

金钱草治疗胆囊相关疾病作用机制的网络药理学研究^Δ

黄 彭^{1,2*}, 曲佳琳¹, 常 乐³, 柯红文⁴, 杨 迎^{1,2}, 冷爱晶^{2,5#}(1.大连医科大学附属第一医院中西医结合临床实验室, 辽宁大连 116011; 2.大连医科大学中西医结合学院, 辽宁大连 116044; 3.锦州市药品检验检测中心, 辽宁锦州 121000; 4.大连医科大学附属第一医院药学部, 辽宁大连 116011; 5.大连医科大学附属第一医院中药局, 辽宁大连 116011)

中图分类号 R965.2;R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)09-1220-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.09.14

摘要 目的:采用网络药理学方法探究金钱草治疗胆囊相关疾病的作用机制。方法:通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP),以“类药五原则”和“口服吸收利用率(OB)>30%”为标准筛选金钱草活性成分,预测相关靶点,并利用Cytoscape 3.2.1软件构建活性成分-靶点网络;在数据库TTD、OMIM、PharmGKB、DrugBank和GAD中,以“胆石症”“胆结石”“胆囊炎”和“胆管炎”为关键词预测相关靶点,构建疾病-靶点网络,并与活性成分作用靶点融合,获得治疗靶点,使用数据库DAVID对靶点进行通路富集分析,以靶点与活性成分进行分子对接,以此筛选出金钱草发挥治疗作用的主要成分。结果:筛选获得金钱草中具有类药性、口服吸收较好的27种成分;通过网络构建、融合得到金钱草作用靶点33个,通路富集分析得到相关通路7条,主要涉及癌症通路、ABC转运体通路等;金钱草活性成分中对接得分排序前4位的分别是山柰酚、金合欢素、橙皮素和异鼠李素,主要作用于ABCC3、ABCB1、ABCC2、ABCB4靶点。结论:金钱草主要通过ABC转运体通路发挥治疗胆囊相关疾病的作用。

关键词 金钱草;胆囊相关疾病;靶点;通路;网络药理学;作用机制

Study on Network Pharmacology of the Mechanism of *Lysimachia christinae* in the Treatment of Cholecyst Related Disease

HUANG Peng^{1,2}, QU Jialin¹, CHANG Le³, KE Hongwen⁴, YANG Ying^{1,2}, LENG Aijing^{2,5}(1.Clinical Laboratory of Integrative Medicine, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116011, China; 2.Institute of Integrative Medicine, Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116044, China; 3.Jinzhou Institute for Drug Control, Liaoning Jinzhou 121000, China; 4.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116011, China; 5.Dept. of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the mechanism of *Lysimachia christinae* in the treatment of cholecyst related diseases by network pharmacology. METHODS: The active ingredients of *L. christinae* were screened through TCMSP database with “Lipinski rule” and “Oral bioavailability >30%” rules, and their related targets were predicted correspondingly, then compound-target network were constructed by Cytoscape 3.2.1 software. Disease related targets were predicted by searching TTD database, OMIM database, PharmGKB database, DrugBank database and GAD database with “cholelithiasis” “gallstones” “cholecystitis” and “cholangitis” as keywords. Then, the network of disease-target was constructed and merged with active ingredient target to obtain therapeutic target. After pathway enrichment analysis of therapeutic target were performed by utilizing the DAVID database, molecular docking between target and active ingredient was also conducted in order to screen the main active ingredients of *L. christinae*. RESULTS: Twenty-seven active ingredients with good oral absorption and drug-like properties were screened from *L. christinae*. Thirty-three targets were attained after constructing and merging the network. Seven pathways, mainly related to cancer pathway and ABC transporter pathway were achieved. Top 4 active ingredients of *L. christinae* in the list of docking score were kaempferin, acacia, hesperetin and isorhamnetin, which acted on ABCC3, ABCB1, ABCC2, ABCB4 target. CONCLUSIONS: *L.*

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81703675);大连市中医药相关科学研究计划项目(No.17Z2001)

* 硕士研究生。研究方向:中西医结合治疗腹部急症。E-mail: huang_peng68@126.com

通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:中药质量控制。E-mail:L18098877517@163.com

christinae treat cholecyst related diseases through ABC transporter pathway.

