

文章编号 1006-8147(2022)05-0519-06

论 著

基于网络药理学及分子对接发掘当归-川芎药对治疗肺栓塞的作用机制

王坤¹,王鑫¹,李琳²,张学军¹

(1.河南省胸科医院心内科,郑州 450003;2.河南省中医药大学第三附属医院中医科,郑州 450003)

摘要 目的:通过网络药理学及分子对接技术发掘当归-川芎药对治疗肺栓塞的作用机制。方法:TCMSP 查询当归-川芎药对的药物成分,使用 Swiss Target Prediction 预测药物成分的作用靶点;GeneCards 网站在线获取肺栓塞的疾病靶点,Venny 2.1 在线获取药物和疾病交集靶点。使用 STRING 进行蛋白-蛋白相互作用(PPI)分析并使用 Cytoscape 构建网络图,利用 Metascape 进行 GO 和 KEGG 分析。使用 Cytoscape 软件构建“药物-靶点-通路”网络图。PubChem、PDB 及 PyMol、AutoDock 软件进行分子对接。建立肺栓塞大鼠动物模型,治疗组予以中药当归-川芎药对灌胃治疗 2 周,对照组予以等量水灌胃,酶联免疫法检测两组大鼠血清相应靶点蛋白表达。结果:当归-川芎药对中的 8 个有效成分通过多条通路直接作用于 25 个疾病靶点治疗肺栓塞,其中 β -谷甾醇、豆甾烯醇、杨梅酮、芎藭呋内酯等是核心成分,半胱氨酸蛋白酶 3(caspase 3,CASP3)、雌激素受体 1(estrogen receptor alpha,ESR1)、肉瘤病毒 17 癌基因(JUN)、前列腺素内过氧化物合酶 2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2,PTGS2)是核心靶点。GO 富集分析结果显示,交集基因最可能相关的生物过程主要涉及细胞对形态发生、激素反应、有机化合物的反应等,细胞组分主要涉及膜筏、膜微区、线粒体外膜等,分子功能主要涉及半胱氨酸内肽酶活性、泛素蛋白连接酶、蛋白二聚酶活性等。KEGG 通路富集分析结果提示当归-川芎药对主要参与低氧诱导因子-1(HIF-1)、脂代谢、HCl、神经变性等信号通路。分子对接结果提示核心成分与重要靶点间的结合性较好。酶联免疫检测显示治疗组血清 ESR1、JUN、PTGS2 蛋白表达均高于对照组($t=-8.018,-10.370,-6.545$,均 $P<0.01$)。结论:当归-川芎主要通过调节 HIF-1、脂代谢、HCl、神经变性等信号通路的 ESR1、JUN、PTGS2 等靶点,干预酶的活性、脂代谢、神经变性等生物学过程,进而治疗肺栓塞。

关键词 当归-川芎药对;肺栓塞;网络药理学;分子对接

中图分类号 R96+R563.5

文献标志码 A

Research of the pharmacological mechanism of drup pair Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma against pulmonary embolism based on network pharmacology and molecular docking

WANG Kun¹, WANG Xin¹, LI Lin², ZHANG Xue-jun¹

(1.Department of Cardiology,Henan Chest Hospital,Zhengzhou,450003,China;2.Department of Traditional Chinese Medicine,The Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine,Zhengzhou 450003,China)

