

基于网络药理学探讨阿帕替尼治疗乳腺癌的作用机制

朱婉婷^{1,2}, 范雪梅^{2*}, 位华³, 王义明², 李小芳², 王淑美^{1*}, 陈万生³, 罗国安² (1. 广东药学院, 广州 510006; 2. 清华大学化学系生命有机磷化学及化学生物学教育部重点实验室, 北京 100084; 3. 第二军医大学附属长征医院, 上海 200003)

摘要:目的 探讨抗癌新药阿帕替尼治疗乳腺癌的潜在作用靶点和作用机制。方法 研究采用 PharmMapper 反向分子对接技术结合生物信息学分析, 预测阿帕替尼的潜在作用靶点, 并采用分子对接软件 Autodock 4.0 将预测得到的蛋白靶点与阿帕替尼进行分子对接分析, 研究阿帕替尼化合物与靶蛋白的相互作用。结果 研究发现, 4 个蛋白 Cell division protein kinase 2、GTPase HRas、NONE 和 CytochromeP450 2C9 可能是阿帕替尼治疗乳腺癌的潜在重要作用靶点。阿帕替尼与这 4 个蛋白靶点之间有较稳定的氢键结合, 并且具有较低的结合自由能, 结合稳定。结论 阿帕替尼可能通过调控 Cell division protein kinase 2、GTPase HRas、NONE 和 CytochromeP450 2C9 的功能或生物作用来参与乳腺癌的治疗。本实验为阿帕替尼治疗乳腺癌的作用机制的深入探讨提供了理论依据和线索。

关键词:阿帕替尼; 乳腺癌; 网络药理学; 靶点预测; 分子对接

doi:10.11669/cpj.2016.18.007 中图分类号:R965 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2016)18-1569-05

Mechanism Research of Apatinib-Treated Breast Cancer Based on Network Pharmacology

ZHU Wan-ting^{1,2}, FAN Xue-mei^{2*}, WEI Hua³, WANG Yi-ming², LI Xiao-fang², WANG Shu-mei^{1*}, CHEN Wan-sheng³, LUO Guo-an² (1. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2. Key Laboratory of Bioorganic Phosphorus Chemistry and Chemical Biology, Ministry of Education, Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 3. Changzheng Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

ABSTRACT; OBJECTIVE To study the potential targets and action mechanism of apatinib-treated breast cancer. **METHODS** Combination with bioinformatic analysis, PharmMapper reverse docking technology was used to predict potential targets of apatinib and docking was performed using Autodock 4.0 to examine the interaction of apatinib with predicted protein targets. **RESULTS** Cell division protein kinase 2, GTPase HRas, NONE and cytochrome P450 2C9 were found to be the potential targets of apatinib-treated breast cancer. Stable hydrogen bonds were formed between apatinib and the four predicted targets, and the binding free energy was low. **CONCLUSION** Apatinib maybe participate the functional regulation or biological action of cell division protein kinase 2, GTPase HRas, NONE and Cytochrome P450 2C9 to treat breast cancer, which provides a theoretical basis and a clue for further exploration of the mechanism research of apatinib-treated breast cancer.

KEY WORDS: apatinib; breast cancer; network pharmacology; target predict; molecular docking

阿帕替尼是我国自主研发的抗癌新药, 全球首个被证实晚期胃癌中安全有效的小分子抗血管生成靶向药物^[1]。除胃癌晚期^[2]外, 阿帕替尼还对乳腺癌^[3]和非小细胞肺癌^[4]等肿瘤患者有效。乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 近年来全球乳腺癌患病率逐年增加, 已成为重要的卫生问题之一。目前阿帕替尼治疗乳腺癌的相关研究逐渐增多, 其中范旻浩^[5]研究发现, 阿帕替尼对复发转移性乳腺癌患者具有良好的治疗效果和可控的安全性, 而且发现已接受化疗 ≥ 2 线、治疗期出现手足综合征

