

# 健脾中药复方治疗脾虚证作用机制研究 现状与展望<sup>\*</sup>

尹晓岚<sup>1,2</sup>, 马祥雪<sup>1,2</sup>, 张北华<sup>1,2</sup>, 唐旭东<sup>2,3\*\*</sup>

(1. 中国中医科学院西苑医院 北京 100091; 2. 北京市脾胃病研究所 北京 100091;  
3. 中国中医科学院 北京 100091)

**摘要:**本文查阅了近10年来国内外报道的有关健脾中药复方治疗脾虚证的相关研究,聚焦胃肠动力障碍、线粒体功能障碍、内脏高敏感、消化道机械屏障破坏、肠道微生态紊乱、免疫状态失衡6方面,概述分析了常见胃肠病健脾中药复方作用机制研究的进展与不足,旨在为健脾中药复方相关机制研究提供理论支持。

**关键词:**健脾中药复方 脾虚证 作用机制 研究进展

doi: 10.11842/wst.20230326006 中图分类号: R285 文献标识码: A

脾虚证是一组集中反映脾脏生理功能不足,类似于现代医学消化机能减退、营养吸收障碍、能量代谢紊乱、抗病能力下降和各组织机能衰弱的综合症候群,涉及多个系统多种疾病。《脾胃论》云“脾胃虚则五脏六腑、十二经、十五络、四肢皆不得营运之气而百病出焉”,故脾虚证实际为多种疾病的重要病理基础。随着中医证候研究手段的现代化,结合证候动物模型的应用,脾虚证生物学本质被逐步揭示,以消化系统为中心,涵盖了消化道动力、分泌、免疫、微生态等表型特征及多基因、多蛋白等分子机制。中医健脾方剂治疗脾虚证是为正治,临床疗效确切,依托经典中医健脾方剂、化裁方或自拟方,以脾胃优势病种为研究对象开展药效机制研究是基于“方证相应”证本质研究的重要部分,也是国内健脾中药复方药效研究的主流方式。为了明确健脾中药复方治疗消化系统疾病脾虚证的作用机制,为后续深入中药复方机制创新性研究提供借鉴和参考,现将近10年来国内外有关健脾中药复方治疗消化系统疾病脾虚证的相关机制研究

综述如下。

## 1 消化道动力调节机制

中医认为,健脾益气能增强机体原动力,促进“脾升胃降”功能<sup>[1]</sup>。既往研究表明,健脾中药复方可通过直接调控消化道平滑肌收缩关键蛋白参与调节胃肠动力。如钟子劭等<sup>[2]</sup>通过碘乙酰胺灌胃叠加小平台站立叠加饥饿失常法构建脾虚大鼠模型,经典健脾方剂四君子汤可显著提高模型组大鼠升高胃平滑肌CaM、MLCK蛋白、MLCK mRNA表达水平及MLCK活性以增加胃排空。进一步深入研究表明,经典脾虚证动物模型胃肠道慢波频率及振幅显著下降,胃肠动力基本功能单位壁内神经-Cajal间质细胞(Interstitial cells of Cajal, ICC)-平滑肌网络(ENS-ICC-SMC)出现病理改变<sup>[3]</sup>,健脾中药复方可显著改善胃排空、小肠推进率,提高模型动物血清、胃窦、小肠组织ICC特异性受体Kit及其天然配体SCF表达,用药后消化道肌层ICC形态饱满,ENS-ICC-SMC结构基本完整表达<sup>[4-6]</sup>。除了

收稿日期:2023-03-26

修回日期:2024-01-31

<sup>\*</sup> 中国中医科学院国家中医药传承创新团队项目(ZYYCXTD-C-202010);中医药治疗难治性胃肠病的传承与创新团队,负责人:唐旭东;国家自然科学基金委员会青年项目(8200153465);基于HIFs转换研究通降颗粒干预混合反流诱导RE食管上皮炎症性低氧状态的作用机制,负责人:尹晓岚。

