

# 基于“中药作用机理辅助解析系统”的大黄抗 高血脂作用机制研究

杜梨, 袁斌, 张百霞, 张燕玲, 高晓燕, 王耘\*

(北京中医药大学 中药信息工程研究中心, 北京 100102)

**[摘要]** 大黄是治疗高脂血症的一味常用中药,但其所含化学成分复杂,至今仍然难以明确其各种成分在血脂调节中的具体作用,因此要系统地对大黄治疗高血脂的作用机制进行研究。该文通过多个数据库的整合,利用实体语法系统模型,构建大黄治疗高脂血症的分子作用网络,网络包括有231个节点和638条边。从此推断药物作用靶点与疾病相关蛋白的相互作用关系,发现大黄可以通过促进胆固醇排泄,抑制凝血因子改善血液流变学特征,抑制炎症因子的释放维持体内脂肪代谢平衡,抑制胆固醇、甘油三酯的合成途径达到调节血脂的目的。该研究为新药开发及有效成分的配伍提供了参考,为中药作用机制的系统解析提供了新的途径。

**[关键词]** 大黄;高脂血症;实体语法系统;作用机制

## Study on mechanism for anti-hyperlipidemia efficacy of rhubarb through assistant analysis systems for acting mechanisms of traditional Chinese medicine

DU Li, YUAN Bin, ZHANG Bai-xia, ZHANG Yan-ling, GAO Xiao-yan, WANG Yun\*

(Information Engineering Research Center for Traditional Chinese Medicine, Beijing University of  
Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

**[Abstract]** Rhubarb is a traditional Chinese medicine (TCM), widely used in treating the disease of hyperlipidemia. However, its components are complicated, so that it is still difficult to clear the specific roles of its various components in blood lipids regulation in. So we decide to systematically study the anti-hyperlipidemia mechanism of rhubarb. We integrated multiple databases, based on entity grammar systems model, constructed molecular interaction network between the chemical constituents of rhubarb and hyperlipidemia. The network includes 231 nodes and 638 edges. Thus we infer the interactions of active targets and disease targets to clarify the anti-hyperlipidemia mechanism. And find that rhubarb can promote excretion of cholesterol; inhibit clotting factors and improve blood circulation; inhibit the release of inflammatory cytokines and maintain fat metabolism balance; inhibit cholesterol and triglyceride synthesis; and other ways to achieve lipid-lowering effect. Thus this study provides reference for novel drug development and component compatibility, and also gives a new way for the systematically study of acting mechanism of traditional Chinese medicine.

**[Key words]** rhubarb; hyperlipidemia; entity grammar system; mechanism

doi:10.4268/cjcm20151902

高脂血症(hyperlipidemia, HLP)是血中脂蛋白合成与清除紊乱所致,是一种多发、常见而且难治的代谢与内分泌疾病,又可分为血脂过多、高脂蛋白血症。高脂血症与许多疾病密切相关<sup>[1]</sup>,诸如糖尿病、脂肪肝、肾病等。现代流行病

学、临床和实验研究证实,高脂血症是导致动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)等心脑血管疾病的主要危险因素<sup>[2]</sup>。以往,高脂血症是中老年人群常见和多发的疾病;而近些年,由于生活水平的提高以及生活习惯和饮食结构的改变,高脂血

**[收稿日期]** 2015-06-24

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81173568, 81373985);教育部新世纪优秀人才支持项目(NECT-11-0605)

