

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.03.013

基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路探讨安肠汤联合艾灸治疗肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合症的疗效及其机制*

符荣朋¹ 宁小英¹ 吴苑¹ 李景濠² 熊文生^{3Δ}

(1 广州中医药大学第一临床医学院 广东 广州 510006; 2 佛山市南海区人民医院中医科 广东 佛山 528200;

3 广州中医药大学第一附属医院脾胃病科 广东 广州 510405)

摘要 目的:基于 Toll 样受体 4(TLR4)/髓样分化因子 88(MyD88)/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路探讨安肠汤联合艾灸治疗肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合症(IBS)的疗效及其机制。**方法:**采用随机数字表法,将广州中医药大学第一附属医院在 2019 年 4 月~2022 年 12 月期间收治的 108 例腹泻型 IBS 患者分为对照组(常规药物联合艾灸治疗, n=54)和研究组(对照组基础上接受安肠汤治疗, n=54)。对比两组疗效、中医证候总积分、IBS 症状严重程度问卷(IBS-SSS)评分、肠屏障功能指标、TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路相关信使核糖核酸(mRNA)表达水平。**结果:**研究组的临床总有效率高于对照组($P<0.05$)。两组治疗后中医证候总积分、IBS-SSS 评分下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗后肠脂肪酸结合蛋白(IFABP)、D-乳酸及二胺氧化酶(DAO)下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗后 TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA 表达下降,且研究组低于对照组($P<0.05$)。**结论:**安肠汤联合艾灸治疗肝郁脾虚证腹泻型 IBS 患者,可有效改善临床症状和肠屏障功能,疗效较好,可能与调节 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路有关。

关键词:TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路;安肠汤;艾灸;腹泻型肠易激综合症;肝郁脾虚证;疗效

中图分类号:R242;R256.34 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)03-470-05

Based on TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway to Explore Efficacy and Mechanism of Anchang Decoction Combined with Moxibustion in the Treatment of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome with Liver Stagnation and Spleen Deficiency Syndrome*

FU Rong-peng¹, NING Xiao-ying¹, WU Yuan¹, LI Jing-hao², XIONG Wen-sheng^{3Δ}

(1 The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510006, China;

2 Department of Traditional Chinese Medicine, Foshan Nanhai District People's Hospital, Foshan, Guangdong, 528200, China;

3 Department of Spleen and Stomach Diseases, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510405, China)

ABSTRACT Objective: Based on Toll-like receptor 4 (TLR4)/myeloid differentiation factor 88 (MyD88)/nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway to explore efficacy and mechanism of anchang decoction combined with moxibustion in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS) with liver stagnation and spleen deficiency syndrome. **Methods:** According to random number table method, 108 patients with diarrhea type IBS who were admitted to the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine from April 2019 to December 2022 were divided into control group (treated with conventional drugs combined with moxibustion, n=54) and study group (treated with Anchang Tang on the basis of the control group, n=54). The efficacy, chinese medicine syndrome total scores, IBS symptom severity questionnaire (IBS-SSS) score, intestinal barrier function index, TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway related messenger ribonucleic acid (mRNA) expression level were compared between two groups. **Results:** The total clinical effective rate in study group was higher than that in control group ($P<0.05$). Chinese medicine syndrome total scores and IBS-SSS scores in two groups decreased after treatment, and study group was lower than that of control group ($P<0.05$). The intestinal fatty acid binding protein (IFABP), D-lactate and diamine oxidase (DAO) decreased in two groups after treatment, and study group was lower than that of control group ($P<0.05$). TLR4, MyD88 and NF- κ B mRNA decreased expression in two groups after treatment, and study group was lower than that of control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Anchang decoction combine with moxibustion can effectively improve the clinical symptoms and intestinal barrier function of diarrhea-predominant IBS patients with liver

* 基金项目:广东省自然科学基金项目(2017A030310486)

作者简介:符荣朋(1995-),男,硕士,研究方向:中医药防治脾胃肝胆疾病,E-mail: frp_20198109072@163.com

Δ 通讯作者:熊文生(1962-),男,硕士,主任医师,研究方向:中医药防治脾胃肝胆疾病,E-mail: xwsk_0602@163.com

(收稿日期:2023-08-04 接受日期:2023-08-31)

depression and spleen deficiency syndrome, and the curative effect is good, which may be relate to the regulation of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway.

