# 中医药调控紧密连接蛋白干预肝衰竭研究进展*

林玉培[1]，刘晓萍[1]，王挺帅[1]，廖莹莹[1]，莫世聪[1]，毛德文[2]

1. 广西中医药大学研究生院，广西 南宁 530001；2 广西中医药大学第一附属医院肝病科，广西 南宁 530023

**摘要：**紧密连接蛋白是维持肠道上皮屏障结构和渗透性的关键因素，对肠道黏膜具有保护作用，在拮抗肝衰竭方面具有关键作用。中药单体或成分及中药复方可多途径、多靶点调控紧密连接蛋白，维持肠黏膜屏障功能，降低其通透性从而有效拮抗肝衰竭，为干预肝衰竭提供新的治疗策略。但现有研究仍存在一些不足，如动物模型多基于疾病模型，缺乏中医病证结合理念；研究多集中于基础实验，临床疗效观察较少，亟须进行更为科学、规范的试验研究，为临床转化及药物开发提供理论支撑。此外，中药质量标准的规定、君臣佐使配伍标准及变化、药效之间的内在联系及各单体成分的协调机制等，均有待进一步明确，以期为防治肝衰竭的深入研究提供参考。

**关键词：**紧密连接蛋白；肝衰竭；肠黏膜；中医药

**DOI：**10. 16368/j. issn. 1674 - 8999. 2025. 03. 092

**中图分类号：**R256. 4　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 8999(2025)03 - 0562 - 07

# Research Progress of Chinese Medicine Intervening Liver Failure by Regulating Tight Junction Protein

LIN Yupei[1], LIU Xiaoping[1], WANG Tingshuai[1], LIAO Yingying[1], MO Shicong[1], MAO Dewen[2]

1. Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning Guangxi China 530001; 2. Department of Hepatology, The First Affiliated Hospital to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning Guangxi China 530023

**Abstract:** Tight junction (TJ) protein is a key factor in maintaining the structure and permeability of the intestinal epithelial barrier, which has a protective effect on the intestinal mucosa and plays a key role in antagonizing liver failure. Traditional Chinese medicine (TCM) monomers or components and TCM combinations can regulate TJ proteins through multiple pathways and targets to maintain the intestinal mucosal barrier function and reduce its permeability, thus effectively antagonizing liver failure, and providing a new therapeutic strategy for intervening in liver failure. However, there are still some deficiencies in the existing studies, such as animal models are mostly based on disease models, which lack the concept of combining Chinese medicine disease and evidence; the studies are mostly focused on basic experiments, with less observation of clinical efficacy, which urgently requires more scientific and standardized experimental studies to provide theoretical support for clinical translation and drug development. In addition, the provisions of quality standards of traditional Chinese medicine, the standards, and changes of the compounding of Junchen and Zuozhi, the intrinsic connection between the efficacy of the drugs and the coordinating mechanism of the individual components need to be further clarified, to provide reference for the in - depth research on the prevention and treatment of liver failure.

**Key words:** tight junction protein; liver failure; intestinal mucosa; traditional Chinese medicine

* **基金项目：**国家自然科学基金项目(81960841，82060848，82274434)；广西自然科学基金创新研究团队项目(2020GXNSFAA297070)；广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2022KY0299)；广西中医药大学校级一般硕士研究生创新项目(YCSY2022024)

肝衰竭是由多种因素引起的严重肝脏损害，导致肝脏合成、解毒、代谢和生物转化等功能出现严重障碍或失代偿，起病迅速，表现为短期内肝功能急剧恶化，出现凝血功能障碍、黄疸和肝性脑病等并发症，具有起病急、病情重、进展快、并发症多等特点[1]。酒精过度摄入、药物过度使用及肥胖症、糖尿病的流行，使得肝衰竭的发病率呈上升趋势[2]。肝衰竭病因众多，发病机制复杂，其具体病因、机制仍不明确。研究表明，持续性炎症反应与免疫失衡是贯穿该病病理生理的核心机制[3-4]，炎症反应在诱发内毒素血症发挥着关键作用。肠道黏膜屏障是人体首道防线，正常情况下可阻止肠道内细菌及毒素穿过肠壁侵入机体，肠道黏膜屏障损害所致肠源性内毒素血症（intestinal endotoxemia，IETM）在肝衰竭的发病过程中起关键性作用[5-6]。增强肠道黏膜屏障功能，可以减少内毒素的吸收，有效控制肠源性内毒素血症。紧密连接（tight junction，TJ）是维持肠道上皮屏障结构和渗透性的关键因素，TJ 蛋白对肠道黏膜具有保护作用，中医药在减轻内毒素血症、改善肝功能、拮抗肝衰竭等方面作用突出，本文对 TJ 蛋白保护肠黏膜屏障拮抗肝衰竭的作用进行综述，阐述其作为治疗靶点的可能机制及中医药的干预作用，以期为肝衰竭的治疗提供参考。

