

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.22.035

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200604.0900.004.html\(2020-06-04\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200604.0900.004.html(2020-06-04))

藿香正气方肠道保护作用的研究进展

陈刚,周地综述,李宁[△]审校
(沈阳药科大学中药学院,沈阳 110016)

[摘要] 肠道为人体营养物质吸收的重要场所,而肠道黏膜是阻止人体肠道内毒素进入血液而致病的重要屏障。藿香正气方具有解暑祛湿、和胃止呕、芳香化浊等功效。近年来藿香正气方对肠道的保护作用研究取得了重要进展,本文就肠道菌群、肠黏膜及其屏障功能保护、胃肠动力及肠道疾病的治疗等方面对藿香正气方的肠道保护作用进行综述。

[关键词] 藿香正气方;胃肠道微生物组;肠道保护;作用机制;研究进展

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)22-3845-03

Research advances in intestinal protective effect of Huoxiang Zhengqi Formula^{*}

CHEN Gang,ZHOU Di,LI Ning[△]

(School of Traditional Chinese Materia Medica,Shenyang Pharmaceutical University,Shenyang,Liaoning 110016,China)

[Abstract] The intestine is the main site where necessary nutrition can be absorbed,while the intestinal mucosa is an important barrier for preventing the body intestinal endotoxin entering into blood. Huoxiang Zhengqi Formula has the effects of relieving heat and dispelling dampness,harmonizing the stomach and relieving vomiting,and aromatic herbs eliminating dampness,etc. In recent years,important progress has been made in the research on the protective effect of Huoxiang Zhengqi Formula on the intestinal tract. This paper reviewed the intestinal protective effect of Huoxiang Zhengqi Formula from the aspects of intestinal floras,protection of intestinal mucosa and barrier function,restoring gastrointestinal motility and treatment of intestinal diseases.

[Key words] Huoxiang Zhengqi Formula;gastrointestinal microbiome;intestinal protection;action mechanism;research progress

现代研究表明肠道是人体营养物质吸收的场所,肠道的黏膜屏障功能也是阻止人体肠道内毒素入血而致病的重要防护器官^[1]。藿香正气方由藿香、大腹皮、白芷、紫苏、茯苓、半夏、白术、陈皮、甘草等药组成,具有解暑祛湿、和胃止呕、芳香化浊等功效。该方能够外散风寒、内化湿滞,同时又可以健脾利湿,理气和胃。因而由脾胃不和、升降失常所导致的消化道症状(如上吐下泻、脘腹疼痛等)为该方的主治症之一。近年来许多学者就藿香正气方对肠道的保护作用进行了多方面的研究。本文将从肠道菌群、肠黏膜及其屏障功能保护、胃肠动力及肠道疾病的治疗等多方面对藿香正气方的肠道保护作用进行综述。

1 对肠道菌群的调节作用

肠道菌群与宿主经过几十亿年的共同进化,形成了独特的共生及互相依赖的关系。越来越多的研究表明,肠道菌群与腹泻、炎症性肠病、肠易激综合征

(IBS)等肠道疾病有着密切的关系^[1]。何颖辉等^[2]的研究表明,藿香正气胶囊能够减少菌群失调腹泻小鼠的腹泻次数,缩短病程并调节淋巴细胞平衡、抑制炎症因子的释放。龚梦鹃等^[3]的研究结果表明,藿香正气口服液能够逆转湿困脾胃证大鼠肠道菌群多样性的下降及整体结构与组成的变化。此外,有临床研究表明,藿香正气软胶囊能够加速双歧三联活菌治疗老年人肠道菌群失调性腹泻的效果^[4]。

