

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 4 月 8 日 第 29 卷 第 7 期 (Volume 29 Number 7)



7/2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 325 基于肠道微生物对中医外感寒湿伤脾理论的初步探讨
张晨阳, 谭周进

基础研究

- 332 敲除Linc00152对丝裂霉素耐药胃癌细胞NCI-N87/MMC的化疗耐药性影响及机制
吴明东, 叶洁桐, 朱蓓蕾, 叶芳敏, 汪望月
- 340 敲减LncRNA TPT1-AS1抑制肝癌细胞侵袭及迁移
刘清秀, 汪晓梅, 吕矫健, 卢毅, 赵园, 樊晓鹏

临床研究

- 347 IFOBT与肿瘤标志物、炎症指标联合检测对结直肠进展期腺瘤发生的预测价值
王绪, 张竞宇, 郑忠青, 王涛, 朴美玉, 刘恒, 刘静, 刘文天
- 356 结直肠癌根治术后肠道菌群、miR-10a表达变化及微生态肠内营养干预作用
金佳琪, 贾新能, 宣俊毅

文献综述

- 366 鼠李糖乳杆菌治疗肠易激综合征机制新进展
苏帅, 张智芳, 王欣, 王玉明, 王邦茂

临床实践

- 372 创伤性颅脑外伤合并急性胃功能损伤患者血清中热休克蛋白70水平的变化及意义
魏文桂, 张雪琴, 张艳景, 田野

病例报告

- 378 类鼻疽伯克霍尔德菌肝脾脓肿超声造影表现1例
高玲, 时莹瑜, 卢强

消 息

- 355 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
365 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
382 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

杨晓军, 主任医师, 兰州大学副教授, 硕士研究生导师, 甘肃省人民医院普外二科主任, 美国宾夕法尼亚大学和中国兰州大学联合培养外科学博士, 甘肃省卫生健康行业骨干人才, 青海省“昆仑英才·高端创新创业人才”项目引进人才. 专业擅长肝胆胰疾病及消化道肿瘤微创治疗. 目前担任《中国微创外科杂志》、《腹腔镜外科杂志》、《世界华人消化杂志》、《中华肝脏外科杂志电子版》编委, 还担任中国抗癌协会青年理事、中国抗癌协会胆道肿瘤专业委员会、中国抗癌协会肿瘤精准治疗专业委员会等协会委员. 近五年在 *Cancer Research*、*Cancer Letter*、*PLoS One* 等国际著名刊物发表第一作者学术论文11篇.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-04-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 29 Number 7 April 8, 2021

EDITORIAL

- 325 Preliminary study on theory of spleen injury caused by exogenous cold and dampness based on intestinal microecology

Zhang CY, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 332 Effect and mechanisms of LINC00152 knockdown on chemotherapy resistance in mitomycin-resistant gastric cancer NCI-N87/MMC cells

Wu MD, Ye JT, Zhu BL, Ye FM, Wang WY

- 340 Knockdown of long non-coding RNA TPT1-AS1 inhibits invasion and migration of hepatocarcinoma cells

Liu QX, Wang XM, Lv JJ, Lu Y, Zhao Y, Fan XP

CLINICAL RESEARCH

- 347 Value of combined detection of IFOBT, tumor markers, and inflammatory markers in predicting occurrence of advanced colorectal adenoma

Wang X, Zhang JY, Zheng ZQ, Wang T, Piao MY, Liu H, Liu J, Liu WT

- 356 Changes of intestinal flora and microRNA-10a expression after radical resection of colorectal cancer: Effect of microecological enteral nutrition intervention

Jin JQ, Jia XN, Xuan JY

REVIEW

- 366 Mechanism of *Lactobacillus rhamnosus* in treatment of irritable bowel syndrome

Su S, Zhang ZF, Wang X, Wang YM, Wang BM

CLINICAL PRACTICE

- 372 Significance of changes of serum heat shock protein 70 levels in patients with traumatic brain injury and acute gastrointestinal injury

Wei WG, Zhang XQ, Zhang YJ, Tian Y

CASE REPORT

- 378 Contrast-enhanced ultrasound findings in liver and spleen abscesses due to infection with *Burkholderis pseudomallei*: A case report

Gao L, Shi YY, Lu Q

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 7 April 8, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Jun Yang, Chief Surgeon, MD, PhD, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, No. 204 Dong-gang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. yangxjmd@aliyun.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 8, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wjgnet@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

基于肠道微生态对中医外感寒湿伤脾理论的初步探讨

张晨阳, 谭周进

张晨阳, 谭周进, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410208

张晨阳, 博士研究生, 主要从事中医药微生物生态学。

基金项目: 国家自然科学基金, No.81874460。

作者贡献分布: 本文由张晨阳完成; 谭周进审校。

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学, tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2021-01-11

修回日期: 2021-02-01

接受日期: 2021-03-15

在线出版日期: 2021-04-08

Preliminary study on theory of spleen injury caused by exogenous cold and dampness based on intestinal microecology

Chen-Yang Zhang, Zhou-Jin Tan

Chen-Yang Zhang, Zhou-Jin Tan, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874460.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2021-01-11

Revised: 2021-02-01

Accepted: 2021-03-15

Published online: 2021-04-08

Abstract

Exogenous cold and dampness is most likely to damage spleen Yang, which affects the spleen's function of governing transportation and dispersing essence. Human

intestinal flora is widely involved in the regulation of gastrointestinal digestive functions. Therefore, based on the general understanding of the correlation between intestinal microecology and the spleen in modern research, this paper discusses the response mechanism of intestinal microflora to random exposure to cold and dampness environment in the process of gastrointestinal digestive dysfunction, and suggests that intestinal microecology imbalance may be one of the mechanisms of spleen injury caused by exogenous cold and dampness in traditional Chinese medicine.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal microecology; Exogenous cold and dampness; Spleen; Intestinal flora; Gastrointestinal dysfunction

Citation: Zhang CY, Tan ZJ. Preliminary study on theory of spleen injury caused by exogenous cold and dampness based on intestinal microecology. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(7): 325-331

