

· 药理 ·

## 脾虚四号方干预对功能性腹泻脾虚证模型大鼠 肠上皮细胞微绒毛形态的影响

康楠<sup>1</sup>, 王凤云<sup>2</sup>, 陈婷<sup>2</sup>, 王晓鸽<sup>2</sup>, 朱恩林<sup>1</sup>, 唐旭东<sup>2\*</sup>

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

**[摘要]** 目的:从微观结构的角度观察脾虚四号方干预大鼠腹泻模型肠上皮细胞微绒毛形态的变化。方法:健康雄性Wistar大鼠36只随机分为正常组、模型组、脾虚四号方高、中、低剂量组(4.6, 2.3, 1.2 g·kg<sup>-1</sup>)及阳性药思密达组(0.9 g·kg<sup>-1</sup>)6组,采用水环境小平台站立法复合高乳糖饲料喂养的方法复制腹泻模型,模型成功后,ig给药7 d,取空肠、回肠、结肠组织,通过透射电镜技术观察脾虚四号方对大鼠腹泻模型肠上皮细胞微绒毛微观结构的影响。结果:正常组微绒毛排列整齐划一,粗细均匀;模型组空肠黏膜微绒毛变化较小;回肠黏膜微绒毛的变化开始明显,2.5万倍电镜下即可看到微绒毛的排列普遍不整齐,长短不一,电子密度不均匀;近端结肠,远端结肠则黏膜损害逐渐加重,尤以远端结肠最为明显,微绒毛排列紊乱,长短不一,部分缺如,微绒毛变细,形态不规整,且伴有黏膜下分泌小泡增多。给予脾虚四号方及阳性药干预后,均有不同程度改善,尤以脾虚四号方低剂量组最为明显,几乎与正常组无差异;其次是高、中剂量组与阳性药组差异不明显。结论:水环境小平台站立法复合高乳糖饲料喂养的方法复制的腹泻模型,其空肠黏膜上皮细胞微绒毛形态变化不明显,从回肠到近端结肠再到远端结肠,微绒毛形态变化逐渐明显,破坏程度逐渐增加,而脾虚四号方低剂量组对其改善最为明显,其次为高剂量组。

**[关键词]** 脾虚四号方;脾虚证;功能性腹泻;微绒毛

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)17-0079-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015170079

**Effect of Pixu IV Recipe on Morphology of Intestinal Epithelial Microvillus in Functional Diarrhea Spleen Deficiency Syndrome Model Rats** KANG Nan<sup>1</sup>, WANG Feng-yun<sup>2</sup>, CHEN Ting<sup>2</sup>, WANG Xiao-ge<sup>2</sup>, ZHU En-lin<sup>1</sup>, TANG Xu-dong<sup>2\*</sup> (1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the changes in intestinal epithelial microvillus of functional diarrhea spleen deficiency symptom model rats after the treatment with Pixu IV recipe. **Method:** Totally 36 male healthy rats were divided into the normal group, the model group, Pixu IV recipe high, medium and low doses groups (4.6, 2.3, 1.2 g·kg<sup>-1</sup>) and the positive Smecta (0.9 g·kg<sup>-1</sup>) group. The high fat sucrose diets and the water environment small platform standing method were adopted to establish the diarrhea model. After the successful modeling, the rats were orally given drugs for 7 days. The transmission electron microscopy was used to observe the effect of Pixu IV recipe on the microstructure in intestinal epithelial microvillus. **Result:** The normal group showed neat and even microvilli. The model group showed small changes in microvilli of the jejunum mucous membrane; significant changes in microvilli of ileum mucous membrane, with uneven microvilli of ileum mucous membrane and low electron density under electron microscope ( $\times 25\ 000$ ), serious damages in proximal and distal colons, particularly uneven, thin and irregular microvilli and more secreted vesicles under mucous membrane. All of the above phenomena were relieved to varying extent after the intervention with Pixu IV recipe and positive drugs. The

**[收稿日期]** 20141030(001)

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2013CB531703)

