

引用:唐钰雯,唐学贵.中医药调节黏膜免疫治疗腹泻型肠易激综合征研究进展[J].中医导报,2025,31(5):159-165.

中医药调节黏膜免疫治疗腹泻型肠易激综合征研究进展*

唐钰雯¹,唐学贵²

(1.川北医学院,四川 南充 637000;

2.川北医学院附属医院,四川 南充 637000)

[摘要] 腹泻型肠易激综合征(IBS-D)是一种常见的肠功能紊乱性疾病,其具体发病机制尚不完全明确,越来越多的研究发现肠黏膜免疫失衡在其发病中起着不容忽视的作用。基于黏膜免疫总结并探讨了中医药治疗 IBS-D 的机制,以期为临床治疗 IBS-D 及相关疾病提供更多思路。中医药不仅能通过干预树突细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞、肥大细胞等免疫细胞的活化及功能,下调 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,改变下游靶基因的表达,降低肠道内炎症反应,还可以通过调节肠道菌群及其代谢,调控宿主肠道炎症及黏膜免疫。此外,肠黏膜屏障的破坏是黏膜免疫失衡的重要基础,中医药可以通过黏蛋白 2、分泌型免疫球蛋白 A、紧密连接等靶点改善肠屏障完整性,从而治疗 IBS-D。

[关键词] 腹泻型肠易激综合征;中医药;黏膜免疫;细胞免疫;TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路;肠道菌群;肠黏膜屏障;综述

[中图分类号] R256.34 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)05-0159-07

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.05.028

Research Progress on the Treatment of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome by Regulating Mucosal Immunity with Traditional Chinese Medicine

TANG Yuwen¹, TANG Xuegui²

(1.North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan 637000, China;

2.The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan 637000, China)

[Abstract] Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) is a common intestinal dysfunction disease, and its specific pathogenesis is not fully clear. More and more studies have found that the imbalance of intestinal mucosal immunity plays a non-negligible role in its pathogenesis. Based on mucosal immunity, this paper summarizes and discusses the mechanism of treating IBS-D with traditional Chinese medicine, aiming to provide more ideas for the clinical treatment of IBS-D and related diseases. Traditional Chinese medicine can not only intervene in the activation and functions of immune cells such as dendritic cells, macrophages, T lymphocytes, and mast cells, down-regulate the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway, change the expression of downstream target genes, and reduce the intestinal inflammatory response, but also regulate the intestinal flora and its metabolism, and control the intestinal inflammation and mucosal immunity of the host. In addition, the destruction of the intestinal mucosal barrier is an important basis for the imbalance of mucosal immunity. Traditional Chinese medicine can improve the integrity of the intestinal barrier through targets such as mucin 2, secretory immunoglobulin A, tight junction and other targets, so as to treat IBS-D.

[Keywords] diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; traditional Chinese medicine; mucosal immunity; cellular immunity; TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway; intestinal flora; intestinal mucosal barrier; review

*基金项目:四川省科学技术厅科技计划项目(2017JY0202)

通信作者:唐学贵,男,教授,研究方向为中西医结合防治肛肠疾病

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以反复发作腹痛、腹胀、腹部不适,并伴随排便频率及粪便性状改变为主要特征的肠道疾病^[1]。基于粪便性状的不同,肠易激综合征可以分为4种亚型:便秘型(IBS-C)、腹泻型(IBS-D)、混合型(IBS-M)和未分类型(IBS-U)^[2]。该病往往缠绵难愈,给患者带来了巨大的心理及生活负担。据悉,由于诊断标准及不同区域间地理、文化和人口的差异,IBS患病率在全球范围内从1.1%到35.5%不等^[3]。根据既往研究^[4],中国人群IBS总患病率为6.5%,女性患病率高于男性,且以中青年发病率较高。近期开展的一项调查研究^[5]发现,基于罗马IV标准的IBS在中国各高校学生中并不少见,尤其以腹泻型为主。目前对于肠易激综合征的发病机制阐述并不确切,据国内外认识,其发病可能与内脏高敏感、肠道屏障功能障碍、免疫与炎症、肠道微生物失调等因素相关^[1,6-7]。

IBS-D属于中医“泄泻”“腹痛”等范畴。中医药治疗IBS-D方法丰富多样,除了中药治疗,还包括普通针刺、电针、艾灸、推拿及穴位贴敷等中医外治疗法。中医药能通过多靶点、多层次、多通路实现对IBS-D的干预,且有效率高、复发率低、不良反应少,患者治疗满意度高。当前,越来越多研究证实了中医药在肠黏膜及全身免疫调节方面的优势。本文主要介绍中医药对IBS-D黏膜免疫相关靶点,如免疫细胞、TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路、肠道菌群、肠黏膜屏障的调节作用,以期对IBS-D临床中医药靶向化运用及相关基础研究的开展提供更多的思路。

