

基于网络药理学和分子对接探讨二陈汤治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制[△]

张婧妍^{1*}, 马晶², 郑祝平³, 钟丽娜¹, 李书渊⁴, 赵晓山¹, 林丽珍^{1#} (1. 南方医科大学中医药学院, 广州 510515; 2. 广州医科大学生物医学工程学院, 广州 511436; 3. 南方医科大学南方医院药学部, 广州 510515; 4. 广东药科大学中药学院, 广州 510006)



中图分类号 R96;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)11-1308-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.11.004

摘要 目的:利用网络药理学与分子对接的方法,探讨二陈汤对于治疗慢性萎缩性胃炎的潜在作用机制。方法:使用中药系统药理学数据库与分析平台预测二陈汤的活性成分,运用 GeneCards、人类孟德尔遗传综合数据库和治疗靶点数据库筛选得到慢性萎缩性胃炎的相关作用靶点,运用 STRING 平台和 Cytoscape 3.8.2 软件构建蛋白质-蛋白质相互作用作用网络,通过 DAVID 平台对关键靶点进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析和基因本体功能富集分析,运用 SwissDock 平台预测核心活性化合物与关键靶点的结合程度。结果:筛选得到二陈汤中关键化合物 127 个,成分靶点 246 个,疾病靶点 892 个,交集得到二陈汤与慢性萎缩性胃炎的共有靶点 95 个。筛选出槲皮素、山柰酚、黄芩苷、甘草查尔酮 A、柚皮素、异鼠李素和 β -谷甾醇等关键活性成分,并分别与 8 个关键靶点蛋白激酶 B1、肿瘤蛋白 p53、白细胞介素(IL)6、肿瘤坏死因子(TNF)、血管内皮生长因子 A、IL-1 β 、前列腺素 G/H 合酶 2 和胱天蛋白酶 3 有良好的结合度。KEGG 分析结果显示,二陈汤通过癌症信号通路、化学致癌-活性氧类信号通路和 TNF 信号通路等多条通路治疗慢性萎缩性胃炎。结论:二陈汤对慢性萎缩性胃炎的治疗是通过多成分、多靶点、多通路协同发挥作用的,网络药理学和分子对接结果可为后续对慢性萎缩性胃炎的治疗与研究提供依据。

关键词 二陈汤;慢性萎缩性胃炎;网络药理学;分子对接

Mechanism of Erchen Decoction in the Treatment of Chronic Atrophic Gastritis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[△]

ZHANG Jingyan¹, MA Jing², ZHENG Zhuping³, ZHONG Lina¹, LI Shuyuan⁴, ZHAO Xiaoshan¹, LIN Lizhen¹ (1. College of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. School of Biomedical Engineering, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China; 3. Dept. of Pharmacy, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 4. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the potential mechanism of Erchen decoction in the treatment of chronic atrophic gastritis based on network pharmacology and molecular docking. **METHODS:** Traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform was used to predict the active components of Erchen decoction, GeneCards, online Mendelian inheritance in man and therapeutic target database were used to screen the related targets of chronic atrophic gastritis. The protein-protein interaction network was constructed by using STRING platform and Cytoscape 3.8.2. Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis and gene ontology functional enrichment analysis were performed on key targets through the DAVID platform. The binding degree of core active compounds to key targets was predicted by the SwissDock platform. **RESULTS:** Totally 127 key compounds, 246 component targets and 892 disease targets were identified in Erchen decoction, and 95 common targets were obtained by intersection of Erchen decoction and chronic atrophic gastritis. Key active components such as quercetin, kaempferol, baicalin, glycyrrhizin A, naringin, isorhamnetin and β -sitosterol were screened, and had good binding

[△] 基金项目:国家自然科学基金重点项目(No. 81830117);广东省中医药局项目(No. 20221260)

* 硕士研究生。研究方向:药食同源植物细胞外囊泡研究。E-mail:1601909200@qq.com

通信作者:助理实验师。研究方向:中药物质基础及药食同源植物细胞外囊泡研究。E-mail:linlizhen427@smu.edu.cn

with 8 key targets such as protein kinase B1, tumor protein p53, interleukin (IL) 6, tumor necrosis factor (TNF), vascular endothelial growth factor A, IL-1 β , prostaglandin G/H synthase 2 and caspase 3. KEGG results showed that Erchen decoction in the treatment of chronic atrophic gastritis through multiple pathways including cancer signaling pathway, chemical carcinogenesis-activated oxygen species signaling pathway and TNF signaling pathway.

