

# 半夏泻心汤对氟尿嘧啶致腹泻小鼠模型 肠道免疫功能的影响

李玉凤, 张碧严, 赖芸, 陈子珺\*

(上海中医药大学 中药学院, 上海 201203)

**[摘要]** **目的:** 研究半夏泻心汤对氟尿嘧啶致腹泻小鼠模型肠道免疫功能的影响, 揭示其治疗化疗相关性腹泻的作用机制。**方法:** 采用腹腔注射氟尿嘧啶( $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )连续 6 d, 建立小鼠腹泻模型。随机分为 6 组: 正常组, 模型组, 阳性药组(蒙脱石散  $1.17 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 半夏泻心汤高、中、低剂量组( $2.5, 1.25, 0.625 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 造模前给药 2 d, 连续给药 11 d。观察小鼠每日活动状况、进食量、体重、腹泻变化情况, 检测胸腺、脾脏质量, 取回肠组织做病理切片, 采用 ELISA 法测定小肠中免疫球蛋白 A (IgA)、血管活性肠肽(VIP)、白细胞介素 15(IL-15)的含量。**结果:** 与正常组比较, 模型组小鼠化疗后腹泻加重, 体重、胸腺及脾脏指数减小, 肠道 IgA、VIP 的含量降低, 而 IL-15 含量升高; 与模型组比较, 半夏泻心汤各剂量组能显著抑制氟尿嘧啶造成的小鼠体重降低、胸腺、脾脏指数减小, 降低腹泻发生率, 同时增加肠道 IgA、VIP 的含量, 减少 IL-15 的含量( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。**结论:** 半夏泻心汤能治疗化疗相关性腹泻, 可能与其调节肠黏膜免疫功能有关。

**[关键词]** 半夏泻心汤; 化疗相关性腹泻; 肠道免疫; 免疫球蛋白 A; 血管活性肠肽; 白细胞介素 15

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)23-0180-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014230180

## Effects of Banxia Xiexin Tang on Intestinal Immune Function in Fluorouracil-induced Diarrhea Mice

LI Yu-feng, ZHANG Bi-yan, LAI Yun, CHEN Zi-jun\*

(School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the effect of Banxia Xiexin Tang on intestinal immune function in fluorouracil-induced diarrhea mice, and to reveal the therapeutic mechanism on chemotherapy-induced diarrhea. **Method:** The fluorouracil ( $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) was intraperitoneal injected for 6 days to establish the diarrhea mice model. Sixty ICR mice were randomized into 6 groups: normal group, model group, montmorillonite powder group ( $1.17 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), Banxia Xiexin Tang ( $2.5, 1.25, 0.625 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) group, administrated by oral gavage for 2 day before modeling, the intervention period lasted 11 days. Then we observed the changes of daily activity status, food intake, body weight, diarrhea, measured the quality of the thymus and spleen, observed the pathological changes of ileal tissue, measured the expression of intestinal immunoglobulin A (IgA), vasoactive intestinal peptide (VIP), interleukin-15 (IL-15) by ELISA method. **Result:** Compared to normal group, the diarrhea of model group mice was aggravated and the weight, thymus and spleen index were decreased, the levels of IgA and VIP were decreased, whereas the IL-15 was increased. Compared to model group, Banxia Xiexin Tang could significantly inhibit body weight loss, diarrhea and spleen, thymus reduction induced by fluorouracil in mice. Banxia Xiexin Tang could increase the levels of IgA and VIP and decrease IL-15 expression ( $P < 0.05$ ,  $P <$

**[收稿日期]** 20140506(011)

**[基金项目]** 上海市博士学科点建设基金(K130203)

**[第一作者]** 李玉凤, 硕士在读, 从事中药复方配伍规律及肿瘤免疫药理, Tel:021-51322441, E-mail:liyufeng2013@126.com

**[通讯作者]** \* 陈子珺, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药复方配伍规律及肿瘤免疫药理, Tel:021-51322187, E-mail:zjchen21@aliyun.com.cn

0.01)。 **Conclusion:** Banxia Xiexin Tang could prevent the fluorouracil induced diarrhea by up-regulating the expression of IgA, VIP and down-regulating the expression of IL-15, thereby generating immune protection.

