)
CASP3	3dej	6.351(较强)	6.334(较强)	5.969(较强)
F2	loyt	4.610(中等)	4.563(中等)	6.232(较强)
NOS3	1m9j	6.163(较强)	6.171(较强)	6.171(较强)
PPARG	1fm6	5.716(较强)	6.112(较强)	5.977(较强)
AR	2ao6	7.190(很强)	7.283(很强)	7.096(很强)
GSK3B	3f7z	6.483(较强)	6.359(较强)	6.518(较强)
BMP2	1reu	5.874(较强)	5.996(较强)	7.096(很强)

由表 5 可见,除白术内酯 I 与 MAPK8 的亲合力小于 4.25 外,白术内酯 I、II、III 与靶标的亲合力基本都在 4.25 以上,属于有效结合;除白术内酯 I、II、III 与 F2 的亲合力弱于原配体外,3 种化合物与其他 9 个核心靶标的亲合力较佳,基本超过了原配体的亲合力。提示白术内酯 I、II、III 与以上 10 个靶标有较好结合活性。

## 3 讨论

本研究根据 Lipinski CA 等提出的类药五原则<sup>[13]</sup>,发现白术内酯 I、II、III 具有相似的理化性质和良好的成药可能性。进一步利用反向药效团匹配、蛋白互作及复杂网络拓扑分析技术,预测发现白术内酯 I、II、III 能直接、间接地作用于 MAPK8、半胱氨酸蛋白酶(CASP)3、PPARG、NOS3、HSP90AA1、ESR1、雄激素受体(AR)、糖原合成酶激酶(GSK)3B、骨形态发生蛋白(BMP)2、凝血酶原前体片段 F2 等 10 个潜在关键靶标。陈一竹等<sup>[19]</sup>发现白术内酯 III 能影响血小板活化过程中 MAPK 信号通路,抑制血小板聚集,有望成为新型抗血小板药物。张彩霞等<sup>[20]</sup>用 Western blot 法检测白术内酯 II 对大肠癌 Lovo 细胞 CASP3(Caspase-3)的表达水平,发现白术内酯 II 能显著激活 Caspase-3 的表达,抑制 Lovo 细胞的增殖并诱导其凋亡。郭晴晴等<sup>[21]</sup>通过网络药理学的方法,预测白术黄芪汤中白术内酯 I、II、III 等成分能通过调控 PPARG 等靶标,防治克罗恩病和溃疡性结肠炎。另有许多研究<sup>[22-25]</sup>表明白术内酯 I、II、III 有调控 NOS 和 HSP 作用,从而可从治疗慢性便秘、胃肠炎症及保护肝损伤等。以上报道与本研究的靶标预测结果基本吻合,提示白术内酯 I、II、III 具有治疗心血管系统疾病、消化系统炎症及抗肿瘤等作用。

虽然目前暂无白术内酯 I、II、III 作用于 ESR1、AR、GSK3B、BMP2、F2 等靶标的报道,但本研究利用 SystemsDock 分子对接,发现白术内酯 I、II、III 与 ESR1、AR、GSK3B、BMP2 这 4 个靶点均有较高的亲和活性,对接分数均超过了原配体,推测白术内酯可能也能作用于以上靶标,发挥相应的药理作用。总之,本研究通过类药性分析、靶标预测、生物功能网络分析技术,发现白术内酯具有“多靶点、多通路、多疾病”的药理作用机制,从而为进一步研究白术内酯类化合物的潜在药理活性提供了线索与方向。

## 参考文献

- [1] 于永明,宋长义,贾天柱.白术炮制品的质量标准研究[J].中成药,2005,27(6):669-672.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:103.
- [3] HPLC-DAD 波长切换法同时测定白术中白术内酯 I、II、III 和苍术酮的含量[J].中华中医药杂志,2013,28(1):233-236.
- [4] 张金莲,谢日健,刘明贵,等.不同炮制方法对白术中白术内酯 I、II、III 含量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(21):15-18.
- [5] 吴慧,赵文龙,单国顺,等. HPLC 波长切换法同时测定白术及其不同炮制品中白术内酯 I、II、III [J].中成药,2013,35(11):2484-2487.
- [6] 彭静,李鸿翔,邓赞,等.白术内酯类成分及其药理作用研究进展[J].中国药房,2012,23(39):3732-3734.
- [7] 沈国庆,何法霖,李凤新,等.白术挥发油化学成分及抗肿瘤实验研究[J].北京中医药大学学报,2009,32(6):413-415.
- [8] 潘利文,宋捷.白术内酯 I 体内外的抗黑色素瘤研究[J].中国医院药学杂志,2015,35(8):682-685.
- [9] 罗兰,孙悦.白术内酯 III 对神经细胞损伤的影响[J].时珍国医国药,2012,23(3):560-562.
- [10] 李梢.网络靶标:中药方剂网络药理学研究的一个切入点[J].中国中药杂志,2011,36(15):2017-2020.
- [11] HOPKINS AL. Network pharmacology[J]. Nat Biotechnol,2007,25(10):1110-1111.
- [12] 韩春艳,李燕,刘刚,等.类药性:预测与实践[J].化学进展,2008,20(9):1135-1344.
- [13] LIPINSKI CA, LOMBARDO F, DOMINY BW, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery[J]. Adv Drug Delivery Rev,1997,46(1):3-26.
- [14] LIU X, OUYANG S, YU B, et al. PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach[J]. Nucleic Acids Res,

