

基于网络药理学探讨五味清浊散加减方治疗功能性腹泻的机制研究

康晓婕¹, 张亚军^{1*}, 包立道², 罗天姿³, 孙铭涓¹, 赵宇兴¹, 孟德苇¹, 蒙嘉慧¹

(1. 内蒙古医科大学 中医学院, 内蒙古 呼和浩特 010059; 2. 呼和浩特市中医蒙医医院, 内蒙古 呼和浩特 010013; 3. 内蒙古科技大学包头医学院 药学院, 内蒙古 包头 014000)

【摘要】目的 基于网络药理学方法初探五味清浊散加减方治疗功能性腹泻(FD)的潜在活性化合物及其可能的作用靶点通路。方法 运用TCMSP及相关文献检索获取和筛选五味清浊散加减方的活性成分,在PubChem中查询其结构信息,再利用Swiss Target Prediction和Super Pred预测药物的作用靶点,运用Drug Bank、Gene Cards、OMIM数据库检索FD作用靶点,借助Cytoscape软件构建“成分-靶点-疾病”关系网络图;选择药物与疾病的交集靶点导入STRING,绘制靶点蛋白-靶点蛋白相互作用网络;利用Metascape对关键靶点进行GO和KEGG富集分析,预测五味清浊散加减方作用机制与FD作用靶点通路。结果 共收集到FD相关靶点371个,五味清浊散加减方的活性成分靶点227个,涉及治疗FD靶点51个;GO和KEGG富集分析发现五味清浊散加减方可能作用于SRC、PTPN11、PIK3R1、AKT1、MAPK1、STAT1、SYK等靶点,并通过免疫相关通路、炎症相关通路、扩张平滑肌、癌症等多条通路达到其治疗FD目的。结论 通过网络药理学证明五味清浊散加减方对FD的改善具有多成分、多靶点、多通路协调治疗疾病的特点,为临床应用五味清浊散加减方提供了理论支持。

【关键词】网络药理学;五味清浊散加减方;功能性腹泻;作用机制;作用靶点

中图分类号: R29

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2022)05-0458-05

功能性腹泻(functional diarrhea, FD)是一种常见的功能性胃肠病(functional bowel disorders, FBD),是由肠蠕动障碍导致反复或持续地出现排便异常。根据调查,中国FD发病率达1.54%^[1]。目前,FD的病因及发病机制尚不明确。有研究认为FD的发生可能与肠道菌群失调、生活作息不规律、焦虑抑郁等因素有关。

蒙药五味清浊散是蒙医临床应用的经验方,收录于《中华人民共和国药典》,该方在临床上辩证应用于治疗食欲不振、胃脘冷痛、满闷暖气及腹胀泄泻等,临床疗效显著^[2]。该方是由芫荽、肉桂、石榴皮、红花、豆蔻、山楂组成的具有偏温热性的方药,以调理脾胃,温补脾阳,兼以涩肠止泻,达到调理胃火、祛巴达干寒功效。现代药理研究发现,方中的药物具有抑菌、抗炎、舒张胃肠道平滑肌、解痉等药理作用,但其具体的作用机制研究尚未明确。

网络药理学是现代研究中药药理基础与作用机制的一种热门工具,通过研究药物-成分-靶点-疾病的网络图的形式,更全面、直观地了解药物治

疗疾病的作用机制。本研究运用网络药理学并参考研究指南^[3],探讨五味清浊散加减方治疗FD的潜在机制,为其进一步的开发利用提供依据。

1 资料与方法

1.1 五味清浊散加减方有效化合物与靶点筛选

通过TCMSP及相关文献检索获取6味中药的成分信息,以类药性(DL)≥0.18和口服生物利用度(OB)≥30%为依据,然后通过PubChem数据库获取成分结构信息,并将其导入Swiss Target Prediction与Super Pred数据库中,获取预测作用靶点,去重,利用Uniprot数据库对预测靶点进行标准化处理。

