

基于网络药理学探讨菊叶香藜精油药理活性及作用机制

付苏宏， 张勇群*， 郝豆豆， 张鹏飞， 施 静
(西藏自治区人民政府驻成都办事处医院 分子医学实验室，四川 成都 610000)

摘要：目的 基于网络药理学探讨菊叶香藜精油的药理活性及作用机制。**方法** 通过文献调研获取精油的化学成分组成，然后采用 BATMAN-TCM 获取靶点蛋白并进行疾病富集分析，通过 Cytoscape 构建靶点蛋白的 PPI 网络图，利用 DAVID 对靶点蛋白进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。**结果** 39 种化学成分得到了 126 个对应的潜在作用靶点。生物功能分析显示，与分子功能、生物过程、细胞组分相关的 GO 条目分别为 35、69、8 个；KEGG 通路共 25 条，其中较显著的有刺激神经组织的配体-受体交互作用、钙信号通路、cGMP-PKG 信号通路；总共富集到 59 类 TTD 疾病类型，主要与心血管疾病、疼痛、神经精神疾病相关，并构建“化学成分-靶点-疾病”网络。**结论** 菊叶香藜精油可能具有治疗心血管疾病、疼痛、神经精神类疾病的功效，与 KCNQ1、GUCY1B3、KCND3、DLG4、ESR1 有关。本研究为阐明菊叶香藜精油的药理活性及其作用机制研究提供了可靠的科学依据。

关键词：菊叶香藜精油；网络药理学；PPI 网络；功能富集；药理活性；作用机制

中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2019)10-2359-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.10.015

Pharmacological activities and action mechanisms of essential oil in *Dysphania schraderiana* based on network pharmacology

FU Su-hong, ZHANG Yong-qun*, HAO Dou-dou, ZHANG Peng-fei, SHI Jing
(Molecular Medical Laboratory, Hospital of Chengdu Office for People's Government of Tibetan Autonomous Region, Chengdu 610000, China)

KEY WORDS: essential oil in *Dysphania schraderiana*; network pharmacology; PPI network; functional enrichment; pharmacological activities; action mechanisms

菊叶香藜 *Dysphania schraderiana* 属藜科刺藜属植物，广泛生长于我国高海拔地区，如西藏、青海、内蒙古等省份^[1]。作为传统蒙药，菊叶香藜全草入药，用于治疗头痛、感冒、金伤、麻疹不透、皮肤瘙痒^[2]，富含精油而带有强烈的刺鼻性气味。大量研究表明，精油对人体有着重要的调节作用，因此，菊叶香藜精油也具有潜在的生物活性功能，近年来陆续报道了其生物活性研究。雷鸣等^[3]发现菊叶香藜精油可浓度依赖地抑制昆虫玉米象的活力；石梦菲等^[1]发现菊叶香藜精油可抑制枯草芽孢杆菌和大肠杆菌的生长；刘志龙等^[4]发现菊叶香藜精油具有防治植物螨虫的功效。此外，课题组前期利用气相色谱-质谱联用技术 (GC-MS) 对菊叶香藜精油的化学成分进行了鉴

定，总共鉴定出 52 种化合物，主要为脂肪族类化合物 (54.23%) 和萜类化合物及其含氧衍生物 (31.94%)^[1]。有研究表明， α -杜松醇表现出强烈的抗螨虫活性^[5]；紫苏醇可以通过作用于自由基治疗脑瘤^[6]； β -榄香烯可通过诱导凋亡抑制多种肿瘤细胞的增殖^[7]。然而，菊叶香藜精油中的化学成分众多且复杂，并呈“多成分、多靶点”相互协同作用，因此综合分析菊叶香藜精油的药理功能和作用机制显得更为重要。

随着生物技术的不断进步，各类“组学”技术相继出现，海量数据的产生和计算方法的飞速发展标志着人类已经进入一个全新的生物信息时代^[8]。基于此，英国药理学家 Hopkins 于 2007 年率先提出网络药理学的概念，通过各类组学技术、

收稿日期：2019-01-10
基金项目：西藏自治区科技厅自然科学基金项目 (2015ZR-13-5)
作者简介：付苏宏 (1993—)，女，科研助理，研究方向为分子生物学。Tel: 18782948219, E-mail: fusu hong11@163.com
* 通信作者：张勇群 (1976—)，女，副教授，从事藏药材基因与功能研究。E-mail: yongqunzhang@yahoo.com

