

基于网络药理学及数据挖掘探讨中药调节铁死亡的用药规律研究

欧海亚¹, 叶小鹏¹, 李舒¹, 刘嘉辉², 邝卫红^{3*} (1.广州中医药大学附属宝安中医院, 广东 深圳 518133; 2.中山大学附属第一医院中医科, 广州 510080; 3.广东医科大学, 广东 湛江 524000)

摘要: 目的 探讨中药干预铁死亡的物质基础及用药规律。方法 通过整合人类基因数据库(Genecard)、基因组百科全书数据库(KEGG)获取铁死亡的作用靶点, 以类药性 ≥ 0.18 为条件, 在中药系统药理学技术平台中筛选出可作用于靶点的化合物及中药, 并构建靶点-化合物、化合物-中药、靶点-化合物-中药网络。借助在线分子对接平台(Systems Dock Web Site)将度值前 4 的靶点与候选化合物进行分子对接, 以验证预测结果及进一步挖掘潜在的化合物靶点组合。通过查询各中药的性味归经等信息, 对中药进行规律分析。结果 共获得 65 个铁死亡的作用靶点, 15 个可匹配到候选化合物的靶点, 收集到 35 个候选化合物, 301 味中药; 分子对接结果显示, 化合物-靶点网络中涉及的药物靶点结合活性较佳, 并挖掘出与度值前 4 靶点相关的潜在新组合 72 个, 其中 3 个对接得分高于化合物-靶点网络已有组合。频数统计结果显示, 可干预铁死亡的中药药味以苦、辛为主, 药性以寒居多, 主要归肝、肺二经。结论 本研究较系统地探讨了中药干预铁死亡的物质基础, 总结了铁死亡相关中药的一般规律, 为今后的中西医结合临床及开发铁死亡干预药物提供了思路。

关键词: 铁死亡; 网络药理学; 用药规律; 物质基础; 中药开发

中图分类号: R285.6 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)18-2317-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.18.016

引用本文: 欧海亚, 叶小鹏, 李舒, 等. 基于网络药理学及数据挖掘探讨中药调节铁死亡的用药规律研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(18): 2317-2324.

Study on Medication Rules of Herbs in the Regulation of Ferroptosis Based on Network Pharmacology and Data Mining

OU Haiya¹, YE Xiaopeng¹, LI Shu¹, LIU Jiahui², KUANG Weihong^{3*} (1.Baoan Chinese Medicine Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518133, China; 2.Department of Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China; 3.Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the material basis and rule of herbs in the regulation of ferroptosis. **METHODS** The target of ferroptosis was collected by integrating the Kyoto encyclopedia of genes and genomes database(KEGG) and Genomes human gene database(Genecards), the ingredient and herbs of traditional Chinese medicine system pharmacology platform was selected by the use of druglike ≥ 0.18 . The target-compound network, as well as compound-herbs and target-compound-herbs network were constructed. Docking between targets that degree ranked top 4 and candidate compounds was performed by the online molecular docking platform(Systems Dock Web Site) to verify the relationship of target-compound network and further exploit the new compound target combinations. By querying the information of the property and flavor to analyzing the rules of all herbs. **RESULTS** A total of 65 targets for ferroptosis were obtained. Fifteen targets were matched to compounds, 35 candidate compounds and 301 herbs were collected. Molecular docking results showed that the binding activity in the compound-target network was better. There were 72 potential drug-targets relationships that associated with the top 4 targets of the degree, and there were 3 combinations of docking scores over the compound-target network. Frequency statistics found that the traditional Chinese medicine which could interfere with ferroptosis was mainly bitter and acrid, distribute to liver, lung channel. **CONCLUSION** This study systematically analyzes the material molecules of Chinese medicine intervention for ferroptosis, summarized the general rules of herbs, and provides ideas for clinical application of integrated Chinese and western medicine and the drugs development of ferroptosis intervention.

KEYWORDS: ferroptosis; network pharmacology; medication rule; material basis; Chinese medicine development

铁死亡最早发现于 2012 年, 是一种铁离子依赖的可调节性细胞死亡形式, 主要因细胞活性氧及脂质过氧化物积聚, 打破谷胱甘肽与谷胱甘肽

过氧化酶维持的氧化还原稳态引起, 已经成为有别于凋亡、坏死、自噬, 且与多种疾病高度相关的新型细胞死亡方式^[1]。目前研究发现铁死亡与肝

基金项目: 广东省中医药局项目(20181055); 广东省自然科学基金项目(2018A0303130171)

作者简介: 欧海亚, 男, 硕士, 住院医师 Tel: (0755)27665933 E-mail: 284820156@qq.com *通信作者: 邝卫红, 男, 博士, 教授, 博导 Tel: (020)39358480 E-mail: 992914955@qq.com

损伤、肝癌、神经元损伤、神经系统退行性病变、急性肾功能衰竭、肝和心脏缺血再灌注损伤及 T 细胞免疫等疾病发生机制密切相关^[2-3]，因此研发铁死亡干预制剂已成为近年的研究热点。

