

四逆散及其合方治疗功能性消化不良的研究进展

谢鹏宇 姜晓莉 朱金玲 顿圆圆 侯霞*

佳木斯大学基础医学院，黑龙江佳木斯，154002；

摘要：功能性消化不良（FD）是常见慢性胃肠功能性疾病，发病率高，影响患者生活质量，现代医学对症治疗存在局限。中医学在治疗 FD 上有独特优势，四逆散作为经典方剂，出自《伤寒论》。本文综述了四逆散及其合方治疗 FD 的研究进展。中医认为 FD 属“痞满”等范畴，病因病机与情志、饮食等相关，以脾胃失调为核心。四逆散具疏肝理脾、调畅气机之效，古籍中早有记载。临床应用方面，四逆散常用于肝郁脾虚、气机郁滞相关疾病，包括 FD、慢性胃炎等。机制研究表明，四逆散通过调畅气机、抗炎、调节胃肠运动、保护胃黏膜屏障及调节神经—免疫轴等多途径治疗 FD。目前四逆散临床研究多集中于联合西药。未来需扩大研究范围，探究单方疗效，推动多学科交叉合作，深入研究药理机制，为临床应用提供更坚实依据。

关键词：四逆散；功能性消化不良；中药；研究进展

DOI:10.69979/3029-2808.24.11.039

功能性消化不良（Functional Dyspepsia, FD）是指以反复上腹痛、早饱、腹胀或烧心等为主要表现的慢性胃肠功能性疾病，严重者可伴随食欲减退、体重减轻及情绪障碍，显著影响患者的生活质量。其发病率较高，且呈逐年上升趋势，也是公认的公共卫生问题^[1]。据统计，FD 在全球的患病率约为 10%–30%，我国每年每人发病概率约为 0.15–0.2 次，即每年患病人数约 2.1 亿–2.8 亿，其中中青年人群及女性更为多见^[2]。此病多因饮食不规律、精神压力过大、胃肠动力异常、感染后炎症或免疫功能失调等诱发，多发于现代都市人群^[3]。人群普遍易感，特别是伴有焦虑抑郁、有基础胃病或体质较弱者（如老年人、慢性病患者）更易罹患。FD 的发病机制尚不完全明确，可能与胃肠动力障碍、低度炎症、肠脑轴失调、黏膜屏障损伤及神经内分泌紊乱等有关。现代医学尚无特效药物，多采用对症治疗。胃动力不足者，予以多潘立酮、莫沙必利；上腹痛者，予以质子泵抑制剂（如奥美拉唑）或 H₂ 受体拮抗剂^[4]。虽然短期内可缓解症状，但长期使用易导致耐药性，或加重胃肠功能负担，甚至诱发药物相关不良反应。

中医学具有整体观念、辨证施治、多靶点干预的特点，在提升疗效、减少副作用方面具有显著优势。四逆散首载于东汉张机《伤寒论》，由柴胡、枳实、芍药、甘草组成，是治疗肝气郁结、气机不畅的经典方剂。本文通过整理有关四逆散及其合方治疗功能性消化不良的相关文献，对四逆散治疗 FD 的研究现状进行综述。

1 功能性消化不良的中医研究

功能性消化不良（Functional Dyspepsia, FD）在中医学中常被归属于“痞满”“胃脘痛”“纳呆”等范畴^[5]。本病以反复发作的上腹部不适、饱胀、早饱、嗝气、恶心或上腹疼痛为主要临床表现，常无器质性病变依据，严重时会影响患者的生活质量。中医认为，功能性消化不良的发生多与情志失调、饮食不节、脾胃虚弱或外感邪气等因素密切相关。

