

• 综述 •

肉苁蓉在脓毒症肠道损伤治疗中的潜在应用价值

马涛¹ 周立博¹ 李志华¹ 王毅¹ 高晓明² 于湘友¹¹新疆医科大学第一附属医院重症医学中心,新疆维吾尔自治区乌鲁木齐 830054; ²新疆医学动物模型研究重点实验室,新疆维吾尔自治区乌鲁木齐 830054

通信作者:于湘友, Email: yu2796@163.com

【摘要】 在我国现存最早的药学专著《神农本草经》中记录着一味有“沙漠人参”美誉的寄生植物——肉苁蓉,它在协调心、肾、脾、肺等器官功能上有积极意义,随着对其药理作用的不断探索,发现肉苁蓉的活性成分在肠道相关疾病中亦有广泛的应用价值。因脓毒症病理机制复杂,常伴随多器官功能障碍,这与肉苁蓉多靶点调控的药理特点高度匹配。又因肉苁蓉有“药食同源”和安全剂量阈值较高的属性,在药物研发后的临床转化及应用方面有着天然优势。现为拓展其药用范围,对肉苁蓉的主要活性成分和相关药理作用进行综述,并结合脓毒症肠道损伤的具体特点,进一步阐述肉苁蓉在肠道屏障保护、菌群协调及肠动力调节方面的潜在价值,为肉苁蓉在脓毒症肠道损伤中的应用提供新的思路及理论依据。

【关键词】 肉苁蓉; 肠道炎症; 脓毒症; 肠道动力; 肠道菌群**基金项目:** 国家自然科学基金(82460372)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.04.020

Potential application value of Cistanche deserticola in treatment of sepsis-induced intestinal injuryMa Tao¹, Zhou Libo¹, Li Zhihua¹, Wang Yi¹, Gao Xiaoming², Yu Xiangyou¹¹Department of Intensive Care Medicine Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ²Key Laboratory of Medical Animal Model Research in Xinjiang, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Yu Xiangyou, Email: yu2796@163.com

【Abstract】 In the earliest existing pharmacological monograph in China, *Shennong Bencao Jing*, there is a record of a parasitic plant known as "desert ginseng"—*Cistanche deserticola*. It exerts beneficial effects on the function of the heart, kidney, spleen, and lung. As research into its pharmacological properties has progressed, the active components of *Cistanche deserticola* also have shown promise for treating intestinal disorders. Due to the complex pathological mechanisms of sepsis, which often accompany multiple organ dysfunction, aligns closely with the multi-target pharmacological characteristics of *Cistanche deserticola*'s. Furthermore, because *Cistanche deserticola* is both edible and medicinal, and exhibits a wide therapeutic window, it has a natural advantage in the clinical transformation and application after drug development. Currently, to expand its medicinal range, a review of the main active components of *Cistanche deserticola* and their related pharmacological effects is conducted, and combined with the specific characteristics of intestinal injury in sepsis, the potential value of *Cistanche deserticola* in intestinal barrier protection, microbial coordination, and intestinal motility regulation is further elaborated, providing new ideas and a theoretical basis for the application of *Cistanche deserticola* in sepsis-induced intestinal injury.

【Key words】 *Cistanche deserticola*; Intestinal inflammation; Sepsis; Intestinal motility; Intestinal flora**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82460372)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.04.020

近年来,随着肠道微生态与机体免疫相关的交互研究逐渐深入,传统中药在肠道疾病中的应用也逐步成为热点,尤其是一些有调节肠道菌群及干预机体免疫功能的中药,如肉苁蓉(又称沙漠人参),因其有补肾壮阳、润肠通便、滋阴补血、强筋壮骨、提高免疫力、抗衰老、神经保护、抗疲劳、调节内分泌、肝脏保护等功能,被认为有多靶点改善肠道屏障功能及抑制炎症反应的潜力^[1]。有学者通过用不同剂量的肉苁蓉提取物给小鼠灌胃,发现高剂量组对肠道绒毛长度、隐窝深度、肠道形态、肠道菌群多样性均有积极意义,并且

能促进益生菌如乳酸杆菌属的生长,还能对头孢菌素类抗菌药物引起的肠道菌群紊乱进行修复^[2]。

从中医学角度分析,肠道功能的良好与机体健康状态密切相关,如《黄帝内经》中提到的“肺合大肠”,表里互通;与肝脾协调,共建“气机升降枢纽”;小肠因“受盛化物”与脾运化共同完成“泌别清浊”;吸收的精微物质通过脾的转输上归于肺,进而“肺朝百脉”滋养全身;如果肠道功能异常则会导致气血生化乏源,出现“土不生金”的虚劳证候^[3]。

从西医角度分析,有研究显示,肺-肠轴通过肠道的免疫细胞及菌群影响急性肺损伤的预后^[4];肝-肠轴通过门静脉和胆道系统相互连接,在微生物群、代谢和免疫之间进行双向调控^[5-6];肾-肠轴通过肠道菌群产生有益的代谢产物改善慢性肾病预后,而肾衰竭,也会影响肠道菌群丰度及其功能,进而影响内分泌、炎症及神经通路等^[7];脑-肠轴在脓毒症背景下,因肠道菌群失调引起氨基酸代谢异常,导致脑细胞供能故障,继而加重脑细胞水肿^[8];心-肠轴则通过增加肠道有益菌的丰度,使屏障功能恢复,继而对心肌功能障碍、心脏炎症和氧化应激亦能起到改善作用^[9];以上肠道与各种器官之间的交互作用,再次验证了肠道在维护机体健康中的重要性。

