

中药治疗腹泻型肠易激综合征的生物靶标研究进展

吴心悦,丁可欣,吴飞*,林晓

上海中医药大学中药现代制剂技术教育部工程研究中心,上海 201203

摘要:腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)是肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)最常见的亚型。IBS-D的主要病因包括胃肠道炎症反应、内脏敏感性增加、脑-肠轴异常、肠道微生态紊乱、肠道屏障受损等。在这些病理进程中存在引发IBS-D的关键因子,因此可以寻找IBS-D发病的关键信号通路及关键信号因子,作为治疗IBS-D的生物靶标,通过抑制或调节这些生物靶标,以达到防治IBS-D的目的。研究显示,以中医药途径干预治疗IBS-D是一种安全且有效的方法,无论是单味中药或是中药复方,均显示对IBS-D的发病机制中的多种关键通路及关键信号因子具有调节作用。本文就中药对治疗IBS-D发病进程中的关键生物靶标的研究进展进行综述,为IBS-D治疗药物作用机制探索及新药开发提供思路。

关键词:中药;腹泻型肠易激综合征;生物靶标;胃肠道炎症;内脏敏感性

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2023)10-1820-12

DOI:10.16333/j.1001-6880.2023.10.018

Research progress on biological targets of traditional Chinese medicine in the treatment of diarrhea-type irritable bowel syndrome

WU Xin-yue, DING Ke-xin, WU Fei*, LIN Xiao

Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) is the most common subtype of irritable bowel syndrome (IBS). The main causes of IBS-D include gastrointestinal inflammation, increased visceral sensitivity, abnormal brain-gut axis, intestinal microecological disorder, and intestinal barrier damage. There are key factors that trigger IBS-D in these pathological processes. Therefore, the key signaling pathways and key signaling factors of the pathogenesis of IBS-D can be sought as biological targets for the treatment of IBS-D, and the purpose of preventing and treating IBS-D can be achieved by inhibiting or regulating these biological targets. Studies have shown that traditional Chinese medicine (TCM) is a safe and effective way to intervene in the treatment of IBS-D. Both single TCM and TCM compound have been shown to have regulatory effects on multiple key pathways and key signaling factors in the pathogenesis of IBS-D. This article reviews the research progress of biological targets related to traditional Chinese medicine in the treatment of the pathogenesis of IBS-D, so as to provide ideas for the exploration of the mechanism of action of drugs for IBS-D and the development of new drugs.

Key words: traditional Chinese medicine; diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; biological targets; inflammation of gastrointestinal tract; visceral sensitivity

腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)是肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)最常见的亚型,主要临床症状通常包括腹泻、腹痛及腹部不适等^[1]。IBS-D在中医学研究中属于“泄泻”范畴,其病位在胃肠

道^[2]。现今,IBS的全球发病率达11%^[3],其中IBS-D的发病率占IBS的23.4%^[4]。IBS-D的发病机制较为复杂,据现代医学研究显示,现已知IBS-D的形成与胃肠道炎症反应,内脏敏感性增加,脑-肠轴异常,肠道微生态紊乱,肠道屏障受损等因素有关,这些病理机制会对IBS-D的发生及发展过程产生影响^[5]。在IBS-D的病理进程中存在多种关键信号因子及信号通路,可作为治疗IBS-D的关键生物靶标

(见图 1),通过抑制、激活或调节这些生物靶标,对于降低 IBS-D 的发病率及提高药物对其治疗效果具有益处。

IBS-D 的发生与发展过程中涉及多种致病因子,会对胃肠道产生刺激性,造成肠道损伤,并且 IBS-D 的病程较长,对患者的身心健康具有不良影响。西药通常使用匹维溴铵、阿洛司琼、伊卢多琳和利福昔明等药物治疗 IBS-D,但存在副作用大,停药后病情易复发等缺点,且单独使用西药治疗效果欠佳^[1]。选择中药干预治疗 IBS-D 在临床实践中被认

为是一种安全且有效的方法^[6],中药及中药复方对 IBS-D 展现出显著的治疗效果,并且使用中药治疗 IBS-D 对于改善病人临床症状优于西药治疗方案。此外,通过中药组方调配,可以根据患者的患病症状差异进行治疗,达到辨证论治的治疗效果。本文通过中药治疗 IBS-D 相关的胃肠道炎症反应、内脏敏感性增加、脑-肠轴异常、肠道微生态紊乱、肠道屏障受损等五个方面,对中药治疗 IBS-D 的生物靶标的最新研究进展进行综述。

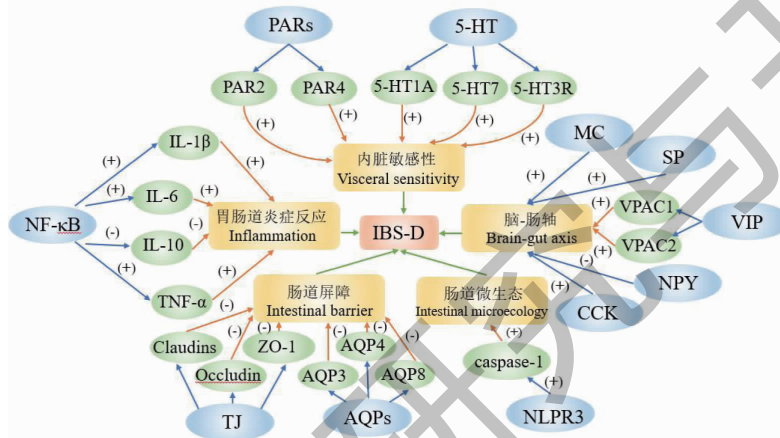


图 1 IBS-D 的生物靶标及异常表达示意图

Fig. 1 Schematic diagram of biological targets and abnormal expression of IBS-D

1 中药治疗腹泻型肠易激综合征的生物靶标

1.1 中药治疗与胃肠道炎症反应相关的生物靶标

IBS-D 的发生与发展过程与胃肠道炎症反应关系密切,肠道炎症会影响与 IBS-D 相关的多种病理机制。现已知胃肠道出现炎症会对肠道黏膜屏障造成破坏,进而影响内脏敏感性,肠道分泌功能及肠道运动等^[7]。与 IBS-D 相关的胃肠道炎症反应通过 NF- κ B 信号通路、白细胞介素-10 (IL-10)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6) 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等信号通路及关键炎症因子共同作用导致。

NF- κ B 是炎症的核转录因子,在机体中参与炎症相关疾病的形成,并且 NF- κ B 信号通路传导的激活是引发胃肠道炎症的关键环节。肠道黏膜中的 NF- κ B 信号通路受到异常激活时会使 IBS-D 患者体内抗炎因子 IL-10 的表达下降,同时会促进炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达^[8]。在 IBS-D 的发病过程中,炎症细胞因子的分泌会引发肠道一系列的病理变化,改变肠道通透性,从而造成胃肠道炎

