

中药调节肠道菌群治疗慢性腹泻的研究进展

张 桥¹, 乐世俊², 陈艳琰², 王文晓², 赵重博¹, 宋艺君¹, 张 丽³, 唐于平^{2*}

1. 陕西中医药大学 陕西省中药饮片工程技术中心, 陕西 西安 712046
2. 陕西中医药大学 陕西省中医药管理局中药配伍重点研究室, 陕西 西安 712046
3. 南京中医药大学翰林学院, 江苏 泰州 225300

摘要: 慢性腹泻是一种常见的功能性胃肠道疾病, 与肠道菌群的组成和功能密切相关。肠道菌群失衡及其对肠道屏障、肠道免疫反应、肠道菌群代谢产物(短链脂肪酸和胆汁酸)的调节均可影响腹泻的发生与发展。中药对慢性腹泻的治疗有着独特的优势, 然其作用机制尚不清晰。因此, 基于肠道菌群在腹泻发生、发展中的作用, 从单味中药、中药复方、中药活性成分调节肠道菌群的多样性、结构、组成及其代谢产物的研究进展进行综述, 以期对中药治疗慢性腹泻的作用机制研究和抗腹泻中药新药的进一步研发提供参考。

关键词: 中药; 肠道菌群; 慢性腹泻; 葛根芩连汤; 小檗碱; 双氢青蒿素

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)08-2539-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.08.031

Research progress on traditional Chinese medicine regulating gut microbiota in treatment of chronic diarrhea

ZHANG Qiao¹, YUE Shi-jun², CHEN Yan-yan², WANG Wen-xiao², ZHAO Chong-bo¹, SONG Yi-jun¹, ZHANG Li³, TANG Yu-ping²

1. Engineering Technology Research Center of Shaanxi Administration of Chinese Herbal Pieces, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China
2. Key Laboratory of Shaanxi Administration of Traditional Chinese Medicine for TCM Compatibility, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China
3. College of Hanlin, Nanjing University of Chinese Medicine, Taizhou 225300, China

Abstract: Chronic diarrhea is a common functional gastrointestinal disease, which is closely related to the composition and function of gut microbiota. The imbalance of gut microbiota and its regulation of intestinal barrier, intestinal immune response and gut microbiota metabolites (short chain fatty acids and bile acids) can affect the occurrence and development of diarrhea. Traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in treatment of chronic diarrhea, but the mechanism is not clear. Therefore, based on the role of gut microbiota in the occurrence and development of diarrhea, the diversity, structure, composition and metabolites of gut microbiota regulated by single TCM, TCM formula and active components of TCM are reviewed in this paper, in order to provide a reference for mechanism of TCM in treatment of chronic diarrhea and the further research of anti-diarrhea TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; gut microbiota; chronic diarrhea; Gegen Qinlian Decoction; berberine; dihydroartemisinin

慢性腹泻是成人和儿童中常见的胃肠道疾病, 临床常见的慢性腹泻类型主要有感染性腹泻(病原体包括细菌、病毒、寄生虫和真菌等)^[1]、器质性相关性腹泻(与肝胆胃肠疾病相关)、抗生素相关性腹泻

(antibiotic-associated diarrhea, AAD; 应用抗生素后发生, 与抗生素有关的腹泻)、功能性腹泻(functional diarrhea, FD; 除器质性病变, 且伴有腹痛或腹痛表现不明显, 持续或反复发生的腹泻^[2-3])以及腹泻型

收稿日期: 2021-08-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81974525); 国家自然科学基金资助项目(82104396); 陕西省中医药管理局科研项目(2021-ZZ-JC012); 陕西中医药大学学科创新团队项目(2019-YL10)

作者简介: 张 桥, 讲师, 研究方向为中药炮制与质量分析。E-mail: 18700081184@163.com

*通信作者: 唐于平, 教授, 研究方向为中药药效物质及配伍关系。E-mail: yupingtang@sntcm.edu.cn

肠易激综合征 (diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D; 排除器质性病变, 且伴有慢性、反复的腹泻^[3])。数据显示, 仅 FD 在普通人群中的发病率就高达 5%~20%^[3], 随着人们生活和工作压力的不断增大, 发病率还在逐年增长, 严重影响了人们的生活质量。腹泻的病因和发病机制复杂, 且与胃肠道密切相关。寄居在人体胃肠道内的肠道菌群数量超过 40 万亿个, 种属超过 1000 多种, 菌群的稳态与平衡影响着宿主的代谢、免疫、内分泌和其他生理过程^[3]。正常情况下, 宿主与肠道微生物群之间保持动态平衡, 外袭微生物或病菌将无法侵入机体而损坏免疫屏障, 不易使宿主发病。若机体肠道致病菌增多、菌群失调, 即打破了正常菌群与宿主之间的微生态平衡, 致病菌在肠道大量繁殖、生长, 产生内毒素而引发疾病。大量研究证实, 肠道微生物的组成和功能破坏与多种腹泻的发生密切相关^[4-5]。

目前, 临床常用于慢性腹泻治疗的药物有解痉剂、止泻剂、胃肠动力剂、肠道微生态制剂、抗焦虑药物^[6]。长期不合理使用化学类药物、抗生素类药物等会加速肠道病原菌耐药性的产生, 并且现代药物制剂和治疗成本较高, 因此会给临床治疗带来困难^[1]。中药由于其不良反应小、资源丰富、价格低廉及可及性强的优点, 在腹泻治疗的使用中彰显出不可替代的优势, 且中药(活性成分、单味中药和中药复方等)可有效缓解腹泻的症状^[7-8]。此外, 调节肠道菌群失调是中药治疗腹泻重要的潜在靶点^[9-10], 故本文从肠道菌群的角度对中药干预腹泻的作用机制进行综述, 以期对中药治疗腹泻的相关研究提供参考。

1 肠道菌群在腹泻发生、发展中的作用

1.1 影响肠道菌群组成

肠道微生物群是一个多样性的、数量众多的生态系统, 栖息在整个胃肠道中, 对机体健康的维持扮演着重要作用。菌群一定程度上保持相对平衡时, 肠道微生态环境处于平衡状态, 调节宿主生理过程。存在于肠道内的益生菌可通过竞争可利用的养分和结合位点, 使肠内容物呈酸性, 产生多种化学物质以及增加特异性和非特异性免疫反应来对抗肠道病原体^[11]。益生菌对肠上皮具有高黏附能力, 从而限制肠病原菌进入宿主细胞表面, 且可产生抗菌素, 如细菌素和短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs), 从而抑制潜在病原体的生长^[11]。