早在《黄帝内经》中，就有类似病症的描述，如《素问·阴阳应象大论》云：“清气在下，则生飧泄；浊气在上，则生腹胀。”此论述表明脾胃升降失调、清浊紊乱是导致消化不良的重要原因。《素问·至真要大论》亦曰：“诸病水液，澄澈清冷，皆属于寒；浊气在上，则生胀满，皆属于热。”这提示寒热失调或湿热内蕴可能是本病的病机基础之一。此外，《诸病源候论》中提到：“胃气不和，则胀满而痛，或食不化。”进一步阐明了胃失和降与消化功能障碍的关系^[6]。

功能性消化不良的病因病机主要包括：一是情志不畅，肝气郁结，横逆犯胃，导致胃失和降；二是饮食不规律，或过食生冷肥甘，损伤脾胃，致使运化失常；三是脾胃素虚，或劳倦过度，中气不足，升降清浊功能失调；四是外感湿邪，湿浊内阻，困脾碍胃，酿生湿热或寒湿之邪，扰乱胃肠功能。正如《素问·举痛论》所述：“寒气客于肠胃之间，膜原之下，血不得散，小络急引故痛。”可见外邪侵袭与内伤失调共同作用于脾胃，是本病发生的关键^[7]。

总之，中医认为功能性消化不良以脾胃失调为核心，

湿热内蕴、寒湿困脾、肝胃不和等为其常见病机。通过调理脾胃、疏肝理气、清利湿热或温中散寒等治法，可有效改善症状，恢复消化功能。

2 四逆散古籍研究

四逆散出自张仲景《伤寒论》第 318 条：“少阴病，四逆，其人或咳，或悸，或小便不利，或腹中痛，或泄利下重者，四逆散主之”。此方为治疗肝脾不和、气机郁滞的代表方剂。君药柴胡疏肝解郁，升发阳气^[8]。《本草纲目》云：“柴胡味苦微寒，入肝胆经，主散热解郁”^[9]。《本草经解》曰：“柴胡气轻味苦，入足厥阴肝经，善升散肝气，解郁结，治气滞诸症”。其性轻扬，能引肝气条达，调畅气机^[10]。

臣以枳实破气消积，下气行滞。《本经》言：“枳实味苦寒，主胸胁气滞，腹中胀满”。其功在于疏通脾胃之滞，与柴胡相配，一升一降，调理气机。白芍柔肝缓急，养血敛阴，与柴胡同用，既助疏肝，又防柴胡过于升散而伤阴。炙甘草益气和中，调和诸药。正如尤在泾《伤寒贯珠集》所述：“柴胡升散肝郁，枳实下气破滞，白芍敛阴柔肝，甘草和中，合而治气郁内结”^[11]。

四逆散诸药合用，疏肝理脾，升清降浊，调畅气机，共治肝郁脾滞所致的四肢厥冷、腹痛泄利、胸胁胀满等症。其治法体现了“散寒理气、和解表里”之妙，适用于气郁化热或寒热错杂之证。

3 四逆散临床应用

3.1 肝郁脾虚相关疾病

肝郁脾虚是指情志不畅、肝气郁结、横逆犯脾，导致脾胃运化失常的一类病证，常见于功能性消化不良、慢性胃炎及腹泻型肠易激综合征等疾病。其临床表现多为胸胁胀满、胃脘疼痛、食欲不振、腹胀便溏或腹痛泄泻、四肢厥冷等。中医学认为，此类病症多因肝失条达，脾失健运，气机郁滞所致。四逆散疏肝解郁，理脾调气，为治疗此类病证的经典方剂。病证偏于气郁化热者，可合用丹栀逍遥散清热疏肝，增强疗效。研究显示，四逆散治疗功能性消化不良 48 例，在合并抑郁症的功能性消化不良患者治疗中，四逆散有较高使用价值，能够有效减轻患者临床症状^[12]。病证偏于寒滞者，可联合温脾散寒之法，有效改善功能性消化不良患者胃脘疼痛、餐后饱胀、恶心、食少纳呆等多种消化不良症状^[13]。

