

补气中药通过调节肠道菌群治疗脾虚证的研究进展

张美玉, 吴泳锡, 王一竹, 李方形, 刘 明, 戴雨霖, 郑 飞*, 越 皓*

长春中医药大学 吉林省人参科学研究院, 吉林 长春 130117

摘 要: 中医理论认为“脾主运化, 为气血之源”; 肠道菌群具有营养物质代谢和机体免疫功能, 与中医“脾”的运化水谷和抗邪功能相对应。肠道菌群的平衡与否直接反映了中医“脾”的功能状态。系统地总结了脾虚证与肠道菌群的关系, 并综述了基于肠道菌群常用补气中药和经典方剂治疗脾虚证的药效物质基础, 为从代谢组学和肠道菌群角度研究补气中药治疗脾虚的作用机制及靶点奠定基础。

关键词: 补气中药; 脾虚证; 脾主运化; 肠道菌群; 免疫功能

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)17-5430-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.17.034

Research progress on *qi*-tonifying traditional Chinese medicines in treatment of spleen deficiency syndrome by regulating intestinal flora

ZHANG Mei-yu, WU Yong-xi, WANG Yi-zhu, LI Fang-tong, LIU Ming, DAI Yu-lin, ZHENG Fei, YUE Hao

Jilin Ginseng Academy, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China

Abstract: According to the theory of traditional Chinese medicine (TCM), “spleen governs transportation and transformation and is the source of *qi* and blood”; Intestinal flora has nutrient metabolism and immune function, which is corresponding to the function of “spleen” in TCM to transport water and grain and fight evil. The balance of intestinal flora directly reflects the function of spleen in TCM. The relationship between spleen deficiency syndrome and intestinal flora was systematically summarized in this paper, and the pharmacodynamic substance basis of commonly used *qi*-tonifying TCMs and classical prescriptions for the treatment of spleen deficiency syndrome based on intestinal flora were summarized, which laid a foundation for the study of mechanism of action and target of *qi*-tonifying TCMs for the treatment of spleen deficiency from the perspective of metabolomics and intestinal flora.

Key words: *qi*-tonifying traditional Chinese medicine; spleen deficiency syndrome; spleen governing transportation and transformation; intestinal microflora; immunity

肠道菌群包括人体肠道中所有寄居的微生物, 影响着人类的健康与疾病, 被认为是人类的“第二大基因组”^[1]。肠道菌群大致可分为专性厌氧菌(如双歧杆菌和类杆菌)、兼性厌氧菌(如大肠杆菌)及病原菌(如金黄色葡萄球菌)3部分。其中专性厌氧菌是肠道微生物的优势菌属^[2]。在外部环境条件与宿主因素的共同作用下, 各菌群处于一种微妙的动态平衡关系^[3]。这种动态平衡亦与肠道的代谢产物密切相关。

脾为藏象学说的核心, 有“仓廪之官”之称^[4]。脾虚证即中医所指“脾气”不足所致的病证, 其病情复杂, 与饮食不节、劳累过度、久病耗伤关系密切, 主要表现为脘腹胀满、大便溏薄、神倦乏力等。中医“脾”作为一个功能与结构的综合性概念, 与肠道菌群存在密切联系^[5], “肠道菌群-免疫系统-疾病”的关系轴, 与“脾为后天之本”相呼应^[6]。当机体处于脾虚状态时, 相对应的消化系统功能亦处于紊乱状态, 肠道菌群多样性发生改变, 直接导致胃

收稿日期: 2021-07-15

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFC1702105); 吉林省科技计划项目(20200201141JC); 吉林省科技计划项目(20200404041YY); 2021年度长春中医药大学研究生“橘井杯”学术科研创新及创业项目科学技术类重点项目(ZK202105)

作者简介: 张美玉(1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物分析学。Tel: 15665941863 E-mail: 1209582852@qq.com

***通信作者:** 越 皓, 沈阳药科大学63期药物制剂专业校友, 研究员, 博士生导师, 主要从事药物分析学研究。E-mail: yuehao@sohu.com
郑 飞, 助理研究员, 主要从事药物分析学研究。E-mail: zhengfei@ccucm.edu.cn

肠道、消化、吸收、分泌等功能紊乱^[7]。

中药在中国使用已有上千年的历史,对改善人体亚健康状态及防治重大疾病有重要作用。研究表明,许多补气类中药单体成分、提取物和方剂均可显著改善肠道菌群的结构和数量从而达到防治疾病的重要作用^[8-9]。本文对近 5 年来基于肠道菌群治疗脾虚证补气中药的研究成果进行整理总结,针对现阶段可能存在的问题提出建议并对其发展前景进行展望。

