

· 综述 ·

中医药与肠道微生态相关性研究进展

杜珊¹, 周月¹, 陈斌^{2*}

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007)

[摘要] 人体微生态系统包括口腔、皮肤、尿液和胃肠道,肠道微生态系统是最重要、最复杂的生态系统。肠道微生态由肠道菌群和其寄居的环境组成,具有参与机体物质代谢、营养吸收、黏膜屏障、免疫调节等作用,与机体生理及病理活动关系密切,相互影响。人体微生物群落由细菌、真菌、病毒和古菌等组成,他们之间建立了高度复杂的相互作用网络。肠道微生物生物量占人体微生物总生物量的78%,约有400~500种肠道细菌。正常肠道菌群是人体的天然屏障,对维持人体健康起着重要作用。肠道菌群最显著特征之一是具有稳定性,菌群按一定比例组合,各种细菌相互制约、相互依赖,在质量和数量上形成生态平衡。人体内外环境的变化会影响肠道菌群数量及结构,特别是长期使用广谱抗生素,敏感肠杆菌受到抑制,会发生各种肠道疾病和肠外疾病。因此,维持肠道微生态平衡对于人类抵抗肠道病原体引起的传染病具有重要意义。近年来,国内外学者发现,肠道微生态与消化系统疾病、心脑血管疾病、代谢综合征、肥胖等关系密切。关于中医药与肠道微生态的实验和临床研究日益增多,中医药也成为打开肠道微生态大门的一把金钥匙。文章从中医病因病机、证候、实验研究及临床治疗方面着手,系统论述了中医药与肠道微生态的相关性。

[关键词] 中医药; 肠道菌群; 微生态; 中医证候

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)18-0182-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191428

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190401.1552.009.html>

[网络出版时间] 2019-04-03 9:01

Correlation Between Traditional Chinese Medicine and Intestinal Microecology

DU Shan¹, ZHOU Yue¹, CHEN Bin^{2*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

[Abstract] Human microecosystem includes oral cavity, skin, urine and gastrointestinal tract. Intestinal microecosystem is the most important and complex ecosystem. Intestinal microecology is composed of intestinal microflora and its habitat environment. It plays an important role in substance metabolism, nutrient absorption, mucosal barrier, immune regulation, and is closely related to physiological and pathological activities of the body. Human microbial community is composed of bacteria, fungi, viruses and archaea, which have established a highly complex interaction network. Intestinal microbial biomass accounts for 78% of the total human microbial biomass, and there are about 400 to 500 kinds of intestinal bacteria. Normal intestinal flora is the natural barrier of human body, and plays an important role in maintaining human health. One of the most prominent characteristics of intestinal flora is stability. The flora is combined in a certain proportion, and all kinds of bacteria interact with and depend on each other to form an ecological balance in quality and quantity. Any change in the internal and external environment of the human body will affect the number and structure of intestinal flora. In particular, the long-term use of broad-spectrum antibiotics could inhiite susceptible enterobacter, which would cause various intestinal diseases and parenteral diseases. Therefore, the maintenance of intestinal microecological balance is of great

[收稿日期] 20181204(001)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81673959);湖南省研究生科研创新项目(CX2018B462)

[第一作者] 杜珊,在读博士,从事中医药防治肝病研究,E-mail: ds19910706@163.com

[通信作者] *陈斌,博士,主任医师,从事中医药防治肝病研究,E-mail: chenbin0410@126.com

significance to human's resistance to infectious diseases caused by intestinal pathogens. In recent years, scholars at home and abroad have found that intestinal microecology is closely related to digestive system diseases, cardiovascular and cerebrovascular diseases, metabolic syndrome, obesity and so on. With the increasing number of experimental and clinical studies on traditional Chinese medicine (TCM) and intestinal microecology, TCM has become a golden key to open the door of intestinal microecology. This paper systematically discussed the correlation between TCM and intestinal microecology in the aspects of etiology, pathogenesis, syndrome, experimental research and clinical treatment.