KEYWORDS *Lysimachia christinae*; Cholecyst related diseases; Target; Pathway; Network pharmacology; Mechanism

金钱草始载于《本草纲目拾遗》，为报春花科植物过路黄(*Lysimachia christinae* Hance)的干燥全草，其味甘、咸，性微寒，归肝、胆、肾和膀胱经，具有利湿退黄、利尿通淋和解毒消肿等功效，常用于治疗石淋、热淋、小便涩痛、湿热黄疸、胆胁胀痛、痈肿疔疮和虫蛇咬伤等^[1-2]。在我国，中医药治疗急性和慢性疾病已有数千年的历史，包括其在胆结石防治中的应用也引起了越来越多的关注。根据对历代医家组方规律的分析结果显示^[3]，金钱草在胆结石防治的组方中的用药频率居于前列。但是，其作用机制的研究也仅局限于单个蛋白水平，难以体现金钱草多成分、多靶点的作用机制，也难以体现中医药整体性的特点。与化学药不同，单味中药常包含多种化学成分和多个作用靶点^[4]，这也使得对中药作用机制的系统性研究存在困难。随着生物信息学、系统生物学和多向药理学的快速发展，网络药理学方法为中医从经验医学向循证医学的转化提供了新的研究范式，将极大地促进中医药领域的发展^[5]。采用网络药理学，可以筛选中药成分之间的协同作用，更好地解释中药治疗疾病“多成分-多靶点”的作用特点，由此进一步探究“中药-疾病”之间的关系。本研究旨在筛选金钱草中具有成药性、口服吸收效果较好的活性成分，预测活性成分与胆囊相关疾病的靶点及信号通路，为金钱草治疗胆囊相关疾病的系统性研究提供依据。

1 材料与方法

1.1 数据库与软件

中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>); 有机小分子生物活性数据库 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); SwissTargetPrediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>); 网络拓扑属性分析软件 Cytoscape 3.2.1 (<http://www.cytoscape.org>); 药物靶标数据库(Therapeutic target database, TTD, <http://bidd.nus.edu.sg/BIDD-Databases/TTD/TTD.asp>); 人类孟德尔遗传数据库(Online mendelian inheritance in man, OMIM, <http://omim.org/>); 药物遗传学和药物基因组学知识库(Pharmacogenetics and pharmacogenomics knowledge base, PharmGKB, <https://www.pharmgkb.org/>); 药物银行(DrugBank)数据库(<http://www.drugbank.ca/>); 遗传关联数据库(Genetic association database, GAD, <https://geneticassociationdb.nih.gov/>); 基因疾病大集合数据库(DisGeNET, <http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/menu>); 生物学信息注释数据库 DAVID V6.8 (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>); Systems Dock 在线分子对接工具(<http://systemsdock.unit.oist.jp/iddp/home/>

index)。

1.2 金钱草活性成分的筛选

口服给药是一种方便、经济及安全的给药途径，由于一些成分在水中的溶解度很低，经口服吸收后效果不理想，因此，本研究通过“类药五原则”和“口服吸收度(OB)”来筛选金钱草中的可被吸收成分。通过TCMSP^[6]，依据“类药五原则”(本文选择简化后的四原则)和“OB”进行筛选，筛选原则为：相对分子质量(MW)≤500、油水分配系数(AlogP)≤5、氢键供体数(Hdon)≤5、氢键受体数(Hacc)≤10、OB>30%^[7]，由此获得金钱草中可被口服吸收的活性成分，列出MOL ID编号。

1.3 金钱草活性成分靶点的整理

基于所筛选的成分，从PubChem数据库获得成分的InChI Key(一种用来识别化合物的文本)、Canonical SMILES(简化分子线性输入规范)和CAS number(物质数字识别号码)。然后，利用InChI Key或Canonical SMILES从TCMSP获得成分靶点，再利用Canonical SMILES从SwissTargetPrediction数据库^[8]中获得成分靶点，将两个数据库中的靶点去重复后合并。

