

· 学术探讨 ·

基于肠道菌群从气机升降理论探析糖尿病发病机制

朱建伟¹, 冷玉琳¹, 周秀娟¹, 魏凯善¹, 富晓旭¹, 谢春光^{2*}

(1. 成都中医药大学, 成都 610072; 2. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072)

[摘要] 肠道菌群及其代谢产物之间的稳态对维持宿主的正常代谢和生理功能起着关键作用,这也与中医认为“气机升降”运动维持着人体脏腑气血津液等功能作用的发挥,使机体实现动态平衡的观点有许多相似之处。越来越多研究证实肠道微生物功能失调可影响宿主信号传导途径,从而导致糖尿病及其并发症的发生发展,而肠道关键菌的调控已逐渐成为糖尿病及其并发症防治的重要新靶点。气机升降理论立足于“动态平衡”,将气机升降与各脏腑组织的功能活动、精微物质的输布、能量的代谢等环节紧密渗透连贯,高度概括了机体生理活动及病理变化的基本表现形式。气机升降障碍是导致机体各系统内环境失衡的主要原因。本文藉气机升降理论,动态阐释肠道微生态失衡在糖尿病的病理生理机制中的病机演变规律。笔者认为气机升降有序是维持肠道微生态平衡及物质代谢“内稳态”的必要条件。若气机升降失权,金失敛降,土不散精,木郁不疏,元阳虚损,则清阳不升、浊阴下陷,肠腑受盛、传道功能失常;这种失衡状态进一步发展会加剧气血津液代谢障碍,使精不归正化,郁滞化火而变生糖尿病。因此,在气机升降理论指导下,探讨肠道菌群及其代谢产物对糖尿病的调节机制,将有助于揭示中医药通过调节肠道菌群,维持机体物质代谢“内稳态”的科学内涵。

[关键词] 气机升降; 肠道菌群; 糖尿病; 稳态平衡

[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)21-0189-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191422

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190402.1606.008.html>

[网络出版时间] 2019-04-03 10:49

Analysis on Pathogenesis of Diabetes Mellitus Based on Theory of Ascending and Descending of Qi Movement of Gut Microbiota

ZHU Jian-wei¹, LENG Yu-lin¹, ZHOU Xiu-juan¹, WEI Kai-shan¹, FU Xiao-xu¹, XIE Chun-guang^{2*}

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610072, China;

2. Teaching Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China)

[Abstract] The gut microbiota and its metabolites play a critical role on health maintenance, because they are involved in the absorption and metabolism of nutrients in the human bodies. This is also similar to traditional Chinese medicine (TCM) view that the ascending and descending of Qi movement affects Yin-Yang, Qi-blood, pneuma and body fluid, viscera and meridians of our bodies. More and more studies have demonstrated that gut microbiota is closely related to the development and progression of diabetes and its complications. Gut microbiota disorder could affect host metabolic signaling pathways, thereby promoting the formation and development of diabetes. The smooth ascending and descending of Qi movement is the basic form of maintaining host metabolic homeostasis, whose dysfunction however can lead to internal environment disturbance. Based on the theory of ascending and descending of Qi movement, this paper focuses on the pathogenesis of imbalanced intestinal flora in the process of the induction of diabetes mellitus from a dynamic perspective. It is assumed that the imbalance of Qi

[收稿日期] 20181116(004)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81774302);国家自然科学基金青年基金项目(81703953);四川省中医药管理局中医药科研专项(2018LC016);四川省中医药管理局科学技术研究专项(2018KF003)

[第一作者] 朱建伟,在读硕士,从事中医药防治内分泌及代谢性疾病的临床研究,E-mail:zjwrosefinch@163.com

[通信作者] *谢春光,博士,教授,从事中医药防治内分泌及代谢性疾病的临床与基础研究,E-mail:xcg899@163.com

ascending and descending may act as a trigger for such symptoms as lung Qi impairment, spleen deficiency to dissipating essence, liver Qi stagnation and kidney Yang deficiency. Under this circumstance, gut microbiota will be out of balance, which will further lead to the nutrient substance metabolic disturbance in the body, and thus induce diabetes. Thus, it is significant to explore the regulatory mechanism of gut microbiota and its metabolites on diabetes based on the theory of ascending and descending of Qi movement, so as to reveal the scientific connotation of TCM in regulating substance metabolism homeostasis in the body.

