

【 实验研究 】

细辛-干姜-五味子不同剂量配伍对慢性阻塞性肺疾病寒饮伏肺证大鼠的作用

黄 萍¹, 周祯祥¹, 黄 芳¹, 李晶晶¹, 韩林涛², 黎华茂^{3*}, 汪 琼^{1*}

1. 湖北中医药大学 基础医学院, 湖北 武汉 430000

2. 中药资源与中药复方教育部重点实验室, 湖北 武汉 430000

3. 中部战区总医院 康复医学科, 湖北 武汉 430000

摘 要: **目的** 探究小青龙汤和苓甘五味姜辛汤中细辛-干姜-五味子不同剂量配伍对慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 寒饮伏肺证大鼠的干预作用及对肠道菌群的影响。**方法** SD 大鼠随机分为对照组 (8 只) 和造模组 (32 只), 采用烟熏+气管注射脂多糖 (LPS) + 寒冷刺激连续 4 周建立 COPD 寒饮伏肺证大鼠模型, 从第 3 周开始将造模组分为模型组、细辛-干姜-五味子 (配比 6 g : 6 g : 6 g, AZS1, 1.62 g·kg⁻¹) 组、细辛-干姜-五味子 (配比 5 g : 9 g : 5 g, AZS2, 1.71 g·kg⁻¹) 组、氨茶碱 (0.045 g·kg⁻¹) 组, 每组 8 只, 给药干预 2 周。通过记录大鼠体质量、腓肠肌相对湿质量, 观察肺、气管和结肠组织病理状态, ELISA 法检测肺泡灌洗液 (BALF) 和血清中肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-6 和 IL-1 β 水平, 免疫组化检测肺组织水通道蛋白 5 (AQP5)、黏蛋白 5AC (MUC5AC) 的表达, 对模型及药物干预进行可靠性评价。采用 16S rDNA 测序分析各组大鼠肠道微生物丰度、多样性变化及差异菌群。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠体质量和腓肠肌相对湿质量显著下降 ($P < 0.01$), 肺组织中 AQP5 相对表达量显著降低 ($P < 0.01$), MUC5AC 相对表达量显著升高 ($P < 0.01$), BALF 和血清中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平显著升高 ($P < 0.01$), 门水平中变形菌门 (Desulfobacterota)、放线菌门 (Actinobacteriota)、颤骨细菌门 (Patescibacteria) 丰度显著升高 ($P < 0.05$ 、0.01), 属水平中乳杆菌属 (*Ligilactobacillus*)、乳酸杆菌 (*Lactobacillus*)、CAG-485、罗氏菌属 (*Romboutsia*) 丰度显著增加 ($P < 0.05$ 、0.01), 粪肠球菌 (*Faecocousia*) 的菌群丰度显著下降 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 各治疗组中大鼠体质量和腓肠肌相对湿质量均有不同程度升高 ($P < 0.01$), BALF 和血清中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 含量均有不同水平降低 ($P < 0.01$), 肺组织中 AQP5 的相对表达均明显升高 ($P < 0.01$), AZS1 组和氨茶碱组 MUC5CA 的相对表达量均显著下降 ($P < 0.05$ 、0.01), 门水平中, AZS1 给药后变形菌门、放线菌门、颤骨细菌门丰度显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01), 氨茶碱干预后颤骨细菌门显著降低 ($P < 0.01$); 在属水平上, AZS1 配伍干预后, 乳杆菌属、罗氏菌属丰度显著下降 ($P < 0.05$ 、0.01), 粪肠球菌、黏螺菌属丰度显著升高 ($P < 0.05$ 、0.01), AZS2 配伍组干预后, 乳酸杆菌和 CAG-485 菌群丰度显著下降 ($P < 0.05$), 粪肠球菌丰度显著升高 ($P < 0.05$), 氨茶碱亦对乳杆菌属、粪肠球菌和罗氏菌属的丰度具有显著调节作用 ($P < 0.05$ 、0.01)。**结论** 小青龙汤和苓甘五味姜辛汤中细辛-干姜-五味子不同剂量配伍均能有效增加 COPD 寒饮伏肺证大鼠体质量和腓肠肌相对湿质量, 对肺组织局部和全身炎症反应有显著抑制作用, 在肠道菌群的多样性和物种组成调节中具有一定的差异。

关键词: 细辛-干姜-五味子; 慢性阻塞性肺疾病; 寒饮伏肺证; 肠道菌群; 剂量配伍

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)09-2409-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.09.003

Effects of different dosage combinations of *Asarum heterotropoides-Zingiber officinale-Schisandra chinensis* on rats with COPD and syndrome of cold phlegm obstruction of lungsHUANG Ping¹, ZHOU Zhenxiang¹, HUANG Fang¹, LI Jingjing¹, HAN Lintao², LI Huamao³, WANG Qiong¹

收稿日期: 2025-01-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81903815); 湖北省自然科学基金联合基金重点项目 (2024AFD229); 湖北省中医药管理局面上项目 (ZY2023M025)

作者简介: 黄 萍 (1995—), 博士研究生, 研究方向为方剂配伍规律及临床应用研究。E-mail: huangping95@stmail.hbucm.edu.cn

*通信作者: 汪 琼, 博士, 副教授, 主要从事临床中药学药理研究。E-mail: wq_ccp@hbtcu.edu.cn

黎华茂, 学士, 副主任医师, 主要从事多种慢性疾病的康复治疗。E-mail: Huamao5677@163.com

1. College of Basic Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430000, China
2. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Resource and Prescription, Ministry of Education, Wuhan 430000, China
3. Department of Rehabilitation Medicine, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan 430000, China