临床治疗小儿腹泻的研究表明, 正常情况下, 儿童肠道以厌氧菌占明显优势, 腹泻后厌氧菌比例降低, 而需氧菌含量偏高, 肠道丧失厌氧菌的屏障和保护作用, 易受病原菌侵袭, 继而引起泄泻^[12]。随着临床抗生素的使用, 抗生素相关型腹泻时有发生, 且伴随着明显的胃肠道中微生物分类的丰富性、多样性和均匀性降低, 正常细菌被消耗, 以及艰难梭菌 *Clostridium difficile* 等病原体定殖^[13], 机会病原体的丰富度如肠球菌属 *Enterococcus* 和梭状芽孢杆菌属 *Clostridium* 明显增加^[4]。亦有报道表明, FD 患者肠道中的致病菌 (粪肠球菌 *Enterococcus faecalis*、埃氏巨球形菌 *Megasphaera elsdenii* 等) 增多, 有益菌 (拟杆菌属 *Bacteroides*、双歧杆菌属 *Bifidobacterium*、粪杆菌 *Bacillus faecalis*) 的比例相对减少^[14]。此外, 文献报道称未被吸收的碳水化合物不被结肠吸收并诱导渗透介导的腹泻^[7], 且肠道中益生菌 (如双歧杆菌属、乳酸杆菌属 *Lactobacillus*) 的生长有助于代谢未消化的碳水化合物生成 SCFAs^[15], 从而减小腹泻风险。

1.2 影响肠道屏障

肠道屏障在宿主与外界环境相互作用中起关键作用^[16]。肠道屏障可防止肠道内腔内细菌和内毒素向肠道外部位转移, 并在很大程度上防止腹泻发生^[17]。肠道菌群的异常与肠道通透性增加有一定关系^[18]。研究表明, 肠道菌群失调可引起肠黏膜中紧密连接中带状闭合蛋白 (zonula occludin-1, ZO-1)、咬合蛋白 (occludin) 的表达异常, 从而促进肠道通透性增加, 损害肠道屏障^[19]。牧亚峰等^[20]研究亦证实 ZO-1 和 occludin 蛋白的表达异常, 会导致肠黏膜屏障功能失常。

紧密连接是相邻肠上皮细胞之间的区域, 形成肠黏膜屏障的结构关键基础, 研究表明, 在 IBS-D 发生的活跃期和非活跃期, occludin、紧密连接蛋白-1 (claudin-1) ^[21-22]以及 ZO-1 等蛋白^[23]的表达显著降低, 引起肠道上皮屏障的完整性受到破坏, 导致肠道通透性增加^[24]。同时, 有研究显示 IBS-D 大鼠肠道菌群失衡, 部分有益菌减少, 致病菌明显增多, 这种改变可能通过增强丝氨酸蛋白酶活性, 进而激活蛋白酶激活受体 2/细胞外调节蛋白激酶信号通路, 使紧密连接蛋白表达异常, 导致肠道屏障功能改变^[16]。另外, 临床研究显示, 感染性腹泻患者肠道菌群失调, 同时诱导体内分泌大量内毒素, 进而改变肠黏膜通透性, 从而影响患者肠黏膜屏障功能^[25-26]。

FD 患者肠道菌群具有致病菌(大肠杆菌 *Escherichia coli*) 增加及益生菌(双歧杆菌、乳酸杆菌属)减少的特点, 可导致肠黏膜屏障的破坏, 使紧密连接蛋白表达异常, 紧密连接的间隙增大, 进一步诱发产生 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 诱发肠道炎症的发生^[27]。因此, 肠道通透性增加致使肠道屏障功能紊乱在腹泻的发生、发展中具有重要的作用。

1.3 影响肠道免疫反应

微生物群落组成及其代谢物不仅是免疫稳态所必需的, 而且影响宿主对许多免疫介导的疾病和紊乱的易感性^[28]。正常的菌群定植有利于免疫器官的发育成熟^[29], 益生菌双歧杆菌属被证实可激活淋巴细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞等, 刺激抗体产生细胞释放多种免疫活性物质如白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6 等; 乳酸杆菌属可以分泌多种蛋白(如 p75 和 p40), 保护肠道上皮^[30]; 拟杆菌属还可以提高宿主免疫力, 促进机体免疫系统的发育, 免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 和 IgM 分泌细胞的发育也与其有重要关系^[31]。除此之外, 正常定植菌对外来菌的拮抗作用、定植菌群间的拮抗作用也是肠道免疫中生物学屏障的重要组成部分。

研究表明, IBS-D 患者的肠道菌群组成及其代谢物的改变可诱发肠道炎症反应^[28,32]。如 IBS 患者肠道菌群中的厚壁菌门(Firmicutes)、梭杆菌门(Fusobacteria)和放线菌门(Actinobacteria)丰度显著降低, 变形菌门(Proteobacteria)丰度显著上升, 可能影响宿主的炎症和新陈代谢^[5]; 同时 IBS-D 患者中免疫系统激活, 结肠黏膜细胞因子浓度增加, 以及分离的外周血中单核细胞释放的促炎细胞因子明显增加^[16]。亦有文献表明, 肠道菌群紊乱可诱导 IL-6、IL-23 浸入辅助性 T 细胞 17 从而诱发炎症反应^[33]。

1.4 影响肠道菌群代谢产物

SCFAs 是肠道菌群在结肠内转化未被吸收的碳水化合物, 是维持肠道稳态的重要物质, 主要包括丁酸盐、丙酸盐和醋酸盐等。SCFAs 生物合成减少, 则未被吸收的碳水化合物在结肠亦没有被吸收, 可能导致腹泻的发生^[7]。且 SCFAs 于结肠部位迅速吸收, 可通过 Na-H、SCFA-HCO₃ 和 Cl-SCFA 交换的腺嘌呤核糖核苷酸非依赖性过程来促进氯化钠和水的吸收, 其生物合成减少可能导致 AAD^[13]。SCFAs 还可促进神经递质的释放, 并能够通过肠神经元、平

滑肌和肌层巨噬细胞调节胃肠道运动^[34-35]。也有研究表明, SCFAs 浓度升高可以刺激肠道内分泌肽的分泌来增强黄柏提取物的止泻作用^[36-37]。对 IBS-D 患者的粪便微生物群移植进行研究, 结果表明 IBS-D 患者粪便中的放线菌门和双歧杆菌属减少, 拟杆菌门和变形菌门增加, 醋酸、丙酸有所降低, 正丁酸、异丁酸、正戊酸和异戊酸均显著降低; 在前 3 周内, 粪便微生物群移植恢复了 IBS-D 患者肠道菌群的改变以及 SCFAs 的含量异常, 并在长达 28 周内改善了患者症状^[38]。

BA 由肝脏合成的初级胆汁酸以及经肠道菌群代谢的次级胆汁酸组成, 约 95% 管腔胆汁酸被回肠远端吸收, 其余被肠道细菌修饰, 然后被排泄或被动吸收。一方面, 乳酸杆菌属、双歧杆菌属和梭状芽孢杆菌属用胆汁盐水解酶解偶联结合胆汁酸, 然后其他肠道细菌可将所得化合物进一步修饰为次级胆汁酸^[39]。此类菌群耗竭导致结肠初级胆汁酸增加, 抑制上皮离子转运蛋白, 微生物修饰的次级胆汁酸减少, 增加了对艰难梭菌感染的敏感性。另一方面, 肠腔内结合胆汁酸生成游离胆汁酸增多, 对甘油、脂肪分解能力降低, 引起腹泻的发生。研究显示, 与健康人群比较, IBS-D 患者总粪便胆汁酸水平较高^[40]。梭状芽孢杆菌属的增加与粪便 BA 的水平呈正相关, 富含梭菌的微生物群可能导致 IBS-D 患者过度分泌胆汁酸^[41]。

