

# 小柴胡汤治疗原发性肝癌癌性发热的网络药理机制研究\*

陈诗<sup>1</sup>, 李素领<sup>2△</sup>, 刘江凯<sup>2</sup>, 陈欣菊<sup>2</sup>, 王振<sup>2</sup>, 赵玥<sup>1</sup>

1 河南中医药大学, 河南 郑州 450000; 2 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

**[摘要]** 目的:运用网络药理学与分子对接技术探讨小柴胡汤治疗原发性肝癌癌性发热(primary hepatocarcinoma fever, PHF)的作用机制。方法:利用中药系统药理学分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMS)获取小柴胡汤含有的活性成分及相应靶点,通过与PHF疾病靶点进行交集分析,筛选小柴胡汤治疗PHF的潜在靶点及活性成分;通过UniProt、人类基因数据库(the human gene database, GeneCards)、DrugBank数据库以及Cytoscape软件分析,构建药物-有效活性成分-核心靶点-疾病网络图;借助Metascape数据库对关键靶点进行基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析;通过AutoDock Vina对小柴胡汤主要活性成分与关键靶点进行分子对接验证。结果:共筛选出小柴胡汤中药活性成分193个和药物疾病交集靶点144个。GO分析涉及氧化应激、细胞分化及凋亡、免疫功能及炎症反应等多个方面,KEGG富集分析主要以磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)、低氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)等信号通路为主。分子对接结果表明,小柴胡汤主要活性成分与关键靶点结合展现出较好的亲和力。结论:小柴胡汤治疗PHF具有多成分、多靶点、多通路的特点,其主要活性成分与关键靶点结合,进而调控PI3K/AKT、HIF-1、TP53等信号通路参与调节机体炎症反应、免疫功能、氧化应激、诱导细胞分化及凋亡。

**[关键词]** 原发性肝癌;癌性发热;小柴胡汤;网络药理学;作用机制

**[中图分类号]** R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)09-0054-06

## Network Pharmacology-based Study on Xiaochaihu Decoction in the Treatment of Primary Hepatocarcinoma Fever

CHEN Shi<sup>1</sup>, LI Suling<sup>2△</sup>, LIU Jiangkai<sup>2</sup>, CHEN Xinju<sup>2</sup>, WANG Zhen<sup>2</sup>, ZHAO Yue<sup>1</sup>

1 Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;

2 The First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Zhengzhou 450000, China

**Abstract** Objective: To discuss the mechanism of Xiaochaihu decoction in the treatment of primary hepatocarcinoma fever (PHF) using network pharmacology and molecular docking technology. Methods: The active ingredients and the corresponding targets of Xiaochaihu decoction were obtained using TCMS, to screen the potential targets and active ingredients of the treatment of PHF with the decoction after interacting with PHF-related targets; medicine-effective active ingredients-core targets-disease network diagram was constructed via UniProt, GeneCards, DrugBank database and Cytoscape software; Metascape database was applied to conduct GO and KEGG enrichment analysis of the key targets; molecular docking of the main active ingredients and key targets of Xiaochaihu decoction was validated via AutoDock Vina. Results: A total of 193 active ingredients of Xiaochaihu decoction and 144 intersecting targets between medicine and diseases were screened. GO analysis involved many aspects including oxidative stress, cell differentiation and apoptosis, immune function and inflammatory response, KEGG enrichment analysis mainly focused on PI3K/AKT and HIF-1 signaling pathway. Molecular docking results demonstrated that the main active ingredients of Xiaochaihu decoction showed good affinity to the key targets. Conclusion: The combination of main active ingredients of Xiaochaihu decoction with key targets participates in the regulation of inflammatory response of human body, immune function, oxidative stress, inducing cellular differentiation and apoptosis via adjusting PI3K/AKT, HIF-1 and TP53 signaling pathway, which presents the characteristics of multi-ingredient, multi-target and multi-pathway in the treatment of PHF.

