

# 红花素抗脓毒症潜在靶点筛选及鉴定

郭松<sup>1</sup> 徐煜彬<sup>2</sup> 陈桂荣<sup>3</sup>

<sup>1</sup>沈阳体育学院计算机教研室, 辽宁沈阳 110102; <sup>2</sup>台州市中心医院(台州学院附属医院)

药剂科, 浙江台州 318000; <sup>3</sup>辽宁中医药大学药学院, 辽宁大连 116600

通信作者: 陈桂荣, Email: cgr800404@sohu.com

**【摘要】** 目的 分析红花素的分子特性, 筛选并鉴定红花素抗脓毒症的潜在靶点。方法 通过中药系统药理学分析平台(TCMSP)分析红花素的药理参数和分子特性。采用 SwissTargetprediction 服务器(提供化合物靶点预测的网站)和通过化学蛋白质相互作用分析来预测化学成分靶向蛋白的服务器(DRAR-CPI)筛选红花素抗脓毒症的潜在靶点, 并与人类孟德尔遗传病数据库(OMIM)、毒性与基因比较数据库(CTD)和药物靶点数据库(TTD)中已发布的抗脓毒症相关疾病靶点进行匹配, 筛选出红花素的抗脓毒症靶点, 进一步通过分子对接服务器鉴定红花素抗脓毒症的潜在靶点。结果 红花素的口服生物利用度为 41.15%, 药物相似度为 0.24, 可旋转键数为 1, 表明红花素口服吸收较好, 具有良好的成药性。通过 SwissTargetprediction 和 DRAR-CPI 服务器共筛选到 115 个潜在靶点; 从 OMIM、CTD 和 TTD 3 个数据库中共获得 149 个疾病靶点; 将两个服务器筛选出的 115 个红花素靶向蛋白与疾病靶向蛋白进行匹配, 发现既是分子靶点又是疾病靶点的蛋白有 10 个, 分别为凝血因子 IX(F9)、腺苷 A1 受体(ADORA1)、一氧化氮合酶 2(NOS2)、丝裂素活化蛋白激酶 1(MAPK1)、组织蛋白酶 G(CTSG)、中性粒细胞弹性蛋白酶(ELANE)、蛋白 C(PROC)、脂钙蛋白 2(LCN2)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)和前列腺素内过氧化物酶 2(PTGS2)。经分子对接服务器鉴定显示, 红花素具有与上述 10 个靶向蛋白结合的能力, 为红花素抗脓毒症的潜在靶点; 红花素可通过与靶向蛋白的关键氨基酸残基发生交互作用, 从而发挥相应的药效。结论 红花素能够通过调节 CTSG、ELANE 和 LCN2 抑制脓毒症组织和器官损伤, 通过调控 ADORA1、PTGS2、NOS2 和 MAPK1 减轻炎症, 通过调控 PROC 和 F9 抑制凝血并减轻脓毒症炎症反应, 通过调节 G6PD 改善氧化应激而减少脓毒症的发生, 最终预防和治疗脓毒症。

**【关键词】** 红花素; 靶点; 计算靶点法; 脓毒症

**基金项目:** 国家自然科学基金(81303205, 81803681); 浙江省医药卫生科技计划项目(2020KY370); 辽宁省高等学校创新人才支持计划项目(LR2017002); 辽宁省沈阳市科技计划项目(18-013-0-78)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200508-00368

## Screening and identification of potential targets of carthamin against sepsis

Guo Song<sup>1</sup>, Xu Yubin<sup>2</sup>, Chen Guirong<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Computer Application, Shenyang Sport University, Shenyang 110102, Liaoning, China; <sup>2</sup>Department of Pharmacy, Taizhou Central Hospital (Affiliated Hospital of Taizhou University), Taizhou 318000, Zhejiang, China;

<sup>3</sup>College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, Liaoning, China

