

## · 基础研究 ·

## 超微七味白术散与酵母菌联用对菌群失调腹泻小鼠肠道细菌多样性的影响

龙承星<sup>1,2</sup> 贺璐<sup>1</sup> 郭抗萧<sup>3</sup> 谭周进<sup>1</sup> 尹抗抗<sup>1</sup>

**摘要** **目的** 探讨七味白术散与酵母菌联用对肠道细菌多样性的影响,为临床联用提供理论依据。**方法** 48 只 SPF 级 KM 小鼠,随机分为正常组、模型组、传统七味白术散组和 25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌组,每组 12 只。采用抗生素建立小鼠菌群失调腹泻模型,给予抗生素造模菌群失调腹泻小鼠,分别灌胃 25% 超微七味白术散[0.04 g/(kg·d)超微七味白术散] + 25% 酵母菌[0.25 × 10<sup>10</sup> 个酵母/(kg·d)]、传统七味白术散[0.16 g/(kg·d)传统七味白术散]、等量无菌生理盐水,采集回肠肠道内容物,提取肠道微生物宏基因组 DNA,引物经过聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增后进行核糖体 DNA 扩增片段限制性内切酶分析(amplified ribosomal DNA restriction analysis, ARDRA)。**结果** 25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌组条带数、操作分类单元(operational taxonomic units, OTUs)数均为 5, shannon 指数 2.3219、brillouin 指数 1.3814,均低于正常组和传统七味白术散组,与模型组相同,但细菌组成与模型组有异;25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌组相似性指数为 0.3030,主成分密切度高于传统七味白术散组和模型组,聚类分析中,与正常组归为一类。**结论** 25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌组的肠道菌群与正常组更接近,通过调整肠道微生态达到治疗抗生素相关性腹泻的效果,优于传统七味白术散。

**关键词** 七味白术散;酵母菌;抗生素相关性腹泻;肠道细菌;中医药微生态

Effect of Qiwei Baizhu Powder Combined with Yeast on the Intestinal Bacteria Diversity in Dysbacteriotic Diarrhea Mice LONG Cheng-xing<sup>1,2</sup>, HE Lu<sup>1</sup>, GUO Kang-xiao<sup>3</sup>, TAN Zhou-jin<sup>1</sup>, and YIN Kang-kang<sup>1</sup> 1 Medical School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha (410208); 2 College of Mathematics and Finance, Hunan University of Humanities, Science and Technology, Hunan (417000); 3 Department of Clinical Medicine, Changsha Health Vocational College, Changsha (410100)

**ABSTRACT** **Objective** To observe Qiwei Baizhu Powder (QBP) combined with yeast on the diversity of the intestinal bacteria in dysbacteriotic diarrhea mice, thus providing theoretical evidence for clinical application. **Methods** Totally 48 specific pathogen free Kunming mice were randomly divided into the normal group, model group, traditional QBP group and 25% ultra-micro QBP + 25% yeast group, twelve mice in each group. Mouse model of dysbacteriotic diarrhea was constructed with antibiotics by gastrogavage. Mice with the symptoms of diarrhea were then treated with ultra-micro QBP [0.04 g/(kg·d)] combined with yeast [0.25 × 10<sup>10</sup>/(kg·d)], traditional QBP [0.16 g/(kg·d)], respectively. Mice in the control group were given sterile saline (equal volume). Contents of the ileum were collected and metagenomics DNA was extracted. Then amplified ribosomal DNA restriction analysis (ARDRA) was carried out after polymerase chain reaction (PCR) amplification. **Results** Operational taxonomic units (OTUs), bands, Shannon index and Brillouin index were 5, 5, 2.3219, and 1.3814 respectively in 25% ultra-micro QBP combined with 25% yeast group. They were all lower than those of the control group and traditional

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81573951);湖南省高层次卫生人才 225 工程培养项目;方剂学湖南省重点学科资助

作者单位:1. 湖南中医药大学医学院(长沙 410208);2. 湖南人文科技学院数学与金融学院(湖南娄底, 417000);3. 长沙卫生职业学院临床医技系(长沙 410100)

