

• 综 述 •

肠道菌群与常见胃肠道疾病关系及中药与微生态制剂治疗方法的研究进展

郭思嘉, 姜东京, 李振岚, 张 桥, 张 丽*

南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心/中药资源产业化与方剂与创新药物国家地方联合工程研究中心, 江苏 南京 210023

摘 要: 基于肠道微生物, 对常见的 3 种胃肠道疾病, 即腹泻、便秘和肠易激综合征的发病原因、特征以及相对有效的治疗手段进行综述, 包括临床上已证实安全有效的中药治疗方法和微生态制剂干预疗法。旨在探讨中药及微生态制剂对以腹泻、便秘、肠易激综合征为典型的胃肠道疾病的作用及其机制, 为更合理、有效地治疗胃肠道疾病提供参考。

关键词: 胃肠道疾病; 肠道微生物; 中药; 微生态制剂; 腹泻; 便秘; 肠易激综合征

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)18-4424-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.18.030

Research progress on relationship between intestinal flora and common gastrointestinal diseases and treatments of Chinese materia medica and microecological preparations

GUO Si-jia, JIANG Dong-jing, LI Zhen-lan, ZHANG Qiao, ZHANG Li

Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, National and Local Collaborative Engineering Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization and Formulae Innovative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Based on intestinal microorganism, this paper reviews the etiology, characteristics, and relative effective treatments of three common gastrointestinal diseases, namely diarrhea, constipation, and irritable bowel syndrome. The treatments include Chinese materia medica and microbiological agents, which have been proved to be safe and effective in clinic. The article aims to explore the role and mechanism of Chinese materia medica and microecological preparations in gastrointestinal diseases by taking diarrhea, constipation, and irritable bowel syndrome as examples, and to provide a reference for the treatment of gastrointestinal diseases more reasonably and effectively.

Key words: gastrointestinal diseases; intestinal microorganism; Chinese materia medica; microbiological agents; diarrhea; constipation; irritable bowel syndrome

腹泻、便秘和肠易激综合征作为临床上常见的胃肠道疾病,严重影响患者的身体健康和生活质量,对于幼儿来说,更是会威胁其正常身体发育甚至生命。宿主的胃肠道,特别是大肠部分,是肠道微生物的主要栖息地,因此胃肠道部分的生理或病理变化势必对肠道菌群产生一定的影响。肠道菌群作为宿主整体的一部分,当其紊乱时,根据中医理论可将宿主临床症状分为“泄泻”“郁症”等,且运用相应的中药治疗效果可观,中药与肠道菌群的关系正在逐渐被揭示。本文将以腹泻、便秘和肠易激综合

征 3 种典型的胃肠道疾病为例,探讨肠道菌群与病症的关系以及运用中医药与微生态制剂调节肠道内环境以实现对症的治疗。

1 肠道菌群与常见胃肠道疾病的关系

1.1 胃肠道疾病的现代医学认识

1.1.1 腹泻、便秘和肠易激综合征(IBS)的特点及病因 腹泻、便秘和 IBS 在临床上的症状大多以排便次数、粪便形状改变为特征,患者病程或长或短,亦会出现病情反复的状况。导致便秘、腹泻及 IBS 的原因多样,但均与肠道内环境紊乱有着密切的联系(表 1)。

收稿日期: 2018-04-19

作者简介: 郭思嘉,硕士研究生,主要从事中药炮制与质量控制研究。Tel: 18851092565 E-mail: gsjmayday@126.com

*通信作者 张 丽,博士生导师,教授,主要从事中药炮制与质量控制研究。Tel: (025)85811519 E-mail: zhangliguanxiong@163.com

表 1 腹泻、便秘和肠易激综合征的特点及病因

Table 1 Characteristics and causes of diarrhea, constipation, and irritable bowel syndrome

名称	临床症状	常用分类	主要病因
腹泻	排便次数增多、粪便质地稀薄、水分增加，或带有黏液、脓血及未消化食物等 ^[1]	按病程长短分为急性腹泻和慢性腹泻 ^[2] ；按病理为分泌性腹泻、渗出性腹泻和渗透性腹泻 ^[3]	生物因子感染（柯萨奇病毒 ^[4] 、诺瓦克病毒 ^[5-6] 、埃可病毒 ^[7-8] 等，致泻性大肠埃希菌 ^[9-10] 、志贺菌 ^[11-12] 、副溶血性弧菌 ^[13] 、沙门氏菌 ^[14] 等，寄生虫 ^[15] ）；肠道菌群失调（抗生素引起、胃肠功能紊乱 ^[16] 、其他疾病并发症）；食物过敏等 ^[17-18]
便秘	每周排便少于 3 次、粪便干结和（或）排便费力、排出困难	按病程长短可分为急性便秘和慢性便秘	肠道菌群失调；器质性疾病（如结肠梗阻性病变、肛门或直肠附近疼痛性病变、巨结肠等）；药物副作用（如氢氧化铝、硫酸铝等）；其他因素（饮食摄入过少，情绪改变等）
IBS	腹部不适、腹痛并伴有排便习惯和大便性状改变	根据罗马 IV 诊断标准分为腹泻型、便秘型、混合型 and 未定型 4 个亚型 ^[19]	可能与肠道菌群失调、肠道动力异常、内脏高敏感、肠道黏膜免疫和炎症反应、遗传因素、心理因素、肠道感染、脑-肠轴功能紊乱等多种因素有关 ^[20-22]