<sup>\*\*</sup> 通讯作者:唐旭东,本刊副主编,主任医师,首席研究员,主要研究方向:中医药防治消化系统疾病的临床与基础研究。

胃肠道肌电活动的功能单位,健脾中药复方还可通过调控神经递质-胃肠激素分泌及平滑肌舒缩参与调节胃肠动力,如增加具备兴奋作用的胃肠肌间神经丛中AChE、SP、5-HT阳性神经分布,减少具备抑制作用的VIP、NO阳性神经分布。郭蕾等<sup>[7]</sup>通过拆方研究发现补中益气汤中的升柴“要药”配伍可通过调节脾虚胃肠动力障碍大鼠血清胃肠激素水平(胃泌素、胃动素、血肌酸激酶)发挥促胃肠动力作用,且其中引阳明清气上行的升麻促胃肠动力作用优于升少阳清气上行的柴胡。吕林等<sup>[8]</sup>利用耗气破气加饥饱失常加劳倦法构建FD脾虚证大鼠模型,经四君子汤治疗后血清Ghrelin含量显著升高,胃窦MC及其脱颗粒数量显著下降。

## 2 消化道能量调节机制

脾主运化,为气血生化之源,散精滋养五脏六腑及四肢百骸,如《黄帝内经》云“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精”。线粒体作为细胞内氧化磷酸化的产能中心,并作为原卟啉IX、Fe<sup>2+</sup>的合成场所参与造血,其在生理学上同为能量中枢的概念与中医学之脾不谋而合。20世纪80年代,广州中医药大学刘友章教授首次发现脾虚胃痛患者的胃黏膜壁细胞线粒体数量减少,形态呈现病理改变,线粒体质量改变与脾虚症状及病情轻重密切相关,故首次提出了“中医脾-线粒体学说”<sup>[9]</sup>,在随后的基础实验中也证实健脾益气中药复方四君子汤可提高脾虚模型大鼠骨骼肌、心肌、肝脏、胃黏膜的细胞色素氧化酶水平,并可预防线粒体呼吸链COX亚基突变<sup>[10]</sup>,这为后续众多脾藏象研究中能量代谢部分以线粒体功能为主要切入点开辟先河。线粒体能量代谢调控可能直接参与消化道平滑肌舒缩功能,ZHANG等<sup>[11]</sup>通过碘乙酰胺灌胃叠加小平台站立健脾功能性消化不良模型大鼠,探索健脾中药复方对线粒体稳态维持及质量控制的影响,结果显示香砂六君子汤可通过调控PINK/Parkin通路干预胃平滑肌线粒体自噬与分裂,促进线粒体融合。此外,基于脾主肌肉理论,宋飞飞等<sup>[12]</sup>应用饮食失节叠加劳倦过度构建脾气虚证大鼠模型,发现四君子汤可下调股四头肌过氧化氢水平、Drp1和Mff蛋白表达,抑制线粒体分裂以改善脾气虚四肢不用。李岚其等<sup>[13]</sup>采用皮下利血平构建脾虚大鼠模型,发现四君子汤可改善模型大鼠骨骼肌病理形态损伤,显著上调骨骼肌线粒体

