

四君子汤对于小鼠肠道菌群作用的 Meta分析

闫瑾^{1*}, 王冬梅^{2*}, 刘辰昊², 刘毅^{3#}

¹成都中医药大学药学院, 四川 成都

²成都中医药大学基础医学院, 四川 成都

³成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

Email: #tcmly@163.com

收稿日期: 2020年10月19日; 录用日期: 2020年11月17日; 发布日期: 2020年11月24日

摘要

目的: 通过Review Manager 5.3软件系统分析中药经方四君子汤对于五种小鼠肠道主要菌群作用, 以确定其影响菌群种类并推测造成小鼠肠道紊乱的相关菌群。方法: 通过检索各大数据库: 中国知网、万方数据、维普中文网、中国生物医学文献服务系统、全国报刊、中国引文数据库, 以四君子汤为变量: 实验组四君子汤灌胃, 对照组蒸馏水灌胃的小鼠实验, 检索时间截止至2020年6月, 共记提取有效纳入文献12篇, 依据改良Jadad评分方法对纳入文献进行系统评价, 后使用Review Manager 5.3软件对五种菌群进行Meta分析: 共计实验对象1094例。Meta分析结果: 1) 双歧杆菌: SMD = 2.72, 95% CI [1.20, 4.23], P = 0.0004; 2) 乳酸杆菌: SMD = 2.51, 95% CI [1.11, 3.91], P = 0.0004; 3) 肠杆菌: SMD = -0.47, 95% CI [-1.26, 0.32], P = 0.24; 4) 肠球菌: SMD = -1.32, 95% CI [-2.25, -0.38], P = 0.006; 5) 拟杆菌: SMD = -0.30, 95% CI [-1.95, 1.35], P = 0.72。结论: 四君子汤有效成分对于双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌三大主要菌种有影响, 明显作用于益生菌: 有助于双歧杆菌和乳酸杆菌的增多, 提升肠道菌群多样性, 营造良好肠道环境, 对调节肠道紊乱以及治愈炎症性肠病具有一定积极作用。

关键词

四君子汤, 小鼠肠道菌群, Meta分析

Meta-Analysis of the Effects of Sijunzi Decoction on Intestinal Flora of Mice

Jin Yan^{1*}, Dongmei Wang^{2*}, Chenhao Liu², Yi Liu^{3#}

¹College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

*共同第一作者。

#通讯作者。

²School of Basic Medical Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

³School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Email: #tcmly@163.com

Received: Oct. 19th, 2020; accepted: Nov. 17th, 2020; published: Nov. 24th, 2020

Abstract

Objective: Review Manager 5.3 software was used to systematically analyze the effects of Sijunzi decoction on the five kinds of major intestinal flora of mice, so as to determine the types of its influence on the flora and speculate the related flora causing intestinal disorders in mice. **Methods:** By searching the database: CNKI, Wanfang Data, VEEP Chinese, Chinese biomedical literature service system, National Newspapers, Chinese Citation Database, taking Sijunzi decoction as the experimental variable: experimental group is with Sijunzi decoction gavage, while control group mice with distilled water gavage. As of June 2020, a total of 12 literatures have been extracted for effective inclusion. The literatures are then systematically evaluated according to the improved Jadad scoring method. Finally, a number of 1094 cases of 5 bacteria were analyzed using Review Manager 5.3 software. **Results:** 1) Bifidobacteria: SMD = 2.72, 95% CI [1.20, 23], P = 0.0004; 2) Lactobacillus: SMD = 2.51, 95% CI [1.11, 3.91], P = 0.0004; 3) *Enterobacter spp.*: SMD = -0.47, 95% CI [-1.26, 0.32], P = 0.24; 4) Enterococcus: SMD = -1.32, 95% CI [-2.25, -0.38], P = 0.006; 5) Bacteroides: SMD = -0.30, 95% CI [-1.95, 1.35], P = 0.72. **Conclusion:** Meta-analysis showed that the active ingredients of Sijunzi decoction have an effect on the three major strains of bifidobacteria, lactobacillus and enterococcus, and have an obvious effect on probiotics. For example it is helpful for the increase of bacteria: bifidobacteria and lactobacillus, meanwhile, improving the diversity of intestinal flora, and creating a better intestinal environment while it plays a positive role in regulating intestinal disorders and curing inflammatory bowel disease.

Keywords

Sijunzi Decoction, Intestinal Flora in Mice, Meta-Analysis

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

现代科学研究显示, 人体内存在有种类丰富、数量庞大的肠道菌群, 如拟杆菌属、双歧杆菌属等[1], 而肠道菌群紊乱会引起包括糖尿病、肥胖等多种疾病的发生。近年, 中医药再次引起大范围关注, 中医药调节肠道菌群也得到广泛应用[1], 其中治疗脾虚之症的经方四君子汤在现代医药广泛研究中, 既承袭其传统的调节胃肠功能的作用, 也赋予其保护肝脏、改善微循环、促进代谢、抗血小板聚集、抗应激反应、抗肿瘤等疗效[2]。四君子汤由人参、白术、茯苓、甘草组成, 功效健脾养胃、益气补中, 是治疗脾虚证的经典代表方剂[3]。调和、补益脾胃功效在肠道菌群调节中具有显著作用及与益生菌等联合使用具有的良好协同作用[4]。本研究就探讨四君子汤对小鼠特定菌群影响, 进行随机对照试验系统性评价, 并综合近年相应实验数据进行 Meta 分析, 以期四君子汤调节小鼠肠道菌群后期更广泛实验开展提供参考、为炎症性肠病(IBD)临床治疗提供新思想、新方向。

2. 资料与方法

2.1. 资料

自中国知网(CNKI)、万方数据(Wanfang Data)、维普中文网(VEEP Chinese)、中国生物医学文献服务系统(China Biomedical Documentation Service System)全国报刊(National Newspaper)、中国引文数据库(China Citation Database)等数据库,检索主题为“四君子汤对小鼠肠道菌群影响”,关键词为“小鼠”“肠道菌群”“四君子汤”的文献,参考文献中的英文文献由 Google scholar 和 Sci-引文索引检索补充。检索年限均从 1989 年到 2020 年。

