

引用:张钰,张真,李福星,柳卓,刘雨,谭光波. 基于网络药理学和分子对接探讨石韦大枣汤干预白细胞减少症的作用机制[J]. 湖南中医杂志,2023,39(10):177-182,186.

基于网络药理学和分子对接 探讨石韦大枣汤干预白细胞减少症的作用机制

张钰¹,张真¹,李福星¹,柳卓²,刘雨²,谭光波²

(1. 湖南中医药大学,湖南长沙,410208;

2. 湖南省中医药研究院附属医院,湖南长沙,410006)

[摘要] 目的:基于网络药理学和分子对接技术探究石韦大枣汤治疗白细胞减少症的作用机制。方法:通过 TCMSp 数据库筛选石韦大枣汤治疗白细胞减少症的活性成分和潜在靶点,构建石韦大枣汤与白细胞减少症蛋白质-蛋白质相互作用网络(PPI),分析基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路,采用分子对接技术对主要活性成分与核心靶点进行分子对接。结果:石韦大枣汤中有效成分 28 种,93 个靶点作用于白细胞减少症,关键靶点有靶向细胞周期蛋白 D1(CCND1)、可调控信号传导和转录激活子 3(STAT3)、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 3(CASP3)、缺氧诱导因子 1A(HIF1A)等,涉及 KEGG 富集分析确定信号通路包括脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B(PI3K Akt)信号通路、晚期糖基化终产物及其受体(AGE RAGE)信号通路、Janus 激酶-信号转导与转录激活因子(JAK STAT)信号通路等多条通路。分子对接结果显示,槲皮素与血管内皮生长因子 A(VEGFA)大分子蛋白, β -谷甾醇与 CASP3 有良好的结合性。结论:石韦大枣汤治疗白细胞减少症具有多靶点、多通路的特点,为深入研究其作用机制提供了新依据。

[关键词] 白细胞减少症;石韦大枣汤;网络药理学;作用机制

[中图分类号] R273.37 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.10.042

Mechanism of action of Shiwei Dazao decoction in intervention against leucopenia:

A study based on network pharmacology and molecular docking

ZHANG Yu¹, ZHANG Zhen¹, LI Fuxing¹, LIU Zhuo², LIU Yu², TAN Guangbo²

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;

2. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the mechanism of action of Shiwei Dazao decoction in intervention against leucopenia based on network pharmacology and molecular docking. Methods: TCMSp database was used to screen for the active components and potential targets of Shiwei Dazao decoction in the treatment of leucopenia, and a protein-protein interaction network was constructed for Shiwei Dazao decoction and leucopenia. The gene ontology functional enrichment analysis and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed, and the molecular docking technique was used to perform the molecular docking between the main active components and the core targets. Results: There were 28 effective constituents of Shiwei Dazao decoction and 93 targets acting on leucopenia, and the key targets included CCND1, STAT3, CASP3, and HIF1A. The KEGG pathway enrichment analysis showed that related signaling pathways involved the PI3K-Akt signaling path-

基金项目:湖南省中医药“神农人才”工程项目

第一作者:张钰,女,2021 级硕士研究生,研究方向:中医内科学

通信作者:谭光波,男,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医内科学,E-mail:806508632@qq.com

way, the AGE-RAGE signaling pathway, and the JAK-STAT signaling pathway. Molecular docking showed that quercetin had a good binding activity to VEGFA large molecular protein, and beta-sitosterol had a good binding activity to CASP3. Conclusion: Shiwei Dazao decoction exerts a therapeutic effect on leucopenia through multiple targets and pathways, which provides a new basis for in-depth research on its mechanism of action.

[**Keywords**] leucopenia; Shiwei Dazao decoction; network pharmacology; mechanism of action

白细胞减少症是现阶段恶性肿瘤治疗过程中最常见的毒副作用之一,白细胞减少易引起感染,导致恶性肿瘤的治疗无法继续,甚至降低患者的生存率。目前西医主要予以病因治疗、药物治疗^[1],中医药治疗本病多从“虚劳”论治,认为导致该病的原因应从外感毒热之邪以及内感劳伤论之,外邪以毒热之邪为主,内伤可见素体虚弱、饮食失节、劳欲损伤等,临床常以补益为基本原则^[2]。但目前各医家对邪毒在白细胞减少症整个病变过程中的重要性仍认识不足^[3],少数医家采用清热解毒药物进行治疗,常用中药有刺五加、石韦、鸡血藤等^[4]。石韦大枣汤为现代医家经验用方,用药组成为石韦、大枣2味药,临床观察发现,石韦大枣汤对原因不明的慢性特发性粒细胞减少症有较明显的疗效^[5]。近期有关于中药治疗白细胞减少的用药规律研究发现,补气药及活血化瘀药分别位列用药频次的第1、2位^[6],然而石韦大枣汤对治疗白细胞减少症的作用机制报道较少。因此,本文主要基于网络药理学探讨石韦大枣汤治疗白细胞减少症的作用机制,并通过分子对接技术进行验证,以期为该药的临床应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 石韦大枣汤的化学成分及其对应靶点挖掘及靶点预测