1 脾虚证与肠道菌群的关系

在以往的研究中已经认识到中医“脾”与肠道菌群存在着密切联系,肠道菌群可能是中医“脾”生理功能重要的生物学基础。脾虚证作为反映机体脾胃生理功能不足的综合证,使机体水谷不能正常运化,出现消化吸收障碍,可能会引起肠道菌群结构及功能的失调进而出现便溏、纳差、消瘦等症状。肠道菌群失调又可加重“脾虚”的症状,二者之间存在相互依赖、互根互用的关系。而肠道菌群稳态在调节机体免疫、维持肠道正常生理功能及拮抗病原微生物等方面有重要的生理意义。

脾虚证作为中医临床常见证型,涉及多种疾病,影响面广,危害甚大,脾虚证通常分为脾气虚证、脾阳虚证和脾阴虚证,3 证的临床表现虽各有不同,但均以脾气虚为发病基础,具有脾气虚的一般见症,因此脾虚证诊断又以辨脾气虚证最为重要。通过药物、饮食、刺激、手术等干预因素可建立不同证型的脾虚证动物模型。当机体出现脾虚证时,肠道菌群物种丰富度及显著差异物种数量会受到影响,致病性的大肠杆菌、消化链球菌、梭菌、葡萄球菌等病原菌大量增殖,双歧杆菌、乳杆菌、类杆菌等益生菌数值显著下降^[10-11]。当肠道菌群失调时,又反过来影响机体对营养物质的吸收,从而导致肠道脂肪酸、胆盐代谢紊乱,削弱肠道的屏障功能,促进腹泻的发生,进一步加重脾虚证,形成恶性循环^[12]。Li 等^[13]采用劳倦伤脾加控制饮食多因素复合造模法建立脾气虚模型大鼠,在门水平上,人参酸枣仁提取物显著增加脾气虚模型大鼠厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)的相对丰度,降低变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(Actinobacteria)的相对丰度;在属水平上,能显著增加乳酸杆菌 *Lactobacillus* 等的相对丰度,降低链球菌 *Streptococcus* 等的相对丰度。并且影响机体糖代谢及氨基酸代谢。赵兴兵等^[14]发现脾虚便秘小鼠

肠道微生物平衡遭到破坏后,肠道酶活性发生改变,肠道菌群发生异常。曹护群等^[15]利用高通量测序技术检测出脾气虚实验犬盲肠的内容物发生改变,菌群多样性及丰度降低。郑昊龙等^[16]研究发现在脾虚模型大鼠体内,梭菌纲作为纲层次优势菌属,呈下降趋势, α -变形菌纲、放线菌纲水平明显下降,芽孢杆菌纲水平呈上升趋势。李秋明等^[17]通过大黄煎汁得到脾虚小鼠模型,发现脾虚小鼠的肠道菌群发生改变,双歧杆菌和乳酸杆菌的数值下降。

2 治疗脾虚证的补气中药对肠道菌群的影响

根据“甘能补”的理论,补气虚的药多为甘味,主入脾、肺、心经,中医理论认为,气能统摄血液,补气又可以生血、生津,所以临床使用补气中药治疗脾气虚证时,多与补血、敛汗、止血、缩尿、生津药同用。常用治疗脾虚证的补气中药有人参、党参、黄芪、白术、山药等,代表方有四君子汤、补中益气汤、参苓白术散、理中丸、归脾汤、八珍汤等。治疗脾虚证的主要有效成分为皂苷、糖类、挥发油、黄酮等。补气中药有效成分在治疗脾虚证、发挥药效时离不开肠道菌群的作用。

人参为补脾要药,常配益气健脾药同用,如四君子汤。党参补脾气,常配补气健脾除湿药,如党参健脾渗湿汤。黄芪补气升阳,治脾胃气虚,常配伍补气健脾药,如补中益气汤。白术补气健脾,有“脾脏补气健脾第一要药”之称,常配健脾渗湿药同用,如理中丸。山药平补气阴,常配健脾渗湿药同用,如参苓白术散。诸如此类治疗脾气虚证的中药活性成分会在肠道菌群的作用下发生水解、脱糖基等反应,显著抑制毒素合成、减少炎症反应,增加益生菌,减少致病菌生长(表 1),改变肠道菌群结构,从而使肠道微生态恢复正常^[18]。肠道菌群定植的同时,自身也会转化得到其代谢产物,如短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、次级胆汁酸、吲哚、二氢胆固醇和离子多糖 A(polysaccharide A, PSA)等。这些产物对处于脾虚状态下的机体起调控作用,是补气中药通过肠道菌群改善脾虚证的进展及预后的关键因子。

