

基于网络药理学的半夏白术天麻汤治疗脑卒中作用机制研究

周抒阳¹,付旭阳¹,闫艳³,陈建芳⁴,王立军⁵,赵书冉⁶,李炜⁶,顿博宇⁶,芒来⁶,石瑞丽^{1,2*}

(1.包头医学院 生理学教研室,内蒙古 包头 014040;2.包头医学院 神经科学研究所,内蒙古 包头 014040;
3.包头医学院 病原生物学教研室,内蒙古 包头 014040;4.包头医学院 病原生物学实验室,内蒙古 包头 014040;
5.包头医学院 机能学实验室,内蒙古 包头 014040;6.包头医学院,内蒙古 包头 014040)

【摘要】目的 应用网络药理学方法分析半夏白术天麻汤治疗脑卒中的作用机制。方法 通过TCMSP、TCMID数据库获得半夏白术天麻汤各单味药成分并筛选出其治疗脑卒中的潜在靶点,应用网络药理学分析方法获得蛋白相互作用关系以及靶点参与的信号通路、生物过程,将蛋白相互作用关系导入Cytoscape软件并构建网络,应用CytoHubba插件筛选出关键靶点。应用AutoDock Tools、AutoDock Vina软件将得到的关键靶点与活性成分进行分子对接得到对接得分。结果 通过数据库筛选得到98个半夏白术天麻汤治疗脑卒中的潜在靶点;KEGG富集通路筛选出靶点参与缺氧诱导因子1信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等27条信号通路;GO功能富集分析结果表明,靶点参与了上皮细胞凋亡过程的负调控、血管重塑等163个生物过程。最终确定关键靶点为MAPK1、MAPK3、PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、mTOR、TNF、Bcl-2、IL-6。半夏白术天麻汤通过胍骨青霉素、8β-乙氧基苍术内酯Ⅲ、香风草甙、菜豆素、3β-乙酰氧基苍术酮、氯化松茶酸、异欧前胡素、甘草酚、反鳕油酸等成分达到治疗脑卒中的效果。结论 半夏白术天麻汤能够通过多成分、多靶点、多通路治疗脑卒中。本研究为半夏白术天麻汤的临床应用提供了理论支持。

【关键词】半夏白术天麻汤;脑卒中;网络药理学;靶点

中图分类号: R737

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2022)02-0133-06

脑卒中是一种复杂疾病,包括血栓形成、血管损伤、血脑屏障破坏、神经细胞缺氧性损伤、炎症反应等多个病理过程。我国脑卒中患者平均发病年龄在65岁左右,具有高病死率和高致残率的特点。研究显示^[1],脑卒中位于心血管病患率前列,病死率更是位居首位,高于肿瘤及其他疾病,严重威胁人类生命健康,给患者的生活、经济带来了巨大的压力。

中医源远流长,是中华民族几千年来总结的宝贵经验,半夏白术天麻汤属于中医经典名方,出自《医学心悟》,由半夏、白术、天麻、甘草、橘红、茯苓组成,是熄风化痰、活血通络、健脾祛湿的良方。研究发现,使用半夏白术天麻汤可显著提升脑卒中的治疗效果,改善微循环,促进新生血管形成,改善神经功能缺损^[2]。目前对于半夏白术天麻汤治疗脑卒中的机制尚不明确。近些年随着生物信息技术的发展取得突破,网络药理学研究方法被提出,其理念与中医多靶点、多方面治疗疾病的理念相通。通过

网络药理学分析可以增强药物研发的目标性,提高药物研发效率。本研究应用网络药理学方法从多层次、多角度研究了半夏白术天麻汤治疗脑卒中的靶点、成分和通路,为其临床应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 半夏白术天麻汤有效成分以及作用靶点的筛选

使用TCMSP数据库^[3](<http://tcmsp.com/tcmsp.php>, Version: 2.3)和TCMID数据库^[4](<http://www.megabionet.org/tcmid/>)获取半夏、白术、茯苓、甘草、橘红、天麻的成分信息,根据“生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18,血脑屏障(BBB)≥-0.3^[5]”筛选出符合条件的化合物。将筛选出的化合物2D分子结构式导入Swiss target prediction数据库^[6](www.swisstargetprediction.ch/)中,预测化合物作用的靶点,保存靶点的全称、简称以及uniprot等信息。