**[通信作者]** \*王耘,教授,博士生导师, Tel: (010)84738620, E-mail: wangyun@buem.edu.cn

**[作者简介]** 杜梨,硕士研究生, Tel: 18201352384, E-mail: 1285678168@qq.com

症人群呈现出年轻化的趋势<sup>[3]</sup>。因此,高脂血症的治疗受到了全球医学界的重视,研究并开发有效抑制高脂血症的药物具有重要意义。

大黄是一味应用非常广泛的中药,来源于蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.、唐古特大黄 *R. tanguticum* Maxim ex Balf. 或药用大黄 *R. officinale* Baill 的干燥根和根茎。中医理论认为大黄味苦、性寒,归脾、胃、大肠、肝、心包经,具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀痛经、利湿退黄的功效。临床上常用来治疗实热积滞所引起的便秘,血热吐衄,臃肿疔疮,肠痈腹痛,瘀血闭经,跌打损伤,湿热痢疾,黄疸尿赤等<sup>[4]</sup>。研究已发现大黄具有降血脂的作用,其提取物对血脂异常相关指标有一定的影响。如大黄提取片可通过增加肥胖大鼠骨骼肌过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 的表达,降低血脂水平来促进机体的减肥<sup>[5]</sup>。大黄䗪虫丸通过调节血脂、抗氧化损伤和提高血清胰岛素样生长因子(IGF-1)的表达水平来抑制血管平滑肌细胞的凋亡,发挥抗动脉粥样硬化的作用<sup>[6]</sup>。另外,在实验性高脂血症动物模型中,发现大黄素具有良好的调节血脂和 FIB 的作用,能够抑制高脂血症形成和预防动脉粥样硬化的发生<sup>[7]</sup>。高剂量的大黄多糖能显著降低糖尿病动脉粥样硬化大鼠的血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平,增强血浆肝脂酶的活性<sup>[8]</sup>。而且大黄酸降低尿蛋白排泄量及稳定肾功能的作用比辛伐他汀更明显,且其对肾组织转化生长因子(TGF- $\beta$ )和纤维粘连蛋白(FN)表达的下调作用也明显强于辛伐他汀<sup>[9]</sup>。

虽然研究者们已经对大黄进行了很多研究,但是大黄降血脂是一个复杂的过程,其作用机制涉及多成分多靶点多途径,目前还没有系统的解析大黄降血脂的机制。近年来,系统生物学和网络药理学的方法已经成功的应用在中药作用机制的研究上,例如加减补中益气汤对失重性肌萎缩的干预作用及机制研究<sup>[10]</sup>,以及藿香正气滴丸治疗功能性消化不良的网络药理学研究<sup>[11]</sup>等。随着它们的不断深入,数据驱动的中药作用机制辅助解析已成为阐明中药作用机制和物质基础的重要途径之一。本文基于课题组建立的“中药作用机制辅助解析系统”,实体语法系统模型,构建大黄治疗高脂血症的分子作用网络,通过分析推断分子间相关作用,对大黄治疗高脂血症的作用机制进行系统的解析和阐述。

## 1 数据来源

大黄中的化学成分来源于 TCMD 数据库<sup>[12]</sup>、中药化学成分分析手册<sup>[13]</sup>、TCMSP 数据库<sup>[14]</sup> (<http://tcmspnw.com>), TCM-PTD (<http://tcm.zju.edu.cn/ptd/>)、TCMID (<http://www.megabionet.org/tcmid/>),综合上述数据库并通过查阅文献进行补充。大黄化学成分作用靶点数据来源于 Stitch 数据库<sup>[15]</sup> (<http://stitch.embl.de/>)及 TCMSP 数据库<sup>[17]</sup> (<http://tcmspnw.com>)。生物学反应及信号通路数据来源于 Reactome<sup>[16]</sup> 数据库 (<http://www.reactome.org/>)、hiPathDB<sup>[17]</sup> 数据库 (<http://hiPathDB.kobic.re.kr>)、KEGG<sup>[18]</sup> 数据库 (<http://www.genome.jp/kegg/>)及 STRING<sup>[19]</sup> 数据库 (<http://string-db.org/>)。高脂血症疾病相关靶点数据来源于 TTD 数据库<sup>[20-21]</sup> (<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/TTD.asp>)、SciClips 数据库<sup>[22]</sup> (<http://www.sciclips.com>)及 GeneCards 数据库<sup>[23]</sup> (<http://www.genecards.org/>)。依据这些数据构建大黄治疗高脂血症的分子作用网络,以 link(A, B, X)作为数据的应用形式。最终利用软件 Cytoscape\_v3.2.1 实现分子作用网络的可视化。

tp://www.genome.jp/kegg/)及 STRING<sup>[19]</sup> 数据库 (<http://string-db.org/>)。高脂血症疾病相关靶点数据来源于 TTD 数据库<sup>[20-21]</sup> (<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/TTD.asp>)、SciClips 数据库<sup>[22]</sup> (<http://www.sciclips.com>)及 GeneCards 数据库<sup>[23]</sup> (<http://www.genecards.org/>)。依据这些数据构建大黄治疗高脂血症的分子作用网络,以 link(A, B, X)作为数据的应用形式。最终利用软件 Cytoscape\_v3.2.1 实现分子作用网络的可视化。

