

## 基于5-羟色胺信号通路探讨中医药辨证治疗 腹泻型肠易激综合征的研究进展

杨清瑞<sup>1</sup>, 胡泽玉<sup>1</sup>, 雷玉玉<sup>1</sup>, 李昕株<sup>1</sup>, 陈欢<sup>1</sup>, 崔伟<sup>1</sup>, 刘海涛<sup>2</sup>, 杜晓泉<sup>2\*</sup>  
(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

**[摘要]** 腹泻型肠易激综合征( IBS-D)是以腹痛、腹泻为主要特征的慢性功能性肠病,内脏高敏感和胃肠动力异常是其重要的病理生理基础。脑-肠相互作用在许多疼痛相关的功能性胃肠道疾病(尤其是IBS-D)中起重要作用,5-羟色胺(5-HT)作为调节胃肠功能的重要神经肽,通过脑-肠互动作用影响大脑活动、胃肠运动、疼痛感知、黏膜炎症及免疫反应等,与IBS-D的发生、发展密切相关。近年来凭借“整体观”和“辨证论治”等特色理念,中医药在改善胃肠道症状和提高生活质量方面展现出巨大潜力。诸多研究表明中医药治疗IBS-D的作用机制与调控5-HT信号通路关系密切。该文拟基于5-HT信号通路,以中医辨证论治为着力点,系统阐述中医药对IBS-D不同中医证候的疗效及机制研究特点,为中医药治疗IBS-D提供科学依据。

**[关键词]** 腹泻型肠易激综合征; 5-羟色胺; 血清素; 中医药; 中医证候

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R2-031;R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)24-0250-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20232291

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230605.1137.001>

**[网络出版日期]** 2023-06-06 11:13:38

### Syndrome Differentiation-based Treatment of Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome with Chinese Medicine via 5-HT Signaling Pathway: A Review

YANG Qingrui<sup>1</sup>, HU Zeyu<sup>1</sup>, LEI Yuyu<sup>1</sup>, LI Xinzhu<sup>1</sup>, CHEN Huan<sup>1</sup>,  
CUI Wei<sup>1</sup>, LIU Haitao<sup>2</sup>, Du Xiaquan<sup>2\*</sup>

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

2. The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China)

**[Abstract]** Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) is a chronic functional bowel disorder characterized by abdominal pain and diarrhea, with visceral hypersensitivity and abnormal gastrointestinal dynamics as the pathophysiological basis. The brain-gut interaction plays a role in pain-related functional gastrointestinal disorders, especially IBS-D. 5-Hydroxytryptamine (5-HT), as an important brain-gut peptide regulating gastrointestinal function, affects brain activity, gastrointestinal motility, pain perception, mucosal inflammation, and immune response through brain-gut interaction and is associated with the occurrence and development of IBS-D. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has shown great potential to mitigate gastrointestinal symptoms and improve the quality of life with its holistic view and treatment based on syndrome differentiation. Studies have shown that TCM treats IBS-D by regulating the 5-HT signaling pathway. With a focus on syndrome differentiation in TCM, this paper systematically describes the efficacy and mechanism of TCM in treating different TCM syndromes of IBS-D via the 5-HT signaling pathway, aiming to

**[收稿日期]** 2023-01-16

**[基金项目]** 中医药治疗难治性胃肠病的传承与创新团队项目(ZYYCXTD-C-202010);中医药循证能力建设项目(2019XZZX-XHO11);陕西省重点研发计划项目(2019SF-099);陕西省第三届名中医传承工作室建设项目(2019021)

**[第一作者]** 杨清瑞, 硕士, 从事中医内科学脾胃病的基础与临床研究, E-mail: 1446440685@qq.com

**[通信作者]** \* 杜晓泉, 教授, 硕士生导师, 从事中医内科学脾胃病的基础与临床研究, E-mail: duxiaoquan1997@163.com

provide a scientific basis for TCM treatment of this disease.

**[Keywords]** diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; 5-hydroxytryptamine; serotonin; traditional Chinese medicine; traditional Chinese medicine syndrome

肠易激综合征(IBS)是一种以肠功能紊乱为主的临床综合征,以持续或间断发作的腹部胀痛不适为主要表现,伴随粪便性状和排便习惯的改变<sup>[1-2]</sup>。流行病学研究显示全球患病率约为11.2%,亚洲国家患病率为9.6%,并且呈逐年上升的趋势<sup>[3-4]</sup>。IBS按照罗马IV诊断标准分为4种亚型,其中我国以腹泻型IBS(IBS-D)最为常见<sup>[5]</sup>。目前,IBS的病因及发病机制尚不清楚。主流学说认为IBS是多种机制和因素共同作用的一种生物心理社会疾病,主要与内脏高敏感、胃肠动力异常、脑-肠轴功能异常、肠黏膜免疫激活、肠通透性增加、肠道菌群失调、精神心理障碍及遗传和饮食等多因素相关<sup>[6-10]</sup>。脑-肠轴(GBA)功能异常是近年来该病的研究热点。神经胃肠病学研究表明5-羟色胺(5-HT)作为具有神经递质和激素双重作用的脑肠肽(BGP),通过脑-肠互动(BGI)作用进而影响内脏的感觉、运动和分泌,与IBS-D的发生、发展密切相关<sup>[11-13]</sup>。

目前,西医治疗IBS-D尚无特效药物,临床上主要使用解痉剂、止泻剂、抗生素、抗焦虑剂和微生态制剂等,再配合饮食调整和心理干预以对症支持治疗<sup>[14]</sup>。5-HT信号通路异常假说把IBS-D症状中精神因素与胃肠动力异常联系起来,5-HT信号通路作为IBS-D治疗的重要靶点,目前已有5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂(如昂丹司琼、格拉司琼等)在临床上推广使用,虽然疗效显著,但也存在严重便秘和缺血性结肠炎等不良反应<sup>[15]</sup>。IBS-D属于中医优势病种,凭借整体观和辨证论治诊疗理念,中医药在改善胃肠道症状和提高生活质量方面展现出巨大潜力<sup>[16]</sup>。大量临床研究表明中医药在IBS-D的治疗过程中能够有效缓解腹痛、减少腹泻次数和改善焦虑抑郁行为等症状,并且具有延长缓解期、减少复发率和药物不良反应等优势<sup>[17-18]</sup>。然而中医药在分子层面对IBS-D的干预机制仍然没有得到很好的解释,因此本文通过主题词与自由词结合的方式,检索PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、CBM、VIP和WanFang Data等中英文数据库,查阅近10年来国内外相关文献。拟以BGI作用为切入点,5-HT信号通路为关键环节,对5-HT与IBS-D相关性和中医药的调控机制进行综述,以期为本病的治疗提供理论依据和新的研究思路。

