

· 药理 ·

不同剂型七味白术散对肠道菌群失调腹泻小鼠 小肠黏膜上皮 IL-4, IL-10, IFN- α mRNA 表达的影响

孙必强^{1,2}, 周英¹, 刘卫东¹, 伍参荣^{1*}

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208; 2. 湖南中医药高等专科学校, 湖南 株洲 412012)

[摘要] **目的:** 观察不同剂型七味白术散对肠道菌群失调模型小鼠小肠黏膜上皮白细胞介素-4(IL-4), IL-10, 干扰素- α (IFN- α) mRNA 表达的影响。**方法:** 采用盐酸林可霉素和头孢曲松钠注射液联合中药番泻叶 *ig* 小鼠制备肠道菌群失调腹泻模型。造模成功后, 将小鼠随机分为模型组(MG)(随后称自然恢复组 ZHG), 七味白术散水煎液组(QJG, 6 g·kg⁻¹), 七味白术散滴剂组(QDG, 1.36 g·kg⁻¹), 七味白术散提取物组(QTG, 0.27 g·kg⁻¹), 并设正常组(NG)。MG(ZHG)与 NG 给予蒸馏水 *ig*, 其余各治疗组小鼠给予相应剂型药物 *ig*。在造模第 7, 9, 11, 13 天, 各组各时间点取 10 只小鼠小肠行逆转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)检测小鼠小肠黏膜上皮 IL-4, IL-10, IFN- α mRNA 的表达。**结果:** 在不同时间点, QJG, QTG 和 QDG 的 IL-4, IL-10 mRNA 表达均高于 MG ($P < 0.05$)。MG 的 IFN- α mRNA 表达明显高于 NG, QJG, QTG, QDG ($P < 0.05$); 在不同时间点, QJG, QTG, QDG 小鼠肠道黏膜上皮 IFN- α mRNA 表达逐渐下降 ($P < 0.05$)。**结论:** 不同剂型七味白术散均可能通过上调肠道黏膜上皮释放抑炎因子 IL-4, IL-10 和下调 IFN- α 的表达, 减轻肠道炎症, 促进受损黏膜组织修复, 但七味白术散滴剂和七味白术散提取物调节免疫功能要优于七味白术散水煎剂。

[关键词] 七味白术散; 剂型; 菌群失调; 免疫调节; 细胞因子

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)06-0084-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060084

Effect of Different Formulated Qiwei Baizhu San on mRNA Expression of IL-4, IL-10 and IFN- α in Diarrhea Mice with Intestinal Flora Alteration

SUN Bi-qiang^{1,2}, ZHOU Ying¹, LIU Wei-dong¹, WU Can-rong^{1*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou 412012, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of different formulated Qiwei Baizhu San on the mRNA expression of interleukin-4 (IL-4), IL-10 and interferon- α (IFN- α) in intestinal mucosal epithelia of mice with intestinal flora alteration. **Method:** Ceftriaxone, lincomycin hydrochloride and folium sennae were administered to mice by gavage to establish intestinal flora alteration type diarrhea models. After modeling, the mice were randomly divided into model group (MG, referred to as natural recovery group ZHG), Qiwei Baizhu decoction group (QJG, 6 g·kg⁻¹), Qiwei Baizhu drops group (QDG, 1.36 g·kg⁻¹), Qiwei Baizhu extract group (QTG, 0.27 g·kg⁻¹), and normal group (NG). Mice in MG (ZFG) and NG were given with distilled water by *ig* administration, and the mice in rest treatment groups were given with appropriate dosage of the drugs by *ig* administration. At days 7, 9, 11 and 13 of modeling, intestine was taken from 10 mice in each group for RT-PCR analysis of IL-4, IL-10 and IFN- α mRNA in intestinal mucosal epithelia of the mice. **Result:** Expressions of IL-4 mRNA and IL-10 mRNA in QJG

[收稿日期] 20150625(010)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81273990); 国家教育部博士生导师基金项目(2013000011); 湖南省中医药管理局重点项目(1300001)