## 1　肠黏膜屏障破坏在肝衰竭中起关键性作用

目前，肝衰竭的具体病因、发病机制尚未明确，有学者倾向于“三重打击”学说，即肝组织在肝衰竭发生过程中依次经受了免疫损伤、缺血缺氧和内毒素血症三重致死性打击[7]，并认为其主要机制包括两种：一是多种因素对肝细胞的直接损伤；二是免疫机制，如细胞因子或内毒素等介导的免疫损伤。也有学者倾向于“二次打击”学说，强调肝衰竭是以肠源性内毒素血症为核心导致的继发性肝损伤[8]。但无论是“三重打击”还是“二次打击”学说，都强调了内毒素在肝衰竭发生发展中的作用。肝脏是来自肠道的营养物、细菌产物、毒素和代谢物的接收器和过滤器，是体内清除内毒素和解毒的重要器官，也是遭受内毒素攻击的首要器官。肝脏不仅暴露于肠源性病原体相关分子模式（pathogen - associated molecular patterns，PAMPs）或微生物相关分子模式（microbe - associated molecular patterns，MAMPs），还吸收来自细菌代谢和微生物群与饮食的相互作用的产物[9]。肠黏膜屏障是人体同外界环境相互接触的首道防线，其在正常情况下可防止肠道内有害物质和病原体进入机体内环境，维持机体内环境稳态。肠道和肝脏通过门静脉相互关联，肝脏 80% 的血液供应来自门静脉，来自肠道的一系列细菌产物、食物抗原及环境毒素等通过门静脉输送到肝脏[10]。肠黏膜屏障被破坏后，肠道通透性增加，脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）、肽聚糖、细菌 DNA、鞭毛蛋白等细菌产物透过上皮屏障，使肠道内细菌及内毒素通过门静脉流入肝脏，引发炎症，导致肝脏微循环障碍和肝细胞死亡，从而发生肝衰竭（图 1）。越来越多的证据表明，肠黏膜屏障受损和通透性增加与各种胃肠疾病和肝脏疾病有关，如炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）、肠易激综合征（irritable bowel syndrome，IBS）、乳糜泻、肝硬化、肝衰竭和脓毒症等[11-12]。

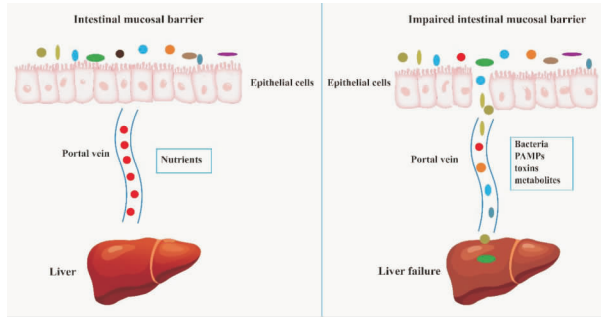



**图 1　肠黏膜屏障破坏在肝衰竭中的作用**

## 2　肠黏膜通透性破坏与 TJ 蛋白密切相关

肠黏膜屏障是阻止病原菌及有害物质进入人体的第一道防线，由机械屏障、生物屏障、化学屏障及免疫屏障构成[13]。机械屏障是肠黏膜的重要屏障，能抵御促炎因子如病原体、内毒素和抗原从腔内渗透到黏膜组织和循环系统中，同时允许营养物质、水和电解质的流通，由覆盖在上皮细胞表面的黏液层、肠上皮细胞、上皮细胞间连接共同构成。上皮细胞间连接包括紧密连接和黏附连接，是维持肠道上皮屏障结构和渗透性的关键因素[14]。其中，黏附连接在上皮细胞之间充当强有力的黏附结合，并且有助于细胞间的通讯[15]；TJ 能限制肠道内有害分子如病原体、内毒素和抗原的渗透，同时允许营养物质和水的适当吸收，调控肠黏膜屏障功能和通透性[16]。TJ 蛋白是由跨膜蛋白和一系列胞质蛋白组成的多蛋白复合物，其强大的屏障和渗透作用主要依靠复杂的 TJ 蛋白相互作用实现，因此，TJ 蛋白在肠黏膜屏障中扮演着不可或缺的角色[17]。一旦 TJ 蛋白被破坏，会导致肠黏膜屏障功能受损和通透性增加，使病

