

本文引文格式:张富东,余敏灵,朱敏凤,等.四川省西南地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性对 PPIs 治疗幽门螺杆菌疗效的影响[J].右江民族医学院学报,2022,44(4):523-527.

【论著与临床报道】

四川省西南地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性 对 PPIs 治疗幽门螺杆菌疗效的影响

张富东¹,余敏灵²,朱敏凤²,杨璐³,胡利群⁴,陈丽⁵,
陈曦¹,乔石¹,易辉¹,赵静¹,刘粤¹,张婷¹

1. 四川省乐山职业技术学院,四川 乐山 614000;
2. 四川省乐山市食品药品检验检测中心,四川 乐山 614000;
3. 四川省乐山市市中区市场监督管理局,四川 乐山 614000;
4. 乐山职业技术学院附属医院,四川 乐山 614000;
5. 四川省食品药品审查评价及安全监测中心,四川 成都 610017)

摘要:目的 探索四川省西南地区汉族人群 CYP2C19 的基因分布,以及基因多态性对质子泵抑制剂(PPIs)治疗幽门螺旋杆菌疗效的影响。**方法** 收集四川省西南地区住院治疗的 162 例幽门螺旋杆菌阳性汉族人群患者血样,采用数字荧光杂交测定 CYP2C19 的基因型,根据结果分为 4 种代谢类型:超快代谢型(UM)、快代谢型(EM)、中间代谢性(IM)以及慢代谢型(PM),统计不同基因型、代谢型分布频率。PPIs 标准剂量下,比较不同代谢型患者幽门螺旋杆菌根除率。快代谢组患者,比较 PPIs 常标准剂量组和高剂量组的根除率。**结果** UM 型、EM 型、IM 型以及 PM 型代谢组分布频率分别为 1.85%,42.59%,35.18%,20.37%拉唑标准剂量下,UM、EM 组根除率显著低于 IM、PM 组;艾普拉唑标准剂量下,则无显著影响。根除治疗后患者 C-反应蛋白(CRP)与白介素-10(IL-10)含量分别低于治疗前($P < 0.05$),CRP、IL-10 与 Hp 阳性有关。**结论** 剂量相同的条件下,UM、EM 组的根除率更低,但增加剂量可以提高 UM、EM 组的根除率,这可用于指导临床个体化用药。通过基因检测,可以选择更合适的 PPIs 剂量。

关键词: CYP2C19; 基因多态性; 幽门螺旋杆菌; 质子泵抑制剂; 汉族, 人群

中图分类号: R573 文献标识码: A 文章编号: 1001-5817(2022)04-0523-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.04.010

Effect of CYP2C19 gene polymorphism on the efficacy of PPIs in the treatment of Helicobacter pylori in population of Han nationality of southwest Sichuan province

Zhang Fudong¹, Yu Minling², Zhu Minfeng², Yang Lu³, Hu Liquan⁴, Chen Li⁵,
Chen Xi¹, Qiao Shi¹, Yi Hui¹, Zhao Jing¹, Liu Yue¹, Zhang Ting¹

1. Leshan Vocational and Technical College, Leshan 614000, Sichuan, China;
2. Leshan Testing Centre for Food and Drug Control, Leshan 614000, Sichuan, China;
3. Market Supervision and Administration Bureau of Central District, Leshan 614000, Sichuan, China;
4. Affiliated Hospital of Leshan Vocational and Technical College, Leshan 614000, Sichuan, China;
5. Sichuan Center for Food and Drug Evaluation & Safety Monitoring, Chengdu 610017, Sichuan, China)

基金项目:四川省大学生创新创业训练计划项目(202113048004);乐山市哲学社会科学规划课题(SKL2021D10);乐山市科技局软科学项目(21ZRK199)

