

· 综述 ·

## 蛋白质组学在中药研究中的应用

李敏<sup>1</sup>, 姜鹏<sup>2</sup>, 王淑萍<sup>2</sup>, 韩琳<sup>2</sup>, 黄慧梅<sup>1</sup>, 畅婉琳<sup>1</sup>, 柳润辉<sup>2</sup> (1. 福建中医药大学药学院, 福建福州 350108; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

**[摘要]** 系统生物学着眼于系统组成成分的构成、动态与发生, 与中药对机体的整体而又动态的调节相符合, 它的出现给中药研究带来了曙光。作为系统生物学的重要组成部分, 蛋白质组学在中药研究中的应用已经越来越多。本文综述了蛋白质组学的常用技术以及近三年来这些技术在中药复方、中药有效部位和中药活性成分等方面的应用。

**[关键词]** 蛋白质组学; 中药; 二维凝胶电泳; 差异凝胶电泳; 同位素标记亲和和标签; 同位素标记相对和绝对定量技术

**[中图分类号]** TQ93 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)04-0241-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.04.001

## Proteomics in study of traditional Chinese medicine

LI Min<sup>1</sup>, JIANG Peng<sup>2</sup>, WANG Shu-ping<sup>2</sup>, HAN Lin<sup>2</sup>, HUANG Hui-mei<sup>1</sup>, CHANG Wan-lin<sup>1</sup>, LIU Run-hui<sup>2</sup> (1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fujian 350108, China; 2. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** Systems biology focused on constitute dynamic and development of system components, which was consistent with traditional Chinese medicine as a whole and dynamic adjustment to the body. It brought the dawn to reveal the mystery of TCM. As an important part of systems biology, proteomics had been more and more used in Chinese medicine research. The application of proteomics technologies in traditional Chinese medicine and its effective parts and active ingredients in nearly three years were reviewed in this paper.

**[Key words]** proteomics; TCM; 2-DE; DIGE; ICAT; iTRAQ

中药是我国劳动人民自古以来在与疾病斗争的过程中所做出的丰富的经验总结, 为中华民族的繁衍昌盛做出了巨大贡献。然而, 中药因缺乏阐明其作用机制的科学依据而难以受到国际上的认可。为了加快中药的国际化进程, 越来越多的中药现代化研究得以展开。但是, 中药成分复杂, 作用靶点多, 且往往通过对机体的整体调节来治疗疾病, 现有的用于西药的研究方法不符合中药的整体作用特点, 难以揭示其作用机理。然而, 系统生物学的诞生为揭开中药“黑箱”之谜带来了曙光。系统生物学不同于以往只关注单个基因和蛋白质的分子生物学, 它着眼于系统组成成分的构成、动态与发生, 这与中药对机体的整体而又动态的调节是相符合的。蛋白质组学作为系统生物学的一部分, 是在机体、组织或细胞的整体水平上对蛋白质的作用模式、功能机理、调节控制以及蛋白质间的相互关系进行研究, 从而获得对疾病过程、细胞生理病理过程及调控网络的

全面而深入的认识, 并揭示生命活动的基本规律<sup>[1]</sup>。近年来, 蛋白质组学技术发展迅速, 并已越来越多的运用于中药的现代化研究。本文对蛋白质组学的常用技术以及近三年来这些技术在中药复方、中药有效部位和中药活性成分等方面的应用进行了综述。

### 1 蛋白质组学的技术手段

**1.1 基于凝胶电泳分离的技术** 传统的蛋白质组学技术包括蛋白质的分离、鉴定及用于蛋白质分析的生物信息学。二维凝胶电泳(2-DE)作为最常用的蛋白质分离手段, 其原理是利用等电点和相对分子质量的不同在二维平面上把蛋白质从复杂蛋白混合物中分开。该方法分辨率高、上样量大、重复性好、pH 梯度稳定, 但该方法也具有有一些局限性, 如灵敏度低、自动化程度低、对较大或较小的蛋白质、极酸或极碱及难溶蛋白质分离困难。针对此局限, Unlu 等提出了差异凝胶电泳(differential in gel electrophoresis, DIGE)<sup>[2]</sup>。

