

◆网络药理学◆

基于网络药理学与分子对接技术探讨雷公藤致肾上腺功能减退的潜在分子机制

傅甜¹, 熊国良²

1. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518033; 2. 深圳市中医院, 广东 深圳 518033

[摘要] 目的: 基于网络药理学和分子对接技术探讨雷公藤致肾上腺功能减退的毒理机制。方法: 通过中药系统药理学数据库及分析平台 (TCMSP) 和 PharmMapper 收集雷公藤候选核心毒性化合物和主要靶点, 在比较毒理基因组学数据库 (CTD) 收集肾上腺功能减退潜在毒性靶点, 两者取交集后利用 STRING 数据库对雷公藤肾上腺功能减退的毒性靶点基因进行分析; 利用 Cytoscape 软件构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 用 cytoHubba 插件根据 MCC 评分鉴定核心基因。此外, 利用 DAVID 数据库对雷公藤肾上腺功能减退的毒性靶点基因进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析; 通过 Auto Dock Vina 1.2.2 对核心毒性化合物和核心基因进行分子对接验证。结果: 共获得 8 个雷公藤候选毒性化合物和 133 个潜在的肾上腺功能减退毒性靶点。网络分析结果, 川陈皮素、豆甾醇、雷公藤内酯酮、异黄酮酚、雷公藤甲素可能是雷公藤肾上腺功能减退毒性主要化合物, MCC 评分前 10 的肾上腺功能减退毒性基因为 CASP3、HSP90AA1、ALB、SRC、EGFR、ESR1、MAPK1、AR、PGR 及 MAPK8。GO 和 KEGG 分析显示, 雷公藤通过蛋白质水解、蛋白质自磷酸化、细胞凋亡、蛋白质磷酸化等生物学过程, 细胞液、细胞外分泌体、细胞质等细胞组分、类固醇结合、锌离子结合、肽酶活性等分子功能等引起肾上腺功能减退; 通过肿瘤通路、脂质与动脉粥样硬化、MAPK 信号通路、活性氧、受体活化等通路致肾上腺功能减退。分子对接表明雷公藤的 2 个核心毒性化合物与 3 个核心毒性靶点高度稳定。结论: 雷公藤肾上腺功能减退的毒理作用可能通过雷公藤毒性化合物作用于 133 个核心靶点与 107 条信号通路而产生。

[关键词] 肾上腺功能减退; 雷公藤; 网络药理学; 分子对接

[中图分类号] R586 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 11-0008-07

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.11.002

Exploration of the Potential Molecular Mechanism of Adrenal Insufficiency Induced by *Tripterygium wilfordii* Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

FU Tian, XIONG Guoliang

Abstract: **Objective:** To explore the toxicological mechanism of adrenal insufficiency induced by *Tripterygium wilfordii* based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The candidate core toxic compounds and main targets of *Tripterygium wilfordii* were collected through Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and PharmMapper, and the potential toxic targets of adrenal insufficiency were collected in Comparative

[收稿日期] 2022-12-21

[修回日期] 2023-03-15

[作者简介] 傅甜 (1999-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 1727438876@qq.com。

