

DOI 10.19656/j.cnki.1002-2406.20230812

中药复方靶向菌群治疗腹泻型肠易激综合征的研究进展

张儒奇,董晓婕,林子悦,朱炳旭,秦天豪,于斌,王荣,孙闵[✉]

(济宁医学院,山东 济宁 272067)

【摘要】腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)是临床常见的胃肠道疾病之一。现代医学常采取饮食干预、药物治疗以及认知行为疗法等方式,但存在较多不良反应,且易复发,而中医药治疗IBS-D安全有效。目前肠道菌群与IBS-D之间的相互作用关系受到广泛重视,本文综述国内外相关研究文献,发现肠道菌群作为脑肠交互机制的新中介,在免疫和神经内分泌系统等方面发挥重要作用;中药复方可靶向肠道菌群,影响厚壁菌门、拟杆菌门、普雷沃菌属以及双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌等菌群组成结构变化,并通过抗炎、降低内脏高敏性、恢复肠道黏膜屏障、调节胃肠动力等作用途径,有效缓解IBS-D临床症状。

【关键词】中药;腹泻型肠易激综合征;肠道菌群

【引用格式】

张儒奇,董晓婕,林子悦,等. 中药复方靶向菌群治疗腹泻型肠易激综合征的研究进展[J]. 中医药信息, 2023, 40(8): 78-83, 89.

ZHANG R Q, DONG X J, LIN Z Y, et al. Research progress of Chinese medicinal compound targeting gut microbiota in treatment of IBS-D[J]. Information on TCM, 2023, 40(8): 78-83, 89.

腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)是一种临床常见的功能性肠病,研究发现,IBS-D的发生、发展与肠道免疫功能失常、肠道微生态紊乱以及内脏高敏性增强等病理机制相关^[1]。随着微生物学及其检测技术的发展,越来越多证据表明肠道菌群引起的脑肠交互作用失常,可能是IBS-D发病与反复的关键因素^[2]。目前IBS-D尚无特效药,而中医药治疗该病则优势明显。大量研究表明,中药复方能够改善肠道菌群从而治疗IBS-D,并取得良好疗效。故本文基于此进行文献整理,对中药复方靶向干预IBS-D肠道菌群的研究进展进行综述。

1 肠道菌群与IBS-D中医病机

IBS-D属于“泄泻”“腹痛”等范畴,病位在大肠,多责之于脾^[3]。脾运化水谷津液,主要参与机体消化吸收、营养代谢、免疫调节以及肠道稳态等多系统生理活动^[4]。而肠道菌群与脾胃学说相联系,在功能上与脾存在一定共性,反映了脾主运化的作用特点^[5]。“脾为之卫”,脾失健运,则难以卫护周身,导致免疫稳态破坏,黏膜屏障功能受损^[6],进而影响机体免疫与肠道菌群的动态平衡,正常菌群抗原失去耐受^[7],菌群多样性、相对丰度、生物学特性改变,机体正常生理功能受到抑制,从而出现腹胀、腹泻、纳呆等症状^[8]。脾胃“御邪”功能又体现于脾胃的升清降浊^[9],脾胃升降失权,无法输布精微,加之小肠泌别清浊与大肠传导作用失常,“清浊相干”,肠道内环境紊

基金项目:国家自然科学基金项目(81603509);山东省中医药重点学科建设项目[鲁卫中医药科教字[2022]4号];济宁医学院中西医结合治疗

脾胃病创新团队项目(jy201918);济宁医学院大学生创新训练计划项目(cx2021144)

第一作者简介:张儒奇(2000-),男,济宁医学院学生,主要研究方向:脾胃病基础研究。

✉通信作者简介:孙闵(1980-),女,副教授,主要研究方向:脾胃病临床研究。

乱,继而“阴阳反作,病之逆从也”。脾为散输水津之源,脾虚以湿盛,湿浊内停则痰饮凝聚,脾胃受纳腐熟失常,致使消化吸收功能障碍,影响肠道菌群正常组成和结构,表现为益生菌的相对丰度降低,致病菌的相对丰度升高,而这种菌群失调反之又加剧IBS-D脾虚症状^[10]。另一方面,IBS-D患者常伴有焦虑、抑郁等负性情绪,这种情志因素过及可伤于肝,“木郁不伸,便以生湿,湿而生热”,而湿热证则能够影响肠道菌群的动态演变^[11];同时肝失疏泄或肝郁气滞,使得气血失和,邪积于肠,损伤肠腑^[12],进而出现IBS-D腹痛、腹泻等症状。因此,针对肠道菌群进行干预治疗能够有效改善IBS-D的临床症状。