## 2 基于实体语法系统的分子作用网络的构建

### 2.1 实体语法系统

实体语法系统(entity grammar systems, EGS)是一种形式化语法系统,是针对生物复杂系统的研究而提出的<sup>[24]</sup>。实体语法系统是对 Chomsky 生成语法系统的进一步拓展,具有高效灵活的特点,本课题组已将实体语法系统应用于中药作用机制解析<sup>[25]</sup>及中药有效成分群辨识<sup>[26]</sup>中。

在通常情况下,实体语法系统可以用一个数学五元组来表示,即  $G = (V_N, V_T, F, P, S)$ ,其中各部分分别代表非末端字符集、末端字符集、操作子集、规则集和初始字符。当无需区别非末端字符集与末端字符集时,实体语法系统可以由一个数学四元组来表示,即  $G = (V, F, P, S)$ ,其中  $V = V_N \cup V_T$ 。

### 2.2 网络构建

本研究中,  $V$  代表研究中的各类基本元素,即网络中各种类型的节点,包括中药名称、中药化学成分名称、化学成分的作用靶点、疾病名称、与疾病相关的靶点、其他小分子和蛋白质等。 $F$  代表这些基本元素之间的结构关系,即 include/interaction/activation/inhibition 等。基本元素  $V$  根据结构关系  $F$  所组成的结构单元称为实体。 $P$  为基于所建立的实体进行推理,指导构建大黄中化学成分的作用靶点与高脂血症相关靶点之间作用关系网络的推理规则,类似于推理的基本公式。例如如果 A 对 B 和 B 对 C 的作用类型相同(即同为正向或负向),则推断 A 对 C 为正向调节作用,反之则为负向调节作用,A 对 C 的作用距离为 A 对 B 和 B 对 C 的作用距离之和。 $S$  表示系统初始状态,它是系统进行推理的起点。具体可参考基于系统药理学的天株散抗血管性痴呆机制研究<sup>[27]</sup>中 dTGS 原理部分。

本研究中的数据应用形式 link( $X, Y, Z, W$ )可描述为源节点  $X$  以作用方式  $Z$  (activation 为正向, inhibition 为反向)通过  $W$  步反应作用于靶节点  $Y$ 。这里  $W$  表示网络中节点间正向或负向调节作用传递所经过步数的累计,本研究将其阈值设置为 4,即大于或等于 5 步的传递关系暂不予考虑。将源节点  $X$  与靶节点  $Y$  分别进行标记,通过对  $W$  进行合理设置找到以  $X$  为起点  $Y$  为终点  $Z$  为作用方式的所有信号通路以及其中  $W$  取值最小的一条通路。最终将得到的药物化学成分到疾病相关蛋白的推理结果导入 Cytoscape\_v3.2.1,实现分子作用网络的可视化。

## 3 结果与讨论

本研究依据 hiPathDB 数据库中的生物反应及信号通路数据,构建了大黄有效成分作用靶点与高脂血症相关疾病靶

点之间的作用关系网络,见图1。所得到的分子作用网络共包括231个节点,638条边。在图1中不同的形状表示不同的节点类型,其中菱形节点代表中药,V字形节点代表中药化学成分,圆形节点代表蛋白,方形节点代表小分子,平行四边形节点代表疾病靶点,六边形节点代表疾病。图1中棕黄

色的节点表示大黄化学成分直接作用靶点。箭头指向代表作用方向,其中三角形箭头代表正向调节作用,T形箭头则表示负向调节作用,圆点形箭头表示2个节点之间存在着包含或相关关系。节点所连接边的数目的多少体现了其在本网络中的重要性。