Abstract: Objective To evaluate how varying dosage ratios of *Asarum heterotropoides*-*Zingiber officinale*-*Schisandra chinensis* (AZS) within Xiaoqinglong Decoction and Linggan Wuwei Jiangxin Decoction modulate chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) progression and gut microbiota dynamics in a rat model of cold phlegm-obstructed lung syndrome. **Methods** Sprague-Dawley (SD) rats were randomly allocated into a control group ($n = 8$) and a model group ($n = 32$). The COPD rat model with cold phlegm obstruction of the lungs syndrome was established through consecutive 4-weeks exposure to cigarette smoke, tracheal injection of lipopolysaccharide (LPS), and cold stimulation. In the third week, the model group was subdivided into four subgroups ($n = 8$ of each group): model, *Asarum heterotropoides*-*Zingiber officinale*-*Schisandra chinensis* 6 g : 6 g : 6 g (AZS1) group, *A. heterotropoides*-*Z. officinale*-*S. chinensis* 5 g : 9 g : 5 g (AZS2) group, and aminophylline (0.045 g·kg⁻¹). Following a 2-weeks pharmacological intervention period, we systematically monitored somatic growth parameters including weekly body weight and terminal gastrocnemius muscle mass index. Histopathological examinations of lung, tracheal, and colonic tissues were performed. Serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) concentrations of tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6, and IL-1 β were quantified using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Immunohistochemical staining was employed to assess aquaporin 5 (AQP5), mucin 5AC (MUC5AC) expression in lung tissues for model validation. Gut microbiota profiling was conducted through 16S ribosomal RNA (rRNA) gene sequencing to analyze microbial abundance, diversity, and intergroup differentials. **Results** Compared to control group, model-only demonstrated significant decreases in body weight and gastrocnemius wet weight ratio ($P < 0.01$), accompanied by reduced AQP5 expression ($P < 0.01$) and elevated MUC5AC expression ($P < 0.01$) in lung tissue. Serum and BALF concentrations of TNF- α , IL-6, and IL-1 β were significantly increased ($P < 0.01$). Taxonomic analysis revealed that at the phylum level, model rats showed increased abundances of Desulfobacterota, Actinobacteriota, and Patescibacteria ($P < 0.05$). Genus-level analysis indicated elevated abundances of *Ligilactobacillus*, *Lactobacillus*, CAG-485 (unclassified genus), and *Romboutsia* ($P < 0.05$), with a concurrent reduction in *Faecalibaculum* abundance ($P < 0.05$). All treatment groups exhibited statistically significant improvements in body weight parameters and gastrocnemius ratios compared to model-only ($P < 0.05$), alongside reduced pro-inflammatory cytokine concentrations ($P < 0.01$). Notably, all treatment regimens significantly upregulated AQP5 expression ($P < 0.05$), whereas selective downregulation of MUC5AC occurred exclusively in the AZS1 and aminophylline groups ($P < 0.05$). Microbiota analysis demonstrated that AZS1 treatment significantly decreased Desulfobacterota, Actinobacteriota, and Patescibacteria abundances ($P < 0.05$), with aminophylline specifically reducing Patescibacteria ($P < 0.05$). Genus-level modulation showed AZS1 decreased *Ligilactobacillus* ($P < 0.01$) and *Romboutsia* ($P < 0.05$) while increasing *Faecalibaculum* ($P < 0.01$) and *Mucispirillum* ($P < 0.05$). The AZS2 combination reduced *Lactobacillus* and CAG-485 ($P < 0.05$) while enhancing *Faecalibaculum* ($P < 0.05$). Aminophylline exerted significant modulatory effects on *Ligilactobacillus*, *Faecalibaculum*, and *Romboutsia* ($P < 0.05$). **Conclusion** The differential dosage combinations of *A. heterotropoides*-*Z. officinale*-*Schisandra chinensis* in Xiaoqinglong Decoction and Linggan Wuwei Jiangxin Decoction effectively ameliorated COPD with cold phlegm obstruction of the lung syndrome, as evidenced by restored gastrocnemius mass-to-body weight ratios. They have significant inhibitory effects on local and systemic inflammatory responses in lung tissue, and exhibit certain differences in regulating the diversity and species composition of gut microbiota.

Key words: *Asarum heterotropoides*-*Zingiber officinale*-*Schisandra chinensis*; chronic obstructive pulmonary diseases; syndrome of cold phlegm obstruction of lungs; intestinal flora; dosage combination

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种异质性肺部疾病, 其特征是由于气道 (支气管炎、细支气管炎) 和/或肺泡异常 (肺气肿) 导致持续的 (通常是进行性的) 气流阻塞, 从而导致慢性呼吸道症状 (呼吸困难、咳嗽、咳痰及恶化) [1]。2021 年, 新型冠状病毒感染致肺炎大流行导致 COPD 成为全球第 4 大死亡原因 [2]。目前, COPD 已被列入世界卫生组织《预防和控制非传染性疾病全球行动计划》和联

合国《2030 年可持续发展议程》 [3]。寒饮伏肺证是 COPD 临床常见的证型, 《金匱要略》: “病痰饮者, 当以温药和之”。清代医家陈念祖更是直言“小青龙汤方中诸味皆可去取, 唯细辛、干姜、五味不肯轻去” (《医学三字经》)。细辛-干姜-五味子是常见的温肺化饮的配伍, 最早见于张仲景的《伤寒杂病论》, 蕴含在小青龙汤、苓甘五味姜辛汤等经方中。小青龙汤主治外感风寒, 内停水饮证, 方证特点是

表里同病,且表里同重,其中细辛-干姜-五味子质量比为 1:1:1(记为 AZS1),均为 6 g,细辛-干姜温肺化饮,五味子敛气,防辛散太过耗伤正气。苓甘五味姜辛汤主治寒饮咳嗽,主要由于脾阳不足,寒从中生造成中焦虚寒,其中细辛-干姜-五味子质量比为 5:9:5(记为 AZS2),干姜温化寒饮为君药,用量大于辛散之细辛与敛肺之五味子(《邓中甲方剂学讲稿》)。小青龙汤和苓甘五味姜辛汤可有效缓解 COPD 寒饮伏肺证患者炎症反应、减轻气道重塑,改善肺功能^[4-6]。但对其核心配伍细辛-干姜-五味子不同配伍剂量的功效研究鲜有报道。

肠道微生物群被认为是一个强大的“器官”,能够影响人体的大部分代谢、营养、生理和免疫过程,胃肠道和呼吸道具有相同的胚胎起源,在结构上具有高度相似性^[7-8]。中医学提出了“肺与大肠相表里”理论,认为气血津液可以通过经脉在肺、大肠之间运行,现代医学认为肺和肠道之间的相互作用可以通过循环炎症细胞和介质发生,当人体患呼吸道疾病时,其呼吸道正常菌群平衡被打破,肠道菌群亦会发生相应变化,反之亦然^[9]。因此,本实验基于肺-大肠之间的紧密相关性,研究经方小青龙汤和苓甘五味姜辛汤中细辛-干姜-五味子不同剂量配伍对 COPD 寒饮伏肺证大鼠的治疗特点及对肠道菌群的影响。

1 材料

1.1 药物与主要试剂

脂多糖(LPS, biosharp 公司,货号 BS004-10);异氟烷(瑞沃德公司,批号 20231202);黄鹤楼牌香烟(焦油含量 10 mg,烟气烟碱量 1.0 mg,烟气一氧化碳量 11 mg);电镜固定液(Servicebio 公司,货号 G1102);肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(江苏晶美生物科技有限公司,货号分别为 JM-01454R1、JM-01597R1、JM-01587R1);氨茶碱片购买于武汉科技大学校医院(新华制药股份有限公司,批号 H37020630),碾磨成粉末用纯水配制为 0.015 g·mL⁻¹;细辛(湖北辰美中药有限公司,批号 2323010132)、干姜(湖北天济药业有限公司,批号 202312018)、五味子(湖北天济药业有限公司,批号 202312011)购买于湖北中医药大学校医院,经湖北中医药大学中药鉴定教研室杨红兵教授鉴定细辛为马兜铃科植物北细辛 *Asarum heterotropoides* Fr. Schmidt var. *mandshuricum* (Maxim.) Kitag 的根和根茎的炮制加工品,干姜为姜科植物姜 *Zingiber*

officinale Rosc.的根茎的炮制加工品,醋五味子为木兰科植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 的成熟果实的炮制加工品。根据 2 种比例称取细辛、干姜和五味子,用 10 倍的纯水浸泡 30 min,煎煮 30 min,滤过后保留残渣,加入等量纯水再煎煮 30 min,再次滤过,将 2 次滤过所得药液进行混匀,于 60 °C 水浴加热,等体积浓缩至 1 g·mL⁻¹, -4 °C 冷藏保存。通过超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)检测,AZS1 中 6-姜酚、6-姜烯酚、五味子乙素、五味子醇甲、五味子甲素、细辛脂素质量分数分别为 1.46%、1.20%、1.26%、1.01%、0.82%、0.01%;AZS2 中上述成分的质量分数分别为 1.05%、0.47%、1.06%、0.96%、0.59%、0.01%。