2 IBS-D肠道菌群变化特征

肠道菌群中的部分菌群组成结构变化对IBS-D的转归起到主要作用。研究发现,IBS-D组成结构差异主要与厚壁菌门(Firmicutes)和拟杆菌门(Bacteroidota)相对丰度变化紧密联系,同时涉及变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(Acfinobacteria)等菌群,属水平上则主要与普雷沃菌属(Prevotella)、拟普雷沃菌属(AlloPrevotella)等菌属相对丰度变化相关。此外,双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、肠球菌等菌群也是IBS-D检测与治疗的常见靶点菌群。临床上,通过影响相对丰度变化明显的菌群,能够调节胆汁酸(bile acids, BAs)、短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、脑肠肽等内源性物质代谢,改善肠道炎症反应,促进免疫表达,恢复肠黏膜屏障功能,从而减轻IBS-D症状^[13]。而深入把握IBS-D的特征菌群并分析之间的具体关联性,才能为进一步研究提供可靠参考。

研究发现,Bacteroidota中部分脆弱拟杆菌可产生 β -内酰胺酶与内毒素脂多糖,致使肠道炎症;同时Firmicutes与Bacteroidota比例失调,会引起过度免疫刺激,导致机体免疫功能受损^[14]。在属水平上,IBS-D主要优势菌属为Prevotella,而Prevotella相对丰度的增加,可抑制丁酸等SCFAs生成,降低白细胞介素(interleukin, IL)-18含量,提高炎症的易感性,并导致胃肠运动异常。另一菌属AlloPrevotella也与肠道炎症相关,AlloPrevotella与抗炎因子IL-10呈负相关,与促炎因子IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 呈正相关^[15]。AllpPrevotella属于人体潜在致病菌,可促进二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)生成,而DAO含量的增加能够破坏肠道黏膜屏障。大肠杆菌、肠球菌等均是引起腹泻的常见病原菌,能够通过靶位旁路途径等方式逃避机体免疫作用,同时两者可形成细菌生物膜,引起致病菌间的群体感应,进而降低肠道黏膜通透性,致使机体免疫系统破坏,并促进髓过氧化物酶活

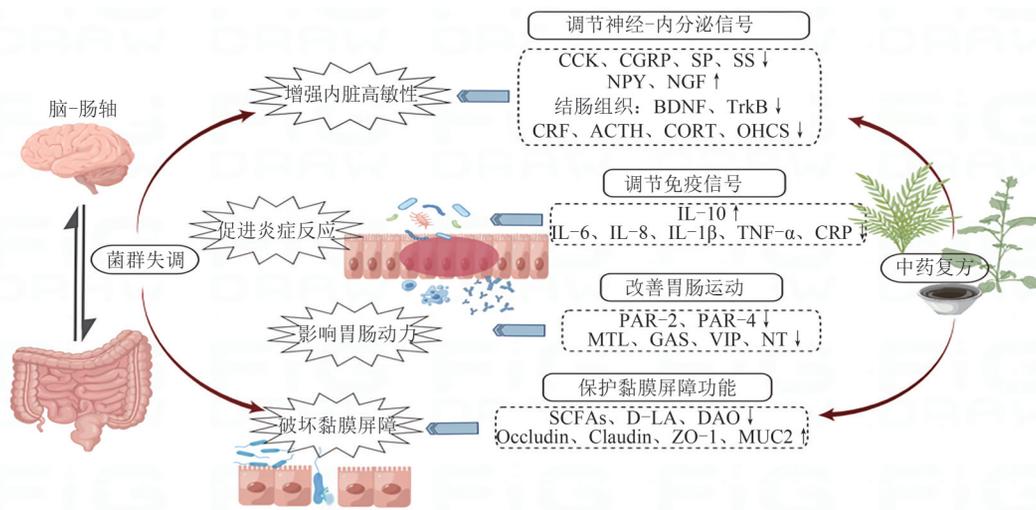
性升高,导致机体生理功能紊乱,出现腹泻、脱水等症状^[16]。而双歧杆菌、乳酸杆菌则为人体的主要益生菌。双歧杆菌可产生胞外多糖与糖苷酶,增加肠黏膜蛋白含量,促使与肠上皮结合,有利于加强肠黏膜屏障功能,并抑制致病菌的定植与生长;另一方面还能够参与多种营养物质的代谢,促进机体免疫表达^[17]。研究发现,通过合理补充双歧杆菌益生菌制剂,可调节胃肠动力,缓解IBS-D腹泻等临床症状。乳酸杆菌则可以通过促进乳酸等物质产生,降低肠道pH值,抑制致病菌繁殖,同时乳酸杆菌的脂磷壁酸还能够抑制核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的活化以及NF- κ B抑制蛋白的降解,从而下调炎症介质表达,改善肠道炎症^[18]。

