

doi:10.3969/j.issn.1672-5565.2016.04.07

基于组合药物网络的复杂疾病药物组合模式研究

赵媛媛,王 耘*

(北京中医药大学中药学院,北京 100102)

摘要:人体作为一个复杂的功能系统。疾病的发生和发展,尤其是复杂疾病,其病理过程往往涉及多环节、多系统。单一药物难以满足复杂疾病的治疗要求,组合药物成为未来药物发展的新趋势。本文在构建组合药物网络的基础上进行 MCODE 算法聚类,得到 33 个独立且内部联系紧密的药物模块。其中 26 组药物模块用于治疗单一复杂疾病。通过详细分析癌症、疼痛、银屑病、细菌感染、类风湿性关节炎、化疗呕吐这六种复杂疾病,归纳总结出这六种疾病的药物组合模式,从而提出复杂疾病多角度的治疗策略。

关键词:组合药物网络;聚类分析;复杂疾病;治疗策略

中图分类号:Q31 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-5565(2016)04-235-08

Multiangle treatment strategy of complex diseases based on the drug combination network

ZHAO Yuanyuan, WANG Yun*

(Chinese Pharmacy College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: Human body is a system with complex functions. The pathological process of disease, especially for complex diseases, often involves multi links and targets. Single drug is difficult to meet the requirements of the treatment of complex diseases, so drug combinations become a new trend in the drug development. In this paper, we use MCODE algorithm based on the network of drug combinations, and obtain 33 drug modules. There are 26 groups of drug modules used in the treatment of a single complex disease. Through we detailed analysis of the six kinds of complex diseases, such as cancer, pain, psoriasis, bacterial infection, rheumatoid arthritis and chemotherapy, we sum up the patterns of drug combinations in the treatment of complex diseases and put forward the therapeutic strategies from multi aspects for complex diseases.

Keywords: Drug combination network; Cluster analysis; Complex diseases; Therapeutic strategies

复杂疾病发病机制复杂,难以用单一药物达到良好的效果,往往需要多种药物的联合治疗。多靶标治疗策略在过去的几十年内已经有所实践,并被证明是十分有效的,尤其是在一些顽固复杂疾病治疗中的应用。例如 20 世纪 90 年代提出的治疗艾滋病的“鸡尾酒疗法”,经临床试验证实对耐药性 HIV 病人有更好的疗效,并一直沿用至今^[1]。而组合药物是多靶标治疗策略中最佳实现途径,但目前的研究多基于小范围疾病,缺乏整体层面的研究,对药物联合的规律不清楚。系统生物学、网络药理学等网

络科学的提出和兴起,为组合药物的研发提供了强有力的理论保障和技术支撑^[2-3]。本文基于组合药物数据库构建组合药物网络,并通过网络聚类分析算法研究复杂疾病的药物组合模式。

1 数据来源与方法

1.1 数据来源

联合用药数据库 DCDB (<http://www.cls.zju.edu.cn/dcdb>)收集了 1 363 个药物组合,涉及 904 个药品,

收稿日期:2016-04-03;修回日期:2016-10-12.

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81373985)。

基金项目:赵媛媛,女,本科生,研究方向:药学;E-mail:2010243830@qq.com.

*通信作者:王耘,男,教授,博士生导师,研究方向:中药信息融合;E-mail:wangyun@bucm.edu.cn.

805 个目标。全部药物组合是本文研究的基础。

1.2 组合药物整理方法

本文将数据库中的药物组合拆分为两两一组的形式, 如一个药物组合 Caffeine, Aspirin, Orphenadrine 可分为 Caffeine, Aspirin; Caffeine, Orphenadrine; Aspirin, Orphenadrine 三组, 从而将复合药物的关系全部包含, 去重后共整理出 1 869 个药物组合关系。

1.3 组合药物网络构建方法

通过药物组合的整理, 明确了所有的药物组合关系, 以两列药作为网络的节点, 药物之间的相互作用关系作为边, 导入 cytoscape3.2.1 中^[4], 选择模块中 layout 中的 Organic 进行组合药物网络构建。

1.4 网络分析方法

MCODE 是一种基于图论的聚类算法, 用在大规模的蛋白质网络中检测稠密连通区域。该算法包

括三个步骤: 节点赋权重, 模块检测, 以及可选的后期处理^[5-6]。在本文中首次用于检测组合药物网络中高度密集区域。条件设为 $k\text{-core}=2$, 得到 33 个具有紧密联系的药物组合相互作用关系的药物聚集模块, 简称药物模块。

2 结果

经过 MCODE 聚类后得到的 33 个药物模块, 其中治有 7 组治疗癌症, 4 组用于止痛, 1 组治疗 angelman 综合征, 1 组治疗化疗呕吐, 1 组治疗帕金森症, 1 组治疗静脉血栓, 1 组治疗痤疮, 1 组治疗银屑病, 1 组治疗心脏骤停, 1 组治疗呼吸机相关性肺炎, 1 组治疗类风湿性关节炎, 1 组治疗凝血障碍, 5 组治疗细菌感染。其余 7 组药物模块均治疗两种或两种以上疾病(见图 1)。

