

基于中药整合药理学平台分析黄连汤治疗胃炎的作用机制

吴智春¹, 于华芸¹, 张成博¹, 马婷¹, 宗鑫¹, 季旭明^{1,2*}

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 浙江中医药大学, 杭州 310053)

[摘要] **目的:**探讨黄连汤治疗胃炎的功物质基础和可能的作用机制,为该复方的后续应用与研发提供参考。**方法:**利用中药整合药理学平台预测黄连汤治疗胃炎的主要活性成分和作用靶点,构建黄连汤成分靶标-疾病靶标网络,筛选关键节点进行通路富集分析,探索黄连汤多成分-多靶点-多通路治疗胃炎的可能作用机制。**结果:**黄连汤预测的 175 个活性成分与胃炎相关的 538 个关键靶标相互作用,通过趋化因子、雌激素和 T 细胞受体等信号通路参与幽门螺旋杆菌感染浸润、胃黏膜损伤、胃黏膜萎缩等胃炎发生与发展过程中病理环节的调控。**结论:**该研究初步揭示了黄连汤治疗胃炎的潜在活性成分及其可能的作用机制,为该方进一步的药效物质基础和作用机制实验研究提供了理论依据。

[关键词] 黄连汤; 整合药理学; 胃炎; 作用机制; 靶点; 通路分析; 相互作用网络

[中图分类号] R22;R24;R28;C37;R573.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)04-0057-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20182308

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180911.1049.001.html>

[网络出版时间] 2018-9-12 13:18

Analysis of Molecular Mechanism of Huangliantang in Treatment of Gastritis Based on Integrated Pharmacology Platform of Traditional Chinese Medicine

WU Zhi-chun¹, YU Hua-yun¹, ZHANG Cheng-bo¹, MA Ting¹, ZONG Xin¹, JI Xu-ming^{1,2*}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China;

2. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effective substance basis and possible mechanism of Huangliantang in treatment of gastritis. **Method:** Integrated pharmacology platform of traditional Chinese medicine was employed to predict the main active ingredients and functional targets of Huangliantang in treatment of gastritis, network of composition target-disease target of Huangliantang was constructed, key nodes were screened for enrichment analysis of pathways, and the possible mechanism of Huangliantang in treatment of gastritis with multiple ingredients-multiple targets-multiple pathways was explored. **Result:** A total of 175 predicted active ingredients of Huangliantang interacted with 538 key targets about gastritis, the regulation and treatment of gastritis during its different pathological stages, such as *Helicobacter pylori* infection, gastric mucosal damage and gastric mucosal atrophy, were involved through chemokine, T cell receptor, estrogen and other signaling pathways. **Conclusion:** This research may reveal the potential active ingredients of Huangliantang in treatment of gastritis and its possible mechanism, and it also provides a theoretical basis for further experimental research of pharmacodynamic substance basis and mechanism of action.

[Key words] Huangliantang; integrated pharmacology; gastritis; mechanism of action; targets; pathway analysis; interaction network

[收稿日期] 20180307(009)

[基金项目] 山东省重点产业关键技术项目(2016CYJS08A01-4, 2016CYJS08A01-3);山东省重点研发计划项目(2016ZDJS07A12)

[第一作者] 吴智春, 博士, 副教授, 从事复方药理学研究, Tel:0531-89628521, E-mail:wuzhichun@sducm.edu.cn

[通信作者] *季旭明, 博士, 教授, 从事复方药理学研究, Tel:0531-89628077, E-mail:jixuming724@163.com

黄连汤出自《伤寒论》：“伤寒胸中有热，胃中有邪气，腹中痛，欲呕吐者，黄连汤主之”，为半夏泻心汤去黄芩加桂枝而成，即由黄连、炙甘草、干姜、桂枝各三两、人参二两、半夏半升、大枣 12 枚组成，具有平调寒热、和胃降逆的功效，用于治上热下寒、升降失常之证。基于中国知网数据库，以黄连汤为主题检索，整理筛选获得相关文献 276 篇，其中 39 篇涉及胃炎治疗或研究，提示近现代医家广泛应用该方治疗慢性浅表性胃炎^[1-3]、慢性萎缩性胃炎^[4-5]、胆汁反流性胃炎^[6]等多种胃炎，具有较好的临床疗效。但文献多为黄连汤的临床疗效观察，尚未见其活性成分和作用机制研究的相关报道。本研究借助中药整合药理学平台(TCMIP)，采用网络药理学方法筛选黄连汤主要的活性成分和网络靶标，为阐明其治疗胃炎的药效物质基础和作用机制提供理论依据，并为发掘经典名方的临床应用拓展思路。