采用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology, TC MSP)获取石韦大枣汤的全部成分,进行相关筛选,筛选条件为口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18,获取石韦大枣汤中生物活性成分的集合。利用 TC MSP 数据库检索石韦大枣汤中每个活性成分对应的靶点蛋白,通过蛋白质数据库(Uniprot),寻找各靶点蛋白名(protein ID),选择物种为“人类(Homo Sapiens)”,获取每个靶点蛋白所对应的靶基因名(gene ID),同时删除重复基因只保留其中1项,将得到的靶基因名进行整合,最后获取的结果即为活性成分的预测靶点。

1.2 白细胞减少症和石韦大枣汤的相关靶点挖掘

以“leukopenia”为关键词在 GeneCards 数据库(<http://www.genecards.org>)、OMIM 数据库(<http://omim.org>)、pharmgkb 数据库(<http://www.pharmgkb.org>)、DrugBank 数据库(<http://www.drugbank.com>)检索与白细胞减少症有关的基因,将4个数据库中所获得的靶点汇总,删除重复的靶点,将石韦大枣汤的预测靶点与白细胞减少症的预测靶点取交集,并使用 R 软件进行韦恩图绘制。

1.3 石韦大枣汤和白细胞减少症关键靶点网络构建

通过 STRING 数据库将查询到的石韦大枣汤有效成分靶点与白细胞减少症的交集基因相关联,录入石韦大枣汤与靶细胞减少症的交集基因。选择条件为相关度>0.400的置信度得分,由此获得蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)的结果。基于 STRING 导出的数据,通过 R 软件分析处理并导入 Cytoscap 3.8.2 软件进行可视化,构建 PPI 网络图。

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

通过 R 4.0.2 软件将石韦大枣汤-疾病核心基因进行 GO 基因功能注释生物过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)和 KEGG 通路富集分析。根据 P 值升序结果,对 GO 功能分析中的 BP、CC、MF 均取前 10 个条目,KEGG 通路富集结果选择前 30 个条目,制作成柱状图作可视化分析处理。

1.5 成分-靶点分子对接

将 1.3 项获得的 PPI 网络图,通过 Cytoscap 3.8.2 软件中的 cytoNCA 插件计算自由度、中介数、中心度,再通过 R 软件筛选均超过三者中位值的靶点为核心靶点。通过核心靶点匹配石韦大枣汤主要潜在活性成分,通过 PubChem 数据库获取活性成分 2D 结构的 SDF 格式文件,并将其导出为 pdb 格式。再从 RCSB PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载靶点蛋白 3D 结构的 pdb 格式文件,利用 PyMOL 软件去除蛋白结构中水分子和小分子配体,导入到 AutoDock Tools 1.5.6

对蛋白加氢处理,保存为 pdbqt 格式,上传成分的 pdb 格式,将其转换为 pdbqt 格式,使用 Vina 完成分子对接。用 PyMOL 可视化绘图。

2 结 果

2.1 活性成分和靶基因的筛选 石韦大枣汤选取通过 TCMSP 数据库检索到 93 种成分,以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 为标准进行筛选,共得到石韦大枣汤活性成分 32 种。(见表 1)

表 1 石韦大枣汤的主要活性成分

MOLD	英文名称	中文名称	OB/%	DL	来源
MOL000358	beta-sitosterol	B-谷甾醇	36.91	0.75	石韦、大枣
MOL000098	quercetin	槲皮素	46.43	0.28	石韦
MOL000392	formononetin	刺芒柄花素	69.67	0.21	大枣
MOL000417	Calycosin	毛蕊异黄酮	47.75	0.24	大枣
MOL000006	luteolin	木犀草素	36.16	0.25	大枣
MOL003851	Isoramanone	异热马酮	39.97	0.50	大枣
MOL000296	hederagenin	常春藤皂苷元	36.91	0.75	石韦
MOL000449	Stigmasterol	豆甾醇	43.82	0.76	石韦
MOL000490	petunidin	矮牵牛素	30.05	0.30	石韦
MOL000422	kaempferol	山柰酚	41.88	0.24	石韦
MOL000506	Lupinidine	鹰爪豆碱	61.89	0.21	鸡血藤
MOL000417	Calycosin	毛蕊异黄酮	47.76	0.24	鸡血藤

