

基于肠道菌群的脾虚证研究述评^{*}

张坤漓¹, 吕 咪¹, 胡佳艳¹, 余文熙², 乔希筠¹, 王昱茜², 王风云^{1**}

(1. 中国中医科学院西苑医院 北京 100091; 2. 北京中医药大学研究生院 北京 100029)

摘 要:人的胃肠道是机体最大的储菌库,定居着一个十分复杂和活跃的微生物群落,正常情况下,肠道菌群与宿主之间相互作用,保持着动态平衡。脾虚证是中医临床的常见经典证型,大量研究表明,脾虚证与肠道微生物关系密切,肠道菌群的平衡是脾主运化功能正常发挥的基础,肠道菌群失调则会出现一系列脾虚的表现。此外,肠道菌群是健脾中药多糖成分代谢、发挥疗效的重要介质,而健脾中药也可以通过调节肠道菌群的结构和数量,发挥治疗作用。本文总结了肠道菌群与脾虚证在生理、病理以及健脾中药药效发挥上的关联,立足于肠道菌群研究脾虚证,旨在为揭示中医脾虚证的内涵提供一些思考与建议。

关键词:脾虚证 肠道菌群 多糖 中药

doi: 10.11842/wst.20221010005 中图分类号: R256.3 文献标识码: A

人体由多种微生物群落定植,统称为微生物群,肠道微生物群的活动与人的健康息息相关^[1]。健康成人的肠道菌群以拟杆菌门和厚壁菌门为主,但也包括较小比例的放线菌门、变形菌门、真核菌、噬菌体等^[2]。肠道菌群在炎症、免疫、代谢、消化、神经等方面发挥着多样的功能,已经成为诸多慢性疾病研究的焦点^[3-7]。脾虚证为中医临床中的常见证型,李东垣《脾胃论》有云:“内伤脾胃,百病由生”,当人体脾脏功能受损时,会出现免疫系统、消化系统、内分泌系统、神经系统、血液系统等中西医多系统疾病^[8]。随着分子生物学、宏基因组学、代谢组学等现代科学技术的发展,大量研究表明肠道菌群失调与中医脾虚证关联密切^[9-11]。

1 肠道菌群与宿主的共代谢是脾主运化功能的重要基础

1.1 脾主运化功能的实现依赖于肠道菌群稳态

肠道微生态在生理情况下处于动态平衡中,各微

生物群之间以及微生物群与宿主之间相互作用,在生理范围内进行自我调节,共同维护着宿主内环境的稳态。

在中医学理论中,脾为后天之本,主运化,将饮食物转化为水谷精微营养周身,而肠道是微生物和宿主之间相互作用的主要场所,脾主运化功能的发挥依赖于肠道微生态的稳定^[12]。健康成人肠道中栖息着多达500-1000种微生物,这些定植于肠道的微生物对人体的消化、吸收、肠道黏膜屏障以及机体免疫发挥着重要的作用^[13]。肠道菌群编码了大量的基因,可以为宿主提供丰富多样的酶,其对糖类、淀粉、蛋白质和脂类等营养物质的分解代谢有助于机体消化吸收^[14-16],为脾主运化功能的正常发挥奠定了基础。

胃肠道运动是机体消化和吸收不可或缺的一部分,受神经系统、平滑肌、胃肠道激素等因素的协同调控,胃肠运动功能障碍与营养不良、消化不良、胃食管反流、肠易激综合征等多种疾病相关^[17]。肠道菌群与胃肠动力存在紧密的联系,有研究表明,在大多数具

收稿日期:2022-10-10

修回日期:2023-04-21

^{*} 国家自然科学基金委员会面上项目(82174363):基于Trp-Kyn-AhR途径研究痛泻要方对IBS-D肠黏膜Th17/Treg失衡的调控作用,负责人:王风云;国家自然科学基金委员会面上项目(82374434):从色氨酸代谢 AhR 活化 ILC3s/IL-22 途径探讨葛根芩连加味方对 UC 肠黏膜损伤的作用机制,负责人:王风云;中国中医科学院科技创新工程重点项目(CI2021A01001):NERD 与 EPS 胃肠症状重叠的证候学特征及通降颗粒治疗的疗效评价及机制研究,负责人:王风云。

