

# 基于网络药理学和分子对接技术探讨丹红注射液治疗急性脑梗死的作用机制<sup>△</sup>

毛柳英<sup>1\*</sup>, 李佳怡<sup>2</sup>, 马丽娜<sup>1</sup>, 郭媛媛<sup>1</sup>, 顾媛媛<sup>1</sup>, 何婷<sup>1</sup>, 曹俊岭<sup>3#</sup> (1. 北京中医药大学东方医院药学部, 北京 100078; 2. 北京中医药大学东直门医院药学部, 北京 100700; 3. 北京中医药大学东直门医院洛阳医院, 河南洛阳 471002)



中图分类号 R932;R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)08-0917-06  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.005

**摘要** 目的:基于网络药理学和分子对接技术,探讨丹红注射液治疗急性脑梗死(ACI)的作用靶点与分子机制。方法:从中药系统药理学数据库与分析平台检索丹红注射液的活性成分,通过 Swiss Target Prediction 平台预测潜在的作用靶点。采用 GEO2R 分析 ACI 的差异基因,在 GeneCards、人类孟德尔遗传综合数据库和 DisGeNET 数据库中筛选 ACI 的可能潜在作用靶点。采用 STRING 平台构建蛋白质-蛋白质相互作用网络,采用 Cytoscape 软件网络拓扑计算筛选潜在的关键靶点,采用 R 语言进行基因本体功能富集分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,构建中药-活性成分-靶点-信号通路-疾病网络。进行分子对接,预测潜在活性成分与靶点的结合性能。结果:筛选出丹红注射液有效成分 77 种,潜在基因靶点 709 个。ACI 差异基因 3 466 个,相关靶点 2 102 个。丹红注射液治疗 ACI 的潜在靶点 34 个,其中关键靶点为 CXCL8、ITGB1、ACE 和 KDR。KEGG 富集分析结果显示,关键信号通路包括血管平滑肌收缩、肾素分泌、肾素-血管紧张素系统和肌动蛋白细胞骨架调控等信号通路。分子对接结果显示,丹参新酮和去氢丹参酮 II A 可能是治疗 ACI 的核心活性化合物。结论:丹红注射液通过多组分、多靶点、多通路协同机制干预 ACI,与血管平滑肌收缩、肾素分泌和血小板活化等机制密切相关。  
**关键词** 丹红注射液;急性脑梗死;网络药理学;分子对接

## Mechanism of Danhong Injection in the Treatment of Acute Cerebral Infarction Based on Network Pharmacology and Molecular Docking<sup>△</sup>

MAO Liuying<sup>1</sup>, LI Jiayi<sup>2</sup>, MA Lina<sup>1</sup>, GUO Yuanyuan<sup>1</sup>, GU Yuanyuan<sup>1</sup>, HE Ting<sup>1</sup>, CAO Junling<sup>3</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Oriental Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 2. Dept. of Pharmacy, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 3. Luoyang Hospital of Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Henan Luoyang 471002, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the therapeutic target and molecular mechanism of Danhong injection in the treatment of acute cerebral infarction (ACI) based on network pharmacology and molecular docking. **METHODS:** Active components of Danhong injection were retrieved from the traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, and the potential targets were predicted through the Swiss Target Prediction platform. GEO2R was used to analyze the differential genes of ACI, and the potential targets of ACI were screened in GeneCards, Online Mendelian Inheritance in Man and DisGeNET database. The protein-protein interaction network was constructed by using STRING platform, and the potential key targets were screened through network topology calculation by Cytoscape software. Functional enrichment analysis of gene ontology and pathway enrichment analysis of Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) were performed by using R language. The network of traditional Chinese medicine-active component-target-signaling pathway-disease was constructed. **RESULTS:** A total of 77 active components of Danhong injection and 709 corresponding gene targets were screened. Meanwhile, 3 466 differential genes and 2 102 related targets in ACI were screened. There were 34 potential targets of Danhong injection in the treatment of ACI, among which the key targets were CXCL8, ITGB1, ACE and KDR. The KEGG pathway enrichment analysis result was mainly associated with Vascular smooth muscle contraction, Renin secretion, Renin-angiotensin

