

基于系统药理学分析复方血藤颗粒的作用机制

An analysis of the mechanism of the Fufang Xueteng granules based on systematic pharmacology

徐文华 唐友明* 杨文娜 韩叶芬 陈 夏 郑景辉
(广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁, 530011)

中图分类号: R285 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860 (2020) 01-0001-07

【摘要】目的: 基于系统药理学, 探讨复方血藤颗粒的药效作用以及配伍机制。方法: 通过中药系统药理数据库和分析平台 (Traditional Chinese Medicines Systems Pharmacology Platform, TCMSP) 数据库检索获得复方血藤颗粒中 3 个药物的化学成分、作用靶点, 构建“化合物 - 靶点”网络, 进行网络拓扑学分析, 确定网络关键节点或关键模块, 利用 DVAID 数据库进行 GO 富集分析、基于京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 的通路富集分析, 分析其基因集合的主要功能, 多层次、多角度探讨复方血藤颗粒的作用机制。结果: “化合物 - 靶点”网络包含 30 种活性成分, 相应靶标 94 个。GO 富集主要在细胞增殖的正调控、一氧化氮生物合成过程的正调控等方面, KEGG 通路主要富集磷脂酰肌醇 3- 激酶 (Phosphatidylinositol-3-Kinases, PI3K) / 蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶 (Protein-serine-threonine Kinase, AKT) 信号通路、缺氧诱导因子 -1 (Hypoxia-inducible Factor, HIF-1) 信号通路、神经活性配体 - 受体相互作用通路等。结论: 本研究结果初步验证了复方血藤颗粒的基本药理作用及其制, 并为进一步深入揭示其作用机制奠定了良好基础。

【关键词】复方血藤颗粒; 系统药理学; 信号转导通路

【Abstract】Objective: To explore the pharmacodynamic effects and compatibility mechanism of the Fufang Xueteng granules (复方血藤颗粒) based on systemic pharmacology. Methods: The chemical constituents and effect target of three drugs in the Fufang Xueteng granules were retrieved by TCMSP database. The “compound-target” network was constructed, network topology-analysis was performed; and the key nodes or key modules of the network were determined. The main function so fits gene collection was analyzed, and the enrichment analysis of KEGG used the DVAID database. Results: The “compound-target” network contains 30 active ingredients with 94 targets. GO enrichments mainly in the positive regulation of cell proliferation and the positive regulation of NO biosynthesis. The KEGG pathway is mainly enriched in PI3K/AKT signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, neuroactive ligand-receptor interaction pathway, etc. Conclusion: The basic pharmacological effects and system of the Fufang Xueteng granules were preliminarily verified, and laid a good foundation for further revealing its mechanism function.

【Keywords】The Fufang Xueteng granule; Systematic Pharmacology; Signal Transduction Pathway

doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2020.01.001

复方血藤颗粒是由广西中医药大学在多名专家经验基础上研制而成的中药颗粒剂, 由大血藤、黄芪、火麻仁三味药组成, 具有补养气血、增强免疫力的功效, 尤其在亚健康气血虚弱人群及慢性病后免疫力低下人群的保健使用方面具有良好的临床疗效。大血藤, 习称红藤, 又名血藤、红皮藤等, 为木通科大血藤属植物大血藤的干燥藤茎, 性苦、平, 归大肠、肝经^[1], 有清热解毒、活血通络之效。目前, 就其药理药效方面有大量文献参考, 药理作用广泛^[2]。黄芪为豆科植物蒙古黄芪或膜英黄芪的干燥根, 具有补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血等功效。黄芪的主要成分为黄芪甲苷、黄芪多糖及多种类黄酮类化合物。现代药理研究表明, 黄芪及其水提物具有抗氧化、抗凋亡等作用^[3]。火麻仁为桑科植物大麻的干燥成熟果实, 现代药理学研究表明其具有抗炎、抗衰老降压、增强记忆力等作用, 临床常用于便秘、高血压、慢性咽炎、肥胖等症的治疗^[4]。网络药理学以系统生物学为基础、结合多向药理学, 能通过构建药物、分子、靶点、通路、疾病之间的多种网络关系, 从整体角度阐释中药方剂的

作用机制, 与中医药治疗疾病的整体观一致^[5]。本研究旨在运用网络药理学的研究方法对复方血藤颗粒潜在活性成分的作用机制进行初步探索, 为其深入研究及进一步开发利用提供参考。

1 资料与方法

1.1 复方血藤颗粒的化学成分

本研究根据 ADME/T 计算方法, 借助 TCMSP (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 检索复方血藤颗粒所有化学成分, 以建议药物筛选标准: 口服生物利用度 (Oral Bioavailability, OB) $\geq 30\%$, 类药性 (Drug-likeness, DL) ≥ 0.18 , 筛选复方血藤颗粒中的活性成分, 最后得到化合物及其作用靶点。将靶点名称输入 Uniprot 数据库中统一为规范基因名。对同一化合物预测产生的相同靶点进行筛选剔除, 得出复方血藤颗粒化合物潜在靶点信息。