DIGE 是将样品在双向电泳之前分别用不同荧

**[作者简介]** 李敏(1987-), 女, 硕士研究生。Tel: 18817302393, E-mail: minli52@hotmail.com.

**[通讯作者]** 柳润辉。Tel: (021)81871245, E-mail: lyliurh@126.com.

光(如 Cy2, Cy3, Cy5) 标记,然后将标记后的 3 种样品混合,同时在一块胶上进行电泳,所得到的 2-D 凝胶图像可使用 3 种不同的激发/发射过滤器得到不同颜色荧光信号,根据这些信号的比例来判断样品之间蛋白质的差异。用于标记的荧光基团在化学结构上相似,分子量也基本相同,都带有正电荷,所以在与赖氨酸残基反应时,保证了所有样品可以移至相同的位置<sup>[3]</sup>。

DIGE 与传统的 2-DE 最大的差别在于前者采用了荧光试剂来标记蛋白质并通过荧光成像获取电泳图像。这种方法的优点是可以在同一块凝胶上比较两种不同来源或不同处理样本的蛋白质表达谱,能在较宽的动态范围内精确地对感兴趣的蛋白质进行定量<sup>[4]</sup>,并且减少了需要进行电泳的次数,缩短了实验需要花费的时间。然而 DIGE 也有它的缺点,如该标记方法只适用于含有赖氨酸的蛋白质,所以对于赖氨酸含量少的蛋白质, DIGE 标记有一定的困难<sup>[5]</sup>。

蛋白质的鉴定是通过质谱技术实现,其原理是先将样品离子化,再根据不同离子间的荷质比( $m/z$ )差异来分离蛋白质并确定蛋白质的分子量。蛋白质样品分子最常用的离子化方法是基质辅助激光解吸离子化(MALDI)和电喷雾离子化(ESI)。这是两种软电离的离子化方式。即在蛋白质样品分子的电离过程中,外界能量不直接作用于样品分子,因此对样品分子结构破坏较少,从而保留了整个蛋白质分子的完整性,不会形成碎片离子。由于 MALDI 比 ESI 具有更宽的蛋白质或者多肽的质量分析范围和更高的盐离子的耐受性,特别适合于混合蛋白多肽类物质的相对分子质量的测定,所以 MALDI-TOF-MS 已成为目前蛋白质组学研究中的必备工具<sup>[6]</sup>。

**1.2 基于质谱的技术** 上述依赖凝胶分离的方法是蛋白质组学中最经典且最常用的方法,但是二维凝胶电泳操作费时费力,且不能与质谱直接联用,从而难以实现完全自动化。随着质谱技术的发展,同位素标记亲和标签(ICAT)和同位素标记相对和绝对定量技术(iTRAQ)等无需依赖凝胶分离而直接检测的技术逐渐受到人们的青睐。

同位素亲和标签(isotope coded affinity tag, ICAT)技术是最近发展起来的一种用于蛋白质分离分析的新技术。该技术利用一种新的化学试剂——同位素亲和标签试剂预先选择性地标记某一类蛋白质,然后分离纯化,继而进行质谱鉴定。并根据质谱图上不同 ICAT 试剂标记的一对肽段离子的强度比例,定量分析它的母体蛋白质在原

来细胞中的相对丰度。所以用 ICAT 技术所测得蛋白质的量是一个相对值,不能准确地反映细胞内蛋白质的真正含量。而相对和绝对定量同位素标记(isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ) 技术则克服了这一缺陷,该技术先将样品经胰蛋白酶裂解、烷基化、酶解为肽段,所产生的肽段用 iTRAQ 试剂多重标签进行差异标记,再将标记样本相混合,最后用 LC-MS/MS 进行分析<sup>[7]</sup>。iTRAQ 技术可以同时 4 种或 8 种不同样本中的蛋白质进行定量比较,因此可以同时比较不同处理组的同种蛋白质间的差异。相对于传统蛋白质组学研究中运用的定性及定量方法,其重复性好,尤其适用于对低峰度蛋白质的研究,并且能够通过同位素标记准确把握差异表达蛋白的动态变化<sup>[8]</sup>,但 iTRAQ 试剂非常昂贵。