随着现代科学技术对传统中药的不断探索,肉苁蓉的活性成分逐步被揭示。2022 年屠鹏飞等^[10]再次对肉苁蓉的性味归经进行了归纳总结:性温,味甘、咸、酸、微辛,无毒,入肾、大肠、肝、脾和心包经。研究表明,肉苁蓉活性成分已被用于多种疾病的治疗,且在临床上多次验证了其安全性和耐受性^[11],并且肉苁蓉的毒理学研究提示,小鼠急性经口最大耐受量(maximal tolerable dose, MTD)均>20 g/kg,剂量大于人体推荐量的 600 倍^[12],上述特点预示着在脓毒症复杂的病理过程中,肉苁蓉可能有较高的潜在应用价值。

1 肉苁蓉的主要活性成分与功能

肉苁蓉属于列当科寄生植物,常在沙漠植物(红柳、梭梭)的根部寄生,主要分布于新疆维吾尔自治区、甘肃省、宁夏回族自治区、内蒙古自治区及青海省等相对干旱的地区,广泛应用于传统中医临床^[1]。目前通过现代科学技术探明的活性成分包括苯乙醇苷类(phenylethanoid glycosides, PhGs)类(已鉴定出 86 种)、环烯醚萜及其苷类(26 种)、木脂素及其苷类(17 种),还含有苯甲醇苷类、苯丙素类、单萜类、酚苷类、甾醇类、有机酸类等其他成分^[13]。现从占比较大的主要活性成分进行介绍。

1.1 PhGs: PhGs 类物质主要包括松果菊苷(Echinacoside, $C_{35}H_{46}O_{20}$, 相对分子质量 786.70 g/mol)和毛蕊花糖苷(Acteoside, $C_{29}H_{36}O_{15}$, 相对分子质量 624.60 g/mol)。广泛分布于肉苁蓉的肉质茎中,且在表皮、皮质和维管束等组织中均有较高含量。近 20 年来,有关肉苁蓉的研究中,提示 PhGs 类成分受较多关注,松果菊苷出现频率最高^[14]。有文献报告,该类物质可经 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核转录因子- κ B(Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88/nuclear factor- κ B, TLR4/MyD88/NF- κ B)信号通路改善肠道菌群及肠道屏障功能,并且通过对肝-肠轴的调控减轻肝脏炎症,在慢性肝病的治疗中有广阔的应用前景^[15]。亦有研究表明,PhGs 可促进有益菌生长和调节肠道菌群的代谢途径,改善肠道菌群的健康状况^[2],并且通过干细胞因子(stem cell factor, SCF)/原癌基因 C-kit 信号通路改善肠道运动机制,缓解老年便秘情况^[16]。肉苁蓉的活性成分不但没有降低肠道菌群的 α 多样性,还对特定菌群起到调节作用,显著影响了肠腔和肠黏膜的微生物群落结构,通过对菌群的

调控可显著增加甲烷的产生,增加氢气和硫化氢的比例,亦可显著增加短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA)的产生,尤其是丁酸,继而影响氨基酸和脂质代谢^[17]。也有研究结果表明,PhGs 通过激活免疫系统,特别是增加自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)和巨噬细胞的数量和细胞毒性,减少肠道炎症性增生^[18]。此外,肉苁蓉提取物在体外对巨噬细胞的激活作用表现为一氧化氮(nitric oxide, NO)产生和吞噬作用的增加,这可能是减少肠道病理微生物,包括螺杆菌的关键机制。由此可见,PhGs 有改善肠道菌群、调节免疫、抗氧化、促进肠蠕动等作用。

1.2 环烯醚萜类(京尼平苷, 8-表马钱子酸): 环烯醚萜类物质又包括京尼平苷(Geniposide, $C_{16}H_{22}O_{10}$, 相对分子质量 374.34 g/mol)和 8-表马钱子酸(8-Epiloganic acid, $C_{17}H_{24}O_{10}$, 相对分子质量 388.36 g/mol),该类物质主要集中在肉质茎的薄壁细胞中,两者一度被认为是同分异构体,但实际上二者在生物活性上侧重点不同,京尼平苷在癌症的治疗中可诱导肿瘤细胞凋亡[激活 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)等通路或抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)等通路],阻滞细胞周期(使细胞周期停滞在不同时期),抑制肿瘤细胞侵袭[激活 p38MAPK 通路、抑制 PI3K/Akt 和细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)信号通路等],特异性抑制解耦联蛋白 2(uncoupling protein 2, UCP2),包括影响癌细胞增殖、代谢和凋亡,还能抑制口腔癌自噬、肝癌相关信号通路,能抗血管生成,结合肝癌细胞 TLR4,抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)生成,抑制 RNA[下调胃癌中的肝癌上调基因(highly up-regulated in liver cancer, HULC)、肝癌 miR-224 等],抑制拓扑异构酶 I,抑制乳腺癌细胞增殖,调控肺癌细胞信号通路,以上证据提示京尼平苷对多种肿瘤均有抑制,是一个多靶点抗癌的活性成分^[19]。有关 8-表马钱子酸的研究较少,主要是与京尼平苷的结构和功能类似,最近的研究显示,8-表马钱子酸有抗菌、抗病毒、抗氧化等多种生理活性^[20]。总之,环烯醚萜类物质在抗氧化方面,主要是通过直接清除氧自由基和激活内源性抗氧化酶系统来发挥作用,不仅对免疫细胞的增殖和免疫因子的分泌调节有一定作用,还对神经保护、改善生殖功能等方面有一定活性。

