

# 胃肠道微生态学中西医结合研究进展

张声生, 杨 静

张声生, 杨静, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心 北京市 100010

张声生, 教授, 主任医师, 医学博士, 主要从事中西医结合消化病临床与实验研究。

国家中医药管理局消化重点学科及北京市中医消化特色诊疗中心资助项目, No. 国中医药2001-38

通讯作者: 张声生, 100010, 北京市东城区美术馆后街23号, 首都医科大学附属北京中医医院消化中心. zss2000@sohu.com

电话: 010-52176634 传真: 010-52176720

收稿日期: 2008-06-20 修回日期: 2008-07-14

接受日期: 2008-08-12 在线出版日期: 2008-10-08

## Progress in gastrointestinal micro-ecology in integration of traditional Chinese medicine and Western medicine

Sheng-Sheng Zhang, Jing Yang

Sheng-Sheng Zhang, Jing Yang, Center of Digestive Disease, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100010, China

Supported by: the Key Digestive Disease Specialty of TCM Granted by State Administration of Traditional Chinese Medicine and Beijing Characteristic Diagnosis and Treatment Center of Digestive Diseases of TCM, No. 2001-38

Correspondence to: Professor Sheng-Sheng Zhang, Center of Digestive Disease, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, 23 Art Gallery Back Street, Dongcheng District, Beijing 100010, China. zss2000@sohu.com

Received: 2008-06-20 Revised: 2008-07-14

Accepted: 2008-08-12 Published online: 2008-10-08

## Abstract

Micro-ecology is a branch of life sciences which studies the relationship between the normal micro-organism group and its host. There are massive micro-organisms in a human's body and 400-500 kinds of micro-organisms are residing in the gastrointestinal tract. These normal micro-organism groups play a huge role on human body's physical activities such as digestion, absorption, nutrition, immunity, etc. The development of micro-ecology provides a new perspective for our understanding of the nature of life and disease. The basic theories and viewpoints of micro-ecology have certain similarities to the theories of traditional Chinese medicine (TCM), such as holism, yin-yang

theory, exuberance and debilitation of pathological and healthy qi. Therefore, it has aroused the wide attention of Chinese medicine scholars. In recent decades, many scholars have explored the relationship between TCM and micro-ecology theoretically and practically and some progress has been made. This paper reviewed the progress in gastrointestinal micro-ecology in traditional Chinese medicine.

Key Words: Gastrointestinal Micro-ecology; Traditional Chinese medicine

Zhang SS, Yang J. Progress in gastrointestinal micro-ecology in integration of traditional Chinese medicine and Western medicine. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2008; 16(28): 3135-3138

## 摘要

微生态学是研究正常微生物群与其宿主相互关系的生命科学分支。人体内存在着大量的微生物, 仅胃肠道内就寄居着400-500种微生物, 这些正常微生物群在人体消化、吸收、营养、免疫等生理活动过程中发挥着巨大的作用。微生态学的发展为我们认识生命和疾病的本质提供了全新的视角。微生态学的一些基本理论观点与中医学理论如整体观念、阴阳学说、邪正盛衰等存在着某些相似之处, 因此引起了中医药学者的广泛关注。近十几年来, 不少学者从理论和实践上去探索中医药学与微生态学的关系, 并取得一定进展, 本文就近十几年来中医学在胃肠道微生态领域的研究进展作一综述。

关键词: 胃肠道微生态; 中医学

张声生, 杨静. 胃肠道微生态学中西医结合研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16(28): 3135-3138

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3135.asp>

## 0 引言

微生态学是20世纪60-70年代兴起的一门新学科, 是现代生命科学的一个新分支, 他研究微生物与其宿主(人类、动物、植物)之间的对立统一形成的生态系统的变化和规律。人们发现, 微

## ■背景资料

微生态学是一门新兴科学, 其一些基本理论观点与中医学理论存在着某些相似之处, 因此引起了中医药学者的广泛关注。近几十年来, 许多中医药学者从理论和实践上去探索中医学与微生态学的关系, 为中医药学的研究开辟了新的思路, 也为中西医结合研究搭建了新的桥梁。

