

· 基础研究 ·

黄芪活性成分抗衰老作用机制的网络药理学研究[△]

张婷, 王宏雅, 魏桂杰, 赵雯雯, 孙秀蕊, 张哲, 马鹏凯*, 张玉杰*

北京中医药大学 中药学院, 北京 102488

[摘要] **目的:** 运用网络药理学方法探讨黄芪抗衰老的作用机制。**方法:** 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)获得黄芪化学成分,以生物利用度(OB)、类药性(DL)为条件筛选主要活性成分;利用TCMSP和PharmMapper数据库预测黄芪活性成分靶点;在OMIM数据库和GeneCards数据库中输入关键词“aging”,搜索与衰老相关的疾病靶点;借助Cytoscape 3.2.1软件构建“药物-疾病-靶点”的可视化网络;通过STRING网站构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,并筛选核心靶点;通过CB-Dock网站对成分与靶点进行分子对接验证;应用DAVID数据库对靶点进行基因本体(GO)分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析。**结果:** 筛选得到黄芪24个活性成分,对应385个作用靶点;筛选出衰老相关靶点23 997个,取交集得到黄芪与衰老相关靶点377个,其中核心靶点为蛋白激酶B1(Akt1)、丝裂原活化蛋白激酶1(MAPK1)、Jun、白细胞介素-6(IL-6)、MAPK8、表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子A(VEGFA)、表皮生长因子(EGF)、骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物(MYC)和白细胞介素-8(CXCL8);分子对接结果显示,黄芪活性成分与靶蛋白Akt1和MAPK1的结合能力较好;GO功能显著富集在氧化应激反应、活性氧代谢等生物过程;KEGG富集信号通路161条。**结论:** 黄芪中黄酮和皂苷类化合物可能是其抗衰老的物质基础;黄芪可通过Akt1等靶点调节糖基化终末产物及其受体(AGE-RAGE)、缺氧诱导因子-1(HIF-1)等信号通路发挥其抗衰老作用,为其深入研究提供参考。

[关键词] 黄芪;抗衰老;网络药理学;药物靶点;衰老靶点;分子对接

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2021)05-0807-08

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20200611001

Study on Anti-aging Mechanism of Active Components of Astragali Radix Based on Network Pharmacology

ZHANG Ting, WANG Hong-ya, WEI Gui-jie, ZHAO Wen-wen, SUN Xiu-rui,

ZHANG Zhe, MA Peng-kai*, ZHANG Yu-jie*

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

[Abstract] **Objective:** To explore the mechanism of Astragali Radix for anti-aging by means of network pharmacology. **Methods:** Chemical compositions of Astragali Radix were obtained by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP), the main active ingredients were screened under the conditions of oral bioavailability (OB) and drug-likeness (DL); TCMSP and PharmMapper database were used to predict the active component targets. The key word “aging” was input into OMIM database and GeneCards database to search for disease targets; Cytoscape 3.2.1 software was used to construct a visual network diagram of “drug-disease-target”; PPI protein interaction network was constructed through STRING website, and core targets were screened; molecular docking between the components and the target was verified through the CB-Dock website; David database was used for the enrichment analysis of gene ontology (GO) function and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway. **Results:** The results showed that 24 active components and 385 targets of Astragali Radix were involved; 23 997 aging-related targets were screened and 377 of them were obtained from the intersection of Astragali Radix and aging-related targets; The core target proteins were protein kinase B (Akt1), mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1), Jun, interleukin-6 (IL-6), MAPK8, epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor A (VEGFA), epidermal growth factor (EGF), myelocytomatosis viral oncogene homolog (MYC) and interleukin-8 (CXCL8); Molecular docking showed that the binding ability of the active components to the target protein Akt1 and MAPK1

* [通信作者] 张玉杰, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药质量控制; E-mail: zhyj227@126.com
马鹏凯, 讲师, 博士, 研究方向: 中药质量控制; E-mail: mapengkai1990@126.com

was well; GO function is significantly enriched in biological processes such as oxidative stress reaction and active oxygen metabolism. KEGG enriched 161 signaling pathways. **Conclusion:** The active ingredients of flavonoids and saponins in Astragali Radix are the material basis for the treatment of aging; Astragali Radix can regulate AGE-RAGE signaling pathway, HIF-1 signaling pathway through Akt1 and other targets to exert its anti-aging effect, which provides a theoretical reference for further research.