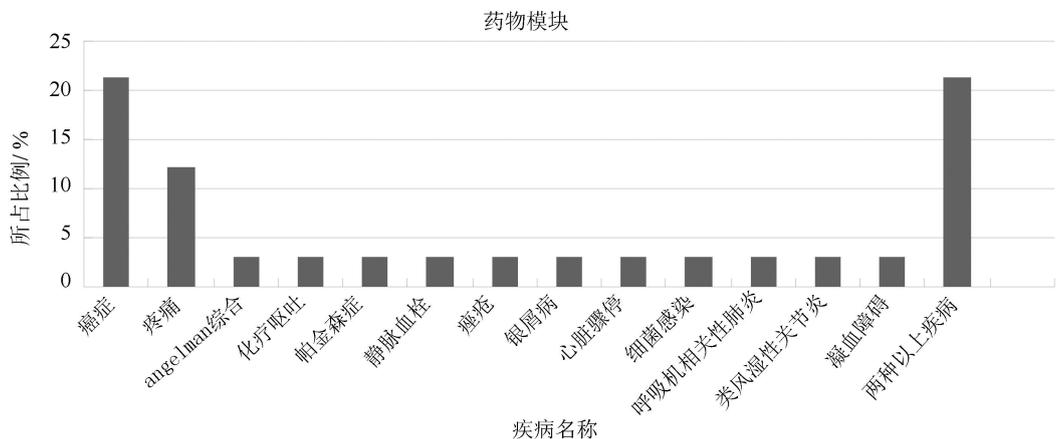


图 1 药物模块疾病分布图

Fig.1 Drug modules distribution

本文归纳了 6 种复杂疾病所对应模块的组合药物成分类型及其主要作用途径, 发现部分药物单独使用时的功能与联合使用时的治疗目标并不一致, 但它们通过多种途径发挥作用: 1) 在一些疾病领域可以达到标本兼治, 抑制症状与消除病因相结合, 如癌症治疗中联合激素类药物来改善症状; 2) 降低单味药物使用时产生的毒副作用, 如镇痛时将阿片受体激动剂与阿片受体拮抗剂联用可减轻其成瘾性。

2.1 癌症的药物联合治疗

7 个药物模块与癌症治疗相关, 所包含组合药物的类型为抗肿瘤药, 激素类药, 免疫调节剂, 自杀基因疗法药物以及 DHA。目前常用的药物组合模式有三种: 1) 由不同类型的抗肿瘤类药物构成, 同时作用于多种途径来抑制肿瘤细胞, 如 HER2 抑制剂+拓扑异构酶抑制剂+烷化剂+微管蛋白调节剂; HER2 抑制剂+EGFR 抑制剂; 拓扑异构酶抑制剂+

抗代谢药等(见图 2(a), 2(b)); 2) 抗肿瘤类药物配合激素类或免疫抑制剂类, 从而提高疗效改善症状, 如 5-氟尿嘧啶类药物+糖皮质激素; EGFR 抑制剂+糖皮质激素(见图 2(d)); 3) 特殊的药物组合方式, 如治疗前列腺癌用雄激素拮抗剂+抗真菌药+5 α 还原酶抑制剂(见图 2(e)); 治疗口腔癌使用 α 受体激动剂+血管扩张剂(见图 2(g))。

2.1.1 抗肿瘤类

抗肿瘤类药物有烷化剂, 如氮芥类; 抗代谢药, 如嘧啶拮抗物, 嘌呤拮抗物和 5-氟尿嘧啶类药物; 抗肿瘤抗生素; 植物类抗肿瘤药; 拓扑异构酶 I 抑制剂; EGFR 抑制剂; HER2 抑制剂; PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) 抑制剂, 如 imatinib; 骨髓性激动剂; 金属铂类; 辅助药^[7-9]。

组合药物通过抑制癌细胞 DNA 合成, 抑制 HER2 蛋白过度表达, 抑制表皮生长因子(EGFR) 和

血管内皮因子(VEGF)^[9]等表达,抑制血小板源性生长因子受体,抑制拓扑异构酶 I,抑制酪氨酸激酶,抑制叶酸合成等途径发挥作用。

2.1.2 激素类

激素类药物对癌症的直接作用很小,但有改善伴随症状(发热、渗出性病变、颅内压增高、高钙血症、上腔静脉压迫综合症等)的疗效,并可减轻抗癌药的副作用^[10]。药物类型为 α 、 β 受体激动剂和激素类药物,如编号为 DC005210 的组合药物,所包括药物有 Epinephrine(肾上腺素)、Dopexamine(多培沙明)、Norepinephrine(去甲肾上腺素)、Dobutamine(多巴酚丁胺),临床用于治疗口腔癌,但每种药物均没有直接的抗癌作用^[11]。

