

· 论 著 ·

# 大黄联合益生菌对急性呼吸窘迫综合征患者免疫功能的影响及机制

尹江涛<sup>1</sup>, 王宇超<sup>2</sup>, 章晋辉<sup>1</sup>, 胡振奎<sup>1</sup>, 孙志伟<sup>1</sup>, 张德厚<sup>1</sup>, 张良平<sup>3</sup>, 孙文<sup>4</sup>1. 江苏大学附属医院 ICU, 江苏 镇江 212001; 2. 江苏大学临床医学院, 江苏 镇江 212001;  
3. 江苏省人民医院溧阳分院 ICU, 江苏 常州 213300; 4. 江苏大学附属句容人民医院 ICU, 江苏 镇江 212400

**摘要:** **目的** 探讨大黄联合益生菌治疗对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者免疫功能的影响,并研究其作用机制。**方法** 本研究为前瞻性多中心随机对照临床研究,选取2020年7月至2021年8月期间入住江苏大学附属医院、句容人民医院及江苏省人民医院溧阳分院ICU的ARDS患者90例,随机分为对照组、大黄组和联合治疗组,各30例,分别给予常规治疗、常规+大黄灌肠治疗、常规+大黄灌肠+益生菌治疗。14 d治疗后,ELISA法测定三组患者炎症细胞因子水平,流式细胞术检测患者免疫功能,16S rRNA测序技术检测患者肠道菌群的变化。**结果** 联合治疗组患者血清IL-6及TNF- $\alpha$ 水平较对照组和大黄组显著下降( $P<0.05$ );外周血淋巴细胞计数和人类白细胞抗原-DR(mHLA-DR)表达水平均较对照组和大黄组明显升高( $P<0.05$ ),调节性T淋巴细胞(Treg)表达水平则显著下降( $P<0.05$ );肠道内的菌群多样性及结构较对照组和大黄组明显改善( $P<0.05$ )。**结论** 大黄联合益生菌治疗可以显著改善ARDS患者的炎症反应,提高机体细胞免疫力,其机制可能与改善肠道菌群结构有关。

**关键词:** 急性呼吸窘迫综合征; 大黄; 益生菌; 免疫功能; 肠道菌群

**中图分类号:** R459.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)04-0467-05

## Effect and mechanism of rhubarb combined with probiotics on immune function of patients with acute respiratory distress syndrome

YIN Jiang-tao\*, WANG Yu-chao, ZHANG Jin-hui, HU Zhen-kui, SUN Zhi-wei, ZHANG De-hou, ZHANG Liang-ping, SUN Wen

\* Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China

Corresponding author: SUN Wen, E-mail: sunwen19851021@163.com

**Abstract: Objective** To explore the effect of rhubarb combined with probiotics on immune function in patients with acute respiratory distress syndrome(ARDS) and study its mechanism. **Methods** A prospective multicenter randomized controlled clinical study was conducted on 90 ARDS patients admitted to the intensive care unit (ICU) in Affiliated Hospital of Jiangsu University, Jurong People's Hospital and Liyang Branch of Jiangsu Province Hospital from July 2020 to August 2021. They were randomly divided into control group, rhubarb treatment group and combination treatment group (30 cases in each group), and were given routine treatment, routine + rhubarb enema treatment and routine + rhubarb enema + probiotics treatment, respectively. The changes in the serum level of inflammatory cytokines, immune function and intestinal flora were respectively detected by ELISA, flow cytometry and 16S rRNA sequencing technology among three groups. **Results** After 14 days of treatment, in combination treatment group, the serum interleukin-6(IL-6) and tumor necrosis factor-alpha(TNF- $\alpha$ ) levels were significantly lower than those in control group and rhubarb treatment group ( $P<0.05$ ), the peripheral blood lymphocyte counts and the monocyte-human leukocyte antigen-DR (mHLA-DR) expression level were significantly higher than those in control group and rhubarb group ( $P<0.05$ ), while Treg expression level was significantly decreased ( $P<0.05$ ). The diversity and structure of intestinal flora in combination treatment group were significantly improved and better than those in other two groups ( $P<0.05$ ). **Conclusion** In the treatment of patients with ARDS, rhubarb combined with probiotics can significantly reduce the inflammatory response

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.04.005

基金项目: 镇江市科技计划项目 (SH2020057)

通信作者: 孙文, E-mail: sunwen19851021@163.com

出版日期: 2022-04-20

and improve the cellular immune function, which may be related to the improvement of intestinal flora structure.

