

基于脑-肠互动功能探讨痛泻要方治疗腹泻性 肠易激综合征机制的研究进展

李夏¹, 王风云², 吴皓萌², 秦金燕¹, 马金鑫³, 唐旭东^{4*}

(1. 北京中医药大学 研究生院, 北京 100029; 2. 中国中医科学院 西苑医院, 北京市中医脾胃病研究所, 北京 100091; 3. 中国中医科学院 研究生院, 北京 100700; 4. 中国中医科学院, 北京 100700)

[摘要] 腹泻型肠易激综合征(IBS-D)是临床上常见的功能性胃肠病之一,发病机制多样,因其发作突然、缠绵难治,严重影响了患者的工作生活。IBS-D患者因病情反复难愈,影响生活常伴随焦虑、抑郁等精神症状。其焦虑、抑郁的状态亦可影响内脏感受,增加肠道敏感性,躯体症状与精神症状相互影响,加重病情。IBS-D的主要发病机制如内脏高敏感性、胃肠动力紊乱、肠道感染、社会心理因素等均与脑肠互动紊乱相关。IBS-D患者长期精神慢性应激状态易诱发脑肠互动功能紊乱,脑肠互动是脑肠轴调控胃肠功能的主要调控方式,以脑肠轴及脑肠肽为物质基础进行脑与肠之间的交互作用。中医认为IBS-D患者的主要证型为肝郁脾虚证,肝郁则情志不畅,而脑内各类神经递质的分泌及含量与情绪密切相关。痛泻要方为临床治疗IBS-D肝郁脾虚证的常用基础方,具有柔肝补脾,祛湿止泻的功能,临床疗效显著。目前已有多项动物实验、临床研究探讨痛泻要方治疗IBS-D的机制及其对脑肠互动功能及脑肠肽含量的影响,但未将肝主疏泄与脑肠互动联系起来。笔者以肝主疏泄与脑肠互动的相关性为切入点,基于脑肠互动紊乱探讨痛泻要方治疗IBS-D的机制,阐释三者之间的相关性。笔者综合近5年来痛泻要方治疗IBS-D及痛泻药方与脑肠互动关系的研究文献,探讨痛泻要方通过影响脑肠轴及脑肠肽来治疗IBS-D。

[关键词] 腹泻型肠易激综合征; 脑肠互动; 痛泻要方; 机制; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R285;G353.11;R516.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)20-0229-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202041

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200813.1041.002.html>

[网络出版日期] 2020-8-13 13:41

Research Progress on Mechanism of Tongxie Yaofang in Treating Diarrhea-Predominate Irritable Bowel Syndrome Based on Brain-gut Interaction Function

LI Xia¹, WANG Feng-yun², WU Hao-meng², QIN Jin-yan¹, MA Jin-xin³, TANG Xu-dong^{4*}

(1. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Xiyuan Hospital Affiliated to China Academy of Traditional Chinese Sciences, Beijing Institute of Spleen and Stomach Disease of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China;

3. Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

4. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) is one of the common functional gastrointestinal diseases in clinical practice, its pathogenesis is diverse. Because of its sudden and lingering intractable symptoms, it seriously affects patients' work and life. IBS-D patients suffer from repeated illnesses, which often affect their lives with mental symptoms such as anxiety and depression. Anxiety and depression can also affect visceral sensation, increase intestinal sensitivity, aggravated by interaction between physical

[收稿日期] 20191008(020)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81774303)

