

## 中药复方调控肠道菌群改善泄泻的作用及机制研究进展

叶桂芳<sup>1,3</sup>, 于舒婷<sup>1,2\*</sup>, 胡英还<sup>1,2</sup>, 秦雪梅<sup>1,4\*</sup>

1. 山西中医药大学太行本草研究院, 山西 晋中 030619
2. 山西中医药大学 实验管理中心, 山西 晋中 030619
3. 山西中医药大学中药与食品工程学院, 山西 晋中 030619
4. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

**摘要:** 泄泻是一种临床表现为大便质地稀薄, 排便频次与排便量均增多的胃肠道病症, 缠绵难愈, 给患者的生活质量带来严重影响, 而在治疗上, 中医药展现出了独特的优势。众多研究表明, 肠道菌群失衡乃引发泄泻的关键因素之一。中药复方凭借其多组分、多靶点的综合效应, 能够有效调节肠道菌群及其代谢产物平衡, 通过多种途径改善泄泻, 如抑制肠道炎症、修复肠道屏障、抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴活性失调等。通过聚焦于不同中医证候泄泻的肠道菌群特征, 系统梳理了常用的中药复方对这些特征的调控作用, 并深入探讨了肠道菌群在泄泻发病中的作用机制, 为中药复方治疗泄泻及相关肠道疾病提供更为坚实的理论支撑。

**关键词:** 泄泻; 肠道菌群; 肠道代谢物; 肠道屏障; 中药

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)22-7889-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.22.031

## Research progress on effect and mechanism of traditional Chinese herbal compounds in treatment of diarrhea by regulating intestinal flora

YE Guifang<sup>1,3</sup>, YU Shuting<sup>1,2</sup>, HU Yinghuan<sup>1,2</sup>, QIN Xuemei<sup>1,4</sup>

1. Institute of Taihang Materia Medica, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China
2. Experimental Management Center, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China
3. School of Traditional Chinese Materia Medica and Food Engineering, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China
4. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine of Shanxi University, Taiyuan 030006, China

**Abstract:** Diarrhea, which is clinically manifested by loose stool and an increased volume of defecation, is a common gastrointestinal disease. It is persistent and difficult to cure, seriously affecting the quality of life of patients. Traditional Chinese medicine (TCM) has certain advantages in its treatment. Numerous studies have shown that intestinal flora imbalance is one of the main factors triggering diarrhea. By leveraging their multi-component and multi-target effects, TCM compounds can effectively regulate the balance of intestinal flora and their metabolites, thereby improving diarrhea through various mechanisms, such as inhibiting intestinal inflammation, repairing intestinal barriers, and suppressing hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction. Therefore, this article focuses on the characteristics of intestinal flora in diarrhea with different TCM syndromes, reviews the regulatory effects of TCM compounds, and explores the mechanism of intestinal flora involvement in diarrhea, aiming to provide a more sufficient theoretical basis for treatment of diarrhea and other intestinal diseases with TCM compounds.

**Key words:** diarrhea; intestinal flora; intestinal metabolites; intestinal barrier; traditional Chinese medicine

收稿日期: 2024-06-05

基金项目: 山西省基础研究计划青年项目 (202203021222271); 山西中医药大学博士科研启动基金 (2023BK01); 山西省卫健委中医药科研课题 (2023ZYCY066); 山西中医药大学科技创新团队 (2022TD2007); 中药生命组学与创新药物研发研究室 (zyyjs2024019)

作者简介: 叶桂芳, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: 1211659116@qq.com

\*通信作者: 于舒婷, 讲师, 从事中药药效物质基础与作用机制研究。E-mail: yustxu@163.com

秦雪梅, 教授, 博士生导师, 从事中医药代谢组学研究与创新药物研发。E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

泄泻是指以排便次数增多,粪质溏薄或完谷不化,甚至泻出如水样为主症的病证,始载于《黄帝内经》,也有“飧泄”“注下”之称,现代医学中慢性肠炎、腹泻型肠易激综合征、功能性腹泻、炎症性肠病等均归于泄泻病范畴<sup>[1]</sup>。近年来,随着社会经济的发展,人们生活方式的转变,包括饮食结构、生活习惯及环境等因素的变化,及工作压力的增大,泄泻的发病率在全球范围内呈现上升趋势<sup>[2]</sup>。该病缠绵难愈、易于复发,严重影响患者的生活质量和工作效率,且长期的医疗保健支出给患者带来了沉重的经济负担<sup>[3]</sup>。中医药基于整体观的诊疗理念,可标本同治,明显改善患者临床症状,提高生活质量,且不易复发,具有一定的治疗优势。根据《泄泻中医诊疗专家共识意见(2017)》的阐述,泄泻的中医辨证分型包括寒湿困脾、肠道湿热、食滞肠胃、脾气亏虚、肾阳亏虚及肝气乘脾证<sup>[4]</sup>。中医辨证论治泄泻具有整体调控、疗效持续时间长和不良反应少等独特优点,然而中医辨证分型多依赖于临床医生的个人经验,亟需建立统一、客观的标准<sup>[5]</sup>。