综上所述,目前常用的各种蛋白质组学技术各有利弊,2-DE 技术重复性好,经济实惠,但操作繁琐,费时费力;DIGE 技术因一张凝胶可以测定两个样品,且引入了混合后的待测样品作内参,从而大大减小了实验误差,缩短了实验的时间,适用于多组样本间的差异比较。但是, DIGE 只能标记含有赖氨酸的蛋白质; ICAT 虽然不能准确测定蛋白质的含量,但可以得到不同状态下蛋白表达量的变化比例,从而对其进行相对定量。不过, ICAT 技术还有个很大的缺点,那就是待测样品的蛋白质序列中必须含有半胱氨酸;而 iTRAQ 技术几乎可以标记样本中所有的蛋白质,且对其进行绝对定量,并能够通过同位素标记准确把握差异表达蛋白的动态变化。但是,样本容易受到杂质蛋白及样本处理过程中缓冲液的污染,且该项技术花费较大。

## 2 蛋白质组学技术在中药研究中的应用

### 2.1 中药复方作用机制研究

**2.1.1 双龙方** 双龙方由人参和丹参组成,具有益气养血,活血通脉的功效,临床上常被用于治疗冠心病。据报道,在动物水平上,双龙方结合自身间质干细胞移植对心肌梗塞具有显著疗效<sup>[9]</sup>。因此, Fan 等<sup>[10]</sup>假设双龙方可能在间质干细胞向心肌细胞的分化过程中发挥了重要作用,为了研究双龙方及其组分对大鼠的间质干细胞向心肌细胞分化过程的影响,他们使用 2-DE 检测出大鼠的间质细胞和心肌样细胞的差异表达蛋白,并通过 MALDI-TOF/MS 进行鉴定。同时使用免疫荧光法确定不同处理组间质干细胞向心肌细胞的分化情况,结果表明,双龙方可以促进间质干细胞向心肌细胞的分化并促进心肌特

异性蛋白的表达,且有大约36种涉及细胞骨架、细胞组织能量代谢和信号转导的蛋白质受到了双龙方的调控。这些受到调控的蛋白质的差异表达,可能通过不同的信号通路在大鼠的间质干细胞分化的过程中起到了显著的作用。上述蛋白质组学的结果可能为诠释间质干细胞向心肌细胞分化的潜在机制提供了线索,同时也为双龙方治疗心脏病的显著疗效提供了一些例证。

**2.1.2 扶正增效方** 扶正增效方由生黄芪、石斛、沙参、银花、红花和苏木等组成,体外实验研究证实该方对肺腺癌细胞具有放射增敏作用<sup>[11]</sup>。为了研究扶正增效方在蛋白质水平上的作用机制,找出其放射增敏作用的靶点,HUANG等<sup>[12]</sup>将肺腺癌肿瘤移植的裸鼠模型随机分为4组,即空白组、照射组、照射加扶正增效方给药组和照射加甲硝唑阳性药组,待瘤体长到直径为1 cm时,提取不同处理组的肿瘤总蛋白进行比较蛋白质组学研究。先通过2-DE将蛋白进行分离并找出具有显著表达差异的蛋白质,再用质谱鉴定这些蛋白质。结果鉴定了6种具有显著性差异的蛋白:载脂蛋白E、角蛋白75、S100A9、亲环素A、S100A10和血红蛋白。通过不同处理组之间的进一步比较发现S100A9和亲环素A可能是扶正增效方放射增敏作用的靶蛋白,且这些蛋白可能与缺氧阶段状态的改善有关。

