

靶向 5-LOX 中药黄酮类化合物的活性筛选及其作用方式和共性规律研究

邵欣欣^{1,2,3}, 陈 聪^{2,3}, 王振国², 付先军^{2,3*}

¹ 山东中医药大学中医文献与文化研究院; ² 山东中医药大学 中医经典理论教育部重点实验室;

³ 山东中医药大学中药网络药理学实验室, 济南 250355

摘要: 筛选靶向结合炎症相关蛋白 5-LOX (5-lipoxygenase, 5-脂氧合酶) 的中药黄酮类天然产物, 分析与 5-LOX 结合的黄酮类成分及其来源中药的共性规律。本研究借助 Discovery Studio 2017 R2 分子对接和药效团构建模块, 结合 SPR 分子筛选实验, 以及关联网络构建的方法进行研究。研究结果显示, 来源于 17 种中药的 18 个黄酮类小分子中有 11 个能够与 5-LOX 结合, 并从分子对接以及药效团构建研究中发现其作用的 3 种方式和共性特征: (1) 部分中药黄酮成分 (如木犀草素等) 通过结构中的 B 环与 5-LOX 在活性位点 ASP243 形成静电中心相结合; (2) 部分中药黄酮成分 (如芹菜素等) 是通过结构中的 A 环与活性位点 VAL520 形成疏水键、与活性位点 ASP243 形成氢键与 5-LOX 结合; (3) 杨梅苷等黄酮类成分由于极性较强, 在没有形成疏水键的情况下, 也是通过形成静电中心与 5-LOX 在活性位点 ASP243 产生相互作用。此外还发现靶向 5-LOX 的活性中药黄酮类化合物, 大多来源于具有利湿、退黄等功效, 性味甘苦寒的景天科中药中。本研究发现了部分靶向 5-LOX 的中药黄酮类成分及其作用方式和共性规律, 为开发靶向 5-LOX 抗肿瘤新药提供思路和方法。

关键词: 5-LOX; 中药; 黄酮类化合物; 先导化合物

中图分类号: R965-1

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2019)9-1506-09

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2019.9.004

Effect and mode of action of flavonoids compounds on 5-LOX: a screening approach for new anticancer drugs derived from traditional Chinese medicines

SHAO Xin-xin^{1,2,3}, CHEN Cong^{2,3}, WANG Zhen-guo², FU Xian-jun^{2,3*}

¹ Graduate Master of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; ² Institute of Traditional Chinese Medicine

Literature and Culture, Shandong University of Traditional Chinese Medicine;

³ Laboratory of Traditional Chinese Medicine Network Pharmacology,

Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: Effect and mode of action of flavonoids compounds on 5-LOX were researched to screen new anticancer drugs derived from traditional Chinese medicines. The study adopts Discovery Studio 2017 R2 molecular docking and pharmacophore building module, combined with SPR molecular screening experiments and association network construction. The results showed that 11 of the 18 flavonoids derived from 17 Chinese medicines were able to bind to 5-LOX, and three ways and common features were found in molecular docking and pharmacophore construction studies: (1) B aromatic nucleus structure in some flavonoids, like Luteolin, etc., interact with 5-LOX by forming an electrostatic center at the active site of amino acid ASP243; (2) A aromatic nucleus structure in some flavonoids, for example, Apigenin, etc., bind to 5-LOX by forming hydrophobic bond with amino acid VAL520, and hydrogen bond with the amino acid ASP243; (3) Some flavonoids such as myricetin, interact with 5-LOX at the active site ASP243 by forming an electrostatic center without forming a hydrophobic bond because of its strong polarity. In addition, it was found that the active compounds targeting 5-LOX were related to the efficacy of

收稿日期: 2019-03-05 接受日期: 2019-07-10

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC1702703); 山东省重点研发计划(2016CYJS08A01-1); 国家自然科学基金项目(81473369)

* 通信作者 E-mail: xianxiu@hotmail.com

Chinese herbal medicine, such as expelling damp, relieving jaundice, clearing away heat and toxic, hemostasis, as well as the properties of TCM such as bitterness and cold, and Family of Crassulaceae. In this study, flavonoids derived from Chinese herbal medicine interact with 5-LOX and their action modes were found, providing ideas and methods for the exploitation of new anti-tumor drugs acting on 5-LOX.

