

基于网络药理学以及 分子对接技术探讨白芍 对于抽动症的作用机制

刘储铭¹, 张 淼^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院针灸十门诊, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年5月31日; 录用日期: 2024年7月18日; 发布日期: 2024年7月30日

摘 要

目的: 查询筛选白芍治疗抽动症的靶点、通路, 明确白芍治疗抽动症的机制。方法: 通过使用国家中药系统药理学研究平台(TCMSP), 将筛选的标准定义为生物利用度(OB) $\geq 30\%$, 类药性(DL) ≥ 0.18 , 挑选白芍的主要活性成分和功能靶位, 利用DrugBank数据库、OMIM数据库、GeneCards数据库、DisGeNET数据库的基因靶位, 检索与抽动症相关的疾病靶位, 通过UniProt数据库挑选出白芍的成分以及和疾病靶点有关的基因位点, 再通过Cytoscape 3.9.1软件构建一个白芍物-有效成分-常见靶点-疾病网络图, 并利用蛋白质相互作用(PPI)网络挑选出白芍治疗抽动症的核心疾病靶点。再通过DAVID数据库进行基因本体论(GO)生物过程分析和京都基因与基因组百科(KEGG)通路富集分析, 预测核心靶蛋白的作用机制, 并绘制GO柱状图和KEGG气泡图对数据进行可视化。最后, 利用OpenBabel-2.4.1、AutoDockTools-1.5.7和PyMOL软件, 验证了白芍有效成分与白芍核心靶点在抑制抽动症中的分子对接。结果: 得到了 β -谷甾醇、山萘素、芍药苷元、芍药苷等13个活性成分和SLC6A4、IL6、TNF、CYP3A4等29个关键靶点; 通过使用GO功能富集分析, 共得到332个GO项目($P < 0.05$), 在这些项目中, 化学突触传递以及腺苷酸环化酶抑制G蛋白偶联乙酰胆碱受体这两种通路作为发挥作用的成分起主要的调节作用。在KEGG富集分析的环节中, 结果共包含26条信号通路($P < 0.05$), 主要包括胆碱能突触、GABA突触以及神经活性配体-受体相互作用。结论: 白芍可能通过 β -谷甾醇、山萘素、芍药苷元、芍药苷等活性成分作用于SLC6A4、IL6、CYP3A4、TNF、CHRNA7等靶点, 调节胆碱能突触、GABA神经突触、钙信号通路、神经活性配体-受体相互作用、环腺苷酸信号途径等信号通路, 发挥缓解痉挛、改善肌肉张力和身体微循环等作用, 从而达到防治小儿抽动症的目的。

关键词

白芍, 抽动症, 网络药理学, 分子对接技术

*通讯作者。

Exploration of the Mechanism of *Paeonia lactiflora* Pall. (White Peony) in the Treatment of Tourette Syndrome Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

Chuming Liu¹, Miao Zhang^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The Ten Outpatient Department of Acupuncture and Moxibustion, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: May 31st, 2024; accepted: Jul. 18th, 2024; published: Jul. 30th, 2024

Abstract

Objective: To investigate and screen the targets and pathways of Paeony in the treatment of Tourette syndrome and clarify the mechanism of Paeony in the treatment of Tourette syndrome. **Methods:** By using the National TCM System Pharmacology Research Platform (TCMSP), the screening criteria were defined as bioavailability (OB) $\geq 30\%$, drug class (DL) ≥ 0.18 , the main active ingredients and functional targets of Paeony were selected, and DrugBank database, OMIM database, GeneCards database and DisGeNET database were used, and gene target sites related to Tourette's disease are searched in genet database. Components of Paeony and gene sites related to disease target are selected through UniProt database. Then, a network diagram of Paeony-effective components-common targets-disease is constructed using Cytoscape 3.9.1 software. The protein-protein interaction (PPI) network was used to select the core disease targets of Paeony therapy for Tourette syndrome. Then, DAVID database was used for gene ontology (GO) biological process analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis to predict the mechanism of action of core target proteins, and GO histogram and KEGG bubble map were drawn to visualize the data. Finally, using OpenBabel-2.4.1, AutoDockTools-1.5.7 and PyMOL software, the molecular docking between the active components of *Paeonia* and the core targets of *Paeonia* in the treatment of Tourette's disease was verified. **Results:** 13 active components, including β -sitosterol, naphthene, paeoniflorin and paeoniflorin, and 29 key targets, including SLC6A4, IL6, TNF and CYP3A4, were obtained. By using GO functional enrichment analysis, 332 GO items were obtained ($P < 0.05$). In these projects, two pathways of chemical synaptic transmission and adenylate cyclase inhibition of G-protein-coupled acetylcholine receptors play a major regulatory role as active components. In the KEGG enrichment analysis, the results included 26 signaling pathways ($P < 0.05$), mainly including cholinergic synapses, GABA synapses and neuroactive ligand-receptor interactions. **Conclusion:** *Paeonia alba* may act on SLC6A4, IL6, CYP3A4, TNF, CHRNA7 and other targets through β -sitosterol, naphthol, paeoniflorin, paeoniflorin and other active components, and regulate the signaling pathways, such as cholinergic synapses, GABA synapses, calcium signaling pathway, neuroactive ligand-receptor interaction, cyclic adenylate signaling pathway, etc. to play the role of relieving spasm and improving muscle tension and body microcirculation, so as to achieve the purpose of preventing and treating children with tic syndrome.