原体、内毒素和抗原等物质渗透到黏膜组织和循环系统中，诱导黏膜免疫系统的激活，导致持续性的炎症和组织损伤。研究发现，在坏死性小肠结肠炎中，TJ 蛋白的活性被破坏[18]，TJ 蛋白 Claudin 2 过度表达，在 TJ 中产生选择性孔隙，并增加了各种组织上皮细胞的渗透性，破坏肠黏膜屏障功能[19]。肝衰竭时，肠道内内毒素可破坏肠黏膜 TJ 蛋白，引起肠黏膜屏障功能受损和通透性增加，导致细菌、内毒素等通过门静脉进入体循环，加重肝脏损伤（图 2）。

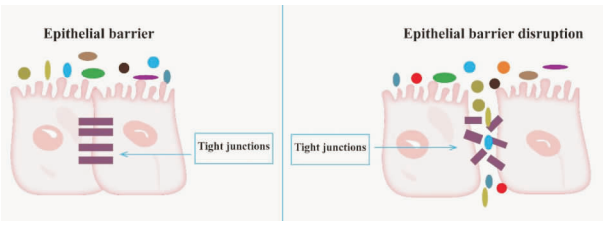



**图 2　肠黏膜通透性破坏与紧密连接蛋白相关性**

## 3　TJ 蛋白的结构和作用机制

TJ 蛋白家族由 claudins、TJ 相关的 MARVEL 蛋白（Occludin、tricellulin 和 MarvelD3）、连接黏附分子（junctional adhesion molecule，JAM）和闭合小环蛋白（ZO－1、ZO－2 和 ZO－3）等外周胞浆蛋白组成[20]。Claudins 蛋白是 TJ 蛋白家族中表达最丰富的蛋白，26 个 claudins 家族构成了 TJ 链的主要骨架蛋白，形成大小和电荷特异性的孔隙以调节 TJ 离子选择性，在细胞旁离子屏障和上皮细胞的极性中发挥着至关重要的作用[21]。根据其通道和屏障形成特性，claudins 可分为支持阳离子选择性（如 claudins 2、claudins 10b 和 claudins 15）、阴离子选择性（如 claudins 10a、claudins 17）和密封性（如 Claudins 1、claudins 3、claudins 4、claudins 5、claudins 7 和 claudins 19）[20]。有研究发现，慢加急性肝衰竭患者 claudin 3 蛋白水平升高，与血浆内毒素水平相关[22－23]，其余的 TJ 蛋白不直接调节细胞旁通透性，但在形成屏障和募集复杂信号蛋白中起着重要作用。Occludin 蛋白是一类以跨膜蛋白的形式存在于上皮或内皮细胞表面的复合物，Occludin 蛋白水平的降低将直接引起有害物质的选择透过性增加[24]。Occludin 蛋白水平的降低会增加乙醇诱发的结肠黏膜屏障功能障碍和肝损伤的敏感性[24]。闭合小环蛋白 ZO－1、ZO－2 和 ZO－3 包含多个蛋白质－蛋白质相互作用基序，以募集其他蛋白质进行信号传导[25]。例如，ZO－1 具有 3 个结合 claudins 和 JAM 的 PDZ 结构域，一个结合 Occludin 的 GUK 结构域，一个结合转录因子 ZONAB 的 SH3 结构域，以及一个与细胞骨架 F－肌动蛋白相互作用的羧基末端[26]。Kuo 等[27]发现，缺失上皮 ZO－1 蛋白的小鼠会影响肠黏膜的修复。支架蛋白和蛋白激酶、肌球蛋白轻链（myosin light chain，MLC）、肌球蛋白轻链激酶（myosin light chain kinase，MLCK）、磷酸酶、GTP 结合蛋白和转录调节因子被募集到连接处，参与信号转导过程，表明 TJ 蛋白受多种信号蛋白和信号分子调控[28]。

综上所述，TJ 蛋白通过调控细胞旁离子屏障的通透性，赋予细胞间离子、小分子和溶质流动的选择透过性，或通过募集信号分子调控肠黏膜通透性，或直接形成屏障，从而保证正常行使肠黏膜屏障功能。

## 4　中医药调节 TJ 蛋白对肝衰竭的干预作用

近年来，中医药治疗肝衰竭取得了重大进展。研究表明，中医药可通过调节炎症因子表达、降低内毒素水平、改善肝功能等防治肝衰竭，具有多靶点、低毒副作用、费用低的优势，有效改善了患者临床症状，是防治肝衰竭的潜在宝库。中医药调节 TJ 蛋白修复肠黏膜屏障功能，调控肠黏膜通透性，已成为防治肝衰竭的新策略。