3 中药复方调节肠道菌群治疗IBS-D

中医学将IBS-D分为肝郁脾虚、脾虚湿盛、脾肾阳虚等多种证型,针对不同的证型,依据“上下交损,当治其中”理论,辨证选择不同方药,健脾祛湿、疏肝理脾、清热解郁等,皆能取得良好疗效。诸多研究表明,中医药能够调控肠道微生态,改善IBS-D临床症状,具有多组分、多靶点、多途径的显著优势,其可能保护机制见图1。目前,基于肠道菌群治疗IBS-D常见中药复方包括痛泻要方、附子理中汤等。常见中药复方调节肠道菌群治疗IBS-D具体研究内容见表1。

3.1 调节肠道菌群改善肠道炎症

肠道免疫属于机体免疫系统的重要组成部分,与肠道菌群处于动态平衡状态,一旦炎性因子失衡,两者关系打破,肠道免疫系统则会失去对正常菌群抗原的耐受^[7],进而导致IBS-D一系列病理变化。课题组前期研究发现,葛根芩连汤能够提高厚壁菌门、梭菌纲、毛螺菌目相对丰度,降低拟杆菌门、拟杆菌目、普雷沃菌科、普雷沃菌属相对丰度,提高厚壁菌门与拟杆菌门比值(F/B),并减轻肠道炎细胞浸润^[19]。附子理中丸可通过调节肠道菌群,抑制促炎因子IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、 γ -干扰素(IFN- γ)水平^[20]。刘佳星^[21]应用四神丸及其相关配伍治疗IBS-D,并观察其药效作用,发现四神丸、二神丸、五味子散均可改善肠道菌群结构组成,恢复炎性细胞之间的平衡。何莹^[22]基于肠黏膜免疫屏障-肠道菌群机制,发现痛泻要方加味方治疗IBS-D具有良好效果。张艳霞等^[23]应用七味白术散加味方联合脐灸干预IBS-D,能够提高双歧杆菌、乳酸杆菌相对丰度,降低大肠杆菌、肠球菌、酵母菌相对丰度,并抑制IL-6、IL-8、TNF- α 以及C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等炎症介质表达。丁晓洁等^[24]通过动物实验发现,IBS-D大鼠经乌梅丸治疗后,双歧杆菌与大肠杆菌比值(B/E)显著提高,而IL-6、TNF- α 显著下调。



注:CCK为胆囊收缩素;CGRP为降钙素基因相关肽;SP为血清P物质;SS为生长抑素;NPY为神经肽Y;NGF为神经生长因子;BDNF为脑源性神经营养因子;TrkB为受体酪氨酸激酶B;CRF为促肾上腺皮质激素释放因子;ACTH为促肾上腺皮质激素;CORT为皮质酮;OHCS为羟皮质类固醇;CRP为C反应蛋白;PAR-2为蛋白酶激活受体-2;MTL为胃动素;GAS为胃泌素;VIP为血管活性肠肽;NT为神经降压素;D-LA为D-乳酸;DAO为二胺氧化酶;Occludin为闭合蛋白;Claudin-4为紧密连接蛋白-4;ZO-1为带状闭合蛋白-1;MUC2为黏蛋白2。