## 1 脑-肠轴功能异常与IBS-D的关系

胃肠道是人体内唯一由中枢神经系统(CNS)、自主神经系统(ANS)和肠神经系统(ENS)共同支配的器官,而GBA是CNS、ANS和ENS 3个层面共同相互作用联系,构建的神经-内分泌-免疫(NEI)网络。BGI是指通过BGP在CNS、ENS和胃肠道效应细胞间双向传递信息来实现CNS对胃肠功能调控的相互作用<sup>[19-20]</sup>。一方面,ENS不受CNS的直接控制,通过神经纤维释放BGP进行自主调节和控制。另一方面,内外界环境刺激又可通过CNS整合后经传出神经下行,再由ANS和神经-内分泌系统将其调控的信息传至ENS和胃肠道效应细胞,从而影响内脏感觉、肠道运动、黏膜分泌和免疫等功能。同时,应激造成的肠道高敏感也会通过ENS上行传导至CNS,影响大脑CNS的感知、情绪和行为改变<sup>[21-22]</sup>。所以CNS和ENS之间的通信是双向传导:大脑可以影响ENS的功能,肠道也可以通过迷走神经和交感神经传递的BGP影响大脑<sup>[23]</sup>。大量临床研究表明,IBS-D与精神心理障碍关系密切,IBS-D患者病情反复会增加继发性抑郁障碍、焦虑障碍、睡眠障碍和双相情感障碍等疾病的风险,带来的心理障碍困扰也是IBS-D潜在的致病因素<sup>[24-26]</sup>。由此推测IBS-D患者的临床症状可能是由CNS(自上而下模型)或ENS(自下而上模型)或两者的组合引起的<sup>[27]</sup>。

## 2 5-HT信号通路异常表达对IBS-D的影响

BGP是一种存在于NEI网络中的多肽类神经递质,主要包括胃肠激素、胃肠神经肽和神经肽等<sup>[28]</sup>。5-HT又称血清素,是目前已知的BGP中与IBS-D最密切相关的一种,是参与BGI作用重要的神经递质,广泛存在于CNS的脑干神经元细胞和ENS的肠嗜铬细胞(EC)中。因为不能透过血脑屏障,外周及中枢的5-HT分属2个独立系统,人体约95%的5-HT主要来源于胃肠道。其生成是由L-色氨酸(Trp)经色氨酸羟化酶(TPH)羟化,再被5-HT脱羧酶活化而成,释放后只有少部分进入血液储存在血小板中,大部分被5-HT转运体(SERT)再摄取及被单胺氧化酶A(MAOA)降解成5-羟吲哚乙酸(HIAA)<sup>[29]</sup>。目前已证实的5-HTR有7种,包括15种亚型,广泛分布在肠道和大脑中,其中

5-HT<sub>3R</sub>、5-HT<sub>4R</sub>在IBS-D的相关研究中一直备受关注<sup>[30]</sup>。5-HT<sub>3R</sub>是一种配体门控阳离子通道受体,与内脏敏感性的调节密切相关,激活后可引起恶心、呕吐和精神异常等反应。5-HT<sub>4R</sub>属于G蛋白偶联受体,由5-HT<sub>4R</sub>激活电压敏感性钙通道可以刺激乙酰胆碱(ACh)和P物质(SP)等神经递质的释放,促进肠道收缩,加快肠液分泌、蠕动等<sup>[31]</sup>。

当GBA调节功能异常导致5-HT信号通路表达异常,影响5-HT的合成、释放、再摄取各环节,激活下游肠道组织中的受体,引起胃肠道功能及内脏敏感性异常。对躯体和内脏刺激的超敏反应增强,增加黏膜通透性,改变肠道蠕动,激活免疫系统并诱发炎症,从而表现出IBS-D的腹痛、泄泻等多种临床症状,该机制逐渐被认为是IBS-D重要的病理生理基础<sup>[32-33]</sup>。实验研究发现,IBS-D大鼠结肠和海马组织中的色氨酸羟化酶1(TPH1)、5-HT及其mRNA表达显著高于正常组大鼠,提示5-HT含量升高可能与IBS-D发作有关<sup>[34-35]</sup>。此外,与野生型(WT)大鼠相比,SERT敲除(SERT-KO)大鼠的EC数量和结肠5-HT含量均升高,同时5-HT<sub>1BR</sub>、5-HT<sub>2CR</sub>、5-HT<sub>3AR</sub>、5-HT<sub>3BR</sub>、5-HT<sub>6R</sub>和5-HT<sub>7R</sub>的表达水平增加,表明SERT遗传多态性可能会增加个体对IBS-D的易感性<sup>[36]</sup>。同时,在IBS-D患者中,5-HT自发释放显著增加,通过激活迷走神经或脊髓神经上的5-HT<sub>3</sub>受体来调节内脏感觉,并通过黏膜免疫激活,造成患者的腹痛症状。临床研究表明IBS-D患者结肠5-HT及其代谢产物HIAA的黏膜浓度显著增加,并与肥大细胞(MC)计数和腹痛的严重程度相关<sup>[37-38]</sup>。格拉司琼可降低5-HT周转的长期加速,显著抑制传入神经的电生理活性,从而有效缓解患者腹痛症状。总之,IBS-D患者的5-HT代谢有明显异常,该信号通路可作为IBS-D治疗的重要靶点。

### 3 基于5-HT信号通路探讨中医药治疗IBS-D

祖国医学并无IBS-D这一概念,根据临床特点,将其归属于“腹痛”“泄泻”等范畴IBS-D的发病机制复杂,众多医家认为肝郁脾虚是导致IBS-D发生的重要病机。在整个发病过程中,脾失健运,肝失疏泄,脾、肾阳失于温煦作为3个主要环节,最终导致病机转归由实转虚,虚实夹杂。考虑到不同中医流派和名医大家对本病的认识有各自的不同见解,本文根据《肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)》<sup>[39]</sup>,将IBS-D患者分为5种证型:肝郁脾虚证、脾虚湿盛证、脾肾阳虚证、脾胃湿热证和寒热错

