

中图分类号

密级 公开

UDC

学号 1832701200



湖北中医药大学

Hubei University of Chinese Medicine

硕士学位论文

MASTER DISSERTATION

气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良的 系统评价及网络药理学研究

Systematic Review and Network Pharmacology Analysis of Qizhiweitong
Granule in the Treatment of Functional Dyspepsia

研 究 生 姓 名: 吴静洁

指导教师姓名、职称: 梅应兵 主任医师

申 请 学 位: 医学硕士

学 科 (专业) 名 称: 中医内科学

学 位 类 型: 专业学位型

湖北中医药大学

二〇二一年五月二十一日

湖北中医药大学学位论文原创性声明

本人声明： 所呈交的学位论文是在导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。除了论文中特别加以标注和致谢的地方外，本论文不包含其他个人或集体已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得湖北中医药大学或其他单位的学位或证书而使用过的材料。对本文的研究做出贡献的个人和集体，均已在论文中作了明确的说明。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

学位论文作者签名： 吴静洁
2021年 5 月 21 日

关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解湖北中医药大学有关保留、使用学位论文的规定，即：学校有权保留学位论文，允许学位论文被查阅和借阅；学校可以公布学位论文的全部或部分内容，可以采用复印、缩印或其他手段保留学位论文；学校可以根据国家或湖北省有关部门的规定送交学位论文。同意《中国优秀博硕士学位论文全文数据库出版章程》的内容。同意授权中国科学技术信息研究所将本人学位论文收录到《中国学位论文全文数据库》。

（保密论文在解密后遵守此规定）

论文作者签名： 吴静洁 导师签名： 杨应兵 2021年 5 月 21 日

目 录

摘 要.....	I
Abstract.....	III
常用缩略词表.....	VI
前 言.....	1
第一章 气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良的系统评价	3
1 材料与方法	3
1.1 纳入标准.....	3
1.1.1 研究类型	3
1.1.2 研究对象	3
1.1.3 干预措施	3
1.1.4 研究结局指标	3
1.2 排除标准.....	3
1.3 计算机检索策略.....	4
1.4 文献筛选与资料提取.....	4
1.5 统计学方法.....	5
1.5.1 统计软件	5
1.5.2 RCT 的异质性检验	5
1.5.3 数据的统计学处理	5
1.5.4 敏感性分析与发表偏倚检测.....	5
1.6 纳入研究的偏倚风险评估	5
2 结果	6
2.1 文献检索结果.....	6
2.2 RCT 质量评价	8
2.3 Meta 分析结果	8
2.3.1 单用气滞胃痛颗粒的临床有效率.....	8
2.3.2 气滞胃痛颗粒联合促动力药的临床有效率	9

2.3.3 单用气滞胃痛颗粒的临床治愈率.....	10
2.3.4 气滞胃痛颗粒联合促动力药的临床治愈率	10
2.3.5 气滞胃痛颗粒联合促动力药的复发率.....	11
2.3.6 不良反应	11
2.3.7 敏感性分析与发表偏倚.....	12
3 讨论	13
第二章 气滞胃痛颗粒治疗 FD 作用机制的网络药理学分析	16
1 资料与方法	16
1.1 数据来源.....	16
1.2 方法.....	16
1.2.1 气滞胃痛颗粒有效成分与作用靶点获取.....	16
1.2.2 FD 相关靶点获取	16
1.2.3 构建“有效成分-靶点”网络和 PPI 网络.....	17
1.2.4 基因本体 (GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路的富集分析	17
2 结果与分析	17
2.1 气滞胃痛颗粒有效成分及对应靶点.....	17
2.2 气滞胃痛颗粒治疗 FD 相关靶点.....	25
2.3 有效成分-靶点网络分析.....	26
2.4 蛋白互作网络 (PPI) 分析.....	27
2.5 GO 功能富集分析.....	29
2.6 KEGG 通路分析.....	31
3 讨论	40
不足与展望.....	45
结 语.....	46
参考文献.....	47
附录 1 文献综述 中药治疗功能性消化不良研究进展.....	56
参考文献	63

附录 2 功能性消化不良的罗马 IV 诊断标准.....	67
附录 3 研究生期间论文发表情况.....	68
致 谢.....	70

摘 要

目的：对气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良进行系统评价，为气滞胃痛颗粒的合理用药提供循证依据；基于网络药理学方法，研究气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良的可能机制。

方法：检索 CNKI、CBM、PubMed、Web of science 等数据库，收集气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良的 RCT，检索时限为 2002 年 1 月 1 日至 2021 年 2 月 1 日，将检索的文献按标准纳入后，提取相关数据，并使用 Cochrane 偏倚工具评价纳入文献的质量，采用 Revman 5.3、Stata 14.0 软件进行 meta 分析；通过 TCMSP 数据库收集气滞胃痛颗粒的有效成分和靶点，从 GeneCards、Disgenet 和 CTD 数据库中获取功能性消化不良的疾病靶点，将疾病靶点和药物靶点交互后取交集，即获得气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良可能的治疗靶点，后制成成分-靶点网络以及蛋白互作网络，分析重点有效成分与重要靶点。然后，利用 R 软件运行 bioconductor 平台的数据包，将治疗靶点进行 GO 和 KEGG 的富集分析，探讨气滞胃痛颗粒通过多成分-多靶点治疗功能性消化不良的潜在机制。

结果：共纳入 14 项 RCT，共 1363 位患者，结果显示气滞胃痛颗粒与促动力药物之间的疗效无统计学差异（RR=1.06，95% CI 为 [0.95, 1.18]，Z=1.02，p=0.31）；其治愈率也与促动力药物相近（RR=1.45，95% CI 为 [0.71, 2.95]，Z=1.03，p=0.30）；气滞胃痛颗粒联合促动力药物的疗效则明显优于单用促动力药物（RR=1.25，95%CI 为 [1.17, 1.33]，Z=7.09，p<0.00001）；同样联合用药组的治愈率也明显高于单用促动力药物（RR=1.81，95% CI 为 [1.42, 2.30]，Z=4.81，p<0.00001）。在复发率上，联合用药组也明显较低（RR=0.22，95% CI 为 [0.21, 0.43]，Z=4.52，p<0.00001）。不良反应方面，联合用药组和促动力药物比较并没有发现明显的差异（RR=0.98，95%CI 为 [0.47, 2.06]，Z=0.04，p=0.96）。经 TCMSP 数据库检索后，获得气滞胃痛颗粒相关有效成分 161 个，包括槲皮素、木犀草素、山柰酚、柚皮素、 β -谷甾醇等，映射之后获得 AKT1、IL6、TP53、

TNF 等 129 个气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良的相关靶点，涉及抗毒性物质、氧化应激、活性氧代谢、凋亡、老化等多种生物过程，涉及糖尿病并发症相关的 AGE-RAGE 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路、HIF-1 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、NF-kappaB 信号通路、FoxO 信号通路、ErbB 信号通路、Sphingolipid 信号通路、VEGF 信号通路等 169 条信号通路。

结论：气滞胃痛颗粒在治疗功能性消化不良上具有良好的疗效，且其与促动力药物之间可能存在协同增效作用，两者联用可显著提高临床疗效。安全性方面，检索到的所有 RCT 均未发生严重不良反应，说明气滞胃痛颗粒安全有效。在作用机制上，气滞胃痛颗粒具有出色的抗炎抗氧化能力，其治疗功能性消化不良可能通过作用于 AKT1、IL6、TNF 等靶点发挥抗炎、抗氧化、免疫调节、舒张胃部平滑肌等作用来实现的。

关键词：气滞胃痛颗粒；功能性消化不良；系统评价；meta 分析；网络药理学

Systematic Review and Network Pharmacology Analysis of Qizhiweitong Granules in the Treatment of Functional Dyspepsia

Specialty: Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine

Author:Wujingjie

Tutor:Associate Professor Mei Yingbing

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy and safety of Qizhiweitong granule in the treatment of functional dyspepsia by meta-analysis and systematic review, and providing evidence-based basis for the clinical rational use of Qizhiweitong granule. To study the potential mechanism of Qizhiweitong granule in the treatment of functional dyspepsia by the method of network pharmacology.

Methods: We collected RCTs of Qizhiweitong granule in the treatment of functional dyspepsia (FD) by retrieving CNKI, CBM, PubMed, web of science and other databases. The time limit of RCTs was from January 1, 2002 to February 1, 2021. The retrieved RCTs were included according to the inclusion and exclusion criteria, and extracted relevant clinical data from the included RCTs. We used Cochrane bias tool to evaluate the quality of the included RCTs. Then Revman 5.3 and Stata 14.0 software were used for meta-analysis. The effective ingredients and corresponding targets of Qizhiweitong granule were collected from TCMSP database, and the disease targets of FD were obtained from GeneCards database, Disgenet database and CTD database. After the intersection of drug targets and disease targets, the targets of

treating FD with Qizhiweitong granule were obtained, and then we constructed a components-targets network and a protein interaction network to analyze key active ingredients and important targets. Using R software to run the data package from Bioconductor platform, the enrichment analysis of GO functions and KEGG pathways was carried out for the relevant targets of Qizhiweitong granule in the treatment of functional dyspepsia.

Result: this study included 14 RCTs and 1363 patients. The meta-analysis have shown that there is no statistical difference between the efficacy of QizhiWeitong granule and prokinetic drugs (RR= 1.06, 95%CI [0.95, 1.18], Z=1.02, p=0.31). The cure rate of Qizhiweitong granule is similar to that of prokinetic drugs (RR= 1.45, 95%CI [0.71, 2.95], Z=1.03, p=0.30). The efficacy of Qizhiweitong granule combined with prokinetic drugs is significantly better than that of prokinetic drugs alone (RR=1.25, 95 %CI is [1.17, 1.33], Z=7.09, p<0.00001), and the cure rate of Qizhiweitong granule combined with prokinetic drugs is also significantly higher than that of prokinetic drugs alone (RR=1.81, 95%CI is [1.42, 2.30], Z =4.81, p<0.00001). In terms of recurrence rate, the combined medication group was significantly lower than that of prokinetic drugs alone (RR= 0.22, 95% CI [0.21, 0.43], Z=4.52, p<0.00001). There was no significant difference between the adverse reactions of the combined medication group and the prokinetic drugs alone (RR= 0.98, 95% CI [0.47, 2.06], Z=0.04, p=0.96). After searching the TCMSp database, 161 active ingredients related to Qizhiweitong granule were obtained, including quercetin, luteolin, kaempferol, naringenin, β -sitosterol, etc. After the intersection of drug targets and

disease targets, 129 treating targets related to Qizhiweitong granule in the treatment of FD are obtained, such as AKT1, IL6, TP53, TNF, etc. The biological processes of Qizhiweitong granule in the treatment of FD include anti-toxic substances, oxidative stress, reactive oxygen metabolism, apoptosis, aging, etc. After kegg analysis, a total of 169 signaling pathways were obtained, including AGE-RAGE signaling pathway related to diabetes complications, TNF signaling pathway, IL-17 signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, MAPK signaling pathway, etc.

Conclusion: The efficacy of Qizhiweitong granule alone in the treatment of FD is similar to that of prokinetic drugs, and the efficacy of Qizhiweitong granule combined with prokinetic drugs is better than that of prokinetic drugs alone. In terms of mechanism analysis of Qizhiweitong granule in the treatment of functional dyspepsia, it contains a large number of flavonoids which have excellent anti-inflammatory and antioxidant capabilities. Its treatment of FD may be achieved by acting on AKT1, IL6, TNF and other targets to play anti-inflammatory, anti-oxidant, immune regulation, and relaxation of gastric smooth muscles. All in all, this study shows that Qizhiweitong granule is effective and safe in the treatment of FD and is worthy of clinical promotion.

Key words: Qizhiweitong granule; functional dyspepsia; network pharmacology; systematic review; meta-analysis

常用缩略词表

缩略词	英文名称	中文名称
FD	Functional dyspepsia	功能性消化不良
FGIDs	Functional gastrointestinal diseases	功能性胃肠病
PDS	Postprandial distress syndrome	餐后不适综合征
EPS	Epigastric pain syndrome	上腹疼痛综合征
RCT	Randomized controlled trials	临床随机对照试验
RR	Risk ratio	相对危险度
CNKI	China National Knowledge Infrastructure	中国知网数据库
VIP	China Science and Technology Journal Database	维普数据库
CBM	China Biology Medicine disc	中国生物医学文献服务系统
TCMSP	Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform	中药系统药理学数据库及分析平台
CTD	Comparative Toxicogenomics Database	毒性与基因比较数据库
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes	京都基因和基因组的百科全书
GO	Gene Ontology	基因本体
PPI	Protein-protein interaction	蛋白互作
MF	Molecular Function	分子功能
BP	Biological Process	生物过程
CC	Cellular Component	细胞组成
OB	Oral bioavailability	口服生物利用度
DL	Drug-likeness	类药性

前 言

在全球范围内，功能性胃肠病（Functional gastrointestinal diseases, FGIDs）是发病率最高的消化道疾病。2016 年最新的罗马 IV 共识^[1]中，FGIDs 被定义为一组肠-脑互动异常的身心疾病，成人 FGIDs 一共涉及 33 种疾病，包括功能性消化不良、肠易激综合征、功能性便秘、功能性腹泻、功能性胆道疾病等。其中功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 则是消化专科门诊中最常见的一种 FGIDs，其普通人群中的发病率可高达 10%-30%，是世界性的公共健康问题^[2]。FD 的诊断主要依据对于临床症状的评估，其定义为症状源自于胃十二指肠区域，但排除了可以解释该症状的器质性、代谢性或者系统性疾病。在罗马 IV 共识中 FD 症状至少包含以下 4 项中的 1 项，即餐后饱胀、上腹疼痛、上腹烧灼感以及早饱，病程一般超过 6 个月^[1]。目前，FD 具体的发病机制与病因并不明确，其发病被认为与遗传、免疫失调、胃肠运动及感觉功能障碍、内脏高敏感性、幽门螺旋杆菌（*Helicobacter pylori*, HP）感染、胃肠激素、脑肠轴以及社会心理等方面相关^[3]。由于 FD 发病机制的复杂性与不明确性，目前 FD 治疗上并没有特效药物，以对症处理为主。在 2015 年《中国功能性消化不良专家共识意见》^[4]中，促动力药物、抑酸类药物、消化酶类药物、抗抑郁抗焦虑药物均可以在一定程度上改善 FD 患者的临床症状，但由于 FD 具有起病缓慢，病程绵长，容易反复发作等特点，长时间的反复用药容易出现药效降低，不良反应增加等问题。因此，开发更多更有效的药物也是目前 FD 的热点内容，其中中医药治疗 FD 相关药物的开发与应用受到了临床的广泛肯定^[5]。

FD 在中医并没有特定的病名，根据其亚型的不同分属不同中医病种。餐后不适综合征（Postprandial distress syndrome, PDS）归属于胃痞、痞满等范畴，上腹疼痛综合征（Epigastric pain syndrome, EPS）属于胃痛、胃脘痛等范畴。FD 的基本病机为脾虚气滞，胃失和降，病位在胃，与肝脾关系密切，因此，健脾和胃，调畅脾胃气机是本病的治疗大法

^[6]。气滞胃痛颗粒以四逆散为基础，由柴胡、枳壳、香附、白芍、延胡索、炙甘草这六味药物组成，具有疏肝理气、和胃止痛的功效，用于肝郁气滞所致的胸痞胀满、胃脘疼痛。多个临床试验与实验研究均显示出气滞胃痛颗粒治疗 FD 优异的临床疗效^[7]。近 5 年来，气滞胃痛颗粒治疗 FD 的临床随机对照试验（Randomized controlled trials, RCT）不断涌现，但一些研究因诊断标准、干预措施、样本量不一致、研究质量参差不齐等因素的影响，研究结果有一定的差异。因此，很有必要对气滞胃痛颗粒治疗 FD 相关的 RCT 进行最新的系统评价分析，旨为其临床运用提供更可靠的循证依据。

网络药理学是以系统生物学和计算机科学为基础，通过构建多个网络，分析药物、分子、靶点、疾病和通路之间的关系，可以更加全面的阐明中药方剂的分子机制^[8]。气滞胃痛颗粒由柴胡、枳壳、香附、白芍、延胡索、炙甘草这六味药物组成，可以疏肝理气、和胃止痛。现代药理研究表明，气滞胃痛颗粒可以保护胃黏膜，促进胃肠蠕动，具有抗溃疡和镇痛消炎等作用^[9, 10]。其中，柴胡具有抗炎镇痛，保护胃黏膜的作用^[11]；枳壳可以双向调节胃肠运动，改善肠道菌群^[12]；香附能广泛作用与消化系统、中枢神经系统，具有抗氧化、消炎杀菌、抗抑郁等作用^[13]；白芍有镇痛、镇静以及抗炎抗氧化等作用，可以保护胃肠道和肝脏，同时也可以抗抑郁^[14]；延胡索可用于抗炎、镇痛、镇静、抗溃疡和抗心肌缺血等方面^[15]；甘草则具有抗炎、抗氧化、调节免疫、抗溃疡、抗肝纤维化等多方面作用^[16]。由于中药复方具有多成分、多靶点、多通路协同作用的特点，以上药理学研究大多局限于药物局部成分而非整体性、系统性地归纳该中药复方如何针对特定疾病进行药理作用。因此，本研究运用计算机网络与系统药理学的思想来系统整合中药复方和疾病之间的成分、靶点以及通路之间的联系，来预测气滞胃痛颗粒治疗 FD 相关的药理学机制，以冀对今后的气滞胃痛颗粒相关实验研究和临床合理用药等方面，提供一定的参考依据。

第一章 气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良的系统评价

1 材料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型

公开发表的关于气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良（FD）的临床随机对照试验（RCT），不论是否使用盲法或分配隐藏，语种限定为中文、英文。

1.1.2 研究对象

明确诊断为 FD 的患者，诊断标准包括：罗马 II、罗马 III 以及罗马 IV 诊断标准。研究对象不限年龄和性别、病程，但对照组和观察组的基线信息（年龄、性别、病程等）应具有一致性。

1.1.3 干预措施

观察组为气滞胃痛颗粒（冲剂）或者气滞胃痛颗粒联合促动力药物治疗，对照组为促动力药物，包括多潘立酮、枸橼酸莫沙比利、马来酸曲美布汀等。

1.1.4 研究结局指标

纳入 RCT 至少具有以下一项指标：①临床总有效率；②临床总治愈率；③症状积分；④不良反应；⑤复发率；⑥胃动力指标：胃液体半排空时间、胃排空率等；⑦血清胃肠激素：瘦素、胃动素、胃泌素等。

1.2 排除标准

①观察组干预措施除气滞胃痛颗粒或气滞胃痛颗粒联合促动力药物外，同时包括其他西药或其他中医治疗包括中药汤剂、中成药、针灸、耳穴、艾灸等；②对照组中除促动力药物外，存在其他干预药物，或没有明确说明药物名称，或联合其他治疗方式，包括但不限于联合中药、针灸等；③非随机对照或半随机对照试验；④研究中未明确的中西医诊断标准以及没有明确的疗效评价指标；⑤综述、个案报道、会议论文、学位论文、动物实验、基础研究，以及不能获取全文的文献；⑥脱落、退出、失访的病

例>20%的研究；⑦文献数据不完整、有误。检索到的研究涉及以上任一条即可排除。

1.3 计算机检索策略

计算机检索中国知网 (CNKI)、万方 (WANFANG)、维普 (VIP)、中国生物医学文献服务系统 (CBM)、PubMed、Web of science 数据库, 检索时限为 2002 年 1 月 1 日至 2021 年 2 月 1 日。中文检索词: 气滞胃痛、功能性消化不良、消化不良、非溃疡性消化不良、餐后不适综合征、上腹痛综合征。英文检索词: qizhiweitong, qi zhi wei tong, qizhi weitong, qi-zhi-wei-tong, functional dyspepsia, postprandial distress syndrome, epigastric pain syndrome, functional gastrointestinal disorder, FD, PDS, EPS, NUD。

以 PubMed 为例, 检索策略如下:

#1 functional dyspepsia [MeSH Terms]

#2 nonulcer dyspepsia [Title/Abstract] OR functional gastrointestinal disorder postprandial distress syndrome [Title/Abstract] OR epigastric pain syndrome [Title/Abstract] OR FD [Title/Abstract] OR NUD [Title/Abstract] OR PDS [Title/Abstract] OR EPS [Title/Abstract]

#3 #1 or#2

#4 qizhiweitong [Title/Abstract] OR qi zhi wei tong [Title/Abstract] OR qizhi weitong [Title/Abstract] OR qi-zhi-wei-tong [Title/Abstract]

#5 #3 AND #4

1.4 文献筛选与资料提取

按照上述纳入与排除标准, 由两名研究者进行独立的文献筛选与信息提取, 如果筛选与提取过程中遇到分歧, 则通过协商讨论或者第三方评定来解决。具体纳入排除流程如图 1-1 所示, 将检索到的文献均纳入 Endnote 软件进行管理, 先删除重复的文献, 再阅读标题及摘要删除不符合要求的

文献,然后通过阅读全文进一步筛选,最终确定纳入文献。文献资料的提取主要有以下几个方面:一、研究的基本信息:文献题目、发表年份、第一作者;二、研究对象的基线特征:研究对象的性别、年龄、干预时长、样本量等;三、干预措施:对照组及观察组具体干预药物的名称;四、文献质量评估相关指标:是否盲法、分配隐藏、随机方法等等;五、结局指标:有效率、治愈率、复发率、症状积分等。

1.5 统计学方法

1.5.1 统计软件

本研究运用 Revman 5.3、Stata 14.0 软件进行数据分析。

1.5.2 RCT 的异质性检验

本研究的异质性检验包括 I^2 检验与 Q 检验, $I^2 \leq 50\%$ 且 Q 检验 $P > 0.1$ 为低异质性当 $I^2 \leq 25\%$ 且 Q 检验 $P > 0.1$ 时,表明研究之间无明显异质性,选用固定效应模型分析,若 $25\% < I^2 \leq 50\%$ 且 Q 检验 $P < 0.1$ 时,则存在中等异质性,可采用随机效应模型,若 $I^2 \geq 50\%$ 且 Q 检验 $P < 0.1$ 时,说明研究存在较大异质性,采用敏感性分析或亚组分析来寻找异质性的可能来源。

1.5.3 数据的统计学处理

本研究的计量资料使用均数差和 95% 的可信区间表示,计数资料则使用相对危险度 (RR) 和 95% 的可信区间表示,Meta 分析的检验水准设定为 $\alpha = 0.01$, $P < 0.05$ 具有统计学意义,结果以森林图呈现。本研究根据观察组干预措施的不同进行亚组分析,具体分组包括气滞胃痛颗粒单药组和气滞胃痛颗粒联合促动力药物组。

