·基础研究·

利用网络药理学方法预测金丝桃苷治疗动脉粥样硬化的作用靶点及作用机制△

刘驰，袁宇，赵文婷，胡丽萍*
（辽宁中医药大学，辽宁　沈阳　110847）

［摘要］ **目的**：采用网络药理学的方法对金丝桃苷治疗动脉粥样硬化的作用靶点进行预测，探讨其可能的作用机制。**方法**：通过 TCMSP 数据库和 GAD 数据库分别检索金丝桃苷和动脉粥样硬化的作用靶点，将得到靶点信息导入 Cytoscape-v3. 2. 1 软件，构建金丝桃苷靶点蛋白质相互作用关系 PPI 网络和动脉粥样硬化靶点蛋白质相互作用关系 PPI 网络，取两个 PPI 网络的交集，得到交集节点蛋白质，经过筛选得到核心靶点蛋白质，利用 DAVID 数据库对核心靶点蛋白质进行 GO 注释分析和 KEGG 通路分析。**结果**：EGFR、GRB2、NTRK、HSP90AA1、HSP90AB1、FBO6、PSMA3、PTPN1、HUWE1 和 VCP 是金丝桃苷治疗动脉粥样硬化的 10 个核心靶点，分别在 29 个（$P<0.05$）和 12 个（$P<0.01$）生物过程、7 条（$P<0.05$）和 4 条（$P<0.01$）信号通路中有富集，其中 PI3K/AKT 和 MAPK 两条信号通路在 GO 注释分析和 KEGG 通路分析中都有富集。**结论**：金丝桃苷治疗抗动脉粥样硬化的作用机制可能主要与 PI3K/AKT 和 MAPK 两条信号通路有关。

［关键词］ 金丝桃苷；动脉粥样硬化；网络药理学；作用靶点；作用机制

Prediction of Target and Mechanism of Hyperoside in Atherosclerosis Treatment by Using Network Pharmacology Methods

LIU Chi，YUAN Yu，ZHAO Wen-ting，HU Li-ping*
（*Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*，*Shenyang* 110847，*China*）

［**Abstract**］ **Objective**：To Study the effect of hyperoside in the atherosclerosis treatment by network pharmacology，and explore its possible mechanism. **Methods**：The target information was introduced into Cytoscape-v3. 2. 1 software by using the TCMSP database and the GAD database to find the target of hyperoside and atherosclerosis. The target of hyperoside and atherosclerosis protein interaction PPI network were constructed. Taking two PPI network intersections，the intersection node protein was obtained. The core target protein was obtained after screening. The DAVID database was used for the core target protein GO comment analysis and KEGG pathway analysis. **Results**：EGFR，GRB2，NTRK，HSP90AA1，HSP90AB1，FBO6，PSMA3，PTPN1，HUWE1 and VCP were the 10 core targets of hyperoside in atherosclerosis treatment in 29（$P<0.05$）and 12（$P<0.01$），and 7（$P<0.05$）and 4（$P<0.01$）signaling pathways，among them the PI3K / AKT and MAPK signaling pathways enriched in GO annotation analysis and KEGG pathway analysis. **Conclusion**：The mechanism of hyperoside treatment against atherosclerosis may related to PI3K / AKT and MAPK signaling pathways.

［**Keywords**］ Hyperoside；atherosclerosis；network pharmacology；target；mechanism
doi：10. 13313/j. issn. 1673-4890. 20171021001

中药是一个高度复杂的化学物质体系，其复杂性表现为化学成分的复杂，以及与人体相互作用关系的复杂。中药研究者通过多途径、多靶点、整体调节机制探索中药的药效作用。但迄今为止，中药药效物质基础和作用机制研究尚无根本性突破，原因是缺乏对中药高度复杂性及系统性进行研究的手段，如何揭示并系统阐明中药化学物质组成与药效间的复杂关系，是中药新药研发的热点和关键[1]。

网络药理学是在系统生物学和多向药理学快速发展的基础上提出的药物设计新方法和新策略，它

△［基金项目］ 辽宁省自然科学基金面上项目（2015020708）
*［通信作者］ 胡丽萍，研究员，研究方向：中药药效物质基础和作用机制；Tel：（024）31202851，E-mail：huliping705@163. com

基于“疾病-基因-靶点-药物”相互作用网络的基础，通过分析基因网络库、蛋白网络库、疾病网络库、药物网络库等现有数据库的信息资料，结合从实验中获得的谱图数据，利用专业网络分析软件及算法，系统的、整体的揭示疾病-疾病、疾病表型-靶点蛋白、靶点蛋白-药物、药物-药物之间的联系[2]。网络药理学的出现为中药成分-靶点-疾病-机制的研究提供了新的方法。

山楂作为常用中药材，临床上应用广泛，其药理作用主要包括调节血脂、助消化、保肝、降血压、抗氧化、抗肿瘤等[3]。有实验证明，山楂的降血脂作用显著，并对动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）有治疗作用[4-5]。然而山楂（果肉、核及叶）所含化学成分较多，目前为止从山楂中发现且分离得到的物质有 150 多种，包括黄酮及其苷、有机酸、黄烷及其聚合物等[6]。现有研究发现，山楂黄酮是降血脂的主要成分，而金丝桃苷（Hyperin，Hyperoside，Hyp）是山楂黄酮的主要组分之一，可能对于治疗高血脂症，阻止血管动脉粥样硬化的形成具有重要的意义[7]。