杂证。在临床上,针对上述证型常使用痛泻要方、参苓白术散、附子理中汤合四神丸、葛根黄芩黄连汤、乌梅丸等方剂加减进行对证治疗。诸多学者基于随机对照试验(RCT)对中医药治疗IBS-D的临床疗效进行系统评价,循证结果表明无论是单独使用还是联合常规西医治疗,中医药治疗IBS-D的疗效均优于常规西医治疗及安慰剂治疗,且未见严重不良反应<sup>[40]</sup>。中药单体和中药复方可以通过调控机体GBA功能,对5-HT信号通路进行多靶点调节,影响外周及中枢的5-HT含量,从而有效改善IBS-D临床症状,达到治疗疾病的目的。

**3.1 中药单体通过5-HT信号通路对IBS-D的调控作用** 根据中草药的传统功能,靶向5-HT的中药单体主要属于清热解毒、健脾燥湿、理气补中等类型。现有文献研究发现,中药单体对IBS-D中5-HT信号通路的干预具有独特优势,通过调节5-HT信号表达、缓解内脏高敏感性、调节胃肠道运动等方式,发挥对5-HT的治疗作用。

防风具有清热解毒、解表祛风、祛湿止痛等功效,防风提取物包含多糖、有机酸、挥发油、色原酮等成分,具有抗炎、抗菌、抗氧化、解热、镇痛等诸多药理活性<sup>[41]</sup>。张秉丽等<sup>[42]</sup>通过动物实验发现防风提取物可上调结肠中5-HT<sub>3R</sub>、色氨酸羟化酶1(TPH1)mRNA及蛋白表达,并下调5-HT<sub>4R</sub>mRNA及蛋白表达。同时,该研究通过5-HT抑制剂昂丹司琼验证了这一结果,推测防风提取物改善IBS-D大鼠症状可能与调节结肠黏膜5-HT信号通路有关。

苍术具有燥湿健脾、祛风散寒的功效,苍术挥发油中主要成分苍术酮、苍术素、B-桉叶醇具有抗炎、镇痛、抗溃疡等作用,能调节胃肠道运动<sup>[43]</sup>。谢颖<sup>[44]</sup>研究发现,相比于正常组,IBS-D大鼠血清和结肠组织中5-HT表达水平显著升高,经苍术挥发油给药干预后可逆转其升高趋势。

五谷虫收录于《本草纲目》,研究表明五谷虫提取物具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤等药理活性,用于疝积、食积泻痢及感染创面等疾病的治疗<sup>[45]</sup>。五谷虫小分子多肽 $2.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 灌胃能降低IBS-D小鼠血清5-HT和脑源性神经生长因子(BDNF)水平,下调结肠5-HT<sub>3A</sub>和BDNF基因表达,并改善IBS-D小鼠焦虑抑郁行为,缓解内脏高敏感性<sup>[46]</sup>。

骆驼刺属于新疆民族中药,常用于腹痛、腹胀、腹泻等疾病的治疗。马晓玲课题组<sup>[47]</sup>的前期实验结果表明骆驼刺提取物可能通过降低神经递质作用来调节IBS-D大鼠的内脏高敏感性和胃肠运动,



进一步发现其作用可能与降低5-HT水平有关<sup>[48]</sup>。

广藿香味辛性微温,具有芳香化湿、发表解暑、和中止呕的功效。广藿香醇是广藿香挥发油的主要成分,研究发现广藿香配方颗粒可显著改善IBS-D大鼠内脏高敏感性和排便情况,其机制可能是通过下调结肠5-HT3AR mRNA和5-HT4R mRNA表达,从而对IBS-D起到一定的治疗作用<sup>[49]</sup>。

金荞麦片的有效成分为双聚原矢车菊苷元,现代药理研究发现其有助于炎症组织修复,能提高人体免疫力。牛晓玲等<sup>[50]</sup>成功构建了IBS-D脾虚湿热证大鼠模型,并给予金荞麦片治疗干预,结果表明下调5-HT、5-HT3R表达水平,抑制IBS-D大鼠的内脏高敏感性,可能是其治疗IBS-D的重要环节和靶点之一。

山楂酸是用醇提法从山楂、红枣等中药中萃取的一种五环三萜酸,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等药理活性。王洪漫等<sup>[51]</sup>证实山楂酸对IBS-D有一定的治疗效果,高剂量 $[8\text{ mg}\cdot(100\text{ g})^{-1}]$ 山楂酸可恢复IBS-D大鼠结肠对5-HT的正常敏感度,免疫组化反应呈阳性表达5-HT的EC减少。

小檗碱(BBR),亦称黄连素,盐酸小檗碱(BBH)是小檗碱的衍生物。研究表明BBH具有抗

炎、抗菌、镇痛和止泻作用及广泛的生物活性,特别是在调节某些神经递质的释放方面<sup>[52]</sup>。LU等<sup>[53]</sup>和赵义红等<sup>[54]</sup>应激诱导的IBS-D大鼠模型显示,与正常组相比,结肠黏膜5-HT3AR mRNA表达水平和血清5-HT水平上调,BBH干预可扭转这一结果。推测BBH可能通过抑制IBS-D大鼠的结肠神经递质传递来降低IBS-D大鼠内脏敏感性,减少异常排便频率。此外,受中医学的药对启发,LI等<sup>[55]</sup>发现BBR和黄芩苷(BA)可形成天然的自组装体——BA-BBR纳米颗粒(BA-BBR NPs),并显示出对IBS-D的协同作用。与BBR、BA和BA/BBR混合物相比,BA-BBR NPs可显著降低结肠组织和血清中5-HT水平,在改善IBS-D模型小鼠内脏敏感性和缓解腹泻症状方面显示出较好的治疗效果。

**3.2 中药复方调控5-HT信号通路对IBS-D的辨证论治** 目前中药复方及制剂以5-HT信号通路为靶点治疗肝郁脾虚型IBS-D相关研究较多,其中痛泻要方作为治疗肝郁脾虚证的经典方剂,对于本病的治疗多是在此方基础上进行加减化裁,通过5-HT信号通路降低内脏超敏性,从而发挥治疗IBS-D的作用。本文还总结了脾虚湿盛型、脾肾阳虚型、脾胃湿热型和寒热错杂型的IBS-D相关研究,见表1。

表1 中药复方调控5-HT信号通路对IBS-D的辨证论治

Table 1 Treatment based on syndrome differentiation of IBS-D by modulating 5-HT signaling pathway with Chinese medicine compound

