

健脾通里中药对肠黏膜生物屏障保护的研究进展*

周富海^{1,2}, 于庆生^{1,2△}, 沈毅^{1,2}, 张琦^{1,2}, 刘举达^{1,2}, 魏肥生³

(1. 安徽中医药大学第一附属医院普外科, 安徽 合肥 230031;

2. 安徽省中医药研究院中医外科研究所, 安徽 合肥 230031;

3. 安徽中医药大学研究生院, 安徽 合肥 230038)

摘要: 肠黏膜生物屏障能够阻止肠道内细菌及内毒素移位, 正常情况下, 肠道内益生菌与致病菌之间既相互依赖又相互制约, 平衡肠道内微生态环境, 当手术、创伤、感染作用于人体的严重应激状况下, 机体肠道会经历缺血-再灌注损伤的病理过程, 肠黏膜生物屏障功能损伤, 肠道微生态平衡失调, 诱发肠源性全身感染, 影响疾病的预后。目前, 国内外的研究主要是通过服用单菌制剂和多联活菌生态制剂来调节肠道微生态平衡。近些年的动物实验和临床研究证明, 应用健脾通里中药在保护和修复肠黏膜生物屏障, 有巨大的研究进展, 在防治肠源性全身感染中效果显著。

关键词: 健脾; 通里; 中医药; 肠黏膜生物屏障; 研究进展

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2019)02-0092-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.02.019

肠黏膜屏障指的是肠道黏膜能够阻止肠腔内的细菌和内毒素穿过肠道, 进入机体的血液循环和组织器官, 它是由生物屏障、机械屏障、免疫屏障和化学屏障共同构成, 而生物屏障在保护人体肠道免于致病菌的侵袭环节中至关重要, 人体肠道内存在的益生菌与致病菌共同形成肠道微生态, 肠道微生态平衡是肠黏膜发挥生物屏障功能的基础, 益生菌与致病菌的依赖和制约, 保持着肠道内微生态环境动态平衡, 人体遭受手术、创伤、感染后, 引起肠黏膜生物屏障损伤, 细菌和内毒素移位, 破坏肠道微生态动态平衡, 导致微生态失调^[1], 引发全身性感染和脓毒血症, 从而导致全身炎症反应综合征。

肠黏膜生物屏障由宿主的肠道内生态环境控制, 具有“高可变、低可变”的特点, 对免疫屏障、机械屏障及化学屏障的形成起到决定性作用, 它们之间同时也具有协同进化的特点, 共同维持肠道微生态环境的稳态^[2]。中医学则从“整体观念”和“辨证论治”角度认为, 手术、创伤、感染等应激情况下, 肠黏膜结构受损、

血流减少、屏障减弱为“虚证”, 手术麻醉后的胃肠麻痹、细菌感染引起内毒素淤积在肠道为“实证”, 故在治则治法上健脾通里, 健脾体现中医学基础“脾为后天之本”, 通里体现“六腑以通为用”^[3]。

因此, 研究在病理情况下, 中医药对肠黏膜生物屏障保护更加重要。近些年来, 在基础动物实验和临床应用研究中, 健脾通里中药对肠黏膜生物屏障发挥良好保护作用, 并取得较大进展。本文就近年健脾通里中药对肠黏膜生物屏障保护的研究进展综述如下。

1 健脾中药保护肠黏膜生物屏障的研究

1.1 实验研究 对黄芪、白术、山药、茯苓等单味健脾中药研究发现, 健脾中药内均含有丰富的生物活性成分如黄酮类、多糖类、生物碱类等, 其作用机制是扶持有益菌在肠道内的生长数量, 后多靶点保持肠道微生态平衡。孙必强等^[4]研究七味白术散的主药白术提取物对长期应用抗菌药后导致小鼠肠道菌群失调, 研究结果发现白术提取物对肠道中肠球菌、肠杆菌、乳杆菌和双歧杆菌四种有益菌的菌群数量均有一定幅

收稿日期: 2019-04-10

* 基金项目: 国家自然科学基金(81573987); 十二五国家临床重点专科建设项目(财社[2013]239号); 安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2019A0444)

