



基于网络药理学和分子对接技术探索黄芪建中汤治疗功能性消化不良的作用机制

赵先平¹, 杨通平², 向江^{1*}

(1. 张家界市中医医院, 湖南 张家界 427000; 2. 湖南医药学院, 湖南 怀化 418000)

摘要: **目的** 基于网络药理学和分子对接技术探讨黄芪建中汤治疗功能性消化不良的作用机制。**方法** 通过TCMSP数据库获取黄芪建中汤的活性成分及相应靶点, 利用Uniprot数据库对靶基因名称进行标准匹配, 借助GeneCards、OMIM和Drugbank数据库筛选功能性消化不良 (Functional Dyspepsia, FD) 的疾病基因, 并获取与黄芪建中汤的交集基因; 运用Cytoscape 3.7.1软件绘制蛋白互作 (PPI) 网络图, 利用R 4.0.0软件作 PPI条形图; 使用微生信在线绘图工具进行GO和KEGG富集分析; 借助AutoDockTools 1.5.6软件对成分与靶点进行分子对接验证, 应用PyMol 2.5.0软件进行可视化展示。**结果** 防己黄芪汤与FD的交集基因共有155个, 关键靶点涉及TP53、IL-6、TNF、AKT1、VEFGA、CASP3等。经KEGG富集分析发现, AGE-RAGE通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化通路及脂质和动脉粥样硬化通路可能是黄芪建中汤治疗FD的关键通路。分子对接显示, 槲皮素、柚皮素、山奈酚、芍药苷、 β -谷甾醇与相应靶点对接活性较好。**结论** 黄芪建中汤的主要有效活性成分槲皮素、柚皮素、山奈酚、芍药苷、 β -谷甾醇可能通过调控AGE-RAGE通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化通路及脂质和动脉粥样硬化通路, 作用于TP53、IL-6、TNF、AKT1、VEFGA、CASP3等核心靶点, 发挥治疗FD的作用。

关键词: 黄芪建中汤; 功能性消化不良; 网络药理学; 分子对接

中图分类号: R57

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.67.004

本文引用格式: 赵先平, 杨通平, 向江. 基于网络药理学和分子对接技术探索黄芪建中汤治疗功能性消化不良的作用机制[J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(067): 22-29.

Study on the Mechanism of Huangqi Jianzhong Decoction in the Treatment of Functional Dyspepsia based on Network Pharmacology and Molecular Docking

ZHAO Xian-ping¹, YANG Tong-ping², XIANG Jiang^{1*}

(1. Zhangjiajie traditional Chinese medicine hospital, Hunan Zhangjiajie 427000; 2. Hunan University of Medicine, Hunan Huaihua 418000)

ABSTRACT: Objective The network pharmacology analysis and molecular docking of Huangqi Jianzhong Decoction were conducted to explore the potential mechanism in treating functional dyspepsia (FD). **Methods** The ingredients and targets of Huangqi Jianzhong Decoction were from TCMSP database. The normative targets were acquired from UniProt database. The genes of FD were searched by OMIM, GeneCards and Drugbank databases, and their intersection genes could be got. Protein-protein interaction (PPI) network was drawn by Cytoscape 3.7.1 software. The PPI bar graph was made by R 4.0.0 software, and GO and KEGG enrichment analysis was conducted by bioinformatics online drawing tools. AutoDockTools 1.5.6 software was used to verify the molecular docking between the ingredients and the targets, and PyMol 2.5.0 software was applied to visually process the analytical results. **Results** There were 155 intersecting genes between FD and the ingredients, targets in the Huangqi Jianzhong Decoction, mainly including TP53, IL-6, TNF, AKT1, VEFGA, CASP3, etc. KEGG pathway enrichment analysis showed that the key

基金项目: 湖南省中医药科研计划项目 (2021196)。

作者简介: 第一作者: 赵先平 (1987-), 主治医师, 研究方向: 脾胃病的临床诊治; 第二作者: 杨通平 (1978-), 副主任技师, 研究方向: 临床检验诊断学方向。

通信作者*: 向江 (1989-), 主治医师, 研究方向: 脾胃病的临床诊治。

pathways of Huangqi Jianzhong Decoction in the treatment of FD may be AGE-RAGE, Lipid and atherosclerosis and Fluid shear stress and atherosclerosis. The molecular docking results indicate that quercetin, naringenin, kaempferol, paeoniflorin and beta-sitosterol had better docking activities with corresponding targets. **Conclusion** The main active ingredients in the treatment of FD by Huangqi Jianzhong Decoction may be quercetin, naringenin, kaempferol, paeoniflorin and beta-sitosterol. These ingredients play a role in treating FD by regulate the 3 pathways of Lipid and atherosclerosis, AGE-RAGE, Fluid shear stress and atherosclerosis, and act on TP53, IL-6, TNF, AKT1, VEGFA, CASP3.

