

基于十二指肠异常探讨功能性消化不良的 中医研究进展*

王 丹^{1,2}, 潘小丽^{3**}

(1. 重庆医科大学中医药学院 重庆 400042; 2. 重庆中医药学院 重庆 402760;
3. 湖北中医药大学针灸骨伤学院 武汉 430000)

摘 要:功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种常见的功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorder, FGID),属于中医“痞满”“胃脘痛”范畴,多因“气机升降失常”所致。目前,FD发病机制主要涉及脑肠互动异常、胃容受性受损、内脏敏感性增高、胃动力不足、幽门螺杆菌感染、十二指肠异常、心理精神因素等。随着罗马IV标准的颁布,十二指肠的作用在FD的发病中日益凸显。十二指肠高敏性、十二指肠黏膜屏障受损及十二指肠黏膜低度炎症等在FD病理生理过程中起着非常重要的作用,十二指肠可能是治疗FD的新靶点。本文综述FD发病中十二指肠的作用及中医药研究,为FD的基础研究及临床治疗提供理论依据。

关键词:功能性消化不良 十二指肠 发病机制 中医 研究进展

doi: 10.11842/wst.20210718005 中图分类号: R2-03 文献标识码: A

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种起源于胃及十二指肠的功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorder, FGID),主要表现为餐后饱胀不适、早饱、上腹疼痛和烧灼感^[1],其发病机制主要涉及脑肠互动异常、胃容受性受损、内脏敏感性增高、胃动力不足、幽门螺杆菌感染、十二指肠异常、心理精神因素等^[2-3]。随着对FD研究的深入,十二指肠在FD中的作用日益凸显。十二指肠高敏性、十二指肠黏膜屏障受损及十二指肠黏膜低度炎症在FD病理生理过程中起着非常重要的作用^[4]。

FD的发病机制复杂,往往是多种因素叠加所致,因而FD的治疗难度也随之增加。西医主要采用促胃肠动力、调节肠道菌群、抗幽门螺杆菌等药物治疗^[5-6],虽有一定疗效,但难以适应不同患者的个体差异,因此疗效参差不齐^[7]。中医强调“整体观”,根据患者具体情况辨证施治,在FD治疗中独具优势^[8-9]。

本文从十二指肠角度综述FD发病中十二指肠的作用及中医药研究进展,为发挥中医优势提供参考与借鉴。

1 FD概述

根据FD症状特点,中医学将其归属为“痞满”“胃脘痛”范畴。《伤寒论》指出:“但满而不痛者,此为痞”,《素问·太阴阳明论》:“故犯贼风虚邪者,阳受之;饮食不节,起居不时者,阴受之……入五脏,则脘满闭塞,下为飧泄……”,《素问·至真要大论》曰:“心胃生寒,胸膈不利,心痛痞满”,指出了痞满是触之无形且其与饮食起居、寒邪等有关。胃脘痛首见于《灵枢·邪气脏腑病形》:“胃病者,腹胀,胃脘当心而痛”。以上腹胀满为主要症状的称为“痞满”,而以上腹疼痛为主要表现的称为“胃脘痛”^[10]。当痰湿阻滞、肝气郁结,导致中

收稿日期:2021-07-18

修回日期:2022-02-12

* 湖北中医药大学“青苗计划”(2021ZZX009):基于NLRP3/caspase-1/GSDMD介导肠上皮细胞焦亡探讨电针足三里改善FD大鼠十二指肠炎症机制,负责人:潘小丽。

** 通讯作者:潘小丽,湖北中医药大学针灸骨伤学院讲师,主要研究方向:针灸防治功能性消化不良机制研究。

焦气机壅滞,升降失司;或脾胃虚弱,运化不足,脾升胃降无力,从而气机升降失常,发为痞满^[11]。当瘀血阻胃,肝气犯胃,胃阴不足等,导致胃气壅滞,不通则痛或胃失濡养,不荣则痛,则引发胃脘痛。肝失疏泄,横逆犯胃,脾运化失常,小肠化物及泌别清浊功能亦出现障碍,从而引起胃脘痞满或胃脘痛。或因外感六淫、饮食不节、情志内伤而发病^[12]。该病病位在胃肠,核心病理环节是气机升降失调^[13],与肝、脾密切相关^[14]。罗马Ⅳ标准将FD定义为:在无器质性疾病的情况下出现影响日常生活的上腹部不适症状,并将此症状群分为两个亚型,即上腹痛综合征(epigastric pain syndrome, EPS)和餐后不适综合征(postprandial distress syndrome, PDS)。FD最常见的症状是餐后饱胀不适(68%–86%)、上腹痛(68%–74%)和早饱(49%–72%),其他常见症状包括嗝气(50%–60%)、上腹部烧灼感(35%–57%)、恶心(39%–65%)和呕吐(23%–