[ **Key words** ] Banxia Xiexin Tang; chemotherapy-induced diarrhea; intestinal immune; immunoglobulin A; vasoactive intestinal peptide; interleukin-15

腹泻是肿瘤患者化疗最常见的不良反应之一<sup>[1-3]</sup>,称为化疗相关性腹泻(chemotherapy-induced diarrhea, CID)。氟尿嘧啶作为临床常用的化疗药物,腹泻发生率呈现逐年上升的趋势,成为限制完成全程化疗以及影响患者生活质量的关键问题。目前,CID的发生被认为是多因素的,其发病机制尚不明确,国际上尚无满意的治疗方案<sup>[4]</sup>,大多是以止泻为主的被动对症治疗,没从根本上调理肠胃功能<sup>[5]</sup>。而近年来,越来越多的研究者关注中医药对化疗相关性腹泻的防治作用,揭示了中医药在防治化疗药物毒副反应方面具有独特优势<sup>[6]</sup>。《伤寒论》所载半夏泻心汤由半夏、黄芩、干姜、人参、黄连、大枣、炙甘草7味药物组成。具有寒热平调,消痞散结的功能,用于寒热错杂之痞证。该方为调和寒热,辛开苦降治法的代表方剂<sup>[7]</sup>。半夏泻心汤对临床化疗过程中出现的恶心、呕吐、腹胀腹泄、食欲不振等消化道不良反应有较好的治疗作用<sup>[8]</sup>。本研究拟观察半夏泻心汤对氟尿嘧啶致腹泻小鼠模型肠道免疫功能的影响,以探讨半夏泻心汤治疗化疗相关性腹泻的作用机制。

## 1 材料

**1.1 动物** 清洁级,ICR小鼠60只,体重23~25g,上海西普尔必凯实验动物有限公司,动物合格证号SCXK(沪)2008-0016,饲养于上海中医药大学实验动物中心。环境温度20~25℃,湿度40%~70%。

## 1.2 药物与试剂

**1.2.1 中药配制** 中药饮片购买于上海康桥中药饮片有限公司(执行标准上海市2008年版炮制规范),半夏泻心汤组成参照中国中医药出版社2003年版《方剂学》:炙半夏12g,黄芩9g,干姜9g,人参9g,黄连3g,大枣4枚(约9g),甘草9g。以全方生药剂量称取60g,加入清洁自来水浸泡30min(人参提前浸泡24h),常规煎煮3次,30min/次,4层纱布过滤滤液,3次药液混合后,加热浓缩至含生药1g·mL<sup>-1</sup>的溶液,配成高、中、低质量浓度溶液0.25,0.125,0.0625g·mL<sup>-1</sup>,*ig*给药0.01mL·g<sup>-1</sup>,保存于4℃备用。

**1.2.2 西药配制** 蒙脱石散[博福益普生(天津)

制药有限公司,批号F00514],用蒸馏水溶解粉末,正常人每日使用量9g,按人和动物体表面积折算等效剂量,小鼠1.17g·kg<sup>-1</sup>,配制成质量浓度0.117g·mL<sup>-1</sup>,*ig*给药0.01mL·g<sup>-1</sup>。氟尿嘧啶注射液(上海旭东海普药业有限公司,批号FA120912),原液25g·L<sup>-1</sup>稀释至4g·L<sup>-1</sup>,*ip*容积0.01mL·g<sup>-1</sup>,小鼠给药剂量40mg·kg<sup>-1</sup>。