1 材料与方法

1.1 中药成分及靶标检测 利用 TCMIP 的中药成分数据库，检索黄连汤中各单味药的名称，收集含有的化学成分，基于平台整合的 DrugBank 数据库，采用 Tanimoto 系数定义的相似度计量方法，与美国食品药品监督管理局(FDA)上市药物进行化学结构相似性比对^[7]，打分卡值设定为 0.8 (score ≥ 0.8)，进行中药成分的靶标预测，并进行共有靶标分析。

1.2 成分靶标-疾病靶标网络构建 利用 TCMIP 的疾病靶标数据库，以“gastritis”为关键词进行检索，收集其疾病靶标。提取黄连汤所含中药成分靶标与胃炎相关靶标之间的相互作用关系，建立中药成分靶标-胃炎靶标互作网络；以网络中节点拓扑结构特征值——节点连接度(degree)的 2 倍中位数为卡值，选取互作网络的核心节点(hubs 节点)；在此基础上，以 degree, 节点紧密度(closeness)和节点介度(betweenness)的中位数为卡值，选取同时满足 3 个卡值的节点为黄连汤治疗胃炎的候选关键靶标^[7]，构建黄连汤中药成分靶标-胃炎基因互作网络中的核心节点子网。

1.3 “中药-成分-靶标-通路”网络构建与分析 基于基因本体(GO)数据库和京都基因与基因组百科全书(KEGG)数据库，对上述核心靶标进行基因功能和通路的富集分析，进一步挖掘黄连汤治疗胃炎的关键网络靶标及其对应的活性成分和中药，构建可视化的核心成分-关键靶标-主要通路多维网络关联图。

2 结果

2.1 黄连汤组成中药化学成分及靶标预测 通过 TCMIP 中药成分数据库收集黄连汤中 7 味中药共 468 种化学成分，通过与 DrugBank 数据库中的药物进行相似度打分，score ≥ 0.8 的相似性药物被认为与黄连汤所含的化学成分高度相似，共得到黄连汤 3 939 个“成分-靶标”对信息。其中黄连 14 个成分，预测靶标 87 个；干姜 38 个成分，预测靶标 26 个；桂枝 12 个成分，预测靶标 57 个；半夏 41 个成分，预测靶标 237 个；大枣 72 个成分，预测靶标 1 172 个；人参 158 个成分，预测靶标 2 000 个；甘草 133 个成分，预测靶标 360 个。将得到的“成分-靶标”中的成分和靶标与黄连汤中所含单味药进行归属，得到每味药对应的靶标信息，其中黄连包括 67 个成分靶标，桂枝含有 46 个成分靶标，干姜、半夏、人参、大枣、甘草分别含有 7, 196, 876, 429, 115 个成分靶标。分析组成药物两两之间共同靶标，见表 1。结果显示 7 味药之间均具有不同数目的共同靶标，其中黄连和人参共有靶标 57 个，占黄连总靶标数目的 85.1%；干姜和人参的共有靶标 7 个，占干姜总靶标数目的 100%；半夏和人参的共有靶标 152 个，占半夏总靶标数目的 77.6%。

