

## 基于肠道微生态的白术散作用机制研究进展

文雯<sup>1</sup>, 程祖强<sup>2</sup>, 侯凯<sup>\*1</sup>

1 四川农业大学农学院, 四川 成都 611130

2 四川省自然资源科学研究院, 四川 成都 610015

文雯, 程祖强, 侯凯. 基于肠道微生态的白术散作用机制研究进展[J]. 微生物学通报, 2022, 49(2): 769-780

Wen Wen, Cheng Zuqiang, Hou Kai. Research progress on the action mechanism of Baizhu powder based on intestinal microecology[J]. Microbiology China, 2022, 49(2): 769-780

**摘要:** 肠道作为人体消化吸收的重要场所, 是人体最大的免疫器官, 在维持正常生理活动中发挥着非常重要的作用。随着人类饮食的多元化, 肠道菌群对健康的影响吸引了越来越多的关注。肠道微生态与免疫、代谢系统疾病和肿瘤等 50 多种疾病相关, 同时疾病也会影响肠道菌群, 通过饮食调节和用药会影响肠道菌群, 进而影响健康。白术散是以食药两用药材为主的方剂, 能够改善肠道微生态、健脾益气、和胃生津, 进而达到调整人体健康的目的。近年来, 诸多临床研究和动物试验在研究白术散治疗肠道菌群失调相关疾病方面取得了显著进展。本文就白术散对肠道微生态的作用机制进行总结, 以为临床研究白术散治疗肠道相关疾病提供一些理论依据和实验基础。

**关键词:** 白术散; 肠道微生物; 酶活性; 作用机制

## Research progress on the action mechanism of Baizhu powder based on intestinal microecology

WEN Wen<sup>1</sup>, CHENG Zuqiang<sup>2</sup>, HOU Kai<sup>\*1</sup>

1 College of Agronomy, Sichuan Agricultural University, Chengdu 611130, Sichuan, China

2 Sichuan Academy of Natural Resources Sciences, Chengdu 610015, Sichuan, China

**Abstract:** As an important organ for digestion and absorption, intestinal tract is the largest immune organ of human body and plays a very important role in maintaining normal physiological activities. With the diversification of human diet, more attention has been attracted about the impact of intestinal flora on health. Intestinal microecology is related to more than 50 diseases including immunity,

基金项目: 国家中医药管理局重大项目第四次全国中药资源普查项目(GZY-KJS-2018-004)

Supported by: The Fourth National General Survey of Traditional Chinese Medicine Resources, a Major Project of the State Administration of Traditional Chinese Medicine (GZY-KJS-2018-004)

\*Corresponding author: E-mail: hking@sicau.edu.cn

Received: 2021-07-01; Accepted: 2021-09-03; Published online: 2021-10-20

metabolic system diseases, tumors and so on. There is no doubt that diseases can also affect the human intestinal flora. Baizhu powder is a prescription mainly composed of edible medicinal plant materials, which can improve the intestinal microecology, invigorate spleen and replenish Qi, promote the secretion of saliva or body fluid and reinforcing the stomach, to achieve the purpose of maintaining human health. In recent years, many clinical studies and animal experiments have made remarkable progress in the treatment of intestinal flora disorders related diseases with Baizhu powder. This paper summarizes the mechanism of Baizhu powder on intestinal microecology, in order to provide some theoretical and experimental basis for clinical research on Baizhu powder in the treatment of intestinal related diseases.

**Keywords:** Baizhu powder; intestinal microorganism; enzymatic activity; action mechanism

人体并非一个单纯的个体,而是由体内微生物和人体细胞共同构成的“超级生物体(superorganism)”<sup>[1]</sup>。与我们共生共栖的微生物对我们的生长生活起着重要作用,但它们对健康和疾病的决定作用却被我们长期忽视<sup>[2]</sup>。肠道作为人体最大的排泄和消化器官,具有大量的微生物,这群微生物依靠我们的肠道生活,同时帮助完成多种人体自身无法完成的生理生化功能,在保障人体正常机体功能和免疫防御功能中具有极其重要的作用,进而影响我们的健康<sup>[3]</sup>。一方面,肠道有益微生物在提高宿主免疫力、促进消化、调节肠道内分泌功能和药物代谢功能等方面担当着重要角色<sup>[4]</sup>;另一方面,多种疾病状态如神经系统疾病、心血管疾病、胃肠道疾病、癌症等,会破坏肠道和其他组织内微生物的微妙平衡,进一步加剧病情发展。数据显示,我国患有肠胃病的人数多达 2.3 亿人,其中约有 40%患者长时间受到肠胃病的烦扰,每年因肠胃病死亡的人数高达 50 万人。更为严峻的是,这些数据仍呈上升趋势。

据估算,人体健康肠道中含有超过  $10^{14}$  个微生物,是人体细胞总数的 10–20 倍<sup>[5]</sup>,而人体肠道微生物的基因总量大约是人体基因总量的 100 倍<sup>[6]</sup>。肠道微生物有自己的平衡态,在长期的共进化过程中与宿主形成一个相对稳定、相互

制约的稳态。当处于肠道菌群平衡状态时,肠道微生物及其产生的次生代谢物直接或间接地参与到宿主的物质代谢吸收及能量转化过程<sup>[7]</sup>;而当这种平衡遭到破坏时,致病菌和条件致病菌就会入侵宿主肠道,致使其免疫力下降并造成消化功能障碍,产生病理变化,从而增加肠道炎症及对感染的易感性<sup>[8]</sup>。肠道微生物能分泌多种药物代谢酶,这些酶主要通过水解、还原反应转化中药成分,降低或消除其毒副作用,改变其药物作用功能,比如肠道微生物可通过“生物活化”使原本无活性的物质转变为有活性的药理成分<sup>[9-10]</sup>。

本课题组前期研究表明中药可影响微生物生物膜(biofilm),从而影响致病菌活性<sup>[11]</sup>。有些中药活性成分能够作用于微生物,促进有益微生物的生长发育,抑制有害菌的生长繁殖<sup>[12]</sup>,进而起到调整肠道微生态的作用。

白术散出自北宋《小儿药证直诀》,其创制人为中医儿科鼻祖钱乙,是由四君子汤加木香、藿香和葛根组成的补益类中药,具有和胃生津、健脾益气的功效,主要治疗脾胃虚弱、津虚内热之证。研究证明,白术散对溃疡性结肠炎、小儿迁延性腹泻及霉菌性肠炎<sup>[13-14]</sup>等多种肠道疾病有很好的疗效,同时在由抗生素引起的腹泻疾病方面也疗效显著<sup>[15]</sup>。白术散通过促进肠道有益菌的生长繁殖来提高机体免疫力、抑制有害菌的

