

基于整合药理学平台天麻治疗头痛的作用机制*

周荣荣^{1,4}, 李培硕¹, 关伟¹, 王丽萍², 李彦文³, 李志勇^{1,4}

(1.山西中医药大学基础医学院, 晋中 030600; 2.吉林省镇赉县人民医院, 白城 030024; 3.中国中医科学院中医药信息研究所, 北京 100700; 4.中央民族大学药学院, 北京 100081)

摘要 目的 探究天麻防治头痛的分子作用机制, 预测治疗头痛的可能有效的潜在疾病靶标。**方法** 利用中药整合药理学平台, 将天麻化学信息进行靶标预测, 与头痛相关疾病靶标信息进行蛋白-蛋白相互作用 (PPI) 网络构建, 富集分析中药成分、疾病、关键靶标的生物基因功能和相关通路, 构建出天麻化学成分、关键作用靶标和疾病相关通路的相互作用网络, 绘制“中药-化学成分-关键靶标-通路”网络图。**结果** 预测的天麻活性成分主要包括酚类、多糖类等, 如天麻素、双(4-羟基苯基)醚-β-D-吡喃葡萄糖、枸橼酸、苍耳苷/β-谷甾醇 3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷、十六烷酸等; 针对天麻防治头痛方面共得到 118 条核心靶标信息, 其中潜在药物靶标 (Putative Drug Target) 9 条, 如葡萄糖激酶 (GCK)、钠/钾转运的碱性磷酸酶亚基 α-1 (ATP1A1)、5-磷酸糖异构酶 A (RPIA) 等, 已知疾病靶标 (Known Disease Target) 27 条, 如 5-羟色胺受体 2B (HTR2B)、5-羟色胺受体 1B (HTR1B)、5-羟色胺受体 1D (HTR1D)、5-羟色胺受体 1A (HTR1A)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PIK3CA) 等。**结论** 该研究在中药整合药理学平台 V1.0 现有基础上, 分析天麻防治头痛的分子作用机制, 并预测天麻抗头痛的潜在药物靶标, 为天麻的进一步实验研究提供科学依据。

关键词 天麻; 头痛; 整合药理学

中图分类号 R282.71

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)06-0706-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.06.004

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Mechanism of *Gastrodia Rhizoma* in the Treatment of Headache Based on Integrated Pharmacology Platform

ZHOU Rongrong^{1,4}, LI Peishuo¹, GUAN Wei¹, WANG Liping², LI Yanwen³, LI Zhiyong^{1,4} (1. School of Basic Medicine, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030600, China; 2. People's Hospital of Zhenlai County, Jilin Province, Jilin Baicheng 030024, China; 3. Institute of Information, Traditional Chinese Medicine of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 4. College of Pharmacy, Minzu University of China, Beijing 100081, China)

ABSTRACT Objective To explore the molecular mechanism of *Gastrodia rhizoma* in the prevention of headache, and to predict the potential target. **Methods** Using Integrated Pharmacological platform of traditional Chinese Medicine (TCM-IP) to predict the target based on Chemical Information of *Gastrodia rhizoma* and Construct the PPI (protein-protein interaction) network with target information for headache related diseases, enriching and analyzing the biological gene function and related pathways of *Gastrodia rhizoma*, diseases and key targets. constructing the interaction network with Chemical ingredients of *Gastrodia rhizoma*, key targets and drawing the “*Gastrodia rhizoma* -key Target-Pathway” Network. **Results** The active constituents of *Gastrodia rhizoma* Blume include ingphenols, polysaccharides and other ingredients, such as gastrodin, bis (4-hydroxyphenyl) ether beta-D-glucopyranoside, citricacid, xanthostrumarin/sitosterol 3-O-beta-D-pyran glucoside, hexadecanoic acid for the prevention of headache; 118 core target information was obtained for the prevention and treatment of headache in *Gastrodia rhizoma*, including 9 Putative Drug Target (potential drug target), such as GCK (Glucokinase), ATP1A1 (Sodium/potassium transported alkaline phosphatase subunit α-1) and RPIA (5-phosphate isomerase A); 27 Known Disease Target, including HTR2B (serotonin receptor 2B), HTR1B (serotonin receptor 1B), HTR1D (serotonin receptor 1D), HTR1A (serotonin receptor 1A), PIK3CA (phosphatidylinositol 3-kinase) etc. **Conclusion** Based on Traditional Chinese medicine integrated pharmacology platform V1.0, this study analyzed the molecular mechanism of *Gastrodia rhizoma* in preventing and treating headache, and predicted the potential drug targets of *Gastrodia rhizoma* against headache, which will provide scientific basis for further experimental research of *Gastrodia rhizoma*.