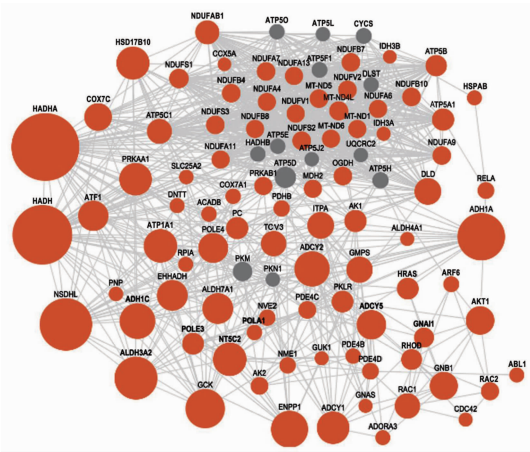
表 1 黄连汤中单味药材之间的共有靶标分析

Table 1 Common targets between every two herbs of Huangliantang

药物(成分 靶标数目)	干姜 (7)	人参 (876)	桂枝 (46)	大枣 (429)	黄连 (67)	半夏 (196)	甘草 (115)
干姜(7)	-	7	0	1	0	1	0
人参(876)	7	-	22	265	57	152	110
桂枝(46)	0	22	-	20	7	26	24
大枣(429)	1	265	20	-	57	28	105
黄连(67)	0	57	7	57	-	7	54
半夏(196)	1	152	26	28	7	-	24
甘草(115)	0	110	24	105	54	24	-

2.2 黄连汤的中药成分-胃炎靶标互作网络构建与关键靶标筛选 通过构建黄连汤的中药成分靶标和胃炎相关疾病靶标互作网络，获得 hubs 节点 1 805 个，在此基础上，按照设定条件筛选出了黄连汤治疗胃炎的候选关键靶标 538 条，其中预测候选靶标 266 条，其他靶标 272 条。排名前 10 位的靶标为羟烷基辅酶 A 脱氢酶 α 亚基(HADHA)，羟烷基辅酶 A 脱氢酶(HADH)，类固醇脱氢酶样蛋白(NSDHL)，乙醇脱氢酶(ADH) 1A，乙醛脱氢酶 3 家族成员 A2

(ALDH3A2), 葡萄糖激酶(GCK), 核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1 (ENPP1), ADH1C, 腺苷酸环化酶 2 (ADCY2), 三磷酸腺苷(ATP)酶 $\alpha 1$ 亚基(ATP1A1)。提取靶标间的相互作用关系(degree 排名前 100), 构建关键节点的核心靶标网络, 见图 1。



红色. 潜在药物靶点 (putative drug target); 灰色. 其他 (others)

图 1 黄连汤的中药成分靶标和胃炎相关疾病靶标互作网络

Fig. 1 Interaction network between composition targets of Huangliantang and related disease targets of gastritis

2.3 黄连汤治疗胃炎候选关键靶标的基因功能和信号通路分析 基于 GO 数据库通过富集计算后获得黄连汤治疗胃炎候选关键靶标 1 672 个, 涉及细胞组分 (cellular component), 分子功能 (molecular function) 及参与的生物学过程 (biological process)。其中显著富集的分子功能主要为 ATP 结合、蛋白激酶活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性等; 生物学过程主要为药物应答、蛋白质磷酸化、血小板活化等。 P 排序前 20 位的基因功能信息见表 2。基于 KEGG 通路数据库获得嘌呤代谢、趋化因子信号、乙型肝炎等候选关键靶标 KEGG 通路 190 条, 部分通路信息见表 3。

2.4 黄连汤治疗胃炎“中药-核心成分-关键靶标-主要通路”网络构建与分析 选取 P 排序前 30 位的候选关键靶标的 KEGG 通路, 构建黄连汤治疗胃炎的“中药材-核心成分-关键靶标-主要通路”多层次网络关联图, 筛选出黄连汤治疗胃炎核心成分 175 个, 其中黄连核心成分 2 个, 主要为有机酸化合物; 干姜 4 个, 主要为倍半萜类化合物; 桂枝 4 个, 主要为多酚类和二萜类化合物; 半夏 14 个, 以生物碱、挥发油等为主; 人参 (75 个) 和大枣 (49 个) 以皂苷类、多糖类为主; 甘草 33 个, 以三萜和黄酮类为主。部分核心成分信息见表 4, 网络关联图见图 2。

表 2 黄连汤治疗胃炎候选关键靶标部分基因的功能信息

Table 2 Functional information of some genes of candidate key targets of Huangliantang in treatment of gastritis

