

引用:黄兰叶,唐一洲,韦维,龙丹,周志鹏. 中医药治疗腹泻型肠易激综合征的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2021,37(11):207-210.

中医药治疗腹泻型肠易激综合征的研究进展

黄兰叶,唐一洲,韦 维,龙 丹,周志鹏

(广西中医药大学第一附属医院,广西 南宁,530023)

[关键词] 肠易激综合征;腹泻型;中医药疗法;综述;学术性

[中图分类号] R259.744 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.11.063

腹泻型肠易激综合征(IBS-D)是一种以反复腹痛、腹胀等不适,同时伴有排便频率和大便性状改变为主要特征的功能性肠病^[1]。IBS-D 的发病率呈逐年上升趋势^[2],其病因与发病机制仍未十分明确,目前认为其主要与肠道微生态紊乱、胃肠动力功能异常、肠道高敏感性、黏膜变化和免疫功能丧失、遗传与环境因素、心理因素(如应激和焦虑)、菌-脑-肠轴紊乱等有关^[3-5]。临床上患者一般情况尚可,且使用常规检查方法难以发现确切的器质性损害。本病虽未威胁患者生

命,但其病程较长,腹泻症状反复发作,使患者的生活、工作、社交、经济等均受到影响^[6]。常规治疗方案以联用益生菌制剂、调节肠道动力、止泻解痉、抗焦虑等对症治疗为主^[7-8],虽然在一定程度上可缓解患者病情,改善症状,但由于缺乏特效治疗药物,疗效仍不尽人意。而该病作为中医优势病种,其治疗方案多样,且疗效确切^[9]。随着微生态学的发展,肠道菌群所体现出来的生理病理作用也得到了重视。现笔者就中医药通过调节肠道菌群治疗 IBS-D 及其相关机制综述如下。

第一作者:黄兰叶,女,2018 级硕士研究生,医师,研究方向:中医药防治消化系统疾病

通讯作者:韦维,男,医学博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治消化系统疾病,E-mail:51855223@qq.com

- [10] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志,2017,97(24):1844-1856.
- [11] 滕桂云. 腹针、腕踝针治疗焦虑症睡眠障碍的临床研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2014.
- [12] 周礼霞. 腕踝针联合中药治疗对顽固性失眠的临床疗效[J]. 内蒙古中医药,2019,38(10):45-46.
- [13] 晏上海. 腕踝针上 1 治疗失眠的临床疗效观察[D]. 福州:福建中医药大学,2011.
- [14] 纪永贤,吴佳瞳,王绪光,等. 腕踝针上 1 治疗失眠患者的临床研究[J]. 中国伤残医学,2016,24(3):151-152.
- [15] 李然,刘景璐,宋红莉,等. 腕踝针在失眠患者中应用的临床疗效研究[J]. 河北中医学报,2019,34(3):42-44.
- [16] 宋媛,李虹,赵焕烽,等. 腕踝针治疗失眠症 48 例[J]. 中国老年学杂志,2014,34(18):5233-5234.
- [17] 任建宁. 体针配合腕踝针治疗抑郁型失眠症临床观察[J]. 上海针灸杂志,2011,30(8):527-528.
- [18] 张雅玲. 腕踝针配合体针治疗失眠的疗效观察[D]. 南京:南京中医药大学,2015.
- [19] 郑坛明. 浅针配合腕踝针及耳穴贴压磁珠治疗失眠 260 例临床观察[J]. 四川中医,2012,30(8):143-144.
- [20] 李永红,张万龙,汪芾,等. 揸针配合针刺治疗失眠临床观察[J]. 中医临床研究,2017,9(3):89-90,92.
- [21] 张忠伟. 眼针结合腕踝针治疗不寐的临床观察[J]. 光明中
- 医,2018,33(8):1151-1152.
- [22] 韩誉功. 腕踝针配合耳针治疗失眠临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘:电子版,2014,(23):137-137.
- [23] 王胜. 腕踝针加耳穴压籽治疗高原地区失眠症的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(9):1082-1083.
- [24] 叶富英,林胜友,蔡亚红,等. 腕踝针配合耳穴贴压治疗围化疗期失眠症疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2013,32(3):207-208.
- [25] 刘丛,张艳,刘亚丽,等. 针药并用治疗丛集性头痛所治失眠症的疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2019,38(7):718-722.
- [26] 许卫国. 腕踝针结合穴位注射治疗失眠症疗效观察[J]. 中国民间疗法,2015,23(7):27-28.
- [27] 王晓秋,吴文忠,刘成勇,等. 基于中医体质失眠影响因素的 Logistic 回归分析[J]. 中国中西医结合杂志,2020,40(3):304-308.
- [28] 郑颖力. 腕踝针配合艾灸涌泉穴治疗中风后失眠的临床效果观察[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(63):178.
- [29] 杜金凯,赵福康,尤恩玉. 子午流注纳甲法开穴的运用[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(2):227-228.
- [30] 赵娜. 腕踝针联合子午流注治疗仪治疗失眠症的疗效观察[J]. 心血管外科杂志:电子版,2019,8(3):40.
- [31] 胡甜甜,周爽,方凡夫,等. 腕踝针治疗中老年患者睡眠障碍临床随机对照研究[J]. 吉林中医药,2014,34(9):948-950,955.