总的来说, 肠道菌群代谢产物在调节机体水液代谢、离子转运、胃肠运动方面发挥着重要作用, 对腹泻的发生至关重要。

1.5 影响菌群-肠-脑轴

肠道菌群的改变与胃肠激素及细胞因子相关, 而这些物质是由胃肠道在中枢神经系统、自主神经系统、肠神经系统 3 个层次的神经调控作用下所分泌的^[32]。反之, 神经系统和肠道功能的变化也直接或间接地影响肠道菌群^[32]。

研究表明, 菌群-肠-脑轴障碍是 IBS-D 的重要发病机制, 同时, 也是神经系统调节肠道稳态的重要途径^[42-43]。大量研究表明, 色氨酸代谢途径在菌群-肠-脑轴中起重要作用, 使肠道与中枢神经系统同步, 从而调节心理压力^[44-46]。肠道菌群中的色氨酸代谢紊乱导致色氨酸代谢的中间产物 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT) 激活脑-肠神经反应并引起腹痛、腹泻^[40]。在此通路中, 5-HT 作为机体内的一个重要神经递质, IBS-D 患者降低的疼痛阈值、升高

的肠道敏感性等均可由其在在外周血中增多引发^[32,47]。研究显示, IBS-D 患者双歧杆菌与肠杆菌数量的比值与直肠最大耐受阈值呈正相关, 与血清 5-HT 值呈负相关^[32,48]。IBS 患者中存在更多的肠嗜铬细胞, 这些细胞会产生高水平的 5-HT, 肠道梭状芽胞杆菌可在结肠中诱导 5-HT 的产生, 进而促使 IBS-D 发生^[49]。

同时, 研究表明, 肠道菌群的组成也受中枢神经系统对心理障碍或精神压力反应信号的调节作用, 精神心理异常也能够改变胃肠道的蠕动和分泌, 从而改变肠道菌群的栖息位置^[50]。

2 中药调节肠道菌群治疗慢性腹泻

慢性腹泻症状和中医中的“泄泻”症状相似, 腹泻在中医中属于“泄泻”范畴, “泄泻”一词在《黄帝内经》有相关记载^[9]。在中医长期辨证施治的过程中, 逐步发现疏肝敛肝方药(常用痛泻要方^[51]、柴胡疏肝散^[52]和葆元汤^[53]等)、收涩方药(常用涩肠汤^[54]和参倍固肠胶囊^[55])等有利于症状的控制, 补肾方药(常用补中益气汤加减^[56]和健脾补肾止泻汤^[57]等)、抗过敏方药(常用药物有乌梅、五味子、诃子、银柴胡, 加上黄芪、防风、白术、荆芥为抗过敏方^[58])、膏方(健脾温阳膏^[59]、健脾祛湿膏^[60]和桂芍巴布剂^[61])等有利于疾病的治愈、提高治愈率, 成为慢性腹泻治疗的重要组成部分^[6,62]。

2.1 单味中药

研究表明, 大多中药在缓解多种腹泻症状的同时, 具有回调紊乱的肠道菌群功能。如健脾类中药苍术、焦苍术主要用于脾虚引发的久泻久痢等证, 其醇提物可以通过抑制有害菌, 如梭状芽胞杆菌属、副拟杆菌属 *Parabacteroides* 和幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 的产生, 促进有益菌嗜黏蛋白艾克曼菌 *Akkermansia muciniphila* 和乳酸杆菌属的生长, 增加胃肠道动力激素(胃动素、胃泌素)的表达, 改善胃肠功能障碍; 降低血清 5-HT 及结肠 5-HT_{3R} 受体的表达; 增强结肠水通道蛋白 3 (aquaporin 3, AQP3) 和 AQP8 的表达, 恢复水代谢异常; 增加结肠紧密连接蛋白 ZO-1 和 occludin 的表达, 通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 信号通路来抑制肌球蛋白轻链激酶 (myosinlightchainkinase, MLCK)、MLC 的磷酸化, 降低蛋白酶激活受体 2 的表达水平, 从而促进紧密连接蛋白的表达, 促进肠屏障的完整性, 进而达到缓解脾虚泄泻的作用^[63]。亦有报道表明, 焦苍术的活性成分 5-羟甲基糠醛、

苍术昔 A、鞣质可抑制肠道条件致病菌拟杆菌属和志贺菌属 *Escherchia/Shigella*, 同时增强胃肠动力, 如升高小肠推进率、血浆胃动素和血清胃泌素, 降低胃残留率和血管活性肠肽; 缓解消化道炎症, 如降低血清 TNF- α 、IL-10 水平; 下调结肠 5-HT 及其受体 5-HT_{4R}、5-HT_{7R} 的表达, 恢复其正常运动功能; 促进结肠 AQP3 和抑制肾脏 AQP2 的表达; 从而达到治疗脾虚泄泻证的目的^[64]。如健脾类中药山药对 AAD 亦表现出一定的治疗作用, 逆转了 AAD 引起的体质量减轻和盲肠扩大, 高剂量 (25.68 g/kg) 山药显著提高益生菌双歧杆菌属和乳酸杆菌属的丰度, 降低潜在致病菌肠球菌属和产气荚膜梭菌 *Clostridium perfringens* 的丰度^[65]。

乳酸菌发酵的人参可以治疗 AAD, 降低结肠中 Toll 样受体 4 (Toll-like receptors 4, TLR4) 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 表达, 并提高粪肠球菌 *Enterococcus faecium*、鼠乳杆菌 *Lactobacillus murinus*、双歧杆菌属和肠杆菌科细菌 *Enterobacteriaceae bacterium* 的丰度^[66]。

新鲜生姜提取物可升高肠道菌群的多样性, 减少大肠志贺氏杆菌的再定殖, 并增加拟杆菌属的丰度, 促进紧密连接蛋白 ZO-1 的表达, 促进肠道屏障功能恢复来缓解 AAD 相关的胃肠道症状^[67]。

黄柏提取物可升高菌群 α 多样性, 增加厚壁菌门丰度, 减少拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 丰度, 增加 SCFAs 含量以及空肠杯状细胞密度和绒毛高度/隐窝深度, 降低炎症指数 (TNF- α 、IL-1 α 等), 可能是其抗腹泻作用的重要机制^[36]。

钟凌云等^[68]研究了葛根及其不同炮制品对番泻叶致腹泻模型大鼠的药效差异及对肠道菌群多样性的影响。研究表明, 与模型组比较, 煨葛根组腹泻指数 (0.40 \pm 0.38) 的止泻作用强于其生品 (1.64 \pm 0.53); 菌群测序结果表明, 与模型组比较, 煨葛根组中乳酸杆菌属的丰度较高, 推测煨葛根止泻作用显著或与其调节乳酸杆菌属丰度有关。

