

· 综 述 ·

基于肠道微生态探讨中医药治疗重症急性胰腺炎的研究进展^{*}

石卫华¹综述,高伟杰^{2#},向云霞¹,陈建国³,潘鹏飞^{3△}审校

(1. 重庆大学附属三峡医院中医康复科,重庆 404100;2. 川北医学院,四川 南充 637100;
3. 重庆大学附属三峡医院重症医学科,重庆 404100)

[摘 要] 重症急性胰腺炎(SAP)是一种严重威胁人类生命健康的常见疾病,具有进展迅速、复杂多变、并发症多的特点。SAP 早期即可出现肠道微生态失衡和肠黏膜屏障功能障碍。中医药在调节肠道菌群方面显示出独特的优势,已成为治疗 SAP 肠道微生态失衡的潜在方法。该文从肠道微生态角度就中医药治疗 SAP 的研究进展进行了综述。

[关键词] 肠道微生态; 中医药; 重症急性胰腺炎; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.15.024 **中图法分类号:**R278

文章编号:1009-5519(2024)15-2631-05 **文献标识码:**A

Research progress on traditional chinese medicine treatment of severe acute pancreatitis based on intestinal microecology^{*}

SHI Weihua¹,GAO Weijie^{2#},XIANG Yunxia¹,CHEN Jianguo³,PAN Pengfei^{3△}

(1. Department of Traditional Chinese Medicine Rehabilitation,Chongqing University Affiliated Three Gorges Hospital,Chongqing 404100,China;2. North Sichuan Medical College,Nanchong, Sichuan 637100,China;3. Department of Critical Care Medicine,Chongqing University Affiliated Three Gorges Hospital,Chongqing 404100,China)

[Abstract] Severe acute pancreatitis(SAP) is a common disease that seriously threatens human life and health,characterized by rapid progression,complexity and variability,and multiple complications. SAP can lead to intestinal microbiota imbalance and intestinal mucosal barrier dysfunction in the early stages. Traditional Chinese medicine has shown unique advantages in regulating gut microbiota and has become a potential method for treating intestinal microbiota imbalance in SAP. The article reviews the research progress of traditional Chinese medicine in treating SAP from the perspective of gut microbiota.

[Key words] Intestinal microbiota; Traditional Chinese medicine; Severe acute pancreatitis; Review

急性胰腺炎(AP)是常见的消化系统急症之一,由胰酶异常激活对胰腺实质及胰周组织产生消化而引起。部分 AP 患者会出现全身炎症反应,严重时可并发多器官功能衰竭。近年来,全球每年 AP 发病率已升至 34/10 万,我国 20 年间发病率由 0.19% 上升至 0.71%^[1-2]。重症 AP(SAP)占 AP 的 5%~10%,伴有持续的(>48 h)器官功能障碍,其病死率高达 20%~40%^[3-4]。SAP 是一种严重威胁人类生命健康的常见疾病,也是目前基础研究和临床研究的热点。中西医结合已成为我国治疗 AP 的主要手段,其中中医药在调节 SAP 肠道菌群紊乱方面显示出独特优势,其可以通过多种方式和途径调节肠道菌群,维护肠道屏障功能,达到防治 SAP 的目的^[5-6]。本文从肠

道微生态角度就中医药治疗 SAP 的研究进展进行了综述。

1 肠道微生态失调与 SAP 的关系

人类胃肠道中有超过 10¹⁴ 种微生物,已鉴定出多达 330 万个基因组^[7]。正常情况下,肠道菌群的种类和数量是相对稳定的,厚壁菌门和拟杆菌门为最常见的细菌,占肠道菌群的 80%~90%^[8]。肠道菌群、肠道屏障和免疫系统之间相互作用和影响,共同维持肠道功能的稳态。AP 患者肠道菌群的变化主要表现为菌群结构的改变和多样性的降低。AP 患者肠道中拟杆菌门和变形杆菌门的丰度增加,而厚壁菌门和放线菌门的丰度减少^[9]。随着 AP 病情严重程度的加深,肠道菌群的组成也发生了变化。与轻、中度 SAP 患