生长,进而平衡肠道微生物菌群。本文通过总结白术散对肠道微生态的作用机制,以期为临床研究白术散治疗肠道相关疾病提供一些理论依据和实验基础。

## 1 治疗肠道疾病的白术散用药情况

白术(*Atractylodes macrocephala* Koidz.)系菊科苍术属多年生草本植物,其味苦、甘、温,是一种常用的大宗中药材,具有补脾健胃、燥湿利水、止汗安胎等功能。以白术为主的方剂增减及剂型优化能够更好地适应一病一方,为临床随证施药提供了可能。治疗肠道疾病如治疗溃疡性结肠炎、肠易激综合征、肥胖和糖尿病等多采用含白术的经典名方化裁,如参苓白术散、七味白术散和四君子汤,其中参苓白术散是应用最广的方剂。参苓白术散由人参 100 g、茯苓 100 g、白术(炒)100 g、山药 100 g、白扁豆(炒) 75 g、莲子 50 g、薏苡仁(炒) 50 g、砂仁 50 g、桔梗 50 g、甘草 100 g 组成。研究发现参苓白术散具有调节肠道水液转运和分布、抑制炎症反应、肠黏膜屏障修复、增强肠道动力及调节肠道微生物菌群等作用,能够提高肠道双歧杆菌和乳酸杆菌等有益菌含量,降低肠球菌及大肠杆菌等有害菌的含量<sup>[16]</sup>。此类含白术的成方制剂能够调节微生态平衡,对肠道微生物多样性及其代谢和酶活等产生影响,并通过外界环境创造适宜益生菌的环境。

## 2 白术散对肠道微生物及其酶活的调节

### 2.1 白术散对肠道微生物的影响

#### 2.1.1 白术散对肠道微生物数量的影响

谭周进等<sup>[17]</sup>对小鼠肠道可培养微生物展开了研究,在通过抗生素处理进行造模后,模型组

肠道内真菌(包括霉菌及酵母菌)和细菌总数均显著低于对照组;而使用七味白术散汤剂治疗后,与对照组相比培养基中酵母菌数目显著上升。酵母菌是一种常见的肠道微生物,主要用于调节肠道消化吸收、调理肠道微生态平衡、改善免疫应答能力等方面<sup>[18]</sup>。酵母菌能够刺激肠黏膜分泌免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 和其他免疫球蛋白等物质,还可促进乳酸杆菌的生长,而乳酸菌能阻止病原菌对肠道的侵入和定殖,抑制病原菌活性和抗感染,保持肠道的微生态平衡,加强机体免疫力,预防和抑制肿瘤的发生,促进消化,抑制内毒素的产生等<sup>[19]</sup>。此外,酵母菌还能够产生大量 B 族维生素和氨基酸以促进消化、营养物质的吸收及有益菌的生长<sup>[20]</sup>,还能直接参与构成生物屏障,抑制病菌和条件致病菌生长繁殖,促进优势菌群生长,平衡肠道微生态<sup>[21]</sup>。与此同时,肠道酵母菌的代谢产物能够调节肠道内的微生态,从而增强机体的免疫力和抗病力<sup>[22]</sup>。由此推断,七味白术散可通过促进酵母菌数量的增长及抑制有害菌的增殖,从而调节肠道微生态。

除了对酵母菌的作用,七味白术散还可使失衡肠道内的大肠杆菌数量恢复到正常水平<sup>[23]</sup>。大肠杆菌是重要的人体肠道微生物,能够抑制肠道内分解蛋白质的微生物生长,降低其对人体的伤害。七味白术散可能通过调控大肠杆菌数量改善微生态失衡所致腹泻<sup>[24]</sup>。由此可知,白术散对肠道微生物的调节作用是有益的,药剂中的皂苷和多糖<sup>[25-27]</sup>类物质可促进肠道微生物的生长,其对益生菌的促进效果较肠道致病菌或条件致病菌<sup>[28]</sup>更优,如肠道中的酵母菌分解利用多糖以供其生长<sup>[29]</sup>。然而白术散通过何种途径影响微生物的哪些靶点发挥药效,此方面的作用机制尚属未知。此外,肠道中微生物种类数量庞大,已研究的部分微乎其微,还需要展开大量研究。

### 2.1.2 白术散对肠道微生物多样性的影响

张华玲等<sup>[30]</sup>通过造模后实验得到 1/2 剂量超微汤药,主要作用于小鼠肠道微生物群落功能多样性及最常见种优势度和均匀度的恢复;而传统汤药治疗组则着重于丰富度和种类中个体分布均匀度的恢复,可见二者对小鼠肠道微生物各种多样性指数和均匀度的调整作用是不同的,但都有利于失调小鼠肠道中微生物最常见种均匀度的恢复。超微中药技术在破碎药物细胞壁的同时不改变其分子结构,促进了药效的发挥和利用<sup>[19]</sup>。超微处理后的中药饮片表面积增大,颗粒大小细微匀称,孔隙度高,溶剂与中药成分接触面积增大,药物粒子更大程度地分散、溶解在溶剂中<sup>[31]</sup>。张华玲等<sup>[30]</sup>发现 1/2 剂量超微汤药的七味白术散调控作用优于传统汤药,有效成分的溶出速度及溶出率更高,药效更强且更节约药材。这说明超微技术既减免了中药繁复的煎煮处理和携带困难,又提高了中药的利用度,疗效明显优于传统饮片<sup>[32]</sup>。

经过七味白术散处理的肠道微生物菌群中厌氧和兼性厌氧微生物的活性随治疗时间的延长而增加<sup>[33]</sup>。由此可见,白术散促进了肠道微生物多样性的增加,但存在的问题依然是其对肠道微生物多样性影响的具体靶点途径及研究广度还相当匮乏。此外,白术散如何处理各微生物菌群间的组成及含量关系以平衡肠道微生态,其内含的特定物质与特定微生物间的对应关系都值得去探讨。

中药口感不佳、服药的依从性差是限制中医药发展的一项重要因素<sup>[34]</sup>,而蔗糖滋润心肺、疏肝理气、健脾和中,常在中药使用中用作甜味剂,在制剂中起着赋形和矫味剂的作用<sup>[35-36]</sup>。蒲俊安等<sup>[37]</sup>通过实验发现,从条带数、OTU 数量上分析,加糖与否的 2 种七味白术散处理均能有效治疗肠道菌群失衡,二者无明显疗效差异;然