2.2 中药复方

现代许多研究均表明中药复方可以改善肠道的微生态环境, 从而对多种慢性腹泻发挥治疗作用。中药复方对肠道菌群的调节作用见表 1。

2.3 中药活性成分

实验研究表明许多中药活性成分包括生物碱类、黄酮类、多糖、挥发油等具有改善腹泻过程中肠道菌群紊乱的作用。

表 1 中药复方调节肠道菌群治疗慢性腹泻

Table 1 TCM compound regulating gut microbiota in treatment of chronic diarrhea

中药复方	研究对象	对肠道菌群的影响	症状缓解或治疗	文献
葛根芩连汤	细菌感染性腹泻 小猪	增加 SCFAs 产生细菌（如嗜黏蛋白艾克曼菌、拟杆菌属、丁酸弧菌 <i>Butyricimonas</i> 、梭状芽孢杆菌属、瘤胃球菌属 <i>Ruminococcus</i> 和考拉杆菌属 <i>Phascolarctobacter</i> ）的数量，升高血清中 SCFAs 水平	SCFAs 通过抑制组蛋白脱乙酰酶和 NF-κB 途径减弱黏膜促炎反应；降低粪便含水率，改善结肠黏膜损伤，上调 ZO-1 和 occludin 表达	69
	肠道湿热证泄泻 小鼠模型	升高拟杆菌门和厚壁菌门丰度，降低变形菌门和蓝藻菌门（Cyanophyta）丰度，升高乳酸杆菌属丰度	降低血清中三酰甘油、血糖水平以及白细胞数、中性粒细胞数和嗜酸细胞数，升高红细胞体积；缓解模型小鼠懒动，改善脏器指数异常，提高免疫力	70
	菌群失调性腹泻 模型大鼠模型	降低梭状芽孢杆菌属丰度	修复肠黏膜损伤，改善精神萎靡和稀便	71
和调健脾方	AAD	升高瘤胃菌科和普雷沃氏菌科 CF231 属丰度，降低乳酸杆菌属和瘤胃球菌属丰度，提高乙酸、正丁酸含量	降低血浆中二胺氧化酶、D-乳酸表达，促进结肠分泌型免疫球蛋白 A 表达，抑制结肠 TLR4 表达；改善结肠组织损伤，降低肠道黏膜通透性，增强肠黏膜免疫功能	72
参苓白术散	脾虚型功能性腹泻患者	增加双歧杆菌和拟杆菌属含量，降低粪肠球菌和大肠杆菌的含量	修复肠黏膜屏障损伤，减少肠腔内抗原性物质诱发的炎症因子释放	73
	AAD 乳猪腹泻	降低萨特氏菌属 <i>Sutterella</i> 丰度，增加拟杆菌属丰度 增加双歧杆菌、柯林氏菌属 <i>Collinsella</i> 、乳酸杆菌属和粪杆菌属 <i>Faecalibacterium</i> 丰度	改善结肠病理组织变化，降低腹泻发生率 降低腹泻发生率	74 75
痛泻要方	通过尾部夹紧和约束压力诱导 IBS-D 大鼠模型	增加嗜黏蛋白艾克曼菌丰度，降低梭状芽孢杆菌属丰度	降低结肠中的 5-HT 水平，减少大鼠排便量	49
	结合艾灸治疗肝气乘脾证腹泻型肠易激综合征患者	提高双歧杆菌含量，降低大肠杆菌含量	改善患者腹痛、腹泻、腹胀	51
痛泻安脾汤	肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合征	增加双歧杆菌丰度	促进大鼠体质量增长，改善大鼠的腹泻症状，降低直肠敏感性	76
附子理中汤联合柳氮磺胺吡啶片	IBS-D	提高乳酸杆菌属和双歧杆菌丰度，降低酵母菌、肠杆菌和肠球菌丰度	可明显提高临床疗效，缓解腹痛、腹泻、食少纳差、腹胀肠鸣	77
健脾合剂	脾虚相关性 IBS-D	升高另枝菌属 <i>Alistipes</i> 、念珠菌_糖杆菌门（ <i>Candidatus_Saccharimonas</i> ）和颤螺旋菌属 <i>Oscillibacter</i> 丰度，降低乳酸杆菌属、副萨特氏菌属 <i>Parasutterella</i> 、埃希菌属 <i>Escherichia</i> 和嗜黏蛋白艾克曼菌丰度	促进小鼠体质量增长，改善粪便形态、毛发及行为状态，但是水分依旧较多	78
运脾止泻汤	脾虚型迁延性腹泻患儿	降低球菌和肠杆菌数量，增多双歧杆菌、类杆菌和乳酸杆菌属丰度	降低患儿大便次数，改善粪便性状，降低粪便 pH 值	79

