

UPLC-Q-TOF-MS/MS 联合网络药理学及分子对接探讨半夏调中颗粒异病同治胃食管反流病和功能性消化不良的作用机制[△]

彭洪蛟^{1,2*}, 时昭红^{2#} (1. 湖北中医药大学中医临床学院, 武汉 430000; 2. 湖北中医药大学附属武汉市中西医结合医院消化内科, 武汉 430000)

中图分类号 R96;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)06-0652-09

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.06.003



摘要 目的:探讨半夏调中颗粒异病同治胃食管反流病(GERD)和功能性消化不良(FD)的作用机制。方法:以高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱(UPLC-Q-TOF-MS/MS)技术鉴定半夏调中颗粒的化学成分,从Swiss AMDE、Swiss Target Prediction数据库收集药物活性成分靶点,从GeneCards、OMIM及TTD数据库收集GERD和FD疾病靶点,从Venny 2.1平台获得药物疾病交集靶点并构建药物活性成分-关键靶点网络图,采用STRING平台和Cytoscape 3.10.2软件构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,运用Metascape数据库进行基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,运用AutoDock vina软件进行分子对接。结果:半夏调中颗粒共鉴定出61个化合物,包括黄酮类、生物碱类、酚酸类等,网络药理学筛选出黄芩素、白杨素、甜橙黄酮、巴马亭等关键核心成分,肿瘤坏死因子(TNF)、信号转导及转录激活因子3(STAT3)、表皮生长因子受体(EGFR)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)3等核心靶点。GO功能共富集375个条目,主要涉及激素、蛋白质修饰、磷酸化等因素。KEGG共富集106条通路,包括磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B(PI3K-Akt)信号通路、MAPK信号通路、Toll样受体信号通路等。分子对接显示,核心成分与核心靶点之间结合稳定。结论:半夏调中颗粒的核心成分黄芩素、白杨素等通过TNF、STAT3、EGFR等核心靶点直接或间接调控PI3K-Akt、MAPK、Toll样受体等信号通路,实现异病同治GERD和FD的作用。

关键词 高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱;网络药理学;分子对接;半夏调中颗粒;胃食管反流病;功能性消化不良

Mechanism of Banxia Tiaozhong Granules in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Dyspepsia with the Concept of Treating Different Diseases with Same Method Based on UPLC-Q-TOF-MS/MS Combined with Network Pharmacology and Molecular Docking[△]

PENG Hongjiao^{1,2}, SHI Zhaohong² (1. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430000, China; 2. Dept. of Gastroenterology, Wuhan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the mechanism of Banxia Tiaozhong granules in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) and functional dyspepsia (FD) with the concept of Treating Different Diseases with Same Method. **METHODS:** Chemical composition of Banxia Tiaozhong granules was identified by ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight-mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS/MS). The drug active ingredient targets were collected from Swiss AMDE and Swiss Target Prediction databases. The GERD and FD disease targets were collected from GeneCards, OMIM, and TTD databases. The intersection targets of drugs and diseases were obtained by using the Venny 2.1 platform, the network diagram of drug active components-key targets was constructed. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed by using the STRING platform and

[△] 基金项目:国家重点研发计划中医药现代化研究专项(No. 2019YFC1709601, No. 2019YFC1709604)

* 博士研究生。研究方向:中医药防治脾胃病的研究。E-mail: 1799412108@qq.com

通信作者:主任医师,教授,博士。研究方向:中医药防治脾胃病的研究。E-mail: Shizhaohong2024@163.com

Cytoscape 3. 10. 2 software. Gene ontology (GO) function and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analysis were performed by using the Metascape database. Molecular docking was performed by using AutoDock vina software. RESULTS: A total of 61 compounds were identified in Banxia Tiaozhong granules, including flavonoids, alkaloids, and phenolic acids. Network pharmacology screened out key core components such as baicalein, chrysin, sinensetin and palmatine, and core targets such as tumor necrosis factor (TNF), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), epidermal growth factor receptor (EGFR), and mitogen-activated protein kinase (MAPK). A total of 375 GO functions were enriched, mainly involving hormones, protein modification, and phosphorylation. KEGG was enriched in 106 pathways, including phosphatidylinositol 3 kinase-protein kinase B (PI3K-Akt) signaling pathway, MAPK signaling pathway, and Toll-like receptor signaling pathway. Molecular docking showed that the core components and core targets were stably bound. CONCLUSIONS: Baicalein and chrysin, the core components of Banxia Tiaozhong granules, directly or indirectly regulate PI3K-Akt, MAPK, Toll-like receptors and other signaling pathways through TNF, STAT3, EGFR and other core targets to achieve the treatment efficacy of GERD and FD with the concept of Treating Different Diseases with Same Method.

KEYWORDS UPLC-Q-TOF-MS/MS; Network pharmacology; Molecular docking; Banxia Tiaozhong granules; Gastroesophageal reflux disease; Functional dyspepsia

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease,GERD)是指胃内容物反流入食管引起反流相关症状和并发症的一种疾病,以烧心、反流为典型症状,胸痛、上腹烧灼感、上腹痛和嗝气为不典型症状^[1-2]。功能性消化不良(functional dyspepsia,FD)是指不能用器质性、系统性、代谢性疾病解释的消化不良症状,包括餐后饱胀、早饱、中上腹痛、中上腹烧灼感、胀气、嗝气等^[3]。GERD和FD是消化系统常见病,由于GERD和FD之间存在共同的发病机制,如胃肠动力异常、内脏敏感性增高、黏膜及免疫功能改变、精神心理变化等^[4],两者之间常发生症状重叠。研究结果显示,普通人群中GERD重叠FD患病率为7.41%,GERD伴有FD症状的重叠率为41.15%,FD伴有GERD症状的重叠率为31.32%^[5],具有重叠症状的FD或GERD患者症状更严重,影响生活质量^[6]。如何有效治疗GERD和FD两种疾病是亟待解决的问题。

GERD属中医学“反酸”范畴,基本病机为胃失和降、胃气上逆,病位在食管、胃,可涉及肝胆脾肺等脏腑^[2]。FD属中医学“胃痞”“胃痛”范畴,基本病机为脾虚气滞、胃失和降,病位在胃,与肝脾密切相关^[7]。脾胃升降功能失调是GERD和FD的共同基本病机,中医治疗首当调理气机、和胃降逆。半夏调中颗粒是我院时昭红教授依据功能性胃肠病多见气机升降失调、胃失和降研制而成的院内制剂,由姜半夏、炮姜、黄芩、黄连、杏仁、厚朴、人参、大枣和甘草组成,临证治疗GERD和FD多年获得良好疗效。研究发现,半夏调中颗粒可通过调节促胃液素、血管活性肠肽等胃肠激素改善GERD大鼠食管下括约肌收缩功能^[8];通过介导肥大细胞-蛋白酶激活受体2-瞬时感受器电位香草酸受体1通路调控GERD大鼠内脏高敏感^[9];通过调控Cajal间质细胞数量及功能^[10]、调节胃动素及促胃液素等胃肠激素水平^[11]改善FD患者胃电节律。但半夏调中颗粒异病同治GERD和FD的具体作用机制尚不明确。本研究拟通过网络药理学及分子对接探讨半夏调中颗粒治疗GERD和FD的共同药效物质、潜在靶点及作用途径,以期为