2.1 补气单味中药

2.1.1 人参

人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根或根茎,作为“上品”的补气中药,已有 2000 多年的使用历史,可单独用于气虚欲脱之急。

康安等^[18]发现人参皂苷 Rb₁ 在肠道菌群失调模

表 1 治疗脾虚证的补气中药对肠道菌群的调控作用

Table 1 Regulating effect of *qi*-tonifying traditional Chinese medicines in treatment of spleen deficiency syndrome on intestinal flora

补气中药	门水平	属水平
人参	增加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	增加埃希氏菌-志贺氏菌属 <i>Escherichia-Shigella</i> 、乳酸杆菌、乳球菌属 <i>Lactococcus</i> 、链球菌、 <i>Faecalibacterium</i> 、 <i>Dialister</i> 的相对丰度；降低拟杆菌属 <i>Bacteroides</i> 、多尔氏菌属 <i>Dorea</i> 、 <i>Lachnoclostridium</i> 、巨球形菌属 <i>Megasphaera</i> 的相对丰度
党参	增加拟杆菌门、放线菌门的相对丰度；降低厚壁菌门的相对丰度	增加乳酸杆菌、阿克曼氏菌 <i>Akkermansia</i> 、双歧杆菌 <i>Bifidobacterium</i> 的相对丰度；降低幽门螺杆菌 <i>Helicobacter</i> 、另枝菌属 <i>Alistipes</i> 、脱硫弧菌 <i>Desulfovibrio</i> 的相对丰度
黄芪	增加放线菌门、厚壁菌门的相对丰度；降低梭杆菌门（ <i>Fusobacteria</i> ）、变形菌门的相对丰度	增加 <i>Anaerostipes</i> 、魏斯氏菌属 <i>Weissella</i> 、 <i>Rikenella</i> 、乳酸杆菌的相对丰度；降低 <i>Enterorhabdus</i> 、拟杆菌属的相对丰度
白术	增加变形菌门、厚壁菌门的相对丰度；降低拟杆菌门的相对丰度	增加幽门螺杆菌的相对丰度；降低脱硫弧菌、另枝菌属的相对丰度
山药	增加厚壁菌门的相对丰度；降低拟杆菌门、变形菌门的相对丰度	增加毛螺菌属 <i>Lachnospira</i> 、韦荣球菌属 <i>Veillonella</i> 、杆状菌 <i>Bacillus</i> 、类芽孢杆菌属 <i>Paenibacillus</i> 、酸杆菌属 <i>Acidobacteria</i> 的相对丰度；降低拟杆菌属、埃希氏菌属 <i>Escherichia</i> 、志贺氏菌属 <i>Shigella</i> 、 <i>Sallmonella</i> 的相对丰度
四君子汤	增加厚壁菌门的相对丰度；降低拟杆菌门的相对丰度	增加乳酸杆菌的相对丰度；降低 <i>Mbaculaceae norank</i> 的相对丰度
补中益气汤	增加疣微菌门（ <i>Verrucomicrobia</i> ）、 <i>Synergistetes</i> 的相对丰度；降低 <i>Epsilonbacteraeota</i> 、螺旋体门（ <i>Spirochaetes</i> ）的相对丰度	增加 <i>Akkermansia muciniphila</i> 的相对丰度
理中丸	增加拟杆菌门的相对丰度	增加乳酸杆菌的相对丰度；降低 <i>Clostridium_sensu_Stricto_1</i> 、 <i>Turicibacter</i> 、 <i>Blautia</i> 的相对丰度
参苓白术散	降低 <i>Synergistetes</i> 的相对丰度	增加拟普雷沃菌属、螺杆菌属的相对丰度；降低乳杆菌属的相对丰度

型大鼠肠道内主要代谢途径为人参皂苷 $Rb_1 \rightarrow$ 人参皂苷 $Rd \rightarrow$ 人参皂苷 $F_2 \rightarrow$ 人参皂苷 $CK \rightarrow$ 人参皂苷 PPD ，由于肠道菌群可能会促进人参皂苷 Rb_1 、 Rd 吸收入血，代谢物人参皂苷 Rd 血药浓度呈明显下降趋势。李瑞刚等^[19]发现人参多糖在肠道菌群的作用下，能促进人参皂苷 Re 转化为人参皂苷 Rg_1 ，进而提高胃肠道对人参皂苷 Rg_1 的吸收。韩铭鑫等^[20]发现二醇型人参皂苷在人体肠道菌群的作用下主要以脱糖基方式将人参皂苷逐步代谢为次级苷元吸收入血；可增加健康人肠道的厚壁菌门和变形菌门的相对丰度；减少拟杆菌门、多尔氏菌属、巨球形菌属的相对丰度。越皓等^[21]发现原人参三醇型皂苷组可显著增加健康人肠道内 *Faecalibacterium*、