[Key words] traditional Chinese medicine (TCM); intestinal flora; microecology; TCM syndrome

人体肠道内栖息的微生物种类繁多且数量庞大,正常的肠道菌群是人体的天然屏障,对维持人体健康起着重要作用^[1]。人体内正常肠道菌群主要由厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门构成,根据对人体健康的影响,可分为共生菌、条件致病菌和致病菌三大类,三者之间动态平衡,共同维持肠道内环境的稳态^[2]。肠道有益菌(即益生菌)包括双歧杆菌、乳酸杆菌等,有害菌如大肠埃希菌、肠球菌等^[3]。机体内外环境变化可影响肠道菌群结构,造成肠道菌群失调^[4],可导致炎症性肠病^[5]、肠易激综合征^[6]、非酒精性肝病^[7]、病毒性肝炎^[8]、代谢综合征^[9]等疾病病情加重、病程进展增快。近年来,关于中医药与肠道微生态的研究成为热点,中医药在调节肠道微生态方面发挥着愈来愈重要的作用。许多学者通过实验研究发现,单味中药、成方、针灸等可能从调节肠道菌群数量、优化肠道菌群比例、调节肠黏膜屏障等方面干预肠道微生态^[10-12]。但目前对中医药与肠道微生态的认识,主要局限对单个病因病机、证候、疾病或某一类中药与肠道微生态相关性进行论述,而且缺乏对基础实验方面的归纳与总结。本文参考了近年来国内外对中医药与肠道微生态的研究,从病因病机、证候、实验研究、临床治疗等方面,较为系统、全面地概述了中医药与肠道微生态的相关性。

1 病因病机相关

1.1 阴阳学说 “阴阳学说”认为机体内阴阳双方处于动态平衡状态,虽不断相互斗争、相互排斥,但仍维持相对稳定的状态。《黄帝内经·素问·生气通天论》云:“阴平阳秘,精神乃治;阴阳离决,精神乃绝。”阴阳关系失衡会导致疾病发生、发展,即“重阴必阳,重阳必阴。”邵晓姣等^[13]从阴阳消长、阴阳互根互用角度对肠道菌群进行理论分析,探讨阴阳学说与肠道菌群的相关性。认为肠道菌群如同阴阳一样,处于此消彼长、互为消长的变化中,当机体内外环境不断变化时,肠道菌群的数目、种类、分布也

随之变化,可能导致肠道菌群失调而引发疾病。此外,肠道益生菌和有害菌的关系也类似阴阳双方,机体只有在不断的变化中保持肠道菌群结构的相对平衡,才能保持健康状态。

1.2 藏象学说

1.2.1 脾胃相关 脾主运化,胃主腐熟,为气血津液的生成提供来源和物质基础,营养人体四肢百骸、五脏六腑,并为人体后天活动提供源源不断的能量。“百病皆由脾胃衰而生”,脾胃运化功能失常,人体五脏六腑失养,后天活动也失去物质来源。脾气与胃气合称为“中气”,中气足则机体不易受外邪的侵袭。封慧等^[14]认为脾胃运化水谷和抗邪的功能与肠道菌群对营养物质代谢、肠黏膜屏障功能及免疫功能有一定的相似之处。此外,脾的生理特性喜燥恶湿,易为湿困,马祥雪等^[15]认为脾虚湿困为肠道微生态失调的中医病机所在。

1.2.2 肝脾相关 中医学认为“肝主疏泄”,即肝分泌胆汁参与饮食物的消化吸收,与现代医学中肝脏解毒、分泌胆汁、代谢的功能类同;“脾主运化”“脾主升清”,即脾运化水谷精微,再上输心肺以濡养全身,则与现代医学中肠的消化、吸收功能相似。肝脾生理上相互为用,病理上相互传变。“肠-肝轴”学说^[16]认为肠道菌群紊乱、肠道屏障受损产生的内毒素及肠道代谢产物进入门静脉系统,损伤肝脏,这与中医学肝脾相关理论有异曲同工之妙。何毅芳等^[17]认为肝脾相关理论是对肝脾两脏生理病理的宏观认识,“肠-肝轴”学说则是从微观生物学对二者之间的关系进行剖析。

1.2.3 肺与大肠相关 “肺与大肠相表里”是中医藏象学说的重要内容,肺与大肠通过经络相互络属,互为表里,生理病理上密切相关。郑秀丽等^[18]通过实验研究证实病理状态下,肺、肠菌群的变化具有一定的相关性和同步性,认为肺、肠的相关性与同步性是“肺与大肠相表里”的体现之一。郑海涛等^[19]通过阐述“肺与大肠相表里”理论与肠道菌群的相关