**Keywords** primary hepatocarcinoma; cancerous fever; Xiaochaihu decoction; network pharmacology; mechanism

全球最新癌症负担数据表明,原发性肝癌发病率位居恶性肿瘤第6位,死亡率居第3位,严重威胁着人民的生命健康<sup>[1]</sup>。癌性发热是原发性肝癌病情进展至中晚期的常见并发症,其发热特点多以潮热为主,此类患者可因长期发热造成能量和体力的消耗,如不积极干预和治疗,则会增加患者的痛苦,严重影响患者的生活质量和生存期<sup>[2]</sup>。西医治疗癌性发热多采用物理降温、非甾体抗炎药及糖皮质激素等方式,具有降温速度快的优点,但体温易反复,还可导致消化道损伤、免疫功能紊乱、粒细胞减少等副作用<sup>[3-5]</sup>。

中医学将原发性肝癌癌性发热(primary hepatocarcinoma fever, PHF)归于“内伤发热”范畴,《素问·调经论篇》载:“有所劳倦,形气衰少,谷气不盛,上焦不行,下脘不通,胃气热,热气熏胸中,故内热”,这是关于内伤发热的最早记载。肝癌患者久病致虚,气血不足,营虚卫弱,脏腑功能失调,邪气乘虚而入,郁而发热,与少阳病“血弱气尽,腠理开,邪气因入,与正气相搏,结于胁下,正邪分争,往来寒热,休作有时”而致发热病机类似<sup>[6-7]</sup>。故以少阳理论为指导,用小柴胡汤治疗可以调节机体免疫功能,诱导肿瘤细胞凋亡,达到抗炎、镇静、退热的目的,但其抗炎及调节免疫的机制尚未明确。基于此,本研究采用网络药理学和分子对接技术探讨小柴胡汤治疗PHF的作用机制,以期为今后实验研究和临床应用提供一定参考。

## 1 研究方法

**1.1 小柴胡汤有效成分及对应靶点筛选** 利用中药系统药理学数据库分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSp, <https://tcmspw.com/tcmsp.php>)检索小柴胡汤活性成分,设置口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%,类药性(drug-likeness, DL)≥0.18,筛选获得小柴胡汤有效活性成分及对应靶点。

**1.2 PHF 相关靶点筛选** 以“primary hepatocarcinoma fever”为关键词在人类基因数据库(the human gene database, GeneCards, <https://www.genecards.org/>)、DrugBank (<https://go.drugbank.com/>)中检索疾病靶点,汇总、删除重复部分后得到PHF相关靶点。将小柴胡汤主要活性成分相关靶点与PHF作用靶点利用在线工具得到交集靶点并绘制韦恩图。

**1.3 药物-疾病的蛋白-蛋白互作网络(protein-protein interactions, PPI)构建** 在STRING (<https://www.string-db.org/>)数据库中导入药

物-疾病交集靶点,以检测物种Homo sapiens和medium confidence≥0.7为筛选条件,构建小柴胡汤治疗PHF的PPI网络。然后在Cytoscape 3.8.2中进行展示,通过Network Analyzer工具计算网络拓扑参数,包括节点度、中介中心性等,并以此排序得到关键靶点基因。

**1.4 药物-有效活性成分-核心靶点-疾病网络构建** 将药物、核心靶点所映射的有效活性成分、核心靶点及疾病名称导入Cytoscape软件,构建药物-有效活性成分-核心靶点-疾病网络图。

**1.5 基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析** 将所得交集靶点导入Metascape (<https://metascape.org/>)数据库,以“Homo sapiens”和“P<0.01”为筛选条件,使用Metascape数据库对小柴胡汤治疗PHF的交集靶点进行GO生物学过程分析和KEGG信号通路富集分析,并对筛选结果进行可视化转换。

**1.6 分子对接验证** 利用TCMSP数据库获取小柴胡汤主要活性成分的Mol2结构,从PDB数据库(<http://www.rcsb.org/>)中获得核心靶点蛋白的三维结构。通过PyMOL去水和提取配体后,用AutoDock Vina 1.5.6进行预测对接,并计算出药物活性成分与靶蛋白相结合所需的最低结合效能。最后利用PyMOL将对接所获得的相互作用结构进行可视化处理。

## 2 结果

**2.1 小柴胡汤有效成分及对应靶点** 共收集到活性成分193个,其中柴胡17个、黄芩36个、人参22个、甘草92个、半夏13个、生姜5个、大枣29个。再根据活性成分在TCMSP数据库收集所对应的靶点信息,并在UniProt数据库中匹配所有活性成分对应的靶点基因,删除重复值后最终获得270个对应靶点基因。通过对OB值进行排序,挑选出前10个小柴胡汤有效成分。见表1。