1.2 化合物 - 靶点网络构建

将 1.1 中得到的化合物及靶点信息导入 Cytoscape3.6.1 软

件 (<http://www.Cytoscape.org/>) 构建化合物 - 靶点网络, 计算其拓扑学参数并构建化合物 - 靶点网络。以探究复方血藤颗粒的药理学作用机制。

1.3 PPI 网络的构建

为了说明靶点蛋白在系统上的作用, 将“1.2”所得的靶点上传 STRING 数据库 10.5 在线软件 (<http://string-db.org>), 得出蛋白互作信息, 将得到的数据导 Cytoscape3.6.1 构建复方血藤颗粒化合物靶点 PPI 网络, 并计算其拓扑学参数。

1.4 生物信息学 GO 分析及 KEGG 分析

将复方血藤颗粒潜在药效靶点的官方简写上传到 David6.8 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 中, 依次勾选

OFFICIAL-GENE-SYMBOL (官方基因标志)、Genelist、Submitlist, 修改背景和物种为人类, 分别勾选生物过程 (Biological Process, BP)、分子功能 (Cellular Component, CC)、细胞成分 (Molecular Function, MF)。选择“KEGG-Pathway”得到相关数据, 将数据导入进行可视化分析。

2 结果

2.1 有效化合物成分筛选

本次研究共搜集了 31 个化合物, 其中黄芪 20 个、大血藤 5 个、火麻仁 6 个。根其中包括 β -谷甾醇、槲皮素、花生四烯酸、儿茶素等。各个活性成分的 OB 和 DL 值见表 1。

表 1 复方大血藤颗粒有效成分表 (OB ≥ 30%, DL ≥ 0.18)

Mol ID	Molecule Name	OB (%)	BBB	DL	中药
MOL000211	Mairin	55.38	0.22	0.78	黄芪
MOL000239	Jaranol	50.83	-0.22	0.29	黄芪
MOL000296	hederagenin	36.91	0.96	0.75	黄芪
MOL00033	(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	36.23	1.09	0.78	黄芪
MOL000354	isorhamnetin	49.6	-0.54	0.31	黄芪
MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin	53.74	0.63	0.48	黄芪
MOL000374	5'-hydroxyiso-muronulatol-2',5'-di-O-glucoside	41.72	-3.62	0.69	黄芪
MOL000378	7-O-methylisomucronulatol	74.69	0.84	0.3	黄芪
MOL000379	9,10-dimethoxypterocarpan-3-O- β -D-glucoside	36.74	-1.5	0.92	黄芪
MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofuran[3,2-c]chromen-3-ol	64.26	0.55	0.42	黄芪
MOL000387	Bifendate	31.1	-0.06	0.67	黄芪
MOL000392	formononetin	69.67	0.02	0.21	黄芪
MOL000398	isoflavanone	109.99	0.17	0.3	黄芪
MOL000417	Calycosin	47.75	-0.43	0.24	黄芪
MOL000422	kaempferol	41.88	-0.55	0.24	黄芪
MOL000433	FA	68.96	-2.59	0.71	黄芪
MOL000438	(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl) chroman-7-ol	67.67	0.34	0.26	黄芪
MOL000439	isomucronulatol-7,2'-di-O-glucosiole	49.28	-3.36	0.62	黄芪
MOL000442	1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene	39.05	-0.04	0.48	黄芪
MOL000098	quercetin	46.43	-0.77	0.28	黄芪
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.99	0.75	大血藤
MOL000359	sitosterol	36.91	0.87	0.75	大血藤
MOL007920	meso-1,4-Bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,3-dimethylbutane	31.32	0.49	0.26	大血藤
MOL007923	2-(4-hydroxyphenyl) ethyl (E)-3-(4-hydroxyphenyl) prop-2-enoate	93.36	-0.28	0.21	大血藤
MOL000096	(-)-catechin	49.68	-0.78	0.24	大血藤
MOL001439	arachidonic acid	45.57	0.58	0.2	火麻仁
MOL000359	sitosterol	36.91	0.87	0.75	火麻仁
MOL000449	Stigmasterol	43.83	1	0.76	火麻仁
MOL000483	(Z)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]acrylamide	118.35	-0.27	0.26	火麻仁
MOL005030	gondoic acid	30.7	0.8	0.2	火麻仁
MOL000006	luteolin	36.16	-0.84	0.25	火麻仁