目前，对 Hyp 治疗 AS 的作用靶点及其分子机制相关研究较少，需要进一步挖掘和整合，因此本文利用网络药理学方法构建“成分-靶点-疾病-通路”相互作用关系网络，预测 Hyp 治疗 AS 的作用靶点及其作用机制，为后续实验提供参考性依据。

1　材料

TCMSP 数据库（http：//ibts. hkbu. edu. hk/LSP/tcmsp. php）；Uniprot 数据库（http：//www. uniprot. org/）；GAD 数据库（https：//geneticassociationdb. nih. gov/）；DAVID 数据库（https：//david. ncifcrf. gov/）；Cytoscape-v3. 2. 1。

2　方法

2. 1 Hyp 相关靶点预测

TCMSP 数据库是西北农林科技大学研究开发的中药系统药理学数据库和分析平台，该数据库包含 499 味草药以及每味草药的化合物成分，针对每个化合物提供了较全面的人体吸收、分布、代谢和排泄性质评价数据，同时提供了潜在活性分子的靶点及疾病信息，通过 TCMSP 数据库查询 Hyp 作用靶点，检索得到 Hyp 相关靶点蛋白名称。全球蛋白质资源数据库 Uniprot 是一个集中收录蛋白质资源并能与其他资源相互联系的数据库，也是收录蛋白质序列目录最广泛、功能注释最全面的一个数据库，利用 Uniprot 数据库将靶点蛋白名称转换成相对应的基因名称并去除非人源的靶点基因名称，为后期 PPI 网络的拓扑分析做准备。

2. 2 AS 相关靶点预测

GAD 数据库由美国国立卫生院开发和维护，数据库的信息以基因为核心，支持在线查询某种特定疾病相关的基因或某个基因相关的疾病信息。首先对整个 GAD 数据库的数据进行下载，然后查询 AS 作用靶点，剔除重复项后直接得到 AS 相关靶点基因名称。

2. 3 Hyp 靶点蛋白质相互作用关系 PPI 网络构建

将准备好的 Hyp 作用靶点的基因名称导入 Cytoscape-v3. 2. 1 软件，绘制 Hyp 作用靶点与靶点相关蛋白的相互作用关系网络图。具体操作步骤：1）打开 Cytoscape-v3. 2. 1 软件中的 Bisogenet 插件，将 Hyp 作用靶点基因名称导入 Input Identifiers。2）参数设置。导入基因名后可见“Network building options”，“Network building options”下面包括 4 个按钮，分别为“Identifiers”、“Data Settings”、“Method”和“Output”。首先，点击“Identifiers”可见选项“Organism”和“Map Input identifiers list to”，在“Organism”中选择“Homo sapiens（Human）”，在“Map Input identifiers list to”选择“Gene identifiers only”。其次，点击“Data Settings”可见“BioRelation Types”下面“Protein protein Interaction”选项，打开“Protein protein Interaction”后可在“Data Sources”选项下进行数据库选择，最终选择“BIOGRID”数据库。最后，“Method”和“Output”按钮中内容为默认选项，可以不做处理。3）点击 Submit 进行 PPI 网络构建。

2. 4 AS 靶点蛋白质相互作用关系 PPI 网络构建

将准备好的 AS 作用靶点的基因名称导入 Cytoscape-v3. 2. 1 软件，绘制 AS 作用靶点与靶点相关的蛋白的相互作用关系网络图。具体操作步骤：1）打开 Cytoscape-v3. 2. 1 软件中的 Bisogenet 插件，将 AS 作用靶点基因名称导入 Input Identifiers。2）参数设置。导入基因名后可见“Network building options”，“Network building options”下面包括 4 个按钮，分别为“Identifiers”、“Data Settings”、“Method”和

“Output”。首先，点击“Identifiers”可见选项“Organism”和“Map Input identifiers list to”，在“Organism”中选择“Homo sapiens(Human)”，在“Map Input identifiers list to”选择“Gene identifiers only”。其次，点击“Data Settings”可见“BioRelation Types”下面“Protein protein Interaction”选项，打开“Protein protein Interaction”后可在“Data Sources”选项下进行数据库选择，最终选择“BIOGRID”数据库。最后，“Method”和“Output”按钮中内容为默认选项，可以不做处理。3)点击 Submit 进行 PPI 网络构建。

2.5 PPI 网络的拓扑分析和核心靶点的筛选

首先，通过 Hyp 靶点相互作用关系 PPI 网络和 AS 靶点相互作用关系 PPI 网络构建交集网络。其次，使用 Cytoscape-v3.2.1 软件中 CytoNCA 插件对新建立的交集网络进行拓扑分析，操作步骤：1)选择“Tool”后下拉菜单选择“NetworkAnalyzer”，接着在“NetworkAnalyzer”的子菜单中选择“Network Analysis”，然后在“Network Analysis”的子菜单中选择“Analyze Network”。2)除 Degree(DC)和 Select All Centralities 外，勾选其他选项进行分析。3)选择“File”后下拉菜单选择“exprot”，接着在“exprot”的子菜单中选择“table”，在“table”的子菜单中选择“Export Table”，然后在“Export Table”的子菜单中选择“Merged Network defaul node”导出拓扑数据。4)根据导出的拓扑数据计算 Degree 的中位数。最后，用 Degree 值筛选核心靶点。筛选条件参数设置：①点击“Select”按钮选择“+”，接着选择“column fliter”下拉菜单中的“Node：Degree”可以进行 Degree 值范围设置。②对 Degree 值范围的界定，上限为拓扑数据中 Degree 的最大值，下限为 Degree 的中位数的两倍。