2.1.3 免疫调节剂

免疫调节剂对治疗免疫功能低下、某些恶性肿瘤等疾病具有一定的作用。药物类型主要有 TF(转移因子),白细胞介素-2 和干扰素等细胞因子,免疫核糖核酸三种。它们通过非特异性方式增强了 T、B 淋巴细胞的反应性^[7]。

2.1.4 自杀基因疗法(GDEPT)

自杀基因通过载体转入肿瘤细胞后,可编码出前药转化酶,从而将无毒的药物前体转化为有毒的药物,继而杀伤肿瘤细胞,还可通过旁观者效应杀伤邻近的未转染肿瘤细胞^[12]。目前主要研究的自杀基因系统已有 25 种左右。HSV-tk/GCV(人类单

纯疱疹病毒胸苷激酶联合更昔洛韦)是研究最为深入的一种自杀基因系统。如编号为 DC000316 的药物组合 Ganciclovir(更昔洛韦)、Scopadulciol acid、HSV thymidine kinase gene(单纯疱疹病毒胸苷激酶基因)^[13](见图 2(c))。

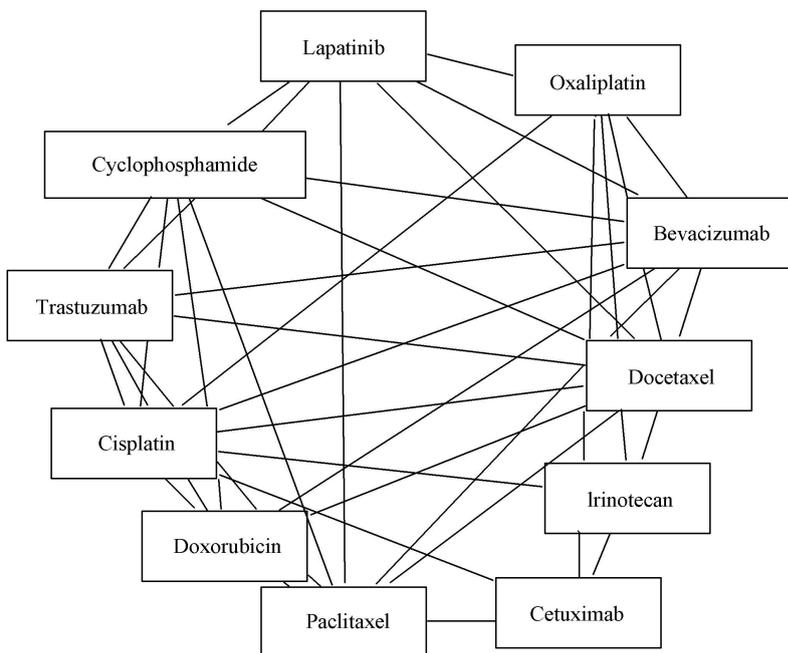
2.1.5 DHA(二十二碳六烯酸)

DHA 能促进 T 淋巴细胞的增殖,提高细胞因子 TNF-2,IL-1p 和 IL-6 的转录,提高免疫系统对肿瘤细胞的杀伤力^[14],而与 Clioquino(氯碘羟喹)联用,可通过在人类癌细胞中的 PPAR α (过氧化物酶体增殖物激活受体)信号介导来发挥协同抗癌作用的^[15]。正如编号为 DC000364 的药物组合 Clioquinol、GW6471、DHA(见图 2(f))。

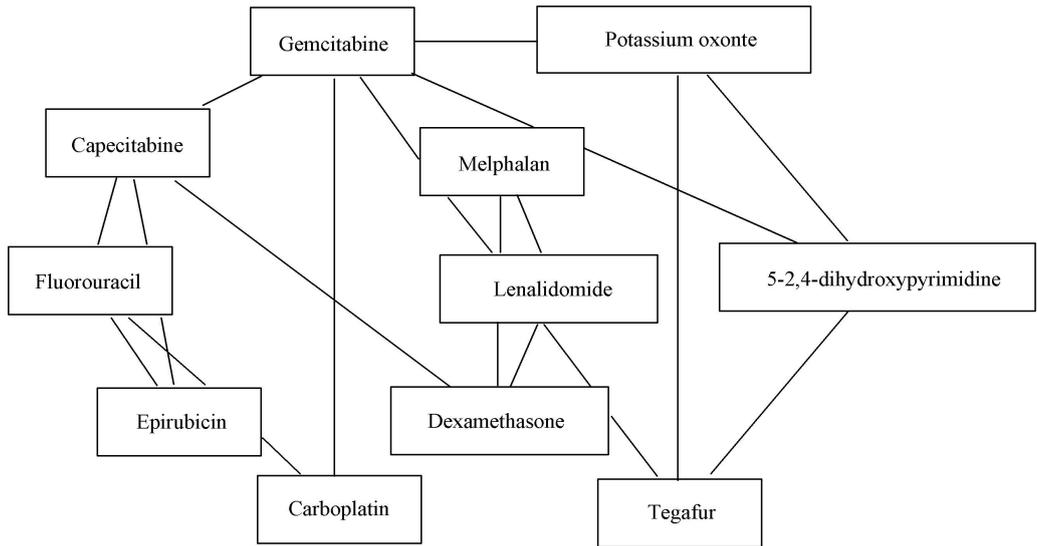
癌症的联合药物治疗策略应做到标本兼顾,一方面联合使用不同类型的抗肿瘤药物,通过同时作用于多靶点,多途径的方式清除癌细胞;一方面配合使用激素类药物改善症状,降低副作用;此外,联合使用免疫调节剂用于增强自身免疫系统对癌细胞的敏感度。自杀基因疗法与其它抗肿瘤类药物联合应用目前已取得了不少令人可喜的研究成果,但大多数方案还没有应用于临床治疗,值得进一步研究^[12]。

