

丹参与红花配伍机制的系统生物学分析

吕燕妮，付龙生，魏筱华*
(南昌大学 第一附属医院，南昌 330046)

[摘要] 目的:应用系统生物学方法模拟分析丹红注射液中丹参与红花配伍的分子机制。方法:采用 TCMGeneDIT 和 Agilent literature search(ALS) 结合搜索方式,挖掘丹参、红花各自作用的蛋白,在 BIND、BioGRID 等数据库中查询蛋白间关联,分别构建丹参、红花及丹红注射液蛋白相互作用网络,应用 Merge 程序中的 difference 和 intersection 功能比较网络间异同。结果:采用 intersection 分析得丹参和红花共有的高连接区蛋白网络含 934 个蛋白,经 clusterONE 方法提取出 $P < 0.05$ 的高连接区蛋白子网络 4 个,BiNGO 插件的基因本位论聚类分析表明,其主要与 RNA 代谢,核因子 kappa B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)级联反应,脂质代谢,Rho 蛋白及小 GTP 酶调节 4 类生物学途径相关。将丹红注射液蛋白相互作用网络与丹参、红花共有高连接区蛋白网络进行 difference 分析,得由 1 431 个蛋白构成的差异网络,其主要影响细胞增殖、迁移和自噬等。结论:本研究采用系统生物学方法模拟丹参和红花的配伍机制,其可能主要在 RNA 代谢,NF- κ B 级联反应以及细胞增殖、迁移和自噬等生物学途径上协同发挥防治疾病的作用。

[关键词] 系统生物学; 丹红注射液; 配伍机制; 蛋白相互作用网络; 基因本位论

[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2015)05-0220-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015050220

Systems Biology Analysis of Synergistic Mechanisms Between *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and *Carthami Flos* LYU Yan-ni, FU Long-sheng, WEI Xiao-hua* (The First Affiliated Hospital of Nanchang University Pharmacy, Nanchang 330046, China)

[Abstract] **Objective:** To simulate and explore the synergistic mechanisms between *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and *Carthami Flos* of Danhong injection using computer systems biology approach. **Method:** The combined TCMGeneDIT database and Agilent literature search (ALS) system was used to dig the protein information of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and *Carthami Flos*. The protein interaction networks were respectively built based on the protein-protein interaction extracted from the BIND, BioGRID database. The differences and similarities of the networks were compared via difference and intersection module of the Merge programme. **Result:** There were 934 proteins contained in the common highly-connected protein network of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and *Carthami Flos*. Four subnetworks were extracted from the common highly-connected protein network with significant difference ($P < 0.05$) using clusterONE. Gene ontology cluster analysis demonstrated the functions of common highly-connected protein network were associated with 4 biological processes, including RNA metabolic process, nuclear factor kappa B (NF- κ B) cascade, lipid homeostasis, Rho protein, Rho protein and small GTPase mediated signal transduction. The 1 431 difference protein networks extracted from the difference module analysis between Danhong injection protein and common highly-connected protein network had the relationship with the cell proliferation, migration and autophagy. **Conclusion:** The computer system biology approach simulated and explored the synergistic mechanisms between *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and *Carthami Flos* of Danhong injection. The mechanisms might be related to the RNA metabolic process, NF- κ B cascade, cell proliferation, migration and autophagy.

[Key words] systems biology; Danhong injection; synergistic mechanism; protein interaction network; gene ontology

[收稿日期] 20140710(003)
[第一作者] 吕燕妮,博士,主管药师,从事药理学和信息学研究,Tel:15180155979,E-mail:lvynani@126.com
[通讯作者] * 魏筱华,主任药师,从事临床药理学研究,Tel:13803523639,E-mail:wxh-hello@163.com