[Key words] ascending and descending of Qi movement; gut microbiota; diabetes mellitus; homeostasis of internal environment

糖尿病是多种代谢途径失调引起的复杂内分泌系统疾病,其病因和发病机制尚不明确^[1]。人体微生态是宿主物质能量代谢、免疫反应的重要维持者^[2],与机体的神经系统、内分泌系统、免疫系统存在着复杂的天然联系^[3]。其中胃肠道是微生物与宿主免疫系统发生相互作用的最主要场所^[4-5],与糖尿病等多种代谢疾病发病机制密切相关^[6-7]。因此,进一步明确肠道菌群失调参与 2 型糖尿病的发病机制,以重建健康肠道菌群为新的干预靶点,有望为 2 型糖尿病患者的防治提供新思路^[8]。

当前中医药工作者从中医理论的整体观、阴阳失调、邪正交争、中土思想等诸多方面探讨中医药与肠道微生态的相互关系^[9],并通过基础及临床试验均证实,中医药有助于维持肠道微生态的平衡,调节肠道菌群^[10-12]。肠道菌群部位在肠道,是饮食影响宿主代谢状态的调节因子,目前研究主要涉及脾胃证候^[13]。小肠受盛化物、分清泌浊,大肠传化糟粕,其生理机能的实现与“脾主运化”等功能密切相关,亦是脾胃气机升降清浊功能的具体表现^[14]。徐萌等^[15]研究表明,运用半夏泻心汤调和脾胃升之枢能够有效调节糖尿病胃轻瘫大鼠的肠道菌群比例。中医认为,脾胃居中焦,斡旋上下气机升降,肝肺辅佐脾胃协调气机升降,元阳为根,鼓动脏腑气机升降^[16]。人体各系统的整体稳态平衡依赖于五脏气机升降运动协调平衡,其功能障碍是导致机体各系统内环境失衡的主要原因^[17]。气机升降是人体气、血、津、液等水谷精微气化代谢之机,若气机升降相悖,则气化转输障碍,易致肠道菌群紊乱,清浊不泌进而酿成多种代谢紊乱,变生消渴病,形成恶性循环。因此推测气机升降失调可能是导致肠道菌群失衡,使精不归正化变生糖尿病的关键环节。本文藉气机升降理论,动态阐释肠道菌群失衡在糖尿病的发生发展中的病机演变规律,旨在为今后从气机升降理论运用中医药调节、恢复机体肠道微生态平衡,改善糖代谢紊乱提供理论依据。

1 肠道菌群在糖尿病的病理生理机制中发挥重要的作用

1.1 维持肠道微生态平衡具有重要作用 人体肠道是一个大型、复杂的生态系统,寄聚着以细菌为主的微生物^[18],其总数高达 1×10^{14} 个,种类超过 1 000 多种^[19];且易受饮食、地域、个体化等因素影响^[20-22]。生理情况下,肠道菌群及其代谢产物与宿主间通过免疫调节、能量代谢维持着复杂而特异的动态平衡,对宿主的健康起着重要作用^[5]。若宿主内外环境变化影响肠道菌群的结构,造成肠道微生态失衡,菌群就会通过能量代谢、免疫屏障、神经内分泌、炎症反应等多种途径影响宿主的健康,从而引发或加重疾病^[23-26]。近期研究发现,肠道菌群及其相关代谢产物在 2 型糖尿病及其并发症的病理生理机制中扮演着重要角色^[27-29]。