1.4 金钱草活性成分-靶点网络的构建

将筛选所得成分和相关靶点输入到Cytoscape 3.2.1中构建成分-靶点网络图，用以阐明金钱草发挥作用的物质基础和作用机制。Cytoscape 3.2.1作为一个可视化的网络工具^[9]，在一个网络图中，“节点”表示基因、中药、成分、疾病或疾病的临床表型，“边”是一种联系，节点的“度”是与之相连的边的数目^[5]。度值越大，表明活性成分通过该靶点发挥的治疗作用越大。

1.5 胆囊相关疾病靶点的整理及其网络构建

以“胆石症”“胆结石”“胆囊炎”和“胆管炎”为关键词，依次从以下数据库中获得各疾病相关靶点：(1)TTD^[10]，(2)OMIM^[11]，(3)PharmGKB^[12]，(4)DrugBank^[13]，(5)GAD^[14]，(6)DisGeNET database^[15]。将上述6个数据库得到的靶点去重汇总即为各疾病靶点，然后利用Cytoscape 3.2.1构建疾病-靶点网络图。

1.6 金钱草成分靶点和胆囊相关疾病靶点的集合

利用Cytoscape 3.2.1中Merged功能，将成分-靶点和疾病-靶点网络图进行合并，选取二者共同作用的靶点，即为金钱草发挥治疗作用的靶点。

1.7 京都基因与基因组百科全书通路富集分析

为了进一步阐明金钱草的作用机制，通过生物学信息注释数据库DAVID V6.8对作用靶点进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集，设定“Background”为“Homo sapiens”，根据通路富集结果，并以 $P < 0.05$ 作为显著功能和通路的临界值，利用Cytoscape 3.2.1进行成分-靶

点-通路的网络构建。

1.8 分子对接和靶点验证

为了进一步评价靶蛋白与成分之间的相互作用关系,采用 Systems Dock 在线分子对接工具,对目的蛋白和化合物分子进行分子对接。首先需下载蛋白的3D结构,输入蛋白名,上传蛋白结构文件及化合物结构信息,按照提示步骤操作进行对接,可以得到靶蛋白与化合物分子的对接结果,包括对接得分和柱状图等结果。根据分值大小对配体与受体的结合状态进行判断分析,得到金钱草发挥治疗作用的主要成分。

