基于网络药理学和分子对接探讨续断治疗骨质疏松性骨折作用机制

阮家坚[1,2]，刘金城[1,2]，蔡东岭[2]，郭伟俊[2]，魏其鹏[2]，向振[1,2]，董文暄[1,2]，陈晓峰[2]

1. 广州中医药大学，广东 广州 510006；2. 广州市番禺区中医院骨伤三科，广东 广州 511400

［摘要］**目的：**运用网络药理学及分子对接技术探讨续断治疗骨质疏松性骨折（OPF）的作用机制。**方法：**采用中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP）筛选续断具有高活性的潜在有效成分，通过GeneCards和OMIM数据库筛选OPF的相关靶标，运用Metascape数据库对OPF相关靶标进行映射，确定续断对OPF的可能靶标。利用Cytoscape软件搭建续断治疗OPF的药物-成分-疾病-靶点网络；通过STRING平台构建蛋白质互作网络；利用David数据库提供的续断相关靶标进行基因本体论（GO）和京都基因和基因组百科全书（KEGG）通路富集分析；最后通过分子对接验证核心靶点和续断活性成分的结合能力。**结果：**续断治疗OPF的主要活性成分主要有龙胆碱（Gentisin）、β-谷甾醇（β-sitosterol）、谷甾醇（Sitosterol）、(E,E)-3,5-二邻咖啡酰奎宁酸[(E,E)-3,5-Di-O-caffeoylquinic acid]和林生续断苷Ⅲ-qt（Sylvestroside Ⅲ-qt）等成分，其作用于半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3（CASP3）、β2-肾上腺素受体基因（ADRB2）、Bcl-2相关X蛋白（BAX）、B淋巴细胞瘤-2基因（BCL2）、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶8（CASP8）、雌激素受体2（ESR2）、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶9（CASP9）、二肽基肽酶-4（DPP4）、糖原合成酶激酶3（GSK3β）、异常凝血酶原（F2）等靶点。续断能够通过参与转录调控和细胞凋亡执行阶段的半胱氨酸型内肽酶、G蛋白偶联胺受体、缩氨酸酶活性等生物过程，调控癌症通路、弓形体病、卡波西肉瘤相关的疱疹病毒感染、乙型肝炎、大肠癌、小细胞肺癌脂质与动脉粥样硬化、雌激素信号通路来发挥治疗OPF的作用。分子对接结果显示，续断的活性成分（E,E）-3,5-二邻咖啡酰奎宁酸、龙胆碱、威岩仙皂苷A_qt、β-谷甾醇与CASP3、ADRB2、CASP8有较好的亲和力。**结论：**续断可通过直接作用骨代谢相关途径和参与调节上下游多个信号通路对OPF进行治疗，CASP3及癌症通路可能是其治疗OPF的关键靶点及通路。

［关键词］骨质疏松性骨折；续断；网络药理学；分子机制；分子对接

［中图分类号］R683　［文献标志码］A　［文章编号］0256-7415（2024）05-0200-07

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2024.05.037

Discussion on Action Mechanism of Dipsaci Radix for Osteoporotic Fracture Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

RUAN Jiajian[1,2], *LIU Jincheng*[1,2], *CAI Dongling*[2], *GUO Weijun*[2], *WEI Qipeng*[2], *XIANG Zhen*[1,2], *DONG Wenxuan*[1,2], *CHEN Xiaofeng*[2]

1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510006, China; 2. The Third Department of Orthopedics, Panyu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 511400, China

Abstract: Objective: To explore the action mechanism of Dipsaci Radix for osteoporotic fracture (OPF) based on network pharmacology and molecular docking. **Methods:** The potential active components of Radix Dipsaci with high activity were screened by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP); the related targets of OPF were screened by GeneCards and

［收稿日期］2023-10-17
［修回日期］2023-12-21
［作者简介］阮家坚（1996-），男，在读硕士研究生，E-mail：20211121497@stu.gzucm.edu.cn。
［通信作者］陈晓峰（1984-），男，博士，主任医师，副教授，E-mail：cxf1159@163.com。