2.2 疼痛的药物联合治疗

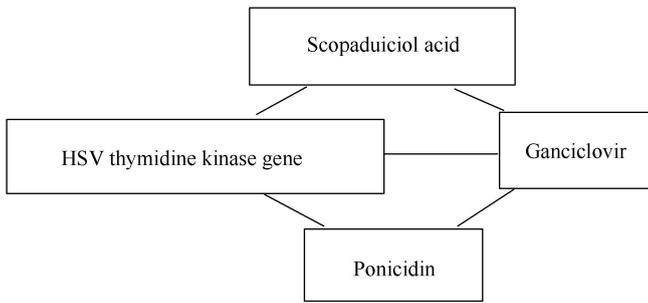
镇痛实践过程中发现,有些情况下需要联合使用多种止痛剂才能达到效果。



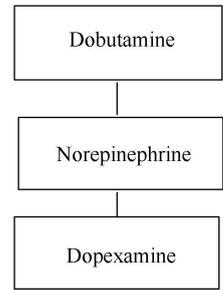
(a) HER2抑制剂+EGFR抑制剂



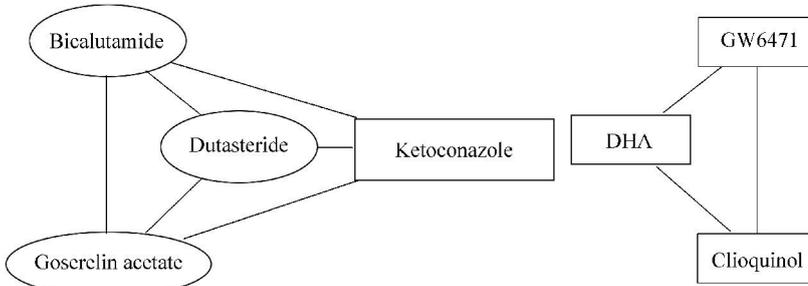
(b) 拓扑异构酶抑制剂+抗代谢药



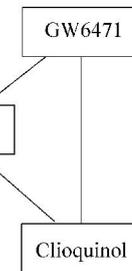
(c) 自杀基因疗法



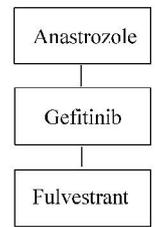
(d) EGFR抑制剂+糖皮质激素



(e) 雄激素拮抗剂+抗真菌药+5 α 还原酶抑制剂



(f) DHA



(g) α 受体激动剂+血管扩张剂

图2 癌症治疗的组合药物网络

Fig.2 Drug combination network for cancer therapy

2.2.1 肌肉松弛剂与非甾体类止痛剂联用

紧张型头痛是一种最常见的原发性头痛,约占头痛病人的40%,其发生与头颈部的肌肉持久收缩以及心理因素有关。因此临床经常使用非甾体类止痛剂-肌肉松弛剂-咖啡因联用治疗,增强止痛效果,且由于每种药物的剂量降低而使其副作用减轻^[16-17](见图3(a))。

2.2.2 苯二氮卓类与巴比妥类药物联用

γ -氨基丁酸(GABA)是哺乳动物中枢神经系统中重要的抑制性神经递质^[18],有实验表明其有抗痛觉过敏的作用^[19]。苯二氮卓类药物可促进GABA的突触传递,而多数麻醉药物如巴比妥类可

增强或模拟GABA的作用。如编号为DC000863的组合药物Clobazam(氯巴占)、Tolterodine(托特罗定)、Clonazepam(氯硝西泮)(见图3(b))。

2.2.3 麻醉剂与阿片受体激动剂联用

该方式通过抑制前列腺素,阻止钠离子通道,减缓神经冲动的传播,与中间神经元结合等途径来缓解疼痛。如编号为DC003423的药物组合Morphine(吗啡)、Ketorolac(酮咯酸)、Ropivacaine(罗哌卡因)(见图3(c))。

