

心血管药物相互作用预测模型的建立与应用

尹凤¹, 周海龙², 徐帆² (1. 大理大学药学院, 云南 大理 671000; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院, 云南 昆明 650100)

[摘要] 目的: 预测潜在的心血管药物相互作用及可能的作用效果、强度、途径及机制, 为临床合理用药提供参考。方法: 以我国 167 种心血管药物为主体并采集其相互作用信息及相关药物属性, 将收集到的数据运用 C5.0、CHAID 和类神经网络算法构建预测模型。结果: 共采集真实药物相互作用数据 38 390 条, 药物属性数据 19 242 条。关联模型预测得到“药物-属性”结果 50 条、“药物-药物”相互作用数据 158 条、“属性-属性”结果 2 条。C5.0 模型预测出药效学作用效果 322 条、作用强度 4 180 条、作用途径 3 406 条、作用机制 4 047 条。预测发现的 158 条“药物-药物”相互作用数据通过 DDinter、Drugbank 进行验证, 分别查找到 20 条及 26 条相互作用预测信息; 药物相互作用效果、强度、途径、机制预测模型准确率分别达 89.5%、81.0%、84.5%、77.5%。结论: 两类模型能对我国上市药物的潜在相互作用及其效果、强度、途径、机制进行预测, 预测结果具有一定可信度, 可为开展潜在的药物相互作用实验室研究提供依据。

[关键词] 药物相互作用; 关联模型; C5.0 模型; 心血管药物; 数据挖掘

[中图分类号] R969.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2024)18-2109-06 DOI:10.13286/j.1001-5213.2024.18.06

Establishment and application of cardiovascular drug interaction prediction model

YIN Feng¹, ZHOU Hailong², XU Fan² (1. College of Pharmacy, Dali University, Yunnan Dali 671000, China; 2. No. 920 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Yunnan Kunming 650100, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To predict potential cardiovascular drug interactions and their possible effect, intensity, pathway and mechanism to provide references for rational drug dosing in clinical practices. **METHODS** The interaction information and related drug properties of 167 cardiovascular drugs in China were collected. C5.0, CHAID and neural network algorithm were utilized for constructing a prediction model. **RESULTS** A total of 38 390 real drug interaction and 19 242 drug attribute items were collected. The association model yielded 50 “drug-attribute” results, 158 “drug-drug” interaction items and 2 “attribute-attribute” results. C5.0 model yielded 322 pharmacodynamic effects, 4 180 strengths, 3 406 pathways and 4 047 mechanisms of action. A total of 158 “drug-drug” interaction items were verified by DDinter and Drugbank and there were 20 and 26 interaction prediction information items. The accuracy of prediction model of drug interaction effect, intensity, pathway and mechanism was 89.5%, 81.0%, 84.5% and 77.5% respectively. **CONCLUSION** Two types of models may predict the potential drug interaction, its effect, intensity, pathway and mechanism. The prediction results are reliable so that it provides rationales for laboratory studies of potential drug interactions.

KEY WORDS: drug interaction; correlation model; C5.0 model; cardiovascular drugs; data mining

心血管疾病是威胁人类健康最严重的疾病之一, 其发病率和死亡率已超过肿瘤性疾病而跃居第一^[1-2]。联合用药是心血管疾病常用的临床治疗手段, 但往往会产生药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)^[3]。DDI 是指两种或两种以上药物同时或前后使用时产生药物疗效的改变^[4]。合理的 DDI 可以增强疗效、减少药量、降低毒副作用和减少不良反应的发生, 反之可导致疗效降低、毒副作用和不良反应的发生增加, 甚至会威胁到患者生命安全^[5-6]。因此, 基于心血管治疗药物开展 DDI 研究具有重要的意义。传统的临床试验、临床工作经验和

体外实验等方式发现 DDI 具有高成本、耗时长、高风险、消耗资源等缺点^[7]。本文以我国心血管系统 DDI 为主要研究对象, 自主建立 DDI 研究数据库, 利用 SPSS Modeler18.0 中的 Apriori、神经网络及决策树算法建立预测模型^[8-13], 预测未知 DDI 并对作用效果、强度、途径和机制尚不明确的 DDI 信息进行预测分析, 为 DDI 实验室研究及临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据准备

