

· 中药构效组学研究专题(二) ·

[编者按] 中药及中药复方化学成分多样,作用靶点广泛,作用方式复杂,这既是其治疗上的优势与特点,也是中药现代化研究面临的挑战。该专题以气滞胃痛颗粒为研究对象,采用构效组学的研究策略,深入探究中药化合物结构与药效之间的内在联系,并预测其物质基础及多靶点协同作用机制。基于其复方组成中的香附、白芍、甘草等药效组分,从活性成分的结构特征出发,运用计算机虚拟筛选技术,结合大数据分析高通量组学方法,构建生物信息综合网络,高效地建立“中药化学成分结构-靶点-药效”三位一体的复杂关系。在分子层面,从多组多效、组效对应的角度,探讨中药药效成分及其活性结构与靶点作用的规律与特点。这不仅为中药药效成分的筛选和有效成分的解析提供有力支持,也为中药的现代化研究提供新的思路 and 方向。

气滞胃痛颗粒现代研究进展

李天娇^{1,2,3}, 宿凯强^{1,2}, 王帅^{1,2,3}, 杨欣欣^{1,2,3}, 包永睿^{1,2,3}, 孟宪生^{1,2,3*}

- (1. 辽宁中医药大学 药学院, 辽宁 大连 116600;
2. 辽宁省中药多维分析专业技术创新中心, 辽宁 大连 116600;
3. 辽宁省现代中药研究工程实验室, 辽宁 大连 116600)

[摘要] 气滞胃痛颗粒是由柴胡、白芍、枳壳、香附(炙)、延胡索(炙)、甘草(炙)6味药材组成的成方制剂,具有疏肝理气、和胃止痛的功效,用于肝郁气滞、胸痞胀满、胃脘疼痛等。经多年临床实践,已成为临床治疗胃脘痛一线用药。目前,研究者们已开展了气滞胃痛颗粒及其处方药味的提取纯化工艺优化、化学成分鉴定、入血成分表征、质量控制方法建立、消化系统疾病药效验证、作用机制探索、临床疗效观察等研究工作,取得了一系列的成果。该文旨在总结近年来气滞胃痛颗粒相关研究成果,从药效物质、质量控制、药理药效、作用机制、临床疗效5个方面进行系统论述,以期气滞胃痛颗粒进一步深入研究及现代化发展提供思路。

[关键词] 气滞胃痛颗粒; 研究进展; 药效物质; 药理药效; 作用机制

[中图分类号] R284.2; R285; R289; R287; R22; R2-031; R33; R24 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903 (2024)21-0145-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20241213 [增强出版附件] 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240809.1138.001>

[网络出版日期] 2024-08-09 13:10:17

Modern Research on Qizhi Weitong Granules: A Review

LI Tianjiao^{1,2,3}, SU Kaiqiang^{1,2}, WANG Shuai^{1,2,3}, YANG Xinxin^{1,2,3},
BAO Yongrui^{1,2,3}, MENG Xiansheng^{1,2,3*}

(1. College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM),
Dalian 116600, China;

2. Liaoning Multi-dimensional Analysis of TCM Technical Innovation Center, Dalian 116600, China;

3. Liaoning Province Modern TCM Research and Engineering Laboratory, Dalian 116600, China)

[Abstract] Qizhi Weitong granules composed of Bupleuri Radix, Paeoniae Radix Alba, Aurantii Fructus, Cyperi Rhizoma (processed), Corydalis Rhizoma (processed), and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma

[收稿日期] 2024-06-07

[基金项目] 辽宁省科技计划联合计划项目(2023-MSLH-199)

[第一作者] 李天娇,在读博士,实验师,从事生药药效物质及作用机制研究, Tel: 0411-85890185, E-mail: 15242696345@163.com

[通信作者] * 孟宪生,博士,教授,从事中药药效物质组学与作用机制整合研究, Tel: 0411-85890185, E-mail: mxsvvv@126.com

have the effects of soothing the liver, regulating Qi movement, and harmonizing the stomach to relieve pain. This preparation is thus used for the treatment of liver depression, Qi stagnation, chest distension, and epigastric pain. It has become a first-line medication for the treatment of epigastric pain after years of clinical practice. At present, researchers have carried out extensive studies on Qizhi Weitong granules, including the optimization of the extraction and purification process, identification of chemical components, characterization of absorbed components, establishment of quality control methods, validation of pharmacological effect on digestive system diseases, exploration of the mechanism, and observation of clinical efficacy. The studies have achieved fruitful results. This article summarizes the research achievements related to Qizhi Weitong granules in recent years from pharmacological substances, quality control, pharmacological effect, mechanism of action, and clinical efficacy, aiming to provide ideas for in-depth research and modern development of Qizhi Weitong granules.

