

基于分子对接技术的高频降脂药对作用机制研究

蒋芦荻, 贺昱甦, 陈茜, 陶欧, 李贡宇, 张燕玲*

(北京中医药大学 中药信息工程研究室, 北京 100102)

[摘要] 中药治疗高脂血症临床疗效确切,但降脂中药的效应物质基础和作用机制仍待进一步明确。该文用关联规则方法分析了2010年版《中国药典》收录的降脂中成药的药对组合规则,并以支持度排序前3的高频药对“葛根-山楂、丹参-山楂、何首乌-山楂”的20个主要化学成分和3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMG-CoA reductase)、过氧化物增殖物激活型受体 α (PPAR- α)、Niemann-Pick C1 like 1(NPC1L1)3个关键降脂靶点为研究对象,利用LibDock分子对接程序对以上化学成分和靶点的相互作用进行探讨。首先用均方根偏差(RMSD)考察了程序对于3个靶点受体配体结合体系的适用性并得到原配体与受体的对接打分值,再利用已上市药物与对应靶点的相互作用分析获得关键氨基酸,从而建立了基于对接打分值和关键氨基酸作用的降脂活性化合物筛选规则。计算结果表明金丝桃苷、葛根素、丹酚酸A和白藜芦醇苷4个化合物可能同时作用于2个靶点,另外5个成分能够分别作用于一个靶点,揭示高频药对通过作用于多靶点,发挥协同增效的作用。该研究初步阐释了中药降脂高频药对主要化学成分多靶点作用的分子机制,为多靶点降脂新药的研发提供了一定的参考。

[关键词] 高脂血症;药对;关联规则;分子对接

Study on anti-hyperlipidemia mechanism of high frequency herb pairs by molecular docking method

JIANG Lu-di, HE Yu-su, CHEN Xi, TAO Ou, LI Gong-yu, ZHANG Yan-ling*

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

[Abstract] Traditional Chinese medicine (TCM) has definitely clinical effect in treating hyperlipidemia, but the action mechanism still need to be explored. Based on consulting Chinese Pharmacopoeia (2010), all the lipid-lowering Chinese patent medicines were analyzed by associated rules data mining method to explore high frequency herb pairs. The top three couplet medicines with high support degree were Puerariae Lobatae Radix-Crataegi Fructus, Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma-Crataegi Fructus, and Polygoni Multiflori Radix-Crataegi Fructus. The 20 main ingredients were selected from the herb pairs and docked with 3 key hyperlipidemia targets, namely 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase), peroxisome proliferator activated receptor- α (PPAR- α) and niemann-pick C1 like 1 (NPC1L1) to further discuss the molecular mechanism of the high frequency herb pairs, by using the docking program, LibDock. To construct evaluation rules for the ingredients of herb pairs, the root-mean-square deviation (RMSD) value between computed and initial complexes was first calculated to validate the fitness of LibDock models. Then, the key residues were also confirmed by analyzing the interactions of those 3 proteins and corresponding marketed drugs. The docking results showed that hyperin, puerarin, salvianolic acid A and polydatin can interact with two targets, and the other five compounds may be potent for at least one of the three targets. In this study, the multi-target effect of high frequency herb pairs for lipid-lowering was discussed on the molecular level, which can help further researching new multi-target anti-hyperlipidemia drug.

[Key words] hyperlipidemia; herb pairs; association rule; molecular docking

doi:10.4268/cjcm20151229

[收稿日期] 2014-10-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173522,81102800);北京市教育委员会共建项目

[通信作者] *张燕玲,副研究员,主要从事中药药物设计与优化、中药信息学研究, Tel: (010) 84738620, E-mail: collean_zhang@163.com