通讯作者:谭周进, Tel: 13974954942, E-mail: tanzhjin@sohu.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20171207. 299

QBP group, and were similar to those of the model group. But the composition of bacteria in 25% ultra-micro QBZ combined with 25% yeast group was different to that of the model group. The similarity index of 25% ultra-micro QBP combined with 25% yeast group was 0.3030. And the principal component closely degree was higher than that of traditional QBZ group and the model group. Moreover, it was classified into one category together with the normal group in clustering analysis. Conclusions Intestinal microbiota in 25% ultra-micro QBP combined with 25% yeast group was closer to that of the normal group. It was better than traditional QBZ group in treating antibiotic-induced diarrhea to adjust gut microflora.

**KEYWORDS** Qiwei Baizhu Powder; yeast; antibiotic-associated diarrhea; intestinal bacteria; traditional Chinese medicine micro-ecology

健康人肠道内的微生物分为 3 类: 益生菌, 包含双歧杆菌、乳酸菌、酵母菌等对机体有益的细菌, 占菌群多数, 可形成生物膜拮抗致病菌, 调节免疫等作用; 条件致病菌, 包含肠杆菌、肠球菌, 仅占菌群的 1/1 000, 与益生菌形成一定的平衡, 体内益生菌减少时, 平衡被打破, 条件致病菌就会失去制约而大量繁殖, 导致腹泻, 如阪崎肠杆菌会引发肠炎而引起腹泻<sup>[1]</sup>; 过路菌, 包含金黄色葡萄球菌、念珠菌等, 当菌群平衡被打破时, 过路菌将会在短时间内大量繁殖, 从而导致胃肠道疾病引起腹泻<sup>[2]</sup>。肠道菌群之间的平衡对于胃肠道疾病而言至关重要。

抗生素进入人体后, 抑制或杀灭其敏感的细菌, 菌群比例失衡, 致病菌、过路菌在短时间内大量繁殖, 引起胃肠道疾病, 导致腹泻, 称为抗生素相关性腹泻 (antibiotic associated diarrhea, AAD)<sup>[3]</sup>, 其发生的概率为 5% ~ 25%, 在临床上发病率高, 若不及时治疗, 会导致休克甚至死亡, 因此越发引起重视<sup>[4]</sup>。有研究证实, 口服微生态制剂与抗菌药同时运用, 可预防 AAD 的发生<sup>[5]</sup>。微生态调节剂即益生菌、益生元、益生元对 AAD 有很好的治疗作用, 已成为临床治疗的重要措施。对于中医学而言, 中医经验方成为应对 AAD 的新药立方依据之一<sup>[6]</sup>。

七味白术散作为治疗脾虚腹泻的代表方, 由人参、白术、茯苓、木香、藿香、甘草和葛根七味药组成。实验研究和临床应用表明, 七味白术散能提高有益菌的数量, 恢复肠道菌群平衡, 对抗生素相关腹泻有很好的疗效<sup>[7-9]</sup>。课题组前期研究也发现, 25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌联用能达到七味白术散全量效果<sup>[10,11]</sup>。酵母菌是目前广泛应用于动物的益生菌, 可直接抑制病原菌的生长, 改善肠道内菌群分布<sup>[12]</sup>。超微七味白术散使菌群失调腹泻小鼠肠道酵母菌数增加, 并且超微七味白术散与酵母菌联用在治疗菌群失调腹泻上具有协同作用<sup>[13]</sup>。因此, 本实验将两者联合运用, 探讨七味白术散与酵母菌联用对肠道细菌多样

性的影响, 旨在分析其联用效果的协同机制, 并为其对菌群失调腹泻的疗效机制提供实验依据。

## 资料与方法

1 实验动物 SPF 级昆明小鼠 48 只, 雌、雄各半, 体重 (20 ± 2) g, 1 月龄, 购于湖南斯莱克斯实验动物有限公司, 动物许可证号: SCXK (湘) 2011 - 0003。饲料由湖南中医药大学动物实验中心提供, 为小鼠常规饲料配方。屏蔽环境实验设施由湖南中医药大学动物实验中心提供, SPF 级动物房。遵守国家有关实验动物保护与使用准则。

