

乌梅丸治疗化疗性肠黏膜炎的临床疗效及机制研究

卢冬雪¹, 严晶², 孙志广¹, 李焯³, 刘峰⁴, 王亚军⁵, 葛飞⁵

(1. 南京中医药大学第二附属医院, 江苏 南京 210023; 2. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210023; 3. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210009; 4. 南京浦口中医院骨伤科, 江苏 南京 211800; 5. 南京中医药大学翰林学院附属海安市中医院, 江苏 南通 226600)

摘要:目的 观察乌梅丸对化疗性肠黏膜炎(CIM)腹泻的影响及其可能的作用机制。方法 选取海安市中医院化疗性肠黏膜炎腹泻门诊患者 50 例,按照随机数字表法分为治疗组和对照组各 25 例。对照组予以口服洛哌丁胺治疗,治疗组予以乌梅丸中药汤剂口服,疗程 4 周,观察患者的腹泻发生率、总有效率,评估中医证候积分,检测血清炎症因子和肠黏膜屏障相关指标,并进行粪便菌群培养。结果 治疗后,2 组腹泻发生率、中医证候积分均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗组优于对照组($P < 0.01$),治疗组临床有效率高高于对照组($P < 0.05$);2 组血清白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、二胺氧化酶(DAO)、内皮素(ET)及 D-乳酸水平均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),白介素-10(IL-10)水平升高($P < 0.01$),肠道致病菌丰度降低、益生菌丰度增加($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗组优于对照组($P < 0.01$)。结论 乌梅丸可以显著改善化疗性肠黏膜炎腹泻相关症状,其可能机制与中药复方多靶点作用下的抗炎反应、改善肠黏膜屏障以及调节肠道菌群有关。

关键词:乌梅丸;化疗性肠黏膜炎;腹泻;炎症反应;肠道菌群

中图分类号:R273 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-0482(2021)03-0371-05

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0371

引文格式:卢冬雪,严晶,孙志广,等.乌梅丸治疗化疗性肠黏膜炎的临床疗效及机制研究[J].南京中医药大学学报,2021,37(3):371-375.

Clinical Efficacy and Mechanism of Wumei Pill in the Treatment of Chemotherapy-induced Intestinal Mucositis

LU Dong-xue¹, YAN Jing², SUN Zhi-guang¹, LI Xuan³, LIU Feng⁴, WANG Ya-jun⁵, GE Fei⁵

(1. The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; 2. The First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; 3. The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210009, China; 4. Department of Orthopedics and Traumatology, Pukou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, 211800, China; 5. Hai'an TCM Hospital Affiliated to Hanlin College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nantong, 226600, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effect of Wumei pill on diarrhea in chemotherapy-induced intestinal mucositis (CIM) and its possible mechanism of action. **METHODS** We selected 50 CIM outpatients with diarrhea in Hai'an TCM Hospital, and divided them into the treatment group with 25 cases and the control group with 25 cases in accordance with the random number table. In the control group, oral loperamide was administered, while as for the treatment group, Chinese herbal decoction Wumei pill was given. The total course of treatment was four weeks. The incidence rate of diarrhea and the total effective rate of the patients were observed, and the scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome were evaluated. In addition, we measured serum inflammatory factors and After treatment, the incidence rate of diarrhea and the scores of TCM syndrome were decreased in both groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and results in the treatment group were better than those in the control group ($P < 0.01$). The clinical efficacy rate of the treatment group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The levels of serum interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), diamine oxidase

收稿日期:2020-11-22

基金项目:国家自然科学基金(81603578,81503536,81673795,81903974);江苏省自然科学基金(BK20181235);江苏省中医药局科技项目(YB2017066);全国中医药创新骨干人才培养项目;南通市“226 高层次人才培养工程”项目

第一作者:卢冬雪,女,博士研究生,E-mail:1606388689@qq.com

通信作者:葛飞,男,副主任医师,主要从事中西医结合治疗消化系统疾病的研究,E-mail:ha9099@163.com

(DAO), endothelin (ET) and D-lactate were decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), while the levels of interleukin 10 (IL10) were increased ($P < 0.01$). The abundances of enteropathogenic bacteria were reduced while the abundances of probiotics were increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the treatment group were better than the control group ($P < 0.01$). **CONCLUSION** Wumei pill can significantly improve the symptoms associated with diarrhea of CIM, and the mechanism may be related to the anti-inflammatory response, improvement of intestinal mucosal barrier function and regulation of intestinal flora under the multi-target effect of the Chinese herbal compound.