CONCLUSIONS: Erchen decoction plays a synergistic role in the treatment of chronic atrophic gastritis through multi-component, multi-target and multi-signaling pathway, and the results of network pharmacology and molecular docking can provide basis for the subsequent treatment and research of chronic atrophic gastritis.

KEYWORDS Erchen decoction; Chronic atrophic gastritis; Network pharmacology; Molecular docking

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是常见的慢性消化系统疾病, CAG 在发展过程中常伴有胃黏膜固有腺体的丢失和萎缩, 伴有不同程度的肠上皮化生和异型增生, 而胃黏膜萎缩和肠化生是进展为胃癌的最常见阶段, 并且 CAG 已经被证实为胃癌前病变^[1-2]。CAG 的胃肠道症状常表现为胃灼热和胃反流, 多数患者会出现消化不良的症状, 出现餐后上腹部的饱胀不适感和早饱感。此外, 有研究发现, 胃黏膜壁细胞的萎缩会对肠道铁的吸收产生负面影响, 因此患有 CAG 的患者易出现贫血、感觉障碍和认知障碍等相关症状^[3]。除了饮食习惯、年龄、家族遗传和消化系统刺激性药物等因素的影响, 消化性溃疡、免疫反应也可成为 CAG 的诱因^[4]。而幽门螺杆菌 (Hp) 感染目前被认为是 CAG 的主要诱发因素。CAG 是一种病程较长且难以治愈的疾病, 对患者的正常生活造成了较大的影响, 因此, 对于 CAG 的治疗也一直在探索和改进中。CAG 的西医治疗较为单一且缺乏特效药物, 针对 CAG 主要采取对因治疗和对症治疗, 通过药物四联疗法 (1 种质子泵抑制剂+2 种抗菌药物+1 种铋剂) 消除 Hp、抗感染以及降低胃酸, 尽可能逆转胃黏膜的萎缩和化生改变^[5-6]; 使用促动力剂、酶制剂以及微黏膜保护剂等药物缓解患者的不适症状, 同时维生素 B₁₂ 和叶酸也能够一定程度上改善胃黏膜的萎缩、肠化生和异型增生, 预防和逆转癌前病变^[7-8]。

中医学中, 常根据 CAG 的临床症状, 将其归属于“痞满”“胃痛”“胃痞”“嘈杂”和“反酸”等范畴^[9]。中医学认为, CAG 的病位在胃腑, 且与肝脾等脏密切相关, 其发病与情志不畅、感受外邪、内伤饮食、体质虚弱等因素密切相关。脾胃气虚是 CAG 的发病之本^[10]; 因脾虚而产生的病理产物痰湿、血瘀、热毒等则是 CAG 发展的病理关键^[11]。因此, 中医治疗应以健脾益气为首要治疗原则。同时, 中医学将 CAG 根据其病因病机的不同分为脾胃虚弱、痰湿困脾、胃络瘀阻等多个证型, 因此, 治疗也应辨证施治, 在健脾益气的基础上活血通络、化痰利湿^[12]。研究表明, 中药治疗对于 CAG 的效果作用显著, 且不良反应较轻, 并可在一定程度上减轻炎症的程度、修复损伤的胃黏膜、提高患者的免疫功能^[13-14]。二陈汤出自《太平惠民和剂局方》, 常用半夏、橘红、茯苓和甘草 4 味药, 为燥湿化痰、理气和中之方剂, 常用于治疗湿痰证。在中医学理论中, 脾被视为生痰之源, 脾与胃相辅相成, 《丹溪心法附余》中对二陈汤的记载有“盖补脾则不生湿, 燥湿渗湿则不生痰”。临床