1.1.2 腹泻、便秘和 IBS 与肠道内环境的关系 正常人体的肠道菌群包括厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、梭菌门、放线菌门、疣微球菌门等，共同维持肠道内环境的稳态。当肠道内环境紊乱时，致病菌及其释放的内毒素增加会使肠黏膜生物学屏障受到损伤，致病菌及其抗原释放多种活性物质易使患者出现腹泻、便秘和肠易激综合征等胃肠道疾病。

（1）肠道菌群紊乱导致腹泻：研究显示肠道菌群失调导致功能性腹泻的机制主要有 3 方面原因^[23]：其一为肠道菌群失调时，有益菌减少，而致病菌及其抗原释放多种活性物质增加肠道蠕动，导致腹泻发生；其二为胃酸分泌减少时，会出现结肠内菌群（如类杆菌、双歧杆菌、肠球菌等厌氧菌）异位，部分上移并定植于小肠的状况，此类细菌若在小肠过度生长，其大量滞留在小肠的水解产物影响到甘油单脂和脂肪酸的吸收，导致并加重腹泻；其三为长期腹泻会进一步加重肠菌群失调而加剧腹泻，形成一种恶性循环的状态。造成肠道菌群失调的因素也很多，如抗生素由于打乱了肠道菌群的平衡状态而被认为是药源性腹泻的罪魁祸首。研究表明，长期使用第 3 代头孢菌素及与其他抗菌药物联用的患者中抗生素相关性腹泻的发生率在 50% 以上^[24]。长期暴露于广谱抗菌药物，尤其是克林霉素、氟喹诺酮类和第 3 代头孢菌素患者极易出现艰难梭菌（CD）感染，CD 长期以来被认为是人类肠道的正常菌群，若产毒素 CD 过度繁殖则会导致肠道菌群失调，同时释放毒素引起感染^[25]，当肠道菌群失调

后，CD 进一步繁殖，最后导致腹泻或假膜性结肠炎等疾病^[26]，而且菌群产生的代谢物琥珀酸会引起并扩大疾病^[27]。

生物因子感染会使肠道菌群失调，外来病原菌占比增加，造成腹泻。如大肠埃希菌中携带致病基因的部分菌株（即致泻性大肠埃希菌）易寄生于牛的肠道，若摄入受感染的乳品或肉制品，则会引起腹泻，此类病菌是导致腹泻的主要致病菌^[28-29]。其中，肠致病性大肠埃希菌是引起婴幼儿腹泻的重要细菌性病原体，是一种能导致人体多系统感染的粪-口途径传播的肠道致病菌^[9]，患者常表现为水样便和脱水^[10]。当环境卫生和个人卫生习惯不良时，易感染志贺菌造成腹泻，且以福氏志贺菌为主（血清型福氏 f2a 最常见），宋内志贺菌其次^[11]，临床上常表现为发热、腹泻、腹痛等，少数可出现严重脱水、休克^[12]。副溶血性弧菌是细菌性食源性疾病常见的致病因子，进食被其污染的食物可出现腹痛、腹泻等症状^[13]。由于小儿免疫力低下且卫生习惯不良，轮状病毒易侵入小儿肠道内部，并在小肠上皮细胞中复制，造成上皮细胞坏死或呈空泡样，从而使婴幼儿出现腹泻^[30]。此外，诺瓦克病毒体外细胞培养研究发现诺瓦克病毒可在体外环境下感染人类 B 细胞，并可在肠道细菌的帮助下增强感染力^[31]。

某些疾病的发生会引起肠道菌群紊乱。糖尿病性腹泻是常见糖尿病并发症之一，临床上常出现间歇性腹泻的症状^[32]，研究认为糖尿病患者由于长期糖代谢紊乱，自主神经病变所致胃肠动力异常，造

成肠道菌群紊乱,进而影响其消化吸收功能而形成腹泻^[33]。

对肠道进行手术也会导致肠道菌群失调而引起腹泻。首先手术对患者免疫力造成一定打击,其次术后大剂量、长期、联合使用广谱抗生素,造成肠道菌群进一步紊乱、易位,破坏肠道生物屏障功能,导致肠道功能紊乱,从而引起感染而导致腹泻^[34-35]。

(2) 肠道菌群紊乱导致便秘:生活习惯、饮食结构的改变都有可能造成肠道菌群组成和多样性的改变,由此引起便秘等症状,而便秘也会加重肠道菌群的失调。研究发现便秘患者肠内益生菌占比减少,菌群多样性降低。Zhao 等^[36]对成人慢性便秘患者的粪便进行培养,发现相对于正常成人来说,便秘患者粪便中双歧杆菌属和乳酸杆菌属数量均显著减少,而潜在致病菌数量增加。便秘患儿的粪便中普雷沃氏菌的丰度显著降低,厚壁菌门增加,肠道菌群的组成和多样性方面与非便秘儿童相比存在差异^[37]。黄林生等^[38]研究发现便秘患者与健康人群的肠道菌组成在门和属水平均存在显著差异。在门水平,便秘患者肠道中放线菌门丰度显著增加而变形菌门丰度显著降低,在属水平发现 20 个菌属存在差异。