(HFSR)等的患者中磷酸化血管内皮生长因子受体 2(pVEGFR2)高表达。Hu 等^[6]在 II 期临床试验中评价了阿帕替尼对经过前期化疗的转移性三阴乳腺癌患者的疗效和安全性, 发现阿帕替尼对于患者的病情有较好的控制, 同时可延长患者的无进展生存期和总生存。但具体的作用机制尚不完全清楚。

靶点的发现与确证是现代新药研发的第一步, 也是新药创制过程的瓶颈之一^[7]。同时, 药物潜在作用靶点的识别对于早期药物分子的安全性评价和老药新用等领域也都有着重要的意义^[8]。

基金项目:国家自然科学基金重点资助项目(81130066); 青年科学基金资助项目(81302731)

作者简介:朱婉婷, 女, 硕士研究生 研究方向: 中药分析 * 通讯作者: 范雪梅, 女, 高级工程师 研究方向: 药理学 Tel: (010) 62772264 E-mail: xuemeifan@tsinghua.edu.cn; 王淑美, 女, 教授 研究方向: 中药分析 E-mail: shmwang@sina.com

2007 年 Hopkins^[9] 首先提出并系统地阐述了网络药理学的概念,将药物作用网络与机体生物网络整合在一起,分析药物在网络中与特定节点或模块的相互作用关系,从而理解药物和机体的相互关系。网络药理学可通过这些特性来阐明药物作用机制,为分析药物的作用提供崭新的角度,是目前药物作用机制探讨和新药研发的重要手段之一^[10-11]。因此本研究采用网络药理学分析方法预测阿帕替尼治疗乳腺癌的潜在作用靶点,分析其功能,探讨阿帕替尼治疗乳腺癌的潜在作用机制,同时,采用分子对接技术将预测得到的蛋白靶点与阿帕替尼进行对接分析,研究阿帕替尼化合物与靶蛋白的相互作用。

1 材料与方法

1.1 阿帕替尼潜在作用靶点的预测

采用 PharmMapper 预测阿帕替尼的潜在作用靶点。PharmMapper 是一种基于配体结构特征的反向药效团匹配的靶点预测方法,通过预先构建好含有多个药效团模型的药效团数据库,再用单个查询分子去反向匹配,最终寻找与查询结构匹配较好的靶点^[12]。其参数匹配分值(fit score)可以反映配体和药效团模型的匹配情况,因此 fit score 可作阿帕替尼靶点筛选结果的评判标准。简要过程如下:首先将阿帕替尼的分子结构提交到 PharmMapper 数据库(<http://59.78.96.61/pharmmapper/>),然后对阿帕替尼化合物结构进行优化,生成多种构向,选择人类蛋白靶标数据库进行分析。PharmMapper 将对配体小分子和数据库中的药效团自动匹配,按照匹配分值的大小输出分析结果。

1.2 乳腺癌相关基因的获取

采用本课题组前期研究建立的 SEPID (side effect-pathway-indication drug) 预测模型对乳腺癌的相关基因进行提取、整理。SEPID 预测模型是一种基于 side effect resource (SIDER)、genetic association database (GAD)、DrugBank 和 KEGG 等数据库建立的特定药物适应症及其相关治疗药物靶点的网络预测模型^[13]。本研究利用 SEPID 预测模型获取、整理乳腺癌疾病相关的基因。

1.3 “药物-基因-疾病”网络模型构建

将 PharmMapper 预测得到的阿帕替尼潜在作用靶点中得分排名前 20 的靶点对应的基因,以及 SEPID 预测模型分析获取的乳腺癌相关基因导入软件 Cytoscape2.0 构建“药物-基因-疾病”网络,通过