△ 基金项目:新教师启动基金项目(No. 2022-JYB-XJSJJ-079)

\* 主管药师。研究方向:中药合理应用。E-mail:maoly85165@126.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:药理学、医院药学。E-mail:caojunling72@163.com

system, Regulation of actin cytoskeleton and other signaling pathways. Molecular docking results confirmed the crucial active components of Danhong injection in the treatment of ACI might be miltirone II and dehydrotanshinone II A. **CONCLUSIONS:** Danhong injection act on ACI through multi-component, multi-target and multi-pathway synergistic mechanisms, which may be closely related to vascular smooth muscle contraction, renin secretion, platelet activation and other mechanisms.

**KEYWORDS** Danhong injection; Acute cerebral infarction; Network pharmacology; Molecular docking

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)在中医学中归属于“中风”范畴,中医学认为其是由痰、火(热)、风、虚和瘀在一定条件下相互影响,相互转化,从而导致内风旋动,气血逆乱,横窜经脉,脑脉闭阻或脑出血则发中风<sup>[1]</sup>。现代医学认为,脑梗死是由脑部动脉血管发生狭窄或是血栓堵塞引起脑部供血减少或中断,从而导致脑部组织缺血、缺氧,发生坏死<sup>[2]</sup>。ACI发病速度较快,并且梗死面积不同,是一种致残率极高的疾病,严重威胁患者生命<sup>[3]</sup>。相关数据显示,我国每年有200多万人突发ACI,社会经济负担加重,同时患者个人经济负担也加重许多<sup>[4]</sup>。近年来,中医药在治疗ACI方面具有较好的疗效。丹红注射液由丹参、红花2味中药组成,其功效为活血化瘀、通经活络,在临床可被用于治疗血小板凝集、血管收缩和脑血液循环不良等症<sup>[5]</sup>。临床研究表明,丹红注射液可有效改善患者的临床症状及神经功能<sup>[6]</sup>。虽然丹红注射液治疗ACI具有较好的临床疗效,但其作用机制尚不明确。网络药理学可用于研究药物、成分、靶点和疾病之间的相互作用,分子对接可用于计算药物有效成分与疾病靶点之间的结合能。本研究运用网络药理学方法及分子对接技术,研究丹红注射液治疗ACI的可能作用机制,以期为进一步的实验研究和临床应用提供理论基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 筛选丹红注射液潜在有效成分

以丹红注射液的“丹参”“红花”2味药为关键词,在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)<sup>[7]</sup>(<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)检索中药潜在活性化合物与潜在靶点,根据口服生物利用度(OB)≥30%且类药性(DL)≥0.18为标准<sup>[8]</sup>,筛选出丹参、红花的潜在活性成分。

### 1.2 活性成分靶点基因的预测

通过PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获得丹红注射液活性成分的SMILES式,输入Swiss Target Prediction数据库<sup>[9]</sup>(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)检索潜在靶点,选择物种为“Homo sapiens”,条件设为Probability>0.1,进行丹红注射液候选活性成分靶点预测,删除重复靶点后,得到丹红注射液中潜在活性成分的作用靶点。

### 1.3 获取疾病相关靶点

在美国国家生物技术信息中心官网(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)的GEO DataSets输入“Acute cerebral infarction”,“Study type”选择“Expression profiling by array”,“Top Organisms”选择“Homo sapiens”,检索ACI的表达芯片。在GeneCards数据库<sup>[10]</sup>(<https://www.genecards.org/>)、人类孟德尔遗传综合数据库(OMIM)(<https://omim.org/>)、DisGeNET疾病数据库<sup>[11]</sup>(<https://www.disgenet.org/home/>)中以“Acute

cerebral infarction”为关键词筛选与其相关的疾病靶点,删除重复和无效基因名称后,获得疾病靶点。

### 1.4 构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络图

将丹红注射液中的潜在靶点和ACI的相关疾病靶点一一映射,采用TBtools软件(版本:1.09852)绘制韦恩图,获得丹红注射液作用于ACI的潜在作用靶点。将交集基因靶点输入STRING平台<sup>[12]</sup>(版本:11.5,<https://string-db.org>)获取PPI关系,构建PPI网络图,以置信度为0.4(medium confidence)为筛选标准,并通过Cytoscape软件<sup>[13]</sup>(版本:3.7.1,<https://cytoscape.org>)进行可视化。通过Cytoscape软件的CytoNCA插件进行网络拓扑计算,并以“Degree”为筛选标准获得丹红注射液干预ACI的排序居前10位的关键靶点。