Key words: TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway; Anchang decoction; Moxibustion; Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; Liver stagnation and spleen deficiency syndrome; Efficacy

Chinese Library Classification(CLC): R242; R256.34 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)03-470-05

前言

肠易激综合征(IBS)是一组以腹痛、腹胀、排便习惯和(或)大便性状改变为临床表现的疾病,其中以腹泻型 IBS 较为多见^[1]。目前腹泻型 IBS 常用的西医治疗方法以止泻药为主,具有一定的疗效,但停药后易复发,且存在不良反应发生风险。相关研究显示,Toll 样受体 4(TLR4) / 髓样分化因子 88(MyD88)/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路与腹泻型 IBS 的疾病进展有关^[2]。腹泻型 IBS 属中医“泄泻”、“腹痛”、“便秘”范畴,以肝郁脾虚为常见证型,其病因为先天禀赋不足和(或)后天失养,情志失调、饮食不节、感受外邪等,肝郁及脾虚互为因果,本病与肝主疏泄、脾失运化有关,治疗主张以疏肝理气、健脾化湿为主^[3]。临床使用中医艾灸治疗腹泻型 IBS 具有良好的疗效,且不良反应少^[4],但仍有不少患者达不到理想的治疗效果。安肠汤实为痛泻要方和柴胡疏肝散的合方,具有疏肝理气、健脾化湿的功效,既往可用于腹泻型 IBS 的治疗^[5]。本研究基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路探讨安肠汤联合艾灸治疗肝郁脾虚证腹泻型 IBS 的疗效及其机制,旨在为临床治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取广州中医药大学第一附属医院在 2019 年 4 月~2022 年 12 月期间收治的 108 例腹泻型 IBS 患者。腹泻型 IBS 中医诊断参考《肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)》^[6],辨证分型为肝郁脾虚证。主症:①腹痛即泻,泻后痛减;②急躁易怒。次症:③纳呆;④两胁胀满;⑤身倦乏力。舌脉:⑥脉弦细;⑦舌淡胖,也可有齿痕,苔薄白。腹泻型 IBS 西医诊断标准参考罗马工作小组所修订对于腹泻型 IBS 的罗马 III 诊断标准^[7]。本次研究方案获得我院伦理学委员会批准。纳入标准:(1)符合上述腹泻型 IBS 中、西医诊断标准者;(2)年龄在 18 周岁及以上,男女不限;(3)患者或家属知情同意,患者自愿接受观察治疗;(4)首次发病,入院前未接受任何治疗;(5)患者的临床资料完整。排除标准:(1)便秘型、混合型和不定型 IBS 患者;(2)对本次研究治疗用药过敏或存在禁忌证者;(3)有腹部手术史者(如胃肠手术治疗等);(4)合并有全身各系统的器质性病变者;(5)正在或有必要坚持服用会造成胃肠功能受影响的药物;(6)合并肿瘤疾病者;(7)存在皮肤溃烂者;(8)近期怀孕、妊娠期及哺乳期妇女;(9)由克罗恩病、溃疡性结肠炎、病毒及细菌感染、饮食其他因素引起的腹泻。按照随机数字表法将患者分为研究组(54 例)、对照组(54 例)。对照组年龄范围 19~63 岁,平均(34.58 \pm 6.17)岁;男 21 例,女 33 例;病程范围 6~12 月,平均(8.94 \pm 0.52)月。研究组年龄范围 20~62 岁,平均(34.97 \pm 7.24)