研究结果显示, 二陈汤对于消除 Hp、促进胃黏膜炎症的吸收具有较好的效果, 常用于治疗 CAG^[15-16]。因此, 本研究利用网络药理学方法与分子对接技术, 探讨二陈汤治疗 CAG 的主要活性成分和关键作用靶点, 揭示潜在的作用机制, 为进一步的临床研究与应用提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 二陈汤活性成分的收集及靶点获取

通过中国知网 (CNKI, <https://www.cnki.net/>) 文献检索收集二陈汤中中药半夏、橘红、茯苓和甘草的活性成分, 并通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 获取半夏、橘红、茯苓和甘草的相关化学成分和作用靶点, 设置筛选条件为口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.18 , 合并去重后获得中药活性化合物成分。将数据进行整理, 构建有效药物成分数据库。检索二陈汤中各有效成分对应的作用靶点, 结合 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 进行基因校对, 转换得到靶点的标准基因名, 合并去重后获得药物靶点, 并将结果整理构建相应成分靶点数据库。使用 Cytoscape 3.8.2 可视化软件建立二陈汤-有效成分-靶点网络图。

1.2 CAG 靶点的获取

在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>, 选择相关度 >1 的靶点作为目标靶点)、人类孟德尔遗传综合数据库 (OMIM, <https://omim.org/>)、治疗靶点数据库 (<http://db.idrblab.net/ttd/>) 中以“chronic atrophic gastritis”作为关键词进行搜索, 将上述 3 个数据库所获得的疾病靶点进行合并、去重, 汇总后得到 CAG 的相关作用靶点。

1.3 取交集

通过 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny>) 网站, 将二陈汤的有效成分对应靶蛋白与疾病靶点进行匹配取交集, 绘制韦恩图, 获得二陈汤治疗 CAG 的靶点。

1.4 关键靶点蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络的构建

在 STRING 平台 (<https://string-db.org/>) 中上传取交集所得的关键靶点, 设置蛋白种类为“Homo Sapiens”, 最低相互作用阈值为 0.4, 将数据结果导入 Cytoscape 3.8.2 软件, 构建 PPI 网络。

1.5 关键靶点的功能和通路富集分析

将二陈汤与 CAG 的交集靶点导入 DAVID 数据库 (<http://david.ncifcrf.gov/>), 将“homosapiens”作为筛选条件, 对关键靶点进行基因本体 (GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百

科全书(KEGG)通路富集分析,并对结果进行可视化分析,综合预测二陈汤治疗 CAG 的作用机制。

1.6 分子对接

筛选核心成分与核心靶点,在 PDB 数据库中检索下载的靶点蛋白的结构,从 PubChem 和 TCMSP 数据库中下载小分子结果文件,如为 2D 结构,则用 OpenBable 3.1.1 转换为 3D 结构,准备蛋白受体及小分子的 pdbqt 格式文件,运行 Autogrid 和 AutoDock 进行分子对接。使用 PyMOL 软件显示分子对接结果的具体位点及氢键等信息,使结果可视化。

2 结果

2.1 二陈汤活性成分及靶点

收集共得到二陈汤活性化合物 127 个,其中半夏活性成分共 13 个,橘红活性成分共 9 个,茯苓活性成分共 15 个,甘草活性成分共 92 个。收集获得 246 个药物靶点。二陈汤-有效成分-靶点网络图包含 361 个节点,1 895 条边,见图 1。