### 1.5 富集分析及中药-活性成分-靶点-通路-疾病网络图的构建

采用R软件(版本:4.2)对丹红注射液作用于ACI的核心靶点进行基因本体(GO)功能富集分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,从分子功能(MF)、细胞组分(CC)和生物过程(BP)3个角度得出有关信号通路及生物进程并进行可视化分析。同时,将获得的关键通路和核心靶点进行联合分析,构建中药-活性成分-靶点-通路-疾病网络图。

### 1.6 分子对接

分子对接技术是基于模拟配体与受体作用(包括静电作用、氢键作用、疏水作用和范德华作用等),预测蛋白-蛋白或小分子-蛋白间的结合模式及亲和力,从而虚拟筛选药物靶点及预测药效成分。上述获得的重要信号通路中的关键靶标与丹红注射液的主要活性成分通过分子对接联系。使用RCSB PDB数据库<sup>[14]</sup>(<https://www.rcsb.org/>)检索和下载关键靶蛋白的3D结构文件,利用PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)下载活性化合物的3D结构文件。在对接前,配体和受体需要使能量最小化,删除受体的水分子(PDB文件),添加极性氢原子,赋予电荷并添加磁场。通过将活性化合物与受体蛋白分子对接,使用AutoDock Vina和AutoDock分子对接软件分别评价与验证网络药理学筛选结果。

## 2 结果

### 2.1 丹红注射液有效成分筛选和靶点预测结果

TCMSP数据库收集丹参、红花的潜在活性化合物共391种,以药动学参数OB≥30%且DL≥0.18为标准筛选出有效成分77种。通过PubChem和Swiss Target Prediction数据库预测丹红注射液潜在活性化合物靶点,Probability>0.1的潜在靶点共3298个,去重后共筛选得到709个。

### 2.2 丹红注射液治疗ACI的疾病靶点

通过GEO数据库检索ACI患者基因芯片数据集,获得脑组织来源基因芯片GSE102541的基因数为125670个。采用

GEO2R 分析差异基因, 创建 ACI 组与 NORMAL 组, 通过  $\log_{2}FC > 1$  或  $\log_{2}FC < -1$ ,  $P < 0.05$  的标准筛选, 分别获得下调基因 4 034 个, 上调基因 403 个, 去重后共获得差异基因 3 466 个。

在 GeneCards、OMIM 和 DisGeNET 疾病数据库检索“Acute cerebral infarction”, 分别获得疾病靶点 3 619、239 和 687 个, 在 GeneCards 数据库筛选“Relevance score > 5”的靶点 1 748 个, 在 DisGeNET 数据库筛选“Score  $\geq 0.1$ ”的靶点 687 个。将上述 3 个数据库筛选的靶点去重后获得 ACI 靶点 2 102 个。

将丹红注射液活性成分靶点和 ACI 疾病相关靶点取交集后, 得到丹红注射液作用于 ACI 的潜在靶基因 34 个。

### 2.3 PPI 网络的构建和关键靶点的筛选

将共同靶点输入 STRING 数据平台, 构建丹红注射液治疗 ACI 的关键蛋白靶点 PPI 网络, 见图 1。该网络含有共有作用靶点 34 个节点, 平均节点度 3.06, 共有靶点彼此之间的关联有 20 条边, 平均局部聚类系数为 0.424, PPI 富集  $P$  值 <  $9.92 \times 10^{-10}$ 。



图 1 丹红注射液治疗 ACI 的关键蛋白靶点 PPI 网络图  
Fig 1 PPI network of key protein target of Danhong injection in the treatment of ACI