KEY WORDS *Gastrodia rhizoma*; Headache; Integrated pharmacology

有关研究表明,原发性头痛是卒中的危险因素^[1],偏头痛可增加全脑卒中、缺血性卒中的风险^[2]。近年来,头痛的患病率升高,已引起全球性重视。据调查,偏头痛已上升为 2013 年全球疾病负担 (Global Burden of Disease, GBD) 的第 6 位^[3],在全世界致残疾病的第 3 位^[4];当前头痛主要依靠药物和预防性治疗,

如阿片类药物或静脉注射氯胺酮等治疗方法^[5],但治疗效果并不乐观,头痛的防治越来越成为亟待解决的问题。

头痛属中医学“头痛”“头风”范畴。《普济方》认为:“气血俱虚,风邪伤于阳经...,则令人头痛”;现代研究总结头痛多因感受外邪、肝火上扰、肝阳上亢、痰

瘀阻络、风痰上扰、气血亏虚等所致^[6]。天麻为兰科植物天麻(*Gastrodia elata* Bl.)的干燥块茎,以“赤箭”之名始见于《神农本草经》,性味甘,平,归肝经;功效能息风止痉,平抑肝阳,祛风通络,天麻是治疗头痛肝阳上亢、痰阻经络证的基础药。如李东垣《脾胃论》言:“足太阴痰厥头痛……眼黑头眩,风虚内作,非天麻不能除”;《本草汇言》言天麻:“主头风,头痛,头晕虚眩……一切中风,风痰”。现代研究也表明天麻具有调节促进突触可塑性和神经修复、抑制神经细胞凋亡等作用^[7],但天麻治疗头痛的机制仍不十分明确。

中药整合药理学计算平台 V1.0 (<http://www.tcmip.cn/>)是以中医药大数据为基础,通过人工智能、数据挖掘与网络药理学、分子生物学等学科结合的方法,一站式完成“中药-多成分-多靶点-疾病”之间网络关系计算,可有效预测中药的潜在药效、分子作用机制等^[8]。笔者通过中药整合药理学平台,探究天麻有效化学成分及治疗头痛的分子机制,为天麻临床实验研究提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 数据由中药整合药理学计算平台的中药材数据库、中药成分数据库、疾病/症状靶标数据库提供。与中药、疾病相关的靶标基因及相关生物信息资源来源于 Drugbank, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), HPO (Human Phenotype Ontology), GO (gene ontology), TTD (Therapeutic Target Database), KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 等数据库。蛋白-蛋白相互作用信息 (PPI) 整合药理学平台镶嵌 HAPPI, Reactome, OPHID, In Act, HPRD, PDZBase, MINT, DIP 等数据库中蛋白-蛋白相互作用数据。3 种拓扑结构特征值“连接度 (degree)”“介度 (betweenness)”“紧密度 (closeness)”设定以确定中药矫正疾病失衡网络的候选靶标。通过 GO 和 KEGG 数据库,确定靶标基因、蛋白质分子功能、细胞内定位及其所参与的生物学反应和通路。

收稿日期 2018-03-16 修回日期 2018-05-18

基金项目 * 国家自然科学基金资助项目 (81473797)

作者简介 周荣荣 (1990-),女,河北衡水人,硕士,主要从事方剂学配伍规律及网络药理学研究。ORCID: 0000-0002-0693-0407。电话: 010-68939935, E-mail: zhourongrong1992@163.com。

