

· 临床论著 ·

## 基于网络药理学探讨藿香正气方治疗妊娠期 新型冠状病毒肺炎的作用机制

孙莹<sup>1</sup> 管凤丽<sup>1</sup> 张拴成<sup>2</sup> 杜惠兰<sup>3</sup>

**摘要** **目的** 采用网络药理学方法分析藿香正气方治疗妊娠期新型冠状病毒肺炎的作用机制, 探究其多成分—多靶点—多通路的相关关系。**方法** 运用中药系统药理学分析平台 (TCMSP) 筛选藿香正气方中的活性成分, SwissTargetPrediction 服务器收成分靶点, 人类基因数据库 (GeneCards) 获取妊娠期新型冠状病毒肺炎靶点, 将成分靶点与疾病靶点映射, 获取共有靶点。STRING 数据库构建蛋白互作 (PPI) 网络, 用 Cytoscape3.3.0 软件进行拓扑参数分析, 得到核心靶点, 并构建“药物—成分—靶点—疾病”网络。DAVID 数据库对核心靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析。**结果** 筛选得到藿香正气方中 84 个活性成分, 1 007 个成分靶点, 疾病靶点 236 个, 两者交集靶点 72 个。涉及丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、白细胞介素 6 (IL-6)、MAPK3、MAPK8、肿瘤坏死因子 (TNF)、表皮生长因子受体 (EGFR)、IL-2 等 31 个核心靶点。GO 富集分析显示 448 个条目, 主要集中于细胞凋亡的调控、氧化应激反应、对细胞因子刺激的反应等过程。KEGG 富集分析有 52 条通路, 主要参与 Toll 样受体信号通路、NOD 样受体信号通路、ErbB 信号通路、血管内皮生长因子 (VEGF) 信号通路和癌症、免疫、凋亡等相关通路调控。**结论** 藿香正气方的有效成分可通过作用于 MAPK1、IL-6、MAPK3、MAPK8、TNF、EGFR 等靶点调节多条信号通路, 发挥对妊娠期新型冠状病毒肺炎的治疗作用。

**关键词** 妊娠期新型冠状病毒肺炎; 藿香正气方; 网络药理学; 作用机制

**Exploration of Mechanism of Huoxiang Zhengqi Recipe in Treating Novel Coronavirus Pneumonia in Pregnancy Based on Network Pharmacology** SUN Ying<sup>1</sup>, GUAN Feng-li<sup>1</sup>, ZHANG Shuan-cheng<sup>2</sup>, and DU Hui-lan<sup>3</sup> 1 Graduate School, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang (050091); 2 College of Basic Medicine, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang (050200); 3 Hebei Key Laboratory of Integrative Medicine on Liver-Kidney Patterns, Institute of Integrative Medicine, College of Integrative Medicine, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang (050200)

**ABSTRACT Objective** To analyze the mechanism of Huoxiang Zhengqi Recipe in treating novel coronavirus pneumonia in pregnancy by using network pharmacology and explore the relationship between its multiple components, targets and pathways. **Methods** The active components in Huoxiang Zhengqi Recipe were screened by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). The component targets were obtained by SwissTargetPrediction server. The targets in novel coronavirus pneumonia in pregnancy were identified from GeneCards database. The component targets and disease targets were mapped to obtain the common targets. The protein-protein interaction network was established by STRING database. Cytoscape 3.3.0 software was used for network topology parameters analysis to obtain core targets. The “medicine-components-targets-disease” network was constructed. GO function enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were performed through DAVID. **Results** A total of 84 active components of Huoxiang Zhengqi Recipe, 1 007 component targets and 236 disease targets were obtained. There were 72 intersection targets, involving 31 core targets such as mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1), interleukin-6 (IL-6), MAPK3, MAPK8, tumor necrosis factor (TNF), epidermal growth factor receptor (EGFR), IL-2, etc.

作者单位: 1. 河北中医学院研究生学院 (石家庄 050091); 2. 河北中医学院基础医学院 (石家庄 050200); 3. 河北中医学院中西医结合学院, 中西医结合研究所, 河北省中西医结合肝病证研究重点实验室 (石家庄 050200)

通讯作者: 杜惠兰, Tel: 0311-89926025, E-mail: duhuilan@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20201127. 090

GO function enrichment analysis revealed 448 items, including regulation of apoptosis, response to oxidative stress and response to cytokine stimulus, etc. KEGG pathway enrichment screened 52 signal pathways, including Toll-like receptor, NOD-like receptor, ErbB, VEGF signaling pathways and cancer, immunization, apoptosis and other related pathways. **Conclusion** The active components of Huoxiang Zhengqi Recipe may have a therapeutic effect on novel coronavirus pneumonia in pregnancy through the action on targets such as MAPK1, IL-6, MAPK3, MAPK8, TNF, EGFR, etc. and regulating many signaling pathways.

**KEYWORDS** novel coronavirus pneumonia in pregnancy; Huoxiang Zhengqi Recipe; network pharmacology; mechanism

2019 年 12 月, 湖北省武汉市发现新型冠状病毒肺炎(以下简称“新冠肺炎”)疫情, 随着疫情的蔓延, 我国其他地区及境外多个国家也相继发现了此类病例。该病具有传染性强、潜伏期长、传播迅速的特点<sup>[1]</sup>。目前发现, 各年龄段人群对新冠肺炎具有普遍易感性。妊娠期是女性的特殊生理时期, 应予重点关注。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》<sup>[2]</sup>中针对本病主要采用中西医结合对症治疗, 西医以抗病毒治疗为主, 采用洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、磷酸氯喹、 $\alpha$ -干扰素等, 但部分药物(如利巴韦林)在妊娠期间使用时可能会导致胎儿畸形等不良后果, 需格外慎重<sup>[3,4]</sup>; 中医药在新冠肺炎感染的防治中具有独特的优势, 但依然有些中药属于妊娠禁忌药。为充分发挥中医药在救治新冠肺炎中的特色与优势, 并考虑孕妇特殊的生理病理特点, 中华中医药学会妇科分会组织专家制定和发布了《妊娠期新型冠状病毒肺炎中医药治疗专家建议(试行)》<sup>[5]</sup>(以下简称“专家建议”)。