2.2 CAG 靶点

将 3 个数据库所获得的疾病靶点汇总后,得到 CAG 的相关作用靶点共 892 个。

2.3 二陈汤治疗 CAG 的靶点

将二陈汤 246 个有效成分对应靶蛋白与 892 个疾病靶点进行匹配取交集,共获得二陈汤治疗 CAG 的靶点 95 个。

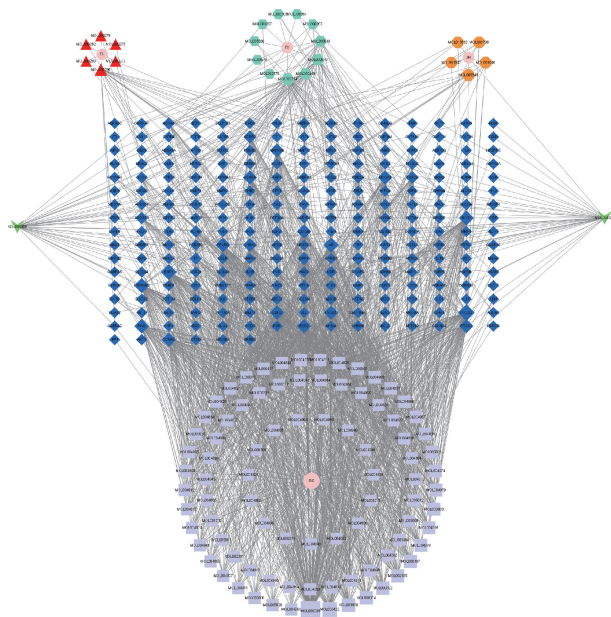


图 1 二陈汤的有效成分-靶点网络图

2.4 关键靶点 PPI 网络

核心靶点拓扑参数见表 1;二陈汤治疗 CAG 作用靶点的 PPI 网络见图 2。

表 1 度值排序居前 20 位的核心靶点拓扑参数

靶点名称	英文全称	中文名称	度值	中介中心性	紧密中心性
Akt1	serine/threonine-protein kinase	蛋白激酶 B1	83	0.027 413 359	0.895 238 095
TP53	tumor suppressor p53	肿瘤蛋白 p53	81	0.025 482 800	0.878 504 673
IL-6	interleukin-6	白细胞介素 6	79	0.040 695 786	0.862 385 321
TNF	tumor necrosis factor	肿瘤坏死因子	79	0.022 091 895	0.862 385 321
VEGFA	vascular endothelial growth factor A	血管内皮生长因子 A	77	0.016 003 563	0.846 846 847
IL-1β	interleukin-1β	白细胞介素 1β	76	0.018 024 602	0.839 285 714
CASP3	caspase-3	胱天蛋白酶 3	75	0.013 720 389	0.831 858 407
PTGS2	prostaglandin G/H synthase 2	前列腺素 G/H 合酶 2	75	0.016 342 019	0.831 858 407
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3	信号转导和转录激活因子 3	74	0.012 797 134	0.824 561 404
HIF1A	hypoxia-inducible factor 1-alpha	缺氧诱导因子 1α	73	0.013 225 486	0.817 391 304
MMP9	matrix metalloproteinase-9	基质金属蛋白酶-9	72	0.037 657 108	0.810 344 828
MYC	myc proto-oncogene protein	Myc 原癌基因蛋白	71	0.015 819 756	0.803 418 803
MAPK3	mitogen-activated protein kinase 3	丝裂原激活的蛋白激酶 3	69	0.009 852 074	0.789 915 966
EGF	pro-epidermal growth factor	表皮生长因子前体	69	0.010 218 828	0.789 915 966
EGFR	epidermal growth factor receptor	表皮生长因子受体	68	0.022 780 081	0.783 333 333
CAT	catalase-1	过氧化氢酶-1	67	0.036 782 129	0.776 859 504
CXCL8	tumor necrosis factor-inducible gene 6 protein	肿瘤坏死因子诱导基因 6 蛋白	66	0.008 222 675	0.770 491 803
CCND1	G1/S-specific cyclin-D1	G1/S 特异性细胞周期蛋白-D1	66	0.011 441 731	0.770 491 803
PPARG	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	过氧化物酶体增殖物激活受体 γ	65	0.010 363 527	0.764 227 642
HMOX1	heme oxygenase 1	血红素加氧酶 1	64	0.010 844 501	0.752 000 000

