

· 综述 ·

# 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考

马祥雪<sup>1</sup>, 王凤云<sup>2</sup>, 符俊杰<sup>3</sup>, 唐旭东<sup>2\*</sup>

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091;  
3. 北京中医医院顺义医院, 北京 101300)

**[摘要]** 肠道菌群稳态在维持肠道正常生理功能、调节机体免疫以及拮抗病原微生物定植等方面具有重要的生理意义。肠道菌群与中医理论中“脾”的生理功能密切相关,肠道菌群失调和中医脾失健运互为因果。本文从脾虚证与肠道菌群失调的联系、中医健脾方剂调节肠道菌群的研究现状2个方面进行综述,阐明从脾论治有助于恢复肠道菌群的平衡稳态,以期为进一步从微生态学角度研究中医健脾方剂作用机制提供借鉴。关于中药方剂对肠道微生态影响的研究,应密切结合临床实际,充分体现疾病或是证候的临床特点,在建立成熟的证候模型或病证结合模型的基础上,利用宏基因组学、高通量测序等微生物学检测方法研究中药制剂对肠道微生态结构及功能的影响,明确单味中药及其有效成分对某一疾病优势肠道细菌及其基因表达的影响,为阐明中药调节肠道微生态的有效物质基础、揭示其作用本质提供依据。

**[关键词]** 肠道菌群; 脾虚证; 四君子汤; 参苓白术散; 机制; 健脾方剂

**[中图分类号]** G353.11; R289; R446.5; R22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)05-0210-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017050210

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161207.1108.008.html>

**[网络出版时间]** 2016-12-07 11:08

## Research Situation and Thoughts of Mechanism of Traditional Chinese Medicine Spleen Prescription Based on Intestinal Flora

MA Xiang-xue<sup>1</sup>, WANG Feng-yun<sup>2</sup>, FU Jun-jie<sup>3</sup>, TANG Xu-dong<sup>2\*</sup>

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 3. Shunyi Hospital affiliated to Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 101300, China)

**[Abstract]** Intestinal flora homeostasis in maintaining normal physiological function, regulation of body's immunity and antagonistic potential against pathogenic microorganisms has important physiological significance. Intestinal flora and the traditional Chinese medicine (TCM) theory of spleen is closely related in the physiological function, intestinal dysbacteriosis and TCM spleen deficiency causal each other, use the spleen prescription treated from the spleen to restore the balance of intestinal flora steady has important theoretical and practical significance. This article summarized the research status of two aspects from the connection between the spleen deficiency and the intestinal dysbacteriosis, spleen and prescription of TCM regulating intestinal flora, in order to further research from the angle of microecology of the mechanisms of spleen and prescription of TCM.

**[Key words]** intestinal flora; spleen deficiency; Sijunzi Tang; Shenling Baizhu San; mechanism; invigorating spleen prescription

**[收稿日期]** 20160614(004)

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2013CB531705);北京市科委科研基金项目(Z151100003815023)

**[第一作者]** 马祥雪,在读博士,从事功能性胃肠病中医药防治研究,Tel:010-62835641, E-mail: maxiangxue@163.com

**[通讯作者]** \*唐旭东,教授,主任医师,博士生导师,从事中西医结合功能性胃肠病基础与临床研究,Tel:010-62835011, E-mail: txdy@sina.com

脾虚理论是中医脾脏象理论的主要思想,现存资料中关于脾虚的最早记载尚推《灵枢·本神》<sup>[1]</sup>:“脾气虚则四肢不用,五脏不安”。在此基础上,受中医理论“实则阳明,虚则太阴”的影响,后世多把与脾胃相关的虚证、寒证归属于脾。脾虚是指中医脾脏虚弱,相当于消化机能不全、营养吸收不足、能量代谢低下、抗病能力下降和各组织机能衰退的一组比较集中反映“脾主运化、升清、统血”等各种生理功能不足的综合证候群,包括脾气(阳)虚和脾阴虚,其中脾气虚是脾虚的基本证型,脾阳虚、中气下陷、脾不统血往往在其基础上发展而来<sup>[2]</sup>。在中医脾虚理论的不断发展与完善的同时,关于中医脾虚证本质的基础研究逐渐开展起来,学者们从多个角度和层面对脾虚证的物质基础进行了阐释,如线粒体能量代谢<sup>[3]</sup>、能量代谢相关性基因<sup>[4]</sup>、神经内分泌免疫网络<sup>[5]</sup>、脑肠互动等<sup>[6]</sup>。随着研究的不断深入,系统生物学、微生物学理论和技术不断发展,研究发现当肠道内环境发生改变时,可能会引起肠道菌群结构和功能失衡,进而导致中医脾虚证纳呆、腹胀、便溏等表现,肠道菌群失调可能是中医脾虚重要的生物学基础<sup>[7]</sup>。