图1 中药复方调节肠道菌群治疗IBS-D可能作用机制

表1 常见中药复方调节肠道菌群治疗IBS-D作用研究

中药复方	菌群变化		其他靶点	疗效评定	参考文献
	上调	下调			
葛根芩连汤	厚壁菌门,梭菌纲,毛螺菌目, F/B值	拟杆菌门,拟杆菌目,普雷沃菌科,普雷沃菌属	—	肠道炎症↓;内脏高敏性↓	[19]
附子理中丸	拟杆菌门,拟杆菌纲,拟杆菌目,乳杆菌目,Lachnospiraceae_NK4 A136_group, Lactobacillaceae, Muribaculaceae, 乳杆菌属	厚壁菌门,梭菌纲,梭菌目, Clostridium_sensu_stricto_1, Turicibacter, Clostridiaceae_1, Eubacterium_coprostanoligenes_group, Ruminococcus_torques_group	MTL, CCK ↓	胃肠动力紊乱↓	[20]
四神丸	Clostridium_sensu_stricto_1, Turicibacter, 罗姆布茨菌属	变形菌门,支原体属	IL-10, Occludin, Claudin1, GAS, MTL ↑; 5-HT, CRF, TNF-α, IL-6, IL-1β ↓	肠道炎症↓;内脏高敏性↓;胃肠动力紊乱↓;肠道黏膜屏障↑	[21]
痛泻要方	拟杆菌门,拟杆菌纲,拟杆菌目,拟杆菌科,拟杆菌属	厚壁菌门,梭菌纲,梭菌目,毛螺菌科,普雷沃菌属	IL-10 ↑; D-LA, DAO, 5-HT, IL-1β ↓	肠道炎症↓;肠道黏膜屏障↑	[22]
乌梅丸	B/E值	—	TNF-α, IL-6 ↓	肠道炎症↓;内脏高敏性↓	[24]
白石汤	拟杆菌门,放线菌门	厚壁菌门, Patescibacteria, F/B值	SERT ↑	肠道炎症↓;内脏高敏性↓	[26]
安肠消痞汤	双歧杆菌,乳酸杆菌	大肠杆菌,肠球菌,酵母菌	GAS, MOT ↑; SS, 5-HT, VIP ↓	胃肠动力紊乱↓	[29]
交泰丸	毛螺旋菌,厌氧菌;双歧杆菌,乳酸杆菌	真杆菌,粪杆菌,瘤胃球菌004,嗜冷海鲜球菌;酵母菌,肠球菌,大肠杆菌	结肠BDNF, BDNF mRNA, TrkB, TrkB mRNA ↓	肠道炎症↓;内脏高敏性↓	[34]
四四固本颗粒	拟杆菌门,放线菌门	厚壁菌门,变形菌门	D-木糖, ACTH, CORT, 17-OHCS ↑; 肠道SCFAs ↓	肠道炎症↓;内脏高敏性↓;肠道黏膜屏障↑	[35]
逍遥散	乳酸杆菌,肠球菌	酵母菌	MIC, AC, DDT, MAST ↑; RRP ↓	胃肠动力紊乱↓	[36]
参苓白术散	双歧杆菌,乳酸杆菌	肠球菌,肠杆菌	ZO-1, Occludin, Claudin, MUC2 ↑	肠道黏膜屏障↑	[46]

注:—为未涉及;↑为上调或促进;↓为下调或抑制;MIC为小抑制容量;AC为直肠顺应性;DDT为排便窘迫阈值;MAST为大容量感觉阈值;RRP为直肠静息压。

3.2 调节肠道菌群影响脑肠互动

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是脑肠交互机制中的重要信号分子,5-HT及其转运蛋白(SERT)表达异常可明显增强内脏高敏性^[25]。研究发现,中药复方能够良性调节脑肠互动,降低腹壁反射撤退评分,改善粪便性状,减轻内脏高敏性。四神丸、五味子散等复方能够抑制结肠组织5-HT表达,调节内脏感觉^[21]。白石汤则可以通过提高拟杆菌门、放线菌门相对丰度,降低厚壁菌门、Patescibacteria相对丰度,降低F/B值,并上调SERT含量,发挥治疗作用^[26]。此外,中药还可通过改善肠道微生态,作用于P物质(substance P, SP)、降钙素基因相关肽(calcitonin generelated peptide, CGRP)等多种脑肠肽,影响中枢神经系统、肠神经系统以及周围神经系统,共同促进脑肠互动。附子理中丸能够通过提高拟杆菌门、拟杆菌纲、拟杆菌目、乳杆菌目、乳杆菌属、Lachnospiraceae_NK4 A136_group等菌群相对丰度,降低厚壁菌门、梭菌纲、梭菌目等相对丰度,降低胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)水平,提高内脏疼痛阈值^[20]。痛泻要方可提高双歧杆菌,乳酸杆菌等益生菌相对丰度,降低CGRP含量^[27]。理肠饮通过提高Clostridium_sensu_stricto_1、巨单胞菌属等菌群相对丰度,有效降低SP含量,调节脑肠交互反应^[28]。安肠消痞汤则可以调节肠道菌群组成结构,并作用于5-HT通路,降低生长抑素(somatostatin, SS)含量,影响神经内分泌系统,调节胃肠道功能^[29]。健脾祛湿方能够通过提高益生菌相对丰度,降低致病菌相对丰度,上调神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)水平,通过脑-肠神经通路,减轻应激反应^[30]。

近年来脑肠轴通路中的内源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及其受体酪氨酸激酶B(the receptor tyrosine kinase B, TrkB)也受到广泛重视,两者具有维持神经突触信号传导的功能,并通过自主神经系统改善内脏高敏状态,调节胃肠功能^[31]。研究发现痛泻要方抑木组分白芍、防风以及陈皮、白术,能够调整肠道菌群结构,上调海马组织BDNF、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)表达,下调结肠组织BDNF、NGF表达,改善内脏疼痛阈值^[32-33]。加味交泰丸不仅可以下调结肠组织BDNF、BDNF mRNA表达,还能下调TrkB, TrkB mRNA表达,减弱传入神经末梢对内分泌细胞因子的敏感性,缓解肠道疼痛感觉等症状^[34]。除神经信号外,内分泌信号的调控失常也会引起过度应激,导致机体生理功能紊乱。四神丸及五味子散可降低促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropinreleasing factor, CRF)含量^[21],而四固本