Dialister 的相对丰度，降低多尔氏菌属、*Lachnoclostridium* 的相对丰度，可改善肠道菌群的结构。Zhou 等^[22]发现人参可以更好地改善高脂饮食小鼠的肠道微生物，从而发挥减轻全身炎症和调节肠道代谢紊乱的作用。Li 等^[23]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，而降低了拟杆菌门、变形菌门、放线菌门的相对丰度；在属水平上，人参多糖提高了乳酸杆菌、乳球菌属、链球菌的相对丰度，但降低了拟杆菌属的相对丰度。黄文武等^[24]发现大鼠 *ig* 番泻叶建立脾虚模型后，肠道菌群微生态平衡遭到破坏，肠道益生菌数量减少、菌群种类下降，给予人参水煎液后，大鼠的总 SCFAs 水平以及肠道菌群的多样性均有

所升高。祁玉丽^[25]发现人参多糖在一定程度上可以调节抗生素相关性腹泻小鼠肠道菌群的结构和多样性,增加潜在益生菌乳杆菌属和链球菌属的相对丰度,增加菌群代谢产物 SCFAs 水平,尤其是乙酸和丙酸水平。关于人参作用于脾虚机体肠道菌群的表述较多,为以肠道菌群为切入点论治脾气虚证提供了一定的理论基础。

2.1.2 党参 党参为桔梗科植物党参 *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf.、素花党参 *C. pilosula* Nannf. var. *modesta* (Nannf.) L. T. Shen 或川党参 *C. tangshen* Oliv. 的干燥茎。以补脾肺之气为主要作用,可用于脾气虚、气虚邪实之证。

研究表明,最大的党参皂苷单体分子 Cs-415.2 在小鼠盲肠中代谢 24 h 后含量接近于 0^[26]。党参多糖通过发挥类益生元的效应,可以加快党参皂苷的消化吸收,延长药效作用时间。党参给药免疫抑制小鼠后,小鼠肠道菌群的丰富性和多样性增加,使得大肠杆菌数量显著降低,同时双歧杆菌和乳酸杆菌数量显著增加^[27]。党参多糖通过促进益生菌属乳酸杆菌、阿克曼氏菌和双歧杆菌的生长,抑制有害菌属幽门螺杆菌、另枝菌属和脱硫弧菌的增殖,增加结肠炎小鼠粪便中的乙酸、丙酸和丁酸水平,改善肠黏膜屏障的破损^[26]。

2.1.3 黄芪 黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* Bge. 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根,为补气之圣药。黄芪秉性纯阳,阴气绝少,能升阳举陷、益卫固表,长于治气虚自汗及气虚水湿不运之证。

黄芪水提取物中富含芒柄花黄素、芒柄花苷、毛蕊异黄酮等活性物质,在大鼠肠道中经去甲基、去羟基和去糖基化反应生成大豆苷元并被进一步代谢为葡萄糖醛酸代谢物。李鑫靛等^[28]发现在脾肾两虚患者肠道菌群的影响下,黄芪水提取物中毛蕊异黄酮葡萄糖苷累积代谢速率下降。赵文文^[29]发现黄芪多糖能够在一定程度上提高雏鸭肠道菌群的丰度。舒迎霜等^[30]发现添加黄芪多糖可使犬盲肠菌群数量增加,多样性上升,可增加有益菌群的比例,降低条件致病菌的比例。董涵等^[31]发现黄芪多糖能有效地调节 SD 大鼠肠道内微生物菌群结构,抑制拟杆菌属、肠杆菌属等有害菌的生长,促进丁酸产盐菌属、魏斯氏菌属、理研菌属、乳酸杆菌属等有益菌的增殖,同时通过影响厚壁菌门等微生物以及通过

它们对肠道其他微生物的互作来影响整个机体肠道微生物多样性。梁金花等^[32]发现黄芪多糖可升高溃疡性结肠炎大鼠双歧杆菌、乳酸杆菌的数量,降低肠杆菌、肠球菌的数量,使结肠中挥发性脂肪酸含量增高,达到治疗效果。

2.1.4 白术 白术为多年生菊科草本植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz 的根茎。以健脾、补气、燥湿利水为主要作用,主要用于脾虚食少、腹胀泄泻、痰饮眩悸等。多用于脾虚湿困而偏于虚症者。

