

中图分类号: R932; R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)09-0153-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.09.033



痛泻要方治疗胃肠道疾病研究进展*

赖康安, 李亮, 胡莹[△]

(广州中医药大学附属中山中医院, 广东 中山 528400)

摘要:目的 为痛泻要方治疗胃肠道疾病的临床应用提供参考。方法 采用计算机检索中国知网和PubMed数据库中1992年1月至2023年12月痛泻要方治疗胃肠道疾病的相关文献,分析痛泻要方治疗胃肠道疾病的现代药理学、临床应用及作用机制。结果 痛泻要方具有补脾柔肝、祛湿止泻功效,是治疗痛泻的首选方剂。临床广泛用于治疗溃疡性结肠炎、慢性结肠炎、肠易激综合征等胃肠道疾病,且疗效和安全性均较好。主要通过保护胃肠道黏膜、调节肠道菌群、抗炎、改善胃肠道动力、缓解焦虑和抑郁情绪等多种途径来改善痛泻症状。结论 痛泻要方治疗溃疡性结肠炎等胃肠道疾病的疗效确切,安全性好,但其有效成分、作用机制还有待进一步研究。

关键词:痛泻要方;胃肠道疾病;溃疡性结肠炎;药理学;临床应用;作用机制

Research Progress on Tongxieyaofang Formula in the Treatment of Gastrointestinal Diseases

LAI Kang'an, LI Liang, HU Ying

(Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan, Guangdong, China 528400)

Abstract: Objective To provide a reference for the clinical application of Tongxieyaofang Formula in the treatment of gastrointestinal diseases. **Methods** By searching the literature related to Tongxieyaofang Formula in the treatment of gastrointestinal diseases from January 1992 to December 2023 in CNKI and PubMed databases, the modern pharmacological effects, clinical applications, and mechanisms of Tongxieyaofang Formula in the treatment of gastrointestinal diseases were analyzed. **Results** Tongxieyaofang Formula has the effect of tonifying the spleen and softening the liver, dispelling dampness, and stopping diarrhea, it is the first choice formula for the treatment of painful diarrhea, and it is widely used in the treatment of gastrointestinal diseases such as ulcerative colitis, chronic colitis, irritable bowel syndrome and other gastrointestinal diseases, with good efficacy and safety. It improves the symptoms of diarrhea by protecting the gastrointestinal mucosa, regulating gut microbiota, anti-inflammatory, improving gastrointestinal motility, alleviating anxiety and depression, and other means. **Conclusion** Tongxieyaofang Formula is effective and safe in the treatment of ulcerative colitis and other gastrointestinal diseases, but its active ingredients and mechanism need to be further researched.

Key words: Tongxieyaofang Formula; gastrointestinal diseases; ulcerative colitis; pharmacology; clinical application; mechanism

痛泻要方源自朱丹溪所著《丹溪心法·卷二·泄泻十》,书中记载:“治痛泻,炒白术三两,炒芍药二两,炒陈皮两半,防风一两。久泄者加升麻六钱,上锉,分八贴,水煎或丸服。”^[1]痛泻要方的主要作用为补脾柔肝、祛湿止泻,主治肝郁脾虚所致腹痛、泻泄等。痛泻之证主要由土虚木乘,肝脾不和,脾失健运所致。《医方考》认为:“泄责之脾,痛责之肝;肝责之实,脾责之虚。脾虚肝实,故令痛泻。”^[1]方中,白术苦甘而温,补脾燥湿以培土,为君药;白芍酸甘而寒,柔肝缓急以止痛,为臣药,与白术配伍可土中泻木;陈皮辛苦而温,理气燥湿,醒脾和胃,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,共奏健脾柔肝、痛泻自

