

中药抗腹泻的药效作用及机制研究进展

陈影¹，李硕²，苏萍²，张海静²，张广平^{2*}，叶祖光^{2*}

(1. 辽宁师范大学 生命科学学院，辽宁 大连 116000；
2. 中国中医科学院 中药研究所，北京 100075)

〔摘要〕 腹泻是一种临床常见消化道疾病，是引起儿童患病和死亡的第 2 大病因。目前，在治疗腹泻过程中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。而中药作为含有多种有效活性成分的纯天然药物，具有低残留、低毒性、不易产生耐药性等优势，并且研究表明中药制剂、单味中药和中药有效成分对腹泻治疗有着独特的疗效，使抗腹泻中药成为抗腹泻药物研究领域的热点。因此，本研究通过查阅近几年相关中外文献资料，整理出抗腹泻相关中药，并从中药调节水和电解质平衡、抗炎、干预胃肠激素分泌、保护肠黏膜、促进肠道修复等方面对中药治疗腹泻展开系统的阐述。其中肠上皮细胞对液体和电解质的过度分泌与吸收障碍是腹泻发病机制的两个重要因素，因此减少肠液分泌和促进肠液吸收成为治疗腹泻的有效手段。本文对中药抗腹泻的药效作用及机制进行整理，以期对中药抗腹泻作用机制研究和抗腹泻中药新药的研发提供理论支持。

〔关键词〕 腹泻；中药；作用机制；离子通道
〔中图分类号〕 R2-0；R22；R285.5；R284 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2019)21-0203-09
〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfx.20192106
〔网络出版地址〕 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190717.1617.011.html>
〔网络出版时间〕 2019-07-18 13:19

Anti-diarrhea Effect and Mechanism of Traditional Chinese Medicine

CHEN Ying¹，LI Shuo¹，SU Ping²，ZHANG Hai-jing²，ZHANG Guang-ping^{2*}，YE Zu-guang^{2*}

(1. College of Life Science, Liaoning Normal University, Dalian 116000, China;
2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100075, China)

〔Abstract〕 Diarrhea is a common clinical digestive tract disease, and the second major cause of illness and death among children. At present, long-term irrational use of chemical drugs and antibiotics in the treatment of diarrhea will accelerate the emergence of drug resistance of intestinal pathogenic bacteria, and modern drug preparations and therapies cost very high, which therefore bring difficulties to clinical treatment. As a pure natural drug containing a variety of active ingredients, traditional Chinese medicine (TCM) has the advantages of low residue, low toxicity and low drug resistance. And the study shows that TCM preparations, single TCM and effective components of TCM have a unique efficacy in the treatment of diarrhea, which makes anti-diarrhea TCM become a hotspot in the research field of anti-diarrhea drugs. Therefore, through consultation of relevant Chinese and foreign literatures in recent years, this study summarizes relevant anti-diarrhea TCM, and systematically expounds the treatment of diarrhea with TCM in the aspects of regulating the balance of water and electrolyte, anti-inflammation, interfering with gastrointestinal hormone secretion, protecting intestinal mucosa, promoting intestinal repair. Specifically, because the excessive secretion and absorption of liquids and electrolytes by intestinal

〔收稿日期〕 20190422(006)
〔基金项目〕 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09301060-013)
〔第一作者〕 陈影，在读硕士，从事中药药理毒理研究，E-mail:2669162832@qq.com
〔通信作者〕 * 张广平，副研究员，从事中药药理毒理研究，Tel:010-84252805-2231，E-mail:iamzgp@163.com；
* 叶祖光，博士生导师，研究员，从事中药药理毒理研究，Tel:010-84252805，E-mail:zguye@icmm.ac.cn

epithelial cells are two important factors in the pathogenesis of diarrhea, the reduction of intestinal fluid secretion and the promotion of intestinal fluid absorption become effective means for the treatment of diarrhea. This paper reviews the effects and mechanisms of TCM against diarrhea, in order to provide theoretical support for the study of the anti-diarrhea mechanism and the research and development of new drugs of TCM against diarrhea.

[**Key words**] diarrhea; traditional Chinese medicine; action mechanism; ion channel

腹泻是一种胃肠蠕动增加导致粪便数增多,粪质稀薄如同水样,是多病原、多因素引起的肠道疾病^[1]。从病因学方面可将腹泻分为感染性腹泻(病原体包括细菌、病毒、寄生虫和真菌等)和非感染性腹泻(如饮食性腹泻、过敏性腹泻、症状性腹泻等)两大类^[2]。目前治疗腹泻主要采用益生菌^[3]、口服补液^[4]、化学类药物、抗生素类药物^[5]和中药制剂干预等。近年来,随着中医药在实验与临床的深入研究,发现中药在治疗腹泻领域具有独特功效,中草药不仅能增强机体免疫功能、提高机体的抵抗力,而且毒副作用小、不易造成残留、资源丰富、价格低廉^[6]。本研究旨在概述中药抗腹泻作用及其作用机制,以期为临床合理用药提供参考。

1 抗腹泻中药的研究现状

中药治疗腹泻的实验研究主要集中于药物型腹泻、感染型腹泻、应激型腹泻、抗生素型腹泻和过敏型腹泻等^[7]。

1.1 抗药物性腹泻 目前,在动物实验模型中,引发腹泻的药物可分为刺激性泻药、容积性泻药、润滑性泻药等。

1.1.1 刺激性药物所致腹泻 番泻叶系刺激大肠性泻药,其致泻机制主要是番泻叶中的番泻苷 A,番泻苷 B 经胃和小肠吸收后,在肝中分解,分解产物进入血液,经血液循环引起骨盆神经节兴奋,从而收缩大肠、刺激结肠,增强肠蠕动而促进粪便排出^[8]。大黄的泻下成分主要为蒽醌类衍生物,并以番泻苷 A 作用效果最强^[9]。大黄总蒽醌能够有效抑制大鼠结肠水通道蛋白 4 的表达,使其结肠内水含量增加,从而起到泻下作用^[10]。此外大黄素可抑制钠钾三磷酸腺苷酶($\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}\text{-ATPase}$)的活性,减弱肠上皮细胞的主动转运功能,影响肠上皮细胞对葡萄糖、水和 Na^{+} 的吸收,导致肠腔的容积增大,从而可对肠壁造成刺激,增强肠道的蠕动功能,进而促进排便^[11]。蓖麻油系刺激小肠性泻药,蓖麻油在胃肠道内释放蓖麻油酸,会刺激肠黏膜产生前列腺素和其他内分泌物质引发炎症,并促进肠蠕动和增加肠分泌。此外,蓖麻油及其有效成分会抑制肠道对水和电解质的吸收,从而起到润肠通便的作用^[12]。研究表明一些中药对于刺激性药物所致腹泻具有治疗作用,见表 1。