网络分析与可视化技术来揭示药物、靶点、疾病之间错综复杂的关系，多层次地分析疾病的分子基础、预测药物的药理学作用机制，弥补传统药理试验研究盲目、耗时长、费用高、不系统等弊端^[9]。目前网络药理学已被广泛用于构建“药物分子-靶标-功能”网络，高耀等^[10]应用网络药理学的方法揭示了逍遥散与开心散“同病异治”抑郁症的作用机制；任莹璐等^[11]采用网络药理学的方法构建了芪参颗粒治疗心血管疾病的“成分-靶点调控网络”，这些研究充分证明对于化学成分组成复杂多

样的传统方剂来说，网络药理学是揭示其药理作用机制的有效方法。因此，本研究将基于网络药理学的研究思路与方法，构建菊叶香藜精油“化学成分-靶标-功能”网络，预测其作用机制，为今后相关药理功效研究与应用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 菊叶香藜精油化学组成鉴定 菊叶香藜精油化学成分通过 GC-MS 测定，共鉴定得到 52 个化合物^[1]。表 1 列举了精油化学成分的中文名，以及在 PubChem 数据中的编号。

表 1 菊叶香藜精油化学组成

Tab. 1 Chemical compositions of essential oil in *Dysphania schraderiana*

化学成分	PubChem 编号	化学成分	PubChem 编号
α-杜松醇	10398656	斯巴醇	522266
四甲基环癸二烯甲醇	6432240	反式石竹烯	5281515
δ-杜松萜烯	441005	α-葑澄茄油烯	91873418
1-杜松醇	12302222	叶绿醇	5280435
1-羟基-1,7-二甲基-4-异丙基-2,7-环癸二烯	522445	甘香烯	94254
顺式-对-薄荷-2-烯-1-醇	122484	石竹素	1742210
长叶烯	289151	α-律草烯	24798693
兰桉醇	12304985	α-杜松萜烯	12306048
反式-对-薄荷-2-烯-1-醇	526657	大牛儿烯 D	5373727
胡萝卜醇	442347	4-萜烯	530422
α-桉叶油醇	92762	1,1,3-三甲基萆	588777
1-羧基-2-异丙基-5-甲基-3-环己烯	-	β-广藿香烯	101731
(-)-γ-杜松萜烯	92313	2-(4-甲基苯基)丙-2-醇	14529
喇叭茶醇	92812	α-蒎烯	442355
八氢四甲基萘甲醇	527256	柠檬醛	638011
香榧醇	3084311	β-顺式-金合欢烯	5317319
β-榄香烯	6918391	芳樟醇	6549
α-松油醇	17100	α,α,γ-三甲基-苯丙醇	99870
反式-薄荷醇	85568	柠檬烯	530422
β-紫罗兰醇	5373729	(Z)-3,7-二甲基-2,6-亚辛基-1-醇丙酸酯	5365982
δ-绿花白千层醇	11996452	反式辣薄荷醇	85568
桉树脑	2758	4(14),5-依兰油烯	15694800
γ-榄香烯	6432312	P-伞花烃	10812
紫苏醇	10819	α-水芹烯	7460
葑澄茄油烯醇	11770062	3-异丙基-6-亚甲基-1-环己烯	11142
三环[4.4.0.0.2,7]癸-8-烯-3-甲醇,α,α,6,8-四甲基-,立体异构体	521030	3-甲基-2-丁烯酸乙酯	12516

1.2 菊叶香藜精油化学成分靶点预测 BATMAN-TCM 数据库可对化合物与靶点蛋白的相关性进行评分，利用在线数据库 BATMAN-TCM (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>) 对菊叶香藜精油中的化学成分的作用靶点蛋白进行预测^[12]，通过参数设置可筛选得到可信度较高的蛋白靶点。分别输入 51 个化合物的 PubChem 编号进行检索（其中 1 个未查询到相应的 PubChem 编号），设置靶点的打分阈值为 55，Adjusted *P* 值为 0.05，获取每一个化合物所对应的作用靶点。

1.3 靶点蛋白的生物学功能分析 生物学信息注释

数据库 DAVID 6.8 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 提供一套综合的功能注释工具，可帮助研究者理解基因或蛋白背后的生物学意义^[13]。将上述筛选得到的靶点蛋白导入 DAVID 数据库进行基因本体 (GO) 功能注释和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析，筛选 *P*<0.05 的 GO 条目和 KEGG 通路。

1.4 “化学成分-靶点-疾病”网络构建 利用 BATMAN-TCM 数据库对作用靶点进行 TTD (Therapeutic Target Database, TTD) 疾病分类，获取疾病富集信息。筛选显著性前 20 的 TTD 疾病分类，整