症反应。

有相关研究显示炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 在 IBS-D 与炎症相关的病理生理过程中发挥着重要作用,可作为评价药物干预治疗 IBS-D 疗效的客观指标^[9]。TNF- α 属于炎症细胞因子,主要来源于单核-巨噬细胞, TNF- α 处于正常表达情况时具备抗感染作用,参与调节机体炎症反应。但当 TNF- α 受到激活,处于异常表达状态时,该炎症因子会诱导血管产生凝血因子,加剧血管内皮细胞收缩,使血管通透性增加,使机体产生炎症反应或使炎症反应症状加剧^[10]。IL-1 β 在机体细胞免疫中具有重要调节作用,当机体处于急性炎症期间,IL-1 β 可以诱发产生多种刺激因子^[11]。IL-6 又称为前炎性因子,是由多种细胞产生的淋巴因子,可以激活淋巴细胞,具有调节机体免疫的作用^[9]。IL-10 作为一种抗炎因子,可以通过结合细胞表面相关受体,从而抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子的产生,与 IBS-D 的形成具有密切联系^[10]。

Cen^[12] 研究发现,中药黄连的主要化学成分小

槲碱,具有抑制 IBS-D 大鼠肠道中激活的 NF- κ B 信号通路的作用,使肠道内 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子表达水平降低,进而使大鼠的胃肠道炎症状态得到改善,缓解其腹泻症状。此外,Zhao 等^[13]研究发现,小檗碱可以促进肠道黏膜分泌 SIgA (secretory immunoglobulin A),增强机体免疫功能,抑制 NF- κ B p65 DNA 活性及表达,从而改善抗炎及促炎因子的表达情况。Ji 等^[14]研究发现苦瓜中存在的苦瓜多糖能够增强 IBS-D 小鼠中 I κ B α 的表达,同时使 p-p65 和 p-I κ B α 的表达降低,即苦瓜多糖可以通过抑制 IBS-D 小鼠 NF- κ B 信号通路的激活,提高胃肠道通透性,从而达到抑制肠道炎症反应的目的,使 IBS-D 小鼠腹泻及腹痛症状减轻。Zhao 等^[15]研究发现清化止泻方可以通过调节 TLR4 /MyD88 /NF- κ B 信号通路的表达情况,从而下调血清炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 表达水平,减轻伴有脾胃湿热证的 IBS-D 患者存在的肠道炎症反应,使患者的临床症状得到缓解。Li^[16] 研究显示,秦香止泻方能够使 IBS-D 大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 炎症细胞因子表达水平显著降低,以及升高抗炎因子 IL-10 表达情况,同时能够增强 IL-10 的抗炎活性,提高促炎/抗炎细胞因子比例,使 IBS-D 大鼠胃肠道功能有所恢复。Li 等^[17] 研究发现,以黄芩汤治疗 IBS-D 患儿,能够有效地降低患儿血清炎症因子 TNF- α 与 IL-6 水平,有效改善患儿腹泻的临床症状,以及缩短症状缓解时间。说明中药及中药方药可以通过抑制相关炎症因子表达水平,达到治疗 IBS-D 的目的。此外,Duan 等^[18] 研究发现,湿热中阻方可以通过减少体内氧化因子含量,通过抑制氧化应激,降低小鼠炎症因子 IL-6 及 TNF- α 的表达,进而减轻小鼠胃肠道炎症反应。Yang^[19] 通过比较中药石榴皮干预治疗前后,空白组与 IBS-D 大鼠模型组中 IL-1 β 、IL-6 炎症细胞因子水平情况,证明石榴皮能够有效降低模型大鼠体内 IL-1 β 、IL-6 水平。

NF- κ B 信号通路与防治 IBS-D 关系紧密,TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 细胞因子表达水平也与 IBS-D 相关胃肠道炎症反应具有紧密联系,采用中药及中药复方能有效调节 NF- κ B 信号通路的表达,降低 IBS-D 患者体内促炎因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达,同时使抗炎因子 IL-10 的表达增加,以达到缓解胃肠道炎症反应的目的。因此 NF- κ B 信号通路可以作为治疗 IBS-D 的关键信号通路,TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 细胞因子可以作为治疗 IBS-D 的关键信

号靶标。

1.2 中药治疗与内脏敏感性相关的生物靶标

IBS-D 的产生普遍认为与内脏敏感性增加有关,内脏敏感性增加是指内脏组织平滑肌收缩增加,对外界刺激敏感性增强,与 IBS-D 伴随的腹痛、腹泻症状及胃肠道运动障碍有关,其中蛋白酶激活受体 (protease activated receptors, PARs) 信号通路与 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 受体信号通路参与影响内脏感觉^[20]。

1.2.1 PARs 信号通路

PARs 属于 G 蛋白偶联受体,当受到蛋白酶刺激后,可以通过其 N 端结构域蛋白水解得以激活,PARs 在胃肠道中分布广泛,参与调控内脏敏感性及胃肠道粘膜细胞通透性^[21]。IBS-D 患者胃肠道中的蛋白酶主要来源于上皮细胞、肥大细胞、中性粒细胞、免疫细胞及细菌等^[22]。其中 PAR2 在人体中几乎所有部位均有分布,PAR4 主要分布于胰腺、肺与小肠等部位^[23]。有研究发现,肠道上皮细胞 PAR2 信号通路受丝氨酸蛋白酶调控^[24]。Eduardo E 等研究发现,在 IBS-D 小鼠体内,丝氨酸蛋白酶活性显著升高,能够激活 PAR2 信号通路,使肠道神经元兴奋性增加,进而增加胃肠道敏感性,产生腹痛及腹泻等与 IBS-D 相关临床症状^[25]。Zhao 等^[26] 研究发现,胰蛋白酶可以活化 PAR4 信号通路,并且胰蛋白酶可以同时刺激 PAR2 和 PAR4 信号通路,但胰蛋白酶对 PAR4 的亲和力较 PAR2 低。由于 PAR4 信号通路参与引发 IBS-D 内脏超敏及胃肠道运动障碍相关的病理及生理过程,因此在正常生理状态下 PAR4 在肠道中的表达较低。

Zhao^[27] 等研究发现,通过六君子汤合理中汤联合西药治疗 IBS-D 患者,给药治疗后患者排便次数减少,肠黏膜 PAR2、PAR4 表达下降,且治疗效果显著优于使用单一西药。Zhang 等^[28] 研究发现,使用温肾健脾饮辅助西药治疗 IBS-D,治疗效果提升显著,肠道 PAR2、PAR4 表达水平相对空白组均有所降低,且 PAR2、PAR4 水平也显著低于单纯西药治疗对照组。提示 IBS-D 患者存在的与内脏敏感性相关病理过程和 PAR2、PAR4 表达失衡具有联系性,并且通过中药联合西药治疗 IBS-D 有助于提高临床疗效。通过降低 PAR2、PAR4 在肠道的表达,有益于治疗 IBS-D,故 PAR2、PAR4 信号通路可为治疗 IBS-D 的关键通路,为防治 IBS-D 提供新的生物标志物和潜在治疗靶点。

1.2.2 5-HT 受体信号通路

5-HT 是胃肠道中与 IBS-D 形成相关的神经递质, 人体内 95% 的 5-HT 来源于胃肠道, 结肠粘膜 5-HT 受体激活后, 能够影响内脏感觉, 刺激胃肠道分泌及运动^[29]。IBS-D 患者结肠组织血清 5-HT 水平与常人相比较, 据有关研究显示, 5-HT 受体可分为多种亚型, 其中 5-HT_{1A} 受体激活后会使得传出神经末梢释放冲动信号, 抑制脊髓下行感觉通路, 参与调控机体疼痛反应, 进而使内脏敏感性增加, 故 5-HT_{1A} 参与 IBS-D 与内脏敏感性相关的病理过程中^[30]。此外, Wang 等^[31] 研究发现 5-HT₇ 受体与胃肠道运动密切相关, 其作用机制与调节肠道内分泌有关, 可以通过影响胃肠道感觉以及运动功能, 进而导致 IBS-D。

