

水通道蛋白与腹泻型肠易激综合征的相关性及中医药调控机制

苏海霞¹, 付兆媛^{2*}, 高永泽¹, 尉戎戎¹, 钟建春¹

(¹甘肃中医药大学, 兰州 730000; ²甘肃中医药大学附属医院消化科, 兰州 730000)

摘要: 腹泻型肠易激综合征在临床上经久难愈, 是一种生理-心理-病理相关的疾病。水通道蛋白是介导水液跨膜转运的重要因子, 主要通过调控腹泻型肠易激综合征患者的肠道内环境水液代谢、黏液合成和分泌等来改善症状。同时, 水通道蛋白在维持肠道细胞内外环境稳态及调控肠神经功能中具有重要作用。近年来关于中医药调控水通道蛋白治疗腹泻型肠易激综合征的机制研究越来越多, 同时作为治疗腹泻型肠易激综合征的新靶点, 中医药对其的干预研究将有重要价值。基于此, 笔者将中医药、水通道蛋白、腹泻型肠易激综合征三者联系起来, 初步阐述中医药调控水通道蛋白治疗腹泻型肠易激综合征的机制研究进展, 以期临床工作者对于腹泻型肠易激综合征患者的靶向治疗及预后提供新的探索方向。

关键词: 水通道蛋白; 腹泻型肠易激综合征; 中医药; 血管活性肠肽; cAMP-PKA信号通路; NF-κB信号通路; Na⁺-K⁺-ATP酶; 微小RNA

The correlation between aquaporin and diarrhea-type irritable bowel syndrome and the regulation mechanism of traditional Chinese medicine

SU Haixia¹, FU Zhaoyuan^{2*}, GAO Yongze¹, YU Rongrong¹, ZHONG Jianchun¹

(¹Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ²Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Diarrhea irritable bowel syndrome is a physiologically, psychologically and pathologically related disease that is difficult to cure in clinic. Aquaporin is an important factor that mediates the transmembrane transport of water. It can improve symptoms mainly by regulating the water metabolism, mucus synthesis and secretion in the intestinal environment of patients with diarrhea type irritable bowel syndrome. At the same time, it plays an important role in maintaining the homeostasis of intestinal cells and regulating intestinal nerve function. In recent years, there are more and more studies on the mechanism of traditional Chinese medicine regulating aquaporin in the treatment of diarrhea type irritable bowel syndrome. At the same time, as a new target for the treatment of diarrhea type irritable bowel syndrome, the intervention research of traditional Chinese medicine will be of great value. Based on this, the author links traditional Chinese medicine, aquaporin and diarrhea type irritable bowel syndrome, and preliminarily expounds the research progress of the

收稿日期: 2022-04-26

基金项目: 甘肃省兰州市城关区科技计划项目(2021JSCX0008); 甘肃中医药大学附属医院院内创新基金项目(gzfy-2020-11); 甘肃省中西医结合肿瘤临床医学研究中心开放基金项目(zlzx2021-4); 甘肃省教育科技创新项目(2022QB-092)

第一作者: E-mail: 1989975468@qq.com

*通信作者: E-mail: 1464884242@qq.com

mechanism of traditional Chinese medicine regulating aquaporin in the treatment of diarrhea type irritable bowel syndrome, in order to provide a new exploration direction for clinical workers for the targeted treatment and prognosis of patients with diarrhea type irritable bowel syndrome.

Key Words: aquaporin; diarrhea-type irritable bowel syndrome; traditional Chinese medicine; vasoactive intestinal peptide; cAMP-PKA signaling pathway; NF- κ B signaling pathway; Na⁺-K⁺-ATPase; miRNA

