



海南医学院学报

Journal of Hainan Medical University

ISSN 1007-1237,CN 46-1049/R

《海南医学院学报》网络首发论文

题目: 四君子汤有效化学成分以及防治消化系统疾病机制研究进展
作者: 张羽, 黄美祯, 潘春曲, 阮庆婷, 谭金晶, 谢胜
DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20210709.001
网络首发日期: 2021-07-12
引用格式: 张羽, 黄美祯, 潘春曲, 阮庆婷, 谭金晶, 谢胜. 四君子汤有效化学成分以及防治消化系统疾病机制研究进展. 海南医学院学报.
<https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20210709.001>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式 (包括网络呈现版式) 排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊 (光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊 (网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊 (网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物 (ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

四君子汤有效化学成分以及防治消化系统疾病机制研究进展

张羽¹ 黄美祯¹ 潘春曲¹ 阮庆婷¹ 谭金晶² 谢胜^{2▲}

(1. 广西中医药大学研究生学院, 广西 南宁 530001; 2. 广西中医药大学
第一附属医院, 广西 南宁 530001)

摘要: 四君子汤作为中国传统经典名方之一, 自宋代以来被各大医家运用于临床。本文通过对四君子汤有效化学及防治消化系统疾病效应机制文献进行查阅及梳理, 目前其有效化学成分来自于人参与甘草中的皂苷类及黄酮类, 且对于胃肠黏膜损伤疾病、消化性系统恶性肿瘤、功能性胃肠病、非酒精性脂肪肝、急性肝损伤及肝衰竭等消化系统疾病显示出了多途径、多靶点的效应机制。本文对四君子汤有效化学成分及研究以及防治消化系统疾病相关机制进行综述, 为四君子汤后续研究提供有价值性的线索。

关键词: 四君子汤; 有效化学成分; 消化系统疾病机制; 研究进展

Research Progress on Effective Chemical Constituents of Sijunzi Decoction and Mechanism of Prevention and Treatment of Digestive System Diseases

Zhang Yu¹ Huang Mei-zhen¹ Pan Chun-qu¹

Ruan Qing-ting¹ Tan Jin-jing² Xie Sheng²

(1. Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001,
Guangxi, China ; 2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese
Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China;)

Abstract: Sijunzi Decoction, as one of the classic Chinese traditional prescriptions, has been used clinically by major physicians since the Song Dynasty. This article

作者简介: 张羽 (1993-), 男, 江西上饶人, 在读硕士研究生, 研究方向: 脾胃四时调四脏防治疾病的应用研究, 联系电话: 13970359651. 邮箱: 279737750@qq.com

通讯作者: 谢胜 (1966-), 男, 江西安远人, 硕士研究生学历, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 脾胃四时调四脏防治疾病的应用研究, 联系电话: 18776888266. 邮箱: xiesheng2018tougao@163.com
基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (82004299); 广西中医脾胃病临床医学研究中心 (桂科AD19245168); 2020 年广西中医药大学研究生教育创新计划项目 (YCSY2020030)

reviewed and sorted out the literature on the effective chemistry of Sijunzi Decoction and the mechanism of its prevention and treatment of digestive system diseases. At present, its effective chemical components are derived from the saponins and flavonoids in ginseng and licorice, and are effective for gastrointestinal mucosal injury diseases and malignant digestive system. Digestive system diseases such as tumors, functional gastrointestinal diseases, non-alcoholic fatty liver, acute liver injury, and liver failure show a multi-path, multi-target effect mechanism. This article reviews the effective chemical components and research of Sijunzi Decoction and the related mechanisms of prevention and treatment of digestive system diseases, and provides valuable clues for the follow-up research of Sijunzi Decoction.

Key words: Sijunzi Decoction; Effective Chemical Constituents; Mechanism of Digestive System Diseases; Research Progress

四君子汤记载于宋太医局所编注的《太平惠民和剂局方》中，其由人参、白术、茯苓等量，再加少量甘草组成，为后世“补益脾胃”药之基石，诸如异功散、六君子汤、香砂六君子汤等都由此方化裁而来。综观四君子汤应用的历史沿革，自宋朝时期至今，四君子汤其功用主要以“补脾益气”为主。《医方集解》中记载：“此手足太阴、足阳明药也。人参甘温，大补元气为君。白术苦温，燥脾补气为臣。茯苓甘淡，渗湿泻热为佐。甘草甘平，和中益土为使也。气足脾运，饮食倍进，则余脏受荫，而色泽身强矣”。该方在各种以脾胃虚弱为主要证候的疾病治疗上能发挥显著作用。现代药理学显示四君子汤具有调节胃肠机能、增强机体免疫力、抗肿瘤、抗衰老等作用^[1]。

目前四君子汤药理机制在防治消化系统疾病中显示出多靶点、多通路的优势，在进行分析总结后，人参与甘草是四君子方复方活性来源的主要成分，同时四君子在治疗胃肠黏膜损伤疾病中的机制逐渐清晰了，主要包括促进胃肠上皮细胞迁移与增殖、维持胃肠黏膜上皮细胞间的紧密连接、抑制胃肠黏膜上皮细胞凋亡、抗氧化应激、增强和抑制胃肠黏膜免疫反应、调节肠道菌群等方面。除此之外，四君子汤对消化性系统恶性肿瘤、功能性胃肠病、非酒精性脂肪肝、急性肝损伤及肝衰竭也显示出较好的作用机制。本文通过总结近 10 年四君子汤的有效成分及防治消化系统作用机制，为经典名方四君子汤的后续在消化系统的研究中

