

ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 5 月 8 日      第 29 卷      第 9 期      (Volume 29 Number 9)



## 9/2021

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



### 述评

- 449 中医药对肠道微生态的影响  
朱佳源, 肖嫩群, 谭周进

### 基础研究

- 455 基于全基因组测序对双重耐药幽门螺杆菌外排泵基因变异的研究  
叶淑芳, 张剑美, 代飞, 蓝陈菊, 章小君, 周丽珍, 汤清清, 孟飞

### 临床研究

- 461 影响原发性腹膜后肿瘤手术患者预后的危险因素分析  
郭丽娜, 李云超, 孙占峰, 闫海洋, 李辉, 王月明
- 467 老年非酒精性脂肪性肝病的营养状况及能量代谢特点  
刘芳, 叶青, 梁静, 曹影影, 史利利, 赵雪, 向慧玲
- 474 直肠癌动态增强磁共振成像定量灌注参数与血管内皮生长因子、微血管密度的相关性  
陈抚标, 唐鸿, 张心荣

### 文献综述

- 479 中医药调节肠道微生态研究技术进展  
李小雅, 谭周进

### 临床实践

- 488 结肠癌患者谷胱甘肽巯基转移酶P1(GSTP1)基因多态性与奥沙利铂敏感性和中医证型的相关性研究  
查华英, 吴岩, 尚洛南, 孙方

### 病例报告

- 496 经内镜下分次黏膜切除术诊断结肠子宫内异位症1例并文献复习  
王超, 郑末, 李甜甜, 王珏磊, 孙光斌

## 消 息

- 460 《世界华人消化杂志》栏目设置  
487 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯  
495 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
500 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

## 封面故事

张力为, 主任医师, 教授, 医学博士, 硕士/博士研究生导师, 新疆医科大学第一附属医院, 主持国家及省部级自然科学基金课题4项, 参与国家及自治区自然科学基金4项; 近5年发表中文核心50余篇、SCI 3篇、获得省部级科技一等奖、二等奖; 参编教材3部; 任新疆食管癌研究所所长, 新疆抗癌协会副理事长, 新疆医科大学一附院器官移植中心副主任. 还担任新疆医学会胸心外血管外科学专业委员会主任委员, 新疆抗癌协会食管癌专业委员会主任委员, 中华医学会胸心血管外科学专业委员会第八、九届青年委员, 中华医学会儿科学组委员会委员, 中华医学会胸腔镜学组委员会委员, 中国抗癌协会食管癌专业委员会委员, 中国医师协会胸外科专业委员会委员等协会职务.

## 本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-05-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



## Contents

Volume 29 Number 9 May 8, 2021

### EDITORIAL

- 449 Research progress on intestinal mucosal injury induced by traditional Chinese medicine  
*Zhu JY, Xiao NQ, Tan ZJ*

### BASIC RESEARCH

- 455 Investigation of mutation of multidrug resistant *Helicobacter pylori* efflux pump gene based on whole genome sequencing  
*Ye SF, Zhang JM, Dai F, Lan CJ, Zhang XJ, Zhou LZ, Tang QQ, Meng F*

### CLINICAL RESEARCH

- 461 Risk factors influencing prognosis of patients undergoing primary retroperitoneal tumor surgery  
*Guo LN, Li YC, Sun ZF, Yan HY, Li H, Wang YM*
- 467 Nutritional status and energy metabolism in elderly patients with nonalcoholic fatty liver disease  
*Liu F, Ye Q, Liang J, Cao YY, Shi LL, Zhao X, Xiang HL*
- 474 Correlation of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance quantitative perfusion parameters with vascular endothelial growth factor and microvessel density in rectal cancer  
*Chen FB, Tang H, Zhang XR*

### REVIEW

- 479 Advances in research technology of regulation of intestinal microecology by traditional Chinese medicine  
*Li XY, Tan ZJ*

### CLINICAL PRACTICE

- 488 Association of glutathione thioltransferase P1 (*GSTP1*) gene polymorphism with sensitivity to oxaliplatin and traditional Chinese medicine syndrome types in colon cancer patients  
*Cha HY, Wu Y, Shang LN, Sun F*

### CASE REPORT

- 496 Colonic endometriosis diagnosed by endoscopic piecemeal mucosal resection: A case report and literature review  
*Wang C, Zheng M, Li TT, Wang JL, Sun GB*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 29 Number 9 May 8, 2021

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Li-Wei Zhang, Chief Physician, Professor, Doctor of Medicine, Master and Doctoral Supervisor, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, No. 137 Liyushan South Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. zhangliwei@163.com

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*      Review Editor: *Yan-Liang Zhang*  
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*      English Language Editor: *Tian-Qi Wang*  
Proof Editor: *Xiang Li*      Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** May 8, 2021

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA  
Telephone: +1-925-3991568  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA  
Telephone: +1-925-3991568  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.



## 中药对肠道黏膜损伤的研究进展

朱佳源, 肖嫩群, 谭周进

朱佳源, 肖嫩群, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

朱佳源, 硕士研究生, 主要从事微生物生态学的研究.

基金项目: 湖南省自然科学基金, No. 2020JJ4468.