1.5.4 敏感性分析与发表偏倚检测

使用逐篇排除法来评估 meta 分析结果的敏感性,使用漏斗图来定性分析纳入文献是否存在发表偏倚。

1.6 纳入研究的偏倚风险评估

根据 Cochrane 手册推荐的 RCT 偏倚风险评估工具由 2 名研究者进行独立评价,综合评价结果,如果遇到分歧,则通过协商讨论或者第三方评定来解决。评估内容运用 Revman 5.3 软件记录,分别从随机序列生成方

法、分配隐藏、受试者及研究者盲法、结局评价者盲法、选择性结局报告、不完整结局报告及其他偏倚这七个方面分析纳入 RCT 的偏倚风险,并输出相应偏倚风险评估图。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索出相关文献 191 篇(图 1-1),依据纳入及排除标准,排除文献 177 篇,得到符合要求的文献 14 篇,共计 1363 位患者。在 14 篇文献当中,均提及“随机分组”,其中有 3 篇研究提及具体的随机方案,其中 2 篇随机方法为随机数字表法,1 篇分组方式为就医顺序,遗憾的是所有研究均未使用盲法,所有研究也均未描述随机方案隐藏,3 项研究 3 臂研究,其余 11 项均为双臂研究,这 11 项双臂研究中 4 项研究中观察组的干预措施为气滞胃痛颗粒(冲剂),7 项观察组的干预措施为气滞胃痛颗粒联合促动力药物。RCT 的具体信息见于表 1-1。

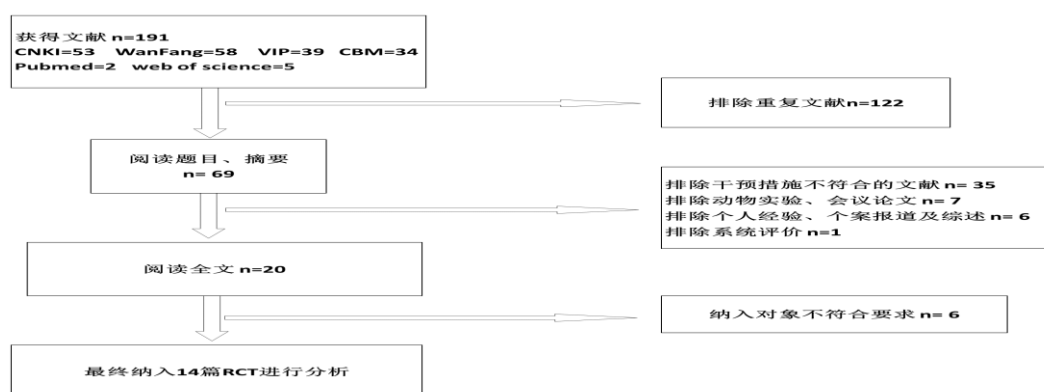


图 1-1 文献纳入与排除流程

表 1-1 Meta 分析纳入文献的基本信息

研究 对象	干预措施	样本量	性别 (男/女)	年龄	干预时 间	结局指 标
王圣槐 2006 ^[17]	多潘立酮 气滞胃痛颗粒	54 58	51/61	43.2±12.1	2 周	①
陈盛盈	莫沙比利	48	29/19	29.25±6.53	4 周	① ⑤

气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良的系统评价及相关网络药理学机制研究

2010 ^[18]	气滞胃痛颗粒	48	26/22	30.41±5.74	4 周	
王韶明	马来酸曲美布汀	40	49/31	25-70	2 周	①
2013 ^[19]	气滞胃痛颗粒	40				
续彦青	多潘立酮	60	22/38	-	1 月	① ②
2013 ^[20]	气滞胃痛冲剂	60	27/33			⑤
陈 念	多潘立酮	46	24/22	42.3±5.4	4 周	① ②
2014 ^[21]	多潘立酮+气滞胃痛颗粒	46	26/20	43.8±5.1		⑤
蔡双燕	枸橼酸莫沙必利	60	25/35	33.5±7.3	4 周	① ⑤
2014 ^[22]	莫沙必利+气滞胃痛颗粒	60	27/33	34.7±8.0		⑥
宿红光	多潘立酮	41	38/3	22-35	4 周	① ②
2015 ^[23]	多潘立酮+气滞胃痛颗粒	41	40/1	21-33		⑤
顾 庆	枸橼酸莫沙必利	35	15/20	24-72	3 周	① ⑦
2015 ^[24]	莫沙必利+气滞胃痛颗粒	35	16/19	25-73		⑥
王晓娟	枸橼酸莫沙必利	20	7/13	25-65	4 周	①
2017 ^[25]	莫沙必利+气滞胃痛颗粒	20	6/14	23-63		
陈小龙	枸橼酸莫沙必利	34	31/37	39.5±6.3	3 周	① ⑥
2016 ^[26]	莫沙必利+气滞胃痛颗粒	34				
许彩儒	枸橼酸莫沙必利	30	18/12	40.2±1.3	1 月	① ②
2017 ^[27]	莫沙必利+气滞胃痛颗粒	30	16/14	39.8±1.4		⑤ ⑦
刘英超	枸橼酸莫沙必利	30				① ②
2014 ^[28]	气滞胃痛 颗粒	30	48/42	18-69	4 周	③ ④
	莫沙必利+气滞胃痛颗粒	30				
高 钟	泮托拉唑	31	11/20	46.1±5.7		
2018 ^[29]	多潘立酮	31	13/18	46.4±5.5	4 周	① ⑤
	多潘立酮+气滞胃痛颗粒	33	12/21	46.9±6.0		
鲁恒心	枸橼酸莫沙必利	73				① ②
2019 ^[30]	气滞胃痛颗粒	75	86/152	35.8±17.5	4 周	⑥ ⑧
	莫沙必利+气滞胃痛颗粒	90				⑨

注：①有效率；② 治愈率；③单个症状有效率；④胃排空率；⑤不良反应；⑥复发率； ⑦

症状积分；⑧中医证候积分；⑨理化检查。

2.2 RCT 质量评价

选入文章从七个方面进行评价，包括随机序列的生成方法、随机方案隐藏、受试者及研究人员盲法等，具体纳入文献质量评价见图 1-2，由下图可知，本次系统评价纳入的文献质量普遍偏低，大部分研究没有说明随机方式，所有研究均没有使用盲法，导致本研究的证据等级偏低。

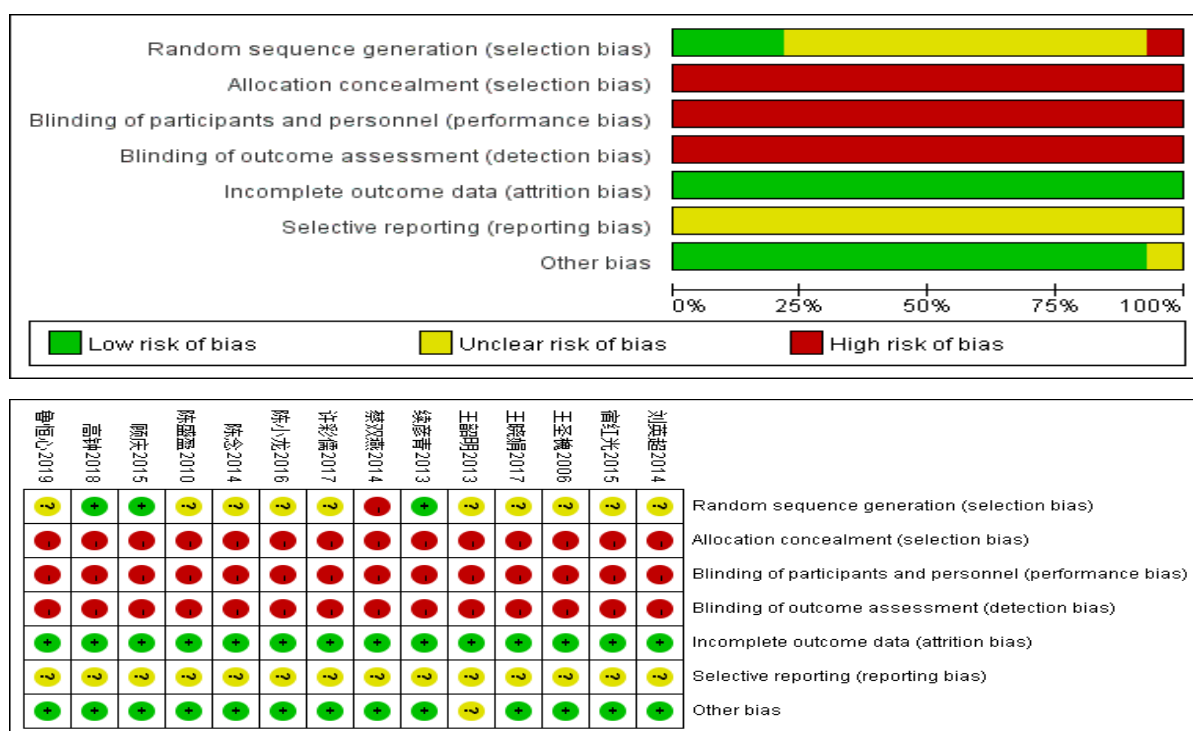


图 1-2 纳入文献的质量评估

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 单用气滞胃痛颗粒的临床有效率

如表 1-1 可知，4 项研究是观察组为单纯气滞胃痛颗粒，另有 3 篇文献为三臂研究，其中 2 篇的分组分别是促动力药 vs 气滞胃痛颗粒 vs 促动力药+气滞胃痛颗粒，将其中促动力药组 vs 气滞胃痛颗粒组同样纳入分析，共有 6 组数据涉及单用气滞胃痛颗粒的临床有效率。

如图 1-3，气滞胃痛颗粒 VS 促动力药临床有效率比较，异质性检验表明 $P=0.1$ ， $I^2=46\%$ ，表明 6 篇文献间存在一定异质性，因此采用随机效应模型进行分析，其中观察组的有效率为 80.7%，对照组的有效率为 76.4%； $RR=1.06$ ，95%CI 为 $[0.95, 1.18]$ ， $Z=1.02$ ， $p=0.31$ ，表明观察组的有效率

和对照组相比，差异并没有统计学意义。表明在治疗 FD 方面，气滞胃痛颗粒的治疗效果和促动力药的疗效相近。

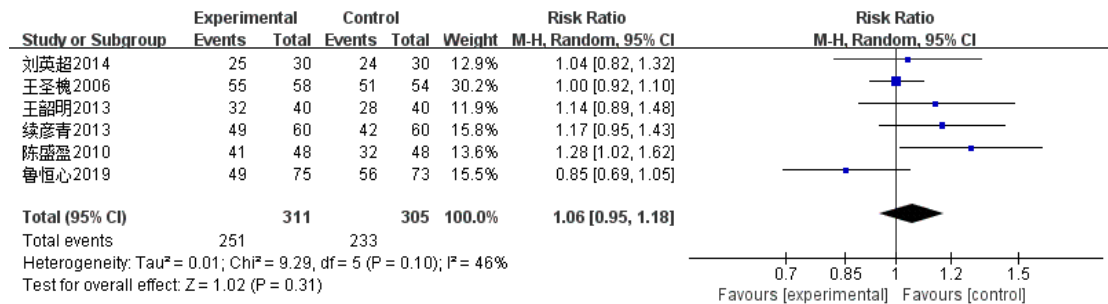


图 1-3 单用气滞胃痛颗粒 VS 促动力药的有效率比较

2.3.2 气滞胃痛颗粒联合促动力药的临床有效率

如表 1-1，一共 8 项研究是观察组为气滞胃痛颗粒联合促动力药，另有 3 篇文献为三臂研究，其中 2 篇的分组分别是促动力药 vs 气滞胃痛颗粒 vs 促动力药+气滞胃痛颗粒，另外一篇为促动力药 vs 泮托拉唑 vs 促动力药+气滞胃痛颗粒，将其中促动力药组 vs 气滞胃痛颗粒+促动力药物组同样纳入分析，共有 10 组数据纳入此次分析。

如图 1-4，气滞胃痛颗粒+促动力药 VS 促动力药临床有效率比较，异质性检验表明 $P=0.97$ ， $I^2=0\%$ ，表明 10 篇文献间不存在异质性，因此采用固定效应模型分析，其中观察组的有效率为 94.0%，对照组的有效率为 75.3%； $RR=1.25$ ，95%CI 为 $[1.17, 1.33]$ ， $Z=7.09$ ， $p<0.00001$ ，表明观察组的有效率优于对照组的有效率，差异存在统计学意义。说明在治疗 FD 方面，气滞胃痛颗粒联合促动力药物的临床治疗效果优于单用促动力药。

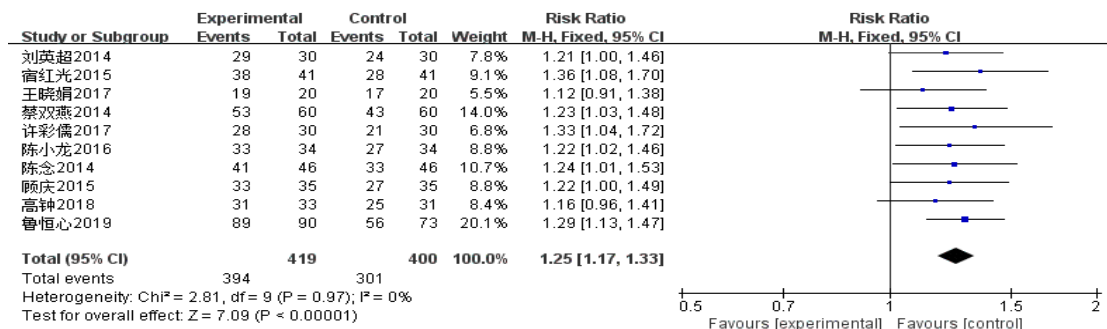


图 1-4 气滞胃痛颗粒+促动力药 VS 促动力药的有效率比较

2.3.3 单用气滞胃痛颗粒的临床治愈率

共 3 个文献提及单用气滞胃痛颗粒的临床治愈率, 其异质性检验表明 $P=0.08$, $I^2=60\%$, 表明 3 篇文献间存在较大异质性, 因此进行敏感性分析, 发现鲁恒心得研究是异质性的来源, 因此删除其数据后, 异质性检验表明 $P=0.81$, $I^2=0\%$, 采用固定效应模型进行分析, 其中观察组的治愈率为 21.1%, 对照组的有效率为 12.2%; $RR=1.45$, 95%CI 为 $[0.71, 2.95]$, $Z=1.03$, $p=0.30$, 表明观察组的治愈率和对照组相比, 差异并没有统计学意义。表明在治愈 FD 方面, 气滞胃痛颗粒和促动力药的疗效并没有差别。

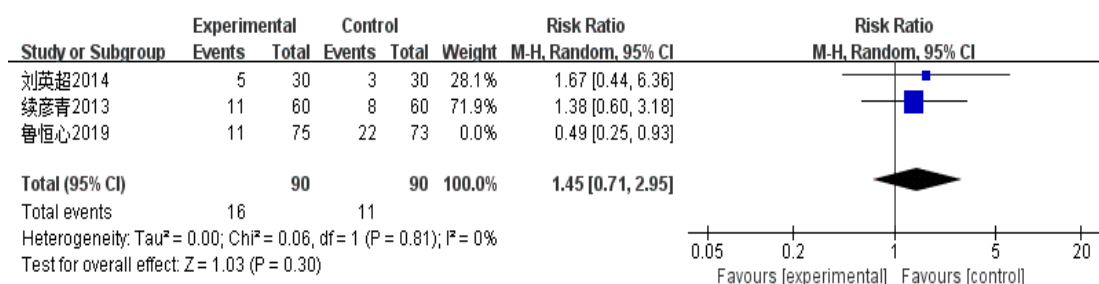


图 1-5 单用气滞胃痛颗粒 VS 促动力药的治愈率比较

2.3.4 气滞胃痛颗粒联合促动力药的临床治愈率

有 6 个文献提及气滞胃痛颗粒联合促动力药的临床治愈率, 具体结果如图 1-6, 异质性检验表明 $P=0.28$, $I^2=20\%$, 表明研究之间不存在明显异质性, 因此采用固定效应模型分析。其中观察组的治愈率为 46.7%, 对照组的治愈率为 25.1%; $RR=1.81$, 95%CI 为 $[1.42, 2.30]$, $Z=4.81$, $p<0.00001$, 表明观察组的治愈率优于对照组, 差异存在统计学意义。说明在治愈率上, 气滞胃痛颗粒联合促动力药物的临床治疗效果仍然是优于单用促动力药。

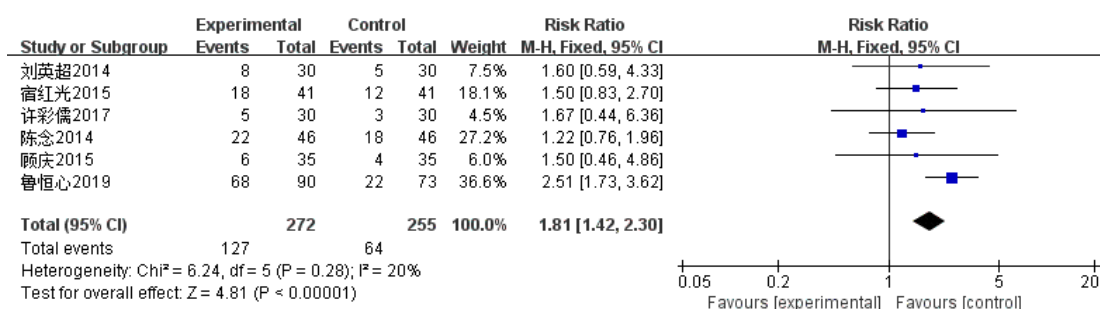


图 1-6 气滞胃痛颗粒+促动力药 VS 促动力药的治愈率比较

2.3.5 气滞胃痛颗粒联合促动力药的复发率

有 3 个文献提及气滞胃痛颗粒联合促动力药的复发率,具体结果如图 1-7,异质性检验表明 $P=0.79$, $I^2=0\%$,说明以上研究不具有明显异质性,因此采用固定效应模型分析,其中观察组的复发率为 6.8%,对照组的复发率为 30.2%; $RR=0.22$, 95%CI 为 $[0.21, 0.43]$, $Z=4.52$, $p<0.00001$,表明观察组的复发率小于对照组且差异存在统计学意义。表明在复发率上,气滞胃痛颗粒联合促动力药物的可以明显减少 FD 的复发。

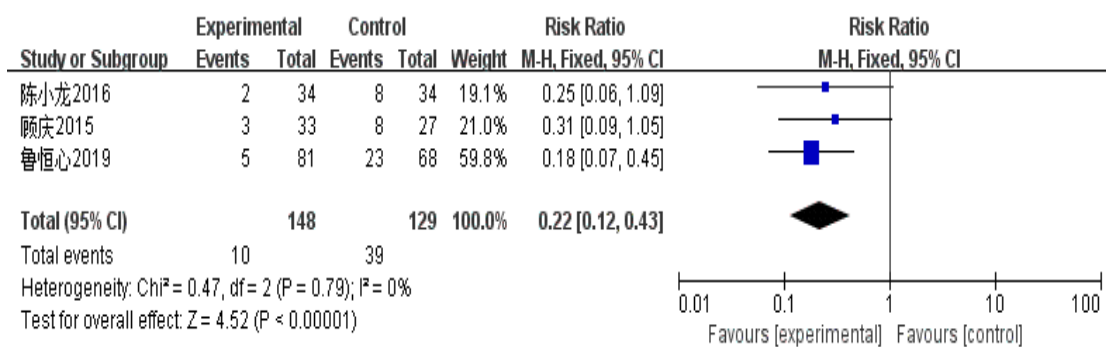


图 1-7 气滞胃痛颗粒+促动力药 VS 促动力药的复发率比较

2.3.6 不良反应

共有 5 篇文献提及不良反应,具体如图 1-8,异质性检验表明 $P=0.86$, $I^2=0\%$,采用固定效应模型进行分析,其中观察组的治愈率为 6.2%,对照组的有效率为 6.3%; $RR=0.98$, 95%CI 为 $[0.47, 2.06]$, $Z=0.04$, $p=0.96$,表明观察组和对照组相比,差异并没有统计学意义。表明在不良反应方面,气滞胃痛颗粒+促动力药和单用促动力药的之间并没有差别。

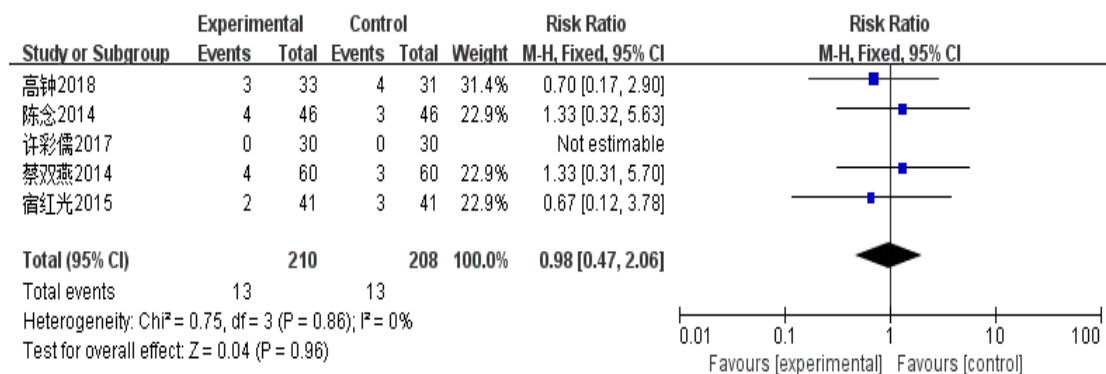


图 1-8 气滞胃痛颗粒+促动力药 VS 促动力药的不良反应比较

2.3.7 敏感性分析与发表偏倚

对有效率进行敏感性分析，依次剔除纳入的每项研究后，发现剔除前后合并的效应量变化并不大，表明 meta 分析的结果稳定性尚可，详见图 1-9 和图 1-10。

如图 1-11 所示，对于纳入的研究绘制漏斗图，以标准误 logRR 为纵坐标，以 RR 为横坐标，结果显示漏斗图左右不对称，表明存在偏态分布，即纳入的部分研究可能存在发表偏倚。