Cytoscape 软件网络拓扑参数计算结果显示, 连接度排序居前 10 位的基因包括下调基因 CXCL8、ITGB1、KDR、ACE、CYP3A4 和 PDGFRB 与上调基因 KCNH2、FLT1、TBXA2R 和 HPGDS, 可能是丹红注射液治疗 ACI 的重要潜在靶点, 见图 2。

### 2.4 GO 及 KEGG 富集分析

图 3 为 GO 富集分析显著性排序为前 30 的结果, BP 显著富集于管径调节、血管直径维持、血管张弛、血管直径收缩、调节血液循环、离子传输的正向调节、平滑肌收缩、血管收缩的调节、丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 级联的积极调节及肌肉收缩等; CC 显著富集于膜筏、膜微域、小凹、突触膜、质膜筏、突触后膜、整合素  $\alpha 7-\beta 1$  复合物、整合素  $\alpha 1-\beta 1$  复合物、整合素  $\alpha 3-\beta 1$  复合物及整合素  $\alpha 5-\beta 1$  复合物等; MF 显著富集于跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、跨膜受体蛋白激酶活性、血管内皮生长因子结合、氧结合、血管内皮生长因子受体活性、生长因子结合、蛋白酶结合、血红素结合及丝氨酸型外切肽酶活性等。

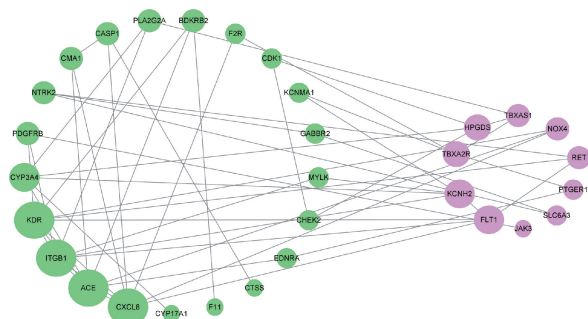


图 2 丹红注射液治疗 ACI 的关键靶点的 PPI 网络图  
Fig 2 PPI network of key target of Danhong injection in the treatment of ACI

图 2 丹红注射液治疗 ACI 的关键靶点的 PPI 网络图  
Fig 2 PPI network of key target of Danhong injection in the treatment of ACI

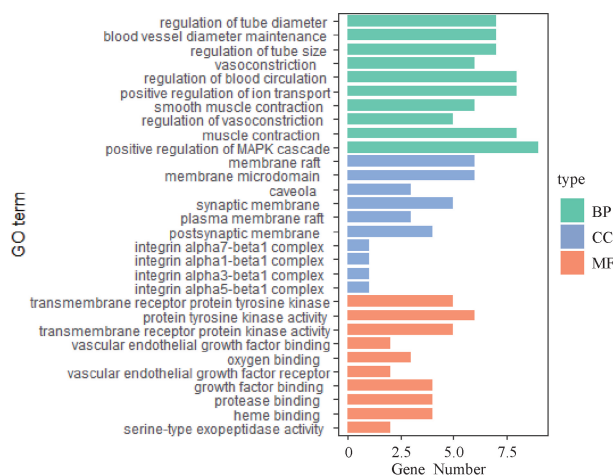


图 3 GO 富集分析  
Fig 3 GO enrichment analysis

KEGG 富集分析显著性排序为前 15 位的主要通路包括血管平滑肌收缩信号通路、肾素分泌信号通路、肾素-血管紧张素系统信号通路、肌动蛋白细胞骨架的调节信号通路、拉斯信号通路、Ras 相关蛋白 1 (Ras1) 信号通路、血小板活化信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路、百日咳信号通路、神经活性配体-受体相互作用信号通路、黏着信号通路、血红素结合信号通路、环鸟苷单磷酸蛋白激酶 G 信号通路、钙通道信号通路和花生四烯酸代谢信号通路等, 见图 4。