近年来,在脾虚理论、脾虚证候本质研究不断深化的同时,中医健脾方剂的作用机制研究也在不断深入。以往的基础研究多集中于四君子汤及其类方、补中益气汤、参苓白术散等经典方剂,学者们从调节胃肠动力<sup>[8-9]</sup>、修复胃肠道黏膜损伤<sup>[10-11]</sup>、调节神经内分泌免疫网络<sup>[12]</sup>等角度对其作用机制进行了阐释。而口服是健脾中药复方主要的给药途径,其代谢必然需要经过人体内最重要的微生态系统——胃肠道,因此越来越多的学者开始重视肠道微生态系统与健脾方剂作用机制之间的关系。近年来从调节肠道菌群的角度对中医健脾方剂作用机制的研究不断深入,并且取得了一定成果。因此,本文将就近年来基于调节肠道菌群的中医健脾方剂治疗脾虚证的作用机制研究进行综述,以期对健脾方剂作用机制的深入研究提供借鉴。

## 1 中医理论对脾虚证的认识

脾的主要生理功能包括主运化、主升清、主统血等。主运化是脾最为重要的功能,《素问·经脉别论》<sup>[13]</sup>云:“食入于胃,散精于肝,……饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精……合于四时五脏阴阳,揆度以为常也”。因此,对脾主运化功能的理解应该包括其对饮食水谷和水液消化,对精微物质吸收、输布、气化,以及对代谢废物的转输等功能。对

脾主升清的理解应包含对清浊概念和对气机升降运动两方面的认识,即脾胃为气机升降之枢,通过升清降浊之途径将精微物质布散周身,同时将糟粕排出体外,进而保证机体生理活动正常运转。脾统血即是指脾气的固摄作用能将血液控制在脉管中流行,而不致溢出脉外。

基于上述脾的生理功能,脾病的主要病理特点为运化失司、清阳不升,以致水谷不化、津液失运,气血乏源、痰湿停聚。一般表现为少气懒言、纳呆、腹胀、大便溏稀、内脏下垂等症状或体征。脾病之候不外虚、实两端,包括脾气虚证、脾虚气陷证、脾阳虚证、脾不统血证四型虚证及寒湿困脾证、湿热蕴脾证两型实证<sup>[14]</sup>。临床上脾之虚证以脾气虚、脾阳虚最为常见,因此一直是研究的方向和热点。

脾虚证是中医临床常见证候,基于中医“异病同证”的理论,脾虚证不仅仅是慢性消化系统疾病的主要证型,也是非消化系统疾病的常见证型<sup>[15]</sup>,亦可在多种疾病的某个病理阶段出现或与其他证候相兼并见<sup>[16]</sup>。因此,鉴于脾藏象学说重要的理论地位、中医脾脏重要的生理功能以及脾虚证的广泛存在,对中医脾脏及脾虚证的科学本质研究显得十分的必要和重要。

## 2 脾虚证与肠道菌群失调

既往关于脾虚证本质的研究多从胃肠激素<sup>[17-18]</sup>、神经内分泌<sup>[19-20]</sup>、能量代谢<sup>[21-22]</sup>、免疫<sup>[23-24]</sup>等角度展开,引入了包括唾液淀粉酶、D-木糖排泄率<sup>[25]</sup>、血乳酸值<sup>[26]</sup>、蛋白酪氨酸激酶活力<sup>[27]</sup>等在内的80余种相关检测指标,对于脾虚证的诊断不再仅凭症状、体征等主观定性指标,还有客观的定量指标不断被引入。

