基于网络药理学和肠道菌群探讨加味七方胃痛颗粒抗慢性萎缩性胃炎的作用机制

陈慧琳[1]，陈鑫源[1]，熊常州[1]，陈文隆[1]，王　婷[1]，梁英业[2]，王雪梅[1]，林良鹏[1]，羊小花[1]，唐梅文[1,2*]

1. 广西中医药大学，广西 南宁　530200
2. 广西中医药大学第一附属医院，广西 南宁　530023

摘　要：目的　基于网络药理学和肠道菌群探讨加味七方胃痛颗粒抗慢性萎缩性胃炎（CAG）的作用机制。**方法**　采用多因素复合造模法构建 CAG 大鼠模型，随机分为对照组、模型组、胃复春组及加味七方胃痛颗粒组。给药后检测各组大鼠体质量、胃组织病理形态，检测其血清肿瘤坏死因子 α（TNF-α）、白细胞介素 6（IL-6）、IL-1β 水平，通过 16S rRNA 测序法检测各组大鼠肠道菌群变化；采用网络药理学方法，筛选加味七方胃痛颗粒调控肠道菌群治疗 CAG 的关键靶点与主要有效成分；采用蛋白免疫印迹法（Western blotting）验证京都基因与基因组百科全书（KEGG）富集关键靶点相关蛋白表达。**结果**　与模型组比较，加味七方胃痛颗粒组大鼠体质量回升，胃黏膜组织病变改善，血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平降低。菌群测序结果显示，主坐标分析（PCoA）中 4 组大鼠肠道菌群结构存在显著差异。模型组菌群偏离正常状态，加味七方胃痛颗粒可使其向对照组恢复。模型组多个菌群分类单元丰度出现异常改变，药物干预后菌群丰度得到有效纠正。网络药理学分析得到药物-疾病-肠道菌群的交集靶点 131 个，基因本体（GO）富集分析共得到 521 个相关条目，其中生物过程（BP）402 条，细胞组成（CC）34 条，分子功能（MF）85 条。KEGG 富集共得到 158 条信号通路。网络药理学结果表明，加味七方胃痛颗粒调控肠道菌群抗 CAG 的作用机制与炎症反应有关。Western blotting 结果显示，加味七方胃痛颗粒下调 Janus 蛋白酪氨酸激酶 2（JAK2）、信号转导和转录激活因子 3（STAT3）表达。**结论**　加味七方胃痛颗粒抗 CAG 的作用可能与调控 STAT3、JAK2、IL-6、IL-1β、TNF-α 等炎症靶点及改善肠道菌群环境有关，其机制可能涉及 JAK2/STAT3 信号通路，可为加味七方胃痛颗粒深入研究提供方向。

关键词：慢性萎缩性胃炎；肠道菌群；加味七方胃痛颗粒；炎症因子；JAK2/STAT3

中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 6376(2026)11 - 3927 - 13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.11.011

Mechanism of Modified Qifang Weitong Granules against chronic atrophic gastritis based on network pharmacology and gut microbiota

CHEN Huilin[1], CHEN Xinyuan[1], XIONG Changzhou[1], CHEN Wenlong[1], WANG Ting[1], LIANG Yingye[2], WANG Xuemei[1], LIN Liangpeng[1], YANG Xiaohua[1], TANG Meiwen[1,2]

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China
2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

Abstract: Objective　To investigate the mechanism of Modified Qifang Weitong Granules against chronic atrophic gastritis (CAG) based on network pharmacology and gut microbiota. **Methods**　A CAG rat model was established by multi-factor composite modeling, and the rats were randomly divided into model group, Weifuchun group, Modified Qifang Weitong Granules group, and blank control group. After drug administration, body weight and gastric histopathological morphology were examined, and serum levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-1β (IL-1β) were measured. Changes in gut microbiota were assessed by 16S rRNA sequencing. Network pharmacology was used to screen key targets and major active components of Modified Qifang Weitong Granules in regulating gut microbiota for CAG treatment. Western blotting was performed to verify the expression of proteins

收稿日期：2026-04-19

基金项目：国家自然科学地区基金项目（82360959）；广西自然科学基金重点项目（2024GXNSFDA010021）；广西自然科学基金青年科学基金（2024GXNSFBA010160）

作者简介：陈慧琳，硕士，研究方向为中医药防治脾胃病。E-mail: chenhuilin2024@stu.gxtcmu.edu.cn

***通信作者：**唐梅文，博士，主任医师，研究方向为中医药防治脾胃病。E-mail: tangmw@gxtcmu.edu.cn

related to key targets identified by KEGG enrichment. **Results** Compared with the model group, the Modified Qifang Weitong Granules group showed increased body weight, improved gastric mucosal lesions, and decreased serum levels of TNF-α, IL-6, and IL-1β. Microbiome sequencing revealed that principal coordinate analysis (PCoA) and non-metric multidimensional scaling (NMDS) displayed significant differences in gut microbiota structure among the four groups. The microbiota in the model group deviated from the normal state, while Modified Qifang Weitong Granules could shift it towards the control group. Abundance of multiple microbial taxa was abnormally altered in the model group and was effectively corrected after drug intervention. Network pharmacology identified 131 intersecting targets among drug, disease, and gut microbiota. GO functional enrichment analysis yielded 521 terms, including 402 biological processes (BP), 34 cellular components (CC), and 85 molecular functions (MF). KEGG enrichment revealed 158 signaling pathways. Network pharmacology results indicated that the anti-CAG mechanism of Modified Qifang Weitong Granules is related to inflammatory responses. Western blotting demonstrated that Modified Qifang Weitong Granules downregulated the expression of JAK2 and STAT3. **Conclusions** The anti-CAG effect of Modified Qifang Weitong Granules may be associated with regulating inflammatory targets such as STAT3, JAK2, IL-6, IL-1β, and TNF-α, as well as improving the gut microbiota environment. Its mechanism may involve the JAK2/STAT3 signaling pathway, which could provide directions for further research on Modified Qifang Weitong Granules.

Key words: chronic atrophic gastritis; gut microbiota; Modified Qifang Weitong Granules; inflammatory factor; JAK2/STAT3

慢性萎缩性胃炎（CAG）是一种以胃黏膜腺体减少或消失为主要病理表现的一种慢性胃部疾病。数据显示我国整体人群中 CAG 的实际患病率可能超过 20%[1]。且 CAG 是 Correa 胃癌演变模式中的关键阶段，累及全胃的重度萎缩性胃炎伴有肠化生者，胃癌发生风险显著升高[2]。目前，现代医学对 CAG 的治疗策略主要集中在根除幽门螺杆菌、改善黏膜症状以及内镜随访监测，但缺乏能够有效逆转胃黏膜萎缩与肠化生的特效药物。

近年来，肠道菌群在维持胃黏膜稳态中的关键作用日益受到关注。肠道菌群可通过调控机体代谢、免疫应答及维护黏膜屏障，深刻影响着宿主健康；一旦菌群失衡，便可作为重要上游因子推动 CAG 的发生发展[3-4]。加味七方胃痛颗粒乃全国名老中医罗伟生教授之经验方，以四君子汤、逍遥散、丹参饮、枳实芍药散、枳术丸、左金丸及木香槟榔丸 7 首古方为基础，加减化裁而成。方中以红参、茯苓等 16 味药共奏行气导滞、疏肝健脾、活血化瘀、清利湿热之功。前期研究[5]显示，该方能够改善 CAG 患者胃黏膜病理形态，逆转胃黏膜萎缩及肠上皮化生；动物实验进一步证实其可减轻 CAG 大鼠胃黏膜炎症与损伤，调控细胞增殖及凋亡，阻断胃癌进展[6-8]。但该方是否通过调控肠道菌群发挥治疗 CAG 的作用，目前尚未明确。本研究基于此假说，首先通过动物实验观察该方对 CAG 大鼠肠道菌群的影响，再联合网络药理学预测其作用信号通路，并通过动物实验进行验证，初步探讨其作用机制，以期为后续研究提供理论依据。