## ■同行评议者

唐文富, 副主任医师, 四川大学华西医院中西医结合科

## ■研发前沿

通过对相关文献的学习和比较,微生物生态学的基本理论与中医药学理论如整体观念、阴阳学说、邪正盛衰等存在着相通之处,大量的临床研究也显示中药具有调节微生物平衡的作用。

生态学的一些基本理论观点与中医学理论存在着某些相似之处。近十几年来,许多中医药学者从理论和实践上去探索中医药学与微生物生态学的关系,为中医药学的研究开辟了新的思路,也为中西医结合研究搭建了新的桥梁。

## 1 胃肠道微生态系统概况

1.1 胃肠道微生物生态系统的组成 在胃肠道微生态环境内寄居着400-500种微生物,其中包括细菌、真菌和原生动物。这些微生物的总质量约为1 kg,其体积相当于1个人的肝脏,其数量为 $10^{14}$ 个,而人体自身的细胞只有 $10^{13}$ 个<sup>[1]</sup>。定居于胃肠道的菌群按照对宿主的作用可分为3类<sup>[2]</sup>:(1)共生型:为专性厌氧菌,是肠道的优势菌群,这些菌对宿主是有益无害的。(2)条件致病菌:在正常情况下,由于微生态环境的平衡状态,这些细菌数量少,不会致病,而且是保持微生物群落生态平衡的必要组成部分,但在病理情况下,其数量异常增多,就可致病。(3)病原菌:大多为外籍菌群,长期定植的机会少,生态平衡时这类菌数量少,不会致病,但数量超出正常水平,就会使人体发病。人体所携带的正常微生物群在人体消化、吸收、营养、免疫等生理活动过程中发挥着巨大的作用。

### 1.2 胃肠道微生物生态系统的生理功能

1.2.1 拮抗作用:正常微生物群特别是肠道正常微生物群诸多的作用中,最为重要的作用之一就是对外来的或潜在的病原菌的抑制作用,即生物拮抗作用,又称定植阻力。如双歧杆菌属的细胞壁与肠黏膜上皮细胞相互作用密切结合,与其他厌氧菌一起共同占据肠黏膜表面,形成一道具有保护作用的生物屏障,并通过自身及产生的代谢产物排斥致病菌,在肠道中保持菌种优势,并与其他菌群相互作用,调整菌群间的关系,以保证肠道菌群最佳组合,并维持肠道功能的平衡<sup>[3-4]</sup>。

1.2.2 免疫作用:正常菌群促进免疫器官的发育成熟。有报道表明,正常菌群与肠道黏膜间具有高度适应性,能促使肠道黏膜分泌IgA,其分泌量是整个人体免疫系统分泌量的417倍<sup>[5]</sup>。Rigby *et al*<sup>[6]</sup>从正常小鼠的结肠组织分离出树突状细胞,将其与长双歧杆菌细胞壁成分共培养,结果显示长双歧杆菌能够使IL-10、IL-12的产量明显增加。

1.2.3 营养作用:人体中的维生素K主要来自于肠道中大肠杆菌的合成,此外肠道菌群还能合

成维生素B1、B2、B6、B12、C、叶酸、泛酸、核黄素等多种能够被机体利用的维生素<sup>[7]</sup>。此外,肠道正常菌群还能参与糖类和蛋白质代谢,帮助肠道消化吸收。如肠道细菌能分解蛋白质和尿素,产生氨等物质;结肠菌群还可使未消化吸收的外源性碳水化合物及内源性糖蛋白发酵,产生可被结肠吸收利用的短链脂肪酸<sup>[8]</sup>。

1.2.4 其他:机体内正常的菌群还具有抗肿瘤、抗衰老的作用,如双歧杆菌通过增强人体的免疫功能、吸收和消除致癌物的毒害、抑制突变剂的致突变等作用发挥预防和抑制肿瘤的作用<sup>[9]</sup>;实验表明,双歧杆菌能明显增加血液中超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的含量,明显降低丙二醛(MDA)的含量,抑制机体、组织、细胞的过氧化过程,而起到延缓衰老的作用<sup>[10]</sup>。

