



肺部感染治疗新对策及中医药治疗的优势

王轶宇

(复旦大学附属华山医院中西医结合研究所, 上海 200040)

[摘要] 肺部感染是常见疾病, 抗生素是西医临床治疗必然的选择, 然而抗生素治疗面临耐药病原微生物的困扰。目前一些预防和治疗肺部感染的非抗生素疗法取得了长足的进展, 如增强机体内源性抗生素肽的产生, 使黏膜天然免疫防御能力得以提高; 重新重视疫苗的开发和使用; 减少病原微生物在黏膜的黏附、定植以阻断其入侵途径以及严重感染时全身炎症反应综合征的处理等。在中药药理研究中, 发现了不少有抗微生物作用的中药, 其既有直接的抗菌作用, 又有调节机体免疫功能的潜能, 具有一定的研究和开发潜力。

[关键词] 肺部感染; 抗感染; 非抗生素疗法; 中医药疗法

[中图分类号] R563.1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2004)03-0167-05

New strategy for treatment of respiratory infection and the predominance of traditional Chinese medicine
WANG Yi-Yu

(Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

ABSTRACT Respiratory infection is a common illness. Antibiotic therapy is an essential treatment in clinical practices, but it is challenged by drug-resistant pathogenic microbes. Nowadays, there are many great improvements in some novel non-antimicrobial therapies for preventing and treating respiratory infection, such as enhancing the secretion of endogenous antibiotic peptides to improve innate immune defense of mucous membrane, attaching importance to research and application of vaccine over again, reducing the adhesion and attachment of microbes to block their invasion, and treating systemic inflammatory response syndrome resulting from severe infection. In Chinese herbal pharmacological studies, we found some herbs have antimicrobial function, and furthermore, these herbs have potential effects of immunoregulation. Chinese herbs are worthy of tapping potentialities of research and exploitation.

KEY WORDS respiratory infection; antiinfection; non-antimicrobial therapy; Chinese traditional medicine therapy

J Chin Integr Med, 2004, 2(3): 167-171

呼吸道感染是临床最为常见的疾病, 虽然新抗生素层出不穷, 但肺部感染的发病率仍居高不下, 不断出现新的耐药病原微生物。在我国, 抗生素滥用现象十分普遍, 抗生素使用存在严重的高投入低效益问题, 这已成为一个严重影响肺部感染治疗效果的大问题。现在发现的细菌耐药基因已达 2 000 余个, 并不断有新基因报道。由于抗生素只可能作用于微生物细胞某一固定靶位, 微生物只需通过极小的相关 DNA 的改变即可关闭相应靶位, 因此研制新抗生素并不能从根本上解决问题, 只能是一种权宜之计。不管多新的抗生素, 问世不久就产生细菌耐药, 这已是一种必然规律。因此, 开创全新抗感染措施, 探寻更新的控制炎症的策略是当务之急。

1 促进机体抗感染免疫功能

免疫防御功能是人体抵御感染的内因, 机体自身的抵抗力正常是抗感染最根本的环节, 抗生素起作用必须建立在机体抵抗力的基础上。多年来, 临床上过于重视抗生素在抗感染治疗中的作用, 对机

体免疫状态的调节缺乏足够认识, 免疫治疗在肺部感染治疗上的应用不多, 是一个尚待进一步研究的领域。

20 世纪 80 年代以来, 有关黏膜免疫防御机制的研究取得重大进展, 发现从低等动物直到人类体内普遍存在具有很强抗菌活性的内源性抗生素肽 (endogenous antibiotic peptides), 它具有广谱高效的抗菌、抗真菌、抗病毒等活力, 它是缺乏免疫细胞或免疫器官的低等动物的主要防御物质。20 年来已发现内源性抗生素肽两百余种, 其中研究最多的是防御素 (defensin)、昆虫抗菌肽 (cecropin) 及爪蟾抗菌肽 (magainin) 三类。人体及高等哺乳动物中以防御素为主要成分。它广泛分布于中性粒细胞 (HNP₁₋₄)、肠道帕内特细胞 (HNP₅、HNP₆) 及支气管、子宫、阴道、泌尿道、眼、口腔、鼻腔、乳腺等组织的黏膜上皮细胞之中, 被认为在黏膜防御机制中起关键作用^[1]。肺囊性纤维化病 (cystic fibrosis) 是美