表1 小柴胡汤有效活性成分信息(排名前10)

Mol ID	活性成分名称	OB(%)	DL
MOL001755	24-Ethylcholest-4-en-3-one	104.34	0.76
MOL002670	卡维丁	90.78	0.81
MOL002714	黄芩素	89.13	0.21
MOL000358	β-谷甾醇	83.71	0.75
MOL000449	植物甾醇	80.36	0.76
MOL005030	(E)-11-二十烯酸	80.3	0.20
MOL000519	松柏苷	78.77	0.32
MOL006936	10,13-eicosadienoic (3S,6S)-3-(benzyl)-6-(4-	76.76	0.20
MOL006957	hydroxybenzyl)piperazine-2,5-quinone	76.26	0.27
MOL003578	环阿屯醇	75.84	0.78

2.2 PHF 相关靶点 从 GeneCards 和 DrugBank 数据库查询 PHF 相关靶点, 汇总、删除重复项后共得到 739 个靶点。将 270 个小柴胡汤活性成分靶点与 739 个 PHF 疾病相关靶点运用在线作图软件取交集后得到共同靶点 144 个。见图 1。

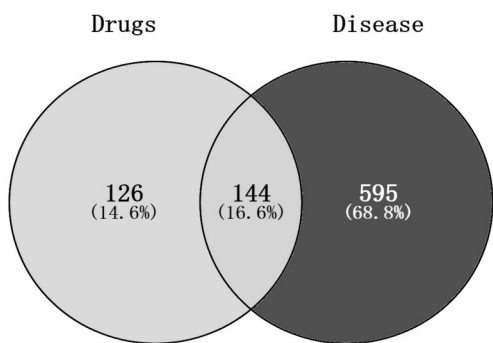


图1 小柴胡汤与 PHF 交集靶点韦恩图

2.3 药物-疾病 PPI 网络 将 144 个交集靶点导入 STRING 在线数据平台, 在 0.7 置信度下得到 PPI 网络, 该网络共有 144 个节点和 1218 条边, 平均自由度为 16.9, 并将得到的数据导入 Cytoscape 中, 利用网络拓扑学性质分析后, 依据节点度和中介中心性排序得到前 16 个核心靶点, 绘制 PPI 网络图, 见图 2。节点越大、颜色越深、线条越粗表明靶点作用关系越强, 提示在治疗 PHF 中发挥的作用越大。

2.4 药物-有效活性成分-核心靶点-疾病网络分析 将与核心靶点映射所得的 138 个成分、7 味中药及 16 个核心靶点导入 Cytoscape 中构建“药物-有效活性成分-核心靶点-PHF”网络关系图, 共包含 163 个节点和 414 条边线, 见图 3。利用网络拓扑学性质分析筛选出富含交集靶点最多的前 5 个活性成分, 见表 2。提示小柴胡汤主要通过这些成分起到治疗 PHF 的作用。

