

基于分子对接技术的龙血竭中干预糖尿病血管病变活性成分虚拟筛选

杨洁慧¹, 梁清峰¹, 林子湘¹, 张嘉仪¹, 潮金鸣¹, 林伟佳², 汤丹^{1,3*}

¹广东药科大学中药学院, 广东 广州

²广东药科大学药学院, 广东 广州

³国家中医药管理局中药数字化质量评价技术重点研究室, 广东 广州

Email: y02102017@163.com, *tdpharm@126.com

收稿日期: 2021年5月31日; 录用日期: 2021年7月15日; 发布日期: 2021年7月23日

摘要

目的: 本研究基于分子对接的计算机虚拟筛选技术, 对龙血竭中干预糖尿病血管病变活性成分进行探究。方法: 通过系统检索数据库文献, 收集整理龙血竭的化学成分, 构建了其特征性化学成分信息库。运用AutoDockTools-1.5.6分子对接软件, 以RAGE蛋白为靶点, 对龙血竭的有效成分进行了虚拟筛选。结果: 从31个龙血竭主要成分中筛选出结合能小于-5.00 kcal/mol的化合物有7个, 包括(25R)-diosgenin、dracaenogenins B、10-hydroxy-11-methoxydracaenone、7,4'-dihydroxyflavone、2'-methoxysocotrin-5'-ol、broussin和7,4'-dihydroxy-8-methoxyhomoisoflavane。结论: 基于分子对接技术的龙血竭中干预糖尿病血管病变活性成分虚拟筛选, 为后续研究龙血竭治疗糖尿病血管病变的药效物质提供依据。

关键词

分子对接, 虚拟筛选, 龙血竭, 糖尿病血管病变, 活性成分

Virtual Screening of Bioactive Components from Draconis Resina for the Treatment of Diabetic Vascular Complications

Jiehui Yang¹, Qingfeng Liang¹, Zixiang Lin¹, Jiayi Zhang¹, Jinming Chao¹, Weijia Lin², Dan Tang^{1,3*}

¹School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou Guangdong

²School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou Guangdong

*通讯作者。

文章引用: 杨洁慧, 梁清峰, 林子湘, 张嘉仪, 潮金鸣, 林伟佳, 汤丹. 基于分子对接技术的龙血竭中干预糖尿病血管病变活性成分虚拟筛选[J]. 中医学, 2021, 10(4): 565-575. DOI: 10.12677/tcm.2021.104077

³Key Laboratory of Digital Quality Evaluation of Chinese Materia Medica of SATCM, Guangzhou Guangdong
Email: y02102017@163.com, *tdpharm@126.com

Received: May 31st, 2021; accepted: Jul. 15th, 2021; published: Jul. 23rd, 2021

Abstract

Objective: To explore the bioactive components from *Draconis Resina* for the treatment of diabetic vascular complications by virtual screening technology. **Methods:** By systematically searching the database literature and collecting the chemical constituents of *Draconis Resina*, the chemical information database of *Draconis Resina* was constructed. Using AutoDockTools-1.5.6 molecular docking software, the effective components of *Draconis Resina* targeted RAGE protein were virtually screened. **Results:** Seven compounds with binding energy less than -5.00 kcal/mol were screened from 31 major components of *Draconis Resina*, including (25R)-diosgenin, dracaenogenins B, 10-hydroxy-11-methoxydracaenone, 7,4'-dihydroxyflavone, 2'-methoxysocotrin-5'-ol, broussin, and 7,4'-dihydroxy-8-methoxyhomoisoflavane. **Conclusion:** Virtual screening of bioactive components of *Draconis Resina* for the treatment of diabetic vascular complications will provide a basis for the further research on the material basis of *Draconis Resina*.

Keywords

Molecular Docking, Virtual Screening, *Draconis Resina*, Diabetic Vascular Complications, Bioactive Components

Copyright © 2021 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

糖尿病是一种以高血糖为特征的慢性代谢性疾病，它的临床患病率逐年升高，已成为当代社会威胁人类身心健康的重大疾病之一[1]。持续的高血糖水平会诱发糖尿病血管病变，进而影响机体的心脏、眼睛、肾脏和神经等的正常功能，是糖尿病患者致残甚至死亡的重要原因[1] [2]。糖尿病血管病变的演变与长期高糖环境导致的晚期糖基化终末产物(AGEs)不断累积密切相关。葡萄糖非酶糖基化产生的 AGEs，通过其细胞膜受体 RAGE (Receptor of AGEs)介导，激活一系列信号转导通路，诱发氧化应激、炎症反应等，从而导致血管硬度、厚度和通透性增加，血管基底膜及内皮功能异常和损伤等病理改变[3]。因此，RAGE 蛋白是导致糖尿病血管病变发生与发展的重要靶点。