2.2. 文献检索

2.2.1. 纳入标准

① 基于正常成年小鼠展开的研究;② 横断面研究;③ 四君子汤和小鼠肠道菌群相关性的实验;④ 设置实验组和对照组并且提供各组水平均值以及标准差。

2.2.2. 排除标准

① 以不健康或不合标准小鼠进行实验的研究;② 非横断面研究;③ 综述、报告类研究,或者未完整发表的研究;④ 重复发表、重复收录或者资料雷同的研究;⑤ 研究数据不完整、无法通过计算得到所需的数据的研究;⑥ 因单位不同而不能统一换算数据的研究。

2.3. 质量评估

纳入文献的方法学质量评价依据 Cochrane 系统评价员手册 5.1.2 版推荐的质量评价标准对文献质量进行评价。评价内容包括:随机分配情况、分配隐藏情况、盲法、数据完整程度、是否选择性报告结果、有无其他偏倚等方面。根据改良 Jadad 评分方法[4]对纳入文献进行质量评估:1~3 分为低质量文献,4~7 分为高质量文献。文献质量评估全程由两人进行,其中一人进行监督、核实,若遇分歧、一人难以判定的情况下则再次进行评定、讨论后得出结论。

2.4. 统计方法

利用 Cochran 协作网提供的 Review Manager 5.3 软件包进行 Meta 分析,计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)表示,计量资料采用标准化均数差(STD mean difference, SMD)表示效应量,两者皆以 95% 的置信区间(Confidence Interval, CI)表示。同时对所纳入的研究进行异质性分析,若各研究间异质性检验结果 $P > 0.1$ 或者 $I^2 \leq 40\%$ 时,采用固定效应模型(FE)进行 Meta 分析;若各研究间异质性检验结果 $P \leq 0.1$ 或者 $I^2 > 40\%$ 则采用随机效应模型(RE)进行分析。利用 Review Manager 5.3 软件包合并实验组和对照组的数据均值及标准差,绘制 Meta 分析森林图、漏斗图,采用单因素方差分析来比较多组间资料。同时对纳入研究文献进行偏倚风险评价,获得偏倚风险百分图(Risk of bias graph)和偏倚风险总结图(Risk of bias summary)。并视纳入研究数据情况,采用敏感性分析来评价 Meta 分析结果的稳定性和可靠性。

3. 结果

3.1. 文献检索结果

参考纳入和排除标准,根据课题标准初步检索文献 208 篇,通过仔细阅读主题和简介部分进行筛选剔除不符合课题文献 72 篇,进一步浏览内容后摒弃雷同文献 122 篇,舍弃实验数据计量标准不同文献 2 篇后,共纳入 12 篇,见图 1。