表 1 抗刺激性泻药所致腹泻的中药

Table 1 Traditional Chinese medicine for diarrhea caused by anti-irritant laxatives

刺激性泻药	中药制剂	中药	有效成分
番泻叶	五倍子止泻脐疗膏 ^[13] 、车前子膏 ^[14] 、香术茯苓颗粒 ^[15] 、加味痛泻要方 ^[16] 、桃花止泻冲剂 ^[17] 、莲香散 ^[18]	羌活 ^[1] 、马齿苋 ^[19] 、茜草藤 ^[20] 、葛根 ^[21] 、野罂粟 ^[22] 、乌梅 ^[23] 、新疆沙枣 ^[24] 、地榆 ^[25] 、升麻 ^[26] 、苍术 ^[27] 、铁苋菜 ^[28] 、菟丝子 ^[29] 、附子 ^[30] 、葶草 ^[31] 、肉豆蔻 ^[32] 、石榴皮 ^[33] 、山莓叶 ^[34] 、凤仙花 ^[35]	吴茱萸内酯、生物碱 ^[36] 、海南砂仁挥发油 ^[37] 、益智挥发油 ^[38] 、番石榴叶中等极性的苷类部位 ^[39] 、穿心莲内酯 ^[40] 、黑顺片总生物碱 ^[41] 、厚朴酚 ^[42] 、诃子总多酚 ^[43]
大黄	桃花止泻冲剂 ^[17]	五味子 ^[44] 、棉籽 ^[45] 、金樱根 ^[46] 、扭肚藤 ^[47]	厚朴酚 ^[42] 、益智挥发油 ^[38]
蓖麻油	五倍子止泻脐疗膏 ^[13] 、车前子膏 ^[14] 、香术茯苓颗粒 ^[15] 、桃花止泻冲剂 ^[17] 、莲香散 ^[18] 、萸黄连赤石脂禹余粮汤 ^[48]	羌活 ^[1] 、少花海桐 ^[49] 、车前子 ^[50] 、川木香 ^[51] 、新疆沙枣 ^[24] 、地榆 ^[25] 、车前草 ^[52] 、桃金娘 ^[53] 、亚麻籽 ^[54] 、石榴 ^[55] 、小叶地锦 ^[56] 、禹余粮 ^[57] 、棉籽 ^[45] 、肉豆蔻 ^[32] 、苍术 ^[27] 、山莓叶 ^[34] 、龙船花 ^[58] 、厚朴叶 ^[59]	厚朴酚 ^[42] 、穿心莲内酯 ^[40] 、千屈菜苷 ^[60]

1.1.2 容积性药物所致腹泻 容积性泻药有甲基纤维素、欧车前、硫酸镁、芒硝和粗加工的麸皮等。这类泻药不被肠壁吸收,在肠管内吸收水分后膨胀,通过增加大便量,扩张肠道容积,刺激肠蠕动,从而

增强导泻效果,引起排便反射^[61-62]。研究表明小叶地锦水提取物^[56]、大黄单宁^[63]对硫酸镁所致腹泻有一定的治疗效果。

1.1.3 润滑性药物所致腹泻 润滑性泻药主要是

指石蜡。液体石蜡为矿物油,在肠内不被消化,吸收极少,对肠壁和粪便起润滑作用,且能阻止肠内水分吸收,软化大便,使之易于排出^[64]。朝鲜白头翁和白头翁对液体石蜡引起小鼠腹泻均有抑制作用^[65]。

1.2 抗感染性腹泻 感染性腹泻指各种病原体肠道感染而引起的腹泻,可能是由于细菌、病毒、寄生虫和真菌等入侵所致^[66]。

1.2.1 细菌性腹泻 在细菌性腹泻疾病中,大肠埃希菌是发展中国家最常见的病原菌。蜡样芽孢杆菌、空肠弯曲杆菌、铜绿假单胞菌、伤寒沙门氏菌、志贺菌和霍乱弧菌等也是引起腹泻的肠道致病菌^[54]。研究表明苦参^[67]、山莓叶醇提取物^[34]、香泽兰总黄酮^[68]、辣蓼水提液^[69]、小叶地锦水提取物^[56]、白术多糖^[70]都能改善大肠埃希菌引起的小鼠腹泻症状;杨梅果实提取物对甲型副伤寒沙门菌引起的小鼠腹泻具有一定的预防和治疗作用^[71];律草醇提取物对金黄色葡萄球菌所引起的细菌性腹泻有很好的治疗效果^[72];葛根芩连汤能可通过抗炎和抑制大肠埃希菌增殖减轻大肠埃希菌感染哺乳期小型猪腹泻^[73];桔梗皂苷提取物对大肠埃希菌引起的鸡腹泻病具有较好治疗效果^[74];白头翁复方能够显著增强大肠埃希菌腹泻模型小鼠肠道黏膜上乳糖酶的活性,从而对腹泻起到治疗的作用^[75]。

1.2.2 病毒性腹泻 致泻病毒有轮状病毒、杯状病毒、星状病毒、诺瓦克病毒、冠状病毒和腺病毒等。研究表明,白藜芦醇二聚体和白藜芦醇四聚体通过不同给药方式,能够有效地抑制轮状病毒引起的小鼠腹泻^[76];七味白术散灌胃给药,对轮状病毒感染的乳鼠腹泻具有良好的预防作用^[77];葛根芩连丸能够改善湿热型轮状病毒腹泻小鼠肠黏膜的损伤,对腹泻小鼠具有治疗作用^[78]。秦香止泻方能明显缩短轮状病毒感染乳鼠腹泻潜伏期,病减轻腹泻程度,其通过抑制诱导型一氧化碳合酶 mRNA 的表达,从而抑制诱导型一氧化碳合酶、一氧化碳的合成而达到抑制腹泻的作用^[79]。