作者贡献分布: 本文综述由朱佳源完成; 谭周进和肖嫩群审核.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. [tanzhjin@sohu.com](mailto:tanzhjin@sohu.com)

收稿日期: 2021-01-26

修回日期: 2021-02-18

接受日期: 2021-04-02

在线出版日期: 2021-05-08

### Research progress on intestinal mucosal injury induced by traditional Chinese medicine

Jia-Yuan Zhu, Nen-Qun Xiao, Zhou-Jin Tan

Jia-Yuan Zhu, Nen-Qun Xiao, Zhou-Jin Tan, School of Medicine, College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: Hunan Natural Science Foundation, No. 2020JJ4468.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, No.300 Xueshi Road, Yuelu District, Changsha 410208, Hunan Province, China. [tanzhjin@sohu.com](mailto:tanzhjin@sohu.com)

Received: 2021-01-26

Revised: 2021-02-18

Accepted: 2021-04-02

Published online: 2021-05-08

### Abstract

The intestinal mucosa is the largest mucosal surface of the human body and contains a large number of immune cells, which can resist the invasion of foreign antigens, toxins,

pathogens, and bacteria while allowing the absorption of nutrients. Numerous studies have shown that intestinal mucosal injury is associated with many diseases. The active ingredients of traditional Chinese medicine are complex and diverse, and new active metabolites are generated after metabolic transformation by intestinal bacteria in the intestine, which in turn exert different biological effects. Many Chinese herbal ingredients can cause damage to the intestinal mucosa. This article discusses the intestinal mucosal injury caused by traditional Chinese medicine by affecting the mechanical barrier of the intestinal mucosa, intestinal mucosal immunity, and biological barrier, and the possible mechanism of intestinal mucosal injury by traditional Chinese medicine and how to reduce the toxic and side effects of traditional Chinese medicine on the intestinal mucosa, with an aim to provide a more scientific basis for the treatment of intestinal diseases by traditional Chinese medicine.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Traditional Chinese medicine; Intestinal mucosal mechanical barrier; Biological barrier; Immunity

**Citation:** Zhu JY, Xiao NQ, Tan ZJ. Research progress on intestinal mucosal injury induced by traditional Chinese medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(9): 449-454

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i9/449.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i9.449>

### 摘要

肠黏膜是人体最大的黏膜表面, 含有大量的免疫细胞, 在可抵御外来抗原、毒素、病原体和细菌入侵的同时, 允许吸收营养物质. 大量研究表明, 肠黏膜损伤与许多疾病相关. 中药有效成分复杂多样, 在肠道内经肠道菌群代谢转化后生成新的活性代谢产物, 进而发挥不同的生物学效应. 许多中药成分可以引

起肠黏膜受损. 本文讨论了中药通过影响肠道黏膜机械屏障、肠黏膜免疫和生物屏障引起肠黏膜损伤, 并从中药损伤肠黏膜的可能机制以及如何降低中药对肠黏膜的毒副作用进行了思考, 以期对中药治疗肠道疾病提供更加科学的依据.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 中药; 肠黏膜机械屏障; 生物屏障; 免疫

**核心提要:** 中药可通过影响肠道黏膜机械屏障、肠黏膜免疫和生物屏障引起肠黏膜损伤, 但可通过设计合理的配伍及用量或改变中药的处理的方式降低中药对肠黏膜损伤, 但其具体机制有待进一步研究.

**文献来源:** 朱佳源, 肖嫩群, 谭周进. 中医药对肠道微生态的影响. 世界华人消化杂志 2021; 29(9): 449–454

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i9/449.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i9.449>

## 0 引言

肠黏膜的表面积约为400 m<sup>2</sup>, 是一种高度动态结构, 同时是多个应激源的部位, 并形成了内部环境与外部环境之间的一道屏障, 一方面, 完整的肠黏膜可保护人体免受微生物和毒素的侵袭, 防止水和电解质损失, 另一方面, 允许机体与外部环境进行分子交换, 选择性渗透性, 能够吸收营养物质、电解质和水(图1)<sup>[1]</sup>. 肠黏膜由黏膜上皮细胞(epithelial cell, IEC)、细胞间紧密连接和菌膜三者构成, 其中IEC与黏液层一起形成主要的物理和生化屏障, 此外, 肠黏膜还聚集了大量的免疫细胞, 包括T细胞, B细胞, 巨噬细胞和树突状细胞与带有共生肠道菌群的外黏液层、抗菌蛋白(antimicrobial peptides, AMP)和分泌性免疫球蛋白(secretory Immunoglobulin A, sIgA)分子共同形成了强大的黏膜免疫屏障<sup>[2,3]</sup>. 微生物群、肠上皮屏障和局部免疫系统之间的复杂相互作用帮助机体维持体内平衡并促进肠道的健康发展<sup>[1,4]</sup>. 而当机体肠黏膜结构和功能受损, 引起抗原和细菌发生渗漏, 全身炎症并激活免疫细胞触发免疫反应, 导致人体患自身免疫性疾病的风险增加, 此外许多肠道疾病与胃肠道发生渗漏有关, 例如炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)<sup>[5]</sup>. 肠道黏膜受损, 肠道免疫功能也受到不同程度的抑制, 主要表现为肠道sIgA产生含量减少, 肠道抗定植力下降, 促进肠内细菌和内毒素移位等<sup>[6]</sup>.