KEYWORDS: Huangqi Jianzhong Decoction; functional dyspepsia; network pharmacology; molecular docking

0 引言

功能性消化不良 (Functional Dyspepsia, FD) 是一种慢性功能性消化系统疾病, 以上腹痛、上腹烧灼感、餐后饱胀及早饱感等为主要临床表现^[1]。该病在全球范围内的患病率约为 10%~30%^[2], 在我国的患病率亦在 20% 以上, 且呈逐年上升的趋势^[3]。虽然 FD 为非致命性疾病, 但具有发病率高、病程长、易反复的特点, 严重影响患者的精神心理状态与生活质量^[4]。目前西医方面多以抑酸、促胃肠动力、抗焦虑抑郁等对症治疗为主, 虽可在一定程度上改善临床症状, 但长期应用, 存在较高的不良反应发生率^[5]。已有多项研究证实中医药治疗 FD 疗效明显, 且不良反应较少^[3,6-8]。

中医虽无 FD 之名, 但根据 FD 的症状, 可将该病归属于“痞满”“积滞”“胃脘痛”等范畴, 其基本病机多以脾虚为本, 气滞为标, 治疗则多以健脾和胃, 温中散寒为主^[9]。黄芪建中汤是《金匮要略》中治疗“虚劳诸不足”的经典方剂, 具有温中补虚, 缓急止痛之功。有多项研究显示, 该方治疗脾胃气虚型 FD 临床疗效显著^[10-13]。因此, 探究其分子作用机制十分必要。

网络药理学可揭示中药成分和靶点之间的协同作用机制, 为客观评价和优化中药复方的疗效性提供关键技术支撑, 同时有助于推动中医从经验医学向循证医学的创新性转变^[14]。分子对接技术可体现药物成分与靶点之间的结合活性, 对所获得的潜在作用机制进行验证, 为网络药理学结果提供一定的客观依据。目前,

关于黄芪建中汤是通过哪些通路以发挥治疗 FD 的作用, 仍未有相关报道。本研究将通过网络药理学和分子对接技术, 初步探索黄芪建中汤治疗 FD 的分子作用机制, 为该方治疗 FD 及后续深入研究提供一定的理论依据。

1 方法

1.1 黄芪建中汤有效成分及靶点的收集与筛选

本研究通过中药系统药理学分析平台 (TCMSP, <http://tcmospw.com/tcmosp.php>), 检索黄芪建中汤的有效活性成分。因该数据库中暂缺“饴糖”的相关成分, 亦未在 TCMID (<http://www.megabionet.org/tcmid/>) 检索到, 故本研究未将其纳入。以口服利用度 $\geq 30\%$, 类药性 ≥ 0.18 为标准进行筛选; 运用 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 对靶点基因进行标准化匹配。

1.2 黄芪建中汤治疗 FD 相关靶点的筛选

运用 OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>)、GeneCards 数据库 (<https://genecards.org/>) 及 Drugbank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>) 对 FD 的相关基因进行检索, 获取疾病基因与黄芪建中汤的药物基因的交集靶点; 利用 Cytoscape 3.7.1 绘图软件绘制中药—成分—靶点网络图。

1.3 PPI 网络构建与分析

将黄芪建中汤治疗 FD 的靶点导入 String (<https://string-db.org/>) 数据库, 物种设为“Homo Sapiens”, 获取蛋白—蛋白相互作用

(protein-protein interaction, PPI) 关系; 运用Cytoscape 3.7.1软件构建PPI网络图; 借助R 4.0.0软件绘制核心靶点蛋白PPI条形图。

1.4 富集分析

通过微生信在线绘图工具 (<https://www.bioinformatics.com.cn>) 对黄芪建中汤与FD的交集基因进行GO和KEGG富集分析, 对结果进行可视化处理。

1.5 分子对接技术验证

选取PPI结果中排名前5的核心靶点蛋白, 在PDB数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 获取靶点蛋白的结构; 利用PyMOL 2.4.0软件对蛋白去水、切除配体, 使用Auto Docks Tools 1.5.6软件对其进行加氢处理; 通过Pubchem数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 下载对应活性成分的2D结构。运行AutoDock进行分子对接, 借助PyMOL 2.4.0软件对分析结果进行可视化处理, 以对网络药理学结果进行验证。

2 结果

2.1 黄芪建中汤的潜在活性成分及靶点

将TCMSP数据中检索到的成分进行去重, 共得到有效活性成分122种; 将UniProt数据库中查询到的靶点蛋白进行去重, 共有248个。各个中药成分和靶点数量具体见表1。

