

常见消化系统疾病湿热证微生态研究及思考*

郭本琼, 郑义馨, 牛競斌, 盖 筱, 刘国萍**

(上海中医药大学基础医学院 上海 201203)

摘 要:消化系统疾病湿热证是临床常见的疾病之一,消化道菌群的变化参与了慢性胃炎、溃疡性结肠炎、肠易激综合征及非酒精性脂肪肝等常见消化系统疾病湿热证的发生发展。正常生理状态下,消化道内的菌群相对处于微妙的平衡中,一旦被疾病“扰动”会发生一种特异性偏离状态,表现为中医不同“证候”,并通过不同部位菌群的多样性、丰度、结构等特征改变而客观地反映出来。本文就近20年来常见消化系统疾病菌群湿热证研究相关文献进行梳理,从同病同证和异病同证两个方面对文献中的差异菌群进行比较和分析,从门、属、科3个水平筛选出相同的肠道差异菌群,以期为临床上非侵入性湿热证诊断及疾病治疗方面提供新的切入点。

关键词:湿热证 消化系统疾病 菌群 综述

doi: 10.11842/wst.20220125007 中图分类号: R256.3 文献标识码: A

随着现代人饮食、生活作息及工作等改变,以慢性胃炎、溃疡性结肠炎、肠易激综合征及非酒精性脂肪肝为代表的消化系统疾病发病率出现逐渐增高的趋势。近年来多项研究显示消化道菌群的变化参与了慢性胃炎^[1]、溃疡性结肠炎^[2]、肠易激综合征^[3]及非酒精性脂肪肝^[4]等常见消化系统疾病的发生发展;其中有关湿热证的研究较多,现代组学研究表明菌群微生态变化可能是湿热证的发生与发展的病理机制之一^[5]。人体菌群相当于后天获得的一个重要“器官”^[6],无论是健康或者疾病状态下人体都不可避免地受到体内菌群的影响,寄生于消化道内的菌群通过口、肠与外界相通,菌群结构最易受外界微生物的影响发生改变。正常生理状态下,消化道内的菌群相对处于微妙的平衡中,一旦被疾病“扰动”便会发生一种特异性偏离状态,表现为中医不同“证候”,并通过不同部位菌群的多样性、丰度、结构等特征改变而客观地反映出来。

基于以上事实,进一步研究不同消化系统疾病湿热证与菌群微生态的关系,是预防和治疗消化系统疾

病的一个重要方向。从文献检索看,医学界对于常见消化系统疾病湿热证菌群微生态研究差异较大,表现为大多数学者研究的菌群层级不同,得到的差异菌群也不统一。因此,本文就近20余年国内外研究者开展的慢性胃炎、溃疡性结肠炎、肠易激综合征、非酒精性脂肪性肝病4种消化系统常见疾病的湿热证研究进行梳理,借助同病同证和异病同证2种方式,将湿热证与健康人及其他证型进行比较,从门、属、科3个水平筛选出相同的湿热证诊断高特异性和高灵敏性的肠道菌群标志物,并在此基础上深入探讨文献中得到的微观生物学指标与典型湿热证的宏观四诊信息间的联系,以期为科学理解消化系统疾病湿热证特色内涵提供一种新思路,为湿热证精准诊断及个体化诊疗提供有益的积累。

1 慢性胃炎湿热证

据最新数据统计,国际癌症中心表明胃癌的死亡率已位居全球恶性肿瘤的第三位^[7],故作为胃炎-胃癌的演变过程的初始阶段的慢性胃炎(Chronic gastritis,

收稿日期:2022-01-25

修回日期:2022-03-29

* 国家自然科学基金委员会面上项目(81873236):基于复杂生物网络技术的慢性萎缩性胃炎湿热证诊断模型构建,负责人:刘国萍。

** 通讯作者:刘国萍,博士,研究员,硕士生导师,主要研究方向:中医四诊客观化及证候规范化研究。

CG)备受学术界关注。目前国内CG发病率极其高,基于内镜诊断的CG患病率已接近90%^[8]。现代医学对CG以定期随访为现阶段主要诊疗策略,而近期研究表明舌苔^[9]、胃黏膜^[10]及肠道菌群^[1]可以作为一种干预“靶点”,在预防、诊断和治疗CG湿热证方面发挥作用。

1.1 舌苔菌群

从CG患者黄苔与胃黏膜炎症的形成机制看,热邪使胃黏膜血流速加快并灼伤胃壁脉络,致血溢脉外,出现黏膜血肿、红斑的病理表现。因炎症活动活跃,胃的消化功能削弱,舌苔中丝状乳头和产气微生物大量衍生,唾液分泌减少,进而引起舌的炎性渗出,最终致黄苔的形成^[11]。同样,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)阳性者舌苔黄腻的原因可能是Hp加重胃部炎症,导致消化系统功能障碍、唾液分泌减少,口腔自洁能力下降引起舌苔菌群失调,最终以舌体发炎、渗出、舌苔变黄的表征呈现^[12]。因此舌苔菌群失调可能是CG患者中医热证“黄苔”的主要成因。