Key words: 5-LOX (5-lipoxygenase); traditional Chinese medicine; flavonoids; lead compound

目前,恶性肿瘤(癌症)已经成为威胁人类健康和导致人类死亡的重要原因之一,如何有效治疗肿瘤已成为生命科学研究的热点^[1]。从 20 世纪下半叶开始,随着恶性肿瘤内的细胞凋亡、血管生成以及炎症等机制的阐明,以癌症相关蛋白为靶点的分子靶向性治疗已成为当今肿瘤治疗的重要方向。相比传统抗肿瘤药物,分子靶向药物具有高效、低毒、选择性高等优点,已经取得了显著的临床疗效^[2]。动物实验及人类癌症研究表明,炎症是癌症发生和发展的重要机制之一,人类的多种癌症都是由炎症直接或间接驱动的,使用抗炎药物可以通过抑制炎症和阻止血管生成等来阻断肿瘤生长^[3]。

5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)是炎症机制中的重要蛋白靶点,是花生四烯酸(arachidonic acid, AA)代谢到白三烯 A4 (leukotriene A4, LTA4)的关键酶。已有研究报道,5-LOX、5-LOX 活化蛋白(FLAP)以及其他白三烯(LT)生物合成酶在多种恶性细胞中过表达^[4]。5-LOX 抑制剂可以通过抑制酶反应过程中产生的炎症因子,直接参与多种类型癌症的进展,最终发挥抑制癌症的效果。

黄酮类化合物是一类重要的植物类中药次生代谢产物,该类化合物具有共同的结构特点,即 2-苯基色原酮,2 个具有酚羟基的苯环(A、B 环)通过中央 3 碳原子相互连结而成的一类化合物(见图 1)。

5-LOX 的活性位点在其金属离子 Fe^{3+} 周围,而黄酮类化合物与 Fe^{3+} 周围氨基酸结合,以阻断 5-LOX 与底物结合,发挥催化作用,从而发挥抑制作用^[5]。因此,本研究拟以 5-LOX、天然黄酮类化合物为研究对象,借助计算机模拟和实验方法进行构效关系的研究,以期发现靶向 5-LOX 的中药黄酮类成分及其来源中药的共性特征,为开发靶向 5-LOX 抗肿瘤新药提供思路和先导化合物。

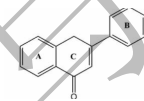


图 1 2-苯基色原酮结构图

Fig. 1 Structure of 2-phenyl chromogen

1 中药黄酮类成分的筛选及信息来源

筛选标准^[6]: ① 2015 版《中华人民共和国药典》一部收载中药的主要功效成分,即含量测定中标注的黄酮类化合物(不包括黄酮苷类化合物)^[7]; ②来源于植物中药。

依据筛选标准,本研究选择 18 味植物类中药的 17 种黄酮类化合物,其成分信息、中药性味归经及功效等信息均来源于 2015 版《中华人民共和国药典》一部^[7]。成分结构信息来源于 Pubchem^[8],具体见表 1、图 2。

表 1 黄酮类化合物及其来源中药信息表

Table 1 Information table of flavonoids and their sources in traditional Chinese medicine

编号 No.	中文名称 Chinese name	英文名称 English name	Pubchem ID	来源中药 Source	归经 Meridian tropism	植物基源科 Origin of plant	性味 Taste	功效 Efficacy
1	表儿茶素	L-Epicatechin	72276	儿茶	心,肺	豆科	苦、涩,微寒	活血止痛,止血生肌,收湿敛疮,清肺化痰
				金荞麦	肺	蓼科	微辛、涩,凉	清热解毒,排脓祛瘀
2	次野鸢尾黄素	Irisfloreantin	170569	射干	肺	鸢尾科	苦,寒	清热解毒,消痰,利咽
3	杜鹃素	Farrerol	91144	满山红	肺,脾	杜鹃花科	辛、苦,寒	止咳祛痰
4	儿茶素	Cianidanol	9064	儿茶	心,肺	豆科	苦、涩,微寒	活血止痛,止血生肌,收湿敛疮,清肺化痰
5	高良姜素	Galangin	5281616	高良姜	脾,胃	姜科	辛,热	温胃止呕,散寒止痛
6	槲皮素	Quercetin dihydrate	5280343	垂盆草	肝,胆,小肠	景天科	甘、淡,凉	利湿退黄,清热解毒
				杠板归	肺,膀胱	蓼科	酸,凉	清热解毒,利水消肿,止咳

续表 1 (Continued Tab. 1)

