

## 调和肝脾类中药治疗“肠-肝”轴相关疾病作用机制的研究进展

贾可欣<sup>1,2</sup>, 李 寒<sup>2</sup>, 刘闰平<sup>1\*</sup>

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029

2. 北京中医药大学生命科学院, 北京 100029

**摘要:**“肠-肝”轴相关疾病是一类基于肝脏和肠道相互作用失衡而引起或加重的疾病。传统中医学基于五脏整体观对“肠-肝”轴相关疾病的认知延伸了自身的肝脾概念, 调和肝脾类中药对“肠-肝”轴相关疾病亦有积极的治疗效果, 契合中医“肝脾同调, 治肝实脾”的独特理念。通过对调和肝脾类中药调节肠道微生态及免疫微环境、保护肠道机械屏障、平衡胆汁酸稳态、调节神经递质治疗“肠-肝”轴相关疾病进行系统性回顾, 为从“肠-肝”轴角度阐释调和肝脾类中药的现代科学内涵提供新的思路, 助力创新中药开发。

**关键词:**“肠-肝”轴; 调和肝脾; 以肝治肠; 以肠治肝; 肝肠同治

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)05-1609-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.05.028

## Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine with harmonizing liver and spleen in treatment of “gut-liver” axis related diseases

JIA Ke-xin<sup>1,2</sup>, LI Han<sup>2</sup>, LIU Run-ping<sup>1</sup>

1. School of Chinese Material Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. School of Life Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

**Abstract:** “Gut-liver” axis related diseases are induced and exacerbated by unbalanced interaction between liver and intestine. The unique cognition of “gut-liver” axis diseases, which is based on the “holism of five organs” theory, extended the concept of liver and spleen in traditional Chinese medicine, with the effective therapies of harmonizing the liver and spleen and correlative representative prescriptions in clinical, which also tallied with the consensus of “harmonizing the liver and spleen, curing the liver to reinforcing spleen” in traditional Chinese medicine. Therefore, the review aims to offer an innovative therapeutic perspective for the “gut-liver” axis diseases and help the creative exploitation of traditional Chinese medicine by elaborating the scientific connotation of prescriptions and herbs that harmonize the liver and spleen, which through adjusting the intestinal microecology and immune microenvironment, protecting the intestinal mechanical barrier, maintaining the bile acid homeostasis and regulating the neurotransmitter.

**Key words:** “gut-liver” axis; harmonizing liver and spleen; treating intestine with liver; treating liver with intestine; shared treatment for liver and intestinal diseases

现代医学认为肝脏和胃肠道在解剖学和功能上存在内在联系, 它们之间可通过胆道、门静脉和体循环等进行双向交流, “肠-肝”轴体现了肝脏和胃肠道及肠道微生物群落间的相互作用<sup>[1-2]</sup>。“肠-肝”轴具备相互串扰的生理病理基础, 其稳态主要依赖肝肠间的免疫交流和胆汁酸-肠道微生物轴的稳定, 其内涵在于维持肠道微生态平衡、肠道黏膜屏障功

能的完整以及肝脏生理功能的正常发挥<sup>[2-3]</sup>。一方面, 肠道屏障构建了机体同外源性异物接触的第1道“防线”; 而肝脏则提供针对逃逸肠黏膜免疫监控的抗原、炎性因子以及内毒素的第2道“防线”<sup>[4]</sup>。肝脏受肠道菌群失调、肠屏障功能损伤后所致免疫逃逸的影响, 可接触肠源性的食物抗原和肠道菌群产生的内毒素等, 并不可避免地在肠道稳态破坏后

收稿日期: 2022-07-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82004029); 中华中医药学会青年人才托举工程项目(2020-QNRC2-01)

作者简介: 贾可欣, 博士研究生, 研究方向为中医药防治慢性肝病。E-mail: kx.jia@foxmail.com

\*通信作者: 刘闰平, 教授, 博士生导师, 从事消化系统疾病生理与药理研究。E-mail: liurunping@bucm.edu.cn

发生免疫状态改变,包括免疫不足引起的慢性感染和癌症以及免疫过度诱发的无菌性肝炎炎症<sup>[2]</sup>,可表现为肝纤维化、肝硬化、酒精性脂肪肝病(alcoholic liver disease, ALD)、非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)等<sup>[5-6]</sup>。另一方面,肝脏受损后,免疫细胞激活释放大量细胞因子并伴随胆汁酸分泌异常,这些肝源性炎性因子及异常胆汁酸信号传导不仅对肝脏本身造成二次打击<sup>[7]</sup>,亦可损伤肠黏膜屏障功能,影响肠道生态和免疫耐受平衡,形成病理性恶性循环,加重溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)等消化道疾病<sup>[4]</sup>。因此,正确认识“肠-肝”轴之间的密切关系及探索二者间微妙的双向平衡和有利于为“肠-肝”轴疾病的防治提供新的诊疗理念。

“肠-肝”轴学说与中医以五脏为核心的中医经典藏象理论中的“肝脾”理论有异源同理之妙。生理状态下,负责消化吸收及转运营养物质的胃、肠等器官与主运化,敷布精微,生化输布气血之“脾”相类;而“肝”主疏泄,本身即具有调畅脾胃运化、化生排泄胆汁的功能。病理状态下,作为联系紧密的脏腑系统,“肝脾”与“肠-肝”轴均存在相互影响,疾病互传的特点。《金匱要略》云:“见肝之病,知肝传脾,必先实脾”。脾失健运,胃肠失司,土病及木,肝失调达,则肝脉不畅,致慢性肝病形成;而肝失疏泄,气血郁滞,浊邪内阻,木郁乘土,又致脾失健运,则脾虚湿蕴,形成类似“肠-肝”轴中发生的病理循环<sup>[4]</sup>。在治疗上,“肠-肝”轴疾病如肝纤维化发展到一定病理阶段,常见少食、乏力、腹胀、胁痛及右上腹触及包块等,重者可见腹水。中医辨证多为肝脾失和、肝郁脾虚。治疗上当以调和肝脾为要。研究表明,许多肠道和肝脏疾病的发病与“肠-肝”轴功能稳态失衡相关,对于UC和IBS等具有肝郁脾虚证表现的肠道疾病,治宜疏肝理脾,常以调和肝脾代表方如四逆散、痛泻要方等随证化裁,并可取得治疗成效<sup>[8]</sup>。因此,肝脾理论是中医对“肠-肝”轴认识的重要组成部分,“肠-肝”轴学说也是对中医“肝脾”相关理论的丰富和延伸<sup>[9]</sup>,调和肝脾类中药的药理学作用可能与其对“肠-肝”轴的调控密不可分。

传统中医药以整体观和辨证论治为基石,以调和肝脾为要进行“肝脾”相关疾病的诊治,并在现代

消化系统疾病,尤其是与“肠-肝”轴相关疾病的应用中取得了明确治疗效果。本文对调和肝脾类中药通过调节肠道微生态及免疫微环境、保护肠道机械屏障、平衡胆汁酸稳态、调节神经递质治疗“肠-肝”轴相关疾病进行系统性回顾,阐述其药理作用机制与“肠-肝”轴间的关联,旨在调和肝脾类中药的证治应用提供科学理论依据,同时从传统中医药角度为“肠-肝”轴相关疾病拓宽诊疗思路及药物选择。