### 4.1　中药提取物

**4.1.1　清热解毒类**　鱼腥草具有抗病毒、抗菌、抗炎、抗补体、抗过敏、抗氧化等多种生物活性[29－33]。已有研究证实，鱼腥草多糖可减轻内毒素诱导的炎性损伤，与其抑制补体和巨噬细胞过度活化有关[34]。在模拟急性内毒素攻击小鼠模型中，经鱼腥草多糖治疗可有效提高小鼠的存活率，保护肠道损伤，增加 ZO－1 表达水平，明显降低肠杯状细胞数量，增强肠道屏障功能。同时，可抑制肠组织中 TLR4、p－NFκB p65 的表达[35]。Xu 等[36]研究发现，鱼腥草多糖与植物乳杆菌 P101 结合可调节肠道微生物区系，进而调节肠道－肝轴，激活抗氧化途径，抑制炎症反应，从而减轻急性肝损伤。黄芩苷是黄芩的主要活性成分，具有抗炎、抗氧化、抗血管生成和免疫调节作用[37－39]。研究发现，在脂多糖诱导的炎性损伤小鼠模型中，黄芩苷可上调 claudin3 的表达水平，降低 claudin2 的表达水平[40]，表明黄芩苷能调节 TJ 蛋白的表达，或有助于紧密连接的维持。研究发现，黄芩苷可显著提高经脂多糖刺激的细胞存活率，抑制白细胞介素－6（interleukin－6，IL－6）和肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）的产生。此外，在脂多糖损伤的细胞

中，黄芩苷可上调 ZO－1 的 mRNA 和蛋白表达水平，并维持其蛋白的完整表达。因此，黄芩苷对内毒素损伤的细胞紧密连接具有保护作用，可能与抑制炎性细胞因子产生、上调 ZO－1 的 mRNA 和蛋白表达有关[41]。

**4.1.2　补气健脾类**　苍术为菊科植物茅苍术或北苍术的干燥根茎，目前，从苍术中分离得到的活性成分以挥发油为主。现代药理实验发现，苍术挥发油具有很好的保肝、抗炎、抗肿瘤、抗溃疡、镇痛、杀菌及免疫调节作用[42]。研究发现，苍术的乙醇提取物可有效治疗大黄引起的脾虚泄泻，证实苍术对肠道黏膜屏障具有保护作用[43]。此外，苍术挥发油可降低大鼠体内促炎因子 TNF－α、IL－6 和白细胞介素－17（interleukin－17，IL－17）的水平[44]。Xie 等[45]发现，苍术挥发油可降低 TNF－α、MLCK 的转录及表达，抑制 MLC2 的磷酸化，从而抑制 Occludin 和 ZO－1 的降解，降低肠道通透性，保护肠黏膜的屏障功能。灵芝为多孔菌科真菌赤芝或紫芝的干燥子实体，现代药理学研究发现，灵芝的活性成分灵芝多糖具有很好的保肝、免疫调节、抗肿瘤作用[46－48]。研究发现，灵芝多糖能够加强细胞毒性 T 细胞的肿瘤免疫监测，并重塑肠道微生物群[49]。此外，研究发现灵芝多糖可抑制巨噬细胞相关的炎症，促进上皮细胞的增殖和迁移，调节肠黏膜屏障功能，从而恢复肠黏膜屏障的活性[50]。研究发现，灵芝多糖通过调节肠道微生物群，增加短链脂肪酸的产生，改善肠黏膜屏障功能，并抑制 Toll 样受体 4（Toll－like receptor 4，TLR4）/髓样分化因子 88（myeloid differentiation factor 88，MyD88）/核因子－κB（nuclear factor－κB，NF－κB）信号通路缓解内毒素血症[51]。Li 等[52]实验发现，经灵芝多糖干预的小鼠 ZO－1、Occludin 蛋白的 mRNA 表达明显上调，保护了肠黏膜上皮细胞，表明灵芝多糖能通过调节 TJ 蛋白恢复肠黏膜的通透性和完整性，缓解肠屏障功能障碍，与苍术挥发油作用类似。