^{**} 通讯作者:王风云,主任医师,博士研究生导师,主要研究方向:中医药治疗脾胃病临床与基础。

有细菌过度生长的临床病症中,胃肠动力障碍是临床相关性细菌过度生长的主要致病因素^[18]。肠道微生物及其代谢产物(包括胆汁酸、短链脂肪酸、色氨酸代谢产物等),可以通过与肠内分泌系统、肠神经系统、肠平滑肌和免疫系统的相互作用对胃肠道运动产生影响^[19]。Obata等^[20]的研究表明,远端胃肠道的大多数神经元表达芳香烃受体,这是一种可以被色氨酸衍生代谢物激活的核受体,而肠道微生物群能够诱导这种受体在神经元中的表达从而增加肠道运动。Vincent等^[21]发现,与对照组相比,无菌小鼠结肠转运较慢,补充短链脂肪酸混合物(乙酸、丁酸、丙酸)后结肠的蠕动增加,进一步实验发现丁酸可通过粘膜5-HT信号促进肠运动,提示肠道菌群在胃肠运动中发挥着不可缺少的作用。

1.2 脾主运化功能的失常影响肠道菌群稳态

中医学强调人体是一个平衡的有机整体,这与生态学认为肠道菌群与人体宿主之间的存在动态平衡有相似之处。就肠道菌群和脾的关系来讲,脾失健运和肠道菌群失调互为因果,脾主运化功能的失常会影响肠道菌群稳态。脾虚证是消化系统疾病常见证候,脾胃功能失调,化生湿热、浊毒等有形实邪出现一系列“脾虚证”的表现,如便溏或腹泻、腹胀、排便次数增多,日久则出现肢体失养、倦怠乏力、少气懒言和纳差等症,会进一步影响肠道微环境导致肠道菌群紊乱,而肠道菌群失调又会进一步加重脾虚症状^[22]。当机体胃肠功能异常时,肠道的微生态系统会受到严重破坏,大肠杆菌等条件致病菌大量增殖,双歧杆菌、乳杆菌等益生菌数量显著下降。例如泄泻时,肠蠕动加快,肠道常住菌如类杆菌、双歧杆菌、肠杆菌数值显著减少,而有潜在致病性的梭菌、酵母菌增多,这导致肠道脂肪酸代谢紊乱和胆盐代谢障碍,促进腹泻发生,而腹泻又导致肠道菌群进一步紊乱,形成恶性循环。有临床研究表明,脾虚型溃疡性结肠炎患者分枝杆菌属、包西氏菌属、丁酸单胞菌属的相对丰度显著低于健康人群^[23]。动物实验也发现,脾虚模型大鼠肠道内梭菌纲所占比例呈下降趋势^[24],脾虚泄泻模型大鼠肠道内拟杆菌门的相对丰度显著降低^[25]。

《灵枢·本脏篇》言“脾坚,则脏安难伤”,中医“脾”的功能与现代医学免疫系统关系密切,大量研究从免疫学角度探究脾虚证的本质,表明脾虚证与免疫功能低下十分相似,与机体非特异性免疫、体液免疫、细胞免疫等方面联系密切。肠道菌群及其代谢产物在维

持宿主免疫稳态方面具有重要作用^[26],可以通过胆汁酸、短链脂肪酸、色氨酸及其衍生物等代谢产物对机体免疫产生影响,参与多种自身免疫疾病的发生和发展,如类风湿性关节炎、炎症性肠病、强直性脊柱炎等。如肠道菌群可以将来源于食物的色氨酸转化为吲哚和吲哚衍生物,通过激活固有层中的芳香烃受体调节第3组固有淋巴细胞(Group 3 innate lymphoid cells, ILC3s)的成熟与分化,参与调控肠道免疫、维持组织稳态^[27]。