GO 功能分类	ID	GO 注释	基因数 / 个	P
细胞组分	GO:0005829	细胞质	364	1.31×10^{-92}
	GO:0005739	线粒体	153	8.45×10^{-40}
	GO:0070062	胞外体	228	1.43×10^{-31}
	GO:0043209	髓鞘	47	1.42×10^{-30}
	GO:0005925	焦点粘连	65	7.96×10^{-24}
	GO:0005759	线粒体基质	59	1.02×10^{-23}
	GO:0005737	细胞浆	307	2.01×10^{-22}
分子功能	GO:0016020	细胞膜	153	1.02×10^{-19}
	GO:0005524	ATP 结合	172	2.68×10^{-41}
	GO:0005515	蛋白质结合	493	9.16×10^{-35}
	GO:0019899	酶结合	70	7.62×10^{-34}
	GO:0004672	蛋白激酶活性	51	6.00×10^{-28}
	GO:0042802	相同蛋白结合	83	2.56×10^{-24}
	GO:0004674	蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性	60	1.65×10^{-23}
生物学过程	GO:0019901	蛋白激酶结合	56	4.25×10^{-18}
	GO:0042493	药物应答	66	1.77×10^{-29}
	GO:0006468	蛋白质磷酸化	75	3.90×10^{-27}
	GO:0030168	血小板活化	38	5.15×10^{-26}
	GO:0018105	肽基丝氨酸磷酸化	34	1.11×10^{-20}
GO:0045471	对乙醇刺激的反应	32	4.94×10^{-19}	

表 3 黄连汤治疗胃炎候选关键靶标参与的部分通路信息

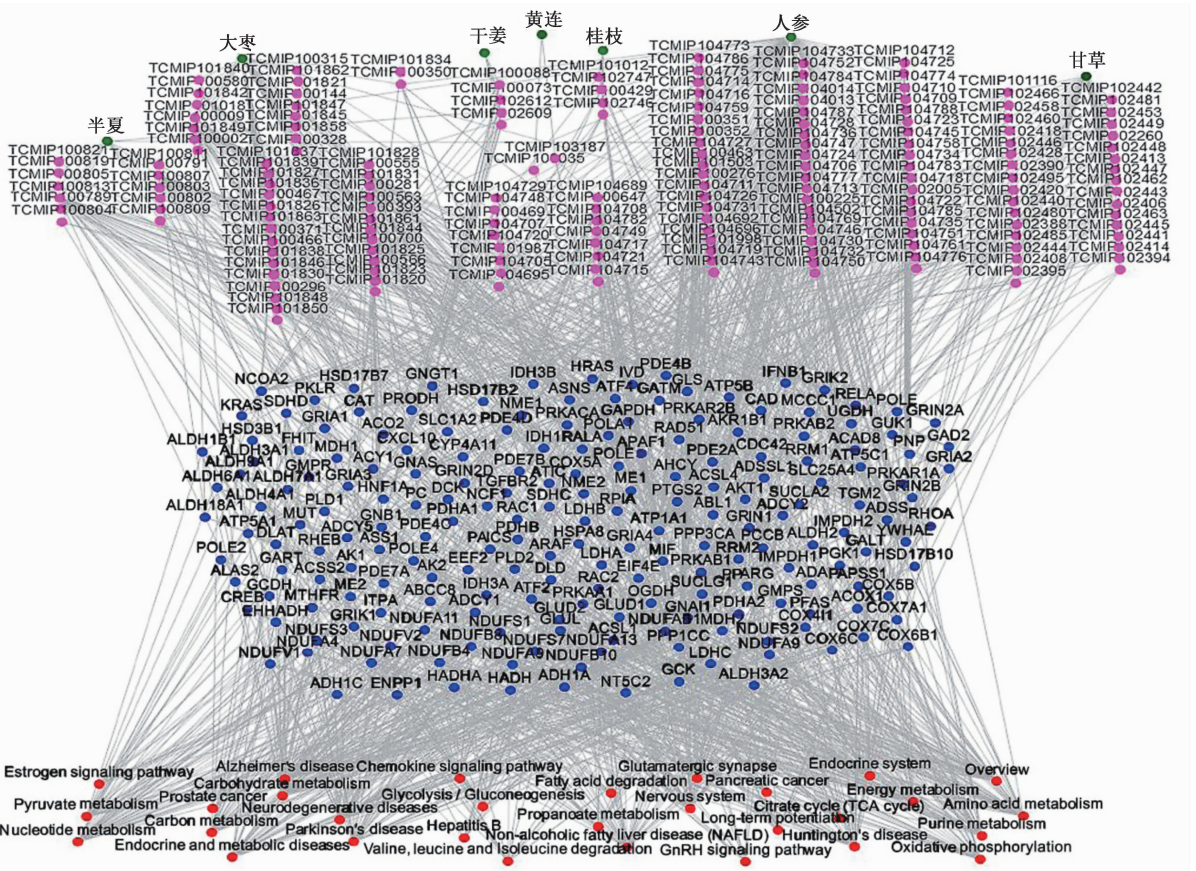
Table 3 Part of pathway information involved in candidate key targets of Huangliantang in treatment of gastritis