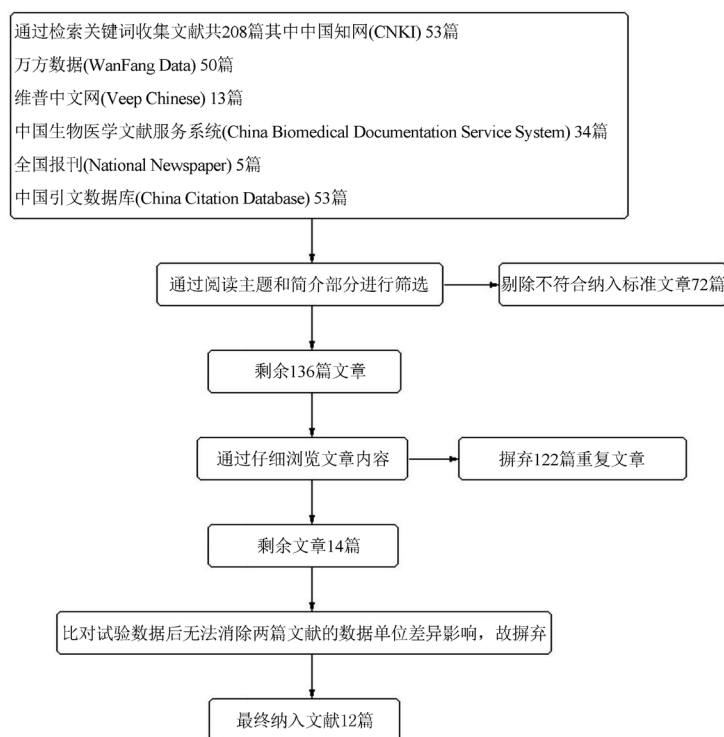


Figure 1. Document retrieval diagram

图 1. 文献检索图

3.2. 基础纳入文献分析

依次浏览纳入文献[5]-[16]，记录相关信息：实验对象、小鼠来源、样本量(T/C)、中药治疗组、自然恢复对照以及结果指标并做记录，并作表 1 如下。

Table 1. Basic inclusion of documentation information

表 1. 基础纳入文献信息表

研究	实验对象	小鼠来源	样本量 (T/C)	中药治疗组(四君子汤或四君子汤加味联合)	自然恢复对照组	结果指标
唐华羽 2016 [5]	小鼠	昆明种小鼠	25/25	四君子汤多糖溶液灌胃	等量蒸馏水灌胃	1、2、3、5
吴秀 2014 [6]	小鼠	BALB/c 小鼠	6/6	四君子汤多糖溶液灌胃	等量蒸馏水灌胃	1、2、3、5
鞠宝玲 2008 [7]	小鼠	BALB/c 小鼠	8/8	四君子汤灌胃	等量生理盐水灌胃	1、2、3、4
胡晓丽 2010 [8]	小鼠	昆明种小鼠	6/6	纳米级四君子汤灌胃	等量生理盐水灌胃	1、2、3、4
张燕 2009 [9]	小鼠	昆明种小鼠	12/12	加味四君子汤灌胃	等量生理盐水灌胃	1、2、3、4、5
鞠宝玲 2007 [10]	小鼠	昆明种小鼠	12/12	四君子汤灌胃	等量生理盐水灌胃	1、2、3、4
鞠宝玲 2003 [11]	小鼠	昆明种小鼠	12/12	四君子汤灌胃	等量生理盐水灌胃	1、2、3、4
刘君星 2006 [12]	小鼠	昆明种小鼠	6/6	四君子汤水煎剂灌胃	等量生理盐水灌胃	1、2、3、4
鞠宝玲 2012 [13]	小鼠	BALB/c 小鼠	8/8	四君子汤灌胃	等量生理盐水灌胃	1、2、3、4
严梅楨 1989 [14]	小鼠	昆明种小鼠	检验组决定	四君子汤灌胃 + 大黄灌胃	水 + 大黄灌胃	1、2、3、4
杨春佳 2006 [15]	小鼠	昆明种小鼠	12/12	四君子汤灌胃	等量生理盐水灌胃	1、2、3、4
李秀亮 2001 [16]	小鼠	昆明种小鼠	10/10	益元止泻颗粒灌胃	自来水灌胃	1、2、3、4、5

图表中信息：1、双歧杆菌指标；2、乳酸杆菌指标；3、肠杆菌指标；4、肠球菌指标；5、拟杆菌(类杆菌)指标。

3.3. 纳入文献质量分析

依次浏览纳入文献[5]-[16]，记录相关信息：随机分配情况、分配隐藏情况、盲法使用情况、数据完整情况、是否进行选择性报告结果以及出现的其他偏倚情况，根据修改后的 Jadad 评分方法对研究纳入的文献进行质量评价[4]，并作表 2 如下。

Table 2. Methodological quality assessment form of literature included

表 2. 纳入文献方法质量学评估表

纳入研究	随机分配	分配隐藏	盲法	数据是否完整	选择性报告结果	其他偏倚	Jadad 评分
唐华羽 2016 [5]	不清楚	未提	未提	完整	未提	不清楚	1
吴秀 2014 [6]	随机分组	未提	未提	完整	未提	不清楚	1
鞠宝玲 2008 [7]	随机分组	未提	未提	完整	未提	不清楚	1
胡晓丽 2010 [8]	随机分组	不清楚	未提	完整	未提	不清楚	2
张燕 2009 [9]	随机分组	未提	未提	完整	未提	不清楚	1
鞠宝玲 2007 [10]	随机分组	未提	未提	完整	未提	不清楚	1
鞠宝玲 2003 [11]	随机分组	未提	未提	完整	未提	不清楚	1
刘君星 2006 [12]	随机分组	未提	未提	完整	未提	不清楚	1
鞠宝玲 2012 [13]	随机分组	不清楚	未提	完整	未提	不清楚	2
严梅楨 1989 [14]	随机分组	未提	未提	完整	未提	不清楚	1
杨春佳 2006 [15]	随机分组	未提	未提	完整	未提	不清楚	1
李秀亮 2001 [16]	随机分组	未提	未提	完整	未提	不清楚	1

3.4. 纳入文献风险偏倚分析

根据修改后的 Jadad 评分方法对研究纳入的文献进行质量评价。其中 1~3 分视为低质量，4~7 分视为高质量[4]，本研究纳入文献均为低质量文献，见表 2，且总体纳入研究数量偏少，尤其针对拟杆菌分析时只纳入了 5 项研究共记 128 例实验对象，具有严重局限性，不排除较大实验误差以及发表偏倚产生。根据偏倚风险百分图和偏倚风险总结图，见图 2，不难看出，六项偏倚中，选择偏倚和随访偏倚呈现低风险；报告偏倚和其他偏倚不确定因素较多；实施偏倚、测量偏倚、报告偏倚因文献未提及相关信息故呈现高风险。经过研究小组讨论认为本次研究的偏倚情况并不对研究结果和分析结果造成严重影响，引起实验本质误差或者严重失误，且对此次偏倚结果的出现分析如下：① 相关研究均无法就小鼠实验进行盲法使用的情况阐述，故总体情况呈现盲法使用情况缺乏，无法准确判定偏倚；② 纳入研究均对实验得到的数据情况、所得结论等进行系统阐述，未提及结论、数据是否完整；③ 研究所得数据均采用统一计数方式评定各相关菌属水平，未曾隐藏个别数据，故不会对本次研究结果产生过于严重的影响。

4. Meta 分析结果

为探究四君子汤对于特定菌群水平影响，本研究通过查阅已有文献数据，见表 1，从双歧杆菌、乳酸杆菌、肠杆菌、肠球菌、拟杆菌(类杆菌)五种菌群切入分析了此汤方对于菌群水平的影响[5]-[16]，具体 Meta 数据分析如下：

4.1. 双歧杆菌

为评价四君子汤对双歧杆菌的影响，纳入 12 项研究[5]-[16]共 257 例，实验组 129 例，对照组 128 例，见图 3。根据异质性检验 $P < 0.00001$ ，乳酸杆菌差异检验的 I^2 值为 94%，说明研究之间存在异质性，

故采用随机效应模型分析。结果表明，实验组服用四君子汤后双歧杆菌水平高于对照组(SMD = 2.72, 95% CI [1.20, 4.23], P = 0.0004)，两组间差异有统计学意义。四君子汤灌胃实验组和蒸馏水灌胃对照组双歧杆菌水平具有明显差异，故判断四君子汤对双歧杆菌产生影响。