呼吸链COX I、COX IV水平参与修复脾虚证能量代谢障碍。

## 3 消化道感觉调节机制

脑肠神经信号处理异常引起的内脏高敏感是功能性胃肠病发病的核心环节,主要表现为消化道对刺激感受性增强引起的痛觉过敏或痛觉异常。临床上,脑肠互动异常在表现出消化道症状的同时多伴有精神症状,类似于中医“肝郁脾虚”的病机演变规律。因此,基于内脏高敏感的疏肝健脾中药复方对功能性胃肠病的干预机制是主流研究方向。目前多数研究均侧重于药物对靶器官、背根神经节及脊髓背角、大脑组织不同神经递质及门控离子通道型受体表达的干预效应,以此推测中药可能参与调控外周敏化及中枢敏化机制。马祥雪等<sup>[14]</sup>用新生母子分离叠加多重应激建立肝郁脾虚IBS-D大鼠模型,发现肠安I号方可有效减少腹部收缩反射,并通过下调大鼠DRG中PAR-2、TRPV1、SP及CGRP表达影响内脏感觉传入。苏晓兰等<sup>[15-16]</sup>采用番泻叶灌胃叠加避水应激构建的IBS-D大鼠模型,发现温肾健脾调枢方可通过上调模型大鼠结肠组织pCREB、Arc、c-fos表达调节突触强度及传递功能,下调GFAP、BDNF表达调解神经病理性疼痛,进而发挥调节IBS-D大鼠内脏高敏感的疗效机制。亦有多项研究构建类似模型,发现疏肝健脾中药复方可下调结肠、血清5-HT含量及表达,上调5-HT相关转运酶SERT表达<sup>[17-18]</sup>,降低脊髓背角mGluR5、NR2BR基因和背根神经节pPKC $\gamma$ 、ERK1基因表达<sup>[19]</sup>,阻断内脏感受中枢敏化和外周敏化。此外,有部分学者亦关注到疏肝健脾中药复方可能通过阻断二级感觉细胞释放介质刺激感觉神经末梢调控外周敏化,如痛泻要方可通过减少IBS-D模型大鼠结肠肥大细胞(MC)数量,抑制MC脱颗粒及组胺释放降低内脏敏感性<sup>[20]</sup>。

## 4 消化道机械屏障调节机制

胃肠道是人体最大的机械屏障,是由黏膜上皮细胞及其分泌的黏液、细胞间紧密连接、上皮基膜及上皮表面的菌膜共同构成的立体网络防护结构<sup>[21]</sup>。脾主运化水谷精微以灌四傍,分化卫气以御外邪,而胃肠黏膜屏障在不同解剖部位发挥各有偏重的消化、吸收功能,并形成体内连续的、与外界接触的第一道防线,

这些与脾主运化、脾为之卫的功能异曲同工。既往研究表明,益气健脾是中药防治胃肠黏膜损伤的基础和关键所在<sup>[22]</sup>,多数研究就潜在的药物干预机制主要围绕对上皮细胞及连接蛋白的直接调控作用展开。体外研究发现四君子汤药物血清可促进损伤后小肠上皮 IEC-6 细胞迁移与增殖能力,上调 c-Myc 表达<sup>[23]</sup>。体内研究发现四君子汤能显著提高吡哆美辛灌胃后大鼠小肠黏膜多胺(精胺)含量,提高紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin、Claudin-3 和粘附连接蛋白 E-cadherin、 $\alpha$ -catenin 表达<sup>[24]</sup>;参苓白术散可显著升高 DSS 灌肠后大鼠结肠组织 Claudin、Occluding、ZO-1、JAM 表达水平<sup>[25]</sup>;疏肝健脾中药复方平胃胶囊可显著上调抑酸灌肠后大鼠结肠组织紧密连接蛋白 Occludin、ZO-1 表达水平<sup>[26]</sup>参与修复消化道黏膜屏障功能。