KEYWORDS: Wumei pill; chemotherapy-induced intestinal mucositis; diarrhea; inflammatory response; intestinal flora

化疗性肠黏膜炎(Chemotherapy-induced intestinal mucositis, CIM)是抗肿瘤治疗过程中常见的化疗剂量限制性毒性反应,以腹泻和腹痛为主要表现,严重者可出现溃疡、血便、水电解质紊乱等^[1],迫使化疗中断,影响疗效及生活质量。目前,非药物干预和药物干预已被引入 CIM 的临床治疗中,但仍然没有行之有效的治疗手段。中医学认为化疗药物属于“毒”“邪”等范畴,易耗损阳气,损伤脾胃之阳,化生内寒;脾气不升,胃气不降,脾运失健,水湿内生,湿邪郁久化热,流注大肠,发为湿热泄^[2]。因此,虚实夹杂,寒热错杂是其主要病机。乌梅丸是临床常用治疗寒热错杂的经典方,对腹泻、腹痛以及食欲减退疗效显著。本研究旨在观察乌梅丸对 CIM 所致腹泻的临床疗效,并探讨其潜在的作用机制。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2016 年 3 月至 2017 年 12 月来源于海安市中医院门诊结直肠癌术后化疗性肠黏膜炎腹泻 50 例患者,中医辨证为寒热错杂型。按照随机数字表法分为对照组(洛哌丁胺组)和治疗组(乌梅丸组)各 25 例。2 组性别、年龄、肿瘤类型比较,无统计学差异,具有可比性($P > 0.05$)(见表 1)。所有患者均签署知情同意书,并获得海安市中医院伦理委员会批准(HZYLL2016-005)。

表 1 2 组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$, $n = 25$)

组别	性别		年龄/岁	肿瘤类型	
	男	女		结肠	直肠
治疗组	15	10	48.12±0.24	18	7
对照组	17	8	46.98±0.10	19	6

1.2 诊断标准

化疗性肠黏膜炎所致腹泻的临床诊断要求同时满足以下 4 点:①结直肠癌诊断参考《临床诊疗指南·肿瘤分册》^[3]诊断标准;②手术后接受过化疗,化疗前无腹泻、腹痛等肠炎症状;③有慢性肠炎临床及镜下表现,诊断参考《内科疾病鉴别诊断学》^[4]的诊断标准;④有腹泻临床表现。

中医辨证标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[5]中寒热错杂证分型标准,主症:①泄泻,伴有腹中作痛或腹胀;②便下黏腻不畅或夹泡沫;③食欲不振。次症:①口干口苦;②畏寒;③受凉后腹泻;④舌质红,苔薄黄,脉弦细或弦滑。凡具备以上主症兼次症 2 项或以上者(次症①+②或③;次症④+②或③),可诊断为寒热错杂型 CIM(次症①和④为热证表现,②和③为寒证表现)。

1.3 纳入标准

符合上述临床诊断标准;年龄 ≥ 20 岁,且卡氏评分(Karnofsky, KPS) ≥ 60 分^[6];评估生存期 ≥ 3 个月。

1.4 排除标准

不洁饮食、病毒性感染等造成的腹泻者;患有如溃疡性结肠炎、抗生素腹泻、肠易激综合征等疾病可致泄者;因手术造成的肠功能紊乱者;患有心脑血管疾病、肝肾功能不全者;参与其他临床研究;对中药过敏者。

1.5 剔除标准

发生严重不良反应者;病例资料不全者;未按照要求用药者;依从性较差者。

1.6 脱落标准

失访;患者主动撤回知情同意者。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组口服洛哌丁胺胶囊(易蒙停, 2 mg \times 6 粒,西安杨森制药有限公司)2 mg/次,3 次/d,连续服用 4 周。

治疗组口服乌梅丸汤剂(由乌梅 24 g,细辛 9 g,桂枝 9 g,黄连 6 g,黄柏 12 g,当归 9 g,人参 24 g,花椒 6 g,附子 6 g,干姜 6 g 组成),所有中药均来自海安市中医院中药房,水煎 200 mL,每日 2 次早晚饭后 1 h 温服,疗程 4 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候积分情况 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]进行中医证候评分,将大便泄

泻、倦怠乏力、腹痛腹胀、食欲不振、口干口苦、畏寒等症按轻重程度分别记为0、1、2、3分,积分越高,症状越重。证候疗效判定标准如下,①临床痊愈:症状、体征消失或基本消失,且证候积分减少 $\geq 95\%$;②显效:症状和体征较前减轻,且 $70\% \leq$ 证候积分减少 $< 95\%$;③有效:症状和体征均有好转,且 $30\% \leq$ 证候积分减少 $< 70\%$;④无效:症状和体征均无明显改善,甚至加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。