另外,研究人员关注到舌苔菌群失调可能是中医湿热证症状“口干”、“口苦”、“口臭”的成因。李梢教授团队2019年发表在*Protein Cell*上的研究发现了CG伴口干、口苦等湿热表型与舌苔中弯曲杆菌的丰度明显相关^[13]。就口苦这一症状发生机制而言,弯曲杆菌主要是通过诱导肿瘤坏死因子(TNF)来调节CG患者口苦症状。由于TNF是一种强效的炎症细胞因子,对苦味具有极强的敏感性,在CG炎症期间患者体内TNF水平随之升高,患者口苦感觉也会随之增强^[14]。王慧雯等^[15]在CAG患者舌苔菌群中发现了链球菌属、韦荣球菌属、纤毛菌属、普氏菌属、口腔杆菌属、口腔毛绒厌氧杆菌和一种未确认种属*Solobacterium moorei*丰度增加。无独有偶,Jiang等^[9]将慢性萎缩性胃炎(Chronic atrophic gastritis, CAG)患者舌苔中4个热OTUs鉴定为*Alloprevotella tannerae*和*Solobacterium moorei*。*Solobacterium moorei*可以通过疏水特性的粘附素粘附在口腔上皮细胞的亲脂性表面分子上^[16],在口腔内产生一种具有气味的生物膜^[17]。此外,*Solobacterium moorei*会代谢出一种有气味的挥发性硫化物(VSCs),这可能是造成CG湿热证患者口臭的关键通路^[18]。近期研究发现,*Solobacterium moorei*结合外源蛋白酶才能产生VSCs^[19],而舌背区域蛋白酶源丰富^[20],利于VSCs产生而散发出腐臭气味^[21]。另外,

CAG患者舌苔6个热OTUs鉴定为*Corynebacterium argenteratense*,20个热OTUs鉴定为*Prevotella nigrescens*、*Capnocytophaga sputigena*^[9]。研究表明*Corynebacterium argenteratense*、*Prevotella nigrescens*、*Capnocytophaga sputigena*是中医热证表现“炎症”(扁桃体炎、牙周炎)的病原体^[22-23]。

1.2 胃黏膜、胃液菌群

在慢性胃炎湿热证与胃黏膜、胃液菌群的临床研究上,研究较多的是(Hp)及胃粘膜乳杆菌(LA)。从中医的病因理论看,Hp属湿热病邪,脾胃湿热证患者Hp阳性率最高^[24-25]。胃中约20%的Hp可附着在胃上皮细胞表面,损伤上皮细胞,引发炎症,促进毒素的传递^[26]。此外,Hp感染也会改变正常的胃黏膜微生物群落结构。李梢团队发现与Hp属同一门的微生物可能在CG患者中发挥着与Hp相似的作用,如与Hp属同一门的*Betaproteobacteria*、*Gammaproteobacteria*在Hp阴性患者的胃液中含有量较高^[12, 27],以往研究证实这2个菌在胃腺癌患者胃液中丰度增加^[28],可以通过脲酶、鞭毛和趋化基因参与了Hp胃上皮的定植^[29-30]。这提示*Betaproteobacteria*和*Gammaproteobacteria*与CG的发生发展有关。这也为解释Hp阴性者却被诊断为CG^[31]、根除Hp的CG患者却无法根治CG^[32]提供新思路。

程明^[10]发现脾胃湿热证患者胃粘膜LA降低,且其数量与Hp感染呈负相关。LA为革兰阳性杆菌,可以通过降低pH值、抑制病原体的脲酶活性发挥抗菌作用^[33],阻止Hp黏附于胃上皮细胞,以保护胃黏膜、预防病原体感染、减轻炎症和调节微生物群^[34]。因此湿热证患者LA数量下降,可能是造成CG湿热证炎症黏膜充血、渗出、水肿、糜烂等炎症改变的原因之一,孙远远^[35]等也印证此观点。有趣的是,LA本属益生菌,可以促进抗炎因子分泌,修复黏膜充血、糜烂的炎症症状^[36]。但Iino等^[37]发现肠道中LA的比例可能与CAG的进展有关,在CAG晚期伴Hp患者中显示出较高的乳酸菌感染率;Columbus发现LA可诱导上皮细胞的炎症损伤,与Hp、链球菌共同推动胃炎的发展,最终导致Hp相关的癌变^[38]。此外,LA可以通过代谢产物上调促炎基因和致癌基因^[39]。另一种观点则认为LA本身在癌变过程中并没有发挥任何重要作用,而是通过改变胃内微生物群落间接促进胃癌的发展^[12]。这些研究不仅改变和加深了对CG疾病发病机制的认识,也为CG的治疗提供了新的靶点。

1.3 肠道菌群

在肠道菌群与CG湿热证的关系上,研究表明具有促炎、潜在促癌活性的菌群的富集可能是引起CG湿热证患者肠道病理体征的主要原因^[1,40]。

杨德才^[1]发现CAG脾胃湿热证患者肠道柔膜菌门丰度降低,拟杆菌属、大肠埃希氏菌属、梭杆菌属、瘤胃球菌属4个菌属丰度升高。柔膜菌门作为肠道中的有益菌群,当其大量降低时,会破坏肠道免疫系统的正常稳态,引发炎症^[41]。拟杆菌的丰度与IL-17A和IL-22水平呈正相关,可能对肠道氧化应激、炎症有一定的影响^[42]。大肠埃希氏菌属则是人和动物肠道中的一种常见杆状细菌,病原性大肠埃希氏菌可以产生特殊的毒力因子,粘附于肠道粘膜上细胞,引起黏膜充血、出血和水肿,使人体产生痉挛性腹痛、炎症性腹泻等症状^[43]。因此,促炎菌属的升高、抗炎菌属的降低影响了肠道炎性小体的信号传导,在大多数情况下,这些炎症介质可以防御细菌、病毒和原虫感染。然而,肠道菌群紊乱使炎性小体活动不受抑制,慢性炎症持续存在,这也是CG发病的分子和病理生理基础^[44]。