颗粒还可以降低促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、皮质酮(corticosterone, CORT)、尿17-羟皮质类固醇(17-hydroxycorticosteroid, 17-OHCS)含量,通过恢复下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴活性正常化,以此抑制肠道应激,减轻胃肠功能障碍^[35]。

3.3 调节肠道菌群改善胃肠运动紊乱

研究发现胃肠动力亢进是引起IBS-D腹泻的主要因素之一,因此维持胃肠动力学稳定也是临床干预的主要作用途径。附子理中丸基于菌群调控,能够降低胃动素(motility, MTL)含量^[20],而四神丸、二神丸及安肠消痞汤还可以调节胃泌素(gastrin, GAS)含量,减缓胃肠收缩与小肠分节运动,减轻IBS-D腹泻等症状^[21,29]。痛泻要方、安肠消痞汤能够恢复肠道菌群结构紊乱,降低血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)含量,舒张肠道平滑肌^[27,29]。逍遥散联合耳穴压豆,能够显著提高乳酸杆菌等菌群相对丰度,降低酵母菌相对丰度,并显著改善直肠静息压、小抑制容量、直肠顺应性、排便窘迫阈值以及大容量感觉阈值等肠运动功能指标,促进患者肠运动功能的恢复^[36]。健脾祛湿方可以降低神经降压素(neurotensin, NT)、VIP含量,降低胃肠括约肌张力,并介导胃-结肠反射,改善胃肠动力学紊乱^[30]。研究还发现,蛋白酶激活受体(protease activated receptors, PAR)也能够参与调控胃肠平滑肌运动,PAR活化后可以激活感觉神经通路、神经激肽-1(neurokinin, NK-1)受体及NK-2受体,推进胃肠收缩蠕动,加重腹泻症状,因此抑制PAR表达对于回调胃肠运动学紊乱也尤为重要^[37],如应用健脾祛湿方可下调PAR-2、PAR-4表达,改善IBS-D中医证候积分^[30]。

3.4 调节肠道菌群保护肠道黏膜屏障功能

研究表明肠道菌群衍生的脂多糖(LPS)及其代谢产物SCFAs,可调节紧密连接蛋白表达,影响肠道黏膜屏障功能^[38]。SCFAs主要包括丁酸盐、丙酸盐和醋酸盐等物质,而低浓度的SCFAs,尤其丁酸盐,可保护肠道黏膜屏障,反之则诱导细胞凋亡^[39]。如黄连素(berberine, BBR)即小檗碱,能够调控肠道菌群变化,抑制LPS,降低甲酸盐浓度,提高丙酸盐、醋酸盐浓度,进而抑制信号转导和转录激活因子-3(signal transduction and activator of transcription, STAT-3),保护肠道黏膜屏障功能^[40-41]。而肠道黏膜屏障还囊括肠上皮细胞及其之间的连接复合体,即紧密连接,包括紧密连接蛋白(Claudin)、闭合蛋白(Occludin)以及带状闭合蛋白(zonula occluden, ZO),共同维持肠道黏膜屏

障的完整性^[42]。同时DAO、D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)水平亦是反映肠黏膜通透性及上皮屏障功能性的常见指标。肠康方能够增加乳杆菌目、梭菌目、毛螺菌科,瘤胃菌科相对丰度,降低普雷沃菌科相对丰度,提高ZO-1蛋白表达量,增强肠黏膜屏障功能^[43]。四神丸、二神丸及五味子散均可调节肠道菌群结构组成,同时上调Occludin、Claudin1蛋白表达,保护肠上皮功能性^[21]。痛泻要方能够降低D-LA、DAO水平^[22],而固肠胶囊干预后可以提高双歧杆菌、乳酸杆菌等相对丰度,降低大肠杆菌、酵母菌相对丰度,同样能降低D-LA水平,调节肠道黏膜通透性^[44]。平胃胶囊能够提高拟杆菌门、乳杆菌属相对丰度,降低厚壁菌门相对丰度,上调Occludin mRNA、ZO-1 mRNA表达,下调Claudin-4 mRNA、D-LA表达,改善肠道黏膜通透性与屏障功能^[45]。此外,参苓白术散能够回调紊乱的菌群结构,促进Occludin、Claudin、ZO-1蛋白以及黏蛋白2(MUC2)表达,加强紧密连接,修复肠黏膜机械屏障功能^[46]。