妊娠期新冠肺炎属于中医学“疫病”范畴。专家建议中明确指出妊娠期见恶寒发热或无热, 干咳, 咽干, 倦怠乏力, 胸闷, 脘痞, 或呕恶, 便溏, 舌质淡或淡红, 苔白腻, 脉濡滑者, 推荐使用藿香正气散加减(以下简称“藿香正气方”), 方由藿香 10 g 苍术 9~15 g 陈皮 10 g 白芷 6~10 g 煨草果 6 g 生麻黄 6 g 羌活 10 g 生姜 6~10 g 苏叶 10 g 桑白皮 10 g 桔梗 10 g 炒白术 10 g 砂仁 3~6 g 组成, 全方有散寒祛湿, 宣肺解表之效。网络药理学是一种基于计算机网络分析, 从药物、靶点与疾病之间相互作用的整体性出发, 系统研究中药复方多成分、多靶点、多途径的整体调控机体模式, 有利于揭示中药复方的作用机制, 其系统性、整体性的特点与中药复方组方配伍的原则相吻合<sup>[6]</sup>。

本研究通过网络药理学方法对藿香正气方中活性成分治疗妊娠期新冠肺炎的关键靶点和信号通路进行预测, 探讨藿香正气方中抗妊娠期新冠肺炎的物质基

础与作用机制, 以期藿香正气方防治妊娠期新冠肺炎的临床研究提供理论依据。

## 资料与方法

1 藿香正气方活性成分的筛选 借助中药系统药理学分析平台<sup>[7]</sup>(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP, <http://tcmssp.com/tcmssp.php>), 分别以“藿香”“苍术”“陈皮”“白芷”“草果”“麻黄”“羌活”“生姜”“紫苏”“桑白皮”“桔梗”“白术”“砂仁”为关键词搜索藿香正气方中的活性成分。苏叶未在 TCMSP 数据库中检索到, 因其为紫苏的入药部分, 故检索词设置为“紫苏”。根据药物动力学参数进行筛选, 其中筛选条件为药物口服生物利用度(oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$ 、类药性(drug like, DL)  $\geq 0.18$ 、药物半衰期(drug half-life, HL)  $\geq 4$  h, 筛选较高活性的成分<sup>[8]</sup>。

2 活性成分的靶点预测 经过筛选得到 13 味药物中所含的活性成分, 依据各成分的 InChIKey 找到所对应的 SMILES 号。若未找到成分的 InChIKey, 可将其化学结构图以“mol”格式保存, 运用 ALOGPS2.1 工具(<http://www.vcclab.org/lab/alogs/>)计算成分的 SMILES 号。将 SMILES 号输入到 SwissTargetPrediction 服务器<sup>[9]</sup>(<http://www.swisstargetprediction.ch/>), 物种选择为“Homo sapiens”, 以 csv 文件格式导出, 最终以“Target”“Common name”“Uniprot ID”三列的格式将 13 味药物各自的靶点整理在 Excel 表格里。其中某些药物成分在 SwissTargetPrediction 服务器未找到靶点, 则选用 TCMSP 数据库(<http://tcmssp.com/tcmssp.php>)获取靶点。由于检索到的药物靶点信息存在命名不规范等问题, 因此使用 UniProt 数据库<sup>[10]</sup>(<https://www.uniprot.org/>), 通过输入蛋白名称并限定物种为人, 将检索得到的所有靶点基因校正为官方名称。

3 疾病靶点筛选 通过人类基因数据库 (GeneCards) [11] (<https://www.genecards.org/>), 以“novel coronavirus pneumonia in pregnancy”为关键词, 搜集妊娠期新冠肺炎的靶点信息。

4 活性成分作用疾病靶点的筛选 将预测获得的成分靶点与疾病靶点对比, 选择既是药物活性成分靶点又是疾病靶点的基因进行分析。利用 Venny2.1 软件制作韦恩图 (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)。

5 蛋白-蛋白相互作用网络的构建及核心靶点筛选 STRING (<https://string-db.org/>) 是整合已知和预测蛋白-蛋白相互作用的数据库 [12]。选择“Multiple proteins”, 输入得到的交集靶点, 物种选择“Homo sapiens”进行检索。下载蛋白质-蛋白质 tsv 格式文件, 将置信度设置为 >0.7, 将所筛选的蛋白节点建立对应关系并整理在 Excel 表格里, 然后导入到 Cytoscape3.3.0 软件 [13], 用 Network Analyzer 进行网络拓扑参数分析, 计算平均自由度, 选择大于平均自由度的靶点, 作为核心靶点。

6 “药物-成分-靶点-疾病”网络的构建 将得到的藿香正气的活性成分及其核心靶点, 在 Excel 表格中建立彼此对应关系, 导入到 Cytoscape3.3.0 软件, 构建藿香正气方“药物-成分-靶点-疾病”的网络图。节点 (node) 代表活性成分、靶点、药物及疾病名称。边 (edge) 代表各中药与活性成分、活性成分与靶点、疾病与靶点的相互作用关系。

7 基因本体 (Gene Ontology, GO) 富集分析与 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 通路富集分析 将核心靶点导入 DAVID 数据库 [14] (<https://david.ncifcrf.gov/>), 通过输入基因列表, 物种为“Homo sapiens”, 进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析。选取前 30 个条目, 绘制成气泡图, 得到藿香正气方治疗妊娠期新冠肺炎所参与的生物学过程及主要信号通路。

## 结 果

1 藿香正气方活性成分筛选结果 (表 1) 通过 TCMSP 数据库检索藿香正气方中 13 味中药的化学成分, 得到 115 个活性成分, 其中藿香 9 个、苍术 7 个、陈皮 5 个、白芷 7 个、草果 5 个、麻黄 17 个、羌活 5 个、生姜 4 个、苏叶 9 个、桑白皮 26 个、桔梗 7 个、白术 5 个、砂仁 9 个。115 个活性成分中 MOL000085、MOL000088、MOL000094 为草果、

苍术共有; MOL000098 为草果、藿香、麻黄、桑白皮共有; MOL000358 为麻黄、白芷、羌活、生姜、苏叶、砂仁、桑白皮共有; MOL000449 为麻黄、白芷、生姜、砂仁共有; MOL001494 为麻黄、白芷共有; MOL004328 为麻黄、陈皮共有; MOL005573 为麻黄、藿香共有; MOL000359 为羌活、陈皮共有; MOL002881 为羌活、麻黄共有; MOL001771 为生姜、麻黄、苏叶、砂仁共有; MOL000006 为苏叶、麻黄、桔梗共有; MOL000953 为苏叶、白芷共有; MOL007514 为苏叶、白芷、砂仁共有; MOL001755 为砂仁、麻黄共有; MOL000422、MOL005043 为桑白皮、麻黄共有。删除重复项后共得到 84 个活性成分。