2 结果

2.1 金钱草活性成分筛选

通过“类药五原则”和“OB”来筛选金钱草中的可被吸收成分,共获得27种成分,成分信息见表1。

表1 金钱草主要活性成分信息

Tab 1 Information of main active ingredients of *L. christinae*

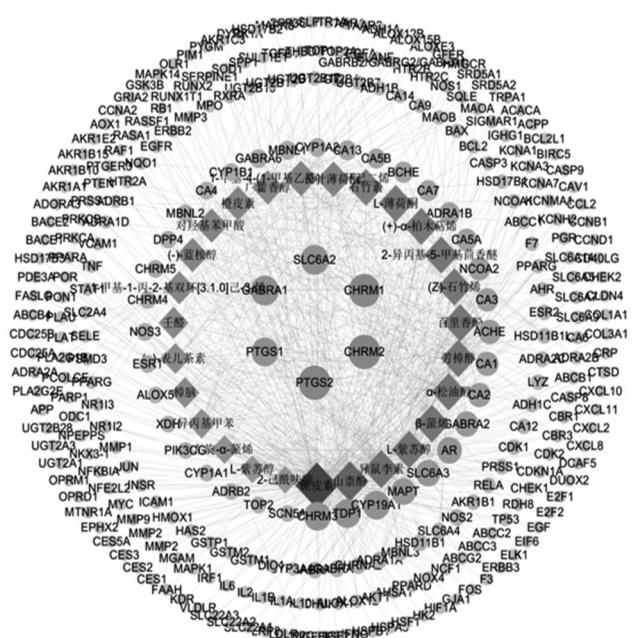
MOL ID	化合物名称	MW	AlogP	Hdon	Hacc	OB, %
MOL000103	对羟基苯甲酸	138.13	1.17	2	3	30.15
MOL0001055	4-甲基-1-丙-2-基双环[3.1.0]己-3-烯	136.26	2.87	0	0	47.19
MOL000116	壬醛	142.27	3.22	0	1	40.28
MOL000118	α -松油醇	154.28	2.42	1	1	48.80
MOL000125	左旋- α -蒎烯	136.26	2.87	0	0	46.25
MOL000126	β -蒎烯	136.26	2.93	0	0	44.84
MOL000130	樟脑	152.26	1.94	0	1	67.17
MOL0001390	(-)-蓝桉醇	222.41	3.20	1	1	85.51
MOL0001689	金合欢素	284.28	2.59	2	5	34.97
MOL0001694	L-紫苏醇	152.26	2.41	1	1	46.24
MOL000193	(Z)-石竹烯	204.39	4.75	0	0	30.29
MOL0001972	长叶薄荷酮	152.26	2.75	0	1	51.60
MOL000198	芳樟醇	154.28	2.74	1	1	39.80
MOL000202	1-甲基-4-(1-甲基乙基)-1,4-环己二烯	136.26	3.45	0	0	33.02
MOL0002042	百里香酚	150.24	3.24	1	1	41.47
MOL0002096	(+)- α -柏木萜烯	204.39	4.12	0	0	52.87
MOL0002341	橙皮素	302.3	2.28	3	6	70.31
MOL000354	异鼠李素	316.28	1.76	4	7	49.60
MOL000422	山柰酚	286.25	1.77	4	6	41.88
MOL0002003	山柰素	220.39	3.52	0	1	32.67
MOL000601	2-异丙基-5-甲基茴香醚	164.27	3.49	0	1	47.65
MOL000695	广藜香醇	222.41	3.43	1	1	101.96
MOL000699	间异丙基甲苯	134.24	3.51	0	0	48.85
MOL000715	L-薄荷酮	154.28	2.60	0	1	57.90
MOL000073	(+)-表儿茶素	290.29	1.92	5	6	48.96
MOL0007934	2-己酰呋喃	166.24	3.00	0	2	56.20
MOL000098	槲皮素	302.25	1.50	5	7	46.43

2.2 金钱草活性成分靶点的预测和成分-靶点网络的构建

利用 TCSP 和 Swiss Target Prediction 获得成分靶点,将2个数据库中的靶点去重后得到296个(例如 NFKBIA、CASP9、AHS1、ABCB1、UGT2B4、ACHE、AKR1E2、CHRNA2等)靶点。

利用 Cytoscape3.2.1 构建金钱草活性成分-靶点网络

图,见图1。



注:圆形代表靶点,菱形代表成分,节点大小与度值成正比;靶点如PTGS2指前列腺素内环氧化物合成酶2

Note: circle represents targets; diamond represents compounds; node size is proportional to degree; target spots as PTGS2 represent prostaglandin epoxide synthase 2

图1 活性成分-靶点网络图

Fig 1 Active ingredients-targets network

由图1可见,网络包括323个节点(27个成分节点,296个靶点节点),构成了851条相互作用关系。在网络中,靶点PTGS2(前列腺素内环氧化物合成酶2)、CHRM2(M2-乙酰胆碱能受体基因)、CHRM1(毒蕈碱型胆碱受体M1)、去甲肾上腺素转运体基因SLC6A2、GABRA1(γ -氨基丁酸A受体 α 1)、PTGS1(过氧化物合酶1)和成分MOL000098(槲皮素)、MOL000422(山柰酚)、MOL000354(异鼠李素)具有较高的度值,提示这些可能是发挥疗效的潜在靶点。同时也体现了金钱草“多成分”和“多靶点”的作用特点。

2.3 金钱草活性成分靶点和胆囊相关疾病靶点的集合

构建的疾病-靶点的网络图见图2。

由图2可见,4种胆囊相关疾病与258个靶点之间有相互作用。使用 Cytoscape 3.2.1 的 Merged 功能,成分-靶点网络与疾病-靶点网络融合,取其交集部分构建活性成分-治疗靶点-疾病相互作用网络图,得到金钱草中发挥治疗作用的靶点33个。活性成分-治疗靶点-疾病相互作用网络图见图3。