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i7/325.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i7.325>

摘要

外感寒湿邪气最易伤脾阳, 影响脾主运化与脾的散精功能。人体肠道菌群广泛参与肠道及胃肠消化生理机能的调节。因此, 本文通过现代研究对肠道微生态与“脾”的相关性的普遍认识, 探讨机体胃肠消化功能紊乱发生的过程中肠道菌群应对寒湿环境随机暴露的响应机制, 认为肠道微生态失调可能是中医外感寒湿伤脾的形成机制之一。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道微生态; 外感寒湿; 脾; 肠道菌群; 胃肠功能

紊乱

核心提要: 通过中医外感寒湿伤脾的致病机理的阐释, 结合肠道微生态与“脾”的相关性的现代中医的普遍认识, 探讨机体胃肠消化功能紊乱发生的过程中肠道菌群应对寒、湿以及寒湿环境随机暴露的外源应激干扰因素的响应机制。

文献来源: 张晨阳, 谭周进. 基于肠道微生态对中医外感寒湿伤脾理论的初步探讨. 世界华人消化杂志 2021; 29(7): 325-331

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i7/325.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i7.325>

0 引言

当今由于环境应激、抗生素滥用、高糖高脂饮食习惯、过量饮酒、精神压力过大和食品安全隐患等不同诱因, 导致胃肠疾病和内分泌及代谢异常相关的胃肠症状的发病率高达3.6%-5.3%并呈现明显的上升趋势^[1], 我国胃肠功能性疾病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)在特殊群体中发病率高达39.22%^[2], 胃肠门诊FGIDs患者的就诊率接近60%^[3]. 不同诱因的胃肠功能紊乱导致疾病的致病机制不同, 但临床缺乏针对不同诱因引起的腹泻疾病的特异性药物, 一般采用解痉止泻药物如洛哌丁胺等缓解功能性或器质性胃肠功能紊乱, 但效果因人而异^[4]. 中医由病因认识胃肠功能疾病, 分型辨证论治缓解胃肠功能不适症状, 为临床治疗不同诱因引发的胃肠功能紊乱提供诊疗方案. 外感寒湿邪气是六淫致病的常见因素之一, 寒湿共同作用最易伤脾阳, 影响脾主运化与脾的散精功能. 人体胃肠消化系统内栖居着庞大的微生物种群, 携带大量的微生物基因, 为宿主提供一系列的微生态服务(ecosystem service)^[5]. 大量研究表明^[6-8], 寒湿环境应激可以导致胃肠消化疾病并影响肠道菌群的组成分布. 因此, 本文从肠道微生态平衡的角度探讨中医外感寒湿伤脾理论的可能性机制, 以期临床寒湿应激导致的胃肠功能紊乱疾病的中医药治疗提供一定的微生态机制相关认识.

1 中医外感寒湿伤脾的致病机理

外感寒湿邪气是六淫致病的常见因素之一, 寒湿之邪皆属阴邪, 寒性凝滞收引, 湿性粘滞重浊, 最宜伤及阳气. 如《温病条辨·中焦篇》言“寒湿者, 湿与寒水之气相搏也, 盖湿水同类, 其在天之阳时为雨露, 阴时为霜雪, 在江河为水, 在土中为湿, 体本同源, 易于相合, 最损人之阳气”, 是指外感六淫之寒湿最易直接伤脾阳. 脾为中土, 喜燥恶湿; 寒湿外受最先伤及脾阳^[6], 脾失健运, “湿盛则濡泻”; 外感寒湿阻滞脾胃气机, 水液输布功

能失调, 导致清气不升、浊气不降, 则见纳差、腹满、便溏等.

《黄帝内经》对寒湿之邪致病的阐述中, 认为“三之气, 感于寒湿, 则民病身重附肿, 胸腹满”(《素问·六元正纪大论》), 是指寒湿直中脾胃, 阻滞气机, 则见濡泄、呕逆、胸腹痞满. 《内经》中“洞泄”病因病机的认识最能体现中医外感寒湿伤脾的理论. 《素问·金匱真言论》中言“...长夏善病洞泄寒中...”, 是指风寒或寒湿之邪易于伤及脾胃而生泄下之病, 长夏主气为湿, 湿为阴邪, 易于借助风气入侵机体, 就会产生寒湿克脾而出现洞泄^[6]. 因此, 中医认为外感寒湿易伤脾, 导致脾运化升清功能受损而形成痞满、腹胀、纳差和泄泻等一系列脾胃不适症状.

2 肠道微生态与中医“脾”的相关性

人体胃肠消化系统内栖居着庞大的微生物种群, 携带大量的细菌、古生菌和真菌基因^[5], 数以万计的微生物组成微生物生态系统, 不仅广泛参与肠道及胃肠消化生理机能的调节^[9], 并且可以通过水解复合碳水化合物^[10]、蛋白^[11]、短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA)^[12]、氨基酸^[13]、胆酸^[14]等代谢产物与宿主互作, 对促进机体能量代谢和调节机体免疫等方面发挥重要功能, 对维持人体内环境的稳定发挥重要作用^[15].

中医认为“脾为中土”^[16], 一方面是指脾位于中焦“与胃以膜相连耳”(《素问·太阴阳明论》), 说明脾通过胃与水谷之土气相通, 与生化、承载和受纳相关的消化功能皆属于中医“脾”相关内容; 另一方面是指脾以中土运化万物, “四季脾旺不受邪”(《金匱要略·脏腑经络先后病脉证》), 反之脾失健运导致气机失调、气血亏虚则产生其他脏腑疾病^[17-19], 即“百病皆由脾胃衰而生也”(《脾胃论·脾胃盛衰论》).

