

· 综述 ·

痛泻要方物质基础及药理作用研究进展

赵清玉, 张森, 赵文静, 王一鸣, 隋方宇, 关子赫, 旺建伟*
(黑龙江中医药大学基础医学院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 痛泻要方,也称白术芍药散,最早出自元代朱丹溪的《丹溪心法》,由白术、白芍、陈皮、防风4味中药组成,是治疗痛泻的代表方剂。有补脾柔肝、缓痛止泻之功,临床主要用于肠易激综合征(IBS)、溃疡性结肠炎(UC)等消化道疾病的治疗,另对小儿顽固性厌食症、郁证、呼吸道疾病等有良好的作用,特别在消化道疾病伴随精神心理异常上有独特疗效。实验研究和临床实践均表明,痛泻要方治疗疾病有多成分、多途径、多靶点的特点。痛泻要方治疗疾病的作用机制主要集中于抗炎、调节免疫功能、改善肠道高敏性、调节情志等,其含有的单萜糖苷类、黄酮类、色原酮类、内酯类等成分发挥了重要的治疗作用。痛泻要方代谢组学、蛋白组学、网络药理学等系统生物学的研究为阐明其作用机制,扩大临床应用范围提供了科学依据。但目前仍存在病证难以结合、系统研究不深入等问题有待解决,该文通过相关文献的检索与整理,系统梳理了痛泻要方的物质基础、药理作用及系统生物学研究,以期为深入研究其治疗疾病的作用机制以更好地用于临床实践奠定基础。

[关键词] 痛泻要方; 物质基础; 药理作用; 系统生物学; 肠道疾病

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)08-0237-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221807

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220919.1918.007.html>

[网络出版日期] 2022-09-22 17:10:01

Material Basis and Pharmacological Action of Tongxie Yaofang: A Review

ZHAO Qingyu, ZHANG Miao, ZHAO Wenjing, WANG Yiming, SUI Fangyu,
GUAN Zihe, WANG Jianwei*

(School of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Tongxie Yaofang, also known as Baizhu Shaoyaosan, was first recorded in *Danxi's Experiential Therapy* (《丹溪心法》) by ZHU Danxi in the Yuan dynasty. It is composed of *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*, *Paeoniae Radix Alba*, *Citri Reticulatae Pericarpium*, and *Saposhnikoviae Radix*, and serves as the representative prescription for the treatment of painful diarrhea. It has the functions of tonifying the spleen, emolliating the liver, relieving pain, and checking diarrhea, and is mainly used in the treatment of gastrointestinal diseases such as irritable bowel syndrome (IBS) and ulcerative colitis (UC). In addition, it is effective in treating gastrointestinal disorders with mental and psychological abnormalities, as well as obstinate anorexia in children, depression syndrome, and respiratory diseases. Experimental research and clinical practice have shown that Tongxie Yaofang has multi-component, multi-pathway, and multi-target characteristics in the treatment of diseases. The mechanism of Tongxie Yaofang in treating diseases is mainly attributed to anti-inflammation, immune function regulation, intestinal hypersensitivity improvement, emotion regulation, etc.

[收稿日期] 2022-07-27

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81573870);中国博士后科学基金第八批特别资助项目(2015T80376);黑龙江省自然科学基金面上项目(H2015020);黑龙江中医药大学优秀青年骨干教师支持计划项目(15041190044);全国中医药创新骨干人才培养项目(国中医药人教函[2019]128号);黑龙江省中医药文化项目(ZYW2022-127)

[第一作者] 赵清玉,在读硕士,从事复方中药配伍规律及作用机制的研究,E-mail:zhaqingyu96@163.com

[通信作者] *旺建伟,教授,硕士生导师,从事复方中药配伍规律及作用机制的研究,E-mail:wangjianweikai@163.com

Monoterpene glycosides, flavonoids, chromones, lactones, and other components contained play an important therapeutic role. The research on the systems biology of Tongxie Yaofang, such as metabolomics, proteomics, and network pharmacology, provides a scientific basis for clarifying its mechanism of action and expanding its clinical application. However, there are still some problems to be solved, such as difficulty in combining diseases and syndromes and lack of in-depth systematic research. Through the retrieval and collation of relevant literature, this paper systematically reviewed the material basis, pharmacological effects, and systems biology research of Tongxie Yaofang, aiming to lay a foundation for in-depth research on its mechanism in treating diseases and rational application in clinical practice.

[Keywords] Tongxie Yaofang; material basis; pharmacological action; systems biology; intestinal diseases

痛泻要方首载于《丹溪心法》，是治疗肝旺脾虚痛泻的有效方，用法秉承明代《医方考》中的观点：“泻责之脾，痛责之肝，肝责之实，脾责之虚，脾虚肝实故令痛泻。”^[1]有调和肝脾、缓痛止泻的作用，凡临床表现为肠鸣腹痛、大便泄泻、泻必腹痛、舌苔薄白、脉两关不调、弦而缓均可用此方加减进行治疗^[2]。临床上除消化道疾病外，也用于进行呼吸道疾病、月经不调、心理疾病等的治疗^[3-5]，可见此方具有较好的运用前景。痛泻要方系统生物学的研究，如代谢组学、蛋白组学、网络药理学等为阐明其作用机制，扩大临床应用范围提供了科学依据。笔者在阅读文献的过程中发现，目前痛泻要方对于疾病治疗作用的研究存在病证结合不紧密、作用机制研究深度不够等问题。本文对痛泻要方近年来的化学成分、药理作用和系统生物学研究进行总结，以期阐明其治疗疾病的机理，从而为临床供科学依据，为进一步地发展与利用痛泻要方奠定基础。