2 中医健脾治疗可以调节肠道菌群稳态

脾虚证是一组能集中反映脾脏生理功能不足的综合证候群,包括消化吸收功能不足、抵抗力下降、能量代谢降低等方面^[28],是多种消化系统疾病(功能性消化不良、溃疡性结肠炎、肠易激综合征、肝硬化、结直肠癌等)及非消化系统疾病(糖尿病、代谢综合征、风湿病等)的常见证型。近年来大量学者对脾虚证实质进行了现代化探索性研究,脾虚证与肠道菌群的关系也得到进一步揭示。一项基于文献回顾的研究提取出肠道菌群失调相关疾病20种(包括溃疡性结肠炎、糖尿病、消化性溃疡、肝硬化、肠易激综合征等),进行证素分析发现肠道菌群失调相关疾病的病位以脾为首,病性以气虚为最,排名前三的证候分别为肝郁脾虚证、脾胃虚弱证、脾肾阳虚证,均与脾虚相关^[29]。近年来,中医健脾疗法对肠道菌群的影响受到越来越多的关注,诸多临床研究表明健脾中药复方可以提高肠道有益菌的比例,降低条件致病菌的比例,改善患者临床症状。

2.1 肠易激综合征

肠易激综合征(Irritable bowel syndrome, IBS)患者普遍存在肠道菌群失调,与健康志愿者相比,主要表现为益生菌属乳酸杆菌、双歧杆菌等数量减少,致病菌属大肠埃希菌、大肠杆菌、肠球菌等数量增加,以及肠道菌群定植抗力减弱,不同亚型IBS患者肠道菌群的变化略有差异^[30]。

研究显示,与正常组对比,混合型肠易激综合征患者肠杆菌、肠球菌数量最高,双歧杆菌、乳杆菌数量最低;腹泻型肠易激综合征(Irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D)患者肠杆菌、肠球菌数量最低,双歧杆菌、乳杆菌数量最高^[31]。丁姮月^[32]基于高通量测序技术比较脾虚型IBS-D患者和健康人的菌群构成

差异,研究结果显示,与健康人相比,脾虚型 IBS-D 患者 γ -变形菌纲增多、普雷沃氏菌属、放线菌属增多,或能通过促进炎症反应、增加肠道通透性等途径导致 IBS 的发生。张星星等^[33]的研究表明,与健康对照组相比,IBS-D 肝郁脾虚证患者肠道双歧杆菌、乳酸杆菌数量下降,肠杆菌数量上升,肠道菌群定植抗力降低,经过健脾治疗后双歧杆菌数量升高,肠杆菌数量下降,肠道菌群定植抗力升高。许笑梅^[34]的研究发现,熄风化湿颗粒可以调节 IBS-D 肝郁脾虚证患者肠道菌群的结构和丰度,服药后 IBS-D 患者肠道菌群门水平上厚壁菌门和变形菌门的丰度下降,拟杆菌门和放线菌门丰度升高。科水平上肠杆菌科、乳杆菌科丰度下降,双歧杆菌科、拟杆菌科丰度上升。

2.2 溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病中的一种,UC 患者肠道菌群多样性和丰度显著下降,肠道菌群的种类和数量显著失衡,不同疾病程度、不同中医证候患者的肠道菌群构成亦有差别。

龚秀敏等^[35]的研究发现,与健康人相比,UC 患者肠道双歧杆菌、乳杆菌数量降低,拟杆菌、肠杆菌、肠球菌以及梭杆菌数量升高。陈向阳等^[36]对比了活动性 UC 患者、缓解性 UC 患者及健康体检者肠道菌群差异,结果显示,活动期患者的双歧杆菌、乳酸杆菌、真杆菌和消化菌群的数量明显偏低,而肠杆菌、肠球菌、小梭菌菌群数量则高于另外两组,与肠道炎症反应存在相关性。