### 4.2　中药复方

**4.2.1　清热剂**　甘露饮出自《太平惠民和剂局方》，研究发现，甘露饮对氨水引起的咽炎、二甲苯引起的小鼠耳水肿和角叉菜胶引起的大鼠足水肿具有较强的抗炎作用[53]。Xiong 等[54]研究发现，经甘露饮治疗后，溃疡性结肠炎小鼠 claudin－1、Occludin 表达水平显著升高，同时 IL－6、IL－1β、TNF－α 的表达和血清中的 LPS 水平显著下调，而对照组小鼠 claudin－1、Occludin，和 ZO－1 的表达水平显著降低，结肠 IL－6、IL－1β 和 TNF－α 的表达水平和血清中的 LPS 水平显著升高。葛根芩连汤出自《伤寒论》，研究发现其具有调节肠道菌群、修复受损肠黏膜以及维持肠道稳态等功能[55－56]。李静等[57]研究发现，葛根芩连汤可显著降低大鼠动物模型血清促炎因子 TNF－α 表达水平。Wang 等[58]研究发现，肠炎小鼠结肠 TJ 蛋白 ZO－1、Occludin 和 Claudin1 的表达显著减少，并且通过透射电子显微镜观察到上皮中紧密连接的破裂，经葛根芩连汤治疗后，肠屏障的结构完整性得到改善，TJ 蛋白 ZO－1、occludin 和 Claudin1 的表达水平显著升高，提示葛根芩连汤可能是通过调节 TJ 蛋白改善肠屏障功能，并降低促炎因子表达。

**4.2.2　补气剂**　平胃散出自宋代《简要济众方》，Zhang 等[59]发现平胃散可降低促炎因子 *IL－17A*、*IFN－γ* mRNA 水平，还能抑制 occludin 水平的降低，推测平胃散能降低炎症因子水平，提高 Occludin 表达水平，从而调节肠黏膜屏障。四君子汤是治疗脾虚的经典方剂，现代药理研究发现其具有调节消化系统、保护胃肠道、增强免疫功能等作用[60－61]。Lu 等[62]研究发现，四君子汤能明显减轻大鼠结肠炎的严重程度，下调结肠组织中 claudin－2 的表达水平，降低，4，6－三硝基苯诱导损伤后大鼠的肠黏膜通透性，上调 Claudin－2 的表达水平，降低 NF－κB p65 活性及 NF－κB p65、MLCK 水平。研究发现，四君子汤通过上调 ZO－1、Occludin、JAM－A、Claudin－1、Claudin－4 和 Claudin－11 的表达，可有效保护小鼠炎症结肠组织中肠上皮的完整性[63]。玉屏风散为补益剂，具有益气固表止汗之功效，现代药理学研究发现玉屏风散具有抗细菌、抗病毒和增强免疫等作用，可抑制 IL－1β 所致炎症损伤小鼠结肠组织 *Occludin*、*Claudin－1* 的 mRNA 表达，改善内毒素攻击小鼠的肠道黏膜屏障，并抑制肠道炎症[64]。

## 5　小结与展望

TJ 蛋白在维持正常肠黏膜屏障、调控炎症反应等生理过程中扮演着不可或缺的角色，TJ 蛋白表达异常或可导致肠黏膜屏障被破坏，进而引起肝衰竭的发生发展。TJ 蛋白家族成员发挥不同的作用以保证肠黏膜屏障功能的正常，进而发挥保肝护肝作用，提示其在防治肝衰竭中具有较大的开发利用价值。中医药在防治肝衰竭方面具有一定的优势，部分中药能够通过调节 TJ 蛋白的表达从而抑制肝衰竭进展，然而中医药治疗肝衰竭仍存在许多挑战：首

先，目前探讨中药介导 TJ 蛋白治疗肝衰竭相关实验研究的动物模型多基于疾病模型，缺乏中医的病证结合理念，基于病证结合的模型可能更加符合现代中医药研究的发展需求。其次，中药通过促进 TJ 蛋白保护肠黏膜屏障从而拮抗肝衰竭的研究多集中于基础实验，临床疗效观察较少，未来仍需进行更加科学、规范的临床研究，为临床转化及药物开发提供理论支撑。再者，现代科学技术背景下，亟需进一步研究中药复方及单体的物质基础、中药质量标准的规定、君臣佐使配伍标准及变化、药效间内在联系、各单体成分的作用机制及相互协调机制等，以期可为肝衰竭的防治提供新思路。

## 参考文献：

[1]中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组，中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J]. 中华肝脏病杂志，2019，27(1)：18－26.

[2]BYASS P. The global burden of liver disease：a challenge for methods and for public health[J]. BMC Med，2014，12：159.

[3]LI Q，WANG J，LU M J，et al. Acute－on－chronic liver failure from chronic－hepatitis－B，who is the behind scenes[J]. Front Microbiol，2020，11：583423.