Abstract Objective: To explore the mechanism of drup pair Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma in the treatment of pulmonary embolism through network pharmacology and molecular docking technology, and verify by animal experiments. **Methods:** TCMSP was used to screen the drug components of drup pair Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma, and the targets of drug components were predicted by the Swiss Target Prediction. Disease targets of pulmonary embolism were acquired online by Gene Cards, and intersection targets of drugs and diseases are acquired online by Venny 2.1. A protein-protein interaction(PPI) network was constructed by STRING and Cytoscape software, Gene Ontology(GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) enrichment analyses were carried out by Metascape. The "drug-target-pathway" network was established by Cytoscape software. Molecular docking was carried out with PubChem, PDB, PyMol and AutoDock software. The rat model of pulmonary embolism was established. The treatment group was given Angelica-Szechuan Lovage Rhizome pair by intragastric administration for 2 weeks, and the control group was given the same amount of water by intragastric administration for 2 weeks. The expression of corresponding target proteins in serum of the two groups were detected by the Enzyme linked immunosorbent assay. **Results:** It was found that 8 active components of drup pair Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma directly acted on 25 disease targets through multiple pathways in the treatment of pulmonary embolism, and the core components were β -sitosterol, stigmenol, myricetin and ligustrafurlactone, and the most important targets were caspase 3(CASP3), estrogen receptor alpha(ESR1), JUN, prostaglandin-endoperoxide synthase 2(PTGS2). GO enrichment analyses found which biological processes mainly including cell morphogenesis, hormone reaction, organic compounds. Cellular component mainly included the membrane rafts, membrane micro zone, mitochondrial outer membrane, and molecular function mainly included cys-

基金项目 2021 年度河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20210234)

作者简介 王坤(1983-),女,主治医师,硕士,研究方向:肺栓塞的治疗;通信作者:张学军,E-mail:zxj6817@126.com。

teine in peptide protein enzymes, protein ubiquitin ligase, dimer enzyme activity. KEGG enrichment analyses found signaling pathways mainly including HIF-1, lipid metabolism, HCl, neurodegeneration, et al. The molecular docking results indicated that the core components and important targets had good binding properties. It was showed that the expression of ESR1, JUN and PTGS2 proteins in the treatment group were higher than those in the control group by the Enzyme linked immunosorbent assay ($t=-8.018, -10.370, -6.545$ respectively, all $P<0.01$). **Conclusion:** Drup pair Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma mainly regulates the targets of ESR1, JUN, PTGS2 and the signaling pathways of HIF-1, lipid metabolism, HCl, and neurodegeneration, and interferes with the biological processes of enzyme activity, lipid metabolism, and neurodegeneration to treat pulmonary embolism.

Key words pair angelicae sinensis radix-chuanxiong rhizoma; pulmonary embolism; network pharmacology; molecular docking

肺血栓栓塞症发病率、致残率、致死率高^[1-2]。抗凝治疗是其基础治疗法^[3],但肺栓塞病情多变,部分患者仅单纯抗凝治疗可出现临床恶化、遗留慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)可能性大、临床预后差,而增加抗凝药物剂量可增加脏器出血的风险。中医药中当归补血活血,川芎活血行气,二者均为活血药物^[4-5],多用于临床治疗血栓性疾病。但其治疗肺栓塞的机制尚需进一步探索,故本研究利用网络药理学探索当归-川芎药对与肺栓塞的相关性,预测作用靶点,分析作用机制,并利用分子对接技术验证核心成分与重要靶点间的结合性,以期为当归-川芎药对治疗肺栓塞提供理论依据,并为后续治疗肺栓塞中成药的研究与开发拓宽思路。

1 材料与方法

1.1 检索药物成分 将当归、川芎通过 TCM-SP(<http://tcmspw.com/tcmsp.php>)网站在线检索其有效药物成分,纳入条件同时满足 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 。将 TCMSp 所得药物成分导入 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>),下载药物成分 2D 结构。

1.2 获取药物成分靶点 将药物成分 2D 结构(PubChem 下载)导入 Swiss Target Prediction(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)网站,得出药物成分作用靶点。

1.3 检索疾病靶点 以“pulmonary embolism”为检索词在 GeneCards(<https://www.genecards.org/>)网站检索疾病靶点。