同年,姚颖樛^[40]发表了CAG黄腻苔患者肠道罕见小球菌属、普雷沃菌属高于薄白苔,梭杆菌门、单糖菌门丰度少于薄白苔的报道。以上两位学者均发现梭杆菌为CAG湿热证患者肠道差异菌群,梭杆菌属是最常见的一类定植于结肠肿瘤组织的过路细菌,可能是一种潜在的致癌物^[45]。Aleksandar等^[46]认为梭杆菌促肿瘤发展的功能主要是通过募集髓样来源免疫细胞,构建促炎微环境而实现的。CAG属于胃癌的癌前状态,CAG湿热证患者体内的梭杆菌属升高,一定程度上在炎-癌转变过程中起到了预警作用。

2 溃疡性结肠炎湿热证

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是一种病因和病机尚不明确的肠道炎症性疾病^[47],近年发病率持续呈上升态势,流行病学调查显示病程超过30年的患者癌变机率已达30%^[48]。中医认为湿热伏邪化生癌毒发病的过程是溃疡性结肠炎恶性转化的本质^[49],故对UC湿热证的研究于医学界至关重要。认识从微生物组学看,UC湿热证的发病与肠道菌群失调密切相关^[50]。目前对UC湿热证临床研究采集的样本主要是粪便肠道菌群的研究,囊括大肠湿热、脾胃湿热、脾虚湿热3个证型^[51]。

2.1 大肠湿热证

在肠道菌群与大肠湿热证UC临床研究方面,齐君宜^[52]发现大肠湿热证UC患者门水平上拟杆菌门比例低于健康人,而厚壁菌门比例高于健康人。丁庞华等^[52]发现大肠湿热证UC患者肠道以韦荣球菌科、丹毒丝菌科及乳杆菌属为主,阿克曼菌属在UC湿热证患者肠道富集。Zhang等^[53]发现大肠湿热证患者肠道链球菌属增殖,Lachnospirillum降低;周正华等^[54]发现大肠湿热证患者肠道双歧杆菌降低,乳杆菌、肠杆菌和肠球菌增加。故有益菌丰度降低、条件致病菌丰度增加是UC湿热证患者肠道菌群结构改变的总体特征。

此外,学者进行了大肠湿热型与不同证型间的比较。常炳龙^[55]发现大肠湿热证UC患者肠道拟杆菌门、韦荣氏球菌科、巨单胞菌属丰度有异于脾肾阳虚型。杨振寰^[56]发现UC大肠湿热证组肠杆菌/志贺菌属、肠杆菌科、丹毒丝菌科丰度高于脾虚湿阻证组;普拉梭菌属、瘤胃球菌属、微小微单胞菌低于脾虚湿阻证组。基于以上研究,研究者们均认为UC湿热证患者肠道肠杆菌的丰度增加,这与慢性胃炎肠道肠杆菌丰度变化一致。

2.2 其它湿热证型

在肠道菌群与其它湿热证型UC研究方面,陈韵如^[57]发现,脾胃湿热证肠道双歧杆菌明显低于脾气虚证及健康人。李舒^[58]发现UC湿热内蕴组与脾虚湿热组肠道韦荣球菌属、普氏菌属降低;其中湿热内蕴组肠道棒状杆菌和嗜血杆菌比例明显高于脾胃气虚组,脾虚湿热组变形杆菌比例明显高于脾胃气虚组。柯一帆等^[59]发现脾虚湿热证肠道占比前3的菌属为拟杆菌属、栖粪杆菌属、罗斯拜瑞氏菌属。苗斌等^[60]发现UC湿热造模大鼠肠球菌和肠杆菌增加,双歧杆菌、乳杆菌减少,革兰阳性菌/革兰阴性菌比值降低。

唾液菌群易流经胃肠道,可在肠道中检测到属于唾液菌群的细菌的DNA^[61],李丹等^[62-63]在UC湿热证患者唾液、肠道均发现罗氏菌属丰度下降。罗氏菌、拟杆菌、乳杆菌均参与短链脂肪酸(Short-chain fatty acids, SCFAs)的产生过程。SCFAs是UC中研究最多的微生物代谢物,具有抗癌、诱导粘液产生、通过激活炎性小体和产生白细胞介素IL-18调节肠道稳态、减轻肠道炎症、改善肠道屏障完整性等功能^[64-65]。在胃肠道腔内,SCFAs以阴离子形式存在,主要为乙酸、丙酸和丁酸^[66],其中丁酸在维持肠道稳态中具有关键作用^[67],在严重UC患者中,丁酸水平也有显著的下降趋

势^[68]。此外,SCFAs可以通过结合G蛋白偶联受体和抑制组蛋白去乙酰化酶,发挥抗炎活性,阻断炎症疾病的发展和恶化^[69]。SCFAs也可以通过对免疫系统细胞(如T细胞,尤其是调节性T细胞、中性粒细胞和巨噬细胞)进行调节,促进T细胞产生更多的白细胞介素-10,从而发挥抑制炎症的效应^[70]。因此UC湿热证患者的粪便中可产生SCFAs的细菌这3种菌属丰度显著性下降,对于理解UC湿热证患者发病机制和为UC的治疗寻找新靶点都具有重要意义。

3 肠易激综合征湿热证

肠易激综合征(Irritable bowel syndrome, IBS)是在全球范围内流行的功能性肠病,其发病率较高,经流行病学调查显示,全球总体患病率约为11%^[71],国内发病率为5.6%–11.5%^[72],96%的患者常表现为腹痛、腹胀及排便异常^[73]。除了腹部症状外,IBS患者还经常表现出睡眠不佳、头痛、消化不良、疲劳和抑郁的体征^[74]。近年来研究者提出IBS患者体内存在肠道菌群结构改变和小肠细菌过度繁殖等肠道菌群紊乱现象^[75],这些变化可以解释IBS的一些症状,如内脏过敏归因于肠道微生物对宿主免疫系统和肠道屏障功能以及脑-肠轴产生影响。