岁;男 23 例,女 31 例;病程范围 6~13 月,平均(8.99 \pm 0.61)月。两组一般资料对比未见差异($P>0.05$)具有可比性。

1.2 方法

两组均接受口服匹维溴铵片(北京福元医药股份有限公司,国药准字 H20133036,规格:50 mg)治疗,50 mg/次,3 次/d。治疗期间告知患者合理睡眠、畅情志、避寒暑、忌烟忌酒、合理饮食。在此基础上,对照组接受艾灸治疗,患者平卧,暴露脐周,将点燃的艾条置于单孔艾灸盒内,再将艾灸盒置于腹部穴位(依次艾灸关元、神阙、天枢穴),持续施灸 15 min 左右。每个单孔艾灸盒施灸一个穴位,每日施灸 1 次。研究组则在对照组的基础上结合安肠汤治疗,安肠汤组方:香附 12 g,枳壳 10 g,柴胡 24 g,白术 12 g,防风 10 g,白芍 12 g,陈皮 10 g,川芎 12 g,甘草 6 g。1 剂/d,加 500 mL 水煎煮至 200 mL,于早晚餐后温服。两组患者疗程均为 8 周。

1.3 疗效判定依据^[8]

总有效率 = 痊愈率 + 显效率 + 有效率。痊愈:主要症状、体征基本消失,疗效指数[(治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分 \times 100%] $\geq 90\%$ 。显效:60% \leq 疗效指数 $< 90\%$,主要症状、体征明显改善。有效:主要症状、体征稍有改善,30% \leq 疗效指数 $< 60\%$ 。无效:主要症状、体征无减轻,甚至加重,疗效指数 $< 30\%$ 。

1.4 观察指标

1.4.1 中医证候总积分、IBS 症状严重程度问卷(IBS-SSS)^[9]评分方法 治疗前后观察两组中医证候总积分^[9],并采用 IBS-SSS 评分评估患者 IBS 症状严重程度。中医证候次症按无、轻、中、重分别评分 0 分、1 分、2 分、3 分,主症按无、轻、中、重分别评分 0 分、2 分、4 分、6 分,舌脉不计分,中医证候总积分为主症与次症之和。IBS-SSS 评分包括腹胀程度、腹痛程度、排便满意度、腹痛频率、对生活的干扰程度等 5 项内容,每一项满分均为 100 分,总分 500 分,分数越高,症状越严重。

1.4.2 血清肠脂脂肪酸结合蛋白(IFABP)、D-乳酸及二胺氧化酶(DAO)水平检测方法 治疗前、治疗后采集所有患者的空腹静脉血 6 mL,其中 3 mL 血液标本经离心半径为 8 cm,3700 r/min 离心 12 min,分离血清待测,采用酶联免疫吸附法测定血清 IFABP(试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司)、DAO(试剂盒购自上海酶研生物科技有限公司);采用比色法检测 D-乳酸(试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)水平。

1.4.3 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路相关指标的信使核糖核酸(mRNA)表达量检测方法 取另外 3 mL 血液标本经 Ficoll 密度梯度离心法分离患者外周单个核细胞,按照 TRIzol 试剂盒说明书(上海联硕生物科技有限公司提供)提取总核糖核酸(RNA),反转录为 cDNA,进行实时荧光定量聚合酶链式反应,计算 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路相关指标的 mRNA,以

β -actin 为内参。反应条件为:85 °C 预变性 45 s;(90 °C 10s,50 °C 18 s,75 °C 50 s)35 个循环,70 °C 延伸 8 min。相关引物序列设计与合成由广州吉赛生物科技股份有限公司完成。引物序列如下:TLR4 mRNA:上游:5'-GTGGGTCAAGGACC A-GAAAA-3',下游:5'-GAAACTGCCATGTCTG AGCA-3'。NF- κ B mRNA:上游:5'-CGTAGAA GCAATTGCGGTGG-3',下游:5'-GAGGAAGTGAATGGGCGGTGT-3'。MyD88 mRNA:上游 5'-GCATGGAACCACTGGCTGTGAG-3',下游 5'-GAG-GAAGTGAATGGGCGGTGT-3'。 β -actin:上游:5'-CTAG-GGCGTGATGCTGATGCA-3',下游:5'-ACCTGATGCTAGT-GCCTGATC-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 TLR4、NF- κ B 及 MyD88 mRNA 相对表达量。