传统中医在临床治疗诸多疾病中疗效显著，而中药是天然的化合物宝库，具有有效成分多、来源广、安全性有保障、成分结构稳定等优势，已有研究表明黄芩、脑泰方等中药或复方通过干预铁死亡治疗疾病^[4-5]，然而中药在干预铁死亡领域研究仍较少，因此进一步挖掘中药对铁死亡的干预作用及开发相关制剂有巨大的价值。但是中药及复方具有多成分，多靶点，多机制系统调控等特点，若采用单一药物、单一靶点、单一研究思路来研究，难以系统性地体现中药的干预机制；同时因铁死亡作为 1 个新兴的研究热点，中药在此领域起步晚，暂未系统地总结出具有干预铁死亡作用的中药用药规律。

网络药理学是结合系统药理学、多向药理学、生物信息学、数据挖掘等多学科知识，通过构建网络来分析网络中各个成分之间相互关系，并分析网络中的关键节点，可系统地阐述中药或复方的物质基础及作用机制，故目前广泛应用于中药及复方的作用机制研究和新药开发等领域^[6-7]。

本研究采用网络药理学的方法，以铁死亡相关靶点作为切入点，匹配出相关的配体及中药，系统地预测及分析了靶点、化合物、中药三者之间的复杂关系，初步探讨中药干预铁死亡的物质基础及一般规律，为后续干预铁死亡中药选择、中医理论探讨、新药开发及中西医结合临床提供思路及理论依据。

1 材料与方法

1.1 铁死亡相关作用靶点的收集

通过检索基因组百科全书数据库 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) (<https://www.kegg.jp/>) 以及人类基因注释数据库 (Genecards) (www.genecards.org) 获得与铁死亡发生机制相关的作用靶点，并借助 String 数据库 (<https://string-db.org>) 以及 Uniport (<https://www.uniprot.org/>) 等蛋白数据库查询各靶点全称。

1.2 候选化合物筛选及靶点-化合物网络的构建

通过检索中药系统药理学技术平台 TCMSP 数据库 (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 收集可作用于铁死亡相关靶点的化合物成分，筛选出类药

性 (drug likeness, DL) ≥ 0.18 的化合物为候选化合物，下载候选化合物三维化学结构，保存为 *.MOL2 格式文件为后序分子对接做准备。同时将候选化合物、靶点导入 Cytoscape 3.7.1 软件从而构建出靶点-化合物网络，并对网络节点进行分析。本次研究所涉及的 TCMSP 平台收集了包含 2010 年版中国药典注册的所有中药在内的 502 种中草药，共计 13 729 个化合物及各化合物的作用靶点 3 339 个，并预测了各化合物的 DL 等参数，其中 DL 指化合物同已知药物的相似性，与成药可能性成正相关关系，是筛选药物的重要参数之一^[8]，故本次根据 TCMSP 平台推荐以之作为条件筛选出成药可能性大的化合物。

1.3 靶点-候选化合物分子对接

为了进一步验证靶点及其配体关系的可信度以及探寻新的药物靶点组合，将化合物-靶点网络中度值前 4 的靶点与所有的候选化合物进行分子对接。首先从 PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/pdb/>) 检索出 4 种靶点的 PDB ID 号，并与候选化合物的 *.MOL2 结构文件一起导入在线分子对接平台 (Systems Dock Web Site, <http://systemsdock.unit.oist.jp/>) 进行分子对接，该对接平台是基于 autodock vina 结合机器学习对靶点及配体进行结合潜力预测，以对接得分值来评估靶点与配体之间的匹配度及对接活性，其中对接得分 >4.25 可认为配体与靶点之间具有结合活性， >5.0 则结合活性较佳， >7.0 两者之间有强烈的对接活性^[9]。

1.4 获取中药及构建靶点-化合物-中药网络

收集包含候选化合物的中药，并构建候选化合物-中药网络，通过 Cytoscape 3.7.1 软件中的 merge 功能模块将靶点-化合物网络、化合物-中药网络进行合并从而构建出靶点-化合物-中药的关系网络，基于网络中各节点拓扑学参数找出关键节点，初步评估中药及化合物干预铁死亡功效强度^[9]。

1.5 中药数据整理以及频数分析

匹配出“1.4”项下所获得中药的性味及归经等信息，并进行频数统计分析，匹配标准参照“十二五”规划教材由《中药学》^[10]以及中国药典 2015 年版中对中药的性味归经描述。

2 结果

2.1 靶点获取结果

通过检索 KEGG 数据库以及 Genecards 数据库共收集铁死亡机制相关的靶点 65 个，其中在

TCMSP 数据库中能匹配到的小分子配体的靶点有 21 个, 44 个靶点未匹配到化合物, 可关联到 $DL \geq 0.18$ 配体的靶点有 15 个, 将这 15 个靶点定义为潜在靶点, 见表 1。