编号 No.	中文名称 Chinese name	英文名称 English name	Pubchem ID	来源中药 Source	归经 Meridian tropism	植物基源科 Origin of plant	性味 Taste	功效 Efficacy
				金钱草	肝,胆,肾,膀胱	报春花科	甘、咸,微寒	利湿退黄,利尿通淋,解毒消肿
				瓦松	肝,肺,脾	景天科	酸、苦,凉	凉血止血,解毒,敛疮
7	花旗松素	Taxifolin	439533	水红花子	肝,胃	蓼科	咸,微寒	散血消癥,消积止痛,利水消肿
8	蔓荆子黄素	Casticin	5315263	蔓荆子	膀胱,肝,胃	马鞭草科	辛、苦,微寒	疏散风热,清利头目
9	木犀草素	Luteolin	5280445	北刘寄奴	脾,胃,肝,胆	菊科	苦,寒	活血祛瘀,通经止痛,凉血,止血,清热利湿
10	乔松素	Pinocembrin	238782	草豆蔻	脾,胃	姜科	辛,温	燥湿行气,温中止呕
11	芹菜素	Apigenin	5280443	制天南星	肺,肝,脾	天南星科	苦、辛,温;有毒	燥湿化痰,祛风止痉,散结消肿
12	山姜素	Alpinetin	154279	草豆蔻	脾,胃	姜科	辛,温	燥湿行气,温中止呕
13	山奈素	Kaempferol	5280863	垂盆草	肝,胆,小肠	景天科	甘、淡,凉	利湿退黄,清热解毒
				金钱草	肝,胆,肾,膀胱	报春花科	甘、咸,微寒	利湿退黄,利尿通淋,解毒消肿
				木贼	肺,肝	木贼科	甘、苦,平	疏散风热,明目退翳
				瓦松	肝,肺,脾	景天科	酸、平;有大毒	凉血止血,解毒,敛疮
14	石吊兰素	Lysionotin	160921	石吊兰	肺	苦苣苔科	苦,温	化痰止咳,软坚散结
15	杨梅苷	Myricetin	5281672	篇蓄	膀胱	蓼科	苦,微寒	利尿通淋,杀虫,止痒
16	异鼠李素	Isorhamnetin	5281654	垂盆草	肝,胆,小肠	景天科	甘、淡,凉	利湿退黄,清热解毒
17	羌花素	Genkwanin	5281617	羌花	肺,脾,胃	瑞香科	苦、辛,温,有毒	泻水逐饮;外用杀虫疗疮

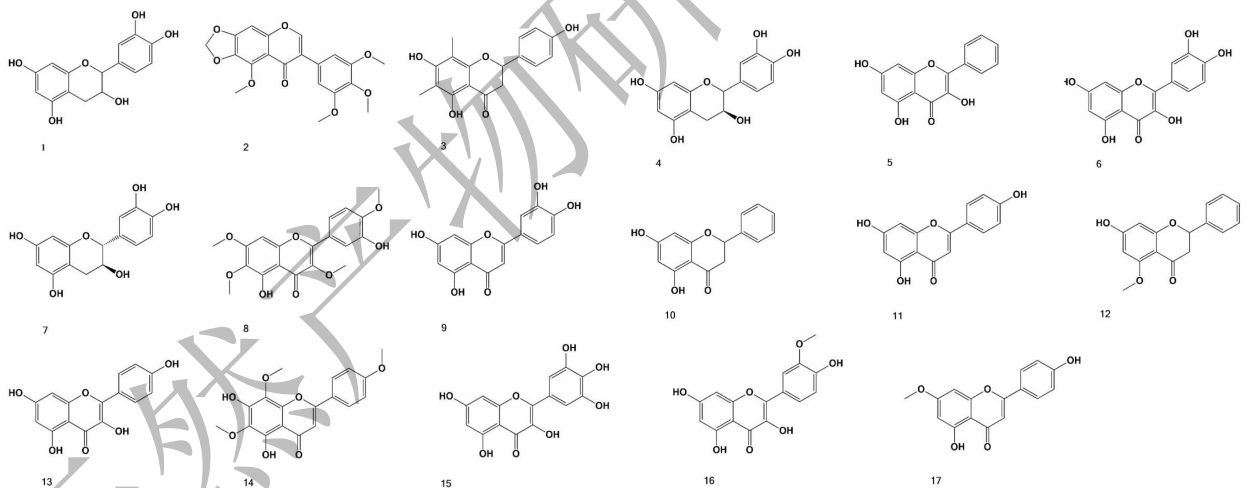


图 2 黄酮类化合物结构图

Fig. 2 Structures of flavonoids

2 研究方法

2.1 分子间相互作用实验

2.1.1 实验仪器及耗材

实验仪器: Biacore T200 生物分子相互作用分析系统。

实验耗材: 靶点蛋白 5-LOX (货号: L6632, 购自 sigma); DMSO (ACS, 货号: 0457C072, 购自 VWR); 吐温 20 (货号: 0777-1L, 购自 VWR); CM5 芯片 (货