## 5 消化道微生态调节机制

肠道微生态在维持机体稳态方面扮演重要角色,与宿主相互依赖且相互制衡。与健康人群相比,不同脾虚兼证患者肠道菌群物种丰度及差异物种数量存在明显改变,多集中表现为双歧杆菌、乳酸杆菌、类杆菌、拟杆菌等益生菌数量减少,大肠杆菌、消化链球菌等致病菌数量增多<sup>[27-28]</sup>,无论是健脾益气、健脾祛湿、健脾疏肝中药复方均可通过扶植有益菌的生长,抑制致病菌的生长,从而纠正上述菌群紊乱<sup>[29-34]</sup>。然而,这部分研究多依赖于细菌培养分离或针对已知少数几种益生菌/致病菌 16S rDNA 进行聚合酶链式反应(PCR)-变性梯度凝胶电泳(DGGE)对比,并不能直观地反映脾虚状态及健脾中药干预后肠道微生态变化全貌。基于下一代测序(NGS)技术发展而来的 16S rDNA 测序技术可对门、界、纲、目、科、属、种分类水平上进行更深入的菌落结构组成分析。研究发现,脾虚动物肠道拟杆菌门和欧式杆菌属丰度降低,而咸海鲜球菌属显著升高<sup>[35]</sup>,门水平上厚壁菌门与拟杆菌门比值升高、变形菌门增多,属水平上另枝菌属、乳酸菌属、理研菌属减少、阿克曼菌属增多,种水平上柔嫩梭菌减少、艰难梭菌增多<sup>[36]</sup>。郑昊龙等<sup>[37]</sup>则发现脾虚大鼠盲肠内容物中单就厚壁菌门不同纲水平存在显著差异变化,其中梭菌纲和芽孢杆菌纲在脾虚条件下分别呈现显著下降和上升趋势。受限于样本量、不同实验平台差异,脾虚状态下真实的肠道微生态变化有待

进一步深入剖析。

目前,联合包括代谢组学、网络药理学等技术手段对微生态表征进行功能预测以揭示中药健脾方剂作用机制的研究已逐渐展开。近期一项采用 16S rDNA 测序与网络药理学联合分析研究显示,拟杆菌、经黏液真杆菌属、苏黎世杆菌属和胃瘤球菌属是附子理中丸抑制脾阳虚 IBS-D 模型大鼠持续性全身炎症的关键肠道微生物群,而乳酸杆菌是附子理中丸修复肠道免疫屏障的关键菌群,IL-6、TNF、IL-1 $\beta$  及 IFN- $\gamma$  可能是药物作用的关键靶点<sup>[38]</sup>。另一项采用 16S rDNA 测序与血浆代谢组学(ESI-QTRAP-MS/MS)联合分析研究提示,加味道遥散对肝癌大鼠肠道菌群的影响与初级胆汁酸生物合成、苯丙氨酸代谢、泛酸和 COA 生物合成代谢、胆固醇代谢和胆汁分泌等代谢途径相关,尤其可显著上调牛磺酰脱氧胆酸,下调甘油脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸水平,同时提高粪便中有益菌/致病菌比例<sup>[39]</sup>。此类研究试图从描述性微生物群落结构分析转向健脾药物干预后宿主-肠道菌群互作潜在在分子机制研究,然而目前尚缺乏直接的因果关系研究。

## 6 消化道免疫调节机制

中医脾脏具有广泛的免疫学内涵,《灵枢·五癯津液别》载“五藏六腑,心为之主……脾为之卫”,《金匮要略》载“四季脾旺不受邪”等论述,均是对脾防病祛邪、维持人体稳态作用的高度概括,故脾与免疫系统关系密切,尤其与消化道黏膜免疫屏障功能息息相关,后者包括天然免疫和适应性免疫,由肠黏膜淋巴组织、细胞和肠黏膜表面的分泌型抗体共同参与以调节免疫应答反应<sup>[21]</sup>。现阶段有关健脾中药复方作用机制研究多从炎症因子分泌、炎症信号通路调节、免疫细胞亚型数量分布等方面佐证“脾为之卫”的功能。多项研究表明,健脾中药复方可显著减少脾虚动物结肠组织促炎因子 IFN- $\alpha$ ,增加抗炎因子 IL-4、IL-10 表达<sup>[40-41]</sup>;参苓白术散可显著提高脾虚型 UC 大鼠脾脏指数和胸腺指数,下调结肠组织 CD44、CD62p 表达<sup>[42]</sup>,降低经典炎症通路蛋白 NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B $\alpha$ 、I $\kappa$ B $\beta$  水平,降低血清促炎因子 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  水平修复免疫应答损伤<sup>[43-44]</sup>;升高肠系膜淋巴细胞 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>T/CD4<sup>+</sup>T 数值参与调节肠系膜 Treg 细胞比例<sup>[45]</sup>。吴娜等<sup>[46]</sup>通过网络药理学及分子对接技术分析参苓白术散与

