

基于网络药理学的丹芪通络方治疗腰椎间盘突出症作用机制研究

曾 怡¹, 张宛宜¹, 吕虹宇¹, 孙德利^{2*}

¹上海中医药大学研究生院, 上海

²上海中医药大学附属龙华医院, 上海

收稿日期: 2022年3月23日; 录用日期: 2022年5月12日; 发布日期: 2022年5月23日

摘要

目的: 基于网络药理学方法探讨丹芪通络方治疗腰椎间盘突出症的潜在作用机制。方法: 在TCMSP数据库筛选出丹芪通络方的活性成分及活性成分靶点。在Genecards、OMIM、Disgenet数据库检索腰椎间盘突出症的相关靶点; 利用Venny图得出丹芪通络方与腰椎间盘突出共同靶点; 利用Cytoscape构建药物与疾病靶点的蛋白质相互作用网络, 并提取交集网络以获得丹芪通络方和腰椎间盘突出症的共同相关靶点; 利用Metascape对共同相关靶点进行GO和KEGG富集分析。结果: 得到药效成分226个、药物靶点242个、腰椎间盘突出症靶点2414个, 其中药物与疾病共同靶点125个。丹芪通络方治疗腰椎间盘突出症涉及到的成分有挥发油、菊糖、阿魏酸、谷甾醇类、植物甾醇、山柰酚、槲皮素、丹参酮、酚酸类等, 涉及到的关键通路有eb病毒感染、癌症信号通路、MAPK信号通路、WNT信号通路、甲状腺激素信号通路、泛素介导的蛋白质水解过程等, 与泛素样蛋白连接酶结合、激酶结合、转录因子结合、mRNA分解代谢过程、细胞蛋白分解过程、DNA修复、蛋白质结构域特异性结合、细胞粘附分子结合、端粒组织、细胞蛋白定位的调控等多个生物学过程相关。结论: 本研究基于网络药理学上初步揭示了丹芪通络方治疗腰椎间盘突出症的潜在机制。

关键词

网络药理学, 丹芪通络方, 腰椎间盘突出症, 蛋白靶点, 生物过程, 信号通路

Study on the Mechanism of Danqi Tongluo Recipe in Treating Lumbar Disc Herniation Based on Network Pharmacology

Yi Zeng¹, Wanyi Zhang¹, Hongyu Lv¹, Deli Sun^{2*}

¹Graduate School of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

²Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

*通讯作者。

文章引用: 曾怡, 张宛宜, 吕虹宇, 孙德利. 基于网络药理学的丹芪通络方治疗腰椎间盘突出症作用机制研究[J]. 中医学, 2022, 11(3): 407-415. DOI: 10.12677/tcm.2022.113059

Received: Mar. 23rd, 2022; accepted: May 12th, 2022; published: May 23rd, 2022

Abstract

Objective: To explore the potential mechanism of Danqi Tongluo Recipe in the treatment of lumbar disc herniation based on network pharmacology. **Methods:** The active components and active component targets of Danqi Tongluo Recipe were screened in TCMSP database. The relevant targets of lumbar disc herniation were searched in Genecards, OMIM, Disgenet databases. The common target of Danqi Tongluo Recipe and lumbar disc herniation was obtained by Venny diagram. The protein interaction network between drugs and disease targets was constructed by Cytoscape, and the intersection network was extracted to obtain the common related targets of Danqi Tongluo Recipe and lumbar disc herniation. GO and KEGG enrichment analysis of common related targets was carried out by Metascape. **Results:** 226 effective components, 242 drug targets and 2414 targets of lumbar disc herniation were obtained, including 125 common targets of drugs and diseases. The components involved in the treatment of lumbar disc herniation by Danqi Tongluo Recipe include volatile oil, inulin, ferulic acid, sitosterol, phytosterol, kaempferol, quercetin, tan Shinone, phenolic acids, etc. The key pathways involved include EB virus infection, Pathways in cancer, MAPK signaling pathway, Wnt signaling pathway, thyroid hormone signal pathway, ubiquitin mediated protein hydrolysis process, etc., which bind to ubiquitin like protein ligase, kinase Transcription factor binding, mRNA catabolism, cellular proteolysis, DNA repair, protein domain specific binding, cell adhesion molecule binding, telomere tissue, regulation of cellular protein localization and other biological processes. **Conclusion:** Based on network pharmacology, this essay preliminarily reveals the potential mechanism of Danqi Tongluo Recipe in the treatment of lumbar disc herniation.