Keywords

Paeony, Tourette Syndrome, Network Pharmacology, Molecular Docking Technology

Copyright © 2024 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. 前言

抽动秽语综合征(Tourette Syndrome, TS)作为一种常见的儿科临床疾病,是一种以突发性、不自主性、重复性、无节律性运动和发声抽搐为核心临床症状的神经精神疾病[1]。现今存在的最新的流行病学调查结果显示,随着时间的增长,此类疾病在儿童中的发病率日益增高。

目前的统计学资料显示,在全球的学龄前儿童中抽动秽语综合征的发病率约为 0.3%~0.9%,但是在中国该疾病的发病率却高达 6.1%,这个数字远远高于国外[2]。“抽动秽语综合征”,又称“抽动秽语障碍”,本词在我国古代文献中并没有出现,但根据此类疾病的临床表现及相关体征的描述,我们可以从中找到一些相似点,而不同医家所著的文献对与本病相似的症状的描述也不尽相同,如“慢惊”、“瘵瘵”、“发搐”、“肝风证”等。现代中医学则大多认为本病属于中医“慢惊风”、“肝风证”、“筋惕肉瞤”、“抽搐”等范畴之中,其中以“慢惊风”和“肝风证”被承认的最多[3]。本病患儿的一些临床表现包括但不限于身体各部位的交替性的、不自主的抽搐以及声带痉挛等,而在中医理论中这些都是风邪的致病特征[4]。清朝医家唐宗海所著的《血证论》中说“肝为风木之脏”,可见肝脏与本病的发生密切相关。

肝脏是血液的主要储存、主要排泄之处,性如调大,通体阴阳,通体血、津气之机疏通、通畅具有重要意义[5]。而白芍为中医治疗肝风证的临床常用药[6],因此选取白芍作为研究治疗 TS 的药物。

白芍于《神农本草经》最早出现,现今收录在《中华人民共和国药典》中。其味苦、酸,性微寒,归肝、脾经,具有养血调经、敛阴止汗、柔肝止痛、平抑肝阳之功效,中医常用于治疗胸腹肋肋疼痛、汗证[7]。目前白芍对于 TS 的作用机制尚不清楚,仍需要日益精进的科技手段进行进一步的探索。

网络药理学强调从系统层次和生物网络的整体角度出发,解析药物及治疗对象之间的分子关联规律,其研究理念与中医药学的整体论思想不谋而合,被广泛应用于药物和中药活性化合物发现、整体作用机制阐释、药物组合和方剂配伍规律解析等方面,为中药复杂体系研究提供了新思路,为临床合理用药、新药研发等提供了新的科技支撑[8]。因此,本研究在网络药理学的基础上,探讨分析白芍治疗 TS 的核心活性成分、主要信号通路和关键靶点,并利用分子对接技术对结果来进行验证,以期对白芍治疗 TS 更进一步的临床应用和更深层次的学术研究提供指导和理论依据。

2. 材料与方法

2.1. 白芍活性化合物及靶标蛋白的筛选

国家中药分析系统平台,即 TCMSP (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)数据库,是一个包含草药、相关蛋白质靶点及其药代动力学特性的许多化合物的平台,通过使用 TCMSP 数据库,在关键词中输入“白芍”后,检索出白芍中的有效成分。定义 2 个属性值,口服可用量(OB) $\geq 30\%$,类药物(DL) ≥ 0.18 用于活性成分的初步筛选[9],检索时限从建库至 2022-10-01,筛选出活性化学成分及相应的潜在靶标信息。通过 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org>) [10]对目标人类基因名进行匹配,并对所选目标基因进行标准化,得出白芍可能存在的靶点[11]。

2.2. 疾病靶点的筛选

通过 OMIM (<https://omim.org/>)、DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>)、DisGeNET (<https://disgenet.com/>) 和 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) [12], 以“Tourette syndrome”为关键词检索抽动秽语综合征对应目标, 再将该靶点和白芍对应的靶点导入 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 在线软件获取交集, 得出白芍治疗抽动症的共同作用靶点, 并绘制出韦恩图。

2.3. 药物靶点和疾病靶点的标准化和网络化构建

将上述操作中所获得的结果通过 Cytoscape 3.9.1 软件打开, 构建出白芍治疗 TS 的“中药-活性成分-共同靶点-疾病”的网络, 再根据上述的网络进行拓扑分析, 其中, 度的数值越大, 这个成分越有可能为白芍治疗抽动症的潜在活性成分。