有效率计算应用尼莫地平法,公式为:(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

2.2.2 腹泻发生率 治疗前后统计2组腹泻情况。腹泻发生率=(治疗前腹泻例数-治疗后腹泻例数)/治疗前腹泻例数 $\times 100\%$ 。

2.2.3 血清炎症细胞因子和血清肠黏膜屏障相关指标测定 于治疗前及治疗结束3d内抽取患者晨起空腹静脉血5mL注入试管内,离心后取上清液置于 -20°C 保存。采用ELISA检测各组治疗前后血清炎症因子白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-10(Interleukin-10, IL-10)含量的变化,检测严格按照试剂盒的操作方法进行(南京建成生物工程研究所,货号分别为BFNE80353,1910231,1905045,CD-102484-

ELA);分别采用分光光度法、偶氮基质显色法、改良酶学分光光度法检测血清二胺氧化酶(Diamine oxidase,DAO)、内皮素(Endothelin,ET)和D-乳酸水平。DAO试剂盒(索莱宝,货号:BC1280),ET试剂盒(上海一基,货号:T7571),D-乳酸检测试剂盒(Randox公司,货号:K667-100)。

2.2.4 粪便肠道菌群测定 治疗前后取患者的新鲜粪便,用16S rRNA测序技术检测粪便中乳酸杆菌、双歧杆菌、肠杆菌、肠球菌的数量。16S rRNA基因荧光PCR检测试剂盒(上海一研,货号:EY-P1952)。

2.3 统计学处理

采用SPSS 22.0和Graphpad 8.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的计量资料采用独立样本t检验,不符合正态分布采用Wilcoxon检验,计数资料以频数表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

所有病例均按要求完成治疗方案及随访,无脱落病例。

3.1 2组患者治疗前后中医证候积分比较 结果见表2。

表2 2组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s, n=25$)

组别	时间	大便泄泻	倦怠乏力	腹痛腹胀	食欲不振	口干口苦	畏寒
治疗组	治疗前	1.14 \pm 0.46	2.05 \pm 0.62	2.14 \pm 0.86	2.06 \pm 0.86	1.16 \pm 0.36	2.01 \pm 0.80
	治疗后	0.84 \pm 0.25 ^{*#}	1.18 \pm 0.36 ^{**##}	1.15 \pm 0.46 ^{**##}	1.16 \pm 0.35 ^{**##}	0.95 \pm 0.38 ^{*#}	1.95 \pm 0.78 [#]
对照组	治疗前	1.21 \pm 0.48	2.12 \pm 0.85	2.24 \pm 0.89	2.14 \pm 0.86	1.25 \pm 0.49	2.10 \pm 0.84
	治疗后	1.11 \pm 0.44 [*]	2.06 \pm 0.82	2.07 \pm 0.83 [*]	1.89 \pm 0.75 [*]	1.19 \pm 0.48	2.08 \pm 0.83

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

3.2 2组患者临床疗效比较

结果见表3。

表3 2组患者临床有效率比较($n=25$)

组别	痊愈	显效	有效	无效	有效率/%
治疗组	12	8	2	3	88 ^{**}
对照组	6	5	4	10	60

注:与对照组比较, $\chi^2=5.094$,** $P < 0.01$ 。

3.3 2组患者腹泻发生率比较

结果见表4。

表4 2组患者腹泻发生率比较($n=25$)

组别	大便糊状	大便黏稠	大便水样	大便脓血	腹泻率/%
治疗组	1	1	0	0	8 ^{**}
对照组	7	3	2	1	52

注:2组比较, $\chi^2=11.524$,** $P < 0.01$ 。

3.4 2组患者治疗前后血清IL-10、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较

结果见表5。

3.5 2组患者治疗前后肠黏膜屏障功能指标比较

结果见表6。

3.6 2组患者治疗前后肠道菌群相对丰度比较

结果见表7。

表 5 2 组患者治疗前后血清 IL-10、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg \cdot mL $^{-1}$, $n=25$)

组别	时间	IL-10	IL-1 β	IL-6	TNF- α
治疗组	治疗前	24.55 \pm 9.82	35.42 \pm 14.17	48.93 \pm 14.68	149.64 \pm 59.86
	治疗后	37.00 \pm 14.80 ^{***#}	26.16 \pm 10.46 ^{***#}	33.90 \pm 13.56 ^{***#}	60.21 \pm 24.08 ^{***#}
对照组	治疗前	25.04 \pm 10.01	35.25 \pm 14.10	45.90 \pm 18.36	142.66 \pm 57.06
	治疗后	28.44 \pm 11.38 [*]	31.01 \pm 12.40 [*]	40.29 \pm 16.12 [*]	117.36 \pm 46.94 ^{**}