[**Keywords**] Astragali Radix; anti-aging; network pharmacology; drug targets; aging targets; molecular docking

黄芪为豆科植物膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge 或蒙古黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *Mongholicus* (Bge.) Hsiao 的干燥根^[1], 是重要的补气药之一, 在抗衰老方面具有重要作用^[2-4]。吴爽等^[5]研究表明, 发酵黄芪可提高自然衰老大鼠血清及脑组织抗氧化应激指标水平。耿广琴等^[6]研究表明, 黄芪提取物能显著提高衰老模型小鼠脑组织总抗氧化能力(T-AOC)、超氧化物歧化酶(SOD)活性, 显著降低丙二醛(MDA)水平, 明显减轻海马神经元形态结构衰老。闫晋晋等^[7]研究表明, 黄芪总提取物可以明显提高D-半乳糖所致亚急性衰老大鼠的机体抗氧化及抗衰老能力。廖勇梅等^[8]研究表明, 穴位注射黄芪对D-半乳糖引起的皮肤衰老具有一定的预防与延缓作用。有关黄芪抗衰老作用机制的研究一直备受重视。文献研究表明, 黄芪及其活性成分对衰老基因的调控、细胞的凋亡有一定的积极作用^[9], 但其抗衰老成分及机制尚待明确。

衰老是指生物个体随年龄的增长, 其细胞、组织、器官发生系统性病变, 从而导致衰老相关疾病的发生, 严重损害其健康^[10]。已有研究表明, 衰老与细胞应激反应、能量代谢、干细胞衰竭等有关^[11], 但是衰老及衰老相关疾病发生机制有待深入研究。

中药具有多成分、多靶点的特点, 且不同成分之间还具有一定的协同作用^[12]。网络药理学基于系统生物学、组学和计算生物学, 从整体角度阐释药物与疾病的关联性, 适用于中药药效机制研究^[13-14]。因此, 本研究采用网络药理学方法, 研究黄芪多成分、多靶点、多通路的作用特点, 探讨黄芪抗衰老的药效物质基础和作用机制。

1 材料与方法

1.1 黄芪活性成分的收集与筛选

在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)输入关键词“huangqi”进行检索, 得到其化学成分, 设置口服

生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、类药性(DL) ≥ 0.18 筛选活性化合物, 同时纳入文献报道的具有明显药理活性的成分^[15]。

1.2 黄芪候选成分潜在靶点预测

利用 PharmMapper 数据库(<http://59.78.98.102/pharmmapper/index.php>)^[16]筛选得到黄芪候选活性成分的 mol2 格式文件, 获取靶点蛋白编号(PDB ID)、名称和得分(fit score)。Fit score 体现了分子与靶点之间的匹配程度, 其值大小与匹配程度呈正相关。在 UniProt 数据库中输入筛选获得的 fit score > 3 的蛋白编号, 作为黄芪主要活性成分的潜在作用靶点。

1.3 衰老靶点筛选

在 OMIM 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>)和 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org>)中输入关键词“aging”, 搜索与衰老相关的疾病靶点。运用 Venny 平台(<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)将黄芪药效成分靶点与衰老相关靶点取交集, 得到黄芪治疗衰老的交集靶点。使用 Omicshare 平台(<http://www.omicshare.com>)绘制黄芪治疗衰老靶点韦恩图。

1.4 黄芪-成分-靶点-疾病网络构建

将上述黄芪候选化合物、衰老、衰老与活性成分的交集靶点作为节点, 通过 Cytoscape 3.2.1 软件构建黄芪-成分-靶点-衰老网络^[17]。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建及核心靶点筛选

在 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)中输入黄芪治疗衰老的潜在作用靶点, 设置条件“minimum required interaction score = 0.9”和“hide disconnected nodes in the network”, 获取蛋白相互作用信息, 并利用 Cytoscape 3.2.1 软件绘制 PPI 网络图。根据节点度值大小筛选出核心靶点。

1.6 分子对接验证

以黄芪关键活性成分为配体, 通过 PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)查找蛋白相互作用网络中

度值靠前的靶蛋白 3D 结构作为受体, 利用 CB-Dock 网站 (<http://cao.labshare.cn/cb-dock/>) 进行分子对接。

1.7 基因本体(GO)功能富集和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

为探究靶蛋白信号转导途径与功能, 将交集靶点导入 DAVID 数据库, 设定 $P \leq 0.05$ 、 $Q \leq 0.05$, 对相互作用的靶点进行 GO 生物学过程和 KEGG 信号通路富集分析。

2 结果

2.1 黄芪活性化合物及靶点筛选

通过 TCMSP 查找黄芪活性成分, 设置 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$, 筛选得到活性化合物 20 个, 纳入文献报道的活性成分后共得到 24 个化合物^[18]。另外, 黄芪皂苷 I ~ IV 的 OB 和 DL 值虽较低, 但研究显示这些成分为黄芪的关键活性成分, 且药理作用明显, 因此将这 4 个成分也纳入后续黄芪抗衰老作用的机制研究中。按照 1.2 项下方法共筛选得到黄芪活性成分靶点 385 个。