Keywords

Network Pharmacology, Danqi Tongluo Recipe, Lumbar Disc Herniation, Protein Target, Biological Process, Signaling Path

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

腰突病又称为是腰椎间盘髓核突出症，它属于椎体之间的纤维环破坏之后髓核突出压迫脊神经根造成腿痛的一种常见病，青壮年及劳动强度较大人群好发。最基本的病因就是腰椎间盘的退行性改变，正常的椎间盘是富有弹性和韧性的，抗压能力比较强。但是随着年龄的增长，椎间盘逐渐开始退变，髓核的含水量不断降低，椎间盘的弹性与抗负荷能力也逐渐减退了，在各种负荷作用之下，椎间盘就容易在受力最大的位置，由里向外产生裂隙，再加上其他因素就容易诱发纤维环的破裂，进而髓核组织出现突出或脱出。临床治疗腰突症的方法有口服药物、手术治疗、中医理疗等。其中中医药凭借其多方位、多靶点、多机制，毒副作用小等特点，治疗腰突症有明显的优势和广泛的前景。

中医学认为本病属于“腰痛”范畴，因外感风寒湿邪侵袭腰部，阻滞经脉气血之运行所引起；或因房劳太过以致肾精亏虚、腰背失养所起。丹芪通络方，是龙华医院孙德利副主任医师在多年临床诊疗中使用的经验方，由黄芪、丹参、当归、川芎、白芍、红花、党参、茯苓、白术、桂枝、葛根、骨碎补、

威灵仙、延胡索、木香 15 味中药组成，具有益气活血通络之功效，治疗腰椎病临床效果显著。目前的研究缺乏对于其药效物质基础及分子水平作用机制的研究。网络药理学是基于药物通过“多靶点、多途径、多通路”发挥作用的理念而发展起来的新方法，可整合各种药物、蛋白、基因等数据库，采用生物信息学技术分析和构建药 - 靶点 - 疾病的网络相互作用模型，探索药物发挥作用机制，其整体性、系统性的特点非常适合应用于中药及中药复方的研究[1] [2]。本研究借助中药复方网络药理学的方法，分析丹芪通络方的有效活性成分及其潜在作用靶点，以探讨其治疗腰突症的作用机制，为今后的药理学及临床研究提供借鉴。

2. 材料与方法

2.1. 丹芪通络方中药药物活性检索及筛选

丹芪通络方由黄芪、丹参、党参、白术、茯苓、川芎、延胡索、木香、当归、白芍、红花、葛根、威灵仙、骨碎补、桂枝共 15 位中药。通过国内外文献调研和中药系统药理学数据库分析平台 TCMSP [3] (<https://tcmsp.com/tcmsp.php>) 检索以上中药的药物活性成分，以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 [4] 为限定条件以上中药药物活性成分筛选出相关靶点。

2.2. 丹芪通络方成分靶点蛋白

通过“2.1.” 步骤中筛选出的活性成分的相关蛋白靶点，因此使用 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 中的 Unipro-t KB 搜索功能将所有靶点统一命名，将检索到的所有靶点蛋白校正为官方基因名称。

2.3. 腰椎间盘突出症相关基因靶点的筛选

通过 Gene Cards 数据库[5] (<http://www.Genecards.org.Version4.5.0>)、OMIM 数据库[6] (<https://omim.org/>) 和 DisGeNET 数据库[7] (<http://www.Disgenet.org>) 检索与腰椎间盘突出症相关基因。为了使结果更加充分全面，分别使用检索词 Lumbar disc herniation、Degeneration of lumbar intervertebral disc、Prolapsed lumbar disc 对以上数据库进行检索，获取腰椎间盘突出症的相关靶点基因，并舍去重复数据。