[通信作者] 熊国良 (1963-), 男, 博士研究生导师, E-mail: xionggl@163.com。

Toxicogenomics Database (CTD). After the intersection of the two, STRING database was used to analyze the toxic target genes of *Tripterygium wilfordii*-induced adrenal insufficiency. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed by using Cytascape software, and the core genes were identified by using the cytoHubba plug-in according to the MCC score. In addition, DAVID database was used to enrich and analyze the gene ontology (GO) and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) of the toxic target gene of *Tripterygium wilfordii*-induced adrenal insufficiency. Molecular docking verification of core toxic compounds and core genes was carried out through Auto Dock Vina 1.2.2. **Results :** A total of 8 candidate toxic compounds of *Tripterygium wilfordii* and 133 potential toxic targets of adrenal insufficiency were obtained. The results of network analysis showed that nobiletin, stigmasterol, triptonide, isoxanthohumol and triptolide might be the main compounds of *Tripterygium wilfordii*-induced adrenal insufficiency toxicity. The top 10 genes of adrenal insufficiency toxicity in MCC score were CASP3, HSP90AA1, ALB, SRC, EGFR, ESR1, MAPK1, AR, PGR and MAPK8. GO and KEGG analysis showed that *Tripterygium wilfordii* caused adrenal insufficiency through biological processes such as protein hydrolysis, protein self-phosphorylation, apoptosis, protein phosphorylation, cell components such as cell fluid, extracellular secretion, cytoplasm, steroid binding, zinc ion binding, peptidase activity and other molecular functions. Through tumor pathway, lipid and atherosclerosis, MAPK signaling pathway, reactive oxygen species, receptor activation and other pathways, adrenal function is reduced. Molecular docking showed that the two core toxic compounds and three core toxic targets of *Tripterygium wilfordii* were highly stable. **Conclusion:** The toxicological effect of *Tripterygium wilfordii* on adrenal insufficiency may be caused by *Tripterygium wilfordii* toxic compounds acting on 133 core targets and 107 signal pathways.

Keywords: Adrenal insufficiency; *Tripterygium wilfordii*; Network pharmacology; Molecular docking

肾上腺作为下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的终末效应器官,负责机体多种甾体激素的合成,对维持妊娠、促进胎儿生长发育和出生后机体功能有重要意义^[1];其功能减退是糖皮质激素产生于作用缺陷导致的临床表现,伴或不伴盐皮质激素和肾上腺雄激素缺乏;肾上腺功能不全可危及生命。研究发现药物可致肾上腺功能减退,西药如依托咪酯、曲洛斯坦、苯巴比妥等,目前研究发现一些中药可致肾上腺功能减退,如甘草、汉防己等。雷公藤临床应用于肾病综合征、白塞病、自身免疫性肝炎等疾病的治疗,具有类激素的抗炎、免疫抑制作用。但其不良反应也不断被研究发现,临床发现长期服用存在一定的肝肾、生殖毒性等多系统毒性。朱建华等^[2]研究发现雷公藤可致大鼠肾上腺毒性且具有时间节律性。为了进一步探讨雷公藤肾上腺毒性的潜在机制,笔者通过网络药理学与分子对接对雷公藤潜在

致肾上腺功能减退的毒性作用及其机制进行研究分析,以期为雷公藤的现代研究、靶向给药和安全应用提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 候选毒性化合物及其靶点筛选 通过中药系统药理数据库及分析平台(TCMSP)数据库([www://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php](http://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php))获取雷公藤活性化合物,以口服生物利用度(OB)不小于30%、与类药性(DL)不小于0.18的标准进行筛选。将从TCMSP数据库中筛选出的化合物一一对应输入PharmMapper^[3](<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>),取每个化合物Z值>0.5,前50,获取雷公藤的候选毒性化合物及靶点。

1.2 雷公藤致肾上腺功能减退靶点筛选 以“Adrenal Insufficiency(肾上腺功能减退)”为关键词在比较毒理学数据库(CTD)中搜集可能的肾上腺毒性靶点。将

雷公藤候选的毒性化合物靶点与肾上腺毒性靶点取交集,得到潜在的毒性基因。

1.3 PPI 网络构建及分析 雷公藤肾上腺功能减退毒性靶点网络由网络可视化应用软件 Cytoscape 3.9.0 构建。将雷公藤的潜在致肾上腺功能减退靶点提交到 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>),物种设置为“智人”,以获得多个目标中的 PPI 网络,去除 PPI 网络中未连接网络的节点,使用 Cytoscape 3.9.0 软件形成 PPI 网络,并使用 Cytoscape 应用软件中的 CytoHubba 插件根据 MCC 评分筛选肾上腺核心毒性目标。

1.4 基因功能富集分析 将 PPI 网络中获取的核心毒性靶点基因输入 DAVID 数据库(<https://david.ncicrf.gov/>)中进行富集分析,筛选生物学过程、细胞组分、分子功能条目和信号通路进一步分析,最后将有效数据上传微生信平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)根据生物学过程、细胞组分、分子功能条目