1.2 主要仪器

R620-S1-IECP 麻醉机(深圳瑞沃德生命科技股份有限公司);JB-P5 包埋机(武汉俊杰电子有限公司);JB-L5 病理切片机(上海徕卡仪器有限公司);Donatello 脱水机(意大利迪佩斯公司);HT7800/HT7700 透射电子显微镜(hitachi 公司)。

1.3 实验动物

40 只雄性 SPF 级 SD 大鼠购买于长沙市天勤生物技术有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(湘)2022-0011,体质量 200~220 g,饲养于湖北中医药大学动物实验中心,饲养环境 22~24 °C,相对湿度为 50%~55%,光照 12 h 昼夜循环交替,实验期间各组大鼠饮食自由,本实验获得了湖北中医药大学动物实验中心实验动物伦理委员会的批准(HBCMS56000503)。

2 方法

2.1 动物造模与分组

将 40 只实验动物运用随机数字表法进行分组:对照组、模型组、AZS1 组、AZS2 组、氨茶碱组,每组各 8 只,适应性喂养结束后,于正式实验第 1、14 天,在麻醉机吸入麻醉下进行颈部皮肤切开暴露,用 1 mL 注射器于气管内注射 LPS 200 μ L (1 mg·mL⁻¹),完成注射后将大鼠直立旋转,使 LPS 均匀分布于两肺;并在第 2~13 天和第 15~30 天,给予烟熏和寒冷刺激:将大鼠放置于自制烟熏箱内,1 次点燃 10 支香烟,15 min 后再点燃第 2 轮 10 支香烟,每次烟熏不少于 30 min,每天 2 次,每次间隔 4 h 以上;寒冷刺激:将大鼠置于 0 °C 左右环境进行“形寒”刺激(每天 1 h),同时,10:00~22:00 时给予冰水混合物饲养进行“饮冷”刺激。根据以上

造模方法复制 COPD 寒饮伏肺证病证结合模型^[10]。

2.2 动物给药、一般行为学观察及体质量测量

根据《中药药理研究方法学》中单位体表面积生药量求得大鼠单位体表面积生药量^[11]，计算出 AZS1 的生药量为 $1.62\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，AZS2 的生药量为 $1.71\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。在造模的第 15 天开始 ig 给药，每天 1 次，连续 ig 2 周，同时模型组和对照组 ig 0.9% 氯化钠溶液，氨茶碱组 ig 氨茶碱 ($0.045\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 溶液。在造模给药期间观察并记录大鼠的毛色、体温、饮水量、饮食量、喷嚏（咳嗽）、口鼻分泌物、痰液分泌量、排泄情况等特异性症状及体征；于给药前、给药 2 周后记录实验大鼠体质量变化。治疗结束后动物禁食不禁水 8 h 后，在麻醉后分别进行腹主动脉取血、右肺肺泡灌洗液（BALF）收集，取左肺组织及结肠组织进行病理学观察和免疫组化分析，将血清和肺组织于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。

2.3 肺脏及腓肠肌相对湿质量

20% 乌拉坦溶液 ($1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 麻醉大鼠，分别取各组大鼠左后侧腓肠肌组织，称质量、计算相对湿质量。

相对湿质量 = 腓肠肌湿质量 / 体质量

2.4 苏木精-伊红（HE）染色

每组用随机数字表法随机选择 3 只大鼠，取肺组织、结肠组织，于 4% 多聚甲醛固定，脱水滴加苏木素染色、伊红染色，进行乙醇梯度脱水，中性树脂封片等步骤。在显微镜下观察组织的形态学病理改变情况并拍照。

2.5 免疫组化染色

组织切片脱蜡水化后浸于枸橼酸钠溶液中，并放置在微波炉中进行高温抗原修复，修复至表面有气泡后待切片自然冷却至室温，随后利用 3% H_2O_2 进行内源性封闭、5% 牛血清白蛋白（BSA）进行外源性封闭，封闭结束后滴加稀释好的抗体于切片上并保存在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 过夜，一抗孵育结束后滴加二抗孵育

1 h，并在暗室显微镜下观察显色情况，随后进行染核脱水透明封片，观察表达情况。

2.6 采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测大鼠血清及 BALF 中炎症因子水平

取各组大鼠血清、BALF，按照试剂盒说明书操作，检测血清、BALF 中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平。

2.7 细辛-干姜-五味子不同剂量配伍对 COPD 寒饮伏肺证大鼠肠道菌群的干预

给药结束前 1 d，收集各组小鼠的新鲜粪便样本后置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下保存。模板 DNA 分离后在 Illumina MiSeq/NovaSeq 平台上对其进行 16S rDNA 高通量测序。对序列进行组装、质量控制和聚类分析，以及物种分类学注释，统计抽平后的 ASV/OTU 表格，获得各个样本中的微生物群落在门、纲、目、科、属分类水平的具体组成表，从而统计出不同样本在各个水平所含有的数目，对每组各样本进行 α 多样性和 β 多样性指数分析。使用 QIIME2 软件，获取各样本在门、纲、目、科、属、种 6 个分类水平上的组成和丰度表，采用线性判别分析效应大小（LEfSe）方法，检测组之间差异丰富的分类单元，并通过柱状图呈现分析结果。

2.8 统计学处理

数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 Graphpad prism 8.0.1 软件进行统计分析，各组间差异采用非配对 t 检验进行比较。多组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 动物的一般情况

观察大鼠打喷嚏及咳嗽情况，大鼠每次造模后，明显出现抓鼻子、打喷嚏、呼吸加深等情况，鼻腔分泌物明显增加，说明大鼠在证候上表现出寒饮蕴肺证相关表现^[12]，给药后各组上述症状逐渐减轻。如表 1 所示，造模 2 周后大鼠体质量较对照组明显下降 ($P < 0.01$)，给药 2 周后，AZS1、AZS2、

表 1 各组大鼠体质量和腓肠肌质量 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Table 1 Body weight and gastrocnemius muscle mass of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	剂量/($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	体质量/g		腓肠肌	
		给药前	给药 2 周后	湿质量/g	相对湿质量/%
对照	—	381.3 ± 42.5	411.3 ± 30.6	2.44 ± 0.23	0.59 ± 0.03
模型	—	$294.8 \pm 39.0^{**}$	$282.2 \pm 38.5^{**}$	$1.18 \pm 0.10^{**}$	0.42 ± 0.03
AZS1	1.620	316.7 ± 25.1	$357.0 \pm 25.8^{##}$	$2.04 \pm 0.22^{##}$	$0.57 \pm 0.03^{##}$
AZS2	1.710	315.2 ± 25.0	$361.3 \pm 18.8^{##}$	$2.04 \pm 0.22^{##}$	$0.56 \pm 0.04^{##}$
氨茶碱	0.045	284.0 ± 33.4	$346.3 \pm 16.7^{##}$	$1.96 \pm 0.22^{##}$	$0.56 \pm 0.04^{##}$

与对照组比较： $^{**}P < 0.01$ ；与模型组比较： $^{##}P < 0.01$ 。

$^{**}P < 0.01$ vs control group; $^{##}P < 0.01$ vs model group.