此外,肠蠕动失常、肠功能紊乱也是便秘不可忽视的原因。先天性巨结肠类缘病^[39]、食物耐受不良性直肠炎^[40]、肠黏连^[41]、慢性阑尾炎^[42]等器质性病变,或者氢氧化铝^[43]、硫酸铝^[44]、洛哌丁胺^[45]等作用于胃肠道的药物也会使肠蠕动减慢,正常的排便反射减弱或消失,故也可导致便秘。

(3) 肠道菌群紊乱与 IBS: IBS 的病因尚不明确,但是越来越多的实验研究和临床资料发现肠道微生态失衡和 IBS 有密切关系。早期研究显示无菌大鼠存在胃肠运动功能紊乱的现象,而向无菌大鼠肠内植入正常菌群后其胃肠功能也随之恢复,而给无菌大鼠植入益生菌也对其胃肠运动有促进作用。因此,肠道微生物对胃肠道功能有重要的作用。Si 等^[46]对 IBS 患者粪便的乳杆菌、双歧杆菌、拟杆菌、肠杆菌科肠杆菌和肠球菌进行分析发现,IBS 患者的双歧杆菌比例明显降低,肠杆菌比例明显升高,平均微生物定植抗性(CR)小于 1,肠道定植抗力较弱。Malinen 等^[47]通过实时定量 PCR (qRT-PCR) 方法测定各亚型 IBS 患者的粪便样本发现,腹泻型患者粪便中乳杆菌属数量减少,而便秘型患者粪便中韦永氏球菌属数量增加,IBS 患者粪便中拟梭菌属及链状双歧杆菌属数量减少。Khalesi^[48]对 IBS

患者的粪便进行检测,结果表现为乳酸杆菌减少、大肠埃希菌和双歧杆菌所占比例下降。这表明 IBS 与肠道菌群失调有一定的相关性。肠道微生物参与 IBS 发病的机制可能有 4 个方面^[49]:其一通过先天性或获得性方式影响肠道黏膜免疫功能;其二影响肠道黏膜的屏障功能和改变肠道通透性;其三影响肠道神经系统和中枢神经系统功能;其四肠道菌群的代谢产物(如 H₂、CO₂ 等气体,乙酸、丙酸、丁酸等有机酸)可以影响肠道感觉运动功能。

此外,研究亦发现 IBS 与肠道动力异常、内脏高敏感、肠道黏膜免疫和炎症反应、遗传因素、心理因素、肠道感染、脑-肠轴功能紊乱等多种因素有关^[50-51],但具体原因和病理机制还有待深入研究。

1.2 胃肠道内环境及病变的中医学认识

1.2.1 肠道内环境的中医学认识 随着中医药研究不断深入,中医药与肠道微生物的本质联系也正在逐步被揭示。肠道微生物是宿主不可忽视的一部分与中医学理论中的“整体观”相一致;而“阴阳学说”也包含着肠道微生物中有益菌和有害菌此消彼长的状态;“脏腑理论”中“肺与大肠相表里,心与小肠相表里”则是阐述了中医对肠道及肠道菌群的认识。而当肠道菌群失调时,宿主症状与中医“脾虚证”的临床表现相一致,为中医治疗肠道菌群失调提供了理论依据^[52]。

1.2.2 胃肠道疾病的中医学认识 腹泻在中医理论中统归于“泄泻”范畴,其病因有外感邪气、内伤饮食或脾胃虚弱,六淫外邪乘虚而入,从而损伤脾胃发生泄泻。“夫泄泻之本,无不由于脾胃”。脾主运化,若伤脾乃至脾虚,则水反为湿,谷反为滞,精华之气不能输化乃合污而下,形成泄泻^[53]。

中医理论认为,便秘的表现成因虽属大肠传导失常,但其与脾胃等脏腑的功能失调有关。若阳明胃热过盛,则热灼津液、津伤液耗,致使肠道失润;脾气不足则气虚而传送无力;肝气郁结则“气内滞而物不行”;肾阴不足则肠失濡润,肾阳不足则阴寒凝滞,津液不通。这些脏腑的失调皆可成为便秘原因^[54]。

中医理论中没有肠易激综合征病名的记载,主要根据患者临床表现多将其归于“泄泻”“腹痛”“便秘”“痛泻”“肠郁”“郁症”等。一般认为,IBS 的病因可概括为外邪犯肺、肝郁气滞、脾胃虚弱、阳气不足等,主要证候为脾气虚、肝经郁滞、心阴不足、气滞、阳虚等^[55]。