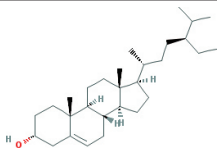
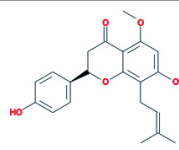
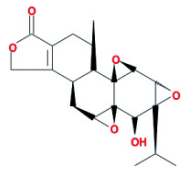
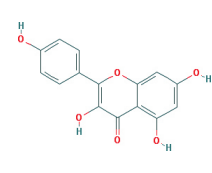
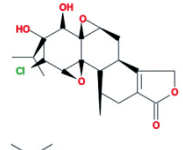
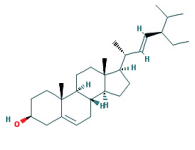
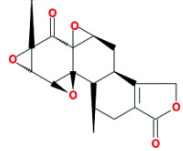
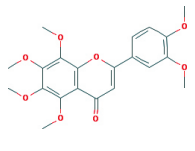
和信号通路富集分析结果绘制气泡图及主要通路图。

1.5 分子对接验证 为评估雷公藤候选毒性化合物与肾上腺功能减退之间的结合能和相互作用模式,采用了 Auto Dock Vina 1.2.2,一种计算机蛋白-配体对接软件^[4]。在 PubChem 化合物数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中获得分子结构^[5];从 PDB(<http://www.rcsb.org/>)获得蛋白的 3D 坐标。分子对接研究由 Auto Dock Vina 1.2.2 (<http://autodock.scripps.edu/>)用于模型可视化。

2 结果

2.1 雷公藤肾上腺功能减退毒性靶点 见表 1。通过 TCMS 按照 OB 不小于 30%,DL 不小于 0.18 筛选雷公藤化合物 51 个,将 51 个活性化合物输入 PharmMapper 数据库(<http://www.lilab-ecust.cn/pharm-mapper/>)共获得 8 个核心化合物,按 Z 值降序排序获取每个化合物排列前 50 的基因靶点,与肾上腺毒性靶点取交集,共 133 个交集靶点。

表 1 雷公藤主要活性化合物

MOLName	MOLID	Structure	CAS Number	OB(%)	DL	MOLName	MOLID	Structure	CAS Number	OB(%)	DL
MOL000359	Beta-sitosterol		83-46-5	36.91	0.75	MOL003217	Isoxanthohumol		521-48-2	56.81	0.39
MOL003187	Triptolide		38748-32-2	51.29	0.68	MOL000422	Kaempferol		520-18-3	41.88	0.24
MOL003188	Triphlorolide		132368-08-2	78.72	0.72	MOL000449	Stigmasterol		83-48-7	43.83	0.76
MOL003244	Triptonide		38647-11-9	68.45	0.68	MOL005828	Nobiletin		478-01-3	61.67	0.52

2.2 主要毒性化合物-肾上腺功能减退靶点网络分析 见图 1、图 2、表 2。将 8 个核心雷公藤活性化合物与 133 个交集毒性靶点输入 STRING 数据库得到 PPI 网络,去除离散节点,共得 128 个节点,720 条连线,平均节点度为 11.2(图 1);将 PPI 关系图导入

Cytoscape 3.9.0 构建雷公藤肾上腺功能减退成分-靶点图(图 2)。根据靶点数由高到低排列发现川陈皮素(Nobiletin)、甾甾醇(Stigmasterol)、雷公藤内酯酮(Triptolide)、异黄腐酚(Isoxanthohumol)、雷公藤甲素(Triptolide)成分靶点较多,分别有 53、53、

52、52 和 52 个靶点,考虑这 5 种化合物可能雷公藤肾上腺功能减退潜在核心化合物。利用 Cytoscape 的 cytoHubba 插件获得 MCC 评分,按其从高到低排列为 CASP3、HSP90AA1、ALB、SRC、EGFR、ESR1、MAPK1、AR、PGR 与 MAPK8,这些靶点可能为肾上腺功能减退核心靶点(表 2)。