然而,中医证候是在环境、饮食、情志等多因素影响下动态、整体性的、以某脏腑为主的病理状态,尽管已发现的与脾虚证相关的生物学指标多种多样,但是单一的或相互孤立的评定指标难以全面涵盖脾虚证丰富的证候特点,并且缺乏特异性<sup>[28-29]</sup>。于是,基于整体观这一中医理论最为突出的特点,关于中医脾虚证证候本质的新思路与方法应运而生。

肠道菌群是对人体肠道内寄居微生物的统称。成人肠道中定植的微生物个数是人体细胞数量的10倍,达 $1 \times 10^{14}$ 个之多,重达1.0~1.5 kg,编码330万个基因,约为人类基因数的150倍<sup>[30]</sup>。肠道菌群大致可以分为专性厌氧菌、兼性厌氧菌及病原菌这3大部分。正常情况下,菌群间保持着一定的数量和比例,在一定的范围内波动并保持着相对平

衡的稳定状态。当平衡被破坏,菌群的种类、数量、比例和生物学特性发生变化,菌与菌、菌与宿主、或是菌和宿主与外环境的关系则由生理性组合转为病理性的异常状态,进而影响人体的健康<sup>[31]</sup>。

肠道菌群稳态在维持肠道正常生理功能、调节机体免疫及拮抗病原微生物定植等方面有重要的生理意义<sup>[32]</sup>。中医学认为“脾为仓廩之官”,具有运化水谷、产生精微的功能,一年四季脾气旺盛则不受外邪的侵袭。脾的这种运化和抗邪功能与肠道菌群对机体代谢和免疫功能的作用具有一定的相似之处。既往研究已认识到胃肠道正常菌群与中医“脾”的密切联系<sup>[33]</sup>,肠道菌群紊乱状态下会出现胃肠不适,消化吸收功能下降等临床表现,即出现中医脾虚证<sup>[34]</sup>表现。因此,肠道菌群可能是中医“脾”生理功能重要的生物学基础。

### 3 中医健脾方剂调节肠道菌群的研究现状

自从我国微生物生态学创始人魏曦教授提出“微生物生态学很可能成为打开中医奥秘大门的一把钥匙”后,不断有学者对肠道微生物学与中医学的关系进行研究和论述<sup>[35-37]</sup>。就肠道菌群和脾的关系来讲,肠道菌群保持稳态,脾运化功能正常,肠道菌群行使正常的代谢营养功能,化生气血精微;肠道微生态紊乱,脾功能失调,肠道菌群代谢异常,化生湿热、浊毒等有形实邪。因此,从脾论治恢复肠道菌群的平衡稳态,具有重要的理论及实践意义。近年来,中医健脾类方剂对肠道微生态的调节作用日益受到关注,越来越多的研究证实健脾中药复方有助于调节肠道菌群,维持肠道微生态的平衡。

**3.1 四君子汤** 四君子汤首载于《太平惠民和剂局方》<sup>[38]</sup>,由人参、白术、茯苓、甘草组成,功效健脾养胃、益气补中,是治疗脾虚证的经典代表方剂。任光友等<sup>[39]</sup>观察四君子汤对大黄灌胃引起动物肠道菌群失调模型的药理作用,结果显示大黄可引起小鼠肠道益生菌双歧杆菌、乳酸杆菌菌量明显减少;经四君子汤干预后以上 2 种菌数量明显增加。说明四君子汤具有扶植肠道优势菌群的重要作用。孟良艳等<sup>[40]</sup>采用 16S rDNA 测序法分析四君子汤对利血平所致脾虚大鼠肠道菌群多样性的影响,结果显示四君子汤可以增加肠道菌群益生菌的比例,提高脾虚大鼠肠道菌群多样性,对于脾虚造成的肠道菌群的失调有改调的作用。王卓等<sup>[41]</sup>通过肠细菌基因间共有重复序列聚合酶链反应(ERIC-PCR)指纹图谱作为脾虚证肠道菌群评价的分子指标,研究四君子汤对番泻叶和大黄致脾虚模型大鼠肠道菌群紊乱