续表 1

中药复方	研究对象	对肠道菌群的影响	症状缓解或治疗	文献
无极丸	炎症后肠易激综合征	增加嗜黏蛋白艾克曼菌、拟杆菌属、副萨特氏菌属的丰度	增加黏蛋白的释放,上调紧密连接蛋白 occludin 和 ZO-1 的分布,下调结肠上皮细胞中 MLCK 的表达,促进结肠黏膜杯状细胞增殖。稳定肠道黏膜屏障,改善腹痛、结肠运动异常和内脏超敏反应	43
珠芽蓼止泻颗粒联合布拉氏酵母菌散	小儿功能性腹泻	增强肠道有益菌群	降低血清 TNF- α 、IL-6、超敏 C 反应蛋白和二甲胺氧化酶水平,升高血清 IgA 和 IgG 水平,缓解腹胀、呕吐、腹泻、腹痛症状	80
半夏泻心汤联合穴位贴敷	糖尿病性腹泻	增加双歧杆菌和拟杆菌属数量,减少乳酸杆菌属、肠球菌、肠杆菌及酵母菌数量	降低血清胃动素水平,升高血清生长抑素水平;改善腹泻及排便次数,粪质变稠	81
藿朴夏苓汤加味	胆囊切除术后腹泻	增加双歧杆菌和拟杆菌属数量,减少乳酸杆菌属、肠球菌、肠杆菌及酵母菌菌落数量	减少排便频率,改善粪便性状	82
参朮胶囊	化学疗法引起的腹泻	抑制潜在病原体梭状芽孢杆菌属、拟杆菌属、副拟杆菌属、拟普雷沃氏菌属 <i>Alloprevotella</i> 、不动杆菌属 <i>Acinetobacter</i> 和假单胞菌属 <i>Pseudomonas</i> 的增长	增加体质量和胸腺/脾脏指数,缓解体质量减轻趋势,减轻腹泻,并改善结肠的组织病理学变化	83
归芪白术汤	电离辐射引起的腹泻	升高脱硫弧菌属 <i>Desulfovibrio</i> 丰度,降低拟杆菌属和副拟杆菌属丰度,促进 SCFAs 生成	促进骨髓有核细胞、血液中白细胞、脾脏指数、血清和结肠中分泌型免疫球蛋白 A 分泌增加;增加 IL-4、IL-10、蛋白激酶 C 和血清碱性磷酸酶表达,抑制 IL-6 和 TNF- α 表达,减少体质量、水分摄入,食物摄入、腹泻水平,并增强免疫功能	84
枫蓼	蓖麻油引起的腹泻	升高双歧杆菌、气杆菌属 <i>Aerococcus</i> 、棒杆菌_1 <i>Corynebacterium_1</i> 和假单胞菌丰度	下调肝脏中 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白和 C 反应蛋白水平,上调转铁蛋白 mRNA 水平,下调空肠 AQP3 和 Na ⁺ /H ⁺ 交换异构体 8 表达;改善腹泻症状和大便稠度	85
王氏宝赤丸	蓖麻油引起的腹泻	升高属水平上双歧杆菌和脱硫弧菌属丰度,降低脆弱拟杆菌 <i>Bacteroides fragillis</i> 丰度	上调紧密连接和黏附连接基因 (<i>ZO-1</i> 、 <i>ZO-2</i> 、 <i>ZO-3</i> 、 <i>claudin-3</i> 及 <i>cdh1</i>),降低 <i>claudin-4</i> 表达;显著下调血清中 TNF- α 、巨噬细胞趋化蛋白-1 和 IL-12 水平;促进肠道运输和肠蠕动,改善肠道通透性,减轻腹泻症状	86
补脾和胃汤	5-氟尿嘧啶引起大鼠腹泻	增加拟杆菌门和普雷沃氏菌属丰度,降低变形菌门、志贺菌属、瘤胃菌科 NK4A214 属和瘤胃菌科 UCG-005 属丰度	抑制空肠中 IL-17、IL-21、IL-6、IL-10、维甲酸相关核孤儿受体 $\gamma 1$ 和叉头/翅膀状螺旋转录因子 3 的表达,改善腹泻症状,降低腹泻评分	87
七味白术汤	AAD	降低拟杆菌属和黄杆菌属 <i>Ochrobacitrum</i> 丰度,升高颤螺菌属 <i>Oscillospira</i> 丰度	无	88
	脾虚证相关性腹泻	增加嗜黏蛋白艾克曼菌的丰度,降低苏黎世杆菌 <i>Turicibacter</i> 和黄腐菌属 <i>Flavonifractor</i> 丰度,增加丙酸浓度	修复黏液层损伤,并促进结肠黏蛋白 2 的表达;改善腹泻症状及粪便稠度	89
芩连止泻汤加减联合布拉氏酵母菌散	小儿慢性腹泻	减少肠杆菌和肠球菌数量,增加双歧杆菌和拟杆菌属数量	升高血清 IgA、IgG 水平,CD4 ⁺ 占比、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 均上升,血清 CD8 ⁺ 占比降低,改善粪便性状	90
人参乌梅汤加味	苦寒中药泻下、游泳力竭复合诱导腹泻模型	增加厚壁菌门细菌,降低拟杆菌门细菌	降低腹泻次数,缓解电解质紊乱,发挥生津止泻效应	91

黄连活性成分小檗碱主要通过抑制肠道致病菌如大肠埃希菌和霍乱弧菌来治疗腹泻^[92]，同时有研究证明小檗碱通过下调 IBS-D 小鼠模型中 TNF- α -NF- κ B-MLCK 途径的异常激活来修复 IBS-D 对肠上皮屏障的损害^[23]。小檗碱缓解 5-氟尿嘧啶核苷诱导的肠道黏膜炎以及腹泻症状，可能与丰富厚壁菌门丰度，降低变形菌门丰度有关，同时增加未分类_f_卍单胞菌科、未分类_f_毛螺菌科、乳酸杆菌属、未分类_o_梭菌科、瘤胃球菌属、普雷沃氏菌属和梭状芽孢杆菌属 IV 丰度，降低志贺菌属 *Escherchia/Shigella* 来调节粪便代谢产物，增加回肠中 occludin 表达，降低血清乳酸含量，抑制回肠中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达，增加粪便中丁酸盐和谷氨酰胺的水平^[93]。小檗碱-黄芩苷协同对 IBS-D 模型小鼠的治疗可能与微生物群-肠-脑轴（脑-肠肽、免疫炎症和肠道菌群）有关，可显著降低结肠组织及血清中 5-HT、血管活性肠肽和胆碱乙酰转移酶的水平，降低结肠组织中 NF- κ B 表达，改善免疫炎症引起的全血中嗜碱性粒细胞和白细胞的水平，同时，可调节肠道菌群中的拟杆菌纲（Bacteroidia）、脱硫杆菌门（Deferribacteres）、疣微菌门（Verrucomicrobia）、念珠菌_糖杆菌门和蓝藻门（Cyanobacteria）丰度^[42]。亦有研究表明盐酸小檗碱联合双歧杆菌四联活菌治疗小儿感染性腹泻疗效优于其单独使用^[94]。

黄芪多糖可降低 AAD 大鼠结肠的炎症细胞浸润，增加丙酸盐和丁酸盐的产生，改善代谢水平，调整肠道微生物群的多样性和组成，增加假单胞菌属 *Pseudomonas* 的相对丰度，降低别杆菌属 *Allobaculum* 和粪球菌属 *Coprococcus* 的相对丰度。总之，黄芪多糖可通过恢复结肠结构、调整肠道微生物群和提高 SCFAs 水平来改善 AAD 症状^[95]。五味子水溶性多糖提取物可改变患有抗生素相关性腹泻的大鼠的肠道菌群，增加布劳特氏菌属 *Blautia*、肠杆菌属 *Intestinibacter* 和毛螺菌科-UCG-008 属丰度，降低瘤胃球菌属-1、瘤胃菌科-UCG-014 属和丹毒荚膜菌属 *Erysipelatoclostridium* 丰度并促进 SCFAs 的产生，同时减少了炎症细胞向回肠和结肠的浸润，降低 IL-4、IL-17A 和 TNF- α 的水平，增加血清 IL-2 和 IL-10 水平^[96]。

双氢青蒿素可改善硫酸葡聚糖硫酸钠引起的腹泻和便血，降低血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-23 水平，抑制肠道中 TNF- α 和 IL-1 β 的表达，升高菌群中拟杆菌门和疣微菌门丰度，降低厚壁菌门和变形菌门