[作者简介] 王轶宇(1971-), 男, 硕士, 主治医师。

Correspondence to: Dr. WANG Yi-Yu. E-mail: cmdwang@163.com

国常见的一个遗传病,主要是气道上皮细胞离子通道调节蛋白基因缺陷,导致呼吸道产生大量黏液,细菌在黏膜面大量集落,发生呼吸道反复感染,终致 95% 病儿或青年患者死于严重绿脓杆菌感染。但调节蛋白基因缺陷如何会反复引起呼吸道严重感染,按传统免疫学概念一直未能阐明,因为这类患者的体液免疫和细胞免疫功能均无异常。Goldman 等^[2]在气管黏膜上皮细胞发现 α -防御素后,终于发现病因是由于调节蛋白基因缺陷导致气道黏膜表面呈高盐状态,致使防御素失活,引起反复感染,从而证明了防御素在黏膜防御免疫中的重要作用,它是保持呼吸道、肠道黏膜表面正常菌群相对稳定和抵御病原体入侵的基础。防御素一般是由 20 ~50 个氨基酸的 3 条肽链通过 3 个二硫键连接而成的小分子多肽(α -防御素为环形结构),具有很强的阳离子性^[3]。由于细菌属于原核细胞,外层结构以脂类和糖类为主,造成细胞内外明显的电势差,以致防御素不需经过调理、识别等步骤即可攻击细菌,利用细菌表面的电势差,插入细胞膜形成开放性孔道,造成细胞质外流,细菌结构解体。这种反应十分快捷,几乎即刻从细胞中释放,且耗能极少。防御素的这种杀菌机制几乎无法使细菌产生耐药性,因为这种机制是以细菌表面结构的物理特征为基础的,通过细菌本身 DNA 的变化,几乎无法改变细胞膜的结构。同时说明,这种天然免疫分子自低等生物中出现,虽经上亿年的自然进化,至哺乳动物仍得以存在,是有其合理性的。实验证实防御素基因可因细菌表面的黏多糖等的刺激经细胞核因子 NF- κ B、NF-IL6 等途径而上调表达,且仅在炎症区域高表达,在非炎症区域表达正常,对革兰氏阳性和阴性菌(包括耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌)、真菌的最低抑菌浓度约 10 ~100mg/L^[4]。研究上皮细胞防御素基因的诱导表达及其机制,对于发展新的抗感染药物和措施有重要意义。Huang 等^[5]将人 α -防御素基因重组质粒转染体外培养的小鼠纤维母细胞、唾液腺细胞和内皮细胞, α -防御素基因成功地小鼠细胞表达,并增强了其抗菌活性。周慧等^[6]也通过脂质体转导法将人中性粒细胞防御素-1(human neutrophil peptide-1, HNP₁) cDNA 重组真核表达质粒 pBabe-Neo- HNP₁ 导入人气管上皮细胞,并产生有效表达。当然通过直接上调气道黏膜上皮的人 α -防御素基因表达,产生 α -防御素可能是一种更为直接有效的途径。目前已能通过基因工程或化学方法合成一系列相似物质,进行临床实验。但这些人造合成物在体内的毒性、代谢、抗原性等问题尚未得到满意的解答,同时也没有发现能特异地提高防御素基因表达的药物。总之