[作者简介] 蒋芦荻,硕士研究生,研究方向为中药药物设计与优化, Tel: 15652779521, E-mail: jiangludi_52@163.com

• 2413 •

高脂血症又称血脂异常,是指血浆中总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)和甘油三酯(triglyceride, TG)升高,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)降低的一类疾病。高脂血症已成为心脑血管疾病的主要发病因素之一,且与胆结石、糖尿病和肾脏疾病的发生直接相关。目前,临床常用药为以降低 LDL-c 为主的他汀类和治疗高 TG 血症的贝特类为主,但易引发肌病、肝脏毒性、血糖升高和呕吐腹泻等副作用,降低了临床顺应性^[1]。

中医学没有高脂血症这个病名,根据其病因病机及临床表现,目前多认为其大体属于中医“痰浊、瘀血、湿浊、血浊”等范畴。通过对不同症候辨证施治,中医药治疗高脂血症取得了疗效肯定、作用持续、副作用小等成果^[2]。然而,降脂中药的效应物质基础及作用机制研究仍不完善,制约了新药研发和临床合理应用的进展^[3]。

药对既与单味药紧密相关,又与方剂关系密切,是中药配伍应用中的基本形式,是连接中药和方剂的重要桥梁^[4]。本研究以2010年版《中国药典》中收录的降脂中成药为研究对象,利用关联规则方法挖掘降脂高频药对,并利用分子对接技术辨识高频药对中作用于关键降脂靶点的活性成分。旨在依据高频药对组合为中医治疗高脂血症提供一定的用药依据,并通过对高频药对中主要化学成分与关键降脂靶点之间的作用进行分析,以期明确活性分子并阐释其治疗高脂血症的分子机制。

1 材料与方法

1.1 材料来源及收录标准

2010年版《中国药典》收录的功能主治中具有降脂作用的中成药。收录标准:剂型不同但药物组成相同的中成药共计为1种;含西药成分或中药提取物的中成药不收录在内。共统计出中成药计13种。

1.2 基于关联规则 Apriori 算法的降脂药对挖掘

本研究通过关联规则(association rule)^[5]分析13种降脂中成药处方中药物之间有意义的频繁出现的模式和关联性。采用 Apriori 算法,其中需要明确的参数是支持度和置信度。由于置信度取决于规则内部项集间的互推关系,而本文对高频药对的挖掘只考虑项集是否同时出现,因此关注的是较高支

持度的规则。例如在本研究中,项集(山楂,何首乌)的支持度是30.769%,指在所有样本中同时包含这2味药物的中成药数量占中成药总数的30.769%,揭示项集在样本中的普遍性。本实验采用默认参数进行关联规则计算,选择结果中支持度排序前3的药对规则作为高频药对进行进一步分析并用于分子对接研究。

1.3 关键降脂靶点的选择及结构准备

参考临床用药规律及文献研究选择了3个关键降脂靶点^[6-7]作为分子对接的受体,分别为与内源性胆固醇合成相关的3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(HMG-CoA reductase)、与血清甘油三酯代谢相关的过氧化物增殖物激活型受体 α (PPAR- α)、与肠道胆固醇吸收相关的Niemann-Pick C1 like 1(NPC1L1)。以上靶点分别通过不同途径调节脂质代谢,有利于考察药物对于高脂血症的协同调节作用。

靶蛋白三维结构从蛋白质数据库PDB(<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>)中搜索下载,优先选择复合了相应生物活性配体且分辨率较高的晶体结构,确定PDB代码分别为3CD7(复合抑制剂的HMG-CoA还原酶,pH 8.0)、3KDU(复合激动剂的PPAR- α , pH 6.75)和3QNT(NPC1L1单蛋白,pH 6.5)的3个蛋白质结构文件作为分子对接研究的载体。利用Discovery Studio 4.0(DS)中的Clean Protein工具对蛋白结构进行以下操作:删去配体分子和水分子、补全不完整残基、删除多余蛋白质构象、加氢和分配相关电荷。并保留3CD7的A链B链、3KDU的B链、3QNT全蛋白(A链)用于分子对接。