1 IBS-D黏膜免疫失衡机制概述

肠黏膜免疫依赖于肠黏膜屏障,肠道微生物通过胆汁酸、短链脂肪酸代谢等方式发挥对肠上皮屏障功能及黏膜免疫耐受的保护作用。在生理状态下,肠道微生物平衡,肠上皮黏液分泌及上皮间连接对细菌发挥抵御作用。然而,当肠屏障遭到破坏,细菌深入,趋化树突状细胞(dendritic cell, DC)、巨噬细胞(macrophage, M Φ)等抗原呈递细胞(Antigen presenting cells, APCs)聚集,通过系列信号事件,活化诱导CD4⁺T效应细胞,激发T细胞免疫应答,激活B细胞,产生SIgA,参与体液免疫。此过程还诱导肥大细胞(mast cell, MCs)脱颗粒和炎症介质释放,关联到IBS-D内脏高敏感的发生。肠道内细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可结合免疫细胞膜上Toll样受体(toll-like receptors, TLR),活化NF- κ B引起炎症基因转录、炎症因子释放,放大IBS-D肠腔内炎症反应。上述过程共同导致抗炎因子与促炎因子间平衡的破坏,致使IBS-D黏膜持续低度炎症。

2 中医药调控免疫细胞

2.1 中医药与树突状细胞 DC能通过抗原呈递及分泌细胞因子,激发T细胞初始免疫应答,诱导初始T细胞向Th1、Th2、Th17等亚群的分化^[8-9]。相关研究^[8]发现,IBS-D宿主肠道来源的DC抗原呈递能力增强,诱导Th2途径免疫应答能力亢进,促进下游炎症因子IL-4的分泌。IL-4能辅助B细胞激活,而B细胞与MCs的激活、脱颗粒和炎症介质释放密切相关。上述过程共同促成了IBS-D内脏超敏反应^[10]。此外,动物实验^[11]发现,IBS鼠肠黏膜固有树突状细胞表达显著升高,下游促炎因子IL-1 β

和IL-6分泌明显增加。可见,DC能通过激发细胞免疫及影响炎症因子的表达水平,促进IBS的肠道应激反应。

痛泻要方多用于治疗肝郁脾虚型IBS-D,其作用机制包括对脑肠轴、免疫、内脏高敏感的调节^[12]。研究^[13]表明,痛泻要方可促进DC表型和功能成熟,增强抗原呈递能力,增加CD4⁺T细胞和CD4⁺/CD8⁺T细胞的比例,使Th1/Th2平衡向Th1细胞转移,有效触发T细胞介导的免疫反应,减轻肠道炎症,调节肠道免疫。相关文献^[14]报道,四神丸能通过调节免疫、胃肠道运动及降低内脏敏感性等途径治疗IBS-D。实验^[15]证明,四神丸可通过下降肠黏膜炎性DC的数量及IL-1 β 、IL-17A等促炎因子的水平,增加微生物物种丰富度,以改善肠黏膜炎症,调节黏膜免疫。可见,上述中药复方可以通过调控DC表型转换及成熟、影响其抗原呈递及T细胞亚型分化诱导能力,调节细胞因子释放,改善IBS肠道免疫,从而缓解症状。

2.2 中医药与巨噬细胞 M Φ 具有吞噬及抗原呈递效应,在肠道免疫稳态中非常重要,能被极化为M1、M2表型,分别主要产生Th1和Th2细胞因子。M1通过释放IL-6、IL-1 β 和TNF- α 等因子发挥促炎效应,其表型极化由LPS、IFN- γ 刺激单核细胞产生^[16],而NF- κ B和NLRP3信号传导有助于其极化^[17]。M2由抑炎因子IL-4、IL-13触发,能促进IL-10的表达,发挥抗炎效应^[18]。现代研究认为,IBS经常发生在感染性结肠炎后。实验研究^[18]观察到DSS诱导的结肠炎小鼠缓解期肠道黏膜层和肌层都有M Φ 增加的现象,而肌层M Φ 增加及其细胞因子的释放与胃肠道运动有关。可见,M Φ 的增殖及其表型极化可能通过诱导下游炎症因子失衡及影响肠道运动,参与IBS的发病。

WANG X等^[19]发现黄芪有效成分黄芪多糖和黄芪皂苷不仅能促进T淋巴细胞和B淋巴细胞增殖和抗体产生,还能通过促进M Φ 的增殖及吞噬作用,实现对脾气虚型IBS的免疫调节作用。XU X等^[20]发现苦参类黄酮能有效缓解PI-IBS小鼠内脏超敏反应和炎症反应,推测其机制可能是通过芳烃受体介导的M Φ 成熟及表型分化,促进抗炎亚群,抑制促炎亚群,降低IL-1 β 、TNF- α 表达,增加IL-10表达。ZHANG H Y等^[21]发现痛泻要方可能通过NF- κ B/NLRP3信号通路抑制M1极化,减少IL-6、IL-1 β 和TNF- α 分泌,将M1转向M2表型,促进IL-10表达,从而减轻DSS诱导的小鼠结肠炎症。

综上,上述中药可通过促进M Φ 的增殖及吞噬作用,调控M1、M2表型及促炎与抗炎亚群平衡,调节下游炎症因子以治疗IBS。

2.3 中医药与肥大细胞 MCs存在于整个胃肠道,可通过分泌类胰蛋白酶、组胺、5-HT、前列腺素、TNF- α 等炎性介质和细胞因子,调节肠道运动、内脏感觉、肠上皮和血管通透性,从而参与到IBS-D的发病^[22-23]。研究^[24-25]表明,IBS患者肠黏膜MCs计数明显升高,且IBS-D患者肠黏膜MCs计数高于便秘型患者。LPS可与胰蛋白酶协同作用,刺激MCs释放前列腺素E₂,下调黏膜5-HT转运体,促使5-HT水平升高,参与IBS腹泻、腹痛等症状的发生^[26]。