1.3 多糖及寡糖: 多糖分子式一般不确定,相对分子质量范围在 10 000~500 000(以 β -1,3 葡聚糖为主链的杂多糖);寡糖相对分子质量范围在 300~2 000(含 2~10 个单糖单元,以甜菜碱、甘露醇为主),这两种物质是肉苁蓉中另一重要活性物质。这类物质主要分布在肉苁蓉的肉质茎中,尤其是在薄壁细胞和维管束周围的组织中含量较为丰富。主要作用如下:①免疫调节:可通过 JNK-MAPK 信号通路激活免疫细胞、促进细胞因子释放和抗体生成^[21-22];②促进肠蠕动,调节便秘:通过调控神经生长因子/原肌球蛋白

受体激酶 A (nerve growth factor/tropomyosin receptor kinase A, NGF/TrkA) 信号通路缓解便秘型肠易激综合征 (irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C) 的大鼠症状^[23]; ③ 调节骨质疏松:通过调节肠道菌群、增加 SCFA 水平、恢复辅助性 T 细胞 17/ 调节性 T 细胞 (T helper 17 cell/regulatory T cell, Th17/Treg) 平衡,抑制炎症反应,促进骨形成和抑制骨吸收,从而改善骨稳态^[24]; ④ 营养神经、改善认知:通过恢复肠道微生物的平衡,降低氧化应激和外周炎症,从而改善了 D- 半乳糖处理小鼠的认知功能^[25-26]; ⑤ 抗炎、护肝:通过改善肠道通透性、上调屏障蛋白表达、降低肝脏和血清中的转氨酶水平〔丙氨酸转氨酶 (alanine transaminase, ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST)],以及减少炎症细胞因子的水平,展现出显著的肝脏保护作用^[27]。总之,多糖因其显著的活性和多靶点调控疾病的能力,有神经保护、免疫调节、抗疲劳、抗炎、抗菌、抗病毒和抗肿瘤等效果。

1.4 木脂素类及其他化合物:除了 PhGs 类、环烯醚萜类、多糖类化合物,肉苁蓉中还含有多种其他生物活性成分,如木脂素、黄酮类、甾醇类和多酚类化合物^[28]。木脂素类物质主要代表物有松脂素 (C₂₀H₂₂O₆, 相对分子质量为 358.39 g/mol) 和落叶松脂素 (C₂₀H₂₄O₆, 相对分子质量为 360.41 g/mol)^[13]。这些化合物的主要生物活性有: ① 调节抗氧化酶活性,增强细胞的抗氧化防御机制,从而保护细胞免受氧化应激的影响; ② 调整肠道微生物的组成比例,促进有益菌生长,抑制有害菌繁殖,继而改善肠道健康; ③ 通过延缓神经退行性疾病病程,改善认知功能,如阿尔茨海默病、帕金森病、血管性痴呆等,对人的健康和生活质量存在一定影响^[13]。由于这些成分的含量占比相对较少,分离有效单体或批量提纯的难度较大,在基础实验及临床应用方面的研究也就较少。

现通过查阅《中国药典》、《中华人民共和国药典》等医学专著进行文献汇总,将肉苁蓉主要活性成分总结见表 1。

2 肉苁蓉在肠道疾病中的应用

2.1 在肠道微生物调控方面的作用:便秘是一种临床常见病症,全球超过 15% 的人口受到影响^[29]。对于肉苁蓉调节

肠道功能、维持菌群多样性、缓解便秘等功效早在我国中医古籍里就多有提及^[10],如《医宗必读·本草征要》首次提出肉苁蓉有“补伤润大肠”的作用;《神农本草经疏》中的“泄泻禁用”;《景岳全书·本草正》中记载“若虚不可攻而大便闭结不通者,洗淡,暂用三四钱 (1 钱 ≈ 3.125 g), 1 剂即通,神效”,适用于大便燥结、老年血枯便秘,并指出肉苁蓉用于便秘,剂量宜增。而在近代西医的研究显示,肉苁蓉的活性成分能增强肠道紧密连接的完整性,改善肠道屏障功能,减少炎症,恢复肠道微生物群的平衡,并调节代谢物水平,显著增加了有益细菌的丰度,如普雷沃氏菌科 UCG-001 群、嗅杆菌属、梭菌目 vadin BB60 群、阿里斯提普氏菌属、乳杆菌科和理研菌科,同时减少了有害细菌如副拟杆菌属和变形菌门的丰度,这种通过调控菌群比例增加 SCFA 的产生有助于改善肠道健康状态^[17]。

2.2 在炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 中的作用:IBD 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病,该类疾病的主要特点是肠道存在持续的慢性炎症,并伴有肠道功能异常。肉苁蓉在该类疾病中的作用主要体现在抗炎、免疫调节和肠道保护等方面。近 20 年,我国 IBD 发病率逐年上升^[30]。

