

中药治疗肠道菌群失调研究进展

王洋 孟胜男 张鑫 乔佳君 高倩雯 刘晓燕

【摘要】 肠道菌群是人体肠道的正常微生物,对人体健康起着重要作用。肠道菌群失常也是导致许多疾病发病的重要原因。近年来,中医药在调节肠道菌群失调方面取得了很大的进展。脾胃气虚、热毒炽盛、食滞胃脘是肠道菌群失调辨证的主要证型。因此,在治疗上针对不同证型的表现,分别以补虚药,清热药,消食导滞药予以治疗,往往可以有效地调节肠道的菌群,对于肠道菌群失调相关的病症具有较好的临床疗效。

【关键词】 肠道菌群; 菌群失调; 中药

【中图分类号】 R285 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.05.034

Review of the intestinal flora alteration treated with Chinese medicine WANG Yang, MENG Sheng-nan, ZHANG Xin, et al. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding author: LIU Xiao-yan, E-mail: liuxy1088@sina.com

【Abstract】 Intestinal flora as normal intestinal microbes in the human body plays an important role to keep healthy. However, it can also cause many diseases when there is intestinal flora alteration. In recent years, a great progress has been made in Chinese Medicine regulating the balance of intestinal flora. Deficiency of spleen and stomach Qi, toxic heat flourishing and food accumulation in stomach caused by indigestion are the main syndrome patterns according to the Chinese Medicine theory. Therefore, based on the syndrome differentiation, clinical effect are satisfied and intestinal flora adjusted validly by selectively using

基金项目:国家级大学生创新创业训练计划(201310026035)

作者单位:100029 北京中医药大学基础医学院[王洋(本科生)、孟胜男(本科生)、张鑫(本科生)、乔佳君(本科生)、高倩雯(本科生)、刘晓燕]

作者简介:王洋(1994-),2012级在读八年制本硕连读生。研究方向:中西医结合临床。E-mail:bucmdoctorwang@sina.com

通讯作者:刘晓燕(1975-),女,博士,教授。研究方向:中医藏象学说的理论及实验研究。E-mail:liuxy1088@sina.com

Chinese herbs with the function of reinforcing deficiency, clearing tonics or heat or promoting digestion.

【Key words】 Intestinal flora; Dysbacteriosis; Chinese medicine

菌群失调是指由各种因素导致正常菌群中菌种间的比例或数量失调,使正常菌群与宿主之间的生理性组合转变为病理性组合,从而引发感染。近年来,抗生素的过分使用使得肠道菌群失调日益严重。目前,对肠道菌群的调整手段主要有两种^[1],活菌补菌(即益生菌补菌)和自身肠道菌增殖(即益生元补菌)。活菌补菌从目前水平来看还存在着诸多不足,如定植力弱、活菌存活率低、胃酸杀灭作用等都是尚待解决的问题^[2]。相关资料显示,多种中药及复方具有很好的促进肠道菌增殖的益生元样作用,同时有着很好的双向调节作用。为方便中医临床医生了解中药对于肠道菌群失调的治疗,本文现根据中医功效将部分有效调节肠道菌群的中药及复方分类介绍如下。

1 补虚类中药及复方

补虚类药物是指以补虚扶弱,纠正人体气血阴阳的不足为主要功效,常用来治疗中医辨证为虚证的药物。中医的虚证主要临床表现有精神萎靡、体倦乏力、面白脉弱等,这与肠道菌群失调后长期消化不良后的表现不谋而合。具体来说,补虚药分补气药、补阳药、补血药、补阴药四类。据报道,多种补虚类中药都具有调节肠道菌群的益生元样作用。作为良好的微生态调节剂,可起到益生元作用的中药,与益生菌合用可达到合生元的效果;与抗生素合用,可起到边抗边调的作用,应用前景广阔^[3]。

补气类代表药物黄芪,甘、微温,善补气升阳,临床常用以治疗气虚乏力、食少便溏等症。梁金花等^[4]使用黄芪的提取物黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠进行治疗时发现,黄芪多糖对双歧杆菌、乳酸杆菌数量的升高具有明显促进作用,可以降低肠杆菌、肠球菌的数量,且作用优于丽珠肠乐(常用的活菌制剂)。苏亚娟等^[5]在补阳类药物锁阳的研究中也取得了可喜的成果,研究证明锁阳作为微生态调节剂能调整肠道菌群,扶植以双歧杆菌、乳杆菌为主的专性厌氧菌,具有控制兼性厌氧菌如大肠埃希菌肠道易位的功能。通过其抑制肠道有害菌的繁殖,使肠道氨及内毒素的产生减少,从而促进血液中氨转移到肠腔而排出体外,这对于治疗高血氨所诱发的肝性脑病有着很好的指导意义。