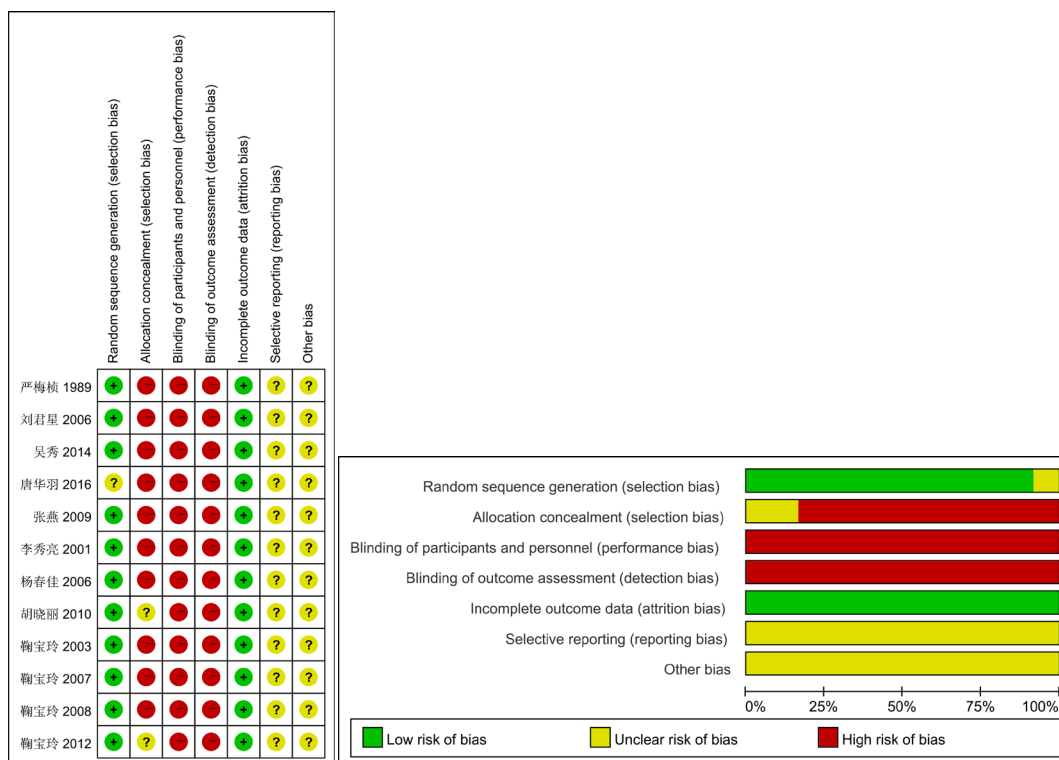


Figure 2. Literature risk bias
图 2. 文献风险偏倚

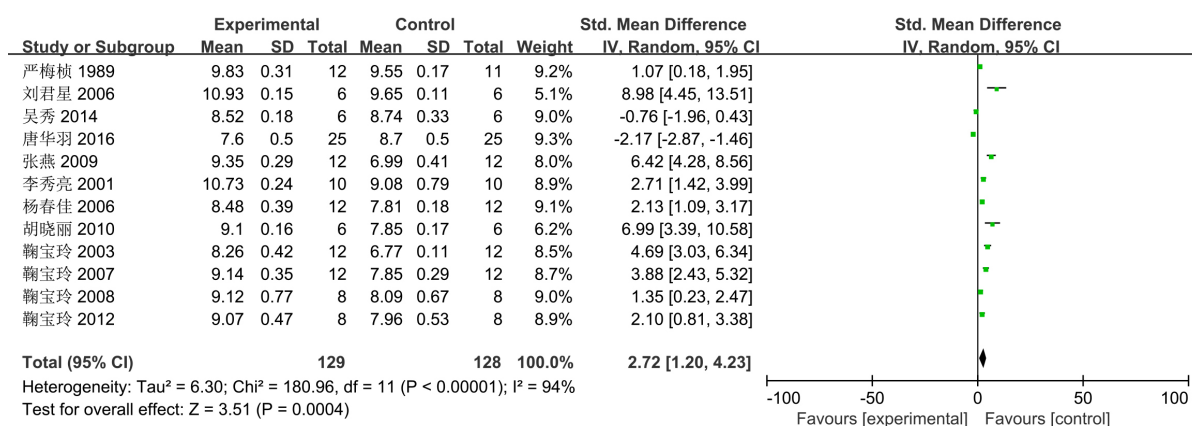


Figure 3. Forest plot of bifidobacterium
图 3. 双歧杆菌 Meta 分析森林图

4.2. 乳酸杆菌

为评价四君子汤对乳酸杆菌的影响，纳入 12 项研究[5]-[16]共 258 例，其中实验组 129 例，对照组 129 例，见图 4。根据异质性检验 P < 0.00001，乳酸杆菌差异检验的 I² 值为 93%，说明研究之间存在异

质性,故采用随机效应模型分析。结果表明,实验组服用四君子汤后乳酸菌水平高于对照组(SMD = 2.51, 95% CI [1.11, 3.91], P = 0.0004), 两组比较差异有统计学意义。四君子汤灌胃实验组和蒸馏水灌胃对照组乳酸杆菌水平具有明显差异, 故判断四君子汤对乳酸杆菌产生影响。