### 1.3 胃肠道微生态失调的病理表现

1.3.1 菌群失调:是指在某一微生态环境内正常菌群中,各菌种间的比例发生较大幅度的变化而超出正常范围的状态,特别是原籍菌的数量和密度下降,外籍菌和环境菌的数量和密度升高<sup>[11]</sup>。严重的菌群失调可使宿主发生一系列临床症状,称为菌群失调症或菌群交替症。菌群失调可分为:I度失调:可逆性失调;II度失调:不可逆性失调;III度失调:亦称二重感染,即在抗生素治疗原感染性疾病过程中造成体内菌群失调而产生的一种新的感染,其病情凶险,病死率高。

1.3.2 菌群易位:指原存在于肠腔内的细菌和(或)内毒素,通过某种途径越过肠黏膜屏障,进入肠系膜淋巴结、门静脉系统,继而进入体循环以及肝、脾、肺等远隔器官的过程<sup>[12]</sup>。菌群易位的发生发展与肠道细菌过度繁殖、肠黏膜屏障损害和机体免疫防御功能低下密切相关。

## 2 中医药学与微生物生态学相关性的探讨

目前关于中医学与微生物生态学相关性的探讨有很多,如蔡子微 *et al*<sup>[13]</sup>从学科起源、人体的结构、功能、健康状态、疾病状态、防治措施等方面对中医学与微生物生态学原理的统一性以及各自系统的研究特征做了比较,结果显示了极大的统一性。杨景云 *et al*<sup>[14]</sup>从中医学的整体观与微生物生态学的生物与内外环境统一论、阴阳学说与生态平衡与失调论、脏象学说与微生物生态系统论、调整阴阳扶正祛邪理论与微生物生态调节论等方面阐述古老中医药学与现代微生物生态学理论的相通之处。刘卫红<sup>[15]</sup>认为微生物增殖与自溶的平

## ■相关报道

丁维俊 *et al*观察参苓白术散对脾虚证小鼠模型肠道菌群的微生态调节作用,结果显示,脾虚证小鼠肠道厌氧菌群异常低下且部分需氧菌显著增加,而参苓白术散具有扶植厌氧菌和抑制需氧菌之调整功能,尤其是通过扶植健康因子双歧杆菌、强烈抑制主要耐药性菌株肠球菌等,达成菌群调整。



衡是机体阴平阳秘的重要内容, 自溶与增殖依其在人体生态系统中所起的作用而表现为不同的阴阳属性, 菌种之间数量密度的变化亦有不同的阴阳属性, 如原籍菌的增殖属阳, 自溶属阴. 一旦增殖与自溶之间平衡失调, 则依菌种的不同出现阴阳偏盛偏衰的表现. 关于两者相关性的探讨多数都停留在理论层面上, 而李庆生 *et al*<sup>[16-17]</sup>采用客观指标, 以中医学中“邪正相争”较为激烈典型的肺系疾病常见病证作为临床与实验研究对象, 对中医邪正发病学说与免疫及微生态平衡相关性进行较为系统的研究, 得出研究的综合结论, 即中医学“正气”(“正胜邪退”)与微生态平衡、正常免疫物质及其功能平衡稳定有关, 主要表现为菌群多样性明显, 菌群密集度均衡, 优势菌以有益菌为主, 血清免疫球蛋白IgG, IgA, IgM维持正常水平, T淋巴细胞CD4/CD8比值正常, 血清补体C3居补体成分含量之首. 中医学“邪气”(“正虚邪盛”)与微生态失衡、免疫物质减少、免疫功能低下或紊乱有关. 主要表现为菌群多样性降低, 菌群密集度增高, 优势菌以有害菌为主, 血清免疫球蛋白IgG, IgA, IgM水平低下, T淋巴细胞CD4/CD8比值呈现倒置(0.99), 血清补体C3滴度降低.