LI H N等^[27]给予乙酸诱导的PI-IBS模型大鼠关元、中脘穴按摩,结果显示该手法可以减少小鼠肠道MCs浸润,降低类胰蛋白酶释放,通过抑制胰蛋白酶-PAR2-PKC ϵ -TRPV1轴

的激活来调节IBS的内脏超敏反应。方明等^[28]对以母子分离+醋酸灌肠+慢性束缚应激复制的IBS-D模型大鼠使用“天枢、上巨虚”悬灸治疗,发现该法可通过抑制MCs分泌组胺、类胰蛋白酶,降低血清和结肠IL-1 β 、IL-6表达等途径抑制患鼠结肠低度炎症,从而减轻其腹泻症状。HAN X Y等^[29]用同样方式成功构建IBS-D大鼠模型,经电针刺激“天枢、上巨虚”,结果发现电针可显著改善患鼠结肠组织炎症,推测其机制可能是调节MCs/类胰蛋白酶/ PAR-2/MLCK通路保护肠黏膜屏障。任杰等^[30]用肠康方(白芍15 g、防风6 g、熟地黄5 g、菟丝子5 g、黄连3 g、金荞麦8 g、蝉蜕3 g)干预新生期结肠刺激+成年后番泻叶灌胃诱导的IBS-D模型鼠,结果发现该方能通过调控大鼠结肠MCs,降低5-HT浓度,以改善大鼠肠道高敏感状态并显著缓解腹泻症状。

综上,上述针灸、推拿手法及中药复方等中医药手段均可以通过降低肠黏膜MCs数量,抑制MCs活化及类胰蛋白酶、5-HT等介质释放,减轻IBS-D肠道炎症及内脏高敏感。

2.4 中医药与T淋巴细胞 当肠道内环境稳定时,活化的T细胞在Tregs分泌的抗炎因子IL-10的限制作用下,处于不活跃的状态。据悉,IBS患者肠黏膜中CD4⁺T细胞的浸润水平显著升高,肠道免疫激活^[31]。研究^[32]报道,IBS-D患者血清Th1细胞因子IFN- γ 上调,而Th2型细胞因子IL-4表达下调,可见Th1/Th2向Th1漂移与IBS-D的发病相关。Th17与Treg的占比失衡与多种肠道炎症性疾病间存在密切联系^[33]。IBS-D患者肠黏膜中Th17细胞的异常激活和聚集进一步破坏肠屏障,促进免疫细胞活化和肠道菌群的变化,参与肠道炎症和过敏反应的发生^[34]。可见,T细胞免疫激活、T细胞亚群失衡与IBS的发病相关。

侍昊等^[35]应用毫火针联合穴位贴敷(生姜汁调制参苓白术散神阙穴贴敷+天枢、上巨虚、阴陵泉、大肠俞穴毫火针,隔日1次)治疗脾虚湿盛证IBS-D患者4周,并与西药组(匹维溴铵片,50 mg/次,3次/d)和单独穴位贴敷组对比,结果显示联合组能有效降低患者腹胀、大便次数,增高外周血CD3⁺、CD4⁺T细胞、CD4⁺/CD8⁺比值,改善患者免疫紊乱。黄伟等^[36]应用自拟柴术苡乌汤(柴胡、当归各10 g,白芍15 g,太子参10 g,炒白术、薏苡仁各15 g,黄芩10 g,马齿苋15 g,防风10 g,乌梅20 g,蝉蜕10 g,诃子、甘草各10 g)治疗肝郁脾虚型IBS-D患者,与对照组(匹维溴铵片,50 mg/次,3次/d)比较,经治疗4周后,发现中药组能有效改善患者腹痛、腹泻等症状,并降低复发率,推测其机制为上调Th2型细胞因子(IL-4、IL-10),下调Th1型细胞因子(IL-2、IFN- γ),促使Th1/Th2失衡向Th2转化,恢复肠道免疫平衡。研究^[37]发现,痛泻安肠方(炒白术15 g,炮姜9 g,白芍12 g,乌梅9 g,陈皮6 g,蝉蜕6 g,黄连6 g)能下调束缚应激+番泻叶灌胃建立的肝郁脾虚证IBS-D模型鼠结肠Th17/Treg比值,调节Th17和Treg免疫平衡,从而改善IBS-D大鼠症状。ZHANG M M等^[38]发现大建中汤(花椒9.0 g,干姜55.2 g,人参27.6 g,饴糖)能提高母子分离+番泻叶灌肠复制的IBS-D大鼠肠道拟杆菌科、阿克曼菌属,促进Th17/Treg平衡、下调Th17细胞及IL-17、IL-6表达,调节肠道免疫反应。

以上中医外治法及中药复方均可通过调控CD4⁺T细胞异常活化,调节Th17/Treg、Th1/Th2等亚群间平衡,改善肠道

免疫及炎症,从而缓解IBS-D腹痛、腹泻等症状。

3 中医药下调TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路

Toll样受体(TLRs)大量存在于黏膜表面和单核细胞上,通过检测不同的病原相关分子模式(MAMPs)来识别细菌。TLR4是肠道中最重要的细菌感应受体之一,在先天免疫中发挥重要作用^[39]。髓样分化因子88(MyD88)是连接TLR-IL-1R家族成员与IL-R相关激酶(IRAK)的中心环节,还参与了MCs中IFN- γ 诱导的信号传递^[40]。NF- κ B作为炎症反应的重要调节因子,被认为可通过调节细胞增殖、分化和存活等途径,对肠屏障完整性及免疫稳态的维持发挥重要作用^[41]。当细胞静息状态下,胞质内核因子- κ B抑制蛋白(I κ B)家族通过与NF- κ B结合,掩盖NF- κ B的核定位序列,抑制其活性^[42]。IBS-D患者肠黏膜TLR4、NF- κ B和MyD88表达均增加^[43],TLR4被LPS激活后,开始募集胞浆内适配分子MyD88,激活1/4(IRAK1/4)和肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6),而TRAF6与MAPK和IKK(I κ B激酶)的激活密切相关。在此阶段,活化的IKK复合物使I κ B磷酸化、泛素化并最终被破坏,NF- κ B释放到胞核中,激活下游靶基因的转录^[44-44],放大IBS-D肠道炎症效应,参与到IBS-D免疫失衡当中。