1.1.1 数据来源 目标药物: 以我国上市心血管

[基金项目] 云南省科技人才和平台计划(编号:2017HB052) **[作者简介]** 尹凤, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 临床药学 **[通信作者]** 徐帆, 男, 博士, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向: 临床药学

药物为主体研究对象,见表 1。

表 1 心血管目标药物药理学分类信息表

Tab 1 Pharmacological classification information of targeted cardiovascular drugs

心血管药物药理学分类	目标药物数目/种
血管扩张药	23
肾上腺素受体阻断剂	22
其它心血管系统用药	20
钙通道阻滞剂	17
强心药	15
肾素抑制剂	15
调血脂药	13
利尿药	12
血管保护药	12
钠/钾通道阻滞剂	10
抗凝血及溶栓药	6
硝酸酯类抗心绞痛药	2
总计	167

DDI 相关药物:中国上市化学药物(2 953 种)。

药物属性:研究显示,DDI 的主要影响因素是代谢酶和转运体,其中肝药酶最为重要,96% 的代谢相互作用是由 P450 酶所介导^[14]。因此,本文属性数据以药物 ATC(1-4 级)分类、肝药酶(CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 等)、转运体(Pgp/MDR1、BCRP、MATEs-1-K 等)3 大类作为主体对象。药物属性通过 Drugbank^[15]查询。

DDI 数据:来源包括 DDI 相关书籍、药品说明书、中英文数据库、期刊文献,其中对中英文数据库仅采集具有实验性文献支撑的 DDI 信息。本研究采用了多来源、多途径的方式进行相关信息收集,确保了数据的完整性和准确性。见表 2。

1.1.2 数据采集 (1)将多来源的 DDI 信息进行整合;(2)舍弃数据间存在描述性差异的信息;(3)除去综述、经验总结类文献及重复收录的文献;(4)对英文数据进行翻译和整理;(5)以药动学和药效学知识为基础,将采集的多来源 DDI 数据描述进行整理,归纳总结得出 DDI 的作用效果、强度、途径及机制。采集过程中对数据进行以上处理。为保障数据的准确性与可靠性,本研究对收集到的数据采用双人复核的方式进行审核。采集流程图见图 1。

1.1.3 数据集统计 共采集药物相互作用数据 38 390 条,涉及 167 种药物,形成“心血管 DDI 数据集”(Data1);共采集药物属性数据 19 242 条,涉及 2 953 种药物,形成“药物-属性关联数据集”

表 2 DDI 数据资料来源

Tab 2 Sources of DDI data

来源类别	名称	详情
书籍	《全科医师用药速查》	覃裕旺,赵兰江.2015年.人民军医出版社
	《药物相互作用》	高丽丽,刘洪涛.2016年.河北科学技术出版社
	《药物相互作用基础与临床》	刘治军,韩红蕾.2019年.人民卫生出版社
说明书	MCDEX 药品说明书	2022 版
数据库	药智数据	https://db.yaozh.com/
	医脉通	https://www.medlive.cn/
	丁香园	https://www.dxy.cn/
	WedMD	http://www.webmd.com/
	DDinter	http://ddinter.scbdd.com/
期刊	期刊来源	1977—2022 年(中英文共 1 963 篇)