2 活性成分作用靶点 藿香正气方中 MOL005918、MOL004576、MOL004792、MOL004580 活性成分未在 SwissTargetPrediction 服务器找到靶点, 故运用 TCMSP 数据库收集上述 4 个成分靶点。将所预测的靶点整理, 删除重复项后共得到 1 007 个成分作用靶点。

3 疾病相关靶点 (图 1) 疾病靶点共 236 个。将成分作用靶点与疾病靶点进行映射, 得到 72 个藿香正气方活性成分作用于妊娠期新冠肺炎的相关靶

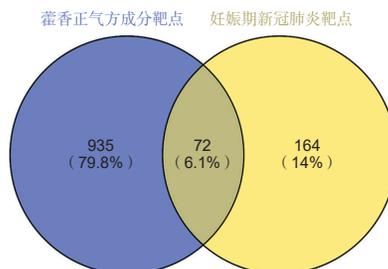


图 1 药物靶点-疾病靶点韦恩图

点, 绘制成韦恩图。

4 蛋白-蛋白相互作用网络构建及核心靶点的筛选 (图 2) 将 72 个共同靶点导入 STRING 数据库中, 获取蛋白质相互作用信息, 筛选置信度 >0.7 的蛋白节点, 并建立对应关系。将结果导入到 Cytoscape3.3.0 软件, 其他参数设置不变, 去掉网络中的单一节点, 获得相应的蛋白相互作用结果, 该网络涉及 71 个蛋白质节点和 381 条边, 平均自由度为 10.732。将大于平均自由度作为筛选依据, 得到核心靶点 31 个, 其中小圈为核心靶点 (图 2)。按照自由度值, 将其从大到小排序前 10 的靶点分别为 MAPK1、IL-6、MAPK3、MAPK8、TNF、EGFR、IL-2、转录因子 p65 (transcription factor p65, RELA)、信号转导与转录激活因子 1

表 1 藿香正气方中活性成分基本信息

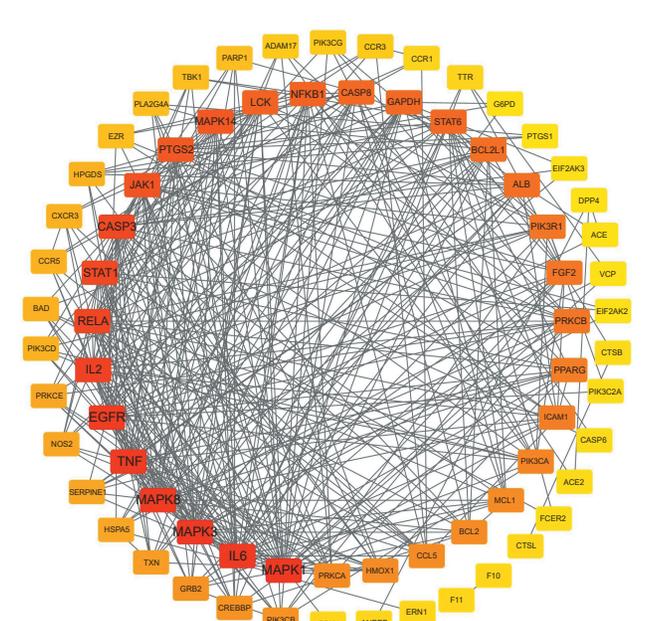
MOL ID	成分名称	OB (%)	DL	HL	来源
MOL005884	patchoulan 1, 12-diol (广藿香二醇)	38.17	0.25	5.32	藿香
MOL005890	pachypodol (藿香黄酮醇)	75.06	0.40	15.72	藿香
MOL005911	5-Hydroxy-7, 4'-dimethoxyflavanon (5-羟基-7, 4'-二甲氧基黄酮)	51.54	0.27	16.16	藿香
MOL005916	irisolidone (葛花苷元)	37.78	0.30	15.41	藿香
MOL005918	phenanthrone (菲酮)	38.70	0.33	15.98	藿香
MOL005921	quercetin 7-O-β-D-glucoside (槲皮素 7-O-β-D-葡萄糖苷)	49.57	0.27	14.57	藿香
MOL005923	3, 23-dihydroxy-12-oleanen-28-oic acid (3, 23-二羟基-12-齐墩果-28-酸)	30.86	0.86	15.50	藿香
MOL000173	wogonin (汉黄芩素)	30.68	0.23	17.75	苍术
MOL000179	2-Hydroxyisoxopropyl-3-hydroxy-7-isopentene-2, 3-dihydrobenzofuran-5-carboxylic (2-羟基异氧丙基-3-羟基-7-异戊烯-2, 3-二氢苯并呋喃-5-羧酸)	45.20	0.20	4.90	苍术
MOL000184	NSC63551 (柱头甾醇)	39.25	0.76	5.78	苍术
MOL000186	stigmasterol 3-O-beta-D-glucopyranoside_qt (豆甾醇 3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷)	43.83	0.76	5.14	苍术
MOL005100	5, 7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) chroman-4-one (橙皮苷)	47.74	0.27	16.51	陈皮
MOL005815	citromitin (二氢川陈皮素)	86.90	0.51	15.62	陈皮
MOL005828	nobiletin (川陈皮素)	61.67	0.52	16.20	陈皮
MOL002883	ethyl oleate (NF) (油酸乙酯)	32.40	0.19	4.85	白芷
MOL003791	linolein, 2-mono- (2-亚麻酰基-rac-甘油)	37.28	0.30	5.83	白芷
MOL000074	(4E, 6E)-1, 7-bis (4-hydroxyphenyl) hepta-4, 6-dien-3-one [(4E, 6E)-1, 7-二(4-羟基苯基)-4, 6-庚二烯-3-酮]	67.92	0.24	4.38	草果
MOL002823	herbacetin (草棉黄素)	36.07	0.27	14.8	麻黄
MOL004576	taxifolin (花旗松素)	57.84	0.27	14.41	麻黄
MOL005190	eriodictyol (圣草酚)	71.79	0.24	15.81	麻黄
MOL005842	pectolarigenin (柳穿鱼黄素)	41.17	0.30	16.56	麻黄
MOL011319	truflex OBP (邻苯二甲酸正丁异辛酯)	43.74	0.24	4.90	麻黄
MOL011962	6'-Feruloylnodakenin (6'-O-(反式阿魏酰基)-紫花前胡苷)	32.02	0.67	12.9	羌活
MOL004792	nodakenin (紫花前胡苷)	57.12	0.69	7.16	羌活
MOL006129	6-methylgingediacetate2 (6-甲基姜辣二醇双乙酸酯)	48.73	0.32	5.44	生姜
MOL005030	gondoic acid (顺-11-二十碳烯酸或二十碳烯酸)	30.70	0.20	4.79	苏叶
MOL006202	LAX (顺-8, 11, 14-二十碳三烯酸)	44.11	0.20	5.63	苏叶
MOL002773	beta-carotene (β-胡萝卜素)	37.18	0.58	4.36	苏叶
MOL007179	linolenic acid ethyl ester (亚麻酸乙酯)	46.10	0.20	5.80	苏叶
MOL012686	7-methoxy-5, 4'-dihydroxyflavanonol (7-甲氧基-5, 4'-二羟基二氢黄酮醇)	51.72	0.26	16.16	桑白皮
MOL012689	cyclomulberochromene (环桑色烯)	36.79	0.87	15.19	桑白皮
MOL012692	kuwanon D (桑皮酮 D)	31.09	0.80	24.51	桑白皮
MOL012714	moracin A (桑辛素 A)	64.39	0.23	6.52	桑白皮
MOL012717	moracin M-6, 3'-di-O-β-D-glucopyranoside (桑辛素 M-6, 3'-二-O-β-D-吡喃葡萄糖苷)	37.81	0.74	12.26	桑白皮
MOL012719	moracin O (桑辛素 O)	62.33	0.44	6.80	桑白皮
MOL012726	mulberofuran G (桑呋喃 G)	92.19	0.24	9.34	桑白皮
MOL012749	sanggenone B (桑根酮 B)	115.44	0.30	28.97	桑白皮
MOL012753	sanggenone F (桑根酮 F)	62.42	0.54	16.79	桑白皮
MOL012755	sanggenone H (桑根酮 H)	37.5	0.53	18.92	桑白皮
MOL012760	sanggenone M (桑根酮 M)	68.29	0.85	23.83	桑白皮
MOL001474	sanguinarine (氯化血根碱)	37.81	0.86	7.84	桑白皮
MOL000211	mairin (桦木酸)	55.38	0.78	8.87	桑白皮
MOL003758	iristectorigenin (9Cl) (鸢尾甲黄素 B)	71.55	0.34	16.32	桑白皮