中医以藏象思维对“脾”的认识与现代医学对肠道微生态的认识具有同构性. 其一, 中医认为“脾主运化水谷”, 但凡与胃肠消化相关的功能均划归五脏之“脾”, 胃肠相关疾病归为“脾”病. 肠道菌群不仅直接参与“水谷”消化, 并且可以通过宿主胃肠的局部互作参与胃肠消化疾病的发生发展. 中医认为脾的功能主要为消化吸收^[20,21], 消化系统疾病多以“脾”论治, 西医功能性以及炎症性胃肠病如肠易激综合征^[22]、溃疡性结肠炎^[23]和克罗恩病^[24]等胃肠消化功能异常疾病皆与中医“脾”病相关. 研究发现肠道菌群参与胃肠疾病的发生发展, 其主要原因是肠道菌群受饮食模式^[25]、生活方式^[26]以及宿主年龄^[27,28]和基因^[29]等多种因素的影响损伤胃肠黏膜屏障形态及功能^[30,31], 不仅如此, 有研究发现肠道共生菌如变形菌门等可直接产生与胃肠道疾

病相关毒力因子, 与其有关的消化道疾病包括胃肠炎, 与克罗恩病的关联尤为密切^[32]。其二, “脾胃中土”, 其他四脏疾病均与脾胃功能虚弱相关, 肠道菌群通过其代谢产物与宿主整体互作, 广泛参与各个系统疾病的发生发展。中医认为“脾为后天之本”, 脾主运化为气血生化之源, 脾胃为气机升降之枢纽维持人体物质与能量代谢, 脾为五脏之本濡养他脏, 因此有“内伤脾胃, 百病由生”(《脾胃论》)之说^[33]。肠道微生态相关研究认为人类肠道菌群为宿主发育、免疫成熟及代谢提供必要功能, 肥胖、二型糖尿病等代谢性系统疾病^[34,35], 高血压、动脉粥样硬化等心血管系统疾病^[36,37], 以及哮喘和COPD等呼吸系统疾病^[38,39]中均有肠道菌群的组成及功能的改变。因此, 现代中医逐渐认识到肠道菌群微生态可能是中医“脾”功能的重要微生物基础^[33,40,41]。

3 外感寒湿之邪伤脾与肠道微生态的相关性

中医认为, 六气“风、寒、暑、湿、燥、火”为正常自然界气候, 六气反常超出人体适应或抵抗范围则化为邪气致病, 即《素问·至真要大论》中所言“夫百病之生也, 皆生于风寒暑湿燥火, 以之化之变也”。中医认为, 六淫之邪尤其是寒湿之邪易直伤脾阳, 影响脾主运化功能。湿为阴邪, 阴长则阳消, 阴盛则阳虚。寒湿为阴邪, 寒性凝滞收引, 湿性粘滞重浊, 皆易伤人阳气。若寒湿之邪伤于外, 则气血经脉闭阻, 肌肉、筋骨、关节受损, 伤于内, 则脾胃之阳最易受损, 引起脘腹冷痛、呕吐腹泻、食欲不振等, 外感寒湿伤脾是寒湿之邪伤于内的典型表现。

中医“六气”与外环境相关, 肠道微生态相关研究表明环境应激和暴露对肠道菌群的影响在胃肠疾病中起到重要作用。有研究发现^[42], 热应激胁迫可以导致肠道菌群结构发生明显变化, 厚壁菌数量增加和拟杆菌数量减少导致肠道转录免疫相关基因差异表达; 丁酸盐产生菌仅在模拟高原极端缺氧环境生存小鼠的肠道中定殖, 以应对缺氧环境下肠道的应激作用^[43]; 肠道菌群在不同环境暴露中不断重塑以应对机体免疫反应及发育参与胃肠疾病的发生发展^[44,45]; 内毒素及微生物暴露如多种微生物相关模式识别分子(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)可能是不同环境暴露作用的共有关键因子之一, PAMP可能是胃肠道环境保护效应的关键因素之一^[46,47]; 过氧化堆积可破坏肠道屏障、诱导肠道氧化应激和炎症反应, 氧化蛋白可改变肠道微生物区系^[48]。

3.1 外感寒邪所致肠道损伤与肠道微生态 一般认为, 不同于机体自身阳气不足或脏腑功能虚衰导致的温煦、气化功能减退而产生的内生“内寒”, 外感寒邪基本为三类, 即天之寒气、地之寒气和人之寒气。清·柯琴

在《伤寒来苏集》中记载到:“寒之伤人有三: 早晚雾露, 四时风雨, 冬春霜雨, 此天之寒气也; 幽居日广室, 砖地石阶, 大江深泽, 邃谷高山, 地之寒气也; 好饮寒泉, 喜食生冷, 酷嗜瓜果, 误服冷药, 人之寒气也。”无论“天之寒气”、“地之寒气”, 还是由于“喜食生冷、酷嗜瓜果、误食冷药”滋生的“人之寒气”, 都是来自外界, 中医学上称其为外寒, 常见于低温环境暴露引起的胃肠消化功能失调。

一般认为, 低温环境胁迫可以激活中枢及周围应激系统, 改变应激因子、胃肠激素、神经递质及脑肠肽的水平, 对胃肠黏膜屏障、脑-肠轴、胃肠动力与胃肠电活动等方面产生影响, 造成胃肠功能紊乱, 引起消化道疾病^[49]。有研究表明^[6], 冷环境模拟的外感寒湿可直中脾阳导致小鼠腹泻、肠黏膜结构损伤, 并减少肠道内乳酸菌定殖、促进肠道内大肠杆菌增殖。因此, 我们认为肠道微生物稳态可能参与低温环境胁迫引起的胃肠功能紊乱的形成。研究发现寒冷环境可以引起宿主肠道菌群多样性减少, 使*Planctomycetes*、拟杆菌门和疣微菌门类群显著减少, *Cetobacterium somerae*、*Vibrionales*类群显著增加, 并遗传性选择肠道菌群的组成结构, 并可以提高宿主对寒冷温度的适应力和体温调节能力^[7]。连续给予冰水刺激的SD大鼠肠道棒状杆菌属、拟杆菌属、曲霉菌属、布劳特氏菌属、SMB53菌属的相对丰度发生显著变化^[50]。一方面, 肠道微生物稳态失衡引起的胃肠功能障碍的可能性机制是冷刺激可以诱导小鼠胆固醇转化为胆汁酸产生, 导致肠道菌群结构的重塑, 并促进适应性产热^[51]。冷环境暴露和冷应激可引起肠上皮屏障功能损伤, 有文献报道冷应激可促进肥大细胞增殖, 导致肠道的小肠上皮细胞增值速率受损并引起小肠炎症、增加肠道通透性, 从而加重腹泻程度。另一方面, 肠道微生物稳态的平衡的维系可以提高肠道应对低温胁迫的抗性, 有研究发现果蝇肠道菌群, 尤其是肠道共生菌群中*K. michiga-nensis BDI77*菌的定殖通过精氨酸和脯氨酸代谢途径有助于提高果蝇特定抗寒相关转录蛋白基因表达, 从而维持肠道炎症相关线粒体活动^[8]。