肠道菌群是定植于人体肠道中的微生态系统,种类丰富、菌群群落结构复杂,在维持肠道生理功能、调节机体免疫及拮抗病原微生物等方面具有重要作用<sup>[6]</sup>。相反,肠道菌群的紊乱会诱发各种慢性疾病,如泄泻<sup>[7]</sup>、肠易激综合征<sup>[8]</sup>、结肠炎<sup>[9]</sup>等。在泄泻机体中,肠道菌群的总体特征表现为有害菌相对丰度增加,有益菌比例下降,进一步通过影响肠道代谢物等生物活性物质,促进炎症反应的发生,破坏肠道屏障功能,并导致脑-肠轴功能紊乱,从而加速泄泻的发生与发展进程。因此,深入探究泄泻对肠道菌群的影响及其相关作用机制,对于泄泻的临床诊断、治疗方案制定及发病机制的深入研究具有极其重要的意义。参苓白术散、附子理中汤、四神丸等为治疗泄泻的经典名方,适用于不同的中医证型<sup>[4]</sup>。本文将聚焦于不同中医证候下泄泻的肠道菌群特征,及常用中药复方对这些特征的调控效应,深入探讨肠道菌群在泄泻发病过程中的作用机制,旨在为泄泻及相关肠道疾病的临床诊疗与科学研究提供新的见解与策略。

## 1 中药复方对不同证候泄泻肠道菌群的影响

### 1.1 湿证泄泻

湿证泄泻常见的类型有肠道湿热证和寒湿困脾证。平素暴食受寒,或居于潮湿处,易致寒湿之邪入肠,致大便溏,清稀如水引起寒湿困脾阳,肠湿

生热,水谷运化困难,引发肠道湿热泄泻<sup>[10]</sup>。芍药汤和葛根芩连汤等是治疗肠道湿热证泄泻的常用复方。芍药汤首载于《黄帝内经》,由白芍、黄连、当归、木香、槟榔、甘草、大黄、黄芩、肉桂组成,具有止泻痢腹痛之功。凌霄等<sup>[11]</sup>采用“高温+高湿+高糖高脂饮食+致病因子”方法建立湿热泄泻大鼠模型,考察芍药汤对湿热泄泻肠道菌群组成的影响。研究发现与正常大鼠比较,模型组大鼠肠道中普雷沃氏菌属和大肠杆菌-志贺氏菌属丰度显著增加,而*Turicibacter*菌、罗姆布次菌属等显著降低,芍药汤干预后,普雷沃氏菌属*Prevotella*和志贺氏菌属*Shigella*显著下降,*Turicibacter*菌、罗姆布次菌属*Romboutsia*等显著升高。葛根芩连汤出自《伤寒杂病论》,由葛根、黄芩、黄连和炙甘草组成,具有协热下利之功。肖嫩群等<sup>[12]</sup>研究表明“高糖高脂+高温高湿+白酒复合冰水”肠道湿热泄泻小鼠模型中肠道双歧杆菌和乳杆菌丰度显著降低,ig葛根芩连汤后,双歧杆菌和乳杆菌丰度等益生菌的数量显著回调。此外,藿香正气散具有解表化湿、理气和中之功,是治疗寒湿困脾泄泻的常用复方。张晨阳<sup>[13]</sup>通过研究藿香正气散对“人工气候箱模拟寒湿环境应激”诱导的寒湿困脾泄泻小鼠模型肠道微生态的影响,发现ig藿香正气散可以显著提高模型组肠黏膜益生菌乳酸杆菌*Lactobacillus*相对丰度,降低条件致病菌如螺旋杆菌*Helicobacter*、梭杆菌*Clostridium*和阴沟肠杆菌*Enterobacter cloacae*相对丰度。

### 1.2 食滞胃肠证泄泻

食滞胃肠证泄泻者脾胃失运、饮食过多,导致食物发生堆积。脾虚使消化吸收功能减弱,饮食过饱,喜食浓味,使胃肠损伤,是形成食滞胃肠泄泻的主要因素<sup>[14]</sup>。保和丸出自《丹溪心法》,由山楂、神曲、莱菔子、半夏、陈皮、茯苓、连翘组成,具有消食、导滞、和胃之功,是治疗食滞胃肠证泄泻的常用复方。邵好青<sup>[15]</sup>通过研究保和丸对“高蛋白高热量饲料联合ig植物油”模拟饮食不节制备的食滞胃肠证泄泻小鼠模型肠道菌群的影响,发现与正常组相比,模型组小鼠中瘤胃球菌科(*Muribaculaceae*)、啮齿粪杆菌*Faecalibaculum rodentium*等短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)产生菌和胆汁酸代谢菌的丰度显著增加,肠道分节丝状菌、鼠乳杆菌*Lactobacillus murinus*等有益菌的丰度相对减少。而保和丸干预后肠道分节丝状菌和鼠乳杆菌丰度显著增加,双歧杆菌和啮齿