第一作者简介:张富东(1986-),硕士,讲师,主管药师,研究方向:药理学、临床药学;E-mail:441445988@qq.com

Abstract: Objective To explore the gene distribution of CYP2C19 in Han population of southwest Sichuan province as well as the effect of gene polymorphism on the efficacy of proton pump inhibitors (PPIs) in the treatment of *Helicobacter pylori*. **Methods** Blood samples were collected from 162 hospitalized Han patients with positive *H. pylori* in the southwest of Sichuan province. The genotypes of CYP2C19 were detected by digital fluorescence hybridization. According to the results, they were divided into four metabolic types: ultrarapid metabolizer (UM), extensive metabolizer (EM), intermediate metabolizer (IM) and poor metabolizer (PM). The distribution frequency of different genotypes and metabolites was calculated. The eradication rates of *H. pylori* in patients of different metabolic types were compared under the standard dose of PPIs. For the patients with extensive metabolism, their eradication rates of *H. pylori* were compared between the normal-dose PPIs group and the high-dose PPIs group. **Results** The distribution frequencies of UM, EM, IM and PM were 1.85%, 42.59%, 35.18% and 20.37%, respectively. Under the normal dosage of omeprazole, the eradication rates of *H. pylori* in the UM and EM groups were significantly lower than those in the IM and PM groups. Under the normal dosage of ilaprazole, there were no significant differences. After the treatment for eradication of *H. pylori*, the levels of C-reactive protein (CRP) and interleukin-10 (IL-10) of the patients were lower than those before treatment ($P < 0.05$). CRP and IL-10 were correlated with positive *H. pylori*. **Conclusion** Under the same dose of PPIs, the eradication rates of the UM and EM groups are lower. However, a higher dose of PPIs improves the eradication rates of the UM and EM groups, which could be used to guide clinical individualized drug use. An appropriate dose of PPIs can be selected through genetic testing.

Key words: CYP2C19; gene polymorphism; *Helicobacter pylori*; PPIs; Han nationality, population

幽门螺杆菌(*Hp*)是一种螺旋形、微厌氧、对生长条件要求十分苛刻的细菌,是慢性活动性胃炎、严重胃十二指肠溃疡最常见的病因,1983年首次从慢性活动性胃炎患者的胃黏膜活检组织中分离成功,是迄今为止发现能够在人胃中生存的唯一微生物种类。近年来,相关研究报道表明无铋剂的三联疗法和含铋剂的四联疗法 *Hp* 根除率均逐年下降^[1],随着研究的深入发现可能与细胞色素 P450 酶(cytochrome P450, CYP)基因多态性有关,而 CYP2C19 是质子泵抑制剂(PPIs)最主要的代谢酶之一,其基因多态性能影响 PPIs 在患者体内的血药浓度,从而影响药物疗效和 *Hp* 根除率^[2]。本课题组主要研究四川西南地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性和 PPIs(奥美拉唑、艾普拉唑)在含铋剂的四联疗法中 *Hp* 根除率的影响,从而为本地区 *Hp* 感染阳性患者开展精细化药学服务。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为四川省乐山市、雅安市、眉山市和泸州市的 4 家三级医疗机构医院管理信息系统随机抽取 2021 年 1 月—2021 年 12 月住院治疗的 162 例 *Hp* 阳性患者,均为汉族。患者的年龄在 25~65 岁,其中男性患者为 88 例,女性患者为 74 例。本次研究的病例纳入标准为^[2]:14C-尿素呼气试验阳性,开展检查前患者已停用 PPIs 2 周以上或抗菌药物 4 周以上^[3],且无青霉素、四环素过敏史;本次研究的病例排除标准为:开展检查前患者 2 周内用过 PPIs 或 4 周内用过抗菌药物,近期有影响 CYP2C19 酶活性药

物(如异烟肼、卡马西平等)用药史,以及有青霉素、四环素过敏史的患者。

1.2 基因型分析 4 家医疗机构的荧光检测仪和检测试剂均购自相同厂家,分别为西安天隆科技有限公司和北京华夏时代基因科技发展有限公司。基因检测分析步骤,主要参考仪器设备厂家提供的操作指南以及侯文洁等^[4]研究报道。根据基因检测结果,将符合纳入标准的 162 例 *Hp* 阳性患者划分为 4 种代谢类型:慢代谢型(PM, * 2/ * 2, * 2/ * 3, * 3/ * 3)、中间代谢型(IM, * 1/ * 2, * 1/ * 3, * 17/ * 2, * 17/ * 3)、快代谢型(EM, * 1/ * 1)以及超快代谢型(UM, * 1/ * 17, * 17/ * 17)^[5-6]。