2.6 对核心靶点进行 GO 注释分析和 KEGG 通路分析

利用 DAVID 数据库(https：//david.ncifcrf.gov/)进行 GO 注释分析和 KEGG 通路分析。设置参数，1)Upload：Step 1-输入核心靶点基因名称，Step 2-official genesymbol，Step 3-Gene List，Step 4-Submit List。2)List：Homo sapiens-Select Species。3)Background：Homo sapiens-use。参数设置完成后得到 Gene_ Ontology(GO 注释分析)和 Pathways(KEGG 通路分析)数据，根据得到的数据结果进行进一步的筛选，筛选条件符合 $P<0.05$ 和 $P<0.01$。

3　结果

3.1 Hyp 靶点信息及 PPI 网络图

通过 TCMSP 数据库检索得到 Hyp 靶点蛋白质 9 个，剔除非人源靶点后最终得到 8 个靶点蛋白质，将 8 个靶点蛋白名称转化成 8 个靶点基因名称，靶点相关信息见表 1。将 8 个靶点基因名称导入 Cytoscape-v3.2.1 软件，生成 Hyp 靶点蛋白质相互作用关系 PPI 网络，结果显示与 Hyp 相关的节点蛋白质 278 个，边缘蛋白质 2308 个，Hyp 的 PPI 网络图见图 1。

表 1　金丝桃苷相关靶点信息

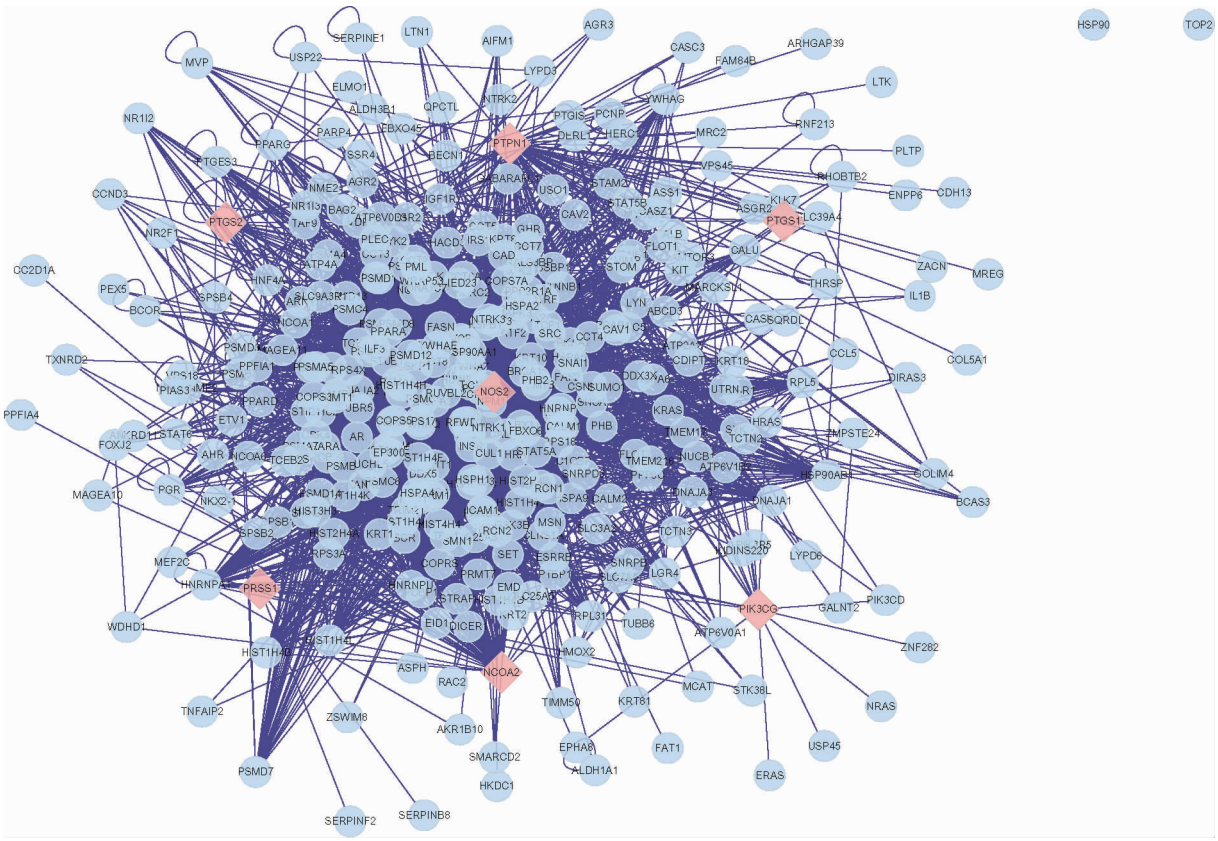
序号	蛋白质名称	基因名称
1	DNA topoisomerase II	TOP2
2	mRNA of Protein-tyrosine phosphatase, non-receptor type 1	PTPN1
3	Trypsin-1	PRSS1
4	Nitric oxide synthase, inducible	NOS2
5	Prostaglandin G/H synthase 1	PTGS1
6	Prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2
7	Heat shock protein HSP 90	HSP90
8	Phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit, gamma isoform	PIK3CG