半夏调中颗粒治疗GERD和FD重叠提供依据及思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器:Vanquish 型高效液相色谱仪、TSQ Altis 质谱仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);ME204E 万分之一电子分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];Millipore 超纯水机(美国 Millipore 公司);Mikro 220R 台式高速冷冻离心机(德国 Hettich 公司)。

1.1.2 药品与试剂:半夏调中颗粒(武汉市中西医结合医院院内制剂,鄂药制字 Z20210205,货号为 24011200);甲醇(色谱纯)、乙腈(色谱纯)、甲酸(色谱纯)购自(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

1.2 方法

1.2.1 色谱及质谱条件:(1)色谱条件。色谱柱采用 waters HSS T3 色谱柱(2.1 mm×100 mm,1.8 μm);流动相 A 相(0.1%甲酸+99.9%水)、B 相(0.1%甲酸+99.9%甲醇),梯度洗脱(0~7 min,5%~95% B;7~8 min,95% B;8~8.1 min,95%~5% B;8.1~9 min,5% B;采集时间为 9 min,流速为 0.6 mL/min;柱温为 30℃;进样量为 5 μL。(2)质谱条件:离子源类型为 H-ESI,喷雾电压为正离子 3 500 V,负离子 2 500 V,鞘气 50 Arb,辅助气 10 Arb,反吹气 1 Arb,离子传输管温度为 325℃,蒸发温度为 350℃。

1.2.2 供试品的制备:取 0.5 g 半夏调中颗粒样品加 70%甲醇定容,超声处理 30 min,离心,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤即得。

1.2.3 化合物结构分析:按“2.1.2”项下的质谱条件对供试品进行检测,将原始质谱数据导入 Peakview 2.1 软件,结合中药系统药理学数据库与分析平台、BATMAN、SYMMAP 数据库及参考相关文献进行二级质谱数据比对,鉴定化学成分并进行总结归纳。

1.2.4 网络药理学分析:(1)靶点预测及网络图构建。将半

夏调中颗粒化学成分导入 Swiss AMDE 数据库中,以胃肠道吸收效率和类药性为条件筛选有效活性成分。将活性成分导入 Swiss Target Prediction 平台筛选其对应的靶点。分别以“gastroesophageal reflux disease”“functional dyspepsia”为检索词,从 GeneCards、OMIM、TTD 数据库收集疾病靶点。采用 Venny 2.1 平台将活性成分作用靶点及疾病靶点取交集,得到半夏调中颗粒治疗 GERD 和 FD 的关键靶点。通过 Cytoscape 3.10.2 软件构建半夏调中颗粒活性成分-关键靶点网络图,并按度值筛选出排序居前 10 位的关键活性成分。

(2) 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建:将交集靶点导入 STRING 平台绘制 PPI 网络图,通过 Cytoscape 3.10.2 软件进行可视化,运用 Network Analyzer 工具进行拓扑分析,根据节点度值排序筛选关键核心靶点,构建关键靶点 PPI 网络图。

(3) 基因本体(GO)功能富集分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析:应用 Metascape 数据库将交集靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。设定 $P<0.01$,根据 P 值进行排序,筛选出前 20 位 KEGG 通路和前 10 位 GO 生物学功能进行可视化。

(4) 分子对接验证:在 PubChem 数据库下载度值排序居前 10 位的关键活性成分 3D 结构的 SDF 格式文件,通过 Open Bable 3.1.1 软件转换为 PDB 格式文件;从 PDB 数据库获得核心靶点蛋白结构 PDB 格式文件,利用 PYMOL 3.1.0 软件去除水分子和配体,使用 AutoDock Tools 1.5.7 软件对靶点蛋白和关键活性成分进行加氢、计算电荷等处理。利用 AutoDock vina 1.1.2 软件进行分子对接,计算结合能。最后用 PyMOL 3.1.0 软件对结合能较低的构象进行可视化分析。

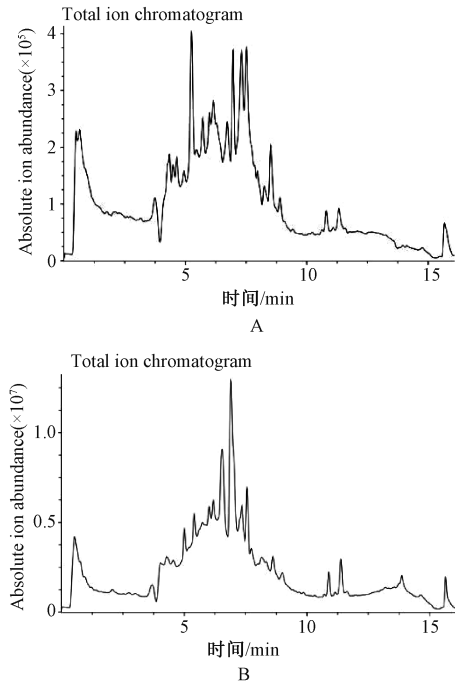
2 结果

2.1 基于高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱(UPLC-Q-TOF-MS/MS)技术的半夏调中颗粒化学成分分析

半夏调中颗粒基准样品正、负离子模式下的总离子流图(TIC)见图 1。共鉴定和推测出 61 个化合物,包括黄酮类 15 个,生物碱类 11 个,酚酸类 8 个,核苷酸类 7 个,有机酸类 5 个,氨基酸类 3 个,萜类、脂质类各 2 个,木脂素类、糖类、甾体类各 1 个,其他类 5 个,见表 1。

2.2 半夏调中颗粒治疗 GERD 和 FD 的关键靶点预测与网络图构建

将 UPLC-QTOF-MS/MS 鉴别获得的 61 个化合物成分导入 Swiss AMDE 数据库,根据胃肠道吸收效率和类药性过滤筛选出有效活性成分 41 个。通过 Swiss Target Prediction 平台对活性成分进行靶点预测,其中 38 个活性成分可预测出靶点,筛选掉 Probability 为 0 的靶点,合并去重得到 664 个靶点。检索“gastroesophageal reflux disease”,通过 GeneCards 数据库筛选得到 3 700 个靶点,OMIM 数据库 551 个靶点,TTD 数据库 10 个靶点,合并汇总得到 4 156 个疾病靶点;检索“functional dyspepsia”,通过 GeneCards 数据库筛选得到 1 736 个靶点,OMIM 数据库 27 个靶点,TTD 数据库 1 个靶点,合并汇总得到 1 760 个疾病靶点。将半夏调中颗粒活性成分靶点与 GERD、FD 疾病靶点导入 Venny 2.1 平台绘制韦恩图,获得半夏调中



A. 正离子模式;B. 负离子模式。
图 1 半夏调中颗粒的 TIC 图

颗粒活性成分与 GERD、FD 交集靶点 220 个。将 38 个活性成分和 220 个交集靶点导入 Cytoscape 3.10.2 软件,构建半夏调中颗粒活性成分-关键靶点网络,见图 2。将活性成分按度值排序,筛选前 10 位活性成分作为关键活性成分,即黄芩素、白杨素、二氢小檗碱、罂粟碱、甜橙黄酮、巴马亭、黄芩黄酮 II、脱氢紫堇碱、激动素、和厚朴酚,见表 2。