1.3 方法及分组 162 例 *Hp* 阳性患者晨起空腹抽取静脉血 5 mL,根据相关研究表明 *Hp* 对四环素(95%~100%)、呋喃唑酮(99%~100%)和阿莫西林(95%~100%)3 种抗菌药物的敏感性依然保持在较高水平^[7-10],而 *Hp* 对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星 3 种抗菌药物的敏感性却在逐年下降。同时,在铋剂的研究中,尚未发现 *Hp* 对铋剂耐药^[11],且证实铋剂短期应用于抗 *Hp* 治疗安全性高^[12]。因此,本研究选择了 PPIs(奥美拉唑、艾普拉唑)+铋剂(枸橼酸铋钾)+阿莫西林+四环素^[13-15]的四联治疗方案,为 2 周疗程。疗程结束后,停用奥美拉唑、艾普拉唑 2 周及阿莫西林、四环素 4 周以上,再次进行 14C-尿素呼气试验,结果显示阴性表明 *Hp* 根除,并计算各组根除率,同时分别对治疗前和疗程结束后的患者 C-反应蛋白(C-re-

active protein, CRP)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)进行检测。具体分组情况和给药剂量:组 1、组 2、组 4 和组 5 为 UM、EM 代谢型患者随机平均分配,各组为总病例数的 1/4;组 3 和组 6 为 IM、PM 代谢型患者随机平均分配,各组为总病例数的 1/2。见表 1。

表 1 分组情况和给药剂量

PPIs 种类	代谢类型	给药剂量	分组	例数
第一代:奥美拉唑	UM、EM	40 mg/bid	组 1	18
		20 mg/bid	组 2	18
	IM、PM	20 mg/bid	组 3	45
第二代:艾普拉唑	UM、EM	10 mg/bid	组 4	18
		5 mg/bid	组 5	18
	IM、PM	5 mg/bid	组 6	45

注:铋剂为 220 mg/bid;阿莫西林为 1000 mg/bid;四环素为 500 mg/tid。

1.4 统计学方法 采用 Hardy-Weinberg 平衡定律计算等位基因频率,基因型频率用百分位数表示;对所得数据采用 SPSS 19.0 软件分析,计数资料采用百分率和绝对数表示,组间比较行 χ^2 检验,计量资料均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CYP2C19 基因型分布 162 例研究对象基因型分布频率见表 2,各基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$),说明该样本具有良好的人群代表性。

表 2 CYP2C19 基因型分布频率

代谢组	基因型	例数	分布频率/%
UM	* 1/ * 17	2	1.23
	* 17/ * 17	1	0.62
EM	* 1/ * 1	69	42.59
IM	* 1/ * 2	32	19.75
	* 1/ * 3	8	4.94
	* 17/ * 2	7	4.32
	* 17/ * 3	10	6.17
PM	* 2/ * 2	11	6.79
	* 2/ * 3	13	8.02
	* 3/ * 3	9	5.56

2.2 不同代谢组对 Hp 根除率的影响 各代谢组间性别、年龄和体质量差异无统计学意义($P > 0.05$),提示具有可比性,见表 3。分别统计奥美拉唑 20 mg/bid、艾普拉唑 5 mg/bid 时不同代谢组患者的 Hp 根除率。组 2 根除率(44.44%)明显低于于组 3 根除率(82.22%),差异有统计学意义($P < 0.05$),组 5 根除率(88.89%)和组 6 根除率(91.11%),差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 3 各代谢组间性别、年龄和体质量统计结果

组别	n	性别		年龄/岁	体质量/kg
		男	女		
组 1	18	10	8	42.17±8.25	61.34±8.44
组 2	18	12	6	40.26±10.17	64.16±11.32
组 3	45	24	21	44.03±9.64	60.78±13.41
组 4	18	11	7	39.34±11.33	62.34±12.11
组 5	18	8	10	41.86±7.75	58.55±9.37
组 6	45	32	17	38.29±13.22	63.56±14.14
χ^2 / F		3.502		1.470	0.630
P		0.623		0.204	0.680

