

引用:虞雅颖,杨一民,焦秋莹,阙雪云,邱丹丹,李蕙.小青龙汤对哮喘小鼠肠道菌群的影响[J].中医导报,2025,31(6):73-80,100.

小青龙汤对哮喘小鼠肠道菌群的影响*

虞雅颖¹,杨一民²,焦秋莹¹,阙雪云³,邱丹丹²,李蕙²
(1.北京中医药大学第一临床医学院,北京 100029;
2.北京中医药大学厦门医院,福建 厦门 361000;
3.福建中医药大学,福建 福州 350122)

[摘要] 目的:探究小青龙汤对哮喘小鼠肠道菌群的影响。方法:将24只BALB/c雌性小鼠随机分为对照组、模型组、小青龙汤组、地塞米松组,每组6只。采用卵清蛋白建立哮喘小鼠模型,各组小鼠灌服相应药物。观察记录小鼠体质量、引喘潜伏期和典型哮喘发作症状,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清IgE水平,HE染色观察肺组织病理改变,采用16SrDNA测序检测肠道菌群多样性、结构差异等变化情况。结果:小青龙汤组小鼠体质量高于模型组($P<0.05$),引喘潜伏期长于模型组($P<0.05$),症状评分及血清IgE水平均低于模型组($P<0.05$)。与模型组比较,小青龙汤组与地塞米松组小鼠肺部炎症细胞浸润、气道上皮完整情况明显改善。小青龙汤组与地塞米松组小鼠Shannon指数、Simpson指数高于模型组($P<0.05$);模型组与对照组样本距离远,菌群构成存在明显差异;小青龙汤组、地塞米松组与对照组样本距离较近,其群落差异较小;小青龙汤组小鼠拟杆菌门、疣微菌门、蓝细菌门丰度低于模型组($P<0.05$),厚壁菌门、酸杆菌门、放线菌门、脱硫杆菌门、脱铁杆菌门丰度高于模型组($P<0.05$);小青龙汤组小鼠毛螺菌科、理研菌科、糖单胞菌科、颤螺菌科、拟杆菌科、瘤胃球菌科丰度高于模型组($P<0.05$),鼠杆菌科、阿克曼氏菌科、普雷沃氏菌科丰度低于模型组($P<0.05$);小青龙汤组小鼠阿克曼氏菌属、普雷沃氏菌科_UCG-001、图里奇菌属、鼠杆菌属丰度低于模型组($P<0.05$),另枝菌属、毛螺菌科_NK4A136群、Candidatus_Saccharimonas、拟杆菌属_Monoglobus丰度高于模型组($P<0.05$)。小青龙汤组小鼠的差异菌群为另枝菌属、理研菌科、毛螺菌科_NK4A136群、颤螺菌科。厚壁菌门、乳杆菌科、乳杆菌属与血清IgE水平呈高度负相关;酸杆菌门、理研菌科、糖单胞菌科、Candidatus_Saccharimonas与血清IgE水平呈中度负相关;拟杆菌门、疣微菌门、鼠杆菌科、阿克曼氏菌科、普雷沃氏菌科、阿克曼氏菌属、普雷沃氏菌科_UCG_001属与血清IgE水平呈中度正相关。结论:小青龙汤能显著改善哮喘小鼠气道炎症,调节哮喘小鼠肠道菌群的结构、丰度及多样性,重塑肠道微生态平衡。

[关键词] 哮喘;小青龙汤;肠道菌群;16SrDNA测序;小鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2025)06-0073-08

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.06.013

The Effect of Xiaoqinglong Decoction (小青龙汤) on Intestinal Flora in Asthma Mice

YU Yaying¹, YANG Yimin², JIAO Qiuying¹, QUE Xueyun³, QIU Dandan², LI Hui²

(1.The First Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2.Xiamen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Xiamen Fujian 361000, China;

3.Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian 350122, China)

[Abstract] Objective:To investigate the effect of Xiaoqinglong decoction on intestinal flora in asthmatic mice. Methods: Totally 24 BALB/c female mice were randomly divided into control group, model group, Xiaoqinglong decoction group and dexamethasone group. Asthmatic mouse models were established using ovalbumin, and mice in each group were intragastrically administered corresponding drugs. Body weight, asthma induction latency, and typical asthma attack symptoms were observed and recorded. Serum IgE levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pathological changes in lung tissues were observed by HE staining. Intestinal flora was detected with 16SrDNA sequencing to explore changes in diversity and structural differences of intestinal flora. Results: Xiaoqinglong decoction group showed higher body weight than model group ($P<0.05$), longer asthma induction latency than model group ($P<0.05$), while lower asthma symptom

*基金项目:厦门市自然科学基金项目(3502Z20227369)

通信作者:邱丹丹,女,主治医师,研究方向为中西医防治儿童呼吸系统疾病

scores and serum IgE levels than model group ($P<0.05$). Compared to model group, the infiltration of inflammatory cells and the integrity of airway epithelium in the lungs were significantly improved in Xiaoqinglong decoction group and dexamethasone group. Xiaoqinglong decoction group and dexamethasone group showed higher Shannon and Simpson indices than model group ($P<0.05$). Model group was distant from control group, with significant differences in microbial composition, while Xiaoqinglong decoction group and dexamethasone group were closer to control group in distance, showing smaller community differences. Xiaoqinglong decoction group showed lower abundances of Bacteroidota, Verrucomicrobiota, and Cyanobacteria than model group ($P<0.05$), while higher abundances of Firmicutes, Patescibacteria, Actinobacteriota, Desulfobacterota, and Deferribacterota than model group ($P<0.05$). Xiaoqinglong decoction group showed higher abundances of *Lachnospiraceae*, *Rikenellaceae*, *Saccharomonadaceae*, *Oscillospiraceae*, *Bacteroidaceae*, and *Ruminococcaceae* than model group ($P<0.05$), while lower abundances of *Muribaculaceae*, *Akkermansiaceae*, and *Prevotellaceae* than model group ($P<0.05$). Xiaoqinglong decoction group showed lower abundances of *Akkermansia*, *Prevotellaceae*_UCG-001, *Turicibacter*, and *Muribaculum* than model group ($P<0.05$), while higher abundances of *Alistipes*, *Lachnospiraceae*_NK4A136_group, *Candidatus_Saccharimonas*, *Bacteroides*, and *Monoglobus* than model group ($P<0.05$). The dominant microbiota in Xiaoqinglong decoction group were *Alistipes*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae*_NK4A136_group, and *Oscillospiraceae*. Firmicutes, *Lactobacillaceae*, and *Lactobacillus* showed a high negative correlation with serum IgE level. Patescibacteria, *Rikenellaceae*, *Saccharomonadaceae*, and *Candidatus_Saccharimonas* exhibited a moderate negative correlation with serum IgE level, while Bacteroidota, Verrucomicrobiota, *Muribaculaceae*, *Akkermansiaceae*, *Prevotellaceae*, *Akkermansia*, and *Prevotellaceae*_UCG_001 displayed a moderate positive correlation with serum IgE level. Conclusion: Xiaoqinglong decoction can improve airway inflammation, regulate the structure, abundance and diversity of intestinal flora, and remodel intestinal microecological balance in asthmatic mice.