3.2 AS 靶点信息及 PPI 网络图

通过 GAD 数据库检索得到 AS 靶点基因 172 个，靶点基因信息见图 2。将 172 个靶点基因名称导入 Cytoscape-v3.2.1 软件，生成 AS 靶点蛋白质相互作用关系 PPI 网络，结果显示与 AS 相关节点蛋白质 1851 个，边缘蛋白质 25 980 个，AS 的 PPI 网络图见图 3。

3.3 核心靶点信息

建立 Hyp 的 PPI 网络和 AS 的 PPI 网络的交集网络后，可以得到 93 个节点蛋白质和 676 个边缘蛋白质构成的交集网络图，交集网络图见图 4。对交集网络图的拓扑数据中 Degree 值进行排序，得到 Degree最大值为 57，计算所得 Degree 值中位数为 13，将核心靶点筛选条件范围设置为 26～57，最终筛选结果得到 10 个核心靶点蛋白质，具体核心靶点蛋白质信息见图 5。



注：◆靶点；●靶点相关节点蛋白质。

图 1　金丝桃苷 PPI 网络图

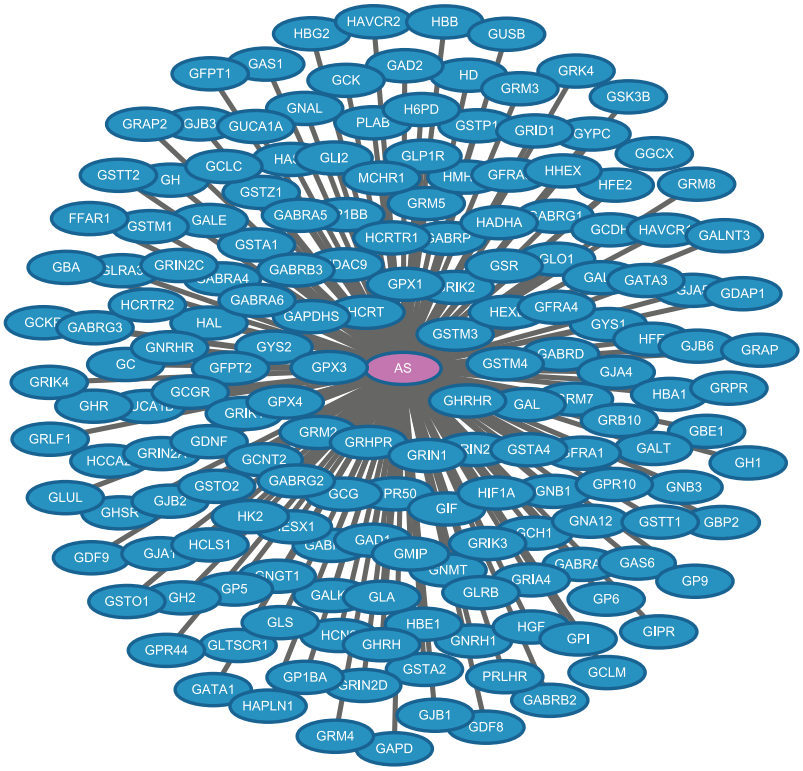


图 2　动脉粥样硬化相关靶点信息

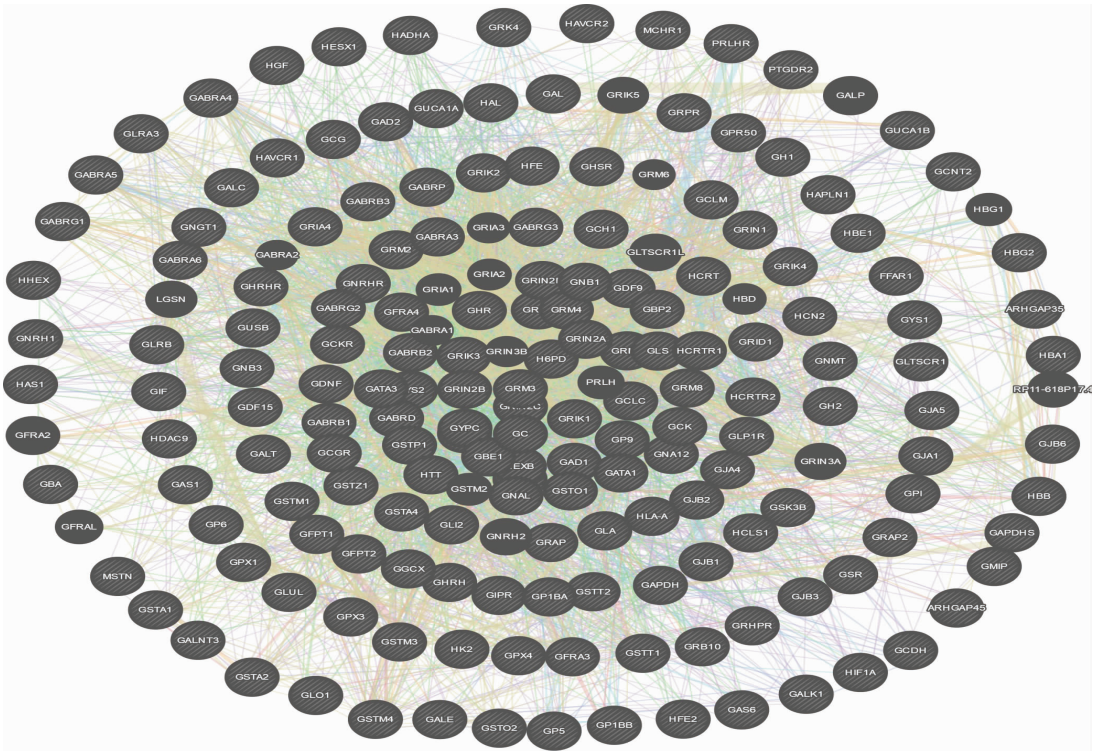
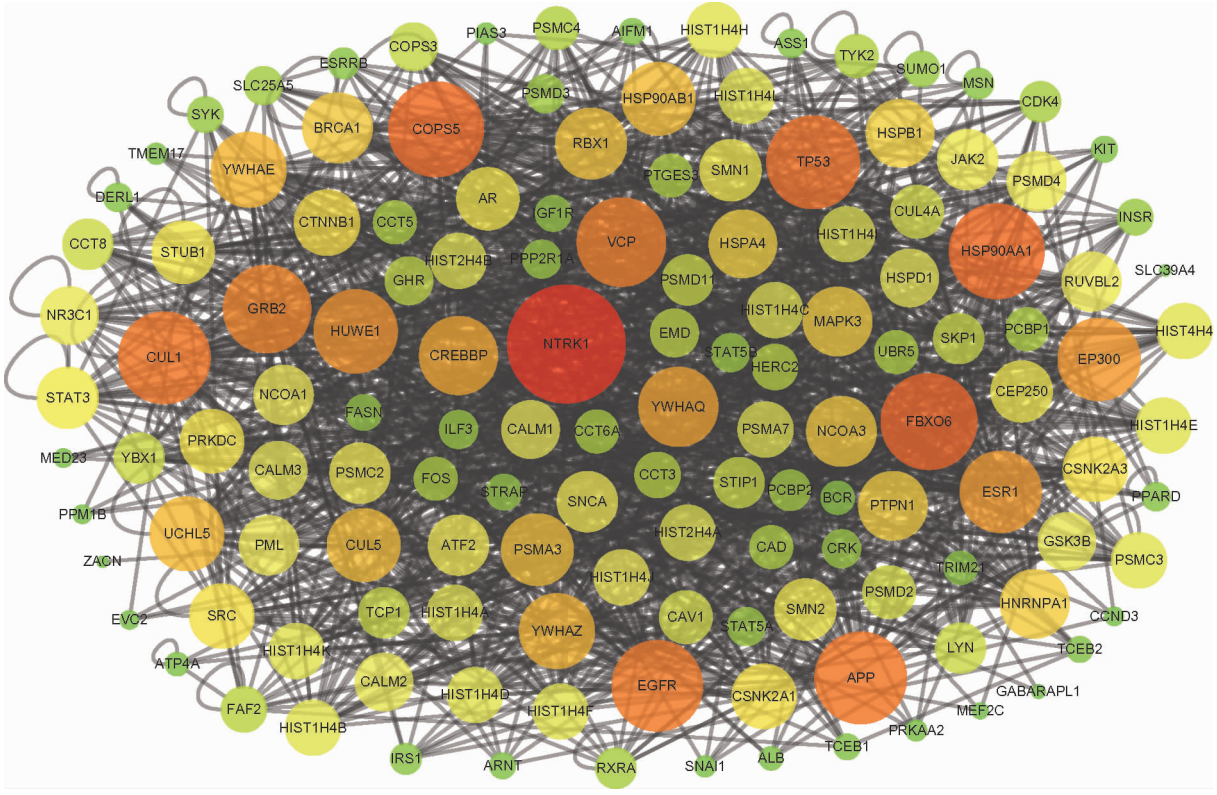