龙血竭(*Draconis Resina*)为百合科剑叶龙血树 *Dracaena cochinchinensis* (Lour.) S. C. Chen 的含脂木材经提取得到的树脂，主要分布于我国的广西和云南，具有活血化瘀、消肿定痛等功效，被誉为“活血圣药”[4]。现代研究表明，龙血竭具有降糖降脂、抗氧化、抗炎、抗血小板聚集、保护心血管等药理作用，并在临床上以龙血竭胶囊、龙血通络胶囊等多种制剂形式广泛运用于心脑血管疾病，且具有良好的疗效[5] [6] [7]。

分子对接技术是借助计算机来实现药物活性成分的虚拟筛选，它的原理类似于“钥匙”与“锁”，即药物小分子(配体)与蛋白质大分子(受体)的相互作用[8]。该技术可从化合物数据库中选择大量的中药化

学成分进行生物活性的批量虚拟筛选,大大地减少了传统药理实验的时间和财物的浪费,而且还可以提高先导化合物的发现几率[9]。近年来,分子对接技术已经逐渐成为中药活性成分筛选的一项重要手段。本研究运用 AutoDockTools-1.5.6 分子对接软件,以 RAGE 蛋白为靶点,对龙血竭中干预糖尿病血管病变的活性成分进行研究,从理论上推测出与其结合较稳定的龙血竭活性成分,为深入研究龙血竭奠定了基础,也为后续研究龙血竭治疗糖尿病血管病变的药效物质提供依据。

2. 材料与方法

2.1. 材料

本研究所涉及的数据库有 CNKI (<https://cnki.net/>), Pubmed (<http://pubmed.cn/>), PubChem (有机小分子生物活性数据库, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), Protein Data Bank (PDB, <http://www1.rcsb.org/>)。数据分析与处理软件有 ChemDraw Professional 19.0, Chem3D 19.0, AutoDockTools-1.5.6, Pymol。

2.2. 方法

2.2.1. 龙血竭化学成分收集

首先,通过系统检索 CNKI、Pubmed 等数据库文献,收集整理龙血竭的化学成分;然后,以化学成分的结构分类和药理活性为依据进行第一次筛选得到龙血竭中的主要特征性化学成分,并从 PubChem 数据库中获取化学成分的 SDF 格式,数据库中没有找到的化学成分利用 ChemDraw Professional 19.0 软件进行结构绘制,保存化学成分的 SDF 格式;最终,在 Chem3D 19.0 软件界面进行化合物能量最小化处理,力场选择 MM2,获得并保存化学成分最小能量的分子结构 Mol2 格式。

2.2.2. 靶点蛋白获取

从 PDB 数据库下载 RAGE 蛋白的 3D 分子结构, PDB ID 为 4lp4。采用 Pymol 软件对其进行分析和预处理,包括删除水分子、移除蛋白质结构中的小分子配体、加氢,并根据活性位点,调整对接盒子大小。

2.2.3. 龙血竭活性成分与 RAGE 蛋白进行分子对接

利用 AutoDockTools-1.5.6 软件对龙血竭活性成分与靶点 RAGE 蛋白空间结构的匹配情况进行分子对接,根据结合能的大小进行打分。以结合能小于 -5.00 kcal/mol 为依据,进行第二次筛选。