ZHANG P等^[45]发现三草理肠汤(地锦草、仙鹤草、马齿苋各20 g,党参、炒苍术、炒白术、焦山楂、焦神曲各12 g,炒黄连4 g,八月札15 g,乌梅炭8 g,木香、炙甘草各6 g)能显著减轻抑制应激法+乙酸灌肠构建的IBS-D模型鼠腹泻症状,改善肠黏膜病理变化,推测其机制为抑制TLR4/MyD88/NF- κ B通路表达,抑制肠道炎症,保护肠屏障。赵平等^[46]应用匹维溴铵片联合清化止泻方(凤尾草30 g,地锦草15 g,补骨脂15 g,黄连2 g,煨木香6 g,炮姜6 g,炒白芍15 g,防风10 g,苍术10 g,炒白术15 g,仙鹤草12 g)与单纯匹维溴铵片口服组对照,结果显示联合组总有效率高于对照组,清化止泻方能抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路异常激活,下调IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,显著改善脾胃湿热型IBS-D患者临床症状。符荣朋等^[47]将108例肝郁脾虚型IBS-D分为两组,对照组给予匹维溴铵片+艾灸“关元、神阙、天枢穴”,而研究组在对照组基础上予以安肠汤(香附12 g,枳壳10 g,柴胡24 g,白术12 g,防风10 g,白芍12 g,陈皮10 g,川芎12 g,甘草6 g)口服,治疗8周后观察到研究组临床总有效率为94.44%,高于对照组的77.78%。安肠汤联合艾灸能有效降低患者中医证候总积分、IBS-SSS评分,下调血清IFABP、D-乳酸及DAO,推测其机制可能是通过调节TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路,改善肠屏障功能,从而缓解患者临床症状。

综上,中医药可通过抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路,逆转下游炎症因子的失衡,减轻肠道低度炎症,改善肠屏障结构及功能,保护黏膜免疫耐受,从而治疗IBS-D。

4 中医药调节肠道菌群

肠道寄生的数万亿微生物通过与宿主之间相互作用,发挥抵御病原微生物侵袭,影响肠神经内分泌,参与宿主免疫反应等效应^[48]。IBS-D在很大程度上是由肠道微生物群的变化引起的。短链脂肪酸(SCFAs)可以影响中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等炎症细胞的募集,调节T细胞亚群分化以调节先天及适

应性免疫^[49]。此外,SCFAs还通过升高结肠Treg水平,降低DCs和MΦ等APCs上T细胞活化物质的表达,改善上皮免疫耐受^[50]。研究^[51-52]表明,对小鼠施用胆汁酸代谢物可抑制Th17分化,而在拟杆菌、双歧杆菌、乳酸菌等菌属的化学修饰下,可实现对Treg活性的调节。可见,菌群失调影响SCFAs和胆汁酸代谢,从而参与肠道免疫调节和上皮损伤。此外,菌群失调还可通过增加内脏敏感性参与到IBS-D发病^[53]。

袁亚利等^[54]发现痛泻安肠方可以降低束缚应激+番泻叶灌胃构建的IBS-D小鼠粪便SCFAs(乙酸、丙酸、丁酸)的含量,调节小鼠Th1/Th2免疫紊乱。王梦梦等^[55]发现柴胡桂枝汤(柴胡15 g,桂枝10 g,黄芩10 g,天花粉10 g,生牡蛎15 g,炙甘草6 g)联合匹维溴铵片能有效降低IBS患者IgA、IgG、IFN-γ、IFN-γ/IL-4值及粪肠球菌、肠杆菌丰度,增加CD4⁺T、CD4⁺/CD8⁺、IL-4含量及粪双歧杆菌、乳酸杆菌丰度,说明柴胡桂枝汤可调节肠道菌群,纠正T细胞亚群比例及Th1/Th2失衡,改善IBS症状,增强免疫。研究^[56]发现小檗碱具有调节肠道菌群,促进Th17细胞和Treg细胞平衡的作用。ZHANG J D等^[57]应用小檗碱干预IBS-FMT大鼠,结果显示其粪便中产SCFA菌富集,厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)比率下降,乙酸盐、丙酸盐和总SCFA浓度升高,且还观察到大鼠结肠中类胰蛋白酶阳性细胞数量降低,说明小檗碱诱导的肠道微生物群改变介导了对肠道内脏超敏感反应的保护。

总之,中医药可以通过调节肠道微生物及其代谢,影响T细胞分化及T细胞亚群动态平衡,保护肠黏膜免疫、改善内脏高敏感,从而发挥IBS-D治疗作用。但目前关于肠道微生物治疗IBS-D具体分子机制的研究尚少,当下的研究多集中在IBS-D与肠道微生物失调之间的关联,然而,这些因果关联还未得到明确阐述,故中医药介导肠道菌群治疗IBS-D仍需要更多研究的支持。