粪杆菌丰度显著降低,表明保和丸对小鼠肠道微生态的调节是其消食导滞的潜在机制。

### 1.3 脾气亏虚证泄泻

脾气虚、饮食不规律、病后过服寒凉或劳倦伤脾是导致脾气亏虚证泄泻的主要原因<sup>[16]</sup>。二术止泻汤、七味白术散、参苓白术散及和调健脾汤等是治疗脾气亏虚证泄泻的常用复方。二术止泻汤是临床治疗小儿腹泻的经验方,由白术、苍术、藿香、乌梅、葛根组成,具有益气健脾、燥湿利水、涩肠止泻之功<sup>[17]</sup>。张卫平等<sup>[18]</sup>通过观察二术止泻汤对番泻叶水浸液诱导的脾虚泄泻模型小鼠肠道菌群数量的影响,发现模型组肠球菌显著增加,双歧杆菌、乳酸杆菌和肠杆菌显著减少,二术止泻汤干预后有益菌双歧杆菌、乳酸杆菌和肠杆菌数量显著增加,有害菌类杆菌和肠球菌 *Enterococcus* 丰度显著降低。七味白术散由人参、茯苓、炒白术、甘草、藿香叶、木香、葛根组成,具有健脾益气、和胃生津之功。孙少丹<sup>[19]</sup>发现“聚乙二醇 3350+水平台”诱导的脾虚证泄泻幼鼠模型中阿克曼菌属 *Akkermansia* 的丰度显著增加,疣微菌门(Verrucommicrobia)丰度显著降低,而七味白术散干预后,疣微菌门显著升高,阿克曼菌属显著降低,表明七味白术散可能通过肠道菌群修复黏液屏障从而治疗脾虚证泄泻。

### 1.4 肾阳亏虚证泄泻

泄泻位于肠中,脾为关键,脾阳虚久不能滋养肾阳,或肾阳虚衰难以温补脾土最终会导致脾运障碍而泄泻。肾阳亏虚证泄泻多表现五更泻<sup>[20]</sup>。二神丸、四神丸和姜芡止泻汤等是治疗肾阳亏虚证泄泻的常用复方。陈志敏等<sup>[21]</sup>通过研究二神丸对“腺嘌呤+饮食失节+番泻叶”诱导的脾肾阳虚泄泻模型大鼠肠道菌群的影响,发现 ig 二神丸可显著升高模型大鼠肠道中乳酸杆菌和长双歧杆菌的丰度,降低粪肠球菌和大肠埃希菌的丰度。四神丸出自《内科摘要》,由肉豆蔻、补骨脂、五味子、吴茱萸、大枣组成,具有温肾散寒、涩肠止泻之功。朱佳源<sup>[22]</sup>发现“腺嘌呤联合番泻叶”诱导的肾阳亏虚泄泻小鼠模型拟杆菌和螺旋杆菌等丰度显著升高,乳酸菌丰度显著降低,四神丸干预后,乳酸菌显著增加。Liu 等<sup>[23]</sup>研究发现肾阳亏虚证泄泻大鼠模型肠道菌群在门水平上,放线菌门(Actinobacteria)和变形菌门(Proteobacteria)丰度显著升高,在属水平上,支原体菌属(*Allobaculum*)和韦荣球菌属丰度显著增加,普雷沃氏菌属等显著降低,而 ig 四神丸后,变

形菌门和支原体属显著减少。卢恩仕等<sup>[24]</sup>通过研究姜芡止泻汤对肾虚证泄泻的疗效及对肠道菌群结构的影响。采用随机数字表法将 120 例患者分为治疗组及对照组各 60 例,治疗组肾阳亏虚患者肠道的瘤胃球菌科、毛螺菌科及颤螺菌属丰度显著升高,而肠杆菌属 *Enterobacterspp* 和梭菌属等显著降低,表明姜芡止泻汤可显著改善患者临床症状,抑制致病菌异常繁殖,扶植益生菌生长,从而调整肠道菌群结构,促进胃肠功能恢复。

### 1.5 肝气乘脾证泄泻

《医方考·卷二》中有言:“泻责之脾,痛责之肝,肝责之实,脾责之虚,脾虚肝实,故令痛泻”。表明情志失调是肝气乘脾证泄泻的主要因素<sup>[25]</sup>。痛泻要方、戊己丸、怡情止泻汤等是治疗肝气乘脾证泄泻的中药复方。痛泻要方出自《丹溪心法》,由白术、白芍、陈皮、防风组成,具有补脾柔肝、祛湿止泻之功。刘慧英<sup>[26]</sup>通过研究痛泻药方对“番泻叶煎剂与束缚-夹尾应激联用”诱导肝气乘脾证泄泻小鼠肠道菌群的影响,发现与正常小鼠相比,模型组小鼠乳酸杆菌和双歧杆菌等丰度显著降低,鼠乳杆菌 *Lactobacillus murinus* 和关节瘤念珠菌属显著升高,痛泻要方干预后,乳酸杆菌显著增加,关节瘤念珠菌属显著降低,表明痛泻药方可一定程度上改变肠道菌群的结构,促进部分益生菌的恢复,从而缓解泄泻。此外,刘娅薇<sup>[27]</sup>研究发现 ig 痛泻要方能抑制肝气乘脾证泄泻小鼠细菌和大肠杆菌的生长,使双歧杆菌/肠杆菌的值恢复至正常范围,平衡肠道内环境,同时使小鼠肠后段黏膜中的乳糖酶、蔗糖酶及淀粉酶活性增加,恢复肠道功能。