2.2.4 阿片受体激动剂与阿片受体拮抗剂联用

已有的研究表明,小剂量的阿片受体拮抗剂能够增强阿片受体激动剂的作用,并一定程度上减轻

其不良反应^[20]。如编号为 DC005802 的组合药物 Buprenorphine(丁丙诺啡)、Naloxone(纳洛酮)、Heroin(海洛因),其中 Naloxone 是阿片受体拮抗

剂,其余两个是阿片受体激动剂(见图 3(d))。

在治疗不同类型的疼痛时,可选择性地采用不同的药物联合策略,达到更好的治疗目的。

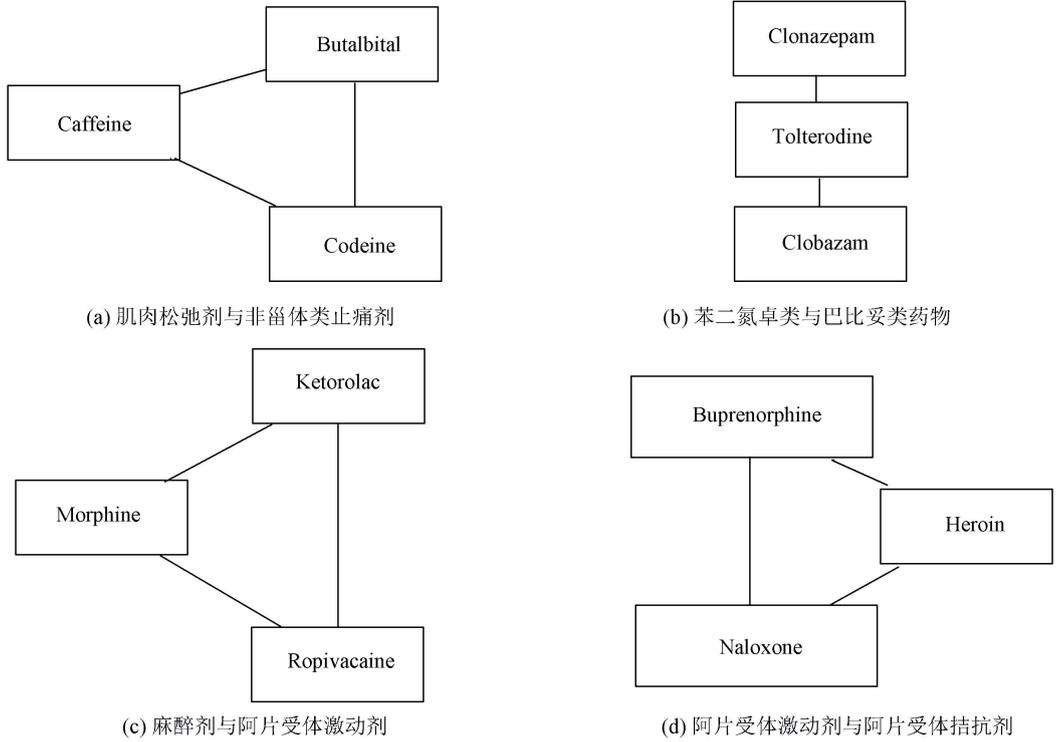


图 3 疼痛治疗的组合药物网络

Fig.3 Drug combination network for pain therapy

3 银屑病的药物联合治疗

银屑病发病机制复杂,涉及天然免疫、血管新生、T 细胞激活和角质形成细胞增生等多个环节,是一种免疫介导的,多基因遗传性皮肤病^[21]。该模块药物类型有糖皮质激素,维生素 D3 受体抑制剂和免疫调节剂。药物的作用靶点针对 T 淋巴细胞及细胞因子,包括 TNF- α 以及通过抑制磷酸二酯酶 PDE4 和前列腺素的生物合成达到抗炎的目的,同时维持血钙、血磷水平。

银屑病治疗上主要采取综合手段,对症治疗。药物作用的主要目的是抑制表皮增生和抗炎^[22]。目前尚无根治办法,中、重度患者需要长期用药控制病情。可采用表皮增生抑制剂,TNF- α 抑制剂和免疫抑制剂联合使用的治疗策略。

4 细菌感染的药物联合治疗

5 个药物模块包含了磺胺类,青霉素类, β -内酰胺类,糖肽类,头孢类,氨基糖苷类,多肽类等抗菌药

物和质子泵抑制剂(见图 4(a)~4(e))。它们主要通过抑制二氢叶酸还原酶,抑制拓扑异构酶 II、 β -内酰胺酶等来阻碍细菌细胞壁、蛋白质、DNA、RNA 合成,从而达到抗菌效果。

在治疗细菌感染时,为达到提高药效且降低细菌耐药性的目的,应采用多种类型抗生素联合使用的治疗策略^[23-24]:1 青霉素类+糖肽类+头孢类;2 磺胺类药物之间可联合使用;3 霉素类+质子泵抑制剂,目前临床主要用于杀灭幽门螺旋杆菌,对其它嗜酸性细菌的效果有待研究;4 氨基糖苷类+多肽类,如编号为 DC000001 的组合药物,Gramicidin D、Polymyxin B Sulfate(多粘菌素 B)、Neomycin(新霉素)。