### 2.5 构建中药-活性成分-疾病-靶点-通路网络图

将丹红注射液治疗 ACI 的药物活性成分、关键靶点及关键通路进行联合分析, 采用 Cytoscape 软件构建丹红注射液治疗 ACI 的中药-活性成分-靶点-通路-疾病网络图, 见图 5。可见, 丹红注射液的 23 种药物活性成分通过 4 个关键靶点 (CXCL8、ITGB1、ACE 和 KDR) 及 10 个关键信号通路 (肾素分泌信号通路、肾素-血管紧张素系统信号通路、拉斯信号通路、Rap1 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、黏着信号通路、钙通道信号通路、肌动蛋白细胞骨架的调节信号通路、血小板活化信号通路和百日咳信号通路) 治疗 ACI。

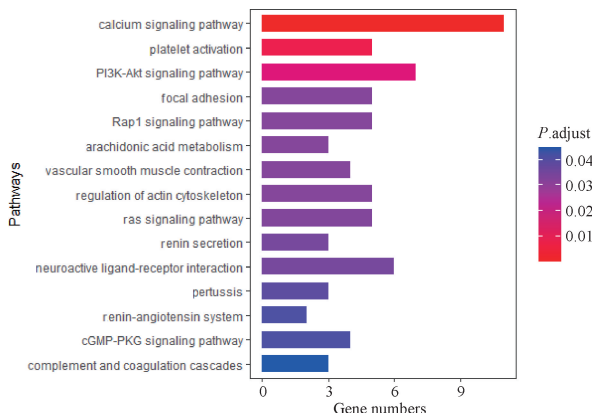


图4 KEGG富集分析

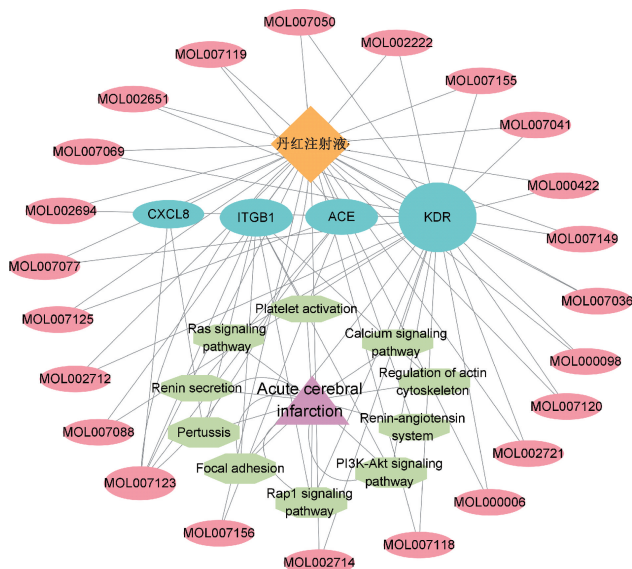
Fig 4 KEGG enrichment analysis

## 2.6 分子对接

将ITGB1、KDR与丹红注射液的药物活性成分进行分子对接,以筛选丹红注射液与ITGB1、KDR结合能力最强的化合物。结果显示,丹红注射液中与ITGB1、KDR具有一定的结合活性的有效成分分别有1种、18种,见表1。其中,ITGB1与丹参新酮的结合能最小,结合能力最强;KDR与去氢丹参酮II A的结合能最小,结合能力最强,见图6—7。因此,丹参新酮、去氢丹参酮II A可能是丹红注射液治疗ACI的潜在活性化合物。

## 3 讨论

丹红注射液是常见的中药注射剂,是经典的活血化瘀方<sup>[15]</sup>。该药主要是由中药丹参和红花加工提取而成的复方注射剂,其中,丹参为君药,主沉降;红花为臣药,主升浮;两药相



橙色为中药,红色为中药活性成分,蓝色为关键靶点,绿色为ACI的关键信号通路,紫色为疾病。

Orange indicates traditional Chinese medicine, red indicates the active components of traditional Chinese medicine, blue indicates the key target, green indicates the key signal pathway of ACI, purple indicates disease.