表1 中药一成分一靶点基本信息统计

中药名称	成分数量 / 个	靶点数量 / 个
黄芪	20	462
桂枝	7	75
白芍	13	46
生姜	5	75
大枣	29	435
甘草	107	2044

2.2 黄芪建中汤治疗FD的相关靶点

以“Functional Dyspepsia”为检索词, 在GeneCards数据库中得到2523个靶点, 在OMIM数据库中获得13个, 在Drugbank数据库得到2个, 经去重, 最终共得到2533个基因。

将FD基因与黄芪建中汤中的基因取交集, 相交基因共有155个, 具体见图1。将相关药物、成分、靶点导入Cytoscape 3.7.1软件, 绘制中药一成分一靶点网络图, 共得到378个节点, 3078条边, 见图2。图中三角形代表药物, 圆形代表药物的有效活性成分 (其中深蓝色圆形为药物之间的共有成分), 菱形代表靶点基因; 图中图形大小代表degree值的高低。

2.3 PPI网络构建与分析

在String数据库中导入黄芪建中汤治疗FD的相关靶点, 设最低要求互动得分为0.4, 将其PPI关系以TSV格式文件导出; 应用Cytoscape 3.7.1软件绘制PPI网络图, 见图3。图中圆形的大小和颜色深浅与度值成正相关。利用R 4.0.0软件作PPI条形图, 按度值排序, 排名前5的蛋白分别为蛋白激酶B1 (AKT1)、肿瘤蛋白53 (TP53)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白介素6 (IL-6)、胱天蛋白酶3 (CASP3)、血管内皮生长因子A (VEGFA), 具体见图4。

2.4 富集分析

对黄芪建中汤治疗FD的靶点进行GO功能富集分析, 如图5。图中图形的颜色与P值功能富集的显著性密切相关, 图形的大小与功能的靶点数目成正相关。结果显示, 黄芪建中汤治疗FD的机制主要与细胞运动的正向调控、细胞成分的正向调控、激素反应及无机物反应有关。对黄芪建中汤治疗FD的靶点进行KEGG通路富集分析, 将显著性排名前15的通路进行结果展示, 见图6。图中圆形颜色越深, P值功能富集的显著性越大; 圆形越大, 该功能富集的靶点数目越多。由图可知, 黄芪建中汤治疗FD主要与脂质和动脉粥样硬化通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化通路、晚期糖基化终产物—糖基化终产物受体 (AGE-RAGE) 通路有关。

2.5 分子对接验证

将PPI结果中排名前5的核心靶点蛋白 (AKT1、TP53、TNF、IL-6、CASP3、VEGFA) 与相应的化合物 (槲皮素、柚皮素、

山奈酚、芍药苷、 β -谷甾醇、 β -胡萝卜素)进行分子对接。一般认为,结合能 $<-5\text{kcal/mol}$ 时,提示靶点与分子之间结合活性较好。结果显示,有超过3/4的结合能 $<-5.0\text{ kcal/mol}$,表明本研究中靶点与相应成分结合活性较好,网络药理学结果较为可靠;其中槲皮素、柚皮素、山奈酚、芍药苷、 β -谷甾醇可能是黄芪建中汤治疗FD的主要有效活性成分,具体见表2。在各种对接方式中,以 β -谷甾醇与CASP3结合活性最强,其次是芍药苷与TNF、芍药苷