^{*} 基金项目:重庆市卫生健康委医学科研项目(2022ZY7501);重庆市科卫联合医学科研项目(2020FYYX133);重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msxmX1069)。

[#] 共同第一作者。△ 通信作者,E-mail:ppfsw@126.com。

者相比, SAP 患者不动杆菌、窄食单胞菌和土杆菌数量增加, 类杆菌、异普雷维菌、布氏杆菌数量减少^[10]。不同病因 AP 患者肠道菌群的变化也不一样。与非高甘油三酯血症性 AP 相比, 高甘油三酯血症性 AP 更易进展为 SAP, 其肠道菌群的多样性明显降低, 大肠埃希菌/志贺氏菌和肠球菌的丰度较高, 而长链菌、布氏杆菌和卵形拟杆菌的丰度降低^[11]。

肠道菌群紊乱、肠黏膜损伤与全身炎症反应之间相互促进, 引起 SAP 病情的恶化。有研究显示, 肠道菌群与 AP 的发病机制密切相关, 并与 SAP 的高病死率相关^[12]。肠道菌群通过影响肠黏膜屏障功能而促进 SAP 的进展。肠道菌群的紊乱失调是诱发 SAP 肠源性感染和内毒素血症的主要原因之一^[13]。而肠道菌群的早期失调, 尤其是产短链脂肪酸(SCFAs)细菌的耗尽, 与肠黏膜的机械、生物和免疫屏障功能受损密切相关^[7]。AP 相关炎症反应也可引起肠黏膜屏障功能损伤, 导致菌群失调, 并促进肠道微生物群迁移, 进而引起局部甚至全身感染^[14]。

通过调节肠道菌群而改善肠黏膜屏障功能已成为治疗 SAP 的潜在方向。营养支持是目前公认的维持肠黏膜屏障功能、调节肠道菌群的关键治疗措施, 但究竟选择肠内还是肠外营养一直是争议的焦点^[15]。近年来, 益生菌在恢复 SAP 肠道菌群和改善肠道功能障碍方面受到关注。新近一项系统评价显示, 使用益生元/益生菌/合生元调节肠道微生态可减少 SAP 患者发生器官衰竭的风险, 缩短住院时间^[16]。益生菌可调节肠道免疫和纠正肠道菌群失调, 从而重建微生态平衡, 但对 SAP 患者是否使用益生菌的治疗仍未达成共识^[17]。

2 SAP 肠道微生态失调的中医认识

医古籍并无 SAP 病名记载, 现代中医学将其归属为“胃心痛”“脾心痛”“胰瘕”“结胸”“阳明腑实”等证候范畴。SAP 病位在脾, 与肝、胆、胃关系密切, 并涉及其他脏器如心、肺、肾、肠等。SAP 患者多因喜食肥甘厚腻、外感湿热之邪发病。湿热瘀毒交结, 气机壅滞, 大肠传化失调, 肝胆疏泄不畅, 引起 SAP 发生而加重病情^[18]。“腑气不通、瘀毒内蕴”为 SAP 的基本病机^[19]。治疗 SAP 应在辨证论治的基础上突出疏利气机、化瘀活血、清热利湿、通里攻下等治则^[6]。此外, 中药灌肠的给药方式能使药物直达病所, 且可避免肝脏首过效应与全身不良反应, 尤其适用于 SAP 等急腹症患者^[18]。

中医阴阳学说认为, 人体与肠道微生物之间是对立统一的, 肠道益生菌、机会致病菌和致病菌相互竞争、相互依赖从而保持相对平衡^[20]。SAP 患者肠道菌群处于动态变化中, 某一类菌群会出现偏胜或偏衰状态, 加重肠道微生态失衡, 从而导致疾病的进一步进展^[6]。肠道既为受邪之地, 又是酿生毒邪之处, 湿热毒瘀相互交结于肠道引起肠道微生态失衡、屏障功