2.2 中药复方-疾病相关靶点获取 通过 GeneCards、DrugBank 2 个数据库收集出白细胞减少症的致病基因,合并后保留唯一值,共 2203 个。基于成比例文氏图将白细胞减少症相关靶点与石韦大枣汤取交集,获得 93 个靶点。(见图 1)

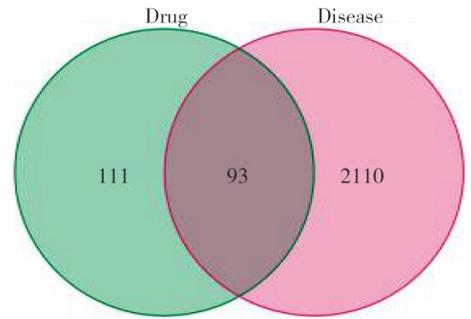


图 1 白细胞减少症与石韦大枣汤的交集韦恩图

2.3 中药活性成分-靶点网络分析 通过 Cytoscape 软件构建中药活性成分-靶点网络,共有 92 个节点和 1609 条边(见图 2)。根据拓扑分析计算出槲皮素、木犀草素度值较大,推测为治疗白细胞减少症的核心成分。将 93 个交集基因利用 Cytoscape 3.8.0 软件构建靶点 PPI 网络图(见图 3)。图中越接近紫色表明网络中节点越大,即 degree 值越大,得到关键靶点靶向细胞周期蛋白 D1 (CCND1)、可调控信号传导和转录激活子 3 (STAT3)、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 3 (CASP3)、缺氧诱导因子 1A (HIF1A)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、表皮生长因子(EGF)、MYC、肿瘤蛋白 53 (TP53)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6) 13 个核心靶点。(见图 4)