第一作者简介: 周富海(1986-), 男, 主治医师, 硕士, 从事中西医结合外科的基础与临床研究。

△通信作者: 于庆生, E-mail: qsy6312@163.com

度增加,而且还可以修复肠黏膜的损伤,对小鼠长期应用抗菌药物引起的菌群失调腹泻有良好的止泻作用。如孙立群^[5]建立溃疡性结肠炎大鼠模型,将单药黄芪制备成纳米级黄芪进行干预一周后,留取大鼠结肠至直肠组织标本,并活检肝脏组织进行检测,肠道的双歧杆菌、乳酸杆菌含量明显上升,而肠球菌、肠杆菌含量下降,肠道菌群失调比例失衡得到调整,肝脏的细菌数量明显减低,得出结论黄芪是理想的微生态调节剂。甘草是健脾中药主药之一,在临床上主要应用脾胃虚弱,咳嗽痰多,刘丽萍等^[6]通过细菌培养,甘草活性物质甘草酸对大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌的抑菌率最高,甘草酸既可以发挥体液免疫,同时发挥细胞免疫,具有双重抑菌功效。健脾药物山药的主要成分是山药多糖,高启禹等^[7]研究发现,健脾中药山药多糖能够提高昆明种小鼠肠道内益生菌中双歧杆菌和乳酸杆菌数量,对致病菌中的肠杆菌与肠球菌的致病菌具有抑制,平衡肠道微生态。曹俊敏等^[8]用抗菌药物的二重感染来建立肠道菌群失调小鼠模型,结果发现菌群失调的小鼠均有存在不同程度的肠道酸碱平衡失调,白术、茯苓生物碱可以扶植正常菌群,提高双歧杆菌的粘附性调整模型小鼠的肠道酸碱平衡。国外学者 Guo M 等^[9]体外实验研究发现,薏苡仁提取物在体外具有促进乳杆菌、双歧杆菌等益生菌的生长,抑制有害菌生长。

对健脾中药复方的研究也表明,健脾中药对肠黏膜生物屏障有确的保护作用,但是复方具有双重效应,取决于复方制剂主要成分的药物活性,其作用机制可能抑制肠黏膜的炎症因子,促进肠内的有益菌定植。刘玉晖等^[10]从细胞实验研究发现,经蛋白质印迹法和逆转录-聚合酶链式反应检测参苓白术散抗脂多糖通过调节 p38MAPK、ERK1/2 通路的作用,以及抑制肿瘤坏死因子(TNF- α)表达,减少细胞骨架、通透性的改变,从而起到抗肠隐窝上皮细胞损伤,具有止泻功效。朱珊^[11]研究健脾止泻颗粒(以黄芪、太子参、山药为主药),其黄芪有效成分能修复小肠黏膜及其上皮细微绒毛,减轻小肠上皮的炎症反应,有健脾止泻功效。胡晓雨等^[12]应用免疫抑制剂作用小鼠,造成小鼠的免疫缺陷,通过粪便培养,免疫抑制小鼠肠道菌群失调,四君子汤干预后,测定小鼠外周血 IL-2 含

量,外周血中吞噬细胞具有很强的吞噬效应,同时调整肠道菌群。如周艳霞^[13]等通过湿困脾胃证模型造模方法造模后,经平胃散(苍术、厚朴、陈皮、炙甘草)干预,发现平胃散调节肠道生物屏障紊乱效果较自然恢复组,课题组既往研究证实平胃散分泌免疫球蛋白(sIgA)含量升高,促进 sIgA 分泌,而 sIgA 有局部抗感染的作用,它包裹 60%–80%G-细菌,形成抗原抗体复合物,减缓细菌向肠黏膜上皮细胞受体移动,削弱与受体的结合能力,促使修复大鼠损伤的肠道黏膜生物屏障。董春雷^[14]发现人参主要成分人参总皂苷对大肠埃希菌生物膜形成的抑制率高达 69.65%。

脾主运化功能与肠道菌群关系密切,二者在机体消化吸收、生长发育、抗御外邪等方面起重要作用^[15]。脾运失健可引起肠道菌群失衡,出现消化吸收功能紊乱、免疫力减弱等症状,健脾益气中药从单方或者复方实验研究中对修复肠道生物屏障的损伤,与调整肠道的酸碱度以及生成的抑菌肽,抑制肠道厌氧菌和外来菌的定植和生长,扶植有益菌生长,抑制炎症因子,保护肠道黏膜生物屏障有关。