31%)^[15]。在全球范围内,FD发病率逐年升高,达5%–10%^[16],并且多数患者有复发史。由此可见,FD的治疗难度大,复发率高。

中医疗法注重整体观念,多维度调节,在治疗FD上具有极大优势。中医治疗FD从两方面入手,即症状的缓解和原发疾病的改善^[14]。对病情轻浅或病因明确(饮食失节、情志失调)的痞满或胃脘痛可采取药膳、推拿等方法缓解症状;对反复发作、病情重且病程长的痞满或胃脘痛,经辨证后采用针刺、汤药、穴位埋线等方式治疗。基于佐金平木理论,采用针刺治疗肝胃不和型FD患者可减轻其胃脘痞满、两胁窜痛,情志不遂等症^[17]。采用复方藏茵香治疗FD疗效显著,可通过影响神经内分泌、脑肠肽等途径调控脑-肠轴系统,促进胃肠动力,镇痛,达到治疗FD的目的^[18]。既往关于FD的研究大多数集中于胃,近年来发现轻微的十二指肠异常,包括轻度十二指肠炎症、黏膜完整性

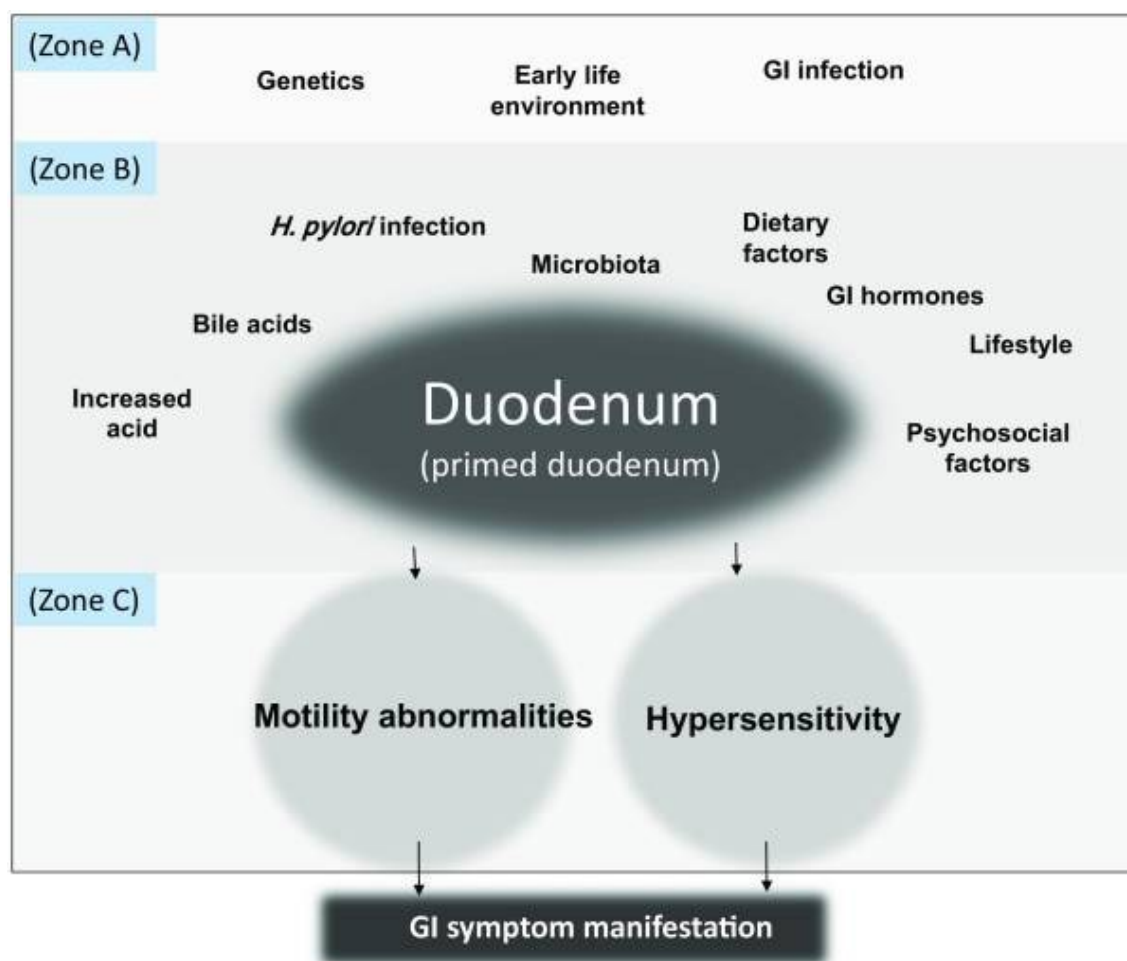


图1 十二指肠致病中心论模型

受损、黏膜通透性增加和十二指肠黏膜化学敏感性增加,其特征是嗜酸性粒细胞和肥大细胞浸润增多,这种病理变化在消化不良症状的产生中起着至关重要的作用^[19]。幽门螺杆菌感染后的FD患者十二指肠病变最为显著,表现为嗜酸性粒细胞增多、通透性改变、结构性神经元变化和菌群紊乱^[20]。罗马Ⅳ标准的一个主要进展是认识到十二指肠在FD中的重要作用^[21],为FD的研究提供了新思路。