2.4 KEGG 通路富集分析和金钱草活性成分-治疗靶点-通路网络构建

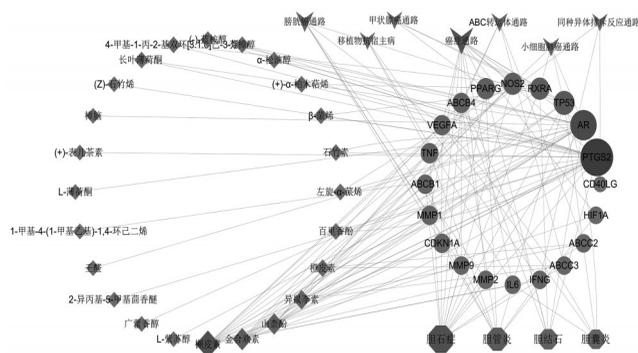
通过 DAVID 数据库平台进行 KEGG 通路富集分析,以进一步探究金钱草活性成分-治疗靶点网络中33

表2 金钱草治疗靶点的KEGG通路

Fig 2 KEGG pathways of therapeutic targets of *L. christinae*

KEGG通路ID	通路名称	靶点数	靶点	P
hsa05200	癌症通路	13	IL-6, AR, PTGS2, MMP9, RXRA, PPARG, TP53, MMP2, MMP1, CDKN1A, HIF1A, VEGFA, NOS2	0.00
hsa05219	膀胱癌通路	6	CDKN1A, MMP9, VEGFA, TP53, MMP2, MMP1	0.00
hsa02010	ABC转运体通路	4	ABCC3, ABCB1, ABCC2, ABCB4	0.00
hsa05222	小细胞肺癌通路	4	PTGS2, RXRA, TP53, NOS2	0.01
hsa05216	甲状腺癌通路	3	RXRA, PPARG, TP53	0.01
hsa05330	同种异体排斥反应通路	3	TNF, CD40LG, IFNG	0.02
hsa05332	移植物抗宿主病通路	3	IL-6, TNF, IFNG	0.02

胆囊相关疾病的活性成分-治疗靶点-通路-疾病网络图,见图5(由于与胆囊炎相关的度值为0,故在图中未显示)。



注:圆形代表靶点,菱形代表成分,八边形代表疾病,“V”形代表通路,节点大小与度值成正比;靶点如PTGS2指前列腺素内环氧化物合成酶2

Note: circle represents targets; diamond represents compounds; node size is proportional to degree; target spots as PTGS2 represent prostaglandin epoxide synthase 2

图4 活性成分-治疗靶点-通路-疾病相互作用网络图
Fig 4 Active ingredients-therapeutic targets-pathways-disease interaction network

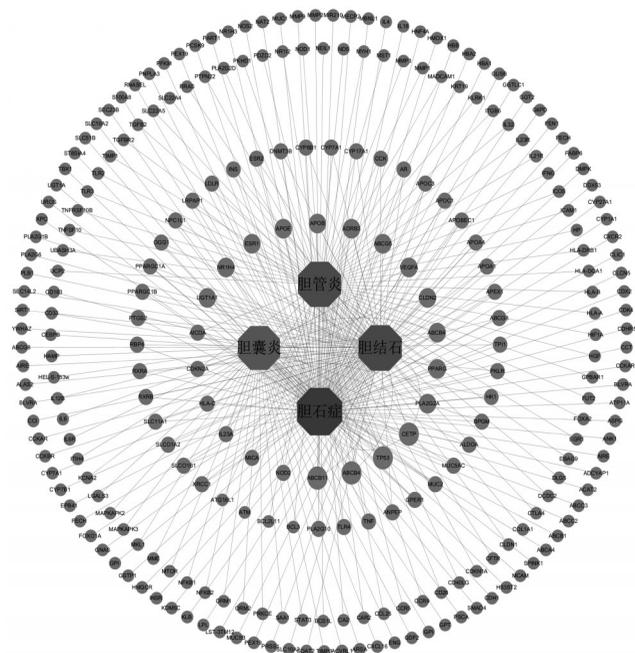
从图5可以看出,三磷酸腺苷结合盒B亚家族成员4(ABCB4)度值较大,多数活性成分作用于ABCB4发挥治疗作用。