1 材料

1.1 数据库和软件

中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP，http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php ， Version 2.3 ）；STRING 数据库（https://cn.string-db.org/）；OMIM 数据库（http://www.omim.org/）；GeneCards 数据库（https://www.genecards.org/）；Cytoscape 3.10.3 软件（ https://cytoscape.org/ ）； DAVID 数据库（https://davidbioinformatics.nih.gov/）；微生信在线平台（https://www.bioinformatics.com.cn/）。

1.2 动物

46 只 4 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠，购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司，动物生产许可证编号 SCXK（湘）2019-0004，体质量（200±20）g。架式笼养饲养于广西中医药大学实验动物中心，实验动物使用许可证号为 SYXK 桂 2024-0004，恒温（24±1）℃，相对湿度 50%～60%，12 h 昼夜更替，自由饮食。本研究已通过广西中医药大学伦理委员会审核（DW20240919-256）。

1.3 药物与试剂

加味七方胃痛颗粒组成：红参 10 g、白术 10 g、黄芪 30 g、茯苓 10 g、炙甘草 9 g、白芍 30 g、木香 6 g、炒鸡内金 9 g、枳实 6 g、黄连 6 g、丹参 10 g、吴茱萸 3 g、黄精 10 g、天花粉 10 g、半夏 10 g、瓜蒌壳 20 g（配方颗粒均由江苏天阴天江制药股份有限公司提供，每包 189 g，批号 2411509301、25031191 、 25020321 、 24110351 、 24110301 、25010211、2502308301、2411082301、G4050643、

2309198301、25010261、2502135301、2410319301、2412283301、2501090301、2411064301）；胃复春胶囊（杭州胡庆余堂药业有限公司，每粒 0.35 g，批号 Z20090697）；水杨酸钠、1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍（MNNG）、聚乙二醇、95%药用酒精、氨水（上海阿拉丁生化科技股份有限公司，批号 S104176、M105583、P103728、A298792、A112077）；白细胞介素 6（IL-6）、肿瘤坏死因子 α（TNF-α）、白细胞介素 1β（IL-1β）ELISA 检测试剂盒（上海凡科维生物科技有限公司，批号 F3066-A、F3056-B、F2923-B）；BCA 蛋白浓度检测试剂盒（北京兰杰柯科技有限公司，批号 BL521A）；兔抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶（GAPDH，雅酶生物技术有限公司，批号 LF211S）；兔抗 Janus 蛋白酪氨酸激酶 2（JAK2）、兔抗信号转导及转录活化因子 3（STAT3）（正能生物技术有限公司，批号 R24775、R22785）；辣根过氧化物酶（HRP）标记的山羊抗兔二抗（武汉三鹰生物技术有限公司，批号 RGAR001）。

1.4　仪器

HHWS-12 电热恒温水浴锅（上海一恒科学仪器有限公司；Scientz-48 L 冷冻型高通量组织研磨器（中国宁波新芝生物科技股份有限公司）；SVE-2 直电泳仪、SVT-2 转印电泳仪（武汉赛维尔生物科技有限公司）；Eppendorf 5424R 高速台式冷冻离心机（德国艾本德股份公司）；TECAN Infinite M200 pro 全波长多功能酶标仪（帝肯上海实验器材有限公司）。

2　方法

2.1　动物实验

2.1.1　造模分组及给药　取雄性 SD 大鼠 46 只，随机分为对照组（10 只）与造模组（36 只），对照组予常规饲料喂养，造模组参照文献报道[9-10]采用 MNNG 复合多因素法建立 CAG 模型：自由饮用 100 μg·mL^{-1} MNNG 溶液，同时正常进食 2 d、禁食 1 d，禁食当日联合 ig 2%水杨酸钠和 60%无水乙醇，并停用 MNNG 溶液，改为自由饮用 0.1%氨水。造模周期为 12 周，期间每月随机选取 2 只造模大鼠处死，取胃组织行病理学检查以确认模型是否成功建立。造模成功后，将造模组存活动物随机分为模型组、胃复春组和加味七方胃痛颗粒组，每组 10 只。胃复春胶囊成人剂量 4.20 g·d^{-1}，依据人与动物给药剂量折算公式[11]，胃复春组给药剂量为 0.43 g·kg^{-1}·d^{-1}。基于前期工作基础[8]，加味七方胃痛颗粒中剂量（临床等效剂量）已被证实对 CAG 具有显著疗效，故本研究采用该剂量进行干预。加味七方胃痛颗粒成人剂量 189 g·d^{-1}，依据人与动物给药剂量换算公式得出[11]，加味七方胃痛颗粒组给药剂量为 19.44 g·kg^{-1}·d^{-1}。各组采用 ig 相应药物，对照组和模型组给予相同体积的 0.9%氯化钠溶液，每日 1 次，连续给药 30 d。

2.1.2　样本采集与处理　末次给药后，大鼠禁食 24 h，称定体质量。ip 3%戊巴比妥钠麻醉大鼠后，自腹主动脉采血，室温静置 2 h，离心（4 ℃，3 000 r·min^{-1}，15 min）取上层血清，−80 ℃保存。采血完毕后，将大鼠以颈椎脱臼法处死，迅速剖取胃组织，沿胃大弯剪开，以 0.9%氯化钠溶液漂洗，取胃窦部分置于 4%多聚甲醛中固定，其余胃组织分块装入冻存管，−80 ℃保存。另分别从对照组、模型组、胃复春组和加味七方胃痛颗粒组中随机选取 3 只大鼠，每只采集新鲜粪便 1～2 颗，置于无菌冻存管中，立即投入液氮速冻，后转移至−80 ℃冰箱保存，备用测序分析。

2.1.3　大鼠一般情况　实验过程中，观察各组大鼠的精神状态、食欲、毛色、大便等一般情况，记录其体质量变化。

2.1.4　苏木精-伊红（HE）染色观察胃组织病理形态变化　胃黏膜组织置于 4%多聚甲醛中固定 24 h，经梯度乙醇脱水后，用融化石蜡包埋制成蜡块。切片机连续切取 3 μm 厚石蜡切片，65 ℃烘烤 4.5 h。切片经二甲苯脱蜡 10 min，梯度乙醇复水，苏木素染液染色 4 min，水洗后以分化液处理 10 s，返蓝液返蓝 5 s，水洗后伊红染液染色 2 min。最后经梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片，于显微镜下观察并拍照。

2.1.5　ELISA 法检测大鼠血清炎症因子 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平　将各组血样室温静置凝集 60 min 后，以 1 500 r·min^{-1} 离心 15 min 分离血清，取酶标板条，设置标准品孔和样本孔，标准品孔各加不同浓度的标准品 50 μL，样本孔先加待测样本 10 μL，再加样本稀释液 40 μL，空白孔不加，覆膜后 37 ℃恒温箱孵育 30 min。洗板 5 次后每孔加入 50 μL HRP 标记检测抗体，37 ℃孵育 30 min。再次洗板后每孔加入 100 μL 显色底物，室温避光反应 15 min，立即加入 50 μL 终止液终止反应，立刻使用酶标仪于 450 nm 波长处测定各孔吸光度（*A*）值。

2.1.6　16S rRNA 测序　取大鼠粪便样本提取基因组 DNA，检测 DNA 浓度、纯度及完整性；使用特

定引物对 16S rDNA 基因 V3-V4 区进行 PCR 扩增，使用磁珠对 PCR 扩增产物进行纯化，去除不必要的杂质，扩增产物通过琼脂糖凝胶电泳检测，确认 PCR 产物的大小和纯度；将特定的测序接头和 Barcode 序列连接到 PCR 产物的两端，使用磁珠对 PCR 扩增产物进行纯化，去除不必要的杂质，对文库进行定量和均一化，混合后制备 DNB；将 DNB 加载到高通量测序平台 DNBSEQ-G99RS 上，选择 PE300 进行双端测序，并进行生物信息学分析。