1.2 FD相关基因靶点的收集

以“functional diarrhea”和“functional diarrhea disease”为检索词,对OMIM、DrugBank和GeneCards数据库进行检索,合并3个数据库的最终数据,删除重复项,获得FD相关基因靶点。

1.3 五味清浊散加减方有效成分与FD的交集靶点

收稿日期: 2022-07-26;修回日期: 2022-11-13

基金项目: 内蒙古自治区中医药(蒙医药)中青年领军人才培养项目(DC2200001717)

第一作者: 康晓婕(1994-),女,2020级在读硕士研究生。E-mail: 719816103@qq.com

*通信作者: 张亚军,女,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师。研究方向: 中医消化疾病研究。E-mail: 13474712772@163.com

获取

在 Venny 软件上分别导入 FD 靶点与五味清浊散加减方对应靶点,进行分析处理,交集靶点即为潜在作用靶点。

1.4 “药物-成分-靶点-疾病”可视化网络构建

将筛选出的活性成分、靶点、药物信息等,通过 Cytoscape 软件构建成分-靶点-疾病关系网络图,依据“Network Analyzer”板块相关的度值、介度、紧密度等拓扑数据进行网络拓扑学分析。

1.5 蛋白互作网络构建及分析

将药物-疾病交集靶点数据上传至 STRING 数据库中,将交互得分最高置信度设置为 ≥ 0.7 ,蛋白种类设为人类,隐藏无关靶点,获得交集靶点的 PPI 网络。

1.6 GO 功能及 KEGG 富集通路分析

Metascape 数据库整合了 GO 和 KEGG 等多个数据库资源,可用于关联基因的蛋白质网络和通路富集分析等。将潜在作用靶点导入数据库的基因列表中,物种限定为人类,分别进行 GO 功能和 KEGG 通路分析,条件设置 $P < 0.01, F > 1.5$,根据靶点富集程度进行降序,筛选排名靠前的生物过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)以及通路,并采用微生物信平台将结果可视化。

2 结果

2.1 五味清浊散加减方中化合物-靶点的筛选

通过 TCMSMP 及相关文献对五味清浊散加减方活性成分进行检索后,删除重复项和不能在 Uniprot 数据库找到 Official symbol 的活性成分后,最终得到 282 种活性成分,其中 39 个、山楂 58 个、石榴皮 32 个、豆蔻 62 个、肉桂 15 个、红花 76 个。

2.2 FD 靶点检索及共同靶点筛选

运用 Gene Cards、Drug Bank 与 OMIM 数据库筛选疾病相关靶点,删除重复值得到疾病靶点 371 个。通过 Venn 分析得到五味清浊散加减方与 FD 的共同靶点共 51 个(见图 1)。

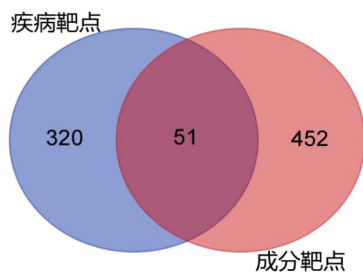


图1 成分靶点与疾病靶点 Venn 图

2.3 “药物-成分-靶点-疾病”可视化网络构建

将筛选出药物与疾病的交集基因借助 Cytoscape 软件构建“成分-靶点-疾病”关系网络图(见图 2),共包括 79 个节点、411 条边。备注:依据“Network Analyzer”板块相关的度值、介度、紧密度等拓扑数据进行网络拓扑学分析。其度值排名靠前的活性成分有槲皮素、山柰酚、木犀草素、原花青素 A1、 β -谷甾醇等。