氨茶碱组体质量较模型组均显著增加 ($P<0.01$), AZS1 与 AZS2 组之间体质量无明显差异 ($P>0.05$)。与对照组比较, 模型组大鼠左后肢腓肠肌湿质量明显减少 ($P<0.01$); 与模型组比较, AZS1、AZS2 和氨茶碱组大鼠左后肢腓肠肌湿质量明显增加 ($P<0.01$), AZS1、AZS2 和氨茶碱组之间无显著差异 ($P>0.05$)。

3.2 大鼠肺、大肠组织病理变化

如图 1 所示, 对照组大鼠肺组织结构良好, 无充血、水肿, 各气管腔完整; 与对照组相比, 模型组中大鼠肺组织中可见较多充血以及水肿, 炎症细胞浸润, 支气管变形, 肺泡破裂, 较多肺大泡生成, 肺泡壁增厚, 腺体内分泌物明显, 提示造模成功。氨茶碱组肺泡结构较为清晰, 肺泡壁未见明显增厚, 组织可见少量炎症细胞浸润, 腺体内少量分泌物, 损伤程度较模型组明显改善。AZS1 和 AZS2 组肺泡结构基本正常, 有少量炎症细胞, AZS1 组腺体内无明显分泌物, AZS2 组腺体内有少量分泌物。

对照组大鼠气管组织结构良好, 无明显炎症细胞浸润; 模型组气管纤毛上皮出现部分剥脱, 大量炎症细胞浸润, 气管管壁增厚; 氨茶碱组和 AZS1 组气管结构清晰, 气管纤毛上皮基本完好, 少量炎症细胞浸润, 气管管壁无明显增厚, AZS2 组气管组织炎症细胞较 AZS1 组稍增多, 组织结构较模型组改善。

对照组结肠组织上皮结构完整, 黏膜层表面光滑, 黏膜下层无充血水肿; 模型组结肠组织结构异常, 黏膜层可见上皮细胞糜烂脱落, 炎症细胞数量明显增多, 黏膜下层水肿, 间隙增大; AZS1 组肠绒毛和基底层较为完整黏膜层上皮细胞排列整齐紧密, 未见明显变形, 黏膜层仅少量炎症细胞浸润, AZS2 组和氨茶碱组损伤程度较模型组改善, 结构相对完整, 可见少量炎症细胞浸润。

3.3 各组大鼠 BALF、血清中炎症因子变化

如表 2 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠 BALF 和血清中 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6、IL-1 β 水平均显著增多 ($P<$

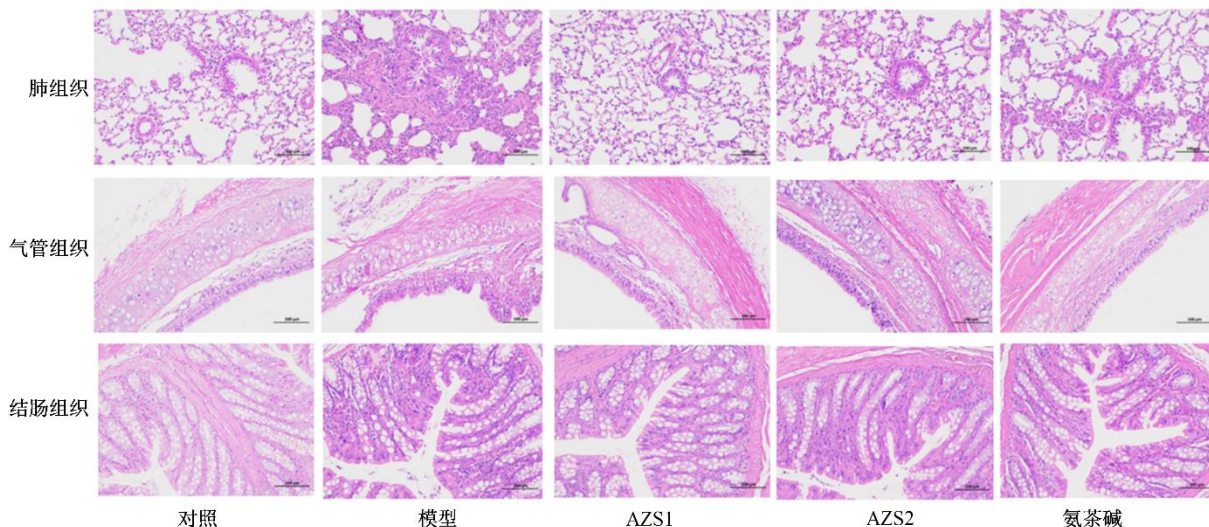


图 1 HE 染色检测各组大鼠肺、气管和结肠组织 ($\times 200$)

Fig. 1 Histopathological changes in lung, trachea, and colon tissues of each group of rats evaluated using HE staining ($\times 200$)

表 2 各组大鼠 BALF 和血清中炎症因子表达水平 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Table 2 Expression levels of inflammatory factors in BALF and serum of each group of rats ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)		IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)	
		BALF	血清	BALF	血清	BALF	血清
对照	—	128.46 $\pm$ 13.56	83.13 $\pm$ 15.85	239.69 $\pm$ 21.56	182.25 $\pm$ 20.13	24.46 $\pm$ 2.67	16.19 $\pm$ 1.09
模型	—	545.69 $\pm$ 14.22**	427.01 $\pm$ 17.80**	757.82 $\pm$ 17.58**	558.37 $\pm$ 17.30**	80.82 $\pm$ 0.87**	58.70 $\pm$ 0.81**
AZS1	1.620	308.51 $\pm$ 10.28##	273.49 $\pm$ 8.84##	463.55 $\pm$ 21.78##	360.89 $\pm$ 10.19##	49.41 $\pm$ 1.22##	39.04 $\pm$ 1.02##
AZS2	1.710	318.43 $\pm$ 12.02##	274.57 $\pm$ 9.09##	462.45 $\pm$ 23.08##	381.97 $\pm$ 22.11##	48.79 $\pm$ 1.28##	41.51 $\pm$ 0.93##
氨茶碱	0.045	195.31 $\pm$ 11.35##	147.82 $\pm$ 15.14##	308.81 $\pm$ 20.68##	264.89 $\pm$ 17.75##	32.56 $\pm$ 1.98##	26.73 $\pm$ 1.73##

与对照组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: ## $P<0.01$ 。

** $P<0.01$ vs control group; ## $P<0.01$ vs model group.

0.01); 与模型组比较, 各治疗组 BALF 和血清中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平均明显降低 ($P<0.01$)。

3.4 各组肺组织中水通道蛋白 5 (AQP5)、黏蛋白 5AC (MUC5AC) 表达

如表 3、图 2 所示, AQP5、MUC5AC 在肺泡组织、气道黏膜下腺中表达, 胞浆及胞膜表现为棕黄色颗粒, 以胞浆为主。与对照组比较, 模型组 AQP5 相对表达量显著减少 ($P<0.01$), MUC5AC 相对表达量显著增加 ($P<0.01$); AZS1 和氨茶碱干预后, AQP5 相对表达量较模型组显著升高 ($P<0.01$), MUC5AC 相对表达量显著减少 ($P<0.05$ 、0.01); 与