而从相似性、多样性指数分析,不加糖组治疗腹泻肠道细菌种类的恢复程度比加糖组更强;但在聚类分析、主成分分析方面,不加糖组较加糖组更接近正常组,治疗效果也更优,这与彭昕欣等研究结果相同,蔗糖的加入增加了白术散制剂的黏度,使其中的有效成分被吸附沉淀,生物利用度降低,或是蔗糖作为碳源发酵而被肠道微生物利用,导致疗效减弱<sup>[38]</sup>。另外,加入蔗糖后大肠杆菌等多种肠道有害菌的数量也会增加,损伤肠道,致使疗效降低<sup>[39-40]</sup>。综上所述,蔗糖对七味白术散的疗效有一定的影响,在临床用药时不加蔗糖效果更理想。

### 2.1.3 白术散对肠道微生物群落代谢变化的影响

王春晖等经抗生素造模和七味白术散治疗后,通过碳源代谢的聚类分析发现造模后模型菌群对碳源的利用情况较单一;而经过 2 种药型治疗后,小鼠肠道微生物对碳源的利用更加多样化,可见七味白术散对调节肠道微生物的治疗效果比较显著, BiologEco 数据说明肠道内微生物能够代谢大部分 Eco 板上的碳源,但其对特定碳源的利用能力仍有差异<sup>[33]</sup>,这与张华玲等<sup>[30]</sup>的研究结果相同。这些研究都说明造模后七味白术散对小鼠肠道微生物群落代谢有着显著的影响,可能是通过提高有益菌的数量及代谢活性而减缓病症,也可能是通过增加代谢产物抗菌或抑制有害菌的生长发育,但白术散中药理成分对微生物组成及代谢的作用途径还亟待探索。

## 2.2 白术散对肠道酶活性的影响

微生物在生长过程中会产生影响肠道消化作用的多种酶。谭周进等<sup>[17]</sup>经过研究发现,经传统饮片治疗后,蛋白酶、淀粉酶及纤维素酶活性上升;D-木糖的代谢需要纤维素酶的作用。张华玲等<sup>[30]</sup>研究发现七味白术散通过调控肠道微生物产生的纤维素酶的活性,促进了肠道对有机化合物如蛋白质、纤维素等的利用。此外,七味

白术散汤剂还通过对各类小鼠肠道微生物的调节作用,使得肠道有益菌可通过生物拮抗作用抑制抗生素相关性腹泻致病菌和条件致病菌的生长,进而平衡肠道微生态,影响肠道菌群的代谢酶系及其代谢活性<sup>[18]</sup>。可见七味白术散疗效的主要机理可能是通过改变肠道微生物的数量或优势种类,进一步影响其相关代谢酶的活性,进而达到恢复肠道正常机能的功效。

### 2.3 白术散中各单味药对肠道菌群的影响

白术散由 7 种中药材组成,蒋婕等<sup>[41]</sup>将供试标准菌株菌液接种到相应的培养基上体外培养菌种,再将含有各单味药药液的滤纸片放入培养皿中培养,通过测定抑菌圈直径的方式测定各药物对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、产气杆菌、沙门氏菌、绿脓杆菌、假丝酵母和酿酒酵母的抑菌效果。实验结果显示,人参对大肠杆菌、绿脓杆菌、产气杆菌、假丝酵母和酿酒酵母都有较明显的抑制效果;因为含有丰富的黄酮类(甘草黄酮、甘草素、异甘草素、异甘草黄酮等)、三萜类(甘草酸、甘草次酸等)成分<sup>[42]</sup>,甘草的抑菌效果较人参更好且只对绿脓杆菌无抑制效果;而藿香叶对产气杆菌和金黄色葡萄球菌有较突出的抑制作用;白茯苓对大肠杆菌、产气杆菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌均有抑菌效果;炒白术、木香两者均仅对产气杆菌有抑菌作用;然而葛根对此试验中的 7 种供试菌均未呈现抑菌作用<sup>[43]</sup>。由此可见,七味白术散中单味药人参和甘草的抗菌谱较大且可能在药效中发挥主要作用,但其成分中仍有部分中药如人参的作用机理还有待进一步研究。单味药可抑制的肠道病原菌有限,但数种单味药物联用则具有较大的抗菌谱。这些成分对群体效应的影响可抑制致病因子的出现,对维持肠道菌群正常活动具有重要意义。

中医是以整体观念和辨证施治为原则,治疗

过程中,依据临床辨证的结果,根据患者的某些症状和体征与经典方证不同,在处方用药时就会有所调整。陈倩等<sup>[43]</sup>治疗脾虚湿盛、正虚邪恋的虚实夹杂类腹泻的时候,在保留七味白术散原方大部分健脾药物的同时,加入了清热化湿的药物,以达到攻补兼施的功效;与此同时以寒凉药中佐温补之品,用以干姜辅佐,既可以防苦寒伤胃,又能够起到健脾的功效。另外,还配伍白芷、防风等风药,用其“风能胜湿”振兴脾气之效。党参具有健脾燥湿的功效,所以加大了党参的用量,通常在 15 g 或以上,辅以少量干姜来温煦脾阳<sup>[44]</sup>。除此之外,加入猪苓、泽泻等渗水利湿的药品,可起到利小便实大便的作用。江育仁<sup>[45]</sup>认为“脾健不在补贵在运,而运脾贵在温”。在七味白术散基础上加用炮姜、高良姜、附片等温阳止泻的药物,起到运脾益气、升阳利湿的作用。由此可见,加减不同药品对于白术散的治疗药效均有一定的影响,可根据患者具体病症酌情调整处方,在临床应用方面具有重要指导意义。

## 3 白术散对肠道疾病相关组织器官及靶点的影响研究

### 3.1 抑制炎症反应

贾育新等<sup>[46]</sup>研究发现参苓白术散通过阻断大鼠 P38 蛋白(p38MAPK)信号通路,在降低肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )转录及翻译水平的同时,升高白细胞介素 4 (interleukin-4, IL-4)的转录及翻译水平,从而提高肠道黏膜对促炎因子的防御机能。此外,参苓白术散还可抑制核因子 $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信号通路以抑制肠道黏膜内炎症因子,较大程度地减轻大鼠肠道炎细胞的浸润,减少黏膜腺体的损伤<sup>[47]</sup>。Zhang 等通过实验发现,