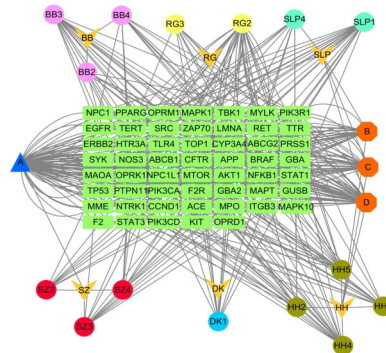


图2 五味清浊散加减方治疗 FD 的成分-靶点-疾病网络
注:活性化合物以粉色代表葎苳,黄色代表肉桂,浅绿色代表石榴皮,红色代表山楂,蓝色代表豆蔻,深绿色代表红花,A、H、HH、SLP 的交集成分,B、C、D 是 HH 和 SLP 的交集成分。

2.4 PPI 蛋白作用网络的构建及核心靶点的挖掘

PPI 蛋白作用结果包含 51 个节点、190 条边,平均节点度 7.45,平均局部聚类系数为 0.511,PPI 网络图,见图 3。位于关联性最前 10 位的靶点有原癌基因酪氨酸蛋白激酶(SRC)、磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α 异构体(PIK3CA)、表皮生长因子受体(EGFR)、磷脂酰肌醇-3 激酶调节亚基 1(PIK3R1)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(AKT1)、信号转导和转录激活因子 3(STAT3)、磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 δ 异构体(PIK3CD)、酪氨酸蛋白磷酸酶非受体 11 型(PTPN11)、一氧化氮合酶 3(NOS3)、整合素 $\beta 3$ (ITGB3),结果证实了五味清浊散加减方治疗 FD 过程中具有多成分、多靶点、多通路的作用特点。

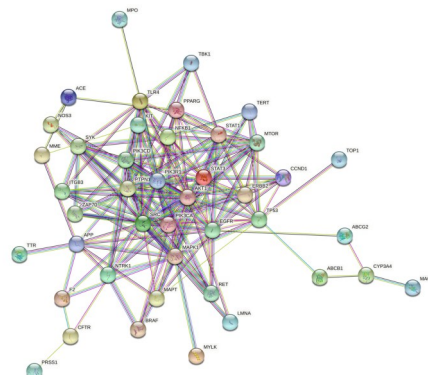


图3 五味清浊散加减方治疗 FD 的相关靶点蛋白互作网络图

2.5 GO 功能和 KEGG 通路分析

在 GO 功能富集分析结果中,共确定了 4353 个条目,其中富集在 BP 的条目有 3468 个,该富集结果表明五味清浊丸止泻的机制可能与蛋白质磷酸化的正向调控、运动的积极调节、对无机物的反应、细胞对有机氮化合物的反应、对生长因子的反应等有关;富集在 CC 的条目有 363 个,位于前列的有膜筏、受体复杂、细胞前缘、早期内体、膜的外部成分、磷脂酰肌醇 3-激酶复合物、IA 类等;富集在 MF 的条目有 522 个,包括磷酸酶结合、磷酸转移酶活性、醇基作为受体、磷蛋白结合、蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白质结构域特异性结合、G 蛋白偶联阿片受体活性等,对以上结果进行可视化(见图 4)。

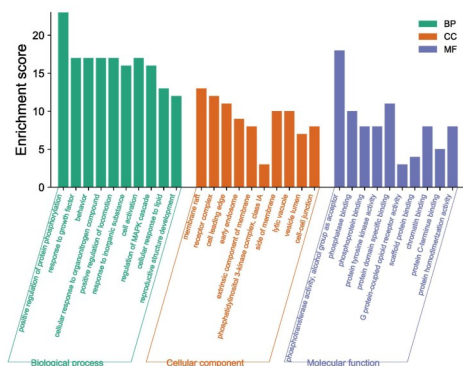
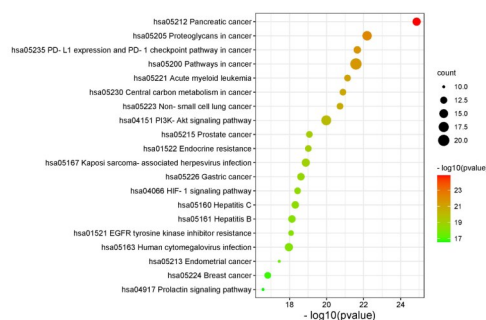