2.2 衰老及相关疾病靶点

在 OMIM 数据库、GeneCards 数据库中以“aging”作为关键字进行搜索, 发现 23 997 个潜在作用靶点。将黄芪有效成分的靶点与衰老的靶点取交

集, 得到与黄芪抗衰老作用相关的靶点 377 个, 结果见图 1。

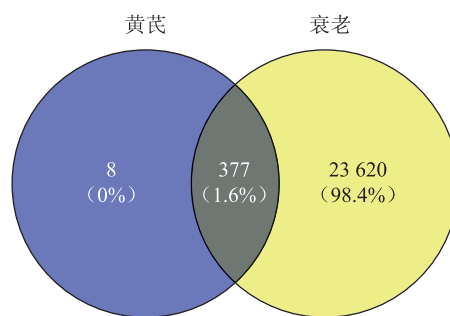


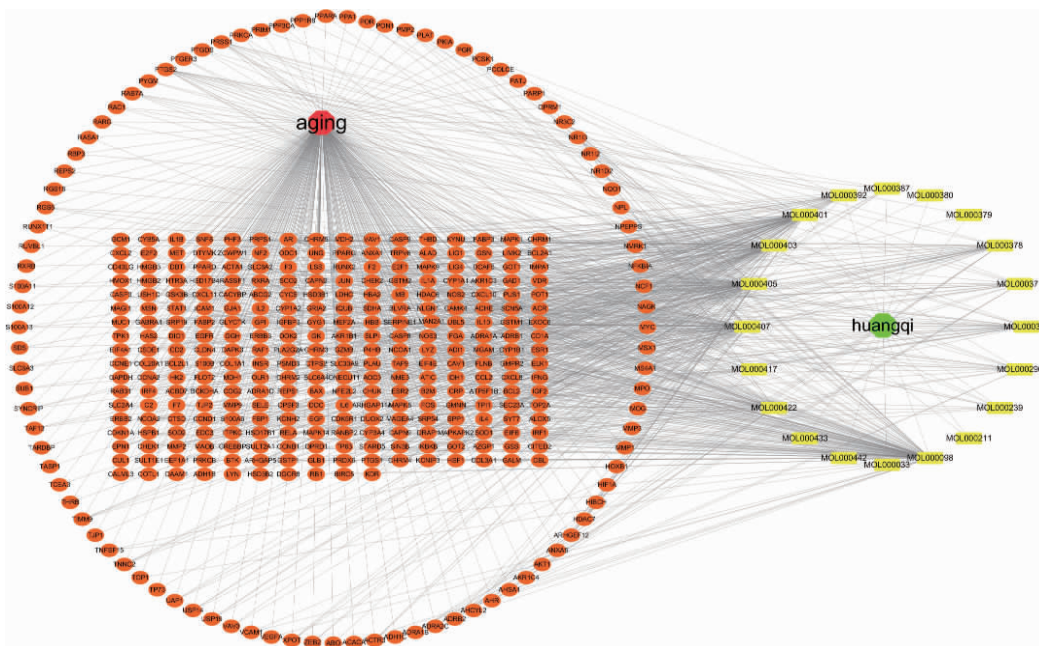
图 1 黄芪抗衰老靶点韦恩图

2.3 黄芪-成分-靶点-疾病网络构建

通过 Cytoscape 3.2.1 软件构建黄芪-成分-靶点-衰老网络(图 2)。由图 2 可知, 活性成分和多数靶点具有较多的交互作用, 充分说明黄芪是通过多成分、多靶点、多通路协同作用的方式起到抗衰老的作用, 其中活性成分黄芪皂苷 I、黄芪皂苷 II、黄芪皂苷 III、黄芪皂苷 IV、芒柄花素、异鼠李素、山柰酚和槲皮素均能与 10 个以上的靶点相连接, 推测这些成分是黄芪抗衰老的主要活性成分。