图5 丹红注射液治疗ACI的中药-活性成分-靶点-通路-疾病网络图

Fig 5 Network of traditional Chinese medicine-active component-target-pathway-disease of Danhong injection in the treatment of ACI

表1 丹红注射液有效成分与靶点的分子对接结合能

Tab 1 Binding energy of molecular docking between active components of Danhong injection and target

化合物	靶点	结合能/(kJ/mol)
millirone II	ITGB1	-8.9
luteolin	KDR	-9.7
quercetin	KDR	-8.2
kaempferol	KDR	-9.8
sugiol	KDR	-9.0
dehydrotanshinone II A	KDR	-10.9
6-hydroxykaempferol	KDR	-7.0
baicalein	KDR	-9.7
quercetagenin	KDR	-8.5
2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3,4-dione	KDR	-7.4
2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofurancarboxaldehyde	KDR	-6.0
2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofurancarboxaldehyde	KDR	-6.6
sclareol	KDR	-10.2
cryptotanshinone	KDR	-10.4
microstegiol	KDR	-8.7
millionone II	KDR	-10.6
NSC 122421	KDR	-9.3
(6S)-6-(hydroxymethyl)-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-dione	KDR	-9.9

须使用,具有活血化瘀、温经舒脉的功效<sup>[16]</sup>。药理学研究结果表明,丹红注射液具有抗炎、抗氧化、抗凝、促血管新生和改善微循环等作用。虽然丹红注射液治疗ACI的临床疗效显著,但目前对该药药效机制的认识尚存在诸多空白,制约其科学应用于临床及现代化发展。本研究以网络药理学为基础,系统阐

释丹红注射液调控的关键靶点和特征通路,构建活性成分-关键靶点-特征通路的整体网络,同时采用分子对接技术综合分析丹红注射液作用于ACI的有效成分、作用靶点和分子机制,有利于阐明复方整体配伍的科学内涵及指导该药临床应用。

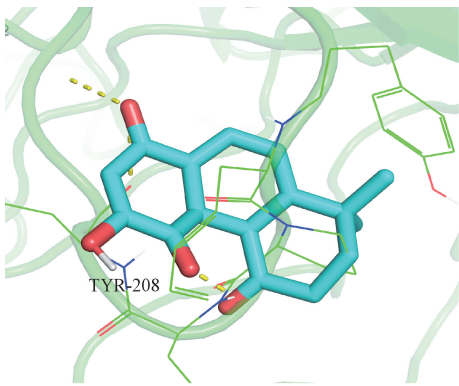


图6 ITGB1与丹参新酮分子对接示意图

Fig 6 Schematic diagram of molecular docking between ITGB1 and miltirone II

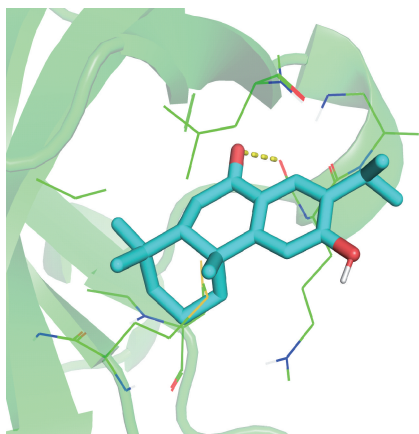


图7 KDR与去氢丹参酮II A分子对接示意图

Fig 7 Schematic diagram of molecular docking between KDR and dehydrotanshinone II A

本研究筛选出丹红注射液的有效成分共77种,治疗ACI的潜在靶点共34个。其中CXCL8、ITGB1、ACE和KDR为关键靶点,其多数与免疫反应有关,可能是治疗ACI的潜在生物标志物和药物作用靶点。CXCL8可调节免疫反应,有研究发现,免疫系统在脑梗死过程中起着非常重要的作用,针对免疫系统的治疗能有助于减少脑神经损伤量<sup>[17]</sup>。CXCL8作为趋化因子也可参与到炎症反应调控中,脑缺血发生后会出现急性和长期的炎症反应,丹红注射液可通过调控CXCL8等趋化因子和促炎细胞因子的产生来调节炎症反应,以减轻神经损伤、保护神经修复<sup>[18]</sup>。ITGB1受体是Treg细胞和小胶质细胞之间相互作用的媒介,且是ACI发生后少突胶质细胞再生的一个关键促进剂<sup>[19]</sup>。有研究结果显示,ACE I/D位点显著增加出血型和梗死型脑卒中的发病风险,ACE A-240T位点显著增加梗死型脑卒中发病风险<sup>[20]</sup>。KDR是内皮祖细胞(EPCs)的表面标志物,EPCs的数量和功能是反映血管内皮功能的一项新的标志物,在ACI发病期注射EPCs能明显改善脑组织缺血,减轻不良临床结局<sup>[21]</sup>。