OMIM database; the potential targets of Dipsaci Radix against OPF were identified by phase mapping of the related targets of OPF by Metascape database. The "medicines– compositions– diseases– targets" network of Dipsaci Radix for OPF was constructed by Cytoscape software; the protein–protein interaction network was constructed by STRING platform; the genetic ontological (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed by the Dipsaci Radix–related targets provided by the David database. Finally, the binding ability of the core targets and the active ingredients of Dipsaci Radix was verified by molecular docking. **Results:** The main active ingredients of Dipsaci Radix for OPF mainly include Gentisin, β–sitosterol, Sitosterol, (E,E)–3, 5–Di–O–caffeoylquinic acid and Sylvestroside Ⅲ – qt, which act on caspase 3 (CASP3), β2–adrenergic receptor gene (ADRB2), Bcl– 2 associated X protein (BAX), B lymphocytoma– 2 gene (BCL2), caspase 8 (CASP8), estrogen receptor 2 (ESR2), caspase 9 (CASP9), dipeptidyl peptidase–4 (DPP4), glycogen synthase kinase 3 (GSK3β), abnormal prothrombin (F2) and other targets. By participating in biological processes such as cysteine endopeptidase, G protein– coupled amine receptor, and peptidase activity in the executive phase of transcriptional regulation and apoptosis, Dipsaci Radix regulated cancer pathways and signaling pathways of toxoplasmosis, Kaposi sarcoma–associated herpesvirus infection, hepatitis B, colorectal cancer, lipids of small cell lung cancer, atherosclerosis, and estrogen to treat OPF. Molecular docking results showed that the active ingredients of Dipsaci Radix (E, E) –3, 5–Di–O–caffeoylquinic acid, Gentianine, Cauloside A_qt, β– sitosterol had good affinity with CASP3, β2– adrenergic receptor gene (ADRB2) and CASP8. **Conclusion:** Dipsaci Radix can be used to treat OPF by directly acting on the pathways related to bone metabolism and participating in the regulation of multiple upstream and downstream signaling pathways. CASP3 and cancer pathways can be the key targets and pathways for the treatment of OPF.

Keywords: Osteoporotic fracture; Dipsaci Radix; Network pharmacology; Molecular mechanism; Molecular docking

骨质疏松性骨折(OPF)是一种发生髋部、脊椎、肱骨及手腕等部位，以骨质减少、骨密度下降和骨代谢异常为临床表现的骨科疾病，严重影响患者日常生活。临床上 OPF 主要治疗方案包括药物疗法、外科疗法、物理疗法，但这些治疗方法存在不良反应多、费用价格高昂等问题，不能从根本上改善骨代谢、恢复成骨与破骨进程的动态平衡[1-3]。续断是中国传统中药，其功效是补益肝肾、强筋骨。现代研究发现续断的主要成分是龙胆碱、β–谷甾醇等环烯醚萜类成分可通过增加成骨细胞的分化和活性，促进骨形成，抑制破骨细胞的产生，降低破骨细胞活性与限制骨吸收来减少 OPF 的发生[4-5]。本研究通过网络药理学探讨续断治疗 OPF 作用机制，并通过分子对接验证其结果，为后续研究续断治疗 OPF 提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 续断有效成分筛选和作用靶点获取 采用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP，https://old.tcmsp-.com/tcmsp.php)获取续断的潜在活性成分，根据口服药物生物利用度(OB)≥30%和类药性指数(DL)≥0.18 为条件筛选续断有效活性成分[6-7]。借助 Uniprot (https://www.uniprot.org/)数据库对续断的活性成分进行标准化处理(将续断活性成分的靶点名称转换成基因名称)。

1.2 续断治疗 OPF 的作用基因靶点筛选 以“Osteoporotic fracture”为关键词，在 GeneCards(https://www.genecards.org/) 和 OMIM (https://www.omim.org/)数据库中筛查 OPF 相关的疾病靶点。利用 Metascape 数据库(https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1)将 OPF 疾病相关靶标和续断药物相关靶标进行交

集，得到续断治疗 OPF 共有的靶点信息。方案流程图见图 1。

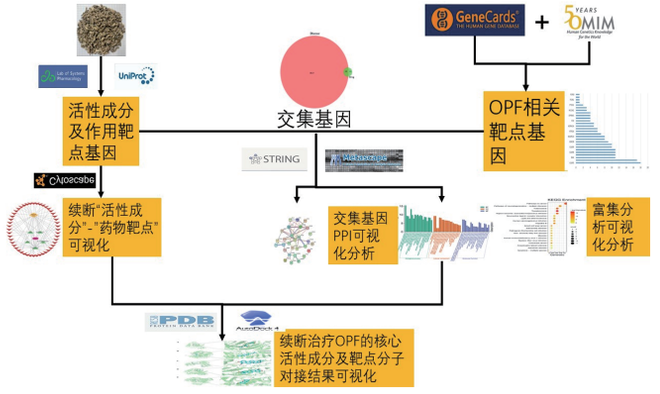


图 1　续断治疗 OPF 的网络药理学方案流程图

1.3　建立药物-成分-疾病-靶点网络　利用 Cytoscape 软件(https://cytoscape.org/)对获得的药物靶点和药物-疾病靶点进行可视化处理，构建出一个包含疾病、药物、成分以及药物-疾病目标在内的调控网络。