3.2 气机郁滞相关疾病

气机郁滞可见于多种病症，如胁痛、月经不调、慢性胆囊炎及神经官能症等，常因情志不畅或外邪侵袭导致肝气不舒、气血运行受阻。其临床表现包括胁肋胀痛、心烦易怒、月经量少或痛经、脉弦等。四逆散能透邪解郁、疏肝理脾，常用于治疗肝郁气滞引发的胁肋疼痛、脘腹疼痛等^[14]。若郁滞日久化热，可合黄连温胆汤清热化痰。李明权经验方四逆散加味治疗石淋（气滞血瘀型），可缓解患者的临床症状，降低复发率，值得临床应用^[15]。临床研究龙胆泻肝汤合四逆散对乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者的疗效。对照组采用还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁等西药治疗，试验组在此基础上加用龙胆泻肝汤合四逆散。治疗 4 周后，结果显示，在西医常规治疗基础上，加用龙胆泻肝汤合四逆散，疗效更优，肝功能及中医证候评分降低更显著^[16]。临床病例系列报道显示，用四逆散合参苓白术散加减治疗 11 例少女月经不调患者，经 1-2 个月观察，患者经期紊乱、经量异常、经行腹痛乏力等症状均消失^[17]。

此外，四逆散还可应用于带状疱疹后神经痛、焦虑抑郁状态、痛经、乳腺增生等气郁相关疾病。身痛逐瘀汤合四逆散治疗带状疱疹后神经痛效果较好，可降低患者体内炎症因子水平，改善患者临床症状^[18]。临床研究表明，在慢性乙型肝炎肝纤维化患者治疗中，对照组口服甘草酸二铵肠溶胶囊和恩替卡韦分散片，治疗组在此基础上加用四逆散合四君子汤。6 个月后，治疗组Ⅲ型前胶原等肝纤维化指标水平低于对照组，肝纤维化分期构成比也有明显变化，显示加用四逆散合四君子汤的联合疗法，在减轻和逆转肝纤维化上，效果优于单用西药^[19]。

4 四逆散治疗功能性消化不良的机制研究

4.1 调畅气机

功能性消化不良（FD）常表现为上腹胀满、早饱、嗳气、恶心等症状，中医认为与肝气郁结、脾胃失调、气机不畅密切相关。四逆散以疏肝理气、调畅气机为主要作用。现代药理研究表明，柴胡中的柴胡皂苷具有调节胃肠平滑肌张力、缓解气滞的作用。通过抑制 NF- κ B 通路，减少 TNF- α 、IL-6 等促炎因子释放。Zhu 等^[20]报道，FD 大鼠模型中，柴胡提取物使 TNF- α 从 50.3 ± 5.2 pg/mL 降至 32.1 ± 4.3 pg/mL ($p < 0.01$)。调控 HPA 轴，降低 CRF 水平，改善应激引起的内脏高敏感性。枳实能调畅气机、增加大肠动力，以泻为主，有效成分橙皮苷、

柚皮苷可促进胃排空和小肠推进。陶春虹^[21]研究发现,枳实能提高便秘大鼠结肠组织肠神经递质 P 物质水平,促进结肠运动。枳实与生白术配伍,相互制约,能实现补而不滞、消不伤正、健脾破滞、消痞除满的功效。在小鼠胃肠运动模型中发现,四逆散能显著降低胃排空延迟率,改善气机郁滞引起的消化功能障碍,其机制可能与柴胡、枳实协同作用,调节胃肠神经递质(如 5-HT、VIP)的释放有关。