1.2.3 寄生虫性腹泻 除致病菌和病毒外,寄生虫感染也会导致腹泻的发生。导致腹泻的寄生虫类型较多,有隐孢子虫、人芽囊原虫、阿米巴原虫、圆孢子虫、贾第虫、蓝氏贾第鞭毛虫等。国内报告用大蒜素、苦参为主的中药合剂用于多种原虫所致的腹泻^[80]。

1.3 抗应激性腹泻 应激型腹泻是指冷热交替、拥挤、捕捉、惊恐、长途运输、断奶等造成肠功能紊乱而引起的腹泻^[81]。研究表明芍药总苷通过改善受损的肠上皮细胞屏障功能及抑制炎症反应,从而对束

缚应激刺激法诱发的肠易激综合征腹泻模型大鼠有治疗作用^[82]。

1.4 抗其他类型腹泻 抗生素型腹泻是指应用抗生素后发生的,与抗生素有关的腹泻。七味白术散可促进硫酸庆大霉素和头孢拉定混合抗生素所致腹泻小鼠肠道黏膜乳糖酶活性恢复而治疗腹泻^[83];葛根芩连汤通过调整菌群紊乱对氨苄西林所致抗生素相关性腹泻的小型猪具有治疗作用^[84]。过敏性腹泻是口服过敏原引起的腹泻,研究发现葛根汤对以卵清蛋白致敏的小鼠腹泻模型有抑制作用^[85];化疗相关性腹泻是肿瘤患者化疗引起的一种常见消化道毒副反应,研究表明香连丸^[86]、扶正固本方^[87]、黄连碱^[88]对腹腔注射伊立替康法制备的化疗相关性腹泻裸鼠模型具有一定的防治作用。参苓白术散通过调节大鼠免疫功能,抑制炎症反应,对伊立替康所致的迟发性腹泻具有预防作用^[89]。生姜泻心汤通过对肠黏膜和肠功能细胞凋亡、坏死的改善,从而对伊立替康所致迟发性腹泻具有预防和治疗作用^[90]。

2 中药抗腹泻作用的机制

2.1 调节水和电解质平衡 在腹泻的发病机制中,胃肠道液体跨上皮细胞的过度分泌和吸收障碍是导致腹泻的两个重要因素。胃肠道跨上皮细胞液体转运调节以离子转运和水通道转运为基础。

2.1.1 调节离子转运 肠道液体吸收是由 Na⁺主动转运驱动的,主要依靠 Na⁺/H⁺转换器 3 (NHE3),Na⁺/葡萄糖协同转运蛋白 1 (SGLT1) 以及 Cl⁻/HCO₃⁻转换器 (DRA) 的辅助^[91]。基底膜侧 Na⁺/K⁺-ATPase 为 Na⁺进入细胞提供电化学驱动力,在结肠段,上皮钠通道 (ENaC) 和短链脂肪酸转运体 (SMCT1) 是主要的促进液体吸收的载体^[92]。这些转运体都受第二信使环磷酸腺苷 (cAMP) 和 Ca²⁺ 的调控,且 cAMP 和 Ca²⁺ 存在明显的交叉激活现象^[76]。肠道液体分泌主要通过基底膜的转运蛋白和顶膜的氯离子通道来实现 Cl⁻ 的分泌。Cl⁻ 进入细胞依靠位于基底膜的 Na⁺/K⁺/2Cl⁻ 共转运体 (NKCC1) 并受由 Na⁺/K⁺-ATPase 产生的 Na⁺ 浓度梯度所驱动,并且基底膜侧的 K⁺ 通道为 Cl⁻ 经顶膜侧的氯离子通道分泌提供电化学驱动力。Cl⁻ 进入细胞后,由顶膜侧的氯离子通道进行分泌,参与肠道液体分泌的主要氯离子通道有囊性纤维化跨膜电导调节因子 (CFTR) 和钙激活氯离子通道 (CaCCs)。

轮状病毒感染可导致液体分泌并使肠道上皮结构发生变化,轮状病毒蛋白是一种肠毒素,其能与其受体结合,或通过丙甘肽与受体结合,或刺激肠道神

经,引起胞浆内 Ca^{2+} 浓度升高,通过细胞表面的 CaCC 使 Cl^- 分泌而引起腹泻。轮状病毒蛋白同时也可以抑制 NHE3 和 SGLT1 的表达。细菌如霍乱弧菌及产肠毒素型大肠埃希菌可以分泌特殊的肠毒素,霍乱毒素和大肠埃希菌耐热性肠毒素通过腺苷酸环化酶途径和鸟苷酸环化酶途径激活肠上皮 cAMP 和环磷酸鸟苷(cGMP),使顶膜上的 CFTR 持续开放,诱导 Cl^- 大量分泌,进而带动水分和 Na^+ 转运,而对 NHE3 具有抑制作用。侵袭性细菌如沙门氏菌和志贺氏菌能够引起组织炎症反应,通过感染免疫细胞而释放肿瘤坏死因子(TNF),白细胞介素(IL)-6 和 IL-8 等炎性介质,提高 Ca^{2+} 浓度激活 CaCCs,促进 Cl^- 的分泌导致腹泻^[93]。见图 1。