性,探讨肠道菌群对机体免疫功能的影响,进而从现代医学上证实“肺与大肠相表里”理论的正确性。

1.3 正邪发病学说 正气是决定发病发生的关键因素,邪气是发病的重要条件,正邪交争是疾病发生、发展的基本原理。《黄帝内经·灵枢·百病始生》曰:“两虚相得,乃客其形”,既突出了虚邪的致病作用,又特别强调了正气的主导作用。张玉等^[20]认为肠道微生态平衡对人体的有益作用,可归属于中医学“正气”范畴,而微生态失调可诱发疾病或加重病情,则与“邪气”的致病作用相似。当人体正气虚弱即免疫能力低下时,肠道有害菌如同外界虚邪,打破肠黏膜屏障,扰乱了菌群结构,导致疾病发生。此外,虚邪入侵,更加耗伤正气,肠道屏障功能失调不仅影响营养功能,还会消耗机体营养。吴国琳等^[21]用微生物系统平衡与失调来阐释正邪理论,认为肠道微生态失调时,不可单纯抑菌或杀菌,而应该扶植益生菌增长以发挥屏障作用,与中医“扶正祛邪”治法不谋而合。

1.4 情志致病学说 外界不良刺激引起机体内外环境变化,情志过激会导致内伤疾病产生。七情皆从心出发,故七情内伤均可作用于心神。心神的作用类似于现代医学中“大脑”的作用,情志内伤也会影响大脑,反映于机体活动。脑肠轴是具有双向调节作用的神经内分泌网络,肠道菌群与脑肠轴有着密切的关系,脑肠轴通过肠神经系统调节胃肠运动,而肠道细菌通过脑肠肽、胃肠动力参与对大脑的调控^[22]。研究表明,肠道微生态可通过“细菌-脑-肠轴”调节宿主的食欲,还可能引发精神心理疾病,而精神压力也会致使肠道正常菌群结构改变,导致肠道微生态失调^[23-24]。由此提出的“脑-肠-菌轴”及“菌心说”的理论机制与情志致病学说互通。

1.5 其他学说 此外,刘雷蕾等^[25]运用中医整体观念阐述肠道微生态的中医本质,认为肠道微生态体现了“天人相应”“形神一体”观念。杨化冰等^[26]认为肠道微生态处于永恒的动态变化中,包括物质、能量、基因的动态流动,体现了中医学恒动观。黄腾杰等^[27]运用微生物学理论研究中医体质学说,认为不同人群中肠道菌群的数目与类别具有显著的个体性差异,并从“生命过程论”“形神构成论”“环境制约论”“禀赋遗传论”方面探讨肠道微生态与体质学说的相关性。

2 中医证候相关

2.1 脾虚证 肠道微生态失调表现为便溏,纳少,神疲乏力,面色萎黄等,与中医脾虚证候相合。人体

内部功能失调会导致肠道菌群紊乱,肠道菌群失调又可加重脾虚症状^[28]。邵铁娟等^[29]认为维持肠道菌群平衡是脾主运化在现代医学中的功能体现,菌群紊乱导致脾升清降浊功能失常,也是脾虚湿困的重要病理因素。石杨等^[30]发现脾虚泄泻模型小鼠肠上皮固有层、微绒毛损伤明显,肠组织分泌型免疫球蛋白(sIgA)水平显著下调,肠黏膜屏障功能受损。

2.2 湿热证 脾为太阴湿土,喜燥恶湿,易为湿困,这与肠道菌群失调所导致的疾病密切相关^[31]。王瑞琼等^[32]通过对抗生素相关性大肠湿热证大鼠肠黏膜屏障损伤修复的研究,发现大鼠肠道内乳酸杆菌、双歧杆菌数量减少,肠球菌、大肠埃希菌数量增加,肠道敏感性高。姚万玲^[33]成功建立大肠湿热证大鼠模型,发现其回肠和结肠的肠黏膜机械屏障、化学屏障、免疫屏障和生物屏障都有不同程度破坏。

2.3 阳虚证 王均衡^[34]基于核磁共振(NMR)的代谢组学方法,发现阳虚体质者肠道菌群结构的改变可影响其宿主的代谢功能。李英帅等^[35]通过研究认为阳虚体质者存在肠道菌群失调的代谢特征,从而易患肠道系统疾病。黄腾杰^[36]通过研究阳虚质粪便样品,发现阳虚质人群肠道菌群丰度高低不均匀,部分肠道菌群结构失调,阳虚质的特征菌群为单胞菌属、明串珠菌属、罗氏菌属等。

3 相关机制

单味中药及中药复方从调控肠道菌群数目及比例、炎症因子、信号通路、基因等方面干预肠道微生态,具有调节肠道菌群、保护肠黏膜屏障、恢复肠道微生物多样性、增强免疫功能等作用。中药与肠道微生物之间有密切关联,两者相互影响。中药部分有效成分能维持肠道微生态的稳态,而某些有刺激性或者毒性的成分可能会抑制益生菌的生长,促使致病菌入侵,造成肠道微生态紊乱^[37]。肠道微生态失调也会影响中药在体内的代谢及吸收,可增强或降低中药药效、改变中药毒性^[38]。