丹红注射液为传统中药丹参与红花的复方制剂,丹参为君药,性味苦、微寒,归心、胆经,祛瘀止痛,活血通经,清心除烦;红花为臣药,性味辛、温,归心、胆经,活血通经,散瘀止痛^[1]。二者合用,一寒一温,相辅相成,除邪而不伤正,活血化瘀,通脉舒络,常用于冠心病,心绞痛,心肌梗死,瘀血型肺心病,缺血性脑病,脑血栓等^[2-3],并且其临床应用仍不断扩大。近年来,系统生物学等信息学方法快速发展,对于阐释药物防治疾病机制,药物配伍机制,特别针对含大量蛋白的复杂生物学网络作用机制提供了方法和机遇^[4-5]。如通过计算机系统工程学研究平台 Metadrug 软件,可预测丹参注射液的靶标与分子作用机制^[6]。采用计算机系统生物学方法,可对生脉散中血中移行成分进行靶标预测,探索其影响相关靶标发挥的生物学效应^[7]。应用系统生物学方法,以分析蛋白相互作用网络和生物学途径异同的方式,阐释丹红注射液中丹参和红花协同分子机制的研究尚未见报道。采用常规的实验研究方法繁琐,复杂,系统生物学方法可对药物如何配伍,如何作用于其防治疾病的生物学网络提供简便、宏观和预测性质的结果。本研究以文本挖掘和系统生物学的结合方式,模拟丹参、红花及其配伍的蛋白相互作用网络,系统地分析其协同分子机制及与生物学途径关联,为丹红注射液的后续实验研究提供线索。

1 方法

1.1 文本挖掘及构建丹参、红花、丹红注射液蛋白相互作用网络 文本挖掘采用 TCMGeneDIT 数据库系统,以丹红注射液中 2 味主药,各自的拉丁名丹参 *Salvia miltiorrhiza*,红花 *Carthamus tinctorius* 为搜索词,搜索条件为概率 95% 为 T 的阈值,在数据库中自动搜索得其各自作用的蛋白信息(以基因为词条)。用 ALS 软件分别以丹参和红花英文名为词条搜索蛋白数据,对 TCMGeneDIT 数据库中的蛋白数据进行补充,分别得丹参、红花、丹红注射液相互作用蛋白群。将相互作用蛋白群中的蛋白名为检索词,从 BIND, BioGRID, DIP, HPRD, IntAct, MINT 分子相互作用数据库中,找寻与其相互作用蛋白,建立关联词条,在 Cytoscape^[8] 软件中分别建立可视化蛋白相互作用网络。

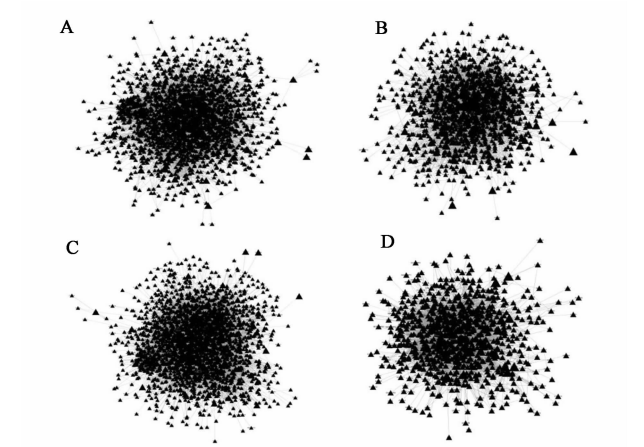
1.2 蛋白相互作用网络间的比较分析 采用 Merge 程序中 intersection 和 difference 功能,分析丹参、红花、丹红注射液蛋白相互作用网络间的异同,分别比较丹参和红花蛋白相互作用网络,采用 intersection 功能提取 2 个网络间共有的高连接区蛋白网络,经 clusterONE 提取 $P < 0.05$ 具显著性差异的子网络。采用 difference 功能比较丹红注射液蛋白相互作用网络和丹参、红花共有高连接区蛋白网络间的差异,建立差异蛋白网络。

1.3 基因本位论的分析 基因本位论 gene ontology(GO)是一个广泛用于基因功能分类的系统,可注释各显著性高连接区蛋白子网络和差异蛋白网络的功能, BiNGO 插件可用于 GO 的聚类分析,利用统计学超几何分布定量(P)评估分析各 GO 注释中的蛋白群,设置 BINGO 插件中的参数,统计方法采用 Hypergeometric test,显著性水平 $P < 0.05$,注释本位

论的使用生物学途径,种属选择人属,在 $P < 0.05$ 阈值下超几何分布计算,经 Benjamini 校正得 P ,选择 p-value 值最小的 5 个 GO 生物学途径分类呈现。

