

健脾类中药修复肠黏膜屏障损伤的研究进展

许雅青, 吴月滢, 李小雅, 贾文清, 范秋阳, 袁嘉丽*

(云南中医药大学基础医学院, 云南省中医药学分子生物学重点实验室, 昆明 650500)

[摘要] 肠黏膜屏障作为肠道内环境与外界接触的第一道防线,是肠道防御机制最重要的环节,能够维持机体内的稳定环境。肠黏膜屏障损伤,会使肠道通透性改变,导致细菌移位、内毒素入血,从而诱发一系列由炎症反应引起的相关组织损伤,加重原发疾病的发生。脾为后天之本,能维持人体的内外平衡,抵御外邪,其生理功能与肠黏膜屏障的功能具有相似之处。脾气亏虚,易导致肠黏膜屏障功能下降。因此益气健脾、恢复脾胃之气的防御和运化功能是防治肠黏膜屏障损伤的基础及关键所在。近年来研究表明,健脾类中药可通过促进肠上皮细胞紧密连接蛋白表达、调节肠道免疫功能、菌群及其代谢产物和补充肠道营养等作用修复肠黏膜的损伤,逐渐成为研究热点。现结合国内外研究,阐述常见中医证型及脾虚时肠黏膜屏障的变化、健脾类中药对肠黏膜屏障损伤的修复作用机制,以期健脾类中药治疗肠黏膜屏障功能紊乱相关疾病的研究提供一定线索。

[关键词] 健脾; 肠黏膜屏障; 中药; 损伤; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)14-0235-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211307

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210520.1220.002.html>

[网络出版日期] 2021-05-20 13:59

Efficacy of Spleen-invigorating Chinese Medicinals in Repairing Intestinal Mucosal Barrier Injury: A Review

XU Ya-qing, WU Yue-ying, LI Xiao-ya, JIA Wen-qing, FAN Qiu-yang, YUAN Jia-li*

(Yunnan Key Laboratory of Molecular Biology of Chinese Medicine, College of Basic Medical Sciences, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

[Abstract] As the first line of defense between the intestinal environment and the outside world, the intestinal mucosal barrier is essential for maintaining the intestinal homeostasis. The intestinal mucosal barrier injury will change the intestinal permeability and allow bacterial translocation and the entry of endotoxins into blood, thus triggering a series of inflammatory responses, followed by the injury of related tissues and the aggravation of primary diseases. The spleen, the acquired foundation, is responsible for maintaining the internal and external balance of the body and resisting external evils. Its physiological function is similar to that of the intestinal mucosal barrier. Spleen deficiency easily leads to intestinal mucosal barrier dysfunction. Therefore, replenishing Qi, invigorating spleen, and restoring the efficacy of spleen and stomach qi in defending and governing transportation and transformation are the keys to prevent and treat intestinal mucosal barrier injury. In recent years, studies have shown that the spleen-invigorating Chinese medicinals repair the intestinal mucosal injury by promoting the expression of intestinal epithelial tight junction proteins, regulating the intestinal immune function, microbial flora, and metabolites, and supplementing the intestinal nutrition, enabling them to gradually become a research hotspot. After reviewing the relevant articles published in China and abroad, this

[收稿日期] 20210304(003)

[基金项目] 云南省中医药学分子生物学重点实验室项目(2019DG016);云南中医学院中医药调节人体微生态省创新团队项目(2018HC011)

[第一作者] 许雅青,在读硕士,从事中医基础理论多学科研究,E-mail:xyqwas@163.com

[通信作者] *袁嘉丽,博士,教授,从事中医药抗感染免疫与微生态调节干预机制研究,E-mail:2748132800@qq.com

paper expounded the common syndrome types of traditional Chinese medicine (TCM), the changes in intestinal mucosal barrier induced by spleen deficiency, the repairing effects of spleen-invigorating Chinese medicinals on intestinal mucosal barrier injury, in order to provide some clues for the research on the treatment of intestinal mucosal barrier dysfunction-related diseases with spleen-invigorating Chinese medicinals.

