

痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征研究进展

李合鹏¹, 胡运莲^{2*}

(1. 湖北中医药大学 第一临床学院, 湖北 武汉 430065; 2. 湖北省中医院/
湖北中医药大学附属医院, 湖北 武汉 430061)

摘要: 肠易激综合征伴腹泻 (IBS-D) 是一种常见的慢性功能性胃肠道疾病, 在世界范围具有较高发病率, 具有病程长、易复发等特点, 严重时会对人的心理和身体造成很大影响。痛泻要方作为治疗 IBS-D 的中医经典方剂, 有补脾柔肝、祛湿止泻之效。现代实验研究表明, 痛泻要方及其配伍成分可通过抑制 PAR-2 受体的表达、抑制 NF- κ B 信号通路、调节内脏过敏大鼠 miRNA 表达、降低结肠 5-HT 水平、调节 c-Fos 表达、上调 OCLN 和 ZO1 表达等多靶点多途径改善肠道通透性、内脏敏感性, 抑制炎症反应从而缓解 IBS-D 的一系列症状。临床研究亦证实痛泻要方对于治疗 IBS-D 具有较好的疗效及安全性。对痛泻要方治疗 IBS 实验研究及临床研究的相关文献进行整理与总结, 探讨该方治疗 IBS-D 的作用机制及临床疗效, 以期日后该病的治疗提供准确、系统的科学依据, 为临床用药提供参考。

关键词: 痛泻要方; 肠易激综合征伴腹泻; 作用机制; 临床疗效; 研究进展

DOI: 10.11954/ytctyy.202409050

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

中图分类号: R256.3

文献标识码: A

文章编号: 1673-2197(2024)09-0240-05



Research Progress on the Treatment of Diarrhea Type Irritable Bowel Syndrome with Tongxie Yaofang

Li Hepeng¹, Hu Yunlian^{2*}

(1. The First Clinical College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;
2. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine/The Hospital Affiliated to Hubei
University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China)

Abstract: Irritable Bowel Syndrome with diarrhea (IBS-D) is a common chronic functional gastrointestinal disease, which has a high incidence rate worldwide. It has a long course of disease, easy to relapse and other characteristics, and will have a greater impact on people's psychology and body in serious cases. As a classic formula for treating IBS-D in traditional Chinese medicine, Tongxie Yaofang has the effects of tonifying the spleen, softening the liver, dispelling dampness, and stopping diarrhea. Modern experimental studies have shown that the painful diarrheal prescription and its compatibility components can improve intestinal permeability, visceral sensitivity, and inhibiting inflammation by inhibiting PAR-2 receptor expression, inhibiting NF- κ B signaling pathway, regulating c-Fos expression and ZO 1 expression, which can alleviate a series of symptoms of IBS-D. Clinical studies also confirmed that it have good efficacy and safety for the treatment of IBS-D. Now the experimental research and clinical studies of IBS are summarized to explore the mechanism and clinical efficacy of IBS-D. In order to provide an accurate and systematic scientific basis for the treatment of this disease in the future, and to provide a reference for clinical drug use.

Keywords: Tongxie Yaofang; Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea; Mechanism of Action; Clinical Effect; Research Progress

肠易激综合征 (Irritable bowel syndrome, IBS) 是一种慢性功能性胃肠道疾病, 其发病特征是大便形态、排便频率发生改变同时伴有腹痛, 但并无明显器

质性和生化方面的异常^[1], 该病发病率约为 15%^[2]。Rome IV 将 IBS 分为 4 种: 便秘型 (IBS with constipation, IBS-C)、腹泻型 (IBS with diarrhea, IBS-D)、混合

收稿日期: 2023-11-10

基金项目: 武汉市科技计划项目 (2020020601012245)