提供强有力的理论依据。

1 四君子汤有效化学成分

中药方剂作为中医药治疗疾病的基本方法，其疗效至关重要，因此目前的研究重点多集中在中药方剂的疗效机制上，而忽视了对中药方剂有效物质基础的研究。目前，人参、白术、茯苓、甘草单味药的化学成分已经逐渐清晰明了，由它们组成的复方四君子汤在煎煮过程中的复杂化学反应下具有多样性、复杂性的特点，其主要成分并不是单味药成分简单的一加一等于二的算法，因此，明确中药复方的有效化学成分，是探明中医药多成分、多靶点治疗疾病的前提。尚如霞等人^[2]通过高效液相色谱（HPLC）-质谱法测定四君子汤化学成分，分析质谱图统计出四君子汤水煎剂 10 种化学物质，分为人参皂苷 Rb1、Re、Rg1、Rb2、Rd、Rg3、甘草酸 7 种皂苷类及甘草苷、甘草素、甘草香豆素 3 种黄酮类。徐秋香等人^[3]的研究证明了人参皂苷 Rb1、Re、Rg1 和甘草酸是四君子汤 4 种指标性成分。王科等人^[4]通过建立 HPLC 指纹图谱测定四君子汤化学成分，分析指纹图谱发现白术内酯Ⅲ、甘草苷、甘草素、甘草酸、尿苷等化学物质。王灿灿等^[5]通过超高效液相色谱（UPLC）法分析得出四君子汤 7 种成分，分别为人参皂苷 Rg1、Re、Rf、Rb1、Rd、甘草酸、白术内酯Ⅲ。Zhao 等人^[6]通过构建四君子汤治疗脾气虚证大鼠的中医方证代谢组学发现，人参的丙二酰基-人参皂苷 Rb2、人参皂苷 Ro，茯苓的去氢土莫酸、二羟基羊毛甾烯-三烯-21-酸，甘草的甘草酸、异甘草内酯、甘草次酸，白术的白术内酯Ⅱ是其发挥疗法的主要成分。An 等人^[7]通过超高效液相色谱-二极管阵列检测器（UPLC-PDA）鉴定出四君子汤 10 中有效成分，分别是人参皂苷 Rg1、Re、Rb1、甘草苷、甘草素、甘草酸、白术内酯Ⅰ、白术内酯Ⅱ、白术内酯Ⅲ、茯苓酸。Qu 等人^[8]通过四君子汤在大鼠血浆中药代动力学，采用超高效液相色谱-电喷雾飞行时间串联质谱法（UHPLC-ESI-Q-TOF / MS）鉴定出四君子汤 6 种有效成分，分别是白术内酯Ⅲ、茯苓酸、人参皂苷 Rb1、Re、甘草酸、甘草次酸。Huang 等^[9]采用 HPLC-DAD-ELSD 分析并通过峰值保留时间、紫外光谱及质谱数据鉴别出 23 种四君子汤水煎的主要成分，12 种皂苷类分别为人参皂苷 Rb1、Rb2、Rc、Re、Rg1、Rg2、Ro 及甘草酸、欧亚甘草皂苷 A3、22 β -乙酰基甘草酸、欧亚甘草苷 G2、云苷苷 E2，9 种黄酮类分别是芹糖甘草苷、甘草苷、芹糖异甘草苷、异甘草苷、芒柄花苷、甘草素、异甘草素、

芒柄花黄素和黄甘草苷，以及 2 种内酯类白术内酯 I、白术内酯 III。综上，现有的研究显示四君子汤有效化学成分来主要自于人参及甘草。

表 1 四君子汤有效化学成分

Table 1 Main chemical components of Sijunzi Tang

皂苷类	人参皂苷 Rb1、Rb2、Rc、Rd、Re、Rf、Rg1、Rg2、Rg3、Ro、丙二酰基-人参皂苷 Rb2、甘草酸、异甘草内酯、甘草次酸、欧亚甘草皂苷 A3、22β-乙酰基甘草酸、欧亚甘草苷 G2、云苷苷 E2
黄酮类	甘草苷、甘草素、甘草香豆、芹糖甘草苷、芹糖异甘草苷、异甘草苷、芒柄花苷、异甘草素、芒柄花黄素、黄甘草苷
内酯类	白术内酯 I、白术内酯 II、白术内酯 III
三萜类	二羟基羊毛甾烯-三烯-21-酸
其他	去氢土莫酸、茯苓酸、鸟苷

2 四君子汤防治消化系统疾病相关机制

2.1.防治胃肠黏膜损伤及其相关疾病机制

胃肠黏膜作为免疫系统的一部分，对维持生命的稳态的作用不言而喻，胃肠黏膜的损伤造成的免疫缺失及过度的免疫反应是部分胃肠道疾病如消化性溃疡、炎症性肠病、肠梗阻等疾病的发病基础及主要病理环节，因此修复损伤的胃肠黏膜是治疗这些疾病的关键。四君子汤可通过促进胃肠上皮细胞迁移与增殖、维持胃肠黏膜上皮细胞间的紧密连接、抑制胃肠黏膜上皮细胞凋亡、抗氧化应激、增强和抑制胃肠黏膜免疫反应、调节肠道菌群达到修复胃肠黏膜的作用。