止之效^[2]。痛泻要方具有保护胃肠道黏膜、调节肠道菌群、抗炎、改善胃肠道动力、缓解焦虑和抑郁情绪等作用,临床常用于治疗肠易激综合征(IBS)、功能性消化不良、溃疡性结肠炎等症。本研究中采用计算机检索中国知网和PubMed数据库中1992年1月至2023年12月痛泻要方治疗胃肠道疾病的相关文献,分析痛泻要方治疗胃肠道疾病的现代药理学作用、临床应用及其作用机制。现报道如下。

1 现代药理学作用

现代药理学研究显示,痛泻要方中的主药白术不仅能健脾、燥湿、止泻,还含有挥发性物质,以及多糖、内酯类物质等,有抗肿瘤、抑制炎症反应、调节消化系统等作用,广泛用于治疗胃肠道疾病、心血管疾病、免

*基金项目:广东省中山市社会公益科技研究项目[2022B1126]。

第一作者:赖康安,男,硕士研究生在读,研究方向为中医药防治老年病学,(电子信箱)1772006723@qq.com。

[△]通信作者:胡莹,女,硕士研究生,主任中药师,研究方向为广东地产药材的开发与利用,(电子信箱)64460266@qq.com。

疫系统疾病、肝脏疾病^[3]；白芍泻肝、缓急止痛，含有单萜类、三萜类、黄酮类等活性物质，可发挥抗氧化、抗炎、保护心血管等作用^[4]；辅以陈皮理气和中，具有抗氧化、清除氧自由基、抗肿瘤、抗炎、抗病毒、调血脂、促进消化、化痰止咳等功效，临床广泛用于治疗呼吸系统、消化系统、血液循环系统等疾病^[5]；防风散肝、醒脾除湿，含有色原酮类、香豆素类、多糖类、挥发油类等化学成分，具有解热、抗炎、镇静、镇痛等药理学作用^[6]。

痛泻要方的多种中药药理成分具有协同作用，可显著缓解胃肠道症状。研究发现，白术和芍药配伍可对内酯类、单萜糖苷类等有效物质的成分产生影响^[7]，常用于治疗腹痛、腹泻等胃肠道症状。白术可提高芍药在体内的药物浓度，增强抗炎、止痛和抗溃疡作用；芍药可增加白术的抗氧化和抗炎活性，提高消化不良和肠道炎症的治疗效果。陈皮中的挥发油可增加防风中芳香化合物的溶解度和生物利用度，提高肠道中药物的吸收和药效；防风可增强陈皮的抗炎和抗菌作用，减轻肠道炎症和感染导致的腹泻^[8-9]。

痛泻要方含有多种生物活性成分，如单萜糖苷类、黄酮类、色原酮类、内酯类、有机酸、甾醇类等化合物^[10]，可作用于不同水平的生物通路，从而发挥综合治疗作用。如黄酮类化合物和挥发油的抗炎、止痛作用可减轻疼痛和炎症症状^[11]。李帮洁等^[12]利用计算机模型对痛泻要方进行网络药理学研究，药物靶点预测、药物作用机制分析和疾病模块分析结果显示，该方剂中含有12个重要成分，能靶向11个核心靶点，通过作用于胃肠道血管平滑肌、内分泌调节、神经免疫等26条关键通路，通过多成分-多靶点-多通路^[13]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，从而治疗炎性肠病、功能性腹泻、慢性结肠炎、IBS等疾病^[14]。

2 临床应用

2.1 IBS

IBS主要表现为腹痛、腹胀、腹部不适，还可能出现排便频率增加(或)粪便性质改变，但目前尚无法解释上述症状^[15]。《罗马IV标准》根据患者排便异常时的主要粪便性状，将IBS分为腹泻型IBS(ISB-D)、便秘型IBS(IBS-C)、混合型IBS(IBS-M)和未定型IBS(IBS-U)4种亚型^[16]。目前，临床无法根治上述症状，只能通过短暂缓解腹痛、腹泻、便秘或兼夹症状，进行对症治疗。研究表明，痛泻要方可有效缓解肝郁脾虚型IBS患者的腹痛、腹泻症状，减轻不良情绪^[17-18]。安丽芳^[19]研究发现，痛泻要方可显著改善肝郁脾虚型IBS-D患者的腹痛、腹泻等症状，缓解患者的心理、精神状态。何顺勇

