

· 学术探讨 ·

基于胆汁酸-肠道菌群轴探讨溃疡性结肠炎肝郁脾虚病机的生物学内涵

常艺¹, 张相安^{2*}, 郭海霞², 刘静¹, 米刘悦¹, 许钰婷¹, 安敬文¹

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046;

2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

[摘要] 溃疡性结肠炎(UC)是以腹痛、腹泻、黏液脓血便为主症的慢性难治性炎症性肠病之一。近年来随着人类生活方式的改变及诊断水平的提高,UC的发病率及患病率不断升高。UC的发病机制与肠黏膜免疫功能异常、肠道菌群紊乱、胆汁酸分泌异常等密切相关。UC患者存在胆汁酸分泌异常及肠道菌群失调。查阅大量文献发现胆汁酸分泌异常抑制免疫功能、影响信号转导、破坏肠黏膜屏障;肠道菌群紊乱,在炎症的发生发展、免疫稳态及应激方面具有重要影响。胆汁酸间接或直接影响肠道菌群的结构及功能,同时在肠道菌群的修饰下又可产生次级胆汁酸,并经过肠肝循环进入肝脏,故胆汁酸-肠道菌群轴之间复杂的对话机制与UC发生发展密切相关。基于中医基础理论及临床研究,发现情志是诱发该病的重要因素,脾胃虚弱为致病之本,肝郁脾虚是UC的关键病机。结合现代医学及分子生物学研究,认为胆汁酸异常分泌是中医肝郁的微观体现,肠道菌群紊乱为脾虚的生物学基础,并且在UC发病过程中,胆汁酸-肠道菌群轴失衡与中医的肝郁脾虚病机相契合。从胆汁酸-肠道菌群轴角度探讨UC肝郁脾虚病机的生物学内涵,更好地阐释UC肝郁脾虚发病机制的科学性,对于研究UC肝郁脾虚的病机实质及代表组方防治此病提供新的临床思路及可靠的理论依据。

[关键词] 胆汁酸-肠道菌群轴; 溃疡性结肠炎; 肝郁脾虚; 生物学内涵

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)08-0229-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.202201730

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220720.1125.002.html>

[网络出版日期] 2022-07-21 09:44:47

Biological Connotation of Pathogenesis of Ulcerative Colitis with Liver Depression and Spleen Deficiency Based on Bile Acid-intestinal Flora Axis

CHANG Yi¹, ZHANG Xiangan^{2*}, GUO Haixia², LIU Jing¹, MI Liuyue¹, XU Yuting¹, AN Jingwen¹

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] Ulcerative colitis (UC) is one of the chronic refractory inflammatory bowel diseases characterized by abdominal pain, diarrhea, and mucus, pus and blood in the stool. In recent years, with changes in human life style and improvements of the diagnosis, the incidence and prevalence of UC have been increasing. The pathogenesis of UC is closely related to intestinal mucosal immune dysfunction, intestinal flora disturbance, and abnormal bile acid secretion. Patients with UC have abnormal bile acid secretion and intestinal flora imbalance. A large number of studies have found that abnormal bile acid secretion inhibits immune function, affects signal transduction, and destroys the intestinal mucosal barrier. Intestinal flora disturbance has an

[收稿日期] 2022-05-07

[基金项目] 国家中医临床研究基地科研专项(2021JDZX066)

[第一作者] 常艺, 硕士, 从事中医药防治肛肠疾病研究, E-mail: CY19503872689@163.com

[通信作者] * 张相安, 博士, 主任医师, 从事中医药防治肛肠疾病研究, E-mail: zxa2105@163.com

important impact on the occurrence and development of inflammation, immune homeostasis, and stress. Bile acids indirectly or directly affect the structure and function of intestinal flora, and at the same time, they produce secondary bile acids under the modification of intestinal flora, entering the liver through enterohepatic circulation. Therefore, the complex dialogue mechanism of bile acid-intestinal flora axis is closely related to the occurrence and development of UC. Based on the basic theory of traditional Chinese medicine (TCM) and clinical research, it is found that emotion is an important factor that induces this disease, spleen and stomach weakness is the root of the disease, and liver depression and spleen deficiency are the key pathogenesis of UC. Combined with modern medicine and molecular biology research, it is believed that abnormal secretion of bile acids is a microscopic manifestation of liver depression in TCM, and intestinal flora disturbance is the biological basis of spleen deficiency. In the pathogenesis of UC, the imbalanced bile acid-intestinal flora axis is consistent with the pathogenesis of liver depression and spleen in TCM. The exploration of the biological connotation of the pathogenesis of UC with liver depression and spleen deficiency from the perspective of bile acid-intestinal flora axis can better explain the scientific nature of its pathogenesis, which provides new clinical solutions and reliable references for studying the pathogenesis of UC with liver depression and spleen deficiency and finding representative prescriptions to prevent and treat this disease.