2.3 PPI 网络图构建

将活性成分-疾病交集的 220 个靶点导入 STRING 平台,构建 PPI 网络图,共获得 220 个节点(靶点蛋白)和 4 566 条边(蛋白相互作用),利用 Cytoscape 3.10.2 软件进行可视化,见图 3。利用 Network Analyzer 工具进行拓扑分析,以节点度值为基准排序,最终筛选出排序靠前的 10 个靶点,分别为甘油醛-3-磷酸脱氢酶、肿瘤坏死因子(TNF)、信号转导及转录激活因子 3(STAT3)、表皮生长因子受体(EGFR)、胰天蛋白酶 3、雌激素受体 1、热休克蛋白 90α1、非受体酪氨酸激酶、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)3、热休克蛋白 90β1。

2.4 GO 功能与 KEGG 通路富集分析

应用 Metascape 数据库,导入活性成分与疾病交集的 220 个靶点,对 GO 功能排序居前 10 位的条目及 KEGG 排序居前 20 位的通路进行可视化。以 $P<0.01$ 为筛选条件,得到 GO 条目 375 个和 KEGG 条目 106 个。GO 富集分析包含生物过程(BP)条目 189 个,细胞组分(CC)条目 12 个,分子功能(MF)条目 20 个。根据富集分数选取前 10 位绘制柱状图,见图 4。BP 分析显示,半夏调中颗粒“异病同治”GERD 和 FD 主要涉及的 BP 有对氮化合物的细胞反应、对激素的反应、蛋白质修饰及磷酸化的正向调控等。CC 分析提示,靶点主要涉及受体复合物、膜筏、膜微区、染色体等。MF 分析提示,靶点主

表 1 半夏调中颗粒化化学成分信息

序号	保留时间(t_R)/min	中文名称	分子式	离子模式	理论值(m/z)	实测值(m/z)	误差/($\times 10^6$)	主要碎片离子(m/z)	来源
1	0.713	L-精氨酸	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	[M+H] ⁺	175.119 0	175.119 0	0.44	70.07, 116.07	A, F
2	0.757	反式肉桂醛	C ₉ H ₈ O	[M+H] ⁺	133.064 8	133.064 6	1.36	103.05, 77.04	A
3	0.763	葫芦巴碱	C ₇ H ₇ NO ₂	[M+H] ⁺	138.055 0	138.055 0	0.04	94.04	B
4	0.786	胆碱	C ₅ H ₁₄ NO ⁺	[M] ⁺	104.107 0	104.107 6	6.05	60, 58	F
5	0.800	蔗糖	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	[M+Na] ⁺	365.105 4	365.106 3	2.49	203.05, 185.04	H
6	0.807	黄嘌呤	C ₅ H ₄ N ₄ O ₂	[M+H] ⁺	153.040 7	153.039 6	7.46	110.03, 136.01, 81.01, 116.98	A, F
7	0.832	尿嘧啶	C ₄ H ₄ N ₂ O ₂	[M+H] ⁺	113.034 6	113.034 5	0.74	70.03, 42.02	A, F
8	0.855	腺嘌呤	C ₅ H ₅ N ₅	[M+H] ⁺	136.061 8	136.062 0	1.38	118.04, 108.04	A, F
9	0.934	吡哆醇	C ₈ H ₁₁ NO ₃	[M+H] ⁺	170.081 2	170.081 5	1.71	152.07, 134.06	D
10	0.940	腺苷	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	[M+H] ⁺	268.104 0	268.105 4	5.03	136.06, 119.03, 85.02	A, F
11	0.940	烟酰胺	C ₆ H ₆ N ₂ O	[M+H] ⁺	123.055 3	123.055 1	1.38	106.05, 80.04	D
12	0.943	柠檬酸	C ₆ H ₈ O ₇	[M-H] ⁻	191.019 7	191.020 7	4.99	111, 87	A, F
13	0.951	尿苷	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₆	[M+H] ⁺	245.076 8	245.076 7	0.34	113.03, 211.07	A
14	0.953	CyclicAMP	C ₁₀ H ₁₂ N ₅ O ₆ P	[M-H] ⁻	328.045 2	328.046 2	3.04	134, 79	-
15	0.962	琥珀酸	C ₄ H ₆ O ₄	[M-H] ⁻	117.019 3	117.019 8	4.00	111.21, 73.02, 55.017	A, F
16	0.969	酪胺	C ₈ H ₁₁ NO	[M+H] ⁺	138.091 3	138.091 4	0.43	121.06, 107.05	F
17	1.124	乙基丙二酸	C ₅ H ₈ O ₄	[M-H] ⁻	131.035 0	131.035 6	4.41	87	A, F
18	1.187	石蒜碱	C ₁₆ H ₁₇ NO ₄	[M+Na] ⁺	310.105 0	310.107 6	8.52	255.06, 297.08	F
19	1.398	新绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[M-H] ⁻	353.087 8	353.088 9	3.01	191	C
20	1.733	麦芽酚	C ₆ H ₆ O ₃	[M+H] ⁺	127.039 0	127.039 2	1.57	95.04, 85.03	-
21	1.958	L-色氨酸	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	[M+H] ⁺	205.097 2	205.097 1	0.46	188.07, 146.06	A, F
22	2.106	4-羟基苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₃	[M-H] ⁻	137.024 4	137.025 4	6.88	93.03, 137.02	F
23	2.467	激动素	C ₁₀ H ₉ N ₅ O	[M+H] ⁺	216.088 0	216.087 9	0.35	118.07, 134.07	F
24	2.549	绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[M+H] ⁺	355.102 4	355.103 4	3.02	163	C
25	2.564	新烟碱	C ₁₀ H ₁₄ N ₂	[M+H] ⁺	163.123 0	163.122 7	1.93	132.10, 118.09	B
26	2.682	枳实苷	C ₁₉ H ₁₈ O ₁₁	[M-H] ⁻	421.077 6	421.076 8	1.89	303.05, 285.05	F
27	2.712	苦杏仁苷	C ₂₀ H ₂₇ NO ₁₁	[M+NH4] ⁺	475.192 2	475.193 7	3.10	296.11, 163.06, 85.02	D
28	2.770	丁香酸	C ₉ H ₁₀ O ₅	[M+H] ⁺	199.060 1	199.060 6	2.46	167.05, 153.05	F
29	2.816	维克宁 2	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	[M-H] ⁻	593.151 2	593.154 6	5.76	353.06, 383.07, 473.10	C
30	2.831	葛根素	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	[M+H] ⁺	417.118 0	417.118 6	1.37	297.08, 255.06	C
31	2.957	核黄素	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₆	[M+H] ⁺	377.145 6	377.145 7	0.40	243.08, 198.07	F
32	3.122	香兰素	C ₈ H ₈ O ₃	[M+H] ⁺	153.054 6	153.054 8	0.98	137.02, 123.04	C
33	3.169	黄豆苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	[M+H] ⁺	417.118 0	417.117 5	1.24	255.06, 297.08	A
34	3.251	松果菊苷	C ₃₅ H ₄₆ O ₂₀	[M-H] ⁻	785.251 0	785.256 2	6.65	161.02, 623.21, 135	F
35	3.441	辛二酸	C ₈ H ₁₄ O ₄	[M-H] ⁻	173.081 9	173.082 5	2.99	111.082, 83.05	F
36	3.799	吡啶-3-甲醛	C ₆ H ₇ NO	[M-H] ⁻	144.045 5	144.045 7	1.34	118.06, 89.05	A
37	3.861	罂粟碱	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	[M+H] ⁺	340.154 3	340.154 0	1.13	324.12, 202.08, 188.07	B
38	4.176	壬二酸	C ₉ H ₁₆ O ₄	[M-H] ⁻	187.097 6	187.098 6	5.22	125.09, 187.09, 97.06	D
39	4.394	二氢小檗碱	C ₂₀ H ₁₉ NO ₄	[M+H] ⁺	338.138 7	338.139 7	3.09	322.109, 294.11, 264.105	B
40	4.468	异甘草苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	[M+H] ⁺	419.133 7	419.135 0	3.22	255	G
41	4.523	甘草苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	[M+H] ⁺	419.133 7	419.135 2	3.63	257.08, 137.02, 147.04	G
42	4.539	芒果花苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₉	[M+H] ⁺	431.133 7	431.134 1	1.12	269.08, 253.06	C
43	4.588	N-去甲基荷叶碱	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂	[M+H] ⁺	282.148 9	282.149 0	0.44	281.12, 265.11	A, F
44	4.595	甘草苷元	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	[M+H] ⁺	257.080 8	257.081 2	1.46	137.02, 119.05	G
45	4.692	蒙花苷	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₄	[M+H] ⁺	593.186 5	593.185 8	1.10	313.07, 285.07	C
46	4.843	巴马亭	C ₂₁ H ₂₂ NO ₄	[M] ⁺	352.154 3	352.155 8	4.19	336.13, 308.13, 294.11	B
47	5.022	脱氢紫堇碱	C ₂₂ H ₂₄ NO ₄ ⁺	[M] ⁺	366.170 0	366.171 2	3.35	351.14, 322.14, 308.12	B
48	5.371	苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₂	[M-H] ⁻	121.029 5	121.030 0	4.27	77, 123, 93	A
49	5.379	鸢尾黄素	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	[M+H] ⁺	301.070 7	301.071 7	3.31	286.04	F
50	5.553	十一烷二酸	C ₁₁ H ₂₀ O ₄	[M-H] ⁻	215.128 9	215.129 7	3.99	197.118, 153.1285, 171.13	F
51	5.800	异甘草素	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	[M-H] ⁻	255.066 3	255.068 2	7.48	119.05, 135, 255.06	G
52	5.807	黄芩素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[M+H] ⁺	271.060 1	271.061 2	4.21	95.01, 123	C
53	6.002	6"-O-乙酰黄豆黄苷	C ₂₄ H ₂₄ O ₁₁	[M+H] ⁺	489.139 1	489.140 2	2.23	313.07, 285.07	C
54	6.179	甘草皂苷 G2	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₇	[M+H] ⁺	839.406 0	839.409 7	4.46	487.33, 663.37	G
55	6.356	甜橙黄酮	C ₂₀ H ₂₀ O ₇	[M+H] ⁺	373.128 2	373.128 2	0.08	358.09, 343.08	C
56	6.494	甘草酸	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆	[M+H] ⁺	823.411 1	823.415 1	4.86	453	G
57	6.717	白杨素	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	[M+H] ⁺	255.065 2	255.065 2	0.06	153.02, 119.05	C
58	6.876	黄芩黄酮Ⅱ	C ₁₆ H ₁₈ O ₈	[M+H] ⁺	375.107 4	375.107 8	0.92	298.05, 285.04	C
59	8.163	和厚朴酚	C ₁₈ H ₁₈ O ₂	[M+H] ⁺	267.138 0	267.144 7	25.28	239.1058, 211.0774, 227.1039	E
60	12.537	油酸(C18:1)	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	[M-H] ⁻	281.248 6	281.250 6	7.13	281.24	F
61	12.680	反油酸	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	[M+H] ⁺	283.263 2	283.263 9	2.52	95.08, 109.1, 55.054	F