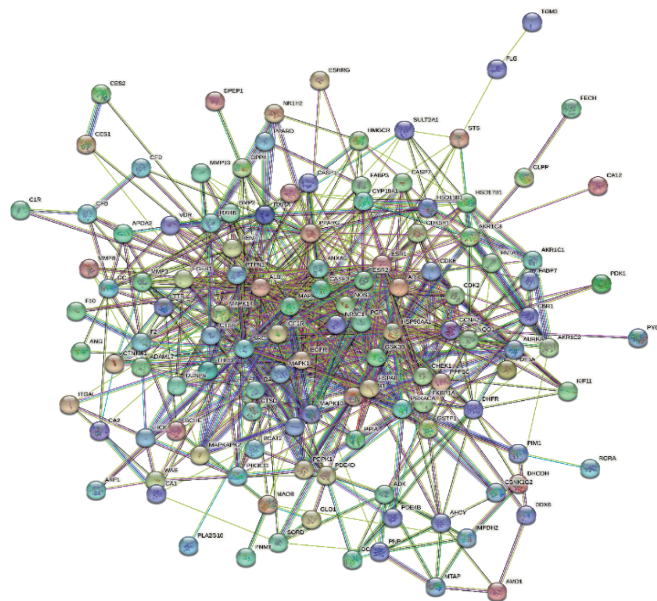


图1 雷公藤肾上腺功能减退潜在靶点 PPI 网络

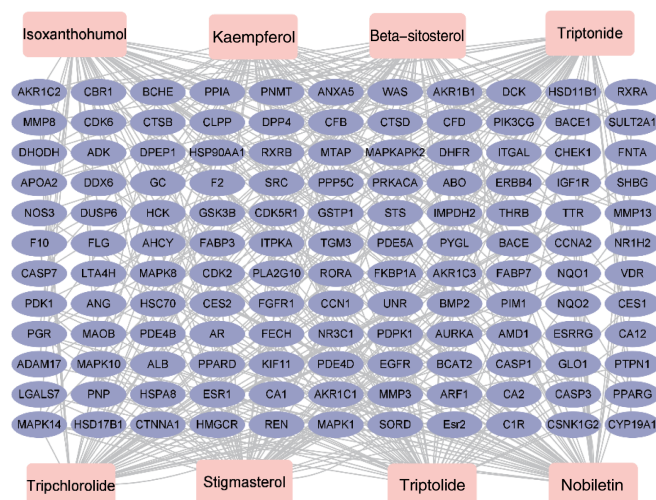


图2 雷公藤肾上腺功能减退毒性成分-靶点图

表2 MCC 评分筛选肾上腺功能减退靶点前 10

节点名	MCC	度值	聚类系数	节点名	MCC	度值	聚类系数
CASP3	577000000	42	0.33	ESR1	572000000	42	0.34
HSP90AA1	577000000	45	0.29	MAPK1	568000000	38	0.33
ALB	577000000	61	0.20	AR	567000000	28	0.47
SRC	576000000	43	0.32	PGR	567000000	28	0.47
EGFR	575000000	47	0.28	MAPK8	535000000	26	0.52

2.3 基因功能富集分析结果 见图 3、图 4。将 133 个核心毒性靶点输入 DAVID 数据库获取雷公藤致肾上腺功能减退毒性作用的京都基因与基因组百科全书(KEGG)及基因本体论(GO)富集分析,GO 富集分析分为生物学过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)。结果共获得生物学过程 277 个、细胞组分 44 个和分子功能 119 个,将每个项目按 P 值升序排序,取每部分前 10 个结果进行分类和分析(图 3)。分析表明可能与雷公藤肾上腺功能减退相关的生物学过程包括蛋白质水解、蛋白质自磷酸化、细胞凋亡过程的负调节、蛋白质磷酸化、肽基丝氨酸磷酸化;胞液、富含菲可林-1 的颗粒腔、细胞外分泌体、细胞外区域、细胞质等细胞组分;RNA 聚合酶 II 转录因子活性,配体激活串行特异性 DNA 结合、类固醇结合、锌离子结合、肽酶活性、类固醇激素受体活性等分子功能。通过对肾上腺功能减退靶点的 KEGG 富集分析,共获得 107 条信号通路,其中主要相关通路包括癌症通路、脂质和动脉粥样硬化、前列腺癌、黄体酮介导的卵母细胞成熟、内分泌抵抗、甲状旁腺激素的合成、分泌和作用、雌激素信号通路、白细胞介素-17(IL-17)信号通路、催乳素信号通路、黏附结点等。KEGG 富集分析信号通路按分级归类结果见图 4。