2.2 复方血藤颗粒化学成分潜在靶点预测及相互作用 将根据 OB 和 DL 的值筛选复方血藤颗粒的靶点构建蛋白

互作网络图, 见图1, 其拓扑学参数见表2; 复方血藤颗粒“化合物成分-作用靶点”见图2。

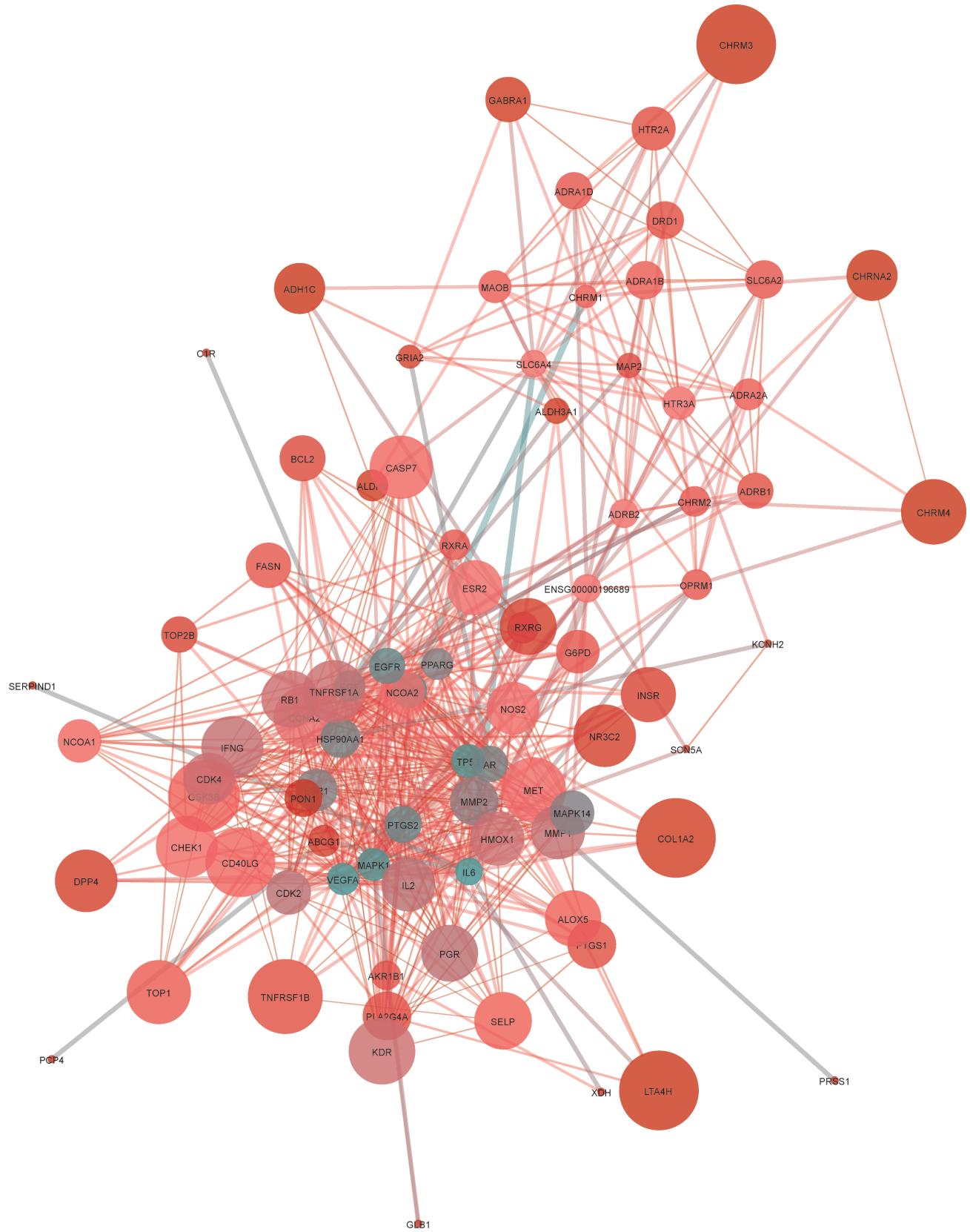


图1 复方血藤颗粒蛋白互作网络图

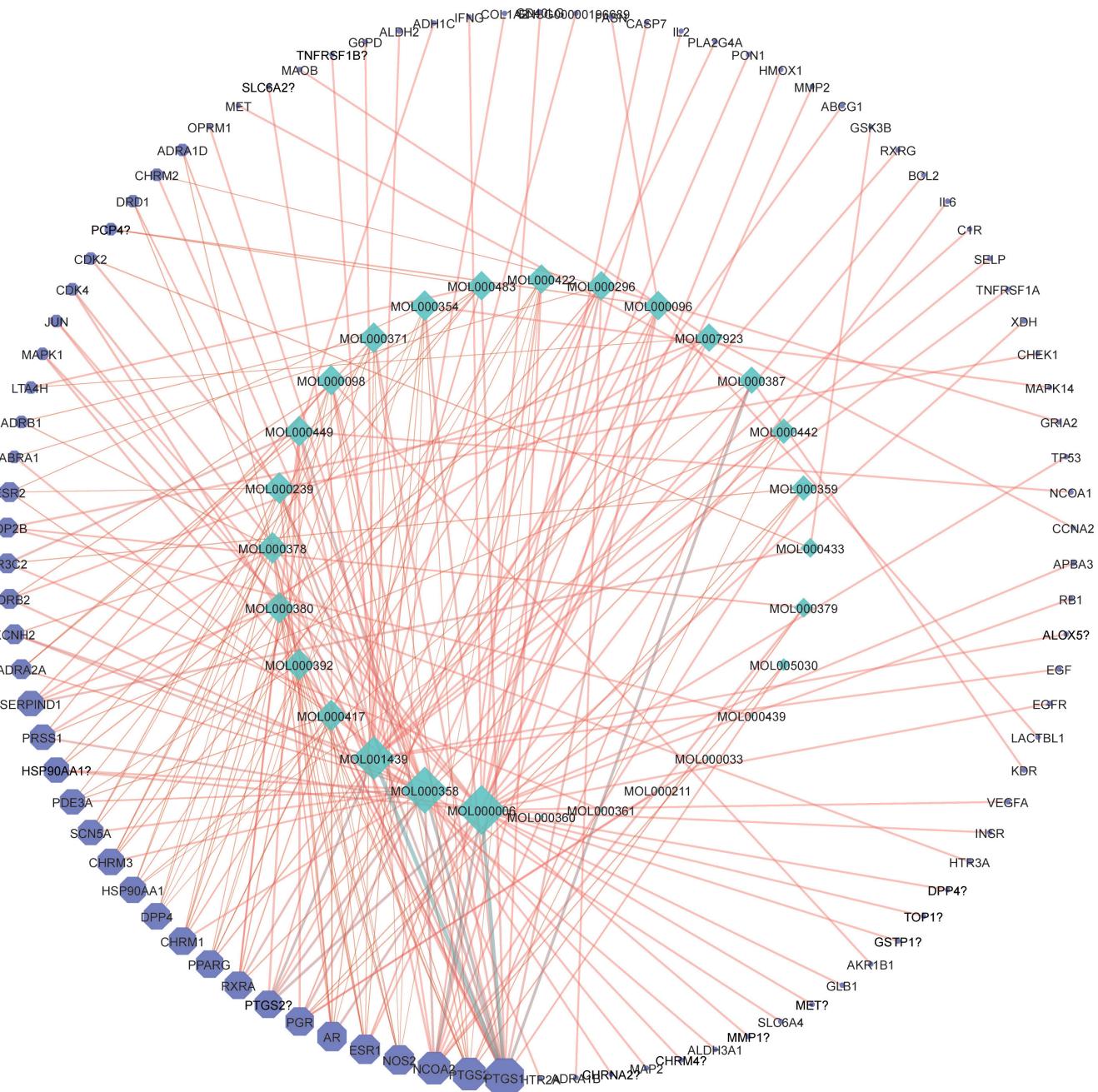


图2 复方血藤颗粒化合物-靶点图(注: 紫色为各个化合物对应靶点, 绿色为复方血藤颗粒化合物)

表2 复方血藤颗粒的蛋白互作网络图拓扑学参数

Gene name	Average Shortest PathLength	Betweenness Centrality	Closeness Centrality	Clustering Coefficient	Degree
VEGFA	1.604 651	0.056 191	0.623 188	0.404 181	42
KDR	1.976 744	0.001 135	0.505 882	0.847 953	19
EGFR	1.662 791	0.042 429	0.601 399	0.472 371	34
EGF	1.558 140	0.114 439	0.641 791	0.392 308	40
NCOA2	2.058 140	0.004 720	0.485 876	0.600 000	15
AR	1.767 442	0.039 372	0.565 789	0.477 419	31
RB1	2.000 000	0.002 202	0.500 000	0.736 842	19
CDK2	1.953 488	0.016 763	0.511 905	0.590 476	21
CDK4	2.000 000	0.003 981	0.500 000	0.672 515	19

(续表 2)

Gene name	Average Shortest PathLength	Betweenness Centrality	Closeness Centrality	Clustering Coefficient	Degree
CCNA2	2.093 023	0.001 063	0.477 778	0.791 667	16
NCOA1	2.186 047	0.002 892	0.457 447	0.576 923	13
PPARG	1.813 953	0.039 309	0.551 282	0.399 015	29
RXRA	2.197 674	0.005 726	0.455 026	0.377 778	10
TP53	1.674 419	0.037 021	0.597 222	0.436 585	41
ESR1	1.813 953	0.014 113	0.551 282	0.566 502	29
JUN	1.616 279	0.066 147	0.618 705	0.456 140	39
MAPK1	1.639 535	0.061 847	0.609 929	0.417 949	40
MAPK14	1.790 698	0.012 455	0.558 442	0.588 670	29

(续表 2)