2.5 分子对接和靶点验证

利用Systems Dock在线分子对接工具,对ABC转运体通路靶蛋白和活性成分进行分子对接。其中度值较高的4种活性成分与ABC转运体通路中4种靶蛋白的分子对接得分结果见图6,表明这4种成分是金钱草发挥治疗作用的主要成分。

3 讨论

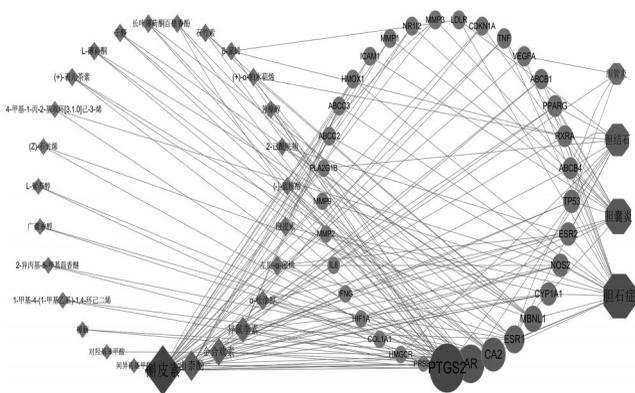
网络药理学为多靶点联合用药提供了一个新的方向,并且已经成功运用于中药的机制研究中。如已利用网路药理学方法,成功地预测了沙棘总黄酮^[16]和白术-枳实^[17]治疗疾病的作用机制。本研究采取网络药理学的



注:圆形代表靶点,八边形代表疾病,节点大小与度值成正比;靶点如ABCB4指三磷酸腺苷结合盒转运体蛋白B亚家族成员4

Note: circle represents targets; octagon represents disease; node size is proportional to degree; target spots as ABCB4 represent adenosine triphosphate binding cassette transporter B subfamily member 4

图2 疾病-靶点网络图
Fig 2 Disease-target network



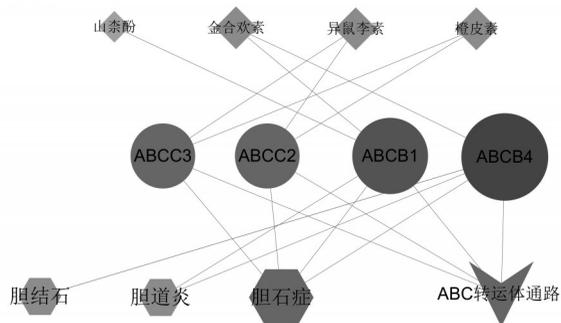
注:圆形代表靶点,菱形代表活性成分,节点大小与度值成正比;靶点如PTGS2指前列腺素内环氧化物合成酶2

Note: circle represents targets; diamond represents compounds; node size is proportional to degree; target spots as PTGS2 represent prostaglandin epoxide synthase 2

图3 活性成分-治疗靶点-疾病相互作用网络图
Fig 3 Active ingredients-therapeutic targets-disease interaction network

个靶蛋白的作用机制。结果,33个靶点中有20个涉及到7条通路($P < 0.05$),详见表2(各靶点中文名称略)。

利用Cytoscape 3.2.1将活性成分-治疗靶点、疾病-靶点和靶点-通路网络合并,得到活性成分-治疗靶点以及通路之间的关系,见图4;从图4网络中筛去癌症信号通路和免疫信号通路,重新构建网络,得到金钱草治疗



注:圆形代表靶点,菱形代表成分,八边形代表疾病,“V”形代表通路,节点大小与度值成正比;靶点如 ABCB4 指三磷酸腺苷结合盒转运体蛋白 B 亚家族成员 4

Note: circle represents targets; diamond represents compounds; octagon represents disease; node size is proportional to degree; target spots as ABCB4 represent adenosine triphosphate binding cassette transporter B subfamily member 4

