

基于肠道菌群论苦寒药的临床应用

卢冬雪^{1,2}, 陈曷仔^{1,2}, 刘峰³, 孙志广¹, 尚文斌¹, 赵娟¹, 于希忠¹, 严晶¹

(1.南京中医药大学第一临床医学院,江苏南京 210023;2.南京中医药大学第二附属医院,江苏南京 210017;3.南京市浦口区中医院骨伤科,江苏南京 210031)

摘要:苦寒中药在临床广泛应用于内外妇儿疾病。肠道菌群的稳态与失衡是治病与致病的内在因素。既往对苦寒中药在临床的应用研究大都集中在胃肠动力、胃肠激素等基础研究上,从肠道菌群的角度未见到深入的研究与阐述。该文从肠道菌群的结构、比例及分布的微观角度,阐述苦寒中药恢复脾胃功能的作用,进一步证明肠道菌群在苦寒中药治疗脾胃病中的重要性,为临床实践与基础实验提供更多理论依据。

关键词:苦寒中药;肠道菌群;脾胃功能

中图分类号:R256.3 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-0482(2020)04-0567-06

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2020.0567

引文格式:卢冬雪,陈曷仔,刘峰,等.基于肠道菌群论苦寒药的临床应用[J].南京中医药大学学报,2020,36(4):567-572.

Discussion on Clinical Application of Bitter-Cold Medicine Based on Intestinal Flora

LU Dong-xue^{1,2}, CHEN Bing-yu^{1,2}, LIU Feng³, SUN Zhi-guang¹, SHANG Wen-bin¹, ZHAO Juan¹, YU Xi-zhong¹, YAN Jing¹

(1. The First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210017, China; 3. Department of Orthopedics and Traumatology, Nanjing Pukou Hospital of TCM, Nanjing, 210031, China)

ABSTRACT: Bitter-cold medicine is commonly used in clinical practice and is widely used in internal medicine, surgery, gynecology, and pediatrics diseases. The homeostasis and imbalance of intestinal flora are the internal factors for curing and causing diseases. Previous researches on the clinical application of bitter-cold medicine have mostly focused on the basic research of gastrointestinal motility and hormones. No in-depth research and elaboration have been reported on the intestinal flora. From the microscopics of the structure proportion and distribution of intestinal flora, We expound the function restore of spleen and stomach by bitter-cold medicine, further prove the importance of intestinal flora in treating digestive diseases and provide more theoretical basis for clinical practices and basic experiments.

KEYWORDS: bitter-cold medicine; intestinal flora; function of spleen and stomach

苦寒类中药是临床使用频率极高的一大类药物,常见的苦寒中药有大黄、黄芩、黄连、龙胆草、栀子、穿心莲等,被广泛用于治疗内外妇儿各科疾病。因其具清热泻火解毒之功,久用、过量或误用有伤中之弊,导致食欲降低、腹胀甚至腹泻等消化道症状的一种现象,即是“苦寒败胃”。然临床常常少量配伍苦寒之黄连、黄芩等治疗脾胃气虚为本、湿热内郁之证,从而达到“苦寒护胃”之效,实是苦寒清热燥湿的正治作用,祛除湿热之邪,恢复脾胃运化。现代药理

研究亦证明,苦寒药对消化系统存在双向调节作用,如多数苦寒药大剂量时抑制胃肠道动力^[1-2]、消化酶^[3]、胃肠激素^[4],小剂量则相反,但相关研究较局限、机制不深入。近年来,随着高通量基因测序、实时定量 PCR、代谢组学等研究技术的进展,发现作为人体“第二消化器官”的肠道菌群与人类健康关系密切,且诸多研究已发现,具有健脾、补益、清热、化湿、泻下、消食、理气等作用的方药可调节肠道菌群,防治疾病,但具体机制仍不十分明确。本文首次从