的影响。结果显示 2 种脾虚大鼠模型的 ERIC-PCR 指纹图谱在四君子汤干预前后均表现出不同的图谱特征,番泻叶和大黄造模后大鼠肠道菌群多样性显著下降,四君子汤干预后,大鼠肠道菌群的多样性显著提高。吴秀等<sup>[42]</sup>采用番泻叶灌胃加饥饿失常复制小鼠脾虚模型,检测其盲肠内容物中双歧杆菌、乳酸杆菌、脆弱拟杆菌及大肠埃希菌的数量,经四君子多糖治疗后,小鼠肠道双歧杆菌、乳酸杆菌、脆弱拟杆菌及大肠埃希菌菌落数及 B/E 值趋于恢复正常。在肠道菌群研究中常用 B/E 值反应肠道细菌的定植抗力,即内源性专性厌氧菌(如双歧杆菌、乳酸杆菌等)抑制潜在需氧致病菌群(如大肠埃希菌等)的能力,也反映了肠道菌群的平衡状态。

**3.2 参苓白术散** 参苓白术散源自《太平惠民和剂局方》<sup>[38]</sup>,药物组成为人参、白术、茯苓、甘草、山药、莲子肉、薏苡仁、白扁豆、砂仁、桔梗,功在益气健脾、渗湿止泻,是健脾渗湿止泻的经典方剂。杨旭东等<sup>[43]</sup>利用大黄灌胃建立脾虚小鼠模型,给予参苓白术散干预后小鼠肠杆菌、肠球菌、双歧杆菌、类杆菌、乳酸杆菌等数量逐渐恢复正常,同时肠黏膜组织损伤得到修复。丁维俊等<sup>[44]</sup>采用相同造模方法,发现造模后肠道厌氧菌减少,大肠埃希菌等需氧菌增多,予参苓白术散干预后肠道有益菌厌氧菌类杆菌、乳杆菌的含量接近或达到正常,双歧杆菌菌量明显超出造模前水平;而需氧菌大肠埃希菌数量恢复正常,肠球菌数量比造模前明显减少。厌氧菌的显著减少,与大肠埃希菌等需氧菌的明显增加,共同构成脾虚证肠道菌群失调,参苓白术散通过扶植异常低下的厌氧菌,并抑制需氧菌,发挥其对肠道菌群调节作用,即所谓“高者抑之,下者举之,有余折之,不足补之”。董开忠等<sup>[45]</sup>观察参苓白术散对抗生素头孢曲松致肠道菌群失调小鼠模型的干预作用,通过对肠道总厌氧菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、肠球菌和肠杆菌进行活菌计数,血清免疫球蛋白 G(IgG),内毒素,血管活性肠肽和 P 物质等指标的检测,发现参苓白术散不仅可以抑制致病菌或条件致病菌的过度增殖,还能明显促进肠道乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌的增殖。同时一定程度上揭示了肠道菌群与肠道内毒素、炎症因子以及胃肠激素水平之间存在的相互联系。孙娟等<sup>[46]</sup>观察参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠结肠菌群的影响,采用 ERIC-PCR 指纹图谱技术,发现模型组肠道优势菌群种类明显减少。经参苓白术散干预后 ERIC-PCR 指纹图谱 DNA 条带增多,肠道优势菌种