[Keywords] asthma; Xiaoqinglong decoction; intestinal flora; 16S rDNA sequencing; mouse

支气管哮喘(简称“哮喘”)作为常见的慢性呼吸道疾病,涉及慢性气道炎症、气道高反应性、可逆性的气流受限及气道重塑等多重病理环节。哮喘严重影响儿童身心健康,患儿发生食物过敏、肥胖、焦虑、抑郁障碍的风险更高。哮喘的长期管理面临挑战,而哮喘的发病机制仍未明确。肠道菌群在许多疾病的发生发展中发挥重要作用,研究证实肠道菌群及其代谢物对免疫调节、黏膜屏障^[1-2]、能量稳态^[3]、新陈代谢^[4]具有重要影响。随着微生态学联合免疫学研究的深入,肠道菌群紊乱、免疫失衡与哮喘的关联引起了临床研究者们的关注^[5-6]。

近年来研究表明菌群失调在哮喘的发生发展中发挥了重要作用,中医药能显著改善哮喘个体气道、肠道微生态^[7-8]。小青龙汤是中医临床治疗哮喘的有效经方,主治外有表寒、内有水饮之伤寒兼水饮证。现代研究表明,小青龙汤具有抗过敏^[9]、抗炎^[10]、抗病毒^[11]、抗菌、止咳平喘、免疫调节^[12]等作用,但小青龙汤对哮喘患者肠道菌群失调的影响尚不明确。故本研究采用16S rDNA测序技术,探究小青龙汤对哮喘小鼠模型肠道菌群的影响,旨在为小青龙汤防治哮喘提供实验依据。

1 材 料

1.1 实验动物 24只BALB/c雌性小鼠,SPF级,6周龄,体重(18±2)g,购自浙江维通利华实验动物技术有限公司,动物生产许可证号:SCXK(浙)2019-0001。动物质量合格证号:20231207Abzz0619000992。实验动物饲养于厦门大学医学院SPF级动物观察室内,日光灯照明,12 h/12 h昼夜交替,相对湿度(65±5)%,相对湿度(20±2)℃,自由饮水与摄食,实验前适应性饲养7 d。实验动物使用许可证号:SYXK(闽)2023-0010。本实验经厦门大学实验动物伦理委员会批准,伦理审查编号:

XMULAC20240222。

1.2 药物 小青龙汤组成:炙麻黄27 g,桂枝27 g,细辛9 g,干姜18 g,白芍27 g,醋五味子27 g,姜半夏27 g,炙甘草18 g。炙麻黄(亳州市永刚饮片厂有限公司,批号:A221230);桂枝(甘肃佛慈红日药业有限公司,批号:230207Z201);细辛(厦门燕来福制药有限公司,批号:221201);干姜(厦门燕来福制药有限公司,批号:230103);白芍(亳州市永刚饮片厂有限公司,批号:A230510);醋五味子(康美药业股份有限公司,批号:230500281);姜半夏(康美滕王阁四川制药有限公司,批号:22120503);炙甘草(亳州市永刚饮片厂有限公司,批号:A230508)。中药饮片经北京中医药大学厦门医院主管药师陈文娟鉴定为正品。地塞米松(福州海王福药制药有限公司,批号:22072910)。中药液制备方法:中药饮片用2 L纯水浸泡1 h后煎煮至生药质量浓度为0.69 g/mL。地塞米松溶于无菌生理盐水,质量浓度为0.04 mg/mL。按0.02 kg小鼠与60 kg成人等效剂量折算系数为9.01计算^[13],小青龙汤给药剂量为9.01 g/(kg·d),地塞米松给药剂量为0.53 mg/(kg·d)。

1.3 试剂 卵清蛋白(上海麦克林生化科技股份有限公司,批号:E6337);氢氧化铝(上海麦克林生化科技股份有限公司,批号:A800852);免疫球蛋白E(IgE)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海江莱生物科技有限公司,批号:JL10590);土壤DNA提取试剂盒(广州美基生物科技有限公司,批号:D3142);粪便DNA提取试剂盒(广州美基生物科技有限公司,批号:D3141);琼脂糖(北京梦怡美生物科技有限公司,批号:BY-R0100);Goldview I核染料(北京梦怡美科技有限公司,批号:D0125);DNA建库试剂盒(美国Illumina公司,批号:

20060059); DNA测序试剂盒(美国Illumina公司,批号:20042038)。

1.4 主要仪器 全景数字玻片显微扫描系统(德国Leica公司,型号:Leica Aperio Versa 200); GloMax酶标仪(美国Promega公司,型号:GM3030); 移液器(德国艾本德股份公司,型号:Eppendorf 5427R); 超纯水仪器(上海乐枫生物科技有限公司,型号:明澈TM-D); NanoDrop微量分光光度计(美国Thermo Fisher Scientific公司,型号:NanoDrop 2000); 琼脂糖凝胶电泳仪(北京六一仪器厂,型号:DYY-6C); 凝胶成像系统(上海天能科技有限公司,型号:Tanon-2500); PCR仪(东胜兴业科学仪器有限公司,型号:ETC811); 荧光定量仪(美国Thermo Fisher Scientific公司,型号:Qubit3.0); 实时荧光定量仪(美国Thermo Fisher Scientific公司,型号:ABI StepOnePlus Real-Time PCR System); 基因测序仪(美国Illumina公司,型号:Novaseq 6000)。

2 方 法

2.1 动物分组、造模与给药 将小鼠随机分为对照组(CON组)、模型组(MOD组)、小青龙汤组(XQL组)、地塞米松组(DEX组),每组6只。参考文献[14],在实验第1、7天,除CON组外,各组小鼠予0.2 mL致敏液(0.2 mL生理盐水中含20 μ g卵清蛋白与2 mg氢氧化铝)腹腔注射;在实验第14~16天、第21~27天,除CON组外,各组小鼠予3%卵清蛋白溶液(50 mL生理盐水中含1.5 g卵清蛋白)雾化,30 min/次,1次/d。CON组予等量生理盐水替代,其余操作相同。在第21~27天每日雾化前,XQL组予小青龙汤药液灌胃,DEX组予地塞米松药液灌胃,CON组和MOD组予0.25 mL生理盐水灌胃。模型评价标准^[15]: MOD组小鼠出现明显的呼吸加快、竖毛、口唇发绀、前肢缩抬、四肢瘫软、反应迟钝、点头呼吸等症;肺组织病理结果见肺内支气管及血管周围大量炎症细胞浸润,炎症细胞和渗出物增多,黏液栓形成。

2.2 取材 末次雾化24 h后,取眼球血,室温静置2 h,3 000 r/min(离心半径8.5 cm)离心15 min,取血清于-80 $^{\circ}$ C冰箱冻存。脱颈处死小鼠,取小鼠右肺中叶,以4%多聚甲醛溶液固定,其余肺组织于-80 $^{\circ}$ C冰箱冻存;收集结肠段粪便,于-80 $^{\circ}$ C冰箱冻存,干冰埋埋转运至广州基迪奥生物科技有限公司进行检测。

2.3 观察指标

2.3.1 体质量、引喘潜伏期、症状评分与血清IgE水平 定期称取并记录小鼠体质量。最后一次雾化后,观察记录引喘潜伏期,即从雾化激发开始到出现抓鼻挠痒、前肢缩抬等特征较明显的典型哮喘症状的时间。观察10 min内小鼠打喷嚏、抓鼻挠痒等哮喘发作症状,并进行症状评分。评分标准^[16]:无抓鼻或挠痒,计0分;抓鼻或挠痒1~2次,计1分;抓鼻或挠痒3~4次,计2分;抓鼻或挠痒4次及以上,计3分。采用ELISA法测定血清IgE含量,严格按照试剂盒说明书操作。

2.3.2 肺组织HE染色 将肺组织在多聚甲醛中固定24~48 h,使用梯度酒精脱水后二甲苯溶液浸泡,将组织浸入石蜡包埋,切片厚度为4 μ m,固定后进行二甲苯脱蜡,梯度酒精脱水,进行苏木素-伊红(HE)染色、中性树胶封片,镜下观察切片,选取同一层级支气管采集图像进行比较。