1.4　蛋白互作网络(PPI)构建　利用 STRING 平台(https://cn.string-db.org/)构建续断治疗 OPF 的蛋白互作用网络，其筛选标准为种属选择人，最小互作分数值设定为 0.4。

1.5　续断治疗 OPF 作用靶点基因本体论(GO)以及京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析　通过 Metascape (https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1)将中药-疾病靶点进行 KEGG 通路和 GO 功能富集分析，以 P 值 <0.05 为筛查条件，根据靶标的富集度，对生物过程(BP)、细胞成分(CC)、分子功能(MF)和通路进行降序筛选，最后数据进行可视化处理。

1.6　分子对接　在 TCMSP(https://old.tcmsp-.com/tcmsp.php)数据库中获得 1.1 中续断的潜在活性成分小分子的 3D 结构的 PDB 格式文件；在 RSCBPDB(http://www1.rcsb.org/)数据库获取 1.4 中前 5 位核心靶点的相互作用的蛋白 PDB 结构。运用 AutoDock 软件 (https://autodock.scripps.edu/) 和 PyMOL (https://pymol.org/2/)平台进行分子对接，计算核心靶点和活性成分结合需要的最低结合能，获得复合体的蛋白互作结构，利用 PyMOL 对结果进行可视化处理。

2　结果

2.1　续断活性成分和作用靶点筛选结果　见表 1。从 TCMSP 数据库中共得到续断的有效成分 31 个，167 个相关靶点；通过 OB 和 DL 参数条件筛选出有效成分 8 个，63 个有效靶点，通过 Uniprot 数据库对 63 个有效靶点进行标准化，共得到 48 个作用靶点。

表 1　续断有效活性成分信息表

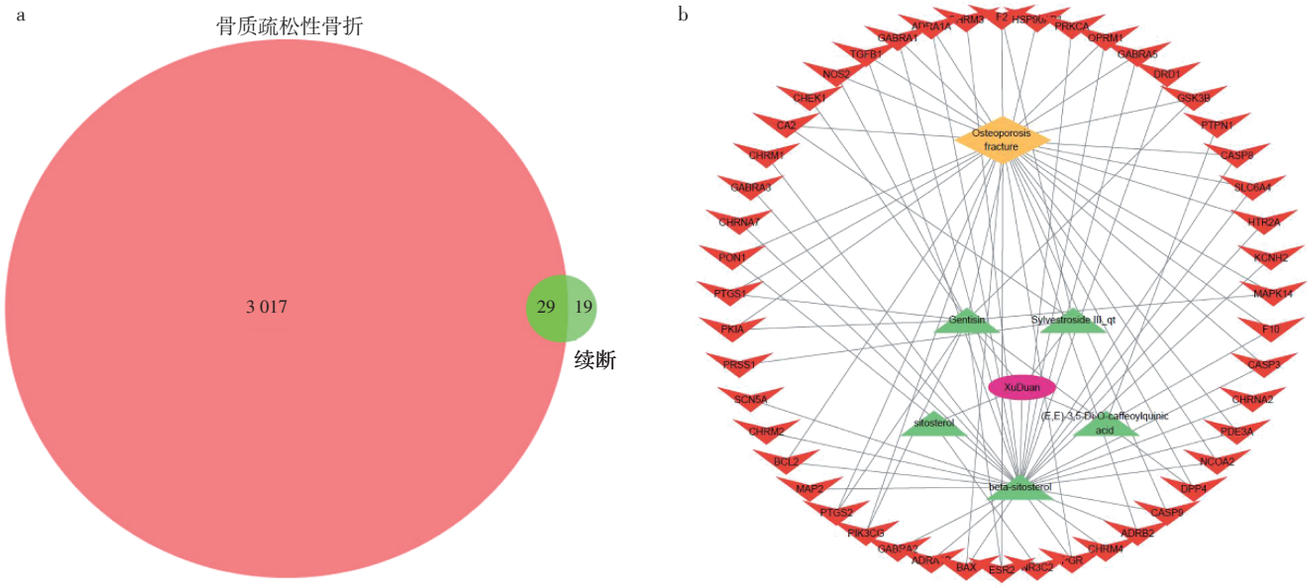
MOL ID	化合物名称	中文名称	OB(%)	DL
MOL003152	Gentisin	龙胆碱	64.06	0.21
MOL009323	SylvestrosideⅢ_qt	林生续断苷Ⅲ_qt	56.47	0.43
MOL009312	(E,E)-3,5-Di-O-caffeoylquinic acid	(E,E)-3,5-二邻咖啡酰奎宁酸	48.14	0.68
MOL009322	SylvestrosideⅢ	林生续断苷Ⅲ	48.02	0.53
MOL008188	Japonine	臭山羊碱	44.11	0.25
MOL009317	CaulosideA_qt	威岩仙皂苷 A_qt	43.32	0.81
MOL000358	β-sitosterol	β-谷甾醇	36.91	0.75
MOL000359	Sitosterol	谷甾醇	36.91	0.75