注:A.半夏;B.黄连;C.黄芩;D.杏仁;E.厚朴;F.太子参;G.甘草;H.大枣。

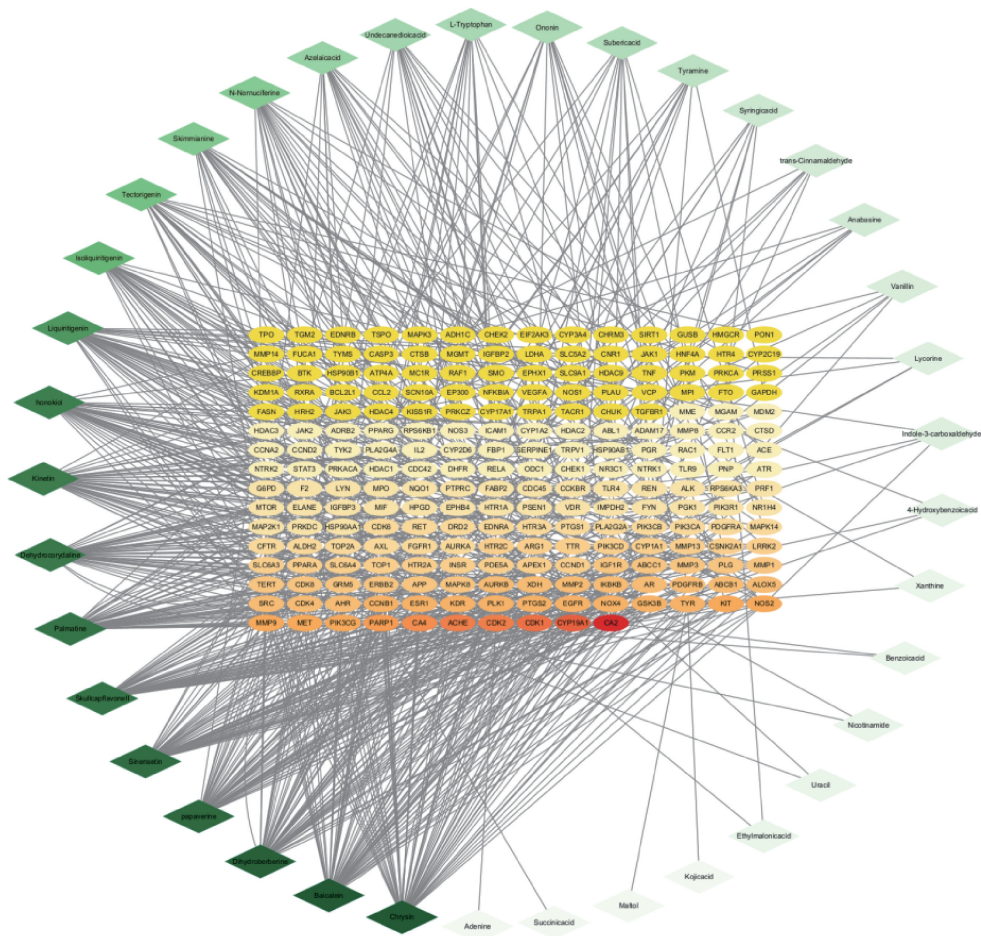


图 2 半夏调中颗粒活性成分-关键靶点网络图

表 2 半夏调中颗粒关键活性成分

序号	化合物名称	英文名称	度值	类药性满足个数	胃肠道吸收效率	来源中药
1	黄芩素	baicalcin	54	5	High	黄芩
2	白杨素	chrysin	54	5	High	黄芩
3	二氢小檗碱	dihydroberberine	52	5	High	黄连
4	罂粟碱	papaverine	50	5	High	黄连
5	甜橙黄酮	sinensetin	49	5	High	黄芩
6	巴马亭	palmatine	47	5	High	黄连
7	黄芩黄酮Ⅱ	skullcapflavone II	47	5	High	黄芩
8	脱氢紫堇碱	dehydrocorydaline	46	5	High	黄连
9	激动素	kinetin	45	5	High	太子参
10	和厚朴酚	honokiol	44	5	High	厚朴

要涉及的 MF 有蛋白激酶活性、磷酸转移酶活性、生长因子结合等。KEGG 通路富集分析得到 106 条通路,其中排序靠前且与 GERD、FD 相关性强的通路有磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt)信号通路、MAPK 信号通路、Toll 样受体 (TLR) 信号通路等,根据 *P* 值与 Count 值排序选择前 20 位的条目绘制气泡图,见图 5。

2.5 分子对接验证

将筛选出排序居前 10 位的关键活性成分与 PPI 网络中排序靠前的关键核心靶点 EGFR (PDB ID: 1M17)、STAT3 (PDB ID: 1BG1)、TNF (PDB ID: 2AZ5)、MAPK3 (PDB ID: 2ZOQ) 进行分子对接,见表 3。对接结果显示,所有对接结果的结合能均<

-20.92 kJ/mol,表明关键活性成分与这 4 个关键核心靶点蛋白之间结合稳定。结合能<-29.28 kJ/mol 的有 24 组,提示其结合活性较强,其中二氢小檗碱与 MAPK3 (-37.66 kJ/mol)、二氢小檗碱与 EGFR (-37.24 kJ/mol)、白杨素与 EGFR (-36.82 kJ/mol)、巴马亭与 MAPK3 (-36.76 kJ/mol)、脱氢紫堇碱与 MAPK3 (-35.94 kJ/mol)、黄芩素与 EGFR (-35.56 kJ/mol) 的结合能均<-35.5 kJ/mol,化合物对接构象见图 6。

3 讨论

GERD 和 FD 为消化系统常见病,GERD 全球总患病率约为 13.3%^[12],FD 全球总患病率约为 7.2%^[13];GERD 和 FD 之间常存在症状重叠,上腹痛、早饱、腹胀等消化不良症状多重叠