与IL-6,对接结果展示图见图7。

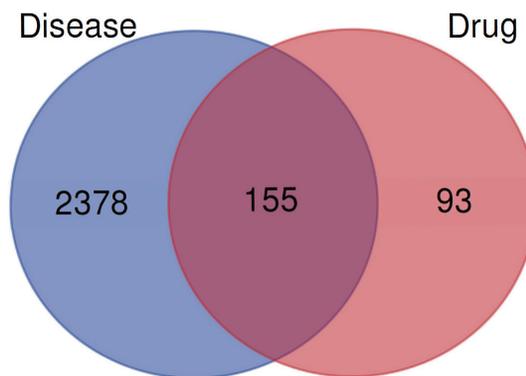


图1 黄芪建中汤与FD靶点韦恩图

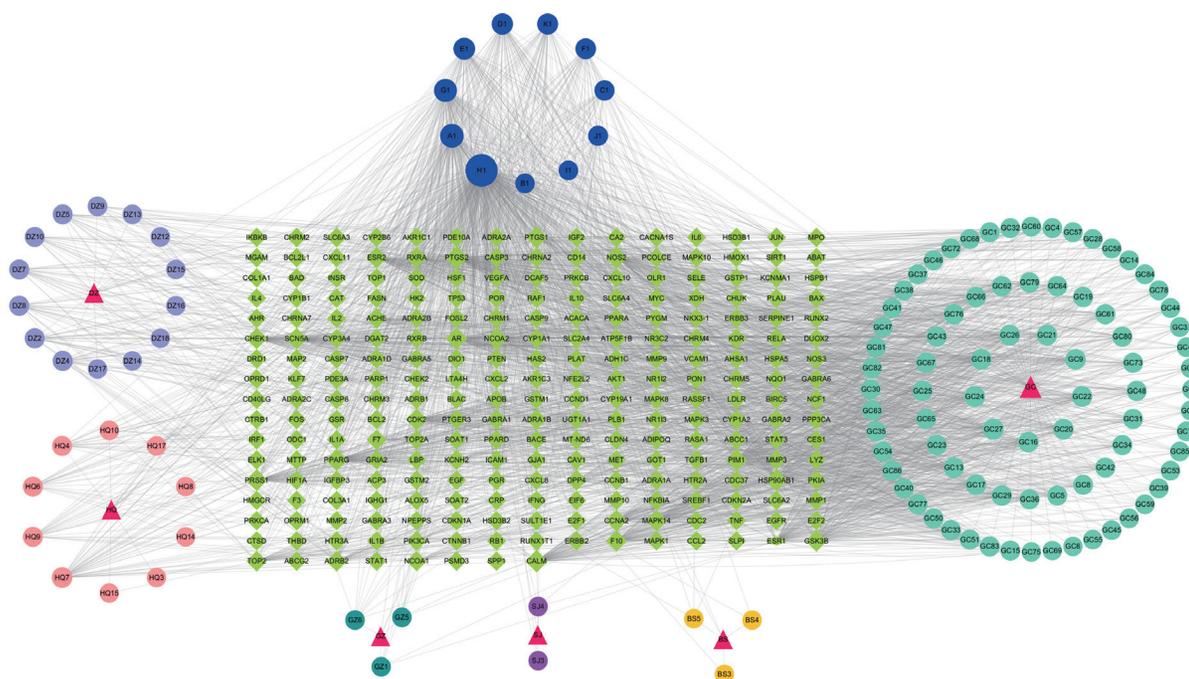


图2 药物—成分—靶点相互作用网络图

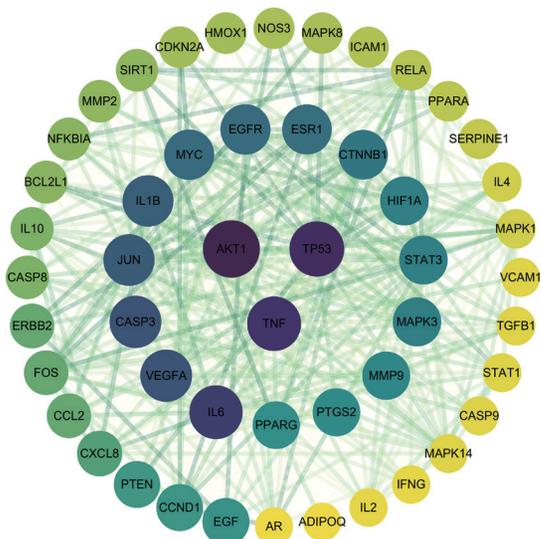


图3 PPI网络图

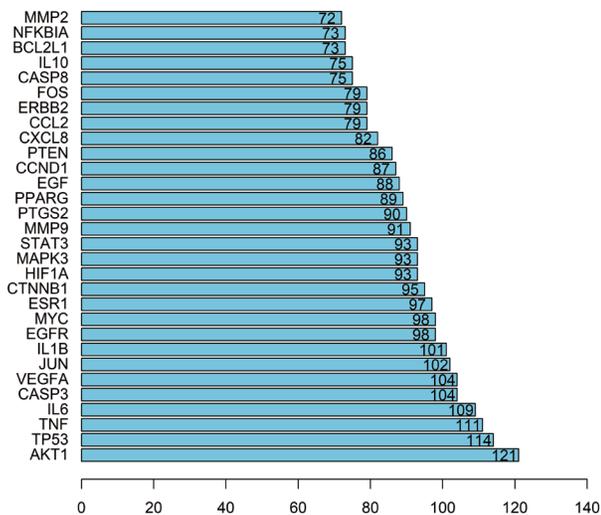