综上,肠道菌群以一定的类型、丰度和比例维持肠道微生态的动态平衡<sup>[28]</sup>。不同证候泄泻肠道菌群的变化特征各异,如丹毒丝菌属、阴沟肠杆菌和支原体属分别是肠道湿热证、寒湿困脾证和肾阳亏虚证泄泻的优势菌。菌群种类及丰度的改变致使稳态失衡,进而引发一系列生理功能改变。而中药复方以其整体性的特点,能够有效改善肠道微生物群落结构,重塑肠道内环境稳态。

## 2 中药复方对泄泻机体中肠道代谢物的影响

肠道代谢物在菌群与宿主的交互作用中扮演着桥梁角色,其变化直接反映菌群与宿主功能的状态,发挥能量转换调控、细胞间信号传递、调节宿主免疫系统,及维持肠道黏膜的完整性等关键功能<sup>[29]</sup>。肠道菌群通过影响肠道代谢物的产生直接或间接地

影响泄泻的发生发展。

## 2.1 SCFAs

SCFAs 是肠道菌群发酵膳食纤维产生的代谢物,参与肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IEC)的功能完整性并调节抗炎活性<sup>[30]</sup>,主要包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等。研究表明,肠道菌群可通过促进 SCFAs 产生来抑制炎症因子表达和增强肠黏膜屏障,从而抑制腹泻的发展<sup>[31-32]</sup>。

如在“聚乙二醇 3350+强迫游泳”致脾虚泄泻小鼠模型中,七味白术散通过增加艾克曼属和疣微菌门丰度,促进乙酸生成,从而抑制核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)通路产生白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-17A 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等炎症因子,进而减少炎症细胞对回肠和结肠的浸润<sup>[33-34]</sup>。在肝气乘脾证泄泻大鼠模型中,香砂六君子汤可显著增加厚壁菌门和乳杆菌属等丰度,减少拟杆菌门丰度,促进乙酸和丁酸等代谢物生成,从而诱导黏蛋白合成,进一步加强 IEC 之间的连接,改善肠黏膜损伤<sup>[35-36]</sup>。

## 2.2 胆汁酸

研究表明,胆汁酸在肝脏中合成过多或在回肠中重吸收减少,会导致到达结肠的胆汁酸过量,引发腹泻<sup>[37]</sup>。富含胆盐水解酶(bile saline hydrolase, BSH)的肠道菌群如乳杆菌属、埃希菌属等减少,而牛磺- $\beta$ -鼠胆酸(tauro- $\beta$ -muricholic acid, T- $\beta$ MCA)增加,导致法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)/成纤维细胞生长因子 15(fibroblast growth factor 15, FGF15)信号通路下调,抑制有机溶质转运蛋白  $\alpha$ (heterodimeric organic solute transporter  $\alpha$ , OST $\alpha$ )的表达,促进细胞色素酶 7A1(cytochrome P450 enzymes 7A1, CYP7A1)的表达和胆汁酸的合成<sup>[38]</sup>。此外,胆汁酸也可影响肠道菌群的丰度和多样性。胆汁酸可以激活调节胆汁酸合成的 FXR 负反馈调节以诱导一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和 IL-18 表达来抑制细菌的过度生长<sup>[39]</sup>。因此,胆汁酸缺乏可使致病菌过度生长,从而导致肠上皮的完整性被破坏<sup>[40]</sup>,引发一系列胃肠道炎症。

七味白术散多糖苷通过增加双歧杆菌、乳酸杆菌等肠道菌群的相对丰度,激活 BSH 酶,降低 T- $\beta$ MCA,从而使 FXR 增加,抑制胆汁酸合成,减少过量胆汁酸到达结肠而产生止泻作用<sup>[41]</sup>。李奕霖<sup>[42]</sup>研究发现脾虚湿盛型腹泻型肠易激综合征

(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)患者的胆汁酸出现显著异常,甘氨酸脱氧胆酸钠盐等初级胆汁酸显著增加,熊去氧胆酸和石胆酸显著降低,而参苓白术散可以逆转胆汁酸的异常改变,并且甘氨酸脱氧胆酸钠盐与梭菌属呈负相关,表明肠道菌群-胆汁酸代谢轴有望成为参苓白术散治疗脾虚湿盛型 IBS-D 的重要机制之一。

## 2.3 其他代谢物

泄泻的发生还与吲哚及其衍生物、次黄嘌呤代谢相关,但是中药复方的调控作用仍有待深入研究。如大肠杆菌和乳酸杆菌等菌群减少,促使结肠中 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)增加并抑制芳烃受体与吲哚-3-乙酸、吲哚-3-醛和吲哚-3-乳酸等吲哚及其衍生物结合,抑制抗炎因子 IL-22 产生,从而破坏肠黏膜屏障,促进腹泻的发展<sup>[43-45]</sup>。

Mars 等<sup>[46]</sup>通过整合 IBS-D 患者多组学数据发现,肠道微生物群如毛螺菌(Lachnospiraceae)参与次黄嘌呤代谢能使宿主体内脱氢酶/氧化酶(dehydrogenase/oxidase, XO)和黄嘌呤磷酸核糖转移酶(hypoxanthine phosphoribosyl transferase, XPRT)活性增加,从而导致 IBS-D 患者粪便次黄嘌呤减少而产生泄泻。