[第一作者] 孙必强, 在读博士, 副教授, 从事中医药抗感染疾病免疫机制研究, Tel:18908439783, E-mail: qbs912@126.com

[通讯作者] * 伍参荣, 硕士, 教授, 博士生导师, 从事中医药抗感染疾病免疫机制研究, Tel:13874825033, E-mail: wucanrong@aliyun.com

QTG and QDG were higher than those in MG ($P < 0.05$) at different treatment time. Expressions of IFN- α mRNA in NG, QJG, QTG and QDG were significantly lower than those in MG ($P < 0.05$). At the different treatment time, IFN- α mRNA expression in intestinal mucosal epithelia of mice in QJG, QTG and QDG was gradually decreased ($P < 0.05$). **Conclusion:** Different formulations of Qiwei Baizhu San can attenuate the intestinal inflammation, promote repair of damaged mucosa tissues by up-regulating the expressions of IL-4 and IL-10, and down-regulating the expression of IFN- α in intestinal mucosal epithelia. In addition, Qiwei Baizhu drops and Qiwei Baizhu extract are superior to Qiwei Baizhu decoction in regulating immune functions.

[Key words] Qiwei Baizhu San; formulation type; intestinal flora alteration; immunoregulation; cytokine

肠道栖息着数量众多细菌,包括生理性细菌、条件致病菌、病原菌^[1],其彼此共生和(或)拮抗,维持动态平衡状态,直接参与人体的消化、营养吸收、能量供应、脂肪代谢、免疫调节等多方面功能^[2],构成了复杂的肠道微生态系统。临床滥用抗生素常易致肠道菌群失调,破坏肠道微生态平衡和肠黏膜固有免疫功能,引起肠道菌种在种类、数量、比列、定位和生物学特性改变,导致肠道黏膜炎症反应,诱发抗生素相关性腹泻。

七味白术散始记载于《小儿药证直诀》,其为儿科鼻祖钱乙所组方,由人参、白茯苓、炒白术、藿香叶、木香、甘草、葛根组成,一直以来作为治疗小儿腹泻的经典方剂备受医家推崇。七味白术散经前期相关临床和实验研究报道,证实了其治疗小儿腹泻的有效性^[3-7]。前期通过免疫组化和酶联免疫吸附测定七味白术散可通过调节白细胞介素-4(IL-4),IL-10,干扰素- α (IFN- α)的表达来减轻肠道黏膜炎症,缓解腹泻症状^[8]。为了深入探讨其作用机制,本文旨在从现代免疫学机制探讨不同七味白术散剂型对菌群失调小鼠的肠黏膜细胞因子表达的影响。

1 材料

1.1 动物 ICR小鼠200只,体重(18 \pm 2)g,雌雄各半,由湖南中医药大学实验动物中心提供,动物合格证号SCXK(湘)2014-0004。

1.2 药物及试剂 七味白术散水煎液(1g \cdot mL⁻¹,批号201406030)。七味白术滴剂:葛根、人参、白术、藿香、木香、甘草和茯苓按照质量比1.5:0.7:1.5:1.5:0.6:0.3:1.5称取,然后分别打粉,称取藿香、木香、白术提取挥发油,再加入葛根、茯苓、甘草,连同提取挥发油的3味药的残渣水,加热回流2次后用4层纱布过滤,合并2次滤液,浓缩滤液,浓缩液使其含醇量达60%,抽滤,取其滤液,弃其滤渣,滤液用旋转蒸发仪再次浓缩至黏稠状。另取人参用70%的乙醇浸泡24h后,加热回流2次后,合并2次滤液后,放在恒温水浴上挥发至无醇味;最后将藿