2.4 分子对接 见表 3。通过分子对接分析雷公藤主要毒性成分与肾上腺毒性核心靶点的亲和力。用 Auto Dock Vina 1.2.2 获得川陈皮素、豆甾醇 2 种候选毒性成分与 CASP3、ESR1、EGFR 3 种蛋白质的结合姿势和相互作用。结果表明,每种候选药物通过可见的氢键和强静电相互作用与其蛋白质靶标结合。2 种化合物与 3 个蛋白之间皆具有较低的结合能,表明结合较稳定。

3 讨论

雷公藤已临床应用于类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、克罗恩病等疾病的治疗,具有抗炎、免疫抑制、抗氧化、抗肿瘤等作用,结合其类激素作用,陈龙等^[6-8]实验研究发现证实雷公藤对 HPA 具有一定的促进作用。但由于不同的服药时间、服药剂量等表现出不同程度的毒性作用限制了它的临床应用,其器官毒性多见于肝、肾、生殖毒性等,对其肾上腺的毒性作用的研究较少,本研究拟进一步对其肾上腺毒性的分子机制进行探讨。肾上腺功能减

退可分为原发性(PAI)、继发性(SAI)与三发性(TAI)。原发性的病因为肾上腺组织破坏引起的肾上腺皮质激素分泌减少,而继发性则是由于下丘脑或垂体疾病通过HPA轴引起的皮质激素分泌减少所致;其发生机制主要与外源化学物介导的表观遗传异常修饰、细胞自噬和(或)凋亡及内质网应激和代谢损伤等直接作用及糖皮质激素介导的间接效应有关^[9]。常见症状包括乏力、倦怠、食欲减退、体质量下降,伴有恶心、呕吐等症状^[10]。西药引起的药物性肾上腺功能不全者包括抗凝剂、氨鲁米特、依托咪

酯、曲洛斯坦、苯巴比妥等^[11]。随着检验技术与研究机制的发展,除了不断对中药临床疗效的开发研究,对其毒理作用的机制研究也愈加丰富。如褚连仲等^[12]从病理形态学角度对实验性汉防己甲素中毒大白鼠肝、肾和肾上腺的改变进行了病理形态学观察,结果显示汉防己甲素对大白鼠肝、肾和肾上腺具有一定毒性作用,且药物的剂量、服药时间与毒性损害程度相关,当把剂量增加至2倍日及4倍日时,实验动物的肝、肾和肾上腺的毒性损害逐组加重。沈赞等^[13]临床发现提示甘草制剂可能致继发性肾