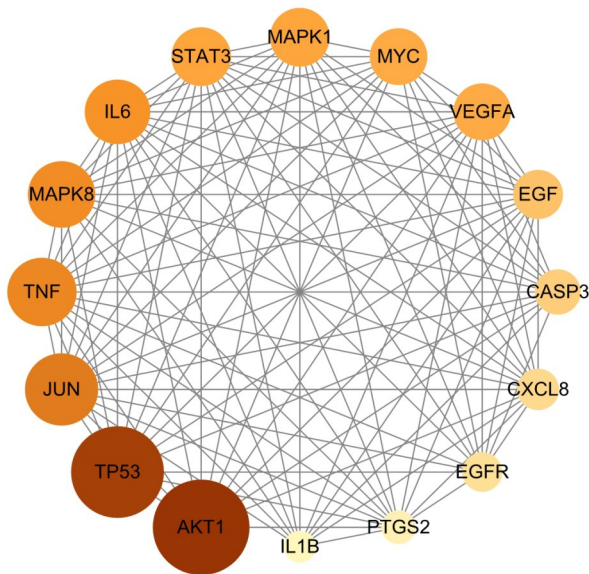
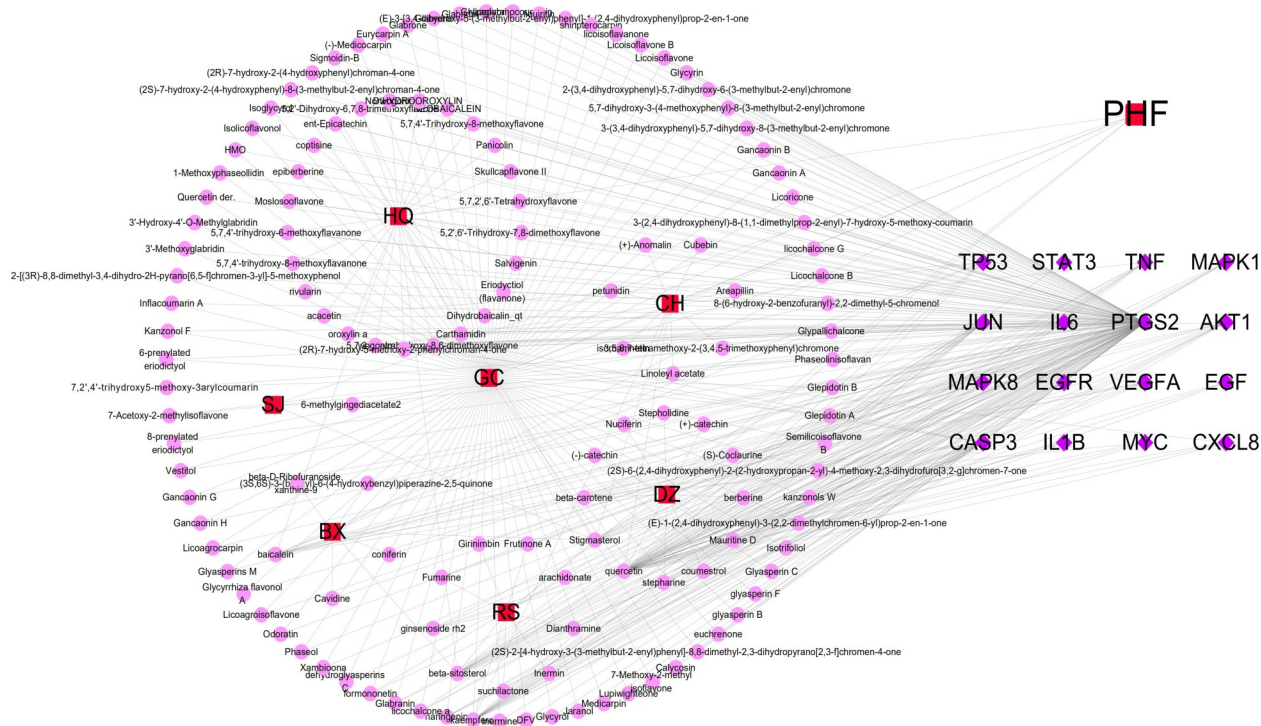


图2 核心靶点蛋白 PPI 网络图



注: 圆形节点为药物有效活性成分, 菱形节点为靶点, 正方形节点为中药及疾病

图3 “药物-有效活性成分-核心靶点-疾病”网络关系图

表2 小柴胡汤治疗PHF靶点最多的前5个活性成分及对应靶点信息

活性成分	靶点
Quercetin(槲皮素)	AR、PPARG、PTGS2、NOS3、RELA、EGFR、AKT1等
Beta-sitosterol( $\beta$ -谷甾醇)	PGR、PTGS2、PPARG、BCL2、BAX、CASP9、JUN等
Kaempferol(山柰酚)	NOS2、AR、PPARG、PTGS2、PGR、NOS3、RELA等
Stigmasterol(豆甾醇)	ADRA1A、ADRA2A、ADRB1、CHRM2、MAOA等
Baicalein(黄芩素)	AR、PTGS2、RELA、AKT1、VEGFA、BCL2、FOS等