**1.2.3 试剂** 小鼠IL-15 ELISA试剂盒(批号1310041),小鼠IgA ELISA试剂盒(批号1312162),小鼠VIP ELISA试剂盒(批号1309251),均为上海西唐生物科技有限公司提供。

**1.3 仪器** IX71型研究级荧光显微镜(日本奥林巴斯公司),AR124CN型电子分析天平[奥豪斯仪器(上海)有限公司],TP1020型病理组织自动脱水机,EG1160型包埋机,RM2135型切片机,HI1210型摊片机,HI1220型烘片机(均为德国Leica公司),TS-24型多样组织研磨机(上海净信实业发展有限公司),MK3酶标仪(芬兰雷勃)。

## 2 方法

**2.1 造模分组及给药** 小鼠按体重随机分成6组:空白组,模型组,阳性药组,半夏泻心汤高、中、低剂量组,每组10只。第1~11天,阳性组*ig*给予蒙脱石散(1.17g·kg<sup>-1</sup>),半夏泻心汤高、中、低剂量组分别给予*ig*半夏泻心汤(2.5,1.25,0.625g·kg<sup>-1</sup>),空白组与模型组*ig*等体积蒸馏水;第3~8天,模型组及各给药组同时*ip*氟尿嘧啶(40mg·kg<sup>-1</sup>),空白组*ip*等体积生理盐水。

## 2.2 取材及检测方法

**2.2.1 一般情况观察** 自实验开始起第1天,每天固定时间点测定小鼠体重、进食量,同时观察粪便、毛发、活动情况、精神状态等。末次注射氟尿嘧啶后出现的腹泻认为是迟发性腹泻,腹泻评分参考Akinobu Kurita<sup>[9]</sup>方法:0分,大便正常或没有;1分,轻度腹泻,大便可见轻微湿软;2分,中度腹泻,大便较湿且不成形并伴有轻度肛周污迹;3分,重度腹泻,水样便并伴有重度肛周污迹。

**2.2.2 肠组织病理形态学观察** 小鼠颈椎脱臼法处死后,距回盲瓣上下各3cm处分别取回肠2cm。用10%甲醛固定,组织经常规脱水、透明、浸蜡和石蜡

包埋切片,切片厚度 4 μm,HE 染色,光学显微镜下观察小鼠肠道的黏膜组织结构病理形态学变化,有无充血、水肿、异常淋巴细胞浸润及腺体排列是否规整。

**2.2.3 对小鼠胸腺、脾脏的影响** 解剖小鼠,取出胸腺、脾脏,生理盐水清洗,滤纸印干,电子天平称重,计算胸腺指数、脾脏指数。

胸腺(脾脏)指数 = 胸腺(脾脏)质量/体质量(mg·g<sup>-1</sup>)

**2.2.4 肠黏膜中 IgA 含量检测** 解剖小鼠,自小肠起始端 5 cm 处,剪取小肠 10 cm 用 1 mL 生理盐水进行反复灌洗,灌洗液离心,取上清液用于 IgA 测定,按照小鼠 IgA 的 ELISA 试剂盒要求操作。

**2.2.5 血管活性肠肽(VIP)检测** 小鼠处死后,剖开腹腔,自肛门 2 cm 向上取肠组织 2 cm,洗去内容物后,称取 100 mg 加入生理盐水 2 mL,加入 1 mol·L<sup>-1</sup>冰醋酸 0.5 mL 于匀浆器中匀浆,待其充分反应 1~2 h,再以 1 mol·L<sup>-1</sup>的 NaOH 0.5 mL 中和,4 ℃低温离心(3 000 r·min<sup>-1</sup>) 15 min,取上清液置于试管中,-20 ℃保存。按照小鼠 VIP 的 ELISA 试剂盒要求操作。

**2.2.6 小肠组织中 IL-15 表达** 采用直肠组织匀浆液进行测定(取材方法同血管活性肠肽检测)。

按照小鼠 IL-15 ELISA 试剂盒要求操作。

**2.3 统计学处理** 所有数据均采用 SPSS 18.0 软件进行统计。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组计量资料方差齐性的采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 法;计数资料采用秩和检验, $P < 0.05$  表示具有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 一般情况观察** 造模前各组小鼠活动正常无明显差异,造模开始后第 4 天,正常对照组小鼠毛发光泽洁净,反应灵敏,食水量可,粪便正常。其他各组随着造模的进行呈现不同程度的毛发污染,倦怠萎靡,食水摄入量减少,腹泻加重。