2.2.4. 可视化分析

将得到的龙血竭活性成分与 RAGE 蛋白的分子对接结果图导入 Pymol 软件进行可视化分析。

3. 结果

3.1. 龙血竭化学成分收集

通过文献查阅,并根据化学成分的结构分类和药理活性得到龙血竭中的主要特征性化学成分 31 个,具体化合物信息见表 1。

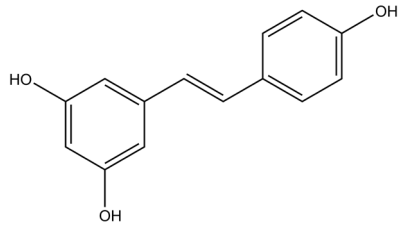
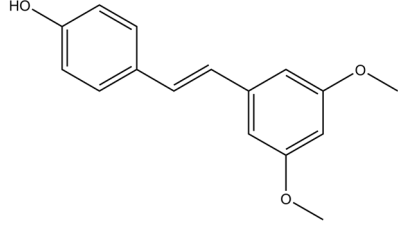
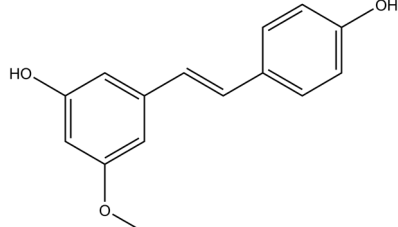
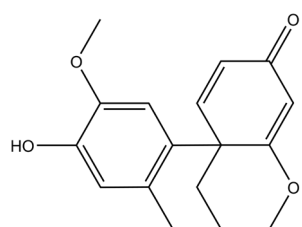
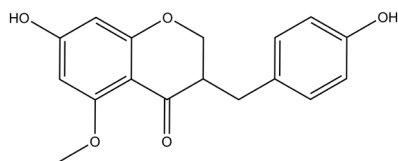
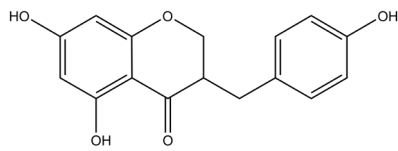
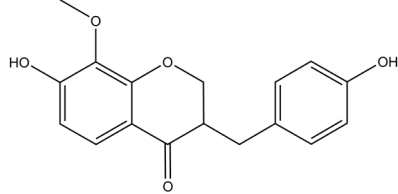
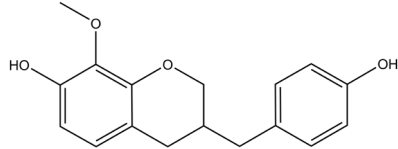
3.2. 分子对接结果

以 31 个龙血竭活性成分作为配体,以 RAGE 蛋白为受体,将龙血竭活性成分空间结构分别与 RAGE 蛋白空间结构进行分子对接,根据其空间结构匹配程度对活性成分进行打分,选取结合能及构象较好的结果作为分子对接结果。最终,筛选出结合能小于 -5.00 kcal/mol 的化合物有 7 个,包括(25R)-diosgenin、dracaenogenins B、10-hydroxy-11-methoxydracaenone、7,4'-dihydroxyflavone、2'-methoxysocotrin-5'-ol、

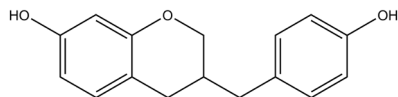
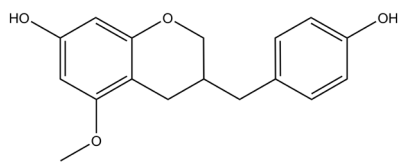
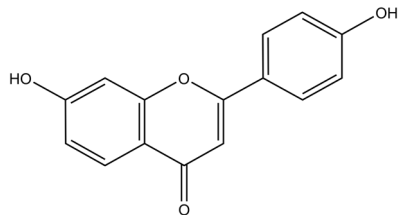
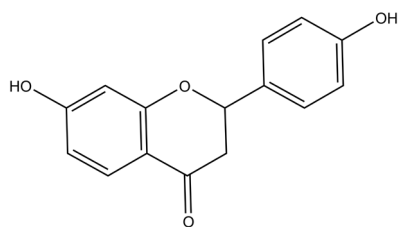
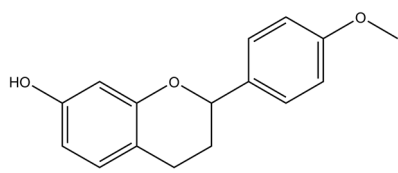
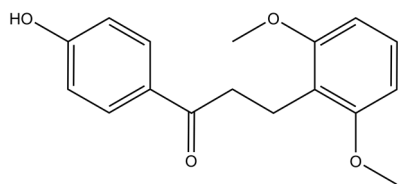
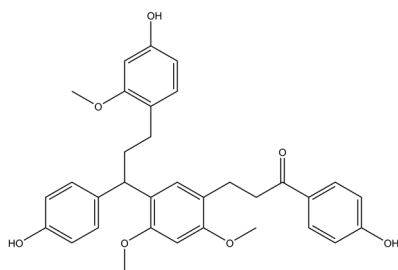
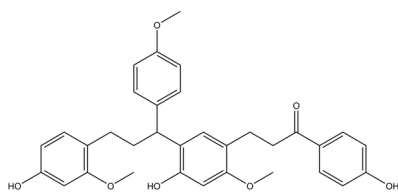
Table 1. Chemical composition information table of Draconis Resina
表 1. 龙血竭化学成分信息表