**Keywords:** Acute respiratory distress syndrome; Rhubarb; Probiotics; Immune function; Intestinal flora

**Fund program:** Zhenjiang Science and Technology Planning Project(SH2020057)

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是由严重感染、创伤等引起的弥漫性肺间质及肺泡水肿,最终导致顽固性低氧血症及呼吸功能衰竭<sup>[1-2]</sup>。ARDS病因复杂,确切的发病机制尚不明确,但目前认为ARDS的根本发病原因是炎症细胞因子风暴,导致患者肺组织严重损伤<sup>[3]</sup>。研究表明,大黄能够控制ARDS患者的炎症反应,改善其氧合指数、提高治愈率,但是,大黄在治疗中会引起肠道菌群失调,极易造成患者腹泻<sup>[4-5]</sup>。益生菌可调节宿主肠道菌群的组成和丰度,维护肠道黏膜屏障的完整性,防止细菌移位和局部免疫反应,刺激肠道免疫系统以增强宿主抵抗力;同时其代谢产物也可抑制或杀灭病原微生物,抑制炎症反应<sup>[6-8]</sup>。笔者拟在大黄灌肠治疗ARDS患者的基础上,联合益生菌治疗,观察两者在治疗ARDS患者过程中的协同作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究为前瞻性多中心随机对照临床研究,选取2020年7月至2021年8月入住江苏大学附属医院、江苏大学附属句容人民医院及江苏省人民医院溧阳分院ICU的ARDS患者90例,根据随机数字表法分为对照组、大黄组和大黄联合益生菌治疗组(联合治疗组),各30例。三组患者一般资料均衡( $P>0.05$ )。见表1。研究方案获得上述医院临床伦理委员会批准,并在中国临床试验注册中心注册通过(ChiCTR2000039051),所有研究对象或其近亲均签署知情同意书。

**1.2 诊断标准** ARDS诊断根据参考文献[9]标准,(1)时限:已知临床发病或呼吸症状新发或加重后1周内起病;(2)胸腔影像学改变:X线或CT扫描提示双侧肺野致密渗出影,并且胸腔积液、肺组织塌陷或结节不能完全解释;(3)肺水肿原因:无法用心力衰

竭或体液超负荷完全解释的呼吸困难,如果不存在危险因素,则需要进行客观评估(如超声心动图)以排除流体静力型水肿。

**1.3 纳入标准及排除标准** 纳入标准:(1)年龄>18岁;(2)入住ICU;(3)符合ARDS诊断标准且机械通气时间 $\geq 48$  h;(4)患者或家属签署知情同意书且依从性好。排除标准:(1)气管插管后72 h内死亡;(2)妊娠期妇女;(3)有免疫缺陷/损伤,或正在接受免疫治疗;(4)消化道梗阻或无法使用药物治疗。

**1.4 治疗方法** 所有患者均给予积极的治疗措施,根据最近ARDS临床治疗指南进行,包括氧疗、抗感染、营养支持、纠正水、电解质紊乱及对症治疗等<sup>[10]</sup>。对照组按常规治疗方案治疗;大黄组另外予以生大黄粉10 g稀释成100 ml隔天胃管注入灌肠1次;联合治疗组在大黄灌肠基础上,每天予以双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药,国药准字:S20060010,规格:0.5 g/片)胃管内注入,1.5 g/次,3次/d。