表 1 (续表)

MOL ID	成分名称	OB (%)	DL	HL	来源
MOL003856	moracin B (桑辛素 B)	55.85	0.23	5.30	桑白皮
MOL003857	moracin C (桑辛素 C)	82.13	0.29	9.13	桑白皮
MOL003858	moracin D (桑辛素 D)	60.93	0.38	6.44	桑白皮
MOL003860	moracin F (桑辛素 F)	53.81	0.23	4.84	桑白皮
MOL004912	glabrone (光果甘草酮)	52.51	0.50	16.09	桑白皮
MOL012800	3, 5, 7-trihydroxy-2-(3-hydroxyphenyl) chromone [3, 5, 7-三羟基-2-(3-羟苯基)色原酮]	59.71	0.24	15.50	桑白皮
MOL002514	sexangularetin (3, 4', 5, 7-四羟基-8-甲氧基黄酮)	62.86	0.30	15.19	桑白皮
MOL009653	cycloeucalenol (环桉树醇)	39.73	0.79	5.01	桑白皮
MOL001689	acacetin (金合欢素)	34.97	0.24	17.25	桔梗
MOL004355	spinasterol (菠菜甾醇)	42.98	0.76	5.32	桔梗
MOL004580	cis-Dihydroquercetin (二氢槲皮素)	66.44	0.27	14.51	桔梗
MOL005996	2-O-methyl-3-O-β-D-glucopyranosyl platycogenate A (2-O-甲基-3-O-β-D-吡喃葡萄糖基桔梗酸 A 二甲酯)	45.15	0.25	6.03	桔梗
MOL006026	dimethyl 2-O-methyl-3-O-α-D-glucopyranosyl platycogenate A (2-O-甲基-3-O-α-D-吡喃葡萄糖基桔梗二酸 A 二甲酯)	39.21	0.25	5.04	桔梗
MOL006070	robinin (刺槐素)	39.84	0.71	16.67	桔梗
MOL000020	12-senecioid-2E, 8E, 10E-atractylentriol (12-千里光酰基-8-反式白术三醇)	62.4	0.22	6.07	白术
MOL000021	14-acetyl-12-senecioid-2E, 8E, 10E-atractylentriol (14-乙酰基各里光酰基-8-反式白术三醇)	60.31	0.31	5.32	白术
MOL000022	14-acetyl-12-senecioid-2E, 8Z, 10E-atractylentriol (14-乙酰基-12-千里光酰基-8-顺式折术三醇)	63.37	0.30	6.43	白术
MOL000033	(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-dimethyl-17-[(2R, 5S)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol (β-谷甾醇)	36.23	0.78	5.22	白术
MOL000072	8β-ethoxy atractylenolide III (8β-乙氧基苍术内酯 III)	35.95	0.21	8.34	白术
MOL001973	Sitosteryl acetate (β-谷甾醇乙酸酯)	40.39	0.85	6.34	砂仁
MOL003975	icosa-11, 14, 17-trienoic acid methyl ester (11, 14, 17-顺-二十碳三烯酸甲酯)	44.81	0.23	5.39	砂仁
MOL007535	(5S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-[(1R, 4R)-4-ethyl-1, 5-dimethylhexyl]-10, 13-dimethyl-2, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3, 6-dione[(5S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-17-[(1R, 4R)-4-乙基-1, 5-二甲基己基]-10, 13-二甲基-2, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-十二氢-1H-环戊[a]菲-3, 6-二酮]	33.12	0.79	6.56	砂仁
MOL007536	stigmasta-5, 22-dien-3-beta-yl acetate (醋酸豆甾醇)	46.44	0.86	5.68	砂仁
MOL000085	beta-daucosterol_qt (β-胡萝卜素)	36.91	0.75	5.02	苍术、草果
MOL000088	beta-sitosterol 3-O-glucoside_qt (胡萝卜苷)	36.91	0.75	4.55	苍术、草果
MOL000094	daucosterol_qt (胡萝卜苷)	36.91	0.76	4.96	苍术、草果
MOL000098	quercetin (槲皮素)	46.43	0.28	14.4	草果、藿香、麻黄、桑白皮
MOL000358	beta-sitosterol (β-谷甾醇)	36.91	0.75	5.36	麻黄、白芷、羌活、生姜、苏叶、砂仁、桑白皮
MOL000449	stigmasterol (豆甾醇)	43.83	0.76	5.57	麻黄、白芷、生姜、砂仁
MOL001494	mandenol (亚油酸乙酯)	42.00	0.19	5.39	麻黄、白芷
MOL004328	naringenin (柚皮素)	59.29	0.21	16.98	麻黄、陈皮
MOL005573	genkwanin (芫花素)	37.13	0.24	16.1	麻黄、藿香
MOL000359	sitosterol (谷甾醇)	36.91	0.75	5.37	羌活、陈皮