乌梅丸、白头翁汤、痛泻药方(理肠四方)在治疗溃疡性结肠炎(UC)所涉及的分子机制异同,结果提示理肠四方中,仅参苓白术散作用于UC的潜在靶标最多,并且对UC有直接治疗作用。

免疫微环境是决定肿瘤免疫治疗疗效的重要因素,主要由肿瘤促进型免疫细胞和肿瘤抑制型免疫细胞组成的及其复杂的肿瘤微环境。健脾中药复方可通过促进具有抗肿瘤效应免疫细胞及细胞因子表达增强机体免疫杀伤能力,并拮抗肿瘤抑制性免疫细胞的分化和活性发挥双向调节作用。多项临床研究指出,健脾中药复方可参与调节T细胞亚群分布,显著降低消化道恶性肿瘤术后患者外周血调节性T细胞、髓源性抑制细胞及CD8<sup>+</sup>水平,提高CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>及NK细胞水平<sup>[47-48]</sup>。

## 7 总结与展望

纵观上述研究,从不同角度揭示了健脾中药复方治疗脾虚证的作用机制,但研究成果多局限于药物对目标靶点表达多寡的影响,仍缺乏在细胞分子水平对动态功能表征的深入研究。可能出于以下原因:一是由于临床研究的伦理限制,及时获取生物样本进行深入、动态的药效机制研究难以广泛开展,完整的药效机制研究尚需结合基础实验进行动态指标观察<sup>[49]</sup>。二是健脾中药复方本身有效成分繁多,各成分间或协同或拮抗,针对不同的作用靶标可能出现或正或负的药理效应,研究脾虚证的多通路、多靶点生物学基础及复杂的中药复方药理网络互作是一项系统性工程,厘清其中的联系需要大量横向基础性研究进行铺垫,方可有效进行纵向研究深入。三是优势病种-脾虚证病证结合动物模型虽更接近脾虚证核心特征的科学阐释,但脾虚证不是简单几个因素所诱发或仅仅数个症状的叠加,而是对疾病过程中脾虚阶段的病位、病因、

病性、病势及机体抗病能力的强弱等本质有机联系的反应状态。因此,针对病机或证候而设计的单因素或多因素叠加构建的脾虚动物模型尚不能反映脾虚全貌。四是健脾方剂疗效客观评价应基于合理的多元化评价指标体系,包括宏观指标和微观指标。宏观体征如精神活动状态、饮食饮水状态、体液粪便性状、毛发色泽情况等指标多受主观判断影响,结合内环境系统的微观定量指标,根据研究内容针对胃肠动力、吸收功能、能量代谢、水液代谢、黏膜屏障功能等方面进行有所侧重的客观量化评价,得以保证实验模型的稳定性及药理机制研究成果的可靠性。五是中药复方药效物质基础研究目前尚未完全阐明,复方的作用效果并非单一特定成分所能决定,部分拆方研究忽视中药汤剂煎煮过程中不同成分间的相互影像,但整方研究亦不能明确药效的确切作用机制及网络互作,引入药代动力学、药物指纹图谱、药物-蛋白垂钓分析等现代技术,进一步探索健脾中药复方有效成分多靶点生物效应的综合作用任重道远。六是现阶段国内中药复方药理学机制研究基本沿用西方的研究模式,多单纯围绕某个分子靶标及信号通路进行表达多寡的探索,存在指标粗、低水平重复的研究瓶颈。中医复方所治疗的疾病或证候缺乏良好的现代病理生理学基础,单一疗效机制研究无法纵向深入。