**[第一作者]** 康楠,在读博士,从事中医药防治脾胃病研究, Tel:010-62874104, E-mail: kangnan.1988@163.com

**[通讯作者]** \*唐旭东,博士生导师,教授,从事中医药防治脾胃病研究, Tel:010-62882399, E-mail: txdd@sina.com.cn

Pixu IV recipe low dose group showed the most significant relieve, which was close to the normal group; the Pixu IV recipe high dose group was next to it, whereas the Pixu IV recipe medium dose group and the positive drug group showed no significant difference. **Conclusion:** The diarrhea model established with the high fat sucrose diets and the water environment small platform standing method shows no significant morphologic change in epithelial cell microvilli of jejunal mucosa and gradually obvious morphologic changes and damage degree from ileum, proximal colon to distal colon, the changes became more and more serious. Pixu IV recipe can relive the microstructure changes of the microvilli in the diarrhea rats, which are made by the high fat sucrose diet and modified multiple platform method. The Pixu IV recipe low dose group showed the most significant relieve, which was followed by the Pixu IV recipe high dose group.

[ **Key words** ] Pixu IV recipe; spleen deficiency; functional diarrhea; microvilli

为了适应消化道复杂的内、外环境,消化道内的上皮组织分化形成特殊的结构以保证其强大的消化吸收功能,这些结构被称之为上皮组织的特化结构,常由细胞膜、细胞质、细胞间质组成,按照分布部位的不同其特化结构也各有特点。其中在上皮细胞的游离面,细胞膜和细胞质共同向细胞外延伸形成的指状突起称为微绒毛,电镜下微绒毛长约  $1.4\ \mu\text{m}$ ,直径约  $0.1\ \mu\text{m}$ <sup>[1]</sup>。微绒毛结构与功能的正常与否直接影响着胃肠道的吸收功能,国内外的相关研究多集中于对微绒毛分子结构功能的研究,较少涉及到药物对肠道各个部位之间的微绒毛形态的比较。导师根据多年的临床经验,针对功能性腹泻脾虚证的病因病机,在经典健脾方剂参苓白术散的基础上加减组成了脾虚四号方,临床疗效显著,本研究以空肠、回肠、结肠肠上皮细胞的微绒毛形态结构为观察对象,试图探讨脾虚四号方干预对大鼠功能性腹泻脾虚证模型肠道各个部位肠上皮细胞微绒毛形态的影响。

## 1 材料

**1.1 动物** 健康雄性 Wistar 大鼠,3 周龄,36 只,由北京斯贝福实验动物科技有限公司提供,动物合格证号 SCXK(京)2011-0004。

**1.2 药物及试剂** 脾虚四号方(参灵白术散加减方),中国中医科学院西苑医院药剂科制作;蒙脱石散(思密达,天津博福-益普生制药有限公司,批号 F17193),戊二醛(中镜科仪技术有限公司),钨酸(中镜科仪技术有限公司),环氧丙烷(上海江莱生物科技有限公司),环氧树脂(美国 SPI-CHEM 公司,批号 spon812),醋酸双氧铀(美国 SPI-CHEM 公司,批号 02624),柠檬酸铅(美国 SPI-CHEM 公司,批号 02616),二甲砷酸钠(美国 Sigma 公司,批号 C0250)。

**1.3 仪器** bx51 型显微镜(日本 Olympus 公司),

RAPIDS6 型修块机(德国 Leica 公司),TP 组织包埋机(德国 Leica 公司),UC7 型超薄切片机(德国 Leica 公司),HI1220 型烤片机(德国 Leica 公司),HT7650 型透射电镜(日本 Hitachi 公司)。

## 2 方法

**2.1 造模方法** 用高乳糖饲料喂养幼龄 Wistar 大鼠 14 d,造成腹泻模型<sup>[2-3]</sup>。每日 22:00 至次日 7:00 将大鼠放在特制的方形水槽中的小平台上,平台周边注水,水深 1.5 cm,水温维持在  $(22 \pm 2)\ ^\circ\text{C}$ 。大鼠在平台上可以自由活动,一旦动物进入睡眠状态就会因为肌肉舒张、松弛而落入水中,大鼠不得休息<sup>[4]</sup>。

