

• 综 述 •

霍山石斛化学成分及其药理活性研究进展*

钱程程¹, 欧金梅^{1△}, 戴亚峰², 杨燕杰²

(1. 安徽中医药大学 药学院, 安徽 合肥 230012; 2. 九仙尊霍山石斛股份有限公司, 安徽 六安 237000)

摘要: 霍山石斛位于“九大仙草”之首, 临床疗效显著, 被收录于 2020 版《中国药典》中。其主要成分为多糖、生物碱、氨基酸和其它化合物, 具有免疫调节作用、抗肿瘤、抗氧化等功效。本文对霍山石斛的化学成分及药理活性研究进行综述, 为霍山石斛的深入研究和开发利用提供参考。

关键词: 霍山石斛; 化学成分; 药理活性

中图分类号: R284.1; R285

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2021)01-0098-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2021.01.012

Research Progress on Chemical Constituents and Pharmacological Activities of *Dendrobium huoshanense*

QIAN Chengcheng¹, OU Jinmei¹, DAI Yafeng², YANG Yanjie²

(1. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China;

2. Jiuxianzun Dendrobium huoshanense Co., LTD, Lu'an 237000, China)

ABSTRACT: *Dendrobium huoshanense* is located at the head of “nine great fairy grass”, and its clinical effect is remarkable. It is included in the 2020 edition of Chinese Pharmacopoeia. Its main components are polysaccharides, alkaloids, amino acids and other compounds, with immune regulation, anti-tumor, anti-oxidation and other functions. In this paper, the chemical constituents and pharmacological activities of *Dendrobium huoshanense* are reviewed, which provides a reference for the further research, development and utilization of *Dendrobium huoshanense*.

KEY WORDS: *Dendrobium huoshanense*; chemical constituents; pharmacological activities

霍山石斛 (*Dendrobium huoshanense* C.Z.Tang et S.J.Cheng), 记载于清代《本草纲目拾遗》中, 具有益胃生津, 滋阴清热的功效, 被誉为“九大仙草”之首。近年来, 霍山石斛因较好的临床疗效, 被 2020 版《中国药典》收录为常用中药。研究发现, 霍山石斛含有多糖、氨基酸、蛋白质及生物碱等多种化学成分, 具有提高机体免疫力、抗肿瘤、抗氧化和降血糖等多种临床作用^[1]。霍山石斛作为安徽道地药材, 也广泛应用于茶饮和食品, 有着较好的研究前景和综合利用价值。

霍山石斛因其独特的生长环境, 孕育出它的性

状、成分、功效与其它石斛相比有着显著不同。通过林下仿野生抚育研究, 使得霍山野生种质得到了保存和扩大^[2], 为进一步开展化学成分和生物药理活性研究提供了基础。《药典》中同时收录了铁皮石斛、金钗石斛、马鞭石斛、鼓槌石斛 5 个石斛品种, 品种的内在遗传因素差异造成外在性状、化学成分的显著差异^[3], 目前对铁皮石斛、铜皮石斛研究多于其它品种^[4-6]。本文对霍山石斛的化学成分、分子遗传学和药理活性方面的最新研究进展进行梳理, 旨在为霍山石斛的现代研究和应用提供参考。

收稿日期: 2020-12-18

* 基金项目: 中央财政林业科技推广示范资金项目(Z1750700500002); 安徽高校自然科学基金项目(KJ2019A0479)

第一作者简介: 钱程程(1997-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中药成分与资源。

△通信作者: 欧金梅, E-mail: ojm@ahtcm.edu.cn

1 化学成分

迄今为止,国内外学者们对石斛属植物成分进行研究,从中分离鉴定出活性多糖、生物碱、夏佛塔苷^[7]、三萜皂苷^[8]等多种成分,但对霍山石斛中的石斛多糖、蛋白质、氨基酸、石斛碱等研究报道却是很少。

