

肠道菌群与五脏六腑相关疾病的研究进展

张倩¹, 沈月毛^{1,2}, 鲁春华^{1*}

(1. 山东大学齐鲁医学院药学院, 山东 济南 250012; 2. 山东大学微生物技术国家重点实验室, 山东 青岛 266237)

摘要: 肠道菌群指存在于肠道内的微生物,是影响宿主能量代谢的中介,其代谢产生的生物活性物质是沟通肠道菌群和宿主的桥梁。肠道菌群参与宿主多种重要的生理功能,与众多疾病的发生发展密切相关。不管在解剖结构上,还是在功能上,五脏六腑均与肠道密切相关。本文通过文献调研,主要讨论肠道菌群及其代谢物与五脏六腑相关疾病发生发展的研究进展,以期从肠道菌群角度为相关疾病的诊断和治疗提供参考。

关键词: 肠道菌群;代谢物;五脏六腑;疾病的诊断和治疗;相关性

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2023)05-0104-08

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.05.018

Research Progress on the Intestinal Microbiota and Related Diseases of the Viscera

ZHANG Qian¹, SHEN Yuemao^{1,2}, LU Chunhua¹

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China;

2. State Key Laboratory of Microbial Technology, Shandong University, Qingdao 266237, China)

ABSTRACT: Intestinal microbiota (IM) refers to the microorganisms present in the intestine, which are mediators that affect host's energy metabolism. The bioactive substances produced by them serve as a bridge between the IM and the host. The IM participates in various important physiological functions of the host, and is therefore closely related to the occurrence and development of numerous diseases. Both in terms of anatomical structure and function, the viscera are closely related to the intestine. This paper mainly discusses the research progress on the relationship between IM and its metabolites and related diseases of the viscera through literature research, and therefore, providing reference for disease diagnosis and treatment from the perspective of IM.

KEY WORDS: intestinal microbiota; metabolites; the viscera; disease diagnosis and treatment; relevance

大多数微生物生活在一个复杂的群落中,称为微生物区系,由细菌、古菌和真菌组成,同时也包括病毒和噬菌体^[1]。肠道微生物区系亦是如此,以胃肠道为环境形成了一个由细菌主导的巨大而复杂的生态系统,大约有 100 万亿细菌,是人体细胞数量的 10 倍,称之为人体的第二“大脑”,主要包含 9 大菌门,其中拟杆菌门和厚壁菌门为粪便样本中的主要群落,约占菌群数量的 90%以上^[2]。根据功能不同,亦可分为有益菌、有害菌和条件致病菌 3 类^[3-4]。肠道微生物区系的进化存在与宿主之间的共生关系,促进了宿主体

的生理功能,包括肠道屏障,发展和维持免疫反应以及能量代谢等^[5]。

宿主和微生物区系以食物为中介维持共生关系,难以消化的食物通过微生物的厌氧发酵进行生物转化从而产生一系列微生物代谢产物;碳水化合物发酵产生的代谢产物包括短链脂肪酸、琥珀酸、乙醇等;蛋白质发酵产生的代谢产物包括酚类、氨、吲哚、硫化氢和支链脂肪酸;进一步的微生物代谢产物有二甲胺、三甲胺、脂多糖和次级胆汁酸等^[6]。

肠道微生物与其他器官的相互关联和人体健康

基金项目: 国家自然科学基金项目(22177062);山东大学微生物技术国家重点实验室创新研究群体基金项目(WZCX2021-03)

作者简介: 张倩(2001-),女,在读硕士研究生,E-mail: 13598736523@163.com

* **通信作者:** 鲁春华(1975-),女,教授,博士生导师,研究方向:天然药物化学生物学,E-mail: ahua0966@sdu.edu.cn

有着复杂的联系。肠道微生物代谢产物通过血液循环向身体的五脏六腑发送信号,调控宿主的新陈代谢和免疫系统,并通过调节受体表达或激活转录因子,在疾病的发生发展过程中发挥作用^[7]。大量研究表明,肠道菌群对肠黏膜的通透性和完整性起维持作用,肠道菌群失调所导致的大部分疾病集中于五脏六腑如肝、心、脾、肺、肾、肠等部位,比如酒精性脂肪肝、心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病、慢性肾病、肠易激综合征等。而人体的各器官组织之间相互关联又相互影响,因此,肠道微生物和不同器官(五脏六腑)形成了各种错综复杂的关系,如肠-肝轴、肠-心轴等。肠-五脏六腑轴是维持健康的重要纽带,探讨其相互关系,对于重新认识疾病的发生发展和基于肠道菌群的新的治疗方案提供参考。