收稿日期:2019-10-09

基金项目:国家自然科学基金(81673795);国家自然科学基金青年基金(81503536);江苏高校优势学科建设工程资助项目

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

通信作者:严晶,女,助理研究员,主治医师,主要从事消化道疾病的研究,E-mail:yanjing@njucm.edu.cn

肠道菌群角度,探讨苦寒药治疗脾胃病的现代科学内涵,为指导临床合理用药、研制中草药微生态制剂提供依据。

1 苦寒药在脾胃病中的临床应用

苦寒中药性苦、味寒,具有清热、燥湿和泻下之功,在内外妇儿各科有着广泛的应用,尤善于治疗湿热毒蕴之证。久用或者量大有伤中之弊,能耗正气伤阴阳,《血证论》云:“苦寒药能大伐生气”^[5]。《素问·生气通天论》云:“阴之所生,本在五味,阴之五宫,伤在五味……味过于苦,脾气不濡,胃气乃厚。”^[6]苦能燥湿伤阴,寒能伤阳。胃阴伤则无以受纳,脾阳伤则运化失常,会出现纳差、痞满、腹泻等一系列脾虚的临床症候,所以在临床使用注意事项中大都有关苦寒伤胃、脾胃虚寒者慎用或忌用的注释。然苦寒中药在临床应用上也具有双向作用,既能损伤脾胃之气,亦能恢复脾胃之气。临床常常少量配伍苦寒之黄连、黄芩等治疗脾胃气虚为本、湿热内郁之证,配伍得当,可清中焦之热,化中焦之湿,苦化湿、寒清热,湿去热清,中焦之郁遏得解,脾土得健,胃腑得通,从而达到恢复中焦脾胃之气之功。

2 肠道菌群与苦寒中药的治疗作用

肠道菌群是人体胃肠道复杂的微生物群落,种类超过 1 000 种,总质量高达 1~2 kg,编码的基因数至少是人体自身基因的 100 倍^[7-8]。这些细菌形成了一个种群密度梯度,从胃里的低密度(约为 10^2 mL^{-1})到结肠里的高密度(约为 10^{11} mL^{-1})。目前已知 52 个细菌门,其中大约 5~7 个门位于哺乳动物胃肠道^[9],厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形杆菌门排名前 4,约占总细菌量的 97%。它们之间相互作用形成了一个完整和平衡的细菌生态系统。健康的肠道菌群有助于营养和药物的代谢、肠黏膜屏障的结构完整性、免疫调节和病原体的抑制^[10-11]。肠道菌群紊乱容易引发多种疾病,如腹泻^[12]、炎症性肠病^[13]、代谢紊乱(肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病)^[14]、心血管疾病^[15]等。同时疾病又会加重肠道菌群的紊乱,进一步影响药物的治疗效果^[16]。

2.1 肠道菌群紊乱导致的慢性炎症,是多种热证的发病机制之一

当外感湿热或饮食不节、情志失调等导致(湿)热内生时,可出现肠道湿热、脾胃湿热、肝胆湿热、热毒证等。而苦寒中药味苦性寒,苦可化湿、寒能清热,因此苦寒中药以治疗热证、湿热证、热毒之证见长^[17-19]。在以本虚为主,热证、实证为标的疾病中,

菌群失调明显。研究发现溃疡性结肠炎(UC)脾虚湿热证型的患者厚壁菌门、拉氏梭菌、副细菌、卟啉菌科的菌群丰度相对下降,而拟杆菌属、韦荣球菌科、大肠杆菌科、小杆菌属的菌群丰度相对增多^[20],双歧杆菌含量降低,大肠杆菌含量及其 B/E 值二者无差别^[21]。腹泻型肠易激综合征(D-IBS)患者,肝郁脾虚证常见,同时复因肝郁气滞或湿浊日久化热,伏藏于内,因此临床证候多以虚实并见、寒热错杂为突出表现,表现为肠道菌群的多样性较正常组显著减少,有益菌双歧杆菌、乳酸杆菌比例明显降低,潜在致病菌肠杆菌、产气荚膜梭菌比例明显升高,肠道定植力受损以及小肠细菌过度生长^[22-23]。肿瘤患者素体脾胃虚弱,加之化疗药的副作用,使脾胃愈虚,脾失健运,水谷不化,生湿化热,湿热毒邪流注大肠而生泄泻。如予伊立替康化疗后,表现为菌群多样性降低,拟杆菌目 S24-7 群和瘤胃菌科的丰度显著降低,肠杆菌科的丰度则明显升高^[24]。糖尿病(DM)发病的关键为中满内热,常见脾虚胃热,虚实夹杂之证,表现以厚壁菌门、变形菌门增多,拟杆菌门、放线菌门减少为主^[25]。情志失调,肝失疏泄,气机阻滞则易致郁证,且郁久易化火。抑郁患者肠道菌群 α 多样性显著升高,拟杆菌门和变形菌门的丰度显著增加,在属水平上, *Blautia* 和 *Alistipes* 等细菌的丰度显著增加^[26]。栀子豉汤提取物可以提高抑郁症患者体内有益菌的水平,降低致病菌和影响色氨酸代谢菌的水平,从而缓解抑郁症的低度炎症,维持肠道菌群稳态^[27]。帕金森病(PD)以气血不足,肝肾亏虚,肝风、内热、痰浊为标,研究发现,PD 内热证中拟杆菌门丰度高,厚壁菌门丰度低^[28]。清热类复方可以降低系统性红斑狼疮拟杆菌数量^[29],肥胖患者予小鼠黄连素灌胃后,厚壁菌门与拟杆菌门微生物数量均减少^[30]。这些热证可能与肠道菌群失调,肠内发生慢性炎症,肠道渗漏后导致主体内发生系统性慢性炎症有关,多出现本虚为主,兼夹(湿)热之象,为肠道菌群与苦寒中药的恢复脾胃功能作用建立了桥梁。