2.4. 蛋白质互作网络构建及关键靶点筛选

利用 Venny 图 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 将丹芪通络方活性成分靶点基因与腰椎间盘突出症相关基因进行筛选，交集的部分则很可能为丹芪通络方活性成分治疗腰椎病的靶点基因。利用 Bisogenet 构建蛋白质互作(protein-protein interaction, PPI) 网络。将丹芪通络方活性成分靶点与腰椎间盘突出症靶点基因分别导入 Bisogenet 内，并各自生成 1 个 PPI 网络，通过 Cytoscape [8] 中的 Merge 功能提取以上 2 个 PPI 网络的交集并生成网络，利用 Cyto NCA 计算交集网络中节点的相关属性值。计算交集 PPI 的网络拓扑学特征属性值并筛选结果得到关键靶点。

2.5. 通路富集分析

Metascape 数据库[9] (<http://metascape.org>) 可为大规模的基因或蛋白提供系统综合的生物功能注释信息，能够找出最显著富集的生物学注释。将腰椎间盘突出症和丹芪通络方的共有作用靶点导入 Metascape 数据库，Input as species 和 Analysis as species 均设置为 H. sapiens，选择自定义分析(Custom Analysis) 中的富集(Enrichment)，分别对 GO Biological Processes、GO Molecular Functions、GO Cellular Components、KEGG Pathway 进行富集分析(Enrichment Analysis)，保存结果，筛选排名靠前条目并进行可视化。

3. 结果

3.1. 丹芪通络方成分的收集与筛选

通过 TCMSP 数据库, 以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 为筛选条件检索丹芪通络方中活性成分, 结果显示黄芪中有效成分 20 种、丹参 65 种、党参 21 种、白术 7 种、茯苓 15 种、川芎 7 种、延胡索 49 种、木香 6 种、当归 2 种、白芍 13 种、红花 22 种、葛根 4 种、威灵仙 7 种、骨碎补 18 种、桂枝 7 种。对所有结果去重后共得到 226 种活性成分。

3.2. 丹芪通络方靶点预测

通过 TCMSP 数据库检索丹芪通络方所含 226 种活性成分, 得到出 1154 个靶点, 其中黄芪有效靶点 171 个、丹参 105 个、党参 89 个、白术 15 个、茯苓 16 个、川芎 22 个、延胡索 172 个、木香 24 个、当归 38 个、白芍 72 个、红花 175 个、葛根 47 个、威灵仙 38 个、骨碎补 133 个、桂枝 37 个。去重后共得到 242 个靶点。

3.3. 腰椎间盘突出症相关基因靶点筛选

在数据库中以 Lumbar disc herniation、Degeneration of lumbar intervertebral disc、Prolapsed lumbar disc 进行检索后, 分别获得 2376、1782、765 个相关基因靶点, 删除重复后共得到 2414 个腰椎病相关基因靶点。

3.4. 丹芪通络方治疗腰椎间盘突出症的 Venny 图、PPI 网络构建与关键靶点

3.4.1. 丹芪通络方与腰椎间盘突出症共同靶点的交集 Venny 图

将检索得到的丹芪通络方的基因靶点与腰椎间盘突出症的基因靶点导入并构建 Venny 图, 结果显示丹芪通络方与腰椎间盘突出症的共同靶点有 125 个, 见图 1。

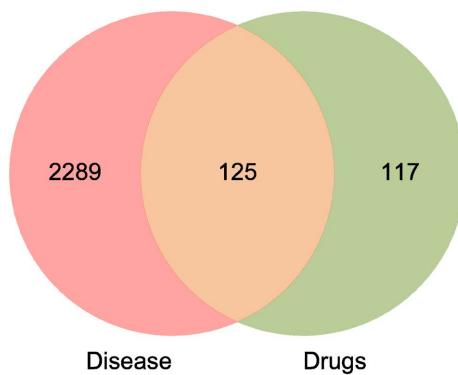


Figure 1. Target Venny diagram of Lumbar disc disease-Danqi Tongluo Recipe
图 1. 丹芪通络方 - 腰椎间盘突出证共有靶点 Venny 图

3.4.2. 丹芪通络方治疗腰椎间盘突出症靶点检索

通过计算出交集 PPI 网络的相关网络拓扑学特征属性值(包括 Between、Degree、Closeness Centrality 等), 运用 Cytoscape 分别构建丹芪通络方与腰椎病的 PPI 网络, 结果显示: 丹芪通络方潜在靶点可与 6825 个靶点产生直接或间接作用, 其相互关系可达 164,568 种; 与腰椎间盘突出症达到相关关系的靶点高达 6713 个, 靶点间相互联系可达 163,368 种。后利用以上属性值对交集 PPI 进行二次筛选, 最后得到关键靶点 674 个, 见图 2。