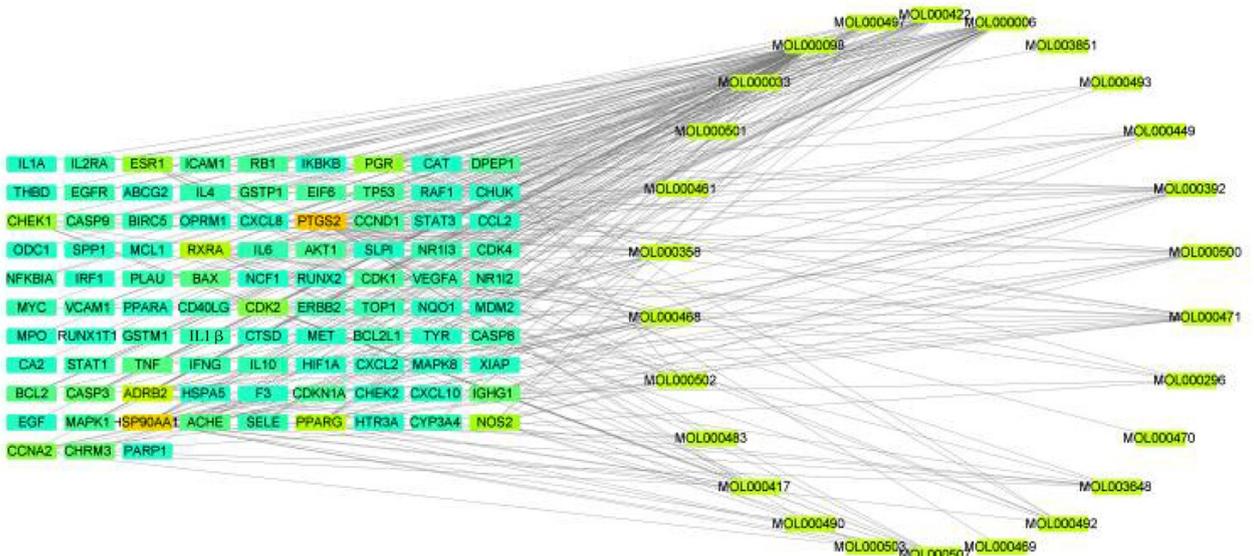


图 2 中药-成分-靶点网络图

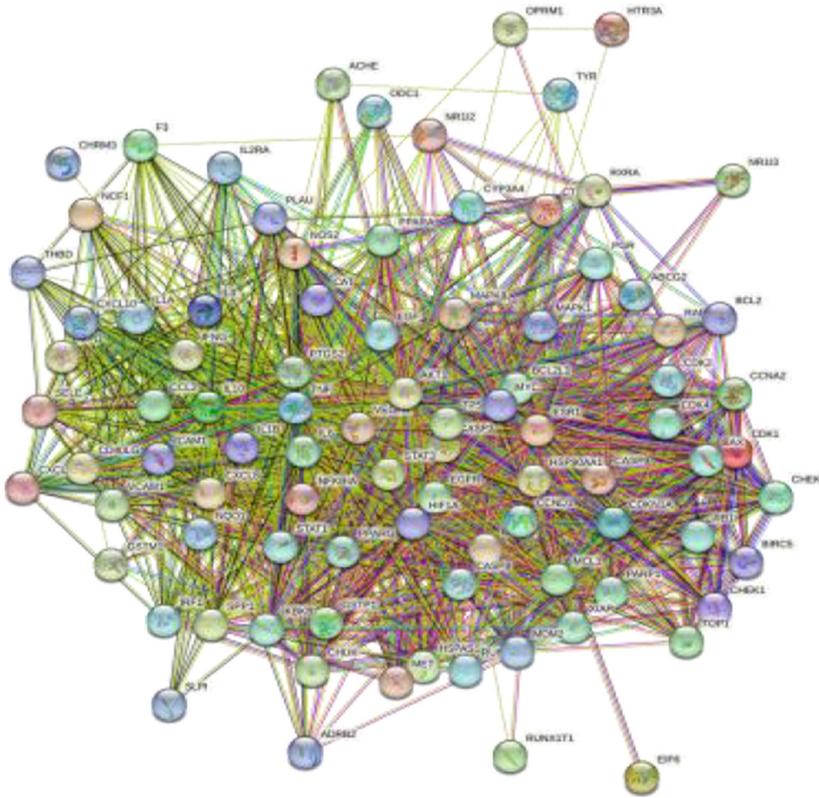


图3 PPI网络图

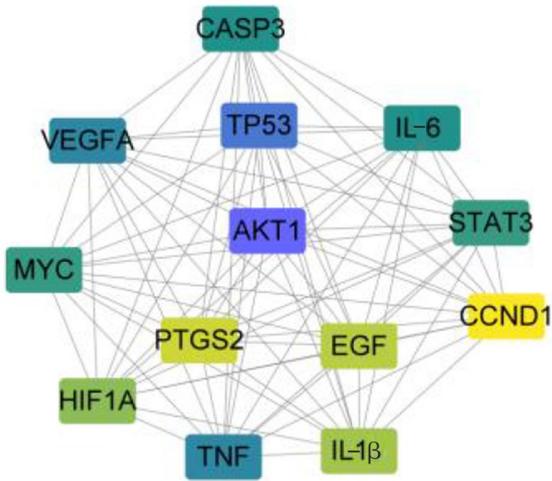


图4 核心靶点图

2.4 KEGG、GO 功能注释结果 石韦大枣汤和疾病核心基因在 R 4.0.2 上 GO 功能和 KEGG 通路富集分析结果得出, BP 分析获得 2227 条通路, KEGG 通路富集分析结果结合文献得出核心靶点基因主要富集在脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路、晚期糖基化终产物及其受体 (AGE-RAGE) 信号通路、Janus 激酶-信号转导与转录激活因子 (JAK-STAT) 信号通路。(见图 5~6)