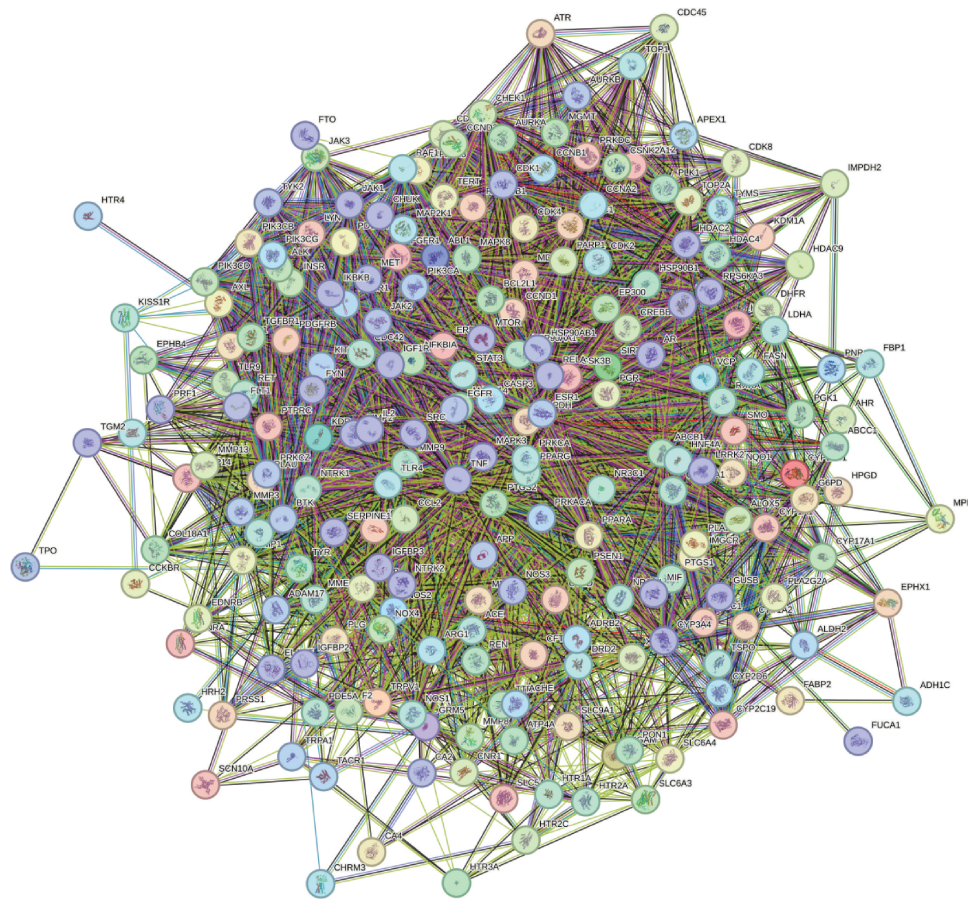


图3 PPI网络图

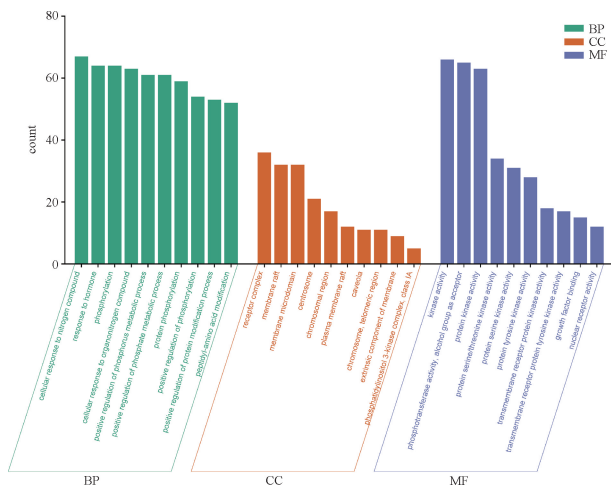


图4 GO富集分析结果

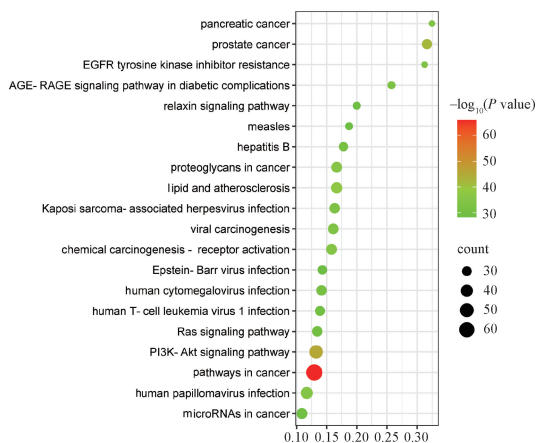


图5 KEGG富集分析结果

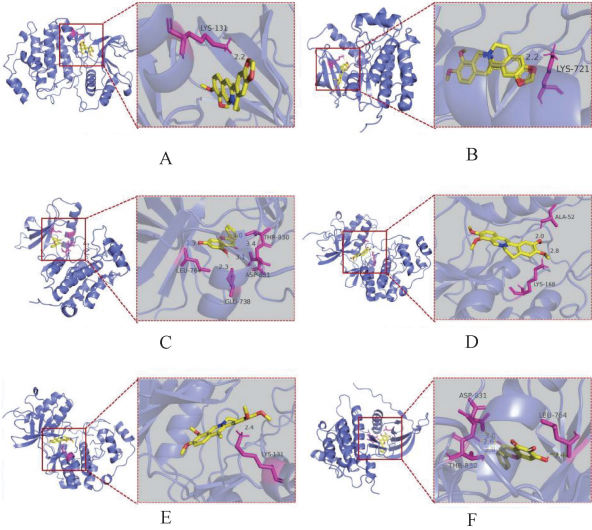
出现在反酸、烧心频繁发作的 GERD 患者中^[14]。GERD 和 FD 皆属于消化系统慢性疾病,可反复发作,病程长达数年,严重影响患者生活质量。中医药在治疗 GERD 和 FD 疾病方面具有独特优势,两者之间的症状重叠符合中医“异病同治”的范畴,即对具有相同病机或证候的不同疾病依据同一治则用药,是中医辨证论治的体现。GERD 和 FD 皆表现为本虚标实、虚实夹杂,以脾胃虚弱为本,气滞、痰湿等为实。GERD 病机多为肝郁化热,或胆热犯胃,或脾胃虚弱等导致胃失和降、胃气上逆而发

病^[2];FD 病机多为外邪客胃,或肝失疏泄,或脾胃虚弱运化失司等导致脾虚气滞,胃失和降^[7];两者共同的核心病机均为脾胃升降功能失调,胃失和降。半夏调中颗粒由半夏泻心汤化裁而来,苦辛并进以调脾胃升降,补泻兼施以顾脏腑虚实,临床治疗 GERD 和 FD 具有“异病同治”之效。

经筛选得出半夏调中颗粒的关键活性成分为黄芩素、白杨素、甜橙黄酮、巴马亭、黄芩黄酮Ⅱ、脱氢紫堇碱、和厚朴酚等。研究显示。黄芩素、白杨素、黄芩黄酮Ⅱ均具有抗炎及抗氧化活性。黄芩素可通过提高小鼠还原谷胱甘肽水平、降低髓过氧

表 3 半夏调中颗粒成分与核心靶点的结合能

活性成分	与核心靶点的结合能/(kJ/mol)			
	TNF	STAT3	EGFR	MAPK3
罂粟碱	-25.10	-28.45	-31.38	-28.83
二氢小檗碱	-27.61	-31.80	-37.24	-37.66
白杨素	-26.78	-30.96	-36.82	-35.10
黄芩素	-26.36	-32.22	-35.56	-35.10
激动素	-20.92	-25.52	-28.87	-28.01
巴马亭	-28.03	-28.45	-34.31	-36.76
甜橙黄酮	-24.27	-29.29	-33.89	-34.76
脱氢紫堇碱	-28.45	-30.54	-34.31	-35.94
黄芩黄酮Ⅱ	-24.27	-30.54	-33.89	-29.29
和厚朴酚	-25.94	-29.71	-30.54	-30.10