2.4 交集靶点 PPI 网络构建及核心靶点筛选

将得到的 377 个交集靶点导入 STRING 数据库, 获取 PPI 关系, 结果见图 3。根据度值大小筛选出排名前 10 的关键靶蛋白, 结果见表 1。



注: 红色表示疾病; 绿色表示药物; 黄色表示黄芪活性成分; 橘色表示预测靶点。

图 2 黄芪化合物-靶点-衰老作用网络

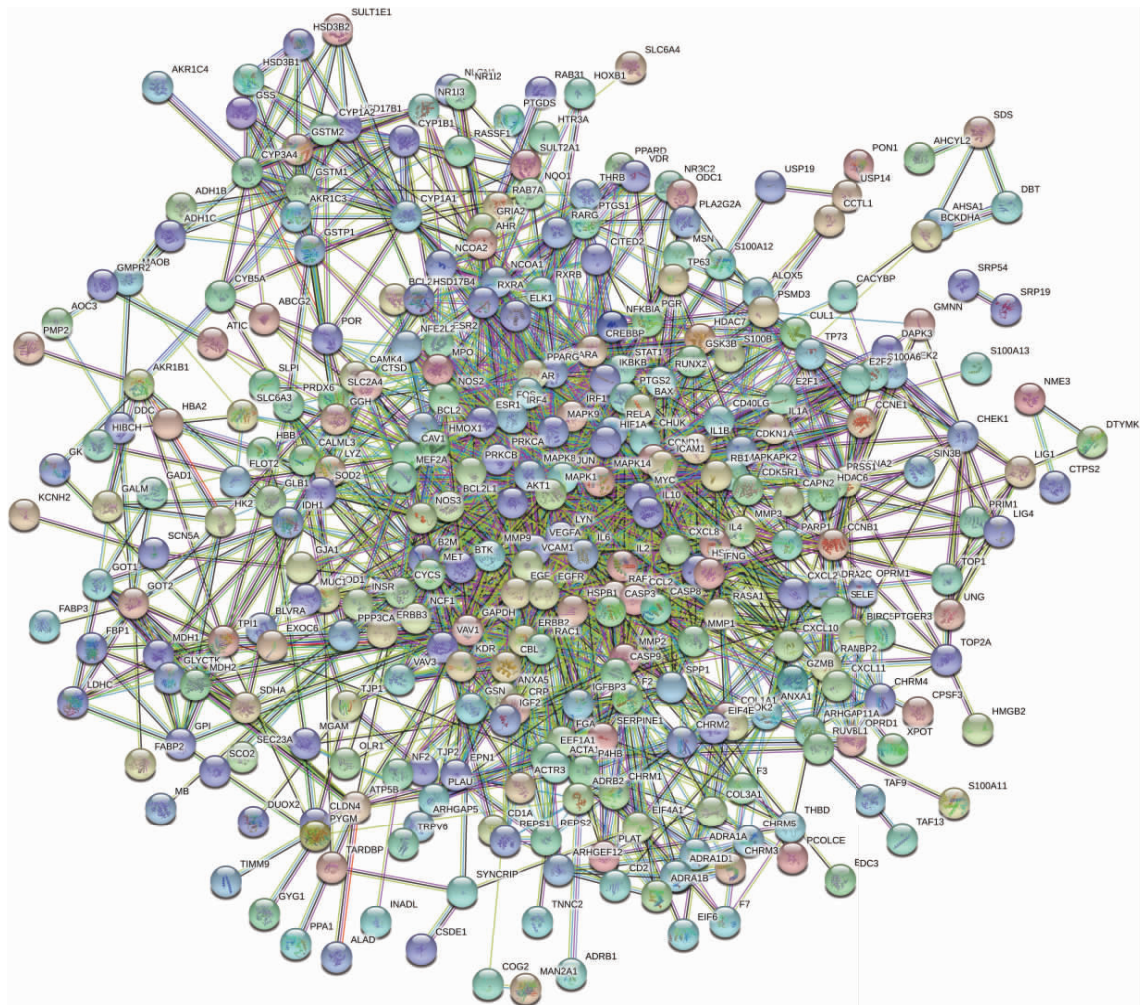


图 3 黄芪抗衰老交集靶点相互作用网络

表 1 黄芪抗衰老 PPI 网络关键靶点		
序号	靶点	度值
1	蛋白激酶 B1 (Akt1)	79
2	丝裂原活化蛋白激酶-1 (MAPK1)	72
3	Jun	65
4	白细胞介素-6 (IL-6)	62
5	丝裂原活化蛋白激酶-8 (MAPK8)	62
6	表皮生长因子受体 (EGFR)	56
7	血管内皮生长因子 A (VEGFA)	54
8	表皮生长因子 (EGF)	52
9	骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物 (MYC)	50
10	白细胞介素-8 (CXCL8)	49

2.5 分子对接

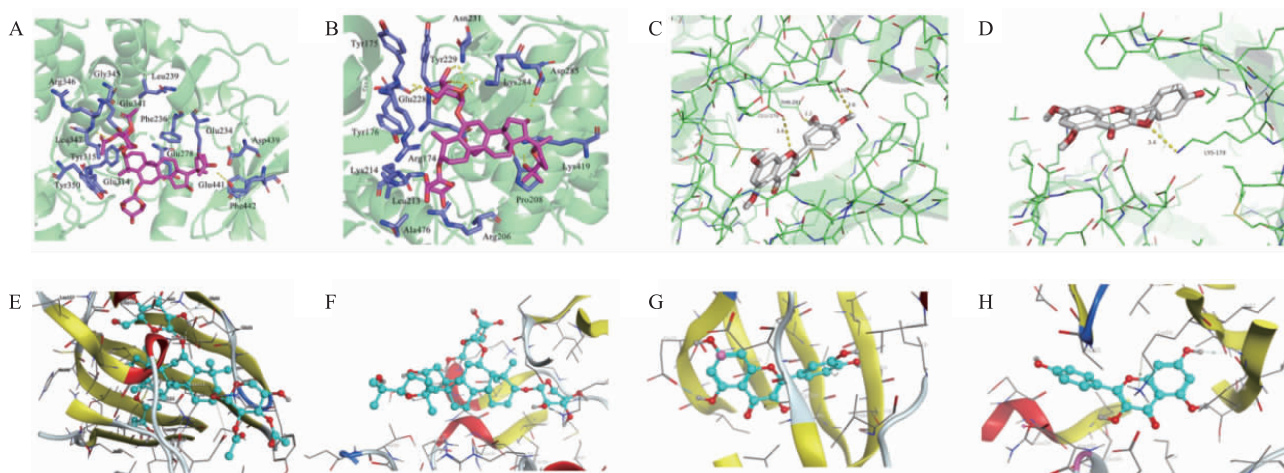
通过 PDB 数据库查找黄芪活性成分黄芪皂苷 I (MOL000401)、黄芪皂苷 IV (MOL000407)、槲皮素 (MOL000098)、山柰酚 (MOL000422) 与靶点 Akt1、