防御素的发现及其作用机制的深入研究在理论和临床上都有重大的意义。

自抗生素问世以来,疫苗作为一个防治感染的有效方法已被逐渐淡忘。但随着新传染病(如爱滋病)的出现,老传染病(如结核病、白喉)的反扑,多重耐药菌的产生,特别是严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)和禽流感疫情的暴发,使人们从对抗生素情有独钟中解脱出来,开始将注意力重新转向疫苗的开发,而分子生物学的飞速发展更为疫苗研究提供了条件。目前已研制出不少对多种病原体有效的疫苗。肺炎球菌仍是肺部感染最常见的病原菌,目前在美国广泛使用一种 23 价肺炎球菌疫苗^[7],它对肺炎球菌不同菌苗的覆盖率达 90%,适用于免疫功能正常但易受肺炎球菌感染的高危人群,包括糖尿病、冠心病、慢性肺病和有免疫缺陷的患者,如霍乱、脾缺失、艾滋病等。一些随机双盲临床试验证实,疫苗接种有显著的保护作用,从费用-效益分析,大大降低了患者治疗肺部感染的总费用。对于病毒引起的肺部感染,其主要病毒包括流感病毒、副流感病毒、麻疹病毒、呼吸道合胞病毒等。其中以流感病毒对人类健康威胁最大,具有传染性强、发病率高、流行面广及死亡率高的特点,是人类至今尚不能有效控制的世界性传染病。冬季和初春里 5% ~40% 的人会受到流感病毒感染,成千上万的人遭受痛苦和经济损失;在美国,据估计每年平均大约有 11 万患者需住院治疗,两万人因并发症而死亡,尤其对患有慢性呼吸道疾病及心血管疾病的老年人和幼儿等高危人群威胁最大。目前流感的控制除了应用解热、镇痛及止咳等对症治疗外,没有特效药,有效预防流感的方法就是疫苗。肌肉注射灭活疫苗已证实可以降低流感的发病率及死亡率,特别是在高危人群中。然而这种疫苗诱导的细胞免疫反应不强,而且只能保护特定的病毒株引起的流感,对其它病毒株引起的流感无保护作用。这主要是由于流感病毒常发生表面抗原“漂移”和“转移”,必须每年跟踪流行病毒株,生产新疫苗,这是一个棘手的问题。由于分子生物学的发展,目前正在研制新的 DNA 疫苗(基因疫苗)^[8],即通过基因工程方法将微生物的目的基因分离,经体外操作,使其在微生物、动物、植物细胞中表达,从而得到需要的纯抗原物质,或将病原微生物的毒力基因剔除,使其成为理想的活疫苗。预防接种是 20 世纪医学上的一大成功,21 世纪有望通过应用生物遗传新技术,增加常规疫苗品种,大力开发联合高效疫苗品种,扩大接种范围及对各种高危人群预防性使用等手段,大大降低和减轻感染的发病机率 and 程

度。

2 阻断微生物的入侵途径

Beachey^[9] 于 20 世纪 80 年代提出关于微生物入侵的黏附学说, 认为致病微生物进入呼吸道或其他管腔黏膜必须经黏附、定植、侵入三个阶段。黏附是定植的前奏与基础, 为减少细菌的定植, 首先必须减少细菌的黏附。黏附过程是通过黏附素 (adhesin) 实现的。黏附素实际上就是微生物表面的分子或细胞器, 具有将微生物本身结合到黏膜上皮细胞表面的功能, 如菌毛等。纤维连接蛋白 (fibronectin) 是一种主要的黏附素受体, 大量存在于血浆和上皮细胞表面。微生物通过黏附素和纤维连接蛋白结合, 从而黏附于上皮细胞, 并释放出多种毒素, 如自溶酶、透明质酸酶等, 损伤黏膜, 并最终侵入支气管黏膜, 引起感染。大剂量应用广谱抗生素、低血压、缺氧、酸中毒、氮质血症等均可增加口咽部革兰氏阴性杆菌及耐药菌的定植。减少致病微生物在黏膜的黏附、定植可以有效预防感染或减轻感染的程度。现在正在研究中的可以减少细菌定植, 预防肺部感染的方法有制备黏附素抗体、黏附素疫苗, 改变气道内 pH 值等。Thomas 等^[10] 应用一种寡糖受体拟似剂减少了 63% ~ 76% 军团菌对呼吸道上皮细胞的黏附。程然等^[11] 使用绿脓杆菌-MSHA 株菌毛疫苗, 不但能防治严重致死性条件病原体引起的院内感染, 同时对增加癌症患者的完全缓解率和降低其疾病恶化率也有重要影响。如经“疫苗”参与治疗后, 肺癌的条件病原体感染率由单纯化疗的 40.89% 降至 15.91%, 恶性淋巴瘤的感染率由 37.21% 下降至 17.78%; 临床完全缓解率分别从 6.67% 升至 25.00% 和从 44.19% 升至 66.87%; 临床恶化率从 15.56% 降至 4.55% 和自 11.63% 降至 0。急性白血病的感染率从 94.12% 降至 58.82%, 免疫状态也明显向健康状态转变。