1 何谓“五脏六腑”

从医学角度讲,五脏六腑是人体脏器的总称,五脏是肝、心、脾、肺、肾,六腑是胆、胃、大肠、小肠、三焦、膀胱。五脏六腑各有其功能,二者互为表里。五脏是实心有机构的脏器。肝主疏泄、主藏血;心主神智、主血脉;脾主运化、主升清、主统血;肺朝百脉、主治节、主气、司呼吸、通调水道;肾主水、主生殖、主生长发育等。六腑是空心的容器,与其功能相辅相成,相表里的腑与其脏器功能有相通之处。六腑在生理功能上密切配合,共同完成食物的消化、吸收、传输和排泄。在病理变化上相互影响,一腑有病,可影响他腑而致病^[8]。

2 肠道菌群及其代谢物与五脏相关疾病

2.1 肠道菌群与肝脏相关疾病 肝脏是人体重要的合成和解毒器官,也是重要的免疫器官。肠道菌群产生的活性代谢产物或毒素影响肝脏功能。因此,肠-肝轴即肠和肝通过胆道、门静脉和体循环进行紧密的双向联系和通信^[9],对于了解肝脏疾病的病理学过程至关重要。

初级胆汁酸在肝细胞中合成,释放到十二指肠中,未被小肠吸收的初级胆汁酸到达结肠,被肠道微生物群转化生成次级胆汁酸。胆汁酸在机体的脂肪、葡萄糖和能量消耗中起着重要作用,这些途径中的代谢异常将不可避免地导致糖脂代谢紊乱。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是糖脂代谢失调的结果,并可能会发展为非酒精性脂肪肝炎(NASH),增加肝硬化和

肝癌的风险^[9]。来自糖和蛋白分解发酵的代谢产物可能通过多种机制影响肠-肝轴,从而促成 NAFLD 的发病进程,比如代谢产物乙酸盐、丙酸盐或丁酸盐可减少肝脏脂肪堆积,减少肝脏炎症并抑制胆固醇合成;同时,有研究表明 NAFLD 患者肠道菌群组成发生变化,在轻度/中度 NAFLD 患者中,厚壁菌门、*Eubacterium rectale*、*Bacteroides vulgatus* 的数量丰富,而变形菌门比例过高。NAFLD 患者肠道菌群中代谢活动更高效的菌群如拟杆菌属和瘤胃球菌科丰度增加,双歧杆菌丰度降低^[10]。

病毒性肝炎如乙肝,在慢性 HBV 感染的肝病不同阶段,肠道菌群构成及丰度会发生变化,这会影响到细菌代谢产物的产生。色氨酸摄入后在多种肠道细菌的参与下,影响肠-肝轴,并与乙型肝炎的免疫反应密切相关。由肠道菌群调节的硫化氢也与肠-肝轴的平衡密切相关^[11]。

Ciocan 等^[12]研究也发现严重肝硬化患者放线菌门丰度较高,而拟杆菌门丰度较低,而其中胆汁酸谱的特定变化可能是造成菌群变化的原因;而菌群也可转化初级胆汁酸至次级胆汁酸,改变胆汁酸谱,从而形成恶性循环。在酒精性肝病的小鼠模型中发现^[13],慢性酗酒除了引起肠道菌群失调外,还可引起菌群产物吲哚-3-乙酸(IAA)减少,导致肠道 3 型天然淋巴细胞生成的 IL-22 减少。

2.2 肠道菌群与心脏相关疾病 “心与小肠相为表里”是中医辨证论治的经典理论。现代科学研究表明,肠道菌群及其代谢产物在心血管疾病的发生发展中起着关键的作用。这种肠道与心血管系统的关联逐渐形成了一种由肠道菌群及其代谢物利用循环系统与心脏关联的“肠-心轴”^[14]。肠-心轴诠释了中医心与小肠相表里的科学性,为中西医结合从小肠论治心血管疾病提供理论依据,为中医的现代化研究提供了新的视角,为现代医学的研究带来新的启示^[15]。