[**Keywords**] invigorating spleen; intestinal mucosal barrier; Chinese medicinals; injury; research progress

肠黏膜屏障损伤会使肠道通透性改变,导致细菌移位、内毒素入血,诱发炎症性肠病(IBD),肠易激综合征(IBS)等消化系统疾病^[1-2]。脾脏与机体的免疫、屏障功能密切相关,脾胃功能的正常是肠黏膜屏障功能正常的基础^[2]。因此,益气健脾是中药防治肠黏膜屏障损伤的基础及关键所在。中药在治疗肠黏膜屏障功能紊乱疾病方面具有明确的优势^[3-4]。近年来,随着对肠黏膜屏障的深入研究与探索,越来越多的科研人员对健脾类中药修复肠黏膜屏障损伤的机制进行了研究,但并未进行系统归纳。本文将常见中医证型及脾虚时肠黏膜屏障的变化、健脾类中药对肠黏膜屏障损伤的修复作用进行综述,以期为临床应用健脾类中药修复肠黏膜屏障提供新的思路与方法。

1 肠黏膜屏障

肠黏膜屏障作为肠道内环境与外界接触的第一道防线,主要由机械屏障、生物屏障、免疫屏障及化学屏障构成,这四大屏障互相作用保证了肠黏膜功能的正常运行,能够防止细菌、内毒素等物质进入机体^[5],是肠道防御机制最重要的环节,共同维持机体内的稳定环境^[6]。机械屏障中最重要的连接方式为紧密连接(TJs)^[7],由紧密连接蛋白主要包括胞质蛋白如闭锁小带蛋白(ZO),跨膜蛋白的咬合蛋白(Occludin),闭合蛋白(Claudin)和连接黏附分子(JAM)以及细胞骨架等构成,具有屏障功能和栅栏功能^[8-9];化学屏障由消化道的分泌物胃酸、胆汁、黏液及溶菌酶(LYS)类等多种抗感染物质构成^[10],起润滑和保护肠道上皮的作用^[11];生物屏障是指常驻于机体肠道内的正常菌群与其代谢产物短链脂肪酸(SCFAs)等^[12]。正常情况下,肠道内益生菌与致病菌之间,相互依赖、作用及制约,共同维持肠道内微生态环境稳定与平衡;免疫屏障主要由集合淋巴小管、肠上皮淋巴细胞、派氏集合淋巴结(PPs)等肠道相关性淋巴组织(GALT)及免疫因子构成,通过体液免疫和细胞免疫共同发挥效应,防止致病性抗原对机体造成伤害^[12]。当肠黏膜屏障被破坏后,肠道相关淋巴组织发育不足、机体的全身免疫^[13]和中

枢免疫^[14]异常、肠道通透性改变、分泌型免疫球蛋白A(SIgA)含量减少,使细菌移位、内毒素入血,从而诱发一系列的由炎症反应引起的相关组织的损伤。

2 常见中医证型的肠黏膜屏障损伤

整体观念和辨证论治是中医学的特点,掌握不同中医证型肠黏膜屏障的变化可为临床诊断及治疗奠定理论基础、提供研究思路 and 方向。本文就临床常见中医证型的肠黏膜屏障变化相关研究进行梳理。

2.1 湿热证 王瑞琼等^[15]研究发现,抗生素相关性大肠湿热证大鼠肠壁充血水肿,上皮细胞部分脱落、坏死,腺体缩短、排列紊乱,黏膜下杯状细胞减少,且血清肿瘤坏死因子(TNF)- α ,白细胞介素(IL)-1 β ,二胺氧化酶(DAO),D-乳酸及结肠组织髓过氧化物(MPO)含量升高,肠黏膜SIgA含量降低。大量研究表明,溃疡性结肠炎(UC)大肠湿热证大鼠肠黏膜的保护因子黏蛋白2(MUC2)及三叶因子(TFF3)的表达强阳性率均低于正常大鼠^[16],且与健康人相比大肠湿热证UC患者肠道菌群多样性及结构上存在显著差异,其肠道菌群以乳杆菌属(*Lactobacillus*),乳杆菌科(Lactobacillaceae)等相对丰度升高为主^[17-18]。综上,湿热证动物或患者肠道结构完整性受损、肠黏膜免疫水平下降、肠道通透性增加、肠道菌群紊乱,肠黏膜屏障损伤。