**3.2 对小鼠体重的影响** 实验第 4 天即化疗后第 1 天,与正常组比较,模型组小鼠体重明显降低( $P < 0.01$ ),与模型组比较,半夏泻心汤高剂量组有统计学差异( $P < 0.05$ );实验第 9 天即停止化疗第 1 天,与正常组比较,模型组小鼠体重仍持续降低( $P < 0.01$ ),与模型组比较,高剂量组有显著差异( $P < 0.01$ );实验第 11 天,与模型组比较,半夏泻心汤高剂量、中剂量体重有统计学差异( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),各组小鼠体重缓慢回升(表 1)。

表 1 半夏泻心汤对氟尿嘧啶致腹泻小鼠模型体重、胸腺指数和脾指数的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	体重/g				胸腺指数 /mg·g <sup>-1</sup>	脾脏指数 /mg·g <sup>-1</sup>
		第 1 天	第 4 天	第 9 天	第 11 天		
正常	-	28.5 ± 0.8	29.1 ± 1.0	29.6 ± 0.9	30.0 ± 0.8	1.58 ± 0.25	3.42 ± 0.41
模型	-	28.5 ± 0.9	27.7 ± 1.0 <sup>2)</sup>	23.7 ± 1.2 <sup>2)</sup>	22.9 ± 2.0 <sup>2)</sup>	0.27 ± 0.07 <sup>2)</sup>	3.05 ± 0.23 <sup>1)</sup>
蒙脱石散	1.17	28.4 ± 0.9	28.2 ± 0.9	24.4 ± 0.6	23.7 ± 1.1	0.30 ± 0.12	3.27 ± 0.55
半夏泻心汤	2.5	28.4 ± 0.9	28.5 ± 0.9 <sup>3)</sup>	25.2 ± 1.2 <sup>4)</sup>	25.4 ± 1.8 <sup>4)</sup>	0.41 ± 0.11 <sup>4)</sup>	3.61 ± 0.37 <sup>4)</sup>
	1.25	28.4 ± 0.5	28.1 ± 0.5	24.0 ± 0.5	24.4 ± 1.0 <sup>3)</sup>	0.48 ± 0.07 <sup>4)</sup>	3.65 ± 0.27 <sup>4)</sup>
	0.625	28.3 ± 0.8	27.6 ± 0.7	23.5 ± 0.7	24.0 ± 1.8	0.38 ± 0.13 <sup>3)</sup>	3.03 ± 0.29

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup> $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

**3.3 对小鼠脾脏、胸腺指数的影响** 与正常组比较,化疗后各组小鼠胸腺指数明显减小( $P < 0.01$ ),模型组和半夏泻心汤低剂量组脾脏指数也明显减小( $P < 0.01$ );与模型组比较,半夏泻心汤高、中、低剂量胸腺指数明显增加( $P < 0.01$ ),半夏泻心汤高、中剂量脾脏指数明显增加( $P < 0.01$ ),见表 1。