温性药白术中的白术多糖在人工肠液中 0~4 h 代谢率急剧升高,4 h 后处于平台期,基本不再发生变化^[33]。白术能够扶植肠道内有益菌群,改变肝脾虚证动物中肠道菌群的结构,使肠道菌群分布有向正常机体内肠道菌群靠拢的趋势^[34]。研究发现白术水煎剂能够维持肠道菌群的稳态,增加肠黏膜对双歧杆菌的黏附性,抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、粪肠球菌的增殖^[35-36],并且能够增加丙酸、丁酸的含量。俞蕾敏等^[37]发现白术可干预肠易激综合征小鼠苯丙氨酸代谢、烟酸和烟酰胺代谢及泛酸和辅酶 A 生物合成等代谢通路。

2.1.5 山药 山药为薯蓣科植物薯蓣 *Dioscorea opposita* Thunb. 的根茎,为药食两用之品,具有补脾肺肾之气阴的功效,但药性和缓,缓以图治。

山药水提取物有助于促进鸡肠道发育及肠道形态结构的完整性,显著提升机体免疫能力^[38]。肥胖糖尿病肾病大鼠给予山药多糖可使厚壁菌门、毛螺菌属、韦荣球菌属、芽孢杆菌属、类芽孢杆菌属、梭菌属的相对丰度均升高,拟杆菌门、变形菌门、拟杆菌属、埃希菌属、志贺菌属、沙门菌属的相对丰度均下降^[39]。仔猪添加山药多糖后,肠道中乳酸杆菌的数量增加,而大肠杆菌与沙门氏菌的数量降低^[40]。刘露等^[41]发现山药低聚糖在模拟结肠环境中可被嗜酸乳杆菌、嗜热链球菌、保加利亚乳杆菌和植物乳杆菌、青春双歧杆菌、动物双歧杆菌等肠道益生菌作为碳源利用,产生对人体健康有积极作用的乳酸、乙酸及丙酸等 SCFAs。

2.2 补气中药复方

2.2.1 四君子汤 王诗淇等^[42]发现由人参、白术、茯苓、甘草组成的四君子汤能调节肠道微生态,改善脾胃虚弱证型消化性溃疡患者肠道菌群的失衡,表现为优势菌群增加,非优势菌群降低。黄文武等^[24]发现四君子汤能够促使脾虚证机体肠道菌群中,大

肠埃希菌、乳酸杆菌、双歧杆菌、及拟杆菌的数值恢复正常,升高粪便中总 SCFAs 的含量。

2.2.2 党参健脾渗湿汤 由党参片、白术、茯苓、甘草片、山药、扁豆、莲子、薏苡仁、砂仁、五味子、桔梗组成的健脾渗湿汤治疗脾虚泄泻患者有一定效果,可调节肠道微生态^[43]。与益生菌合用或与抗生素合用于脾虚湿盛泄泻患者,可抑制肠道内的致病菌,保护正常菌群,减轻抗生素对正常菌群的损伤^[44]。基于高通量测序技术的党参健脾渗湿汤治疗脾虚证的研究相对较少,多局限于脾虚湿盛泄泻热证,难以集中总结治疗中在肠道菌群门、纲、目等变化趋势。

2.2.3 补中益气汤 肠道菌群的 α 多样性指数,维护肠道菌群的稳定性,减少机体肠道的致病菌,同时调节炎症因子水平,减轻炎症反应。在门水平上,肠道疣微菌门、互养菌门的相对丰度显著升高,埃普西隆杆菌门、螺旋体门的相对丰度显著降低^[45-46]。

2.2.4 理中丸 由附子、干姜、甘草、炒白术、党参组成的理中丸可以促进脾阳虚 IBS-D 大鼠肠道内乳杆菌等益生菌的生长,回调苏黎世杆菌、拟杆菌、布劳特氏菌等肠道菌指数,调节与炎症/免疫反应密切相关的菌群^[47]。理中丸可以提高脾虚型 2 型糖尿病患者双歧杆菌菌群的数量,降低粪肠球菌菌群的数量^[48]。