1.2 肠道菌群失衡通过影响宿主信号传导途径导致糖尿病的发生发展 糖尿病是由遗传和环境因素共同作用引起的胰岛素相对或绝对缺乏以及不同程度的胰岛素抵抗,以糖代谢紊乱为主要特征的一种慢性代谢疾病^[30]。大量研究已证实,2 型糖尿病与不良饮食和静态生活方式、肥胖等多重危险因素密切相关^[31-33]。饮食及运动可直接导致肠道菌群的结构和功能的改变^[34-35]。2012 年一项宏基因组测序研究进一步发现,2 型糖尿病患者肠道内常存在中度微生物菌群失调,肠道内产生丁酸的菌群减少而条件致病菌增多,并且肠道微生物的抗氧化应激能力增强^[36]。研究表明,肠道微生态主要通过以下途径导致糖尿病的发生发展:①肠道菌群相关代谢产物,肠道微生物群通过糖分解或蛋白质水解参与食物消化,产生代谢产物如短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)^[37],激活 G 蛋白偶联受体 41/43 (g-protein-coupled receptor 41/43, GPCR-41/43) 上调基因表达,调节肠蠕动^[38],并可调节肠道内分泌 L 细胞影响胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 分泌^[39]及胆汁酸代谢水平^[40]。低度炎

症,肠道菌群失衡导致革兰氏阴性菌比例增多,衍生脂多糖,导致大量炎性细胞积聚,引发低度炎症反应和“代谢性内毒素血症”^[41],从而影响糖脂代谢的信号传导途径^[42-43]。②肠道黏膜通透性改变,肠黏膜屏障功能的破坏,可导致肠道上皮细胞渗透性增加^[44],影响抗原的吸收,诱发全身性病理性免疫反应,进而攻击损伤胰岛 β 细胞,最终导致胰岛素抵抗和糖尿病^[45]。

1.3 调控肠道微生态环境可有效改善和预防糖尿病的发生发展 肠道微生物群结构和功能上的变化影响着宿主的糖脂代谢、肠道分泌、慢性炎症、肠黏膜通透性、胰岛素抵抗等方面。肠道菌群与2型糖尿病密切相关,可能是2型糖尿病及其并发症发生发展的又一关键病理环节^[46]。改善肠道菌群有助于延缓和预防糖尿病的发生发展^[47],肠道菌群的调控干预研究正成为糖尿病防治的新途径。此外,研究还发现中药复方能有效改善糖尿病患者血糖水平和不适症状,其机制可能与多种中药活性成分对肠道菌群的双向调节作用有关^[48-50]。

肠道菌群的动态微观生态平衡对维持着机体正常生理运转起着关键作用^[4]。这与中医“气机升降”运动维持着人体脏腑气血津液等功能作用的发挥,使机体实现动态平衡的观点^[51]有许多相似之处。因此,从中医气机升降运动角度阐释肠道菌群与糖尿病的相关性,有助于更好地发挥中医药通过调节肠道菌群防治糖尿病的作用。

2 气机升降运动是机体维系物质代谢“内稳态”的具体表现形式

《黄帝内经·素问·宝命全形论》曰:“人以天地之气生”,“气”是组成人体生命结构及体现生命运动的基本精微物质。物质因运动而发生各种变化,谓之“气化”,而“气化”的过程与表现形式则谓之“气机”。升降出入,是一切物质运动的基本形式,正如《黄帝内经·素问·六微旨大论》曰:“非出入,则无以生、长、壮、老、已;非升降,则无以生、长、化、收、藏。是以升降出入,无器不有。”其中气的升降在气血精津液的输泄中起着关键作用,即前人所言“死生之机,升降而已。”《黄帝内经·素问·刺禁论》曰:“肝生于左,肺藏于右,心部于表,肾治于里,脾为之使,胃为之市”,升降运动是脏腑的生理特性。在人体中气机升降常表现为肺气宣发肃降、脾胃升降相因、肝气升发疏泄、肾阳之蒸腾气化等形式。《景岳全书·诸气》云:“气之为用,无所不至,一有不调,则无所不病”,若气机升降乖戾,则气血津液代谢平衡

失常,清浊不分,滞而不行,百病丛生。气机升降理论立足于“动态平衡”^[52],创造性地将气机升降与各脏腑组织的功能活动、精微物质的输布、能量的代谢等环节紧密渗透连贯,高度概括了机体生理活动及病理变化的基本表现形式。