2.2 肝郁脾虚证 贾育新等^[19]观察UC肝郁脾虚证大鼠发现,其结肠黏膜呈弥漫性炎症反应,肠隐窝结构紊乱。结肠黏膜表面、黏膜固有层的T,B淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞、嗜酸性细胞及黏膜下层等处Toll样受体2(TLR2)阳性细胞百分率升高,同时,柯一帆等^[20]研究发现UC肝郁脾虚证患者肠型为ETP-普雷沃氏菌型。临床研究发现,腹泻型肠易激综合征(IBS-D)肝郁脾虚证患者血清DAO,D-乳酸、肠脂肪酸结合蛋白(IFABP),白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-8(IL-8)及TNF- α 水平高于健康人群^[21];非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)肝郁脾虚证^[22]患者血清脂多糖(LPS),D-乳酸,DAO水平升

高, Claudin-1, Claudin-4 水平下降, 提示肠黏膜通透性增高, 肠道黏膜屏障功能损伤。

2.3 脾肾阳虚证 雷春红等^[23]研究显示, 脾肾阳虚型结肠腺瘤性息肉患者肠道菌群中种群多样性显著低于健康人群, 其硬壁菌门(Firmicutes)/拟杆菌门(Bacteroides)(F/B)值低于健康人群。陈志敏等^[24]研究发现, 脾肾阳虚泄泻大鼠肠道中双歧杆菌和乳酸杆菌相对丰度明显下降, 同时大肠埃希菌和肠球菌相对丰度明显上升。实验表明, 脾肾阳虚证患者或动物肠道菌群紊乱、肠黏膜屏障损伤。

3 脾虚与肠黏膜屏障的关系

脾居中焦, 乃后天之本、气血生化之源, 主运化水湿、统摄气血, 具有主升、喜燥恶湿的生理特性。《黄帝内经·素问·经脉别论》^[25]云:“食入于胃, 散精于肝……饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精……合于四时五脏阴阳, 揆度以为常也。”脾胃为气机升降之枢纽, 通过升清降浊将精微物质布散周身, 同时将糟粕排出体外, 进而保证机体生理活动正常运转。《黄帝内经·灵枢·本输》^[26]中提及:“大肠小肠皆属于胃”, 可见大、小肠的功能皆可归属于胃的功能之中, 大、小肠受承化物、泌别清浊及传化糟粕的生理功能是脾主运化、主升清以及胃主受纳、腐熟水谷、胃气通降功能的进一步延伸。《黄帝内经·灵枢·五癯津液别篇》中认为“脾为之卫”是指脾可以将水谷精微中剽悍滑利的部分化生为卫气, 布达于皮肤、黏膜等体表部分, 具有防御外邪入侵的作用, 与机体的免疫、屏障功能密切相关^[27]。在功能上, 脾与大肠共同参与机体的水液代谢, 大肠传化糟粕的功能有赖于脾的升清降浊功能。在病理上, 脾属土, 大肠属金, 两者为母子关系, 有“母病及子”“子病及母”之说。脾为水液气机升降输布的枢纽, 脾失健运, 则聚湿成痰、腑气不通, 导致大肠水湿过盛、通降失司。脾虚时机体气血化生不足、防御功能下降, 可出现食欲不振, 脘腹胀闷, 大便稀薄, 次数增多等胃肠疾病的症状, 而肠黏膜屏障作为机体与外界的防线, 抵御一系列有害因子的侵袭, 防止胃肠疾病的发生, 所以脾虚与肠黏膜屏障损伤具有相同的病理生理基础, 脾胃功能的正常是肠道黏膜屏障功能正常的基础。

3.1 脾虚对肠黏膜机械屏障的影响 机械屏障是机体与外界的第一道防线, 许多临床与实验研究显示脾胃虚弱可导致肠黏膜机械屏障结构与功能的异常改变。脾虚证小鼠解剖可见回盲部肿大, 结肠壁充血水肿, 肠黏膜粘连, 肠内容物明显减少。光

镜观察可见肠上皮微绒毛断裂较多且脱落明显, 形态不规则, 杯状细胞明显减少, 肠黏膜固有层水肿明显^[28], 且其肠上皮细胞紧密连接蛋白 Claudin-1, Occludin, ZO-1 mRNA 表达减少, 肠道通透性增加^[29-30]。

