

· 综述 ·

中医药治疗肠易激综合征相关信号通路的研究进展

李雨芹¹, 赵美丹², 张迪³, 王慎军^{2*}, 刘丹⁴

(1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 301617;

2. 天津中医药大学 针灸推拿学院, 天津 301617;

3. 天津中医药大学 中药制药工程学院, 天津 301617;

4. 天津市武清区中医医院, 天津 301799)

[摘要] 肠易激综合征(IBS)是一种功能性胃肠病,但常引起胃肠极度不适且病情迁延,严重影响患者的生活质量,全球发病率逐年上升。临床上,西医主要予以口服解痉、促泌、抗抑郁类药物等治疗,但存在不良反应多,远期疗效差等弊端,因此,寻找高效安全的治疗方法是亟需解决的问题。大量研究表明,中医药治疗 IBS 疗效确切、作用持久,成为了近年研究的热点方向。通过检索国内外文献发现,中医药方法治疗 IBS 相关通路的机制研究中,以电针、艾灸、中药单体、复方汤剂为主,作用途径涉及核转录因子- κ B(NF- κ B)、瞬时受体电位香草酸亚型 1(TRPV1)、5-羟色胺(5-HT)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等多条信号通路。中医药能通过调节此系列信号通路修复肠道炎症、降低内脏敏感性、增强肠黏膜屏障及调节肠道动力,发挥着多层次、多环节、多靶点治疗 IBS 的重要作用。该文以细胞信号通路为基础,综述中医药治疗 IBS 机制研究的进展,以期为临床上中医药治疗 IBS 提供理论支撑和诊疗思路。

[关键词] 中医药; 肠易激综合征; 信号通路; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R2-031;R574.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)09-0243-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230490

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220630.2258.024.html>

[网络出版日期] 2022-07-01 15:06:16

Signaling Pathways Related to Irritable Bowel Syndrome Treated by Traditional Chinese Medicine: A Review

LI Yuqin¹, ZHAO Meidan², ZHANG Di³, WANG Shenjun^{2*}, LIU Dan⁴

(1. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 301617, China;

2. School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Tianjin University of TCM, Tianjin 301617, China;

3. School of Pharmaceutical Engineering of TCM, Tianjin University of TCM, Tianjin 301617, China;

4. Tianjin Wuqing District TCM Hospital, Tianjin 301799, China)

[Abstract] Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disease, but it often causes extreme gastrointestinal discomfort and prolonged illness, which seriously affects the quality of life of patients. The global incidence rate is increasing year by year. Clinically, western medicine mainly uses oral antispasmodics, secretagogues, and antidepressants, but there are many disadvantages such as adverse reactions and poor long-term efficacy. Therefore, finding an efficient and safe treatment method is an urgent problem to be solved. A large number of studies have shown that traditional Chinese medicine has definite curative and long-

[收稿日期] 2022-03-30

[基金项目] 天津市卫生健康委员会中医中西医结合科研课题(2021160);天津市自然科学基金面上项目(20JCYBJC00200)

[第一作者] 李雨芹,在读硕士,从事中医药治疗消化疾病的机制研究,E-mail:1963568813@qq.com

[通信作者] *王慎军,副研究员,硕士生导师,从事针刺镇痛与针灸推拿抗抑郁的机制研究,E-mail:shenjunwang@163.com

lasting effects on the treatment of IBS, which has become a hot research direction in recent years. By searching Chinese and foreign literature, it is found that electroacupuncture, moxibustion, Chinese medicine monomers, and compound decoctions are the main methods in the mechanism research of traditional Chinese medicine in the treatment of IBS-related pathways, and their signaling pathways involve nuclear transcription factor kappa B (NF- κ B), transient receptor potential vanillin subfamily 1 (TRPV1), 5-hydroxytryptamine (5-HT), mitogen-activated protein kinase (MAPK), and so on. Traditional Chinese medicine can repair intestinal inflammation, reduce visceral sensitivity, enhance intestinal mucosal barrier, and regulate intestinal motility by regulating this series of signaling pathways, thereby playing an important role in the treatment of IBS with multi-level, multi-link and multi-target characteristics. Based on the cell signaling pathways, this paper reviewed the research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine in the treatment of IBS, hoping to provide theoretical support and diagnosis and treatment ideas for the clinical treatment of IBS with traditional Chinese medicine.

[Keywords] traditional Chinese medicine; irritable bowel syndrome; signaling pathways; research progress

肠易激综合征(IBS)是一种慢性非器质性胃肠道疾病,其主症状是与大便习惯改变相关的腹痛、腹胀及腹部不适感。依据大便性状结合 Bristol 标准,罗马 III 诊断指南将 IBS 归类为 4 个临床亚型,即腹泻型(IBS-D)、便秘型(IBS-C)、混合型(IBS-M)和未定型(IBS-U),以 IBS-D 最常见^[1]。IBS 发病率为 5%~10%,其中以心理合并症患者和年轻成年女性多见^[2],因症状持续且常伴随心理障碍,对患者的生活造成了严重的影响^[3]。西医认为,IBS 的病理生理学复杂,目前,炎症后反应、内脏超敏性、肠黏膜屏障破坏、肠道动力问题及脑-肠轴功能紊乱等是常见的病因,但确切机制尚不完全明确^[2]。目前西医主要采取口服解痉、促泌、抗抑郁类药物,低可发酵的低聚糖、双糖、单糖、多元醇(FODMAP)饮食,粪便移植等治疗方法^[4]。但西药治疗存在发生缺血性结肠炎及心血管不良事件的风险,长期的低 FODMAP 饮食易致微量元素缺乏,粪便移植证据有限且质量指数低。西医治疗存在的不足严重影响患者就医的积极性^[4-5]。因此,越来越多的人开始关注中医治疗,且循证数据表明中医治疗 IBS 疗效显著。中医认为,IBS 属于胃肠病范畴,病位在肠,主要涉及肝、脾、肾三脏,肝郁脾虚是 IBS 发生的核心病机,脾肾阳虚、虚实夹杂是其迁延难愈的关键病因^[6]。通过文献检索发现,目前有关中医药治疗 IBS 的作用机制与多种信号通路转导有关,主要以核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路、瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1)信号通路、5-羟色胺(5-HT)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路等为主,此系列信号通路能够修复肠道炎症、降低内