2 结果

2.1 文本挖掘及丹参、红花、丹红注射液蛋白相互作用网络的构建 丹参、红花、丹红注射液的相互作用蛋白在网络中相互交叉分布,55 个蛋白与丹参相关,44 个蛋白与红花相关,其中 18 个蛋白为冗余蛋白,去除冗余,有 81 个蛋白与丹红注射液的药理机制相关。分别以丹参相关的 55 个蛋白相互作用建立网络,包含 2 089 个蛋白和 24 530 个相互作用边界(图 1A);以红花相关的 44 个蛋白相互作用建立网络,包含 1 216 个蛋白和 10 347 个相互作用边界(图 1B);以 81 个蛋白相互作用建立网络,包含 2 365 个蛋白和 27 394 个相互作用(图 1C);以 18 个冗余蛋白相互作用建立网络,包含 842 个蛋白和 6 871 个相互作用(图 1D)。



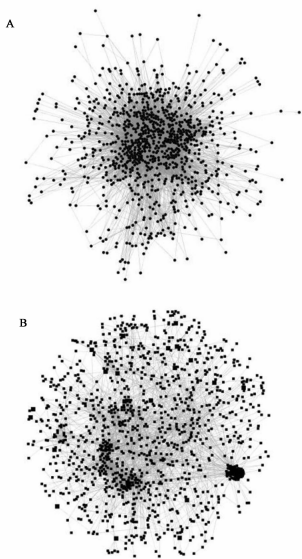
A. 丹参蛋白相互作用;B. 红花蛋白相互作用;C. 丹红注射液蛋白相互作用(去除冗余蛋白);D. 冗余蛋白相互作用

图 1 蛋白质相互作用网络

Fig.1 Protein interaction networks

2.2 共有的高连接区蛋白网络和差异蛋白网络的提取 用 Merge 程序中 intersection 功能提取上述图 1 中 1A 和 1B 2 个网络的共有高连接区,在图 1A 和 1B 之间相同的有 934 个蛋白和 8 325 边界的网络(图 2A),说明丹参和红花至少在这 934 个蛋白及其相互作用中存在协同或拮抗,为其发挥机制的共有部分。18 个冗余蛋白直接构成的蛋白相互作用网络含 842 个蛋白和 6 871 个边界,图 1A 和 1B 之间相同部分明显多于直接用 18 个冗余蛋白构成的图 1D 蛋白网络。以非冗余的 81 个蛋白相互作用信息建立的图 1C 网络,与图 1A 和 1B 间共有的高连接区蛋白网络即图 2A 进行比较,存在 1 431 个蛋白,8 168 边界构成的差异蛋白网络(图 2B),其中 208 个蛋白和 3 个边界为孤立结点,可见丹参、红花除其配伍的共有蛋白网络之外,还出现了一些新的差异蛋白及其网络参与其协同机制。

2.3 基因本位论的分析 GO 分析是反应分子功能有序组成的过程,不涉及通路中复杂机制,较为宽泛地反应分析的生物学过程。选择特定的超几何分布进行 GO 分析,通过



A. 丹参和红花共有的高连接区蛋白网络;B. 与配伍相关的差异蛋白网络

图 2 共有和差异蛋白相互作用网络

Fig.2 Common and difference protein interaction network

表 1 丹参和红花共有高连接区蛋白网络的基因本位论注释

Table 1 GO analysis of common highly-connected protein network between Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma and Carthami Flos

共有高连接区 蛋白子网络	P	基因	ID	信号通路
	2. 118 × 10 ⁵	CLP1, DX23, DHX9, EFTUD2, FUS, GTF2F2, HNRNPA0, HNRNPA1, HNRNPU, HNRPF, HNRPM, MAGOH, NHP2L1, PABPN1, PTBP1, U2AF2, YBX1	8380	RNA splicing
			6396	RNA processing
			16071	mRNA metabolic process
			6397	mRNA processing
			16070	RNA metabolic process
	0. 001	CD14, IL1R1, IL1RAP, IRAK1, IRAK4, LY96, MYD88, TIRAP, TLR1, TLR10, TLR2, TLR4, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TOLLIP	45087	innate immune response
			7249	I-kappaB kinase/NF-kappaB cascade
			6955	immune response
			6952	defense response
			2376	immune system process
	0. 001	APOA1, APOA2, APOA4, APOB, APOC2, APOC3, APOE, HSPG2, LPL, PLTP, SDC1	34368	protein-lipid complex remodeling
			34369	plasma lipoprotein particle remodeling
			34367	macromolecular complex remodeling
			33700	phospholipid efflux
			55088	lipid homeostasis
	0. 038	A2M, AKAP13, ARHGAP29, ARHGDIB, ARHGEF11, ARHGEF12, BCR, CDC42, CHN2, DLC1, G3BP2, ITSN1, PIK3R2, RAC1, RALBP1, SOS1, STARD13, TIAM1, VAV1, VAV3	35023	regulation of Rho protein signal transduction
			46578	regulation of Ras protein signal transduction
			51056	regulation of small GTPase mediated signal transduction
			8624	induction of apoptosis by extracellular signals
			7264	small GTPase mediated signal transduction