等^[20]研究发现，加味痛泻要方不仅可改善ISB-D患者的腹痛、腹部不适、腹泻等症状，减轻焦虑情绪，还可下调血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6。此外，痛泻要方配合中药脐疗^[21]、艾灸^[22]、针灸^[23]等外治法，可缓解ISB-D患者的临床症状。

2.2 功能性消化不良

功能性消化不良是以上腹胀痛、烧灼感、早饱、食欲不振、暖气、恶心、呕吐为主要表现的一种临床疾病^[24]，治疗方法主要为促胃肠道动力、促消化酶活性、抑酸、抗幽门螺杆菌、抗焦虑、抗抑郁等药物治疗及心理治疗，但远期疗效欠佳^[25]。痛泻要方治疗功能性消化不良疗效较佳^[26]，这可能与该方对下丘脑、血清、胃肠组织中5-羟色胺(5-HT)、P物质(SP)等多种与胃肠运动密切相关的脑肠肽含量的调节作用密切相关^[27]。

2.3 溃疡性结肠炎

Meta分析显示，痛泻要方治疗溃疡性结肠炎的疗效和安全性较好^[28]。文云波等^[29]的研究结果显示，痛泻要方合四逆散加味治疗肝郁脾虚型溃疡性结肠炎的疗效良好，可改善病情和焦虑、抑郁情绪，抑制血清人单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、二胺氧化酶(DAO)、5-HT表达。同时，痛泻要方还可用于改善慢性结肠炎患者的腹痛、腹泻、便血等症状，提高患者的生活质量^[30]。

3 作用机制

3.1 保护胃肠道黏膜

痛泻要方主要通过抗氧化、促进细胞生长和修复、抗炎作用等发挥胃肠道黏膜保护作用，这有助于维护胃肠道黏膜的完整性，从而有利于预防或缓解胃肠道疾病的发生和进展^[31]。胃肠道黏膜对人体的消化、吸收营养物质有重要作用，各种外界因素可诱导肠道上皮Toll样受体4(TLR4)的高表达^[32]，TLR4与MyD88蛋白羧基端结合激活核因子 κ B(NF- κ B)通路^[33]，促进TNF- α 、IL-8等炎症因子的产生，最终导致胃肠道黏膜损伤。樊俐慧等^[34]研究发现，痛泻要方能抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的激活，从而起到保护大鼠胃肠道黏膜的作用。DOWNS等^[35]的研究结果显示，感染IBS后会导致胃肠道黏膜损伤。辅助性T细胞亚群Th₁释放 γ 干扰素(IFN- γ)等促炎因子，IFN- γ 的过度升高可破坏肠上皮细胞，使胃肠道黏膜屏障功能受损^[36]。王文峰等^[37]研究发现，痛泻要方具有保护肠道黏膜屏障功能，可降低肠道通透性，改善感染后IBS(PI-IBS)模型小鼠的临床症状。HOU等^[38]研究发现，痛泻要方可通过抑制炎症反应和NF- κ B与Notch信号通路，有效改善肠道通透性，保护肠黏膜屏障功能。