[Keywords] Qizhi Weitong granules; research progress; pharmacological substances; pharmacological effect; mechanism

气滞胃痛颗粒是以中国工程院院士、全国著名中医专家王永炎教授等多位专家精心研制的治疗胃痛系列疾病的气滞胃痛方为基础制成的颗粒制剂,是辽宁华润本溪三药有限公司独家保护品种,是国家基本药物目录收录品种、医保甲类品种,上市多年来,凭借其安全有效(有效率均在85%以上)、价格合理、使用方便等优势,成为临床治疗胃脘痛一线用药^[1-3]。气滞胃痛颗粒收载于2020年版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)一部,组方来源于《伤寒论》中的经典名方“四逆散”,其中柴胡疏肝解郁,为君;枳壳、香附(炙)理气为主,为臣;白芍、延胡索(炙)和血止痛,为佐,甘草(炙)调和诸药,为使;诸药相合,共奏疏肝、行气、活血、解郁、和胃之功,用于肝郁气滞、胸痞胀满、胃脘疼痛等证^[4-6]。临床上单方或联合用药,在急慢性胃炎^[7-10]、功能性消化不良^[11-13]、反流性食管炎^[14-16]、肠易激综合征^[17-19]、消化性溃疡^[20-21]等消化系统疾病具有较好的疗效。

气滞胃痛颗粒上市以来,以其治疗效果显著的优点,受到了研究学者们的关注,开展了提取纯化工艺优化、化学成分鉴定、入血成分表征、质量控制方法建立、消化系统疾病药效验证、作用机制探索、临床疗效观察等一系列基础及临床研究。气滞胃痛颗粒作为中药成方制剂,其物质基础、作用机制等方面的研究尚未得到全面、系统的解析。本文旨在通过梳理相关文献,归纳总结相关研究成果,从药效物质、质量控制、药理药效、作用机制、临床疗效5个方面对其近年来研究成果进行系统的归纳总结,以其全面地了解气滞胃痛颗粒的研究现状,为其深入研究提供思路,为其科技水平提高及现代化发展提供支撑。

1 药效物质研究

1.1 化学成分表征 中药化学成分研究是阐明中药药效物质基础的先决条件。气滞胃痛颗粒作为一种中药制剂,具有成分复杂、类型多样的特点,目前对其化学成分的研究较少。王建欣^[22]采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱仪(UHPLC-Q-TOF-MS)结合分子网络技术开展了气滞胃痛颗粒化学成分研究,共鉴定出104个化合物,其中黄酮类36个、生物碱类20个、三萜类12个、单萜苷类10个、酚类10个、香豆素类8个和糖苷类8个。张春艳等^[23]采用气相质谱仪(GC-MS)研究气滞胃痛颗粒中挥发性成分,共鉴定出34个化合物,主要成分包含 α -蒎烯、 β -月桂烯、间异丙基甲苯、柠檬烯、3,7-二甲基-1,6-辛二烯-3-醇、 α -蒎品醇等。常馨等^[24]采用电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS)得到41种无机元素的相对含量,建立了气滞胃痛颗粒无机元素轮廓谱。研究者们从非挥发性、挥发性、无机元素3个方面表征了气滞胃痛颗粒的化学成分,为气滞胃痛颗粒药效物质基础研究提供理论支持。见增强出版附加材料。

1.2 血清药物化学研究 中药复方吸收入血成分及其代谢产物是中药发挥药效的主要物质。中药血清药物化学是研究中药口服后血液中有有效成分及其代谢产物的学科,是中药药效物质基础研究的重要手段之一^[25]。为揭示气滞胃痛颗粒的药效物质基础,必须对其体内代谢过程进行深入研究。气滞胃痛颗粒血清药物化学研究的报道极少,其入血成分及代谢产物有待进一步研究。于晓萌等^[26]采用血清药物化学方法研究气滞胃痛颗粒在胃肠动力障碍大鼠中的入血成分及代谢产物,发现其代谢产物大多来自枳壳和甘草药材中的黄酮类成分,如

甘草素、柚皮素和橙皮素等的葡萄糖醛酸化、甲基化、硫酸化代谢产物,可能为气滞胃痛颗粒治疗胃肠动力障碍的药效物质基础。

1.3 组分协同筛选研究 许雯雯等^[27]开展气滞胃痛颗粒复方中7个主要组分与抗炎镇痛活性相关性分析研究,其镇痛的主要药效组分为柴胡总皂苷、白芍总苷、延胡索总生物碱,抗炎的主要药效组分为柴胡总皂苷、延胡索总生物碱、甘草总黄酮。吴寅萍等^[28]开展气滞胃痛颗粒中抗胃溃疡有效组分对胃溃疡模型大鼠作用研究,其抗胃溃疡有效组分为甘草黄酮、甘草三萜、柴胡皂苷、延胡索生物碱。崔亚玲等^[29]开展气滞胃痛颗粒对大鼠胃肠动力影响研究,其促胃肠动力有效组分为枳壳黄酮、香附黄酮、香附挥发油、柠檬烯。

1.4 谱效关系研究 谱-效关系研究的实质是成分与药效相关性研究,其不仅能够体现中药复杂体系的整体药效,还能够体现成分变化对药效的影响,是阐明中药药效物质基础的重要手段。基于谱-效关系的气滞胃痛颗粒药效物质基础研究分为以下3个方面:①抗胃溃疡药效物质基础研究,李天娇等^[30]通过谱效关系,明确了其抗溃疡的活性成分为没食子酸、甘草苷、甘草酸单铵盐、芹糖基甘草苷