[第一作者] 李夏,在读博士,从事中医药防治消化系统疾病的临床与基础研究研究,E-mail:418336740@qq.com

[通信作者] *唐旭东,博士,从事中医药防治消化系统疾病的临床与基础研究研究,E-mail:txdly@sina.com

symptoms and mental symptoms. The main pathogenesis of IBS-D such as visceral hypersensitivity, gastrointestinal motility disorders, intestinal infections, and psychosocial factors are all related to brain-gut interaction disorders. Patients with IBS-D are prone to brain-gut interaction disorders due to long-term chronic mental stress. Brain-gut interaction is the main mode of regulation of gastrointestinal function in the brain-gut axis. Traditional Chinese medicine (TCM) believes that the main syndrome type of IBS-D patients is liver stagnation and spleen deficiency, while liver stagnation will be unsatisfactory, and the secretion and content of various neurotransmitters in the brain are closely related to emotions. Tongxie Yaofang is a commonly basic prescription used for the clinical treatment of IBS-D liver stagnation and spleen deficiency syndrome. It has the functions of softening the liver and replenishing the spleen, removing dampness and stopping diarrhea, and has a significant clinical effect. At present, many animal experiments and clinical studies have explored the mechanism of Tongxie Yaofang in treating IBS-D and its effect on brain-gut interaction function and brain-gut peptide content, but the main liver drainage and brain-gut interaction have not been linked. The author took the correlation between liver liver governs regulating and brain-gut interaction as the starting point, explored the mechanism of Tongxie Yaofang in treating IBS-D based on brain-gut interaction disorder, and explained the correlation between the three. Based on the research literature of Tongxie Yaofang in the past 5 years and the interaction between Tongxie Yaofang and brain-gut interaction, the author explored the effect of Tongxie Yaofang in treating IBS-D by affecting the brain-gut axis and brain-gut peptides.

[Key words] irritable bowel syndrome (IBS-D); brain-gut interaction; Tongxie Yaofang; mechanism; research progress

肠易激综合征(IBS)是一种功能性肠病,表现为反复发作的腹痛,与排便相关或伴随排便习惯改变。典型的排便习惯异常可表现为便秘、腹泻,或便秘与腹泻交替,同时可有腹胀/腹部膨胀的症状^[1]。根据罗马IV标准^[2], IBS可细分为便秘型(IBS-C),腹泻型(IBS-D),混合型(IBS-M)和不定型(IBS-U),临床上以 IBS-D最为常见^[3]。本病在全球的发病率约为8.1%~25%,亚洲发病率约为9.6%^[4],并呈逐年上升趋势。IBS的病因及发病机制尚未完全明确,大多数学者^[5-8]认为多与以下机制相关:胃肠动力异常,脑-肠轴功能异常,内脏高敏感性,肠道感染与炎症,精神心理社会因素,肠道黏膜屏障功能的破坏等。近年来,脑-肠轴功能异常为学者的研究热点。目前西医治疗 IBS多对症使用解痉剂、止泻剂、胃肠动力剂、益生菌等,这些药物仅能缓解症状,却不能从根本上对治疗疾病,且长时间使用不免会产生毒副作用^[9]。

根据 IBS-D 主要临床表现,可归属于中医“泄泻”“腹痛”范畴^[10]。《医学求是》中提到:“木郁不达,风郁不达,风木冲击而贼脾土,则痛于脐下。”中医认为 IBS-D 多因肝气郁滞、饮食不节、外邪侵袭等影响脾胃,使脾胃气机升降失调,肠道泌别清浊、传导受盛功能受损,出现腹痛、腹泻等症状。病位主要在肠,与肝脾肾三脏相关。可分为肝郁脾虚证、脾

虚湿盛证、脾肾阳虚证等,其中以肝郁脾虚证最为常见^[11]。

1 脑-肠轴与脑肠肽

脑-肠轴(Brain-gut axis)是由中枢神经系统(CNS),肠神经系统(ENS)和自主神经系统(ANS)共同组成的,三者通过神经-内分泌-免疫网络(NEI)的双向作用相互联系。脑肠轴通过ENS对肠道组织的局部调控和感觉信息上行传导;传入神经纤维和ANS对来自ENS和CNS信息的整合及双向传递;CNS各级中枢和脊髓对不同途径的传入信息进行整合,将调控信息下行传递到ENS或直接作用于胃肠效应细胞这3个层次来实现对胃肠功能的调控^[12]。

脑肠互动是脑肠轴调控胃肠功能的主要调控方式,以脑肠轴为物质基础进行脑与肠之间的交互作用。一方面,ENS可自主调节、自我控制,不受CNS和脊髓神经元的直接控制,另一方面,视觉、嗅觉或精神刺激等信息通过CNS的传出神经下行至胃肠道调控胃肠的感觉、运动及分泌功能,而内外环境刺激所产生的内脏感觉也能通过ENS上行传导至CNS,影响CNS的感知、情绪和行为^[13]。