在补虚类的复方的研究中,研究者们对常用方

剂进行了深入的研究后发现,补脾益气类方剂具有很好的效果。脾虚证是中医临床常见证候,包括脾气虚、脾阴虚、脾阳虚及脾虚兼证等多种证型,其中脾气虚证为脾胃功能失调最基本、最常见的病理变化,主要以消化吸收功能减退为主,并伴有全身性气虚表现。研究表明,脾气虚证是反映机体脾胃生理机能不足的综合征^[6],与肠道菌群的变化有着十分密切的关系^[7-9],孙巍^[10]在对肠道菌群失调小鼠的治疗中研究发现,补中益气汤对于盐酸林可霉素每天 100 mg 灌胃造成的小鼠肠道菌群紊乱有着很好的治疗作用,小鼠在灌注 1.5 mL 补中益气汤 3 天后肠球菌、双歧杆菌、乳酸杆菌、枯草芽孢杆菌显著升高,数量接近正常水平。来源于《太平惠民合剂局方》的四君子汤,常用于治疗脾胃气虚证,是治疗脾胃气虚证的基本方,后世众多补脾益气方剂多从此方衍化而来^[11]。孟良艳等^[12]在腹腔注射利血平构建的肠道菌群失调大鼠的治疗中发现,四君子汤连续 10 天灌胃给药后,乳杆菌的比例从 7% 增加到 27%,肠球菌属的比例由 1% 至 13%,肠道菌群多样性均明显比自然恢复组增加,显示出四君子汤很好的调节作用。同时,在对四君子汤加味的研究中发现,多种补气行气类药物如山药、陈皮、枳实加味的四君子汤对肠道菌群的恢复都能起到很好的治疗效果^[13-15],也提示同为肠道菌群失调,但在复杂症状下,中医辨证治疗将会有很好的应用前景。

无论是临床表现,还是应用中医常用的“以方测证”理论,都不难发现中医辨证中的脾气虚与肠道菌群失调间都存在着一定的相关性。但在对不同实验的对比后可以发现,肠道菌群失调现象的出现有着多种多样的原因,如溃疡性结肠炎、肝硬化、盐酸林可霉素、利血平过量应用等,而通过对肠道菌群的调节,相关疾病症状又有了很好的改善,这种多因一效的情况与中医学常用的病因病机学观点不谋而合,即同一病理机制下会产生多种不同的临床表现,但只要对其基本病机进行治疗,那么多种症候都将得到很好的治疗作用。彭颖等人的实验不但证明了补益类方药对肠道菌群的调整作用,也为后续相关研究提供了一个很好的研究方向,待后人做进一步研究。

2 清热药及复方

清热类药物是指以清里热为主要功效,常用来治疗里热证的药物。肠道菌群失调中的细菌纵向转移即正常菌群从原定位向肠黏膜深处转移^[16],所导致的黏膜充血、水肿与炎症,及细菌经淋巴、血液致淋巴结、肝脾、腹膜及全身感染,所表现出的发热、红肿、腹泻等症与中医辨证的热证症状相似。因此,相关人员对常用的清热类药物及方剂进行了研究,并取得了一定的成果。

金银花,性甘、寒,具有清热解毒,疏散风热的功效,为常用清热解毒类药物。杨春佳等^[17]在金银花对胆道梗阻造成的肠道菌群失调大鼠的治疗中发现,金银花水提取物能够显著提高双歧杆菌和乳酸杆菌菌量,降低大肠杆菌菌量,控制肠道细菌易位。在与金银花中药功效相似的山银花的研究中,姚小华等^[18]也取得了可喜的成果,头孢曲松钠灌服造成菌群失衡小鼠的恢复中,10%山银花高剂量组乳杆菌、类杆菌、韦荣球菌和双歧杆菌基本恢复正常,大豆低聚糖组韦荣球菌基本恢复正常,优杆菌、类杆菌有不同程度的恢复。

在复方研究方面,石学魁等^[19]研究发现,五味消毒饮对盐酸林可霉素导致的肠道菌群失调小鼠腹泻症状有明显的改善,病变的肠黏膜愈合加快,同时肠杆菌、肠球菌、乳杆菌、双歧杆菌菌数明显增加,说明五味消毒饮有扶植正常菌群生长和调整菌群失调的作用,且能促进发生病变的肠黏膜愈合。

清热药物对于肠道菌群的治疗不但体现在肠道菌群的扶植方面,还具有抗病原微生物和解热作用。如金银花中所含有的绿原酸化合物等成分对多种细菌有一定的抑制作用^[20-21],其水煎剂有良好的退热作用^[22]。因此,清热类药物对治疗肠道菌群失调所导致的发热和炎症有着标本兼治的效果。