等。②抗炎药效物质基础研究,许雯雯等^[31]通过谱效关系,明确了其抗炎的活性成分为柴胡皂苷A、甘草苷、芸香柚皮苷、异甘草素、没食子酸等。③促胃肠动力药效物质基础研究,包永睿等^[32]通过谱效关系,明确了其促进胃肠动力的活性成分为柚皮苷、新橙皮苷、橙皮苷、新枸橼苷、芸香柚皮苷等;文献通过谱效关系,明确了其促进胃肠动力的挥发性成分为辛醛、*D*-柠檬烯、顺-葛缕醇、香芹酮、 β -月桂烯、 α -水芹烯、 α -蒎品烯、 γ -蒎品烯、异松油烯等。这些成分可能是气滞胃痛颗粒发挥抗溃疡、抗炎镇痛、促胃肠动力功效的药效物质基础^[33-34]。

1.5 其他 齐冰等^[35]探讨了气滞胃痛颗粒中无机元素与药效的关联,锌、铜、锰、铬、镁等元素与抗炎相关,钙、铜、铁、锌、铝、铬、锰、钠等与抗溃疡相关。

气滞胃痛颗粒具有多成分、多效应、多靶点的特征,使得其发挥药效的物质基础尤为复杂,具有相对动态性。研究者们在其化学成分明确的基础上,通过多种研究方法和技术,初步明确了其针对不同药效(抗溃疡、抗炎、促胃肠动力)发挥作用的有效组分或活性成分,从多组多效、组效对应的角度解释了气滞胃痛颗粒的药效物质基础。对应关系见图1。

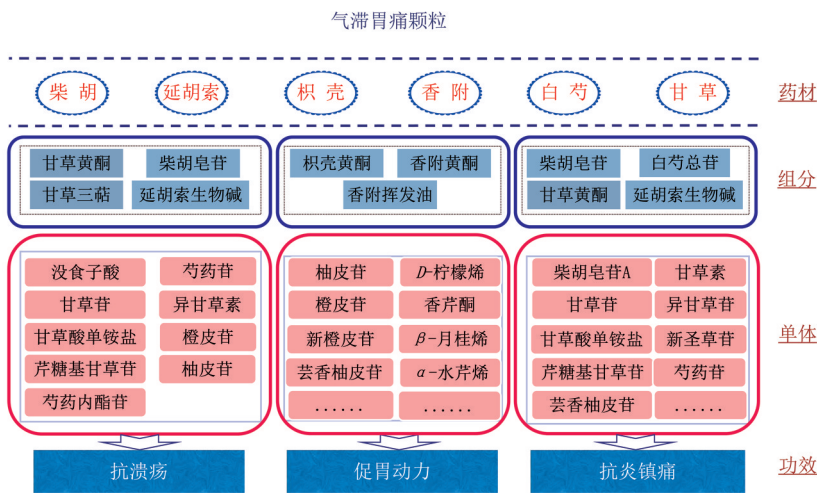


图1 气滞胃痛颗粒多组多效、组效对应
Fig. 1 Multi group-multi effect of Qizhi Weitong granule

2 质量控制研究

气滞胃痛颗粒收载于2020年版《中国药典》,现行法定标准的鉴别项下仅对其组方药味中的延胡索和白芍进行规定,含量测定项下仅以白芍中的芍药苷为指标成分进行规定^[4]。气滞胃痛颗粒作为一种多成分、多药效的中药复方,仅仅控制其单一指标性成分的含量,不能全面反映气滞胃痛颗粒的整

体质量,也不能针对不同药效精准控制其质量。随着中药质量控制方法的不断创新,研究模式从“模仿化药”到“符合中医药理论及复杂体系”方向的转变,致使气滞胃痛颗粒质量控制方法从单化学成分评价控制到多化学成分评价控制到药效成分评价控制方向不断发展。

2.1 单指标/多指标质量控制方法 董媛^[36]建立了

气滞胃痛颗粒中柴胡、枳壳、香附和甘草的薄层色谱鉴别方法,同时建立了以白芍药苷、芍药苷、柚皮苷、新橙皮苷、甘草苷和延胡索乙素为指标的含量测定方法,完善了原方法中空白部分。董媛等^[37]建立了气滞胃痛颗粒的高效液相特征图谱分析方法,为气滞胃痛颗粒提供更为准确的控制方法。吴赛伟等^[38]建立了同时测定白芍药苷、芍药苷、柚皮苷和甘草酸含量的方法,方法简便、准确,重复性好。张赞华等^[39]建立了同时测定白芍药苷、芍药苷、甘草苷、柚皮苷和新橙皮苷5种成分含量的方法,为全面评价气滞胃痛颗粒的质量提供了简便快速、准确可靠的方法。姚东等^[40]构建了气滞胃痛颗粒全时段多波长融合指纹图谱,并在此基础上,建立了以白芍药苷、芍药苷、甘草苷、柚皮苷、新橙皮苷、甘草酸盐6种成分为指标的多成分定量分析方法,弥补了单一波长下难以全面反映气滞胃痛颗粒中各类化学成分的不足,能够较为全面地对气滞胃痛颗粒进行质量控制。常馨等^[41]建立了以柠檬烯为指标的气滞胃痛颗粒挥发性成分质量控制方法,为全面、综合评价其质量提供了有力补充。