现阶段基于微生物组学的IBS湿热证研究尚未十分丰富。江月斐等^[3,76–77]发现,IBS湿热证患者肠道革兰阳性杆菌比例低于健康组,革兰阴性杆菌及革兰阳性球菌比例高于健康组,此外肠杆菌、肠球菌、双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌、消化球菌比例高于脾虚组,双歧杆菌、乳杆菌、消化球菌低于脾虚组。陈弋等^[78]推测肠球菌属、梭菌属分别是“湿”、“热”的特征菌属。吴仲文等^[79]将双歧杆菌与肠杆菌数量之比(B/E值)作为肠道定植抗力的指标,B/E值<1,提示IBS患者肠道致病菌增加,微生物定植抗力降低。故IBS湿热证患者泻下急迫、泻下不爽,大便色黄秽臭的症状可能与双歧杆菌数量降低,肠杆菌数量增加所致的肠道炎症反应相关。此外,江月斐等^[80]进行了IBS舌苔菌群的研究,发现湿热证组患者舌苔细菌革兰阴性杆菌和阴性球菌明显高于健康组,革兰阳性杆菌、阳性球菌明显低于健康组。比较这些研究,IBS湿热证患者舌苔菌群多样性明显高于正常组^[80],肠道菌群多样性与正常组无明显差异^[77],这与以往研究有所不同^[81]。因此,并不是所有证型的IBS患者都会出现肠道微生物群多样性降低的现象^[81],常见的是致病菌增加,而有益菌如乳杆

菌和双歧杆菌减少。

此外,研究者们发现微生物与肠道的相互作用外,还能影响宿主的大脑,包括与心理症状有关^[82]。例如,将IBS伴焦虑患者的肠道菌群移植入无菌小鼠,这些小鼠同样出现了焦虑样行为^[83]。在最近的一项人类研究中,IBS患者的微生物群的变化似乎决定了大脑激活的模式^[84]。这些发现有助于整合IBS看似完全不同的脑-肠轴和微生物理论。

4 非酒精性脂肪性肝病湿热证

随着社会经济的不断发展以及人们生活方式的改变,非酒精性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为包括中国在内的世界诸多国家慢性肝病的主要原因^[85]。近期有学者提出可将肠道菌群失调作为NAFLD湿热证严重程度和进展的预测因素^[86]。

在肠道菌群与NAFLD湿热证临床研究方面,很多学者报道了NAFLD湿热证患者肠道需氧菌肠杆菌、葡萄球菌明显增多,厌氧菌拟杆菌、双歧杆菌和乳杆菌明显减少的结果^[4,87–88];在湿热组与其它证型之间的对比上,有研究表明湿热内蕴组肠道酸杆菌门、螺旋菌纲、红螺菌目、腐生螺旋体菌目、克氏菌科、Chitinop、葡萄球菌属均低于肝郁脾虚组^[89–90]。此外,刘西洋^[91]研究发现NAFLD湿热证组肠道梭状芽孢杆菌、乳杆菌、消化链球菌、罗姆布茨菌属丰度减少;普雷沃氏菌、毛螺菌、布劳特氏菌丰度增加。

吴珊珊等^[89]、李文艳^[90]发现NAFLD湿热证中酸杆菌门降低。2021年Nishimura等^[92]、Zhan等^[93]、郭婕^[94]分别报道了肝纤维化、肺纤维化、类风湿性关节炎湿热痹阻证患者肠道酸杆菌门丰度降低;邱静等^[95]报道了湿热型结直肠癌患者的腺瘤组织酸杆菌门的丰度比例低于湿热型结直肠癌的瘤旁黏膜组织。但尚未有文献阐明酸杆菌门丰度降低与具体疾病湿热证间的复杂生物网络,对于酸杆菌门的研究仍待未来进一步探索。

5 讨论

纵观以上文献,可以看出基于微生物组学的消化系统疾病湿热证研究样本主要是粪便、舌苔、胃黏膜部位;使用的方法包括早期传统培养技术(直接涂片镜检法与分离培养法)、宏基因组学技术、第三代长读长测序技术等,目前应用较多的是16S rRNA二代测序

技术;通过湿热证与健康人及其他证型的比较,以此发现湿热证的差异菌群特征。笔者从同病同证和异病同证两方面对文献中的差异菌群进行比较和分析,发现目前报道的常见消化系统疾病湿热证相同差异菌均集中于肠道菌群,具体如下。

(1)同病同证:①门水平上,UC湿热证中发现拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、疣微菌门4个相同的肠道差异菌门;NAFLD湿热证中发现酸杆菌门、放线菌门2个相同的肠道差异菌门。②属水平上,CG湿热证中发现普氏菌属、罗氏菌属2个相同的肠道差异菌属;UC湿热证中发现普氏菌属、链球菌属、乳杆菌属、瘤胃球菌属、双歧杆菌属5个相同的肠道差异菌属;IBS湿热证中发现肠球菌属、乳杆菌属、消化球菌属、肠杆菌属与双歧杆菌属5个相同的肠道差异菌属;NAFLD湿热证发现乳杆菌属、肠杆菌属2个相同的肠道差异菌属。③科水平上,UC湿热证中发现韦荣球菌科、丹毒丝菌科、肠杆菌科3个相同的肠道差异菌科。

(2)异病同证:①门水平上,CG湿热证与NAFLD湿热证均发现肠道柔膜菌门、疣微菌门比例下降;CG湿热证、UC湿热证与NAFLD湿热证中发现1个相同的肠道差异菌门拟杆菌门。②属水平上,CG湿热证、UC湿热证中发现瘤胃球菌属、罗氏菌属、罕见小球菌属、普氏菌属4个相同的肠道差异菌属;UC湿热证、NAFLD湿热证、IBS湿热证中发现乳杆菌属、双歧杆菌属2个相同的肠道差异菌属。③科水平上,CG湿热证、UC湿热证中发现1个相同的肠道差异菌科肠杆菌科;UC湿热证、NAFLD湿热证中发现消化链球菌科、毛螺菌科2个相同的肠道差异菌科。