香、木香、白术挥发油用聚山梨酯-80乳化,将藿香、木香、白术、葛根、茯苓、甘草浓缩液以及人参纯提浓缩液三者混合,制备成含生药量5g \cdot mL⁻¹滴剂,4 $^{\circ}$ C冰箱冷藏备用。七味白术散提取物:分析天平称取人参皂苷、茯苓多糖、白术挥发油、藿香挥发油、葛根素、木香挥发油、甘草酸,按7:15:15:15:15:6:3质量比混合制成1.5g \cdot mL⁻¹七味白术散提取物溶液,4 $^{\circ}$ C冰箱冷藏备用。头孢曲松钠(粉针剂,1g/支,批号B130139617,哈药集团制药总厂),盐酸林可霉素(注射剂,批号13030127,济南利民制药有限责任公司。番泻叶,购于湖南中医药大学第一附属医院,蒸馏水洗3次,再用双蒸水洗2次,入三蒸水中浸泡2h,文火煎2次,每次20min,去渣,过滤,55 $^{\circ}$ C水浴浓缩至2g \cdot mL⁻¹药液浓度,4 $^{\circ}$ C冰箱冷藏备用。Trizol试剂(美国Invitrogen公司,批号1401902),葡聚糖硫酸钠(DSS, Sigma公司,批号68526-60-3),Taq酶(北京鼎国公司,批号DH332),逆转录试剂盒(美国Promega公司,批号A3500),PVDF膜(美国Bio-Rad公司,批号1620174)。

1.3 仪器 TP600型PCR扩增仪(日本株式会社),Bio-Photometer型紫外分光光度计(德国Eppentoff公司),Allegra25R型高速冷冻离心机(美国贝克曼库尔特公司),Mini Protean 3 Cell型电泳仪(美国Bio-Rad公司),AF-100-AS型制冰机(美国斯科茨曼雪花制冰机),MILLI-Q型超纯水纯化系统(法国Millipore公司),NU-6613w34型超低温冰箱(美国Nuair公司)。

2 方法

2.1 模型制备 造模前先随机抽取50只小鼠作为正常组,剩余小鼠按参考文献[6]用头孢曲松钠和林可霉素注射液2种广谱抗生素ig,0.3mL/只,2次/d,ig3d后,再予20%番泻叶药液0.3mL/只,ig2d。通过观察小鼠大便次数和性状,取小鼠粪便进行细菌培养,进行细菌种类和数量鉴定,以确定造模成功,见表1。

表 1 抗生素造模后对小鼠肠道菌群种类及数目变化的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	Log(cfu·mL ⁻¹)			
	肠球菌	肠杆菌	乳杆菌	双歧杆菌
正常	8.32 ± 0.16	10.86 ± 0.18	11.48 ± 0.09	10.94 ± 0.19
模型	4.56 ± 0.25 ¹⁾	6.20 ± 0.20 ¹⁾	5.14 ± 0.09 ¹⁾	5.25 ± 0.19 ¹⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 分组与给药 造模成功后小鼠先按体重分层,然后再按随机数字表分组,分别为模型组(MG)(随后称自然恢复组 ZFG),七味白术散水煎液组(QJG),七味白术散滴剂组(QDG),七味白术散提取物组(QTG),并设正常组(NG)。各组小鼠在造模成功后,分别 ig 相应的药物每只小鼠每天 0.4/mL,每天 1 次,正常组、模型组 ig 等量蒸馏水。

2.3 逆转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)检测小鼠小肠黏膜上皮 IL-4, IL-10, IFN- α mRNA 表达 各组小鼠分别在造模 7, 9, 11, 13 d 4 个时间点心脏采血处死小鼠后,立即取出回盲部至幽门的全部小肠,剥去除肠系膜和脂肪组织,立即取小肠黏膜上皮 100 mg, Trizol 提取总 RNA, 紫外分光光度计定量。按照逆转录试剂盒说明书进行操作, 逆转录成 cDNA, 以 β -肌动蛋白(β -actin)为内参分别扩增 IL-4, IL-10, IFN- α 基因片段, PCR 引物用 Prime 5.0 软件设计, 由上海生工公司合成, 各引物序列见表 2。PCR 扩增条件为 IL-4 和 IL-10 在 95 °C 变性 30 s, 50 °C 退火 30 s, 22 °C 延伸 60 s, 进行 30 个循环后, 在 22 °C 延伸 10 min 后, 结束反应。IFN- α 在 95 °C 变性 30 s, 60 °C 退火 45 s, 22 °C 延伸 60 s, 进行 30 个循环后, 在 22 °C 延伸 10 min 后, 结束反应。电泳后, 将凝胶置于凝胶图象处理系统中测量产物的吸光度 A, 用 β -actin 的 A 作为内参照, 计算基因的相对表达量得出相对值, 进行统计学处理。