2 基于肠道菌群对常见胃肠道疾病的治疗作用

2.1 中药对常见胃肠道疾病的治疗作用

2.1.1 中药对腹泻的治疗作用 在中医理论中,腹泻主要是由于脾失健运、内伤饮食、外感六淫等引起,因此,有化湿健脾、清热解毒功效的中药常用于治疗腹泻。

补气健脾类中药可以治疗由于脾失健运、气虚等引起的腹泻。参苓白术散有补脾胃、益肺气的功效,可明显改善腹泻患者的粪便性状和泄泻脱水的状况^[56]。同时,对于应用抗生素而导致肠道菌群失调小鼠模型,参苓白术散在抑制致病菌或条件致病菌过度增殖的同时也促进了肠道益生菌乳酸杆菌、双歧杆菌等生理性细菌的增殖^[57],对肠道菌群失调有一定的调整作用。刘昌岩^[58]发现化湿止泻汤治疗功能性腹泻效果显著,且有利于促进患者各项临床症状及体征的消退,不良反应发生率低。郭云霞等^[59]发现益生菌和黄芪提取液联用能显著抑制抗生素与致病大肠杆菌诱导的肠道菌群失调性腹泻小鼠模型中大肠杆菌和沙门氏菌,增殖乳酸杆菌和双歧杆菌,促进肠黏膜损伤的恢复和免疫机能恢复,最终降低腹泻率。

对于外感六淫邪气所导致的腹泻,清热类中药常有良好的效果。白头翁作为清热解毒的常用药,对轮状病毒和大肠杆菌混合感染性腹泻有良好的预防效果^[60]。苦参性寒,有清热燥湿的功效,其提取液可明显减轻被肠致病性大肠杆菌标准株感染的小鼠的腹泻症状,改善其肠道的病理表现,治疗效果良好^[61]。葛根能解表退热、升阳止泻,张丹等^[62]发现葛根能缓解番泻叶引起的腹泻,且煨葛根的止泻作用强于生葛根。

2.1.2 中药对便秘的作用 中医理论认为,便秘实证与患者体内积滞有关,而便秘虚症则与患者体虚有关,因此针对不同类型的便秘常用一些泻下药或者补虚药来对症治疗。

对于便秘实证,中医常运用泻下药或润下药进行治疗。杜丽娟等^[63]发现大黄可加快洛哌丁胺所致便秘大鼠肠道传输。吴怡等^[64]研究结果表明大黄敷脐能促进肠道传输和肠液分泌,改善慢传输型便秘,且敷脐效果优于灌胃。何群等^[65]研究显示,给予生大黄粉有助于胃肠功能的改善,保护肠道内菌群微生态平衡,减少肠道细菌易位。

由体虚引起的便秘,常用补虚药或补虚配合泻下药来治疗,在促进肠蠕动、减轻有害菌影响的同

时,利用中药的补益类成分对肠道菌群失调起到转归作用。对于脾虚慢传输型便秘模型小鼠,补中益气汤能提高小鼠粪便含水率及肠道推动率,改善便秘症状^[66]。补中益气汤的君药黄芪中所含的多糖经药效学实验证明对调节小鼠肠道菌群平衡有重要作用^[67],而臣药之一的党参则被证明能显著提高肠道乳杆菌水平并降低大肠杆菌水平,对肠道菌群有较好的调节作用^[68]。

2.1.3 中药对 IBS 的作用 IBS 在临床上常出现腹泻或便秘的表现,因此利用中医辨证属“便秘”“腹痛”“泄泻”和“郁证”等范畴,发病部位位于肠部,病机是肝脾不和、脾胃虚弱和脾肾阳虚^[69],合理利用中药治疗对 IBS 有一定的作用。

对于 IBS 患者,肠内菌群失调严重则会加重病情。用于治疗 IBS 的方剂中常含有扶正祛邪作用的单味药,能促进益生菌、抑制有害菌,帮助实现肠道菌群的再次平衡。宫临征^[70]发现补中益气汤可通过调节体内 5-羟色胺(5-HT)、P 物质(SP)、生长抑素(SS)、神经肽 Y(NPY)水平来改善患者腹痛、腹胀、便秘症状,提高 IBS 的治疗效果。方中的君药为黄芪,研究显示黄芪多糖能使大鼠肠道内有益菌含量明显上升,有害菌含量下降,肠道菌群比例恢复正常^[71];方中的白术作为臣药扶植有益菌的作用也十分明显^[72]。

2.2 微生态制剂对常见胃肠道疾病的治疗作用

微生态制剂包括益生菌、益生元和合生元 3 类,其中临床上应用最广泛的是益生菌,常用益生菌包括双歧杆菌、肠球菌和乳酸杆菌等。利用微生态制剂可抑制有害菌的增殖,修复肠黏膜的生物学屏障功能,帮助失调的肠道菌群恢复稳态,有利于胃肠道功能恢复正常,且具有安全性。