与对照组相比,七味白术散高剂量组(31.2 g/kg)的 NLRP3 蛋白在结肠癌组织中的表达减少,由此推断,七味白术散的抗炎机制可能与抑制 NLRP3 炎症小体的形成从而抑制炎症反应有关<sup>[48]</sup>。在 NLRP3 炎症小体表达降低的同时,核苷酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结构域蛋白 6 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 6, NLRP6) 的表达升高,在抑制炎症因子白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )生成释放的同时促进杯状细胞的生长,进而缓解肠道炎症<sup>[48]</sup>。然而制剂中的白术能刺激 TH 细胞数量明显增加,增大 TH/TS 比率,矫正 T 细胞亚群的紊乱分布状态,可显著提高处于低下水平的白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2),增加位于 T 淋巴细胞表面的白细胞介素-2 受体(interleukin-2 receptor, IL-2R)蛋白的表达,这可能是一种白术调节免疫作用的机制<sup>[49]</sup>。值得思考的是,白术散在肠道中的此类通过增加 T 细胞数提升免疫功能的抗炎机制是否也通用于其治疗风寒、风湿、发热等的药效发挥中。

除此之外,孙必强等<sup>[50]</sup>通过观察 3 种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 (interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)和干扰素- $\alpha$  (interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ ) mRNA 表达的影响,结果显示,随着治疗时间的延长,七味白术散水煎液组、七味白术散滴剂组、七味白术散提取物组小鼠肠道黏膜上皮细胞的 IFN- $\alpha$  mRNA 表达逐渐下降,各时间点 IFN- $\alpha$  mRNA 表达均低于自然恢复组。这说明不同剂型的七味白术散都能恢复肠道微生态并保护小肠黏膜,具有良好的治疗作用,与刘卫东的研究结果<sup>[51]</sup>一致。

### 3.2 修复肠黏膜屏障

研究表明参苓白术散可显著降低溃疡性结

肠炎大鼠细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管间黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达,通过促使骨髓来源骨髓间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cell, MSC)向结肠黏膜靠近增多而外周血来源 MSC 减少以利于其修复<sup>[52-53]</sup>。与此同时,参苓白术散还可促进肠道紧密连接的修复进而促进肠黏膜屏障的修复<sup>[54]</sup>;而李晓冰等发现高剂量七味白术散可显著降低肠黏膜 TNF- $\alpha$  和白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)水平,显著增加肠系膜淋巴结 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>T 细胞比例,这说明七味白术散可能通过增加 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>调节性 T 细胞数量从而增强肠黏膜免疫功能<sup>[55]</sup>。

### 3.3 调节肠道水液代谢

肠道疾病的产生原因有很多,如病毒、细菌、寄生虫感染及环境不适、肠动力疾病等,但水分和营养物质的吸收障碍也是导致肠道疾病产生的重要原因之一。水通道蛋白表达发生改变致使肠腔中的水分不易吸收或分泌过多导致便秘或腹泻的发生。近年来,一些学者对肠道吸收相关载体蛋白进行了研究。康楠等<sup>[56]</sup>发现七味白术散能提高结肠黏膜组织水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4)的表达;高剂量的七味白术散(4.6 g/kg)可以提高水通道蛋白 8 (AQP8)的表达。另一项研究结果表明,七味白术散通过 ERK/p38MAPK 信号通路调节了对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中水通道蛋白 3、4 (AQP3、AQP4)的表达<sup>[57]</sup>。与此同时,李姿慧等<sup>[58]</sup>发现七味白术散对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜组织 AQP4 蛋白和 mRNA 的表达均具有改善作用。除前文提及作用外,参苓白术散抑制 p38MAPK 信号通路还可提高调控水通道蛋白的翻译水平,加速脾主运化水液功能的恢复,改善机体的水液代谢功能并恢复肠道正常机理<sup>[57-58]</sup>。水通道蛋白还能润滑肠道,维持正常

肠道排泄机能<sup>[59]</sup>。

由此可见,七味白术散通过提高 AQP 的表达促进水液的正常转运及吸收进而起到缓解病症的作用。

### 3.4 增强肠道动力

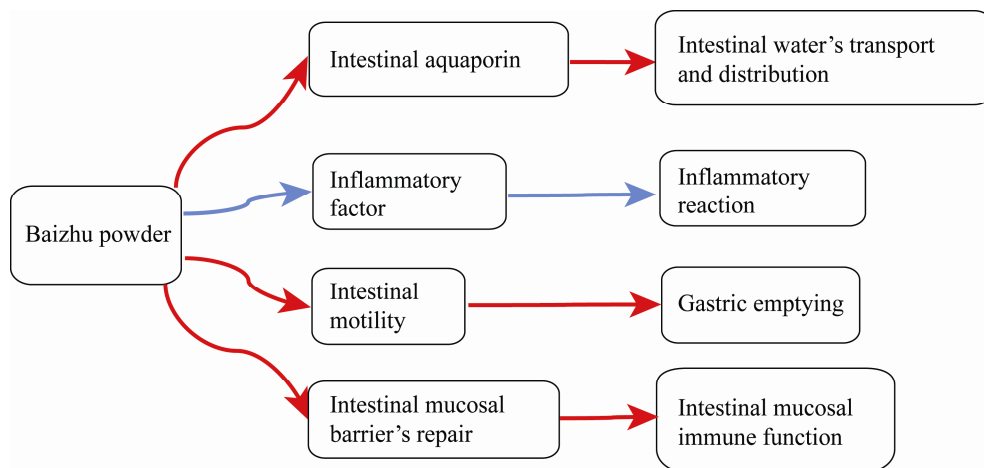
此外,白术散能明显提高小鼠小肠推进及胃排空功能。参苓白术散促进大鼠结肠平滑肌细胞的  $\text{Ca}^{2+}$  内流,增强瞬时受体电位阳离子通道 1 的表达水平,提高结肠平滑肌收缩力<sup>[60]</sup>。大剂量的白术煎剂有促进小鼠肠胃推进运动的作用,这种作用效应主要通过胆碱能受体介导, $\alpha$ -受体参与调节<sup>[61]</sup>。