MAPK1 相互作用的三维结构, 下载化合物 MOL 结构式, 分别导入 CB-Dock 网站进行分子对接, 结果见表 2。结合能 < 0 说明受体与配体间可以自发结合, 黄芪 4 种关键活性成分与靶蛋白的结合均较稳定, 结果见图 4。

表 2 黄芪抗衰老主要活性成分与靶蛋白 Akt1 和 MAPK1 的对接结果

靶点	PDB ID	活性成分	结合能/kcal·mol ⁻¹
Akt1	4EKL	黄芪皂苷 I	-8.0
		黄芪皂苷 IV	-8.4
		槲皮素	-7.7
		山柰酚	-7.7
MAPK1	2OJG	黄芪皂苷 I	-32.5
		黄芪皂苷 IV	-27.0
		槲皮素	-19.1
		山柰酚	-19.1

注: 1 kcal = 4.186 J。



注: A. 黄芪皂苷 I 与 Akt1; B. 黄芪皂苷 IV 与 Akt1; C. 槲皮素与 Akt1; D. 山柰酚与 Akt1; E. 黄芪皂苷 I 与 MAPK1; F. 黄芪皂苷 IV 与 MAPK1; G. 槲皮素与 MAPK1; H. 山柰酚与 MAPK1。

图 4 黄芪皂苷 I、黄芪皂苷 IV、槲皮素、山柰酚与靶蛋白 Akt1 和 MAPK1 的对接分析

2.6 GO 功能富集和 KEGG 通路富集分析

在 DAVID 数据库中 input 衰老和黄芪活性成分的交集靶点, 分别进行 GO 富集分析和 KEGG 通路注释富集分析。GO 分析由生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)和细胞组分(cellular component, CC)3 部分组成。根据 P 值大小, 分别列举排名前 20 的 GO 条目(图 5)。由图 5 可以看出, 作用靶点主要富集在对金属离子的响应、对活性氧的反应、氧化应激反应、对脂多糖的反应、活性氧代谢等生物过程; 涉及核受体活动、转录因子活性、类固醇激素受体活性、抗氧化活性、有机酸结合等分子功能; 发生在膜筏、囊腔、突触前膜、突触后膜等细胞组分。根据 $P \leq 0.05$ 和 $Q \leq 0.05$, KEGG 富集得到信号通路 161 条, 选取前 20 条 KEGG 信号通路, 通路详细信息见表 3。分析显示, 靶点显著富集于晚期糖基化终末产物(AGE)-糖基化终末产物受体(RAGE)信号通路、缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、白细胞介素-17(IL-17)信号通路、人类巨细胞病毒感染、流体剪切应力和动脉粥样硬化及与癌症相关的多个信号通路。

3 讨论

本研究借助网络药理学的方法, 探讨黄芪抗衰老的物质基础及其分子机制。由图 2 可知, 黄芪皂苷 I、黄芪皂苷 II、黄芪皂苷 III、黄芪皂苷 IV、芒柄花素、异鼠李素、山柰酚和槲皮素等化合物为网

络中的重要节点, 推测这些化合物可能是黄芪抗衰老的物质基础。朱嘉欢等^[19]研究结果表明, 芒柄花素可显著促进衰老造血干细胞增殖和降低细胞衰老率。顾艺婧等^[20]通过体内外实验探究槲皮素对骨相关细胞衰老的影响, 证实槲皮素可通过抑制细胞衰老缓解由雌激素缺乏导致的骨丢失。章诗迪^[21]研究结果表明, 环黄芪醇提取物具有一定的端粒酶激活作用, 继而提示其具有抗衰老作用。这些实验成果进一步验证了本研究预测结果的可靠性。

黄芪化合物-靶点-衰老网络和 PPI 网络显示, Akt1、MAPK1、Jun、IL-6 和 MAPK8 与多个化合物具有交互作用且度值较高, 在网络图中发挥关键作用, 提示其可能是黄芪抗衰老的潜在靶点。Akt 可通过抑制叉头转录因子(FOXO)介导的基因转录, 从而破坏 sestrin 3 等蛋白对活性氧(ROS)的清除过程, 而 ROS 的累积被证明可以调节细胞生存周期和衰老过程^[22]。MAPK 信号通路是控制细胞增殖、氧化应激、存活和凋亡等多种基本细胞进程的重要通路^[23]。c-Jun 癌蛋白与其他 Jun/Fos 成员通过异二聚作用形成激活子蛋白-1(AP-1), 而 AP-1 通过控制基因表达调节一些重要的细胞功能, 如细胞周期、迁移、增殖和凋亡^[24]。研究表明, 旁分泌的 IL-6 可以诱导初始细胞增殖, 自分泌的 IL-6 可导致细胞衰老, 限制细胞恶性转化和侵袭性增长, 在垂体腺瘤发生与发展中起至关重要的作用^[25]。