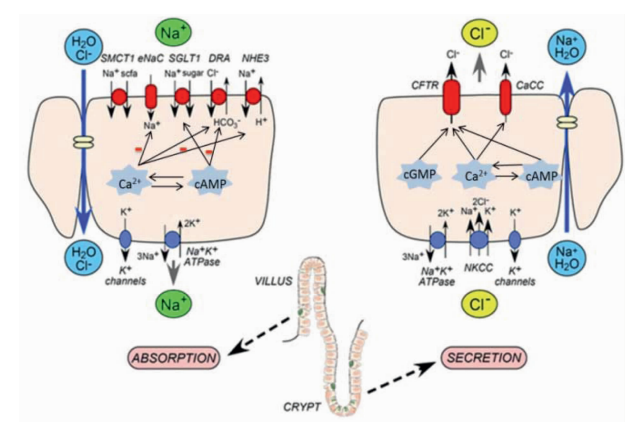


图 1 肠道液体吸收与分泌机制^[94-95]
Fig.1 Intestinal fluid transporting mechanisms

张永国等^[96]在番泻苷 A 诱导小鼠的腹泻模型中发现小檗碱可上调 NHE3 的表达,进而增强肠管对 Na^+ 和水的吸收,从而达到治疗腹泻的目的。施旭光等^[97]在探究补中益气汤对脾虚泄泻大鼠作用机制中表明补中益气汤可能通过提高 SGLT1 蛋白的表达,促进包浆内 NHE3 向顶端膜转移来增加水和 Na^+ 的吸收,从而治疗腹泻。白藜芦醇二聚体和白藜芦醇四聚体通过抑制 CFTR 能够有效的减少小鼠肠段由霍乱毒素引起的液体分泌^[98],并且具有 CaCC 抑制活性,能够有效地抑制轮状病毒引起的小鼠腹泻,减少液体分泌^[76]。红景天中筛选得到的两种多酚类 CFTR 抑制剂(-)-表没食子儿茶素没食子酸酯和(-)-表儿茶素-3-没食子酸酯通过抑制 CFTR 介导的 Cl^- 电流,能够有效抑制霍乱毒素诱导的小鼠肠道液体分泌^[99]。

2.1.2 调节水通道蛋白 水通道蛋白(AQPs)是广泛存在于细胞膜上快速转运水分子的特异性通道蛋白。目前,在哺乳动物中已鉴定出 13 种水通道蛋白

亚型(AQP0 ~ AQP12)。AQPs 在肠道的异常表达可导致肠道的内外环境失衡,肠道对水分的吸收减少,从而使水分大量累积,导致腹泻的发生^[100]。研究表明轮状病毒腹泻与 AQP1, AQP4, AQP8 表达下调有关^[101]。大黄单宁提取物通过抑制 AQP2 和 AQP3 的表达,从而对硫酸镁所致的小鼠腹发挥抑制作用^[63]。中药止泻液能明显提高乳鼠结肠组织 AQP1 mRNA 的表达,通过增加结肠对水分的吸收,来达到收敛止泻的效果^[102]。附子理中汤能改善脾阳虚证大鼠回肠 AQP4 含量及 AQP4 mRNA 表达及其腹泻症状^[103]。加味人参乌梅汤可以通过上调 AQP4 及相关调控因子 Na^+/K^+ -ATPase,蛋白激酶 C 基因的表达来达到生津止泻的作用^[104]。

2.2 抗炎作用 腹泻也会伴随着炎症反应,目前常以辅助性 T 细胞 1 促炎因子(如 IL-1 β , TNF- α 和 IL-6 等),辅助性 T 细胞 2 抗炎因子(如 IL-4, IL-10 等)作为评价炎症性急性腹泻常用指标^[105-106]。

研究表明在三硝基苯磺酸和葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠模型中,小檗碱能抑制结肠促炎因子 IL-1 β , TNF- α 和 IL-6 的表达^[107]。生、煨葛根水煎液灌胃均可降低番泻叶所致腹泻大鼠的促炎因子 IL-1 β , TNF- α 的水平,同时升高抗炎因子 IL-10 的水平^[108]。野罂粟水煎剂灌胃能够有效抑制番泻叶致泻小鼠的促炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 的表达,从而减轻腹泻过程中炎症反应的发生^[22]。在福氏痢疾杆菌和鼠伤寒沙门氏菌 1:1 混合菌液灌胃诱导的小鼠腹泻模型中,藿香正气能明显下调小鼠肠道和外周血中升高的 TNF- α ,表明藿香正气有一定的抗炎作用^[109]。辣蓼水提液通过降低肠组织中致炎因子 TNF- α 和 IL-1 β 的含量,从而能够明显减少致病性大肠埃希菌致泻小鼠的腹泻次数^[69]。葛根芩连汤通过降低炎症因子 TNF- α 和 IL-6 的水平,从而减轻大肠埃希菌感染的哺乳期小型猪腹泻程度^[73]。

2.3 干预胃肠激素的分泌 胃肠激素主要是胃肠黏膜的化学信使细胞分泌的激素,其水平反应腹泻过程中胃肠功能状态。血浆胃动素(MOT)是小肠上部的 M 细胞分泌的脑肠肽,具有强烈刺激消化道机械运动作用的胃肠道激素;血浆胃泌素(GAS)是胃窦及小肠上部黏膜 G 细胞释放,一种具有增加胃酸分泌量及胃窦收缩的激素^[110];生长抑素(SS)是肠壁神经丛、胃及胰腺的 D 细胞分泌,是一种常见的抑制性激素,主要是对神经传递、腺体分泌、平滑肌收缩等广泛抑制^[111]。

范青等^[112]在观察葛根芩连汤直肠滴注联合

推拿对湿热型腹泻作用过程中,发现血清 GAS,血浆 MOT 水平均明显降低,SS 水平明显升高,对胃肠道功能具有改善作用。王生等^[38]在研究益智挥发油灌胃给药对大黄致脾虚泻下小鼠模型的治疗过程中,发现益智挥发油可以降低小鼠血浆中 MOT 和 SS 激素的水平,抑制胃肠运动,达到延长腹泻潜伏期的目的。张丹等^[108]在研究生、煨葛根灌胃给药对番泻叶致小鼠腹泻的治疗过程中,显示出模型组 MOT 及 GAS 水平下降,表明胃肠道处于功能障碍状态,生、煨葛根中、高剂量组均能使腹泻大鼠 GAS 和 MOT 水平升高。

2.4 保护肠黏膜,促进肠道修复 肠道修复是一个非常复杂的过程,许多生长因子在肠黏膜修复过程中参与调控。参与调控的生长因子主要有表皮生长因子受体(EGFR),转化生长因子 β (TGF- β),细胞增殖核抗原(PCNA)和转化生长因子 α (TGF- α)等。