号: BR-1005-30, 购自 GE); 标准品单体均购于上海源叶生物科技有限公司。

2.1.2 实验步骤

将 5-LOX 用醋酸盐缓冲溶液 (PH = 4.5) 稀释为 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 采用氨基偶联的方式偶联至 CM5 芯片上 (偶联量为 6 452 RU), 将 17 种单体成分以及阳性对照药物棉酚分别溶于 DMSO 中至 10 mmol/L, 用 PBS-P 稀释至 500 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 再用缓冲溶液 PBS-P

+ (含 5% DMSO) 稀释为 250 μM 作为最高进样浓度, 设置浓度梯度为 250、125、62.5、31.25、15.6 $\mu\text{mol/L}$ 依次进样, 若出现亲和力或者动力学信号, 进一步减小浓度梯度进样。

2.2 5-LOX 抑制剂药效团模型的构建

由 Drug Bank^[9] (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00711>) 中选取已经实验验证的作用于 5-LOX 的有效抑制剂, 构建药效团模型, 运用 Discovery Studio 2017 R2 (DS 2017 R2) 中的 Pharmacophores 模块进行药效团分析。药效团建立分为两个阶段: (1) Common Feature Pharmacophores 阶段, 参数设置为: Conformation Generation 为 BEST, 构象上数设置为 200, Energy Threshold 参数为 10; (2) 与测试训练集匹配阶段: 参数设置为 Conformation Generation 为 None, Maximum Omitted Features 为 -1。

2.3 分子对接

将与 5-LOX 具有亲和力的小分子化合物根据其 PubChem_ID 号于 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中下载 3D 结构, 在 PDB^[10] (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>) 蛋白质数据库下载 5-LOX (PDB_ID: 1F8N) 的晶体结构。借助软件 Discovery Studio 2017 R2 中的 Receptor-Ligand International 模块将此类小分子化合物分别与 5-LOX 进行 CDOCKER 分子对接。蛋白的活性位点以晶体结构中自身标注的原配体作用的活性氨基酸位点为中心, 构建相应“活性口袋”, 使得系统搜寻在活性位点附近的“活性口袋”, 最后将“活性口袋”信息为 45.757 9、40.541 8、11.638 9, 半径为 20.4 定位目标“活性口袋”, 使小分子通过 CDOCKER 算法模块与“活性口袋”中的氨基酸进行对接, 参数设置: Pose Cluster Radius 设置为 0.5, Random Conformations 设置为 10, Orientations to Refine 设置为 10, 其余维持默认参数不变。

2.4 关联网络构建

黄酮类成分来源中药的药性等信息按照 2015 年版《中华人民共和国药典》一部进行规范, 将“大寒”“寒”“微寒”等规范为“寒”, “大热”“热”等规范为“热”, “温”“微温”等规范为“温”, 分为寒、热、温、凉、平。按照《中华人民共和国药典》记载, 药味按记载分为苦、辛、甘、咸、涩、酸、淡, 归经按记载分为肝、肺、肾、心、脾、胃、大肠、膀胱、胆、小肠、心包、三焦。将数据导入 R 软件平台 3.3.1^[11], 在 R 语言软件平台调用 arules 程序包进行关联规则的挖掘^[12], 并采用 arulesViz 将结果构建靶向肿瘤相关炎症蛋白 5-LOX 中药黄酮类化合物活性与中药性味等信息关联网络并进行可视化处理^[13]。

3 研究结果

3.1 分子相互作用的实验结果

本研究共纳入表 1 中列出的黄酮类化合物 17 种, 以棉酚作为阳性对照, 其中与 5-LOX 具有亲和力的有 11 种, 与 5-LOX 具有亲和力的黄酮类成分中, 其中儿茶素、乔松素、表儿茶素为二氢黄酮, 高良姜素、芹菜素、山奈酚、异鼠李素、石吊兰素、杨梅苷、木犀草素为黄酮。成分与蛋白出现结合显示出一定的响应值(单位: RU), 运用 Biacore T200 Evaluation Software 进行分析, 拟合出动力学常数 KD 值(具体见表 2、图 3), 根据 $KD = [A][B]/[AB]$ 公式, KD 表示出处于平衡状态时 AB 的解离程度, KD 越大说明解离越多, 代表 AB 之间亲和力越弱, KD 越小说明解离越少, 代表 AB 间亲和力越强。分析亲和力图(图 3)的结合解离曲线, 中药黄酮类成分与 5-LOX 的结合呈现出 3 种模式, 分别为“快结合快解离”“慢结合慢解离”和“快结合慢解离”, 其中杨梅苷、石吊兰素结合动力学常数较低, 解离较弱, 高良姜素、对照品棉酚是典型的“快结合慢解离”; 乔松素是典型的“快结合快解离”。