2.3.3 肠道菌群16SrDNA测序 收集粪便样本于无菌离心管中,采用土壤DNA试剂盒提取粪便样本总的基因组DNA,选

用特异性引物(341F:CCTACGGGNGGCWGCAG;806R:GGACTACHVGGGTATCTAAT)和粪便DNA提取试剂盒对样本V3-V4区进行扩增。纯化和定量后,使用Illumina DNA Prep Kit构建测序文库。

2.3.4 16SrDNA测序数据生物学信息学分析 对测序所得数据进行过滤和组装,按照一致性>97%将测序序列聚类成为操作分类单元(operational taxonomic units, OTUs),进行 α 多样性分析、 β 多样性分析等,并进行组间差异比较及检验。

2.4 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行统计分析,计量资料符合正态分布,以“均数 \pm 标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,不符合正态分布采用“中位数(四分位数)” $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示;计量资料符合正态分布且方差齐,多组数据比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),两两比较采用LSD法;若非正态或方差不齐,采用Kruskal-Wallis H 检验。采用Spearman相关性分析评估相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结 果

3.1 小鼠体质量、行为学与血清IgE水平 实验开始第1天各组小鼠体质量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。实验第27天MOD组小鼠体质量低于CON组($P<0.05$);XQL组小鼠体质量高于MDD组($P<0.05$);DEX组小鼠体质量与MOD组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表1)

表1 各组小鼠体质量比较 ($\bar{x}\pm s, g$)

组别	n	给药剂量	第1天	第27天
CON组	6		17.93 \pm 0.89	22.38 \pm 0.49
MOD组	6		17.98 \pm 0.45	16.33 \pm 0.57 ^a
XQL组	6	9.01 g/(kg·d)	17.65 \pm 0.47	19.80 \pm 0.85 ^b
DEX组	6	0.53 mg/(kg·d)	17.60 \pm 0.67	17.63 \pm 0.79
检验统计量			$F=0.546$	$H=19.984$
P			0.656	0.000

注:与CON组比较,^a $P<0.05$;与MOD组比较,^b $P<0.05$ 。

MOD组小鼠雾化激发时出现烦躁、易激惹、前肢不安、抓耳挠腮、呼吸急促、弓背等表现,脱离雾化环境后症状缓解;XQL组、DEX组小鼠雾化激发时表现与MOD组相似,但程度低于MOD组,脱离雾化环境后整体情况较MOD组平稳。MOD组小鼠引喘潜伏期短于CON组,症状评分高于CON组,差异均有统计学意义($P<0.05$);XQL组、DEX组小鼠引喘潜伏期长于MOD组,症状评分低于MOD组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表2)

表2 各组小鼠引喘潜伏期和症状评分比较

组别	n	给药剂量	引喘潜伏期($\bar{x}\pm s, s$)	症状评分 $[M(P_{25}, P_{75}), 分]$
CON组	6		565.00 \pm 21.04	0.00(0.00, 0.25)
MOD组	6		35.50 \pm 12.94 ^a	3.00(3.00, 3.00) ^a
XQL组	6	9.01 g/(kg·d)	187.67 \pm 32.76 ^b	2.00(2.00, 3.00) ^b
DEX组	6	0.53 mg/(kg·d)	175.50 \pm 28.44 ^b	2.00(2.00, 2.25) ^b
H			19.641	18.874
P			0.000	0.000

注:与CON组比较,^a $P<0.05$;与MOD组比较,^b $P<0.05$ 。

MOD组小鼠血清IgE水平高于CON组,差异有统计学意义($P<0.05$);XQL组、DEX组小鼠血清IgE水平低于MOD组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表3)

表3 各组小鼠血清 IgE 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	给药剂量	IgE/(ng/mL)
CON组	6		71.06±10.26
MOD组	6		136.72±9.95 ^a
XQL组	6	9.01 g/(kg·d)	114.77±12.85 ^b
DEX组	6	0.53 mg/(kg·d)	111.31±9.43 ^b
F			39.192
P			0.000

注:与CON组比较,^a $P<0.05$;与MOD组比较,^b $P<0.05$ 。

3.2 肺组织HE染色 CON组小鼠气道上皮完整,管腔未见明显狭窄,周围偶见少量炎症细胞浸润。与CON组比较,MOD组小鼠气管上皮细胞存在断裂、脱落情况,形态拉长、变细,可见水肿的肺泡细胞。肺内支气管及血管周围大量炎症细胞浸润,炎症细胞和渗出物增多,黏液栓形成。与MOD组比较,XQL组与DEX组炎症细胞浸润、气道上皮情况均明显改善。(见图1)

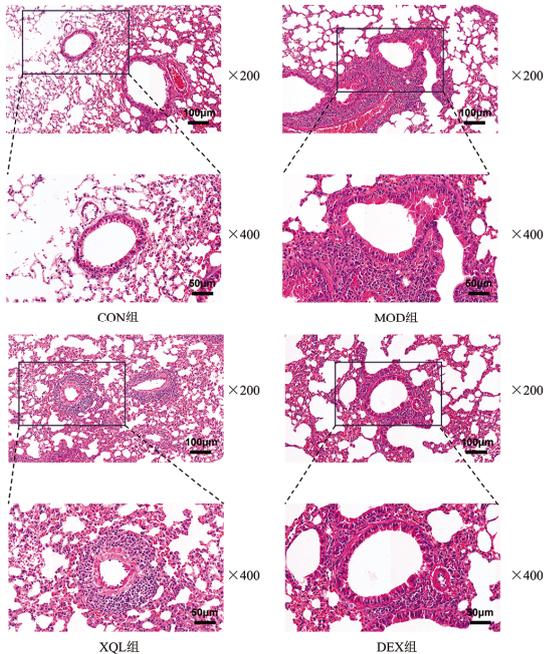


图1 肺组织 HE 染色

3.3 小鼠肠道菌群分析

3.3.1 小鼠肠道菌群多样性分析 CON组、MOD组、XQL组、DEX组共有的OTUs为340个,CON组特有的OTUs有36个,MOD组特有的OTUs有69个,DEX组特有的OTUs有66个,XQL组特有的OTUs有49个。表明与CON组小鼠比较,哮喘会导致OTUs数目发生变化。(见图2)

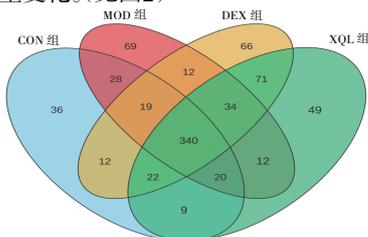


图2 各组小鼠肠道菌群 OTUs 分布韦恩图

多样性可反映个体样本的物种丰富度和内部多样性。

XQL组小鼠多样性指数(Shannon指数、Simpson指数)高于

MOD组($P<0.05$),丰富度(Sobs指数和Chao指数)高于CON组($P<0.05$)。提示小青龙汤可增加肠道菌群多样性,呈现菌群优化趋势。(见表4)

表4 各组小鼠肠道菌群多样性指数和丰富度比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Shannon指数	Simpson指数	Sobs指数	Chao指数
CON组	6	5.498±0.961	0.905±0.010	597.00±122.906	694.844±132.838
MOD组	6	5.486±0.912	0.924±0.009 ^a	659.833±14.607	736.673±12.677
XQL组	6	6.277±0.099 ^b	0.958±0.006 ^b	715.667±22.660 ^a	794.286±31.623 ^a
DEX组	6	6.277±0.127 ^b	0.956±0.006 ^b	721.833±16.534 ^a	813.094±21.950 ^a
检验统计量		F=113.422	F=67.071	H=17.713	H=13.767
P		0.000	0.000	0.000	0.003