曹玲芝^[113]研究四君子汤防治小鼠大肠埃希菌感染性腹泻的机制时,发现其能显著增强腹泻小鼠肠道黏膜修复因子 PCNA,EGFR,TGF- β_1 的表达,认为调控黏膜修复因子的表达,促进损伤肠道黏膜修复可能是四君子汤防治小鼠腹泻的重要机制之一。研究表明白头翁素灌胃给药对轮状病毒和大肠埃希菌混合感染性腹泻模型具有良好的预防作用,其作用机制可能与其调节黏膜修复因子 PCNA 和 TGF- α ,EGFR 和 TGF- β_1 的表达有关,从而促进了肠黏膜的修复^[114-115]。辣蓼水提液^[69]、白术多糖^[70]通过对肠道黏膜修复因子 EGFR 和 TGF- β_1 的调节,促进肠道黏膜修复,从而能有效的保护肠道黏膜,达到治疗腹泻的目的。刘素芳^[22]研究发现野罂粟水煎剂对番泻叶致泻小鼠有良好的止泻作用,其能够促进增殖因子 PCNA 的表达,从而促进肠上皮干细胞的增殖,起到保护和加强肠黏膜上皮细胞屏障功能的作用。黄芩汤通过改善肠黏膜损伤程度、增加肠组织一氧化氮含量和减少 PCNA 表达,从而对伊立替康所致迟发性腹泻具有预防作用^[116]。肠激安方通过修复肠黏膜细胞损伤、改善肠道通透性,对腹泻型肠易激综合征大鼠具有治疗作用^[117]。

3 分析与展望

在中药治疗腹泻方面,中药制剂、中药以及中药有效成分都具有抗腹泻效果,并且同一味中药不仅只有一种抗腹泻成分,同时中药止泻作用机制不一,从而体现出中药多环节、多角度、多途径的抗腹泻作用。但目前对中药的研究不够全面,需要扩大止泻中药筛选范围,因中药种类繁多,除了目前已知的止

泻中药外,需要开发止泻中药新品种。中药抗腹泻研究仅停留在药效层面,抗腹泻药效机理尚不清晰,需进一步研究探索。在研究中药粗提物的基础上,可以进一步研究其有效部位或有效成分在基因、分子水平上的止泻机制。在腹泻的发病机制中,肠上皮细胞对液体和电解质的过度分泌与吸收障碍是两个重要因素。肠道液体吸收是由 Na⁺ 主动转运驱动的,NHE3,SGLT1,SMCT1,ENaC 和 DRA 在其中发挥重要作用。肠道液体分泌主要由 Cl⁻ 的分泌来实现的,Cl⁻ 进入细胞依靠位于基底膜的 NKCC1 和 K⁺ 通道,Cl⁻ 进入细胞后,由顶膜侧的氯离子通道进行分泌,参与肠道液体分泌的氯离子通道主要是 CFTR 和 CaCCs。因此可以通过 NKCC,K⁺ 通道,CFTR 和 CaCCs 为靶标来减少肠液分泌或者以 NHE3,SGLT1,SMCT1,ENaC 和 DRA 为靶标来促进肠道对液体的吸收来进行针对性研究,从而为肠道腹泻提供更加有效的药物和完善的治疗方案,也为以后特异性治疗肠道腹泻提供了新方向。AQPs 通过调节水的转运来维持肠道的分泌和吸收平衡,参与机体的一些复杂病理和生理过程。但肠道 AQPs 在水转运过程中分子机制的研究不够确切,因此,应深入研究肠道 AQPs 与腹泻的调控机制,并在此基础上发现 AQPs 的激动剂和抑制剂。腹泻发病机制还涉及肠道炎症、胃肠激素分泌紊乱和肠黏膜损伤等因素。根据腹泻的不同发病机制,中药可以相应的发挥止泻作用。另外,抗腹泻中药的药效研究较多集中于药物性腹泻,对感染性腹泻治疗的相关文献较少,尤其在治疗病毒性腹泻和寄生虫性腹泻的中药研究方面需进一步加强。

[参考文献]

[1] 李涛,谢慧春,于伟,等.羌活提取物的抗腹泻作用[J].陕西师范大学学报:自然科学版,2014,42(5):60-64.

[2] 刘洋,陈静,李亚利,等.肠道门诊成人腹泻患者药物应用分析[J].中国药师,2018,21(11):1993-1995.

[3] Guarino A, Guandalini S, Lo V A. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea [J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49(45): S149.

[4] Binder H J, Brown I, Ramakrishna B S, et al. Oral rehydration therapy in the second decade of the twenty-first century [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2014, 16(3): 376.

[5] Tribble, David R. Antibiotic therapy for acute watery diarrhea and dysentery[J]. Mil Med,2017, 182(S2):

17-25.

[6] 张自广. 中药复方多糖的优化提取及其对小鼠免疫功能的影响[D]. 合肥:安徽农业大学,2011.

[7] 张丹,邢姝丽,修彦凤. 动物腹泻模型的实验方法概述[J]. 陕西中医,2014,35(2):249-252.

[8] 胡军. 番泻叶颗粒的研制及其促模型小鼠胃肠动力作用机制的研究[D]. 重庆:西南大学,2018.

[9] 孙汉青,李锦萍,刘力宽,等. 大黄化学成分与药理作用研究进展[J]. 青海草业,2018,27(1):47-51.

[10] 李锋,王胜春,王新,等. 大黄泻下效应的药理学新解释[J]. 中国中药杂志,2008,33(4):481-484.

[11] 周成华,武玉清,许正新,等. 大黄素对小肠运动的影响及其机制[J]. 中国药理学通报,2003,19(12):1421-1424.

[12] 赵家洪. 诃子总酚酸提取工艺及其抗腹泻活性的研究[D]. 哈尔滨:东北农业大学,2018.

[13] 胡旭光,戴王强,王颖芳,等. 五倍子止泻脐疗膏抗腹泻作用实验研究[J]. 中医外治杂志,2014,23(2):9-10.

[14] 周志,韩彬,邱玉琴,等. 车前子膏抗腹泻作用实验研究[J]. 广东化工,2018,45(10):96,105.