3.2 调节肠道菌群

肠道菌群由拟杆菌、厚壁菌、变形菌、梭杆菌、蓝藻菌、疣微菌和放线菌组成^[39],在维持人体免疫力、促进免疫反应及抵抗病原体侵袭方面发挥着至关重要的作用^[40]。肠道菌群失调会引起消化系统、免疫系统、心血管系统、中枢神经系统等疾病,如肠道菌群失衡会导致肠道黏膜屏障受损,导致肠道对有害菌和毒素的通透性增加,从而增加肠炎、炎性肠病、胃溃疡、消化不良等疾病的风险。肠道菌群失衡会导致肠道免疫系统的异常反应^[41],激活T细胞和细胞因子,从而增加类风湿关节炎、糖尿病、感染性疾病的风险^[42]。肠道菌群失衡还会导致肠道内产生多种有害物质,如三甲胺、氨、体内脂肪等,这些物质可能进入血液,促进心血管疾病的发生和发展;且肠道菌群失调会影响肠道-脑轴,从而导致情绪障碍、抑郁症、自闭症等神经系统疾病^[43]。李媛^[44]研究发现,IBS患者存在不同程度的肠道菌群紊乱,其中IBS-D患者的肠道菌群失调最严重。与双歧杆菌三联活菌片相比,痛泻要方能显著改善IBS-D模型大鼠肠道内大部分菌科及菌属丰度异常升高的情况^[45]。

3.3 抗炎

痛泻要方可显著减轻肠道的炎性反应,且可减少白细胞数量,抑制炎性细胞浸润,增加肠道黏膜的屏障功能,保护肠道黏膜,减轻肠道损伤,具有明显的抗炎作用。当细菌、病毒、损伤等外界伤害及有害体内物质损伤胃肠道黏膜时会产生炎性因子IL-6,IL-8,IL-10,IFN- γ ,TNF- α ^[46]。IL-6在感染和组织损伤时迅速而短暂地产生,通过刺激急性期反应、造血和免疫反应促进宿主防御^[47];IL-8通过诱导趋化、外分泌、呼吸爆发等方式激活中性粒细胞^[48];IL-10有助于维持免疫平衡和防止免疫过度激活^[49];IFN- γ 和TNF- α 促进炎性反应和免疫反应^[50]。研究发现,痛泻要方联合芍药汤可通过抑制IL-6,IL-8,TNF- α 等炎性因子的表达,而起到抗炎、增强肠道免疫屏障的作用,从而达到治疗溃疡性结肠炎的目的^[51]。林峰^[52]研究发现,痛泻要方治疗肝郁脾虚型IBS-D患者的疗效确切,其作用机制可能与通过下调乙状结肠黏膜IL-1 β 表达和上调IL-10表达相关。

3.4 改善胃肠道动力

痛泻要方对胃肠道动力有双向调节作用。目前,关于IBS的发病机制尚不明确,可能与肠道平滑肌障碍、内脏痛觉高敏、脑-肠功能失调、肠道炎症、胃肠动力异常密切相关。而胃肠道动力异常在该病的发病中尤为重要,临床表现为腹泻、便秘等胃肠道紊乱症状^[53]。肠道平滑肌亢进会导致腹痛、腹泻等腹部不适症状,但

平滑肌抑制又会导致便秘。 Ca^{2+} , Cl^{-} , Na^{+} , K^{+} 等离子参与的肠道平滑肌的电荷运动与胃肠道功能紊乱的发生密切相关。远端结肠平滑肌的收缩是由多个 Ca^{2+} 通道调节的, Ca^{2+} 通道直接或间接控制平滑肌的收缩性,参与调节细胞的多种重要功能^[54]。郑依玲等^[55]研究发现,痛泻要方破壁饮片及传统饮片可协同维拉帕米阻断电压门控离子通道(VGC),抑制细胞外 Ca^{2+} 进入细胞内,并促进细胞内 Ca^{2+} 外流,使钙库逐渐耗竭,减少肌条收缩活动,减弱肠道平滑肌收缩的张力、频率、振幅。汪建伟等^[56]研究发现,痛泻要方既能对抗激惹的胃肠运动,使亢进的胃排空和肠蠕动趋于正常,还能促进受抑的胃肠道运动,具有双向调节作用,其作用机制可能与胆碱能系统有关。