近年来, 应用西药治疗肠道疾病虽然起效快, 但复发率高, 而中药在很大程度上克服了这一点, 主要通过调节肠道菌群和胃肠代谢水平, 维持肠黏膜完整性和恢

复肠道屏障功能<sup>[2]</sup>. 但服用过量的缓泻剂和苦寒类中药可以通过影响肠道菌群结构及其物质和能量代谢, 引起肠道微生态失衡, 或破坏肠黏膜机械和免疫屏障, 加重肠黏膜损伤<sup>[7]</sup>. 本文讨论了中药对肠黏膜损伤的主要方式, 包括中药对肠黏膜机械、生物、免疫屏障的损伤, 并对中药损伤肠黏膜的机制以及如何降低中药的毒副作用进行了思考, 以期对中药治疗肠道疾病提供更加科学的依据.

## 1 中药对黏膜损伤的方式

中医药可通过健脾、运脾、补脾、疏肝治疗肠道疾病, 此外中药可以通过改善肠道菌群失调、调节肠黏膜免疫、维持肠黏膜组织的完整性、降低肠黏膜通透性、促进肠蠕动和增加肠黏膜的血流量来实现对肠黏膜的保护<sup>[2,8,9]</sup>. 然而近年来有研究表明, 中药亦可通过影响肠道菌群或破坏肠黏膜机械和免疫屏障来损伤肠黏膜, 其可能机制如下(图2).

**1.1 中药对肠黏膜机械屏障的损伤** 肠黏膜屏障以机械屏障最为重要, 主要由共生肠道菌群的外黏液层、单层的柱状上皮细胞(IECs)及其紧密连接、固有层组成. 黏液层覆盖在肠上皮细胞, 是外部分子到达肠腔的第一道物理防线, 主要组成部分是高度糖基化的粘蛋白, 与肠道杯状细胞形成疏水的弹性凝胶层, 保护上皮绒毛免受物理性摩擦、化学消化和细菌粘附<sup>[3]</sup>. IECs是肠屏障的决定因素, 与黏液层一起形成主要的物理和生化屏障, 肠上皮细胞之间的增殖与凋亡平衡是维持黏膜上皮稳定的关键, 凋亡过度可能会抑制黏膜上皮细胞的再生与修复, 凋亡不足可能导致黏膜上皮细胞的增生或肥厚, 引起肠道黏膜屏障受损<sup>[2]</sup>. 单层IECs之间通过紧密连接的复合物: 紧密连接(tight junction, TJ)、粘附连接(adherens junctions, AJ)和桥粒进一步将肠上皮细胞紧密连接起来, 帮助维持肠黏膜屏障的完整性<sup>[3]</sup>. 此外, 由毛细血管网、毛细淋巴管、神经、分散平滑肌、免疫细胞等组成固有层对各种分子的筛选起到限制作用<sup>[3]</sup>. 引起肠黏膜机械屏障受损的原因很多, 例如肠黏膜缺血及再灌注损伤、炎症介质、细菌易位及内毒素合成增加等皆可引起肠黏膜机械屏障受损<sup>[10]</sup>. 许多中药对肠黏膜机械屏障损伤的治疗有着很好的疗效, 可通过降低TNF-α、IL-6等炎症因子水平来缓解肠道炎症、减轻肠道上皮细胞的损伤, 亦可增强紧密连接作用、减少内毒素吸收, 从而促进肠黏膜机械屏障修复<sup>[2,11]</sup>. 而当过量服用一些缓泻剂或使用一些存在配伍禁忌的复方时, 可能引起一些肠道内毒素合成增加, 或直接引起肠道炎症而损伤肠黏膜, 从而破坏肠黏膜机械屏障.