1.4 药物-疾病靶点交集 在线分别导入药物成分靶点和疾病靶点至 venny2.1 网站,得到药物和疾病交集靶点,即当归-川芎药对治疗肺栓塞的作用靶点。

1.5 靶点间互作网络的分析与构建 在线将交集靶点导入 STRING(<https://string-db.org/>)网站,进行蛋白-蛋白相互作用(PPI)分析,设置条件为 combined score>0.4,删除游离靶点,并将数据通过 Cytoscape3.7.2 软件处理分析,制作 PPI 网络图。

1.6 富集分析 在线将交集靶点录入 Metascape(<http://metascape.org/>)网站,分别进行 GO 生物过程

(BP)、GO 分子功能(MF)、GO 细胞成分(CC)富集分析,以及京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路分析,保留 $P<0.01$ 的数据。

1.7 “药物-靶点-通路”网络 依据药物和疾病靶点及 KEGG 分析结果,制作 network 及 type,将 network 及 type 导入 Cytoscape 软件,分析处理后得到“药物-靶点-通路”网络图,展示药物、靶点、通路网络关系,通过 Analyze network 分析网络数据,得出核心成分及靶点。

1.8 分子对接 选取核心成分与其作用的重要靶点进行分子对接。在 PubChem 获取对接化合物的 3D 结构,在 PDB 获取对接靶蛋白及配体的晶体结构,利用 AutoDock Tools1.5.6 及 AutoDock Vina1.1.2 软件进行分子对接。

1.9 动物实验验证

1.9.1 实验动物和试剂 清洁级 Sprague-Dawley (SD)大鼠 20 只,体重 350~450 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,酶联免疫吸附试验试剂盒(南京建成生物工程公司),当归-川芎药物(天津中医药大学第一附属医院提供),聚苯乙烯微球(济南化道新材料科技有限公司),其余实验试剂、耗材均有天津医科大学肿瘤医院实验室提供。所有实验均按照动物伦理规范进行。

1.9.2 实验方法 将 20 只 SD 大鼠采用聚苯乙烯微球($2.0 \times 10^6/100$ g)右侧颈静脉注射方法,建立肺栓塞大鼠模型,随机将模型大鼠分为两组,即对照组和治疗组,每组大鼠各 10 只。治疗组予以 50 mg/(kg·d)当归-川芎治疗,对照组予以等剂量水灌胃,治疗 14 d 后,采取大鼠血清,酶联免疫法检测血清雌激素受体 1(estrogen receptor alpha, ESR1)、肉瘤病毒 17 癌基因(JUN)、前列腺素内过氧化物合酶 2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)蛋白表达。

1.10 统计学处理 采用 SPSS 26.0 处理分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。检验水平 $\alpha=0.05$, $P<0.01$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药物成分 当归-川芎通过 TCMSP 网站在线检索共获得药物成分 9 个, 其中当归 2 个, 川芎 7 个。将药物成分导入 Swiss Target Prediction 预测靶点后筛出 8 个药物有效成分。

2.2 药物靶点、疾病靶点及交集靶点 检索后得到 84 个药物成分靶点, 删除重复靶点, 最终得到 50 个药物靶点。疾病靶点删除重复靶点最终获得 1 172 个靶点。Venny2.1 交集药物和疾病靶点, 最终筛出 25 个共同靶点, 即当归-川芎药对通过作用 25 个靶蛋白治疗肺栓塞(图 1)。