表 2 黄酮类化合物与 5-LOX 的亲和力

Table 2 Affinity of flavonoids and 5-LOX

中文名称 Chinese name	英文名称 English name	来源中药 Source	KD	Pubchem_ID	CDOCKER score
槲皮素	Quercetin dihydrate	瓦松 垂盆草 杠板归 金钱草	7.488E-4	5280343	38.549
山奈素	Kaempferol	瓦松	6.860E-4	5280863	36.279

续表 2(Continued Tab. 2)

中文名称 Chinese name	英文名称 English name	来源中药 Source	KD	Pubchem_ID	CDOCKER score
山奈素	Kaempferol	垂盆草 木贼 金钱草	$6.860E-4$	5280863	36.279
异鼠李素	Isorhamnetin	垂盆草	$5.113E-4$	5281654	42.996 7
表儿茶素	L-Epicatechin	金荞麦 儿茶	$3.379E-4$	72276	43.737 1
儿茶素	Cianidanol	儿茶	$2.735E-5$	9064	43.898 8
杨梅苷	Myricetin	篇蓄	$1.096E-9$	5281672	44.384 5
木犀草素	Luteolin	北刘寄奴	$2.349E-5$	5280445	37.768 1
高良姜素	Galangin	高良姜	$2.008E-4$	5281616	35.651 8
乔松素	Pinocembrin	草豆蔻	$2.356E-4$	238782	30.180 2
芹菜素	Apigenin	制天南星	$5.581E-4$	5280443	41.324 9
石吊兰素	Lysionotin	石吊兰	$6.042E-8$	160921	43.938 6
棉酚	Gossypol	草棉	$8.953E-9$	3503	57.641 1

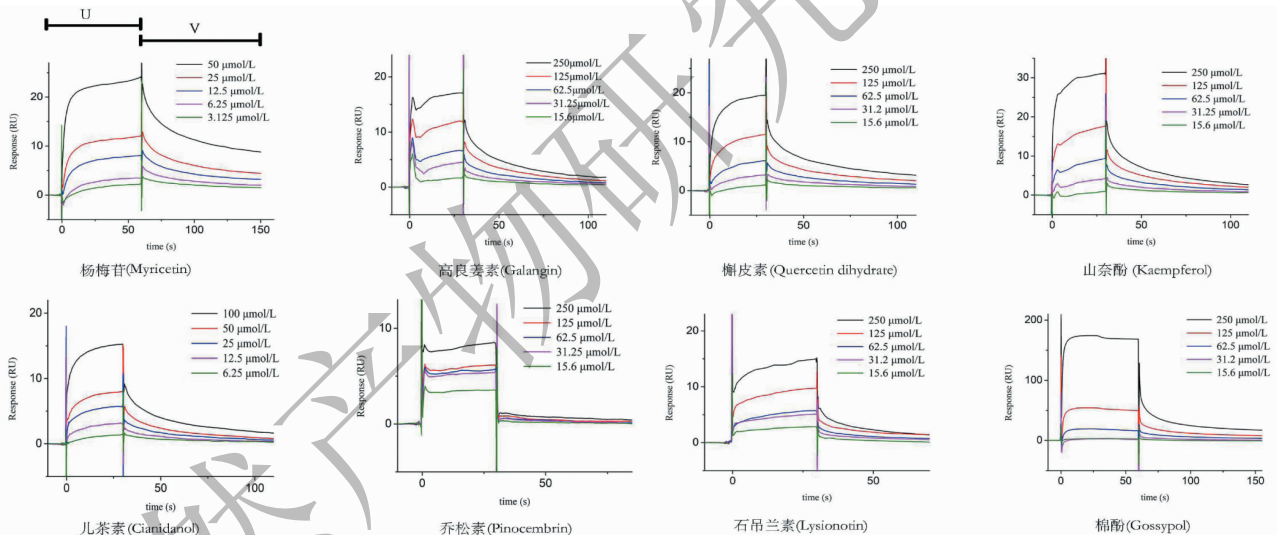


图 3 黄酮类化合物与 5-LOX 的亲合力图

Fig. 3 Affinity diagram of flavonoids and 5-LOX

注:上图中 U 代表结合阶段, V 代表解离阶段。Note: As shown in the diagram, U stands for the stage of combination, V stands for the stage of dissociation.