2.4. PPI 网络的构建和筛选核心靶点

将 2.3 部分获得的共同靶点导入 STRING 在线数据库(<https://string-db.org/>) [13], 在左侧的选项中, 将筛选条件设定为 human, 对所获得的结果进行蛋白分析, 在得到药物-疾病共同靶点的相互作用关系后, 将筛选条件设置为置信度 = 0.700 [14]。将得到的靶标信息导出并保存在 tsv 文件中, 导入 Cytoscape 3.9.1 中, 绘制并构建蛋白质相互作用的网络关系图(PPI)。利用 CytoNCA 插件对该网络进行参数分析[15], 将 Betweenness、Closeness、Degree 这 3 个选项作为参考标准分析, 然后通过 Degree 值对所获得的数据进行排序, 最后选取 Degree 值排序最高的 10 个靶点, 以此作为白芍治疗抽动症的前 10 核心靶点。

2.5. 基因本体论(GO)生物过程和京都基因与基因组百科全书(KEGG)的通路富集分析

使用 DAVID 在线网站(<https://david.ncifcrf.gov/>)采用生物信息学方法对常见靶点进行富集分析[16] ($P < 0.05$)。包括生物过程(BP)、分子功能(MF)、细胞成分(CC)和 KEGG 通路的富集分析, 并将这些富集的结果绘制成气泡图和条形图, 最后在微信在线分析可视化平台中绘制[17]。

2.6. 分子对接

在 2.1 中所获得的成分, 根据药物的主要活性成分排名, 然后选择前五位的活性成分, 以此来和 2.4 中选择的前五位蛋白进行分子对接操作。并通过这一途径来证实所得活性成分和蛋白之间存在确切的相互作用关系。在 PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)获得目标蛋白的 3D 结构, 从 TCMSP (<https://old.tcmssp-e.com/tcmssp.php>)数据库中现在活性成分的 3D 结构, 将所获得的文件导入 AutodockTools 1.5.7 软件中进行去水加氢的操作, 然后将所得结果保存为*pdb 格式[18]。处理后对所获得的结果进行电荷的计算, 并将内容设置为原子。设置结束后, 将所得配体分子设置可旋转键, 以方便后续的对接操作, 设置结束后将所得配体保存为*pdbqt 格式, 将核心蛋白导入软件中, 使用 Vina 工具进行下一步的分子对接。设置 Gridbox 以初级配体为中心, 并调整大小, 将所有氨基酸残基包括其中, 设置刚性对接, 根据所得结合能进行排序, 选择结合能最小的结果导出为*pdbqt 格式, 最后, 利用 PyMol 软件将对对接构象绘制成可视化模型[19]。

3. 结果

3.1. 活性化合物的筛选

在 TCMSP 数据库中, 筛选出白芍的活性成分共 85 个。将筛选条件定义为以口服利用量(Oral Bio-

availability, OB) $\geq 30\%$ 、类药物指数(Drug Like index, DL) ≥ 0.18 , 最终收纳入 13 个符合条件的成分, 主要活性成分见表 1。在从重复的目标中删除对应于活性成分的目标之后, 最终获取白白芍物的靶点 86 个。

Table 1. Main active ingredients of *Paeonia alba*

表 1. 白芍主要活性成分

药物	编号	主要成分	中文名称	OB	DL
白芍	MOL001918	paeoniflorgenone	芍药苷元	87.59	0.37
白芍	MOL001921	Lactiflorin	芍药新苷	49.12	0.8
白芍	MOL001924	paeoniflorin	芍药苷	53.87	0.79
白芍	MOL001925	paeoniflorin_qt	芍药苷_qt	68.18	0.4
白芍	MOL001930	Benzoylpaeoniflorin	苯甲酰芍药苷	31.27	0.75
白芍	MOL000211	Mairin	麦粒林	55.38	0.78
白芍	MOL000358	beta-sitosterol	β -谷甾醇	36.91	0.75
白芍	MOL000359	sitosterol	谷固醇	36.91	0.75
白芍	MOL000422	kaempferol	山萘素	41.88	0.24
白芍	MOL000492	(+)-catechin	(+)-儿茶素	54.83	0.24

3.2. 疾病靶点预测结果与韦恩图的绘制

在 OMIM 数据库、DrugBank 数据库、DisGeNET 数据库和 GeneCards 数据库中进行数据筛选, 然后通过 Excel 的删除重复功能对所获得的有关抽动秽语综合征靶点进行删除重复操作, 最终获得查重后靶点共 1982 个。通过使用 Venny 2.1.0 网站(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)得到白芍治疗抽动症的潜在的作用靶点共计 29 个, 并绘制韦恩图, 见图 1。