丰度^[97]。砂仁挥发油可下调 p38 MAPK 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 表达，显著抑制细胞凋亡并减轻肠内炎症，进一步研究表明砂仁挥发油及其活性成分乙酸龙脑酯通过增加小带 occludin-1 和 occludin 的表达改善肠黏膜屏障，抑制 IL-6 和 TNF- α 表达，缓解 5-氟尿嘧啶诱导的肠黏膜炎和腹泻症状，并减少病原菌（埃希菌属、幽门螺杆菌属 *Helicobacter*、脱硫弧菌属、拟杆菌属、瘤胃球菌属、副拟杆菌属和梭状芽孢杆菌属）的数量，增加益生菌（乳酸杆菌属和双歧杆菌）的含量^[98]。葛根素可能通过调节肠道菌群的丰度以维持肠道微生态的稳定，抑制促肾上腺皮质激素释放激素受体 1 的表达，调节下丘脑-垂体-肾上腺轴的活性，同时，通过上调磷酸化激活的细胞外调节蛋白激酶的表达和通过上调 occludin 的表达，修复结肠黏液屏障，从而缓解 IBS-D 大鼠的腹痛和腹泻^[99]。白术精油联合人参总皂苷可显著改善 5-氟尿嘧啶引起的腹泻，可抑制肠道炎症细胞因子（TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-1 β 和 IL-17），回调门水平上菌群丰度至正常值，恢复厚壁菌门/拟杆菌门值；在属水平上显著减少潜在病原体拟杆菌属、瘤胃球菌属、厌氧棍状菌属 *Anaerotruncus* 和脱硫弧菌属^[100]。

3 结语与展望

肠道菌群失调与慢性腹泻的发生、发展密切相关^[101]。有益菌的缺失和某些病原体（如大肠杆菌和志贺氏菌）的过度生长可能是腹泻症状的重要发病机制之一。但值得关注的是，乳酸杆菌属被认为是最常用的益生菌，且大量研究表明中药可通过增加此类益生菌来改善腹泻的症状，但是也有个别研究表明在使用中药治疗过程中该菌属有所下降^[72,81]。拟杆菌属亦被证明可以改善不同的肠道疾病，被广泛认为是下一代益生菌的来源^[67]，但是这种细菌种类也可以转化为条件致病菌^[66]，在不同的研究中呈现升高和降低的趋势不一。因此，在后续研究中应注意将菌属可能发挥的功能与药效指标进行关联分析，并进行验证，从而说明其丰度变化的意义。

单味中药、中药复方和中药活性成分（生物碱类、黄酮类、多糖、挥发油）等可通过调节肠道菌群多样性、组成及其代谢产物 SCFAs 等有效改善腹泻症状，表明对肠道菌群的调节是中药治疗慢性腹泻的重要途径之一。然而当前大多研究只讨论了抗腹泻中药对肠道菌群结构和组成的调控、对肠道免疫炎症反应和肠道屏障功能以及对脑-肠-菌轴的影响

响,而对于中药缓解腹泻的肠道菌群调节作用机制,大多只是进行了关联分析研究,进一步的因果关系研究较少。后续研究可基于宏基因组测序技术分析中药干预腹泻状态下肠道菌群结构的变化,进行物种功能注释,筛选差异性菌株,并根据已在临床及动物实验中明确的抗腹泻中药调节的特定菌群,通过粪菌移植或对特定菌群进行培养,进行实验验证。然后结合肠道内容物或粪便代谢组学进行相关性分析,并通过相关通路指标验证,深入探讨中药抗腹泻的生物学机制,以期阐释中药治疗慢性腹泻的作用机制。

中药及复方成分种类较多,抗腹泻作用的物质基础尚不清晰。在研究中药粗提物及复方的基础上,可以进一步研究其有效部位或有效成分群的止泻机制。大量研究证实中药可影响菌群的生长和组成,亦可被菌群代谢失活或转化,从而直接或间接地影响药物的治疗效果。然肠道菌群对抗腹泻中药的有效成分作用尚待深入探索。因此,中药以及复方活性成分与肠道菌群的相互作用值得引起重视,可考虑将确定的活性成分与相应的代谢菌群进行体外共孵育,进一步研究中药发挥抗腹泻作用的物质基础,以期阐述中药治疗慢性腹泻的物质基础研究,并为抗腹泻中药新药的研究提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈影,李硕,苏萍,等. 中药抗腹泻的药效作用及机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 203-211.
- [2] 李琳,李岩. 肠道菌群失调与功能性腹泻 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(7): 723-726.
- [3] 周丽,徐派的,张红星. 肠道菌群与常见功能性胃肠病相关性的研究进展 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2020, 49(6): 756-760.
- [4] Shao H, Zhang C, Xiao N, *et al.* Gut microbiota characteristics in mice with antibiotic-associated diarrhea [J]. *BMC Microbiol*, 2020, 20(1): 313.
- [5] Mei L J, Zhou J L, Su Y M, *et al.* Gut microbiota composition and functional prediction in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 105.
- [6] 万凌峰. 中医药治疗腹泻型肠易激综合症的临床研究进展 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(1): 171-173.
- [7] Binder H J. Role of colonic short-chain fatty acid transport in diarrhea [J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 297-313.
- [8] 杨志华,邓柳颐,李冬梅,等. 中药复方对肠道微生态调节作用的研究 [J]. 西部中医药, 2020, 33(9): 166-168.
- [9] 杜宁,王垂杰. 中医药治疗功能性腹泻作用机制研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(12): 213-216.
- [10] 胡静怡,杜斌. 中医药治疗腹泻型肠易激综合征机制的研究进展 [J]. 中国临床研究, 2016, 29(9): 1263-1265.
- [11] Sánchez B, Delgado S, Blanco-Míguez A, *et al.* Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, doi.org/10.1002/mnfr.201600240.
- [12] 柳树英,杨志华,原睿,等. 基于“脾胃学说”探讨微生态制剂在小儿腹泻中的应用 [J]. 西部中医药, 2015, 28(9): 134-136.
- [13] Mekonnen S A, Merenstein D, Fraser C M, *et al.* Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2020, 61: 226-234.
- [14] 马金鑫. 参苓白术散对功能性腹泻脾虚证模型大鼠结肠上皮转运蛋白的影响 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [15] Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome [J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): E1107.
- [16] 赵丽. 腹泻型肠易激综合征大鼠肠道菌群和肠道屏障功能的变化及相关分子机制的研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
- [17] Wang T X, Yao W L, Li J, *et al.* Dietary garcinol supplementation improves diarrhea and intestinal barrier function associated with its modulation of gut microbiota in weaned piglets [J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2020, 11: 12.
- [18] 申意伟,李雪,范桢亮,等. 益和方对高脂饮食诱导小鼠肠壁通透性及肠道菌群和骨髓脂质功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(6): 98-102.
- [19] arabi A, Barnich N, Nguyen H T T. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD [J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 38-51.
- [20] 牧亚峰,向楠,左新河,等. 白芍总苷对自身免疫性甲状腺炎大鼠肠黏膜屏障及肠道菌群的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(11): 3269-3277.
- [21] Bertrand J, Ghouzali I, Guérin C, *et al.* Glutamine restores tight junction protein claudin-1 expression in colonic mucosa of patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(8): 1170-1176.
- [22] Coëffier M, Gloro R, Boukhettala N, *et al.* Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable

- bowel syndrome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(5): 1181-1188.
- [23] Hou Q K, Huang Y Q, Zhu S L, *et al.* MiR-144 increases intestinal permeability in IBS-D rats by targeting OCLN and ZO1 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(6): 2256-2268.
- [24] Hou Q K, Zhu S L, Zhang C R, *et al.* Berberine improves intestinal epithelial tight junctions by upregulating A20 expression in IBS-D mice [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 118: 109206.
- [25] 宋璐. 小儿感染性腹泻病的病原菌测定及药敏结果分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(A3): 40,50.
- [26] 张海玉. 小儿感染性腹泻的病原菌分布特点及耐药性分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(23): 88-90.
- [27] 李晶. 从脾论治功能性腹泻的临床与实验研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2016.
- [28] Rooks M G, Garrett W S. Gut microbiota, metabolites and host immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6): 341-352.
- [29] 林泽斯. 仁术肠乐干预肠道菌群改善母婴分离 IBS 大鼠肠道高敏感的机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [30] Yan F, Cao H, Cover T L, *et al.* Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(2): 562-575.
- [31] 宋梦微. 黄连解毒汤对高血脂小鼠肠道菌群及其炎症状态的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [32] 丁姮月, 孙宏文. 肠道菌群与腹泻型肠易激综合征相关性的研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(1): 119-125.
- [33] Gerassy-Vainberg S, Blatt A, Danin-Poleg Y, *et al.* Radiation induces proinflammatory dysbiosis: Transmission of inflammatory susceptibility by host cytokine induction [J]. *Gut*, 2018, 67(1): 97-107.
- [34] Soret R, Chevalier J, De Coppet P, *et al.* Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(5): 1772-1782.
- [35] Muller P A, Koscsó B, Rajani G M, *et al.* Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility [J]. *Cell*, 2014, 158(5): 1210.
- [36] Xu B Y, Yan Y Q, Huang J C, *et al.* Cortex Phellodendri extract's anti-diarrhea effect in mice related to its modification of gut microbiota [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 123: 109720.
- [37] Nøhr M K, Pedersen M H, Gille A, *et al.* GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(10): 3552-3564.
- [38] Mazzawi T, Hausken T, Hov J R, *et al.* Clinical response to fecal microbiota transplantation in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with normalization of fecal microbiota composition and short-chain fatty acid levels [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54(6): 690-699.
- [39] Winston J A, Theriot C M. Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(2): 158-171.
- [40] Shin A, Camilleri M, Vijayvargiya P, *et al.* Bowel functions, fecal unconjugated primary and secondary bile acids, and colonic transit in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(10): 1270-1275.
- [41] Zhao L, Yang W, Chen Y, *et al.* A Clostridia-rich microbiota enhances bile acid excretion in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(1): 438-450.
- [42] Li L, Cui H R, Li T, *et al.* Synergistic effect of berberine-based Chinese medicine assembled nanostructures on diarrhea-predominant irritable bowel syndrome *in vivo* [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1210.
- [43] Chen Y, Xiao S M, Gong Z P, *et al.* Wuji wan formula ameliorates diarrhea and disordered colonic motility in post-inflammation irritable bowel syndrome rats by modulating the gut microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 2307.
- [44] Zhang C Y, Peng X X, Shao H Q, *et al.* Gut microbiota comparison between intestinal contents and mucosa in mice with repeated stress-related diarrhea provides novel insight [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 626691.
- [45] Ma N, He T, Johnston L J, *et al.* Host-microbiome interactions: The aryl hydrocarbon receptor as a critical node in tryptophan metabolites to brain signaling [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(5): 1203-1219.
- [46] Doifode T, Giridharan V V, Generoso J S, *et al.* The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105314.
- [47] 梅冬雪. IBS-D 患者肠黏膜 5-HT、5-HT_{3R} 水平的研究 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2016.
- [48] 于征. 腹泻型肠易激综合征患者粪便双歧杆菌/肠杆菌值与血清 5-羟色胺、直肠最大耐受阈值相关性研究 [J]. 当代医学, 2014, 20(35): 64-65.
- [49] Li J, Cui H, Cai Y, *et al.* Tong-Xie-Yao-Fang regulates 5-

- HT level in diarrhea predominant irritable bowel syndrome through gut microbiota modulation [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1110.
- [50] Lotrich F E, El-Gabalawy H, Guenther L C, *et al.* The role of inflammation in the pathophysiology of depression: Different treatments and their effects [J]. *J Rheumatol Suppl*, 2011, 88: 48-54.
- [51] 周毅, 王晗, 陈晓娟, 等. 痛泻要方加味结合艾灸治疗腹泻型肠易激综合征疗效和机制研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(9): 725-728.
- [52] 苏凯奇, 沈艳婷, 林柳兵, 等. 柴胡疏肝散加减方治疗肠易激综合征随机对照临床研究的 Meta 分析 [J]. 天津中医药, 2017, 34(12): 802-805.
- [53] 梁胜斌, 杨世洁, 李共信, 等. 敦煌葆元汤治疗肝郁脾虚型肠易激综合征的临床观察 [J]. 西部中医药, 2013, 26(7): 79-82.
- [54] 张亚红, 张宝华. 自拟涩肠汤治疗腹泻型肠易激综合征 42 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(3): 102.
- [55] 廖静, 熊炬. 参倍固肠胶囊治疗脾肾阳虚型肠易激综合征临床观察 [J]. 成都中医药大学学报, 2014, 37(1): 75-77.
- [56] 黄卫国, 占煜, 陈晓辉, 等. 补中益气汤治疗脾肾阳虚证腹泻型肠易激综合征疗效观察 [J]. 四川中医, 2019, 37(1): 123-126.
- [57] 杨旭奎. 健脾补肾止泻汤治疗慢性腹泻的临床疗效 [J]. 人人健康, 2020(13): 149.
- [58] 寇琳琳. 肠易激综合征腹泻型中医治疗方法的临床探讨: 附 94 例临床观察与分析 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2008.
- [59] 梁姣姣, 王邦才. 冬令膏方治疗肝脾系疾病研究进展 [J]. 新中医, 2021, 53(8): 6-10.
- [60] 张毅靖, 甘剑峰, 王永福, 等. 健脾祛湿膏对大鼠胃肠功能的调节作用 [J]. 中成药, 2021, 43(1): 191-195.
- [61] 章细霞, 张伟, 王婧涵, 等. 桂芍巴布剂敷神阙穴治疗腹泻型肠易激综合征 53 例总结 [J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(1): 87-88.
- [62] 苏冬梅, 张声生, 刘建平, 等. 中医药治疗腹泻型肠易激综合征的系统评价研究 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(4): 532-535.
- [63] Shi K, Qu L H, Lin X, *et al.* Deep-fried *Atractylodes rhizoma* protects against spleen deficiency-induced diarrhea through regulating intestinal inflammatory response and gut microbiota [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 124.
- [64] 陈祥胜. 焦苍术长于“健脾止泻”物质基础及其作用机理的研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- [65] Zhang N, Liang T S, Jin Q, *et al.* Chinese yam (*Dioscorea opposita* Thunb.) alleviates antibiotic-associated diarrhea, modifies intestinal microbiota, and increases the level of short-chain fatty acids in mice [J]. *Food Res Int*, 2019, 122: 191-198.
- [66] Qu Q S, Yang F, Zhao C Y, *et al.* Effects of fermented ginseng on the gut microbiota and immunity of rats with antibiotic-associated diarrhea [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113594.
- [67] Ma Z J, Wang H J, Ma X J, *et al.* Modulation of gut microbiota and intestinal barrier function during alleviation of antibiotic-associated diarrhea with *Rhizoma Zingiber Officinale* (Ginger) extract [J]. *Food Funct*, 2020, 11(12): 10839-10851.
- [68] 钟凌云, 邓小燕, 黄艺, 等. 葛(葛根、粉葛)不同炮制品的药效与肠道菌群研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(17): 4403-4409.
- [69] Liu C S, Liang X, Wei X H, *et al.* Gegen Qinlian decoction treats diarrhea in piglets by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 825.
- [70] 惠华英. 葛根芩连汤对肠道湿热证泄泻小鼠疗效的微生物学机理研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [71] 张庚鑫, 杜海洋, 王平, 等. 基于 16S rRNA 测序研究葛根芩连汤对菌群失调性腹泻大鼠肠道菌群结构的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(11): 19-26.
- [72] 李小雅. 和调健脾方修复抗生素相关性腹泻大鼠肠黏膜屏障的实验研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2020.
- [73] 欧国森, 游德森, 张霖浩, 等. 参苓白术散治疗脾虚型功能性腹泻的肠道微生态机制探讨 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(11): 2232-2236.
- [74] Lv W, Liu C, Ye C, *et al.* Structural modulation of gut microbiota during alleviation of antibiotic-associated diarrhea with herbal formula [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 105(pt 3): 1622-1629.
- [75] Liu C, Zhang C, Lv W, *et al.* Structural modulation of gut microbiota during alleviation of suckling piglets diarrhoea with herbal formula [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 8358151.
- [76] 黄柳向, 旷思敏, 朱楚月. 痛泻安脾汤对腹泻型肠易激综合征大鼠肠道菌群的影响 [J]. 中医药导报, 2020, 26(9): 1-6.
- [77] 马正宏, 马先杰, 彭丽. 附子理中汤联合西医治疗腹泻型肠易激综合征临床疗效观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(12): 64-65.
- [78] 连秋华, 朱惠萍, 梁国强, 等. 健脾合剂对脾虚腹泻型肠易激综合征小鼠肠道菌群的干预研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(3): 770-780.
- [79] 王静, 梁山玉, 杨燕. 运脾止泻汤对脾虚型迁延性腹泻患儿肠道菌群调整作用的临床研究 [J]. 河北中医,