2.1.1 促进胃肠上皮细胞迁移与增殖

胃肠上皮细胞的迁移、增殖是胃肠黏膜损伤修复的关键环节之一。黎同明等人^[10]通过构建脾虚大鼠模型，证实了四君子汤可通过上调 SMS mRNA 表达，促进上皮细胞再生保护胃肠黏膜。小肠上皮细胞（IEC-6 细胞）是近年来研究胃肠黏膜修复的热点。涂小华等人^[11]通过体外培养大鼠 IEC-6 细胞发现，四君子汤多糖可通过调控多胺信号通路，使钙离子内流，促进 IEC-6 细胞迁移，达到修复损伤肠粘膜的作用。Shi 等人^[12]进一步研究发现，四君子汤多糖可通过提高 STIM1 蛋白和 STIM1 / TRPC1 复合物的水平，降低 STIM2 蛋白和 STIM1 / STIM2 复合

物的水平，促进钙离子内流，达到加速 IEC-6 细胞迁移的作用，促使肠上皮恢复原状，有效的减轻了肠粘膜的损伤。宋厚盼等人^[13,14]研究表明，四君子汤含药血清可明显促进 IEC-6 细胞迁移、增殖，其机制与激活 TLR-2/My D88 信号通路及促进 c-Myc mRNA、蛋白表达相关。

2.1.2 维持胃肠黏膜上皮细胞间的紧密连接

紧密连接蛋白掌舵着胃肠上皮细胞间的紧密连接，以维护着胃肠粘膜屏障功能的正常发挥。王东旭等人^[15]通过吡啶美芬构建胃黏膜损伤大鼠模型，证实了四君子汤可提高胃黏膜紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin、Claudin-3 及粘附连接蛋白 E-cadherin、 α -catenin 的表达改善了大鼠胃黏膜损伤，黄晓燕等人^[16]研究表明，四君子汤可升高小鼠结肠组织中的 Occludin、claudin-1m RNA 的水平，达到修复葡聚糖硫酸钠刺激下溃疡性结肠炎小鼠肠粘膜屏障功能。黄立权^[17]运用四君子汤干预急性胃肠功能损伤小鼠，证实了四君子汤可通过上调 c-kit、claudin-2、occludin 的表达，改善肠道黏膜通透性及肠动力以维持胃肠粘膜的完整性。

2.1.3 抑制胃肠黏膜上皮细胞凋亡

肠上皮细胞的凋亡，会使肠粘膜屏障功能的降低，造成了胃肠黏膜损伤的发生。黄晓燕等^[18]研究证实了四君子汤可增加端粒的活性，上升 TERT 的表达，以阻止了肠上皮细胞的凋亡，进而修复了损伤的肠粘膜屏障功能，缓解葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠的胃肠黏膜损伤。赵盛云等^[19]研究表明，四君子汤通过降低 caspase-3 的表达，减少了脾虚大鼠损伤的胃黏膜细胞的凋亡，降低了胃黏膜疾病的发生。邹孟龙等人^[20]通过网络药理学构建四君子汤治疗溃疡性结肠炎的“中药活性成分-作用靶点-疾病靶点”关系预测得到 80 个与溃疡性结肠炎相关的靶点，其中以 IL-6、caspase-3 靶点关系最为密切，同时加以了实验验证，发现四君子通过抑制了肠上皮细胞的凋亡，缓解小鼠肠黏膜损伤，其机制确与降低 IL-6、caspase-3 的表达相关。

2.1.4 抗氧化应激

胃肠黏膜的氧化应激反应会导致中性粒细胞炎性浸润，增加蛋白酶分泌，产生大量氧化产物破坏胃肠黏膜的完整性，造成了胃肠黏膜的损伤。栗艳梅等人^[21]构建了脾虚胃溃疡大鼠，证实了四君子汤可通过上调 MT、HSP70 水平，以清除氧化自由基，起到保护胃溃疡大鼠胃黏膜的作用。桑伟岗等^[22]构建了肠梗阻解

除后胃肠损伤大鼠，发现四君子可通过降低大鼠血清 DAO 及小肠组织 MDA、SCF 表达降低，减少了氧化应激造成肠粘膜的损伤，促进肠梗阻解除后大鼠胃肠运动。

2.1.5 增强和抑制胃肠黏膜免疫反应

当病原体或异物侵入人体后，会激化体内的淋巴细胞产生体液免疫和细胞免疫，以做出免疫防御抵御入侵。YU^[23]构建了肠梗阻家兔模型，表明了四君子汤可提高肠粘膜免疫机能修复了受损的肠粘膜，其机制与升高 CD4⁺细胞比例，降低 CD3⁺、CD8⁺T 细胞比例相关。李琳^[24]构建了肠梗阻解除后家兔模型，表明了四君子可通过提高细胞、体液免疫，调节机体免疫功能，其机制与提高 IL-2、IgG、IgM、IgA、C3、C4、CD⁺4T、CD⁺4/CD⁺8 细胞比值，降低 TNF- α 、CD⁺8T 细胞比相关。张燕翔^[25]的研究证实了四君子汤通过下调 IL-1 β 及上调 IL-4 的表达，调节免疫，平衡炎性因子稳态，缓解葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎大鼠的肠黏膜损伤。过度的免疫刺激下生成的炎性因子会打破胃肠粘膜的免疫平衡，会引起胃肠的损伤，因此抑制过度的免疫反应可有效恢复受损的肠粘膜。李进安等^[26]运用四君子汤含药脑脊液干预溃疡性结肠炎肠黏膜淋巴细胞的体外实验表明，四君子汤可通过降低 IL-1、IL-6、TNF- α 的分泌，抑制并降低了肠黏膜淋巴细胞的增殖及 CD4⁺T 细胞比例。