**1.5 观察终点** 治疗14 d或患者死亡。

**1.6 剔除标准** (1)研究者从医学角度考虑受试者有必要中止;(2)治疗期间发生与本研究干预无关的新病情,不宜继续治疗者;(3)治疗周期未结束,但因各种原因中途退出试验者;(4)治疗周期未结束,但因各种原因无法再继续治疗者。

**1.7 炎症因子水平测定** ELISA法(试剂盒购自武汉博士德生物)检测三组患者治疗前后血清炎症因子白细胞介素(IL)-6和肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )水平。

**1.8 免疫功能的检测** 全自动生化仪检测患者外周血淋巴细胞绝对值,由医院检验科完成;流式细胞术(抗体购自美国BD公司)检测患者血液中人类白细胞抗原-DR(mHLA-DR)及调节性T淋巴细胞(Treg)的表达量。

表1 三组患者一般资料的比较 ( $n=30$ )

Tab. 1 Comparison of general data of three groups of patients ( $n=30$ )

组别	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$ )	性别 (男/女,例)	病因 (肺内源性/肺外源性,例)	氧合指数 (mm Hg, $\bar{x}\pm s$ )	APACHE II评分 (分, $\bar{x}\pm s$ )
对照组	62.37 $\pm$ 13.68	20/10	20/10	124.25 $\pm$ 44.21	26.67 $\pm$ 9.53
大黄组	63.57 $\pm$ 8.55	20/10	18/12	132.79 $\pm$ 58.16	27.43 $\pm$ 8.70
联合治疗组	68.23 $\pm$ 9.54	18/12	16/14	138.58 $\pm$ 45.16	25.87 $\pm$ 6.05
$F/\chi^2$ 值	2.421	0.385	1.115	0.634	0.272
$P$ 值	0.095	0.825	0.573	0.533	0.763

1.9 肠道菌群分析 收集三组患者治疗 14 d 后的粪便标本,行 16S rRNA 高通量测序(镇江天益健康)。用 Chao 1 指数, Shannon 指数及 Simpson 指数等评估 Alpha 多样性指数,指数越高表明菌群多样性越复杂。根据操作分类单元(OTU)的绝对丰度,对每个样品在门水平和属水平上的序列数目占总序列数的比例进行统计分析,评估各组在门水平和属水平的物种组成差异。

1.10 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。正态分布连续性资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,三组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料采用例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 精确概率法检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 研究流程图 见图 1。

2.2 三组患者治疗前后免疫功能的比较 治疗前,三组患者的外周血淋巴细胞计数、mHLA-DR 和 Treg 水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,三组患者的外周血淋巴细胞计数和 mHLA-DR 水平均较治疗前明显提升( $P < 0.05$ ), Treg 水平则较治疗前显著下降( $P < 0.05$ );且治疗后联合治疗组外周血淋巴细胞计数、mHLA-DR 表达水平较对照组和大黄组显著升高( $P < 0.05$ ), Treg 表达水平较对照组和大黄组显著降低( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.3 三组患者治疗前后炎症因子水平的比较 治疗前,血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平三组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,三组均较治疗前明显下降( $P < 0.05$ );且治疗后联合治疗组血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平低于对照组和大黄组( $P < 0.05$ )。见表 3。

2.4 三组患者治疗后肠道菌群的差异

2.4.1 三组患者治疗后肠道菌群多样性分析 与对照组和大黄组相比,联合治疗组的肠道菌群 Chao 1 指数、Shannon 指数以及 Simpson 指数均明显升高( $P < 0.05$ )。见表 4。