图 4 五味清浊散加减方治疗 FD 潜在靶点的 GO 富集分析

KEGG 通路富集分析共得到 218 条信号通路,涉及肿瘤中 PD-L1 的表达和 PD-1 关卡通路、PI3K-Akt 信号通路、内分泌抵抗、HIF-1 信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性、人巨细胞病毒感染及相关癌症等相关信号通路,利用微信生平台对以上结果进行可视化(见图 5)。以最小计数 3,最大计数 300 为条件,对富集分析网络可视化得到了包括 14 个的核心靶点集合:SRC (degree=13)、PIK3CA (degree=13)、EGFR (degree=13)、AKT1 (degree=12)、PTPN11 (degree=12)、PIK3R1 (degree=12)、SYK (degree=12)、ERBB2 (degree=11)、STAT3 (degree=10)、PIK3CD (degree=10)、ITGB3 (degree=9)、STAT1 (degree=8)、RET (degree=8)、ZAP70 (degree=7)。与 PPI 蛋白作用结果一致,证明了该预测的可靠性。

3 讨论

功能性腹泻(FD)为下消化道常见的功能性胃肠病(FBD)之一。蒙医认为其发病与巴达干黏液增生、希拉亢盛而胃火衰败,嗜啖烈热或误食不洁之



五味清浊散加减方治疗 FD 潜在靶点的 KEGG 富集分析物,或过用性重、糙而生冷之品等相关。五味清浊散出自蒙古族古典医著《至高药方》,可“清糟归精、分清化浊”,具有开郁消食、暖胃的功效。方中葶苈为君药,锐、膩、轻、燥,可散寒健胃、止泻化腐。山楂功善消食化积,可行气、散结、止痛,治各种饮食积滞,凡脘腹胀满、暖气吞酸、腹痛泄泻者均可应用,炒用尤能止泻止痢;石榴皮与豆蔻合奏涩肠止泻之效;肉桂调胃火、祛赫依寒、消食止泻,治疗宿食不消,寒赫依性泄泻;全方仅红花性凉,味甘、微苦,蒙医学认为,甘味能清热解毒;苦味能消热降火,起反佐之用,制约温热之药燥烈而伤及津血。敖敏^[9]利用本方与其他蒙药联合针刺疗法治疗 51 例慢性萎缩性胃炎患者疗效佳,可抑制血清炎症因子水平,有效改善患者临床症状,具有较高的安全性。有研究^[6]通过实验证明了五味清浊散可降低腹泻小鼠排稀粪点数、升高其血清 D-木糖水平,具有一定的治疗作用。随着现代科技进入大数据时代,“网络药理学”作为一新学科通过整合基因、蛋白、疾病及药物网络库等数据库的相关资料,结合从实验中获得的数据,利用专业网络分析算法数据库及软件,系统、精准的揭示药物-化合物-基因-蛋白-疾病之间的联系,从多角度剖析理解疾病,这一理念与中医的整体观理念相同。

通过网络药理学方法初步筛选出五味清浊散加减方的主要活性成分为槲皮素、山柰酚、木犀草素、原花青素 A1、β-谷甾醇等,其通过作用于 SRC、EGFR、PIK3CA、AKT1、STAT3 等关键靶点。槲皮素是一种植物类黄酮,槲皮素及其衍生物具有抗氧化、抗炎、抗菌、抗凋亡等作用。山柰酚为黄酮类,有抗炎、抗氧化、调节免疫、抗肿瘤等生物活性,可阻断 MAPK、PKC、PI3K 等蛋白激酶的活化表达,从而调控 NF-κB 信号通路及 AP-1 表达,抑制炎症因子分泌。木犀草素属于类黄酮类,在调节肠道免疫系统和治疗慢性炎症性肠病中发挥抗炎、止泻作用。由此可推知五味清浊散加减方可能主要是通