**2.1.3 草本合剂(CTCM)** CTCM由黄芪、大黄、茯苓和山楂4种中药组合而成,具有抗病毒和免疫调节功能<sup>[13,14]</sup>。可治疗由志贺样毒素II型变体(SLT-II v)诱导的小鼠肠微血管内皮细胞(MIMECs)的通透性增加。为了研究CTCM的作用机制,Yi等<sup>[15]</sup>采用了基因芯片和DIGE技术,MIMECs经10 μg/ml的SLT-IIv刺激12 h后,用200 μg/ml的CTCM作用12 h,然后从不同处理组的细胞中提取总RNA和总蛋白,分别用于基因芯片和DIGE的检测。结果显示,与对照组相比,模型组有1个基因下调,1个基因上调,1个蛋白下调和4个蛋白上调,CTCM组有4个基因上调,3个基因下调,1个蛋白下调和1个蛋白上调,而与模型组相比,CTCM组除了1个基因上调,其他基因都下调,且有5个蛋白下调。进一步的数据分析显示,CTCM可能是通过抑制正常细胞的凋亡,促进损伤细胞的凋亡以及减少肌动蛋白的正常表达来发挥疗效的。另外,CTCM给药组中的hspa9的表达在基因芯片和DIGE的结果中都上调了,说明hspa9可能是降低细胞通透性的关键蛋白。

## 2.2 中药有效部位的作用机制

**2.2.1 鼠尾草水提物** 鼠尾草在欧洲是非常古老的药用植物,还是一种高钾低钠、高钙低铝的芳香蔬菜,所以,鼠尾草集食用、药用和保健于一体,受到广泛关注<sup>[16]</sup>。据报道,鼠尾草水提物(SMAE)可以通过缓解氧化性应激对阿霉素诱导的心脏和肝脏损伤有保护作用<sup>[17]</sup>。然而,在SMAE干预下由高半胱氨酸(Hcy)诱导的平滑肌细胞的增殖得以衰减的机制还没有得到彻底的研究。基于上述报道,Hung等<sup>[18]</sup>提出了这样的假设:鼠尾草可能是通过调节平滑肌细胞的氧化性应激来产生抗动脉粥样硬化效应的。因此,他们采用功能蛋白质组学的方法,以平滑肌细胞系A10为对象,研究Hcy诱导的模型组和给药组的蛋白质的氧化水平以辨别细胞中氧化性应激损伤的蛋白靶点。与预期的一样,低剂量(0.015 mg/ml)的SMAE显著抑制了在Hcy诱导下大鼠平滑肌细胞系A10的生长,并在降低p47<sup>phox</sup>易位和增强过氧化氢酶活性后显著降低了细胞内活性氧的浓度。二维电泳和质谱数据显示,有14种蛋白质在模型组和SMAE治疗组之间存在显著性差异。其中,原肌球蛋白、波形蛋白、F1-ATP合酶亚基等6个蛋白的表达在鼠尾草水提物的作用下显著上调,而抑制素、加帽蛋白、雌激素受体蛋白29(ERp29)等8个蛋白的表达则显著下调。为了阐明这些差异表达蛋白之间的关系以及SMAE抑制细胞生长的机理,该研究使用网络生物学软件MetaCore™对显著性差异蛋白进行了分析,结果表明SMAE主要涉及氧化调节、细胞凋亡过程和细胞骨架重排。该研究证实鼠尾草水提物具有保护由氧化性应激所致损伤的作用,为该水提物的作用机制提供了原始依据,并突出了功能蛋白质组学在潜在治疗靶点鉴定上的优势,为进一步诠释氧化还原剂的状态在调控蛋白功能方面的新机制做出了贡献。

**2.2.2 银杏叶提取物** 银杏为银杏科银杏属植物,是临床常用的中药。已有报道显示,银杏叶提取物(EGb761)对视网膜光损伤、糖尿病视网膜病变、青光眼、视网膜静脉阻塞及视网膜动脉硬化等具有保护作用<sup>[19-21]</sup>。为了探讨银杏叶提取物保护视网膜色素上皮(RPE)细胞光损伤的分子机制,周芸芸等<sup>[22]</sup>通过蛋白质组研究技术观察EGb761对光损伤后RPE细胞蛋白质表达的影响。分别提取正常对照组、光损伤组和银杏叶提取物处理组细胞的可溶性蛋白,进行蛋白质双向电泳,Image Master凝胶软件分析差异蛋白质点,并选取表达差异蛋白进行质谱鉴定和生物信息学分析。结果蛋白图谱差异分析显示,光损伤组与正常对