3.1 调节肠道菌群 FU等^[39]通过实验发现党参可以增加BALB/c小鼠乳酸杆菌的数目,具有抑制病原菌定殖、保护肠道黏膜的作用。XU等^[40]认为黄芪能逆转肠道微生物群比例失衡,显著增加双歧杆菌、布氏杆菌、梭状芽孢杆菌的丰度,优化肠道微环境,恢复肠道微生物的多样性。LIU等^[6]发现黄连的有效成分小檗碱能减少双歧杆菌数目,减少革兰氏阴性细菌如大肠埃希菌,改变肠道微生物组成,抑制脂多糖(LPS)诱导的Toll-样受体4(TLR4)/肿瘤坏死因子(TNF)- α 活化和信号传导。郭抗萧

等^[41]应用宏基因技术观察抗生素所致肠道菌群失调小鼠腹泻模型,发现七味白术散可增加优势菌种,改善菌群失调状态,恢复肠道微生物多样性。

3.2 保护肠黏膜屏障 LUO 等^[42]发现白及能降低肝硬化大鼠门静脉内毒素水平,抑制回场内炎性细胞因子白细胞介素(IL)-6 和 TNF- α ,减轻肠上皮组织损伤程度,具有保护肠上皮屏障的作用。钟瑜萍等^[43]发现大黄、黄芪可以改善慢性肾衰大鼠的肠黏膜损伤,降低肠黏膜通透性,使内毒素和肠道菌群易位得到抑制。刘翠英等^[44]认为参苓白术散能明显升高 Occludin 蛋白表达,可能通过抑制 MLCK/MLC 通路的激活,进而调控肠道紧密连接蛋白,维持肠黏膜的正常通透性,减轻肠黏膜炎症,修复肠黏膜损伤。方晶^[45]认为大黄泻汤能优化非酒精性脂肪肝大鼠肠道菌群结构,下调 TLR4 信号通路活性,从而改善肠黏膜机械屏障紧密连接蛋白 ZO-1, occludin 的表达及分布,降低肠黏膜屏障通透性,防止致病菌易位。

3.3 增强免疫功能 侯洪涛等^[46]发现姜黄能减轻非酒精性脂肪肝大鼠肠黏膜损伤,可能是通过升高肠道 sIgA 水平、改善肠黏膜氧化应激状态。蔚志仁等^[47]研究发现,参苓白术散能增强免疫功能,起到修复肠黏膜损伤的作用。蔺晓源等^[48]观察健脾益肠散对溃疡性结肠炎(UC)大鼠结肠组织热休克蛋白 70(HSP70)蛋白和 mRNA 表达的影响,发现健脾益肠散对 UC 大鼠肠黏膜具有免疫保护作用,其机制可能是通过促进 HSP70 的表达。

4 相关中药及方剂

4.1 单味中药

4.1.1 健脾类 相关研究表明健脾类中药,如山药、白术、茯苓、薏苡仁等,可促进益生菌生长、抑制有害菌繁殖、调节肠道运动、抑制炎症因子、保护肠道黏膜^[49]。杜旦锋等^[50]认为健脾益气中药通过调节肠道菌群,改善大肠癌患者脾虚症状。

4.1.2 清热类 现代研究认为清热利湿中药可能通过多靶点、多途径,从整体调控肠道微生态的平衡^[51],可能体现在抑制肠道有害菌、优化菌群结构等^[28]。研究表明苦寒性味的清热利湿类中药,如黄芩、黄连、栀子、板蓝根等具有调整肠道菌群的作用^[52]。

4.2 中药复方

4.2.1 健脾益气类 参苓白术散是治疗脾虚湿盛型泄泻的常用方,研究发现其作用机制可能与改善肠道菌群结构有关。临床研究发现,参苓白术散

单用或联合西药可用于溃疡性结肠炎^[53],腹泻型肠易激综合征(IBS-D)^[54],抗生素相关性腹泻^[55],胆囊切除术后腹泻^[56]等疾病的治疗,效果优于单用西药,可优化患者肠道菌群结构,修复肠道黏膜损伤。

4.2.2 清热利湿类 冯新格等^[57]通过葛根芩连汤配合西医常规治疗 2 型糖尿病湿热证,发现患者血糖有明显改善,作用机制可能与调节肠道菌群相关。谭朝晖等^[58]运用白头翁汤内服联合灌肠治疗活动性溃疡性结肠炎,疗效显著,其作用可能与改善促炎因子与抗炎因子失衡、促进肠黏膜愈合有关。