3.2 脾虚对肠黏膜生物屏障的影响 肠黏膜生物屏障是机体防止病原体侵袭的防御机制之一, 该屏障还可与机械及免疫屏障协同调控机体免疫系统。脾气亏虚, 则卫气生化无源、防邪无力、无力驱邪外出, 将会导致外邪(有害代谢产物)入侵, 肠道中有益菌大量排出体外, 肠道菌群在种类、数量、比例、定位和生物学特性上发生改变, 使肠道微生态系统失去自稳状态^[31], 机体各脏器间的平衡破坏, 肠黏膜屏障损伤及免疫功能等紊乱^[32-33], 进一步加重脾虚证。脾虚可影响肠道菌群物种丰富度及显著差异物种数量。高擎等^[34]发现脾虚复合抗生素大鼠肠道菌群结构发生明显变化, 其双歧杆菌属、乳杆菌属等益生菌属比例明显降低, 而克雷伯菌属、不动杆菌属、梭菌属、假单胞菌属、黄杆菌属等条件致病菌属比例显著增高。李美凤等^[35]发现胃癌脾胃虚弱证患者肠道链球菌属丰度与血清 IL-5, TNF- β 水平呈显著负相关, 这提示肠道链球菌属丰度升高可能反映了机体细胞免疫功能低下, 可作为脾胃虚弱证的肠道标志细菌。马潇等^[36]发现, 脾虚小鼠肠内的乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸的含量明显降低。

3.3 脾虚对肠黏膜免疫屏障的影响 脾为气血生化之源, 其防卫功能与现代医学免疫功能有许多相似之处, 卫气生于水谷, 源于脾胃, 可防外邪, 循行于肠道, 成为防御外邪的第一道屏障。如果脾气亏虚, 则卫气生化无源、机体气血来源不足, 易导致气血亏虚、卫外不固, 此时机体免疫细胞减少、抵抗疾病能力下降, 胃肠道功能及免疫功能等紊乱^[37], 肠黏膜免疫屏障出现损伤。动物及临床实验表明, 脾虚证肠黏膜免疫屏障有所改变, 脾虚证患者及大鼠肠组织中 SIgA 含量及血清中 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 及自然杀伤(NK)细胞的数量均降低, 而 TNF- α , IL-6 及 IL-1 β 等炎症因子含量均显著升高^[38-40]。

4 健脾类中药修复肠黏膜屏障损伤的机制

当脾胃虚弱时, 肠道泌别清浊以及传化糟粕的功能异常, 机体卫外不固, 抗病御邪能力明显降低, 引起肠道功能障碍, 肠黏膜屏障受损, 影响机体健康。益气健脾、扶助正气, 恢复脾胃之气的防御和

运化功能是中医药防治肠黏膜屏障损伤的基础及关键所在。近年来,健脾类中药的介入为肠黏膜屏障的保护开辟了一条新道路,可主要通过以下途径修复肠黏膜屏障损伤。

4.1 促进紧密连接蛋白表达,降低肠道通透性 健脾类中药可通过促进紧密连接蛋白表达,降低肠道通透性、保护肠道上皮细胞,修复肠黏膜屏障损伤。刘玉晖等^[41]发现参苓白术散对葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的IBD小鼠有一定的改善作用且可以提高紧密连接蛋白Claudin, Occludin, JAM和ZO-1 mRNA的表达,维持肠黏膜机械屏障的完整性。在三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的UC模型大鼠中^[42],四君子汤能通过增加Occludin蛋白表达,对受损结肠黏膜进行重建与修复,增强肠黏膜的防御能力。在脂多糖构建的猪小肠上皮(IPEC-J2)细胞氧化应激模型中^[43],猴菇多糖能显著提高Occludin, Claudin和ZO-1基因的mRNA表达量,缓解IPEC-J2屏障功能的损伤。张振芳等^[44]研究发现白花蛇舌草乙醇提取物可降低UC小鼠结肠组织细胞增殖核抗原Ki67的阳性率,推测白花蛇舌草乙醇提取物通过抑制上皮细胞的增殖,从而抑制炎症诱发的异常增生,保护肠道上皮细胞。