2 十二指肠中心论

通常健康人不会产生消化不良症状,但是在FD患者中,轻微刺激或慢性刺激十二指肠便会触发消化不良症状^[22]。由此可见,十二指肠的变化是FD患者不同于健康人产生消化不良症状的原因,这可能是FD患者的十二指肠较健康人对刺激信号更敏感,即十二指肠黏膜屏障改变引起的。研究表明^[23],FD患者十二指肠黏膜嗜酸性粒细胞计数增加与餐后不适症状密切联系,这可能与进餐相关的十二指肠-胃反馈改变和胃容受性损伤有关。因此,有学者认为十二指肠为FD发病核心,是FD症状产生的关键整合者,并提出十二指肠致病中心论^[24]。他将这些因素分为三类:A区是控制对压力异常反应的因素,包括遗传学、胃肠道感染和生命早期的环境,尤其是压力事件;C区是直接诱发症状的生理异常,由直接引起FD症状的生理异常组成,即胃动力异常和胃超敏反应;B区是改变这些生理异常的因素,包括许多其他因素,如幽门螺杆菌感染、胃酸和饮食,这些因素通过作用于十二指肠来改变C区因素(图1)。总之,在消化不良患者中,对十二指肠的刺激会导致胃功能障碍,进而导致消化不良症状。

《素问·灵兰秘典论》:“脾胃者,仓廪之官,五味出焉”,明·张介宾《类经·藏象类》曰:“脾主运化水谷以长肌肉,五脏六腑皆赖其养。”。隋·巢元方《诸病源候论》曰:“脾与胃合,俱象土,胃为水谷之海,脾气磨而消之,水谷之精,化为血气,以养脏腑”,脾胃为“后天之本”,由此可知,历代医家将“脾胃”作为消化功能中的主导,而忽略了小肠的作用。因此,古籍中关于消化相关疾病的病机论述中很少论及小肠。当小肠受盛化物,泌别清浊功能失调,经胃食糜无法传入小肠,亦无法将食糜进一步化为水谷精微并分清别浊;食糜驻留胃肠,导致气机受阻,患者表现为腹胀、腹痛、完

谷不化,此为小肠受盛化物,泌清别浊功能失调所致。《素问·灵兰秘典论》:“小肠居胃之下,受盛胃中水谷而分清浊,水液由此而渗入前,糟粕由此而归于后,脾气化而上升,小肠化而下降,故曰化物出焉”,指出了小肠将有形之物“饮食水谷”化为输布全身的无形之物“精微”和下传大肠的糟粕,此过程发生了质的变化。李梴《医学入门》指出:“脾与小肠相通,脾病宜泄小肠火,小肠病宜润脾为主”,表明小肠与脾在运化功能上的紧密联系。《脾胃论》:“大肠主津,小肠主液,大肠、小肠受胃之荣气,乃能行津液于上焦,溉灌皮毛,充实腠理。若饮食不节,胃气不及,大肠、小肠无所禀受,故津液涸竭焉。”,阐述了小肠津液亏竭与胃气不足有关,而小肠受邪亦会引起胃气降浊功能失常,出现痞满症状^[25]。《诸病源候论·五脏六腑病诸候》:“其气盛为有余,则病小肠热,焦渴干涩,小肠胀,是为小肠之气实也,则宜泻之。小肠不足,则寒气客之,肠病,惊跳不言,乍来乍去,是为小肠气之虚也,则宜补之。”,说明小肠在证候上分虚实,实为小肠热证,表现为胀满;虚为小肠寒证,表现为腹隐痛而胀。《圣济总录·大小便门》记载:“故气结于腹内,胀满不通,而大小肠俱闭塞也。”,表明气机阻滞不通则会引起小肠化物失常,表现为脘腹疼痛,腹胀、噎气等。因此,痞满、脘腹痛亦有可能是小肠为病。小肠功能障碍引起脾胃功能失调,从而表现出痞满,胃脘痛等症状。解剖学上,十二指肠属于小肠,故而十二指肠病变可能在FD发病中发挥中心环节作用。

3 十二指肠在FD中的作用

3.1 十二指肠高敏感性

十二指肠通过自分泌和旁分泌机制调节从胃进入小肠食糜的消化及吸收,参与肠黏膜对酸性物质的防御^[26]。十二指肠酸暴露导致肥大细胞(mast cell, MC)活化,瞬时受体电位香草素受体(transient receptor potential vanilloid receptor, TRPV)过表达,是FD的症状触发因素^[27]。当向十二指肠输注酸或脂质会引起消化不良症状^[28]。Higuchi S等^[29]采用减缓胃排空方式探究Cyp8b1-/-小鼠饱腹感增加的机制,Cyp8b1是产生12 α 羟基化胆汁酸的必需物质;当敲除Cyp8b1基因后,小鼠肠道脂质吸收障碍,胃排空延迟。十二指肠脂质输注会影响FD患者胃功能,增强十二指肠的超敏反应^[30]。临床上,西医采用质子泵抑制剂,