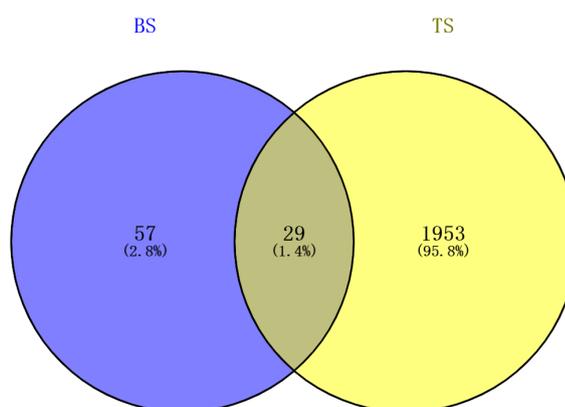


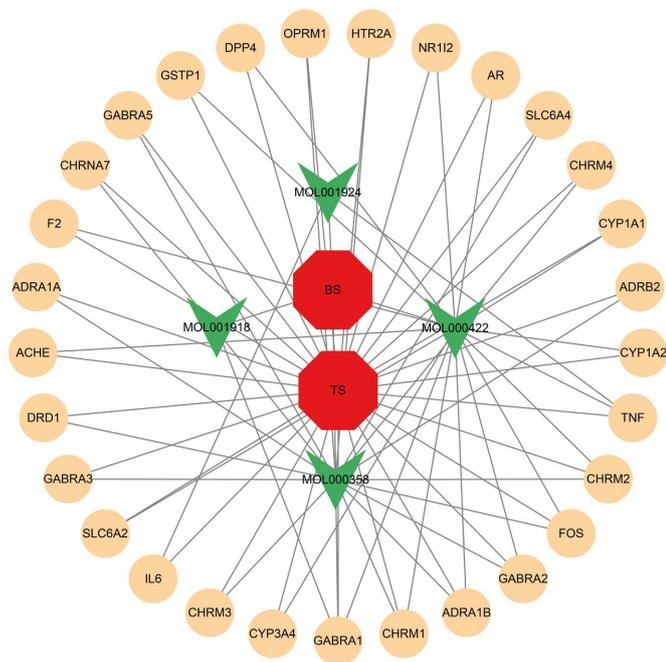
Figure 1. Common target Venn diagram

图 1. 共同靶点韦恩图

3.3. 成分 - 药物靶点网络构建

通过使用 Cytoscape 3.9.1 软件, 分别导入所得的药物有效成分, 以及药物与疾病的共同靶点, 进而构建出一个中药 - 活性成分 - 共同靶点 - 疾病的网络, 详情见图 2。其中共有 35 个节点、70 条边, 经拓扑分析后得到活性成分的度值, 筛选出度值前四的活性成分分别是 β -谷甾醇、山萘素、芍药苷元、芍药

昔, 推测这些活性成分可能为白芍治疗 TS 的核心活性成分。



注: 绿色: 活性成分, 黄色: 共同靶点, 红色: 中药以及疾病。

Figure 2. Traditional Chinese medicine-active ingredient-common target-disease network

图 2. 中药 - 活性成分 - 共同靶点 - 疾病网络

3.4. PPI 网络构建

将 3.2 中筛选的药物 - 疾病共有靶点导入 String 在线数据平台进行 PPI 分析(类别选 Homospaiens), 总共获取 29 个蛋白质互作节点, 99 条边, 平均节点度是 6.83, 见图 3。将所获得文件以 tsv 格式保存, 再将所获得的结果在 Cytoscape 3.9.1 中打开, 并构建可视化网络图。在网络图的构建结束后, 使用 CytoNCA 插件分析结果中的参数, 以大于 Degree、Closeness、Betweenness 的中位数作为参考标准。最后检验得出的结果, 得出三个参数的中位数分别为 B 值是 17.61280664、C 值是 0.509090909、D 值是 7, 并在符合标准中的数据中通过 Degree 排序, 最后选取 Degree 值高的前 10 个靶点[20], 分别为 SLC6A4、IL6、CYP3A4、TNF、CHRNA7、CHRM1、HTR2A、ACHE、FOS、ADRB2, 具体名称和筛选标准看表 2。其网路图见图 4。

3.5. GO 生物过程和 KEGG 通路富集分析

将所有的 29 个靶点使用 DAVID 进行生物信息学分析后, 共获得 GO 条目 332 条, 其中, 生物过程 (BP) 共含有 110 个, 细胞组分(CC)的含量为 24 个以及 35 个分子功能(MF), 再把挑选的前提设置为 P 值, 以此为依据, 筛选出 GO 条目中, 排名前 10 的结果, 详情见图 5。

KEGG 富集的结果显示, 符合 $P < 0.05$ 标准的信号通路共有 26 条。所得通路中, 能够在白芍治疗 TS 过程中起到重要作用的分别是腺苷酸环化酶——抑制 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路、化学突触传递等生物过程; 所涉及的细胞组成为突触前膜的整体、树突膜等; 其他起到作用的成分中还包括神经递质受体活性、GABA-A 受体活性等分子功能。