2.2　续断治疗 OPF 中药-疾病靶点和中药-成分-疾病-靶点网络调控网络构建　见图 2。通过 Deepven 网站的在线软件，将 3 046 个 OPF 疾病相关的靶点与 48 个续断作用靶点进行交叉比较，共得到 29 个续断治疗 OPF 的中药靶点。中药续断主要通过 5 种有效成分[龙胆碱、林生续断苷Ⅲ_qt、(E,E)-3,5-二邻咖啡酰奎宁酸、β-谷甾醇、谷甾醇]作用于半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(CASP)3、β2-肾上腺素受体基因(ADRB2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(BAX)、B 淋巴细胞瘤-2 基因(BCL2)、CASP8 等 29 个靶点。

2.3　PPI 网络构建及核心靶点筛选结果　见图 3。续断治疗 OPF 的靶点为 CASP3、ADRB2、BAX、BCL2、CASP8、雌激素受体 2(ESR2)、CASP9、二肽基肽酶-4(DPP4)、糖原合成酶激酶 3(GSK3β)、异常凝血酶原(F2)、有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)14、碳酸酐酶 2(CA2)、5-羟色胺受体 2A(HTR2A)和一氧化氮合酶 2(NOS2)等。

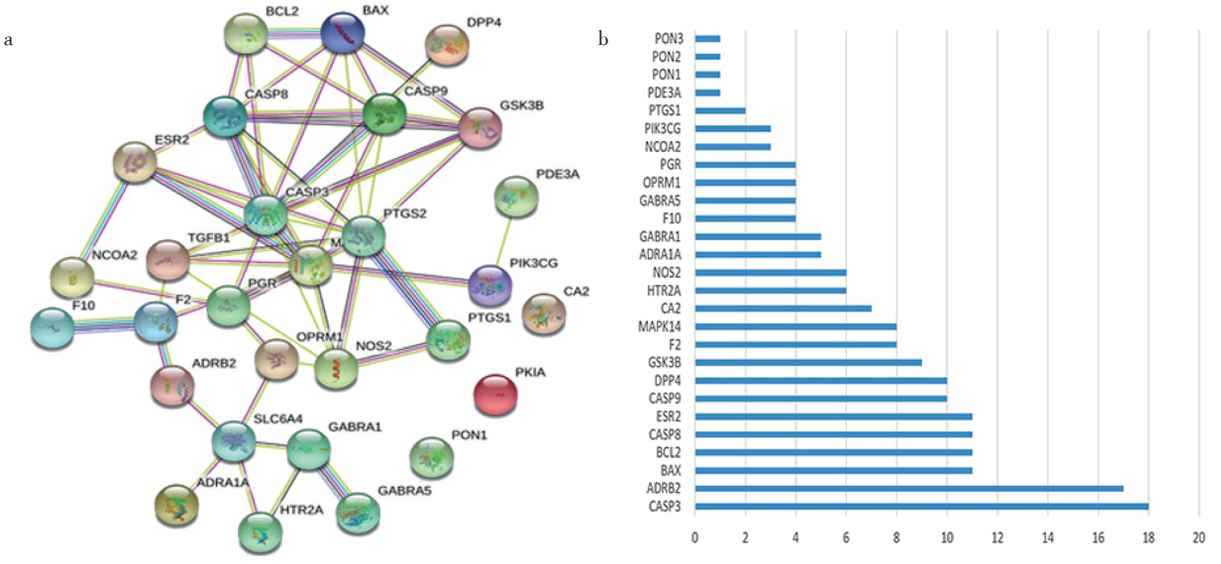
2.4　GO 富集分析结果　见图 4。经过 GO 的解析后发现，这批交集的目标点主要包括参与细胞对有机环状化合物、激素、有机氮化物反应等 BP；细胞组分主要有膜筏、膜微域和突触前膜的总体成分等 CC；主要参与细胞凋亡执行阶段的半胱氨酸型内肽酶活性、内肽酶活性、G 蛋白偶联胺受体的活性、缩氨酸酶活性等 MF。