注:表内计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。

表 4 不同代谢组对根除率的影响

组别	n	根除人数	根除率/%	χ^2	P
组 2	18	8	44.44	8.991	0.003 ^a
组 3	45	37	82.22		
组 5	18	16	88.89	0.041	0.839 ^b
组 6	45	41	91.11		

注:a 表示与组 3 比较,b 表示与组 6 比较。

2.3 UM、EM 型患者中不同剂量对 Hp 根除率的影响 统计 UM、EM 型患者中奥美拉唑高剂量组 40 mg/bid(组 1)和常规剂量组 20 mg/bid(组 2)患者的 Hp 根除率,以及艾普拉唑高剂量组 10 mg/bid(组 4)和常规剂量组 5 mg/bid(组 5)患者的 Hp 根除率。奥美拉唑高剂量组(组 1)根除率(88.89%)明显高于常规剂量组(组 2)根除率(44.44%)($P < 0.05$),艾普拉唑高剂量组(组 4)根除率(94.44%)与常规剂量组(组 5)根除率(88.89%)差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

表 5 不同剂量对根除率的影响

组别	n	根除人数	根除率/%	χ^2	P
组 1	18	16	88.89	8.000	0.005
组 2	18	8	44.44		
组 4	18	17	94.44	0.000	1.000 ^a
组 5	18	16	88.89		

注:a 表示使用连续性校正 χ^2 检验。

2.4 不同代谢组对患者治疗前后血清中炎性因子水平的影响 用 t 检验比较,统计结果显示 3 组治疗后患者的血清 CRP 与 IL-10 含量均低于治疗前,根除率高的代谢组抑制血清中的炎性因子水平效果更确切,且具有统计学意义($P < 0.05$),见表 6。

表 6 不同代谢组对患者治疗前后血清中

炎性因子水平的影响

单位:mg/L

组别	n	CRP	IL-10
组 1	18		
治疗前		2.74±0.16	372.16±11.61
治疗后		0.66±0.07 ^{ab}	256.58±10.83 ^{ab}
组 2	18		
治疗前		2.69±0.17	373.61±10.17
治疗后		1.37±0.11	321.36±9.88
组 3	45		
治疗前		2.80±0.14	368.16±14.13
治疗后		0.67±0.05 ^{ab}	258.58±11.99 ^{ab}
组 4	18		
治疗前		2.73±0.18	373.16±12.55
治疗后		0.59±0.09 ^{ab}	242.37±11.87 ^{ab}
组 5	18		
治疗前		2.77±0.13	374.61±11.22
治疗后		0.64±0.04 ^{ab}	254.58±12.11 ^{ab}
组 6	45		
治疗前		2.72±0.11	381.16±13.22
治疗后		0.61±0.06 ^{ab}	249.58±9.91 ^{ab}

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示;②与治疗前相比,a: $P<0.05$;与组 2 治疗后相比,b: $P<0.05$ 。

3 讨论

目前研究表明,CYP2C19 和 CYP3A4 是影响 PPIs 代谢的两大主要关键酶^[16]。其中,奥美拉唑作为第一代 PPIs 代表药物,CYP2C19 可影响其 90% 的代谢,因此,CYP2C19 的活性高低与奥美拉唑疗效强弱密切相关^[17];而艾普拉唑作为第二代 PPIs 代表药物,周银平等^[18-19]研究表明,CYP2C19 基因多态性对艾普拉唑的代谢并无影响,这与本研究结果基本吻合。