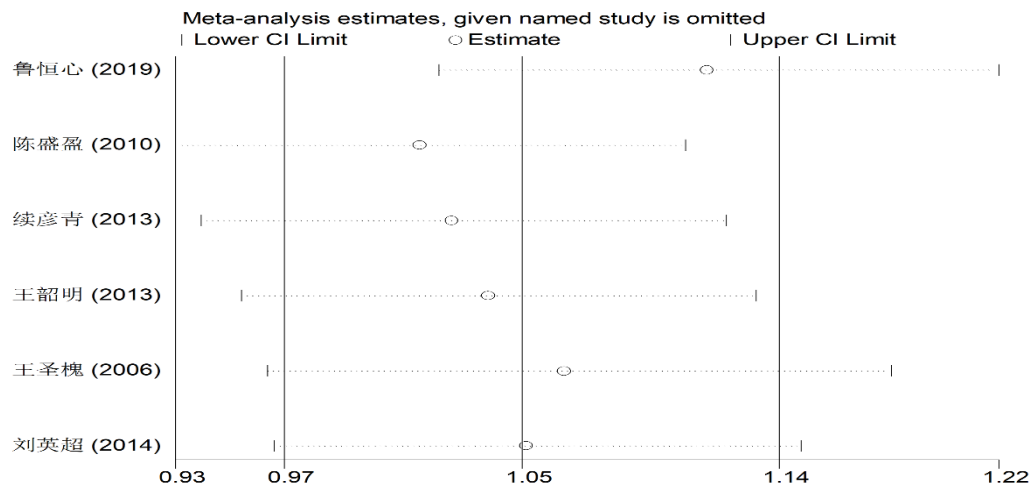


图 1-9 基于单用气滞胃痛颗粒有效率的敏感性分析

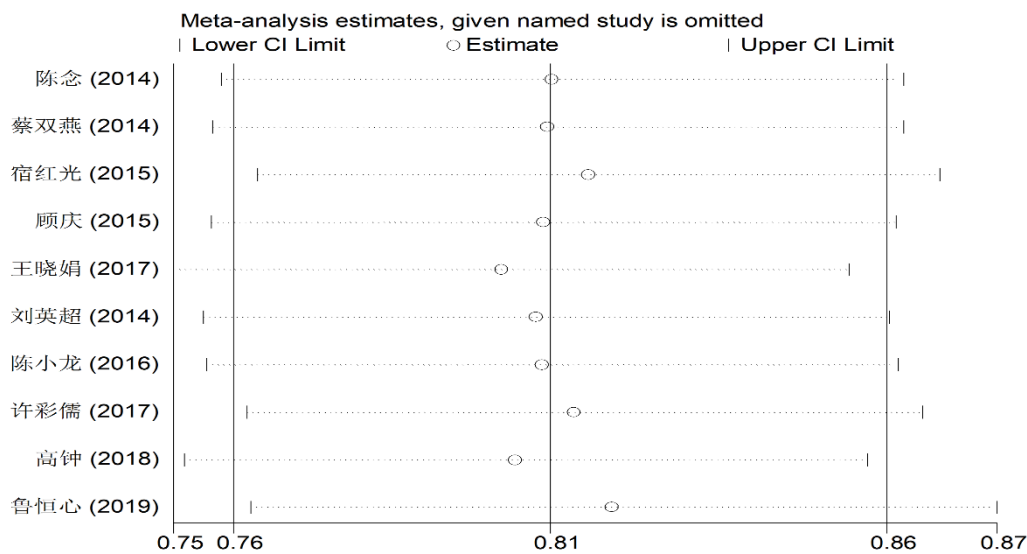


图 1-10 基于气滞胃痛颗粒+促动力药有效率的敏感性分析

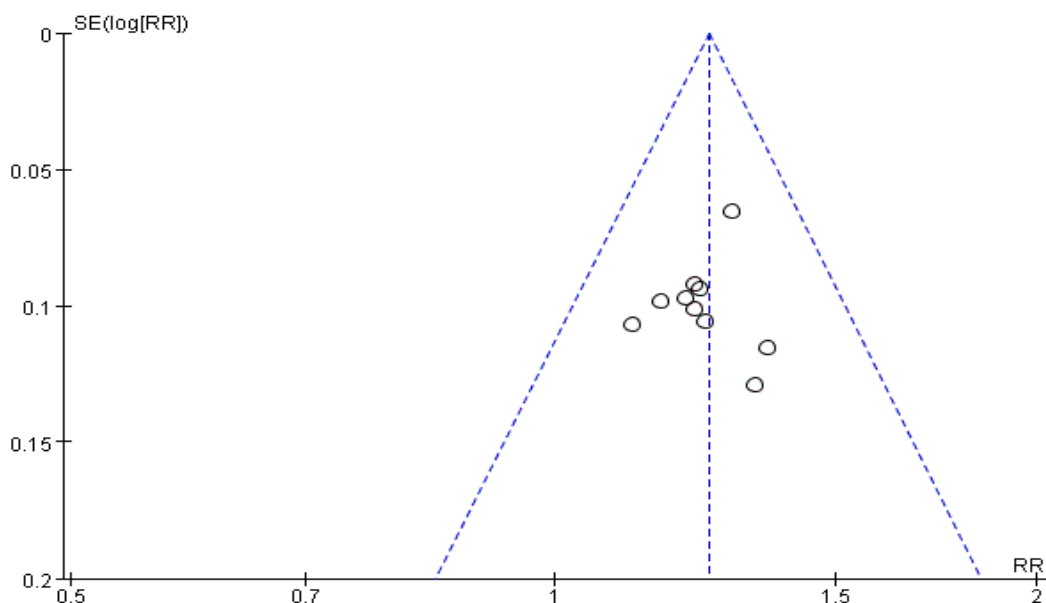


图 1-11 基于气滞胃痛颗粒+促动力药有效率绘制的漏斗图

3 讨论

FD 是一组排除器质性改变，由于胃及十二指肠功能紊乱出现上腹疼痛、餐后饱胀、早饱、上腹部灼烧感等症状的临床综合征，根据罗马 IV 共识，FD 由 2 种亚型组成，分别是 PDS 与 EPS^[1]。FD 是临床最常见的消化道疾病，一项关于 FD 全球的流行病学的系统评价^[31]显示，FD 的患病率为 21%，其危险因素包括女性、吸烟史、Hp 感染以及非甾体消炎药使用等。而国内目前并没有权威的 FD 流行病学报告，张小平等^[32]通过三级抽样法调查了常州地区 2323 例观察对象，发现功能性消化不良的患病率为 19.7%。FD 的高发病率严重困扰了人们的日常生活，消耗了大量的医疗资源。目前，FD 的发病机制尚未完全弄清，胃肠运动及感觉障碍、内脏高敏感性、HP 感染、胃肠激素、遗传易感性、免疫失调、精神心理因素都被认为与 FD 的发病密切相关，其中内脏的高敏感性以及胃排空延迟被认为是 FD 发病的主要机制^[33, 34]。因为 FD 并没有器质性的改变且发病机理尚不清晰，西医上并没有特效的治疗方法，临床主要以对症治疗为主，治疗药物包括促动力药物、抑酸剂、消化酶、抗抑郁药物等。但由于 FD 具有病程长，难治愈，易复发等特点，长期使用上述药物往往导致较大的副作用。中医药

以“辨证论治”为基础，在治疗 FD 上则具有明显的优势^[35]。

关于 FD, 中医上并没有专门对应的疾病。根据 FD 的分型不同分属中医不同疾病, PDS 多属于痞满、胃痞等范畴, 痞满以患者胃部及胸膈胀满不适, 痞塞不通, 又按之不痛为主要表现, 概因中焦气机不畅, 升降失常所致, 其属实者, 多因气滞、食积、痰郁等实邪阻滞中焦, 属虚者, 多由脾胃虚弱, 运化不行^[36]。EPS 多归属于胃痛、胃脘痛等范畴, 胃痛以胃脘部疼痛为主要症状, 常伴有纳呆、腹胀、反酸、恶心呕吐等症状, 胃痛早期以实证为主, 多因外邪、饮食、情志不畅, 主要病机为胃失和降, 中焦气机不畅, 不通则痛, 后期则以虚实夹杂为多, 主要病机为胃失濡养, 不荣则痛^[37]。由于 FD 在中医里分属不同疾病, 因此在辨证分型上, 目前并没有完全统一。在最新的 FD 中医诊疗专家共识中将 FD 分为 5 个证型, 分别是脾虚气滞证、肝胃不和证、脾胃湿热证、脾胃虚弱(寒)证和寒热错杂证^[6]。张声生等^[38]则进一步分析了功能性消化不良的证型分布, 发现在 565 例门诊病人中, 脾虚气滞证的患者人数最多, 占比 48.7%; 脾胃湿热证次之, 占 23.4%; 脾胃虚弱(寒)证占比 17.2%; 寒热错杂证占比 9.9%; 肝胃不和证占比 1.6%。黄仲羽等^[39]以结构方程模型为基础, 研究了 507 例门诊病例, 提取出 FD 的 5 个核心病机, 包括为脾胃气虚、气滞、肝郁、痰湿以及热象, 其主要证型分布为脾胃气虚、脾胃湿热、肝胃不和以及肝郁脾虚。喻斌教授^[40]则认为脾气虚弱与肝气郁滞都是 FD 的基本病机, 其主要证型应为肝郁脾虚证, 在此基础上, 可兼有胃气郁滞、脾胃湿热、肝胃郁热、寒热错杂、脾胃虚弱等证, 治疗上, 偏肝郁者, 治以疏肝行气, 和胃止痛, 偏脾虚者, 治以健脾和胃, 益气消痞。

气滞胃痛颗粒是临床非处方类中成药, 其组方以四逆散为基础, 具有舒肝理气, 和胃止痛的功效, 用于胃脘疼痛, 肝郁气滞, 胸痞胀满, 是治疗 FD 的常用中成药。刁云鹏^[41]等发现气滞胃痛颗粒能促进大鼠胃肠平滑肌肌条的收缩, 还可以提高小鼠的胃排空率, 加速小肠推进速度。毛心勇^[42]等研究表明气滞胃痛颗粒可以改善大鼠的胃部高敏感性, 还能增强抑郁大鼠杏仁核以及下丘脑等脑区的神经元信号, 从而缓解抑郁状态。孙方圆

^[43]通过动物实验研究了气滞胃痛颗粒治疗 FD 的脑肠轴机制,发现气滞胃痛颗粒可以调节 FD 大鼠延髓及胃窦内的 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)的含量,降低胃窦的高敏感性,从而达到治疗 FD 的作用。许丹等^[44]的实验表明,经 2 周的气滞胃痛颗粒治疗后,FD 大鼠的食量、体重、血浆胃动素(Motilin, MTL)含量以及血清胃泌素(gastrin, GAS)含量均有一定提升。以上动物实验说明,气滞胃痛颗粒可以从多个方面改善 FD 症状,包括提高胃肠动力、调节胃部高敏感性以及改善精神状况等。

本研究共纳入 14 项研究,涉及 1363 位患者,主要对气滞胃痛颗粒治疗 FD 患者的临床有效率、治愈率、复发率及不良反应进行了 Meta 分析。结果显示单用气滞胃痛颗粒治疗 FD 的临床有效率以及治愈率与促动力药物相近,而气滞胃痛颗粒联合促动力药物治疗 FD 的临床有效率及治愈率则明显优于单用促动力药物。在复发率上,在 14 个研究仅有 3 个研究报道相关内容,经分析后发现,气滞胃痛颗粒联合促动力药物可以明显减少 FD 的复发。

在安全性方面,共有 5 个研究提及不良反应,所有不良反应均可耐受,且气滞胃痛颗粒联合促动力药物组与单用促动力药物组在统计学上并没有明显差异,说明在安全性上,两组并没有存在明显差异。虽然本次 Meta 分析结果与检索到的所有 RCT 均未报道气滞胃痛颗粒会导致严重的不良反应,但阮秀云^[45]的个案报道却依旧值得注意,其报道了一患者在口服气滞胃痛颗粒后出现喉头水肿,考虑为该药物引起的药物过敏反应,这提示临床医生应用气滞胃痛颗粒时,仍应注意患者的过敏史。

本研究检索过程中,仅检索到 1 篇质量偏高的 RCT,即苏青等^[46]参与的气滞胃痛颗粒治疗 PDS 的随机、双盲、多中心、安慰剂对照试验,试验结果提示气滞胃痛颗粒可以显著改善 PDS 相关症状,且不良反应与安慰剂无明显差异,但由于未检索到其他安慰剂对照试验,因此此研究未被纳入到本次 Meta 分析,希望以后开展更多更高质量的气滞胃痛颗粒与安慰剂对照的 RCT,以充分验证气滞胃痛颗粒治疗 FD 的有效性与安全性。

第二章 气滞胃痛颗粒治疗 FD 作用机制的网络药理学分析

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来自以下数据库：①TCMSP 数据库 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, <http://www.tcmspw.com/tcmsp.php>, Version 2.3)；②GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>, Version4.12)；③CTD 数据库 (Comparative Toxicogenomics Database, <http://ctdbase.org/>)；④Disgenet 数据库 (<https://www.disgenet.org/>)；⑤STRING 数据库 (<https://string-db.org/>, Version11.0)；⑥KEGG PATHWAY 数据库 (<https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>)。

1.2 方法

1.2.1 气滞胃痛颗粒有效成分与作用靶点获取

气滞胃痛颗粒的有效成分主要从 TCMSP 数据库中提取^[47]，该方涉及柴胡、枳壳、白芍、香附、甘草、延胡索 6 味中药，分别将上述中药输入 TCMSP 数据库，以口服生物利用度 (OB) >30%，类药性 (DL) >0.18^[48, 49] 为标准，可以获得相应的有效成分和其对应的靶标的蛋白名称，然后将靶标的蛋白名称输入 UniProt 数据库，将“蛋白名称”转化为“基因名称” (Gene symbol)。

1.2.2 FD 相关靶点获取

FD 相关的目标从 GeneCards、Disgenet 和 CTD 数据库获取。GeneCards 数据库是一个综合性的数据库，提供人类基因与疾病详细注解和预测^[50]。CTD 是一个由美国国家环境健康科学研究创立的公共数据库，它提供了关于化学物质-疾病和基因-疾病关系的丰富内容^[51]。Disgenet 数据库是一个包含大量人类疾病相关基因的公开数据平台^[52]。以“Functional dyspepsia”或“dyspepsia”为检索词，从这些数据库中获得与 FD 相关的靶点。

1.2.3 构建“有效成分-靶点”网络和 PPI 网络

应用R软件中的VennDiagram数据包确定气滞胃痛颗粒治疗FD的作用靶点。利用cytoscape3.6.1软件构建了一个“有效成分-靶点”网络，药物活性成分和作用靶点以“节点（nodes）”表示，节点之间的相互作用以“边（edges）”表示。

将气滞胃痛颗粒治疗FD的作用靶点导入STRING数据库中，物种限定为“Homosapiens”，置信度分数 $\text{score} > 0.4$ （medium confidence）为条件进行筛选，并隐藏网络中无联系的节点，导出其PNG格式图片及TSV格式文本。

运用R软件及导出STRING数据库中TSV格式文本，计算每个基因的邻接基因，通过邻接基因数目表明基因的核心程度，按邻接基因数目导出相应柱状图。

1.2.4 基因本体（GO）功能及京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路的富集分析

本研究先通过R软件运行bioconductor平台的“org.Hs.eg.db”数据包，将靶基因（gene symbol）转变为EntrezIDs。然后，使用ClusterProfiler 3.6版数据包对基因或基因cluster进行功能聚类的统计分析和可视化，选择OrgDb类型为“org.Hs.Eg.db”；设定 $p\text{valueCutoff}=0.05$ ， $q\text{valueCutoff}=0.05$ ，对基因网络进行GO注和KEGG通路富集分析。

2 结果与分析

2.1 气滞胃痛颗粒有效成分及对应靶点

通过TCMSP数据库获得的柴胡、枳壳、白芍、香附、甘草、延胡索6味中药的有效成分，以 $\text{OB} > 30\%$ ， $\text{DL} > 0.18$ 为筛选标准，获得柴胡有效成分17个、枳壳有效成分5个、白芍有效成分13个、香附有效成分18个、甘草有效成分92个、延胡索有效成分49个，删除重复成分后，获得气滞胃痛颗粒相关有效成分161个，获取经uniprot数据库处理后的靶基因（gene symbol）3307个，删除重复基因后获得靶基因252个。所得到的有效成分相关信息（TCMSP编号、分子名称、OB值、DL值和来源），见表

2-1。

表 2-1 气滞胃痛颗粒通过 OB 和 DL 预测的有效成分

分子编号	化合物	OB值 (%)	DL值	来源
MOL000006	luteolin	36.16	0.25	香附
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	柴胡、甘草、香附、延胡索
MOL000211	Mairin	55.38	0.78	白芍、甘草
MOL000217	(S)-Scoulerine	32.28	0.54	延胡索
MOL000239	Jaranol	50.83	0.29	甘草
MOL000354	isorhamnetin	49.6	0.31	柴胡、甘草、香附
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	白芍、枳壳、香附
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	白芍、甘草、香附、延胡索
MOL000392	formononetin	69.67	0.21	甘草
MOL000417	Calycosin	47.75	0.24	甘草
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	白芍、柴胡、甘草、香附
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	柴胡、香附、延胡索
MOL000490	petunidin	30.05	0.31	柴胡
MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24	白芍
MOL000497	licochalcone a	40.79	0.29	甘草
MOL000500	Vestitol	74.66	0.21	甘草
MOL000785	palmatine	64.6	0.65	延胡索
MOL000787	Fumarine	59.26	0.83	延胡索
MOL000790	Isocorypalmine	35.77	0.59	延胡索
MOL000791	bicuculline	69.67	0.88	延胡索
MOL000793	C09367	47.54	0.69	延胡索
MOL001454	berberine	36.86	0.78	延胡索
MOL001458	coptisine	30.67	0.86	延胡索
MOL001460	Cryptopin	78.74	0.72	延胡索

MOL001461	Dihydrochelerythrine	32.73	0.81	延胡索
MOL001463	Dihydrosanguinarine	59.31	0.86	延胡索
MOL001474	sanguinarine	37.81	0.86	延胡索
MOL001484	Inermine	75.18	0.54	甘草
MOL001645	Linoleyl acetate	42.1	0.2	柴胡
MOL001792	DFV	32.76	0.18	甘草
MOL001910	11alpha,12alpha-epoxy-3beta-23-dihydroxy-30-norolean-20-en-28,12beta-olide	64.77	0.38	白芍
MOL001918	paeoniflorgenone (3S,5R,8R,9R,10S,14S)-3,17-dihydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9-hexahydro-1H-cyclop-enta[a]phenanthrene-15,16-dione	87.59	0.37	白芍
MOL001919	Lactiflorin	43.56	0.53	白芍
MOL001921	paeoniflorin	49.12	0.8	白芍
MOL001924	paeoniflorin	53.87	0.79	白芍
MOL001925	paeoniflorin_qt	68.18	0.4	白芍
MOL001928	albiflorin_qt	66.64	0.33	白芍
MOL001930	benzoyl paeoniflorin	31.27	0.75	白芍
MOL002311	Glycyrol	90.78	0.67	甘草
MOL002341	Hesperetin	70.31	0.27	枳壳
MOL002565	Medicarpin	49.22	0.34	甘草
MOL002670	Cavidine	35.64	0.81	延胡索
MOL002776	Baicalin	40.12	0.75	柴胡
MOL002903	(R)-Canadine	55.37	0.77	延胡索
MOL003044	Chryseriol	35.85	0.27	香附
MOL003542	8-Isopentenyl-kaempferol	38.04	0.39	香附

MOL003656	Lupiwighteone	51.64	0.37	甘草
MOL003896	7-Methoxy-2-methyl isoflavone	42.56	0.2	甘草
MOL004027	1,4-Epoxy-16-hydroxyheneicos- 1,3,12,14,18-pentaene	45.1	0.24	香附
MOL004053	Isodalbergin	35.45	0.2	香附
MOL004058	Khell	33.19	0.19	香附
MOL004059	khellol glucoside	74.96	0.72	香附
MOL004068	rosenonolactone	79.84	0.37	香附
MOL004071	Hyndarin	73.94	0.64	香附、延胡索
MOL004074	stigmasterol glucoside_qt	43.83	0.76	香附
MOL004077	sugeonyl acetate	45.08	0.2	香附
MOL004190	(-)-alpha-N-methylcanadine	45.06	0.8	延胡索
MOL004191	Capaurine	62.91	0.69	延胡索
MOL004193	Clarkeanidine	86.65	0.54	延胡索
MOL004195	CORYDALINE	65.84	0.68	延胡索
MOL004196	Corydalmine	52.5	0.59	延胡索
MOL004197	Corydine	37.16	0.55	延胡索
MOL004198	18797-79-0	46.06	0.85	延胡索
MOL004199	Corynoloxine	38.12	0.6	延胡索
MOL004200	methyl-[2-(3,4,6,7-tetrameth- oxy-1-phenanthryl)ethyl]amine	61.15	0.44	延胡索
MOL004202	dehydrocavidine	38.99	0.81	延胡索
MOL004203	Dehydrocorybulbine	46.97	0.63	延胡索
MOL004204	dehydrocorydaline	41.98	0.68	延胡索
MOL004205	Dehydrocorydalmine	43.9	0.59	延胡索
MOL004208	demethylcorydalmatine	38.99	0.54	延胡索
MOL004209	13-methyldehydrocorydalmine	35.94	0.63	延胡索
MOL004210	(1S,8'R)-6,7-dimethoxy-2-methy	43.95	0.72	延胡索

	lspiro [3,4 -dihydroisoquinol- ine-1,7'-6,8-dihydrocyclopene- ta[g] [1,3]benzodioxole]-8'-ol			
MOL004214	isocorybulbine	40.18	0.66	延胡索
MOL004215	leonticine	45.79	0.26	延胡索
MOL004216	13-methylpalmatrubine	40.97	0.63	延胡索
MOL004220	N-methyl-laurotetanine	41.62	0.56	延胡索
MOL004221	norglaucing	30.35	0.56	延胡索
MOL004224	pontevedrine	30.28	0.71	延胡索
MOL004225	pseudocoptisine	38.97	0.86	延胡索
MOL004226	24240-05-9	53.75	0.83	延胡索
MOL004228	saulatine	42.74	0.79	延胡索
MOL004230	stylophine	48.25	0.85	延胡索
MOL004231	Tetrahydrocorysamine	34.17	0.86	延胡索
MOL004232	tetrahydroprotopapaverine	57.28	0.33	延胡索
MOL004233	ST057701	31.87	0.56	延胡索
	2,3,9,10-tetramethoxy-13-			
MOL004234	methyl-5,6-dihydroisoquinol- ino[2,1-b] isoquinolin-8-one	76.77	0.73	延胡索
MOL004328	naringenin	59.29	0.21	甘草、枳壳
	3,5,6,7-tetramethoxy-2-(3,4,5- trimethoxyphenyl)chromone			
MOL004598		31.97	0.59	柴胡
MOL004609	Areapillin	48.96	0.41	柴胡
MOL004624	Longikaurin A	47.72	0.53	柴胡
MOL004628	Octalupine	47.82	0.28	柴胡
MOL004644	Sainfuran	79.91	0.23	柴胡
MOL004648	Troxerutin	31.6	0.28	柴胡
MOL004653	(+)-Anomalin	46.06	0.66	柴胡