2.5　KEGG 通路富集结果　见图 5。结果发现，差异蛋白主要富集在癌症通路、弓形体病、Kaposi 肉瘤相关的疱疹病毒感染、乙肝、大肠癌、小细胞肺



注：a 为中药-疾病共同靶标韦恩图；b 为中药-成分-疾病-靶点网络调控网络图。b 中黄色代表 OPF；紫色代表中药续断；绿色代表续断的有效成分；红色代表续断-OPF 疾病共同靶点

图 2　中药-疾病共同靶标韦恩图和药物-成分-疾病-靶点网络调控网络图



注：a 为中药-疾病靶标网络图；b 为靶点互作节点可视化条状图

图 3　续断治疗 OPF 的中药-疾病靶标网络和潜在作用靶点图

癌脂质与动脉粥样硬化、雌激素等有关的信号通路。

2.6　分子对接结果　见图 6。选取 PPI 网络的前 5 靶标(CASP3、ADRB2、BAX、BCL2、CASP8)与续断的主要活性物质[龙胆碱、林生续断苷Ⅲ_qt、(E,E)-3,5-二邻咖啡酰奎宁酸、林生续断苷Ⅲ、臭山羊碱、威岩仙皂苷 A _ qt、β-谷甾醇、谷甾醇]配体受体分子进行分子对接验证。当 2 个实体间的结合能量越低，表明两者之间相互作用的可能性越大。结果显示，(E,E)-3,5-二邻咖啡酰奎宁酸、龙胆碱、威岩仙皂苷 A_qt 与 ADRB2 的结合能分别是-10.7 KJ/mol、-8.5 KJ/mol、-8.5 KJ/mol；威岩仙皂苷 A_qt 与 CASP8 结合能是-9.7 KJ/mol，β-谷甾醇与 CASP3 的结合能是-9.9 KJ/mol。均小于-8.0 KJ/mol，具有较好的结合活性。可视化最佳构象图利用 PyMOL 进行构图。