目前,研究者已发现 30 多种 CYP2C19 等位基因^[20-21],其中 CYP2C19 * 2、CYP2C19 * 3 两种突变型基因最为常见,主要作用机制为破坏转录蛋白的活性使酶活性降低;而 CYP2C19 * 17 基因型则是近年来最新发现,主要作用机制为促使转录活性增强使代谢更快。据相关研究报道,CYP2C19 基因型在不同人种中的分布特频率有显著差异,其中亚洲人群的分布特点为 CYP2C19 * 17 约占 4%,CYP2C19 * 3 占 5%~13%,CYP2C19 * 2 占 20%~30%,CYP2C19 * 1 约占 65%^[22]。本次研究所得四川省西南地区汉族人群 CYP2C19 基因型分布频率与文献报道中的亚洲人群 CYP2C19 基因型分布特点一致,人群代表性良好^[23]。同时,近年来研究还发现血清炎性因子与 Hp 相关性溃疡的发病有关^[24]。本研究也通过统计学分析表明,各组患者治疗后 CRP 和 IL-10 水平均得到明显降低,且根除率高的代谢组抑制血清中的炎性因子水平效果

更确切,并验证了 Hp 阳性患者的 CRP、IL-10 水平只与不同代谢组患者治疗前后的 Hp 阳性情况有关。

通过本次研究发现,在剂量相同的条件下,使用奥美拉唑的 UM、EM 组的 Hp 根除率明显低于 IM、PM 组;使用艾普拉唑则不受患者代谢类型和 CYP2C19 基因多态性影响。对于使用奥美拉唑的 UM、EM 组患者,40 mg/bid 组的 Hp 根除率明显高于 20 mg/bid 组;使用艾普拉唑的 UM、EM 组患者则不受剂量影响。研究成果对于四川省西南地区汉族人群的抗 Hp 个体化治疗具有重要的指导意义;特别对于本地区 Hp 根除失败的患者,更应首先考虑检测 CYP2C19 基因型,并及时调整 PPIs 给药剂量,或换用不受 CYP2C19 基因多态性影响的 PPIs 制剂,以提高精细化药学服务质量。

参考文献:

- [1] 曹中南,杜新平.幽门螺杆菌根除治疗对急性冠脉综合征上消化道出血的疗效[J].中华医院感染学杂志,2019,29(15):2285-2288,2293.
- [2] WARD R M, KEARNS G L. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics [J]. Paediatric drugs, 2013, 15(2): 119-131.
- [3] 欧阳耀斌,李年双,谢川,等.新近国内外幽门螺杆菌感染处理重要共识初次治疗内容对比解读[J].中华消化杂志,2020,40(4):285-288.
- [4] 侯文洁,张亮,李翔宇,等.CYP2C19 基因多态性对 PCI 术后患者氯吡格雷血药浓度、血小板抑制率和安全性的影响[J].药学实践杂志,2021,39(5):472-475.
- [5] GALVIS A A, RANGEL AAT, REGINO W O. Personalized therapy for helicobacter pylori: CYP2C19 genotype effect on first-line triple therapy[J]. Helicobacter, 2019, 24(3): e12574.
- [6] FRANCIOSI J P, MOUGEY E B, WILLIAMS A, et al. Association Between CYP2C19 * 17 alleles and pH probe testing outcomes in children with symptomatic gastroesophageal reflux[J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58(1): 89-96.
- [7] 苏成霞,章茜,聂璐,等.武汉地区 2018—2019 年幽门螺杆菌菌株耐药性分析[J].中国现代医生,2021,59(16): 23-26,31.
- [8] 谢彬,孙光裕,张俊钿,等.潮州地区幽门螺杆菌的感染率及耐药性临床研究[J].汕头大学医学院学报,2021,34(1):14-17,21.
- [9] 叶珊珊,李俊达,周应生,等.幽门螺杆菌对抗生素耐药性的多中心前瞻性分析[J].基础医学与临床,2020,40(12):1661-1665.
- [10] 庄少华,付金山,饶君.炎症性肠病患者幽门螺杆菌感染情况及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2020,30(7):1016-1020.