### 2 七味白术散、超微七味白术散和酵母菌的制备

2.1 传统七味白术散的制备 按照人参 (山西): 炒白术 (浙江): 白茯苓 (云南): 炙甘草 (内蒙古): 木香 (云南): 藿香叶 (广东): 葛根 (湖南) 为 0.6: 1: 1: 0.3: 0.6: 1: 1 的比例称取药物, 以上药物均购于湖南中医药大学第一附属医院, 药物剂量参考文献 [14], 按照传统中医煎药的方法制成 2 g/mL 汤剂, 4 ℃ 冰箱中保存备用。

2.2 超微七味白术散的制备 按上述配比称取七味白术散, 超微粉碎, 制备超微七味白术散, 加入适量开水搅拌, 冷却后低速离心取上清液, 制成 2 g/mL 汤剂, 稀释成 25% 量, 4 ℃ 冰箱中保存备用。

2.3 酵母菌的制备 课题组从试验动物肠道内容物中分离出 1 株汉逊德巴利酵母菌 (Debaryomyces hansenii), 体外试验表明七味白术散对该酵母具有明显的促进作用<sup>[15]</sup>, 活化后接种到马铃薯蔗糖液体培养基, 28 ℃ 摇床振荡培养 36 h, 4 000 r/min 离心 5 min, 弃上清液, 沉淀重复洗涤 1 ~ 2 次。加入生理盐水, 轻敲将酵母菌分散, 经血球计数板计数, 稀释为 10<sup>10</sup> 个/mL, 即为全量酵母<sup>[16]</sup>, 将全量酵母稀释至 25% 量酵母 (0.25 × 10<sup>10</sup> 个/mL), 4 ℃ 冰箱保存。

3 试剂 硫酸庆大霉素注射液、头孢拉定胶囊, 用无菌生理盐水配成浓度为 62.5 g/L 的抗生素混合液

[6 支庆大霉素(2 mL) + 3 粒头孢(0.25 g) 配制成混合液], 4 ℃ 保存<sup>[9]</sup>。PBS 缓冲液, TE 缓冲液, 蛋白酶 K, 溶菌酶, 10% SDS, Tris 缓冲液, 氯仿 - 异戊醇 (24:1), 70% 乙醇, 3 mol/L 乙酸钠, dNTPs, Taq 聚合酶, 琼脂糖, 高效离心柱型琼脂糖凝胶回收试剂盒, Hha I、Rsa I、Sam I 和 Hind III。引物为: 27F: 5' - AGAGTTTGATC-CTGGCTCAG - 3' (10 μmol/L) 和 1492R: 5' - GGT-TACCTTGTACGACTT - 3' (10 μmol/L), 由北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司合成。

4 动物分组 课题组前期研究证实, 25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌为最佳配伍<sup>[13]</sup>。48 只小鼠适应性饲养 3 天后, 用随机数字表进行分组, 共 4 组, 即: 正常组、模型组、传统七味白术散组、25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌组, 每组 12 只, 雌、雄各半, 分笼饲养。

5 造模方法 正常组用 0.4 mL/次无菌水灌胃, 其余各组用 0.4 mL/次抗生素混合液灌胃。每天 2 次, 持续 5 d, 粪便变得湿稀软时即造模成功<sup>[9]</sup>。

6 给药治疗 造模成功后, 正常组和模型组灌胃无菌生理盐水; 按照临床等效用药剂量, 传统七味白术散组和 25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌组分别灌药 0.16 g/(kg · d) 传统七味白术散汤剂<sup>[11]</sup> 和 0.04 g/(kg · d) 超微七味白术散 + 0.25 × 10<sup>10</sup> 个酵母/(kg · d)<sup>[13]</sup>, 每天 2 次, 连续 4 天。

7 肠道内容物的提取 参照罗学娅等<sup>[17]</sup>、李琨等<sup>[18]</sup>的方法进行肠道内容物提取。将实验小鼠颈椎脱臼处死后, 放置于超净工作台上, 在无菌条件下采集各组回肠的肠道内容物, 通过无菌操作将收集到的同组老鼠肠道内容物进行混匀, 保存备用。