**2.2 分组与给药** 采用随机数字表将大鼠分为正常组、模型组、脾虚四号方高、中、低剂量组( $4.6, 2.3, 1.2\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )及阳性药思密达组( $0.9\ \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),每组 6 只,共 36 只。造模成功后,以脾虚四号方(参苓白术散加减)或思密达(蒙脱石散)或生理盐水  $ig$  7 d,体积均按  $10\ \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$  计算。

**2.3 取材** 连续  $ig$  给药 7 d 后,4% 水合氯醛 1 mL 腹腔麻醉,腹主动脉取血,离心取上清。取血后立即断头处死,冰上取肠组织,用生理盐水将肠内容物清洗干净后,放入固定液中。造模与给药期间每天大鼠称重,每 3 d 观察 1 次腹泻率。

**2.4 组织标本制备(光学显微镜观察)** 将固定好的组织经过梯度脱水、透明、浸蜡、包埋后,蜡块切成  $5\sim 8\ \mu\text{m}$  厚薄片,展片、烘干后,浸入二甲苯脱蜡,水化、冲洗,然后将切片放入苏木素染液中染色 5 min,冲洗、分色、冲洗,伊红染液染色 2 min,蒸馏水冲洗后再经乙醇脱水、二甲苯透明后中性树脂胶封片、观察并拍照。

**2.5 组织标本制备(透射电镜)** 将取出的肠组织用锋利的刀片将组织修成  $1\ \text{mm}^3$  大小的小块,迅速转移至预冷的 2% 多聚甲醛和 3% 的戊二醛的混合

固定液固定 2 h,用 0.1 mol·L<sup>-1</sup>的二甲砷酸钠缓冲液清洗 3 次,后固定用 1% 钼酸固定 2 h,再用缓冲液漂洗 20 min,后经脱水、置换、浸透、包埋聚合,形成包埋块。再对包埋块进行修块、半薄切片定位,保证样品表面积小于 0.2 mm×0.2 mm。用超薄切片机将包埋块切成 50 nm 的超薄切片,将超薄切片捞在有支持膜的载网上。醋酸铀染液室温染色 30 min,蒸馏水清洗,柠檬酸铅室温染色 8 min,清洗,晾干,观察、拍片、记录。

**2.6 统计学分析** 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,各组数据先进行正态性检验和方差齐性检验,若数据符合正态分布,方差齐,则用单因素方差分析,组间比较用 LSD 法,若数据不符合正态分布或方差不齐,则用秩和检验,组间比较用 Mann-Whitney 法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对大鼠体重变化的影响** 造模成功后,各组大鼠体重明显低于同期喂养的正常组大鼠,但高、中、低剂量组、思密达组和模型组之间比较,无统计学差异;给予治疗后,高剂量组和低剂量组大鼠体重情况均有改善,尤其高剂量组体重增长速度明显高于模型组,但仍未恢复至正常组水平。见表 1。

表 1 脾虚四号方对功能性腹泻脾虚证大鼠体重的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

Table 1 Effects of Pixu IV recipe on weight of spleen deficiency functional diarrhea rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	治疗前体重/g	治疗后体重/g
正常	-	173.84 ± 9.80 <sup>1)</sup>	232.69 ± 14.39 <sup>1)</sup>
模型	-	109.67 ± 12.24	169.93 ± 12.68
脾虚四号方	4.6	120.30 ± 07.79	193.66 ± 5.73 <sup>1)</sup>
	2.3	112.96 ± 15.23	177.97 ± 17.34
	1.2	118.07 ± 09.81	189.56 ± 9.70 <sup>1)</sup>
思密达	0.9	114.20 ± 04.30	178.59 ± 15.09