2.2 网络药理学分析

2.2.1 加味七方胃痛颗粒活性成分与靶点收集 以口服生物利用度（OB）≥30%和类药性（DL）≥0.18 为阈值，通过 TCMSP 数据库筛选组方 16 味中药的活性成分及对应靶点。随后借助 STRING 数据库对靶点蛋白进行人类基因名称标准化注释，并剔除无靶点关联及重复的化合物，最终获得加味七方胃痛颗粒的有效成分与作用靶点。

2.2.2 CAG 与肠道菌群失调疾病靶点收集 以“chronic atrophic gastritis”和“intestinal flora”为检索词，在 GeneCards 与 OMIM 数据库中分别进行检索，合并去重后，获得 CAG 及肠道菌群失调的疾病靶点。

2.2.3 Venn 图、“成分-靶点-疾病”网络和蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络的构建与分析 药物靶点与疾病靶点经 Venny 2.1.0 在线工具映射后，获取三者交集靶点并生成 Venn 图。进一步利用 Cytoscape 3.10.3 软件构建“药物活性成分-靶点-疾病”网络图，以度（degree）值作为节点重要性评价指标，筛选得到加味七方胃痛颗粒的核心活性成分。将所得交集基因输入 STRING 数据分析平台进行 PPI，数据分析模式设定为“Multiple proteins”，物种限制为“Homo sapiens”。对数据进行预读后将置信度设置为≥0.90，并隐藏孤立蛋白，导出 TSV 文件，运用 Cytoscape 分析软件进行拓扑参数分析，并根据 degree 值大小筛选出核心靶点。

2.2.4 基因本体（GO）和京都基因与基因组百科全书（KEGG） 将交集靶点基因导入 DAVID 数据库（基因列表标示为“official gene symbol”，物种设为“Homo sapiens”），并联合微生信平台进行 GO 与 KEGG 通路分析。GO 注释涵盖生物过程（BP）、细胞组分（CC）和分子功能（MF）3 类；KEGG 分析旨在揭示靶点基因富集的信号与代谢通路。分析阈值设定为 P≤0.01、最小基因计数≥3、富集因子＞1.5（富集因子＝实际富集基因数/预期基因数）。

2.3 Western blotting 检测胃黏膜组织 JAK2、STAT3 蛋白表达

取各组大鼠胃组织，加入含蛋白酶及磷酸酶抑制剂的高效蛋白裂解液，低温研磨匀浆后离心提取总蛋白。采用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度，经归一化处理后将蛋白样品与上样缓冲液混合。配制 10%SDS-PAGE 分离胶进行电泳分离，将蛋白转移至 PVDF 膜。膜经快速封闭液处理 20 min 后，加入兔抗 GAPDH、兔抗 JAK2、兔抗 STAT3 一抗，4 ℃孵育过夜。次日 TBST 洗膜 3 次后加入 HRP 标记的羊抗兔重组二抗，室温孵育 1.5 h。最后加入超敏发光液显影，凝胶成像系统采集图像，Image J 软件定量分析蛋白条带灰度值。

2.4 统计学分析

数据统计分析借助 GraphPad Prism 9.5.0 完成。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间比较前先进行正态性（Shapiro-Wilk 检验）与方差齐性（Brown-Forsythe 检验）评估。若数据满足正态分布且方差齐性，则采用单因素方差分析（one-way ANOVA），组间两两比较使用 Tukey HSD 检验，以 P＜0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 加味七方胃痛颗粒干预 CAG 大鼠情况分析

3.1.1 大鼠一般情况和体质量 实验期间，对照组大鼠状态良好，体型匀称、精神活跃、被毛光泽洁白、粪便软硬适中。模型组大鼠则形体羸弱、神情倦怠、静卧蜷缩、毛色枯黄无华、大便溏薄。胃复春组及加味七方胃痛颗粒组大鼠上述体征均不同程度改善，动作灵敏性及毛发光泽逐渐恢复。实验结束后，体质量统计结果显示，与对照组比较，模型组体质量极显著降低（P＜0.001）；与模型组比较，两给药组体质量均显著增加（P＜0.05、0.001）。见表 1。

表 1 各组大鼠体质量（$\bar{x} \pm s$，n＝10）

Table 1 Body weight of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, n＝10)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	体质量/g
对照	—	663±9
模型	—	386±14***
胃复春	0.43	408±23$^{\#}$
加味七方胃痛颗粒	19.44	430±19$^{\#\#\#}$

与对照组比较，$^{***}P$＜0.001；与模型组比较，$^{\#}P$＜0.05 $^{\#\#\#}P$＜0.001。

$^{***}P$ < 0.001 *vs* control group; $^{\#}P$ < 0.05 $^{\#\#\#}P$ < 0.001 *vs* model group.

3.1.2　加味七方胃痛颗粒对 CAG 大鼠胃黏膜组织变化的影响　HE 染色病理观察显示，对照组大鼠胃黏膜结构完好，腺体排列整齐有序，未见萎缩、减少或充血现象；模型组胃黏膜萎缩变薄，腺体数量显著减少且排列紊乱，可见炎症细胞浸润（图中以红色箭头标示）；胃复春组与加味七方胃痛颗粒组大鼠胃黏膜萎缩程度明显减轻，各层结构基本恢复，腺体排列趋于规则，炎症细胞浸润减少。见图 1。

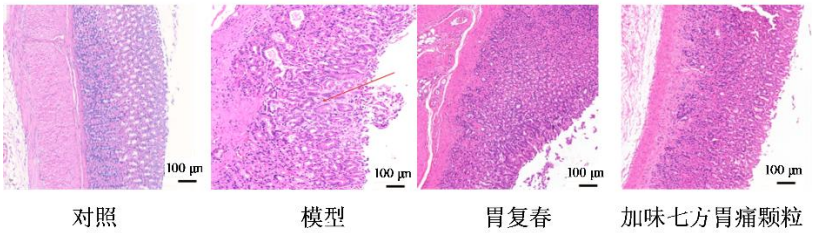


图 1　各组大鼠胃组织病理变化 (HE 染色，×200)

Fig. 1　Pathological changes of gastric tissue in rats of each group (HE staining, ×200)

3.1.3　加味七方胃痛颗粒对 CAG 大鼠血清 IL-6、IL-1β、TNF-α 的影响　血清炎症因子检测结果显示，与对照组相比，模型组大鼠血清 IL-6、IL-1β 及 TNF-α 水平均显著升高（P＜0.01、0.001）；与模型组相比，胃复春组和加味七方胃痛颗粒组上述指标水平均显著降低（P＜0.01、0.001）。见表 2。

表 2　各组大鼠血清 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平比较 ($\bar{x}$ ±s，n＝3)

Table 2　Comparison of serum IL-6, IL-1β and TNF-α levels in rats of each group ($\bar{x}$ ±s，n＝3)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	IL-6/(pg·mL^{-1})	IL-1β/(pg·mL^{-1})	TNF-α/(pg·mL^{-1})
对照	—	13.5±0.5	19.0±1.8	96.2±4.1
模型	—	23.4±0.4***	27.7±1.3**	153.3±6.0***
胃复春	0.43	16.4±0.6$^{\#\#\#}$	19.0±2.5$^{\#\#}$	130.6±3.6$^{\#\#}$
加味七方胃痛颗粒	19.44	14.1±0.9$^{\#\#\#}$	9.6±1.2$^{\#\#\#}$	93.2±6.4$^{\#\#\#}$