图5 胆囊相关疾病的活性成分-治疗靶点-通路-疾病网络图

Fig 5 Active ingredients-therapeutic targets-pathways-disease network of cholecyst related diseases

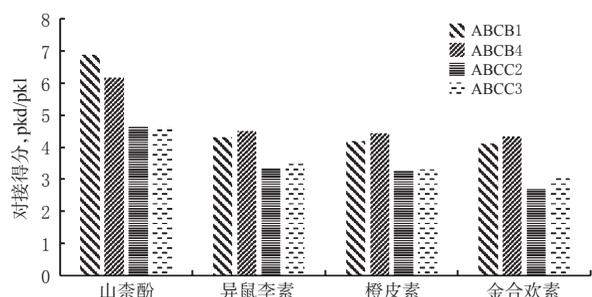


图6 金钱草4种活性成分与ABCC3、ABCB1、ABCC2、ABCB4分子对接得分结果

Fig 6 Docking score of 4 active ingredients of *L. chris-tinae* with ABCC3, ABCB1, ABCC2 and ABCB4

方法,首先对金钱草中的成分进行筛选,并预测活性成分相关靶点,构建活性成分-靶点网络图,然后对胆囊相关疾病靶点进行检索,构建疾病靶点网络图,最后对成分-靶点和疾病-靶点网络进行融合,筛选共同的交集靶点,构建活性成分-治疗靶点-疾病相互作用网络图,分析得到金合欢素、橙皮素和异鼠李素具有较强的生理活性。已有文献报道,金钱草通过抑制草酸钙晶体生长和调节脂质代谢^[18-19]发挥治疗胆石症功效,其活性成分主要包括多糖^[20]、槲皮素和山奈酚^[21]。通过对交集靶点进行通路富集分析,构建活性成分-治疗靶点-通路-疾病网络图,对靶点、通路相关网络进一步筛选,得到金钱草活性成分通过ABC转运体通路发挥治疗胆石症的作用,参与到其中的基因有ABCC3、ABCB1、ABCC2和ABCB4。作为胆固醇的主要载体和溶剂,磷脂对胆盐诱导

的胆道黏膜损伤有保护作用^[19]。ABCB4基因编码的蛋白是一种磷脂酰胆碱易位酶,可将磷脂从小管膜的脂质双层的内叶转运到外叶,维护胆固醇代谢的平衡和稳定^[22-24]。ABCB4的突变可导致胆汁淤积,其特点是胆汁卵磷脂排出量降低,混合胶束的形成受损,以及产生具有强力亲水性胆汁,导致胆小管膜损伤^[25-27]。所以,ABCB4基因及其编码的蛋白在胆汁及脂类转运中起到重要作用。此外,ABCB4也对胆管炎有治疗作用^[28],因此,ABCB4也被认为是金钱草发挥作用的一个关键靶点。

探究中药的作用机制是一个复杂的过程,涉及到多成分、多靶点。本研究将“类药五原则”和OB>30%作为筛选金钱草活性成分的原则,得到27种活性成分,结合靶点、通路分析发现,金钱草主要通过ABC转运体发挥治疗胆囊相关疾病的作用。

本研究首次运用网络药理方法阐明金钱草治疗胆囊相关疾病的作用机制,成功分析出金钱草多成分、多靶点作用特点,但是,研究结果仍需要通过进一步的实验加以证实。

参考文献

- [1] 吴德康. 金钱草的考证[J]. 南京中医学院学报, 1989, 2(31): 48-49.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 184.
- [3] 马思佳, 张文静, 盛佳威, 等. 基于中医传承辅助系统的治疗胆结石组方规律分析[J]. 河北中医药学报, 2018, 33(1): 36-39, 59.
- [4] GOH KI, CUSICK ME, VALLE D, et al. The human disease network[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(21): 8685-8690.
- [5] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2013, 11(2): 110-120.
- [6] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014. DOI: 10.1186/1758-2946-6-13.
- [7] MA X, LV B, LI P, et al. Identification of “multiple components-multiple targets-multiple pathways” associated with Naoxintong capsule in the treatment of heart diseases using UPLC/Q-TOF-MS and network pharmacology[J]. *Evidence-Based Complementray and Alternative Medicine*, 2016. DOI: 10.1155/2016/9468087.
- [8] GFELLER D, GROSIDIER A, WIRTH M, et al. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules[J]. *Nucleic Acids Research*, 2014, 42(Web Server issue): 32-38.