2.4 统计学分析 采用 SPSS 13.0 进行统计分析, 计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 F 检验, 两两比较采用 Q 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 总 RNA 浓度测定及完整性检测 各样品提取的总 RNA 经 1% 琼脂糖凝胶电泳检测可见 3 条清楚的 RNA 带, 28, 18, 5 S 由强变弱, 紫外分光光度计检测, 28, 18 S 纯度根据 A_{260}/A_{280} 均 > 1.8 , 表明 RNA 纯度较高。

表 2 合成的引物序列

Table 2 Synthetic primer sequence

基因	引物序列	产物长度
		/bp
IL-4	上游 5'-ATGCACCGAGATGTTTGATACC-3'	220
	下游 5'-ATGCACCGAGATGTTTGATACC-3'	
IL-10	上游 5'-CTGAGGCGCTGTCATCGATT-3'	213
	下游 5'-AGGTCCTGGACTCCAGCAGA-3'	
IFN- α	上游 5'-GTCACTACGAATCGCACCTGATCAC-3'	532
	下游 5'-CCGATGTATAGACATTCTCTGG-3'	
β -actin	上游 5'-ACTCTACGTGGCGCAGCTAG-3'	312
	下游 5'-CAGGTCCAGCAGCAGGAGGC-3'	

3.2 对小鼠小肠黏膜 IL-4 mRNA 表达的影响 肠道菌群失调小鼠小肠黏膜上皮细胞 IL-4 mRNA 表达水平与免疫组化结果相近, MG(ZFG) IL-4 mRNA 表达低于 NG ($P < 0.05$), 随观察时间延长其 mRNA 表达逐近上升, 不同时间点比较 ($P < 0.05$), 13 d 时仍达不到 NG, QJG, QTG, QDG 水平 ($P < 0.05$); QJG, QTG, QDG 小鼠小肠黏膜 IL-4 mRNA 表达各时间点差别无统计学意义, 治疗组 IL-4 表达增高速度明显快于 ZFG ($P < 0.05$)。见图 1, 表 3。

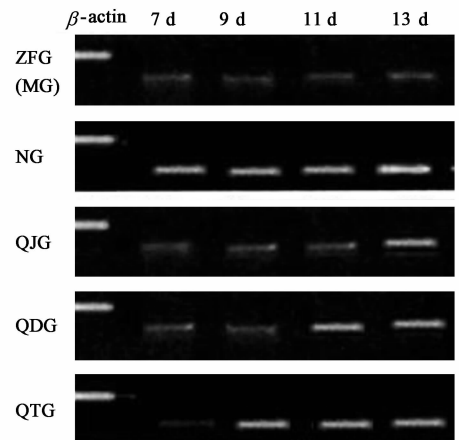


图 1 不同剂型七味白术散对小鼠小肠黏膜上皮 IL-4 mRNA 表达的影响

Fig. 1 Effects of different formulated Qiwei Baizhu San on expression of IL-4 mRNA in small intestine mucosal epithelial cells of mice

3.3 对小鼠小肠黏膜 IL-10 mRNA 表达的影响 肠道菌群失调小鼠小肠黏膜上皮细胞 IL-10 mRNA 表达水平明显低于 NG ($P < 0.05$), ZFG 小鼠小肠黏膜 IL-10 mRNA 表达随时间的延长逐近恢复, 不同时间点比较 ($P < 0.05$), 观察至 13 d 时 ZFG 仍然没有达到 NG 水平, 与 QJG, QTG, QDG 比较 ($P < 0.05$)。QJG, QTG, QDG 小鼠小肠黏膜 IL-10 mRNA 表达各时间点差别无统计学意义, 3 个治疗