3.2 药效团及分子对接结果

3.2.1 药效团建立模型与评价

由 Drug Bank 中选取已经实验验证的作用于 5-LOX 的 6 个有效抑制剂为分子训练集 1(表 3), 构建药效团模型, 以上述 11 个来源于中药的黄酮类成分建立分子训练集 2, 查看药效团与分子训练集 2 的匹配情况, 得到药效团评价结果如图 4 所示, 由图 4 中的 Fit value 作为评价指标筛选最优药性团模

型, 结果显示药效团 8 的得分 20.606 08 为最高, 提示受试活性分子与药效团 8 更为匹配, 因此将药效团 8 作为研究黄酮小分子药效团最优模型, 然后将 11 个与 5-LOX 具有亲和力的小分子黄酮类化合物分别与 5-LOX 经行分子对接, 根据对接结果分析此 11 个小分子与 5-LOX 的相互作用模式以及可能的作用活性位点。

表 3 5-LOX 抑制剂分子集
Table 3 Molecular sets of 5-LOX inhibitors

No.	Molecule_ID	EN	CAS	PubChem
1	DB00795 ^[14]	Sulfasalazine	599-79-1	5353980
2	DB00744 ^[15]	Zileuton	111406-87-2	60490
3	DB00939 ^[16]	Meclofenamic acid	644-62-2	4037
4	DB00179 ^[17]	Masoprocol	27686-84-6	71398
5	DB01014 ^[18]	Balsalazide	80573-04-2	5362070
6	DB00244 ^[19]	Mesalazine	89-57-6	4075

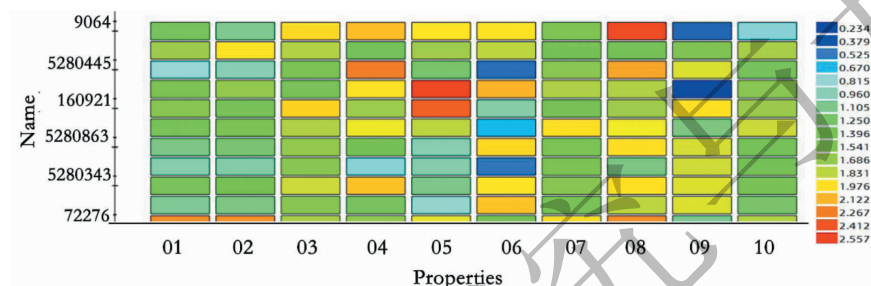


图 4 药效团评价热图

Fig. 4 Heat map of pharmacophore evaluation

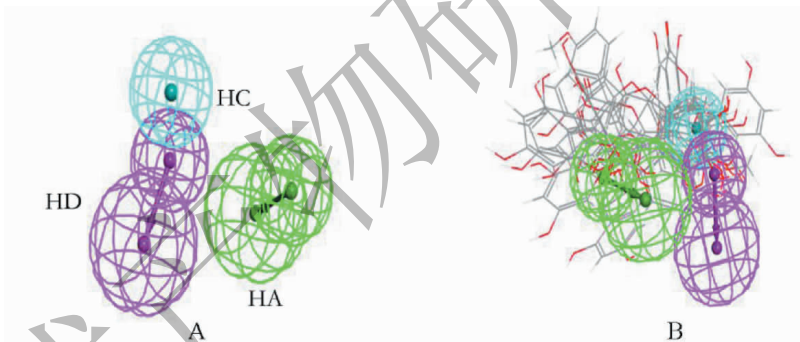


图 5 5-LOX 抑制剂药效团模型(A)与训练集 2 药效团匹配结果(B)

Fig. 5 Pharmacophore model of 5-LOX inhibitor

注:图中 HB 蓝色圆形球体表示疏水基团;HA 绿色圆形球体表示氢键受体;HD 紫红色圆形球体表示氢键供体。Note:As shown in the diagram, HB stands for the feature of hydrophobic,HA stands for the feature of hydrogen bonding acceptor,HD stands for the feature of hydrogen bonding donor

3.2.2 分子对接结果分析

分子对接打分结果见表 2,如表所示,CDOCK-ER Score 的分数多在 30 以上,通过分析小分子与关键氨基酸的成键及其与药效团模型匹配结构图(图 6-8),可以发现其成键作用有如下 3 种方式。

3.2.2.1 木犀草素、槲皮素、表儿茶素、高良姜素、石吊兰素 5 个黄酮小分子均是由 B 环与 5-LOX 在活性位点 ASP243 形成静电中心,以便与 5-LOX 相互作用(以木犀草素为例,详见图 6)。

3.2.2.2 芹菜素、山奈素、乔松素、异鼠李素此 4 种黄酮小分子均含有不同类型的-OH,从而由数量或者位置上给黄酮赋予了不同的极性与结构,导致黄酮的苯环呈现出电子偏移的现象,与 5-LOX 结合方式也发生了改变,由原来的 B 环与 ASP243 以静电中心相连,转变为 A 环与活性位点 VAL520 以疏水键相连,与 ASP243 形成氢键。儿茶素是右旋结构的二氢黄酮,具有特殊的空间结构,使得它呈现出一个特殊的药效团特征,虽然儿茶素的药效团特征

