

· 临床 ·

基于机器学习模型探讨黄连解毒丸对“实热火毒”证候改善和临床生物标志物相关性分析

李琦^{1,2}, 罗珂珂^{1,2,3}, 边宝林^{1,2}, 余泓谕⁴, 王梦晓¹, 田孟尧¹, 夏文⁵,
马媛¹, 张馨方¹, 李鹏跃¹, 司南¹, 王宏洁^{1,2*}, 周严严^{1,2*}

- (1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700;
2. 经方与现代中药融合创新全国重点实验室, 北京 100700;
3. 河南中医药大学中医药科学院呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 郑州 450046;
4. 清华大学, 北京 100084;
5. 贵州百灵企业集团制药股份有限公司, 贵州 安顺 561000)

[摘要] 目的: 该研究旨在基于前期Ⅱ期临床发现辨识验证的临床生物标志物数据, 机器学习模型探讨黄连解毒丸治疗“实热火毒”证候改善与临床生物标志物的相关性分析, 及已知临床生物标志物数值对“实热火毒”证候主症状的有效预测。**方法:** 选取229例符合纳入标准的“实热火毒”证候患者, 将其随机分为黄连解毒丸组与安慰剂组。针对口舌生疮、咽喉肿痛和牙龈肿痛3种“实热火毒”证候的主要症状, 分别构建黄连解毒丸组与安慰剂组的证候得分转移矩阵, 同时将3类症状患者的证候数据整合后进行整体分析, 进一步构建对应的证候转移矩阵, 并均以热力图形式可视化展示各组患者的证候变化趋势。基于前期围绕“炎症-氧化应激-能量代谢”辨识验证的临床生物标志物数据, 采用斯皮尔曼(Spearman)相关性分析评估临床生物标志物与证候改善之间的关联性, 结合组间差异比较筛选出可能反映黄连解毒丸作用的关键临床生物标志物。进一步使用极端梯度提升(XGBoost)算法构建主要症状分类预测模型, 通过10折交叉验证评估其分类性能, 并利用特征重要性分析识别对预测结果贡献最大的变量。**结果:** 证候转移矩阵结果显示, 黄连解毒丸在改善口舌生疮、咽喉肿痛及整体症状方面均优于安慰剂组, 尤其在咽喉肿痛和整体症状分析中疗效显著($P < 0.01$)。Spearman相关性分析显示, 与“实热火毒”证候及其主要症状改善呈正相关即“上火相关”的临床生物标志物包括琥珀酸、 α -酮戊二酸、甘氨酸、乳酸、一磷酸腺苷(AMP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10等, 呈负相关即黄连解毒丸给药后“降火相关”的临床生物标志物包括苹果酸、富马酸、顺乌头酸、促肾上腺皮质激素(ACTH)、IL-1 β 、IL-4、IL-8、琥珀酸和柠檬酸等。XGBoost分类模型在使用全部52个临床生物标志物作为变量时, 取得了0.754的平均测试准确率和0.777的平均F1值, 特征重要性分析显示, 唾液中谷氨酸和IL-6的重要性得分分别为0.081和0.080, 在所有变量中得分最高; 在筛选出14个关键变量并优化参数后, 模型性能提升至平均准确率0.758、F1值0.798, 特征重要性分析进一步确认, 唾液中谷氨酸和IL-6在变量筛选后尤为明显, 说明基于这些关键临床生物标志物构建的模型具有良好的症状预测能力。**结论:** 该研究系统揭示了黄连解毒丸治疗“实热火毒”证候改善与临床生物标志物之间的相关性, 并成功构建了基于关键临床生物标志物的XGBoost分类模型, 实现了对“实热火毒”证候相关症状口舌生疮与咽喉肿痛的有效预测, 为中医证候的客观化识别提供了新思路。

[关键词] 黄连解毒丸; “实热火毒”证候; 临床生物标志物; 机器学习; 相关性分析

[中图分类号] R22; R285; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)08-0162-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251313

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20251010.0959.001>

[网络出版日期] 2025-10-10 16:39:16



[收稿日期] 2025-08-10

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82404971); 经方与现代中药融合创新全国重点实验室开放课题(LSLSKL2024030); 中国中医科学院科技创新工程重点协同攻关项目(CI2023C057YLL); 中国中医科学院基本科研业务费优秀青年科技人才培养专项-创新类(ZZ15-YQ-038); 中国中医科学院中药研究所启航人才项目和国自然培育项目(ZXKT22037, ZXKT22008); 贵州省科技计划项目(黔科合中引地[2024]021); 贵州省慢性病新药研发科技创新人才团队项目(黔科合人才CXTD(2025)052)

[第一作者] 李琦, 在读硕士, 从事中药新药创新研发及功效表征, E-mail: lq66a6@163.com

[通信作者] * 王宏洁, 研究员, 从事中药质量控制及新药开发研究, E-mail: hjwang@icmm.ac.cn;

* 周严严, 副研究员, 从事中药新药创新研发及功效表征, E-mail: yzzhou@icmm.ac.cn

Correlation Analysis of Huanglian Jiedu Wan on Syndrome Improvement and Clinical Biomarkers of "Excess Heat-Toxicity" Based on Machine Learning Model

LI Qi^{1,2}, LUO Keke^{1,2,3}, BIAN Baolin^{1,2}, YU Hongyu⁴, WANG Mengxiao¹, TIAN Mengyao¹, XIA Wen⁵,
MA Yuan¹, ZHANG Xinfang¹, LI Pengyue¹, SI Nan¹, WANG Hongjie^{1,2*}, ZHOU Yanyan^{1,2*}

(1. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 2. *State Key Laboratory of Integration and Innovation of Classic Formulas and Modern Chinese Medicine, Beijing 100700, China*;

3. *Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-Constructed by Henan Province & Ministry of Education of P. R. China, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China*;

4. *Tsinghua University, Beijing 100084, China*;

5. *Guizhou Bailing Group Pharmaceutical Co. Ltd., Anshun 561000, China*)

[Abstract] Objective: This paper aims to find the identified and validated clinical biomarker data building upon a clinical study of early-phase phase II and investigate the correlation analysis of Huanglian Jiedu Wan on syndrome improvement and clinical biomarkers in the treatment of "excess heat-toxicity" based on a machine learning model. Additionally, the effective prediction of clinical biomarker values for the main symptoms of the "excess heat-toxicity" syndrome was assessed. **Methods:** A total of 229 patients meeting the inclusion criteria for "excess heat-toxicity" syndrome were randomly divided into the Huanglian Jiedu Wan group and the placebo group. Syndrome score transition matrices were constructed for the Huanglian Jiedu Wan group and the placebo group based on three main symptoms of "excess heat-toxicity" syndrome, such as oral ulcers, sore throat, and gum swelling and pain. Data from the patients with these three syndromes were also integrated for an overall analysis. The corresponding syndrome score transition matrices were further constructed to visualize symptom change trends of the patients in the two groups via heatmaps. Based on the identified and validated clinical biomarkers related to inflammation, oxidative stress, and energy metabolism in the early phase, Spearman correlation analysis was employed to analyze and evaluate the associations between clinical biomarkers and syndrome improvement. Key clinical biomarkers reflecting the effect of Huanglian Jiedu Wan were screened through the comparison of differences between groups. An extreme gradient boosting (XGBoost) algorithm was used to develop a prediction model for main symptom classification, with classification performance evaluated through 10-fold cross-validation. Feature importance analysis was applied to identify variables with the greatest contribution to the prediction result. **Results:** The syndrome transition matrix results indicated that the Huanglian Jiedu Wan group showed a superior effect to the placebo group in improving oral ulcers, sore throat, and overall symptoms, with significant effects observed especially in sore throat and overall symptom analyses ($P < 0.01$). Spearman correlation analysis revealed that several clinical biomarkers positively correlated with "excess heat-toxicity" syndrome and its main symptom improvement, were also called "heat-related biomarkers", including succinic acid, α -ketoglutaric acid, glycine, lactic acid, adenosine monophosphate (AMP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), interleukin- 1β (IL- 1β), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), and so on. Conversely, clinical biomarkers negatively correlated with symptom severity, were also called "heat-clearing related biomarkers" after administration of Huanglian Jiedu Wan, including malic acid, fumaric acid, cis-aconitic acid, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), IL- 1β , IL-4, IL-8, succinic acid, and citric acid. The XGBoost classification model using all 52 biomarkers as variables achieved an average test accuracy of 0.754 and an average $F1$ score of 0.777. Feature importance analysis identified the scores of glutamic acid in saliva and IL-6 were the highest in all the variables, with importance scores of 0.081 and 0.080, respectively. After screening out 14 key variables and optimizing the parameters, model performance improved to an average accuracy of 0.758 and an $F1$ score of 0.798. Feature importance analysis further determined that the glutamic acid in saliva and IL-6 showed obvious changes after screening the variables, confirming the good syndrome prediction ability of the model constructed by these key clinical biomarkers. **Conclusion:** This study systematically elucidates the correlation between syndrome improvement and clinical biomarkers of Huanglian Jiedu Wan in the treatment of "excess heat-toxicity" syndrome. An XGBoost classification model based on key clinical biomarkers is successfully established, achieving effective prediction of the symptoms related to the "excess heat-toxicity" syndrome such as oral ulcers and sore throat and providing a new insight for objective identification of traditional Chinese medicine syndromes.