药物靶点与疾病基因的相关性分析寻找阿帕替尼治疗乳腺癌的潜在重要作用靶点。

1.4 分子对接研究

采用 Autodock 4.0 软件将阿帕替尼与预测得到与乳腺癌相关的重要作用靶点进行分子对接分析。Autodock 是一款开源的分子对接软件,广泛应用于 X 射线晶体学、基于结构的药物设计、蛋白质相互作用、化学机制等研究,可帮助我们准确的了解靶标蛋白和活性小分子之间的相互作用^[14]。因此,本研究采用 Autodock 4.0 将阿帕替尼与上述预测到与乳腺癌相关的重要作用靶点逐一进行对接,并以靶蛋白与蛋白晶体结构自带配体的结合自由能作参照,来分析阿帕替尼与上述潜在作用靶点的相互作用。其简要分析过程如下:首先从 RCSB 的 PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/pdb/>)^[15]中下载获得靶蛋白复合物的晶体结构,导入 ADT 软件对这些靶蛋白结构进行清除配体、水以及金属离子、加氢、加电荷、修正不完整的残基等修饰。最后利用 Autodock 4.0 将阿帕替尼、靶蛋白自带配体分别与修饰后的靶蛋白进行对接计算分析,对接运算采用拉马克遗传算法,具体参数设置:有配体的复合物蛋白则以蛋白-配体复合物中配体分子的坐标为盒子中心,没有的则根据文献报道的活性位点残基进行设置,格点数为 4 nm × 4 nm × 4 nm,格点间隔为 0.037 5 nm,遗传算法计算 20 次,初始种群数为 150,最大 evals 设置为 2 500 000,其他均为默认设置。

2 结果

2.1 阿帕替尼的靶点预测

阿帕替尼与 PharmMapper 数据库中全部 1 627 个人类药物靶标进行了匹配分析,得分排名前 20 的蛋白靶点信息见表 1。

2.2 “药物-基因-疾病”网络模型构建及阿帕替尼治疗乳腺癌的潜在重要作用靶点的确定

通过软件 Cytoscape 2.0 将过去重、整理后的预测得到得分排名前 20 的靶蛋白的基因,以及 SEPID 预测模型分析得到与乳腺癌相关的 899 个基因构建的“药物-基因-疾病”网络模型(图 1),发现 Cell division protein kinase 2 (CDK2, ID: 2BHE)、GT-Pase HRas (HRAS, PDBID: 5P21)、NONE (PPARG, ID: 3IA6) 和 Cytochrome P450 2C9 (CYP 2C9, ID: 1OG5) 4 个基因既是阿帕替尼的靶点,又与乳腺癌相关,因此推测这 4 个靶点可能是阿帕替尼治疗乳腺癌的潜在重要作用靶点。

2.3 阿帕替尼与4个预测靶蛋白的对接分析

经 Autodock 4.0 软件对阿帕替尼与 CDK2 (2BHE)、HRAS(5P21)、PPARG(3IA6)和 CYP 2C9 (1OG5)4个蛋白对接情况进行分析,发现相较于靶蛋白自带配体,阿帕替尼与这4个蛋白均有较低的结合自由能及较稳定的氢键结合。其中这4个蛋白与其各自自带配体(BRY、GNP、UNT、HEC)的结合自由能分别为-36.37、-33.52、-38.21、-50.45 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。而阿帕替尼与CDK2的LEU83、ILE10存在氢键作用(图2A),其结合自由能为-38.46 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 小于-36.37 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$;阿帕替尼与HRAS的ASP119、VAL29存在氢键作用(图2B),其结合自由能为-38.67 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 小于-33.52 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$;阿帕替尼与PPARG的Ser289、Tyr327、Gly284、Phe282存在氢键作用(图2C),其结合自由能为-42.59 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 小于-38.21 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$;阿帕替尼与CYP 2C9的Pro427、Ser365存在氢键作用(图2D),其结合自由能为-49.57 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,接近于-50.45 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。上述结果表明,阿帕替尼与预测得到的4个靶蛋白存在较稳定的相互作用,进一步表明这4