注:与CON组比较,^a $P<0.05$;与MOD组比较,^b $P<0.05$ 。

多样性是对不同样本的微生物群落构成进行比较。本研究采用主成分分析(PCA)、主坐标分析(PCoA)探讨样本间差异。样本之间的距离可反映微生物群落组成和丰度方面的相似性,样本间距离越小表明微生物群落组成和物种丰度越相似。各组菌群构成存在明显差异,MOD组与CON组、XQL组、DEX组样本距离远;XQL组和DEX组接近CON组,且两组间距离较近,其群落差异较小。(见图3~4)

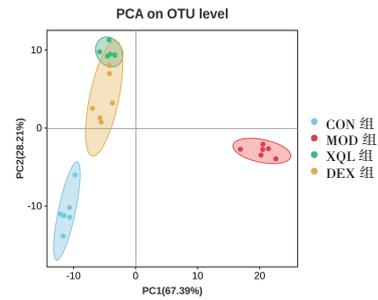
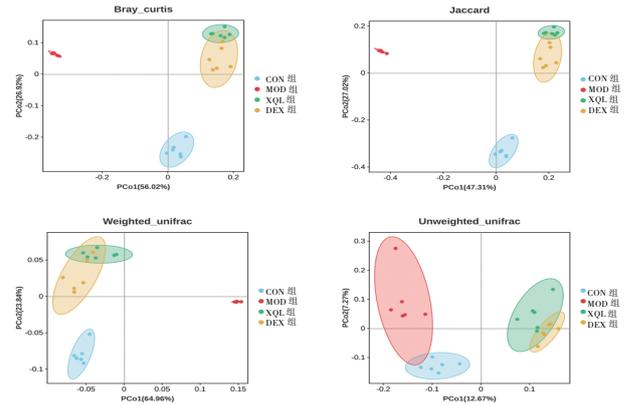


图3 PCA 分析



注:图中每个点代表一个样本,不同颜色的点指示不同的组($P<0.05$)。横纵坐标轴括号中的百分比代表对应坐标轴所能解释的样本差异数据(距离矩阵)的比例。外围椭圆曲线为95%置信椭圆。

图4 PCoA 分析

3.3.2 肠道菌群物种组成分析 本研究基于OTU绝对丰度及注释信息,分析肠道菌群多样性差异的原因,解释各组间肠道微生物结构的变化,并采用柱状图显示各组优势菌群的组成,观察门、科、属水平上菌群的不同组成和丰度。(见图5)

在门水平上,MOD组小鼠拟杆菌门(Bacteroidota)、蓝细菌

菌门(Cyanobacteria)、疣微菌门(Verrucomicrobiota)丰度高于CON组,厚壁菌门(Firmicutes)、髌骨菌门(Patescibacteria)、放线菌门(Actinobacteriota)、脱硫杆菌门(Desulfobacterota)丰度低于CON组,差异均有统计学意义($P<0.05$);DEX组、XQL组小鼠拟杆菌门、疣微菌门、蓝细菌门丰度低于MOD组,厚壁菌门、髌骨菌门、放线菌门、脱硫杆菌门、脱铁杆菌门(Deferritobacterota)丰度高于MOD组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表5)

在科水平上,MOD组小鼠鼠杆菌科(Muribaculaceae)、阿克

曼氏菌科(Akkermansiaceae)、普雷沃氏菌科(Prevotellaceae)丰度高于CON组,乳杆菌科(Lactobacillaceae)、理研菌科(Rikenellaceae)、糖单胞菌科(Saccharimonadaceae)、颤螺旋菌科(Oscillospiraceae)、瘤胃球菌科(Ruminococcaceae)丰度低于CON组,差异均有统计学意义($P<0.05$);DEX组、XQL组小鼠毛螺菌科(Lachnospiraceae)、理研菌科、糖单胞菌科、颤螺旋菌科、拟杆菌科(Bacteroidaceae)、瘤胃球菌科丰度高于MOD组,鼠杆菌科、阿克曼氏菌科、普雷沃氏菌科丰度低于MOD组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表6)