2.2 以药效为导向的质量控制方法 中药复方因整体性、复杂性的特点,导致与药效相关的质量标志物难以确定,能够反映整体药效的质量控制方法难以建立。谱效关系是中药药效质量标志物筛选最为常用的手段。孟宪生教授课题组在气滞胃痛颗粒抗溃疡、抗炎、促胃肠动力3大药效谱效关系明确的基础上,首次研制开发“谱-效色卡”软件,将气滞胃痛颗粒单一或多重药效直观表现出来,实现了气滞胃痛颗粒药效的“可视化”预测,对保障质量、稳定疗效具有重要意义^[2]。

3 药理药效与作用机制研究

中医理论对气滞胃痛颗粒功效的诠释可分为“三动”和“三静”,“三动”即柴胡、枳壳、炙香附共奏疏肝理气之功,“三静”即白芍、延胡索、炙甘草共奏和胃止痛之功,动静结合发挥疗效。根据气滞胃痛颗粒疏肝理气、和胃止痛的功效,将其药效总结为三大方面,抗溃疡、抗炎、促胃肠动力。

气滞胃痛颗粒作用机制的科学诠释是其走向现代化和国际化的必经之路,但由于其靶点的多样性及机制的复杂性,限制了气滞胃痛颗粒的发展。学者们在气滞胃痛颗粒化学成分及药理药效初步明确的基础上,采用多组学技术开展了气滞胃痛颗粒抗溃疡、抗炎镇痛、促胃肠动力等方面的作用机制研究,以便提高其科学内涵。

3.1 抗溃疡 温小萍等^[42]验证了气滞胃痛颗粒对大鼠幽门结扎型胃溃疡、大鼠乙酸烧灼型胃溃疡、大鼠乙醇诱发胃溃疡3种类型胃溃疡均具有显著抑制作用,能够改善溃疡状态。吴寅萍等^[28]验证了气滞胃痛颗粒能够减少无水乙醇型胃溃疡大鼠溃疡指数,具有抗溃疡效应。李天娇等^[30]从体外角度验证了气滞胃痛颗粒不同配伍组抗溃疡药效。

尽管气滞胃痛颗粒复方抗溃疡的药理药效得到了验证,但关于其作用机制的研究未见报道,仅有其有效组分抗溃疡作用机制的报道。LI等^[43]基于代谢组学技术,开展其有效组分延胡索生物碱抗溃疡机制研究,并对其相关基因蛋白进行验证。延胡索生物碱通过调节鞘磷脂代谢、脂肪酸生物合成等代谢通路,从而调控鞘氨醇-1-磷酸等10种代谢物的含量,以发挥抗溃疡作用。WANG等^[44]研究显示气滞胃痛颗粒有效组分甘草三萜抗溃疡的机制可能与色氨酸、鞘氨醇-1-磷酸、泛酸等代谢产物相关。YANG等^[45]研究显示气滞胃痛颗粒有效组分甘草黄酮抗溃疡的机制可能与组胺、色氨酸、花生四烯酸、鞘氨醇-1-磷酸等代谢产物相关。

3.2 抗炎镇痛 姚东等^[46]采用乙酸扭体法和甲醛致痛法,研究气滞胃痛颗粒镇痛作用,结果表明,其可以显著抑制乙酸引起的小鼠扭体反应及甲醛引起的大鼠疼痛反应。研究显示气滞胃痛颗粒可以显著减少乙酸引起的小鼠扭体次数,表明其具有镇痛作用^[47-48]。气滞胃痛颗粒还可以抑制甲醛致足肿胀及二甲苯致小鼠耳肿胀,表明其具有抗炎作用^[27,47]。

气滞胃痛颗粒复方及其有效组分抗炎镇痛作用机制相关研究较多。姚东等^[46]研究显示气滞胃痛颗粒可以显著提高甲醛致痛大鼠血清中环腺苷酸(cAMP)浓度,降低前列腺素E₂(PGE₂)浓度,其作用机制可能与调控cAMP信号转导通路有关。杨晓娟等^[49]通过网络药理学方法预测了气滞胃痛颗粒抗炎镇痛的作用靶点与通路,发现其作用机制可能与调节肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、NOD样受体(NLR)信号通路、血管内皮生长因子(VEGF)信号通路等密切相关。MA等^[50]研究显示气滞胃痛颗粒有效组分柴胡皂苷抗炎的机制可能与烟酸和烟酰胺代谢、花生四烯酸代谢等通路中的烟酸、烟酰胺、花生四烯酸等代谢产物相关。WANG等^[51]研究显示气滞胃痛颗粒有效组分延胡索生物碱抗炎的机制可能与胆碱能抗炎代谢、花生四烯酸代谢等通路中的胆碱、花生四烯酸等代谢产物相关。YU等^[52]