1 组方解析

痛泻要方由白术、白芍、陈皮和防风4味药材组成^[6]，有补脾揉肝，祛湿止泻之功。方中白术苦甘而温，补脾燥湿以培土，苦燥湿，甘补脾，温和中，健脾燥湿，补中益气，入气分，誉为“补气健脾的第一要药”，全方中为君药。白芍酸甘而寒，柔肝缓急以止痛，归肝、脾经，药效为收敛、缓和、镇痛、镇痉，为臣药。二药配伍，可与土中泻木。陈皮味辛，能利气、燥湿醒脾、行气止痛，可助白术健脾、助芍药止痛，为佐药。防风具升散之性，合白芍以助疏散肝郁，伍白术以鼓舞脾之清阳，并可祛湿以助止泻，又为脾经引经药，故兼具佐使之用。诸药合用，共奏补脾泻肝、缓急止痛、燥湿止泻之功效^[7]。全方补中有泻，使脾气得健，肝气得舒，气机调畅则痛泻自止。

2 物质基础研究

痛泻要方组分定性，常用的方法为液质分析，

除此之外还可利用组分资料库进行有效成分的测定。新技术的推广可以更加快速、准确地进行成分测定，从而更加规范、准确地指导质量控制、药理学研究。随着研究的深入，有效成分的准确挖掘还可为临床研制新药、新剂型奠定基础。

2.1 定性分析

2.1.1 基于液相色谱-质谱(LC/MS)联用技术的定性分析 LC/MS联用技术中，液相色谱分离性能较高，质谱检测灵敏性高，两者联用可达到灵敏、快速的作用^[8]。在目标成分含量低、缺乏特征紫外吸收分子、复杂生物样本微量定量分析时，该法显示了独特的优势，已被广泛用于中药复方体内外分析。

定性分析首要是进行有效成分的提取，提取的有效率将直接影响发挥原方所特有的疗效，也会对质量控制标准产生影响，因此找到一个有效的提取方法对进行后续的实验研究极为关键。痛泻要方有多种提取方法：水提取法，水提取醇沉法，煎煮法等。刘晓等^[9]采用目前最为前沿的超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱(UHPLC-Q-TOF-MS)技术，并且为最大限度模拟临床使用，选择水提取法，检测了痛泻要方炮制前后的成分差异，生品和炮制品共鉴定出183种成分，主要为黄酮类、萜类、酚酸类成分，差异性成分共34个，主要为黄酮类、苷类成分，如升麻素、芸香柚皮、柚皮素、橙皮素成分含量变化极大影响药物疗效。

2.1.2 主要有效成分的多靶点网络构建分析 李帮洁等^[10]首先通过综合文献检索和中药靶点数据库选择痛泻要方中具有代表性的结构类别成分，进行网络构建与分析，将目标成分与对应的靶点导入CytoScape软件构建出目标成分-有效靶点网络，通过网络分析进一步筛选得到12个重要成分(平均节点度>4)，分别为苍术酮、丹皮酚、5-O-甲基维斯阿米醇苷、 β -谷甾醇、白术内酯I、芍药苷、胡萝卜苷、

麝香草酚、 α -松油醇、橘皮素、柚皮素、汉黄芩素。

2.2 含量测定 含量检测见下表1。一般检测方法有:高效液相色谱法(HPLC)、超高效液相色谱-质谱法(UHPLC-MS/MS)、高效液相色谱-脉冲安培检测

法。此外,冯文林等^[11]对痛泻要方分煎液与合煎液有效成分变化进行了探讨,发现有效成分芍药苷和橙皮苷在不同的煎法下含量差异较大,表明传统的配伍方法更有利于痛泻要方有效成分的析出。

表1 痛泻要方中主要成分含量测定

Table1 Determination of main components in Tongxie Yaofang

检测方法	检测条件					化合物名称	质量浓度 /mg·L ⁻¹	参考文献
	色谱柱	流动相	流速/mL·min ⁻¹	进样量/ μ L	波长/nm			
HPLC法	十八烷基硅烷键合硅胶色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μ m)	甲醇-水	1.0	10	230	芍药苷	20.00~640.00	[12]
						升麻素苷	5.00~160.00	
						橙皮苷	16.25~600.00	
						苯甲酰芍药苷	2.03~65.00	
高效液相色谱-二极管阵列检测器	赛默飞 C ₁₈ 色谱柱(4.6 mm×150 mm, 5 μ m)	乙腈(A)-水(B)	1.0	10	222	白术内酯 I	0.03~0.32	[13]
					278	白术内酯 II	0.03~0.32	
					222	白术内酯 III	0.03~0.32	
					232	芍药苷	0.60~6.00	
					232	芍药内酯苷	0.60~6.00	
高效液相色谱-二极管阵列-电喷雾-串联质谱法	赛默飞 C ₁₈ 色谱柱(250 mm×6 mm, 5 μ m)	乙腈(A)-0.1%甲酸(B)	0.6	5	280	没食子酸	0.50~20.00	[14]
					升麻素苷	2.20~88.00		
					芍药苷	5.65~226.00		
					升麻素	1.40~56.00		
					柚皮苷	6.15~246.00		
					4'-O- β -D-葡萄糖基-5-O-甲基维斯阿米醇	3.60~144.00		
					橙皮苷	9.95~398.00		
UHPLC-MS/MS	飞诺美 C ₁₈ 色谱柱(4.6 mm×50 mm, 5 μ m)	乙腈(A)-0.1%甲酸水溶液(B)	0.7	10	芍药苷	1.84~996.74	[15]	
					橙皮苷	1.75~1011.52		
					新橙皮苷	1.62~996.51		
					升麻素苷	1.51~997.46		
					5-O-甲基维斯阿米醇苷	1.64~1002.34		
					升麻素	1.88~994.62		