[Keywords] bile acid-intestinal flora axis; ulcerative colitis; liver depression and spleen deficiency; biological connotation

溃疡性结肠炎(UC)是一种特发性慢性结肠炎性疾病,黏液脓血便是其特征性症状。过去40年的流行病学数据显示,UC在中国、印度和韩国等亚洲国家的发病率和流行率增加了1.5倍至20倍^[1-2]。UC发病机制复杂,目前发现多与遗传、环境、免疫、肠道菌群、胆汁酸等因素密切相关^[3]。高脂肪饮食可促进胆汁酸分泌,肠道中次级胆汁酸(石胆酸和脱氧胆酸)随之升高,其中脱氧胆酸具有较强的细胞增殖抑制及疏水性,增加肠道通透性,被认为是UC的危险因素^[4]。肠道菌群紊乱被证实实在UC发展中起重要作用,一方面因为致病菌的增多诱发炎症反应,另一方面因其代谢产物胆汁酸的改变而破坏生理状态下的肠道微生态^[5]。大多数UC患者存在肠道菌群紊乱,提示肠道菌群紊乱可能是UC的重要促进因素^[6]。胆汁酸分泌异常与肠道菌群紊乱密不可分,相互影响,共同促进了UC的发生。UC治疗方式多为氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂等^[7],虽然能够极大改善患者的临床结局,但是总体疗效却未达到最佳状态。中医药防治UC具有整体调控、多靶点作用的优势,临床疗效显著。UC在中医里认为是“泄泻”“肠癖”“久痢”,情志因素诱发本病,脾胃虚弱为致病之本,故肝郁脾虚为UC的关键病机。“病机”是中医研究的核心之处,但由于缺乏客观、量化的指标,从而制约其发展及现代化的进程。分子生物学是在分子水平上研究生物大分子的结构与功能的一种研究方法,本文运用

此类研究方法阐释UC生物学系统中肠道菌群与胆汁酸的交互作用与关系,从动态、多维度角度解析发病机制,其研究特点十分契合于中医的“辨证论治”观念。基于中医基础理论及临床研究,结合现代医学及分子生物学研究进展,认为胆汁酸-肠道菌群轴与UC肝郁脾虚的病机有互通之处。本文通过阐释胆汁酸与肠道菌群之间的交互作用初步探讨UC肝郁脾虚病机的生物学内涵,以期UC的中医治疗提供新的思路。

1 胆汁酸-肠道菌群轴与UC

1.1 胆汁酸在UC中的作用 胆汁酸是肝脏分泌的一类羟基化类固醇,是胆汁的重要组成部分。生理状态下,胆汁酸的代谢在脂肪分解吸收、能量代谢、葡萄糖稳态、肠黏膜完整性、免疫反应、肿瘤及细菌生长等方面具有重要的调节作用^[8-12]。胆汁酸代谢紊乱与UC、便秘、泄泻、结直肠癌等疾病密切相关^[13]。大量的胆汁酸堆积到肠黏膜中会增加肠道的通透性,破坏肠黏膜屏障^[13]。胆汁酸现已作为信号分子出现,通过激活受体作用于免疫细胞,这些受体包括法尼醇受体(FXR)、G蛋白偶联胆汁酸受体1(GPBAR1,同时也被称为TGR5)^[14]。胆汁酸分为初级、次级胆汁酸,胆酸及鹅去氧胆酸等初级胆汁酸经过胆汁酸合成酶产生牛磺鹅去氧胆酸、甘氨酸鹅去氧胆酸等具有毒性的结合型初级胆汁酸,破坏肠黏膜屏障,增加肠道通透性^[13]。此外,初级胆汁酸通过胆道排泄到肠腔中,在肠道菌群的修饰下形

成次级胆汁酸,次级胆汁酸被肠黏膜组织吸收后发挥免疫调节作用,同时激活肠道中FXR及GPBAR1/TGR5受体,促进了肠道免疫系统的激活和慢性炎症的发展,抑制巨噬细胞、T细胞的活化^[15-16]。动物实验表明,敲除FXR及GPBAR1/TGR5基因的小鼠比同窝同龄的小鼠出现了更为严重的肠道炎症反应和弥漫性的肠道溃疡,并且患有急性结肠炎的大鼠粪便中胆汁酸浓度明显增加^[17-19]。此外,临床研究显示,UC患者的结肠黏膜及粪便中的胆汁酸浓度均较健康人明显增加^[20]。因此,高浓度胆汁酸持续刺激肠黏膜,诱导释放促炎细胞因子,并促进M0巨噬细胞向促炎M1表型的转化,破坏肠道免疫稳态,进而诱发UC^[14]。