作者简介: 李合鹏 (1998—), 男, 湖北中医药大学硕士研究生, 研究方向为中西医结合防治脾胃病。

通讯作者: 胡运莲 (1964—), 女, 湖北省中医院主任医师, 研究方向为中西医结合防治脾胃病。E-mail: 843214365@qq.com

型(IBSwithmixedbowelhabits, IBS-M), 不定型(IBSwithunclassified, IBS-U), 其中最为常见的为 IBS-D^[3]。RomeⅣ将 IBS-D 定义为一种脑肠互动异常性疾病, 病因一般包括内脏敏感性改变、肠道微生物改变、肠道上皮通透性改变、神经激素参与, 以及胃肠道感染^[4]。临床上通常将抗腹泻药、血清素制剂和抗痉挛药用作 IBS-D 患者的一线或二线用药^[5], 以对症治疗为主, 有一定的副作用。中药方剂对该病具有疗效好、毒副作用小的优势^[6]。本研究通过对近年来痛泻要方治疗 IBS-D 的研究进展进行综述, 为临床提供参考。

1 中医对 IBS-D 病名及病因病机的认识

传统中医学并无 IBS-D 的相关病名记载, 现代中医学多将其归属于中医“泄泻”“腹痛”等范畴。该病多由饮食不节、情志失调、劳倦内伤所致, 病位主要在胃、肠, 常涉及肝、脾两脏, 正如《医方考》所云“痛责之肝, 泻贵之脾”。脾胃气虚是 IBS-D 的发病基础, 土虚木侮、肝脾不和是其病机关键, 脾虚不运, 湿邪中阻, 肝木犯土, 气机失常, 故见腹痛、泄泻等症。所以当从肝脾入手论治 IBS-D, 运用柔肝理脾、祛湿调气法治疗该病, 代表方剂为痛泻要方。

2 痛泻要方组方思想

痛泻要方是中医治疗腹泻的经典药方, 出自《丹溪心法》, 由陈皮、炒白芍、炒白术、防风组成, 具有补脾柔肝、祛湿止泻之效^[7]。方中白术作为君药, 可补脾胃之虚、燥肠中之湿; 陈皮助白术燥湿醒脾, 白芍柔肝缓急止痛, 防风为脾经引经药, 助白术健脾除湿止泻^[8], 取风能胜湿之意。

3 痛泻要方配伍成分治疗 IBS-D 的作用机制

3.1 白芍

现代药理学对于痛泻要方的组成成分有充分的研究, 白芍的主要有效成分包括芍药苷、芍药内脂苷、羟基芍药苷、芍药花苷等, 统称为白芍总苷, 其中芍药苷含量最多, 高达 90%, 白芍总苷具有镇痛抗炎、免疫调节、抗抑郁等作用, 临床广泛应用于类风湿关节炎、IBS 等疾病的治疗, 基于此, 动物实验表明, 芍药苷对 IBS-D 模型的内脏痛觉过敏症状有明显的改善作用^[9]。

3.2 白术

研究表明白术的主要有效成分包括挥发油、白术多糖、无机元素、蛋白质等, 其中白术挥发油和白术多糖作用显著, 其主要作用包括: ①促进肠胃运动: 白术小剂量水煎后给予小鼠, 其回肠平滑肌收缩功能较轻微, 加大剂量后, 收缩功能加强, 这可能与 α 受体相关^[10]; ②调节植物神经系统: 白术中苍术醇具

有显著的抗胆碱作用, 有良好的 Ca^{2+} 拮抗效果, 这使得白术具有良好的镇痛作用^[11]。

3.3 陈皮

陈皮中含有大量的黄酮类、挥发油类、生物碱类和微量元素等物质, 黄酮类化合物是陈皮的主要活性成分, 具有抗氧化、抗炎等作用。研究表明陈皮在促进胃肠动力和抑制肠平滑肌收缩方面具有双重作用, 其中黄酮类成分能够通过影响消化器官的分泌或直接作用于肠平滑肌来改变胃肠功能^[12]。