## 4 研究展望

本文就白术散成分对肠道微生物的作用及影响进行综述,总结发现:(1)白术散通过多组

分调节肠道菌群,抑制有害菌生长发育的同时,又为有益菌生长提供营养,创造益生菌生存和成长的良好环境,进一步影响其相关代谢酶的活性,达到恢复肠道正常机能的目的;(2)白术散的作用如图 1 所示,是多器官、多途径、多靶点的,从整体上维持肠道菌群平衡,稳定肠道健康;(3)多种因素如剂型、给药途径等均可在一定程度上影响白术散的药效,值得深入探索研究。值得提出的是,白术散的大部分药材是药食两用植物,具有较好的安全性,可以用于肠道亚健康人群的长期预防。

肠道在人的免疫系统中起着重要的作用,而微生物在其中起着主导地位,关于白术散对肠道微生物作用的相关研究仍亟需开展,因此提出几点展望:(1)白术散通过何种途径影响微生物的什么靶点发挥药效,这种影响会怎样改变微生物



**图 1** 白术散对肠道疾病相关组织器官及靶点的影响 红色实线表示促进;蓝色实线表示抑制。白术散主要通过四个方面的作用影响肠道功能:1:通过促进调节肠组织水通道蛋白(aquaporin, AQP)影响肠道水液的转运和分布,影响肠液;2:通过降低炎症因子  $\text{TNF-}\alpha$  等缓解炎症反应;3:通过增强肠道动力,促进胃排空作用;4:通过修复肠黏膜屏障,增强肠黏膜免疫功能

Figure 1 Effect of Baizhu powder on tissues, organs and targets related to intestinal diseases. The red line indicates promotion; The blue line indicates suppression. Baizhu powder can affect intestinal function mainly through four aspects: 1: It can affect the transport and distribution of intestinal water and intestinal fluid by promoting the regulation of aquaporin (AQP) in intestinal tissue; 2: By reducing the inflammatory factor  $\text{TNF-}\alpha$ , which can relieve inflammatory reaction; 3: It can promote gastric emptying by enhancing intestinal motility; 4: Through the repair of intestinal mucosal barrier, then enhance intestinal mucosal immune function.

的组成及生理活动,此方面的作用机制还严重缺乏认知;(2)肠道中的微生物种类数量庞大,我们已研究的部分仍处于微乎其微的程度,还需要展开大量研究;(3)白术散各组分的有效成分、与不同药物搭配产生的药效及其最适粒径和矫味剂等还有待进一步的研究。

肠道微生物菌群与传统中药的相互作用已经成为中医药微生态热门领域中的一个重要研究方向,相较传统肠道药物,中药具有药源丰富、毒副作用小、易于储存且成本低廉等特点,促使中医药微生态调节剂的发展前景较好。中医注重整体和谐,这与生态学的根本理念相一致。从微生物层次研究人体的平衡与失调,通过中药使失调恢复平衡,为中药防病治病机理的研究提供了新思路。

## REFERENCES

- [1] Lederberg J. Infectious history[J]. *Science*, 2000, 288(5464): 287-293
- [2] Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet' omics-A genealogical treasury of words[J]. *Scientist (Philadelphia, Pa.)*, 2001, 15(7): 8
- [3] 黎海芪. 微生物与人类健康息息相关[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(7): 558-560  
Li HQ. Microorganisms are closely related to human health[J]. *Journal of Clinical Pediatrics*, 2020, 38(7): 558-560 (in Chinese)
- [4] GillSR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome[J]. *Science*, 2006, 312(5778): 1355-1359
- [5] Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans[J]. *Cell*, 2016, 164(3): 337-340
- [6] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(1): 55-71
- [7] Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, Pasmán L, Tan TG, Ortiz-Lopez A, Yanortsang TB, Yang L, Jupp R, Mathis D, et al. Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms[J]. *Cell*, 2017, 168(5): 928-943.e11
- [8] Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, Ajami NJ, Petrosino JF, Costa-Mattioli M. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring[J]. *Cell*, 2016, 165(7): 1762-1775
- [9] Bae EA, Shin JE, Kim DH. Metabolism of ginsenoside Re by human intestinal microflora and its estrogenic effect[J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2005, 28(10): 1903-1908
- [10] Li M, Wang BH, Zhang MH, Rantalainen M, Wang SY, Zhou HK, Zhang Y, Shen J, Pang XY, Zhang ML, et al. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes[J]. *PNAS*, 2008, 105(6): 2117-2122
- [11] Zou JP, Liu Y, Guo RW, Tang Y, Shi ZR, Zhang MN, Wu W, Chen YY, Hou K. An *in vitro* coumarin-antibiotic combination treatment of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms[J]. *Natural Product Communications*, 2021, 16(1): 1934578X2098774
- [12] 刘洋, 冉聪, 游桂香, 何婧芝, 吴卫, 侯凯. 川黄柏中盐酸小檗碱 HPLC 测定优化及其抑菌活性评价[J]. *中国农业科技导报*, 2020, 22(2): 179-186  
Liu Y, Ran C, You GX, He JZ, Wu W, Hou K. Determination of berberine hydrochloride in crystal of *Phellodendron chinensis* by HPLC and evaluation of bacteriostatic activity[J]. *Journal of Agricultural Science and Technology*, 2020, 22(2): 179-186 (in Chinese)
- [13] 李刚. 七味白术散加减治疗小儿霉菌性肠炎 48 例[J]. *陕西中医*, 2009, 30(3): 322-323  
Li G. Treatment of 48 cases of mycotic enteritis in children with modified Qiwei Baizhu powder[J]. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2009, 30(3): 322-323 (in Chinese)
- [14] 李纪三. 七味白术散加减治疗溃疡性结肠炎[J]. *医药论坛杂志*, 2009, 30(12): 96-97  
Li JS. Treatment of ulcerative colitis with modified Qiwei Baizhu powder[J]. *Journal of Medical Forum*, 2009, 30(12): 96-97 (in Chinese)
- [15] 王欢, 曾奥, 曹蓉, 郭照辉, 贺又舜, 谭周进. 七味白术散调节肠道微生态的物质基础[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(13): 1773-1777  
Wang H, Zeng A, Cao R, Guo ZH, He YS, Tan ZJ. Mechanisms underlying regulatory effects of Qiweibaizhusan on intestinal microecology[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2014, 22(13): 1773-1777 (in Chinese)
- [16] 姜华, 杨景明. 参苓白术散对脾虚小鼠肠道功能的影响及其机制研究[J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(7): 16-17  
Jiang H, Yang JM. Effect of Shenling Baizhu powder on