Corresponding author: Chen Guirong, Email: cgr800404@sohu.com

**【Abstract】** **Objective** To screen and identify the potential targets of carthamin against sepsis by studying the characteristics of carthamin. **Methods** The pharmacological parameters and molecular characteristics of carthamin were analyzed with the aid of Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP). The targets of carthamin were screened by SwissTargetprediction (a website providing compound target prediction) and Drug Repositioning and Adverse drug Reaction via Chemical-Protein Interactome (DRAR-CPI). The anti-sepsis targets were selected from the three databases of Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Comparative Toxicogenomics Database (CTD) and Therapeutic Targets Database (TTD). The targets of carthamin screened by the two websites and disease targets selected from the three databases were matched to screen the targets of carthamin against sepsis. The anti-sepsis potential targets of carthamin were identified by molecular docking software. **Results** The oral bioavailability of carthamin was 41.15%, the drug-likeness was 0.24, and the rotational bond number was 1, which indicated that carthamin was well absorbed by oral administration and showed good drug formation. A total of 115 potential targets of carthamin were screened by SwissTargetprediction and DRAR-CPI; 149 disease targets were found from OMIM, CTD and TTD databases; 115 target proteins of carthamin screened by the two websites were matched with the disease targets, and 10 target proteins were found to be both molecular targets and disease targets. The 10 target proteins were coagulation factor IX (F9), adenosine A1 receptor (ADORA1), nitric oxide synthase 2 (NOS2), mitogen activity protein kinase 1 (MAPK1), cathepsin G (CTSG), neutrophil elastase (ELANE), protein C (PROC), lipocalin 2 (LCN2), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) and prostaglandin endoperoxidase 2 (PTGS2). Molecular docking software analysis showed that carthamin had the ability to bind to the above 10 target proteins, which were potential targets of carthamin against sepsis. Carthamin could interact with the key amino acid residues of the targeted proteins, so as to play the corresponding

efficacy. **Conclusion** Carthamin combines with the targets could reduce the tissues and organs damage of sepsis by regulating CTSG, ELANE and LCN2, reduce inflammatory response of sepsis by regulating ADORA1, PTGS2, NOS2, MAPK1 and mediating PROC and F9 to inhibit clotting, and improve oxidative stress, reduce the incidence of sepsis by regulating G6PD, finally, prevented and treated sepsis.

**【Key words】** Carthamin; Target; Computational target fishing; Sepsis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81303205, 81803681); Medical and Health Science and Technology Program of Zhejiang Province of China (2020KY370); Innovative Talents Support Program of Colleges and Universities of Liaoning Province of China (LR2017002); Shenyang Science and Technology Planning Project of Liaoning Province of China (18-013-0-78)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20200508-00368

脓毒症是严重烧伤、创伤、感染、休克和大手术等的常见并发症,是因为宿主对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍,目前已经成为临床危重症患者的主要死亡原因之一<sup>[1-3]</sup>。有关脓毒症的流行病学资料显示,全球每年有超过 1 800 万脓毒症患者,其中大约 30%~40% 可能发展为重症脓毒症或脓毒性休克,致死率分别高达 25%~30% 和 40%~70%<sup>[4]</sup>。近年来,人们对脓毒症发病机制的认识不断深入,但对脓毒症有效治疗措施的研究却未能取得预期的效果,目前并无确切有效的药物应用于临床。因此,寻找有效防治脓毒症的药物和方法,改善脓症患者病情及预后,具有重要的临床意义及应用前景。

以往研究表明,黄连解毒汤对脓毒症具有良好的治疗作用<sup>[5]</sup>。黄连解毒汤中含有黄酮类成分,即红花素。红花素在我国临床上应用广泛,具有活血化瘀、止痛等多种药理作用。研究表明,红花素能减少心肌缺血/再灌注损伤的梗死面积,改善心功能,同时可以消除活性氧簇(reactive oxygen species, ROS),并可降低白细胞介素(interleukins, IL-6、IL-1 $\beta$ )及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的表达,而这些炎症指标与脓毒症都密切相关<sup>[6-8]</sup>。然而,目前对于红花素抗脓毒症的作用机制和靶点仍不清楚。基于网络大数据的靶点预测是通过计算方法将化合物及其作用靶点与疾病靶点信息联系起来,通过识别活性小分子的作用蛋白,探索小分子对于疾病的作用靶点及机制,从而加快新药开发的一种方法<sup>[9-11]</sup>。因此,本研究基于网络大数据,采用靶点预测及验证的方法,对红花素抗脓毒症的潜在靶点进行筛选与分析。

## 1 材料与方法

**1.1 研究设备:** 红花素 sdf 格式文件,中药系统药理学分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology, TC MSP; <http://temspw.com/temsp.php>), SwissTargetprediction 服务器(提供化合物靶点预测