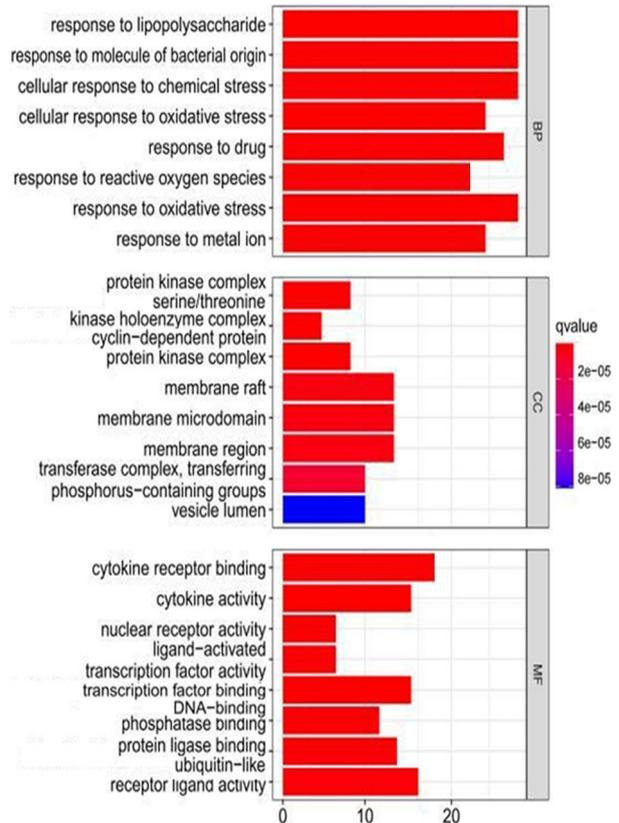


图5 GO 功能富集分析柱状图

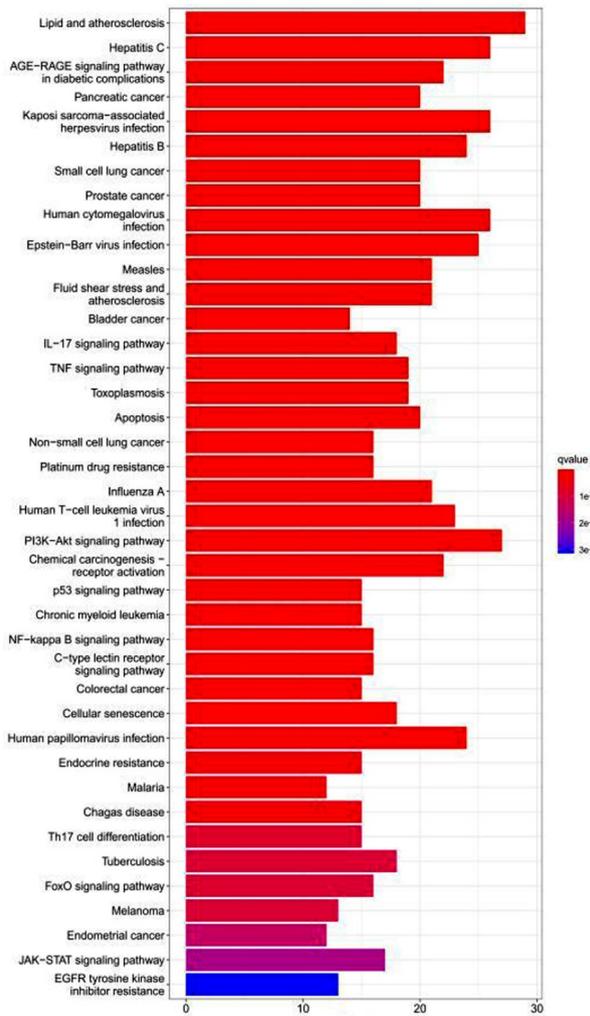


图 6 KEGG 通路富集分析柱状图

2.5 分子对接验证结果 本研究选取取值较高的关键靶点 AKT1、CASP3 作为受体,以核心活性成分木犀草素、槲皮素作为配体,进行分子对接验证。一般认为,结合能 <-5.0 kcal/mol 表示有较好的结合活性。对接结果利用 Sybyl 制作 3D 视图(见图 7)。结果显示木犀草素的靶点与 AKT1 结合力较好,为 -6.6 kcal/mol,槲皮素与 VEGF 的结合力为 -6.8 kcal/mol。

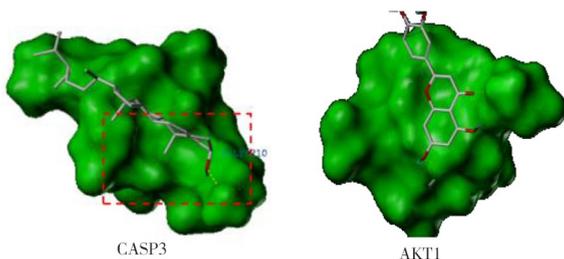


图 7 分子对接示意图

3 讨 论

白细胞减少症形成原因复杂,通常与肿瘤化疗后以及药物因素等相关,患者由于抵抗能力下降,呼吸道、消化道、泌尿生殖道等不同部位易发生感染,甚者可出现高热、脓毒血症等进而危及生命^[7]。目前西医治疗疗效不佳,有相关研究表明,中西医结合治疗能够刺激骨髓细胞的造血功能,减少毒副作用和免疫抑制带来的危害^[8]。其中有体外实验客观证明,石韦大枣汤能够增强单核巨噬细胞系统功能,刺激边缘池的白细胞释放^[9]。大枣补血养心、健脾益气,现代药理研究表明,大枣中所含的大枣多糖是一种能够增强机体免疫功能的活性物质,主要通过增强补体活性、促进淋巴细胞增殖来增进机体免疫功能,且大枣中有多种氨基酸与微量元素成分可以增强患者体质与抗病能力^[10]。但中药复方的有效成分以及作用靶点都较多,很难得到其在体内的整体作用机制,石韦大枣汤刺激白细胞增长的机制未完全阐明,故本文引入网络药理学系统研究石韦大枣汤升白细胞的有效成分、通路及分子机制。