4.2.3 和解类 刘靖^[59]认为痛泻要方可以增加拟杆菌门及变形菌门丰度,降低厚壁菌门丰度,改善 IBS-D 患者肠道菌群结构及临床症状。陈维等^[60]发现大柴胡汤可以显著改变冠心病不稳定型心绞痛患者肠道拟杆菌门和厚壁菌门的构成,并增加益生菌的种类与丰度。

4.2.4 攻下类 钟雄利等^[61]发现大承气汤联合西医治疗 SAP 的疗效显著,具有恢复肠黏膜屏障功能和调节炎症免疫反应的作用。张双喜等^[62]运用济川煎治疗老年慢性功能性便秘,发现济川煎辅助治疗能增强胃肠功能,调控肠神经递质 P 物质和 5-羟色胺的表达水平,维持肠道菌群稳态。

4.2.5 温里类 余静芳^[63]通过观察理中汤联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化脾阳虚证患者,发现理中汤能增加肠道双歧杆菌、乳酸杆菌数量,减少肠球菌、肠杆菌数量,调节肝病患者的肠道微生态。李吉武等^[64]通过研究发现,温阳益气活血方能改善肥胖 2 型糖尿病患者症状,改善其肠道菌群失调状态。

4.3 针灸 针刺与艾灸作为临床常用治疗手段,单独或联合应用都可有效调节肠道菌群,改善益生菌与有害菌失调的比例,恢复肠道菌群的丰度与多样性^[65]。此外,不同的穴位对应不同的肠道节段,具有靶向性,刺激不同穴位可选择性调节肠道益生菌群,以达到治疗目的^[66]。苏冬梅等^[67]通过临床实验发现神阙穴隔姜灸,能提高肠道双歧杆菌的含量,有效改善 IBS-D 患者的临床症状。

4.4 外治法 相关研究在 SAP 的基础治疗上,加用柴芍承气汤或大黄牡丹汤灌肠,发现中药灌肠能加快肠道黏膜屏障功能恢复,减少肠源性感染发生,阻断炎症级联反应,防止病情恶化,提高临床疗效^[68-70]。孔月晴等^[70]认为拔罐联合耳穴压豆疗法对单纯性肥胖症患者肠道菌群有一定的调节作用,可增加大肠埃希菌、类杆菌数目。将部分单味中药、复方、针灸、外治法对肠道微生态的调节机制归纳总结(表 1)。

表 1 部分中医药对肠道微生态的调节机制

Table 1 Regulation mechanism of intestinal microecology by some traditional Chinese medicine

| 治疗 | 分类 | 单味中药或方剂 | 调节机制 | 参考文献 | |
|------|-------------|------------------------|---|---|------|
| 单味中药 | 健脾类 | 党参、黄芪、山药、白术、茯苓、薏苡仁 | 调节肠道菌群数目,促进益生菌生长、抑制有害菌繁殖,保护肠道黏膜 | [39-40, 44, 50] | |
| | 清热类 | 黄连、黄芩、栀子、板蓝根、大黄 | 调节肠道菌群 | [10, 43, 52] | |
| 复方 | 健脾益气类 | 参苓白术散 | 优化肠道菌群结构;升高肠组织 sIgA 水平,增强其免疫功能;促进 occludin 蛋白表达,维持肠黏膜的通透性,修复肠黏膜损伤 | [44, 47, 53-56] | |
| | | 七味白术散 | 增加优势菌种,改善菌群失调,恢复肠道微生物多样性 | [41] | |
| | | 健脾益肠散 | 促进 HSP70 表达,对肠黏膜具有免疫保护作用 | [48] | |
| | 清热利湿类 | 葛根芩连汤 | 调节肠道菌群 | [57] | |
| | | 白头翁汤 | 改善促炎因子与抗炎因子失衡、促进肠黏膜愈合 | [58] | |
| | 和解类 | 痛泻要方 | 增加拟杆菌门及变形菌门丰度,降低厚壁菌门丰度,改善肠道菌群结构 | [59] | |
| | | 大柴胡汤 | 改善肠道拟杆菌门和厚壁菌门的构成,增加益生菌的种类与丰度 | [60] | |
| | | 攻下类 | 大承气汤 | 恢复肠黏膜屏障功能,调节炎症免疫反应 | [61] |
| | | | 济川煎 | 调控肠神经递质 P 物质和 5-羟色胺的水平,维持肠道菌群稳态 | [62] |
| | | | 大黄泻泻汤 | 优化肠道菌群结构,促进 ZO-1, occludin 的表达,降低肠黏膜屏障通透性,防止致病菌易位 | [45] |
| 温里类 | 理中汤、温阳益气活血方 | 调节肠道菌群 | [63-64] | | |
| 针灸 | 针刺、隔姜灸 | 调节肠道菌群数量 | [65-67] | | |
| 外治法 | 中药灌肠 | 加快肠道黏膜屏障功能恢复,减少肠源性感染发生 | [68-69] | | |
| | 拔罐、耳穴压豆 | 增加大肠埃希菌、类杆菌数目 | [70] | | |