序号	英文名	中文名	分子式	结构式	文献
1	loureirin A	龙血素 A	$C_{17}H_{18}O_4$		[10] [11]
2	loureirin B	龙血素 B	$C_{18}H_{20}O_5$		[10] [11]
3	loureirin C	龙血素 C	$C_{16}H_{16}O_4$		[10] [12]
4	loureirin D	龙血素 D	$C_{16}H_{16}O_5$		[10] [11]
5	2,4'-dihydroxy-4,6-dimethoxydihydrochalcone	2,4'-二羟基-4,6-二甲氧基二氢查耳酮	$C_{17}H_{18}O_5$		[4]
6	4,4'-dihydroxy-2,6-dimethoxydihydrochalcone	4,4'-二羟基-2,6-二甲氧基二氢查耳酮	$C_{17}H_{18}O_5$		[10] [12]
7	cambodianol		$C_{18}H_{18}O_6$		[13]
8	cambodianin A		$C_{26}H_{26}O_6$		[13]
9	cambodianin B		$C_{27}H_{28}O_7$		[13]

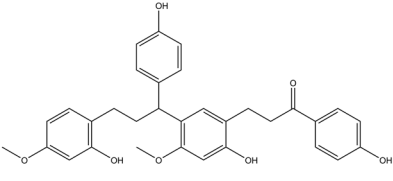
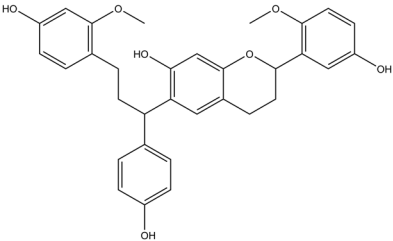
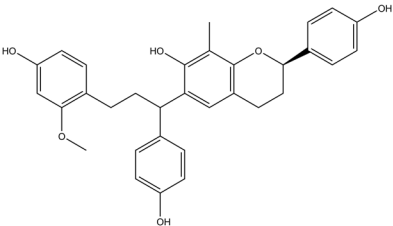
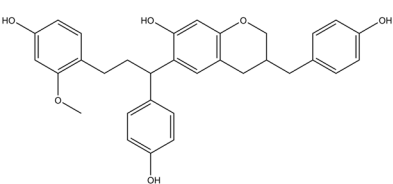
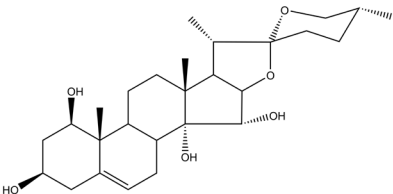
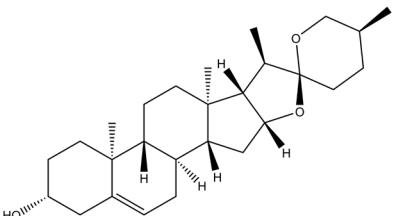
Continued

10	resveratrol	白藜芦醇	$C_{14}H_{12}O_3$		[10] [12]
11	pterostilbene	紫檀芪	$C_{16}H_{16}O_3$		[4] [10]
12	3,4'-dihydroxy-5-methoxystilbene	3,4'-二羟基-5-甲氧基二苯乙烯	$C_{15}H_{14}O_3$		[10] [12]
13	10-hydroxy-11-methoxydracaenone	10-羟基-11-甲氧基龙血树酮	$C_{17}H_{16}O_4$		[4] [14]
14	7,4'-dihydroxy-5-methoxyhomoisoflavanone	7,4'-二羟基-5-甲氧基高异黄烷酮	$C_{17}H_{16}O_5$		[10] [12]
15	5,7,4'-trihydroxyhomoisoflavanone	5,7,4'-三羟基高异黄烷酮	$C_{16}H_{14}O_5$		[4]
16	7,4'-dihydroxy-8-methoxyhomoisoflavanone	7,4'-二羟基-8-甲氧基高异黄烷酮	$C_{17}H_{16}O_5$		[4]
17	7,4'-dihydroxy-8-methoxyhomoisoflavane	7,4'-二羟基-8-甲氧基高异黄烷	$C_{17}H_{18}O_4$		[4]