肠易激综合征(irritablebowelsyndrome, IBS)是常见的消化系统疾病。依照罗马IV标准可分为4种亚型,其中腹泻型(diarrheapredominant IBS, IBS-D)在我国最为多见^[1]。IBS-D在全球患病率为7%~21%,呈逐年上升趋势^[2]。该病的发生主要与内脏高敏感性、脑肠异常表达、肠道低度炎症、肠黏膜通透性改变等相关,通过神经、免疫、内分泌等系统的综合作用,引起肠平滑肌运动及肠水液代谢紊乱^[3]。水通道蛋白(aquaporins, AQP)是分布在肠道黏膜介导水液跨膜转运的重要因子,参与调节结肠中的液体稳态^[4]。近年来,中医药调控AQP治疗IBS-D的机制研究越来越广泛,但缺乏统一论。笔者从AQP的生物学认识、AQP调节IBS-D的水液代谢以及中医药调控AQP治疗IBS-D的相关机制进行综述,以期对中医药对IBS-D的治疗提供研究思路与科学依据。

1 AQP的现代医学认识

AQP家族是一种高度选择性的膜通道蛋白,参与调节细胞体积、跨细胞水流量和水稳态、其他膜蛋白的表达和细胞黏附等过程,并为水在不同细胞膜上的快速移动提供选择性孔隙^[5,6]。目前已经发现至少有13种AQP的亚型(AQP0~AQP12),其中AQP1、AQP3、AQP4、AQP8等许多家族成员与水运输密切相关。在人类结肠上皮细胞中检测到多个AQP通道^[7,8]: AQP1位于隐窝底部的顶质膜; AQP3在口腔、胃、小肠、结肠、肛门表达; AQP4位于结肠表面上皮细胞的基底外侧膜; AQP7表达于整个大肠; AQP8主要在胰腺、肝脏、结肠表达; AQP9主要表达在杯状细胞的基底部。

2 AQP与IBS-D的相关性

2.1 肠道水液代谢

AQP的主要生理功能是在细胞膜上形成“通

道”,维持肠道水分子吸收和分泌的平衡。在病理因素刺激下,分布在肠黏膜中AQP的表达发生改变,破坏肠黏膜的机械屏障功能,改变其通透性。AQP1参与调节肠黏膜的渗透性及完整性,在胃肠功能调节中起关键作用^[9,10]。AQP3可调节结肠内粪便的水分含量,参与介导肠腔与血管之间的水分转运,最终影响胃肠道分泌和吸收功能^[11]。AQP4在结肠中高表达,参与细胞间水分运输^[12,13]。AQP8在粪便吸水和黏液分泌中起重要作用^[14]。由此可见,AQP1、AQP3、AQP4、AQP8与结肠的水液代谢相关,抑制其表达可引起结肠炎症发生^[15]。

2.2 黏液合成及分泌

表达于杯状细胞基底部的AQP9可能参与了某些肠道黏液的合成及分泌,保持肠道表面润滑^[16,17]。

3 中医药调控AQP治疗IBS-D的机制

3.1 调控血管活性肠肽

血管活性肠肽(vascular active intestinal peptide, VIP)是由肠道神经元释放的一种神经递质。参与机体各种功能的信息传递和生理调节,主要分布在肝胆、胰腺、胃肠道,其含量及受体敏感性变化会引起消化系统疾病分泌功能的紊乱^[18]。

研究者发现,IBS-D患者腹痛、腹泻时血液与结肠组织中VIP含量升高,AQP含量下降^[19],推测VIP能够通过调控AQP的表达来治疗IBS-D。进一步动物实验发现,VIP主要通过蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)改变膜上AQP的含量来调控IBS-D^[20]。马旭冉等^[21]和Bi等^[22]通过IBS-D模型大鼠发现痛泻要方治疗IBS-D可能是通过VIP途径增加AQP3及AQP8的表达,降低结肠组织的高度敏感性,抑制炎症因子生成,缓解腹痛、腹泻症

状。钟毅等^[23]发现, 肠激宁能降低肝郁脾虚证IBS-D模型大鼠的血清VIP水平, 增加结肠组织中的AQP4含量, 改善大鼠肠道AQP水平, 达到治疗目的。Xie等^[24]使用乙酸灌肠加约束刺激建立IBS-D大鼠模型, 发现苍术油通过降低VIP和5羟色胺的表达水平, 增加IBS-D大鼠AQP3和AQP8的表达。高表达的AQPs具有促进水和液体重吸收的作用, 从而抑制IBS-D大鼠的腹泻, 改善肠道功能障碍。可见, 中医药通过VIP途径上调AQPs表达, 调节水分代谢, 改善腹泻症状。