1.1 糖类 霍山石斛中的糖类以多糖为主体成分,主要含有由葡萄糖、半乳糖、甘露糖等单糖组成的DHP1-2、DHP2-1、DHP2-2 3种多糖。多糖经分离纯化后获得均一性多糖 HPS-1B23,结构显示为 α 吡喃型^[9]。霍山石斛的不同部位中的多糖成分含测,叶>根>茎,且3年生<1年生<2年生,以2年生茎中多糖含量最高^[10]。单糖主要为D-甘露糖、D-葡萄糖和果糖,半乳糖、D-阿拉伯糖、D-木糖含量较低^[11]。郑晓倩等^[12]采用高效液相CAD法测定3种药用石斛中均含有果糖、蔗糖等成分,但品种不同,含量均存在差异,3种药用石斛中霍山石斛的单、双糖类成分总含量最高,主要是蔗糖、D-无水葡萄糖的含量,铁皮石斛最低,铜皮石斛中所含果糖含量最高。当前,DHP的提取工艺被不断改进,提取效率和提取率也有了极大提高,DHP的分子量与化学成分间的关系也被进一步明确,针对霍山石斛多糖成分还有许多学者进行了研究,如优化多糖提取的工艺^[13]、结构特性、多糖不同组分的分离与理化性质、化学物质等对霍山石斛多糖的影响等。

1.2 氨基酸和蛋白质 霍山石斛中含有丝氨酸、组氨酸、苏氨酸、甘氨酸等多种氨基酸,人体内的赖氨酸、苏氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、色氨酸和苯丙氨酸等7种必需氨基酸在霍山石斛中均有分布。氨基酸是霍山石斛中主要的营养成分之一,游离的氨基酸发挥着重要的功效,石斛类以霍山石斛的氨基酸成分最佳^[14-15]。对于安徽霍山铜皮石斛、铁皮石斛和霍山石斛3种石斛^[16],其游离氨基酸的含量与生长期和部位存在一定联系,针对根、叶及不同生长期茎中17种游离氨基酸含量,发现大多数氨基酸含量呈现根<4年生茎 $\approx$ 2年生茎<3年生茎<叶<1年生茎的规律,且铜皮石斛与霍山石斛最为相似。胱氨酸在根中含量最高,精氨酸在3年生的茎中最高,可达2.01 mg/g。不同石斛的蛋白质含量有明显差异^[17],霍山石斛干花的

粗蛋白成分和必需氨基酸成分均高于铁皮石斛干花。

1.3 生物碱 生物碱类是最早从霍山石斛中分离出的化合物,包括石斛碱、石斛次碱、石斛铜碱、石斛胺等。多数学者对石斛属生物碱及其药理作用的研究侧重于金钗石斛,对霍山石斛的化学成分研究较少,仅有少数学者对其生物碱展开讨论,例如用溴甲酚氯酸性染料比色法测定石斛中总生物碱碱含量^[18],结果显示,霍山石斛中茎部总生物碱的含量约为0.029 1%,从含量分布来看,石斛总生物碱含量均为叶大于茎和根,成熟期的茎与根中的生物碱含量相近,故临床应用和药理实验应综合考虑到根、茎、叶的开发与利用;与氨基酸含量规律不同,霍山石斛总生物碱含量呈现1年生茎<2年生茎<3年生茎>4年生茎,因此,应第3年采收为宜^[10]。关于提取方法,崔楠楠^[19]采用分光光度法测定霍山石斛中生物碱的含量,设置酶解pH、时间、温度等变量,对提取液进行萃取、大孔树脂纯化等方面研究,为进一步开发利用霍山石斛提供依据。

1.4 其他 近代药理实验发现霍山石斛独特的药用功效可能与其种类繁多的化学成分共同作用相关,其中微量元素在中药药效中发挥着特殊的协同作用^[20]。霍山石斛中含有Ca、Fe、Zn等微量元素,其中茎、根、叶3个部位中所含元素的种类和含量均有差异^[21]。人体必需微量元素在霍山石斛中均有分布,以锌、铜和铁含量最高,其中根中V、Fe、Ni、Al、P含量最高,叶中B、Ba、Mg、Ca、Mn含量最高,茎中Cu、Cr、B含量最低。除了微量元素外,霍山石斛中还含有萜类化合物、联苄类化合物、石斛酚等有效成分。