1.5 统计学方法

使用统计软件 SPSS23.0 进行数据分析。IFABP、D-乳酸、

DAO 等计量资料数据用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间对比采用 t 检验;疗效等计数资料以率和百分比的形式表示,采用卡方检验。 $P<0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

2.1 两组疗效对比

对照组痊愈 7 例,显效 17 例,有效 18 例,无效 12 例,临床总有效率为 77.78%(42/54)。研究组痊愈 11 例,显效 23 例,有效 17 例,无效 3 例,临床总有效率为 94.44%(51/54)。研究组的临床总有效率高于对照组($\chi^2=6.271, P=0.012$)。

2.2 两组中医证候总积分、IBS-SSS 评分对比

两组治疗前中医证候总积分、IBS-SSS 评分组间对比未见统计学差异($P>0.05$)。两组治疗后中医证候总积分、IBS-SSS 评分下降,且研究组低于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组中医证候总积分、IBS-SSS 评分对比(分, $\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of chinese medicine syndrome total scores and IBS-SSS scores between two groups(score, $\bar{x}\pm s$)

Groups	Chinese medicine syndrome total scores		IBS-SSS	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=54)	15.98 \pm 3.55	9.56 \pm 2.08*	365.81 \pm 42.95	174.23 \pm 36.84*
Study group(n=54)	16.21 \pm 2.04	5.43 \pm 1.15*	364.97 \pm 41.12	98.69 \pm 15.57*
t	-0.413	12.769	0.104	13.879
P	0.681	<0.001	0.918	<0.001

Note: Compare with same group before treatment, * $P<0.05$.

2.3 两组肠屏障功能指标对比

两组治疗前 IFABP、D-乳酸、DAO 组间对比未见统计学

差异($P>0.05$)。两组治疗后 IFABP、D-乳酸、DAO 下降,且研究组低于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组肠屏障功能指标对比($\mu\text{g/L}$, $\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of intestinal barrier function indexes between two groups($\mu\text{g/L}$, $\bar{x}\pm s$)

Groups	IFABP		D-lactate		DAO	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=54)	20.37 \pm 2.41	15.73 \pm 2.48*	11.86 \pm 2.61	7.56 \pm 1.81*	15.04 \pm 2.28	10.92 \pm 1.35*
Study group(n=54)	20.03 \pm 3.32	10.94 \pm 2.17*	11.39 \pm 2.42	5.62 \pm 1.35*	15.65 \pm 2.14	7.69 \pm 1.26*
t	0.609	10.681	0.970	6.314	-1.434	12.853
P	0.544	<0.001	0.334	<0.001	0.155	<0.001

Note: Compare with same group before treatment, * $P<0.05$.

2.4 两组外周血单核细胞 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路相关指标 mRNA 表达水平对比

两组治疗前 TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA 表达组间对比未见统计学差异($P>0.05$)。两组治疗后 TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA 表达下降,且研究组低于对照组($P<0.05$),见表 3。

3 讨论

腹泻型 IBS 发病机制复杂,多认为与遗传、精神、饮食、胃肠反射、肠道菌群、炎症反应过度有关^[10]。炎症反应是腹泻型 IBS 发病的原因之一,炎性细胞因子可增加腹泻型 IBS 患者肠道敏感性,研究显示,TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路则可通过

调控机体炎症反应促进腹泻型 IBS 病情进展^[11,12]。匹维溴铵为治疗腹泻型 IBS 的常用药物,可有效调节机体胃肠功能,艾灸也是临床治疗腹泻型 IBS 常用的治疗方案之一,可缓解腹痛、腹泻等症状^[13]。由于腹泻型 IBS 具有易反复的特点,单一的治疗方式仍不达到理想的治疗效果。