2.2.5 参苓白术散 由桔梗、人参、山药、莲子肉、缩砂仁、薏苡仁、茯苓、白扁豆、白术、甘草组成的参苓白术散,其水煎液能够有效改善大黄所致脾虚泄泻小鼠的肠道菌群紊乱,增加小鼠肠道内乳酸杆菌和双歧杆菌的数量^[49]。参苓白术散能增加支气管哮喘小鼠肠道菌群的多样性和丰富度,且在优势菌群中,拟普雷沃菌属相对丰度增加明显^[50]。刘凯文^[51]发现参苓白术散能通过调节乳杆菌科肠道菌群的数量来改善脾气亏虚型泄泻患者的临床症状。祝丽超等^[52]发现参苓白术散能够有效改善虚寒型泄泻患者的肠道微生态环境,提高患者的机体免疫功能,促进患者快速康复。曾恩锦^[53]发现参苓白术散可通过调节功能性腹泻脾虚证患者粪便的总 SCFAs 含量,进而实现治疗作用。

3 补气中药对脾虚肠道菌群与免疫功能的影响

肠道菌群与肠道黏膜的发育以及免疫水平的维持密不可分。中药中所含有的多糖、苷类、生物碱类等成分具有免疫活性,可对机体的免疫功能产生增强或抑制作用。补气中药通常是通过作用于代谢

物来调节肠道菌群,进而影响机体的信号通路、免疫细胞因子等,增强肠黏膜屏障,达到治疗脾虚证的目的。人参多糖及其子级分通过降低炎症细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-17 和 γ 干扰素的表达,减轻结肠炎性症状;降低凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 相关蛋白 X、升高抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 基因、紧密连接蛋白 ZO-1 和闭合蛋白的表达水平,保护肠黏膜屏障,达到改善急性炎症性肠病的目的^[25]。党参多糖能富集结肠炎小鼠具有促 SCFAs 产生的 *Blautia*、*Quinella* 等菌属的生长,改善 SCFAs 能量供应情况;下调与辅助性 T 细胞 17 与调节性 T 细胞平衡相关促炎细胞因子;上调抗炎因子 IL-10 和转化生长因子- β 的表达^[26]。四君子汤能够促进淋巴细胞增长,降低中性粒细胞、单核细胞数量,增强机体免疫功能,并能上调有益菌双歧杆菌的丰度,降低有害菌大肠杆菌的丰度,达到改善肠道菌群并缓解小鼠脾虚、腹泻症状的作用^[54]。肠道菌群的稳态失调会影响机体免疫功能,进而诱发脾虚证,脾的运化功能在其中起到了关键作用。采用补气健脾中药及复方在治疗脾虚证中发挥极大作用,为从免疫调节角度深挖补气中药的治疗机制提供新思路。

4 结语与展望

肠道菌群紊乱、肠道黏膜屏障功能异常,是脾虚证的病理表现。脾虚可影响肠道菌群结构,具体表现为益生菌数量减少,致病菌数量增加;脾虚证还会导致机体免疫能力下降,在一定程度上也会打破肠道菌群和肠道免疫的平衡。补气中药主要是通过增加益生菌的数量,抑制大肠杆菌等致病菌,改善肠道菌群的多样性,同时肠道菌群可通过各类反应对补气中药进行代谢转化,产生大量代谢产物(SCFAs、次级胆汁酸和 PSA 等),再被人体吸收影响信号通路、免疫因子,增强机体免疫力,从而达到治疗脾虚证的目的^[55]。现阶段对于中医脾虚证疾病的靶点、机制研究尚不明确,中医治疗脾虚证所使用的经典药材及方剂成分复杂,药效物质基础研究还不够完善,作用机制研究有待深入。而且肠道菌群及代谢产物的复杂性和多样性与疾病的关系及中药对它的调控机制仍有待进一步研究。需要在完善作用机制的基础上,运用现代科学技术,找到中药成分及复方作用的代谢通路,明确相关作用靶点,继续挖掘中药对肠道菌群及其代谢产物的调节作用及机制,将为中药防治疾病提供新的靶点和研究思