脏敏感性、增强肠黏膜屏障及调节肠道动力。本文将基于细胞信号通路,总结有关中医药治疗 IBS 机制研究的特点,为中医药治疗 IBS 提供科学依据。

1 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是一种转录因子复合物,由 Rel 家族的 5 个成员的同二聚体和异二聚体构成^[7]。未受刺激时,NF- κ B 以失活状态被隔离在细胞质中,当接受刺激信号后,上游分子激活 NF- κ B 抑制蛋白激酶(IKK),活化的 IKK 磷酸化致 I κ B α 与 NF- κ B 解体,导致异常的 NF- κ B 活化与核转位,促使下游的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子过度表达,从而引起内脏超敏反应^[8-9]。NF- κ B 依赖性转录不仅受到正负调控机制的严格管控,而且与其他信号通路密切协调^[10]。众多研究表明中医药能够通过调节 NF- κ B 相关信号通路减缓肠道炎症及氧化应激反应。张玉洁等^[11]以避水应激法复制 IBS 模型,研究发现,电针组降低了蛋白激酶 B(Akt)、NF- κ B 等炎症因子的表达量,增加了肠屏障蛋白[紧密连接蛋白-1(Claudin-1)、闭合蛋白(Occludin)、闭锁小带蛋白-1(ZO-1)]的表达。王宇等^[12]以慢性束缚联合番泻叶灌胃创建 IBS-D 大鼠模型,经 7 d 艾灸干预,结果发现,海马和结肠组织中 IKK β 、I κ B α 、NF- κ B p65 蛋白表达水平较模型组显著降低。LI 等^[13]研究小檗碱(BBR)和黄芩苷(BA)形成的天然自组装的 BA-BBR 纳米颗粒对 IBS-D 模型小鼠的干预作用,结果发现,其能抑制结肠组织中 NF- κ B 的表达。ZHANG 等^[14]发现生姜主要成分 6-姜酚能抑制 IBS-D 大鼠促炎因子 TNF- α 、IL-6 及诱导型一氧化

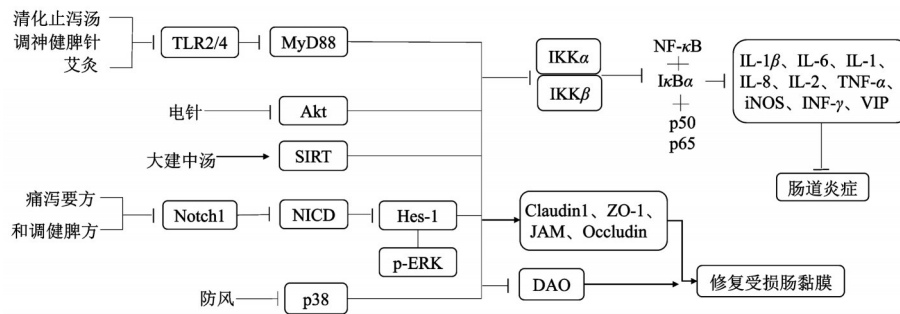
氮合酶(iNOS)的表达。杜佳雪等^[15]通过网络药理学发现,防风治疗IBD的作用机制与NF-κB有关。

1.1 沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)/NF-κB信号通路 SIRT1/NF-κB通路是SIRT1参与炎症反应中的经典信号通路,SIRT1通过使NF-κB亚基p65中的乙酰化赖氨酸(Lys310)去乙酰化,抑制NF-κB的反式激活潜力,下调下游促炎基因的表达发挥抗炎作用,从而降低内脏的超敏性^[16]。内脏高敏感性与肠道及自主神经系统水平上的敏感化(外周敏化),脊髓背角神经元的敏化(中枢敏化)密切相关^[17]。武静等^[18]采用母婴分离等方法制备IBS内脏痛大鼠模型,观察大建中汤对大鼠外周及脊髓背角中SIRT1/NF-κB通路的影响,结果显示大建中汤通过SIRT1/NF-κB通路,减轻神经源性炎症反应,同时上调抗氧化酶锰超氧化物歧化酶(MnSOD),对氧化应激损伤,发挥了缓解IBS内脏痛的作用。

1.2 NF-κB/Notch信号通路 Notch信号通路由Notch配体、Notch受体及DNA结合蛋白3部分组成,在4种Notch受体中,Notch1主要分布在肠道中,Notch及NF-κB通路的激活,能增加下游促炎因子TNF-α,IL-1β,IL-6的表达^[19]。HOU等^[20]通过研究发现,痛泻要方组明显增加IBS-D大鼠Occludin和ZO-1的表达,下调炎症相关因子(IL-6、IL-1β、TNF-α和趋化因子KC)。证明了痛泻要方治疗IBS的作用机制与抑制NF-κB及Notch信号通路有关。

另有陈贤家^[21]的研究证实了和调健脾方亦能通过抑制NF-κB/Notch1信号通路治疗IBS。

1.3 Toll样受体4(TLR4)/髓样分化因子88(MyD88)/NF-κB信号通路 TLR4与膜内接头分子MyD88结合,能激活NF-κB通路及下游炎症因子,介导了IBS的发生发展。赵平等^[22]在临床研究发现,清化止泻方能有效治疗脾胃湿热型IBS-D,且发现清化止泻方组患者血清中TLR4、MyD88、NF-κB p65、IL-1β、IL-6、TNF-α的表达均减少。裴丽霞等^[23]临床研究发现,调神健脾针法能显著降低TLR2/TLR4、MyD88、NF-κB mRNA及蛋白的表达。储浩然等^[24]通过实验发现,通过艾灸能够明显减轻IBS-D模型大鼠腹泻程度及内脏敏感度,显著抑制结肠组织中TLR4、MyD88、NF-κB p65 mRNA和蛋白的表达及血清中IL-1β、IL-6及TNF-α含量。另有HUANG等^[25]通过实验研究发现,清化止泻方能通过抑制TLR4、MyD88、NF-κB的表达,下调炎症因子TNF-α、γ干扰素(IFN-γ)来降低内脏敏感性及改善肠道炎症,通过增加Occludin、Claudin-1、ZO-1、连接黏附分子(JAM)的表达来维持肠黏膜屏障结构和功能的完整性。通过以上研究发现,电针、艾灸、大建中汤、痛泻要方、和调健脾方、清化止泻方等治疗方法均能通过抑制NF-κB通路,降低炎症因子表达,从而达到抑制肠道炎症及修复肠黏膜的治疗目的。见图1。