Zou 等^[32] 研究显示, 肠道 5-HT_{3R} 受体受到激活后, 能够增强神经纤维介导的胃肠道分泌与运动, 导致内脏敏感性增高, 通过刺激内脏, 从而引发 IBS-D。并且研究发现通过术苟易激胶囊干预治疗 IBS-D 模型大鼠后, 可以降低 5-HT_{3R} 表达水平, 是治疗 IBS-D 的有效药物。研究显示^[33], 治疗 IBS-D 的中药方药痛泻要方, 可以通过作用于 5-HT 受体信号传导通路, 降低血清 5-HT 含量, 缓解内脏高敏感性, 调节胃肠道运动情况, 进而治疗 IBS-D。Pan 等^[34] 通过研究肠宁方治疗 IBS-D 的疗效, 发现肠宁方能有效地降低 IBS-D 患者体内血清 5-HT、MOT 水平, 明显缓解 IBS-D 症状。因此, 通过抑制 5-HT 受体信号通路, 降低体内 5-HT 表达水平, 可以作为治疗 IBS-D 的关键信号通路及潜在治疗靶点。

1.3 中药治疗与脑-肠轴相关的生物靶标

脑-肠轴 (brain-gut axis, BGA) 的组成包括内源性肠神经系统、自主神经系统、肠道壁以及下丘脑-垂体-肾上腺轴等中枢神经系统^[35], 由胃肠道传入的信号通过各级中枢神经系统调控, 整合信息后传导到肠道神经系统, 进而调节肠道神经-内分泌及各胃肠道各效应细胞^[36]。脑-肠轴中存在多种脑肠肽, 参与传递胃肠道运动信号、分泌信号及感觉信号等, 因此脑-肠轴在影响内脏感觉, 及调节肠道运动及分泌中发挥着重要作用^[37]。其中肥大细胞 (mast cells, MC)、血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 和 P 物质 (substance P, SP)、神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)、胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK) 参与脑-肠轴传导。

1.3.1 肥大细胞

MC 主要位于机体胃肠道肠黏膜固有层与粘膜下层的血管及神经周围, MC 能够分泌生物活性物质, 其产物包括组胺、蛋白酶及前列腺素等^[38]。MC 在脑-肠轴信号传导与引发内脏高敏感性中起重要作用^[39]。有研究显示^[40], MC 在 IBS-D 患者体内受到高度激活, MC 活性异常会造成肠黏膜屏障损坏, 进而改变肠黏膜通透性, 影响肠黏膜上皮正常功能, 导致脑-肠轴紊乱, 引发腹痛等症状, 与 IBS-D 发病过程关系密切。

Ren 等^[41] 研究显示, 肠康方能明显减少 IBS-D 模型大鼠结肠 MC 数量, 缓解 IBS-D 模型大鼠腹泻症状。Zhao 等^[42] 研究发现, 通过疏肝健脾方干预治疗后, IBS-D 大鼠结肠 MC 表达减少, 同时可以使 5-HT_{3R} 表达下降, 5-HT_{4R} 表达增加。Zhang 等^[43] 以中药防风水提物治疗 IBS-D 模型大鼠, 研究发现防风提取物可以有效缓解大鼠腹泻及腹痛状态, 减少结肠粘膜 MC 数量, 使肠黏膜结构得到有效改善, 并且推测其作用机制与调节 5-HT 受体相关, 对防治 IBS-D 具有益处。MC 通过参与脑-肠轴信号传导影响内脏感觉, 抑制胃肠道 MC 表达, 对于缓解患者腹痛及腹泻症状有益, 因此, MC 可以作为治疗 IBS-D 的关键生物靶标。

1.3.2 血管活性肠肽与 P 物质

VIP 和 SP 二者均为分布于机体胃肠道以及中枢神经系统中的胃肠道肽激素, 参与调节脑-肠轴, 可以影响胃肠道运动^[44]。VIP 是由中枢神经和周围神经产生的具有松弛胃肠道平滑肌功能的神经肽^[45]。肠道中的 VIP 主要来源于肠道黏膜下神经节丛中含有 VIP 的神经元, 以及外部的副交感自主神经和感觉神经纤维之中。VIP 通过激活垂体腺苷酸环化酶激活多肽受体 VPAC₁ (vasoactive intestinal peptide receptor type 1) 和 VPAC₂ (vasoactive intestinal peptide receptor type 2) 发挥作用, 并且 VPAC₁ 和 VPAC₂ 在胃肠道中高度表达^[46]。SP 是一种主要存在于胃肠道及结肠的中枢神经系统及外周组织的神经肽。肠道 SP 主要来源于肌肠和粘膜下神经丛的感觉神经元, 由传入神经元的中枢及外周神经系统释放^[47]。SP 和 VIP 被认为是参与调节脑-肠轴信号传导的物质, 二者可以通过调节脑-肠轴, 降低胃肠道平滑肌功能, 进而引发 IBS-D。此外, VIP 和 SP 还可以通过调节胃肠道分泌情况, 进而对胃肠道粘膜 MC 的功能产生影响^[48]。

Xu 等^[49]研究发现通过痛泻要方干预治疗后, IBS-D 模型组大鼠 VIP 的表达受到抑制, VIP 与 VPAC1 的结合率下降, 进而影响结肠 AQP_s 的表达, 促进结肠对机体水液的调节, 从而缓解 IBS-D 大鼠腹泻症状, 治疗 IBS-D 效果明显。Qiu 等^[50]研究发现, IBS-D 大鼠神经系统中 SP 和 VIP 的 mRNA 表达增加, 中药方药肠祺饮可以降低 IBS-D 模型组下丘脑和结肠中的 SP mRNA 和 VIP mRNA 表达, 对与 SP 相关痛觉神经产生抑制作用, 减少肠道异常运动情况, 使因 VIP 造成的水液及电解质分泌异常情况得以改善, 恢复肠道正常水液吸收, 进而治疗 IBS-D 大鼠。因此可以通过抑制胃肠道肽激素 SP 与 VIP 在肠道及中枢神经系统的表达, 通过调节脑-肠轴信号传递, 改善 IBS-D 患者肠道运动障碍, 恢复正常肠道运动情况, 二者可以作为治疗 IBS-D 的关键生物标志物, 且中药复方对其分泌具有重要调节作用。

1.3.3 神经肽 Y

NPY 是存在于胃肠道及节后交感神经中的一种神经递质, 广泛分布于机体中枢神经系统、周围神经系统及多种组织器官中^[51], NPY 参与调节胃肠道分泌及吸收等生理功能, 可以抑制胃肠运动^[52]。此外, NPY 受体具有多种亚型, 参与调节机体痛觉感受, 其中当 Y1 受体受到抑制, Y2 受体被激活后, 具有促进痛觉感受的作用^[53]。NPY 表达水平下降, 会引发血管收缩, 增强机体应激反应, 使肠道运动加快, 影响肠道内水液运输, 与 IBS-D 相关的腹泻、腹痛及腹部不适等症状的形成有关。