8 宏基因组 DNA 的提取 采用课题组建立的方法<sup>[19]</sup>进行肠道微生物宏基因组 DNA 的提取, 即肠道内容物经过丙酮洗涤, 溶菌酶、SDS 裂解, CTAB 处理, 酚/氯仿抽提后得到高质量的 DNA, 保存备用。

9 肠道微生物宏基因组 DNA 细菌引物 PCR 扩增 PCR 扩增反应体系为: 10 × Taq Buffer 为 5 μL, dNTP Mixture (2.5 mmol/L) 为 4 μL, 正、反引物各 1 μL, Taq 酶 (2.5 U/μL) 为 1 μL, 模板 DNA 为 2 μL, 无菌水补足至 50 μL。PCR 扩增程序为: 94 ℃ 5 min, 35 个循环 (94 ℃ 45 s、52 ℃ 45 s、72 ℃ 90 s), 72 ℃ 10 min。PCR 产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳、EB 染色、凝胶成像仪观察分析。

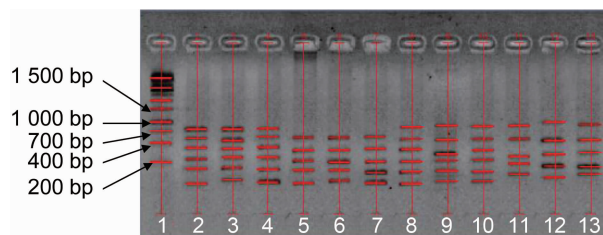
10 对 PCR 产物进行胶回收 按照高效离心柱型琼脂糖凝胶回收试剂盒“NEP025 - 1”说明书进行。

11 细菌 PCR 产物限制性酶切片断分析 以 Hha I、Rsa I、Sam I 和 Hind III 酶切 PCR 产物, 反应体系为: PCR 产物 10 μL, dd H<sub>2</sub>O 12 μL, 10 × buffer 2 μL, Hha I、Rsa I、Sam I 和 Hind III 酶各 2 μL。37 ℃ 反应 4 h 后经 1% 琼脂糖凝胶电泳、EB 染色、凝胶成像仪观察分析。

12 数据分析 条带分析运用 Quantity One 软件进行, 记录琼脂糖凝胶上的 DNA 片段, “出现”记为 1, “不出现”记为 0, 进行统计分析。多样性指数由 DPS v7.05 软件计算, 相似性指数通过 2c/a + b 计算<sup>[20]</sup>, 聚类分析、主成分分析运用 SPSS 19.0 进行。

## 结 果

1 肠道细菌宏基因组 PCR 产物酶切后 ARDRA 分析 (图 1) 传统七味白术散组和正常组一样, 条带数、OTUs 数均为 6, 而模型组和 25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌组的条带数和 OTUs 数均为 5。但从条带分布情况来看, 25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌组与正常组共有 5 条相同条带, 分布在 700 ~ 1 000 bp 1 条、400 ~ 700 bp 1 条、200 ~ 400 bp 1 条、200 bp 以下 2 条; 传统七味白术散组与正常组共有 4 条相同条带, 700 ~ 1 000 bp 1 条、400 ~ 700 bp 1 条、200 ~ 400 bp 1 条、200 bp 以下 1 条; 模型组与正常组共有 3 条相同条带, 400 ~ 700 bp 1 条、200 ~ 400 bp 1 条、200 bp 以下 1 条。



注: 1 为 Marker 组; 2 - 4 为正常组; 5 - 7 为模型组; 8 - 10 为传统七味白术散组; 11 - 13 为 25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌组

图 1 Quantity One 软件条带分析结果

2 肠道细菌多样性指数及相似性指数结果分析 (表 1) 25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌组与模型组多样性指数相同, 正常组与传统七味白术散组多样性指数相同, 25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌组、模型组多样性指数略低于正常组、传统七味白术散组。25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌组相似性指数最大, 传统七味白术散组低于 25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌组, 但高于模型组。