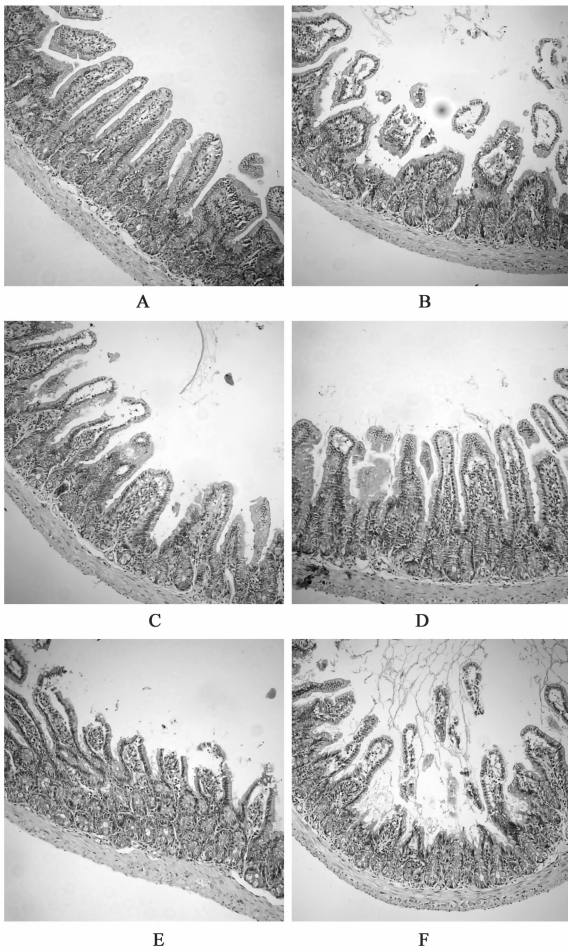
**3.4 对小鼠腹泻评分的影响** 整个化疗周期 6 d,模型组从化疗 4 d 后(第 7 天)开始出现腹泻,与正常组比较,模型组有显著性差异( $P < 0.01$ );与模型组比较,半夏泻心汤高、中剂量组腹泻发生率低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。实验第 9 天化疗停止后,与模型组比较,阳性药组、半夏泻心汤高、中剂量腹

泻发生率低( $P < 0.01$ )。实验第 11 天停止化疗的恢复期,与正常组比较,模型组腹泻发生率仍较高( $P < 0.01$ );与模型组比,各给药组腹泻发生率明显降低( $P < 0.01$ )。见表 2。

**3.5 对小肠组织病理形态的影响** 正常组小肠黏膜组织结构完整,隐窝、腺体清晰排列有序,绒毛上皮杯状细胞完整,数目较多;模型组小肠绒毛破损严重,缩短或脱落,上皮空泡形成,伴随炎症细胞浸润;半夏泻心汤高、中、低剂量组较模型对照组绒毛破损情况呈现不同程度的改善,并呈剂量依赖性,部分绒毛顶端破损现象,以及少量炎症浸润;蒙脱石散组也有轻微绒毛顶端损伤,少量上皮空泡。(图 1)。

表2 半夏泻心汤对氟尿嘧啶致腹泻小鼠模型腹泻评分的影响

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	第7天评分/只				腹泻发生数 /只	第9天评分/只				腹泻发生数 /只	第11天评分/只				腹泻发生数 /只
		0	1	2~3	4 <sup>2)</sup>		0	1	2~3	4 <sup>2)</sup>		0	1	2~3	4 <sup>2)</sup>	
正常	-	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
模型	-	3	3	4	4 <sup>2)</sup>	4 <sup>2)</sup>	0	8	2	2 <sup>2)</sup>	2 <sup>2)</sup>	0	0	10	10 <sup>2)</sup>	10 <sup>2)</sup>
蒙脱石散	1.17	6	4	0	0	0	7	3	0	0 <sup>4)</sup>	0 <sup>4)</sup>	10	0	0	0	0 <sup>4)</sup>
半夏泻心汤	2.5	8	1	1	1 <sup>3)</sup>	1 <sup>3)</sup>	8	2	0	0 <sup>4)</sup>	0 <sup>4)</sup>	10	0	0	0	0 <sup>4)</sup>
	1.25	9	1	0	0 <sup>4)</sup>	0 <sup>4)</sup>	5	5	0	0 <sup>4)</sup>	0 <sup>4)</sup>	5	5	0	0	0 <sup>4)</sup>
	0.625	6	2	2	2	2	0	6	4	4	4	3	5	2	2	2 <sup>4)</sup>