1.2 肠道菌群在UC中的作用 肠道菌群是一个由500~1 000个不同的物种组成的复杂且庞大的生态系统^[21]。正常人体内肠道菌群按比例存在,菌群之间互相依存,相互制约,维持肠道内的正常生理活动,进而减低肠道疾病的发病率。越来越多的研究表明,肠道菌群紊乱与UC发病机制密切相关^[22]。临床研究发现,UC患者肠道菌群与健康者相比物种丰富度及生物多样性都具有明显差异,UC患者肠道中的双歧杆菌、乳杆菌数量显著低于正常人群,而肠球菌、肠杆菌、拟杆菌、肠杆菌及梭杆菌数量相比于正常人群显著偏高^[23];另有研究表明,与健康人群相比,UC患者的协同菌门和厚壁菌门明显减少,变形菌门和软壁菌门明显增加^[24]。动物实验表明,生理条件下肠道菌群通过诱导肠道相关淋巴组织的成熟及Th17和调节性T细胞的分化,有助于宿主肠道免疫系统的形成发展。相反,机体功能紊乱,肠道菌群失调,则驱动肠道炎症^[25]。此外,葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠结肠中厚壁细胞水平显著减弱,导致厚壁菌与拟杆菌的比例降低^[26]。肠道菌群作为肠黏膜的重要保护屏障,对肠道黏膜的免疫系统具有重要的调节作用,一方面可以增加上皮细胞的完整性,促进杯状细胞黏蛋白的产生和修饰紧密连接;另一方面通过促进次级胆汁酸的代谢降低单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞中促炎细胞因子的表达来调节免疫^[27]。综上,肠道菌群紊乱可能破坏肠黏膜屏障,导致胆汁酸分泌异常,进而使肠黏膜稳态失衡,促进UC的发生。

1.3 胆汁酸-肠道菌群轴失衡与UC 肠道菌群与胆汁酸分泌密切相关,胆汁酸和肠道菌群之间的相互作用是双向的,胆汁酸可以塑造肠道菌群的结构和功能,反过来肠道菌群也能影响胆汁酸代谢^[28-29]。

一方面,胆汁酸通过调节宿主的天然抗菌防御和肠道免疫系统来塑造肠道菌群的组成。胆汁酸具有抗菌特性,细菌膜就是其主要靶标,导致肠道菌群的完整性遭到破坏;或者激活肠道中的先天免疫反应基因直接和间接地调节肠道菌群的组成^[30-31]。动物实验表明,在小鼠膳食中增加脱氧胆酸后,厚壁菌比例降低,拟杆菌比例增加,而乳杆菌、梭状芽胞杆菌丰度相对较低,提示饮食中的脱氧胆酸可以诱导胆汁酸失衡,造成肠道菌群紊乱,从而产生肠道炎症^[32];研究发现,FXR基因缺陷造成肠道中大量胆汁酸聚集,进而导致肠道中厚壁菌属数量增多,而拟杆菌属数量明显减少,揭示胆汁酸可能通过FXR信号转导影响肠道菌群的结构^[33]。同时敲除FXR基因可以导致肠黏膜屏障受损及免疫功能障碍,进而产生炎症反应^[17,34]。进一步研究发现FXR激活可以增强全身抗炎细胞因子的产生,减轻结肠炎炎症症状^[35]。因此,胆汁酸-肠道菌群失衡是UC发病的关键,抑制FXR活性,减弱先天免疫反应,从而促进UC的发病。

另一方面,肠道菌群通过胆汁酸水解酶调节胆汁酸的合成及其生物信号传导。已有研究证实,机体肠道内有许多菌群可以产生胆汁酸水解酶,如乳酸杆菌、梭状芽胞杆菌、肠球菌、双歧杆菌等^[36]。运用抗生素的无菌小鼠中,血浆中胆汁酸浓度较高,粪便中的胆汁酸浓度明显较常规小鼠较少,并且显著抑制FXR的信号传导,导致无菌小鼠胆汁酸合成减少^[37-38];如果将无菌小鼠定植人类粪便后,使其有菌化,则会激活FXR靶基因的表达,增加肝脏和回肠组织中的胆汁酸^[39]。LI等^[40]通过喂养小鼠抗氧化剂Tempol后,盲肠组织中会出现厚壁菌属向拟杆菌属转变,乳酸杆菌及梭状芽胞杆菌的水平显著降低等一系列肠道菌群的改变,显著抑制FXR信号传导,减少胆汁酸水解酶生成,导致肠道中胆汁酸显著增加。临床研究发现,UC患者肠道菌群多样性显著降低,厚壁菌、梭状芽胞杆菌、粪便杆菌均较健康人群降低,大肠埃希菌、肠球菌、乳酸杆菌显著富集;TGR5在UC肠黏膜中显著表达,进一步检测粪便中的初级胆汁酸显著高于健康人群,且与肠球菌、乳酸杆菌呈正相关;次级胆汁酸较健康人偏低,且与梭状芽胞杆菌、粪便杆菌呈正相关;故而得出结论肠道菌群作用于TGR5胆汁酸受体最终导致粪便胆汁酸的变化^[41]。胆汁酸通过肠道菌群的修饰形成脱氧胆酸,脱氧胆酸诱导肠道菌群紊乱,肠道中大量脱氧胆酸聚集,导致肠黏膜上皮细胞氧化应