表 1 肠道细菌的多样性指数和相似性指数

| 组别                  | n  | 多样性指数   |           | CZEKANOWSKI |
|---------------------|----|---------|-----------|-------------|
|                     |    | SHANNON | BRILLOUIN |             |
| 正常                  | 12 | 2.585 0 | 1.582 0   | 1.000 0     |
| 模型                  | 12 | 2.321 9 | 1.381 4   | 0.181 8     |
| 传统七味白术散             | 12 | 2.585 0 | 1.582 0   | 0.222 2     |
| 25%超微七味白术散 + 25%酵母菌 | 12 | 2.321 9 | 1.381 4   | 0.303 0     |

3 肠道细菌聚类 and 主成分分析结果(图 2,表 2、3)  
当聚类距离 >10 时,传统七味白术散组和模型组聚为一类,正常组和 25%超微七味白术散 +25%酵母菌组聚为一类;当聚类距离 >0、<5 时,模型组、正常组和

表 3 成分矩阵

| 组别 | 成分     |        |        |        |
|----|--------|--------|--------|--------|
|    | 1      | 2      | 3      | 4      |
| A1 | 0.192  | 0.830  | 0.229  | -0.144 |
| A2 | -0.052 | 0.872  | -0.434 | 0.175  |
| A3 | -0.052 | 0.872  | -0.434 | 0.175  |
| B1 | 0.950  | -0.104 | -0.074 | 0.166  |
| B2 | 0.816  | -0.089 | -0.314 | 0.287  |
| B3 | 0.950  | -0.104 | -0.074 | 0.166  |
| C1 | 0.961  | 0.117  | -0.057 | -0.121 |
| C2 | 0.708  | 0.049  | 0.544  | -0.245 |
| C3 | 0.961  | 0.117  | -0.057 | -0.121 |
| D1 | -0.214 | 0.235  | -0.347 | -0.755 |
| D2 | -0.361 | 0.323  | 0.435  | 0.637  |
| D3 | 0.168  | 0.648  | 0.695  | -0.173 |

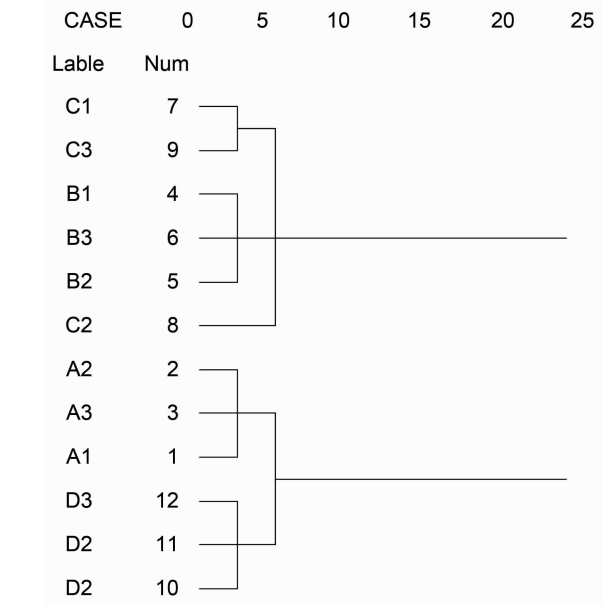
注:A1 - A3 为正常组;B1 - B3 为模型组;C1 - C3 为传统七味白术散组;D1 - D3 为 25%超微七味白术散 +25%酵母菌组

25%超微七味白术散 +25%酵母菌组各聚为一类,传统七味白术散组中 C1、C3 聚为一类。主成分分析中前 4 个主成分,包含信息的 90.547%。正常组、25%超微七味白术散 +25%酵母菌组与 4 个成分均有密切关系,但密切度不及正常组;传统七味白术散组与 3 个主成分有密切关系;模型组与 2 个主成分有密切关系。