收稿日期:2022-01-15;修回日期:2022-03-25

基金项目:国家自然科学基金项目(81960734);2020年度内蒙古人才开发基金项目;包头医学院扬帆项目(BYJJ-YF201720);内蒙古自然科学基金项目(2017MS0808)

第一作者:周抒阳(1997-),男,2020级在读硕士研究生。E-mail: 435776803@qq.com

*通信作者:石瑞丽,女,博士,教授,硕士研究生导师。研究方向:生理学。E-mail: ruilishi@sina.com

1.2 半夏白术天麻汤治疗脑卒中疾病靶点的获得

使用 DisGeNET 数据库^[7] (<https://www.disgenet.org/>),以“Ischemic stroke”为关键词获得脑卒中疾病的靶点,并以相关得分 ≥ 0.03 为条件保留部分靶点,删除剩余靶点,与上述半夏白术天麻汤的靶点取交集得到半夏白术天麻汤治疗脑卒中的相关靶点。

1.3 靶点蛋白-蛋白相互作用网络的获得

将半夏白术天麻汤治疗脑卒中的靶点数据输入 STRING 数据库^[8] (<https://string-db.org/>, Version 11.0),在种属处选择“Homo sapiens”,获得靶点之间的蛋白-蛋白互作网络数据,并筛选出互作得分 ≥ 0.9 的蛋白作用数据,将数据整理,导入 Cytoscape (Version: 3.8.0) 软件进行网络的构建和拓扑分析,根据靶点的自由度数值进行节点大小和颜色的渲染。

1.4 通路的获得

将半夏白术天麻汤治疗脑卒中的靶点数据输入 STRING 数据库^[8] (<https://string-db.org/>, Version 11.0) 经 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析,在种属处选择“Homo sapiens”获得靶点参与的通路。

1.5 参与生物过程的分析

将获得的半夏白术天麻汤治疗脑卒中的靶点数据输入 Cytoscape 软件中的 Clue GO 插件 (Version: 2.5.7),选择“Homo Sapiens”,勾选“生物过程分析”,并设置 $P \leq 0.05$,提交获得相关数据。

1.6 Hub 节点的选择

在 Cytoscape 软件中导入“蛋白-通路”图,选择插件 cytoHubba,应用 MCC 方法结合 5 个拓扑分析方法 (Degree, Edge Percolated Component, Maximum Neighborhood Component, Density of Maximum Neighborhood Component, and Maximal Clique Centrality) 和 6 个中心性方法 (Bottleneck, Eccentricity, Closeness, Radiality, Betweenness, and Stress) 筛选得到 Hub 关键节点。

1.7 分子对接验证

利用 PubChem 库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、PDB 蛋白数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 获得化合物结构和蛋白结构,利用 AutoDock Tools 软件 (Version 1.5.6) 进行蛋白和化合物的修饰,利用 AutoDock Vina 软件 (Version 1.1.2) 进行分子对接,保存对接结果并使用 LigPlot 软件进行 2D 可视化。

2 结果

2.1 靶点的预测

通过 TCMSp 数据库和 TCMID 数据库获得半夏白术天麻汤的潜在靶点,并将这些靶点与 DISGENET 数据库中脑卒中的靶点进行对比,交集即为半夏白术天麻汤治疗脑卒中的靶点。通过 TCMSp 数据库获得靶点全称及简写,将靶点按“uniprot ID”排序,得到半夏白术天麻汤治疗脑卒中的潜在靶点 98 个 (见表 1)。

表 1 半夏白术天麻汤治疗脑卒中的相关靶点

No.	Uniprot	Gene symbol
1	P05067	APP
2	P00734	F2
3	Q9UKV0	HDAC9
4	P01130	LDLR
5	P05091	ALDH2
6	Q14432	PDE3A
7	P33527	ABCC1
8	Q13976	PRKG1
9	Q00534	CDK6
10	Q96P20	NLRP3
11	P33261	CYP2C19
12	P12821	ACE
13	P30556	AGTR1
14	P09917	ALOX5
15	P20292	ALOX5AP
16	P01584	IL1B
17	P05231	IL6
18	Q08499	PDE4D
19	P14780	MMP9
20	Q15746	MYLK
21	P29474	NOS3
22	P05121	SERPINE1
23	O14649	KCNK3
24	P42336	PIK3CA
25	P42338	PIK3CB
26	O00329	PIK3CD
27	P48736	PIK3CG
28	P51532	SMARCA4
29	P40763	STAT3
30	O75116	ROCK2
31	P37231	PPARG
32	P35354	PTGS2
33	P00750	PLAT
34	P00747	PLG
35	P36897	TGFBR1
36	P01375	TNF
37	P15692	VEGFA
38	Q9Y263	PLAA
39	P08254	MMP3
40	P16109	SELP
41	Q13093	PLA2G7
42	Q9H244	P2RY12
43	P34913	EPHX2
44	P03372	ESR1