表 1 潜在靶点的基本信息

Tab. 1 Information of potential targets

编号	基因	Uniprot 编号	蛋白名称
1	ACSL4	O60488	Acyl-CoA Synthetase Long Chain Family Member 4
2	HMOX1	P09601	Heme Oxygenase 1
3	ACSL1	P33121	Acyl-CoA Synthetase Long Chain Family Member 1
4	GCLC	P48506	Glutamate-Cysteine Ligase Catalytic Subunit
5	GSS	P48637	Glutathione Synthetase
6	EGLN1	Q9GZT9	Egl-9 Family Hypoxia Inducible Factor 1
7	MAPK1	Q9GZT9	Mitogen-Activated Protein Kinase 1
8	MYC	P01106	Myc proto-oncogene protein
9	RB1	P06400	RB Transcriptional Corepressor 1
10	MDM2	Q00987	MDM2 Proto-Oncogene
11	HSPB1	P04792	Heat Shock Protein Family B (Small) Member 1
12	CDKN2A	P42771	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A
13	NFE2L2	Q16236	Nuclear Factor, Erythroid 2 Like 2
14	CD44	P16070	CD44 Molecule (Indian Blood Group)
15	MUC1	P15941	Mucin 1, Cell Surface Associated

2.2 候选化合物获取结果及构建靶点-化合物网络

以“可关联到潜在靶点”以及“ $DL \geq 0.18$ ”为条件筛选 TCMSP 数据库中 13 729 个小分子化合物, 获得 35 个候选化合物。将潜在靶点与候选化合物构建成靶点-化合物网络, 见图 1。网络由 50 节点和 60 条边组成。图中的菱形节点表示靶点, 六角多边形节点代表化合物, 而边表示邻近 2 个节点的作用关系, 度值表示该节点所连接边的数量, 度值越大提示节点枢纽性越强, 在整个网络中调控作用越大。网络中各化合物节点信息见表 2, 由表中可知度值前 6 的化合物分别为槲皮素(querctetin)、表没食子儿茶素没食子酸酯(-)-epigallocatechin-3-gallate)、芹菜素(apigenin)、木犀草素(luteolin)、辣椒素(capsaicin)、染料木黄酮(genistein), 分别对应 7, 4, 4, 4, 3, 3 作用靶点, 这些化合物可作用于多个铁死亡相关靶点蛋白从而具有较强活性, 可作为进一步研究。就靶点而言度值前 7 的靶点为 MAPK1、HMOX1、

MYC、RB1、MDM2、CDKN2A、NFE2L2 分别对应 15, 11, 7, 5, 4, 4, 4 个化合物, 此 7 种靶点可被多种化合物刺激, 对中药有效成分具有较强的敏感性。

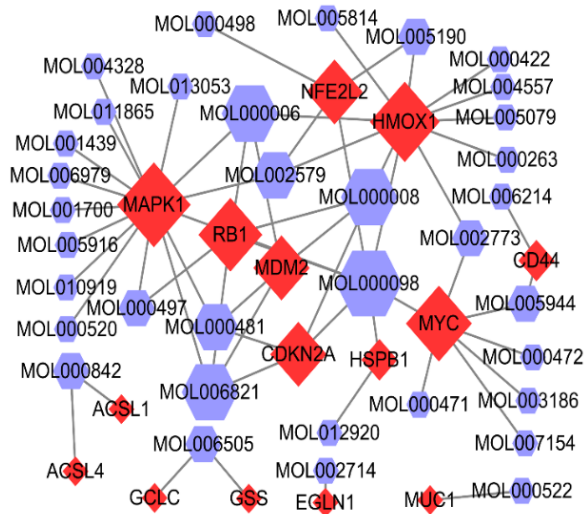


图 1 靶点-化合物网络图

Fig. 1 Target-compound network

2.3 中药的获取结果及靶点-化合物-中药网络的构建

将 35 种候选化合物在 TCMSP 数据库中匹配中草药, 共获得 342 种药物, 但因其中 41 味药物未被《中药学》及中国药典 2015 年版收录, 故总共收集到 301 味中药。根据化合物与中药的关系构建化合物-中药网络, 网络中共含 336 个节点, 847 条边。其中度值前 6 的中药节点为薄荷、麻黄、马齿苋、女贞子、沙棘、余甘子, 分别含有候选化合物 8, 8, 7, 7, 7, 7 个。通过候选化合物的桥接作用收集各个中药的靶点, 结果显示白果、枇杷叶、余甘子、葛花、槐角、麻黄根、女贞子、沙棘包含较多靶点, 从而推测此 8 种中药对铁死亡机制具有较大的调节作用, 可供中西医结合临床遣方用药或实验探索过程中中药的选择提供借鉴, 中药所含候选化合物以及靶点数量见图 2。为了更加直观地显示及整理铁死亡相关靶点、化合物、中药之间的关系, 本研究通过选取度值 ≥ 4 的中药以其关联的化合物、靶点重新构建靶点-化合物-中药网络, 见图 3。图中圆形节点代表中药, 菱形节点表示靶点, 六角多边形节点代表化合物, 各节点的大小与度值呈正相关关系。