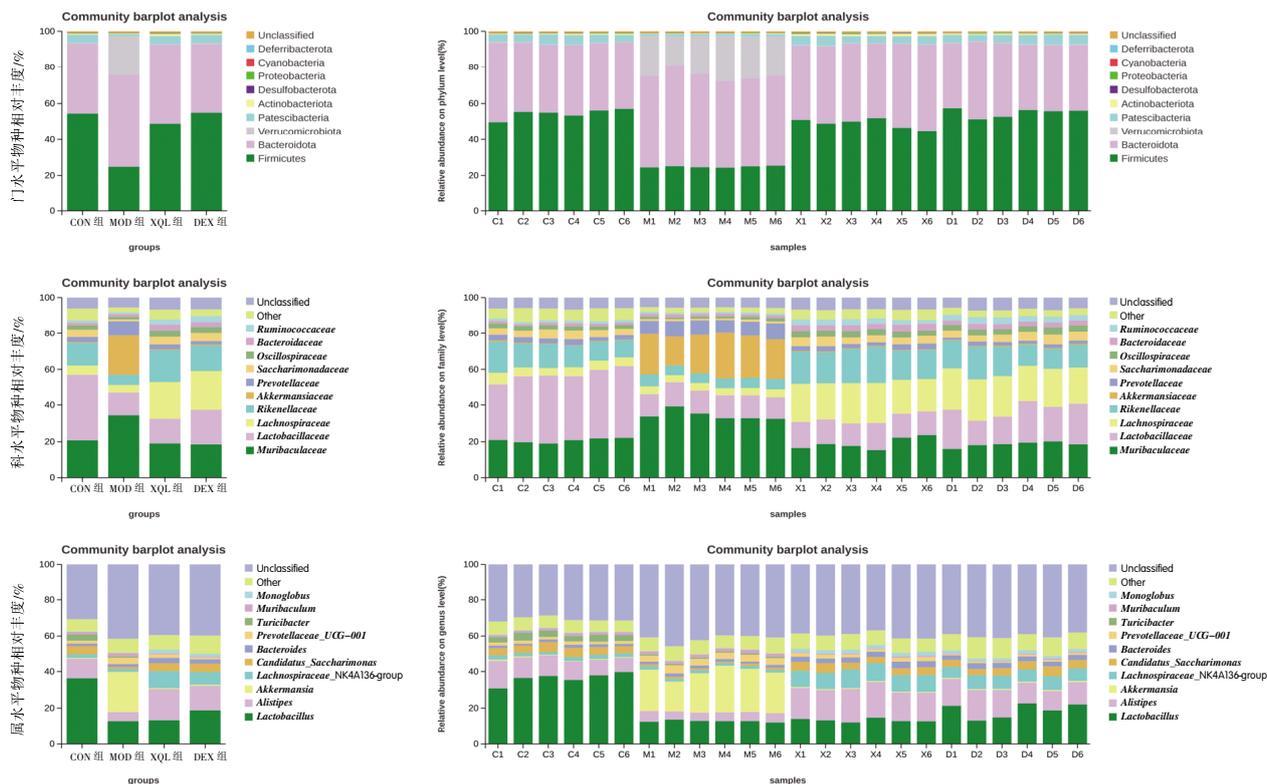


图5 门、科、属水平物种丰度

表5 各组小鼠肠道菌群门水平物种丰度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	给药剂量	Firmicutes	Bacteroidota	Verrucomicrobiota	Patescibacteria	Actinobacteriota	Desulfobacterota	Proteobacteria	Cyanobacteria	Deferritobacterota
CON组	6		54.42 ± 2.61	38.73 ± 2.62	0.49 ± 0.14	4.44 ± 0.66	0.76 ± 0.18	0.13 ± 0.04	0.16 ± 0.03	0.10 ± 0.03	0.01 ± 0.01
MOD组	6		24.81 ± 0.44 ^a	50.78 ± 2.91 ^a	21.77 ± 3.11 ^a	1.08 ± 0.11 ^a	0.48 ± 0.07 ^a	0.07 ± 0.02 ^a	0.13 ± 0.04	0.13 ± 0.02 ^a	0.02 ± 0.10
XQL组	6	9.01 g/(kg·d)	48.92 ± 2.69 ^b	43.60 ± 2.76 ^b	0.51 ± 0.04 ^b	4.28 ± 0.67 ^b	1.39 ± 0.10 ^b	0.22 ± 0.04 ^b	0.15 ± 0.06	0.06 ± 0.02 ^b	0.08 ± 0.04 ^b
DEX组	6	0.53 mg/(kg·d)	54.91 ± 2.36 ^b	37.95 ± 2.89 ^b	0.59 ± 0.05 ^b	4.53 ± 0.72 ^b	0.81 ± 0.12 ^b	0.14 ± 0.04 ^b	0.11 ± 0.05	0.03 ± 0.01 ^b	0.09 ± 0.06 ^b
检验统计量			F=245.557	F=26.671	H=16.127	H=13.340	F=57.051	F=16.332	F=1.213	F=30.103	H=17.654
P			0.000	0.000	0.001	0.004	0.000	0.000	0.331	0.000	0.001

注:与CON组比较,^a $P<0.05$,与MOD组比较,^b $P<0.05$ 。

表6 各组小鼠肠道菌群科水平物种丰度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	给药剂量	Muribaculaceae	Lactobacillaceae	Lachnospiraceae	Rikenellaceae	Akkermansiaceae	Prevotellaceae	Saccharimonadaceae	Oscillospiraceae	Bacteroidaceae	Ruminococcaceae
CON组	6		20.74 ± 1.17	36.32 ± 3.07	5.08 ± 0.73	12.46 ± 2.70	0.49 ± 0.14	2.81 ± 0.42	4.45 ± 0.66	2.37 ± 0.22	1.45 ± 0.24	1.24 ± 0.10
MOD组	6		34.36 ± 2.58 ^a	12.94 ± 0.52 ^a	4.12 ± 0.21	5.56 ± 0.50 ^a	21.80 ± 3.11 ^a	8.13 ± 0.73 ^a	1.08 ± 0.11 ^a	1.34 ± 0.32 ^a	1.59 ± 0.11	0.86 ± 0.12 ^a
XQL组	6	9.01 g/(kg·d)	19.06 ± 3.21 ^b	13.44 ± 0.92	20.56 ± 1.74 ^b	17.54 ± 1.55 ^b	0.51 ± 0.04 ^b	2.67 ± 0.44 ^b	4.29 ± 0.68 ^b	3.73 ± 0.24 ^b	3.35 ± 0.38 ^b	2.79 ± 0.42 ^b
DEX组	6	0.53 mg/(kg·d)	18.52 ± 1.41 ^b	18.86 ± 3.92 ^b	21.75 ± 1.41 ^b	14.04 ± 2.83 ^b	0.59 ± 0.05 ^b	1.82 ± 0.40 ^b	4.54 ± 0.73 ^b	3.68 ± 0.45 ^b	2.76 ± 0.22 ^b	3.19 ± 0.36 ^b
检验统计量			F=66.804	H=18.407	H=19.527	H=16.887	H=16.127	H=18.487	H=13.340	F=76.033	F=76.234	H=19.767
P			0.000	0.000	0.000	0.001	0.001	0.000	0.004	0.000	0.000	0.000

注:与CON组比较,^a $P<0.05$,与MOD组比较,^b $P<0.05$ 。

在属水平上,MOD组小鼠阿克曼氏菌属(*Akkermansia*)、普雷沃氏菌科_UCG_001(*Prevotellaceae_UCG_001*)、鼠杆菌属(*Muribaculum*)丰度高于CON组,乳杆菌属(*Lactobacillus*)、另枝菌属(*Alistipes*)、*Candidatus_Saccharimonas*、图里奇菌属(*Turicibacter*)丰度低于CON组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);DEX组小鼠乳杆菌属、另枝菌属、毛螺菌科_NK4A136群(*Lachnospiraceae_NK4A136_group*)、*Candidatus_Saccharimonas*、拟杆菌属(*Bacteroides*)、*Monoglobus*丰度高于MOD组,阿克曼氏菌属、普雷沃氏菌科_UCG_001、图里奇菌属、鼠杆菌属丰度低于MOD组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);XQL组小鼠肠阿克曼氏菌属、普雷沃氏菌科_UCG_001、图里奇菌属、鼠杆菌属丰度低于MOD组,另枝菌属、毛螺菌科_NK4A136群、*Candidatus_Saccharimonas*、拟杆菌属、*Monoglobus*丰度高于MOD组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(见表7)

3.3.3 线性判别分析效应大小分析 线性判别分析效应大小分析方法(LEfSe)是非参数检验和线性判别分析的结合,用于分析多组样本中具有显著差异的生物标志物。本研究基于线性判别分析(LDA)评分>4分,结合物种组成图进一步比较各组肠道菌群的差异。CON组小鼠差异菌群为芽孢杆菌纲(*Bacilli*)、乳杆菌目(*Lactobacillales*)、乳杆菌科、乳杆菌属;MOD组小鼠差异菌群为疣微菌目(*Verrucomicrobiales*)、阿克曼氏菌科、疣微菌亚纲(*Verrucomicrobiae*)、疣微菌门、阿克曼氏菌属、鼠杆菌科、拟杆菌纲(*Bacteroidia*)、拟杆菌门、拟杆菌目(*Bacteroidales*)、普雷沃氏菌科、普雷沃氏菌科_UCG_001;XQL组小鼠差异菌群为另枝菌属、理研菌科、毛螺菌科_NK4A136群、颤螺菌科;DEX组小鼠差异菌群为厚壁菌门、梭菌纲(*Clostridia*)、毛螺菌目(*Lachnospirales*)、毛螺菌科、颤螺菌目(*Oscillospirales*)、糖单胞菌目(*Saccharimonadales*)、糖单胞菌亚纲(*Saccharimonadia*)、骺骨菌门、*Candidatus_Saccharimonas*、糖单胞菌科、瘤胃球菌科。(见图6)

进化分支图中由内向外的圆代表从界到属的不同分类级别,不同分类级别的每一个小圆代表分类水平的下一个物种,圆的直径大小与相对丰度成正比。所得结果与LDA值分布一致。(见图7)

3.3.4 物种丰度与IgE相关性 厚壁菌门、乳杆菌科、乳杆菌属与血清IgE水平呈高度负相关;骺骨菌门、理研菌科、糖单胞菌科、*Candidatus_Saccharimonas*与血清IgE水平呈中度负

相关;拟杆菌门、疣微菌门、鼠杆菌科、阿克曼氏菌科、普雷沃氏菌科、阿克曼氏菌属、普雷沃氏菌科_UCG_001属与血清IgE水平呈中度正相关。(见表8)