(收稿日期:2020-09-14)

1 肠道菌群与 IBS-D 的关系

人体肠道内寄居的菌群组成复杂、数量庞大,包括细菌、真菌、病毒等多种微生物,其中细菌占肠道微生物的99%以上,数量比人体自身细胞多10倍以上,在机体中存在着500~1000种细菌^[10]。肠道内庞大复杂的微生物群与正常人体始终处于互利共生的平衡状态,肠道菌群是一个复杂而灵活的生态系统,因此阶段的不同或环境的改变会使肠道菌群增长率和存活率发生波动,如岁数增长、饮食习惯改变、肠道动力异常、心理压力增大、抗生素的使用等。肠内菌群比例若发生变化,将导致肠道微生物失衡,并影响肠道菌群一系列的重要生理功能,如免疫、抗炎、代谢、营养、肠道黏膜屏障等^[11]。通过对 IBS-D 患者肠道微生物组成的研究发现,IBS-D 患者肠道菌群情况与健康人群比较,差异有统计学意义,主要改变为菌种多样性变化,双歧杆菌属和乳酸杆菌属等有益菌减少,肠道菌群抗移植性降低,肠球菌、肠杆菌等致病菌比例增多及较高的小肠细菌过度生长发生率^[12-13]。有研究发现,益生菌可调节肠道菌群,从而缓解患者腹痛、排便及焦虑抑郁等状态^[14]。

2 中医学对 IBS-D 及肠道菌群的认识

本病属中医学“腹痛”“泄泻”等范畴。历朝历代,众多医家对本病病因病机进行了论述。《内经》阐述了该病与感受风寒湿邪等外因以及饮食、起居、情志等内因有关。宋代·陈无择《三因极一病证方论》亦对此做了补充与拓展,认为此病与中医七情变化关系密切。在脏腑论治中,以肝脾论述该病者较多,如《景岳全书》以及《医方考》。而《医精经义》《症因脉治》则从肺肾角度提出了不同观点,丰富了该病的理论认识^[15]。而中医学整体观、天人相应、藏象理论、扶正祛邪、阴阳学说等基础理论蕴含着肠道菌群与机体相关疾病联系^[16]。

2.1 中医药治疗 IBS-D 多因感受外邪、饮食所伤、情志失调、病后体虚等使脏腑功能、肠道分清泌浊及正常传导功能失常导致。中医学认为,肠道菌群失调是阴阳失衡、脏腑功能失调、正虚邪盛的结果。现代学者认为 IBS-D 证型主要分为脾虚湿盛证、脾胃湿热证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证及寒热错杂证^[17]。

2.1.1 脾虚湿阻证 刘靖等^[18]通过研究认为,该病发病根源在于脾气虚弱、失其健运,以致水谷运化失司,土虚木侮,从而发病。并提出基础治法为健脾,配以化湿行滞等法,可取良效。参苓白术散出自于《太平惠民和剂局方》,为健脾化湿之经典方剂。动物实验研究表明,该方具有促进有益菌的定植,抑制致病菌或条件致病菌的过度增殖,从而实现菌群调整,与微生物调节剂功效相似^[19]。滕晋等^[20]发现在西药治疗的基础上加参苓白术散合逍遥散治疗 IBS-D 能取得较好的临床效果,在控制病情复发方面有明显优势。亦有研究表明,参苓白术散不仅对肠道益生菌表现出明显的扶植作用,如增加双歧杆菌、乳酸杆菌等数量,还能降低肠