表 1 (续表)

MOL ID	成分名称	OB (%)	DL	HL	来源
MOL002881	diosmetin (香叶木素)	31.14	0.27	16.34	羌活、麻黄
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol (β-谷甾醇)	36.91	0.75	5.07	生姜、麻黄、苏叶、砂仁
MOL000006	luteolin (木犀草素)	36.16	0.25	15.94	苏叶、麻黄、桔梗
MOL000953	CLR (胆固醇)	37.87	0.68	4.52	苏叶、白芷
MOL007514	methyl icoso-11, 14-dienoate (顺式-11, 14-二十碳二烯酸甲酯)	39.67	0.23	5.24	苏叶、白芷、砂仁
MOL001755	24-Ethylcholest-4-en-3-one (24-乙基胆甾-4-烯-3-酮)	36.08	0.76	5.49	砂仁、麻黄
MOL000422	kaempferol (山柰酚)	41.88	0.24	14.74	桑白皮、麻黄
MOL005043	campest-5-en-3beta-ol (菜油甾醇)	37.58	0.71	4.43	桑白皮、麻黄



注: 用节点颜色和字体表示自由度值的大小, 颜色由黄到红所对应的自由度值逐渐增大; 字体越大, 其对应的自由度值越大。

图 2 成分-疾病靶点 PPI 网络图及核心网络图

(signal transducer and activator of transcription 1-alpha/beta, STAT1)、半胱天冬酶 3 (Caspase-3, CASP3)。

5 “药物-成分-靶点-疾病”网络图(图 3)网络中共有 129 个节点(13 个中药名称节点、1 个疾病名称节点、84 个活性成分节点、31 个核心靶基因节点)和 497 条边。

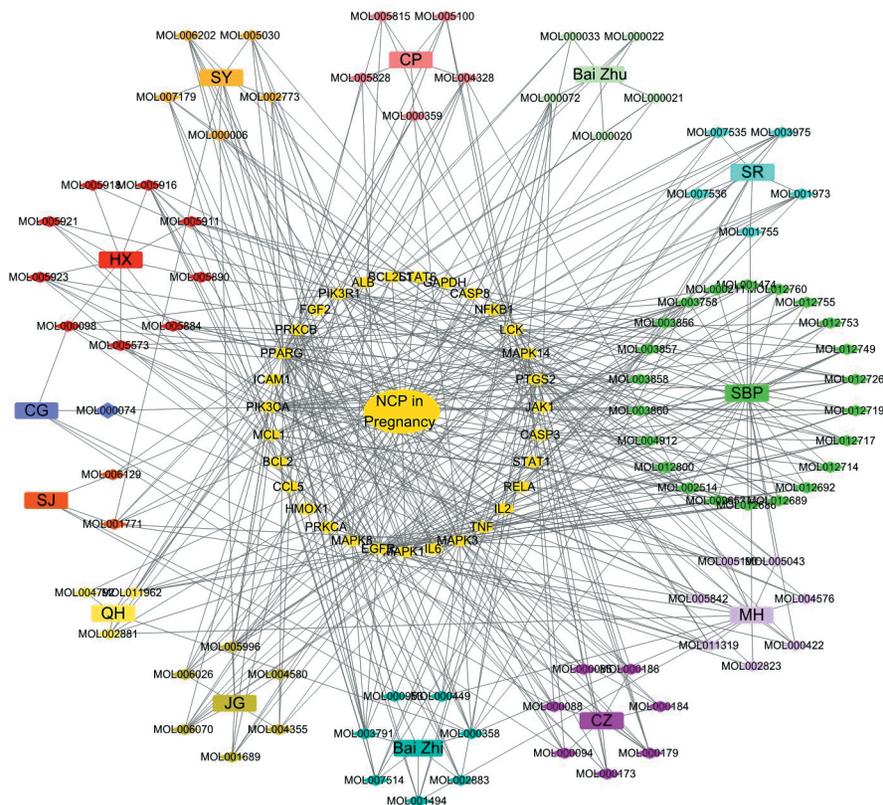
6 GO 富集分析结果(图 4)将 31 个核心靶点导入 DAVID 数据库进行 GO 富集分析, 依据  $P < 0.05$ , 得到 448 个 GO 条目。其中生物进程 409 个(91%), 细胞组成 14 个(3%), 分子功能 25 个(6%)。取前 30 条 GO 条目进行可视化分析, 其中生物进程涉及平滑肌细胞增殖的正调控、对细胞因子刺激的反应、运动的正调控、对有机循环物质的反应、对氧化应激的反应、对类固醇激素刺激的反应、运动调

节、对无机物的反应、发展过程的正向调节、细胞凋亡的负调控、程序性细胞死亡的负调控、细胞死亡的负调控、对激素刺激的反应、蛋白激酶级联、对内源性刺激的反应、细胞增殖的正调控、细胞凋亡的正调控、程序性细胞死亡的正调控、细胞死亡的正调控、对有机物的反应、程序性细胞死亡的调控、细胞死亡的调控、细胞凋亡的调控、蛋白质氨基酸磷酸化、细胞增殖的调控、细胞生物合成过程的正调控、磷酸化、磷代谢过程、磷酸盐代谢过程; 细胞组成涉及细胞溶质。因前 30 的条目中未富集到分子功能, 故未显示分子功能。

7 KEGG 通路富集分析(图 5)将 31 个核心靶点导入 DAVID 数据库进行 KEGG 通路富集分析, 依据  $P < 0.05$ , 共富集到 52 条通路。筛选出前 30 条信号通路绘制成气泡图。主要富集于 Jak-STAT 信号通路、趋化因子信号通路、MAPK 信号通路、局灶性粘连、NOD 样受体信号通路、胰腺癌、醛固酮调节钠的重吸收、非小细胞肺癌、Toll 样受体信号通路、2 型糖尿病、Fc epsilon RI 信号通路、神经胶质瘤、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路、细胞凋亡、急性粒细胞白血病、幽门螺杆菌感染的上皮细胞信号转导、结直肠癌、慢性粒细胞白血病、B 细胞受体信号通路、T 细胞受体信号通路、ErbB 信号通路、前列腺癌、RIG-I 样受体信号通路、黑色素瘤、小细胞肺癌、自然杀伤细胞介导的细胞毒性、神经营养因子信号通路、促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)信号通路、孕酮介导的卵母细胞成熟、癌症的途径等。