2.5 类风湿性关节炎的药物联合治疗

类风湿性关节炎是一种以慢性、进行性、多发性、侵袭性的自身免疫性疾病,发病机制复杂,尚无特效治疗^[25]。该模块所包含的组合药物由抗炎药物和免疫抑制剂组成,一方面通过非甾体抗炎药缓解关节肿痛症状,同时联合免疫抑制剂控制病情进展。这与目前临床上联合应用各类抗风湿药物互补不足,达到降低毒副作用,改善患者症状,有效控制病情发展的目的相符(见图 5)。

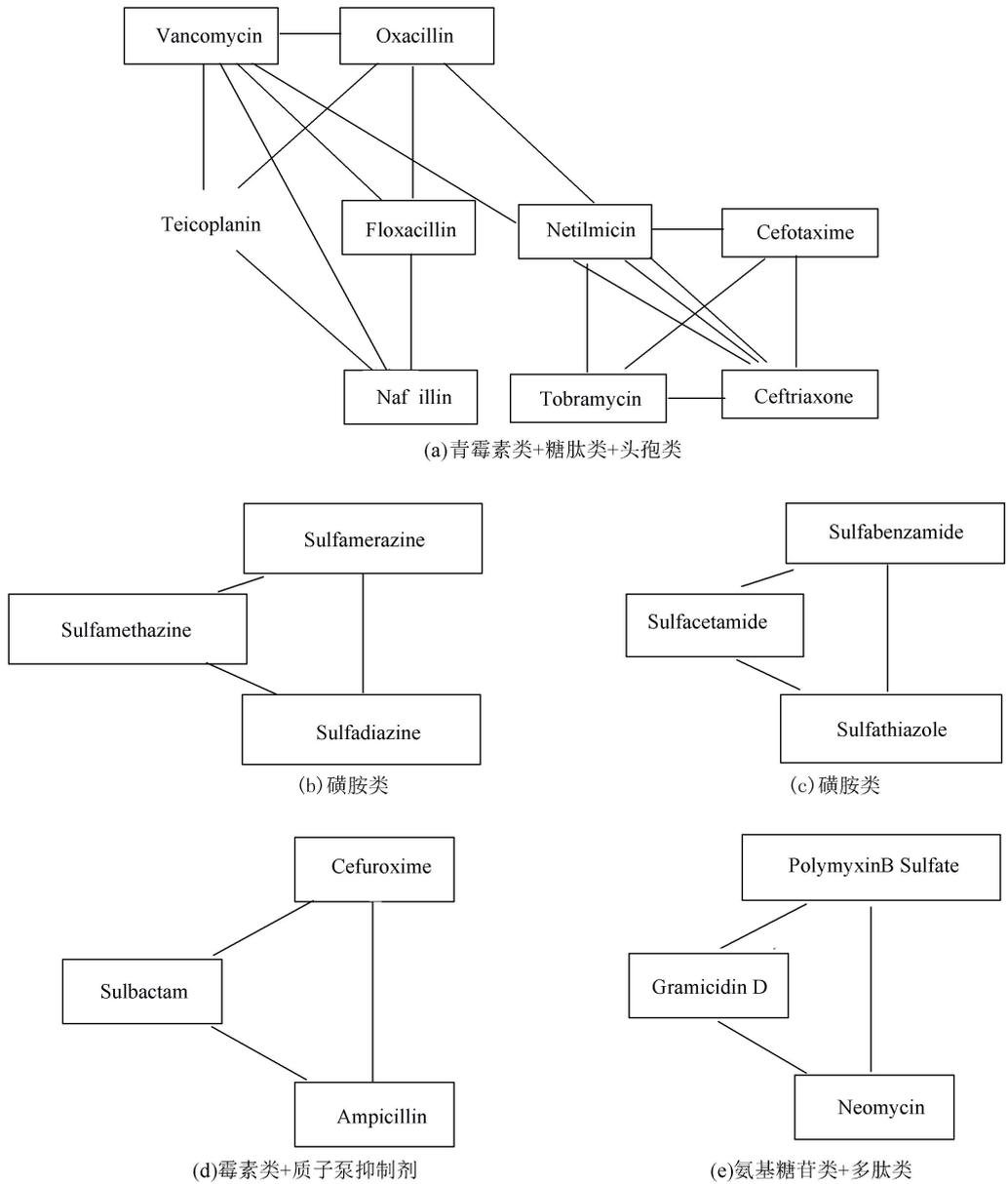


图 4 细菌感染治疗组合药物网络

Fig.4 Drug combination network for bacterial infection therapy

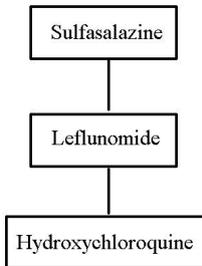


图 5 类风湿性关节炎治疗组合药物网络
Fig.5 Drug combination network for Rheumatoid arthritis therapy