研究显示气滞胃痛颗粒有效组分甘草黄酮抗炎的机制可能与亚油酸、鞘氨醇、色氨酸酰胺等代谢产物相关。

尽管气滞胃痛颗粒的药效成分及作用机制的研究取得了一定的进展,但其药效成分与靶点间的精准调控关系仍不明确。针对这一问题,课题组提出构效组学研究方法^[53-59],采用该方法开展气滞胃痛颗粒及其药效成分抗炎的构效关系研究,结果显示,各有效组分既表现出多种化学成分作用于同一靶点的“多成分-单靶点”共同作用,又体现出不同成分作用于不同靶点的“多成分-多靶点”协同作用的特点,解释了气滞胃痛颗粒药效组分发挥作用的物质基础及多靶点协同的作用机制。

3.3 促胃肠动力 研究显示气滞胃痛颗粒可促进正常小鼠的胃排空和小肠推进,可改善多巴胺引起的小鼠胃排空障碍及小肠推进抑制作用,具有促胃肠动力作用^[48,60]。崔亚玲等^[29]应用传统半固体糊碳末推进法,以胃残留率、小肠推进率、全胃肠运动时间为评价指标,观察气滞胃痛颗粒对大鼠胃肠动力的影响,结果表明,气滞胃痛颗粒具有促胃肠动力作用。

CHANG等^[61]研究显示,气滞胃痛颗粒能够调控甘油磷胆碱、色氨酸、25-羟基胆钙化醇等代谢产物含量,其作用机制可能与色氨酸代谢、酪氨酸代谢,甘油磷脂代谢,甘油脂质代谢、类固醇的生物合成等通路有关。WANG等^[62]研究显示,气滞胃痛颗粒有效组分枳壳黄酮能够调控皮质酮、植物鞘氨醇、鞘氨醇和赖氨酸等代谢产物含量,其作用机制可能与色氨酸代谢、皮质酮代谢、鞘脂代谢等通路有关。

学者们采用多种研究方法,验证了气滞胃痛颗粒促胃肠动力、抗炎镇痛、抗溃疡的三大功效,并寻找其发挥功效的作用靶点与通路,体现了气滞胃痛颗粒多功效-多靶点-多途径的特点,全面系统地揭示了气滞胃痛颗粒在促进胃肠动力、抗炎镇痛、抗溃疡方面的药效及作用机制。见增强出版附加材料。

4 临床应用

气滞胃痛颗粒单独使用或联合应用在功能性消化不良、慢性胃炎、肠易激综合征、胃食管反流病、消化性溃疡等方面均表现出较好的治疗效果。

4.1 功能性消化不良 功能性消化不良是临床上一种最常见的功能性胃肠疾病,中医认为功能性消化不良属于腹胀、胃脘痛等范畴,多因气滞血瘀所

致,治疗以行气活血为原则。气滞胃痛颗粒单独使用或联合用药,在治疗功能性消化不良方面表现出较好的临床效果,且不良反应较少。郭金良^[63]选取78例功能性消化不良患者,对比了口服多潘立酮及口服多潘立酮联合气滞胃痛颗粒两种治疗方案,结果显示,气滞胃痛联合治疗组腹痛、早饱、餐后胀满、上腹烧灼感等消化不良症状体征均得以有效改善。苏青等^[64]采用随机、双盲、安慰剂对照方法,观察气滞胃痛颗粒对餐后不适综合征患者和上腹痛综合征患者的疗效,结果显示,气滞胃痛颗粒治疗4周、6周时总体疗效及症状积分与治疗前比较差异显著,提示其是治疗功能性消化不良的有效药物。

4.2 慢性胃炎 慢性胃炎是消化系统常见病、多发病,包括慢性浅表性胃炎和慢性萎缩性胃炎。中医认为,本病多起于饮食不节,或恣食豪饮而损伤脾胃,脾胃受伤,运化不及,水谷精微不化,而为痰涎,痰涎停滞胃脘致使胃失和降而痞塞不适,出现胸脘及腹部不适,严重者亦可出现胃脘等处疼痛。研究表明气滞胃痛颗粒单用或联合应用,治疗此病表现出较好临床疗效。张默旭^[65]选取100例慢性萎缩性胃炎患者,对比了雷贝拉唑及雷贝拉唑联合气滞胃痛颗粒两种治疗方案,结果显示,气滞胃痛颗粒联合雷贝拉唑治疗慢性萎缩性胃炎患者可降低临床症状积分,提高治疗总有效率。袁荭等^[66]选取141例幽门螺杆菌(Hp)阴性慢性胃炎患者,对比了奥美拉唑肠溶胶囊及气滞胃痛颗粒两种治疗方案,结果显示,气滞胃痛颗粒治疗Hp阴性慢性胃炎疗效与奥美拉唑肠溶胶囊相近或更优,安全性类似。

4.3 肠易激综合征 肠易激综合征是一种通过腹痛及腹部不适等类似症状表现出来的肠胃型疾病,中医认为其主要是由肝郁脾虚、升降失衡、运化无权所导致,其病位在肠,但与肝、肾、脾却有密切关系,属本虚标实之症。气滞胃痛颗粒作为治疗肝郁气滞导致的脾胃疾病之常用中成药,临床研究表明其在治疗肠易激综合征方面,表现出了较好的疗效。陈大权^[67]选取80例肠易激综合征患者,对比了马来酸曲美布汀及气滞胃痛颗粒2种治疗方案,结果显示,气滞胃痛颗粒治疗的总有效率明显高于马来酸曲美布汀,表明其治疗肠易激综合征具有一定疗效。梁宇花等^[68]采用Meta分析方法评价口服中成药治疗腹泻型肠易激综合征的疗效,结果显示,气滞胃痛颗粒在降低肠易激综合征腹胀方面疗效最佳,效果显著。