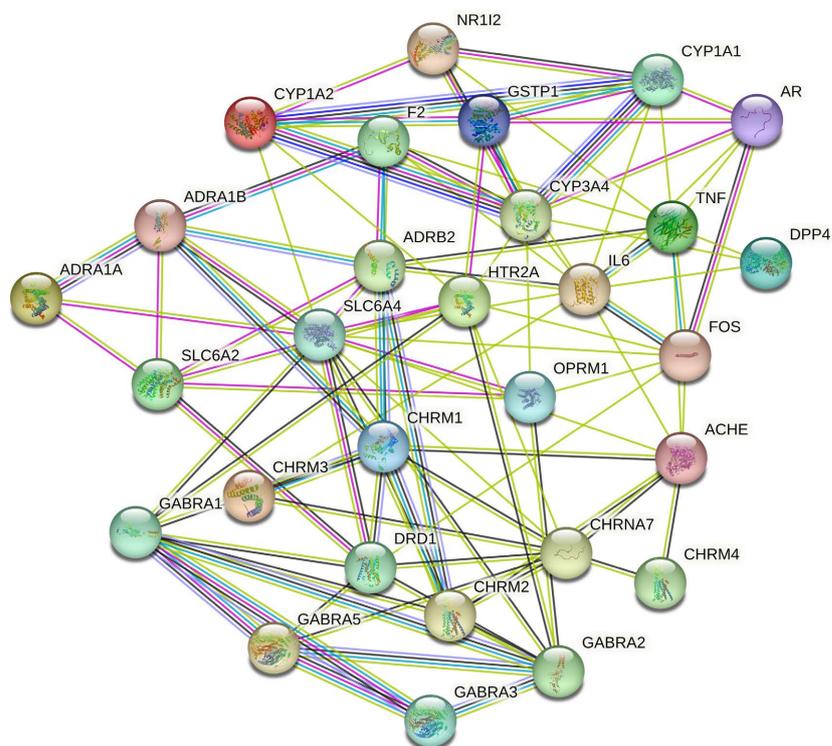


Figure 3. Protein-protein interaction network diagram of *Paeonia alba* in the treatment of Tourette syndrome

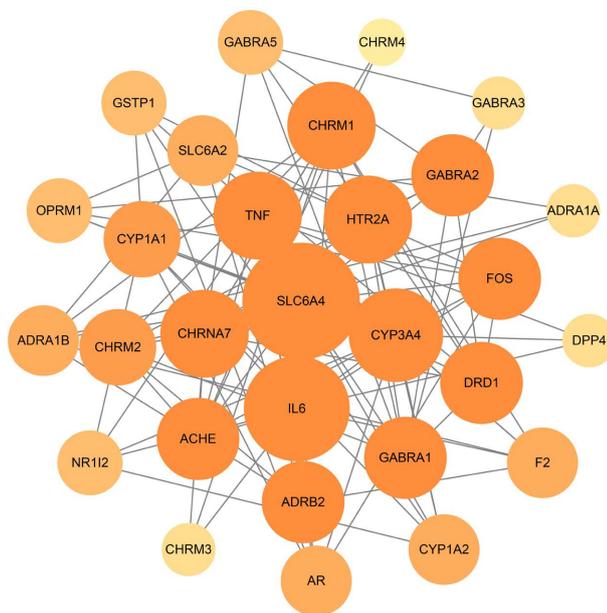
图 3. 白芍治疗抽动症蛋白质 - 蛋白质相互作用网络图

Table 2. Top 10 core targets of *Paeonia alba* in the treatment of Tourette syndrome

表 2. 白芍治疗抽动症前十核心靶点

GENE	中文名称	Degree	Betweenness	Closeness
SLC6A4	溶质载体家族 6	14	139.5831357	0.666666667
IL6	白细胞介素 6	12	93.47343016	0.608695652
CYP3A4	细胞色素 P450, 家族 3, 亚家族 A, 肽 4	10	55.58425186	0.538461538
TNF	肿瘤坏死因子	9	36.40787905	0.528301887
CHRNA7	胆碱能受体, 烟碱, $\alpha 7$	9	57.81985678	0.549019608
CHRM1	胆碱能受体, 蕈毒碱 1	9	40.07768865	0.518518519
HTR2A	5-羟色胺受体 2A	9	75.0769616	0.595744681
ACHE	乙酰胆碱酯酶	8	46.73352203	0.549019608
FOS	鼠科骨肉瘤病毒癌基因同源物	8	38.33415441	0.571428571
ADRB2	肾上腺素能, $\beta 2$ 受体	8	30.35569561	0.538461538