与对照组比较：$^{**}P$＜0.01　$^{***}P$＜0.001；与模型组比较：$^{\#\#}P$＜0.01　$^{\#\#\#}P$＜0.001。

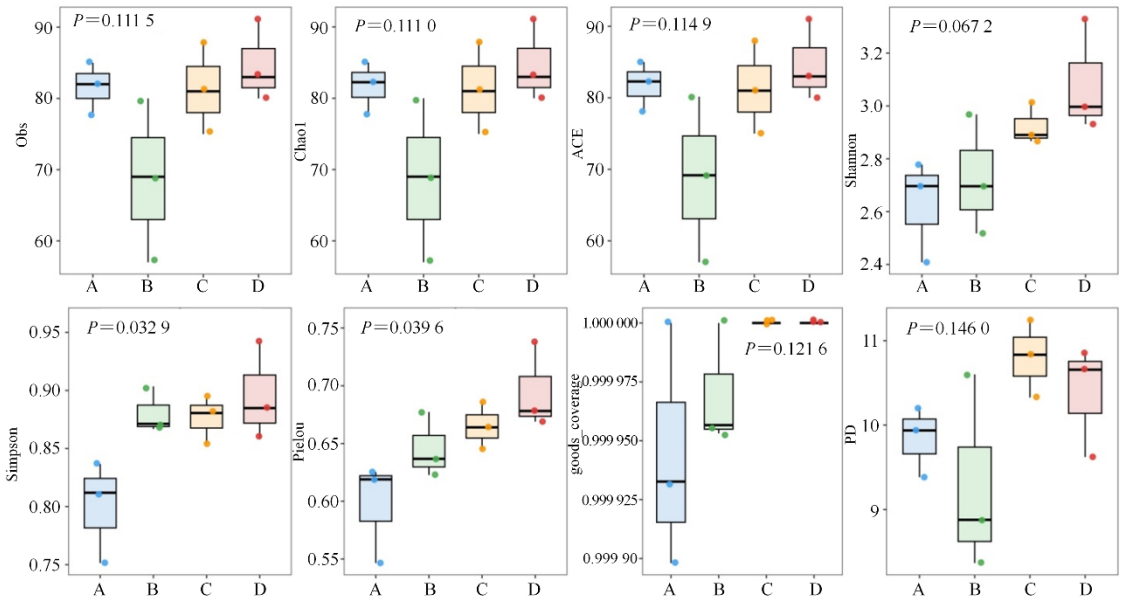
$^{**}P$ < 0.01　$^{***}P$ < 0.001 *vs* control group; $^{\#\#}P$ < 0.01　$^{\#\#\#}P$ < 0.001 *vs* model group.

3.2　加味七方胃痛颗粒对 CAG 大鼠肠道微生物群的影响

3.2.1　Alpha 多样性分析　为评估 4 组大鼠肠道菌群结构的差异，本研究首先对 α 多样性指数进行了单因素方差分析。结果显示，各组间 Simpson 指数和 Pielou's evenness 指数有显著差异（P＜0.05）。进一步两两比较结果显示，与对照组比较，加味七方胃痛颗粒组上述指数显著上升（P＜0.05）；其他组间差异均未达到统计学显著水平（P＞0.05）。Observed species、Chao1、ACE、Shannon、Good's coverage 及 Faith's PD 指数的差异均无统计学意义（P＞0.05），提示 4 组间菌群物种丰富度和均匀度存在一定差异，但物种总数和谱系多样性方面的差异不显著。见图 2。

3.2.2　β 多样性分析　进一步采用主坐标分析（PCoA）评估四组间菌群 β 多样性。PCoA 结果显示，PCoA1 和 PCoA2 共同解释了总变异的 58.6%，表明排序结果具有良好的拟合优度和可靠性。排序图显示，模型组样本分布明显偏离对照组，而胃复春组与加味七方胃痛颗粒组的样本则向对照组区域聚集，提示 2 种干预措施可能对菌群结构具有调节作用。进一步采用相似性分析（ANOSIM）检验 4 组间整体差异，结果显示组间差异具有统计学意义（R＝0.364，P＝0.001），表明 4 组肠道菌群整体构成存在显著差异。而事后两两比较结果显示，组间差异均未达到统计学显著水平。综合排序图的分布趋势与 ANOSIM 检验结果，尽管两两比较未显示显著性，但图形趋势表明加味七方胃痛颗粒干预后大鼠肠道菌群结构具有一定程度向正常水平回调的倾向。见图 3。

3.2.3　物种组成分析　采用线性判别分析（LEfSe），并以 LDA＞2 为筛选标准找出组间样本具有显著性差异的菌属。结果显示，与对照组相比，模型组大鼠肠道菌群中仅在较高的分类学层级上出现显著富集，具体为毛螺菌目（Lachnospirales）和毛螺菌科（Lachnospiraceae）（LDA score＝5.006），



A-对照组；B-模型组；C-胃复春组；D-加味七方胃痛颗粒组。

A-control group; B-model group; C-Weifuchun group; D-Modified Qifang Weitong Granules group.

图 2 各组大鼠 Alpha 多样性指数

Fig. 2 Alpha diversity index of rats in each group

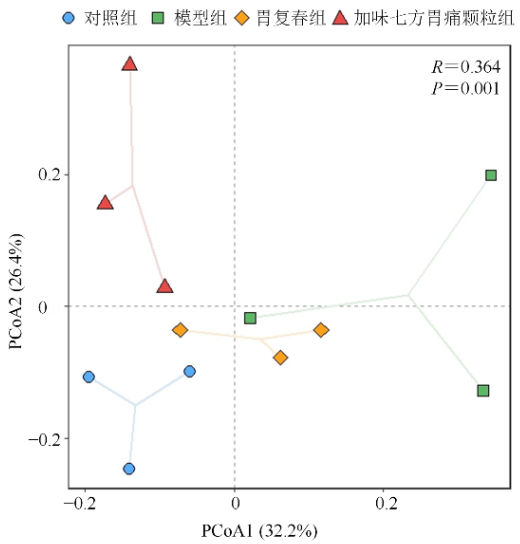


图 3 各组大鼠肠道菌群物种 PCoA 图

Fig. 3 PCoA plots of gut microbiota species in rats of each group

未发现属及以下层级的特异性差异菌群。这一结果提示，模型组大鼠的肠道菌群紊乱表现为大类群层面的单一性优势扩张，缺乏功能分化明确的优势菌属。与模型组相比，加味七方胃痛颗粒干预后，大鼠肠道菌群发生了广泛的物种重塑，显著富集的差异菌群涵盖多个分类层级，具体包括：丹毒丝菌科（Erysipelotrichaceae）、脱硫弧菌属（*Desulfovibrio*）、埃希-志贺菌属（*Escherichia-Shigella*）、粪杆菌属（*Faecalibaculum*）、红蝽菌科（Coriobacteriaceae）、布劳特氏菌属（*Blautia*）、异杆菌属（*Allobaculum*）、杜博氏菌属（*Dubosiella*）、另枝菌属（*Alistipes*）。上述结果表明，加味七方胃痛颗粒的干预使大鼠肠道菌群从模型组的单一优势化状态转变为多物种协同、多层级精细化的生态网络。见图 4。

3.3 网络药理学分析及通路验证

3.3.1 网络药理学分析

（1）加味七方胃痛颗粒-肠道菌群-CAG 交集靶点：在 TCMSP 靶点数据库中分别进行检索，删除无作用靶点的化合物和重复化合物后共得到加味七方胃痛颗粒药物靶点有 879 个靶点，肠道菌群相关靶点 840 个，CAG 相关靶点 1 159 个。取三者靶点制作 Venn 图（https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/），得到 131 个交集基因。

（2）“活性成分-靶点”网络构建和主要有效成分：运用 Cytoscape 3.10.3 软件，根据交集靶点构建“中药有效成分-疾病靶点”网络图，有 353 个节点，1 467 条边。筛选出前 5 位 degree 值最高的核心成分分别是槲皮素（202）、木犀草素（58）、β-谷甾醇（46）、黄柏酮（39）、黄芩素（28）。