[4]SARIN S K，CHOUDHURY A. Acute－on－chronic liver failure：terminology，mechanisms and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2016，13(3)：131－149.

[5]CHOI Y，JEON W K，HWANG S J，et al. The role of the gut barrier function in the pathophysiology of viral liver cirrhosis[J]. Hepatogastroenterology，2011，58(109)：1244－1247.

[6]PIJLS K E，JONKERS D M A E，ELAMIN E E，et al. Intestinal epithelial barrier function in liver cirrhosis：an extensive review of the literature[J]. Liver Int，2013，33(10)：1457－1469.

[7]叶一农，高志良. 乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击[J]. 传染病信息，2009，22(5)：276－279.

[8]杨运高. 急性肝衰竭潜在新靶点和中医药的调节[J]. 时珍国医国药，2013，24(3)：695－697.

[9]MACPHERSON A J，HEIKENWALDER M，GANAL－VONARBURG S C. The liver at the nexus of host－microbial interactions[J]. Cell Host Microbe，2016，20(5)：561－571.

[10]WIEST R，ALBILLOS A，TRAUNER M，et al. Targeting the gut－liver axis in liver disease[J]. J Hepatol，2017，67(5)：1084－1103.

[11]CHOPYK D M，GRAKOUI A. Contribution of the intestinal microbiome and gut barrier to hepatic disorders[J]. Gastroenterology，2020，159(3)：849－863.

[12]SALVO ROMERO E，ALONSO COTONER C，PARDO CAMACHO C，et al. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease[J]. Rev Esp Enferm Dig，2015，107(11)：686－696.

[13]XIE X X，GENG C，LI X，et al. Roles of gastrointestinal polypeptides in intestinal barrier regulation[J]. Peptides，2022，151：170753.

[14]ALLAM－NDOUL B，CASTONGUAY－PARADIS S，VEILLEUX A. Gut microbiota and intestinal trans－epithelial permeability[J]. Int J Mol Sci，2020，21(17)：6402.

[15]ANGULO－URARTE A，VAN DER WAL T，HUVENEERS S. Cell－cell junctions as sensors and transducers of mechanical forces[J]. Biochim Biophys Acta Biomembr，2020，1862(9)：183316.

[16]BUCKLEY A，TURNER J R. Cell biology of tight junction barrier regulation and mucosal disease[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol，2018，10(1)：a029314.

[17]OTANI T，FURUSE M. Tight junction structure and function revisited[J]. Trends Cell Biol，2020，30(10)：805－817.

[18]BLACKWOOD B P，YUAN C Y，WOOD D R，et al. Probiotic Lactobacillus species strengthen intestinal barrier function and tight junction integrity in experimental necrotizing enterocolitis[J]. J Probiotics Health，2017，5(1)：159.

[19]ROSENTHAL R，GüNZEL D，KRUG S M，et al. Claudin－2－mediated cation and water transport share a common pore[J]. Acta Physiol (Oxf)，2017，219(2)：521－536.

[20]ZIHNI C，MILLS C，MATTER K，et al. Tight junctions：from simple barriers to multifunctional molecular gates[J]. Nat Rev Mol Cell Biol，2016，17(9)：564－580.

[21]GUNZEL D，YU A S. Claudins and the modulation of tight junction permeability[J]. Physiol Rev，2013，93(2)：525－569.

[22]WANG Z H，WANG A Y，GONG Z B，et al. Plasma claudin－3 is associated with tumor necrosis factor－alpha－induced intestinal endotoxemia in liver disease[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol，2019，43(4)：410－416.

[23]EBNET K. Junctional adhesion molecules (JAMs)：cell adhesion receptors with pleiotropic functions in cell physiology and development[J]. Physiol Rev，2017，97(4)：1529－1554.

[24]MIR H，MEENA A S，CHAUDHRY K K，et al. Occludin deficiency promotes ethanol－induced disruption of colonic epithelial junctions，gut barrier dysfunction and liver damage in mice[J]. Biochim Biophys Acta，2016，1860(4)：765－774.

[25]VAN ITALLIE C M，ANDERSON J M. Architecture of tight

junctions and principles of molecular composition[J]. Semin Cell Dev Biol,2014,36:157 – 165.

[26]RODGERS L S,TANNER BEAM M,ANDERSON J M,et al. Epithelial barrier assembly requires coordinated activity of multiple domains of the tight junction protein ZO – 1[J]. J Cell Sci,2013,126(Pt 7):1565 – 1575.