常见的心血管疾病如动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、心房颤动和心肌纤维化,它们具有较高的发病率和死亡率^[16]。目前已确定的心血管疾病危险因素包括高胆固醇血症、高血压、糖尿病、肥胖等。

三甲胺氮氧化物(TMAO)为肠道微生物区系的主要代谢产物。当大量的胆碱、肉碱和磷脂酰胆碱被摄入时,特定的肠道细菌将它们降解为前体三甲胺

(TMA)^[17];TMA 通过肝肠循环进入肝脏后被肝脏中的黄素单加氧酶(FMO)氧化为 TMAO 进入体循环^[18]。作为 TMAO 的主要营养前体,胆碱被分解的过程中受到肠道微生物群的调节,尤其是厚壁菌门、变形菌门、产氢厌氧球菌属、天门冬形梭菌属、哈氏梭菌属、生孢子梭状芽孢杆菌属、费氏埃希菌属、彭氏变形菌属等菌的调节^[19]。

动脉粥样硬化(AS)与 TMAO 密不可分。TMAO 进入机体后,影响了炎症反应、改变机体免疫功能、并使胆固醇代谢紊乱等,从而在血管中形成泡沫细胞、发生血管内皮功能障碍、改变 AS 斑块的稳定性、活化血小板并生成血栓等,为动脉粥样硬化的发生创造了环境与条件^[18];AS 患者中链球菌属和肠杆菌科的比例高于健康对照组^[20]。

研究发现心力衰竭患者的肠道菌群发生了明显的变化,在粪便中可检测出许多病原微生物,并且与心力衰竭的严重程度相关^[21]。当性别、年龄等指数较健康对照者无明显关系时^[21],心力衰竭患者志贺菌、耶尔森菌、念珠菌、沙门菌等肠道致病菌数量明显增多,而乳酸菌、双歧杆菌等肠道菌群数量减少,表明心力衰竭患者存在肠道菌群失调。同时,肠道菌群的代谢产物也促进疾病的发展,由饮食摄入经微生物发酵产生的毒素吲哚氧基硫酸盐对心脏有促肥大和促纤维化作用^[22]。最近,非靶向代谢组学研究发现肠道微生物产生的苯乙酰谷胺酰胺(PAGln)可增强血小板活化相关的表型和促进血栓形成,加速心血管疾病的发生^[23]。

与正常人群相比,高血压患者肠道菌群的丰度也显著下降,肠道菌群代谢物短链脂肪酸与嗅觉受体 78 结合,影响肾素分泌,从而具有升高血压的作用^[24]。

2.3 肠道菌群与肺部相关疾病 近年来微生物组学研究不断推进,现代医学提出了“肠-肺轴”学说,肺为脏,大肠为腑,虽二者在解剖学上相距较远,但二者经脉相为表里,“肠-肺轴”双向调节^[25-26]。运用经典培养技术检测发现,健康人群下呼吸道和肺是无菌的,但当患上呼吸系统疾病时,肺部微生物密度增加,且不同的疾病存在各异的优势菌属^[27-28]。然而,宏基因组测序结果表明无论健康还是患病状态下,下呼吸道均存在着大量微生物群落^[29]。因呼吸道和肠道是与外界直接相通的空腔脏器,故呼吸道和肠道之间存在

“肠-肺”轴的内在联系^[30]。

研究发现^[31],微生物代谢物(如脂多糖、短链脂肪酸和脱氨基酪氨酸)的循环运输是肺-肠轴之间的联系主要途径,当肺部发生炎症时,内毒素和微生物代谢产物可以影响肺部,同样会影响肠道的微生物群。慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者常同时患有胃肠道疾病,其病情进展不仅与肺部菌群相关,与肠道菌群亦具有密切关系,肺部与肠道直接通过微生物体、介导免疫系统、细菌表面分子或代谢产物等多种方式影响肺部^[32]。与健康对照组相比,COPD 患者的气道中变形菌门丰度明显升高,嗜杆杆菌属变化最为显著,而拟杆菌门普氏菌属丰度显著下降^[33]。支气管哮喘患者的呼吸道微生物群和肠道微生物群均会发生变化。婴儿早期肠道微生物多样性减少与儿童哮喘表型存在密切关系。在 7 岁的儿童中^[34],在婴儿出生的第 1 个月,肠道微生物区系总多样性低与哮喘有关,影响微生物定植的措施也可能会影响儿童哮喘病的发展。新冠肺炎患者肠道中活泼瘤胃球菌和多氏拟杆菌的丰度相对更高,肠道微生物群通过调节宿主免疫应答调控病情的严重程度^[35],与轻度至中度病例相比,重症病例产生丁酸盐的菌群几乎被耗尽,机会致病菌更丰富,因此补充短链脂肪酸或产生短链脂肪酸的益生菌可能具改善疾病的效果,由此表明,维持肠道菌群稳态对新冠肺炎具有重要的意义^[36]。