4 结语

肠道微生物生态作为人体重要的生态系统,参与了机体多项生理活动,研究发现菌群作为“人体第二基因组”,其结构组成复杂,多菌群间相互串扰影响,并与免疫系统、神经内分泌系统存在交互关系,这种综合作用可能导致疾病不断演进,而中药复方可靶向肠道菌群治疗IBS-D,能够多组分、多靶点、多途径进行调整,多系统干预疾病进展^[47]。基于宏基因组测序、16S rRNA测序、微生物培养依赖法等技术,发现中药复方可通过影响厚壁菌门、拟杆菌门、普雷沃菌属以及双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌等主要菌群组成结构变化,上调益生菌相对丰度,下调致病菌相对丰度,整体调控肠道微生物生态。同时抑制IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 等促炎因子以减轻炎症反应,影响BAs、5-HT、脑肠肽、神经与内分泌因子等内源性物质代谢以降低内脏高敏性,调节MTL、GAS等指标含量水平以改善胃肠动力学紊乱,并上调Claudin、Occludin、ZO等紧密连接蛋白表达以保护肠道黏膜屏障等,有效缓解IBS-D腹痛、腹泻等临床症状。需注意的是,厚壁菌门、拟杆菌门以及多种菌属,目前很难被定论为益生或致病作用,在本研究整理过程中,发现部分菌群在不同研究中呈现出相对丰度升高或降低的截然相反的趋势,这抑或是肠道微生物研究的局限性所在,有待更精确的检测技术以深入论证其临床意义。尽管目前关于IBS-D肠道菌群的中药干预措施报道较多,但依旧存在一定不足,如缺乏多中心、大样本的高质量研究,肠

道菌群与IBS-D病理因素间的具体因果关系不明确等,仍需进一步发展。此外,中药治疗IBS-D在菌群调节的作用下,也涉及5-HT、NF- κ B等信号通路,因此,准确定位中药的作用菌群与靶点、通路,并且分析之间的关联性,才能为进一步研究提供可靠参考。

【参考文献】

- [1] SIMREN MR, TORNBLOM H, PALSSON O S, et al. Management of the multiple symptoms of irritable bowel syndrome [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(2): 112.
- [2] 周彦妮, 陈敏, 杨焱麟, 等. 基于脑肠轴的肠道菌群调控腹泻型肠易激综合征的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(3): 1582-1586.
- [3] 中华中医药学会脾胃病分会. 肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中医杂志*, 2017, 58(18): 1614.
- [4] 张旭, 赵宇峰, 胡义扬, 等. 基于功能元基因组学的人体系统生物学新方法: 中医药现代化的契机[J]. *世界科学技术(中医药现代化)*, 2011, 13(2): 202-212.
- [5] 邵铁娟, 李海昌, 谢志军, 等. 基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(12): 3762-3765.
- [6] 张美玉, 吴泳锡, 王一竹, 等. 补气中药通过调节肠道菌群治疗脾虚证的研究进展[J]. *中草药*, 2021, 52(17): 5430-5436.
- [7] 徐凯进, 李兰娟. 肠道正常菌群与肠道免疫[J]. *国外医学(流行病学传染病学分册)*, 2005, 32(3): 181-183.
- [8] 马祥雪, 王风云, 符俊杰, 等. 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(5): 210-215.
- [9] 何友成, 林平, 林翔英, 等. 基于“清浊相干”理论探讨脾胃湿热证与肠道菌群自稳态调控关系[J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(10): 10-14.
- [10] 吴国琳, 余国友, 卢雯雯. 肠道微生物生态的中医本质探讨[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(11): 2586-2588.
- [11] 陈弋, 王琛, 徐秋英, 等. 两种岭南湿热证小鼠模型肠道菌群动态变化的研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(7): 2186-2197.
- [12] 常艺, 张相安, 郭海霞, 等. 基于胆汁酸-肠道菌群轴探讨溃疡性结肠炎肝郁脾虚病机的生物学内涵[J]. *中国实验方剂学杂志*: 1-8(2022-07-21)[2022-11-25]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.202201730>.
- [13] 郭思嘉, 姜东京, 李振岚, 等. 肠道菌群与常见胃肠道疾病关系及中药与微生态制剂治疗方法的研究进展[J]. *中草药*, 2018, 49(18): 4424-4431.
- [14] BROWN R L, LARKINSON M L Y, CLARKE T B. Immunological design of commensal communities to treat intestinal infection and inflammation[J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(1): e1009191.
- [15] LI A L, NI W W, ZHANG Q M, et al. Effect of cinnamon essential oil on gut microbiota in the mouse model of dextran sodium sulfate-induced colitis[J]. *Microbiol Immunol*, 2020, 64(1): 23-32.
- [16] 杨敏, 顾雯, 杨柏荣, 等. 中药通过调节细菌群体感应系统改善人体健康研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(6): 1297-1303.
- [17] SARKAR A, MANDAL S. Bifidobacteria-Insight into clinical