2 对胃肠动力的影响

胃肠动力与胃肠平滑肌的收缩有着密切的关系。研究表明,藿香正气水能够通过抑制平滑肌细胞膜上钙通道的开放,从而抑制由激动剂——卡巴胆碱(CCH)和氯化钾引起大鼠结肠平滑肌的收缩^[5],并且对大鼠胃肠运动具有明显的促进作用^[6];温克等^[7]对正常及乙酰胆碱刺激下动物胃肠道功能的评价表明,藿香正气滴丸对过度兴奋的胃肠道平滑肌收缩具有

抑制作用,对正常状态的胃肠道无明显影响;翟宏丽^[8]对动力障碍型功能性消化不良患者治疗前后临床症状进行观察,结果表明与治疗前比较,动力障碍型功能性消化不良患者藿香正气软胶囊治疗后临床症状积分明显降低。同时,早期肠内营养联合藿香正气液也可促进重型颅脑损伤后早期胃肠动力的改善,效果与莫沙比利相当^[9]。吕妍等^[10]对便秘型 IBS (IBS-D)的研究表明,藿香正气提取物能够对 IBS-D 大鼠肠道功能紊乱具有正向调节作用。进一步的研究表明,藿香正气方对胃肠道动力的影响与其调节胃动素及血管活性肠肽的水平有关^[11-12]。

3 对肠上皮细胞及屏障功能的保护作用

刘瑶等^[13]对感染后 IBS(PI-IBS)大鼠结肠上皮细胞的超微机构进行观察发现,藿香正气液对 PI-IBS 模型组大鼠结肠的病理状态,如上皮细胞微绒毛稀疏、长短不一、有微绒毛断裂现象、固有层较多肥大细胞呈活跃的脱颗粒状态等具有较好的改善作用;有研究发现,藿香正气水通过氯离子通道对肠道的细胞分泌有一定的影响^[14]。在肠道屏障功能方面,藿香正气软胶囊能够对肢体缺血-再灌注损伤所导致的肠屏障功能损伤具有明显的保护作用^[15]。在抗病毒作用方面,一些病毒如亚型禽流感病毒(H9N2 AVI)能够经呼吸道感染诱发肠道结构发生损伤,引起绒毛上皮细胞坏死并破坏肠屏障功能从而诱发肠道菌群移位并导致继发性感染,而藿香正气液能够抑制 H9N2 AVI 引起的肠道菌群易位,恢复肠道的屏障功能^[16]。

4 对肠道疾病的治疗作用

除对肠道菌群的调节作用外,临床研究亦表明藿香正气方对胃肠型感冒及细菌性痢疾均有很好的疗效。卿玉玲等^[17]对 300 例胃肠型感冒患者的研究表明,给予藿香正气口服液 7 d(每天 2 次,每次 10 mL)的总有效率为 87%,并未观察到与药物有关的不良反应。夏小健^[18]对 40 例细菌性痢疾患者的临床治疗结果发现,藿香正气液(每天 3 次,每次 20~30 mL)的总有效率为 100%,优于对照组(诺氟沙星每次 0.2 g,每天 4 次;小檗碱每次 0.1 g,每天 3 次)的有效率(92.5%)。在 IBS 的治疗方面,吕丹杨^[19]在 58 例 IBS 患者的治疗中,临床治愈 32 例,占 55.2%;显效 16 例,占 27.6%。而加味藿香正气散联合西药治疗 IBS-D 也取得了很好的疗效^[20]。藿香正气丸、马来酸曲美布汀联合乳酸菌胶囊能够明显改善 PI-IBS 合并小肠细菌过度生长(SIBO)患者临床症状,提高生活质量并促进 SIBO 转阴^[21]。此外,藿香正气液能改善功能性消化不良患者的临床症状,恢复正常的胃电节律^[22]。对 183 例非胃肠手术患者术后出现肠胀气临床应用藿香正气散与新斯的明相比,其作用温和,不增加患者痛苦,且能增进食欲^[23]。

此外,动物实验研究表明,藿香正气口服液对湿困脾胃证引起的自主活动减少,体重、体长、尾长、腹

围指数下降,结肠组织绒毛脱落,肠腔扩张,黏膜层和固有层严重水肿,脾脏、胸腺系数及血清 IgG 水平降低,白细胞介素-6 水平升高等方面具有一定的干预作用^[24]。