能障碍和肠道细菌移位。

3 中医药调节肠道微生态治疗 SAP

肠道微生态已经成为中医药治疗多种疾病的重要靶点。中医药调节肠道微生态治疗 SAP 的主要机制包括: 中医药调节肠道菌群的结构和组成, 提高菌群的多样性; 改变肠道菌群代谢; 肠道菌群代谢转化活性成分^[12]。

3.1 中药单味/活性成分

3.1.1 大黄 生大黄被认为是泻下药物之首, 具有泻下攻积、荡涤肠道积滞的功效^[21]。大黄是治疗 AP 最常用的中药^[22]。现代研究表明, 大黄及其活性成分对肠道菌群的调节具有显著疗效, 其可以通过纠正肠道菌群比例失衡, 抑制肠道细菌移位, 干预肠道菌群中间代谢产物, 发挥治疗 AP 的作用^[23]。有研究显示, 大黄能增加乳酸杆菌和双歧杆菌, 减少大肠埃希菌, 诱导肠上皮增生, 修复肠黏膜屏障, 清除肠道毒素和细菌, 改善肠道功能, 抑制炎症介质, 可用于治疗 SAP^[24]。李超等^[25]研究显示, 生大黄饮剂可通过改善肠道微生态环境而促进 AP 患者病情的缓解。大黄素是从中药大黄提纯出的蒽醌类衍生成分。李兆霞^[26]研究结果显示, 大黄素能对肠黏膜屏障起到明显的保护作用, 减少内毒素入血, 上调以乳酸菌为主的有益菌和下调肠杆菌等致病菌, 在一定程度上促进肠道微生态恢复并抑制细菌移位。

3.1.2 甘遂 甘遂对肠道菌群的影响及相关作用机制包括: 醋制甘遂可增加肠道菌群的多样性; 甘遂经肠道菌群代谢增加的合成而减轻肠道炎症反应; 甘遂减少促炎症因子释放, 保护肠道黏膜屏障^[12]。

3.1.3 其他 艾飞艳等^[27]研究显示, 黄连提取物可改善 SAP 大鼠肠道菌群、黏膜屏障功能, 减轻肠道及胰腺病理变化, 其可能通过抑制 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88 信号通路实现。皂苷 A 是从柴胡中提取的总柴胡皂苷的一种单体, 胡黄连苷 II 是从胡黄连中提取的一种单体, 二者具有很强的抗氧化特性, 均可以通过增加乳酸杆菌和普雷沃氏菌的相对丰度来影响肠道菌群的组成, 从而抑制大鼠模型中 SAP 的发展^[28-29]。在另外一项研究中, 姜黄素联合曲克芦丁可降低 SAP 患者血清内毒素及 D-乳酸水平, 维持肠道菌群稳态, 促进肠道功能恢复^[30]。

3.2 中药复方

3.2.1 大承气汤 胰腺为“津管, 精汁水液之道路”, 与“六腑”相似, 中医认为“六腑以通为用, 不通则痛”, 故选用大承气汤类通里攻下治疗 SAP^[19]。大承气汤源自张仲景《伤寒论》, 专为阳明腑实证而设, 具有通里攻下、清热解毒等功效, 是治疗 AP 的经典方剂, 而在大承气汤提取出的有效成分中, 大黄素、厚朴酚、大黄酸、儿茶素为辅助治疗 AP 的主要有效单体^[31]。大承气汤可增强患者胃肠蠕动力, 促使内毒素排泄, 阻碍胰酶分泌, 抑制肠道菌群移位, 维持肠道微环境, 保

护肠道生物屏障^[32]。有研究显示,大承气汤可通过调节轻症 AP 患者肠道微生物区系的组成(降低大肠埃希菌-志贺菌属和丹毒梭状芽孢杆菌属的相对丰度,提高乳杆菌属、罗姆布茨菌属、布劳特菌属 3 个有益菌属的相对丰度),抑制炎症反应,促进胃肠功能恢复,改善肠道屏障功能^[33]。