## 1 调节肠道微生态及免疫微环境

大量研究表明,NAFLD、ALD、UC、IBS等疾病与肠道微生物的结构和功能改变有关,肠道共生群落失调也极易诱发包括宿主肝脏在内的免疫系统响应<sup>[10]</sup>,因此调节肠道菌群,维持肠道稳态,一直是治疗“肠-肝”轴相关疾病的重要策略。相应的,调和肝脾类中药可通过调控肠道微生态改善“肠-肝”轴疾病。

### 1.1 中药复方

**1.1.1 四逆散** 四逆散为疏肝理脾之基础方,功擅透邪解郁、疏肝理脾,为肝脾不和病证之主方。该方君药柴胡疏肝解郁、臣药白芍敛阴柔肝,二者适肝体而合肝用;佐药枳实理气解郁,伍柴胡升降相承,共使气血调畅,肝脾同调,以愈四逆,临床可用于治疗NAFLD等肝脏疾病及UC、IBS等胃肠疾病。

调肝理脾经典方四逆散治疗NAFLD多通过作用于“肠-肝”轴来改善肠道和肝脏病理变化。Cheng等<sup>[11]</sup>采用四逆散干预高脂饮食诱导的NAFLD大鼠,可降低模型动物血清天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT),以及肝脏总胆固醇、三酰甘油、游离脂肪酸和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平,显著减轻脂质的肝内蓄积及肝脏炎症。此外,肠道微生物群分析表明,四逆散组与高脂肪饮食组相比,其肠道细菌组成和功能不同,并且表示颤螺菌属可能是四逆散组小鼠肠道细菌生物标志物;另外四逆散组小鼠体质量、肝脏指数、内脏脂肪指数、血清ALT、肝脏肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和三酰甘油均有降低,说明四逆散可改善小鼠肠道菌群紊乱和内毒素血症,减轻肝内脂肪变和炎症反应,可通过调节“肠-肝”轴的病理变化发挥保护肝损伤作用。Zhu等<sup>[12]</sup>研究也证实四逆散可通过抗炎和改变肠道微生物群以改善高脂饮食诱导的NAFLD。

四逆散对UC和IBS同样具有良好缓解作用,

可有效抑制肠道炎症反应,减轻腹泻、腹部拘急疼痛症状。Sun等<sup>[13]</sup>研究发现四逆散和甘草甜素干预三硝基苯磺酸诱导的UC小鼠后,可降低促炎因子如 $\gamma$ 干扰素、IL-12、TNF- $\alpha$ 和IL-17等,并促进小鼠结肠中抗炎因子IL-10的产生,提示四逆散可通过调节促炎和抗炎因子的平衡,显著改善小鼠结肠炎的病变程度。Tang等<sup>[14]</sup>运用网络药理学分析四逆散潜在活性成分及预测其治疗IBS的作用机制,发现四逆散治疗IBS可能与神经活性配体-受体相互作用、内钙离子信号传导和HIF-1信号通路有关。此外,Cai等<sup>[15]</sup>基于葡聚糖硫酸钠诱导慢性实验性结肠炎小鼠模型,发现四逆散不仅通过调节TANK结合激酶1(TANK binding kinase 1, TBK1)和干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)选择性抑制干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)和视黄酸诱导基因蛋白-I(retinoic acid inducible-gene-I, IRG-I)通路介导的I型干扰素反应,还可直接影响信号传导及转录激活因子1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)和STAT2的激活来抑制干扰素刺激基因的表达,该研究不仅为I型干扰素反应在UC中的致病作用提供了新的见解,而且提示四逆散或可通过干扰I型干扰素介导的免疫应答以改善慢性结肠炎。

由此可见,四逆散不仅可有效调节肠道免疫稳态,抑制肠道炎症反应;还可改善肠道菌群紊乱进一步减轻NAFLD肝脏脂肪蓄积以及炎症反应,是通过调节“肠-肝”轴病理机制发挥异病同治特色的代表方剂。

**1.1.2 当归芍药散** 当归芍药散为仲景调和肝脾之祖方,具调肝养血、健脾利湿之功效,主治肝脾两虚、血瘀湿滞之证。方中川芎、当归、芍药活血疏肝、益血之虚、柔肝缓急;茯苓、白术、泽泻益气运脾、运湿泄浊;合用则肝脾同调,疏瘀血、散蓄水,临床用治肝纤维化、NAFLD及功能性消化不良等疾病。

当归芍药散可通过调节肠道微生态改善肝损伤。刘礼剑等<sup>[16]</sup>给予肝硬化患者该方连续治疗1个月,发现患者肝脏储备功能及肝功能指标水平(ALT、AST、总胆红素)显著改善,其治疗总有效率为86.67%(26/30),且患者肠道双歧杆菌水平升高,大肠杆菌水平降低,因此当归芍药散加味可通过调节肠道微生态失衡,修复肠道黏膜屏障以及改善内毒素血症等多个方面治疗肝硬化;此外,当归

芍药散可显著抑制刀豆蛋白A诱导的小鼠免疫性肝损伤,这种保护作用与其降低小鼠血清中TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$ 干扰素、IL-4及IL-6等炎症因子表达水平及上调核因子E2相关因子(nuclear factor erythroid 2-related factor, Nrf2)信号通路有关<sup>[17]</sup>。

当归芍药散在临床亦可通过改善肠道免疫生态用于治疗IBS。回顾性分析研究表明当归芍药散可改善腹泻型IBS(肝郁脾虚型)患者的腹部疼痛、排便异常、急躁易怒、胁肋胀满、纳呆食少、体倦乏力等症状,明显降低患者IBS病情严重程度,治疗总有效率达90%<sup>[18]</sup>;同时,网络药理学分析结果表明,当归芍药散治疗IBS的核心靶点有IL-6、禽肉瘤病毒17原癌基因、前列腺素内过氧化物合酶2等;主要生物学通路有TNF信号通路、钙离子信号通路、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)信号通路;分子对接结果表明当归芍药散化合物核心活性成分山柰酚、豆甾醇、杨梅酮、喜树碱等和靶蛋白结合稳定且质量较高,预测了当归芍药散治疗IBS的核心活性组分及潜在机制<sup>[18]</sup>。

此外,当归芍药散亦被报道对高脂饮食诱导的NAFLD大鼠肠黏膜机械屏障具有保护作用,可改善大鼠血清总胆固醇、三酰甘油、ALT、AST水平和肝脏游离脂肪酸含量,减轻肝脏脂肪蓄积及回结肠黏膜上皮细胞水肿,降低肠道通透性,这种作用或与其升高回肠和结肠组织闭合蛋白(occludin)、闭锁小带蛋白-1(zonula occludens protein-1, ZO-1)表达有关<sup>[19]</sup>。