3.5 缓解焦虑与抑郁情绪

痛泻要方具有缓解抑郁、焦虑、紧张、急躁等负面情绪的作用。IBS患者临床主要表现为胃肠功能紊乱和负面情绪,严重时甚至可出现不同程度的精神障碍^[57]。抑郁、焦虑等负面情绪又能影响IBS的发生、发展,两者相互影响、互为因果,形成恶性循环^[58]。研究发现,痛泻要方可通过干预脑-肠轴发挥作用,改善IBS-D伴焦虑状态患者的临床症状^[59]。5-HT是一种神经递质,主要分布在人类的松果体和下丘脑中,参与痛觉、睡眠、体温等生理功能的调节,并与多种疾病的发生相关,如失眠、精神疾病、抑郁症、偏头痛等^[60]。张北华等^[61]的研究结果显示,痛泻要方可通过降低IBS-D模型小鼠中5-HT的水平,降低内脏高敏感性,缓解焦虑和抑郁情绪。刘远成等^[62]研究发现,对于病变位于直肠的轻中度肝郁脾虚型合并焦虑状态的溃疡性结肠炎患者,痛泻要方联合西药的疗效优于单纯西药治疗,且可改善患者的焦虑、抑郁情绪。

4 展望

痛泻要方是治疗肝郁脾虚的代表方剂,具有保护胃肠道黏膜、调节肠道菌群、抗炎、改善胃肠动力、缓解焦虑和抑郁情绪等作用,治疗IBS、功能性消化不良、溃疡性结肠炎等胃肠道疾病疗效良好。近年来,已有研究鉴别出痛泻要方中活性成分的化学成分,并阐明了其治疗胃肠道疾病的机制,为痛泻要方治疗胃肠道疾病提供了科学基础,但该方剂的作用机制还有待进一步研究。临床研究表明,痛泻要方广泛用于治疗多种胃肠道疾病,且取得了显著疗效,但需更严格的大规模临床试验验证疗效。随着未来新技术的发展和应用,可进一步从控制有效成分的质量,深入研究该方剂的作用机制,以及从探讨合适的病证结合模型等方面进行广泛、深入地研究,充分发挥中医药治疗胃肠道疾病的优势。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 李冀,连建伟. 方剂学[M]. 北京:中国中医药出版社,2016:146-147.
- [3] 顾思浩,孔维崧,张彤,等. 白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展[J]. 中华中医药学刊,2020,38(1):69-73.
- [4] 叶先文,夏澜婷,任洪民,等. 白芍炮制的历史沿革及化学成分、药理作用研究进展[J]. 中草药,2020,51(7):1951-1969.
- [5] 欧立娟,刘启德. 陈皮药理作用研究进展[J]. 中国药房,2006,17(10):787-789.
- [6] 陈雨秋,张涛,陈长宝,等. 防风的化学成分、提取工艺及药理作用研究进展[J]. 江苏农业科学,2021,49(9):43-48.
- [7] 王艳宏,张秋樾,历凯,等. HPLC-PDA同时测定白术-白芍单味药、药对、复方中5种有效成分的含量[J]. 上海中医药杂志,2018,52(4):101-106.
- [8] 赵清玉,张森,赵文静,等. 痛泻要方物质基础及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(8):237-245.
- [9] 徐健,曾万祥,王晓东,等. 陈皮的化学成分与药理学作用研究进展[J]. 中国野生植物资源,2022,41(10):72-76.
- [10] 彭苏芹,严志宏,向汝群,等. 痛泻要方水煎液化学成分的分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(10):183-191.
- [11] 王健,张珍珍,梅秀珍,等. 黄酮类化合物的抗菌作用及机制研究进展[J]. 江苏农业科学,2023,51(1):1-8.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] BAI T, XIA J, JIANG Y, et al. Comparison of the Rome IV and Rome III criteria for IBS diagnosis: A cross-sectional survey[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2017, 32(5): 1018-1025.
- [17] 王桐芮,傅文斌,孙弋淇,等. 痛泄要方缓解肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合征患者内脏高敏的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(9):97-102.