2.2 恢复肠道菌群平衡,湿热去,脾胃之气得运

脾脏为后天之本,气血生化之源,将五谷精微输送到全身,濡养五脏六腑、筋骨肌肉,使机体的生理功能得到正常发挥,脾气旺则正气足,这与肠道菌群参与宿主的营养代谢机制相同;从免疫方面而言,脾功能正常,脾气旺盛,卫气足以抗邪,预防疾病的侵袭,这与生理状态下肠道菌群参与宿主免疫防御功

能也是密不可分的。因此,从广义角度而言,运用苦寒药的意义,亦可能与纠正菌群失调,恢复脾胃之气有关。

2.2.1 苦寒中药治疗脾胃系统疾病 苦寒护胃可狭义地理解为苦寒中药对胃肠湿热证的治疗作用。小檗碱通过减少肠道菌群的多样性并干扰脱硫弧菌、真细菌和拟杆菌从而调节 Treg/Th17 平衡来改善右旋糖酐硫酸钠(DSS)诱导的 UC 小鼠的腹泻症状^[31]。黄芩汤通过增加有益菌拟杆菌属、普雷沃氏菌属,减少有害菌大肠杆菌志贺属和毛螺菌属等,从而使得 UC 小鼠的腹泻症状减轻,体质量、食欲增加^[32]。葛根苓连汤通过增加拟杆菌门细菌丰度,下调放线菌门细菌丰度,促进肠道共生菌的生长,增加共生菌群的代谢产物短链脂肪酸(SCFAs)从而改善腹泻型小猪的腹泻症状及体质量^[33]。大剂量小檗碱(100 mg/kg)可显著增加 IBS 大鼠乳杆菌科细菌的比例,降低肠杆菌科细菌的比例,从而减轻内脏高敏感、缓解炎症、减少排便次数^[34]。

2.2.2 苦寒中药治疗非脾胃系统疾病 肠道菌群可通过菌-肠-肝轴、菌-肠-脑轴、细菌-黏膜-免疫-炎症-糖尿病轴等,参与机体“神经-免疫-内分泌”网络,介导多种疾病。因此我们课题组认为从肠道菌群的角度,苦寒中药的恢复脾胃功能作用不仅体现在脾胃系统方面的治疗作用,更在其它多系统中发挥整体功效。

2.2.2.1 代谢性疾病 黄连素通过增加高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病小鼠拟杆菌、脱硫弧菌等,从而显著改善其肝功能、血脂、血糖以及肝脏脂质沉积、肝细胞气球样变和小叶内炎症,降低血清脂多糖(LPS)和肝组织白介素-6(IL-6)水平^[35]。黄连生物碱通过增加小鼠肠道中白蚁菌、粪便产碱菌、黏液阿克曼氏菌的丰度,抑制大肠杆菌、脱硫弧菌 C21_c20 和副细菌亚纲的丰度,从而使得高脂血症小鼠的体质量增加和血清总胆固醇(TC),甘油三酸酯(TG),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),总胆汁酸(TBA)和 LPS 降低^[36]。黄连提取物可以显著降低 2 型糖尿病 KK-Ay 小鼠模型血清 IL-6,肿瘤坏死因子 α (TNF- α), Toll 样受体 4 (TLR4) 和髓样分化因子 (MyD88) 蛋白水平,肠道菌的物种丰度,增加肠道乳杆菌、双歧杆菌等益生菌的数量,减少有害菌大肠杆菌志贺氏菌属和毛螺菌属等,其机制可能是通过调节肠道菌群下游的 TLR4/myd88 信号通路^[37]。槲皮素和白藜芦醇可显著减低毛螺菌科等与肥胖相

