

四君子汤对持续性炎症 – 免疫抑制分解代谢综合征 脾虚证患者的肠道保护及免疫调节作用

牛素平¹, 陈炜¹, 李国菁², 臧学峰¹, 赵磊¹, 冯兴中²

(首都医科大学附属北京世纪坛医院 ①重症医学科, ②中医科, 北京 100038)

【摘要】 目的 观察四君子汤对持续性炎症 – 免疫抑制分解代谢综合征 (PICS) 脾虚证患者肠道功能的保护及免疫调节作用。方法 采用前瞻性研究方法, 选择首都医科大学附属北京世纪坛医院重症医学科收治的 46 例 PICS 患者, 按随机数字表法分为四君子汤组和对照组, 每组 23 例。两组均给予常规综合治疗, 四君子汤组在综合治疗基础上给予四君子汤 100 mL 加减鼻饲, 对照组在综合治疗基础上给予等量温开水鼻饲, 两组均治疗 2 周。观察治疗前后两组患者相关中医证候和胃肠道功能改善情况, 并分析外周血淋巴细胞亚群总 T 细胞 (CD3⁺)、T 辅助 / 诱导细胞 (CD3⁺/CD4⁺)、T 抑制 / 细胞毒细胞 (CD3⁺/CD8⁺)、CD4/CD8、总自然杀伤细胞 (NK 细胞, CD3⁺/CD16⁺CD56⁺)、NK 样 T 细胞 (CD3⁺/CD16⁺CD56⁺)、总 B 细胞 (CD19⁺)、调节性 T 细胞亚群 (CD4⁺/CD25⁺)、抑制性 T 细胞 (CD8⁺/CD28⁺)、细胞毒 T 细胞 (CD8⁺/CD28⁺) 的变化。结果 ① 两组患者治疗前急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、不同急性胃肠功能损伤 (AGI) 分级患者数、外周血淋巴细胞亚群中各淋巴细胞数比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。② 治疗 2 周后, 四君子汤组和对照组患者脾虚证候群的疗效比较差异无统计学意义 (有效: 11 例比 6 例, 无效: 12 例比 17 例, 均 $P > 0.05$); 四君子汤组治疗后改善 AGI 相关临床表现的疗效优于对照组 (14 例比 7 例, $P < 0.05$)。③ 对照组治疗后 CD3⁺、CD3⁺/CD8⁺、CD8⁺/CD28⁺ 均较治疗前显著增加 [CD3⁺: (62.37 ± 7.83) % 比 (54.08 ± 11.65) %, CD3⁺/CD8⁺: (31.52 ± 10.55) % 比 (23.94 ± 9.22) %, CD8⁺/CD28⁺: (24.97 ± 10.25) % 比 (16.78 ± 10.55) %], CD19⁺ 显著减少 [(5.78 ± 5.33) % 比 (9.73 ± 8.02) %], 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。四君子汤组治疗后 CD3⁺、CD3⁺/CD4⁺、CD3⁺/CD8⁺、CD8⁺/CD28⁺、CD8⁺/CD28⁺ 较治疗前显著增加 [CD3⁺: (74.53 ± 7.64) % 比 (52.98 ± 10.05) %, CD3⁺/CD4⁺: (36.27 ± 12.08) % 比 (30.00 ± 8.60) %, CD3⁺/CD8⁺: (37.33 ± 12.56) % 比 (22.88 ± 9.97) %, CD8⁺/CD28⁺: (26.89 ± 10.80) % 比 (17.01 ± 9.48) %, CD8⁺/CD28⁺: (12.08 ± 5.50) % 比 (8.47 ± 4.29) %], 总 CD19⁺ 显著减少 [(4.60 ± 4.28) % 比 (9.86 ± 8.61) %, $P < 0.05$]。四君子汤组治疗后 CD3⁺ 含量较对照组增高更显著 [(8.29 ± 9.28) % 比 (5.80 ± 5.33) %], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 应用四君子汤可以改善脾虚证 PICS 患者的证候及胃肠道症状, 可能通过调节 T、B 细胞数量改善患者免疫水平, 提高患者免疫力, 其中细胞免疫作用可能更大。