过上述化合物发挥治疗FD的作用。

本研究利用网络药理学初步探索了五味清浊散加减方治疗FD的作用靶点及作用机制,筛选出了51个可能作用靶点,并从中进一步筛选出了10个最有可能的核心基因:SRC、EGFR、PIK3CA、AKT1、STAT3、PTPN11、PIK3R1、PIK3CD、NOS3、TGB3。查阅文献可知,有关SRC、PTPN11、PIK3R1、PIK3CD、NOS3、TGB3等靶点关于腹泻的相关报道几乎没有,而EGFR、PIK3CA、AKT1、STAT3对腹泻的影响机制已经有了深入的研究。其中,EGFR是一种受体酪氨酸激酶,影响细胞的生长、增殖和分化等生理过程,在致癌作用和癌症进展中起核心作用,如今已研究出多种靶向EGFR家族的酪氨酸激酶抑制剂来抗癌。然而,剂量减少和治疗中断的严重胃肠道(GI)毒性削弱了EGFR抑制剂的治疗效果,最常见的胃肠道副作用就是腹泻^[7]。原癌基因PIK3CA与细胞增殖、黏附、分化和迁移等过程有密切联系,且PIK3CA突变率与发生在结肠和直肠的恶性肿瘤的临床病理特征存在关联^[8]。AKT1是调节免疫、抑制癌症发生、降低炎症的关键信号传导节点。促炎症细胞因子通过激活STAT3信号转导通路,损伤肠黏膜屏障而致腹泻。王春花等^[9]研究发现STAT3、TP53、TNF等靶点对腹泻具有调控作用。同时,靶点还富集于胰腺癌、胃癌、大肠癌、肺癌头颈部鳞状细胞癌、膀胱癌等多种癌症的相关信号通路,证明五味清浊散加减方可能具有更加广谱的抗肿瘤作用,有待进一步研究。姚海波等^[10]认为通过调控FAK/Src/Rac1信号通路可以促进胃癌增殖、侵袭和黏附能力。Skopelitou D等^[11]发现SRC基因SH2结构域中的一种新型低风险种系变体是影响家族性结直肠癌的多种途径。Yang等^[12]通过实验发现了在胃癌发生发展中的调控通路circHIPK3/miR-637/AKT1。

GO富集分析发现五味清浊散加减方治疗FD主要功能条目包括蛋白质磷酸化的正向调控、细胞对有机氮化合物的反应、对生长因子的反应、运动的积极调节、MAPK级联调控、细胞的激活、对无机物的反应等。KEGG信号通路富集分析发现主要涉及肿瘤中PD-L1的表达和PD-1关卡通路、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K-Akt)信号通路、内分泌抵抗、HIF-1信号通路、EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药性、人巨细胞病毒感染等。这提示五味清浊散加减方可能是通过靶向作用于多个靶点及通路,形成相互协调的作用网络从而发挥治疗FD作用。其中,PD-1是

细胞表面受体,表达于多种免疫与非免疫细胞。PI3K是一种细胞内磷脂酰肌醇激酶,被激活后会和PI3K结合,磷酸化AKT,促进氧化应激反应,扩张平滑肌,调节肠道蠕动。PI3K/AKT信号通路在细胞生长、增殖、存活、代谢、分化和运动等相关的信号转导中发挥重要作用。张锋利等^[13]研究通过抑制PI3K/Akt通路活化,调节胃肠激素,增强胃肠动力。HIF是一种异二聚体转录因子,由HIF-1 α 或HIF-2 α 和HIF-1 β 亚基组成,其转录因子是癌症的重要指标。苏淑伶等^[14]证明了HIF-1 α 与溃疡性结肠炎的发病及进展有关联,此外,HIF-1 α 也被确定为与幽门螺杆菌感染激活的细胞周期停滞传递的介体^[15]。综上所述,富集分析结果证明,五味清浊散加减方可通过免疫调节、扩张平滑肌、抗炎抗癌等机制起到治疗FD的作用,体现了蒙药的多通路、多途径治疗疾病的特点。