（3）加味七方胃痛颗粒活性成分治疗 CAG 与肠道菌群关系的 PPI 网络分析：通过 STRING 数据

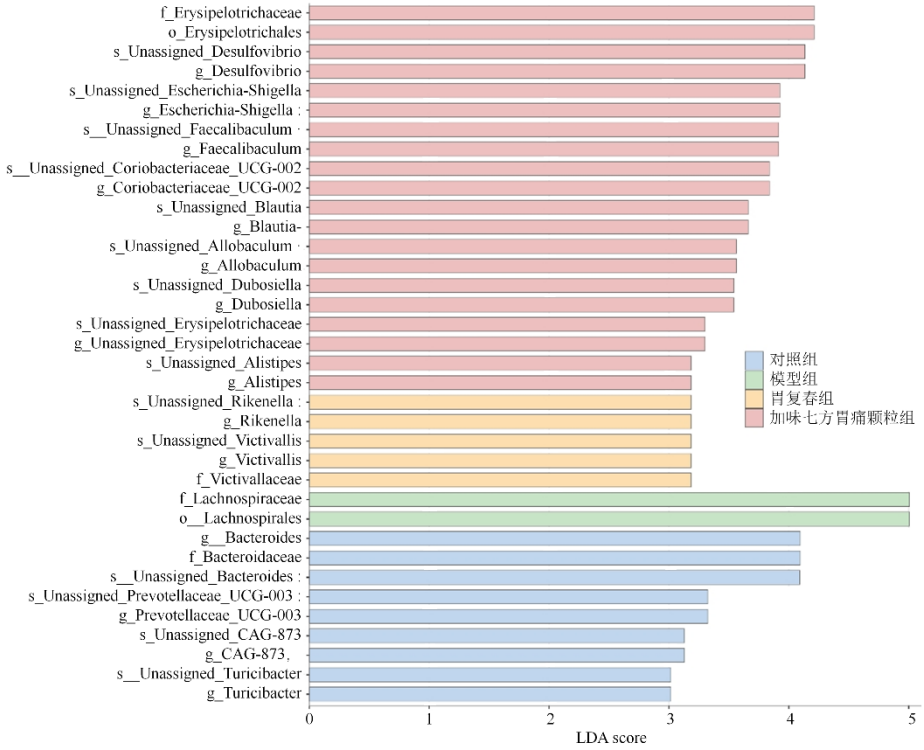


图 4　各组大鼠肠道菌群 LEfSe LDA score 柱形图

Fig. 4　LDA bar chart of LEfSe analysis in rat of each group

库，导入 131 个交集靶点，获得靶点 PPI 关系，构建潜在靶点 PPI 网络。运用 Cytoscape 3.10.3 软件，选择“network analyzer”，得到网络拓扑学参数，根据 degree 值筛选前 10 位的核心靶点，筛选从 PPI 中关键靶点，排名前 10 的靶点分别为肿瘤蛋白 p53（TP53，degree 值 66）、苏氨酸激酶 1（AKT1，degree 值 66）、信号转导与转录激活因子 3（STAT3，degree 值 56）、AP-1 转录因子亚基（JUN，degree 值 52）、白细胞介素 6（IL6，degree 值 46）、肿瘤坏死因子（TNF，degree 值 46）、白细胞介素 1β（IL1B，degree 值 40）、B 细胞淋巴瘤 2 凋亡调节蛋白（BCL2，degree 值 40）、雌激素受体 1（ESR1，degree 值 38）、RELA 原癌基因（RELA，degree 值 34），提示这些靶点可能是加味七方胃痛颗粒通过调节肠道菌群治疗 CAG 的潜在关键靶点。见图 5。

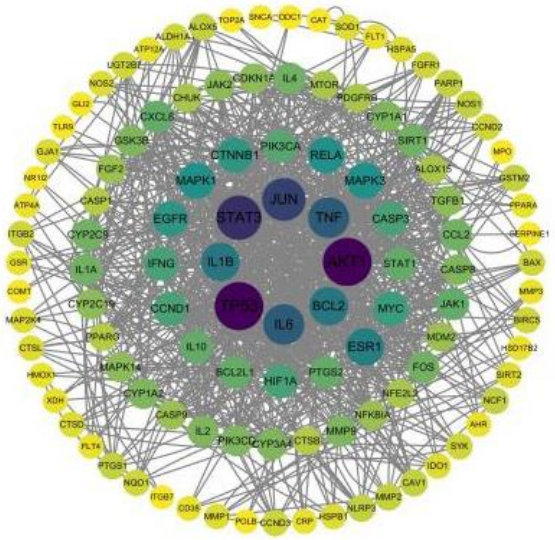


图 5　潜在靶点 PPI 网络图

Fig. 5　PPI network diagram of potential targets

（4）GO 富集分析与 KEGG 信号通路分析　将交集靶点输入 DAVID 数据库进行 GO 富集分析与 KEGG 信号富集分析，分析数据借助微生信平台进行可视化。结果显示，GO 功能富集分析共获得 521 个显著富集条目，其中 BP 402 条、CC 34 条、MF 85 条。富集条目主要涉及外源物质刺激应答（response to xenobiotic stimulus）、炎症应答（inflammatory response）、脂多糖应答（response to lipopolysaccharide）、细胞凋亡负调控（negative regulation of apoptotic process）及基因表达正调控（positive regulation of gene expression）等 BP，见图

6。KEGG 通路富集分析共筛选出 158 条信号通路，排名靠前者包括肿瘤相关通路（Pathways in cancer）、脂质与动脉粥样硬化（Lipid and atherosclerosis）、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染（Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection）、恰加斯病（Chagas disease）、乙型肝炎（Hepatitis B）、麻疹（Measles）、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路（AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications）、IL-17 信号通路（IL-17 signaling pathway）、丙型肝炎（Hepatitis C）、流体剪切应力与动脉粥样硬化（Fluid shear stress and atherosclerosis）等，见图 7。除上述疾病相关泛通路外，显著富集通路多集中于炎症反应与氧化应激相关通路，且与网络药理学预测的核心靶点（如 IL6、TNF、IL1B、JAK2、STAT3）高度关联，提示加味七方胃痛颗粒可能通过调控上述信号通路改善 CAG 的病理进程。