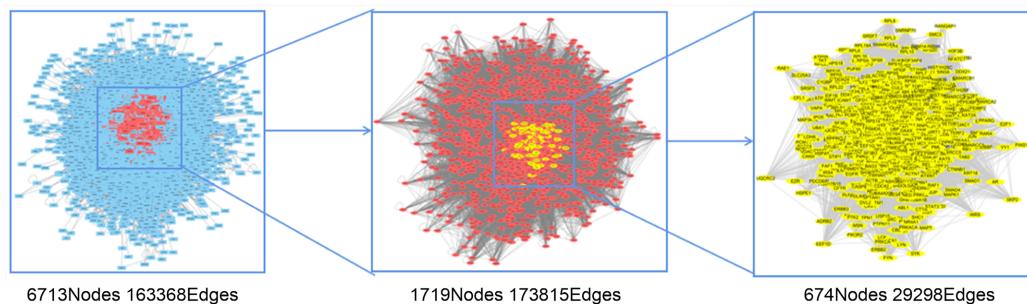


Figure 2. Distribution map of Danqi Tongluo Recipe targets and Lumbar disc herniation targets
图 2. 丹芪通络方 - 腰椎间盘突出症交集 PPI 图

3.5. 丹芪通络方治疗腰椎病通路富集分析可视化

利用 Metascape 平台对上述 674 个关键节点进行基因富集分析, GO 的 BP (biological process)、CC (cellular component)、MF (molecular function) 以及 KEGG 通路, 同时对数千个基因进行丰富的注释, 对路径与过程富集分析, 对蛋白质相互作用组网络分析, 跨多个基因列表的重叠分析, 跨多个研究的共同和独特途径, 支持关键的模式生物。将 BP、CC、MF 结果绘制条形图见图 3~5, KEGG 通路结果见图 6。

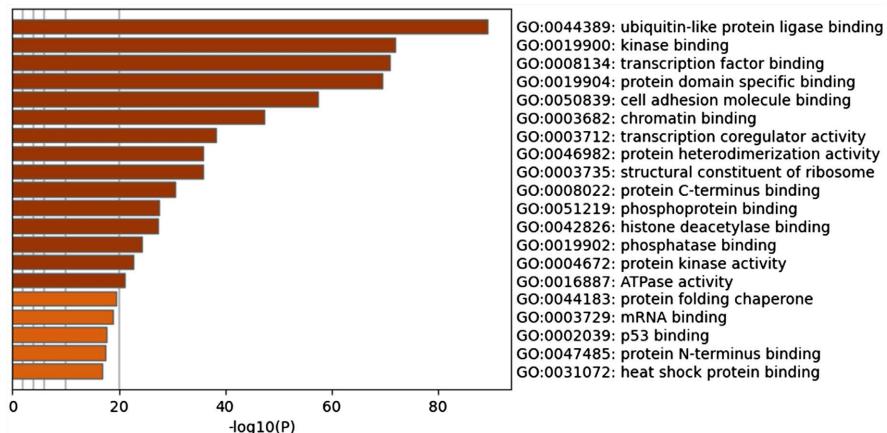


Figure 3. The diagram of biological process for Danqi Tongluo Recipe in the treatment of lumbar disc herniation
图 3. 丹芪通络方治疗腰突症生物进程图

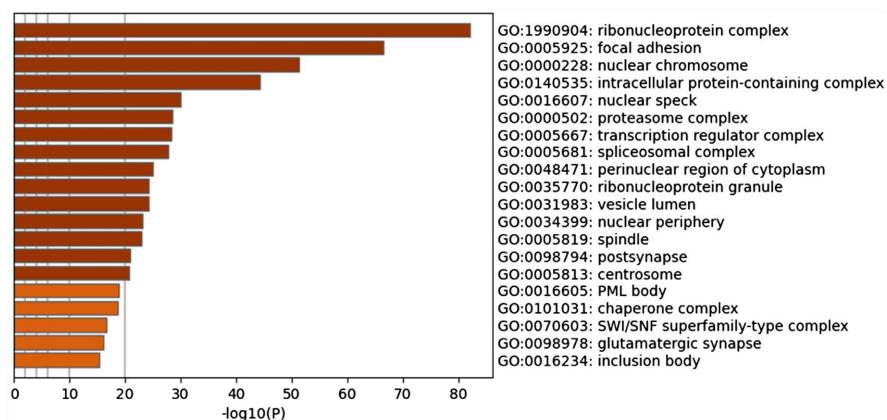


Figure 4. The diagram of cellular component for Danqi Tongluo Recipe in the treatment of lumbar disc disease
图 4. 丹芪通络方治疗腰突症细胞组分图