2 分子遗传学研究

目前市场有多种石斛品种流通,常通过药材色泽、密度、口尝和水试等方法来辨别真伪。内在遗传特征的差异造成品种不同外观性状,金国虔^[22]用AP-PCR方法证实霍山石斛与铜皮石斛亲缘关系最近,两者形态比较相似;丁小余等^[23]用ITS区序列对石斛属植物进行鉴定,得出霍山石斛与铜皮石斛关系最近的结论。鉴于此,《药典》中根据石斛的性状差异增加了DNA分子鉴别方法研究。

分子标记技术在霍山石斛的遗传研究、品种鉴定、植物代谢组学等也发挥着重要作用。汪曙等^[24]采

用霍山石斛和铜皮石斛培育出一种杂交石斛,其生长指标,主要药效含量多糖及总生物碱都发生了明显变化,特别是生物碱含量明显逐年增高,由此,霍山石斛可以通过杂交扩大其遗传多态性。洪克前^[25]对霍山石斛叶片进行转录组 SSR 位点测序,结果基元类型均为 AG/CT,表明霍山石斛与铁皮石斛、金钗石斛等近缘种转录组 SSR 基元相似,开发的 SSR 标记为霍山石斛种质资源研究和遗传多样性提供技术支持。

3 药理活性

霍山石斛免疫调节作用、抗肿瘤、抗氧化、抗白内障和肝损伤保护等方面显示出较强的药理活性。

3.1 免疫调节作用 霍山石斛作为食品原料,一直被具有增强机体免疫功能的能力。霍山石斛多糖(DHP)经口服后对小肠免疫系统和全身免疫功能均有免疫调节作用^[26],DHP 可以促进骨髓细胞的增殖、增强肠道免疫、增殖脾细胞,增加干扰素(IFN)的分泌以及显著刺激肝细胞的增殖和 IFN 的分泌,在高剂量下能显著升高白细胞介素(IL-4)的分泌。有学者^[27]推测霍山石斛多糖可能是通过刺激巨噬细胞释放 TNF- α 触发信号,从而刺激免疫系统调节作用,且不同多糖组分之间存在免疫细胞相互作用。

3.2 抗肿瘤 近年来,石斛抗肿瘤活性受到国内外学者的广泛关注^[28]。霍山石斛能抑制荷 SiHa 宫颈癌小鼠肿瘤组织的生长^[29]。鲍丽娟^[30]等采用含 10%新生小牛血清在培养基 RPMI-1640 中 37℃和 5%CO₂ 条件下处理过的人宫颈癌细胞 HeLaS3 和人肝癌 HepG2 细胞,研究发现,霍山石斛水提物能良好的抑制 HeLaS3 细胞和 HepG2 细胞,半致死抑制浓度 IC₅₀ 分别是 11.63%和 10.40%。黄森等^[31]对石斛属多糖组分纯化分离,探讨多糖作用时间、多糖浓度对抑癌率的影响,通过 DHP 抑制人胃腺癌细胞 SGC-7901 探讨 DHP 肿瘤相关基因与抗肿瘤之间的相关性。张丹丹等^[32]研究了 DHP 对人胃癌细胞的作用,结果显示给药多糖后的胃癌细胞形态蜷缩,明显凋亡,说明霍山石斛能够起到一定的抑制人胃癌细胞生长的作用。

3.3 抗氧化 历代草本记录石斛具有轻身延年的功效,即抗氧化、抗衰老作用,氧化与衰老都与体内自由基和氧化反应相关^[33],霍山石斛多糖具有体外抗自由

基和抗脂质过氧化作用。DHP1A 是霍山石斛中一种潜在的抗氧化成分^[33],DHP1A 对 FeCl₂ 诱导的脂质过氧化有显著的抑制作用,DHP1A 经预处理后降低了丙二醛的产生,用四氯化碳处理小鼠后,其肝脏中谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和过氧化氢酶(CAT)等活性恢复,谷胱甘肽(GSH)水平保存稳定。DHP 具有改善高脂饮食肥胖小鼠氧化应激的功能^[34],经霍山石斛多糖干预后小鼠的胰岛素、血清游离脂肪酸显著降低,血糖下降,丙二醛降低,GSH-Px、T-AOC、SOD 显著升高,达到降低肥胖小鼠氧化应激的效应。在阴虚状态下霍山石斛能增强机体抗氧化能力,抗氧化性远优于铁皮石斛^[35]。此外,DHP 提取方式对其抗氧化能力也有一定影响^[36],用超声波法提取所得 DHP 氧化能力优于热水提取的多糖。