[15] 王宇翎,张艳,李前进,等. 香术茯苓颗粒止泻、抗炎作用的实验研究[J]. 安徽医科大学学报,2015,50(7):988-990.

[16] 陈文莉,郭良集. 加味痛泻要方对小鼠小肠推进及药物性腹泻的影响[J]. 山西中医学院学报,2006,7(4):13-14.

[17] 赵艳玲,王伽伯,周旭,等. 不同工艺制备的桃花止泻冲剂抗腹泻作用比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(3):38-40.

[18] 丁心怡. 莲香散的临床前研究[D]. 广州:广州中医药大学,2015.

[19] 刘霞. 马齿苋对肠运动影响试验研究[J]. 中国医药导报,2007,4(9):106.

[20] 贡雪芄. 茜草藤止泻作用及其机制研究[D]. 武汉:华中科技大学,2017.

[21] 钟凌云,马冰洁,叶喜德,等. 葛根主要药效成分止泻作用研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2015,17(1):109-113.

[22] 刘素芳. 野罂粟水煎剂对番泻叶致泻小鼠止泻作用的机理研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007.

[23] 陈林,陈鸿平,刘友平,等. 乌梅不同部位药理作用研究[J]. 中国药房,2007,18(27):2089-2090

[24] 麦合苏木·艾克木,买尔旦·马合木提. 新疆沙枣提取物对实验性小鼠腹泻以及小肠推进功能的影响[J]. 新疆医学,2007,37(3):1-3.

[25] 曾万玲,宋杰云,岑燕飞,等. 地榆水煎液抗实验性腹泻及其他药理作用研究[J]. 贵阳中医学院学报,1992,14(4):55-57.

[26] 张建英,梁玲,聂坚,等. 升麻止泻作用的实验研究[J]. 中医药学报,2016,44(3):21-23.

[27] 张明发,沈雅琴,朱自平,等. 苍术抗腹泻和抗炎作用研究[J]. 中国药房,2000,11(3):13-14.

[28] 祝凌云,阙惠卿,林绥. 铁苋菜属植物的研究现状[J]. 海峡药学,2008,20(6):88-90.

[29] 王薇薇,陈奕雯,卢丽君. 菟丝子对番泻叶诱导急性腹泻小鼠的作用研究[J]. 湖北中医药大学学报,2018,20(1):57-59.

[30] 栾永福,孙蓉. 基于温补脾阳功效的附子水提取物对腹泻模型大鼠效-毒关联评价[J]. 中国中药杂志,2014,39(20):4013-4019.

[31] 赵凯科. 葎草醇提取物对小鼠肠道离子通道的影响[D]. 郑州:河南农业大学,2016.

[32] 郭惠玲,侯建平,赵勤,等. 肉豆蔻不同炮制品对小鼠肠推进及药物性腹泻的影响[J]. 陕西中医学院学报,2001,24(4):46-47.

[33] 吴苗敏,单丽娟. 石榴皮水煎液对脾虚泄泻模型小鼠免疫功能的影响[J]. 新疆中医药,2010,28(2):43-45

[34] 章丽,刘晓娟,熊平,等. 山莓叶醇提取物对不同模型小鼠腹泻的影响[J]. 现代食品科技,2012,28(9):1111-1115.

[35] 王惠国,汤红翠,秦海宏,等. 凤仙花水提取物对小鼠腹泻抑制作用的研究[J]. 大连大学学报,2017,38(3):48-50,58.

[36] 杨志欣,孟永海,王秋红,等. 吴茱萸化学拆分组分的性味药理学评价—化学拆分组分止泻、止呕作用的研究[J]. 中医药学报,2011,39(5):13-16.

[37] 赵锦,董志,朱毅,等. 海南砂仁挥发油抗炎镇痛止泻的实验研究[J]. 中成药,2009,31(7):1010-1014.

[38] 王生,李永辉,徐鹏,等. 益智挥发油温脾止泻作用及其机制的初步研究[J]. 海南医学院学报,2013,19(4):433-438

[39] 卢文彪,张倍恩,王静,等. 番石榴叶止泻作用有效部位的筛选[J]. 中药材,2010,33(5):732-735.

[40] 张程亮,王砚,向道春,等. 穿心莲内酯对小鼠腹泻模型的治疗作用研究[J]. 中国药师,2011,14(8):1102-1105.

[41] 邵峰,陈慧娟,刘荣华,等. 黑顺片总生物碱对番泻叶致小鼠腹泻及大鼠离体小肠平滑肌运动的影响[J]. 中药材,2013,36(11):1805-1809.

[42] 张根水,魏毅,张贵平. 厚朴酚对小鼠的止泻作用研究[J]. 现代中西医结合杂志,2007,16(4):461-462

[43] 种新禄,侯晓林,陈佳佳,等. 诃子中总多酚粗提取工艺及药理作用研究[J]. 北京农学院学报,2014,29(3):64-67.