2.1.6 调节肠道菌群

肠道是人体最大的细菌储存器官，益生菌的减少和致病菌的增加导致的肠道菌群失衡失调是胃肠黏膜受损的重要发病机制之一。杨利桃等^[27]利用利福平及大黄灌胃构建了脾虚大鼠模型，表明了四君子汤通过增加肠道益生菌乳酸杆菌数，降低致病菌大肠杆菌数，及上调 sIgA 含量，发挥了保护肠黏膜作用。曹静^[28]的研究表明，四君子汤通过提高肠道益生菌双歧杆菌、乳酸杆菌的数量，降低致病菌肠杆菌和肠球菌的数量，以协调了肠道菌群的平衡，起到保护溃疡性结肠炎大鼠的肠黏膜作用。

2.2 防治消化系统恶性肿瘤相关机制

根据 2014 年流行病学显示，在我国常见恶性肿瘤中消化系统恶性肿瘤占据了其中 4 位，在死亡率上也高居前列^[29]。在对于这些恶性肿瘤的治疗中，四君子汤显示出了良好的抗肿瘤活性。

2.2.1 防治胃癌相关机制

胃癌是指源自于胃黏膜上皮的恶性肿瘤，其病理本质是多种致病因素打破了胃黏膜细胞增殖和凋亡之间的动态平衡，使基因发生突变。Jia 等人^[30]的体外实验发现，含有四君子汤的大鼠血清可通过抑制胃癌细胞株 MKN-28、HGC-27 的增殖，降低 MKN-28、HGC-27 菌落形成能力，以及上调 Bax, caspase-3、PARP 的水平，下调 bcl-2 的水平，促使 MKN-28 和 HGC-27 细胞的侧群细胞凋亡，达到治疗胃癌的目的。李靖等人^[31]的体外实验显示，含有四君子汤的家兔血清可明显抑制胃癌细胞株 SGC-7901 的侧群、非侧群及未分选细胞的增殖；其进一步的实验表明，含有四君子汤的大鼠血清可通过上调 Bax、Bcl-2 的相关凋亡蛋白水平，达到胃癌细胞株 SGC-7901 侧群细胞的增殖^[32]。喻俊榕等人^[33]运用四君子汤加减干预胃癌前病变大鼠模型发现，大鼠胃黏膜上皮得异常组织病理学得到了明显改善，其机制为降低 MCT4 和 CD147 的过度表达，进而抑制乳酸外流，来改善胃黏膜上皮酸性微环境。

2.2.2 防治肝癌相关机制

肝癌的病理本质是多种致病因素的影响下，导致的增殖与凋亡的失衡、癌基因的表达与抑癌基因受抑、活跃的血管增殖。陈丽媚等人^[34]建立 H22 肝癌小鼠模型发现，加味四君子汤可上调 Bax、caspase-3 蛋白表达及 TNF- α 、IL-2 水平，下调 Bcl-2 蛋白表达，通过促进细胞凋亡抑制肿瘤生长速度以及增强机体免疫力，达到治疗肝癌的作用。金彤等人^[35]建立 H22 肝癌小鼠模型发现，加味四君子汤可抑制肿瘤组织血管新生及肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞增殖凋亡，达到抑制小鼠肿瘤生长目的，其机制与降低 VEGF、VEGFR2、TNF- α 的表达量，进而减少肿瘤组织 CD31 表达的相关。施胜英等人^[36]提取含加味四君子汤大鼠血清体外干预肝癌 Hep-G2 细胞发现，加味四君子汤可抑制 Akt 和 m TOR 磷酸化，达到阻断 PI3K/Akt/m TOR 信号通路的目的，起到肝癌 Hep-G2 细胞增殖的同时还诱导了 Hep-G2 细胞的凋亡。吕祥等人^[37]构建了 H22 肝癌细胞肺转移小鼠模型，发现四君子汤可通过上调 IL-2 的表达、下调 ICAM-1 的表达，达到阻止 H22 肝癌细胞肺转移的目的。Chen 等人^[38]构建了 H22 肝癌细胞小鼠发现，四君子汤通过提高小鼠的体重、食物摄取量及降低腹水量，控制了肝癌的进一步恶化，其机制与抑制 TGF- β 、IGF1 信号通路相关。陈燕等人^[39]研究表明四君子汤可提高血清