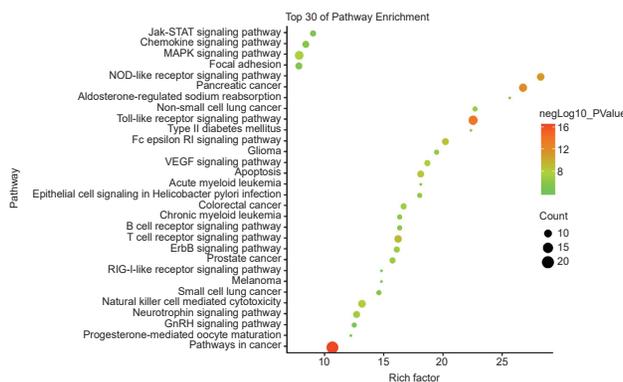
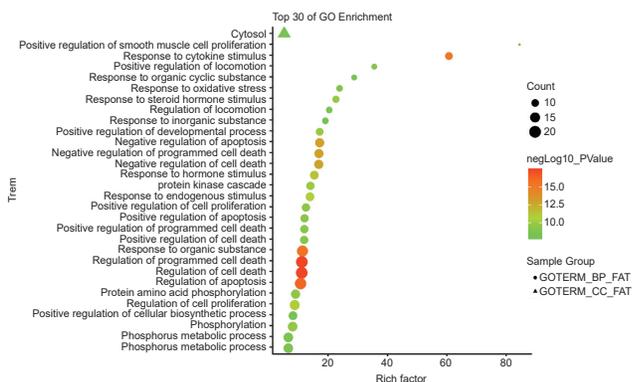
### 讨 论

妊娠期随着胎体渐长, 易阻滞气机, 致使气机升降失调, 又易形成气滞湿郁等, 若遇外邪引动, 疫毒之邪挟肺气上逆, 痰湿壅肺, 肺失宣降而发为本



注：其中 NCP in Pregnancy 为妊娠期新冠肺炎；SY 代表苏叶；CP 代表陈皮；Bai Zhu 代表白术；SR 代表砂仁；SBP 代表桑白皮；MH 代表麻黄；CZ 代表苍术；Bai Zhi 代表白芷；JG 代表桔梗；QH 代表羌活；SJ 代表生姜；CG 代表草果；HX 代表藿香

图 3 藿香正气方治疗妊娠期新冠肺炎“药物-成分-靶点-疾病”网络图



注：颜色由绿到红，代表 P 值越来越小，富集程度越高；Count 代表基因数目，基因数目越多代表富集程度越高；Rich factor 表示差异表达的基因中位于该通路的目的基因数目与所有注释基因中位于该通路的目的基因总数的比值，Rich factor 越大代表富集程度越高；●代表生物进程；▲代表细胞组成；图 5 同

图 5 核心靶点 KEGG 通路分析（前 30）

图 4 核心靶点 GO 富集分析（前 30）

病。疫情人际传播始于十二月中旬，寒气当令，寒湿相合，“寒湿疫毒”是新冠肺炎的初始病因，根据机体禀赋及病邪强弱不同，可产生寒热从化。由于孕妇内有阴亏肺燥，湿郁痰停，一旦感受疫毒之邪，更易传变，发为重症。因感染疫毒，正邪交争，营卫

失和，引起发热、肌肉酸痛、乏力，疫毒壅上致咽痛；痰湿疫毒阻肺，肺失宣降，出现咳嗽、胸闷喘促；气滞湿郁，困阻于脾，脾胃失和，引起腹泻、乏力、纳差、呕恶；疫毒闭肺，肺、肠气机升降失调，脏腑同病，可致咳喘、腹泻或便秘，故妊娠期新冠肺炎的主要症状为发热（78%）、咳嗽（44%）、肌肉酸痛（33%）、乏力（22%）、咽痛（22%）、腹泻（11%）、呼吸困难（11%）<sup>[15]</sup>。专家建议中指出若妊娠期新冠肺炎辨证属寒湿疫毒郁肺证，推荐使用藿香正气散加减”。藿香正气散来源于《太平惠民和剂局方》<sup>[16]</sup>，

由藿香、紫苏、白芷、大腹皮、茯苓、半夏曲、白术、陈皮、厚朴、桔梗、炙甘草组成，有解表化湿，理气和中之功。此方在原方基础上去掉妊娠慎用厚朴和半夏曲，因本证未见水肿之状，故去掉具有利尿之效的大腹皮、茯苓，加用麻黄、羌活、草果、桑白皮、苍术、生姜、砂仁而成。麻黄为开宣肺气、开腠解表之要药，生用为妊娠慎用，解表散邪之力较强，若表邪已散则停用；羌活解表散寒除湿、苍术燥湿祛寒，两药合用以外散寒湿之邪；草果温中燥湿化痰，煨用以缓和燥烈之性；桑白皮泻肺平喘、利肺祛湿；生姜原方为煎用时加入，取其调脾胃之效，本方用之发挥散寒、止呕、和中之功；砂仁为理气安胎之品。全方外散疫毒之邪，内化寒湿之气，兼以和中理气，表里同治，既可除疫治病又能安胎。

通过网络药理学成分筛选和靶点预测，发现藿香正气方 13 味中药中含有 84 个活性成分，将其活性成分按自由度进行排序，大于平均自由度的成分有 4 个，分别为  $\beta$ -谷甾醇、槲皮素、豆甾醇、木犀草素。 $\beta$ -谷甾醇和豆甾醇均属于植物甾醇。其中  $\beta$ -谷甾醇在麻黄、白芷、羌活、生姜、苏叶、砂仁、桑白皮中均有存在，研究证明  $\beta$ -谷甾醇显著抑制 TNF- $\alpha$  所诱导的血管黏附分子 1 和细胞内黏附分子 1 的表达<sup>[17]</sup>；同时还可对 STAT1 产生抑制，同时抑制核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 向细胞核的易位，从而发挥抗炎作用<sup>[18]</sup>； $\beta$ -谷甾醇导致 CASP3 的激活，发挥促进恶性细胞凋亡的作用<sup>[19]</sup>。豆甾醇存在于麻黄、白芷、生姜、砂仁中，其能明显减少由脂多糖刺激所致的前列腺素 G/H 合成酶 2 (prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2) 的表达，抑制多种炎症介质和基质降解，从而起到抗炎作用<sup>[20]</sup>，同时研究证明其具有强效的细胞凋亡诱导作用<sup>[21]</sup>。槲皮素和木犀草素均属于黄酮类化合物。其中槲皮素在草果、藿香、麻黄、桑白皮中均有存在，具有抗炎、抗病毒、抗菌、免疫调节、调节细胞凋亡与增殖等药理作用，王婷婷等<sup>[22]</sup> 研究显示，槲皮素可降低肺炎小鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  含量；程健等<sup>[23]</sup> 研究显示，槲皮素通过阻断 MAPK 信号通路活化，从而阻止炎症因子释放，最终减少了肺炎组织损伤和炎症程度；槲皮素能调节成纤维细胞凋亡与增殖，从而改善肺纤维化<sup>[24]</sup>；还可通过干扰效应器 T 细胞功能来发挥免疫调节作用<sup>[25]</sup>。木犀草素存在于苏叶、麻黄、桔梗中，其能抑制 TNF、IL-6、PTGS2 等炎症细胞因子的表达，影响包括 NF- $\kappa$ B 信号通路、MAPK 信号通