3.4 防风

防风主要的化学成分包括色原酮类、香豆素类、有机酸、多糖类等, 现代研究表明防风具有镇痛、免疫调节、调节肠道菌群等作用。近年对于防风的实验研究均发现了这些作用, 如齐邵云等^[13]研究发现, 防风对于 IBS 模型大鼠有明显的止泻止痛作用, 可能是通过调节肠道菌群和抑制丝氨酸酶信号发挥作用。王长林等^[14]发现防风能够显著增加小鼠的痛阈值, 表明有良好的镇痛作用。麦钰仪等^[15]研究发现防风的提取物中可能存在抑制 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP)活性和抑菌的成分, 可通过调节肠道菌群来促进芍药苷的吸收, 从而缓解 IBS-D 腹痛、腹泻的症状。

4 痛泻要方多靶点多途径治疗 IBS-D 实验研究

4.1 调节结肠 PAR-2 受体

蛋白酶激活受体-2(protease-activated receptor 2, PAR-2)是一种丝氨酸蛋白酶受体, 广泛存在于消化道各种细胞中, PAR-2 的表达异常会影响肠道渗透性以及内脏敏感性, 从而引起 IBS-D 的发生^[16]。HU X 等^[16]进行动物实验后发现, 当大鼠 PAR-2 受体激活时, 大鼠结肠黏膜肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor α , TNF- α)、白细胞介素-6(Interleukin, IL-6)的含量会增加, 经痛泻要方治疗后, TNF- α 、IL-6 含量下降。这表明痛泻要方减轻 IBS-D 腹痛和腹泻的症状可能是通过抑制 PAR-2 受体的表达来实现。

4.2 抑制 NF- κ B 表达

核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是一种核转录因子^[17], 其信号通路涉及许多生理反应, 包括炎症反应和先天免疫调节; NF- κ B 的异常激活会促进炎症因子的表达, 如 TNF- α 、IL-6 等^[18, 19]。HOU Q 等^[20]实验发现, 与正常大鼠相比 IBS-D 模型组的 TNF- α 、IL-6 等炎症细胞因子水平显著增加, TNF- α 、IL-6 会引起肠道上皮细胞损伤、小血管炎, 从而导致黏膜损伤, 最终导致肠通透性增加。而经痛泻要方治疗后, IBS-D 模型组大鼠 TNF- α 、IL-6 表达显著下降, 这表明痛泻要方可抑制 NF- κ B 信号传

导,影响肠道通透性,从而缓解 IBS-D 症状。

4.3 调节内脏过敏大鼠 miRNA 表达

微小核糖核酸(MicroRNA, miRNA)是一种约 21~23 个核苷酸组成的小型、内源性非编码 RNA,具有转录后基因调节功能^[21],如调节细胞发育、分化、增殖、凋亡和新陈代谢,同时参与了一些胃肠道疾病的发病过程^[22]。有研究表明 IBS-D 患者中存在独特的 miRNA,增加了肠通透性^[23]。内脏过敏是 IBS-D 的主要病因之一,会导致患者腹胀、腹痛^[24]。CHAO G 等^[25]建立了内脏过敏模型大鼠,并选择了大鼠的 21 个 miRNA 作为研究目标,经痛泻要方治疗后发现,一些 miRNA,如 miR-21、miR-24、miR-375 的表达方式低于盐水对照组,而一些 miRNA,如 miR-31a、miR-192、miR-223 的表达更高,结果表明,miRNA 参与了内脏过敏机制,痛泻要方在内脏过敏的大鼠中诱导了多个 miRNA 差异表达。