3.3.2 加味七方胃痛颗粒对 CAG 大鼠胃黏膜组织 JAK2、STAT3 蛋白表达的影响 与对照组比较，模

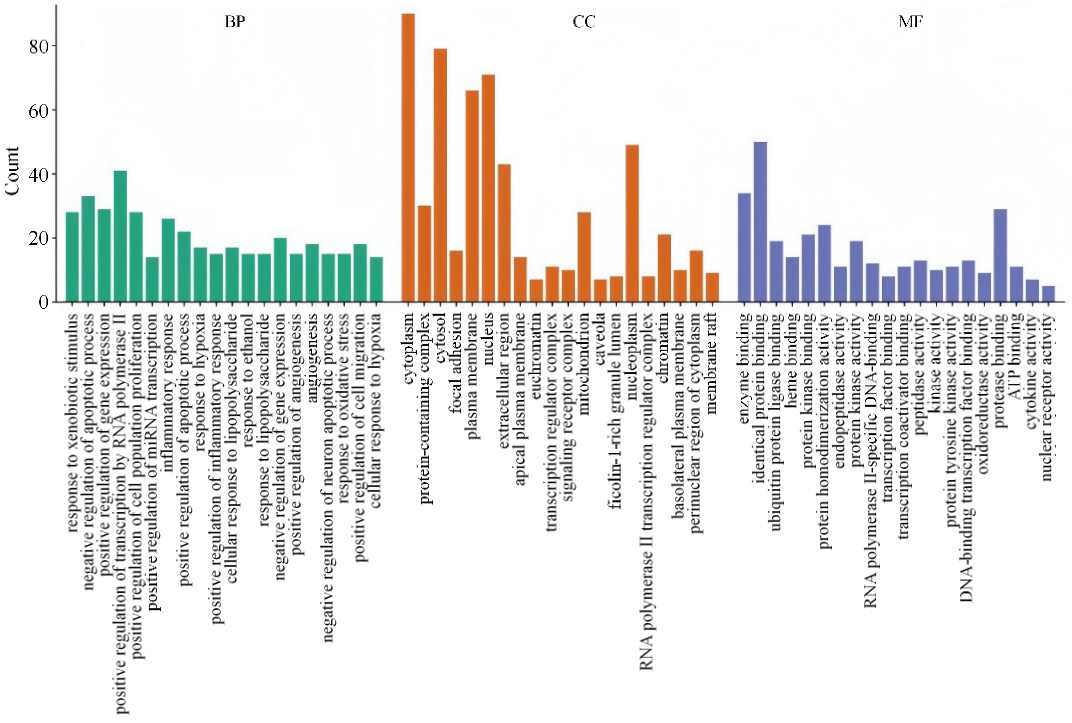


图 6 潜在靶点 GO 富集分析

Fig. 6 GO enrichment analysis of potential targets

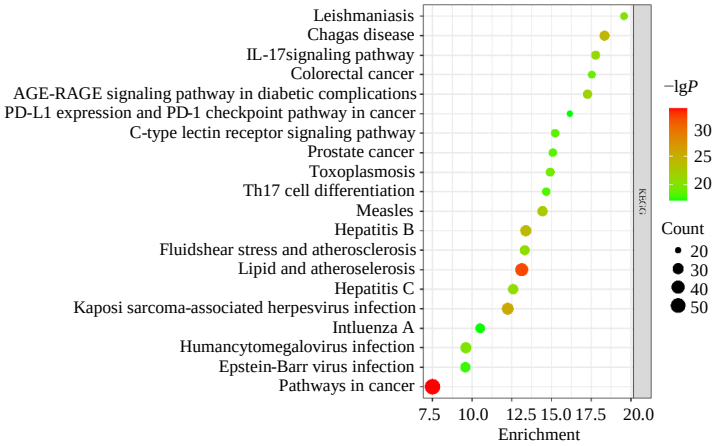


图 7 潜在靶点 KEGG 信号富集分析

Fig. 7 KEGG pathway enrichment analysis of potential targets

型组大鼠胃黏膜组织 JAK2、STAT3 蛋白表达水平显著升高（$P<0.001$）；与模型组比较，胃复春组 STAT3 蛋白表达水平显著降低（$P<0.05$），JAK2 蛋白表达水平升高，但差异无统计学意义（$P>0.05$）；加味七方胃痛颗粒组大鼠胃黏膜组织 JAK2、STAT3 蛋白表达水平显著降低（$P<0.01$），见表 3、图 8。

表 3　各组大鼠胃黏膜组织 JAK2、STAT3 蛋白表达比较（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

Table 3　Comparison of JAK2 and STAT3 protein expression in gastric mucosa of rats in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	JAK2/GAPDH	STAT3/GAPDH
对照	—	0.16±0.07	0.56±0.08
模型	—	0.93±0.14***	0.99±0.10***
胃复春	0.43	1.01±0.06	0.62±0.05$^{\#}$
加味七方胃痛颗粒	19.44	0.41±0.17$^{\#\#}$	0.79±0.01$^{\#\#}$

与对照组比较：$^{***}P<0.001$；与模型组比较：$^{\#}P<0.05$　$^{\#\#}P<0.01$。

$^{***}P<0.001$ *vs* control group; $^{\#}P<0.05$　$^{\#\#}P<0.01$ *vs* model group.

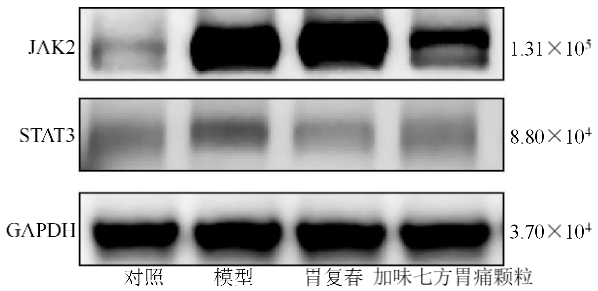


图 8　各组大鼠胃黏膜组织 JAK2、STAT3 蛋白表达水平

Fig. 8　Protein expression levels of JAK2 and STAT3 in gastric mucosa of rats in each group

4　讨论

CAG 是一种以胃黏膜固有腺体减少为主要病理特征的胃癌前疾病，其规范干预对胃癌一级预防具有重要意义。中医将该病归入“胃痛”“胃痞”等范畴，认为病位在胃并与肝脾关系密切，外邪侵袭、饮食失节、情志失调等因素可致脾胃受损，形成以本虚为主、夹有实邪的病机，临床常见肝胃不和、脾胃湿热、脾胃虚弱、胃阴不足、胃络瘀阻等证型[12]。中医治疗 CAG 具有独特优势，不仅能够改善患者临床症状，还可促进幽门螺杆菌转阴，调节胃蛋白酶原水平，减轻胃黏膜炎症反应，修复受损胃黏膜，从而逆转或延缓胃黏膜萎缩及肠上皮化生等癌前状态[13]。加味七方胃痛颗粒是罗伟生教授的临床经验方，前期研究证实，该方治疗 CAG 疗效显著[9,14]。然而，具体分子机制仍未完全阐明。

动物实验结果显示，模型组大鼠体质量下降，形体消瘦，毛发枯黄，大便溏泄，胃黏膜 HE 染色可见固有腺体减少、腺体萎缩变薄及炎症细胞浸润。加味七方胃痛颗粒干预后大鼠体质量明显增加，胃黏膜腺体萎缩改善，炎症细胞减少，说明加味七方胃痛颗粒治疗 CAG 疗效确切。

炎症是 CAG 病变过程中的关键一环，其中 IL-6、IL-1β、TNF-α 是炎症反应中的核心因子，这些炎症因子[15-17]既可诱导胃黏膜组织萎缩及固有腺体细胞坏死，又可在胃黏膜病变过程中作为促炎因子加重炎症反应，是 CAG 向胃癌转化的关键因素。本研究通过 ELISA 实验发现，与对照组相比，模型组大鼠血清 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平显著升高，加味七方胃痛颗粒干预后上述指标显著降低，提示加味七方胃痛颗粒抗 CAG 作用与炎症反应密切相关。

近年来，生活方式改变与精神压力增加使 CAG 的临床谱系趋于复杂，临床症状不再局限于胃脘不适等传统上消化道表现，部分患者合并腹泻、排气频繁等肠道功能异常。研究显示，CAG 常伴肠道菌群结构紊乱，炎症性肠病、肠易激综合征等肠道疾病风险增加，呈现消化系统疾病中“胃病及肠”的共病特征[18-21]。胃黏膜炎症加重时，产丁酸盐等有益菌丰度下降，而促炎致病菌比例上升[22]，出现菌群失衡。持续的菌群失衡可能通过维持慢性炎症状态并影响代谢稳态，进而加重胃黏膜萎缩，促进 CAG 病理进展。进一步研究发现[23-24]，重塑 CAG 大鼠肠道菌群丰度与结构、恢复微生态稳态可减轻胃黏膜炎症反应与细胞损伤，发挥黏膜保护作用。本研究通过 16S rRNA 测序发现，各组大鼠肠道菌群 Alpha 多样性无显著差异，但 Beta 多样性出现显著改变，提示组间菌群构成可能存在差异。EfSe 分析进一步筛选了导致组间菌群差异的核心标志菌群。结果显示，模型组大鼠仅在毛螺菌科层级出现显著富集，未检测到属及以下层级的特异性差异菌群。毛螺菌科是肠道中一类重要的厌氧菌群，包含多个产丁酸菌属，其成员在健康肠道中通常参与维持肠道屏障完整性和免疫稳态[25]。然而，毛螺菌科的异常富集并非总能代表肠道菌群的健康状态。有研究[26]报道，乳腺癌患者肠道中该科同样呈显著富集。这提示模型组中毛螺菌科在特定层级上的整体扩张可能更倾向于反映病理状态下特定生态位的过度扩张，而非有益菌群的功能性增加。与模型组形成鲜明对比的是，加味七方胃痛颗粒干预后，大