2.5 GO和GEGG富集分析 通过Metascape数据库对小柴胡汤治疗PHF的144个交集靶点进行GO分析,得到2222个生物过程(biological process, BP)、105个细胞组成(cellular component, CC)和182个分子功能(molecular function, MF),以 $P < 0.05$ 为筛选标准,各选择10条主要富集条目,将其结果进行可视化分析,见图4。其中BP主要富集在对有毒物质的反应、氧化应激的反应、细胞对药物的反应、凋亡信号通路及对脂多糖的反应等条目。CC主要富集在膜筏、转录因子复合体、突触后膜、细胞器外膜、囊泡腔等条目。MF主要富集在激酶结合、转录因子结合、辅因子结合、蛋白质均二聚活性、蛋白质结构域特异性结合等条目。

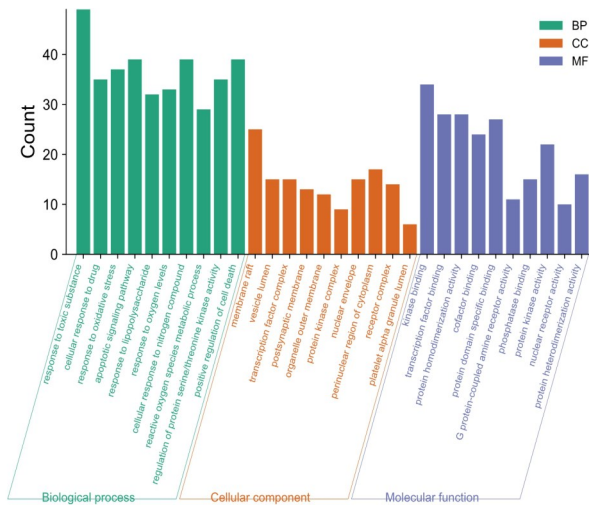


图4 GO功能分析

为了进一步揭示小柴胡汤治疗PHF的作用机制,通过Metascape数据库对交集的144个靶点进行KEGG通路富集分析,以 $P < 0.05$ 为筛选标准,筛选获得KEGG相关通路323条,主要富集于磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B,PI3K/AKT)、低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1,HIF-1)、TP53等20条信号通路,对其结果进行可视化转换,绘制气泡图,见图5,提示小柴胡汤可能通过上述通路发挥PHF的治疗作用。

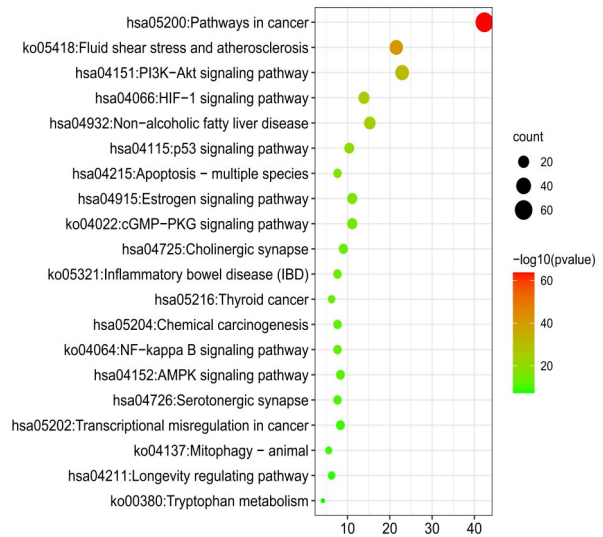


图5 KEGG富集分析

2.6 分子对接 利用AutoDock Vina软件,将关键活性成分与核心靶点蛋白分别进行分子对接,对接结果见表3。通常分子结合能 $\leq -5.0$  kcal/mol易自发结合,结合能越低,核心靶点与关键活性成分之间的亲和力越强,相互作用的可能性越高。用PyMol将结合活性强的结果进行可视化处理,见图6。

表3 小柴胡汤关键活性成分与关键靶点对接

关键活性成分	靶点名称	PDB ID	结合能 (Kcal/mol)
Quercetin	槲皮素	AKT1_30S5	-8.2
Quercetin	槲皮素	TP53_501A	-7.8
Quercetin	槲皮素	JUN_2WAJ	-8.7
Quercetin	槲皮素	TNF_6X81	-8.9
Quercetin	槲皮素	MAPK8_3V3V	-8.7
beta-sitosterol	$\beta$ -谷甾醇	JUN_3U88	-6.7
kaempferol	山柰酚	AKT1_2F7E	-8.7
kaempferol	山柰酚	JUN_300B	-6.2
kaempferol	山柰酚	TNF_6X81	-9.7
kaempferol	山柰酚	MAPK8_3V3V	-8.5
baicalein	黄芩素	AKT1_2F7Z	-9.3
baicalein	黄芩素	TP53_5AB9	-6.4