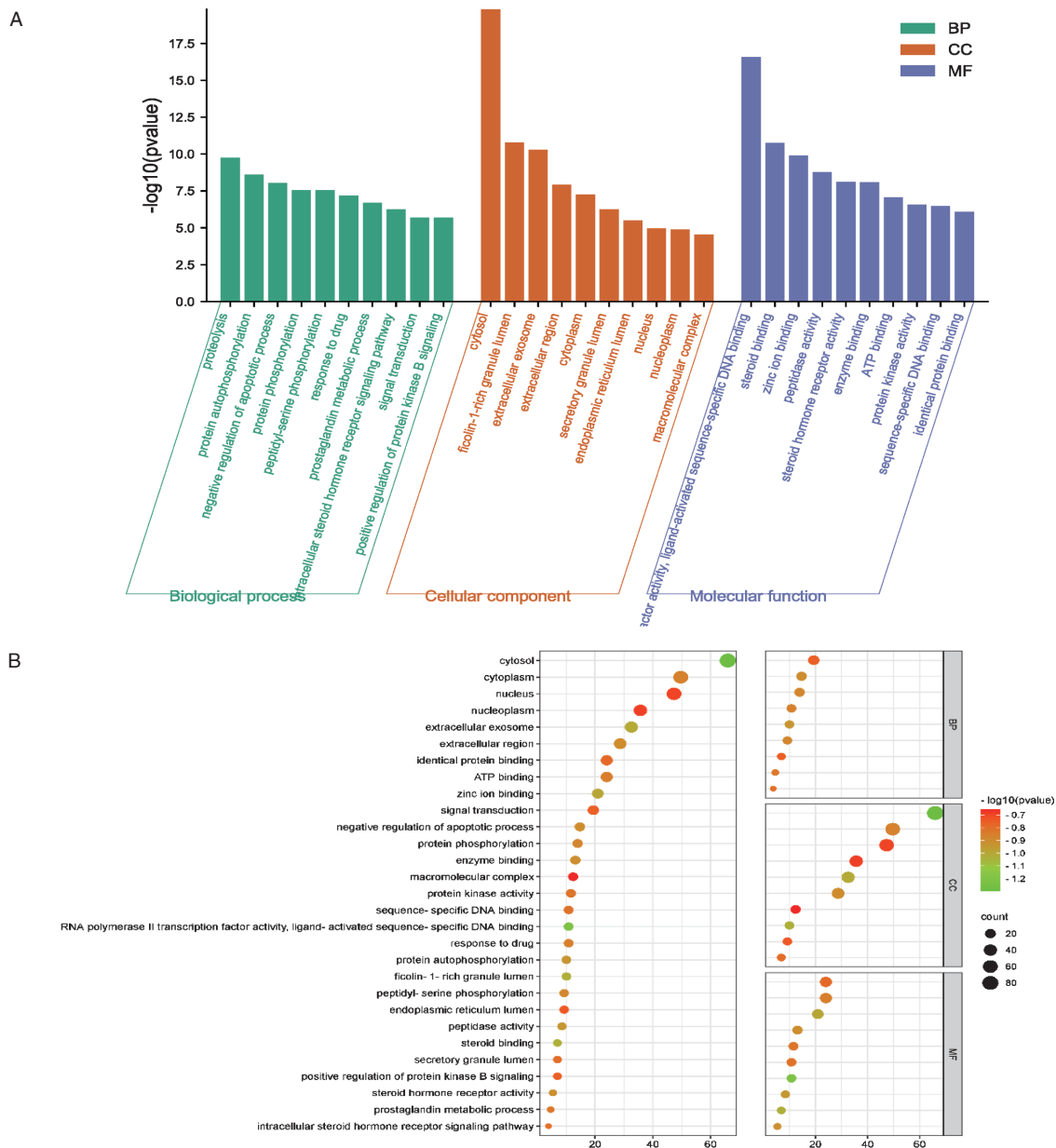


图3 雷公藤肾上腺功能减退靶点GO富集分析气泡图

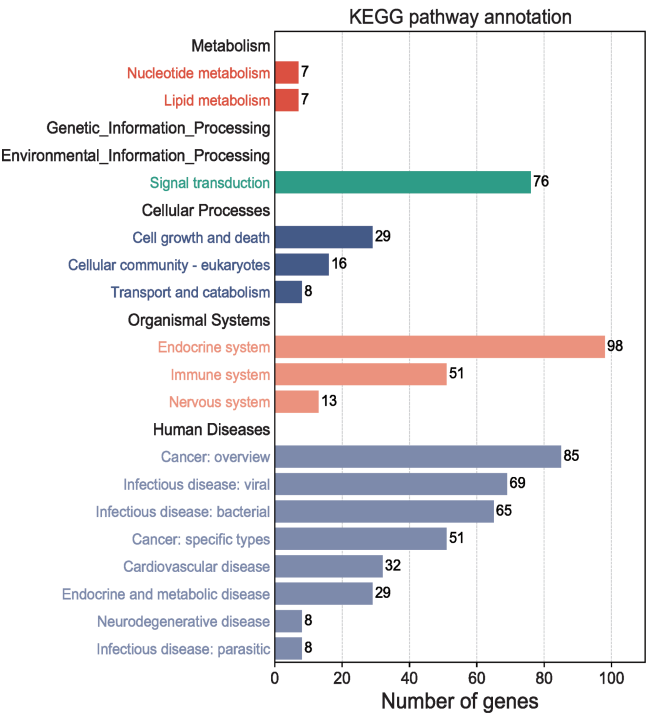


图4 雷公藤肾上腺功能减退靶点 KEGG 二级分级富集分析结果

上腺皮质功能减退, 这些研究表明了中药除了显著的临床疗效外, 仍可能存在肾上腺等器官毒性。外源性糖皮质激素摄入过多所致库欣综合征称为外源性(药源性)库欣综合征。糖皮质激素具有抗炎、免疫抑制等作用, 雷公藤在临床治疗上具有类激素的作用, 亦需研究其在肾上腺上是否有毒性作用, 朱建华等^[2]为了研究雷公藤致肾上腺的毒性作用, 通过对大鼠血浆皮质醇含量变化、肾上腺皮质形态学改变差异等多方面进行研究, 认为较长期服用雷公藤甲素对大鼠肾上腺皮质具有毒性作用, 且其毒性作用具有时间节律性。

本研究通过网络药理学和分子对接的方法对雷公藤肾上腺毒性进行研究, 筛选出主要的活性化合物川陈皮素、豆甾醇、雷公藤内酯酮等。与肾上腺功能减退相关基因取交集得到 133 个共同毒性靶点; 将 133 个毒性靶点导入 STRING 数据库得到 PPI 网络图, 通过 Cytoscape 中 Cytohubbar 插件按 MCC 评分取前 10 个核心靶点为 CASP3、HSP90AA1、

表3 川陈皮素及豆甾醇与肾上腺功能减退核心靶点分子对接

MolID	化合物名称/ 结合能	肾上腺功能减退相关靶点		
		CASP3	ESR1	EGFR
MOL005828	川陈皮素			
	结合能(KJ/mol)	-5.965	-6.082	-6.251
MOL000449	豆甾醇			
	结合能(KJ/mol)	-6.579	-7.981	-7.807