3.2 激活cAMP-PKA信号通路

环磷酸腺苷-蛋白激酶A(cyclic adenosine monophosphate-protein kinase A, cAMP-PKA)通路是经典的G蛋白偶联细胞信号传导途径, 与细胞增殖、分化凋亡、离子转运、新陈代谢等多项细胞生理活动有一定的相关性^[25]。当膜体受到外界信号分子的刺激后, 细胞膜上的受体被激活, ATP转化为cAMP, cAMP短时间形成信号, 激活PKA, 使细胞核内主要靶蛋白cAMP反应原件结合蛋白(CAMP reactive primary binding protein, CREB)磷酸化, 产生生物学效应。这是cAMP-PKA信号通路发挥转录调控作用的关键^[26,27]。

研究发现, cAMP激活剂通过调节异常的水液代谢上调CREB表达, 增加肠黏膜AQPs的表达, 从而参与肠液稳态^[28]。袁珍珍^[29]通过动物实验证明, 疏肝健脾、渗湿止泻的中成药肠激宁通过调节cAMP-PKA信号通路, 上调AQP4的表达, 调节AQP4的运输、门控和再分配, 改变膜对水的渗透性, 调节跨膜水流量, 并影响胃肠分泌和吸收功能。可见, 中医药能通过激活cAMP-PKA信号通路, 上调AQPs表达来调节水液代谢, 改善症状。

3.3 抑制NF-κB蛋白表达

核转录因子-κB(nuclear factor-kappa B, NF-κB)被认为是应激反应的关键调节因子, 对于免疫细胞以及炎症相关细胞因子均具有调节作用。当其结合位点受到多种免疫刺激时, 炎症因子可通过一个或多个信号转录途径激活PKA, 从而引起NF-κB激活、细胞质核转移而发生效应^[30]。

研究发现, AQPs的表达下调与NF-κB蛋白信号路径有关^[31]。晁冠群^[32]发现, IBS-D大鼠模型肠黏膜中NF-κB信号活化, AQP1、AQP3、AQP8表

达减少, 炎症反应加重, IBS-D腹泻症状加重; 杜鹃等^[33]通过IBS-D大鼠模型实验发现, 敦煌固本方通过降低结肠组织中的NF-κB表达, 提高AQP3表达而促进结肠对水的重吸收率, 从而缓解腹泻。可见, 中医药通过抑制NF-κB信号通路调控AQPs缓解IBS-D大鼠的腹泻症状。

3.4 影响Na⁺-K⁺-ATP酶活性

Na⁺-K⁺-ATP酶参与的电解质主动转运过程中形成渗透压, 继而进行水液顺梯度扩散, 肠道回盲部黏膜及结肠黏膜中的Na⁺-K⁺-ATP酶表达明显降低, 说明Na⁺-K⁺-ATP酶表达可以影响结肠水液代谢。Na⁺-K⁺-ATP酶通过水解ATP为细胞膜供给能量, 保持细胞内外渗透压稳定, 保证调节水液吸收与排出^[34,35]。AQPs通过细胞膜运输水分的主要驱动力是Na⁺-K⁺-ATP酶引起的细胞内外的渗透压梯度。IBS-D患者腹泻的原因可能与结肠对水液吸收能力降低有关, 而结肠水液的吸收能力与结肠Na⁺-K⁺-ATP酶活性、AQPs含量水平、紧密连接蛋白水平有密切关系^[36]。

研究发现, 中医药可通过调节Na⁺-K⁺-ATP酶活性而上调AQPs水平, 调节水液代谢, 改善IBS-D腹泻症状^[37]。吕英超^[38]通过动物实验证明, 健脾化湿颗粒能提高IBS-D模型大鼠结肠Na⁺-K⁺-ATP酶活性, 增加AQP3、AQP4表达, 正向调节结肠对水液的摄取能力, 缓解IBS-D腹泻症状。孙冬月等^[39]通过动物实验发现, 香薷挥发油治疗湿困脾胃型IBS-D的机制可能是通过改善Na⁺-K⁺-ATP酶活性, 引起AQPs的含量改变而缓解症状。综上, 中医药通过调节Na⁺-K⁺-ATP酶活性, 影响AQPs水平, 调节体内水液代谢, 成为治疗IBS-D的又一重要手段。