照组比较,差异蛋白质有33个,其中蛋白质表达下调10个,蛋白质表达上调23个;银杏叶提取物处理组与光损伤组差异蛋白质有25个,其中蛋白质表达上调3个,蛋白质表达下调22个。银杏叶提取物处理组与正常对照组比较,差异蛋白质有11个,其中蛋白质表达上调4个,蛋白质表达下调7个。差异蛋白质的质谱鉴定和生物信息分析,成功鉴定出16个蛋白,包括组织蛋白酶B、热休克蛋白、细胞色素C还原酶等。上述结果说明光损伤RPE细胞与银杏叶提取物处理后的光损伤RPE细胞及正常RPE细胞间的蛋白质表达有差异;银杏叶提取物光损伤保护作用涉及组织蛋白酶B、热休克蛋白、细胞色素C还原酶等多种蛋白。

**2.2.3 天麻水提物** 天麻是兰科植物,其块茎干燥后可入药,常用于治疗心、脑和神经血管疾病。体内研究表明,天麻水提物具有潜在的神经保护作用,并可增强小鼠的认知能力<sup>[23]</sup>。为了研究天麻对神经信号通路的作用,并阐明其作用机制,Umamaheswari<sup>[24]</sup>等采用iTRAQ技术对体外的人神经SH-SY5Y细胞模型中受到天麻调控的因子进行了定量表达谱测定,结果鉴定出2390种具有显著性差异的蛋白,其中406种是通过天麻调控的,且有288种上调蛋白,118种下调蛋白。通过在线数据库对这406中蛋白的功能进行了确认,结果表明,天麻促进神经再生信号级联放大可能是通过以下途径实现的:控制伴侣蛋白/蛋白酶降解途径,刺激神经保护基因通过不同的再生形态和与神经突触可塑性相关的能力来调控其他蛋白。最后,该研究采用Western blot的方法对上述406个蛋白中随机挑选的8个蛋白进行验证,得到的图像相关性非常好,这也表明了iTRAQ值的可靠性。由于天麻对神经的潜在保护作用是近年来新的研究热点,还有很多特征有待确证,该研究可能为解释天麻的神经保护活性做出了进一步的贡献。

### 2.3 中药活性成分的作用机制研究

**2.3.1 丹参酮 IIA** 丹参酮 IIA 是从唇形科植物丹参的根中提取的二萜类化合物。研究表明,它对人宫颈癌细胞具有较强的生长抑制作用。为了进一步证实丹参酮 IIA 的抗癌活性,Pan 等<sup>[25]</sup>通过蛋白质组学的手段来研究丹参酮 IIA 对 HeLa 细胞的整体蛋白质所带来的变化。从 2-DE 和 MALDI-TOF-MS 所得的结果表明,涉及到细胞骨架水平和压力相关共计 12 种蛋白质发生了显著变化。并通过 MetaCore™ 软件分析了这 12 种蛋白质之间的相互作用网络,结果表明,丹参酮 IIA 对蛋白质表达的调控涉及细胞凋亡程序、纺锤体集合以及包

括波形蛋白、乳腺丝氨酸蛋白酶抑制剂、 $\alpha$  和  $\beta$  微管蛋白以及线粒体热激蛋白 70 在内的 p53 的活化。综上所述,丹参酮 IIA 对宫颈癌细胞生长的强烈抑制是通过干扰微管组装而导致的细胞周期中 G<sub>2</sub>/M 期的阻滞和随后的凋亡来实现的。该研究通过蛋白质组学的手段找到了与丹参酮 IIA 对癌细胞的生长抑制作用相关的蛋白质,这为癌症的治疗提供了潜在的机会。

**2.3.2 姜黄素** 姜黄素 (curcumin, CUR) 是从中药姜黄中分离出的一种酚性色素,具有良好的降血脂及抗动脉粥样硬化等作用,但是其确切的作用机制仍不十分清楚。为了研究姜黄素抗动脉粥样硬化的作用机制,卢德赵等<sup>[26]</sup>以 RAW264.7 细胞为模型,采用 DIGE 技术和质谱技术,筛选并鉴定了 15 个与姜黄素作用相关的蛋白质。其中 ATP 合成酶、MHC class II、肌球蛋白轻链和细胞色素 b5 的表达量增加,而磷酸二酯酶 4D、eIF-3、Hnrfp 蛋白、波形蛋白、核磷蛋白 1 和 Ran 结合蛋白 1 的表达量降低。这些蛋白质涉及到炎症反应、氧化应激和胆固醇的代谢等过程。实验结果表明姜黄素抗动脉粥样硬化作用的机制可能是其增强细胞抗炎、抗氧化能力以及抑制胆固醇转运,降低细胞内胆固醇积累等因素共同作用的结果。另外,姜黄素可能通过调节细胞的分化及凋亡起到抗肿瘤的作用。