表1 续表

No.	Uniprot	Gene symbol
45	P11362	FGFR1
46	Q16665	HIF1A
47	P16581	SELE
48	P11597	CETP
49	P19099	CYP11B2
50	Q96EB6	SIRT1
51	P05362	ICAM1
52	O60674	JAK2
53	P23219	PTGS1
54	P01137	TGFB1
55	P42574	CASP3
56	Q99720	SIGMAR1
57	P42345	MTOR
58	P17931	LGALS3
59	P03956	MMP1
60	P08253	MMP2
61	P08183	ABCB1
62	P24723	PRKCH
63	P27361	MAPK3
64	Q9UBN7	HDAC6
65	P09874	PARP1
66	P13726	F3
67	P15090	FABP4
68	Q9NTG7	SIRT3
69	P16050	ALOX15
70	P09601	HMOX1
71	P06870	KLK1
72	P01042	KNG1
73	P39900	MMP12
74	P05164	MPO
75	P35228	NOS2
76	Q07869	PPARA
77	P28482	MAPK1
78	P00797	REN
79	Q00535	CDK5
80	P11712	CYP2C9
81	P27487	DPP4
82	P24530	EDNRB
83	P25116	F2R
84	P03951	F11
85	P00488	F13A1
86	Q8IXJ6	SIRT2
87	P49841	GSK3B
88	P14174	MIF
89	P22894	MMP8
90	P09238	MMP10
91	P29475	NOS1
92	P47900	P2RY1
93	P10415	BCL2
94	P43004	SLC1A2
95	P41597	CCR2
96	P17861	XBP1
97	P27169	PON1
98	O14684	PTGES

2.2 靶点蛋白相互作用网络图的构建和分析

通过STRING数据库下载得到蛋白-蛋白相互作用数据,导入Cytoscape中进行可视化处理。结果如图1所示,其中节点代表蛋白,边代表靶点之间具有相互作用关系。共有节点75个,220条边。图中节点以自由度由小到大的顺序从小变大,从黄变红,内圈为自由度前29的节点,它们在蛋白相互作用网络中起着重要的作用(见图1)。

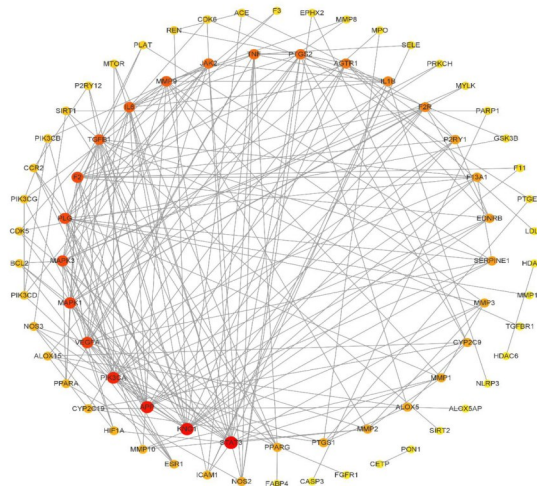


图1 蛋白-蛋白网络图

2.3 靶点参与的通路分析

通过STRING数据库中的KEGG Pathways分析,发现靶点参与缺氧诱导因子1信号通路(HIF-1 signaling pathway)、肿瘤坏死因子信号通路(TNF signaling pathway)、爱帕琳肽信号通路(Apelin signaling pathway)、趋化因子信号通路(Chemokine signaling pathway)、MAPK信号通路等27条信号通路,将参与信号通路的靶点和各单味药中的靶点数据导入Cytoscape软件中,获得“成分-靶点-通路”图(见图2)。其中,红色节点代表单味药,绿色节点代表半夏白术天麻汤治疗脑卒中的靶点,黄色节点代表靶点参与的信号通路,共有节点131个,边530条,其中自由度前5名的通路分别为PI3K-Akt信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、缺氧诱导因子1信号通路、爱帕琳肽信号通路、IL-17信号通路。它们可能在半夏白术天麻汤治疗脑卒中的过程中发挥了重要作用。