路、JAK-STAT 信号通路在内的多条炎症信号通路从而抑制炎症介质的表达<sup>[26]</sup>。以上提示甾醇类及黄酮类化合物作为藿香正气方中主要药效物质，可能通过抗炎、免疫调节、细胞凋亡等作用而达到治疗妊娠期新冠肺炎作用。

藿香正气方中涉及 1 007 个成分靶点，疾病靶点 236 个，得到 72 个成分-疾病相关靶点，藿香正气方中的活性成分正是作用于 72 个靶点发挥治疗作用，体现了中药复方多成分-多靶点的治疗作用特点。通过 Cytoscape 软件构建 PPI 调控网络图，其中大于 2 倍平均自由度值的核心靶点有 MAPK1、IL-6、MAPK3、MAPK8、TNF、EGFR、IL-2、RELA、STAT1、CASP3。这些靶点可能是藿香正气方发挥治疗作用的关键靶点。MAPK1、MAPK3、MAPK8 属于丝裂原活化蛋白激酶通路家族，主要涉及细胞的存活、增殖、分化和凋亡等多种功能，可以促进炎症因子表达，导致内毒性急性肺损伤等相关炎症疾病的发生<sup>[27]</sup>。IL-6、TNF、IL-2 属于炎症细胞因子，当机体受到病原体侵袭或组织损伤时，免疫细胞及非免疫细胞会分泌 IL-6 参与应答，IL-6 参与炎症反应和发热反应，可促使中性粒细胞释放大量的弹性蛋白酶，损伤肺组织<sup>[28, 29]</sup>。TNF 是致炎因子，不但参与急性呼吸窘迫综合征的发病过程，而且损害肺泡表面活性物质系统<sup>[30]</sup>。IL-2 对细胞毒性淋巴细胞有较强的诱导作用，增强其溶细胞活性，刺激淋巴细胞和自然杀伤细胞的增殖和活化，参与机体的细胞凋亡过程<sup>[31]</sup>。研究显示，新型冠状病毒感染诱发了细胞因子风暴，失衡的细胞因子系统是导致重症的重要原因<sup>[32]</sup>。武汉金银潭医院一项发表于 *Lancet* 的临床研究发现，重症新冠肺炎患者血浆中 IL-2、IL-7、IL-10、TNF- $\alpha$  等细胞因子显著升高<sup>[32]</sup>。EGFR 在细胞生长、增殖及凋亡等活动中起到重要的调节作用，且与乳腺癌、肺癌、胃癌等众多肿瘤的临床病理特征及预后密切相关<sup>[33]</sup>。RELA 是 NF- $\kappa$ B 家族的重要成员，其通过对靶基因的调节，在炎症反应的发生和发展过程中发挥重要的作用<sup>[34]</sup>。STAT1 在 Th1/Th2 的分化调控及因其失调引发的各种炎症性疾病中有重要的作用<sup>[35]</sup>。CASP3 参与细胞凋亡有关的形态学变化，如染色质凝集、细胞皱缩、线粒体肿胀和凋亡小体的形成<sup>[36]</sup>。

对关键靶点进行功能注释发现，主要富集在对细胞因子刺激的反应、对氧化应激的反应、细胞凋亡的调控、细胞死亡的调控等功能，这些功能主要涉及炎症、免疫、细胞凋亡、氧化应激等，与目前报道新冠

肺炎的发病特点相一致<sup>[37]</sup>。此外还富集在对类固醇激素刺激的反应等生殖内分泌功能,这可能与妊娠期及女性生殖特点有关。KEGG 通路富集主要涉及癌症通路如非小细胞肺癌、小细胞肺癌、急性粒细胞白血病等,因癌性疾病破坏人体免疫功能,出现多器官功能损伤,与新冠肺炎进展期发生多脏器功能衰竭相一致。免疫及炎症相关通路如 Toll 样受体信号通路、NOD 样受体信号通路、ErbB 信号通路、VEGF 信号通路等。Toll 样受体可激活 NF- $\kappa$ B、SAPK 等信号通路,募集炎症细胞因子,加重炎症反应<sup>[38]</sup>。NOD 样受体参与病毒感染、肿瘤、急性损伤等多种病理过程,通过与相关信号蛋白结合,激活 MAPK、JNK 和 NF- $\kappa$ B 等信号通路,促进 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 等多种细胞因子的分泌,从而参与免疫反应<sup>[39]</sup>。ErbB 可激活下游信号通路包括 PI3K-Akt、MAPK/ERK、Jak-STAT 和 Src-FAK 等,参与调控细胞增殖、迁移、凋亡、分化和炎症等多种生物学过程<sup>[40]</sup>。VEGF 信号通路具有提高微血管通透性、促进新生血管形成和炎性渗出的作用,这与新冠肺炎患者出现肺泡隔血管充血、水肿,可见单核和淋巴细胞浸润的病理改变相一致<sup>[2]</sup>。这提示藿香正气方治疗妊娠期新冠肺炎主要与调节免疫、控制炎症、减轻凋亡、修复损伤有关。

综上所述,本研究应用网络药理学的方法对藿香正气方中活性成分、作用靶点和其对妊娠期新冠肺炎的作用途径进行了探索性研究,揭示了藿香正气方通过多成分、多靶点、多通路协同治疗的作用机制,为后续研究提供了参考。鉴于研究方法的局限性和对本病认识的局限性,后续仍需要进一步验证。