【关键词】 四君子汤; 持续性炎症 – 免疫抑制分解代谢综合征; 脾虚证; 肠道保护; 免疫

The clinical effects of Sijunzi decoction on gut barrier protection and immune regulation in patients with persistent inflammation – immunosuppression catabolism syndrome accompanied by spleen-qi deficiency Niu Suping*, Chen Wei, Li Guojing, Zang Xuefeng, Zhao Lei, Feng Xingzhong. *Department of Critical Care Medicine, Beijing Shijitan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100038, China
Corresponding author: Chen Wei, Email: hanwa@aliyun.com

【Abstract】 Objective To observe the role of Sijunzi decoction on the gut barrier protection and immunity regulation in spleen-qi deficiency type patients with persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome (PICS). **Methods** A prospective study was conducted, and according to random number table, 46 patients with PICS accompanied by spleen-qi deficiency admitted to Department of Critical Care Medicine of Beijing Shijitan Hospital of Capital Medical University were randomly divided into two groups: control group and Sijunzi decoction group (each 23 cases). Conventional therapy was given to both groups, and the patients in Sijunzi decoction group were additionally treated with modified Sijunzi decoction 100 mL by nasal feeding, while those in the control group were treated with an equal amount of warm boiled water by nasal feeding. The course of treatment was 2 weeks in both groups. The improvement in traditional Chinese medicine (TCM) syndrome and gastrointestinal function was observed in two groups before and after treatment. At the same time, the changes of lymphocyte subsets including total T cells (CD3⁺ cells), helper/inducer T cells (CD3⁺/CD4⁺ T cells), suppressor/cytotoxic T cells (CD3⁺/CD8⁺ T cells), CD4/CD8, total natural killer cells (NK cell, CD3⁺/CD16⁺CD56⁺ cells), natural killer like T cells (NK T cell, CD3⁺/CD16⁺CD56⁺ T cells), total B cells (CD19⁺ cells), regulatory T cells (Treg T cells, CD4⁺/CD25⁺ T cells), suppressor T cells (CD8⁺/CD28⁺ T cells) and cytotoxic T cells (CD8⁺/CD28⁺ T cells) were analyzed. **Results** ① There were no differences in the acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, acute gastrointestinal injury (AGI) grades and peripheral blood lymphocyte subsets between Sijunzi decoction group and control group before treatment (all $P > 0.05$). ② After 2 weeks of treatment, all the patients' clinical symptoms of spleen-qi deficiency