组 IL-10 mRNA 表达增强,速度快于 ZFG ($P < 0.05$)。见表 4,图 2。

表 3 不同剂型七味白术散对小鼠小肠黏膜上皮 IL-4 mRNA/ β -actin mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of different formulated Qiwei Baizhu San on expression of IL-4 mRNA/ β -actin mRNA in small intestine mucosal epithelial cells of mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	7 d	9 d	11 d	13 d
NG	-	0.603 ± 0.057	0.613 ± 0.047	0.609 ± 0.044	0.612 ± 0.045
MG(ZFG)	-	0.277 ± 0.064 ²⁾	0.327 ± 0.044 ²⁾	0.359 ± 0.051 ²⁾	0.419 ± 0.048 ²⁾
QJG	6	0.313 ± 0.043 ¹⁾	0.389 ± 0.049 ¹⁾	0.417 ± 0.044 ¹⁾	0.492 ± 0.050 ¹⁾
QDG	1.36	0.326 ± 0.046 ¹⁾	0.400 ± 0.040 ¹⁾	0.463 ± 0.046 ^{1,3)}	0.491 ± 0.049 ¹⁾
QTG	0.27	0.321 ± 0.046 ¹⁾	0.397 ± 0.043 ¹⁾	0.467 ± 0.047 ^{1,3)}	0.489 ± 0.043 ¹⁾

注:与 MG 比较¹⁾ $P < 0.05$;与 NG 比较²⁾ $P < 0.05$;与 QJG 比较³⁾ $P < 0.05$ (表 4,5 同)。

表 4 不同剂型七味白术散对小鼠小肠黏膜上皮 IL-10 mRNA/ β -actin mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effects of different formulated Qiwei Baizhu San on expression of IL-10 mRNA/ β -actin mRNA in small intestine mucosal epithelial cells of mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	7 d	9 d	11 d	13 d
NG	-	0.412 ± 0.036	0.409 ± 0.033	0.411 ± 0.033	0.415 ± 0.030
MG(ZFG)	-	0.111 ± 0.029 ²⁾	0.127 ± 0.033 ²⁾	0.260 ± 0.037 ²⁾	0.288 ± 0.036 ²⁾
QJG	6	0.224 ± 0.033 ¹⁾	0.289 ± 0.032 ¹⁾	0.315 ± 0.034 ¹⁾	0.389 ± 0.030 ¹⁾
QDG	1.36	0.226 ± 0.036 ¹⁾	0.282 ± 0.038 ¹⁾	0.336 ± 0.032 ^{1,3)}	0.409 ± 0.029 ¹⁾
QTG	0.27	0.221 ± 0.034 ¹⁾	0.290 ± 0.030 ¹⁾	0.345 ± 0.036 ^{1,3)}	0.410 ± 0.034 ¹⁾

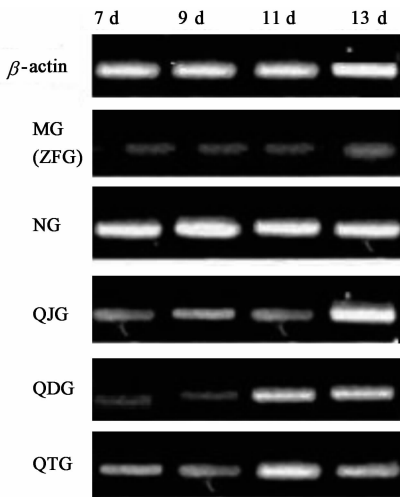


图 2 不同剂型七味白术散对小鼠小肠黏膜上皮 IL-10 mRNA 表达的影响

Fig. 2 Effects of different formulated Qiwei Baizhu San on expression of IL-10 mRNA in small intestine mucosal epithelial cells of mice