2.4 靶点参与生物过程的分析

将半夏白术天麻汤治疗脑卒中的靶点数据导入GO插件进行生物过程分析,发现靶点主要富集于血管重塑(blood vessel remodeling)、内皮细胞迁移的正调控(positive regulation of endothelial cell migration)、

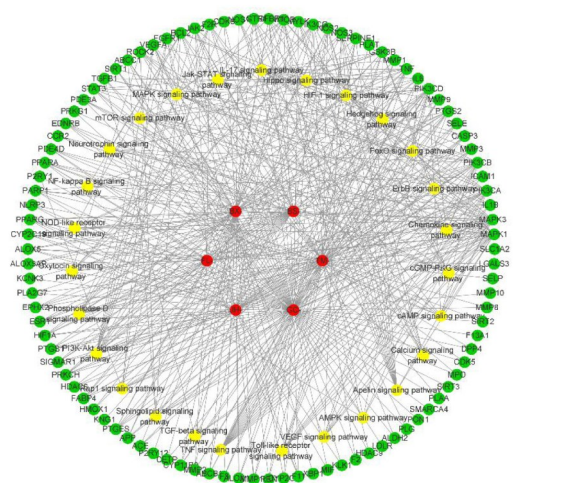


图2 成分-靶点-通路网络图

趋化活性(chemoattractant activity)、上皮细胞凋亡过程的负调控(negative regulation of epithelial cell apoptotic process)等生物过程,将结果制作成气泡图(见图3)。图中Y轴为生物过程名称,X轴为靶点在生物过程中的比例,各节点颜色代表P值,节点大小代表参与生物过程的靶点数。

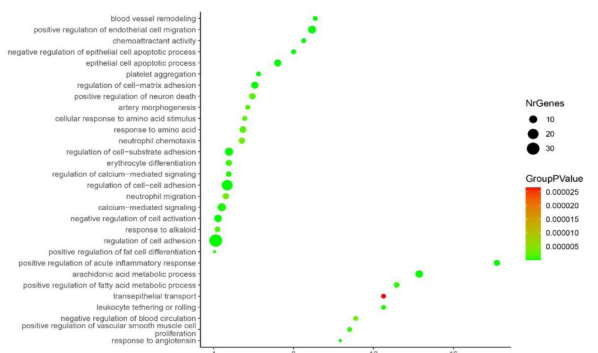


图3 生物过程气泡图

2.5 关键靶点的获得及分子对接结果

将制作好的蛋白-通路图导入Cytoscape软件中的CytoHubba插件,根据得分筛选出关键靶点MAPK1(mitogen-activated protein kinase 1)、MAPK3(mitogen-activated protein kinase 3)、PIK3CA(PI3-kinase subunit alpha)、PIK3CB(PI3-kinase subunit beta)、PIK3CD(PI3-kinase subunit delta)、TNF(Tumor necrosis factor)、mTOR(threonine- protein kinase mTOR)、Bcl-2(Bcl2-associated agonist of cell death)、IL-6(Interleukin-6 receptor subunit alpha),通过AutoDock Vina进行分子对接,找到其对应活性化合物(见图4)。关键靶点对应活性化合物及其分子对接得分见表2。

表2 活性化合物与关键靶点的结合得分

化合物	靶点	PDB ID	对接得分
8β-乙氧基苍术内酯Ⅲ	MAPK3	4qtb	-10.5
异欧前胡素	mTOR	6m4u	-9.5
3β-乙酰氧基苍术酮	PIK3CD	6pyr	-8.3
菜豆素	PIK3CB	4bfr	-8.1
香风草甙	PIK3CA	6gvf	-7.9
胍骨青霉素	MAPK1	6slg	-7.8
甘草酚	Bcl-2	6o0p	-7.3
氢化松苓酸	TNF	6rmj	-6.5
反鳕油酸	IL-6	4o9h	-5.5