[27]KUO W T,ZUO L,ODENWALD M A,et al. The tight junction protein ZO – 1 is dispensable for barrier function but critical for effective mucosal repair[J]. Gastroenterology,2021,161(6):1924 – 1939.

[28]QUIROS M,NUSRAT A. RhoGTPases,actomyosin signaling and regulation of the epithelial Apical Junctional Complex[J]. Semin Cell Dev Biol,2014,36:194 – 203.

[29]CHENG B H,CHAN J Y,CHAN B C,et al. Structural characterization and immunomodulatory effect of a polysaccharide HCP – 2 from Houttuynia cordata[J]. Carbohydr Polym,2014,103:244 – 249.

[30]KIM G S,KIM D H,LIM J J,et al. Biological and antibacterial activities of the natural herb Houttuynia cordata water extract against the intracellular bacterial pathogen Salmonella within the RAW 264.7 macrophage[J]. Biol Pharm Bull,2008,31(11):2012 – 2017.

[31]LEE H J,SEO H S,KIM G J,et al. Houttuynia cordata Thunb inhibits the production of pro – inflammatory cytokines through inhibition of the NF – κB signaling pathway in HMC – 1 human mast cells[J]. Mol Med Rep,201,8(3):731 – 736.

[32]LI G Z,CHAI O H,LEE M S,et al. Inhibitory effects of Houttuynia cordata water extracts on anaphylactic reaction and mast cell activation[J]. Biol Pharm Bull,2005,28(10):1864 – 1868.

[33]LI W F,FAN T,ZHANG Y M,et al. Houttuynia cordata Thunb. volatile oil exhibited anti – inflammatory effects in vivo and inhibited nitric oxide and tumor necrosis factor – α production in LPS – stimulated mouse peritoneal macrophages in vitro[J]. Phytother Res,2013,27(11):1629 – 1639.

[34]XU Y Y,ZHANG Y Y,OU Y Y,et al. Houttuyniacordata Thunb. polysaccharides ameliorates lipopolysaccharide – induced acute lung injury in mice[J]. J Ethnopharmacol,2015,173:81 – 90.

[35]ZHU H Y,LU X X,LING L J,et al. Houttuynia cordata polysaccharides ameliorate pneumonia severity and intestinal injury in mice with influenza virus infection[J]. J Ethnopharmacol,2018,218:90 – 99.

[36]XU X W,LIU S J,ZHAO Y,et al. Combination of Houttuynia cordata polysaccharide and Lactiplantibacillus plantarum P101 alleviates acute liver injury by regulating gut microbiota in mice[J]. J Sci Food Agric,2022,102(15):6848 – 6857.

[37]FANG P H,YU M,SHI M Y,et al. Baicalin and its aglycone:a novel approach for treatment of metabolic disorders[J]. Pharmacol Rep,2020,72(1):13 – 23.

[38]SACKS D,BAXTER B,CAMPBELL B C V,et al. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke[J]. J Vasc Interv Radiol,2018,29(4):441 – 453.

[39]SOWNDHARARAJAN K,DEEPA P,KIM M,et al. Neuroprotective and cognitive enhancement potentials of baicalin:a review[J]. Brain Sci,2018,8(6):104.

[40]YANG D Q,YIN R L,LEI Q H,et al. Baicalin alleviates endometrial inflammatory injury through regulation of tight junction proteins[J]. Food Funct,2022,13(12):6522 – 6533.

[41]CHEN J,ZHANG R,WANG J,et al. Protective effects of baicalin on LPS – induced injury in intestinal epithelial cells and intercellular tight junctions[J]. Can J Physiol Pharmacol,2015,93(4):233 – 237.

[42]李涵,金香环,赵百慧,等. 北苍术的化学成分及药理活性的研究进展[J]. 吉林农业,2019(3):72 – 73.

[43]SHI K,QU L H,LIN X,et al. Deep – fried atractylodis rhizoma protects against spleen deficiency – induced diarrhea through regulating intestinal inflammatory response and gut microbiota[J]. Int J Mol Sci,2019,21(1):124.

[44]QU L H,XU Y Y,CAO G S,et al. Effects of Atractylodes oil on inflammatory response and serum metabolites in adjuvant arthritis rats[J]. Biomed Pharmacother,2020,127:110130.

[45]XIE Y,ZHAN X,TU J Y,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]. J Ethnopharmacol,2021,272:113925.

[46]LIN Z B,ZHANG H N. Anti – tumor and immunoregulatory activities of Ganoderma lucidum and its possible mechanisms[J]. Acta Pharmacol Sin,2004,25(11):1387 – 1395.