关的菌科的丰度,增加 AKK 菌等与缓解肥胖相关的菌科/属的丰度能降低高脂饮食小鼠的体质量、能量摄入以及血脂、血清炎症标志物(IL-6、TNF- α)、降低血清生化指标(脂联素、胰岛素、瘦素)等^[38]。半夏泻心汤剂量依赖性地升高拟杆菌、双歧杆菌、肠球菌、乳酸杆菌数量,上调免疫蛋白 IgG、sIgA、CD8⁺ 以及抗炎因子 IL-10 的表达,下调促炎因子 IL-6、TNF- α 、IL-8 的表达,从而恢复 DM 胃轻瘫大鼠的肠黏膜屏障,使得大鼠体质量、饮食增加^[39]。

2.2.2.2 神经系统疾病 神经、内分泌、免疫之间的通信线路将人肠道微生物群与宿主中枢神经系统紧密连接起来。脑-肠轴是介导肠道菌群与神经系统连接的桥梁。研究发现,银杏酮酯的有效成分槲皮素可以通过提高厚壁菌门、放线菌门、乳酸杆菌属和埃希氏菌属等益生菌的丰度,降低拟杆菌门、变形菌门和链球菌属等条件致病菌的丰度,从而缓解阿尔茨海默病(AD)神经递质及脑肠肽的异常释放^[40]。栀子豉汤提取物可以提高产 SCFAs 的细菌(如拟杆菌门 *Bacteroides* 属)和抗炎菌(双歧杆菌)等有益菌的水平,降低致病菌和影响色氨酸代谢菌的水平,降低慢性不可预见性轻度应激(CUMS)大鼠不同部位中促炎细胞因子的含量,升高 CUMS 大鼠不同部位中脑源性神经营养因子(BDNF)的含量从而发挥其抗抑郁作用^[27]。

2.2.2.3 肿瘤 诸多研究表明肠道菌群与肿瘤密切相关。中医药作为晚期肿瘤的辅助和替代治疗,在肿瘤的治疗过程中可以调节肠道菌群起到增效减毒的作用。黄芩汤通过增加菌群的 α 多样性,显著增加乳杆菌科的含量,减少紫单胞菌科的丰度从而减轻伊立替康导致的肠黏膜损伤和减轻化疗所引起的体质量下降、中性粒细胞减少症^[41]。中药解毒颗粒通过促进有益菌拟杆菌属及罗氏菌属细菌增加,抑制有害菌梭菌 XI 及消化链球菌科细菌的丰度,降低外周血 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞中的细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 的表达,从而提高肝细胞癌的免疫治疗效果^[42]。葛根苓连汤与程序性死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂的联合治疗可以丰富拟杆菌和乳酸菌,并通过菌群的代谢产物甘油磷脂代谢和鞘脂代谢途径增加外周血和肿瘤组织中 CD8⁺ T 细胞的比例从而抑制肿瘤的生长^[43]。

3 肠道菌群与苦寒中药的不良反

上述研究证实,苦寒中药通过调节肠道菌群从而祛除湿热之邪,恢复脾胃功能,进一步发挥整体治

疗作用,那么苦寒中药的使用在哪些情况下会出现脾胃之气损伤的症状呢?