图4 PPI条形图

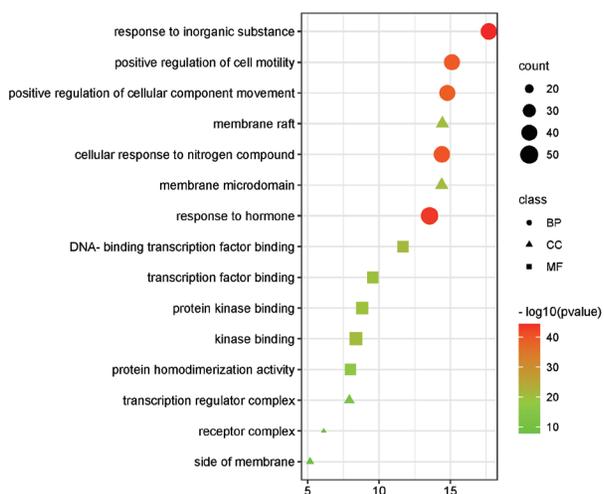


图5 黄芪建中汤治疗FD潜在靶点的GO功能富集分析

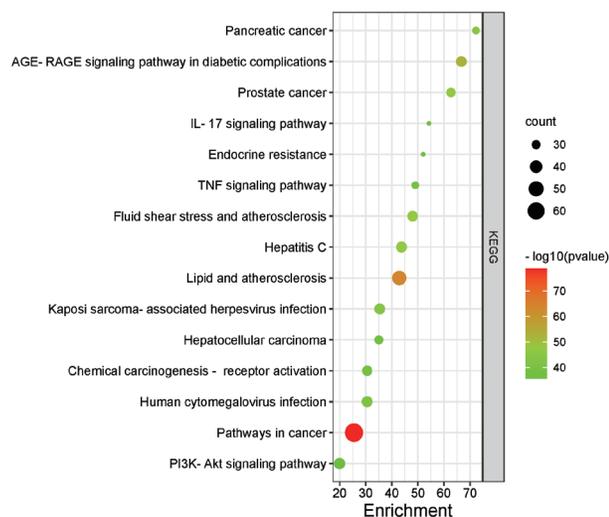
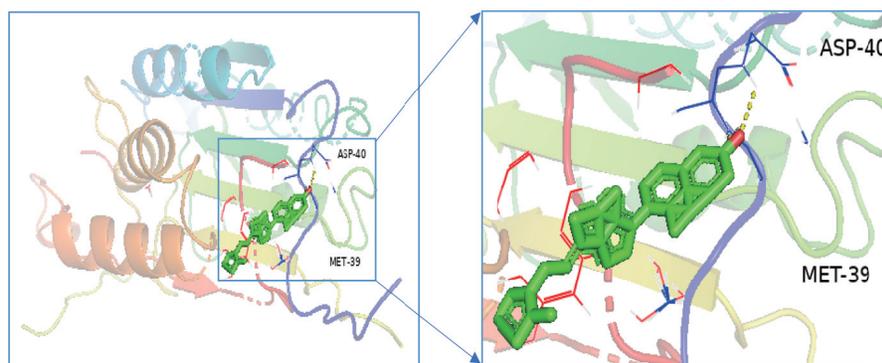
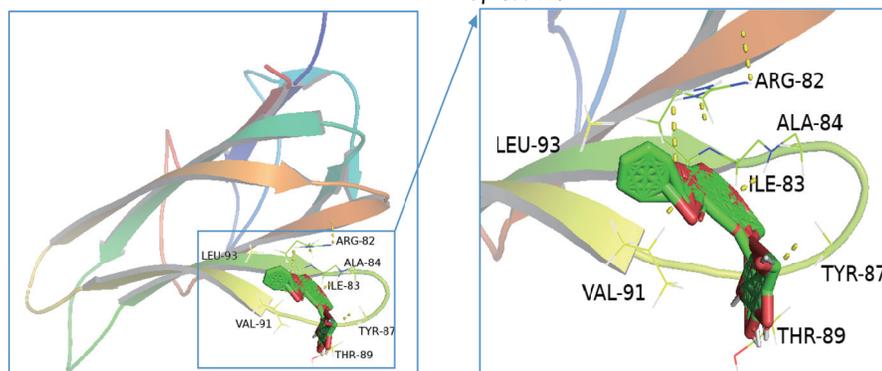