2.5 关键靶点通路和功能富集的分析

(1)GO 分析结果显示,共得到条目 845 个,其中生物过程(BP)683 个,细胞组成(CC)67 个,分子功能(MF)95 个,分别占 80.8%、7.9%、11.2%。在 BP 中,对基因表达的正向调节、对 RNA 聚合酶 II 启动子的转录的正向调节、凋亡过程的负向调节、DNA 诱导的转录的正向调节等排序靠前。在 CC 中,细胞液、细胞质、细胞核、细胞外空间等排序靠前。在 MF 中,蛋白结合、同一蛋白结合、酶结合、蛋白质同源二聚化活性等排序靠前。在 BP、CC、MF 中各自选取前 20 位条目绘制成气泡图,选取前 10 位条目绘制成条形图,见图 3。(2)KEGG 分析结果

显示,在已富集的 161 个信号通路中,选取前 20 条信号通路($P < 0.05$)绘制气泡图,见图 4。二陈汤治疗 CAG 的 KEGG 通路分别与癌症通路、化学致癌-活性氧类、TNF 信号通路等多条通路有关。

2.6 分子对接

将 7 个核心活性化合物分别与 8 个关键靶点进行分子对接,核心化合物为槲皮素、山柰酚、黄芩苷、甘草查尔酮 A、柚皮素、异鼠李素和 β-谷甾醇;关键靶点为 Akt1、TP53、IL-6、TNF、VEGFA、IL-1β、PTGS2 和 CASP3。结果显示,结合能均 < -5 kJ/mol,表明二陈汤中槲皮素、山柰酚、黄芩苷、甘草查尔酮 A、