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$ 。

表 6 2 组患者治疗前后肠黏膜屏障功能指标比较($\bar{x} \pm s$, $n=25$)

组别	时间	DAO/(U \cdot mL $^{-1}$)	ET/(EU \cdot mL $^{-1}$)	D-乳酸/(mg \cdot L $^{-1}$)
治疗组	治疗前	5.83 \pm 2.33	0.44 \pm 0.18	15.99 \pm 6.40
	治疗后	3.70 \pm 1.48 ^{##}	0.26 \pm 0.10 [*]	9.15 \pm 3.66 ^{##}
对照组	治疗前	5.88 \pm 2.35	0.45 \pm 0.18	15.39 \pm 6.16
	治疗后	4.03 \pm 1.61 [*]	0.34 \pm 0.14 [*]	12.81 \pm 5.12 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 7 2 组患者治疗前后肠道菌群相对丰度比较($\bar{x} \pm s$, %, $n=25$)

组别	时间	双歧杆菌	乳酸杆菌	肠杆菌	肠球菌
治疗组	治疗前	1.00 \pm 0.40	0.86 \pm 0.34	0.69 \pm 0.28	0.70 \pm 0.28
	治疗后	1.31 \pm 0.52 ^{***##}	1.23 \pm 0.49 ^{***##}	0.44 \pm 0.18 ^{***##}	0.45 \pm 0.18 ^{***##}
对照组	治疗前	1.01 \pm 0.40	0.86 \pm 0.34	0.65 \pm 0.26	0.68 \pm 0.27
	治疗后	1.02 \pm 0.41 [*]	0.95 \pm 0.38 [*]	0.62 \pm 0.25 [*]	0.56 \pm 0.22 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组比较,^{##} $P < 0.01$ 。

4 讨论

化疗是恶性肿瘤综合治疗的主要手段之一,化疗药物在杀死肿瘤细胞的同时也会损伤正常肠黏膜上皮细胞,产生肠道毒性,表现为腹泻等炎症性表现。化疗性肠黏膜炎的产生与炎症反应、肠黏膜屏障损伤、肠道菌群等密切相关^[7]。炎症细胞因子(如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α)在肠道黏膜炎中起着至关重要的作用,这与核因子 κ B(Nuclear factor κ B, NF- κ B)等途径激活有关^[8]。研究表明,抗炎治疗可以减轻结肠炎症状、抑制炎症发展^[9]。现代药理研究表明,乌梅丸可以降低免疫性肠炎的 IL-1 β 、NF- κ B 水平,提高 IL-10 水平^[7],黄连有效成分小檗碱可以显著降低 CIM 大鼠的 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平^[10]。肠黏膜屏障的损伤亦是化疗性肠黏膜炎的重要病理机制之一,在临床实践中常采用血清 DAO、ET、D-乳酸水平来评估肠黏膜屏障功能^[11]。研究表明,乌梅丸加减方具有保护肠黏膜屏障的功效,能有效降低肠炎患者血清 D-乳酸、DAO 等水平^[12]。有学者研究表明,肠道菌群在肠道炎症性疾病中发挥关键作用^[13]。其中黄连的主要有效成分小檗碱可以调节肠道菌群从而下调免疫炎症级联反应,修复 CIM 大鼠肠黏膜屏障损伤^[14]。

中医认为,化疗药性寒凉,善攻伐,使正气更虚,

脾胃运化失常,水湿不化,内湿而生,进一步戕害脾胃阳气,内寒而生,化疗患者表现出泄泻、畏寒、脘腹冷痛等症状,进一步湿邪日久化热,以致清气不升,浊气下降,湿热流注大肠,遂生湿热泄泻;日久及肾,形成寒热错杂证。因此,化疗性肠黏膜炎的基本病机是虚实夹杂,寒热错杂,治疗上应清上温下,平调寒热,扶正祛邪。中医药在肿瘤化疗辅助治疗过程中有着较好的增效减毒作用,其机制可能与抗炎、修复肠黏膜损伤、调节肠道菌群有关^[6]。