ID	通路	靶点数 / 个	P
hsa00230	嘌呤代谢	71	3.93×10^{-29}
hsa04062	趋化因子信号通路	69	1.54×10^{-24}
hsa05161	乙型肝炎	59	9.73×10^{-24}
hsa04915	雌激素信号通路	47	1.78×10^{-22}
hsa05212	胰腺癌	37	2.36×10^{-21}
hsa04722	神经营养素信号通路	49	4.21×10^{-20}
hsa05142	查加斯病	45	9.30×10^{-20}
hsa04919	甲状腺激素信号通路	47	1.29×10^{-18}
hsa04660	T 细胞受体信号通路	43	5.12×10^{-18}
hsa04012	ErbB 信号通路	39	6.25×10^{-18}
hsa04912	促性腺激素释放激素信号通路	40	8.90×10^{-18}

表 4 黄连汤治疗胃炎中药材核心成分信息

Table 4 Information of key components of Huangliantang in treatment of gastritis

中药材	核心成分总数/个	核心成分
黄连	2	阿魏酸,3-羧基-4-羟基-苯氧基葡萄糖苷
干姜	4	α -法呢烯, β -甜没药烯, β -倍半水芹烯,姜倍半萜
桂枝	4	原儿茶酸,原花青素 B ₂ ,无水桂二萜醇等
半夏	14	麻黄碱,胆碱,乌苷,黄芩苷,黄芩素,丁基乙烯醚, β -氨基丁酸等
人参	75	人参皂苷 Ra ₁ ,人参皂苷 Ra ₂ ,人参皂苷 Ra ₃ ,人参皂苷 Rb ₁ ,人参皂苷 Rb ₂ ,人参皂苷 Rb ₃ ,木糖,果糖,甘露糖,柠檬酸,腺苷,叶酸,维生素 B ₁₂ 等
大枣	49	谷氨酸,亚麻仁油酸,肉豆蔻酸,硬脂酸,果糖,天冬氨酸,脯氨酸,赖氨酸,白桦脂酸,苹果酸,麦珠子酸,桦木酮酸,枣树皂苷 V,枣树皂苷 VI,酸枣仁皂苷 A,酸枣仁皂苷 B 等
甘草	33	光甘草内酯,甘草次酸,甘草双查尔酮,甘草素,甘草皂苷 A ₃ ,甘草皂苷 B ₂ ,甘草皂苷 C ₂ ,芒柄花素,芒柄花素-7-葡萄糖苷等



绿色.中药材;紫色.核心成分;蓝色.关键靶标;红色.主要通路

图 2 黄连汤治疗胃炎“中药材-核心成分-关键靶标-主要通路”多维网络关系

Fig.2 Multidimensional network relationship of “Chinese medicines-core compounds-key targets-main pathways” of Huangliantang for gastritis

3 讨论

经典名方黄连汤临床治疗浅表性胃炎、萎缩性胃炎等疗效显著,研究其活性成分及其作用机制对该方的临床应用具有重要意义。本研究通过整合药理学平台建立了黄连汤中药成分靶标与胃炎基因相互作用的分子生物网络、中药材-核心成分-关键靶

标-主要通路网络,从多个角度探索黄连汤治疗胃炎的潜在分子机制。候选靶标预测分析结果显示,degree 排名前 10 位的靶标与胃炎发生发展关系密切。研究表明糖脂代谢紊乱利于幽门螺旋杆菌感染和繁殖^[8],且可通过引起神经病变和微循环障碍导致胃蠕动障碍和胃黏膜萎缩^[9];高体积分数的乙醇