Gene name	Average Shortest PathLength	Betweenness Centrality	Closeness Centrality	Clustering Coefficient	Degree
CHEK1	2.174 419	0.001499	0.459 893	0.791 209	14
ESR2	1.988 372	0.010 077	0.502 924	0.714 286	15
TNFRSF1B	2.232 558	0.000 091	0.447 917	0.944 444	9
TNFRSF1A	1.988 372	0.001 945	0.502 924	0.801 170	19
HSP90AA1	1.813 953	0.028 428	0.551 282	0.533 333	31
PGR	1.953 488	0.003 073	0.511 905	0.733 333	21
IL6	1.511 628	0.163 856	0.661 538	0.329 293	45
BCL2	2.406 977	0.001 145	0.415 459	0.607 143	8
RXRG	2.418 605	0.000 263	0.413 462	0.733 333	6
GSK3B	2.069 767	0.000 178	0.483 146	0.909 091	12
TOP2B	2.476 744	0.001 118	0.403 756	0.476 190	7
TOP1	2.232 558	0.000 988	0.447 917	0.818 182	11
MMP2	1.872 093	0.007 571	0.534 161	0.632 479	27
ALOX5	2.174 419	0.003 269	0.459 893	0.727 273	12
LTA4H	2.651 163	0.000 000	0.377 193	1.000 000	4
HMOX1	1.965 116	0.004 048	0.508 876	0.701 754	19
PTGS2	1.709 302	0.037 448	0.585 034	0.490 196	34
PTGS1	2.255 814	0.002 210	0.443 299	0.638 889	9
PLA2G4A	2.186 047	0.002 971	0.457 447	0.638 889	9
IL2	1.976 744	0.003 629	0.505 882	0.700 000	21
NR3C2	2.255 814	0.000 215	0.443 299	0.800 000	6
NOS2	2.034 884	0.005 348	0.491 429	0.685 714	15
CD40LG	2.081 395	0.000 574	0.480 447	0.884 615	13
COL1A2	2.279 070	0.000 000	0.438 776	1.000 000	5
IFNG	1.976 744	0.001 890	0.505 882	0.794 737	20
ADH1C	2.732 558	0.000 935	0.365 957	0.666 667	4
ALDH2	2.593 023	0.004 978	0.385 650	0.400 000	5
G6PD	2.151 163	0.003 169	0.464 865	0.577 778	10
ADRB2	1.906 977	0.039 636	0.524 390	0.352 381	15
MAOB	2.651 163	0.012 942	0.377 193	0.418 182	11
SCN5A	2.616 279	0.000 600	0.382 222	0.000 000	3
KCNH2	2.453 488	0.002 040	0.407 583	0.000 000	3
ADRB1	2.441 860	0.004 814	0.409 524	0.472 222	9
MET	2.034 884	0.001 078	0.491 429	0.828 571	15
OPRM1	2.046 512	0.025 945	0.488 636	0.377 778	10
ADRA2A	2.500 000	0.009 657	0.400 000	0.400 000	11
HTR2A	2.674 419	0.002 698	0.373 913	0.583 333	9
CHRM1	2.186 047	0.037 517	0.457 447	0.254 545	11
MMP1	1.906 977	0.026 454	0.524 390	0.700 000	20
ADRA1D	2.523 256	0.005 925	0.396 313	0.488 889	10
ADRA1B	2.488 372	0.007 368	0.401 869	0.509 091	11
CHRM2	2.151 163	0.021 897	0.464 865	0.377 778	10
CHRM3	3.011 628	0.000 000	0.332 046	1.000 000	4
CHRM4	2.837 209	0.000 381	0.352 459	0.833 333	4
DRD1	2.593 023	0.002 904	0.385 650	0.500 000	9
SERPIND1	2.500 000	0.000 000	0.400 000	0.000 000	1
ALDH3A1	2.337 209	0.007 215	0.427 861	0.300 000	5

(续表 2)

Gene name	Average Shortest PathLength	Betweenness Centrality	Closeness Centrality	Clustering Coefficient	Degree
PRSS1	2.895 349	0.000 000	0.345 382	0.000 000	1
SLC6A4	1.965 116	0.056 608	0.508 876	0.323 810	15
GLB1	2.558 140	0.000 077	0.390 909	0.000 000	2
AKR1B1	2.209 302	0.010 544	0.452 632	0.361 111	9
HTR3A	2.395 349	0.013 146	0.417 476	0.428 571	14
INSR	2.116 279	0.000 642	0.472 527	0.714 286	7
GRIA2	2.348 837	0.007 781	0.425 743	0.266 667	6
SELP	2.186 047	0.000 961	0.457 447	0.742 424	12
GSTP1	2.093 023	0.029 310	0.477 778	0.397 436	13
ABCG1	2.313 953	0.023 787	0.432 161	0.400 000	6
PCP4	3.302 326	0.000 000	0.302 817	0.000 000	1
PON1	2.325 581	0.001 733	0.430 000	0.500 000	4
CASP7	2.209 302	0.000 453	0.452 632	0.807 692	13
FASN	2.139 535	0.004 821	0.467 391	0.600 000	10
ENSG_00000196689	1.906 977	0.055 879	0.524 390	0.342857	15
SLC6A2	2.581 395	0.002 521	0.387 387	0.511 111	10
DPP4	2.313 953	0.000 076	0.432 161	0.800 000	6
GABRA1	2.755 814	0.000 397	0.362 869	0.600 000	5
MAP2	2.255 814	0.005 572	0.443 299	0.285 714	8
CHRNA2	2.872 093	0.000 674	0.348 178	0.666 667	4
XDH	2.418 605	0.000 164	0.413 462	0.000 000	2
C1R	2.546 512	0.000 000	0.392 694	0.000 000	1