1.4 中药小分子数据库准备

查阅文献选择高频药对所涉及的各中药中含量较高的成分作为主要化学成分构建中药小分子数据库。将数据库中化合物转化为三维结构并赋予CHARMM力场,按1.3项中不同pH质子化后分别保存为3个mol格式文件,用于与相应pH值蛋白结构的分子对接。

1.5 分子对接过程

1.5.1 靶点活性口袋的确定 选中晶体复合物中原配体小分子发生相互作用的氨基酸,并将其初步定义为活性口袋。利用LibDock工具,Conformation Method参数设置为“BEST”,Docking Preferences参数设置为“High Quality”,其余参数为默认,分别

将原配体对接到对应原蛋白的活性口袋中,根据对接后的配体分子与原配体分子的均方根偏差($\text{root-mean-square deviation}$, RMSD)大小判断对接程序参数设置的合理性以及对该晶体复合物的适用性,一般认为当 $\text{RMSD} \leq 2.0$ 时能够较好地重现原配体-受体的结合模式^[8]。本文通过调整活性口袋半径大小及其坐标位置使 RMSD 值达到要求,记录此时活性口袋信息及打分值 LibDock Score。

对于没有复合活性配体分子的晶体结构 3QNT,本研究利用已上市的 NPC1L1 抑制剂 Ezetimibe 和已有生物实验验证可抑制 NPC1L1 活性的化合物(以关键词“NPC1L1 receptor inhibitor”搜索 The binding database 共获得 8 个化合物)依次与 DS 中由 From Receptor Cavities 工具自动寻找的 6 个潜在活性口袋进行分子对接,认为可成功接纳活性化合物个数越多的口袋越接近真实的活性口袋并将其用于下一步对接,记录 Ezetimibe 在此口袋的打分值。

1.5.2 各靶点与其已上市药物、中药小分子的对接

利用 LibDock 工具将各靶点与其已上市药物、中药小分子对接,参数及活性口袋设置均参照 1.5.1 项的记录结果。在 DrugBank 数据库 (<http://www.drugbank.ca/>) 中以各靶点名称为关键词搜索并下载各靶点已上市药物,包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂药物分子 5 个: atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, simvastatin; PPAR- α 激动剂药物分子 5 个: aleglitazar, bezafibrate, clofibrate, fenofibrate, gemfibrozil; NPC1L1 抑制剂药物分子 ezetimibe。分别将其与对应靶点活性口袋对接,用 Analyze Ligand Poses 工具分析对接过程中各靶点与活性分子发生相互作用的关键氨基酸,为建立筛选规则、分析化合物与靶点相互作用的合理性提供依据。中药小分子数据库与各靶点对接计算完成后,对于同一靶点,将对接成功的构象按打分值 LibDock Score 由大到小排序,以 1.5.1 项中所记录打分值的 80% 作为阈值,寻找打分值高于阈值的化合物,若此化合物

与靶点相互作用方式与已上市药物的作用方式接近,则可认为是对应靶点的活性化合物。

2 结果与分析

2.1 基于关联规则分析的降脂高频药对研究

本研究利用关联规则方法中的 Apriori 算法,对 13 种 2010 年版《中国药典》收录的降脂中成药处方进行挖掘,支持度排序前 3 的高频药对规则见表 1。

表 1 基于关联规则分析高频药对的结果

Table 1 High frequency herb pairs analyzed by association rule

| No. | 关联规则 | 支持度/% |
|-----|--------|--------|
| 1 | 葛根-山楂 | 38.462 |
| 2 | 丹参-山楂 | 38.462 |
| 3 | 何首乌-山楂 | 30.769 |