以上关于湿热证的研究中发现了有益菌的过度增殖也会打破人体微生态平衡状态,这与中医强调“度”、“过犹不及”思想相吻合。因此机体内无论是致病菌、有益菌都可能存在某个阈值以维持复杂生物网络的动态平衡,一旦这种平衡状态被打破,就会以不同疾病、不同的证型反应出来。“证候”是中医学独特的存在根基,众多研究认为^[80,96-97],湿热证的生物学本质确实与机体慢性炎症状态密切相关^[62],肠道菌群可

以通过SCFAs和胆汁酸(BA)直接作用于GLP、PYY和FXR等受体,触发自身免疫过程引起持续炎症刺激^[98]。经查阅相关文献,基于异病同证筛出的差异菌群柔膜菌门^[42]、疣微菌门^[99]、拟杆菌门^[43]、瘤胃球菌属^[100]、罗氏菌属^[101]、普氏菌属^[101]、乳杆菌属^[41]、双歧杆菌属^[102]、肠杆菌科^[103]、消化链球菌科^[101]与免疫炎症反应相关。如在CG湿热证、NAFLD湿热证比例下降的柔膜菌门被证实与肥胖相关生化指标T4呈负相关外,还与循环炎症(IL-1 β)、嗜睡、焦虑行为相关^[104]。综上,菌群失调、代谢紊乱、炎症发生、免疫调节、脑-肠信号通路可能为不同疾病湿热证发生的物质基础,为“异病同治”的可能性提供依据。

但目前研究仍存在一些不足。①疾病菌群研究分布较为不均衡,IBS湿热证尚无相关舌苔菌群研究,NAFLD湿热证目前仅有肠道菌群的研究报道,消化系统湿热证的差异菌群仍然有待进一步挖掘与验证。②在相同疾病的湿热证微生物组学研究中,大多学者研究的菌群层级无法统一,得到的差异菌群也不尽相同。由于肠道、胃黏膜、舌苔菌群种类庞大,作用机制复杂,未来研究中应侧重于同一层级的差异菌群的研究,有利于筛选出与湿热证型相关某一项或几项独特的菌群,辅助未来临床诊断与治疗。③已有研究结论仍缺乏相关实验验证,因此未来需要有足够规模和方法的随机临床试验来评估已发现的差异菌群在消化系统疾病湿热证中发挥的作用。④目前缺乏舌苔菌群与胃肠道微生态失调结合的湿热证发生发展的机制研究。舌苔、胃黏膜、肠道菌群的相互影响会导致菌谱的后续波动。因此,孤立的探讨某一部分的菌群变化机制可能得出不完整的结论。但目前基于高通量测序的对消化系统疾病湿热证患者舌苔、胃黏膜、肠道菌群的关联性研究不多。期待未来可进行多部位菌群结构甚至多组学的关联研究,通过使用一种无创、便捷的早期诊断与监测手段,将微生物群的某些变化作为监测消化系统疾病湿热证进展的替代物,为临床上非侵入性诊断及疾病治疗方面提供新的切入点。

参考文献

- 杨德才.慢性萎缩性胃炎脾胃湿热证肠道菌群特征研究.上海:上海中医药大学硕士学位论文,2019.
- 丁庞华,李军祥,郭一,等.基于高通量测序技术的溃疡性结肠炎大肠湿热证患者肠道菌群多样性的研究.世界科学技术-中医药现代化,2018,20(6):967-973.
- 江月斐,劳绍贤,邝枣园,等.腹泻型肠易激综合征脾胃湿热证与脾