P 表示差异基因在该 GO 中的富集情况,在 ID 项和信号通路描述项中,可描述生物学代号和途径。丹参和红花共有的高连接区蛋白子网络进行 GO 注释,P<0.05 有 4 个高连接区,这 4 个高连接区主要与 RNA 代谢,NF-κB 核因子级联反应,脂质代谢,Rho 蛋白,Ras 调控信号转导因子及小 GTP 酶调节 4 类生物学途径相关,提示丹参和红花的配伍机制至少在这些生物学途径上存在协同或拮抗。对图 2B 进行分析,即对丹参和红花配伍后产生的差异蛋白网络进行 GO 注释,发现该网络的功能主要与细胞增殖、迁移和自噬有关,表明丹参和红花配伍后新增加了影响细胞增殖、迁移和自噬的生物学机制。见表 1~2。

3 讨论

丹红注射液中丹参代表了君药,性寒,红花代表了臣药,性温,二者合用一寒一温,相辅相成,在药效上丹参归心、胆经,祛瘀止痛,红花也归心、胆经,活血通经,药理作用相辅相成,除邪而不伤正。常规中药复方配伍研究方法包括分析煎煮过程中化学成分变化的化学研究方法,以及研究不同配比与药理效应关系等药理研究方法,常规方法往往繁琐复杂。近年来,系统生物学等信息学方法快速发展,对于阐释药物防治疾病机制,药物配伍方式,特别针对含大量蛋白的复杂

表 2 与丹参和红花配伍相关网络的差异蛋白网络

Table 2 Difference protein network related with synergistic mechanism between *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and *Carthami Flos*

差异蛋白网络	ID	P	信号通路
1	65007	4. 40E-75	biological regulation
2	50789	1. 16E-73	regulation of biological process
3	50794	7. 13E-69	regulation of cellular process
4	48522	1. 30E-58	positive regulation of cellular process
5	23052	1. 28E-57	signaling

注:*P* 为在 *P* < 0. 05 阈值下超几何分布计算,经 Benjamini 校正所得。

生物学网络作用机制提供了方法和机遇。目前,丹红注射液中丹参和红花的协同分子机制未见报道,有关其协同机制的系统分析也缺乏深入研究。本研究以文本挖掘和系统生物学的结合方式,模拟丹参、红花及丹红注射液蛋白相互作用网络,系统地分析丹参和红花协同分子机制及与生物学途径关联,为丹红注射液的后续实验研究提供线索。

如图 2A 所示,丹参和红花至少在 934 个蛋白中存在协同或拮抗作用,为其发挥机制的共有部分。相较于 18 个冗余蛋白直接构成的蛋白相互作用网络,其共有蛋白网络蛋白和边界数量明显增多。丹参、红花防治疾病的作用机制应是通过其能直接作用而发生变化的蛋白,继而影响其相互作用蛋白,以蛋白网络的形式调节疾病。若仅以丹参和红花直接作用的蛋白进行比较,不仅只能以蛋白种类和数量进行分析,缺乏网络的宏观分析,而且可能遗漏由这些蛋白及其相互作用蛋白所构成网络间的比较。通过蛋白及其相互作用蛋白所构成网络,可以更加全面地模拟分子机制,并且能反应蛋白在网络中的级联作用机制。通过 ClusterONE 网络对共有的高连接区蛋白网络进行富集,提取出 4 个 *P* < 0. 05 具有显著性差异的子网络(图 2B),所提取的子网络是通过曼-惠特尼 *U* 检验进行打分,将网络与其外部的网络进行比较,*P* 值越低表示内网络比外网络存在差异,这 4 个子网络代表了丹参和红花蛋白相互作用网络中协同或拮抗发挥作用的高连接区部分。