Ma 等^[54]研究发现, 九香止泻片可以升高 IBS-D 模型大鼠体内 NPY 水平, 降低 VIP 和 5-HT 水平, 通过调节体内脑肠肽分泌及释放, 调节肠道运动及水液离子转运从而改善与 IBS-D 相关的腹泻及腹痛症状。Fang 等^[55]研究发现, IBS-D 模型大鼠下丘脑与结肠组织中 NPY 基因表达明显降低, 肠激安胶囊可以提高下丘脑组织中 NPY mRNA 的表达, 通过改善 IBS-D 脑-肠轴调节异常, 对 IBS-D 具有显著的治疗作用。因此, 可以通过升高 NPY 表达水平, 改善 IBS-D 临床症状, 提示 NPY 可以作为通过调节脑-肠轴作为治疗 IBS-D 的关键生物标志物。

1.3.4 胆囊收缩素

CCK 是一种广泛分布于中枢神经系统, 外周神经系统, 消化系统, 心血管系统及组织器官中的脑肠肽, 具有调节胆囊收缩, 胃肠蠕动以及促进分泌等功能^[56]。在消化系统中, CCK 多以大分子形式存在于

肠黏膜层, 在中枢神经系统中, CCK 以小分子形式存在于大脑皮层等部位^[57]。IBS-D 患者体内血浆 CCK 浓度明显增高, 提示 CCK 可能会刺激肠道运动, 促进胃肠平滑肌收缩, 引发腹痛及腹泻症状。

Guo 等^[58]研究显示, 疏肝健脾方可以调节 IBS-D 大鼠体内胃肠激素水平, 降低体内 CCK 含量, 改善腹泻症状及调节内脏感觉。Liang 等^[59]研究发现, 以柴胡桂枝干姜汤治疗 IBS-D 患者, 可以显著降低患者体内 CCK 水平, 改善 IBS-D 腹痛、腹胀及腹泻等症状, 可以通过调节胃肠道激素治疗 IBS-D。因此通过下调 CCK 水平, 能够影响脑-肠轴信号传递, CCK 可以作为其关键生物靶标, 为治疗 IBS-D 提供参考。

1.4 中药治疗与肠道微生态紊乱相关的生物靶标

肠道菌群参与机体多种生理活动, IBS-D 的产生与肠道微生态紊乱有关, IBS-D 患者体内胃肠道菌群变化与炎症/免疫反应关系密切。NLRP3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3) 炎症小体是胞浆多蛋白复合物, 参与机体炎症反应与免疫反应^[60]。NLRP3 的激活可诱导 caspase-1 活化, 促进炎症因子 IL-1 β 、IL-18 表达。IL-1 β 、IL-18、caspase-1 等表达增加, 会导致肠道菌群紊乱, 使肠内乳酸杆菌和双歧杆菌数量减少, 进而加重肠道炎症反应^[61]。NLRP3 的激活还可以促进炎症小体的形成, 通过激活 NF- κ B 通路, 促进炎症性疾病的发生与发展, 破坏胃肠道免疫平衡^[62]。因此, NLRP3 炎症小体在肠道菌群与肠道免疫系统中发挥着重要的调节作用, NLRP3 参与维持肠道菌群稳态^[63]。IBS-D 患者结肠粘膜 NLRP3 的表达情况较正常人明显增加^[64]。

Ding 等^[65]研究发现, IBS-D 模型大鼠经补中益气丸治疗后, 外周血浆 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 表达量明显降低, 提示补中益气丸可用于治疗 IBS-D。基于 NLRP3 对肠道菌群微生态的影响, 可以通过抑制 NLRP3 在体内的表达, 改善 IBS-D 患者症状, 因此 NLRP3 可作为 IBS-D 调节肠道微生态稳态的潜在治疗靶点。

1.5 中药治疗与肠道屏障受损相关的生物靶标

肠道屏障功能与肠道粘膜通透性及肠黏膜细胞间紧密连接具有联系, IBS-D 患者体内普遍存在肠道屏障功能障碍, 当肠道屏障功能受损后, 肠粘膜易受多种物理、化学及生物因素刺激, 进而产生炎症反应, 导致水液代谢紊乱, 对肠道功能造成影响^[66]。

其中水通道蛋白(aquaporins, AQP)与细胞间紧密连接(tight junction, TJ)在IBS-D参与维护肠道屏障稳态。

1.5.1 水通道蛋白

肠道屏障功能与肠粘膜通透性关系紧密, AQP作为细胞膜上与水液运输相关的转运蛋白, 参与调节水分子的跨膜转运, 对维持机体水液代谢平衡具有重要意义。IBS-D患者肠道内AQP3、AQP4、AQP8与调节肠道水分转运关系密切, 当AQP在肠道中表达异常时, 会影响结肠粘膜水液代谢, 进而引发或加剧IBS-D相关腹泻症状^[67]。AQP3主要在结肠中表达, 结肠AQP3功能受到抑制后, 会造成结肠组织两侧水液渗透压失衡, 肠道水分吸收异常, 从而引发腹泻症状^[68]。AQP4是胃肠道中另一个重要的水通道蛋白, 主要在小肠和结肠上皮细胞表达。AQP8亦参与腹泻相关的水液代谢之中^[69]。

Nong等^[70]研究发现, 滇白珠的活性部位具有止泻作用, 可以显著上调IBS-D模型大鼠结肠组织中AQP3蛋白mRNA的表达, 具有抑制腹泻作用。Li等^[16]研究显示, 秦香止泻方能通过调节AQP4蛋白在胃肠道中的表达, 改善肠道水液转运情况, 通过调节肠道运动与代谢进而发挥止泻作用。Liu等^[71]以五苓散给药治疗IBS-D模型大鼠, 研究发现五苓散能够上调IBS-D大鼠结肠AQP4及AQP4 mRNA表达, 调节水液运输, 达到止泻目的。Du等^[72]研究发现, 敦煌固本方可以通过降低IBS-D大鼠血清IL-6、5-HT水平和抑制结肠NF- κ B通路, 提高结肠粘膜AQP3表达, 从而调节肠道水液平衡, 使IBS-D大鼠腹泻症状减轻。Biao^[73]等研究发现, 车前子可以通过上调腹泻模型组大鼠体内AQP8蛋白的表达, 调节水液代谢平衡, 促进肠道水分吸收, 从而达到止泻目的。

不同中药复方对AQP家族中多种水通道蛋白具有明显调节作用, 通过上调AQP3、AQP4、AQP8等水通道蛋白在肠道中的表达, 可以调节肠道粘膜通透性, 恢复肠内水液运输及代谢平衡, 因此AQP家族中的AQP3、AQP4、AQP8可以作为治疗IBS-D的关键生物信号因子。

1.5.2 细胞间紧密连接

IBS-D与肠黏膜屏障受损相关的病理机制中, 肠黏膜TJ起到重要作用。TJ蛋白参与构成肠黏膜屏障基础, 主要由闭合蛋白(claudins)、咬合蛋白(occludin)和闭合小环蛋白(zonula occludens, ZO)组成^[74]。