脑肠肽(BGP)是一种多肽类的神经递质,在CNS,ENS及胃肠道都有分布,实现脑肠互动,主要包括胃肠激素、胃肠神经肽和神经肽。脑肠肽可作

为肠道中的神经纤维释放的神经递质起自身调节作用,也可作用于胃肠道传入神经纤维末梢或靶细胞的相应受体,还可以通过脑肠互动功能联系调节胃肠道的感觉、运动和分泌功能^[12]。因已有报道,与IBS-D相关的脑肠肽主要有5-羟色胺(5-HT),促肾上腺皮质激素释放因子(CRF),血管活性肠肽(VIP),生长抑素(SS),P物质(SP),神经肽Y(NPY),降钙素相关基因肽(CGRP)等。腹痛、腹泻等症状的出现与异常表达的脑肠肽作用于肠道组织中的神经元引起的外周高敏感和胃肠道动力异常有关,文章将从中西医结合的手段论述IBS-D的发病机制。

2 脑肠互动失调与IBS-D

脑肠互动可影响胃肠道的运动、感觉、黏膜屏障等生理功能,交感神经和神经内分泌递质都调节胃肠道局部神经的内分泌和免疫功能,以及肠道微生物,这些都与IBS病理生理学高度相关。IBS的主要发病机制如内脏高敏感性、胃肠动力紊乱、肠道感染、社会心理因素等均与脑肠互动失调有关。

CRF广泛分布于下丘脑、海马、杏仁核以及外周肠道中,CRF与应激状态下胃肠感觉与运动功能调节有关。应激或焦虑可使中枢及外周CRF的含量增多或其受体表达增加,中枢CRF增多可抑制大脑5-HT的表达,从而引起内脏痛觉敏感性增强。胃肠道中的肥大细胞及巨噬细胞上也存在大量CRF受体,外周CRF可通过一种涉及肥大细胞依赖性TNF- α 和蛋白酶的释放破坏细胞旁紧密连接的机制触发肠上皮屏障功能紊乱,使肠道通透性升高^[14],CRF含量异常可导致肥大细胞活化脱颗粒,释放蛋白酶、神经肽、激素、生长因子等,同时亦可诱导巨噬细胞释放细胞因子,从而影响黏膜屏障^[15],而细胞通透性的增加可促使肠道中细菌、毒素等进入肠道内,进一步使痛觉敏感性及黏膜通透性增强,形成恶性循环^[16]。胃肠道黏膜中含有大量的嗜铬细胞,其上存在CRF受体,也可被CRF信号通路激活并释放5-HT,使肠道的敏感性增加。

VIP广泛分布于整个消化道,中枢及外周神经系统可产生大量VIP发挥舒张胃肠道平滑肌、调节胃酸胃蛋白酶分泌、刺激水和电解质分泌的作用。VIP可通过调节细胞有丝分裂及增值来影响肠黏膜机械屏障,通过对胃酸、胆汁酸、消化酶分泌的调节来影响肠道化学屏障,病理状态下VIP的促分泌作用和稀释毒素,促进排泄,减少肠黏膜的损伤相关。VIP还可通过对巨噬/单核细胞活性的抑制,对T细

胞增殖、分化的调节来影响肠黏膜免疫屏障。另外,VIP可介导胃肠平滑肌的舒张,与结肠的非推进性运动有关,有研究表明,VIP升高可引起腹泻^[17],反之则引起便秘,作为抑制性的神经递质调节胃肠平滑肌运动^[18]。故VIP从影响黏膜屏障及动力两方面促进IBS-D的发生。

SP是一种兴奋性的神经递质,肠黏膜上SP增多,与分布在胃肠道的受体如神经激肽I型(NK-1)受体相结合,导致内脏敏感性增高,肠道水、电解质紊乱,动力异常^[19-20]。同时,SP还可传递信号给肠道cajal间质细胞,进一步导致肥大细胞、单核细胞增殖,引起腹痛、腹泻的症状^[21]。NPY在参与小肠的水、电解质吸收的同时,亦抑制肠道的运动功能;胆囊收缩素(CCK)使胃窦平滑肌收缩,对幽门、小肠、胆囊平滑肌细胞及盲肠的环行肌细胞也有收缩作用。

除了这些脑肠肽以外,脑肠轴还可通过肠道中的菌群影响胃肠道功能^[22]。在生活不规律,肠道感染或长期处于应激状态下时,ANS及CNS可通过对肠道菌群数量及种类的调节来实现对胃肠功能的调控。而菌群失调则可导致肠道微环境稳态被破坏,影响肠道黏膜屏障及内脏敏感性。也有相关研究表明,IBS-D患者的肠道菌群结构存在改变^[23]。