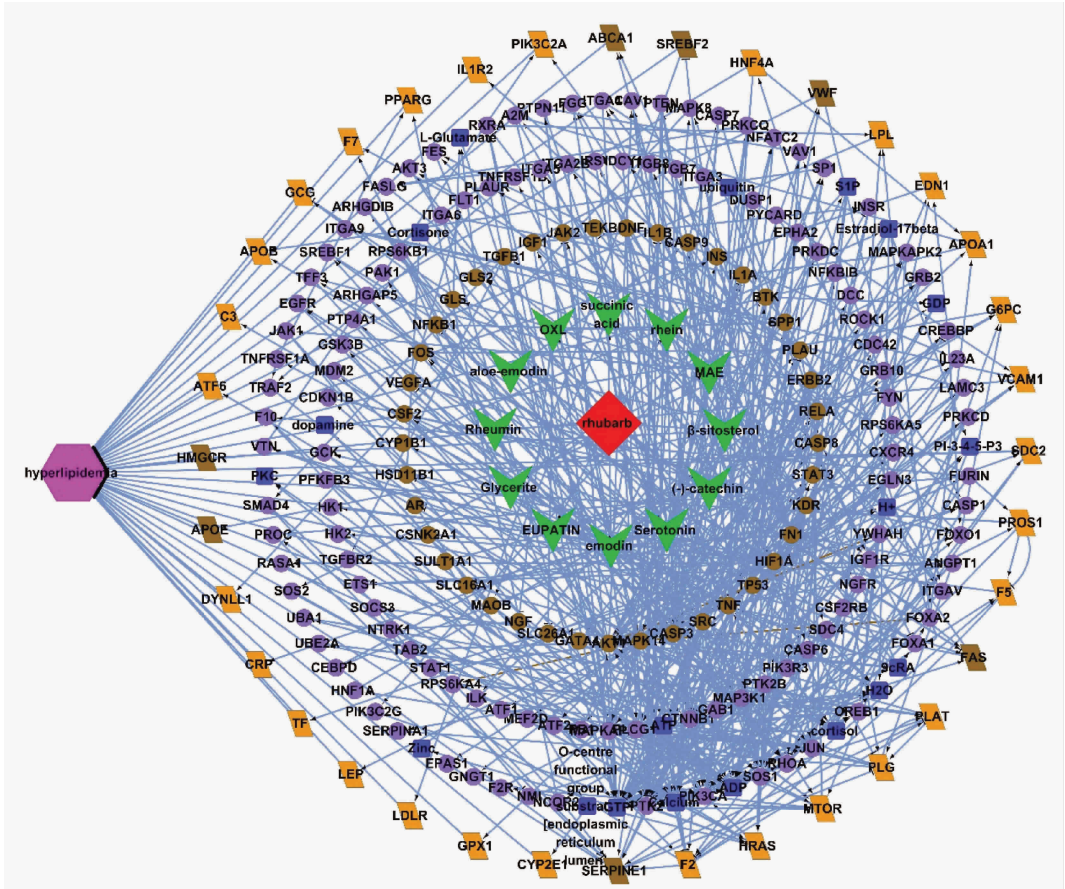


图1 大黄治疗高血脂症的生物分子作用网络

Fig. 1 The molecular network of rhubarb on treating hyperlipidemia disease

由图1可以看出,大黄降血脂主要是由化学成分马来酸(maleate)、 $\beta$ -谷甾醇( $\beta$ -sitosterol)、大黄酸(rhein)、波叶素(rheuminate)、芦荟大黄素(aloe-emodin)、单宁酸(glycerite)、大黄素(emodin)、儿茶素(catechin)、泽兰黄醇(eupatin)、5-羟色胺(serotonin)、琥珀酸(succinic acid)、草酸(oxalic acid)等与靶点 TEK, KDR, GLS2, GLS, SREBF2, ABCA1, HMGCR, APOE, FAS, SERPINE1, VWF 也是大黄中化学成分的直接作用靶点,也就是说大黄可以通过这几个靶点直接对高血脂症进行调控。由分子作用网络图可以发现大黄中的多种化学成分通过多靶点、多途径来调节机体以达到治疗高血脂症的目的。大黄中各化学成分经过一步或多步反应最终所调控的疾病靶点见表1。

LDLR, PIK3C2A, EDN1, PLG, SERPINE1, PLAT, IL1R2, GPX1, DYNLL1, F2, PPARG, LPL, G6PC, CRP, CYP2E1, VWF, F5, F7, TF, APOA1, HNF4A, LEP, GCG, APOB, PROS1 等36个高血脂症相关的靶点起作用。其中, SREBF2, ABCA1, HMGCR, APOE, FAS, SERPINE1, VWF 也是大黄中化学成分的直接作用靶点,也就是说大黄可以通过这几个靶点直接对高血脂症进行调控。由分子作用网络图可以发现大黄中的多种化学成分通过多靶点、多途径来调节机体以达到治疗高血脂症的目的。大黄中各化学成分经过一步或多步反应最终所调控的疾病靶点见表1。

由于大黄治疗高血脂症的分子网络比较复杂,整体出发直接对网络进行深入的解析有难度,因此本文将通过提取子网络的方法对化学成分作用靶点与疾病相关靶点的作用关

表1 大黄化学成分与高脂血症相关疾病靶点之间的调控关系

Table 1 Corresponding relationships between the ingredients of rhubarb and the targets of hyperlipidemia