[47]SLIVA D,SEDLAK M,SLIVOVA V,et al. Biologic activity of spores and dried powder from Ganoderma lucidum for the inhibition of highly invasive human breast and prostate cancer cells[J]. J Altern Complement Med,200,9(4):491 – 497.

[48]ZHANG G L,WANG Y H,NI W,et al. Hepatoprotective role of Ganoderma lucidum polysaccharide against BCG – induced immune liver injury in mice[J]. World J Gastroenterol,200,8(4):728 – 733.

[49]SU J Y, SU L, LI D, et al. Antitumor activity of extract from the sporoderm – breaking spore of Ganoderma lucidum: restoration on exhausted cytotoxic T cell with gut microbiota remodeling[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1765.

[50]NAGAI K T, UENO Y, TANAKA S, et al. Polysaccharides derived from Ganoderma lucidum fungus mycelia ameliorate indomethacin – induced small intestinal injury via induction of GM – CSF from macrophages[J]. Cell Immunol, 2017, 320: 20 – 28.

[51]GUO C L, GUO D D, FANG L, et al. Ganoderma lucidum polysaccharide modulates gut microbiota and immune cell function to inhibit inflammation and tumorigenesis in colon [J]. Carbohydr Polym, 2021, 267: 118231.

[52]LI D, GAO L, LI M X, et al. Polysaccharide from spore of Ganoderma lucidum ameliorates paclitaxel – induced intestinal barrier injury: Apoptosis inhibition by reversing microtubule polymerization [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110539.

[53]CHEN Y H, LUO R, LEI S S, et al. Anti – inflammatory effect of Ganluyin, a Chinese classic prescription, in chronic pharyngitis rat model[J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1): 265.

[54]XIONG T X, ZHENG X, ZHANG K, et al. Ganluyin ameliorates DSS – induced ulcerative colitis by inhibiting the enteric – origin LPS/TLR4/NF – κB pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 289: 115001.

[55]LV J, JIA Y T, LI J, et al. Gegen Qinlian decoction enhances the effect of PD – 1 blockade in colorectal cancer with microsatellite stability by remodelling the gut microbiota and the tumour microenvironment[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(6): 415.

[56]XU Y, HUANG J H, WANG N, et al. Network pharmacology – based analysis and experimental exploration of antidiabetic mechanisms of Gegen Qinlian decoction[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 649606.

[57]李静, 王思晗, 邹新丽, 等. 葛根芩连汤降低 TNF – α 水平改善小鼠溃疡性结肠炎机制研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2022, 32(12): 1101 – 1105.

[58]WANG X J, HUANG S W, ZHANG M L, et al. Gegen Qinlian decoction activates AhR/IL – 22 to repair intestinal barrier by modulating gut microbiota – related tryptophan metabolism in ulcerative colitis mice[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 302(Pt B): 115919.

[59]ZHANG Z C, CAO H Y, SHEN P, et al. Ping Weisan alleviates chronic colitis in mice by regulating intestinal microbiota composition[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 255: 112715.

[60]SHI Y X, ZHU H B, LI R L, et al. Effect of polysaccharides from Sijunzi decoction on Ca2 + related regulators during intestinal mucosal restitution[J]. Phytomedicine, 2019, 58: 152880.

[61]TIAN G H, WU C H, LI J, et al. Network pharmacology based investigation into the effect and mechanism of Modified Sijunzi Decoction against the subtypes of chronic atrophic gastritis[J]. Pharmacol Res, 2019, 144: 158 – 166.

[62]LU Y, LIN H J, ZHANG J W, et al. Sijunzi Decoction attenuates 2, 4, 6 – trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) – induced colitis in rats and ameliorates TNBS – induced claudin – 2 damage via NF – κB pathway in Caco2 cells[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 35.

[63]WU Y, ZHENG Y, WANG X, et al. Ginseng – Containing Sijunzi Decoction Ameliorates Ulcerative Colitis by Orchestrating Gut Homeostasis in Microbial Modulation and Intestinal Barrier Integrity [J]. Am J Chin Med, 2023, 51(3): 677 – 699.

[64]WANG Y, WANG Y C, MA J, et al. YuPingFengSan ameliorates LPS – induced acute lung injury and gut barrier dysfunction in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 312: 116452.

**收稿日期**:2024 – 09 – 27

**作者简介**:林玉培(1998 – ),女,广西贵港人,硕士研究生,主要从事肝胆系病证防治研究。

**通信作者**:毛德文,教授,博士研究生导师,主要从事肝胆系病证防治研究。E – mail: mdwboshi2005@16.com

编辑:吴楠