MOL004702	saikosaponin c _{qt}	30.5	0.63	柴胡
MOL004718	α -spinasterol	42.98	0.76	柴胡
MOL004763	Izoteolin	39.53	0.51	延胡索
MOL004805	(2S)-2-[4-hydroxy-3-(3-methyl but-2-enyl)phenyl]-8,8- dimethyl-2,3-dihydropyrano [2,3-f]chromen-4-one	31.79	0.72	甘草
MOL004806	euchrenone	30.29	0.57	甘草
MOL004808	glyasperin B	65.22	0.44	甘草
MOL004810	glyasperin F	75.84	0.54	甘草
MOL004811	Glyasperin C	45.56	0.4	甘草
MOL004814	Isotrifoliol (E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-	31.94	0.42	甘草
MOL004815	(2,2-dimethylchromen-6-yl) prop-2-en-1-one	39.62	0.35	甘草
MOL004820	kanzonols W (2S)-6-(2,4-dihydroxyphenyl)-	50.48	0.52	甘草
MOL004824	2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4- methoxy-2,3-dihydrofuro[3,2- g]chromen-7-one	60.25	0.63	甘草
MOL004827	Semilicoisoflavone B	48.78	0.55	甘草
MOL004828	Glepidotin A	44.72	0.35	甘草
MOL004829	Glepidotin B	64.46	0.34	甘草
MOL004833	Phaseolinisoflavan	32.01	0.45	甘草
MOL004835	Glypallichalcone	61.6	0.19	甘草
MOL004838	8-(6-hydroxy-2-benzofuranyl)- 2,2-dimethyl-5-chromenol	58.44	0.38	甘草
MOL004841	Licochalcone B	76.76	0.19	甘草

MOL004848	licochalcone G	49.25	0.32	甘草
	3-(2,4-dihydroxyphenyl)-8-			
MOL004849	(1,1-dimethylprop-2-enyl)-7-	59.62	0.43	甘草
	hydroxy-5-methoxy-coumarin			
MOL004855	Licoricone	63.58	0.47	甘草
MOL004856	Gancaonin A	51.08	0.4	甘草
MOL004857	Gancaonin B	48.79	0.45	甘草
MOL004860	licorice glycoside E	32.89	0.27	甘草
	3-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-			
MOL004863	dihydroxy-8-(3-methylbut-2-	66.37	0.41	甘草
	enyl) chromone			
	5,7-dihydroxy-3-(4-			
MOL004864	methoxyphenyl)-8-(3-methylbut-	30.49	0.41	甘草
	2-enyl) chromone			
	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-			
MOL004866	dihydroxy-6-(3-methylbut-2-	44.15	0.41	甘草
	enyl) chromone			
MOL004879	Glycyrrin	52.61	0.47	甘草
MOL004882	Licocoumarone	33.21	0.36	甘草
MOL004883	Licoisoflavone	41.61	0.42	甘草
MOL004884	Licoisoflavone B	38.93	0.55	甘草
MOL004885	licoisoflavanone	52.47	0.54	甘草
MOL004891	shinpterocarpin	80.3	0.73	甘草
	(E)-3-[3,4-dihydroxy-5-(3-			
	methyl-but-2-enyl)phenyl]-1-			
MOL004898	(2,4-dihydroxyphenyl)prop-2-	46.27	0.31	甘草
	en-1-one			
MOL004903	liquiritin	65.69	0.74	甘草

MOL004904	licopyranocoumarin 3,22-Dihydroxy-11-oxo-	80.36	0.65	甘草
MOL004905	delta(12)-oleanene-27-alpha- methoxycarbonyl-29-oic acid	34.32	0.55	甘草
MOL004907	Glyzaglabrin	61.07	0.35	甘草
MOL004908	Glabridin	53.25	0.47	甘草
MOL004910	Glabranin	52.9	0.31	甘草
MOL004911	Glabrene	46.27	0.44	甘草
MOL004912	Glabrone	52.51	0.5	甘草
MOL004913	1,3-dihydroxy-9-methoxy-6- benzofurano[3,2-c]chromenone	48.14	0.43	甘草
MOL004914	1,3-dihydroxy-8,9-dimethoxy-6- benzofurano[3,2-c]chromenone	62.9	0.53	甘草
MOL004915	Eurycarpin A	43.28	0.37	甘草
MOL004917	glycyroside	37.25	0.79	甘草
MOL004924	(-)-Medicocarpin	40.99	0.95	甘草
MOL004935	Sigmoidin-B	34.88	0.41	甘草
MOL004941	(2R)-7-hydroxy-2-(4- hydroxyphenyl)chroman-4-one (2S)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyph-	71.12	0.18	甘草
MOL004945	enyl)-8-(3-methylbut-2-enyl) chroman-4-one	36.57	0.32	甘草
MOL004948	Isoglycyrol	44.7	0.84	甘草
MOL004949	Isolicoflavonol	45.17	0.42	甘草
MOL004957	HMO	38.37	0.21	甘草
MOL004959	1-Methoxyphaseollidin	69.98	0.64	甘草
MOL004961	Quercetin der.	46.45	0.33	甘草
MOL004966	3'-Hydroxy-4'-O-ethylglabridin	43.71	0.57	甘草

MOL004974	3'-Methoxyglabridin 2-[(3R)-8,8-dimethyl-3,4- dihydro-2H-pyrano[6,5-f] chromen-3-yl]-5-methoxyphenol	46.16	0.57	甘草
MOL004978		36.21	0.52	甘草
MOL004980	Inflacoumarin A	39.71	0.33	甘草
MOL004985	icos-5-enoic acid	30.7	0.2	甘草
MOL004988	Kanzonol F	32.47	0.89	甘草
MOL004989	6-prenylated eriodictyol	39.22	0.41	甘草
MOL004990	7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy- 3-arylcoumarin	83.71	0.27	甘草
MOL004991	7-Acetoxy-2-methylisoflavone	38.92	0.26	甘草
MOL004993	8-prenylated eriodictyol	53.79	0.4	甘草
MOL004996	gadelaidic acid	30.7	0.2	甘草

2.2 气滞胃痛颗粒治疗 FD 相关靶点

从GeneCards数据库中以“Functional dyspepsia”为关键词合并筛选标准为关联分数 (Relevance score) ≥ 10 , 检索到553个基因。在CTD数据库中以“dyspepsia”为检索词合并inference score ≥ 15 , 获得FD相关基因584个, 在disgenet数据库以“dyspepsia”为检索词, Score gda > 0.01 为标准, 获得FD有关基因90个, 以上数据库所获得基因重合并删重后, 共获得FD相关靶点1056个。然后, 将FD相关靶点与气滞胃痛颗粒对应靶基因取交集, 获得公共靶点129个, 此即是气滞胃痛颗粒治疗FD相关靶点 (图2-1)。

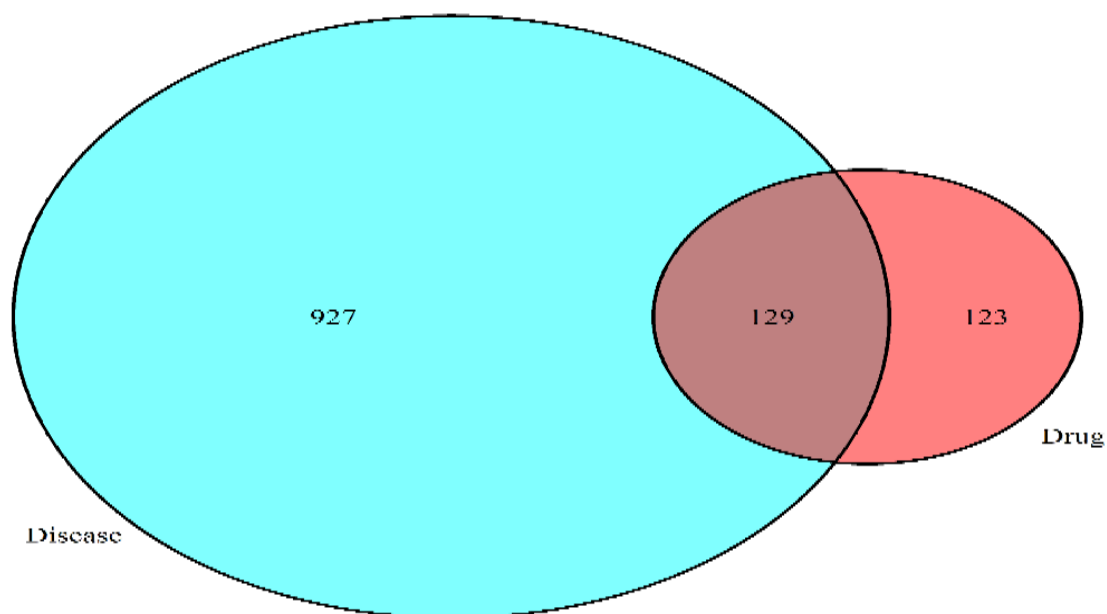


图2-1 VENN图：气滞胃痛颗粒治疗FD相关靶点

注：蓝色为FD已知作用靶点，红色表示气滞胃痛颗粒作用靶点，红色与蓝色之间的交集为两者共同作用靶点，即治疗靶点。

2.3 有效成分-靶点网络分析

将作用于129个治疗靶点的气滞胃痛颗粒的有效成分进行二次筛选，获得有效成分158个，将有效成分及公共靶点导入Cytoscape软件中，构建“有效成分-靶点”网络图，如图2-2所示，该网络图由个287节点组成，129个靶点节点（土黄色），158个有效成分节点（红色表示该成分存在于多个药物中，浅黄色为来自柴胡的有效成分，褐色为枳壳有效成分，浅紫色为白芍的有效成分，深紫色为香附有效成分，绿色为延胡索的有效成分，湖蓝色为甘草有效成分）。经分析，该网络的异质性以及中心度分别为1.897 和0.483，其自由度排名前5的化合物分别为：MOL000098（槲皮素/quercetin, degree=90）、MOL000006（木樨草素/luteolin, degree=39）、MOL000422（山柰酚/kaempferol, degree=35）、MOL004328（柚皮素/naringenin, degree=25）、MOL000358（ β -谷甾醇/beta-sitosterol, degree=18）；提示上述化合物可能在气滞胃痛颗粒治疗FD中有着关键的

作用。

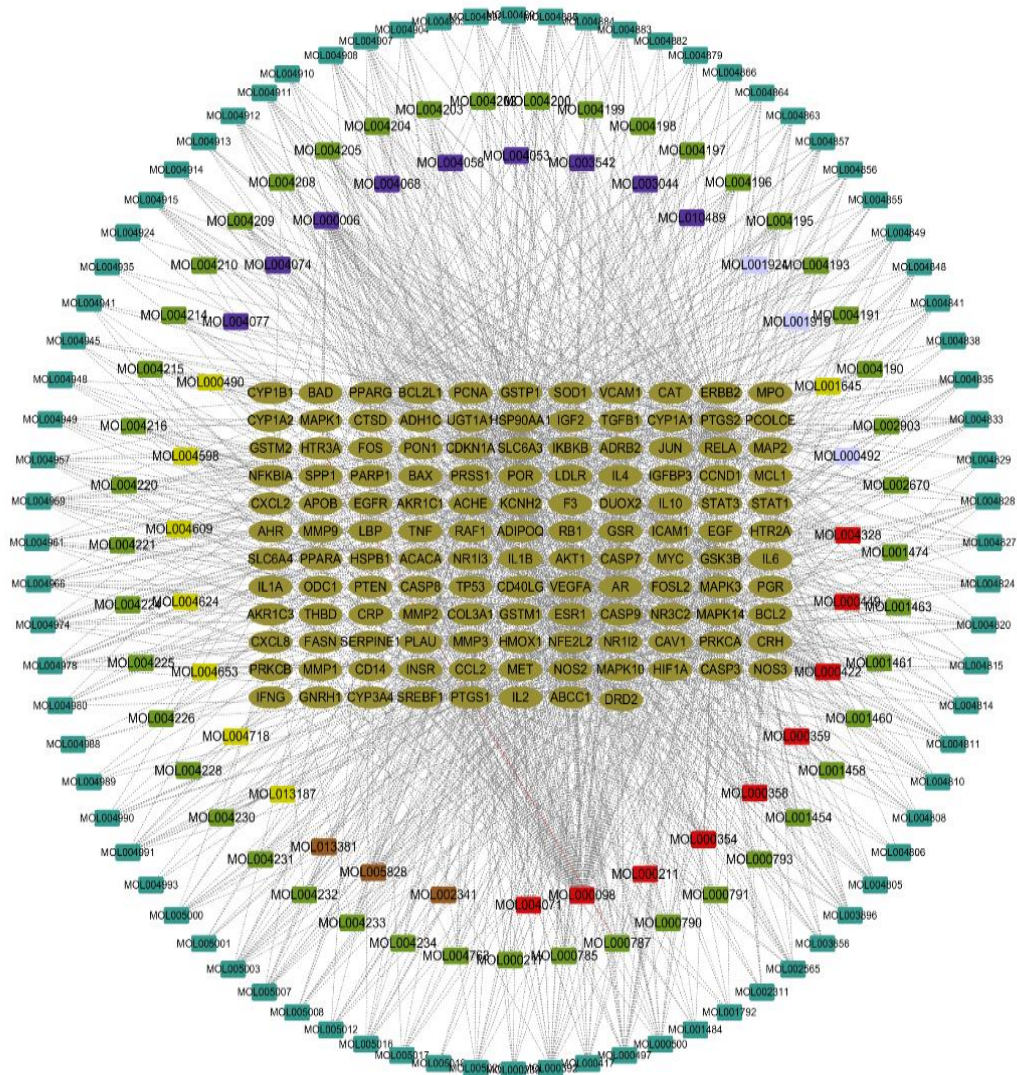


图 2-2，“疾病-有效成分-靶点”网络图

注:土黄色的(●)节点表示疾病靶点,其余节点为气滞胃痛颗粒治疗FD的有效成分,红色的(●)表示该成分存在于多个药物中,浅黄色(●)为来自柴胡的有效成分,褐色(●)为枳壳有效成分,浅紫色(●)为白芍的有效成分,深紫色(●)为香附有效成分,绿色(●)为延胡索的有效成分,湖蓝色(●)为甘草有效成分,边表示存在相互作用关系。

2.4 蛋白互作网络(PPI)分析

将筛选出的治疗靶点输入 STRING 数据库,设定物种为“Homosapiens”,获得 PPI 网络分析图(图 2-3)与 PPI 网络文本文档。经统计 PPI 网络图中共有节点(Nodes)129 个,边(edges)数为 2584,平均自由度为 40.1。

运用 R 软件计算 PPI 网络文本档中靶基因的自由度（邻接基因），根据自由度进行排序并输出相应柱状图（图 2-4）。结果知 AKT1、IL6、TP53、TNF 和其他靶点的互相关联程度最高，提示其可能参与的药理作用最明显。

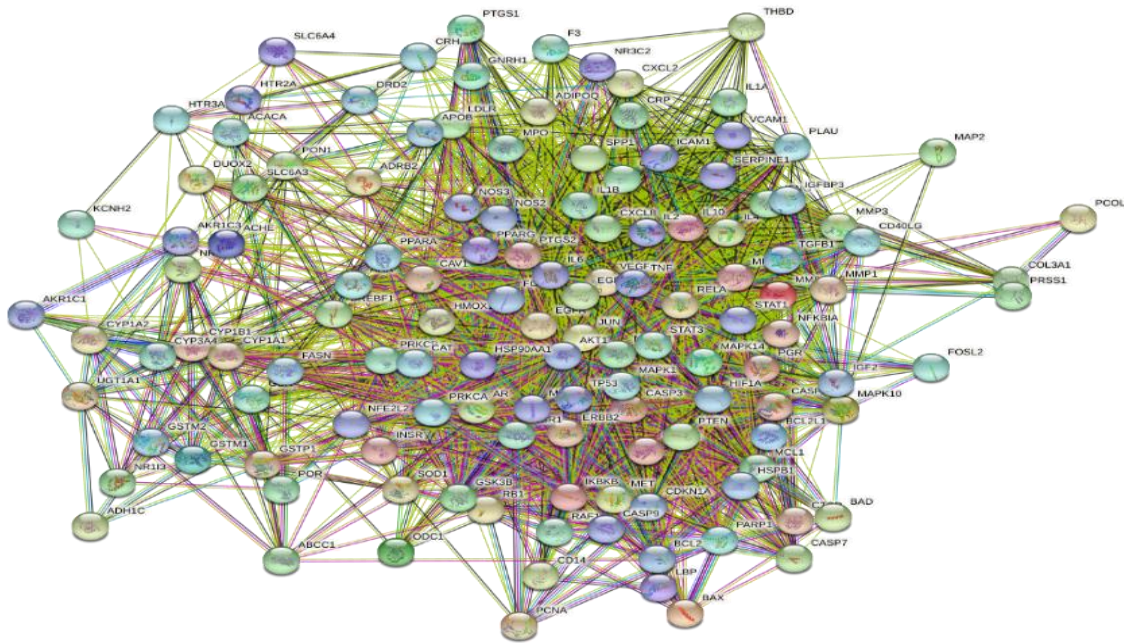


图 2-3 气滞胃痛颗粒—FD 治疗靶点 PPI 网络图

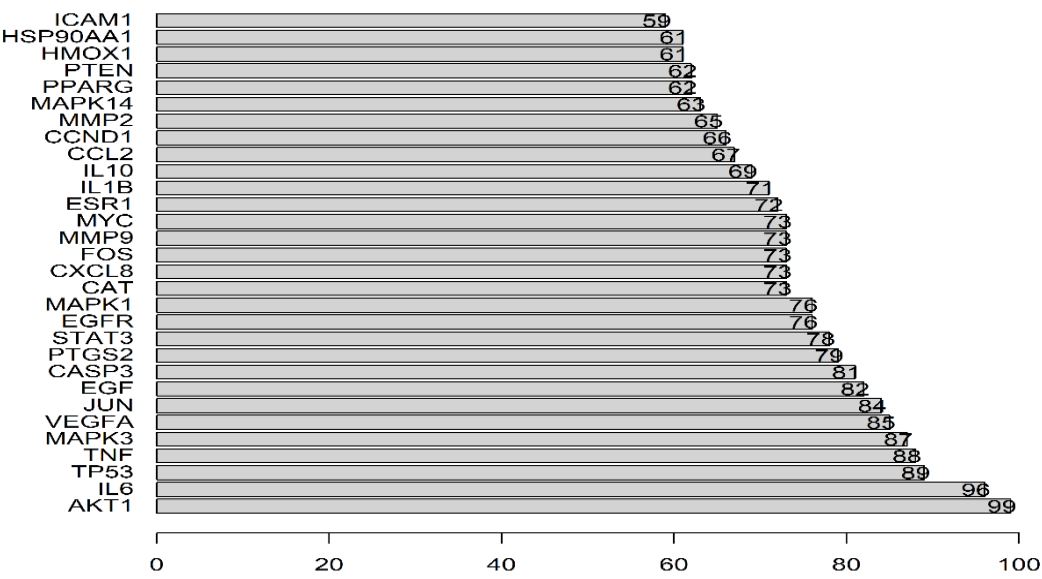


图 2-4 靶点之间的互相关联程度柱状图

注：横坐标是邻接靶点数目，纵坐标表示靶点名称。

2.5 GO 功能富集分析

基因本体 (GO) 功能富集分析是一个通用的基因功能分类分析系统, 包括生物学过程 (biological process, BP), 细胞学组分 (cell component, CC) 和分子生物学功能 (molecular function, MF) 三个部分, 可通过数据库检索获得差异基因所富集的 GO term, 按照校正后的 P 值导出显著富集的 GO term 进行分析。

通过 clusterProfiler 进行 GO 富集分析, 分别导出 BP、CC、MF 相关散点图 (图 2-5、2-6、2-7), 横坐标表示在该 GO 条目所占的比例 (Gene Ratio), 纵坐标为富集到的条目 (GO Term) 的名称, 散点大小表示每个条目中涉及的靶点的数目, 颜色从红到蓝表示 p 值从小到大, 即越红表示条目的显著度越高。

GO-MF 共涉及 157 个 GO Term, 按照校正后的 p 值排序, 选取富集程度前 20 的结果绘制如下散点图 (图 2-5), 可以发现气滞胃痛颗粒治疗 FD 的分子生物学功能涉及磷酸酶结合、细胞因子受体结合、核受体活性、转录因子活性、直接配体调节序列特异性 DNA 结合、蛋白磷酸酶结合、血红素结合、四吡咯结合、细胞因子活性、氧化还原酶活性、作用于成对供体, 分子氧的掺入或还原、辅因子结合、蛋白质异二聚活性、蛋白酶结合、DNA 结合转录激活活性、RNA 聚合酶 II 特异性、类固醇激素受体、受体配体活性、过氧化物酶活性、氧化还原酶活性、受体调节活性等。

GO-BP 共 2489 个 GO Term, 其中富集程度前 20 的 GO term 见于图 2-6, 包括对有毒物质的反应、对抗生素的反应、对细菌来源分子的反应、对脂多糖的反应、活性氧代谢过程、氧化应激反应、对类固醇激素的反应、对细胞外刺激的反应、对营养水平的反应、对酒精的反应、细胞对氧化应激的反应、对活性氧的反应、外源性凋亡信号通路等。

GO-CC 一共涉及 73 个 GO Term, 其中显著性前 20 的富集结果见于图 2-7, 分别涉及是膜筏、膜微区、膜区、小窝、质膜筏、囊腔、神经元细胞体、胞质泡腔、细胞外基质、分泌颗粒腔、受体复合物、膜的侧面、质膜外侧、蛋白激酶复合物、转录因子复合物、含胶原细胞外基质、线粒体

外膜等部位。



图 2-5 GO 分析的分子生物学功能 (GO-MF) (来自 clusterprofiler)

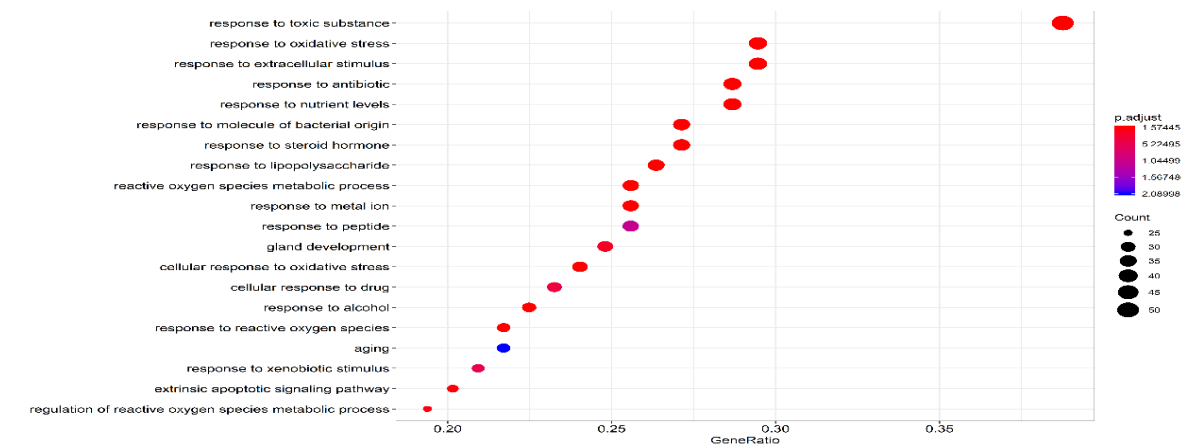


图 2-6 GO 分析的生物学过程 (GO-BP) (来自 clusterprofiler)