虽然已有研究说明藿香正气方可以从肠道菌群、肠黏膜保护等多方位调节肠道功能,然而对其作用机制和作用物质基础的研究仍在进行中。有研究报道,不同工艺提取藿香正气方中的厚朴会影响该方的促进胃肠道蠕动、缓解便秘作用^[25]。作者前期研究表明,藿香正气方中的甘草是其发挥肠黏膜保护作用的重要活性物质基础之一,甘草所含有的代表性成分甘草次酸能够通过 RNA 结合蛋白 HuR(Hu-antigen R)通过转录后机制来促进肠上皮细胞的增殖并且预防肠黏膜在进食缺乏下的肠黏膜萎缩^[26]。近年来以 RNA 结合蛋白及非编码 RNA 为代表的转录后调控在消化道疾病的发病机制中起到关键作用。作者前期研究发现的 miRNA-29b、lncRNA H19 等对 Wnt 信号通路共同受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 6(lrp6)具有调节作用并影响肠上皮细胞的增殖修复^[27-29]。有研究发现,miRNAs(如 miRNA-31-5p)在结肠炎癌变过程中异常表达,并且中药救必应及其主要成分长梗冬青苷能够通过逆转这些 miRNAs 异常表达导致的 Hippo 通路异常来抑制结肠炎的炎-癌转化^[30-31]。因此,今后对于藿香正气方进行如非编码 RNA 等深入的作用机制研究,将为深入阐释该方的科学本质打下基础。

值得注意的是,藿香正气液能够抑制 H9N2 AVI 引起的肠道菌群易位,恢复肠道的屏障功能这一最新研究结果提示,藿香正气方具有潜在的治疗呼吸系统病毒所引起的肠道功能紊乱的功效^[19]。

参考文献

- [1] 沈男,刘毅,盖中涛. 肠道菌群与肠道疾病关系的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(7): 140-143.
- [2] 何颖辉,罗晓健,钱星文,等. 藿香正气胶囊对菌群失调小鼠黏膜免疫的影响[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(22): 2397-2400.
- [3] 龚梦鹃,李春苑,巫圣乾,等. 16S rRNA 高通量测序研究藿香正气口服液对湿困脾胃证大鼠肠道菌群的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(4): 7-11.
- [4] 金宏伟. 培菲康联合藿香正气软胶囊治疗老年人肠道菌群失调性腹泻的疗效观察[J]. 中国药业, 2013, 22(18): 20-21.
- [5] 李康,陈思亮,周文良,等. 中药藿香正气水对大鼠结肠平滑肌收缩的机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 137-140.