[Keywords] Huanglian Jiedu Wan; "excess heat-toxicity" syndrome; clinical biomarker; machine learning; correlation analysis

黄连解毒汤作为一种传统中药方剂,源自东晋时期葛洪所著的《肘后备急方》,由黄连、黄芩、黄柏和栀子4味苦寒药组成,主要用于清热燥湿、泻火解毒^[1]。在中医理论中,黄连解毒汤常被用于治疗因“实热火毒”证候引起的多种症状,如口舌生疮、咽喉肿痛、牙龈肿痛、大便燥结等,均与体内热毒过盛密切相关^[2]。

近年来,本课题组围绕该方开展了系统研究,在药效物质基础、体内过程及药效评价等方面取得阶段性成果,并成功将其开发为我国首个证候类新药—黄连解毒丸(临床批件编号2016L1026)^[3-5]。目前已完成Ⅲ期临床研究,并创新性地采用证候评价量表的形式,系统而客观地评估了黄连解毒丸对“实热火毒”证候的治疗效果,同时采用科学指标临床生物标志物进一步客观说明其有效性。前期建立的黄连解毒丸对“实热火毒”证候的临床生物标志物发现辨识验证体系和基于多组学技术的初步机制研究,为后续大规模临床验证及中药证候类新药的研发奠定了基础^[6]。然而,该Ⅱ期随机对照试验(RCT)尚未阐明“实热火毒”证候中3个主要临床症状口舌生疮、咽喉肿痛和牙龈肿痛的证候评分改善与临床生物标志物水平变化之间的相关性。

随着生物医学与信息技术的融合发展,机器学习技术逐渐成为推动中医药现代化的重要工具。通过分析患者基本信息、疾病特征、用药反应等多维数据,机器学习能够挖掘潜在规律,辅助构建预测模型、识别关键生物标志物,从而实现对中药疗效的客观评价与个性化治疗方案的制定^[7-10]。余郭芳等^[11]在阿尔茨海默病研究中,结合生物信息学与机器学习方法,筛选出多个与铜死亡相关的潜在生物标志物,并预测了可能作用于这些靶点的中药,为疾病的早期诊断和中医药干预提供了新思路。张瀚文等^[12]则将机器学习应用于中药饮片质量控制,通过解析形态学、光谱学及化学指纹等多源数据,显著提升了质量评价的标准化水平与效率。夏鑫^[13]也利用机器学习方法,分析新型冠状病毒感染患者的中医证候特征与用药规律,揭示了以“肺”“脾”为主、“湿”“毒”为核心的病理机制及高频用药模式,为中医辨证施治提供了数据支持。因此,将机器学习应用于中医药研究具有重要意义。一方面,其有助于揭示中药复方作用机制的复杂性,通过对多维度数据的整合分析,深入理解中药调节机体状态以达到治疗效果的机制^[14-15];另一方面,基于大数据驱动的建模方法能够提高疗效评价的科学

性与客观性,减少人为干扰因素,提升研究结果的可信度^[16-17]。此外,机器学习还可从海量文献与临床数据中提取有价值的信息,为中医药理论体系的完善提供实证依据,推动中医药规范化与国际化^[18]。

本研究旨在基于先进的机器学习方法整合Ⅱ期临床研究中患者给予黄连解毒丸治疗前后诊断量表和评价量表所得证候得分变化及“实热火毒”证患者的唾液与血浆中的差异临床生物标志物信息,系统探讨黄连解毒丸对于缓解“实热火毒”证候的临床疗效。阐明黄连解毒丸治疗“实热火毒”证候主要症状(口舌生疮、咽喉肿痛与牙龈肿痛)改善与临床生物标志物的相关性,构建基于关键临床生物标志物的预测模型,实现对“实热火毒”证候主要症状的有效预测。通过本研究,期望不仅为证候新药黄连解毒丸的临床应用提供科学依据,也可以为其他中药方剂的研究提供参考范例,进一步推动中医药的现代化与精准化发展。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料 选取2020年6月至2021年3月在黑龙江中医药大学第二附属医院、辽宁中医药大学附属医院、成都中医药大学附属医院、天津中医药大学第二附属医院和湖南中医药大学第一附属医院口腔科门诊经中医证候和临床诊断为口舌生疮、牙龈肿痛和咽喉肿痛的240例患者为研究对象,120例设为黄连解毒丸组,120例设为安慰剂组。其中10例患者未进行生物样本的采集,1例患者未完成试验,因此本试验共收集229例患者的生物样本进行检测。

1.2 伦理 各临床试验研究单位均在试验开始前进行了伦理审批或伦理备案(伦理审查批号2019-037-02),并获取了所有患者的知情同意。本研究在国际传统医学临床试验注册侧平台注册,临床注册号ChiCTR1900027258。

1.3 诊断标准 临床识别标准:以口舌生疮、咽喉肿痛和牙龈肿痛作为“实热火毒”证临床表现出的主要症状,其分别以口腔溃疡、急性咽炎和牙龈炎3种疾病为载体。参考2016年《中医耳鼻咽喉科学》等相关诊疗标准^[19-21]。凡具备上述任一疾病诊断且表现出相应主症状体征者,即可认定其存在口舌生疮、咽喉肿痛或牙龈肿痛。

“实热火毒”证辨证诊断:参考前期制定的“实热火毒”证诊断量表^[22-24],符合2条主要指标或主次指标各1条,即可诊断。其中主要指标包括口气

热、咽喉肿痛、小便黄赤、红肿热痛、大便燥结;次要指标包括舌生芒刺、洪脉、数脉。

1.4 纳入及排除标准 纳入标准:①年龄范围18~65岁;②符合口舌生疮、咽喉肿痛或牙龈肿痛3种症状之一;③符合“实热火毒”证辨证标准;④2 d内未接受任何相关治疗。

排除标准:①体温 $>38.0\text{ }^{\circ}\text{C}$;②血常规提示白细胞 $>11.0\times 10^9$ 个/L或中性粒细胞比例 $>85\%$;③合并严重心脏疾病、呼吸系统疾病或其他系统严重疾病;④合并严重的肝、肾功能损害[丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)大于正常上限1.5倍,总胆红素(TBil)或肌酐(Cr)超出正常值范围];⑤脾胃虚寒体质不适合服用本研究药物者;⑥吞咽困难或胃肠道手术后影响药物吸收者;⑦月经来潮前5 d内(含5 d)的女性;⑧妊娠期、哺乳期或计划受孕的女性。以上标准满足任意1项者进行排除。