### 3 中医胃肠道微生态药学研究

3.1 胃肠道微生态在中医证候研究中的应用 由于微生态学与中医药学在原理上有诸多相似之处, 越来越多的中医学者将微生态学引入到中医药研究之中, 其中一些学者将微生态学 with 中医证候联系起来. 如吴三明 *et al*<sup>[18]</sup>对脾虚泄泻患者进行了肠道微生物学的初步研究, 结果提示脾虚泄泻患者双歧杆菌(B)/肠杆菌(E)比值低于正常人, 认为厌氧菌减少, 尤其是B/E值改变是脾失健运患者肠道微生态学的主要特征. 卢林 *et al*<sup>[19]</sup>研究脾虚湿盛泄泻患者的肠道微生态以及舌部菌群变化, 结果显示脾虚湿盛泄泻的患者粪便中双歧杆菌比正常健康人明显减少, 并且其舌部(腻苔)的菌群构成与正常健康人(薄白苔)差异有显著性, 从而提示脾虚湿盛泄泻患者存在明显的肠道微生态失调及舌部菌群改变. 江月斐 *et al*<sup>[20]</sup>对腹泻型肠易激综合征脾胃湿热证与脾气虚证患者肠道微生态进行初步研究, 结果表明腹泻型肠易激综合征脾胃湿热证患者与脾气虚证比较, 在肠道细菌比例方面, 湿热证革兰阳性杆菌比例明显升高; 在肠道菌群密集度上, 湿热证明显高于脾气虚证; 在菌群多样性

上, 湿热证与脾气虚证组无明显差异.

#### 3.2 胃肠道微生态学在中药作用机制研究中的应用

3.2.1 中药通过胃肠道微生态系统发挥治疗作用: 中草药的给药途径主要是口服, 其代谢需要经过人体内最重要的微生态系统-胃肠道微生态系统, 那么, 中草药的取效是否与胃肠道微生态系统有关呢? 目前, 越来越多的学者开始重视微生态系统与中药作用机制之间的关系. 日本学者小桥恭一<sup>[21]</sup>研究发现大黄、番泻叶所含番泻甙, 芦荟所含芦荟甙, 口服后几乎都不被吸收, 也不被胃酸和消化酶所分解, 而是在消化道下部经肠道细菌分解酶的作用, 才产生出真正的泻下活性成分. 而且, 不同的菌种有不同的分解酶和不同的分解对象, 有的菌种有选择地分解番泻甙, 有的菌种有选择地分解芦荟甙. 动物实验发现, 由于大鼠肠道菌群与人不同, 芦荟甙通常对大鼠或无菌大鼠无效; 若使无菌大鼠单一感染人的代谢菌, 则芦荟甙会引起大鼠剧烈腹泻. 其他如甘草甙、黄芩甙、芍药甙等的研究也都有类似结果. 因此, 小桥恭一教授在1995年召开的首届国际天然药物与微生态学学术讨论会上提出, 中草药药效的发挥依赖于肠道正常微生物群的酶代谢作用. 邢德刚 *et al*<sup>[22]</sup>从调整菌群失调入手应用黄芪复方制剂(降糖素)对糖尿病大鼠进行治疗, 结果表明降糖素在调整菌群失调的同时降低血糖, 增加血清胰岛素浓度, 其可能的作用机制为降糖素可能是通过扶植正常菌群的生长发育后, 正常菌群刺激宿主建立完备的免疫系统, 刺激吞噬细胞的吞噬活性, 提高免疫蛋白含量, 增强机体免疫抗感染能力; 消除过剩的氧自由基的作用, 使组织免受损害; 抑制IDDM的免疫反应的发生, 增强胰岛细胞抗破坏能力, 恢复胰岛 $\beta$ 细胞功能, 改善糖尿病症状.