通信作者 李志勇 (1978-),男,山西太原人,副研究员,博士,主要从事方剂学配伍规律及网络药理学研究。电话: 010-68939935, E-mail: lizhiyong@muc.edu.cn。

1.2 研究步骤

1.2.1 信息设定 登陆中药整合药理学平台,新建“天麻-头痛”任务,检索中药材数据库将“天麻”信息添加保存,得到 21 种化学成分;以“头痛”相关的英文名称“Headache”“Migraine”作为关键词进行检索,将检索结果保存得到头痛疾病相关的靶标。

1.2.2 靶标预测 设置相似性分数 0.8,整合药理学平台,通过化学成分二维结构 (.mol 或 .sdf) 相似性与美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 上市药物进行比对,以 Tanimoto 系数定义的相似度量方法进行相似性打分,信息设定与相似性分数设置完成后,点击“确认”。

1.2.3 一站式计算 平台智能进行“靶标预测、蛋白质-蛋白质互作 (PPI)、网络构建、核心靶标 (Core targets) 的筛选、可视化等”一站式分析,生成报告。

1.2.4 拓扑特征值 以“节点连接度”的 2 倍中位数为卡值,选取中药靶标-疾病基因互作网络的核心节点;在此基础上,选取同时满足节点“连接度”“紧密度”“介度”中位数的节点,构建中药潜在靶标与疾病靶标之间相互作用的关键靶标网络。

2 结果

2.1 天麻所含化学成分和药物靶标预测 天麻化学成分 21 种,主要有酚类、多糖类、氨基酸、甾醇类等多种化学成分,研究表明天麻素 (gastrodin)、香草醇 (vanillyl alcohol)、4-(4'-羟基苄氧基)苄基甲基醚 (4-(4'-Hydroxybenzyloxy)benzyl methyl ether)、p-羟基苯甲醇 (p-Hydroxybenzyl alcohol)、香草醛 (vanillin) 等是天麻的主要神经药理学活性成分^[9],尤其是天麻素已明确其在痉挛性疾病、头晕和头痛、神经损伤等方面有显著效果^[10];对天麻的化学成分进行靶标预测,相似性分数为 0.8 时,天麻的预测靶标数 355 个,其中天麻素预测靶标数 71 个、双(4-羟基苯基)乙醚预测靶标数 68 个、蔗糖预测靶标数 83 个、十六烷酸 (棕榈酸) 预测靶标数 49 个等。

2.2 天麻预测靶标 GO 富集分析、KEGG 通路富集分析 对天麻的预测靶标进行 GO 富集分析、KEGG 通路富集分析,结果均差异有统计学意义 ($P < 0.01$),得到 GO 富集分析结果 486 条和 KEGG 通路富集分析结果 35 条,发现天麻的预测靶标与柠檬酸循环 (tricarboxylic acid cycle)、琥珀酸代谢过程 (succinate metabolic process)、异柠檬酸代谢过程 (isocitrate metabolic process)、琥珀酸脱氢酶活性 (succinate dehydrogenase activity) 等生物功能,功能定位在线粒体 (mitochondrion)、succinate dehydrogenase complex (线

粒体呼吸链复合物Ⅱ、琥珀酸脱氢酶复合体)等;发现天麻的预测靶标与柠檬酸循环(citrate cycle)、碳水化合物代谢(carbohydrate metabolism)、脂质代谢(lipid metabolism)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors,PPAR)信号通路、2-氧代羧酸代谢(2-oxocarboxylic acid metabolism)脂肪酸代谢等生物代谢通路有关。

2.3 天麻“药物-靶标-疾病”网络的核心节点(Hub)分析 通过整合药理学平台得到40个头痛相关的靶点,并利用蛋白-蛋白相互作用模块构建天麻潜在靶标与头痛靶标相互作用关系,平台设定同时满足大于节点“连接度”“介度”“紧密度”的中位数为卡值,选取关键核心靶标,并进行核心靶标的GO富集分析、KEGG通路富集分析,根据连接度值排名前100位的靶点信息绘制的核心靶标网络图(图1)。