表 2 候选化合物信息

Tab. 2 Information of candidate compounds

编号	化合物	DL	度值	编号	化合物	DL	度值
MOL000098	quercetin	0.28	7	MOL000522	arctiin	0.84	1
MOL000006	luteolin	0.25	4	MOL001439	arachidonic acid	0.2	1
MOL000008	apigenin	0.21	4	MOL001700	deoxypodophyllotoxin	0.83	1
MOL006821	(-)-epigallocatechin-3-gallate	0.77	4	MOL002714	baicalein	0.21	1
MOL000481	genistein	0.21	3	MOL003186	tripterine	0.78	1
MOL002579	capsaicin	0.2	3	MOL004328	naringenin	0.21	1
MOL000497	licochalcone a	0.29	2	MOL004557	geniposide	0.44	1
MOL000842	sucrose	0.23	2	MOL005079	corilagin	0.44	1
MOL002773	beta-carotene	0.58	2	MOL005814	tangeretin	0.43	1
MOL005190	eriodictyol	0.24	2	MOL005916	irisolidone	0.3	1
MOL005944	matrine	0.25	2	MOL006214	progesterone	0.44	1
MOL006505	(-)-epicatechin	0.24	2	MOL006979	morphine	0.51	1
MOL000263	oleanolic acid	0.76	1	MOL007154	tanshinone iia	0.4	1
MOL000422	Kaempferol	0.24	1	MOL010919	17-beta-estradiol	0.32	1
MOL000471	aloe-emodin	0.24	1	MOL011865	rosmarinic acid	0.35	1
MOL000472	Emodin	0.24	1	MOL012920	sinomenine	0.46	1
MOL000498	Isoorientin	0.76	1	MOL013053	melanin	0.67	1
MOL000520	alpha-amyrin	0.76	1				

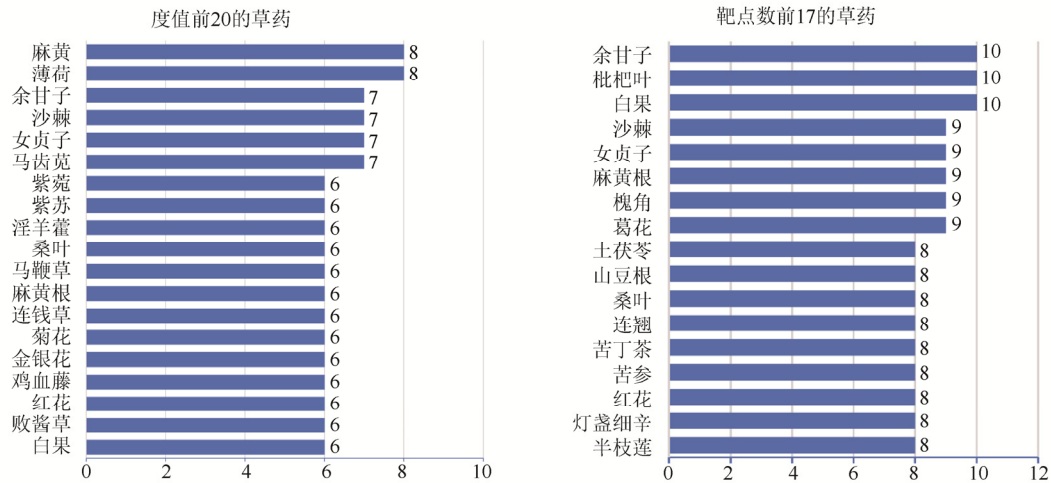


图 2 中药的候选化合物及作用靶点分布图

Fig. 2 Distribution of candidate compounds and target sites in herbs

2.4 分子对接结果

对接结果显示, 4 个靶点分别与其已知的配体对接得分最高为 MOL000263-HMOX1 组合, 其分值为 8.02, MOL005916-MAPK1 的分值最低为 4.25, 平均得分达 6.06 分, 提示 TCMSP 数据库中收录的化合物与靶点之间具有较强的结合活性, 基本验证了化合物-靶点网络中药靶关系结果的可靠性。

将所有 35 种候选化合物与 4 组靶点形成的 140 组受体-配体组合进行分子对接, 评分>4.25 分的组合有 132 个, 其中化合物靶点网外的新组合

有 72 个, >8.02 的有 3 个, 此 3 种组合对接活性超过化合物靶点网络中的组合, 具有强效药物靶点关系可能性较大。对接结果显示潜在的药物靶点组合数量稍多于 TCMSP 数据库收录的药靶组合, 表明仍有部分中药有效成分与铁死亡靶点作用关系未被研究, 而有待进一步挖掘探索。结果见图 4。