分子对接结果表明, 黄酮和皂苷类化合物与靶蛋白 Akt1 和 MAPK1 结合性较好, 为网络药理学预测

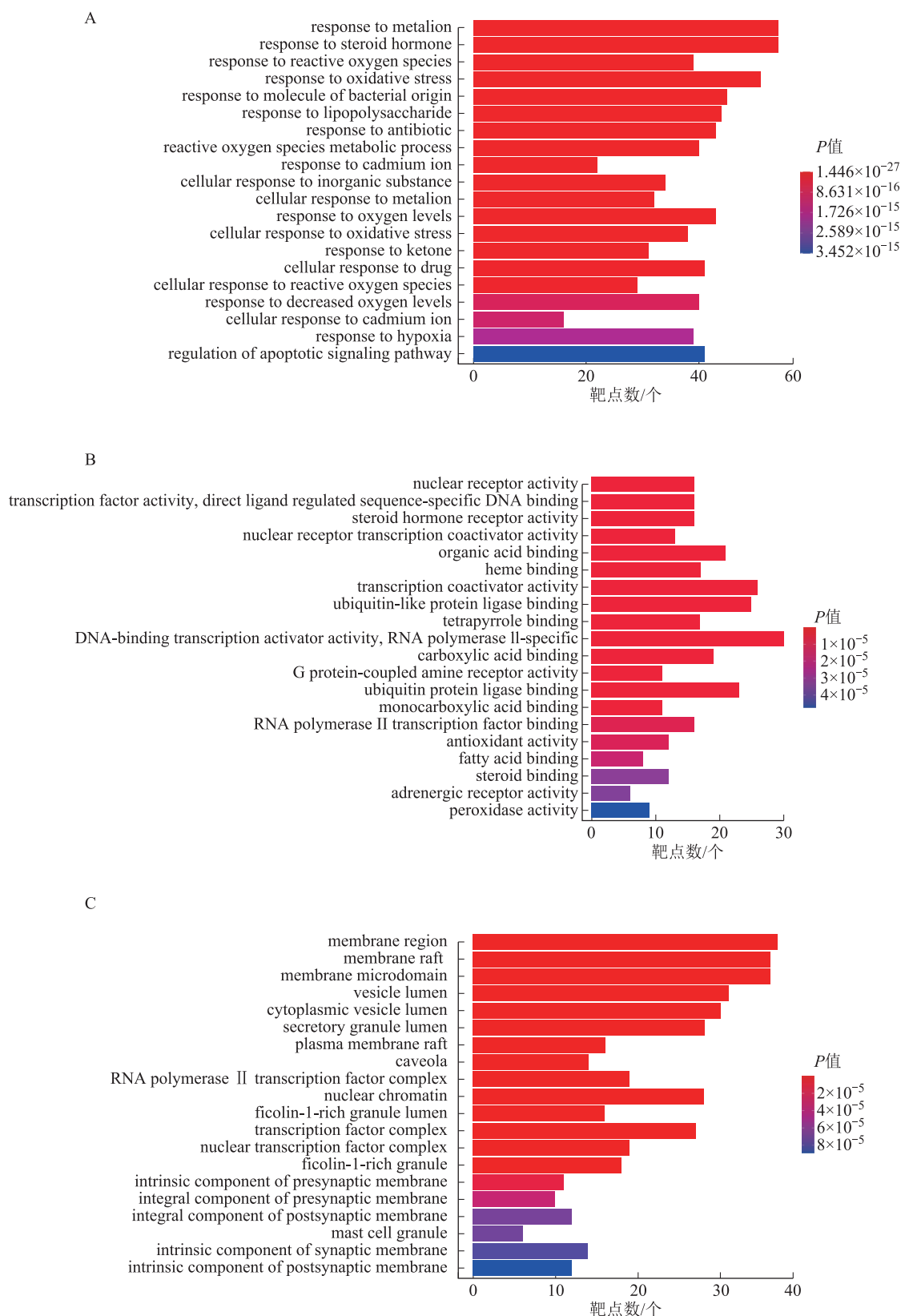


图5 黄芪抗衰老作用靶点的 GO 富集分析

表 3 黄芪抗衰老作用靶点 KEGG 通路信息

序号	通路	P 值	Q 值	基因数/个
hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	1.28×10^{-20}	1.64×10^{-18}	31
hsa05418	fluid shear stress and atherosclerosis	7.39×10^{-20}	4.75×10^{-18}	35
hsa05167	Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	4.21×10^{-18}	1.80×10^{-16}	38
hsa05161	hepatitis B	1.15×10^{-16}	3.69×10^{-15}	34
hsa05215	prostate cancer	9.92×10^{-16}	2.55×10^{-14}	26
hsa05219	bladder cancer	1.50×10^{-15}	3.20×10^{-14}	18
hsa04657	IL-17 signaling pathway	4.42×10^{-15}	8.11×10^{-14}	25
hsa05212	pancreatic cancer	2.98×10^{-14}	4.79×10^{-13}	22
hsa05163	human cytomegalovirus infection	1.05×10^{-13}	1.50×10^{-12}	36
hsa04668	TNF signaling pathway	3.51×10^{-13}	4.51×10^{-12}	25
hsa04066	HIF-1 signaling pathway	1.46×10^{-12}	1.70×10^{-11}	24
hsa05222	small cell lung cancer	2.19×10^{-12}	2.34×10^{-11}	22
hsa05169	epstein-Barr virus infection	3.13×10^{-12}	3.09×10^{-11}	32
hsa04625	C-type lectin receptor signaling pathway	3.94×10^{-12}	3.62×10^{-11}	23
hsa05205	proteoglycans in cancer	5.41×10^{-12}	4.63×10^{-11}	32
hsa05162	measles	7.52×10^{-12}	6.04×10^{-11}	26
hsa05160	hepatitis C	2.00×10^{-11}	1.51×10^{-10}	27