证型	复方	诊断标准/造模方法	组成	作用靶点	参考文献
肝郁脾虚	痛泻要方	《罗马Ⅲ诊断标准》;《中药新药临床研究指导原则》	白术、白芍、陈皮、防风	降低结肠、脑组织5-HT含量,抑制EC异常增生,上调SERT和5-HT4R蛋白表达、下调5-HT3R蛋白表达	[56-61]
	加味痛泻要方	《罗马Ⅳ诊断标准》/《罗马Ⅲ诊断标准》;《肠易激综合征中医诊疗共识意见(2017)》/《中医消化病诊疗指南》	白术、白芍、陈皮、防风+(茯苓、苍术、木香、香附、当归、泽泻、川芎)/+(黄芪、柴胡、郁金、元胡、佛手、太子参、茯苓、五味子、石榴皮、甘草)/+(郁金、佛手、太子参、茯苓)	降低血清5-HT含量,下调5-HT3、5-HT4 mRNA水平	[62-64]
	痛泻四神汤	《肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2017)》;《肠易激综合征的中西医结合诊治方案(2004)》	白术、白芍、陈皮、防风、补骨脂、肉豆蔻、五味子、党参、茯苓、吴茱萸	降低血清5-HT水平	[65]
	痛泻安脾汤	《罗马Ⅲ诊断标准》;《肠易激综合征中医诊疗共识意见(2010)》	白术、白芍、陈皮、防风、党参、茯苓、薏苡仁、白扁豆、当归、乌药、石菖蒲、全蝎、炙甘草	下调结肠、脑组织5-HT蛋白表达,降低血清5-HT、SERT水平	[66-67]
	肠宁汤	《罗马Ⅳ诊断标准》;《肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)》	柴胡、白芍、苍术、龙骨、赤石脂、党参、泽泻、茯苓、桂枝、黄芩、黄连、甘草	降低血清5-HT水平	[68]
	安肠汤	《罗马Ⅳ诊断标准》;《肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)》	柴胡、川芎、枳壳、白术、陈皮、防风、香附、白芍、炙甘草	降低血清5-HT水平	[69]
	加味柴芍六君子汤	采用“番泻叶灌胃+慢性束缚应激”法造模	白芍、白术、党参、柴胡、枳实、茯苓、陈皮、防风、半夏、甘草	降低血清5-HT水平	[70]
	自拟疏木固土汤	《罗马Ⅳ诊断标准》;《肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)》	柴胡、白术、白芍、陈皮、淮山药、防风、黄芩、党参、干姜、乌梅、黄连、凤尾草、花椒、甘草	降低血清5-HT水平	[71]

续表1

证型	复方	诊断标准/造模方法	组成	作用靶点	参考文献
	肠祺饮	采用“慢性束缚应激+灌服番泻叶煎剂”法造模	白术、白芍、陈皮、防风、炮姜	降低血清5-HT水平	[72]
	理肝扶脾止泻汤	《肠易激综合征中西医结合诊疗方案(草案)》	柴胡、陈皮、当归、木香、甘草、防风、砂仁、白芍、白术、茯苓、党参、山药	降低血清5-HT水平	[73]
	熄风化湿方	《肠易激综合征中医诊疗共识意见(2010)》	白术、白芍、黄连、陈皮、干姜、石榴皮、钩藤、木香、黄芩、败酱草、生甘草/(白藜藜、防风)	降低血清5-HT水平	[74-75]
	健肠I号方	《罗马III诊断标准》;《中医消化病诊疗指南》	炒白术、炒白芍、淮山药、炒防风、泽泻、炒陈皮、炒白扁豆、黄连、干姜、乌药、乌梅	降低血清5-HT3R水平	[76]
	自制疏肝健脾汤	《罗马III诊断标准》;《肠易激综合征中医诊疗共识意见》	柴胡、紫苏梗、香附、大腹皮、炒薏苡仁、白术、茯苓、陈皮、焦槟榔、黄连、干姜、甘草	降低血清5-HT水平	[77]
	疏肝健脾方	采用“慢性束缚应激+夹尾刺激+番泻叶灌胃”法造模	柴胡、炒白术、党参、防风、白芍、茯苓、陈皮、木香、莲子肉、白扁豆、香附、甘松、炙甘草	降低血清5-HT水平	[78]
	肠激宁方	《罗马III诊断标准》;《肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2010)》;《肠易激综合征中医诊疗共识意见(2010)》	党参、白术、茯苓、柴胡、枳壳、白芍、陈皮、防风、延胡索、木香、石榴皮、诃子、火炭母、远志、甘草	降低血清5-HT水平	[79]
	肠激安胶囊	采用“醋酸直肠刺激+束缚应激+母婴分离”法造模	白芍、白术、防风、黄连、柴胡、延胡索、木香等	降低血清5-HT水平,下调海马和结肠组织5-HT3R表达	[80]
	肠乐胶囊	采用“番泻叶水煎剂+四肢束缚应激刺激”法造模	白术、白芍、厚朴、高良姜等	降低血清5-HT水平	[81]
	六味顺激胶囊	采用“番泻叶水煎剂+四肢束缚应激刺激”法造模	白芍、白术、防风、延胡索、首乌藤等	降低血清及下丘脑5-HT水平	[82]
脾虚湿盛	香砂六君子汤	《肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2017)》;《肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)》	人参、半夏、陈皮、白术、茯苓、砂仁、木香、炙甘草	降低血清5-HT水平	[83]
	益气固肠方	《罗马III诊断标准》;《中医消化病诊疗指南》	党参、炒白术、柴胡、山药、茯苓、砂仁、草豆蔻、白扁豆、厚朴、乌梅、诃子、甘草	降低结肠组织5-HT水平,减少MC数量,抑制MC脱颗粒	[84-85]
脾肾阳虚	温肾止泻方	《罗马III诊断标准》;《肠易激综合征中医诊疗共识意见(2010)》	补骨脂、肉豆蔻、公丁香、山药	降低血清5-HT含量,升高NO含量	[86]
脾胃湿热	疏肝健脾方	《罗马IV诊断标准》;《肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)》	党参、白术、茯苓、柴胡、白芍、黄芪、半夏、陈皮、丹参、炒扁豆、枳实、甘草	降低血清5-HT水平	[87]
寒热错杂	半夏泻心汤	《罗马III诊断标准》;《肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2010)》	制半夏、黄芩、党参、白术、茯苓、陈皮、干姜、黄连、炙甘草	降低血清5-HT水平	[88]