5 总结与展望

肠道微生态与中医阴阳学说、藏象学说、正邪发病、情志致病、体质学说等密切相关,肠道微生态失调多表现为脾虚证、湿热证、阳虚证等,运用健脾益气、清热利湿、和解类中药或复方,有利于恢复肠道微生态平衡。本文较为全面地从病因病机、证候、实验研究、临床治疗方面阐述了中医药与肠道微生态的相关性,对于从中医角度系统了解肠道微生态有一定参考价值,也为临床运用中药调节肠道微生态提供一定的理论依据。目前对于肠道微生态的研究多集中在消化系统疾病上,对其他疾病的研究相对较少,因此在后续的研究中可以探索肠道微生态与其他疾病的关联。此外,尽管许多实验证明单味中药、复方、针灸具有调节肠道微生态的作用,但研究多局限于动物实验,缺乏较多的临床实验数据支持。若能进一步验证其在人体的调节作用,或将动物实验与临床实验相结合,则更能充分证实中医药对肠道微生态的调节作用,也为临床应用提供充足的科学依据。

【参考文献】

[1] Sittipo P, Lobionda S, Lee Y K, et al. Intestinal

microbiota and the immune system in metabolic diseases [J]. J Microbiol, 2018, 56(3):154-162.

[2] 俞晖媛,陈洁. 肠道菌群在代谢综合征发病中的作用及机制研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2018, 38(1): 19-23.

[3] Janssen A W F, Kersten S. The role of the gut microbiota in metabolic health [J]. FASEB J, 2015, 29(8): 3111-3123.

[4] LI Y, LIU T, YAN C, et al. Diammonium glycyrrhizinate protects against nonalcoholic fatty liver disease in mice through modulation of gut microbiota and restoration of intestinal barrier [J]. Mol Pharm, 2018, 15(9): 3860-3870.

[5] XU P, Becker H, Elizalde M, et al. Intestinal organoid culture model is a valuable system to study epithelial barrier function in IBD [J]. Gut, 2018, 67(10): 1905-1906.

[6] LIU Y, ZHANG L, WANG X, et al. Similar fecal microbiota signatures in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and patients with depression [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(11):1602-1611.