肠道微生物群对脂肪代谢的调节功能可能是其参与低温胁迫对胃肠功能影响的重要环节之一。脂肪组织分布遍及全身, 是重要的冷暴露应答器官, 有研究发现冷暴露可以通过激活脂肪产热代谢进而缓解肥胖、糖尿病等代谢紊乱症状^[52]。冷条件暴露影响小鼠肠道菌群组成, 冷应激环境下的肠道微生物群可以调节肠道微生物群调节白色脂肪组织的褐变和棕色脂肪组织的活性以应对低温胁迫, 低温损伤肠道激活炎症因子IL-4, 菌群替代激活的M2巨噬细胞(在IL-4刺激后获得)导致酪氨酸羟化酶(儿茶酚胺生物合成途径中的一种关键酶)

表 1 外感寒湿之邪伤脾与肠道微生态的相关认识

外源性应激	中医外感邪气	主要的中医理论认识	宿主肠道微生态影响	参考文献
低温	寒邪	“阴生则阳病”（《素问·阴阳应象大论》，外感寒邪，损伤脾阳，脾阳不足、脾胃虚寒，脾虚无以运化水湿；寒气客于小肠，小肠不得成聚，故后泄腹痛矣（《素问·举痛论》）	菌群多样性下降； <i>Cetobacterium somerae</i> ↑、 <i>Vibrio cholerae</i> ↑； <i>Prevotella</i> sp. ↓、 <i>Streptococcus luteciae</i> ↓、 <i>Bacteroidetes</i> ↓、 <i>Christensenellaceae</i> ↓、 <i>Succinivibrionaceae</i> ↓、 <i>Clostridiaceae</i> ↓	7
			<i>K. michiganensis</i> BD177可增加宿主耐寒能力	8
			菌群多样性改变；棒状杆菌属 ↓、拟杆菌属 ↓、曲霉属 ↑、布劳特氏菌属 ↓、SMB53菌属 ↑	50
			厚壁菌科 <i>Ruminococcaceae</i> ↑	53
高湿	湿邪	湿从外受，常先困脾，脾失健运，湿从内生；“湿胜则濡泄”（《素问·阴阳应象大论》）；“湿浊伤下”、“诸湿肿满皆属于脾”（《灵枢·百病始生篇》）	多样性改变； <i>Verrucomicrobia</i> （疣微杆菌门）为高湿环境的特有菌； <i>Bilophila</i> （嗜胆菌属）↓、 <i>Blautia</i> （布劳特氏菌属）↓、 <i>Facklamia</i> （费克蓝姆氏菌属）↓、 <i>Methyloversatilis</i> （亲甲基醇菌属）↓； <i>Actinomyces</i> （放线菌属）↑、 <i>Aggregatibacter</i> （聚合菌属）↑、 <i>Alistipes</i> （另枝菌属）↑、 <i>Allobaculum</i> （别样棒菌属）↑等大肠杆菌菌落计数 ↑、乳酸杆菌菌落计数 ↑、双歧杆菌菌落计数 ↑	67
			多样性增高； <i>Bacteroides</i> 、 <i>Parabacteroides</i> 和 <i>Mucispirillum</i> 的丰度显著改变	59
			多样性增高； <i>Bacteroides</i> 、 <i>Parabacteroides</i> 和 <i>Mucispirillum</i> 的丰度显著改变	61
低温+高湿	寒湿之邪	“三之气，感于寒湿，则民病身重附肿，胸腹满”（《素问·六元正纪大论》）	大肠杆菌计数 ↑、乳酸杆菌计数 ↓、双歧杆菌计数 ↓	7

的表达增加, 增加去甲肾上腺素含量和脂肪褐色细胞的产热基因表达^[53], 增加产热能力以应对冷条件暴露对宿主机能的影响. 可见, 寒冷环境对机体脂质代谢起到重要作用, 胆汁酸作为胃肠调节功能的重要产物在脂类代谢过程中必不可少, 脂类代谢异常导致的胆汁酸的合成通过肠法尼甾体X受体的活性被抑制, 胆汁酸性消化不良常常表现为胃肠症状^[54-56].

3.2 外感湿邪所致肠道损伤与肠道微生态 湿为阴邪, 易阻滞气机, 损伤阳气. 水为湿之甚, 湿为水之渐, 凡阴雨连绵或大雨滂沱的天气, 均易致湿气弥漫, 如《三因极一病证方论·叙中湿论》云: “夫湿者, 在天为雨.” 湿为有形之邪, 侵犯人体, 易留滞脏腑经络, 阻碍气机的运行. 湿邪侵犯人体可使人体出现沉重、重着的症状. 《灵枢·百病始生》曰: “浊湿伤下”. “浊”, 即浑浊、秽浊不清之意. 湿邪为病, 其分泌物和排泄物的性质具有秽浊不清的特点.