因此,针对上述问题,建立规范有效且具备中医特色的健脾中药复方药动学-药效学结合模型,从复方中药多成分协同作用着手,依托可靠的体内外模型及药效指标,整合网络药理学、代谢组学、血清药物化学、血清药理学、人工神经网络等生物学技术开展研究,从系统、整体、网络角度阐释健脾中药复方的作用机制及脾虚本质的科学内涵,而非单纯探索某一通路或某一机制在疾病模型及药物干预下的表型变化及表达情况,这无疑是重要的研究方向。

## 参考文献

- 王红梅,张立平,陈丽如,等.基于胃食管反流病的胃肠动力与脾虚实质探究.中国中西医结合消化杂志,2015,23(3):196-198.
- 钟子劭,张海燕,张望,等.四君子汤对脾虚证胃肠动力障碍大鼠胃平滑肌CaM-MLCK信号通路的机制探讨.中国实验方剂学杂志,2018,24(5):95-99.
- 李卫东,张书征,连至诚.脾虚大鼠结肠电及动力基本功能单位病理改变研究.北京中医药大学学报,2005,28(4):49-51.
- 黄立权,张志荣,江荣林,等.四君子汤对气虚型急性胃肠功能损伤小鼠小肠Cajal间质细胞及黏膜上皮跨膜蛋白claudin-2、occludin表达的影响.湖南中医药大学学报,2020,40(6):685-688.
- 周恒,郭璇,王小娟,等.舒胃汤对功能性消化不良大鼠胃肠动力、血清干细胞因子及Cajal间质细胞修复与再生的影响.中华中医药杂志,2015,30(3):863-867.
- 黄穗平,赵晓山,徐国峰.脾虚证的ICC改变及健脾理气中药干预研究:中华中医药学会内科分会学术年会,2007.
- 郭蕾,李强,陈少丽,等.补中益气汤“要药”的配伍对脾虚大鼠胃