球菌、大肠埃希菌菌量,间接抑制条件致病菌及病原菌,在维护肠道菌群平衡功能上效果明显^[21]。

2.1.2 脾胃湿热证 葛根芩连汤为东汉张仲景所著名方之一,具有清里止利兼以解表的功效。岳珍珍等^[22]研究发现葛根芩连汤合四逆散治疗湿热型 IBS-D,在降低 IBS-D 患者血清及结肠黏膜白细胞介素-6(IL-6)的表达方面,明显优于马来酸曲美布汀,可以有效改善腹痛腹泻症状。陈阳等^[23]研究表明葛根芩连汤可以通过增加阿克曼菌属的数量,降低与肠道炎症疾病相关的梭菌属的数量,降低急性炎症引起的血清 IL-6 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平,上调白细胞介素 10(IL-10)表达,故葛根芩连汤可以调节炎症因子水平,发挥益生元的活性,从而改善肠道菌群结构及肠道屏障功能,维持肠道的微生态平衡。

2.1.3 肝郁脾虚证 张星星等^[24]将 70 例 IBS-D 肝郁脾虚证患者采用随机数字表法分成 2 组,观察组予健脾疏肝方联合针灸治疗,对照组予口服匹维溴铵。结果发现,观察组双歧杆菌属等有益菌增加,肠杆菌数量减少,肠道菌群定植抗力(CR)升高,而对照组对各类菌群无显著调节作用。痛泻要方源自《丹溪心法》,方中白术、白芍、防风、陈皮配伍精妙独特,为治疗土虚木乘痛泄之名方。姚思杰等^[25]将 116 例肝郁脾虚型 IBS-D 患者分为观察组及对照组,分别予痛泻要方及匹维溴铵口服治疗,观察组治疗后肠道嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、粪链球菌较对照组增长,故痛泻要方可改善肠道菌群失调,减轻肝郁脾虚型 IBS-D 患者腹痛、腹泻等临床症状。

2.1.4 脾肾阳虚证 四神丸为《内科摘要》治疗脾肾阳虚所致泄泻的经典名方。刘佳星等^[26]研究发现四神丸除了能降低大鼠肠道高敏感性外,还能调节梭菌属、Turicibacter 和 Romboutsia 的丰度,同时下调变形菌门和支原体属,说明四神丸可以通过调节肠道微生态平衡,发挥治疗 IBS-D 的作用。

2.1.5 寒热错杂证 中医学认为本病病程较长,病机复杂,随着病情发展可出现寒热错杂、虚实并见的证候。乌梅丸源于张仲景《伤寒论》中的厥阴病篇,可“主久利”。现代实验研究表明乌梅丸具有抗炎、调节免疫、促进胃肠功能恢复、调节肠道菌群、修复黏膜屏障等作用^[27]。丁晓洁等^[28]将其治疗 IBS-D 模型大鼠,发现乌梅丸可以升高大鼠双歧杆菌/肠杆菌(B/E),提升 CR,降低 TNF- α 和 IL-6 的含量和肠道敏感性。乌梅丸可通过调整肠道菌群构造及下调血清炎症因子水平,从而缓解 IBS-D 腹痛、腹泻症状。

3 中医药调节肠道菌群治疗 IBS-D 的相关机制

3.1 保护肠黏膜屏障 肠黏膜屏障是维持肠道微生物稳态的一大因素,可抵御致病菌^[29]。正常情况下,肠道菌群具有促进肠黏膜屏障生长的作用,正常菌群释放短链脂肪酸(SCFA)抑制肠黏膜通透性。但当肠道菌群结构发生改变时,肠上皮细胞摄入 SCFA 不足,影响紧密连接蛋白的分布,