1.5 药物与服用方法 黄连解毒丸及其模拟剂,由贵州百灵企业集团制药股份有限公司生产提供,规格2.5 g/袋,服用方法为每次2袋,每日2次。黄连解毒丸组口服黄连解毒丸,安慰剂组口服黄连解毒丸模拟剂。每例患者用药期至少3 d,用药至实热火毒证评价量表中列出的主要症状消失或满5 d为准。

1.6 疗效判断标准 依据实热火毒证评价量表及《中药新药临床研究指导原则》制定的分级标准^[2],其中主要指标包括面红目赤、红肿热痛、咽喉肿痛、口气热、口舌生疮、小便黄赤、大便燥结;次要指标包括红舌、黄苔、燥苔。将患者的主症和舌脉按病情程度划分为无、轻、中、重4个层级,依次赋予证候分数0、1、2、3分。0分为症状消失或基本消失,1分为症状明显改善,2分为症状好转,3分为症状无改善或加重。

1.7 仪器与试剂 ix-3000型振荡混匀器(杭州米欧仪器有限公司);Mikro 220R型台式高速冷冻离心机(德国Hettich公司);Meso QuickPlex SQ 120型超敏多因子电化学发光分析仪(美国Meso Scale Discovery公司);524R型高速离心机、Research plus Eppendorf移液枪(德国Eppendorf公司);MTS2/4型摇床(德国IKA公司)。中尺度发现技术(MSD)超敏多因子试剂盒(美国Meso Scale Discovery公司,货号K15049D-X,批号K0081547);人三磷酸腺苷(ATP)合酶、人促肾上腺皮质激素(ACTH)、人4-羟基壬烯醛(4-HNE)酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(美国Omnimabs公司,货号分别为OM626460、

OM527142、OM521593)。所有操作均按照制造商的建议进行。

1.8 观察指标

1.8.1 疾病量表评估 根据疗效判断标准对黄连解毒丸组与安慰剂患者进行证候得分的评价,分值越低,说明黄连解毒丸改善“实热火毒”证候效果越好。

1.8.2 临床生物标志物检测方法和具体指标^[6]

采用超敏电化学发光检测技术测定唾液与血浆中10种炎症因子干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素(IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的含量变化;应用UPLC-AB Sciex Triple Quad 6500+技术测定血浆与唾液中三羧酸循环中间代谢物富马酸、顺乌头酸、柠檬酸、苹果酸、琥珀酸、 α -酮戊二酸、乳酸、葡萄糖、色氨酸、甘氨酸、丝氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、丙氨酸、丙酮酸及一磷酸腺苷(AMP);采用ELISA检测ATP、4-HNE与ACTH等能量代谢及氧化应激相关因子。

1.9 样本采集

1.9.1 血浆标准 患者在采集静脉血前1 d晚8点以后禁食,且晚餐禁食高蛋白、高脂食物和酒类;采集后将患者血浆样本置肝素锂采血管中,于4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下,以3 000 r \cdot min⁻¹(离心半径15 cm,约1 500 \times g)离心15 min,分离血浆。

1.9.2 唾液标准 患者在提取唾液样本前的30 min内,勿进食、饮水、吸烟或嚼口香糖;采集前先用清水清洁患者口腔,然后将5 min内的非刺激唾液流入唾液管中,如唾液中含血则弃之重取。

1.10 统计分析

1.10.1 基础统计分析 黄连解毒丸组与安慰剂组对“实热火毒”证候每种临床表现症状(口舌生疮、咽喉肿痛,牙龈肿痛,整体)的证候转移矩阵均用力图可视化,每个矩阵展示16种状态转移组合(治疗前4种可能 \times 治疗后4种可能)的患者数量分布。构建黄连解毒丸组与安慰剂组证候分数变化(下降/非下降)的列联表,通过卡方检验(显著性阈值 $\alpha=0.05$)判断服药与证候变化趋势的关联性,并计算克莱姆关联(Cramer's V)系数量化关联强度(弱 $0.1\leq V<0.3$;中等 $0.3\leq V<0.5$;强 $0.5\leq V$)。

卡方分布是统计学中用于描述独立标准正态分布变量平方和所服从的概率分布。在分类变量关联性分析中,卡方检验通过比较列联表中观测频数和与理论期望频数的差异构建检验统计量,通过

统计量计算 P , P 低于某个设定阈值(如 0.05)时认为列联表行与列对应的变量存在相关性。Cramer's V 系数是基于卡方统计量的标准化关联强度度量,其值域为 $[0, 1]$, 值越接近 1 表明变量间关联性越强,仅反映关联强度,不区分正负相关。

1.10.2 黄连解毒丸治疗“实热火毒”证候与临床生物标志物相关性分析 Spearman 相关性分析通过计算黄连解毒丸组与安慰剂组中各临床生物标志物在治疗前后浓度变化比值(治疗后/治疗前)与证候得分变化(治疗后-治疗前)之间的 Spearman 相关系数,系统评估分子水平变化与“实热火毒”证候改善之间的单调相关性。Spearman 相关系数是一种非参数统计方法,通过将原始数据转换为秩次来评估两个变量间的单调相关性。该方法不依赖数据正态性假设,适用于顺序变量或非正态变量,尤其对异常值具有较强稳健性。其核心在于衡量变量间秩次变化的一致性:当两变量秩次完全同步增减时,系数达到最大值 1 或最小值 -1;若完全随机则趋近于 0。

该方法可有效识别与症状加重或缓解呈一致趋势的生物标志物,当 Spearman 相关系数趋近于 1 时,表明该分子的升高与证候加重同步,其下降则伴随症状缓解,提示该分子可能在“上火”过程中发挥驱动作用,是导致“实热火毒”病理状态的关键介质,即“上火关联”标志物;反之,当相关系数趋近于 -1 时,表明证候得分下降即证候改善的同时该分子反而上升,提示给药后能调节该分子,可能发挥抗炎、修复或代谢调节功能,其“升高”是给药后发生“降火”的药效作用,因此定义为“降火关联”标志物。

1.10.3 已知患者临床生物标志物信息判断“实热火毒”证候主要特征的分类模型构建及验证 在本研究中,以患者治疗前采集的唾液与血浆临床生物标志物数据作为输入特征,旨在预测其可能表现出的临床症状,该问题在机器学习框架下被定义为多类别分类任务。为筛选最优预测模型,本研究系统比较了 4 种广泛应用于生物医学数据分析的经典分类算法:支持向量机、决策树、随机森林和极端梯度提升(XGBoost)。通过 10 折交叉验证对各模型的预测性能进行评估,根据准确率与 $F1$ 值等关键指标,最终选择 XGBoost 作为核心分类器。

XGBoost 是一种基于决策树的梯度提升集成学习方法,其核心机制是通过迭代方式构建一系列弱学习器(即浅层决策树),每一轮训练均聚焦于拟合

前一轮模型的预测残差,从而逐步减少整体偏差,与随机森林中各决策树并行生成、通过 Bagging 策略降低方差的机制不同,XGBoost 采用 Boosting 策略,按序训练模型,并引入样本权重自适应调整机制,增强对难分类样本的关注度。此外,XGBoost 还集成正则化项(L1/L2)、列采样处理等优化策略,有效抑制过拟合,提升模型的泛化能力与稳定性。

模型性能评估采用 10 折交叉验证策略,将原始数据集随机均分为 10 个互斥子集。在每轮迭代中,依次选取其中 1 个子集作为测试集,其余 9 个子集用于模型训练。XGBoost 在训练集上进行学习后,在对应测试集上生成预测结果,并记录其准确率与 $F1$ 值。其中, $F1$ 值为精确率与召回率的调和平均数,能够有效反映模型在类别分布不均衡情况下的综合分类性能。最终,通过计算 10 次独立测试结果的平均值,获得模型的整体性能评估指标,确保结果的稳定性与可重复性。在所有数据处理过程中,若某样本的关键变量在特定分析中存在缺失,则该样本被排除于相应分析之外。