个蛋白可能是阿帕替尼治疗乳腺癌的潜在重要作用靶点,见图3,表2。

表1 阿帕替尼预测得到的蛋白靶点

Tab. 1 The predicted targets of apatinib

Rank	PDB ID	Target name	Gene name	Fit score
1	5P21	GTPase HRas	HRAS	4.361
2	2BHE	Cell division protein kinase 2	CDK2	4.233
3	1MMB	Neutrophil collagenase	MMP8	4.205
4	1KE9	Cell division protein kinase 2	CDK2	4.12
5	41BD	Retinoic acid receptor gamma	RARG	4.1
6	2FG1	Basic fibroblast growth factor receptor 1	FLG	3.955
7	1X0N	Growth factor receptor-bound protein 2	GRB2	3.922
8	1BN3	Carbonic anhydrase 2	CA2	3.878
9	1KE8	Cell division protein kinase 2	CDK2	3.876
10	1DB1	Vitamin D3 receptor	VDR	3.841
11	1R1B	Transthyretin	TTR	3.841
12	2BTS	Cell division protein kinase 2	CDK2	3.839
13	1S9J	Dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1	MAP2K1	3.833
14	1ZVX	Neutrophil collagenase	MMP8	3.824
15	1OG5	Cytochrome P450 2C9	CYP2C9	3.824
16	1KE5	Cell division protein kinase 2	CDK2	3.822
17	3FXV	Bile acid receptor(NR1H4 protein)	NR1H4	3.805
18	3IA6	NONE	PPARG	3.796
19	1GS4	Androgen receptor	AR	3.762
20	1U32	Serine/threonine-protein phosphatase PPI-gamma catalytic subunit	PPP1CC	3.741