1.2 临床观察 健脾中药在临床上应用主要以四君子汤、理中汤、补中益气汤和参苓白术散为代表,保护肠黏膜生物屏障。外科手术创伤、炎症反应、危急重症后,肠道的黏膜生物屏障受损,健脾中药通过改善肠黏膜的免疫屏障,提高机体免疫,抑制炎症因子产生,促进有益菌定植,改善肠黏膜生物屏障。如余宏亮等^[16-17]、于庆生等^[18-19]研究表明,自拟健脾通里方芪黄煎剂在进行胃癌术后的肠内营养滴注,结果发现芪黄煎剂抑制细胞凋亡,减轻手术创伤后肠道的缺血-再灌注损伤,上调血液中的 bcl-2mRNA 表达水平和降低 bax、caspase-3、caspase-9mRNA 表达水平有关,还发现早期运用健脾通里方芪黄煎剂对促进胃切除术后患者胃肠功能。郭建红等^[20]同样也发现,陈夏四君子汤可缩短肠鸣音恢复时间,排进患者早期恢复排气、排便,改善鼻肠管进行肠内营养重症患者的肠道黏膜的生物屏障,防止细菌移位。张仁岭等^[21]应用复方健脾中药四君子汤,通过鼻肠管肠内营养,检测患者的白蛋白和前白蛋白水平,采用内镜下观察分析小肠内绒毛长度及密度,能够提高手术后病人的营养状况早期恢复,降低小肠黏膜通透性,保护肠黏膜屏障

生物屏障。李丽等^[22]研究发现,理中汤和枳术汤联合使用对便秘型肠易激综合征患者疗效显著,对肠道微生态干扰小,后期复发率明显降低。罗琳琳^[23]应用参苓白术颗粒联合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗新生儿抗生素相关性腹泻 60 例,患儿腹痛消失时间、肠鸣音恢复正常时间较对照组提前,临床疗效确切,安全性高、副作用小。吴慧博等^[24]通过对活动期溃疡性结肠炎患者基础治疗上加用参苓白术散进行肠内营养值,能够增强对肠道菌群失调的改善作用,参苓白术散中人参、白术、茯苓修复活动期溃疡性结肠炎损伤的肠道生物屏障,腹泻及血便的症状明显改善。阙丽梅^[25]通过观察留取患者腹部手术后大便中,进行细菌总数显微镜观察、计数革兰氏阳性、阴性杆菌及球菌的比率,得出结论腹部手术后,肠黏膜受损伤会导致菌群失调,肠黏膜修复程度与菌群失调成正比,并发现参苓白术散对改善肠黏膜及菌群失调的作用机理是抑制肠黏膜免疫损伤,修复受损肠黏膜,促进肠道有益菌生长,改善肠道菌群失调。

健脾中药修复手术创伤、肠道非特异性炎症,肠道菌群失调的肠黏膜生物屏障,其作用机理可能与肠黏膜的免疫系统中的肠相关淋巴组织和弥散免疫细胞,启动小肠内的集合淋巴小结(Peyer 结)发生小肠淋巴细胞的免疫应答有关,肠道的益生菌是免疫应答的效应部位,健脾中药对肠道益生菌产生扶持定植,对肠黏膜的免疫屏障也具有保护作用,与肠黏膜的生物屏障发挥协同,共同维持肠道微生态平衡^[26]。

2 通里中药保护肠黏膜生物屏障的研究

2.1 实验研究 对单味通里中药研究,主要以大黄、枳实、厚朴等为主,通里中药有促进胃肠运动,主要调节肠道内菌群的种类、数量、比例从而纠正紊乱的菌群结构,改善肠黏膜生物屏障。黄光伟等^[27]得出结论通里代表药物大黄对脓毒症大鼠肠道菌群紊乱,大黄组检测中大肠埃希菌、双歧杆菌含量增加,厌氧菌增多,厌氧/需氧比值升高,菌群紊乱好转,而模型组结果菌群紊乱严重,大黄可减少内、外源性内毒素吸收,降解和灭活血液循环和消化道中的细菌和内毒素含量,减轻肠黏膜屏障损伤及破坏,防止肠道菌群移位。陈德昌等^[28]通过大鼠实验,大黄中有效成分大黄素能减少大鼠肠道致病细菌向肝、脾、肠系膜淋巴结数量,