激,同时紧密连接蛋白 zonula occludens-1、杯状细胞及 Paneth 细胞减少,炎性细胞因子增加,破坏肠黏膜屏障,诱导肠道炎症^[42]。

2 肝郁脾虚为 UC 的关键病机

2.1 脾胃虚弱为致病之本 中医将 UC 归咎于脾胃虚弱,如《景岳全书》云:“泄泻之本,无不由于脾胃”。“无湿不成泄”,湿邪贯穿 UC 发病的始终。脾胃虚弱,水湿无以运化,湿浊交阻,久郁化热,邪下大肠,影响肠道分清别浊功能,混杂而下。脾胃同居中焦,主气机升降,脾胃虚弱,脾不升清致清阳不升,胃不降浊致浊阴不降,清浊混杂而下,导致大肠传导失司,气滞血凝,壅滞成脓。溃疡在中医上归于“内疡”,属于肌肉病变,“脾主肌肉”,脾胃虚弱,脾失健运,难以转化水谷精微,气血生化之源不足,无以充养肌肉,肠道黏膜屏障抵御病邪侵袭之力低下,以致溃疡形成。“脾胃为脏腑之本”,脾胃虚弱,不能充养肝肾二脏,肝肾功能失调。肝郁气滞,阻滞气机,不通则痛,发为腹痛;“肾为胃关,开窍于二阴。今肾中阳气不足,则命门火衰……阴气极盛之时,则令人洞泄不止”,脾胃无法充养于肾,阳气不足,阴寒内生,发为泄泻。UC 日久,脾肝肾功能俱损,虚实夹杂,迁延难愈。秦书敏等^[43]通过分析认为,脾在病位占比最高,为 46.08%,同时脾胃虚弱在证型中占首位。故 UC 之本在于脾胃。

2.2 情志因素诱发本病 由于现代生活节奏及压力的影响,当代人多表现为忧、思、怒、喜、惊等情绪状态。诚如《三因极一病证方论》言:“喜则散,怒则激,忧则聚,惊则动,脏气隔绝,精神夺散,以致溏泄”。情志活动适度,脏腑功能正常;若情志过及,忧思伤脾,怒伤肝,导致脾失运化,肝失疏泄,邪实蕴积肠腑,气滞血瘀,损伤肠络,出现腹痛、腹泻、黏液脓血便等 UC 相关临床症状。相关研究证明,UC 患者焦虑抑郁等情绪障碍发生率明显增加,并且与病情的严重程度相关^[44]。精神心理因素可以直接作用于肠道菌群,导致菌群紊乱,肠道稳态失衡;或者通过影响机体的神经内分泌系统,影响糖皮质激素、儿茶酚胺等物质代谢,抑制免疫应答,导致肠黏膜屏障功能受损,通透性增加,血管及平滑肌痉挛,以致致病菌及代谢产物侵袭肠黏膜,诱发肠黏膜炎症及局部溃疡^[45-46]。故而在诊治 UC 过程中,精神心理因素对患者的影响不可忽视。

3 胆汁酸-肠道菌群轴与中医学肝郁脾虚密切相关

3.1 胆汁酸代谢异常是肝郁的微观体现 胆汁酸是胆汁的重要组成部分,为胆固醇衍生物,主要功

能包括调节胆汁分泌,促进肠道对脂质的吸收^[47]。胆为奇恒之腑,形态中空,内藏胆汁。如《东医宝鉴》云:“肝之余气,泄于胆,聚而成精。”说明胆汁来源于肝,为肝之余气而成,肝气疏泄功能影响胆汁生成排泄。研究发现,胆汁酸代谢异常与肝失疏泄密切相关,疏肝理气中药可有效改善胆汁酸的分泌与排泄。例如,具有疏肝利胆功效之小柴胡汤加减方明显降低术后患者血清甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺鹅脱氧胆酸等毒性胆汁酸浓度^[48]。具有疏肝解郁功效的柴胡舒肝散显著降低患者血清总胆汁酸浓度^[49]。动物实验也表明,柴胡舒肝散显著降低了抑郁症大鼠肝脏中牛磺鹅脱氧胆酸水平及编码胆汁酸代谢酶的基因表达,表明柴胡舒肝散对胆汁酸的分泌与排泄有一定的调控作用^[50-51]。此外,茵陈蒿汤可通过上调 FXR 的表达显著降低牛磺酸结合胆汁酸的浓度及比例,特别是降低血清及肝脏组织中的甘氨酸鹅脱氧胆酸和牛磺鹅脱氧胆酸浓度^[52]。FXR 有助于不同大脑区域中多个神经递质系统的稳态,可能间接通过调节胆汁酸的稳态,从而调节神经行为;较高的胆汁酸浓度抑制 FXR 基因表达,穿过血脑屏障,诱导潜在的神经毒性,改变情绪和认知功能^[53]。这与肝气郁滞,情志不畅的表现相符合。因此,胆汁的代谢与肝气疏泄功能密切相关。肝气主升,胆气主降,肝失疏泄,胆腑失于通降,胆汁淤积。故胆汁酸代谢异常是肝郁的微观体现,但并非所有的胆汁酸代谢异常均出现肝郁气滞。