- intestinal function of spleen deficiency mice and its mechanism[J]. *Asia-Pacific Traditional Medicine*, 2016, 12(7): 16-17 (in Chinese)
- [17] 谭周进, 吴海, 刘富林, 蔡莹, 蔡光先, 张华玲, 曾奥. 超微七味白术散对肠道微生物及酶活性的影响[J]. *生态学报*, 2012, 32(21): 6856-6863  
Tan ZJ, Wu H, Liu FL, Cai Y, Cai GX, Zhang HL, Zeng A. Effect of ultra-micro powder qiweibaishusan on the intestinal microbiota and enzyme activities in mice[J]. *Acta Ecologica Sinica*, 2012, 32(21): 6856-6863 (in Chinese)
- [18] 施安辉. 益生菌制剂的主要类群、作用机理及应用[J]. *中国饲料添加剂*, 2010(2): 1-4  
Shi AH. Main groups, mechanism and application of probiotics[J]. *China Feed Additive*, 2010(2): 1-4 (in Chinese)
- [19] Lidbeck A, Gustafsson JÅ, Nord CE. Impact of *Lactobacillus acidophilus* supplements on the human oropharyngeal and intestinal microflora[J]. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 1987, 19(5): 531-537
- [20] 王定昌. 浅谈食品酵母的营养与生产应用[J]. *粮油食品科技*, 2010, 18(2): 65-67  
Wang DC. Nutrition and application of food yeast[J]. *Science and Technology of Cereals, Oils and Foods*, 2010, 18(2): 65-67 (in Chinese)
- [21] Lima G, Ippolito A, Nigro F, Salerno M. Effectiveness of *Aureobasidium pullulans* and *Candida oleophila* against postharvest strawberry rots[J]. *Postharvest Biology and Technology*, 1997, 10(2): 169-178
- [22] Johnson S, Sypura WD, Gerding DN, Ewing SL, Janoff EN. Selective neutralization of a bacterial enterotoxin by serum immunoglobulin A in response to mucosal disease[J]. *Infection and Immunity*, 1995, 63(8): 3166-3173
- [23] 吕建平, 徐秀丽, 付孟莉. 酪酸梭菌的药理作用及临床应用[J]. *临床合理用药杂志*, 2010, 3(20): 159-160  
Lyu JP, Xu XL, Fu ML. Pharmacological action and clinical application of *Clostridium butyricum*[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2010, 3(20): 159-160 (in Chinese)
- [24] 曾奥. 七味白术散对肠道微生物及酶活性的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学硕士学位论文, 2013  
Zeng A. Effects of Qiweibaizhusan on the intestinal microorganisms and enzyme activity[D]. Changsha: Master's Thesis of Hunan University of Chinese Medicine, 2013 (in Chinese)
- [25] 张翼轸, 张文驹, 穆青, 罗建平. 人参化学成分的药理活性及其含量积累的研究进展[J]. *安徽农业科学*, 2011, 39(20): 12158-12160, 12163  
Zhang YZ, Zhang WJ, Mu Q, Luo JP. Research advance on pharmacological activity and content accumulation of chemical component from ginseng[J]. *Journal of Anhui Agricultural Sciences*, 2011, 39(20): 12158-12160, 12163 (in Chinese)
- [26] 刘丽莎, 王锐, 旭日花, 尚楠, 王洋, 樊秦, 李平兰. 白术多糖对益生菌的促生长作用及结构分析[J]. *食品科学*, 2010, 31(19): 124-128  
Liu LS, Wang R, Xu RH, Shang N, Wang Y, Fan Q, Li PL. Promoting effect of polysaccharides isolated from *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* on the growth of probiotics and structure analysis[J]. *Food Science*, 2010, 31(19): 124-128 (in Chinese)
- [27] 曹俊敏, 杨雪静, 张伟珍, 茯苓等 4 种中药扶植实验小鼠肠道正常菌群生长及其机理的初步研究[J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(2): 393-395  
Cao JM, Yang XJ, Zhang WZ. Study on the effect and mechanism of Chinese herbs on intestinal normal flora of mice[J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2012, 30(2): 393-395 (in Chinese)
- [28] 徐永杰, 张波, 张祎腾. 牛蒡多糖的提取及对小鼠肠道菌群的调节作用[J]. *食品科学*, 2009, 30(23): 428-431  
Xu YJ, Zhang B, Zhang YT. Extraction and modulation on mouse normal intestinal microflora of burdock polysaccharide[J]. *Food Science*, 2009, 30(23): 428-431 (in Chinese)
- [29] 郭抗萧, 周赛男, 谭周进, 蔡莹, 余颜, 蔡光先. 七味白术散对肠道酵母菌的抑促作用研究[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(27): 5259-5263  
Guo KX, Zhou SN, Tan ZJ, Cai Y, She Y, Cai GX. Study on inhibition and boosting action of Qiweibaishusan to intestinal yeast[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2013, 13(27): 5259-5263 (in Chinese)
- [30] 张华玲, 蔡莹, 谭周进, 周赛男, 郭抗萧, 余颜, 蔡光先. 超微七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道微生物代谢多样性的影响[J]. *应用与环境生物学报*, 2014, 20(1): 93-100  
Zhang HL, Cai Y, Tan ZJ, Zhou SN, Guo KX, She Y, Cai GX. Effects of ultra-micro powder Qiweibaizhusan on metabolism diversity of intestinal microflora in diarrhea mice with dysbacteriosis[J]. *Chinese Journal of Applied and Environmental Biology*, 2014, 20(1): 93-100 (in Chinese)
- [31] 张素萍, 胡能. 超微粉碎技术在中药生产中应用探讨[J]. *贵州化工*, 2008, 33(3): 29-32, 37  
Zhang SP, Hu N. Application of production for Chinese