[44] 佟鑫,高慧,裴启洋,等. 五味子“生熟异用”之止泻作

- 用[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(7): 523-526.
- [45] 刘玉兰, 尤越人, 田志科, 等. 无毒棉籽液抗腹泻作用机理[J]. 沈阳药科大学学报, 1998, 15(2): 34-36.
- [46] 邹堂斌, 邱运梅. 金樱根抗炎及止泻作用试验[J]. 中国兽医杂志, 2011, 47(5): 52-53.
- [47] 胥爱丽. 扭肚藤止泻作用机理及物质基础研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [48] 闫彦芳, 张壮, 赵可星, 等. 萸黄连赤石脂禹余粮汤对小鼠蓖麻油性腹泻及胃肠推进运动的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(2): 58-60.
- [49] 苏华, 何飞, 韦韡, 等. 少花海桐提取物镇痛作用及对胃肠功能影响的研究[J]. 中国热带医学, 2015, 15(2): 137-140.
- [50] 张丹, 何颖, 周洁, 等. 车前子不同炮制品的止泻作用及星点设计-效应面优化法优选车前子炒制工艺的研究[J]. 中草药, 2014, 45(3): 355-361.
- [51] 章津铭, 傅超美, 许丽佳, 等. 煨制川木香的止泻作用及其物质基础研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(12): 3161-3163.
- [52] 任涌志. 车前草抗蓖麻油诱导腹泻有效成分的筛选[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2017.
- [53] Jabri M A, Rtibi K, Sakly M, et al. Role of gastrointestinal motility inhibition and antioxidant properties of myrtle berries (*Myrtus communis* L.) juice in diarrhea treatment[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84: 1937-1944.
- [54] Palla A H, Khan N A, Bashir S, et al. Pharmacological basis for the medicinal use of *Linum usitatissimum* (Flaxseed) in infectious and non-infectious diarrhea [J], J Ethnopharmacol, 2015, 160: 61-68.
- [55] Souli A, Sebai H, Rtibi K, et al. Inhibitory effects of two varieties of Tunisian Pomegranate (*Punica granatum* L.) extracts on gastrointestinal transit in rat[J]. J Med Food, 2015, 18(9): 1007-1012.
- [56] 曹旭. 小叶地锦止泻作用研究[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2012.
- [57] 马瑜璐, 刘圣金, 房方, 等. 不同矿物成因禹余粮的止泻作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 21-28.
- [58] Maniyar Y, Bhixavatimath P, Agashikar N V. Antidiarrheal activity of flowers of *Ixora coccinea* Linn. in rats [J]. J Ayurveda integr Med, 2010, 1(4): 287-291.
- [59] 谢静, 费正彬, 陈玉莲, 等. 厚朴叶水提物抗腹泻效果研究[J]. 安徽农业科学, 2017, 45(19): 107-109.
- [60] Brun Y, WANG X P, Willemot J, et al. Experimental study of antidiarrheal activity of salicairine[J]. Fundam Clin Pharmacol, 1998, 12: 30-36.
- [61] 何录香. 关于泻药的合理应用[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(35): 94.
- [62] 王艳涛, 丁义江, 丁曙晴, 等. 温阳法治疗便秘的研究现状[J]. 北京中医药, 2014, 33(9): 713-715.
- [63] LIU C, ZHENG Y, XU W. et al. Rhubarb tannins extract inhibits the expression of aquaporins 2 and 3 in magnesium sulphate-induced diarrhoea model [J]. Biomed Res Int, 2014, doi:10.1155/2014/619465.
- [64] 何飞, 韦桂宁. 单味中药及其有效成分抗腹泻实验研究进展[J]. 中国药师, 2016, 19(3): 578-581.
- [65] 张秋华, 王丹, 王维宁, 等. 不同品种白头翁抑菌、抗炎、抗腹泻作用和对兔离体十二指肠运动的影响[J]. 中国中医药科技, 2011, 18(6): 496-498.
- [66] 庄天彦. 感染性腹泻临床与病原学分布及耐药分析[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2011.
- [67] 吴蕊, 余新超. 苦参提取液对肠致病性大肠杆菌感染小鼠的疗效研究[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(5): 665-667.
- [68] 郑锦庆. 香泽兰总黄酮抗大肠杆菌感染性腹泻机理初探[D]. 湛江: 广东海洋大学, 2016.
- [69] 肖祝华, 罗晓韵, 程轩轩, 等. 辣蓼对大肠杆菌性腹泻小鼠肠黏膜的修复作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 120-126.
- [70] 尚秋辰. 白术多糖对大肠杆菌腹泻模型小鼠肠道黏膜修复机理研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2017.
- [71] 周洁, 汪仕韬, 孙石磊, 等. 杨梅果实提取物抗小鼠腹泻作用的研究[J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(4): 323-326.
- [72] 赵凯科, 韩军艳, 郑立, 等. 萹草醇提物对小鼠细菌性腹泻的治疗作用[J]. 中国兽医学报, 2015, 35(11): 1814-1818, 1823.
- [73] 凌霄, 项煜强, 陈飞龙, 等. 西藏小型猪大肠杆菌感染性腹泻模型的建立及葛根芩连汤对其作用分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(3): 125-131.
- [74] 郭文洁, 康宏玲, 胡爽, 等. 桔梗皂苷对鸡大肠杆菌腹泻模型的治疗效果研究[C]//沈阳市科学技术学会. 第十五届沈阳科学学术年会论文集(理工农医): 2018年卷. 沈阳: 出版社不详, 2018: 397-401.
- [75] 张晓利, 王迎春, 徐倩倩, 等. 白头翁复方对腹泻小鼠肠道粘膜乳糖酶活性的影响[J]. 河北农业大学学报, 2010, 33(2): 99-102.
- [76] 于波. Ca^{2+} 激活氯离子通道天然小分子抑制剂的发现及抗腹泻机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [77] 江漪. 七味白术散对轮状病毒感染乳鼠屏障功能保护作用的实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [78] 徐荫荫, 叶青艳, 顾熙东, 等. 葛根芩连丸对湿热型轮状病毒腹泻小鼠模型影响的实验研究[J]. 上海中医

药杂志,2017,51(9):94-98.

[79] 肖瑞飞. 秦香止泻方对 HRV 腹泻鼠乳 iNOS mRNA 表达的调节作用研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学,2012.

[80] 罗钢,姜红. 小儿寄生虫性腹泻病 [J]. 中国实用乡村医生杂志,2007,14(7):8-10.

[81] 曹玲芝,马利芹,王丽叶,等. 建立动物腹泻模型的研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2008, 36 (26): 11383-11385.

[82] 徐平湘,葛贝康,杨迦雯,等. 芍药总苷缓解大鼠实验性肠易激综合征的作用及机制研究 [J]. 中国药学杂志,2018,53(23):2014-2020.

[83] 惠华英,申可佳,李丹丹,等. 七味白术散对抗生素所致腹泻小鼠肠道乳糖酶活性的影响 [J]. 中国微生物学杂志,2018,30(10):1126-1129.

[84] 刘茜明,杨光勇,何光志,等. ERIC-PCR 技术分析葛根芩连汤对抗生素相关性腹泻模型肠道菌群结构的影响 [J]. 黑龙江畜牧兽医,2016,59(11):23-27,285.

[85] 龙一梅,门胁真. 葛根汤对食物过敏模型小鼠腹泻抑制作用的研究 [J]. 辽宁中医药大学学报,2008,26(1):137-138.