UC 是肠道黏膜持续炎症并伴有肠道溃疡的一种疾病,发病机制与免疫系统的异常和肠道微生态失衡有关。临床上易反复发作、治疗困难。研究表明,肉苁蓉中的活性成分 PhGs 有显著的抗炎作用,可以通过抑制炎症因子来减轻 UC 的症状,肉苁蓉中的多糖成分有保护肠道屏障、促进肠道黏膜修复的功能^[11]。慢性 UC 肠道微生物组分类多样性降低,急性 UC 时乳杆菌科减少、图利杆菌科增加,慢性 UC 时拟杆菌科和肠杆菌科增加,这些菌群的变化可能影响肠道炎症状态和疾病进展^[31]。

克罗恩病也是一种肠道的慢性炎症,常与遗传、环境、免疫等因素有关。肉苁蓉在克罗恩病中主要是通过抑制促炎因子的分泌、降低肠道内的氧化应激水平、减轻肠道炎症反应来实现肠道黏膜修复的作用。有研究显示,肉苁蓉能促进肠道上皮细胞的增殖和迁移,维护肠道屏障的完整性,从而减少肠道穿孔和其他并发症的风险^[11]。

2.3 在肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 中的作用:IBS 主要的病理机制为肠道高敏、肠动力异常、肠道菌群失调、低炎症状态、脑-肠轴失调等,临床表现有腹痛、腹胀和排便习惯改变等症状。近年来,肉苁蓉在 IBS 中的作用研究逐渐受到关注,其主要活性成分 PhGs 及多糖类物质能改善 IBS 患者的整体症状,尤其是在缓解腹痛和改善排便习惯方面显示出积极效果^[23]。

表 1 肉苁蓉主要活性成分及作用

活性成分	分子式	摩尔质量 (g/mol)	干燥药材含量 占比 (%)	主要作用
松果菊苷	C ₃₅ H ₄₆ O ₂₀	786.72	1.00 ~ 5.00	核心 PhGs 类成分,含量最高,抗氧化、抗炎、肠道保护
毛蕊花糖苷	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	624.59	0.50 ~ 3.00	次核心 PhGs 类,与松果菊苷协同增效,免疫、抗衰老等
京尼平苷酸	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₀	374.34	0.05 ~ 0.20	微量活性物质,抗菌、抗肿瘤、抗病毒、抗氧化
8- 表马钱子酸	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₀	388.36	0.10 ~ 0.30	微量活性物质,抗菌、抗病毒、抗氧化
多糖类	(C ₆ H ₁₀ O ₅) _n	不定	5.00 ~ 15.00	结构复杂,但占比较高,免疫调节核心成分、肠道稳态、抗疲劳等
甘露醇	C ₆ H ₁₄ O ₆	182.17	2.00 ~ 8.00	高渗透调节剂,含量随生长环境变化较大
甜菜碱	C ₅ H ₁₁ NO ₂	117.15	0.10 ~ 0.50	在干旱环境下含量升高,有调节渗透压、促进代谢、细胞保护作用

肉苁蓉对脑-肠轴神经系统的调节作用研究显示,通过抑制下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的过度激活,减轻神经和外周炎症及改善海马体中的 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的缺乏,从而起到抗抑郁、缓解焦虑的作用^[32]。

2.4 在抗炎机制探究中的应用:肉苁蓉的活性成分除了对炎症性肠病有一定治疗作用外,对感染引起的机体炎症反应也有抑制作用,如毛蕊花糖苷通过干预 NF- κ B 通路、抑制激活蛋白-1(activator protein 1, AP-1)激活、调节炎症因子和凋亡相关蛋白水平、抑制 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子(janus kinase/signal transducer and activators of transcription, JAK/STAT)通路等,减少炎症介质释放,减轻炎症细胞浸润,从而起到抗氧化和免疫调节作用,进而改善多种炎症症状^[33]。管花肉苁蓉还可通过靶向调节巨噬细胞的活性,预防和治疗炎症相关性疾病^[34]。肉苁蓉的干燥茎粉在蒸馏水中煮沸制备富含多糖的水提取物,可通过激活免疫系统,特别是增加 NK 细胞和巨噬细胞的数量及细胞毒性,减少小鼠的肠道炎症性增生^[18]。

3 脓毒症肠道损伤的特点及肉苁蓉多靶点干预的潜力与展望

脓毒症相关肠损伤后的表现形式有多多样性,如腹痛、腹泻、便秘、腹胀、腹腔高压、腹水、肠鸣音减弱或亢进等,这些症状对患者的住院时间、免疫功能、疾病预后均有一定影响^[35]。从生理学角度分析,肠道有消化、吸收、免疫、排泄等作用,在静息状态下的血流量占心排血量的 20%~25%;当处于消化期时血流量增加至心排血量的 30%~35%;当机体处于运动、炎症或休克时,肠道血流量会锐减至心排血量的约 5%,可见肠道血流量的适应性很强,参与了众多生理过程;而且人体肠道黏膜表面积(200~300 m²)远远大于呼吸道黏膜表面积(70~100 m²)和皮肤表面积(1.5~2.0 m²),作为人体最大的免疫屏障,一旦出现功能障碍,会多方面影响健康状态。有研究表明,在脓毒症相关并发症中肠道损伤的比例可高达 56.34%^[36]。