2 结果

2.1 证候转移矩阵热力图 从热力图数据可以看出,在针对口舌生疮、咽喉肿痛、牙龈肿痛等具体症状的单独评估中,黄连解毒丸相较于安慰剂均表现出更显著的临床改善效果,主要体现为中医证候得分的显著下降和症状缓解率的明显提升。以口舌生疮为例,治疗后黄连解毒丸组中有 35 例患者证候得分降低,症状明显好转,仅有 8 例未改善或加重,缓解率达到 81%;而安慰剂组中虽然有 33 例患者症状改善,但同时有 17 例病情稳定或恶化;在咽喉肿痛方面,黄连解毒丸组的证候得分下降率达到 94%,显著高于安慰剂组($P < 0.01$);对于牙龈肿痛,尽管黄连解毒丸组所有 24 例患者均报告症状改善(改善率达 100%),但考虑到该症状的样本量较小,结果仍需后续大样本分析。见图 1-图 4。

从整体证候分析角度来看,与安慰剂比较,黄连解毒丸在综合改善口舌生疮、咽喉肿痛与牙龈肿痛 3 类症状方面的优势更为显著。在黄连解毒丸组中,有超过 90% 的患者在至少 1 项主要症状上实现明显缓解,整体证候评分的下降幅度显著大于安慰剂组($P < 0.01$);而安慰剂组仅有 64% 的患者表现症状改善,多数患者病情维持稳定或出现恶化,整体病情控制不佳。说明黄连解毒丸治疗“实热火毒”证候临床疗效显著优于安慰剂组,体现了黄连解毒丸对“实热火毒”证候多症状的整体调节优势。

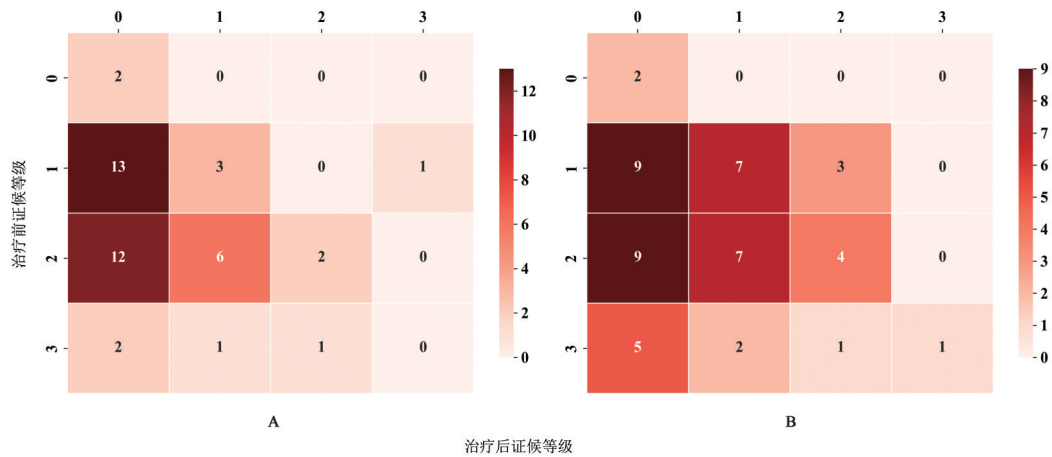


图1 口舌生疮-黄连解毒丸组(A)与安慰剂组(B)证候转移热力图

Fig. 1 Thermodynamic diagram of syndrome transfer between Huanglian Jiedu Wan group (A) and placebo group (B) for sore tongue

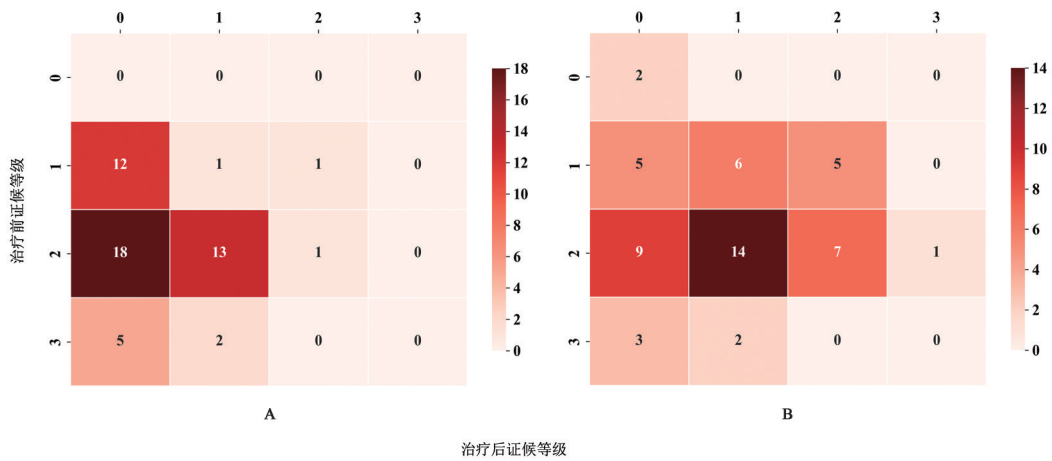


图2 咽喉肿痛-黄连解毒丸组(A)与安慰剂组(B)证候转移热力图

Fig. 2 Thermodynamic diagram of syndrome transfer between HLJDW group (A) and placebo group (B) for sore throat

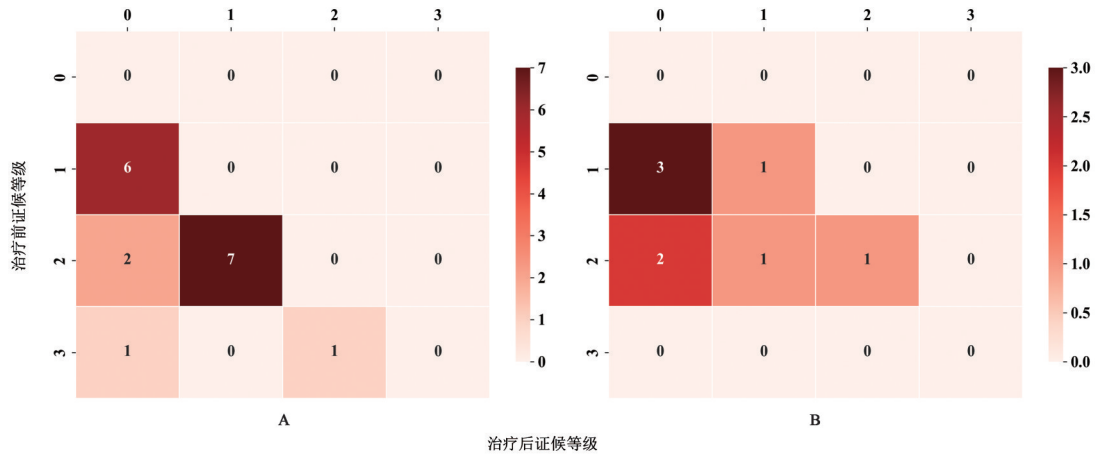


图3 牙龈肿痛-黄连解毒丸组(A)与安慰剂组(B)证候转移热力图

Fig. 3 Thermodynamic diagram of syndrome transfer between HLJDW group (A) and placebo group (B) for sore gums

2.2 卡方检验与Cramer's V系数分析 结果表明, 黄连解毒丸组在咽喉肿痛患者及整合3种主要症状的整体分析中, 证候得分下降比例均显著高于安慰剂组($P<0.01$)。卡方检验与Cramer's V系数进一步量化了服药与证候改善之间的关联强度, 显示黄连