图 3　动脉粥样硬化 PPI 网络图



注：● ⟶ ● 表示 Degree 值由小到大。

图 4　金丝桃苷 PPI 网络和动脉粥样硬化 PPI 网络的交集网络

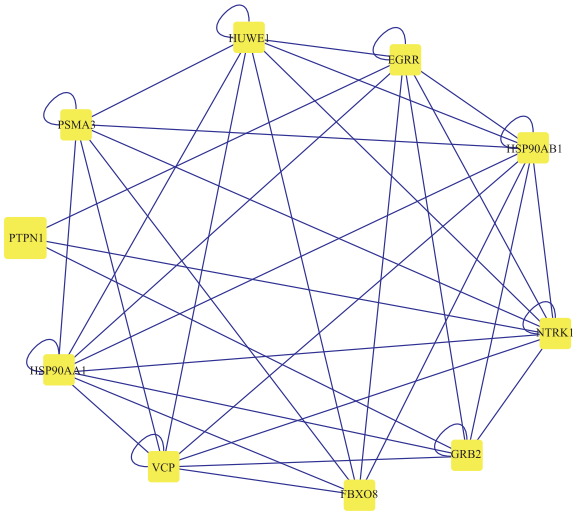


图 5　核心靶点蛋白质

3.4 核心靶点的 GO 注释分析和 KEGG 通路分析结果可视化

通过 DAVID 数据库分析，GO 注释分析结果显示有 9 个基因有注释数据，42 个生物过程中有富集，设置筛选条件后，符合 $P<0.05$ 的生物过程有 29 个，符合 $P<0.01$ 的生物过程有 12 个，GO 注释分析信息见图 6。KEGG 通路分析结果显示有 9 个基因有注释数据，17 条通路有富集，设置筛选条件后，符合 $P<0.05$ 的通路有 7 条，符合 $P<0.01$ 的信号通路有 4 条，KEGG 通路分析信息见图 7。在 GO 注释分析和 KEGG 通路分析中都有富集的是磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)信号通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路。