类增加。提示参苓白术散可通过恢复菌群平衡状态,从而促进损伤肠道组织的修复。

**3.3 其他健脾方剂** 七味白术散源自《小儿药证直诀》<sup>[47]</sup>,药物组成为在四君子汤的基础上加木香、藿香叶及葛根,功在健脾助运、化湿止泻。多项研究<sup>[48-50]</sup>显示七味白术散是通过促进双歧杆菌、乳酸菌、酵母菌等肠道有益菌的生长,提高肠道酶活性,从而发挥其止泻、改善肠道微生态的作用。香砂六君子汤是在四君子汤健脾补气的基础上合用化湿行气药衍化而来,由木香、砂仁、人参、茯苓、白术、陈皮、法半夏、炙甘草 8 味药组成。该方具有促进脾胃运化、消除痰湿积聚之功。国内有学者通过观察香砂六君子汤对大黄致脾虚泄泻小鼠模型肠道微生态紊乱的调节作用,发现给予香砂六君子汤治疗后,模型组双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌等均明显升高;肠杆菌、肠球菌则显著减少<sup>[51]</sup>。补中益气汤出自李东垣所著《内外伤辨惑论》<sup>[52]</sup>,方中用黄芪益气为君,参草补中为臣,白术健脾、当归补中、陈皮理气皆为佐药,升麻、柴胡举升清阳而为使。全方共奏补中益气、升阳举陷之功。冯兴忠等<sup>[53]</sup>采用盐酸林可霉素致小肠菌群紊乱的小鼠模型,给予加味补中益气汤后发现小鼠盲肠中部内容物中乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌、枯草芽胞杆菌菌值较给药前有所恢复,说明加味补中益气汤在治疗肠道菌群紊乱方面具有一定的作用。彭颖等<sup>[54]</sup>采用 ERIC-PCR 指纹图谱分析技术观察补中益气汤、理中汤对运动疲劳兼饥饿失常所致脾气虚证大鼠模型肠道菌群的影响,发现补中益气汤、理中汤对肠道菌群均有一定的调节作用,其对肠道菌群的调节可能为其治疗脾气虚证的作用机制之一。李秋明等<sup>[55]</sup>自拟健脾止泻颗粒,观察其对大黄所致小鼠脾虚模型肠道乳杆菌和双歧杆菌的调节作用,发现造模后小鼠肠道乳杆菌和双歧杆菌均明显下降。经健脾止泻颗粒干预,乳杆菌基本恢复正常,而双歧杆菌菌量则高于造模前。表明健脾止泻颗粒恢复微生态平衡作用机制可能是通过扶植异常低下的厌氧菌,使之与需氧菌的比值达到正常范围。

#### 4 小结

综上,脾为后天之本,气血生化之源,对维持肠道菌群稳态有着十分重要的作用。临床上一些与肠道菌群紊乱相关的疾病,如慢性腹泻、炎症性肠病、肠易激综合征等,从脾论治每获良好疗效<sup>[56-61]</sup>。从脾论治,使脾升胃降自如,腐熟运化有力,蓄固后天之本,病则无处而生。具体来讲,从脾论治又可细分

为健脾、运脾、温脾、理脾、泻脾等治法<sup>[62]</sup>。健脾针对气虚或中气下陷型,以补气为要,方用四君子汤等;运脾针对脾虚湿困型,以芳燥化湿为要,方用藿朴夏苓汤等;温脾针对脾阳不足或寒湿困脾型,以温补中阳为要,方用附子理中汤等;理脾针对因肝失疏泄或湿困脾阳,或因饮食壅滞所致脾胃消化功能障碍者,以理气健脾为要,方用逍遥散等;泻脾针对脾经邪热炽盛或湿热蕴脾型,治以清热泻脾,方用泻黄散等;滋脾针对脾阴不足者,当以甘润滋阴为要,方用麻子仁丸等。基于上述对从脾论治的认识,在研究健脾益气方药对脾虚证动物模型肠道菌群调节作用和机制的同时,学者们还进行了其他治法方药对肠道菌群调节作用的研究<sup>[63-66]</sup>,即在温运健脾、行气助运、清热利湿等治法和方药干预下对动物模型肠道菌群的变化进行了观察,这些研究很大程度上丰富并完善了从脾论治恢复肠道菌群稳态的证据。

目前,从肠道微生态角度对中医健脾方剂作用机制进行的研究已逐渐展开,但研究成果多局限于中药增加双歧杆菌、乳酸杆菌等肠道益生菌数量,降低大肠埃希菌、肠球菌等厌氧菌数量,调整 B/E 值等方面,仍缺乏对分子生物学机制的深入研究。可能出于以下几个方面原因:①由于临床试验的伦理要求,或其他方面的原因,如饮食习惯、外部环境等因素对受试者肠道菌群的影响等,有关药物机制的深入研究难以从患者身上展开,而无论是脾虚证的证候特点还是健脾方剂的疗效特点,来源于患者自身的表现才更为全面与准确。②虽然脾虚证动物模型日臻完善,但是动物模型仍难以体现其全面的生物学特征。同时,深入研究肠道菌群与宿主之间相互作用的机制,应建立适宜的无菌动物模型,而如何在无菌动物上叠加疾病特征或证候因素目前还存在一些技术上的困难。③中药复方成分复杂,对肠道微生物的作用是多途径的,同时其在各种有效成分功能的基础上还存在各成分之间的协同增效,研究其影响肠道微生物的物质基础是一个系统性工程,仍需大规模基础性研究支撑充实目前研究成果。④由于肠道内对厌氧环境及特殊的营养要求严格,传统的细菌培养的方法难以满足对肠道复杂菌群的研究和认识,急需引入新的研究技术和手段。