4.4 降低结肠 5-HT 水平

有研究表明 5-hydroxytryptamine(5-HT)是调节肠道蠕动的重要因素^[26],5-HT 过量会诱导内脏敏感性,从而发生 IBS-D^[27]。CHUMPITAZI BP 等^[28]建立 IBS-D 小鼠模型后进行实验,结果表明,5-HT 转运蛋白(serotonin transporter, SERT)SERT 存在于肠道上皮细胞,参与 5-HT 的再摄取表达,而痛泻要方可上调结肠 SERT 表达,增加对 5-HT 的再摄取,从而降低肠道内 5-HT 的含量;色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)是 5-HT 合成的限速酶,TPH 有两种亚型,包括 TPH-1、TPH-2,TPH-1 主要在肠嗜铬细胞(enterochromaffin cells, EC)中表达^[29],有研究发现 EC 在 IBS-D 中发挥着关键作用,EC 会产生更多的 5-HT^[26],增加内脏敏感性从而导致腹痛;TPH-2 则在肠神经中高度表达,限制 5-HT 合成的速度从而影响内脏敏感性^[30]。痛泻要方可下调 TPH-1、TPH-2 的表达,降低 IBS-D 大鼠结肠中 5-HT 水平。总之,痛泻要方通过上调 SERT 表达和下调 TPH 表达,降低结肠中 5-HT 水平从而减轻 IBS-D 的症状^[31]。

4.5 调节 c-Fos 表达

Fos 原癌基因(c-Fos)是一种核磷酸化蛋白,有研究表明,中枢神经系统和胃肠道肌肉间神经细胞中 c-Fos 蛋白表达对内脏疼痛信息的传递至关重要^[32,33],而内脏过敏则是导致 IBS-D 的重要原因。MA X 等^[34]应用免疫荧光检测 c-Fos,结果发现 IBS-D 大鼠中结肠肥大细胞计数明显增加,而 c-Fos 与肥大细胞的激活有关,经痛泻要方治疗后,可明显减少肥大细胞的增值和脱粒,这说明痛泻要方可较好抑制肥大细胞,从而降低 c-Fos 的表达,缓解 IBS-D 的

腹泻腹痛症状。

4.6 调控代谢途径

有研究发现正常大鼠尿液中含有 L-丝氨酸、L-苏氨酸等生物标志物,而这些标志物的代谢途径主要涉及半胱氨酸和蛋氨酸以及维生素 B6 代谢。这些途径与肠道功能障碍、炎症、神经系统功能障碍等相关。ZHAO Y 等^[35]通过对 IBS-D 模型大鼠进行实验,结果发现半胱氨酸(Halfcystine, Hcy)具有很高的生物活性,并参加各种炎症和免疫反应,其与 IBS 炎症性免疫成因密切相关,且 Hcy 产生大量氧化自由基,破坏肠道黏膜屏障,改变肠道通透性,导致炎症因素的大规模入侵,加重炎症反应^[36],经痛泻要方治疗后,可明显改善 IBS-D 大鼠的症状,其机制与调节 Hcy 和蛋氨酸代谢途径有关^[31];L-丝氨酸和 L-硫氨酸参与了蛋白质、氨基酸和糖的生物合成,且二者能参与氨基酸代谢,痛泻要方可增加或减少相关代谢物,使代谢网络恢复正常^[37]。

4.7 上调 OCLN 和 ZO1 表达

肠道黏膜屏障对人的健康至关重要,不仅可协助吸收营养,还可防止细菌和有毒物质的侵入,从而防止炎症性肠病、IBS 的发生^[38]。肠道黏膜屏障结构复杂,其功能和结构的完整性取决于紧密连接蛋白的表达,紧密连接蛋白是构成物理屏障的重要成分,可作为肠道通透性的敏感标识^[39],紧密连接蛋白包括跨膜蛋白(occludin, OCLN)和外周膜蛋白(zonula occludens, ZO)。ZEISEL MB 等^[39]实验研究发现,IBS-D 组大鼠与正常组大鼠相比,OCLN、ZO 含量下降,表明了其黏膜屏障功能受损,而经痛泻要方治疗后,检测出 OCLN、ZO 含量上升,表明痛泻要方可改善 IBS-D 大鼠的肠道通透性,增强黏膜屏障功能。