在药对规则中,葛根-山楂、丹参-山楂、何首乌-山楂 3 组药对的使用频率较高。其中关键中药山楂具有健脾消积、活血化瘀的功效,尤能消化油腻肉积,可改善脾胃运化水谷的功能。葛根-山楂:葛根主入脾、胃经,可改善脾胃升清降浊功能,从而改善诸多变症^[9],与山楂配伍以加强消食祛湿的作用。丹参-山楂:丹参性寒味苦,《本经》云“主心腹邪气,肠鸣幽幽如走水,寒热结聚,破除痼,止烦满,益气。”有活血凉血、清心除烦益气之功效^[10],与山楂配伍可协同增效,活血祛瘀的同时以健脾益气,标本同治。何首乌-山楂:何首乌性温味苦涩,归肝、心、肾经,具有补肝肾、益精血、强筋骨、润便解毒、养心安神等功效,二者伍用,以健脾益肾养肝、消积化浊^[11]。上述 3 组药对的使用,以健脾益气补肾、祛瘀化湿泄浊为基本方法,可对治疗高血脂症起到标本同治的作用。

2.2 分子对接

2.2.1 靶点活性口袋及相应计算结果 对接过程中 3 个靶点的活性口袋信息及相应计算结果见表 2, 3CD7 和 3KDU 的打分值分别为原配体的对接打分, 3NQT 的打分值为 Ezetimibe 的对接打分。

表 2 LibDock 中 3 个靶点的活性口袋及相应的计算结果

Table 2 Binding pockets and corresponding calculated results of the three targets by LibDock

| No. | 靶点 | PDB 代码 | 半径 | 坐标 | 均方根偏差 | 打分值 |
|-----|-------------------|--------|--------|---------------------------|-------|---------|
| 1 | HMG-CoA reductase | 3CD7 | 9.500 | -5.000, -13.754, 5.996 | 1.216 | 143.848 |
| 2 | PPAR- α | 3KDU | 9.500 | 0.380, 47.696, 8.559 | 1.504 | 166.565 |
| 3 | NPC1L1 | 3QNT | 12.500 | -17.579, -30.776, -19.566 | - | 134.845 |

2.2.2 已上市药物与对应靶点的对接 统计已上市药物与对应靶点相互作用的关键氨基酸,发现氢键相互作用与疏水相互作用为主要非键相互作用,静电作用相对较弱,具体结果见表3。结合表2中的打分值建立各靶点活性化合物筛选

规则:化合物的打分值达到阈值(阈值=打分值 \times 80%),且分子对接过程中必须与产生主要非键相互作用的3个或3个以上氨基酸发生相互作用,并选择性地与产生静电作用的关键氨基酸作用。

表3 已上市药物与各靶点相互作用的关键氨基酸

Table 3 Key amino acid in active pocket interaction with marketed drugs

| 靶点 | 相互作用类型 | 相互作用的关键氨基酸 |
|-------------------|--------|--|
| HMG-CoA reductase | 氢键 | B:ARG590 ,A:LYS735 ,B:LYS692 ,B:ASP690 ,B:SER684 |
| | 疏水 | A:LEU853 ,A:LEU857 ,A:LEU562 ,B:VAL683 ,A:HIS752 |
| | 静电 | A:GLU559 ,B:ARG590 ,A:LYS735 ,B:LYS692 ,B:ASP690 |
| PPAR- α | 氢键 | B:HIS440 ,B:THR279 ,B:SER280 ,B:ALA333 ,B:CYS276 |
| | 疏水 | B:TYR334 ,B:LYS358 ,B:GLU282 |
| | 静电 | B:CYS276 ,B:VAL332 ,B:ILE354 ,B:LEU321 ,B:CYS275 |
| NPC1L1 | 氢键 | A:SER53 ,A:GLY212 ,A:LEU52 ,A:SER102 ,A:SER46 |
| | 疏水 | A:LEU49 ,A:PRO215 ,A:LEU213 ,A:LEU52 ,A:ILE105 |
| | 静电 | - |