IBS-D肠粘膜屏障通透性改变与TJ蛋白的表达及分布关系密切, 研究显示IBS-D患者肠道粘膜细胞间紧密连接存在不完整情况^[75]。

Geng等^[76]研究发现, 五味子甲素可以增加IBS-D模型大鼠肠道组织中Occludin及ZO-1蛋白表达, 改善IBS-D肠道屏障受损情况。Wang等^[77]通过研究葛根中的葛根素对IBS-D模型大鼠的作用, 发现葛根素可以明显改善IBS-D大鼠腹泻症状, 通过上调Occludin的表达, 修复肠道屏障, 改善肠道粘膜通透性。Zhu等^[78]研究发现, 肠激安方可以上调IBS-D模型大鼠结肠组织Claudin-1及ZO-1表达水平, 改善肠黏膜结构。Liu等^[79]研究发现, 四神丸可以上调IBS-D模型大鼠Occludin蛋白与Claudin1蛋白表达, 从而保护肠道黏膜屏障。中药可以通过调节IBS-D肠黏膜TJ相关蛋白的表达情况, 参与维护肠黏膜屏障, 因此肠黏膜TJ及其蛋白组成可以作为治疗IBS-D的潜在生物靶点。

2 总结与展望

IBS-D是人群中常见的胃肠类疾病。其发病机制复杂, 从目前的研究趋势来看, 其中胃肠道炎症反应, 内脏敏感性增加, 脑-肠轴异常, 肠道微生态紊乱, 肠道屏障受损等因素被认为IBS-D发病的主要原因。在IBS-D发病过程中存在多种关键通路与关键信号因子, 既是检测IBS-D的客观指标, 也可以作为治疗IBS-D重要的生物靶标。通过研究中药及中药复方调节IBS-D病理机制中关键靶标, 提示中药通过抑制NF- κ B信号通路及TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等炎症因子, 上调抗炎因子IL-10表达对治疗胃肠道炎症效果显著; 降低PAR2、PAR4表达及抑制5-HT受体信号通路可以缓解内脏高敏性; 通过抑制MC与调节脑肠肽激素VIP、SP、NPY、CCK在脑-肠轴中表达水平从而调节脑-肠轴; 抑制NLPR3表达可以改善肠道微生态紊乱, 从而调节肠道菌群; 此外可以上调AQP在肠道中的表达从而调节水液代谢, 以及上调Claudins、Occludin、ZO-1表达情况恢复肠黏膜TJ达到恢复肠道屏障目的(见表1)。中药及中药复方对IBS-D展现出显著的治疗效果, 能够明显改善IBS-D腹泻、腹痛及腹部不适等临床症状, 减轻患者身心痛苦, 并且中药在治疗IBS-D中无论是疗效或是减轻副作用方面均明显优于西药。

中医学研究依据辨证论治的方法将IBS-D按中医证候分为多种证型, 主要包括肝郁脾虚证, 脾胃湿热证, 脾虚湿阻证, 脾肾阳虚证等^[80]。对于各类证

型,不同中药及复方对其相关生物靶标具有调控作用,通过研究作用于各类靶标的中药(见表2),发现在治疗 IBS-D 中出现频率较高的中药包括以清热燥湿为主要功效的黄连、黄芩;以补气健脾为主要功效的黄芪、白术;以柔肝止痛为主要功效,归肝、脾经的白芍;以理气健脾为主要功效的陈皮;以补脾肾为主要功效的山药;以温肾助阳为主要功效,入脾、肾经

的补骨脂。提示 IBS-D 的形成主要与脾胃失调相关,脾胃湿热以及肝郁脾虚是 IBS-D 的主要病因,其中通过疏肝健脾,燥湿健脾,温肾补脾等中医药疗法,对治疗 IBS-D 具有重要意义。因此在研究中药及中药复方对 IBS-D 相关生物靶标的调控,也可以从中医中药辨证论治角度进行进一步的研究。

表 1 与 IBS-D 相关的信号通路和靶标及其作用机制

Table 1 Signaling pathways and targets related to IBS-D and their mechanism

作用类别 Category	靶点名称 Name of the target	作用机制 Mechanism of action	参考文献 Ref.
胃肠道炎症反应 Gastrointestinal inflammatory reaction	NF- κ B	抑制 NF- κ B 信号通路	8
	TNF- α	下调 TNF- α 表达	10
	IL-1 β	下调 IL-1 β 表达	11
	IL-6	下调 IL-6 表达	9
	IL-10	上调 IL-10 表达	10
内脏敏感性 Visceral sensitivity	PARs(PAR2、PAR4)	降低 PAR2、PAR4 表达	21-26
	5-HT	抑制 5-HT 受体信号通路	29-31
脑-肠轴 Brain-gut axis	MC	抑制 MC 表达	39,40
	VIP、SP	抑制 SP 与 VIP 表达	44-48
	NPY	升高 NPY 表达	51-53
	CCK	下调 CCK 水平	56,57
肠道微生态 Intestinal microecology	NLPR3	抑制 NLPR3 表达	60-64
肠道屏障 Intestinal barrier	AQPs(AQP3、AQP4、AQP8)	上调 AQP3、AQP4、AQP8 表达	67-69
	TJ(Claudins、Occludin、ZO-1)	上调 Claudins、Occludin、ZO-1 表达	74,75

表 2 作用于靶标的中药

Table 2 Chinese medicine acting on target

作用靶点 Target	治疗药物 Therapeutic	活性物质/复方组成 Active substance/Compound	作用对象 Function object	剂量 Dosage	参考文献 Ref.
NF- κ B	黄连 Coptidis Rhizoma	小檗碱	IBS-D 大鼠	25 mg/kg 及 20、60、100 mg/kg	12,13
	苦瓜 Bitter gourd	苦瓜多糖	IBS-D 小鼠	50、100 mg/kg	14
TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10	清化止泻方 Qinghua Zhixie Prescription	补骨脂、黄连、木香、炒白芍、防风、苍术等	IBS-D 患者	水煎 2 次取汁 200 mL	15
	秦香止泻方 Qinxiang Zhixie Prescription	秦皮、木香、白头翁等	IBS-D 大鼠	1.19、3.39、9.9 g/kg	16
	黄芩汤 Huangqin Decoction	黄芩、炒芍药、甘草、大枣	IBS-D 患儿	取水 750 mL、煎至 200 mL	17
	湿热中阻方 Shire Zhongzu Prescription	黄连、姜厚朴、制半夏、淡豆豉、焦栀子等	IBS-D 小鼠	低、中、高剂量	18
	石榴皮 Granati Pericarpium	石榴皮	IBS-D 大鼠	1 mL/100 g	19
	PARs(PAR2、PAR4)	六君子汤合理中汤合西药 Liujunzi Decoction and Lizhong Decoction and Western Medicine	党参、山药、五味子、茯苓、白术、补骨脂等	IBS-D 患者	水煎液 300 mL

续表 2(Continued Tab. 2)