**1.1.3 柔肝化纤颗粒** 柔肝化纤颗粒由王振常教授在壮肝逐瘀煎的基础上化裁而来,可滋阴柔肝、活血化瘀、健脾消积。本方黄精、枸杞滋补肝肾、养阴生津;生牡蛎、鳖甲滋阴潜阳、软坚散结,泽兰活血祛瘀,5药合用,肝肾同治。黄精、黄芪补肺益气健脾,黑枣补中益气养胃,正气充盛以祛邪外出,并助生血行津。合薏苡仁、虎杖清热利湿解毒,鸡内金健脾消积化瘀,陈皮理气化痰。全方合用则肝肾同治、实脾治肝、补虚泻实。

柔肝化纤颗粒可用于治疗肝纤维化及肝硬化。陈美岑<sup>[20]</sup>在研究柔肝化纤颗粒对乙肝肝硬化代偿期肝肾阴虚证治疗效果时发现,该成方能有效调控肠道菌群的分布,提高双歧杆菌、乳酸杆菌,而降低肠球菌、肠杆菌,并降低内毒素水平,从而减轻对肝脏的肠源性打击;另外还可改善此证型患者肝功能、肝纤维化、凝血功能、中医证候积分等,并

减小门静脉内径, 具有较好的临床疗效及安全性。同时有研究提示柔肝化纤颗粒能调节成纤维细胞基质金属蛋白酶抑制酶 2/基质金属蛋白酶 2 的值, 抑制肝组织激活素 A 的表达, 提高血清卵磷脂的水平, 从而抑制肝细胞凋亡, 促进肝细胞再生, 改善肝组织病理以治疗大鼠肝纤维化<sup>[21-22]</sup>。

## 1.2 单味药

**1.2.1 黄芪** 补气药黄芪可改善肠道微生态紊乱, 研究发现黄芪可以通过与甘草配伍发挥恢复肠道微生物群多样性、调节菌群丰度和结构、降低炎性小体 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 等表达的作用, 从而改善 3,5-二乙氧基羰基-1,4-二氢-2,4,6-三甲基吡啶诱导的小鼠肝脏炎症和胆汁淤积性肝损伤<sup>[23]</sup>。另外, 也有报道称其成分黄芪多糖和黄芪皂苷可通过调节肝脏脂质积累、炎症以及调节肠道微生物群而改善 NAFLD, 或通过改善肝脏和血清脂质沉积、氧化应激反应、炎症反应和肠道菌群紊乱以缓解 ALD<sup>[24-25]</sup>; 其活性组分黄芪甲苷还可通过降低 Th17 细胞反应及促进 Treg 细胞反应以重塑免疫平衡来改善溃疡形成、炎症细胞浸润, 从而发挥缓解 UC 的药理作用<sup>[26]</sup>。

**1.2.2 茯苓** 研究发现茯苓可通过调节肠道菌群改善肝脏脂肪变性, 其成分茯苓多糖能够通过调节肠道丁酸盐水平或降低内毒素水平以调节肠道菌群, 并影响肝脏脂肪合成或下调炎性通路维持免疫稳态, 从而发挥改善高血糖、高脂血症以及 NALFD 肝脂肪变性的作用<sup>[27-28]</sup>; 另外, 茯苓寡糖也可通过调节肠道微生物群和肠道代谢物以改善高脂饮食诱导的小鼠糖脂代谢紊乱<sup>[29]</sup>; 茯苓多糖和茯苓三萜酸还可通过降低变形菌、蓝细菌、瘤胃球菌科和螺杆菌科等病原菌的丰度及促进丹毒丝菌科和普雷沃菌科等益生菌丰度以调节肠道微生物群和代谢谱, 从而缓解顺铂诱导的肠道损伤<sup>[30]</sup>。

**1.2.3 柴胡** 疏肝解郁代表药物柴胡具有抗炎和抗感染活性, 其活性组分柴胡皂苷 A 和柴胡皂苷 D 可通过调节肠道微生物群结构和多样性, 显著抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  等促炎因子 mRNA 水平, 提高抗炎因子 IL-10 表达水平, 并通过抑制核因子- $\kappa$ B 抑制蛋白 (inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B, I $\kappa$ B) 的降解和磷酸化而抑制核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 活化, 通过增加黏蛋白 mRNA 水平保护肠道屏障以改善右旋糖酐硫酸钠诱导的小鼠 UC<sup>[31-32]</sup>。此

外, 柴胡石油醚部位可增加慢性温和不可预知应激模型 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 大鼠肠道微生物群多样性, 回调微生物中罗斯氏菌属、毛形杆菌属、苍白杆菌属、普雷沃氏菌属、贪铜菌属的相对丰度, 通过调节肠道菌群结构发挥疗效<sup>[33]</sup>。

**1.2.4 陈皮** 理气健脾药陈皮可通过调节肠道菌群治疗番泻叶诱导的小鼠腹泻, 降低小鼠排便率及稀便级和腹泻指数, 并改善小鼠淀粉酶和脂肪酶活性, 高通量测序技术亦表明陈皮可提高肠道菌群多样性指数, 纠正门及属水平优势物种, 从而改善小鼠腹泻<sup>[34]</sup>; 此外, 佟常青等<sup>[35]</sup>通过 16S rRNA 测序技术证明, 陈皮可促进拟杆菌门相关细菌繁殖, 抑制厚壁菌门、变形菌门和蓝藻菌门部分细菌生长以改善创伤后应激障碍大鼠的肠道菌群环境。

## 2 保护肠道机械屏障

肠道机械屏障又称为肠道物理屏障, 作为抵御微生物入侵的第 1 道防线, 在肠道屏障结构中占据中心地位, 其由肠道上皮细胞及细胞间连接组成, 可防止肠腔中的大分子物质如细菌和毒素等进入到血液循环中, 对维持肠道正常形态和功能具有重要意义<sup>[36]</sup>。近年来一些调和肝脾类经方及中药保护肠道机械屏障的疗效和优势逐渐得到认可, 为治疗“肠-肝”轴疾病提供了新的方向和选择。

### 2.1 中药复方

**2.1.1 疏肝理脾方** 疏肝理脾方源于柴芍六君汤, 具有疏肝理气、健脾化湿之功, 可用于治疗肝郁脾虚、痰浊湿热蕴结之证<sup>[37]</sup>。方中君药柴胡疏肝理气; 臣药茯苓益气健脾; 佐药茜草、白茅根清热凉血, 地龙、鳖甲滋阴潜阳, 湘曲、砂仁健脾化湿; 使药白芍养血柔肝, 共奏疏肝健脾化湿之功。临床常用于治疗非酒精性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 及非特异性 UC。

张茜茜等<sup>[5]</sup>研究发现疏肝理脾方可通过改善 NASH 大鼠肠黏膜屏障功能和肝组织病理学变化, 抑制“肠-肝”轴病态进展, 从而阻止 NASH 进一步恶化。基于蛋氨酸及胆碱缺乏饮食诱导的 NASH 大鼠模型, 研究者通过计算肝组织炎症活动、脂肪变性及纤维化评分, 分析肝脏脂肪变性程度以及肠腔微绒毛长度及宽度的变化, 证明疏肝理脾方可修复模型大鼠肠微绒毛形态, 并减轻肝细胞脂肪变、气球样变及纤维化病变, 由此改善 NASH 大鼠的肝损伤程度, 有效减轻炎症范围及纤维化程度<sup>[5]</sup>。除此之外, 江澄<sup>[37]</sup>发现疏肝理脾方还可改善肠道微绒毛