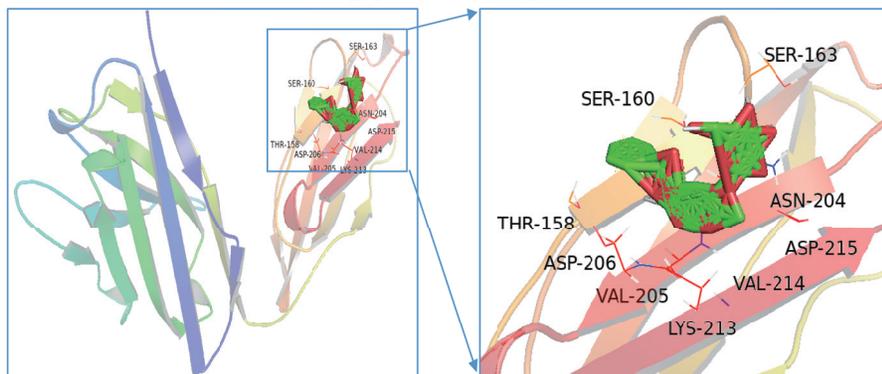
图6 黄芪建中汤治疗FD的KEGG信号通路图



(a) CASP3与β-葡萄糖苷



(b) TNF与芍药苷



(c) IL6与芍药苷

图7 分子对接可视化结果图

表 2 核心靶点蛋白与活性成分分子对接结合能

靶蛋白	PDB	化合物名称 (英文)	化合物名称 (中文)	结合能 (kcal/mol)
	6BFO	quercetin	槲皮素	-6.01
	6BFO	beta-sitosterol	β -谷甾醇	-9.09
CASP3	6BFO	beta-carotene	β -胡萝卜素	-3.19
	6BFO	kaempferol	山奈酚	-6.95
	6BFO	naringenin	柚皮素	-6.67
TP53	6SIQ	quercetin	槲皮素	-6.38
	4GV1	kaempferol	山奈酚	-7.57
	4GV1	quercetin	槲皮素	-6.96
AKT1	4GV1	beta-carotene	β -胡萝卜素	-4.13
	4GV1	naringenin	柚皮素	-6.78
	2ZJC	kaempferol	山奈酚	-5.88
TNF	2ZJC	quercetin	槲皮素	-4.99
	2ZJC	paeoniflorin	芍药苷	-8.56
	4CNI	quercetin	槲皮素	-5.83
IL-6	4CNI	paeoniflorin	芍药苷	-8.49
	4QAF	quercetin	槲皮素	-5.18
VEGFA	4QAF	beta-carotene	β -胡萝卜素	-2.37

3 讨论

根据分子对接结果可知, 槲皮素、柚皮素、山奈酚、芍药苷、 β -谷甾醇与相应靶点结合活性较好, 可能是黄芪建中汤治疗FD的主要有效活性成分。研究表明, 槲皮素可独立于一氧化氮途径, 直接通过调控钾离子ATP通道而诱导胃肠平滑肌松弛, 从而发挥改善胃肠肌肉运动障碍, 治疗功能性消化不良的作用^[15]。柚皮素可减轻焦虑样行为障碍, 考虑可能与改善线粒体功能, 增强外核苷酸酶和乙酰胆碱酯酶活性有关^[16]。山奈酚具有较强的抗炎活性, 可对抗幽门螺杆菌引起的炎症反应, 考虑可能与该成分能够下调促炎因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-8等)的表达以及抑制幽门螺杆菌细胞毒素相关基因A(CagA)和空泡化细胞毒素A(VacA)易位有关^[17]。芍药苷具有促胃肠动力的作用, 这可能与提高胃促生长素和胃动素水平有关; 同时, 该成分又可发挥类似氟西汀的

抗抑郁作用, 其机制可能与升高血浆超氧化物歧化酶和脑源性神经营养因子, 降低血浆丙二醛及海马一氧化氮等有关^[18]。 β -谷甾醇同样亦可发挥抗抑郁作用, 其机制可能与调控5-羟色胺、多巴胺及 γ 氨基丁酸等有关^[19]; 亦有研究表明, 但该作用需经过酯化衍生化处理, 增加脂溶性后才可实现^[20]。综上, 以上5个成分可能是黄芪建中汤治疗FD的物质基础。

由PPI结果可知, TP53、IL-6、TNF、AKT1、VEGFA、CASP3为黄芪建中汤治疗FD的核心靶点。TP53是目前已知与人类肿瘤发生相关性最高的抑癌基因, 有研究表明该基因多态性可增加幽门螺杆菌感染者发生胃癌的风险, 且与病理分级有关^[21]。TNF作为受关注度较高的炎症因子之一, 同样与幽门螺杆菌感染密切相关, 严重者可致胃黏膜屏障受损, 发展为胃溃疡^[22]。IL-6作为另一重要的炎症因子, 与胃肠功能有一定的相关性。研究表明, IL-6水平与FD患者焦虑、抑郁评分成正相关性, 临床中应重视此指标的检测^[23]。AKT1与组织细胞生长、发育及存活密切相关, 激活后可加速炎症反应, 考虑可能与幽门螺杆菌感染有关; 另外, 该靶点虽有抗抑郁作用^[24], 但目前仍无黄芪建中汤抗抑郁的相关机制研究。VEGF具有促进神经细胞增长、保护神经细胞的作用。研究表明VEGF与抗抑郁疗效之间可能存在一定的相关性, 其水平偏低, 抑郁核心症状程度越重, 可能是潜在的疗效指标^[25]。CASP3作为细胞凋亡途径中的关键酶, 是白芍的作用靶点之一, 亦与抗抑郁相关^[26], 但目前尚需更深层次的研究。经分子对接验证, 以上靶点与黄芪建中汤成分结合活性较好, 可能在治疗FD方面发挥着主要作用, 验证了网络药理学结果的可靠性。