# 黑籽重楼的生药学研究<sup>Δ</sup>

赵兴蕊\*,刘常逊,杨发建,王洪云<sup>#</sup>(保山中医药高等专科学校中医药系,云南保山 678000)

中图分类号 R284.1;R282.71 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)23-3246-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.23.17

**摘要** 目的:对重楼药材原植物黑籽重楼进行系统的生药学研究。方法:对黑籽重楼的植物形态、药材特征、药材横切面及粉末进行观察;以重楼皂苷 I、II、VI、VII 为对照品对药材进行薄层鉴别,采用高效液相色谱法测定黑籽重楼中重楼皂苷 I、II、VI、VII 的含量。结果:黑籽重楼的原植物特征包括具有侧膜胎座,果开裂,无外种皮,于一侧包以深红色多汁的鸡冠状假种皮;查阅文献,黑籽重楼与云南重楼、七叶一枝花在药材性状上的区别主要表现在表面颜色、形状、环纹、断面上,气味上没有明显的差异;黑籽重楼的横切面结构、粉末特征与云南重楼、七叶一枝花没有明显差异;经薄层色谱鉴别,在黑籽重楼根茎中都含有重楼皂苷 I、II、VI、VII,含量分别为 0.117%、0.081%、0.114%、0.204%;重楼皂苷 I、II、VI、VII 的总量为 0.516%,与药典标准(含重楼皂苷 I、II、VI、VII 的总量不得少于 0.60%)存在差异。结论:本研究可为黑籽重楼的鉴定及进一步研究提供科学依据。

**关键词** 黑籽重楼;性状鉴别;显微鉴别;理化鉴别;高效液相色谱法

## Study on Pharmacognosy of *Paris tibetica* Franch

ZHAO Xingrui, LIU Changxun, YANG Fajian, WANG Hongyun (Dept. of TCM, Baoshan College of Traditional Chinese Medicine, Yunan Baoshan 678000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: Conduct a systematic pharmacognostical study on herbs of *Paris tibetica* Franch. METHODS: The plant morphology of *Paris tibetica* Franch, characteristics, cross section and powder were all observed. The polyphyllin I, II, VI and VII were used as reference substance for TLC. HPLC method was used to determine the contents of polyphyllin I, II, VI and VII in *Paris tibetica* Franch. RESULTS: The original plant characteristic of *Paris tibetica* Franch was the lateral membrane placenta, the fruits were cracked without outer seed coat, a dark red juicy cockatoo aril was wrapped on one side. After literature review, the character differences of *Paris polyphylla* Smith var. *yunnanensis* (Franch.) Hand-Mazz. and *Paris polyphylla* Smith var. *chinensis* (Franch.) Hara were mainly manifested in the surface color, shape, ring pattern and cross section, but there was no

- 2010, 38 (Web Server issue): W609-W614.
- [15] VON MERING C, JENSEN LJ, SNEI B, et al. STRING: known and predicted-protein protein associations, integrated and transferred across organisms[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33 (Database issue): D433-D437.
- [16] 薛箫春,胡晋红.网络药理学的方法与应用进展[J]. *药学实践杂志*, 2015, 33(5): 401-405.
- [17] LI YH, YU CY, LI XX, et al. Therapeutic target database update 2018: enriched resource for facilitating bench-to-clinic research of targeted therapeutics[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D1121-D1127.
- [18] HSIN KY, MATSUOKA Y, ASAI Y, et al. SystemsDock: a web server for network pharmacology-based prediction and analysis[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44 (W1): W507-W513.
- [19] 陈一竹,杨文龙,郭玲玉,等.白术内酯 3 抗血小板作用及其机制[J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(3): 514-517.
- [20] 张彩霞,张亚杰,江滨,等.白术内酯 II 促进大肠癌 Lovo 细胞凋亡及对 PARP1 和 Caspase-3 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(5): 157-161.
- [21] 郭晴晴,李立,何小鹏,等.白术黄芪汤分子网络及细胞免疫作用的生物信息学分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(14): 206-210.
- [22] 赵刚,姜亚欣,迟玉花.白术治疗慢传输型便秘的研究进展[J]. *青岛大学医学院学报*, 2017, 53(1): 124-126.
- [23] 李多,于永强,高会斌,等.白术内酯 I 对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜保护作用[J]. *河北中医药学报*, 2016, 31(3): 5-8.
- [24] 王嫦鹤,耿庆光,王雨轩.白术内酯 I 对免疫性肝损伤的保护作用[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(12): 1809-1813.
- [25] 赵玉娇,高耀,周玉枝,等.白术在神经精神系统疾病中的药理作用及机制研究进展[J]. *中草药*, 2017, 48(21): 4546-4551.

<sup>Δ</sup> 基金项目:云南省科技计划项目(州市区域创新能力提升专项);云南省教育厅科学研究基金项目(No.2018JS652, 2018JS654)

\* 讲师,硕士。研究方向:中药资源开发与利用。E-mail: 287757305@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:副教授,硕士。研究方向:中药化学。E-mail: 71685169@qq.com

(收稿日期:2018-05-16 修回日期:2018-08-26)

(编辑:刘 萍)