3.1 脓毒症肠道屏障功能的变化:脓毒症期间肠道会出现血流减少、缺血/再灌注损伤、氧化应激和能量代谢改变等情况,这些因素可促进肠道细菌和内毒素转移到循环系统,加剧全身性炎症反应,使肠道屏障进一步损伤^[37]。有研究表明,有抗氧化作用的白藜芦醇可通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,减轻脓毒症诱导的肠道损伤,增强肠道屏障功能^[38]。关于肠道屏障的修复,有学者认为早期肠内营养有助于提高患者的免疫功能,降低炎症反应,从而改善患者的生存率和生活质量,更有助于维持肠道屏障功能,但在循环不稳定时,需考虑并发症的存在^[39]。亦有学者认为,在脓毒症过程中通过介导钙离子(Ca²⁺)的内流,导致肠道紧密连接的破坏和肠上皮细胞的凋亡,加剧了肠道屏障的功能障碍。这给肉苁蓉在脓毒症肠道损伤中的探索带来了潜在空间^[40]。

3.2 脓毒症肠道菌群的变化:脓毒症很少是首发疾病,常属

于疾病的中后期阶段,当各种病原菌导致的炎症因子或内毒素达到一定浓度和峰值并且使一些器官功能出现障碍时,才出现脓毒症症状。通过对前期学者们的研究进行总结,结果显示,将不同时期、不同系统的感染调整为“步调一致”的脓毒症状态的始发因素是肠道菌群紊乱。在重症监护病房(intensive care unit, ICU)的救治中,从“1 h 集束化”开始就一直在做菌群平衡的工作,而肠道是细菌含量最高的空腔器官,脓毒症过程中患者的肠道细菌多样性显著降低,微生物的丰度与免疫细胞的比例存在负相关关系,如 NK 细胞和树突状细胞数量显著减少,提示其先天免疫功能受损^[41]。有研究显示,脓毒症显著改变了小鼠小肠和结肠的微生物组成,小肠的微生物多样性在脓毒症后有所增加,但其丰富度低于结肠,尤其是乳酸菌、双歧杆菌等保护性菌群数量下降,而结肠拟杆菌门的变化最为明显^[42]。一项孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)研究也证实了肠道微生物群与脓毒症及脓毒症相关死亡之间存在因果关系^[43]。在脓毒症治疗的后期,重症患者的肠道真菌会向一种更易感染的状态转变,主要由念珠菌主导,而共生真菌物种则显著减少,患者面临更高的真菌感染风险,这与肠道细菌和血液代谢物的变化相关,是脓毒症治疗的难点^[44]。而之前提到的肉苁蓉活性成分可以稳定肠道菌群的 α 多样性,并且可以促进有益菌的生成,显著提高短链脂肪酸,尤其是丁酸的含量^[17],这对调节脓毒症肠道菌群紊乱及免疫抑制存在一定优势。

3.3 脓毒症肠道蠕动功能的变化:脓毒症时,肠道除了菌群紊乱、屏障损伤外,其蠕动功能亦受影响。主要机制可分为以下几种情况:①高炎症状态下,肠道通透性改变后,炎症介质对肠道迷走神经有麻痹作用,从而影响肠道活动。有学者开发了一种口服压电颗粒^[45],这些颗粒能黏附在胃肠黏膜壁上,用低强度脉冲超声激活后,使这种有生物相容性的压电颗粒将超声带来的机械能转化成电能,产生轻微的电脉冲,这些电脉冲刺激迷走神经的传入纤维,向大脑发送信号,通过神经-免疫网络调节炎症状态,减轻器官功能损伤。②脓毒症状态下,肠道平滑肌中的神经元受损与肌肉内浸润的中性粒细胞密切相关,而巨噬细胞的耗竭则加重了肠道运动功能障碍。直接向平滑肌添加巨噬细胞能促进肠道运动的恢复,巨噬细胞主要是通过释放前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)来调节肠道平滑肌的收缩,促进肠道运动^[46]。③脓毒症的肠蠕动障碍与肠道菌群失调密切相关。肠道微生物群可通过调节肠神经系统、5-HT 神经递质和芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)等影响肠道功能^[47]。如肠道中的拟杆菌能通过增加 γ -氨基丁酸、囊泡相关蛋白和肠道 γ -肌动蛋白的表达来刺激肠道蠕动,而某些病原菌,如微球菌和大肠杆菌则会损害结肠肌肉细胞的收缩能力,抑制肠道运输;肠道微生物群的代谢物,如短链脂肪酸和胆汁酸,也能通过影响神经元和炎症反应进一步调节肠道运动^[48]。而有关肉苁蓉缓解抑郁的相关研究显示,肉苁蓉总苷减轻了结肠的低级炎症和肠道屏障破坏,调节了与 HPA

轴和炎症高度相关的多种细菌种属的丰度,促进了肠道的蠕动^[32],可见肠道菌群稳定才能蠕动良好。

4 肉苁蓉在临床研究中的限制因素

肉苁蓉口服生物利用度较低,主要与其活性成分在肠道内的代谢有关。目前研究较多的活性成分(如 PhGs 类、多糖、环烯醚萜苷等)极有可能通过协同作用发挥疗效,有效单体成分的独自作用机制尚未完全明确。而且肉苁蓉的产地、种类、生长环境、采收加工、炮制萃取方式等都对其实际应用效果产生影响,如管花肉苁蓉中 PhGs 类物质含量较高,荒漠肉苁蓉中的多糖类物质含量较高,盐生肉苁蓉中的钠钾离子含量较多^[10],这也导致不同种类的肉苁蓉药理价值的侧重点不一样。有研究表明,人类肠道细菌对肉苁蓉活性成分的转化效率明显高于大鼠肠道细菌,在 6、12、24 和 36 h 的转化率分别为 81.0%、79.0%、28.4% 和 0%,在早期阶段,人类肠道细菌对 PhGs 类物质(毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷)的转化效率同样高于大鼠细菌^[49],说明基础实验和临床试验存在一定的差别。