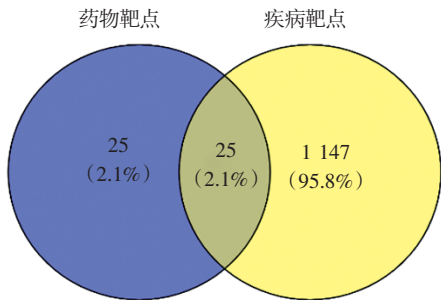


图 1 交集靶点韦恩图
Fig 1 Venn diagram of intersection targets

2.3 PPI 网络交集靶点 通过 STRING 网站和 Cytoscape 软件处理并构建 PPI 网络图, 网络图包含 25 个节点和 83 条边(图 2)。网络图显示靶点间紧密联系, 是当归-川芎治疗肺栓塞的关键靶点。

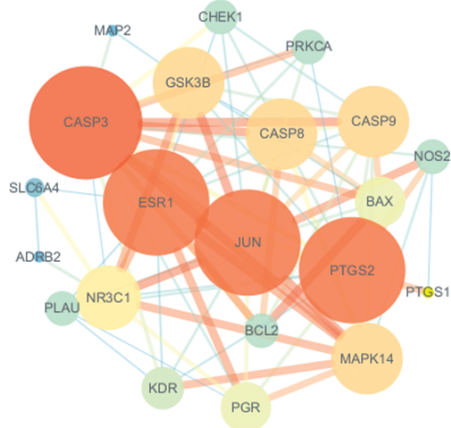


图 2 PPI 网络图
Fig 2 Protein-protein interaction network diagram

2.4 GO 富集分析 富集分析显示 GO BP 331 个, GO CC 13 个, GO MF 40 个。由 Log q 值由小到大排列, 并分别将 BP、CC、MF 前 10 富集制作条形图(图 3)。

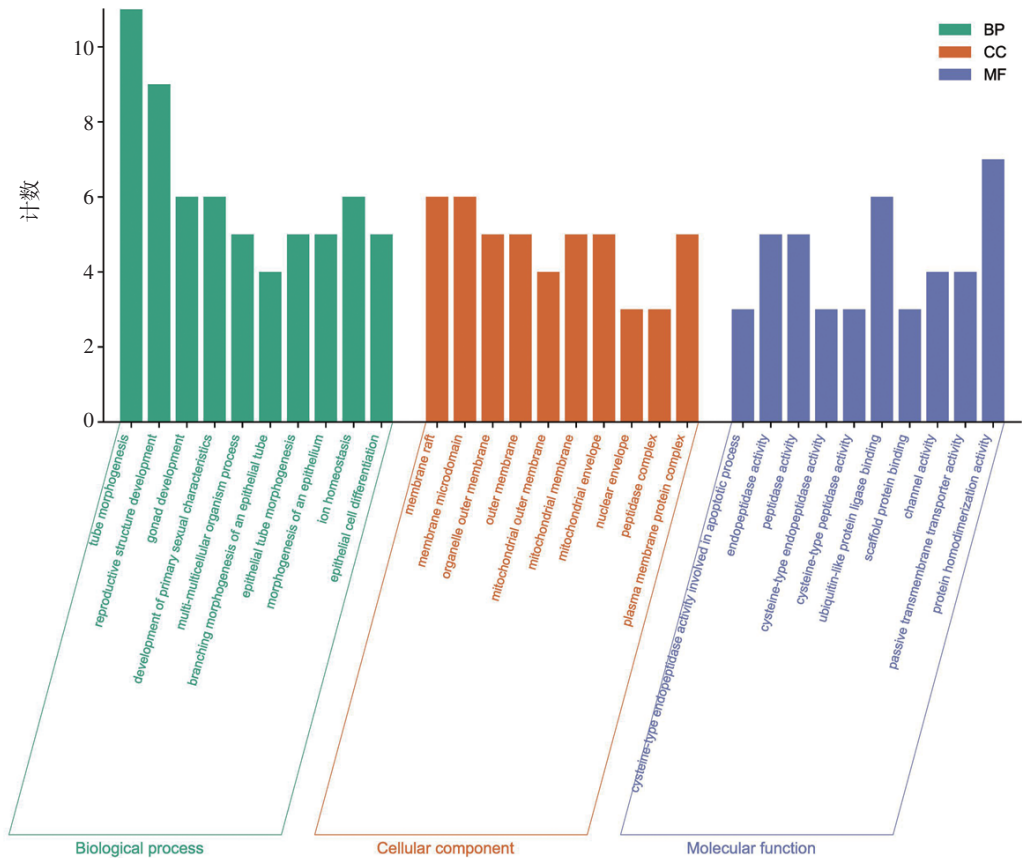


图 3 GO 分析柱状图
Fig 3 GO enrichment histogram