3 消食药及复方

消食类药物是指以消化食积为主要功效,常用以治疗饮食积滞的药物。肠道菌群失调往往伴随着脘腹胀满、噎腐吞酸、不思饮食的消化不良症状,相关研究者在消食药的研究中发现多种消食药对肠道菌群失调有着很好的调理效果。

郭丽双等^[23]在对神曲的研究中发现,使用中药大黄煎剂给小鼠灌胃 8 天造成肠道菌群失调病理模型,经神曲煎剂 0.5 mL/次,1 次/天灌胃治疗 6 天

后,双歧杆菌、类杆菌水平较自然恢复组有明显升高,同时可以降低肠杆菌、肠球菌的数量。具有化湿开胃,温脾止泻功效的砂仁在肠道菌群失调的治疗中也显示出了很好的效果,小鼠服用抗生素后,肠道菌群发生了明显改变,肠道益生菌乳酸杆菌的数量明显减少,而肠道致病菌 *Riemerella anatipetifer* 数量增加,并成为肠道主要菌群;经砂仁灌胃后的小鼠肠道中乳酸杆菌的数量再次恢复,成为优势菌群,肠道菌群多样性增加,小鼠状态良好;而自然恢复组较砂仁组肠道菌群恢复不明显^[24]。

理气消食常用于治疗消化不良的复方制剂四磨汤,治疗因抗生素灌胃造成的菌群失调小鼠,不但肠道菌群量大幅度增加,且肠道黏膜损伤修复比模型组好^[25]。因此将消食类药物应用于具有饮食积滞表现的肠道菌群失调治疗中,将起到标本兼治的效果。

4 其他类

除常用的补虚类、清热类、消食类药物外,多种其它类中药及复方也对肠道菌群失调起着很好的调理作用。例如,收涩类药物山茱萸,其多糖成分对采用盐酸林可霉素造成小鼠菌群失调的模型有着很好的治疗作用,灌胃 10 天即可使肠杆菌、双歧杆菌和乳杆菌基本恢复至正常水平,且体重恢复优于自然恢复组^[26]。利水渗湿类药物茯苓对菌群失调小鼠的 pH 值、细菌数目恢复也有着一定的作用^[27]。由附片、白术、茵陈、丹参、赤芍、薏苡仁组成的温阳解毒化瘀方在临床应用中效果明显,湖南中医药大学第一附属医院在对 56 例 HBV 相关性慢加亚急性肝衰竭早、中期患者的对比治疗中发现,经温阳解毒化瘀方治疗的 28 位患者两周后的肠道菌群发生明显的改变,双歧杆菌的菌落数增加,肠杆菌的菌落数下降,血清内毒素较治疗前明显下降,且有统计学意义^[28]。

5 结论

近年来,对于微生物学的中药疗法,经过众多中西医学者的不断摸索,中医药微生态学这一新的理论体系已初步形成^[29]。肠道菌群失调及治疗的研究方法日益成熟,诸多实验虽建模方式不同,但最终都造成肠道菌群失调并用药物干预的方式进行调理,取得了上述一系列可喜成果。然而,虽然肠道菌群数都有所变化,但不同种类药物的其他不

同调理作用更应引起重视,如补益类药物应用于肠道菌群治疗不但可以使菌群得到改善,机体上诸如乏力倦怠等症状都会有很大的改善;清热解毒类药物的应用不但可以使有益菌增加,还可对于有害菌繁殖造成的发热有很好的降温作用;消食类药物还可改善消化不良的系列症状。

因此,必须认识到中医治疗疾病的特点是整体观念和辨证论治。无论是传统中医,还是现代中医都应该将疾病的诊治建立在辨证的基础之上,如果仅一味的寻求可以增菌减菌的药物,立法不循寒热,处方不问虚实,很难取得很好的治疗效果。通过相关研究不难发现,对于肠道菌群失调,中医可辨证为脾胃气虚、热毒炽盛、湿热内蕴等不同证型,对于不同证型的不同表现,分别以不同种类的药物如补虚剂,清热剂,健脾利水剂予以治疗,往往可以取得全面调理的效果。何进香^[30]在慢性肝病合并肠道菌群失调患者的治疗中给予常规保肝降酶补液的同时,治疗组加用生态制剂或乳果糖制剂,或配合中药清热解毒、活血化瘀,或健脾益气、通腑泻下治疗取得了很好的疗效。在杨春佳等^[17]的研究中发现,金银花与益生元合用效果优于金银花或益生元单独使用,这与中医攻补兼施的治疗原则不谋而合。因此,有理由相信对于肠道菌群失调的系统辨证分型与论治方案,将是未来研究的主要课题。

