

基于网络药理学预测妇血康有机酸治疗功能失调性子宫出血的机制

韦玥吟¹, 蒋怡萱¹, 黄盼玲¹, 吴超权², 李宇清¹, 夏 星^{1*}
(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200; 2. 广西壮族自治区食品药品检验所, 广西 南宁 530000)

摘要: **目的** 基于网络药理学预测妇血康有机酸治疗功能失调性子宫出血 (DUB) 的潜在靶点及通路。**方法** 检索并建立妇血康有机酸成分库, 利用 PubChem 和 PharmMapper 数据库筛选药物靶点, OMIM 及 Gene Cards 构建疾病靶点数据库, 采用 Cytoscape 3. 7. 2 构建“药物-成分-靶点-疾病”网络, 对靶点进行 GO、KEGG 分析, 预测妇血康有机酸治疗 DUB 的作用靶点及通路。利用作用于不同受体的工具药与妇血康有机酸部位含药血清共处理, 观察其对离体子宫收缩能力的影响, 以验证妇血康有机酸的作用。**结果** 妇血康有机酸主要包含 9 种成分, 与 DUB 疾病交集靶点 79 个。G 蛋白偶联受体、cAMP 信号通路及 PI3K-Akt 信号通路与药物作用通路相关。含药血清能促进离体子宫收缩状态, 并能显著拮抗 β_2 受体激动剂利托君造成的离体子宫收缩抑制状态。**结论** 妇血康有机酸可能通过影响调控 G 蛋白偶联受体——子宫平滑肌 β_2 受体及其下游相关信号通路 (如 cAMP 信号通路、PI3K-Akt 信号通路), 从而对功能失调性子宫出血发挥治疗作用。

关键词: 妇血康; 有机酸; 功能失调性子宫出血; 网络药理学

中图分类号: R966 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2022)01-0250-05

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2022. 01. 049

功能失调性子宫出血症 (dysfunctional uterine bleeding, DUB) 在中医属于“崩漏”的范畴, 即经血非时暴下或淋漓不止^[1], 其基本病理生理特征为中枢神经系统下丘脑-垂体-卵巢轴神经内分泌调控异常, 子宫肌层局部调节功能异常或为卵巢、子宫内膜不规则脱落^[2]。壮药妇血康以滇桂艾纳香单独成药, 有活血化瘀、止血调经功效^[3], 其来源于菊科植物假东风草 *Blumea riparia* (Bl.) DC. 的干燥全草, 《中华药海》有“收敛止血, 具有活血不伤血、止血不留瘀之功, 可用于各种出血症”的描述^[4], 主要用于通火路龙路, 用于发旺 (风湿骨痛)、林得叮相 (跌打肿痛)、兵淋勒 (崩漏)、月经不调、狼尹 (疮) 等症^[5], 临床广泛用于经血过多与产后恶露不止的治疗, 但是其药效物质基础和作用机制都尚未明晰。

研究表明, 妇血康对产后出血的治疗作用主要通过影响凝血、促进子宫收缩 2 条途径产生^[6], 介导其治疗作用的药效物质可能主要在于其水溶性提取部位, 尤其是有机酸和多糖^[7]。网络药理学可以反映化合物与靶点之间复杂的相互作用, 预测药物作用机制^[8]。本研究从妇血康中有有机酸的化学物质出发, 通过网络药理学手段寻找到其作用于功能失调性子宫出血的靶点, 分析可能的作用通路, 并通过动物实验进行初步验证, 为该壮药临床应用提供科学依据。

1 材料与方法

1. 1 网络药理学研究

1. 1. 1 妇血康有机酸部位化学成分数据库构建及作用靶点筛选 利用中国知网、维普、Pubmed 等数据库, 以妇血康的唯一原料滇桂艾纳香、假东风草或其拉丁文名称 *Blumea riparia* (Bl.) DC. 为检索词, 检索从滇桂艾纳香中分离的主要有机酸类化合物; 利用数据库 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 检索滇桂艾纳香有机酸化合物的 2D、3D 化学结构; 利用数据库 PharmMapper (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>), 通过导入化合物 3D 化学结构获取可能的药效团模型靶点, 此外利用中药系统药理数据库和分析平台 (traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP) 搜索化合物的作用靶点, 汇总 PharmMapper 及 TCMSP 的预测结果, 构建妇血康有机酸化学成分作用靶点数据集。