3.5 改变微小RNA表达谱

微小RNA(microRNAs, miRNA)是一类内源性具有调控功能的长度约为22个核苷酸的非编码单链RNA分子。MiRNA在肠黏膜上皮细胞的增殖、凋亡、分化、信号转导及损伤修复中发挥重要作用^[40,41], 可改变结肠黏膜的通透性, 刺激相关的炎症因子, 参与促炎及抗炎信号的调控以及细胞趋化因子的释放, 其表达异常会导致胃肠道通透性异常而出现腹泻^[42,43]。因此, miRNA在腹泻类疾病的发生发展过程中有一定意义。

MiR-29是一种重要的miRNA,通过与位于*GLUL*基因的2个种子序列NF- κ B抑制因子和克劳丁-1结合位点相互作用,调节IBS-D患者的肠道屏障完整性^[44,45]。Zhou等^[46]通过基因敲除小鼠的实验分析发现,IBS-D大鼠原代结肠上皮细胞miR-29a表达升高,AQP1、AQP3和AQP8表达降低,肠上皮通透性增高;阻断miR-29a后,AQPs表达明显上调。可见,miR-29a的表达与AQPs的表达相关,可能对某些因肠道通透性增加而出现症状的IBS-D患者具有重要的治疗意义,成为研究IBS-D发病机制以及研制相关治疗药物的又一重要靶点^[47]。综上,miRNA可以影响AQPs的表达,调控肠黏膜通透性。

祝姗姗等^[48]发现,艾灸可改善IBS-D大鼠的腹泻症状及内脏高敏感性,可能与艾灸调节多个

miRNAs抑制NF- κ B信号通路,降低AQPs及炎症因子表达有关。但涉及NF- κ B信号通路激活的物质较多,miRNAs是直接还是间接作用于NF- κ B信号通路有待更深入的研究,而这可能成为治疗IBS-D的关键。因此,阐明中医药改变miRNA表达,进一步调控肠黏膜的通透性,可能成为IBS-D的治疗靶点之一,我们将寻找和筛查其他对IBS-D相关的AQPs调控作用的miRNA表达谱,并进一步研究其相关机制。

4 小结与展望

AQPs作为一种调控水液代谢的蛋白质,以其新兴的IBS-D药物靶标引起广泛关注。笔者认为,IBS-D模型在中医属于“泄泻”范畴,以脾虚湿盛证为多。脾失健运,湿从中生,脾虚肝乘,以湿

表1 中药单体/提取物调控AQPs治疗IBS-D

中药单体/提取物	研究对象	AQPs类型	作用及机制	参考文献
苍术油	IBS-D模型大鼠	AQP3 AQP8	降低VIP表达水平,增加IBS-D大鼠AQP3和AQP8的表达,促进水和液体重吸收,抑制腹泻和肠道功能障碍	[24]
香薷挥发油	IBS-D模型大鼠	AQPs	可能是通过改善Na ⁺ -K ⁺ -ATP酶活性,引起AQPs的含量改变而缓解症状	[39]