将 4 个靶点与其得分最高配体的对接结果以二维图展示, 可知各配体均嵌入靶点的活性口袋中, 并通过疏水作用及形成氢键等形式与靶点多个残基发生作用。结果见图 4B~E。

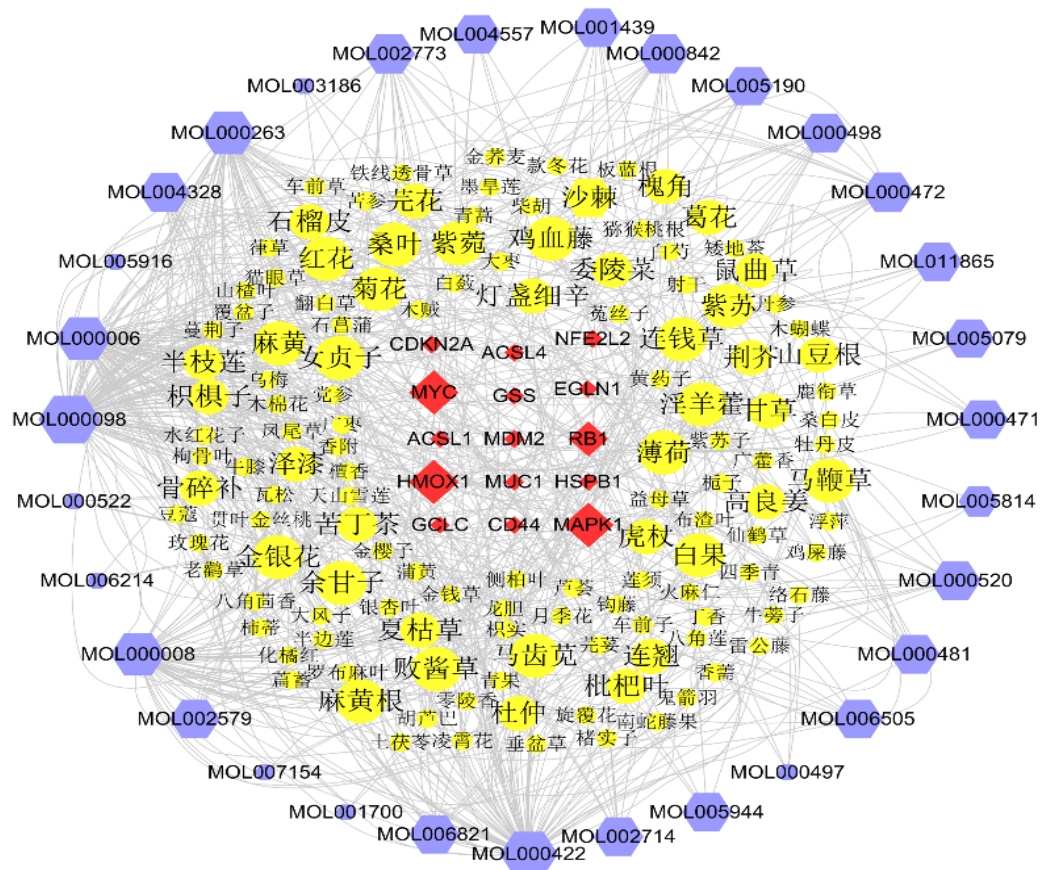


图3 靶点-化合物-中药网络图(中药度 ≥ 4)
Fig. 3 Target-compound-herbal network map(degree of herb ≥ 4)