3 肝主疏泄与脑肠互动

现代研究认为,肠易激综合征症状发作或加重均与情绪紧张有关,焦虑、抑郁、激动、恐惧等情绪不安因素刺激机体,影响了植物神经功能,从而引起结肠和小肠的运动功能改变及分泌功能的失调,这可以用脑肠轴的交互作用来解释。情绪变化会伴随着胃肠道功能的改变,积极的情绪可增加胃液分泌,增强胃肠运动,抑郁则会使分泌及运动功能减弱。CHAN等^[24]的一项调查IBS-D患者肠道症状与日常压力及情绪的研究表明,IBS-D患者的肠道症状更严重,阳性情绪明显低于健康人,而肠道症状的严重程度和腹泻的发生与负面影响和日常生活压力增加相关,在健康人中没有发现上述关联。

中医认为IBS-D病因多有外邪侵袭、情志失调、饮食失宜、先天禀赋不足、后天失养体、质虚弱等^[10]。病位在肝、脾、大肠,病机多为外邪、肝气郁滞、饮食不节等影响脾胃,使脾胃气机升降失调,肠道泌别清浊、传导受盛功能受损,出现腹痛、腹泻等症状。张景岳《景岳全书》云:“凡遇怒气便作泄泻者,必先怒时挟食,致伤脾胃,故但有所犯,即随触而发,此脾胃二脏之病也。盖以肝木克土,脾气受

伤而然”^[25]。说明患者先有脾胃之伤而后又由于情志因素,导致肝旺犯及脾胃。

肝在五行中属木,主疏泄调节气机,主要表现为促进脾胃运化、调畅情志精神及疏通气血津液3个方面,情志问题多与肝疏泄异常有着密切的联系。汪正芳等^[26]的研究显示,在IBS-D肝郁脾虚证的患者在进行疏肝健脾治疗后,肠道症状有所改善,并且中血清中5-HT, CGRP, SP, NPY较治疗前显著降低。肝主疏泄在机体心理应激中具有主导地位,李晓红等^[27]采用慢性束缚应激的方法建立了肝郁脾虚证大鼠模型,发现肝主疏泄相关有下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA),海马,皮层等多个调节位点,模型大鼠免疫功能下降,HPA轴紊乱,中枢内源性阿片肽、脑啡肽、促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)出现异常变化。由此可见,肝主疏泄功能的异常可引起神经内分泌功能的紊乱,这是因为肝主疏泄功能和情志相关,情志异常引起大脑皮层功能改变,进而影响到脑肠肽含量的改变。

4 痛泻要方治疗IBS-D

痛泻药方,首载于元·朱震亨著述、明·程充校订的《丹溪心法》(1481)一书。但其中并未提到“痛泻要方”之名。明代卢和编纂《丹溪先生医书》,书中“中风篇”附方,“刘草窗治痛泻要方”,首见“痛泻要方”一名^[28]:“刘草窗治痛泻要方,白术(炒,三两),芍药(炒,二两),陈皮(炒,一两半),防风(一两),右剉作八服水煎或丸服,或散,久泻加升麻六钱”。后《景岳全书》取名曰“白术芍药散”,至《医方考》命名曰“痛泻要方”。故有今名。

痛泻药方其证由肝木乘脾,横犯脾土,脾运失常所致,适用于肝旺脾虚之痛泻证,此痛泻特点是泻前或泻时必有腹痛,泻后疼痛有所缓解^[29]。《医方考》曰:“泻责之脾,痛责之肝,肝责之实,脾责之虚,肝实脾虚,故令痛泻”。《医方集解·和解之剂》中云:“此足太阴、厥阴药也。白术苦燥湿,甘补脾,温和中;芍药寒泻肝火,酸敛逆气,缓中止痛;防风辛能散肝,香能舒脾,风能胜湿,为理脾引经要药。陈皮辛能利气,炒香尤能燥湿醒脾,使气行则痛止。数者皆以泻木而益土也”^[30]。四药相配,可以补脾土而泻肝木,调气机以止痛泻。