- [11] 乔晨. 含呋喃唑酮与含克拉霉素铋剂四联方案根除幽门螺杆菌效果的比较[D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [12] 黄丽娜, 李冬. 含铋剂四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的临床效果[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(6): 174-176.
- [13] 齐尔旋, 周丽雅. 阿莫西林和克拉霉素最小抑菌浓度折点对含其幽门螺杆菌根除方案疗效的影响[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(6): 385-391.
- [14] 陈雪峰, 陈伟婵, 庞国珍, 等. 阿莫西林与四环素治疗肠上皮化生合并幽门螺杆菌感染的疗效比较[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(5): 63-65.
- [15] 潘信义, 韦碧柳. 基于 PubMed 数据库的幽门螺杆菌耐药状况的文献计量学分析[J]. 右江民族医学院学报, 2020, 42(2): 228-232.
- [16] 丁娟娟, 李强, 吴雪燕, 等. CYP2C19 基因多态性与消化性溃疡质子泵抑制药物疗效的 Meta 分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(12): 1509-1512, 1528.
- [17] 朱明媚, 张永, 郭宏丽, 等. CYP2C19 基因多态性对奥美拉唑治疗儿童幽门螺旋杆菌疗效的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(4): 380-382.
- [18] 周银平, 刘春艳, 刘雪梅, 等. 性别对艾普拉唑的药代动力学和药效学的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(8): 994-998.
- [19] JIA R R, ZHANG F, WU N I, et al. Accelerating development of benzimidazole-class proton pump inhibitors: a mechanism-based PK/PD model to optimize study design with ilaprazole as a case drug[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(3): 392.
- [20] 夏白云. CYP2C19 基因多态性对中国人群应用质子泵抑制剂根除幽门螺杆菌疗效影响的 Meta 分析[D]. 宜春: 宜春学院, 2020.
- [21] 邹春燕, 谢长顺. 幽门螺杆菌 *cagA* 基因多态性与胃癌细胞白介素-22 mRNA 表达的关系研究[J]. 右江民族医学院学报, 2019, 41(5): 486-490.
- [22] HASSANI IDRISSE H, HMIMECH W, KHORB N E, et al. A synergic effect between CYP2C19* 2, CYP2C19* 3 loss-of-function and CYP2C19* 17 gain-of-function alleles is associated with clopidogrel resistance among moroccan acute coronary syndromes patients[J]. *BMC Res Notes*, 2018, 11(1): 46.
- [23] EI ROUBY N, LIMA J J, JOHNSON J A. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine[J]. *Expert Opin on Drug Metab & Toxicol*, 2018, 14(4): 447, 460.
- [24] 孙洋杨, 卢发强. 消化性溃疡的血清学诊断、影响因素及其与幽门螺杆菌感染的关系[J]. 右江民族医学院学报, 2020, 42(1): 26-29, 38.

收稿日期: 2022-03-25; 修回日期: 2022-04-31

(上接第 518 页)

- [9] RISSER W L, RISSER J M, RISSER A L. Current perspectives in the USA on the diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease in adolescents[J]. *Adolesc Health Med Ther*, 2017, 8: 87-94.
- [10] 陈海霞, 谷晓芬, 刘雁峰. 慢性盆腔炎的中医药治疗概况[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2013, 20(5): 40-43.
- [11] 马堃, 罗颂平, 李敏, 等. 中医药防治盆腔炎性疾病优势与证据研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1449-1454.
- [12] LI Y K, LI W, FU C M, et al. *Lonicerae japonicae flos* and *Lonicerae flos*: a systematic review of ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology[J]. *Phytochem Rev*, 2020, 19(1): 1-61.
- [13] MULUYE R A, BIAN Y, ALEMU P N. Anti-inflammatory and antimicrobial effects of heat-clearing chinese herbs: a current review[J]. *J Tradit Complement Med*, 2014, 4(2): 93-98.
- [14] 于双双. 蒲公英在妇科相关领域的实验研究及临床应用[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(6): 1232-1237.
- [15] 张静, 邵永斌, 谷新利, 等. 紫花地丁总黄酮体外抗炎活性研究[J]. 中国畜牧兽医, 2020, 47(4): 1258-1266.
- [16] 邓亚玲, 任洪民, 叶先文, 等. 桔梗的炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 190-202.

收稿日期: 2021-12-31; 修回日期: 2022-01-27