3.1 量大、时久易致胃肠道不良反应

苦寒中药在临床的广泛应用,极易导致腹泻等胃肠道不良反应,给病人造成新的医源性伤害。现代药理研究表明:苦寒中药导致的胃肠道不良反应与苦寒药物的用量、用药时间、临床配伍以及药物毒性大小有关,患者个人体质也是原因之一。黄芩苷 50 mg/(kg·d)可致菌群群落结构不稳,实验后期有肠道损伤情况,提示长期大量使用黄芩苷有类似盐酸林可霉素的破坏作用^[44],黄芩苷 100 mg/(kg·d)可使乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌数量减少,致病菌大肠埃希菌数量增多^[45]。邱赛红等^[46]对黄芩、大黄等 9 味性味苦寒中药进行基础实验研究,结果表明这 9 味中药过量使用后能够直接损害黏膜细胞,使胃黏膜屏障的保护功能下降。罗海华等^[47]发现小鼠长期大量给予黄连解毒汤,小鼠肠壁会出现水肿现象,与抗生素所致的肠壁水肿比较,非常相似。泻下中药火麻仁水煎液显著促进了变形细菌的生长,而抑制了拟杆菌属,其有效成分火麻仁甾醇在 0.085 16~0.340 70 mg/mL 浓度范围时促进人源肠道菌群和双歧杆菌的生长,在较高浓度则抑制双歧杆菌的生长。0.037 5 g/mL 决明子水煎液对肠道菌群没有影响,0.075 0 g/mL 时起到一定的促菌作用,而 0.30 g/mL 则显著抑制肠道菌群的生长^[48]。说明苦寒中药的泻下作用可能是通过调节肠道菌群来实现的,而不同肠道菌群的比例与泻下药的浓度相关。浓度较低时可促进益生菌的生长从而发挥其治疗作用,泻下药浓度过高时则条件致病菌占优势,从而导致不良反应的发生。因此,用量大、疗程久、患者体质虚弱是苦寒中药导致的胃肠道不良反应的原因所在,在注意事项中大都含有苦寒伤胃,脾胃虚寒者慎用或忌用的注释。

此外,过服减肥药也可导致腹泻、纳差等胃肠功能障碍,如芦荟丸等大都含有蒽醌类化合物,具有苦寒泻下作用,长期过量使用会导致如腹泻等不良反应。高通量测序发现过服减肥药患者肠道微生物的 β 多样性降低,*Verrucomicrobia* 菌门的优势丰度增加,厚壁菌门的相对丰度降低^[49]。抗生素治疗的炎症与苦寒中药治疗的湿热证临床表现有相通之处,故抗生素可归属于苦寒药范围。抗生素滥用导致的腹泻与苦寒败胃的临床症状类似,导致艰难梭菌、拟杆菌大量增加^[50],肠道菌群的多样性降低^[51]。患

者接受化疗时候极易出现恶心、腹泻、纳差等消化系统毒性症状,与苦寒败胃的临床症状有相通之处,二代测序发现化疗腹泻患者拟杆菌 S24-7 群显著下降,大肠杆菌显著增加,肠道菌群多样性下降^[52]。

3.2 苦寒中药的不良反应的规避与治疗

临床文献中大多报道苦寒中药的正面治疗作用,加之临床医生专业扎实、临证经验丰富、配伍得当,或是一旦出现胃肠道不良反应后能及时调理,故对苦寒中药的不良反应的报道有限。但我们绝不可能忽视,临床上一旦出现苦寒中药的不良反应,除了加入止泻、止呕、肠黏膜保护剂等,微生态制剂发挥着不可忽略的治疗作用。更为重要的是,从肠道菌群与中医整体观的联系,使用中医药来调节失调的肠道菌群从而发挥其整体治疗作用是可行的。不但健脾、补益等方药可以调节肠道菌群,加入适量的苦寒中药亦可以发挥同样的作用。

4 结论

苦寒中药广泛应用于中医临床,其用药时间、量、毒性大小以及临床配伍都将是临床值得深思熟虑的考量,是临床用药达到苦寒护胃功效,还是苦寒败胃副作用的依据。从肠道菌群这个微观角度来挖掘苦寒中药恢复脾胃功能的科学内涵,是中医的整体观与现代医学的系统性相结合,不仅为中医药的发展开辟了新的切合点,为中西医结合医学的系统生物学提供依据,也为苦寒中药的临床应用提供新的治疗靶点,指导临床用药,规避苦寒中药的不良反应,为研制中药微生态制剂提供依据。

参考文献:

- [1] JEON YJ, LEE JS, CHO YR, et al. Banha-sasim-tang improves gastrointestinal function in loperamide-induced functional dyspepsia mouse model[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 238:11834.
- [2] XIA ZA, ZHANG CH, DU YH, et al. The effect of traditional Chinese medicine Zhike-Houpu herbal pair on depressive behaviors and hippocampal serotonin 1A receptors in rats after chronic unpredictable mild stress[J]. Psych Med, 2019, 81(1):100-109.
- [3] 韩光耀,毕潇,余飞,等.中药黄连对鲢鱼消化酶和去毒酶活力及抗 MC-LR 作用的影响[J].安徽农业科学, 2016, 44(10):144-147.
- [4] 杨茂艺,胡志鹏,岳仁宋,等.黄连不同剂型剂量对 T2DM 大鼠胃肠动力和胃肠激素的调控影响研究[J].中药药理与临床, 2018, 34(4):114-117.
- [5] 王伟涛,孙伟正.血证论治[J].中国中医急症, 2006(12):1364-1365.
- [6] 刘金涛,李梦琳,陈子杰,等.《素问·脏气法时论》五脏苦欲补泻理论探析[J].中华中医药杂志, 2019, 34(7):2905-2908.
- [7] SENDER R, FUCHS S, MILO R. Are we really vastly outnum-

- bered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans [J]. *Cell*, 2016,164(3):337-340.
- [8] KAU AL, AHERN PP, GRIFFIN NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system[J]. *Nature*, 2011,474(7351):327-336.
- [9] SHIN NR, WHON TW, BAE JW. Proteobacteria: Microbial signature of dysbiosis in gut microbiota[J]. *Trends Biotechnol*, 2015,33(9):496-503.
- [10] FLINT HJ, SCOTT KP, LOUIS P, et al. The role of the gut microbiota in nutrition and health[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(10):577-589.
- [11] JANDHYALA SM, TALUKDAR R, SUBRAMANYAM C, et al. Role of the normal gut microbiota[J]. *World J Gastroenterol*, 2015,21(29): 8787-803.
- [12] CARROLL IM, RINGEL KULKA T, SIDDLE JP, et al. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. *Neurogastroenterol Motil*,2012,24(6):521-530.
- [13] FRANK DN, ST AMAND AL, FELDMAN RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2007,104(34):13780-13785.
- [14] TREMAROLI V, BACKHED F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism[J]. *Nature*, 2012,489(7415):242-249.
- [15] STOCK J. Gut microbiota: An environmental risk factor for cardiovascular disease[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2): 440-442.
- [16] SANDRA C. Intestinal barriers protect against disease[J]. *Science*, 2018, 359(6380):1097-1098.
- [17] 刘颖,韩宪忠,徐美玲,等.黄连解毒汤联合水飞蓟宾胶囊对湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝炎患者的治疗效果观察[J].*中国中医基础医学杂志*,2018, 24(9): 1258-1261.
- [18] YE XS, FENG YB, TONG Y, et al. Hepatoprotective effects of Coptidis rhizoma aqueous extract on carbon tetrachloride-induced acute liver hepatotoxicity in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009,124(1): 130-136.
- [19] 陈阳,崔波,范燕豪,等.葛根苓连汤中各成分在正常与大肠湿热证模型大鼠的肠吸收差异研究[J].*中国中药杂志*,2020,45(1):169-178.
- [20] ZHANG YL, CAI LT, QI JY, et al. Gut microbiota contributes to the distinction between two traditional Chinese medicine syndromes of ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(25): 3242-3255.
- [21] 陈韵如.溃疡性结肠炎脾胃湿热证的微生态研究[D].广州:广州中医药大学,2010.
- [22] DUPONT HL. Evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(10):1033-1042.
- [23] CARROLL IM, RINGEL-KULKA T, SIDDLE JP, et al. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(6):521-530.
- [24] WANG JF, ZHANG W, CHEN S, et al. Gut microbial modulation in the treatment of chemotherapy-induced diarrhea with Shenzhu Capsule[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019,19(1):126.
- [25] GAO ZL, WU Q, ZHAO X, et al. New insights into the mechanisms of Chinese herbal products on diabetes: A focus on the "bacteria-mucosal immunity-inflammation-diabetes" axis[J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017:1813086.
- [26] JIANG HY, LIN ZX, ZHANG YH, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 48:186-194.
- [27] 刘佳琳. 肠道菌群介导的栀子豉汤抗抑郁作用及配伍机制研究[D].上海:中国人民解放军海军军医大学,2019.
- [28] 周梦玲,李婷,倪敬年,等.帕金森病肠道菌群与中医证候的相关性研究[J].*中华中医药杂志*,2019,34(5):2274-2278.
- [29] 水冰洁,温成平,范永升,等.解毒祛瘀滋阴方对系统性红斑狼疮小鼠肠道菌群的调节作用[J].*中华中医药杂志*,2015,30(7):2464-2469.
- [30] XIE WD, GU DY, LI JN, et al. Effects and action mechanisms of berberine and rhizoma coptidis on gut microbes and obesity in high fat diet fed C57BL/6J mice[J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(9): e24520.
- [31] CUI H, CAI Y, WANG L, et al. Berberine regulates Treg/Th17 balance to treat ulcerative colitis through modulating the gut microbiota in the colon[J]. *Front Pharmacol*, 2018,9:571.
- [32] 徐航宇. 黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响及肠黏膜屏障的保护作用机制研究[D].北京:中国中医科学院,2018.
- [33] 刘昌顺. 葛根苓连汤与感染性腹泻小型猪肠道菌群相互作用的研究[D].广州:南方医科大学,2019.
- [34] 周霖,岑泳欣,王立生,等.小檗碱对肠易激综合征大鼠肠道菌群的影响[J].*中国微生态学杂志*,2018,30(7):772-776.
- [35] 张园园,严君君,张培,等.黄连素调节肠道菌群减轻非酒精性脂肪性肝病肝脏炎症的实验研究[J].*胃肠病学*,2018,23(4):209-215.
- [36] HE K, HU Y, MA H, et al. Rhizoma Coptidis alkaloids alleviate hyperlipidemia in B6 mice by modulating gut microbiota and bile acid pathways[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(9): 1696-1709.
- [37] ZHANG CH, SHENG JQ, SARSAIYA S, et al. The anti-diabetic activities, gut microbiota composition, the anti-inflammatory effects of Scutellaria-coptis herb couple against insulin resistance-model of diabetes involving the toll-like receptor 4 signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237:202-214.
- [38] ZHAO L, CEN F, TIAN F, et al. Combination treatment with quercetin and resveratrol attenuates high fat diet-induced obesity and associated inflammation in rats via the AMPK α 1/SIRT1 signaling pathway[J]. *Exper Ther Med*,2017,14(6):5942-5948.