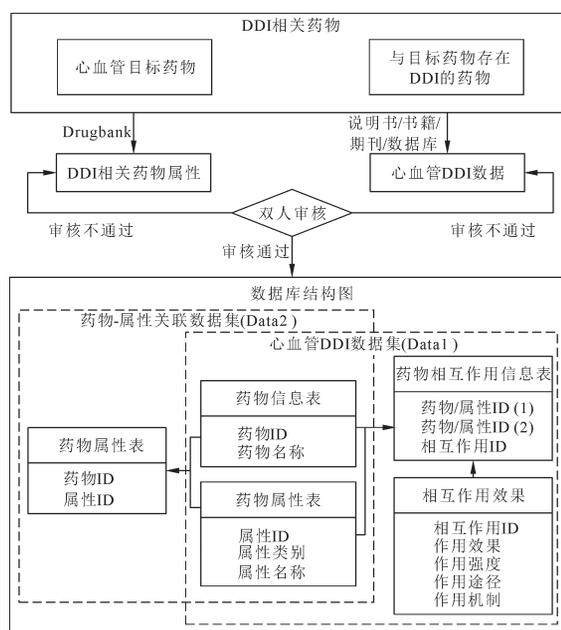


图 1 数据采集流程及 DDI 数据库建立结构图

Fig 1 Data acquisition process and DDI database establishment structure diagram

(Data2)。两数据集具体内容及相关联系见图 1。

1.2 预测模型的建立

1.2.1 基于关联的 DDI 预测模型建立 基于“1.1.3”项中获得的 Data1 和 Data2 运用 SPSS Modeler 进行数据挖掘分析。步骤为:

(1)数据清洗与转化:对 Data1 中的数据进行赋分(书籍中有 DDI 信息的记 1 分、文献与数据库记 2 分、说明书记 3 分,对分值进行累加)。舍弃少于 2 分的数据,分值等于和大于 2 的数据分为药物-药物、药物-属性、属性-属性 3 个数据集,与 Data2 进行扩展、追加、去重等操作,得到处理后的“药物-药物

相互作用数据集”(Data3)、“药物-属性相互作用数据集”(Data4)。

(2)建立模型:“药物-属性”关联预测模型以 167 个目标药物作为前项,与课题研究主体有相互作用药物的属性作为后项,设定最低支持度为 1%,最小置信度为 9% 建模。“药物-属性”关联预测结果与 Data2、Data3 进行扩展、去重与反连接后得到“药物-药物”相互作用数据对。“属性-属性”关联模型以目标药物的所有相关属性作为前项,与目标药物有相互作用的药物所有属性作为后项,设定最低支持度为 17%、最小置信度为 35% 建模。见图 2。

1.2.2 作用效果、强度、途径、机制预测模型的建立 基于“1.1.3”项中获得的 Data1 和 Data2 运用 SPSS Modeler 进行数据挖掘分析。步骤为:

(1)数据清洗与转化:对上述两数据集进行清洗、转置、内部连接、剔除各项(效果、强度、途径、机制)空白的数据,得到各项与药物属性的关联数据集即训练数据集。

(2)建立模型:基于训练数据集选取 C5.0、类神经网络以及 CHAID 算法分别对各项建模,运行生成各项 3 种算法各自的总体精确性,筛选出准确率最高的 C5.0 算法建立各项最终预测模型。Data1 中筛选出各项空白的数据集,连接到 C5.0 模型对药效学效果、强度、途径、机制进行预测,见图 3。本研究模型技术流程见图 4。

2 结果

2.1 基于关联的 DDI 预测 共预测得到“药物-属性”数据集 50 条,见表 3;“药物-药物”相互作用数据 158 条(见中国知网本文增强出版附加材料);“属性-属性”数据集 2 条,见表 4。由预测结果可知:免疫抑制剂、肌肉松弛药、催眠镇静药、抗精神病药最可能与心血管药物发生相互作用;雷米普利、阿司匹林、阿托伐他汀、氨氯地平、氢化可的松等是心血管系统中最容易发生相互作用的药物;肝药酶与转运体间存在潜在的 DDI。因此,医生在进行临床合理用药时应特别关注以上药物及以上属性对应药物的联合使用,评估用药风险,争取效益最大化。

2.2 作用效果、强度、途径、机制预测 最终选择总体精确度最高的 C5.0 进行各项结果的预测,共预测出药效学作用效果 322 条,作用强度 4 180 条,作用途径 3 406 条,作用机制 4 047 条。见表 5。