3.2.2 柴芩承气汤和柴芍承气汤 在治疗 SAP 的承气汤类方中,除大承气汤以外,还有柴芩承气汤与柴芍承气汤等。柴芩承气汤由大承气汤加柴胡、黄芩形成,具有清热解毒、通里攻下、活血化痰等作用^[34]。柴芩承气汤治疗 SAP 患者的疗效明显,可减轻患者细胞炎性反应,改善患者肠道黏膜屏障功能^[35]。柴芍承气汤是在大承气汤的基础上加柴胡、黄芩、白芍等组成,具有通腑泻下、化湿解毒之效。李峥嵘等^[36]在常规西医治疗基础上加用柴芍承气汤,提高了腑实热结型 AP 患者双歧杆菌、乳酸杆菌水平,降低了大肠埃希菌水平,患者肠道菌群紊乱得到纠正,肠黏膜屏障功能得到改善。马旭等^[21]在常规治疗的基础上加用柴芍承气汤鼻饲联合生大黄灌肠治疗 SAP 患者,结果显示,肠内肠球菌、大肠埃希菌水平降低,乳酸杆菌、双歧杆菌水平升高,临床疗效显著。

3.2.3 大柴胡汤 大柴胡汤源自张仲景《伤寒论》,由小柴胡汤合小承气汤加减而成,有和解少阳、内泻热结之功效,主治少阳阳明合病^[19]。李冰震等^[37]在常规治疗基础上予以大柴胡汤加味保留灌肠,结果显示,SAP 者大便中大肠埃希菌、肠球菌水平下降,双歧杆菌、乳酸杆菌水平增高,内毒素水平下降。林瑶瑶等^[38]研究发现,在常规治疗基础上联合加味大柴胡汤口服,可减轻腑实热结型 AP 患者全身炎症反应,调节胃肠激素,升高肠道乳杆菌、双歧杆菌水平和降低肠道肠球菌水平,进而保护肠黏膜屏障功能。大柴胡汤保留灌肠治疗 AP 的疗效确切,并可以预防及调节肠道菌群失调^[39]。

3.2.4 大黄牡丹汤 大黄牡丹汤来源于《金匱要略》,具有泻热破瘀、散结消肿之功效,可广泛应用于临床 SAP 患者的治疗^[19]。有研究显示,大黄牡丹汤治疗 SAP 患者能抑制肿瘤坏死因子- α 表达,减少肠道内毒素易位,清除机体自由基,有效缓解患者临床症状,抑制机体炎症反应^[40]。

3.2.5 大黄附子汤 大黄附子汤由大黄、附子、细辛三味药组成,具有温阳散寒、通便止痛的功效^[19]。有研究表明,经大黄附子汤灌胃后,SAP 大鼠血清内毒素及白细胞介素-1 β 水平降低,肠道乳杆菌属等益生菌增多^[41]。而郭文秀^[42]通过研究发现,大黄附子汤不但可以改变高脂血症性 SAP 小鼠肠道菌群结构,降低有害兼性厌氧菌的丰度,提高益生菌的丰度,还可能通过调节内源性大麻素信号,调节肉豆蔻酸和富马酸等代谢产物而发挥治疗作用。

3.2.6 清胰汤 清胰汤是临床上治疗 SAP 的常用

中药复方,具有疏肝理气、泻火攻下等功效^[6]。该方由生大黄、柴胡、黄芩、白芍、延胡索、胡黄连、芒硝、木香等八味药物组成。孟勇^[43]研究发现,清胰汤能降低大鼠死亡率,减轻器官组织病理损害程度,降低促炎因子水平,减少肠屏障损伤,恢复肠道菌群物种的丰度和多样性,维护肠道微生态的稳定性,而且和高压氧联合治疗的效果最为显著。而胡炜^[44]也发现,清胰汤可增加 SAP 大鼠肠道菌群的多样性和丰富性,调控微生物生态平衡,增加益生菌群水平,降低有害菌群的定植能力,从而达到保护肠道的作用。WANG 等^[45]研究证实,清胰汤可通过富集产 SCFAs 的细菌来激活宿主修复,从而产生更多的 SCFAs 以减轻 SAP 小鼠急性肺损伤。清胰颗粒是在清胰汤的基础上改良而成,在 SAP 治疗中具有散瘀止痛、通便活血的作用。JIAO 等^[46]研究发现,SAP 可诱导 Sprague-Dawley 大鼠肠道幽门螺杆菌和乳酸杆菌过度生长,抑制罗姆布西亚菌和阿洛巴库勒姆菌生长,并引起细菌代谢产物异常,而清胰颗粒可部分逆转这些变化。