3 药理作用及作用机制

3.1 治疗肠道疾病的作用机制

3.1.1 抗炎作用 痛泻要方中,白术、白芍、防风均有不同程度的抗炎作用,有研究表明,白术多糖、白术内酯 I、白术内酯 III 均有抗炎的作用,对炎症细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和 IL-6 有抑制作用^[16-17]。防风在痛泻要方的抗炎作用中发挥着重要的辅助作用,郭军雄等^[18]研究发现防风在 UC 大鼠的治疗中发挥着重要地辅助作用,其机制可能与抑制炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 的表达有关。

痛泻要方主要通过抑制炎症细胞因子或相关

信号通路来发挥抗炎的作用。相关研究表明,痛泻要方可通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路相关的炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 来发挥抗炎作用,此外抑制炎症反应也与抑制神经源性位点缺口同源蛋白(Notch)信号通路有关^[19]。喻凤^[20]研究发现,痛泻要方可降低强烈促炎性因子 TNF- α 的表达,此表达的抑制作用与增加转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、Smad 家族成员 4(SMAD4)含量有关。罗运凤等^[21]采用三硝基苯磺酸/乙醇溶液灌肠+束缚应激+饮食失节方法建立肝郁脾虚型 UC 模型,后用痛泻要方灌胃连续治疗 21 d,发现与模型组比较,经痛泻要方治疗后的大鼠炎症细胞因子 IL-6、IL-9 含量

降低,并且发现5-羟色胺(5-HT)可调节炎症反应。

3.1.2 调节免疫功能 免疫调节是指机体识别自身和非己成分,排除抗原异物,从而维持机体生理平衡和稳定的过程,对维持内环境稳态有非常重要的作用。包括IBS在内的多种肠道疾病的发生与免疫功能失调有紧密关系^[22]。痛泻要方可通过多种途径,如调节T细胞亚群、调节多个免疫相关信号通路等来调节免疫功能。俞媛等^[23]检测治疗前后UC患者T淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺),经痛泻要方治疗后患者的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤细胞(NK)水平均明显升高,而CD8⁺水平明显降低,CD4⁺/CD8⁺水平降低时说明机体的免疫功能下降,NK有调节机体免疫的作用,表明痛泻要方可提高机体免疫功能。王凯等^[24]选取临床溃疡性结肠炎患者用芍药汤和痛泻要方进行治疗,研究显示患者NK、CD4⁺水平显著升高,而CD8⁺水平显著降低。

3.1.3 改善肠道高敏性 肠道高敏是IBS的主要症状,痛泻要方可以降低肠道高敏性。痛泻要方治疗肠道高敏性是中枢和外周神经系统双向控制的结果,内脏高敏性的形成与脑肠轴的调控或者脑-肠互动关系密切。

李聪等^[25]、汪建伟等^[26]用直肠扩张刺激法联合乳鼠与母鼠短暂分离法建立大鼠内脏高敏性IBS模型,连续灌服痛泻要方14 d,后测量结肠5-羟色胺4(5-HT₄)受体、细胞癌基因Fos(c-Fos)的信使核糖核酸(mRNA)及蛋白表达情况,结果痛泻要方能明显降低肠道高敏性,增强结肠中5-HT₄的表达并且下调c-fos的表达,说明痛泻要方可通过调节外周神经元敏感性而缓解肠道高敏的症状。胡莹等^[12]用慢性避水应激法建立内脏高敏感性大鼠模型,发现痛泻要方可下调其结肠及脑组织中5-HT含量及5-羟色胺3A受体(5-HTR_{3A})表达量,说明痛泻要方能抑制5-HT及5-HTR_{3A}的过度表达从而减缓大鼠的内脏高敏性。苗艳芳等^[27]采用母婴分离结合束缚应激构建腹泻型肠易激综合征(IBS-D)大鼠模型,经痛泻要方灌胃给药后,观察发现可降低痛泻要方内脏高敏性,其机制可能通过增加外周及中枢中5-羟色胺转运体(SERT)的表达进而降低结肠中5-HT含量有关。周彦妮^[28]取痛泻要方中的“抑木”组分——白芍防风进行研究,发现此组分可降低IBS-D大鼠内脏痛阈,与增加海马及结肠中神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)的表达有关。

3.1.4 双向调节作用 冯文林等^[29]通过分析痛泻

要方中白术、白芍、陈皮、防风四味药及相应药对的止泻和通便作用,得出痛泻要方具有双向调节作用,即痛泻要方对大黄致小鼠腹泻模型、新斯的明致小鼠小肠推进功能亢进均有一定抑制胃肠运动作用;对复方地芬诺酯致小鼠便秘模型、阿托品致小鼠小肠推进功能抑制均有一定促进胃肠运动作用;对正常小鼠及其小肠推进运动均无明显作用。汪建伟等^[30]采用大黄致小鼠腹泻模型,复方地芬诺酯致小鼠便秘模型及正常小鼠进行研究,发现痛泻要方的剂量对小鼠的药理作用有影响,低剂量(2.93 g·kg⁻¹)对腹泻效果明显,高剂量(5.85 g·kg⁻¹)对便秘效果明显。

3.2 调节情志 5-HT主要分布于松果体和下丘脑,参与痛觉、睡眠和体温等生理功能的调节^[31];其含量和功能异常与失眠、精神病、抑郁症、偏头痛等多种疾病的发病有关^[32-34]。