A. 正常组; B. 模型组; C. 蒙脱石散 1.17 g·kg<sup>-1</sup>;  
D. 半夏泻心汤 2.5 g·kg<sup>-1</sup> 组; E. 半夏泻心汤 1.25 g·kg<sup>-1</sup> 组;  
F. 半夏泻心汤 0.625 g·kg<sup>-1</sup> 组

图1 半夏泻心汤对氟尿嘧啶致腹泻小鼠模型小肠组织形态学的影响(HE, ×200)

**3.6 对肠道 IgA, VIP, IL-15 的影响** 与正常组比较,化疗后各组肠道灌洗液中 IgA 的含量均明显降低( $P < 0.01$ );与模型组比较,阳性药和半夏泻心汤各剂量组比模型组 IgA 的含量有所增加( $P < 0.01$ )。与正常组比较,模型组直肠中的 VIP 含量

降低( $P < 0.05$ );与模型组比较,半夏泻心汤高、中剂量组 VIP 含量有所增加( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。与正常组比较,化疗后模型对照组小鼠直肠中的 IL-15 含量增加( $P < 0.01$ );与模型对照组比较,半夏泻心汤各剂量组 IL-15 含量有所降低( $P < 0.01$ ),见表3。

表3 半夏泻心汤对氟尿嘧啶致腹泻小鼠模型肠道 IgA, VIP, IL-15 的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	IgA /mg·L <sup>-1</sup>	VIP /μg·L <sup>-1</sup>	IL-15 /μg·L <sup>-1</sup>
正常	-	637 ± 79	15 ± 4	40 ± 14
模型	0.04	187 ± 55 <sup>2)</sup>	12 ± 3 <sup>1)</sup>	75 ± 11 <sup>2)</sup>
蒙脱石散	1.17	268 ± 78 <sup>4)</sup>	16 ± 2 <sup>4)</sup>	50 ± 3 <sup>4)</sup>
半夏泻心汤	2.5	303 ± 31 <sup>4)</sup>	16 ± 3 <sup>4)</sup>	47 ± 4 <sup>4)</sup>
	1.25	283 ± 48 <sup>4)</sup>	14 ± 2 <sup>3)</sup>	52 ± 14 <sup>4)</sup>
	0.625	261 ± 50 <sup>4)</sup>	14 ± 3	39 ± 7 <sup>4)</sup>

#### 4 讨论

以氟尿嘧啶为代表的化疗药物在杀伤癌细胞的同时,对消化道黏膜造成严重损伤,可发生炎症、溃疡及吸收能力下降,黏膜屏障功能失调,免疫功能损伤加剧,不仅出现腹泻等消化道症状,甚至导致病情恶化、危及生命。因此在治疗化疗相关性腹泻时保护肠黏膜屏障结构完整、免疫功能正常是近年防治 CID 的全新领域<sup>[10-11]</sup>。中医认为 CID 属“泄泻”、“下利”等病证范畴。正如《景岳全书·泄泻》:“泄泻之本,无不由于脾胃”。化疗药物耗伤人体正气,脾失健运,胃失和降,水谷不化,内生湿热,而导致的大肠传导功能失常而发病<sup>[12]</sup>。半夏泻心汤临床辨证治疗寒热错杂型化疗所致腹泻<sup>[13]</sup>,通过影响结肠黏膜内脑肠肽变化,调节胃肠运动功能,从而发挥缓解腹痛、腹部不适,改善大便性状的效应<sup>[14]</sup>。