Continued

18	7,4'-dihydroxyhomoisoflavane	7,4'-二羟基高异黄烷	$C_{16}H_{16}O_3$		[4] [10]
19	7,4'-dihydroxy-5-methoxyhomoisoflavane	7,4'-二羟基-5-甲氧基高异黄烷	$C_{17}H_{18}O_4$		[4]
20	7,4'-dihydroxyflavone	7,4'-二羟基黄酮	$C_{15}H_{10}O_4$		[10] [12]
21	liquiritigenin	甘草素	$C_{15}H_{12}O_4$		[12] [15]
22	broussin	构树素	$C_{16}H_{16}O_3$		[11] [16]
23	cochinchinenin A	剑叶龙血素 A	$C_{17}H_{18}O_4$		[10]
24	cochinchinenin B	剑叶龙血素 B	$C_{33}H_{34}O_7$		[4]
25	cochinchinenin C	剑叶龙血素 C	$C_{33}H_{34}O_7$		[16]

Continued

26	cinnabarone		$C_{32}H_{32}O_7$		[4]
27	2'-methoxysocotrin-5'-ol		$C_{32}H_{32}O_7$		[17]
28	(2R)-8-methylsocotrin-4'-ol		$C_{32}H_{32}O_6$		[13]
29	homoisosocotrin-4'-ol		$C_{32}H_{32}O_6$		[13]
30	dracaenogenins B	龙血竭红素 B	$C_{27}H_{42}O_6$		[11] [12] [18]
31	(25R)-diosgenin	(25R)-薯蓣皂苷元	$C_{27}H_{42}O_3$		[9] [12]

broussin 和 7,4'-dihydroxy-8-methoxyhomisoflavane。其中, (25R)-diosgenin、dracaenogenins B 和 10-hydroxy-11-methoxydracaenone 的结合能小于 -6.00 kcal/mol, 对接结果见表 2。

3.3. 可视化分析

结合能反应受体与配体之间相互结合的可能性, 结合能越低表示受体与配体之间亲和力越高, 构象

也就越稳定,说明两个分子在自然状态下相互结合而释放出来的能量越低,即更容易相互结合[18]。本研究选择了亲和力较好的 dracaenogenins B 这一特征性潜在活性成分进行可视化分析。

Table 2. Molecular docking results between bioactive components of Draconis Resina and RAGE protein

表 2. 龙血竭活性成分与 RAGE 蛋白的分子对接结果

序号	化合物	靶点名称	PDB ID	结合能(kcal/mol)
31	(25R)-diosgenin	RAGE	4lp4	-7.90
30	dracaenogenins B	RAGE	4lp4	-6.88
13	10-hydroxy-11-methoxydracaenone	RAGE	4lp4	-6.12
20	7,4'-dihydroxyflavone	RAGE	4lp4	-5.34
27	2'-methoxysocotrin-5'-ol	RAGE	4lp4	-5.29
22	broussin	RAGE	4lp4	-5.02
17	7,4'-dihydroxy-8-methoxyhomoisoflavane	RAGE	4lp4	-5.01
18	7,4'-dihydroxyhomoisoflavane	RAGE	4lp4	-4.87
19	7,4'-dihydroxy-5-methoxyhomoisoflavane	RAGE	4lp4	-4.87
14	7,4'-dihydroxy-5-methoxyhomoisoflavanone	RAGE	4lp4	-4.79
21	liquiritigenin	RAGE	4lp4	-4.78
11	pterostilbene	RAGE	4lp4	-4.60
29	homoisosocotrin-4'-ol	RAGE	4lp4	-4.59
15	5,7,4'-trihydroxylhomoisoflavanone	RAGE	4lp4	-4.42
2	loureirin B	RAGE	4lp4	-4.31
10	resveratrol	RAGE	4lp4	-4.30
12	3,4'-dihydroxy-5-methoxystilbene	RAGE	4lp4	-4.27
16	7,4'-dihydroxy-8-methoxyhomoisoflavanone	RAGE	4lp4	-4.20
7	cambodianol	RAGE	4lp4	-4.17
28	(2R)-8-methylsocotrin-4'-ol	RAGE	4lp4	-4.07
1	loureirin A	RAGE	4lp4	-3.97
23	cochininenin A	RAGE	4lp4	-3.96
3	loureirin C	RAGE	4lp4	-3.86
8	cambodianin A	RAGE	4lp4	-3.75
6	4,4' -dihydroxy-2, 6-dimethoxydihydrochalcone	RAGE	4lp4	-3.65
4	loureirin D	RAGE	4lp4	-3.34
5	2,4'-dihydroxy-4,6-dimethoxydihydrochalcone	RAGE	4lp4	-3.32
24	cochininenin B	RAGE	4lp4	-3.10
9	cambodianin B	RAGE	4lp4	-2.81
25	cochininenin C	RAGE	4lp4	-2.20
26	cinnabarone	RAGE	4lp4	-1.88