3.2.2 中药具有调节微生态平衡的作用: 中药对微生态的调节作用主要表现在以下几个方面: (1)扶植有益菌, 抑制致病菌: 郭丽双 *et al*<sup>[23]</sup>通过实验证明神曲及其复方制剂对双歧杆菌等有益于机体的厌氧菌水平的升高具有明显促进作用, 并可以降低肠杆菌、肠球菌的数量; 丁维俊 *et al*<sup>[24]</sup>观察参苓白术散对脾虚证小鼠模型肠道菌群的微生态调节作用, 结果显示, 脾虚证小鼠肠道厌氧菌群异常低下且部分需氧菌显著增加, 而参苓白术散具有扶植厌氧菌和抑制需氧菌之调整功能, 尤其是通过扶植健康因子双歧杆菌、强烈抑制主要耐药性菌株肠球菌等, 达

#### ■创新盘点

本文通过总结人体胃肠道微生态系统的生理病理功能, 微生态学 with 中医学理论的一致性及相关的临床与实验研究, 阐述了中医在胃肠道微生态领域的研究上取得的成就, 并指出了中医药微生态理论的应用前景.

#### ■应用要点

由于微生态学与中医药学在原理上有诸多相似之处, 越来越多的中医学者将微生态学引入到中医药研究之中, 为中医药现代化的发展提供了新的契机, 也为中西医结合研究提供了新的切入点.

# 同行评价

本文系统介绍了胃肠道微生物学的病理生理及其与中医理论的关系,具有一定的学术价值。

成菌群调整。王成涛 *et al*<sup>[25]</sup>通过体外实验测定金银花、鱼腥草、青蒿、板蓝根、黄连五种清热解毒中药对乳酸菌生长及保存活力的影响,结果显示:1%和2%的金银花、青蒿对植物乳杆菌及嗜酸乳杆菌的生长和保存活性表现出明显的促进作用,鱼腥草的作用受其浓度的影响,而黄连和板蓝根对他们的生长和保存有一定抑制作用。(2)抑制细菌易位:陈晓理 *et al*<sup>[26]</sup>用脱氧胆酸胰管注射制成大鼠坏死性胰腺炎模型,观察大黄对细菌移位和胰腺继发感染的防治效果,结果显示大黄可通过促进肠道运动和黏膜分泌、刺激黏膜生长、促进炎症细胞的聚集和增生等,有效地抑制坏死性胰腺炎的细菌移位和内毒素血症,从而减少胰腺感染,显著降低大鼠胰腺炎的死亡率。(3)综合作用:很多中药通过扶植有益菌、抑制致病菌、抑制细菌易位的综合作用来调节肠道菌群,发挥治疗作用。如陈海龙 *et al*<sup>[27]</sup>观察大承气汤对MODS时肠道细菌微生态学影响,结果发现:通里攻下中药能显著减少肠道内GNB的数量,显著提高双歧杆菌和乳酸杆菌的数量,增加机体对外来细菌的定植抗力;降低肠腔游离内毒素含量,从而降低门静脉和周围静脉中内毒素含量;降低细菌易位发生率,减少氧自由基产生,减轻过氧化损伤,保护肠道屏障功能,控制MODS的发生发展并改善预后。

## 4 结论

现代生态学的兴起使中医与现代医学有了新的结合点,其原理上与中医基础理论的一致性使其成为中西医结合研究的新的切入点,为中医药现代化的发展提供了新的契机。近年来,经过众多中医药学者的不懈钻研,中医药微生态学这一新的理论体系已初步形成,但仍需进一步认识和整理研究中医学所包涵的微生态内容,加强中医药微生态理论与应用的研究,尤其要进一步发挥微生态理论在中药药理研究中的指导作用,充分利用现代生态学的原理与技术,拓展中医药在微生态领域的研究,使中医药理论和疗效进一步为世界所认同。

## 5 参考文献

- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512-519
- 王瑞君. 人体的胃肠道微生态系统和微生态失衡. 渝西学院学报(自然科学版) 2005; 4: 39-41
- Fernandez MF, Boris S, Barbes C. Probiotic properties of human lactobacilli strains to be used in the gastrointestinal tract. *J Appl Microbiol* 2003;