were improved, and there was no difference in effect between the Sijunzi decoction and control group (valid : 11 cases vs. 6 cases, invalid : 12 cases vs. 17 cases, both $P > 0.05$). In both groups, the patients' AGI condition was improved, but the improvement in treatment group was more significant than that in the control group (valid : 14 cases vs. 7 cases, $P < 0.05$). ③ In the control group, the numbers of $CD3^+$, $CD3^+/CD8^+$, $CD8^+/CD28^-$ T cells after treatment were increased significantly [$CD3^+$: $(62.37 \pm 7.83) \%$ vs. $(54.08 \pm 11.65) \%$, $CD3^+/CD8^+$: $(31.52 \pm 10.55) \%$ vs. $(23.94 \pm 9.22) \%$, $CD8^+/CD28^-$: $(24.97 \pm 10.25) \%$ vs. $(16.78 \pm 10.55) \%$] and $CD19^+$ number was decreased obviously [$(5.78 \pm 5.33) \%$ vs. $(9.73 \pm 8.02) \%$] at the same time (all $P < 0.05$). After treatment, in the Sijunzi decoction group, the numbers of $CD3^+$, $CD3^+/CD4^+$, $CD3^+/CD8^+$, $CD8^+/CD28^-$, $CD8^+/CD28^+$ T cells were increased significantly compared with those before treatment [$CD3^+$: $(74.53 \pm 7.64) \%$ vs. $(52.98 \pm 10.05) \%$, $CD3^+/CD4^+$: $(36.27 \pm 12.08) \%$ vs. $(30.00 \pm 8.60) \%$, $CD3^+/CD8^+$: $(37.33 \pm 12.56) \%$ vs. $(22.88 \pm 9.97) \%$, $CD8^+/CD28^-$: $(26.89 \pm 10.80) \%$ vs. $(17.01 \pm 9.48) \%$, $CD8^+/CD28^+$: $(12.08 \pm 5.50) \%$ vs. $(8.47 \pm 4.29) \%$], and total $CD19^+$ number was decreased remarkably at the same time [$(4.60 \pm 4.28) \%$ vs. $(9.86 \pm 8.61) \%$, $P < 0.05$]. In the Sijunzi decoction group, after 2 weeks of treatment, the number of $CD3^+$ T cells was increased more significantly than that in the control group [$(8.29 \pm 9.28) \%$ vs. $(5.80 \pm 5.33) \%$, $P < 0.05$]. **Conclusion** Using Sijunzi decoction combined with conventional therapy can improve the clinical symptoms of patients with PICS accompanied by spleen-qi deficiency and gastrointestinal dysfunction, the mechanism is possibly via enhancing immunity by regulating the numbers of B and T lymphocytes, and maybe the cell-mediated immunity plays a more prominent role.

【Key words】 Sijunzi decoction ; Persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome ; Spleen-qi deficiency type ; Gastrointestinal tract ; Immunity

随着医疗技术和科学研究的进步,多数严重脓毒症患者的生命得以延续,但新问题的出现给临床带来了新的挑战,部分患者需长期滞留于重症监护病房(ICU)以维持生命,这些患者多数表现为可控的器官功能障碍、继发感染,需持续生命支持^[1]。Gentile 等^[2]在 2012 年提出将这类患者统一定义为持续性炎症-免疫抑制分解代谢综合征(PICS),并认为纠正 PICS 患者病程中异常的病理生理过程是相当困难的。而肠道是应激状态下机体器官功能障碍的中心,也是多器官功能障碍的启动器官^[3]。因此,确保肠道功能完善,不仅可以改善患者的营养状况,还可提高其自身免疫力和抗感染能力,由此推测,抑制促发炎症失控的胃肠道机制可能是成功救治 PICS 的关键。四君子汤是治疗脾虚证的古方,相关研究显示,对脓毒症肠道功能有保护作用^[4-5]。本研究选择本院 ICU 收治的中医辨证为脾虚证的 PICS 患者为研究对象,旨在探讨联用四君子汤对改善 PICS 患者整体胃肠功能及其免疫功能的作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象的纳入和排除标准:选择北京世纪坛医院重症医学科符合 PICS 诊断标准的成年患者(年龄 > 18 岁)中经固定的中医专科医师会诊为脾虚证者^[1]。脾胃虚弱型胃肠功能障碍诊断标准:腹胀,纳呆,进食后腹胀更甚,大便溏薄或失禁,面色㿔白或萎黄,形体消瘦或水肿,舌质淡,苔薄白,脉缓而弱。排除有胃肠道手术史;有胃肠道肿瘤病史;近 1 个月内出现过急性胃肠道疾病(消化道出血、胰腺炎、肠梗阻、肠穿孔、胆道梗阻、胃潴留);长期使用免疫抑