**3.2.1 肝郁脾虚证** 主证:①腹痛即泻,泻后痛减;②急躁易怒。次证:①两胁胀满;②纳呆;③身倦乏力。舌脉:①舌淡,边可有齿痕,苔薄白;②脉弦细。常伴有肝气郁滞和脾气亏虚的其他相关症状。中医认为此证多缘由情志郁结,肝失条达,气机不畅,不通则痛;横逆犯脾,脾失健运,脾气不升,迫而下注则泄泻。大量临床研究表明肝郁脾虚证为IBS-D患者的主要证型。目前报道的常用中药复方有痛泻要方<sup>[56-61]</sup>、加味痛泻要方<sup>[62-64]</sup>、痛泻四神汤<sup>[65]</sup>、痛泻安脾汤<sup>[66-67]</sup>、肠宁汤<sup>[68]</sup>、安肠汤<sup>[69]</sup>、加味柴芍六君子汤<sup>[70]</sup>、自拟疏木固土汤<sup>[71]</sup>、肠祺饮<sup>[72]</sup>、理肝扶脾止泻汤<sup>[73]</sup>、熄风化湿方<sup>[74-75]</sup>、健肠I号方<sup>[76]</sup>、自制疏肝健脾汤<sup>[77]</sup>、疏肝健脾方<sup>[78]</sup>、肠激宁方<sup>[79]</sup>、肠激安胶

囊<sup>[80]</sup>、肠乐胶囊<sup>[81]</sup>、六味顺激胶囊<sup>[82]</sup>等。痛泻要方是治疗IBS-D肝郁脾虚证的主方,诸多学者对其治疗IBS-D的机制开展了大量研究。动物实验研究表明,痛泻要方能有效降低IBS-D肝郁脾虚证模型大鼠外周及中枢5-HT含量,抑制EC异常增生,上调SERT和5-HT4R蛋白表达,并下调5-HT3R蛋白表达<sup>[56-60]</sup>。临床研究指出,痛泻要方<sup>[61]</sup>及其加减化裁方<sup>[62-67]</sup>对IBS-D肝郁脾虚证患者的血浆5-HT水平下调均优于阳性对照组,推测可能是通过对5-HT信号通路的调节来缓解IBS-D的内脏高敏感状态,从而有效改善患者腹痛、腹泻和焦虑、抑郁等临床症状。

**3.2.2 脾虚湿盛证** 主证:腹痛隐隐,大便稀溏。

次证:①脘闷腹胀;②纳呆;③神疲倦怠。舌脉:①舌淡胖,边有齿痕,苔白腻;②脉虚弱。常在劳累或受凉后发作或加重。“脾虚湿盛”是中医“泄泻”的病机关键,治以健脾益气、化湿止泻为主。目前报道的常用中药复方有香砂六君子汤、益气固肠方、益肠止泻方、实脾散。鲁慧等<sup>[83]</sup>研究发现,IBS-D脾虚湿盛证患者给予香砂六君子汤治疗后血清5-HT水平明显低于对照组,推测香砂六君子汤可能通过抑制5-HT释放调节GBA功能,改善大便溏泻的临床症状。刘满君等<sup>[84]</sup>和刘伟等<sup>[85]</sup>研究结果显示,益气固肠方治疗后结肠组织5-HT水平、MC数量及MC脱颗粒比例均显著降低,疗效明显优于对照组。

**3.2.3 脾肾阳虚证** 主证:①腹痛即泻,多晨起时发作;②腹部冷痛,得温痛减。次证:①腰膝酸软;②不思饮食;③形寒肢冷。舌脉:①舌淡胖,苔白滑;②脉沉细。脾失健运,湿从中生,困阻阳气;脾虚日久而致脾阳不足,继则肾阳受累,脾肾两虚。张庆伟等<sup>[86]</sup>使用温肾止泻方敷脐配合常规西医治疗脾肾阳虚型IBS-D患者,结果表明试验组能明显降低血清5-HT含量,升高NO含量,作用优于对照组。

**3.2.4 脾胃湿热证** 主证:①腹中隐痛;②泻下急迫或不爽;③大便臭秽。次证:①脘闷不舒;②口干不欲饮,或口苦,或口臭;③肛门灼热。舌脉:①舌红,苔黄腻;②脉濡数或滑数。中医认为此证多由饮食不调,脾失健运,外感内生湿邪,内蕴脾胃,湿热交阻于中焦湿而致病。LIU等<sup>[87]</sup>采用健脾疏肝方联合十字灸法治疗4周后,可有效缓解IBS-D脾胃湿热证患者主要临床症状,治疗组血浆5-HT水平明显低于对照组。

**3.2.5 寒热错杂证** 主证:①大便时溏时泻;②便前腹痛,得便减轻;③腹胀或肠鸣。次证:①口苦或口臭;②畏寒,受凉则发。舌脉:①舌质淡,苔薄黄;②脉弦细或弦滑。慢性泄泻迁延反复日久,病机变化形成因实转虚,实中夹虚的寒热错杂、阴阳失调的复杂情况,治宜辛开苦降,清温并用,寒热平调。刘添文等<sup>[88]</sup>运用辛开苦降法,采用半夏泻心汤治疗IBS-D寒热错杂患者,治疗后治疗组5-HT水平低于对照组,患者症状明显改善,其作用机制可能与抑制5-HT过表达有关。

#### 4 不足和展望

中医药通过BGI调控5-HT表达干预IBS-D疾病发展的机制问题,近年来其他中医证型的研究虽然不及肝郁脾虚证那么丰富,但也取得了一些宝贵

进展。这些进展涉及多个角度、多个层面,但仍以碎片化的认识为主,缺乏整体性、系统性,今后需要开展多中心、大样本、前瞻性、科学化的高质量循证依据来系统阐明5-HT信号通路与IBS-D发生、发展的关系。同时也应该注意到,部分动物实验及临床研究仍存在着一定的缺陷和不足。

①动物实验中,IBS-D动物模型相关研究缺乏特定的中医病证结合动物模型,导致中医药治疗的病理机制研究受限。原因是与其他胃肠道疾病(如IBD不同,既没有可靠的检测结果,也没有普遍接受的生物标志物可用于诊断和评估IBS-D相关疾病活动度。而IBS-D中医证候动物模型,例如肝郁脾虚证多是采用“番泻叶灌胃+慢性束缚应激”的方法造模,即:在西医理论指导的疾病模型上叠加中医的情志与证候干预多因素制备而成,虽能很好地模拟病理发展过程,但难以集证-症-病三者统一。并且对中医证候的评价指标过于主观,缺乏公认的体内微观指标,仅以中西医病症的宏观体征和行为表现作为判定依据,进行“以方测证”,可能潜在影响研究结论的说服力<sup>[89]</sup>。就如何有效建立契合临床的中医病证结合动物模型,并将中、西医病症的宏观因素及其微观因素纳入动物模型构建的评价标准,未来可以从IBS-D的外周敏化、胃肠道菌群特征等作为切入点,有望成为中医药治疗IBS-D研究新型指标的重要支撑。