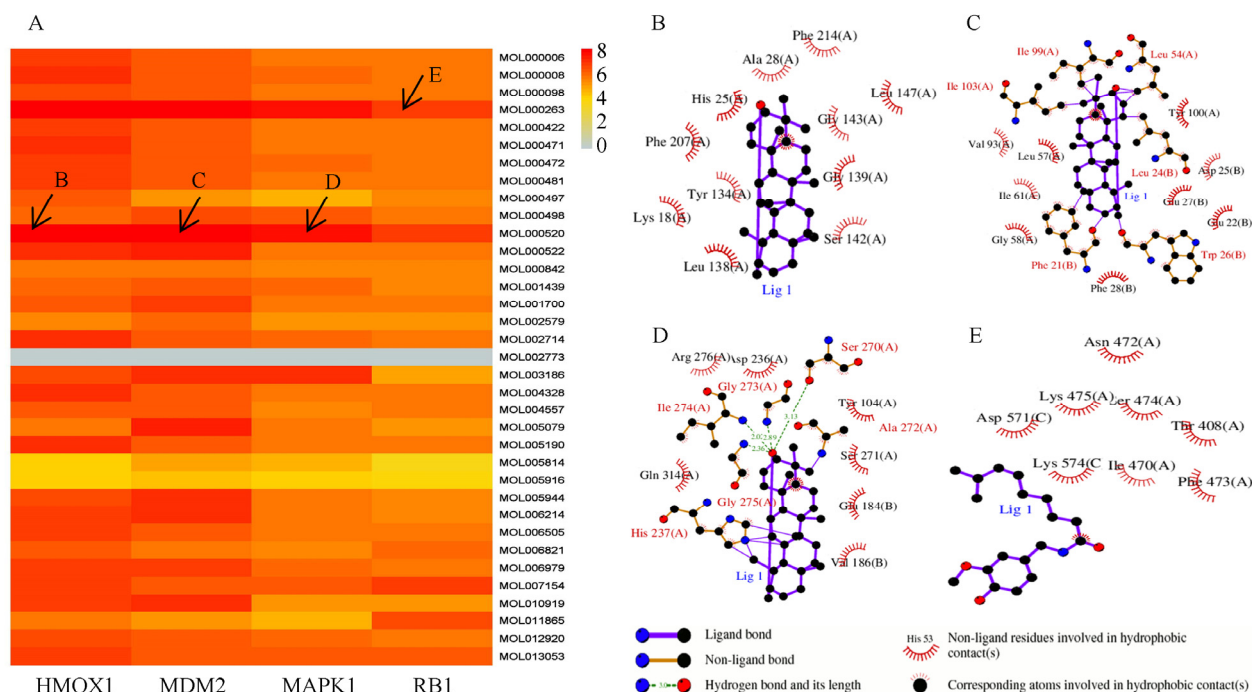


图4 分子对接结果
A-对接结果热图; B-MOL0005200-HMOX1; C-MOL0005200-MDM2; D-MOL00052004-MAPK1; E-MOL000263-RB1。
Fig. 4 Results of molecular docking
A-heat map of docking; B-MOL0005200- HMOX1; C-MOL0005200-MDM2; D-MOL00052004-MAPK1; E-MOL000263-RB1.

2.5 性味与归经统计结果

通过 TCMS 数据库共收集到 301 味中药，匹配出这些中药的性味、归经等信息并进行频数统计分析，结果显示潜在可调节铁死亡的中药中以苦性药物出现频率最高，其次为甘味、辛味，3 种药味出现频率共计 84.74%；药性方面以寒性中药数目最多。就归经而言，301 种药物中以归肝经最多，占 50.17%，归肺经占 37.54%，归肝、肺经的药物占 79.40%。由此可知，铁死亡机制与肝经、肺经关系紧密。结果见表 3，图 5。

表 3 中药的四气五味

Tab. 3 Properties and tastes of herbs

味	频率	性	频率
苦	173	寒	119
甘	116	温	84
辛	111	平	63
涩	27	凉	31
酸	26	热	4
咸	13		
淡	6		

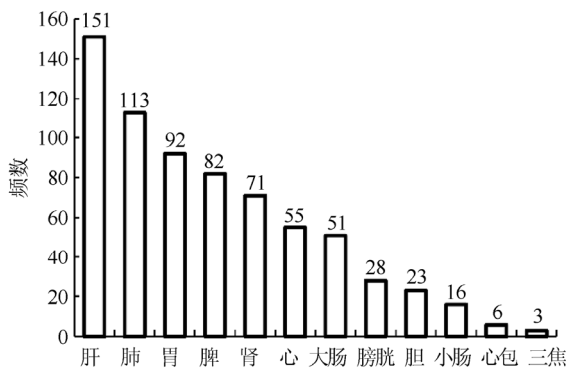


图 5 药物归经分析

Fig. 5 Analysis about meridian tropism of herbs

3 讨论

铁死亡是一种新近发现的受铁离子调节的细胞死亡形式，涉及与神经系统、心血管系统、肝脏、肿瘤等多种临床疾病，诱发或抑制铁死亡可能为这些疾病提供新的治疗策略。中药中存在可干预铁死亡成分，且与经典铁死亡干预剂相比，具有价廉、来源广、疗效可靠等优势，因此进一步发掘铁死亡相关的中药对中医临床及药物开发具有重要的意义。然而中药具有多成分、多作用靶标的特点，中药、化合物、靶点之间的对应关系繁多，若采用“单一中药、单一化学成分、单一靶点的研究思路”，难以体现中药的系统调控作

用，且需投入大量的时间及资金^[11]，加之中药种类较多，通过实验研究逐一筛选出可干预铁死亡的中药较困难。本次研究通过网络药理学的方法，基于成分、蛋白信息等多个数据库，将铁死亡相关靶点作为切入点，逐渐匹配出铁死亡相关的化合物及中药，较为系统地预测及分析了中药干预铁死亡的物质基础以及用药规律。