排列形态,修复肠黏膜上皮组织结构,使肠黏膜结构更清晰,并减轻肠上皮线粒体、内质网等细胞器的损伤。

而对于特制饲料及夹尾刺激法诱导的模拟小儿厌食症的厌食模型大鼠,疏肝理脾方可改善大鼠排泄率和肠碳末推进率,缓解大鼠进食量及体质量的下降程度,组织病理学结果表明,该方给药后可改善胃及小肠腺体萎缩情况,修复胃肠黏膜结构,保护胃肠道黏膜的完整,从而促进大鼠食欲,增加其摄食量、体质量,并促进模型动物的小肠运动及吸收功能<sup>[36]</sup>。

**2.1.2 健脾活血方** 健脾活血方为北京地坛医院治疗 ALD 协定处方,有健脾益气、活血解毒之功。方中党参、白术、生黄芪健脾益气化湿,丹参、郁金行气活血化瘀,葛根、黄芩、黄连重在分消酒蕴湿热、清肠解毒。全方解毒不伤正,又兼活血健脾,可治疗 ALD 及慢性萎缩性胃炎等“肠-肝”轴疾病。

临床病例分析显示,健脾活血方有助于改善慢性萎缩性胃炎,该方协同复合维生素 B 溶液加庆大霉素针剂,对慢性萎缩性胃炎有效率达 91.2% (68 例治愈 42 例,好转 20 例)。健脾活血方可通过改善微循环,加快血流速度,改善组织营养,促进局部炎症吸收,恢复和再生萎缩腺体及细胞,促进肠上皮化生的异型增生消退,对胃黏膜、肠上皮化生和异型增生均有不同程度的逆转作用,同时对幽门螺旋杆菌也有抑制作用<sup>[26]</sup>。

药理研究发现,健脾活血方对酒精性肝病小鼠具有良好治疗效果,可以降低酒精性肝病小鼠血清 AST、ALT,改善肝功能;减轻肝脂肪变性和炎性细胞浸润,改善肝小叶结构排列形态,保护肝损伤,其治疗效果与阳性对照药谷氨酰胺效果相当<sup>[38]</sup>。研究人员亦发现,健脾活血方可使小鼠小肠组织形态紊乱状况减轻、上皮层杯状细胞和上皮细胞数量减少,并且肠道 ZO-1、occludin 蛋白上调,相对于模型组小鼠小肠病理有明显改善;从而进一步揭示了健脾活血方可能通过“肠-肝”轴机制,改善肠道屏障功能受损,降低血浆内毒素及 TNF- $\alpha$  水平,进而减轻肝损伤来治疗酒精性肝病小鼠<sup>[38]</sup>。

## 2.2 单味药

**2.2.1 白芍** 柔肝养血药白芍多有助于维持肠道屏障结构及功能。白芍水提液可改善小鼠肠道微生物群的多样性和增加有益细菌的相对丰度来改善肠道微生物稳态和恢复肠道机械屏障,并能通过 IL-

23/IL-17 轴抑制炎症反应以调节免疫状态来缓解 UC<sup>[39]</sup>;白芍提取物还可通过调节肠道微生物群,维持肠道完整性,以及降低 Toll 样受体介导的炎症通路维持免疫平衡来改善高脂高糖喂养小鼠的体质量增加、肝脂肪变性、葡萄糖耐量和全身炎症状况,从而发挥治疗小鼠 NAFLD 的作用<sup>[40]</sup>;其活性组分白芍总苷也被报道可改善肠缺血再灌注大鼠的肠道黏膜间水肿及充血,其保护机制可能与通过 III 型受体酪氨酸激酶及干细胞生长因子受体信号通路维持 Cajal 间质细胞线粒体的结构和功能稳定性有关。

## 3 平衡胆汁酸稳态

胆汁酸是胆汁的重要成分,在肠道和肝脏信号级联中不可或缺,胆汁酸稳态深深影响肠道屏障和肝肠免疫响应<sup>[41]</sup>,其中法尼醇 X 受体 (foresaid X receptor, FXR)<sup>[42]</sup>作为核心胆汁酸受体已成为“肠-肝”轴疾病中不可忽视的治疗靶点。调和肝脾类中药可通过调节胆汁酸相关信号通路治疗“肠-肝”轴疾病。

### 3.1 中药复方

**3.1.1 茵陈蒿汤** 茵陈蒿汤为传统医药治疗黄疸的经典方剂,由张仲景创制,方中君药茵陈苦寒,清热利湿,臣药栀子引湿热从小便去,佐药大黄泻热通便,导瘀热从大便而下,共建清热、利湿、退黄之功。本方可用于治疗原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC)、NAFLD、肝纤维化等疾病。

茵陈蒿汤在临床常用于治疗 PBC,临床病例分析表明,茵陈蒿汤联合熊去氧胆酸有助于降低患者 ALT、AST、碱性磷酸酶水平,并改善皮肤瘙痒、疲乏、肋肋胀痛、食欲减退、口苦等症状,提高熊去氧胆酸生化学应答率缓解 PBC,这种作用与其升高血清成纤维细胞生长因子 19 水平,从而发挥激素样作用,调节患者胆囊充盈及胆汁酸代谢有关<sup>[43]</sup>。

**3.1.2 柴胡疏肝散** 柴胡疏肝散即四逆散加川芎、香附,主治肝气郁滞诸证。方中君药柴胡疏肝解郁,臣药香附、川芎活血行气止痛,并助柴胡解肝经郁滞;佐药陈皮、枳壳理气行滞,芍药、甘草养血柔肝;使药甘草调和诸药,全方共奏疏肝行气、活血止痛之效。柴胡疏肝散在临床被广泛用于治疗胃肠及肝胆疾病。

临床报道柴胡疏肝散可用于治疗急性结石性胆囊炎<sup>[44]</sup>,其联合熊去氧胆酸给药后疗效确切,可减轻患者腹部疼痛状况,明显降低患者疼痛分级指数、Mc Gill 疼痛量表评分和目测类比定级法评分,其发挥缓解急性胆囊炎效果或与辅助熊去氧胆酸促进内

源性胆汁酸排泄并抑制其重吸收,拮抗疏水胆酸细胞毒作用,保护肝细胞抑制肝脏胆固醇生成,并促进其排泄和转化,从而溶解胆固醇性结石有关<sup>[45]</sup>;此外,该方对胆汁反流性胃炎具有良好治疗效果,可缓解患者心烦不寐、口苦、纳差等表现,并改善患者胃动力指标(促胃液素、胃动素等),总有效率达95.74%,可明显减轻胆汁反流性胃炎患者临床症状<sup>[46]</sup>。