根据神经递质学说,5-HT递质及其受体在抑郁的发生中扮演了重要角色^[35]。多数抑郁患者存在5-HT及相关产物的代谢异常,导致机体一些神经递质与内分泌网络的平衡遭到破坏。并且在很多情绪相关脑区,5-HT能神经元纤维的突触联结发生了不同程度的形态结构改变,而出现抑郁情况。痛泻要方可从不同的角度干预5-HT信号系统^[36]。

陈富丽等^[37]运用“束缚应激+番泻叶灌胃法”造模,后用痛泻要方高中低剂量灌胃治疗,西药匹维溴铵作为对照,治疗结束后对血清进行检测,发现与正常组比较,病理组血清中5-HT含量升高;与病理组比较,各高中低剂量组,血清中5-HT含量均明显下降,说明了痛泻要方对5-HT的调控作用,5-HT分泌减少,对精神心理的刺激也会随之减轻。痛泻要方可调节5-HT的含量,但具体通过什么样的方式调节呢?LI等^[38]通过夹尾以及约束诱导建立IBS大鼠模型,后痛泻要方给药,给药后结肠中5-HT水平下降,通过粪便移植实验,表明痛泻要方可通过调节肠道菌群来下调5-HT水平。

3.3 调节肝脏脂质代谢 现代医学认为,肝和肠有十分密切的关系,两者相互作用,互为因果^[39]。张旭飞等^[40]根据“肝肠轴学说”,且发现UC除了肠道的病变,肝脏也存在脂质代谢异常,观察肠道和肝脏病理学变化,发现痛泻要方既可减缓肠道炎症症状,也可降低肝脏中脂滴的形成,对肝脏的脂质代谢有调控的作用,这一作用通过调节外周5-HT作用于肝脏5-羟色胺2A受体(5-HT_{2A})表达实现

3.4 其他药理作用 对细胞屏障的保护作用,徐卓

妮^[41]用辣素灌胃结合束缚应激法制备IBS-D大鼠模型,电镜下看到肠上皮细胞绒毛排列杂乱,部分缺失,细胞屏障受到破坏,以痛泻要方为基础加上柴胡、炮姜制成疏肝健脾方给药后,肠上皮细胞绒毛恢复整齐排列,这一作用通过提高闭合蛋白(Occludin)、密封蛋白-1(Claudin-1)表达,促进自噬平衡实现。改善肠道通透性:IBS-D患者肠道组织的上皮层及固有层中内质网应激标记蛋白葡萄糖调节蛋白78(GRP78)的表达较健康对照组显著增多,表明IBS-D患者肠道组织中持续发生内质网应激反应,给予痛泻要方干预后,可以改善肠道通透性及炎症因子的含量^[42]。清除自由基、抗氧化作用,朱向东等^[43]通过研究发现,UC大鼠经痛泻要方治疗后,超氧化物歧化酶(SOD)活性明显升高,丙二醛(MDA)浓度明显下降,且能反映机体抗氧化系统协同完整的抗氧化能力的总抗氧化能力(T-AOC)的活性升高,可以表明痛泻要方具有清除

氧自由基、抗氧化的作用。

4 系统生物学研究

4.1 代谢组学研究 厉凯等^[44]对IBS大鼠经痛泻要方灌胃两周后采集血清进行代谢组学分析,共鉴定出8个潜在生物标志物,并对这些标志物进行分析,分析出8条主要代谢通路,他们与IBS疾病的神经递质代谢、炎症免疫、脑神经功能及能量代谢等有关,痛泻要方对IBS疾病的作用机制可能涉及血清素突触和色氨酸代谢等多个代谢过程。ZHAO等^[45]用代谢组学方法评价痛泻要方对IBS大鼠的作用,结果鉴定出九种潜在生物标志物,有6条代谢途径与IBS相关,包括半胱氨酸和蛋氨酸的代谢、维生素B6代谢、血清素突触、色氨酸代谢、鞘脂代谢、消化、吸收蛋白质和氨基酸代谢,这些通路与肠道功能障碍、炎症综合征、神经系统功能障碍等疾病有关。痛泻要方干预下的代谢物情况见表2。

表2 痛泻要方干预下的代谢物情况

Table 2 Metabolites under intervention of Tongxie Yaofang

造模方法	研究对象	分析手段	样品	痛泻要方干预下的代谢标志物	参考文献
乳鼠直肠扩张刺激 法结合母婴分离法	IBS大鼠	UHPLC-Q-TOF-MS	血清	3-硝基酪氨酸、D-核酮糖、丙二酸、谷氨酰组氨酸、缬氨酸、巴丹、烟酰胺核苷、5-羟基-L-色氨酸	[44]
乳鼠直肠扩张刺激 法结合母婴分离法	IBS大鼠	UHPLC-Q-TOF-MS	尿液	丝氨酸、4-甲基没食子酸、L-苏氨酸、琥珀酰丙酮、脯氨酸-羟脯氨酸、缬氨酸-丝氨酸、乙酰柠檬酸、马尾蛋白芦丁苷、5-羟基-L-色氨酸	[45]

4.2 蛋白质组学及基因组研究 王敏等^[46]用低(2.7 g·kg⁻¹)、中(5.42 g·kg⁻¹)、高(10.84 g·kg⁻¹)剂量痛泻要方给胃溃疡大鼠灌胃21 d,经蛋白筛选及基因网络分析等表明,痛泻要方对肝郁脾虚证胃溃疡大鼠胃窦部差异蛋白及差异基因的表达水平有明显的修复作用,对多种代谢过程有调控作用,并对多种信号通路及分子具有广泛的调节作用。郭军雄等^[47]采用番泻叶灌胃联合慢性束缚法构建肝郁