另外, TLR 信号通路、IL-17 信号通路等也在后面的通路中也呈现了一定的相关性, 排名前 10 的通路见表 3, 表明多通路、多靶点参与了白芍治疗 TS 的过程。将筛选出的与此过程关系最密切的 20 条通路选取出来, 并绘制成气泡图, 详情见图 6。



注：节点的颜色表示度值大小，节点的颜色由黄色至橘色对应的度值越大。

Figure 4. Network of action of common target PPI

图 4. 共同靶点 PPI 作用网络

Table 3. KEGG pathway enrichment analysis information of *Paeonia alba* target

表 3. 白芍靶点 KEGG 通路富集分析信息

ID	条目	中文名称	基因数	基因
hsa04080	Neuroactive ligand-receptor interaction	神经活性配体 - 受体相互作用	16	CHRM2, GABRA2, CHRM3, GABRA1, CHRM1, GABRA5, CHRM4, CHRNA7, GABRA3, ADRB2, HTR2A, OPRM1, F2, ADRA1B, ADRA1A, DRD1
hsa04020	Calcium signaling pathway	钙信号通路	9	CHRM2, CHRM3, CHRM1, CHRNA7, DRD1, ADRB2, HTR2A, ADRA1B, ADRA1A
hsa04725	Cholinergic synapse	胆碱能突触	7	CHRM2, ACHE, CHRM3, CHRM1, CHRNA7, CHRM4, FOS
hsa05033	Nicotine addiction	尼古丁成瘾	5	GABRA2, GABRA1, GABRA5, CHRNA7, GABRA3
hsa05032	Morphine addiction	吗啡瘾	6	GABRA2, GABRA1, GABRA5, GABRA3, DRD1, OPRM1
hsa05207	Chemical carcinogenesis-receptor activation	化学致癌 - 受体激活	7	AR, CHRNA7, CYP1A2, CYP1A1, FOS, ADRB2, CYP3A4
hsa04742	Taste transduction	味觉传导	5	GABRA2, GABRA1, CHRM3, GABRA5, GABRA3
hsa05204	Chemical carcinogenesis-DNA adducts	化学致癌-DNA 加合物	4	GSTP1, CYP1A2, CYP1A1, CYP3A4
hsa00980	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	细胞色素 P450 对外源物质的代谢	4	GSTP1, CYP1A2, CYP1A1, CYP3A4
hsa04727	GABAergic synapse	GABA 神经突触	4	GABRA2, GABRA1, GABRA5, GABRA3

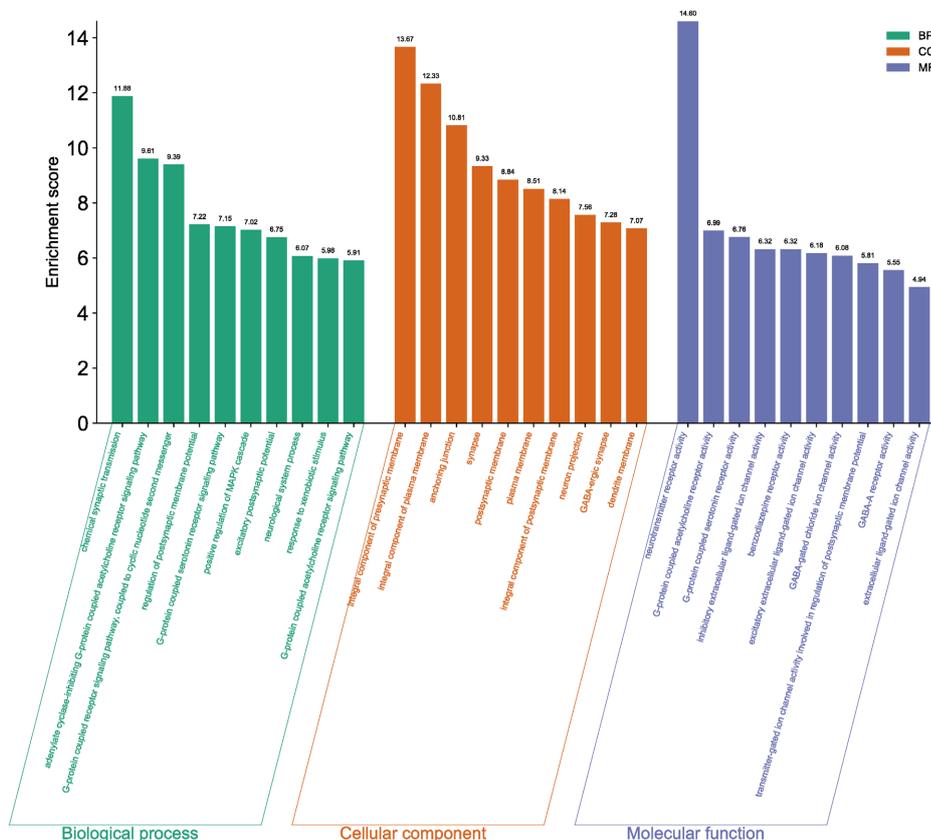


Figure 5. GO functional enrichment diagram of the action target of *Paeonia alba*