## 3 中药复方调节肠道菌群失调治疗泄泻的作用机制

泄泻的病理机制涉及脑-肠轴功能失调、肠道炎症、肠道黏膜屏障损伤、胃肠道动力异常变化、离子转运机制失衡等<sup>[47]</sup>。各因素相互作用导致食物在消化过程中不完全吸收、体液平衡紊乱及肠道蠕动加速。而中药复方能调节肠道菌群平衡,通过多种机制恢复机体肠道功能。

### 3.1 肠道菌群失调与肠道炎症

肠道菌群及其代谢物的变化可诱发肠道炎症反应,炎症因子如 IL-6、TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  等通过促进肠运动、促进肠分泌及抑制肠黏膜吸收水和电解质而发生腹泻<sup>[48-49]</sup>。多项研究表明,肠道菌群主要通过脂多糖/Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- $\kappa$ B<sup>[50]</sup>、TLR2/髓样分化因子 88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)/NF- $\kappa$ B<sup>[51]</sup>和刺激免疫细胞分化<sup>[52]</sup>等途径来抑制腹泻中肠道炎症反应和调控机体免疫功能。

芍药汤能够显著增加湿热泄泻大鼠肠道中肠杆菌相对丰度、减少大肠埃希菌属相对丰度,从而降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2 和 IL-6 等炎症因子水平<sup>[1]</sup>。

四神丸通过增加细小杆菌属 *Parvibacter* 和红球菌属 *Rhodococcus* 相对丰度, 进而抑制 TLR4、MyD88 和 NF- $\kappa$ B 蛋白的活化, 显著降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子水平, 从而改善“大黄+氢化可的松+葡聚糖硫酸钠”诱导的脾肾阳虚证结肠炎<sup>[53]</sup>; 此外, 四神丸也可以调节肠道免疫细胞调节性 T 细胞/辅助性 T 细胞 17 的平衡, 从而纠正结肠炎大鼠异常的黏膜免疫状态<sup>[54]</sup>。葛根芩连汤可通过下调 IL-6、IL-1 $\beta$  等炎症因子的表达, 调控巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞的分化及增殖, 防止过度的免疫反应和组织损伤<sup>[52]</sup>。

### 3.2 肠道菌群失调与肠道屏障损伤

肠道是与菌群接触最多的器官, 其肠道屏障功能保护着肠道的健康, 与肠道菌群保持相对稳定, 共同形成肠道天然的防御系统<sup>[55-56]</sup>。其中, 紧密连接蛋白如闭合蛋白 (occludin)、闭锁小带蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1)、Claudins 是组成肠道上皮屏障的细胞间连接蛋白, 决定肠道上皮组织的通透性。肠道菌群通过维持其表达和分布减轻肠道通透性来修复肠道屏障损伤<sup>[57-58]</sup>。在“抗生素联合大黄水煎液致脾虚型腹泻大鼠模型中, 和调健脾方可通过增加瘤胃菌科和普雷沃氏菌科 CF231 属丰度, 减少乳酸杆菌属等丰度, 促进 SCFAs 生成, 从而抑制血浆中 D-乳酸和二胺氧化酶表达和促进结肠分泌型免疫球蛋白 A 表达, 进而抑制结肠 TLR4 表达来改善结肠组织损伤和降低肠道黏膜通透性<sup>[57]</sup>。在王氏宝赤丸治疗蓖麻油引起的腹泻中, 通过增加脱硫弧菌属和双歧杆菌属等菌丰度, 减少脆弱拟杆菌等丰度, 促进黏附连接和紧密连接基因 ZO-1 等表达水平, 从而改善肠道屏障通透性<sup>[58]</sup>。此外, Liu 等<sup>[59]</sup>研究发现, 葛根芩连汤能显著增加细菌感染性腹泻小猪中拟杆菌属、梭状芽孢杆菌属和嗜黏蛋白艾克曼菌等丰度, 促进 SCFAs 产生, 从而抑制组蛋白脱乙酰酶表达和 NF- $\kappa$ B 途径的促炎反应, 并上调 Occludin 表达来修复结肠黏膜损伤。

### 3.3 肠道菌群失调与脑-肠-菌轴相关代谢产物

肠道微生物失调引发的下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴失调与腹泻的发生紧密关联<sup>[60]</sup>。Chen 等<sup>[61]</sup>研究发现在腹泻猪仔中, HPA 轴活性失调引起皮质醇等应激激素分泌增加, 使乳杆菌和瘤胃球菌丰度减少, 进而抑制 IEC 增殖和 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 信号通路, 导致肠黏膜受损, 抑制肠道干细胞分化为杯状细胞和

潘氏细胞, 破坏肠上皮再生。葛根芩连汤中的有效成分葛根素可以通过调节肠道菌群的丰度, 减少肾上腺皮质激素释放激素受体的产生, 从而抑制 HPA 轴活性, 同时增加 occludin 蛋白的表达, 进一步修复肠黏液屏障损伤, 从而缓解腹泻、腹痛<sup>[60]</sup>。痛泻要方可以降低肝郁脾虚型 IBS-D 大鼠结肠组织中促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH)、促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、皮质酮含量, 抑制 HPA 轴亢进<sup>[62]</sup>。