脾虚腹泻型IBS模型,后给予低(2.25 g·kg⁻¹)、中(4.5 g·kg⁻¹)、高(9 g·kg⁻¹)剂量痛泻要方连续灌胃21 d,后用蛋白免疫印迹法(Western blot)检测大鼠蛋白的表达,结果痛泻要方高剂量组可明显减低丝裂原和应激蛋白激酶1(MSK1)、环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB) mRNA表达及MSK1蛋白含量。痛泻要方干预下不同研究对象的蛋白组分析情况见表3。

表3 痛泻要方干预下不同研究对象的蛋白组分析情况

Table 3 Proteomic analysis of different subjects under intervention of Tongxie Yaofang

造模方法	研究对象	样品类型	痛泻要方对差异蛋白的调节		参考文献
			上调	下调	
阿司匹 林灌胃+ 情志刺激	肝郁脾 虚证胃溃 瘕大鼠	大鼠胃 窦组织	胰凝乳蛋白酶C、酶原颗粒蛋白16、胰凝乳蛋白酶弹性蛋白酶2A、羟基类固醇17-脱氢酶13、胰凝乳蛋白酶原B1、胰凝乳蛋白酶弹性蛋白酶1、γ-谷氨酰转移酶1、甘氨酸氨基转移酶、胱硫醚γ裂解酶、糖蛋白2、丝氨酸蛋白酶1、结合珠蛋白、角质形成细胞分化相关蛋白质、γ-谷氨酰水解酶、角蛋白1、静息素1、硫基氧化酶1、硒蛋白T、跨膜蛋白97、IB组磷脂酶A2、磷酸三酯酶相关、角蛋白80	腺苷脱氨酶、小窝相关蛋白2、Ras-GTPase激活蛋白3、CD82抗原、纤维连接蛋白1羧基端B2、羧酯酶1D、载脂蛋白A1、补体C5、纤维蛋白原链、对氧磷酶1、肌球蛋白轻链6、卡尔德斯蒙1号、富含半胱氨酸的蛋白质2、糜酶1、纤溶酶原、凝血因子X、富含半胱氨酸的蛋白1、UDP葡萄糖醛酸转移酶家庭2成员B7、载脂蛋白C1、S100钙结合蛋白A9	[46]

4.3 网络药理学研究 痛泻要方网络药理学预测分析见表4。中药具有多成分、多靶点、多途径及协同作用,因此难以分析清楚中药治疗疾病的作用机制,网络药理学的出现为解决这个问题提供了新的思路和方法,在中药领域中发挥着不可替代的作用^[48]。李帮洁等^[10]对痛泻要方主要有效成分构建多靶点网络和机制分析,获得重要成分12个,核心靶点11个,关键通路26条,功能涉及胃肠道血管平滑肌、内分泌调节和神经免疫。孙玉霞等^[49]基于网络药理学理念,为探讨痛泻要方治疗IBS-D的作用机制,共筛选出痛泻要方的有效成分25个,可作用于101个靶标,表明痛泻要方主要是通过调控代谢、免疫等方面来发挥治疗IBS-D的作用。索光喜等^[50]为探讨痛泻要方治疗炎症性肠病的作用机制,用网络分析共筛选出39个有效药物成分和125个成分靶点,说明痛泻要方通过“多成分-多靶点-多通路”治疗炎症性肠病。王武斌等^[51]运用网络药理学研究策略对痛泻要方治疗UC的作用机制进行预测分析,筛选共得到72个活性成分,195个

成分候选靶标与12条关键生物学通路,主要集中在炎症-免疫反应、神经调节作用、生长发育等生物学过程。

杜宁^[52]通过网络药理学方法探究得到痛泻要方可能通过对转录激活子、炎症因子、各种相关信号通路进行调控以参与调节机体免疫炎症反应、胃肠黏膜屏障、肠道菌群、脑肠轴调节、肠道高敏感等作用机制来治疗功能性腹泻。袁红昌等^[53]基于网络药理学方法分析了痛泻要方治疗克罗恩病的主要靶点和信号通路,探索了痛泻要方通过多环节、多途径、多靶点发挥治疗作用,共筛选出28个主要成分,15个克罗恩病靶点和16条相关的信号通路。杨菱霞等^[54]利用网络药理学预测痛泻要方治疗结肠直肠癌(CRC)的作用机制,发现痛泻药方治疗CRC涉及多条信号通路及生物学过程,主要活性成分汉黄芩素、山柰酚、 β -谷甾醇与关键靶点环加氧酶2(PTGS2)、环加氧酶1(PTGS1)、雌激素受体1(ESR1)结合可能是发挥作用的重要机制之一。