- 气虚证肠道微生态初步研究. 福建中医学院学报, 2005, 15(2):1-3.
- 4 徐立, 符晶, 方芳, 等. 加味茵陈五苓散治疗湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病的疗效及对肠道菌群的影响. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(12):127-132.
 - 5 李沁媚, 李铮, 司红彬. 中药防治湿热证的药效作用及机制研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(14):208-216.
 - 6 O'Hara A M, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*, 2006, 7(7):688-693.
 - 7 Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
 - 8 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见(2017年, 上海). 胃肠病学, 2017, 22(11):670-687.
 - 9 Jiang B, Liang X J, Chen Y, et al. Integrating next-generation sequencing and traditional tongue diagnosis to determine tongue coating microbiome. *Sci Rep*, 2012, 2:936.
 - 10 程明. Hp 相关胃病脾胃湿热证与胃粘膜 LA、Hp DNA 量及舌苔 HSP70、NF- κ B、IL-8 表达的关系. 广州: 广州中医药大学博士学位论文, 2011.
 - 11 Shang Z M, Du Z G, Guan B, et al. Correlation analysis between characteristics under gastroscopy and image information of tongue in patients with chronic gastritis. *J Tradit Chin Med*, 2022, 42(1):102-107.
 - 12 Cui J X, Hou S Y, Liu B, et al. Species composition and overall diversity are significantly correlated between the tongue coating and gastric fluid microbiomes in gastritis patients. *BMC Med Genomics*, 2022, 15(1):60.
 - 13 Cui J X, Cui H F, Yang M R, et al. Tongue coating microbiome as a potential biomarker for gastritis including precancerous cascade. *Protein Cell*, 2019, 10(7):496-509.
 - 14 Feng P, Jyotaki M, Kim A, et al. Regulation of bitter taste responses by tumor necrosis factor. *Brain Behav Immun*, 2015, 49:32-42.
 - 15 王慧雯, 李莉, 李福凤, 等. 慢性萎缩性胃炎患者舌苔菌群的特异性菌属分析. 中国微生态学杂志, 2018, 30(5):497-501.
 - 16 Parahitiyawa N B, Jin L J, Leung W K, et al. Microbiology of odontogenic bacteremia: Beyond endocarditis. *Clin Microbiol Rev*, 2009, 22(1):46-64.
 - 17 Motta L J, Bachiega J C, Guedes C C, et al. Association between halitosis and mouth breathing in children. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011, 66(6):939-942.
 - 18 Ye W, Zhang Y, He M, et al. Relationship of tongue coating microbiome on volatile sulfur compounds in healthy and halitosis adults. *J Breath Res*, 2019, 14(1):016005.
 - 19 de Lima P O, Nani B D, Almeida B, et al. Stress-related salivary proteins affect the production of volatile sulfur compounds by oral bacteria. *Oral Dis*, 2018, 24(7):1358-1366.
 - 20 Mugita N, Nambu T, Takahashi K, et al. Proteases, actinidin, papain and trypsin reduce oral biofilm on the tongue in elderly subjects and *in vitro*. *Arch Oral Biol*, 2017, 82:233-240.
 - 21 Haraszthy V I, Zambon J J, Sreenivasan P K, et al. Identification of oral bacterial species associated with halitosis. *J Am Dent Assoc*, 2007, 138(8):1113-1120.
 - 22 Fernández-Canigia L, Cejas D, Gutkind G, et al. Detection and genetic characterization of β -lactamases in *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens* isolated from oral cavity infections and peritonsillar abscesses. *Anaerobe*, 2015, 33:8-13.
 - 23 Wang L L, Xu D G, Huang Q, et al. Characterization of tonsil microbiota and their effect on adenovirus reactivation in tonsillectomy samples. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(2):e0124621.
 - 24 施丹. 慢性胃炎与胃内菌群关系及中医证候分析. 天津: 天津医科大学硕士学位论文, 2020.
 - 25 李莉, 朱蕾蕾, 孙祝美, 等. 慢性萎缩性胃炎中医证型分布及幽门螺杆菌感染、胃黏膜病理变化情况分析. 上海中医药杂志, 2019, 53(6):20-23.
 - 26 Llorca L, Pérez-Pérez G, Urruzuno P, et al. Characterization of the gastric microbiota in a pediatric population according to *Helicobacter pylori* status. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(2):173-178.
 - 27 Lehours P, Ferrero R L. Review: *Helicobacter*: Inflammation, immunology, and vaccines. *Helicobacter*, 2019, 24:e12644.
 - 28 Hu Y L, Pang W, Huang Y, et al. The gastric microbiome is perturbed in advanced gastric adenocarcinoma identified through shotgun metagenomics. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8:433.
 - 29 Vázquez-Rosas-Landa M, Ponce-Soto G Y, Eguiarte L E, et al. Comparative genomics of free-living Gammaproteobacteria: Pathogenesis-related genes or interaction-related genes? *Pathog Dis*, 2017, 75(5):ftx059.
 - 30 Driscoll C B, Otten T G, Brown N M, et al. Towards long-read metagenomics: Complete assembly of three novel genomes from bacteria dependent on a diazotrophic cyanobacterium in a freshwater lake co-culture. *Stand Genomic Sci*, 2017, 12:9.
 - 31 Shiota S, Thrift A P, Green L, et al. Clinical manifestations of *Helicobacter pylori*-negative gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(7):1037-1046.
 - 32 Mao L Q, Zhou Y L, Wang S S, et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on the gastric microbiome. *Gut Pathog*, 2021, 13(1):60.
 - 33 Franceschi F, Cazzato A, Nista E C, et al. Role of probiotics in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 2007, 12:59-63.
 - 34 Losurdo G, Cubisino R, Barone M, et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(1):139-149.
 - 35 孙远远. 基于数据挖掘赋苔的用药规律及慢性胃炎赋苔肠道菌群的初步探讨. 天津: 天津中医药大学硕士学位论文, 2020.
 - 36 甄小龙, 贺沙沙, 吴丽萍. 微生态疗法治疗婴幼儿轮状病毒腹泻的疗效及对患儿免疫功能的影响. 基础医学与临床, 2018, 38(7):988-992.
 - 37 Iino C, Shimoyama T, Chinda D, et al. Infection of *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis influence *Lactobacillus* in gut microbiota in a Japanese population. *Front Immunol*, 2018, 9:712.
 - 38 Columbus D A, Fiorotto M L, Davis T A. Leucine is a major regulator of