CD4⁺T 细胞及 NK 细胞的水平，增强免疫力，从而降低了肝癌复发率，提高了肝癌术后患者的生存率。

2.2.3 防治结直肠癌相关机制

结直肠癌又称大肠癌，是指发生在大肠上皮的恶性肿瘤，是我国常见的癌症之一。朱月伊等人^[40]通过将四君子汤处理后的 NK 细胞与人结肠癌细胞株 HCT116 共同培养以及通过四君子汤干预结肠癌皮下瘤小鼠模型发现，四君子汤可提高 NK 细胞活性并抑制结肠癌细胞生长，其机制与抑控 STAT3 信号，进而降低 IFN- γ 及 PD-1/PD-L1 的表达相关。黄晓燕等人^[41]通过四君子汤含药血清干预 RNA 干扰后的大肠癌 SW480 细胞的体外实验发现，四君子汤有效抑制癌细胞增殖，其机制是通过诱导细胞自噬，控制炎症反应，进而降低了 hTERT 表达、端粒酶活性、端粒长度有关。李瑞芝等人^[42]通过构建结肠癌大鼠模型发现，四君子汤可通过降低 COX-2、VEGF、AQP-1 的表达，进而阻止新生血管、淋巴管的形成，降低肿瘤侵袭、转移能力，降低炎症因子的分子，达到治疗结肠的目的。Zhou 等人^[43]将结直肠癌细胞植入小鼠脾脏，证实了四君子汤可上调小鼠血清 GM-CSF 的溶度，进而增加脾脏巨噬细胞数量，以清除结肠癌细胞中的血管系统，达到抑制结肠癌肝转移的目的。

2.3 防治功能性胃肠病相关机制

功能性胃肠病是由于脑-肠相互作用下非器质性消化道动力紊乱性疾病，其本质是多种致病因素造成的胃肠排空率及肠道推进率的降低。田茸等^[44,45]通过苦寒破气法（大黄枳实厚朴煎剂灌胃）构建脾虚大鼠模型，证实四君子汤可通过降低小肠组织并升高海马组织中的 CaM/CaM K II 的 mRNA 和蛋白表达，改善脾虚大鼠的胃残留率及小肠推进率。钟子劭等人^[46]通过碘乙酰胺构建功能性消化不良大鼠模型，四君子汤干预下的大鼠体重及胃排空率得到了明显的提升，血清 CNP 及胃平滑肌 NPR-B、cGMP 的含量明显降低，证实了四君子可通过抑制胃窦平滑肌 CNP-NPRB-cGMP 通路达到治疗功能性消化不良的作用。段永强等^[47,48]通过番泻叶灌胃构建肠易激综合征大鼠模型，证实四君子汤可通过上调血清及小肠组织的 NO、NOS 水平、下调 MOT、CCK、SP 水平，从而改善胃残留率和小肠推进率的作用。张婷等^[49]通过大黄灌胃构建了脾虚大鼠模型，发现四君子汤可较好的调控胃肠道收缩、舒张功能之间的平衡，其机制与提高血清及肠组织

AchE 水平,降低 NOS 活力相关。王璐等人^[50]研究证实了四君子汤可通过抑制 5-HIAA 表达,促进及缩短大鼠胃排空时间,提高了脾虚大鼠的消化水平。刘芳等人^[51]临床研究证实四君子汤可明显降低肠易激综合征患者肠粘膜 5-HT₃、5-HT₄ 水平及血清 IL-6、IL-8、TNF- α 炎症因子水平,从而明显改善患者的临床症状。

2.4 防治肝脏疾病相关机制

肝脏是人体最大的消化腺及解毒器官,由于不良的生活习惯、饮酒过量、长期熬夜、药物、病毒等种因素,肝脏疾病正成为一种多发病、常见病。

2.4.1 防治非酒性脂肪肝相关机制

非酒性脂肪肝病理本质是由于多种致病因素引起的肝细胞内脂质过量堆积,从而产生的肝细胞炎症坏死及纤维化。邹岩飞等^[52]通过高脂饮食诱导的脂质代谢异常小鼠模型,证实四君子汤通过上调小鼠肝脏组织中 PPAR γ mRNA 的表达,激活了肝脏脂类代谢酶表达,促进了脂肪氧化,改善小鼠血清 TG、TC、LDL-C 水平。张秀婷等^[53]通过高脂饮食诱导的脂质代谢异常小鼠模型,证实四君子汤可有效降低小鼠血清血清中 TG、TC、LDL-C 含量,调节了脂类代谢,其机制与抑制内脏脂肪中 LPL 的表达,减少脂肪囤积相关。Yang 等人^[54]通过高脂饮食诱导了非酒性脂肪肝大鼠模型,证实了四君子汤可有效改善肝脏纤维化,以及降低 IL-6、IL-12、iNOS、TNF- α 、IL-1 β 水平改善肝细胞炎症反应,达到治疗非酒性脂肪肝的作用,其机制与上调 PPAR- α 及其下游靶分子 CPT-1、CPT-2 蛋白表达,下调 LC3B、SREBP-1c 蛋白表达相关。杨家耀等人^[55]观察在油酸刺激下的人正常肝细胞株 LO2 构建的非酒精性脂肪肝细胞模型体外实验,证实了四君子汤治疗非酒性脂肪肝的作用机制与上调 PCNA、Bcl-2 蛋白,促进肝细胞的增殖,并下调 cleaved caspase-3、cleaved caspase-8、cleaved caspase-9、Bax 蛋白,抑制肝细胞凋亡相关。