的网站, <http://www.swisstargetprediction.ch>), 通过化学蛋白质相互作用分析来预测化学成分靶向蛋白的服务器(DRAR-CPI, <https://cpi.bio-x.cn/dpdr>)以及分子对接服务器(<http://www.dockingserver.com/web/docking>)。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 红花素的药理参数和分子特性评价:** 掌握化合物的药理参数与分子特性能够深入了解该化合物的成药性能,明确合适的剂型,减少药物研发前期大量的筛选操作。通过 TC MSP 对红花素在体内过程的药代动力学包括吸收、分布、代谢、排泄以及分子特性进行评价。

**1.2.2 DRAR-CPI 靶点预测:** 靶点预测是新药开发的第一步,如何明确筛选化合物的靶向蛋白已经成为药物开发的核心问题,分子反向预测靶点的计算靶点方法也已广泛应用。从有机小分子生物活性数据库(PubChem)下载红花素 sdf 格式文件(PubChem CID: 188308),上传到 DRAR-CPI 服务器,参数设置为默认值,筛选 Z' 值 < -0.5 的靶向蛋白(Z' 值 < -0.5 表明该蛋白具有良好的靶向性)。

**1.2.3 SwissTargetprediction 靶点预测:** 首先登陆 SwissTargetprediction 服务器,然后应用 JavaScript 6.1 软件参照 PubChem 数据库中红花素(PubChem CID: 188308)结构上传,对其进行靶点筛选。

**1.2.4 红花素抗脓毒症靶点预测:** 将 DRAR-CPI 及 SwissTargetprediction 服务器预测到的共有的红花素靶向蛋白作为潜在靶点信息,与人类孟德尔遗传病数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM; <http://omim.org>)、毒性与基因比较数据库(Comparative Toxicogenomics Database, CTD; <https://ctdbase.org>)和药物靶点数据库(Therapeutic Targets Database, TTD; <http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd>)中已发布的脓毒症相关疾病靶点进行匹配,选择既是红花素靶点又是脓毒症靶点的蛋白进行后续分析。

**1.2.5 分子对接:** 将两个服务器筛选出的共有的红

花素靶向蛋白的数据库 ID 输入分子对接服务器,然后将红花素 sdf 格式文件上传分子对接服务器,点击“开始对接”,收集并分析红花素与蛋白对接的能量及氨基酸残基。

**1.3 统计学处理:**用分子对接服务器的分析功能对收集的数据进行分析整理。

## 2 结果

**2.1 红花素的药理参数和分子特性:**红花素的口服生物利用度为 41.15% (>30%),药物相似度为 0.24 (>0.18),可旋转键数为 1 (<10),表明红花素口服吸收较好,具有良好的成药性<sup>[11]</sup>;药物半衰期较长(为 15.81),能够维持长时间的疗效,可以考虑制成一般口服制剂。红花素的相对分子质量为 288 277 (<500 000);油水分配系数为 2.03 (<5);氢键供体为 4,氢键受体为 6,均接近于 5,与 Lipinski 等<sup>[12]</sup>提出的“5 原则”较为一致,提示成药可能性较高。红花素化学结构见图 1。

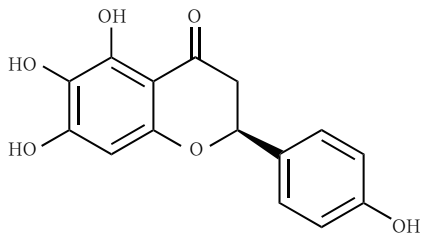
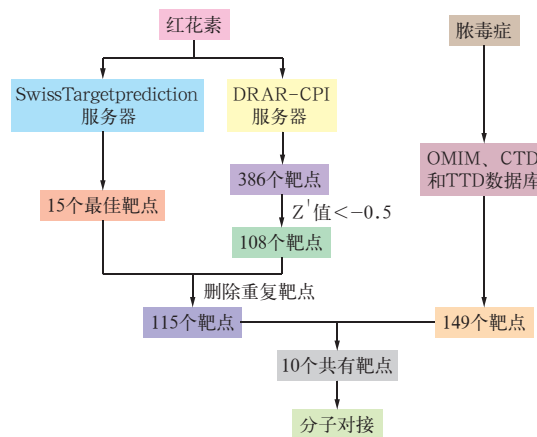