- [18] ZHOU Y, HAN S, HE Y. Clinical Effects and Safety of Tong-xieyaofang on Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Trails[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM, 2019, 2019:4893876.
- [19] 安丽芳. 加味痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征(IBS-D) 肝郁脾虚证的临床研究[D]. 晋中:山西中医药大学,2017.
- [20] 何顺勇,乔建峰,陈朝元,等. 加味痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效及其对患者焦虑状态的影响[J]. 临床合理用药杂志,2022,15(33):66-69.
- [21] 杜刚毅,林锡芬,樊红革. 加味痛泻要方内服配合中药脐疗治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效[J]. 中国肛肠病杂志,2016,36(8):46-48.
- [22] 周毅,王晗,陈晓娟,等. 痛泻要方加味结合艾灸治疗腹泻型肠易激综合征疗效和机制研究[J]. 浙江中西医结合杂志,2020,30(9):725-728.
- [23] 舒贤周,周毅. 痛泻要方加味联合针灸治疗腹泻型肠易激综合征临床研究[J]. 新中医,2022,54(19):71-74.
- [24] VANHEEL H, CARBONE F, VALVEKENS L, et al. Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2017, 112(1):132-140.
- [25] 李军祥,陈言,李岩. 功能性消化不良中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2017,25(12):889-894.
- [26] 雷兆明,王晓华. 痛泻要方加味治疗功能性消化不良126例临床观察[J]. 中医临床研究,2011,3(14):38.
- [27] 袁振仪,陈威,文维农,等. 痛泻要方的组方分析及其治疗FD的应用进展[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(70):13851.
- [28] 李玉洁,邓娜,简晓源,等. 痛泻要方治疗溃疡性结肠炎的Meta分析[J]. 中国中医急症,2022,31(1):7-10.
- [29] 文云波,杨勇,何开强,等. 痛泻要方合四逆散加味治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及作用机制[J]. 中药材,2022,45(1):220-224.
- [30] 任峥嵘. 痛泻要方在慢性结肠炎患者中的应用效果观察[J]. 中国肛肠病杂志,2019,39(7):21-22.
- [31] 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.
- [32] WANG JP, DONG LN, WANG M, et al. MiR-146a regulates the development of ulcerative colitis via mediating the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2019, 23(5): 2151-2157.
- [33] CHAMANARA M, RASHIDIAN A, MEHR SE, et al. Melatonin ameliorates TNBS-induced colitis in rats through the melatonin receptors: involvement of TLR4/MyD88/NF- κ B signalling pathway[J]. Inflammopharmacology, 2019, 27(2): 361-371.
- [34] 樊俐慧,朱向东,王志刚,等. 痛泻要方对肝郁脾虚型溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜的保护作用[J/OL]. 中成药,2023:

- 1 - 7 [2023 - 05 - 21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20230329.1512.002.html>.
- [35] DOWNS IA, ARONIADIS OC, KELLY L, et al. Postinfection Irritable Bowel Syndrome: The Links Between Gastroenteritis, Inflammation, the Microbiome, and Functional Disease [J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2017, 51(10): 869 - 877.
- [36] MONDELAERS SU, THEOFANOUS SA, FLORENS MV, et al. Effect of genetic background and postinfectious stress on visceral sensitivity in *Citrobacter rodentium* - infected mice [J]. *Neurogastroenterology and Motility*, 2016, 28(5): 647 - 658.
- [37] 王文峰, 司会强, 方妹辉. 四君子汤合痛泻要方对感染后肠易激综合征肝郁脾虚证小鼠肠道免疫及黏膜屏障功能的影响 [J]. *天津中医药*, 2021, 38(11): 1449 - 1455.
- [38] 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 Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 19(1): 337.
- [39] 丁姮月, 孙宏文. 肠道菌群与腹泻型肠易激综合征相关性的研究进展 [J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(1): 119 - 125.
- [40] 肖 熠. 肠道微生物与宿主免疫应答及其互作机制 [D]. 成都: 四川农业大学, 2018.
- [41] 李 云, 肖倩倩, 赵娟妮, 等. 肠道菌群与引起炎症性肠病的相关机制研究进展 [J/OL]. *医学研究杂志*: 2022: 1 - 5 [2023 - 05 - 21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5453.R.20220822.1147.002.html>.
- [42] 陈 杰, 翟景波, 吕昌龙, 等. 基于“肠 - 关节轴”探讨中药 - 肠道菌群互作治疗自身免疫性关节炎研究新进展 [J/OL]. *中国免疫学杂志*, 2023: 1 - 14 [2023 - 05 - 21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.R.20230420.1544.004.html>.
- [43] 刘慧英. 痛泻要方对肝气乘脾证泄泻小鼠肠道菌群的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [44] 李 媛. 腹泻型、便秘型以及混合型肠易激综合征患者肠道菌群的差异性比较 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(46): 61 - 62.
- [45] 李凌一, 龙佳森, 崔树磊, 等. 痛泻要方对肝郁脾虚型 IBS - D 大鼠肠道菌群的干预效果 [J]. *山西中医*, 2021, 37(12): 50 - 53.
- [46] 何小华, 陈建勇. 炎症性肠病发病的相关免疫机制 [J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2011, 51(10): 93 - 96.
- [47] TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. IL - 6 in inflammation, immunity, and disease [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2014, 6(10): a016295.
- [48] BAGGIOLINI M, CLARK - LEWIS I. Interleukin - 8, a chemotactic and inflammatory cytokine [J]. *FEBS Letters*, 1992, 307(1): 97 - 101.
- [49] OUYANG W, RUTZ S, CRELLIN NK, et al. Regulation and functions of the IL - 10 family of cytokines in inflammation and disease [J]. *Annual Review of Immunology*, 2011, 29: 71 - 109.
- [50] MA X, SHIN YJ, JANG HM, et al. *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium longum* alleviate colitis and cognitive impairment in mice by regulating IFN - γ to IL - 10 and TNF - α to IL - 10 expression ratios [J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 20659.
- [51] 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.
- [52] 林 峰. 痛泻要方治疗肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合征患者的临床观察及对 IL - 1 β 、IL - 10 表达的影响 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2019.
- [53] 蒋梦真, 琚 坚. 肠易激综合征发病机理的研究进展 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2008, 17(12): 1042 - 1044.
- [54] KONG DH, ZHOU H, SONG J, et al. Capacitative Ca²⁺ entry is involved in ACh - induced distal colon smooth muscle contraction in rats [J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2006, 58(2): 149 - 156.
- [55] 郑依玲, 梅全喜, 欧阳勇, 等. 痛泻要方破壁饮片及其传统饮片对大鼠离体小肠平滑肌收缩的抑制作用 [J]. *中国药业*, 2021, 30(11): 36 - 39.
- [56] 汪建伟, 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.
- [57] 兰 翔. 基于抗抑郁相关信号通路研究痛泻要方缓解 IBS - D 精神心理因素失衡机制 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [58] FOND G, LOUNDOU A, HAMDANI N, et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta - analysis [J]. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2014, 264(8): 651 - 660.
- [59] 赖金枚, 陈朝元, 何顺勇, 等. 加味痛泻要方治疗 D - IBS 伴焦虑状态患者的效果观察 [J]. *中外医学研究*, 2019, 17(32): 161 - 163.
- [60] VILA - PUEYO M, PAGE K, MURDOCK PR, et al. The selective 5 - HT(1F) receptor agonist lasmiditan inhibits trigeminal nociceptive processing: Implications for migraine and cluster headache [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2022, 179(3): 358 - 370.
- [61] 张北华, 王 微, 王凤云, 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.
- [62] 刘远成, 李永海, 吕文辉, 等. 痛泻要方辅助治疗轻中度肝郁脾虚型溃疡性结肠炎直肠型合并焦虑状态临床研究 [J]. *中医药临床杂志*, 2020, 32(10): 1914 - 1918.

(收稿日期: 2023 - 05 - 29; 修回日期: 2024 - 03 - 30)