痛泻要方组方虽简,但涉及肠道病、生理的多个方面。痛泻要方的网络药理学的分析研究显示^[31],其涉及的生物学通路中肠道感觉功能调节及炎症反应调节对于治疗IBS发挥了主要作用,并且对精神心理调节有一定作用。痛泻要方中的有效

成分可通过多种途径来实现降低内脏敏感性、抗抑郁、改善肠道功能的作用。李潇然等^[32]构建了痛泻要方活性成分的化合物库,其有效成分中存在着一批特定成分与SERT, CRFR1等IBS治疗潜在靶点蛋白具有良好的结合性。对其作用靶点进行基因本体(GO)分析后发现^[33],痛泻要方主要通过5-HT受体、细胞因子等对免疫炎症及内分泌相关通路的调节来发挥治疗作用。

IBS-D患者多有情绪焦虑、抑郁的表现,存在肝气郁结,肝木克土。上述研究中也发现IBS-D肝郁脾虚者多存在脑肠肽含量变化,脑肠互动功能紊乱的情况。痛泻要方可使肝气条达,调畅情志,通过对脑肠肽、细胞因子的调节来恢复脑肠互动功能,胃肠道分泌、运动功能,降低内脏敏感性,保护黏膜屏障,以改善患者的躯体精神症状,心身同调。

5 痛泻要方对脑肠互动的影响

现代药理学研究显示^[34],白芍的主要成分芍药苷具有镇痛、免疫调节、抗炎、抗抑郁的作用。基于此,有动物实验发现芍药苷可明显改善IBS-D模型因母婴分离应激导致的痛觉过敏。白术的主要生物活性成分为白术多糖,具有调节胃肠运动,调节免疫、调节植物神经系统等作用,小剂量的白术水煎剂可轻微抑制小鼠回肠平滑肌的收缩,大剂量可加强平滑肌收缩功能,并通过对植物神经系统的调节起到镇痛作用^[35]。陈皮的主要活性成分为黄酮类化合物,其具有抗炎、抗氧化和神经保护作用,陈皮水煎剂还可通过胆碱能受体,5-HT受体抑制胃肠道运动,也可调节肠道SP, VIP的含量。防风的有效成分升麻素具有镇痛及抗炎的作用,在IBS-D大鼠的研究中,痛泻要方倍用防风组疗效优于缺防风组,倍用防风组下丘脑及结肠中5-HT, SP含量均降低。

张北华等^[36]采用母子分离联合慢性束缚应激和番泻叶灌胃法建立IBS-D肝郁脾虚证大鼠模型,在使用痛泻要方治疗后,模型大鼠内脏敏感性,焦虑抑郁样行为较治疗前均改善,末端回肠、近端结肠肠嗜铬细胞数量减少,血清5-HT水平降低。有学者采用母子分离结合乙酸灌肠法建立IBS-D肝郁脾虚证大鼠模型,结果表明,痛泻要方对IBS-D肝郁脾虚证大鼠内脏敏感性及脑肠轴不同靶点脑肠肽均有影响。与模型组相比,实验组大鼠粪便含水量,最小容量阈值,血浆、下丘脑、结肠中的5-HT, SP含量均降低,CRF的表达量减少,AWR评分明显升高。孙羽中等^[37]采用束缚应激联合番泻叶灌胃法建立

IBS-D肝郁脾虚病证结合模型大鼠,结果显示,病证模型大鼠海马、皮质、下丘脑中5-HT转运体(SERT)含量降低,痛泻要方高、中剂量组大鼠各部位SERT含量显著升高。

李娜^[38]临床研究显示,以《中药新药临床指导原则》的疗效评价标准判定,痛泻要方可明显改善IBS-D肝郁脾虚证患者的临床症状。IBS-D患者与正常人相比较,血浆5-HT, MOT水平存在差异,在使用痛泻要方治疗后,患者血浆5-HT, MOT水平较之前显著降低。刘靖^[39]采用痛泻要方治疗IBS-D肝郁脾虚证患者,经比较,用药后第4,8周患者IBS-SSS量表积分变化较用药前均具有统计学差异。腹胀程度维度积分在用药后第4,8周比用药前均降低。PRO量表中总积分、全身状态维度积分、心理维度积分在用药后8周与用药前具有统计学差异。王建国等^[40]对74例IBS-D患者随机分为2组,实验组采用痛泻要方加味方治疗,对照组采用匹维溴铵联合蒙脱石散治疗。4周后,两组患者比较,在腹泻、腹痛、急躁易怒、食少纳差症状改善以及综合疗效方面,均优于对照组。