2.2.1 微生态制剂对腹泻的治疗作用 微生态制剂能促进有益菌,抑制有害菌,治疗腹泻的症状。田芬等^[73]研究发现,乳酸杆菌和动物双歧杆菌对致病菌大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和沙门氏菌均有不同程度的抑制作用,能改善动物肠道功能、促进动物生长和预防疾病。Andresen 等^[74]给予功能性腹泻患者每天口服 2 粒冻干乳酸杆菌胶囊,4 周后 50% 的患者症状完全缓解,且粪便性状明显改善、排便次数明显下降。张军丽等^[75]对蓖麻油致腹泻小鼠模型进行研究,发现复合菌与荔枝多酚联用的抗腹泻和抗氧化效果良好。

微生态制剂能通过促进肠黏膜免疫力提高来改

善症状。姜慧萍等^[76]发现含蜡样芽胞杆菌的四联活菌片对抗生素联合伤寒沙门菌和志贺菌诱导的腹泻小鼠具有治疗作用,且对肠道菌群的调整作用比三联活菌片效果更佳,能显著促进腹泻小鼠肠黏膜局部免疫力的提高。李少澍等^[77]研究发现布拉氏酵母菌应用于新生儿感染性肺炎继发腹泻的治疗,可明显提高临床治疗总有效率,降低不良反应的发生,具有较好的安全性;张莉萍^[78]对小儿肺炎继发腹泻患儿给予布拉氏酵母菌预防治疗,效果较为理想。

2.2.2 微生态制剂对便秘的治疗作用 微生态制剂可通过调节肠道菌群促进肠蠕动来治疗便秘。有研究表明摄入的纤维成分经过肠道菌群的发酵作用可以生成短链脂肪酸,具有抗炎和促进结肠运动的作用^[79]。Ojetti 等^[80]进行的对照试验显示经过乳酸杆菌治疗的功能性便秘患者平均每周增加的肠蠕动次数较安慰剂组有显著差异,且乳酸杆菌组每周排便次数明显增加,且无不良反应发生。Dimidi 等^[81]分析发现,益生菌能够减少患者肠道传输时间、增加每周排便的次数,其中双歧杆菌能促进肠道运动,而乳酸杆菌能够改善粪便的黏稠程度。曹永强等^[82]给予盐酸咯哌丁胺所致便秘的小鼠副干酪乳杆菌 N1115 发酵乳,比较不同组小鼠粪便中的短链脂肪酸、远端结肠的组织形态、结肠中的肠间质细胞等,说明副干酪乳杆菌 N1115 发酵乳能通过提高肠间质细胞(ICC)活性,促进肠道蠕动,有效缓解小鼠的便秘症状。

微生态制剂能修复“生物学屏障”,改善肠道内环境来治疗便秘。邱艳玲^[83]研究发现,慢性功能性便秘患者服用双歧三联活菌胶囊后肠道内有益菌大量繁殖,能形成菌群屏障阻挡有害病菌进入,从而改善胃肠环境,减少毒素的产生,有效治疗慢性功能性便秘。赵丹丹等^[84]研究显示对于老年慢性功能性便秘患者,补充双歧杆菌四联活菌等益生菌制剂,可有效解决老年慢性功能性便秘患者腹痛、腹胀、排便困难及食欲减退等症状,其疗效优于服用莫沙必利等促胃肠动力药。

2.2.3 微生态制剂对 IBS 的治疗作用 IBS 患者的肠道菌群均有一定程度的失调,而利用微生态制剂使其在维持肠道微生物群的平衡、重塑肠道内环境、改善 IBS 患者腹部症状、抑制免疫系统活化、减轻内脏高敏感性等方面发挥作用^[85],以达到缓解并治疗 IBS 的作用。

李一等^[86]发现乳酸菌素片联合马来酸曲美布

汀片可改善混合型 IBS 的临床症状,调节血清胃肠激素水平。王雪光^[87]则发现金双歧和泽马可联合治疗效果优于单用效果,且安全性良好。Kwak 等^[88]研究发现,口服两歧双歧杆菌、乳酸双歧杆菌、长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、嗜热链球菌 4 周后,大部分患者小肠细菌过度生长状况消失,肠道通透性得到改善,IBS 患者腹泻症状得到缓解。对于便秘型 IBS 患者,研究表明乳酸双歧杆菌可改善粪便硬度、提高排便次数及结肠蠕动、减少肠道运输时间等,由此改善便秘症状^[89]。

3 结语

腹泻、便秘和 IBS 作为临床上常见的胃肠道疾病不仅对人体健康产生不良影响,而且严重降低了生活质量。对于幼儿来说,更是会影响其正常身体发育,甚至威胁生命。人体的肠道健康、肠道微生物的稳定与此息息相关^[90]。

肠道微生态失调是胃肠道疾病的常见病因,可由多种因素诱导发生,但目前的研究还不能明确说明肠道微生物失调导致胃肠道疾病的机制,同时,肠道菌群与宿主的相互作用也尚未解释清晰。近些年,中药由于其安全、有效且副作用小的特点广泛应用于临床,然而,中药中所含的化学成分种类繁多,并且在实际运用中常配伍使用,更增添了其作用的复杂性和多样性,为探讨其作用机制增加了难度。