路, 为治疗脾虚证找到更加有效的药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Qin J, Li R, Raes J, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [2] 车轶文, 于宁, 翟双庆. 脾与肠道菌群相关性的理论探讨 [J]. *世界中医药*, 2015, 10(5): 703-705.
- [3] 孟凡征, 李亚男, 赵金生, 等. “脾虚证”实质的现代研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(12): 2975-2977.
- [4] 张娜, 郭丽颖, 贾建伟. 从湿论治泄泻 [J]. *中国医药导报*, 2016, 13(19): 68-71.
- [5] 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.
- [6] 吴四智, 陈佳, 陈孝银. 从不同角度谈“脾为后天之本”的理论依据 [J]. *新中医*, 2016, 48(10): 6-7.
- [7] 何劲, 周莉, 陈家旭, 等. 中医脾虚证实质研究进展 [J]. *吉林中医药*, 2015, 35(1): 103-107.
- [8] 牛璐, 王跃飞, 赵鑫, 等. 中药调控肠道菌群代谢产物的研究进展 [J]. *天津中医药*, 2021, 38(2): 254-260.
- [9] 刘明, 宋凤媛, 李方形, 等. 天然产物与肠道微生物相互作用的研究进展 [J]. *应用化学*, 2021, 38(4): 367-375.
- [10] Ewaschuk J B, Dieleman L A. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(37): 5941-5950.
- [11] 彭颖, 李晓波. 脾虚证与肠道微生态 [J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(34): 3287-3291.
- [12] 徐凯进, 李兰娟. 肠道正常菌群与肠道免疫 [J]. *国外医学: 流行病学传染病学分册*, 2005(3): 181-183.
- [13] Li F T, Yang D, Song F Y, *et al.* *In vitro* effects of ginseng and the seed of *Zizyphus jujuba* var. *spinosa* on gut microbiota of rats with spleen deficiency [J]. *Chem Biodivers*, 2020, 17(9): e2000199.
- [14] 赵兴兵, 吴维佳, 李丹丹, 等. 小鼠脾虚便秘造模对肠道微生物及酶活性的影响 [J]. *中国微生态学杂志*, 2013, 25(9): 993-996.
- [15] 曹护群, 贺濛初, 舒迎霜, 等. 犬源复合益生菌对脾气虚犬盲肠菌群的影响 [J]. *动物营养学报*, 2019, 31(8): 3810-3820.
- [16] 郑昊龙, 陈丝, 宋因, 等. 脾虚模型大鼠肠道菌群分布及时效性研究 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(14): 1262-1267.
- [17] 李秋明, 张亚杰, 张大方, 等. 健脾止泻颗粒对脾虚证及抗生素肠道菌群失调模型小鼠的微生态调节作用 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2010, 16(12): 1119-1120.
- [18] 康安, 张圣洁, 单进军, 等. 人参皂苷 Rb₁ 在林可霉素诱导的菌群失调大鼠体内的药代动力学 [J]. *中国药科大学学报*, 2016, 47(2): 182-187.
- [19] 李瑞刚, 朱娜, 赵幻希, 等. 人参多糖对人参皂苷 Re 体内代谢和体外转化的影响 [J]. *高等学校化学学报*, 2018, 39(10): 2192-2197.
- [20] 韩铭鑫, 李方形, 张琰, 等. 稀有原人参二醇型皂苷的人肠道菌群生物转化 [J]. *高等学校化学学报*, 2019, 40(7): 1390-1396.
- [21] 越皓, 周东月, 张美玉, 等. 红参中原人参三醇型皂苷组在肠道菌群中体外转化及对肠道菌群的作用 [J]. *应用化学*, 2021, 38(3): 323-330.
- [22] Zhou S S, Auyeung K K, Yip K M, *et al.* Stronger anti-obesity effect of white ginseng over red ginseng and the potential mechanisms involving chemically structural/compositional specificity to gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2020, 74: 152761.
- [23] Li S, Qi Y, Chen L, *et al.* Effects of *Panax ginseng* polysaccharides on the gut microbiota in mice with antibiotic-associated diarrhea [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 124: 931-937.
- [24] 黄文武, 彭颖, 王梦月, 等. 四君子汤及其单味药煎液对脾虚大鼠肠道菌群的调节作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(11): 8-15.
- [25] 祁玉丽. 人参多糖对肠道微生态及肠黏膜免疫作用的研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2019.
- [26] 景亚萍. 党参多糖调节结肠炎小鼠肠道菌群影响皂苷代谢的机制 [D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [27] 谷巍, 孙明杰, 王丽荣, 等. 4味常见中药对免疫抑制小鼠免疫功能及肠道菌群的影响 [J]. *中国畜牧兽医*, 2019, 46(1): 147-156.
- [28] 李鑫靓, 张树明. 湿浊内蕴证、脾肾两虚证慢性肾衰患者肠道菌群对黄芪水提取物中毛蕊异黄酮葡萄糖苷体外代谢的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2021, 28(3): 348-351.
- [29] 赵文文. 黄芪多糖和丁酸梭菌对雏鸭生长、免疫及肠道微生物影响 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2019.
- [30] 舒迎霜, 贺濛初, 桂雪儿, 等. 黄芪多糖对犬盲肠菌群的影响 [J]. *甘肃农业大学学报*, 2020, 55(2): 1-8.
- [31] 董涵, 洪杨, 程国强, 等. 基于 16s rDNA 测序的黄芪总多糖对 SD 大鼠肠道微生物多样性的影响 [J]. *四川中医*, 2021, 39(1): 31-35.
- [32] 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.
- [33] 王瑞君. 白术和四君子汤复方活性多糖的筛选、结构表征及体外胃肠代谢研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2017.
- [34] 关婷, 黄海阳, 黄纯美, 等. 不同药性归脾经中药对肝