注:A,B分别代表对应靶点三维结构的A链,B链。

2.2.3 中药小分子数据库的对接结果分析 高频药对涉及山楂、葛根、丹参、何首乌4味中药,收集其主要成分,按1.4项处理后构建化合物数据库。中

药小分子的信息及对接结果见表4,“+”表示经筛选规则确定可与对应靶点发生合理作用的活性化合物。

表4 20个中药化合物的信息表及与3个靶点的作用情况

Table 4 Interactions of 20 traditional Chinese medicine compounds with the 3 targets

| 中文名 | 英文名 | CAS 编号 | 来源 | 参考文献 | HMG-CoA reductase | PPAR- α | NPC1L1 |
|---------------------|----------------------------|-------------|-----|------|-------------------|----------------|--------|
| 金丝桃苷 | hyperin | 482-36-0 | 山楂 | [12] | + | + | |
| 熊果酸 | ursolic acid | 77-52-1 | 山楂 | [12] | | | |
| 芹菜素 | apigenin | 520-36-5 | 山楂 | [13] | | | |
| 木犀草素 | luteolin | 491-70-3 | 山楂 | [13] | | | |
| 槲皮素 | quercetin | 117-39-5 | 山楂 | [13] | | | |
| 葛根素 | puerarin | 3681-99-0 | 葛根 | [14] | + | + | |
| 大豆苷元 | uaidzein | 486-66-8 | 葛根 | [15] | | | |
| 大豆苷 | daidzin | 552-66-9 | 葛根 | [15] | + | | |
| 葛根苷 A | kudzu root glucoside A | 100692-52-2 | 葛根 | [14] | + | | |
| 葛根苷 B | kudzu root glucoside B | 100692-54-4 | 葛根 | [14] | + | | |
| 丹参酮 II _A | tanshinone II _A | 568-72-9 | 丹参 | [17] | | | |
| 隐丹参酮 | cryptotanshinone | 35825-57-1 | 丹参 | [17] | | | |
| 丹参素 | tanshinol | 76822-21-4 | 丹参 | [18] | | | |
| 丹酚酸 A | salvianolic acid A | 96574-01-5 | 丹参 | [16] | + | + | |
| 丹酚酸 B | salvianolic acid B | 115939-25-8 | 丹参 | [17] | | | + |
| 二苯乙烯苷 | stilbene glycoside | 82373-94-2 | 何首乌 | [19] | + | | |
| 白藜芦醇 | resveratrol | 501-36-0 | 何首乌 | [21] | | | |
| 白藜芦醇苷 | polydatin | 27208-80-6 | 何首乌 | [21] | + | | + |
| 大黄素 | emodin | 518-82-1 | 何首乌 | [20] | | | |
| 大黄素甲醚 | phycion | 521-61-9 | 何首乌 | [20] | | | |

以二苯乙烯苷与 HMG-CoA 还原酶、丹酚酸 A 与 PPAR- α 、白藜芦醇苷与 NPC1L1 为例分析活性化合物与受体之间的相互作用。二苯乙烯苷与 HMG-CoA 还原酶的关键氨基酸 B:SER684 ,B:ASP690 ,B:LYS692 发生氢键作用 ,与 B:VAL683 发生疏水作用 ,与 A:GLU559 发生静电作用 ,见图 1;丹酚酸 A 与 PPAR- α 的关键氨基酸 B:CYS276 ,B:THR279 ,B:ALA333 发生氢键作用 ,与 B:HIS440 ,B:CYS276 发生静电作用 ,见图 2;白藜芦醇苷与 NPC1L1 的关键氨基酸 A:SER53 ,A:GLY212 发生氢键作用 ,与 A:ILE105 ,A:LEU52 ,A:PRO215 发生疏水作用 ,见图 3。活性中药小分子分别与相应受体的关键氨基酸发生非键相互作用 ,与上文分析的已上市药物的作用机制类似 ,推测应表现相似的生物活性。然而 ,丹酚酸 B 与 HMG-CoA 还原酶的结合位置虽在与原配体类似 ,但与其相互作用的氨基酸仅有 B:ARG590 ,A:GLU559 为关键氨基酸;大豆苷与 NPC1L1 的作用模式与 Ezetimibe 差异较大(图 3 中 A)且与其相互作用的氨基酸仅有 A:LEU49 为关键氨基酸 ,所以推测两者为假阳性结果。二苯乙烯苷、丹酚酸 A、白藜芦醇苷、大豆苷及原配体(NPC1L1 为 Ezetimibe)与对应靶点的对接结果见图 1~3 中 A。绿色标示化合物为原配体(图 3 中 A 为 ezetimibe) ,黄色标示化合物为大豆苷 ,未显著标示的化合物分别为 3 个中药小分子。