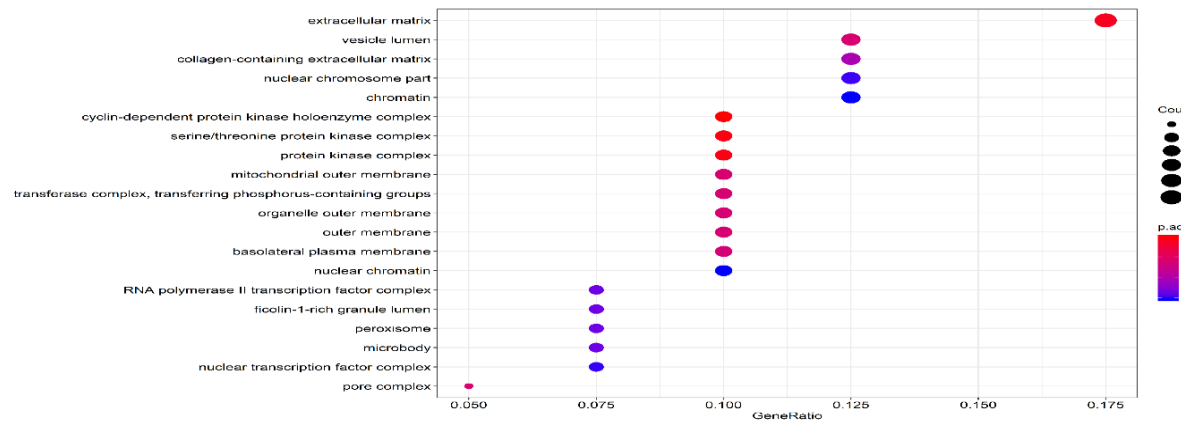


图 2-7 GO 分析的细胞学组分 (GO-CC) (来自 clusterprofiler)

2.6 KEGG 通路分析

通过 clusterProfiler 进行 KEGG 信号通路的富集分析, 将物种设为人类 (organism="hsa"), 后获得 169 条通路 (表 2-2), 并按照 p 值从小到大进行排列, 排列前 20 的通路的相关信息制成柱状图 (图 2-8)。

P 值最小的三条分别是糖尿病并发症相关 AGE-RAGE 信号通路、乙型肝炎、IL-17 信号通路, 与信号传导相关的通路有 21 条, 分别为: TNF 信号通路、HIF-1 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、NF-kappa B 信号通路、FoxO 信号通路、ErbB 信号通路、Sphingolipid 信号通路、VEGF 信号通路、JAK-STAT 信号通路、Ras 信号通路、Rap1 信号通路、mTOR 信号通路、cAMP 信号通路、Apelin 信号通路、Phospholipase D 信号通路、AMPK 信号通路、Calcium 信号通路、TGF-beta 信号通路、Wnt 信号通路、cGMP-PKG 信号通路。与免疫相关的通路共 20 条, 与内分泌相关的通路有 16 条, 其余通路分类详见表 2-2。

为了进一步了解气滞胃痛颗粒治疗 FD 的核心通路, 我们将获取到的 FD 相关基因同样进行 KEGG 分析, 并输出相应柱状图 (图 2-9), 由两图对比可知, 糖尿病并发症相关 AGE-RAGE 信号通路以及 HIF-1 信号通路均在 P 值前 20 的通路之内, 说明糖尿病并发症相关 AGE-RAGE 信号通路以及 HIF-1 信号通路可能是气滞胃痛颗粒治疗 FD 的重要通路, 为了进一步了解气滞胃痛颗粒对于这两条信号通路的影响, 我们在 KEGG Pathway 数据库中下载具体通路图 (图 2-10、图 2-11), 并标红了富集在通路上的基因, 包括 BCL2、PRKCA、NOS2、RELA、AKT1 等靶点。

表 2-2 气滞胃痛颗粒治疗 FD 相关信号通路

编码	通路名称	基因 占比	P 值	Kegg 分类
hsa04933	糖尿病并发症中 AGE-RAGE 信号通路	31/121	1.27E-33	6.10 内分泌和代谢疾病
hsa05161	乙型病毒性肝炎	31/121	1.71E-26	6.3 传染病: 病毒性
hsa04657	IL-17 信号通路	25/121	3.09E-25	5.1 免疫系统
hsa05215	前列腺癌	25/121	7.38E-25	6.2 癌症: 特殊类型

hsa05418	流体剪应力与动脉粥样硬化	28/121	1.40E-24	6.8 物质依赖性
hsa05212	胰腺癌	22/121	3.59E-23	6.2 癌症：特殊类型
hsa05167	卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染	30/121	7.61E-23	6.3 传染病：病毒性
hsa05160	丙型肝炎	26/121	1.52E-20	6.3 传染病：病毒性
hsa04668	肿瘤坏死因子信号通路	23/121	1.86E-20	3.2 信号转导
hsa05145	弓形虫病	23/121	1.86E-20	6.4 传染病：细菌性
hsa05142	恰加斯病	22/121	4.33E-20	6.5 传染病：寄生虫病
hsa05163	人巨细胞病毒感染	29/121	9.83E-20	6.3 传染病：病毒性
hsa05219	膀胱癌	16/121	1.70E-19	6.2 癌症：特殊类型
hsa05210	结直肠癌	20/121	5.00E-19	6.2 癌症：特殊类型
hsa05225	肝细胞癌	25/121	1.35E-18	6.2 癌症：特殊类型
hsa04210	细胞凋亡	23/121	1.92E-18	4.2 细胞生长与死亡
hsa01521	EGFR 酪氨酸激酶抑制剂抵抗	19/121	2.04E-18	6.11 耐药性：抗菌
hsa05162	麻疹	23/121	3.21E-18	6.3 传染病：病毒性
hsa04066	HIF-1 信号通路	21/121	4.02E-18	3.2 信号转导
hsa05152	肺结核	25/121	7.50E-18	6.4 传染病：细菌性
hsa05223	非小细胞肺癌	18/121	8.04E-18	6.2 癌症：特殊类型
hsa01522	内分泌抵抗	20/121	8.08E-18	6.11 耐药性：抗菌
hsa05205	癌症中的蛋白多糖	26/121	1.53E-17	6.1 癌症：概述
hsa05140	利什曼病	18/121	2.99E-17	6.5 传染病：寄生虫病
hsa04659	Th17 细胞分化	20/121	5.07E-17	5.1 免疫系统
hsa05213	子宫内膜癌	16/121	1.07E-16	6.2 癌症：特殊类型
hsa04151	PI3K-Akt 信号通路	31/121	3.73E-16	3.2 信号转导
hsa05164	甲型流感	23/121	4.29E-16	6.3 传染病：病毒性
hsa04620	Toll 样受体信号通路	19/121	5.13E-16	5.1 免疫系统
hsa05133	百日咳	17/121	5.40E-16	6.4 传染病：细菌性
hsa04010	MAPK 信号通路	28/121	1.51E-15	3.2 信号转导
hsa04926	Relaxin 信号通路	20/121	2.30E-15	5.2 内分泌系统

hsa04932	非酒精性脂肪肝	21/121	3.63E-15	6.10 内分泌和代谢疾病
hsa01524	铂耐药	16/121	5.84E-15	6.11 耐药性：抗菌
hsa04064	NF-kappa B 信号通路	18/121	8.71E-15	3.2 信号转导
hsa04625	C 型凝集素受体信号通路	18/121	8.71E-15	5.1 免疫系统
hsa04660	T 细胞受体信号通路	18/121	8.71E-15	5.1 免疫系统
hsa05235	PD-L1 在肿瘤中的表达及 PD-1 检测点通路	17/121	9.12E-15	6.1 癌症：概述
hsa05220	慢性粒细胞白血病	16/121	1.16E-14	6.2 癌症：特殊类型
hsa05222	小细胞肺癌	17/121	1.63E-14	6.2 癌症：特殊类型
hsa05169	EB 病毒感染	22/121	1.56E-13	6.3 传染病：病毒性
hsa04380	破骨细胞分化	18/121	3.71E-13	5.8 发育与再生
hsa05224	乳腺癌	19/121	3.72E-13	6.2 癌症：特殊类型
hsa04068	FoxO 信号通路	18/121	5.59E-13	3.2 信号转导
hsa05166	人 T 细胞白血病病毒 1 型感染	22/121	8.26E-13	6.3 传染病：病毒性
hsa05135	耶尔森菌感染	18/121	1.23E-12	6.4 传染病：细菌性
hsa04012	ErbB 信号通路	15/121	1.29E-12	3.2 信号转导
hsa04071	Sphingolipid 信号通路	17/121	1.36E-12	3.2 信号转导
hsa05132	沙门氏菌感染	23/121	1.39E-12	6.4 传染病：细菌性
hsa05146	阿米巴病	16/121	1.47E-12	6.5 传染病：寄生虫病
hsa05218	黑色素瘤	14/121	1.87E-12	6.2 癌症：特殊类型
hsa04370	VEGF 信号通路	13/121	2.20E-12	3.2 信号转导
hsa05171	冠状病毒病	22/121	2.68E-12	6.3 传染病：病毒性
hsa05206	肿瘤中的 microrna	25/121	2.76E-12	6.1 癌症：概述
hsa05214	胶质瘤	14/121	3.38E-12	6.2 癌症：特殊类型
hsa05170	人类免疫缺陷病毒 1 型感染	21/121	3.82E-12	6.3 传染病：病毒性
hsa05323	类风湿性关节炎	15/121	5.06E-12	6.6 免疫性疾病
hsa05144	疟疾	12/121	5.39E-12	6.5 传染病：寄生虫病
hsa05321	炎症性肠病	13/121	8.26E-12	6.6 免疫性疾病

hsa04218	细胞衰老	18/121	1.17E-11	4.2 细胞生长与死亡
hsa04510	粘着	20/121	1.21E-11	4.3 细胞群落-真核生物
hsa04621	NOD 样受体信号通路	19/121	1.62E-11	5.1 免疫系统
hsa04917	Prolactin 信号通路	13/121	2.24E-11	5.1 免疫系统
hsa05134	军团菌病	12/121	2.88E-11	6.4 传染病：细菌性
hsa04931	胰岛素抵抗	15/121	4.71E-11	6.10 内分泌和代谢疾病
hsa05226	胃癌	17/121	5.50E-11	6.2 癌症：特殊类型
hsa04722	Neurotrophin 信号通路	15/121	1.94E-10	5.6 神经系统
hsa04630	JAK-STAT 信号通路	17/121	2.10E-10	3.2 信号转导
hsa05221	急性髓细胞白血病	12/121	2.15E-10	6.2 癌症：特殊类型
hsa04919	Thyroid hormone 信号通路	15/121	2.47E-10	5.2 内分泌系统
hsa05165	人乳头瘤病毒感染	23/121	4.72E-10	6.3 传染病：病毒性
hsa05130	致病性大肠杆菌感染	18/121	5.86E-10	6.4 传染病：细菌性
hsa04115	p53 信号通路	12/121	6.12E-10	4.2 细胞生长与死亡
hsa04658	Th1 和 Th2 细胞分化	13/121	8.01E-10	5.1 免疫系统
hsa04915	雌激素信号通路	15/121	1.61E-09	5.2 内分泌系统
hsa05143	非洲锥虫病	9/121	2.42E-09	6.5 传染病：寄生虫病
hsa05131	志贺菌病	19/121	3.24E-09	6.4 传染病：细菌性
hsa05211	肾细胞癌	11/121	4.62E-09	6.2 癌症：特殊类型
hsa05022	神经退行性变的途径-多种疾病	26/121	5.12E-09	6.7 神经退行性疾病
hsa05120	Hp 感染中的上皮细胞信号转导	11/121	5.42E-09	6.4 传染病：细菌性
hsa05230	癌症的中心碳代谢	11/121	5.42E-09	6.1 癌症：概述
hsa04215	凋亡-多种	8/121	1.54E-08	4.2 细胞生长与死亡
hsa05231	癌症的胆碱代谢	12/121	1.97E-08	6.1 癌症：概述
hsa04935	生长激素的合成、分泌和作用	13/121	2.00E-08	5.2 内分泌系统
hsa05202	癌症中的转录失调	16/121	2.17E-08	6.1 癌症：概述
hsa04662	B 细胞受体信号通路	11/121	3.01E-08	5.1 免疫系统
hsa04014	Ras 信号通路	17/121	5.17E-08	3.2 信号转导

hsa05216	甲状腺癌	8/121	5.31E-08	6.2 癌症：特殊类型
hsa04912	GnRH 信号通路	11/121	1.14E-07	5.2 内分泌系统
hsa04062	趋化因子信号通路	15/121	1.46E-07	5.1 免疫系统
hsa00980	细胞色素 P450 对外源物质代谢	10/121	2.05E-07	1.11 外源生物降解代谢
hsa05204	化学致癌	10/121	3.72E-07	6.1 癌症：概述
hsa05010	阿尔茨海默病	20/121	4.60E-07	6.7 神经退行性疾病
hsa04664	Fc ϵ RI 信号通路	9/121	6.50E-07	5.1 免疫系统
hsa04920	脂肪细胞因子信号通路	9/121	7.38E-07	5.2 内分泌系统
hsa04910	胰岛素信号通路	12/121	8.27E-07	5.2 内分泌系统
hsa04726	5-羟色胺能突触	11/121	1.01E-06	5.6 神经系统
hsa05203	病毒致癌	14/121	1.88E-06	6.1 癌症：概述
hsa04921	催产素信号通路	12/121	2.88E-06	5.2 内分泌系统
hsa04217	坏死性上睑下垂	12/121	4.02E-06	4.2 细胞生长与死亡
hsa04929	促性腺激素释放激素	8/121	4.35E-06	5.2 内分泌系统
hsa04930	II 型糖尿病	7/121	4.63E-06	6.10 内分泌和代谢疾病
hsa01523	抗叶酸性	6/121	5.35E-06	6.11 耐药性：抗菌
hsa04140	自噬-动物	11/121	5.71E-06	4.1 运输和分解代谢
hsa04540	缝隙连接	9/121	5.86E-06	4.3 细胞群落-真核生物
hsa04622	RIG-I 样受体信号通路	8/121	8.61E-06	5.1 免疫系统
hsa05020	朊病毒病	15/121	1.23E-05	6.7 神经退行性疾病
hsa04015	Rap1 信号通路	13/121	1.38E-05	3.2 信号转导
hsa04960	醛固酮调节钠重吸收	6/121	1.57E-05	5.5 排泄系统
hsa05330	同种异体移植排斥反应	6/121	1.84E-05	6.6 免疫性疾病
hsa04150	mTOR 信号通路	11/121	1.86E-05	3.2 信号转导
hsa04024	cAMP 信号通路	13/121	1.87E-05	3.2 信号转导
hsa04928	甲状旁腺激素合成、分泌和作用	9/121	2.69E-05	5.2 内分泌系统
hsa05416	病毒性心肌炎	7/121	2.81E-05	6.9 心血管疾病
hsa00140	类固醇激素生物合成	7/121	3.13E-05	1.3 脂质代谢

hsa05332	移植物抗宿主病	6/121	3.33E-05	6.6 免疫性疾病
hsa04211	寿命调节途径	8/121	5.08E-05	5.9 老化
hsa04672	产生 IgA 的肠道免疫网络	6/121	8.15E-05	5.1 免疫系统
hsa00982	药物代谢-细胞色素 P450	7/121	9.24E-05	1.11 外源生物降解代谢
hsa04934	库欣综合征	10/121	0.000102	6.10 内分泌和代谢疾病
hsa04913	卵巢类固醇生成	6/121	0.000102	5.2 内分泌系统
hsa04914	孕酮介导的卵母细胞成熟	8/121	0.000117	5.2 内分泌系统
hsa04650	自然杀伤细胞介导的细胞毒性	9/121	0.000142	5.1 免疫系统
hsa04728	多巴胺能突触	9/121	0.00015	5.6 神经系统
hsa04371	Apelin 信号通路	9/121	0.000199	3.2 信号转导
hsa04730	长期抑郁症	6/121	0.000255	5.6 神经系统
hsa04725	胆碱能突触	8/121	0.000273	5.6 神经系统
hsa04072	Phospholipase D 信号通路	9/121	0.000355	3.2 信号转导
hsa05168	单纯疱疹病毒 1 型感染	18/121	0.0004	6.3 传染病：病毒性
hsa04152	AMPK 信号通路	8/121	0.000411	3.2 信号转导
hsa04940	I 型糖尿病	5/121	0.00042	6.10 内分泌和代谢疾病
hsa04060	细胞因子-细胞因子受体相互作用	13/121	0.00044	3.3 信号分子相互作用
hsa04137	噬丝分裂-动物	6/121	0.000506	4.1 运输和分解代谢
hsa04110	细胞周期	8/121	0.000513	4.2 细胞生长与死亡
hsa04520	粘合连接	6/121	0.000639	4.3 细胞群落-真核生物
hsa04061	病毒蛋白与细胞因子及细胞因子受体的相互作用	7/121	0.000712	3.3 信号分子相互作用
hsa04020	Calcium 信号通路	11/121	0.000893	3.2 信号转导
hsa05310	哮喘	4/121	0.001094	6.6 免疫性疾病
hsa00983	药物代谢-其他酶	6/121	0.001202	1.11 外源生物降解代谢
hsa04550	调节干细胞多能性的信号通路	8/121	0.001309	4.3 细胞群落-真核生物
hsa04670	白细胞跨内皮迁移	7/121	0.00154	5.1 免疫系统
hsa00480	谷胱甘肽代谢	5/121	0.001547	1.6 其他氨基酸的代谢

hsa04923	脂肪细胞脂解的调节	5/121	0.001547	5.2 内分泌系统
hsa04613	中性粒细胞胞外陷阱形成	9/121	0.002107	5.1 免疫系统
hsa04623	胞浆 DNA 感应途径	5/121	0.002419	5.1 免疫系统
hsa04611	血小板活化	7/121	0.002493	5.1 免疫系统
hsa04350	TGF-beta 信号通路	6/121	0.002751	3.2 信号转导
hsa04720	长时程增强	5/121	0.00317	5.6 神经系统
hsa04666	Fc γ R 介导的吞噬作用	6/121	0.00322	5.1 免疫系统
hsa04310	Wnt 信号通路	8/121	0.00334	3.2 信号转导
hsa00830	视黄醇代谢	5/121	0.003381	1.8 辅助因子和维生素代谢
hsa04750	炎症介质对 TRP 通道的调节	6/121	0.003389	5.7 感觉系统
hsa00380	色氨酸代谢	4/121	0.003431	1.5 氨基酸代谢
hsa04022	cGMP-PKG 信号通路	8/121	0.003465	3.2 信号转导
hsa04640	造血细胞谱系	6/121	0.003564	5.1 免疫系统
hsa05031	安非他明成瘾	5/121	0.003603	6.8 物质依赖性
hsa04916	黑素生成	6/121	0.003935	5.2 内分泌系统
hsa05030	可卡因成瘾	4/121	0.005995	6.8 物质依赖性
hsa04723	逆行内源性大麻素信号	7/121	0.006603	5.6 神经系统
hsa04261	心肌细胞的肾上腺素能信号传导	7/121	0.007092	5.3 循环系统
hsa05320	自身免疫性甲状腺疾病	4/121	0.007915	6.6 免疫性疾病
hsa05014	肌萎缩侧索硬化	12/121	0.008054	6.7 神经退行性疾病
hsa05012	帕金森病	9/121	0.012099	6.7 神经退行性疾病
hsa04213	寿命调节途径-多种	4/121	0.013612	5.9 老化
hsa05217	基底细胞癌	4/121	0.014371	6.2 癌症：特殊类型
hsa04713	昼夜节律	5/121	0.014863	5.10 环境适应
hsa04918	甲状腺激素合成	4/121	0.025602	5.2 内分泌系统
hsa03320	PPAR 信号通路	4/121	0.026721	5.2 内分泌系统
hsa00061	脂肪酸生物合成	2/121	0.029008	1.3 脂质代谢

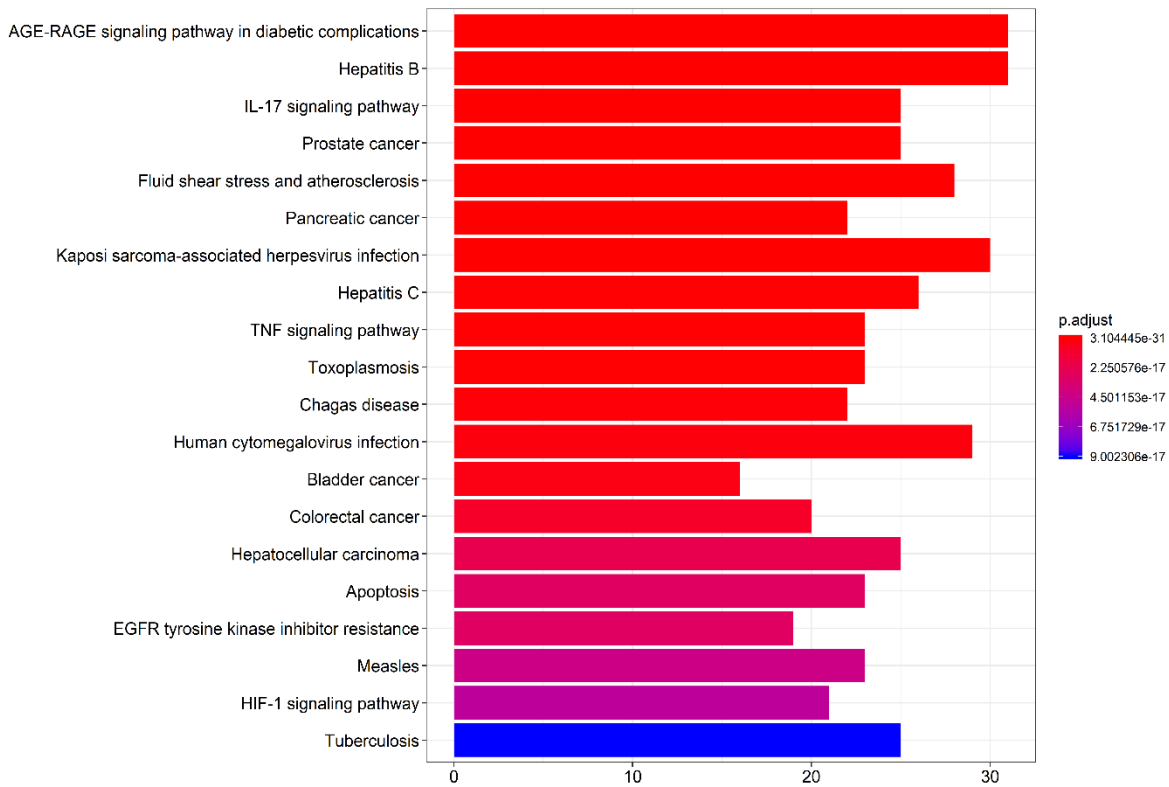


图 2-8 治疗靶点的 KEGG 富集分析通路柱状图 (来自 clusterprofiler)