从抑酸角度治疗FD^[31]。

中医疗法以健脾理气为总则,降低十二指肠敏感性而达到治疗FD目的。TRPV1通过促进5-羟色胺(5-HT)释放,经一系列下游神经冲动增加内脏敏感性^[32]。赵静怡等^[33]以健脾理气为治则,采用香砂六君子汤探讨其治疗FD的作用机制;予以香砂六君子汤灌胃后检测大鼠十二指肠TRPV1、5-HT表达,结果表明二者表达明显下降,说明香砂六君子汤可降低十二指肠高敏感性。常玉娟等^[34]采用胃康宁调理脾胃升降,调节寒热治疗FD,研究结果显示胃康宁上调FD大鼠十二指肠SP、5-HT,降低嗜酸性粒细胞数,表明胃康宁可降低十二指肠敏感性。肖政华等^[35]研究发现胃康3号可降低FD小鼠十二指肠降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)受体,表明胃康3号疏肝健脾、行气和胃治疗FD可能是通过降低十二指肠敏感性实现的。Zhao J等^[36]采用改良六君子汤健脾益气以探讨其治疗FD的作用机制,研究结果表明改良六君子汤可能通过调节十二指肠嗜铬细胞5-HT_{3r}信号来降低内脏敏感性。

3.2 十二指肠黏膜屏障损伤

肠黏膜屏障系统主要由肠上皮细胞及细胞间连接、肠道免疫细胞、肠内菌群组成,可防止内毒素、细菌等有害物质进入人体,维持肠道稳态,而保持该防线的结构基础是细胞间的紧密连接^[37]。十二指肠黏膜的防御作用主要体现在肠黏膜屏障的功能和分布上(图2),在健康状态下,十二指肠腔内容物通过完整的十二指肠屏障与黏膜系统分离;十二指肠屏障功损伤后,十二指肠内容物改变和/或生物失调可能导致局部和全身免疫激活,通过传入神经的神经元变化干扰十二指肠-胃反馈信号^[30]。引起肠屏障功能损伤的原因是多样的,包括肠黏膜通透性增加、紧密连接受损、肠道菌群破坏和有害代谢物侵入。尤斯灌流室(Ussing Chamber)试验表明^[4],FD患者的十二指肠黏膜通透性增加,紧密连接(ZO-1, Occludin)、粘附连接(β -catenin, E-cadherin)和桥粒(Desmoglein-2)表达降低。Nojkov B等^[38]采用十二指肠共聚焦激光显微内镜观察到FD患者十二指肠上皮细胞间隙变大。

中医疗法以疏肝健脾,调畅气机为总则,采用中药汤剂、针刺、推拿等疗法,收效显著。常雄飞等^[39]从肝脾同调,恢复中焦气机升降之枢纽角度探究健脾理气方治疗FD的作用机制;健脾理气方下调促肾上腺皮质激素释放激素受体1(corticotropin-releasing

hormone receptor 1, CRHR1)、MC标记性蛋白类胰蛋白酶(tryptase)、蛋白酶激活受体2(PAR-2)、肌球蛋白轻链激酶(myosin light-chain kinase, MLCK)表达,上调紧密连接蛋白(JAM-A、ZO-1、claudin-1)表达,表明健脾理气方抑制CRH介导的MC激活,修复十二指肠黏膜屏障,从而治疗FD。朱春洋等^[40]采用四逆散干预FD模型大鼠,以达调肝理脾,降胃和中之功效;干预后观察十二指肠杯状细胞数量及检测粘蛋白表达;结果表明四逆散可增加FD大鼠十二指肠杯状细胞数量,上调MUC2表达,改善十二指肠黏液屏障,从而治疗FD。王丹等^[41]以疏肝健脾为治则,采用电针“足三里”穴和“太冲”穴干预FD模型大鼠后发现十二指肠闭锁小带蛋白(ZO-1)、闭合蛋白(Occludin)表达较模型组上调,电镜下十二指肠上皮细胞间缝隙清晰,绒毛排列整齐;表明电针可能通过上调十二指肠ZO-1、Occludin表达修复肠黏膜机械屏障而发挥治疗FD作用。解小波等^[42]采用不同频率摩腹法干预脾虚型家兔发现摩腹法健脾后可促进十二指肠黏膜再生和重构,具有修复十二指肠黏膜作用。