A. 二氢小檗碱-MAPK3; B. 二氢小檗碱-EGFR; C. 白杨素-EGFR; D. 巴马亭-MAPK3; E. 脱氢紫堇碱-MAPK3; F. 黄芩素-EGFR。

图 6 半夏调中颗粒核心成分与关键靶点的分子对接

化物酶活性,刺激细胞抗氧化机制,减少炎症过程,增加黏液量,实现潜在的胃保护作用^[15]。白杨素可降低各种氧化剂诱导的脂质过氧化水平,通过抑制多种细胞因子发挥强大的抗炎作用^[16]。黄芩黄酮Ⅱ可显著抑制 TNF- α 诱导的 STAT1、核因子 κ B (NF- κ B) 和 p38 MAPK 磷酸化,以实现抗炎活性^[17]。甜橙黄酮可通过 STAT3、NF- κ B 通路抑制人类肥大细胞中白细胞介素 6 (IL-6) 水平,实现抗炎作用^[18]。巴马亭能减少大鼠胃溃疡面积,可能通过增加胃组织前列腺素 E2 水平、降低血清血小板活化因子水平实现抗炎和黏膜保护作用^[19]。脱氢紫堇碱、和厚朴酚具有抗中枢敏化作用,脱氢紫堇碱可通过降低小鼠脊髓中 CASP6、TNF- α 等炎症因子水平实现抗炎止痛的作用^[20];和厚朴酚可通过靶向 NF- κ B 和 Nrf2 信号传导以发挥抗痛觉过敏作用^[21]。

本研究的 PPI 分析结果显示,TNF、STAT3、EGFR、MAPK3 等是半夏调中颗粒异病同治 GERD 和 FD 的核心靶点。TNF 是关键的炎症介质,反流物刺激诱发炎症介质的释放及免疫细胞的募集,导致食管出现基底细胞增生、乳头伸长、细胞间隙扩张等病理改变^[22-23]。TNF 作为 TLR4/NF- κ B 通路的下游效应

因子参与 FD 炎症^[24];十二指肠低度炎症和黏膜完整性受损会导致神经信号的改变及免疫的激活,加重 FD 症状^[25]。STAT3 在控制炎症及免疫调节中起重要作用^[26];STAT3 的活化会加重脂多糖或 IL-6 诱导的炎症^[26];食管反复暴露于胆汁酸中会促使 IL-6 上调、STAT3 活化,促使食管细胞凋亡及巴雷特食管的恶性进展^[27]。研究发现,通过调节 STAT3-Kruppel 样因子 5 通路能显著抑制炎症、改善 FD 症状^[28]。EGFR 在 STAT3 的激活中发挥重要作用,研究发现,食管胆汁酸暴露会诱导 EGFR-STAT3 信号轴的激活,促使巴雷特食管向食管腺癌的进展^[29]。EGFR 是重要的胃黏膜防御因子,可通过调控 PI3K、Akt 等下游靶点调控细胞增殖及分化,在胃黏膜的修复中起重要作用^[30]。MAPK3 又称 ERK1,是丝裂原活化蛋白激酶家族的一员,ERK1 磷酸化可激活参与内脏敏化的下游因子,诱导内脏高敏感^[31]。