hsa05223	non-small cell lung cancer	2.14×10^{-11}	1.52×10^{-10}	18
hsa05210	colorectal cancer	3.92×10^{-11}	2.65×10^{-10}	20
hsa04659	Th17 cell differentiation	5.46×10^{-11}	3.51×10^{-10}	22

靶点的可靠性提供有力依据。GO 功能显著富集在氧化应激反应、活性氧代谢等生物过程。KEGG 通路富集分析结果显示,黄芪可通过 AGE-RAGE 信号通路、人类巨细胞病毒(HCMV)感染及与癌症相关的多个信号通路起到抗衰老作用。研究表明,AGEs 通过与 RAGE 结合促使细胞内还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶激活,导致多种细胞因子与生长因子的合成与释放,诱发细胞内 ROS 生成增多^[26]。HCMV 作为常见的病原体,在老年人群中的感染率很高,和多种慢性疾病共同作用于机体,影响机体免疫功能^[27]。癌症相关通路表明,衰老与肿瘤密切相关。已有研究表明,衰老和肿瘤互相影响、互相促成,衰老是肿瘤发生的一个重要风险因素,肿瘤发生一定程度上是衰老的自然结果^[28]。

本研究在网络药理学的基础上,对黄芪的活性成分和其抗衰老过程中的多靶点、多途径特性进行了探讨,初步解释了黄芪抗衰老的作用机制,为黄芪抗衰老活性进一步的体内外实验验证及抗衰老药物的筛选和评价提供参考。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:315.
- [2] 高云峰,高娜. 黄芪生理活性成分及其药理作用研究进展[J]. 新农业,2017(1):20-21.
- [3] 马伟,李洪源,何旭,等. 黄芪抗衰老作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(4):21-24.
- [4] 史生辉,董得喜,李生有,等. 红芪多糖与黄芪多糖对大鼠抗衰老作用的比较研究[J]. 中国现代应用药学,2019,36(16):2024-2028.
- [5] 吴爽,李学锋,王秋彤,等. 发酵黄芪对自然衰老大鼠抗氧化能力的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2020,15(4):650-653.
- [6] 耿广琴,刘坤,夏光萍,等. 黄芪与红芪提取物对衰老模型小鼠脑组织抗氧化能力和海马结构功能的影响[J]. 中国现代应用药学,2017,34(4):500-504.
- [7] 闫晋晋,杨薪正,姚妙,等. 黄芪总提取液对 D-半乳糖致大鼠亚急性衰老模型的影响研究[J]. 科技创新与应用,2018(28):5-8.
- [8] 廖勇梅,熊霞. 黄芪注射液对治疗小鼠皮肤衰老的有效性观察[J]. 中国医科大学学报,2015,44(8):721-724.
- [9] 李静,陈超. 黄芪抗衰老作用分子机制的研究进展[J].