表4 痛泻要方网络药理学预测分析

Table 4 Network pharmacology prediction analysis of Tongxie Yaofang

研究对象	数据来源			关键靶点(前10)	京都基因与基因组百科全书/DAVID数据库进行基因本体富集(KEGG/GO)(前5)	参考文献
	成分库	成分靶点	疾病靶点			
肠易激综合征	中药潜在靶点数据库(TCM-PTD)	中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)、药物作用靶点数据库(DrugBank)	美国国家生物技术信息中心(NCBI)、人类基因数据库(GeneCards)	钠通道蛋白亚型5 α 、5-HT2AR、TNF、肾上腺素能受体基因、绵羊脂联素基因、CXC趋化因子配体8、TGF- β_1 、IL-1 β	Toll样受体信号通路、NOD样受体信号通路、炎症性肠病、细胞因子/细胞因子受体相互作用通路、TNF信号通路	[10]
IBS-D	TCMSP	有机小分子生物活性数据(PubChem)、STRING数据库	GeneCards	血管内皮生长因子A、雄激素受体基因、 μ 阿片受体基因、胃蛋白酶原I/胃蛋白酶原II比值(PGR)、ESR1、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α 、鼠双微体2、I型大麻素受体、多巴胺受体D ₂ 、丝裂原活化蛋白激酶1	信号转导、代谢、血脂和脂蛋白代谢、G蛋白偶联受体介导的信号传导、基因表达	[49]
炎症性肠病	TCMSP	TCMSP	GeneCards、在线人类孟德尔遗传目录	IL-6、靶向蛋白激酶B、丝裂原活化蛋白激酶3、AP-1转录因子、半胱氨酸蛋白酶3、丝裂原活化蛋白激酶1、前列腺素内过氧化物合酶2、丝裂原活化蛋白激酶8、ESR1、热休克蛋白90 α	糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体信号通路、乙型肝炎通路、卡波西肉瘤样光疱疹病毒感染通路、人巨细胞病毒感染、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路	[50]
溃疡性结肠炎	中药分子机制生物信息学分析网络(BATMAN-TCM)	中药分子机制的生物信息学分析工具(BATMAN-TCM)	DrugBank	IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、 γ 干扰素、脂肪因子瘦素、促红细胞生成素、TNF	Toll样受体信号通路、趋化因子信号通路、T细胞受体信号通路、结肠直肠癌、细胞因子-细胞因子受体相互作用	[51]

续表 4

研究对象	数据来源			关键靶点(前10)	京都基因与基因组百科全书/DAVID数据库进行基因本体富集(KEGG/GO)(前5)	参考文献
	成分库	成分靶点	疾病靶点			
功能性腹泻	TCMSP	TCMSP、通用蛋白质数据库(Uniprot)	GeneCards	蛋白激酶B1、IL-6、丝裂原活化蛋白激酶1、丝裂原活化蛋白激酶8、肿瘤蛋白p53、AP-1转录因子、TNF、丝裂原活化蛋白激酶3、前列腺素内过氧化物合酶2、丝裂原活化蛋白激酶14	癌症通路、乙型肝炎、甲型流感、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路、结核病	[55]
克罗恩病	TCMSP	TCMSP	NCBI	肿瘤抑制因子P53、诱导型一氧化氮合酶、表皮生长因子受体、微小染色体维持蛋白2、UBC基因、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 、E3泛素连接酶(HUWE1)、含缬酪氨酸蛋白、粉样前体蛋白、E1A结合蛋白P300	IL-17信号通路、百日咳、利什曼病、类风湿性关节炎、南美锥虫病	[53]
结直肠癌	TCMSP	Uniprot	人类疾病数据库(Mala Cards)	前列腺素内过氧化物合酶2、前列腺素内过氧化物合酶1、激素受体1	磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路、细胞凋亡、神经生长因子信号通路、非酒精性脂肪肝、NOD样受体信号通路	[54]

4.4 肠道菌群研究 近年来许多研究发现,在脑肠轴交互运动当中,肠道菌群发挥了重要的中介的作用,许多胃肠道疾病当中,肠道菌群都被不同程度地改变^[56-58]。彭思颖等^[59]用番泻叶灌胃加束缚刺激的方法制备大鼠腹泻型IBS模型大鼠,后用痛泻要方灌胃治疗,结果痛泻要方组大鼠肠道菌群中有益菌占多数的拟杆菌门丰度增加,而对人体有害菌占多数的变形菌门、螺旋体门和疣微菌门的丰度降低。俞媛等^[60]研究发现,痛泻要方治疗UC肝郁脾虚症患者之后,双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌数目上升明显,而大肠埃希菌这样的有害菌数目下降明显,说明痛泻要方可以纠正肠道菌群紊乱。

5 讨论

痛泻要方是治疗肝旺脾虚的代表方,在调和肝脾方面效果显著。方中主要有效成分为单萜糖苷类、黄酮类、色原酮类、内酯类、有机酸和甾醇类等。作用机制研究表明,痛泻要方可通过抗炎、调节免疫、改善肠道高敏性、调节情志、修复细胞屏障等来发挥治疗疾病的作用。因其在治疗肠道疾病之外还能调节情志,在治疗IBS这样伴随精神心理异常的疾病上有独特的作用^[61]。同时笔者在阅读文献总结的过程也发现一些不足之处:①病机存异,病证难以结合。代巧妹等^[62-63]通过查阅众多古籍且分析后得出痛泻要方病机为肝旺脾虚,已为历代医家所证实,但目前研究中仍有一些学者认为痛泻要方

所针对病证为肝郁脾虚证,肝旺脾虚与肝郁脾虚证病机不同,治法不同,反映对痛泻要方病机有认知之谬,且实验中动物模型多为从肝郁脾虚型而论,而少见肝旺脾虚模型,这对于准确探究痛泻要方治疗疾病机制的科学性存在根本认知问题。因此模型的病证结合研究可为存在病机争议的痛泻要方进一步明确病机本质是必要,并通过方证相关研究,可直接从中医的证候方面揭示痛泻要方的机理会更加清晰。②系统研究有待深入。目前痛泻要方对疾病研究主要集中于IBS和UC治疗的作用机制上,临床上对其他疾病治疗的实验研究几乎没有。随着系统生物技术,如代谢组学、蛋白质组学、网络药理学及肠道菌群等的发展,为中药复方应用及机制研究提供了新的技术和方法,但目前痛泻要方有关系统药理学如蛋白组学、代谢组学研究寥寥可数,若从系统生物学、系统药理学等转录组学、网络药理学等方式开展更为深入的研究,则痛泻要方的研究呈现多样化、技术性的趋势。临床上痛泻要方治疗IBS等肠道疾病方面已取得很好的疗效,后续可更加深入地从有效成分的质量控制、作用机制的研究、探究合适的病证结合模型等方面进行广泛、深入地研究,以便更好提供科学证据,服务临床。