升降运动阐释了机体内部既互根互用又对立制约阴阳气机的一种转化平衡过程,此运动过程中,此升彼降,此降彼升。这与健康人体肠道微生态中共生菌、条件致病菌处于动态平衡现代医学观点具有一致性。当某些因素破坏脏腑气机升降协调平衡,水谷精微转输障碍,清浊不分造成肠道微生态紊乱,致病菌趁乱作祟,进一步形成恶性循环易酿成他病。如宁玉楼等^[53]从针刺调理气机升降角度认为脾胃、肝肺气机升降维持着肠道菌群的稳态;李吉武等^[54]研究发现,肥胖型2型糖尿病患者肠道内双歧杆菌、拟杆菌、乳杆菌数量均下降,经以温补脾肾阳气、疏肝调枢解郁为主法的方药治疗后调节其肠道菌群失调。可见气机升降相悖则是导致肠道菌群紊乱,糖代谢紊乱的重要因素。

2.1 气机升降有序是维持肠道菌群“内稳态”的必要条件 《黄帝内经·素问·六微旨大论》曰:“气之升降,天地之更用也……故高下相召,升降相因,而变作矣”,人与天地相参,与自然界同处于不停地运动状态,天地之气的升降出入维持着人体内部的“高下”“盈亏”的稳态。肠道微生态的稳定是人体内部脏腑功能和气血津液代谢之间稳态的重要组成部分,其动态平衡的实现也必然顺应着气机升降的客观规律。综上,肠道菌群平衡实质为机体之“阴平阳秘,精神乃治”的具体表现^[53],归根到底依赖于人体气机升降的有序运转,并行不悖。而这种气机的有序升降,其运转之枢机在于中州脾胃升清降浊,驱动枢机之原动力在于肾阳温煦蒸腾,维持枢机平衡之外轮在于肝肺条达舒畅,相互协调共同与肠道微生物参与水谷津液的消化吸收、转化输泄。

2.2 气机升降相悖是导致气血津液代谢“内稳态”变生糖尿病的始动因素 糖尿病多为五脏柔弱,多嗜肥甘,情志失调,倦怠少动等内外相因而发病,归属于现代中医气血津液代谢失常性疾病。即《黄帝内经·素问·奇病论》云:“此五气之溢也,名曰脾瘕。夫五味入口,藏于胃,脾为之行其精气,津液在脾,故令人口甘也。”糖尿病以高血糖为主要临床特征,机体血糖来源于“五气”,由水谷精微所气化而生。正常水谷津液生化、转输、降泄的复杂过程都是通过五脏气机的升降出入来实现的,正如《黄帝内经·

素问·经脉别论》所言：“饮入于胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精，上归于肺，通调水道，下输膀胱，水精四布，五经并行。”然或因五脏柔弱而脏腑气化升降功能减退，或因肥甘厚味而脾胃中满，升降受阻，或因忧思恼怒而肝失疏泄，气结而不行，造成上焦肺气通调失常，中焦脾胃转枢不利，下焦肝气横逆克伐，肾阳温煦蒸腾失职，三焦气化失权，精微物质代谢障碍，清浊相干，精气无以所化，无以所藏，藏化失调，溢于脉络，郁而化滞生热，久积形成“糖毒”，从而变生糖尿病。

3 气机升降失常引起机体肠道菌群代谢失衡，使精不归正化导致糖尿病的发生

中医学从阴阳角度出发，以“天人合一”的整体思维模式认识人体，强调气机升降出入协调激发并推动着机体的正常新陈代谢，是维持机体“内稳态”的必要条件。一旦升降出入失衡，则会出现“出入废，则神机化灭；升降息，则气立孤危。”肠道菌群的紊乱和糖尿病的发病息息相关，《黄帝内经·素问·举痛论》言：“百病生于气也”，二者在病因病机上也与气机升降运动失常密不可分。由此观之，肠道微生物稳态的调节作为糖尿病治疗靶点的提出使得现代医学与中医气机升降出入理论有了相应的契合点。