注:—|抑制作用,→促进作用(图2-图5同)

图1 中医药通过调控NF-κB相关信号通路治疗IBS的机制

Fig. 1 Mechanism of traditional Chinese medicine(TCM) in treatment of IBS by regulating NF-κB related signaling pathways

2 TRPV1信号通路

TRPV1属于瞬时受体电位(TRP)家族中的一员,遍布在躯体和内脏感觉神经系统中,在感觉转导中起着至关重要的作用^[26],可被多种物理、化学因素、炎症递质、酸及热刺激直接启动和激活^[27]。通道TRPV1被激活后,细胞内外Ca²⁺流动性改变,增加内脏组织器官的敏感性,使机体产生痛觉过敏和病理性疼痛^[28]。TRPV1的活化是一个多途径

共同参与的复杂过程,常存在各种不同激活物之间的相互作用^[29]。研究显示中医药治疗IBS与TRPV1通路密切相关,可通过减轻内脏超敏性来治疗IBS。见图2。

2.1 神经生长因子(NGF)/磷脂酶C-γ(PLC-γ)/TRPV1信号通路 NGF是一种既能营养神经元又能促进神经突起生长的神经细胞生长调节因子。在WILLOT等^[30]研究中发现,NGF在IBS-D患者

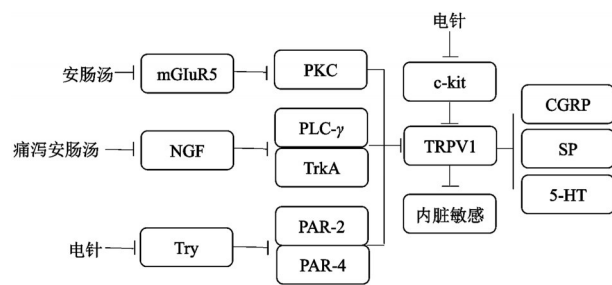


图2 中医药通过调控TRPV1相关信号通路治疗IBS的机制
Fig. 2 Mechanism of TCM in treatment of IBS by regulating TRPV1 related signaling pathways

直肠黏膜中显著增加。NGF可以由多种细胞合成释放,与蛋白酪氨酸激酶受体A(TrkA)结合,激活PLC- γ 通道,降低TRPV1开放阈值,介导内脏过度敏感现象。为验证痛泻安肠方通过NGF/PLC- γ /TRPV1信号通路发挥治疗IBS的作用,韩亚飞等^[31]通过动物实验发现,痛泻安肠方能抑制结肠中NGF、PLC- γ 、TRPV1 mRNA及蛋白表达。TAN等^[32]亦通过研究发现,痛泻安肠汤能降低TRPV1、TrkA、5-HT、P物质(SP)、降钙素基因相关肽(CGRP)的表达及肥大细胞的浸润。

2.2 代谢型谷氨酸受体5亚型(mGluR5)/蛋白激酶C(PKC)/TRPV1信号通路 IBS的发病与蛋白激酶A(PKA)/PKC激活TRPV1通道导致内脏异常敏化有关^[33]。mGluR5基因在IBS-D患者脊髓背角中高表达,能通过激活PKC磷酸化,介导疼痛转导信号TRPV1受体的表达参与中枢敏化。黄适^[34]发现安肠汤能抑制mGluR5、PKC、TRPV1的活性,下调G蛋白偶联受体(即mGluR5)、PKC、TRPV1、CGRP的表达,从而降低内脏敏感性来治疗IBS-D。

2.3 蛋白酶活化受体2(PAR2)、蛋白酶活化受体4(PAR4)/TRPV1信号通路 PAR2、PAR4属于蛋白酶活化受体家族的成员,活化的PAR4可通过激活TRPV1和引起感觉神经末梢释放相关伤害性神经肽,导致痛觉过敏和增加疼痛反应,且同一神经元内可能同时存在PAR4、TRPV1和CGRP3种活性物质^[35]。在慢性应激小鼠模型中PAR2的表达增加,影响结肠的正常功能^[36]。邓多喜等^[37]通过电针减轻IBS大鼠内脏超敏性的研究显示,电针能降低结肠PAR2、TRPV1、SP、CGRP蛋白的表达。张亚楠等^[38]通过实验发现,电针干预后,大鼠结肠组织中PAR4、TRPV1蛋白表达量均降低。

2.4 Cajal间质细胞特异性标志物(c-kit)/TRPV1信号通路 c-kit是Cajal间质细胞(ICC)表面活性因子。IBS模型小鼠黏膜下层和肠肌层中c-kit细胞数

量增加^[39]。c-kit的活性能通过激活TRPV1通道,引起内脏超敏性。李凯歌等^[40]采用母子分离、幼鼠醋酸灌肠和直结肠扩张法制备IBS-D大鼠模型,经电针治疗后发现,模型大鼠的腹泻程度和胃肠高敏状态得到了明显改善,且结肠c-kit、TRPV1的阳性表达量均下降。上述研究发现,痛泻安肠方、安肠汤、电针等治疗方法均涉及TRPV1信号通路,通过降低内脏敏感性达到治疗IBS的目的。