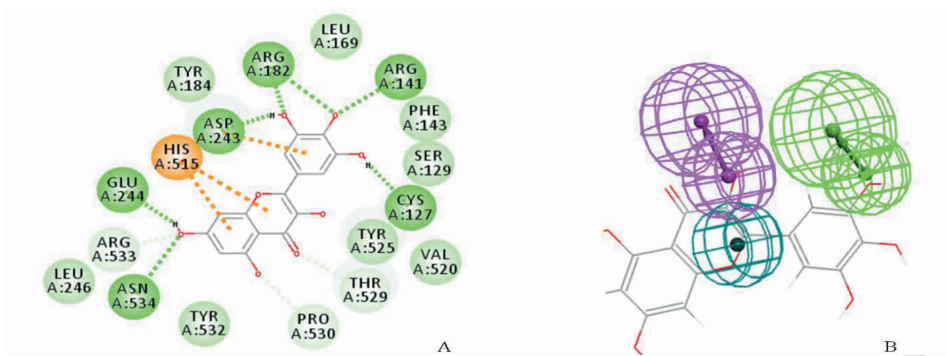


图 8 杨梅苷与 5-LOX 分子对接图 (A) 及药效团模型图 (B)

Fig. 8 Molecular docking (A) and pharmacophore model (B) of 5-LOX with myricetin

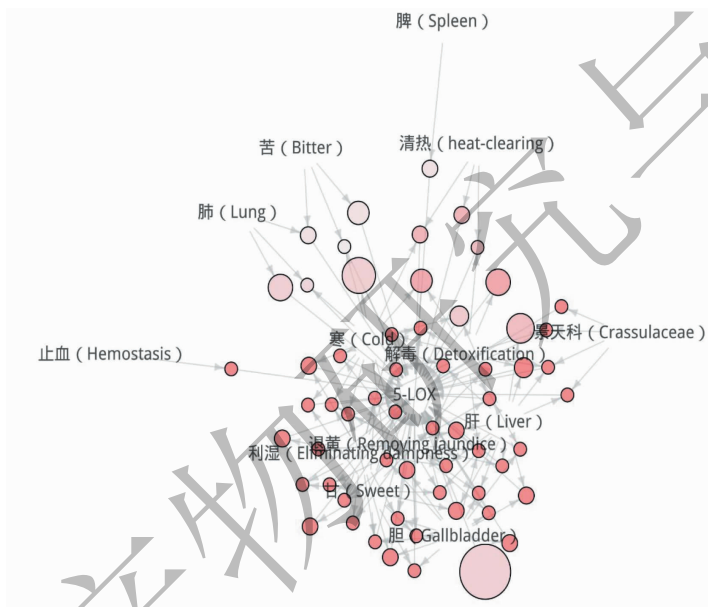


图 9 关联网图

Fig. 9 Association network diagram

4 结论

研究中药来源的天然产物及其衍生物作为治疗药物的先导化合物,对于我国创新药物的开发具有重要价值。目前,大量天然产物来源的化合物已被批准进入临床试验和新药市场^[20]。天然产物结构具有高化学多样性、生物化学特异性等特点,使它们成为药物发现的先导结构,同时也使其不同于合成化合物和组合化合物。5-LOX 作为炎症级联反应重要的参与者,在多种癌症中均有异常表达。

本研究共发现 11 种黄酮小分子与 5-LOX 具有相互作用,其中异鼠李素、乔松素、石吊兰素为首次发现。借助分子对接技术分析这 11 种小分子与 5-LOX 的作用活性位点,发现了 11 种小分子的药效团模型以及其与 5-LOX 相互作用的方式。其中,槲

皮素、木犀草素、表儿茶素、高良姜素、石吊兰素是由 B 环与 5-LOX 在活性位点 ASP243 形成静电中心,以便与 5-LOX 相互作用;乔松素、芹菜素、异鼠李素、山奈素、儿茶素是由 A 环与活性位点 VAL520 以疏水键相连,与 ASP243 形成氢键;杨梅苷在未体现疏水特征的情况下形成静电中心,与 5-LOX 在活性位点 ASP243 产生相互作用。

结果还发现,靶向肿瘤相关炎症蛋白 5-LOX 中药黄酮类化合物活性与其来源中药的利湿、退黄、解毒、止血以及清热等功效,甘苦寒性味,以及景天科具有一定的关联关系。有研究发现清热、解毒、利湿、退黄中药在慢性乙型肝炎的治疗中有干预和抑制肝炎炎症活动的作用,具有显著抗炎和抗肿瘤活性^[21,22]。而且有文献报道抗肿瘤中药以寒性和苦