2.5 KEGG 富集分析 将交集靶点进行 KEGG 信号通路分析,共最终获得 88 条信号通路,依据 Log *q* 值由小到大排列,并将最相关前 10 条通路制作富集气泡图(图 4)。

2.6 网络图构建 构建药物-靶点-通路网络图(图 5)。结果显示,8 个当归-川芎药对的有效成分通过调控不同通路调节 25 个疾病靶点治疗肺栓塞。当归-川

芎药对治疗肺栓塞的核心成分为 β -谷甾醇、豆甾烯醇、杨梅酮、芎萜呋内酯等。当归-川芎药对治疗肺栓塞的核心靶点为 CASP3、ESR1、JUN、PTGS2 等(表 1)。

2.7 分子对接 将 Degree 值排名前 4 的核心成分与相作用的重要靶点进行分子对接,分子间的结合能越小,表示其对接性越好,一般结合能 ≤ -5.0 kcal/mol 表示具有较好的结合性,最终得出 3 种核心分子



图 4 KEGG 气泡图
Fig 4 KEGG bubble diagram

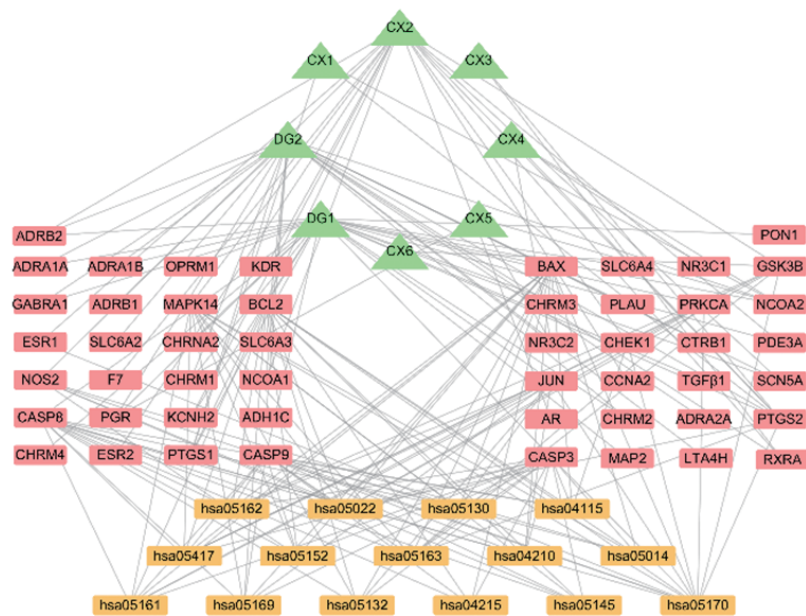
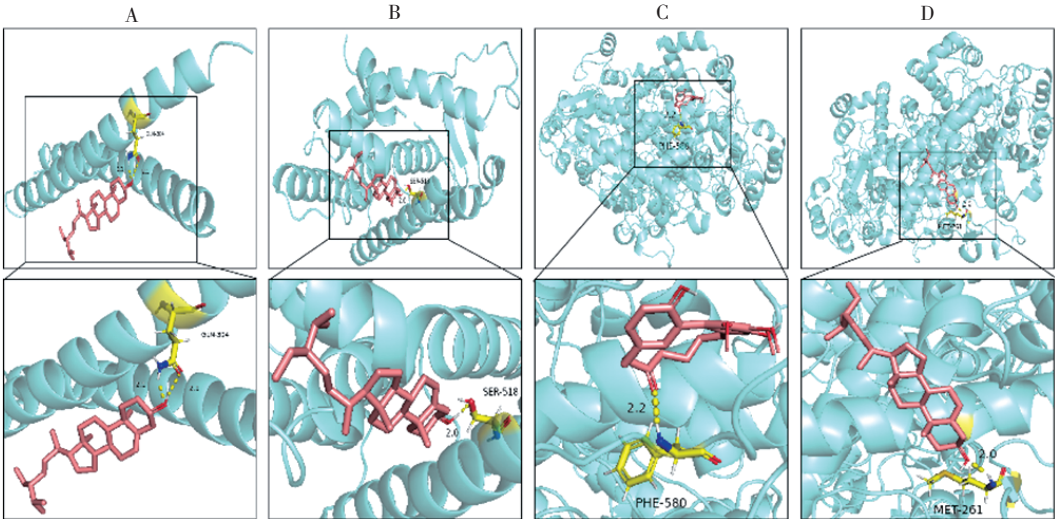