第 1 个子网络与 RNA 剪接, RNA 加工, mRNA 的代谢过程, mRNA 的加工, RNA 的代谢过程的相关, 涉及了 CLP1, DX23, DHX9 等基因, 可见同一生物学过程可涉及了多个基因参与。有报道, 丹参诱导 VEGF 的 mRNA 表达参与和调节成骨细胞中血管内皮生长因子受体的表达^[9], 而通过 BINGO 分析, 同样发现红花也可能通过基因的 mRNA 表达, 或与丹参通过同一或不同的基因 mRNA 表达参与疾病过程。第 2 个连接区与免疫反应, IκB 激酶和/ NF-κappaB 核因子级联反应相关, IκB 激酶和/ NF-κB 核因子级联反应与 NF-κB 信号通路密切相关^[10], 涉及疾病为炎症, 氧化应激等, 尤其对免疫应答^[11] 十分重要, 此均与心脏疾病关系密切。前期研究表明丹参酮 II_A 可通过抑制 NF-κB p65 的表达^[12], 增加大鼠心肌纤维化的改善作用, 而红花暂未有报道, 通过 BINGO 分析表明丹参和红花可通过 IκB 激酶和/ NF-κB 核因

子级联反应, 或相关的免疫应答机制防治疾病。第 3 个子网络与蛋白脂质复合物重塑, 血浆脂蛋白粒子重塑, 高分子复合物重塑, 磷脂流出, 脂质代谢相关, 这也与其临床增加心血管风险^[13], 心肌梗死^[14] 等发病机制相关。而丹参^[15]、红花^[16] 均有报道其可改善动物的脂质沉积, 影响脂质代谢, 而丹红注射液目前已有报道其能改善不稳定型心绞痛患者的脂质代谢^[17], 这与其在 GO 分析的生物学途径上相互映证, 证实了两者具有相同的生物学途径, 已有的文献报道也映证了系统生物学分析方法的可靠性。第 4 个子网络与 Rho 蛋白、Ras 调控信号转导因子及小 GTP 酶调节的介导的信号转导因子途径相关, 与人血管平滑肌上信号转导^[18], 心肌成纤维细胞和肌纤维母细胞有关^[19], 与心脏心血管生理学的关键指标(心率, 收缩, 肥大)和血管功能(血管生成, 血管通透性, 血管收缩)等密切相关^[20]。目前已有报道丹参酮 II_A 抑制 RhoA/Rock 信号通路, 从而改善心肌肥厚^[21], 而红花尚未见报道, 通过 BINGO 分析表明丹参和红花可通过 Rho 蛋白、Ras 调控信号转导因子及小 GTP 酶等的机制防治心脏疾病。生物学途径是由具有多个步骤的分子功能的有序组成, 不完全与生物学通路相等, 因此 GO 并不涉及到通路中复杂的机制和所依赖的因素, 信号通路的作用机制分析还有待进一步研究。

以非冗余的 81 个蛋白相互作用信息建立的图 1C 网络代表了丹参、红花配伍作用后的含全部蛋白信息的网络, 与图 2A 丹参、红花两者共有的高连接区蛋白网络进行 difference 比较, 发现有新的差异蛋白网络, 存在有 1 431 个蛋白和 8 168 边界构成的差异蛋白网络, 其中 208 个蛋白和 3 个边界为孤立结点, 另外 1 223 个蛋白和 8 165 个边界构成的无孤立结点蛋白网络。差异蛋白网络表明丹参、红花配伍后产生了以孤立蛋白和蛋白网络形式出现的新的作用方式, 这些蛋白和网络中的蛋白在生物学途径上, 有可能与两者的共有生物学途径一致, 但更多地可能是对两者配伍之外产生的新的生物学途径进行补充, 能扩大复方作用的生物学途径和意义。选取前 5 位的生物学途径(表 1)与蛋白高连接区的生物学途径进行对比, 发现其有所不同, 显示与细胞的调控有关, 细胞的调控包括细胞的增殖、迁移^[22]、自噬^[23] 等等, 均属于细胞基本的调控过程, 其在血管平滑肌细胞增殖、迁移和自噬中具有关键性的作用。本研究采用系统生物学

方法模拟丹参和红花的配伍机制,其可能主要在 RNA 代谢、NF- κ B 核因子级联反应,脂质代谢,Rho 蛋白,Ras 调控信号转导因子及小 GTP 酶调节以及细胞增殖、迁移和自噬等生物学途径上协同发挥防治疾病的作用。

[参考文献]

[1] 吴嘉瑞,马利彪,董玲,等.丹红注射液治疗心脑血管病的临床应用进展[J].中国医药指南,2012,10(19):92-93.