本研究发现,石韦大枣汤共有 32 种活性成分及 93 个靶点参与造血功能、免疫系统等生物过程,包括 JAK-STAT、PI3K/Akt 等主要信号通路。化疗后容易出现骨髓抑制,而骨髓抑制的主要表现就是白细胞减少。JAK 信号转导子和转录活化子 STAT 信号转导通路与造血细胞增殖分化、骨髓造血、免疫调节关系十分密切,是一条细胞因子信号转导通路,与红系细胞的分化成熟密切相关^[11]。相关实验发现,JAK2 通过调控造血干细胞因子下游的信号传导,维持造血干细胞的功能^[12]。Janus 激酶家族是信号分子家族,分别是 I 型和 II 型细胞因子受体胞内结构衔接的,包含两个几乎相同的磷酸转移结构域。当细胞因子结合到细胞膜外的受体后,细胞因子受体被活化,将信号传递给 JAK 激酶,JAK 激酶发生磷酸化,并介导下游的 STAT 磷酸化,致使 STAT 进入细胞核中,作为转录因子复合物的一部分,控制细胞基因的转录,进而影响细胞的生物学功能。参与人体的生理活动,此通路的突变、失活、过表达都会引起严重的疾病,其中包括血液性疾病以及自身免疫

性疾病。造血干细胞是造血的原材料,造血干细胞通过自我更替或者分化为定向祖细胞产生成熟的血液细胞。而祖细胞在不同成熟步骤需要细胞因子及其受体相关的 JAK 的参与^[13]。由此可推测石韦大枣汤可通过正调控 JAK-STAT 信号通路,延缓骨髓细胞的损伤,减轻白细胞减少。PIK3RI 和 PIK3CA 编码 PI3K 蛋白参与了细胞的增殖和分化,能通过 PI3K-Akt 通路调控造血系统的稳态,维持着造血干细胞(HSCs)的稳态和定向分化,激活异常会使 HSCs 减少自我更替,更偏向于分级分化,造成 HSCs 的损耗,由此 HSCs 进入休止模式,无法进入细胞周期,丧失造血分化的功能。且研究发现 PI3K-Akt 信号通路能够调控造血干细胞的凋亡,抑制骨髓祖细胞的克隆形成单位。Akt 是 PI3K/AKT 信号通路的中心环节,PI3K/AKT 信号通路对各种生命活动的调节均建立在 Akt 蛋白磷酸化的基础之上,活化的 Akt 引起下游相关靶蛋白的磷酸化级联反应,进一步影响细胞周期,从而调控细胞生长与存活、增殖与凋亡、细胞迁移等细胞活动和生物学效应^[14]。

研究显示,石韦大枣汤中槲皮素(quecetin)、木犀草素(luteolin)^[15-18]能直接或间接通过 CASP3、AKT1、VEGF 等相关靶点激活机体内造血功能,刺激白细胞增长。在自然界中,广泛分布的槲皮素具相当多的药理作用,如抗氧化、扩张冠状动脉,改善心肌供血,保护心肌再灌注损伤、抗凝、抗血小板聚集等,且具有抗炎、抗病毒、延缓肿瘤进程、改善免疫机制、促进白细胞及免疫细胞增殖等功能作用^[19]。最新研究发现木犀草素具有抗炎、抗病毒、降尿酸等作用,并在胃癌、肺癌^[20]、乳腺癌^[21]多种肿瘤疾病中发挥作用。促红细胞生成素(EPO)是影响红系血产生最重要的细胞因子,能刺激有丝分裂,支持发育中的细胞存活,减少凋亡,维持细胞从 G0/G1 期到 S 期的转变,激活红系特异性基因,诱导红系祖细胞不断增殖、分化、成熟,从而促进红系造血。EPO 和促红细胞生成素受体(EPOR)对于红系祖细胞的增殖和分化以及其不可逆的终末分化均是必要的。STAT3 是 EPO 敏感蛋白,STAT3 活化后具有促进细胞增生和抑制凋亡的作用,可以增强红系转录因子 GATA-1、细胞周期调节因子 cy-

clinD1 的表达,下调 Bax 和 Caspase3 等促凋亡蛋白基因的表达,从而促进红细胞的增殖和分化^[22]。STAT3 是 STAT 中的亚基,是石韦大枣汤治疗白细胞减少症的关键靶点,能够调控细胞的增殖、分化和成熟^[23]。