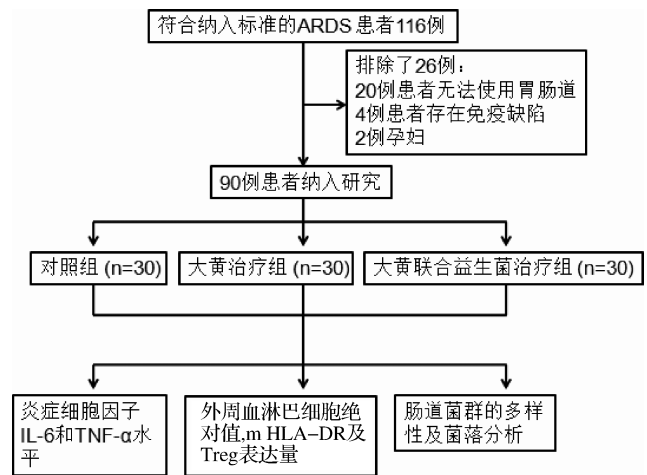


图 1 研究流程图

Fig. 1 Research flow chart

表 2 三组患者治疗前后免疫功能的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of immune function among three groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	淋巴细胞计数( $\times 10^9/L$ )		mHLA-DR(AB/C)		Treg(%)	
		治疗前	14 d 治疗后	治疗前	14 d 治疗后	治疗前	14 d 治疗后
对照组	30	0.69 $\pm$ 0.65	1.36 $\pm$ 0.52 <sup>b</sup>	10 775.06 $\pm$ 5 227.23	13 941.73 $\pm$ 4 607.97 <sup>a</sup>	9.39 $\pm$ 1.38	8.39 $\pm$ 1.25 <sup>b</sup>
大黄组	30	0.60 $\pm$ 0.54	1.67 $\pm$ 0.55 <sup>b</sup>	11 675.07 $\pm$ 3 887.61	15 075.07 $\pm$ 4 162.54 <sup>b</sup>	9.52 $\pm$ 1.40	7.78 $\pm$ 1.01 <sup>b</sup>
联合治疗组	30	0.65 $\pm$ 0.49	2.07 $\pm$ 0.70 <sup>bcd</sup>	9 608.40 $\pm$ 4 346.09	17 958.40 $\pm$ 6 403.97 <sup>bcd</sup>	9.66 $\pm$ 1.55	7.19 $\pm$ 1.00 <sup>bcd</sup>
F 值		0.192	10.728	1.576	4.851	0.262	9.045
P 值		0.826	<0.001	0.213	0.010	0.770	<0.001

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与大黄组治疗后比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 三组患者治疗前后炎症因子水平的比较 ( $n = 30, \bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of inflammatory factor levels among the three groups before and after treatment ( $n = 30, \bar{x} \pm s$ )

组别	IL-6(pg/ml)		TNF- $\alpha$ (pg/ml)	
	治疗前	14 d 治疗后	治疗前	14 d 治疗后
对照组	189.46 $\pm$ 18.63	176.35 $\pm$ 23.40 <sup>a</sup>	80.68 $\pm$ 14.34	73.68 $\pm$ 11.42 <sup>a</sup>
大黄组	190.39 $\pm$ 21.27	144.74 $\pm$ 16.61 <sup>b</sup>	82.85 $\pm$ 15.71	66.35 $\pm$ 13.59 <sup>b</sup>
联合治疗组	189.30 $\pm$ 20.39	132.20 $\pm$ 19.08 <sup>bcd</sup>	81.65 $\pm$ 16.21	54.02 $\pm$ 15.39 <sup>bcd</sup>
F 值	0.025	39.248	0.148	16.101
P 值	0.975	<0.001	0.862	<0.001

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与大黄组治疗后比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 三组患者治疗后肠道菌群 Alpha 多样性的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of Alpha diversity of intestinal flora among three groups after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	Chao 1 指数	Shannon 指数	Simpson 指数
对照组	30	453.98 $\pm$ 61.91	1.34 $\pm$ 0.51	0.12 $\pm$ 0.09
大黄组	30	514.21 $\pm$ 72.61	2.04 $\pm$ 0.78	0.28 $\pm$ 0.17
联合治疗组	30	572.01 $\pm$ 102.37 <sup>ab</sup>	2.71 $\pm$ 1.09 <sup>ab</sup>	0.51 $\pm$ 0.27 <sup>ab</sup>
F 值		16.007	20.537	31.474
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与大黄组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