以上动物实验及临床研究均可说明,痛泻要方对于IBS-D患者的症状及情绪状态均有一定的改善效果,并且在患者及大鼠的血浆中脑肠肽及其相关蛋白的含量均有变化。说明痛泻要方疏肝健脾的作用可能是通调节脑肠肽从而影响脑肠轴进一步影响胃肠道功能来实现的。

6 讨论

IBS-D的发病机制多样,但因其发病多与社会生活的精神压力密切相关,ENS与CNS的脑肠互动是胃肠功能的主要调控方式,故脑肠互动异常为近几年学者研究的热点。中医认为情志失调及脾胃虚弱所致的肝郁脾虚是IBS-D的主要证候,情志失调多会导致脑肠互动、脑肠肽分泌异常。笔者从脑肠互动的角度探讨了IBS-D的发病及痛泻药方的作用机制。痛泻要方证病位在肝、脾,病机为木乘土虚,肝旺乘脾,肝脾不和,脾虚运化失常,湿聚不运,湿浊下注于肠而泄泻,方中白术、白芍、防风、陈皮四味药从功效及组方原则来看,与IBS-D的病机特点相符。肝主情志,而情志受大脑各个功能区及其分泌的各类神经递质调控,陈皮、白芍、防风疏肝柔肝,疏解肝气,调节中枢神经递质分泌以调神解郁;白术、陈皮健脾理气,运化湿浊,健脾固肠,调节外周肠道脑肠肽的含量及肠道运动功能以缓痛止泻,简单的四味药抓住病证主线,上下同调,既缓解因

情绪引起内脏敏感性增高而引起的肠道症状,也可减轻肠道症状来减少患者因不适而产生的焦虑。现代药理研究也证实四味药中的有效成分对脑肠肽的含量有一定的调节作用,药效学、网络药理学研究对痛泻要方的有效成分及其治疗IBS-D的靶点进行了探究。结合相关临床试验、动物实验,提示痛泻要方治疗IBS-D的机制多与其对脑肠互动及相关神经递质与蛋白通路的调节有关。

通过对文献的复习,现有研究多集在对临床患者及动物血清及组织中各脑肠肽变化的检测,但极少有研究中枢及外周脑肠肽含量变化的相关关系,临床研究中也缺乏症状改善与血清、组织中脑肠肽含量变化的相关性分析。而痛泻要方为何会改变中枢及外周脑肠肽含量的机制尚未明确,也需从更深层次的蛋白、基因水平进行作用通路的探究。对于痛泻要方治疗IBS-D的作用机制,如脑肠互动紊乱及脑肠肽含量变化对痛觉传导、肠道动力相关通路及肠上皮黏膜屏障是否有影响,未来可从整体及各微观层面进行探索,以更好地了解疾病与药物,为临床治疗提供新思路。

[参考文献]

- [1] MEARIN F, LACY B E, CHANG L, et al. Bowel Disorders [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150 (6): 1393-1407.
- [2] WHITEHEAD W E, PALSSON O S, SIMREN M. Irritable bowel syndrome: what do the new Rome IV diagnostic guidelines mean for patient management? [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 11 (4): 281-283.
- [3] KIBUNE N C, GARCIA M C, SILVA L S, et al. Irritable bowel syndrome subtypes: clinical and psychological features, body mass index and comorbidities [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2016, 108 (2): 59-64.
- [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] BELLINI M, GAMBACCINI D, STASI C, et al. Irritable bowel syndrome: a disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20: 8807-8820.
- [6] MANABE N, WONG B S, CAMILLERI M, et al. Lower functional gastrointestinal disorders: evidence of abnormal colonic transit in a 287 patient cohort [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22: 282-293.
- [7] TERUEL C, GARRIDO E, MESONERO F. Diagnosis