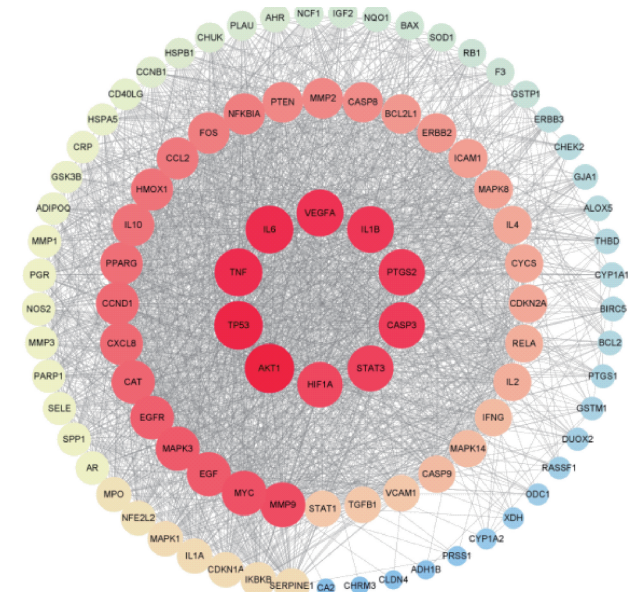


图2 二陈汤治疗CAG作用靶点PPI网络图

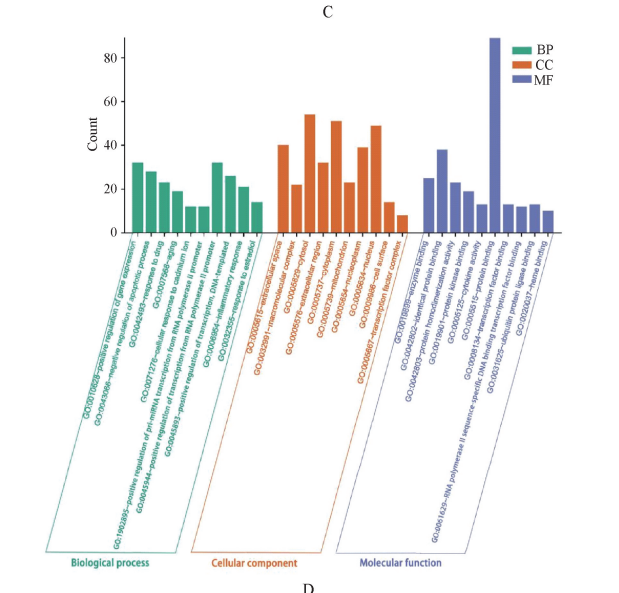
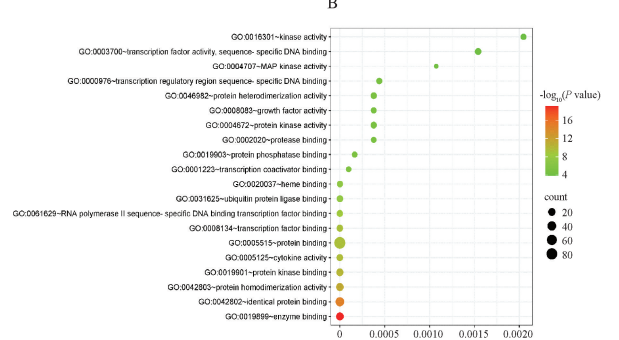
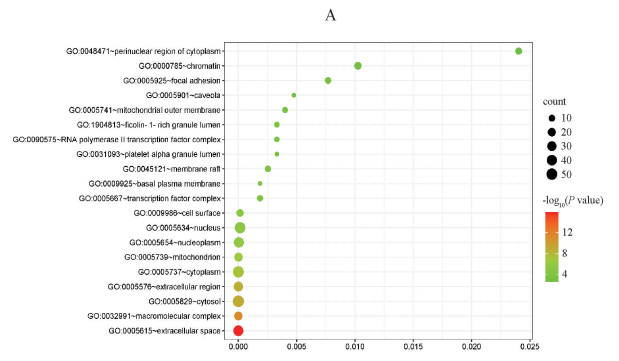
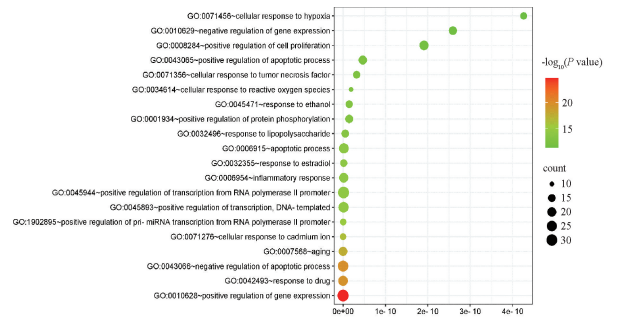
柚皮素、异鼠李素和β-谷甾醇与关键靶点对接结果良好,在构象能量、结构稳定性、结合活性方面均符合要求,见表2、图5。

3 讨论

中医方剂遵循君臣佐使的组方原则,最大限度地发挥药物的效力和作用。“治痰先治气,气顺则痰消”,二陈汤以半夏为君,燥湿化痰、消痞散结;以橘红为臣,燥湿化痰、理气行滞;君臣相配,既杜生痰之源,又化已生之痰。方中以茯苓为佐,健脾渗湿;以甘草为使,调和诸药。诸药相配伍,于燥化之中寓行运之法,为燥湿化痰、理气健脾的重要方剂。而“痰”的产生与脾胃有着十分密切的关系,在临床中,二陈汤治疗脾胃疾病有着较好的疗效。

本研究利用生物信息学的相关方法,整合了网络药理学的方法,筛选与分析二陈汤治疗CAG的关键活性成分及作用机制,并利用分子对接技术来验证筛选得到的活性成分与关键蛋白靶点的结合情况。本研究获得二陈汤的活性成分127个及预测靶点246个,CAG的疾病相关靶点892个,取交集得到共有靶点95个,筛选出柚皮素、山柰酚、黄芩苷、甘草查尔酮A、柚皮素、异鼠李素和β-谷甾醇等关键活性成分7个,并分别与8个关键靶点 Akt1、TP53、IL-6、TNF、VEGFA、IL-1β、PTGS2 和 CASP3 有良好的结合度。