理其对应的靶点蛋白信息以及靶点蛋白对应化学成分信息,利用 Cytoscape 3.6.1 本地软件^[14]构建“化学成分-靶点-疾病”网络图,并对网络图的节点大小、形状以及颜色进行设置,获取最终美化的 PPI 网络图。

2 结果

2.1 菊叶香蓼精油作用靶点 运用在线数据库 BATMAN-TCM 对菊叶香蓼精油的化学成分逐一进行检索,筛选出分值>55 的靶点蛋白。52 个化合物中有 1 个未检索到相应的 PubChem 编号(1-羰基-2-异丙基-5-甲基-3-环己烯,相对含量 1.946%),未在 BATMAN-TCM 平台上进行检索;有 3 个化合物在 BATMAN-TCM 数据库中未检索到相应的靶点蛋白[t-杜松醇、 α -葑澄茄油烯和 4(14),5-依兰油烯,相对含量分别为 6.779%、0.561%、0.115%];有 9 个化合物没有相应的分

值>55 的靶点蛋白[兰桉醇、喇叭茶醇、 δ -绿花白千层醇、石竹素、2-(4-甲基苯基)丙-2-醇、 α , α , γ -三甲基-苯丙醇、(Z)-3,7-二甲基-2,6-亚辛基-1-醇丙酸酯、3-甲基-2-丁烯酸乙酯、反式辣薄荷醇相对含量分别为 2.587%、1.582%、1.139%、0.484%、0.216%、0.186%、0.121%、0.074%、0.116%]。去除所有不符合条件的化学成分后,总共有 39 种成分及其靶点蛋白展示于图 1 中,其中 1,1,3-三甲基茛具有最多的潜在作用靶点(57 个),此外共有 17 个化合物的潜在作用靶点为 31 个,包括 δ -杜松萜烯、长叶烯、(-)- γ -杜松萜烯、 β -榄香烯、 γ -榄香烯、反式石竹烯、甘香烯、 α -律草烯、 α -杜松萜烯、大牛儿烯 D、4-葑烯、 β -广藿香烯、 α -蒎烯、 β -顺式-金合欢烯、柠檬烯、 α -水芹烯、3-异丙基-6-亚甲基-1-环己烯。

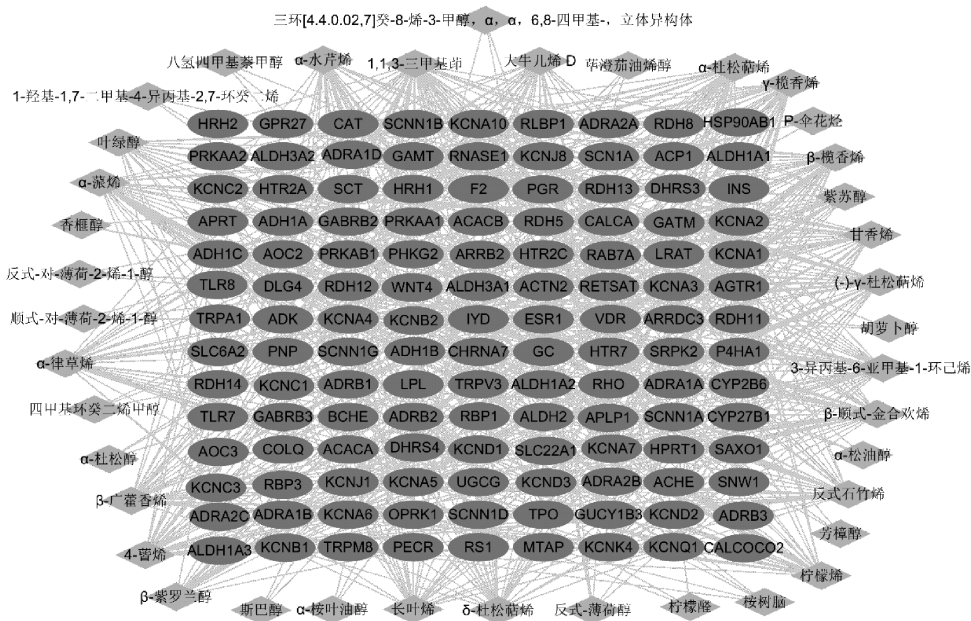


图 1 菊叶香蓼精油化学组成与潜在作用靶点网络图

Fig. 1 Network of chemical compositions and potential targets of essential oil in *Dysphania schraderiana*