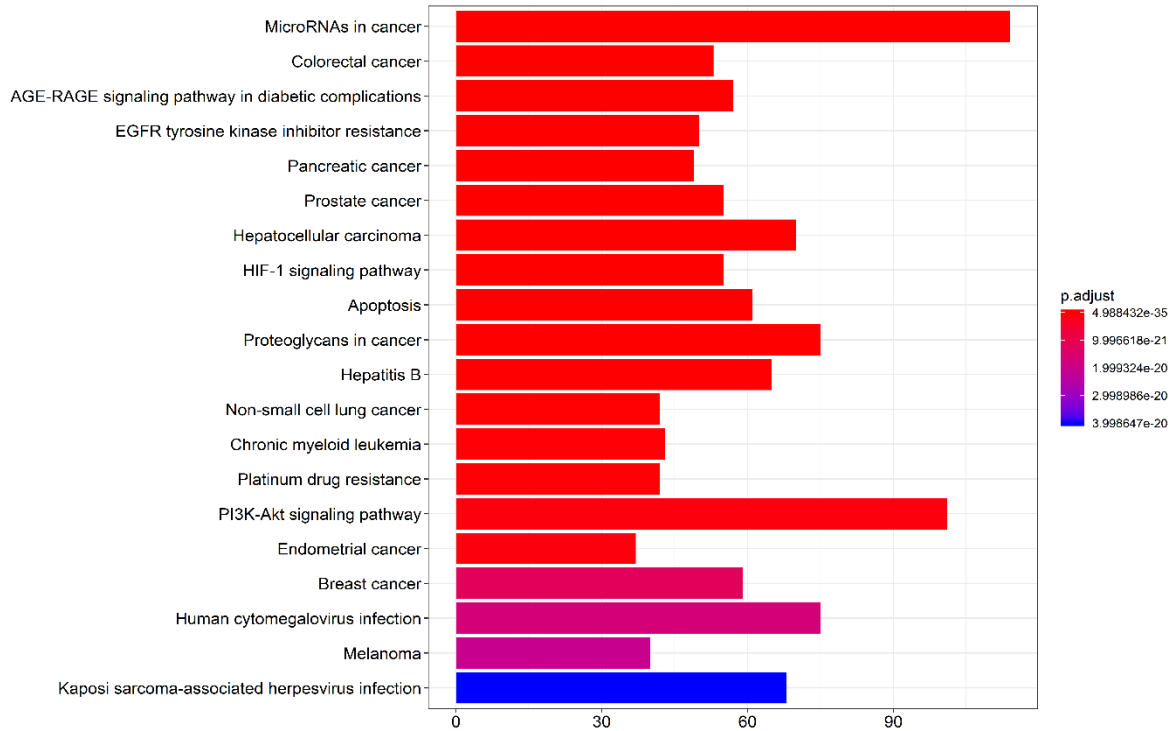


图 2-9 FD 靶点的 KEGG 富集分析通路柱状图 (来自 clusterprofiler)

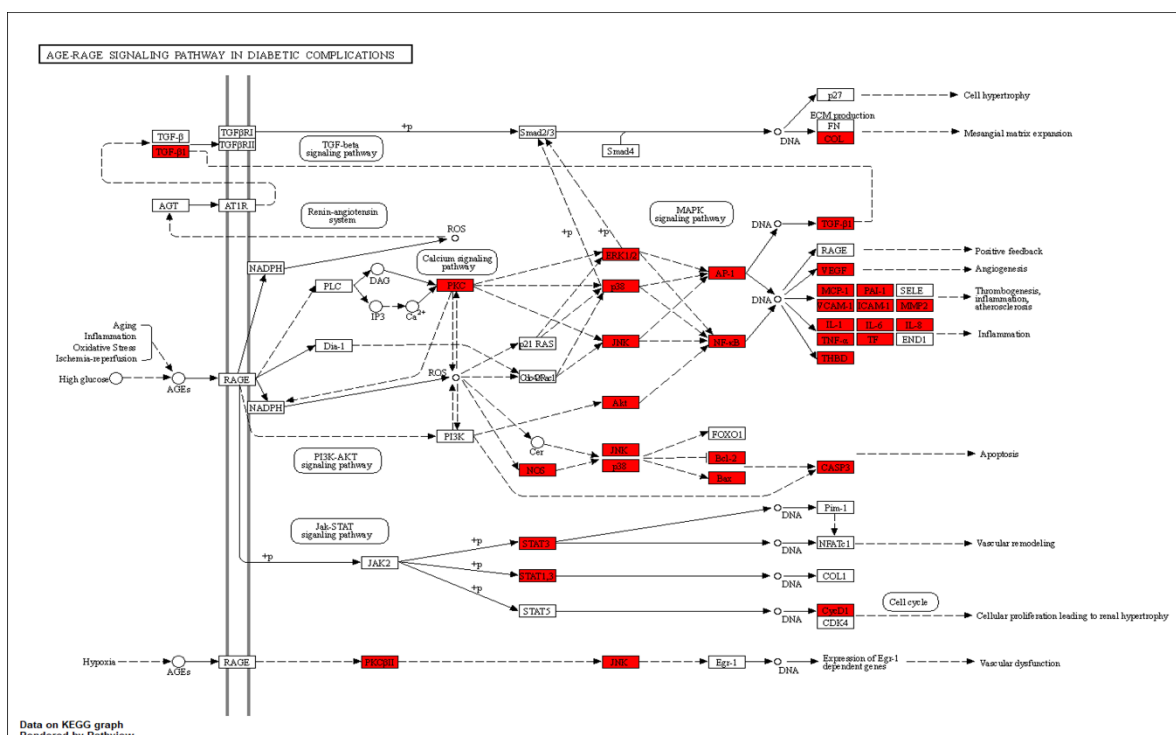


图 2-10 AGE-RAGE 信号通路图

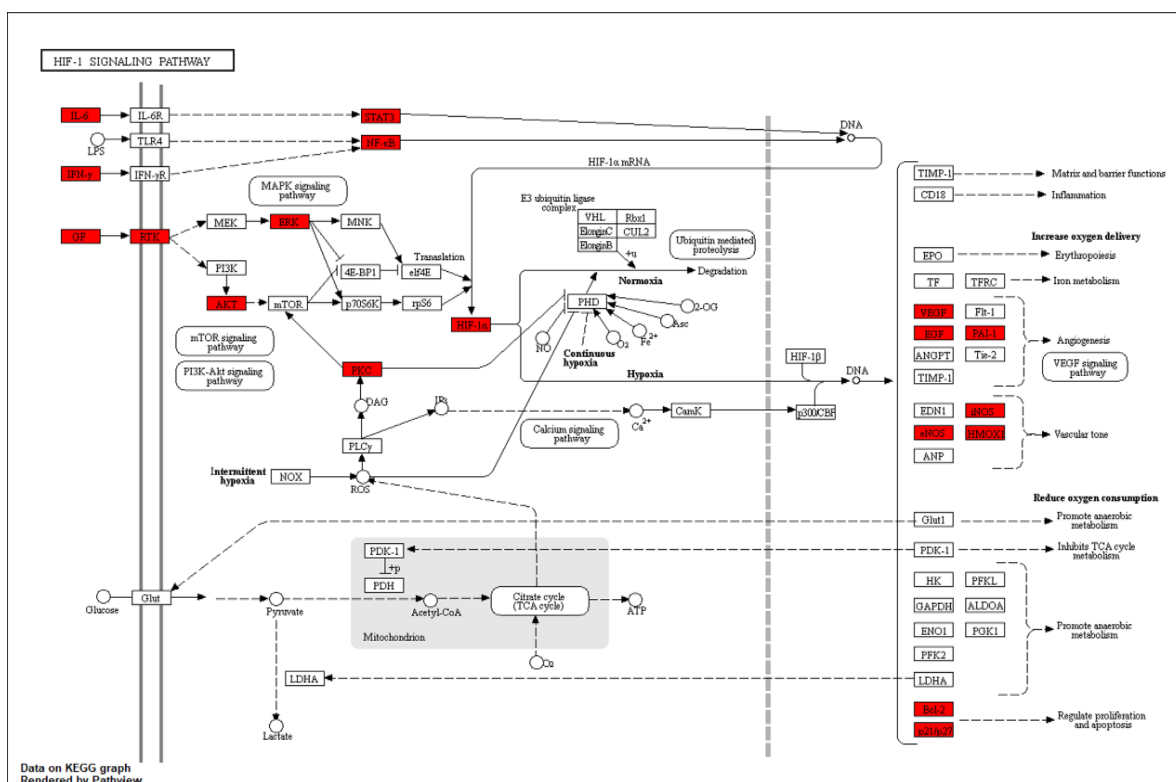


图 2-11 HIF-1 信号通路图

3 讨论

本研究主要探讨气滞胃痛颗粒治疗 FD 的潜在机制，气滞胃痛颗粒以四逆散为基础方，由柴胡、枳壳、白芍、炙甘草、香附、延胡索这 6 味中药组成，其功效为舒肝理气，和胃止痛，是治疗 FD 的常用中成药。

柴胡，其性微寒，味辛、苦，归肝胆肺经，可疏肝解郁，疏散退热，升举阳气^[53]，《神农本草经》认为其可“去肠胃中结气，饮食积聚”现代药理学研究显示，柴胡具有消炎镇痛，抗抑郁，保护胃黏膜与调节免疫等作用^[54]。本研究以 OB>30%，DL>0.18 为筛选标准，获得柴胡有效成分 17 个，包括柴胡皂苷、亚油酸醋酸酯、黄芩苷、豆甾醇、异鼠李素、山奈酚、茵陈黄酮、曲克芦丁、 α -菠菜甾醇、槲皮素、矮牵牛素等，主要涉及皂苷、柴胡挥发油、黄酮类、甾醇类、花青素类等，其中，柴胡皂苷被认为是柴胡主要的活性成分，具有较强的抗炎活性，可以抑制各类促炎性因子释放，如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 以及白细胞介素 6 (IL-6) 等，涉及 NF- κ B、MAPK 等信号通路^[55, 56]。

枳壳，其性味苦、辛、酸，微寒，归脾胃两经，具有行滞消胀，理气宽中的功效，可治疗胸胁气滞，食积不化，痰饮内停等疾病^[53]《日华子本草》记载其能“健脾开胃，调五脏，下气，止呕逆，消痰……消食，破症结痞。”现代药理学表明^[57]，枳壳具有促进胃肠运动，利胆排石，消炎，降脂等作用。本研究通过 TCMS 数据库一共获得枳壳有效成分 5 个，包括柚皮素、川陈皮素、 β -谷甾醇、橙皮素以及马尔敏。其中，柚皮素、川陈皮素、橙皮素均为天然黄酮类化合物，具有抗氧化、消炎、抗动脉硬化等药理学作用，还能延缓神经系统、免疫系统及肝脏等组织的衰老^[58, 59]。

白芍，其性味苦酸，微寒，归肝脾两经。可平抑肝阳，柔肝止痛，敛阴止汗，养血调经，可用于腹痛，胁痛，四肢挛痛，头痛眩晕等疾病^[53]。根据《神农本草经》记载，其“主邪气腹痛，除血痹，破坚积，寒热疝瘕，止痛，利小便，益气。”现代药理学表明^[60]白芍可抗抑郁、镇痛消炎、促进胃肠蠕动、减轻胃肠道炎症，还具有抗氧化性，能增强机体免疫力。本研究通过检索共获得白芍有效成分 13 个，包括芍药苷、合欢素、苯甲酰

芍药苷、 β -谷甾醇、山奈酚、儿茶素等，涉及单萜类化合物、三萜类化合物、黄酮类化合物以及鞣质类化合物。其中，芍药苷、苯甲酰芍药苷等化合物构成的白芍总苷，对于心血管病、免疫疾病等有确切的疗效，有明确的保肝护肝作用，还可以能调节机体的免疫功能，通过多种通路抑制自身免疫反应^[61, 62]。

香附，《本草纲目》中认为其可治疗“痰饮痞满，跗肿，腹胀……妇人崩漏带下，月候不调，胎前产后百病。”其性平，味辛、微苦、微甘，归肝脾三焦经。可疏肝理气宽中，止痛调经，治疗肝郁气滞，胸胁胀痛，脾胃气滞，脘腹痞闷，月经不调等病^[53]。现代药理学表明^[13, 63]，香附能广泛作用于神经、消化、心血管系统，其活性成分能提高胃肠动力，保护胃肠粘膜，还有抗抑郁，降脂，消炎杀菌等作用。本研究通过检索共获得香附有效成分 18 个，包括白三醇、异鼠李素、谷甾醇、1,4-环氧-16-羟基-1,3,12,14,18-戊烯、海洛尔葡萄糖苷、树脂、罗森诺内酯、豆甾醇葡萄糖苷、乙酸糖酯、山奈酚、豆甾醇、木犀草素、槲皮素等，其中，白三醇、1,4-环氧-16-羟基-1,3,12,14,18-戊烯应、乙酸糖酯等属于香附挥发油类，木犀草素、槲皮素等属于黄酮类化合物，海洛尔葡萄糖苷、豆甾醇葡萄糖苷等属于多糖类。

延胡索，其性味辛苦温，无毒，归经为肝脾两经，其功效为活血行气止痛，可治疗脘腹疼痛、胸痹心痛，产后瘀阻，经闭痛经等病^[53]，《医学启源》中认为其可治疗“脾胃气结滞不散……心腹痛，下气消食。”药理学研究显示，延胡索可以有效抑制胃酸的产生，还能舒张胃肠道痉挛，减轻胃肠道不适，另外，延胡索还具有出色的抗焦虑、镇痛、镇静催眠、抗肿瘤、消炎及免疫调节等作用^[64, 65]。本研究通过检索共获得延胡索有效成分 49 个，包括小檗碱、黄连碱、二氢白屈菜红碱、二氢血根碱、血根碱、延胡索乙素等生物碱类化合物，去氢维甲酸、去氢谷氨酸等有机酸类化合物，豆甾醇、谷甾醇等甾醇类化合物。其中，生物碱类化合物是延胡索发挥药理作用的基础活性物质^[66]。

炙甘草，《神农本草经》认为其“主五脏六腑寒热邪气，坚筋骨，长

肌肉，倍力，金疮肿，解毒。”其性味甘平，归经为心肺脾胃四经，其功效为补脾和胃，益气复脉，可用于脾胃虚弱、心律不齐、倦怠乏力等病^[53]。药理学研究显示，炙甘草具有改善情绪、调节心律失常、抗炎、调节免疫等功效^[67]。本研究通过检索 TCMS 数据库，共获得甘草有效成分 92 个，其中主要为黄酮类化合物以及皂苷类化合物，包括，甘草苷、柚皮素、槲皮素、山柰酚、18 α -羟基甘草次酸等，是甘草发挥药理作用的物质基础，另有研究显示，甘草炮制之后黄酮类化合物的含量较生甘草有一定增加，主要为甘草苷含量的增加^[68]，提示炙甘草药理作用与黄酮类化合物关系更加密切。

在本研究中作用的治疗靶点数目排名前 5 的化合物分别为：槲皮素、木犀草素、山柰酚、柚皮素以及 β -谷甾醇。槲皮素可以作用于 IL1、TNF、CRP、HIF1A 等基因，是目前研究最广的黄酮类化合物之一，槲皮素具有出色的抗氧化作用，能强效清除各种氧自由基^[69]，螯合多种金属离子^[70]，还能抑制低密度脂蛋白的氧化损伤^[71]，具有神经保护、抗炎、降脂、调节免疫等作用^[72]。另外，石塔拉等的研究^[73]显示，槲皮素还具有调节肠道菌群，稳定肠道环境等作用。木犀草素可作用于 HSP90AA1、IL10、IL6、TNF 等基因，有研究显示^[74,75]其可以促进 T 细胞的激活、调节肥大细胞，抑制炎症因子的释放，具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节等作用。山柰酚也是天然黄酮类化合物，广泛存在于多种水果、蔬菜以及中药中。与前两者相似的，山柰酚也有出色的抗氧化能力^[76]，Shakya 等^[77]研究发现山柰酚可以抑制谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶等抗氧化酶的表达，从而降低小鼠肝脏的氧化应激反应。山柰酚还可以通过抑制 MAPK 通路，降低 MDC、IP-10、IL-8 等炎症因子产生，具有出色的抗炎效果^[78]。柚皮素同样也具有优秀的抗炎、抗氧化、神经保护等功效^[79,80]，受到了广泛的关注。柚皮素可降低细胞的 AKT、Caspase 等蛋白的活性^[81]，促进受损的黏膜上皮细胞凋亡，维持胃肠道黏膜的完整性。同时，也可以抑制 NF- κ B、TNF- α 等信号通路，表现出良好的抗氧化以及消炎作用^[79]。 β -谷甾醇是常见的植物甾醇，具有较高的营养价值和开发前景。 β -谷甾醇目前热点多集中于

降胆固醇,防止心血管疾病及抗肿瘤方面^[82]。同时,也有研究表明, β -谷甾醇可以通过减少炎症因子和趋化因子的释放,抑制 STAT1 等信号通路发挥抗炎活性,调节机体免疫^[83]。值得注意的是,槲皮素、木樨草素、山柰酚、柚皮素均为天然黄酮类化合物,这提示黄酮类化合物在治疗 FD 上可能有较大的开发前景。

本研究共获得治疗靶点 129 个。经 PPI 分析显示 AKT1、IL6、TP53、TNF 与其他治疗靶点互作最密切,考虑是气滞胃痛颗粒发挥治疗作用的核心靶基因。研究显示:AKT1 是凋亡抑制基因之一,Akt 磷酸化后激活或抑制其下游靶蛋白,介导生长因子以及胰岛素的释放,从而诱导的细胞生长,维持细胞活性,抑制细胞凋亡,是重要的抗凋亡调节因子^[84]。IL6 编码蛋白为白细胞介素 6 (interleukin 6) 是趋化因子家族中的一员,被认为是炎症反应的中介,在感染与受损的组织中 IL6 等趋化因子能迅速生成,快速诱导各类炎症蛋白,如 C-反应蛋白 (CRP)、血清淀粉样蛋白 A (SAA) 和纤维蛋白原等生成,同时,IL-6 还能促进幼稚 CD4⁺T 细胞的特异性分化,在先天与后天免疫中均有着重要的作用^[85]。对于 FD 患者,特别是 Hp 阳性的 FD 患者,其体内往往会有较高的 IL-6 含量,Hp 感染可以诱导 IL6 等驱动因子增殖,从而介导更多的 T 细胞向感染的胃黏膜中浸润,诱发胃黏膜损伤,提高胃黏膜的敏感性^[86,87]。TP53 是著名的抑癌基因,该基因编码控制细胞周期启动的转录因子,它不仅可以使促使损害的细胞凋亡,还能修复细胞基因的部分缺陷。在消化道疾病中,凋亡对于维持胃肠道黏膜的完整性有着重要作用。凋亡功能的失调与慢性萎缩性胃炎,消化道溃疡,以及胃肿瘤等疾病的发生有着密切的关系^[88,89]。TNF 编码肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor),主要由 NK 细胞、T 细胞以及活化的巨噬细胞产生,是机体免疫反应的重要调节者,它可以调节免疫系统的发育,调控细胞增殖与凋亡的信号通路,还能调控机体代谢^[90]。目前 FD 的发病机制包括胃排空异常,脑肠轴机制紊乱等,Tobias Liebrechts 等的研究^[86]调查了 45 例 FD 患者单核细胞中的细胞因子,结果显示 TNF 与胃排空延迟正相关,同时,TNF 作为一种重要的免疫因子,在免疫系统中有着重要

的地位,从而被认为是沟通大脑和肠道的中介者之一,在 FD 的发病中举足轻重,多个 FD 相关研究中可以发现 TNF 等免疫因子的增殖^[91, 92]。

本研究共获得 169 条信号传导通路,经分析糖尿病并发症相关的 AGE-RAGE 信号通路以及 HIF-1 信号通路被认为与气滞胃痛颗粒治疗 FD 有着密切的关系。AGE-RAGE 信号通路即晚期糖基化终末产物-糖基化终末产物受体信号通路,可以激活 NF- κ B、TGF- β 1、VEGF、MCP-1、NADPH 氧化酶等因子,引起慢性组织损伤与炎症、增强血管通透性、促进组织纤维化、加强氧化应激反应^[93]。AGE-RAGE 信号通路还能影响肾素-血管紧张素系统,进而干扰细胞功能^[94]。如图 10 所示,气滞胃痛颗粒主要作用于 AGE-RAGE 信号通路的下游靶点,包括 NF- κ B、TGF- β 1、VEGF、MCP-1 等重要靶点,涉及炎症、血栓形成、血管生成、细胞凋亡等多个下游通路。特别是炎症方面,在 AGE-RAGE 信号通路图中可以发现,气滞胃痛颗粒作用于 IL-1、IL-6、IL-8、TNF、MMP2 等多个炎症、免疫相关靶点,目前认为 FD 的发病与黏膜低度炎症和免疫激活导致的内脏超敏反应与黏膜屏障受损密切相关^[95, 96],表明气滞胃痛颗粒可能通过介导黏膜炎症,减轻免疫反应而达到治疗效果。HIF-1 信号通路即缺氧诱导因子-1 信号通路,在应对缺氧的反应中起着至关重要的作用,可以参与调控多条信号通路,包括 PI3K/Akt 通路、BNIP3/Bcl-2 信号通路、SENK1 信号通路、MAPK 信号通路等等,在抑制炎症、氧化应激、肿瘤抑制等方面发挥着重要的作用^[97, 98]。如图 11,气滞胃痛颗粒可以作用于 HIF-1 α 、NOS、INF- γ 、IL-6、NF- κ B 等多个靶点。其中,NOS 即一氧化氮合酶(nitric oxide synthase)是 HIF-1 信号通路上重要的下游靶点,能在胃肠道的细胞中合成一氧化氮(NO),可以作用于迷走神经以松弛胃肠平滑肌^[99]。证据表明,NO 与胃及十二指肠动力密切相关,抑制 NO 可以降低胃排空速度,出现胃容受性不足,这可能导致功能性消化不良患者的症状产生与发展^[100],提示气滞胃痛颗粒不仅作用于多种炎症、免疫相关靶点以抗炎、抗氧化调节免疫,也能作用于 NOS 舒张胃部平滑肌,以达到治疗效果。

不足与展望

本研究中的系统评价中一共纳入的 14 项研究, 均为促动力药物阳性对照研究, 均是中文文献, 且全部未涉及盲法与分配隐藏, 质量相对偏低, 有较大可能存在发表偏倚, 导致本次系统评价的证据等级偏低。因此本研究的结论还要更多大样本高质量的 RCT 补充支持, 也希望今后临床工作者在设计 RCT 时, 可以考虑实施盲法与分配隐藏, 以更客观地评价气滞胃痛颗粒的疗效。

本研究的网络药理学中, 以 $OB > 30\%$, $DL > 0.18$ 为筛选标准, 虽然这是目前主流的筛选标准, 但很多中药里面存在一些含量高但吸收率较差的成分, 因为其高浓度导致吸收总量也不会很低, 从而使研究结果可能存在一定偏差。其次, 由于网络药理学是基于生物信息学和计算机技术的结合进行机制预测, 所涉及结论均需要实验进一步验证。综上, 未来研究中, 计划引入更多筛选标准尽可能的提取中药中的活性成分。同时, 也希望本研究的结论可以为未来气滞胃痛颗粒治疗机制的实验研究提供一定的思路和方向。

结 语

本研究纳入 14 项 RCT, 包含 1363 例患者, Meta 分析结果显示: 在临床有效率与治愈率上, 单用气滞胃痛颗粒疗效与促动力药物相近, 而气滞胃痛颗粒联合促动力药物则明显优于单用促动力药物。在复发率上, 气滞胃痛颗粒联合促动力药物的可以明显减少 FD 的复发。在安全性方面, 气滞胃痛颗粒的安全性与促动力药物相近, 且所有不良反应程度均较可耐受。综上所述, 气滞胃痛颗粒治疗 FD 疗效确切, 值得临床推广。

药理学研究表明, 气滞胃痛颗粒通过调节 IL6、TNF、HIF-1、INF- γ 、NOS 等靶点, 从而调控 AGE-RAGE 信号通路以及 HIF-1 信号通路等信号通路, 发挥控制胃十二指肠黏膜微小炎症、调节氧化应激、调控胃肠动力等作用。但是, 以上结论仍需要更多的实验支持, 也希望本研究可以为今后气滞胃痛颗粒治疗 FD 的机制研究提供更多方向。

参考文献

- [1]Drossman D A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV [J]. Gastroenterology, 2016:1262-1279
- [2]Mahadeva S, Goh K L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(17): 2661-2666.
- [3]Keely S, Walker M M, Marks E, et al. Immune dysregulation in the functional gastrointestinal disorders [J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45(12):1350-1359.
- [4]中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组. 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(4):217-229.
- [5]唐燕,唐梅文,楼茜欣,等. 功能性消化不良的中医治疗进展[J]. 中医学报, 2020, 35(2):299-303.
- [6]中华中医药学会脾胃病分会,张声生. 功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6):2595-2598.
- [7]焦艺博. 气滞胃痛颗粒质量控制与临床应用的研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(8):120-122.
- [8]Pei T, Zheng C, Huang C, et al. Systematic understanding the mechanisms of vitiligo pathogenesis and its treatment by Qubaibabufu formula [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 190:272-287.
- [9]于婷,王帅,孟宪生,等. 气滞胃痛颗粒防治反流性胃炎的药效及作用机制初步研究[J]. 中药材, 2015, 38(9):1933-1936.
- [10]姚东,孟宪生,潘英,等. 气滞胃痛颗粒镇痛作用研究及机制初探[J]. 中成药, 2012, 34(3):556-558.
- [11]辛国,赵昕彤,黄晓巍. 柴胡化学成分及药理作用研究进展[J]. 吉林中医药, 2018, 38(10):1196-1198.
- [12]章斌,金剑,金芝贵,等. 枳壳的药理作用与临床应用进展[J]. 医药导报, 2013, 32

(11):1462-1464.