2.6 化疗呕吐的药物联合治疗

化疗药物引起的恶心、呕吐 (CINV) 是化疗期间最常见的不良反应之一。目前国内治疗 CINV 的

物主要有多巴胺受体拮抗剂, 5-羟色胺受体拮抗剂, 激素类受体拮抗剂, 镇痛催眠类药物四类^[26], 通过集中抑制延髓化学感受器区和外周消化道, 或者直接抑制在化学感受器触发区中血清素的活动来达到治疗目的。该模块包含的药物组合由神经激肽 1 (NK1) 受体拮抗剂与选择性 5-HT₃ 受体拮抗剂构成。如编号为 DC005463 的组合药物 Prednisone (泼尼松)、Fexofenadine (非索非那定)、Aprepitant (阿瑞匹坦)。NK1 受体拮抗药在临床的应用使得急性 CINV 的控制率提高了 20%^[27] (见图 6)。

CINV 的发生原因和机制复杂多变, 只针对一两个作用靶点很难达到治愈目的。治疗上可采用 NK1 受体拮抗剂选择性地与四种类型中的药物联合使用的策略, 可能会取得更好的效果。

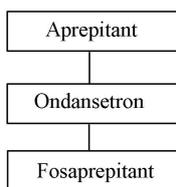


图6 化疗呕吐治疗组合药物网络

Fig.6 Drug combination network for CIN V therapy

3 结论

组合药物往往是在规范使用单味药疗效欠佳的情况下采用,可以同时调节疾病网络系统中的多个环节,降低毒副作用,不易产生抗药性,达到最佳的治疗效果,是未来药物的发展趋势。组合药物网络的构建将目前临床上应用的组合药物连为一体,从中归纳治疗复杂疾病的药物种类及作用途径,有助于在现有基础上分析复杂疾病的治疗策略,为组合药物作用机理的阐释提供了一种方法,为复杂性疾病的药物开发提供了新的思路和基础。

参考文献(References)

[1] MONTESSORI V, PRESS N, HARRIS M, et al. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection[J]. Canadian Medical Association Journal, 2004, 170(2): 229-238.

[2] 王娟, 李学军. 网络药理学与药物发现研究进展[J]. 生理科学进展, 2011, 42(4): 241-245.
WANG Juan, LI Xuejun. Research progress on network pharmacology and drug discovery [J]. Progress in Physiological Sciences, 2011, 42(4): 241-245.

[3] BERGER S I, IYENGAR R. Network analyses in systems pharmacology[J]. Bioinformatics, 2009, 25(19): 2466-2472. DOI:10.1093/bioinformatics/btp465.

[4] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction Networks [J]. Genome Research, 2003, 13(11): 2498-2504. DOI: 10.1101/gr.1239303.

[5] GARY D B, CHRISTOPHER W V H. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks [J]. BMC Bioinformatics, 2003, 4(1): 2-2. DOI: 10.1186/1471-2105-4-2.

[6] QI Yanjun, BALEM F, FALOUTSOS C, et al. Protein complex identification by supervised graph local clustering[J]. Bioinformatics, 2008, 24(13): i250-i268. DOI: 10.1093/bioinformatics/btn164.

[7] 张玥, 张力平. 抗癌药物的研究进展[J]. 中国实用医药, 2008, 3(12): 187-188.

ZHANG Yue, ZHANG Liping. Research progress of anticancer drugs [J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2008, 3(12): 187-188.

[8] LAMMERS T, KIESSLING F, HENNINK W E, et al. Drug targeting to tumors: principles, pitfalls and (pre-) clinical progress [J]. Journal of Controlled Release, 2012, 161(2): 175-187. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.09.063.

[9] 张颖, 曹胜利, 郑晓霖. 多靶点抗癌药物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(19): 2279-2286.
ZHANG Ying, CAO Shengli, ZHENG Xiaolin. Research progress of multi target anticancer drugs [J]. Journal of Chinese Medicine, 2012, 21(19): 2279-2286.

[10] 吴永方. 肾上腺皮质激素在肿瘤临床的应用[J]. 肿瘤防治研究, 1975, 3(3): 83-87.
WU Yongfang. Application of adrenal cortical hormone in cancer clinical application [J]. Tumor Prevention and Treatment Research, 1975, 3(3): 83-87.

[11] ELEY K A, YOUNG J D, WATT-S S R. Epinephrine, norepinephrine, dobutamine, and dopexamine effects on free flap skin blood flow [J]. Plastic and Reconstructive Surgery, 2012, 130(3): 564-570. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31825dbf73.

[12] 邹源, 田俊强. 自杀基因联合其他疗法治疗肿瘤的研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2013(7): 552-555.
ZOU Yuan, TIAN Junqiang. Suicide gene combined with other therapy in the treatment of tumor [J]. Clin Urol Surg, 2013(7): 552-555.