高湿环境应激可以造成胃肠功能性障碍, 张六通等^[57]发现大鼠在高湿环境下胃肠及肺肾等均存在一定程度的病理学改变, 大鼠出现消瘦、呆滞、大便不成形的情况. 有研究通过对大鼠在高湿热环境下胃溃疡疾病情况的研究发现, 迷走神经的切断对恶劣环境下大鼠的胃溃疡形成有抑制作用, 说明迷走神经参与高湿热环境对胃溃疡形成的干预机制^[58]. 其机制可能是通过影响胃

肠动力、胃肠激素的分泌以及影响氧自由基代谢等影响胃肠道健康, 从而造成人的消化吸收不良、胃肠功能紊乱及炎症. 肠道微生物微生态在高湿环境下的可能会加重胃肠粘膜屏障的损伤, 人工控制的高湿度实验发现大鼠的空肠和结肠中大肠杆菌与常温常湿组的比较菌落值明显升高^[59]. 高湿环境下霉菌大量滋生, 易诱发肠道炎症以及过敏性疾病, 加重胃肠功能, 尤其是亲水性真菌、细菌在高湿环境下的生存能力大幅上升, 微生物的孢子、菌丝碎片、有害片段如内毒素、脂多糖以及挥发性有机化合物等可对粘膜及皮肤屏障产生损害^[60]. 高湿高温环境下培养的小鼠肠道16S rDNA基因测序发现菌群多样性与结构发生改变, 主要表现在*Bacteroides*、*Mucispirillum*和*Parabacteroides*相对丰度的显著改变, 并且伴随肠粘膜通透性增加, 肠粘膜免疫系统pIgR、SIgA和IgA表达降低, NLR免疫识别信号通路NOD1激活, NOD2、NF-κB、pIgR等相关基因表达增加, 导致肠周相关炎症因子增多, 加重局部炎症反应^[61].

3.3 外感寒湿所致肠道损伤与肠道微生态 《内经》言“湿盛则濡泻”, 《圣济总录·濡泄》解释为“寒客下焦, 传为濡泻, 夫脾为五脏之至阴, 其性恶寒湿, 今寒湿之气, 内客于脾, 则不能埤助胃气, 腐熟水谷. 致清浊不分, 水入肠间, 虚莫能制, 故洞泄如水, 随气而下, 谓之濡泻.” 寒湿共同作用, 寒伤脾阳, 影响脾主运化与脾的散

精功能. 脾主运化功能失常, 则见纳差、腹满、便溏、水湿停聚、肢体沉重疼痛、困倦不举; 阻滞气机, 则见濡泻、呕逆、胸腹痞满等. 中医认为, 寒邪与湿邪常联合致病, 即《医原·卷中·内伤大要论》认为: “阳虚必生内寒, 内寒必生内湿.” 寒邪客内, 阻滞气血津液的运行, 可致水湿内生从而使原来单纯的寒证变成寒湿证; 湿邪阻滞阳气日久, 使阳气损伤, 以致阳气不足, 阳虚生内寒或素体阳虚感受湿邪, 亦使单纯的湿证, 变成寒湿之证. 可见寒湿之邪更易引起脾胃功能失常.

外感寒湿邪气引起的肠道微生态及肠道损伤的机制研究较少, 有研究发现^[6], 对寒湿干预下的小鼠结肠段做细菌培养计数有显著变化, 寒湿环境干预小鼠结肠中大肠杆菌计数显著升高, 乳酸杆菌和双歧杆菌计数显著降低. 其次, 中医认为寒凉药物误用过用错用, 导致寒邪客脾、脾阳虚衰, 运化无权、脾虚生湿, 寒湿之邪困于脾胃而凝聚不散, 因此也属于外邪寒湿致病的范畴^[62]. 现代中医把抗生素滥用带来的部分副作用视为寒凉邪气, 长期的抗生素滥用最易引起反复性腹泻^[63]. 抗生素相关腹泻最常见的证候是寒湿困脾证^[64], 因此部分现代中医认为抗生素是苦寒类药物, 寒凉类药物造成的脾胃功能紊乱属于外感寒湿伤脾的范畴. 抗生素滥用过用易导致肠道菌群紊乱, 其特征是肠道微生物区系紊乱, 肠道SCFA浓度降低, 腔内碳水化合物和结肠胆汁酸积累, 水分吸收改变, 最终导致腹泻^[65]. 虽然, 中医认为感于寒湿最易损伤脾阳, 但是由于外界寒湿环境引起的肠道微生物介导的胃肠功能及损伤相关直接研究的缺乏, 中医“外感寒湿伤脾”的现代微生态机制需要我们做进一步的研究.

4 结论

中医认为人与自然是有一个有机的整体, 自然界的能够影响人的生理功能和病理变化, 人在长期的进化过程中也形成了适应自然气候变化的生理功能特点, 而肠道微生物在人体应对环境适应的调控过程中起到关键作用. 中医认为寒湿自然气候反常超出人体适应或抵抗范围则化为寒湿邪气, 寒湿直中脾胃, 导致纳差、腹满、便溏、水湿停聚等脾阳虚症状, 即外感寒湿伤脾. 外感寒湿损伤脾阳一般表现为卫表之气不固, 外感风寒湿, 寒湿阻遏表阳、直中脾胃、阻滞气机, 临床上常见濡泻、呕逆、胸腹痞满的寒湿困脾证, 治以解表散寒与化湿理气. 临床通过对比患者过粪便球杆菌比例发现, 居住于寒湿环境的胃肠功能紊乱患者中78.6%伴有菌群失调^[66]. 由此可见, 临床中医外感寒湿伤脾与肠道微生物稳态失衡有着密不可分的关系, 肠道微生物的相关研究可以为中医“外感寒湿伤脾”理论的现代认识提供

一定的参考价值.

如表1, 寒湿环境应激和暴露导致的肠道微生态改变可能是中医外感寒湿之邪引起的脾运化失调的内涵之一. 人体胃肠消化系统内栖居着庞大的微生物种群, 不仅参与肠道及胃肠消化生理机能的调节, 也广泛参与各种身体机能和疾病发生进程的调控. 基于肠道菌群作为一种高度复合的生态体系应对外源寒湿应激干扰因素的响应机制复杂, 虽然外源寒湿应激损伤胃肠功能并导致肠道菌群组成与多样性改变, 但寒湿共同作用伤脾阳, 影响脾主运化与脾的散精功能的系统微生物机制尚未清晰. 因此, 鉴于临床上由于现代生活方式的改变, 人们喜食寒凉之品, 寒湿应激导致的胃肠不适的情况越来越严重, 中医临床上以“寒湿伤脾”论治效果显著, 但是中医药对其发挥治疗作用的机制尚未清晰. 肠道微生态失调可能参与中医外感寒湿伤脾的形成机制的普遍认识, 从肠道菌群与机体互作层面的中医外感寒湿伤脾理论的微生物机制的研究有利于为我们中医药机制的认识与药物产品开发转化提供一定的思路与方法.