3.2 肠道菌群紊乱是脾虚的生物学基础 肠道菌群紊乱是脾土藏象表现之一,由肠道菌群的变化可以推测脾的生理功能正常与否,与中医的“司外揣内”之法相互印证。脾胃虚弱,病邪侵体,肠道及机体的防御功能减弱,导致肠道菌群失调;反之,肠道菌群紊乱,导致机体出现腹胀,食少,纳呆,便溏等脾虚症状,二者互为因果^[54-55]。一项研究通过比较老年脾虚患者与同龄健康者粪便中肠道菌群,结果表明脾虚患者与健康人群肠道菌群结构有明显差异^[56]。另有研究显示,丁酸单胞菌属、分枝杆菌属及包西氏菌属的相对丰度在脾虚型 UC 患者肠道中显著低于正常人群,而埃希氏菌属和假单胞菌属的相对丰度明显偏高,且脾虚型 UC 患者的代尔夫特菌属的相对丰度明显低于其他证型和正常人群^[57];脾虚型腹泻患者肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌及粪杆菌等有益菌数量较正常人明显减少,且肠杆菌、肠球菌等有害菌数量偏高^[58]。此外,提取结肠癌脾气虚与非脾气虚患者粪便菌群,结果显示特殊菌种

数量分别为720个和1 048个,提示脾气虚患者存在更为显著的肠道菌群紊乱^[59]。有动物实验应用16S rDNA测序技术发现,脾虚状态下大鼠肠道中菌群物种的丰富度和显著差异物种的数量较正常大鼠显著改变,尤以厚壁菌门中相关菌纲层次变化最为明显,即脾虚状态直接影响大鼠肠道中的多种菌群^[60]。其他动物实验也证实脾气虚模型大鼠肠道菌群种类及数量较正常组均有降低,优势菌群拟杆菌属等丰度降低,且条件致病菌乳杆菌属、粪球菌属增多,存在较为明显菌群比例失调^[61]。此外,经过具有健脾益气之功效的黄芪^[62]、人参^[63]、四君子汤^[64]、补中益气汤^[65]治疗后肠道菌群种类及数量明显恢复了平衡。肠道菌群紊乱不一定都出现脾虚之证,但以上研究结果均证实脾虚是肠道菌群失调的生物学实质。

3.3 胆汁酸-肠道菌群轴失衡与肝郁脾虚相契合

胆汁酸与肠道菌群相互作用维持着肠道内环境稳态。一方面,胆汁酸可以影响肠道菌群的功能结构及其代谢产物的分泌;另一方面,肠道菌群通过作用于胆汁酸受体调控各个阶段的胆汁酸代谢。因此,胆汁酸与肠道菌群之间具有双向调控关系,这与肝脾在生理功能上相互作用,相互影响的关系相契合。因此,胆汁酸-肠道菌群轴是对中医理论中肝脾相关学说的丰富和补充。

胆汁酸代谢异常可以影响肠道菌群的功能及结构,肠道菌群紊乱亦可导致胆汁酸水平异常。肠道菌群紊乱可以导致肠道厌氧菌产生胆汁酸水解酶,将结合牛磺酸和结合甘氨酸的胆汁酸解偶联成他们各自的非结合游离形式;随后,厌氧菌属通过7 α -脱羟基作用将未结合的初级胆汁酸转化为次级胆汁酸,引发结肠炎症^[13]。研究发现,当哺乳动物肠上皮衍生的NAD⁺依赖性蛋白质去乙酰化酶-Sirtuin 1(SIRT1)缺陷时,胆汁酸浓度升高,抑制乳酸杆菌, Paneth细胞异常激活、杯状细胞过度活化、小肠中促炎基因和抗菌蛋白升高,诱发老年小鼠结肠自发性炎症^[66]。另有研究表明,UC患者粪便中梭状芽胞杆菌亚群XIVa减少,导致肠道中7 α 脱羟基减少,无法将初级胆汁酸解偶联,导致结肠中甘氨酸脱氧胆酸和牛磺鹅脱氧胆酸等毒性胆汁酸浓度升高,进而诱发UC^[67]。UC本有脾虚的病理基础,脾失健运,无法正常输布水谷精微,水湿停滞,阻碍气机,致使肝木失于疏泄,发为肝郁,反之肝郁又可进一步加重脾虚,胆汁酸-肠道菌群轴失衡形成恶性循环,终致UC。

综上所述,胆汁酸代谢异常是肝郁的微观体现,肠道菌群紊乱为脾虚的生物学基础。长期胆汁酸-肠道菌群轴失衡损害肠道屏障功能破坏并激活炎症信号通路,导致肠道炎症的发生和发展,与肝郁脾虚之中医病机相契合。