化学成分	疾病靶点
glycerite	HRAS, MTOR, DYNLL1, EDN1
succinic acid	VWF, SERPINE1, SERPINE1, HRAS, F2, PLAT, PLG, PROS1, F5, F7, TF, EDN1, LEP, GCG, APOB
serotonin	ABCA1, VWF, SERPINE1, HRAS, MTOR, F2, PLAT, PLG, F5, F7, TF, PIK3C2A, SDC2, APOA1, LPL, G6PC, EDN1, HNF4A, CRP, LEP, GCG, APOB
aloe-emodin	FAS, SERPINE1, HRAS, PLAT, PLG, IL1R2, PIK3C2A, ATF6, SDC2, VCAM1, GPX1
MAE	HRAS, MTOR, C3, ATF6
eupatin	PIK3C2A
$\beta$ -sitosterol	SREBF2, ABCA1, HMGCR, APOE, FAS, HRAS, ATF6, SDC2, VCAM1, LDLR
OXL	ABCA1, FAS, SERPINE1, PPARG, IL1R2, PIK3C2A, ATF6, VCAM1, LPL, GPX1, G6PC, EDN1, CRP, APOB
rheumin	PLG
emodin	SERPINE1, HRAS, MTOR, F2, PLAT, PLG, C3, PPARG, IL1R2, PIK3C2A, SDC2, VCAM1, LPL, G6PC, EDN1, CRP
(-)-catechin	FAS, HRAS, PIK3C2A, ATF6, SDC2, VCAM1, CYP2E1
rhein	FAS, HRAS, MTOR, PIK3C2A, ATF6, SDC2, VCAM1, EDN1

系进行解析。大黄素作用于疾病相关靶点过氧化酶增殖因子活化受体  $\gamma$  (PPARG) 的信号通路子网络见图2。如图2所

示,大黄素是大黄中的成分之一,可以与多个靶点蛋白发生作用。

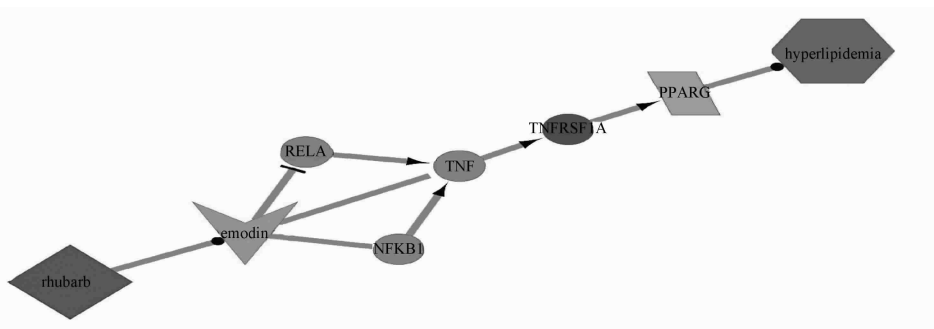


图2 大黄素作用于过氧化酶增殖因子活化受体  $\gamma$  的通路

Fig. 2 The pathway network of emodin to therapeutic target PPARG

核转录因子 RELA 是 NF- $\kappa$ B 家族的重要成员。RELA 和 NF- $\kappa$ B1 通过对靶基因的调节,参与细胞的增殖与转化、凋亡、炎症以及免疫应答等重要的生命活动。NF- $\kappa$ B 是一个受到多因素共同维系其平衡的转录因子,其活性受到严密的调控,细胞在这种平衡下才能正常生存和行使生理功能,否则就会导致疾病的发生。NF- $\kappa$ B 是调节细胞基因转录的关键,在动脉粥样硬化的启动和发展过程中,不恰当的氧化脂蛋白水平(氧化、糖化)可激活核因子- $\kappa$ B 的表达<sup>[28]</sup>。

TNF,即肿瘤坏死因子,是重要的细胞炎症因子,具有多种生物学效应,对人体的脂肪代谢过程有很大影响。研究表明,TNF 可以引起肝脏胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗与氧化应激和脂质过氧化反应会诱发脂肪肝,同时还会加剧脂肪在肝脏的堆积,脂肪在肝脏中又会进一步促进炎症因子的表达,甚至导致纤维化的形成。此外,TNF 还能介导内毒素的多种生物学作用,加重脂质过氧化损伤,引起线粒体结构和功能异常、氧化应激、脂肪酸  $\beta$  氧化超载等,最终导致脂肪在肝脏中