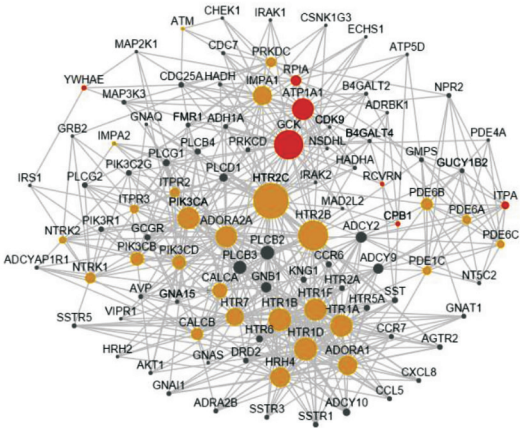


图1 核心靶点网络
Fig.1 The key target network

结果得到核心靶标信息118条,其中潜在药物靶标(putative drug target)9条,如GSK、ATP1A1、RPIA、ITPA、YWHA、CPB1、RCVRN、LY96、PPARG,已知疾病靶标(known disease target)27条,如HTR2B、HTR1B、HTR1D、PIK3CA、HTR1A、HTR1F、ADORA2A、HRH4、IMPA1、ADORA1、HTR7、PIK3CB、CALCB等(表1)。

2.4 关键靶标GO富集分析和KEGG通路富集分析 平台对天麻干预头痛的关键靶标分析,得到GO富集分析结果949条和KEGG通路富集分析结果137条。GO富集分析显示天麻参与生物功能主要定位在质膜(plasma membrane)、细胞质(cytosol)、神经递质、树突等,参与G-蛋白耦联5-羟色胺受体活性(G-protein coupled serotonin receptor activity)、血清素受体信号通路(serotonin receptor signaling pathway)、第二信使环核

表1 天麻治疗头痛核心靶标表(排名前20位)
Tab.1 Core targets of *Gastrodia rhizoma* for the treatment of headache(Top20)

种类	核心靶标	连接度	紧密度	介度
已知疾病靶标	HTR2B	43	0.606 217 62	5.898 305 08
潜在药物靶标	GSK	42	0.567 961 17	4.872 881 36
已知疾病靶标	HTR1B	32	0.529 411 76	0.00E+00
已知疾病靶标	HTR1D	32	0.529 411 76	0.101 694 92
潜在药物靶标	ATP1A1	31	0.52	1.402 542 37
已知疾病靶标	PIK3CA	31	0.522 32143	5.495 762 71
已知疾病靶标	HTR1A	31	0.527 027 03	0.00E+00
已知疾病靶标	HTR1F	31	0.527 027 03	1.398 305 08
已知疾病靶标	ADORA2A	30	0.559 808 61	3.313 559 32
已知疾病靶标	HRH4	28	0.430 147 06	3.220 338 98
已知疾病靶标	IMPA1	27	0.455 252 92	3.436 440 68
已知疾病靶标	ADORA1	27	0.455 252 92	0.673 728 81
已知疾病靶标	HTR7	25	0.513 157 89	1.025 423 73
已知疾病靶标	CALCA	21	0.473 684 21	2.118 644 07
其他	PLCB2	20	0.517 699 12	0.419 491 53
已知疾病靶标	PIK3CD	19	0.471 774 19	2.588 983 05
已知疾病靶标	PIK3CB	19	0.434 944 24	1.694 915 25
其他	PLCB3	19	0.508 695 65	1.326 271 19
已知疾病靶标	ALCB	17	0.431 734 32	0.525 423 73