4 小结

胆汁酸代谢不仅受到多种酶的影响,而且与胆汁酸相关受体联系更为密切。随着对肠道菌群的研究不断深入,肠道菌群也参与胆汁酸的合成、代谢,胆汁酸与肠道菌群两者之间的关系也越来越清晰。胆汁酸及其相关受体直接或间接影响了肠道菌群的比例及数量。胆汁酸-肠道菌群轴在UC中的研究备受重视。胆汁酸本身及其相关受体通过多种机制参与UC发展,并引起肠道菌群紊乱,导致有害菌群比例及数量增加,形成肠道炎症。以胆汁酸-肠道菌群轴为靶点的治疗方法,具有潜在的临床应用价值。运用现代医学及分子生物学理论阐释UC中医的肝郁脾虚病机的生物学内涵,使肝郁脾虚病机更加具有科学性。未病先防和既病防变是中医药防治UC的精髓。UC之病素有脾胃虚损之病理基础,脾失运化,中土虚衰,不能耐受肝木的克伐,土虚而木乘之,最终导致肝郁愈重,脾虚愈重,形成恶性循环,进一步加重病情,迁延难愈。从中医学角度脾虚贯穿UC发病全过程,肝脾密切相关,故可根据土虚木乘之病机为防治UC提供可靠的理论依据,主以扶土,辅之抑木。根据最新版中医诊疗共识中针对UC肝郁脾虚病机的代表方剂痛泻要方合四逆散以扶土抑木,使脾土健运,肝木条达,肝脾合治,与土虚木乘之病机特点相契合^[68]。

现阶段中医药防治UC已取得显著的临床疗效,病机方面,肠道菌群紊乱影响UC的发病机制并不十分明确,肠道菌群紊乱是UC的始发还是继发因素尚不清楚;治疗方面,中医药治疗UC虽在改善临床症状,降低复发率等方面具有无法替代的优势,但缺乏中医药调节胆汁酸-肠道菌群轴治疗UC多中心、大样本的随机对照研究;研究方法方面,在基础实验及临床研究仍然有不足之处:①动物模型中涉及肝郁脾虚病机的研究较少,并且复制难度较大,标准不一,缺乏客观的科学标准,说服力较差;②肠道菌群种类复杂,数目庞大,并且胆汁酸与肠道菌群之间的作用机制复杂,故筛选出与肝郁脾虚病机相关的菌种较为困难;③关于UC与胆汁酸-肠道菌群轴之间的相关性研究多处于宏观层面上,同时16S rDNA技术是检测肠道菌群的主流技术,但

因检测范围窄及层次不够深入等使此技术具有一定的局限性。

随着宏基因组及代谢组学等技术的发展,将中药有效成分、胆汁酸、肠道菌群互相关联,筛选出有效成分对胆汁酸-肠道菌群轴进行靶向干预,从而为中医药防治UC提供新的临床思路。本文主要探讨UC肝郁脾虚病机的生物学内涵,但UC的病因病机并非局限于肝郁脾虚,或外感湿热之邪;或饮食不节,致脾胃受损;或郁思伤脾,日久脾胃虚弱,运化失司,水湿停滞,郁久化热,湿热内蕴;或年老久病,肾阳虚衰;或顽痰宿湿,酿热成毒,发为UC。今后,可从分子生物学角度入手探讨UC其他病机的机制内涵,以期UC的治疗取得重大突破。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] SEGAL J P, LEBLANC J F, HART A L. Ulcerative colitis: An update[J]. *Clin Med (Lond)*, 2021, 21(2): 135-139.
- [2] WEI S C, SOLLANO J, HUI Y T, et al. Epidemiology, burden of disease, and unmet needs in the treatment of ulcerative colitis in Asia[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(3): 275-289.
- [3] PARK J, CHEON J H. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease across asia[J]. *Yonsei Med J*, 2021, 62(2): 99-108.
- [4] ZENG H, UMAR S, RUST B, et al. Secondary bile acids and short chain fatty acids in the colon: A focus on colonic microbiome, cell proliferation, inflammation, and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1214.
- [5] LAVELLE A, SOKOL H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(4): 223-237.
- [6] NIE P, LI Z, WANG Y, et al. Gut microbiome interventions in human health and diseases[J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(6): 2286-2313.
- [7] FEUERSTEIN J D, ISAACS K L, SCHNEIDER Y, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5): 1450-1461.
- [8] POLAND J C, FLYNN C R. Bile acids, their receptors, and the gut microbiota[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2021, 36(4): 235-245.
- [9] WU Y, ZHOU A, TANG L, et al. Bile acids: Key regulators and novel treatment targets for type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2020, doi: 10.1155/2020/6138438.
- [10] LI R, ANDREU-SANCHEZ S, KUIPERS F, et al. Gut microbiome and bile acids in obesity-related diseases[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(3): 101493.
- [11] XIE A J, MAI C T, ZHU Y Z, et al. Bile acids as regulatory molecules and potential targets in metabolic diseases[J]. *Life Sci*, 2021, doi: 10.1016/j.lfs.2021.120152.
- [12] GVOIC M, VUKMIROVIC S, AL-SALAMI H, et al. Bile acids as novel enhancers of CNS targeting antitumor drugs: A comprehensive review[J]. *Pharm Dev Technol*, 2021, 26(6): 617-633.
- [13] JIA W, XIE G X, JIA W P. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2): 111-128.
- [14] BIAGIOLI M, MARCHIANO S, CARINO A, et al. Bile acids activated receptors in inflammatory bowel disease[J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1281.
- [15] SCHNEIDER K M, ALBER S, TRAUTWEIN C. Role of bile acids in the gut-liver axis[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(5): 1083-1085.
- [16] FIORUCCI S, CARINO A, BALDONI M, et al. bile acid signaling in inflammatory bowel diseases[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(3): 674-693.
- [17] FIORUCCI S, BIAGIOLI M, ZAMPELLA A, et al. Bile acids activated receptors regulate innate immunity[J]. *Front Immunol*, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.01853.
- [18] BIAGIOLI M, CARINO A, CIPRIANI S, et al. The bile acid receptor GPBAR1 regulates the M1/M2 phenotype of intestinal macrophages and activation of GPBAR1 rescues mice from murine colitis[J]. *J Immunol*, 2017, 199(2): 718-733.
- [19] KOK T, HULZEBOS C V, WOLTERS H, et al. Enterohepatic circulation of bile salts in farnesoid X receptor-deficient mice: Efficient intestinal bile salt absorption in the absence of ileal bile acid-binding protein[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(43): 41930-41937.
- [20] BAUMGARTNER M, LANG M, HOLLEY H, et al. Mucosal biofilms are an endoscopic feature of irritable bowel syndrome and ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(4): 1245-1256.
- [21] AHLAWAT S, KUMAR P, MOHAN H, et al. Inflammatory bowel disease: Tri-directional