[13]潘少斌,孔娜,李静,等. 香附化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国现代中药,2019,21(10):1429-1434.

[14]李素亮,李刚,梁宇星,等. 白芍炮制的历史沿革及化学成分、药理作用研究进展[J]. 医学食疗与健康,2020,18(7):193-194.

[15]任风鸣,刘艳,朱晓富,等. 延胡索类药材资源研究进展[J]. 世界中医药,2020,15(5):717-725.

[16]李冀,李想,曹明明,等. 甘草药理作用及药对配伍比例研究进展[J]. 上海中医药杂志,2019,53(7):83-87.

[17]王圣槐,金革. 气滞胃痛颗粒治疗动力障碍型功能性消化不良 58 例疗效分析[J]. 现代中西医结合杂志,2006,21):2930-2931.

[18]陈盛盈. 气滞胃痛颗粒治疗动力障碍型功能性消化不良 48 例[J]. 中国中医急症,2010,19(6):1028-1029.

[19]王韶明,张静,贾云杰,等. 气滞胃痛颗粒治疗餐后不适综合征型功能性消化不良 40 例[J]. 光明中医,2013,28(12):2560-2561.

[20]续彦青. 气滞胃痛冲剂治疗功能性消化不良的疗效观察[J]. 甘肃医药,2013,32(6):414-415.

[21]陈念. 气滞胃痛颗粒联合多潘立酮治疗功能性消化不良的临床观察[J]. 中国校医,2014,28(8):598,600.

[22]蔡双燕,林珍娥. 中西药联合治疗动力障碍型功能性消化不良 120 例[J]. 浙江中西医结合杂志,2014,24(2):132-134.

[23]宿红光,李文博. 气滞胃痛颗粒联合多潘立酮治疗功能性消化不良 41 例临床疗效观察[J]. 医学美学美容(中旬刊),2015,24(6):752.

[24]顾庆,王云峰,赵坚敏. 气滞胃痛颗粒联合莫沙必利治疗功能性消化不良的临床观察[J]. 湖北中医药大学学报,2015,17(04):63-65.

[25]王晓娟. 气滞胃痛颗粒联合莫沙必利治疗功能性消化不良的疗效观察[J]. 当代临床医刊,2017,30(2):2946.

[26]陈小龙. 气滞胃痛颗粒联合莫沙必利治疗功能性消化不良临床观察[J]. 中国社区

医师,2016,32(10):105,108.

[27]许彩儒. 气滞胃痛颗粒联合莫沙必利治疗动力障碍型功能性消化不良 60 例[J]. 河南中医,2017,37(06):1065-1066.

[28]刘英超,钟继红,孙静. 气滞胃痛颗粒联合莫沙必利治疗肝气郁结型功能性消化不良疗效观察[J]. 浙江临床医学,2014,16(4):627-627.

[29]高钟. 功能性消化不良采用气滞胃痛颗粒联合多潘立酮治疗的临床价值[J]. 中外医学研究,2018,16(24):158-160.

[30]鲁恒心. 中西药联合治疗功能性消化不良临床研究[J]. 光明中医,2019,34(5):777-780.

[31]Ford A C, Marwaha A, Sood R, et al. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis [J]. Gut,2015,64(7):1049-1057.

[32]张小平,陈建平,张中平. 某地区功能性胃肠病流行病学及其相关因素调查研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(24):11329-11332.

[33]朱滢,孙超,陈洁,等. 功能性消化不良发病机制及治疗的研究进展[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版),2020,10(6):272-278.

[34]Futagami S, Yamawaki H, Hashimoto S, et al. New horizon of the pathophysiology of functional dyspepsia [J]. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 2016, 113(6):927-935.

[35]任小军,任红红,陈英. 中医治疗功能性消化不良研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(1):218-221.

[36]世界中医药学会联合会消化病专业委员会. 痞满中医临床实践指南(2018)[J]. 中医杂志,2019,60(17):1520-1530.

[37]海峡两岸医药卫生交流协会中医药专业委员会消化组. 胃痛中医诊疗专家共识意见[J]. 中医杂志,2016,57(1):87-90.

[38]中华中医药学会脾胃病分会. 消化系统常见病功能性消化不良中医诊疗指南(基层医生版)[J]. 中华中医药杂志,2019,34(8):3619-3625.

[39]黄仲羽,刘凤斌,曹月红. 基于结构方程模型的功能性消化不良中医病机演化模型

研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(7): 786-789.

[40] 曾孟晖, 喻斌. 喻斌教授治疗功能性消化不良临证经验[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(03): 288-290.

[41] 刁云鹏, 韩凌, 李坤, 等. 气滞胃痛颗粒对胃肠动力作用的影响[J]. 中成药, 2011, 33(8): 1307-1311.

[42] 毛心勇, 国嵩, 倪文超, 等. 气滞胃痛颗粒对功能性消化不良模型大鼠胃敏感性及精神状态的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(22): 1996-2003.

[43] 孙方圆. 气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良的脑肠轴机制研究[D]; 天津医科大学, 2017.

[44] 许丹, 于红刚. 气滞胃痛颗粒对功能性消化不良大鼠 MTL、GAS 的影响[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(16): 1938-1939.

[45] 阮秀云, 王润芝, 李宁. 气滞胃痛颗粒口服致喉头水肿[J]. 中国实用医药, 2008, 3(22): 140.

[46] Su Q, Chen S L, Wang H H, et al. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Qi-Zhi-Wei-Tong Granule on Postprandial Distress Syndrome-Predominant Functional Dyspepsia [J]. Chin Med J(Engl), 2018, 131(13): 1549-1556.

[47] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform, 2014, (13): 6.

[48] Xu X, Zhang W, Huang C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(6): 6964-6982.

[49] Yamanishi Y, Kotera M, Kanehisa M, et al. Drug-target interaction prediction from chemical, genomic and pharmacological data in an integrated framework [J]. Bioinformatics, 2010, 26(12): i246-i254.

[50] Safran M, Chalifa-Caspi V, Shmueli O, et al. Human GeneCentric Databases at the Weizmann Institute of Science: GeneCards, UDB, CroW 21 and HORDE [J]. Nucleic Acids Res, 2003, 31(1): 142-146.

- [51] Davis A P, Grondin C J, Johnson R J, et al. The Comparative Toxicogenomics Database: update 2019 [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D9 48-d54.
- [52] Piñero J, Ramírez-Anguita J M, Saüch-Pitarch J, et al. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update [J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(D1): D845-d55.
- [53] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 四部[M]. 2020.
- [54] 孙晓卉, 张量. 柴胡药理作用的研究进展[J]. 中国医药导报, 2017, 14(10): 52-55.
- [55] Kim S O, Park J Y, Jeon S Y, et al. Saikosaponin a, an active compound of Radix Bupleuri, attenuates inflammation in hypertrophied 3T3-L1 adipocytes via ERK/NF- κ B signaling pathways [J]. Int J Mol Med, 2015, 35(4): 1126-1132.
- [56] 余刘勤, 贾爱梅, 宋永砚. 柴胡皂苷抗炎、抗氧化和降脂研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(01): 87-92.
- [57] 李陈雪, 杨玉赫, 冷德生, 等. 枳壳化学成分及药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(02): 158-161.
- [58] 邹丽秋, 王彩霞, 匡雪君, 等. 黄酮类化合物合成途径及合成生物学研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(22): 4124-4128.
- [59] 李萌茹, 周玉枝, 杜冠华, 等. 中药黄酮类化合物抗衰老作用及其机制研究进展[J]. 药学报, 2019, 54(08): 1382-1391.
- [60] 叶先文, 夏澜婷, 任洪民, 等. 白芍炮制的历史沿革及化学成分、药理作用研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(07): 1951-1969.
- [61] 左志燕, 詹淑玉, 黄嫒, 等. 白芍总苷保肝作用的药动学和药效学研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(20): 3860-3865.
- [62] 余欣然, 曹峰, 陈云志. 白芍总苷在自身免疫性疾病中的运用进展[J]. 中医药学报, 2019, 47(01): 127-130.
- [63] 胡栋宝, 陆卓东, 伍贤学. 中药香附子化学成分及药理活性研究进展[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(02): 430-432.

- [64]冯自立,赵正栋,刘建欣.延胡索化学成分及药理活性研究进展[J].天然产物研究与开发,2018,30(11):2000-2008.
- [65]关秀锋,王锐,曲秀芬,等.延胡索的化学成分与药理作用研究进展[J].化学工程师,2020,34(03):57-60.
- [66]杨鑫宝,杨秀伟,刘建勋.延胡索物质基础研究[J].中国中药杂志,2014,39(01):20-27.
- [67]张燕丽,孟凡佳,田园,等.炙甘草的化学成分与药理作用研究进展[J].化学工程师,2019,33(08):60-63,66..
- [68]张敏,王梦月,刘雅茜,等.炮制对甘草中主要苷类成分质量分数及其煎出量的影响[J].中草药,2011,42(07):1305-1308.
- [69]黄海艳,邹彦芬.槲皮素抗氧化作用研究新进展[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2020,19(01):104-106.
- [70]Babenkova I V, Osipov A N, Teselkin Y O. The Effect of Dihydroquercetin on Catalytic Activity of Iron (II) Ions in the Fenton Reaction [J]. Bull Exp Biol Med, 2018, 165(3): 347-350.
- [71]Lim B O, Yu B P, Cho S I, et al. The inhibition by quercetin and ganguangenin on oxidatively modified low density lipoprotein [J]. Phytotherapy Research, 1998, 12(5):340-345
- [72]刘晟文,刘建英.槲皮素药理学作用的研究进展[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2020,13(01):104-106.
- [73]石塔拉,赵慧娟,宓伟,等.槲皮素对肠道单菌株及其代谢产物的影响[J].营养学报,1-6.
- [74]Park C M, Jin K-S, Cho C W, et al. Luteolin inhibits inflammatory responses by downregulating the JNK, NF- κ B, and AP-1 pathways in TNF- α activated HepG2 cells [J]. Food Science and Biotechnology, 2012, 21(1): 279-283.
- [75]Kimata M, Shichijo M, Miura T, et al. Effects of luteolin, quercetin and baicalein on immunoglobulin E-mediated mediator release from human

cultured mast cells [J]. Clin Exp Allergy, 2000, 30(4): 501-508.

[76]张雅雯,邵东燕,师俊玲,等. 山奈酚生物功能研究进展[J]. 生命科学,2017,29(04):400-405.

[77]Shakya G, Manjini S, Hoda M, et al. Hepatoprotective role of kaempferol during alcohol- and Δ PUFA-induced oxidative stress [J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2014, 25(1): 73-79.

[78]Tang X L, Liu J X, Dong W, et al. Protective effect of kaempferol on LPS plus ATP-induced inflammatory response in cardiac fibroblasts [J]. Inflammation, 2015, 38(1): 94-101.

[79]季鹏,赵文明,于桐. 柚皮素的最新研究进展[J]. 中国新药杂志,2015,24(12): 1382-1386,1392.

[80]Nouri Z, Fakhri S, El-Senduny F, et al. On the Neuroprotective Effects of Naringenin: Pharmacological Targets, Signaling Pathways, Molecular Mechanisms, and Clinical Perspective [J]. Biomolecules, 2019,9 (11): 690

[81]叶群立,张洋洋,罗金健. 柚皮素联合 Bcl-2 抑制剂 ABT-263 调控信号通路 AKT 对胃癌细胞增殖凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志,2019,39(08):1948-1951.

[82]刘威良,姬昱,黄艾祥. β -谷甾醇的研究及开发进展[J]. 农产品加工,2019(01):77-79,82.

[83]Valerio M, Awad A B. β -Sitosterol down-regulates some proinflammatory signal transduction pathways by increasing the activity of tyrosine phosphatase SHP-1 in J774A.1 murine macrophages [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(8): 1012-1017.

[84]Wang L L, Zhang L, Cui X F. Downregulation of long noncoding RNA LINC 01419 inhibits cell migration, invasion, and tumor growth and promotes autophagy via inactivation of the PI3K/Akt1/mTOR pathway in gastric cancer [J]. Ther Adv Med Oncol, 2019, 11: p1758835919874651.

[85]Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 6(10): a016295.

- [86]Liebregts T, Adam B, Bredack C, et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(6): 1089-1098.
- [87]Tsai H F, Hsu P N. Interplay between *Helicobacter pylori* and immune cells in immune pathogenesis of gastric inflammation and mucosal pathology [J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7(4): 255-259.
- [88]Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(1): a001008.
- [89]Sethi N S, Kikuchi O, Duronio G N, et al. Early TP53 alterations engage environmental exposures to promote gastric premalignancy in an integrative mouse model [J]. *Nat Genet*, 2020, 52(2): 219-230.
- [90]Ghezzi P, Cerami A. Tumor necrosis factor as a pharmacological target [J]. *Methods Mol Med*, 2004, 98: 1-8.
- [91]Powell N, Walker M M, Talley N J. The mucosal immune system: master regulator of bidirectional gut-brain communications [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(3): 143-159.
- [92]Kindt S, Van Oudenhove L, Broekaert D, et al. Immune dysfunction in patients with functional gastrointestinal disorders [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(4): 389-398.
- [93]杨超茅,杨志新,马晓玲. AGEs-RAGE 信号通路在糖尿病肾病中的作用机制及中医药研究进展[J]. *中医学报*, 2019, 34(09): 1864-1868.
- [94]Cheng C L, Tang Y, Zheng Z, et al. Advanced glycation end-products activate the renin-angiotensin system through the RAGE/PI3-K signaling pathway in podocytes [J]. *Clin Invest Med*, 2012, 35(5): E282.
- [95]Wouters M M, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders [J]. *Gut*, 2016, 65(1): 155-168.
- [96]Du L, Chen B, Kim J J, et al. Micro-inflammation in functional dyspepsia:

A systematic review and meta-analysis [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(4): e13304.

[97]杨梦思,周娜,王志钢,等. 转录因子HIF-1 α 及其信号通路在疾病发生中的作用研究进展[J]. *生物技术通报*, 2016, 32(08):8-13.

[98]Cummins E P, Keogh C E, CREAN D, et al. The role of HIF in immunity and inflammation [J]. *Mol Aspects Med*, 2016, 47-48.

[99]Van Den Elzen B D, Boeckxstaens G E. Review article: a critical view on impaired accommodation as therapeutic target for functional dyspepsia [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23(11):1499-1510.

[100]Takahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract [J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(5): 421-430.

附录 1 文献综述 中药治疗功能性消化不良研究进展

功能性消化不良 (Functional dyspepsia, FD) 是一组肠—脑互动异常的身心疾病, 定义为症状源自于胃十二指肠区域, 但排除了可以解释该症状的器质性、代谢性或者系统性疾病, 其症状包含以下 4 项中的至少 1 项, 即餐后饱胀、上腹疼痛、上腹烧灼感以及早饱, 病程一般超过 6 个月^[1], FD 包括餐后不适综合征 (Postprandial distress syndrome, PDS) 以及上腹疼痛综合征 (Epigastric pain syndrome, EPS) 两个亚型。FD 是消化专科门诊中最常见的消化道疾病, 其发病率可高达 10%–30%^[2], 根据一项 FD 全球的流行病学的系统评价^[3]显示, FD 的患病率为 21%, 国内张小平等^[4]发现常州地区功能性消化不良的患病率为 19.7%, FD 的高发病率导致其成为世界性的公共健康问题。

1 FD 中医溯源

FD 在中医理论中并没有特定的病名, 2017 中医治疗 FD 的专家共识认为^[5], 根据其亚型的不同可以分属不同疾病, PDS 归于中医的“胃痞”、EPS 属于中医“胃脘痛”。

胃痞即痞满, 该病最早出现于《黄帝内经》, 被称为痞、满、痞塞等, 其理法方药首先详述在《伤寒论》之中: “满而不痛者为痞”, 并将寒热并用、辛开苦降定为痞满的治疗大法, 所制之诸种泻心汤是治疗痞满的常用方剂。《诸病源候论》进一步阐述了痞满的病因病机, 如“诸痞者, 营卫不和, 阴阳隔绝……故谓之痞。”《丹溪心法》对痞满与胀满进行区分, 认为胀满胀而有形, 痞满则无胀急之形。《景岳全书》中将痞满分为虚痞、实痞、虚满、实满, 其中实痞、实满可散可消, 虚痞、虚满则需大加温补。

《类证治裁》将痞满划分成伤寒之痞和杂病之痞两类, 同时又把杂病之痞分作饮食寒凉伤胃、胃虚气滞、脾胃阳微, 脾虚失运等证型, 对临床实践具有指导意义。

胃脘痛, 最早见于《黄帝内经》, 其内多个章节论述了胃痛的症状、

病因病机等内容,如“寒气客于胃肠之间……小络引急,故痛。”认为外感寒邪、小络引急会导致胃痛。“厥阴司天,风淫所胜,民病胃脘当心而痛。”认为胃痛和肝气相关,肝胃不和可致胃痛。同时,《黄帝内经》中“心中疼”亦指胃疼,这也导致后世部分医家将心痛与胃脘痛混淆。《济生方》中对病因进行的较为全面的阐述,认为外感、七情、进食生冷,邪正交击,气道闭塞,郁于中焦是胃痛的主要原因。宋朝时期,《和剂局方》等官方医典中记载了大量治疗胃痛的方剂,主要以辛燥理气的药物为主。《兰室秘藏》中认为脾胃内伤是胃痛的原因之一,治法不外乎益气健脾、温中和胃。《丹溪心法》则认为胃痛日久必生火,应属热。但需要注意的是,上述医家均没有将“心痛”与“胃脘痛”明确区分,直到明代的《证治准绳》才提出“岂胃脘痛即心痛哉”开始明确胃痛和心痛的区分。《景岳全书》则将本病的病因、病机、治法方药进行系统的总结,为临床提供了很好的参考价值。

2 FD 的病因病机

FD 的病因包括感受外邪、情绪不畅、饮食失调、禀赋不足等,其基本病机为脾虚气滞,胃失和降,病位在胃,与肝脾关系密切^[5]。结合历代医家观点,病因与发病机制总结如下:

2.1 感受外邪,胃失和降

外邪侵扰中焦,中焦气机不畅,胃失和降而出现胃脘部的疼痛或痞满不适。外邪之中,寒邪、暑邪、湿邪均可导致胃部疼痛或痞满,如《黄帝内经》中“寒气客于肠胃之间,膜原之下,血不能散,小络急引,故痛。”认为寒邪客于脾胃是胃脘痛的重要原因。《临证指南医案》中记载“暑风必挟湿,湿必伤于气分……湿伏热蕴,致气壅塞咽底脘中。”认为暑热之邪夹湿伤表会引起痞满不适。

2.2 情志不畅,肝郁脾虚

与中医理论一致,情志因素在现代研究中也被认为与 FD 密切相关。其中最易触发 FD 症状的情志为怒、忧两者。所谓“思则气结”、“怒则气上”,《景岳全书》则有“怒气暴伤,肝气未平而痞”,认为怒则肝气

不疏，横逆犯脾，导致脾气郁滞而痞，《沈氏尊生书》认为：“胃痛……惟肝气相乘为最甚，以木性暴，且正克也。”也强调了肝气横逆犯胃是导致胃痛的重要原因。《类经》又云：“脾为谏议之官……若意有所着，思有所伤，劳倦过度，则脾神散失矣。”即思虑过度，会直接损伤脾胃，导致脾胃运化不足，而气机升降失司，则出现各种脾胃不适的症状。