大鼠的肝、脾、肠系膜淋巴结细菌种类明显减少,故通里中药大黄防治肠源性感染以及肠源性内毒素血症作用显著。马丽琼^[29]为研究大黄对烫伤所致的脓毒症大鼠肠道细菌数及种类的变化,经治疗后肠道细菌总数有所下降,发现肠道细菌和真菌数量及种类也减少,大黄素对真菌也具有抑制作用。谭俊青等^[30]研究发现,高、中剂量的黄连颗粒剂对肠道益生菌有抑制作用及对肠道粘膜有损伤作用,低剂量使用时有调节肠道菌群平衡的作用。徐晓燕等^[31]的实验研究发现大黄能激活叶酸的酶系统,抑制细菌 RNA 合成,减少生物氧化酶,防止肠道细菌移位,修复烧伤所致肠黏膜结构损伤。

对复方通里中药的研究也表明,通里中药对肠黏膜生物屏障有明确的保护作用更加显著,陈丽萍等^[32]研究表明,大承气冲剂中主药大黄均对致病性需氧菌和厌氧菌都有抑制作用,对肠道细菌种类和数量作用做强,发现大承气冲剂能显著提高双歧杆菌和乳酸杆菌的数量,这样可减少肠道内革兰阴性杆菌的数量。邝枣园等^[33]利用黄连解毒汤通里攻下作用,建立高脂血症小鼠模型,黄连解毒汤能抑制高脂血症状态下细菌的生长,黄连解毒汤的不同剂量抑菌作用不同,黄连解毒汤剂量越大,肠道乳酸杆菌、拟杆菌、双歧杆菌的表达量越高。谷俊朝等^[34]应用通里中药复方(丹红大黄汤)腹腔灌洗对急性出血坏死性胰腺炎大鼠模型进行干预,发现中药腹腔灌洗组与对照组相比较,对大鼠的血液、腹腔渗液进行细菌培养,结果证实通里中药复方组的细菌数明显减少,减轻出血性坏死性胰腺炎的细菌移位率。而倪耀辉等^[35]同样通过应用通里中药复方(大黄、芒硝、黄芩、厚朴、山栀、元胡等)后,大黄等中药对梗阻性黄疸大鼠能明显抑制细菌的繁殖,保持肠道菌群微生态的平衡。

肠道生物屏障在肠道正常菌群维持平衡状态下发挥保护肠黏膜作用,肠内菌群在肠内形成的浅层膜菌群存在游离的腔内群,通里中药可能在促进胃肠道蠕动,减少这类菌群在肠道的停留时间,抑制致病菌生长,抑制需氧菌的过度繁殖,调节其种类、数量、比例、定位来纠正紊乱的菌群结构,改善肠黏膜生物屏障^[36]。

2.2 临床研究 临床研究中,长期便秘患者会在肠

道菌群失调,肠腔内致病菌(肠杆菌、肠球菌、梭杆菌)数量增多,益生菌(乳酸杆菌、双歧杆菌、类杆菌)数量减少^[37-38],因此在临床中应用通里中药及复方对改善肠道菌群失调,保护肠黏膜生物屏障应用广泛。重症坏死性胰腺炎治疗上,王金轩^[39]报道经鼻空肠管途径注入生大黄可降低患者胰腺组织的炎症反应,抑制促炎细胞因子的表达,减轻胰腺周围的炎性渗出,减少肠道细菌和内毒素向全身其他脏器移位,抑制继发全身多脏器感染,减少重症坏死性胰腺炎的病死率。陈德昌等^[40]将大黄应用在急性闭合性颅脑损伤患者后,检测发现患者的益生菌中的乳酸杆菌数量明显多于常规治疗组,致病菌的大肠埃希菌数量较常规治疗组显著降低,大黄对急性闭合性颅脑损伤患者的肠道菌群失调也有抑制作用。贺凯等^[41]发现,黄连解毒汤可以降低脂,其降脂机制可能通过激活胆汁酸受体通路相关蛋白表达,促进胆汁酸肝肠循环,改善机体炎症水平和调节肠道微生物菌群。邹川^[42]在临床中发现在慢性肾衰非透析期患者,肠道功能紊乱发生率较高,常规治疗的基础上加用中药结肠洗液(主要成分为大黄、蒲公英、牡蛎等)保留灌肠治疗2周后,检测患者粪便大肠杆菌菌落计数,结果发现总厌氧菌菌落计数、双歧杆菌、乳杆菌菌落计数较治疗前均明显增加,较治疗前明显减少,研究表明通里复方中药在慢性肾衰非透析期患者的肠道菌群失调和肠道屏障功能紊乱也具有明显改善作用。