Akt1 是3种密切相关的蛋白激酶(Akt1、Akt2和Akt3)之一,称为Akt激酶,是磷脂酰肌醇3-激酶通路中的关键节点,在调节细胞增殖和肿瘤发生中起关键作用^[17]。动物实验发现,Akt1在CAG胃黏膜中的表达升高^[18]。TP53是关键抑癌基因,在DNA损伤反应和细胞凋亡中发挥作用,也是细胞代谢的调节因子^[19]。研究发现,胃癌患者中IL-6水平升高,以及IL-6与胃癌风险的密切相关性表明,IL-6在胃癌中起重要作用^[20];并且,由Hp感染引起的炎症过程会增加IL-6的合成,激活免疫反应和信号通路,这可能有助于肿瘤的发展^[21]。TNF可以引发细胞凋亡,导致胃黏膜上皮细胞损伤和脱落,还可以影



A. BP; B. CC; C. MF; D. GO 条形图。

图3 二陈汤治疗CAG潜在靶点的GO富集分析

响胃黏膜血流和胃酸分泌,进一步加剧胃黏膜的损伤和炎症反应^[22-23]。研究结果表明,VEGFA作为细胞生长因子,是参与慢

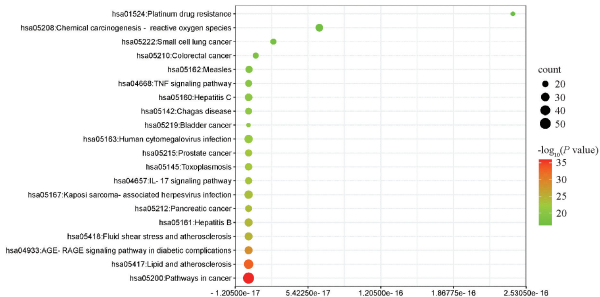
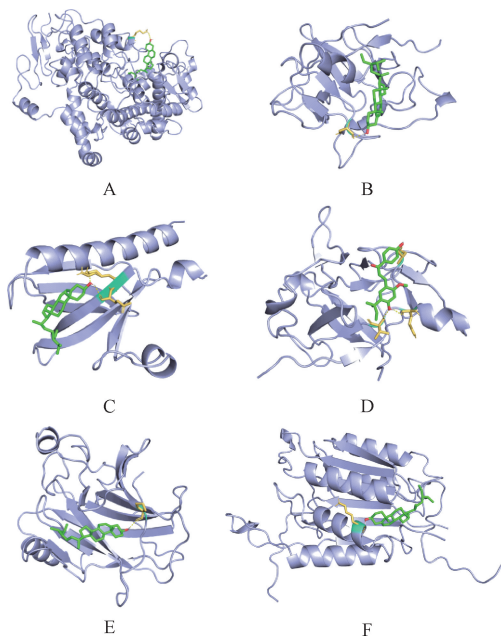


图4 二陈汤治疗CAG潜在靶点的KEGG通路富集分析

表2 二陈汤关键成分与靶点蛋白对接结果

化合物名称	化合物	与各靶点结合能/(kJ/mol)							
		Akt1	TP53	IL-6	TNF	VEGFA	IL-1 β	PTGS2	CASP3
槲皮素(quercetin)	MOL000098	-24.48	-32.09	-25.73	-24.77	-21.46	-28.07	-30.00	-25.15
山柰酚(kaempferol)	MOL000422	-26.74	-28.24	-25.69	-25.23	-24.35	-29.58	-29.37	-25.10
黄芩苷(baicalein)	MOL002714	-24.77	-26.78	-27.87	-27.03	-25.02	-31.63	-31.05	-24.52
甘草查尔酮 A(licochalcone A)	MOL000497	-30.84	-28.58	-23.39	-24.43	-21.76	-35.52	-29.12	-24.06
柚皮素(alnaringenin)	MOL004328	-24.48	-26.40	-26.57	-28.83	-21.88	-29.00	-30.08	-25.36
异鼠李素(isorhamnetin)	MOL000354	-26.28	-30.00	-24.35	-23.60	-23.43	-31.34	-29.58	-24.85
β -谷甾醇(beta-sitosterol)	MOL000358	-37.28	-34.98	-32.93	-30.38	-29.58	-39.16	-42.43	-34.14