3.1 斡旋中州、升清降浊 脾胃居于中焦，通过其升降纳运功能维持着水谷的消化、吸收和输布，是人体脏腑“稳态”调控的枢纽中心，主宰着肝肺气机的升降。《黄帝内经·灵枢集注·卷四》载：“胃主受纳水谷，肠主传道变化，其津液血气由此而生焉”，此言胃肠一气相通，在生理病理上相互影响。若脾胃气机升降失常，肠腑之气必然受阻而失于和降通畅，肠道微生态系统也失去自稳状态，久之临床则见消化不良、肥胖、乏力等症状。这种失稳状态进一步发展，水谷精微代谢藏化失职，精微不循常道则清气不升，浊阴不降，且壅滞之气郁久易化火毒，变生痰瘀，进而化燥伤阴耗气而形成糖尿病。肠道菌群及其代谢产物引起糖尿病的低度炎症及糖代谢紊乱等机制，即可认为是脾胃受损，升降失调，水谷精微不得运化利用，变生火毒的微观表现。孙晓泽等^[55]研究表明，运用升清降浊的升降散能降低糖尿病大鼠的血糖指标，其作用机制与调整肠道菌群的结构，从而抑制炎症状态，减轻胰岛素抵抗有关。

3.2 肝肺制化、升降平衡 肺为脾土之子，水之上源，与外界相联，主一身之气，故《黄帝内经·素问·五脏生成论》言：“诸气者皆属于肺。”《黄帝内经·

灵枢·本输篇》：“肺合大肠，大肠者，传道之府”，此言肺与大肠一表一里，相互配合顺降以协调全身气机。《医学纲目·消瘴门》云：“肺病则津液无气管掇，而精微者亦随溲下，故饮一溲为二。”若肺气不降，则失治节之能，由脾上输之精微失于布散，直趋而下，而大肠亦不能幸免则见肠腑气机郁滞，久而化燥郁热伤阴，临床症状则可见口渴多饮，便秘等。从现代微观角度来推测，肠道菌群所诱发糖尿病的肠道黏膜屏障功能破坏及其带来的病理性免疫反应，也可认为是肺卫不固，燥金不降，精微失于通调的表现。肝为厥阴风木之脏，以升发为顺，主疏泄而化生胆精，助脾胃运化，藏阴血而调血行，有《黄帝内经·素问·宝命全形论》：“土得木而达”之用。若肝气怫郁，则木郁土壅，脾胃不能散精，肠腑亦郁结不通，精微不能顺利转化，故在《血证论·脏腑病机论》记载：“肝之清阳不升，则不能疏泄水谷，渗泄中满之证，在所不免。”即肝失疏泄，气机的升降出入无序，脾胃、胆、大小肠清浊不分，导致肠道内环境失于稳定，进而影响胆汁酸代谢水平及肝糖原合成等微观变化，组织细胞不能有效地吸收利用血糖而生消渴，正如《黄帝内经·灵枢·五变篇》所言：“怒则气上逆，胸中蓄积，血气逆留……转而为热，热则消肌肤，故为消瘴。”

《素灵微蕴·卷四》有：“阴阳之升降，必由左右，左右者，阴阳之道路也。右为肺金，左为肝木。”肝升肺降是维系机体气机升降稳定性之外轮，也是维系肠道微生态及气血津液代谢稳定的重要环节。有研究表明，具有疏肝作用的醋炙柴胡有利于调节各种包括肠道菌群在内的代谢通路^[56]。尽管肝肺气机升降失调的存在可引起各种代谢通路稳态的病理变化，然而目前关于肝肺气机代谢病证实验研究开展局限，尚待进一步探究。

3.3 元阳固密、升降不息 《景岳全书·命门余义气》曰：“命门为元气之根……五脏之阳气，非此不能发”，元气寄居于肾，肾寓元阳，为一身阳气之根本，是驱动各脏腑气机升降的原动力。肾阳充足，则人体脏腑气化升降顺承有制，生化不息^[57]。一旦肾阳虚损，则五脏气化升降功能失常，日久肠道失去生物学屏障保护，肠道黏膜通透性改变，开阖失司，水精不归正化，变生痰瘀而致消瘴。这些病理变化从微观辨证而言，即为肾阳虚损，五脏气化无力，阴阳失度，精不归化的表现。气机升降探讨“肠道菌群-糖尿病”病机演变规律见图1。