利益冲突:无。

### 参 考 文 献

- [1] Bogoch II, Watts A, Thomas-Bachli A, et al. Potential for global spread of a novel coronavirus from China [J]. *J Travel Med*, 2020, 27 (2), doi: 10.1093/jtm/taaa011.
- [2] 国家卫生健康委, 国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[OL]. (2020-03-04). <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>. (2020-03-20).
- [3] 何安东, 周艺璇, 李瑞满. 妊娠合并新型冠状病毒肺炎的药物疗法[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2020, 41(5): 419-426.
- [4] 马玉燕. 新型冠状病毒感染疫情期孕产妇管理建议[J]. 山东大学学报(医学版), 2020, 58(3): 38-43.
- [5] 中华中医药学会妇科分会. 妊娠期新型冠状病毒肺炎中医药治疗专家建议(试行)[OL]. (2020-02-14) <http://www.cacm.org.cn/zhzyyxh/hangyeyaowen/202002/f8290188455145e0b48fd4b6568f8428.shtml>. (2020-03-01).
- [6] Wang YL, Cui T, Li YZ, et al. Prediction of quality markers of traditional Chinese medicines based on network pharmacology [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(4): 349-357.
- [7] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [8] Ahmed SS, Ramakrishnan V. Systems biological approach of molecular descriptors connectivity: optimal descriptors for oral bioavailability prediction [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40654.
- [9] Liu X, Ouyang S, Yu B, et al. Pharm Mapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach [J]. *Nucl Acids Res*, 2010, doi: 10.1093/nar/gkq300.
- [10] UniProt Consortium. Reorganizing the protein space at the Universal Protein Resource (UniProt) [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 40 (Database issue): D71-D75.
- [11] Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards Suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses [J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2016, doi: 10.1002/cpbi.5.
- [12] Szklarczyk D, Morris JH, Cook H, et al. The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45 (D1): D362-D368.
- [13] Saito R, Smoot ME, Ono K, et al. A travel guide to Cytoscape plugins [J]. *Nat Methods*, 2012, 9(11): 1069-1076.
- [14] Wang X, Yu S, Jia Q, et al. NiaoDuQing granules relieve chronic kidney disease symptoms by decreasing renal fibrosis and anemia [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 55920-55937.
- [15] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382

- (13): 1199-1207.
- [16] 宋·太平惠民和剂局编;陈庆平,陈冰鸥校注.太平惠民和剂局方[M].北京:中国中医药出版社,1996:53-53.
- [17] Loizou S, Lekakis I, Chrousos GP, et al. Beta-sitosterol exhibits anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54 (4): 551-558.
- [18] Valerio M, Awad AB. Beta-Sitosterol down-regulates some pro-inflammatory signal transduction pathways by increasing the activity of tyrosine phosphatase SHP-1 in J774A.1 murine macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11 (8): 1012-1017.
- [19] Choi YH, Kong KR, Kim YA, et al. Induction of Bax and activation of caspases during beta-sitosterol-mediated apoptosis in human colon cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2003, 23 (6): 1657-1662.
- [20] Pandith H, Zhang X, Thongpraditchote S, et al. Effect of Siam weed extract and its bioactive component scutellarein tetramethyl ether on anti-inflammatory activity through NF- $\kappa$ B pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147 (2): 434-441.
- [21] Kim YS, Li XF, Kang KH, et al. Stigmasterol isolated from marine microalgae *Navicula incerta* induces apoptosis in human hepatoma HepG 2 cells [J]. *BMB Rep*, 2014, 47 (8): 433-438.
- [22] 王婷婷,冷承浩,郭昆鹏,等.槲皮素对小鼠金黄色葡萄球菌肺炎的防治作用及 IKK/NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B 信号通路机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35 (4): 53-57.
- [23] 程健,姜玉华.槲皮素通过抑制丝裂原活化蛋白激酶信号通路表达减轻小鼠放射性肺炎 [J]. *山东大学学报*, 2021, 23 (2): 126-129.
- [24] 李珂珂,葛春蕾,张兴彩.槲皮素治疗肺间质纤维化作用机制研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23 (2): 126-129.
- [25] 刘晟文,刘建英.槲皮素药理学作用的研究进展 [J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2020, 13 (1): 104-106.
- [26] 于倩,巫冠中.木犀草素抗炎机制的研究进展 [J]. *药学研究*, 2019, 38 (2): 108-111, 119.
- [27] 崔琳,张燕丽,文泽馨,等.丝裂原活化蛋白激酶在治疗肿瘤中的研究进展 [J]. *西藏医药*, 2019, 40 (6): 19-21.
- [28] 宋震,陈涛,孙晶晶,等.PCT与IL-6联合检测对新冠病毒感染肺炎的临床价值探讨 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, (29): 20-22.
- [29] 陈新颖,张正平.以白介素家族不同成员为靶点的药物研究进展 [J]. *药学进展*, 2017, 41 (12): 896-901.
- [30] 周盈,曹磊,平芬.慢性阻塞性肺疾病相关炎性细胞因子的研究进展 [J]. *临床荟萃*, 2020, 35 (3): 273-276.
- [31] Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15 (5): 283-294.
- [32] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 497-506.
- [33] Guo H, Xing Y, Mu A, et al. Correlations between EGFR gene polymorphisms and pleural metastasis of lung adenocarcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 5257-5270.
- [34] 王玲,单保恩,刘丽宏.核转录因子 NF- $\kappa$ B/RelA 的磷酸化、乙酰化和甲基化修饰与活性调控 [J]. *生命的化学*, 2012, 32 (4): 316-321.
- [35] 岳枫,胡波.人类白细胞抗原、信号转导和转录激活因子、整合素与自身免疫病的相关性研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2015, 12 (14): 31-35.
- [36] 郑志难,罗丽娜,丁劲松.基于半胱天冬酶-3 调节的抗肿瘤药物研究进展 [J]. *中南药学*, 2012, 10 (5): 368-372.
- [37] Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202 (5): 756-759.
- [38] Tan Z, Shi Y, Yan Y, et al. Impact of endogenous hydrogen sulfide on toll-like receptor pathway in renal ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Ren Fail*, 2015, 37 (4): 727-733.
- [39] 夏田雨,张晓林,李迪,等.氧化应激与 NOD 样/Toll 样受体在急性肾损伤中的研究进展 [J]. *海南医学院学报*, 2020, 26 (9): 717-720.
- [40] Yarden Y, Sliwkowski M X. Untangling the ErbB signalling network [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2 (2): 127-137.

(收稿:2020-04-10 在线:2021-03-16)

责任编辑:汤静