图 5. 白芍作用靶点 GO 功能富集图

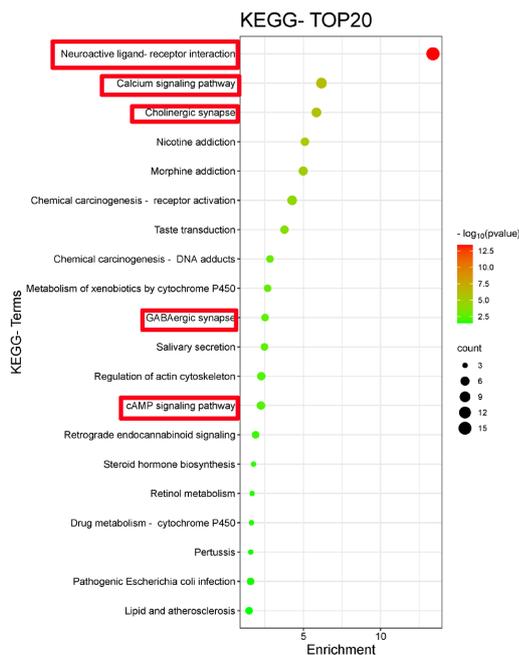


Figure 6. Bubble map of signal pathway enrichment information involved in the treatment of TS targets in the treatment of *Paeonia alba*

图 6. 白芍治疗 TS 作用靶点参与的信号通路富集信息气泡图

3.6. 分子对接结果

运用 Autodockvina 将白芍的核心成分 β -谷甾醇、山萘素、芍药苷元、芍药苷与筛选的核心靶点 SLC6A4、IL6、CYP3A4、TNF、CHRNA7、CHRM1、HTR2A、ACHE、FOS、ADRB2 进行分子对接, 配体分子和受体蛋白能否结合在一起主要是通过结合能的数值进行评估, 所获得的结合能小于 0 则说明配体能自发的与受体蛋白进行结合, 如果所得结果小于 $-5.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 那么说明结合能的性能好, 所得结果越小, 实验也显示阳性, 其中白细胞介素 6 (Interleukin 6, IL6) 与 4 种受体蛋白均具有较高的对接活性, 与山萘素的对接得分为 -10.1 , 具有高度的对接活性, 依据对接的得分值绘制表格(表 4)和热图(图 7), 同时绘制 IL6 与 4 种活性成分的对接构象中结合能最低的前三名图像(图 8)。

Table 4. Docking score table

表 4. 对接得分表

化合物	中文名称	结合能				
		IL6	SLC6A4	CYP3A4	TNF	CHRNA7
kaempferol	山萘素	-10.1	-7.5	-6.3	-8.5	-8.4
paeoniflorin	芍药苷	-9.6	-7.8	-6.7	-9.1	-8.6
paeoniflorgenone	芍药苷元	-9.4	-7.2	-6.9	-8.8	-8.1
beta-sitosterol	β -谷甾醇	-7.8	-8.2	-8.0	-8.7	-8.9

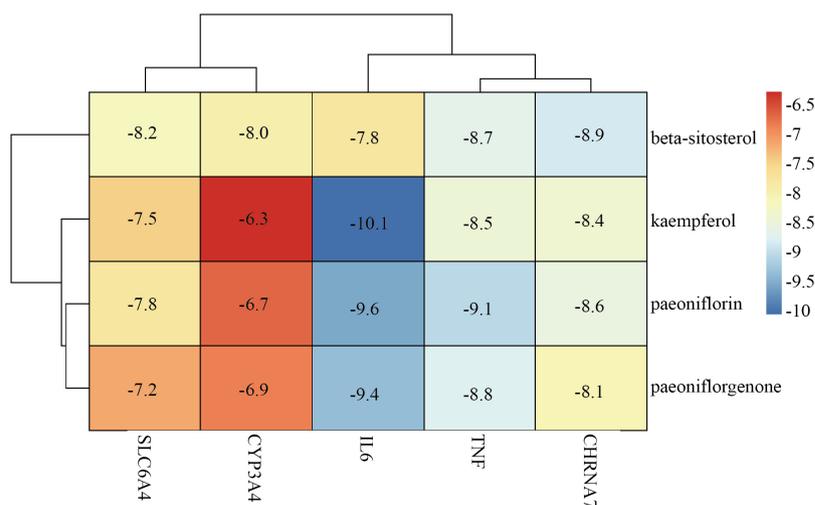
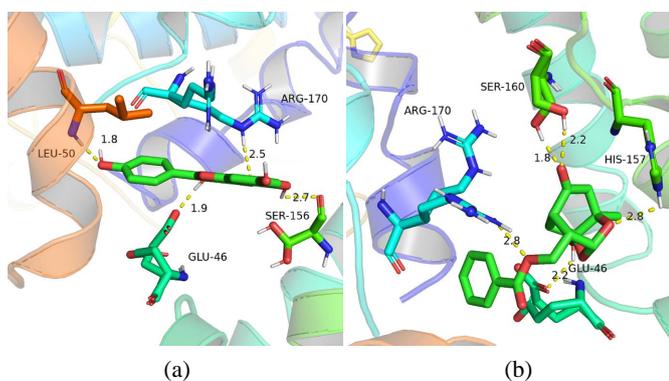