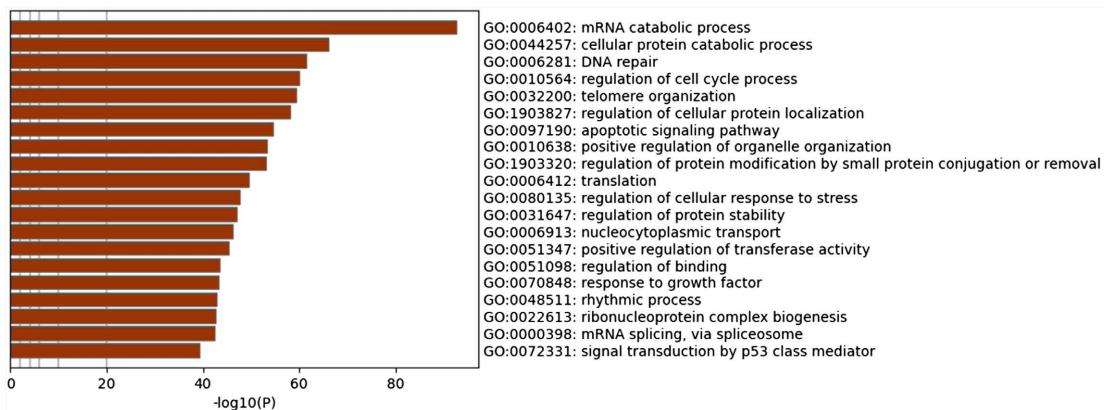


Figure 5. The diagram of molecular function for Danqi Tongluo Recipe in the treatment of lumbar disc herniation
图5. 丹芪通络方治疗腰突症分子功能图