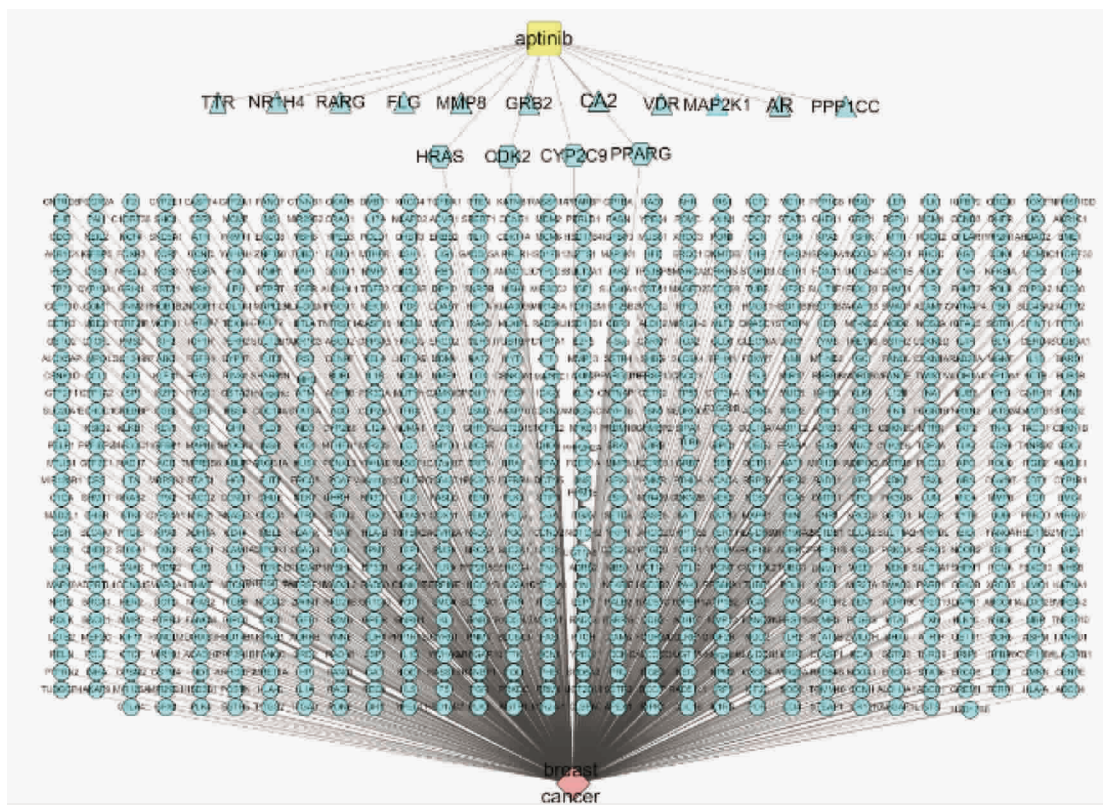


图1 “apatinib-靶点-breast cancer”网络

▲ - 药物相关基因; ● - 疾病基因; ■ - 共同靶点; ■ - apatinib; ◆ - breast cancer

Fig. 1 “apatinib-targets-breast cancer” network

▲ - genes-related drug; ● - disease genes; ■ - common targets; ■ - apatinib; ◆ - breast cancer

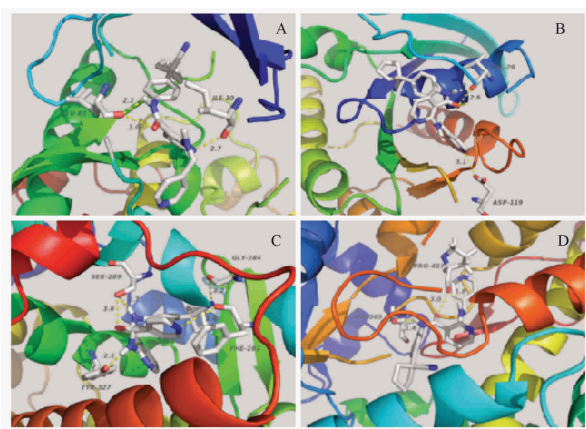


图2 Apatinib 与 CDK2 (A)、HRAS (B)、PPARG (C)、CYP 2C9(D) 的对接结果图

Fig.2 Docking of apatinib with CDK2 (A), HRAS (B), PPARG(C) and CYP 2C9 (D)



图3 CDK2(A)、HRAS(B)、PPARG(C)、CYP 2C9(D) 与各自自带配体的对接结果图

Fig.3 Docking of CDK2 (A), HRAS (B), PPARG (C) and CYP 2C9 (D) with original ligand

表2 4个重要靶点与阿帕替尼、蛋白自带配体的对接

Tab.2 Docking of apatinib, original ligand with four targets

Target name	Binding freeenergy/kJ · mol ⁻¹		Hydrogen bonds	
	Apatinib	Original ligand	Apatinib	Original ligand
CDK2	-38.46	-36.37	3	3
HRAS	-38.67	-33.52	3	8
PPARG	-42.59	-38.21	5	2
CYP 2C9	-49.57	-50.45	3	3

3 讨论

网络药理学是一种基于网络观点从系统水平观察药物作用机制、发现先导化合物、识别新药靶点等的研究新策略^[16]。本研究通过网络药理学研究发现,阿帕替尼具有多靶点的作用特性,其中 Cell division protein kinase 2、GTPaseHRas、NONE、Cyto-

chromeP450 2C9 可能是阿帕替尼治疗乳腺癌的潜在重要作用靶点,分子对接分析也验证了阿帕替尼与4个靶点有较强的相互作用。

CDK2 可以通过调控乳腺癌细胞的增殖,参与乳腺癌的发展^[17-18]。BRY 是 CDK2 的抑制剂,在其结合复合体中,BRY 可以通过与 CDK2 的 GLU81、LEU83 形成相应的氢键作用,来抑制 CDK2 的活性^[19]。从图 2A 观察到阿帕替尼也可以与 CDK2 的 LEU83 形成氢键,同时与 ILE10 形成氢键,而 ILE10 的结构与 GLU81 结构相似。据此推测阿帕替尼可能通过抑制 CDK2 的活性来参与乳腺癌的治疗。