②部分临床研究的试验设计有失严谨,选方用药应该坚守中医特色,发挥辨证论治的治疗优势,注重体现整体观及临床实践基础,而不是重病轻证或有病无证,亦或是对IBS分型和IBS-D中医证候的模糊不清,缺乏统一的疾病诊断、纳排标准。此外,对于临床疗效的评判方法也不统一,可能会潜在影响结论的可信度。考虑到RCT和真实世界研究(RWS)有各自的优势和不足,临床研究应该尽可能的减少试验过程中的不可控影响因素,使研究结果有据可循,经得起推敲。

③临床常用方药多是复方制剂,注重组方所含中药的整体协同作用,目前,有对痛泻药方进行组方拆分研究<sup>[90]</sup>、痛泻安肠方的单细胞测序分析研究<sup>[91]</sup>及基于网络药理学的中药复方研究分析<sup>[92]</sup>等,但其治疗IBS-D的具体有效成分并非十分明确,中医药治疗IBS-D的效用机制仍有待深入研究。其次,关于单味中药治疗IBS-D的研究尚少,后期需要针对单味中药治疗IBS-D作进一步发掘,探索中药单体治疗IBS-D的精确靶点和有效途径,以明确中



药单体与5-HT受体在分子和细胞水平上的神经药理作用。例如有研究通过3D建模和点突变确定了五味子素C(Sch C)的主要结合位置是5-HT<sub>3A</sub>受体的V225A和V288Y<sup>[93]</sup>。Sch C有望成为一种新型的拮抗剂,通过抑制感觉神经元和EC细胞突触中过度的5-HT信号的来治疗IBS-D。

④5-HT信号通路与IBS-D关系未来可以运用转基因与基因筛查等技术对5-HT各受体及其亚型进行更深入的研究,同时也不应忽视其他相关信号通路之间串联的探索。研究表明肠道常驻微生物群可调节EC和5-HT的合成,可能通过调控5-HT信号通路影响IBS-D发生、发展<sup>[94]</sup>。LI等<sup>[95]</sup>进一步指出中医药可通过重建肠道菌群稳态,下调短链脂肪酸等代谢产物水平,进而降低结肠5-HT水平并缓解IBS-D的症状。因此,中医药通过重建肠道微生态调控5-HT信号通路可能是一种替代治疗策略,但还需要更多高质量研究证实,并进一步对中医药治疗IBS-D的效应机制进行挖掘和探索。

[参考文献]

[1] MEARIN F, LACY B E, CHANG L, et al. Bowel disorders [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1393-1407.

[2] MAKKER J, CHILIMURI S, BELLA J N. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(40): 11353-11361.

[3] ENCK P, AZIZ Q, BARBARA G, et al. Irritable bowel syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16014.

[4] SPERBER A D, DUMITRASCU D, FUKUDO S, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: A Rome foundation working team literature review [J]. *Gut*, 2017, 66(6): 1075-1082.

[5] 中华中医药学会脾胃病分会,温艳东,李保双,等. 消化系统常见病肠易激综合征中医诊疗指南(基层医生版) [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(7): 3518-3523.

[6] FORD A C, SPERBER A D, CORSETTI M, et al. Irritable bowel syndrome [J]. *Lancet*, 2020, 396(10263): 1675-1688.

[7] XIAO Q Y, FANG X C, LI X Q, et al. Ethnic differences in genetic polymorphism associated with irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(17): 2049-2063.

[8] HOLTSMANN G J, FORD A C, TALLEY N J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(2): 133-146.

[9] BARBARA G, GROVER M, BERCIK P, et al. Rome foundation working team report on post-infection irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(1): 46-58.

[10] GROS M, GROS B, MESONERO J E, et al. Neurotransmitter dysfunction in irritable bowel syndrome: Emerging approaches for management [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(15): 3429.

[11] FRITZ N, BERENS S, DONG Y, et al. The serotonin receptor 3E variant is a risk factor for female IBS-D [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, 100(11): 1617-1627.

[12] BELLONO N W, BAYRER J R, LEITCH D B, et al. Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways [J]. *Cell*, 2017, 170(1): 185-198.

[13] KIM D Y, CAMILLERI M. Serotonin: A mediator of the brain-gut connection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(10): 2698-2709.

[14] FORD A C, MOAYYEDI P, CHEY W D, et al. American college of gastroenterology monograph on management of irritable bowel syndrome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(Suppl 2): 1-18.

[15] ADRIANI A, RIBALDONE D G, ASTEGIANO M, et al. Irritable bowel syndrome: The clinical approach [J]. *Panminerva Med*, 2018, 60(4): 213-222.

[16] 吴皓萌,黄绍刚,肖英莲,等. 肠易激综合征中西医整合循证共识研制要点 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(2): 36-38.

[17] 霍永利,毛竞宇,侯姿蕾,等. 温经通络中药热膏摩联合痛泻药方治疗肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合征疗效观察 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(9): 5689-5692.

[18] 杨芳,严晶,刘丽娜,等. 加味交泰丸联合地衣芽孢杆菌活菌治疗腹泻型肠易激综合征临床疗效及对血清IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(10): 155-159.

[19] 李宁宁,方秀才. 脑-肠轴在肠易激综合征发病中的作用 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2013, 22(2): 163-166.

[20] 胡品津. 从脑-肠互动的高度认识肠易激综合征 [J]. *中华消化杂志*, 2003, 23(5): 261-262.

[21] MUKHTAR K, NAWAZ H, ABID S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(5): 552-566.

[22] BONAZ B L, BERNSTEIN C N. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(1): 36-49.