乌梅丸出自《伤寒论》,由乌梅、细辛、干姜、黄连等 10 味药组成,主治蛔厥和久痢。方中乌梅酸能安蛔,涩肠止痢,为君药。花椒、细辛性味辛温,辛可伏蛔,温能祛寒,黄连、黄柏清热,共为臣药。附子、干姜、桂枝温脏祛寒;人参、当归养气血,共为佐药。全方共奏缓肝调中,清上温下之功。乌梅丸对溃疡型结肠炎、肠易激综合征等消化疾病显示出明显的临床疗效^[15-16]。现代药理研究表明,乌梅丸可以修复炎症损伤的肠黏膜上皮细胞、提高巨噬细胞的吞噬功能、增强机体抗疲劳和耐缺氧能力^[17],但临床病例报道较少、观察指标单一,未见系统性分析研究。

本研究结果表明,乌梅丸组血清炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平和肠黏膜屏障指标 DAO、ET 及 D-乳酸水平均降低,IL-10 水平升高,肠道致病菌

丰度降低、益生菌丰度增加,明显优于对照组,进一步佐证了炎症因子、肠黏膜屏障和肠道菌群参与化疗性肠黏膜炎的过程,且其水平、丰度高低与肠黏膜炎症程度密切相关。乌梅丸不仅具有较好的抗炎效果,修复肠黏膜屏障,而且可以调节肠道菌群的稳态,于其病情转归有利。

综上,本研究初步揭示了乌梅丸可以提高 CIM 患者的临床疗效,改善中医证候,降低腹泻的发生率,其结果与抗炎、修复肠黏膜屏障及调节肠道菌群等机制密切相关。表明中药复方在体内通过多靶点、多通路发挥了综合治疗功效。本实验的不足之处是样本量偏小,观察持续时间偏短等,今后将继续开展住院患者的大样本、长期跟踪研究。

参考文献:

- [1] DOS SANTOS FILHO EX, AVILA PHM, BASTOS CCC, et al. Curcuminoids from *Curcuma longa* L. reduced intestinal mucositis induced by 5-fluorouracil in mice: Bioadhesive, proliferative, anti-inflammatory and antioxidant effects [J]. *Toxicol Rep*, 2016, 3: 55-62.
- [2] 张翔, 杨觅, 胡静, 等. XELOX 方案与 FOLFOX 方案术后辅助治疗结直肠癌的疗效及副反应比较 [J]. *贵州医药*, 2017, 41(10): 1051-1052.
- [3] 中华医学会. 临床诊疗指南: 肿瘤分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 138.
- [4] 胡品津, 谢灿茂. 内科疾病鉴别诊断学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 1156-1158.
- [5] 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 5860.
- [6] 张新峰, 乔翠霞, 程旭锋, 等. 中西医结合治疗不同中医证型化疗相关性腹泻 [J]. *中成药*, 2015, 37(9): 1914-1916.
- [7] ZHANG L, JIN YY, PENG J, et al. Qingjie Fuzheng Granule attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucosal damage [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109223.
- [8] ZHANG ZC, LI YX, SHEN P, et al. Administration of geniposide ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via inhibition of inflammation and mucosal damage [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 49: 168-177.
- [9] ABDO SA, WADIE W, ABDELSALAM RM, et al. Potential anti-inflammatory effect of escitalopram in iodoacetamide-induced colitis in depressed ovariectomized rats: Role of $\alpha 7$ -nAChR [J]. *Inflammation*, 2019, 42(6): 2056-2064.
- [10] CHEN HT, ZHANG F, LI RR, et al. Berberine regulates fecal metabolites to ameliorate 5-fluorouracil induced intestinal mucositis through modulating gut microbiota [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 124: 109829.
- [11] 杜小超. 益生菌联合早期肠内营养治疗急性重症胰腺炎的临床疗效 [J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(30): 18-20, 23.
- [12] 陈佳, 周国珍. 乌梅丸加减方联合阿嗝米特、益生菌治疗 LC 术后腹泻对患者大便性状及肠黏膜屏障功能的影响 [J]. *四川中医*, 2020, 38(7): 117-120.
- [13] LI S, QI Y, CHEN L, et al. Effects of Panax ginseng polysaccharides on the gut microbiota in mice with antibiotic-associated diarrhea [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 124: 931-937.
- [14] 李恒, 左建平, 唐炜. 小檗碱通过调控溃疡性结肠炎肠道神经免疫炎症保护黏膜屏障损伤 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(9): 673.
- [15] 崔引航, 谢家诚, 徐东强, 等. 乌梅丸加减治疗寒热错杂型溃疡性结肠炎的临床效果分析 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 38: 12-14.
- [16] 苏良伟, 郑欢, 黄马养, 等. 乌梅丸治疗腹泻型肠易激综合症的 Meta 分析 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28(9): 1554-1558.
- [17] 马清林, 臧凯宏, 杜丽东, 等. 乌梅丸治疗溃疡性结肠炎的网络药理学研究 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(2): 11-16.

(编辑:周建英)