- 2016, 38(10): 1474-1478.
- [80] 韩晓雅, 刘东锋, 郭文珊, 等. 珠芽蓼止泻颗粒联合布拉氏酵母菌散治疗小儿功能性腹泻的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(9): 1826-1830.
- [81] 吴晖, 吴诗青, 胡龙涛. 半夏泻心汤联合穴位贴敷治疗糖尿病性腹泻的临床效果及对肠道激素和肠道菌群的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(2): 126-128.
- [82] 易纪杰, 胡仕祥. 藿朴夏苓汤加味治疗胆囊切除术后肠道湿热型腹泻的疗效研究 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(10): 1769-1772.
- [83] Wang J, Feng W, Zhang S, *et al.* Gut microbial modulation in the treatment of chemotherapy-induced diarrhea with ShenZhu Capsule [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 126.
- [84] Zhang L Y, Zhou T, Zhang Y M, *et al.* Guiqi baizhu decoction alleviates radiation inflammation in rats by modulating the composition of the gut microbiota [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 9017854.
- [85] Chen W, Peng X, Yu J, *et al.* FengLiao affects gut microbiota and the expression levels of Na⁺/H⁺ exchangers, aquaporins and acute phase proteins in mice with castor oil-induced diarrhea [J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0236511.
- [86] Yin S, Sun C, Ji Y, *et al.* Herbal medicine WangShiBaoChiWan improves gastrointestinal health in mice via modulation of intestinal tight junctions and gut microbiota and inhibition of inflammation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111426.
- [87] Sun Z, Hu Y, Wang Y, *et al.* Bupi Hewei decoction ameliorates 5-fluorouracil-induced intestinal dysbiosis in rats through T helper 17/T regulatory cell signaling pathway [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40(1): 38-48.
- [88] Hui H Y, Wu Y, Zheng T, *et al.* Bacterial characteristics in intestinal contents of antibiotic-associated diarrhea mice treated with qiweibaizhu powder [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e921771.
- [89] Sun S D, Yang Y, Lin X J, *et al.* Qiweibaizhu decoction treats diarrheal juvenile rats by modulating the gut microbiota, short-chain fatty acids, and the mucus barrier [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8873294.
- [90] 张旭杰, 刘杨, 李朝辉, 等. 苓连止泻汤加减联合布拉氏酵母菌散治疗小儿慢性腹泻疗效及对肠道微生态的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(29): 3226-3230.
- [91] 赵琼, 孙群, 黄勤挽, 等. 基于PCR-DGGE研究人参乌梅汤加味对腹泻大鼠肠道菌群构成特征的影响 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(7): 1548-1551.
- [92] 王鑫喆, 沈梦婷, 闫鹏举, 等. 黄连生物碱类活性成分与肠道菌群相互作用的研究进展 [J]. 中国药房, 2021, 32(1): 109-115.
- [93] Chen H, Zhang F, Li R, *et al.* Berberine regulates fecal metabolites to ameliorate 5-fluorouracil induced intestinal mucositis through modulating gut microbiota [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124: 109829.
- [94] 蔡学宁, 冯素诗, 宋多灵, 等. 盐酸小檗碱联合双歧杆菌四联活菌治疗小儿感染性腹泻的效果及对肠道菌群的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(1): 66-68.
- [95] Li S S, Qi Y L, Ren D D, *et al.* The structure features and improving effects of polysaccharide from *Astragalus membranaceus* on antibiotic-associated diarrhea [J]. *Antibiotics*, 2019, 9(1): E8.
- [96] Qi Y L, Chen L X, Gao K, *et al.* Effects of *Schisandra chinensis* polysaccharides on rats with antibiotic-associated diarrhea [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 124: 627-634.
- [97] Lei Z, Yang Y, Liu S, *et al.* Dihydroartemisinin ameliorates dextran sulfate sodium induced inflammatory bowel diseases in mice [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 100: 103915.
- [98] Zhang T, Lu S H, Bi Q, *et al.* Volatile oil from amomi fructus attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 786.
- [99] Wang Q S, Wang Y L, Zhang W Y, *et al.* Puerarin from *Pueraria lobata* alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome-diarrhea [J]. *Food Funct*, 2021, 12(5): 2211-2224.
- [100] Wang J, Feng W W, Zhang S Y, *et al.* Ameliorative effect of *Atractylodes macrocephala* essential oil combined with *Panax ginseng* total saponins on 5-fluorouracil induced diarrhea is associated with gut microbial modulation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111887.
- [101] 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.

[责任编辑 崔艳丽]