- [23] TACHÉ Y, SAAVEDRA J M. Introduction to the special issue "the brain-gut axis" [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(2): 311-313.
- [24] KOŁOSKI N A, JONES M, KALANTAR J, et al. The brain-Gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: A 12-year prospective population-based study [J]. *Gut*, 2012, 61(9): 1284-1290.
- [25] LEE Y T, HU L Y, SHEN C C, et al. Risk of psychiatric disorders following irritable bowel syndrome: a nationwide population-based cohort study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133283.
- [26] KOŁOSKI N, HOLTMANN G, TALLEY N J. Is there a causal link between psychological disorders and functional gastrointestinal disorders? [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 14(11): 1047-1059.
- [27] STASI C, ROSSELLI M, BELLINI M, et al. Altered neuro-endocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: The top-down and the bottom-up model [J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(11): 1177-1185.
- [28] MAYER E A, NALIBOFF B D, CRAIG A D. Neuroimaging of the brain-gut axis: From basic understanding to treatment of functional GI disorders [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(6): 1925-1942.
- [29] YANO J M, YU K, DONALDSON G P, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. *Cell*, 2015, 161(2): 264-276.
- [30] CORTES-ALTAMIRANO J L, OLMOS-HERNANDEZ A, JAIME H B, et al. Review: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptors and their role in the modulation of pain response in the central nervous system [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(2): 210-221.
- [31] WIRTH A, HOLST K, PONIMASKIN E. How serotonin receptors regulate morphogenic signalling in neurons [J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 151: 35-56.
- [32] KENNEDY P J, CLARKE G, QUIGLEY E M, et al. Gut memories: Towards a cognitive neurobiology of irritable bowel syndrome [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(1): 310-340.
- [33] MISHIMA Y, ISHIHARA S. Enteric microbiota-mediated serotonergic signaling in pathogenesis of irritable bowel syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10235.
- [34] 陶丝雨, 肖丛瑞, 王晶, 等. 缬草醛对肠易激综合征模型大鼠结肠 CRF, TPH1 mRNA 及 5-HT 表达的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(2): 347-351.
- [35] 王迎寒, 刘玉玲, 赵素微, 等. 腹泻型 IBS 脾虚肝郁证候与 5-HT, CRH 的相关性 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(18): 124-129.
- [36] BI Z, ZHANG S, MENG Y, et al. Female serotonin transporter-knockout rat: A potential model of irritable bowel syndrome [J]. *FASEB J*, 2021, 35(7): e21701.
- [37] CREMON C, CARINI G, WANG B, et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(7): 1290-1298.
- [38] GUNN D, GARSED K, LAM C, et al. Abnormalities of mucosal serotonin metabolism and 5-HT<sub>3</sub> receptor subunit 3C polymorphism in irritable bowel syndrome with diarrhoea predict responsiveness to ondansetron [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(5): 538-546.
- [39] 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.
- [40] 张莎. 中医药治疗腹泻型肠易激综合征的系统评价 [D]. 西安: 第四军医大学, 2017.
- [41] 李弘, 陈文明, 刘林, 等. 防风解热合剂对胃液分泌、胃排空及肠蠕动影响的实验研究 [J]. *中国中医急症*, 2020, 29(1): 33-35, 40.
- [42] 张秉丽, 霍成英, 李有连, 等. 防风提取物通过 5-羟色胺信号轴对腹泻型肠易激综合征大鼠结肠黏膜肥大细胞的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2021, 45(8): 857-865.
- [43] GU S, LI L, HUANG H, et al. Antitumor, antiviral and anti-inflammatory efficacy of essential oils from *Atractylodes macrocephala* Koidz. produced with different processing methods [J]. *Molecules*, 2019, 24(16): 2956.
- [44] 谢颖. 苍术挥发油燥性效应量效关系及其对 IBS-D 大鼠药效与机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- [45] 蔺瑞, 边海旭, 郭超, 等. 五谷虫的药理作用研究进展 [J]. *中国药房*, 2017, 28(4): 558-561.
- [46] 彭思远, 于洁琼, 凌茜文, 等. 五谷虫小分子多肽对小鼠腹泻型肠易激综合征的作用机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(10): 1176-1179, 1183.
- [47] 马晓玲, 石磊岭, 刘雪松, 等. 骆驼刺提取物对腹泻型肠易激综合征 (IBS-D) 模型大鼠腹壁肌电活动及血清 NO 水平的调节作用研究 [J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(5): 78-81.
- [48] 刘雪松, 魏鸿雁, 石磊岭, 等. 骆驼刺提取物对腹泻型肠易激综合征模型大鼠水液代谢和胃肠激素水平的影响 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38(3): 169-173.