表 3 肺组织中 AQP5 和 MUC5AC 相对表达量 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 3 Relative expression levels of AQP5 and MUC5AC in lung tissue ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	AQP5/%	MUC5AC/%
对照	—	95.88 $\pm$ 1.81	5.96 $\pm$ 3.65
模型	—	79.87 $\pm$ 3.74**	16.19 $\pm$ 0.69**
AZS1	1.620	95.22 $\pm$ 1.95 ^{##}	9.91 $\pm$ 1.90 ^{##}
AZS2	1.710	94.95 $\pm$ 1.52 ^{##}	12.29 $\pm$ 1.06
氨茶碱	0.045	94.36 $\pm$ 4.27 ^{##}	9.26 $\pm$ 3.07 [#]

与对照组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ 。

** $P<0.01$ vs control group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs model group.

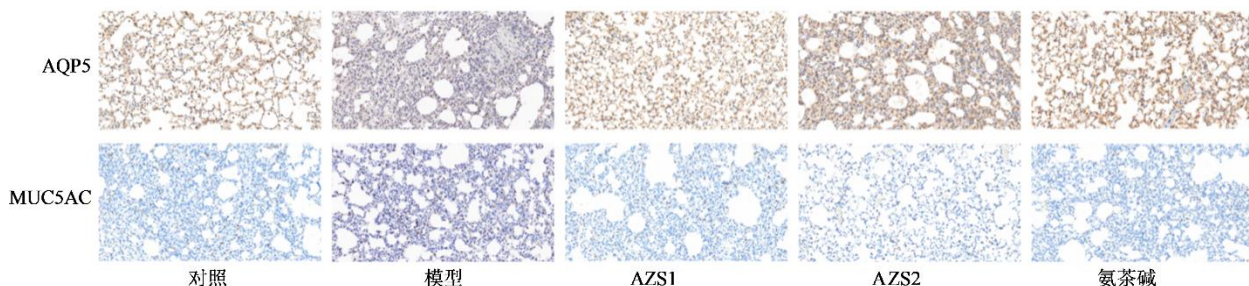


图 2 各组大鼠肺组织 AQP5 和 MUC5AC 表达比较 (免疫组化, $\times 200$)

Fig. 2 Comparison of AQP5 and MUC5AC expression in lung tissues of each group of rats (immunohistochemistry, $\times 200$)

模型组比较, AZS2 可有效升高 AQP5 表达 ($P<0.01$), 但在减少 MUC5AC 表达中差异无统计学意义。

3.5 肠道菌群的变化

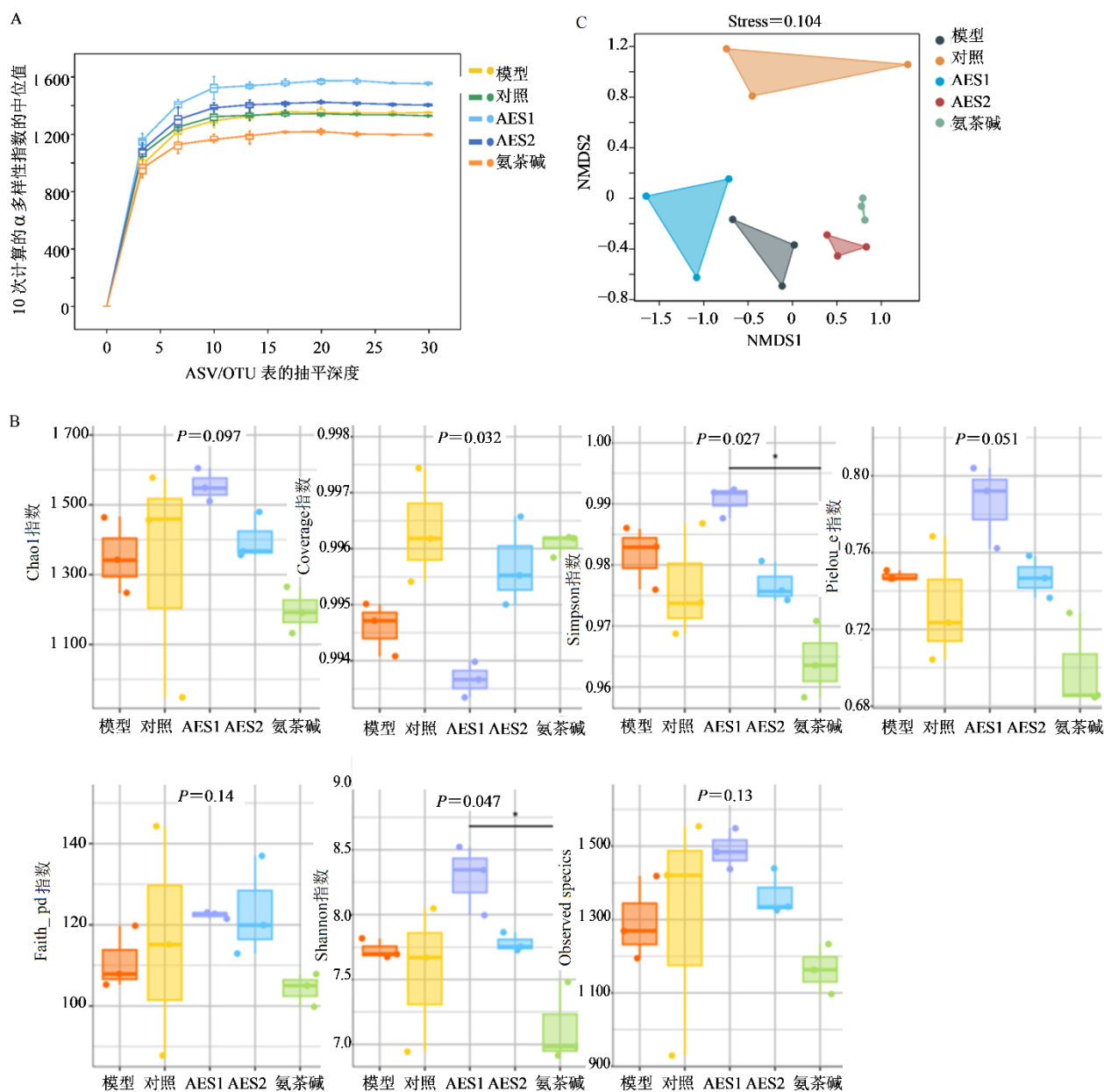
3.5.1 α 和 β 多样性分析 稀疏曲线反映测序深度是否合适, 5 组稀疏曲线均逐渐趋于平稳, 说明本实验中测序数据量合理 (图 3-A)。根据 16S rDNA 测序结果对各组菌群进行 α 多样性分析, α 多样性主要评估组内物种的多样性、均匀度、覆盖度等情况, 包括 Chao1 指数 (物种丰富度)、Shannon 指数 (多样性)、Simpson 指数 (优势度) 和 Coverage 指数 (覆盖度)、Pielou_e 指数 (均匀度指数)、Faith_pd 指数 (信仰多样性)、Observed species (物种数目) 等^[13], 结果显示 (图 3-B), 与对照组相比, 模型组肠道微生物群的 Chao1 指数、Faith_pd 指数、Observed species 呈下降趋势, 给药后, AZS1 和 AZS2 组肠道微生物群落 Chao1 指数、Faith_pd 指数、Observed species 较模型组有增加趋势, 说明细辛-干姜-五味子不同剂量配伍均能增加 COPD 寒饮伏肺证大鼠肠道菌群中物种总数。

与对照组比较, 模型组 Coverage 指数降低; 与模型组比较, AZS2 组 Coverage 指数升高; 模型组和 AZS1 组 Simpson 指数较对照组升高, AZS2 组