味药最多,分别占 32% 和 35%,归肝经的中药占 24%,抗肿瘤中药功效频次较高的为解毒、止痛、消肿、清热^[23];也有研究证实景天科景天属植物药中的黄酮类成分确实具有抗肿瘤效果^[24],与我们的研究结果基本一致,这也为从中药中筛选抗肿瘤活性成分提供思路。

5-LOX 是肿瘤相关炎症通路的重要靶点,然而这 11 种化合物抗肿瘤活性及其作用机制有待进一步深入研究。另外由于本研究纳入的中药及其黄酮类化合物样本量较少,靶向肿瘤相关炎症蛋白 5-LOX 中药黄酮类化合物活性与中药性味等信息的关联关系还有待进一步证实。

参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA-Cancer J Clin, 2018, 1:1-31.
- Padma VV. An overview of targeted cancer therapy[J]. Biomedicine, 2015, 5(4):19-24.
- Zheng J, Zheng YN, Liu GY, et al. Research on inhibiting arachidonic acid metabolic of traditional Chinese medicine[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2001, 13(4):83-87.
- Kai H, Jiang SJ, Chen LJ. 5-lipoxygenase and its inhibitors[J]. Chin J Biochem Mol Biol(中国生物化学与分子生物学报), 2014, 30:1190-1196.
- S Lee, Y Park, J Kim, et al. A fluorescence-based assay for measuring the redox potential of 5-lipoxygenase inhibitors[J]. PLoS One, 2014, 9:e87708.
- Fu XJ, Wang ZG, Li XB. Study on relationship between nature and multidimensional structure descriptor of main compounds from Chinese medicinal herbs[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Technol(世界科学技术-中医药现代化), 2017, 19:549-555.
- Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Vol I(中华人民共和国药典:第一部)[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2015.
- Kim S, Chen J, Cheng T, et al. PubChem 2019 update: improved access to chemical data[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47:1102-1109.
- Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 46:1074-1082.
- Jin X, Awale M, Zasso M, et al. PDB-Explorer: a web-based interactive map of the protein data bank in shape space[J]. BMC Bioinformatics, 2015, 16:339.
- Grunsky EC. R: a data analysis and statistical programming environment-an emerging tool for the geosciences[J]. Computers & Geosciences, 2002, 28:1219-1222.
- Hahsler M, Gruen B, Hornik K, et al. The arules package[J]. Methods, 2006, 15(1):1-14.
- Hahsler M, Chelluboina S. Visualizing association rules: Introduction to the R-extension package arulesViz[J]. R Project Module, 2011, 1:223-238.
- Nielsen OH, Bukhave K, Elmgreen J, et al. Inhibition of 5-lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism in human neutrophils by sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid[J]. Dig Dis Sci, 1987, 32:577-582.
- Zouboulis CC, Seltmann H, Aletas T. Zileuton prevents the activation of the leukotriene pathway and reduces sebaceous lipogenesis[J]. Exp Dermatol, 2010, 19:148-150.
- Yu XY, Hubbard W, Spannhake EW. Inhibition of canine tracheal smooth muscle by mediators from cultured bronchial epithelial cells[J]. Am J Physiol, 1992, 262:229-234.
- Jeon SB, Ji KA, You HJ, et al. Nordihydroguaiaretic acid inhibits IFN-gamma-induced STAT tyrosine phosphorylation in rat brain astrocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 328:595-600.
- Wiggins JB, Rajapakse R. Balsalazide, a novel 5-aminosalicylate prodrug for the treatment of active ulcerative colitis[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2009, 5:1279-1284.
- Sircar JC, Schwender CF, Carethers ME. Inhibition of soybean lipoxygenase by sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid; a possible mode of action in ulcerative colitis[J]. Biochem Pharmacol, 1983, 32:170-172.
- Butler MS, Robertson AAB, Cooper MA. Natural product and natural product derived drugs in clinical trials[J]. Natural Product Reports, 2014, 31:162-195.
- Qi YP, Bian Z. The effect of clearing heat and dampness, cooling blood circulation on the inflammatory activity of Chronic viral hepatitis[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis. (中西医结合肝病杂志), 2001, 5:295-296.
- Dai YF, Dai L, Sui F, et al. Review on anti-tumour effect and mechanism of bitter and cold Chinese herbs and its active ingredients[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2017, 23:215-221.
- Yang SY. Research the correlation relationship among drug properties, efficacy and pharmacology of antineoplastic Chinese medicine based on apriori mining[D]. Nanjing: Nanjing university of Traditional Chinese medicine(南京中医药大学), 2017.
- Wang LY. Quantification of the flavanoids in Herba Sedi Linearis and other two *Sedum* medicines and research on their antitumor activity[D]. Wuhan: South Central University for Nationalities(中南民族大学), 2013.