参 考 文 献

- [1] 刘祥,余倩,裴晓芳,等.大豆低聚糖对肠道菌群结构调节的研究[J].中国微生态学杂志,2003,15(1):10-12.
- [2] 周景欣.几种益生元制剂对肠道菌群作用效果的研究[D].大连:大连医科大学,2007.
- [3] 卢林,杨景云,李丹红.健脾渗湿汤对脾虚湿盛泄泻患者肠道微生态及舌部菌群影响的研究[J].中国微生态学杂志,2007,19(5):342-346.
- [4] 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.
- [5] 苏亚娟,杨景云,刘柱,等.纳米锁阳对肝性脑病肠道菌群及免疫功能的调整[J].中国微生态学杂志,2006,18(6):438-440.
- [6] 中华人民共和国卫生部药政局.中药治疗脾虚证的临床研究指导原则[J].中国医药学报,1988,8(5):391-392.
- [7] 任平,夏天,李平,等.脾虚腹泄患者肠道菌群的研究[J].中医杂志,1992,(6):33-34.
- [8] 吴三明,张万岱.脾虚泄泻患者肠道微生物学的初步研究[J].中国中西医结合脾胃杂志,1996,4(4):203-204.
- [9] 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[J].中国中西医结合杂志,2006,26(3):218.
- [10] 孙巍.浅谈补中益气汤在促进肠道益生菌生长中的作用[J].求医问药,2013,11(9):137-138.
- [11] 杨佃会,彭伟.四君子汤[M].北京:中国医药科技出版社,2009:31.
- [12] 孟良艳,陈秀琴,石达友,等.四君子汤对脾虚大鼠肠道菌群多样性的影响[J].畜牧兽医学报,2013,44(12):2030-2045.
- [13] 张燕,罗予.加味四君子汤对小鼠肠道免疫功能调整作用的研究[J].时珍国医国药,2010,21(5):1181-1183.
- [14] 乐拔群.四君子汤加味治疗肠道菌群失调所致腹泻 23 例[J].中国保健营养,2012,22(11):4754.
- [15] 杨利桃,李悦山,周毅.加味四君子汤对脾虚泄泻大鼠肠道菌群及 sIgA 的影响[J].上海中医药杂志,2011,45(12):85-87.
- [16] 周殿元,潘令嘉.肠道菌群失调及治疗进展[J].胃肠病学,2001,6(4):附 2-4.
- [17] 杨春佳,苏德望,王跃生,等.金银花对梗阻性黄疸大鼠肠道菌群失调的调整作用[J].中国现代医生,2012,50(24):3-9.
- [18] 姚小华,唐立,高菲,等.山银花对小鼠肠道菌群失衡的调节作用[J].中国微生态学杂志,2014,26(8):886-892.
- [19] 石学魁,王雅贤,许惠玉,等.几种中草药水煎剂对小鼠肠道菌群的调整作用[J].牡丹江医学院学报,2004,25(6):7-9.
- [20] 孙延波,王云,关显志,等.金银花对口腔原性微生物体外抑菌试验的研究[J].中国中药杂志,1996,21(4):242-243.
- [21] 冯延民,姜秋,赵玉春,等.金银花对不同血清型变形链球菌的抑菌试验研究[J].白求恩医科大学学报,1996,22(2):150-151.
- [22] 刘柏青,冀友朋,赫淑珍,等.北金银花(金银忍冬)研究综述[J].吉林中医药,1992,(3):41-42.
- [23] 郭丽双,杨旭东,胡静,等.中药“神曲”对肠道菌群失调小鼠调整和保护作用的观察[J].中国微生态学杂志,2005,17(3):174-177.
- [24] 闫瑶,金美兰,周磊,等.砂仁对抗生素所致肠道菌群失调小鼠调节作用的探讨[J].中国微生态学杂志,2013,25(9):1040-1043.
- [25] 杨翠珍,丛中笑,杨洪亮,等.四磨汤对小鼠肠道菌群失调的调整作用研究[J].中国药物经济学,2013,(4):267-268.
- [26] 王艳,杨静,沈媛珍.山茱萸多糖调节小鼠肠道菌群失调的作用[J].华西药学杂志,2014,29(4):390-392.
- [27] 曹俊敏,杨雪静,张伟珍.茯苓等 4 种中药扶植实验小鼠肠道正常菌群生长及其机理的初步研究[J].中华中医药学刊,2012,30(2):393-395.
- [28] 朱文芳,孙克伟,陈斌,等.温阳解毒化痰方对 HBV 相关肝衰竭患者肠道菌群的影响[J].中西医结合肝病杂志,2014,24(4):214-216.
- [29] 郑静,王刚.胃肠道微生态与中医基础理论[J].陕西中医学院学报,2007,30(1):10-11.
- [30] 何进香.中西医结合治疗慢性肝病合并肠道菌群失调 88 例临床研究[J].内蒙古中医药,2014,33(10):59.

(收稿日期:2013-10-13)

(本文编辑:董历华)