**2.3.3 紫杉醇** 紫杉醇是从红豆杉属植物紫杉的树皮中提取的一种化合物。因其对癌细胞具有较强的杀伤作用,临床上常作为化疗药物作用于胆管癌。为了筛选紫杉醇诱导胆管癌细胞凋亡的相关蛋白,并寻找抗胆管癌药物作用的新靶点,筛选胆管癌新的肿瘤标志物,唐朝晖等<sup>[27]</sup>应用比较蛋白质组学技术对紫杉醇诱导凋亡的胆管癌 QBC939 细胞进行蛋白分离和表达差异分析,筛选出差异蛋白并测定胶内酶解后的肽指纹图谱。结果发现 68 个差异表达蛋白点,其中 47 个表达下调,21 个表达上调;共获得 28 张肽质量指纹谱,初步质谱鉴定发现 11 个与凋亡相关的差异表达蛋白,其中 6 种蛋白表达上调,5 种蛋白表达下调。该研究表明,紫杉醇可能是通过与凋亡相关的多个重要蛋白发挥抗癌作用机制的。被筛选出来的差异表达的蛋白点为阐明化疗药物对胆管癌细胞周期和细胞凋亡的作用机制、寻找药物作用的新靶点、筛选新的肿瘤标志物和探讨化疗药物耐药机制提供了理论基础。

### 3 小结

系统生物学是生命科学的新领域,代表着 21 世

纪生物医学的未来。它所包含的基因组学、蛋白质组学和代谢组学等技术在基础医学、临床医学和药物研发等方面的应用都有着无穷的潜力。将系统生物学整合到中药的研究中为解释中药适应证的本质和探索中药发挥作用的分子机制带来了极大的可能性。用蛋白质组学的方法研究中药,能直观地看到中药在蛋白质水平上所发生的调控,为寻找药物作用靶点提供切实有效的途径。本文所述蛋白质组学应用于中药研究的成功实例也有力地证明了这一点。然而,蛋白质组学只是系统生物学的一部分,要将系统生物学的优势发挥出来,还需结合基因组学和代谢组学的方法,对各个层面上所得的结果进行整合,真正地、从整体水平来阐释中药的作用机理,为中药的现代化和国际化做出应有的贡献。