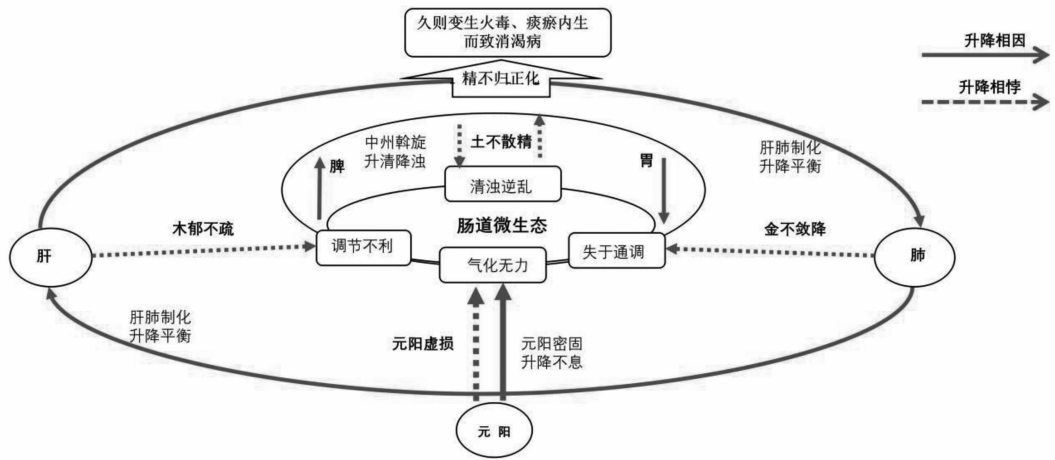


图 1 从气机升降探讨“肠道菌群-糖尿病”病机演变规律

Fig.1 Analysis on pathogenesis of “microflora-diabetes mellitus” based on theory of ascending and descending of Qi movement

4 小结

气机升降相因是维系机体内部气、血、津、精等精微物质生成、转化、代谢及其与外界物质交换,进而实现整体各系统“阴平阳秘”的关键条件。脾胃斡旋上下则枢机协调运转,肝肺制化调和则外轮平衡稳定,元阳充沛不断则根本固守,五脏气机协调则各守其到共同维持肠道微生态的平衡。在气机升降失权的病理状态下,金失敛降,土不散精,木郁不疏,元阳涣散,机体整体系统乘制失衡则会引起物质代谢障碍,精不归化,水精不行。这一动态失衡的演变规律与现代医学研究下的机体肠道微生态失衡而变生糖尿病的发生机制具有一致性。《黄帝内经·素问·至真要大论篇》言:“逆之从之,逆而从之,从而逆之,疏气令调,则其道也。”糖尿病以气机升降失调为根本,治以衡调气机、恢复升降为要,并强调“疏其气血,令其调达”的治疗观,以恢复肠道内环境的稳态为重要靶点,使气机升降出入失调归于相对平衡协调的正常状态,进而达到“水精四布”。临证当据辨证论治,重视整体联系,遵循以脾胃为先,顺应脏腑特性,升降相济的原则^[58],灵活选用健脾助运、宣降肺气、疏达肝气、温肾益阳、升清降浊、升阳散火等治法。

立足气机升降理论,以肠道菌群为重要靶点,重视协调脏腑气机升降的研究思路有望拓展中医药肠道靶向给药防治糖尿病的新视野。如检测肠道中有临床诊断价值及中药治疗效应的关键菌群,用于预防及延缓糖尿病进展,可突显中医治未病理理论的优势作用。肠道菌群参与糖尿病发生发展中的作用机制虽被广泛研究,然而他们对于气机升降理论之间相互作用关系尚缺乏完整认识,故以此对中医药

调节肠道菌群的临床运用也受到限制。未来需要利用不断发展的分子生物学研究方法进一步探讨中医药如何调节、恢复肠道的关键优势菌群,将脏腑气机升降的生物学效应基础与菌群的代谢产物、肠道黏膜免疫的关联性变得更加明确,更多关于中医药参与以肠道菌群为靶点的个体化治疗才能获得突破性进展。

[参考文献]

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.

[2] Karkman A, Lehtimäki J, Ruokolainen L. The ecology of human microbiota: dynamics and diversity in health and disease [J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1399(1): 78-92.