本研究基于网络药理学的方法,分析五味清浊散加减方治疗FD的机制,初步明确了五味清浊散加减方具有调节免疫功能、扩张平滑肌、抗炎抗癌的作用,为后续进一步实验研究提供参考方向,但由于数据库和网络药理学方法具有一定的局限性,因此,本研究结果仍有待后续实验研究进一步验证。

参考文献

- [1]Zhao YF, Guo XJ, Zhang ZS, et al. Epidemiology of functional diarrhea and comparison with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a population-based survey in China[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43749
- [2]宋娜丽, 却翎, 唐志国, 等. 蒙药方五味清浊散研究进展[J]. *中国民族民间医药*, 2008, (8): 12-14
- [3]世界中医药学会联合会. 网络药理学评价方法指南[J]. *世界中医药*, 2021, 16(4): 527
- [4]储山丹. 蒙医治疗腹泻概况[J]. *中国民族医药杂志*, 2018, 24(3): 67-70
- [5]敖敏. 蒙药联合针刺治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效[J]. *中国民族医药杂志*, 2022, 28(4): 17-19
- [6]郝海霞, 刘月红. 五味清浊散对脾虚泻小鼠止泻和肠吸收功能的影响[J]. *内蒙古医学院学报*, 2012, 34(S4): 826-827
- [7]Tao G, Chityala PK. Epidermal growth factor receptor inhibitor-induced diarrhea: clinical incidence, toxicological mechanism, and management[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2021, 10(3): 476-486
- [8]林志坚, 徐韞健, 温广明. KRAS、NRAS、BRAF及PIK3CA基因突变与结直肠癌患者临床病理特征的关系[J]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2021, 9(4): 217-221

(下转第470页)

- [10]蒙古学百科全书编辑委员. 蒙古学百科全书·医学卷[M]. 1版. 呼和浩特:内蒙古人民出版社, 2012:201
- [11]罗布桑主编. 蒙药学[M]. 1版. 呼和浩特:内蒙古人民出版社, 2006, 8:33-52
- [12]蒙医学编辑委员会. 中国医学百科全书·蒙医学[M]. 上海:上海科技出版社出版, 1993:136
- [13]惠昱昱, 陈镛, 杨秀芳. 葶苈根化学成分及其抗肿瘤活性[J]. 中成药, 2021, 43(1):98-100
- [14]Guo Z, Xu J, Xia J, et al. Anti-inflammatory and antitumour activity of various extracts and compounds from the fruits of *Piper longum* L.[J]. J Pharm Pharmacol, 2019, 71(7):1-10
- [15]张佳艺, 闫梓乔, 杜璐瑶, 等. 乌头抗肿瘤的应用及研究[J]. 中医药导报, 2019, 25(10):45-47
- [16]周长凯, 高静, 付蕾, 等. 川乌抗肿瘤作用研究进展及可行性分析[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12):179-182
- [17]王萍, 石海莲, 吴晓俊. 中药草豆蔻抗肿瘤化学成分和作用机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 9(1):880-881
- [18]汤丽琴, 刘昊澄. 栀子黄色素提取、精制及药理活性的研究进展[J]. 食品工业科技, 2021, 11:428-435
- [19]董文南, 李克招. 姜酚抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中国医学创新, 2021, 30:179-180
- [20]周欣悦, 刘夏阳, 李壮, 等. 辣椒素的抗肿瘤作用及分子机制研究进展[J/OL]. 中国中药杂志:1-8[2022-08-13].
- [21]占布拉道尔吉, 蒙药正典[M]. 根敦扎拉森译. 1版. 赤峰:内蒙古科学技术出版社, 2015:96-97
- [22]李晗, 张广平, 陈腾飞. 蒙药诃子配伍草乌的减毒增效机制研究进展[J]. 世界中医药, 2021, 24:3701-3703
- [23]田其健, 包旭宏. 藏木香化学成分及药理作用研究进展[J]. 中华民族医药杂志, 2021, 7:45-46