- herbal medicine using superfine communication technique[J]. Guizhou Chemical Industry, 2008, 33(3): 29-32, 37 (in Chinese)
- [32] 李勇敏, 蔡光先, 彭淑珍, 杨永华, 黄江波. 超微速溶小柴胡汤与传统汤剂的药理作用比较[J]. 中国中医药科技, 2007, 14(5): 343-344  
Li YM, Cai GX, Peng SZ, Yang YH, Huang JB. Comparison of pharmacological effects between ultra micro instant Xiaochaihu decoction and traditional decoction[J]. Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology, 2007, 14(5): 343-344 (in Chinese)
- [33] 王春晖, 张华玲, 张祺玲, 尹抗抗, 胡汝晓, 谭周进. 超微七味白术散对肠道厌氧微生物代谢多样性的调控作用[J]. 生态学报, 2015, 35(14): 4843-4851  
Wang CH, Zhang HL, Zhang QL, Yin KK, Hu RX, Tan ZJ. Effects of ultra-micro powder Qiweibaizhusan on metabolism diversity of intestinal anaero-microbiota in diarrheal mice with dysbacteriosis[J]. Acta Ecologica Sinica, 2015, 35(14): 4843-4851 (in Chinese)
- [34] 王锡茂, 黎彧, 何妙银, 叶文丹. 甜味剂开发的研究进展[J]. 广东微量元素科学, 2012, 19(5): 27-31  
Wang XM, Li Y, He MY, Ye WD. Research progress of sweetener development[J]. Guangdong Trace Elements Science, 2012, 19(5): 27-31 (in Chinese)
- [35] 彭红. 中药制剂用甜菊甙替代蔗糖势在必行[J]. 南京中医药大学学报, 1995, 11(3): 36-37  
Peng H. Imperative for chinese traditional medicine preparation to replace sucrose with stevioside[J]. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 1995, 11(3): 36-37 (in Chinese)
- [36] 鲍明伟. 甜味剂简介[J]. 无锡教育学院学报, 2000, 20(2): 68-70  
Bao MW. Introduction of sweetener[J]. Journal of Wuxi Education College, 2000, 20(2): 68-70 (in Chinese)
- [37] 蒲俊安, 郑淘, 李灿, 彭昕欣, 舒兰, 谭周进, 吴永根, 肖嫩群. 蔗糖对七味白术散治疗菌群失调腹泻小鼠肠道细菌多样性的影响[J]. 食品与生物技术学报, 2017, 36(6): 583-589  
Pu JA, Zheng T, Li C, Peng XX, Shu L, Tan ZJ, Wu YG, Xiao NQ. Effect of sucrose on Qiweibaizhusan to intestinal bacteria diversity in dysbacteriotic diarrhea mice[J]. Journal of Food Science and Biotechnology, 2017, 36(6): 583-589 (in Chinese)
- [38] 彭昕欣, 肖嫩群, 惠华英, 彭买姣, 谭周进. 七味白术散加蔗糖对菌群失调腹泻肠道乳酸杆菌的影响[J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(4): 94-98  
Peng XX, Xiao NQ, Hui HY, Peng MJ, Tan ZJ. Effect of Qiwei Baizhu powder plus sucrose on intestinal *Lactobacillus* in diarrhea patients with dysbacteriosis[J]. Journal of Shaanxi University of Chinese Medicine, 2019, 42(4): 94-98 (in Chinese)
- [39] 彭昕欣. 蔗糖对七味白术散治疗菌群失调腹泻小鼠肠道微生物及酶的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学硕士学位论文, 2015  
Peng XX. The influence of sucrose on Qiweibaizhusan to reconcile diarrhea mice intestinal microecological balance and enzyme[D]. Changsha: Master's Thesis of Hunan University of Chinese Medicine, 2015 (in Chinese)
- [40] 龙承星, 刘又嘉, 邓天好, 尹抗抗, 谭周进. 蔗糖对七味白术散与酵母菌联合治疗菌群失调腹泻的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(11): 1241-1244, 1249  
Long CX, Liu YJ, Deng TH, Yin KK, Tan ZJ. The influence of sucrose on the efficacy of Qiwei Baizhu powder combined with yeast in treatment of dysbacteriotic diarrhea in mice[J]. Chinese Journal of Microecology, 2015, 27(11): 1241-1244, 1249 (in Chinese)
- [41] 蒋婕, 郭抗萧, 龙玲, 李丹丹, 谭周进, 袁振仪. 超微七味白术散体外抑菌作用研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(11): 28-30  
Jiang J, Guo KX, Long L, Li DD, Tan ZJ, Yuan ZY. Inhibiting effect of ultra-micro powder Qiweibaizhusan on bacteria *in vitro*[J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2013, 20(11): 28-30 (in Chinese)
- [42] 吴宗耀, 牛李义, 梁喜爱. 甘草化学成分及药理作用分析[J]. 河南中医, 2010, 30(12): 1235-1236  
Wu ZY, Niu LY, Liang XA. Analysis of chemical constituents and pharmacological action of *Glycyrrhiza uralensis fisch*[J]. Henan Traditional Chinese Medicine, 2010, 30(12): 1235-1236 (in Chinese)
- [43] 陈倩, 胡思源. 陈宝义教授运用七味白术散治疗小儿腹泻经验[J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(5): 3-4  
Chen Q, Hu SY. Professor Chen Baoyi's experience in treating infantile diarrhea with Qiweibaizhu powder[J]. Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, 2010, 31(5): 3-4 (in Chinese)
- [44] 徐晓东, 陈大权. 李中梓治泻九法之运用[J]. 吉林中医药, 2009, 29(12): 1098-1099  
Xu XD, Chen DQ. Application of Li Zhong-zi's nine methods for treatment of diarrhea[J]. Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2009, 29(12): 1098-1099 (in Chinese)
- [45] 江育仁. 脾健不在补贵在运[J]. 上海中医药杂志,