进一步沉积<sup>[29]</sup>和血清中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)等水平的升高。而文献证明大黄素可以调节脂肪代谢平衡,降低血清中的TC,TG,LDL,HDL<sup>[7,30-33]</sup>。

大黄素对 RELA, NFKB1 和 TNF 均有负向调节作用。大黄素对 TNF 活性的直接负向调节<sup>[34]</sup>降低其对脂肪代谢的影响。此外大黄素对 RELA<sup>[35]</sup>和 NFKB1<sup>[36]</sup>有直接的负向调节作用,而 RELA 和 NFKB1 对 TNF 的活性有促进作用<sup>[37]</sup>,因此大黄素通过负向调节 RELA 和 NFKB1 的活性来间接抑制 TNF 的活性。可见大黄素可以通过不同的途径负向调节靶点 TNF 的活性,对其所造成的脂肪代谢紊乱起到一定的抑制作用。而且诸多研究证明大黄素负向调节 TNF 可以抑制炎症反应的发生<sup>[38-39]</sup>。

TNFRSF1A,即肿瘤坏死因子受体超家族 1A,是 TNF 的重要受体之一。它和 TNF 相互作用,在肿瘤生长、侵袭和转移,炎症反应以及影响脂肪代谢上都发挥着重要的作用,尤

其二者的结合会促进一系列炎症反应的发生,加剧脂肪代谢紊乱<sup>[40]</sup>。TNF有正向调节 TNFRSF1A 活性的作用<sup>[41]</sup>,而大黄素可以通过抑制 TNF 的活性对 TNFRSF1A 负向调节,减缓脂肪代谢紊乱的进程。

PPARG,即过氧化物增殖因子活化受体  $\gamma$ ,在脂肪细胞中表达丰富,是高脂血症疾病相关的靶点。PPARG 是一类配体激活的核转录因子超家族成员,在脂肪细胞的分化、特异基因的表达,脂肪酸代谢和调节胰岛素敏感性等方面都发挥着重要的作用<sup>[42]</sup>。PPARG 是脂肪细胞分化的重要指示基因,是脂肪细胞脂肪酸沉积的决定因子,参与调控脂肪酸代谢相关网络,临床上已将其当作治疗脂肪酸代谢紊乱的一个靶基因<sup>[43]</sup>。PPARG 主要在单核/巨噬细胞、泡沫细胞、心肌细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞及动脉粥样硬化病灶中存在并表达,它的激活与动脉粥样硬化的产生有关<sup>[44]</sup>。有研究显示 PPARG 的 SNP rs10865710 突变型 G 等位基因携带者体制指数 (BMI) 显著增加,并推测其与脂肪代谢异常有关<sup>[45]</sup>;PPARG 对脂肪的形成也具有选择性的激活作用<sup>[46]</sup>。另外,PPARG 也通过影响信号通路引起炎症反应,影响机体的免疫反应<sup>[43]</sup>。提取的子网络中 TNFRSF1A 对 PPARG 具有正向调节的作用<sup>[47]</sup>,大黄素可以通过不同的途径抑制 TNF 和 TNFRSF1A 的活性,从而间接负向调节 PPARG 的活性,最终对脂肪的形成产生一定的抑制作用。

综上所述,大黄素可以直接或间接的调节影响脂肪代谢的靶点,抑制炎症因子等诱发的胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱,减少内脏脂肪的沉积,维持体内脂肪代谢平衡,从而起到治疗高脂血症的作用。

本研究按照中药-中药化学成分-化学成分作用靶点-蛋白或小分子-疾病相关蛋白-疾病这一完整的生物学过程建立了分子生物网络,在分子水平上系统解析大黄治疗高脂血症的作用机制。通过分析整体网络,发现大黄可以维持分子作用网络中基因功能态的平衡,主要是通过以下途径来达到治疗高脂血症的目的:增加肠蠕动,促进肠道内胆固醇的排泄,抑制外源性胆固醇的吸收;抑制凝血因子,改善血液流变学特征;抑制炎症因子等诱发的胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱,维持体内脂质代谢平衡;抑制胆固醇、甘油三酯等的合成,抑制内源性脂质的合成;促进脂质的转运和排泄等等。因此,大黄可以通过多靶点多途径来治疗高脂血症。