- [6] 袁晔蓉. 藿香正气水对大鼠胃肠道影响的研究[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(16): 2137-2138.
- [7] 温克, 焦建杰, 刘印忠, 等. 藿香正气滴丸对正常及乙酰胆碱刺激下动物胃肠道功能的影响[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(7): 76-80.
- [8] 翟宏丽. 藿香正气提取物改善胃动力障碍的临床与基础研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2005.
- [9] 蒋红梅. 早期肠内营养联合藿香正气液促进重型颅脑损伤大鼠胃肠动力的研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2007.
- [10] 吕妍, 李丹, 唐方. 藿香正气提取物对 IBS-D 大鼠引起的肠动力紊乱及血清 NO 含量变化的影响[J]. 西安: 第四军医大学学报, 2009, 30(4): 324-326.
- [11] 杨国汉, 胡德耀, 戴裕光, 等. 藿香正气液对大鼠胃动素的影响[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(2): 166-168.
- [12] 杨国汉, 胡德耀, 戴裕光, 等. 藿香正气液对大鼠血管活性肠肽的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(8): 935-937.
- [13] 刘瑶, 刘伟, 余林中. 藿香正气液对感染后肠易激综合征大鼠结肠上皮细胞超微结构及血清 DAO 活性的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(9): 2104-2107.
- [14] 李康, 陈思亮, 周文良, 等. 中药藿香正气水对结肠上皮细胞 T84 吸收分泌的影响[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(18): 133-134.
- [15] 谢肆聪, 唐方. 藿香正气软胶囊对肠屏障功能保护作用的实验研究[J]. 中草药, 2003, 34(3): 252-254.
- [16] 陆浩然, 张露萱, 吴彻, 等. 藿香正气液抑制 H9N2 AIV 引起的肠道菌群易位的研究[C]. 中国畜牧兽医学动物微生物学会第五届第十三次全国学术研讨会论文集, 广州, 2018. 北京: 中国畜牧兽医学学会, 2018: 184.
- [17] 卿玉玲, 孙克宏, 郑飞鸣, 等. 藿香正气液治疗胃肠型感冒临床观察[J]. 重庆医学, 2006, 35(6): 548-548.
- [18] 夏小健. 藿香正气液治疗细菌性痢疾 40 例疗效观察[J]. 北方药学, 2012, 9(4): 12-13.
- [19] 吕丹杨. 藿香正气软胶囊治疗肠易激综合征 58 例临床观察[J]. 浙江中医杂志, 2004, 39(7): 308-308.
- [20] 邱国海, 唐荣德. 加味藿香正气散联合西药治疗腹泻型肠易激综合征临床研究[J]. 新中医, 2011, 43(3): 31-33.
- [21] 贺湘, 胡正康. 藿香正气丸、马来酸曲美布汀联合乳酸菌胶囊治疗感染后 IBS 合并小肠细菌过度生长的疗效及对血清 CGRP、ET、NPY 影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(35): 89-92.
- [22] 杨国汉, 戴裕光, 胡德耀, 等. 藿香正气液治疗功能性消化不良的临床观察[J]. 中国药房, 2003, 14(4): 230-232.
- [23] 丁正权, 成富林. 藿香正气散加减治疗手术后肠胀气的疗效观察[J]. 江苏中医, 1994, 15(5): 18.
- [24] 李春苑. 藿香正气口服液干预湿困脾胃证代谢组学及肠道菌群研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2018.
- [25] 张慧敏, 任虹, 何瑶, 等. 藿香正气制剂中厚朴不同提取工艺对胃肠活动的影响研究[J]. 中药与临床, 2014, 5(6): 30-32.
- [26] CHEN G, BEI B, FENG Y, et al. Glycyrrhetic acid maintains intestinal homeostasis via HuR [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10: 535.
- [27] LI YW, CHEN G, WANG J Y, et al. Post-transcriptional regulation of Wnt co-receptor LRP6 and RNA-binding protein HuR by miR-29b in intestinal epithelial cells [J]. *Biochem J*, 2016, 473(11): 1641-1649.
- [28] CHEN G, RAO J N, ZOU T, et al. LncRNA H19 inhibits gut epithelial regeneration via Wnt co-receptor LRP6 by interacting with RNA-binding protein HuR [J]. *FASEB J*, 2016, 30(1): S1028.
- [29] WU J, CHEN G, XIAO L, et al. Long Noncoding RNA H19 Inhibits Translation of WNT Coreceptor LRP6 by Interacting with RNA-Binding Protein HUR Modulating Intestinal Epithelial Integrity [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): S54.
- [30] CHEN G, HAN Y Q, YUAN F, et al. Extract of *Ilex rotunda* Thunb alleviates experimental colitis-associated cancer via suppressing inflammation-induced miR-31-5p/YAP overexpression [J]. *Phytomedicine*, 2019, 62: 152941.
- [31] CHEN G, FENG Y, LI X Z, et al. Post-transcriptional gene regulation in colitis associated cancer [J]. *Frontier Genetics*, 2019, 10: 585.