作用靶点 Target	治疗药物 Therapeutic	活性物质/复方组成 Active substance/Compound	作用对象 Function object	剂量 Dosage	参考文献 Ref.
	温肾健脾饮合西药 Wenshen Jianpi Drink and Western Medicine	党参、五味子、山药、肉豆蔻、白术、茯苓等	IBS-D 患者	水煎 2 次留汁 150 mL	28
5-HT	术芍易激胶囊 Zhushao Yiji Capsule	白芍、防风、陈皮、木香等	IBS-D 大鼠	10 mL/kg	32
	痛泻要方 Tongxie Prescription	白芍、白术、防风、陈皮	IBS-D 大鼠	7.5 g/kg	33
	肠宁方 Changning Prescription	黄芪、党参、茯苓、炒白术、补骨脂、白芍等	IBS-D 患者	水煎液 400 mL	34
MC	肠康方 Changkang Prescription	白芍、防风、熟地黄、菟丝子、黄连、金荞麦等	IBS-D 大鼠	18.75、9.38、4.69 g/kg	41
	疏肝健脾方 Shugan Jianpi Prescription	黄芪、白术、白芍等	IBS-D 大鼠	2.33 g/100 g	42
	防风 Saposhnikovia Radix	防风提取物	IBS-D 大鼠	6.3 mg/kg	43
VIP、SP	痛泻要方 Tongxie Prescription	白术、白芍、陈皮、防风	IBS-D 大鼠	23.6 g/kg	49
	肠祺饮 Changqi Drink	白术、白芍、陈皮、防风、炮姜	IBS-D 大鼠	24 g/kg	50
NPY	九香止泻片 Jiuxiang Zhixie Tablet	秦皮、香椿皮等	IBS-D 大鼠	1.08 g/kg	54
	肠激安胶囊 Changjian Capsule	白芍、延胡索、黄连、柴胡等	IBS-D 大鼠	2.812、1.406、0.703 g/kg	55
CCK	疏肝健脾方 Shugan Jianpi Prescription	党参、白术、八月札、白芍、陈皮等	IBS-D 大鼠	17.34、68 g/kg	58
	柴胡桂枝干姜汤 Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction	柴胡、煅牡蛎、天花粉、桂枝、黄芩、干姜等	IBS-D 患者	300 mL 水煎液	59
NLPR3	补中益气丸 Buzhong Yiqi Pill	炙黄芪、党参、炒白术、当归、升麻、柴胡、陈皮等	IBS-D 患者	6g	65
AQPs(AQP3、AQP4、AQP8)	滇白珠 Gaultheria Yunnanensis	滇白珠活性成分	IBS-D 大鼠	160、80、40 mg/kg	70
	秦香止泻方 Qinxiang Zhixie Prescription	秦皮、木香、白头翁等	IBS-D 大鼠	1.19、3.39、9.9 g/kg	16
	五苓散 Wuling Pulvis	猪苓、泽泻、白术、茯苓、桂枝	IBS-D 大鼠	1.35、2.7、5.4 g/kg	71
	敦煌固本方 Dunhuang Guben Prescription	当归、人参、陈皮、女贞子、黄芪、马鹿茸等	IBS-D 大鼠	0.6、1.2 g/kg	72
	车前子 <i>Plantago asiatica</i> L.	车前子提取液	IBS-D 大鼠	0.95、1.9、3.8 g/kg	73
TJ(Claudins、Occludins、ZO-1)	五味子 Schisandrae Chinensis Fructus	五味子甲素	IBS-D 大鼠	40 mg/kg	76
	葛根 Puerariae Lobatae Radix	葛根素	IBS-D 大鼠	6、12、24 mg/kg	77
	肠激安方 Changjian Prescription	茯苓、陈皮、石榴皮、黄连、白芍、防风等	IBS-D 大鼠	33.48、16.17 g/kg	78
	四神丸 Sishen Pill	补骨脂、肉豆蔻、吴茱萸、五味子、大枣、生姜	IBS-D 大鼠	4.2 g/kg	79

尽管 IBS-D 的发病机制复杂,相关研究亟待完善,现如今有研究对 IBS-D 患者进行多组学分析研究,首次发现微生物嘌呤代谢通路在 IBS-D 的发病

机制中发挥着重要的作用,为治疗 IBS-D 提供了多个新的潜在靶标^[81]。因此从长远研究来看,随着对于 IBS-D 发病机制的认识更加深入,其病理进程受

多种关键信号通路调控及生物标志物表达情况影响,未来的研究治疗 IBS-D 的发展方向可能与其的关键生物靶标具有重要联系。中药对 IBS-D 的关键生物靶标具有明显的调控作用,通过对中药治疗 IBS-D 涉及的关键生物靶标进行分类总结,以及基于中药及中药复方对不同生物靶标的调控、激活或抑制作用,这些关键靶点可以作为研究治疗 IBS-D 的理论依据。因此,研究治疗 IBS-D,可以通过加强联系中医药诊疗方案,以调控其关键生物靶标为基础,为防治 IBS-D 提供中医药方案。

参考文献

- Wechsler EV, et al. Diarrhea-predominant and constipation-predominant irritable bowel syndrome: current prescription drug treatment options[J]. *Drugs*, 2021, 81:1953-1968.
- Shi WQ. Clinical observation of Shaoyao decoction in the treatment of diarrhea irritable bowel syndrome (dampness-heat syndrome of spleen and stomach) [D]. Changchun: Changchun University of Traditional Chinese Medicine(长春中医药大学), 2020.
- Canavan C, et al. The epidemiology of irritable bowel syndrome[J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 6:71-80.
- Clarke G, et al. Irritable bowel syndrome: towards biomarker identification[J]. *Trends Mol Med*, 2009, 15:478-489.
- Zhang ZY, et al. Advances in the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome[J]. *Chin J Clin Gastroenterol* (临床消化病杂志), 2019, 31:60-63.
- Jun H, et al. An overview of systematic reviews of herbal medicine for irritable bowel syndrome[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:894122.
- He X, et al. The role of intestinal infections in the pathogenesis of irritable bowel syndrome[J]. *World Chin J Digestol* (世界华人消化杂志), 2013, 21:3323-3329.
- Khodabakhsh P, et al. Montelukast suppresses the development of irritable bowel syndrome phenotype possibly through modulating NF- κ B signaling in an experimental model[J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30:313-325.
- Zhang J, et al. Therapeutic effect of Jianpi Zhixie decoction on infantile diarrhea and the impacts on serum inflammatory factors and immune function[J]. *World J Integr Tradit West Med* (世界中西医结合杂志), 2018, 13:249-252.
- Gao YL, et al. Effect of Jianpi Qinghua Sanyu soup on IL-8, TNF- α and IL-10 expression in mucosa in raised erosive gastritis with spleen stomach dampness heat syndrome[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Dig* (中国中西医结合消化杂志), 2017, 25:1-5.
- Zhang NN, et al. Effects of Zaoshi Hewei formula on HPA axis, inflammatory factors and immune function in rats with dampness heat syndrome of spleen and stomach [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药理学), 2019, 36:1633-1638.
- Cen YX. Research on the mechanism of berberine on visceral hypersensitivity and intestinal motility in rats with diarrhea irritable bowel syndrome [D]. Guangzhou: Jinan university (暨南大学), 2017.
- Zhao YH, et al. Effects of berberine on the intestinal barrier function, inflammatory response and NF- κ B p65 in rats with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *West China J Pharm Sci* (华西药理学杂志), 2019, 34:592-596.
- Ji S, et al. Momordica charantia polysaccharides alleviate diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by regulating intestinal inflammation and barrier via NF- κ B pathway [J]. *Allergol Immunopathol* (Madr), 2022, 50:62-70.
- Zhao P, et al. Clinical effect of Qinghua Zhixie decoction on diarrhoea-predominant irritable bowel of spleen-stomach damp-heat syndrome and its effect on TCM syndromes, anxiety and depression, serum inflammatory factors, and protein expression related TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Hebei J Tradit Chin Med* (河北中医), 2021, 43:375-379.
- Li WL. Study on clinical curative effects and mechanism of damp-heat diarrhea with Qinxiang Zhixie anti-diarrhea [D]. Changsha: Hunan University of Traditional Chinese Medicine (湖南中医药大学), 2011.
- Li M, et al. Efficacy of Huangqin decoction in the treatment of children with damp-heat diarrhea and its effect on serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2022, 33:1161-1163.
- Duan JC, et al. Study on the effect of Shire Zhongzu Fang on oxidative stress and inflammatory factors in mice with the spleen and stomach dampness-heat syndrome [J]. *Jilin J Tradit Chin Med* (吉林中医药), 2021, 41:647-653.
- Yang J. Pomegranate peel dried and processed by using experimental research on the effect of IL- β , IL-6 rat model of damp heat syndrome of acute diarrhea [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University (新疆医科大学), 2013.
- Wang LD, et al. Research progress on pathogenesis and treatment of diarrhea irritable bowel syndrome [J]. *J Pract Tradit Chin Inter Med* (实用中医内科杂志), 2022, 36:16-19.