3 重视感染引起的全身性炎症反应综合征

作为临床医生, 处理“感染性”疾病, 抗生素是必然的选择。但各种病理刺激, 如病原体、严重创伤、烧伤、大手术等, 均可活化免疫细胞, 使其释放诸如 TNF- α 、IL-6 等致炎因子, 并引起趋化因子、黏附分子、血小板活化因子、氧自由基的连锁释放, 在宏观上表现为发热、白细胞计数上升等, 这以往都作为临床感染的依据。但尸解结果的回顾分析发现, 死于临床诊断败血症的患者, 约 30% 未发现感染灶。以上情况说明, 通常作为感染依据的部分临床表现, 不一定是病原体感染所致, 而是各种病理因素引

起的炎症细胞因子释放所导致的。实验研究表明最重要和最先释放的 TNF- α 可以引起大部分感染的病理表现。TNF- α 及其他重要因子如 IL-1、IL-6 等在多种重症疾病的发生发展过程中作用机制的阐明是病理生理学上的重要进展。为突出炎症细胞因子的中心作用, 1991 年美国胸科医师学会和危重病医学学会在芝加哥联合召开的研讨会上提出了全身性炎症反应综合征的新概念^[12], 并和多脏器功能不全综合征、多器官功能衰竭一起说明重症疾病发生、进展、恶化、最终死亡的病理过程。随即, 在 1992 ~ 1996 年根据以上理论开展了一系列抗相关炎症因子的动物和临床实验, 但未发现有明显的临床益处。Bone^[13] 在 1996 年进一步提出了代偿性抗炎反应综合征 (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS) 的概念, 认为在炎症反应出现的同时, 机体可代偿性地产生抑制炎症的相关因子 (如 IL-10、INF- γ 等), 以使炎症反应控制在适当的程度。但如果病理因素持续存在, 炎症和抑制炎症的因子不能保持总体平衡, 则机体就可能向过度的炎症反应或炎症抑制状态进展, 前者引起多器官组织大量炎症细胞浸润、充血、毛细血管通透性增高、微循环障碍等情况; 后者使机体处于免疫低下, 肠道菌群发生移位, 形成对机体的二次打击, 其后果同样是多器官的功能损伤。从某种意义上讲, 抑制由病原体及其产物引起的过剧炎症反应的重要性甚至超过抗生素治疗。已进行的临床针对性治疗实验包括: (1) 抑制或减少炎症介质的合成与释放, 如前列腺素 E₂、IL-4、IL-10、IL-13 均可通过抑制 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症介质的释放, 进而缓解机体的过度炎症反应; (2) 削弱或阻断炎症介质的作用, 包括应用抗细胞因子抗体或抗受体抗体如抗 TNF- α 抗体、抗 IL-1 抗体、抗 IL-1 受体抗体, 可溶性受体如可溶性 TNF- α 受体、可溶性 IL-1 受体, 受体拮抗物如 IL-1 受体拮抗剂、血小板活化因子受体拮抗剂等; (3) 缓解炎症介质的靶效应, 如抗 CD18 单抗、抗内皮细胞间黏附分子-1 和内皮细胞白细胞黏附分子-1 的单抗。在最近 10 年内, 国外学者对于拮抗炎症介质的治疗曾进行过大规模、耗巨资、跨国度的多中心前瞻性临床试验, 从已经完成的多项三期临床试验结果来看, 不能证明在缓解症状和降低死亡率方面有益处。其中包括应用 IL-1 受体拮抗剂、TNF- α 可溶性受体、非选择性一氧化氮合酶抑制剂和抗内毒素单克隆抗体等治疗严重脓毒血症和脓毒性休克, 均因受试者病死率增加而中途停止。其他如血浆置换/过滤, 可以控制性地清除多种炎症因子, 显示一定的疗效, 但其治疗费用高昂使应用范围受到很大