基础研究表明,柴胡疏肝散可缓解 $\alpha$ -萘异硫氰酸酯诱导的肝内胆淤积大鼠肝损伤,降低模型大鼠肝脏病理炎症浸润和坏死情况,改善肝损伤大鼠的胆汁流量及肝功水平,这种治疗效果与柴胡疏肝散调控FXR/Nrf2/抗氧化反应元件信号通路有关<sup>[47]</sup>。

### 3.2 单味药

**3.2.1 大黄** 研究表明,大黄及其代表活性成分大黄素均可改善急性肝内胆淤积性损伤。基于异硫氰酸萘酯诱导的大鼠急性肝内胆淤积模型,大黄浸煎液可改善血清ALT、AST、ALP、总胆红素及总胆汁酸等肝功指标水平并减轻大鼠肝脏病理损伤,这种保护作用与大黄调控大鼠肝组织FXR及胆汁酸转运体表达有关<sup>[48]</sup>;另外,多项研究表明,大黄活性组分大黄素对胆汁淤积性肝损伤具有良好疗效,通过调控FXR相关信号通路,调节胆汁酸代谢和脂质代谢,保护肝细胞结构及功能,从而缓解胆源性肝损伤有关<sup>[49-51]</sup>。

**3.2.2 牛黄** 传统中药牛黄作为一种特殊动物药,源于动物牛胆囊、胆管或肝管中干燥的胆结石,其主要核心成分胆汁酸在“肠-肝”轴疾病中发挥重要作用。研究发现,牛磺熊去氧胆酸和熊去氧胆酸这2类代表性胆汁酸成分,可明显促进大鼠胆汁分泌及总胆汁酸和胆红素分泌,减小胆固醇浓度,促使游离胆固醇结晶溶解而达到抑制胆固醇型胆结石的作用<sup>[52]</sup>;此外,该药可影响NAFLD小鼠肝脏胆汁酸代谢轮廓,牛黄给药后有效缓解NAFLD小鼠肝脏脂质累积并能改善其胆汁酸变化异常,这种保肝效果依赖于牛黄修复肝脏胆汁酸合成和转化途径,增加结合型胆汁酸含量作用的发挥<sup>[53]</sup>。

## 4 调节神经递质

### 4.1 中药复方

**4.1.1 逍遥散** 逍遥散为四逆散之变方,擅调和肝脾,有疏肝解郁、养血健脾之功。主治肝郁血虚脾弱之证。方中君药柴胡疏肝解郁、调达肝气;臣药当归养血和血,白芍养血敛阴柔肝;佐药白术、茯

苓健脾化湿,炙甘草补脾益气、柔肝缓急;薄荷疏肝郁、透肝热;烧生姜降逆和中、辛散达郁,为佐药;柴胡为肝经引经药,又兼使药之用,共奏调和肝脾之功。逍遥散在临床广泛用于消化系统疾病的治疗。

现代药理研究发现,逍遥散能改善胃肠道蠕动以减少有害菌及内毒素的肠道滞留,从而有效保护肝功能,丰富了“以肠治肝”的机制内涵。徐嘉蔚等<sup>[54]</sup>将逍遥散拆方干预牛血清白蛋白注射诱导的肝硬化模型大鼠,并设立去除健脾药物组(去白术、茯苓、生姜、甘草),结果表明逍遥散能保护肝功能,同时减轻内毒素血症,并促进血清胃动素和胃窦及小肠平滑肌细胞胃动素受体的表达,以增强胃肠道运动,相较于原方组别,去除健脾药物组大鼠胃窦平滑肌胃动素受体表达明显减少,肝保护作用减弱;表明逍遥散方中健脾药能通过促进胃肠道蠕动排空,减轻细菌及有害毒素在肠道的滞留,而改善肠源性内毒素对肝脏的打击,即健脾以调“肝”,通过调节“肠-肝”轴的病理变化以缓解肝纤维化。

**4.1.2 痛泻要方** 痛泻要方擅补脾疏肝、祛湿止泻,主治肝郁脾虚之痛泻,方中君药白术苦温、补脾燥湿;臣药白芍柔肝缓急止痛;佐使药陈皮理气燥湿醒脾,防风则燥湿以助止泻,为脾经引经药,共治痛泻肝郁脾虚之证。对于现代医学的UC、IBS等“痛泻”之证,临床常表现为泻必腹痛、泻后痛减。中医认为其多因脾虚肝郁所致,故常用痛泻要方以调和肝脾;该方治疗UC缓解期肝郁脾虚证效果显著,而UC等肠道疾病肝郁脾虚证发病与“脑-肠”轴和“肠-肝”轴假说密切相关<sup>[55]</sup>。

现代药理研究表明,痛泻要方对于5-HT信号传导的调节具有显著作用,通过干预5-HT和5-HT受体(5-HT receptor, 5-HTR)的结合,调节肠道蠕动和分泌,降低肠道敏感性,缓解肠道溃疡,从而达到肠肝同调效果。研究表明,5-HT激活有利于增强肠道敏感性,促进肠道的分泌和运动功能,5-HT可与肠道受体直接结合,通过作用于5-HT1R~5-HT4R以及5-HT7R 5种受体,调节肠道分泌和蠕动,痛泻要方可能通过调节5-HT信号系统治疗肝郁脾虚型UC<sup>[56]</sup>。痛泻要方也可抑制5-HT的分泌,降低血清中5-HT浓度,抑制胃肠道蠕动<sup>[55,57]</sup>,通过调节肠道内5-HTR的表达,影响肠道敏感性而改善肝郁脾虚型肠病。任婷婷等<sup>[58]</sup>、林震群等<sup>[59]</sup>研究发现痛泻要方可下调肠黏膜5-HT1R和5-HT3R

的过度表达; 并下调肠道 5-HT<sub>3R</sub> mRNA 表达水平, 抑制 5-HT<sub>3R</sub> 的活化, 从而降低 IBS 模型大鼠的结肠高敏感性。另外, 对于经乳鼠结肠刺激方法复制的内脏高敏感性大鼠, 其肠道 5-HT<sub>4</sub>、5-HT<sub>4R</sub> mRNA 的表达水平降低, 而痛泻要方可以增强内脏高敏感性大鼠结肠 5-HT<sub>4R</sub> 蛋白表达以降低 5-HT 的释放<sup>[60]</sup>, 并显著上调经直肠扩张刺激后大鼠结肠中 5-HT<sub>4R</sub> mRNA 水平, 从而降低结肠敏感性<sup>[61]</sup>。蒋志滨等<sup>[62]</sup>研究显示肝郁脾虚型 UC 大鼠肝组织 5-HT<sub>2R</sub> 表达上调, 但经痛泻要方干预后大鼠肝内 5-HT<sub>2R</sub> 表达下降, 肠道 5-HT 水平降低, 说明痛泻要方可能通过抑制肝内 5-HT 与 5-HT<sub>2R</sub> 的结合而改善结肠炎性溃疡性病变。