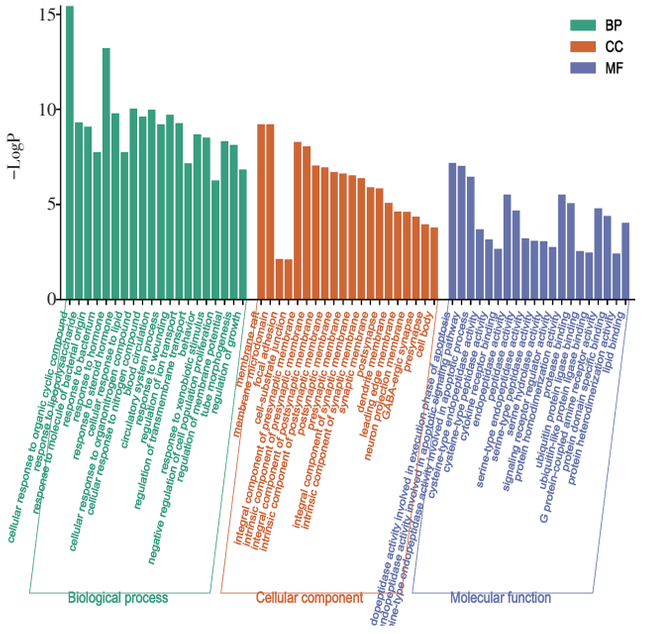


图 4　续断治疗 OPF 的 GO 富集分析图

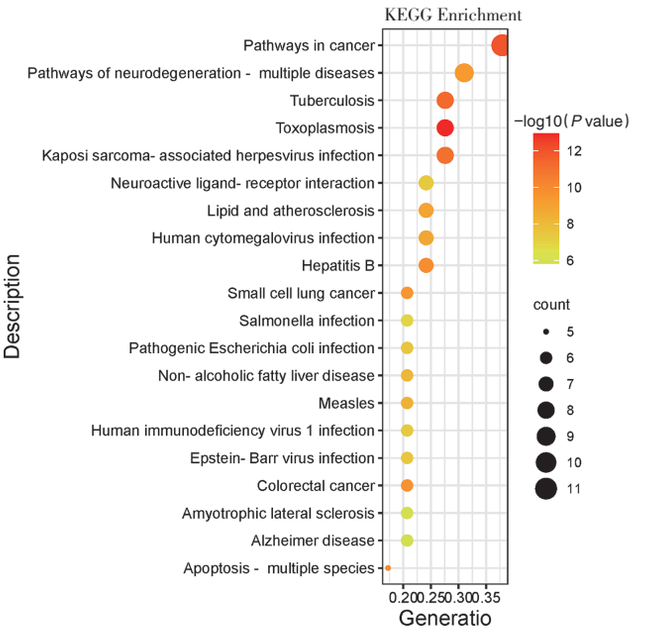
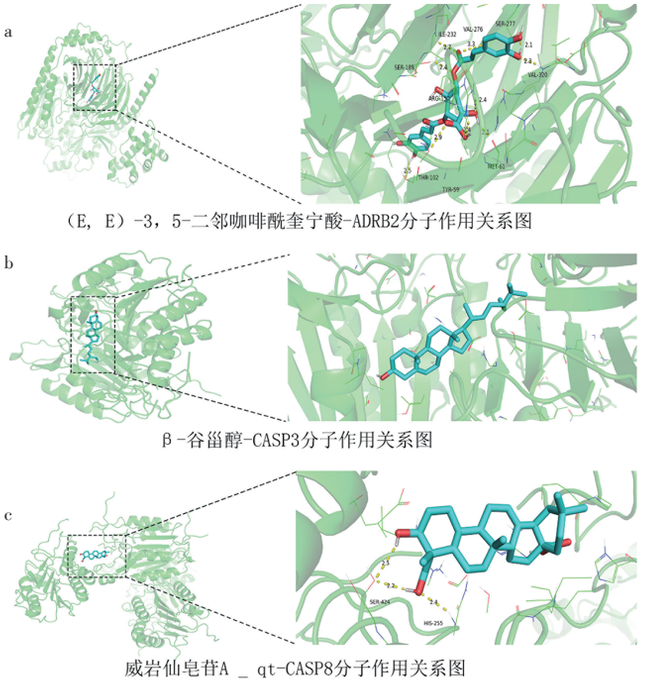


图 5　续断治疗 OPF 的 KEGG 通路富集分析图



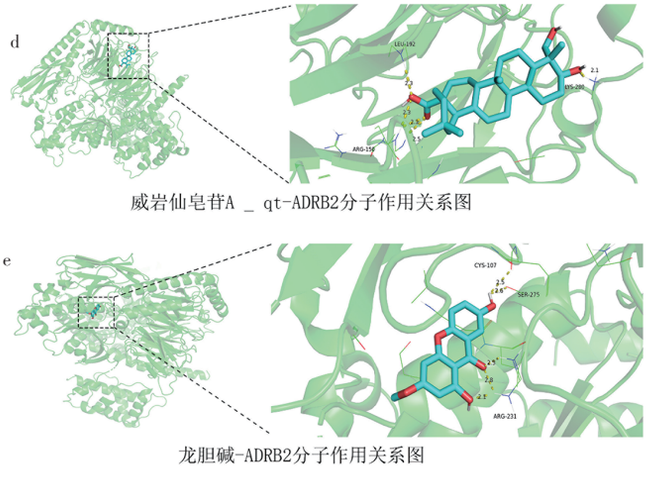


图 6　分子对接结果图

3　讨论

中医将 OPF 属于骨痹、骨痿、骨枯范畴，结合现代医学研究，认为 OPF 的发病机制是由于多虚多瘀导致，在治疗上应以补肝肾、续折伤、活血化瘀为主[8]。续断有“续折接骨”的美誉，不仅可以补益肝肾，还可活血化瘀。本研究发现续断的主要成分为环烯醚萜类，其中龙胆碱、β-谷甾醇等活性成分是治疗 OPF 的潜在核心成分。研究发现环烯醚萜类可以通过降低肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素（IL）-1、IL-6 的含量来提升骨小梁的密度和厚度，减少破骨细胞的活动性，改善骨代谢异常状态，进一步加快骨折的愈合[9]。陈文锦等[10]发现龙胆