2.2 GO 功能和 KEGG 通路富集分析 利用 DAVID 6.8 对上述得到的 126 个靶点蛋白进行 GO 功能与 KEGG 通路富集分析。GO 功能分析方面,分子功能分类中较显著的主要是延迟整流钾通道活性、肾上腺素结合、去甲肾上腺素结合;细胞组分分类中较显著的主要是电压门控钾通道复合体、质膜整体组分、钠离子通道复合物;生物过程分类中较显著的主要是腺苷酸环化酶激活肾上腺素受体信号通路、蛋白质同源寡聚、细胞-细胞信号(图 2);KEGG 通路富集方面,显著性靠前的通路主要

有神经活性配体-受体交互作用、视黄醇代谢、钙信号通路、cGMP-PKG 信号通路、酪氨酸代谢(图 3)。

2.3 “化学成分-靶点-疾病”网络分析 根据治疗靶点数据库(TTD)对菊叶香蓼精油的潜在作用靶点进行数据库疾病分类,显著性前 20 的如表 3 所示,主要归属为心血管系统疾病、疼痛、神经精神类疾病。心血管系统疾病主要有高血压、心律失常、系统性动脉血管舒张、心力衰竭、局部缺血性心脏病、冠状动脉粥样硬化;疼痛疾病主要有疼

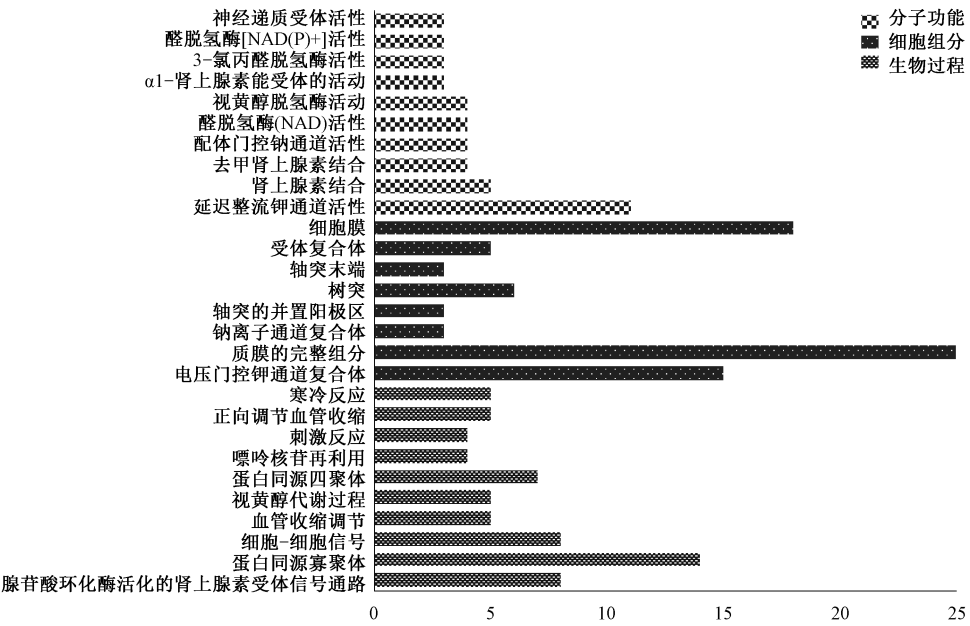


图 2 菊叶香藜精油潜在作用靶点 GO 功能分析

Fig. 2 GO functional analysis of potential targets for essential oil in *Dysphania schraderiana*

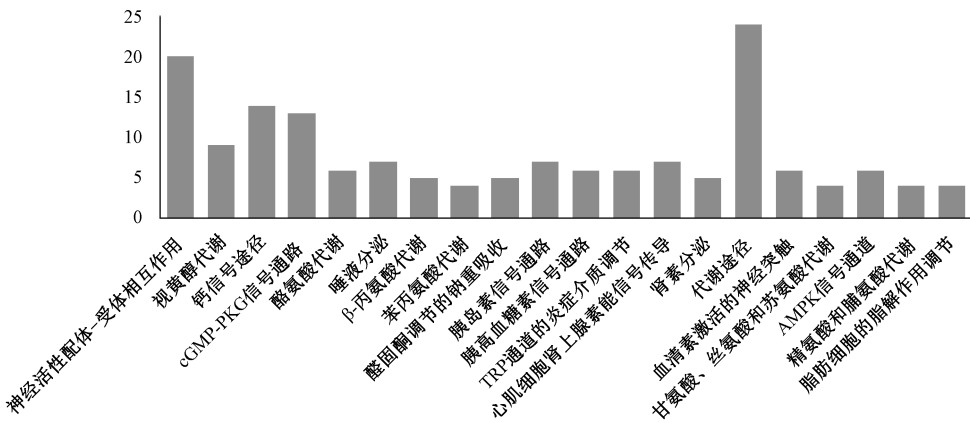


图 3 菊叶香藜精油潜在作用靶点 KEGG 通路富集分析

Fig. 3 Enriched KEGG pathways of potential targets for essential oil in *Dysphania schraderiana*