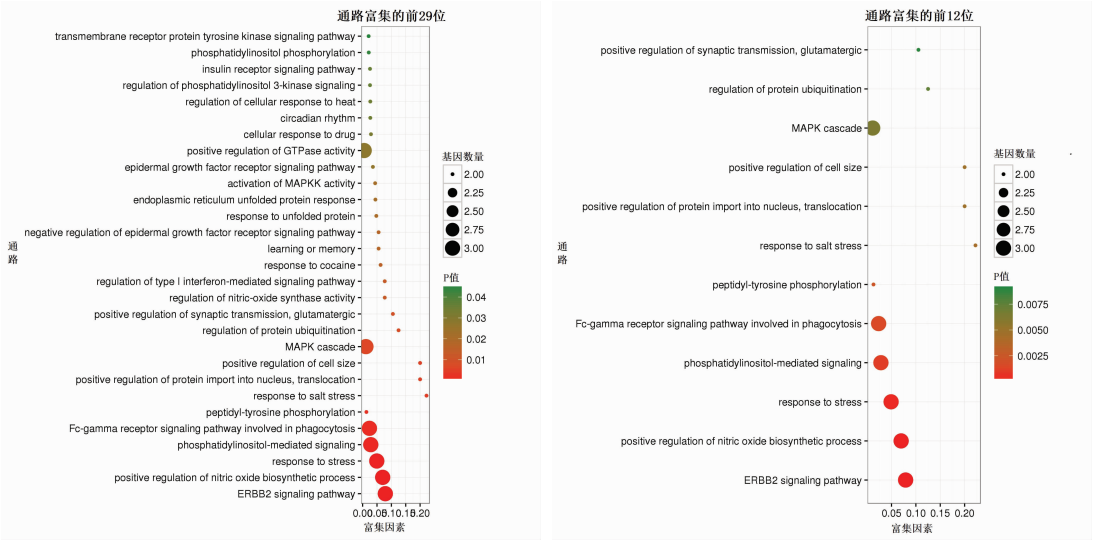


图 6　金丝桃苷治疗动脉粥样硬化的 GO 注释分析

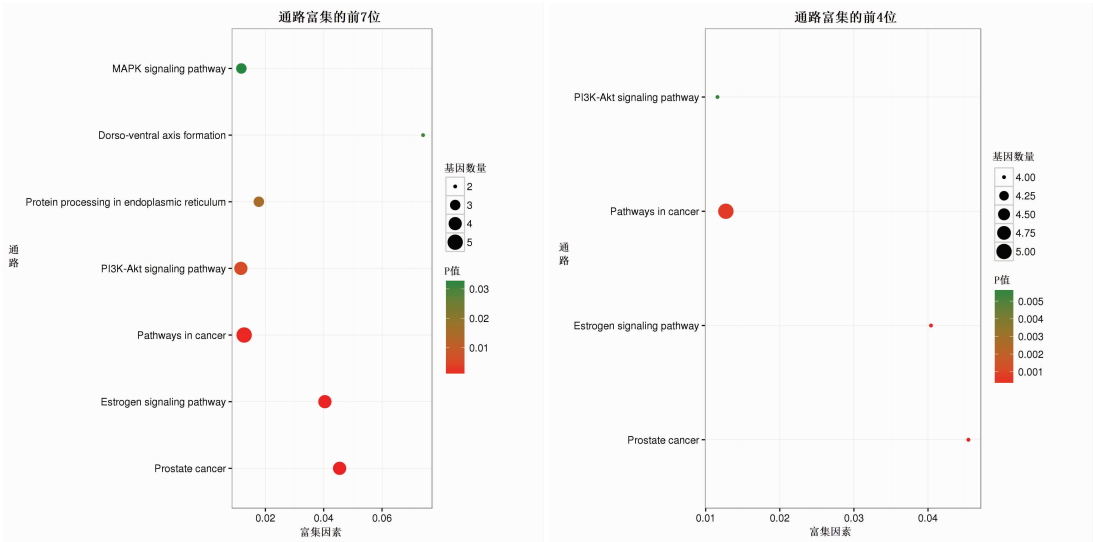


图 7　金丝桃苷治疗动脉粥样硬化的 KEGG 通路分析

4　讨论

动脉粥样硬化是导致冠心病的主要病理学基础。早在 18 世纪中叶病理学家发现 50% ~70% 的急性心肌梗死患者冠状动脉固定狭窄 <50%。1910 年 Osler 认为，冠状动脉粥样硬化时，任何用力均可引起心肌缺血。动脉粥样硬化的发病机制一直是研究热点，目前认为可能是多种发病机制共同作用的结果，涉及复杂和庞大的细胞内信号转导网络，包括血管损伤、炎症、凋亡、细胞增殖和氧化应激等[8]。

我们前期实验证明山楂总黄酮在降血脂和心肌缺血保护方面发挥重要的作用。金丝桃苷又名槲皮素-3-*O*-*β*-*D* 吡喃半乳糖苷，是山楂中的主要化学成分之一，属于黄酮醇类化合物，目前最突出的药理活性是抗氧化应激、抗细胞凋亡、抗血栓和抗炎[9-10]。因此探索金丝桃苷对于动脉粥样硬化的干预作用具有重要意义。

为了找到 Hyp 作用于 AS 的关键分子或调节结点，本文利用网络药理学的方法首先预测 AS 作用靶点蛋白质 172 个和 Hyp 作用靶点蛋白质 8 个，然后构建 AS 靶点蛋白质相关的蛋白质 PPI 网络和 Hyp 靶点蛋白质相关的蛋白质 PPI 网络，取两个蛋白质 PPI 网络的交集，得到交集节点蛋白质 93 个，最后经过筛选得到 10 个核心靶点蛋白质，分别为 EGFR、GRB2、NTRK1、HSP90AA1、HSP90AB1、FBO6、PSMA3、PTPN1、HUWE1 和 VCP。通过靶点蛋白进行 GO 注释分析和 KEGG 通路分析，分析结果显示 PI3K/AKT 和 MAPK 两条信号通路在 GO 注释分析和 KEGG 通路中都有富集，因此，Hyp 治疗 AS 可能是通过 PI3K/AKT 和 MAPK 两条信号通路而发挥作用。

表皮生长因子受体(Human epidermal growth factor receptor，HER/erbB)家族是酪氨酸激酶受体(RTKs)，他们包括 4 种同源的跨膜蛋白：HER1(EGFR 或 erbB1)、HER2(neu 或 erbB2)、HER3(erbB3)和 HER4(erbB4)[11]。