肠道菌群影响泄泻发生的机制如图 1 所示。

## 4 结语与展望

### 4.1 不同中医证候泄泻肠道菌群的特征

本文综述了不同中医证候泄泻肠道菌群的特征及常用中药复方的调控作用, 及肠道菌群参与泄泻发生的作用机制。泄泻的产生发展与肠道菌群密切相关, 各类致病因素作用于机体, 会形成不同中医证型, 呈现不同的肠道菌群变化特征。与正常大鼠比较, 普雷沃氏菌在脾气亏虚泄泻模型大鼠中明显降低, 而在肠道湿热泄泻中明显升高; 双歧杆菌在肝气乘脾证泄泻模型小鼠中明显增加, 而在食滞肠胃证和脾气亏虚泄泻中明显减少; 鼠乳杆菌在食滞肠胃证泄泻模型小鼠中显著降低, 然而在肝气乘脾证泄泻中明显增加。然而, 不同证候的泄泻模型也存在一些共性差异菌, 如梭杆菌在寒湿困脾证和肾阳亏虚证泄泻模型中均明显增加, 脾气亏虚证、肾阳亏虚证和肝气乘脾证泄泻模型中乳酸杆菌均明显减少。因此, 从肠道菌群特征来看, 不同证候泄泻既有共性又有特性, 靶向调节肠道菌群对于泄泻的治疗具有重要意义。深入探寻不同证候泄泻的独特生物标记物, 可以通过独特菌群或代谢物的变化更精准地进行不同证候泄泻的临床诊断。

### 4.2 中药复方通过多种机制改善泄泻

肠道菌群是中药复方治疗泄泻的机制研究中的一个关键介质。中药复方可以调节肠道菌群结构及功能, 恢复肠道微生态平衡, 同时影响 SCFAs、胆汁酸、吲哚及其衍生物与次黄嘌呤等内源性代谢物质, 抑制下 HPA 轴失调以减少促炎因子 IL-6、TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  等产生而减轻炎症反应, 上调 Occludin、ZO-1 及 Claudin 等紧密连接蛋白表达以修复肠道黏膜屏障损伤等达到治疗泄泻的目的。然而, 对于不同中医证型的泄泻, 肠道菌群的影响机制是否有差异仍有待研究。

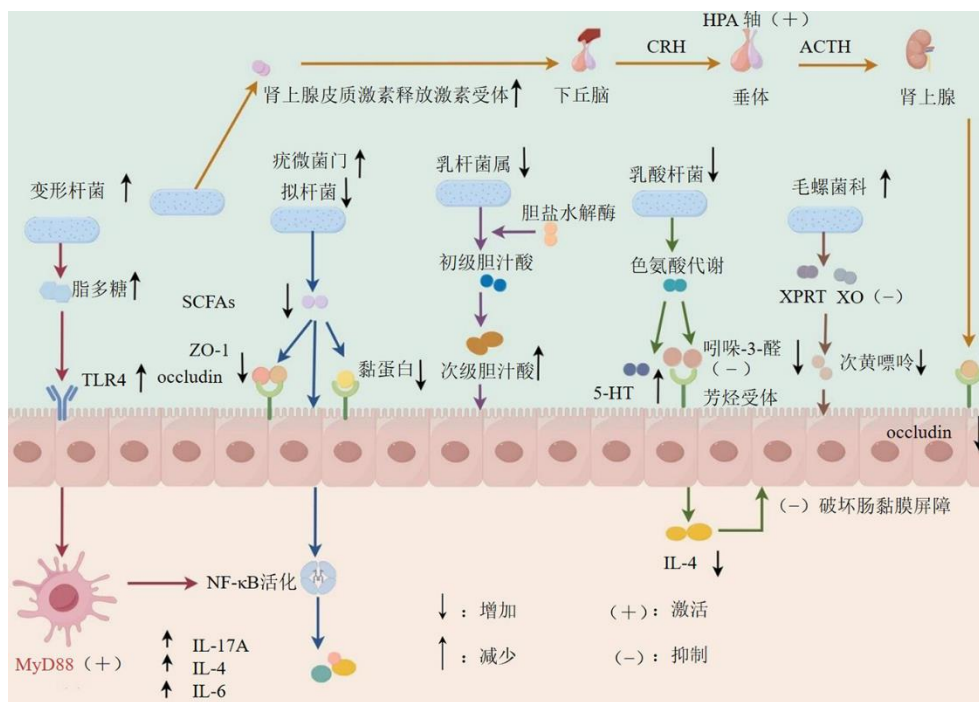


图 1 肠道菌群影响泄泻发生的机制

Fig. 1 Mechanism of diarrhea affected by intestinal flora

### 4.3 中药复方调节肠道菌群治疗泄泻的发展与挑战

中药调控肠道菌群治疗泄泻的作用机制研究中, 中药复方配伍复杂, 用法多变, 其药效物质基础、配伍原理、作用靶点, 及对肠道菌种、宿主肠道功能的影响及其相互作用机制, 均需更深入的探究。如中药复方对泄泻的调控作用与一些特异菌有关, 而筛选出的特异菌是否与中药活性成分相互作用, 如何作用于机体还有待确认。中药调控肠道菌群治疗泄泻的相关研究推动了中药复方在泄泻治疗中的广泛应用, 为临床实践提供了坚实的理论支持。在临床层面, 中药复方需要根据患者具体情况进行辨证个体化治疗, 提升治疗效果, 推动精准医疗的发展; 此外, 亦需开展中药复方大队列临床试验, 验证其安全性和有效性。这些方面将推动中药复方在中医药治疗泄泻及相关肠道疾病中的应用与推广。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] 薛辉, 王庆其. 结合运气学说辨治泄泻证及医案剖析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(2): 103-104.  
 [2] Sperber A D, Bangdiwala S I, Drossman D A, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation

global study [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 99-114.