图 1 红花素的化学结构

**2.2 靶点预测(图 2):**通过 SwissTargetprediction 服务器筛选出 15 个红花素最佳靶点;通过 DRAR-CPI 服务器筛选出 386 个靶点,其中  $Z'$  值 < -0.5 的靶点有 108 个。将 SwissTargetprediction 与 DRAR-CPI 服务器筛选到的靶点合并,删除重复靶点后,最终共得到 115 个靶点。

将“sepsis”输入 OMIM、CTD 及 TTD 3 个数据库,从 OMIM 数据库筛选出 117 个靶向蛋白,从 CTD 数据库筛选出 26 个靶向蛋白,从 TTD 数据库筛选出 21 个靶向蛋白,其中共有的疾病靶向蛋白 149 个;将预测到的 115 个红花素靶向蛋白与疾病靶向蛋白进行匹配,发现既是分子靶点又是疾病靶点的蛋白有 10 个,分别为凝血因子 IX (coagulation factor IX, F9)、腺苷 A1 受体(adenosine A1 receptor, ADORA1)、一氧化氮合酶 2 (nitric oxide synthase 2, NOS2)、丝裂素活化蛋白激酶 1 (mitogen activity protein kinase 1, MAPK1)、组织蛋白酶 G (cathepsin G, CTSG)、中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, ELANE)、

蛋白 C (protein C, PROC)、脂钙蛋白 2 (lipocalin 2, LCN2)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 和前列腺素内过氧化物酶 2 (prostaglandin endoperoxidase 2, PTGS2)。



注:SwissTargetprediction 服务器为提供化合物靶点预测的网站,DRAR-CPI 为通过化学蛋白质相互作用分析来预测化学成分靶向蛋白的服务器,OMIM 为人类孟德尔遗传病数据库,CTD 为毒性与基因比较数据库,TTD 为药物靶点数据库

图 2 红花素抗脓毒症的靶点鉴定流程

**2.3 分子对接:**表 1 显示,红花素与 F9、ADORA1、NOS2、MAPK1、CTSG、ELANE、PROC、LCN2、G6PD 和 PTGS2 这 10 个靶向蛋白对接的过程中,自由结合能均 < 20 kJ/mol (< -5 kcal/mol),表明红花素具有与这些靶点结合的能力<sup>[13]</sup>。

表 1 红花素与靶向蛋白相互作用的分子对接数据

靶向蛋白	自由结合能 (kJ/mol)	Ki (μmol/L)	氢键解离能 (kJ/mol)	静电能 (kJ/mol)	分子间总能量 (kJ/mol)
F9	-29.54	6.66	-26.15	-2.97	-29.08
ADORA1	-31.80	2.69	-30.54	-0.88	-31.42
NOS2	-30.96	3.77	-31.88	1.00	-30.92
MAPK1	-27.78	13.47	-26.32	-1.00	-27.32
CTSG	-32.43	2.09	-26.61	-5.40	-32.01
ELANE	-27.66	14.32	-22.38	-4.81	-27.24
PROC	-26.11	26.60	-30.33	3.18	-27.20
LCN2	-22.01	750.74	-14.69	-3.10	-17.78
G6PD	-25.31	36.72	-22.68	-2.59	-25.27
PTGS2	-36.28	441.73	-30.46	-5.36	-35.82

注:F9为凝血因子IX,ADORA1为腺苷A1受体,NOS2为一氧化氮合酶2,MAPK1为丝裂素活化蛋白激酶1,CTSG为组织蛋白酶G,ELANE为中性粒细胞弹性蛋白酶,PROC为蛋白C,LCN2为脂钙蛋白2,G6PD为葡萄糖-6-磷酸脱氢酶,PTGS2为前列腺素内过氧化物酶2,Ki为抑制常数

以 CTSG 和 PTGS2 为例(图 3),红花素与 CTSG 疏水相互作用残基包括:组氨酸残基(histidine 57, HIS 57)、精氨酸残基(arginine 41, ARG 41)、丝氨酸残基(serine 195, SER 195)、谷氨酸残基(glutamate 226,