3.3 十二指肠低度炎症

自2007年Talley等^[43]首次发现FD患者十二指肠嗜酸粒细胞(eosinophils, EOS)浸润后,十二指肠低度炎症的研究逐渐深入。十二指肠局部免疫激活,引起以EOS和MC活化为主的局部黏膜低度炎症在FD发病中起着重要作用。目前,引起十二指肠低度炎症的原因主要有4方面^[44],即十二指肠黏膜屏障损伤导致EOS/MC活化;十二指肠酸化刺激引起EOS/MC聚集;交感神经兴奋促进下丘脑释放CRH,调节肥大细胞脱颗粒导致局部炎症;EOS/MC脱颗粒后释放生物活性物质。FD低度炎症与十二指肠黏膜完整性受损之间存在相关性^[45]。由于肠屏障在防止有害物质方面起着关键作用,肠通透性的增加会导致侵入性刺激物穿过肠黏膜,这两种刺激都会导致全身炎症反应。

中医疗法以健脾和胃为总则,采用中药汤剂、艾灸、经皮穴位电刺激等方法减轻十二指肠黏膜炎症而治疗FD。Chang X等^[46]研究表明FD模型大鼠存在十二指肠黏膜低度炎症,以四逆散疏肝健脾干预后炎症可明显减轻。Liebregts T等^[47]发现幽门螺杆菌阴性的FD患者早饱、腹胀、上腹痛、烧心等症状与血清白介素1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、白介素10(interleukin 10, IL-10)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)水平正相关。另外,FD患者血清促炎、抗炎因子,

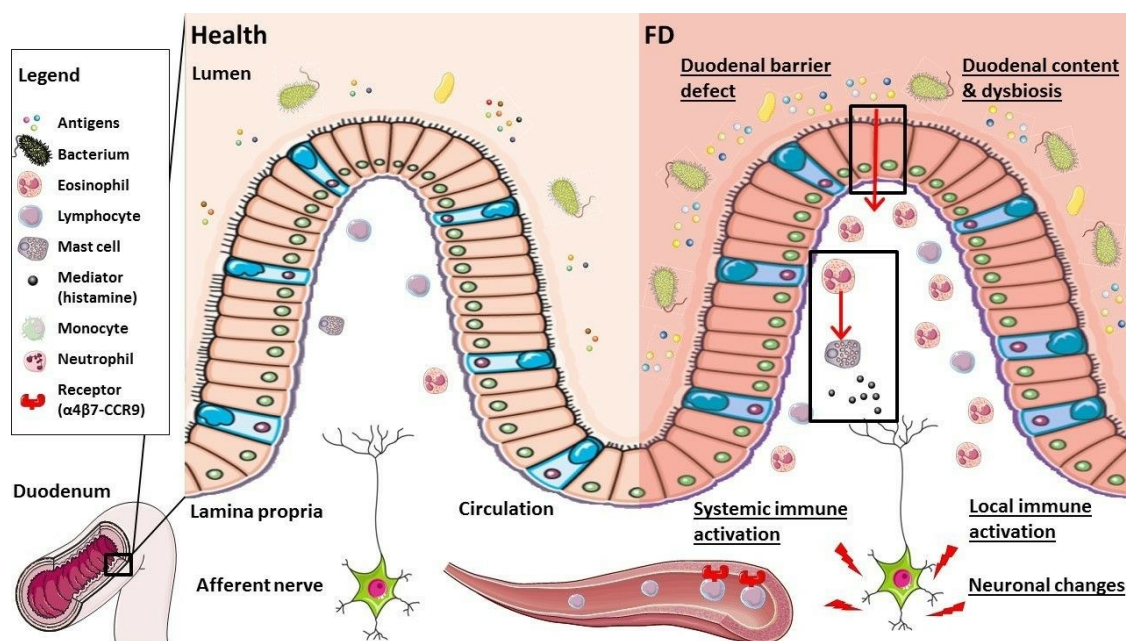


图2 健康和功能性消化不良的十二指肠微环境及其病理生理机制

注:箭头(红色)表示受损的十二指肠黏膜完整性和嗜酸性粒细胞肥大细胞信号。

小肠归巢T细胞水平均与FD症状严重程度相关。因此,FD可能是一种继发于肠道炎症的疾病^[48]。不少研究从降低炎症因子表达,如白介素6(interleukin 6, IL-6)、TNF- α 等,缓解肠道炎症而治疗FD^[49],并取得显著疗效。常雄飞等^[50]以健脾和胃、疏肝理气为治则,探究健脾理气方对FD模型大鼠十二指肠Toll样受体9(toll-like receptor 9, TLR9)、核转录因子 κ B(NF- κ B)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的影响,研究结果显示此三种蛋白表达较模型组均降低,表明健脾理气方可能通过减轻十二指肠的微炎症而治疗FD。金恒等^[51]探讨艾灸“足三里”穴干预FD大鼠作用机制,艾灸大鼠“足三里”穴后,血清白介素17(interleukin 17, IL-17)水平降低、十二指肠叉头状/翅状螺旋蛋白3(forkhead box p3, Foxp3)表达增加、维甲酸相关核孤儿受体- γ t(retinoic acid-related orphan receptor γ t, ROR- γ t)蛋白表达下降;表明艾灸可能通过减轻十二指肠炎症而治疗FD。陈小丽等^[52]选取“足三里”“内关”穴健脾和胃,探究经皮穴位电刺激(TEAS)治疗PDS效应机制,经TEAS治疗后IL-6转录水平降低,表明TEAS可能通过减轻十二指肠炎症从而改善PDS患者症状。周嘉培等^[53]利用中药系统药理学数据库与分析平台研究半夏泻心汤治疗FD的作用靶点及作用机制发现IL-6、丝裂原激活蛋白激酶8