以 dracaenogenins B 与 RAGE 蛋白分子对接结果为例进行可视化分析, 见图 1: 配体分子 dracaenogenins B 被受体中的氨基酸残基 Thr27(A)、Ala28(A)、Arg29(A)、Glu32(A)、Glu32(B)、Pro33(A)、Pro33(B)、Leu34(B)、Val35(A)、Val35(B) 包围。其中, 受体中的疏水性残基 Thr27(A)、Ala28(A)、Arg29(A)、Glu32(B)、Pro33(B)、Leu34(B)、Val35(A)、Val35(B), 可与配体疏水环形成较强的堆积作用, 在 dracaenogenins B 与 RAGE 的相互作用中起着至关重要的作用; 受体中的亲水性残基 Glu32(A)、Pro33(A) 与配体形成氢键相互作用, 氢键的存在降低了 RAGE 的亲水性, 增加了 RAGE 的疏水性, 有利于提高复合物的稳定性。图 1(d) 中虚线为氢键, 数值为键长。氨基酸残基 Pro33(A) 与配体形成氢键的键长为 2.63, 氨基酸残基 Glu32(A) 与配体形成氢键的键长分别为 2.92 和 2.80。

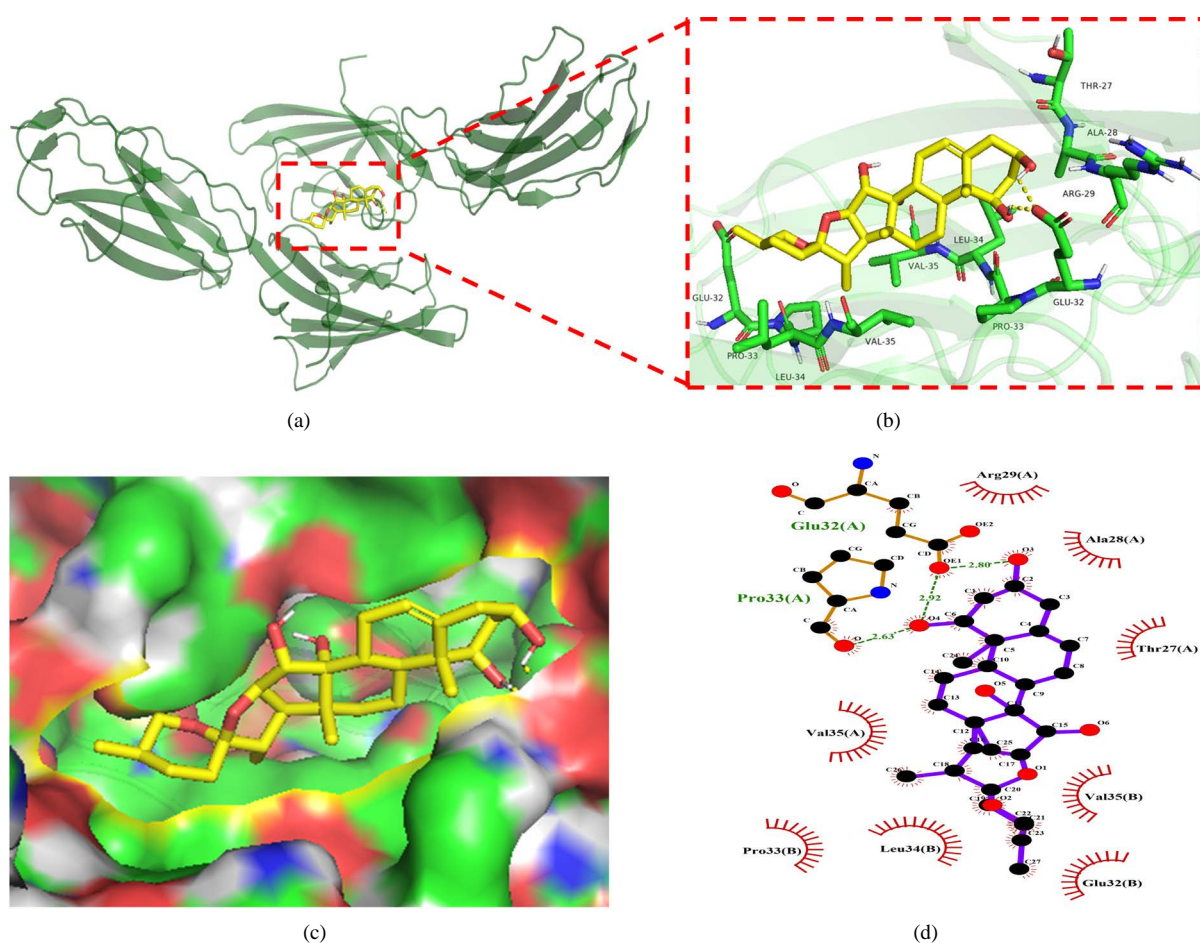


Figure 1. The best conformation diagram of dracaenogenins B-RAGE was deduced by molecular docking. (a) The minimum energy conformation of dracaenogenins B-RAGE complex; (b) Amino acid residues of RAGE around dracaenogenins B; (c) The best binding position of dracaenogenins B and RAGE; (d) Interaction between dracaenogenins B and specific amino acid residues of RAGE (The green dotted line is hydrogen bond, and the radial arc is hydrophobic force.)