#### 4 小结

本研究基于现有的数据库,并整合文献中的数据,对大黄治疗高脂血症的作用机制进行推断解析。结果表明大黄的降血脂作用是化学成分(马来酸、 $\beta$ -谷甾醇、大黄酸、波叶素、芦荟大黄素、单宁酸、大黄素、儿茶素、泽兰黄醇、5-羟色胺、琥珀酸、草酸等)通过多途径最终作用于高脂血症相关靶点(HRAS,MTOR,C3,ATF6等)来实现的。分析最终构建的网络发现大黄降血脂的作用机制主要是促进肠道内胆固醇的排泄,抑制外源性胆固醇的吸收;抑制凝血因子,改善血液

流变学特征;维持体内脂质代谢平衡等。本研究为配伍有效成分来开发降血脂新药提供了线索,为中药临床用药的研究提供了研究基础和科学依据。但是此研究结果因受到数据收录完整性的限制而存在一定的局限。相信随着越来越多研究数据的发布,“中药作用机理辅助解析系统”在本研究方法的指导下将会更加完善。

#### [参考文献]

- [1] 刘彦珠,张侠. 中医脏腑学说与高脂血症[J]. 北京中医药大学学报,1996,19(6):16.
- [2] 刘彦珠,郭维琴,秦腊梅,等. 健脾消痰化痰法对高脂血症患者脂氧化的影响[J]. 北京中医药大学学报,1997,20(3):50.
- [3] 和即仁. 高脂血症中药治法及作用机理研究进展[J]. 云南中医中药杂志,1999,20(2):31.
- [4] 中国药典. 一部[S]. 2010:22.
- [5] 查兵兵,李益明,焦东海,等. 大黄提取片对高脂饮食诱导肥胖大鼠脂代谢及相关基因表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2006,21(10):585.
- [6] 江玉娟,司秋菊,张艳慧,等. 大黄蟅虫丸对动脉粥样硬化大鼠脂代谢及胰岛素样生长因子的影响[J]. 中药药理与临床,2008,24(6):5.
- [7] 李树平,周利玲,韩伟,等. 大黄素对高脂血症模型血脂及血浆纤维蛋白原的调节作用[J]. 中国中医药科技,2007,14(5):349.
- [8] 王苑铭,田林红,张娟. 大黄多糖对糖尿病动脉粥样硬化大鼠血糖、血脂、肝脂酶活性的影响[J]. 中国现代医药杂志,2008,10(4):6.
- [9] 贾忠辉,刘志红,郑敬民,等. 大黄酸和辛伐他汀对 db/db 糖尿病小鼠脂代谢紊乱和肾脏保护作用的比较[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2006,15(3):233.
- [10] 朱牧. 加减补中益气汤对失重性肌萎缩的干预作用及机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2013.
- [11] 石起璘,马晓慧,颜璐璐,等. 藿香正气滴丸治疗功能性消化不良的网络药理学研究[J]. 中国新药杂志,2014,23(12):1371.
- [12] Yan X J, Xie G R. Molecular structure database of traditional Chinese drugs and primary applications[J]. Comp Appl Chem,1998,15(5):277.
- [13] 常新全,丁丽霞. 中药化学成分分析手册[M]. 北京:学苑出版社,2002:16.
- [14] Jinlong R, Peng L, Jinan W, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminformatics, 2014, 6(1): 13.
- [15] Michael K, Christian von M, Monica C, et al. STITCH: interaction networks of chemicals and proteins [J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36: 684.
- [16] Vastrik I, D'Eustachio P, Schmidt E, et al. Reactome: a knowledge base of biologic pathways and processes [J]. Genome Biol, 2007, 8(3): 39.
- [17] Yu N, Seo J, Rho K, et al. hiPathDB: a human-integrated path-