- 肠动力影响的机制研究. 中华中医药学刊, 2018, 36(9):2156-2160.
- 8 吕林, 黄穗平, 唐旭东, 等. 四君子汤对脾虚证大鼠血清生长激素释放肽及胃窦肥大细胞的影响. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 390-394.
  - 9 杨晔, 刘悦, 张帆, 等. 基于线粒体研究论脾虚与脏腑疾病的相关性. 中医杂志, 2018, 59(20):1742-1746.
  - 10 刘友章, 王昌俊, 周俊亮, 等. 四君子汤修复脾虚大鼠线粒体细胞色素氧化酶的作用及机制. 中国临床康复, 2006, 10(35):118-122.
  - 11 Zhang J, Wang X, Wang F, *et al.* Xiangsha Liujunzi Decoction improves gastrointestinal motility in functional dyspepsia with spleen deficiency syndrome by restoring mitochondrial quality control homeostasis. *Phytomedicine*, 2022, 105:154374.
  - 12 宋飞飞, 范英丽, 刘彬, 等. 四君子汤对脾气虚证模型大鼠股四头肌线粒体分裂蛋白表达的影响. 时珍国医国药, 2022, 33(3):546-548.
  - 13 李岚其, 郭丽娜, 陈肖家, 等. 四君子汤对脾虚大鼠骨骼肌细胞色素c氧化酶I、IV mRNA及蛋白表达的影响. 广州中医药大学学报, 2022, 39(4):876-883.
  - 14 马祥雪, 吕林, 杨斌, 等. 肠安I号方对肝郁脾虚型腹泻型肠易激综合征模型大鼠内脏高敏感的影响. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(3):343-349.
  - 15 苏晓兰, 陈琳, 张涛, 等. 温肾健脾调枢方对腹泻型肠易激综合征大鼠的治疗作用及机制. 北京中医药, 2022, 41(4):351-357.
  - 16 苏晓兰, 张涛, 毛心勇, 等. 温肾健脾调枢方对脾肾阳虚型腹泻型肠易激综合征大鼠GFAP、BDNF表达的影响. 北京中医药, 2021, 40(3):240-245.
  - 17 黄柳向, 朱楚月, 旷思敏. 痛泻安脾汤对腹泻型肠易激综合征大鼠5-羟色胺、5-羟色胺转运蛋白的影响. 中医学报, 2020, 35(5):1034-1039.
  - 18 苗艳芳, 王玉贤, 张声生. 痛泻要方对腹泻型肠易激综合征大鼠内脏敏感性及5-羟色胺、5-羟色胺转运体蛋白的影响. 国际中医中药杂志, 2021, 43(12):1209-1214.
  - 19 黄适, 王松, 林福旭, 等. 介导疼痛中枢敏化探讨安肠汤对肝郁脾虚型IBS-D大鼠pPKC $\gamma$ 和ERK1在脊髓背角表达. 中华中医药学刊, 2019, 37(2):270-273.
  - 20 钦丹萍, 康年松, 韩建新, 等. 痛泻要方对肠易激综合征大鼠内脏高敏感性 & 肥大细胞活化的影响. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(6): 897-899.
  - 21 中华医学会消化病学分会胃肠激素与黏膜屏障学组. 胃肠道黏膜保护临床专家共识(2021年, 福州). 中华消化杂志, 2021, 41(12): 798-811.
  - 22 许雅青, 吴月滢, 李小雅, 等. 健脾类中药修复肠黏膜屏障损伤的研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14):235-241.
  - 23 宋厚盼, 李如意, 魏艳霞, 等. 四君子汤含药血清上调c-Myc表达促进小肠上皮细胞迁移和增殖. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 154-159.
  - 24 王东旭, 李茹柳, 朱易平, 等. 从多胺及细胞连接蛋白角度探讨四君子汤防治胃黏膜损伤的作用机制. 中药材, 2018, 41(12):2886-2892.
  - 25 刘玉晖, 胡婕, 易文凤, 等. 参苓白术散治疗炎症性肠病与肠上皮细胞紧密连接的关系探讨. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 130-133.
  - 26 王淼蕾, 刘俊宏, 汪龙德, 等. 疏肝健脾法对肝郁脾虚型IBS-D大鼠肠黏膜屏障功能的影响. 时珍国医国药, 2022, 33(1):29-33.
  - 27 张美玉, 吴泳锡, 王一竹, 等. 补气中药通过调节肠道菌群治疗脾虚证的研究进展. 中草药, 2021, 52(17):5430-5436.
  - 28 封慧, 朱欣轶, 王长松. 健脾中药对肠道微生态作用机制研究进展. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(10):137-140.
  - 29 江月斐, 劳绍贤, 邝枣园, 等. 加味苓桂术甘汤对腹泻型肠易激综合征肠道菌群的影响. 福建中医学院学报, 2006, 16(6):7-9.
  - 30 马兴婷, 张慧田. 健脾祛湿方对腹泻型肠易激综合征患者肠道微生态系统的影 响. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(6):416-420.
  - 31 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. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(13):79-86.
  - 32 黄文武, 彭颖, 王梦月, 等. 四君子汤及其单味药水煎液对脾虚大鼠肠道菌群的调节作用. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11):8-15.
  - 33 任光友, 张贵林, 卢素琳, 等. 四君子汤对动物肠菌失调及正常胃肠功能的药理研究. 中成药, 2000, 22(7):504-506.
  - 34 邓天好, 刘珍, 尹抗抗, 等. 半夏泻心汤对脾虚便秘小鼠肠道菌群与肠黏膜的影响. 中医药导报, 2018, 24(14):26-29, 37.
  - 35 闫志强, 翟少钦, 张邑帆, 等. 脾虚泄泻大鼠肠道菌群的组成和多样性. 湖南农业大学学报(自然科学版), 2021, 47(5):580-586.
  - 36 丁姮月, 朱惠萍, 梁国强, 等. 基于高通量测序技术的脾虚腹泻型肠易激综合征小鼠与健康小鼠肠道菌群的差异研究. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(2):260-266, 324.
  - 37 郑昊龙, 陈丝, 宋因, 等. 脾虚模型大鼠肠道菌群分布及时效性研究. 中医杂志, 2020, 61(14):1262-1267.
  - 38 Zhang Z, Lin X, Huang Y, *et al.* An integrated gut microbiota and network pharmacology study on fuzi-lizhong pill for treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 746923.
  - 39 Li Z, Zhao Y, Cheng J, *et al.* Integrated plasma metabolomics and gut microbiota analysis: the intervention effect of Jiawei Xiaoyao San on liver depression and spleen deficiency liver cancer rats. *Front Pharmacol*, 2022, 13:906256.
  - 40 孙必强, 周英, 刘卫东, 等. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调腹泻小鼠小肠黏膜上皮IL-4, IL-10, IFN- $\alpha$ mRNA表达的影响. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(6):84-88.
  - 41 周英, 刘卫东, 孙必强, 等. 七味白术散及提取物对肠道菌群失调小鼠小肠黏膜上皮IFN- $\alpha$ , IL-4, IL-10表达的影响. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9):112-117.
  - 42 刘喜平, 贾育新, 刘勃, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎脾虚型模型大鼠CD44、CD54及CD62p的影响. 时珍国医国药, 2011, 22(11): 2671-2673.
  - 43 李姿慧, 蔡荣林, 孙娟, 等. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织NF- $\kappa$ B p65, I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ B $\beta$ 蛋白及mRNA表达的影响. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(19):108-113.
  - 44 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 等. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织NF- $\kappa$ B p65蛋白表达及相关炎症因子的影响. 北京