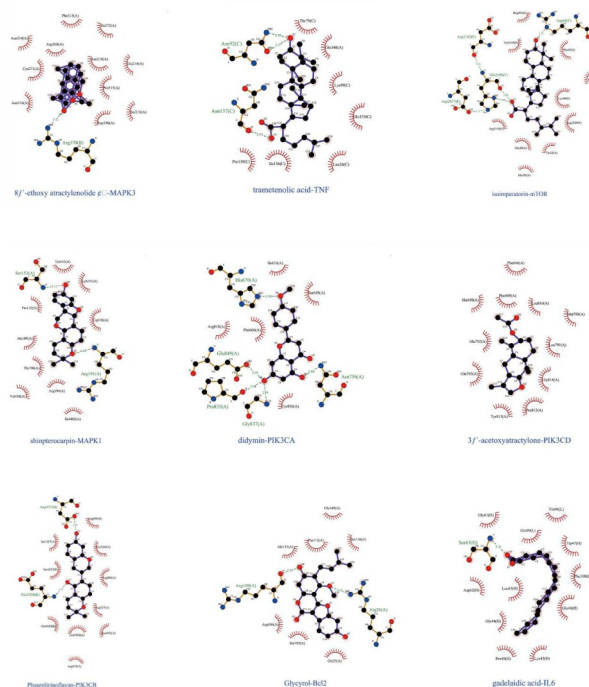


图4 化合物与核心靶点2D图

3 讨论

已有研究证明了半夏白术天麻汤可有效治疗脑卒中^[9]。本研究从数据库中筛选出半夏白术天麻汤治疗脑卒中的靶点98个。分析蛋白-蛋白相互作用关系发现部分蛋白联系密切并发挥协同作用。STRING数据库得出这些靶点参与HIF-1信号通路、TNF信号通路、趋化因子信号通路等与脑卒中密切相关的信号通路。GO分析得出这些靶点在血管重塑、内皮细胞迁移的正调控等生物过程中发挥了重要作用。通过CytoHubba插件分析得出半夏白术天麻汤治疗脑卒中关键靶点为MAPK1、MAPK3、PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、MTOR、IL-6、TNF、Bcl-2,运用分子对接找到对应活性成分为胍骨青霉素、8β-乙氧基苍术内酯Ⅲ、香风草甙、菜豆素、3β-乙酰

氧基苍术酮、氯化松苓酸、异欧前胡素、甘草酚、反萆油酸,它们与核心靶蛋白的结合能均 < -5 kJ/mol,证明化合物和核心靶蛋白的结合活性较高且结合稳定。

应用CytoHubba插件使用MCC方法获得Hub关键靶点,其中MAPK1、MAPK3又称ERK2、ERK1,是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。MAPK1、MAPK3是细胞增殖、凋亡等生物过程重要的调节因子。ERK1/2的激活可促进IL-6、TNF- α 等炎症细胞因子的表达,磷酸化的ERK1/2会使海马组织脑源性神经营养因子、神经生长因子水平下调,进而导致神经功能改变,认知功能发生损害加重脑损伤^[10]。脑卒中发病导致MAPK信号通路激活,抑制了Nrf2信号通路的激活,加重了脑卒中的应激反应,造成脑损伤。已有实验证明,半夏白术天麻汤能降低磷酸化的ERK1/2、IL-6、TNF- α 的表达,起到逆转痰湿壅盛型高血压大鼠心肌肥厚的作用^[11]。PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD均是PI3K/AKT信号通路中的关键分子,参与调节细胞增殖、分化、凋亡等生物过程。调控PI3K/AKT可以促进血管再生,减轻神经元凋亡和氧化应激等。PI3K/AKT信号通路还能和MAPK信号通路相互协同,调节神经干细胞和神经前体细胞,从而修复神经。脑梗死损伤后,大脑中的miRNA-26a表达上调,激活PI3K/AKT和MAPK信号通路,调控HIF-1 α 的表达,介导VEGF的转录,促进缺血部位的血管新生^[12]。TNF由单核细胞、巨噬细胞分泌产生,参与氧化应激、内皮细胞功能障碍等多个生物过程。TNF- α 可加重炎症反应,激活单核细胞进入脑血管内膜形成泡沫细胞,加重脑卒中的发生。内皮细胞是血脑屏障重要组成部分,脑卒中发生后小胶质细胞激活并释放TNF- α ,破坏内皮细胞,造成血脑屏障的损伤^[13]。IL-6在神经系统中起到双重作用,正常表达时可起到脑保护作用,而脑损伤时TNF- α 表达上升,会诱导IL-6生成。高表达的IL-6与TNF- α 共同造成炎症反应的加剧^[14]。在体外实验中,半夏白术天麻汤可降低IL-6、TNF- α ,保护血管免受炎症损伤,对动脉粥样硬化形成具有一定的干预作用,而动脉粥样硬化是造成脑梗死的主要原因^[15]。在临床治疗中,半夏白术天麻汤已被证实具有降低脑卒中患者血清中TNF- α 和IL-6的作用,显著改善了患者的炎症状态^[11]。mTOR是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,参与了细胞生长等生物过程。磷酸化形式的mTOR是PI3K/AKT/mTOR信号通路发挥细胞保护作用所需的关键蛋