- way database with facile visualization [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40: 797.
- [18] Minoru K, Susumu Goto. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes [J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(1): 27.
- [19] Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, et al. STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43: 447.
- [20] Chen X, Ji Z L, Chen Y Z. TTD: therapeutic target database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(1): 412.
- [21] Zhu F, Han B, Kumar P, et al. Update of TTD: therapeutic target database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38: 787.
- [22] Payne T. New comprehensive oncology biomarker database launched by SciClips [J]. *Bioanalysis*, 2012, 4(3):229.
- [23] Safran M, Dalah I, Alexander J, et al. GeneCards Version 3: the human gene integrator [J]. *Database (Oxford)*, 2010, doi:10.1093/database/baq020.
- [24] Wang Y. Entity grammar systems: a grammatical tool for studying the hierarchal structures of biological systems [J]. *Bull Math Biol*, 2004, 66(3): 447.
- [25] Jing Y, Yun W, Sijun L, et al. TCM grammar systems: an approach to aid the interpretation of the molecular interactions in Chinese herbal medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1): 77.
- [26] Ji L, Yinglong R, Hao G, et al. dTGS: method for effective components identification from traditional Chinese medicine formula and mechanism analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013.
- [27] 张百霞, 宋阔魁, 李彦文, 等. 基于系统药理学的天珠散抗血管性痴呆机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(5):1425.
- [28] 栗艳婵. 通心络胶囊对高脂血症兔血清 OX-LDL 水平和主动脉 LOX-1 及 NF- $\kappa$ B 表达的影响[D]. 太原:山西医科大学, 2011.
- [29] 吴天敏, 杜建, 林旭. 康欣胶囊对高脂血症脂肪肝兔肿瘤坏死因子- $\alpha$  的影响[C]. 北京: 中华中医药学会心病分会北京中医药学会心血管病专业委员会, 2012.
- [30] 舒筱灿, 周利玲, 吴和平, 等. 大黄素对动脉粥样硬化的干预[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 34(2):6856.
- [31] 周利玲, 吴和平, 李树平, 等. 大黄素对鹌鹑脂质代谢的影响研究[J]. *实用预防医学*, 2006, 13(4):821.
- [32] 周丽嫦, 徐艳燕, 陈伟标, 等. 大黄素改善肥胖型 2 型糖尿病小鼠糖脂代谢的实验研究[J]. *中药材*, 2012, 35(9):1487.
- [33] 朱红球, 梁丽梅, 王沛坚, 等. 大黄素降糖及改善脂质代谢的实验研究[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(14):2624.
- [34] Xia Xian-Ming, Li Bang-Ku, Xing Shi-Mei, et al. Emodin promoted pancreatic claudin-5 and occludin expression in experimental acute pancreatitis rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(17): 2132.
- [35] Navrinder Kaur, Atul Ranjan, Vinod Tiwari, et al. DMA, a bis-benzimidazole, offers radioprotection by promoting NF $\kappa$ B transactivation through NIK/IKK in human glioma cells [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(6): e39426.
- [36] Raphaelle Romieu-Mourez, Esther Landesman-Bollag, David C Seldin, et al. Roles of IKK kinases and protein kinase CK2 in activation of nuclear factor- $\kappa$ B in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2001, 61: 3810.
- [37] Brian Poligone1, Matthew S Hayden, Luojing Chen, et al. A Role for NF- $\kappa$ B activity in skin hyperplasia and the development of keratoacanthomata in mice [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(8): e71887.
- [38] 杨亚珍, 朱晓玲, 王永钧, 等. 大黄素对脂多糖所致肾脏炎症的抑制作用[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(36):8.
- [39] 张丽丽, 张慧英, 王黎敏, 等. 大黄素对肝纤维化大鼠肺损伤的保护作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(2):291.
- [40] 陈晨, 裴必伟, 徐胜前, 等. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  受体基因多态性与强直性脊柱炎相关性研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(1):31.
- [41] Clementina Sansone, Alessandra Braca, Elena Ercolesi, et al. Diatom-derived polyunsaturated aldehydes activate cell death in human cancer cell lines but not normal cells [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(7): e101220.
- [42] 唐新, 林婴, 黄文芳, 等. PPAR $\gamma$  基因单核苷酸多态性与 2 型糖尿病血脂异常的相关性研究[J]. *检验医学*, 2009, 24(3): 190.
- [43] 石恒波. PPAR $\gamma$  基因对奶山羊乳腺脂肪酸代谢的调控作用研究[D]. 杨凌:西北农林科技大学, 2014.
- [44] 赵丽荣. PPAR $\gamma$ 2 基因 Pro12Ala 多态与呼市地区汉族人群心肌梗塞和肥胖的关系[D]. 呼和浩特:内蒙古医学院, 2010.
- [45] 丁一, 郭志蒙, 武鸣, 等. PPAR $\gamma$ -87T > C 与 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  单核苷酸多态性之间的交互作用对腹型肥胖的影响[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(22):1517.
- [46] Delin Ren, Trevor N. Collingwood, et al. PPAR $\gamma$  knockdown by engineered transcription factors: exogenous PPAR $\gamma$ 2 but not PPAR $\gamma$ 1 reactivates adipogenesis [J]. *Genes Develop*, 2001, 16: 27.
- [47] Min Li, Chen Duo, Qu Like, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  polymorphisms and colorectal cancer risk: a meta-analysis [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(1): e85187.

[责任编辑 马超一]