5 中医药改善肠黏膜屏障功能

肠黏膜屏障是消化系统参与物质代谢、免疫应激、稳定肠道内环境的重要组成部分,外上皮全层由黏液组成,关键蛋白为黏蛋白2(Mucin-2,MUC2),还包括分泌型免疫球蛋白A(SIgA)及肠道微生物。上皮层以上皮细胞为基本单位,通过上皮间紧密连接接触,上皮下层居住了大量固有和适应性免疫细胞,参与维持屏障稳态^[57]。研究^[58]发现IBS-D患者肠屏障功能受到损伤,当IBS-D黏膜出现低度炎症,上皮分泌功能受损,细胞间紧密连接破坏,肠通透性改变,进一步加重黏膜免疫失衡。中医药已被证实对肠上皮细胞功能具有正向干预作用,能有效调节上皮MUC2、SIgA分泌,加强细胞间紧密连接,保护肠屏障以改善IBS-D肠道免疫,缓解症状。

5.1 中医药与黏蛋白2 MUC2由上皮杯状细胞产生,是在人体肠道中发现的一种重要分泌蛋白,是肠黏液的主要成分。MUC2作为肠道共生菌的底物或固定培养基,在保护肠道屏障、调节微生物稳态和预防IBD、结直肠癌、寄生虫感染等肠道疾病方面有重要作用^[59]。研究^[60]发现,IBS-D模型组大鼠肠道MUC2表达降低,肠黏膜屏障功能减弱。

小檗碱可以增加IBS-FM大鼠结肠阿克曼氏菌(黏液层中降解和产生黏蛋白的关键细菌)的丰度,上调MUC2蛋白表达^[56],

可见,小檗碱可能通过调节肠道菌群丰富MUC2来源。SONG Y F等^[61]发现电针可通过增加肠道中NLRP6、MUC2和E-cadherin的表达,保护闭水应激复制的IBS小鼠肠黏膜,从而缓解患鼠的症状。

上述中药成分及电针均可有效促进MUC2的表达,保护肠屏障,从而缓解IBS症状。

5.2 中医药与分泌型免疫球蛋白A 在胃肠道中,SIgA主要由位于胃肠道膜内的浆细胞分泌,是肠黏膜免疫的主要抗体,为响应微生物和食物来源的抗原而产生。稳态下,SIgA通过调节肠道菌群组成及防止对菌群和食物抗原的不当免疫来维持肠道稳态。然而肠道炎症状态下,黏膜SIgA表达增加,对致病微生物和毒素的包覆增强,随后刺激来自肠腔的抗原采样并引发黏膜免疫反应,以防止致病菌渗透到肠屏障或全身播散^[62]。研究^[63]证实,PI-IBS小鼠肠黏膜SIgA水平及血清D-乳酸水平升高可能与肠黏膜通透性及粪便含水量增加相关。

研究^[64]发现白术芍药汤可通过介导FoxO信号通路,增加肠道紧密连接,从而改善母子分离+慢性应激刺激+番泻叶灌肠构建的IBS-D模型的抑郁行为、脑-肠肽水平和肠道通透性。此外,白术芍药汤还可下调患鼠回肠中的sIgA水平,减轻肠道炎症,保护肠屏障免疫稳态,从而改善IBS-D的抑郁和肠道症状。李丹等^[65]发现电针母子分离+醋酸灌胃+束缚应激IBS-D鼠“足三里”“内关”“太冲”穴可降低血清IL-1β、5-HT浓度,增加IL-10、SIgA浓度,减轻炎症,增强免疫力,降低大鼠粪便含水量,减缓肠道蠕动频率从而缓解症状。可见,中药及电针均可以影响SIgA的表达水平,减轻肠道炎症,维持肠道稳态,改善腹泻等症状。

5.3 中医药与紧密连接 肠上皮细胞间通过黏附连接、紧密连接(tight junction,TJ)、桥粒连接等方式连接,而TJ是关键。TJ由位于上皮细胞外侧膜的蛋白质(Claudins、Occludins、JAM、ZO等)组装而成,这些蛋白质对大分子、离子及水形成选择性的屏障。TJ蛋白水平会受到免疫细胞释放的多种炎症介质,如IFN-γ、TNF-α、IL-1β、IL-6和蛋白酶等影响^[66]。在IBS-D黏膜持续低级别免疫激活中,TJ的破坏是屏障受损的关键环节,而电解质和水的屏障功能受到干扰是腹泻的主要病理机制^[67]。中医药可以通过调节紧密连接蛋白的表达,保护肠屏障,改善肠道通透性,从而缓解IBS-D症状。

清化止泻方可抑制TLR4/MyD88/NF-κB通路,下调TNF-α、IFN-γ水平,缓解母子分离+空肠弯曲杆菌复制的IBS-D模型鼠结肠炎症。此外,该方还可提高JAM、Occludin、Claudin-1和ZO-1蛋白水平,维持上皮的功能和结构,保护肠屏障^[68]。KE W等^[69]发现肠激安方(白术、白芍、黄芪、茯苓、枳壳、石榴皮、延胡索、黄连、乌梅、防风、陈皮、甘草、柴胡)能有效缓解三硝基苯磺酸灌肠+约束应激诱导的IBS-D模型鼠内脏超敏和腹泻症状,抑制NF-κB/NLRP3通路,下调TNF-α、IL-1β、IL-18表达,减轻肠道炎症。此外,该方还能显著上调结肠ZO-1、Occludin和Claudin-1表达,恢复肠上皮屏障的完整性。王楷等^[70]采用番泻叶灌胃+慢性刺激构建IBS-D大鼠模型,治疗组予以一侧“天枢、足三里”直刺连接电针(疏密波,频率2 Hz/15 Hz,隔日左右交替)、“太冲”斜刺,20 min/次,连续2周,结果