- [39] 杨旭,岳仁宋,徐萌,等.探讨糖尿病胃轻瘫大鼠肠道菌群失衡致免疫功能失调的机制研究及半夏泻心汤的干预作用[J].中药药理与临床,2019,35(2):17-21.
- [40] 张静.基于“脑-肠-肠道菌群”轴的银杏酮酯和多奈哌齐治疗阿尔茨海默病联用增效作用及机理研究[D].南京:南京中医药大学,2019.
- [41] 吴梦雨.比较生姜泻心汤与黄芩汤防治伊立替康所致小鼠腹泻的研究[D].北京:北京中医药大学,2019.
- [42] 樊逸夫.中药解毒颗粒对晚期肝癌患者肠道菌群的影响[D].上海:中国人民解放军海军军医大学,2018.
- [43] LYU J, JIA Y, 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.
- [44] 宋姗姗.黄芩苷对小鼠肠道菌群的影响[D].广州:广州中医药大学,2010.
- [45] 罗海燕,宋姗姗,黄璧生,等.黄芩苷对小鼠肠道菌群影响的量-时规律观察[J].中国医药指南,2010,8(32):42-43,49.
- [46] 邱赛红,孙必强,李磊,等.常用苦寒药过量使用对胃黏膜屏障功能影响的实验研究[J].中国医药导刊,2007(2):140-142.
- [47] 罗海华,董姝,周红,等.黄连解毒汤对小鼠肠黏膜组织结构的影响[J].长春中医药大学学报,2009,25(1):14-15.
- [48] 吕宁.泻下药/补益药与肠道菌群相互作用的初步研究[D].郑州:河南中医药大学,2018.
- [49] DREESSEN M, LEMLI J. Studies in the field of drugs containing anthraquinone derivatives. The metabolism of cascariosides by intestinal bacteria[J]. Pharmaceutica acta Helvetiae, 1988, 63(9/10):278-279.
- [50] CLAESSON MJ, CUSACK S, O SULLIVAN O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly[J]. P Natl Acad Sci USA, 2011, 108(S1): 4586-4545.
- [51] DETHLEFSEN L, RELMAN DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation[J]. P Natl Acad Sci USA, 2011, 108(S1): 4554-4561.
- [52] 吴梦雨.比较生姜泻心汤与黄芩汤防治伊立替康所致小鼠腹泻的研究[D].北京:北京中医药大学,2019.

(编辑:董宇)