3.2.7 其他中医复方 古豫等^[18]在西医内科综合治疗基础上联合通腑清胰方对 SAP 患者进行中药灌肠,连续灌肠 7 d 后乳酸杆菌、双歧杆菌水平明显高于对照组,肠球菌、肠杆菌、葡萄球菌、产气荚膜梭菌水平明显低于对照组。戚旭飞等^[47]研究发现,清热攻下饮可下调 SAP 患者炎性细胞因子水平,改善肠道微生态,增强肠黏膜屏障功能,加快疾病康复进程。

3.3 中医外治

3.3.1 外敷疗法 芒硝外敷腹部可以刺激结肠黏膜,增加肠蠕动,促进肠内细菌和内毒素排出,防止肠源性感染发生,有效改善肠道内菌群紊乱和恢复肠黏膜屏障功能^[5]。芒硝外敷常联合其他中医药方法。向未等^[48]研究显示,外敷三黄膜膏能改善 SAP 模型大鼠小肠黏膜损伤,降低血清淀粉酶、二胺氧化酶、D-乳酸和内毒素水平。

3.3.2 针灸疗法 有研究报道,电针刺激足三里、中脘可缩短 SAP 患者早期肠内营养达到能量目标的时间,降低血浆超敏 C 反应蛋白、白细胞介素-6、内毒素水平及尿乳果糖/甘露醇比值,从而改善肠黏膜屏障功能,降低喂养不耐受发生率^[49]。周明明等^[50]在常规治疗基础上联合体表神经刺激足三里,降低了 AP (包括 SAP) 患者肠道内毒素水平,提高了肠道菌群定植能力。

4 小 结

中医药通过调节肠道微生态防治 SAP 具有重要的临床意义和价值。中医药可以提高肠道益生菌水平,抑制致病菌生长,降低炎性细胞因子水平,改善肠黏膜屏障功能和减少细菌移位。但是,中医药通过调节肠道微生态治疗 SAP 的研究多为观察性临床研究,证据质量低,且进行的基础研究比较少,同时缺乏对 SAP 不同中医证型肠道菌群变化的研究,不同的

中医药对肠道菌群的调控机制也有待于进一步明确。

参考文献

[1] PETROV M S, YADAV D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(3): 175-184.

[2] 中华医学会急诊分会, 京津冀急诊急救联盟, 北京医学会急诊分会, 等. 急性胰腺炎急诊诊断及治疗专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(2): 161-172.

[3] YE S J, SI C L, DENG J, et al. Understanding the effects of metabolites on the gut microbiome and severe acute pancreatitis[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 1516855.

[4] BOXHOORN L, VOERMANS R P, BOUWENSE S A, et al. Acute pancreatitis[J]. Lancet, 2020, 396(10252): 726-734.

[5] 王军. 中医药调控肠道菌群治疗重症急性胰腺炎的研究[J]. 医学信息, 2021, 34(3): 52-55.

[6] 杨昕, 陈国忠, 袁铁超, 等. 中医药调控肠道菌群治疗重症急性胰腺炎的研究进展[J]. 海南医学院学报, 2021, 27(20): 1591-1594.

[7] PATEL B K, PATEL K H, BHATIA M, et al. Gut microbiome in acute pancreatitis: A review based on current literature[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(30): 5019-5036.

[8] 肖樱艳, 崔艳, 李艳. 肠道菌群与 IL-6/gp130 信号通路在急性胰腺炎发病机制中的研究进展[J]. 检验医学, 2021, 36(5): 565-568.

[9] ZHANG X M, ZHANG Z Y, ZHANG C H, et al. Intestinal microbial community differs between acute pancreatitis patients and healthy volunteers[J]. Biomed Environ Sci, 2018, 31(1): 81-86.