4.2 调节肠道菌群及其代谢产物,形成抗菌屏障 健脾类中药能促使肠道内优势菌形成局部生态空间占位,阻止外来有害菌定居、增殖,形成抗菌屏障。研究表明,参苓白术散可以抑制菌群失调小鼠模型肠道中致病菌或条件致病菌的过度增殖,且能够促进肠道益生菌如乳酸杆菌、双歧杆菌的增殖,从而达到调节肠道菌群,维持肠黏膜生物屏障的稳定性^[45]。七味白术散作为治疗腹泻的经典方剂,一直以来备受医家推崇,研究表明在菌群失调模型小鼠中,七味白术散不同剂型均能纠正肠道菌群失调,增加乳杆菌和双歧杆菌等有益菌数量,促进小肠黏膜屏障修复^[46]。温运合剂是全国名中医汪受传教授治疗小儿脾虚泻的临床验方,由麸炒苍术、益智仁及砂仁等组成,具有温振脾阳、运脾化湿之功效。动物实验表明温运合剂及其君药苍术的水提物能显著提高小鼠肠道内丁酸、异丁酸、异戊酸、庚酸等SCFAs的水平,为肠道上皮细胞提供营养,维持肠道内环境稳定^[47-48]。GUO等^[49]发现红参和薏苡仁提取物在体外以及UC大鼠体内均可促进乳酸菌、双歧杆菌等益生菌的生长,且能一定程度上抑制一些病原体菌株的生长,改善了肠道菌群的结构。

4.3 调节免疫功能,促进免疫分子表达 当肠道免疫屏障受损时,机体会释放炎症因子,淋巴细胞(如CD4⁺, CD8⁺)发生变化,促发一系列免疫炎症反应,健脾类中药可通过调节相关细胞因子的水平、免疫细胞的比例及数量、相关信号通路,保护肠黏膜免疫屏障。周英等^[50]发现,七味白术散及其提取物均可提高肠道菌群失调小鼠小肠黏膜相关炎症因子IL-4及IL-10的表达,从而发挥其抗炎作用,减少免疫损伤,修复肠黏膜屏障。参苓白术散是治疗脾虚湿泄的常用方,研究表明,参苓白术散可以抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK),磷酸化细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)通路蛋白^[51]及蛋白激酶(IκK)/NF-κB抑制蛋白(IκB)/NF-κB信号通路^[41]的活化表达,减少炎症因子(IL-6, IL-1β, TNF-α)的分泌,提高肠道CD4⁺CD25⁺叉头框蛋白(Fox)p3⁺调节性T细胞数量^[52],发挥抗炎作用,减少细胞骨架、通透性的改变,增强肠道黏膜免疫功能,从而达到对肠黏膜屏障损伤的修复作用。黄芪多糖可治疗急性溃疡性结肠炎并缓解其肠道屏障的损伤,研究表明其可能是通过抑制磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路来实现^[53]。刘芬等^[54]通过观察苍术提取物(ERA)对脾虚证模型大鼠免疫系统及胃肠激素的影响得出结论,ERA可提高脾虚证模型大鼠肠道灌液IgA,血清IgG的含量,这提示ERA可促进改善脾虚时机体的免疫功能,从而起到益气健脾之功。

4.4 补充肠道营养,促进肠黏膜修复 早期和正确的肠内营养可保持肠黏膜屏障完整性和肠道相关的免疫功能,而健脾类中药通过调补脾胃,可以加强营养支持,有利于肠内营养物质的吸收。张仁岭等^[55]应用四君子汤对胃肠道手术后病人通过鼻肠管进行肠内营养,检测患者营养指标(血清转铁蛋白、前白蛋白、视黄醇结合蛋白)及肠黏膜通透性指标循环D-乳酸,结果显示,四君子汤可改善术后病人的营养状况,降低肠黏膜通透性,对肠黏膜屏障功能有明显的保护作用。清肠化湿方由刘完素治病名方“芍药汤”化裁而来,临床常用来治疗轻中度UC,顾培青等^[56]使用清肠化湿方治疗UC大鼠,结果表明清肠化湿方可提高肠组织中粘蛋白2(MUC2)和三叶因子家族(TFFs)的表达,促进结肠黏膜修复,达到对UC的治疗作用。健脾类中药修复肠黏膜屏障损伤的机制总结见表1。

5 展望

综上所述,脾虚与肠黏膜屏障损伤具有相同的

表1 健脾类中药修复肠黏膜屏障损伤的机制

Table 1 Mechanism of repair of spleen-invigorating Chinese medicines on intestinal mucosal barrier injury