2.3 “药物-药物”相互作用预测 结果的验证将预测得到的 158 对“药物-药物”相互作用信息在 DDinter、Drugbank 数据库中查询,分别检索到 20、26 对 DDI 预测数据(见中国知网本文增强出版附加材料),且查询到的数据均为预测结果,无任何实验及文献支撑,说明本研究预测结果有效。

2.4 作用效果、强度、途径、机制预测模型的验证 随机选择真实存在的 DDI 作用效果、作用强度、作用

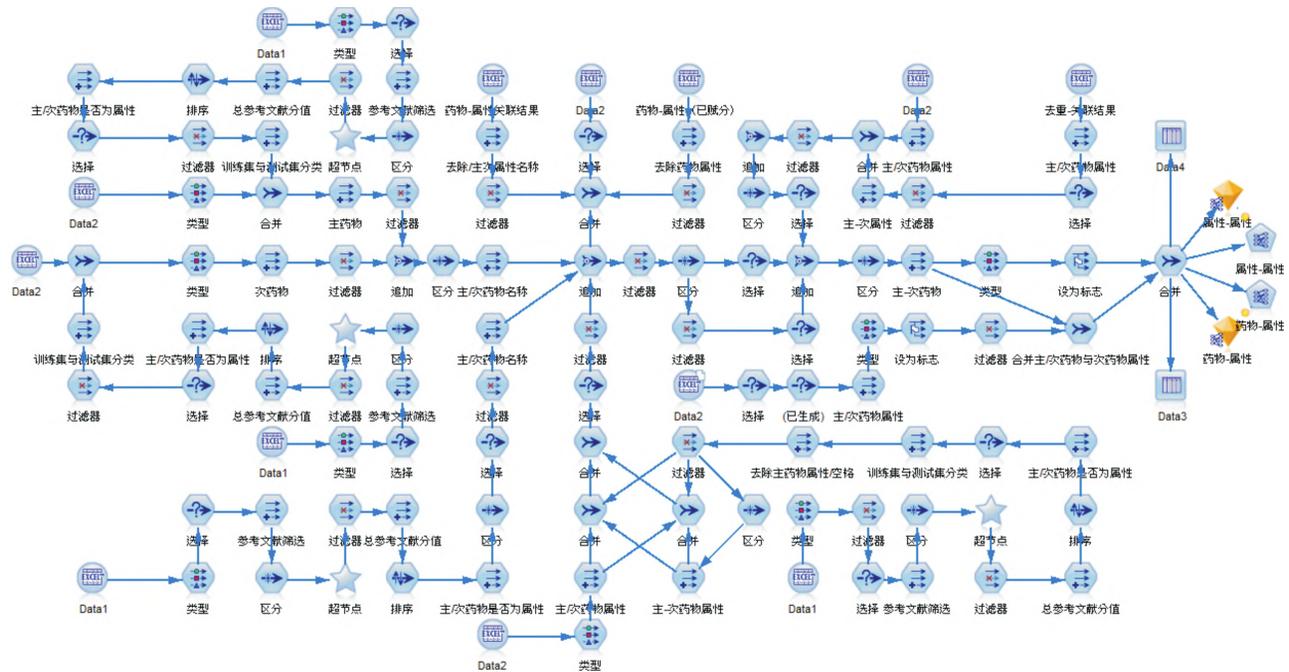


图 2 DDI 关联预测模型

Fig 2 Prediction model of DDI correlation

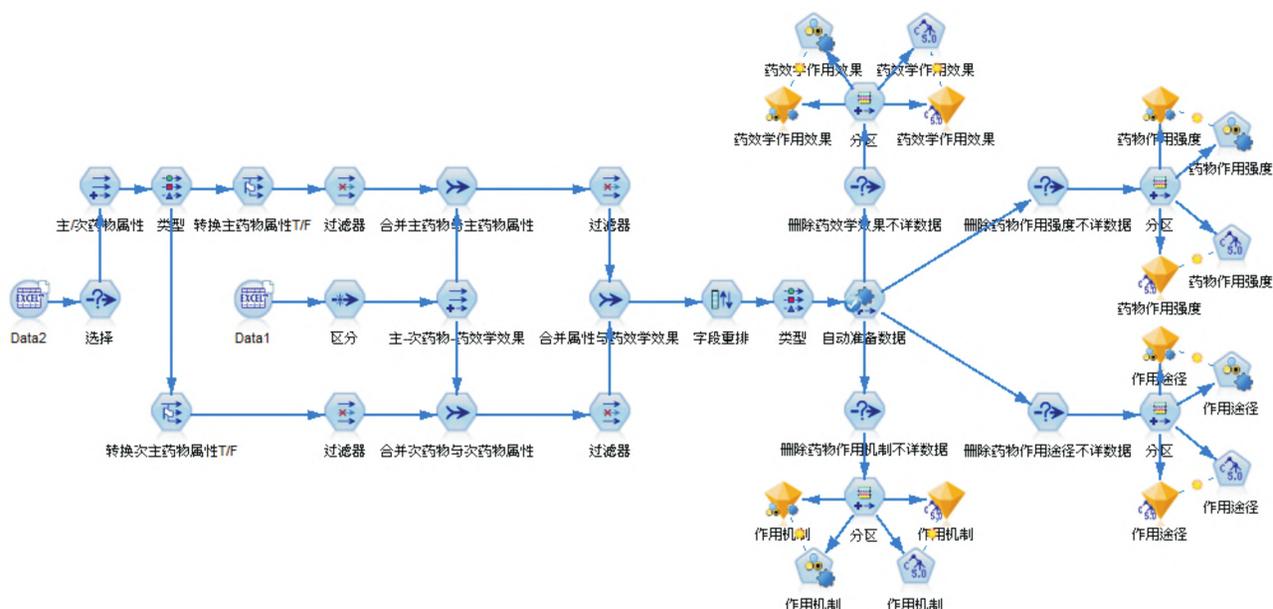


图3 DDI效果、强度、途径、机制预测模型
Fig 3 Prediction model of DDI effect, intensity, pathway and mechanism

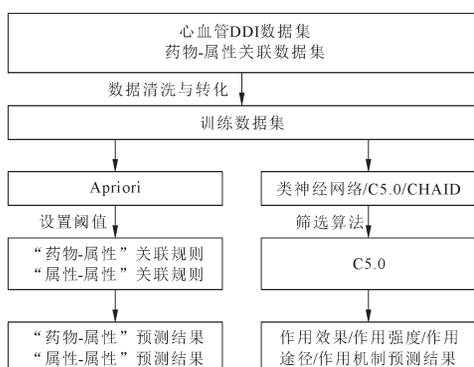


图4 本研究预测模型技术流程图
Fig 4 Technical flowchart of prediction model in this study

表3 “药物-属性”部分关联规则预测(前10项)
Tab 3 Prediction results of drug-attribute association rules (Top 10 items)

前项	后项	支持度百分比/%	置信度百分比/%
苯妥英	抗肿瘤药	3.175	22.361
雷米普利	抗肿瘤药	3.175	22.361
普鲁卡因	镇痛药	2.192	16.901
雷米普利	镇痛药	2.192	16.901
吡贝地尔	安定药	4.119	16.274
阿米洛利	抗精神病药	1.857	14.727
培哚普利	抗精神病药	1.857	14.727
氟桂利嗪	催眠镇静药	1.865	14.657
酚妥拉明	催眠镇静药	1.865	14.657
阿加曲班	抗血栓形成药	2.545	12.652

途径、作用机制各 200 组,将各项清空后放入预测模型中运行。结果显示模型准确率较高。见表 6。

表4 “属性-属性”关联规则预测
Tab 4 Prediction results of attribute-attribute association rules

前项	后项	支持度百分比/%	置信度百分比/%
P-gp/MDR1底物	CYP3A4底物	25.15	45.029
P-gp/MDR1抑制剂	CYP3A4底物	25.15	44.608

表5 作用效果、强度、途径、机制的各模型算法精确性及预测条目数
Tab 5 Accuracy of each model algorithm and number of prediction items of effect, intensity, path and mechanism