及其代谢中间产物乙醛均会对胃黏膜造成损伤^[10-11],是胃炎发生与发展的重要病理因素。候选靶标中的 HADHA 为脂肪代谢关键酶,NSDHL 参与胆固醇生物合成,GCK 为糖代谢关键酶,ENPP1 可通过抗胰岛素作用影响糖代谢^[12];ADH 和乙醛脱氢酶是乙醇代谢的关键酶,进入体内的乙醇约 80% 通过乙醇脱氢酶转化为乙醛。提示预测候选靶标可能通过影响糖脂、乙醇代谢参与胃炎的发生与发展。

KEGG 分析结果显示候选靶标富集的趋化因子、雌激素和 T 细胞受体等信号通路与胃炎发生发展密切相关。趋化因子与相关受体结合吸引白细胞移行到感染部位,在炎症反应中具有重要作用,已有研究证实趋化因子 10 和 28,趋化因子受体 4 和 6 在慢性浅表性胃炎和慢性萎缩性胃炎患者的胃黏膜组织中均高表达^[13-15];而雌激素信号能下调趋化因子 1 的表达,预防胃炎的发展和胃癌前病变^[16]。另有研究发现浅表性胃炎、萎缩性胃炎、肥厚性胃炎患者的 T 淋巴细胞亚群和正常人相比均有差异^[17],调节性 T 细胞缺失可引发小鼠自身免疫胃炎^[18],T 细胞受体信号通路在识别特异性抗原、激活 T 细胞、确保调节性 T 细胞功能方面具有重要作用。

“中药材-核心成分-关键靶标-主要通路”网络构建图显示,在黄连汤治疗胃炎的主要活性成分中,每味药材均有贡献。其中黄连核心成分阿魏酸具有很强的抗氧化活性和抗菌消炎作用^[19],其钠盐阿魏酸钠能有效修复萎缩的胃黏膜,改善萎缩性胃炎患者的临床症状^[20]。干姜核心成分萜类化合物具有显著的抗氧化活性^[21],可减轻活性氧过度累积导致的胃黏膜损伤,发挥保护胃黏膜的作用^[22]。人参皂苷 Rg₁ 可以改善慢性萎缩性胃炎大鼠的病理情况,抑制萎缩及炎症发生^[23];大枣多糖可以影响消化液的分泌,改善胃肠道功能^[24];甘草中 β -谷甾醇及三萜类成分甘草酸、半夏水煎醇沉液和干姜醇提取物等均可以通过不同的机制抑制胃黏膜幽门螺旋杆菌感染,保护胃黏膜,发挥抗溃疡作用^[25-28]。这可能是黄连汤治疗胃炎的药效物质基础。预测的阿魏酸、姜倍半萜、无水桂二萜醇、人参皂苷、大枣多糖、甘草酸等活性成分可作用于 HADHA, HADH, NSDHL, ADH1A, ALDH3A2, GCK 等核心靶标,通过趋化因子、雌激素和 T 细胞受体等信号通路,发挥调控糖脂代谢、影响幽门螺旋杆菌增殖浸润、防止胃黏膜萎缩、保护胃黏膜等作用,反映了黄连汤治疗胃炎的多成分、多靶点、多途径特性,同时为进一步的药效物质基础分析和作用机制研究提供了理论依据

和线索。本研究是基于中药整合药理学平台所做的预测,黄连汤治疗胃炎的药效标志物及作用机制还需要通过进一步的实验研究加以验证。此外预测结果显示黄连汤在乙型肝炎、胰腺癌、非酒精性脂肪肝等治疗中存在一定的应用价值,可为黄连汤的后续研究与开发提供借鉴。

[参考文献]