据《本草纲目》记载:“续随子与大戟、泽漆、甘

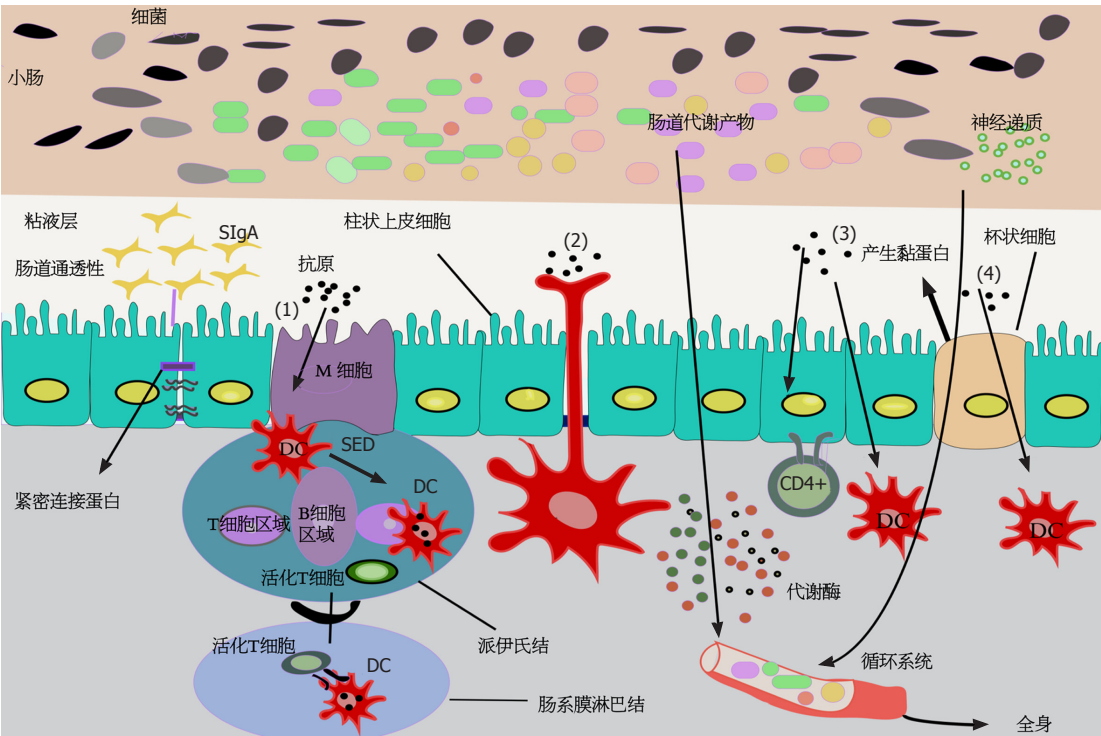


图 1 肠黏膜与免疫、营养吸收功能关系. SIgA: 分泌性免疫球蛋白. DC: 树突状细胞; CD4+: T细胞; SED: 上皮圆顶.

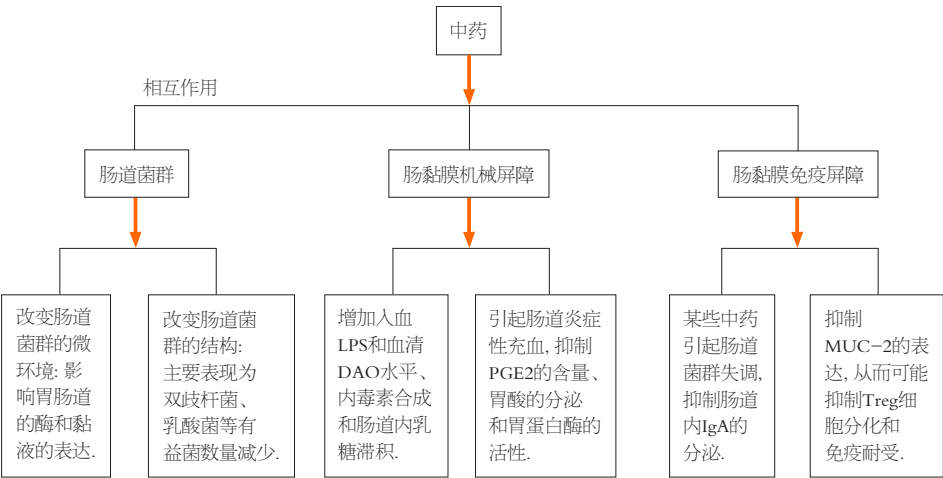


图 2 中药引起肠黏膜损伤的机制. LPS: 脂多糖; DAO: 血清二胺氧化酶; PGE2: 前列腺素E2; MUC-2: 黏蛋白2; Treg: 调节性T细胞.

遂茎叶相似, 主疗亦类同, 其功皆长于利水, 惟在用之得法, 亦皆要药也。”说明自古以来千金子就与京大戟、甘遂、甘草等同列为利水要药. 有研究表明<sup>[12]</sup>脂多糖(LPS)可诱导肠道炎症的发生, 可引起肠道黏膜水肿, 肠通透性增加, 肠黏膜损伤, 从而破坏肠黏膜机械屏障. 陶伟伟等人<sup>[13]</sup>用甘草水提物、千金子醇提物水混悬液作为供试药品, 对小鼠分别进行灌胃处理, 发现甘草可通过轻度增加入血LPS含量, 轻微损伤肠黏膜, 千金子能明显升高血清二胺氧化酶(serum diamine oxidase, DAO)和入血LPS水平, 导致肠黏膜受损. 且经研究证实, 源自

于大戟科大戟属植物的大戟、甘遂、千金子等均含有化学结构相似的二萜类化学成分, 具有相似的药性与功效取向, 当与甘草合用时可能存在共性的禁忌规律, 千金子与甘草合用升高LPS与DAO水平的同时, 肠道黏液降解功能增强, 加重肠黏膜损伤<sup>[13]</sup>. 番泻叶作为一种含蒽醌类衍生物的缓泻剂, 可以直接刺激肠壁, 增加肠道的水分, 引起腹泻, 而服用过量的番泻叶, 可致肠道炎症性充血, 损伤肠道黏膜, 同时降低肠道乳糖酶活性, 引起肠道内乳糖的滞积, 加重腹泻而引起肠道发生弥漫性损伤<sup>[14]</sup>. 有研究表明<sup>[15]</sup>生半夏对胃肠黏膜具有明显的刺激



毒性, 可显著促进大鼠胃肠的运动并降低胃液中前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)的含量、胃酸的分泌和胃蛋白酶的活性, 从而导致胃肠黏膜的损伤。

1.2 中药对肠黏膜生物屏障的损伤 肠黏膜的生物屏障主要由正常的肠道菌群构成, 健康成人肠道菌群以拟杆菌门 和厚壁菌门为主, 但也包括较少的放线菌门、变形杆菌门、梭菌门和疣微菌门, 这些菌群维持相对平衡, 帮助机体抵御外来病原体的感染和促进人体免疫器官的发育成熟, 亦可作为广谱抗原激活肠道免疫系统<sup>[11]</sup>。此外还有促进药物代谢、激素分泌、维生素合成及血管重塑等功能<sup>[16-18]</sup>。而当机体肠道菌群失调时, 可促进儿茶酚胺的释放或直接刺激大量致病菌的生长, 从而引起肠黏膜损伤, 加重炎症肠病的发生与发展。