疾病过程中,肠肝循环紊乱,引起肠道功能紊乱和肠道细菌过度繁殖^[43],同时,胃肠蠕动受到抑制或肠道摄氧受损,使肠道代谢下降,肠内菌群失调,革兰阴性菌过度繁殖,产生大量内毒素^[44-46]。通里中药提高肠道的蠕动,增强肠道代谢,减少细菌入肠肝循环,在临床上对肠黏膜生物屏障的发挥保护作用,维持其平衡。

3 小结

综上所述,实验研究与临床研究均证实健脾通里中药在保护和干预肠黏膜生物屏障的研究中已经取得了一定进展,在疾病治疗过程防治肠道细菌和内毒素的移位起到不可替代作用。肠黏膜生物屏障的损伤因素主要因为肠内细菌的直接感染、菌群失调和免疫防御功能下降^[47-48],除此之外,肠道黏膜的机械屏障、

免疫屏障、生物屏障三者相互协同,共同保护肠黏膜正常结构。健脾通里中药通过扶植肠道有益菌,促进肠道蠕动,减少细菌肠道吸收,抑制炎症因子释放,对肠黏膜生物屏障的实现保护,尤其在增加肠道益生菌数量和种类,调节肠道运动,调整菌群失调,维持肠道微生态稳定。但是,研究领域仅局限在增加益生菌数量、降低厌氧菌数量,缺乏对分子信号通路的深入研究;国内尚缺少统一的肠道菌群失调大鼠实验模型及病证结合模型,对研究结果会有不同程度影响,在“脾虚”和“腑实”病症结合实验模型建立也很有必要^[49];在中药复方研究中,对肠道微生物作用是多靶点的,随着肠道微生态检测技术发展,为以后中医药对肠道生物屏障影响的研究必须利用先进的微生态生物学检测方法,可通过多靶点、多途径研究中药调节作用,更深层次地阐明中药具体调节肠道生物屏障的有效物质基础^[50];肠黏膜生物屏障还通过与肠黏膜机械屏障和免疫屏障的协同作用抵御有害微生物的入侵,调节肠道免疫功能,而健脾通里中药对肠黏膜生物屏障的保护作用是否经过肠道免疫屏障、机械屏障、化学屏障共同作用,这些课题为今后的研究提供了一条新思路和新路径。

参考文献:

- [1] 张燕,罗予. 肠道黏膜受损及保护机制的研究进展[J]. 中国微生态学杂志,2010,22(1):85-87.
- [2] 唐立. 人类肠道微生态基础与应用研究进展[J]. 沈阳医学院学报,2016,18(5):321-324.
- [3] 刘继东,苗嘉芮,李宁,等. 脾虚模型大鼠能量代谢相关性基因研究[J]. 中华中医药杂志,2015,30(9):3304-3306.
- [4] 孙必强,周英,刘卫东,等. 不同剂型七味白术散对腹泻小鼠肠道菌群失调和肠粘膜紧密连接蛋白的影响 [J]. 时珍国医国药,2015,26(12):2835-2837.
- [5] 孙立群,梁金花,高月娟. 探讨纳米级中药黄芪对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群失调的调整作用[J]. 中国中医急症,2012,21(8):1263-1265.
- [6] 刘丽萍,任翠爱,赵宏艳. 甘草酸的免疫调节作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志 2010,16(6):272-276.
- [7] 高启禹,赵英政,张凌波,等. 山药多糖对昆明种小鼠生长性能及肠道菌群的影响 [J]. 中国老年学杂志,2015,35(20):5685-5687.
- [8] 曹俊敏,杨雪静,张伟珍. 茯苓等4种中药扶植实验小鼠