- 21 Vergnolle N. Modulation of visceral pain and inflammation by protease-activated receptors[J]. *Br J Pharmacol*,2004,141:1264-1274.
- 22 Bueno L. Protease activated receptor 2; a new target for IBS treatment[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2008,12:S95-S102.
- 23 Wang WH. Study on the relations of visceral high sensitivity and the expressions of protease activated receptor in patients with post-infective irritable bowel syndrome [D]. Jinan: Shandong university(山东大学),2011.
- 24 Ro'ka R, et al. Dexameth-ason prevents visceral hyperalgesia but not colonic permeability increase induced by luminal protease-activated receptor-2 agonist in rats[J]. *Gut*,2007,56:1072-1078.
- 25 Valdez-Morales EE, et al. Sensitization of peripheral sensory nerves by mediators from colonic biopsies of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients; a role for PAR2 [J]. *Am J Gastroenterol*,2013,108:1634-1643.
- 26 Zhao JH, et al. The expression of protease-activated receptor 2 and 4 in the colon of irritable bowel syndrome patients[J]. *Dig Dis Sci*,2012,57:58-64.
- 27 Zhao YX, et al. Effects of Liujunzi decoction and Lizhong decoction combined with western medicine on diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Med J Chin People's Heal*(中国民康医学),2022,34:103-106.
- 28 Zhang XJ, et al. Effect of Wenshenjianpi decoction in the treatment of diarrhea-type irritable bowel syndrome and its effect on PAR-2 and PAR-4 levels[J]. *J Emer Tradit Chin Med*(中国中医急症),2020,29:1467-1469.
- 29 Gunn D, et al. Abnormalities of mucosal serotonin metabolism and 5-HT₃ receptor subunit 3C polymorphism in irritable bowel syndrome with diarrhoea predict responsiveness to ondansetron[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2019,50:538-546.
- 30 Ren TT, et al. Effect of Tongxie Yaofan on intestinal 5-HT receptor signaling system in rats with diarrhea-type irritable bowel syndrome[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*(辽宁中医杂志),2017,44:1537-1539.
- 31 Wang YS, et al. Advances in understanding relationship between 5-hydroxytryptamine and its receptors and intestinal dysmotility in irritable bowel syndrome[J]. *World Chin J Digestol*(世界华人消化杂志),2019,27:954-960.
- 32 Zou D, et al. Influence of Zhushao Yiji capsule on the expression of 5-HT₁,5-HT₂ receptor of colonic mucosa in rat models with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *J Hubei Coll Tradit Chin Med*(湖北中医学院学报),2009,11:16-18.
- 33 Zheng L, et al. The influence of 5-HT and VIP by Tong-xie-yao-fang upon the rats of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine(成都中医药大学),2015.
- 34 Pan NP, et al. Effect of Changningfang in treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *China Med Herald*(中国医药导报),2013,10:110-112.
- 35 Tsang SW, et al. Pathogenesis, experimental models and contemporary pharmacotherapy of irritable bowel syndrome; story about the brain-gut axis[J]. *Curr Neuropharmacol*,2016,14:842-856.
- 36 Kou HL, et al. Recent advances in epidemiology and pathogenesis of irritable bowel syndrome[J]. *J Med Theory Pract*(医学理论与实践),2015,28:2448-2449.
- 37 Simrén M, et al. Abnormal levels of neuropeptide Y and peptide YY in the colon in irritable bowel syndrome [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2003,15:55-62.
- 38 Hughes PA, et al. Immune activation in irritable bowel syndrome: can neuroimmune interactions explain symptoms? [J]. *Am J Gastroenterol*,2013,108:1066-1074.
- 39 Deiteren A, et al. Irritable bowel syndrome and visceral hypersensitivity; risk factors and pathophysiological mechanisms [J]. *Acta Gastroenterol Belg*,2016,79:29-38.
- 40 Hasler WL, et al. Mast cell mediation of visceral sensation and permeability in irritable bowel syndrome[J]. *Neurogastroenterol Motil*,2022,34:e14339.
- 41 Ren J, et al. Effect of Changkang formula on MC in rats with IBS-D[J]. *Inf Tradit Chin Med*(中医药信息),2020,37:35-39.
- 42 Zhao LQ, et al. Effect of Shugan Jianpi formula on mast cell and 5-HT pathway in IBS-rats[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Dig*(中国中西医结合消化杂志),2017,25:589-594.
- 43 Zhang BL, et al. Effect of *Radix saposhnikoviae* extract on mast cells in colonic mucosa of rats with diarrhea predominant irritable bowel syndrome through 5-hydroxytryptamine signaling axis[J]. *J Zhejiang Univ Tradit Chin Med*(浙江中医药大学学报),2021,45:857-865.
- 44 Wu HG, et al. Regulatory mechanism of electroacupuncture in irritable bowel syndrome: preventing MC activation and decreasing SP VIP secretion [J]. *Dig Dis Sci*,2008,53:1644-1651.
- 45 Cheng XW, et al. The research progress of pathogenic relationship between vasoactive intestinal peptide and some gastric motility disorders[J]. *Chin Gen Pract*(中国全科医学),