2.4.2 三组患者治疗后肠道菌群门水平及属水平的差异 门水平物种分析检测出 16 个菌门,对 OTUs 丰度>0.1%的菌群进行统计,结果显示,与对照组及大黄组相比,联合治疗组治疗后的肠道菌群厚壁菌门(*Firmicutes*)和变形菌门(*Proteobacteria*)丰度明显升高( $P<0.05$ ),而拟杆菌门(*Bacteroidetes*)丰度显著降低( $P<0.05$ )。见表 5。属水平上,对 OTUs 丰度>0.1%的菌群进行统计,结果显示,与对照组及大黄组相比,联合治疗组治疗后的肠道菌群帕拉普菌属(*Paraprevotella*)丰度明显升高( $P<0.05$ ),而拟杆菌属(*Bacteroides*)丰度显著降低( $P<0.05$ )。见表 6。

表 5 三组患者治疗后肠道菌群门水平的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab. 5 Comparison of gut microbiota levels after treatment among the three groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	厚壁菌门	变形菌门	拟杆菌门
对照组	30	24.04±3.93	22.54±4.45	49.43±4.63
大黄组	30	33.42±3.01	30.24±6.55	33.68±5.42
联合治疗组	30	50.38±8.55 <sup>ab</sup>	38.60±4.08 <sup>ab</sup>	10.47±6.23 <sup>ab</sup>
F 值		164.345	73.175	385.710
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与大黄组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表 6 三组患者治疗后肠道菌群属水平的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab. 6 Comparison of the genus levels of intestinal flora after treatment among the three groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	帕拉普菌属	拟杆菌属
对照组	30	8.78±0.97	58.06±8.98
大黄组	30	15.72±3.31	46.98±7.44
联合治疗组	30	25.67±4.12 <sup>ab</sup>	36.45±8.34 <sup>ab</sup>
F 值		224.671	51.129
P 值		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与大黄组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 3 讨论

ARDS 是一种由各种感染性或非感染性因素引起的严重的肺部疾病,常以呼吸道症状和体征急剧进展,胸部影像学上双侧弥漫性浸润和严重的低氧血症为其特征<sup>[11]</sup>。在重症患者中,其临床特征和组织病理学特征相符,表明 ARDS 的免疫发病机制可能涉及常见的免疫应答模式<sup>[12]</sup>。在 ARDS 的致病过程中,可能存在对呼吸道细胞具有亲和力并诱发肺组织损伤的因子,这些因子不仅来自病原体,还来自受损的宿主细胞。在分子水平上,这些致病因子具有不同的形状大小和生化特征,可以将它们分为蛋白质和非蛋白质类物质,机体免疫细胞和免疫蛋白会识别并作用于这些物质,包括致病蛋白和多肽,具体取决于这些物质的大小和生化特性<sup>[13]</sup>。ARDS 的严重程度取决

于引起相应免疫反应的病原体的数量、免疫细胞的组成及免疫反应的持续时间等<sup>[14]</sup>。本研究发现,ARDS 患者淋巴细胞计数、mHLA-DR 及 Treg 表达水平明显异常,表明患者免疫功能受到损害,与既往研究一致。因此,尽早使用全身免疫调节剂治疗可能会减少 ARDS 患者潜在的异常免疫反应。

中药大黄以形大色黄而得名,是我国著名的特产药材和我国四大最常用的中药之一<sup>[15]</sup>。大黄始载于《神农本草经》,在历史上用药悠久,使用范围广泛。其性苦、寒,具有泻下攻积,清热泻火,凉血解毒,利湿退黄功效,临床有抗菌、解痉止咳等作用<sup>[16]</sup>。有研究表明大黄素可抑制 NLRP3 炎性小体释放,下调 SDF-1 的表达,减少 IL-1 $\beta$  的分泌,从而减轻炎症反应<sup>[17]</sup>。大黄对内毒素诱导的大鼠急性肺损伤具有保护作用,能够减少渗出,保护血管内皮细胞,降低肺毛细血管通透性<sup>[18]</sup>。大黄还能够保护肺泡上皮和血管内皮,提高 ARDS 患者的氧合指数,改善患者严重低氧血症,降低气道阻力及气道峰压,增加肺的顺应性,最终能使重症肺炎患者感染得到有效的控制<sup>[19]</sup>。笔者的早期研究发现,大黄素可以通过抑制 p38 MAPK 通路缓解肺损伤小鼠的炎症反应<sup>[20]</sup>。但临床上使用生大黄灌肠会引起患者肠道菌群紊乱、减少益生菌的种类和相对丰度。研究发现,长期使用大黄会造成大黄酸在肠道累积,肠内容物中短链脂肪酸(SCFAs)含量降低,其中包括乙酸、丙酸、丁酸,这可能与大黄泻下作用的形成密切相关<sup>[21]</sup>。