就候选化合物而言，靶点-化合物网络中连接靶点较多的有槲皮素、表没食子儿茶素没食子酸酯、芹菜素、木犀草素、辣椒素、染料木黄酮，此 6 种化合物功能类似均具有较强抗氧化作用^[12-15]，与铁死亡发生机制吻合，成为调节剂可能性较大。其中槲皮素是植物来源的生物活性黄酮，可以上调铁调素表达，阻碍肠道铁的吸收，减少血清铁，降低铁生物利用度，也是一种有效的天然铁螯合剂，可减轻铁过载导致的组织损害，维持铁稳态，同时还是一种出色的 ROS 清除剂^[16-21]，且已经被证明是一种天然的铁死亡抑制剂；而网络中另一种化合物黄芩素虽连接靶点较少，但已被证明可抗氧化应激损伤以及抑制铁死亡发生，且相较于 liproxstatin-1、ferrostatin-1、 β -巯基乙醇和甲磺酸去铁胺等经典抑制剂而言，黄芩素的抗铁死亡活性更显著^[22-23]。以上研究表明中药具备调节铁死亡的能力且拥有巨大药物开发价值，本研究其他候选化合物可作为备选以进一步研究。此外，此网络中多种化合物可从植物食品中获取，故本研究也可作为铁死亡相关疾病的食疗提供方向和理论依据。

分子对接结果显示，在靶点化合物网络组合中 HMOX1-oleanolic acid 组合得分最高为 8.02 分，有研究表明 oleanolic acid 是一种天然的植物三萜系化合物，可以上调核转录因子 Nrf2 以及 HO-1 蛋白的表达，缓解乙醇诱导的氧化损伤，具有维持氧化还原平衡的作用^[24]，验证了网络中各药物靶点关系的可靠性。分子对接结果还发现 HMOX1- α amyrin、MDM2- α amyrin、MDM2-oleanolic acid 对接得分均超过化合物靶点网络中已有组合，此 3 种化合物-靶点组合具有良好的结合活性，组合中涉及的 2 种化合物均属于五环三萜化合物含有多个皂苷单元，均可参与脂肪酶氧化、氧化应激和炎症等进程^[25]，故推测此 oleanolic acid、 α amyrin 可能为天然的铁死亡干预剂并与 HMOX1、MDM2 存在药物-靶点

关系,目前暂无验证此推测的相关报道,故可以此作为切入点进一步研究。

就中药而言,铁死亡相关中药中白果、枇杷叶、余甘子可干预铁死亡的靶点较多,其中白果是干燥后的银杏成熟种子,具有较大的药用和营养价值,卫生部于1992年将其纳入“食药两用资源”行列。现代药理研究表明白果提取物具有抗氧化作用^[26],且在神经系统领域研究较多,具有促进脑部供血量,显著改善老年痴呆学习记忆能力^[27],减少脑组织损伤,保护神经功能等功能^[28],与铁死亡对神经系统疾病产生影响的机理基本一致^[29],提示白果与铁死亡之间可能存在关联性。而枇杷叶、余甘子也具有不同程度的抗氧化作用,故推测亦可对铁死亡产生干预作用,可设计实验进一步加以验证并开发利用。

现代医学认为肝脏是铁储存的重要器官,而本研究发现铁死亡相关中药归肝经居多,由此笔者大胆推测中医关于“肝”的理解虽不能完全等同于解剖意义上的肝脏,但两者之间存在一定的关联,而铁死亡可能是揭示两者关系的物质基础之一,故可从此角度来探讨中药归经的物质基础以及分析中西医关于“肝”理论之间异同。此外,频数分析发现大多数中药涉及肝、肺经,肝主疏泄、藏血,具有升发的功能,而肺则主治节朝百脉,具有宣发和肃降的作用,两者均对全身气血运行起到重要作用,故可知铁死亡相关病症的病因基础可能为气血失调,中医遣方用药应着重调理气血。

综上,本研究通过网络药理学的方法,将铁死亡相关靶点作为出发点,较为系统地探讨了中药调节铁死亡机制的潜在物质基础及一般规律,为中医理论现代化研究提供了新的切入点,也为进一步实验研究深入开发可干预铁死亡天然制剂提供了思路和灵感,还可为中西医结合治疗铁死亡相关疾病的遣方用药提供借鉴,具有一定的研究意义。然而本研究的数据主要从数据库收录以及计算机计算获得,借助构建网络的方法,只考虑到靶点、化合物、中药之间是关系数量,而无法兼顾靶点和化合物之间产生的药效强度、各中药所含化合物量、煎煮等因素所带来的影响,具有一定局限性,因而具体结果仍需进一步实验验证。