ALB、SRC、EGFR、ESR1、MAPK1、AR、PGR 与 MAPK8 考虑可能为肾上腺功能减退潜在核心靶点; 通过 GO 富集分析得出与雷公藤肾上腺功能减退的作用靶点主要通过蛋白质水解、自磷酸化作用, 细胞

凋亡过程的负调节、肽基丝氨酸磷酸化等生物学过程及细胞组分; KEGG 富集分析显示, 共得到 107 条信号通路, 其中主要相关通路包括癌症通路、脂质和动脉粥样硬化、前列腺癌、黄体酮介导的卵母细

胞成熟、内分泌抵抗、甲状旁腺激素的合成、分泌和功能、雌激素信号通路、IL-17 信号通路、催乳素信号通路、黏附结点等。川陈皮素具有抗炎、抗过敏、抗肿瘤等作用^[14]，董传莹等^[15]研究发现川陈皮素可增强细胞自噬和活化 NLRP3 炎性通路，而过度炎症反应易激发 HPA 轴亢进，进而出现负性循环，过表达导致糖皮质激素受体裂解增强，降低糖皮质激素与其受体结合率，出现糖皮质激素抵抗^[16]；豆甾醇作为雷公藤重要的活性成分，具有抗炎、抗氧化、降低胆固醇等作用，吴力超等^[17]通过实验研究证实其可通过干预 MAPK3、PRKACA 的 mRNA 和蛋白表达，调控细胞因子的释放，发挥类激素的抗炎作用；Batta AK 等^[18]实验研究发现，豆甾醇可降低血浆胆固醇的水平，而胆固醇可转变为皮质激素，在一定条件下在其效应和代谢过程中扰乱肾上腺功能^[19]。分子对接显示豆甾醇、川陈皮素 2 个核心毒性化合物与 CASP3、ESR1、EGFR 核心毒性靶点具有较低的结合能，表明分子间结构较稳固，交互作用可能性高。本研究通过对雷公藤的主要活性成分以及作用于肾上腺毒性的潜在靶点及信号通路分析，研究其对肾上腺功能毒性作用的分子机制，为后续其药效学和毒性的进一步研究提供了理论依据，为雷公藤现代研究制药、临床安全应用、增效减毒等方面提供了科学思路。