益生菌除前述的作用外,其代谢产物也可以抑制或杀灭病原微生物,增强消化道上皮细胞屏障功能以维持肠道微生态平衡<sup>[22]</sup>。同时,益生菌具有很强的免疫活性,既可以通过增加 IgA、IgG 和 IgM 刺激非特异性免疫反应,还能增加大鼠脾细胞中 Th1 型细胞因子的分泌,抑制 Th2 型细胞因子的分泌,阻止 Th1 向 Th2 的漂移,从而增强细胞免疫应答<sup>[23]</sup>。

淋巴细胞计数、mHLA-DR 及 Treg 表达水平均可以很好的反映机体的细胞免疫功能及预测重症患者院内感染的发生<sup>[24]</sup>。宏基因组学技术对研究肠道微生态全貌提供了一条新的路径,厚壁菌门和拟杆菌门细菌是人类肠道中最主要的两种菌群,厚壁菌一般被认为有助于机体获取能量,通常被视为有益菌。拟杆菌则存在于长期应用广谱抗生素、激素、免疫抑制剂,机体免疫功能紊乱或菌群失调时,能导致内源性感染,通常被认为是一类有害菌<sup>[25]</sup>。本研究用大黄灌肠联合益生菌治疗,一方面可以和大黄协同改善患者肺部炎症,抑制“细胞因子风暴”减轻肺组织损伤,另

一方面可以改善大黄灌肠引起的肠道菌群失调,充分发挥两者在治疗 ARDS 患者过程中的协同作用。笔者发现,大黄联合益生菌治疗可以显著降低 ARDS 患者的炎症因子水平,提高患者免疫功能,其机制可能是通过调节肠道菌群的丰度和多样性,提高有益菌的丰度,降低有害菌的丰度。但是本研究也存在一定的局限,首先,样本量不足可能会导致结果存在一定的偏倚;其次,肠道菌群的多样性分析包括 Alpha 和 Beta 多样性分析,本研究只选择了 Alpha 多样性分析,导致多样性分析结果可能存在偏倚。