94: 449-455

- Annuk H, Shchepetova J, Kullisaar T, Songisepp E, Zilmer M, Mikelsaar M. Characterization of intestinal lactobacilli as putative probiotic candidates. *J Appl Microbiol* 2003; 94: 403-412
- Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science* 2004; 303: 1662-1665
- Rigby RJ, Knight SC, Kamm MA, Stagg AJ. Production of interleukin (IL)-10 and IL-12 by murine colonic dendritic cells in response to microbial stimuli. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 245-256
- 尹军霞, 林德荣. 肠道菌群与疾病. 生物学通报 2004; 39: 26
- Besselink MG, Timmerman HM, Buskens E, Nieuwenhuijs VB, Akkermans LM, Gooszen HG. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of a double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial [ISRCTN38327949]. *BMC Surg* 2004; 4: 12
- 齐占朋, 杨宏艳, 王玉春. 双歧杆菌的保健作用. 齐齐哈尔医学院学报 2007; 28: 185-187
- 王挺, 李戈. 双歧杆菌对D-半乳糖致衰老小鼠的抗衰老作用. 中国老年学杂志 2007; 27: 47-48
- 陶方明. 人体的微生态平衡. 检验医学与临床 2007; 4: 204-205
- 肖菲, 康焰. 肠道细菌移位的研究现状. 中国普外基础与临床杂志 2006; 13: 240-243
- 蔡子微, 康白. 关于中医学与微生态学在原理上的统一性. 中国微生态学杂志 1995; 7: 43-48
- 杨景云, 杨继新. 中医药微生态学的研究现状. 中国微生态学杂志 2003; 11: 1-3
- 刘卫红. 微生物自溶现象在中医微生态学研究中的意义. 山东中医药大学学报 1998; 5: 328
- 李庆生, 袁嘉丽, 陈文慧. 微生态失调与免疫功能紊乱属中医“邪气”范畴. 中医药学刊 2005; 23: 199-202
- 李庆生, 袁嘉丽, 陈文慧. 中医学“正气”应包括微生态与免疫平衡. 云南中医学院学报 2005; 28: 1-7
- 吴三明, 张万岱. 脾虚泄泻患者肠道微生态学的初步研究. 中国中西医结合脾胃杂志 1996; 4: 203
- 卢林, 杨景云, 李丹红. 脾虚湿盛泄泻患者肠道微生态及舌部菌群变化的临床观察. 中国微生态学杂志 2007; 19: 333-334
- 江月斐, 劳绍贤, 邝枣园, 傅肖岩, 卞兆祥. 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; 2: 1-3
- 小桥恭一. 中药有效成分与肠道细菌的关系. 医学与哲学 1995; 11: 598
- 邢德刚, 高艳华, 张桂芳, 马淑霞, 杨景云. 从调整肠道菌群研究黄芪复方制剂对糖尿病大鼠的治疗机制. 中国微生态学杂志 2000; 6: 335-337
- 郭丽双, 杨旭东, 胡静, 蔡子微, 杨景云. 中药“神曲”对肠道菌群失调小鼠调整和保护作用的观察. 中国微生态学杂志 2005; 3: 174-176
- 丁维俊, 周邦靖, 翟慕东. 参苓白术散对小鼠脾虚模型肠道菌群的影响. 北京中医药大学学报 2006; 8: 530-533
- 王成涛, 籍保平, 朱桂华, 刘天兵. 五味中草药对乳酸菌生长及保存活力的影响. 中国微生态学杂志 2004; 2: 75-76
- 陈晓理, 吴言涛, 冯凯祥. 抑制细菌移位是大黄治疗急性胰腺炎的主要作用机制. 中国中西医结合杂志 2000; 7: 46-47
- 陈海龙, 吴咸中, 关凤林. 大承气汤对MODS时肠道细菌微生态学影响的实验研究. 中国微生态学杂志 2007; 2: 132-134