5 参考文献

- 1 Ma C, Congly SE, Novak KL, Belletrutti PJ, Raman M, Woo M, Andrews CN, Nasser Y. Epidemiologic Burden and Treatment of Chronic Symptomatic Functional Bowel Disorders in the United States: A Nationwide Analysis. *Gastroenterology* 2021; 160: 88-98. e4 [PMID: 33010247 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.041]
- 2 Li C, Xu J, Yin D, Zhang Y, Shan D, Jiang X, Shang L. Prevalence and trigger factors of functional gastrointestinal disorders among male civil pilots in China. *Sci Rep* 2021; 11: 2021 [PMID: 33479463 DOI: 10.1038/s41598-021-81825-0]
- 3 贾文君, 杜锦辉. 功能性胃肠病的中西医诊治与进展. *实用中医内科杂志* 2021; 1-6
- 4 Berens S, Schaefert R, Baumeister D, Gauss A, Eich W, Tesarz J. Does symptom activity explain psychological differences in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease? Results from a multi-center cross-sectional study. *J Psychosom Res* 2019; 126: 109836 [PMID: 31627144 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2019.109836]
- 5 Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, Bohannan BJ, Relman DA. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science* 2012; 336: 1255-1262 [PMID: 22674335 DOI: 10.1126/science.1224203]
- 6 李蓉. 基于小鼠外感寒湿模型探讨外感寒湿伤脾机制的理论及实验研究. 湖北中医药大学 2016
- 7 Kokou F, Sasson G, Nitzan T, Doron-Faigenboim A, Harpaz S, Cnaani A, Mizrahi I. Host genetic selection for cold tolerance shapes microbiome composition and modulates its response to temperature. *Elife* 2018; 7 [PMID: 30454554 DOI: 10.7554/eLife.36398]
- 8 Raza MF, Wang Y, Cai Z, Bai S, Yao Z, Awan UA, Zhang Z, Zheng W, Zhang H. Gut microbiota promotes host resistance to low-temperature stress by stimulating its arginine and proline metabolism pathway in adult *Bactrocera dorsalis*. *PLoS Pathog* 2020; 16: e1008441 [PMID: 32294136 DOI: 10.1371/journal.ppat.1008441]
- 9 Pimentel M, Lembo A. Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 829-839 [PMID: 32026278]