(上接第 461 页)

- [9]王春花, 孙雪芳. 基于网络药理学探讨葛根芩连汤治疗猪腹泻的靶点与通路[J]. 畜牧兽医学报, 2020, 51(11):2875-2885
- [10]姚海波, 邵钦树, 邵燕飞, 等. 整合素 A5 调控 FAK/Src/Rac1 信号通路促进胃癌增殖、侵袭和黏附能力[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(34):2692-2697
- [11]Skopelitou D, Miao B, Srivastava A, et al. A novel low-risk germline variant in the SH2 domain of the SRC gene affects multiple pathways in familial colorectal cancer[J]. J Pers Med, 2021, 11(4):262
- [12]Yang D, Hu Z, Zhang Y, et al. CircHIPK3 promotes the tumorigenesis and development of gastric cancer through miR-637/AKT1 pathway[J]. Front Oncol, 2021, 11:637-761
- [13]张锋利, 唐凤英, 沈舒文, 等. 桔梗枳壳汤加味对反流性食管炎模型大鼠 PI3K/Akt 信号通路及胃肠动力的影响[J]. 中医药导报, 2020, 26(10):36-41
- [14]苏淑伶, 苏龙, 郑丽丽, 等. HIF-1 α 、COX-2、CRP 及 ESR 在溃疡性结肠炎患者外周血及黏膜组织中的表达及临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(4):415-419
- [15]杨立波, 张谦, 王丹. 基于网络药理学探讨中药复方黄连汤治疗胃溃疡的作用机制[J]. 内蒙古医科大学学报, 2021, 43(3):294-297

(上接第 465 页)

参考文献

- [1]Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics- 2017 update: a report from the american heart association[J]. Circulation, 2017, 135(10):e378-e393
- [2]张广平. 药性理论指导的附子配伍减毒实验研究[J]. 世界中医药, 2014, (2):129-131
- [3]宇妥. 元旦贡布. 四部医典[M]. 赤峰:内蒙古科学技术出版社, 1986:287-291
- [4]罗布桑却因丕勒. 哲对宁诺尔[M]. 内蒙古医学院中蒙医系编译, 呼和浩特:内蒙古人民出版社, 1974:190
- [5]庄金龙, 陈华, 刘莉, 等. 参芪利心汤对心力衰竭大鼠血浆 N 端 B 型利钠肽原、血管紧张素 II 水平及心肌纤维化的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(1):75
- [6]李慧璇, 吕智豪, 覃景春, 等. 寒证和热证动物模型的建立方法及评价[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1):222-227
- [7]博. 吉格木德. 蒙医基础理论[M]. 呼和浩特:内蒙古大学出版社, 2014:274
- [8]陈小野. 实用中医证候动物模型学[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993:78-79
- [9]孙玉文, 陈康, 刘家强, 等. 中医证候研究及寒证量化方法探索[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(1):202-203
- [10]郑杰. 结直肠息肉和结直肠癌[J]. 中华病理学杂志, 2005, 34(1):9-10
- [11]任永申, 赵艳玲, 王伽伯, 等. 基于动物热活性检测的肾阴虚/肾虚模型寒热属性差异研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12):94-97+101
- [12]罗培灿, 文彬, 杨万斌, 等. 寒、热证候大鼠大肠癌启动时 ATP 酶和琥珀酸脱氢酶活性的变化[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(2):310-312+516