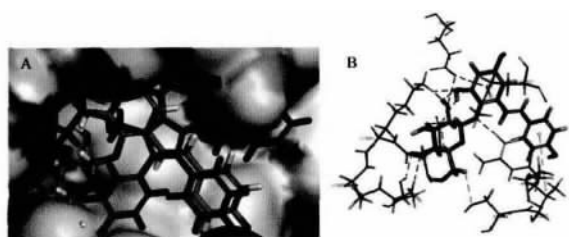


图 1 HMG-CoA 还原酶与二苯乙烯苷及原配体的对接结果(A)及相互作用图(B)

Fig.1 Docking results (A) and interactions (B) between HMG-CoA reductase and stilbene glycoside , initial ligand

利用分子对接技术分析高频降脂药对主要化学成分的作用机制发现 ,葛根-山楂可作用于 HMG-CoA 还原酶和 PPAR- α ,通过葛根苷 A、葛根苷 B、大豆苷、葛根素和金丝桃苷调节内源性胆固醇合成 ,通过葛根素干预血清甘油三酯代谢发挥降脂作用。而丹参、何首乌分别与山楂配伍除可产生上述作用外 ,

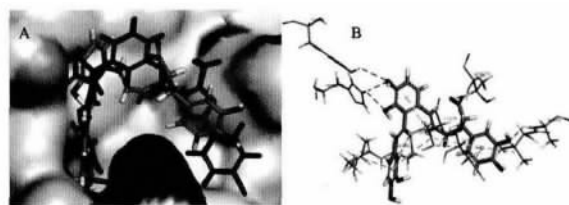


图 2 PPAR- α 与丹酚酸 A 及原配体的对接结果(A)及相互作用图(B)

Fig.2 Docking results (A) and interactions (B) between PPAR- α and salicylic acid A, initial ligand

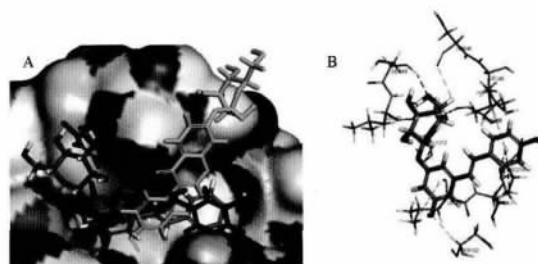


图 3 NPC1L1 与白藜芦醇苷、大豆苷及 Ezetimibe 的对接结果(A)及相互作用图(B)

Fig.3 Docking results (A) and interactions (B) between NPC1L1 and polydatin , daidzin , Ezetimibe

丹参-山楂中的丹酚酸 B、何首乌-山楂中的白藜芦醇苷亦可与 NPC1L1 产生相互作用 ,通过调节肠道内胆固醇吸收发挥降脂疗效。各高频药对的命中成分与对应靶点间的关系见图 4。