[3] Black C J, Ford A C. Global burden of irritable bowel syndrome: Trends, predictions and risk factors [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(8): 473-486.  
 [4] 张声生, 王垂杰, 李玉峰, 等. 泄泻中医诊疗专家共识意见 (2017) [J]. 中医杂志, 2017, 58(14): 1256-1260.  
 [5] 李鹏帆, 窦丹波. 溃疡性结肠炎中医证候研究进展 [J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(2): 107-112.  
 [6] 衡芳, 吴登斌. 中药调节肠道菌群治疗放射性肠炎的研究进展 [J]. 中医临床研究, 2024, 16(19): 123-128.  
 [7] 方晶, 翁丽丽, 王美怡, 等. 北苍米泔水炮制前后化学成分变化及其对脾虚泄泻大鼠肠道真菌菌群的影响 [J]. 中草药, 2022, 53(23): 7372-7383.  
 [8] 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): 119-124.  
 [9] 杨广, 汪波, 王宗明, 等. 肠道菌群与溃疡性结肠炎研究进展 [J]. 中国医药科学, 2023, 13(24): 30-33.  
 [10] 李琪. 湿热证和寒湿证泄泻患者舌、肠菌群特征及其与舌象形成的相关性研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.  
 [11] 凌霄, 李伟霞, 李春晓, 等. 芍药汤对湿热泄泻大鼠的炎性细胞因子与肠道菌群的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 16-24.  
 [12] 肖嫩群, 何云山, 张晨阳, 等. 葛根芩连汤对肠道湿热证泄泻小鼠肠道微生物的影响 [J]. 中国微生态学杂

- 志, 2020, 32(10): 1140-1144.
- [13] 张晨阳. 从肠黏膜菌群-氨基酸代谢研究藿香正气散干预寒湿困脾型泄泻的微生态机制 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [14] 黄剑锋. 泄泻患者证候相关因素分析 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [15] 邵好青. 保和丸水煎液对食滞胃脘型泄泻小鼠肠道微生态的作用机制研究 [D]. 湖南: 湖南中医药大学, 2022.
- [16] 王方园, 彭莹莹, 杨振毅, 等. 从脾论治肠道菌群失调型慢性腹泻 [J]. 西部中医药, 2020, 33(3): 159-162.
- [17] 白建民, 张卫平. 二术止泻汤佐治小儿秋季腹泻疗效观察 [J]. 国医论坛, 2011, 26(6): 58-59.
- [18] 张卫平, 冯晟楠. 二术止泻汤对脾虚泄泻小鼠肠道菌群数量的影响 [J]. 中医学报, 2015, 30(11): 1639-1641.
- [19] 孙少丹. 七味白术散治疗脾虚证泄泻幼鼠的肠道菌群-短链脂肪酸-黏液屏障相关研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [20] 于利. 四神丸合二陈汤加减治疗脾肾阳虚型五更泻临床疗效观察 [J]. 基层中医药, 2022, 1(12): 83-87.
- [21] 陈志敏, 潘新, 张美, 等. 二神丸中药物炮制前后对肠道菌群和 *UCP2* 基因表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(14): 6-9.
- [22] 朱佳源. 四神丸水煎液对肾阳亏虚证泄泻小鼠肠道黏膜菌群的影响研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [23] 刘佳星, 王彦礼, 李彧, 等. 四神丸对腹泻型肠易激综合征大鼠肠道菌群影响的实验研究 [J]. 药学学报, 2019, 54(4): 670-677.
- [24] 卢恩仕, 于红建, 刘峰, 等. 姜芡止泻汤治疗抗生素相关性腹泻脾肾阳虚证疗效及对肠道菌群结构的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(3): 124-130.
- [25] 刘时觉. 《丹溪心法》及朱氏相关著作考 [J]. 中华医史杂志, 1995(2): 111-113.
- [26] 刘慧英. 痛泻要方对肝气乘脾证泄泻小鼠肠道菌群的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [27] 刘娅薇. 基于肠道微生态研究肝气乘脾泄泻发生及痛泻要方的干预机制 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [28] 王慕华, 麻杰, 曹睿, 等. 腹泻患者肠道菌群特点及益生菌的干预研究 [J]. 中国乳品工业, 2022, 50(11): 11-15.
- [29] Wang G, Huang S, Wang Y M, *et al.* Bridging intestinal immunity and gut microbiota by metabolites [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(20): 3917-3937.
- [30] Makki K, Deehan E C, Walter J, *et al.* The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6): 705-715.
- [31] Chen L, Sun M M, Wu W, *et al.* Microbiota metabolite butyrate differentially regulates Th1 and Th17 cells' differentiation and function in induction of colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(9): 1450-1461.
- [32] Li W, Zhang L, Xu Q B, *et al.* Taxifolin alleviates DSS-induced ulcerative colitis by acting on gut microbiome to produce butyric acid [J]. *Nutrients*, 2022, 14(5): 1069.
- [33] 孙少丹. 七味白术散治疗脾虚证泄泻幼鼠的肠道菌群-短链脂肪酸-黏液屏障相关研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [34] 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.
- [35] 张远哲, 黎豫川, 杨元凤, 等. 香砂六君子汤对脾虚型 IBS-D 大鼠肠道菌群及其代谢产物 SCFAs 的调节作用 [J]. 中成药, 2024, 46(1): 272-277.
- [36] Magnusson M K, Isaksson S, Öhman L. The anti-inflammatory immune regulation induced by butyrate is impaired in inflamed intestinal mucosa from patients with ulcerative colitis [J]. *Inflammation*, 2020, 43(2): 507-517.
- [37] Chen M L, Takeda K, Sundrud M S. Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(4): 851-861.
- [38] Xu M Q, Cen M S, Shen Y Q, *et al.* Deoxycholic acid-induced gut dysbiosis disrupts bile acid enterohepatic circulation and promotes intestinal inflammation [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(2): 568-576.
- [39] Sung J Y, Shaffer E A, Costerton J W. Antibacterial activity of bile salts against common biliary pathogens. Effects of hydrophobicity of the molecule and in the presence of phospholipids [J]. *Dig Dis Sci*, 1993, 38(11): 2104-2112.
- [40] Inagaki T, Moschetta A, Lee Y K, *et al.* Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(10): 3920-3925.
- [41] Xie G Z, Deng N, Zheng T, *et al.* Total glycosides contribute to the anti-diarrheal effects of Qiwei Baizhu Powder via regulating gut microbiota and bile acids [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 945263.
- [42] 李奕霖. 基于组学整合技术探讨参苓白术散调节脾虚湿盛型 IBS-D 患者肠道菌群和代谢物的效应机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [43] Yang W Q, Ren D Y, Shao H J, *et al.* Theabrownin from fu brick tea improves ulcerative colitis by shaping the gut microbiota and modulating the tryptophan metabolism [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(6): 2898-2913.
- [44] Hubbard T D, Murray I A, Perdew G H. Indole and tryptophan metabolism: Endogenous and dietary routes to ah receptor activation [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015,