表皮生长因子受体信号通路启动首先是受体和配体形成二聚体，其中 EGFR 与 HER2 形成的异二聚体最常见，然后 C-末端酪氨酸的磷酸化为具有 SH2 结构域或者 PTB 结构域的蛋白质信号分子提供结合位点，这些信号分子包括：衔接蛋白(如 GRB2)和激酶(如 PI3K)，进行信号传递。启动含有 SH2 结构域的信号转导分子来激活 MAPK 级联反应(含有衔接蛋白 GRB2)和 PI3K 信号通路(含有激酶 PI3K)[12]。因此，EGFR 和 GRB2 两个核心靶点蛋白质可能在 PI3K/AKT 和 MAPK 两条信号通路中起到关键的作用。

PI3K 属于磷脂激酶家族，主要通过两种方式激活：一种是与具有磷酸化酪氨酸残基的生长因子受体(如 EGFR)等或者衔接蛋白相互作用，引起聚二体构象改变而被激活；另一种是通过 Ras 和催化亚基直接结合导致 PI3K 活化，活化的 PI3K 进一步催化胞质膜上 PIP3 的生成，PIP3 与含有 PH 结构域的信号蛋白 AKT 结合而活化 AKT[13-14]。PI3K/AKT 信号通路在细胞增殖和凋亡方面发挥重要作用。

MAPK 信号主要特点是具有 MAPK 级联反应，MAPK 至少有 12 种，分属于 ERK 家族、p38 家族和 JNK 家族，在不同的细胞中，MAPK 通路成员组成及诱导的细胞应答有所不同。ERK 在生长因子介导的细胞增殖过程中发挥重要作用。Ras 属于 ERK 家族，Ras/MAPK 信号通路转导表皮生长因子(EGF)信号，其基本过程是 EGF 与 HER2 形成异二聚体，激活受体的蛋白激酶活性，受体自身酪氨酸残基磷酸化形成 SH2 结合位点，从而结合含有 SH2 结构域的接头蛋白 GRB2，进一步活化 SOS 分子，活化的 SOS 结合 Ras 蛋白，促进 Ras 释放 GDP、结合 GTP，活化的 Ras 蛋白(Ras-GTP)可以激活 MAPK 级联反应，通过磷酸化作用激活多种效应蛋白，从而发挥作用[15-16]。MAPK 信号通路与细胞增殖、分化、转化和凋亡密切相关。

综上所述，Hyp 治疗 AS 的机制可能是通过 EGFR 和 GRB2 两个核心靶点蛋白质调控 PI3K/AKT 和 MAPK 两条信号通路，参与 AS 相关因子、蛋白和受体等重要调控分子的活化而影响 AS 的病理进程。

参考文献

[1] 戎文慧，詹正嵩，朴淳一，等. 中药发展现状与思考[J]. 白求恩军医学院学报，2011，9(3)：203-205.