3 讨论

本研究通过分子对接技术筛选降脂高频药对的活性成分 ,其中已有部分化合物有实验证实的确通过作用于相应靶点发挥降脂作用。高玉宣等^[19]研究发现何首乌中主要水溶性成分二苯乙烯苷的降脂作用与阿托伐他汀类似 ,能够有效控制高脂血症模型大鼠血清 TC 和 LDL-C 升高 ,提示二苯乙烯苷可能为 HMG-CoA 还原酶的潜在抑制剂;黄文文^[13]从山楂中分离纯化得到金丝桃苷 ,表明其对 HMG-CoA 还原酶有抑制作用。此外 ,白藜芦醇苷可显著降低高血脂家兔血清 TC ,TG 和 LDL 水平^[22] ;张永丽^[23]研究表明何首乌能抑制肠道对胆固醇的吸收 ,阻止胆固醇在血管壁上沉积 ,有效降低血脂 ,提示何首乌中有作用于通过调节胆固醇吸收的靶点 NPC1L1 发挥降脂作用的成分;朱黎霞等^[24]研究发现当丹酚酸、山楂黄酮在配伍比例接近时降脂效果明显优于其他组 ,说明丹参和山楂具有协同作用;杨人泽

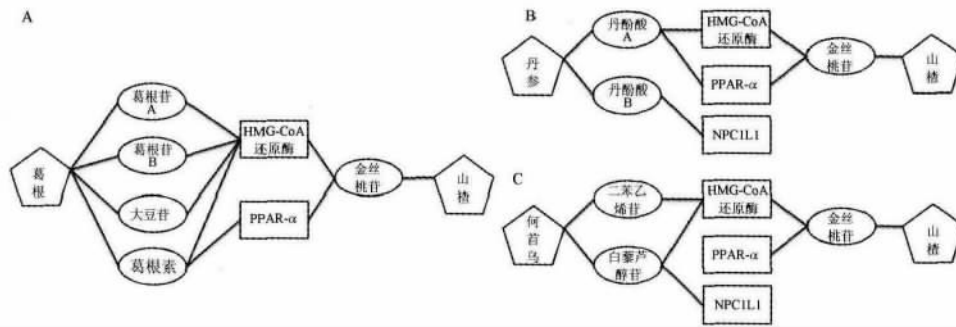


图4 高频药对葛根-山楂(A)、丹参-山楂(B)、何首乌-山楂(C)及其命中成分与对应靶点的关系图

Fig. 4 The relational graphs of hit compounds of high frequency herb pairs *Puerariae Lobatae Radix-Crataegi Fructus* (A), *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma-Crataegi Fructus* (B), and *Polygoni Multiflori Radix-Crataegi Fructus* (C) and the corresponding targets

等^[25]研究发现葛根中所含的葛根素能明显降低小鼠血脂水平,使小鼠血清总胆固醇的含量降低,升高高密度脂蛋白的含量,降低低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白含量,葛根素具有明显的降血脂作用。上述药理实验结果与本研究的对接结果相互佐证,表明本研究方法具有一定程度的可靠性。

临床常将 HMG-CoA 还原酶抑制剂他汀类药物与 PPAR- α 激动剂贝特类药物联用,或将他汀类药物与 Ezetimibe 联用,以通过调节多条脂质代谢途径达到更好的降脂效果。本文实验结果表明,葛根、丹参、何首乌分别与山楂配伍组成的药对可使作用靶点间互补,发挥药对协同增效、多靶点、多途径的优势,亦起到西药联用的降脂效果,为多靶点降脂药物开发提供了方向。但本研究具有一定局限性,部分中药成分并不直接作用于人体内的靶点,而是以代谢物的形式发挥相应作用,本研究仅以原有成分为研究对象,未能考虑化合物代谢的复杂因素。今后研究需将此因素合理地加入到中药的计算机模拟研究中。

4 结论

本文利用关联规则方法和分子对接技术分析了降脂高频药对及其活性物质的作用机制。结果发现,3组高频药对均能够同时作用于2个或2个以上治疗高脂血症的关键靶点,通过调节内源性胆固醇合成、血清甘油三酯代谢、肠道胆固醇吸收等途径发挥降脂作用。该结果初步阐释了中药治疗高脂血症的多靶点机制,为中药治疗高脂血症的实验研究提供了一个方向,也为进一步从中药中筛选潜在降脂活性成分提供了依据和指导。

[参考文献]