3 5-HT信号通路

5-HT是胃肠道中关键信号分子,5-HT及其转运蛋白(SERT)在肠道神经元和肠上皮细胞中高度表达。5-HT信号系统异常可引起肠胃分泌功能障碍、蠕动问题和内脏敏感性高^[41]。邱悦等^[42]以IBS-D大鼠为模型,发现柴术宁肠方能通过5-HT信号通路减轻IBS大鼠内脏敏感性治疗IBS。全理等^[43]通过研究提示,艾灸干预后的IBS-D大鼠结肠中5-HT、色氨酸羟化酶1(TPH1)、5-HT3R mRNA及蛋白的含量降低、SERT mRNA及蛋白的表达升高。曹佳男等^[44]也通过动物实验证实了艾灸能有效减轻IBS-D大鼠腹泻症状和内脏高敏感性,与其抑制结肠组织中5-HT及5-HT3R表达有关。张婧娴等^[45]也发现四逆散对内脏高敏感大鼠结肠中5-HT合成限速酶(即TPH1)和相关受体(5-HT3R、5-HT4R等)具有协同增效作用。另有研究者梁国强等^[46]通过研究发现,中高剂量吴门抑激散对IBS-D大鼠结肠和下丘脑中5-HT信号传导具有双向作用,其中吴门抑激散抑制了结肠中5-HT4R的表达量,但邱悦等^[42]及张婧娴等^[45]的研究显示,运用中医干预措施后升高了结肠中5-HT4R的表达,故实验中的不一致性还需要后期进一步的验证。通过上述研究提示,中医药通过5-HT信号通路降低内脏超敏性,从而发挥治疗IBS的作用。见图3。

4 MAPK信号通路

MAPK是信号从细胞表面传导到细胞核内部传递员,可分为4个亚族,即细胞外信号调节激酶(ERK)、p38、c-Jun氨基末端激酶(JNK)和ERK5。背角神经元中细胞外信号调节ERK1/2、p38的激活能引起外周炎症后躯体超敏反应和脊髓中枢敏化^[47-48]。当细胞受到刺激后,表现丝裂原活化蛋白激酶激酶(MKK)和MKK激酶(MKKK)逐级磷酸化,调节下游一系列靶基因的转录与表达,MAPK信号通路的异常激活破坏了肠道局部黏膜免疫稳态,介导IBS的发生与发展^[49]。郭军雄等^[50]为验证

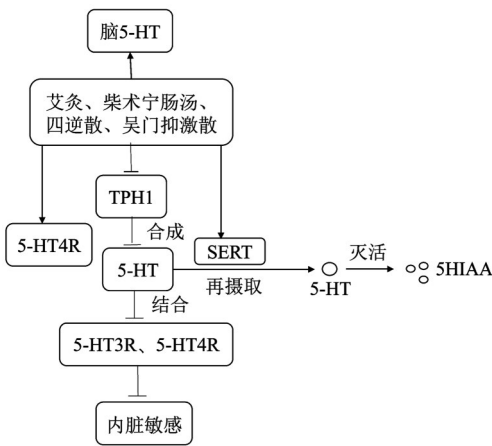


图3 中医药通过调控5-HT相关信号通路治疗IBS的机制
Fig. 3 Mechanism of TCM in treatment of IBS by regulating 5-HT related signaling pathways

痛泻要方对肝郁脾虚型IBS-D结肠组织p38 MAPK相关信号通路的影响,通过大鼠研究证实痛泻要方的治疗作用与抑制p38/MAPK信号通路中炎症因子的表达有关。ZHAO等^[51]通过动物实验发现,电针可通过抑制MAPK/ERK信号通路,降低炎症因子的表达及脊髓背角星形胶质细胞活性来治疗IBS。这些研究都指向中医药治疗IBS与调控MAPK相关信号通路,降低炎症反应及调节细胞活性密切相关。见图4。

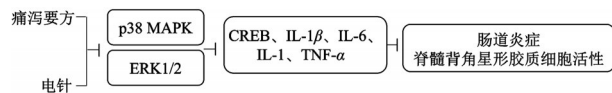


图4 中医药通过调控MAPK相关信号通路治疗IBS的机制
Fig. 4 Mechanism of TCM in treatment of IBS by regulating MAPK related signaling pathways

5 其他信号通路

干细胞因子(SCF)/c-kit信号通路。刘梦茹等^[52]研究发现,运脾柔肝方能够升高结肠组织中干细胞因子SCF、c-kit蛋白和mRNA表达。XIE等^[53]研究者发现,中药白术提取物白术油能够通过降低TNF- α 、IL-6、5-HT、血管活性肠多肽(VIP)和SP的水平,提高ZO-1和Occludin的水平,并增加SCF和c-kit的mRNA和蛋白的表达,调控了肠道炎症和肠道屏障来缓解IBS-D。

钙调蛋白依赖性蛋白(CaM)信号通路。Ca²⁺/CaM激酶II(CaMK II)是一种多功能丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,CaMK II在背根神经节初级感觉神经元和脊髓后角浅层中均有表达。Ca²⁺通过与CaM结合,激活CaMK II参与内脏痛觉过敏的形成,在功能性胃肠病的发病中发挥着重要的作用^[54]。武静

等^[55]研究显示,大建中汤中、高剂量组结肠、下丘脑组织中CaM、CaMK II mRNA和蛋白水平均显著降低。

另有少数研究涉及脑源性神经营养因子(BDNF)/酪氨酸蛋白激酶受体B(TrkB)信号通路^[56-57]、核因子E₂相关因子2(Nrf2)/Kelch样ECH相关蛋白1(Keap1)/抗氧化反应元件(ARE)信号通路^[58]、促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)/环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)信号通路^[59]、Janus激酶2(JAK2)/信号转导与转录激活因子3(STAT3)信号通路^[60]、环磷酸腺苷(cAMP)信号通路^[61]、晚期糖基化终产物(AGE)/晚期糖基化终产物受体(RAGE)/钙离子信号通路^[62]、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt信号通路^[63]。但中医治疗IBS是否与这些通路存在关联,还需进一步高质量研究证实。中医方法大多通过抑制信号通路的传导及相关蛋白表达,而有研究发现SCF/c-kit信号通路是被激活发挥治疗作用,原因在于c-kit和SCF的表达能够改善胃肠运动功能^[64-65],李凯歌等^[40]的研究发现,电针通过降低c-kit表达量来发挥作用,两者存在的差异可能与采取的干预方式及治疗的IBS的类型不同有关。现将上述中医药治疗IBS信号通路的作用路径、研究靶点及各靶点变化趋势汇总见表1和图5。