解毒丸与整体症状改善之间存在中等程度的关联(Cramer's $V=0.300$), 在咽喉肿痛患者中关联性更强(Cramer's $V=0.376$), 提示黄连解毒丸对“实热火毒”证候整体和咽喉肿痛主症状具有明确的临床疗效。为进一步验证黄连解毒丸的临床疗效及作用机制,

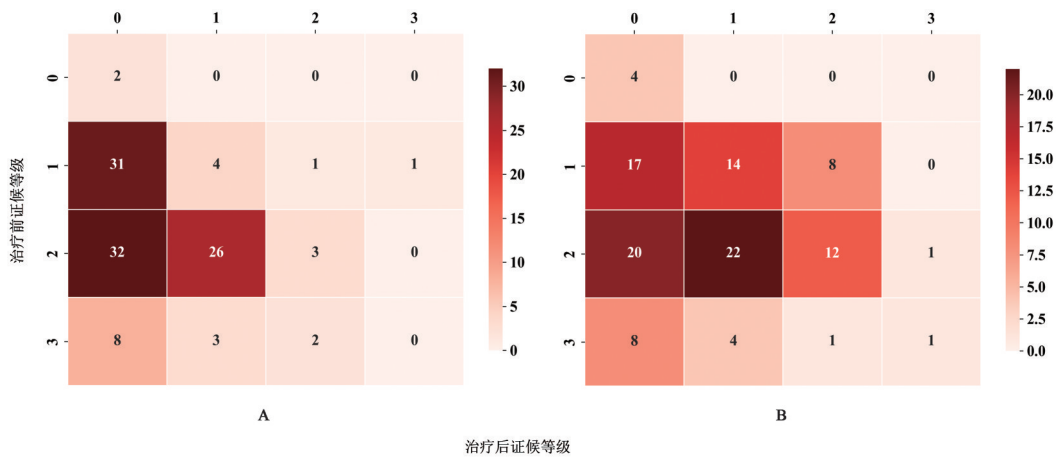


图4 整体分析-黄连解毒丸组(A)与安慰剂组(B)证候转移热力图

Fig. 4 Thermodynamic diagram of syndrome transfer between HLJDW group (A) and placebo group (B) for overall analysis

可基于Ⅲ期临床试验的大样本数据,并结合延长观察时间或优化治疗方案等策略,进行更加精准的数据分析,全面评估其在“实热火毒”证候及相关症状中的疗效特征与临床适用性。见表1。

表1 卡方检验与Cramer's V系数分析

Table 1 Chi-square test and Cramer's V coefficient analysis

症状分类	分组	证候等级变化(例)		χ^2	P	Cramer's V系数
		上升/不变	下降			
口舌生疮	A	8	35	2.06	0.151	0.149
	B	17	33			
咽喉肿痛	A	3	50	15.12	<0.01	0.376
	B	21	33			
牙龈肿痛	A	0	17	1.85	0.174	0.272
	B	2	6			
整体	A	11	102	20.20	<0.01	0.300
	B	40	72			

注:Cramer's V系数关联强度参考标准:0.1≤V<0.3为弱关联,0.3≤V<0.5为中等关联,V≥0.5为强关联

2.3 Spearman相关性分析 基于对“实热火毒”证候及其临床典型症状口舌生疮、咽喉肿痛、牙龈肿痛与临床生物标志物的Spearman相关性分析发现,与证候改善呈正相关即与症状的“上火”状态相关联的临床生物标志物主要表现为多种炎症因子和代谢产物的显著升高。在口舌生疮症状中,与“上火”相关的临床标志物主要包括α-酮戊二酸、IL-1β、乳酸、IFN-γ、AMP及琥珀酸等。琥珀酸作为三羧酸循环(TCA)中的中间代谢物,在正常情况下参与能量生成,但在细胞处于缺氧、炎症或线粒体功能障碍状态时会大量积累,同时琥珀酸也是Ⅱ期发现的关键临床生物标志物,该结果进一步证明了琥珀酸

在“实热火毒”中的潜在作用;而黄连解毒丸给药后与“降火”相关临床生物标志物如苹果酸、富马酸和顺乌头酸等TCA循环中间产物的升高,表明能量代谢和TCA循环功能逐渐恢复。见表2-表5。

表2 口舌生疮与临床生物标志物的相关性分析

Table 2 Correlation analysis between sore tongue and clinical biomarkers

标志物	相关性得分/分	辨证	标志物	相关性得分/分	辨证
α-酮戊二酸*	0.230 760 423	上火	谷氨酰胺	-0.229 459 582	降火
IL-1β	0.137 062 245	上火	甘氨酸	-0.187 641 898	降火
乳酸*	0.114 716 783	上火	丙氨酸	-0.172 890 367	降火
IFN-γ	0.112 357 925	上火	柠檬酸	-0.150 854 130	降火
丙氨酸*	0.108 438 059	上火	IL-1β*	-0.136 137 289	降火
AMP	0.102 194 025	上火	色氨酸*	-0.127 543 069	降火
促肾上腺皮质激素	0.101 422 193	上火	IL-13	-0.118 667 132	降火
琥珀酸	0.095 178 159	上火	谷氨酰胺*	-0.107 536 143	降火
IL-6*	0.087 893 453	上火	苹果酸*	-0.092 715 235	降火
谷氨酸*	0.086 913 486	上火	丙酮酸	-0.091 249 621	降火

注:*.唾液样本,其他为血浆样本(表3-表5,表7、表8同)

咽喉肿痛症状中,“上火”相关的临床标志物主要为唾液中的IL-1β、IL-4、甘氨酸及血浆中的4-HNE和甘氨酸。4-HNE作为脂质过氧化的关键标志物,其水平升高直接反映了机体在“实热火毒”状态下存在的显著氧化应激损伤,提示细胞膜脂质过氧化反应的增强,可能进一步加剧炎症级联反应;甘氨酸作为一种非必需氨基酸,在唾液和血浆中均呈现正相关,提示其可能通过调节氧化应激和炎症反应参与“实热火毒”证候的病理过程^[25-26];而与黄连解毒丸治疗后“降火”相关的临床标志物则

表3 咽喉肿痛与临床生物标志物的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between sore throat and clinical biomarkers

标志物	相关性得分/分	辨证	标志物	相关性得分/分	辨证
IL-1 β *	0.241 056 834	上火	AMP*	-0.302 960 124	降火
甘氨酸*	0.199 897 064	上火	苹果酸*	-0.206 578 845	降火
4-HNE	0.191 442 566	上火	顺乌头酸	-0.185 191 692	降火
IL-4	0.173 710 388	上火	富马酸*	-0.150 970 065	降火
甘氨酸	0.157 406 393	上火	乳酸*	-0.148 286 444	降火
IL-10	0.148 062 808	上火	柠檬酸*	-0.116 213 896	降火
TNF- α *	0.143 906 468	上火	α -酮戊二酸*	-0.114 653 904	降火
色氨酸	0.125 295 663	上火	柠檬酸	-0.101 175 798	降火
色氨酸*	0.125 104 755	上火	富马酸	-0.069 095 247	降火
丙氨酸*	0.114 992 084	上火	葡萄糖	-0.066 485 083	降火

表4 牙龈肿痛与临床生物标志物的相关性分析

Table 4 Correlation analysis between sore gums and clinical biomarkers

标志物	相关性得分/分	辨证	标志物	相关性得分/分	辨证
IL-2	0.447 771 402	上火	促肾上腺皮质激素	-0.472 665 562	降火
IL-1 β *	0.380 848 918	上火	IL-1 β	-0.452 278 925	降火
IL-2*	0.297 724 975	上火	IL-4	-0.238 505 956	降火
IFN- γ *	0.259 151 119	上火	IL-8	-0.237 962 662	降火
IL-6*	0.254 804 769	上火	色氨酸*	-0.231 986 431	降火
TNF- α *	0.228 726 669	上火	AMP	-0.222 207 144	降火
IL-8*	0.223 293 731	上火	谷氨酰胺*	-0.218 404 087	降火
IL-10*	0.205 365 037	上火	IL-10	-0.188 522 931	降火
IL-4*	0.187 300 669	上火	丙氨酸	-0.150 492 369	降火
柠檬酸*	0.164 618 006	上火	丙酮酸	-0.146 689 312	降火