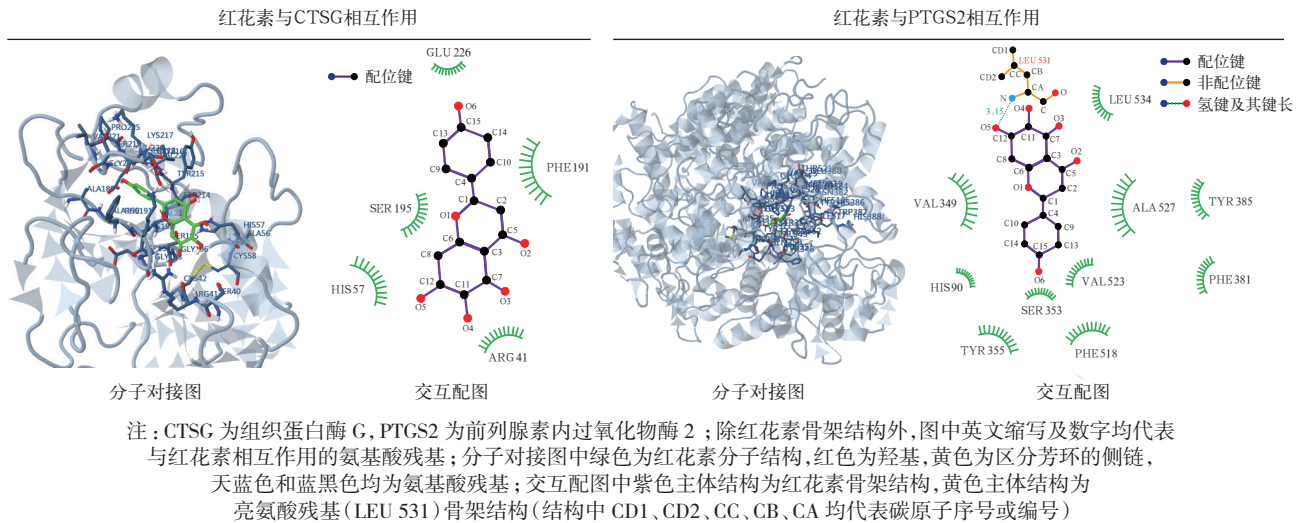


图 3 红花素与 CTSG 和 PTGS2 相互作用的分子对接图及交互配图

GLU 226)、苯丙氨酸残基(phenylalanine 191, PHE 191); 红花素与 PTGS2 的疏水相互作用残基包括: 亮氨酸残基(leucine residues, LEU 531、LEU 534)、HIS 90、PHE 381、PHE 518、酪氨酸残基(tyrosine residues, TYR 355、TYR 385)、缬氨酸残基(valine residues, VAL 349、VAL 523)及丙氨酸残基(alanine 527, ALA 527)。表明红花素可能通过这些关键残基与 CTSG 和 PTGS2 产生交互作用, 从而发挥相应的药效。

### 3 讨论

内源性活化 PROC 可以通过其抗炎作用来抑制脓毒症凝血和炎症反应, PROC 可以通过抑制凝血酶的形成进而减轻炎症反应, 从而干扰脂多糖与胞膜上受体 CD14 的相互作用等<sup>[14]</sup>。F9 是一类具有丝氨酸蛋白酶活性的凝血因子。因此, 红花素可能通过与靶向蛋白 PROC 和 F9 结合, 进而抑制凝血并减轻脓毒症炎症反应。

ADORA1 是 G 蛋白的耦联受体, 腺苷及其受体参与了各种生物过程, 腺苷受体激活具有调控炎症反应等生物学功能, 可以调控炎症微环境<sup>[15]</sup>。PTGS2 能将花生四烯酸转化为前列腺素 H<sub>2</sub>, 上调 PTGS2 也与细胞黏附增加、表型变化、抗凋亡和肿瘤血管生成有关, 在调节细胞运动、增殖和抗凋亡方面起着重要作用, 在新生儿脓毒症中降低 PTGS2 表达可减轻炎症反应<sup>[16]</sup>。NOS2 是一种信使分子, 能产生一氧化氮(nitric oxide, NO), 在巨噬细胞中介导杀瘤和杀菌作用, 参与炎症反应并增强炎症介质如 IL-6 和 IL-8 的合成与释放。研究表明, NOS2 表达增加会代偿急性期组织损伤, 从而重建血流<sup>[17]</sup>;