- [49] 周天然,黄晶晶,琚欣,等. 广藿香配方颗粒干预 IBS-D 大鼠的药效学研究[J]. 中药材, 2018, 41(1): 180-183.
- [50] 牛晓玲,周英豪,孙书焰,等. 金荞麦片对脾虚湿热证腹泻型肠易激综合征大鼠免疫炎症和内脏高敏感性的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(32): 3543-3549.
- [51] 王洪漫,李晓斐,陶莉,等. 山楂酸对腹泻型肠易激综合征的作用研究[J]. 现代食品科技, 2015, 31(1): 16-20.
- [52] CHEN C, LU M, PAN Q, et al. Berberine improves intestinal motility and visceral pain in the mouse models mimicking diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) symptoms in an opioid-receptor dependent manner [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0145556.
- [53] LU Y, HUANG J, ZHANG Y, et al. Therapeutic Effects of berberine hydrochloride on stress-induced diarrhea-predominant irritable bowel syndrome rats by inhibiting neurotransmission in colonic smooth muscle [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 596686.
- [54] 赵义红,王菲,娄静. 小檗碱对腹泻型肠易激综合征大鼠肠屏障功能、炎症反应及 NF- $\kappa$ B p65 的影响[J]. 华西药学杂志, 2019, 34(6): 592-596.
- [55] LI L, CUI H, LI T, et al. Synergistic effect of berberine-based Chinese medicine assembled nanostructures on diarrhea-predominant irritable bowel syndrome *in vivo* [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 1210.
- [56] 孙羽中,潘伟娟,陈富丽,等. 痛泻要方对肠易激综合征肝郁脾虚证大鼠中枢神经系统 SERT 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(6): 1408-1411.
- [57] 张北华,王微,王风云,等. 痛泻要方干预腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证模型大鼠的效应评价[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4341-4346.
- [58] 陈富丽,窦志芳. 痛泻要方治疗肠易激综合征肝郁脾虚证 5-羟色胺作用机制研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(12): 1686-1690.
- [59] 郑丽. 痛泻要方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠血清 5-HT 及 VIP 含量的影响[D]. 成都:成都中医药大学, 2015.
- [60] 臧希. 痛泻要方调控脑肠肽 5-HT、SP、NPY 治疗 IBS 肝郁脾虚证的疏肝止泻机制研究[D]. 晋中:山西中医药大学, 2020.
- [61] 李娜. 痛泻要方治疗肝郁脾虚腹泻型肠易激综合征患者的疗效及对血浆 5-HT、MOT 的影响[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2017.
- [62] 刘畅,刘晓燕,张燕,等. 痛泻要方加减治疗腹泻型肠道易激综合征临床研究[J]. 四川中医, 2022, 40(1): 110-113.
- [63] 来毅,徐赛亚. 基于“脑-肠轴”学说探讨加味痛泻要方干预腹泻型肠易激综合征的疗效[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(31): 4288-4292.
- [64] 陈建林,陈锦锋,邓健敏,等. 加味痛泻要方对肝郁脾虚型肠易激综合征患者小肠黏膜 5-羟色胺含量及其受体 mRNA 表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(6): 442-445.
- [65] 梁金,陈茜,张璇. 痛泻四神汤腹泻型肠易激综合征的胃肠激素水平变化及临床意义观察[J]. 世界中医药, 2020, 15(1): 71-75, 80.
- [66] 黄柳向,朱楚月,旷思敏. 痛泻安脾汤对腹泻型肠易激综合征大鼠 5-羟色胺、5-羟色胺转运蛋白的影响[J]. 中医学报, 2020, 35(5): 1034-1039.
- [67] 黄柳向,李珍,李玲. 痛泻安脾汤联合马来酸曲美布汀片对腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证患者血清 5-HT 和 CGRP 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(5): 188-191.
- [68] 刘晓周. 肠宁汤治疗肝郁脾虚型腹泻型肠易激综合征 47 例[J]. 河南中医, 2022, 42(3): 423-427.
- [69] 蔡林坤,黄适,彭卓崙,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.
- [70] 张洋. 加味柴芍六君汤不同给药方式对肝郁脾虚型 IBS-D 模型大鼠的疗效对比研究[D]. 泸州:西南医科大学, 2020.
- [71] 林峰,杨帆. 自拟疏木固土汤治疗肝郁脾虚型腹泻型肠易激综合征 30 例[J]. 福建中医药, 2020, 51(4): 20-21, 24.
- [72] 裘世轲,孔令东,袁建业,等. 肠祺饮对肝郁脾虚腹泻型肠易激综合征大鼠脑肠肽的影响[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(7): 93-95, 101.
- [73] 罗斐莉. 探究理肝扶脾止泻汤用于治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效[J]. 中医临床研究, 2018, 10(22): 63-65.
- [74] 马梅,向微,曾钟德. 熄风化湿方对腹泻型肠易激综合征患者的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(20): 69-72.
- [75] 奚肇宏,田耀洲,陈璇,等. 熄风化湿方治疗腹泻型肠易激综合征的临床观察[J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(4): 331-333.
- [76] 葛飞,季瑜,孙志广,等. 健肠 I 号方治疗腹泻型肠易激综合征及其机制探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(3): 213-216.
- [77] 汪正芳,贾玉,侯亚男. 疏肝健脾法治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证的临床观察及对血清脑肠肽水平的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(12): 2685-2688.

- [78] 田帝. 疏肝健脾方对肝郁脾虚型 IBS-D 大鼠脑肠肽和炎性细胞因子的影响[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2020.
- [79] 郭红. 肠激宁改善肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合征患者身心症状及胃肠激素的研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2017.
- [80] 涂星. 疏肝健脾止泻复方中药对 IBS-D 模型大鼠神经-内分泌-免疫网络的调控机制研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2015.
- [81] 周云, 梁万年, 唐春萍, 等. 肠乐胶囊对肝郁脾虚型肠易激综合征模型大鼠的影响[J]. 广东药学院学报, 2015, 31(1): 70-74.
- [82] 邓桂球, 张蓓, 张喆, 等. 六味顺激胶囊对肝郁脾虚型肠易激综合征模型大鼠内脏敏感性及五羟色胺水平的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(8): 46-48.
- [83] 鲁慧, 王东旭. 香砂六君子汤治疗脾虚湿盛型腹泻型肠易激综合征的中医证候疗效及对血清 5-羟色胺、脑源性神经营养因子、神经肽 Y 的影响[J]. 河北中医, 2021, 43(2): 256-260, 269.
- [84] 刘满君, 麻倩, 康亚超. 益气固肠方治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察及对结肠组织 5-羟色胺和肥大细胞脱颗粒情况的影响[J]. 河北中医, 2018, 40(1): 23-27.
- [85] 刘伟, 刘莹莹, 高学清, 等. 益气固肠方治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察及对结肠组织 5-HT 和肥大细胞脱颗粒情况的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(5): 411-415.
- [86] 张庆伟, 孟浩, 唐寅, 等. 温肾止泻方敷脐对脾肾阳虚型 IBS-D 患者 5-HT、NO 含量的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(3): 217-219.
- [87] LIU D, RUAN M, TONG C, et al. Effect of Shugan Jianpi recipe combined with cross moxibustion on biochemical examination indexes and total score of TCM symptoms in patients with spleen-stomach damp-heat diarrhea irritable bowel syndrome [J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 8286146.
- [88] 刘添文, 陈新林, 缪旺冬, 等. 半夏泻心汤治疗腹泻型肠易激综合征临床观察[J]. 新中医, 2016, 48(8): 76-79.
- [89] 杨清瑞, 胡泽玉, 杜晓泉, 等. 腹泻型肠易激综合征中医病证结合动物模型研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(12): 1981-1984.
- [90] 张薇, 葛文静, 王慧森, 等. 痛泻要方加减引经药防风对肠易激综合征大鼠水液代谢和 5-HT 系统的调控作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 56-62.
- [91] TAN X, ZHAO X J, LI J X, et al. Study on the clinical mechanism of Tong-Xie-An-Chang Decoction in the treatment of diarrheal irritable bowel syndrome based on single-cell sequencing technology [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(52): e23868.
- [92] CHEN Y, CHU F, LIN J, et al. The mechanisms of action of WeiChang'An pill (WCAP) treat diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) using network pharmacology approach and *in vivo* studies [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 275: 114119.
- [93] EOM S, LEE J, BAEK Y B, et al. Identification and molecular study on the interaction of Schisandrin C with human 5-HT(3A) receptor[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 906: 174220.
- [94] GAO J, XIONG T, GRABAUSKAS G, et al. Mucosal serotonin reuptake transporter expression in irritable bowel syndrome is modulated by gut microbiota via mast cell-prostaglandin E2 [J]. Gastroenterology, 2022, 162(7): 1962-1974.
- [95] 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.

[责任编辑 王鑫]