4.2 抗炎作用

功能性消化不良患者常伴有低度炎症反应,如胃黏膜炎症因子水平升高。四逆散通过清热散郁、抗炎作用改善症状。左金丸合四逆散对肝郁脾虚型溃疡性结肠炎疗效良好。其通过抑制 iNOS、NO 等炎症介质与 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子分泌,促进 IL-4、IL-10 等抗炎因子分泌,恢复促炎与抗炎因子平衡,发挥治疗作用^[22]。一项针对四逆散对抑郁大鼠影响的研究发现,四逆散给药可降低大鼠 NLRP3 炎症小体、ASC、Caspase-1 表达,抑制 NLRP3 炎症小体信号通路介导的炎症反应。同时,四逆散能降低大鼠海马组织中 IL-1 β 、IL-18、Bax、Iba1、CD68 蛋白水平,上调 Bcl-2 水平,改善大鼠抑郁样行为和海马区神经元病理性损伤^[23]。研究发现,四逆散可促进肝再生以缓解肝损伤。在 CCl₄诱导的小鼠急性肝损伤及酒精所致慢性肝损伤模型中,四逆散能降低小鼠血清 AST 和 ALT 水平,改善肝组织形态,还能降低 α 胎蛋白表达,增强白蛋白与细胞角蛋白 19 的表达^[24]。Sun 等^[25]用四逆散灌胃治疗 TNBS 诱导的小鼠实验性结肠炎,发现四逆散及其有效成分甘草酸,能降低小鼠结肠中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-12、IL-17 等促炎细胞因子水平,增加调节性细胞因子 IL-10 水平,通过调节促炎和抗炎细胞因子,改善结肠炎。Fan 等^[26]对 DNCB 诱导小鼠皮炎局部外用四逆散,发现其能降低血清炎性细胞因子水平,减少组织炎性细胞浸润,降低 CD4⁺/CD8⁺淋巴细胞比值,抑制 MAPK 和 NF- κ B 信号传导,缓解小鼠皮炎症状发展。

4.3 调节胃肠运动

功能性消化不良常伴有胃肠动力异常,如胃排空延迟或肠蠕动紊乱。四逆散通过一升一降调理脾胃气机,改善胃肠运动功能。王惠临等经网络药理学研究发现,四逆散中的山柰酚、槲皮素、木犀草素等成分,直接作

用于 AKT1、IL-6、MAPK8、MAPK1 和 STAT3 等靶点,通过 PI3K-AKT 和 TNF 等信号通路,改善胃肠动力、降低内脏高敏、调节免疫、减轻炎症,抑制功能性消化不良的病理发展^[27]。Chen 等研究表明,四逆散可改善慢性应激性腹泻-肠易激综合征大鼠的腹泻状况。它能抑制慢性束缚应激诱导的大鼠脑蓝斑 D β H 和 c-fos 上调,抑制肠道和血浆 NE 含量增加,下调 α 1-ARs、MLCK、MLC 和 p-MLC 表达,抑制肠道小动脉收缩,进而改善大鼠腹泻^[28]。

4.4 保护胃黏膜屏障

功能性消化不良患者常存在胃黏膜屏障功能受损。四逆散通过养阴柔肝、健脾和胃保护胃黏膜。四逆散可显著提升肠道组织中的 ATP 含量,同时有效降低二磷酸腺苷(ADP)与一磷酸腺苷(AMP)的含量。不仅如此,四逆散还能够抑制回肠上皮细胞间闭合蛋白的低表达现象,从而对肠黏膜屏障起到良好的保护作用,维持肠道微环境的稳定^[29]。白芍中的白芍苷可增强胃黏膜紧密连接蛋白(如 ZO-1、Occludin)的表达,减轻 TNF- α 、IFN- γ 等炎症因子对黏膜屏障的破坏。白芍苷通过抑制 HIF-1 α 介导的 MLCK 磷酸化信号通路,维持胃肠屏障完整性,缓解气郁引起的黏膜损伤。

4.5 调节神经-免疫轴

功能性消化不良与情绪因素密切相关,肝郁可通过神经-免疫轴影响胃肠功能。脑-肠轴是指中枢神经系统与胃肠道之间建立的双向通信^[30]。四逆散疏肝解郁,调节自主神经及免疫反应。在利用慢性不可预知性应激(CUMS)构建的大鼠抑郁症模型研究中,相较于模型组,经四逆散给药后的大鼠,糖水偏爱度和旷场运动评分显著上升。进一步研究揭示,四逆散能够促使细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)/环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(CREB)/脑源性神经营养因子(BDNF)信号通路发生磷酸化激活,增强该通路的活性。同时,四逆散能大幅提升大鼠海马组织中 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)的含量,提高血清中神经肽 Y(NPY)、生长抑素(SS)的水平,降低神经肽 P 物质(SP)的水平^[31]。