导致 IBS-D 患者肠黏膜通透性增高。其中,膜周蛋白 ZO-1 是紧密连接蛋白的重要骨架蛋白,可维持上皮屏障的完整性和通透性^[30]。此外,双歧杆菌可以定植黏附在肠黏膜上,抑制致病菌释放蛋白酶,阻止有害菌移位至黏膜下层^[31]。在 IBS-D 患者的肠道黏膜组织中,由于肠道有益菌群数量减少,条件致病菌大量繁殖,ZO-1 的表达下降,导致肠黏膜局部损伤。当乳酸杆菌、双歧杆菌等肠内益生菌丰度上升,可上调肠上皮紧密连接蛋白的表达,从而促进肠黏膜的恢复^[32]。齐绍云等^[33]研究发现,中药防风可增加 IBS 模型大鼠双歧杆菌、乳酸杆菌的数量,抑制条件致病菌;降低大鼠结肠黏膜丝氨酸蛋白酶活性,使 PAR-2 mRNA 基因表达下调,增加紧密连接 ZO-1 蛋白的表达,从而有效地缓解了炎症后肠易激综合征(PI-IBS)大鼠腹泻症状,其作用机制与调节肠道菌群和抑制丝氨酸蛋白酶信号有关。

3.2 调节免疫功能 肠道菌群与机体整体免疫系统和肠道黏膜免疫相互关联、相互影响^[34]。肠道菌群可抵御外来病原体感染,其主要是通过促进机体免疫系统发育和成熟、强化肠道黏膜免疫能力和促进肠黏膜组织修复来实现^[35-36]。有研究证实,当小鼠菌群失调时其肠内毒素、炎症介质、血清 P 物质(SP)增加,血清免疫球蛋白 G(IgG)及血管活性肠多肽(VIP)减少,最终导致肠黏膜损伤^[19]。而分型免疫球蛋白 A(IgA)等多种抗炎因子受肠道菌群的影响,能在肠腔内发挥免疫功能的作用,可阻止细菌穿过肠黏膜上皮,从而保护了黏膜屏障^[37]。唐华羽等^[38]研究发现,四君子汤多糖能够纠正脾虚造模小鼠肠道菌群失调,并提高 IgA 水平,改善白细胞中中性细胞、淋巴细胞以及多核细胞的构成比,激活肠道黏膜局部的免疫应答,增强免疫功能。有研究发现口服双歧杆菌的黑色素瘤小鼠树突状细胞数量明显增加,同时也促进了具有抗肿瘤特异性的 CD8⁺T 细胞的增殖,表明双歧杆菌可促进树突状细胞增殖和增强其免疫激活功能^[39]。苏家辉等^[40]将 110 例脾虚湿盛型腹泻患儿作为研究对象,对照组给予双歧杆菌四联活菌片治疗,治疗组在对照组基础上给予温脾止泻散敷脐联合捏脊疗法,结果显示治疗组双歧杆菌、乳酸杆菌、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤细胞(NK)高于对照组,葡萄球菌、大肠埃希菌、CD8⁺、内毒素、尿乳果糖/甘露醇(L/M)、二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸显著低于对照组,表明了温脾止泻散敷脐联合捏脊疗法治疗儿童腹泻效果显著,能显著缓解症状,促进肠黏膜屏障功能恢复,改善肠道菌群紊乱,提高患儿免疫功能。

3.3 调节脑肠菌轴 肠道和中枢神经系统功能通过神经、内分泌和免疫途径形成的双向调节作用称为“脑肠轴”^[41]。而肠道菌也是其重要成员,肠道菌群的结构变化可通过脑肠轴直接影响大脑信号调节,并将肠道菌群与脑肠轴之间这种密不可分的交互调控关系系统命名为脑-肠道-微生物轴^[42]。IBS 的发病本质在罗马 IV 中明确为“脑-肠互动紊

乱”^[43],IBS 患者伴有脑肠轴调节功能异常可导致肠道脑肽含量的改变。研究显示,IBS 患者肠道菌群改变可影响情绪变化,肠道中 Lactobacillus 菌含量越高,焦躁、抑郁等负面情绪及 IBS 症状就越明显,说明肠道菌群与肠道神经系统-高级神经中枢的信息交流密切相关^[44-45]。IBS-D 之“痛泻”亦为“肠风飧泄”,即受情绪变化后腹痛腹泻、泻后痛减。姚思杰等^[25]采用痛泻要方治疗 IBS-D 患者,结果显示患者肠道嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、粪链球菌数量升高,血浆降钙素基因相关肽(CGRP)-VIP 等脑肠肽明显降低。