鉴于以上问题,日后关于中药方剂对肠道微生态影响的研究,首先应该与临床实际密切结合,充分体现疾病或是证候的临床特点,在建立成熟并且公认的证候模型或病证结合模型的基础上,利用如宏基因组学、高通量测序等先进的微生态生物学检测

方法,深入研究中药制剂对肠道微生态结构及功能的影响,明确单味中药及其有效成分对某一疾病优势肠道细菌及其基因表达的影响,为阐明中药调节肠道微生态的有效物质基础、揭示其作用本质提供依据。微生物学是现代生命科学的一个分支,现代科学对微生物学的认识与中医基础理论中的整体观、阴阳学说、藏象学说等具有相通之处,因此从微生物学的角度,采用系统生物学的研究方法对中医证候及方药进行研究尤为适合。脾虚证作为重要且常见的中医证候,进行此方面研究尤为必要。

【参考文献】

[1] 佚名. 灵枢经[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:26.  
[2] 胡玲,陈冠林,陈蔚文. 脾虚理论及其应用——脾胃学说传承与应用专题系列(4)[J]. 中医杂志,2012,53(14):1174-1177.  
[3] 朱慧渊,王江,苗琦. 基于“脾主运化”理论仙鹤草调控线粒体能量代谢抗脑缺血损伤的探讨[J]. 中华中医药学刊,2015,33(12):2929-2931.  
[4] 刘继东,苗嘉芮,李宁,等. 脾虚模型大鼠能量代谢相关性基因研究[J]. 中华中医药杂志,2015,30(9):3304-3306.  
[5] 卓勤,金敬善,邓新荣. 中医脾与神经内分泌免疫网络调节的关系[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(9):80-82.  
[6] 马祥雪,王风云,符俊杰,等. 从脑肠互动角度探讨脾主运化的物质基础与科学内涵[J]. 中医杂志,2016,57(12):996-999.  
[7] 邵铁娟,李海昌,谢志军,等. 基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系[J]. 中华中医药杂志,2014,29(12):3762-3765.  
[8] 刘欣,鄧敏,雷莉,等. 复方中药健脾丸和保和丸对小鼠胃肠运动的影响[J]. 世界华人消化杂志,2003,11(1):54-56.  
[9] 潘程程,李岩. 四君子汤及其活性物质对胃肠动力作用的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2014,22(25):3786-3790.  
[10] 王汝俊,傅定中,邵庭荫,等. 补中益气汤对“脾虚”大鼠胃黏膜易损伤性的复健作用研究[J]. 广州中医药大学学报,1995,12(3):31-33  
[11] 隋峰,王汝俊,王建华. 补中益气汤、党参、白术含药血清对离体脾虚大鼠壁细胞胞内[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>的影响[J]. 中药药理与临床,2005,21(3):3-5.  
[12] 胡娜. 升阳法对脾虚大鼠神经内分泌免疫网络影响的实验研究[J]. 贵阳中医学院学报,2008,30(1):28-30.  
[13] 佚名. 黄帝内经·素问[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:45.  
[14] 季绍良,成肇智. 中医诊断学[M]. 北京:人民卫生出