发现培土抑木针法可以通过抑制CRF/CRFR1通路,上调ZO-1、Occludin、Claudin-1表达,改善大鼠肠屏障,调节肠道通透性,从而缓解大鼠腹泻、腹痛与焦虑抑郁等症状。

6 讨论与展望

目前,IBS-D的病理机制尚未完善,临床针对IBS-D仍没有特效药物,现有的研究基本在细胞免疫、炎症、肠道菌群、肠屏障等方面证实了中医药治疗的多靶点、多层次及有效性。然而目前研究仍存在以下不足:(1)在治疗IBS-D的临床研究中,对辨证分型和疗效评价没有量化、统一的标准,而在动物实验中除以上问题,还存在研究之间因造模方式各异、缺乏公认的指标及造模评价标准不同导致的模型可信度不足,理想模型建立困难等问题;(2)基础实验建构的动物模型依靠短时间药物和物理刺激形成IBS-D相关表现,而临床患者IBS-D的发生是长期的过程,不一定存在与模型一致的相关刺激,故经动物实验验证的有效的治疗手段其临床疗效尚不明确;(3)免疫激活的机制繁杂,免疫细胞、细胞因子、SIgA等表达涉及血液、肠黏膜等不同层次,中医药可以调节免疫细胞激活、分化,细胞因子及SIgA的表达以保护黏膜免疫耐受,然而其具体机制并不明确;(4)本文仅明确了TLR4/MyD88/NF- κ B通路及IBS-D免疫失衡的联系,然而免疫炎症涉及多通路、多机制及多个靶基因,且不同通路间还存在级联反应,故本文的分析尚不全面;(5)肠道微生物的检测可以通过粪便提取,肠屏障结构的观察依赖于患者黏膜标本,此外,粪便、黏膜不同来源的微生物组成存在差异,且当前由于伦理难度,对患者黏膜层微生物变化及黏膜病变的研究仍不足够。总之,中医药调节黏膜免疫以治疗IBS-D的疗效及机制的探究还需大量标准化、高质量、深层次的临床及基础研究支持。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组,中华医学会消化病学分会胃肠动力学组.2020年中国肠易激综合征专家共识意见[J].中华消化杂志,2020,40(12):803-818.
- [2] DROSSMAN D A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1262-1279.
- [3] HUANG K Y, WANG F Y, LV M, et al. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(26): 4120-4135.
- [4] 张璐,段丽萍,刘懿萱,等.中国人群肠易激综合征患病率和相关危险因素Meta分析[J].中华内科杂志,2014,53(12):969-975.
- [5] 高旭,刘娜,郝宇杰,等.基于罗马IV标准的中国高校学生功能性消化不良和肠易激综合征现况调查[J].四川大学学报(医学版),2023,54(3):574-578.
- [6] ISHIOH M, NOZU T, OKUMURA T. Brain neuropeptides, neuroinflammation, and irritable bowel syndrome [J]. *Digestion*, 2024, 105(1): 34-39.
- [7] NG Q X, YAU C E, YAO W C Y L, et al. What has longitudinal 'omics' studies taught us about irritable bowel syndrome? A systematic review[J]. *Metabolites*, 2023, 13(4): 484.
- [8] 庄肇滕,谢敏,张益光,等.腹泻型肠易激综合征大鼠肠道树突细胞对Th1/Th2免疫平衡以及内脏高敏感的影响[J].胃肠病学,2020,25(7):400-404.
- [9] YIN X Y, CHEN S T, EISENBARTH S C. Dendritic cell regulation of T helper cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 759-790.
- [10] CHENG L, LUO Q Q, CHEN S L. The role of intestinal mast cell infiltration in irritable bowel syndrome[J]. *J Dig Dis*, 2021, 22(3): 143-151.
- [11] ZHAO Q, YANG W R, WANG X H, et al. Clostridium butyricum alleviates intestinal low-grade inflammation in TNBS-induced irritable bowel syndrome in mice by regulating functional status of Lamina propria dendritic cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(36): 5469-5482.
- [12] 卢瑶瑶,柴玉娜,秦崇臻,等.痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征的作用机制研究进展[J].辽宁中医杂志,2024,51(2):202-206.
- [13] JIANG Y F, HU Y E, YANG Y, et al. Tong-Xie-Yao-Fang promotes dendritic cells maturation and retards tumor growth in colorectal cancer mice with chronic restraint stress[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319 (Pt 1): 117069.
- [14] 易梦妮,宁杭,蔺晓源,等.四神丸治疗腹泻型肠易激综合征的临床及实验研究进展[J].中医药学报,2023,51(4): 99-103.
- [15] CHEN F, YIN Y T, ZHAO H M, et al. Sishen pill treatment of DSS-induced colitis via regulating interaction with inflammatory dendritic cells and gut microbiota[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 801.
- [16] FUNES S C, RIOS M, ESCOBAR-VERA J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity[J]. *Immunology*, 2018, 154(2): 186-195.
- [17] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440.
- [18] KODANI M, FUKUI H, TOMITA T, et al. Association between gastrointestinal motility and macrophage/mast cell distribution in mice during the healing stage after DSS-induced colitis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 8167-8172.
- [19] WANG X, WU M, LAI X X, et al. Network pharmacology to uncover the biological basis of spleen qi deficiency syndrome and herbal treatment[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 2974268.
- [20] XU X, DONG Q W, ZHONG Q L, et al. The