碱通过降低炎症因子 TNF-α、IL-6 的水平改善大鼠体内炎症，通过调控相关炎症通路改善骨代谢异常状态。研究发现 β-谷甾醇化合物能够通过 MAPK 信号通路降低 TNF-α 含量，有效抑制破骨细胞的分化[11]；β-谷甾醇还可通过 CASP3、ESR1、肉瘤病毒、MAPK1 和 MAPK14 等关键靶点激活动脉粥样硬化和 MAPK 信号通路，减轻绝经后骨质疏松症症状[12]。

本研究表明，续断的主要有效成分可通过多个靶点、多个信号通路来影响 OPF 的发生，其中主要的基因靶点有 CASP3、ADRB2、BAX、BCL2、CASP8、ESR2、CASP9、DPP4、GSK3B、F2、MAPK14 等，这些基因靶点可以通过影响细胞对有机环状化合物的反应、对荷尔蒙的反应、细胞对有机氮化合物的反应等 BP 来控制 OPF 的发生。CASP3 是主要的凋亡分子，研究发现靶向 CASP3 能够通过肌醇磷脂-3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)途径抑制凋亡蛋白酶活化因子-1(Apaf-1)、细胞色素 C(Cytc)和 BAX 蛋白的促凋亡作用，从而恢复成骨细胞的活跃度和成骨分化[13]。研究发现 ESR2 基因的遗传变异与健康人的骨密度变化紧密联系，ESR2 基因能够通过对骨肉瘤、子宫内膜癌、子宫肌瘤等癌症相关染色体基因的调控从而影响 OPF 的发生[14]。本研究中续断治疗 OPF 涉及通路包括恶性肿瘤、弓形体病、卡波西肉瘤有关的疱疹病毒感染、乙肝、大肠癌以及小细胞肺癌所涉及的脂质和动脉粥样硬化等信号传播通路等。前人实验发现肺癌能够通过体内环境激活破骨细胞并引导 dickkopf 相关蛋白 1(DKK1)和 TNF-α 抑制成骨细胞分化，使骨质发生溶骨性病变而发生 OPF[15-17]。调控 TNF-α 能够通过 MAPK 通路调节破骨细胞和成骨细胞的增殖分化，对骨重建过程进行调控，促进骨愈合，达到抗骨质疏松的作用[18]。临床发现乙肝患者能通过感染相关炎症反应，使患者钙代谢紊乱，导致 OPF 发生[17]。在骨质疏松与动脉粥样硬化的相关危险因素的研究中指出，年龄增长、高血糖、高血脂等危险因素可促进人体骨质疏松和动脉粥样硬化发生，通过动脉粥样硬化通路能够调控骨质疏松发生过程中的转录因子和细胞外基质等[19]。

分子对接的结果显示，(E,E)-3,5-二邻咖啡酰奎宁酸、龙胆碱、威岩仙皂苷 A_qt 与 ADRB2、威岩仙皂苷 A_qt 与 CASP8、β-谷甾醇与 CASP3 的结合能均小于-8 KJ/mol，表明这些化合物的结合活力较高并具备较强的稳定性，验证了续断的有效成分对于 OPF 核心靶点之间存在有效亲和力。CASP 是近年来发现的一组存在于胞质溶胶中的结构上相关的半胱氨酸蛋白酶，常见成员有 CASP3、CASP6、CASP8 和 CASP9 等，参与了细胞凋亡、分化和炎症反应过程，与癌症等多种疾病的发病机制关系密切[20]。KEGG 通路富集发现差异蛋白主要富集在与癌症的相关通路，与分子对接结果相吻合。研究发现 ADRB2 能够通过激活腺苷酸环化酶与 G 蛋白偶联受体结合形成活性态三元复合物，促进跨膜信号传导[21]。这与 GO 通路富集结果相呼应，GO 富集通路显示主要有膜筏、膜微域和突触前膜 3 个部分的总体成分参与主要的分子功能，促进分子跨膜运输传导。

综上所述，续断龙胆碱、林生续断苷Ⅲ_qt、(E,E)-3,5-二邻咖啡酰奎宁酸、β-谷甾醇、谷甾醇等成分能够作用于 CASP3、ADRB2、BAX、BCL2、CASP8、ESR2 等靶点来调控癌症、弓形体病、雌激素信号等信号通路减缓 OPF 进程。

[参考文献]

[1] 徐陆晨，李运峰. 骨质疏松性骨折药物治疗的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志，2017，23(7)：947-953.