版社,2002:145-146.  
[15] 陈家旭. 中医脾虚证的研究进展与展望[J]. 湖南中医药导报,1998,4(8):14-16.  
[16] 高秉谔,焦爱兰. 脾虚证临床与实验研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志,2001,9(4):251-253.  
[17] 王丽华,张声生,李颖辰,等. 脾虚、脾虚痰湿证血浆及胃粘膜胃肠激素水平的初步研究[J]. 北京中医,2002,21(6):369-371.  
[18] 吴德坤,黄瑞诚,郑景辉,等. 脾虚大鼠血清及胃组织中胃肠激素 GAS、CCK、SS 变化及中药干预效果[J]. 世界华人消化杂志,2015,23(11):1791-1795.  
[19] 温庆祥,张蕾,何俊仁,等. 四君子汤对脾虚大鼠神经内分泌免疫网络功能的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2005,13(2):124-125.  
[20] 钱泽南,钱会南. 脾虚证与神经-内分泌-免疫调节相关机制研究[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(3):401-403.  
[21] 彭艳,易受乡,常小荣,等. “脾虚证”与能量代谢关系的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2010,28(11):2278-2281.  
[22] 杨泽民,陈蔚文. 脾虚证与物质能量代谢紊乱相关性研究进展[J]. 广州中医药大学学报,2012,29(3):332-336.  
[23] 徐世杰,肖诚,周桂琴,等. 实验性脾虚痹证的黏膜免疫学机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2003,9(12):35-38.  
[24] 孙远岭,奚政君,祝明杰,等. 运脾治疗对脾虚大鼠免疫功能的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2005,12(12):27-28.  
[25] 修宗昌,余绍源,黄穗平. 脾虚证临床诊断标准浅识[J]. 中医药学刊,2003,21(2):219-220.  
[26] 王晓明,易杰,廖世新,等. 脾虚证动物模型的客观评估[J]. 中华中医药杂志,2006,21(7):406-408.  
[27] 沈华,关崇芬. 蛋白酪氨酸激酶的 ELISA 测定方法及其在脾虚证研究中的应用[J]. 中国中西医结合杂志,1998,18(S1):243-245,392.  
[28] ZHAO L, SHEN J. Whole-body systems approaches for gut microbiota-targeted, preventive healthcare [J]. J Biotechnol,2010,149(3):183-190.  
[29] ZHANG C, ZHANG M, WANG S, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice [J]. ISME J,2010,4(2):232-241.  
[30] QIN J, LI R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. Nature,2010,464(7258):59-65.  
[31] Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman D A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease [J]. Nature,2007,449(7164):811-818.