- flavonoid kurarinone regulates macrophage functions via aryl hydrocarbon receptor and alleviates intestinal inflammation in irritable bowel syndrome[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 4347–4359.
- [21] ZHANG H Y, ZENG H R, WEI H Z, et al. Tongxie–Yaofang formula regulated macrophage polarization to ameliorate DSS –induced colitis via NF – κ B/NLRP3 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154455.
- [22] ZHANG L, SONG J, HOU X H. Mast cells and irritable bowel syndrome: From the bench to the bedside[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(2): 181–192.
- [23] 赵勋念. 肥大细胞及杯状细胞在肠易激综合征发病机制中的作用[J]. *海南医学*, 2021, 32(17): 2238–2241.
- [24] CHAO G Q, WANG Z J, ZHANG S. Research on correlation between psychological factors, mast cells, and PAR–2 signal pathway in irritable bowel syndrome[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 1427–1436.
- [25] GORAL V, KUCUKONER M, BUYUKBAYRAM H. Mast cells count and serum cytokine levels in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Hepatogastroenterology*, 2010, 57(101): 751–754.
- [26] GAO J, XIONG T 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.e6.
- [27] LI H N, ZHANG W, MA F, et al. Abdominal massage improves the symptoms of irritable bowel syndrome by regulating mast cells via the trypase–PAR2–PKC ϵ pathway in rats[J]. *Pain Res Manag*, 2022, 2022: 8331439.
- [28] 方明, 储浩然, 宋小鸽, 等. 基于肥大细胞脱颗粒探讨艾灸对腹泻型肠易激综合征大鼠结肠低度炎症反应的影响[J]. *中国针灸*, 2024, 44(3): 283–294.
- [29] HAN X Y, SONG X G, MA W L, et al. Electroacupuncture protects the intestinal mucosal barrier in diarrhea–predominant irritable bowel syndrome rats by regulating the MCs/Tryptase/PAR–2/MLCK pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(3): 781–793.
- [30] 任杰, 樊欣钰, 范志巍, 等. 肠康方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠肥大细胞的影响[J]. *中医药信息*, 2020, 37(3): 35–39.
- [31] RAN Y M, WU K Q, HU C L, et al. Downregulated APOD and FCGR2A correlates with immune infiltration and lipid-induced symptoms of irritable bowel syndrome[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 14211.
- [32] 王梦梦, 杜彪, 严谨, 等. 基于机体免疫功能探究柴胡桂枝汤联合匹维溴铵对肠易激综合征的作用机制[J]. *中国中医药科技*, 2023, 30(5): 849–853.
- [33] RUCKER D, DHAMON A S. Physiology, Thromboxane A₂[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [34] LI Y J, WANG Y. Effect of 1, 25 dihydroxy vitamin D₃ on T Helper 17 (TH17) cell pathways in diarrhea associated irritable bowel syndrome[J]. *Trop J Pharm Res*, 2024, 23(4): 747–752.
- [35] 侍昊, 钮月, 黄谦, 等. 毫火针联合穴位贴敷治疗脾虚湿盛证腹泻型肠易激综合征: 随机对照试验[J]. *中国针灸*, 2021, 41(9): 984–990.
- [36] 黄伟, 陈斌, 朱丹, 等. 自拟柴术苡乌汤治疗腹泻型肠易激综合征(肝郁脾虚证)的疗效观察[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2022, 27(12): 1570–1573.
- [37] 赵兴杰, 李军祥, 云逸飞, 等. 痛泻安肠方调控肠易激综合征小鼠Th17/Treg细胞免疫平衡的研究[J]. *中国中医急症*, 2022, 31(12): 2092–2096, 2101.
- [38] ZHANG M M, DANG M, WU X, et al. Da–Jian–Zhong decoction alleviates diarrhea–predominant irritable bowel syndrome via modulation of gut microbiota and Th17/Treg balance[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 331: 118275.
- [39] LAYUNTA E, FORCÉN R, GRASA L. TLR2 and TLR4 modulate mouse ileal motility by the interaction with muscarinic and nicotinic receptors[J]. *Cells*, 2022, 11(11): 1791.
- [40] SAIKH K U. MyD88 and beyond: A perspective on MyD88–targeted therapeutic approach for modulation of host immunity[J]. *Immunol Res*, 2021, 69(2): 117–128.
- [41] GUO Q, JIN Y Z, CHEN X Y, et al. NF– κ B in biology and targeted therapy: New insights and translational implications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 53.
- [42] KONDYLIS V, KUMARI S, VLANTIS K, et al. The interplay of IKK, NF– κ B and RIPK1 signaling in the regulation of cell death, tissue homeostasis and inflammation[J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1): 113–127.
- [43] HE X, CUI L H, WANG X H, et al. Modulation of inflammation by toll–like receptor 4/nuclear factor– κ B in diarrhea–predominant irritable bowel syndrome[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(69): 113957–113965.
- [44] KUNNUMAKKARA A B, SHABNAM B, GIRISA S, et al. Inflammation, NF– κ B, and chronic diseases: How are they linked?[J]. *Crit Rev Immunol*, 2020, 40(1): 1–39.
- [45] ZHANG P, MA Y, WANG Z, et al. The effect and mechanism of Sancao lichang decoction on diarrhea–predominant irritable bowel syndrome by regulating Th17/Myd88/nf– κ B pathway[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2023, 26(13): 2372–2379.
- [46] 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.