4.4 胃食管反流病 胃食管反流病为临床常见慢

性疾病,易反复发作。近年来中医药对本病进行了广泛深入的研究,展现了中医药在该研究领域潜力和优势,具有广阔的前景。气滞胃痛颗粒联合质子泵抑制剂治疗反流性食管炎,或肝胃不和型胆汁反流性胃炎,可有效缓解患者症状,且不良反应较小。段国辉等^[69]选取120例胃食管反流病肝胃不和证患者,对比了口服奥美拉唑胶囊及口服奥美拉唑胶囊联合气滞胃痛颗粒两种治疗方案,结果显示,气滞胃痛颗粒联合奥美拉唑胶囊能减轻胃食管反流病肝胃不和证患者的临床症状,近期和远期疗效均优于单用质子泵抑制剂治疗,停药后复发率降低,复发程度减轻。

4.5 消化性溃疡 消化性溃疡主要包括胃溃疡和十二指肠溃疡,是全球最常见的慢性胃肠道功能紊乱性疾病之一。中医学将此病归为“胃脘痛”“嘈杂”“痞满”等范畴。气滞胃痛颗粒主要用于治疗胃脘胀痛、窜痛,研究表明其单独使用或联合西药,在治疗消化性溃疡方面表现出一定的优势。张明朝^[70]选取100例消化性溃疡患者,对比了奥美拉唑三联疗法及奥美拉唑三联疗法联合气滞胃痛颗粒两种治疗方案,结果显示,气滞胃痛颗粒配合奥美拉唑三联疗法治疗消化性溃疡可提高Hp根除率,改善疗效。

5 结语

气滞胃痛颗粒是经典的脾胃病系列中成药,方中柴胡、枳壳、炙香附、白芍、延胡索、炙甘草合用,共奏疏肝理气、和胃止痛之功。在中医药理论指导下,结合临床实际,将其功效准确“翻译”成西医的促胃肠动力、抗炎镇痛、抗溃疡三大药效。研究者们围绕三大药效,在化学成分表征的基础上,采用组分协同、谱效关系等方法,从复方-组分-成分层次逐步筛选其药效物质基础,并建立了以药效为导向的质量控制方法,再通过代谢组学等组学技术探索复方及有效组分作用机制,阐明其发挥药效的途径,提高气滞胃痛颗粒的科学内涵,为其现代化发展提供理论支撑。气滞胃痛颗粒针对不同药效的药效物质基础和作用机制的初步明确,为实现其精准的、可视化的质量控制标准建立奠定了基础,全面系统地提升了其质量控制标准,保障了其临床用药的安全性及有效性。同时,通过文献调研,发现气滞胃痛颗粒单独使用或联合应用在对功能性消化不良、慢性胃炎、肠易激综合征、胃食管反流病、消化性溃疡等方面均表现出较好的临床治疗效果,为气滞胃痛颗粒的深入研究奠定良好临床基础。

【参考文献】

- [1] 王永炎,姜允贤,汲东昌,等. 一种治疗气滞胃痛的中药及其制备方法[P]. 中国:CN1712048, 2005-12-28.
- [2] 孟宪生,包永睿,王帅,等. 复方中药质量标志物的发现与量效色卡可视化技术[J]. 药学学报, 2019, 54(2):222-227.
- [3] 刘思聪,包永睿,王帅,等. 基于计算机虚拟筛选和实验验证气滞胃痛颗粒“达乙木,疏己土”理论内涵探究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(3):35-42.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:699.
- [5] 王亮,邵平,赵艳青,等. 气滞胃痛颗粒治疗溃疡性结肠炎药效和机制研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2024, 41(1):44-54.
- [6] 蒋福宇,邵平,韩凌,等. 气滞胃痛颗粒药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国医药科学, 2021, 11(15):54-57,91.
- [7] 喻俊榕,张怡,郝彦伟,等. 气滞胃痛颗粒治疗慢性胃炎有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(10):2383-2387.
- [8] 王帅,王亮,秦鑫鹏,等. 气滞胃痛颗粒治疗急性胃炎大鼠的作用机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(1):84-89.
- [9] 黄丹,穆炳霞,王丹. 气滞胃痛颗粒联合四联疗法治疗Hp感染慢性胃炎的效果[J]. 中外医学研究, 2024, 22(2):1-5.
- [10] 杨晓娟,郭国松,牛明,等. 基于网络药理学的气滞胃痛颗粒治疗胃炎作用机制探讨和实验验证[J]. 药物评价研究, 2022, 45(12):2430-2442.
- [11] 李科标,田杨,韩晟,等. 气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良的系统评价与药物经济学研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(18):5106-5112.
- [12] 曹林森,贺娟,刘慧,等. 气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良的Meta分析[J]. 系统医学, 2022, 7(3):36-40.
- [13] 吴静洁. 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[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2021.
- [14] 修相成,刘维宏,徐华. 气滞胃痛颗粒辅助奥美拉唑治疗反流性食管炎患者效果及其对胃动力的影响[J]. 中国处方药, 2021, 19(8):112-114.
- [15] 谢建寰,刘春风,李冬春. 气滞胃痛颗粒联合雷贝拉唑治疗反流性食管炎临床观察[J]. 光明中医, 2022, 37(14):2478-2480.
- [16] 沈惠贤,张艳霞,赵虹. 气滞胃痛颗粒联合莫沙必利治疗反流性食管炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3):555-559.