讨 论

模型组的条带数、OTUs 数和多样性指数低于正常组和传统七味白术散组,与 25%超微七味白术散 +25%酵母菌组相同。模型组的相似性指数和主成分密切度低于正常组、25%超微七味白术散 +25%酵母菌组和传统七味白术散组。聚类分析中,模型组与传统七味白术散组归为一类。模型组肠道菌群的种类不及正常组、25%超微七味白术散 +25%酵母菌组和传统七味白术散组。两种结果说明,抗生素造成了肠道细菌种类和数量的减少,同时引起小鼠腹泻。泄泻为泻下次数多,是一种病理状态,那么必然会泻下体内的精微物质,这些精微物质中也必然包含肠道菌群。模型组是在应用抗生素后引起的 AAD,而腹泻又为肠道菌群平衡失调引发,故可推断,抗生素抑制或杀灭了肠道中的有益菌,并且是以减少有益菌为主,因为模型组与正常组比较,减少的条带数、OTU 数为 1,然而却引起腹泻,这个“1”就是有益菌。

七味白术散作为治疗脾虚腹泻的良方,临床上不仅可以缓解泄泻的症状,缩短治疗时间,还能减少患者的负面情绪,对 AAD 有积极的治疗作用<sup>[21,22]</sup>。课题组前期研究发现,七味白术散可以恢复肠道菌群失衡,并且促进有益菌的生长,原因在于此方含有益生



注:A1 - A3 为正常组;B1 - B3 为模型组;C1 - C3 为传统七味白术散组;D1 - D3 为 25%超微七味白术散 +25%酵母菌组

图 2 各组小鼠肠道细菌的聚类分析

表 2 解释的总方差

| 成分 | 初始特征值       |             |         | 提取平方和载入 |        |        |
|----|-------------|-------------|---------|---------|--------|--------|
|    | 合计          | 方差(%)       | 累积(%)   | 合计      | 方差(%)  | 累积(%)  |
| 1  | 5.066       | 42.219      | 42.219  | 5.066   | 42.219 | 42.219 |
| 2  | 2.849       | 23.743      | 65.962  | 2.849   | 23.743 | 65.962 |
| 3  | 1.635       | 13.628      | 79.591  | 1.635   | 13.628 | 79.591 |
| 4  | 1.315       | 10.957      | 90.547  | 1.315   | 10.957 | 90.547 |
| 5  | 0.545       | 4.539       | 95.087  |         |        |        |
| 6  | 0.326       | 2.715       | 97.801  |         |        |        |
| 7  | 0.150       | 1.249       | 99.050  |         |        |        |
| 8  | 0.070       | 0.581       | 99.631  |         |        |        |
| 9  | 0.044       | 0.369       | 100.000 |         |        |        |
| 10 | 3.131E -18  | 2.609E -17  | 100.000 |         |        |        |
| 11 | -1.421E -33 | -1.184E -32 | 100.000 |         |        |        |
| 12 | -4.778E -17 | -3.981E -16 | 100.000 |         |        |        |

元<sup>[9,11]</sup>。从中医学角度而言,或许在于其健脾益气之功。在本次试验中,传统七味白术散组条带数、OTUs 数、多样性指数、相似性指数、主成分密切度高于模型组,体现了七味白术散调节肠道菌群的能力。但是这些数据低于正常组和 25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌组,说明传统七味白术散可以治疗腹泻,但不及 25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌联合应用的效果。

超微中药用超微粉碎技术制成,打破了细胞壁的屏障,增加了溶出量和溶出率,比表面积增大,更有利于药物的吸收。课题组研究已证实,七味白术散 50% 超微汤药与传统全量效果相当<sup>[11]</sup>,在于其对微生态平衡有明显的调节作用<sup>[23]</sup>。临床上,张崇泉教授认为,应当将七味白术散与益生菌生态制剂联用,用于 AAD 的治疗<sup>[24]</sup>,蔡建斌教授用七味白术散与益生菌联用治疗 AAD,效果显著<sup>[25]</sup>。基于以上研究,考虑到酵母菌是使用时间最长,效果明显的有益菌,其代谢具有益生元的功能。本试验探究超微七味白术散与酵母菌联用对 AAD 的影响。从实验结果分析,尽管 25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌组条带数、OTUs 数、多样性指数不及传统七味白术散组,但相似性指数、主成分密切度高于传统七味白术散组,聚类分析中,与正常组归为一类。表明 25% 超微七味白术散 + 25% 酵母菌组菌种与正常组更相近,治疗效果较传统七味白术散组更优,但是尚未达到正常水平,可能是因为治疗时间较短。