肉苁蓉作为荒漠植物根部的寄生植物,历史上因过度采挖曾濒临灭绝。尽管目前人工种植技术已推广,但仍面临寄生率低、生长周期长的技术瓶颈。2019 年肉苁蓉被纳入食药同源试点,2023 年被正式列入《按照传统既是食品又是中药材的物质目录》,这使其产业迎来发展机遇,市场需求量大幅提升^[50],但具体法规仍待完善,不同地区的使用标准和剂量缺乏统一指导。现有保健食品多聚焦于壮阳、通便、抗疲劳等传统功能,高附加值的创新产品(如抗感染、抗肿瘤、神经保护制剂、美白护肤品等)研发进展缓慢,不论是肉苁蓉中提取的有效单体还是与其他中药材联合制作的复方制剂都需进一步的研究探索。

5 结 论

肉苁蓉作为传统中药材,已有超过 2 000 年的应用历史^[51]。最开始主要用于身体虚弱、肾虚相关疾病(阳痿、早泄、不孕等)、肠燥便秘等,随着对药理作用的不断探索,其活性成分在多种疾病的研究中起到积极作用,如毛蕊花糖苷通过调控 Wnt/ β -连环蛋白信号通路可减轻缺血缺氧性脑病中的脑细胞水肿^[52];PhGs 通过调控铁死亡延缓阿兹海默症疾病进程,改善认知障碍^[53];多糖类物质通过对肝-肠轴的调控,对酒精性肝损伤起到修复作用等^[27]。本文通过对肉苁蓉活性成分在肠道相关疾病及脓毒症肠道损伤中的作用进行综述,总结出其药理学作用主要集中在:维护肠道菌群多样性、增强免疫机制、抑制机体炎症、改善肠道动力、协助肠道与其他器官进行交互作用等几个方面。尽管现有研究结果令人鼓舞,但在临床应用方面,部分研究可能因样本量小或缺乏对照组而导致结果的局限性;在人工种植及有效成分的萃取方面,人们需要在研究中加强标准化和系统化的设计,以确保药物有效单体的稳定性。

综上所述,肉苁蓉在脓毒症相关肠道疾病中的应用前景非常广阔,但还需通过系统、严谨的科学实验来进一步探索药理学作用,尤其是有效单体的提纯和机制验证,这样不但

能加速成果转化,也为脓毒症多靶点调控疾病的预防与治疗提供新的视角。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhou SQ, Feng D, Zhou YX, et al. Analysis of the active ingredients and health applications of Cistanche [J]. Front Nutr, 2023, 10: 1101182. DOI: 10.3389/fnut.2023.1101182.
- [2] Bao XW, Bai DW, Liu XL, et al. Effects of the Cistanche tubulosa aqueous extract on the gut microbiota of mice with intestinal disorders [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 4936970. DOI: 10.1155/2021/4936970.
- [3] 魏春, 张卓文, 傅晓璇, 等. 五运六气理论指导下的《本草崇原》中药药效分析 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38 (1): 395-397.
- [4] Xie B, Wang MY, Zhang XY, et al. Gut-derived memory $\gamma \delta$ T17 cells exacerbate sepsis-induced acute lung injury in mice [J]. Nat Commun, 2024, 15 (1): 6737. DOI: 10.1038/s41467-024-51209-9.
- [5] Fan XQ, Mai CT, Zuo L, et al. Herbal formula BaWeiBaiDuSan alleviates polymicrobial sepsis-induced liver injury via increasing the gut microbiota *Lactobacillus johnsonii* and regulating macrophage anti-inflammatory activity in mice [J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13 (3): 1164-1179. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.10.016.
- [6] 王添未, 于海龙, 於江泉, 等. 肠道环境紊乱对脓毒症相关肝损伤发生发展的机制研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36 (6): 660-663. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230315-00182.
- [7] Giordano L, Mihaila SM, Amirabadi HE, et al. Microphysiological systems to recapitulate the gut-kidney axis [J]. Trends Biotechnol, 2021, 39 (8): 811-823. DOI: 10.1016/j.tibtech.2020.12.001.
- [8] Zhao LN, Zhang Z, Wang P, et al. NHH promotes sepsis-associated encephalopathy with the expression of AQP4 in astrocytes through the gut-brain Axis [J]. J Neuroinflammation, 2024, 21 (1): 138. DOI: 10.1186/s12974-024-03135-2.
- [9] Wu R, Xu JM, Zeng H, et al. Golden bifid treatment regulates gut microbiota and serum metabolites to improve myocardial dysfunction in cecal ligation and puncture-induced sepsis mice [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870 (3): 167049. DOI: 10.1016/j.bbdis.2024.167049.
- [10] 屠鹏飞, 姜勇. 中药肉苁蓉的本草再考证 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47 (20): 5670-5679. DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20220711.101.
- [11] Zheng SH, Xue TY, Wang B, et al. Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis: the mechanisms of signaling pathway regulations [J]. Am J Chin Med, 2022, 50 (7): 1781-1798. DOI: 10.1142/S0192415X22500756.
- [12] 黄宗锈, 陈冠敏, 赵康涛, 等. 肉苁蓉的毒性研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24 (8): 1098-1100.
- [13] 郭源, 辛国雄, 邵亚, 等. 肉苁蓉属植物化学成分及其神经保护机制研究进展 [J]. 中药材, 2024, 47 (11): 2904-2912. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2024.11.040.
- [14] 孙悦阳, 段明宇, 张娟娟, 等. 2002-2022 年肉苁蓉研究现状及热点可视化分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(10): 54-60. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202307117.
- [15] Qi XX, Sun HG, Liu JC, et al. Phenylethanol glycoside from Cistanche tubulosa attenuates BSA-induced liver fibrosis in rats by modulating the gut microbiota-liver axis [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2024, 17 (9): 1149. DOI: 10.3390/ph17091149.
- [16] Zhang X, Zheng FJ, Zhang Z. Therapeutic effect of Cistanche deserticola on defecation in senile constipation rat model through stem cell factor/C-kit signaling pathway [J]. World J Gastroenterol, 2021, 27 (32): 5392-5403. DOI: 10.3748/wjg.v27.i32.5392.
- [17] Li YL, Zhang YL, Su XM, et al. Effects of two kinds of extracts of Cistanche deserticola on intestinal microbiota and its metabolism [J]. Foods, 2022, 11 (18): 2897. DOI: 10.3390/foods11182897.
- [18] Jia YM, Guan QN, Guo YH, et al. Reduction of inflammatory hyperplasia in the intestine in colon cancer-prone mice by water-extract of Cistanche deserticola [J]. Phytother Res, 2012, 26 (6): 812-819. DOI: 10.1002/ptr.3637.