绝大多数中药给药途径以口服为主, 中药中很多有效成分必须经过肠道菌群产生的特定代谢酶代谢转化后生成新的活性代谢产物才能被吸收而发挥药理作用, 进而对机体产生不同的生物学效应, 参与肠肝循环的药物可能再次被肠道菌群代谢转化<sup>[19,20]</sup>。因此, 肠道菌群在中药的代谢转化过程中具有非常重要的作用。肠道菌群代谢某些中药成分能够改变肠道菌群的结构和代谢, 例如高剂量黄芩苷(苦寒类中药黄芩的提取物)长期使用可使小鼠肠道菌群失调, 出现类似于林可霉素的破坏作用<sup>[21]</sup>。长期服用高剂量黄连解毒汤(组方为黄连、黄芩、黄柏和栀子)时, 小鼠肠道益生菌(双歧杆菌和乳酸杆菌)数量减少, 机体定植抗性下降, 引起肠道微生态失衡<sup>[22]</sup>。进一步研究发现<sup>[23]</sup>, 给予高剂量黄连解毒汤方颗粒剂一段时间后, 小鼠肠道菌群也明显失衡。研究发现甘草中的甘草酸苷衍生物可改变胃肠道的酶和黏液表达, 并可能改变肠道菌群的微环境, 甘遂中的二萜具有细胞毒性和肝毒性, 可刺激胃肠道, 引起黏膜细胞和细菌细胞的代谢发生改变<sup>[24,25]</sup>。余金高等人<sup>[25]</sup>对正常小鼠分别用甘草提取物、甘遂提取物和甘草-甘遂联合提取物处理7 d, 发现甘草-甘遂联合使用影响肠道菌群多样性及脂质、H2S代谢, 引起肠道微生态失衡。因此可通过肠道菌群了解某些含有草药组合中药方剂的缺点。

1.3 中药对肠黏膜免疫屏障和免疫系统的损伤 肠黏膜免疫屏障主要由肠道相关淋巴组织(gut associated lymphoid tissue, GALT)和弥散免疫细胞(主要指固有层淋巴细胞和上皮内淋巴细胞)构成及其分泌的免疫介质: 抗菌肽(antimicrobial peptides, AMP)、IgA等构成<sup>[11]</sup>。其中上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IEL)与上皮细胞形成了抵抗入侵病原体的免疫防线, IEL受刺激后迅速增殖, 并能通过释放IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 等多种细胞因子, 有效抵御肠道病原体入侵, 还有抗黏膜过敏反应、抑制免疫应答、消除损伤上皮细胞和促

进SIgA发育等功能<sup>[26,27]</sup>。黏蛋白(MUC)是肠上皮杯状细胞产生的黏液中的重要大分子, MUC-2对杯状细胞和CD103+树突状细胞之间的协同作用可导致Treg细胞分化和免疫耐受<sup>[28]</sup>。固有层淋巴细胞主要产生聚合IgA能防止病原体穿过肠黏膜, 抑制病原体的扩散以及在能侵袭的情况下破坏病原体<sup>[29,30]</sup>。GALT是黏膜免疫系统的传入诱导和活化部分, 诱导部位包括派尔集合淋巴结(peyer's patch, PP)和肠系膜淋巴结(mesenteric lymph nodes, MLNs), 能够区分有害和无害抗原<sup>[31]</sup>。GALT的免疫细胞由T、B细胞和树突状细胞(DCs)组成, 其独特的结构内还包括微皱襞细胞、潘氏细胞等<sup>[32]</sup>。PPs可以收集胃肠道上皮表面的抗原, MLN主要功能是过滤来自肠道的淋巴液, 并对游离的抗原和由固有层巨噬细胞迁移到MLNs的抗原作出免疫应答<sup>[30,33]</sup>。

大多数中药可以增强肠黏膜免疫屏障, 可激活巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞和血液补体蛋白来实现其免疫调节作用, 可通过促进上皮细胞修护及杯状细胞分泌黏液, 促进固有层浆细胞分泌IgA的合成来改善肠免疫屏障功能<sup>[2,11]</sup>。有关中药损伤肠黏膜免疫屏障的相关研究很少, 但一些治疗便秘的中药可以引起肠道菌群失调, 菌群失调可以导致肠道内IgA的分泌减少, 进而诱发肠道炎症, 从而影响肠道黏膜免疫屏障功能<sup>[25,34]</sup>。且有研究表明<sup>[17]</sup>肠道菌群紊乱可使肠黏膜免疫系统发育受损, 肠道内环境生态失调, 进而引起免疫介导的相关疾病发生。这提示我们肠道菌群可能有助于维护肠道黏膜免疫。元华是一类具有肠毒性的中药, 服用普通剂量相对安全, 但与甘草合用其毒性显著增加, 能明显抑制MUC-2的表达, 从而可能抑制Treg细胞分化和免疫耐受<sup>[35]</sup>。肠黏膜免疫系统十分复杂, 目前对于其结构和功能都有了较深入的了解, 关于中药通过肠道黏膜免疫系统发挥治疗作用的设想和研究的报道日益增多, 传统中药汤剂中水溶性成分相对较多与中药活性成分大多为极性较小的脂溶性成分形成明显反差<sup>[28]</sup>。因此, 肠道黏膜免疫系统很可能在中药发挥作用的过程中扮演着重要角色, 值得我们深入探讨。