### 参 考 文 献

- [1] 裴晓燕,刘秀梅. 阪崎肠杆菌的生物学性状与健康危害[J]. 中国食品卫生杂志, 2004, 16(6): 550-555.
- [2] 周雪艳. 抗生素相关性腹泻的发病机制[J]. 中国微生态学杂志, 2004, 16(6): 376-377.
- [3] 崔屹,杨崇美,秦承勇主编. 消化系统疾病合理用药[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2010: 794.
- [4] 张石革主编. 社区医师常用处方集[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2009: 77.
- [5] 曹艳菊,张豫生,许连壮,等. 微生态制剂对抗生素相关性腹泻预防作用的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(1): 17-19.
- [6] 马晓宇,莫颖宁. 抗生素相关性腹泻的中药新药治疗研究探讨[J]. 中国医药导刊, 2014, 16(10): 1318-1319.
- [7] 彭昕欣,舒兰,陶洪,等. 七味白术散加减治疗小儿腹泻的临床应用进展[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(10): 1345-1350.
- [8] 黄新华. 七味白术散加味治疗小儿秋季腹泻 60 例体会[J]. 中国民族民间医药, 2013, 21(10): 130.
- [9] 曾奥,张华玲,谭周进,等. 小鼠菌群失调腹泻模型的建立及超微七味白术散的疗效[J]. 微生物学通报, 2012, 39(9): 1341-1348.
- [10] 郭抗萧,谭周进,谢梦洲,等. 超微七味白术散与酵母菌协同治疗小鼠菌群失调腹泻[J]. 应用与环境生物学报, 2015, 21(1): 61-67.
- [11] 谭周进,吴海,刘富林,等. 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.
- [12] 郭抗萧,周赛男,曾奥,等. 酵母菌的微生态调节作用[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(1): 94-96.
- [13] 郭抗萧. 超微七味白术散与酵母菌配伍治疗菌群失调腹泻的研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- [14] 肖新云,赵先平,唐标,等. 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠血常规的影响[J]. 微生物学通报, 2015, 42(2): 325-331.
- [15] 郭抗萧,周赛男,谭周进,等. 七味白术散对肠道酵母菌的抑制作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(27): 5259-5263.
- [16] 陈梅枝,郭爱红. 布拉酵母预防小儿肺炎继发腹泻疗效观察[J]. 山东医药, 2010, 50(9): 97.
- [17] 罗学娅,伦永志,高卫,等. 嗜酸性乳杆菌培养上清液对抗生素相关性腹泻小鼠肠道菌群的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(19): 1870-1873.
- [18] 李琨,刘安军,王稳航,等. 决明子活性成分对小鼠肠道菌相的影响[J]. 天津科技大学学报, 2005, 20(2): 19-21.
- [19] 吴海,周赛男,郭纯,等. 一种基于 PCR 分析多样性的小鼠肠道微生物宏基因组提取方法[J]. 中国微生态学杂志, 2012, 24(7): 648-651.
- [20] 毕爱华主编. 英汉对照医学读物: 微生物学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1992: 33.
- [21] 王原,余亮科,韩秀红,等. 七味白术散治疗抗生素相关性腹泻疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(10): 2451-2452.
- [22] 庞彦波,赵玉环. 七味白术散治疗小儿迁延性腹泻、慢性腹泻 100 例[J]. 中国实用医药, 2008, 3(32): 96-97.
- [23] 张华玲,蔡莹,谭周进,等. 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.
- [24] 王赐华. 张崇泉治疗抗生素相关性腹泻经验[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(9): 83.
- [25] 蔡建彬. 七味白术散与双歧杆菌四联活菌片联合治疗小儿秋季腹泻 36 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(2): 80-81.

(收稿: 2016-07-22 修回: 2017-11-26)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