[10] ZHU Y, HE C, LI X Y, et al. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice[J]. J Gastroenterol, 2019, 54(4): 347-358.

[11] HU X M, GONG L, ZHOU R L, et al. Variations in gut microbiome are associated with prognosis of hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis[J]. Biomolecules, 2021, 11(5): 695.

[12] 喻志敏, 沈展涛, 钟小生. 中药甘遂在急性胰腺炎肠道菌群中的研究进展[J]. 岭南现代临床外科, 2023, 23(5): 444-448.

[13] 李兆霞, 许才明, 罗亚岚, 等. 大黄对重症急性胰腺炎肠道屏障保护的研究进展[J]. 中国中医急症, 2020, 29(4): 732-734, 752.

[14] WU L J, HU J, YI X L, et al. Gut microbiota interacts with inflammatory responses in acute pancreatitis[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2023, 16: 17562848231202133.

[15] 阿依江·加马力丁, 王军红, 马青变. 重症急性胰腺炎肠道菌群变化的研究进展[J]. 中国急救医学, 2021, 41(5): 454-457.

[16] YU C, ZHANG Y L, YANG Q, et al. An updated systematic review with meta-analysis: Efficacy of prebiotic, probiotic, and synbiotic treatment of patients with severe acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2021, 50(2): 160-166.

[17] 殷诺铭, 曾悦. 重症急性胰腺炎中的肠道免疫与菌群紊乱[J]. 中华胰腺病杂志, 2021, 21(3): 168-172.

[18] 古豫, 李莹, 杨坤, 等. 中药灌肠治疗重症急性胰腺炎患者的临床疗效及对其经肠道微生态调节机制的探讨[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(6): 1196-1201.

[19] 刘礼剑, 钟焕英, 刘园园, 等. 中药方剂治疗重症急性胰腺炎及并发症研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(11): 14-19.

[20] 焦巨英, 胡凤林, 刘建均, 等. 从肠道菌群探析急性胰腺炎证候演变[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(3): 761-766.

[21] 马旭, 朱雅碧, 叶淑芳, 等. 柴芍承气汤鼻饲联合生大黄灌肠治疗重症急性胰腺炎合并肠麻痹临床研究[J]. 新中医, 2023, 55(23): 91-95.

[22] LU W W, CHEN X, NI J L, et al. Study on the medication rule of traditional Chinese medicine in the treatment of acute pancreatitis based on machine learning technology[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(10): 10616-10625.

[23] 宋洋, 乐佳蕴, 王小翠, 等. 大黄调节肠道菌群干预急性胰腺炎的研究进展[J]. 中国中医急症, 2022, 31(8): 1307-1309.

[24] 刘欢欢, 石松利, 周红兵, 等. 肠道菌群及联用组学技术在中药领域上的研究进展[J]. 世界中医药, 2023, 18(7): 1044-1051.

[25] 李超, 郎恒亮, 柏敏丽, 等. 生长抑素联合大黄对急性胰腺炎患者的疗效及对肠道黏膜屏障和菌群多样性的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(5): 374-380.

[26] 李兆霞. 重症急性胰腺炎大鼠肠道菌群改变、细菌移位及大黄素干预的实验研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2020.

[27] 艾飞艳, 王文豪, 邓敏子, 等. 黄连提取物对重症急性胰腺炎大鼠肠道菌群和黏膜屏障功能的影响

响研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(18): 2192-2196.

[28] PIAO X H, LIU B H, SUI X D, et al. Picroside II improves severe acute pancreatitis-induced intestinal barrier injury by inactivating oxidative and inflammatory TLR4-dependent PI3K/AKT/NF- κ B signaling and improving gut microbiota [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:3589497.

[29] LI J, HAN J F, LV J, et al. Saikosaponin A-induced gut microbiota changes attenuate severe acute pancreatitis through the activation of Keap1/Nrf2-ARE antioxidant signaling [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:9217219.

[30] 刘宇, 王清, 严苹. 姜黄素联合曲克芦丁对急性重症胰腺炎患者的临床疗效[J]. 泸州医学院学报, 2021, 44(2):150-153.