6 小结和展望

综上所述,NF- κ B信号通路、TRPV1信号通路、5-HT信号通路、MAPK信号通路等均是中医治疗IBS的作用途径,其中NF- κ B信号通路、MAPK信号通路主要与介导炎症反应密切相关,TRPV1信号通路、5-HT信号通路在介导内脏超敏性中发挥重要作用。中医药能通过此系列信号通路降低内脏敏感性、减缓炎症反应、增强肠黏膜屏障及调节肠道动力,由此证明了中医参与IBS治疗是有据可循的。以上中医治疗方法主要涵盖了中医方药、电针及艾灸,均具有多层次、多靶点,治疗范围广的特点,也证实了相关信号通路之间的串联亦很重要。此为后期其他中医方法治疗IBS的机制研究及探索其他作用途径提供一些参考与思路。

中医治疗IBS也面临着诸多的问题与挑战,①在动物实验造模时,针对中医证候的模型及评价方式尚不明确,后续研究模型应尽可能接近中医相应证候类型,旨在更好的探索对于不同证候类型IBS的疗效及机制。②现涉及的中医方药主要为疏肝健脾止泻法,但在临床上还有诸多有效治法,且涉及不同证型,若能通过基础研究阐明临

表1 中医药对IBS相关信号通路的调控作用

Table 1 Regulation of TCM on IBS related signaling pathways

干预措施	调控通路	作用靶点	作用	参考文献
调神健脾针(百会、印堂、太冲、足三里、三阴交、天枢、上巨虚)	TLR2/TLR4、MyD88、NF-κB 信号通路↓	TLR2/TLR4、MyD88、NF-κB mRNA及蛋白↓	炎症反应↓, 内脏敏感性↓	[23]
艾灸(天枢、上巨虚)	TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路↓	IL-1β、IL-6 及 TNF-α、TLR4、MyD88、NF-κB p65 mRNA 和蛋白↓	炎症反应↓, 内脏敏感性↓	[24]
艾灸(天枢、上巨虚)	5-HT 信号通路↓	5-HT、TPH1、5-HT3R mRNA 及蛋白↓, SERT mRNA 及蛋白↑	内脏敏感性↓	[43]
艾灸(足三里、脾俞、肝俞、章门、期门)	5-HT 信号通路↓	5-HT、5-HT3R ↓	内脏敏感性↓	[44]
艾灸(天枢、上巨虚)	IKKβ/IKBα/NF-κB 信号通路↓	IKKβ、IKBα、NF-κB p65 ↓	炎症反应↓, 内脏敏感性↓	[12]
电针(天枢、足三里)	Akt/NF-κB 信号通路↓	Akt、磷酸化(p)-Akt、NF-κB p65、p-NF-κB p65、IKBα、IKKβ ↓, Claudin-1、Occludin、ZO-1 ↑	炎症反应↓, 肠黏膜屏障↑	[11]
电针(天枢、上巨虚)	PAR2/TRPV1 信号通路↓	PAR2、TRPV1、SP、CGRP 蛋白↓	内脏敏感性↓	[37]
电针(天枢、大肠俞)	c-kit/TRPV1 信号通路↓	c-kit、TRPV1 ↓	内脏敏感性↓	[40]
电针(大肠俞、上巨虚)	PAR4/TRPV1 信号通路↓	PAR4、TRPV1 蛋白↓	内脏敏感性↓	[38]
电针(足三里、上巨虚)	MAPK/ERK 信号通路↓	IL-6、IL-1、TNF-α、GFAP 蛋白及 mRNA、p-ERK1/2 ↓	炎症反应↓, 内脏敏感性↓	[51]
大建中汤	SIRT1/NF-κB 信号通路↓	SIRT1 mRNA 及 MnSOD ↑, SIRT1、NF-κB p65、IL-6 ↓	炎症反应↓, 内脏敏感性↓	[18]
大建中汤	CaM 信号通路↓	CaM、CaMK II ↓	内脏敏感性↓	[55]
痛泻安肠汤	NGF/PLC-γ/TRPV1 信号通路↓	NGF、PLC-γ、TRPV1 mRNA 及蛋白↓	内脏敏感性↓	[31]
痛泻安肠汤	NGF/TrkA/TRPV1 信号通路↓	NGF、TrkA、TRPV1、5-HT、SP、CGRP ↓	内脏敏感性↓	[32]
痛泻要方	p38/MAPK 信号通路↓	p38 MAPK mRNA 及蛋白、CREB 蛋白、IL-1β、IL-6、TNF-α ↓	炎症反应↓, 内脏敏感性↓	[50]
痛泻要方	NF-κB 和 Notch 信号通路↓	NICD、p-ERK、Hes-1、p-p65、IL-6、IL-1β、TNF-α ↓, Occludin、ZO-1 ↑	炎症反应↓, 肠黏膜屏障↑	[20]
清化止泻方	TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路↓	TLR4、MyD88、p65、IL-1β、IL-6、TNF-α ↓	炎症反应↓, 内脏敏感性↓, 焦虑状态↓	[22]
清化止泻方	TLR4/MyD88/NF-κB 通路↓	TLR4、MyD88、NF-κB、TNF-α、IFN-γ ↓, Claudin-1、Occludin、ZO-1 ↑	炎症反应↓, 肠黏膜屏障↑	[25]
和调健脾方	NF-κB/Notch1 通路↓	IL-2、TNF-α、二胺氧化酶(DAO)、NF-κB、Notch1 mRNA 和蛋白↓	炎症反应↓	[21]
吴门抑激散	5-HT 信号通路↓	5-HT、TPH1、5-HT3R、5-HT4R 蛋白↓, SERT 蛋白↑	内脏敏感性↓	[46]
柴术宁肠方	5-HT 信号通路↓	5-HT、TPH1、5-HT3R ↓, SERT、5-HT4R ↑	内脏敏感性↓	[42]
四逆散	5-HT 信号通路↓	5-HT、TPH1、5-HT3R ↓, SERT、5-HT4R ↑	内脏敏感性↓	[45]
安肠汤	mGluR5/PKC/TRPV1 通路↓	mGluR5、PKC、TRPV1、CGRP mRNA 及蛋白↓	内脏敏感性↓	[34]
运脾柔肝方	SCF/c-kit 信号通路↑	SCF、c-kit mRNA 及蛋白↑	肠道动力↑	[52]
黄连素和黄芩苷	NF-κB 信号通路↓	NF-κB、VIP ↓	炎症反应↓	[13]
生姜(6-姜酚)	NF-κB 信号通路↓	TNF-α、IL-6、iNOS、p-p65 ↓	炎症反应↓	[14]
防风	NF-κB 信号通路↓	p38、NF-κB、IL-6、IL-8、IL-1 ↓	炎症反应↓, 内脏敏感性↓	[15]
白术(白术油)	SCF/c-kit 信号通路↑	TNF-α、IL-6、5-HT、VIP、SP ↓, ZO-1、Occludin ↑, SCF、c-kit mRNA 及蛋白↑	内脏敏感性↓, 炎症反应↓, 肠黏膜屏障↑	[53]