4 小 结

综上所述,中医学治疗 IBS-D 是通过调节微观的肠道菌群以宏观调整体的宿主,虽然中医药复方可通过多靶点、多途径治疗本病,但肠道微生态复杂多变,且目前研究多停留在观察现象的层面,缺乏对分子信号通路的研究,并不能很好地揭示其具体的作用机制和细节,因此在未来的研究中,希望更多地强调研究的深度,以便更好地促进中医学现代化进程。

参考文献

- [1] PIMENTEL MARK. Evidence-based management of irritable bowel syndrome with diarrhea[J]. The American Journal of Managed Care, 2018,24(3 Suppl):S35-S46.
- [2] 赵尔樱,周佳玮,褚海云,等. 肠易激综合征流行病学与致病因素研究进展[J]. 中国公共卫生, 2021,37(4):764-768.
- [3] FUKUDO S, KANEKO H, AKIHO H, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome[J]. Journal of Gastroenterology, 2015,50(1):11-30.
- [4] DROSSMAN DA, DROSSMAN AN. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV[J]. Gastroenterology, 2016,150(6):1262-1279.
- [5] CHRISTOPHER J. BLACK, ALEXANDER C. FORD. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2020,17(8):473-486.
- [6] MARK HEARN, PETER J WHORWELL, DIPESH H VASANT. Stigma and irritable bowel syndrome: a taboo subject[J]. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2020,5(6):607-615.
- [7] AKHIL MUNJAL, BHAVTOSH DEDANIA, BROOKS CASH. Update on pharmacotherapy for irritable bowel syndrome[J]. Current Gastroenterology Reports, 2019,21(6):1-7.
- [8] LACY BE, MEARIN F, CHANG L, et al. Bowel Disorders[J]. Gastroenterology, 2016,150(6):1393-1407.
- [9] 宾金秀, 欧阳波. 中医药治疗肠易激综合征近况[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018,18(A5):95-97.
- [10] JACK A GILBERT, MARTIN J BLASER, J GREGORY CAPO-RASO, et al. Current understanding of the human microbiome[J]. Nature Medicine, 2018,24(4):392-400.
- [11] 李琳, 李岩. 肠道菌群失调与功能性腹泻[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014,23(7):723-726.
- [12] UDAY C GHOSHAL, ABHIMANYU NEHRA, AKASH MATHUR, et