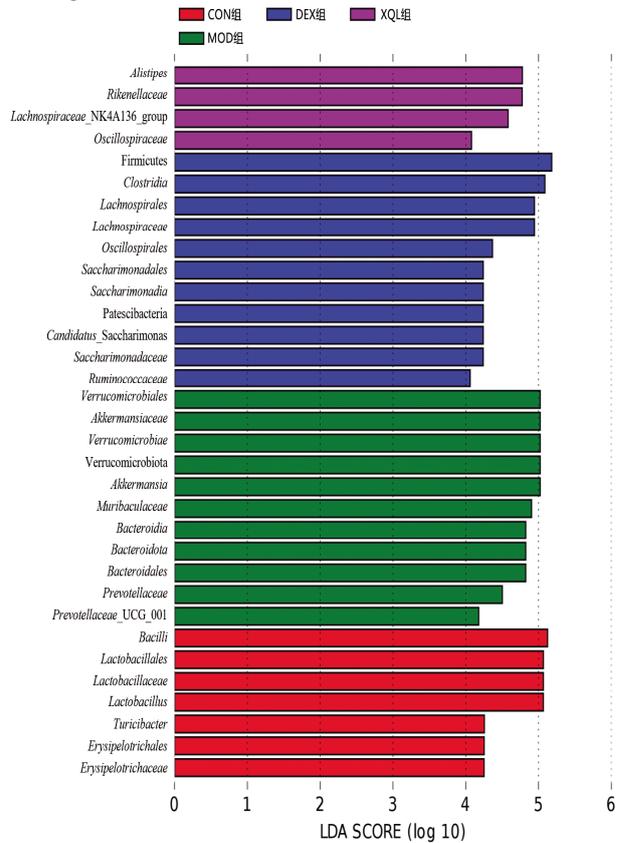


图6 LEfSe分析柱状图

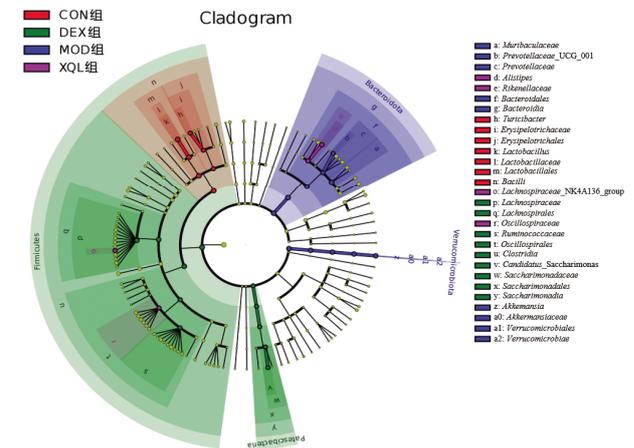


图7 进化分支图

表7 各组小鼠肠道菌群属水平物种丰度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	给药剂量	<i>Lactobacillus</i>	<i>Alistipes</i>	<i>Akkermansia</i>	<i>Lachnospiraceae_NK4A136_group</i>	<i>Candidatus_Saccharimonas</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Prevotellaceae_UCG_001</i>	<i>Turicibacter</i>	<i>Muribaculum</i>	<i>Monoglobus</i>
CON组	6		36.30 ± 3.07	11.12 ± 2.56	0.49 ± 0.14	1.98 ± 0.26	4.45 ± 0.66	1.45 ± 0.24	1.60 ± 0.19	3.55 ± 0.56	1.34 ± 0.18	0.21 ± 0.02
MOD组	6		12.92 ± 0.52 ^a	5.04 ± 0.50 ^a	21.84 ± 3.11 ^a	1.56 ± 0.13	1.08 ± 0.11 ^a	1.59 ± 0.11	4.00 ± 0.35 ^a	0.74 ± 0.06 ^a	1.75 ± 0.13 ^a	0.16 ± 0.03
XQL组	6	9.01 g/(kg·d)	13.40 ± 0.94	17.10 ± 1.55 ^b	0.51 ± 0.04 ^b	9.21 ± 0.57 ^b	4.30 ± 0.68 ^b	3.35 ± 0.39 ^b	1.98 ± 0.36 ^b	0.05 ± 0.02 ^b	0.54 ± 0.12 ^b	1.96 ± 0.17 ^b
DEX组	6	0.53 mg/(kg·d)	18.83 ± 3.92 ^b	13.43 ± 2.40 ^b	0.59 ± 0.05 ^b	6.90 ± 0.57 ^b	4.55 ± 0.73 ^b	2.77 ± 0.22 ^b	1.03 ± 0.20 ^b	0.06 ± 0.02 ^b	0.51 ± 0.11 ^b	1.49 ± 0.21 ^b
检验统计量			F=18.407	F=19.140	F=16.127	F=20.940	F=13.340	F=76.009	F=125.517	F=19.447	F=117.269	F=21.147
P			0.000	0.000	0.001	0.000	0.004	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与CON组比较,^a $P < 0.05$,与MOD组比较,^b $P < 0.05$ 。

表8 小鼠肠道菌群门、科、属水平物种丰度与血清IgE水平的相关性 (n=6)

水平	物种	相关系数(r)	P	
门	Firmicutes	-0.757	0.000	
	Bacteroidota	0.693	0.000	
	Verrucomicrobiota	0.697	0.000	
	Patescibacteria	-0.533	0.007	
	Actinobacteriota	-0.350	0.093	
	Desulfobacterota	-0.233	0.273	
	Proteobacteria	-0.326	0.120	
	Cyanobacteria	0.287	0.174	
	Deferribacterota	0.184	0.391	
	科	<i>Muribaculaceae</i>	0.525	0.008
<i>Lactobacillaceae</i>		-0.735	0.000	
<i>Lachnospiraceae</i>		-0.329	0.117	
<i>Rikenellaceae</i>		-0.421	0.041	
<i>Akkermansiaceae</i>		0.697	0.000	
<i>Prevotellaceae</i>		0.507	0.012	
<i>Saccharimonadaceae</i>		-0.533	0.007	
<i>Oscillospiraceae</i>		-0.268	0.206	
<i>Bacteroidaceae</i>		0.182	0.440	
<i>Ruminococcaceae</i>		-0.357	0.086	
属		<i>Lactobacillus</i>	-0.735	0.000
		<i>Alistipes</i>	-0.344	0.099
		<i>Akkermansia</i>	0.697	0.000
	<i>Lachnospiraceae_NK4A136_group</i>	-0.207	0.332	
	<i>Candidatus_Saccharimonas</i>	-0.533	0.007	
	<i>Bacteroides</i>	0.182	0.395	
	<i>Prevotellaceae_UCG-001</i>	0.627	0.001	
	<i>Turicibacter</i>	-0.232	0.275	
	<i>Muribaculum</i>	0.350	0.093	
	<i>Monoglobus</i>	-0.248	0.243	

4 讨 论

支气管哮喘的特征包括可逆性气流受限、气道高反应性、急性和慢性气道炎症,具有反复发作、迁延难愈的特点。目前发病机制尚未完全阐明。研究^[17]表明,肠道菌群与儿童的健康和疾病状态密切相关,生命早期的肠道菌群失调是哮喘发生发展的关键影响因素^[18-20]。肠道菌群的结构、丰度及多样性与儿童哮喘的严重程度相关^[21]。肠道菌群可影响宿主的炎症反应和多种代谢过程,包括能量稳态、糖类代谢、脂质代谢^[4,22],因此也被称为“新的虚拟代谢器官”^[23]。肠道菌群可通过多条途径影响哮喘发生发展,包括调节性T细胞(Treg)途径^[24]、辅助性T细胞(Th17)途径、NOD样受体蛋白3(NLRP3)途径、恒定自然杀伤T细胞途径和Toll样受体(TLR)途径^[25]。肠道菌群还可通过其产生的代谢物对哮喘发生发展产生重要影响,主要包括短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、脂多糖、色氨酸、次级胆汁酸等^[26]。支气管哮喘与肠道菌群及代谢产物的关系是肺-肠轴的具体体现。