综上所述,本研究通过网络药理学以及分子对接技术验证了石韦大枣汤治疗白细胞减少症具有多靶点、多通路的特点,尤其与 AKT1、CASP3、STAT3 蛋白水平关联密切,为石韦大枣汤治疗白细胞减少症提供了理论依据和实验基础。

参考文献

- [1] 马晓兰,陶可胜,李静. 肿瘤化疗后白细胞减少症的中西医结合治疗进展[J]. 中国当代医药,2015,22(8):16-19.
- [2] 赵磊,江科,陆清,等. 中药治疗乳腺癌化疗致白细胞减少症的研究现状[J]. 上海中医药大学学报,2013,27(3):118-122.
- [3] 李道阳,罗春明,李广珍,等. 排毒升白颗粒治疗白细胞减少症 58 例临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2010,19(33):4255-4257.
- [4] 沈云辉,陈长勋. 中药有效组分促粒系造血及升高白细胞作用的研究[J]. 中成药,2005(4):94-96.
- [5] 李文海,刘淑余. 石韦大枣汤治疗白细胞减少症 47 例小结[J]. 湖南中医杂志,1992(1):7-8.
- [6] 张晓丽,张宁芬,李夏平. 中药治疗化疗后白细胞减少症的用药规律[J]. 中医临床研究,2022,14(31):49-53.
- [7] 周静洁,夏秋钰,陈正平,等. 陈正平治疗白细胞减少症特色用药举隅[J]. 吉林中医药,2018,38(12):1383-1385.
- [8] 崔树娜,胡雪琴,温先荣. 基于关联规则挖掘的白细胞减少症方药规律分析[J]. 中国中医药图书情报杂志,2014,38(1):23-26.
- [9] AKADA H, AKADA S, HUTCHISON RE, et al. Critical role of Jak2 in the maintenance and function of adult hematopoietic stem cells[J]. Stem Cells, 2014,32(7):1878-1889.
- [10] 吴红花,王金燕,刘春霞. 甘麦大枣汤对血液肿瘤患者化疗后白细胞减少症的影响[J]. 中医学报,2016,31(3):325-328.
- [11] 巫蓉,祝微,王文娟,等. 补肾生血药对化疗早期骨髓细胞的影响[J]. 中国医药导报,2022,19(13):5-9.
- [12] VENUGOPAL S, MASCARENHAS J. Novel therapeutics in myeloproliferative neoplasms [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1):162.
- [13] WANG Z, LI X, YANG J, et al. Single-cell RNA sequencing deconvolutes the in vivo heterogeneity of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(15):4192-4206.
- [14] 余金,黄赞,范静怡. AKT 是骨髓增殖性肿瘤的治疗靶点[J]. 中国实验血液学杂志,2017,25(4):1105-1112.

向心性肥胖亦是 MS 的核心组分之一,机体堆积的内脏脂肪组织能大量分泌多种脂肪细胞因子如脂联素、抵抗素等,这些脂肪细胞因子参与调节能量消耗、脂肪分布、胰岛素功能、糖的吸收利用等^[8]。其中,脂联素被称为胰岛素增敏因子,肥胖患者体内脂联素水平较低,采用脂联素治疗可改善机体的胰岛素敏感性和葡萄糖耐量^[9];抵抗素即“胰岛素抵抗因子”,机体抵抗素水平与肥胖或 2 型糖尿病的关联较为密切,过度分泌的抵抗素可诱导和加重实验动物的脂肪组织炎症和胰岛素抵抗^[10]。本研究结果显示,大鼠予以高脂肪/高果糖饮食持续 16 周后其明显呈现向心性肥胖和内脏脂肪堆积,血清脂联素、抵抗素水平紊乱,此与文献^[9-10]结论一致。芒果苷灌胃给药 8 周后,可显著降低 MS 大鼠的体质量,减轻其内脏脂肪堆积现象,可显著降低血清抵抗素水平,并呈现使血清脂联素水平增高的趋势,说明芒果苷通过纠正某些脂肪因子的紊乱状态,影响 MS 的病理进程;鉴于 MS 脂肪因子的交互作用及其功能的复杂性,芒果苷对脂肪因子的影响仍需深入研究。

参考文献

[1] DUTTA T,DAS T,GOPALAKRISHNAN A V,et al. Mangiferin:The miraculous xanthone with diverse pharmacological properties[J]. *Nannyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*,2023,396(5):851-863.