表5 整体证候与临床生物标志物的相关性分析

Table 5 Correlation analysis between overall syndrome and clinical biomarkers

标志物	相关性得分/分	辨证	标志物	相关性得分/分	辨证
丙氨酸*	0.091 242 393	上火	苹果酸*	-0.152 794 459	降火
甘氨酸*	0.084 440 972	上火	AMP*	-0.138 179 827	降火
IL-6*	0.079 353 539	上火	富马酸*	-0.109 870 869	降火
IL-1 β *	0.075 603 246	上火	顺乌头酸	-0.109 051 136	降火
TNF- α *	0.075 029 493	上火	柠檬酸	-0.106 027 878	降火
色氨酸	0.074 370 314	上火	丙氨酸	-0.081 801 832	降火
AMP	0.069 627 617	上火	谷氨酰胺	-0.061 518 744	降火
4-HNE	0.067 746 431	上火	丙酮酸	-0.060 418 496	降火
促肾上腺皮质激素	0.063 443 038	上火	葡萄糖	-0.058 073 200	降火
IL-4*	0.061 221 219	上火	丝氨酸*	-0.051 420 216	降火

包括AMP、苹果酸、富马酸和顺乌头酸,这些标志物的上升表明,机体能量代谢趋于平稳,局部炎症反应减弱。

牙龈肿痛症状中,“上火”相关的临床标志物主要包括IL-2、IL-1 β 、TNF- α 、IL-10等炎症因子,其中IL-10作为抑炎因子表现出较高的相关性,可能是机体对炎症反应的反馈调节。在“降火”过程中,ACTH、IL-1 β 、IL-4和IL-8等标志物的上升表明,随着症状缓解,机体神经-免疫调节轴如HPA轴可能参与了炎症反应的调节过程。

综合分析3种症状即“实热火毒”证候,与“上火”相关的临床标志物主要包括唾液中的丙氨酸、甘氨酸,以及IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、IL-4等炎症因子和血浆中的4-HNE等。而与黄连解毒丸“降火”相关的临床标志物则主要是TCA循环中间产物,如苹果酸、AMP、富马酸、柠檬酸和琥珀酸等,这些标志物的上升表明线粒体能量代谢逐渐恢复,TCA循环通路活性增强,细胞由缺氧或代谢紊乱状态向代谢稳态重建方向转变,提示黄连解毒丸可能通过促进能量代谢重编程,实现对“实热火毒”证候的系统性调节。

2.4 模型筛选与交叉验证 由于牙龈肿痛组的样本量显著低于口舌生疮与咽喉肿痛组,为避免类别严重失衡对模型性能评估的干扰,本研究在分类建模阶段暂未纳入牙龈肿痛病例,仅对口舌生疮与咽喉肿痛两类“实热火毒”证候典型主症状构建2分类预测模型。本研究系统比较了支持向量机、决策树、随机森林与XGBoost四种分类算法在相同数据集上的性能表现。所有模型均通过网格搜索对关键超参数进行调优,支持向量机的惩罚系数C可取0.1、1、10、100,核函数类型可选径向基函数或线性核;决策树的最大深度为2至10;随机森林与XGBoost最大深度同样设置为2至10,估计器数量候选值为10,20……100。并以10折交叉验证下的平均准确率作为最优参数选择标准,结果显示,在所有候选模型中XGBoost表现出最优的分类性能,其性能优于其他3种方法,随机森林次之。见表6。

进一步分析表明,当输入变量为52个临床生物标志物时,XGBoost模型在最大深度为2、估计器数量为20的参数配置下,于10折交叉验证中取得了0.754的平均测试准确率和0.777的平均F1值,表明该模型具备一定的判别能力。通过特征重要性分析发现,谷氨酰胺与IL-6是对模型预测贡献最大的2个变量,其重要性得分分别为0.081和0.080,显著

表6 4种机器学习模型性能比较

Table 6 Performance comparison of four machine learning models

模型	准确率	F1
决策树	0.672 4	0.673 4
随机森林	0.744 2	0.771 5
XGBoost	0.754 2	0.777 0
支持向量机	0.702 9	0.732 1

高于其余变量。此外,IFN- γ 、谷氨酰胺与琥珀酸亦表现出较高重要性,提示这些炎症与代谢相关分子在区分“实热火毒”证候不同临床表现中发挥关键作用。见表7。

表7 输入变量为52个临床生物标志物时(展示前20个临床生物标志物),对模型预测的贡献得分($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 7 Contribution score to model prediction when input variables are 52 clinical biomarkers (top 20 clinical biomarkers displayed) ($\bar{x}\pm s, n=10$)

特征名称	特征重要性得分/分
谷氨酸*	0.081 \pm 0.009
IL-6*	0.080 \pm 0.018
IFN- γ *	0.061 \pm 0.009
谷氨酰胺*	0.048 \pm 0.019
4-HNE	0.042 \pm 0.012
IL-8	0.041 \pm 0.009
IL-1 β	0.040 \pm 0.016
葡萄糖	0.039 \pm 0.010
TNF- α *	0.038 \pm 0.022
乳酸*	0.036 \pm 0.017
IL-2*	0.034 \pm 0.008
IL-6	0.034 \pm 0.008
琥珀酸	0.028 \pm 0.022
丙氨酸*	0.026 \pm 0.033
IL-12p70	0.024 \pm 0.013
谷氨酸	0.024 \pm 0.030
顺式乌头酸	0.022 \pm 0.016
富马酸*	0.021 \pm 0.014
谷氨酰胺	0.020 \pm 0.014
IL-13	0.020 \pm 0.011

为进一步优化模型性能与泛化能力,本研究将输入变量从52个精简至14个核心生物标志物,涵盖炎症反应、能量代谢及TCA循环等关键通路,在此基础上调整模型参数(最大深度保持为2,估计器数量增至40),结果显示测试集平均准确率提升至

0.758, F1值显著提高至0.798,表明通过特征选择与参数微调,模型的整体分类效能与稳定性得到改善。在变量缩减后的优化模型中,谷氨酸与IL-6仍是最重要的预测因子,其重要性得分进一步上升至0.145和0.137,显示出其在不同建模策略下的稳定预测价值,表明这2个指标在识别“实热火毒”证候相关症状中具有高度稳定性与代表性。见表8。

表8 优化后输入变量为14个最具判别力的临床生物标志物时,对模型预测的贡献得分($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 8 Contribution score to model prediction when optimized input variables are 14 most discriminative clinical biomarkers ($\bar{x}\pm s, n=10$)

特征名称	特征重要性得分/分
谷氨酸*	0.145 \pm 0.026
IL-6*	0.137 \pm 0.011
谷氨酰胺*	0.080 \pm 0.021
4-HNE	0.077 \pm 0.012
IL-6	0.072 \pm 0.010
IL-2*	0.071 \pm 0.012
顺式乌头酸	0.065 \pm 0.012
IL-10*	0.058 \pm 0.017
IL-2	0.057 \pm 0.010
琥珀酸*	0.054 \pm 0.018
柠檬酸	0.052 \pm 0.016
色氨酸*	0.049 \pm 0.011
α -酮戊二酸	0.044 \pm 0.008
IL-4	0.039 \pm 0.011