表 3 菊叶香藜精油潜在作用靶点治疗靶点数据库疾病分类

Tab. 3 Enriched therapeutic target database diseases of potential targets for essential oil in *Dysphania schraderiana*

疾病分类	P 值	疾病分类	P 值
高血压	2. 21×10 ⁻⁵	心力衰竭	1. 83×10 ⁻³
心律失常	2. 76×10 ⁻⁵	焦虑症	1. 83×10 ⁻³
止痛剂	3. 34×10 ⁻⁵	抑郁症	2. 19×10 ⁻³
神经精神疾病	3. 25×10 ⁻⁴	偏头痛	3. 19×10 ⁻³
疼痛	3. 70×10 ⁻⁴	局部缺血性心脏病	3. 93×10 ⁻³
急性输尿管的绞痛	6. 78×10 ⁻⁴	血吸虫病	3. 93×10 ⁻³
表皮增生	6. 78×10 ⁻⁴	冠状动脉粥样硬化	3. 93×10 ⁻³
系统性动脉血管舒张	6. 78×10 ⁻⁴	可卡因成瘾	1. 72×10 ⁻²
刺激	6. 78×10 ⁻⁴	鞘脂类存储障碍	2. 63×10 ⁻²
精神分裂症	7. 87×10 ⁻⁴	T 细胞介导的自身免疫疾病	2. 63×10 ⁻²

痛、急性输尿管的绞痛、偏头痛；神经精神类疾病 卡因成瘾。
主要涉及刺激、精神分裂症、焦虑症、抑郁症、可 分别构建心血管系统疾病、疼痛和神经精神类

疾病的“化学成分-靶点-疾病”网络图（图 4）。如图 4A 所示，1，1，3-三甲基茛通过作用于组胺 H1 受体（HRH1）、组胺 H2 受体（HRH2）、β3 肾上腺素受体（ADRB3）、β2 肾上腺素受体（ADRB2）、α-2B 肾上腺素受体（ADRA2B）与系统性动脉血管舒张、心律失常、高血压、心力衰竭相关联；共 18 种精油成分可作用于电压门控钾离子通道 KQT 样亚家族成员 1（KCNQ1）和鸟苷酸环化酶 1β3（GUCY1B3），分别与心律失常和心力衰竭相关联，18 种精油成分为 γ-榄香烯、3-异丙基-6-亚甲基-1-环己烯、大牛儿烯 D、柠檬烯、δ-杜松萜烯、β-顺式-金合欢烯、α-水芹烯、β-广藿香烯、α-律草烯、α-蒎烯、（-）-γ-杜松萜烯、长叶烯、α-杜松萜烯、反式石竹烯、甘香烯、β-榄香烯、4-萜烯、3-异丙基-6-亚甲基-1-环己烯）；P-伞花烃可通过作用于凝固因子 II（F2）与冠状动脉粥样硬化相关联，此外，有 15 个精油成分可作用于雌激素受体 1（ESR1）与冠状动脉粥样硬化相关联（反式-对-薄荷-2-烯-1-醇、斯巴醇、香榧醇、α-杜松醇、芳樟醇、1-羟基-1，7-二甲基-4-异丙基-

2，7-环癸二烯、α-松油醇、八氢四甲基萘甲醇、三环 [4.4.0.0.2，7] 癸-8-烯-3-甲醇，α，α，6，8-四甲基-，立体异构体、萜澄茄油烯醇、α-桉叶油醇、胡萝卜醇、顺式-对-薄荷-2-烯-1-醇、四甲基环癸二烯甲醇、反式-薄荷醇）。在图 4B 中，1，1，3-三甲基茛可作用于多个蛋白，包括 5-羟色胺受体 7（HTR7）、5-羟色胺受体 2 A（HTR2A）、5-羟色胺受体 2C（HTR2C）、烟碱型胆碱能受体 α7（CHRNA7）、电压门控钠离子通道 1α 亚基（SCN1A）、非电压门控钠离子通道 1α 亚基（SCNN1A）、腺苷激酶（ADK），与偏头痛、急性输尿管的绞痛、疼痛和止痛剂相关联；此外，有 18 个化合物可作用于电压门控钾离子通道亚族 D 成员 3（KCND3）和 Discs 大同源物 4（DLG4）与疼痛和止痛剂相关联 [γ-榄香烯、3-异丙基-6-亚甲基-1-环己烯、大牛儿烯 D、柠檬烯、δ-杜松萜烯、β-顺式-金合欢烯、α-水芹烯、β-广藿香烯、α-律草烯、α-蒎烯、（-）-γ-杜松萜烯、长叶烯、α-杜松萜烯、反式石竹烯、甘香烯、β-榄香烯、4-萜烯、3-异丙基-6-亚甲基-1-环己烯]。相较于前 2 类