### 5 结语与展望

调和肝脾类中药通过改善“肠-肝”轴的病理发挥作用, 对“肠-肝”轴系统相关疾病肝脾不和证的病理和症状治疗效果更佳<sup>[63]</sup>。调和肝脾类中药改善“肠-肝”轴的作用机制如图 1 所示。针对 NAFLD、ALD、肝硬化等疾病, 调和肝脾类中药可以通过改善肠道菌群失调, 促进胃肠道蠕动, 减轻肠黏膜机械屏障损伤, 从而抑制肠源性内毒素血症和肝脏炎症因子如 TNF- $\alpha$  的释放, 减轻肠源性肝打击, 发挥以肠治肝的功效。而对于 UC、IBS 等疾病, 调和肝脾类方剂如痛泻要方等能够调节 5-HT 信号传导, 可以通过抑制肝内炎症因子的释放以及 5-HT 与相应 5-HT<sub>2R</sub> 的结合, 减轻肝源性肠道损伤, 抑制肠道炎症反应, 发挥以肝治肠的功效。中医基于

脏腑、五行理论, 讲究治肝实脾、扶土抑木、疏补相成。而“肠-肝”轴系统则有以肠治肝、以肝治肠之妙, 其根本上在于改善肠道屏障功能。另外, 健脾方药还可通过“脑-肠”轴调控肠道菌群和 5-HT 系统缓解炎症性肠病的情志激动、焦虑状态, 亦丰富了中医理论培土以抑木、补土以疏木的内涵<sup>[55]</sup>。

而在调和肝脾类单味中药, 出现频次最高的依次为白芍、白术、柴胡等入肝经和(或)脾经的药物, 见表 1。其中, 具有改善胃肠道功能障碍从而发挥缓解便秘、UC 及 IBS 等胃肠疾病的单味中药多具有调节肠道菌群、恢复肠道屏障、平衡免疫反应的功能。改善肝脏病变的单味中药则不仅可直接减轻肝脏脂肪变, 也可间接调节肠道菌群结构和水平、抑制炎症活动, 进而通过调节“肠-肝”轴交流机制而“以肠治肝”, 减轻肝损伤。如补脾类中药黄芪侧重于调节炎症反应以恢复肠道屏障和平衡肠道免疫稳态; 健脾类中药茯苓和陈皮更依赖于调节肠道菌群紊乱以维持肠道微生态; 补益药黄芪, 调肝类中药柴胡和白芍则在维持肠道免疫平衡和肠道菌群稳定方面均有良好效果。有趣的是, 柴胡、白芍为调和肝脾代表方的基础药对, 二者补肝之体、适肝之用, 共奏调和肝脾之效。因此, 调和肝脾类方剂中高频中药的药理作用集中在维持肝脏和(或)肠道的免疫环境及维持肠道微生态平衡, 这不仅验证了调和肝脾类方剂中高频中药的潜在药理作用与调节“肠-肝”轴稳态有关, 也为后续“肠-肝”轴疾病的基础探索和临床诊疗提供参考。

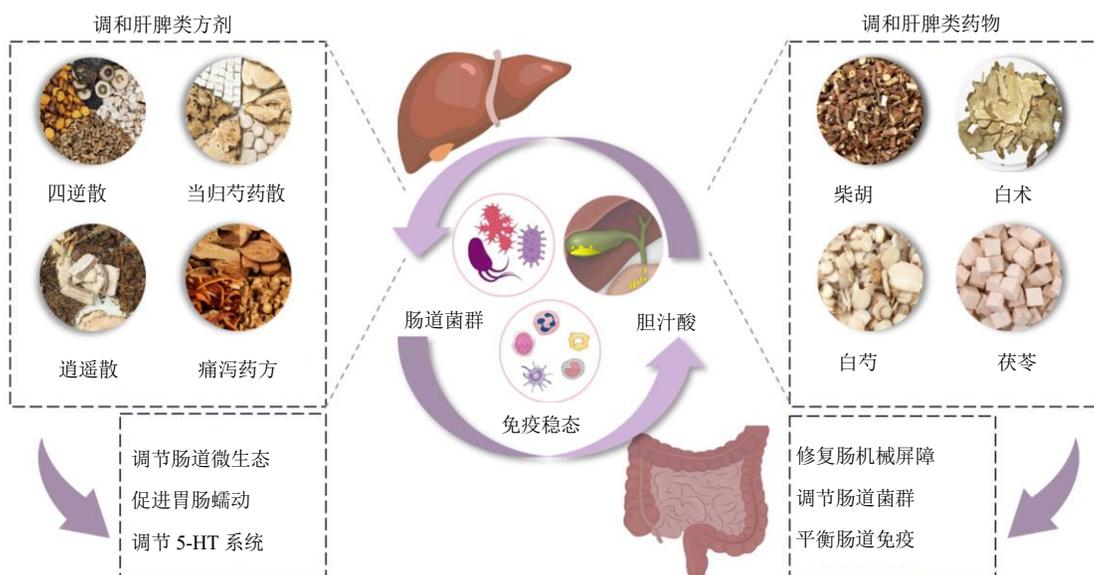


图 1 调和肝脾类中药改善“肠-肝”轴的作用机制

Fig. 1 Mechanism of regulating liver and spleen traditional Chinese medicine to improve “gut-liver” axis

表 1 调和肝脾类方中高频次药物信息

Table 1 Information of high-frequency traditional Chinese medicine in classical formulae of harmonizing liver and spleen

药理作用	中药活性组分	作用机制	“肠-肝”轴疾病	文献
改善胃肠功能	黄芪多糖	改善肠道菌群, 降低 TNF- $\alpha$ 等炎症因子表达	NAFLD	24
	柴胡石油醚	增加肠道微生物群多样性, 减轻炎症反应	CUMS	33
	黄芪皂苷	抗氧化应激, 调节肠道微生态	ALD	25
	茯苓多糖、茯苓	降低病原菌丰度, 促进等益生菌丰度以调节肠道微生物群和	顺铂诱导肠道	30
	三萜	代谢谱	损伤	
	陈皮水煎液	改善肠道水、电解质吸收和分泌功能, 改善消化酶活性, 调节	腹泻	34
			肠道菌群丰富度、均匀度和多样性	
改善肠道菌群, 抗炎	陈皮提取物	改善肠道菌群环境, 调节菌群多样性, 抑制促炎因子表达	精神障碍性胃肠	35
			疾病	
保护胃肠道功能、保护肠屏障	柴胡皂苷 D	抑制 NF- $\kappa$ B 活化, 调节肠道菌群、保护肠道屏障和降低炎症	UC	33
		因子表达		
保护胃肠道功能、免疫调节	白芍提取物	增加有益细菌相对丰度, 改善肠道稳态, 恢复肠道物理屏障, 急性结肠炎		39
	柴胡皂苷 A	抑制 NF- $\kappa$ B 的活化, 上调肝 X 受体 $\alpha$ 基因的表达和调节免疫	结肠炎	31-32
		反应		
保肝	黄芪甲苷	降低 Th17 细胞反应及促进 Treg 细胞反应以重塑免疫平衡	UC	26
	大黄提取物	减轻肝脏病理损伤, 调节肝脏脂质代谢	胆汁淤积性肝	48
			损伤	
	大黄素	保护肝细胞结构及功能, 参与调控 FXR 相关信号通路, 调节	胆源性肝损伤	49-51
			胆汁酸及肝脏脂质代谢	
保肝、抗氧化	当归多糖	抑制氧化应激和肝细胞凋亡	NAFLD	17
调节胆汁酸代谢	牛黄提取物	修复肝脏胆汁酸合成和转化途径, 增加结合型胆汁酸含量		53
降低胆固醇	牛磺熊去氧胆酸	抑制促炎因子的产生, 降低游离脂肪酸含量的表达, 下调炎	胆固醇型胆结石	52
		和熊去氧胆酸 症因子的表达		
调节氧化应激、抗炎	黄芪提取物	调节氧化应激水平和 NLRP3 水平	胆汁淤积肝损伤	23
调节“肠-肝”轴	白芍提取物	调节肠道微生物群, 维持肠道完整性, 抑制炎症通路维持免	NAFLD	40
			疫平衡	
	茯苓多糖	调节肠道丁酸盐水平或调节肠道菌群, 影响肝脏脂肪合成及		27-28
			维持免疫稳态	
	黄芪皂苷	调节肝脏脂质积累、炎症和调节肠道微生物群		25
	茯苓寡糖	调节肠道微生物群和肠道代谢物	糖脂代谢紊乱	29