- muscle protein synthesis in neonates. *Amino Acids*, 2015, 47(2): 259–270.
- 39 Gray A L, Coleman D T, Shi R H, *et al.* Monocarboxylate transporter 1 contributes to growth factor-induced tumor cell migration independent of transporter activity. *Oncotarget*, 2016, 7(22):32695–32706.
 - 40 姚颖枏. 慢性萎缩性胃炎薄白苔和黄腻苔患者的肠道菌群特征研究. 上海: 上海中医药大学硕士学位论文, 2019.
 - 41 Xu H M, Ou Z T, Zhou Y J, *et al.* Intestinal mucosal microbiota composition of patients with acquired immune deficiency syndrome in Guangzhou, China. *Exp Ther Med*, 2021, 21(4):391.
 - 42 Liu W, Zhou Y L, Qin Y, *et al.* Quercetin intervention alleviates offspring's oxidative stress, inflammation, and tight junction damage in the colon induced by maternal fine particulate matter (PM_{2.5}) exposure through the reduction of *Bacteroides*. *Nutrients*, 2020, 12(10):3095.
 - 43 尚秋辰. 白术多糖对大肠杆菌腹泻模型小鼠肠道黏膜修复机理研究. 扬州: 扬州大学硕士学位论文, 2017.
 - 44 Man S M. Inflammasomes in the gastrointestinal tract: Infection, cancer and gut microbiota homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(12):721–737.
 - 45 Gao R, Kong C, Huang L, *et al.* Mucosa-associated microbiota signature in colorectal cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(11):2073–2083.
 - 46 Aleksandar D, Chun E, Robertson L, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2):207–215.
 - 47 Marafini I, Sedda S, Dinallo V, *et al.* Inflammatory cytokines: From discoveries to therapies in IBD. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(11): 1207–1217.
 - 48 张慧敏, 韩伟, 杨红, 等. 溃疡性结肠炎相关性结直肠癌患者的临床特点分析. *中华医学杂志*, 2020, 100(8):599–603.
 - 49 崔正易, 闫琨, 刘松江. 基于伏邪理论探讨溃疡性结肠炎相关结肠癌的发病机制. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(11):1715–1716.
 - 50 Pedersen K M, Çolak Y, Vedel-Krogh S, *et al.* Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease in smokers lacks causal evidence. *Eur J Epidemiol*, 2022, 37(7):735–745.
 - 51 惠瑜婷. 溃疡性结肠炎的证型分布规律及其相关因素研究. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2017.
 - 52 齐君宜. 溃疡性结肠炎大肠湿热证与脾虚湿蕴证患者肠道菌群的研究. 上海: 上海中医药大学硕士学位论文, 2016.
 - 53 Zhang Y L, Cai L T, Qi J Y, *et al.* Gut microbiota contributes to the distinction between two traditional Chinese medicine syndromes of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(25):3242–3255.
 - 54 周正华, 冀建斌, 康洪昌, 等. 口服中药联合青赤散灌肠对大肠湿热型溃疡性结肠炎患者肠道菌群影响. 第二十九届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集. 成都, 2017: 535.
 - 55 常炳龙. 大肠湿热证与脾肾阳虚证溃疡性结肠炎患者肠道菌群的差异性研究. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2020.
 - 56 杨振寰. 两种中医证型UC患者炎症反应与肠道菌群和胆汁酸代谢的相关性研究. 北京: 北京中医药大学博士学位论文, 2021.
 - 57 陈韵如. 溃疡性结肠炎脾胃湿热证的微生态研究. 广州: 广州中医药大学硕士学位论文, 2010.
 - 58 李舒. 溃疡性结肠炎虚实证候分型与肠道菌群结构的差异性研究. 咸阳: 陕西中医药大学硕士学位论文, 2015.
 - 59 柯一帆, 马芳笑, 钟继红, 等. 19例不同中医证型溃疡性结肠炎患者肠道菌群的差异性. *中医杂志*, 2019, 60(22):1935–1941.
 - 60 苗斌, 王海芹, 郑树清. 肠宁汤对急性溃疡性结肠炎(湿热证)大鼠免疫功能、细胞炎症因子及肠道菌群的影响. *中国中医急症*, 2019, 28(10):1747–1750.
 - 61 Franzosa E A, Morgan X C, Segata N, *et al.* Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci*, 2014, 111(22):E2329–E2338.
 - 62 李丹, 姚颖枏, 戴彦成, 等. 溃疡性结肠炎薄白苔和黄腻苔患者的肠道菌群特征分析. *上海中医药杂志*, 2020, 54(12):15–20.
 - 63 李丹, 戴彦成, 姚颖枏, 等. 溃疡性结肠炎薄白苔和黄腻苔患者的唾液菌群特征分析. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(6):392–397.
 - 64 Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(4):223–237.
 - 65 Parada Venegas D, De la Fuente M K, Landskron G, *et al.* Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol*, 2019, 10:277.
 - 66 Cummings J H, Pomare E W, Branch W J, *et al.* Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*, 1987, 28(10):1221–1227.
 - 67 Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, *et al.* From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, 2016, 165(6):1332–1345.
 - 68 Zhuang X J, Li T, Li M Y, *et al.* Systematic review and meta-analysis: Short-chain fatty acid characterization in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(11):1751–1763.
 - 69 Liu H, Wang J, He T, *et al.* Butyrate: A double-edged sword for health? *Adv Nutr*, 2018, 9(1):21–29.
 - 70 刘占举, 孙明明. 肠道微生态与炎症性肠病. *中华消化杂志*, 2018, 38(11):758–761.
 - 71 Stanghellini V. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: Beyond Rome IV. *Dig Dis*, 2017, 35:14–17.
 - 72 罗丹妮, 赵妍, 陈颖, 等. 肠易激综合征与性别相关性激素水平及免疫调节因素的关系. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(6):504–508.
 - 73 Houghton L A, Lea R, Agrawal A, *et al.* Relationship of abdominal bloating to distention in irritable bowel syndrome and effect of bowel habit. *Gastroenterology*, 2006, 131(4):1003–1010.
 - 74 Raskov H, Burcharth J, Pommergaard H C, *et al.* Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut Microbes*, 2016, 7(5):365–383.
 - 75 潘相学, 郑昱. 肝脾舒合剂治疗肝热脾虚型便秘型肠易激综合征临床观察. *上海中医药大学学报*, 2012, 26(3):41–43.
 - 76 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. 福建中医学院学报, 2008, 18(4):1-4.
- 77 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. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(3):218-220.
- 78 陈弋, 王琛, 徐秋英, 等. 两种岭南湿热证小鼠模型肠道菌群动态变化的研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(7):2186-2197.
- 79 吴仲文, 李兰娟, 马伟杭, 等. 肠道微生物定植抗力的新指标——B/E值. 浙江预防医学, 2000, 12(7):4-5.
- 80 江月斐, 劳绍贤, 邝枣园, 等. 腹泻型肠易激综合征脾胃湿热证舌苔微生态的初步研究. 陕西中医学院学报, 2005, 28(2):5-8.
- 81 Pimentel M, Lembo A. Microbiome and its role in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(3):829-839.
- 82 Foster J A, Rinaman L, Cryan J F. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*, 2017, 7:124-136.
- 83 De Palma G, Lynch M D J, Lu J, *et al.* Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med*, 2017, 9(379): eaaf6397.
- 84 Labus J S, Hollister E B, Jacobs J, *et al.* Differences in gut microbial composition correlate with regional brain volumes in irritable bowel syndrome. *Microbiome*, 2017, 5(1):49.
- 85 George J, Anstee Q, Ratzu V, *et al.* NAFLD: The evolving landscape. *J Hepatol*, 2018, 68(2):227-229.
- 86 Boursier J, Mueller O, Barret M, *et al.* The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*, 2016, 63(3):764-775.
- 87 王争艳, 李正军. 大黄利胆片对非酒精性脂肪性肝病湿热蕴结证患者血清IL-1RA、IL-1 β 、IL-18水平和肠道菌群的影响. 南京中医药大学学报, 2020, 36(5):762-766.
- 88 李娜, 李进冬, 李阳, 等. 大黄利胆胶囊联合水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪性肝病的疗效及对肠道菌群的影响. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(1):37-39.
- 89 吴珊珊, 李军祥, 李文艳, 等. 非酒精性脂肪性肝炎肝郁脾虚证与湿热内蕴证患者肠道菌群结构特征. 北京中医药, 2019, 38(11):1135-1138.
- 90 李文艳. 基于中医证候研究非酒精性脂肪性肝炎患者肠道菌群的特征性变化. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2018.
- 91 刘西洋. 基于“肠-肝”轴探讨非酒精性脂肪性肝病湿热证的发病机制. 成都: 成都中医药大学博士学位论文, 2020.
- 92 Nishimura N, Kaji K, Kitagawa K, *et al.* Intestinal permeability is a mechanical rheostat in the pathogenesis of liver cirrhosis. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13):6921.
- 93 Zhan S, Li N, Liu C, *et al.* Intestinal fibrosis and gut microbiota: clues from other organs. *Front Microbiol*, 2021, 12:694967.
- 94 郭婕. 类风湿关节炎患者寒热证候与肠道菌群相关性研究. 呼和浩特: 内蒙古医科大学硕士学位论文, 2021.
- 95 邱静, 钱素婷, 曹泽鹏, 等. 大肠湿热型结直肠腺瘤肠道菌群分布规律研究. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(3):187-192.
- 96 谢婧, 周祎青, 郑锋玲, 等. 温病湿热证动物模型中炎症因子与水通道蛋白表达的实验研究. 中华中医药学刊, 2018, 36(9):2163-2166.
- 97 王婷, 郑锋玲, 骆欢欢. 岭南温病湿热证小鼠模型的建立及肠道菌群的研究分析. 中华中医药学刊, 2017, 35(6):1361-1365.
- 98 Rizzetto L, Fava F, Tuohy K M, *et al.* Connecting the immune system, systemic chronic inflammation and the gut microbiome: The role of sex. *J Autoimmun*, 2018, 92:12-34.
- 99 Plovier H, Everard A, Druart C, *et al.* A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med*, 2017, 23(1):107-113.
- 100 Reininghaus E Z, Platzner M, Kohlhammer-Dohr A, *et al.* PROVIT: Supplementary probiotic treatment and vitamin B7 in depression—a randomized controlled trial. *Nutrients*, 2020, 12(11):3422.
- 101 Sung J J Y, Coker O O, Chu E, *et al.* Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*, 2020, 69(9):1572-1580.
- 102 Henrick B M, Rodriguez L, Lakshmikanth T, *et al.* Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell*, 2021, 184(15): 3884-3898.e11.
- 103 Thomas-Rüddel D O, Poidinger B, Kott M, *et al.* Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit Care*, 2018, 22(1):128.
- 104 Fu J F, Wang Y T, Tan S M, *et al.* Effects of banana resistant starch on the biochemical indexes and intestinal flora of obese rats induced by a high-fat diet and their correlation analysis. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9:575724.