表2 中药复方调控AQPs治疗IBS-D

中药复方	药物组成	研究对象	AQPs类型	作用及机制	参考文献
痛泻要方	白术、白芍、陈皮、防风	IBS-D模型大鼠	AQP3 AQP8	通过VIP途径增加AQP3、AQP8的表达,降低结肠组织的高度敏感性,抑制炎症因子生成,减轻或缓解腹痛、腹泻症状	[21,22]
肠激宁	党参、白术、茯苓、柴胡、枳壳、白芍、陈皮、防风、延胡索、木香、石榴皮、诃子、火炭母、远志、甘草	IBS-D模型大鼠	AQP4	下调VIP以降低内脏敏感性,增加肠道AQP4的含量,调节肠道的感觉状态和水分代谢的动态平衡,维持消化道的正常运转	[23]
肠激宁	党参、白术、茯苓、柴胡、枳壳、白芍、陈皮、防风、延胡索、木香、石榴皮、诃子、火炭母、远志、甘草	IBS-D模型大鼠	AQP4	通过调节cAMP-PKA信号通路上调AQP4的表达,从而减少肠道水通透性、促进对肠内容物中水的吸收,减少粪便含水量,缓解肝郁脾虚型IBS-D大鼠的腹泻症状改善症状	[29]
敦煌固本方	当归、人参、陈皮、女贞子、黄芪、马鹿茸	IBS-D模型大鼠	AQP3	降低结肠组织中NF- κ B蛋白的表达,增加AQP3的表达,提高结肠水的再吸收率	[33]
健脾化湿颗粒	防风、砂仁、陈皮、炙黄芪、炙甘草、益智仁、炒白术、炒白芍、茯苓、乌药	IBS-D模型大鼠	AQP3 AQP4	提高IBS-D模型大鼠结肠Na ⁺ -K ⁺ -ATP酶活性,增加AQP3、AQP4表达,正向调节结肠对水液的摄取能力,缓解IBS-D腹泻症状	[38]
艾灸	天枢、上巨虚	IBS-D模型大鼠	AQPs	调节多个miRNAs抑制NF- κ B信号通路,降低AQPs及炎症因子表达有关	[48]

为中心, 肝气郁结贯穿始终, 中医治疗多以健脾化湿为主, 疏肝为辅^[49]。因此, 中药单体多为芳香化湿类中药, 中药复方多由健脾、疏肝、化湿类药物组成。具有健脾、疏肝、理气、化湿、止泻功效的中药单体、中药复方及中成药制剂能够降低IBS-D模型大鼠结肠运动及内脏敏感性, 可能是通过调控VIP表达、激活cAMP-PKA信号通路、抑制NF- κ B蛋白表达、影响Na⁺-K⁺-ATP酶活性、改变miRNA表达谱等途径实现的。笔者将中药单体及提取物调控AQP_s治疗IBS-D的机制归纳为表1, 中药复方调控AQP_s治疗IBS-D的机制归纳为表2。

值得注意的是, 目前中医药调节AQP_s治疗IBS-D的机制研究多局限于动物实验层面对于某一中药方剂、中药提取物或中医治疗技术的研究, 期盼随着未来研究者的不断探索, 对中医药调控AQP_s治疗IBS-D的疗效及安全性, 进行大量的随机、双盲的临床对照试验, 以探索出更加完善的药物和治疗方案, 为临床工作者对IBS-D的靶向治疗及改善预后提供新的探索方向。应用中医药调节AQP_s治疗IBS-D的防治策略对提高患者的生活质量具有重要意义, 中医药也通过其他形式在IBS-D的防治、治疗中发挥作用。