鼠肠道中富集的差异菌群在分类层级上显著下探至属级，且涉及多种功能迥异的菌群，提示该方剂对肠道微生态进行了系统性的结构重塑，而非简单地“补充有益菌”或“清除有害菌”。值得注意的是，治疗组中同时富集了脱硫弧菌属（*Desulfovibrio*）。传统认知中此类菌群的增多常被解读为肠道微生态恶化，但本研究认为这一变化需结合菌群结构重塑的背景综合解读。*Desulfovibrio* 在适量存在时可能通过种间交叉喂养参与肠道稳态维持。Khan 等[27]发现，惰性脱硫弧菌与产丁酸菌普拉梭菌存在共生关系，前者消耗乳酸产生醋酸盐，后者利用醋酸盐促进自身生长和丁酸分泌。此类菌群的富集还可能反映模型组毛螺菌科独大所致的相对丰度“稀释效应”，加味七方胃痛颗粒打破其绝对优势后，原本被压制的低丰度菌群获得相对回升。综上，加味七方胃痛颗粒组条件致病菌的富集不应简单解读为“有害菌增加”，而应理解为菌群从病理性极端失衡向包含复杂种间互作的多元化稳态过渡的伴随特征。

为进一步探讨加味七方胃痛颗粒调控肠道菌群治疗 CAG 的作用机制，本研究整合网络药理学预测与动物实验验证[28]。网络药理学预测结果显示，degree 值排名前 10 的核心靶点中，6 个（STAT3、JUN、IL6、TNF、IL1B、RELA）均与炎症反应密切相关；GO 与 KEGG 富集分析亦显著富集于炎症应答及 IL-17 等炎症相关信号通路。上述结果提示，炎症调控可能在加味七方胃痛颗粒通过调节肠道菌群抗 CAG 的过程中发挥关键作用。肠道菌群结果显示，加味七方胃痛颗粒干预后粪杆菌属（*Faecalibaculum*）显著富集，已有研究表明，*Faecalibaculum* 参与维护肠道微生态系统，是潜在的有益菌[29]。值得注意的是，*Faecalibaculum* 为丁酸产生菌[30]，丁酸不仅是结肠上皮细胞最重要的能量来源，能维护肠道黏膜屏障的完整性；进一步研究证实，丁酸还可通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路的过度磷酸化激活，减轻细胞氧化应激与炎症反应，发挥抗氧化和抗炎作用[31-32]。而 STAT3 作为网络药理学筛选出的核心靶点（degree 值 56），同时也是 JAK2（degree 值 56）的下游因子，JAK2 作为上游激酶直接磷酸化 STAT3，活化后的 STAT3 转入核内启动下游靶基因转录[33]，参与调控炎症反应与细胞凋亡。在 JAK2/STAT3 通路被抑制的情况下，其下游效应因子 IL-6、TNF-α、IL-1β 的表达水平亦随之降低，从而进一步减弱通路介导的炎症损伤，减少细胞凋亡，促进胃黏膜修复[34]。综合上述发现，本研究形成了一条从菌群到分子的完整保护性调控链：加味七方胃痛颗粒→富集产丁酸菌 *Faecalibaculum*→增加肠道丁酸产量→抑制 JAK2/STAT3 通路过度激活→下调促炎因子（TNF-α/IL-6/IL-1β）→减轻胃黏膜炎症损伤。该链条将药物对特定菌群的调节作用、菌群代谢产物的抗炎活性与网络药理学核心靶点的预测结果有机串联，提示加味七方胃痛颗粒可能通过“肠-胃轴”发挥抗 CAG 作用。

为进一步验证上述假说，本研究通过动物实验检测胃黏膜组织中 JAK2 及 STAT3 的蛋白表达水平。结果显示，模型组大鼠胃黏膜组织 JAK2、STAT3 蛋白表达较对照组显著升高，而加味七方胃痛颗粒干预后可显著下调二者的表达水平，该结果与网络药理学预测及调控链假说相吻合，进一步支持了加味七方胃痛颗粒通过“肠道菌群-代谢产物-炎症通路”轴改善 CAG 的分子机制。值得注意的是，本研究中阳性对照药物胃复春干预后，大鼠胃黏膜组织 JAK2 蛋白表达水平虽略高于模型组，但差异无统计学意义（$P>0.05$），表明胃复春对 JAK2/STAT3 信号轴核心分子的总蛋白表达并无明显抑制作用，这一结果提示，胃复春改善 CAG 胃黏膜病变的效应，在总蛋白表达层面可能并非依赖于阻断 JAK2/STAT3 信号轴。

加味七方胃痛颗粒通过系统性重塑肠道菌群结构、富集产丁酸菌群，增加丁酸产量，进而抑制 JAK2/STAT3 炎症信号通路的过度激活，减轻胃黏膜炎症损伤。研究提示体现了中药复方“菌−肠−胃轴”多靶点整体调节的治疗特色。本研究存在一定局限性。首先，在样本量方面，分子机制与菌群分析所采用的检测样本量较小，相关结论属于初步探索性发现，后续研究需进一步扩大样本量加以验证。其次，在机制验证方面，JAK2/STAT3 通路仅检测了总蛋白表达，未检测 p-JAK2、p-STAT3 等关键活化指标，也未采用通路抑制剂或激动剂进行反向验证，因此关于该通路活化的结论尚属初步推测。此外，在菌群分析方面，16S rRNA 测序仅描述了物种组成与群落结构，缺乏功能预测（如 PICRUSt2）或宏基因组学验证，菌群变化所关联的代谢通路尚不明确；同时，未对肠道内容物或血清中关键代谢物进行靶向定量检测，菌群与代谢物之间的因果关系尚未建立，机制推论仍需谨慎。后续研究需扩大

样本量，完善 p-JAK2、p-STAT3 等关键活化指标的检测，并整合宏基因组学、靶向代谢组学及粪菌移植（FMT）等实验，以明确加味七方胃痛颗粒调节菌群改善 CAG 的因果关联与精细机制。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎诊治指南(2022 年, 上海) [J]. 胃肠病学, 2023, 28(3): 149-180.
Fang J Y, Du Y Q, Liu W Z, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic gastritis in China (2022, Shanghai) [J]. Chin J Gastroenterol, 2023, 28(3): 149-180.

[2] Greten F R, Grivennikov S I. Inflammation and cancer: Triggers, mechanisms, and consequences [J]. Immunity, 2019, 51(1): 27-41.

[3] Zang H M, Wang J, Wang H J, et al. Metabolic alterations in patients with *Helicobacter pylori*-related gastritis: The *H. pylori*-gut microbiota-metabolism axis in progression of the chronic inflammation in the gastric mucosa [J]. Helicobacter, 2023, 28(4): e12984.

[4] Ghosh N, Kesh K, Singh P K, et al. Morphine use induces gastric microbial dysbiosis driving gastric inflammation through TLR2 signalling which is attenuated by proton pump inhibition [J]. British J Pharmacol, 2023, 180(12): 1582-1596.

[5] 唐梅文, 邓嫦, 黄勇华, 等. 加味七方胃痛颗粒治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效观察 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(4): 337-338.
Tang M W, Deng C, Huang Y H, et al. Clinical observation of Jiawei Qifang Weitong Granule in treating chronic atrophic gastritis [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2010, 16(4): 337-338.

[6] 王鲜庭, 唐梅文, 陈先翰, 等. 加味七方胃痛颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠 Bcl-2 及 CyclinD1 蛋白表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(8): 1816-1817.
Wang X T, Tang M W, Chen X H, et al. Effect of Jiawei Qifang Weitong Granule on expression of Bcl-2 and CyclinD1 protein in rats with chronic atrophic gastritis [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2016, 27(8): 1816-1817.

[7] 田惠芳, 唐梅文, 陈先翰, 等. 加味七方胃痛颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜病理形态学的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(11): 839-841.
Tian H F, Tang M W, Chen X H, et al. Influence of modified Qifang Weitong Granules on gastric mucosa in rats with chronic atrophic gastritis at the aspect of pathomorphology [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2016, 24(11): 839-841.

[8] 王婷, 全胜源, 常亮, 等. 加味七方胃痛颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠 MEK 基因表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(5): 1032-1035.
Wang T, Quan S Y, Chang L, et al. Effects of Jiawei qifang Weitong Granules on MEK gene expression in rats with chronic atrophic gastritis [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33(5): 1032-1035.