- [1] 胡心康. 黄连汤加减辨证治疗慢性胃炎[J]. 中医临床研究, 2017, 9(4): 110-111.
- [2] 刘丰晓. 黄连汤治疗慢性胃炎 40 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(6): 37.
- [3] 赵庆新, 梁宝慧, 卢燕许. 黄连汤治疗幽门螺旋杆菌相关性慢性浅表性胃炎 48 例[J]. 河南中医药学刊, 2000, 15(4): 28-29.
- [4] 杨光成. 黄连汤治疗慢性萎缩性胃炎 54 例[J]. 福建中医药, 2007, 38(3): 35-36.
- [5] 周自祥. 黄连汤加味治疗慢性萎缩性胃炎 53 例[J]. 广西中医学院学报, 2009, 12(3): 14-15.
- [6] 王如茂. 黄连汤合左金丸加味治疗胆汁反流性胃炎 30 例[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(6): 75-76.
- [7] 许海玉, 刘振明, 付岩, 等. 中药整合药理学计算平台的开发与应用[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3633-3638.
- [8] de Luis D A, de la Calle H, Roy G, et al. *Helicobacter pylori* infection and insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1998, 39(2): 143-146.
- [9] 范衡, 吴永梅. 糖脂代谢紊乱与慢性萎缩性胃炎的相关性研究[J]. 新疆医学, 2015, 45(11): 1691-1693.
- [10] ZHAO W, ZHU F W, FU A, et al. Protective effects of DIDS against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats[J]. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)*, 2009, 41(4): 301-308.
- [11] PAN J S, HE S Z, XU H Z, et al. Oxidative stress disturbs energy metabolism of mitochondria in ethanol-induced gastric mucosa injury [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(38): 5857-5867.
- [12] 段德民, 熊凌霄, 吴军. 膜外核苷酸焦磷酸酯酶/磷酸二酯酶家族的研究进展[J]. 生物技术通讯, 2007, 18(2): 277-280.
- [13] 何甜, 唐慧, 郭强, 等. 趋化因子 10 在慢性非萎缩性胃炎、胃癌前病变及胃癌中的表达及意义[J]. 重庆医学, 2014, 43(4): 388-390.
- [14] 田黎黎, 师水生. 慢性胃炎中黏膜相关上皮趋化因子 28 与白细胞介素-10 的表达及与幽门螺杆菌的关系[J]. 中国药物与临床, 2010, 10(2): 200-202.
- [15] 何甜, 唐慧, 杨慧, 等. 趋化因子受体 4 和 6 在慢性浅表性胃炎、癌前病变及胃癌中的表达及意义[J]. 中

- 华临床医师杂志:电子版,2011,5(18):5299-5304.
- [16] Sheh A, GE Z, Parry N M, et al. 17 β -Estradiol and tamoxifen prevent gastric cancer by modulating leukocyte recruitment and oncogenic pathways in Helicobacter pylori-infected INS-GAS male mice[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2011, 4(9):1426-1435.
- [17] 周槐娜,郑春英,黄捷平. 不同类型的慢性胃炎和 T 淋巴细胞亚群的关系[J]. 中国现代医生, 2007, 45(23):28-29.
- [18] Harakal J, Rival C, QIAO H, et al. Regulatory T cells control Th2-dominant murine autoimmune gastritis[J]. J Immunol, 2016, 197(1):27-41.
- [19] 梁娜,孙少平,罗跃娥,等. 阿魏酸的研究进展[J]. 黑龙江中医药, 2009, 38(3):39-40.
- [20] 蒋淑英. 阿魏酸钠治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(13):137-138.
- [21] 刘秋伟,梁菊,陈攀. 天然抗氧化剂对 ONOO-损伤的抑制效应[J]. 生命的化学, 2010, 30(1):92-95.
- [22] 蔡泳锋,连大卫,苏锐,等. 氧化应激与幽门螺杆菌感染相关性胃炎[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(27):5397-5400.
- [23] 赵唯含,史瑞,杨美娟,等. 黄芪甲苷、人参皂苷 Rg₁ 对慢性萎缩性胃炎大鼠 Hedgehog 信号通路的调控影响[J]. 环球中医药, 2017, 10(12):1428-1433.
- [24] 杨庆,李玉洁,陈颖,等. 大枣提取物对缺铁性贫血大鼠的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3):102-109.
- [25] 肖志彬,刘小雷,成日青,等. β -谷甾醇对阿司匹林致胃黏膜损伤副作用及其药理作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1):148-152.
- [26] 张洋. 甘草酸对 BALB/c 小鼠胃粘膜 Hp 感染的抑制作用[D]. 长春:吉林大学, 2009.
- [27] 刘守义,尤春来,王义明. 半夏抗溃疡作用机理的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 1992, 19(10):42-45.
- [28] 蒋苏贞,廖康. 干姜醇提取物对实验性胃溃疡的影响[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(8):79-80.

[责任编辑 刘德文]