1. 1. 2 DUB 疾病-靶点的筛选 通过 OMIM (<https://omim.org/>)、Gene Cards (<https://www.genecards.org/>) 等数据库, 以“功能失调性子宫出血 (dysfunctional uterine bleeding)、子宫出血 (uterine bleeding)、子宫收缩 (uterine contraction)、平滑肌收缩 (smooth muscle contraction)”等为关键词, 建立疾病靶点集。

收稿日期: 2020-01-21
基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81603525, 81960728); 广西高校中青年教师基础能力提升项目 (2017KY0283); 南宁市科学研究与技术开发重点研发计划项目 (20193122); 南宁市本级科学研究与技术开发计划项目 (20193122); 广西中医药大学一流学科开放课题项目 (2019XK084); 广西中医药大学研究生教育创新计划项目 (YCSZ2018014)
作者简介: 韦玥吟 (1995—), 女, 硕士生, 研究方向为中药药理学。E-mail: 310920410@qq.com
* 通信作者: 夏 星 (1981—), 男, 博士, 教授, 研究方向为中药药理学。E-mail: xiaxing66@163.com

1.1.3 妇血康有机酸部位靶点-DUB 疾病靶点网络构建
为进一步了解妇血康有机酸成分与 DUB 疾病的直接作用关系,取“1.1.1”项下的药物靶点及“1.1.2”项下疾病靶点交集,得到药物-疾病交集靶点。将妇血康有机酸物质靶点与药物-疾病交集靶点导入 Cytoscape 3.7.2 软件中,构建“药物-成分-靶点-疾病”网络图。将药物-DUB 交集靶点导入 String (version 11.0) 数据库,分析和预测妇血康有机酸部位-DUB 的蛋白质-蛋白质相互作用,获得蛋白质相互作用网络 (protein-protein interaction network, PPI)。将从 String 数据库中所获取到的相互作用关系网络的 tsv 文本导入 Cytoscape 3.7.2 软件中,对靶点进行拓扑属性分析,寻找靶点间的相互作用关系,找出 PPI 网络中起关键作用的靶点。

1.1.4 GO 富集分析与 KEGG 通路分析 利用 Cytoscape 3.7.2 软件中的 Clue GO,对化合物调控网络中的所有基因进行 GO 分析,并通过 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) 数据库进行 KEGG 功能注释富集分析。通过 GO 分析找到靶蛋白可能发生的主要生物进程,通过 KEGG 分析找到靶蛋白可能参与的信号通路。

1.2 动物实验验证 课题组预实验发现,妇血康有显著促进 DUB 大鼠子宫收缩的效果。由于妇血康中绝大多数有机酸存在于其 70% 乙醇总提取物的乙酸乙酯萃取部位中^[9],且离体子宫收缩实验是评价药物对子宫收缩作用的经典方法^[10],因此,本研究进一步纯化乙酸乙酯萃取部位,采用正常大鼠离体子宫,初步验证妇血康的作用途径。

1.2.1 动物 9 周龄性成熟未孕雌性 SD 大鼠,SPF 级,体质量 220~250 g,由广西医科大学实验动物中心提供,实验动物生产许可证号 SCXK (桂) 2014-0002。

1.2.2 试剂与药物 妇血康有机酸成分段的制备:将滇桂艾纳香生药材粉碎后用 70% 乙醇浸提,浓缩后依次用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇对总提取物进行萃取,乙酸乙酯萃取部位用 D101 大孔树脂吸附,依次用 30%、50%、75%、95% 乙醇洗脱,根据预实验结果,取乙酸乙酯萃取部位的 50% 乙醇洗脱物用于验证妇血康的作用靶点。经初步分析,该提取物中含有咖啡酸、原儿茶酸、丁香酸、没食子酸、香草酸等有机酸成分。