REFERENCES

- [1] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [2] WANG H, AN P, XIE E J, et al. Characterization of ferroptosis in murine models of hemochromatosis [J]. *Hepatology*, 2017, 66(2): 449-465.
- [3] XIE Y, HOU W, SONG X, et al. Ferroptosis: process and function [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379.
- [4] LIAO J, XIA X, WANG G Z, et al. Naotaifang extract treatment results in increased ferroportin expression in the hippocampus of rats subjected to cerebral ischemia [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6): 4047-4052.
- [5] XU W H, LI C H, JIANG T L. Ferroptosis pathway and its intervention regulated by Chinese materia medica [J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2018, 43(20): 4019-4026.
- [6] SUN Y H, LU J K, WANG J, et al. A preliminary study on mechanisms of Sanwei Tanxiang powder based on network pharmacology [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志)*, 2018, 37(5): 272-289.
- [7] BAKE S, TUERHUN T, ZENG M Y, et al. Study on mechanism of synergistic prevention and treatment of diabetes mellitus by mulberry multi-component based on network pharmacology [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2018, 27(23): 2805-2811.
- [8] TIAN S, WANG J M, LI Y Y, et al. Drug-likeness analysis of traditional Chinese medicines: prediction of drug-likeness using machine learning approaches [J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(10): 2875-2886.
- [9] HSIN K Y, GHOSH S, KITANO H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83922.
- [10] 陈蔚文. 中药学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [11] WESTERHOFF H V. Network-based pharmacology through systems biology [J]. *Drug Discov Today Technol*, 2015(15): 15-16.
- [12] GRZESIK M, BARTOSZ G, STEFANIUK I, et al. Dietary antioxidants as a source of hydrogen peroxide [J]. *Food Chem*, 2019(278): 692-699.
- [13] THANGARAJ K, NATESAN K, SETTU K, et al. Orientin mitigates 1, 2-dimethylhydrazine induced lipid peroxidation, antioxidant and biotransforming bacterial enzyme alterations in experimental rats [J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(6): 1379-1388.
- [14] KURSUNLUOGLU G, TASKIRAN D, KAYALI H A. The investigation of the antitumor agent toxicity and capsaicin effect on the electron transport chain enzymes, catalase activities and lipid peroxidation levels in lung, heart and brain tissues of rats [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): E3267.
- [15] ZHANG X L, WENG Q H, YANG J Z, et al. Influences of capsaicin on acute hepatic injury induced by carbonyl tetrachloride in rats [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2018, 35(3): 379-381.
- [16] MAZHAR M, KABIR N, SIMJEE S U. Quercetin modulates iron homeostasis and iNOS expression of splenic macrophages in a rat model of iron deficiency anemia [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(8): 580-589.
- [17] GUO X P, CHEN M, ZENG H M, et al. Quercetin attenuates ethanol-induced iron uptake and myocardial injury by regulating the angiotensin II-L-type calcium channel [J]. *Mol*

- Nutr Food Res, 2018, 62(5). Doi: 10. 1002/mnfr. 201700772.
- [18] SANGKHA E V, NEMETH E. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin [J]. Adv Nutr, 2017, 8(1): 126-136.
- [19] LESJAK M, HOQUE R, BALEARIA S, et al. Quercetin inhibits intestinal iron absorption and ferroportin transporter expression *in vivo* and *in vitro* [J]. PLoS One, 2014, 9(7): e102900.
- [20] TAKO E, REED S M, BUDIMAN J, et al. Higher iron pearl millet(*Pennisetum Glaucum* L.) provides more absorbable iron that is limited by increased polyphenolic content [J]. Nutr J, 2015(14): 11.
- [21] XIAO L, LUO G, TANG Y H, et al. Quercetin and iron metabolism: What we know and what we need to know [J]. Food Chem Toxicol, 2018(114): 190-203.
- [22] XIE Y C, SONG X X, SUN X F, et al. Identification of baicalein as a ferroptosis inhibitor by natural product library screening [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(4): 775-780.
- [23] JING L L, YANG Y, WU N Z, et al. Protective effect of negletein against hypoxia induced injury on PC12 cells [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2018, 35(6): 787-792.
- [24] LIU J Z, WANG X, LIU R, et al. Oleanolic acid co-administration alleviates ethanol-induced hepatic injury via Nrf-2 and ethanol-metabolizing modulating in rats [J]. Chem Biol Interact, 2014(221): 88-98.
- [25] SHARMA H, KUMAR P, DESHMUKH R R, et al. Pentacyclic triterpenes: New tools to fight metabolic syndrome [J]. Phytomedicine, 2018(50): 166-177.
- [26] ZHOU X H, WANG Z, QIU L J, et al. Study on antioxidant and antimicrobial activities of seed extracts from *Ginkgo biloba* L. [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2018(3): 577-580.
- [27] YU Y Y, CHEN J. Effects of microwave-heated *Ginkgo* Semen on learning and memory abilities of APP/PS1 transgenic mice with Alzheimer's disease [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2018, 40(1): 1-7.
- [28] WANG L, SHI Q H, LI K, et al. Oral administration of Ginkgolide B alleviates hypoxia-induced neuronal damage in rat hippocampus by inhibiting oxidative stress and apoptosis [J]. Iran J Basic Med Sci, 2019, 22(2): 140-145.
- [29] JIANG Y N, YANG S W, ZHANG X, et al. Mechanism of ferroptosis and its role in neurological diseases [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2018, 34(2): 166-170.

收稿日期: 2019-01-16

(本文责编: 沈倩)