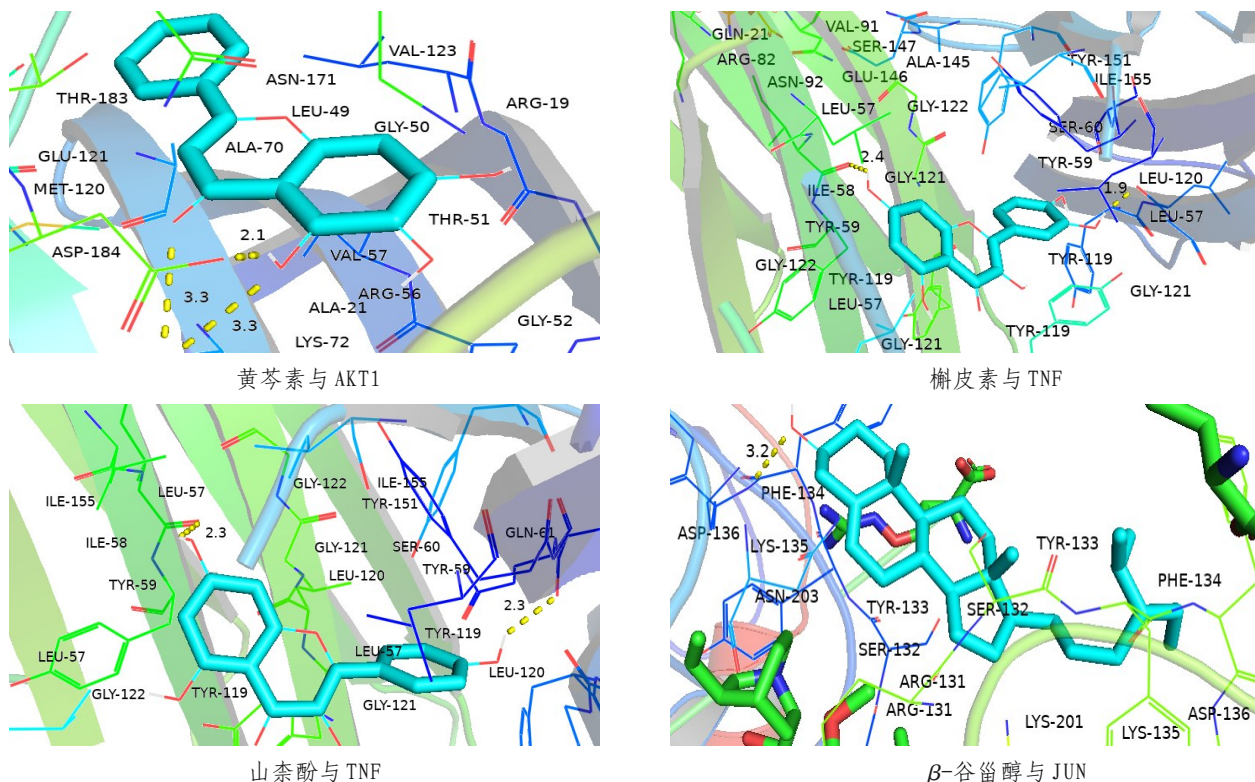


图6 小柴胡汤与PHF分子对接模式图

### 3 讨论

原发性肝癌病位在肝,络属于胆,其发热多因恶性肿瘤消耗,气血阴阳失衡,阴阳开阖枢转不利,有形实邪或无形虚滞影响人体阴阳二气的正常运转而致郁热<sup>[2,8-9]</sup>。而少阳为人体阴阳开阖的枢纽,能够宣达内外郁热,故PHF多可应用少阳和剂小柴胡汤辨证论治,但具体药理学机制尚未明确。