(mitogen activated protein kinase, MAPK8)是半夏泻心汤的主要作用靶点且涉及TNF、NF- κ B、PI3K-AKT炎症信号通路,因此推测采用半夏泻心汤燥湿健脾益气,和胃降气散结治疗FD可能是通过抑制肠道炎症而发挥作用的。

4 小结

中医药在治疗FD上具有独特的优势,可进行多维度、多层面、多靶点的整体性调节。根据中医学理论,FD的病机核心为气机升降失调,多因肝失疏泄,脾失健运,小肠化物失司所致。中医药疗法一般以疏肝健脾、理气和胃为总治则,从而达到调畅气机之功。历代医家在治疗消化疾患时偏向于调理脾胃,而“脾与小肠相通”,小肠受盛化物、分清别浊功能亦发挥重要作用。因此,以调节小肠功能的中医药疗法应进一步深入,从而优化胃肠疾病的临床治疗方案。另外,西医既往对FD的研究主要集中于胃,近年来有研究发现FD患者十二指肠黏膜伴有轻微的嗜酸性粒细胞浸润和脱颗粒增加,但并未在胃窦及胃体发现此变化^[54]。故此,有学者对FD发病机制的研究也逐渐转移至十二指肠。十二指肠异常是对FD发病机制的新认识,认为从十二指肠黏膜传递的有害刺激引起胃动力异常和胃过敏^[24]。未来FD研究可着眼于十二指肠病

理及腔内容物差异,寻求FD生物标志物,而不仅仅是基于症状的治疗。

本文综述FD发病中十二指肠的作用机制及中医药研究,既往此类文章较为分散,虽然认识到十二指肠在FD发病机制中的重要作用,但是基于十二指肠异常的FD中医药研究仅停留在零散实验研究上,不利于FD作用机制的进一步研究。经文献检索及精读分类发现中医药疗法主要通过调节十二指肠高敏感

性、十二指肠黏膜屏障、十二指肠炎症三方面发挥治疗FD的作用。本课题组前期研究表明^[55],电针干预可能通过调节TLR4-NF- κ B p65信号通路,减轻FD模型大鼠十二指肠黏膜损伤及低度炎症。基于此综述,我们进一步探究电针对FD的作用靶点,从十二指肠损伤角度探究FD的发病机制和电针干预的效应机制,为FD的基础研究提供新思路并为其临床治疗提供理论依据。