白。有研究表明,mTOR可通过调节HIF-1 α 表达,促进血管生长而改善缺血性脑损伤^[16]。另外,增加mTOR活性能够增强突触可塑性和轴突生长能力,从而达到对大脑长期保护的作用,也证明mTOR可作为治疗脑卒中的靶点^[17]。Bcl-2作为一种抗凋亡的蛋白,可以阻断细胞凋亡和坏死。脑卒中发生时Caspase-3在凋亡细胞中大量表达,并限制脑卒中后内源性神经前体细胞的增殖。Bcl-2蛋白的过度表达可抑制caspase-3活性,发挥神经保护的作用^[18]。

本文通过网络药理学方法和分子对接技术对半夏白术天麻汤治疗脑卒中的成分、靶点、通路、生物过程做了较全面的分析。研究表明,半夏白术天麻汤可通过促进血管新生、抗细胞凋亡、抗炎、神经保护等机制起到治疗脑卒中的作用,体现了中药的多成分、多靶点、多通路治疗疾病的特点,也为半夏白术天麻汤治疗脑卒中的临床应用提供了理论基础。但是,网络药理学仅通过数据开展的研究是具有局限性的,在未来需通过相关实验进一步验证本文的结果,也有可能拓展半夏白术天麻汤的临床适应证。

参考文献

- [1]王陇德,彭斌,张鸿祺,等.《中国脑卒中防治报告2020》概要[J].中国脑血管病杂志,2022,19(2):136-144
- [2]郑全成,刘建浩,张宇,等.半夏白术天麻汤加减联合针刺治疗偏头痛风痰上扰证的观察[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(3):111-116
- [3]Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. Journal of Cheminformatics, 2014, 6(1): 13
- [4]Huang L, Xie D, Yu Y, et al. TCMID 2.0: a comprehensive resource for TCM[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(D1): 1117-1120
- [5]徐甜,樊姝宁,邓楠,等.基于分子网络研究四逆散抗抑郁症作用的潜在生物学机制[J].药物评价研究,2019,42(9):1723-1729
- [6]Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. Nucleic Acids Res. 2019, 47(W1): 357-364
- [7]Pinero J, Ramirez-Anguita JM, Sauch-Pitarch J, et al. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update[J]. Nucleic Acids Res. 2020, 48(D1): 845-855
- [8]Szkilarczyk D, Gable AL, Nastou KC, et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. Nucleic Acids Res. 2021, 49(D1): 605-612

- [9]宋晓峰.通腑化痰汤联合半夏白术天麻汤辅助治疗脑梗死急性期临床观察[J].实用中医药杂志,2021,37(2):251-253
- [10]Tian Y, Su Y, Ye Q, et al. Silencing of TXNIP alleviated oxidative stress injury by regulating MAPK-Nrf2 axis in ischemic stroke[J]. Neurochem Res, 2020,45(2):428-436
- [11]吴赛,姜月华,杨传华,等.半夏白术天麻汤对痰湿壅盛型高血压大鼠心肌MAPK信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(8):159-165
- [12]Liang Z, Chi YJ, Lin GQ, et al. MiRNA-26a promotes angiogenesis in a rat model of cerebral infarction via PI3K/AKT and MAPK/ERK pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018,22(11):3485-3492
- [13]Chen AQ, Fang Z, Chen XL, et al. Microglia-derived TNF- α mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain-barrier disruption after ischemic stroke[J]. Cell Death Dis, 2019,10(7):487
- [14]张晓璇,朱江,李佳佳,等.丁苯酞对缺血性脑卒中大鼠脑组织NF- κ B p65、IL-6、TNF- α 表达的影响[J].中国免疫学杂志.2019,35(15):1825-1828
- [15]王红松,单晓晓,赵国栋,等.半夏白术天麻汤对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的干预作用及其机制[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(7):9-15
- [16]孟文静,陈真.脑缺血再灌注损伤中关键蛋白的研究进展[J].药学研究,2019,38(12):709-713
- [17]Wang S, Wang C, Wang L, et al. Minocycline inhibits mTOR signaling activation and alleviates behavioral deficits in the wistar rats with acute ischemia stroke[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2020,19(10):791-799
- [18]Li Z, Xiao G, Wang H, et al. A preparation of Ginkgo biloba L. leaves extract inhibits the apoptosis of hippocampal neurons in post-stroke mice via regulating the expression of Bax/Bcl-2 and Caspase-3[J]. J Ethnopharmacol. 2021,280:114481