戊酸雌二醇片 (批号 362A,拜尔医药保健有限公司广州分公司);硫酸阿托品 (批号 PS060,绍兴民生医药股份有限公司);乙二胺四乙酸二钠 (批号 20180614,天津市大茂化学试剂厂);水合氯醛、盐酸利托君 (批号 B1826028、F1503113,上海阿拉丁生化科技股份有限公司)。其他试剂均为分析纯。

1.2.3 仪器 BSA224S 电子天平 [赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司];CD-UPT-II 超纯水制造系统 (成都越纯科技有限公司);BL-420F 生物机能实验系统、HW-400E 恒温平滑肌槽 (成都泰盟软件有限公司)。

1.2.4 含药血清制备 取性成熟未受孕的雌性 SD 大鼠 10 只,随机分为空白血清组、妇血康提取物组 (40 mg/kg),

妇血康提取物的用药剂量根据预实验确定。妇血康提取物组大鼠每天灌胃给药 1 次,连续 7 d;空白血清组大鼠每天灌胃等量纯水,末次灌胃给药后腹主动脉取血,静置后离心,取上层血清,即得空白血清、妇血康提取物含药血清。

1.2.5 妇血康对大鼠离体子宫收缩的影响 实验前 3 d 大鼠每天灌胃给予戊酸雌二醇 (0.4 mg/只),末次给药后 1 h,腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉,取子宫置于盛有洛氏液的培养皿中,固定于恒温浴槽中,一端连接至张力换能器,设置温度为 37 ℃。待子宫收缩平稳后,向浴槽中分别加入空白血清、妇血康含药血清,血清体积不断叠加,检测两者对离体子宫平滑肌收缩的影响,以最大收缩力作为药物作用的最大效应 ($E_{\max}$)。此外,分别利用 M 受体抑制剂硫酸阿托品 (0.2 mol/L)、钙离子螯合剂乙二胺四乙酸二钠 (EDTA·2Na, 0.075 3 mol/L)、 β_2 受体抑制剂盐酸利托君 (0.002 $\times 10^{-3}$ mol/L) 作为工具药,与妇血康含药血清共同孵育,观察子宫收缩 $E_{\max}$ 的变化,以验证妇血康含药血清的作用途径。

1.2.6 统计学分析 通过 SPSS 16.0 软件进行处理,数据以 ($\bar{x}\pm s$) 表示,多组间比较采用方差分析,2 组间比较采用 LSD 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 网络药理学

2.1.1 成分筛选 通过检索相关数据库及文献,找到滇桂艾纳香 (妇血康) 有机酸组成主要为原儿茶酸、咖啡酸、丁香酸、没食子酸、香草酸、呋喃甲酸、水杨酸、2,4-二甲基-6-甲基苯甲酸、绿原酸,共检索到 2 225 个潜在作用靶点,其中原儿茶酸有 241 个,咖啡酸有 248 个,丁香酸有 246 个,没食子酸有 252 个,香草酸有 238 个,呋喃甲酸有 176 个,水杨酸有 226 个,2,4-二甲基-6-甲基苯甲酸有 299 个,绿原酸有 299 个,去除重合靶点后,总靶点数为 321 个。

2.1.2 DUB 疾病-靶点筛选 OMIM 数据库搜索得到 624 个 DUB 疾病相关靶点, Gene Cards 搜索得到 9 610 个 DUB 疾病相关靶点,将 2 个数据库靶点进行合并、去重,选取相关系数大于等于 10 者,整合得到 DUB 疾病相关靶点共 1 673 个。

2.1.3 有机酸靶点-DUB 疾病靶点网络构建 药物-疾病交集靶点共 79 个,将其导入 Cytoscape3.7.2 软件中,构建“药物-成分-靶点-疾病”网络图,见图 1。其中,节点 (node) 代表妇血康有机酸部位-DUB 疾病存在交集的潜在作用靶点,边 (edge) 代表妇血康与有机酸、妇血康有机酸成分与潜在靶点、DUB 与潜在靶点之间的联系。