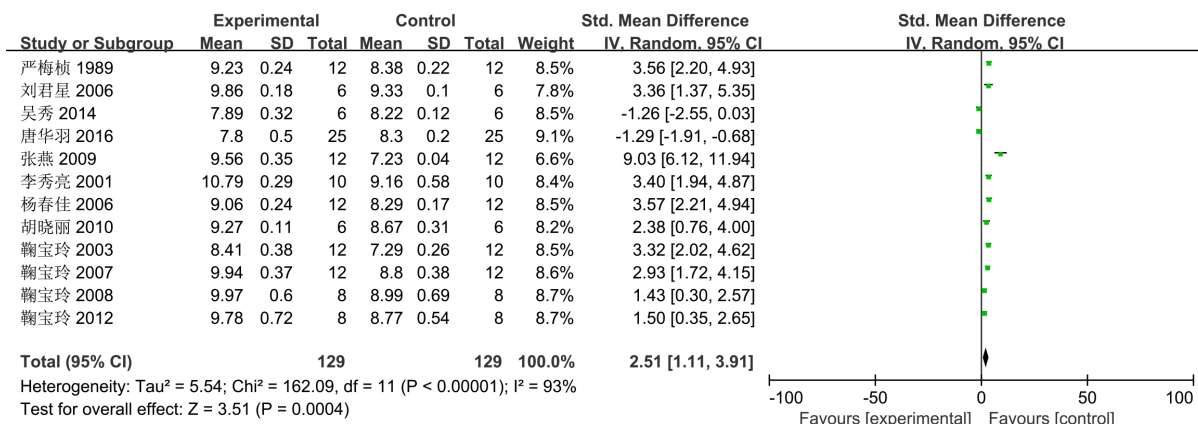


Figure 4. Forest plot of lactobacillus

图 4. 乳酸杆菌森林图

4.3. 肠杆菌

为评价四君子汤对肠杆菌的影响, 纳入 12 项研究[5]-[16]共 254 例, 其中实验组 129 例, 对照组 125 例, 见图 5。根据异质性检验 P < 0.00001, 肠杆菌差异检验的 I² 值为 86%, 说明研究之间存在异质性, 故采用随机效应模型分析。结果表明, 实验组服用四君子汤后肠道细菌水平低于对照组(SMD = -0.47, 95% CI [-1.26, 0.32], P = 0.24)。两组间差异不具有统计学意义。

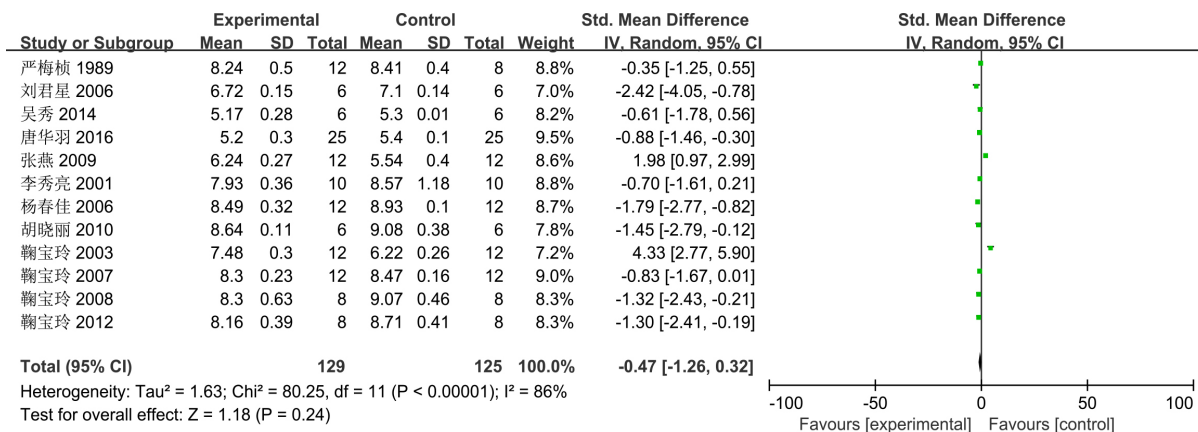


Figure 5. Forest plot of enterobacter

图 5. 肠杆菌森林图

4.4. 肠球菌

为了评价四君子汤对肠球菌的影响, 纳入 10 项研究[7]-[16]共 191 例, 实验组为 98 例, 对照组为 93 例, 见图 6。根据异质性检验 P < 0.00001, 肠球菌差异检验的 I² 值为 85%, 说明研究之间存在异质性, 故采用随机效应模型分析。结果表明, 实验组服用四君子汤后肠球菌水平低于对照组(SMD = -1.32, 95%

CI [-2.25, -0.38], P = 0.006), 两组比较差异有统计学意义。四君子汤灌胃实验组和蒸馏水灌胃对照组肠球菌水平具有明显差异, 故判断四君子汤对肠球菌产生影响。

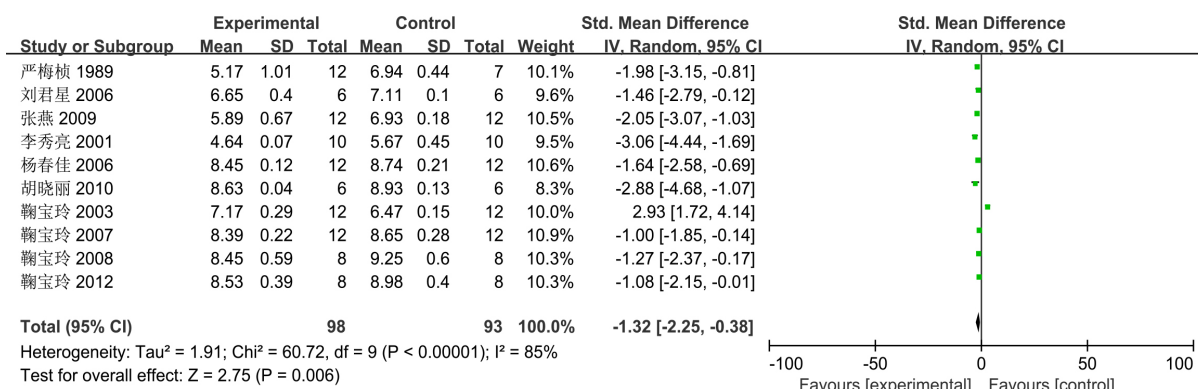


Figure 6. Forest plot of enterococcus
图 6. 肠球菌森林图

4.5. 拟杆菌(类杆菌)

为了评价四君子汤对拟杆菌门(Bacteroidetes)的影响, 纳入 5 项研究[5] [6] [9] [14] [16]共 128 例, 实验组 65 例, 对照组 63 例, 见图 7。根据异质性检验 P < 0.00001, 拟杆菌门差异检验的 I² 值为 93%, 说明研究之间存在异质性, 故采用随机效应模型分析。结果表明, 实验组拟杆菌门水平低于对照组(SMD = -0.30, 95% CI [-1.95, 1.35], P = 0.72), 两组比较差异不具有统计学意义。