综上所述, 本文对调和肝脾及其代表方剂和中药参与“肠-肝”轴疾病证治情况及药理研究进展进行了归纳和合理性阐述, 发现调和肝脾类中药有“以肝治肠”和“以肠治肝”的鲜明特色, 这与中医“肝脾同调, 治肝实脾”的理念相契合。阐明调和肝脾类中药治疗功效的科学内涵将为中医药诊治“肠-肝”轴相关疾病提供思路, 同时拓宽临床治疗用药选择。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Bauer K C, Littlejohn P T, Ayala V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the gut-liver axis: Exploring an undernutrition perspective [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(7): 1858-1875.

[2] Wang R, Tang R Q, Li B, et al. Gut microbiome, liver

- immunology, and liver diseases [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(1): 4-17.
- [3] 刘倩倩. 非酒精性脂肪肝新机制: 肝肠轴 [J]. 科教文汇: 下旬刊, 2018(9): 186-187.
- [4] 李晓玲. 浅谈“治肝实脾”理论在非酒精性脂肪性肝病中的作用 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(1): 63-64.
- [5] 张茜茜, 江澄, 刘玉娟, 等. 基于“肠-肝轴”研究疏肝理脾方对非酒精性脂肪性肝病大鼠肝脏及肠道病理结构的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(6): 377-382.
- [6] 李令仪. 基于“肝肠轴”探讨疏肝活血化滞法治疗NAFLD的机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [7] Jia W, Xie G X, Jia W P. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2): 111-128.
- [8] 栾倩, 哈成勇, 张玉彬. 基于肝肠轴治疗酒精性肝病的研究进展 [J]. 药物生物技术, 2018, 25(4): 368-371.
- [9] 廉晓晓, 郭晓霞. 肠-肝轴学说的研究进展 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27(4): 251-254.
- [10] Woodhouse C A, Patel V C, Singanayagam A, et al. Review article: The gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(2): 192-202.
- [11] Cheng F F, Ma C Y, Wang X Q, et al. Effect of traditional Chinese medicine formula Sinisan on chronic restraint stress-induced nonalcoholic fatty liver disease: A rat study [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 203.
- [12] Zhu F, Li Y M, Feng T T, et al. Freeze-dried Si-Ni-San Powder can ameliorate high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(24): 3056-3068.
- [13] Sun Y, Cai T T, Shen Y, et al. Si-Ni-San, a traditional Chinese prescription, and its active ingredient glycyrrhizin ameliorate experimental colitis through regulating cytokine balance [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(12): 1437-1443.
- [14] Tang R, Peng X Q, Zhou X H, et al. Mechanism of the treatment of irritable bowel syndrome with sini powder and Tong Xie Yao Fang Decoction based on network pharmacology [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 3598856.
- [15] Cai Y J, Xu B, Zhou F, et al. Si-Ni-San ameliorates chronic colitis by modulating type I interferons-mediated inflammation [J]. *Phytomedicine*, 2021, 84: 153495.
- [16] 刘礼剑, 杨成宁, 沈飞霞, 等. 基于“肠-肝轴”肠道菌群调节观察当归芍药散加味治疗肝硬化的临床疗效 [J]. 世界中医药, 2017, 12(8): 1789-1792.
- [17] 张驰, 魏琳, 王军, 等. 加味当归芍药散对 Con A 诱导的免疫性肝损伤小鼠保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(6): 11-15.
- [18] 何锦轶, 黄适, 周尧红, 等. 当归芍药散治疗肠易激综合征分子作用机制的分子对接和网络药理学研究 [J]. 中国中医急症, 2021, 30(6): 982-986.
- [19] 彪雅宁, 储心乔, 刘晨旭, 等. 当归芍药散对非酒精性脂肪性肝病大鼠肠黏膜机械屏障保护机制研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(3): 65-71.
- [20] 陈美岑. 基于“肝-肠轴”研究柔肝化纤颗粒调控肠道菌群失衡及治疗乙肝肝硬化代偿期的临床研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2020.
- [21] 王振常, 朱智德, 杨删, 等. 柔肝化纤颗粒对肝纤维化大鼠 ACT A 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(11): 2705-2707.
- [22] 王振常, 杨删, 黄晶晶, 等. 柔肝化纤颗粒对 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化大鼠肝脏 MMP-2、TIMP-2 的影响 [J]. 疑难病杂志, 2014, 13(1): 74-76.
- [23] Zou J, Li W K, Wang G F, et al. Hepatoprotective effects of Huangqi Decoction (*Astragali Radix* and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*) on cholestatic liver injury in mice: Involvement of alleviating intestinal microbiota dysbiosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113544.
- [24] Zhong M Y, Yan Y, Yuan H S, et al. *Astragalus mongholicus* polysaccharides ameliorate hepatic lipid accumulation and inflammation as well as modulate gut microbiota in NAFLD rats [J]. *Food Funct*, 2022, 13(13): 7287-7301.
- [25] Zhou J X, Zhang N H, Zhao L, et al. Astragalus polysaccharides and saponins alleviate liver injury and regulate gut microbiota in alcohol liver disease mice [J]. *Foods*, 2021, 10(11): 2688.
- [26] 石孝孝. 健脾活血方药治疗慢性萎缩性胃炎 68 例 [J]. 陕西中医, 2006, 27(9): 1050-1051.
- [27] Sun S S, Wang K, Ma K, et al. An insoluble polysaccharide from the sclerotium of *Poria cocos* improves hyperglycemia, hyperlipidemia and hepatic steatosis in ob/ob mice via modulation of gut microbiota [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(1): 3-14.
- [28] Tan Y Y, Yue S R, Lu A P, et al. The improvement of nonalcoholic steatohepatitis by *Poria cocos* polysaccharides associated with gut microbiota and NF- $\kappa$ B/CCL3/CCR1 axis [J]. *Phytomedicine*, 2022, 103:

- 154208.
- [29] Zhu L, Ye C, Hu B F, *et al.* Regulation of gut microbiota and intestinal metabolites by *Poria cocos* oligosaccharides improves glycolipid metabolism disturbance in high-fat diet-fed mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 107: 109019.
- [30] Zou Y T, Zhou J, Wu C Y, *et al.* Protective effects of *Poria cocos* and its components against cisplatin-induced intestinal injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 269: 113722.
- [31] Li P Z, Wu M N, Xiong W C, *et al.* Saikosaponin-d ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis by suppressing NF- $\kappa$ B activation and modulating the gut microbiota in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106288.
- [32] Zhou F, Wang N, Yang L, *et al.* Saikosaponin A protects against dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 454-458.
- [33] 冯彦. 柴胡石油醚部位与 CUMS 模型大鼠肠道菌群的相互作用研究 [D]. 太原: 山西大学, 2020.
- [34] 朱杰, 杨云华, 王斐, 等. 基于高通量测序技术探讨陈皮对腹泻小鼠肠道菌群的影响 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2022, 13(11): 3499-3508.
- [35] 佟常青, 孙天石, 周芹, 等. 基于 16S rRNA 测序分析陈皮-枳壳对创伤后应激障碍大鼠肠道菌群的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(8): 4740-4744.
- [36] 孔静, 王猛, 张玉华, 等. 肠黏膜机械屏障的中西医结合研究进展 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2020, 26(5): 1001-1004.
- [37] 江澄. 疏肝理脾方对 MCD 饮食诱发的 NASH 大鼠肠道及肝脏病理结构的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [38] 周梅月. 健脾活血方修复酒精性肝病小鼠肠黏膜损伤的机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [39] Yan B F, Chen X, Chen Y F, *et al.* Aqueous extract of *Paeoniae Radix Alba* (*Paeonia lactiflora* Pall.) ameliorates DSS-induced colitis in mice by tuning the intestinal physical barrier, immune responses, and microbiota [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 294: 115365.
- [40] Chen L L, Kan J T, Zheng N N, *et al.* A botanical dietary supplement from white peony and licorice attenuates nonalcoholic fatty liver disease by modulating gut microbiota and reducing inflammation [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153693.
- [41] Hartmann P, Hochrath K, Horvath A, *et al.* Modulation of the intestinal bile acid/farnesoid X receptor/fibroblast growth factor 15 axis improves alcoholic liver disease in mice [J]. *Hepatology*, 2018, 67(6): 2150-2166.
- [42] 李璐, 王玉琳, 秦鸿宇, 等. 小檗碱调节肠肝轴治疗非酒精性脂肪肝病的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(5): 1501-1509.
- [43] 凌琪华, 郑月琪, 陈建杰, 等. 加味茵陈蒿汤联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎的临床疗效及对 FGF19 的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(S1): 41-43.
- [44] 杨振林, 姚春和, 傅金坤, 等. 柴胡疏肝散加味联合熊去氧胆酸治疗胆囊炎的疗效探析 [J]. *湖南师范大学学报: 医学版*, 2016, 13(1): 106-108.
- [45] 杨振林, 姚春和, 傅金坤, 等. 柴胡疏肝散加味联合熊去氧胆酸治疗急性结石性胆囊炎患者的疗效观察 [J]. *广西医科大学学报*, 2017, 34(1): 77-79.
- [46] 郑向佩. 柴胡疏肝利胆汤加减辅助胆汁反流性胃炎疗效观察 [J]. *实用中医药杂志*, 2022, 38(1): 63-65.
- [47] 娄静, 赵雷, 朱岩洁, 等. 柴胡疏肝散调控 FXR/Nrf2/ARE 通路对肝内胆胆汁淤积大鼠肝损伤的保护作用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(20): 5610-5616.
- [48] 果佳霖, 马丽杰, 陈阳, 等. 胆汁淤积性肝损伤治疗靶点与药物治疗进展 [J]. *生命的化学*, 2018, 38(3): 445-451.
- [49] 张国强, 张帆, 武新安, 等. 不同剂量大黄对雌激素诱导的胆汁淤积大鼠核受体 FXR、CAR 的调节作用 [A]//2014 年中国药学会大会暨中国药师周论文集 [C]. 石家庄: 中国药学会, 2014: 2474-2480.
- [50] 丁艳, 刘德滢, 刘盼, 等. 大黄素对急性淤胆型肝炎模型大鼠的治疗作用及机制探讨 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(19): 1486-1490.
- [51] 陈志霖. 大黄素通过 FXR/BSEP 信号通路干预胆汁淤积的机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [52] 张宇静, 夏晶, 仇佳思, 等. 牛黄中胆汁酸的药理作用及定量分析方法研究进展 [J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(2): 268-274.
- [53] 刘雅楠, 贺雯茜, 张程亮, 等. 体外培育牛黄对非酒精性脂肪肝小鼠肝脏胆汁酸代谢轮廓的影响研究 [J]. *中国药师*, 2020, 23(6): 1009-1015.
- [54] 徐嘉蔚, 陈斌, 李玲, 等. 肝病实脾法对肝硬化大鼠胃动素、胃动素受体及内毒素血症的影响 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2015, 25(2): 99-101.
- [55] 张旭飞, 蒋志滨, 高洁, 等. 基于 5-HT 信号系统探讨痛泻要方治疗肝郁脾虚型溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. *中医学报*, 2021, 36(10): 2116-2121.
- [56] Atkinson W, Lockhart S, Whorwell P J, *et al.* Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(1): 34-43.
- [57] 曾威. 痛泻要方对 IBS-D 模型大鼠血清 5-HT、CGRP

- 和 VIP 的影响 [D]. 南充: 川北医学院, 2017.
- [58] 任婷婷, 林江, 郑萍. 痛泻要方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠肠道 5-HT 受体信号传导系统的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(7): 1537-1539.
- [59] 林震群, 张维波, 周文博. 痛泻要方颗粒对腹泻型肠易激综合征的结肠黏膜 5-HT<sub>3</sub> 受体表达的影响 [J]. 福建中医药, 2011, 42(5): 14-16.
- [60] 旺建伟, 齐德英, 金颖慧, 等. 痛泻要方对内脏高敏性大鼠结肠 5-HT、5-HT<sub>4</sub> 受体表达影响的研究 [J]. 中医药学报, 2011, 39(2): 28-31.
- [61] 旺建伟, 叶虹玉, 赵文静, 等. 痛泻要方对 IBS 内脏高敏性大鼠结肠组织 5-HT<sub>4</sub> 受体 mRNA 与 c-fos mRNA 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(4): 1070-1075.
- [62] 蒋志滨, 高洁, 李文, 等. 痛泻要方对 TNBS 诱导的肝郁脾虚型溃疡性结肠炎大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、5-HT 及肝组织 SCD1、5-HT<sub>2</sub> 受体 mRNA 表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 57-59.
- [63] Sun Q, Xin X, An Z, *et al.* Therapeutic potential of natural plants against non-alcoholic fatty liver disease: targeting the interplay between gut microbiota and bile acids [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 854879.

[责任编辑 赵慧亮]