一项回顾性研究表明,缓解期 UC 患者及轻度活动 UC 患者中脾胃虚弱证最为常见,直肠型溃疡中常见的证型有脾胃虚弱证、脾肾阳虚证、肝郁脾虚证等^[37]。马芳笑等^[23]对脾虚型 UC 组、其他证型 UC 组及健康对照组的肠道菌群特征进行分析,发现与健康对照组相比,UC 组包西氏菌属、分枝杆菌属、丁酸单胞菌属的丰度降低,而埃希氏菌属/志贺氏菌属、假单胞菌属的丰度则明显升高;代尔夫特菌属在脾虚型 UC 患者中丰度最低,或是脾虚型 UC 肠道菌群的特征性改变。另一项关于中医药治疗溃疡性结肠炎患者肠道菌群变化的 Meta 分析显示^[38],中医药治疗可以通过提高 UC 患者的乳酸杆菌、双歧杆菌水平,降低大肠杆菌、肠球菌水平调节 UC 患者的肠道菌群紊乱,提高临床治愈率。赵恩春等^[39]采用怡情止泻汤治疗肝郁脾虚型 UC 患者,可显著改善 UC 患者的临床症状,降低炎

性因子水平,调节双歧杆菌、乳酸杆菌、粪肠球菌及大肠杆菌数量。

2.3 结直肠癌

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是消化系统常见的恶性肿瘤,其发病机制较为复杂,与遗传、环境等诸多因素相关,大量研究显示大肠埃希菌、脆弱拟杆菌、肠球菌、具核梭杆菌等细菌与 CRC 的发生、发展密切相关^[40]。蔡平等^[41]对比分析了健康人与不同病理分期 CRC 患者肠道菌群差异,结果显示,大肠癌患者肠道细菌多样性较正常组低,且病理分期越高肠道菌群多样性越低。郭泽尚^[42]的研究发现,CRC 患者的具核梭杆菌属含量高于健康对照组,双歧杆菌属、乳酸杆菌属含量则显著低于健康对照组。徐露^[43]对不同中医证型 CRC 患者的肠道代表菌群进行分析,结果提示脾虚湿阻证型 CRC 患者肠道菌群以链型杆菌及胃瘤球菌为主;脾虚气滞型以胃瘤球菌为主;气血亏虚型以梭菌及链球菌为主。

脾虚证是结直肠癌的常见证型,肠道菌群失衡是肠癌发生发展的重要病理基础,中医健脾疗法可以调节肠道菌群,维持肠道微生态平衡,改善患者生活质量。如陈彬等^[44]使用健脾解毒方加减缓解了脾气亏虚证 CRC 化疗患者的脾虚症状,用药后观察组乳酸杆菌、双歧杆菌数量显著升高,大肠杆菌、肠球菌数量较治疗前下降,减轻化疗的不良反应,提高了患者的生活质量。

2.4 其他

肠道菌群在功能性腹泻、肝硬化等消化系统疾病及 2 型糖尿病、代谢综合征、抑郁症等非消化系统疾病的发生发展中也发挥着关键作用。如参苓白术散有健脾益气、和胃化湿之效,可以调节脾胃虚弱型功能性腹泻患者的肠道菌群稳态^[45]。陈晓君^[46]使用健脾散精汤治疗 2 型糖尿病患者,可以显著增加患者肠道双歧杆菌、乳酸杆菌、梭菌含量,减轻胰岛素抵抗。鉴于脾虚证与肠道微生态的密切关系,基于病证结合、异病同证同治理念,研究中医健脾疗法对不同疾病脾虚证候特征性菌群的影响,可为深入探讨脾虚证实质提供新的思路。

3 肠道菌群对多糖成分的代谢是健脾类中药发挥作用的途径

肠道是人体吸收、代谢药物的重要场所,中药药

效地发挥离不开肠道菌群及其代谢物^[47],中药汤剂中的多糖、黄酮、皂苷等成分可以被肠道菌群分解代谢,增强药物的吸收与生物利用度,现代研究发现,人体对中药有效活性成分地利用离不开肠道菌群的调节^[48-50]。常用于治疗脾虚证的中药有党参、白术、茯苓、黄芪、山药等,发挥健脾作用的主要有效成分为多糖、黄酮、皂苷、挥发油等^[51]。