参考文献

- Stanghellini V, Chan F K, Hasler W L, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150(6):1380-1392.
- Van Oudenhoove L, Vandenbergh J, Demyttenaere K, et al. Psychosocial factors, psychiatric illness and functional gastrointestinal disorders: a historical perspective. *Digestion*, 2010, 82(4):201-210.
- Wauters L, Burns G, Ceulemans M, et al. Duodenal inflammation: An emerging target for functional dyspepsia?. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(6):511-523.
- Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*, 2014, 63(2):262-271.
- 吴晓燕, 秦佩, 王杨, 等. 酪酸梭菌活菌散联合多潘立酮治疗小儿功能性消化不良的疗效及相关作用机制. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(14):35-39.
- 曹杰, 李涛, 刘俊琴, 等. 幽门螺杆菌根除治疗对幽门螺杆菌阳性功能性消化不良患者疗效的影响分析. *贵州医药*, 2021, 45(6):885-886.
- 潘小丽, 康朝霞, 毛玮, 等. 电针对功能性消化不良肝郁脾虚模型大鼠胃电节律及胃窦Cajal间质细胞表达的影响. *中医杂志*, 2018, 59(17):1503-1506.
- 朱慧明, 乔莉, 冯小龙. 复方藏茵香治疗功能性消化不良作用机制及药效验证研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(4):980-987.
- 毛辉辉, 陈文莉, 徐力, 等. 辨证针刺改善腹膜透析患者功能性消化不良的疗效观察及机制研究. *时珍国医国药*, 2021, 32(1):120-122.
- 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗功能性消化不良临床应用指南(2021年). *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(1):5-12.
- 刘阳, 姜巍, 李玉峰. 功能性消化不良的中西医研究进展. *实用中医内科杂志*, 2020, 34(9):93-96.
- 刘瑞华, 刘绍能. 中医治疗功能性消化不良摘要. *江苏中医药*, 2021, 53(5):47-50.
- 王龙华, 王凤磊, 李静, 等. 功能性消化不良的中医辨治思路与对策. *中华中医药杂志*, 2021, 36(9):5368-5371.
- 唐旭东, 王凤云, 李慧臻, 等. 痞满中医临床实践指南(2018). *中医杂志*, 2019, 60(17):1520-1530.
- Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology*, 2004, 127(4):1239-1255.
- 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. *Gastroenterology*, 2021, 160(1):99.
- 贺煜竣, 杨凌毓, 宋伯骥, 等. 基于佐金平木理论选穴治疗肝胃不和型功能性消化不良的临床疗效观察. *时珍国医国药*, 2021, 32(12):2944-2947.
- 朱慧明, 乔莉, 冯小龙. 复方藏茵香治疗功能性消化不良作用机制及药效验证研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(4):980-987.
- Jung H, Talley N J. Role of the duodenum in the pathogenesis of functional dyspepsia: a paradigm shift. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24(3):345-354.
- Walker M M, Potter M D, Talley N J. Tangible pathologies in functional dyspepsia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2019, 40-41:101650.
- 陈昂仔, 严晶, 孙志广. 功能性食管胃十二指肠病罗马IV诊断标准的更新与应用. *中医学报*, 2019, 34(1):107-111.
- Wormsley K G. The response to duodenal acidification in man. *Gut*, 1969, 10(12):1050-1051.
- Wauters L, Ceulemans M, Frings D, et al. Proton pump inhibitors reduce duodenal eosinophilia, mast cells, and permeability in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology*, 2021, 160(5), 1521-1531.e9.
- Miwa H, Oshima T, Tomita T, et al. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol*, 2019, 54(4):305-311.
- 弓淑珍, 侯丽颖, 刘江凯. 中医脾胃小肠功能的再探析. *辽宁中医杂志*, 2009, 36(3):366-367.
- Rønnestad I, Akiba Y, Kaji I, et al. Duodenal luminal nutrient sensing. *Curr Opin Pharmacol*, 2014, 19:67-75.
- Sarnelli G, Pesce M, Seguela L, et al. Impaired duodenal palmitoylethanolamide release underlies acid-induced mast cell activation in functional dyspepsia. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(3):841-855.
- Lee K J, Vanheel H, Vanuytsel T, et al. The NO/cGMP pathway in