哮喘属于中医“哮病”“喘证”范畴。小青龙汤为治疗“寒

哮”的经典方,出自汉代张仲景的《伤寒论》。水寒之邪射肺,肺气失于宣降。津液不化,变为寒痰冷饮,使肺气受阻,逆而为咳。若水邪浸渍肠道则发为利。肺病也极易传至大肠,如表证失治误治,寒邪饮邪留滞不去,下迫大肠,则见腹泻。小青龙汤可通过温肺化饮,恢复肺气的宣发肃降,推动和调节全身水液的输布和排泄,从促进大肠对水液的吸收和糟粕的传导,维持水液代谢的平衡,间接起到肺肠同调的作用。

本实验表明XQL组小鼠肠道菌群结构和菌群丰度趋向CON组,小青龙汤能改善哮喘小鼠肠道菌群的结构、丰度及多样性。在门水平,小青龙汤可增加厚壁菌门、酸杆菌门、放线菌门、脱硫杆菌门、脱铁杆菌门的丰度,降低拟杆菌门、疣微菌门、蓝细菌门的丰度;在科水平上,小青龙汤可增加毛螺菌科、理研菌科、糖单胞菌科、颤螺菌科、拟杆菌科、瘤胃球菌科的丰度,降低鼠杆菌科、阿克曼氏菌科、普雷沃氏菌科的丰度;在属水平上,小青龙汤可增加另枝菌属、毛螺菌科_NK4A136群、*Candidatus_Saccharimonas*、拟杆菌属、*Monoglobus*的丰度,降低阿克曼氏菌属、普雷沃氏菌科UCG-001、图里奇菌属、鼠杆菌属的丰度。小青龙汤治疗哮喘的肠道菌群生物标志物包括另枝菌属、理研菌科、毛螺菌科_NK4A136群、颤螺菌科。这些生物菌落与哮喘的关系在其他研究中亦有记载。

卵清蛋白诱导的咳嗽变异性哮喘小鼠厚壁菌门相对丰度下降,拟杆菌门相对丰度增加^[27]。放线菌门是非感染哮喘患儿肠道菌群的优势菌门,而疣微菌门可作为优势菌门存在于继发肺部感染的哮喘患儿的肠道菌群中^[28]。重症哮喘患者肠道菌群中普雷沃氏菌科的丰度显著高于非重症哮喘患者^[29]。有研究^[30]对3周岁哮喘患儿的粪便样本进行了肠道菌群和代谢组学检测,发现毛螺菌科和颤螺菌科UCG_005与喘息频率呈负相关。毛螺菌科和颤螺菌科均具有发酵复杂碳水化合物能力,其丰度增加与SCFAs的产生显著相关^[31]。SCFAs具有稳定肠道微生物群结构的作用,可通过抑制组蛋白去乙酰化酶,维持肠壁屏障的完整性,促进肠道分泌黏液(利于肠道菌群寄生)^[32-33],从而抑制过敏原诱导的气道炎症^[34]。

本研究发现另枝菌属和理研菌科的相对丰度与血清IgE水平呈负相关。另枝菌属丰度与白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平呈负相关^[35]。理研菌科的丰度与SCFAs浓度呈显著正相关,并且其丰度增加与TLR4/核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路的抑制相关^[36]。但过敏性哮喘患者肠道中另枝菌属丰度显著增高于健康人群^[37],另枝菌属也是哮喘患儿和哮喘继发肺部感染患儿的优势菌属^[28]。另枝菌属和理研菌科的丰度均与白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)水平呈显著正相关^[38],可见菌群丰度增加或降低均可能引起肠道微生态失衡。小青龙汤治疗哮喘的肠道菌群生物标志物可通过其代谢产物直接或间接影响炎症因子水平达到治疗哮喘的作用。

综上所述,小青龙汤能够延长哮喘小鼠引喘潜伏期,降低症状评分,降低血清IgE水平,改善气道炎症,调节哮喘小鼠肠道内菌群结构及组成,重塑肠道微生态的动态平衡。本

研究探讨了小青龙汤“肺肠同治”的科学内涵,今后将对肠道菌群相关代谢产物、肺组织代谢产物及其与炎症因子表达水平的相关性作进一步研究,深入探讨探索小青龙汤治疗哮喘的具体机制。

参考文献

- [1] AGUS A, CLÉMENT K, SOKOL H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders[J]. *Gut*, 2021, 70(6): 1174–1182.
- [2] DE STEENHUIJSEN PITERS W A A, SANDERS E A M, BOGAERT D. The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2015, 370(1675): 20140294.
- [3] ROMANÍ-PÉREZ M, BULLICH-VILARRUBIAS C, LÓPEZ-ALMELA I, et al. The microbiota and the gut-brain axis in controlling food intake and energy homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5830.
- [4] SCHOELER M, CAESAR R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(4): 461–472.
- [5] 王静, 沈红莲, 孙建华. 肠道菌群失调和免疫失衡与儿童支气管哮喘的关系[J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(10): 1205–1208.
- [6] LU K, LI C, MEN J W, et al. Traditional Chinese medicine to improve immune imbalance of asthma: Focus on the adjustment of gut microbiota[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1409128.
- [7] 陈思敏, 吴秀艳, 彭桂英, 等. 基于16S rRNA测序研究芍药甘草汤对支气管哮喘小鼠肠道菌群的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2022, 45(5): 492–499.
- [8] 杨爽, 王亚楠, 黄燕. 加味过敏煎对抗生素加重过敏性哮喘小鼠气道菌群的影响[J]. *中医药导报*, 2025, 31(3): 18–23.
- [9] 张嘉骏, 贺雪成, 刘沁东, 等. 小青龙汤对变应性鼻炎小鼠IL-33/ST2信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(14): 13–19.
- [10] 雷佩珊, 苏晓茵, 王强, 等. 小青龙汤对慢性阻塞性肺疾病患者气道炎症及临床转归的影响[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(18): 131–135, 139.
- [11] MA L L, GE M, WANG H Q, et al. Antiviral activities of several oral traditional Chinese medicines against influenza viruses[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 367250.
- [12] SONG G H, ZHANG Y, ZHAO K, et al. Regulatory effect of xiaoqinglong decoction on thymic stromal lymphopoietin (TSLP) inflammation promoter in mice with cold asthma[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2018, 17(1): 39–46.
- [13] 徐叔云. *药理学实验方法学*[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [14] DONG M, MA C, WANG W Q, et al. Regulation of the IL-33/ST2 pathway contributes to the anti-inflammatory effect of acupuncture in the ovalbumin-induced murine asthma model[J]. *Acupunct Med*, 2018, 36(5): 319–326.
- [15] 郑凌霄, 于芬芳, 刘曼曼, 等. 哮喘小鼠动物模型的建立与评价[J]. *热带病与寄生虫学*, 2017, 15(4): 244–247.
- [16] 耿春贤, 张祉思, 陈志钊, 等. 龟鹿补肾丸对过敏性哮喘大鼠气道炎症和Th1/Th2失衡的影响[J]. *广东药科大学学报*, 2023, 39(3): 46–53.
- [17] ZHUANG L, CHEN H H, ZHANG S, et al. Intestinal microbiota in early life and its implications on childhood health[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2019, 17(1): 13–25.
- [18] BARCIK W, BOUTIN R C T, SOKOLOWSKA M, et al. The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma[J]. *Immunity*, 2020, 52(2): 241–255.
- [19] DEPNER M, TAFT D H, KIRJAVAINEN P V, et al. Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma[J]. *Nat Med*, 2020, 26(11): 1766–1775.
- [20] PATRICK D M, SBIHI H, DAI D L Y, et al. Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: Evidence from population-based and prospective cohort studies[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(11): 1094–1105.
- [21] 温亚锦, 何雯, 韩晓, 等. 不同严重程度支气管哮喘儿童肠道菌群差异的探索性分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2023, 43(6): 655–664.
- [22] SONNENBURG J L, BÄCKHED F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 56–64.
- [23] MILOSEVIC I, VUJOVIC A, BARAC A, et al. Gut-liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: A review of the literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 395.
- [24] CERETA A D, OLIVEIRA V R, COSTA I P, et al. Early life microbial exposure and immunity training effects on asthma development and progression[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 662262.
- [25] 廖万忠, 蒋伟哲, 何碧钻, 等. 肠道菌群及其代谢物在哮喘中的作用研究进展[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2023, 22(9): 666–672.
- [26] 李楠, 王晓红, 马兰. 肠道菌群在儿童支气管哮喘发病机制中的研究进展[J]. *广西医学*, 2024, 46(1): 26–31.
- [27] 沈灵, 曾琳琳, 骆巧媚, 等. 基于16S rDNA基因测序探讨咳嗽变异性哮喘与肠道菌群的关系[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2022, 43(4): 582–590.
- [28] 张海涛, 王玉, 石苗苗, 等. 支气管哮喘患儿继发肺部感染的肠道菌群特征[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(18): 2780–2784.