注: ↑. 激活或升高; ↓. 抑制或降低

床疗效的效应机制,有利于进一步提高中医治疗IBS的科学性。③中医方药在治疗疾病时,多体现组方中所有药物的整体协同作用,而针对单味中药治疗IBS的研究尚少,且缺乏对药物消除半衰期的药代动力学及远期疗效的研究,后期可针对单

味中药进行研究,并进一步探索药代动力学变化,有助于探索精确靶点的药物。④本文谈及的部分信号通路仅处于探索阶段,故还需要更多高质量研究证实,并进一步对最主要的效应机制进行挖掘和探索。

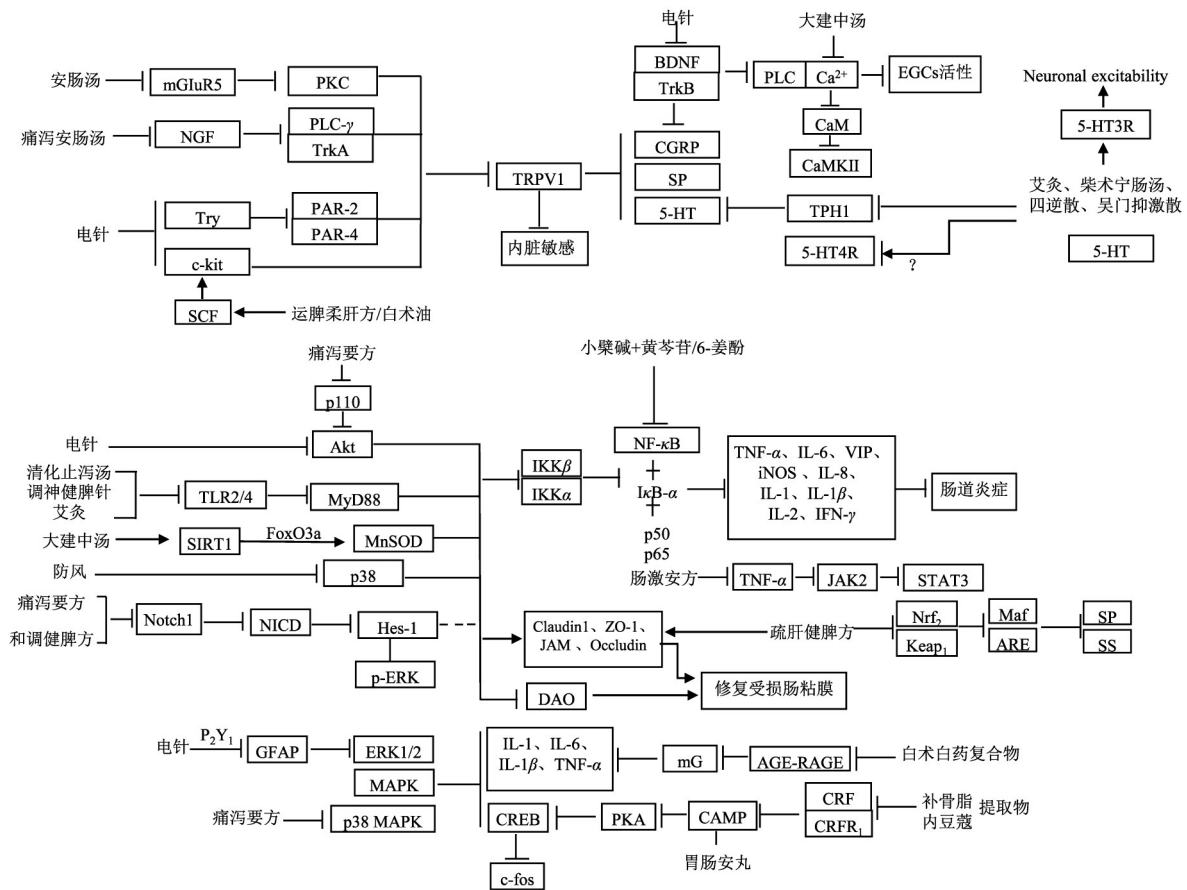


图5 中医药调控相关的信号通路治疗IBS的机制

Fig. 5 Mechanism of TCM in treating IBS by regulating related signaling pathways

[参考文献]

[1] 姚欣,杨云生,赵卡冰,等. 罗马Ⅲ标准研究肠易激综合征临床特点及亚型[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(5):563-566.