2.3 饮食不节，脾胃受损

脾主运化，胃主受纳，脾胃的基本功能即受纳运化饮食，而饮食不节则可直接损伤脾胃，所谓“饮食失节，脾胃乃伤”《内经》曾曰“甘者令人中满”这是指长期进食甘甜之物，可使脾胃气缓，气滞不行而中焦痞闷不适。《医学正传》中认为“纵恣口腹，喜好辛酸，恣饮热酒煎煇，复餐寒凉生冷，朝伤暮损……妨碍升降，故胃脘疼痛，吞酸噯气，嘈杂恶心，皆噎膈反胃之渐者也”，可见长期饮食不节制，过食生冷刺激等物是胃痛的重要原因，如果继续任由其发展，则可能出现噎膈、反胃等严重疾病。

2.4 禀赋不足，脾胃虚弱

若先天禀赋不足，则后天之本不丰。若素体脾胃虚弱，则运化无力，气血不足，自然容易出现腹胀、痞闷、胃部隐痛等症状。《证治汇补》认为“大抵心下痞闷，必是脾胃受亏”强调了胃脘部的痞塞不通，一定存在脾胃虚弱，运化功能受损的问题。同时，脾虚日久，亦容易夹杂他邪，形成虚实夹杂之证，叶天士于《临证指南》中提出“久病入络”一说，认为脾虚推动无力，气血瘀滞，胃痛日久，此为瘀血胃痛，他还认为“胃痛久而屡发，必有凝痰聚瘀”盖因脾阳不足，痰饮蓄留胃脘所致胃痛屡屡发作。

3 FD 的中药治疗进展

3.1 中医经典方治疗 FD

3.1.1 香砂六君子汤

香砂六君子汤由四君子汤化裁而来，可健脾益气，理气和胃，主治 FD 脾虚气滞之证。Jing Liu 等的研究^[6]显示香砂六君子汤可以明显增加小鼠的进食量，降低其胃部敏感性，还能上调血清中 Ghrelin, CCK-8 和 VIP 等神经肽的含量，从而减轻 FD 症状。Lin Lv 等^[7]的一项多中心、双盲、

安慰剂对照的 RCT 证实香砂六君子汤可以显著改善 FD 患者的症状，促进胃排空，还能减轻患者抑郁焦虑等情绪，从临床角度证明了香砂六君子汤的疗效。

3.1.2 四逆散

四逆散由柴胡、枳壳、白芍、炙甘草组成，可疏肝理脾，透邪解郁，主治 FD 肝脾不和证，Zhenyu Wu^[8]等使用四逆散汤剂治疗 FD 大鼠后，发现四逆散可以使 FD 大鼠脊髓背角中的 iNOS, GABAb, cGMP 和 PKG 蛋白质含量恢复到正常水平，提示四逆散可能通过调节脊髓背角 NO/cGMP/PKG 信号通路来减轻 FD 大鼠的内脏超敏性，从而减轻 FD 症状。李智丹等^[9]发现使用四逆散加减治疗功能性消化不良可以显著缓解 FD 症状，改善胃肠动力。

3.1.3 柴胡疏肝散

柴胡疏肝散在四逆散的基础上加陈皮、川芎、香附，也是 FD 肝胃不和证的常用方剂。一项关于柴胡疏肝散治疗 FD 的 meta 分析^[10]也显示了柴胡疏肝散疗效优于促动力药物，且无明显不良反应。齐美欣等^[11]发现柴胡疏肝散可以促进 FD 大鼠胃肠动力，调节胃促生长素(Ghrelin)、胃动素(MTL)及血管活性肠肽(VIP)等胃肠激素的分泌，还能调控胃紧密连接蛋白(ZO-2)、降钙素基因相关肽(CGRP)等蛋白表达。

3.1.4 半夏泻心汤

半夏泻心汤是著名的和解剂，可以寒热平调，调和肝脾，消痞散结，是治疗 FD 寒热错杂证的主方，Seok-Jae Ko 等^[12]的一篇系统评价显示，半夏泻心汤可以有效地改善 FD 相关症状，提高患者生活质量，并且无明显不良反应。Yoo-Jin Jeon 等^[13]通过动物实验发现半夏泻心汤对 FD 小鼠有促胃肠动力作用，其作用机制是通过激活 Cajal 间质细胞和胃平滑肌细胞来调节胃肠道的蠕动。

3.1.5 连朴饮

连朴饮是由厚朴、黄连、石菖蒲、半夏、香豉、芦根、栀子构成，是常用的祛湿剂，以清热化湿，理气和中为功用，是治疗 FD 脾胃湿热证的常用方剂。徐婧^[14]通过动物试验验证连朴饮可以促进 FD 大鼠的胃排空，

增强其胃窦平滑肌收缩功能,还能上调五羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)等单胺递质的水平,发挥治疗FD及抗抑郁作用。翟艳丽等^[15]使用连朴饮对照多潘立酮的临床试验显示,连朴饮治疗FD湿热中阻证的疗效优于多潘立酮,且安全性高。

3.1.6 理中丸/汤

理中丸是常用的温里剂,由人参、甘草、白术、干姜组成,可以温中健脾,和胃散寒,是治疗FD脾胃虚寒证的基础方剂。Min Cheol Lee等的研究^[16]证明理中汤可以显著提高老鼠的胃排空和肠道运输效率。刘爱萍^[17]使用理中汤联合西药治疗FD的临床有效率为86.67%,明显优于单纯使用西药治疗。

3.2 中医经验方治疗FD

随着对于中医理论地不断研究,现代医家在临床过程中也总结出许多独特的用药经验,一些名家经验方在临床中也卓有成效,具体简述如下。甘爱萍教授^[18]自拟的欣胃汤(太子参、白术、茯苓、柴胡、枳实、香附、郁金、全瓜蒌、玫瑰花、砂仁、谷芽、麦芽、百合、合欢花)治疗伴焦虑抑郁的FD后,患者消化道症状积分、HAMD及HAMA评分明显优于对照组,且不良反应少。刘德喜教授^[19]自拟的健脾调中消痞方(党参、茯苓、白术、山药、木香、桔梗、莲子、槟榔、厚朴、郁金、薏米、枳壳、炒白扁豆、砂仁、甘草)治疗FD患者55例,对照组予莫沙比利55例,结果显示治疗组有效率为94.5%,其疗效明显优于对照组的65.3%,且治疗组的复发率仅为11.5%,也低于对照组的57.1%,证明刘喜德教授基于“脾胃转枢理论”制定的健脾调中消痞方治疗FD疗效显著。李乾构教授^[20]自拟的健脾理气汤(党参、茯苓、白术、炙甘草、枳实、砂仁、木香、元胡、陈皮)治疗FD患者60例,对比60例口服奥美拉唑的FD患者,结果证实健脾理气汤可以显著改善上腹疼痛和餐后饱胀,且有效率可达90%,明显优于对照组的70.1%,证实健脾理气汤可以显著改善FD相关症状,提升患者的生活质量。马骏教授的十三味和中丸^[21](柴胡、白芍、枳壳、陈皮、延胡索、川楝子、黄连、黄芩、吴茱萸、砂仁、茯苓、半夏、甘草)疗效与多潘立

酮效果相近,改善上腹痛及早饱的效果优于多潘立酮,且安全有效无毒副作用。

3.3 中成药治疗 FD

3.3.1 枳术宽中胶囊

枳术宽中胶囊的主要成分为柴胡、白术、枳实、山楂。可以健脾理气,和胃消痞。可用于 FD 脾虚气滞证。Xiao Y 等^[22]的一项多中心、双盲、安慰剂对照的 RCT 显示,枳术宽中胶囊可以有效地改善上腹胀、早饱等 FD 相关症状。Ming-Yi Wen 等^[23]分析了 3 个临床试验共 2496 位患者,结果显示枳术宽中胶囊的临床疗效确切,且无明显不良反应。

3.3.2 达立通颗粒

达立通颗粒由柴胡、枳实、陈皮、木香、半夏、焦楂、槟榔、党参、鸡矢藤、延胡索、蒲公英、六神曲组成,可以清热解郁,和胃降逆,通利消滞。可治疗 FD 肝胃郁热证。Zhang CX 等^[24]的 RCT 显示达立通颗粒治疗 FD 的疗效为 80.4%其疗效与莫沙比利相近,且未发现明显不良反应。郭晟等^[25]通过达立通颗粒的药理实验证明,达立通颗粒可以促进老鼠的肠运动,还能使胃动素的释放增加以及胃电活动的增强,从而减轻 FD 症状。

3.3.3 气滞胃痛颗粒

气滞胃痛颗粒由柴胡、枳壳、延胡索、香附、白芍、炙甘草组成,可以舒肝理气,和胃止痛,可治疗 FD 肝胃不和证。Qing Su 等的一项关于气滞胃痛颗粒治疗 FD 的多中心、双盲、安慰剂对照 RCT^[26]证实气滞胃痛颗粒疗效确切,使用四周后其有效率为 77.65%,还能明显降低患者焦虑水平且无明显副作用。毛心勇^[27]等研究表明气滞胃痛颗粒可以改善大鼠的胃部高敏感性,还能增强抑郁大鼠杏仁核以及下丘脑等脑区的神经元信号,缓解大鼠抑郁状态。

3.3.4 四磨汤口服液

四磨汤口服液由木香、槟榔、枳壳、乌药组成,可以顺气降逆,消积止痛,可用于 FD 肝郁气滞证。目前四磨汤口服液的药理学研究表明^[28],四磨汤可以促进胃肠动力,调节胃肠道酶活性,能调整肠道菌群,具有增

强免疫、抗炎等作用。一项关于四磨汤口服液治疗 FD 的系统评价^[29]分析了 27 项 RCT 显示,四磨汤口服液治疗 FD 的疗效与常规西药相近,且安全可靠。

3.3.5 藿香正气软胶囊

藿香正气软胶囊由苍术、陈皮、厚朴、茯苓、白芷、生半夏、大腹皮、甘草浸膏、紫苏叶油、广藿香油组成,可以解表化湿,理气和中,可治疗 FD 脾虚湿盛证。张桐茂等^[30]的随机双盲双模拟 RCT 显示,藿香正气软胶囊临床疗效与多潘立酮相近,可显著提高胃排空率,改善上腹胀满、早饱等症状,还能调节 MTL、胃泌素(GAS)、一氧化氮(NO)等胃肠激素水平。只德广的动物试验^[31]证明,藿香正气软胶囊可以改善大鼠进食量,增加其体重,可促进大鼠胃排空及小肠推进率,还能增加血清 MTL 及 P 物质的水平量,明显减少 VIP 及 NO 的含量。

4 结语

近年来随着人们生活工作压力的增加,FD 等功能性疾病发病率不断上升。目前,FD 具体的发病机制与病因并不明确,在治疗上也没有特效药物,西医治疗以对症处理为主,促动力药物、抑酸类药物、消化酶类药物、抗抑郁抗焦虑药物等均可以在一定程度上改善 FD 患者的临床症状^[32]。但是,因为 FD 具有病程绵长,容易反复等特点,长时间的重复用药容易出现药效降低,不良反应增加等问题。

随着中医理论与研究的不断发展,现代医家已经通过临床证明中药在治疗 FD 上的优势。中药治疗 FD 以辨证论治为基础,对患者进行全局性、个体化的治疗,可以从根本上提高临床 FD 疗效、调节患者体质、改善患者生活质量、降低复发率,且安全性高,无明显不良反应。但是必须承认的是,目前中药治疗 FD 的相关研究仍存在一些缺陷,比如:大部分中药汤剂与中成药缺乏多中心、大样本、随机、双盲的临床对照试验;不良反应没有进行长期监测;研究时涉及的生化指标较少,对疾病疗效的判定存在一定主观性;对于 FD 辨证分型仍无权威的划分标准,导致治疗上多以研究者经验为主,没有形成统一且有效的治疗标准;相关药理学研究

不够充分,研究多局限于复方,没有对其中有效成分进行更深的挖掘。因此,今后应该开展更多大样本、双盲的 RCT,对中药治疗 FD 进行长期的疗效追踪和不良反应监测。同时也应该进行更多的基础研究,明确中药治疗 FD 的药理学机制和代谢途径等内容,以切实促进中药治疗 FD 的开发。相信随着中医药事业的不断进步,越来越多的学者会注意到中药在治疗 FD 上的优势,中药在治疗 FD 上的发展前景定会是欣欣向荣、正道坦途。

参考文献

- [1]Drossman D A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV [J]. Gastroenterology, 2016: 1262-1279
- [2]Mahadeva S, Goh K L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(17): 2661-2666.
- [3]Ford A C, Marwaha A, Sood R, et al. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis [J]. Gut, 2015, 64(7): 1049-1057.
- [4]张小平,陈建平,张中平. 某地区功能性胃肠病流行病学及其相关因素调查研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(24):11329-11332.
- [5]中华中医药学会脾胃病分会,张声生. 功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志,2017,32(6):2595-2598.
- [6]Liu J, Li F, Tang X D, et al. XiangshaLiujunzi decoction alleviates the symptoms of functional dyspepsia by regulating brain-gut axis and production of neuropeptides [J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15: 387.
- [7]Lv L, Wang F Y, Ma X X, et al. Efficacy and safety of Xiangsha Liujunzi granules for functional dyspepsia: A multi-center randomized double-blind placebo-controlled clinical study [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(30):

5589-601.

[8]Wu Z, Lu X, Zhang S, et al. Sini-San Regulates the NO-cGMP-PKG Pathway in the Spinal Dorsal Horn in a Modified Rat Model of Functional Dyspepsia [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: p3575231.

[9]李智丹. 四逆散方加减改善功能性消化不良胃肠动力及心理状态的临床研究 [J]. 光明中医, 2019, 34(13): 2009-2011.

[10]Yang N, Jiang X, Qiu X, et al. Modified chaihu shugan powder for functional dyspepsia: meta-analysis for randomized controlled trial [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013(791724).

[11]齐美欣, 苏婷, 姜文月, 等. 柴胡疏肝散有效部位对功能性消化不良大鼠胃肠动力的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(03): 15-19.

[12]Ko S J, Cho S H, Kim K J, et al. Herbal medicine Banha-sasim-tang for the treatment of functional dyspepsia protocol for a systematic review of randomized controlled trials [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(22): e15760.

[13]Jeon Y J, Lee J S, Cho Y R, et al. Banha-sasim-tang improves gastrointestinal function in loperamide-induced functional dyspepsia mouse model [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 238: 111834.

[14]徐婧. 连朴饮基于脑肠同调途径治疗功能性消化不良的作用机制研究[D]. 湖北中医药大学, 2020.

[15]翟艳丽, 黄福斌. 连朴饮治疗功能性消化不良湿热中阻证 30 例[J]. 山东中医杂志, 2015, 34(05): 346-347.

[16]Lee M C, Ha W, Park J, et al. Effects of LizhongTang on gastrointestinal motility in mice[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(34): 7778-7786.

[17]刘爱萍. 理中汤治疗功能性消化不良疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(12): 272.

[18]祁正亮, 李姣. 欣胃汤治疗伴焦虑抑郁障碍的功能性消化不良临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(17): 191-193.

[19]李建平. 刘德喜教授脾胃病学术思想传承及运用“脾胃转枢理论”治疗功能性消

化不良临床经验总结[D]. 广州中医药大学,2015.

[20]朱培一. 李乾构学术思想与临床经验总结及健脾理气汤治疗上腹疼痛综合征的研究[D]. 北京中医药大学,2011.

[21]周婷. 马骏学术思想总结及十三味和中丸治疗功能性消化不良肝胃不和证的临床研究[D]. 南京中医药大学,2015.

[22]Xiao Y, Li Y, Shu J, et al. The efficacy of oral Zhizhu Kuanzhong, a traditional Chinese medicine, in patients with postprandial distress syndrome [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(3): 526-531.

[23]Wen M Y, Zhang F C, Wang Y J. Effect of Zhizhu Kuanzhong Capsules () on Treatment of Functional Dyspepsia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(8): 625-630.

[24]Zhang C X, Guo L K. Dalitong granule combined with electroacupuncture in the treatment of functional dyspepsia: A randomized controlled trial [J]. Chin J Integr Med, 2015, 21(10): 743-750.

[25]郭晟,张俊明,郑国安,等. 达立通颗粒治疗功能性消化不良作用机理研究[J]. 中国药物评价,2018,35(03):183-189.

[26]Su Q, Chen S L, Wang H H, et al. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Qi-Zhi-Wei-Tong Granules on Postprandial Distress Syndrome-Predominant Functional Dyspepsia [J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(13): 1549-1556.

[27]毛心勇,国嵩,倪文超,等. 气滞胃痛颗粒对功能性消化不良模型大鼠胃敏感性及精神状态的影响[J]. 中医杂志,2020,61(22):1996-2003.

[28]黎敏,米本中,刘莉,等. 四磨汤口服液药理及临床应用研究进展[J]. 中南药学,2020,18(12):2031-2036.

[29]Hu Y, Bai Y, Hua Z, et al. Effect of Chinese patent medicine Si-Mo-Tang oral liquid for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171878.

[30]张桐茂,刘炜,赵博,等. 藿香正气软胶囊对功能性消化不良脾虚湿盛患者胃动力

及胃肠激素的影响[J]. 中草药, 2014, 45(15): 2214-2217.

[31] 只德广, 刘彤, 岳南, 等. 藿香正气软胶囊治疗功能性消化不良的机制研究[J]. 现代药物与临床, 2010, 25(04): 282-285.

[32] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组. 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(4): 217-229.

附录2 功能性消化不良的罗马 IV 诊断标准

FD 的罗马 IV 诊断包括餐后不适综合征(PDS)及上腹痛综合征(EPS)。

一、PDS 符合以下至少 1 项：

- ①餐后饱胀，至少 2~3 日/周；严重程度会影响日常工作生活；
- ②早饱感而导致不能进食平常餐量，频率至少 2~3 日/周；
- ③诊断前早饱或餐后饱胀症状出现至少半年，近 3 个月症状的频次与严重程度符合上两条诊断标准；

④胃镜等常规检查没有发现可解释这些症状的器质性、代谢性或系统性疾病。

支持 PDS 诊断的症状：

- ①可伴随中上腹痛或灼热感、上腹饱胀感、恶心或嗝气频频；
- ②注意呕吐可能是其他疾病导致的；
- ③烧心虽然不属于消化不良的症状，但可伴随 PDS 存在；
- ④饱胀等症状如果能通过排便或排气缓解通常不是消化不良；肠易激综合征、胃食管反流病等疾病可与 PDS 同时出现。

二、EPS 应符合以下至少 1 项：

- ①中上腹疼痛或烧灼感，至少 1 日/周；严重程度影响日常工作生活；
- ②诊断前腹痛等症状出现至少半年，近 3 个月症状的频次与严重程度符合上条诊断标准；

③胃镜等检查未发现可解释这些症状的器质性、代谢性或系统性疾病。

支持 EPS 诊断的症状：

- ①疼痛可空腹出现，可能进食后缓解，也可能因进食引起；
- ②餐后腹胀、恶心、嗝气也可伴随出现；
- ③注意持续呕吐一般是其他疾病导致的；
- ④烧心虽然不属于消化不良的症状，但可伴随 EPS 存在；
- ⑤要和胆源性疼痛进行鉴别；
- ⑥腹痛等症状如果能通过排便或排气缓解通常不是消化不良；胃食管反流病、肠易激综合征等疾病可与 EPS 同时出现。

附录 3 研究生期间论文发表情况

- [1] Wu Jing Jie, Mei Ying Bing, Nie Rui Huang, et al. Analysis of the Effective Mechanism of Fructus Aurantii Immaturus in the Treatment of Chronic Atrophic Gastritis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology. Gastroenterol Hepatol Res. 2021;3(1):2. doi:10.12032/ghr2021-03-028
- [2] 吴静洁,梅应兵,姚雪婷,甘爱萍,张子路,龙喻,黄乜瑞. 基于网络药理学及分子对接研究柚皮素抗胃癌机制[J]. 中国中西医结合消化杂志,2021,29(02): 124-131.
- [3] 吴静洁,梅应兵,甘爱萍,黄乜瑞. 益气健脾中药复方治疗肠内营养相关性腹泻 Meta 分析[J]. 湖北中医杂志,2020,42(04):57-60.
- [4] 吴静洁,梅应兵,甘爱萍等. 四磨汤口服液治疗儿童功能性消化不良疗效的 Meta 分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(80):46-48+51.
- [5] 吴静洁,梅应兵,甘爱萍,柳慧. 理气法治疗功能性消化不良的系统评价和 Meta 分析[A]. 中国中西医结合学会第八届虚证与老年医学专业委员会. 中国中西医结合学会第八届虚证与老年医学专业委员会、中国老年学和老年医学学会中西医结合分会 [C]. 中国中西医结合学会第八届虚证与老年医学专业委员会:中国中西医结合学会,2019:5.
- [6] 柳慧,梅应兵,黄乜瑞,吴静洁. 重复性经颅磁刺激治疗功能性消化不良伴失眠 20 例[J]. 湖北民族大学学报(医学版),2020,37(01):96-98.
- [7] 李思思,华川,杨金月,赵勇,吴静洁,左新河. 温阳化气利水法治疗甲状腺囊肿探究[A]. 中国中西医结合学会内分泌专业委员会. 第十二次全国中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病、甲状腺疾病高峰论坛论文资料汇编[C]. 中国中西医结合学会内分泌专业委员会:中国中西医结合学会,2019:1.

[8] 李思思, 华川, 杨金月, 赵勇, 吴静洁. 温阳化气利水法治疗甲状腺囊肿探究[J]. 湖北中医杂志, 2020, 42(03): 47-50.

[9] 梅应兵, 陈宏慈, 甘爱萍临证经验荟萃, 武汉: 湖北科学技术出版社 (吴静洁编委).

致 谢

时光如梭，转眼间，三年的研究生生涯即将结束。回首悠悠三载，心中无限感激，感恩陪我度过美好三年时光的每一位老师和同学，是你们的无私的帮助，让我在这三年里可以快速地学习与进步。

首先我要感谢的是导师梅应兵主任三年来对我的悉心帮助与谆谆教诲，梅老师对临床工作有着数十年如一日的热情，他不仅医术精湛，更是真正地把病人当作朋友，设身处地的为患者着想，梅老师的工作态度与品行，让我高山仰止。

同时，也要感谢甘爱萍教授对于我临床的授业解惑和生活上的悉心照顾，在甘老师的门诊真的让人获益匪浅。

感谢老年病科刘进进主任、谭子虎主任、阳光主任、向庆伟主任、祁正亮主任、彭朗老师、赵诗超老师、蔡精灵老师、柳弘汉老师、柳慧师姐及全体护士老师对我临床实习工作的建议。

感谢脾胃科周毅主任、苏国阳主任、黄鹤主任、刘洋老师、罗樱师姐、张远梅师姐等对我的专业工作的帮助。

感谢我的同门黄乜瑞、师妹茅婉愉，师弟徐大军、刘亚东的帮助。

感谢室友龙喻、张子路、陈攀宇、王蕾、张铭等人对于我生活上的悉心照料和论文修改上的宝贵意见。

感谢所有爱我、支持我的家人、朋友对于我一如既往的支持和无微不至的帮助，乐只君子，德音不已。