根据GO功能富集分析可知, 黄芪建中汤治疗FD主要与细胞运动的正向调控、细胞成分的正向调控及激素反应等生物过程有关, 体现了其治疗过程的多样性。由KEGG通路富集

分析可知,黄芪建中汤治疗FD的机制主要与AGE-RAGE通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化通路及脂质和动脉粥样硬化通路有关。研究发现,冠状动脉粥样硬化斑块与幽门螺杆菌存在密切的关系,即动脉粥样硬化斑块中存在幽门螺杆菌,而幽门螺杆菌又可通过增强局部炎症反应,加剧冠状动脉粥样硬化严重程度^[27,28],故临床中应将抗动脉粥样硬化与抗幽门螺杆菌协同治疗,齐头并进,以起到较好的疗效。AGEs和RAGE与动脉粥样硬化斑块的破裂和内皮的损伤密切相关^[29],而AGEs又与动脉僵硬度相关,是冠状动脉疾病的独立危险因素^[30];剪切应力是作用于血管腔表面的摩擦阻力,过高或过低均可促进动脉粥样硬化的形成^[31,32];脂质代谢紊乱亦是动脉粥样硬化病变的独立危险因素^[33]。因此,动脉粥样硬化是黄芪建中汤治疗FD的关键性机制,而以上3条通路均与动脉粥样硬化关联密切,间接参与FD的发病,但目前仍无较为直接的相关性研究,今后可尝试从此通路进一步加深对FD的研究。此外,从中医角度亦可解释以上3条通路与FD的关系。动脉粥样硬化斑块的中医病因可归属于“虚”“痰”“瘀”^[34],气虚不足以推动津血运行,致津聚为痰,气机不畅,瘀血阻络,这与FD“脾虚为本,气滞为标”的病机极为相似。《金匱要略·血痹虚劳篇》云:“虚劳里急,诸不足,黄芪建中汤主之”,故以补虚为根本治则,采用黄芪建中汤治疗FD具有一定的中医理论依据。

综上所述,本研究基于网络药理学方法和分子对接技术,初步探讨了黄芪建中汤治疗FD的分子作用机制。黄芪建中汤治疗FD的主要有效活性成分可能是槲皮素、柚皮素、山奈酚、芍药苷、 β -谷甾醇,该方可能通过调控AGE-RAGE通路、流体剪切应力和动脉粥样硬化通路及脂质和动脉粥样硬化通路,作用于TP53、IL-6、TNF、AKT1、VEFGA、CASP3等核心靶点,而促胃动力、抗幽门螺杆菌、改善焦虑

抑郁状态,最终发挥治疗FD的作用。因目前关于黄芪建中汤治疗FD的相关机制研究较少,本课题组今后将参考网络药理学结果,设计相关动物实验,以进行更深层次的机制研究。

参考文献

- [1] 中国功能性消化不良专家共识意见(2015年,上海)[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(04): 217-229.
- [2] MAHADEVA S, GOH K L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective[J]. World J Gastroenterol, 2006,12(17):2661-2666.
- [3] 赵静怡,张声生.健脾理气法中药治疗功能性消化不良随机对照研究的Meta分析[J].世界中西医结合杂志,2019,14(08):1073-1080.
- [4] 余帆.疏肝调神针刺法治疗肝胃不和型功能性消化不良的临床研究[D].成都中医药大学,2020.
- [5] 张琳琳,王承党.治疗功能性消化不良常用药物的有效性及安全性:Meta分析[J].胃肠病学和肝病学杂志,2019,28(09):1011-1022.
- [6] 何桂花,钟子劭,胡学军,等.香砂六君子汤加减治疗功能性消化不良的Meta分析[J].中医药导报,2018,24(10):105-109.
- [7] 胡霞,刘静,肖侃,等.半夏泻心汤治疗功能性消化不良随机对照试验的Meta分析[J].中国中西医结合消化杂志,2020,28(12):923-931.
- [8] 罗晓颖,杨洋,毛心勇,等.中药复方治疗功能性消化不良:一项随机、双盲、安慰剂对照试验的Meta分析(英文)[J].Digital Chinese Medicine,2021,4(04):273-289.
- [9] 李军祥,陈諳,李岩.功能性消化不良中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(12):889-894.
- [10] 于策.黄芪建中汤加味治疗脾胃气虚型功能性消化不良对外周血胃动素水平的影响[J].四川中医,2021,39(01):80-83.
- [11] 崔召红,张吉雷,于忠辉,等.黄芪建中汤加减治疗功能性消化不良疗效观察[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(05):168.
- [12] 董胜寿,张晓忠.加味黄芪建中汤治疗功能性消化不良的临床效果观察[J].中国现代药物应用,2019,13(13):133-135.
- [13] 刘超.黄芪建中汤加减联合四联疗法在脾胃气虚证