- 2012,15:237-241.
- 46 Snoek SA, et al. Neuropeptide receptors in intestinal disease: physiology and therapeutic potential [J]. *Curr Pharm Des*, 2010,16:1091-105.
- 47 Koon HW, et al. Immunomodulatory properties of substance P; the gastrointestinal system as a model [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006,1088:23-40.
- 48 Sohn W, et al. Mast cell number, substance P and vasoactive intestinal peptide in irritable bowel syndrome with diarrhea [J]. *Scand J Gastroenterol* 2014,49:43-51.
- 49 Xu HJ, et al. Effect of Tongxieyao on vasoactive intestinal polypeptide and VPAC1 in rats of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊), 2012,30:268-270.
- 50 Qiu SK, et al. Effects of Changqi Drink on brain-gut peptides in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome rats with syndrome of liver stagnation and spleen deficiency [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*(上海中医药杂志), 2018,52:93-95.
- 51 Holzer-Petsche U, et al. Effect of neuropeptide Y on jejunal water and ion transport in humans [J]. *Gastroenterology*, 1991,101:325-30.
- 52 Zang X, et al. Research progress of brain gut peptide and irritable bowel syndrome [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*(辽宁中医药大学学报), 2019,21:110-115.
- 53 Gao Y, et al. Neuropeptide Y and its receptors Y1, Y2 modulation of pain [J]. *Chin Bull Life Sci*(生命科学), 2009,21:531-535.
- 54 Ma W, et al. Effect of Jiuxiang Zhixie tablet on plasma of vasoactive intestinal peptide, neuropeptide Y and 5-hydroxytryptamine of bowel mucosa in rats with diarrhea irritable bowel syndrome [J]. *J Human Tradit Chin Med Univ*(湖南中医药大学学报), 2009,29:29-32.
- 55 Fang CF, et al. Effect of Changjian capsule on mRNA expressions of NPY and ACTH contents in brain-gut axis of IBS-D model rats [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*(中国中西医结合杂志), 2013,33:948-952.
- 56 Liddle R. Cholecystokinin: its role in health and disease [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*, 2003,10:50.
- 57 Li QJ, et al. Research progress of cholecystokinin and its receptor [J]. *Chongqing Med*(重庆医学), 2021,50:3571-3575.
- 58 Guo QK, et al. Effect of Shugan Jianpi decoction on plasma cholecystokinin and somatostatin contents in rats with diarrhea-type irritable bowel syndrome [J]. *Beijing J Tradit Chin Med*(北京中医药), 2012,31:776-779.
- 59 Liang RH, et al. To investigate the therapeutic effect of Chaihu Guizhi Ganjiang decoction on diarrhea-type irritable bowel syndrome (IBS) and its effect on gastrointestinal hormone level [J]. *North pharm*(北方药学), 2019,16:42-43.
- 60 Ding Y, et al. Research progress in mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and regulation [J]. *Prog Pharm Sci*(药学进展), 2018,42:294-302.
- 61 Ren GY, et al. Research progress of inflammatory bowel disease and NLRP3 inflammasome [J]. *Chin J Immu*(中国免疫学杂志), 2019,35:1662-1665.
- 62 Scuderi SA, et al. Modulation of NLRP3 inflammasome attenuated inflammatory response associated to diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Biomedicines*, 2020,8:519.
- 63 Gu QY, et al. Role of NLRP3 inflammasome in Bifidobacterium longum-regulated visceral hypersensitivity of postinfectious irritable bowel syndrome [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2016,44:1933-1937.
- 64 Feng JJ. An essential role for the NLRP3 inflammasome in post-infections irritable bowel syndrome [D]. Jinan: Shandong university(山东大学), 2011.
- 65 Ding W, et al. Effect of Buzhong Yiqi capsules in treatment of diarrheapredominant irritable bowel syndrome with TCM symptom of spleen and stomach weakness and its effect on NLRP3 [J]. *Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med*(浙江中西医结合杂志), 2018,28:469-471.
- 66 Bischoff SC, et al. Intestinal permeability-a new target for disease prevention and therapy [J]. *BMC Gastroenterol*, 2014,14:189.
- 67 Bai TT, et al. Study on the mechanism of TCM mediated aquaporin in treating diarrhea-type irritable bowel syndrome [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*(现代中西医结合杂志), 2021,30:2955-2960.
- 68 Ikarashi N, et al. Inhibition of aquaporin-3 water channel in the colon induces diarrhea [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012,35:957-962.
- 69 Zhang D, et al. Aquaporin-4 is downregulated in the basolateral membrane of ileum epithelial cells during enterotoxigenic Escherichia coli-induced diarrhea in mice [J]. *Front Microbiol*, 2018,8:2655.
- 70 Nong ZH, et al. Effects of active fraction of Dianbaizhu on colonic histopathological change and aquaporin 3 expression in diarrhea rats [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*(中药药理与临床), 2021,37:54-58.

- 71 Liu Y, et al. Effects of Wu Ling San on expression of AQP4 and AQP4 mRNA in colon mucosa of rat model of diarrhea [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med(中国中医基础医学杂志), 2012, 18: 547-549.
- 72 Du J, et al. Effects of Dunhuang Guben recipe on serum levels of IL-6, 5-HT and expression of AQP3, NF- κ B in colon tissue of IBS-D rats. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol (中药新药与临床药理), 2019, 30: 1189-1194.
- 73 Biao YN, et al. Effects of *Plantago asiatica* L. on inflammatory cytokines and expressions of AQP8 gene and protein in colon tissue of diarrhea rats[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2020, 32: 665-671.
- 74 Heinemann U, et al. Structural features of tight-junction proteins[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20: 6020.
- 75 Wang JX, et al. Effect of intestinal tight junction in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and traditional chinese medicine intervention: a review[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2023, 29: 253-259.
- 76 Geng F, et al. Protective effect of schisandrin A on intestinal mucosal barrier function in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome rats[J]. Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志), 2022, 38: 1266-1273.
- 77 Wang QS, et al. Puerarin from *Pueraria lobata* alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome-diarrhea [J]. Food Funct, 2021, 12: 2211-2224.
- 78 Zhu H, et al. Effects of Changjian formula on ultrastructure of colonic mucosa and levels of ZO-1 and CLDN1 in Model Rats with IBS-D[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol (中药新药与临床药理), 2021, 32: 905-911.
- 79 Liu JX, et al. Experimental study on the effect of Sishen Wan (SSW) on intestinal barrier of IBS-D rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2019, 35: 24-28.
- 80 Zhang SS, et al. Cluster analysis and characteristics of syndrome on IBS-D: a study of 360 cases [J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2010, 25: 1183-1187.
- 81 Mars R, et al. Longitudinal multi-omics reveals subset-specific mechanisms underlying irritable bowel syndrome cell[J]. 2020, 182: 1460-1473.

(上接第 1738 页)

- 19 Sansinenea E, Salazar F, Jimenez J, et al. Diketopiperazines derivatives isolated from *Bacillus thuringiensis* and *Bacillus endophyticus*, establishment of their configuration by X-ray and their synthesis [J]. Tetrahedron Lett, 2016, 57: 2604-2607.
- 20 Han Y, Li YY, Shen Y, et al. Oxoprothracarin, a novel pyrrolo[1,4] benzodiazepine antibiotic from marine *Streptomyces* sp. M10946 [J]. Drug Discov Ther, 2013, 7: 243-247.
- 21 Yang B, Dong JD, Zhou LS, et al. Proline-containing dipeptides from a marine sponge of a *Callyspongia* Species [J]. Helv Chim Acta, 2009, 92: 1112-1117.
- 22 Choudhary MI, Musharraf SG, Mukhmoor T, et al. Isolation of bioactive compounds from *Aspergillus terreus* [J]. Z Naturforsch B, 2004, 35: 324-328.