注:与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

**3.2 对大鼠腹泻率的影响** 造模成功后,大鼠腹泻率为 100%,停止造模因素干预并给予脾虚四号方或者蒙脱石散治疗 7 d 后,模型组的大鼠大便腹泻程度较前有所好转,但仍有 33.33% 的大鼠存在腹泻情况,而药物干预组的大鼠,只有脾虚四号方中剂量组的大鼠存在轻微腹泻。见表 2。

**3.3 对大鼠肠黏膜病理学的影响** 镜下各组肠黏膜结构基本正常,空肠、回肠部分黏膜刷状缘清晰可见,小肠绒毛形态基本正常,结肠黏膜上皮细胞排列整齐,黏膜固有层中含有大量管状大肠腺,固有层内散在的孤立淋巴小结。见图 1。

表 2 脾虚四号方对功能性腹泻脾虚证大鼠腹泻率的影响 ( $n = 6$ )

Table 2 Effects of Pixu IV recipe on diarrhea rate of spleen deficiency functional diarrhea rats ( $n = 6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	治疗前腹泻率/%	治疗后腹泻率/%
正常	-	0	0
模型	-	100	33.33
脾虚四号方	4.6	100	0
	2.3	100	16.67
	1.2	100	0
思密达	0.9	100	0

注:腹泻率 = 腹泻动物数/该组动物总数 × 100%;干便和稀便的区分以滤纸上有无污迹为标准。

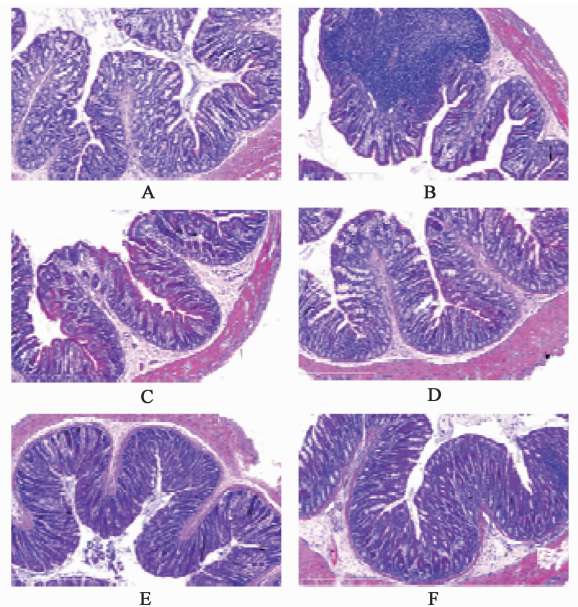


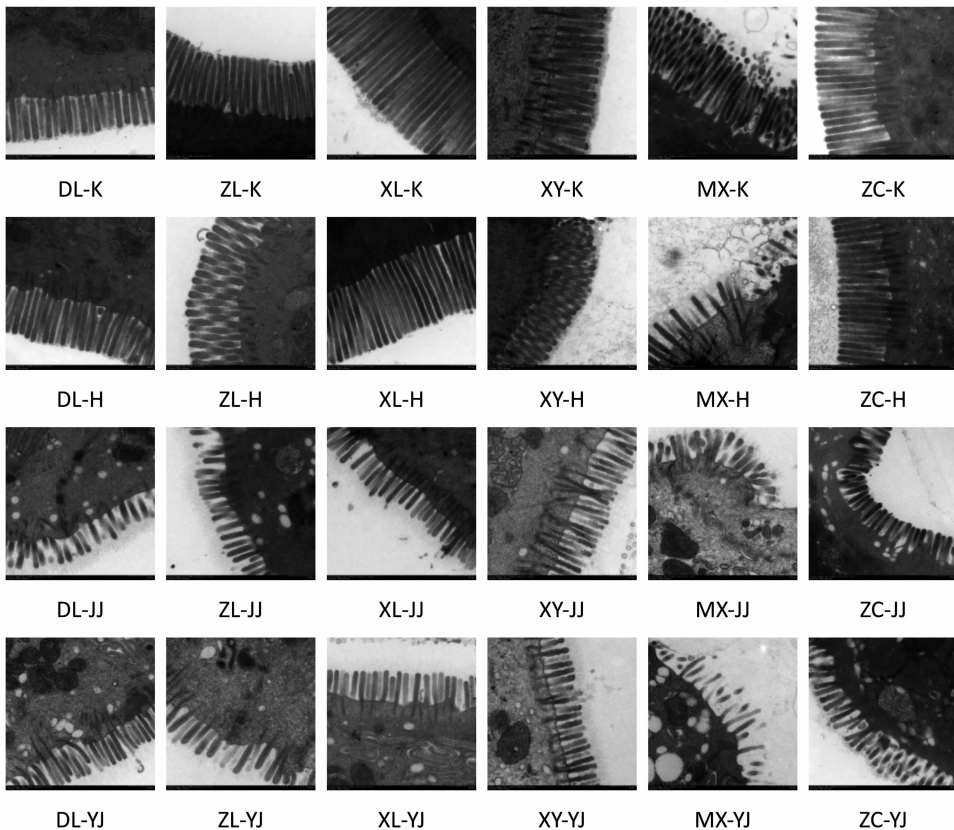
图 1 脾虚四号方对功能性腹泻脾虚证大鼠肠黏膜组织病理学的影响 (HE, ×100)