- 肠道正常菌群生长及其机理的初步研究 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(2): 393-395.
- [9] GUO M, DING S, ZHAO C, et al. Red ginseng and semen Coicis can improve the structure of gut microbiota and relieve the symptoms of ulcerative colitis[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 162(10): 7-13.
- [10] 刘玉晖, 刘志勇, 廖旺娣, 等. 参苓白术散抗脂多糖致肠隐窝上皮细胞损伤的作用及其机制[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(1): 1-6.
- [11] 朱珊. 健脾止泻颗粒对脾虚泄泻小鼠肠道菌群和小肠粘膜的作用[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(3): 28-30.
- [12] 胡晓丽, 施中凯, 吴晓岩, 等. 纳米化四君子汤对免疫抑制小鼠肠道菌群的影响 [J]. 成都中医药大学学报, 2010, 33(1): 60-62.
- [13] 周艳霞, 黄秀深, 秦玉花, 等. 平胃散对湿困脾胃证模型大鼠肠道生物屏障调控的实验研究 [J]. 四川中医, 2009, 27(10): 16-17.
- [14] 董春雷. 人参皂苷单体及其与其他中药单体联合应用对细菌生物膜抑制作用的研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2011.
- [15] 封慧, 朱欣轶, 王长松. 健脾中药对肠道微生态作用机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 10(25): 137-140.
- [16] 余宏亮, 于庆生. 芪黄煎剂对缺血-再灌注损伤肠黏膜上皮形态的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2009, 28(3): 32-34.
- [17] 余宏亮, 于庆生, 潘晋方, 等. 芪黄煎剂对缺血-再灌注大鼠肠黏膜上皮细胞凋亡的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(12): 1096-1099.
- [18] 邵南, 马霄, 朱莹莹, 等. 运脾温阳颗粒对脾虚泄泻大鼠血浆中胃动素、生长抑素和血管活性肠肽的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(6): 985-987.
- [19] 丰茂坤, 于庆生, 梁久银, 等. 芪黄煎剂在胰十二指肠切除术后早期的应用 1 例分析 [J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(1): 63-64.
- [20] 郭建红, 陈赓, 杨盛泉, 等. 陈夏四君子汤促进重症患者胃肠功能恢复的临床疗效观察 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(11): 674-676.
- [21] 张仁岭, 张胜华, 冯寿全. 四君子汤加味对胃肠道手术后肠黏膜屏障功能的作用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2006, 12(1): 6-9.
- [22] 李丽, 章浩军, 阙茂棋, 等. 理中汤合枳术汤治疗太阴阴结便秘型肠易激综合征临床观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(3): 332-336.
- [23] 罗琳琳. 参苓白术颗粒联合双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗新生儿抗生素相关性腹泻 60 例临床观察[J]. 河北中医, 2014, 36(6): 860-861.
- [24] 吴慧博, 赵海英, 朱圣韬, 等. 不同营养素对活动期溃疡性结肠炎患者肠道生物屏障的影响[J]. 首都医科大学学报, 2019, 40(4): 635-639.
- [25] 阙丽梅. 参苓白术散加味保护肠黏膜屏障的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [26] KUHN K A, PEDRAZA I, DEMORUELLE M K. Mucosal immune responses to microbiota in the development of autoimmune disease[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2014, 40(4): 711-725.
- [27] 黄光伟, 任爱民, 张淑文, 等. 大黄对脓毒症大鼠肠道菌群紊乱影响的实验研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(11): 897-898.
- [28] 陈德昌, 杨兴易, 景炳文, 等. 大黄对多器官功能障碍综合征治疗作用的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(1): 6-8.
- [29] 马丽琼, 段金旗, 于明克. 大黄对脓毒症大鼠胃肠道菌群的影响 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2012, 6(10): 2790-2792.
- [30] 谭俊青, 潘慧娟, 钟力, 等. 黄连解毒组方颗粒剂对小鼠肠道菌群的影响[J]. 江西中医药大学学报, 2012, 24(3): 69-73.
- [31] 徐晓燕, 王红梅, 应颖, 等. 大黄对严重烧伤大鼠肠黏膜屏障保护作用的实验研究 [J]. 江西医学院学报, 2008, 48(1): 16-18.
- [32] 陈丽萍, 陈岩, 董艳. 大承气汤对大肠杆菌体外抑菌作用的研究[J]. 世界中医药杂志, 2013, 8(10): 1225-1227.
- [33] 邝枣园, 马嫚, 宋梦微, 等. 黄连解毒汤对高脂血症形成过程中小鼠肠道微生态的影响 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(9): 85-87.
- [34] 谷俊朝, 王宇, 薛建国, 等. 中药腹腔灌洗对急性出血坏死性胰腺炎大鼠血和腹水中细胞因子水平的影响及其对胰腺的保护作用 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2001, 7(3): 157-160.
- [35] 倪耀辉, 毛勤生, 周新泽, 等. 大黄等中药对梗阻性黄疸大鼠肠道细菌易位的影响[J]. 南通医学院学报, 2004, 24(3): 259-260.
- [36] NATIVIDAD J M, VERDU E F. Modulation of intestinal

- barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications[J]. *Pharmacol Res*, 2013, 69(1): 42–51.
- [37] MERGA Y, CAMPBELL B J, RHODS J M. Mucosal barrier, bacteria and inflammatory bowel disease: possibilities for therapy [J]. *Digest Dis*, 2014, 32(4): 475–483.
- [38] KODESCH R, DUPONT H L. Infectious complications of acute pancreatitis [J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1973, 136(5): 763–768.
- [39] 王金轩. 大黄对急性闭合性颅脑损伤患者肠道菌群的影响[J]. *山东中医杂志*, 2009, 28(1): 25–26.
- [40] 陈德昌, 杨兴易, 景炳文, 等. 大黄对危重病患者多器官功能衰竭综合征的防治研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2004, 13(2): 103–106.
- [41] 贺凯. 黄连生物碱调节高脂 C57BL/6J 小鼠胆汁酸信号通路和肠道微生物改善血脂异常研究[D]. 重庆: 西南大学, 2017.
- [42] 邹川, 吴禹池, 罗丽, 等. 中药大黄复方灌肠对慢性肾脏病 5 期(非透析)肠道菌群和肠道屏障功能影响的临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 39(7): 1309–1311.
- [43] 晏晓敏, 黄志华. 微生态与抗感染的相关性[J]. *中国实用儿科杂志*, 2010, 25(7): 502–504.
- [44] 肖菲, 康焰. 肠道细菌移位的研究现状[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2006, 13(2): 240–243.
- [45] 戴子军, 谭全会, 李兴华. 国内益生菌对轻中度溃疡性结肠炎诱导缓解作用的 Meta 分析 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(7): 1301–1308.
- [46] 石刚, 陈嘉勇, 徐鹏远. 肠道粘膜屏障的损伤与保护[J]. *肠外与肠内营养*, 2004, 11(1): 61–63.
- [47] QIN J J, LI R Q, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59–65.
- [48] 王小琴, 孔超美, 张予蜀. 炎症性肠病肠黏膜屏障功能障碍研究及治疗进展 [J]. *山东医药*, 2009, 49(16): 108–110.
- [49] 吴国琳, 余国友, 卢雯雯. 中药复方对肠道微生态的调节作用研究现状[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(18): 3534–3537.
- [50] 焦占江, 王冰, 王烈. 中药保护肠黏膜屏障功能的研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2009, 11(8): 74–76.

(上接第 91 页)

- [8] 司鹏飞. 基于知识考古学的中医肝虚实概念与补泻治法的历史考察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [9] 刘丹妮. 略谈《金匱要略》对五味补泻之“肝实肝虚治法”理论的应用[J]. *广西中医药大学学报*, 2017, 20(2): 66–67.
- [10] 高建忠. 易水学派典藏全集[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2018: 15, 16, 39, 40, 45, 47.
- [11] 盛倩. 庄曾渊论治眼底病学术思想及老年性黄斑变性辨治经验研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2016.
- [12] 黄元御. 长沙药解 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 49, 60, 63, 110.
- [13] 神农本草经[M]. 吴普, 述; 孙星衍, 辑; 石学文, 点校. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 10.
- [14] 陆萍, 李明飞. 秦皮滴眼液治疗慢性结膜炎的临床观察 [J]. *上海中医药杂志*, 2002, 36(9): 29–31.
- [15] 张林, 梁茂新. 龙胆草潜在功用的发掘与利用[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2015, 17(3): 675–678.
- [16] 李中梓. 雷公炮制药性解[M]. 钱允治, 订正; 金芷君, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 48, 69, 72.
- [17] 黄秀榕, 祁明信, 汪朝阳, 等. 4 种归肝经明目中药对晶状体上皮细胞凋亡相关基因 Bcl-2 和 Bax 的调控[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(3): 322–325.
- [18] 陶弘景. 名医别录[M]. 尚志钧, 辑校. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 123.
- [19] 贾尚美, 周晶, 叶品良. 肝虚证的病因病机及治法探讨 [J]. *陕西中医学院学报*, 2010, 33(6): 16.
- [20] 叶天士. 本草经解[M]. 上海: 上海卫生出版社, 1957: 73.
- [21] 刘臻华. 《金匱要略》肝虚证治法辨析[J]. *山东中医杂志*, 2005, 24(7): 393–394.
- [22] 李东垣. 兰室秘藏[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 47.