- outcomes and mechanisms of its probiotic action[J]. *Microbiol Res*, 2016, 192: 159 – 171.
- [18] 关曼缇,张英春,卢卫红,等. 乳酸杆菌脂磷壁酸的结构及免疫调控功能研究进展[J]. *食品科学*, 2021, 42(21): 278 – 284.
- [19] 张儒奇,方志安,韩文庆,等. 葛根苓连汤对腹泻型肠易激综合征大鼠肠道菌群的影响[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(24): 6709 – 6719.
- [20] ZHEN Z, XIA L, YOU H, et al. An integrated gut microbiota and network pharmacology study on Fuzi-Lizhong Pill for treating diarrhea – predominant irritable bowel syndrome [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 746923.
- [21] 刘佳星. 基于腹泻型肠易激综合征药效作用的四神丸配伍研究[D]. 贵阳:贵州大学, 2019: 20 – 53.
- [22] 何莹. 基于“肠黏膜免疫屏障 – 肠道菌群”下的中药治疗 IBS – D 作用机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2019: 50 – 122.
- [23] 张艳霞,赵蓉,吕双然,等. 七味白术散加味联合脐灸对腹泻型肠易激综合征脾胃虚弱证患者肠道菌群及炎症指标的影响[J]. *河北中医*, 2021, 43(12): 2046 – 2051.
- [24] 丁晓洁,孙喜灵,于晓飞,等. 乌梅丸对腹泻型肠易激综合征模型大鼠肠道菌群和炎症因子的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(6): 1296 – 1299, 1345.
- [25] YU F Y, HUANG S G, ZHANG H Y, et al. Comparison of 5 – hydroxytryptophan signaling pathway characteristics in diarrhea – predominant irritable bowel syndrome and ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(12): 3451 – 3459.
- [26] 王倩倩,田盼盼,徐陆周. 白石汤对腹泻型肠易激综合征大鼠 5 – 羟色胺转运体(SERT)和肠道菌群的影响[J]. *中医药信息*, 2022, 39(4): 51 – 57.
- [27] 张星星,吴坚,裴丽霞,等. 健脾疏肝法对腹泻型肠易激综合征患者疗效观察及对肠道菌群的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(13): 79 – 86.
- [28] 尹德非,魏秀楠,刘佳卉,等. 理肠饮治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证的临床疗效及机制研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(8): 687 – 695.
- [29] 朱波,杨艳,苏仁意,等. 自拟安肠消痞汤配合西药对腹泻型肠易激综合征重叠功能性消化不良患者肠道菌群失调、胃肠激素和生活质量的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(13): 1425 – 1429.
- [30] 马兴婷,张慧田. 健脾祛湿方对腹泻型肠易激综合征患者肠道微生态的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(6): 416 – 420.
- [31] 何力,杨力,凌志维,等. 基于肠脑交互机制探讨肠道微生物调节 IBS – D 内脏高敏的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(11): 224 – 229.
- [32] 周彦妮. 基于菌群 – 肠 – 脑轴研究痛泻要方“抑木”组分缓解 IBS – D 内脏高敏的作用机制[D]. 成都:成都中医药大学, 2021: 26 – 31.
- [33] 何力. 痛泻要方“抑木”组分调控肠道菌群缓解 IBS – D 内脏高敏的实验研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2019: 29 – 36.
- [34] 杨芳. 加味交泰丸治疗心肾失交兼肝郁脾虚型肠易激综合征的临床疗效评价及机制探讨[D]. 南京:南京中医药大学, 2021: 28 – 56.
- [35] 许云姣,蔡悦青,姜莉云,等. 基于肠道菌群探讨四固本颗粒对 IBS – D(脾肾阳虚型)大鼠短链脂肪酸(SCFAs)含量影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(2): 18 – 23.
- [36] 徐瑾,李玲,刘军,等. 耳穴豆疗法联合道遥散对腹泻型肠易激综合征患者肠道菌群的影响研究[J]. *中国预防医学杂志*, 2020, 21(6): 675 – 679.
- [37] SHEA – DNONHUE T, NOTARI L, STILTZ J, et al. Role of enteric nerves in immune – mediated changes in protease – activated receptor 2 effects on gut function [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(10): 1138 – e291.
- [38] BEISNER J, FILIPE ROSA L, KADEN – VOLYNETS V, et al. Prebiotic inulin and sodium butyrate attenuate obesity – induced intestinal barrier dysfunction by induction of antimicrobial peptides [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 678360.
- [39] BILOTTA A J, MA C, YANG W, et al. Propionate enhances cell speed and persistence to promote intestinal epithelial turnover and repair[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11: 1023 – 1044.
- [40] 詹胜刚. 小檗碱对肠易激综合征大鼠肠道菌群及免疫的影响[D]. 广州:暨南大学, 2017: 22 – 33.
- [41] JIA Q, ZHANG L, ZHANG J, et al. Fecal microbiota of diarrhea – predominant irritable bowel syndrome patients causes hepatic inflammation of germ – free rats and berberine reverses it partially [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4530203.
- [42] 张桥,乐世俊,陈艳琰,等. 中药调节肠道菌群治疗慢性腹泻的研究进展[J]. *中草药*, 2022, 53(8): 2539 – 2549.
- [43] 谢慧. 肠康方联用结肠靶向益生菌对 IBS – D 大鼠的协同治疗作用研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2020: 18 – 23.
- [44] 叶娟娟,赵梦. 固肠胶囊联合双歧杆菌四联活菌片治疗 IBS – D 疗效及对患者肠道菌群、肠黏膜屏障功能的影响[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(5): 293 – 297.
- [45] 王森蕾. 平胃胶囊对肝郁脾虚型腹泻型肠易激综合征模型大鼠肠黏膜屏障功能及肠道微生态的影响[D]. 兰州:甘肃中医药大学, 2021: 22 – 32.
- [46] 申中美. 参苓白术散对腹泻型肠易激综合征的临床疗效系统评价及作用机制研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2020: 28 – 32.
- [47] 于岚,邢志凯,米双利,等. 中药对肠道菌群的调节作用[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(1): 34 – 39.