图 1. 通过分子对接推测 dracaenogenins B-RAGE 的最佳构象示意图。(a) Dracaenogenins B-RAGE 复合物的最小能量构象; (b) Dracaenogenins B 周围 RAGE 的氨基酸残基; (c) Dracaenogenins B 与 RAGE 的最佳结合位置; (d) Dracaenogenins B 与 RAGE 特定氨基酸残基的相互作用(绿色虚线为氢键, 辐射状弧形为疏水作用力。)

4. 讨论

由于中药化学成分复杂多样, 我们用传统的筛选方法需要消耗大量的人力与物力才能从这些化学成分中筛选出具有治疗糖尿病血管病变的活性成分。因此, 分子对接虚拟筛选技术在分析中药的活性成分

方面就显示出其独特的优势。本研究运用 AutoDockTools-1.5.6 分子对接软件,以 RAGE 蛋白为靶点,对龙血竭中的 31 个主要特征性活性成分采用 AutoDockTools-1.5.6 软件进行了分子对接,对接结果显示,中药龙血竭中(25R)-diosgenin、dracaenogenins B、10-hydroxy-11-methoxydracaenone、7,4'-dihydroxyflavone、2'-methoxysocotrin-5'-ol、broussin 和 7,4'-dihydroxy-8-methoxyhomoisoflavane 对 RAGE 蛋白均有较好的亲和力和。已有文献报道, diosgenin 对 STZ 诱导的糖尿病大鼠糖代谢的关键酶活性和糖原含量具有调节作用[19]; 10-hydroxy-11-methoxydracaenone 对 LPS 诱导的 BV-2 细胞释放 NO 有抑制作用从而表现出抗炎活性,对缓解缺血性脑中风有一定的疗效[20]; 7,4'-dihydroxyflavone 具有抗血小板凝集活性及对脐静脉上皮细胞的氧化损伤有明显的保护作用[21]; 7,4'-dihydroxy-8-methoxyhomoisoflavane 因具有明显的 DPPH 自由基清除能力而表现出抗氧化活性[22]。

Dracaenogenins B 是 2005 年首次从龙血竭中分离得到的一个甾醇类特征性成分[17],本研究中分子对接结果显示 dracaenogenins B 对糖尿病血管病变靶点 RAGE 的结合力较强(-6.88 kcal/mol)。因此本研究选择了亲和力较好的 dracaenogenins B 这一特征性潜在活性成分进行可视化分析,旨在通过 dracaenogenins B 与 RAGE 蛋白的相互作用模式推测药物小分子是如何作用于 RAGE 蛋白而达到干预糖尿病血管病变的效果的。从图 1 我们可以发现,药物小分子(dracaenogenins B)进入 RAGE 蛋白活性“口袋”,被 RAGE 蛋白中的氨基酸残基包围并发生较强的结合。相对于其他分子(如 AGEs)而言,这些活性药物小分子更容易进入 RAGE 蛋白活性“口袋”,在与 AGEs 竞争 REGE 受体蛋白时有着较好的竞争优势,进一步抑制 AGEs 与细胞膜中 REGE 蛋白的正常结合,形成空间位阻效应,达到干预糖尿病血管病变的效果。

本研究从理论上推测出与 RAGE 蛋白结合较稳定的龙血竭活性成分,为深入研究龙血竭奠定了基础,也为后续研究龙血竭治疗糖尿病血管病变的药效物质提供依据。但是,虚拟筛选的结果仅仅是在理论水平上推测出的,因此这些化合物治疗糖尿病血管病变的药理活性仍有待于进一步的药理实验验证。