- 43(10): 1522-1535.
- [45] Alexeev E E, Lanis J M, Kao D J, *et al.* Microbiota-derived indole metabolites promote human and murine intestinal homeostasis through regulation of interleukin-10 receptor [J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(5): 1183-1194.
- [46] Mars R A T, Yang Y, Ward T, *et al.* Longitudinal multi-omics reveals subset-specific mechanisms underlying irritable bowel syndrome [J]. *Cell*, 2020, 182(6): 1460-1473
- [47] 周佳佳, 阳正国, 李美其. 中药调节肠道菌群治疗肠易激综合征研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2024, 40(7): 1447-1450.
- [48] Qiu P, Ishimoto T, Fu L F, *et al.* The gut microbiota in inflammatory bowel disease [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 733992.
- [49] 雷伟, 黄彩虹, 任贺庄, 等. 菟丝子对幼龄大鼠慢性腹泻中肠道炎症、肠道菌群及肠黏膜微观结构变化的影响 [J]. 实用药物与临床, 2021, 24(10): 871-875.
- [50] Qu Y F, Li X Y, Xu F Y, *et al.* Kaempferol alleviates murine experimental colitis by restoring gut microbiota and inhibiting the LPS-TLR4-NF- $\kappa$ B axis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 679897.
- [51] Wu J Z, Gan Y X, Li M X, *et al.* Patchouli alcohol attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis via TLR2/MyD88/NF- $\kappa$ B pathway and regulation of microbiota [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124: 109883.
- [52] Li Q M, Cui Y, Xu B C, *et al.* Main active components of Jiawei Gegen Qinlian Decoction protects against ulcerative colitis under different dietary environments in a gut microbiota-dependent manner [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105694.
- [53] Ge W, Zhou B G, Zhong Y B, *et al.* Sishen pill ameliorates dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis with spleen-kidney yang deficiency syndromes: Role of gut microbiota, fecal metabolites, inflammatory dendritic cells, and TLR4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 6132289.
- [54] 刘端勇, 徐荣, 黄敏芳, 等. 四神丸调节结肠炎大鼠 PP 结 T 细胞亚群及 Treg/Th17 间平衡的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(3): 107-111.
- [55] Takiishi T, Fenero C I M, Câmara N O S. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life [J]. *Tissue Barriers*, 2017, 5(4): e1373208.
- [56] Ulluwishewa D, Anderson R C, McNabb W C, *et al.* Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components [J]. *J Nutr*, 2011, 141(5): 769-776.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] Chen J, Zhao B C, Dai X Y, *et al.* Drinking alkaline mineral water confers diarrhea resistance in maternally separated piglets by maintaining intestinal epithelial regeneration via the brain-microbe-gut axis [J]. *J Adv Res*, 2023, 52: 29-43.
- [62] 郭军雄, 马丽, 葛生虎, 等. 痛泻要方对肝郁脾虚型腹泻型肠易激综合征大鼠肠道高敏性的治疗作用 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(10): 1283-1288.

[责任编辑 赵慧亮]