Fig. 1 Effect of Pixu IV recipe on intestinal epithelial mucosal pathology of spleen deficiency functional diarrhea rats (HE, ×100)

**3.4 对大鼠肠黏膜组织肠上皮细胞微绒毛形态的影响** 病理正常组,空肠、回肠、近端结肠、远端结肠各段的黏膜完整、细胞间隙紧密,微绒毛分布均匀、排列整齐、长短方向一致,轴内肌丝明显,电子密度较为均匀。在相同放大倍数下,从空肠到远端结肠,微绒毛长度逐渐缩短,密度逐渐稀松。模型组,空肠黏膜完整,细胞间隙紧密,微绒毛分布均匀、长短方向一致,与正常组比较,仅在高倍镜下观察到部分微绒毛排列不整齐,电子密度不均匀。回肠黏膜尚完整,但微绒毛开始出现异常,2.5 万倍镜下即可看到微绒毛的排列普遍不整齐,分布不均匀,长短粗细不一,电子密度不均匀,6 万倍镜下更加明显。近端结

肠,远端结肠则黏膜损害逐渐加重,尤以远端结肠最为明显,表现为黏膜部分缺如,微绒毛排列紊乱,长短不一,微绒毛变细,形态不规整,且伴有黏膜固有层分泌小泡增多。与模型组比较,各治疗组均有不

同程度的改善,尤以脾虚四号方低剂量组最为明显,其次是高剂量组,再次是思密达组与中剂量组。6 万倍镜下,高、中剂量组、思密达组依然存在微绒毛排列不整齐,长短方向不一致的情况。见图 2。



DL. 脾虚四号方  $4.6 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  组; ZL. 脾虚四号方  $2.3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  组; XL. 脾虚四号方  $1.2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  组; XY. 思密达  $0.9 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  组; MX. 模型组; ZC. 正常组; K. 空肠; H. 回肠; JJ. 近端结肠; YJ. 远端结肠

图 2 脾虚四号方对功能性腹泻脾虚证大鼠肠黏膜组织肠上皮细胞微绒毛形态的影响 (透射电镜,  $\times 60\ 000$ )

Fig. 2 Effect of Pixu IV recipe on intestinal epithelial microvillus in spleen deficiency functional diarrhea rats (TEM,  $\times 60\ 000$ )