苷酸耦联的G-蛋白耦联受体信号通路(G-protein coupled receptor signaling pathway, coupled to cyclic nucleotide second messenger)、血清素结合(serotonin binding)、血小板活化(platelet activation)、肌醇磷酸代谢过程(inositol phosphate metabolic process)、磷脂酶C活性(phospholipase C activity)、蛋白激酶活性(protein kinase activity)、胞质内游离钙离子的释放(release of sequestered calcium ion into cytosol)、磷脂酶C活性的激活(activation of phospholipase C activity)等,见表2;KEGG通路分析预测天麻在关于神经系统(nervous system)、炎症递质调节色氨酸通道(inflammatory mediator regulation of TRP channels)、5-羟色胺能神经突触(Serotonergic synapse)、雌激素信号通路(estrogen signaling pathway)、Calcium signaling pathway(钙信号通路)、神经营养因子的信号转导通路(neurotrophin signaling pathway)、缝隙连接(gap junction)、信号通路(cGMP - PKG signaling pathway, cGMP PKG)、磷脂酰肌醇信号系统(phosphatidylinositol signaling system)、胆碱能突触(cholinergic synapse)、碳水化合物代谢(carbohydrate metabolism)、神经活性的配体-受体相互作用(neuroactive ligand-receptor interaction)等主要疾病靶标通路,见表3。

表 2 天麻治疗头痛的 GO 生物功能表(排名前 10 位)

Tab.2 Biological function of *Gastrodia rhizoma* for the treatment of headache(Top10)

编号	条目(术语)	P 值
GO:0004993	G-蛋白耦联 5-羟色胺受体活性(G-protein coupled serotonin receptor activity)	1.06E-18
GO:0007210	血清素受体信号通路(serotonin receptor signaling pathway)	1.09E-16
GO:0007187	与环核苷酸第二信使耦联的 G-蛋白耦联受体信号通路(G-protein coupled receptor signaling pathway,coupled to cyclic nucleotide second messenger)	3.56E-15
GO:0005886	质膜(plasma membrane)	5.97E-15
GO:0005829	细胞质(cytosol)	3.76E-12

表 3 天麻治疗头痛的主要通路表(排名前 10 位)

Tab.3 Main pathways of *Gastrodia rhizoma* for the treatment of headache(Top10)

编号	条目(术语)	P 值
#	神经系统(nervous system)	6.78E-20
hsa04750	炎症递质调节色氨酸通道(inflammatory mediator regulation of TRP channels)	2.72E-18
hsa04726	5-羟色胺能神经突触(serotonergic synapse)	5.97E-17
hsa04915	雌激素信号通路(estrogen signaling pathway)	1.88E-14
hsa04020	钙信号通路(calcium signaling pathway)	7.80E-14

“#”代表大通路

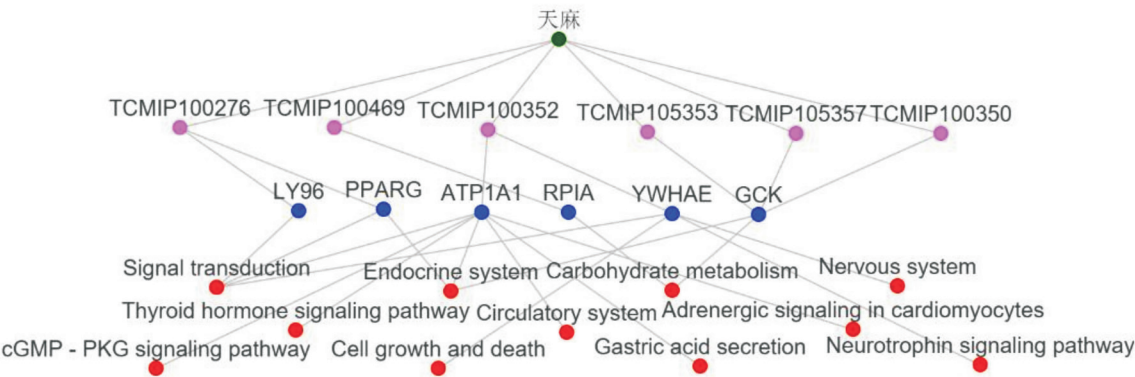
“#” means the systematic pathway

2.5 “中药-成分-关键药靶-通路”网络可视化图分析 按照核心靶标的 KEGG 通路 P 值前 30 位进行绘制的“中药-成分-关键药靶-通路”网络可视化图(图 2),可以观察到天麻的 6 种化学成分天麻素(TCMIP105357)、双(4-羟基苯基)醚-β-D-喃葡萄糖