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

[3] FOND G, LOUNDOU A, HAMDANI N, et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): A systematic review and Meta-analysis[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2014, 264(8): 651-660.

[4] LACY B E, PIMENTEL M, BRENNER D M, et al. ACG clinical guideline: Management of irritable bowel syndrome[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(1): 17-44.

[5] SHAH E, KIM S, CHONG K, et al. Evaluation of harm in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome[J]. Am J Med, 2012, 125(4): 381-393.

[6] 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.

[7] JING H, LEE S. NF-κB in cellular senescence and cancer treatment[J]. Mol Cells, 2014, 37(3): 189-195.

[8] CHEN Z Y, ZHANG X W, YU L, et al. Spinal toll-like receptor 4-mediated signalling pathway contributes to visceral hypersensitivity induced by neonatal colonic irritation in rats[J]. Eur J Pain, 2015, 19(2): 176-186.

[9] PORDANJANI S M, HOSSEINIMEHR S J. The role of NF-κB Inhibitors in cell response to radiation[J]. Curr Med Chem, 2016, 23(34): 3951-3963.

[10] OECKINGHAUS A, HAYDEN M S, GHOSH S. Crosstalk in NF-kappa B signaling pathways[J]. Nat Immunol, 2011, 12(8): 695-708.

[11] 张玉洁,裴丽霞,周俊灵,等. 电针调节Akt/NF-κB信号通路炎症反应修复受损肠黏膜屏障的机制研究[J]. 中医药信息, 2021, 38(7): 9-17.

[12] 王宇,陈霞,吴立斌,等. 艾灸对腹泻型肠易激综合征模型大鼠海马与结肠组织中IKKβ/IKBα/NF-κB通路的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(3): 32-36.

[13] 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.

[14] ZHANG C, HUANG Y, LI P, et al. Ginger relieves intestinal hypersensitivity of diarrhea predominant

- irritable bowel syndrome by inhibiting proinflammatory reaction [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1):279.
- [15] 杜佳雪,刘绍能. 防风治疗肠易激综合征的网络药理学研究[J]. *沈阳药科大学学报*, 2021, 38(4):415-423.
- [16] LEI M, WANG J G, XIAO D M, et al. Resveratrol inhibits interleukin β -mediated inducible nitric oxide synthase expression in articular chondrocytes by activating SIRT1 and thereby suppressing nuclear factor- κ B activity[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 674(2/3):73-79.
- [17] ANAND P, AZIZ Q, WILLERT R, et al. Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, 19(1 Suppl):29-46.
- [18] 武静,杨莎莎,杨毅,等. 基于SIRT1信号通路探讨大建中汤对肠易激综合征内脏痛的作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(10):5859-5864.
- [19] 闫曙光,许小凡,李倩,等. 基于Notch/NF- κ B/NLRP3信号通路的巨噬细胞活化与溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *中南大学学报:医学版*, 2019, 44(10):1174-1178.
- [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 signalling pathways [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1):337.
- [21] 陈贤家,符士颖,蔡翠珠,等. 和调健脾方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠的治疗作用及机制研究[J]. *陕西中医*, 2021, 42(5):547-551, 556.
- [22] 赵平,严晶,季利江. 清化止泻方治疗脾胃湿热型腹泻型肠易激综合征的疗效及对患者血清炎症因子和TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关蛋白的影响[J]. *河北中医*, 2021, 43(3):375-379.
- [23] 裴丽霞,孙建华,李丹丹,等. 调神健脾针法对腹泻型肠易激综合征患者TLR 2/4、MYD 88、NF- κ B的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(7):188-192.
- [24] 储浩然,王宇,仝理,等. 艾灸对腹泻型肠易激综合征大鼠结肠TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的影响[J]. *针刺研究*, 2020, 45(8):633-639.
- [25] HUANG H, ZHAO P, XI M, et al. Mechanism of QingHuaZhiXie prescription regulating TLR4-IECs pathway in the intervention of diarrhea predominant irritable bowel syndrome[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:5792130.
- [26] YU X, YU M, LIU Y, et al. TRP channel functions in the gastrointestinal tract [J]. *Semin Immunopathol*, 2016, 38(3):385-396.
- [27] 黄坤,李会,宋倩倩. TRPV1通道与炎症的研究[J]. *当代临床医刊*, 2017, 30(6):3605-3606.
- [28] JIANG L, YE B, WANG Y, et al. Effect and mechanisms of sacral nerve stimulation on visceral hypersensitivity mediated by nerve growth factor[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(12):8019-8024.
- [29] 张亚楠. TRPV1在肠易激综合征中的作用[J]. *胃肠病学*, 2013, 18(8):500-502.
- [30] WILLOT S, GAUTHIER C, PATEY N, et al. Nerve growth factor content is increased in the rectal mucosa of children with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(8):734-739.
- [31] 韩亚飞,石磊,贾博宜,等. 痛泻安肠方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠NGF/PLC- γ /TRPV1信号通路表达的干预效应[J]. *中国中医急症*, 2017, 26(12):2069-2073.
- [32] TAN X, PEI W, XIE C, et al. Tongxie Anchang decoction relieves visceral hypersensitivity in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome rats by regulating the NGF/TrkA signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:6679348.
- [33] 张涛,方健松,潘锋,等. PKA/PKC介导TRPV1敏化在肠易激综合征中的作用[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(2):319-321.
- [34] 黄适,彭忠异,朱朝阳,等. 基于mGluR5/PKC/TRPV1信号通路介导内脏高敏感性探讨疏肝健脾法防治腹泻型肠易激综合征分子机制研究[Z]. 南宁:广西中医药大学, 2020.
- [35] 陈丹,张在峰,王昭金. PAR4在背根神经节感觉神经元的表达及与TRPV1和CGRP的共存[J]. *神经解剖学杂志*, 2011, 27(5):493-496.
- [36] 付晗月,黄旭,陆红丽,等. 蛋白酶激活受体2对慢性应激小鼠结肠传输功能的影响[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2021, 41(1):23-28.
- [37] 邓多喜,谭洁,张泓,等. 针刺合募配穴对肠易激综合征大鼠结肠内脏高敏相关因子的影响[J]. *针刺研究*, 2018, 43(8):485-491.
- [38] 张亚楠,王媛,赵海军,等. PAR4、TRPV1在电针缓解肠易激综合征大鼠内脏痛敏中的作用研究[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(9):2268-2271.
- [39] YANG B, ZHOU X C, LAN C. Impact of the alterations in the interstitial cells of Cajal on intestinal motility in post-infection irritable bowel syndrome[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4):2735-2740.
- [40] 李凯歌,郭孟玮,谭莉华,等. 比较电针大肠俞天枢穴对肠易激综合征模型大鼠内脏敏感性、Cajal间质细胞和辣椒素受体1的影响[J]. *中国针灸*, 2018, 38(6):625-629, 636.
- [41] YU F Y, HUANG S G, ZHANG H Y, et al. Comparison of 5-hydroxytryptophan signaling pathway characteristics in diarrhea-predominant