- duodenal motor, mechano- and chemosensory responses to acid: A randomized, placebo-controlled study with sildenafil in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29(9):e13076.
- 29 Higuchi S, Ahmad T R, Argueta D A, *et al.* Bile acid composition regulates GPR119- dependent intestinal lipid sensing and food intake regulation in mice. *Gut*, 2020, 69(9):1620-1628.
 - 30 Wauters L, Talley N J, Walker M M, *et al.* Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut*, 2020, 69(3):591-600.
 - 31 Mounsey A, Barzin A, Rietz A. Functional dyspepsia: evaluation and management. *Am Fam Physician*, 2020, 101(2), 84-88.
 - 32 Tack J, Camilleri M. New developments in the treatment of gastroparesis and functional dyspepsia. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 43:111-117.
 - 33 赵静怡, 赵鲁卿, 朱春洋, 等. 香砂六君子汤对功能性消化不良模型大鼠胃敏感性及十二指肠五羟色胺、TRPV1 表达的影响. *中医杂志*, 2020, 61(7):613-618.
 - 34 常玉娟, 曹敏敏, 刘燕君, 等. 胃康宁对功能性消化不良大鼠十二指肠黏膜神经递质变化的研究. *世界中西医结合杂志*, 2016, 11(2): 245-249.
 - 35 肖政华, 谭芊任, 崔峻松. 胃康3号对功能性消化不良小鼠胃窦、十二指肠及脑组织 NT、CGRP 受体表达的影响. *山东医药*, 2019, 59(10):46-49.
 - 36 Zhao J, Zhao L, Zhang S, *et al.* Modified Liu-Jun-Zi decoction alleviates visceral hypersensitivity in functional dyspepsia by regulating EC cell-5HT₃R signaling in duodenum. *J Ethnopharmacol*, 2020, 250:112468.
 - 37 Annaházi A, Ferrier L, Bézirard V, *et al.* Luminal Cysteine-proteases degrade colonic tight junction structure and are responsible for abdominal pain in Constipation-Predominant IBS. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(8):1322-1331.
 - 38 Nojkov B, Zhou S Y, Dolan R D, *et al.* Evidence of duodenal epithelial barrier impairment and increased pyroptosis in patients with functional dyspepsia on confocal laser endomicroscopy and "ex vivo" mucosa analysis. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(11):1891-1901.
 - 39 常雄飞, 沈凌宇, 张立宏, 等. 健脾理气方抑制肥大细胞改善十二指肠紧密连接蛋白表达治疗功能性消化不良的机制研究. *上海中医药杂志*, 2021, 55(11):91-96.
 - 40 朱春洋, 赵鲁卿, 赵静怡, 等. 四逆散对 FD 大鼠十二指肠杯状细胞及 MUC2 的影响. *世界中医药*, 2020, 15(11):1575-1578, 1584.
 - 41 王丹, 张红星, 荣培晶, 等. 电针对功能性消化不良肝郁脾虚大鼠十二指肠黏膜机械屏障及其调节蛋白的影响. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(12):1843-1845, 1882.
 - 42 解小波, 王继红. 基于不同频率摩腹法干预对脾虚型家兔十二指肠黏膜细胞病理差异分析. *中华中医药杂志*, 2018, 33(2):686-689.
 - 43 Talley N J, Walker M M, Aro P, *et al.* Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(10):1175-1183.
 - 44 李培茜, 温红珠, 卞慧, 等. 十二指肠低度炎症在功能性消化不良发病中的作用. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(2):276-279.
 - 45 Potter M D E, Walker M M, Jones M P, *et al.* Wheat intolerance and chronic gastrointestinal symptoms in an Australian population-based study: association between wheat sensitivity, celiac disease and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(7): 1036-1044.
 - 46 Chang X, Zhao L, Wang J, *et al.* Sini-san improves duodenal tight junction integrity in a rat model of functional dyspepsia. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1):432.
 - 47 Liebrechts T, Adam B, Bredack C, *et al.* Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(6):1089-1098.
 - 48 Ishigami H, Matsumura T, Kasamatsu S, *et al.* Endoscopy-guided evaluation of duodenal mucosal permeability in functional dyspepsia. *Clin Transl Gastroenterol*, 2017, 8(4):e83.
 - 49 潘慧, 卢小蕴, 吕小青. 醒脾养儿颗粒联合双歧杆菌四联活菌片治疗小儿功能性消化不良及其对血清炎症因子影响. *浙江中西医结合杂志*, 2018, 28(2):126-128.
 - 50 常雄飞, 赵鲁卿, 贾梦迪, 等. 健脾理气方对功能性消化不良模型大鼠十二指肠 TLR9/NF- κ B/iNOS 通路的影响. *北京中医药*, 2018, 37(7):606-609.
 - 51 金恒, 凌家艳, 李雪松, 等. 艾灸“足三里”对功能性消化不良大鼠 Foxp3/ROR- γ t 失衡的影响. *中医杂志*, 2021, 62(8):707-711.
 - 52 陈小丽, 陈新, 杜丽君, 等. 经皮穴位电刺激改善功能性消化不良患者症状和胃容受性的相关机制. *中华消化杂志*, 2021, 41(1):16-22.
 - 53 周嘉培, 王小平, 曹志群, 等. 半夏泻心汤治疗功能性消化不良的网络药理学研究. *世界中医药*, 2021, 16(17):1-12.
 - 54 Järbrink-Sehgal M E, Sparkman J, Damron A, *et al.* Functional dyspepsia and duodenal eosinophil count and degranulation: a multiethnic US veteran cohort study. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(10):3482-3489.
 - 55 Wang D, Zhang J, Yang D, *et al.* Electroacupuncture restores intestinal mucosal barrier through TLR4/NF- κ B p65 pathway in functional dyspepsia-like rats. *Anat Rec (Hoboken)*, 2021.

Progress in TCM Research on Functional Dyspepsia Based on Duodenal Abnormality

Wang Dan^{1,2}, Pan Xiaoli³

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China;

(Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology)

931

2. *Chongqing College of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 402760, China;*

3. *College of Acupuncture and Orthopedics, Hubei University of
Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430000, China)*

Abstract: Functional dyspepsia (FD) is a common functional gastrointestinal disorder, which belongs to the category of "Pi man" and "Epigastric pain" in Traditional Chinese medicine, mostly due to the disorder Qi. At present, the pathogenesis of FD mainly involves abnormal brain-gut interaction, gastric receptivity damage, increased visceral sensitivity, insufficient gastric motility, helicobacter pylori infection, abnormal duodenum, psychological and psychiatric factors, etc. With the promulgation of the Rome IV, the role of duodenum in the pathogenesis of FD has become increasingly prominent. Duodenal hypersensitivity damage of duodenal mucosal barrier and low-grade inflammation of duodenal mucosa play a very important role in the physiopathologic of FD. The duodenum may be a new target for the treatment of FD. This article reviewed the mechanism of duodenal action in FD and TCM research, providing theoretical basis for the basic research and clinical treatment of FD.

Keywords: Functional dyspepsia, Duodenum, Pathogenesis, Traditional Chinese medicine, Research progress

(责任编辑: 周阿剑、李青, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)