- [32] Hooper L V, Littman D R, Macpherson A J. Interactions between the microbiota and the immune system [J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1268-1673.
- [33] 王占国. 中医“脾”与消化道正常菌群[J]. *中国微生态学杂志*, 1991, 3(2): 65-68.
- [34] 郭芳. 脾胃学说的现代认识[J]. *河南中医药学刊*, 1998, 13(2): 2-5.
- [35] 江月斐, 劳绍贤. 胃肠道微生态与中医药研究概况[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2003, 11(3): 188-190.
- [36] 郑静, 王刚. 胃肠道微生态与中医基础理论[J]. *陕西中医学报*, 2007, 30(1): 10-12.
- [37] 张声生, 杨静. 胃肠道微生态学中西医结合研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16(28): 3135-3138.
- [38] 太平惠民和剂局编. 太平惠民和剂局方. 卷三[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 87, 90.
- [39] 任光友, 张贵林, 卢素琳, 等. 四君子汤对动物肠菌失调及正常胃肠功能的药理研究[J]. *中成药*, 2000, 22(7): 504-506.
- [40] 孟良艳, 陈秀琴, 石达友, 等. 四君子汤对脾虚大鼠肠道菌群多样性的影响[J]. *畜牧兽医学报*, 2013, 44(12): 2029-2035.
- [41] 王卓, 彭颖, 李晓波. 四君子汤对两种脾虚模型大鼠肠道菌群紊乱的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(9): 825-829.
- [42] 吴秀, 周联, 罗霞, 等. 四君子汤多糖对脾虚小鼠肠道菌群及免疫功能的影响[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(2): 12-14.
- [43] 杨旭东, 张杰, 王崴. 参苓白术散对脾虚小鼠肠保护作用及其机制的研究[J]. *牡丹江医学院学报*, 2009, 30(5): 9-11.
- [44] 丁维俊, 周邦靖, 翟慕东, 等. 参苓白术散对小鼠脾虚模型肠道菌群的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2006, 29(8): 530-533.
- [45] 董开忠, 高永盛, 秦宁恩加, 等. 参苓白术散对抗生素引起肠道菌群失调小鼠的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(1): 154-157.
- [46] 孙娟, 王键, 胡建鹏, 等. 参苓白术散对脾虚湿困证溃疡性结肠炎大鼠结肠菌群的影响[J]. *云南中医学院学报*, 2013, 36(4): 1-4.
- [47] 钱乙. 小儿要证直诀[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 46.
- [48] CAI G X, ZENG A, XIAO N Q, et al. Effects of Jianwei Qiweibaizhusan on the intestinal microorganisms and enzyme activities[J]. *J Pharm Techn Drug Res*, 1999, 58(12): 1881-1889.
- [49] 曾奥, 张华玲, 谭周进, 等. 小鼠菌群失调腹泻模型的建立及超微七味白术散的疗效[J]. *微生物学通报*, 2012, 39(9): 1341-1348.
- [50] 谭周进, 吴海, 刘富林, 等. 超微七味白术散对肠道微生物及酶活性的影响[J]. *生态学报*, 2012, 32(21): 6856-6863.
- [51] 刘名波. 香砂六君子汤对脾虚泄泻免疫功能和肠道微生态的影响[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [52] 李东垣. 内外伤辨惑论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 13.
- [53] 冯兴忠, 张娅南, 姜欣, 等. 加味补中益气汤促进肠道益生菌生长的实验研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2008, 20(20): 159-160.
- [54] 彭颖, 金晶, 杨静玉, 等. 3种健脾补气方药对脾气虚证大鼠肠道菌群的影响[J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(21): 2530-2534.
- [55] 李秋明, 张亚杰, 张大方, 等. 健脾止泻颗粒对脾虚证及抗生素肠道菌群失调模型小鼠的微生态调节作用[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2010, 16(12): 1119-1120.
- [56] 王俊侠, 赵惠欣, 刘庆伟. 健脾合剂治疗腹泻患儿临床观察[J]. *中国微生态学杂志*, 1995, 7(5): 59-60.
- [57] 乔文慧. 加味参苓白术汤治疗菌群失调相关性腹泻30例[J]. *陕西中医*, 2014, 35(1): 17-19.
- [58] 孙娟, 王键, 胡建鹏, 等. 参苓白术散对脾虚湿困证溃疡性结肠炎大鼠结肠菌群的影响[J]. *云南中医学院学报*, 2013, 36(4): 1-4.
- [59] 刘力, 张欢, 杜晓泉, 等. 溃疡性结肠炎的中医证候与肠道微生态关系的研究及思考[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2012, 14(1): 1252-1255.
- [60] 江月斐, 劳绍贤, 邝枣园, 等. 腹泻型肠易激综合征脾胃湿热证肠道菌群的变化[J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(3): 218-220.
- [61] 江月斐, 劳绍贤, 邝枣园, 等. 清热化湿复方对腹泻型肠易激综合征脾胃湿热证肠道微生态影响的初步研究[J]. *福建中医学院学报*, 2008, 18(4): 1-4.
- [62] 何丰华, 刘玉姿, 吴晔, 等. 老年功能性便秘从脾论治理论探讨[J]. *中国中医基础医学志*, 2015, 21(3): 321-322, 325.
- [63] 杨志华, 柳树英, 任耀全, 等. 运脾止泻合剂对湿热泻小鼠肠道菌群调节作用[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(5): 1077-1078.
- [64] 郭晓明, 徐珊, 郭锦瑞, 等. 温运合剂对脾虚泄泻小鼠的肠道功能及肠道菌群的保护作用研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(16): 1711-1714, 1720.
- [65] 张卫平, 冯景楠. 二术止泻汤对脾虚泄泻小鼠肠道菌群数量的影响[J]. *中医学报*, 2015, 30(11): 1639-1641.
- [66] 赵冉, 王育苗, 黄树杰, 等. 金仁陈子方对小鼠脾虚模型肠道菌群的影响研究[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(6): 59-62.

[责任编辑 刘德文]