- [1] 卢熠,杨悦. 降血脂药物的临床应用与展望[J]. 中国当代医药, 2014(5):180.
- [2] 单体亮,张学新,马淑然,等. 中医对高脂血症的认识辨证研究进展[J]. 中国医药, 2014, 9(1):141.
- [3] 凌燕,洗绍祥,刘树林. 高脂血症中医研究现状与展望[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013(9):173.
- [4] 段金霞,宿树兰,唐于平等. 中药药对配伍组合的现代认识[J]. 南京中医药大学学报, 2009(5):330.
- [5] 李健,卢朋,唐士欢,等. 基于中医传承辅助系统的治疗肺病方剂组方规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 24(2):254.
- [6] 谢羽飞,赵水平. 依折麦布联合他汀类药物降脂新进展[J]. 中南药学, 2013(2):129.
- [7] 薛敏,李玉亮. 他汀类药物与贝特类药物联合应用的临床研究[J]. 中国实用医药, 2014(4):183.
- [8] 胡衍保,彭静波,顾硕,等. 复方心可舒治疗冠心病多靶点作用的分子对接[J]. 物理化学学报, 2012(5):1257.
- [9] 李生茂,谭睿,熬慧,等. 葛根降脂的中医机理探讨[J]. 中医药信息, 2010(6):104.
- [10] 张永丽. 丹参山楂降脂丸治疗高脂血症的临床疗效观察[J]. 中国医药导报, 2009(19):57.
- [11] 王钢,常建国. 降脂饮治疗高脂血症76例[J]. 陕西中医, 2002(8):701.
- [12] 詹琤琤,段时振,李杰. 中药山楂的化学成分与药理作用研究概况[J]. 湖北中医杂志, 2012(12):77.
- [13] 黄文文. 山楂中抑制 HMG-CoA 还原酶的活性成分研究及其安全性评价[D]. 重庆:西南大学, 2010.
- [14] 邓祖跃,朱社敏,王丹,等. 葛根素对高脂血症大鼠血脂、血凝及血小板聚集的影响[J]. 中国现代应用药学, 2011(7):611.
- [15] 童红莉. 植物活性成分防治高脂血症大鼠代谢紊乱的功效[D]. 北京:中国人民解放军军医进修学院, 2006.
- [16] 杨秀颖,强桂芬,宫丽丽,等. 丹酚酸 A 调节高脂血症大鼠血脂水平并保护游离脂肪酸导致的内皮细胞损伤[J]. 中国新药杂志, 2013(24):2869.

- [17] 王文祥. 丹参、山楂调脂作用有效部位提取、分离及其分子机理研究[D]. 苏州:苏州大学, 2002.
- [18] 李晓蓉,王丽娟,李宇航,等. 丹芍方及其组分保肝作用的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(20):2177.
- [19] 高王宣,胡英杰,符林春. 何首乌二苯乙烯苷的调节血脂作用[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(4):323.
- [20] 柳青,任德玉,曹学东,等. 降脂饮颗粒中何首乌有效成分的测定[J]. 武警医学, 2012(5):389.
- [21] 楼招欢,吕圭源,俞静静. 何首乌成分、药理及毒副作用相关研究进展[J]. 浙江中医药大学学报, 2014(4):495.
- [22] 朱立贤,金征宇. 白藜芦醇苷对高脂血症大鼠血脂、一氧化氮及一氧化氮合酶的影响[J]. 中药药理与临床, 2005(3):16.
- [23] 张永丽. 丹参山楂降脂丸治疗高脂血症的临床疗效观察[J]. 中国医药导报, 2009(19):57.
- [24] 朱黎霞,王利胜,张英丰. 丹参总酚酸、山楂总黄酮组分配伍对高脂血症大鼠血脂、超氧化物歧化酶及丙二醛的影响[J]. 中国医药导报, 2014(20):9.
- [25] 杨人泽,曾靖,刘春棋,等. 葛根素对小鼠血脂作用的影响[J]. 时珍国医国药, 2007(10):2496.

[责任编辑 马超一]