#### 4 讨论

正常生理情况下,在肠上皮细胞的表面整齐紧密地排列着数量巨大的微绒毛,在低倍镜下呈现为刷毛状,称之为刷状缘,肠上皮细胞能够发挥吸收和防御功能,刷状缘起着重要作用,它甚至被称为肠上皮细胞特化的“细胞器”。组成刷状缘的微绒毛是上皮细胞游离面的细胞膜和细胞质共同向细胞外延伸形成的指状突起。其中轴是由肌动蛋白丝束组成,肌动蛋白丝之间有连接蛋白相连,目前已知的主要的 4 种包括埃兹蛋白 (Ezrin), 丝束蛋白 (fimbrin), 刷状缘肌球蛋白 I (brush-border myosin I) 和绒毛蛋白 (villi), 微绒毛侧面质膜有侧臂与肌动蛋白丝相连,从而将肌动蛋白丝束固定<sup>[5]</sup>。

微绒毛的各种构成蛋白的结构或功能的变化都有可能

会导致疾病的发生,例如:肌球蛋白的显著缺失,或者基因缺陷导致的肌动蛋白的不正常排列,是目前报道的先天性微绒毛萎缩可能的发病原因<sup>[6]</sup>。微绒毛的萎缩、功能的减退可能会导致肠道屏障的破坏引起内毒素血症<sup>[7]</sup>、药源性疾病<sup>[8]</sup>或感染性疾病<sup>[9]</sup>的发生。微绒毛结构、功能异常造成的吸收障碍,会进一步引起腹泻、营养不良、贫血等疾病<sup>[10]</sup>。微绒毛的过度生长则是癌细胞区别于正常细胞的重要特征<sup>[11]</sup>。

很多致病因素或者治疗手段也可以通过影响微绒毛发挥作用,例如:低度乙醇可引起黏膜上皮细胞的微绒毛密度降低,随着乙醇浓度的增大还使绒毛出现萎缩等病理性变化<sup>[12]</sup>。

微绒毛的长短、粗细、密度、排列方向,都与其吸收功能密切相关,从不同生长发育阶段的肠道微绒毛的形态变化<sup>[13]</sup>,就可以看出:在保证细胞吸收功

能正常发挥的前提下,吸收细胞的表面积越大,与食物可接触面积越大,其吸收功能越强。在本研究中,正常组大鼠微绒毛分布均匀、排列整齐、长短方向一致,而模型组大鼠回肠、结肠微绒毛排列不整齐,分布不均匀,长短粗细不一,特别是结肠,微绒毛排列紊乱、变细、缩短,甚至存在黏膜部分缺如的情形,这都大大减少了肠上皮细胞的有效吸收面积,使食物在肠道内的停留时间增加,肠道内渗透压升高,水分吸收的阻力增大,大便含水量增加导致腹泻的发生。

给予脾虚四号方或者思密达蒙脱石散治疗后,微绒毛的形态都有所改善,特别是脾虚四号方低剂量组对其改善最为明显,其次为高剂量组。本实验所用的脾虚四号方由参苓白术散加减,意在益气健脾、渗湿止泻。参苓白术散作为中医经典方剂,是止泻方剂的基础方剂,临床疗效显著<sup>[14-15]</sup>,现代研究认为参苓白术散可以影响多种胃肠道激素水平<sup>[16]</sup>、调节胃肠道动力<sup>[17]</sup>、保护胃肠道黏膜屏障、调节胃肠道免疫功能<sup>[18]</sup>、抗炎<sup>[19]</sup>、抗疲劳<sup>[20]</sup>,从而达到止泻的作用。本研究以肠上皮细胞微绒毛的形态变化为研究对象,研究结果表明脾虚四号方及蒙脱石散都能够改善长期高乳糖饲料喂养、水环境小平台站立对大鼠肠道黏膜所造成的损伤。药物干预可能通过改善微绒毛的形态、数量,增加肠上皮细胞的表面积,提高吸收功能及屏障防御功能,从而起到止泻作用。但是具体机制还需要进一步研究。另外,随着腹泻的加重,营养吸收障碍的加重,大鼠空肠的微绒毛是否也会出现相应的形态变化;是否存在相应的发展规律;功能性腹泻的严重程度是否与大鼠肠道微绒毛的损伤程度及范围成正比,上述这些问题也都需要再做进一步深入的研究。

#### [参考文献]

[1] 郭顺根,徐维蓉,刘黎青,等. 组织学与胚胎学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006,6(1):12-21.