2.4.2 防治急性肝损伤及肝衰竭相关机制

急性肝损伤是由多种原因在短期内造成的肝细胞坏死引起肝功能异常的疾病,连续渐进向后发展至晚期表现为致死率高的急性肝衰竭。王洋等人^[56]使用刀豆蛋白 A 注射的方法构建了急性肝损伤小鼠模型,证实了四君子汤可通过降低血清 NO、MDA 的水平提高肝脏抗氧化能力,起到降低 ALT、AST 的水平

对肝组织的保护作用。华晨^[57,58]构建了肝脏缺血再灌注损伤大鼠模型，证实了四君子汤可通过上调肝细胞 Bcl-2 蛋白、SOD 水平、下调 Bax 蛋白表达、MDA 及 IL-6 水平，起到抗肝细胞凋亡、抗氧化损伤及减少炎症因子释放的作用，改善了肝脏缺血再灌注造成的肝脏损伤。鞠宝玲^[59,60]运用 D-氨基半乳糖及内毒素注射构建了急性肝衰竭小鼠模型，发现四君子汤可通过增加乳酸杆菌、双歧杆菌数量及肠黏膜 sIgA、DAO 含量，降低肠杆菌、肠球菌数量，起到修复急性肝衰竭小鼠肠屏障损伤及保护肝脏的作用。

3 结语与展望

现有研究证明，四君子汤主要含有皂苷、黄酮、内酯、三萜等成分，其主要成分的活性是来自人参及甘草中的皂苷及黄酮。在防治消化系统疾病中，四君子汤对于胃肠黏膜损伤疾病、消化性系统恶性肿瘤、功能性胃肠病、非酒精性脂肪肝、急性肝损伤及肝衰竭等病显示出了多途径、多靶点的效应机制。

对于中药复方的研究是中医药实现现代化的关键一步，且对于临床的潜方用药具有一定的指导意义。现有的研究表明，复方配方的合理性是四君子汤治疗消化系统疾病优于其单味药疗效的关键所在。但由于目前技术的欠缺或是重视程度不够，对于四君子的有效成分研究主要在集中小分子皂苷、黄酮类化合物，忽视了对于大分子化合物的研究，诸如四君子多糖类。四君子多糖类是四君子含量最多的成分，且对于肠道的免疫调节具有良好的活性，因此，未来对于四君子汤化学成分的研究，应该主要集中在多糖类。

目前，有理由相信四君子汤发挥防治消化系统疾病作用机制是由多种通路共同调控的，但却忽视了对于通路之间是否具有相互影响的研究，因此，从多层面考虑通路间的交互效应，可全面阐述四君子汤效应机制，有望为中医药“异病同治”理念提供现代生物学研究支撑。同时，目前四君子对于消化系统疾病的效应机制的研究主要集中于胃肠道、肝脏，缺失了对于食管、胆道、胰腺等消化系统多发疾病的效应机制研究，这也是四君子汤未来研究的重点之一。

作者贡献:

张羽：文章思路构思及撰写

黄美祯：检索文献

潘春曲：整理文献

阮庆婷：整理文献

谭金晶：提供指导意见，及分析总结

谢胜：把关文章质量及提供文章思路，以及真实性，可行性。

参考文献

- [1]纪云飞,王瑞君,李晓波.复方四君子汤的化学成分和药理作用研究进展[J].中草药,2016,47(05):837-843.
- [2]尚如霞,张碧月,徐卫东.应用 HPLC-MS 法对四君子汤水煎液物质基础的研究[J].现代科学仪器,2018(3):65-70+76.
- [3]徐秋香,郁红礼,吴皓,等.HPLC 同时测定四君子汤中 4 种指标性成分的含量[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(03):62-65.
- [4]王科,刘培,张莉丹,等.基于指纹图谱和 6 种成分含量测定的四君子汤质量控制研究[J].中药材,2020,43(05):1170-1175.
- [5]王灿灿,戴黎蓉,赵旻,等.UPLC 法同时测定四君子汤中 7 种化学成分的含量[J].沈阳药科大学学报,2018,35(08):639-645.
- [6]Zhao Q,Gao X,Yan G,et al.Chinmedomics facilitated quality-marker discovery of Sijunzi decoction to treat spleen qi deficiency syndrome.[J].Front Med.2020,14(3):335-356
- [7]An K,Jin-Rui G,Zhen Z,et al.Simultaneous Quantification of Ten Active Components in Traditional Chinese Formula Sijunzi Decoction Using a UPLC-PDA Method.[J].J Anal Methods Chem.2014,2014():570359
- [8]Qu G,Qi X,Shao S,et al.Pharmacokinetics of Sijunzi decoction in rat plasma after oral administration using ultra-high-performance liquid chromatography electrospray ionization quadrupole-time of flight mass spectrometry.[J].Biomed Chromatogr.2018,32(11):e4334
- [9]Huang WW, Hou J, Wang MY, et al.Qualitative and Quantitative Analysis of Constituents in Si-jun-zi Tang Decoction by HPLC-DAD-ELSD and HPLC-ESI-MS[J]. Current Pharmaceutical Analysis,2015,11(2):115-123.
- [10]黎同明,潘雪刁,金桂芳,等.四君子汤对脾虚大鼠肠黏膜 SMS mRNA 表达的影响[J].中药材,2011,34(05):762-765.
- [11]涂小华,李茹柳,邓娇,等.四君子汤多糖对小肠上皮细胞迁移多胺信号通路钙离子调控的影响[J].中华中医药杂志,2016,31(05):1665-1673.
- [12]Shi Y, Zhu H, Li R, et al.Effect of polysaccharides from Sijunzi decoction on Ca²⁺ related regulators during

intestinal mucosal restitution.[J].Phytomedicine.2019,58():152880

[13]宋厚盼,李如意,黄惠勇,等.四君子汤激活 TLR-2/MyD88 信号通路促进小肠黏膜上皮细胞损伤修复[J].中药材,2016,39(09):2081-2085.