[13] 邢毅飞, 肖亚军, 鲁功成. HSV-TK/GCV 系统诱导前列腺癌细胞死亡机理的初步探讨 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24(6): 418-418.
XING Yifei, XIAO Yajun, LU Gongcheng. A preliminary study of HSV-tk / GCV system induced prostate cancer cell death mechanism [J]. Chinese Urology Surgical Department Magazine, 2003, 24(6): 418-418.

[14] 李妍, 王静, 李麒龙, 等. EPA 与 DHA 最新研究进展 [J]. 农产品加工, 2013(3): 6-13.
LI Yan, WANG Jing, LI Qilong, et al. EPA and DHA in the latest research progress [J]. Agricultural Products Processing Journal, 2013(3): 6-13.

[15] TULLER E R, BROCK A L, YU Haijun, et al. PPAR α signaling mediates the synergistic cytotoxicity of clioquinol and docosahexaenoic acid in human cancer cells [J]. Biochemical Pharmacology, 2009, 77(9): 1480-432. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.02.002.

[16] 张颖, 王振海. 紧张型头痛的治疗进展 [J]. 医学教育探索, 2010, 9(12): 1724-1728.
ZHANG Ying, WANG Zhenhai. Progress in the treatment of tension type headache [J]. Medical Education Exploration, 2010, 9(12): 1724-1728.

[17] 王梅生, 张艳秋, 薛蓉. 紧张型头痛药物治疗的临床研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2008, 16(9): 28-29.

- WANG Meisheng, ZHANG Yanqiu, XUE Rong. Clinical study on the treatment of tension type headache drugs[J]. Journal of Practical Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, 2008, 16(9):28-29.
- [18] HASHIMOTO T, BAZMI H, MIRNICKS, et al. Conserved regional patterns of GABA-Related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia[J]. American Journal of Psychiatry, 2008, 165(4):479-89. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07081223.
- [19] VUILLEUMIER P H, BESSON M, DESMEULES J, et al. Evaluation of anti-hyperalgesic and analgesic effects of two benzodiazepines in human experimental pain; a randomized placebo-controlled study.[J]. Plos One, 2002, 20(8):999-1005. DOI: 10.1371/journal.pone.0043896.
- [20] 石靖, 许真玉. 阿片受体激动剂和拮抗剂的联用[J]. 国际药学研究杂志, 2013, 40(4):439-442.
- SHI Jing, XU Zhenyu. Opioid receptor agonists in combination with antagonists[J]. International Journal of Pharmaceutical Research, 2013, 40(4):439-442.
- [21] 陈明, 钟杰敏, 刘冠萍, 等. 银屑病治疗靶点及其药物研发进展[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(9):846-850.
- CHEN Ming, ZHONG Jiemin, LIU Guanping, et al. Research and development of psoriasis therapeutic targets and drugs [J]. China Hospital Pharmacy Journal, 2015, 35(9):846-850.
- [22] KIMBALL A B, GAUTHIER G, HISCOCK R, et al. Psoriasis treatment patterns: phototherapy, oral nonbiologic, and biologic therapies[J]. American Journal of Pharmacy Benefits, 2015, 7(2):e44-e52.
- [23] 肖永红. 治疗耐药细菌感染的抗菌药物研究进展[J]. 传染病信息, 2011, 24(2):68-71.
- XIAO Yonghong. Advances in the research of antimicrobial agents for the treatment of drug-resistant bacterial infections[J]. Infectious Disease Information, 2011, 24(2):68-71.
- [24] 聂蔚, 唐昊, 修清玉. 抗菌药物耐药机制和抗感染治疗研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(6):606-610.
- NIE Wei, TANG Hao, XIU Yuqing. Research progress on antimicrobial resistance mechanisms and anti infection treatment[J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2011, 10(6):606-610.
- [25] 池里群, 周彬, 高文远, 等. 治疗类风湿性关节炎常用药物的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15):2851-2858.
- CHI Liqun, ZHOU Bin, GAO Wenyuan, et al. Research progress of commonly used drugs in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014, 39(15):2851-2858.
- [26] 张晓静, 张频. 肿瘤化疗所致恶心呕吐的发生机制和药物治疗的研究进展[J]. 癌症进展, 2006, 4(4):348-354.
- ZHANG Xiaojing, ZHANG Pin. Research progress on pathogenesis and drug treatment of nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy [J]. Cancer Progression, 2006, 4(4):348-354.
- [27] 施亮, 王增, 朴永锋, 等. 化疗所致恶心呕吐及其治疗药物的研究进展[J]. 中国药房, 2010(38):3633-3636.
- SHI Liang, WANG Zeng, PU Yongfeng, et al. Research progress of chemotherapy induced nausea and vomiting and its therapeutic drug [J]. China Pharmacy, 2010(38):3633-3636.