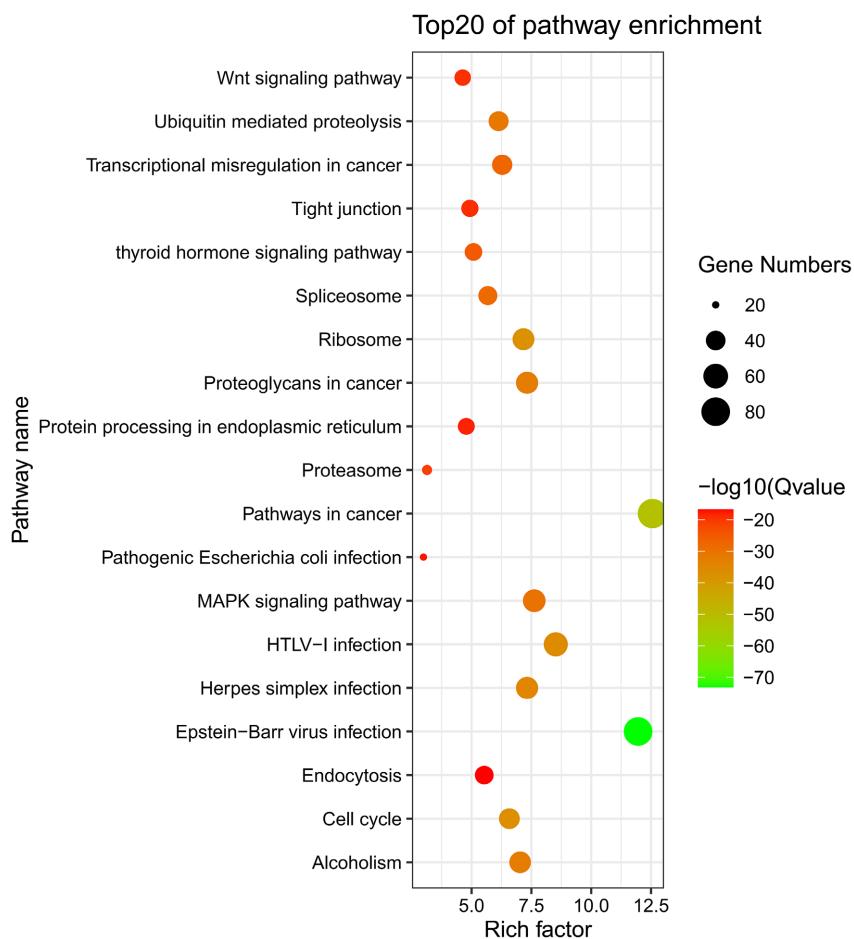


Figure 6. The bubble diagram of the KEGG pathway for Danqi Tongluo Recipe in the treatment of lumbar disc herniation
图6. 丹芪通络方治疗腰突症生物途径气泡图

4. 讨论

《黄帝内经》中认为腰痛乃外感风寒湿邪侵袭腰部，阻滞经脉气血之运行所引起；或因房劳太过以致肾精亏虚、腰背失养所起。风、寒、热造成了气血的“不通”与“不荣”，导致腰痛的发生。如王肯

堂所云：“有风、有湿、有寒、有热、有搓闪、有瘀血、有滞气、有痰积，皆标也，肾虚，其本也。”据研究报道，世界范围内大约有 80% 的人曾经历过腰痛的困扰，且有高达 25% 的患者因此而选择就诊。腰痛严重危害人们的健康和降低日常生活质量，给全社会和家庭带来了沉重的负担。现阶段工作人群主要以办公单位为主，大部分人久坐的工作习惯，导致腰部经脉气血瘀滞受阻，气血运行不畅，遂致不通则痛。丹芪通络方中君药为黄芪、丹参，共奏补气养血之效，党参辅以增强益气，白术、白芍收敛止痛，茯苓、桂枝相伍温阳利水化湿，川芎、延胡索、当归、红花通经活血止痛，木香更助以行气止痛，葛根更是解项背强痛之妙药，威灵仙、骨碎补偏于祛风湿，强筋骨更能起到通经活络之效。

4.1. 丹芪通络方药物活性成分分析

木香、党参、当归、丹参、白术、白芍、红花、桂枝、川芎之间共有化合物为挥发油，挥发油主要成分包括醇类、萜类、酯类等挥发性小分子化合物。研究表明挥发油对中枢神经影响：以热板法观察到雌性小鼠经口服或腹腔给予川芎挥发油后，均能使痛阈提高而具有镇痛效应[10]。对微循环影响：对家兔连续 8 周使用川芎挥发油注射，家兔球结膜微小静脉，血流速度快，呈粒线状流，软脑膜微循环小动脉口径正常，血流速度快，毛细血管开放数目正常。从而证明了挥发油的镇痛、活血的临床作用价值。菊糖是木香、黄芪、骨碎补、党参、

当归的共有化合物。菊糖由 D-呋喃果糖分子之间通过 β -(2,1)-糖苷键连接而成，末端常连有 1 分子不具有还原性的 α -D-葡萄糖残基。菊糖到达大肠，它们被微生物群水解和代谢，选择性地促进被认为对宿主的有益菌而抑制有害微生物生长，对大肠生理代谢产生重要作用并具有临床意义，从而为人体健康提供更多益处[11]。另有动物研究表明菊糖可以通过调节一氧化氮合成途径从而达到改善动脉粥样硬化和脂肪肝动物血管功能。其生物途径在肠系膜动脉和颈动脉中观察到菊糖可通过改变肠道微生物群的组成，继而调节胆汁酸谱，提高血浆中胰高血糖素样肽-1 的浓度，使内皮细胞动脉弹性的相关酶活性提高[12]。阿魏酸是川芎和当归的共有化合物，化学名为 4-羟基-3-甲氧基苯丙烯酸，是来自于多种植物的一种酚酸，在细胞壁中与多糖和蛋白质结合成为细胞壁的骨架[13]。大鼠实验研究揭示阿魏酸能够通过降低毛细血管的通透性从而改善炎症表现[14]。此外阿魏酸还能够抑制小胶质细胞活化从而抑制神经性炎症，其机制可能为通过抑制 TLR4 相关的免疫信号通路达到抑制神经性炎症的效果[15]。