- 2002, 36(1): 4-7
- Jiang YR. Spleen transformation lying in regulation rather than nourishment[J]. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine, 2002, 36(1): 4-7 (in Chinese)
- [46] 贾育新, 毕殿勇, 段永强, 明海霞, 万生芳, 程小丽, 成映霞, 呼会茹. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠 p38MAPK 及 TNF- $\alpha$ 、IL-4 的干预作用[J]. 中医药学报, 2018, 46(5): 11-17
- Jia YX, Bi DY, Duan YQ, Ming HX, Wan SF, Cheng XL, Cheng YX, Hu HR. Effect of Shenling Baizhu powder on the colonic expression of p38MAPK, TNF- $\alpha$  and IL-4 in UC rats with the pattern of spleen deficiency and dampness retention[J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology, 2018, 46(5): 11-17 (in Chinese)
- [47] 高丽萍, 李荣振, 徐晓冉. 参苓白术散治疗溃疡性结肠炎的实验研究[J]. 社区医学杂志, 2017, 15(5): 14-17
- Gao LP, Li RZ, Xu XR. Experimental study of Shenling Baizhu powder intreatment of ulcerative colitis[J]. Journal of Community Medicine, 2017, 15(5): 14-17 (in Chinese)
- [48] 张嘉骏, 施家希, 黄娟, 施旭光, 刘翠英, 王奇. 参苓白术散对溃疡性结肠炎小鼠 NLPR3, NLPR6 蛋白及相关炎症因子表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 36-41
- Zhang JJ, Shi JX, Huang J, Shi XG, Liu CY, Wang Q. Effect of Shenling Baizhu San on expressions of NLPR3, NLPR6 protein and related inflammatory factors in mice with ulcerative colitis[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2019, 25(4): 36-41 (in Chinese)
- [49] 张楠, 李洋, 祖艾牙提, 贺国宴, 姚珍珍, 徐壮, 刘畅. 苍术、白术对免疫调节作用的研究进展[J]. 教育教学论坛, 2019(29): 90-91
- Zhang N, Li Y, Zu A, He GY, Yao ZZ, Xu Z, Liu C. Research progress of *Atractylodes macrocephala* and *Atractylodes macrocephala* on immune regulation[J]. Education Teaching Forum, 2019(29): 90-91 (in Chinese)
- [50] 孙必强, 周英, 刘卫东, 伍参荣. 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- $\alpha$  mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(6): 84-88
- Sun BQ, Zhou Y, Liu WD, Wu CR. Effect of different formulated Qiwei Baizhu San on mRNA expression of IL-4, IL-10 and IFN- $\alpha$  in diarrhea mice with intestinal flora alteration[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2016, 22(6): 84-88 (in Chinese)
- [51] 刘卫东. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调腹泻模型小鼠治疗作用的相关免疫学机理研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学硕士学位论文, 2015
- Liu WD. Different formulations Qiweibaizhu powder on intestinal flora in mice with diarrhea and the treatment of immune-related mechanism[D]. Changsha: Master's Thesis of Hunan University of Chinese Medicine, 2015 (in Chinese)
- [52] 石科, 李艳淋, 邓田军, 戚自建. 参苓白术散对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 ICAM-1 和 VCAM-1 表达的影响[J]. 解放军药学报, 2018, 34(5): 390-393
- Shi K, Li YL, Deng TJ, Qi ZJ. Effect of Shenling Baizhu San on expressions of ICAM-1 and VCAM-1 in colon mucosal tissues of ulcerative colitis rats[J]. Pharmaceutical Journal of Chinese PLA, 2018, 34(5): 390-393 (in Chinese)
- [53] 刘喜平, 崔国宁, 李沛清, 董俊刚, 曾庆涛. 参苓白术散和痛泻要方对溃疡性结肠炎大鼠骨髓与外周血来源骨髓间充质干细胞生长及增殖的作用[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1): 368-372
- Liu XP, Cui GN, Li PQ, Dong JG, Zeng QT. Effects of Shenling Baizhu Powder and Tongxie Yaofang on the growth and proliferation of BMSCs from bone marrow and peripheral blood in rats with ulcerative colitis[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2020, 35(1): 368-372 (in Chinese)
- [54] 姜旭光, 王成文, 梁新婧, 王枫, 郗光平, 沙莉, 怀立春, 薛霖. 参苓白术颗粒对溃疡性结肠炎模型小鼠的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(23): 144-148
- Jiang XG, Wang CW, Liang XJ, Wang F, Xi GP, Sha L, Huai LC, Xue L. Protective effect of Shenling Baizhu granule on ulcerative colitis model[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2016, 22(23): 144-148 (in Chinese)
- [55] 李晓冰, 崔利宏, 陈玉龙, 展俊平, 谢忠礼, 朱艳琴, 沈小君, 李瑞琴. 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, 36(6): 1295-1297
- Li XB, Cui LH, Chen YL, Zhan JP, Xie ZL, Zhu YQ, Shen XJ, Li RQ. Effect of Shenlingbaizhu powder on immune regulation of intestinal regulatory T Cells in mice with ulcerative colitis[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2014, 36(6): 1295-1297 (in Chinese)
- [56] 康楠, 王凤云, 陈婷, 王晓鸽, 朱恩林, 唐旭东. 参苓白术散加减方对结肠黏膜组织水通道蛋白 4、水通道蛋白 8 表达的影响[J]. 环球中医药, 2015, 8(6): 683-687

- Kang N, Wang FY, Chen T, Wang XG, Zhu EL, Tang XD. The effects of modification of prescription of Shenling Baizhu Power on the expressions of AQP4 and AQP8 in colonic mucosa tissue[J]. *Global Traditional Chinese Medicine*, 2015, 8(6): 683-687 (in Chinese)
- [57] 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 孙娟, 叶铭钢. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 AQP4 蛋白及 mRNA 表达的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(12): 1688-1693
- Li ZH, Wang J, Cai RL, Sun J, Ye MG. Effect of Shenlin Baizhu powder on expression of AQP4 in ulcerative colitis rats with syndrome of dampness stagnancy due to spleen deficiency[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2014, 22(12): 1688-1693 (in Chinese)
- [58] 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 刘晓丽, 蒋怀周. 参苓白术散通过 ERK、p38 MAPK 信号通路干预溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 AQP3、AQP4 的表达[J]. *中成药*, 2015, 37(9): 1883-1888
- Li ZH, Wang J, Cai RL, Liu XL, Jiang HZ. Effects of Shenling baizhu powder on the expressions of AQP3 and AQP4 in UC rats via ERK, p38 MAPK signal pathway[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2015, 37(9): 1883-1888 (in Chinese)
- [59] 张玉婷, 张琪, 郭抗抗, 许信刚, 周宏超. 水通道蛋白在动物疾病发生过程中的作用研究进展[J]. *动物医学进展*, 2021, 42(3): 102-105
- Zhang YT, Zhang Q, Guo KK, Xu XG, Zhou HC. Progress on effects of aquaporins in occurrence of animal diseases[J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2021, 42(3): 102-105 (in Chinese)
- [60] 周华, 张敏, 李华, 张晟, 张平, 姜文涛. 参苓白术散治疗大鼠脾虚湿困型溃疡性结肠炎的机制[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(3): 547-549
- Zhou H, Zhang M, Li H, Zhang S, Zhang P, Jiang WT. Mechanism of Shenling Baizhu powder in treating ulcerative colitis of spleen deficiency and dampness stagnation type in rats[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2017, 37(3): 547-549 (in Chinese)
- [61] 马晓松, 樊雪萍, 陈忠, 李崇文, 邢诒善. 白术对动物胃肠运动的作用及其机制的探讨[J]. *广州医学院学报*, 1997, 25(5): 42
- Ma XS, Fan XP, Chen Z, Li CW, Xing YS. Effects and mechanism of *Rhizoma Atractylodis Macrocephala* on gastrointestinal motility in animals[J]. *Academic Journal of Guangzhou Medical College*, 1997, 25(5): 42 (in Chinese)