中医学对腹泻型 IBS 的认识由来已久,《医方考》记载:"泻责之于脾,痛责之于肝。肝责之实,脾责之虚,脾虚肝实,故令痛泻",《景岳全书·泄泻》记载:"泄泻之因,无不由脾胃"。中医学认为,肝主疏泄,调畅气机,肝气郁结,则气机不畅,不通则痛^[14]。此外,肝的疏泄功能和脾的运化功能之间相互影响,肝郁脾虚互为因果,肝失疏泄,则脾失运化,而脾运化功能失常又影

表 3 两组外周血单核细胞 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路相关指标 mRNA 表达水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of mRNA expression levels of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway related indicators in peripheral blood monocytes between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	TLR4 mRNA		MyD88 mRNA		NF- κ B mRNA	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=54)	2.34 \pm 0.41	1.36 \pm 0.58*	3.83 \pm 0.47	2.09 \pm 0.58*	1.06 \pm 0.13	0.74 \pm 0.07*
Study group(n=54)	2.27 \pm 0.55	0.87 \pm 0.39*	3.78 \pm 0.36	1.23 \pm 0.49*	1.08 \pm 0.14	0.51 \pm 0.09*
t	0.750	5.125	0.621	8.323	-0.769	14.824
P	0.455	<0.001	0.536	<0.001	0.443	<0.001

Note: Compare with same group before treatment, * $P < 0.05$.

响肝疏泄^[15]。故中医治疗腹泻型 IBS 主张疏肝健脾。安肠汤是临床治疗腹泻型 IBS 的常用汤方,具有疏肝理气、升阳运脾之效^[16]。本次研究基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路探讨安肠汤联合艾灸治疗肝郁脾虚证腹泻型 IBS,就此展开分析。

本次研究结果显示,安肠汤联合艾灸治疗肝郁脾虚证腹泻型 IBS,可有效改善其临床症状,提高临床治疗效果。安肠汤的药物成分中以柴胡为君药,疏肝顺气和胃,和里解表。白术补气健脾、燥湿利水;白芍敛阴、扶柔肝脏,肝调则不犯脾胃;加上陈皮理气和胃,以上共为臣药。香附、枳壳、防风、川芎为佐药,其中香附、川芎行血行气,通积遏,舒肝郁;枳壳破气滞,通降胃;防风祛风发表,升阳运脾,胜湿止痛。甘草为使药,调合诸药。全方共奏疏肝气,和解肝郁之功,发挥脾运复其职的效果,优化临床治疗效果^[17]。

腹泻型 IBS 的发病诱因之一为肠屏障功能障碍,而 IFABP、DAO 及 D-乳酸水平是临床评估肠屏障功能障碍的常用指标,均可有效反映肠黏膜上皮损伤及修复的情况^[18-20]。本研究结果显示,安肠汤联合艾灸治疗可有效改善肝郁脾虚证腹泻型 IBS 患者的肠屏障功能。现代药理研究结果显示:香附可增强胃肠动力,改善肠屏障功能^[21]。枳壳有效成分可调节胃肠运动、解痉等作用,促使肠平滑肌张力降低^[22]。白术的药理作用体现在胃肠道平滑肌收缩力、促进胃肠粘膜蠕动等方面^[23]。基础研究结果显示,在小肠内进行标记物的移动距离测试,发现白术具有促进小鼠肠道运动的作用^[24]。组方中的陈皮具有促进消化道肌群动力的功效^[25]。