中药多糖受其消化和糖酵解特性的影响,难以被人体消化液直接降解,难以消化的多糖随着肠道蠕动进入大肠与肠道菌群相互作用,肠道菌群参与多糖代谢,为宿主提供能量,促进益生菌增殖。如黄芪多糖是中药黄芪的主要活性成分,郑俊等^[52]将黄芪多糖干预后的粪菌悬液通过灌胃的方式进行粪菌移植,发现可以改善脾虚水湿不化模型大鼠的体重、进食量及代谢水平,说明黄芪多糖可通过肠道菌群代谢途径有效地改善脾虚大鼠的消化吸收功能。白术麸炒后多糖含量增加,何晗等^[53]采用白术多糖灌胃治疗脾虚泄泻模型大鼠,可以明显改善大鼠肠道有益菌群的丰度。Li等^[54]发现,人参多糖可以提高抗生素相关性腹泻小鼠肠道内厚壁菌门的相对丰度,降低拟杆菌门、变形菌门、放线菌门的相对丰度;Tang等^[55]、Feng等^[56]发现,黄芪多糖、党参多糖和白术多糖能够调节肠道短链脂肪酸含量,黄芪多糖、党参多糖联合给药还可以重建结肠炎小鼠免疫平衡,减轻结肠黏膜损伤。

健脾补益类中药复方多糖对肠道菌群的调节作用也得到证实,如四君子汤多糖能够调节脾虚小鼠肠道菌群的平衡状态,改善脾虚小鼠的免疫功能,缓解小鼠的脾虚症状^[57]。张丽萍等^[58]基于体外实验研究参苓白术散多糖对拟杆菌的影响,发现参苓白术散多糖可以明显促进典型拟杆菌的体外生长,这可能是该复方调节肠道微生态的机制之一。武妍凝等^[59]从多糖利用位点的差异探讨理中汤多糖及参苓白术散多糖对脆弱拟杆菌体外生长的影响,结果显示,理中汤多糖与参苓白术散多糖均可以很好地促进拟杆菌的生长。

除多糖成分外,健脾中药中的皂苷、黄酮等成分也能通过肠道菌群依赖的方式对机体产生影响。如林汝堃^[60]等发现,在不使用抗生素的情况下,人参皂苷对小鼠离体肠管平滑肌有明显的舒张作用,而经抗生素处理后,人参皂苷对小鼠离体平滑肌的舒张作用减弱,可能与抗生素处理后肠道菌群数量减少有关,说明肠道菌群在药物代谢中的重要作用。

4 未来主要研究方向

脾虚证可见于多种中西医疾病,已有大量学者结合现代生物学技术从胃肠道功能、内分泌、能量代谢、基因、免疫等角度对脾虚证的本质进行研究,相关检测指标涉及唾液淀粉酶、尿D-木糖排泄率、血清血管活性肠肽(VIP)、生长抑素(SS)、胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)、蛋白酪氨酸激酶等^[61],拓宽了脾虚证的科学内涵及诊断标准。但临床脾虚证涉及多个系统,症状复杂多样,单一的生物学指标并不能反映人体整体的状况改变,需要进一步探索能全面反映出中医脾虚证候的本质的指标群。

肠道菌群是健脾中药有效成分代谢、发挥疗效的重要介质,而健脾中药也可以通过调节肠道菌群的结构和数量,发挥疾病治疗作用,肠道菌群及其与宿主之间的相互作用可能是中医脾虚证的重要基础,也是经典中药复方发挥健脾效果的关键环节。因此,基于肠道菌群对脾虚证进行研究使其内涵揭示成为可能。未来可进一步研究脾虚证候表型与肠道微生态的对应关系,寻找不同疾病脾虚证候表型的特征性菌群谱,为证候客观化研究提供理论依据。

中医药治疗疾病的作用机制一直是中医药领域的研究热点,肠道微生态与中医学中脾的功能息息相关,调整肠道微生态可能是中医药有效干预脾虚诸病的重要作用机制之一,这也在某种程度上体现了中医学“异病同治”的核心观点。但对于中药复方中各种药物相互作用下对肠道菌群的具体机制仍有待进一步研究。

参考文献

- 1 Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what You eat: Diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(1):35-56.
- 2 Lynch S V, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med*, 2016, 375(24):2369-2379.
- 3 Libertucci J, Young V B. The role of the microbiota in infectious diseases. *Nat Microbiol*, 2019, 4(1):35-45.
- 4 Clemente J C, Manasson J, Scher J U. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *BMJ*, 2018, 360:j5145.
- 5 Liu X Y, Chen Y J, Zhang S, et al. Gut microbiota-mediated immunomodulation in tumor. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):221.