- [19] 姬俊, 邵露, 陈静. 京尼平、京尼平苷抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中医药导报, 2023, 29 (9): 75–81. DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.09.016.
- [20] 杨建华, 堵年生, 热娜·卡斯木, 等. HPLC 测定肉苁蓉中 8-表马钱子苷酸的含量[J]. 药物分析杂志, 2006, 26 (10): 1395–1397.
- [21] 艾拉旦·麦提艾力, 李洋, 姚军, 等. 管花肉苁蓉多糖水提物的分离及免疫活性研究[J]. 中国药房, 2021, 32 (12): 1479–1484. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.12.12.
- [22] Li QX, Ba XL, Cao H, et al. Crude polysaccharides from *Cistanche deserticola* Y.C. Ma as an immunoregulator and an adjuvant for foot-and-mouth disease vaccine [J]. J Func Foods, 2021, 87: 104800. DOI: 10.1016/j.jff.2021.104800.
- [23] 刘延忠, 贾新梅, 郭洪章, 等. 肉苁蓉多糖对便秘型肠易激综合征大鼠的影响[J]. 中国药房, 2023, 34 (18): 2208–2212. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.18.07.
- [24] Gu JN, Zheng YZ, Yang HM, et al. *Cistanche deserticola* polysaccharide regulated the gut microbiota-SCFAs-Th17/Treg cell axis and ameliorated the inflammation of postmenopausal osteoporosis [J]. J Func Foods, 2023, 109: 105811. DOI: 10.1016/j.jff.2023.105811.
- [25] Gao Y, Li B, Liu H, et al. *Cistanche deserticola* polysaccharides alleviate cognitive decline in aging model mice by restoring the gut microbiota-brain axis [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13 (11): 15320–15335. DOI: 10.18632/aging.203090.
- [26] Liu XJ, Wu XL, Wang SY, et al. Microbiome and metabolome integrally reveal the anti-depression effects of *Cistanche deserticola* polysaccharides from the perspective of gut homeostasis [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 245: 125542. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.125542.
- [27] Wang HC, Yan JJ, Wang K, et al. The gut-liver axis perspective: exploring the protective potential of polysaccharides from *Cistanche deserticola* against alcoholic liver disease [J]. Int J Biol Macromol, 2024, 256 (Pt 1): 128394. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.128394.
- [28] 石子仪, 吴云, 朱月美, 等. HPLC-ELSD 测定肉苁蓉中甜菜碱甘露醇 果糖 葡萄糖和蔗糖的含量[J]. 中国现代中药, 2019, 21 (12): 1641–1646. DOI: 10.13313/j.issn.1673-4890.20190320006.
- [29] Yu ZQ, Zhang ZP, Hu CJ, et al. *Cistanche deserticola* polysaccharide alleviates constipation by regulating intestinal barrier function and intestinal microbiota and their metabolites [J]. Am J Transl Res, 2024, 16 (11): 7036–7053. DOI: 10.62347/RQBJ.2018.
- [30] 谯明, 朱毅, 胡君萍, 等. 肉苁蓉治疗炎症性肠病的作用机制预测及验证[J]. 中国药房, 2024, 35 (21): 2582–2589. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.21.02.
- [31] Hong D, Kim HK, Yang W, et al. Integrative analysis of single-cell RNA-seq and gut microbiome metabarcoding data elucidates macrophage dysfunction in mice with DSS-induced ulcerative colitis [J]. Commun Biol, 2024, 7 (1): 731. DOI: 10.1038/s42003-024-06409-w.
- [32] Fan L, Peng Y, Wang JW, et al. Total glycosides from stems of *Cistanche tubulosa* alleviate depression-like behaviors: bidirectional interaction of the phytochemicals and gut microbiota [J]. Phytomedicine, 2021, 83: 153471. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153471.
- [33] 黄文静, 谢兴亮, 盛艳梅. 毛蕊花糖苷药理作用及其制剂研发进展[J]. 中草药, 2024, 55 (23): 8256–8268. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.23.030.
- [34] Xiao LY, Yao J, Miao YY, et al. Tubuloside B, isolated from *Cistanche tubulosa*, a promising agent against M1 macrophage activation via synergistically targeting Mob1 and ERK1/2 [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113414. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113414.
- [35] 刘芷亦, 修光辉. 肠道微生态与脓毒症的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36 (8): 882–886. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231117-00988.
- [36] Zhang BY, Chen XC, He CH, et al. Corrigendum: acute gastrointestinal injury and altered gut microbiota are related to sepsis-induced cholestasis in patients with intra-abdominal infection: a retrospective and prospective observational study [J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1280907. DOI: 10.3389/fmed.2023.1280907.