3.4 对小鼠小肠黏膜 IFN- α mRNA 表达的影响

肠道菌群失调腹泻小鼠肠道黏膜炎性因子 IFN- α mRNA 表达明显高于 NG ($P < 0.05$), 高于 QJG, QTG, QDG ($P < 0.05$); 随着治疗时间的延长 QJG, QTG, QDG 小鼠肠道黏膜上皮细胞 IFN- α mRNA 表达逐近下降, 3 组之间不同时间比较差别有统计学意义 ($P < 0.05$), 各时间点 IFN- α mRNA 表达均低于 ZFG ($P < 0.05$)。见表 5, 图 3。

4 讨论

由肠上皮细胞、肠上皮内淋巴细胞、固有层淋巴细胞等免疫细胞和派氏结、肠系膜淋巴结等淋巴组织共同组成了肠道免疫屏障, 是机体免疫系统的一个重要组成部分^[9], 肠道黏膜在机体有效监视病原微生物的侵袭中发挥着至关重要的作用。细胞因子主要是由免疫细胞及组织细胞分泌, 能调节细胞功能的小分子可溶性多肽。在免疫应答过程中, 其对于细胞间相互作用、细胞的生长和分化有重要调节作用^[10]。研究表明, 在各类肠道疾病中, IL-4 含量均有不同水平的变化, 从而使机体发生不同程度炎症反应^[11]。IL-10 主要由调节性 T 细胞(Treg 细胞)分泌, 在免疫反应中主要发挥负调控作用, 能够抑制 NK 细胞和巨噬细胞活化, 下调抗原呈递细胞(APC 细胞)表达 MHCII 类分子和共刺激分子间接发挥免疫抑制作用; IL-10 可联合转化生长因子- β (TGF- β)产生广泛的非特异性抑炎作用和接触抑制 Th1, Th2 的免疫反应^[12]。IFN- α 主要由单核-巨噬细胞产生, 此外 B 细胞和成纤维细胞也能合成 IFN- α , 肠上皮内淋巴细胞被激活后也可合成并释放干扰素 IFN- α , IFN- γ 。干扰素是把双刃剑, 既能抗菌抗病毒, 又能促进机体炎症反应, 导致组织损伤。

本次实验研究发现, 肠道菌群失调小鼠小肠黏膜组织 IL-4, IL-10 明显低于正常组小鼠, 经 QJG, QTG, QDG 治疗后表达增强。说明 IL-4 能促进机体

表 5 不同剂型七味白术散对小鼠小肠黏膜上皮 IFN- α mRNA/ β -actin mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Effects of different formulated Qiwei Baizhu San on expression of IFN- α mRNA/ β -actin mRNA in small intestine mucosal epithelial cells of mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	7 d	9 d	11 d	13 d
NG	-	0.109 ± 0.020	0.112 ± 0.018	0.111 ± 0.019	0.114 ± 0.018
MG (ZFG)	-	0.385 ± 0.020 ²⁾	0.327 ± 0.023 ²⁾	0.264 ± 0.027 ²⁾	0.208 ± 0.030 ²⁾
QJG	6	0.329 ± 0.025 ¹⁾	0.279 ± 0.022 ¹⁾	0.223 ± 0.024 ¹⁾	0.161 ± 0.026 ¹⁾
QDG	1.36	0.326 ± 0.028 ¹⁾	0.269 ± 0.025 ¹⁾	0.213 ± 0.024 ^{1,3)}	0.149 ± 0.024 ¹⁾
QTG	0.27	0.321 ± 0.024 ¹⁾	0.263 ± 0.027 ¹⁾	0.205 ± 0.028 ^{1,3)}	0.141 ± 0.025 ¹⁾