- 6 Cheng W Y, Ho Y S, Chang R C. Linking circadian rhythms to microbiome-gut-brain axis in aging-associated neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*, 2022,78:101620.
- 7 Imhann F, Vich Vila A, Bonder M J, *et al.* Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut*, 2018, 67(1):108-119.
- 8 王轩宇, 阙华发. “脾虚证”的现代研究进展. *江西中医药*, 2022, 53(2):69-72.
- 9 于涵川, 孟杨杨, 王恩康, 等. 补中益气汤体内外对脾虚证两种特征菌数量的影响. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(3):1146-1157.
- 10 许亚辉, 吴佳佳, 李杰, 等. 肝郁脾虚证与肠道菌群相关研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 2018, 20(11):1958-1963.
- 11 刘峰林, 马琳, 宋然, 等. 益气健脾汤对结直肠癌术后脾虚证患者免疫功能及肠道菌群的调节作用观察. *四川中医*, 2021, 39(11):102-105.
- 12 孟凡征, 李亚男, 赵金生, 等. “脾虚证”实质的现代研究进展. *时珍国医国药*, 2019, 30(12):2975-2977.
- 13 Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—Masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(4):227-238.
- 14 Martinez-Guryñ K, Hubert N, Frazier K, *et al.* Small intestine microbiota regulate host digestive and absorptive adaptive responses to dietary lipids. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(4):458-469.e5.
- 15 Cerqueira F M, Photenhauer A L, Pollet R M, *et al.* Starch digestion by gut bacteria: Crowdsourcing for carbs. *Trends Microbiol*, 2020, 28(2):95-108.
- 16 Greer R L, Morgun A, Shulzhenko N. Bridging immunity and lipid metabolism by gut microbiota. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(2):253-262.
- 17 Li Y W, Kong F B. Simulating human gastrointestinal motility in dynamic *in vitro* models. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2022, 21(5):3804-3833.
- 18 Husebye E. Gastrointestinal motility disorders and bacterial overgrowth. *J Intern Med*, 1995, 237(4):419-427.
- 19 Zheng Z P, Tang J Y, Hu Y N, *et al.* Role of gut microbiota-derived signals in the regulation of gastrointestinal motility. *Front Med*, 2022, 9:961703.
- 20 Obata Y, Castaño Á, Boeing S, *et al.* Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology. *Nature*, 2020, 578(7794):284-289.
- 21 Vincent A D, Wang X Y, Parsons S P, *et al.* Abnormal absorptive colonic motor activity in germ-free mice is rectified by butyrate, an effect possibly mediated by mucosal serotonin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018, 315(5):G896-G907.
- 22 张北华, 王凤云, 卞兆祥, 等. 证候表型与肠道微生态的相关性. *中医杂志*, 2018, 59(1):21-25.
- 23 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. *浙江中医药大学学报*, 2020, 44(6):514-521.
- 24 郑昊龙, 陈丝, 宋罔, 等. 脾虚模型大鼠肠道菌群分布及时效性研究. *中医杂志*, 2020, 61(14):1262-1267.
- 25 闫志强, 翟少钦, 张邑帆, 等. 脾虚泄泻大鼠肠道菌群的组成和多样性. *湖南农业大学学报(自然科学版)*, 2021, 47(5):580-586.
- 26 姜旭, 杨华夏, 张奉春. 肠道菌群代谢产物在自身免疫性疾病中的作用. *协和医学杂志*, 2022, 13(5):747-752.
- 27 彭丹, 何秋水, 张晶. 肠道菌群代谢产物对免疫细胞的作用. *现代免疫学*, 2022, 42(4):317-322.
- 28 马祥雪, 王凤云, 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. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(5):210-215.
- 29 单心觉, 孙肇阳, 周鹏, 等. 基于文献回顾的肠道菌群失调疾病-证候分布规律研究. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(4):571-574.
- 30 何佳臻, 周桂荣, 李欣欣, 等. 肠道菌群与肠易激综合征相关研究进展. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(1):117-124.
- 31 赵娟, 王晓蓉. 肠道菌群与肠易激综合征分型及患者血清细胞间黏附分子-1 表达的关系. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(11):1326-1329.
- 32 丁姮月. 基于高通量测序技术的脾虚型 IBS-D 肠道微生物变化的实验与临床研究. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2020.
- 33 张星星, 吴坚, 裴丽霞, 等. 健脾疏肝法对腹泻型肠易激综合征患者疗效观察及对肠道菌群的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(13):79-86.
- 34 许笑梅. 熄风化湿颗粒治疗腹泻型肠易激综合征患者的疗效观察及对肠道菌群的影响. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2022.
- 35 龚秀敏, 詹玮, 尹明. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群分布、炎性因子水平及发病相关因素分析. *临床消化病杂志*, 2020, 32(5):290-294.
- 36 陈向阳, 郭晓艳, 程燕洁. 活动性溃疡性结肠炎患者肠道菌群分布情况与其炎性因子水平的关系探讨. *实验与检验医学*, 2022, 40(3):282-284.
- 37 赵志敏. 溃疡性结肠炎常见中医证型调查及其与肠道菌群的相关性研究. *四川中医*, 2021, 39(8):52-55.
- 38 李雪可, 刘建平, 王庆泽, 等. 中医药治疗溃疡性结肠炎患者肠道菌群变化的 Meta 分析. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(11):1998-2006.
- 39 赵恩春, 王斌, 郑勇, 等. 怡情止泻汤对肝郁脾虚型溃疡性结肠炎肠道菌群结构的影响. *中华中医药学刊*, 2020, 38(6):205-209.
- 40 张明朝, 葛志欣, 袁树建, 等. 结直肠癌与肠道菌群. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(9):1097-1099.
- 41 蔡平, 戴晓宇. 大肠癌患者肠道菌群结构特征及驱动菌种鉴定研究. *现代实用医学*, 2020, 32(5):524-526.
- 42 郭泽尚. 结直肠癌患者肠道菌群特定菌属变化及临床意义. 长春: 吉林大学硕士学位论文, 2021.
- 43 徐露. 结直肠癌患者肠道菌群与中医证型相关性研究及免疫相关机制探讨. 杭州: 浙江中医药大学硕士学位论文, 2020.
- 44 陈彬, 梁芳, 袁旭, 等. 健脾解毒方加减对脾气亏虚证晚期结直肠癌化疗患者肠道菌群及免疫功能的影响. *中医杂志*, 2020, 61(5):423-427.
- 45 何海滨, 王美蓉, 陈龙娇, 等. 参苓白术散加减治疗脾胃虚弱型功能性腹泻的疗效及对肠道菌群的影响. *实用中西医结合临床*, 2021, 21(12):16-17.