[2] 黎梓霖,金惠杰,方佳,等. 芒果苷对胰岛素抵抗 HepG2 细胞

(上接第 182 页)

[15] 徐亚文,邹丽芳,李菲. 槲皮素对多发性骨髓瘤的抗肿瘤作用及其相关机制[J]. *中国实验血液学杂志*,2020,28(4):1234-1239.

[16] 张静晓,刘晓洁,杨春,等. 几种天然产物与 CASP3 靶点的相互作用机制探索[J]. *世界科学技术—中医药现代化*,2017,19(11):1824-1828.

[17] 颜磊,何小燕,高耀,等. 基于网络药理学的驴胶补血颗粒升高白细胞作用机制研究[J]. *药学报*,2018,53(10):1660-1669.

[18] 田瑞雪,孙耀宗,姚有昊,等. 槲皮素对免疫低下小鼠免疫功能的影响[J]. *中国现代医药杂志*,2019,21(9):13-16.

[19] CHOI HJ,CHOI HJ,CHUNG TW,et al. Luteolin inhibits recruitment of monocytes and migration of Lewis lung carcinoma cells by suppressing chemokine(C-C motif) ligand 2 expression in tumor-associated macrophage[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2016,470(1):101-106.

糖脂代谢的影响[J]. *中国药房*,2021,32(9):1082-1088.

[3] MORENO-FERNÁNDEZ S,GARCÉS-RIMÓN M,VERA G,et al. High fat/high glucose diet induces metabolic syndrome in an experimental rat model[J]. *Nutrients*,2018,10(10):1502.

[4] 中华医学会老年医学分会老年内分泌代谢疾病学组中国老年代谢综合征药物治疗专家共识(2022)编写组. 中国老年代谢综合征药物治疗专家共识(2022)[J]. *中华老年医学杂志*,2022,41(9):1011-1027.

[5] 马燕敏,刘梦扬,陈倩,等. 芒果苷改善代谢性疾病药理作用研究进展[J]. *长春中医药大学学报*,2019,35(3):606-609.

[6] KOSMAS C E,RODRIGUEZ POLANCO S,BOUSVAROU M D,et al. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol(TG/HDL-C) ratio as a risk marker for metabolic syndrome and cardiovascular disease[J]. *Diagnostics(Basel)*,2023,13(5):929.

[7] 罗晓星,王茵梦,陈荣霞,等. 高果糖诱导代谢综合征大鼠模型的建立及评价[J]. *中华老年心脑血管病杂志*,2018,20(11):1144-1147.

[8] ABDEL-MONEIM A,MAHMOUD B,SULTAN E A,et al. Relationship of leukocytes, platelet indices and adipocytokines in metabolic syndrome patients[J]. *Diabetes Metab Syndr*,2019,13(1):874-880.

[9] GHADGE A A,KHAIRE A A,KUVALEKAR A A. Adiponectin: A potential therapeutic target for metabolic syndrome[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*,2018,39:151-158.

[10] ABDALLA M M I. Salivary resistin level and its association with insulin resistance in obese individuals[J]. *World J Diabetes*,2021,12(9):507-517.

(收稿日期:2023-04-22)

[编辑:徐霜俐]

[20] LU J,LI G,HE K,et al. Luteolin exerts a marked antitumor effect in cMet-overexpressing patient-derived tumor xenograft models of gastric cancer[J]. *J Transl Med*,2015,13:42.

[21] 谭潇. 基于抗氧化和促造血双重调控作用研究鸡血藤及其活性单体儿茶素的抗辐射机制[D]. 北京:中国人民解放军医学院,2016.

[22] SUN SL,LI TJ,QIU Y,et al. Modulation of signal transducers and activators of transcription(STAT) factor pathways during focal cerebral ischaemia:A gene expression array study in rat hippocampus after middle cerebral artery occlusion[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*,2007,34(11):1097-1101.

[23] LIN CS,LIM SK,V D'AGATI,et al. Differential effects of an erythropoietin receptor gene disruption on primitive and definitive erythropoiesis[J]. *Genes Dev*,1996,10(2):154-164.

(收稿日期:2023-06-02)

[编辑:韩晗]