3.4 抗炎 抗炎是指致炎因子刺激机体,发生防御反应消除炎症的病理过程。先前对霍山石斛调节免疫等功能研究较多,对炎症方面还有待商榷讨论,因此研究抗炎活性具有一定的药理意义。急性炎症早期,会出现肿胀和渗出,症状常伴有红、肿、热、痛等表现,这些都是评估抑制急性炎症反应重要的指标。汪蒙蒙等^[37]指出霍山石斛能够降低大鼠耳肿胀和足肿胀的发生率,减少慢性炎症后期产生的结缔组织,让棉球肉芽肿大鼠血清中的 IL-2,IL-6 和 IFN- γ 含量变少,抗炎机制体现在通过降低相关细胞因子的产生来调节机体内抗炎作用。苏双巧^[38]分离得到霍山石斛茎中的 3 个联苳类化合物和 6 个其他化合物,抗炎活性测试结果显示联苳类化合物具有显著的抗炎活性,其机制可能是通过抑制核转录因子、Akt 信号通路和丝氨酸蛋白激酶—MAPKS 发挥抗炎作用。

3.5 抗白内障以及其他作用 糖尿病性白内障发病机理比较复杂,霍山石斛多糖为一种良好的糖尿病性白内障防治药物。DHP 通过干预氧化和蛋白糖基化途径^[39-40],从而抑制 SD 大鼠体内晶状体蛋白的糖基化终产物 AGEs 形成,多糖含量在 200 mg/(kg·d⁻¹)时为最佳,最终达到防治糖尿病性白内障的目的。李志强^[41]通过种植不同模式的霍山石斛,得出生态种植模式的霍山石斛保护小鼠肝损伤效果最好;DHP 还可以通过辅助饮食调节改善 SD 大鼠非酒精性脂肪性肝

(NAFL)损伤,这种改善保护作用可能是通过恢复机体脂质代谢平衡而实现的;DHP 还能够使小鼠的游泳时间延长,使小鼠肝糖原储备值有所升高,乳酸累积下降,抗运动疲劳;霍山石斛生物碱能缓解巴比妥中毒症状^[20],达到消除余毒目的,且能使血压和心率下降,呼吸平缓,同时能够产生抗菌、发挥抗癌作用等。

4 结语

当前霍山石斛作为常用中药和保健品,其药理活性研究取得了初步进展,但霍山石斛的药效物质基础研究还不够深入,使药理作用研究缺乏理论基础,影响了霍山石斛的综合利益。后续要以仿林下野生种植栽培模式,增强霍山石斛种质的保护和扩大资源,在霍山石斛多糖 DHP 发挥全面作用的机理和其它有效活性成分方面开展更深入的研究。

参考文献:

- [1] 吴胡琦,罗建平. 霍山石斛的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2010,21(1):208-211.
- [2] 九仙尊霍山石斛股份有限公司. 一种霍山石斛野生抚育方法:CN 201910174136. 7[P]. 2019-04-26.
- [3] 孙晶,刘佳妮,孙玉凤,等. 石斛属植物质量评价技术的研究进展[J]. 中国食物与营养, 2019,25(9):28-32.
- [4] 肖开心,朱滢嘉,陈瑞,等. 铁皮石斛药理作用研究进展[J]. 河南中医, 2020,40(5):788-792.
- [5] 张帮磊,杨豪男,沈晓静,等. 铁皮石斛化学成分及其药理功效研究进展 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019,6(54):3.
- [6] 林先兵,张旭锋,王宇,等. 细茎石斛中 1 种中性多糖的纯化与结构分析[J]. 中草药, 2018,49(23):5516-5521.
- [7] 杨丽娥,叶家宏,周楚娟,等. HPLC 法测定霍山石斛中夏佛塔苷、异夏佛塔苷的含量 [J]. 广州中医药大学学报, 2019,36(9):1431-1437.
- [8] 陈乃东,王成,陈乃富,等. 响应面法优化霍山石斛三萜皂苷提取工艺研究[J]. 皖西学院学报, 2019,35(2):11-15.
- [9] 查学强. 濒危名贵药用霍山石斛类原球茎液体培养生产活性多糖的研究[D]. 合肥:合肥工业大学, 2006.
- [10] 李志强,周红秋,欧阳臻,等. 不同生长年限霍山石斛的主要成分分析及其对急性肝损伤保护作用的比较研究[J]. 中国中药杂志, 2021,46(2):298-305.
- [11] 刘军玲,高海涛,蒲婧哲,等. HPAEC-PAD 法测定霍山石斛中 6 种单糖[J]. 中成药, 2020,42(7):1803-1805.
- [12] 郑晓倩,金传山,张亚中,等. HPLC-CAD 法测定 3 种药用石斛中 3 种糖类成分的含量 [J]. 中国药房, 2020,31(10):1185-1189.
- [13] 刘艳艳,魏明,孟鸽,等. 超声波辅助提取霍山石斛多糖及其抗氧化活性研究 [J]. 食品科技, 2016,41 (5):213-218.
- [14] 刘峻麟,俞年军,邢丽花,等. 基于 UHPLC-QTRAP-MS/MS 的石斛中氨基酸和核苷类成分分析与评价 [J]. 中国中药杂志, 2020,45(16):3890-3899.
- [15] 陈乃东,朱赛,王荣花,等. 柱前衍生化-HPCE 法测定霍山石斛中游离氨基酸 [J]. 生物学杂志, 2020,37(3):110-114.
- [16] LIN X, LIU J Y, CHUNG W Y, et al. Polysaccharides of *Dendrobium officinale* induce aquaporin 5 translocation by activating M3 muscarinic receptors [J]. *Planta Med*, 2015,81(2):130-137.
- [17] 张珍林,闵运江,黄仁术,等. 霍山石斛和铁皮石斛干花成分含量和抗氧化性的比较 [J]. 天然产物研究与开发, 2020,32(7):1104-1110.
- [18] 白音,包英华,王文全. 石斛属植物及其混淆品的茎表皮细胞特征及其鉴别价值[J]. 中草药, 2011,42(3):593-597.
- [19] 崔楠楠. 霍山石斛生物碱提取纯化及真空冷冻干燥加工工艺研究[D]. 合肥:安徽农业大学, 2013.
- [20] 童晨曦,齐蕾. 霍山石斛的研究进展及可持续发展[J]. 医学综述, 2015,21(24):4512-4514.
- [21] 丁亚平,吴庆生,杨道麒,等. 霍山石斛不同部位中必需微量元素与必需氨基酸的相关性研究 [J]. 安徽农业科学, 1994(3):265-267.
- [22] 金国虔,蔡春海,于凌杰,等. 霍山地区 4 种石斛属植物的遗传多态性分析[J]. 药物生物技术, 2006,13(1):28-31.
- [23] 丁小余,徐珞珊,王峥涛,等. 中国石斛属植物 rDNA ITS 区序列及其分子系统学意义 [C] //第七届全国系统与进化植物学青年学术研讨会论文摘要集. 珠海:中国植物学会, 2002:2.
- [24] 汪曙,林毅,蔡永萍,等. 霍山石斛杂交种与其亲本生长生理指标及药效成分含量的比较 [J]. 中国中药杂志, 2006,31(17):1401-1404.
- [25] 洪克前,夏维丽,李佩玲,等. 霍山石斛叶转录组中 SSR