- 46 陈晓君. 健脾散精法对2型糖尿病患者血糖控制、肠道菌群及免疫功能的影响. 新中医, 2022, 54(9):90-94.
- 47 于舒婷, 秦雪梅, 李震宇. 基于肠道代谢组的中药药效物质基础和作用机制研究. 药学报, 2023, 58(07):1742-1750.
- 48 王新红, 张迟, 刘琳, 等. 皂苷类成分与肠道菌群相互作用研究进展. 中成药, 2021, 43(7):1834-1839.
- 49 沈红, 伍城颖, 龙芳, 等. 从肠道菌群调控角度探讨中药汤剂中多糖组分存在的意义. 药学报, 2022, 57(12):3480-3486.
- 50 霍亮, 潘月顺, 刘鑫宇, 等. 肠道菌群对中药有效成分代谢作用的研究进展. 中华中医药杂志, 2022, 37(3):1605-1608.
- 51 张美玉, 吴泳锡, 王一竹, 等. 补气中药通过调节肠道菌群治疗脾虚证的研究进展. 中草药, 2021, 52(17):5430-5436.
- 52 郑俊, 段晨晨, 邢燕青, 等. 黄芪多糖通过肠道菌群对脾虚水湿不化大鼠胃肠功能的影响. 时珍国医国药, 2022, 33(5):1029-1032.
- 53 何晗, 但林蔚, 王巧珍, 等. 基于16S rRNA高通量测序研究麸炒前后白术水煎液及多糖对脾虚泄泻型大鼠肠道菌群的影响. 中药药理与临床, 2022, 38(2):136-141.
- 54 Li S S, Qi Y L, Chen L X, *et al.* Effects of *Panax ginseng* polysaccharides on the gut microbiota in mice with antibiotic-associated diarrhea. *Int J Biol Macromol*, 2019, 124:931-937.
- 55 Tang S, Liu W, Zhao Q, *et al.* Combination of polysaccharides from *Astragalus membranaceus* and *Codonopsis pilosula* ameliorated mice colitis and underlying mechanisms. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113280.
- 56 Feng W, Liu J, Tan Y, *et al.* Polysaccharides from *Atractylodes macrocephala* Koidz. Ameliorate ulcerative colitis via extensive modification of gut microbiota and host metabolism. *Food Res Int*, 2020, 138:109777.
- 57 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. 中药药理与临床, 2014, 30(2):12-14.
- 58 张丽萍, 伍荷洁, 舒青龙. 基于“碳源”研究参苓白术散中药多糖对二株肠道拟杆菌体外生长的影响. 天然产物研究与开发, 2018, 30(1):73-78.
- 59 武妍凝, 吴莉, 伍荷洁, 等. 从多糖利用位点的差异表达研究两种健脾中药复方多糖影响脆弱拟杆菌体外生长机制. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(22):1-9.
- 60 林汝堃, 陈嘉慧, 周绮纯, 等. 人参皂苷对抗生素处理小鼠离体小肠平滑肌收缩活动的影响. 时珍国医国药, 2022, 33(4):790-793.
- 61 王凌, 胡慧, 胡镜清, 等. 基于文献研究的脾虚证临床检测指标分析. 时珍国医国药, 2016, 27(1):252-254.