[9] 熊常州, 古文姝, 方以峻, 等. 基于转录组学联合蛋白质组学的加味七方胃痛颗粒抗慢性萎缩性胃炎的作用机制探究 [J]. 时珍国医国药, 2025, 36(4): 601-608.
Xiong C Z, Gu W S, Fang Y J, et al. Exploring the action mechanism of modified Qifang Weitong Granule against chronic atrophic gastritis based on transcriptomics combined with proteomics [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2025, 36(4): 601-608.

[10] 易晋宇, 殷静, 石海莲, 等. 慢性萎缩性胃炎动物模型制备研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(1): 210-214.
Yi J Y, Yin J, Shi H L, et al. Research progress on development of animal models of chronic atrophic gastritis [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2021, 48(1): 210-214.

[11] 魏伟, 吴希美, 李元建. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
Wei W, Wu X M, Li Y J. *Pharmacological Experimental Methodology* [M]. Beijing: 2010.

[12] 王萍, 卞立群, 杨倩, 等. 慢性胃炎中医诊疗专家共识(2023) [J].中华中医药杂志, 2023, 38(12): 5904-5911.
Wang P, Bian L Q, Yang Q, et al. Expert consensus on traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of chronic gastritis (2023). China J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(12): 5904-5911.

[13] 常云潼, 房志科, 黄海阳. 慢性萎缩性胃炎的中医药治疗研究进展 [J]. 辽宁中医杂志: 1-6. [2026-10-14]. https://link.cnki.net/urlid/21.1128.R.20251211.0932.014.
Chang Y T, Fang Z K, Huang H Y. Research progress on the treatment of chronic atrophic gastritis with traditional Chinese medicine [J]. Liaoning J Tradit Chin Med: 1-6. [2026-10-14]. https://link.cnki.net/urlid/21.1128.R.20251211. 0932.014.

[14] 王婷, 全胜源, 常亮, 等. 基于 Raf-1 基因探讨加味七方胃痛颗粒干预慢性萎缩性胃炎大鼠模型的作用机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(10): 1474-1479.

Wang T, Quan S Y, Chang L, et al. Exploring the mechanism of Jiawei Qifang Weitong Granules intervening chronic atrophic gastrits in rats based on Raf-1 gene [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2021, 32(10): 1474-1479.

[15] 黄萍, 徐洪雨. 白细胞介素-6 在胃癌诊断、发展、治疗中的作用 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(2): 207-211.
Huang P, Xu H Y. The role of interleukin-6 in the diagnosis, development and treatment of gastric cancer [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2021, 30(2): 207-211.

[16] 于春月, 李依聪, 苏泽琦, 等. 慢痞消对慢性萎缩性胃炎大鼠血清炎症指标 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 表达水平的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 1979-1983.
Yu C Y, Li Y C, Su Z Q, et al. Effects of Manpixiao on serum inflammatory factor IL-1β, IL-6 and TNF-α of rats with chronic atrophic gastritis [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(5): 1979-1983.

[17] Houghton J, Macera-Bloch L S, Harrison L, et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta up-regulate gastric mucosal Fas antigen expression in Helicobacter pylori infection [J]. Infect Immun, 2000, 68(3): 1189-1195.

[18] Lo Presti A, Zorzi F, Del Chierico F, et al. Fecal and mucosal microbiota profiling in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 1655.

[19] Carroll I M, Chang Y H, Park J, et al. Luminal and mucosal-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. Gut Pathog, 2010, 2(1): 19.

[20] Altomare A, Putignani L, Del Chierico F, et al. Gut mucosal-associated microbiota better discloses inflammatory bowel disease differential patterns than faecal microbiota [J]. Dig Liver Dis, 2019, 51(5): 648-656.

[21] 张梦婷, 许素华, 熊焱, 等. 从“气-菌-症”关联探讨慢性萎缩性胃炎胃病及肠的临床与机制研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(11): 149-155.
Zhang M T, Xu S H, Xiong Y, et al. Study on the clinical and mechanism of stomach disease involving intestine in chronic atrophic gastritis from the correlationn of “*qi*-bacteria-symptom” [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2025, 32(11): 149-155.

[22] 郭本琼, 刘怡, 陈熠铧, 等. 慢性萎缩性胃炎患者肠道菌群特征 [J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(3): 282-291.
Guo B Q, Liu Y, Chen Y H, et al. Characteristics of gut microbiota in patients with chronic atrophic gastritis [J]. Chin J Microecol, 2024, 36(3): 282-291.

[23] 张睿, 范静怡, 刘天颖, 等. 基于“肠道菌群-铁死亡”轴探讨四君子汤治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2026(12): 3572-3580.
Zhang R, Fan J Y, Liu T Y, et al. Mechanism of Sijunzi Decoction in treating chronic atrophic gastritis via “gut microbiota-ferroptosis” axis [J]. China J Chin Mater Med, 2026(12): 3572-3580.

[24] 罗文谦, 齐景馨, 黄凯悦, 等. 基于肠道菌群探讨柴芍六君汤调节慢性萎缩性胃炎胃黏膜屏障的作用机制 [J]. 世界中医药, 2025, 20(2): 231-238.
Luo W Q, Qi J X, Huang K Y, et al. Mechanism of Chaishao Liujun decoction in regulating gastric mucosal barrier in chronic atrophic gastritis based on intestinal flora [J]. World Chin Med, 2025, 20(2): 231-238.

[25] Sorbara M T, Littmann E R, Fontana E, et al. Functional and genomic variation between human-derived isolates of Lachnospiraceae reveals inter- and intra-species diversity [J]. Cell Host Microbe, 2020, 28(1): 134-146.e4.

[26] Li L L, Yang C H, Wang Z, et al. Gut microbiota-derived deoxycholic acid shapes an immunosuppressive tumor microenvironment and promotes breast cancer progression [J]. Cell Metab, 2026, 38(8): 1685-1701.e8.

[27] Khan M T, Dwibedi C, Sundh D, et al. Synergy and oxygen adaptation for development of next-generation probiotics [J]. Nature, 2023, 620(7973): 381-385.

[28] 赵江峰, 徐江林, 何佳乐, 等. 基于数据挖掘、网络药理学及实验验证探究清毒稳心方治疗扩张型心肌病的用药规律及作用机制 [J]. 中草药, 2025, 56(19): 7118-7129.
Zhao J F, Xu J L, He J L, et al. Exploration of medication rules and mechanism of Qingdu Wenxin Formula in treatment of dilated cardiomyopathy based on data mining, network pharmacology and experimental verification [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(19): 7118-7129.

[29] Martín R, Rios-Covian D, Huillet E, et al. Faecalibacterium: A bacterial genus with promising human health applications [J]. FEMS Microbiol Rev, 2023, 47(4): fuad039.

[30] Yin Q, da Silva A C, Zorrilla F, et al. Ecological dynamics of Enterobacteriaceae in the human gut microbiome across global populations [J]. Nat Microbiol, 2025, 10(2): 541-

553.

[31] Ji L L, Huang T T, Mao L L, et al. The gut microbiota metabolite butyrate mitigates MPTP/MPP(+)-induced Parkinson's disease by inhibiting the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2023, 39(10): 1002-1010.

[32] 狄嘉欣, 郭梅芳, 肖嫩群, 等. 肠道丁酸的研究进展 [J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(9): 1192-1198.
Di J X, Guo M F, Xiao N Q, et al. Research progress of intestinal butyric acid [J]. Chin J Infect Control, 2024, 23(9): 1192-1198.

[33] Yang N N, Yang J W, Ye Y, et al. Electroacupuncture ameliorates intestinal inflammation by activating α7nAChR-mediated JAK2/STAT3 signaling pathway in postoperative ileus [J]. Theranostics, 2021, 11(9): 4078-4089.

[34] 邵昌明, 智勇, 谢姗珊, 等. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨养阴活胃合剂治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(6): 3093-3098.
Shao C M, Zhi Y, Xie S S, et al. Exploration on the mechanism of Yangyin Huowei Mixture in the treatment of chronic atrophic gastritis based on JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2025, 40(6): 3093-3098.

[责任编辑　齐静雯]