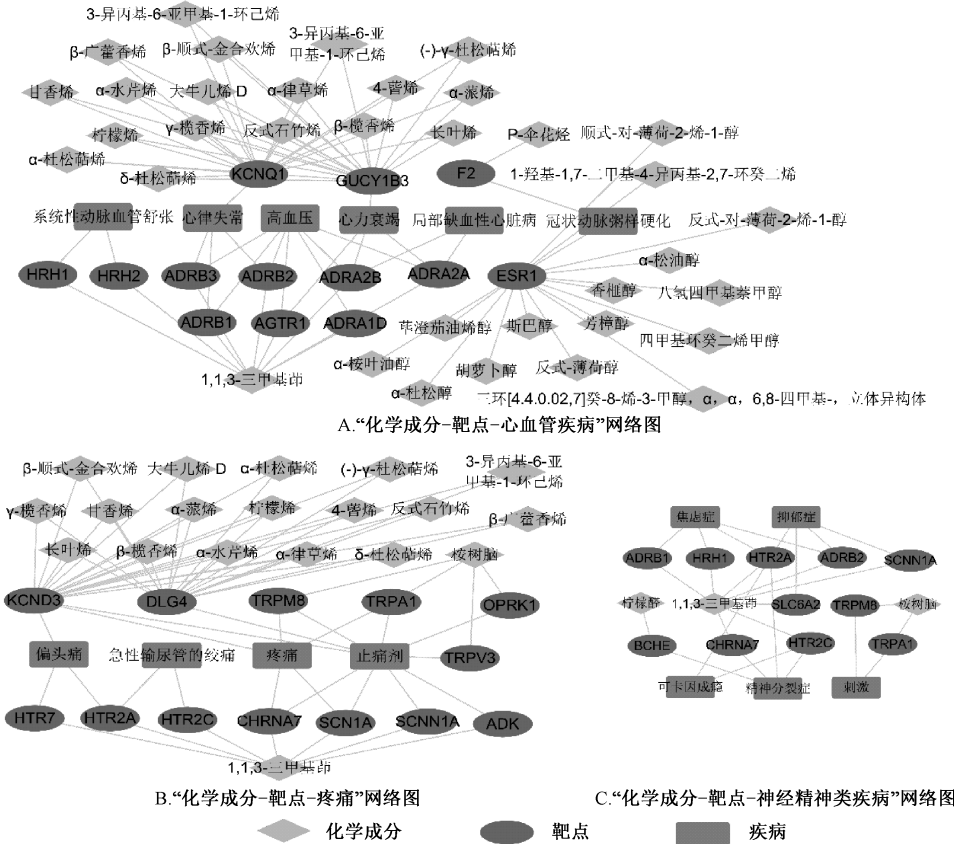


图 4 “化学成分-靶点-疾病”网络

Fig. 4 Network of “chemical components-targets-diseases”

疾病，与神经精神类疾病相关的化学成分较少，柠檬醛作用于丁酰胆碱酯酶（BCHE）与精神分裂症相关联，桉树脑作用于瞬时受体电位阳离子通道亚家族 M 成员 8（TRPM8）和瞬时受体电位阳离子通道亚家族 A 成员 1（TRPA1）与刺激相关联，1, 1, 3-三甲基萆通过作用于多个蛋白与焦虑症、抑郁症可卡因成瘾、精神分裂症和刺激相关联。

3 讨论

传统中药、民族药是开发现代新药的重要资源库，然而中药复方具有多成分、多靶点、多层次的特点，作用机制广泛，不易明确，大大限制了其在临床上的应用。目前，中药研究的主要方法是对有效成分进行分离纯化，逐一对每个单体进行活性筛选，再作进一步的新药开发，这一方法虽然获得了一些成效，但耗时耗力，花费高，回报小，并且不符合中药“辨证论治”的理念^[11]。随着“网络药理学”概念的提出，将其与中药研究结合是目前的研究热点之一^[15]，基于多种数据平台充分利用化学成分、疾病靶点已有的研究成果，系统地对中药组分的作用靶标、协同作用进行研究，实现中药新药的开发。