#### 参考文献

- [1] Metwaly S, Cote A, Donnelly SJ, et al. Evolution of ARDS biomarkers: will metabolomics be the answer? [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2018, 315(4): L526-L534.
- [2] Menk M, Estensoro E, Sahetya SK, et al. Current and evolving standards of care for patients with ARDS[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(12): 2157-2167.
- [3] Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 529.
- [4] 王璞,刘倩,马国营,等.熟大黄为主组方治疗急性百草枯中毒对急性肺损伤及肺间质纤维化临床研究[J].时珍国医国药, 2016, 27(3): 643-644.  
Wang P, Liu Q, Ma GY, et al. Acute lung injury and pulmonary interstitial fibrosis induced by acute paraquat poisoning treated with cooked rhubarb as the main group formula[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2016, 27(3): 643-644.
- [5] Liu B, Cheng YM, Wu YQ, et al. Emodin improves alveolar hypercoagulation and inhibits pulmonary inflammation in LPS-provoked ARDS in mice via NF- $\kappa$ B inactivation [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88: 107020.
- [6] Judkins TC, Archer DL, Kramer DC, et al. Probiotics, nutrition, and the small intestine [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2020, 22(1): 2.
- [7] Stavropoulou E, Emonet S. Probiotics: benefits and harms[J]. Rev Med Suisse, 2020, 16(710): 1916-1919.
- [8] Shinde T, Hansbro PM, Sohal SS, et al. Microbiota modulating nutritional approaches to countering the effects of viral respiratory infections including SARS-CoV-2 through promoting metabolic and immune fitness with probiotics and plant bioactives [J]. Microorganisms, 2020, 8(6): 921.
- [9] Sjoding MW, Hofer TP, Co I, et al. Interobserver reliability of the berlin ARDS definition and strategies to improve the reliability of ARDS diagnosis[J]. Chest, 2018, 153(2): 361-367.
- [10] Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome[J]. BMJ Open Respir Res, 2019, 6(1): e000420.
- [11] Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response[J]. J Exp Med, 2020, 217(6): e20200678.
- [12] Lee KY. Pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and early immune-modulator therapy[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): 388.
- [13] Asselah T, Durantel D, Pasmant E, et al. COVID-19: discovery, diagnostics and drug development [J]. J Hepatol, 2021, 74(1): 168-184.
- [14] Yao CF, Bora SA, Parimon T, et al. Cell-type-specific immune dysregulation in severely ill COVID-19 patients [J]. Cell Rep, 2021, 34(1): 108590.
- [15] 胡云娥,赵静,滕跃虹.生大黄外敷联合常规护理治疗乳腺癌术后化疗所致便秘临床研究[J].新中医, 2021, 53(8): 164-167.  
Hu YE, Zhao J, Teng YH. Clinical study on external application of rhubarb combined with routine nursing for constipation caused by postoperative chemotherapy for breast cancer[J]. J New Chin Med, 2021, 53(8): 164-167.
- [16] 聂银利,段学清,陈瑞,等.大黄对大鼠肠道菌群的影响[J].实用中医药杂志,2021,37(4): 529-535.  
Nie YL, Duan XQ, Chen R, et al. Effect of rhubarb on the intestinal flora of rats[J]. J Pract Tradit Chin Med, 2021, 37(4): 529-535.
- [17] Lee EH, Baek SY, Park JY, et al. Emodin in *Rheum undulatum* inhibits oxidative stress in the liver via AMPK with Hippo/Yap signaling pathway[J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 333-341.
- [18] He YQ, Zhou CC, Yu LY, et al. Natural product derived phytochemicals in managing acute lung injury by multiple mechanisms [J]. Pharmacol Res, 2021, 163: 105224.
- [19] 万强,田静,韩晓红,等.大黄素对重症急性胰腺炎大鼠肺损伤的保护作用及对 MAPK 通路的影响 [J].浙江中医药大学学报, 2021, 45(4): 331-338.  
Wan Q, Tian J, Han XH, et al. The protective effect of emodin on lung injury in severe acute pancreatitis rats and its effect on MAPK pathway[J]. J Zhejiang Chin Med Univ, 2021, 45(4): 331-338.
- [20] Yin JT, Wan B, Liu DD, et al. Emodin alleviates lung injury in rats with Sepsis[J]. J Surg Res, 2016, 202(2): 308-314.
- [21] 郑彦懿,温如燕,罗霞,等.大黄牡丹汤对肠道菌群的体外作用 [J].广州中医药大学学报,2016,33(3): 357-361.  
Zheng YY, Wen RY, Luo X, et al. In-vitro effect of dahuang Mudan Decoction on intestinal flora[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2016, 33(3): 357-361.
- [22] Stavropoulou E, Bezirtzoglou E. Probiotics in medicine: a long debate[J]. Front Immunol, 2020, 11: 2192.
- [23] Din AU, Mazhar M, Waseem M, et al. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 110947.
- [24] Morris AC, Datta D, Shankar-Hari M, et al. Cell-surface signatures of immune dysfunction risk-stratify critically ill patients; INFECT study[J]. Intensive Care Med, 2018, 44(5): 627-635.
- [25] Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(29): 8787-8803.