KEGG富集分析结果显示,丹红注射液治疗ACI的重要通路包括肾素分泌信号通路、肾素-血管紧张素系统信号通道、PI3K-Akt信号通路、黏着信号通道、钙通道信号通路、肌动蛋白细胞骨架的调节信号通路、血小板活化信号通道等,与跨膜

受体蛋白酪氨酸激酶活性、血管内皮生长因子结合、氧结合、血管内皮生长因子受体活性、血红素结合和丝氨酸型外切肽酶活性等生物功能及分子功能相关。

肾素-血管紧张素系统是人体内重要的内分泌系统,包含肾素、血管紧张素II和醛固酮等多种生物活性成分,ACI患者体内的相关成分明显升高,肾素-血管紧张素系统的过度激活可刺激脑血管收缩,增加血管阻力,减少脑组织灌注,同时能够破坏血脑屏障,诱发炎症反应和氧化应激,进一步加重脑组织的缺血性损害<sup>[22]</sup>。丹红注射液可能是通过抑制肾素、血管紧张素II和醛固酮等多种生物活性成分的分泌,进而减少对脑血管的刺激,降低血管阻力,增加脑组织灌注,保护血脑屏障,避免诱发炎症反应和氧化应激反应,从而达到治疗脑梗死的作用。

综上所述,本研究基于网络药理学与分子对接技术分析丹红注射液治疗ACI的潜在靶点及作用机制,发现丹红注射液治疗ACI可能的核心活性化合物为丹参新酮和去氢丹参酮II A,潜在关键靶点为CXCL8、ITGB1、ACE和KDR,关键信号通路包括肾素-血管紧张素系统、Rap1和PI3K-Akt等信号通路。丹红注射液通过多组分、多靶点、多通路协同机制干预疾病分子机制复杂的ACI,是临床上治疗ACI的重要药物。值得注意的是,本研究存在一定的局限性:(1)通过在线数据库检索化合物和靶点,难免存在不足,如果数据库更新,将可能对现有分析结果产生影响;(2)网络药理学预测的结果缺乏实验研究验证,难以为丹红注射液的应用提供更准确的数据支持。后续需在网络药理学研究的基础上,开展动物和细胞实验验证结果,并根据上市后的反馈对丹红注射液进行再评价。

## 参考文献

- [1] 邹傲霜,刘建仁. 基于网络药理学联合生物信息学与WGCNA分析探讨半夏白术天麻汤治疗急性脑梗死的分子机制[J]. 特产研究,2022,44(6):57-68,76.
- [2] NAI Y, LIU H, BI X, et al. Protective effect of astaxanthin on acute cerebral infarction in rats[J]. Hum Exp Toxicol, 2018, 37(9):929-936.
- [3] 吴雪影,隋韶光,刘洋,等. 急性脑梗死患者超早期急诊溶栓决策延迟的现状及其影响因素分析[J]. 医学与哲学(B),2018,39(5):54-57.
- [4] 孙玉平,陈艳华. 舒血宁注射液治疗急性脑梗死临床研究[J]. 新中医,2021,53(15):43-46.
- [5] 蔡冰冰,郭勇,杨自更. 活血通络清脑饮对老年短暂性脑缺血发作患者血液流变学、血液黏度及脑血流动力学的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(8):854-856.
- [6] 刘志强,刁连娜. 依达拉奉联合丹红注射液治疗急性脑梗死120例的临床疗效[J]. 中国误诊学杂志,2021,16(2):104-105.
- [7] RU J L, LI P, WANG J A, et al. TCMSPP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform, 2014, 6: 13.
- [8] XU X, ZHANG W X, HUANG C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(6): 6964-6982.

(下转第926页)