[14]宋厚盼,李如意,魏艳霞,等.四君子汤含药血清上调 c-Myc 表达促进小肠上皮细胞迁移和增殖[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(22):154-159.

[15]王东旭,李茹柳,朱易平,等.从多胺及细胞连接蛋白角度探讨四君子汤防治胃黏膜损伤的作用机制[J].中药材,2018,41(12):2886-2892.

[16]黄晓燕,郑超伟,罗莉川,等.四君子汤对溃疡性结肠炎小鼠模型 occludin 和 claudin-1 表达的影响[J].现代生物医学进展,2019,19(05):829-833.

[17]黄立权,张志荣,江荣林,等.四君子汤对气虚型急性胃肠功能损伤小鼠小肠 Cajal 间质细胞及黏膜上皮跨膜蛋白 claudin-2、occludin 表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2020,40(06):685-688.

[18]黄晓燕,张涛,王囡囡,等.端粒缩短介导肠上皮细胞凋亡参与溃疡性结肠炎以及四君子汤干预研究[J].时珍国医国药,2014,25(09):2303-2305.

[19]赵盛云,王垂杰.四君子汤对脾虚证大鼠胃黏膜上皮细胞凋亡及 Caspase-3 表达的影响[J].中国医科大学学报,2014,43(01):31-33.

[20]邹孟龙,黄晓燕,陈雅璐,等.基于网络药理学探讨四君子汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制及实验验证[J].中国中药杂志,2020,45(22):5362-5372.

[21]栗艳梅,张泓,张雨辰,等.艾灸对脾虚胃溃疡模型大鼠 MT 及 HSP 70 影响[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(01):80-83.

[22]桑伟岗,李琳,解基良.四君子汤对肠梗阻解除后大鼠血清 DAO 及小肠组织 MDA、SCF 表达的影响[J].山东医药,2016,56(21):35-37.

[23]Yu X,Cui Z,Zhou Z,et al.Si-jun-zi decoction treatment promotes the restoration of intestinal function after obstruction by regulating intestinal homeostasis.[J].Evid Based Complement Alternat Med.2014,2014():928579

[24]李琳,周振理.四君子汤对肠梗阻解除后免疫功能影响的实验研究[J].山东医药,2011,51(16):47-48.

[25]张燕翔,鲁兵,张恒文,等.四君子汤抗大鼠溃疡性结肠炎及对结肠组织 GABA 受体表达的影响[J].世界华人消化杂志,2014,22(34):5258-5265.

[26]李进安,王永多,王奎,等.四君子汤含药脑脊液对溃疡性结肠炎肠黏膜淋巴细胞功能的影响[J].中国免疫学杂志,2016,32(06):815-819.

[27]杨利桃,李悦山,周毅,等.加味四君子汤对脾虚泄泻大鼠肠道菌群及 sIgA 的影响[J].上海中医药杂志,2011,45(12):85-87.

- [28]邹孟龙,宁芯,陈雅璐,等.四君子汤介导肠道黏膜屏障防治溃疡性结肠炎的研究进展[J].中医药导报,2020,26(10):134-137.
- [29]陈万青,李贺,孙可欣,等.2014 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中华肿瘤杂志,2018,40(01):5-13.
- [30]Jia J,Qin Y,Zhang L,et al.Sijunzi decoction-treated rat serum induces apoptosis of side population cells in gastric carcinoma.[J].Exp Ther Med.2018,15(2):1718-1727
- [31]李靖,钱军,贾建光,等.四君子汤对胃癌细胞株 SGC-7901 侧群细胞增殖的影响[J].中国中西医结合杂志,2014,34(06):704-709.
- [32]Qian j,Li J,Jia j,et al.Different concentrations of sijunzi decoction inhibit proliferation and induce apoptosis of human gastric cancer sgc-7901 side population.[J].Afr J Tradit Complement Altern Med.2016,13(4):145-156
- [33]喻俊榕,郝彦伟,程敬,等.基于 MCT4/CD147 探讨四君子汤加减改善酸性微环境逆转胃癌前病变的效应机制[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(06):30-36.
- [34]陈莉媚,金彤,宁春桃,等.加味四君子汤对 H22 肝癌小鼠的抑瘤作用和免疫功能的影响[J].南方医科大学学报, 2019, 39(02): 241-248.
- [35]金彤,陈莉媚,宁春桃,等.加味四君子汤对 H22 荷瘤小鼠移植瘤血管生成的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(10):1-7.
- [36]施胜英,林海桢,周激,等.加味四君子汤含药血清对肝癌 Hep-G2 细胞的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(18):88-93.
- [37]吕祥,李柏,凌昌全,等.四君子汤对小鼠 H22 肝癌细胞肺转移的作用[J].浙江中医药大学学报,2010,34(06):839-841.
- [38]Chen Y,Chen H,Sun B,et al.Chinese herbal medicine Sijunzi decoction alleviates liver cancer cachexia through downregulating TGF- β and IGF 1 signaling pathways.[J].Ann Oncol.2019,30 Suppl 4():iv72
- [39]陈燕,胡浩,张诗军,等.四君子汤对原发性肝癌术后患者 T 淋巴细胞和 NK 细胞的影响及意义[J].中西医结合肝病杂志,2017,27(01):8-10.
- [40]朱月伊,宋运来,石晓兰.基于 PD-1/PD-L1 表达影响探讨四君子汤对 NK 细胞及结肠癌作用的研究[J].中国免疫学杂志,2021,37(03):295-300+306.
- [41]黄晓燕,王萌,刘礼剑,等.四君子汤含药血清对 RNA 干扰后的大肠癌 SW480 细胞超微结构、端粒长度及 h TERT 表达的影响[J].江苏中医药,2019,51(03):78-82.
- [42]李瑞芝,马浩清,金晓董,等.加味四君子汤对结肠癌模型大鼠 AQP-1、VEGF、COX-2 表达的影响[J].江苏中医药,2018,50(04):84-87.
- [43]Zhou JY,Chen M,Wu CE,et al.The modified Si-Jun-Zi Decoction attenuates colon cancer liver metastasis by