- [47] 符荣朋, 宁小英, 吴苑, 等. 基于TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路探讨安肠汤联合艾灸治疗肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合症的疗效及其机制[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(3):470-474.
- [48] YANG H, DUAN Z. The local defender and functional mediator: Gut microbiome[J]. *Digestion*, 2018, 97(2):137-145.
- [49] LIU X F, SHAO J H, LIAO Y T, et al. Regulation of short-chain fatty acids in the immune system [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1186892.
- [50] TIAN K X, JING D H, LAN J Z, et al. Commensal microbiome and gastrointestinal mucosal immunity: Harmony and conflict with our closest neighbor[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(7):e1316.
- [51] HANG S Y, PAIK D, YAO L N, et al. Bile acid metabolites control T(H)17 and T(reg) cell differentiation[J]. *Nature*, 2019, 576(7785):143-148.
- [52] LI W, HANG S Y, FANG Y, et al. A bacterial bile acid metabolite modulates T (reg) activity through the nuclear hormone receptor NR4A1[J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(9):1366-1377.e9.
- [53] VAN THIEL I A M, DE JONGE W J, CHIU I M, et al. Microbiota-neuroimmune cross talk in stress-induced visceral hypersensitivity of the bowel[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(6):G1034-G1041.
- [54] 袁亚利, 谢春娥, 李军祥, 等. 痛泻安肠方对肠易激综合征小鼠短链脂肪酸代谢及Th1/Th2细胞免疫平衡的影响[J]. 中国中医急症, 2024, 33(3):424-428.
- [55] 王慧, 张艳鹤, 杨记康, 等. 小檗碱调节睡眠剥夺大鼠的肠道菌群结构以及Th17/Treg细胞平衡[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(6):860-864.
- [56] ZHANG J D, LIU J, ZHU S W, et al. Berberine alleviates visceral hypersensitivity in rats by altering gut microbiome and suppressing spinal microglial activation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(11):1821-1833.
- [57] VANCAMELBEKE M, VERMEIRE S. The intestinal barrier: A fundamental role in health and disease[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 11(9):821-834.
- [58] LINSALATA M, RIEZZO G, ORLANDO A, et al. The relationship between low serum vitamin D levels and altered intestinal barrier function in patients with IBS diarrhoea undergoing a long-term low-FODMAP diet: Novel observations from a clinical trial[J]. *Nutrients*, 2021, 13(3):1011.
- [59] LIU Y, YU X J, ZHAO J X, et al. The role of MUC2 mucin in intestinal homeostasis and the impact of dietary components on MUC2 expression[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164:884-891.
- [60] CHEN Q, ZHANG H, SUN C Y, et al. Evaluation of two laboratory model methods for diarrheal irritable bowel syndrome[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1):5.
- [61] SONG Y F, GENG H, CHEN L, et al. Electroacupuncture relieves irritable bowel syndrome by increasing expression of nucleotide-binding oligomerization domain protein-like receptor family pyrin domain containing 6 in water-avoidance stress mice[J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40(3):407-413.
- [62] PIETRZAK B, TOMELA K, OLEJNIK-SCHMIDT A, et al. Secretory IgA in intestinal mucosal secretions as an adaptive barrier against microbial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23):9254.
- [63] 常颖, 冯鑫利, 邸权伟, 等. 感染后肠易激综合征小鼠肠道黏膜屏障功能的动态改变[J]. 临床消化病杂志, 2021, 33(6):428-432.
- [64] WEI Y Y, FAN Y M, HUANG S J, et al. Baizhu Shaoyao decoction restores the intestinal barrier and brain-gut axis balance to alleviate diarrhea-predominant irritable bowel syndrome via FoxO1/FoxO3a[J]. *Phytotherapy*, 2024, 122:155163.
- [65] 李丹, 李佳, 吴松. 电针“足三里”“内关”“太冲”穴对腹泻型肠易激综合征大鼠炎性反应相关物质的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(8):238-241.
- [66] SUZUKI T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions[J]. *Anim Sci J*, 2020, 91(1):e13357.
- [67] AWAD K, BARMAYER C, BOJARSKI C, et al. Epithelial barrier dysfunction in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) via downregulation of claudin-1[J]. *Cells*, 2023, 12(24):2846.
- [68] HUANG H, ZHAO P, XI M J, et al. Mechanism of QingHuaZhiXie prescription regulating TLR4-IECs pathway in the intervention of diarrhea predominant irritable bowel syndrome[J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2021, 2021:5792130.
- [69] KE W, WU J J, LI H B, et al. Network pharmacology and experimental validation to explore the mechanism of Changji'an formula against irritable bowel syndrome with predominant diarrhea[J]. *Heliyon*, 2024, 10(12):e33102.
- [70] 王楷, 侯雨君, 王路, 等. 培土抑木针法调节CRF/CRFR1通路修复腹泻型肠易激综合征大鼠肠黏膜屏障的机制研究[J]. 针刺研究, 2024, 49(5):472-479.

(收稿日期:2024-10-14 编辑:罗英姣)