(收稿日期:2022 – 12 – 22)

(下转第89页)

- [68] 雷海桃, 田雪梅, 金芳全. 细胞因子信号转导抑制因子与类风湿关节炎的相关性研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2022, 42(7): 945-951.
- [69] BONIFACE K, MOYNET D, MOSSALAYI M D. Role of Th17 cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. World J Rheumatol, 2013, 3(3): 25-31.
- [70] RHO Y H, CHUNG C P, OESER A, et al. Inflammatory mediators and pre-mature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. ArthRheum, 2009, 61(11): 1580-1585.
- (收稿日期: 2022-12-08)

Role of TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway in RA and Research Progress in Chinese Medicinal Intervention

WANG Ruijie^{1,2}, WANG Gang³, ZHANG Li^{2✉}

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Baiyin Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Baiyin 730900, China; 3. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

【Abstract】 As an important signaling pathway for inflammation, TLR4/MyD88/NF- κ B participates in the occurrence and regulation of many diseases. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease, the pathogenesis of RA is not completely clear, but many studies have shown that TLRs and NF- κ B inflammatory signaling pathways play an important role in the occurrence and development of RA. Other studies have shown that Chinese medicinal can affect TLRs, MyD88 and NF- κ B signaling pathways, and play a role in regulating immunity and cytokines. Therefore, this study intends to analyze TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in the occurrence and development of RA, and the research status and mechanism were preliminarily studied on the effect of Chinese medicinal on TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in treatment of RA, so as to provide more therapeutic approaches for the treatment of RA.

【Key words】 Chinese medicinal; TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway; RA

(上接第83页)

Research Progress of Chinese Medicinal Compound Targeting Gut Microbiota in Treatment of IBS-D

ZHANG Ruqi, DONG Xiaojie, LIN Ziyue, ZHU Bingxu, QIN Tianhao,
YU Bin, WANG Rong, SUN Min[✉]

(Jining Medical University, Jining 272067, China)

【Abstract】 Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) is one of the common clinical gastrointestinal diseases. In terms of treatment, modern medicine often adopts diet intervention, drug treatment and cognitive behavioral therapy, but there are many adverse reactions and easy to relapse, whereas Chinese medicinal treatment for IBS-D is safe and effective. At present, the interaction between gut microbiota and IBS-D has received extensive attention. This study reviewed the related literature at home and abroad, and found that gut microbiota, as a new intermediary of brain-gut interaction mechanism, played an important role in immune system and neuroendocrine system. Chinese medicinal compound can target the gut microbiota, affect the composition and the structure of Firmicutes, Bacteroideta, Prevotella, Bifidobacterium, Lactobacillus, Escherichia coli and other gut microbiota, and effectively alleviate the clinical symptoms of IBS-D by reducing inflammation, inhibiting visceral hypersensitivity, restoring intestinal mucosal barrier and regulating gastrointestinal motility.

【Key words】 Chinese medicinal; IBS-D; Gut microbiota