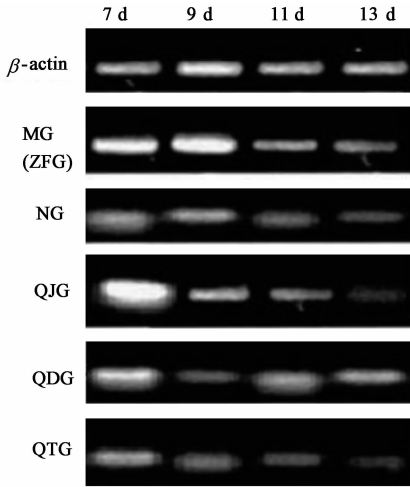


图 3 不同剂型七味白术散对小鼠小肠黏膜 IFN- α mRNA 表达的影响

Fig. 3 Effects of different formulated Qiwei Baizhu San on expression of IFN- α mRNA in small intestine mucosal epithelial cells of mice

Th2 细胞的分化,辅助 B 淋巴细胞产生抗体,特别是有黏膜抗感染作用的分泌型 IgA,从而进一步增强局部抗感染作用;而 IL-10 能够通过抑制免疫细胞的免疫功能,降低机体对炎症的反应,从而促进机体抗炎作用。ZFG 小鼠小肠黏膜组织 IFN- α 在造模的第 7 天时表达增高,造模的第 9,11,13 天表达逐渐下降,说明 IFN- α 在炎症发生时表达升高增强机体的体液免疫应答,促进炎症消失,随着药物的干预 IFN- α 表达逐渐下降至正常水平。

实验结果表明,不同剂型的七味白术散均对肠道菌群失调腹泻小鼠有良好的治疗作用,能恢复肠道正常菌群以及保护小肠黏膜。其机制可能是七味白术散通过下调肠道 IFN- α 的表达,上调 IL-4, IL-10 的表达,从而改善肠道免疫环境,抑制肠道炎症反应,从而促进肠道菌群恢复和免疫调节。结果表明,七味白术散滴剂和七味白术散提取物要优于七味白术散水煎剂,值得今后进行相关的毒理学和药

效学深入探究。

[参考文献]

[1] 郑静,王刚. 胃肠道微生态与中医基础理论[J]. 陕西中医学院学报,2007,30(1):10-12.

[2] Kelly P. Nutrition, intestinal defense and the microbiome [J]. Proc Nutr Soc, 2010, 69(69):261-268.

[3] He S T, He F Z, Wu C R, et al. Treatment of rotaviral gastroenteritis with Qiwei Baizhu powder [J]. World J Gastroenterol, 2001, 7(5):735-740.

[4] Wu C R, Jiang X, He S T, et al. Effects of QWBZP on T-cell subsets and their cytokines in intestinal mucosa of HRV infection suckling mice [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 13(1):130-134.

[5] 黄志红. 七味白术散临床运用浅识[J]. 新中医, 2009, 41(5):92-93.

[6] 鞠宝玲,毕蕾,杨景云. 四君子汤改善抗生素脱污染小鼠肠道菌群失调的研究[J]. 牡丹江医学院学报, 2003, 24(1):4-6.

[7] Qiu B S. Effects of Qiweibaizhusan on the intestinal microorganisms [J]. Microbiol Chin, 2013, 40(11):2156.

[8] 周英,刘卫东,孙必强,等. 七味白术散及提取物对肠道菌群失调小鼠小肠黏膜上皮 IL-4, IL-10, IFN- α mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9):112-117.

[9] Castro-Sanchez P, Martin-Villa J M. Gut immune system and oral tolerance [J]. Br J Nutr, 2013, doi: 10.1017/S0007114512005223.

[10] 张学军,尹显贵. 婴幼儿轮状病毒肠炎细胞免疫功能研究[J]. 临床合理用药, 2011, 4(26):30-31.

[11] Nakanishi T, Yamanaka K, Kakeda M, et al. Mutant interleukin-4/13 signaling blockade successfully suppresses acute phase inflammation [J]. Arch Dermatol Res, 2013, 305(3):241-247.

[12] 齐珊珊,胡丽萍. 广藿香叶挥发油抗炎作用机制实验研究[J]. 中国实用医药, 2015(2):249-251.

[责任编辑 周冰冰]