制剂;入选后治疗过程中因各种原因或意外终止,包括自动放弃治疗者。

1.2 分组及治疗方法:采用前瞻性研究方法,选择中医辨证为脾虚证的 PICS 患者 46 例,按随机数字表法分为对照组和四君子汤组,每组 23 例。两组均予内科常规综合治疗,四君子汤组在综合治疗基础上采用四君子汤加减 100 mL 鼻饲,对照组在综合治疗基础上给予等量温开水鼻饲,两组均治疗 2 周。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患者及家属的知情同意。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 胃肠道功能评价:应用 2012 年欧洲重症医学协会年会(ESICM)腹部疾病工作组制定的重症患者急性胃肠损伤(AGI)分级,将患者胃肠功能评价为 1~4 级,对两组患者治疗前胃肠道功能进行分级评价^[6]。治疗后选用 2012 年 ESICM 腹部疾病工作组制定的重症患者 AGI 分级中相关临床症状和体征进行评价患者呕吐、胃潴留、腹泻、胃肠道出血、至少 3 d 肛门停止排便、肠鸣音异常、肠道扩张等胃肠功能改善情况。

1.3.2 脾胃虚弱型胃肠功能障碍患者相关中医证候改善情况:观察患者的腹胀,纳呆,大便溏薄或失禁,面色㿔白或萎黄,形体消瘦或水肿,舌质淡,苔薄白,脉缓而弱等中医证候改善情况。

1.3.3 血液中淋巴细胞亚群分析:于治疗后 2 周取患者静脉血,采用流式细胞仪分析外周血淋巴细胞亚群,包括总 T 细胞($CD3^+$)、T 辅助/诱导细胞($CD3^+/CD4^+$)、T 抑制/细胞毒细胞($CD3^+/CD8^+$)、

自然杀伤 (NK) 样 T 细胞 (CD3⁺/CD16⁺CD56⁺)、总 NK 细胞 (CD3⁻/CD16⁺CD56⁺)、总 B 细胞 (CD19⁺)、调节性 T 细胞亚群 (CD4⁺/CD25⁺)、抑制性 T 细胞 (CD8⁺/CD28⁻)、细胞毒 T 细胞 (CD8⁺/CD28⁺)。

1.4 疗效评定标准: 症状明显改善记为有效, 症状改善不明显或恶化记为无效。

1.5 统计学方法: 采用 SPSS 19.0 软件进行数据统计分析, 所有连续变量均通过正态性检验, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较用 *t* 检验, 不符合正态分布的计量资料应用秩和检验, 计数资料比较用 χ^2 检验, 治疗前后比较采用成对 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 PICS 患者基本资料比较 (表 1 ~ 2): 两组患者性别、年龄、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分比较差异均无统计学意义, 两组治疗前不同 AGI 分级例数比较差异也无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 有可比性。

表 1 两组 PICS 患者基本资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
对照组	23	13	10	78.52 ± 7.75	27.30 ± 7.64
四君子汤组	23	15	8	79.74 ± 8.76	25.52 ± 5.24
检验值		$\chi^2 = 0.365$		$F = 1.229$	$F = 0.443$
<i>P</i> 值		0.055		0.620	0.105

表 2 两组患者治疗前不同 AGI 分级分布情况比较

组别	例数 (例)	AGI 分级患者数 (例)			
		1 级	2 级	3 级	4 级
对照组	23	6	10	6	1
四君子汤组	23	6	11	5	1
χ^2 值		0.035			
<i>P</i> 值		0.851			

2.2 两组中医证候改善情况及胃肠功能疗效比较 (表 3): 四君子汤组中医证候改善程度与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而改善胃肠道症状的疗效则优于对照组 (均 $P < 0.05$)。

表 3 两组中医证候及胃肠道症状改善情况比较

组别	例数 (例)	中医证候改善情况 (例)		胃肠道症状 (例)	
		有效	无效	有效	无效
对照组	23	6	17	7	16
四君子汤组	23	11	12	14	9
χ^2 值		2.333		4.200	
<i>P</i> 值		0.127		0.040	