5 痛泻要方治疗 IBS-D 临床研究

王栩芮等^[40]临床研究发现,痛泻要方可能是通过降低血清炎症因子 IL-12 和升高抗炎因子 IL-10 来缓解患者的腹痛腹泻等症状。王珊珊等^[41]研究发现,痛泻要方联合针灸治疗可能是通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路异常激活,降低患者降钙素基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)水平,调控内脏高敏感,从而缓解 IBS-D 患者的症状。姚思杰等^[42]选取 116 例肝郁脾虚型 IBS-D 患者,予痛泻要方治疗,结果表明痛泻要方能够改善患者肠道菌群,调节肠肽,降低内脏高敏,从而缓解腹痛、腹泻等症状。傅睿等^[43]将 120 例患者随机分为新加痛泻要方组(试验组)和匹维溴铵组(对照组),新加痛泻要方组治疗 4 周后,患者肠道症状、大便性状频率、复

发率等指标均优于匹维溴铵组。ZHOU Y 等^[44] 研究评价痛泻要方对 IBS-D 的临床影响和安全性后发现,痛泻要方在降低不良事件率和提高临床有效率方面效果更佳。LIANG SB 等^[45] 临床研究发现,痛泻要方对 IBS-D 患者的大便频率、腹痛和生活质量等改善程度优于西药和安慰剂;在不良事件上,痛泻要方与西药未见明显差异。LIANG SB 等^[46] 开展的一项随机、多盲、安慰剂对照实验为痛泻要方治疗 IBS-D 的疗效和安全性提供了可靠证据。

6 结语

综上,动物实验结果表明,痛泻要方可通过抑制 PAR-2 受体的表达、抑制 NF- κ B 信号通路、调节内脏过敏大鼠 miRNA 表达、降低结肠 5-HT 水平、调节 c-Fos 表达、上调 OCLN 和 ZO1 表达等,通过多靶点多途径改善肠道通透性、内脏敏感性,抑制炎症反应等机制缓解 IBS-D 大鼠的腹痛、腹泻等不良症状;同时临床研究也表明,痛泻要方能够调整患者肠道菌群,缓解不良症状,且治疗后肠道症状、大便频率、复发率均优于单纯西药治疗。不过现有的研究仍存在一些不足:①临床研究方面:由于治疗和随访时间较长,有不少患者会失联,IBS-D 与患者的情绪有着密切联系,患者的主观感受会对疗效有一定的影响,导致结果的不严谨,还有患者在参与临床研究的过程中,依从性差、不遵医嘱、不注意饮食也会对结果有一定影响,还有临床研究的样本量不够,导致研究出现误差,高质量大样本的多中心随机对照临床研究较为缺乏;②动物试验方面:动物与人对于药物反应具有一定差异,动物的用药时间有限,不足以发现药物的毒性反应,不同研究给予动物的方药剂量不统一也会影响试验结果,因此今后对于痛泻要方的动物实验和临床研究应更加深入、规范和严谨,以提供更多的科学依据,为治疗 IBS-D 提供更为全面的证据;③痛泻要方成分较为复杂,其中治疗 IBS-D 的主要有效成分尚不明确,另外痛泻要方缓解 IBS-D 腹痛、腹泻等症状的深层次作用机制有待进一步研究,下一步应重点探讨经典方药治疗 IBS-D 等优势病种的临床疗效、安全性及作用机制,为中医药的临床运用提供更多的科学依据。

参考文献:

- [1] ALTOMARE A, DI ROSA C, IMPERIA E, et al. Diarrhea predominant-irritable bowel syndrome (IBS-D): Effects of different nutritional patterns on intestinal dysbiosis and symptoms[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5).
- [2] LACY B E. Emerging treatments in neurogastroenterology: eluxadoline-a new therapeutic option for diarrhea-predominant IBS[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(1): 26-35.