限制。分析失败的原因,主要是首先还无法用简单的方法来判断机体到底处于何种免疫状态;其次上述制剂(或单抗)虽对缓解机体的过度炎症反应、减轻靶器官的损害有一定的疗效,但由于众多炎症介质构成的复杂网络及炎症介质过度释放时形成的瀑布效应,使得针对单一(或少量)炎症介质的逐一对抗措施显得力不从心。当然新的探索从未停止,如 NF- κ B 作为一种普遍存在的转录因子,是多种信号转导途径的汇聚点,不仅参与介导了免疫应答、病毒复制、细胞凋亡和增殖的多种基因的表达调控,而且在调节炎症反应的基因中起关键作用,故有关 NF- κ B 的研究正日益受到重视并成为目前最活跃的研究领域之一。

4 中医药在肺部感染治疗中的优势

通过对中药药理的系统研究,发现了不少有抗微生物作用的中药。实践证明部分中药复方较单味药的抗菌性能更强,因为中药复方成分复杂,作用机制不一,作用环节众多,既有直接的抗菌作用,又能提高机体固有抗菌潜能,调节机体免疫功能。既往中医药治疗感染性疾病的实验和临床研究,主要是参照现代医学研究方法,明确单味药的体外抗病原体活性,以及中成药对机体免疫功能的调节作用^[14]。充分利用迅速发展的现代免疫学技术,结合传统中医理论,进一步阐明中医药在感染性疾病治疗中的作用机制,特别是在当今病原体耐药性问题日益突出,相关严重并发症的死亡率高,治疗费用高昂等形势下怎样发挥中药的优势就显得尤为重要。感染性疾病的处理,最关键不外防止病原体的侵入和在侵入后维持机体的正常免疫反应以尽快清除病原体两个环节。祖国医学十分重视疾病的预防,所谓“上工治未病”,强调防患于未然。对于感染性疾病的防治,增强人体体表和呼吸道黏膜的防御能力十分重要。如玉屏风散是中医治疗表卫不固的基础方,临床上多用来治疗反复上呼吸道感染,研究显示,其能显著减少慢性支气管炎模型大鼠支气管黏膜上绿脓杆菌的数量^[15]。除了对 SIgA 的作用外,是否存在增强黏膜上皮细胞防御素基因的表达或阻断呼吸道黏膜上皮细胞表面黏附素受体与病原体黏附素结合,从而防止病原体的定植和侵入这样的机制,这一方面的探讨将是一个很好的中西医结合研究的切入点。在感染发生后,使机体的炎症反应控制在适度的范围是治疗成败的关键。国外学者通过临床和动物实验观察到,作为主要致炎因子的 TNF- α 和主要抑炎因子的 IL-10,任何一方相对过多均增加观察对象的死亡率,由此可推断炎症因子和