- and management of functional symptoms in inflammatory bowel disease in remission[J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2016, 7: 78-90.
- [8] YU Y, WU S, LI J, et al. The effect of curcumin on the brain-gut axis in rat model of irritable bowel syndrome: involvement of 5-HT-dependent signaling [J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30: 47-55.
- [9] 吴寒, 张振玉. 肠易激综合征治疗共识意见(2018, 美国)[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(8): 944-946.
- [10] 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.
- [11] 陈婷, 唐旭东, 王风云, 等. 腹泻型肠易激综合征中医辨证的源流及发展趋势[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(8): 2671-2674.
- [12] 李宁宁, 方秀才. 脑-肠轴在肠易激综合征发病中的作用[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2013, 22(2): 163-166.
- [13] LABANSKI A, LANGHORST J, ENGLER H, et al. Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: a transdisciplinary challenge[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 111: 104501.
- [14] OVERMAN E L, RIVIER J E, MOESER A J. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF-alpha [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39935.
- [15] ALBERT-BAYO M, PARACUELLOS I, GONZALEZ-CASTRO A M, et al. Intestinal mucosal mast cells: key modulators of barrier function and homeostasis [J]. *Cells*, 2019, 8(2): 135.
- [16] KEITA A V, SODERHOLM J D. Mucosal permeability and mast cells as targets for functional gastrointestinal disorders [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 43: 66-71.
- [17] 冯小丽, 伍小鱼. 奥替溴铵联合益生菌对腹泻型肠易激综合征患者胃动素及血管活性肠肽水平的影响[J]. *医疗装备*, 2019, 32(22): 118-119.
- [18] 朱波, 杨艳, 苏仁意, 等. 右归丸治疗功能性便秘大鼠胃肠动力学和神经递质、水通道蛋白3的影响[J]. *世界中医药*, 2019, 14(7): 1677-1680, 1685.
- [19] 张先俊, 全晓静, 余世界. P物质NK1受体对大鼠结肠动力的调节作用[J]. *临床消化病杂志*, 2019, 31(3): 152-155.
- [20] SOHN W, LEE O Y, LEE S P, et al. Mast cell number, substance P and vasoactive intestinal peptide in irritable bowel syndrome with diarrhea[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49(1): 43-51.
- [21] 奚庆华, 卢和柏, 陈恩, 等. Cajal间质细胞与肠易激综合征脑肠轴相互作用关系[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2019, 29(5): 428-431.
- [22] 何力, 杨力, 凌志维, 等. 基于脑肠交互机制探讨肠道微生物调节IBS-D内脏高敏的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(11): 224-229.
- [23] SAULNIER D M, RIEHLE K, MISTRETTA T A, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1782-91.
- [24] CHAN Y, SO S H, MAK A, et al. The temporal relationship of daily life stress, emotions, and bowel symptoms in irritable bowel syndrome-Diarrhea subtype: a smartphone-based experience sampling study [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(3): e13514.
- [25] 明·张介宾. 景岳全书上册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 539
- [26] 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.
- [27] 李晓红, 陈家旭. 肝主疏泄与脑-肠轴的相关性探讨[J]. *中医杂志*, 2010, 51(10): 872-874.
- [28] 刘思鸿, 侯酉娟, 李莎莎, 等. 痛泻要方方及应用古今演变分析[J]. *河北中医*, 2018, 40(9): 1415-1418.
- [29] 闫雷雷. 痛泻药方的和法方义[J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(23): 94-95.
- [30] 清·汪昂. 医方集解[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 123
- [31] 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.
- [32] 李潇然, 杨星昊. 痛泻要方潜在活性成分的分子靶向对接虚拟筛选研究[J]. *南京师大学报: 自然科学版*, 2018, 41(3): 85-94.
- [33] 缪乐涛, 张婧娴, 芮俊乾, 等. 基于系统药理学探索痛泻要方治疗肠易激综合征的分子机制[J]. *中国现代中药*, 2017, 19(11): 1555-1561.
- [34] 吴嫣然. 痛泻要方对慢性应激导致的内脏高敏感和肠道动力异常的作用及机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- [35] 曾星星, 鹿爱娟, 高晓慧, 等. 白术化学成分的检测方法及其研究进展[J]. *农产品加工*, 2019(23): 83-85.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] 刘靖. 痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察及其对肠道菌群的影响[D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [40] 王建国, 杜勇军, 黄黎宸, 等. 痛泻要方加味治疗肝郁脾虚腹泻型肠易激综合征临床观察[J]. *四川中医*, 2017, 35(6): 155-157.

[责任编辑 孙丛丛]