- 位点信息分析 [J]. 中国农学通报, 2020, 36 (27): 106-110.
- [26] ZHA X Q, ZHAO H W, BANSAL V, et al. Immunoregulatory activities of *Dendrobium huoshanense* polysaccharides in mouse intestine, spleen and liver [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 64: 377-382.
- [27] 王超群, 李德文, 袁晨琳, 等. 霍山石斛多糖不同组分理化性质及免疫活性的比较研究 [J]. 安徽农业科学, 2018, 46(13): 160-164.
- [28] 李健, 王美娜, 赵美丽, 等. 石斛属植物抗肿瘤活性成分及其机制研究进展 [J/OL]. 广西植物: 1-27 (2020-09-15). <http://kns.cnki.net/kcms/detail/45.1134.Q.20200914.1759.009.html>.
- [29] 仲晓荣, 徐峰, 王莹. 霍山石斛对荷宫颈癌 SiHa 细胞小鼠免疫功能的影响 [J]. 华西药学杂志, 2019, 34(6): 601-604.
- [30] 鲍丽娟, 王军辉, 罗建平. 4 种石斛水提物对人宫颈癌 HeLaS3 细胞和肝癌 HepG2 细胞的抑制作用 [J]. 安徽农业科学, 2008, 36(36): 15968-15970.
- [31] 黄森. 霍山石斛多糖提取分离以及抗肿瘤活性的研究 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2007.
- [32] 张丹丹, 黄森, 查学强, 等. 霍山石斛多糖对人胃癌细胞生长的抑制作用 [J]. 食品与生物技术学报, 2014, 33(5): 542-547.
- [33] TIAN C C, ZHA X Q, PAN L H, et al. Structural characterization and antioxidant activity of a low-molecular polysaccharide from *Dendrobium huoshanense* [J]. *Fitoterapia*. 2013, 91: 247-255.
- [34] 谷仿丽, 陈乃富, 余茂耘, 等. 霍山石斛多糖对肥胖小鼠氧化应激的影响 [J]. 皖西学院学报, 2016, 32(5): 4-7.
- [35] 侯燕, 周雪, 乐娜, 等. 霍山石斛对肾阴虚小鼠血清 IL-2、IL-6 及抗氧化作用的实验研究 [J]. 世界中医药, 2019, 14(2): 340-344.
- [36] 崔胜文, 罗双群, 周婧琪, 等. 霍山石斛多糖研究进展 [J]. 食品研究与开发, 2018, 39(8): 207-213.
- [37] 汪蒙蒙, 季兆洁, 甘江华, 等. 霍山石斛的抗炎作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 76-81.
- [38] 苏双巧, 江慧, 李强明, 等. 霍山石斛茎化学成分及其抗炎活性研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45 (14): 3452-3458.
- [39] 李秀芳, 邓媛元, 潘利华, 等. 霍山石斛多糖对糖尿病性白内障大鼠眼球晶状体组织抗氧化作用的研究 [J]. 中成药, 2012, 34(3): 418-421.
- [40] 邓媛元. 霍山石斛多糖抗糖尿病性白内障的研究 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2007.
- [41] 李志强, 周红秋, 欧阳臻, 等. 不同种植模式的霍山石斛对小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2020, 42(5): 1155-1162.

(上接第 75 页)的分子机制初探及其在肝细胞肝癌中作用研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.

- [20] 刘晓蕊. 细胞免疫治疗对肝癌患者 CXCR1、CXCR2、CXCL8 表达的影响 [D]. 淮南: 安徽理工大学, 2017.
- [21] 王运武. CFIm25 通过 JNK/c-Jun 和 P38 信号通路对肝癌增殖及侵袭转移影响的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [22] MARKOSYAN N, LI J Y, SUN Y H, et al. Tumor cell-intrinsic EPHA2 suppresses anti-tumor immunity by regulating PTGS2(COX-2) [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(9): 3594-3609.
- [23] 沈睿智, 曾天映, 张海惠, 等. 氟喹诺酮-3-N-酰胺类衍生物的合成与抗肿瘤活性 [J]. 化学通报, 2020, 83(8): 730-734.
- [24] 上田啓次, 後藤三枝. 卡波济肉瘤相关疱疹病毒感染与

肿瘤的发生 [J]. 日本医学介绍, 2006, 27(4): 170-172.

- [25] 唐桂霞, 卢春, 曾怡. 卡波济肉瘤相关疱疹病毒 K12 基因诱导裸鼠体内肿瘤的形成 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2005, 25(6): 507-513.
- [26] 包镇洁, 杨春. 隐匿性乙肝及相关肝癌的研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2019, 35(19): 3030-3032.
- [27] 张睿, 朱礼尧, 赵艳. 乙型肝炎肝硬化并发肝癌的危险因素探讨 [J]. 传染病信息, 2019, 32(6): 539-541.
- [28] LUO T T, LU Y, YAN S K, et al. Network pharmacology in research of Chinese Medicine Formula: methodology, application and prospective [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(1): 72-80.
- [29] HOPKINS A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.