本研究利用网络药理学方法从小柴胡汤所含7味中药中,筛选出193个活性成分及270个对应靶点,其中有144个靶点与PHF相关。构建小柴胡汤-活性成分-核心靶点-PHF网络图后发现163个节点、414条边,提示小柴胡汤有多成分、多靶点共同作用治疗PHF的特点,其中槲皮素、β-谷甾醇为靶点最多的活性成分。槲皮素具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、舒张血管等多种生物学活性,是柴胡、甘草、大枣的共有活性成分<sup>[10-11]</sup>;β-谷甾醇是黄芩、半夏、人参、生姜、大枣共有活性成分,研究证实β-谷甾醇具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗菌、抗抑郁、抗脱发等作用<sup>[12]</sup>。PPI结果显示,小柴胡汤通过复杂网络关系调控PHF,网络拓扑分析获得了小柴胡汤治疗PHF的16个关键靶点,即AKT1、TP53、JUN、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、丝裂原活化蛋白激酶3(mitogen-activated protein kinase 8, MAPK8)等。AKT1

激酶调节细胞增殖和存活、组织浸润和血管生成等多种细胞过程,被激活后通过抑制促凋亡蛋白,使凋亡机制的组分失活来促进细胞存活<sup>[13]</sup>。TP53为原型肿瘤抑制基因,具有控制细胞增殖、衰老和/或介导细胞凋亡以响应应激、细胞损伤或异位癌基因表达的特性<sup>[14]</sup>。JUN又称为转录因子AP-1,主要参与增殖、凋亡、肿瘤发生、存活等多种细胞活动<sup>[15]</sup>。TNF作为一种内源性致热源,主要功能为调节免疫细胞,具有诱导细胞凋亡、抑制肿瘤发生和病毒复制等特性<sup>[16]</sup>。MAPK8激酶是MAPK信号转导途径中的重要信号分子,其功能涉及细胞增殖与凋亡等机制<sup>[17]</sup>。

GO分析结果显示,小柴胡汤治疗PHF的靶点主要富集在对有毒物质的反应、对氧化应激的反应、凋亡信号通路等生物学过程,通过参与调控炎症反应、免疫应答、细胞凋亡、信号传导等发挥作用。KEGG通路富集分析显示,小柴胡汤有效活性成分及靶点可能通过PI3K/AKT、HIF-1、TP53等通路作用于PHF。PI3K/AKT是细胞信号传导的重要通路之一,该通路在肝癌细胞中被过度激活后可增强核转录因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)的活性,从而增强促炎细胞因子如TNF-α的产生和释放,致使一系列炎症反应发生,导致发热症状反复出现<sup>[18]</sup>。TNF-α是一个重要的促炎细胞因子,通过激活多种免疫和炎症细胞产生一氧化氮

等生化介质促进炎症形成<sup>[19]</sup>。HIF-1信号通路在细胞代谢、氧化应激、组织损伤及免疫炎症等生理病理过程发挥重要作用。当正常肝组织发生癌变时,肿瘤组织因生长迅速导致缺血、缺氧而坏死,从而引起发热,而HIF-1是一类应对低氧环境的转录因子,可在低氧条件下主动调控其他因子,通过激活多种与肝癌生长相关的靶基因,使组织适应肿瘤所致的缺氧环境<sup>[20-21]</sup>。TP53是Caspase家族蛋白的上游调控因子,在氧化应激、紫外照射等应激刺激所诱导的DNA损伤过程中呈高表达状态<sup>[22]</sup>,TP53作用于线粒体,可通过诱导细胞色素C表达导致肿瘤细胞凋亡<sup>[23]</sup>。由此可见,小柴胡汤通过槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇等158种活性成分调控AKT1、TP53等144个靶点参与抗炎、调节细胞分化及凋亡、免疫应激及信号传导等过程以治疗PHF。分子对接技术结果显示核心靶点与小柴胡汤有效活性成分均具有较强结合活性,对接效果好。因此推测小柴胡汤主要活性成分与关键靶点结合可能是小柴胡汤发挥治疗PHF的关键。

综上所述,小柴胡汤治疗PHF涉及多种信号通路和生物过程,具有多成分、多靶点、多通路的特点,本研究为探讨小柴胡汤治疗PHF的分子机制及药理学机制奠定了基础。鉴于网络药理学方法的局限性,后续需进一步临床与实验加以验证。