- [37] Wang YJ, Deng H, Xiao L, et al. *Escherichia coli* Nissle 1917 protects against sepsis-induced intestinal damage by regulating the SCFA/GPRs signaling pathway [J]. Microorganisms, 2024, 12 (8): 1622. DOI: 10.3390/microorganisms12081622.
- [38] Shi ZL, Jiao YN, Lai ZZ, et al. Evaluation of the protective role of resveratrol on LPS-induced septic intestinal barrier function via TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathways [J]. Sci Rep, 2025, 15 (1): 828. DOI: 10.1038/s41598-025-85148-2.
- [39] Xu FC, Lu G, Wang J. Enhancing sepsis therapy: the evolving role of enteral nutrition [J]. Front Nutr, 2024, 11: 1421632. DOI: 10.3389/fnut.2024.1421632.
- [40] Yan ZM, Niu L, Wang SY, et al. Intestinal Piezo1 aggravates intestinal barrier dysfunction during sepsis by mediating Ca^{2+} influx [J]. J Transl Med, 2024, 22 (1): 332. DOI: 10.1186/s12967-024-05076-z.
- [41] Luo YL, Gao J, Su XL, et al. Unraveling the immunological landscape and gut microbiome in sepsis: a comprehensive approach to diagnosis and prognosis [J]. EBioMedicine, 2025, 113: 105586. DOI: 10.1016/j.ebiom.2025.105586.
- [42] Peng YH, Wei JL, Jia XN, et al. Changes in the microbiota in different intestinal segments of mice with sepsis [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 12: 954347. DOI: 10.3389/fcimb.2022.954347.
- [43] Shang WF, Zhang S, Qian H, et al. Gut microbiota and sepsis and sepsis-related death: a Mendelian randomization investigation [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1266230. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1266230.
- [44] Park G, Munley JA, Kelly LS, et al. Gut mycobiome dysbiosis after sepsis and trauma [J]. Crit Care, 2024, 28 (1): 18. DOI: 10.1186/s13054-023-04780-4.
- [45] Mac CH, Nguyen GLT, Nguyen DTM, et al. Noninvasive vagus nerve electrical stimulation for immune modulation in sepsis therapy [J]. J Am Chem Soc, 2025, 147 (10): 8406–8421. DOI: 10.1021/jacs.4c16367.
- [46] Yao H, Fu X, Xu Q, et al. The macrophages regulate intestinal motility dysfunction through the PGE2 Pter3 axis during *Klebsiella pneumonia* sepsis [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1147674. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1147674.
- [47] Ma TR, Xue XL, Tian H, et al. Effect of the gut microbiota and their metabolites on postoperative intestinal motility and its underlying mechanisms [J]. J Transl Med, 2023, 21 (1): 349. DOI: 10.1186/s12967-023-04215-2.
- [48] 张萍, 杨磊, 卓玉珍, 等. 运用 16s rRNA 和非靶代谢组学揭示肠道菌群在脓毒症免疫调节及器官损伤中的作用[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (9): 927–932. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230517-00378.
- [49] Guo YL, Cui QL, Ren SM, et al. The hepatoprotective efficacy and biological mechanisms of three phenylethanoid glycosides from *cistanche herba* and their metabolites based on intestinal bacteria and network pharmacology [J]. J Nat Med, 2021, 75 (4): 784–797. DOI: 10.1007/s11418-021-01508-y.
- [50] 赵宏廷, 辛国雄, 郭源. 药食同源中药肉苁蓉的研究进展[J]. 中草药, 2025, 56 (9): 3316–3329. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.09.028.
- [51] Ding YH, Zhang Y, Wang ZH, et al. Echinacoside from *Cistanche tubulosa* ameliorates alcohol-induced liver injury and oxidative stress by targeting Nrf2 [J]. FASEB J, 2023, 37 (3): e22792. DOI: 10.1096/fj.202201430R.
- [52] 徐霞, 张艺森, 雷瑞瑞. 毛蕊花糖苷通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对新生大鼠缺血缺氧性脑损伤的改善作用[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38 (10): 4897–4901.
- [53] Chao CL, Huang HW, Huang HC, et al. Inhibition of amyloid β aggregation and deposition of *cistanche tubulosa* aqueous extract [J]. Molecules, 2019, 24 (4): 687. DOI: 10.3390/molecules24040687.

(收稿日期: 2025-05-14)

(责任编辑: 邸美仙)