[2] 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.

[3] 吴士杰，李秋津，肖学凤，等. 山楂化学成分及药理作用的研究[J]. 药物评价研究，2010，33(4)：316-319.

[4] 高英英，马雷，王姗姗，等. 山楂叶总黄酮对大鼠动脉粥样硬化血管内皮损伤机制影响的研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报，2015，36(31)：4684-4686.

[5] 高英英，欧芹，魏晓东，等. 山楂叶总黄酮对 AS 模型大鼠 PPARα、LXR、ABCA1mRNA 表达的影响[J]. 中国老年学杂志，2011，31(13)：2502-2504.

(下转第 701 页)

参考文献

[1] 马建忠,张有成,徐小东,等. 桃花的药用价值[J]. 中医学报,2013,28(7):1020-1022.

[2] 梁永锋. 桃花中黄酮含量的测定及超声波辅助下提取工艺优化[J]. 江苏农业科学,2016,44(9):329-331.

[3] Takagi S,Yamaki M,Masuda K,et al. Studies on the purgative drugs. Ⅲ. On the constituents of the flowers of *Prunus persica* Batsch. Yakugaku Zasshi,1977,97(1):109-110.

[4] 王辉,田呈瑞,马守磊. 绿原酸的研究进展[J]. 食品工业科技,2009,30(5):341-345.

[5] 吴江涛. 绿原酸的生物活性及其应用[J]. 现代农业科技,2009(19):349-350.

[6] 卢敏. SOD 和 Env 的靶向给药研究[D]. 杭州:浙江大学,2008.

[7] 李惠云,贾清秀. 浅谈氧自由基与人体健康的关系[J]. 安阳师范学院学报,2003,(2):74,86.

[8] 叶汉侠,王莆材. 18 种中草药抗氧化活性的比较研究[J]. 浙江万里学院学报,2004,17(5):111-113.

[9] 刘方,武子斌,牛淑敏,等. 中药材抗氧化及自由基消除活性的研究[J]. 中国药学杂志,2001,36(7):442-445.

[10] 李秋红,李廷利,黄莉莉,等. 中药抗氧化的作用机理及评价方法研究进展[J]. 时珍国医国药,2008,19(5):1257-1258.

[11] 胡居吾,李雄辉,熊伟,等分相萃取法制备高纯度绿原酸的工艺研究[J],食品科学,2010,31(4):37-41.

[12] 关炳峰,谭军,周志娣. 金银花提取物的抗氧化作用与其绿原酸含量的相关性研究[J],食品工业科技,2007,28(10):127-129.

[13] Barry Halliwell,et al. The deoxcyribose method:a simple "test-tube" assay for determination of rate constants for reactions of hydroxyi radials[J]. Analytical biochemistry,1987,165:215-219.

[14] 刘彬,黄文,张洁,等. 家蝇幼虫提取物清除氧自由基 的作用[J]. 昆虫知识,2006,43(1):85-88.

[15] 金杰,李志雨,张锋,等. 桑葚醋提取物对二苯代苦味酰基自由基(DPPH·)的清除作用[J]. 西北农林科技大学学报,2006,34(3):135-137.

[16] 贾之慎,杨贤强. 茶多酚消除活性自由基 O_2^-·和·OH 的分光光度法研究[J]. 中国茶叶,1993,19(1):25.

(收稿日期　2018-01-31)

(上接第 690 页)

[6] 王超群,郭敏,易敏之,等. 山楂化学成分及高效液相色谱分析方法研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2006,13(11):93-95.

[7] 李贵海,孙敬勇,张希林,等. 山楂降血脂有效成分的实验研究[J]. 中草药,2002,33(1):50-52.

[8] 张运. 动脉粥样硬化研究的当前问题[J]. 中国医药科学,2012,2(1):9-11.

[9] 马舒伟,张挥球,张俊峰. 金丝桃苷的心血管药理作用研究进展[J]. 黑龙江医药,2010,23(1):53-54.

[10] 李锦松,陈剑鸿,孟民杰. 金丝桃苷药理作用及其作用机制的研究进展[J]. 广东药学院学报,2015,31(2):270-272.

[11] 陈锦飞,顾冬英. HER 基因家族与乳腺癌诊断和治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤外科杂志,2009,1(3):129-131.

[12] 吴健虹,谢秋玲,陈小佳,等. 表皮生长因子受体 EGFR 及其信号传导[J]. 生命科学,2006,18(2):117-122.

[13] 孙栋勋,蔡志毅. EGFR/PI3K/Akt 细胞信号传导通路与肿瘤[J]. 检验医学,2014,29(7):768-773.

[14] 刘姣,李明春. PI3K/Akt 通路与表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂产生耐药性的关系研究进展[J]. 中国药理学通报,2013,29(12):1648-1650.

[15] 崔虎,关立克. 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)在动脉粥样硬化中的意义[J]. 吉林医学,2013,34(1):132-134.

[16] 查锡良,药立波. 生物化学与分子生物学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2016:394-395.

(收稿日期　2017-10-21)