[3] Braga R M, Dourado M N, Araújo W L. Microbial interactions: ecology in a molecular perspective [J]. Braz J Microbio, 2016, 47(Suppl 1): 86-98.

[4] Hillman E T, LU H, YAO T, et al. Microbial ecology along the gastrointestinal tract [J]. Microbes Environ, 2017, 32(4): 300-313.

[5] Marchesi J R, Adams D H, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier [J]. Gut, 2016, 65(2): 330.

[6] Blandino G, Inturri R, Lazzara F, et al. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus [J]. Diabetes Metab, 2016; 42(5): 303-315.

[7] Meijnikman A S, Gerdes V E, Nieuwdorp M, et al. Evaluating causality of gut microbiota in obesity and diabetes in humans [J]. Endocr Rev, 2018, 39(2): 133-153.

- [8] Okubo H, Nakatsu Y, Kushiyama A, et al. Gut microbiota as a therapeutic target for metabolic disorders [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(9) :984-1001.
- [9] 刘雷蕾,孟静岩. 从中医基础理论角度认识肠道微生物[J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(9) :724-727.
- [10] GAO K, YANG R, ZHANG J, et al. Effects of Qijian mixture on type 2 diabetes assessed by metabonomics, gut microbiota and network pharmacology[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130:93-109.
- [11] 王雨珊,李万丛,游颖,等. 中药调节肠道菌群改善人体健康的研究进展[J]. *中草药*, 2018, 49(9) :2203-2209.
- [12] 肖娟,王莹,王新宏,等. 中药化学成分肠道菌群代谢的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(5) :247-251.
- [13] 李玲,伍志伟,刘永琦,等. 基于胃癌相关微生态变化探讨“脾胃-肠”轴的交互作用[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4) :1567-1569.
- [14] 黄凯舟,蒋开平,李建鸿,等. 基于肠道微生态与脾胃升降关系探讨非酒精性脂肪性肝病的组方用药思路[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, doi:org/10. 13422/j. cnki. syfjx. 20190430.
- [15] 徐萌,岳仁宋,杨茂艺,等. 半夏泻心汤对糖尿病胃轻瘫大鼠肠道菌群及炎症因子的影响[J]. *中草药*, 2018, 49(13) :3056-3061.
- [16] 林佳清,吴颢昕. 论中医理论与圆运动规律[J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(1) :69-70.
- [17] 王兴华. 浅谈人体气机升降出入理论及其临床运用[J]. *中医杂志*, 1983, (11) :59-63.
- [18] Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism [J]. *Nature*, 2012, 489(7415) :242-249.
- [19] Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota [J]. *Biochem J*, 2017, 474(11) :1823-1836.
- [20] WU G D, Compheer C, CHEN E Z, et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production [J]. *Gut*, 2016, 65(1) :63-72.
- [21] Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota [J]. *Nature*, 2018, 555(7695) :210-215.
- [22] Lim M Y, You H J, Yoon H S, et al. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome [J]. *Gut*, 2017, 66(6) :1031-1038.
- [23] Heiss C N, Olofsson L E. Gut microbiota-dependent modulation of energy metabolism [J]. *J Innate Immun*, 2018, 10(3) :163-171.
- [24] Pagliari D, Saviano A, Newton E E, et al. Gut microbiota-immune system crosstalk and pancreatic disorders [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, doi:10. 1155/2018/7946431.
- [25] WEN L, Duffy A. Factors influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes [J]. *J Nutr*, 2017, 147(7) :1468S-1475S.
- [26] FANG S, Suh J M, Reilly S M, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance [J]. *Nat Med*, 2015, 21(2) :159-165.
- [27] Patterson E, Ryan P M, Cryan J F, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes [J]. *Postgrad Med J*, 2016, 92(1087) :286-300.
- [28] 梁伟时,康佳丽,孟徐兵,等. 肠道菌群失调与2型糖尿病并发症关系的研究进展[J]. *山东医药*, 2017, 57(29) :107-109.
- [29] Brunkwall L, Orho-Melander M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(6) :943-951.
- [30] 卡恩,潘长玉. *Joslin 糖尿病学* [M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:337-338.
- [31] Ley S H, Ardisson Korat A V, SUN Q, et al. Contribution of the nurses' health studies to uncovering risk factors for type 2 diabetes: diet, lifestyle, biomarkers, and genetics [J]. *Am J Public Health*, 2016, 106(9) :1624-1630.
- [32] ZHANG X, Devlin H M, Smith B, et al. Effect of lifestyle interventions on glucose regulation among adults without impaired glucose tolerance or diabetes: a systematic review and Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5) :1-27.
- [33] QIU B, SHI X, WONG E T, et al. NUCKS is a positive transcriptional regulator of insulin signaling [J]. *Cell Rep*, 2014, 7(6) :1876-1886.
- [34] Ray K. Gut microbiota. Tackling the effects of diet and exercise on the gut microbiota [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8) :456.
- [35] 李春艳,张速杰,李睿. 运动参与肠道菌群和免疫系统间对话[J]. *生理科学进展*, 2016, 47(6) :473-477.
- [36] QIN J, LI Y, CAI Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2012, 490(7418) :55-60.
- [37] 林璋,祖先鹏,谢海胜,等. 肠道菌群与人体疾病发病机制的研究进展[J]. *药学学报*, 2016, 51(6) :843-852.
- [38] Tilg H, Moschen A R. Microbiota and diabetes: an evolving relationship [J]. *Gut*, 2014, 63(9) :