抗炎因子的总体平衡与否是决定病情进展的基本因素^[16]。大多临床试验失败的原因就在于无法通过简易的检测方法判断机体处于何种免疫状态以及无法通过单因子治疗而达到调节复杂细胞因子网络紊乱的目的。而中医药强调调整机体的阴阳平衡、辨证施治个体化治疗和中药多环节多靶点整体调节的特点或许可以弥补以上的不足^[17]。祖国医学很早就对感染性疾病(热病、温病)有深刻的认识,从《内经·热论篇》、张仲景《伤寒论》六经辨证至叶天士卫气营血辨证,中医在热病理论上已形成一套较为完善的诊疗体系,其精髓就在于将疾病看作一个连续的动态过程,需根据患者的临床表现来辨证论治才能取得良好的治疗效果。现代医学直至近 10 年才初步形成了从病理因素刺激 炎症反应综合征 多脏器功能不全综合征 多器官功能衰竭的概念体系。笔者以为,以上的现代疾病概念和卫气营血辨证各阶段的表现存在大致的对应关系:疾病初期为局部炎症(卫分证),进一步发展成全身炎症阶段(气分证),再出现器官功能障碍(各脏腑气分证、营分证)、器官功能衰竭和 DIC(血分证、内闭外脱证)。根据以上思路,今后研究重点可以放在以下几个方面:(1) 疾病早、中期中医证型与机体炎症状态的关系和清热解表、清热解毒中药对于保持致炎/抑炎因子平衡的作用;(2) 理气通腑中药对于保护消化道黏膜正常功能,预防肠道菌群移位,避免机体遭受二次打击的作用(如大黄的作用值得深入研究)^[18];(3) 疾病中、晚期出现器官微循环障碍、功能衰竭、DIC 时,清营凉血、活血化瘀、开闭救脱类药物对保护重要组织器官功能,改善微循环,稳定凝血/抗凝血系统的作用。虽然已有很多关于中医药治疗各种急重症疾病作用机制的研究,如中药对于 TNF- α 、血小板活化因子、内毒素、血栓素 A₂、自由基、黏附分子等多种有害因子的拮抗作用,对于器官功能的保护作用等,但还没有形成完整系统的研究体系,需要把这些分散的、零星的成果用中医药理论有机地组织起来,以便更好地指导科研和临床实践。总之,在感染性疾病特别是危重病的研究中,应该将东西方两种不同的医学理论有机联系,充分发挥各自的优势,共同为找到最佳的预防和治疗感染性疾病的途径而努力。

综上所述,在新世纪里,肺部感染的治疗仍然是一个非常棘手的问题,各国学者试图通过不同途径,努力攻克这座堡垒。中医药作为祖国文化的宝贵遗产应在这一进程中起到更为积极的作用,中西医结合研究应紧紧跟随国际最新研究动态,进一步阐明中医药的深层作用机制,以利于中医药走向世界。

[参考文献]