#### 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 阳国彬, 刘松林, 刘玉芳. 基于“少阳为枢”理论探讨《伤寒论》柴胡类方治疗癌性发热[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 5024-5027.
- [3] 王亚丽. 中药退热贴治疗肝癌发热(阴虚内热型)的临床研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2016.
- [4] 付伟伟, 孔琳, 李蔚林, 等. 肝癌癌性发热的病因病机及治疗综述[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(86): 86-87.
- [5] 王新亭, 张传雷, 陈晓琦, 等. 发热型原发性肝癌的临床特点及预后[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(17): 2717-2720.
- [6] 丁玉霞, 李素领. 李素领教授治疗原发性肝癌癌性发热经验[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(1): 78-79.
- [7] 熊曼琪. 伤寒论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 215-216.
- [8] 李建丽, 方文岩. 从少阳为枢论治癌性发热[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(6): 78-79.
- [9] 孙根, 于贺, 卢亚品, 等. 从少阳为枢论治癌性发热[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(10): 60-61.
- [10] RUSSO M, SPAGNUOLO C, TEDESCO I, et al. The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: facts and fancies[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 83(1): 6-15.
- [11] Bischoff, Stephan C. Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2008, 11(6): 733-740.
- [12] 陈元堃, 曾奥, 罗振辉, 等.  $\beta$ -谷甾醇药理作用研究进展[J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(1): 148-153.
- [13] ALTOMARE D A, TESTA J R. Perturbations of the AKT signaling pathway in human cancer [J]. Oncogene, 2005, 24(50): 7455-7464.
- [14] GHOSH A, STEWART D, MATLASHEWSKI G. Regulation of human p53 activity and cell localization by alternative splicing [J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(18): 7987-7997.
- [15] MENG Q, XIA Y. c-Jun, at the crossroad of the signaling network [J]. Protein Cell, 2011, 2(11): 889-898.
- [16] 任莉, 张宇锋, 黄和军, 等. 以肿瘤坏死因子(TNF)为受体借助网络药理学和分子对接技术挖掘治疗新型冠状病毒肺炎的中药单体[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(6): 40-46.
- [17] KIM S W, MUISE A M, LYONS P J, et al. Regulation of adipogenesis by a transcriptional repressor that modulates MAPK activation [J]. J Biol Chem, 2001, 276(13): 10199-10206.
- [18] 顾星, 姚敏, 王司晔, 等. 肿瘤坏死因子 $\alpha$ /核因子- $\kappa$ B信号通路活化干预对肝癌细胞增殖的抑制作用[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(6): 434-439.
- [19] 黄晓丽, 郑玉霞, 廖再波, 等. 磷脂酰肌醇3激酶信号传导通路在溃疡性结肠炎发病中的作用[J]. 四川大学学报(医学版), 2008, 39(3): 364-367.
- [20] DONG Z Z, YAO M, WANG L, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ : molecular-targeted therapy for hepatocellular carcinoma [J]. Mini Rev Med Chem, 2013, 13(9): 1295-1304.
- [21] 李晴宇, 李杨玲, 张博, 等. 低氧诱导因子-1 $\alpha$ 作为肝癌治疗靶点的研究进展[J]. 药学进展, 2015, 39(10): 746-753.
- [22] PALLARDY M, PERRIN-WOLFF M, BIOLA A. Cellular stress and apoptosis [J]. Toxicol In Vitro, 1997, 11(5): 573-578.
- [23] 蒋参, 熊慧生, 巫桁鏊, 等. 金丝桃苷介导P53/Caspase通路对人肝癌HepG2细胞增殖和凋亡的调节作用[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(12): 1832-1836.

收稿日期: 2024-08-13

\*基金项目: 国家自然科学基金联合基金(U1504825); 国家科技重大专项(2018ZX10303502); 河南省中医药科学研究专项课题(2021ZY1011, 2022ZY1002)。

作者简介: 陈诗(1996—), 女, 硕士学位。研究方向: 中医药防治消化系统疾病。

△通讯作者: 李素领(1962—), 男, 教授。研究方向: 中医药防治消化系统疾病。Email: hk-ls1@163.com。