2.3 对照组和四君子汤组治疗前后外周血淋巴细胞亚群比较 (图 1 ~ 2): 两组治疗后 CD3⁺、CD3⁺/CD8⁺、CD8⁺/CD28⁻ 均较治疗前显著增加, CD19⁺ 较治疗前显著减少 (均 $P < 0.05$); 而 CD3⁻/CD16⁺CD56⁺、CD3⁺/CD16⁺CD56⁺、CD4⁺/CD25⁺ 治疗前后比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 四君子汤组治疗后 CD3⁺/CD4⁺、CD8⁺/CD28⁺ 较治疗前明显升高 (均 $P < 0.05$), 对照组治疗前后 CD3⁺/CD4⁺、CD8⁺/CD28⁺ 比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。治疗后外周血 CD3⁺ 含量变化以四君子汤组更显著 ($P < 0.05$)。

3 讨论

我国经过 30 余年的努力, 在中西医结合救治脓毒症方面已形成了系统完善的理论体系^[7]。早在 20 世纪 70 年代, 以王今达教授为代表的中西医结合学者, 通过大量的临床研究, 证实了肺与大肠相表里的中医理论, 并提出肠道菌群入血导致内源性感染, 序贯启动多器官功能损伤的理论^[8]。孔立等^[9]指出, 全身炎症反应综合征 (SIRS) 的根本病机是气机逆乱, 中焦是五脏气机的枢纽, 因此调理中焦脾胃, 顾护胃气, 对于脓毒症持续炎症状态的控制有着重要意义。PICS 患者临床表现是持续炎症与代偿性抗炎反应综合征 (CARS) 交互作用下所导致的多器官功能障碍综合征 (MODS), 肠道既有吸收又有肠动力、既有黏膜糜烂出血又有肠黏膜屏障等问题^[10]。因此, 维护肠黏膜的屏障功能, 确保胃肠营养的正常吸收, 以抑制促发炎症失控的胃肠道机制可能是成功救治 PICS 的突破点。应用益气健脾中药对脾虚证 PICS 患者辨证施治具有重要临床作用。

由于本研究患者入组时多存在严重的营养不良、低蛋白血症及贫血, 因此, 治疗过程中多进行过白蛋白静脉输注及可能输注红细胞, 因此, 在评价患者整体临床症状改善状况时, 我们摒弃了白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白等营养评价指标, 脓毒症患者胃肠道症状多样, 本研究选用 2012 年 ESICM 腹部疾病工作组发表的重症患者肠道功能障碍推荐意见中的 AGI 分级^[6]及中医辨证相关证候群对胃肠功能进行了评价, 并对治疗后患者胃肠道各症状改善情况进行了评价, 结果显示, 四君子汤组和对照组治疗后脾虚证相关证候均得到不同程度的改善, 但两者比较差异无统计学意义, 其原因考虑与患者中医证候改善较为缓慢相关。而与此同时, 应用 AGI 分级对患者胃肠道功能进行评价, 结果显示, 应用四君子汤治疗后患者胃肠道功能改善较对照组更为明显。提示中药四君子汤对于改善脾虚证 PICS 患者临床症