[86] 张新峰,乔翠霞,程旭锋,等. 香连丸对化疗相关性腹泻小鼠生存时间与回肠组织中促炎因子的影响 [J]. 辽宁中医杂志,2016,43(12):2661-2663,2704.

[87] 乔翠霞,张新峰,程旭锋,等. 扶正固本方对化疗相关性腹泻裸鼠 T 细胞亚群及相关促炎因子的影响 [J]. 中华中医药学刊,2017,35(7):1716-1718.

[88] 张新峰,乔翠霞,程旭锋,等. 黄连碱通过调控 I κ B α /NF- κ B 通路防治化疗相关性腹泻的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(7):820-824.

[89] 丁军利,许隽颖,刘超英. 参苓白术散对伊立替康化疗后大鼠迟发性腹泻的作用研究 [J]. 中国医药导刊,2011,13(11):1942-1943.

[90] 王娟,贾立群,谭煌英,等. 生姜泻心汤对伊立替康化疗后大鼠肠黏膜损伤修复的影响 [J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(10):1236-1243.

[91] LIN R, Murtazina R, CHA B, et al. D-glucose acts via sodium/glucose cotransporter 1 to increase NHE3 in mouse jejunal brush border by a Na⁺/H⁺ exchange regulatory factor 2-dependent process [J]. Gastroenterology, 2011, 140(2): 560-571.

[92] Teramae H, Inoue R, et al. The cellular expression of SMCT2 and its comparison with other transporters for monocarboxylates in the mouse digestive tract [J]. Biomed Res, 2010, 31(4): 239-249.

[93] Thiagarajah J R, Verkman A S. CFTR inhibitors for treating diarrheal disease [J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 92(3): 287-290.

[94] 徐佳. TMEM16A 钙激活氯离子通道抑制剂的筛选及分子药理学研究 [D]. 大连: 辽宁师范大学,2017.

[95] Thiagarajah J R, Donowitz M, Verkman A S. Secretory diarrhoea: mechanisms and emerging therapies [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(8): 446-457.

[96] 张永国,王新,刘霖,等. 小檗碱治疗腹泻的分子机制研究 [J]. 陕西医学杂志,2010,39(1):6-8.

[97] 施旭光,施家希,刘海涛,等. 补中益气汤对脾虚泄泻大鼠 SGLT1/NHE3 通路的影响 [J]. 中药新药与临床药理,2018,29(1):8-12.

[98] ZHANG Y, YU B, SUI Y, et al. Identification of resveratrol oligomers as inhibitors of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by high-throughput screening of natural products from chinese medicinal plants [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e94302.

[99] CHEN L, YU B, ZHANG Y, et al. Bioactivity-guided fractionation of an antidiarrheal Chinese herb Rhodiola kirilowii (Regel) Maxim reveals (—)-epicatechin-3-gallate and (—)-epigallocatechin-3-gallate as inhibitors of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119122.

[100] Nobutomo I , Risako K , Kiyoshi S . Aquaporins in the colon as a new therapeutic target in diarrhea and constipation [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(7):1172.

[101] CAO M, YANG M, OU Z, et al. Involvement of aquaporins in a mouse model of rotavirus diarrhea [J]. Virologica Sinica, 2014, 29(4): 211-217.

[102] 陈涣. 中药止泻液对鼠轮状病毒肠炎肠道水通道蛋白影响的研究 [D]. 广州: 广州医学院,2009.

[103] 宁晚玲. 附子理中汤对脾阳虚证模型大鼠 AQP4 及 ANP 表达及干预机制的研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学,2017.

[104] 赵琼,黄勤挽,代渊,等. 加味人参乌梅汤对腹泻大鼠 AQP4 及其相关调控因子的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(7):99-102.

[105] 高兵兵. 火针对急性炎症性泄泻大鼠效应观察及抗炎机制的研究 [D]. 太原: 山西中医药大学,2017.

[106] 张邑帆,沈克飞,周雪,等. 大肠杆菌诱发腹泻对断奶荣昌猪炎症因子的影响 [J]. 上海畜牧兽医通讯, 2017(2):46-47.

[107] 李呈贞,陈广洁. 小檗碱治疗肠道炎症的机制研究 [J]. 现代免疫学,2013,33(1):74-76,11.

[108] 张丹,祝伦伦,徐敏,等. 葛根煨制前后的止泻作用及机理 [J]. 中药材,2014,36(10):2140-2144.

[109] 何颖辉,罗晓健,钱星文,等. 藿香正气胶囊对菌群失调小鼠黏膜免疫的影响 [J]. 中国中药杂志, 2007,32(22):2397-2400.

[110] 邓建忠,马维维.醒脾养儿颗粒治疗小儿肺炎继发性腹泻的临床疗效及对相关血清学指标的影响[J].现代消化及介入诊疗,2017,22(3):338-340.

[111] 朱萱萱,刘沈林,朱吾元,等.温脾实肠法组方治疗脾阳不足泄泻的实验研究——对组织中胃肠激素水平的影响[J].中华中医药学刊,2011,29(5):951-952.

[112] 范青,张玮,贾俊.葛根芩连汤直肠滴注联合推拿对湿热型腹泻小儿血清胃泌素、血浆胃动素及生长抑素水平的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(23):171-175.

[113] 曹玲芝.四君子汤对小鼠大肠杆菌性腹泻防治机制的研究[D].哈尔滨:河北农业大学,2009.

[114] 徐倩倩,陈立功,刘颖,等.白头翁素对腹泻小鼠肠黏膜修复因子 PCNA 和 TGF- α 表达的影响[J].河北农业大学学报,2013,36(2):99-102.

[115] 刘颖,徐倩倩,薛晓阳,等.白头翁素对腹泻小鼠肠黏膜修复因子 EGFR 和 TGF β_1 的影响[J].畜牧兽医学报,2013,44(3):475-480

[116] 吴琼,叶华,朱宇珍,等.黄芩汤预防伊立替康所致迟发性腹泻的研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(12):163-168.

[117] 石玉莹,唐洪梅,吴映秀,等.肠激安方对 IBS-D 大鼠肠道通透性的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(11):80-85.

[责任编辑 周冰冰]