4.2. 通路与生物进程分析

基于 GO 富集分析，我们可以发现，丹芪通络方治疗腰突症根据生物学功能进行筛选，涉及核糖核蛋白复合物(Ribonucleoprotein complex)、粘合斑(focal adhesion)、核染色体(nuclear chromosome)、细胞内含蛋白质复合物(intracellular protein-containing complex)、核斑点(nuclear speck)、蛋白酶体复合物(proteasome complex)、转录调节复合物(transcription regulator complex)、剪接体复合体(splicesomal complex)、细胞质核周区(perinuclear region of cytoplasm)、核糖核蛋白颗粒(ribonucleoprotein granule)。其中主要涉及的分子功能有：泛素样蛋白连接酶结合(ubiquitin-like protein ligase binding)、激酶结合(kinase binding)、转录因子结合(transcription factor binding)、mRNA 分解代谢过程(MRNA catabolic process)、细胞蛋白分解过程(cellular protein catabolic process)、DNA 修复(DNA repair)、蛋白质结构域特异性结合(protein domain specific binding)、细胞粘附分子结合(cell adhesion molecule binding)、端粒组织(telomere organization)、细胞蛋白定位的调控(regulation of cellular protein localization)。可见丹芪通络方是通过增强内部，达到扶正效果，继而驱邪，是一个复杂的过程。

基于 KEGG 生物途径富集分析，丹芪通络方治疗腰椎间盘突出症有多条信号通路，其中排名前十的富集通路涵盖了 Epstein-Barr virus infection (eb 病毒感染)、pathways in cancer (癌症信号通路)、Ribosome

(核糖体)、HTLV-1 infection (HTLV-1 感染)、Herpes simplex infection (单纯疱疹感染)、proteoglycans in cancer (癌症中的蛋白多糖)、Alcoholism (酒精)、ubiquitin mediated proteolysis (泛素介导的蛋白质水解过程)、MAPK signaling pathway (MAPK 信号通路)、thyroid hormone signaling pathway (甲状腺激素信号通路)、WNT signaling pathway (WNT 信号通路)等。甲状腺激素信号通路通过调节甲状腺激素影响 TSH 水平从而会对腰椎、髋部的骨密度造成影响，从而导致腰椎疾病的进展[16]。WNT 信号通路受到抑制剂的调节，如分泌性型卷曲相关蛋白(secreted frizzled-related proteins, SFRPs)、DKK (Dickkopf) 和骨硬化蛋白 (sclerostin, SOST)。基于大量体外和体内研究的证据表明，经典的 WNT 途径对于骨量的增加和维持具有重要作用[17]。故此可推测以上信号通路为丹芪通络方治疗腰椎间盘突出的生物途径。

5. 结论

综上所述，丹芪通络方治疗腰椎间盘突出症主要成分为挥发油、菊糖、阿魏酸、谷甾醇类、植物甾醇、山柰酚、槲皮素、丹参酮、酚酸类，涉及到的关键通路有 eb 病毒感染、癌症信号通路、MAPK 信号通路、WNT 信号通路、甲状腺激素信号通路、泛素介导的蛋白质水解过程等，与泛素样蛋白连接酶结合、激酶结合、转录因子结合、mRNA 分解代谢过程、细胞蛋白分解过程、DNA 修复、蛋白质结构域特异性结合、细胞粘附分子结合、端粒组织、细胞蛋白定位的调控过程等多个生物学过程相关。根据中医理论，腰椎间盘突出症可归属于中医“腰痛”范畴，其中《景岳全书》中述：“腰痛症凡悠悠戚戚，屡发不已者，肾之虚也遇阴雨或久坐痛而重者，湿也遇诸寒而痛，或喜暖而恶寒者，寒也遇诸热而痛，及喜寒而恶热者，热也郁怒而痛者，气之滞也忧愁思虑而痛者，气之虚也劳动即痛者，肝肾之衰也。当辨其所因而治也”。中药治疗腰痛含有成分多、作用靶点多、作用途径复杂的特点，方剂遵循配合原则的同时也强调整体原则。而网络药理学也是一门具有整体性、系统性特点的学科，与中医药治疗疾病的认识谋和，故利用网络药理学研究中药方剂的作用机理是将中药推向现代化的中药手段。所以本研究利用网络药理学方法对丹芪通络方治疗腰突症的机制进行探讨，发现此方包含多种活性成分，涉及多种信号通路和生物过程，对于腰椎间盘突出症的治疗提供了理论依据，为临床医师用药提供了方向。