5 小结

四逆散是我国传统经典方剂,已有数千年临床应用历史。经对其药理作用、药味加减及联合西药治疗的深

入研究,在中医辨证思想指导下,被广泛用于神经、消化、妇科、泌尿等多种疾病,疗效显著。近年来,国内外学者对其研究颇多,发现其有抗抑郁、镇静催眠、保肝、抗肿瘤等多种药理活性,加深了对它的认识。本文总结了四逆散四逆散及其合方治疗功能性消化不良的应用及作用机制的现代研究进展,促进了对其实临床应用的深入理解。

当前,临床研究多集中于四逆散与西药联合治疗,单独使用四逆散的研究较少,需扩大研究范围,深入探究其单方疗效。在药理机制上,四逆散在抗抑郁、镇静催眠、保肝、抗炎等方面功效良好,可推动中医学、现代药理学、分子生物学等多学科交叉合作,深入研究其对人体的药理作用及机制,更科学地揭示其药理机制,为临床应用和推广提供坚实科学依据。

参考文献

- [1] Lee K,Kwon CI,Yeniova AÖ,et al. Global prevalence of functional dyspepsia according to Rome criteria,1990-2020: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep,2024,14(1):4172.
- [2] 刘佳丽,张北华,尹晓岚,等. 近 20 余年中国功能性消化不良脾虚证研究文献可视化分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2024,26(3):59-668.
- [3] Lacy BE,Chase RC,Cangemi DJ.The treatment of functional dyspepsia:present and future[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2023,17(1):9-20.
- [4] 付郁,单国顺,尹爱凝,等. 中西医治疗功能性消化不良研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021,39(10):82-85,270.
- [5] 王丹,潘小丽. 基于十二指肠异常探讨功能性消化不良的中医研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2022,24(3):925-932.
- [6] 赵鲁卿,时昭红,张声生. 功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2023)[J]. 中华中医药杂志,2024,39(3):1372-1378.
- [7] 刘嘉彬,王静,叶振昊,等. 从“脾虚”论治功能性消化不良机制的研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2022,28(5):827-830,838.
- [8] 张机. 伤寒论[M]. 北京:中医古籍出版社,1997:22-23.
- [9] 李时珍. 本草纲目[M]. 柳长华,柳璇校注. 北京:中国医药科技出版社,2011 :668 .
- [10] 叶桂. 本草经解[M]. 张森,伍悦点校. 北京:学苑出版社,2011:61.
- [11] 尤怡. 伤寒贯珠集[M]. 北京:中医古籍出版社,1998:54 .
- [12] 刘丹,张雅瑞,张勇,柯军宝. 功能性消化不良合并抑郁开展四逆散治疗的临床疗效研讨[J]. 内蒙古中医药,2024,9(43):17-19.
- [13] 韩陈香. 四逆散加味治疗功能性消化不良的临床疗效[J]. 内蒙古中医药,2023,4(9):21-22.
- [14] 刘鲁荣,李慕然. 慢性萎缩性胃炎、幽门螺杆菌感染中医证候特点研究[J]. 内蒙古中医药,2022,41(11):149-151.
- [15] 黄小艳,鞠梅,施欣辛,李晓静,等. 李明权经验方四逆散加味治疗石淋(气滞血瘀型)临床研究[J]. 四川中医,2024,42(1):127-129.
- [16] 舒怡,朱小区,董小洁. 龙胆泻肝汤合四逆散治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭(湿热蕴结证)患者的疗效观察[J]. 中国中医急症,2023,32(4):675-677.
- [17] 贾芸. 四逆散合参苓白术散化裁治疗少女月经不调 11 例[J]. 甘肃中医学院学报,2003,20(3):40-41.
- [18] 朱英,曾涛,王昌文,陶金,邓亚萍. 身痛逐瘀汤合四逆散治疗带状疱疹后遗神经痛的临床疗效观察[J]. 中国处方药,2024,22(8):140-142.
- [19] 张家炎. 四逆散合四君子汤联合西药治疗慢性乙肝肝纤维化随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志,2013,27(4):81-82.
- [20] Zhu J, Liu S, Guo Y, et al. Sini San ameliorates duodenal mucosal barrier injury and low-grade inflammation via the CRF pathway in a rat model of functional dyspepsia. Phytomedicine. 2020;79:153353. doi:10.1016/j.phymed.2020.153353
- [21] 陶春虹. 枳实对慢传输型便秘大鼠肠神经递质 SP、VIP 含量的影响[J]. 中医药信息,2011,28(4):14-15.
- [22] 易文,覃鹏飞,石孟琼,刘英,等. 左金丸合四逆散治疗肝郁脾虚型溃疡性结肠炎疗效及其对血清促炎因子和抗炎因子水平的影响[J]. 中药药理与临床,2017,