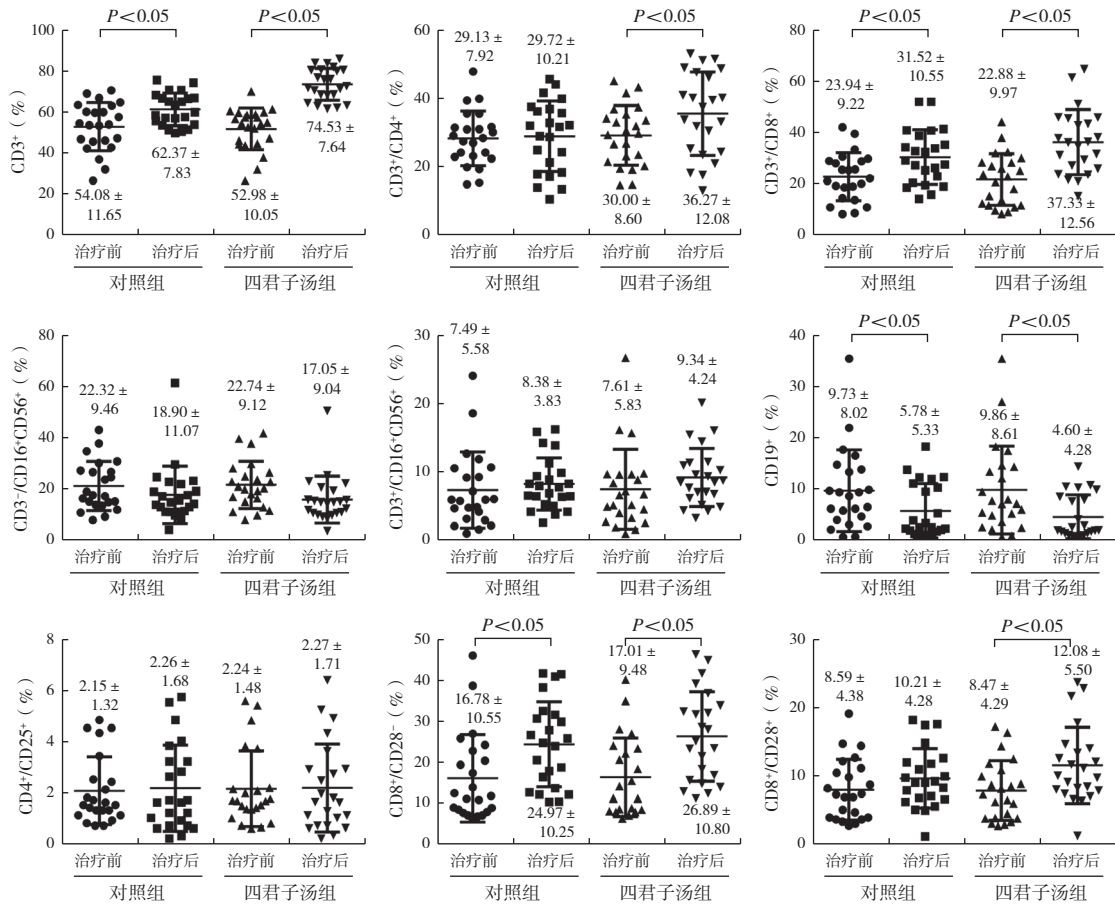


图 1 两组治疗前后淋巴细胞亚群比较

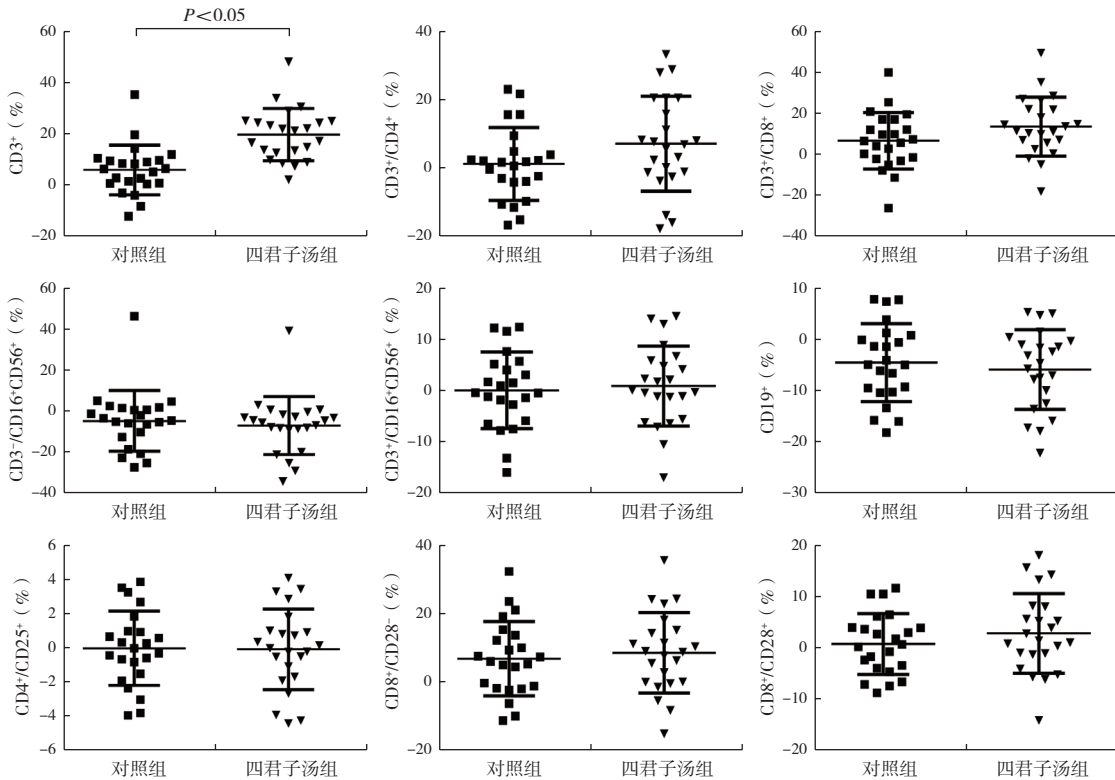


图 2 两组各淋巴细胞亚群治疗前后差值比较

状方面有良好的功能。四君子汤记载于宋代《太平惠民和剂局方》，由人参、白术、茯苓、甘草四味药组成，方中人参补中益气为君药；白术苦温，健脾燥湿，为臣药；茯苓甘淡，健脾渗湿，为佐药，白术、茯苓合用，健脾除湿之功更强；炙甘草甘温，益气和中，调和诸药，为使药。四味皆为平和之品，温而不燥，补而不峻，诸药相合，共奏补气、健脾胃之功。该方证由脾胃气虚，运化水谷乏力所致。临床药理学家利用各种药理模型发现，该方剂能从整体调节胃肠道功能，具有调节胃肠活动、胃肠激素和抗胃肠黏膜损伤的药理学作用^[4,11-13]。

脾虚证 PICS 患者体内总 T 细胞、T 辅助 / 诱导细胞、T 抑制 / 细胞毒细胞数量明显下降，这与董月青和姚咏明^[14]的研究结果一致，提示 PICS 患者体内存在着强烈的促炎及抗炎反应，呈现出持续性的免疫抑制状态。