参考文献

- [1] Sperber AD. Epidemiology and burden of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin N Am*, 2021, 50(3): 489-503
- [2] Hu Y, Chen F, Ye H, et al. Integrative analysis of the gut microbiome and metabolome in a rat model with stress induced irritable bowel syndrome. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17596
- [3] Grover M, Berumen A, Peters S, et al. Intestinal chemosensitivity in irritable bowel syndrome associates with small intestinal TRPV channel expression. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(9): 1179-1192
- [4] Jain A, Lamperti M, Lobo FA. Renin-Angiotensin-Aldosterone system imbalance and altered aquaporin activity: a new perspective for COVID-19-associated xerostomia. *Ear Nose Throat J*, 2021, 21(36): 14556
- [5] Liu YL, Liu JS. Irritable bowel syndrome in China: a review on the epidemiology, diagnosis, and management. *Chin Med J*, 2021, 134(12): 1396-1401
- [6] Camilleri M, Carlson P, Chedid V, et al. Aquaporin expression in colonic mucosal biopsies from irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(4): e00019
- [7] 冯文林, 伍海涛. 肠易激综合征发病中结肠组织水通道蛋白表达与“大肠燥化”作用的相关性. *吉林中医药*, 2018, 38(3): 256-258
- [8] Jung HJ, Park EJ, Choi HJ, et al. Regulation of aquaporin-2 by RNA interference. *Vitam Horm*, 2020, 112(34): 119-145
- [9] Kalita A, Das M, Baro MR, et al. Exploring the role of Aquaporins (AQP_s) in LPS induced systemic inflammation and the ameliorative effect of Garcinia in male Wistar rat. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(3): 801-823
- [10] Gonzalez MA, Zaragoza A, Lynch CI, et al. Influence of water models on water movement through AQP1. *J Chem Phys*, 2021, 155(15): 154502
- [11] 马慧娟, 谢珊珊, 曙阿克·哈尔恒, 等. 养阴活胃合剂对慢性萎缩性胃炎大鼠血清胃蛋白酶原和胃组织水通道蛋白的影响. *安徽中医药大学学报*, 2021, 40(4): 69-74
- [12] 肖倩, 黄业保, 刘春强. 中医药对慢性便秘水通道蛋白的作用. *中医学报*, 2020, 35(10): 2123-2127
- [13] 汪刘华. AQP4在小鼠实验性结肠炎中的作用及机制研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2018: 61-64
- [14] 杜丽东, 雒军, 吴国泰, 等. 当归对血虚便秘模型小鼠结肠水通道蛋白8表达的影响. *中国中医药信息杂志*, 2018, 25(7): 44-48
- [15] Jung HJ, Park EJ, Choi HJ, et al. Regulation of aquaporin-2 by RNA interference. *Vitam Horm*, 2020, 112(34): 119-145
- [16] Schären OP, Hapfelmeier S. Robust microbe immune recognition in the intestinal mucosa. *Genes Immun*, 2021, 22(5-6): 268-275
- [17] 余文美, 王建民, 方笑丽. 中医药调控AQP_s在功能性便秘中的研究进展. *山西中医学院学报*, 2019, 20(4): 311-313
- [18] Gwee KA, Gonlachanvit S, Ghoshal UC, et al. Second asian consensus on irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*, 2019, 25(3): 343-362
- [19] 赵丽. 腹泻型肠易激综合征大鼠肠道菌群和肠道屏障功能的变化及相关分子机制的研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2020
- [20] 陈保霖. 肠病方治疗IBS-D湿郁肠腑证的临床疗效及对5-HT、VIP的影响[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019
- [21] 马旭冉, 王彦礼, 邹迪新, 等. 3首止泻方治疗溃疡性结肠炎大鼠的相关机制对比分析. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(20): 1-8
- [22] Bi Z, Zheng Y, Yuan J, et al. The efficacy and potential mechanisms of Chinese herbal medicine on irritable bowel syndrome. *Curr Pharm Des*, 2018, 23(34): 5163-5172
- [23] 钟毅, 郭红, 袁珍珍. 肠激宁调控胃肠激素、AQP4和cAMP/PKA通路抗肝郁脾虚证IBS-D大鼠腹泻机制研究. *按摩与康复医学*, 2019, 10(3): 42-45