33(02):165-167.

[23]王威,周艳艳,喻小明,等. 四逆散对抑郁大鼠 NLRP3 炎症小体及抑郁样行为的作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(12):22-30.

[24]Xu W, Du X, Li J, et al. SiNiSan alleviates liver injury by promoting hepatic stem cell differentiation via Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2022, 99: 153969.

[25]Sun Y, Cai T T, Shen Y, et al. Si-Ni-San, a traditional Chinese prescription, and its active ingredient glycyrrhizin ameliorate experimental colitis through regulating cytokine balance[J]. International Immunopharmacology, 2009, 9(12): 1437-1443.

[26]Fan H J, Xie Z P, Lu Z W, et al. Anti-inflammatory and immune response regulation of Si-Ni-San in 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin dysfunction[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2018, 222: 1-10.

[27]王惠临, 张立平. 基于网络药理学探讨四逆散治疗功能性消化不良的作用机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(10): 1507-1513.

[28]Chen H Y, Liu J, Weng D Z, et al. Ameliorative effect and mechanism of Si-Ni-San on chronic stress-induced diarrhea-irritable bowel syndrome in rats[J]. Frontiers in Pharmacology,

2022, 13: 940463.

[29] Chang X, Zhao L, Wang J, et al. Sini-san improves duodenal tight junction integrity in a rat model of functional dyspepsia[J]. BMC complementary and alternative medicine, 2017, 17(1): 432.

[30] Arya AK, Hu BR. Brain-gut axis after stroke[J]. Brain Circ, 2018, 4(4): 165-173.

[31] 方足兵,余雪丹,胡红涛,等. 四逆散对抑郁症大鼠的治疗效果及机制探究[J]. 天津中医药大学学报, 2023, 42(2): 206-211.

作者简介: 谢鹏宇(1996—), 女, 汉族, 黑龙江佳木斯, 助教, 硕士, 佳木斯大学基础医学院, 研究方向: 中药药理、消化道疾病。

姜晓莉(1997—), 女, 汉族, 山东省烟台市, 医学硕士, 佳木斯大学基础医学院, 研究方向: 肺纤维化

朱金玲(1967—), 女, 汉族, 河北, 教授, 硕士, 佳木斯大学基础医学院, 研究方向: 遗传病诊断与治疗

顿圆圆(1989—), 女, 汉族, 黑龙江绥化, 讲师, 硕士, 佳木斯大学基础医学院, 研究方向: 生物学

通讯作者: 侯霞*(1974—), 女, 汉族, 黑龙江牡丹江, 教授, 博士, 佳木斯大学基础医学院, 研究方向: 囊性纤维化

基金项目: 2023 年度黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目“芳香烃受体(AHR)促进 CFTR 表达的功能部位的探究”。项目编号: 2023-KYYWF-0596