- [3] 李军祥,陈諳,唐旭东,等. 肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(3): 227-232.
- [4] MOSHIREE B, HEIDELBAUGH J J, SAYUK G S. A narrative review of irritable bowel syndrome with diarrhea: a primer for primary care providers[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(9): 4003-4020.
- [5] WANG Y, HUANG Y Q, ZHU S L, et al. Efficacy of Tong-Xie-Yao-Fang granule and its impact on whole transcriptome profiling in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2020, 21(1): 908.
- [6] 李敏瑶,张耀敏,李泽豪,等. 基于网络药理学和细胞实验探讨六味顺激方治疗肠易激综合征的作用[J]. *中成药*, 2023, 45(3): 987-998.
- [7] 李帮洁,缪乐涛,芮俊乾,等. 痛泻要方主要有效成分的多靶点网络构建与机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(8): 206-213.
- [8] 王科凯,杨焱麟,周彦妮,等. 痛泻要方拆方对腹泻型肠易激综合征大鼠脑肠肽的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(5): 569-575.
- [9] 吴嫣然. 痛泻要方对慢性应激导致的内脏高敏感和肠道动力异常的作用及机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- [10] 王红娟,李雅婷,向增旭. 白术四倍体试管苗形态学及 AFLP 分析[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(3): 404-409.
- [11] 赵薇,姜华,杨景明,等. 参苓白术散质量控制方法实验研究[J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(17): 27-28.
- [12] 吕邵娃,李影,于新,等. 陈皮黄酮类成分对六君子汤干预脾虚大鼠胃肠激素及 CD3⁺、TFF3 mRNA 表达水平的贡献研究[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(4): 951-958.
- [13] 齐绍云,蔡洁毅,周龙艳,等. 防风对 PI-IBS 模型大鼠肠道菌群及丝氨酸蛋白酶信号的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2015, 26(6): 790-796.
- [14] 王长林,王秀君,浦仕飞. 荆芥与防风的药理作用试验研究[J]. *郑州牧业工程高等专科学校学报*, 2009, 29(1): 6-8.
- [15] 麦钰仪,林宇建,时军,等. 防风提取物影响芍药苷肠道吸收的效应研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(9): 1338-1344.
- [16] HU X, ZHANG X, HAN B, et al. The inhibitory effect of tongxieyao on rats with post infectious irritable bowel syndrome through regulating colonic par-2 receptor[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13: 246.
- [17] XI M, ZHAO P, LI F, et al. MicroRNA-16 inhibits the TLR4/NF- κ B pathway and maintains tight junction integrity in irritable bowel syndrome with diarrhea[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(11): 102461.
- [18] HASSANIN T M, FOUAD Y, MOHAMED F E, et al. Colonic mucosal eosinophilia and immunohistochemical expression of COX-2 and NF- κ B in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 34(5): 512-517.
- [19] ZENG L, LI K, WEI H, et al. A novel EphA2 inhibitor exerts beneficial effects in PI-IBS in vivo and in vitro models via Nrf2 and NF- κ B signaling pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 272.
- [20] HOU Q, HUANG Y, ZHU Z, et al. Tong-Xie-Yao-Fang improves intestinal permeability in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome rats by inhibiting the NF- κ B and notch signal-