而本组患者治疗后，四君子汤组和对照组的免疫功能均有不同程度的提高，对照组治疗后总 T 细胞、T 抑制 / 细胞毒细胞、总 B 细胞、抑制性 T 细胞数量较治疗前有显著改变。四君子汤组治疗后除上述细胞外，T 辅助 / 诱导细胞、细胞毒 T 细胞数量较治疗前有显著升高。提示应用四君子汤后可以明显提高脾虚证 PICS 患者全身免疫功能，促进炎症的恢复。现代药理学研究显示，四君子汤可以增强 T 淋巴细胞活性，提高胃肠道免疫功能，通过细胞免疫促进 T 细胞亚群的增殖，参与肠屏障的保护，修复损伤后肠黏膜的形态结构，增强肠黏膜抵抗各种有害致病因素的侵袭，促进有益微生物的增殖，维持肠道微生态平衡^[15-18]。这与本研究中总 T 细胞、T 辅助 / 诱导细胞、T 抑制 / 细胞毒细胞、细胞毒 T 细胞数量增加相一致。此外在本研究中还发现，治疗后，患者 B 细胞总数明显减少，这也提示患者免疫功能的改善。研究显示，B 淋巴细胞在炎症反应中有抑制作用，可能是 B 淋巴细胞的亚型 Bregs 可抑制过强的炎症反应，恢复免疫平衡^[19]。此外，我们对治疗前后淋巴细胞各亚群差值进行了比较，结果显示四君子汤组治疗后 CD3⁺ 含量较对照组升高更为明显，初步推测四君子汤在提高患者免疫功能方面仍以调节细胞免疫为主。