Figure 7. Heat map of docking scores

图 7. 对接得分值热图



通过本研究,在一定程度上证明了白芍治疗多发性抽动症的可行性,也为今后进一步的实验研究和药物开发提供了方向和理论依据。

参考文献

- [1] 诸福棠实用儿科学(第8版)[J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(7): 47.
- [2] Yang, C., Zhang, L., Zhu, P., Zhu, C. and Guo, Q. (2016) The Prevalence of Tic Disorders for Children in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **95**, e4354. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004354>
- [3] 王永炎, 王蕾, 王忠, 等. 中医药对儿童抽动症防治刍议[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(2): 148-150.
- [4] 罗永成. 中西医结合治疗儿童抽动秽语症的临床体会[J]. 甘肃科技, 2012, 28(10): 134-135.
- [5] 李莹. 黎凯教授从风论治抽动秽语综合征经验总结[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2014.
- [6] 陈柏陆, 封玉琳. 封玉琳从“肝风”论治抽动障碍经验[J]. 湖北中医杂志, 2022, 44(4): 20-22.
- [7] 牛明, 张斯琴, 张博, 杨扩, 李梢. 《网络药理学评价方法指南》解读[J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [8] 刘芳. 诃子治疗类风湿性关节炎主要活性成分及其作用机制的初步研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2021.
- [9] 毛霞. 乌头汤缓解类风湿关节炎寒证的关键药效物质基础及其作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [10] 黄伟, 罗雅琴, 王晓. 维血宁颗粒治疗免疫性血小板减少症的网络药理作用机制研究[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(11): 1048-1054.
- [11] 伍振辉, 张欢, 吴欣平, 等. 基于网络药理学及体外实验探讨青黄散抗急性髓系白血病的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 179-189.
- [12] 汤春花, 梁凤友, 高永坚, 等. 基于网络药理学和分子对接的当归六黄汤治疗围绝经期综合征作用机制研究[J]. 中国现代中药, 2022, 24(10): 1916-1925.
- [13] 郭锦晨. 明清新安医家诊治眩晕经验及半夏白术天麻汤治疗眩晕的数据挖掘和网络药理学研究[D]: [博士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- [14] 廖江敏, 朱彤, 杨雪峰, 等. 基于网络药理学的党参抗氧化损伤研究[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(12): 2110-2118.
- [15] 王玉瑶, 王青, 刘美斯, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨川芎治疗偏头痛的作用机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(6): 1133-1142.
- [16] 梁霄, 张筠昊, 白皓天, 等. 基于网络药理学及体外实验验证探讨乌药抗胃癌的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(18): 5008-5021.
- [17] 黄庞宁, 杨慧芳, 刘素丽, 等. 基于网络药理学和分子对接方法探讨保元汤治疗扩张型心肌病的作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(8): 1129-1138.
- [18] 毕艺鸣, 殷贝, 范冠杰, 等. 基于分子对接的鸡血藤抗血栓活性成分的筛选研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(15): 1803-1812.
- [19] 徐桂琴, 李国强, 付苗, 等. 基于网络药理学探讨手拈散治疗冠心病、癌性疼痛和胃食管反流病异病同治的作用机制[J]. 中国处方药, 2022, 20(7): 16-19.
- [20] 贾润梅. 儿童抽动障碍与血清铁、铁蛋白及 25 羟维生素 D 的相关性[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2021.
- [21] 李雨晴. 陈四文主任医师从“诸风掉眩, 皆属于肝”论治儿童抽动障碍经验[J]. 中医儿科杂志, 2022, 18(3): 46-48.
- [22] 彭峰, 谭郡, 王丹, 等. 运用《伤寒论》六经辨证论治儿童抽动障碍[J]. 中医药学报, 2022, 50(11): 87-91.
- [23] 左启华. 小儿神经系统疾病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 940.
- [24] 王学梅. 王素梅教授治疗儿童多发性抽动症经验[J]. 环球中医药, 2018, 11(9): 1386-1389.
- [25] 张彬. 阿立哌唑与硫必利治疗小儿抽动症的临床研究[J]. 中外医学研究, 2022(30): 115-119.
- [26] 吴林, 陈静, 唐秀松, 等. 基于网络药理学探讨白芍治疗帕金森病的作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(4): 1-5+259-261.