KEGG 通路富集分析结果显示,与 GERD 和 FD 关系密切的有 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路和 TLR 信号通路等。PI3K-Akt 信号通路是调节细胞生长、代谢、自噬与凋亡的经典信号通路^[32]。研究发现,PI3K、Akt 表达在 GERD 患者中升高,PI3K-Akt 通路的激活会加重氧化应激及炎症反应而促进 GERD 发展^[33-34]。PI3K-Akt 通路同时参与胃肠肌筋膜丛调节,从而调控胃肠节律运动并改善 FD^[35]。MAPK 信号通路在细胞增殖、炎症、凋亡等信号转导中发挥作用,研究发现,酸暴露引发的食管鳞状上皮 ERK 磷酸化,与 GERD 患者巴雷特食管进程相关^[36]。MAPK 磷酸化参与炎症诱导的热痛觉过敏^[37];MAPK 信号通路的激活会使大鼠内脏敏感性增高^[38]。TLR4 是 TLR 家族的成员,参与先天免疫并通过识别脂多糖 (LPS) 或细菌内毒素来介导炎症反应^[39]。研究发现,LPS/TLR4/NF- κ B 信号通路的激活会促进食管炎症和巴雷特食管的恶性转化^[40];抑制大鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路,可以减轻 FD 大鼠十二指肠低度炎症,改善十二指肠黏膜屏障损伤^[24]。

综上所述,本研究通过对半夏调中颗粒的活性成分进行分析,运用网络药理学及分子对接技术,对半夏调中颗粒治疗 GERD 和 FD 的药效物质基础及作用机制进行了初步探讨,发现半夏调中颗粒可能通过黄芩素、白杨素等核心成分作用于 TNF、STAT3、EGFR 等靶点,直接或间接调控 PI3K-Akt、MAPK、TLR 等信号通路,实现“异病同治”GERD 和 FD 的作用。本研究为进一步实验验证提供了理论基础。

参考文献

[1] 中华医学会消化病学分会. 2020 年中国胃食管反流病专家共识[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(10): 649-663.

[2] 中华中医药学会脾胃病分会. 胃食管反流病中医诊疗专家共识(2023)[J]. 中医杂志, 2023, 64(18): 1935-1944.

[3] 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, 肖英莲, 等. 2022 中国功能性消化不良诊治专家共识[J]. 胃肠病学, 2023, 28(8): 467-481.

[4] DROSSMAN D A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV[J]. Gastroenterology, 2016, 150(6): 1262-1279. e2.

- [5] GEERAERTS A, VAN HOUTTE B, CLEVERS E, et al. Gastroesophageal reflux disease-functional dyspepsia overlap: do birds of a feather flock together? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(8): 1167-1182.
- [6] HSU C S, WEN S H, HUNG J S, et al. Overlap of dyspepsia in patients with gastroesophageal reflux disease: impact of clinical, metabolic, and psychosocial characteristics[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(4): 994-1001.
- [7] 中华中医药学会脾胃病分会, 张声生, 唐旭东. 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.
- [8] 冯云霞, 时昭红, 张介眉, 等. 调中颗粒对混合反流性食管炎大鼠食管黏膜3种胃肠激素的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2007, 15(6): 369-372.
- [9] 刘凡, 张书, 郭洁, 等. 半夏调中颗粒介导 MC-PAR-2-TRPV1 通路调控非糜烂性反流病大鼠模型内脏高敏感的作用机制[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(10): 2355-2359.
- [10] 时昭红, 张介眉, 韦秀明, 等. 调中颗粒对胃肌间 Cajal 间质细胞功能及数量的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2009, 17(6): 354-357.
- [11] 周晓黎, 石拓, 时昭红, 等. 调中颗粒治疗寒热错杂型功能性消化不良的临床疗效及对血浆胃肠激素水平的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2012, 20(2): 63-66.
- [12] EUSEBI L H, RATNAKUMARAN R, YUAN Y H, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2018, 67(3): 430-440.
- [13] SPERBER A D, BANGDIWALA S I, DROSSMAN D A, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 99-114. e3.
- [14] GERSON L B, KAHRILAS P J, FASS R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(10): 824-833.
- [15] RIBEIRO A R S, DO NASCIMENTO VALENÇA J D, DA SILVA SANTOS J, et al. The effects of baicalein on gastric mucosal ulcerations in mice: protective pathways and anti-secretory mechanisms[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 260: 33-41.
- [16] GEORGE M Y, ESMAT A, TADROS M G, et al. *In vivo* cellular and molecular gastroprotective mechanisms of chrysin; emphasis on oxidative stress, inflammation and angiogenesis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 818: 486-498.
- [17] LEE H, LEE D H, OH J H, et al. Skullcapflavone II suppresses TNF- α /IFN- γ -Induced TARC, MDC, and CTSS production in HaCaT cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6428.
- [18] CHAE H S, KIM Y M, CHIN Y W. Sinensetin inhibits interleukin-6 in human mast cell - 1 via signal transducers and activators of the transcription 3 (STAT3) and nuclear factor kappa B (NF- κ B) pathways[J]. *Nat Prod Sci*, 2017, 23(1): 1-4.
- [19] WANG L, WANG X, ZHANG S L, et al. Gastroprotective effect of palmatine against acetic acid-induced gastric ulcers in rats[J]. *J Nat Med*, 2017, 71(1): 257-264.
- [20] YIN Z Y, LI L, CHU S S, et al. Antinociceptive effects of dehydrocorydaline in mouse models of inflammatory pain involve the opioid receptor and inflammatory cytokines[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27129.
- [21] KHALID S, ULLAH M Z, KHAN A U, et al. Antihyperalgesic properties of honokiol in inflammatory pain models by targeting of NF- κ B and Nrf2 signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 140.
- [22] SOUZA R F, BAYEH L, SPECHLER S J, et al. A new paradigm for GERD pathogenesis. Not acid injury, but cytokine-mediated inflammation driven by HIF-2 α : a potential role for targeting HIF-2 α to prevent and treat reflux esophagitis [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 37: 93-99.
- [23] SOUZA R F, HUO X F, MITTAL V, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1776-1784.
- [24] WANG D, ZHANG J L, YANG D Y, et al. Electroacupuncture restores intestinal mucosal barrier through TLR4/NF- κ B p65 pathway in functional dyspepsia-like rats [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2023, 306(12): 2927-2938.
- [25] WAUTERS L, TALLEY N J, WALKER M M, et al. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia[J]. *Gut*, 2020, 69(3): 591-600.
- [26] HILLMER E J, ZHANG H Y, LI H S, et al. STAT3 signaling in immunity[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 31: 1-15.
- [27] MASLENKINA K, MIKHALEVA L, NAUMENKO M, et al. Signaling pathways in the pathogenesis of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9304.
- [28] PAN J S, WU J X, ZHANG S G, et al. Targeted metabolomics revealed the mechanisms underlying the role of Liansu capsule in ameliorating functional dyspepsia[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321: 117568.
- [29] BHAT A A, LU H, SOUTTO M, et al. Exposure of Barrett's and esophageal adenocarcinoma cells to bile acids activates EGFR-STAT3 signaling axis via induction of APE1[J]. *Oncogene*, 2018, 37(46): 6011-6024.
- [30] RYSZCZUK E, ROSZKO-KIRPSZA I, GUZIŃSKA-USTYMOWICZ K, et al. EGFR and BCL-2 in gastric mucosa of children infected with *Helicobacter pylori*[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2016, 70: 258-264.
- [31] JIANG T Y, NIU R, LIU Q, et al. Wenshen-Jianpi prescription, a Chinese herbal medicine, improves visceral hypersensitivity in a rat model of IBS-D by regulating the MEK/ERK signal pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 955421.
- [32] LIU Y H, KONG H B, CAI H P, et al. Progression of the PI3K/Akt signaling pathway in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1238782.
- [33] SI X Z, LIN W J, CHEN Z Y, et al. Atractylenolide III ameliorated reflux esophagitis via PI3K/AKT/NF- κ B/iNOS pathway in rats[J]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e21224.
- [34] RAFIEE P, THERIOT M E, NELSON V M, et al. Human esophageal microvascular endothelial cells respond to acidic pH