(下转第100页)

- [6] 张淑玲,刘文文,孟令军,等.L18(3~4)正交试验法优选健脾益气膏提取工艺[J].中国药业,2024,33(22):55-58.
- [7] 谢璐瑶,杨正腾,刘君君,等.Box-Behnken响应面法优选透骨酊提取工艺[J].广西中医药大学学报,2024,27(6):52-58.
- [8] 李丹,万蒞,张莎莎,等.响应面法优化黄参肠舒洗剂的提取工艺[J].医药导报,2024,43(11):1844-1848.
- [9] 彭紫薇,杨艳玲,李花花,等.基于网络药理学结合层次分析法-熵权法和正交实验研究正骨洗药提取工艺[J].中国新药杂志,2024,33(17):1813-1823.
- [10] 孙华燕,谢紫焯,王欢欢,等.复方连翘膏改良制剂与中药提取液配伍相容性研究[J].中成药,2024,46(8):2742-2745.
- [11] 杨雪晶,孙阿莉,常艳旭,等.炮制、配伍对栀子豉汤有效成分的影响[J].中成药,2024,46(7):2343-2346.
- [12] 孙小燕,王爽,席啸虎.星点设计-效应面法优化柴胡和白芍配伍比例和提取工艺[J].山西医科大学学报,2023,54(4):521-528.
- [13] 姜慧洁,黄薇,胡林水,等.基于质量源于设计(QbD)理念的延胡索醇提工艺质量控制研究[J].中草药,2020,51(2):372-380.
- [14] 刘不悔.金丝桃苷调控AMPK-ULK1介导自噬改善D-半乳糖诱导肾脏衰老与损伤的作用和机制[D].南京:南京中医药大学,2019.
- [15] 高健美,牛爽,李柯,等.金丝桃苷对D-半乳糖衰老模型小鼠的抗衰老作用[J].中药药理与临床,2017,33(1):57-59.
- [16] 徐家宁.淫羊藿苷延缓骨髓间充质干细胞衰老的机制研究[D].上海:中国人民解放军海军军医大学,2023.
- [17] 周勇,刘晶,陈刚.淫羊藿苷对D-半乳糖诱导的脑衰老模型小鼠p53/p21信号通路的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(9):2159-2162,2316.
- [18] 金垚,徐鹏辉,卞泗善,等.淫羊藿通过ICA-miR-335-5p轴缓解骨质疏松症的生物信息学分析及实验研究[J].中医药导报,2023,29(2):1-7,13.
- [19] 周暄宣.高纯度二苯乙烯苷制备工艺及其抗衰老机制研究[D].西安:第四军医大学,2013.
- [20] 李亦晗,王跃飞,朱彦.何首乌二苯乙烯苷抗衰老研究进展[J].中国中药杂志,2016,41(2):182-185.
- [21] 李亦晗.何首乌二苯乙烯苷对衰老指征的影响及作用机制[D].天津:天津科技大学,2015.
- [22] 庞婉霞,朱泽兵,侠晨辉,等.白藜芦醇联合二苯乙烯苷通过抗衰老延缓糖尿病肾病进展的研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2019,20(5):383-386.
- [23] 邓招惠,李超,郑桂贤,等.白藜芦醇对烟草烟雾提取物诱导的骨骼肌细胞衰老的保护作用及机制[J].中国老年学杂志,2021,41(9):1881-1885.
- [24] 梁冬冬,刘少奎.白藜芦醇激活SIRT1对抗年龄相关性疾病机制的研究[J].中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(9):31-32.
- [25] GÓMEZ-LINTON D R, ALAVEZ S, ALARCÓN-AGUILAR A, et al. Some naturally occurring compounds that increase longevity and stress resistance in model organisms of aging[J]. Biogerontology, 2019,20(5):583-603.

(收稿日期:2024-11-26 编辑:时格格)

(上接第80页)

- [29] WANG Z Q, LAI Z D, ZHANG X X, et al. Altered gut microbiome compositions are associated with the severity of asthma[J]. J Thorac Dis, 2021,13(7):4322-4338.
- [30] LEE-SARWAR K, DEDRICK S, MOMENI B, et al. Association of the gut microbiome and metabolome with wheeze frequency in childhood asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022,150(2):325-336.
- [31] ZHOU Y M, HU L H, ZHANG H L, et al. Guominkang formula alleviate inflammation in eosinophilic asthma by regulating immune balance of Th1/2 and Treg/Th17 cells[J]. Front Pharmacol, 2022,13:978421.
- [32] FENG Y H, WANG Y, WANG P, et al. Short-chain fatty acids manifest stimulative and protective effects on intestinal barrier function through the inhibition of NLRP3 inflammasome and autophagy[J]. Cell Physiol Biochem, 2018,49(1):190-205.
- [33] SUN J, SHEN X, LI Y, et al. Therapeutic potential to modify the mucus barrier in inflammatory bowel disease[J]. Nutrients, 2016,8(1):44.
- [34] TROMPETTE A, GOLLWITZER E S, YADAVA K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. Nat Med, 2014,20(2):159-166.
- [35] ZHANG Y J, WANG M L, LI Y L, et al. Probiotic effects of Clostridium cellabutyricum YQ-FP-027T on DSS-induced colitis mice via modulating gut microbiota and preventing inflammation[J]. Int Immunopharmacol, 2025,155:114642.
- [36] ZHANG L, LIU Z X, LIU Y H, et al. Auricularia auriculaPolysaccharides exert anti-inflammatory effects in hepatic fibrosis by the gut-liver axis and enhancing SCFA metabolism[J]. J Agric Food Chem, 2025,73(8):4617-4629.
- [37] 刘明,郭洁,赵丹,等.过敏性哮喘患者肠道菌群特征分析[J].中国呼吸与危重监护杂志,2024,23(1):1-6.
- [38] 杨涛,何思芹,何雨佳,等.粪拟杆菌IM01抗哮喘功能的临床前研究[J/OL].疾病监测,2025:1-13[2025-04-16]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2928.R.20250416.0949.002.html>.

(收稿日期:2025-01-26 编辑:蒋凯彪)