- 郁脾虚证动物模型肠道微环境的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(4): 511-517.
- [35] Wang R, Zhou G, Wang M, et al. The metabolism of polysaccharide from *Atractylodes macrocephala* Koidz and its effect on intestinal microflora [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 926381.
- [36] Shu Y T, Kao K T, Weng C S. *In vitro* antibacterial and cytotoxic activities of plasma-modified polyethylene terephthalate nonwoven dressing with aqueous extract of Rhizome *Atractylodes macrocephala* [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 77: 606-612.
- [37] 俞蕾敏, 刘庆生, 赵珂佳, 等. 肠易激综合征小鼠粪便代谢组学及炒白术干预作用研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(6): 708-715.
- [38] 梁小瑞, 贾诚, 王丹阳, 等. 三味补益类中药水提物对鸡肠道形态结构和免疫功能的影响 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2021(4): 110-115.
- [39] 张文杰, 赖星海, 陈佳薇. 山药多糖治疗肥胖糖尿病肾病大鼠的效果观察及其对肾功能和肠道微生态的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(1): 37-42.
- [40] 张金洲, 苗志国, 赵伟鑫, 等. 山药多糖对仔猪生长性能与肠道菌群的影响 [J]. 中国饲料, 2020(23): 57-61.
- [41] 刘露, 张雁, 邓媛元, 等. 肠道益生菌利用山药低聚糖体外发酵产短链脂肪酸的研究 [A] // 中国食品科学技术学会第十五届年会论文集 [C]. 青岛: 中国食品科学技术学会, 2018: 164-165.
- [42] 王诗淇, 王学梅, 李晓庆, 等. 四君子汤对脾胃虚弱证型消化性溃疡患者肠道微生态变化及 COX-1、COX-2、PGE₂ 表达的影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(4): 67-70.
- [43] 邢道旭. 健脾化湿汤治疗腹泻型肠易激综合征临床效果及安全性分析 [J]. 白求恩医学杂志, 2017, 15(5): 659-661.
- [44] 叶惠珍, 黄水霞, 张丽霞. 中药健脾渗湿汤对脾虚湿盛泄泻患者肠道微生态及舌象变化的影响 [J]. 中国民间疗法, 2020, 28(9): 55-58.
- [45] 李艳, 赵春一, 肖荣, 等. 从肠道菌群及免疫应激探讨补中益气汤治疗脾虚型失眠疗效 [A] // 中国睡眠研究会第十二届全国学术年会论文集 [C]. 广州: 中国睡眠研究会, 2020: 165-166.
- [46] 赵春一, 肖荣, 杨玲玲, 等. 从肠道菌群角度探讨补中益气汤治疗脾虚型失眠疗效 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(11): 2057-2063.
- [47] 林夏, 黄友, 杨莎莎, 等. 高通量测序技术研究附子理中丸对脾阳虚 IBS-D 大鼠肠道菌群的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(3): 388-395.
- [48] 陈威妮, 段素静, 谭薇, 等. 附子理中丸对脾虚型 2 型糖尿病患者肠道菌群的影响 [J]. 包头医学院学报, 2020, 36(5): 64-66.
- [49] 姜华, 杨景明. 参苓白术散对脾虚小鼠肠道功能的影响及其机制研究 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(7): 16-17.
- [50] 欧阳学认, 梁燕妮, 林晓玲, 等. 参苓白术散对支气管哮喘小鼠气道炎症的抑制及肠道菌群的调节作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(11): 1282-1288.
- [51] 刘凯文. 基于高通量测序探讨参苓白术散对脾气亏虚型泄泻肠道菌群的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [52] 祝丽超, 毕夏, 陈晓杨. 真人养脏汤合参苓白术散加减对虚寒型泄泻患者免疫功能及肠道微生态的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(31): 3451-3454.
- [53] 曾恩锦. 参苓白术散治疗功能性腹泻脾虚证及其对短链脂肪酸、5-HT 影响的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [54] 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 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 12-14.
- [55] 钟奇祺, 张海波, 幸清风, 等. 肠道微生物及代谢产物对动物肠道免疫的研究进展 [J]. 中国畜牧杂志, 2021, 57(2): 28-33.

[责任编辑 崔艳丽]