(TCMIP105353)、枸橼酸(TCMIP100469)、苍耳苷/β-谷甾醇 3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(TCMIP100352)、蔗糖(TCMIP100350)、十六烷酸(TCMIP100276)和 6 个潜在的关键靶标 GCK、ATP1A1、RPIA、YWHAE、LY96、PPARG 关联密切,并参与神经系统(nervous system)、神经营养因子的信号转导通路(neurotrophin signaling pathway)、碳水化合物代谢(carbohydrate metabolism)、胃酸分泌(gastric acid secretion)、细胞生长与死亡(cell growth and death)、信号转导(signal transduction)、循环系统(circulatory system)、内分泌系统(endocrine system)等通路。

3 结束语

笔者通过整合药理学平台 V1.0 预测天麻防治头痛的有效成分及其潜在作用靶点,从整体上探究天麻活性成分与疾病关键靶标的密切关系以及主要的生物功能通路过程。平台发现天麻素、双(4-羟基苯基)醚-β-D-喃葡萄糖、枸橼酸、苍耳苷/β-谷甾醇 3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷、十六烷酸等成分与头痛预测的核心靶标有高度相关性。天麻富含酚类物质和多糖,已证实天麻素和 4-羟基苄基醇等酚类成分都有显著的神经保护、抗炎镇痛、抗氧化等作用^[11-12]。27 条“天麻-头痛”已知靶标中 HTR2B、HTR1B、HTR1D、PIK3CA 等具有很高的网络拓扑特征值,COROMINAS 等^[13]证明 5-羟色胺受体 2B (HTR2B)在有先兆偏头痛和无先兆偏头痛疾病均有不同的参与过程;YUCCEL 等^[14]研究发现偏头痛患者表现为系统性 5-羟色胺浓度降低和脑内 5-羟色胺合成率的变化,5-HTR2A、5-HTR2C 参与诱发头痛,5-HTR1A、5-HTR1B、5-HT1D 受体能迅速缓解曲坦类药物导致的偏头痛和丛集性头痛;PIK3CA(磷脂



绿色:中药;紫色:成分;蓝色:关键靶标;红色:通路

图 2 天麻“中药-成分-关键药靶-通路”网络

Green: Herbal Medicine; purple: ingredient; blue: core drug target; red: pathway

Fig.2 “Traditional Chinese Medicine - ingredient - key drug target -pathway” network of *Gastrodia rhizoma*

酰肌醇 3-激酶)是参与细胞增殖、G 蛋白耦联受体的信号转导等方面的重要基因,参与癌症基因表达等,可能与胶质神经元肿瘤引起的头痛有关^[15]。9 个关于头痛的潜在药物靶标中葡萄糖激酶(glucokinase, GCK)、ATPA1 的网络拓扑特征值相对较高,分别排在第 2 位和第 5 位, GCK 是维持人体葡萄糖体内平衡的传感器^[16],平台显示 GCK 与 Gastrodin、Bis (4-hydroxybenzyl) ether mono- β -D-glucopyranoside、sucrose 密切相关,相关研究也表明天麻素有显著的降血糖作用,能调节脂代谢紊乱等^[17],推测天麻素药理作用与 GCK 有一定关系; ATP1A1 (钠/钾转运的碱性磷酸酶亚基 α -1)是通过对 Na 和 K 离子通过质膜进行电化学梯度建立和维护的膜蛋白,研究发现它与高血压病有关^[18]; RPIA (5-磷酸糖异构酶 A)也是相对网络拓扑特征值较高的潜在靶标,它主要参与戊糖磷酸途径,与脑白质病、周围神经疾病等有关^[19],此外还有 YWHA E、LY96、PPARG 等拓扑值相对较小的潜在药物靶标。

生物活性成分和疾病靶标的鉴定与研究是中药研究的一个重要领域^[20],本研究基于中药整合药理学平台有效证实天麻活性化学成分,并预测出天麻防治头痛的潜在药物靶标及作用机制,但只考虑中药成分和疾病靶标与目标蛋白之间的相互作用,还不足以解释中医药对疾病基因表达更深层面的影响,还需要进一步的实验证明和探究。