Simpson 指数较模型组下降; AZS1 组 Shannon 指数、Pielou_e 指数较模型组升高。提示 COPD 寒饮伏肺证模型组大鼠肠道菌群发生明显变化, 细辛-干姜-五味子不同剂量配伍均能调节模型大鼠肠道菌群多样性。

根据 16S rDNA 测序结果对各组菌群进行 β 多样性分析, β 多样性反映各组间菌群组成的相似性。无度量多维标法定法 (NMDS) 统计结果显示, 5 组之间观察到肠道菌群的明显分离, 表明造模及给药后菌群结构有所改善 (图 3-C)。

3.5.2 肠道菌群落分析 在门水平中, 与对照组相比, 模型组厚壁菌门 Firmicutes 丰度下降, 药物干预后丰度上升 ($P>0.05$); 模型组拟杆菌门 Bacteroidota 丰度升高, 药物干预后下降 ($P>0.05$)。模型组变形菌门 Desulfobacterota、放线菌门 Actinobacteriota、髌骨细菌门 Patescibacteria 丰度显著升高 ($P<0.05$ 、0.01), AZS1 给药后变形菌门、放线菌门、髌骨细菌门丰度显著降低 ($P<0.05$ 、0.01), 氨茶碱干预后髌骨细菌门显著降低 ($P<0.01$) (表 4)。结果表明, AZS1 可减少 COPD 大鼠肠道菌群中变形菌门、放线菌门、髌骨细菌门的群落丰度。

A-各组稀疏曲线图; B-各组肠道菌群 α 多样性分析; C-各组肠道菌群 β 多样性分析。A-Sparse curve graphs of each group; B-Analysis of α diversity of intestinal flora in each group; C-Analysis of β diversity of intestinal flora in each group.图 3 α 和 β 多样性分析Fig. 3 Analysis of α and β diversity

在属水平上,与对照组相比,模型组大鼠肠道中乳杆菌属 *Ligilactobacillus*、乳酸杆菌 *Lactobacillus*、CAG-485、罗氏菌属 *Romboutsia* 丰度显著增加 ($P < 0.05$ 、 0.01),粪肠球菌 *Faecousia* 的菌群丰度显著下降 ($P < 0.01$);与模型组比较,AZS1 组 *Ligilactobacillus* ($P < 0.01$)、*Lactobacillus* ($P < 0.01$)、*Romboutsia* ($P < 0.05$) 丰度显著下降,*Faecousia* ($P < 0.01$)、黏螺菌属 *Limivacinus* ($P < 0.05$) 丰度显著升高;AZS2 组 *Lactobacillus* 和 CAG-

485 菌属丰度显著下降 ($P < 0.05$), *Faecousia* 丰度显著升高 ($P < 0.05$), 氨茶碱亦对 *Lactobacillus*、*Faecousia* 和 *Romboutsia* 的丰度具有显著调节作用 ($P < 0.05$), 见表 5。结果表明,在属水平上,细辛-干姜-五味子不同配伍均能降低 *Lactobacillus* 丰度,增加 *Faecousia* 的丰度。

3.5.3 AZS1 和 AZS2 对大鼠肠道菌群物种差异的影响 LefSe 是用来分析不同组间差异物种的一种方法,从而分析出组间具有意义的物种。对照组

表 4 各组大鼠肠道菌群门水平物种丰度比例 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 4 Proportion of species abundance at phylum level of intestinal microbiota in each group of rats ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	丰度/%					
		Desulfobacterota_I	Campylobacterota	Actinobacteriota	Patescibacteria	Firmicutes	Bacteroidota
对照	—	1.23±1.50	7.50±8.15	0.59±0.20	0.17±0.03	78.22±6.46	16.27±4.25
模型	—	4.89±1.08*	0.19±0.24	1.34±0.07*	0.92±0.26**	67.13±3.02	26.60±5.45
AZS1	1.620	1.60±0.85 [#]	2.69±1.97	0.67±0.29 [#]	0.28±0.10 ^{##}	71.24±8.20	22.54±5.56
AZS2	1.710	1.93±1.84	0.24±0.01	1.34±0.23	0.97±0.25	75.43±8.14	17.67±5.51
氨茶碱	0.045	1.88±1.38	0.31±0.38	0.76±0.24	0.27±0.15 ^{##}	74.57±2.90	25.26±14.36

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ 。

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs model group.

表 5 各组大鼠肠道菌群属水平物种丰度比例 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 5 Proportion of species abundance at genus level in intestinal microbiota of each group of rats ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	丰度/%					
		Ligilactobacillus	Faecousia	Lactobacillus	CAG-485	Romboutsia	Limivacinus
对照	—	6.86±1.23	8.81±0.16	2.34±0.75	2.30±0.12	1.03±0.94	2.95±0.44
模型	—	18.75±7.27*	1.63±0.32**	6.69±1.23**	3.72±0.64*	3.60±1.21*	1.67±0.37
AZS1	1.620	2.68±1.70 ^{##}	4.82±0.44 ^{##}	1.18±0.67 ^{##}	2.78±0.49	1.11±0.64 [#]	4.02±1.55 [#]
AZS2	1.710	12.47±5.25	3.87±0.58 [#]	2.92±0.35 [#]	2.15±0.82 [#]	2.61±1.30	2.16±0.22
氨茶碱	0.045	19.99±2.77	6.05±1.79 ^{##}	2.49±2.48 [#]	2.96±0.67	0.89±1.02 [#]	2.15±1.32

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ 。

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs model group.

中瘤胃球菌科 Ruminococcaceae 等为主要优势菌种, 瘤胃球菌科归于厚壁菌门 Firmicutes; 模型组脱硫弧菌属 Desulfovibrio 等为主要优势菌种, 脱硫弧菌属归于变形菌门 Proteobacteria; AZS1 组副拟杆菌属 Parabacteroides 为主要优势菌种, 副拟杆菌属归于拟杆菌门 Bacteroidetes; AZS2 组棒杆菌属 Corynebacterium、放线菌门 Actinomycetia、梭菌属 Clostridiales 为主要优势菌种, 棒杆菌属归于放线菌门, 梭菌属归于厚壁菌门 (图 4)。

4 讨论

有研究报道 COPD 患者更易患肌少症, 肌肉质量和功能与肺功能及预后显著相关, 低体质量指数是 COPD 发生和死亡的重要危险因素, 而保持足够的体质量可以降低 COPD 发生和死亡的风险^[14]。肌少症动物模型多以腓肠肌为目标肌进行称质量, 腓肠肌质量与体质量之比可作为小鼠肌少症模型的诊断依据^[15], 本研究中模型大鼠除了表现出明显的打喷嚏、口鼻处黏性分泌物、蜷卧喜聚集等寒饮伏肺证表现, 体质量和腓肠肌相对湿质量明显减轻, 细辛-干姜-五味子不同剂量配伍均能有效改善模型大鼠体质量减轻和肌肉减少症的发生, 2 种剂量配