将妇血康有机酸作用靶点-DUB 疾病靶点的交集靶点导入 String (version11.0) 数据库中,获得蛋白互作关系网络图,见图 2,其中节点 (node) 代表蛋白,边 (edge) 为节点之间的连线,表示相连的两个蛋白之间具有相互作用。将从 String 数据库中所获取到的相互作用关系网络的 tsv 文本导入 Cytoscape 3.7.2 软件中,利用插件 Network

表 2 KEGG 通路富集分析结果

信号通路	输入量	比例/%	P 值
endocrine resistance	19	29.23	2.03×10 ⁻¹⁹
VEGF signaling pathway	14	21.54	9.28×10 ⁻¹⁶
Ras signaling pathway	21	32.31	2.01×10 ⁻¹⁴
EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	14	21.54	7.36×10 ⁻¹⁴
FoxO signaling pathway	16	24.62	4.19×10 ⁻¹³
focal adhesion	18	27.69	2.19×10 ⁻¹²
MAPK signaling pathway	21	32.31	2.38×10 ⁻¹²
Rap1 signaling pathway	18	27.69	5.51×10 ⁻¹²
ErbB signaling pathway	12	18.46	8.83×10 ⁻¹¹
chemokine signaling pathway	16	24.62	1.25×10 ⁻¹⁰
sphingolipid signaling pathway	13	20.00	3.64×10 ⁻¹⁰
PI3K-Akt signaling pathway	20	30.77	6.09×10 ⁻¹⁰
longevity regulating pathway-multiple species	10	15.38	9.77×10 ⁻¹⁰
adherens junction	10	15.38	3.88×10 ⁻⁹
osteoclast differentiation	12	18.46	1.10×10 ⁻⁸
autophagy-animal	12	18.46	2.39×10 ⁻⁸
longevity regulating pathway	10	15.38	3.66×10 ⁻⁸
phospholipase D signaling pathway	12	18.46	5.72×10 ⁻⁸
apoptosis	11	16.92	2.24×10 ⁻⁷
HIF-1 signaling pathway	10	15.38	2.58×10 ⁻⁷
signaling pathways regulating pluripotency of stem cells	10	15.38	2.65×10 ⁻⁶
cAMP signaling pathway	12	18.46	3.45×10 ⁻⁶
mTOR signaling pathway	10	15.38	5.91×10 ⁻⁶

表 3 工具药对子宫收缩的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/(mol·L ⁻¹)	$E_{\max}/g$
空白平衡组	—	4.40±0.27
阿托品组	4.61×10 ⁻⁶	2.35±0.33**
EDTA·2Na 组	5.39×10 ⁻⁶	1.68±0.56**
利托君组	7.89×10 ⁻¹¹	2.14±0.08**

注:与空白平衡组比较,** $P<0.01$ 。
比较,妇血康含药血清与 EDTA·2Na 共同孵育下的离体子宫收缩也被抑制 ($P<0.05$),而妇血康含药血清与利托君共同孵育时,离体子宫收缩能力略有下降,但仍能达到最大效应的 0.72,利托君松弛子宫的效应并不显著 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 工具药对妇血康含药血清调节子宫收缩作用的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	妇血康含药血清/ μL	工具药/(mol·L ⁻¹)	$E_{\max}/g$	与妇血康含药血清 $E_{\max}$ 比值
空白平衡组	—	—	4.40±0.27	0.59
空白血清组	80	—	4.20±0.37	0.56
妇血康含药血清组	80	—	7.47±0.06**	1.00
妇血康含药血清+	80	4.61×10 ⁻⁶	4.97±0.73##	0.67
阿托品组				
妇血康含药血清+	80	5.39×10 ⁻⁶	3.97±1.68#	0.53
EDTA·2Na 组				
妇血康含药血清+	80	7.89×10 ⁻¹¹	5.35±2.01	0.72
利托君组				