[7] YUAN Y, SUN Z M, ZHANG Y, et al. Influence of gut

- microecology on the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Chin J Hepatol*, 2016, 24(5): 375-379.
- [8] Szereday L, Meggyes M, Halasz M, et al. Immunological changes in different patient populations with chronic hepatitis C virus infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(20): 4848-4859.
- [9] LIN L, WEN Z B, LIN D J, et al. Correlations between microbial communities in stool and clinical indicators in patients with metabolic syndrome [J]. *World J Clin Cases*, 2018, 6(4): 54-63.
- [10] 韩文贝, 刘莹露, 万毅刚, 等. 慢性肾脏病肠道菌群失调的病理机制、治疗策略及中药的干预作用[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(13): 2425-2432.
- [11] PAN L, CHEN Y, LI H, et al. Dachengqi decoction attenuates intestinal vascular endothelial injury in severe acute pancreatitis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(6): 2395-2406.
- [12] PAN L, CHEN Y, LI H, et al. Changes in small intestinal motility and related hormones by acupuncture stimulation at Zusanli (ST 36) in mice [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(3): 215-220.
- [13] 邵晓姣, 成泽东. 从中医阴阳五行理论谈肠道菌群 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15(7): 136-137.
- [14] 封慧, 朱欣轶, 王长松. 健脾中药对肠道微生态作用机制研究进展 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2018, 25(10): 137-140.
- [15] 马祥雪, 王风云, 符竣杰, 等. 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 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(5): 210-215.
- [16] WU X, TIAN Z. Gut-liver axis: gut microbiota in shaping hepatic innate immunity [J]. *Sci China Life Sci*, 2017, 60(11): 1191-1196.
- [17] 何毅芳, 杨钦河, 张玉佩, 等. 从肝脾相关理论探讨中医药防治慢性肝病的思路与方法 [J]. *中医学报*, 2017, 32(7): 1206-1208.
- [18] 郑秀丽, 杨宇, 郑旭锐, 等. 从肺肠菌群变化的相关性探讨“肺与大肠相表里” [J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(8): 2294-2296.
- [19] 郑海涛, 范奕燮, 袁海霞, 等. 基于中医“肺与大肠相表里”理论的肠道菌群对机体免疫的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(5): 1170-1172.
- [20] 张玉, 张军峰, 杨亚平. 近十五年来肠道微生态的中医药研究概况 [J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(11): 2442-2445.
- [21] 吴国琳, 余国友, 卢雯雯. 肠道微生态的中医本质探讨 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(11): 2586-2588.
- [22] 覃佩兰, 成泽东. 基于脑肠轴学说探讨针灸对肠道菌群调节的思考 [J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(11): 2712-2714.
- [23] 田祖宏, 聂勇战. 肠道微生物与脑-肠轴交互作用的研究进展 [J]. *传染病信息*, 2016, 29(5): 302-307.
- [24] Ogbonnaya E S, Clarke G, Shanahan F, et al. Adult hippocampal neurogenesis is regulated by the microbiome [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(4): 7-9.
- [25] 刘雷蕾, 孟静岩. 从中医基础理论角度认识肠道微生态 [J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(9): 724-727.
- [26] 杨化冰, 邹小娟, 孔明望, 等. 肠道微生态与传统中医思想内涵 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(12): 1070-1072.
- [27] 黄腾杰, 李英帅, 骆斌. 基于肠道微生态对中医体质理论的微观阐释 [J]. *北京中医药大学学报*, 2015, 38(5): 299-302, 326.
- [28] 张北华, 王凤云, 卞兆祥, 等. 证候表型与肠道微生态的相关性 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(1): 21-25.
- [29] 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.
- [30] 石杨, 于洪宇. 参苓白术散治疗脾虚泄泻模型小鼠肠道局部免疫机制研究 [J]. *免疫学杂志*, 2018, 34(6): 519-523.
- [31] 程成, 张军峰, 史丽云. 湿热证与肠道微生态 [J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(2): 210-213.
- [32] 王瑞琼, 吴国泰, 杨志军, 等. 郁金散对抗生素相关性大肠湿热证大鼠肠黏膜屏障损伤的修复作用 [J]. *中国现代应用药学*, 2018, 35(4): 529-536.
- [33] 姚万玲. 大肠湿热证实质及郁金散对其治疗作用机理研究 [D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2017.
- [34] 王均衡. 阳虚质粪便代谢组学特征及其与肠道菌群结构的相关性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [35] 李英帅, 黄腾杰, 李玲孺, 等. 阳虚质肠道菌群与宿主代谢共变化机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(7): 1568-1570.
- [36] 黄腾杰. 阳虚质肠道菌群结构特征研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [37] 陈亚琳, 余丹丹, 潘研, 等. 肠道菌群失调的中医药治疗 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(6): 879-882.
- [38] 陈滔彬, 姚宏亮, 严曾豪, 等. 肠道微生态对疾病的影响及其与中药的相互作用研究进展 [J]. *中南药学*, 2018, 16(3): 382-388.
- [39] FU Y P, FENG B, ZHU Z K, et al. The polysaccharides from *codonopsis pilosula* codulates the immunity and intestinal microbiota of cyclophosphamide-treated immunosuppressed mice [J]. *Molecules*, 2018, 23(7): 1801-1814.
- [40] XU N, KAN P, YAO X, et al. Astragaloside IV reversed the autophagy and oxidative stress induced by the intestinal microbiota of AIS in mice [J]. *J Microbiol*, 2018, 56(11): 838-846.