肠道是全身免疫系统的重要组成部分,在肠道内分布着各种功能不同的免疫因子。肠道免疫反应

的调节有赖于免疫细胞、细胞因子及免疫球蛋白等的参与。肠道淋巴细胞分泌的 IgA 成为阻挡微生物入侵的第一道防线,能与肠道内抗原结合阻止其进入后破坏肠道免疫屏障<sup>[15]</sup>。VIP 可刺激肠液的分泌,抑制有毒介质到达肠道内淋巴组织,产生抗炎作用,保护肠黏膜<sup>[16]</sup>。IL-15 在肠道免疫屏障中,调节肠道平衡,炎症性肠病中会上调,诱导慢性结肠炎<sup>[17-18]</sup>。本研究表明,半夏泻心汤能显著抑制 5-氟尿嘧啶造成的小鼠体重降低、胸腺、脾脏指数减小,保护受损肠绒毛,降低腹泻发生率,同时增加肠道淋巴细胞分泌免疫因子 IgA, VIP 的含量,减少促炎因子 IL-15 的含量,保护肠上皮细胞和肠道免疫屏障功能。综上所述,半夏泻心汤治疗化疗相关性腹泻的机制可能与促进肠道 IgA, VIP 产生,抑制 IL-15 表达有关。

#### [参考文献]

[ 1 ] Gibson R J, Keefe D M. Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation; mechanisms of damage and prevention strategies [J]. Support Care Cancer, 2006, 14(9):890.

[ 2 ] Richardson G, Dobish R, Pharm B. Chemotherapy induced diarrhea [J]. J Oncol Pharm Pract, 2007, 13(4):181.

[ 3 ] Sharma R, Tobin P, Clarke S J. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea [J]. Lancet Oncol, 2005, 6(2):93.

[ 4 ] Saltz L B. Managing chemotherapy -induced diarrhea [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2006, 4(3):203.

[ 5 ] Arnold R J, Gabrail N, Raut M, et al. Clinical implications of chemotherapy-induced diarrhea in patients with cancer [J]. J Support Oncol, 2005, 3(3):227.

[ 6 ] 李玉凤, 陈子珺. 传统古方在化疗相关性腹泻中的应用[J]. 中国医药导报, 2013, 33(10):25.

[ 7 ] 邓中甲. 方剂学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003.

[ 8 ] 张保国,刘庆芳. 半夏泻心汤现代研究与临床应用 [J]. 中成药,2011,33(2):318.

[ 9 ] Kurita A, Kado S, Kaneda N, et al. Modified irinotecan hydrochloride ( CPT-11 ) administration schedule improves induction of delayed-onset diarrhea in rats [ J ]. Cancer Chemother Pharmacol, 2000, 46(3):211.

[ 10 ] Wisinski K, Benson A. Chemotherapy-induced mucositis:focusing on diarrhea [J]. J Support Oncol, 2007, 5(6):270.

[ 11 ] Xue H, Field C J, Sawyer M B, et al. Prophylactic ciprofloxacin treatment prevented high mortality, and modified systemic and intestinal immune function in tumour-bearing rats receiving dose-intensive CPT-11 chemotherapy [ J ]. Br J Cancer, 2009, 100(10):1581.

[ 12 ] 王文成,郭勇. 中医药治疗化疗相关性腹泻的研究述略[J]. 实用中医内科杂志,2008,22(10):79.

[ 13 ] 张若燕,李利亚,张培新. 半夏泻心汤加味治疗肿瘤化疗所致腹泻临床体会[J]. 中国中医急症,2007,16(6):738.

[ 14 ] 詹程颀,潘锋,张涛. 基于血浆及结肠黏膜 Ghrelin 变化探讨半夏泻心汤干预腹泻型肠易激综合征临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(11):2588.

[ 15 ] Man A L, Gicheva N, Nicoletti C. The impact of ageing on the intestinal epithelial barrier and immune system [J]. Cell Immunol, 2014,289(1):112.

[ 16 ] Yang H, Jin Y, Wang C H, et al. Effects of exogenous vasoactive intestinal peptide on mesenteric lymph pathway during early intestinal ischemia - reperfusion injury in rats[J]. Regul Pept, 2013, 186:36.

[ 17 ] Pagliari D, Cianci R, Frosali S, et al. The role of IL-15 in gastrointestinal diseases;a bridge between innate and adaptive immune response[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2013, 24(5):455.

[ 18 ] Di Sabatino A, Calarota S A, Vidali F, et al. Role of IL-15 in immune-mediated and infectious diseases [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2011, 22(1):19.

[责任编辑 聂淑琴]