- 1513-1521.
- [39] Chimere C, Emery E, Summers D K, et al. Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine L cells[J]. *Cell Rep*, 2014, 9(4):1202-1208.
- [40] Mullish H, Pechlivanis A, Barker G F, et al. Functional microbiomics: evaluation of gut microbiota-bile acid metabolism interactions in health and disease [J]. *Methods*, 2018, 149:49-58.
- [41] 陈榕, 邹大进. 肥胖相关代谢性疾病的新机制: 肠道菌群相关的代谢性内毒素血症[J]. *中国糖尿病杂志*, 2011, 3(2):97-98.
- [42] WEN L, Duffy A. Factors Influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes [J]. *J Nutr*, 2017, 147(7):1468S-1475S.
- [43] Saad M J, Santos A, Prada P O. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance [J]. *Physiology*, 2016, 31(4):283-293.
- [44] Muccioli G G, Naslain D, Bäckhed F, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis [J]. *Mol Sys Biol*, 2014, 6:392.
- [45] 杨泽冉, 辛毅, 侯洁, 等. 肠道菌群失调及其相关疾病研究进展 [J]. *山东医药*, 2016, 56(1):99-101.
- [46] 邵加庆. 代谢性疾病防控的新大陆——肠道菌群 [J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(1):16-20.
- [47] Brunkwall L, Orho-Melander M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(6):943-951.
- [48] 马祥雪, 王凤云, 符俊杰, 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.
- [49] 王雨珊, 李万丛, 游颖, 等. 中药调节肠道菌群改善人体健康的研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(9):2203-2209.
- [50] 唐珊珊, 徐友华. 中药治疗糖尿病及对肠道菌群影响的研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(6):1434-1437.
- [51] 何松林, 郑少红. 气机升降学说源流钩玄 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 1996, 10(4):15-17, 37.
- [52] 韩诚, 张俊龙, 郭蕾, 等. 气一元论及其对中医学的影响 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(20):1711-1715.
- [53] 宁玉楼, 成泽东. 从气机升降理论探讨针灸与肠道菌群的关系 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(1):31-33.
- [54] 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.
- [55] 孙晓泽, 杜芬芬, 刘爱华. 升降散对 DM 大鼠肠道菌群结构变化及炎症因子的影响 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2017, 15(8):135-137.
- [56] 戴建业, 郑宁宁, 孙淑军, 等. 基于血清代谢组学的柴胡醋炙生物学效应研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(7):1717-1720.
- [57] 李吉武, 唐爱华. 运用气机升降理论论治糖尿病 [J]. *中医杂志*, 2013, 54(15):1283-1286.
- [58] 宋起. 调整气机升降应遵循的原则 [J]. *南京中医药大学学报*, 1997, 13(6):12-13.

[责任编辑 张丰丰]