图 5 药物-靶点-通路网络图
Fig 5 Drug-target-pathway network diagram

对接 3 个靶点结合性较好(表 2,图 6),其中 Myri-canone与 PTGS2 结合性最好。JUN-stigmasterol 在氨基酸残基 GLN-304 处形成氢键相互作用;ESR1-beta-sitosterol 在氨基酸残基 SER-518 处形成氢键相互作用;Myricanone-PTGS2 在氨基酸残基 PHE-580 处形成氢键相互作用;Stigmasterol-PTGS2 在氨基酸残基 MET-261 处形成氢键相互作用。

2.8 两组大鼠血清 ESR1、JUN、PTGS2 蛋白表达 依据分子对接结果选出结合性较好的靶蛋白 ESR1、JUN、PTGS2。酶联免疫检测当-川芎药对治疗肺栓塞大鼠血清 ESR1、JUN、PTGS2 蛋白表达。与对照组相比,治疗组大鼠血清 ESR1、JUN、PTGS2 蛋白表达均增加(均 $P<0.01$),见表 3。



注:A:JUN-stigmasterol;B:ESR1-beta-sitosterol;C:Myricanone-PTGS2;D:stigmasterol-PTGS2

图 6 分子对接示意图

Fig 6 Schematic diagram of molecular docking

表 3 两组大鼠血清 ESR1、JUN、PTGS2 蛋白表达($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

Tab 3 Protein expressions of ESR1,JUN and PTGS2 in serum of rats in the two groups ($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	例数	ESR1	JUN	PTGS2
对照组	10	41.71±1.27	57.11±1.32	18.01±0.48
治疗组	10	53.21±0.68	72.21±0.61	22.64±0.52
<i>t</i>	10	-8.018	-10.370	-6.545
<i>P</i>	10	<0.01	<0.01	<0.01

注:ESR1:雌激素受体 1; JUN:肉瘤病毒 17 癌基因;PTGS2:前列腺素内过氧化物合酶 2

3 讨论

当归是一味祖国医学较为常用的活血、补血药,有效成分主要包含植物甾醇类、苯酞类、黄酮类、生物碱类等,主要通过抗血小板聚集、抗氧化、抗炎镇痛等生物学过程发挥治疗作用^[4]。川芎是另外一味祖国医学常用活血药物,临床功效为活血行气、止痛祛风,多以挥发油类、黄酮类、甾醇类、生物

表 1 核心成分对照表

Tab 1 Comparison table of core components

成分名称	MOL ID	成分来源
beta-sitosterol	MOL000358	当归
Stigmasterol	MOL000449	当归
Myricanone	MOL002135	川芎
Stigmasterol	MOL000359	川芎

表 2 核心成分与重要靶点分子对接结果表

Tab 2 Docking results of core components and target molecules

对接化合物	对接靶蛋白	最低结合效能(kcal/mol)
beta-sitosterol	ESR1	-6.87
Stigmasterol	JUN	-5.75
Stigmasterol	PTGS2	-6.82
Myricanone	PTGS2	-7.34