通过运用网络药理学与分子对接探讨与验证了雷公藤潜在致肾上腺功能减退的毒性作用及其机制，以期对雷公藤的现代研究、靶向给药和安全应用提供基础。此研究中所预测的雷公藤致肾上腺功能减退的毒性成分、作用通路和作用机制仍需更进一步深入研究、测定及临床验证。

[参考文献]

- [1] BUSADA J T, CIDLOWSKI J T, Cidowski J A. Mechanisms of glucocorticoid action during development[J]. *Current Topics in Developmental Biology*, 2017, 125: 147-170.
- [2] 朱建华, 关伟, 张武, 等. 雷公藤甲素对大鼠肾上腺皮质毒性作用的时间节律性研究[J]. *中国药理学通报*, 2010, 26(12): 1622-1625.
- [3] 张杰琼, 何玉芸, 赵淑媛. 肾上腺皮质功能减退症的 ICD-10 编码分析[J]. *中国病案*, 2022, 23(2): 49-51.
- [4] MORRIS G M, HUEY R, OLSON A J. Using AutoDock for ligand-receptor docking[J]. *Current Protocols in Bioinformatics*, 2008, 8(14): 1-40.
- [5] WANG Y, BRYANT S H, CHENG T, et al. PubChem BioAssay: 2017 update[J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45: 955-963.
- [6] 陈龙, 黄光照, 张益鸽, 等. 雷公藤醋酸乙酯提取物对大鼠肾上腺影响的实验研究[J]. *中国药理学杂志*, 1999, 34(9): 592-594.
- [7] 陈龙, 黄光照, 李中, 等. 雷公藤对大鼠肾上腺细胞核 DNA 含量的影响[J]. *临床泌尿外科杂志*, 1999, 14(8): 354-356.
- [8] 茆文杰, 陈龙, 杨春欣, 等. 雷公藤内酯醇药物血清对体外培养的大鼠肾上腺皮质细胞分泌功能的影响[J]. *中西医结合学报*, 2010, 8(6): 562-567.
- [9] 夏璇, 陈雅文, 汪晖. 具有肾上腺发育毒性的外源化学物及其机制研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(2): 154-160.
- [10] 杜维冠, 王海宁, 孙建军, 等. 成人肾上腺皮质功能减退症病因构成及临床特点单中心 10 年回顾[J]. *中国微创外科杂志*, 2022, 22(8): 633-639.
- [11] AURON M, RAISSOUNI N. Adrenal insufficiency[J]. *Pediatrics in Review*, 2015, 36(3): 92-103.
- [12] 褚连仲, 武忠弼, 贾菊芳, 等. 汉防己甲素对大白鼠肝、肾和肾上腺毒性损害的病理[J]. *武汉医学杂志*, 1984, 8(4): 258-259.
- [13] 沈赞, 周健, 包玉倩. 甘草致继发性肾上腺皮质功能减退症一例[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(4): 300-301.
- [14] 杨榆青, 陈滢, 陈学秋, 等. TGF- β /Smads 信号通路在川陈皮素治疗糖尿病肾病大鼠中的变化特点研究[J]. *长春中医药大学学报*, 2020, 36(4): 666-669.
- [15] 董传莹, 薛飞, 郝瑞, 等. 川陈皮素对脂多糖诱导的牙周膜细胞损伤和 NOD 样受体蛋白 3 炎性通路的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(17): 2013-2017.
- [16] DENG X, FU J, SONG Y, et al. Glucocorticoid receptor dysfunction orchestrates inflammasome effects on chronic obstructive pulmonary disease-induced depression: A potential mechanism underlying the cross talk between lung and brain[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 79: 195-206.
- [17] 吴力超, 李俊峰, 张婷婷, 等. 基于网络药理学和细胞实验探讨豆甾醇抗炎作用[J]. *中成药*, 2022, 44(2): 609-615.
- [18] BATTA A K, XU G, HONDA A, et al. Stigmasterol reduces plasma cholesterol levels and inhibits hepatic synthesis and intestinal absorption in the rat[J]. *Metabolism Clinical and Experimental*, 2006, 55(3): 292-299.
- [19] 刘诗琦, 臧玉琴, 王颖梅, 等. 抗肿瘤药物对肾上腺机制影响的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(4): 206-209.

(责任编辑: 吴凌, 李海霞)