- relationship between microbiota, immune system and intestinal epithelium [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2021, 47(2): 254-273.
- [22] OHKUSA T, KOIDO S. Intestinal microbiota and ulcerative colitis [J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(11): 761-768.
- [23] 何碧瑜,王佩茹,杨维忠,等. 溃疡性结肠炎患者炎症因子水平、肠道菌群分布及发病相关因素分析[J]. *华南预防医学*, 2022, 48(2): 178-181.
- [24] TANG Y H, LIU H C, SONG G, et al. A case-control study on the association of intestinal flora with ulcerative colitis [J]. *AMB Express*, 2021, 11(1): 106.
- [25] HONDA K, LITTMAN D R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 75-84.
- [26] KE J, LI Y, HAN C, et al. Fucose Ameliorate intestinal inflammation through modulating the crosstalk between bile acids and gut microbiota in a chronic colitis murine model[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(6): 863-873.
- [27] GUO X Y, LIU X J, HAO J Y. Gut microbiota in ulcerative colitis: Insights on pathogenesis and treatment[J]. *J Dig Dis*, 2020, 21(3): 147-159.
- [28] WINSTON J A, THERIOT C M. Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(2): 158-171.
- [29] SHAO J W, GE T T, CHEN S Z, et al. Role of bile acids in liver diseases mediated by the gut microbiome [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(22): 3010-3021.
- [30] DI CIAULA A, GARRUTI G, LUNARDI BACCETTO R, et al. Bile acid physiology [J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16(Suppl 1): s4-s14.
- [31] RAMIREZ-PEREZ O, CRUZ-RAMON V, CHINCHILLA-LOPEZ P, et al. The role of the gut microbiota in bile acid metabolism [J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16(Suppl 1): s15-s20.
- [32] XU M, CEN M, SHEN Y, et al. Deoxycholic acid-induced gut dysbiosis disrupts bile acid enterohepatic circulation and promotes intestinal inflammation [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(2): 568-576.
- [33] PARSEUS A, SOMMER N, SOMMER F, et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor [J]. *Gut*, 2017, 66(3): 429-437.
- [34] GONZALEZ F J, JIANG C, XIE C, et al. Intestinal farnesoid X receptor signaling modulates metabolic disease [J]. *Dig Dis*, 2017, 35(3): 178-184.
- [35] MASSAFRA V, IJSSENNAGGER N, PLANTINGA M, et al. Splenic dendritic cell involvement in FXR-mediated amelioration of DSS colitis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(2): 166-173.
- [36] HORACKOVA S, PLOCKOVA M, DEMNEROVA K. Importance of microbial defence systems to bile salts and mechanisms of serum cholesterol reduction [J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(3): 682-690.
- [37] OUT C, PATANKAR J V, DOKTOROVA M, et al. Gut microbiota inhibit asbt-dependent intestinal bile acid reabsorption via Gata4 [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(3): 697-704.
- [38] JIANG C, XIE C, LI F, et al. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 386-402.
- [39] WAHLSTROM A, KOVATCHEVA-DATCHARY P, STAHLMAN M, et al. Induction of farnesoid X receptor signaling in germ-free mice colonized with a human microbiota [J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(2): 412-419.
- [40] LI F, JIANG C, KRAUSZ K W, et al. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity [J]. *Nat Commun*, 2013, doi: 10.1038/ncomms3384.
- [41] YANG ZH, LIU F, ZHU X R, et al. Altered profiles of fecal bile acids correlate with gut microbiota and inflammatory responses in patients with ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(24): 3609-3629.
- [42] LIU L, DONG W, WANG S, et al. Deoxycholic acid disrupts the intestinal mucosal barrier and promotes intestinal tumorigenesis [J]. *Food Funct*, 2018, 9(11): 5588-5597.
- [43] 秦书敏,张海燕,吴皓萌,等. 基于现代文献的溃疡性结肠炎证候及证素分布特点研究[J]. *环球中医药*, 2021, 14(3): 389-394.
- [44] 刘忻颖,陈胜良. 精神心理因素在溃疡性结肠炎中作用的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2018, 23(3): 173-176.
- [45] 何其洋,陈敏,龙文玲. 基于脑肠轴学说探讨溃疡性结肠炎中医情志发病机制[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(82): 112-113.
- [46] 公培云,何莉,陈雪芹,等. 中医情志护理对肝郁脾虚型溃疡性结肠炎患者的影响[J]. *齐鲁护理杂志*, 2017, 23(13): 55-57.
- [47] CHIANG J Y L, FERRELL J M. Bile acids as metabolic regulators and nutrient sensors [J]. *Annu Rev Nutr*, 2019, doi: 10.1146/annurev-nutr-082018-124344.
- [48] 李杰. 小柴胡汤加减方对胆道术后脂餐饮食下血清