注:与空白血清组比较,** $P<0.01$;与妇血康含药血清组比较,* $P<0.05$,## $P<0.01$ 。

3 讨论

功能失调性子宫出血是由于下丘脑-垂体-卵巢轴(hypothalamic-pituitary-ovarian axis, HPO)功能失常,机体排卵功能受到抑制,从而使子宫内膜丧失对雌孕激素的周期性调节作用而导致的疾病^[11],与年龄、HPO 轴、子宫血管结构功能异常^[12]、纤维蛋白溶酶激活物质释放增多等有关^[13]。目前以壮药滇桂艾纳香为单味成药的妇血康颗粒,已广泛用于 DUB 的治疗上,但其作用机制的研究较少。

现有研究表明,妇血康颗粒有效成分滇桂艾纳香的有机酸和多糖类物质,可能是其发挥凝血和促子宫收缩作用的主要药效物质^[7]。本研究通过网络药理学预测妇血康有机酸对 DUB 的作用靶点,发现它们可能是其治疗 DUB 的药效物质,这与 Huang 等^[7]报道是一致的。另外,有机酸类分布的妇血康活性段含药血清在体外有促进大鼠离体子宫收缩的效果。

调节子宫平滑肌的收缩状态可能是妇血康治疗 DUB 的主要作用途径^[6]。本研究通过 GO 富集分析和 KEGG 通路分析发现,妇血康有机酸成分在 DUB 疾病中对 G 蛋白偶联受体有直接的作用,并且该受体下游的 cAMP 信号通路、PI3K-Akt 信号通路显著度排名均靠前。 β 肾上腺素受体正是一种 G 蛋白偶联受体^[14],子宫平滑肌的 β 肾上腺素受体兴奋程度决定着子宫的收缩能力。本研究利用作用于不同受体的工具药,在离体子宫实验中验证了妇血康通过 β 肾上腺素受体对子宫收缩的影响,发现分别将 M 受体阻断剂阿托品、Ca²⁺螯合剂 EDTA·2Na 与妇血康活性段联合使用时,对其促进子宫收缩影响并不显著,但当妇血康与 β_2 受体激动剂利托君共同使用时,利托君松弛子宫平滑肌的作用受到显著抑制,提示妇血康可能是通过阻断 β 肾上腺素受体从而影响子宫收缩,这验证了在网络药理学研究部分的 G 蛋白偶联受体参与妇血康有机酸成分治疗 DUB 的预测。此外,那袭雪等^[15]研究了滇桂艾纳香的同科属近缘种植物白花九里明治疗产后出血的作用机制,发现其中的咖啡酸等有机酸物质能显著兴奋小鼠离体子宫平滑肌,并认为其可能是通过影响非选择性 β 受体发挥作用,这与本研究结果相吻合。

网络药理学结果发现, G 蛋白偶联受体、cAMP 信号通路及 PI3K-Akt 信号通路中的关键位点包括 PRKACA、GPCR、RhoA、ROCK、Raf1、PI3K、Rac1、Akt 等。抑制肌球蛋白轻链(myosinlight chain, MLC)活性可诱导平滑肌细胞发生钙增敏效应,使得阈值水平 [Ca²⁺] i 能引起平滑肌超阈值水平收缩。小分子 G 蛋白 Ras 同源基因家族成员 A (Ras homolog gene family member A, RhoA) 在平滑肌收缩过程中的靶标是 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(Rho-associated coiled-coil forming protein kinase, ROCK),受外界刺激时,游离于胞浆中的 RhoA 活化并向细胞膜聚集与膜结合,将信号传给 ROCK,使分子中 854 位丝氨酸和 697 位苏氨酸磷酸化而激活,再将其底物肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)磷酸化使之