作用类别	模型	总体精确性/%	C5.0预测条目数
效果	C5.0	52.21	322
	CHAID	49.20	
	类神经网络	38.85	
强度	C5.0	74.88	4 180
	类神经网络	66.51	
途径	C5.0	76.54	3 406
	CHAID	72.59	
	类神经网络	59.26	
机制	C5.0	74.07	4 047
	CHAID	70.37	
	类神经网络	58.85	

3 讨论

为了提高预测数据的可信度,同时避免过多冗余数据对模型产生假阳性数据及过拟合状态的结果,在对药物相互作用关联预测模型的支持度

表6 清空各项的预测结果与真实数据对比

Tab 6 Comparing the predicted results of each item with real data

作用类别	预测结果与真实数据相同条目数	准确率/%
效果	179	89.5
强度	162	81.0
途径	169	84.5
机制	155	77.5

与置信度设置过程中,首先将已确证的药物-属性相互作用数据通过药物与属性关联表扩展为药物-药物相互作用测试数据集,并将该数据集并入到Data1中。先将关联模型支持度与置信度调为最小值,以在关联规则结果中得到并与Data1中有重合的“药物-属性”相互作用数据的最高支持度与置信度作为参数值,进行向上参数调节,直到关联规则结果中不再出现源数据中的“药物-属性”相互作用数据对,将此时的支持度和置信度定为最低阈值,并应用其进行预测。最终“药物-属性”关联规则中的最低条件支持度为1%,最小规则置信度为9%。同理,最终“属性-属性”关联规则中的最低条件支持度设定为17%,最小规则置信度设定为35%。

值得注意的是,本文“属性-属性”关联规则预测CYP3A4底物与P-gp/MDR1底物、P-gp/MDR1抑制剂可能存在潜在的DDI,这与部分已有研究结果相吻合。例如:研究表明,药物转运蛋白对药物肝药酶的影响主要表现在药物可能既是转运蛋白的底物或抑制剂,又是CYP450酶中某亚型的底物或抑制剂,肝药酶/转运体底物与抑制剂可因竞争相关位点产生DDI^[16]。师少军等^[17]研究显示,转运体与代谢酶存在多种相互作用,包括转运体-转运体、代谢酶-代谢酶和转运体-代谢酶相互作用。肝药酶和转运体是机体处置药物的关键蛋白,共同参与了大部分药物体内处置过程^[18]。

本研究基于数据挖掘技术来预测潜在的药物相互作用,该类技术对于高频发生(即研究较多)的相互作用类型预测能力较强,而对于发生频度低或是独特机制的相互作用预测能力较低,因此在潜在药物相互作用的发现研究中仅关联了药物的ATC(1~4级)分类、肝药酶系、转运体的相互作用类别。同时,基于预测得出的相互作用结论下一步还需通过实验室及临床评价研究确定其真实性及临床价值。

4 结语

本研究采集的DDI信息均具有文献支持且来源可靠,数据真实,经验证预测得到的心血管DDI数据与目前部分已有知识相符,预测结果具有一定可信度;药物相互作用效果、强度、途径、机制的C5.0预测模型准确率较高,证明了通过决策树算法建立以上预测模型的可行性。预测结果可为DDI实验室研究和临床合理用药提供参考依据。后续将完善所有上市药物信息,继续拓展数据挖掘模型对其他系统的DDI信息进行采集并对未知DDI进行预测,在保证准确率的前提下将预测得到的数据及源数据进行整合形成我国DDI知识库,为我国医疗机构信息化前置处方提供数据支持。

参考文献:

- [1] Shariati L, Esmaili Y, Rahimmanesh I, *et al.* Advances in nanobased platforms for cardiovascular diseases: early diagnosis, imaging, treatment, and tissue engineering [J]. *Environ Res*, 2023, 238: 116933.
- [2] 陈慧敏. 心血管疾病研究现状和发展趋势[C]//中国医学装备协会:中国医学装备大会暨2022医学装备展览会论文汇编(上册),2022:101-102.
- [3] 韩雪,李强. 厄贝沙坦氢氯噻嗪片联合阿托伐他汀钙治疗原发性高血压的临床效果及不良反应观察[J]. *黑龙江医药*, 2023, 36(5): 1090-1093.
Han X, Li Q. Clinical effect and adverse reactions of irbesartan hydrochlorothiazide tablets combined with atorvastatin calcium in the treatment of essential hypertension [J]. *Heilongjiang Med J*, 2023, 36(5): 1090-1093.
- [4] 胡鹏, 阚红星, 王永康, 等. 基于异构图注意力网络的药物相互作用预测[J]. *中国医疗设备*, 2023, 38(5): 110-114, 124.
Hu P, Kan HX, Wang YK, *et al.* Drug interaction prediction based on heterogeneous graph attention network [J]. *China Med Devices*, 2023, 38(5): 110-114, 124.
- [5] 孟强, 刘克辛. 转运体介导药物相互作用的研究现状及展望[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(8): 876-888.
Meng Q, Liu KX. Research status and prospect of transporter-mediated drug-drug interactions [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2021, 26(8): 876-888.
- [6] 刘群, 褚志杰. 硝苯地平不良药物相互作用文献分析[J]. *临床合理用药*, 2023, 16(10): 166-169.
Liu Q, Chu ZJ. Literature analysis on adverse drug interaction of nifedipine [J]. *Chin J Clin Ration Drug Use*, 2023, 16(10): 166-169.
- [7] 顾志浩, 郭文浩, 姚和权, 等. 基于人工智能模型筛选与生成先导化合物的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2023, 54(3): 294-304.
Gu ZH, Guo WH, Yao HQ, *et al.* Research progress of the screening and generation of lead compounds based on artificial intelligence model [J]. *J China Pharm Univ*, 2023, 54(3): 294-304.
- [8] Han ZQ, Wen LN. Development and validation of a decision

- tree classification model for the essential hypertension based on serum protein biomarkers [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(18): 970.
- [9] Wang XJ, Zhang XX, Li JX, *et al.* Analysis of prescription medication rules of traditional Chinese medicine for bradyarrhythmia treatment based on data mining[J]. *Medicine*, 2022, 101(44): e31436.
- [10] 张治斌. 基于 SPSS Modeler 的数据挖掘过程解析[J]. *数字技术与应用*, 2017(9): 72-73.
Zhang ZB. Analysis of data mining process based on SPSS modeler[J]. *Digit Technol Appl*, 2017(9): 72-73.
- [11] Xu HL, Wang W, Wang M, *et al.* A decision tree model of hypertension among college students in Yunnan Province, China [J]. *Blood Press*, 2023, 32(1): 2243337.
- [12] 许俊良. 神经网络在计算机网络安全评价中的应用[J]. *网络安全技术与应用*, 2022(10): 9-10.
Xu JL. Application of neural network in computer network security evaluation [J]. *Netw Secur Technol Appl*, 2022(10): 9-10.
- [13] 汪靖翔. 决策树算法的原理研究和实际应用[J]. *电脑编程技巧与维护*, 2022(8): 54-56, 72.
Wang JX. Principle research and practical application of decision tree algorithm[J]. *Comput Program Ski Maint*, 2022(8): 54-56, 72.
- [14] 马洁. 代谢酶介导的他汀类药物与其他药物相互作用的关联分析[D]. 唐山: 华北理工大学, 2021.
Ma J. Metabolic Enzyme-mediated Interaction Analysis of Statins and Other Drugs[D]. Tangshan: North China University of Science and Technology, 2021.
- [15] Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, *et al.* DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D1074-D1082.
- [16] 单晓蕾, 付淑军, 高广花, 等. 基于代谢酶和转运体的体外药物相互作用研究概述与案例分析[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(10): 1165-1171.
Shan XL, Fu SJ, Gao GH, *et al.* Metabolism-and transporter-mediated drug-drug interaction-overview of *in vitro* study and cases analysis[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2019, 24(10): 1165-1171.
- [17] 师少军, 张玉. 肾脏转运体和/或代谢酶介导药物排泄及药物相互作用的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(15): 1600-1606.
Shi SJ, Zhang Y. Recent advances in renal drug transporter and/or drug-metabolizing enzyme interplay and its effect on drug excretion and drug-drug interactions [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2022, 42(15): 1600-1606.
- [18] 周燕, 武新安, 邓毅. 药物转运体与代谢酶间的协作关系对肠肝药物处置的影响[J]. *药科学报*, 2020, 55(8): 1762-1767.
Zhou Y, Wu XA, Deng Y. Effect of cooperation between transporters and metabolic enzymes on drug disposition by intestine and liver[J]. *Acta Pharm Sin*, 2020, 55(8): 1762-1767.