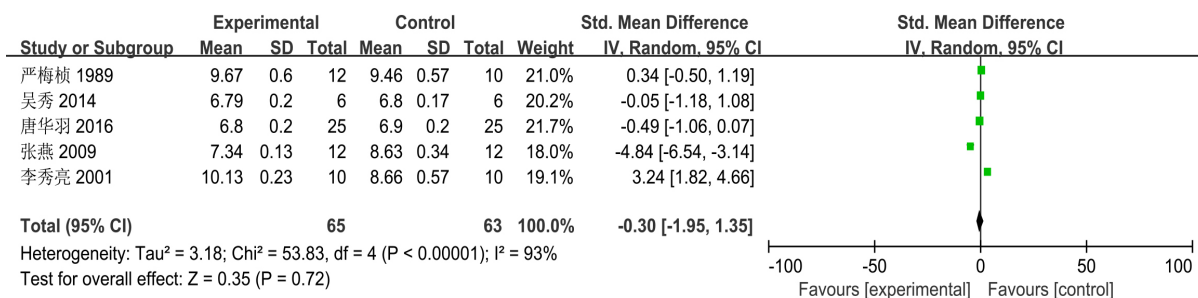


Figure 7. Forest plot of bacteroidetes
图 7. 拟杆菌森林图

4.6. 发表偏倚

漏斗图对于发表偏倚的判断结果稳定性取决于纳入研究数量, 当纳入文献数量较少时, 其结果往往不太稳定, 见图 8。对于双歧杆菌的偏倚程度分析可见明显不对称且集中于漏斗图上部, 提示纳入的 12 篇文献存在一定程度的发表偏倚。

4.7. 敏感性分析

改变文献纳入标准, 对异质性为 93% 的双歧杆菌 Meta 分析数据进行敏感性分析, 通过对于 12 项纳入文献[5]-[16]的逐一排查, 发现唐华羽 2016 [5]实验数据对 Meta 分析结果影响较大, 产生较大偏倚, 故予以删除。删除后的 Meta 分析结果为: (SMD = 3.04, 95% CI [1.84, 4.23], P < 0.00001), 异质性 I² 较

前者减少至 87%，见图 9。对其产生的较大异质性进行分析：不明确是否随机分组，故存在较大实验误差。

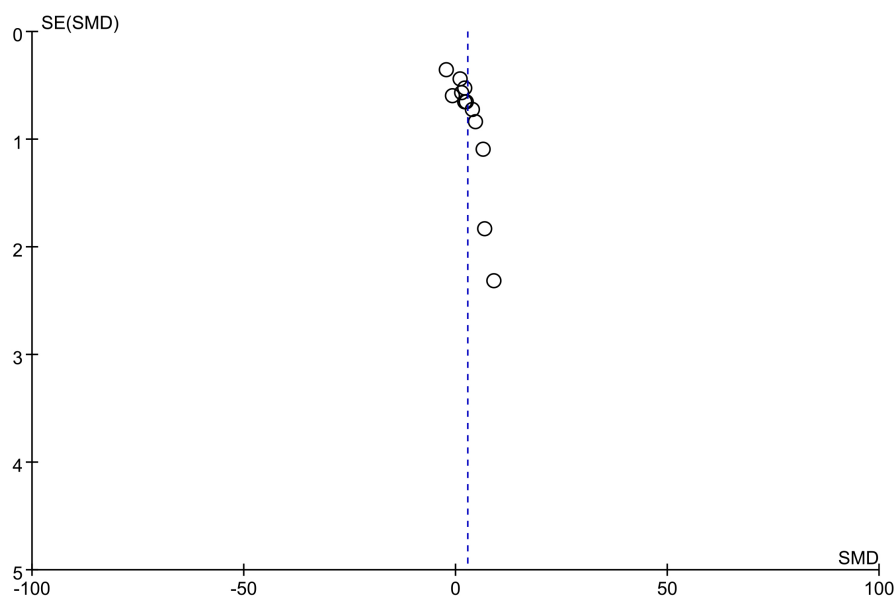


Figure 8. Funnel plot for Meta analysis of bifidobacteria
图 8. 双歧杆菌 Meta 分析漏斗图

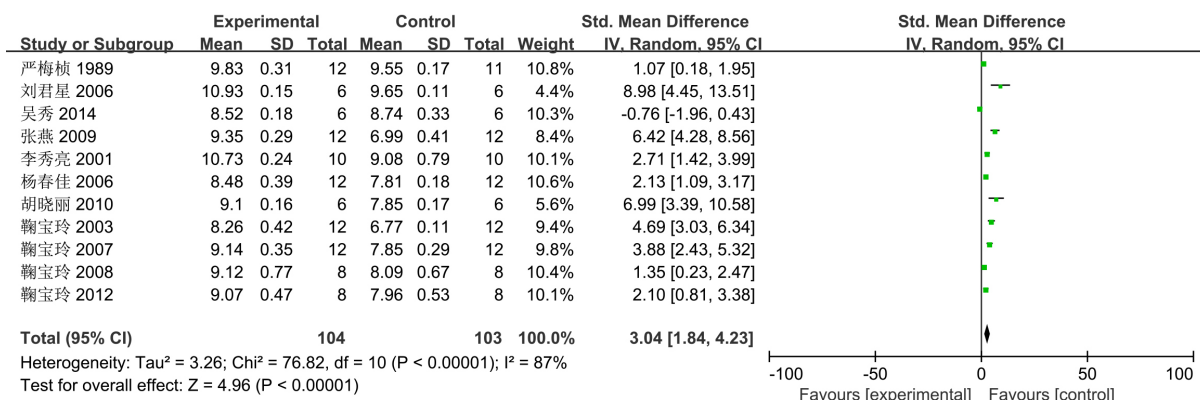


Figure 9. Sensitivity analysis of bifidobacteria
图 9. 双歧杆菌敏感性分析

5. 讨论

据研究估计人体肠道菌群数量是人体细胞总数的 10 倍之多，肠道微生物是人体最复杂的微生态系统 [17] [18]，肠道菌群失调会引起心脑血管疾病、肥胖、肠易激综合症、糖尿病、炎症性肠病、营养不良、肝硬化、慢性肾病、过敏性湿疹、胃肠道癌症、艾滋病、自身免疫性疾病以及精神性疾病等 [19]，而中医基本理论与现代肠道菌群研究结果有较多契合点，适宜广泛应用于肠道菌群紊乱的治疗上。