对于肠道微生物失调而引起的胃肠道疾病,合理使用中药和微生态制剂的效果已被量证实,因此,中药或微生态制剂与肠道微生物的相互作用机制和代谢途径需要进一步的研究。基于 LC-Q-TOF、GC-Q-TOF 等化学分析手段与高通量测序技术、qRT-PCR 技术,将肠道菌群与宿主整体代谢相结合,寻找影响肠道代谢的主要菌群/菌株,多靶点、多途径考察中药对胃肠道疾病的作用机制,特别是对肠道菌群结构及功能的影响途径,探寻“肠道菌群-宿主共代谢”相关的内源性代谢物以及作用通路,并从酶途径来考察肠道菌群对中药成分的转化,这些研究将为揭示中药和微生态制剂调整肠道菌群的作用本质,更加安全、有效地应用于临床胃肠道疾病治疗提供坚实的实验基础。

参考文献

- [1] 牛巍巍, 张晓岚. 腹泻的诊断和初步处理 [J]. 临床荟萃, 2018, 33(1): 87-88.
- [2] 刘凤奎. 腹泻的临床诊断思路 [J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(1): 21-22.

- [3] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学 [M]. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [4] 张素兰, 张霞平. 柯萨奇病毒感染临床表现的多样性 [J]. 中国医学文摘: 儿科学, 2007(2): 87-89.
- [5] 田力, 周娜, 马丽娟. 舰船诺瓦克病毒流行现状及预防控制研究进展 [J]. 海军医学杂志, 2012, 33(6): 431-432.
- [6] 费怡, 薛曹怡, 朱渭萍, 等. 2起诺瓦克病毒性腹泻家庭集聚性爆发调查 [J]. 上海预防医学, 2011, 23(6): 269-270.
- [7] 邱旻, 郑雪燕, 柯雪梅, 等. 广州和厦门鼠类携带3种致腹泻病毒检测分析 [J]. 中国公共卫生, 2018, 34(3): 438-441.
- [8] 徐文国, 陈聪, 张建陶, 等. 一起以急性胃肠炎为表现的埃可病毒9型感染暴发调查 [J]. 实用预防医学, 2017, 24(8): 961-963.
- [9] Croxen M A, Law R J, Scholz R, et al. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli* [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2013, 26(4): 822-880.
- [10] 杨春利, 张顺先, 艾琳, 等. 昆明市腹泻人群肠致病性大肠杆菌流行特征研究 [J]. 中国人兽共患病学报, 2017, 33(4): 321-325.
- [11] 张倩, 孙玉国, 申丽. 济南市第四医院186株志贺菌属菌群分布及耐药性分析 [J]. 现代预防医学, 2017, 44(3): 507-510.
- [12] 高璐, 张维. 2008—2014年天津市细菌性痢疾流行病学特征及志贺菌检测结果分析 [J]. 天津医药, 2017, 45(6): 651-656.
- [13] 林云, 孙杨明, 罗建勇, 等. 副溶血性弧菌散发感染危险因素的病例对照研究 [J]. 预防医学, 2017, 29(11): 1123-1126.
- [14] 朱春玲, 赵雪芹, 王磊, 等. 抗菌肽JH-3治疗沙门氏菌感染的效果评价 [J]. 微生物学通报, 2017, 44(12): 2981-2987.
- [15] 娄元霞, 陈恩富. 感染性腹泻的流行病学研究进展 [J]. 浙江预防医学, 2010, 22(3): 17-20.
- [16] 赵巧红, 贾琪. 加味葛根芩连汤直肠滴注联合推拿手法治疗小儿秋季腹泻疗效观察 [J]. 中国初级卫生保健, 2014, 28(2): 113-115.
- [17] 侯安存. 乳糖不耐受的诊治进展 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(2): 204-207.
- [18] 黄铖铖. 长双歧杆菌BBMN68治疗婴儿CMPA腹泻的效果及对EOS、IgE及白介素水平的影响 [J]. 泰山医学院学报, 2018, 39(1): 32-34.
- [19] 姚欣, 杨云生, 赵卡冰, 等. 罗马III标准研究肠易激综合征临床特点及亚型 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(5): 563-566.
- [20] 魏艳红, 张丽艳. 肠易激综合征致病因素及护理干预的研究进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(12): 215-218.
- [21] 韩亚飞, 王允亮, 李军祥. 腹泻型肠易激综合征发病机制及中药干预研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(1): 114-117.
- [22] 杜海涛, 陈峥, 万军. 肠易激综合征的病理机制研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(1): 85-88.
- [23] 李岩. 慢性腹泻与肠道菌群失调 [J]. 中国实用内科杂志, 2003, 23(10): 584-586.
- [24] 李玖军. 儿童抗生素相关性腹泻: 旧题新说 [J]. 国际儿科学杂志, 2014, 41(6): 656-663.
- [25] 程敬伟, 刘文恩, 马小军, 等. 中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识 [J]. 协和医学杂志, 2017, 8(Z1): 131-138.
- [26] Hunt J J, Ballard J D. Variations in virulence and molecular biology among emerging strains of *Clostridium difficile* [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2013, 77(4): 567-581.
- [27] Ferreyra J A, Wu K J, Hryckowian A J, et al. Gut microbiota-produced succinate promotes *C. Difficile* infection after antibiotic treatment or motility disturbance [J]. *Cell Host Amp Microbe*, 2014, 16(6): 770-777.
- [28] 高昆, 赵雪涛, 韩倩, 等. 肠道感染中致泻性大肠埃希菌的检测及流行情况分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(7): 853-854.
- [29] 卜雪瑞. 肠道感染致泻性大肠埃希菌的检测与流行探究 [J]. 首都食品与医药, 2017, 24(20): 152-153.
- [30] 张志伟. 炎琥宁注射液对小儿轮状病毒腹泻的治疗及对患儿心肌酶的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(12): 1431-1433.
- [31] Jones M K, Watanabe M, Zhu S, et al. Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells [J]. *Science*, 2014, 346(6210): 755-759.
- [32] 黄松涛, 苏艳华. 马来酸曲美布汀联合双歧三联活菌胶囊对糖尿病性腹泻患者肠道菌群的影响 [J]. 中国社区医师, 2018, 34(2): 45-46.
- [33] 向旭, 朱海杭. 糖尿病便秘的发病机制及治疗进展 [J]. 临床消化病杂志, 2013, 25(4): 251-252.
- [34] 穆英, 宋岩, 那迪. 直肠癌患者肠道微生态与术后腹泻的护理 [J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(4): 431-433.
- [35] 韩凤昭, 李振知. 抗生素相关性腹泻的危险因素分析及治疗对策 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(9): 1239-1241.
- [36] Zhao Y, Yu Y B. Intestinal microbiota and chronic constipation [J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1-8.
- [37] Koppen I J, Benninga M A, Tabbers M M. Is there a role for pre-, pro- and synbiotics in the treatment of