健脾类中药及其有效成分	作用靶点	作用机制	参考文献
参苓白术散	Claudin, Occludin, JAM, ZO-1, 乳酸杆菌, 双歧杆菌, p38MAPK, ERK1/2, IKK/I κ B/NF- κ B 信号通路, IL-6, IL-1 β , TNF- α , CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ 调节性T细胞	①提高紧密连接蛋白的表达,维持肠黏膜机械屏障的完整性;②调节肠道菌群,维持肠黏膜生物屏障的稳定性;③减少炎症因子的分泌,提高调节性T细胞数量,增强肠道黏膜免疫功能。	[41,43,47,53-54]
四君子汤	Occludin,血清转铁蛋白,前白蛋白,视黄醇结合蛋白,D-乳酸	①提高紧密连接蛋白表达,维持肠黏膜机械屏障的完整性;②改善术后病人的营养状况,促进肠黏膜修复。	[44,57]
猴菇多糖	Occludin, Claudin, ZO-1	提高紧密连接蛋白表达,维持肠黏膜机械屏障的完整性。	[45]
七味白术散	乳酸杆菌,双歧杆菌,IL-4,IL-10	①调节肠道菌群,维持肠黏膜生物屏障的稳定性;②提高肠黏膜抗炎因子表达,减少免疫损伤,修复肠黏膜屏障。	[48,52]
温运合剂	SCFAs	补充肠道营养,促进肠黏膜修复。	[49-50]
红参和薏苡仁提取物	乳酸杆菌、双歧杆菌	调节肠道菌群,维持肠黏膜生物屏障的稳定性。	[51]
苍术提取物	SCFAs, Ig A, Ig G	①补充肠道营养,促进肠黏膜修复;②增强肠道黏膜免疫功能。	[49,56]
黄芪多糖	PI3K/Akt信号通路	增强肠道黏膜免疫功能。	[55]
清肠化湿方	MUC2, TFFs	补充肠道营养,促进肠黏膜修复。	[58]

病理生理基础,脾虚时机体气血化生不足、防御功能下降,肠黏膜屏障受损。健脾类中药可多层面修复肠黏膜屏障的损伤,主要从以下途径发挥作用,①促进紧密连接蛋白表达,降低肠道通透性;②调节肠道菌群及其代谢产物,形成抗菌屏障;③调节免疫功能,促进免疫分子表达;④补充肠道营养,促进肠黏膜修复。随着现代医学的发展,肠黏膜屏障逐渐成为深入挖掘中医脾虚证科学内涵的重要切入点,肠黏膜屏障的损伤与修复已成为研究的热点。中医药多靶点防治疾病的优势得到凸显,健脾类中药益气健脾修复肠黏膜屏障的研究将为临床治疗提供新的思路与方法。

目前,健脾类中药修复肠黏膜屏障损伤的实验大多局限于动物实验,缺乏临床实验的验证,临床应用缺少脾虚相关量化标准,且存在中药成分复杂,生物利用度较低等问题。多数实验仅停留在观察健脾类中药对肠黏膜屏障损伤修复的效果层面,未对脾虚与肠黏膜屏障损伤间关系进行深入研究,且不同的健脾类中药修复肠黏膜屏障损伤的机制不同,因此促进中药在体内的吸收,阐明脾虚与肠黏膜屏障损伤间关系,针对肠黏膜屏障损伤的不同机制筛选中药及复方,可能是健脾类中药修复肠黏膜屏障损伤的一种新方向。

[参考文献]

[1] LEE S H. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases [J]. *Intest Res*, 2015, 13(1): 11-18.

[2] 郭净,王菊勇,刘忠达. 中医药与免疫的思考[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(9): 1982-1984.

[3] 徐兴华,俞晓英,金华,等. 镇肝熄风汤对自发性高血压大鼠肠黏膜屏障的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(6): 2808-2812.

[4] 袁榴翼,李小锦,尹清晨,等. 中药干预肠道菌群改善肠黏膜屏障功能的研究进展[J]. *中草药*, 2018, 49(8): 1932-1938.

[5] KONIG J, WELLS J, CANI P D, et al. Human intestinal barrier function in health and disease [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2016, 7(10): e196.

[6] REN Z H, GUO C Y, YU S M, et al. Progress in mycotoxins affecting intestinal mucosal barrier function [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2777-2791.