相关研究证实,TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路参与机体局部炎症反应的激活,进而参与腹泻型 IBS 的发生、发展^[26]。TLR4 通过与 MyD88 的相互作用导致 NF- κ B 激活,NF- κ B 可主导对炎症反应免疫信号通路的调控,诱导下游炎症反应因子基因的转录和翻译,使白介素 -6、肿瘤坏死因子 - α 等炎症因子大量释放入血^[27]。本次研究结果显示,安肠汤联合艾灸治疗可有效调节肝郁脾虚证腹泻型 IBS 患者 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路相关指标的 mRNA 表达。提示调节 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路可能是安肠汤发挥药效作用的机制之一。药理研究证实:甘草具有一定的抗炎效果,经提取后可减轻某些炎症小分子蛋白在细胞中的表达^[28]。柴胡中所含的有效成分柴胡皂苷,具有抗炎作用^[29]。白术的化学成分之一挥发油(白术内酯 I、II、III、苍术酮和双白术内酯等)、氨基酸、白术多糖,具有抗炎作用,能够明显抑制炎症性巨噬细胞白介素 -6、

肿瘤坏死因子 - α 的表达^[23,30]。陈皮中的黄酮类成分能够通过抑制炎症因子表达、降低炎症细胞浸润等途径,降低肿瘤坏死因子 - α 等炎症因子的水平^[25]。而安肠汤的多种药物成分可能通过共同良好的抗炎作用调节 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,促进腹泻型 IBS 患者的临床转归。

综上所述,安肠汤联合艾灸治疗肝郁脾虚证腹泻型 IBS,可能是通过调节 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路发挥改善其临床症状、肠屏障功能以及提升疗效的作用。

参考文献(References)

- [1] Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(22): 6759-6773.
- [2] Zhang P, Ma Y, Wang Z, et al. The Effect and Mechanism of Sancao Lichang Decoction on Diarrhea- Predominant Irritable Bowel Syndrome by Regulating Tlr4/Myd88/Nf- κ b Pathway[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2023, 26(13): 2372-2379.
- [3] 张卓然,何新,陈玥,等.基于 CiteSpace 的中医药治疗肠易激综合征的可视化分析[J]. 中医药导报, 2023, 29(1): 141-148.
- [4] 符燕,陈应奇,高伟铿,等.温肾固阳汤联合艾灸对脾肾阳虚证腹泻型肠易激综合征患者的临床疗效[J]. 中成药, 2023, 45(1): 90-93.
- [5] 蔡林坤,黄适,彭卓睿,等.安肠汤治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证的临床疗效及其对肠屏障功能、炎症因子、神经肽 Y 水平的影响研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(9): 1169-1174.
- [6] 中华中医药学会脾胃病分会. 肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志, 2017, 58(18): 1614-1620.
- [7] 刘新光. 肠易激综合征与罗马 III 诊断标准 [J]. 胃肠病学, 2006, 11(12): 736-738.
- [8] 倪梦喙,张慧,朱君仪. 安肠汤治疗对肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合征患者症状体征及生活质量的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(1): 6-10.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 366-368.
- [10] Defrees DN, Bailey J. Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment [J]. Prim Care, 2017, 44(4): 655-671.
- [11] 储浩然,王宇,全理,等. 艾灸对腹泻型肠易激综合征大鼠结肠 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 针刺研究, 2020, 45(8): 633-639.
- [12] Chu HR, Wang Y, Tong L, et al. Effect of moxibustion on TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in colon of