[2] Bueno J, Torres M, Almendros A, et al. Effect of dietary nucleotides on small intestinal repair after diarrhoea. *Histological and ultrastructural changes*[J]. *Gut*,1994,35(7):926-933.

[3] Wanjihia V W, Ohminami H, Taketani Y, et al. Induction of the hepatic stearyl-CoA desaturase 1 gene in offspring after isocaloric administration of high fat sucrose diet during gestation[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2013,53(3):150-157.

[4] Suchecki D, Tufik S. Social stability attenuates the stress in the modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation in the rat [J]. *Physiol Behav*,2000,68(3):309-316.

[5] Durrbach A, Collins K, Matsudaira P, et al. Brush border myosin-I truncated in the motor domain impairs the distribution and the function of endocytic compartments in an hepatoma cell line [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,1996,93(14):7053-7058.

[6] Pecache N, Patole S, Hagan R, et al. Neonatal congenital microvillus atrophy [J]. *Postgrad Med J*, 2004,80(940):80-83.

[7] 任卫英,张顺财,涂传涛,等. 肝硬化大鼠小肠微绒毛形态和超微结构的改变与肠源性内毒素血症的关系 [J]. *复旦学报:医学版*,2008,35(1):125-127.

[8] 成同怡,卫之涓,刘智. 阿司匹林对小鼠小肠上皮细胞中线粒体和微绒毛的影响——用多能测试网作定量分析 [J]. *北京医科大学学报*,1989,21(5):361-362.

[9] Shifrin D J, Tyska M J. Ready aim fire into the lumen: a new role for enterocyte microvilli in gut host defense [J]. *Gut Microbes*,2012,3(5):460-462.

[10] 王建青,袁静,徐兆兰,等. 缺铁性贫血与脾虚证大鼠小肠微绒毛结构变化的相关性研究 [J]. *中国中医药科技*,2009,16(4):264.

[11] 吕桂芝,高燕,彭玲,等. cAMP 对人胃腺癌细胞系 SGC-7901 的影响——微绒毛和 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性变化的电镜观察 [J]. *解剖学报*,1986,20(2):195-198.

[12] 邵素霞,段相林,李纪标,等. 酒精对小白鼠回肠绒毛微绒毛形态结构的影响 [J]. *广西大学学报:自然科学版*,1993,18(S1):102-104.

[13] 段相林,孙中玉,韩玉珩,等. 小白鼠不同生长发育阶段的小肠绒毛和微绒毛的扫描电镜和透射电镜观察 [J]. *河北师范大学学报*,1991,14(2):96-98.

[14] 王建军,李海林,高岩. 参苓白术散汤剂加减治疗胆囊切除术后 32 例腹泻 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011,17(9):294.

[15] 刘勇,陈娟. 参苓白术散治疗小儿秋季腹泻 45 例 [J]. *中国实验方剂学杂志*,2011,17(1):181-182.

[16] 雷英,贺志有,刘丽莎,等. 参苓白术散对脾虚证小鼠血清淀粉酶、D-木糖、胃泌素及小肠组织学变化的研究 [J]. *中药药理与临床*,2012,28(2):6-9.

[17] 张仲林,钟玲,臧志和,等. 参苓白术散对动物胃肠道动力影响的实验研究 [J]. *时珍国医国药*,2009,20(12):3151-3152.

[18] 李晓冰,崔利宏,陈玉龙,等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎小鼠肠道调节性 T 细胞免疫调节作用 [J]. *中成药*,2014,46(6):1295-1297.

[19] 游宇,刘玉晖,高书亮. 参苓白术散抗小鼠炎症性肠病的机制研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*,2012,18(5):136-140.

[20] 邓子煜,高建. 参苓白术丸抗疲劳作用实验研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*,2009,15(3):69-70.

[责任编辑 周冰冰]