- al. A meta - analysis on small intestinal bacterial overgrowth in patients with different subtypes of irritable bowel syndrome[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2020, 35(6): 922-931.
- [13] ANNA KASSINEN, LOTTA KROGIUS-KURIKKA, HARRI M KI-VUOKKO, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(1): 24-33.
- [14] DISTRUTTI ELEONORA, MONALDI LORENZO, RICCI PATRIZIA, et al. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: new therapeutic strategies [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2016, 22(7): 2219-2241.
- [15] 单兆伟, 叶柏, 金妹茵. 中医药治疗腹泻型肠易激综合征临床述评[J]. *江苏中医药*, 2019, 51(6): 1-4.
- [16] 周月, 杜珊, 陈斌. 肠道微生态失衡理论的研究现状[J]. *中国病原生物学杂志*, 2019, 14(7): 867-870.
- [17] 张声生, 魏玮, 杨俭勤. 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.
- [18] 刘靖, 王风云, 卞立群, 等. 脾虚理论在功能性腹泻中的应用[J]. *环球中医药*, 2017, 10(4): 461-464.
- [19] 董开忠, 高永盛, 秦宁恩加, 等. 参苓白术散对抗生素引起肠道菌群失调小鼠的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(1): 154-157.
- [20] 滕晋, 王丹, 向露, 等. 参苓白术颗粒预防老年抗生素相关性肠道菌群失调的 RCT 研究[J]. *成都中医药大学学报*, 2015, 38(3): 52-54.
- [21] 辜沁, 舒青龙. 基于肠道微生态的参苓白术散药理研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(3): 674-676.
- [22] 岳珍珍, 黄适, 玉颖, 等. 葛根芩连汤合四逆散对湿热型腹泻型肠易激综合征患者临床疗效及血清 IL-6 的影响[J]. *云南中医学院学报*, 2018, 41(5): 21-26.
- [23] 陈阳, 陆杰, 朱思敏, 等. 基于高通量测序技术研究葛根芩连汤及其配伍对急性肠炎大鼠肠道菌群多样性的影响[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(6): 1406-1417.
- [24] 张星星, 吴坚, 裴丽霞, 等. 健脾疏肝法对腹泻型肠易激综合征患者疗效观察及对肠道菌群的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(13): 79-86.
- [25] 姚思杰, 王栩芮, 张明明. 痛泻要方对肝郁脾虚型 IBS-D 患者的临床疗效及其机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(12): 107-113.
- [26] 刘佳星, 王彦礼, 李彧, 等. 四神丸对腹泻型肠易激综合征大鼠肠道菌群影响的实验研究[J]. *药学学报*, 2019, 54(4): 670-677.
- [27] 丁晓洁, 董正平. 乌梅丸的实验研究进展[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(12): 52-55.
- [28] 丁晓洁, 孙喜灵, 于晓飞, 等. 乌梅丸对腹泻型肠易激综合征模型大鼠肠道菌群和炎症因子的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(6): 1296-1299, 1345.
- [29] ANTONIO DI MAURO, JOSEF NEU, GIUSEPPE RIEZZO, et al. Gastrointestinal function development and microbiota[J]. *Italian Journal of Pediatrics*, 2013, 39(1): 15.
- [30] ZEISEL MIRJAM B, DHAWAN PUNITA, BAUMERT THOMAS F. Tight junction proteins in gastrointestinal and liver disease[J]. *Gut*, 2019, 68(3): 547-561.
- [31] ALVAREZ-MARTIN PABLO, O'CONNELL MOTHERWAY MARY, TURRONI FRANCESCA, et al. A two-component regulatory system controls autoregulated serpin expression in bifidobacterium breve UCC2003[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2012, 78(19): 7032-7041.
- [32] XIANG LING, PENG LINGLONG, DU WEIXIA, et al. Protective effects of bifidobacterium on intestinal barrier function in LPS-induced enterocyte barrier injury of aco-2 monolayers and in a rat NEC model[J]. *PLoS ONE*, 2016, 11(8): e0161635.
- [33] 齐绍云, 蔡洁毅, 周龙艳, 等. 防风对 PI-IBS 模型大鼠肠道菌群及丝氨酸蛋白酶信号的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2015, 26(6): 790-796.
- [34] 周联, 黄绍伟, 罗霞, 等. 肠道黏膜免疫进展为中药免疫研究提供的机遇[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(24): 2945-2952.
- [35] YASMINE BELKAID, OLIVER J. HARRISON. Homeostatic immunity and the microbiota[J]. *Immunity*, 2017, 46(4): 562-576.
- [36] MARCUS FULDE, MATHIAS W. HORNEF. Maturation of the enteric mucosal innate immune system during the postnatal period[J]. *Immunological Reviews*, 2014, 260(1): 21-34.
- [37] ANTONIO DI MAURO, JOSEF NEU, GIUSEPPE RIEZZO, et al. Gastrointestinal function development and microbiota[J]. *Italian Journal of Pediatrics*, 2013, 39(1): 15.
- [38] 唐华羽, 李玉芝, 李长德, 等. 四君子汤总多糖对小鼠肠道菌群及免疫功能的影响[J]. *陕西中医*, 2016, 37(12): 1688-1691.
- [39] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, et al. Commensal bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089.
- [40] 苏家辉, 刘翠瑛. 温脾止泻散敷脐联合捏脊疗法对儿童脾虚湿盛型腹泻患儿肠黏膜屏障功能、肠道菌群及细胞免疫水平影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(6): 136-139.
- [41] DINAN TIMOTHY G, CRYAN JOHN F. The microbiome-gut-brain axis in health and disease[J]. *Gastroenterology clinics of North America*, 2017, 46(1): 77-89.
- [42] CRYAN JF, DINAN TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour[J]. *Nature Reviews*, 2012, 13(10): 701-712.
- [43] 徐三荣. 功能性胃肠道疾病罗马诊断标准的历史变迁及标准 IV[J]. *中华诊断学电子杂志*, 2016, 4(3): 184-190.
- [44] YIXUAN LIU, LU ZHANG, XIAOQI WANG, et al. Similar fecal microbiota signatures in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and patients with depression[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(11): 1602-1611.
- [45] SI JIAN-MIN, YU YING-CONG, FAN YU-JING, et al. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2004, 10(12): 1802-1805.