- [17] 侯秀峰. 气滞胃痛颗粒治疗肠易激综合征的临床效果[J]. 中国医药指南, 2020, 18(24): 153-154.
- [18] 朱峰. 气滞胃痛颗粒联合乳果糖治疗便秘型肠易激综合征的效果分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(27): 229.
- [19] 刘金梅. 气滞胃痛颗粒治疗腹泻型肠易激综合征的效果观察[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(9): 211-212.
- [20] 李涛, 王泳, 陆敏. 气滞胃痛颗粒联合乌贝散治疗青年军人十二指肠溃疡的临床观察[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(6): 172-175, 138.
- [21] 杨丽, 冯艳苓, 王艳, 等. 气滞胃痛颗粒配合奥美拉唑三联疗法治疗消化性溃疡疗效观察[J]. 上海中医药杂志, 2006(7): 39-40.
- [22] 王建欣. 气滞胃痛颗粒治疗慢性非萎缩性胃炎的药效物质基础及作用机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.
- [23] 张春艳, 包永睿, 孟宪生, 等. 气滞胃痛颗粒挥发性成分表征及药材归属研究[J]. 中南药学, 2014, 12(7): 654-657.
- [24] 常馨, 包永睿, 孟宪生, 等. ICP-MS法分析不同批次气滞胃痛颗粒中无机元素的差异[J]. 中成药, 2016, 38(4): 950-954.
- [25] 陈旺宇, 节笑笑, 陈甜甜, 等. 中药血清药物化学研究现状[J]. 中国医药科学, 2023, 13(4): 26-29, 86.
- [26] 于晓萌, 王鹤臣, 田露露, 等. 基于胃肠动力障碍模型大鼠的气滞胃痛颗粒血清药物化学初步研究[J]. 药学研究, 2017, 36(2): 63-66, 74.
- [27] 许雯雯, 王帅, 孟宪生, 等. 基于抗炎镇痛作用的气滞胃痛颗粒有效组分活性研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2): 295-298.
- [28] 吴寅萍, 王帅, 孟宪生, 等. 通过两种方法评价气滞胃痛颗粒中抗胃溃疡有效组分对胃溃疡模型大鼠的影响[J]. 中国药房, 2013, 24(23): 2116-2118.
- [29] 崔亚玲, 孟宪生, 包永睿, 等. 气滞胃痛颗粒促胃肠动力有效物质组分协同关系及作用机制研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(1): 52-57.
- [30] 李天娇, 王帅, 孟宪生, 等. 气滞胃痛颗粒治疗胃溃疡的谱效关系研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(1): 103-108.
- [31] 许雯雯, 王帅, 孟宪生, 等. 神经网络结合灰色关联度法对气滞胃痛颗粒复方药材抗炎活性谱效关系研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(11): 1806-1811.
- [32] 包永睿, 王帅, 孟宪生, 等. 气滞胃痛颗粒促胃肠动力作用谱效关系网络模型的构建[J]. 中药材, 2014, 37(5): 828-832.
- [33] 王帅, 杨欣欣, 李天娇, 等. 基于相关性分析的气滞胃痛颗粒挥发油促肠动力谱效关系研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(14): 1835-1840.
- [34] 杨欣欣, 王帅, 李天娇, 等. 基于谱效关系的气滞胃痛颗粒挥发油促胃动力质量控制方法研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(2): 362-365.
- [35] 齐冰, 李爽, 孟宪生, 等. 气滞胃痛颗粒中无机元素分析[J]. 广东微量元素科学, 2014, 21(2): 1-4.
- [36] 董媛. 气滞胃痛颗粒质量控制指标体系研究[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2014.
- [37] 董媛, 张赞华, 刘莹莹, 等. 气滞胃痛颗粒的高效液相特征图谱研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 102-105.
- [38] 吴赛伟, 水文波, 葛志伟, 等. RP-HPLC法测定气滞胃痛颗粒中4种成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(8): 1301-1304.
- [39] 张赞华, 董媛, 李忠琼, 等. HPLC-DAD法同时测定气滞胃痛颗粒中5个成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(9): 1661-1664.
- [40] 姚东, 孟宪生, 王帅, 等. 气滞胃痛颗粒全时段多波长融合指纹图谱研究及多成分定量分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(10): 1513-1517.
- [41] 常馨, 王帅, 孟宪生, 等. 气滞胃痛颗粒中挥发性指标成分柠檬烯的质量控制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(5): 101-104.
- [42] 温小萍, 刁云鹏, 韩凌, 等. 气滞胃痛颗粒抗大鼠实验性胃溃疡作用研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(8): 1948-1950.
- [43] LI T J, WANG S, MENG X S, et al. Metabolomics coupled with multivariate data and pathway analysis on potential biomarkers in gastric ulcer and intervention effects of *Corydalis yanhusuo* alkaloid[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e82499.
- [44] WANG Y, WANG S, BAO Y, et al. Multipathway integrated adjustment mechanism of glycyrrhiza triterpenes curing gastric ulcer in rats[J]. Pharmacogn Mag, 2017, 13(50): 209-215.
- [45] YANG Y, WANG S, BAO Y R, et al. Anti-ulcer effect and potential mechanism of licoflavone by regulating inflammation mediators and amino acid metabolism[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 199: 175-182.
- [46] 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.
- [47] 韩凌, 李坤, 潘英, 等. 气滞胃痛颗粒的药效学研究[J]. 中国药房, 2010, 21(35): 3285-3287.
- [48] 李晏, 陈渊源, 伊佳, 等. 气滞胃痛颗粒促进胃肠运动和镇痛作用研究[J]. 药学实践杂志, 2009, 27(2): 90-93.
- [49] 杨晓娟, 胡黄婉茵, 张海珠, 等. 基于网络药理学的气滞胃痛颗粒抗炎镇痛活性作用分析[J]. 中草药, 2019, 50(13): 3094-3106.