(上接第126页)

52个三级指标中“启动应急响应情况”和“人员及物资调配合理”的权重分别为0.139和0.111。相对于其他三级指标权重较高,提示公共卫生领域专家及基层疾病预防控制机构工作人员对突发公共卫生事件的应急响应、人员和物资比较重视。在应急处置过程中,明确责任,按照处置流程开展工作,可提升处置效率,加快应急响应速度。同时,应急物资是突发公共卫生事件应急处置过程中不可缺少的保障,基层疾病控制系统应急物资和防护用品储备不足是其在应对突发公共卫生事件时的一个短板^[15],因此,应建立合理的调配机制,为突发公共卫生事件发生时有备无患地提供所需的物资,从而有利于应急处置的开展。

本研究在评价指标筛选和确定时,充分考虑到内蒙古地区的地域特征和经济特征,坚持地域原则,统筹兼顾,结合目前有关应急方面的规范性政策文件和内蒙古自治区基层疾病预防控制机构应急能力建设的情况,将数理统计方法与专家小组讨论法相结合,制订出一套具有普遍适用性和综合性的突发公共卫生事件应急能力评价体系,对于评价内蒙古自治区基层疾病预防控制机构突发公共卫生事件应急能力具有一定的价值。

参考文献

- [1]詹思延.流行病学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2017:247-248
- [2]陈蓉,何永超,张放,等.疾病预防控制机构卫生应急能力评估指标体系构建[J].浙江大学学报(医学版),2018,47(2):137-142
- [3]龚艳,尹伊涓.社区公共卫生事件应急管理机制的完善[J].中南民族大学学报(人文社会科学版),2021,41(12):91-99
- [4]仇蕾洁,马桂峰,张雪文,等.农村基层突发公共卫生事件应急能力评价指标体系构建研究[J].中国卫生事业管理,2017,34(11):801-804+841
- [5]闫梦青,常煜博,贾晓灿,等.市级疾病控制机构应急能力评价指标体系构建[J].中华疾病控制杂志,2015,19(9):926-929
- [6]王少娜,董瑞,谢晖,等.德尔菲法及其构建指标体系的应用进展[J].蚌埠医学院学报,2016,41(5):695-698
- [7]于金玲,沈月,刘晔翔,等.卫生监督内部稽查指标体系构建探索[J].首都公共卫生,2015,9(6):244-248
- [8]曲晨,郭海健,李小宁,等.应用德尔菲法筛选健康教育信息化平台评价指标[J].实用预防医学,2015,22(6):756-759
- [9]Gordon TJ. The delphi method[Z]. Futures Research Methodology-V3.0. 2009
- [10]黄桂梅.广西省县疾病预防控制中心突发公共卫生事件应对能力评价模型的构建及应用[D].南宁:广西医科大学,2017
- [11]方梅坚.广西突发公共卫生事件应急演练评价指标体系的构建研究[D].南宁:广西医科大学,2013:13-15
- [12]李哲,夏季清,涂艳,等.我国空运医疗后送护理技术体系研究[J].中国医院管理,2016,36(5):50-53
- [13]韦余东,张人杰,张新卫,等.应用德尔菲法构建疾控机构应急能力评价指标体系[J].浙江预防医学,2016,28(1):32-36
- [14]王红漫.突发公共卫生事件应急管理体系和能力及其评价体系研究进展[J].卫生软科学,2020,34(11):3-10
- [15]赵睿,朱坤,刘峰.后疫情时代下基层医疗卫生机构突发公共卫生事件应对能力现状研究[J].卫生软科学,2021,35(3):90-93