- DOI: 10.1007/s10620-020-06109-5]
- 10 Fu X, Liu Z, Zhu C, Mou H, Kong Q. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59: S130-S152 [PMID: 30580556 DOI: 10.1080/10408398.2018.1542587]
- 11 Kärklund A, Gómez-Gallego C, Turpeinen AM, Palo-Oja OM, El-Nezami H, Kolehmainen M. Protein Supplements and Their Relation with Nutrition, Microbiota Composition and Health: Is More Protein Always Better for Sportspeople? *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31013719 DOI: 10.3390/nu11040829]
- 12 Melbye P, Olsson A, Hansen TH, Søndergaard HB, Bang Oturai A. Short-chain fatty acids and gut microbiota in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2019; 139: 208-219 [PMID: 30427062 DOI: 10.1111/ane.13045]
- 13 Han S, Gao J, Zhou Q, Liu S, Wen C, Yang X. Role of intestinal flora in colorectal cancer from the metabolite perspective: a systematic review. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 199-206 [PMID: 29440929 DOI: 10.2147/CMAR.S153482]
- 14 Opyd PM, Jurgoński A, Juśkiewicz J, Fotschki B, Koza J. Comparative Effects of Native and Defatted Flaxseeds on Intestinal Enzyme Activity and Lipid Metabolism in Rats Fed a High-Fat Diet Containing Cholic Acid. *Nutrients* 2018; 10 [PMID: 30154372 DOI: 10.3390/nu10091181]
- 15 Krautkramer KA, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19: 77-94 [PMID: 32968241 DOI: 10.1038/s41579-020-0438-4]
- 16 秦微, 王彩霞. 脾属土的文化渊源及内涵. *中华中医药杂志* 2016; 31: 2054-2056
- 17 张晨阳, 王维, 陈文慧. 基于气机失调初步探讨非酒精性脂肪肝的病机. *时珍国医国药* 2018; 29: 1148-1150
- 18 王方维, 孟静岩, 马佐英, 王邈, 何天恩. 从脾论治肺系疾病的理论探析. *天津中医药大学学报* 2016; 35: 347-350 [DOI: 10.11656/j.jissn.1673-9043.2016.05.16]
- 19 余文雯, 谢欣颖, 杨小红. 从肺脾肾论治骨质疏松症. *中医研究* 2019; 32: 1-3
- 20 徐俊, 参苓白术散对脾虚泄泻大鼠消化吸收功能的影响. *中医学报* 2020; 2: 1-4
- 21 吴璐, 赖艳, 王莹, 吴维刚, 杨华生. 基于Maillard反应从消化功能的角度探讨麦芽“炒香醒脾”作用机制. *中华中医药学刊* 2019; 37: 2905-2910 [DOI: 10.13193/j.jissn.1673-7717.2019.12.021]
- 22 李艳波, 朱永革, 罗昭琼, 蒙晓冰. 中西医结合疗法治疗肠易激综合征脾虚湿盛证疗效观察. *山西中医* 2020; 36: 30-32
- 23 郑洁, 朱莹, 高昂. 渍结宁膏穴位敷贴对溃疡性结肠炎(脾肾阳虚证)大鼠TLR4/MyD88/NF-κB信号通路的影响. *广州中医药大学学报* 2019; 36: 1593-1598 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2019.10.021]
- 24 王赏. 肠病安汤治疗克罗恩病脾肾阳虚证的临床疗效观察. *湖南中医药大学* 2014
- 25 Wang LJ, Yang CY, Chou WJ, Lee MJ, Chou MC, Kuo HC, Yeh YM, Lee SY, Huang LH, Li SC. Gut microbiota and dietary patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2020; 29: 287-297 [PMID: 31119393 DOI: 10.1007/s00787-019-01352-2]
- 26 Haro C, García-Carpintero S, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Landa BB, Clemente JC, Pérez-Martínez P, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Camargo A. Consumption of Two Healthy Dietary Patterns Restored Microbiota Dysbiosis in Obese Patients with Metabolic Dysfunction. *Mol Nutr Food Res* 2017; 61 [PMID: 28940737 DOI: 10.1002/mnfr.201700300]
- 27 Xi Y, Shuling N, Kunyuan T, Qiuyang Z, Hewen D, ChenCheng G, Tianhe Y, Liancheng L, Xin F. Characteristics of the intestinal flora of specific pathogen free chickens with age. *Microb Pathog* 2019; 132: 325-334 [PMID: 31082529 DOI: 10.1016/j.micpath.2019.05.014]
- 28 Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, Strømmen K, Nakstad B, Rønnestad AE, Brække K, Iversen PO, Drevon CA, de Vos W. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep* 2018; 8: 2453 [PMID: 29410448 DOI: 10.1038/s41598-018-20827-x]
- 29 Dayama G, Priya S, Niccum DE, Khoruts A, Blekhan R. Interactions between the gut microbiome and host gene regulation in cystic fibrosis. *Genome Med* 2020; 12: 12 [PMID: 31992345 DOI: 10.1186/s13073-020-0710-2]
- 30 Pellegrini C, Antonioli L, Colucci R, Blandizzi C, Fornai M. Interplay among gut microbiota, intestinal mucosal barrier and enteric neuro-immune system: a common path to neurodegenerative diseases? *Acta Neuropathol* 2018; 136: 345-361 [PMID: 29797112 DOI: 10.1007/s00401-018-1856-5]
- 31 Shen S, Zhao J, Dai Y, Chen F, Zhang Z, Yu J, Wang K. Methamphetamine-induced alterations in intestinal mucosal barrier function occur via the microRNA-181c/ TNF-α/tight junction axis. *Toxicol Lett* 2020; 321: 73-82 [PMID: 31862507 DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.12.020]
- 32 Hamilton AL, Kamm MA, Ng SC, Morrison M. Proteus spp. as Putative Gastrointestinal Pathogens. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31 [PMID: 29899011 DOI: 10.1128/CMR.00085-17]
- 33 王文炎, 梁凤霞. 基于脾胃理论探讨“肠道微生物菌群为后天之本”. *世界中医药* 2020; 15: 3062-3064 [DOI: 10.3969/j.jissn.1673-7202.2020.20.012]
- 34 Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev Esp Enferm Dig* 2018; 110: 51-56 [PMID: 29271225 DOI: 10.17235/reed.2017.4947/2017]
- 35 Ma Q, Li Y, Li P, Wang M, Wang J, Tang Z, Wang T, Luo L, Wang C, Wang T, Zhao B. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora. *Biomed Pharmacother* 2019; 117: 109138 [PMID: 31247468 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109138]
- 36 Marcelino G, Hiane PA, Freitas KC, Santana LF, Pott A, Donadon JR, Guimarães RCA. Effects of Olive Oil and Its Minor Components on Cardiovascular Diseases, Inflammation, and Gut Microbiota. *Nutrients* 2019; 11 [PMID: 31394805 DOI: 10.3390/nu11081826]
- 37 Amar J. [Host-microbiota crosstalk and cardiovascular diseases]. *Presse Med* 2018; 47: 775-779 [PMID: 29909161 DOI: 10.1016/j.lpm.2018.03.016]
- 38 Chunxi L, Haiyue L, Yanxia L, Jianbing P, Jin S. The Gut Microbiota and Respiratory Diseases: New Evidence. *J Immunol Res* 2020; 2020: 2340670 [PMID: 32802893 DOI: 10.1155/2020/2340670]
- 39 Trivedi R, Barve K. Gut microbiome a promising target for management of respiratory diseases. *Biochem J* 2020; 477: 2679-2696 [PMID: 32726437 DOI: 10.1042/BCJ20200426]
- 40 张晨阳, 刘天浩, 王维, 姚政, 易杨, 肖倩, 陈文慧. 论肠道微环境是从脾论治肝病的重要生物学基础. *中华中医药杂志* 2019; 34: 2877-2880
- 41 高丽娟, 刘立, 李龙龙, 周亚兰, 吕若琳, 周亚楠, 黄生辉. 基于微生物-肠-脑轴的脾胃为后天之本理论探讨. *时珍国医国药* 2019; 30: 1449-1450
- 42 Duan Y, Xiong D, Wang Y, Li H, Dong H, Zhang J. Toxic effects of ammonia and thermal stress on the intestinal microbiota and transcriptomic and metabolomic responses of *Litopenaeus vannamei*. *Sci Total Environ* 2021; 754: 141867 [PMID: 32898779 DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.141867]
- 43 Han N, Pan Z, Huang Z, Chang Y, Hou F, Liu G, Yang R, Bi Y. Effects of Myeloid Hif-1β Deletion on the Intestinal Microbiota in Mice under Environmental Hypoxia. *Infect Immun* 2020; 89 [PMID: 33106294 DOI: 10.1128/IAI.00474-20]
- 44 Pang M, Yao Z, Chen C, Lei X, Cheng B. Human-microorganism mutualism theory: Possible mechanisms for the delayed chronic wound healing process. *Med Hypotheses* 2020; 141: 109720 [PMID: 32298919 DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109720]
- 45 Durack J, Christophersen CT. Human Respiratory and Gut