- [9] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. *Genome Research*, 2003, 13(11):2498-2504.
- [10] LI YH, YU CY, LI XX, et al. Therapeutic target database update 2018: enriched resource for facilitating bench-to-clinic research of targeted therapeutics[J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 46(D1):D1121-D1127.
- [11] HAMOSH A, SCOTT AF, AMBERGER J, et al. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledge-base of human genes and genetic disorders[J]. *Nucleic Acids Research*, 2005, 33(1):514-517.
- [12] BARBARINO JM, WHIRL-CARRILLO M, ALTMAN RB, et al. PharmGKB: a worldwide resource for pharmacogenomic information[J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol & Med*, 2018, 10(4):e1417.
- [13] WISHART DS, FEUNANG YD, GUO AC, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018[J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 46(D1):D1074-D1082.
- [14] BECKER KG, BARNES KC, BRIGHT TJ, et al. The genetic association database[J]. *Nature Genetics*, 2004, 36(5):431-432.
- [15] PIÑERO J, BRAVO A, QUERALT-ROSINACH N, et al. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants[J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(D1):D833-D839.
- [16] 任青措, 余羊羊, 切尼项毛, 等. 藏药沙棘总黄酮防治慢性支气管炎的网络药理学研究[J]. *中国药房*, 2018, 29(22):3119-3124.
- [17] 宗阳, 孙明明, 乐音子, 等. 基于网络药理学探讨白术-枳实药对治疗慢性传输型便秘的作用机制[J]. *中国药房*, 2018, 29(13):1798-1802.
- [18] 王萍, 沈玉华, 谢安建, 等. 金钱草提取液对尿液中草酸钙晶体生长的影响[J]. *安徽大学学报*, 2006, 30(1):80-84.
- [19] 张雅媛, 马世平. 金钱草对食饵性胆色素结石的防治作用[J]. *中药药理与临床*, 2004, 20(2):21-22.
- [20] 杨金辉. 金钱草粗多糖利尿排石作用机理初探[D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [21] PUGLIELLI L, AMIGO L, ARRESE M, et al. Protective role of biliary cholesterol and phospholipid lamellae against bile acid-induced cell damage[J]. *Gastroenterology*, 1994, 107(1):244-254.
- [22] OUDE ELFERINK RP, PAULUSMA CC. Function and pathophysiological importance of ABCB4 (MDR3 P-glycoprotein)[J]. *Pflugers Arch*, 2007, 453(5):601-610.
- [23] JACQUEMIN E, DE VREE JM, CRESTEIL D, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(6):1448-1458.
- [24] BLIEK AM, BAAS F, LANGE TT, et al. The human mdr3 gene encodes a novel P-glycoprotein homologue and gives rise to alternatively spliced mRNAs in liver[J]. *Embo Journal*, 1987, 6(11):3325-3331.
- [25] KHABOU B, DURAND-SCHNEIDER AM, DELAUNAY JL, et al. Comparison of in silico prediction and experimental assessment of ABCB4 variants identified in patients with biliary diseases[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017. DOI:10.1016/j.biocel.2017.05.028.
- [26] DE VREE JM, JACQUEMIN E, STURM E, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(1):282-287.
- [27] SCHATZ SB, JÜNGST C, KEITEL-ANSELMO V, et al. Phenotypic spectrum and diagnostic pitfalls of ABCB4 deficiency depending on age of onset[J]. *Hepatology Communications*, 2018, 2(5):504-514.
- [28] NAKKEN KE, NYGÅRD S, HAALAND T, et al. Multiple inflammatory, tissue remodelling and fibrosis genes are differentially transcribed in the livers of Abcb4 (-/-) mice harbouring chronic cholangitis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2007, 42(10):1245-1255.

(收稿日期:2018-11-12 修回日期:2018-12-27)

(编辑:刘萍)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