stress by PI3K/AKT and p38 MAPK-regulated induction of Hsp70 and Hsp27[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2006, 291(5): C931-C945.

[35] BAI Y M, LIU F F, WAN Y, et al. Network pharmacology combined with experimental validation reveals the mechanism of action of erpixin granules on functional dyspepsia [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 334: 118553.

[36] ZHANG H Y, ZHANG X, CHEN X, et al. Differences in activity and phosphorylation of MAPK enzymes in esophageal squamous cells of GERD patients with and without Barrett's esophagus[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008, 295(3): G470-G478.

[37] KWON S G, ROH D H, YOON S Y, et al. Blockade of peripheral P2Y1 receptors prevents the induction of thermal hyperalgesia via

modulation of TRPV1 expression in carrageenan-induced inflammatory pain rats: involvement of p38 MAPK phosphorylation in DRGs[J]. Neuropharmacology, 2014, 79: 368-379.

[38] SUN P, LIN W, WENG Y X, et al. Spinal cathepsin S promotes visceral hypersensitivity via FKN/CX3CR1/p38 MAPK signaling pathways[J]. Mol Pain, 2023, 19: 17448069231179118.

[39] ZHANG Y S, LIANG X J, BAO X F, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors: current research and prospective[J]. Eur J Med Chem, 2022, 235: 114291.

[40] LV J, GUO L, LIU J J, et al. Alteration of the esophageal microbiota in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(18): 2149-2161.

(收稿日期:2024-12-26 修回日期:2025-03-03)

(上接第 651 页)

产、流通、使用等各个环节。法律赋予国家药品监督管理局及地方药品监管部门广泛的监管权力,确保了药品监管工作的有效开展。同时,通过动态检查和严格的执法措施,增强了对药品生产企业的监管力度,有效提高了药品的质量和安全性。习近平总书记关于药品安全的重要指示批示精神以及“四个最严”的要求为药品监管工作指明了方向,体现了党和国家对药品安全问题的高度重视,极大地推动了《药品管理法》的实施和完善,进一步保障了人民群众的用药安全。

尽管《药品管理法》在药品监管中发挥了重要作用,但在实际实施过程中仍存在一些问题和不足。例如,部分地区的监管执法力度不足,药品安全事件时有发生,说明地方监管部门在执行法律时存在一定的滞后和漏洞。此外,公众对药品安全的认知和法律意识较为薄弱,需要加强宣传和教育。在药品安全管理中,法律条文的执行力和具体操作性还需进一步提升。现有法律在一些细节问题上缺乏明确规定,导致在实际执行中存在困惑和操作难度。药品监管体系的完善性和信息化水平也有待提高,以适应不断变化的药品市场环境和技术发展需要。这些制约因素影响了法律在药品安全管理中的全面有效发挥。未来,需进一步加强法律条文的可操作性和执行力,提升药品监管体系的信息化水平和专业能力。应加大对药品安全宣传教育的力度,提高公众的药品安全意识和法律认知度。通过借鉴国际先进经验,推动法律与国际标准接轨,不断提升药品监管的科学性和有效性。在贯彻习近平总书记“四个最严”要求的基础上,持续完善《药品管理法》,确保其能够应对新兴药品技术和市场变化,为公众提供更加安全、有效的药品保障。这不仅是对习近平总书记重要指示精神的落实,也是对新时代药品安全监管工作的不断推进,为建设健康中国奠定更加坚实的基础。通过不断努力,实现药品监管工作的新跨越,切实维护人民群众的生命健康安全。

综上所述,《药品管理法》在保障公众用药安全方面取得了显著成效。法律的制定和不断修订完善,建立了系统化、科学化的药品监管体系,提高了药品的生产、流通和使用质量。通过实施 GMP、动态检查、药物警戒制度及合理用药宣传教育等措施,有效预防和控制了药品不良反应,提升了公众对药品

安全的信任度。《药品管理法》在提升药品质量、保障用药安全、促进药品研发创新方面发挥了重要作用,显著改善了药品市场秩序和公众健康水平。

参考文献

[1] 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (1984-09-20)[2025-02-19]. https://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.

[2] 高红梅. 法律制度创新与药品监管改革:《药品管理法》立法回顾与前瞻[J]. 中国食品药品监管, 2019(1): 16-23.

[3] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2001-02-28)[2025-02-19]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2001/content_60707.htm.

[4] 王国庆. 汪洋在出席全国食品安全宣传周活动时强调坚持德法并举社会共治共同守护舌尖上的安全[J]. 中国食品药品监管, 2017(7): 5.

[5] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26)[2025-02-19]. https://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.

[6] 余同笑, 田侃, 周城义. 反垄断视阈下的药品追溯体系研究[J]. 卫生经济研究, 2017, 34(7): 51-54.

[7] 衡敬之, 梅达成. 对《药品管理法修正案(草案)》征求意见稿三大认证制度改革探讨[J]. 卫生软科学, 2019, 33(2): 12-17.

[8] 国家药品监督管理局. 2015 年全国收回药品 GMP 证书情况统计[EB/OL]. (2015-12-25)[2024-06-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fxjzh/ypfxjch/20151225164801216.html>.

[9] 国家药品监督管理局. 2016 年全国收回药品 GMP 证书情况统计表[EB/OL]. (2017-02-08)[2024-06-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fxjzh/ypfxjch/20170208165601450.html>.

[10] 国家药品监督管理局. 2017 年全国收回药品 GMP 证书情况统计表[EB/OL]. (2018-01-25)[2024-06-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fxjzh/ypfxjch/20180125173701653.html>.

[11] 兰茜, 甄杰, 翟所迪. 借鉴国外经验在我国建立国外处方药与非处方药分类管理制度的意义[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(11): 877-880.

(收稿日期:2024-12-20 修回日期:2025-02-19)