课题组前期研究中,相比于安慰剂组,黄连解毒丸组能够显著改善相关炎症因子及TCA代谢物(如IL-2、IL-4、琥珀酸和谷氨酰胺)的水平,通过逻辑回归结合交叉验证构建预测模型。从唾液和血浆中共选取8个特征进行训练,最终从247个模型中识别出包含唾液与血浆中IL-2、IL-4、琥珀酸、谷氨酰胺等在内的多指标组合具有最优预测性能(准确率85.71%)^[6]。由于琥珀酸在TCA中的关键代谢地位及其在模型中显著的影响权重,被确定为区分“上火”状态关键变量。本研究再次发现琥珀酸、谷氨酰胺在区分症状类别中具有较高特征重要性,且其水平变化与“上火”状态显著相关,进一步验证了该代谢物作为黄连解毒丸药效相关核心生物标志物的可重复性与生物学意义。

3 讨论

本研究整合II期临床试验中患者的唾液与血

浆中的临床生物标志物信息,并结合中医证候评分,系统评估了黄连解毒丸对“实热火毒”证候的干预效果,结果表明,黄连解毒丸在改善口舌生疮、咽喉肿痛、牙龈肿痛3种症状及整体症状方面,均表现出显著优于安慰剂组。结合 Spearman 相关性分析结果,观察到多种炎症因子与代谢产物的变化趋势与证候改善具有一致性,其中口舌生疮症状与琥珀酸、 α -酮戊二酸、乳酸等代谢产物相关;咽喉肿痛症状与 IL-1 β 、甘氨酸及 4-HNE 密切相关;牙龈肿痛症状则与 IL-4、IL-10 等炎症因子显著相关;而整体症状改善与琥珀酸、苹果酸等 TCA 循环中间产物显著相关,反映出黄连解毒丸可能通过调节免疫反应与局部代谢环境等多途径干预“实热火毒”这一复杂病理状态,以实现“清热解毒”的目的。

已有研究表明,“实热火毒”证候常与炎症反应增强、免疫稳态失衡及氧化应激水平升高密切相关^[6]。本研究基于 Spearman 相关性分析观察到 IL-1 β 和 IFN- γ 的表达水平与“实热火毒”证候相关症状呈正相关,提示黄连解毒丸可能在特定阶段激活了机体的免疫应答。中药复方的作用往往是动态调节过程,初期可能通过短暂激活免疫系统诱导其后续反馈性抑制,从而实现整体稳态恢复。此外,甘氨酸作为本研究中识别出的关键代谢物之一,其含量与上火呈正相关。尽管甘氨酸本身并非传统意义上的细胞因子,但多项研究表明,它在调控炎症反应中发挥重要作用^[27-28]。例如,甘氨酸通过阻断炎症小体 NALP1、NLRP3 等的激活来减少巨噬细胞中炎症细胞因子的产生^[29-30]。因此,甘氨酸水平的升高可能反映了黄连解毒丸对炎症反应的一种代偿性调节机制。

从中医理论出发,“实热火毒”证候的本质是体内阳热偏盛、邪热内蕴所致的病理性亢奋状态,常表现为一系列炎症反应增强与代谢紊乱。本研究识别出的关键分子如促炎因子 IL-1 β 、IFN- γ 、脂质过氧化物 4-HNE 及 TCA 循环中间产物琥珀酸,与中医“实热火毒”证候的临床表现高度契合,为中医证候的客观化识别和生物学机制研究提供了可靠的数据支持。此外,琥珀酸可以通过激活琥珀酸受体(SUCNR1),诱导内源性缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)稳定上调,促进基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达并驱动巨噬细胞向 M1 型极化,进而增强 IL-1 β 、IFN- γ 的产生;同时,HIF-1 α 的激活还可促进糖酵解和活性氧(ROS)生成,加剧脂质过氧化,导致 4-HNE 水平升高^[31-32]。因此,琥珀酸不仅是黄连解毒丸治疗

“实热火毒”证候的关键临床生物标志物,更可能作为连接代谢紊乱、炎症反应与氧化损伤的枢纽分子。

本研究首次将机器学习应用于证候类中药新药的临床研究,探索黄连解毒丸治疗“实热火毒”证候相关的临床生物标志物及其可靠性,构建了基于 XGBoost 算法的多症状分类预测模型,利用患者治疗前的唾液与血浆临床生物标志物信息,实现了对口舌生疮、咽喉肿痛典型“实热火毒”症状的初步识别。该模型在 10 折交叉验证中表现出良好的预测性能,其平均准确率为 0.758, F1 值达到 0.798。通过特征重要性分析,进一步筛选出与症状分类密切相关的关键生物标志物。相较于传统统计方法,该策略提高了症状诊断的准确性与客观性,也为中药复方作用机制的解析提供了新思路。但是样本来源于 II 期临床试验,样本量相对有限,需要更大规模人群验证关键临床生物标志物的稳定性与普适性,并进一步确定其异常指示范围等,未来可在 III 期临床试验基础上验证模型的泛化能力,以评估关键变量的稳定性和可重复性,并通过调节模型超参数如学习率、正则化系数等进一步提升模型性能。

综上所述,本研究基于随机、双盲、安慰剂对照、多中心 II 期临床试验设计,黄连解毒丸治疗“实热火毒”证候的密切相关“炎症-能量代谢-氧化应激”因子靶向检测的高质量数据,创新性地将机器学习应用于证候类中药新药的个体化疗效预测,突破了当前人工智能应用于中医药领域研究多局限于文献挖掘、图像辨识或小样本探索的局限。通过整合唾液与血浆生物标志物信息及机器学习建模,系统解析了黄连解毒丸对“实热火毒”证候的干预效应,不仅搭建了传统中医证候与现代科学之间的桥梁,也为中医证候的现代生物学研究提供了新策略。此外,此研究采用机器学习验证的与证候改善密切相关的关键唾液标志物,如谷氨酸、琥珀酸和 IL-6 具有非侵入性检测优势,未来有望开发成即时检测(POCT)试剂盒,在社区医院、基层诊所或药店等场景实现无创、快速检测,辅助医生快速识别符合“实热火毒”证候特征的人群,推动中医辨证的经验主导和客观指标相结合,实现中医证候诊疗的客观化和标准化。

[利益冲突] 本研究保持学术独立性,与企业不存在干预性关联;本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 罗珂珂,王宏洁,王梦晓,等. 黄连解毒丸治疗“实热火毒”证