2.3 复方大血藤颗粒主要活性成分作用靶点的生物信息学分析

利用 David 数据库进行 GO 分析的结果富集出 25 个生物学过程其中包括细胞增殖的正调控 (Positive regulation of cell proliferation)、一氧化氮生物合成过程的正调控 (Positive regulation of nitric oxide biosynthetic process)、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控 (Positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、Ras 蛋白信号转导 (Ras protein signal transduction) 等。17 个细胞组成其中包括受体复合物 (Receptor complex)、质膜组成 (Integral component of plasma membrane)、细胞外间隙 (Extracellular space)、细胞质核周区 (Perinuclear region of cytoplasm)、细胞内膜结合细胞器 (Intracellular membrane-bounded organelle) 等和 23 个分子功能其中包括酶结合 (Enzyme binding)、RNA 聚合酶 II 转录因子活性，配体激活序列特异性 DNA 结合 (RNA polymerase II transcription factor activity, ligand-activated sequence-specific DNA binding)、同蛋白结合 (Identical protein binding)、G 蛋白偶联乙酰胆碱受体活性 (G-protein coupled acetylcholine receptor activity)、一氧化氮合酶调节活性 (Nitric-oxide synthase regulator activity)。具体分类见图 3。KEGG 分析得到 30 条信号通路；其中包括 PI3K/AKT 信号通路、HIF-1 信号通路、神经活性配体 - 受体相互作用信号通路、钙信号通路信号通路、t 细胞受体信号通路等，见图 4。