基金项目

广东省自然科学基金面上项目(2020A1515011515);广东省大学生创新创业训练计划项目(S202010573041)。

参考文献

- [1] 何丹丹,郑毅,陈闯,陈建超,孙铁民. 治疗糖尿病并发症的药物研究进展[J]. 中南药学, 2017, 15(6): 714-721.
- [2] Zheng, Y., Ley, S.H. and Hu, F.B. (2018) Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. *Nature Reviews Endocrinology*, **14**, 88-98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
- [3] 郑晓茂,茹琴,陈琳. 晚期糖基化终产物对糖尿病及其并发症的影响和干预的研究进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(13): 2292-2296.
- [4] 汤丹,肖伟,钱正明,曹东敏,黄广泉,罗家敏,等. 活细胞固相色谱法联合高分辨质谱快速筛选龙血竭中镇痛活性成分[J]. 中草药, 2019, 50(11): 2539-2544.
- [5] 杨敏,杨瑞,覃彬华,余惠凡. 民族药龙血竭研究进展[J]. 海峡药学, 2019, 31(11): 49-52.
- [6] 陈福锋,郑亚男,杜文杰,梅之南. 龙血竭胶囊抗慢性血瘀证作用的研究[J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 274-278.
- [7] 朱永林. 龙血通络胶囊联合长春西汀治疗血栓性脑梗死恢复期的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(3): 469-472.
- [8] 冯彩琴,骆亚莉,刘永琦,靳晓杰,石丹枫,朱永昌,等. 基于 IL-6R 运用分子对接筛选红芪防护 BMSCs 的活性成分[J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(7): 867-871.
- [9] 刘芳,戴荣继,邓玉林,刘秀洁,吕芳. 龙血竭总酚活血化瘀活性成分的虚拟筛选及初步活性研究[J]. 北京理工大学学报, 2015, 35(2): 218-220.
- [10] 龚伟凡. 龙血竭药材质量标准及镇痛活性的研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 中南民族大学, 2018.

- [11] 郑庆安, 王东, 陈江韬, 张颖君, 杨崇仁. 龙血竭化学成分研究[C]//中国民族医药学会, 等. 2005 国际傣医药学术会议论文集. 呼和浩特: 《中国民族医药杂志》编辑部, 2005: 3.
- [12] Tang, Y., Su, G., Li, N., Li, W., Chen, G., Chen, R., *et al.* (2019) Preventive Agents for Neurodegenerative Diseases from Resin of *Dracaena cochinchinensis* Attenuate LPS-Induced Microglia Over-Activation. *Journal of Natural Medicines*, **73**, 318-330. <https://doi.org/10.1007/s11418-018-1266-y>
- [13] 田颖颖, 杨爱琳, 陈孝男, 李嘉琪, 唐雷梦媛, 黄惠铭, 等. 龙血竭抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(8): 2037-2044.
- [14] Meksuriyen, D., Cordell, G.A., Ruangrunsi, N. and Tantivatana, P. (1987) Traditional Medicinal Plants of Thailand, IX. 10-Hydroxy-11-methoxydracaenone and 7,10-dihydroxy-11-methoxydracaenone from *Dracaena Loureiri*. *Journal of Natural Products*, **50**, 1118-1125. <https://doi.org/10.1021/np50054a018>
- [15] 苏小琴, 李曼曼, 顾宇凡, 孙晶, 张静, 黄正, 等. 龙血竭酚类成分研究[J]. 中草药, 2014, 45(11): 1511-1514.
- [16] 林忆龙, 文亦磊, 黄洪, 等. 龙血竭化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(6): 50-55.
- [17] Zheng, Q.A., Li, H.Z., Zhang, Y.J. and Yang, C.-R. (2006) Dracaenogenins A and B, New Spirostanols from the Red Resin of *Dracaena cochinchinensis*. *Steroids*, **71**, 160-164. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2005.09.007>
- [18] 盛望, 王瑾茜, 殷淑婷, 李旭华, 胡国恒, 谢丽华. 基于网络药理学和分子对接技术研究人参皂苷 Rg1 治疗阿尔茨海默病的分子生物学机制[J]. 中医药学报, 2020, 48(12): 54-60.
- [19] Saravanan, G., Ponmurugan, P., Deepa, M.A. and Senthilkumar, B. (2014) Modulatory Effects of Diosgenin on Attenuating the Key Enzymes Activities of Carbohydrate Metabolism and Glycogen Content in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Canadian Journal of Diabetes*, **38**, 409-414. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2014.02.004>
- [20] 庞道然. 龙血通络胶囊的化学成分研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [21] 钟蕾. 龙血竭止血活血双向调节作用机制及质量评价研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 第二军医大学, 2004.
- [22] 王芳芳, 胡琳, 王兴红. 龙血竭主要黄酮类成分及其 DPPH 自由基清除活性研究[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2015, 24(3): 189-193.