- [41] 郭抗萧,彭买姣,彭昕欣,等. 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠肠道细菌多样性的影响[J]. 微生物学通报, 2018, 45(7): 1470-1478.
- [42] LUO L, ZHOU Z, XUE J, et al. Bletilla striatapolysaccharide has a protective effect on intestinal epithelial barrier disruption in TAA-induced cirrhotic rats[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(3): 1715-1722.
- [43] 钟瑜萍,郑作亮,李海燕,等. 大黄-黄芪不同剂量配比对慢性肾功能衰竭大鼠肠粘膜和肠道菌群移位的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 130-133.
- [44] 刘翠英,施家希,黄娟,等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎小鼠紧密连接及 MLCK/MLC 通路的影响[J]. 中药材, 2018, 41(9): 1928-1932.
- [45] 方晶. 基于肠道菌群对肠粘膜机械屏障影响探讨大黄泽泻汤治疗 NAFLD 机制的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [46] 侯洪涛,裘艳梅,冯佳,等. 姜黄素对非酒精性脂肪肝病大鼠肠道 sIgA 及氧化应激的影响[J]. 广东医学, 2018, 39(8): 1133-1136.
- [47] 蔚志仁,石晶,王彩霞,等. 参苓白术散加减治疗脾虚湿蕴型亚急性湿疹临床疗效及对炎症因子和外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 63-67.
- [48] 蔺晓源,余星,雷贵明,等. 健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 HSP70 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22): 91-96.
- [49] 安婉丽,李雪丽,孔冉,等. 中医药治疗肠道菌群失调症的方剂用药规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(12): 210-215.
- [50] 杜旦锋,郭丽,祝利民. 大肠癌微生态与脾虚证的相关研究现状及思考[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(2): 154-155.
- [51] 张玉佩,杨钦河,邓远军,等. 中焦湿热证与胃肠道微生态关系刍议[J]. 中医杂志, 2016, 57(24): 2094-2096.
- [52] 吴云,陈瑞,田维毅. 苦寒中药对肠道菌群结构影响的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(2): 235-239.
- [53] 崔国宁,刘喜平,曾庆涛. 参苓白术散治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(2): 391-395.
- [54] 劳武健,邓亮,吴青志. 参苓白术颗粒联合匹维溴铵治疗腹泻型肠易激综合征的临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39(9): 50-52.
- [55] 李军婷,张美琳,李卓. 参苓白术散联合双歧三联活菌胶囊治疗抗生素相关腹泻疗效分析[J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(2): 41-43.
- [56] 李铁,刘平,及东林. 参苓白术散联合盐酸洛哌丁胺胶囊治疗腹腔镜胆囊切除术后腹泻疗效及对肠道菌群及胃肠激素的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(19): 2097-2101.
- [57] 冯新格,严育忠,曾艺鹏,等. 葛根芩连汤对 2 型糖尿病湿热证肠道菌群的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(8): 1110-1112.
- [58] 谭朝晖,刘荣火,邹立华,等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎黏膜愈合的影响及部分机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(7): 30-34.
- [59] 刘靖. 痛泻要方治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察及其对肠道菌群的影响[D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [60] 陈维,孟宪萌,关乐,等. 大柴胡汤对冠心病不稳定型心绞痛血清 Ghrelin 和 Obestatin 的表达及肠道菌群构成的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(12): 169-174.
- [61] 钟雄利,谭小燕,任伟旺,等. 大承气汤联合西医治疗重症急性胰腺炎的疗效及其对肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(4): 242-244.
- [62] 张双喜,张相安,安永康. 济川煎对老年慢性功能性便秘患者胃肠功能、血清肠神经递质及肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 169-174.
- [63] 余静芳. 理中汤联合恩替卡韦对乙型肝炎肝硬化代偿期肠道微生态的影响[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.
- [64] 李吉武,唐爱华,赵伟,等. 温阳益气活血方对肥胖 2 型糖尿病患者肠道菌群变化及脂质代谢的影响[J]. 中医杂志, 2015, 56(5): 409-413.
- [65] 李超然,刘德柱,杨燕,等. 针灸对慢性疲劳综合征及肠道菌群的作用研究[J]. 针灸临床杂志, 2018, 34(7): 89-92.
- [66] 覃佩兰,成泽东. 基于脑肠轴学说探讨针灸对肠道菌群调节的思考[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(11): 2712-2714.
- [67] 苏冬梅,刘新平,黄静娟,等. 神阙穴隔姜灸对腹泻型肠易激综合征患者肠道双歧杆菌影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(5): 135-138.
- [68] 高小明,常虹,丁超华. 柴芍承气汤灌肠联合生长抑素对重症胰腺炎患者腹内高压及肠道黏膜屏障的影响[J]. 中医药导报, 2017, 23(6): 96-98.
- [69] 王荣荣,曹志尉,孟静. 大黄牡丹汤保留灌肠联合血液净化治疗重症急性胰腺炎的临床疗效及对患者肠黏膜屏障功能和炎症因子的影响[J]. 中国中医急症, 2018, 27(9): 1618-1620.
- [70] 孔月晴,赵振宇. 拔罐合耳穴贴压疗法对单纯性肥胖患者肠道菌群的影响[J]. 中国临床研究, 2016, 29(2): 257-259.

[责任编辑 张丰丰]