- 候临床生物标志物辨识验证研究[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(1):176-183.
- LUO K K, WANG H J, WANG M X, et al. Identification and validation of clinical biomarkers for the treatment of excess heat causing fire toxins syndrome with Huanglian Jiedu Wan [J]. *J Lishizhen Tradit Chin*, 2025, 36(1):176-183.
- [2] 罗珂珂, 赵海誉, 司南, 等. 基于Ⅱ期临床试验研究血浆中ATP、4-HNE、ACTH水平对黄连解毒丸改善实热火毒证的临床应用价值[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(4):1124-1131.
- LUO K K, ZHAO H Y, SI N, et al. Clinical application value of Huanglian Jiedu Wan in improving syndrome of excess heat and fire toxin based on phase Ⅱ clinical trial study on plasma ATP, 4-HNE, and ACTH levels [J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(4):1124-1131.
- [3] ZHOU J, GU X, FAN X, et al. Anti-inflammatory and regulatory effects of Huanglian Jiedu decoction on lipid homeostasis and the TLR4/MyD88 signaling pathway in LPS-induced zebrafish[J]. *Front Physiol*, 2019, 10:1241.
- [4] GU X, ZHAO H, ZHOU J, et al. Effects of Huang-Lian-Jie-Du decoction on oxidative stress and AMPK-SIRT1 pathway in Alzheimer's disease rat [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:6212907.
- [5] LUO K, ZHAO H, BIAN B, et al. Huanglian Jiedu decoction in the treatment of the traditional Chinese medicine syndrome "Shanghuo"-an intervention study[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:616318.
- [6] LUO K, ZHAO H, WANG M, et al. Huanglian Jiedu Wan intervened with "Shi-Re Shanghuo" syndrome through regulating immune balance mediated by biomarker succinate [J]. *Clin Immunol*, 2024, 258:109861.
- [7] 卜文超, 陈世新, 江银华, 等. 基于加权共表达网络和机器学习筛选唾液腺腺样囊性癌疾病特征性基因[J]. 上海口腔医学, 2024, 33(6):600-607.
- BU W C, CHEN S X, JIANG Y H, et al. Screening of characteristic genes of salivary gland adenoid cystic carcinoma based on weighted co-expression network and machine learning [J]. *Shanghai J Stomatol*, 2024, 33(6):600-607.
- [8] 陈莉莉, 吴天宇, 张铭, 等. 类风湿关节炎的潜在生物标志物及其免疫调控机制: 基于GEO数据库[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(6):1098-1108.
- CHEN L L, WU T Y, ZHANG M, et al. Identification of potential biomarkers and immunoregulatory mechanisms of rheumatoid arthritis based on multichip co-analysis of GEO database[J]. *J Southern Med Univ*, 2024, 44(6):1098-1108.
- [9] 杨淇, 郝二伟, 侯小涛, 等. 基于药性理论的中药抗辐射预测模型的构建[J]. 中草药, 2024, 55(8):2684-2693.
- YANG Q, HAO E W, HOU X T, et al. Construction of antiradiation prediction model of traditional Chinese medicine based on medicinal property theory [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2024, 55(8):2684-2693.
- [10] 段秀萍. 基于可穿戴设备的静脉疾病个性化治疗推荐系统研究与实现[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2018.
- DUAN X P. Research and implementation of personalized treatment recommendation system for venous diseases based on wearable devices [D]. Hangzhou: Zhejiang University of Technology, 2018.
- [11] 余郭芳, 赵晨玲, 田丽伟, 等. 基于生物信息学与机器学习识别阿尔茨海默病铜死亡生物标志物及临床验证与潜在中药预测[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(20):160-167.
- YU G F, ZHAO C L, TIAN L W, et al. Identification of Alzheimer's disease cuproptosis-related genes biomarkers based on bioinformatics and machine learning and clinical validation and prediction of potential traditional Chinese medicine [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(20):160-167.
- [12] 张瀚文, 李月娥, 喻家伟, 等. 机器学习在中药饮片加工炮制和质量评价中的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(13):3605-3614.
- ZHANG H W, LI Y E, YU J W, et al. Research progress in machine learning in processing and quality evaluation of traditional Chinese medicine decoction pieces [J]. *China J Chin Mater Med*, 2025, 50(13):3605-3614.
- [13] 夏鑫. 基于机器学习方法挖掘新型冠状病毒感染患者的中医证候特征和治疗用药规律[D]. 天津: 天津中医药大学, 2024.
- XIA X. Exploiting machine learning approach to mine traditional Chinese medicine syndrome characteristics and therapeutic medication rules of patients with COVID-19 infectio [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [14] 杨昊若, 肖雪, 李佳琦, 等. 基于生物信息学和实验验证探讨开玄解毒方通过调控铁死亡缓解银屑病的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(17):69-78.
- YANG H R, XIAO X, LI J Q, et al. Exploration of Kaixuan Jiedu core prescription's efficacy in alleviating psoriasis through modulation of ferroptosis pathways: An integrative approach involving bioinformatics and experimental validation [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(17):69-78.
- [15] 光彪, 李瑞灵, 高翔, 等. 机器学习联合分子对接分析左归丸治疗肝癌作用机制[J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2025, 44(2):193-200.
- GUANG B, LI R L, GAO X, et al. Machine learning algorithm combined with molecular docking to analyze the mechanism of Zuogui pills in the treatment of liver cancer [J]. *J South-central Minzu Univ: Nat Sci Ed*, 2025, 44(2):193-200.
- [16] 段茹茜. 基于机器学习的中西医糖尿病肾病疗效评价分级模型构建研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2024.
- DUAN R X. Research on the construction of grading model for evaluating the efficacy of diabetic nephropathy in Chinese and Western medicine based on machine learning [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2024.

- [17] 李佳铮,唐磊. 影像组学在抗肿瘤药物临床试验疗效评估中的应用和挑战(英文)[J]. *Chin Med Sci J*, 2021, 36(3): 187-195.
- [18] 李谨彤. 基于文献挖掘和机器学习的中药抗菌活性分布规律及预测评价研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2022.
LI J T. Study on the distribution law and prediction evaluation of antibacterial activity of traditional Chinese medicines based on literature mining and machine learning [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [19] 阮岩. 中医耳鼻咽喉科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2016.
RUAN Y. Otorhinolaryngology of traditional Chinese medicine [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016.
- [20] 王付,李安祥. 如何分型辨治牙龈炎[J]. *中医杂志*, 2011, 52(11):961.
WANG F, LI A X. How to treat gingivitis based on pattern differentiation[J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 52(11):961.
- [21] 李振华,李保双,任顺平. 口疮中医临床实践指南(2018)[J]. *中医杂志*, 2020, 61(3):267-276.
LI Z H, LI S B, REN S P. Clinical practice guide of traditional Chinese medicine in treating mouth ulcer(2018)[J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 61(3):267-276.
- [22] 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.
Guiding Principles for Clinical Research of New Traditional Chinese Medicines [M]. Beijing: Ministry of Health of the People's Republic of China, 2002.
- [23] 王虎城. 火热炽盛证评价标准的研制及舌诊参数客观化研究[D]. 天津:天津中医药大学, 2020.
WANG H C. Evaluation and quantitative criteria of syndrome of intense fire and heat objective study of tongue diagnosis parameters [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [24] 孙艳君. 黄连解毒丸治疗实热火毒证的临床研究[D]. 天津:天津中医药大学, 2021.
SUN Y J. The Clinical research of Huanglian Jiedu Wan on treating "Shi-Re-Huo-Du" syndrom [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [25] 闫扬,徐国超. 甘氨酸龈下喷砂对牙周炎患者唾液中肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-17及氧化应激因子水平的影响[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(6):673-675.
YAN Y, XU G C. Effects of glycine subgingival sandblasting on levels of TNF- α , IL-17 and oxidative stress in saliva of patients with periodontitis [J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2018, 28(6):673-675.
- [26] 周晶,柳海星,李钟淑,等. 甘氨酸对H₂O₂诱导氧化应激的小鼠胚胎抗氧化能力的影响[J]. *中国畜牧杂志*, 2018, 54(8):61-65.
ZHOU J, LIU H X, LI Z S, et al. Effect of glycine on antioxidant capacity of mouse embryos induced by H₂O₂ oxidative stress[J]. *Chin J Animal Sci*, 2018, 54(8):61-65.
- [27] 何红红,刘勇,吴伟,等. 板蓝根颗粒治疗鼻咽癌患者急性放射性口腔黏膜炎的效果[J]. *中国医学创新*, 2024, 21(27):85-89.
HE H H, LIU Y, WU W, et al. The Effect of Banlangen granules in the treatment of acute radiation-induced oral mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *Med Innovation China*, 2024, 21(27):85-89.
- [28] ZHANG Y, MU T, JIA H, et al. Protective effects of glycine against lipopolysaccharide-induced intestinal apoptosis and inflammation[J]. *Amino Acids*, 2022, 54(3):353-364.
- [29] VIEIRA C P, DE OLIVEIRA L P, DA RÉ G F, et al. Glycine improves biochemical and biomechanical properties following inflammation of the achilles tendon [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2015, 298(3):538-545.
- [30] HE F, QIU Y, WU X, et al. Slc6a13 Deficiency attenuates *Pasteurella multocida* infection-induced inflammation via glycine-inflammasome signaling [J]. *J Innate Immun*, 2023, 15(1):107-121.
- [31] AYALA A, MUÑOZ MF, ARGÜELLES S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. [J]. *Oxidative Med Cellular Longevity*, 2014, 2014:360438.
- [32] SEMENZA G L. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9):3664-3671.

[责任编辑 顾雪竹]