- 中医药大学学报, 2015, 38(5):315-317, 360-361.
- 45 李晓冰, 崔利宏, 陈玉龙, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎小鼠肠道调节性T细胞免疫调节作用. 中成药, 2014, 36(6):1295-1297.
- 46 吴娜, 毛祥坤, 魏武, 等. 基于网络药理学和分子对接的理肠四方治疗溃疡性结肠炎分子机制的比较研究. 中药材, 2020, 6(1):186-192.
- 47 李园, 刘慧, 张彦博, 等. 健脾扶正方对大肠癌术后化疗患者T细胞亚群、Treg细胞及生活质量的影响. 中医药导报, 2019, 25(6):49-52, 59.
- 48 姚望, 张兆洲, 姜沙沙, 等. 从免疫微环境角度探讨健脾化湿法在大肠癌中的运用. 中医肿瘤学杂志, 2023, 5(5):47-52.
- 49 马祥雪, 王凤云, 符俊杰, 等. 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5):210-215.

## Research Status and Prospects on the Mechanism of Spleen-strengthening Traditional Chinese Medicine Compound for Spleen Deficiency Syndrome

YIN Xiaolan<sup>1,2</sup>, MA Xiangxue<sup>1,2</sup>, ZHANG Beihua<sup>1,2</sup>, TANG Xudong<sup>2,3</sup>

(1. Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2. Beijing Institute of Spleen-Stomach Disease, Beijing 100091, China; 3. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

**Abstract:** The article reviewed the relevant studies on the treatment of spleen-deficiency syndrome with Chinese herbal formula for invigorating the spleen reported in the last 10 years, focusing on gastrointestinal motility disorders, mitochondrial dysfunction, visceral hypersensitivity, gastrointestinal mechanical barrier destruction, intestinal microecological disorders and immune imbalance. The progress and deficiency of the study on the mechanism of Spleen-Invigorating Traditional Chinese Medicine was summarized and analyzed, in order to provide theoretical support for the research on the related mechanism of the spleen-invigorating Chinese medicine compound, in order to provide reference for the study on the related effective mechanism of Spleen-Invigorating Traditional Chinese Medicine.

**Keywords:** Spleen-Invigorating Traditional Chinese Medicine, Spleen-deficiency syndrome, Mechanism, Research progress

(责任编辑: 李青)