HRAS 是致癌基因 Ras 编码的蛋白之一^[20]。HRAS 主要参与细胞 MAPK 信号通路、ErbB 信号传导途径,胰岛素信号通路等通路,而这些通路被报道均参与乳腺癌的发展^[21-23]。GNP 与 HRAS 的结合复合体中,GNP 可以与 HRAS 的 ASP119、THR35、ALA18、ASP30、VAL29 等多处氨基酸形成相应的氢键作用,而这些氨基酸参与 HRAS 的主要活性位置的组成^[24]。而从图 2B 观察到阿帕替尼与 HRAS 的 ASP119、VAL29 氨基酸形成较稳定的氢键结合。据此推测阿帕替尼可能通过参与调控 HRAS 的功能作用来参与乳腺癌的治疗。

PPARG 是过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 编码的蛋白,是调节参与胰岛素敏感性和脂肪形成基因的转录因子。PPARG 的表达以及其参与的相关通路在乳腺肿瘤发生过程中起到关键作用,并且 PPARG 可以作为治疗乳腺癌的一个重要候选预测生物标志物^[25-26]。PPARG 与其激动剂 UNT 的结合复合体中,UNT 可以与该蛋白的 Try473、Ser289、His323、His449、Tyr327 等活性位置形成氢键激活其活性^[27]。从图 2C 观察到阿帕替尼可以与 PPARG 的 Ser289、Tyr327 形成较稳定的氢键,据此推测阿帕替尼可能通过激活 PPARG 蛋白的活性来参与乳腺癌的治疗。

CYP2C9 的功能多态性与乳腺癌风险、肿瘤以及预后相关^[28]。CYP2C9 主要参与花生四烯酸代谢途径中的 CYP 表氧化酶途径,可代谢花生四烯酸为环氧二十碳三酸^[29]。从图 2D 观察到阿帕替尼与 CYP2C9 的 Pro427 形成氢键,同时也可以与 Ser369 形成氢键,从而形成较稳定的氢键结合。而 DING^[30]研究发现,CYP2C9 是阿帕替尼的主要氧化代谢酶之一,并通过体外实验发现阿帕替尼对 CYP2C9 有明显的抑制作用。因此推测阿帕替尼可能通过与 CYP2C9 作用参与乳腺癌患者的花生酸代

谢等来参与乳腺癌的调节。

综上所述,阿帕替尼与网络药理学预测得到的4个潜在重要作用的靶蛋白都有较好的相互作用,这说明了阿帕替尼可能通过参与这几个靶蛋白的功能调节或者生物作用来参与乳腺癌的治疗,本研究将为阿帕替尼治疗乳腺癌作用机制的深入探讨研究提供重要的理论依据和线索。