- functional constipation in children? A systematic review [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 63(Suppl 1): S27-S35.
- [38] 黄林生, 高仁元, 严雪冰, 等. 慢性功能性便秘患者的肠道菌群分析 [J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2017, 6(2): 121-126.
- [39] 刘兴强, 李超, 赵永捷. 成人先天性巨结肠类缘病合并急性肠梗阻 5 例 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2017, 23(6): 677-678.
- [40] Carroccio A, Scalici C, Maresi E, 等. 慢性便秘与食物耐受不良: 一种直肠炎导致便秘的模型 [J]. 世界核心医学期刊文摘: 胃肠病学分册, 2005(7): 56-57.
- [41] 许建勇. 解粘通便方治疗肠粘连之便秘 [J]. 中外医疗, 2008(12): 61.
- [42] 刘福和. 小儿慢性阑尾炎致便秘 5 例治疗体会 [J]. 中外医疗, 2008(12): 32.
- [43] 靳婷. 便秘是氢氧化铝最常见的不良反应 [J]. 首都医药, 2006(13): 26.
- [44] 陈芳, 石米扬. 硫酸铝致便秘作用机制的研究 [J]. 中国药师, 2004, 7(8): 601-602.
- [45] 黄小丽, 陈琳, 陈晨, 等. 3 种便秘模型的比较研究 [J]. 四川动物, 2015, 34(1): 111-116.
- [46] Si J M, Yu Y C, Fan Y J, *et al*. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(12): 1802-1805.
- [47] Malinen E, Rinttil T, Kajander K, *et al*. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(2): 373-382.
- [48] Khalesi M. How probiotic reduce symptoms of irritable bowel syndrome? [J]. *Int J Pediatr*, 2014, 2(2): 29.
- [49] Lee K N, Lee O Y. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(27): 8886-8897.
- [50] 韩亚飞, 王允亮, 李军祥. 腹泻型肠易激综合征发病机制及中药干预研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(1): 114-117.
- [51] 杜海涛, 陈峥, 万军. 肠易激综合征的病理机制研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(1): 85-88.
- [52] 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.
- [53] 郑军. 小儿腹泻的中医理论与临床方药筛选 [J]. 北京中医, 1996(5): 61.
- [54] 张惠卿, 尹逊香. 便秘的分类及中医治疗原则 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2005, 3(10): 31-32.
- [55] 刁俊杰. 肠易激综合征中医证治的现代文献系统评价研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [56] 蒲海波. 参苓白术散治疗小儿秋季腹泻临床疗效观察 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(11): 114-115.
- [57] 董开忠, 高永盛, 秦宁恩加, 等. 参苓白术散对抗生素引起肠道菌群失调小鼠的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(1): 154-157.
- [58] 刘昌岩. 化湿止泻汤治疗功能性腹泻的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2018, 13(4): 75-76.
- [59] 郭云霞, 尹艳军, 郝庆红, 等. 益生菌与黄芪提取液联合对腹泻模型小鼠肠道功能的影响 [J]. 中国兽医杂志, 2015, 51(7): 30-32.
- [60] 刘颖, 徐倩倩, 薛晓阳, 等. 白头翁素对腹泻小鼠肠黏膜修复因子 EGFR 和 TGF β 1 的影响 [J]. 畜牧兽医学报, 2013, 44(3): 475-480.
- [61] 吴蕊, 余新超. 苦参提取液对肠致病性大肠杆菌感染小鼠的疗效研究 [J]. 现代医药卫生, 2015, 31(5): 665-667.
- [62] 张丹, 祝伦伦, 徐敏, 等. 葛根煨制前后的止泻作用及机理 [J]. 中成药, 2014, 36(10): 2140-2144.
- [63] 杜丽娟, 占煜, 吴至久, 等. 大黄对慢性便秘模型大鼠结肠血管活性肠肽水平及肠动力影响研究 [J]. 川北医学院学报, 2016, 31(4): 470-472.
- [64] 吴怡, 孙秋华, 沈琴. 大黄不同给药途径对慢传输型便秘小鼠影响的实验研究 [J]. 护理研究, 2014, 28(7): 806-808.
- [65] 何群, 朱勤燕, 徐少毅. 早期生大黄对高血压脑出血患者胃肠功能的影响 [J]. 中华全科医学, 2014, 12(2): 232-233.
- [66] 徐嘉淦, 石伟, 叶影, 等. 补中益气汤对脾虚慢传输型便秘小鼠结肠组织血管活性肠肽的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(2): 100-102.
- [67] 张宇, 沈宇, 胡新俊, 等. 黄芪多糖对微生态调节作用的物质基础研究初探 [J]. 中国微生态学杂志, 2012, 24(2): 113-116.
- [68] 宋克玉, 江振友, 严群超, 等. 党参及茯苓对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(2): 142-145.
- [69] 霍德永. 中医药治疗肠易激综合征概况 [J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(6): 81-83.
- [70] 宫临征. 补中益气汤加减对便秘型肠易激综合征患者血液学指标及肠敏感度的影响 [J]. 陕西中医, 2018, 39(1): 65-67.
- [71] 梁金花, 郑科文, 孙立群. 探讨中药黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群失调的调整作用 [J]. 微量元素与健康研究, 2013, 30(2): 1-3.
- [72] 刘丽莎, 王锐, 旭日花, 等. 白术多糖对益生菌的促生长作用及结构分析 [J]. 食品科学, 2010, 31(19): 124-128.
- [73] 田芬, 陈俊亮, 粘靖祺, 等. 嗜酸乳杆菌和双歧杆菌益