- [24] Xie Y, Zhan X, Tu J, et al. Atractylodes oil alleviates diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by regulating intestinal inflammation and intestinal barrier via SCF/c-kit and MLCK/MLC2 pathways. *J Ethnopharmacol*, 2021, 272: 113925
- [25] Zhu HM, Li L, Li SY, et al. Effect of water extract from Berberis heteropoda Schrenk roots on diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by adjusting intestinal flora. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237: 182-191
- [26] Chao G, Zhang S. Aquaporins 1, 3 and 8 expression and cytokines in irritable bowel syndrome rats' colon via cAMP-PKA pathway. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(8): 4117-4123
- [27] Hou Q, Huang Y, Zhu S, et al. MiR-144 increases intestinal permeability in IBS-D rats by targeting OCLN and ZO1. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(6): 2256-2268
- [28] 侯理伟. 温肾健脾方干预脾肾阳虚型IBS-D大鼠脑-肠CREB/BDNF/TrkB信号通路的机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2018
- [29] 袁珍珍. 肠激宁对肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合征患者的临床疗效及水通道蛋白的研究[D]. 广东: 广州中医药大学, 2018
- [30] Ding XJ, Sun XL, Wang ZL, et al. The effects of wumei pill on TLRs/NF- κ B Signaling pathway in rats with Diarrhea-Predominant irritable bowel syndrome. *Pakistan J Zool*, 2018, 51(1): 51-58
- [31] Chao G, Zhang S. Aquaporins 1, 3 and 8 expression in irritable bowel syndrome rats' colon via NF- κ B pathway. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 47175-47183
- [32] 晁冠群. 腹泻型肠易激综合征肠黏膜水通道蛋白的变化及其分子机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018
- [33] 杜娟, 崔红宇, 郭哲阳, 等. 敦煌固本方对D-IBS大鼠血清IL-6、5-HT水平及结肠组织AQP3、NF- κ B表达的影响. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(10): 1189-1194
- [34] Wang D, Zhao H, Li B, et al. Mechanism of cAMP-PKA signaling pathway mediated by shaoyao gancao decoction (芍药甘草汤) on regulation of aquaporin 5 and muscarinic receptor 3 levels in Sjögren's syndrome. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(7): 502-509
- [35] 裴轶劲, 黄梅, 郭林明, 等. ATP酶在细菌潜生体相关的IBS大鼠模型肠黏膜中的变化. *世界华人消化杂志*, 2019, 17(8): 817-820
- [36] 张薇, 葛文静, 王慧森, 等. 痛泻要方加减引经药防风对肠易激综合征大鼠水液代谢和5-HT系统的调控作用. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(11): 56-62
- [37] 崔颖慧. 钙信号通过TRPV4构成的SOCE介导肠道上皮离子转运分子机制及在肠易激综合征腹泻型中的作用研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021
- [38] 吕英超. 健脾化湿颗粒对D-IBS大鼠结肠的Na⁺-K⁺-ATP酶活性及AQP3、Occludin的影响[D]. 唐山: 华北理工大学, 2020
- [39] 孙冬月, 高慧. 香薷挥发油对湿困脾胃证模型大鼠的作用. *中成药*, 2017, 39(12): 2441-2448
- [40] Mishra R, Dhawan P, Srivastava AS, et al. Inflammatory bowel disease: therapeutic limitations and prospective of the stem cell therapy. *World J Stem Cells*, 2020, 12(10): 1050-1066
- [41] Li M, Chen WD, Wang YD. The roles of the gut microbiota-miRNA interaction in the host pathophysiology. *Mol Med*, 2020, 26(1): 101-104
- [42] 苏海霞, 付兆媛, 钟建春. 微小RNA与炎症性肠病关系的研究进展. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(11): 828-832
- [43] Zhu H, Xiao X, Shi Y, et al. Inhibition of miRNA-29a regulates intestinal barrier function in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by upregulating ZO-1 and CLDN1. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6): 155
- [44] 张玉洁. miR-29a介导的Akt/NF- κ B信号通路在电针修复IBS肠黏膜屏障损伤中的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021
- [45] Chao G, Wang Y, Zhang S, et al. MicroRNA-29a increased the intestinal membrane permeability of colonic epithelial cells in irritable bowel syndrome rats. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 85828-85837
- [46] Zhou QQ, Costinean S, Croce CM, et al. MicroRNA 29 targets nuclear factor- κ B-repressing factor and claudin 1 to increase intestinal permeability. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 158-169.e8
- [47] Chao G, Wang Y, Ye F, et al. Regulation of colonic mucosal microRNA expression via multiple targets in visceral hypersensitivity rats by tongxieyaofang. *Yonsei Med J*, 2018, 59(8): 945-950
- [48] 祝姗姗, 王娇娇, 邹玲, 等. 基于多个miRNAs调节NF- κ B信号通路探讨艾灸干预腹泻型肠易激综合征模型大鼠的抗炎机制研究. *中国针灸*, 2022, 42(6): 654-662
- [49] 温艳东, 李保双, 王彦刚, 等. 消化系统常见病肠易激综合征中医诊疗指南(基层医生版). *中华中医药杂志*, 2020, 35(7): 3518-3523