- 中国现代药物应用,2008,2(2):92-93.
- [10] 马凤君,颜晓,潘亚辉,等.近十年中医药抗衰老疗法研究概况[J].山东中医杂志,2020,39(4):407-412.
- [11] 徐舜,崔红晶,赵炜,等.细胞衰老分子机制的研究进展[J].广东医科大学学报,2020,38(1):1-10.
- [12] 陈江锋,林芝娴,韩孙亚,等.基于网络药理学结合分子对接方法探讨绞股蓝治疗非小细胞肺癌的作用机制[J].广州中医药大学学报,2020,37(3):501-509.
- [13] 孔艺,吴红卫,陈永,等.基于网络药理学和分子对接探讨痰热清注射液治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的机制[J].中草药,2020,51(7):1785-1794.
- [14] 陈晶,邵先明,侯志涛.基于网络药理学的黄芪-山药药对治疗2型糖尿病作用机制研究[J].中国中医药信息杂志,2020,27(6):89-95.
- [15] 胡妮娜,张晓娟.黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J].中医药信息,2021,38(1):76-82.
- [16] 杨柳,张王宁,刘月涛,等.基于网络药理学的黄芪治疗肾病综合征的机制研究[J].中草药,2019,50(8):1828-1837.
- [17] 张瑞,曹庆伟,李爱平,等.基于网络药理学的黄芪抗疲劳作用机制研究[J].中草药,2019,50(8):1880-1889.
- [18] 梁玉华,李亦聪,邓太平,等.基于网络药理学的黄芪治疗重症肌无力的机制研究[J].广东药科大学学报,2020,36(2):242-248.
- [19] 朱嘉欢,黄小平,邓常清.黄芪和当归的主要活性成分配伍促进衰老造血干细胞增殖作用的研究[J].中草药,2019,50(1):111-119.
- [20] 顾艺婧,傅稼耀,武文婧,等.槲皮素通过抗骨相关细胞衰老作用治疗雌激素缺乏骨质疏松症的初步研究[J].同济大学学报(医学版),2019,40(3):274-280.
- [21] 章诗迪.环黄芪醇提取物的制备及其抗衰老活性研究[D].杭州:浙江工业大学,2016.
- [22] 张兰. Akt2 是 Akt 家族中抗氧化应激的主要激酶并通过多条信号途径抑制过氧化氢诱导的细胞凋亡[D].长沙:湖南师范大学,2011.
- [23] 关凯方.乳源 MFG-E8 介导 MAPK 信号通路调控及对衰老大鼠肌肉再生作用[D].哈尔滨:哈尔滨工业大学,2019.
- [24] 周小平,司晓伟,徐武清,等.补益营卫方、TGF β 1 及 bFGF 对衰老皮肤成纤维细胞 c-Jun 基因表达的影响[J].中国美容医学,2015,24(17):28-33.
- [25] 张铁辉. IL-6 在垂体瘤细胞衰老中表达调控和作用机制研究[D].苏州:苏州大学,2014.
- [26] 张健.基于 AGEs/RAGE 通路探讨桃红四物汤对光损伤 HDMEC 细胞氧化应激的保护机制[D].沈阳:辽宁中医药大学,2018.
- [27] 安静.人巨细胞病毒慢性感染参与免疫衰老的相关机制研究[D].哈尔滨:哈尔滨医科大学,2014.
- [28] 李苑,王宇彤,徐越,等.细胞衰老与肿瘤发生[J].同济大学学报(医学版),2019,40(3):388-391.

(收稿日期:2020-06-11 编辑:田苗)

(上接第791页)

- [23] KOETSCHAN C, FÖRSTER F, KELLER A, et al. The ITS2 database III: Sequences and structures for phylogeny [J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38 (database issue): D275-D279.
- [24] 陈士林.中药 DNA 条形码分子鉴定[M].北京:人民卫生出版社,2012:6-8.
- [25] 侯典云,宋经元,杨培,等. ITS/ITS2 条形码序列在花椒药材鉴定中的应用[J].中国药理学杂志,2014,49(7):534-538.
- [26] MEYER C P, PAULAY G. DNA barcoding: Error rates based on comprehensive sampling [J]. PLoS Biol, 2005, 3(12):e422.
- [27] LEONTIS N B, WESTHOF E. Geometric nomenclature and classification of RNA base pairs [J]. RNA, 2001, 7(4):499-512.
- [28] CÔTÉ C A, GREER C L, PECULIS B A. Dynamic conformational model for the role of ITS2 in pre-rRNA processing in yeast [J]. RNA, 2002, 8(6):786-797.
- [29] KELLER A, FÖRSTER F, MÜLLER T, et al. Including RNA secondary structures improves accuracy and robustness in reconstruction of phylogenetic trees [J]. Biol Direct, 2010, 5:4.
- [30] 刘新星,欧巧明,石有太,等.基于 ITS2 序列鉴别道地药材岷县当归及其混伪品[J].中草药,2018,49(20):4877-4883.
- [31] 高婷,姚辉,马新业,等.中国黄芪属药用植物 DNA 条形码(ITS2)鉴定[J].世界科学技术—中医药现代化,2010,12(2):222-227.
- [32] 杨烁,薛渊元,李美慧,等. ITS2 二级结构系统发育信息在茄属药用植物 DNA 条形码鉴定中的应用价值[J].中国中药杂志,2017,42(3):456-464.
- [33] 邵婧,谷巍,巢建国,等.基于 ITS2 序列的茅苍术及其近缘种 DNA 分子鉴定[J].中草药,2015,46(8):1209-1215.

(收稿日期:2020-05-20 编辑:田苗)