- diarrhea-predominant irritable bowel syndrome rats[J]. Zhen Ci Yan Jiu, 2020, 45(8): 633-639.
- [13] 陈嘉宜, 朱笑吉, 彭洋, 等. 艾灸对肠易激综合征小鼠行为学及色氨酸代谢相关产物的影响 [J]. 针灸推拿医学 (英文版), 2023, 21(2): 91-100.
- [14] 管洁, 邓娜, 蔺晓源, 等. 腹泻型肠易激综合征及其中医证证结合动物模型的研究进展[J]. 中医药信息, 2023, 40(5): 73-78.
- [15] 张艳霞, 赵蓉, 吕双然, 等. 腹泻型肠易激综合征中医证候分布与VIP、SP、5-HT动态变化的相关性分析 [J]. 河北中医药学报, 2022, 37(1): 17-20.
- [16] 张焕兰, 喻路, 荣佩. 安肠汤联合匹维溴铵治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证对肠屏障功能及炎症反应的影响[J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(1): 55-57.
- [17] 蔡林坤, 黄适, 彭卓翥, 等. 从内脏敏感性角度探讨安肠汤治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效及其对血清5-羟色胺水平的影响研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(36): 4488-4492, 4498.
- [18] 王裴, 冯燕海, 王顺宾, 等. 肠型脂肪酸结合蛋白在严重烧伤小鼠早期肠屏障功能损害评估中的意义 [J]. 中华烧伤杂志, 2019, 35(6): 459-463.
- [19] 魏薇, 王慧芬, 于康, 等. 腹泻型肠易激综合征患者膳食纤维摄入与肠屏障功能的相关性探究 [J]. 中华临床营养杂志, 2022, 30(4): 206-213.
- [20] 颜美珠, 沈曼茹, 崔英, 等. 腹泻型肠易激综合征患者肠屏障功能的治疗研究[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(1): 27-30.
- [21] 张晶, 刘莉, 徐慧荣, 等. 香附化学成分及药理作用研究新进展[J]. 化学工程师, 2021, 35(3): 55-57, 7.
- [22] 陈振鹤, 吴国泰, 任远. 枳壳的化学成分? 药理作用及临床应用[J]. 安徽农业科学, 2016, 44(26): 95-97.
- [23] 吴亚宁, 周辉辉, 田雅晴, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨肠安II号方中白芍-白术药对治疗肠易激综合征的作用机制 [J]. 皖南医学院学报, 2023, 42(2): 120-126.
- [24] 肖金银, 林仁敬, 罗雯鹏, 等. 白术七物颗粒对慢传输型便秘小鼠肠道运动、Cajal间质细胞、c-Kit表达及肠道菌群的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(5): 83-90.
- [25] 黄秀芳, 庾国楨, 童晶晶. 基于网络药理学分析陈皮的药理作用机制[J]. 中成药, 2019, 41(12): 3038-3045.
- [26] 鲍璐璐, 崔立红. TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2019, 28(5): 568-572.
- [27] 翟金海, 陈兰, 徐速. 袁氏扶脾清化方通过调节miR-199a/TLR4/NF- κ B信号通路治疗腹泻型肠易激综合征的机制研究[J]. 中药材, 2022, 45(11): 2743-2748.
- [28] 肖先, 李春燕, 刘晓龙, 等. 甘草的主要化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(3): 280-285.
- [29] 李力恒, 陈丽萍, 胡晓阳, 等. 柴胡的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(2): 109-112.
- [30] 谢燕东, 张静瑜, 樊晴伶, 等. 参苓白术散联合复方谷氨酰胺肠溶胶囊对肠易激综合征患者的肠黏膜屏障功能及5-HT、IFN- γ 、IL-8水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(22): 4269-4272.

(上接第404页)

- [26] ST. PIERRE M, DUCK S A, NAZARETH M, et al. Unbiased Quantitative Single-Cell Morphometric Analysis to Identify Microglia Reactivity in Developmental Brain Injury[J]. Life, 2023, 13(4): 899.
- [27] JI J, XUE T-F, GUO X-D, et al. Antagonizing peroxisome proliferator-activated receptor γ facilitates M1-to-M2 shift of microglia by enhancing autophagy via the LKB1-AMPK signaling pathway[J]. Aging Cell, 2018, 17(4): e12774.
- [28] HU Y, MAI W, CHEN L, et al. mTOR-mediated metabolic reprogramming shapes distinct microglia functions in response to lipopolysaccharide and ATP[J]. Glia, 2020, 68(5): 1031-1045.
- [29] MCINTOSH A, MELA V, HARTY C, et al. Iron accumulation in microglia triggers a cascade of events that leads to altered metabolism and compromised function in APP/PS1 mice [J]. Brain Pathology, 2019, 29(5): 606-621.
- [30] CALSOLARO V, EDISON P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions [J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(6): 719-732.
- [31] LENG F, EDISON P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here?[J]. Nature Reviews Neurology, 2021, 17(3): 157-172.