[2] 张立岩，王华，季瑞达，等. 骨质疏松骨折的特点及治疗新进展[J]. 北华大学学报(自然科学版)，2018，19(4)：499-502.

[3] 孙翔，张银光，董强. 骨质疏松性骨折治疗方法研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志，2019，25(3)：418-421.

[4] HERNLUND E，SVEDBOM A，IVERGARD M，et al. Osteoporosis in the European Union：medical management，epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations(EFPIA)[J]. Arch Osteoporos，2013，8：136.

[5] WANG T，FAN L，FENG S，et al. Network pharmacology of iridoid glycosides from Eucommia ulmoides Oliver against osteoporosis[J]. Scientific Reports，2022，12(1)：7430.

[6] 马江涛，黄红，万雷，等. 骨碎补治疗骨质疏松性骨折的网络药理学研究[J]. 中华中医药学刊，2020，38(7)：89-92，262-263.

[7] 阚雪纯，何润东，葛佳颖，等. 基于网络药理学的续断抗骨质疏松分子作用机制研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2022，42(1)：35-40.

[8] 张杰荣，熊时喜，林超. 补肾健骨汤对骨质疏松性腰椎骨折患者骨密度、炎症指标及疼痛程度的影响[J]. 陕西中医，2023，

44(12)：1717-1721.

[9] BELLAVIA D，CARADONNA F，DIMARCO E，et al. Terpenoid treatment in osteoporosis：this is where we have come in research[J]. Trends in Endocrinology and Metabolism：TEM，2021，32(11)：846-861.

[10] 陈文锦，吴昔钧，华臻，等. 龙胆碱对膝骨关节炎的影响[J]. 中成药，2020，42(4)：1047-1050.

[11] ZHANG W，XUE K，GAO Y，et al. Systems pharmacology dissection of action mechanisms of Dipsaci Radix for osteoporosis[J]. Life Sciences，2019，235：116820.

[12] 莫嘉浩，史佩玉，邢万里，等. 基于网络药理学探讨桃红四物汤治疗骨质疏松作用机制[J]. 中国老年学杂志，2021，41(22)：4996-5001.

[13] 韩一凡，徐小元. 乙型肝炎患者骨质疏松的发生机制及临床防治[J]. 临床肝胆病杂志，2020，36(7)：1615-1618.

[14] KAMINSKI A，BOGACZ A，CZERNY B. The rs1256044 polymorphism in the ESR2 gene and the risk for osteoporosis in Polish postmenopausal women[J]. Gynecol Endocrinol，2018，34(7)：579-583.

[15] SELA J. Bone remodeling in pathologic conditions. A scanning electron microscopic study[J]. Calcified Tissue Research，1977，23(3)：229-234.

[16] CHU T，TENG J，JIANG L，et al. Lung cancer-derived Dickkopf1 is associated with bone metastasis and the mechanism involves the inhibition of osteoblast differentiation[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications，2014，443(3)：962-968.

[17] WANG L，ZHAO N，ZHANG J，et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibits osteogenic differentiation of pre-osteoblasts by down-regulation of EphB4 signaling via activated nuclear factor-kappaB signaling pathway[J]. Journal of Periodontal Research，2018，53(1)：66-72.

[18] 韩秋革，员浬，刘孟敏，等. 基于网络药理学及体内实验探讨温肾通络止痛方对原发性骨质疏松症小鼠MAPK信号通路的调节作用[J]. 中医药信息，2022，39(11)：1-9.

[19] 史丽，任卫东，王立坤，等. 老年男性糖尿病患者骨质疏松与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国医药导报，2022，19(18)：20-23.

[20] VICKERS C J，GONZÁLEZ-PÁEZ G E，LITWIN K M，et al. Selective Inhibition of Initiator versus Executioner Caspases Using Small Peptides Containing Unnatural Amino Acids[J]. ACS Chemical Biology，2014，9(10)：2194-2198.

[21] RASMUSSEN S G F，DEVREE B T，ZOU Y，et al. Crystal structure of the β2 adrenergic receptor-Gs protein complex[J]. Nature，2011，477(7366)：549-555.

（责任编辑：冯天保，沈棠坤）