Study on the Microecology of Dampness-Heat Syndrome of Common Digestive System Diseases

Guo Benqiong, Zheng Yixin, Niu Jingbin, Gai Xiao, Liu Guoping

(School of Basic Medical Sciences, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Dampness-heat syndrome of digestive system diseases is one of the common clinical diseases. The changes of digestive tract flora are involved in the occurrence and development of the dampness-heat syndrome of digestive system

diseases such as chronic gastritis, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, and non-alcoholic fatty liver disease. Under normal physiological condition, the flora in digestive tract is in relative balance. Once the digestive tract flora is "disturbed" by the disease, there will be a specific deviation state, which is manifested as different "syndromes" of Traditional Chinese medicine, and objectively reflected by the diversity, abundance and structural changes of the flora in different parts. In this paper, related literatures on the study of dampness-heat syndrome of common digestive system diseases in recent 20 years were reviewed. In addition, the differential flora obtained in literature was compared from the same disease and syndrome type and different disease with syndrome type, and the same intestinal differential flora was screened out from the three aspects of phylum, genus and family, hoping to provide a new entry point for clinical non-invasive diagnosis and disease treatment of dampness-heat syndrome.

Keywords: Dampness-heat syndrome, Digestive system diseases, Microbiota, Review

(责任编辑: 李青)