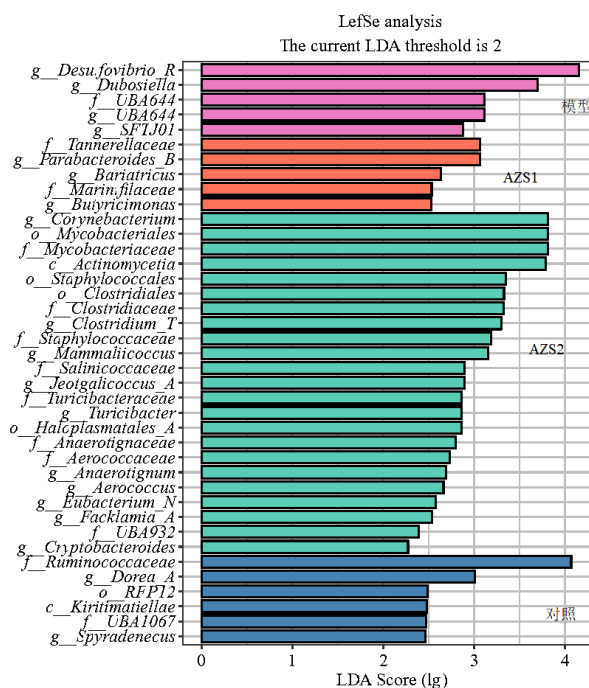


图 4 LefSe 分析

Fig. 4 LefSe analysis

伍之间无明显差异。并且细辛-干姜-五味子不同剂量配伍可明显改善模型大鼠肺组织、气管组织和结

肠组织的结构破坏,减少炎症细胞浸润,减轻腺体内黏液的分泌。在模型组大鼠肺组织中 MUC5AC 表达升高, AQP5 表达下降, MUC5AC 过表达提示气道黏液分泌亢进, AQP5 则有利于肺泡中多余液体的吸收与排出^[16]。杯状细胞异常增生、黏蛋白过度分泌是导致气道黏液高分泌的直接原因^[17]。AZS1 和 AZS2 干预均能升高肺组织中 AQP5 的表达, AZS1 对 MUC5AC 的表达具有显著抑制作用,这与 AZS1 组肺组织中腺体内分泌的减少相对应。

炎症反应是 COPD 公认的发病机制之一,炎症涉及多种免疫细胞类型的激活,产生 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6,这些细胞因子相互作用,反映了疾病的炎症状态,还与疾病的严重程度、进展和预后密切相关,并且支气管 BALF 中细胞因子的检测与疾病模型中炎症的严重程度密切相关^[18-19]。此外, TNF 样弱诱导细胞凋亡和 IL-6 也与骨骼肌萎缩有关^[20]。更有研究指出 COPD 患者肌肉减少症与 IL-6 和高敏 TNF- α 水平相关,认为全身炎症可能是稳定 COPD 人群中肌肉减少症的重要因素^[21]。并且肺和肠道之间的相互作用亦与循环的炎症介质密切相关^[22],中药与肠道细菌相互作用,中药成分通过调节肠道细菌的结构和代谢而达到治疗效果,肠道菌群通过生物转化或与中药的某些生物活性成分发生反应,促进药物吸收,肠道菌群在人体的免疫、神经和代谢等方面发挥着重要作用,并可能通过肺肠轴影响肺肠组织结构功能,调节肺部炎症和免疫等作用用于 COPD^[23]。

变形菌门和放线菌门的丰度增加,这会导致肺免疫紊乱,最终损害支气管和肺泡组织^[24],而变形菌门和颤骨细菌门是冷泉微生物群落中丰富菌群^[25]。AZS1 可显著降低变形菌门、放线菌门和颤骨细菌门的丰度,说明 AZS1 通过调节肠道菌群丰富度不仅对肺泡组织起到保护作用,而且可能调节机体对寒冷的抵抗能力。乳杆菌属及其代谢物的增加可增强肠道内脂质吸收,激活棕色脂肪组织,降低小鼠体质量^[26],另有文献报道乳杆菌属及其成分可通过胃肠道和远处器官之间的免疫信号交换促进抗炎反应,调节氧化应激反应,缓解代谢紊乱,改善 COPD 等低炎症状态^[27]。但有研究发现在抗生素治疗 7 d 后,小鼠肠道中乳杆菌属几乎耗尽,而在治疗的第 21 天乳杆菌属显著附着, CAG-485 在第 7 天和第 21 天显著减少或完全耗尽^[28],本研究中乳杆菌属和 CAG-485 丰度的下降是否与抗生素的作

用途相似尚不能确定,因此对于肠道菌群中差异菌群的丰度监测是有必要的。罗氏菌属的补充可显著上调甘油酯代谢、胆固醇代谢、脂肪细胞脂肪分解的调节、胰岛素抵抗、脂肪消化和吸收、产热,与体质量呈负相关^[29],模型组大鼠体质量和腓肠肌相对湿质量较对照组显著下降,可能与乳杆菌属和罗氏菌属丰度比例升高有关,细辛-干姜-五味子的不同剂量配伍比例均可显著增加大鼠体质量和腓肠肌相对湿质量,这可能是通过调节肠道菌群,从而减弱肠道脂质吸收,调整机体内能量和脂质代谢。微生物群衍生的短链脂肪酸的作用不仅限于肠室,短链脂肪酸从肠道扩散到血液中,到达骨髓以促进骨髓造血,从而解决气道炎症并维持肺部健康的稳态^[30]。粪肠球菌益生菌菌株的补充能有效减少慢性复发性支气管炎患者的复发次数和严重程度,其作用机制可能通过调节免疫系统刺激 IgA 抗体的产生^[31]。本研究中 AZS1 和 AZS2 均能有效调节乳酸杆菌和粪肠球菌丰度,进而调节机体脂质平衡,维持模型大鼠体质量和腓肠肌相对湿质量,并调节免疫系统功能。此外 AZS1 对罗氏菌属的丰度有显著作用, AZS2 可有效干预 CAG-485 菌群丰度。

小青龙汤和苓甘五味姜辛汤中细辛-干姜-五味子不同剂量配伍均能有效改善 COPD 寒饮伏肺证模型大鼠肺局部和全身炎症水平,调节全身营养状况,并通过改变肠道菌群 α 多样性和 β 多样性,以及在门和属水平上改变相关物种如乳酸杆菌和粪肠球菌丰度。AZS1 对变形菌门、放线菌门、颤骨细菌门和罗氏菌属具有显著调节作用,可能通过菌群作用反应,调节机体脂质代谢平衡,增强抵抗寒冷机能,与小青龙汤主治外寒内饮作用相对应; AZS2 与 AZS1 干预的菌群有共同的趋势,其中差别可能与苓甘五味姜辛汤主治寒咳中久咳,本实验造模方法中寒冷刺激贯穿始终,“外寒”持续刺激更符合小青龙汤的主证。综上所述,细辛-干姜-五味子 2 种剂量配伍对寒饮伏肺证均具有一定疗效,在对肠道微生物的干预中具有共同的趋势,其中 AZS1 作用趋势更显著。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Venkatesan P. GOLD COPD report: 2024 update [J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12(1): 15-16.
- [2] 辛晶晶, 王同兴, 韩宁馨. 基于“肺络理论”探讨中药保护肺微血管内皮细胞防治慢性阻塞性肺疾病的内