- 中胆汁酸影响的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2016.
- [49] 吴菲, 向华, 阳丽. 柴胡疏肝散加味干预妊娠期肝内胆汁淤积症临床疗效分析[J]. 中医药导报, 2016, 22(8): 83-85.
- [50] JIA H M, LI Q, ZHOU C, et al. Chronic unpredictable mild stress leads to altered hepatic metabolic profile and gene expression [J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep23441.
- [51] JIA H M, YU M, MA L Y, et al. Chaihu-Shu-Gan-San regulates phospholipids and bile acid metabolism against hepatic injury induced by chronic unpredictable stress in rat [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, doi: 10.1016/j.jchromb.2017.08.003.
- [52] 刘馨烛. 基于FXR探讨茵陈蒿汤调控非酒精性脂肪性肝病合并胆汁淤积小鼠胆汁酸和脂肪代谢效应机制研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2019.
- [53] HUANG F, WANG T, LAN Y, et al. Deletion of mouse FXR gene disturbs multiple neurotransmitter systems and alters neurobehavior [J]. *Front Behav Neurosci*, 2015, doi: 10.3389/fnbeh.2015.00070.
- [54] 边甜甜, 司昕蕾, 牛江涛, 等. 脾气虚证与肠道菌群的相关性及健脾益气中药对肠道菌群的调节作用研究进展[J]. 中药药理与临床, 2022, doi: 10.13412/j.cnki.zyy1.20210924.002.
- [55] 陈晓辉, 杨相振, 李耀洋, 等. 基于“肠道菌群-肿瘤微环境”探讨脾虚对肿瘤形成的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(7): 1672-1674.
- [56] 刘佳, 彭颖, 张硕颖, 等. 老年脾虚患者肠道菌群16S rDNA变性梯度凝胶电泳分析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(10): 1566-1569.
- [57] 马芳笑, 吴佳倩, 柯一帆, 等. 脾虚型溃疡性结肠炎患者的肠道菌群特征研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(6): 514-521.
- [58] 王静, 梁山玉, 杨燕. 运脾止泻汤对脾虚型迁延性腹泻患儿肠道微生态的干预作用[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(6): 1322-1324.
- [59] 闫蕴孜, 孙凌云, 闫韶花, 等. 基于中医脾虚量表的结肠直肠癌患者临床特征、肠道菌群及免疫功能相关性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(3): 405-411.
- [60] 郑昊龙, 陈丝, 宋因, 等. 脾虚模型大鼠肠道菌群分布及时效性研究[J]. 中医杂志, 2020, 61(14): 1262-1267.
- [61] 陈嘉辉. 脾气虚证模型大鼠的肠道菌群及其代谢组学研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2017.
- [62] 田雨, 丁艳平, 邵宝平, 等. 黄芪等药食同源类中药作为功能性食品与肠道菌群的相互作用[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(11): 2486-2492.
- [63] 李寒冰, 董贝贝, 吴宿慧, 等. 人参与大鼠及人源肠道菌相互作用的差异研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 3113-3118.
- [64] 黄文武, 彭颖, 王梦月, 等. 四君子汤及其单味药水煎液对脾虚大鼠肠道菌群的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 8-15.
- [65] 赵春一, 肖荣, 杨玲玲, 等. 从肠道菌群角度探讨补中益气汤治疗脾虚型失眠疗效[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(11): 2057-2063.
- [66] WELLMAN A S, METUKURI M R, KAZGAN N, et al. Intestinal epithelial sirtuin 1 regulates intestinal inflammation during aging in mice by altering the intestinal microbiota [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(3): 772-786.
- [67] MURAKAMI M, IWAMOTO J, HONDA A, et al. Detection of gut dysbiosis due to reduced clostridium subcluster XIVa using the fecal or serum bile acid profile [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(5): 1035-1044.
- [68] 张声生, 沈洪, 郑凯, 等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3585-3589.

[责任编辑 张丰丰]