- 功能性消化不良治疗中的疗效观察[J].山西医药杂志,2018,47(20):2469-2471.
- [14]王哲义,孙恽泽,曲稔栋,等.基于网络药理学的麻杏石甘汤治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)作用机制探讨[J].中草药,2020,51(08):1996-2003.
- [15]MODZELEWSKA B, DRYGALSKI K, KLESZCZEWSKI T, et al. Quercetin relaxes human gastric smooth muscles directly through ATP-sensitive potassium channels and not depending on the nitric oxide pathway[J]. Neurogastroenterol Motil,2021,33(7):e14093.
- [16]CHTOUROU Y, SLIMA A B, GDOURA R, et al. Naringenin Mitigates Iron-Induced Anxiety-Like Behavioral Impairment, Mitochondrial Dysfunctions, Ectonucleotidases and Acetylcholinesterase Alteration Activities in Rat Hippocampus[J]. Neurochem Res,2015,40(8):1563-1575.
- [17]YEON M J, LEE M H, KIM D H, et al. Anti-inflammatory effects of Kaempferol on Helicobacter pylori-induced inflammation[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2019, 83(1): 166-173.
- [18]穆道周. 芍药苷抗抑郁促动力作用的实验研究[D]. 南京中医药大学, 2016.
- [19]YONGXIA Y, XIAOFENG L, JINPING L, et al. The effect of beta-sitosterol and its derivatives on depression by the modification of 5-HT, DA and GABA-ergic systems in mice[J]. RSC Advances, 2018,8(2):671-680.
- [20]曹馨元,刘晓峰,尹永霞,等. β -谷甾醇及其衍生物的溶解性特征及抗抑郁活性研究[J].宁夏医学杂志,2021,43(05):436-438.
- [21]吴小芳,尹方,吴英芬,等.幽门螺杆菌感染胃癌发生风险与TP53基因多态性分析[J].中华医院感染学杂志,2021,31(09):1301-1304.
- [22]陈远忠,郭健,杨洪伟.幽门螺杆菌感染性胃溃疡患者炎性活动度与血清TNF- α 与MMP-9和TIMP-1的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2019,29(18):2792-2796.
- [23]李春儒.功能性消化不良患者血清白介素-6水平与焦虑、抑郁的相关性[J].临床医学工程,2019,26(04):531-532.
- [24]余楷杰,巩子汉,杨婧雯,等.基于网络药理学和实验验证探讨二仙汤及其温肾拆方治疗抑郁症的可行性[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(16):211-223.
- [25]张庆玉.血管内皮生长因子(VEGF)及基因多态性与抑郁症相关性研究[D].宁波大学,2015.
- [26]张景霞,赵重博,李凡,等.基于网络药理学和分子对接技术的白芍治疗抑郁症作用机制探讨[J].中国现代中药,2021,23(09):1582-1589.
- [27]黄赞鸿,刘昱,林英奎.颈动脉粥样硬化狭窄程度与幽门螺杆菌感染的关系[J].中国医学创新,2021,18(18):115-119.
- [28]李天文.冠状动脉粥样硬化斑块与幽门螺杆菌的关系[J].当代医学,2009,15(30):70-71.
- [29]邱惠,李虹伟.糖基化终末产物及其受体在动脉粥样硬化中的作用及意义[J].临床和实验医学杂志,2018,17(04):443-446.
- [30]KANAUCHI M, TSUJIMOTO N, HASHIMOTO T. Advanced glycation end products in nondiabetic patients with coronary artery disease[J]. Diabetes Care,2001,24(9):1620-1623.
- [31]GIJSEN F, KATAGIRI Y, BARLIS P, et al. Expert recommendations on the assessment of wall shear stress in human coronary arteries: existing methodologies, technical considerations, and clinical applications[J]. Eur Heart J,2019,40(41):3421-3433.
- [32]WON K B, CHANG H J, PARK S H, et al. High serum advanced glycation end-products predict coronary artery disease irrespective of arterial stiffness in diabetic patients[J]. Korean Circ J, 2012,42(5):335-340.
- [33]郭明秋,殷晓捷,刁殿琰,等.脂质代谢水平与冠状动脉粥样硬化病变的关系[J].中国动脉硬化杂志,2021,29(02):149-155.
- [34]杨静,雷燕,修成奎,等.益气活血化瘀中药治疗动脉粥样硬化的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(22):220-227.