### 【参考文献】

- [1] 李林. 蛋白质组学的进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2000, 27(3): 227.
- [2] 赵楠, 王桂媛, 王玲妹, 等. 蛋白质组学关键技术研究进展[J]. 生物技术通讯, 2011, 22(4): 580.
- [3] 杜俊变, 王丽惠, 段江燕. 2D-DIGE技术在蛋白质组学中的应用[J]. 生物学杂志, 2011, 28(3): 84.
- [4] 张鹏飞. 基于生物质谱的定量蛋白质组学分析策略[J]. 国外医学: 生理、病理科学与临床分册, 2004, 24(4): 389.
- [5] 李蕾, 应万涛, 杨何义, 等. 蛋白质组研究中的二维电泳分离技术[J]. 色谱, 2003, 21(1): 27.
- [6] 刘璇, 岳庆喜, 果德安. 蛋白质组学技术及其在中药复杂体系研究中的应用[J]. 中国天然药物, 2009, 7(4): 260.
- [7] 谢秀枝, 王欣, 刘丽华, 等. iTRAQ技术及其在蛋白质组学中的应用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2011, 27(7): 616.
- [8] 曹美群, 吴正治, 吴康伟. 应用iTRAQ技术筛选乳腺癌白苔和黄苔患者血清差异表达蛋白[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(7): 557.
- [9] Li LD, Zhang RL, Liu CY, et al. The effects of shunglongfang therapy plus bone marrow mononuclear cells autotransplantation on myocardial infarction in swines[J]. Chin. New Drugs J, 2003, 12(1): 999.
- [10] Fan XM, Li X, Lv SF, et al. Comparative proteomics research on rat MSCs differentiation induced by Shuanglong Formula[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 131(3): 575.
- [11] 黄金昶, 张代钊. 扶正增效方对肺腺癌细胞放射增敏研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2000, 8(2): 81.
- [12] Huang JC, Zhao PC, Zhang HZ, et al. A proteomic study on the radiosensitized target molecules of Fuzheng Zengxiao formula in pulmonary adenocarcinoma nude mice model[J]. J Tradit Chin Med, 2011, 31(1): 3.
- [13] Guo Q, Peng TQ, Yang YZ, et al. Effect of astragalus membranaceus on Ca(2+) influx and coxsackie virus B-3 RNA replication in cultured neonatal rat heart cells[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1995, 15(8): 483.
- [14] Wu WZ, Yang YZ, Jing PY. Effect of astragalus membranaceus on T lymphocyte mediated immunity in mice with coxsackie B3 viral myocarditis[J]. Virol Sin, 1992, 7(2): 132.
- [15] Yi PF, Guo Y, Wang X, et al. Key genes and proteins involved in CTCM-reducing microvascular endothelial cell permeability induced by SLT-IIv using gene chips and DIGE[J]. Cell Immunol, 2010, 265(1): 9.
- [16] 秦海燕, 陈季武, 胡斌, 等. 鼠尾草叶提取物清除自由基、抗氧化作用的研究[J]. 食品科学, 2006, 27(7): 89.
- [17] You JS, Pan TL, Lee YS, et al. Protective effects of danshen (Salvia miltiorrhiza) on adriamycin-induced cardiac and hepatic toxicity in rats[J]. Phytother Res, 2007, 21(12): 1146.
- [18] Hung YC, Wang PW, Pan TL. Functional proteomics reveal the effect of Salvia miltiorrhiza aqueous extract against vascular atherosclerotic lesions[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1804(6): 1310.
- [19] Schutt F, Bergmann M, Holz FG, et al. Proteins modified by malondialdehyde, 4-hydroxynonenal, or advanced glycation end products in lipofuscin of human retinal pigment epithelium[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(8): 3663.
- [20] 于强, 张欣, 余敏忠, 等. 达纳康对糖尿病视网膜病变激光光凝术后早期视网膜功能改变干预效果的初步报告[J]. 中华眼底病杂志, 2002, 18(3): 208.
- [21] Jia LY, Sun L, Fan DS, et al. Effect of topical Ginkgo biloba extract on steroid-induced changes in the trabecular meshwork and intraocular pressure[J]. Arch Ophthalmol, 2008, 126(12): 1700.
- [22] 周芸芸, 陈长征, 喻红, 等. 银杏叶提取物对光损伤后视网膜色素上皮细胞蛋白质表达的影响[J]. 中华眼底病杂志, 2010, 26(4): 357.
- [23] Mishra M, Huang J, Lee YY, et al. Gastrodia elata modulates amyloid precursor protein cleavage and cognitive functions in mice[J]. Biosci Trends, 2011, 5(3): 129.
- [24] Umamaheswari R, Arulmani M, Husvinee S, et al. Tianma modulates proteins with various neuro-regenerative modalities in differentiated human neuronal SH-SY5Y cells[J]. Neurochem Int, 2012, 60(8): 827.
- [25] Pan TL, Huang YC, Wang PW, et al. Functional proteomic and structural insights into molecular targets related to the growth inhibitory effect of tanshinone IIA on HeLa cells[J]. Proteomics, 2010, 10(5): 914.
- [26] 卢德赵, 林韬琦, 沃兴德, 等. RAW264.7细胞中姜黄素抗动脉粥样硬化作用机制的蛋白质组学研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(9): 1207.
- [27] 唐朝晖, 钟德歼, 李海燕, 等. 紫杉醇抗胆管癌细胞差异表达蛋白的分离、质谱鉴定及生物信息学分析[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(1): 357.

[收稿日期] 2012-10-17

[修回日期] 2013-03-04