四君子汤调节肠道菌群有效性表现在三个方面：作用机制、与中医理论契合和较西药的优越性。四君子汤多糖作用于肠道菌群可概括为肠道微生物群和草药之间的相互作用机制，归因于可吸收活性小分子和肠道微生物群及其分泌物的改变 [20] [21] [22]。同时四君子汤作为中药经方，出自宋代《太平惠民和

剂局方》，为著名的补气健脾方，临床用于脾胃气虚，胃纳不佳，食少便溏[3]。肠道菌群与中医理论中“脾”的生理功能密切相关，其互为因果[1]。其调节肠道菌群作用更优，有效正影响肠道优势菌群，提升肠道菌群多样性[23]-[28]，进而提升个体免疫、消化、抗病能力。且中医药调节肠道菌群较抗生素类药物有明显优势。现代抗生素的应用尤其是长期广谱抗生素的应用，会引起肠道微生态失调，进而形成并积累耐药菌[17][18]。通过四君子汤作用于肠道，参与人体的消化、营养吸收、能量供应、脂肪代谢、免疫调节、抗病等诸多方面[17][19][23][29][30]，对个体进行维稳调节的中医治疗方式已广泛应用于现代医学，适宜予以推广并广泛应用于临床。

本研究共纳入 12 篇文献，进行 Meta 分析，四君子汤有效成分对于双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌均具有较显著影响。四君子汤能够辅助构建微生物环境，维持肠道稳定。期待上述结果能够有更合理实验设计、大样本、多中心的随机双盲对照试验研究，对于分配隐藏、选择性报道、评分相对更高的文献进行集中分析，以期四君子汤对小鼠肠道菌群影响研究提供更加可靠的数据基础和实验依据。

本研究尚存在的问题：① 纳入文献方法学质量偏低，用改良 Jadad 量表[4]评分显示，均为低质量文献，且多数对于分配隐藏、选择性报道以及盲法未明显提及。故根据这些方面不能排除选择性偏倚、报告偏倚；② 以双歧杆菌菌群为代表的漏斗图显示，图形不对称，集中分布与图形上方，提示存在发表偏倚。且对拟杆菌只进行了 5 篇文献数据分析，不排除发表偏倚的可能性。

6. 展望

炎症性肠病(Inflammatory Bowel Disease, IBD)包括溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's Disease, CD)，是一种受免疫、感染、环境、遗传等多方面因素影响的慢性复发性非特异性肠道炎性疾病[31][32][33][34]，UC 病变部位连续分布于结肠粘膜以及粘膜下层，CD 发病位置分散于从口腔到肛门的肠胃道的各部分。IBD 临床症状主要为腹痛、发烧、血便、肠梗阻、腹泻等且与发病位置相关[31][32][33][34]。据估计，截止 2020 年 5 月，IBD 在英国患病人数达 25 万人，而美国患病人数则多达 120 万人，近年在发展中国家患病人数逐渐上升，更有最新数据显示，我国的 IBD 发病率居亚洲首位，且呈逐年上升态势[34]。

基于四君子汤对于肠道菌群的特殊作用，联想到其具有缓解炎症性肠病(IBD)的可能性。目前，国内外治疗 IBD 的主要药物为糖皮质激素、氨基水杨酸、益生菌和免疫抑制剂等，但服用后多发生不良反应，且多数患者长期服用后可能导致肠胃疾病加重[33]。多个研究证明，IBD 病症的发生发展和肠道菌群具有一定联系：IBD 患者肠道菌群多样性下降，病症发生发展时引起肠道菌群稳态失衡[35][36][37][38]。根据已有研究显示的肠道菌群自身作用机制和免疫屏障的维稳调节作用，联系本研究结果：四君子汤可能具有调节肠道菌群、增加肠道菌群多样性的功效，故推测四君子汤对 IBD 的诱导和缓解可能发挥一定作用，以期临床治疗 IBD 提供新的、待为考究的思路和方向。

基金项目

成都中医药大学杏林学者学科人才科研提升计划(ZRQN2020001)；四川省青年科技创新团队项目(19CXTD0055)。

参考文献

- [1] 马祥雪, 王凤云, 符竣杰, 唐旭东. 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 210-215.
- [2] 刘杨. 四君子汤对动物肠道菌群失调及正常胃肠功能的药理研究[J]. 世界临床医学, 2016, 10(10): 170-171.

- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1995: 460.
- [4] 马捷, 刘莹, 钟来平, 张陈平, 张志愿. Jadad 量表与 Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照试验质量评价中的应用与比较[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2012, 10(5): 417-422.
- [5] 唐华羽, 李玉芝, 李长德, 等. 四君子汤总多糖对小鼠肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 陕西中医, 2016, 37(12): 1688-1691.
- [6] 吴秀, 周联, 罗霞, 等. 四君子汤多糖对脾虚小鼠肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 12-14.
- [7] 鞠宝玲, 唐小云, 张红军, 等. 四君子汤对脱污染小鼠肠道菌群及肠粘膜免疫功能影响的研究[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(5): 1-3.
- [8] 胡晓丽, 施中凯, 吴晓岩, 等. 纳米化四君子汤对免疫抑制小鼠肠道菌群的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2010, 33(1): 60-62.
- [9] 张燕, 罗予. 加味四君子汤改善小鼠肠黏膜屏障作用的研究[J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(4): 316-317, 326.
- [10] 鞠宝玲, 宋宝辉, 唐小云, 等. 四君子汤对肠道菌群失调小鼠的调整作用及机制研究[J]. 牡丹江医学院学报, 2007, 28(5): 20-23.
- [11] 鞠宝玲, 陆叶, 杨景云. 四君子汤对抗生素脱污染小鼠肠道菌群失调的预防作用[J]. 牡丹江医学院学报, 2003, 24(2): 16-17.
- [12] 刘君星, 王琳, 薛艳华, 等. 四君子汤对衰老小鼠肠道菌群的影响[J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(12): 1683-1684.
- [13] 鞠宝玲, 徐艳敏, 刘秋梅, 等. 四君子汤及其纳米制剂对脱污染小鼠肠屏障的影响[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(2): 10-12.
- [14] 严梅祯. 四君子汤对实验性脾虚小鼠肠道菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 1989, 1(1): 40.
- [15] 杨春佳, 苏德望, 杨龙友, 等. 四君子汤改善辐射小鼠肠道菌群失调的研究[J]. 黑龙江医药科学, 2006, 29(6): 49-50.
- [16] 李秀亮, 高永翔, 周淑芳, 等. 益元止泻颗粒对脾虚泄泻小鼠肠道菌群的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2001, 24(3): 10-11.
- [17] 门昌君, 张国梁, 王飒. 肠道微生态与人体疾病相关性研究现状[J]. 继续医学教育, 2020, 34(3): 142-145.
- [18] 孙瑞民, 李彤. 细菌获得性耐药性与人类大肠菌群[J]. 中国微生态学杂志, 1997, 9(4): 62.
- [19] 肖翠霞, 吴科锐, 韩凌. 中医药对肠道菌群的影响研究进展[J]. 中成药, 2017, 39(6): 1239-1243.
- [20] Qin, J., Li, R., Raes, J., *et al.* (2010) A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing. *Nature*, **464**, 59-65.
- [21] Gao, B.B., Wang, R.J., Peng, Y. and Li, X.B. (2018) Effects of a Homogeneous Polysaccharide from Sijunzi Decoction on Human Intestinal Microbes, Including Structures and Metabolites, *in Vitro*. *Journal of Ethnopharmacology*, **224**, 465-473. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.06.006>
- [22] Zhao, T.T., Wang, Z., Liu, Z.L. and Xu, Y.H. (2020) Pivotal Role of the Interaction between Herbal Medicines and Gut Microbiota on Disease Treatment. *Current Drug Targets*. <https://doi.org/10.2174/1389450121666200324151530>
- [23] 鞠宝玲, 陆叶, 朱伟, 等. 不同剂量四君子汤对急性肝衰竭小鼠屏障功能的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2012, 33(4): 1-3.
- [24] 任光友, 张贵林, 卢素琳, 等. 四君子汤对动物肠菌失调及正常胃肠功能的药理研究[J]. 中成药, 2000, 22(7): 504-506.
- [25] 孟良艳, 陈秀琴, 石达友, 等. 四君子汤对脾虚大鼠肠道菌群多样性的影响[J]. 畜牧业医学报, 2013, 44(12): 2029-2035.
- [26] 钟婧, 张俊杰, 李珂, 叶贺贺, 张淑静, 葛东宇, 吴莹. 高通量测序研究中药复方对流感病毒感染小鼠肠道菌群的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(7): 54-64.
- [27] 王卓, 彭颖, 李晓波. 四君子汤对两种脾虚模型大鼠肠道菌群紊乱的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(9): 825-829.
- [28] 黄文武, 彭颖, 王梦月, 彭崇胜, 李晓波. 四君子汤及其单味药水煎液对脾虚大鼠肠道菌群的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 8-15.
- [29] 潘华新, 王丽虹, 罗霞, 等. 四君子汤总多糖对化疗荷瘤小鼠脾脏和派氏结及肠系膜淋巴细胞的影响[J]. 中药新

- 药与临床药理, 2012, 23(4): 438-440.
- [30] 梁华, 朱明雪, 孙燕佩, 等. 四君子汤、四物汤的免疫调节作用研究进展[J]. 中医药信息, 2012, 29(3): 136-137.
- [31] 谭蓓, 钱家鸣. 炎症性肠病与肠道菌群[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(5): 399-402.
- [32] Hiroshi, N. (2020) Treatment of Inflammatory Bowel Disease from the Immunological Perspective. *Immunological Medicine*, **43**, 79-86. <https://doi.org/10.1080/25785826.2020.1751934>
- [33] 李成曦, 王颖异, 李建萍, 王雨萌, 张森, 段金廛, 郭建明. 靶向肠道细菌呼吸及能量代谢调控炎症性肠病进程的治疗策略分析[J]. 药学学报, 2020, 55(9): 2008-2018.
- [34] Podolsky, D.K., 夏冰, 陈志涛. 炎症性肠病的发病机制[J]. 中华消化杂志, 2008(12): 797-799.
- [35] Wang, H.Y., Zhou, C.L., Huang, J.X., Kuai, X.Y. and Shao, X.Y. (2020) The Potential Therapeutic Role of *Lactobacillus reuteri* for Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Translational Research*, **12**, 1569-1583.
- [36] 杨爽, 宋光. 肠道菌群在溃疡性结肠炎中的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(6): 826-829.
- [37] 蔚晓霞, 刘占举, 胡艺, 杜冬梅, 王志威. 炎症性肠病患者的肠道菌群分布与血清TNF- α 与IL-6水平的相关性[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(16): 3076-3078+3102.
- [38] 周艳. 炎症性肠病患者肠道菌群变化与发病机制的相关性[J]. 医疗装备, 2017, 30(2): 17-18.