本研究基于网络药理学的方法对菊叶香蓼精油的潜在作用靶点进行挖掘，并推测其药理作用机制，预测其可治疗的疾病。结果表明，菊叶香蓼精油中总共 40 种化学成分在 BATMAN-TCM 数据库中有其对应的靶点蛋白，总共得到 126 个潜在的作用靶点；功能富集分析显示，总共分类到 112 个 GO 条目，其中较显著的有电压门控钾通道复合体、延迟整流钾通道活性、腺苷酸环化酶激活肾上腺素受体信号通路等；总共注释到 25 条 KEGG 通路，其中较显著的有神经活性配体-受体交互作用、视黄醇代谢、钙信号通路、cGMP-PKG 信号通路、酪氨酸代谢等；富集的 TTD 疾病类型共 59 类，较显著的 TTD 疾病主要与心血管疾病、疼痛、神经精神疾病相关。

在 KEGG 通路注释中，cGMP-PKG 信号通路、醛固酮调节的钠重吸收通路、心肌细胞肾上腺素能信号传导通路、肾素分泌通路、AMPK 信号通路均涉及机体的心血管系统调节^[16-20]，提示这些通路可能是菊叶香蓼精油治疗心血管疾病的作用机制。此外，菊叶香蓼精油的潜在靶点蛋白还富集到神经活性配体-受体相互作用通路、钙信号途径、血清素激活的神经突触通路，均与神经精神类疾病相关，其中血清素激活系统参与大脑多个区域的神经

递质调节，血清素失调是目前公认的导致抑郁症的主要因素^[21]；Ca²⁺在突触的联系调节中扮演着重要的角色，中枢神经的 Ca²⁺失调在多种神经精神类疾病如阿尔茨海默症、双相情感障碍、精神分裂症中发挥着重要的作用^[22]，也有研究报道调节神经活性配体-受体相互作用通路可改善帕金森症^[23]；炎症介质调节的 TRP 通道、钙信号途径均参与机体疼痛信号的转导，这可能也是菊叶香蓼精油缓解疼痛的主要机制^[24-25]。

在“化学成分-靶点-疾病”网络中，有 18 种精油成分可作用于电压门控钾离子通道 KQT 样亚家族成员 1（KCNQ1）、鸟苷酸环化酶 1β3（GUCY1B3）、电压门控钾离子通道亚族 D 成员 3（KCND3）和 Discs 大同源物 4（DLG4），它们分别与心律失常、心力衰竭、疼痛和止痛剂相关；此外，共有 15 种精油成分可作用于雌激素受体 1（ESR1），与冠状动脉粥样硬化相关联。电压门控钾离子通道 KQT 样亚家族成员 1 与一些心脏功能紊乱有关，包括长 QT 综合征（LQTS）、先天性心房颤动和短 QT 综合征等，是心律失常的重要靶点^[26]；鸟苷酸环化酶 1β3 可通过合成信号分子 cGMP 来调控对一氧化氮的反应，而一氧化氮是一种很强的舒张血管物质，在心血管功能的调节中起到重要作用；电压门控钾离子通道亚族 D 成员 3 存在于神经元中，与神经兴奋相关^[27]，可能与痛觉传导有关；Discs 大同源物 4 是突触膜关联鸟苷酸激酶蛋白家族中的一员，与神经突触下游信号传导途径的受体调控、组织和定位密切相关^[28]，可能是痛觉传导过程中重要的一环；雌激素受体 1 可介导雌激素调节的脂肪细胞分化、脂解作用和抑制脂质合成^[29]，而脂质代谢障碍为动脉粥样硬化的病变基础。在精油成分中，1, 1, 3-三甲基萆可与多个靶点相互作用，与心血管疾病、疼痛、神经精神疾病均相关，可见该化合物可能具有协同调节的作用。

综上所述，本研究基于网络药理学对菊叶香蓼精油进行药理活性及其作用机制研究，在现有化学成分及其作用靶点研究成果的基础上进行潜在作用靶点预测，具有较高的准确性。根据靶点蛋白进行菊叶香蓼精油的生物功能分析发现，多条 KEGG 通路和疾病富集分析均显示菊叶香蓼精油具有潜在的治疗心血管疾病、神经精神疾病、疼痛的功效，但还需进一步药理实验验证。本研究揭示了菊叶香蓼精油多成分、多靶点、协同作用的特点，为今后

进一步相关药理活性及其作用机制的考察奠定了基础。

参考文献:

[1] 石梦菲. 菊叶香藜精油的提取、成分分析及抑菌活性研究 [D]. 拉萨: 西藏大学, 2015.

[2] 松 林. 内蒙古蒙药植物药材资源调查研究[J]. 中国民族医药杂志, 2010, 16(1): 23-28.