[2] 张蕾,刘剑刚,史大卓,等.丹参红花有效部位配伍对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(6):37-41.

[3] 李美娇,郭虹,刘青青,等.丹红注射液对脑缺血缺氧损伤的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(17):221-224.

[4] Zhang A H, Sun H, Wang P, et al. Future perspectives of personalized medicine in traditional Chinese medicine:a systems biology approach review article[J]. Complement Ther Med, 2012, 20(1/2):93-99.

[5] 李健,郭洪涛,牛旭艳,等.治疗类风湿关节炎中药方剂作用原理的网络药理学研究策略[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(6):267-270.

[6] 朱伟,姚丽梅.丹参注射液计算机系统药理学研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(1):145-150.

[7] 朱艳芳,朱伟.生脉散血中移行成分分子靶标的计算机系统生物学预测[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(4):278-282.

[8] Cline M S, Smoot M, Cerami E, et al. Integration of biological networks and gene expression data using cytoscape[J]. Nat Protoc, 2007, 2:2366-2382.

[9] Wenden A, Yang Y, Chai L, et al. Salvia miltiorrhiza induces VEGF expression and regulates expression of VEGF receptors in osteoblastic cells [J]. Phytother Res, 2014, 28(5):673-677.

[10] Henderson B C, Tyagi S C. Oxidative mechanism and homeostasis of proteinase/antiproteinase in congestive heart failure[J]. J Mol Cell Cardiol, 2006, 41(6):959-962.

[11] Vara D, Pula G. Reactive oxygen species:physiological roles in the regulation of vascular cells[J]. Curr Mol Med, 2014,14(9):1103-1125.

[12] 常文静,赵智明,赵凌杰,等.丹参酮Ⅱ_A对压力负荷增加大鼠心肌纤维化的改善作用[J].微循环学杂志,2013,23(2):34-36,39.

[13] Woestijne A P, Graaf Y, Bakker P I, et al. Rs964184 (APOA5-A4-C3-A1) is related to elevated plasma triglyceride levels, but not to an increased risk for vascular events in patients with clinically manifest vascular disease[J]. PLo S One, 2014, 9(6):82-101.

[14] Jordan J, Engeli S. Antihypertensive treatments in obese patients: the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial experience[J]. J Hypertens, 2014, 32(7):1402-1404.

[15] 王俊岩,朱美林,冷雪,等.丹参酮Ⅱ_A对ApoE基因敲除小鼠肝脏脂质沉积的影响及机制[J].遵义医学院学报,2014,37(1):94-98.

[16] 林涛.红花注射液对冠心病患者冠脉血流、抗氧化能力及脂质代谢的影响[J].重庆医学,2012,41(3):3267-3269.

[17] 龚跃波,李戈.丹红注射液对不稳定型心绞痛患者脂质代谢和内皮功能的影响[J].中外医疗,2007,21(7):15-16.

[18] Jeyaraj S C, Unger N T, Eid A H, et al. Cyclic AMP-Rap1A signaling activates RhoA to induce α (2c)-adrenoceptor translocation to the cell surface of microvascular smooth muscle cells[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2012, 303(5):C499-511.

[19] Copaja M, Venegas D, Aránguiz P, et al. Simvastatin induces apoptosis by a Rho-dependent mechanism in cultured cardiac fibroblasts and myofibroblasts [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2011, 255(1):57-64.

[20] Loirand G, Sauzeau V, Pacaud P. Small G proteins in the cardiovascular system:physiological and pathological aspects[J]. Physiol Rev, 2013, 93(4):1659-1720.

[21] 常文静,赵凌杰,赵智明,等.丹参酮Ⅱ_A对压力负荷增加大鼠心肌肥厚的抑制作用[J].心脏杂志,2013,25(3):311-316.

[22] Al-Sulti Z, Kingsmore D, Coats P. 170 Mitochondrial-dependent signalling in vascular smooth muscle cell proliferation[J]. Heart, 2014, 100(Suppl 3):A97.

[23] Zheng H, Xue S, Hu Z L, et al. Overexpression of the growth arrest-specific homeobox gene Gax inhibits proliferation, migration, cell cycle progression, and apoptosis in serum-induced vascular smooth muscle cells [J]. Genet Mol Res, 2014, 13(1):1993-2008.

[责任编辑 邹晓翠]