A. β -谷甾醇与PTGS2; B. β -谷甾醇与IL-1 β ; C. β -谷甾醇与Akt1; D. 甘草查尔酮A与IL-1 β ; E. β -谷甾醇与TP53; F. β -谷甾醇与CASP3。

图5 二陈汤活性成分与关键靶点的分子对接

癌症通路、化学致癌-活性氧类和TNF信号通路是在已富集的161个信号通路中排序最靠前的,因此,癌症通路可能是最重要的通路。通过分析KEGG通路图,癌症通路和二陈汤治疗CAG密切相关,多个靶蛋白与该通路的相关蛋白重合,因此可推断癌症通路是发挥二陈汤疗效的关键途径。此外,CAG的病理生理特性与胃癌相似,是明确的胃癌前病变的状态,与本研究富集得到该通路和二陈汤治疗CAG密切相关的结果一致。

综上所述,本研究通过文献查阅以及网络药理学方法对二陈汤的有效成分、潜在作用靶点及CAG的潜在作用靶点进行预测,从而更全面地阐述二陈汤治疗CAG的物质基础与作用

性胃炎的关键基因^[24]。IL-1 β 是多功能促炎细胞因子,在各种炎症相关恶性肿瘤的发生、发展中起着至关重要的作用,能够调节胃黏膜上皮细胞功能,抑制胃酸分泌,甚至可导致胃萎缩,发生胃癌^[25]。PTGS2能够参与炎症反应、免疫调节、细胞增殖与凋亡等多种病理过程,并且与多种恶性肿瘤的发生密切相关^[26-27]。研究发现,CASP3在CAG、肠上皮化生和轻中度非典型异型增生中表达上调^[28]。

关于信号通路,基因数最多的3个信号通路为癌症通路($n=52$)、脂质与动脉粥样硬化通路($n=37$)、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染通路($n=29$)。而在KEGG通路富集分析中,

机制,可为后续相关研究提供更科学的理论基础。

参考文献

- [1] BANKS M, GRAHAM D, JANSEN M, et al. British society of gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma[J]. Gut, 2019, 68(9): 1545-1575.
- [2] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),国家消化道早癌防治中心联盟,中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组,等.中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识(2020年)[J].中华消化杂志,2020,40(11):731-741.
- [3] RODRIGUEZ-CASTRO K I, FRANCESCHI M, NOTO A, et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis [J]. Acta Biomed, 2018, 89(8/S): 88-92.
- [4] FALLER G, STEININGER H, ECK M, et al. Antigastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* gastritis: prevalence, *in-situ* binding sites and clues for clinical relevance[J]. Virchows Arch, 1996, 427(5): 483-486.
- [5] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组,全国幽门螺杆菌研究协作组,刘文忠,等.第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].中华消化杂志,2017,37(6):364-378.
- [6] LAHNER E, CARABOTTI M, ANNIBALE B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in atrophic gastritis [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(22): 2373-2380.
- [7] 卫银银, 闵亚莉, 苗向霞, 等. 叶酸、维生素B12对幽门螺杆菌阴性慢性萎缩性胃炎的疗效分析[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(21): 3606-3610.
- [8] ZHU S S, MASON J, SHI Y, et al. The effect of folic acid on the development of stomach and other gastrointestinal cancers[J]. Chin Med J (Engl), 2003, 116(1): 15-19.
- [9] 中华中医药学会脾胃病分会, 张声生, 唐旭东. 慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7): 3060-3064.

(下转第1317页)