NO 还能调节脓毒症休克时的血容量变化和蛋白渗漏<sup>[18]</sup>, 所以脓毒症的改变与 NOS2 活性降低和 NO 合成减少有关。MAPK1 是编码 MAPK 的基因, 在细胞质功能活动和基因表达调控中发挥重要作用。在哺乳动物机体中已经发现 5 种不同的 MAPK 信号转导通路, 其中 Janus 氨基末端激酶(Janus N-terminal kinase, JNK) 和 p38MAPK 信号通路在炎症等应激反应中发挥重要作用。研究表明, 炎症介质能激活不同 MAPK 以促进或抑制基因的转录, 调控其他炎症介质的生成, MAPK1 基因在炎症与细胞凋亡等应激反应中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。因此, 红花素可能通过与靶向蛋白 ADORA1、PTGS2、NOS2 和 MAPK1 结合, 进而调控脓毒症炎症反应。

LCN2 表达于中性粒细胞, 内毒素可以剂量依赖性引起小鼠肠组织 LCN2 表达水平增高, 同时, 血清 IL-6 与 LCN2 水平以及肠组织 IL-1 $\beta$ 、IL-17A 与 LCN2 水平之间均存在一定相关性<sup>[20]</sup>。LCN2 可能作为 IL-6 下游效应分子参与脓毒症的发病环节, 并提示其具有抗脓毒症器官损伤及改善脓毒症预后的潜在价值<sup>[21]</sup>。ELANE 能分解组成细胞外基质的大多数蛋白、分解各种蛋白的凝结物和连接附属物, 以及分解大肠埃希菌细胞壁的组成物。与 ELANE 关系密切的疾病特点是组织破坏和炎症<sup>[22]</sup>。CTSG 类似于 ELANE, 参与炎症部位病原体清除、消化、吞噬和结缔组织的重塑。在免疫介导的炎症性疾病中, 组织修复和防御依赖于嗜酸粒细胞、肥大细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等向损伤组织募集, 但分泌性蛋白酶使这些细胞的过度募集变成有害因素, 不利于炎症性疾病中的组织修复和防御<sup>[23]</sup>。因此, 红花

素可能通过与靶向蛋白 CTSG、ELANE 和 LCN2 结合,进而减轻脓毒症组织器官损伤。

G6PD 可以减少氧化损害,其缺乏是诱发感染性疾病和新生儿脓毒症的一个危险因素<sup>[24]</sup>。因此,红花素可能通过与靶向蛋白 G6PD 结合,进而调控脓毒症氧化应激反应。