综上所述，使用四君子汤时通过“方证对应”，便可通过多成分、多层次、多靶点的药理机制达到对 PICS 患者的胃肠功能损伤进行“网络性”修复，同时能更好地改善患者的免疫抑制状态和高分解状态，

使 PICS 患者的器官功能修复，免疫功能改善，营养状况好转。由于本研究的病例数较少，仅能说明四君子汤的部分功效，需进一步扩大样本量，增加观察指标验证其确切的临床调控作用。

参考文献

- [1] 马晓春, 陈铭铭. 持续性炎症 - 免疫抑制分解代谢综合征——ICU 滞留患者炎症、免疫及代谢状态新解读[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24 (9): 514-516.
- [2] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72 (6): 1491-1501.
- [3] Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, et al. Multiple-organ-failure syndrome [J]. Arch Surg, 1986, 121 (2): 196-208.
- [4] 张仁岭, 张胜华, 冯寿全. 四君子汤加大黄对脓毒症大鼠肠黏膜屏障功能的保护作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2006, 14 (3): 160-163.
- [5] 张珍方, 朱晓岩, 侯荣耀, 等. 益气健脾法用于危重症患者营养障碍的临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2013, 35 (1): 15-17.
- [6] Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems [J]. Intensive Care Med, 2012, 38 (3): 384-394.
- [7] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会, 《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒症中西医结合诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (4): 194-197.
- [8] 王今达, 高天元, 崔乃杰, 等. 祖国医学“肺与大肠相表里”学说的临床意义及其本质探讨[J]. 中西医结合杂志, 1982, 2 (2): 77-81.
- [9] 孔立, 卢晖晖, 江涛. 全身炎症反应综合征的根本病机是气机逆乱[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12 (2): 68-70.
- [10] Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism [J]. Curr Opin Pharmacol, 2013, 13 (6): 935-940.
- [11] 刘佳, 郭文峰, 任理, 等. 四君子汤对脾气虚证模型大鼠小肠葡萄糖吸收功能作用的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33 (10): 1389-1393.
- [12] 李岩, 王垂杰. 四君子汤对脾虚证大鼠胃黏膜黏液凝胶表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21 (9): 465-467.
- [13] 郭建红, 陈溉, 杨盛泉, 等. 陈夏四君子汤促进重症患者胃肠功能恢复的临床疗效观察[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24 (11): 674-676.
- [14] 董月青, 姚咏明. 脓毒症中细胞免疫紊乱的机制[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16 (10): 636-638.
- [15] 刘辉, 林敬连, 郭月秋. 因中药免疫组学而对中药四君子汤免疫调节作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16 (7): 125-127.
- [16] 成文利, 王修银, 江振友, 等. 四君子汤及其拆方对 D- 半乳糖诱导衰老小鼠的免疫调节作用[J]. 中药材, 2009, 32 (9): 1425-1429.
- [17] 刘良, 周华, 王培训, 等. 四君子汤复方总多糖对小鼠肠道黏膜相关淋巴组织的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2001, 17 (4): 204-206.
- [18] 温庆祥, 古颖. 四君子汤对脾虚患者免疫功能影响[J]. 北京中医, 2006, 25 (4): 239-240.
- [19] Mauri C. Regulation of immunity and autoimmunity by B cells [J]. Curr Opin Immunol, 2010, 22 (6): 761-767.

(收稿日期: 2014-05-16)

(本文编辑: 李银平)