[7] SUZUKI T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(4): 631-659.

[8] KRUG S M, SCHULZKE J D, FROMM M. Tight junction, selective permeability, and related diseases [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 36(9): 166-176.

[9] XIN C, YAN Z, YU G Y, et al. Research progress on the function of epithelial tight junction [J]. *Acta physiol Sin*, 2016, 68(4): 492-504.

- [10] 曹雪涛. 医学免疫学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:270-273.
- [11] HANSSON G C, JOHANSSON M E V. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria[J]. Gut Microbes, 2010, 1(1): 51-54.
- [12] 毛靖伟,王英德. 肠黏膜屏障在炎症性肠病中作用机制的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(7): 695-698.
- [13] ERNY D, HRABE D A, ANNA L, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. Nat Neurosci, 2015, 18(7):965-977.
- [14] RAMEZANI A, RAJ D S. The cut microbiome, kidney disease, and targeted interventions[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(4):657-670.
- [15] 王瑞琼,吴国泰,杨志军,等. 郁金散对抗生素相关性大肠湿热证大鼠肠黏膜屏障损伤的修复作用[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(4):529-536.
- [16] 谢冰颖,葛振华,李生强,等. 黏蛋白和肠三叶因子在溃疡性结肠炎中的表达[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2010, 18(6):362-365.
- [17] 余今菁,李欢,胡邱宇,等. 基于高通量测序技术的溃疡性结肠炎患者肠道菌群多样性研究[J]. 华中科技大学学报:医学版, 2018, 47(4):460-465.
- [18] 丁庞华,李军祥,郭一,等. 基于高通量测序技术的溃疡性结肠炎大肠湿热证患者肠道菌群多样性的研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(6): 967-973.
- [19] 贾育新,刘喜平,吴建军. 溃疡性结肠炎大鼠模型TLR2表达与中医证候相关性研究[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(7):462-464, 505.
- [20] 柯一帆,马芳笑,钟继红,等. 19例不同中医证型溃疡性结肠炎患者肠道菌群的差异性[J]. 中医杂志, 2019, 60(22):1935-1941.
- [21] 蔡林坤,黄适,彭卓崙,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.
- [22] 吴颖,王峰,金玺. 健脾清脂方治疗非酒精性脂肪性肝病肝郁脾虚证临床疗效及机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(12):26-31.
- [23] 雷春红,林一帆. 脾肾阳虚型结肠腺瘤性息肉患者肠道菌群特征分析[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(3): 288-291.
- [24] 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.
- [25] 佚名. 黄帝内经·素问[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005.
- [26] 佚名. 黄帝内经·灵枢[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015.
- [27] 刘杰民,蔺晓源,王敏,等. 基于肠道黏膜免疫的“脾为之卫”理论探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(4):460-466.
- [28] 石杨,于洪宇. 参苓白术散治疗脾虚泄泻模型小鼠肠道局部免疫机制研究[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(6): 519-523.
- [29] 冯士彬,李成,贺濛初,等. 加味四君子汤对脾虚犬小肠紧密连接蛋白表达及ERK/MAPK通路的影响[J]. 云南农业大学学报:自然科学, 2019, 34(6):971-979.
- [30] 黄庆芳,龚梦鹃,陈艳芬,等. 藿香正气口服液对湿困脾胃证大鼠肠屏障功能的作用研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(9):2144-2150.
- [31] 丁姮月,朱惠萍,梁国强,等. 基于高通量测序技术的脾虚腹泻型肠易激综合征小鼠与健康小鼠肠道菌群的差异研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(2):260-266, 324.
- [32] 李云,李伟,张雪廷,等. 山药芡实药对不同剂量对脾虚模型小鼠免疫功能的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(8):535-538.
- [33] BI D Y, LIU Q, YI Z, et al. Effect of herbal cake-partitioned moxibustion on MEK1/2 and ERK1/2 expressions of gastric tissues in rats with spleen deficiency syndrome[J]. J Acupunct Tuina Sci, 2017, 15(5):305-310.
- [34] 高擎,金鑫,葛亚中,等. 两种健脾产品对脾虚证复合抗生素大鼠模型肠道菌群的影响[J]. 中成药, 2017, 39(10):2155-2159.
- [35] 李美凤,沈睿,董伟,等. 胃癌脾胃虚弱证的肠道标志菌群分析[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(4):138-142, 296-297.
- [36] 马潇,康安,徐珊,等. 麸炒苍术不同提取物对小鼠脾虚泄泻的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(3):292-297.
- [37] 李玉,孙志阔,王希春,等. 加味四君子汤对脾虚小鼠免疫机能、抗应激和消化吸收的影响[J]. 中国畜牧兽医, 2015, 42(3):714-720.
- [38] WANG F Y, SU M, ZHENG Y Q, et al. Herbal prescription Chang'an II repairs intestinal mucosal barrier in rats with post-inflammation irritable bowel syndrome[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(6): 708-715.
- [39] 李姿慧,蔡荣林,孙娟,等. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织NF- κ B p65, I κ B α , I κ K β 蛋白及mRNA表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志