increasing macrophage cells.[J].BMC Complement Altern Med.2019,19(1):86

[44]田茸,巩子汉,杨晓轶,等.四君子汤对脾气虚证大鼠脑肠 CaM/CaMK II 干预效应研究[J].中国中药杂志,2015,40(20):4075-4079.

[45]田茸,巩子汉,杨晓轶,等.CaM/CaMK II 在脾气虚证大鼠脑肠微环境中的表达及四君子汤干预效应研究[J].中国中医基础医学杂志,2016,22(04):468-471.

[46]钟子劭,黄穗平,张望,等.脾虚证功能性消化不良大鼠胃窦平滑肌 CNP-NPRB-cGMP 通路改变及四君子汤的干预作用[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(13):133-137.

[47]段永强,程卫东,李兰珍,等.四君子汤和理中汤对脾虚肠易激综合征大鼠一氧化氮信号通路及胃动素表达影响的差异[J].中国老年学杂志,2014,34(18):5148-5151.

[48]段永强,程卫东,成映霞,等.四君子汤和理中汤干预腹泻型 IBS 大鼠胃肠转运功能和 P 物质、胆囊收缩素的比较研究[J].中成药,2015,37(02):405-408.

[49]张婷,孙贵香,厉佳俊,等.两种不同剂型四君子膏对脾气虚模型大鼠胃肠功能、AChE 及 NOS 水平的影响[J].中医学报,2020,35(02):348-352.

[50]王璐,王杰,刁一芮,等.四君子汤对脾气虚大鼠血清 5-HIAA、MTL 表达影响随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2017,31(08):37-40.

[51]刘芳,魏先鹏,唐学贵.四君子汤加减对肠易激综合征患者 5-HT₃ 受体、5-HT₄ 受体及炎症指标的影响[J/OL].中药材,2021(01):1-4[2021-06-01].<https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2021.01.041>.

[52]邵岩飞,张萍,胡宇杰,等.不同化痰法对高脂饮食 C57BL/6 小鼠脂质代谢肝脏组织 PPAR γ 基因表达的影响[J].时珍国医国药,2020,31(04):793-796.

[53]张梦婷,陈继承,林小凤,等.四君子汤对高脂饮食 C57BL/6 小鼠脂质代谢和组织脂蛋白酯酶基因表达的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(02):736-741.

[54]Yang J Tao D, Ma W, et al. Sijunzi, Lishong, and Fuzilishong Decoction Alleviate Nonalcoholic Fatty Liver Disease through Activation of PPAR Pathway.[J].Evid Based Complement Alternat Med.2020,2020():6363748

[55]杨家耀,陶冬青,刘嵩,等.3 种温阳健脾汤药对非酒精性脂肪肝细胞增殖与凋亡的影响[J].中国中药杂志,2017,42(08):1591-1596.

[56]王洋,林振昆,曾友强,等.肝病实脾法对急性肝损伤小鼠肝抗氧化能力的影响[J].福建中医药,2018,49(02):24-26.

[57]华晨,傅永清,傅天啸,等.任大为.四君子汤联合缺血预处理对大鼠肝脏缺血再灌注损伤保护作用的研究[J].浙江实用医学,2014,19(02):83-86.

[58]华晨,傅天啸,傅永清,等.四君子汤联合缺血预处理对肝脏缺血再灌注损伤大鼠炎症因子及氧化应激的影响[J].浙江中西医结合杂志,2014,24(05):387-390.

[59]鞠宝玲,陆叶,朱伟,等.不同剂量四君子汤对急性肝衰竭小鼠肠屏障功能的影响[J].牡丹江医学院学报,2012,33(04):1-3.

[60]鞠宝玲,徐艳敏,姚黎军,等.纳米四君子汤对急性肝功能衰竭小鼠肠屏障功能的影响[J].中国微生态学杂志,2011,23(09):797-799.