GO分析结果

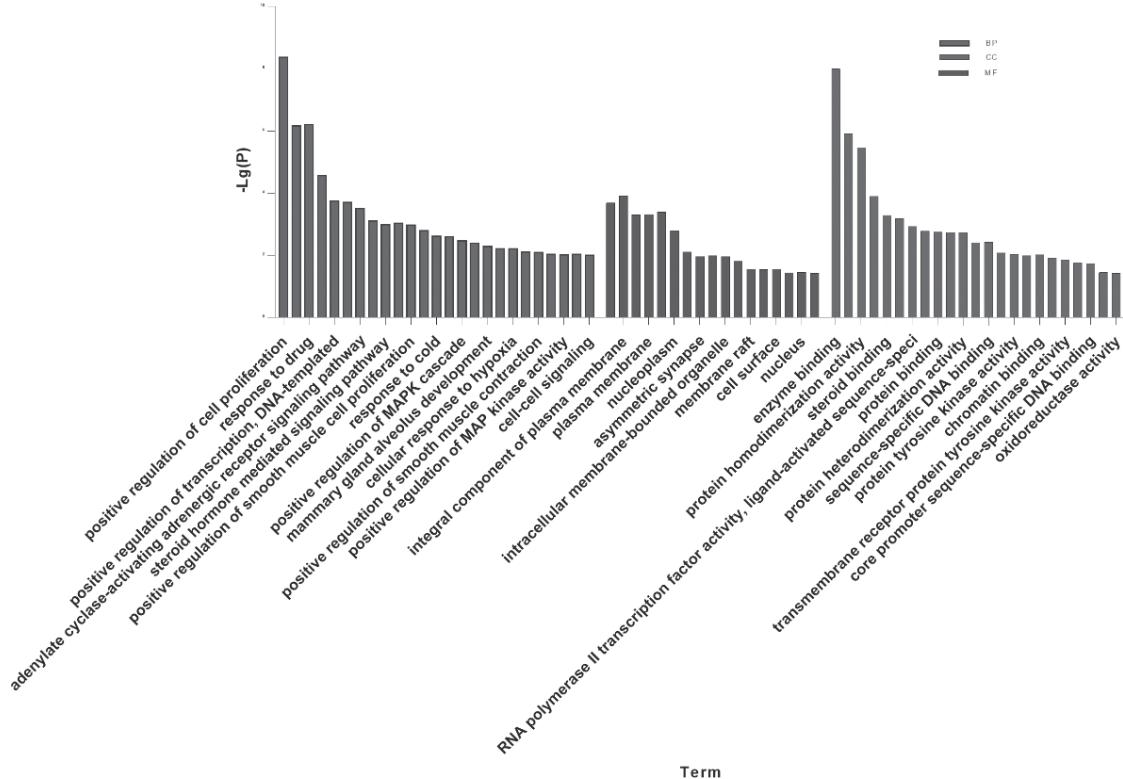


图3 复方血藤颗粒主要活性成分潜在作用靶点的GO分析

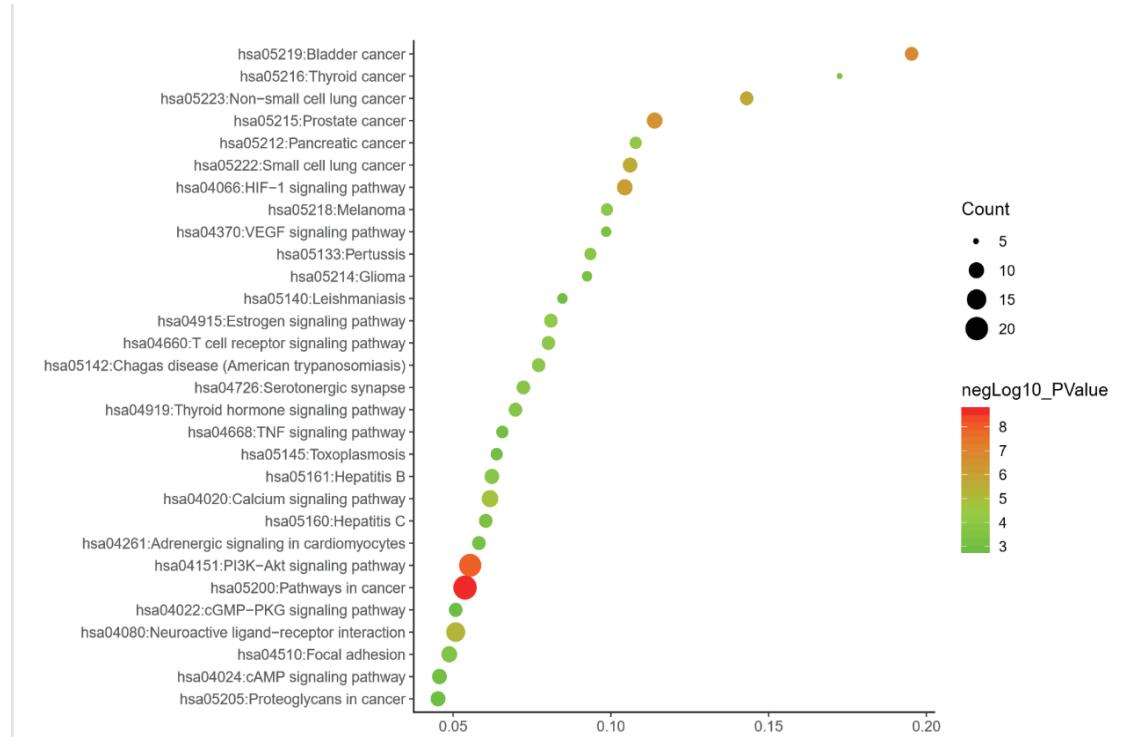


图4 复方血藤颗粒主要活性成分潜在作用靶点的KEGG分析

3 讨论

中药具有多因、多效、多靶点等特点，方剂配伍更是遵循“君、臣、佐、使”的组方原则，在以“人”为核心的整体观指导下，从整体与局部关联的角度出发，通过药物中有

效成分的体内代谢，实现药物对机体的系统调控^[6]。网络药理学的基于“疾病 - 基因 - 靶点 - 药物”的特点与中医药学的基本特点相吻合，符合中医药对疾病本质的认识^[7]。本研究通过复方血藤颗粒成分、靶点、GO 及 KEGG 信号通路构建

综合网络进行分析，发现不同成分之间存在多靶点协同作用，呈现出配伍多成分、多靶点、整合调节作用特点，基于拓扑学参数分析更进一步揭示核心化合物及关键靶点和通路。

在化合物靶点网络构建之中发现白细胞介素-6 (IL6)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、肿瘤抑制基因 (TP53)、表皮生长因子 (EGF)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK1)、表皮生长因子受体 (EGFR) 等靶点在化合物靶点网络中具有重要意义。其中 IL6 与 IL6R 的结合诱导 IL6ST 同源二聚化并形成高亲和力受体复合物，其激活 Janus 激酶^[8]。这导致 IL6ST 酪氨酸残基的磷酸化，其反过来激活 STAT3^[9,10]。介导调节免疫反应，造血，疼痛控制和骨代谢的信号并且可以在胚胎发育中起作用。血管内皮生长因子在血管生成、血管生成和内皮细胞生长中起作用。诱导内皮细胞增殖，促进细胞迁移，抑制凋亡，诱导血管通透性^[11]。肿瘤抑制因子可以根据生理环境和细胞类型诱导生长停滞或凋亡。作为一种反式激活剂参与细胞周期调节，通过控制这一过程所需的一组基因来负性调节细胞分裂。凋亡诱导可能是通过刺激 bax 和 fas 抗原表达或通过抑制 bcl-2 表达来介导的^[12]。化合物靶点网络提示复方大血藤中要潜在靶点存在抗炎、抗氧化、促进血管生成的作用。