基金项目

2020~2021 年度上海市卫生健康委员会中医药科研项目计划(2020LP040)；上海中医药大学附属龙华医院科技创新项目(CX202018)；上海中医药大学附属龙华医院科技创新项目(CX201708)；上海中医药大学附属龙华医院科技创新项目(CX201816)。

参考文献

- [1] Li, S., Zhang, B. and Zhang, N.B. (2011) Network Target for Screening Synergistic Drug Combinations with Application to Traditional Chinese Medicine. *BMC Systems Biology*, **5**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-5-S1-S10>
- [2] Luo, T.T., Lu, Y., Yan, S.K., et al. (2020) Network Pharmacology in Research of Chinese Medicine Formula: Methodology, Application and Prospective. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **26**, 72-80. <https://doi.org/10.1007/s11655-019-3064-0>
- [3] Ru, J., Li, P., Wang, J., et al. (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [4] Li, J., Zhao, P., Li, Y., et al. (2015) Systems Pharmacology-Based Dissection of Mechanisms of Chinese Medicinal Formula Buwei Yishen as an Effective Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 15290. <https://doi.org/10.1038/srep15290>
- [5] Safran, M., Dalah, I., Alexander, J., et al. (2010) Gene Cards Version 3: The Human Gene Integrator. Database (Oxford), baq020. <https://doi.org/10.1093/database/baq020>
- [6] Amberger, J.S., Bocchini, C.A., Schietecatte, F., et al. (2015) OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man

- (OMIM®), an Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. *Nucleic Acids Research*, **43**, D789-D798.
<https://doi.org/10.1093/nar/gku1205>
- [7] Piñero, J., Bravo, À., Queralt-Rosinach, N., et al. (2017) Dis Ge NET: A Comprehensive Platform Integrating Information on Human Disease-Associated Genes and Variants. *Nucleic Acids Research*, **45**, D833-D839.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkw943>
- [8] Otasek, D., Morris, J.H., Bouças, J., et al. (2019) Cytoscape Automation: Empowering Workflow-Based Network Analysis. *Genome Biology*, **20**, 185. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1758-4>
- [9] Zhou, Y., Zhou, B., Pache, L., et al. (2019) Metascape Provides a Biologist-Oriented Resource for the Analysis of Systems-Level Datasets. *Nature Communications*, **10**, Article No. 1523. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09234-6>
- [10] 潘嘉. 等药效方法测定川芍挥发油药动学参数[J]. 中药药理与临床, 1999(2): 13-15.
- [11] 商婷婷. 高等植物中菊糖的研究进展[J]. 医药卫生科技, 2019, 31(11): 1-5.
- [12] Catry, E., Bindels, L.B., Tailleux, A., et al. (2017) Targeting the Gut Microbiota with Inulin-Type Fructans: Preclinical Demonstration of a Novel Approach in the Management of Endothelial Dysfunction. *Gut*, **67**, 271-283.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313316>
- [13] 胡益勇, 徐晓玉. 阿魏酸的化学和药理研究进展[J]. 中成药, 2006, 28(2): 253-255.
- [14] 吴大正, 樊懿, 胡之璧. 阿魏酸钠对大鼠脑微血管内皮跨膜电阻的影响[J]. 华西药学杂志, 2001(2): 98-100.
<https://doi.org/10.13375/j.cnki.wcjps.2001.02.008>
- [15] 黄丰, 邓华明, 朱苗苗, 肖飞, 杨丽, 张在军, 肖瑛, 聂红. 阿魏酸对脂多糖诱导的小鼠小胶质细胞炎性反应的抑制作用[J]. 动物学研究, 2011, 32(3): 311-316.
- [16] 张苏皖. 甲状腺功能正常的绝经后 T2DM 患者腰椎及髋部骨密度与促甲状腺素的关系研究[J]. 河北医学, 2021, 27(3): 410-414.
- [17] 田宇佳. Wnt/β-catenin 信号通路在肿瘤干细胞中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2007, 2(6): 455-457.