收稿日期/Received: 2023-12-20

修回日期/Revised: 2024-03-10

(上接第 2100 页)

- [4] 罗子宸, 张雯, 杨瑞, 等. 甘草“调和诸药”生物药剂学机制的研究进展[J]. *中草药*, 2021, 52(1): 267-277.
Luo ZC, Zhang W, Yang R, *et al.* Research progress on biopharmaceutical mechanism of *Glycyrrhiza uralensis* “moderating property of herbs” [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2021, 52(1): 267-277.
- [5] 王世祥, 王洁, 马翠翠, 等. 红花-甘草配伍对寒凝血瘀大鼠肠系膜动脉血管舒缩功能的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(4): 387-392.
Wang SX, Wang J, Ma CC, *et al.* Effect of safflower-liquorice on vasomotion of mesenteric artery in rats with cold coagulation and blood stasis[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2018, 38(4): 387-392.
- [6] 陈艳琰, 曹玉洁, 唐于平, 等. 基于化学成分相互作用研究大黄-甘草配伍应用的物质基础[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(11): 2443-2450.
Chen YY, Cao YJ, Tang YP, *et al.* Study on the compatibility essence of rhubarb and licorice based on the interaction of multiple components[J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2019, 21(11): 2443-2450.
- [7] Kim AV, Shelepova EA, Evseenko VI, *et al.* Mechanism of the enhancing effect of glycyrrhizin on nifedipine penetration through a lipid membrane[J]. *J Mol Liq*, 2021, 344: 117759.
- [8] He R, Xu YS, Peng JJ, *et al.* The effects of 18 β -glycyrrhetic acid and glycyrrhizin on intestinal absorption of paeoniflorin using the everted rat gut sac model[J]. *J Nat Med*, 2017, 71(1): 198-207.
- [9] Li Y, Zhang D, Shi TZ, *et al.* De novo engineering of nanof ormulation from traditional Chinese medicine mixtures for psoriasis[J]. *Nano Res*, 2023, 16(4): 5279-5291.
- [10] 李文, 王志家, 刘小靖, 等. 基于弱键化学探究甘草-黄连药对水煎煮过程中甘草蛋白与黄连素相互作用机制[J]. *药科学报*, 2021, 7(8): 2119-2126.
Li W, Wang ZJ, Liu XJ, *et al.* Based on weak bond chemistry, the interaction mechanism between glycyrrhiza protein and berberine in water decocting process of *Rhizoma Coptidis* and *Liquorice* was investigated [J]. *Acta Pharm Sin*, 2021, 7(8): 2119-2126.
- [11] 中华人民共和国药典 2020 年版. 一部[S]. 2020: 433.
- [12] 贺小燕. 甘草蛋白自组装行为研究[D]. 福州: 福州大学, 2013.
He XY. Study on the Self-assembly Behavior of Protein Derived from Licorice[D]. Fuzhou: Fuzhou University, 2013.
- [13] 李冰洁, 沈勇, 廖日滔, 等. 从蛋白质自组装的角度探析甘草附子配伍减毒机制[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(4): 661-666.
Li BJ, Shen Y, Liao RT, *et al.* Investigating mechanism of toxicity reduction by combination of *Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma Aconiti Lateralis Radix Preparata* on terms of proteins self-assembly [J]. *China J Chin Mater Med*, 2015, 40(4): 661-666.

收稿日期/Received: 2023-12-11

修回日期/Revised: 2024-03-12