- [50] MA Y, BAO Y, WANG S, et al. Anti-inflammation effects and potential mechanism of saikosaponins by regulating nicotinate and nicotinamide metabolism and arachidonic acid metabolism[J]. *Inflammation*, 2016, 39(4):1453-1461.
- [51] WANG Y, LI T J, MENG X S, et al. Metabolomics and genomics: Revealing the mechanism of corydalis alkaloid on anti-inflammation *in vivo* and *in vitro* [J]. *Med Chem Res*, 2017, 27(2):669-678.
- [52] YU X, BAO Y, MENG X, et al. Multi-pathway integrated adjustment mechanism of licorice flavonoids presenting anti-inflammatory activity[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5):4956-4963.
- [53] 孟宪生,郑莹,孟营,等. 中药构效组学——以气滞胃痛颗粒抗炎镇痛作用为例[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(15):129-135.
- [54] 秦鑫鹏,孟营,刘思聪,等. 气滞胃痛颗粒中延胡索抗炎镇痛作用的构效组学[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(15):136-145.
- [55] 刘思聪,秦鑫鹏,齐冰,等. 气滞胃痛颗粒中枳壳抗炎镇痛作用的构效组学[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(15):154-161.
- [56] 郑莹,刘思聪,罗曦,等. 气滞胃痛颗粒中香附抗炎镇痛作用的构效组学[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20231611.
- [57] 孟营,郑莹,秦鑫鹏,等. 气滞胃痛颗粒中甘草抗炎镇痛作用的构效组学[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20231519.
- [58] 齐冰,罗曦,郑莹,等. 气滞胃痛颗粒中白芍抗炎镇痛作用的构效组学[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20231816.
- [59] 罗曦,齐冰,孟营,等. 气滞胃痛颗粒中柴胡抗炎镇痛作用的构效组学[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(15):146-153.
- [60] 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.
- [61] CHANG X, WANG S, BAO Y R, et al. Multicomponent, multitarget integrated adjustment-Metabolomics study of Qizhiweitong particles curing gastrointestinal motility disorders in mice induced by atropine[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 189:14-21.
- [62] WANG S, BAO Y R, LI T J, et al. Mechanism of Fructus Aurantii Flavonoids promoting gastrointestinal motility: From organic and inorganic endogenous substances combination point of view[J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(51):372-377.
- [63] 郭金良. 气滞胃痛颗粒对功能性消化不良的治疗效果探讨[J]. *继续医学教育*, 2023, 37(7):189-192.
- [64] 苏青,涂蕾,贾小红,等. 气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良患者随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. *临床消化病杂志*, 2016, 28(4):216-219.
- [65] 张默旭. 气滞胃痛颗粒联合雷贝拉唑治疗慢性萎缩性胃炎患者的效果[J]. *中国民康医学*, 2021, 33(17):68-69.
- [66] 袁蕊,凌洁,张立群,等. 气滞胃痛颗粒治疗慢性胃炎的临床研究[J]. *世界临床药物*, 2013, 34(2):97-100.
- [67] 陈大权. 气滞胃痛颗粒治疗肠易激综合征40例疗效观察[J]. *中外医学研究*, 2015, 13(11):115-116.
- [68] 梁宇花,高霞,孟捷. 口服中成药治疗腹泻型肠易激综合征的网状Meta分析[J]. *中草药*, 2023, 54(10):3237-3252.
- [69] 段国辉,叶敏. 气滞胃痛颗粒联合奥美拉唑胶囊治疗胃食管反流病肝胃不和证临床观察[J]. *新中医*, 2015, 47(5):78-80.
- [70] 张明朝. 气滞胃痛颗粒配合奥美拉唑三联疗法治疗消化性溃疡疗效观察[J]. *按摩与康复医学*, 2016, 7(16):42-43, 44.

[责任编辑 顾雪竹]