目前现代医学对于中药方剂的研究仍不透彻，而西药长期服用不良反应多，且效果均不理想且给患者造成严重的经济负担。因此，探索有效天然、高效、不良反应小的药物是当今医药界研究的热点。本研究初步探索了复方血藤颗粒的化学成分与相关靶标的相互作用，揭示了复方血藤颗粒分子基础及复杂的作用机理，从分子水平分析了中医药治疗疾病的复杂水平，为现代中药的开发提供了科学基础。但是本研究仅基于网络药理学的角度对复方血藤颗粒的作用进行了探讨，具有一定的片面性，还需进一步实验中进行实验验证。

参考文献:

- [1] 郭星瑶, 刘卉, 冯智敏, 等. 大血藤在治疗盆腔炎性疾病中的应用[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(2): 205-207.
- [2] 张莹莹, 李治光, 季巧遇, 等. 大血藤现代研究进展[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(11): 81-84.

- [3] 汪卫红, 许烨, 李志明, 等. 黄芪水提物对慢性肾功能衰竭模型大鼠的改善作用及其对 MAPK 信号通路的影响[J]. 中国药房, 2019, 30(10): 1386-1392.
- [4] 吴宿慧, 李寒冰, 吕宁, 等. 火麻仁与人源肠道菌相互作用的初步研究[J]. 中草药, 2019, 50(5): 1189-1197.
- [5] 郑文江, 黄慧婷, 谢富淇, 等. 基于网络药理学的射干麻黄药对治疗支气管哮喘的分子机制探讨[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 2019(19): 1-5.
- [6] 刘志华, 孙晓波. 网络药理学: 中医药现代化的新机遇[J]. 药学学报, 2012, 47(6): 696-703.
- [7] 解静, 高杉, 李琳, 等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2257-2265.
- [8] M. Hibi, M. Murakami, M. Saito, et al. Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp130[J]. Cell, 1990, 63(6): 1149-1157.
- [9] G. H. Waetzig, A. Chalaris, P. Rosenstiel, et al. N-linked glycosylation is essential for the stability but not the signaling function of the interleukin-6 signal transducer glycoprotein 130[J]. J Biol Chem, 2010, 285(3): 1781-1789.
- [10] A. Schutt, M. Zacharias, N. Schneider, et al. gp130 activation is regulated by D2-D3 interdomain connectivity[J]. Biochem J, 2013, 450(3): 487-496.
- [11] J. F. Murphy, D. J. Fitzgerald. Vascular endothelial growth factor induces cyclooxygenase-dependent proliferation of endothelial cells via the VEGF-2 receptor[J]. Faseb J, 2001, 15(9): 1667-1669.
- [12] T. Miki, T. Matsumoto, Z. Zhao, et al. p53 regulates Period2 expression and the circadian clock[J]. Nat Commun, 2013, 4: 2444.

基金项目:

广西中医药民族医药传承创新专项 (GZZJ14-04)。

作者简介:

徐文华 (1995—), 女, 在读硕士, 主要研究方向为生物信息学在中医药研究中的应用。

唐友明 (1964—), 通讯作者, 医学硕士, 主任医师, 研究方向为消化系统疾病的中医药防治研究。

编辑: 李靖琳 编号: EA-3190617114 (修回: 2020-01-03)

《中医临床研究》杂志 2020 年征订 欢迎订阅 欢迎投稿

《中医临床研究》杂志是由国家新闻出版总署批准创办，国内统一连续出版物刊号为: CN 11-5895/R, 国际刊号 ISSN 1674-7860, 旬刊, 大 16 开, 国内外公开发行, 由中国科学技术协会主管, 中华中医药学会主办, 出版单位为《中医临床研究》编辑部。办刊宗旨及业务范围: 传承和弘扬我国民族中医药传统, 以中医基本理论为框架, 面向临床, 面向普及实用, 汇总中医临床经验, 报道国内外中医临床研究成果, 促进中医临床学术交流, 为中医现代化提供多层次、全方位的学术研究平台, 推动中医药事业发展。中医为本, 西医为用, 中西医并重, 医药并重, 医疗保健并重, 预防及治未病并重, 基础医学与临床研究并重。欢迎各级卫生系统党政机关、医疗机构、卫生院校、图书馆、从业人员订阅 2020 年《中医临床研究》杂志。

《中医临床研究》杂志自 2014 年元月始, 正式变更为旬刊。单期杂志 15 元 / 期, 共 36 期 / 年, 全年定价 540 元。并全面采用邮政报刊发行渠道, 邮发代号: 80-108。欢迎广大读者前往邮局订阅。

《中医临床研究》杂志

主 管: 中国科学技术协会
主 办: 中华中医药学会

电 话: 010-59431886

通讯地址: 北京市昌平区 102218-59 信箱

邮 编: 102218 电子邮箱: zy@cjocm.cn

《中医临床研究》杂志 网站: www.cjocm.cn