- 志, 2020, 26(19): 108-113.
- [40] 王歌, 白龙, 王素娟, 等. 补虚健脾法对大肠癌术后脾虚证疗效及对免疫功能的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(3): 399-402.
- [41] 刘玉晖, 胡婕, 易文凤, 等. 参苓白术散治疗炎症性肠病与肠上皮细胞紧密连接的关系探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 130-133.
- [42] 林汉杰, 张金卫, 卢月, 等. 四君子汤对UC模型大鼠的治疗作用及其对紧密连接蛋白Occludin表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(13): 112-117.
- [43] 陈景杰, 陈新瑶, 董星, 等. 猴头菇多糖对氧化应激状态下猪小肠上皮细胞紧密连接相关基因表达的影响[J]. 中国兽医科学, 2017, 47(1): 128-134.
- [44] 张振芳, 赵宏伟, 柴焯, 等. 白花蛇舌草对葡聚糖硫酸钠诱导的慢性溃疡性结肠炎小鼠的影响[J]. 中草药, 2015, 46(23): 3520-3525.
- [45] 董开忠, 高永盛, 秦宁恩加, 等. 参苓白术散对抗生素引起肠道菌群失调小鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(1): 154-157.
- [46] 孙必强, 周英, 刘卫东, 等. 不同剂型七味白术散对腹泻小鼠肠道菌群失调和肠粘膜紧密连接蛋白的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(12): 2835-2837.
- [47] 徐珊, 康安, 彭琳秀, 等. 基于GC-MS的温运合剂及其君药麸炒苍术水提物对小鼠脾虚泄泻的作用研究[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(2): 181-184.
- [48] 郭晓明, 徐珊, 郭锦瑞, 等. 温运合剂对脾虚泄泻小鼠的肠道功能及肠道菌群的保护作用研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(16): 1711-1714, 1720.
- [49] GUO M Z, DING S, ZHAO C H, et al. Red ginseng and Semen Coicis can improve the structure of gut microbiota and relieve the symptoms of ulcerative colitis[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 162: 7-13.
- [50] 周英, 刘卫东, 孙必强, 等. 七味白术散及提取物对肠道菌群失调小鼠小肠黏膜上皮IFN- α , IL-4, IL-10表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 112-117.
- [51] 刘玉晖, 刘志勇, 廖旺娣, 等. 参苓白术散抗脂多糖致肠隐窝上皮细胞损伤的作用及其机制[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(1): 1-6.
- [52] 李晓冰, 崔利宏, 陈玉龙, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎小鼠肠道调节性T细胞免疫调节作用[J]. 中成药, 2014, 36(6): 1295-1297.
- [53] 赵海梅, 黄敏芳, 刘端勇, 等. 黄芪多糖对急性溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜PI3K/Akt信号的调控作用[J]. 中成药, 2015, 37(9): 2029-2031.
- [54] 刘芬, 刘艳菊, 田春漫. 苍术提取物对脾虚证大鼠胃粘膜及胃肠免疫功能的影响[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(3): 343-347, 354.
- [55] 张仁岭, 张胜华, 冯寿全. 四君子汤加味对胃肠道手术后肠粘膜屏障功能的作用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2006, 12(1): 6-9.
- [56] 顾培青, 沈洪, 朱磊, 等. 清肠化湿方对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织PPAR- γ , NF- κ B及MUC2, TFF3的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3): 79-85.

[责任编辑 周冰冰]