参考文献

- [1] TSAI C L, CHOU C H, LEE P J, et al. The potential impact of primary headache disorders on stroke risk [J]. J Headache Pain, 2016, 17 (1) : 108.
- [2] HU X, ZHOU Y, ZHAO H, et al. Migraine and the risk of stroke: an updated meta-analysis of prospective cohort studies [J]. Neurol Sci, 2017, 38 (1) : 33-40.
- [3] STEINER T J, STOVNER L J, VOS T, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s; will health politicians now take notice? [J]. J Headache Pain, 2018, 19 (1) : 17.
- [4] STEINER T J, BIRBECK G L, JENSEN R H, et al. Headache disorders are third cause of disability worldwide [J]. J Headache Pain, 2015, 16 (1) : 58.
- [5] NAEEMA F, SCHRAMMB C, BENJAMIN W. Friedmanb emergent management of primary headache: a review of current literature [J]. Curr Opin Neurol, 2018, 31 (3) : 286-290.
- [6] 李杨,高尚社,朱庆文,等.中医药治疗头痛近况 [J].中国中医药现代远程教育, 2011, 23 (9) : 147-150.
- [7] MANAVLAN A, FENG L, SZE S K, et al. New insights into the brain protein metabolism of Gastrodia elata-treated rats by quantitative proteomics [J]. J Proteomics, 2012, 75 (8) : 2468-2479.
- [8] 许海玉,刘振明,付岩,等.中药整合药理学计算平台的开发与应用 [J].中国中药杂志, 2017, 42 (18) : 3633-3638.
- [9] JUNG-HEE J, YEONGHOON S, KANG S S, et al. Neuropharmacological potential of gastrodiaelata blume and its components [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015 (10) : 309261.
- [10] WANG X S, TIAN Z, ZHANG N, et al. Protective effects of gastrodin against autophagy-mediated astrocyte death [J]. Phytother Res, 2016, 30 (3) : 386-396.
- [11] 杜伟锋,陈琳,丛晓东,等.天麻化学成分及质量控制研究进展 [J].中成药, 2011, 33 (10) : 1785-1787.
- [12] ZHAN H D, ZHOU H Y, DU X L, et al. The rhizome of *Gastrodia elata* Blume: an ethnopharmacological review [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 189 : 361-385.
- [13] COROMINAS R, SOBRIDO M J, RIBASES M, et al. Association study of the serotonergic system in migraine in the Spanish population [J]. Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet, 2010, 153 (1) : 177-184.
- [14] YUCEL Y, COŞKUN S, CENGİZ B, et al. Association of polymorphisms within the serotonin receptor genes 5-HTR1A, 5-HTR1B, 5-HTR2A and 5-HTR2C and migraine susceptibility in a turkish population [J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2016, 14 (3) : 250-255.
- [15] PRIDHAM K J, VARGHESE R T, SHENG Z. The role of class IA phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate3 - kinase catalytic subunits in glioblastoma [J]. Front Oncol, 2017, 7 : 312.
- [16] STERNISHA S M, LIU P, MARSHALL A G, et al. Mechanistic origins of enzyme activation in human glucokinase variants associated with congenital hyperinsulinism [J]. Biochemistry, 2018, 57 (10) : 1632-1639.
- [17] 韩磊,乔爱敏,刘青.天麻素的抗糖尿病作用实验 [J].华侨大学学报 (自然版), 2013, 34 (6) : 682-686.
- [18] GLORIOSO N, FILIGHEDDU F, TROFFA C, et al. Interaction of α (1) -Na, K-ATPase and Na, K, 2Cl-cotransporter genes in human essential hypertension [J]. Hypertension, 2001, 38 (2) : 204-209.
- [19] VAN DER KNAAP M S, WEVERS R A, STRUYS E A, et al. Leukoencephalopathy associated with a disturbance in the metabolism of polyols [J]. Ann Neurol, 1999, 46 (6) : 925-929.
- [20] ZHANG B, LI Y, ZHANG Y, et al. ITPI: initial transcription process-based identification method of bioactive components in traditional Chinese medicine formula [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016 : 8250323.