- ling pathways[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 337.
- [21] TONI L S, HAILU F, SUCHAROV C C. Dysregulated microRNAs and long noncoding RNAs in cardiac development and pediatric heart failure[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 318(5): H1308-H1315.
- [22] GARZON R, MARCUCCI G, CROCE C M. Targeting microRNAs in cancer: rationale, strategies and challenges[J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(10): 775-789.
- [23] ZHOU Q, SOUBA W W, CROCE C M, et al. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome[J]. Gut, 2010, 59(6): 775-784.
- [24] ZHOU Q, YANG L, LARSON S, et al. Decreased miR-199 augments visceral pain in patients with IBS through translational upregulation of TRPV1[J]. Gut, 2016, 65(5): 797-805.
- [25] CHAO G, WANG Y, YE F, et al. Regulation of colonic mucosal MicroRNA expression via multiple targets in visceral hypersensitivity rats by Tongxieyao[J]. Yonsei Med J, 2018, 59(8): 945-950.
- [26] WEI L, SINGH R, HA S E, et al. Serotonin deficiency is associated with delayed gastric emptying[J]. Gastroenterology, 2021, 160(7): 2451-2466.
- [27] STASI C, BELLINI M, BASSOTTI G, et al. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome[J]. Tech Coloproctol, 2014, 18(7): 613-621.
- [28] CHUMPITAZI B P, SHULMAN R J. Underlying molecular and cellular mechanisms in childhood irritable bowel syndrome[J]. Mol Cell Pediatr, 2016, 3(1): 11.
- [29] KATSUMATA R, SHIOTANI A, MURAO T, et al. The TPH1 rs211105 gene polymorphism affects abdominal symptoms and quality of life of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. J Clin Biochem Nutr, 2018, 62(3): 270-276.
- [30] LI Z, CHALAZONITIS A, HUANG Y Y, et al. Essential roles of enteric neuronal serotonin in gastrointestinal motility and the development/survival of enteric dopaminergic neurons [J]. J Neurosci, 2011, 31(24): 8998-9009.
- [31] 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.
- [32] ZHANG R, ZOU N, LI J, et al. Elevated expression of c-fos in central nervous system correlates with visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome (IBS): a new target for IBS treatment[J]. Int J Colorectal Dis, 2011, 26(8): 1035-1044.
- [33] LEVY D, KAINZ V, BURSTEIN R, et al. Mast cell degranulation distinctly activates trigemino-cervical and lumbosacral pain pathways and elicits widespread tactile pain hypersensitivity[J]. Brain Behav Immun, 2012, 26(2): 311-317.
- [34] MA X, WANG X, KANG N, et al. The effect of Tong-Xie-Yao-Fang on intestinal mucosal mast cells in postinfectious irritable bowel syndrome rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 9086034.
- [35] ZHAO Y, QIAN L. Homocysteine-mediated intestinal epithelial barrier dysfunction in the rat model of irritable bowel syndrome caused by maternal separation[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2014, 46(10): 917-919.
- [36] DANESE S, SGAMBATO A, PAPA A, et al. Homocysteine triggers mucosal microvascular activation in inflammatory bowel disease[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(4): 886-895.
- [37] ZHAO X Y, WANG J W, YIN Y, et al. Effect of Tong Xie Yao Fang on endogenous metabolites in urine of irritable bowel syndrome model rats [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(34): 5134-5151.
- [38] 王金鑫, 谢胜, 黄茂光, 等. 肠紧密连接在溃疡性结肠炎中的作用及中药治疗进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(15): 249-255.
- [39] ZEISEL M B, DHAWAN P, BAUMERT T F. Tight junction proteins in gastrointestinal and liver disease[J]. Gut, 2019, 68(3): 547-561.
- [40] 王栩芮, 傅文斌, 孙弋淇, 等. 痛泄要方缓解肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合征患者内脏高敏的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(9): 97-102.
- [41] 王姗姗, 王栩芮, 杨瑞勇, 等. 针刺联合痛泄要方治疗肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合征疗效观察及机制研究[J]. 中国针灸, 2020, 40(6): 605-609.
- [42] 姚思杰, 王栩芮, 张明明. 痛泄要方对肝郁脾虚型 IBS-D 患者的临床疗效及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(12): 107-113.
- [43] 傅睿, 陈明显, 刘赛月, 等. 新加痛泄要方治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2681-2686.
- [44] ZHOU Y, HAN S, HE Y. Clinical effects and safety of tongxieyao on diarrhea predominant irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 4893876.
- [45] LIANG S B, CAO H J, KONG L Y, et al. Systematic review and meta-analysis of Chinese herbal formula Tongxie Yaofang for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: evidence for clinical practice and future trials[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 904657.
- [46] LIANG S B, HAN M, CHENG H J, et al. Chinese herbal formula Tongxie Yaofang for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: study protocol for a randomized, multiple-blind, placebo-controlled trial[J]. Trials, 2022, 23(1): 226.

(编辑:陈湧涛)