## 2 中药对肠黏膜损伤的思考

多年来中医药的安全性和有效性受到质疑, 仍是中医药发展的主要障碍。如今, 随着中药方剂的现代化, 科学家和医生越来越意识到草药组合可能诱发副作用或毒性的风险。源自《神农本草经》的“十八反”、“十九畏”是中药禁忌配伍的重要依据, 然而许多汤剂中仍然存在一些存在配伍禁忌的组合, 常见的有甘遂半夏汤、海枣玉虎汤、肝枣汤等<sup>[35]</sup>。“甘遂-半夏”汤是一种含有甘草-甘遂组合的汤剂, 在中医汤剂发展已有数千年的

历史, 如今仍被广泛用于临床治疗各种腹水。研究发现当甘草和甘遂一起提取时, 可加速甘遂中二萜的溶解, 并可能增加这种草药的毒性, 然而当二者分开提取后再联合使用仍能引起肠道菌群失调, 这表明二者副作用或毒性可由联合用药本身直接诱导的<sup>[36]</sup>。海枣玉虎汤配方中存在海藻和甘草被认为是不利组合, 然而其在治疗甲状腺相关疾病功效显著<sup>[37]</sup>。传统汤剂的联合是复杂的, 且现在的许多汤剂没有考虑疾病的本身去进行剂量上的合理设计, 而是严格按照国家药典计量比设定, 药物的毒副作用也因人而异, 相关临床研究又十分的少<sup>[25]</sup>。因此, 需要结合大量临床实践和动物实验来正确评估含有甘草和甘遂或存在其他配伍禁忌的中药汤剂的利弊, 探讨联合用药是否以及如何引起毒性作用。

如何降低中药对肠黏膜损伤的毒副作用以及了解相关机制, 也值得我们深入研究, 尽管不相容草药对的数量以及中药对肠黏膜损伤的相关研究有限, 但这些草药对的不相容机制、不相容的发生条件以及如何引起肠黏膜损伤的原因非常复杂, 几乎涉及体内药物处置过程的每个阶段<sup>[35]</sup>。例如甘遂-半夏汤虽然含有甘草-甘遂这两种存在配伍禁忌的草药, 但是该汤剂中的芍药可以促进甘草的吸收, 甚至减弱甘遂对甘草的抑制作用, 此外还通过磷脂代谢、脂肪酸代谢、苯丙氨酸代谢、色氨酸代谢等多种代谢途径减弱其配伍毒性<sup>[38,39]</sup>。甘遂还可以通过用醋炒的方式降低中药毒性, 其可能机制是由于其增加了肠道有益菌的比例, 潜在致病菌的数量下降, 从而起到降低其胃肠道毒性的作用<sup>[40]</sup>。大黄是常用的蒽醌类泻药, 治疗慢性肾脏病也极为普遍, 经发现其过量有胃肠道毒性, 而经炮制后所得熟大黄、酒大黄、醋大黄, 大大减轻其苦寒之性及泻下的副作用, 与土茯苓配伍或经醋炒皆可减轻胃肠道反应<sup>[41]</sup>。不同提取组分的半夏其毒性存在差异, 半夏醇提组分的毒性大于全组分和水提组分, 说明半夏的毒性成分主要存在于醇溶部位, 水溶部位仅存在少量毒性成分, 但是其产生毒性的具体成分是否仅为半夏草酸钙针晶和凝集素蛋白及毒性机制仍需进一步深入的研究证实<sup>[15]</sup>。黄连解毒汤在低剂量应用时不会引起肠道菌群失调, 甚至减少条件致病菌(肠球菌、大肠埃希菌)的数量, 提示我们黄连解毒汤或许在更低剂量应用时可以作为肠道菌群调节剂<sup>[22]</sup>。因此, 我们可通过设计合理的配伍及用量或改变中药的处理的方式来降低中药对肠黏膜损伤。

### 3 结论

肠黏膜是一个复杂多样的动态结构, 涉及多个组分之间的相互作用, 共同形成完整的肠黏膜屏障, 允许吸收营养物质的同时并能够起到保护人体免受微生物和毒素

的侵袭, 防止水和电解质损失的作用。一旦这种屏障遭到破坏, 可能会引发一系列肠道和全身疾病。近年来, 应用中医药修复肠黏膜损伤越来越受到关注, 许多中药成分能促进益生菌的繁殖而抑制有害菌的生长而恢复肠道菌群失调, 增强黏膜免疫和缓解肠道炎症而促进黏膜损伤修护<sup>[2,19]</sup>。然而, 近年来有不少研究发现, 服用一些存在配伍禁忌的中药或过量使用一些缓泻剂、苦寒类的中药可以通过影响肠道菌群的结构和代谢、肠黏膜机械和肠黏膜免疫引起肠黏膜受损。虽然这些损伤大多是可避免的, 但是为什么一些存在配伍禁忌的复方仍然广泛应用, 这是值得我们深入探讨的, 以及寻找降低这些中药对肠道的毒副作用的方法并深入了解相关机制, 能帮助我们更好的促进中医药事业的发展与传承。