碱类等成分^[5-6],发挥抗凝血、抗动脉粥样硬化、细胞保护、抗炎、抗氧化等治疗作用。在临床中当归-川芎药对联合应用也较为常见,当归甘辛温,入心、肝、脾经,川芎辛温,入肝、胆、心包经,二者均能活血化瘀,均为血中之气药,二药配伍同用,可增强养血和血、活血祛瘀之功。二者润燥相互牵制,化瘀时不消耗气血,养血又不会导致气滞血壅^[7]。总之,当归-川芎药对发挥药理作用和临床功效是以挥发油类、黄酮类、植物甾醇类等有效成分为基础的,能够影响组织缺血的急性损伤,包括抗凝血、抗血小板聚集、抗动脉粥样硬化、抗炎、抗氧化等过程,同时可以调节血管再生,对于血栓形成及缺血损伤恢复作用有较好的治疗效果。

肺栓塞依据中医证候不同,在中医上多归属于“胸痛”、“厥证”、“胸痹”、“喘证”等范畴^[8-9]。中医学认为肺栓塞主要以气滞痰瘀互阻、血瘀气虚、气闭

阳脱等病机为主,主要病位在肺、心、肾。历代医者对肺栓塞病因病机的认识有所差异,但是血瘀气滞、痰瘀互阻被多数学者接受,因此治疗多以活血化瘀为总治则,并兼以辨证施治。刘建博^[10]研究西药溶栓、抗凝联合中药活血化瘀治疗肺栓塞,中药以血府逐瘀汤为基方,依据患者辨证情况,加减施治,疗效较好,较单纯溶栓抗凝,能够降低肺栓塞引起的死亡率。杜玲等^[11]研究中西医结合治疗下肢静脉血栓致肺栓塞疗效分析,以溶栓和中药活血化瘀、化痰为主要治疗手段,发现在治愈率和死亡率上,中西医结合治疗均优于溶栓治疗。王峰等^[12]用丹蛭通脉方联合抗凝治疗肺栓塞,可以改善患者右心功能以及中医证候,并且减少出血风险。韩丽等^[13]研究抗凝溶栓联合自拟逐瘀养肺方治疗肺栓塞,发现中医药联合治疗能够更好地改善血液黏滞性与流动性,促进阻塞血管复通,恢复血氧供应,降低肺动脉压,改善肺栓塞患者预后。当归和川芎是补血、活血药物,临床多用于治疗血瘀性疾病,这与肺栓塞的核心病因病机相契合。并且多数治疗肺栓塞中医药组方中均使用当归和川芎。

本研究筛选核心药物成分4个,其中当归2个核心成分,分别为 β -谷甾醇、豆甾烯醇,川芎2个核心成分,分别为杨梅酮、芎萸内酯。 β -谷甾醇、豆甾烯醇二者为植物甾醇类物质。 β -谷甾醇一种植物类固醇,是动植物细胞膜重要的组成之一,具有降胆固醇、降血糖、抗氧化、抗炎、抑菌和类激素功能等多种生物活性^[14]。研究显示 β -谷甾醇能够调节脂代谢途径,从而保护组织缺血再灌注损伤^[15]。豆甾醇可以清除氧自由基,具有明显的抗氧化作用,能够减少缺血损伤后的氧化应激^[16]。杨梅酮是黄酮类化合物,具有抗血小板聚集、抗凝、抗炎、降血糖及保护神经等药理作用^[17]。方晴霞等^[18]研究显示,杨梅酮能够降低血小板聚集,减少血栓形成。Chen等^[19]研究显示,杨梅黄酮能够明显抑制过氧亚硝酸盐诱导的DNA断裂,减少羟基自由基形成,进而降低神经病变。夏淑芳等^[20]研究显示,杨梅黄酮能够调节脂代谢,预防脂肪肝。缺氧诱导因子(HIF)-1信号通路在机体对低氧浓度的应答中至关重要,是缺氧状态下的主要调节因子。最近的研究表明,HIF信号通路不仅可以通过降低氧气利用率来诱导一系列的适应性反应,而且在细胞损伤后发挥保护作用^[21]。