综上所述,红花素能与筛选出的 10 个靶向蛋白结合,通过调节 CTSG、ELANE 和 LCN2 减轻脓毒症组织器官损伤,通过调控 ADORA1、PTGS2、NOS2 和 MAPK1 减轻脓毒症炎症反应,通过调控 PROC 和 F9 抑制凝血并减轻脓毒症炎症反应,通过调节 G6PD 改善氧化应激而减少脓毒症的发生,最终预防和治疗脓毒症,为脓毒症的预防和治疗研究奠定了基础,具有重要的临床意义及应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2015, 372 (17): 1629-1638. DOI: 10.1056/NEJMoa1415236.
- [3] Arefian H, Heublein S, Scherag A, et al. Hospital-related cost of sepsis: a systematic review [J]. J Infect, 2017, 74 (2): 107-117. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.11.006.
- [4] Walkey AJ, Lagu T, Lindenauer PK. Trends in sepsis and infection sources in the United States. A population-based study [J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12 (2): 216-220. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201411-498BC.
- [5] Chen G, Xu Y, Jing J, et al. The anti-sepsis activity of the components of Huanglian Jiedu decoction with high lipid A-binding affinity [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 46: 87-96. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.02.025.
- [6] Lu QY, Ma JQ, Duan YY, et al. Carthamin yellow protects the heart against ischemia/reperfusion injury with reduced reactive oxygen species release and inflammatory response [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 74 (3): 228-234. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000710.
- [7] Madej A, Popłoński J, Huszcza E. Improved oxidation of naringenin to carthamin and isocarthamin by *Rhodotorula marina* [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2014, 173 (1): 67-73. DOI: 10.1007/s12010-014-0787-4.
- [8] Rajachan OA, Kanokmedhakul S, Nasomjai P, et al. Chemical constituents and biological activities from roots of *Enkleia siamensis* [J]. Nat Prod Res, 2014, 28 (4): 268-270. DOI: 10.1080/14786419.2013.838241.
- [9] Cowell RL, Tyler RD. Cytology of cutaneous lesions [J]. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1989, 19 (4): 769-794. DOI: 10.1016/s0195-5616(89)50083-4.
- [10] Ye XY, Ling QZ, Chen SJ. Identification of a potential target of capsaicin by computational target fishing [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 983951. DOI: 10.1155/2015/983951.
- [11] Cereto-Massagué A, Ojeda MJ, Valls C, et al. Tools for in silico target fishing [J]. Methods, 2015, 71: 98-103. DOI: 10.1016/j.ymeth.2014.09.006.
- [12] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 46 (1-3): 3-26. DOI: 10.1016/s0169-409x(00)00129-0.
- [13] Ranjan N, Andreasen KF, Kumar S, et al. Aminoglycoside binding to *Oxytricha nova* telomeric DNA [J]. Biochemistry, 2010, 49 (45): 9891-9903. DOI: 10.1021/bi101517e.
- [14] 钟旋. Protein C 启动子区基因多态性与脓毒症及血小板减少症的相关研究 [D]. 广州: 广州医科大学, 2014.
- [15] 王腾宇, 白根本. 基于生物信息学预测蒲公英干预炎症的“药效网络”及机制研究 [J]. 江苏中医药, 2018, 50 (2): 73-75. DOI: 10.3969/j.issn.1672-397X.2018.02.031.
- [16] 陈健德. 新生儿脓毒症 miRNAs 表达谱及其免疫调节作用研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2014.
- [17] Kelly E, Morris SM Jr, Billiar TR. Nitric oxide, sepsis, and arginine metabolism [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1995, 19 (3): 234-238. DOI: 10.1177/01486607195019003234.
- [18] Filep JG, Delalandre A, Beauchamp M. Dual role for nitric oxide in the regulation of plasma volume and albumin escape during endotoxin shock in conscious rats [J]. Circ Res, 1997, 81 (5): 840-847. DOI: 10.1161/01.res.81.5.840.
- [19] 叶蕾. 基于系统药理学的四君子汤作用靶点预测及实验研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- [20] Paragas N, Qiu A, Zhang Q, et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time [J]. Nat Med, 2011, 17 (2): 216-222. DOI: 10.1038/nm.2290.
- [21] 曾皋, 孙蓬然, 刘安雷, 等. 内毒素休克小鼠脂钙蛋白 2 及相关细胞因子的表达 [J]. 协和医学杂志, 2013, 4 (3): 260-264. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2013.03.008.
- [22] 陈晨. 基于网络药理学的玉屏风散有效成分改善小鼠接触性皮炎的机制研究 [D]. 南京: 南京大学, 2017.
- [23] 周光红. 咳嗽变异性哮喘与典型支气管哮喘患者外周血单个核细胞全基因组表达谱的差异研究 [D]. 南充: 川北医学院, 2017.
- [24] Zhou GH. Difference of whole genome expression profile of peripheral blood mononuclear cells in patients with cough variant asthma and typical bronchial asthma [D]. Nanchong: North Sichuan Medical College, 2017.
- [25] Rostami-Far Z, Ghadiri K, Rostami-Far M, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD) as a risk factor of male neonatal sepsis [J]. J Med Life, 2016, 9 (1): 34-38.

(收稿日期: 2020-05-08)

## 关于经过广告审批后的广告中存在不规范医学名词术语未予更改的声明

依照广告审批的相关规定,按照广告厂家的要求,本刊刊登的新活素、血必净及佳维体广告图片和内容均按照广告审查批准文件的原件刊出,故广告内容中“适应症”“禁忌症”未按标准医学名词术语修改为“适应证”“禁忌证”,“其它”未修改为“其他”,“成份”未修改为“成分”,时间单位仍用汉字表示,剂量单位“ml”未修改为“mL”,标示数值范围的标点符号“-”未修改为“~”。特此声明!