- irritable bowel syndrome and ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(12): 3451-3459.
- [42] 邱悦,李怡,胡浪,等.柴术宁肠方对肠易激综合征模型大鼠5-羟色胺信号系统的影响[J].*中国实验方剂学杂志*,2015,21(17):121-125.
- [43] 全理,吴立斌,李难,等.基于5-羟色胺信号通路探讨艾灸治疗腹泻型肠易激综合征的机制[J].*针刺研究*,2020,45(7):535-540.
- [44] 曹佳男,刘霞,刘涛,等.艾灸对腹泻型肠易激综合征大鼠结肠5-HT及5-HT3R的影响[J].*湖南中医药大学学报*,2021,41(10):1493-1497.
- [45] 张婧娴,芮俊乾,陈逸凡,等.四逆散有效成分对内脏高敏感大鼠5-HT信号通路的多靶点协同调控[J].*中国实验方剂学杂志*,2018,24(16):115-123.
- [46] 梁国强,章一凡,葛惠男,等.吴门抑激散对腹泻型肠易激综合征大鼠肠道、下丘脑5-羟色胺信号传导系统的调控作用研究[J].*国际中医中药杂志*,2021,43(11):1089-1096.
- [47] LAI H H, QIU C S, CROCK L W, et al. Activation of spinal extracellular signal-regulated kinases (ERK) 1/2 is associated with the development of visceral hyperalgesia of the bladder [J]. *Pain*, 2011, 152(9): 2117-2124.
- [48] 张涛,杨承祥,王汉兵. p38 MAPK 信号通路与疼痛的关系 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2012, 18(3): 177-180.
- [49] 伍宁波,孙宏翔,杨晓东,等. MAPK 信号通路与肠道疾病靶向应用前景 [J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(3): 299-306.
- [50] 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 p38MAPK 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.
- [51] ZHAO J, LI H, SHI C, et al. Electroacupuncture inhibits the activity of astrocytes in spinal cord in rats with visceral hypersensitivity by inhibiting P2Y₁ receptor-mediated MAPK/ERK signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 4956179.
- [52] 刘梦茹,邱仁静,李慧,等. 运脾柔肝方对便秘型肠易激综合征大鼠 SCF/c-kit 信号通路的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(11): 2593-2596.
- [53] XIE Y, ZHAN X, TU J, et al. Atractylodes oil alleviates diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by regulating intestinal inflammation and intestinal barrier via SCF/c-kit and MLCK/MLC2 pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 272: 113925.
- [54] 田徐露,陈胜良,曹芝君. CaMK II 参与内脏痛觉调节的机制 [J]. *胃肠病学*, 2011, 16(4): 235-237.
- [55] 武静,郑清海,王慧,等. CaM/CaMK II 在肠易激综合征大鼠脑肠互动中的表达及大建中汤干预效应研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2021, 23(1): 88-93.
- [56] JIN D, LIU Y, LV S, et al. Electroacupuncture and moxibustion modulate the BDNF and TrkB expression in the colon and dorsal root ganglia of IBS rats with visceral hypersensitivity [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8137244.
- [57] ZHAO Y, JIANG H L, SHI Y, et al. Electroacupuncture alleviates visceral hypersensitivity in IBS-D rats by inhibiting EGCs activity through regulating BDNF/TrkB signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 2497430.
- [58] 朱琳,冯燕,李佳. 基于 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路探讨疏肝健脾方对肠易激综合征大鼠内脏敏感性的影响 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(1): 61-67.
- [59] 魏良兵,高家荣,王婷,等. “补骨脂-肉豆蔻”醇提物调控 CRF-CREB 信号通路对肠易激综合征内脏高敏感大鼠发挥治疗作用的研究 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(6): 96-101.
- [60] 黄育生,刘媛,钟如帆,等. 肠激安方对 IBS-D 大鼠 JAK2/STAT3 信号通路的影响 [J]. *今日药学*, 2017, 27(8): 505-509, 516.
- [61] 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.
- [62] 严海冬,缪文清,许巧欣,等. 基于网络药理学的白术-白芍配伍治疗肠易激综合征的作用机制研究 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(6): 671-677.
- [63] 夏利显,周娇俐,梅丽俊,等. 痛泻要方通过 PI3K-Akt 通路诱导细胞自噬治疗腹泻型肠易激综合征的机制 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(3): 468-471, 504.
- [64] CHAI Y, HUANG Y, TANG H, et al. Role of stem cell growth factor/c-kit in the pathogenesis of irritable bowel syndrome [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(4): 1187-1193.
- [65] LIANG J, WU Y L, CHEN B J, et al. The c-kit receptor-mediated signal transduction and tumor-related diseases [J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 9(5): 435-443.

[责任编辑 王鑫]