- 1 Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity [J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3(9): 710-720.
 - 2 Goldman MJ, Anderson GM, Stolzenberg ED, et al. Human beta-defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis [J]. Cell, 1997, 88(4): 553-560.
 - 3 Tomita T, Nagase T, Ohga E, et al. Molecular mechanisms underlying human beta-defensin-2 gene expression in a human airway cell line (LC2/ad) [J]. Respirology, 2002, 7(4): 305-310.
 - 4 Harder J, Bartels J, Christophers E, et al. A peptide antibiotic from human skin [J]. Nature, 1997, 387(6636): 861.
 - 5 Huang GT, Zhang HB, Kim D, et al. A model for antimicrobial gene therapy: demonstration of human beta-defensin 2 antimicrobial activities in vivo [J]. Hum Gene Ther, 2002, 13(17): 2017-2025.
 - 6 周慧, 黄宁, 吴琦, 等. 大鼠 β -防御素-2 基因气道转染增强肺抗感染防御功能的研究 [J]. 生物医学工程学杂志, 2003, 20(3): 451-454.
 - 7 Mangtani P, Cutts F, Hall AJ. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence [J]. Lancet Infect Dis, 2003, 3(2): 71-78.
 - 8 Srivastava IK, Liu MA. Gene vaccines [J]. Ann Intern Med, 2003, 138(7): 550-559.
 - 9 Beachey EH. Bacterial adherence: adhesin-receptor interactions mediating the attachment of bacteria to mucosal surface [J]. J Infect Dis, 1981, 143(3): 325-345.
 - 10 Thomas RJ, Brooks TJ. Oligosaccharide receptor mimics inhibit Legionella pneumophila attachment to human respiratory epithelial cells [J]. Microb Pathog, 2004, 36(2): 83-92.
 - 11 程然, 牟心赤, 牟希亚, 等. "绿脓杆菌-MSHA 菌毛株菌苗"对医院感染及肿瘤的治疗研究 [J]. 中国微生物学杂志, 2002, 14(3): 173, 175.
 - 12 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [J]. Chest, 1992, 101(6): 1644-1655.
 - 13 Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation [J]. Crit Care Med, 1996, 24(1): 163-172.
 - 14 黄锋, 王立为. 中药抗炎免疫药理研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2002, 19(4): 340-343.
 - 15 徐锡鸿, 张敏. 加味玉屏风散抗慢支大鼠呼吸道黏膜细菌黏附的实验 [J]. 浙江中医杂志, 1991, 26(1): 39-40.
 - 16 Murata A, Kikuchi M, Mishima S, et al. Cytokine imbalance in critically ill patients: SIRS and CARS [J]. Nippon Geka Gakkai Zasshi, 1999, 100(7): 414-418.
 - 17 刘成海. 中药复方药理研究的几点思考 [J]. 中西医结合学报, 2003, 1(2): 86-88, 157
 - 18 林红, 谭健美. 大黄防治细菌易位的研究进展 [J]. 西南国防医药, 2002, 12(2): 185-187.
 - [收稿日期] 2004-03-15 [本文编辑] 白玉金
- (上接第 166 页)
- 26 王长洪, 陈多, 吴福春. 旋复代赭汤对小鼠胃排空的影响 [A]. 中国中西医结合学会第九次全国消化系统疾病学术研讨会论文汇编 [C]. 1997. 137.
 - 27 陈多, 吴春福, 王长洪, 等. 旋复代赭汤促胃肠动力作用研究. 对小鼠胃排空的影响 [J]. 中药药理与临床, 1997, 13(1): 4-6.
 - 28 王晶, 侯家玉. 力胃颗粒对胃肠动力的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(4): 377-381.
 - 29 任平, 黄煦, 谢良杰. 四君子汤对脾虚模型大鼠胃动素及前列腺素 E₂ 含量的影响 [J]. 中药药理与临床, 1994, 10(6): 7-8.
 - 30 陈少夫, 李宇权, 何风云. 木香对胃酸分泌及血清胃泌素、生长抑素、胃动素水平的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(7): 406-408.
 - 31 李桂金, 李保东, 冯小平, 等. 胃舒康对功能性消化不良患者血浆胃动素、血浆抗幽门螺旋杆菌抗体的影响 [J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 1997, 5(4): 211-213.
 - 32 次秀丽, 王宝恩, 郭昌燕, 等. 厚朴对正常和内毒素休克大鼠胃肠电活动影响的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 1996, 6(3): 154-156.
 - 33 孙维峰, 王小春, 韦嵩, 等. 中药升降汤对小白鼠肠组织胃动素及生长抑素的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 1998, 15(4): 270-271.
 - 34 李永渝, 魏玉, 李莉娟, 等. 藿香、大黄等 CCB 中药影响胃肠运动的机制探讨 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 1997, 3(3): 187-190.
 - 35 朱金照, 冷恩仁, 陈东风, 等. 15 味中药促胃肠动力作用的筛选研究 [J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(5): 436-438.
 - 36 朱金照, 冷恩仁, 陈东风. 胃动素在大腹皮促动力效应中的意义 [J]. 华西医药杂志, 2001, 16(2): 93-95.
 - 37 魏睦新, 杨小军, 李建军, 等. 白芍补益脾阴的脑肠肽调节机制 [J]. 美国中华医药杂志, 2002, 8(2): 2-3.
 - 38 朱金照, 陈东风, 冷恩仁, 等. 胃肠道 P 物质、血管活性肽在中药大腹皮促动力作用中的变化 [J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(3): 321-323.
 - 39 尤胜义, 吴咸中, 刘满林. 大承气汤对胆囊切除术后胃肠激素及胃肠运动的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(9): 522-524.
 - 40 谭余庆, 霍海如, 郭淑英, 等. 桂枝汤对胃肠运动双向调节作用的实验研究. 对血管活性肽的影响 [J]. 中药药理与临床, 1998, 14(4): 1-3.
 - 41 梁丕霞, 杨昭徐, 张绍东, 等. 大鼠应激性溃疡与胃泌素、胰高血糖素和生长抑素的相关性研究 [J]. 首都医学院学报, 1995, 16(4): 287-289.
 - [收稿日期] 2003-10-23 [本文编辑] 白玉金