- 生特性的研究 [J]. 食品工业科技, 2012, 33(7): 139-142.
- [74] Andresen V, Layer P, Menge D, *et al.* Efficacy of freeze-dried *Lactobacilli* in functional diarrhoe: A pilot study [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2012, 137(37): 1792-1796.
- [75] 张军丽, 涂 杜, 彭新宇, 等. 复合菌-荔枝多酚对小鼠抗腹泻效果及抗氧化性的影响 [J]. 食品工业科技, 2017, 38(10): 364-367.
- [76] 姜慧萍, 李雪龙, 闫天文, 等. 蜡样芽胞杆菌在双歧杆菌四联活菌片治疗小鼠腹泻中的作用研究 [J]. 中国微生物学杂志, 2017, 29(10): 1150-1153.
- [77] 李少澍, 赖素贤. 布拉氏酵母菌治疗新生儿感染性肺炎继发腹泻效果及安全性观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(1): 104-105.
- [78] 张莉萍. 布拉氏酵母菌预防小儿肺炎继发腹泻的疗效研究 [J]. 中国医学工程, 2017, 25(11): 73-74.
- [79] Cammarota G, Ianiro G, Cianci R, *et al.* The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: Potential for therapy [J]. *Pharmacol Therap*, 2015, 149: 191-212.
- [80] Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, *et al.* The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2014, 23(4): 387-391.
- [81] Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos K C, *et al.* The effect of probiotics on functional constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100(4): 1075-1084.
- [82] 曹永强, 张 健, 郑 喆, 等. 副干酪乳杆菌 N1115 发酵乳对小鼠便秘的改善作用 [J]. 食品科学, 2018, 39(1): 185-191.
- [83] 邱艳玲. 双歧三联活菌胶囊对 CFC 患者治疗效果研究 [J]. 中国城乡企业卫生, 2018, 33(1): 115-116.
- [84] 赵丹丹, 张 玫, 朱鸿明, 等. 双歧杆菌四联活菌治疗老年慢性功能性便秘的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(1): 40-42.
- [85] Dai C, Zhen C Q, Jiang M, *et al.* Probiotics and irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(36): 5973-5980.
- [86] 李 一, 李少昊. 乳酸菌素片联合曲美布汀治疗混合型肠易激综合征的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2405-2408.
- [87] 王雪光, 泽马可、金双歧联合治疗腹泻便秘交替型肠易激综合征的疗效观察 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2007(1): 32-33.
- [88] Kwak D S, Jun D W, Seo J G, *et al.* Short-term probiotic therapy alleviates small intestinal bacterial overgrowth, but does not improve intestinal permeability in chronic liver disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(12): 1353-1359.
- [89] Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos K C, *et al.* The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100(4): 1075-1084.
- [90] 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.