REFERENCES

- [1] ZHANG Y E, ZHANG T B, TONG D J. Apatinib-treated gastric cancer listing [N]. *Science and Technology Daily*(科技日报), 2014-11-08.
- [2] GENG R, LI J. Apatinib for the treatment of gastric cancer [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(1):117-122.
- [3] ZHANG H J. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:6075-6081.
- [4] YAN J M, YONG J L, HUANG H B, *et al*. Apatinib (YN968D1) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multiple ATP-binding cassette transporters [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(20):7981-7991.
- [5] FANG M H. Studies on predictive and prognostic factors for recurrent or metastatic breast cancer treated with small molecular anti-angiogenic agents [D]. Shanghai: Fudan University, 2013.
- [6] HU X C, ZHANG H, XU B, *et al*. Multicenter phase II study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(8):1961-1969.
- [7] GAO L, LIU A L, DU G H. Application and progress of computer aided drug design (CADD) in drug development [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2011, 46(9):641-645.
- [8] SONG J L, XIANG Y H, ZHAO L L, *et al*. Potential target prediction and molecular docking studies of SAHA [J]. *Comput Chem*(计算机与应用化学), 2013, 30(1):97-101.
- [9] HOPKINS A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10):1110-1111.
- [10] HSIN K Y, GHOSH S, KITANO H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):16-16.
- [11] TAO W, XU X, WANG X, *et al*. Network pharmacology-based prediction of the Radix Curcumae ingredients and potential targets of Chinese herbal Radix Curcumae formula for application to cardiovascular disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(1):1-10.
- [12] LIU X, OUYANG S, YU B, *et al*. PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(2):609-614.
- [13] BAI Y, FAN X M, SUN H, *et al*. The mechanism of rosiglitazone compound based on network pharmacology [J]. *Acta Pharm Sin*(药学报), 2015, 50(3):284-290.
- [14] LI J H, HU A, ZHENG W J, *et al*. Screening of target protein of triptolide on psoriasis by molecular docking [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2014, 49(13):1133-1138.
- [15] BERMAN H M, BATTISTUZZI T, BHAT T N, *et al*. The protein data bank [J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(1):235-242.
- [16] WANG Y R, ZHANG X Z, LI N, *et al*. Action mechanism of Shuangyu granules on upper respiratory tract infections based on network pharmacology [J]. *Chin New Drugs J*(中国新药杂志), 2015, 24(11):1222-1241.
- [17] KIM S J, MASUDA N, TSUKAMOTO F, *et al*. The cell cycle profiling-risk score based on CDK1 and 2 predicts early recurrence in node-negative, hormone receptor-positive breast cancer treated with endocrine therapy [J]. *Cancer Lett*, 2014, 355(2):217-223.
- [18] KIM S J, NAKAYAMA S, SHIMAZU K, *et al*. Recurrence risk score based on the specific activity of CDK1 and CDK2 predicts response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide in breast cancers [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(4):891-897.
- [19] JAUTELAT R, BRUMBY T, SCHAFER M, *et al*. From the insoluble dye indirubin towards highly active, soluble CDK2-inhibitors [J]. *Chembiochem*, 2005, 6(3):531-540.
- [20] SCHUBBERT S, SHANNON K, BOLLAG G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(4):295-308.
- [21] DA SILVA L, SIMPSON P T, SMART C E, *et al*. HER3 and downstream pathways are involved in colonization of brain metastases from breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(4):46.
- [22] CASTAGNINO N, TORTOLINA L, BALBI A, *et al*. Dynamic simulations of pathways downstream of ERBB-family, including mutations and treatments: concordance with experimental results [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2010, 10(7):737-757.
- [23] FINLAYSON C A, CHAPPELL J, LEITNER J W, *et al*. Enhanced insulin signaling via Shc in human breast cancer [J]. *Metabolism*, 2003, 52(12):1606-1611.
- [24] USHA T, MIDDHA S K, GOYAL A K, *et al*. Molecular docking studies of anti-cancerous candidates in *Hippophae rhamnoides* and *Hippophae salicifolia* [J]. *J Biomed Mater Res*, 2014, 28(5):406-415.
- [25] APOSTOLI A J, ROCHE J M, SCHNEIDER M M, *et al*. Opposing roles for mammary epithelial-specific PPAR γ signaling and activation during breast tumour progression [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(1):1-14.
- [26] KOPP T L, LUNDQVIST J, PETERSEN R K, *et al*. In vitro screening of inhibition of PPAR- γ activity as a first step in identification of potential breast carcinogens [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2015, 34(11):1106-1118.
- [27] CASIMIRO-GARCIA A, BIGGE C F, DAVIS J A, *et al*. Synthesis and evaluation of novel α -heteroaryl-phenylpropanoic acid derivatives as PPAR α /gamma dual agonists [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(20):7113-7125.
- [28] MICHELIS U R, FISSLTHALER B, BARBOSA-SICARD E, *et al*. Cytochrome P450 epoxygenases 2C8 and 2C9 are implicated in hypoxia-induced endothelial cell migration and angiogenesis [J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(23):5489-5498.
- [29] BELTON O, FITZGERALD D J. Cyclooxygenase isoforms and atherosclerosis [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2003, 5(9):1-18.
- [30] DING Y F. Metabolism and pharmacokinetics of anti-cancer drug, apatinib in human [D]. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2013.

(收稿日期:2015-12-14)