[3] 雷 鸣, 何 花, 张鹏飞, 等. 菊叶香藜精油的提取及对昆虫活力抑制的研究[J]. 安徽农业科学, 2015(28): 64-66.

[4] 刘志龙, 刘昕超, 石旺鹏, 等. 菊叶香藜植物挥发油在防治植物螨中的用途: 北京, CN104782667A[P]. 2015-07-22.

[5] Chang S T, Chen P F, Wang S Y, *et al.* Antimite activity of essential oils and their constituents from *Taiwania cryptomerioides* [J]. *J Med Entomol*, 2001, 38(3): 455-457.

[6] Gomes A C, Mello A L, Ribeiro M G, *et al.* Perillyl alcohol, a pleiotropic natural compound suitable for brain tumor therapy, targets free radicals [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2017, 65(4): 285-297.

[7] Jiang Z, Jacob J A, Loganathachetti D S, *et al.* β -Elemene: mechanistic studies on cancer cell interaction and its chemosensitization effect[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 105-111.

[8] 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.

[9] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.

[10] 高 耀, 吴 丹, 田俊生, 等. 逍遥散和开心散“同病异治”抑郁症的网络药理学作用机制研究[J]. 中草药, 2018, 49(15): 3483-3492.

[11] 任莹璐, 曾紫凡, 王腾宇, 等. 芪参颗粒治疗心血管疾病的“成分-靶点调控网络”研究[J]. 中药材, 2017, 40(12): 2960-2963.

[12] Liu Z, Guo F, Wang Y, *et al.* BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional chinese medicine[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21146-21156.

[13] Su G, Morris J H, Demchak B, *et al.* Biological network exploration with cytoscape 3[J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2014, 47: 8.13.1-8.13.24.

[14] Huang da W, Sherman B T, Lempicki R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. *Nat Protoc*, 2009, 4(1): 44-57.

[15] 朱冬宁, 陈 驰, 王淑美, 等. 网络药理学在中医药研究领

域的应用进展[J]. 广东化工, 2018, 45(7): 157-158.

[16] Daskalopoulos E P, Dufeys C, Beauloye C, *et al.* AMPK in cardiovascular diseases[J]. *EXP Suppl*, 2016, 107: 179-201.

[17] Inserte J, Garcia-Dorado D. The cGMP/PKG pathway as a common mediator of cardioprotection: translatability and mechanism [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(8): 1996-2009.

[18] Miller E D. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in circulatory control and in hypertension [J]. *Br J Anaesth*, 1981, 53(7): 711-718.

[19] Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure[J]. *Cardiol Clin*, 2014, 32(1): 21-32.

[20] Fu Q, Chen X, Xiang Y K. Compartmentalization of β -adrenergic signals in cardiomyocytes [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2013, 23(7): 250-256.

[21] Köhler S, Cierpinsky K, Kronenberg G, *et al.* The serotonergic system in the neurobiology of depression; relevance for novel antidepressants[J]. *J Psychopharmacol*, 2016, 30(1): 13-22.

[22] Berridge M J. Dysregulation of neural calcium signaling in Alzheimer disease, bipolar disorder and schizophrenia [J]. *Prion*, 2013, 7(1): 2-13.

[23] Kong Y, Liang X, Liu L, *et al.* High throughput sequencing identifies microRNAs mediating α -synuclein toxicity by targeting neuroactive-ligand receptor interaction pathway in early stage of drosophila parkinson's disease model[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137432.

[24] Bourinet E, Altier C, Hildebrand M E, *et al.* Calcium-permeable ion channels in pain signaling [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(1): 81-140.

[25] Dai Y. TRPs and pain [J]. *Semin Immunopathol*, 2016, 38(3): 277-291.

[26] Jalily Hasani H, Ganesan A, Ahmed M, *et al.* Effects of protein-protein interactions and ligand binding on the ion permeation in KCNQ1 potassium channel [J]. *PloS One*, 2018, 13(2): e0191905.

[27] Smets K, Duarri A, Deconinck T, *et al.* First *de novo* KCND3 mutation causes severe Kv4.3 channel dysfunction leading to early onset cerebellar ataxia, intellectual disability, oral apraxia and epilepsy[J]. *BMC Med Genet*, 2015, 16(1): 51-57.

[28] 罗良鸣, 龚 群, 刘建锋, 等. 海洛因对大鼠海马、杏仁核和额叶皮质 DLG4 的影响[J]. 法医学杂志, 2015, 31(3): 185-187.

[29] 吴绍泽, 王立红, 谷 剑. 雌激素及其受体对脂质代谢影响的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(4): 419-422.