失活，失活的 MLCP 不能使 MLC 脱磷酸化，胞浆内 MLC 磷酸化水平上升，导致平滑肌收缩^[16]。激活 β_2 受体可兴奋 G 蛋白偶联受体，使腺苷酸环化酶（adenylate cyclase, AC）活化，催化三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）生成环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate, cAMP）^[17-19]，当细胞内的 cAMP 到达一定水平时，可激活蛋白激酶 A（protein kinase A, PKA）^[20]，PKA 发生磷酸化抑制 RhoA 水平，导致 ROCK 表达降低，ROCK 磷酸化水平降低使蛋白磷酸酶 1 调节亚基 12A（protein phosphatase 1 regulatory subunit 12A, MYPT1）水平升高，磷酸化 MYPT1 抑制 MLC 水平，使肌球蛋白 ATP 酶活性降低，最终导致平滑肌舒张，这一调控通路上的多个位点均显示与妇女康有机酸成分高度相关。

综上所述，妇女康作为在壮医药理论指导下开发的壮药，能通过调节子宫平滑肌的收缩能力对功能失调性子宫出血发挥治疗作用，网络药理学结合动物实验验证结果提示，它可能是通过影响大鼠子宫平滑肌中的 β_2 受体或（及）其所在通路从而发挥促进子宫收缩的作用，具体还有待进一步研究。

参考文献：

[1] 杨芬萍, 柳 青. 固本止崩汤加减治疗功能失调性子宫出血 30 例疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2013, 17(35): 4753-4754.

[2] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 2392.

[3] 杨 瑜, 刘 萍, 胡汉昆. 妇女康胶囊质量标准研究[J]. 中成药, 2006, 28(12): 1841-1842.

[4] 冉先德. 中华药海[M]. 哈尔滨: 哈尔滨出版社, 1993.

[5] 广西壮族自治区食品药品监督管理局. 广西壮族自治区壮药质量标准（第一卷）: 2008 年版[S]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2008.

[6] 姜建萍, 陈美安, 马雯芳, 等. 滇桂艾纳香对动物离体及在体子宫平滑肌作用的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2): 312-313.

[7] Huang L, Lin C W, Li A Y, et al. Pro-coagulant activity of

phenolic acids isolated from *Blumea riparia* [J]. *Nat Prod Commun*, 2010, 5(8): 1263-1266.

[8] 黄秀芳, 庾国桢, 童晶晶. 基于网络药理学分析陈皮的药理作用机制[J]. 中成药, 2019, 41(12): 3038-3045.

[9] 曹家庆. 滇桂艾纳香的化学成分研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.

[10] 谢晓芳, 熊 亮, 李 丹, 等. 益母草注射液有效部位对大鼠离体子宫活动的影响[J]. 中成药, 2015, 37(5): 1103-1106.

[11] 柳书勤, 殷敏敏, 齐继红, 等. 益妇止血丸联合黄体酮治疗无排卵型功能失调性子宫出血的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(11): 3399-3403.

[12] 邱嘉菡. 固本止崩汤加减治疗脾虚型无排卵型功血的疗效评价[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.

[13] Athanatos D, Pados G, Venetis C A, et al. Novasure impedance control system versus microwave endometrial ablation for the treatment of dysfunctional uterine bleeding: a double-blind, randomized controlled trial[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2015, 42(3): 347-351.

[14] 吴婧婧. G 蛋白偶联受体激酶 2 调控 M2 巨噬细胞 β_2 肾上腺素受体信号在肝细胞癌中的作用[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.

[15] 那袭雪, 宁小清, 张文涛, 等. 壮药白花九里明提取物中咖啡酸含量测定及对子宫平滑肌作用[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(3): 71-74.

[16] 王丽梅. 中药甾体皂苷引起子宫平滑肌收缩的作用机制研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2014.

[17] Mosenden R, Tasken K. Cyclic AMP-mediated immune regulation—overview of mechanisms of action in T cells[J]. *Cell Signal*, 2011, 23(6): 1009-1016.

[18] Serezani C H, Ballinger M N, Aronoff D M, et al. Cyclic AMP: master regulator of innate immune cell function[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 39(2): 127-132.

[19] 代良萍. 益母草注射液缩宫止血的药效物质基础研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.

[20] Sanders V M. The beta2-adrenergic receptor on T and B lymphocytes: do we understand it yet? [J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(2): 195-200.