A Review of Studies on Spleen Deficiency Syndrome Based on Intestinal Microflora

ZHANG Kunli¹, LYU Mi¹, HU Jiayan¹, YU Wenxi², QIAO Xiyun¹, WANG Yuxi², WANG Fengyun¹
 (1. Xiyuan Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China;
 2. Graduate School of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: The human gastrointestinal tract is the largest reservoir of bacteria in the body, inhabiting a very complex and active microbial community. Under normal circumstances, the interaction between the intestinal flora and the host maintains a dynamic balance. Spleen deficiency syndrome is a common classic syndrome type in TCM clinical practice. A large number of studies have shown that spleen deficiency syndrome is closely related to intestinal microorganisms, and the balance of intestinal flora is the basis for the normal functioning of the spleen's main transportation and transformation functions. Intestinal flora imbalance can lead to a series of manifestations of spleen deficiency. In addition, intestinal flora is an important medium for the metabolism of polysaccharide components and the effectiveness of traditional Chinese medicine for invigorating the spleen, and traditional Chinese medicine for invigorating the spleen can also play a therapeutic role by regulating the structure and quantity of intestinal flora. This article summarizes the relationship between intestinal flora and spleen deficiency syndrome in physiology, pathology, and the efficacy of traditional Chinese medicine for invigorating the spleen. Based on intestinal flora, the study of spleen deficiency syndrome aims to provide some thoughts and suggestions for revealing the connotation of spleen deficiency syndrome in traditional Chinese medicine.

Keywords: Spleen deficiency syndrome, Intestinal microflora, Polysaccharide, Traditional Chinese medicine

(责任编辑: 李青)