### 4 参考文献

- 1 Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, Tilg H, Watson A, Wells JM. Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 189 [PMID: 25407511 DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7]
- 2 龙承星, 郭艳芳, 刘娅薇, 彭昕欣, 谭周进. 中药对肠道黏膜免疫保护的影响及其意义. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 3115-3122 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i35.3115]
- 3 Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 821-834 [PMID: 28650209 DOI: 10.1080/17474124.2017.1343143]
- 4 Haq S, Grondin J, Banskota S, Khan WI. Autophagy: roles in intestinal mucosal homeostasis and inflammation. *J Biomed Sci* 2019; 26: 19 [PMID: 30764829 DOI: 10.1186/s12929-019-0512-2]
- 5 Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 416-422 [PMID: 16265432 DOI: 10.1038/ncpgasthep0259]
- 6 石刚. 肠道黏膜屏障的损伤与保护. *肠外与肠内营养* 2004; 1: 61-63
- 7 康迪, 方明月, 李德利, 郑时奇, 乔姗姗, 王如峰, 杜力军. 中药与肠道微环境相互作用研究进展. *中国科学: 生命科学* 2018; 48: 379-389 [DOI: 10.1360/n052017-00213]
- 8 欧燕. 中医治疗肠易激综合征的研究进展. *黑龙江中医药* 2016; 5: 69-70
- 9 袁榴翼, 李小锦, 尹清晟, 许梦习, 韩娟, 张艳军, 庄朋伟. 中药干预肠道菌群改善肠黏膜屏障功能的研究进展. *中草药* 2018; 49: 1932-1938 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.08.030]
- 10 孔静, 王猛, 张玉华, 杨莹莹, 刘路路, 张云杰. 肠黏膜机械屏障的中西医结合研究进展. *中国中西医结合外科杂志* 2020; 26: 1001-1004
- 11 刘雷蕾. 中药治疗肠黏膜屏障损伤研究进展. *中国中医药科技* 2019; 53: 1689-1699
- 12 Zhang L, Wei X, Zhang R, Si D, Petite JN, Ahmad B, Zhang M. A Novel Peptide Ameliorates LPS-Induced Intestinal Inflammation and Mucosal Barrier Damage via Its Antioxidant and Antiendotoxin Effects. *Int J Mol Sci* 2019; 20 [PMID: 31443263 DOI: 10.3390/ijms20163974]
- 13 陶伟伟, 于金高, 陈艳琰, 肖东, 郭建明, 刘培, 段金康. 基于千金子与甘草对肠道菌群/屏障系统的影响探讨其配伍禁忌机制. *中国中药杂志* 2018; 43: 369-376 [DOI: 10.19540/j.cnki.jcmm.20171027.021]
- 14 徐琦, 刘又嘉, 邓艳玲, 肖新云, 谭周进, 舒兰. 番泻叶对腹泻小鼠肠道乳糖酶活性的影响. *湖南中医杂志* 2016; 32: 189-191 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2016.08.089]