[参考文献]

[1] 唐素萍,徐寅,喻斌.《时病论》论治“泄”和“痢”常用药

- 对浅析[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(5): 825-829.
- [2] 宇文冬雪, 李桂伟. 李桂伟治疗腹泻型肠易激综合征经验[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(18): 31-32.
- [3] 任传云. 武维屏应用痛泻要方加味治疗咳、喘、哮经验[J]. 中医杂志, 2019, 60(6): 469-471.
- [4] 陈蕾, 贾民. 痛泻要方加味治疗郁证案例举隅[J]. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊, 2019, 19(96): 282, 284.
- [5] 张美英, 刘宁. 经行泄泻从肝论治病案举隅[J]. 光明中医, 2022, 37(11): 2034-2036.
- [6] 刘思鸿, 侯酉娟, 李莎莎, 等. 痛泻要方方义及应用古今演变分析[J]. 河北中医, 2018, 40(9): 1415-1418.
- [7] 李伟. 情志相关性泄泻的方药及中医心理治疗文献研究[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2020.
- [8] 陈楚泽, 赵夏婷, 陈浩然, 等. 质谱及其联用技术在水中消毒副产物识别和分析中的应用[J]. 环境监控与预警, 2021, 13(6): 1-10.
- [9] 刘晓, 孙戡平, 秦昆明, 等. 基于UHPLC-Q-TOF-MS技术研究炮制对白术芍药散中化学成分的影响[J]. 中草药, 2022, 53(13): 3920-3928.
- [10] 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.
- [11] 冯文林, 伍海涛. 痛泻要方中有效成分探讨[J]. 西部中医药, 2019, 32(3): 134-137.
- [12] 胡莹, 郑依玲, 梅全喜, 等. 痛泻要方破壁饮片对慢性避水应激大鼠内脏高敏感性的调节作用[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(3): 322-331.
- [13] 王艳宏, 张秋樾, 历凯, 等. HPLC-PDA法同时测定痛泻要方中五种有效成分[J]. 中医药信息, 2017, 34(5): 20-24.
- [14] 吴映秀, 张毅靖, 陈昭, 等. UHPLC-MS/MS同时检测IBS-D模型大鼠血浆中痛泻要方6种成分的含量及其药理学[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(4): 369-374.
- [15] YAN Z, YANG X, WU J, et al. Qualitative and quantitative analysis of chemical constituents in traditional Chinese medicinal formula Tong-Xie-Yao-Fang by high-performance liquid chromatography/diode array detection/electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *Anal Chim Acta*, 2011, 691(1/2): 110-118.
- [16] GUO S, LI W, CHEN F, et al. Polysaccharide of *Atractylodes macrocephala* Koidz regulates LPS-mediated mouse hepatitis through the TLR4-MyD88-NF κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107692.
- [17] 周玉. 白术内酯Ⅲ的抗抑郁作用及其机制的研究[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2021.
- [18] 郭军雄, 马丽, 汪斌, 等. 基于“痛泻要方”探讨防风对TNBS诱导大鼠UC结肠TLR-4及外周血中TNF- α 、IL-1 β 的影响[J]. 中医药学报, 2018, 46(1): 58-61.
- [19] 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 signalling pathways [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 337.
- [20] 喻凤. 痛泻要方调控TGF- β /SMAD4信号通路干预结肠炎相关性结肠癌的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [21] 罗运凤, 高洁, 柴艺汇, 等. 痛泻要方对肝郁脾虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠SERT, 肝脏5-HT2AR蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(2): 15-21.
- [22] 罗运凤, 高洁, 柴艺汇, 等. 痛泻要方对肝郁脾虚型炎症性肠病及肠易激综合征异病同治机理初探[J]. 贵州中医药大学学报, 2022, 44(1): 8-12.
- [23] 俞媛, 王卿华, 陈媛洁, 等. 痛泻要方对溃疡性结肠炎患者免疫功能及肠道黏膜屏障的调节作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(11): 858-862.
- [24] 王凯, 刘利萍, 席作武. 探讨芍药汤联合痛泻要方对溃疡性结肠炎患者炎症细胞因子及免疫功能的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(5): 560-563.
- [25] 李聪. 痛泻要方对内脏高敏性肠易激综合征大鼠模型作用及机制[J]. 创伤与急危重病医学, 2019, 7(2): 109-111, 117.
- [26] 旺建伟, 叶虹玉, 赵文静, 等. 痛泻要方对IBS内脏高敏性大鼠结肠组织5-HT4受体mRNA与c-fos mRNA表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(4): 1070-1075.
- [27] 苗艳芳, 王玉贤, 张声生. 痛泻要方对腹泻型肠易激综合征大鼠内脏敏感性及5-羟色胺、5-羟色胺转运体蛋白的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2021, 43(12): 1209-1214.
- [28] 周彦妮. 基于菌群-肠-脑轴研究痛泻要方“抑木”组分缓解IBS-D内脏高敏感的作用机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [29] 冯文林, 伍海涛. 探析痛泻要方的双向调节[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(3): 570-572.
- [30] 旺建伟, 赵文静, 历凯, 等. 痛泻要方对小鼠胃肠运动双向调节作用的研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(8): 32-34.
- [31] 吴澎宁, 熊帅, 蒋晓涵, 等. 基于5-羟色胺治疗肠易激综合征的中西医研究进展[J]. 中国全科医学, 2022, 25(15): 1800-1806.
- [32] VILA-PUEYO M, PAGE K, MURDOCK P R, et al. The selective 5-HT (1F) receptor agonist lasmiditan