综上所述,当归-川芎药对可以用于治疗肺栓塞,主要通过调节HIF-1、脂代谢、神经变性等信号通路的ESR1、JUN、PTGS2等疾病靶点,干预酶的活性、抗血小板聚集、抗凝等生物学过程,进而治疗肺栓塞。

参考文献:

- [1] KONSTANTINIDES S V, BARCO S, LANKEIT M, et al. Management of pulmonary embolism: an update [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(8): 976-990.
- [2] JIMENEZ D, DE MIGUEL-DIEZ J, GUIJARRO R, et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(2): 162-170.
- [3] 王辰. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087.
- [4] 马艳春, 吴文轩, 胡建辉, 等. 当归的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(1): 111-114.
- [5] 任伟光, 郭丽丽, 张翠英. 川芎的研究进展及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(9): 3307-3314.
- [6] 张晓娟, 张燕丽, 左冬冬. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(6): 128-133.
- [7] 李伟霞, 唐于平, 王欢, 等. 药对研究(VII)——当归-川芎药对[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(24): 4220-4226.
- [8] 韩文忠, 王庆海, 王佟, 等. 肺血栓栓塞症中医证型及其与西医分类的相关性分析[J]. 江苏中医药, 2008, 40(5): 75-76.
- [9] 李英艳, 吴楠. 25例肺栓塞的临床特征和防治措施[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2016, 22(4): 371-373.
- [10] 刘建博. 中西医结合治疗肺栓塞16例的疗效评价[J]. 广州中医药大学学报, 2006(3): 205-208.
- [11] 杜玲, 李明路, 王俊明. 中西医结合治疗下肢深静脉血栓所致肺栓塞98例临床观察[J]. 四川中医, 2016, 34(5): 88-89.
- [12] 王峰, 王植荣, 王庆海. 丹蛭通脉组方联合肝素钠注射液治疗中低危急性肺栓塞的中医证候积分变化及对右心功能的影响[J]. 河北中医, 2018, 40(12): 1775-1779.
- [13] 韩丽, 李朝军, 李艳杰. 自拟逐瘀养肺方对肺栓塞患者肺动脉压的临床疗效观察[J]. 四川中医, 2017, 35(12): 85-87.
- [14] 陈元莹, 曾奥, 罗振辉, 等. β -谷甾醇药理作用研究进展[J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(1): 148-153.
- [15] FENG S, DAI Z, LIU A B, et al. Intake of stigmasterol and β -sitosterol alters lipid metabolism and alleviates NAFLD in mice fed a high-fat western-style diet [J]. Mol Cell Biol Lipids, 2018, 1863(10): 1274-1284.
- [16] LIANG Q, YANG J, HE J, et al. Stigmasterol alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammation and improving antioxidant defenses in rats [J]. Biosci Rep, 2020, 40(4): BSR20192133.
- [17] 李乐乐, 范红艳. 杨梅黄酮药理作用机制的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2021, 42(3): 227-229.
- [18] 方晴霞, 邹小舟, 俞文英, 等. 水杨梅根黄酮类成分抑制血小板聚集和血栓形成的作用及机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(6): 640-645.
- [19] CHEN K C, YANG C H, LI T T, et al. Suppression of propionibacterium acnes-stimulated proinflammatory cytokines by Chinese bayberry extracts and its active constituent myricetin in human sebocytes in vitro [J]. Phytother Res, 2019, 33(4): 1104-1113.
- [20] 夏淑芳, 乐国伟, 王鹏, 等. 杨梅酮对高脂诱导的肥胖小鼠脂肪肝的预防作用[J]. 食品与生物技术学报, 2017, 36(10): 1077-1082.
- [21] CORRADO C, FONTANA S. Hypoxia and HIF signaling: one axis with divergent effects [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16): 5611.

(2022-03-29 收稿)