- 15 黄凤英, 高健美, 裴其海. 半夏药理作用及其毒性研究进展. 天然产物研究与开发 2020; 32: 1773-1781 [DOI: 10.16333/j.1001-6880.2020.10.020]
- 16 Jourova L, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Human gut microbiota plays a role in the metabolism of drugs. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016; 160: 317-326 [PMID: 27485182 DOI: 10.5507/bp.2016.039]
- 17 李亚齐, 李明美, 周艳. 肠道菌群对肠粘膜免疫系统影响的研究进展. 生命的化学 2017; 37: 895-900 [DOI: 10.13488/j.smhx.20170603]
- 18 Reinhardt C, Bergentall M, Greiner TU, Schaffner F, Ostergren-Lundén G, Petersen LC, Ruf W, Bäckhed F. Tissue factor and PAR1 promote microbiota-induced intestinal vascular remodelling. *Nature* 2012; 483: 627-631 [PMID: 22407318 DOI: 10.1038/nature10893]
- 19 Sousa T, Paterson R, Moore V, Carlsson A, Abrahamsson B, Basit AW. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs. *Int J Pharm* 2008; 363: 1-25 [PMID: 18682282 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2008.07.009]
- 20 祖先鹏, 林璋, 谢海胜, 杨鸟, 刘心如, 张卫东. 中药有效成分与肠道菌群相互作用的研究进展. 中国中药杂志 2016; 41: 1766-1772 [DOI: 10.4268/cjcm20161002]
- 21 宋姗姗. 黄芩苷对小鼠肠道菌群的影响. 广州中医药大学 2010
- 22 罗海华, 董妹, 张晟, 李达, 时权, 周红, 邝枣园. 黄连解毒汤对小鼠肠道菌群的影响. 热带医学杂志 2009; 9: 369-371
- 23 毛江洪, 谭俊青, 潘慧娟, 钟力, 李前宁, 钮心怡. 黄连解毒组方颗粒剂对小鼠肠道菌群的影响. 江西中医学院学报 2012; 24: 69-73
- 24 Wang X, Zhang H, Chen L, Shan L, Fan G, Gao X. Licorice, a unique "guide drug" of traditional Chinese medicine: a review of its role in drug interactions. *J Ethnopharmacol* 2013; 150: 781-790 [PMID: 24201019 DOI: 10.1016/j.jep.2013.09.055]
- 25 Yu J, Guo J, Tao W, Liu P, Shang E, Zhu Z, Fan X, Shen J, Hua Y, Zhu KY, Tang Y, Duan JA. Gansui-Gansui combination impacts gut microbiota diversity and related metabolic functions. *J Ethnopharmacol* 2018; 214: 71-82 [PMID: 29198875 DOI: 10.1016/j.jep.2017.11.031]
- 26 Cepek KL, Shaw SK, Parker CM, Russell GJ, Morrow JS, Rimm DL, Brenner MB. Adhesion between epithelial cells and T lymphocytes mediated by E-cadherin and the alpha E beta 7 integrin. *Nature* 1994; 372: 190-193 [PMID: 7969453 DOI: 10.1038/372190a0]
- 27 刘端勇, 赵海梅, 周枫, 黄小英, 吕爱平, 罗晓建. 黄芪多糖调节小鼠小肠黏膜淋巴细胞因子的表达. 中国中医基础医学杂志 2008; 14: 692-693 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-3250.2008.09.022]
- 28 周联, 黄绍伟, 罗霞. 肠道黏膜免疫进展为中药免疫研究提供的机遇. 中国免疫学杂志 2019; 2945-2952 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X]
- 29 Acheson DW, Luccioli S. Microbial-gut interactions in health and disease. Mucosal immune responses. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 387-404 [PMID: 15123077 DOI: 10.1016/j.bpg.2003.11.002]
- 30 Ahluwalia B, Magnusson MK, Öhman L. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 1185-1193 [PMID: 28697651 DOI: 10.1080/00365521.2017.1349173]
- 31 Mason KL, Huffnagle GB, Noverr MC, Kao JY. Overview of gut immunology. *Adv Exp Med Biol* 2008; 635: 1-14 [PMID: 18841699 DOI: 10.1007/978-0-387-09550-9\_1]
- 32 Wershil BK, Furuta GT. 4. Gastrointestinal mucosal immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: S380-3; quiz S415 [PMID: 18241686 DOI: 10.1016/j.jaci.2007.10.023]
- 33 Tlaskalová-Hogenová H, Stepánková R, Hudcovic T, Tucková L, Cukrowska B, Lodinová-Zádníková R, Kozáková H, Rossmann P, Bártová J, Sokol D, Funda DP, Borovská D, Reháková Z, Sinkora J, Hofman J, Drastich P, Kokesová A. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett* 2004; 93: 97-108 [PMID: 15158604 DOI: 10.1016/j.imlet.2004.02.005]
- 34 Moon C, Baldridge MT, Wallace MA, D CA, Burnham, Virgin HW, Stappenbeck TS. Vertically transmitted faecal IgA levels determine extra-chromosomal phenotypic variation. *Nature* 2015; 521: 90-93 [PMID: 25686606 DOI: 10.1038/nature14139]
- 35 Yu J, Zhang D, Liang Y, Zhang Z, Guo J, Chen Y, Yan Y, Liu H, Lei L, Wang Z, Tang Z, Tang Y, Duan JA. Licorice-Yuanhua Herbal Pair Induces Ileum Injuries Through Weakening Epithelial and Mucous Barrier Functions: Saponins, Flavonoids, and Di-Terpenes All Involved. *Front Pharmacol* 2020; 11: 869 [PMID: 32765254 DOI: 10.3389/fphar.2020.00869]
- 36 Shen J, Kai J, Tang Y, Zhang L, Su S, Duan JA. The Chemical and Biological Properties of *Euphorbia kansui*. *Am J Chin Med* 2016; 44: 253-273 [PMID: 27080940 DOI: 10.1142/S0192415X16500154]
- 37 Ma Y, Zhang Y, Zhai Y, Zhu Z, Pan Y, Qian D, Su S, Fan X, Duan J. Development of a UPLC-TQ/MS Approach for the Determination of Eleven Bioactive Components in Haizao Yuhu Decoction Plus-Minus Haizao and Gansui Drug Combination after Oral Administration in a Rat Model of Hypothyroidism. *Molecules* 2016; 22 [PMID: 28025523 DOI: 10.3390/molecules22010007]
- 38 Cui Y, Liu T, Zhang Y, Wang R, Liu X, Zhang Q, Yu P, Zhao Y, Yu Z. Simultaneous determination of five bioactive components of Gansui in rat plasma by UHPLC-MS/MS and its application to comparative pharmacokinetic study of incompatible herb pair Gansui-Gansui and Gansuibanxia Decoction. *J Pharm Biomed Anal* 2018; 159: 318-325 [PMID: 30015102 DOI: 10.1016/j.jpbpa.2018.07.014]
- 39 Cui Y, Wang R, Zhang Y, Liu T, Han F, Li R, Zhang N, Zhao Y, Yu Z. Investigation of the mechanism of incompatible herb pair gansui-gansui-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity and the attenuated effect of gansuibanxia decoction by UHPLC-FT-ICR-MS-based plasma metabolomic analysis. *J Pharm Biomed Anal* 2019; 173: 176-182 [PMID: 31146173 DOI: 10.1016/j.jpbpa.2019.05.034]
- 40 Jiang D, Kang A, Yao W, Lou J, Zhang Q, Bao B, Cao Y, Yu S, Guo S, Zhang Y, Tang Y, Zhang L. *Euphorbia kansui* fry-baked with vinegar modulates gut microbiota and reduces intestinal toxicity in rats. *J Ethnopharmacol* 2018; 226: 26-35 [PMID: 30059729 DOI: 10.1016/j.jep.2018.07.029]
- 41 魏连波, 刘玲玉. 大黄的毒副作用及在肾病中的合理应用. 中华肾病研究电子杂志 2018; 7: 13-16

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