- Microbiomes-Do They Really Contribute to Respiratory Health? *Front Pediatr* 2020; 8: 528 [PMID: 33014929 DOI: 10.3389/fped.2020.00528]
- 46 Ma HD, Zhao ZB, Ma WT, Liu QZ, Gao CY, Li L, Wang J, Tsuneyama K, Liu B, Zhang W, Zhou Y, Gershwin ME, Lian ZX. Gut microbiota translocation promotes autoimmune cholangitis. *J Autoimmun* 2018; 95: 47-57 [PMID: 30340822 DOI: 10.1016/j.jaut.2018.09.010]
 - 47 林新豪, 郑振宇, 任霞, 杨朝威, 苏钟, 李靖. 环境暴露在过敏性疾病中的重要作用. *中华临床免疫和变态反应杂志* 2019; 13: 276-282
 - 48 Ge Y, Lin S, Li B, Yang Y, Tang X, Shi Y, Sun J, Le G. Oxidized Pork Induces Oxidative Stress and Inflammation by Altering Gut Microbiota in Mice. *Mol Nutr Food Res* 2020; 64: e1901012 [PMID: 31845486 DOI: 10.1002/mnfr.201901012]
 - 49 刘同亭, 吕倩, 韩玮, 袁静, 魏巍, 许林. 低温环境对胃肠功能的影响及改善措施. *中华消化病与影像杂志(电子版)* 2020; 10: 214-219
 - 50 林荣辉, 牛婷立, 王轩, 高璐佼, 洪洁薇, 孟繁超, 程祯祯, 杨峥, 吕晓燕, 冯前进, 杨学智, 牛欣. 寒凉刺激对大鼠肠道菌群的影响. *中华中医药杂志* 2020; 35: 128-132
 - 51 Worthmann A, John C, Rühlemann MC, Baguhl M, Heinsen FA, Schaltenberg N, Heine M, Schlein C, Evangelakos I, Mineo C, Fischer M, Dandri M, Kremoser C, Scheja L, Franke A, Shaul PW, Heeren J. Cold-induced conversion of cholesterol to bile acids in mice shapes the gut microbiome and promotes adaptive thermogenesis. *Nat Med* 2017; 23: 839-849 [PMID: 28604703 DOI: 10.1038/nm.4357]
 - 52 卢环宇, 骆文静. 低温环境在代谢性疾病防治中的转化应用. *中华疾病控制杂志* 2020; 24: 745-747+784 [DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2020.07.001.]
 - 53 Moreno-Navarrete JM, Fernandez-Real JM. The gut microbiota modulates both browning of white adipose tissue and the activity of brown adipose tissue. *Rev Endocr Metab Disord* 2019; 20: 387-397 [PMID: 31776853 DOI: 10.1007/s11154-019-09523-x]
 - 54 Sagar NM, McFarlane M, Nwokolo C, Bardhan KD, Arasaradnam RP. Mechanisms of triglyceride metabolism in patients with bile acid diarrhea. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6757-6763 [PMID: 27570415 DOI: 10.3748/wjg.v22.i30.6757]
 - 55 Zhan K, Zheng H, Li J, Wu H, Qin S, Luo L, Huang S. Gut Microbiota-Bile Acid Crosstalk in Diarrhea-Irritable Bowel Syndrome. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 3828249 [PMID: 33274207 DOI: 10.1155/2020/3828249]
 - 56 Hua YL, Ma Q, Zhang XS, Jia YQ, Peng XT, Yao WL, Ji P, Hu JJ, Wei YM. Pulsatilla Decoction Can Treat the Dampness-Heat Diarrhea Rat Model by Regulating Glycerophospholipid Metabolism Based Lipidomics Approach. *Front Pharmacol* 2020; 11: 197 [PMID: 32194420 DOI: 10.3389/fphar.2020.00197]
 - 57 张六通, 梅家俊, 黄志红, 邱幸凡, 周安方, 成肇智. 外湿致病机理的实验研究. *中医杂志* 1999; 8: 496-498 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.1999.08.030.]
 - 58 秦明, 饶志仁, 王景杰, 赵曙光, 杨琦, 刘震雄, 王旭霞, 黄裕新. 预先膈下迷走神经切断术对高湿热应激大鼠胃黏膜损伤的影响. *胃肠病学和肝病学杂志* 2010; 19: 985-987
 - 59 王菁. 基于“脾恶湿”探讨湿因素对大鼠各肠段免疫因子和肠道菌群的影响. 北京中医药大学 2014
 - 60 王莹, 齐阳, 刘桢桢, 韩易, 王苏苏, 李桂香, 黄文. 中链甘油三酯对模拟高热高湿环境下小鼠抗疲劳的作用. *热带医学杂志* 2017; 17: 1-4
 - 61 Deng L, Xu H, Liu P, Wu S, Shi Y, Lv Y, Chen X. Prolonged exposure to high humidity and high temperature environment can aggravate influenza virus infection through intestinal flora and Nod/RIP2/NF- κ B signaling pathway. *Vet Microbiol* 2020; 251: 108896 [PMID: 33091794 DOI: 10.1016/j.vetmic.2020.108896]
 - 62 王立柱. 泄泻从湿论治探讨. *吉林中医药* 2009; 29: 196-197 [DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2009.03.006.]
 - 63 肖红岩. 基于“苦寒伤胃”的抗生素相关性腹泻的发病学初探. 山东中医药大学 2013
 - 64 王云鹏. 成人抗生素相关性腹泻的中医证候分布规律研究. 山东中医药大学 2014
 - 65 Mekonnen SA, Merenstein D, Fraser CM, Marco ML. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Curr Opin Biotechnol* 2020; 61: 226-234 [PMID: 32087535 DOI: 10.1016/j.copbio.2020.01.005]
 - 66 刘旭, 郭晓钟, 李宏宇, 赵佳钧. 寒区军人功能性腹泻患者菌群失调临床研究. *临床军医杂志* 2017; 45: 787-789 [DOI: 10.16680/j.1671-3826.2017.08.05]
 - 67 周欣芸. 高湿环境对小鼠的哮喘发展及肠道菌群影响的研究. 西南交通大学 2019

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