- 涵 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(7): 221-229.
- Xin J J, Wang T X, Han N X. Connotation of traditional Chinese medicine's protection of pulmonary microvascular endothelial cells in prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease based on "lung collateral theory" [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(7): 221-229.
- [3] World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [EB/OL]. (2024-05-09) [2024-12-13]. [https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
- [4] 张美萃, 杜世拔, 范良. 小青龙汤联合常规治疗对外寒内饮型慢性阻塞性肺疾病急性期患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2022, 44(1): 78-82.
- Zhang M C, Du S B, Fan L. Clinical effect of Xiaoqinglong Decoction combined with routine treatment on acute chronic obstructive pulmonary disease with external cold and internal drinking [J]. Chin Tradit Pat Med, 2022, 44(1): 78-82.
- [5] 符秀曼, 张美萃, 范良, 等. 基于 NF- κ B 通路和 COX-2 水平探讨小青龙汤加减方对 LPS 联合香烟烟雾诱导的 COPD 小鼠气道炎症和气道重塑的影响 [J]. 中药材, 2021, 44(11): 2692-2696.
- Fu X M, Zhang M C, Fan L, et al. Based on NF- κ B pathway and COX-2 level, this paper discusses the effect of Xiaoqinglong Decoction on airway inflammation and airway remodeling in COPD mice induced by LPS combined with cigarette smoke [J]. J Chin Med Mater, 2021, 44(11): 2692-2696.
- [6] 方翔宇, 吉贞料, 王高岸. 苓甘五味姜辛汤对老年急性加重期慢性阻塞性肺疾病肺功能及炎症因子的影响分析 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(5): 88-90.
- Fang X Y, Ji Z L, Wang G A. Effect of Linggan Wuwei Jiangxin decoction (苓甘五味姜辛汤) on pulmonary function and inflammatory factors in elderly patients with acute exacerbation of COPD [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(5): 88-90.
- [7] Georgiou K, Marinov B, Farooqi A A, et al. Gut microbiota in lung cancer: Where do we stand ? [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10429.
- [8] Zhao Y, Liu Y X, Li S, et al. Role of lung and gut microbiota on lung cancer pathogenesis [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(8): 2177-2186.
- [9] 毛庆东, 金鑫, 汪思梦. 基于“肺-肠轴”理论运用中药脐贴外敷治疗小儿肺炎风热闭肺证 45 例 [J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(4): 72-75.
- Mao Q D, Jin X, Wang S M. Based on the theory of "lung-intestine axis", 45 cases of infantile pneumonia with wind-heat blocking lung syndrome were treated by external application of umbilical plaster [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2022, 38(4): 72-75.
- [10] 张迪, 陆瑞敏, 张冬梅, 等. 寒饮蕴肺证大鼠病理模型的建立与评价 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(11): 6441-6446.
- Zhang D, Lu R M, Zhang D M, et al. Establishment and evaluation of pathological model of the rat with syndrome of accumulation of cold fluid in the lung [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(11): 6441-6446.
- [11] 赵伟, 孙国志. 不同种实验动物间用药量换算 [J]. 畜牧兽医科技信息, 2010(5): 52-53.
- Zhao W, Sun G Z. Conversion of dosage between different experimental animals [J]. Chin J Anim Husb Vet Med, 2010(5): 52-53.
- [12] Yan Y B, Liu L L, Dou Z Y, et al. Soufeng Yuchuan Decoction mitigates the ovalbumin-induced lung damage in a rat model of asthma [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125: 109933.
- [13] 白元美, 刘非凡, 郑丽捷, 等. 基于 16S rDNA 技术研究“雅解沙把”抗急性酒精性肝损伤小鼠的作用机制 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2024, 26(6): 1583-1592.
- Bai Y M, Liu F F, Zheng L J, et al. To study the mechanism of "yajieshaba" against acute alcoholic liver injury in mice based on 16S rDNA technology [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2024, 26(6): 1583-1592.
- [14] 吴丹, 陈强谱. 慢性阻塞性肺疾病相关肌少症的诊断与治疗 [J]. 肠外与肠内营养, 2021, 28(5): 308-312.
- Wu D, Chen Q P. Diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease-related sarcopenia [J]. Parenter Enter Nutr, 2021, 28(5): 308-312.
- [15] 王维, 杨艳, 张伊祎, 等. 肌肉减少症动物模型造模方法研究进展 [J]. 成都医学院学报, 2023, 18(5): 658-663, 674.
- Wang W, Yang Y, Zhang Y Y, et al. Research progress on modeling methods of animal models of sarcopenia [J]. J Chengdu Med Coll, 2023, 18(5): 658-663, 674.
- [16] 张迪, 陆瑞敏, 张冬梅, 等. 寒饮蕴肺证大鼠病理模型的建立与评价 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(11): 6441-6446.
- Zhang D, Lu R M, Zhang D M, et al. Establishment and evaluation of pathological model of the rat with syndrome of accumulation of cold fluid in the lung [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(11): 6441-6446.
- [17] 彭鑫, 刘健, 栾哲宇, 等. 慢性阻塞性肺疾病气道黏液

- 高分泌的发病机制及中医药干预的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(4): 228-239.
- Peng X, Liu J, Luan Z Y, et al. Pathogenesis of airway mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease and intervention of traditional Chinese medicine: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2024, 30(4): 228-239.
- [18] Arber R S, Alyan M, Egorov E, et al. Lung targeted liposomes for treating ARDS [J]. *J Control Release*, 2022, 346: 421-433.
- [19] Keely S, Talley N J, Hansbro P M. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease [J]. *Mucosal Immunol*, 2012, 5(1): 7-18.
- [20] Zhou J, Liu B, Liang C, et al. Cytokine signaling in skeletal muscle wasting [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(5): 335-347.
- [21] Byun M K, Cho E N, Chang J, et al. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 669-675.
- [22] 王宪正, 赵霞, 狄留庆, 等. “肺与大肠相表里”的研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(3): 850-855.
- Wang X Z, Zhao X, Di L Q, et al. Research progress of “superficies-interior relationship between lung and large intestine” [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2020, 22(3): 850-855.
- [23] Wang L, Cai Y, Garssen J, et al. The bidirectional gut-lung axis in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(9): 1145-1160.
- [24] Du B X, Fu Y, Han Y X, et al. The lung-gut crosstalk in respiratory and inflammatory bowel disease [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1218565.
- [25] Zhang H, Wang M X, Wang H, et al. Metagenome sequencing and 768 microbial genomes from cold seep in South China Sea [J]. *Sci Data*, 2022, 9(1): 480.
- [26] Kang Y B, Kang X, Yang H, et al. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates obesity in mice through modulation of gut microbiota dysbiosis and intestinal permeability [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106020.
- [27] Rastogi S, Singh A. Gut microbiome and human health: Exploring how the probiotic genus *Lactobacillus* modulate immune responses [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1042189.
- [28] de Nies L, Busi S B, Tsenkova M, et al. Evolution of the murine gut resistome following broad-spectrum antibiotic treatment [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2296.
- [29] Yin H G, Huang J H, Guo X Z, et al. *Romboutsia lituseburensis* JCM1404 supplementation ameliorated endothelial function via gut microbiota modulation and lipid metabolisms alterations in obese rats [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2023, 370: fnad016.
- [30] Lai H C, Lin T L, Chen T W, et al. Gut microbiota modulates COPD pathogenesis: Role of anti-inflammatory *Parabacteroides goldsteinii* lipopolysaccharide [J]. *Gut*, 2022, 71(2): 309-321.
- [31] Daca A, Jarzembowski T. From the friend to the foe-*Enterococcus faecalis* diverse impact on the human immune system [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2422.

[责任编辑 兰新新]