[31] 柯菁菁, 闫超, 董爱金. 大承气汤治疗急性胰腺炎作用机制的研究进展[J]. 环球中医药, 2023, 16(10):2134-2140.

[32] 李君秋, 肖铁刚, 阙任桦, 等. 基于调节肠道菌群探讨大承气汤治疗急性胰腺炎的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(6):758-761.

[33] 李君秋, 戴彦成, 曹红燕, 等. 大承气汤能够通过调节肠道微生物群抑制轻症急性胰腺炎患者炎症反应并促进胃肠功能恢复[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35(2):170-176.

[34] 张楠, 张倩, 田虎. 柴芩承气汤治疗急性胰腺炎随机对照试验的 Meta 分析[J]. 光明中医, 2023, 38(1):12-17.

[35] 杨敏炜. 柴芩承气汤联合埃索美拉唑对重症急性胰腺炎患者细胞炎症因子和肠道黏膜屏障功能的影响[J]. 中国基层医药, 2020, 27(13):1564-1568.

[36] 李峥嵘, 陆周翔, 孙哲. 柴芩承气汤对腑实热结型急性胰腺炎患者肠道屏障及微生态的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(6):467-469.

[37] 李冰震, 王理富, 马柏强, 等. 大柴胡汤加味保留灌肠联合血液净化治疗重症急性胰腺炎临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(9):43-47.

[38] 林瑶瑶, 林先萍, 麦叶, 等. 加味大柴胡汤对腑实热结型急性胰腺炎患者血清 TNF- α 、SOD、LPS、Gas 及肠道菌群水平的影响[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(1):50-55.

[39] 杨斌, 李宝乐. 大柴胡汤保留灌肠对急性胰腺炎疗效及肠道菌群失调预防作用的观察[J]. 中国中医急症, 2019, 28(11):2035-2037.

[40] 朱彦哲. 大黄牡丹汤治疗重症急性胰腺炎临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(24):81-83.

[41] 杨铁仑. 大黄附子汤对重症急性胰腺炎大鼠肠道菌群及肠黏膜机械屏障的影响及其意义[D]. 遵义:遵义医科大学, 2019.

[42] 郭文秀. 基于肠道菌群和代谢产物探讨大黄附子汤治疗高脂血症性重症急性胰腺炎的机理[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2023.

[43] 孟勇. 高压氧和清胰汤治疗重症急性胰腺炎作用机制的实验和临床研究[D]. 天津:天津医科大学, 2019.

[44] 胡炜. 清胰汤调控 DAMPs 对 SAP-ALI 大鼠的治疗机制及对肠道微生态调整的初步探讨[D]. 天津:天津医科大学, 2019.

[45] WANG Z J, LIU J, LI F, et al. Mechanisms of qingyi decoction in severe acute pancreatitis-associated acute lung injury via gut microbiota: Targeting the short-chain fatty acids-mediated AMPK/NF- κ B/NLRP3 pathway[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(4):e0366422.

[46] JIAO J Y, LIU J J, LUO F, et al. Qingyi granules ameliorate severe acute pancreatitis in rats by modulating the gut microbiota and serum metabolic aberrations[J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1):927-937.

[47] 戚旭飞, 王志宇. 清热攻下饮联合西医治疗重症急性胰腺炎疗效及对肠道微生态的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(5):889-891.

[48] 向未, 陈辉, 姜朝丽, 等. 三黄胰瘿膏对重症急性胰腺炎模型大鼠肠黏膜屏障功能及血清内毒素、二胺氧化酶、D-乳酸的影响[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(8):1279-1281.

[49] 马柳一, 刘倩倩, 吴蕾, 等. 针刺足三里、中脘对重症急性胰腺炎患者肠内营养喂养不耐受的影响[J]. 针刺研究, 2021, 46(4):312-317.

[50] 周明明, 吴京展, 蔡剑梅, 等. 体表神经刺激足三里在急性胰腺炎治疗中的应用研究[J]. 智慧健康, 2023, 9(10):237-240.

(收稿日期:2023-12-20 修回日期:2024-04-03)