- inhibits trigeminal nociceptive processing: Implications for migraine and cluster headache[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(3):358-370.
- [33] 程伟,陈君,李剑. 低阻抗意念导入疗法联合穴位敷贴对抑郁症患者失眠严重指数评分、负面情绪和血清5-HT水平的影响[J]. *四川中医*, 2022, 40(4):191-194.
- [34] 田俸禄,袁德培,曾楚华,等. 中医药调控五羟色胺治疗失眠的研究进展[J]. *湖北民族大学学报:医学版*, 2022, 39(1):73-77.
- [35] 任非非. 基于AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路研究醒脾解郁方对抑郁大鼠海马神经元突触重塑的影响[D]. 北京:北京中医药大学, 2021.
- [36] 张旭飞,蒋志滨,高洁,等. 基于5-HT信号系统探讨痛泻要方治疗肝郁脾虚型溃疡性结肠炎的作用机制[J]. *中医学报*, 2021, 36(10):2116-2121.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] 廉晓晓,郭晓霞. 肠-肝轴学说的研究进展[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2017, 27(4):251-254.
- [40] 张旭飞,罗运凤,高洁,等. 痛泻要方对肝郁脾虚型溃疡性结肠炎大鼠脂质代谢及自噬的影响[J]. *中成药*, 2022, 44(3):739-746.
- [41] 徐卓妮. 从肠上皮细胞凋亡/自噬维持肠屏障完整参与IBS-D及疏肝健脾方药干预研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2019.
- [42] 李夏. 基于内质网自噬研究痛泻要方对IBS-D肝郁脾虚证的作用机制[D]. 北京:北京中医药大学, 2021.
- [43] 朱向东,曹燕飞,汪斌,等. 痛泻要方治疗溃疡性结肠炎模型大鼠的药效学机制[J]. *中国老年学杂志*, 2015(3):705-707.
- [44] 历凯,匡海学,殷越,等. 痛泻要方对IBS模型血清内源性物质代谢干预的实验研究[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(5):970-981.
- [45] 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.
- [46] 王敏,刘杰民,陈玲,等. 基于蛋白质组学方法研究痛泻要方对肝郁脾虚证胃溃疡的干预作用[J]. *中药材*, 2016, 39(11):2598-2604.
- [47] 郭军雄,马丽,康万荣,等. 痛泻要方对肝郁脾虚型D-IBS大鼠结肠组织p38 MAPK信号通路相关蛋白及其靶基因表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(4):1-8.
- [48] 毛丽斯,朱晓红. 网络药理学在中药领域的应用进展[J]. *中医药管理杂志*, 2021, 29(13):98-102.
- [49] 孙玉霞,梁波,文黛薇,等. 基于网络药理学探究痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征的作用机制[J]. *中国中医急症*, 2020, 29(9):1533-1537.
- [50] 索光喜,胡尚潇,肖天保. 基于网络药理学预测痛泻要方治疗炎症性肠病的作用机制[J]. *大理大学学报*, 2021, 6(2):46-50.
- [51] 王武斌,于国华,史渊源. 基于网络药理学研究策略解析痛泻要方治疗溃疡性结肠炎的分子作用机制[J]. *现代中药研究与实践*, 2020, 34(1):28-34.
- [52] 杜宁. 基于网络药理学探究痛泻要方治疗功能性腹泻的作用机制[D]. 沈阳:辽宁中医药大学.
- [53] 袁红昌,逯中民,陈颖,等. 基于网络药理学分析痛泻要方治疗克罗恩病的作用机制[J]. *中国合理用药探索*, 2021, 18(3):29-34.
- [54] 杨菱霞,丁雯雯,陆洁,等. 基于网络药理学及分子对接探讨痛泻要方治疗结肠癌的作用机制[J]. *海南医学院学报*, 2021, 27(19):1503-1512.
- [55] 杜宁. 基于网络药理学探究痛泻要方治疗功能性腹泻的作用机制[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2021.
- [56] 侯康,李苏艳,宋丹琳,等. 胆汁酸与肠道菌群在肠道疾病中的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2021, 30(12):1416-1420.
- [57] 马秀兰,王佳林,王艺臻,等. 基于中医理论探析肠道菌群代谢与胃肠道疾病的关系[J]. *内蒙古中医药*, 2021, 40(8):160-162.
- [58] 旺建伟,王一鸣,赵清玉,等. 肠道微生态紊乱与肝脾不和之肠易激综合征的关联性分析[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(3):1-4.
- [59] 彭思颖,刘晓,秦昆明,等. 基于16S rRNA测序技术研究痛泻要方调节腹泻型肠易激综合征模型大鼠肠道菌群的作用机制:英文[J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(5):641-646.
- [60] 俞媛,王卿华,陈媛洁,等. 痛泻要方对溃疡性结肠炎患者中医证候及肠道菌群的影响[J]. *湖南中医杂志*, 2020, 36(12):12-14.
- [61] 王丹,李慧,田耀洲,等. 伴焦虑抑郁的腹泻型肠易激综合征的中医药治疗进展[J]. *云南中医中药杂志*, 2022, 43(7):93-96.
- [62] 代巧妹,陈欣欣,历凯,等. 痛泻要方的方源及方证考[J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(8):73-76.
- [63] 代巧妹,吕梦婷,历凯,等. 基于“土中泻木”论痛泻要方组方配伍之内涵[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(11):4852-4855.

[责任编辑 周冰冰]