2.4 肠道菌群与肾脏相关疾病 肾脏疾病有许多种,慢性肾脏病(CKD)是绝大多数肾脏疾病如肾小球肾炎、隐匿性肾炎、肾盂肾炎、过敏性紫癜肾炎、红斑狼疮肾炎、痛风肾、IgA 肾病、肾病综合征、膜性肾病、糖尿病肾病、高血压肾病、多囊肾肾病的临床统称。早期慢性肾脏疾病患者的肠道菌群放线菌门和变形菌门的丰度明显高于对照组,拟杆菌属、埃希氏菌属、肠球菌属、梭菌属、克雷伯氏菌属等也都显著高于正常对照组^[37]。Wu 等的研究发现,帕拉普氏菌属和假丁酸弧菌属等在鉴别 CKD 和健康人方面优于尿蛋白/肌酐比值,因此,肠道菌群可以作为 CKD 的诊断和分期的标志物^[38]。

肾脏与肠道之间的双向关系称为肠-肾轴,CKD 患者会出现肠道菌群的紊乱,而肠道菌群紊乱通过免疫反应进一步加重肾损伤^[39-40]。肠道微生物能够产生许多肠源性尿毒症毒素(GDUTs)^[41],这些毒素主要是

膳食蛋白被菌群代谢,并在肝脏或由线粒体或其他酶转化^[42],包括硫化氢(H₂S)、硫酸吡啶酚(IS)、硫酸对甲酚(PCs)、TMAO等。这些GDUTs在体内积聚,则会增加肾小球硬化的发生率和肾脏疾病的进展,加重CKD进入ESRD(终末期肾脏病),危及生命;另一方面,尿毒症会破坏肠道菌群组成和代谢。

肠道菌群通过膳食色氨酸形成吡啶,并由细胞色素P-450(P450,CYP)酶羟基化及磺基转移酶(SULT)缀合分别产生吡啶酚、硫酸吡啶酚,然后以这两种形式从尿液中排出,其中硫酸吡啶酚会刺激尿毒症患者肾小球坏死和肾功能衰竭^[43]。一项研究表明,通过对大肠杆菌的色氨酸酶进行硫酸基化修饰,抑制吡啶的能力,可以减少尿毒素生成和小鼠肾损伤^[44]。同样,给予药物AST-120(Kremezin,克里美净)可降低肾脏、心脏、大脑和骨骼肌等多个器官中积累的IS和PCS^[45]。同样的TMAO进入身体循环后,由肾脏释放。TMAO与慢性肾病进展直接相关,与健康对照组相比,终末期肾病患者体内的TMAO浓度可高出20倍,TMAO升高也会导致肾纤维化^[46]。此外,TMAO还通过调节免疫细胞的功能促进炎症的发生^[47-48]。肠道菌群失调与肾脏损伤的发生存在因果关系,因此,调整肠道菌群可为CKD提供治疗靶点。

2.5 肠道菌群与脾脏相关疾病 脾脏为人体最大的外周免疫器官,《类经·藏象类》中指出“脾主运化水谷以长肌肉,五脏六腑皆赖其养,故脾主为卫”,故脾旺则不受邪。

消化不良、营养吸收障碍、气血不足等是脾胃虚弱的表现。与健康对照组相比,脾阳虚患者肠道菌群存在动态差异,且该证候群患者肠道的一些活性细菌与宿主黏膜完整性、胆汁酸代谢和多糖分解密切相关^[49],脾虚患者外周血存在T淋巴细胞亚群明显低下^[50],免疫调节机制紊乱。通过口服卡那霉素建立肠道菌群失调小鼠模型,结果表明,与正常小鼠相比,其脾重,脾细胞数和脾抗体形成都显著下降^[51]。很多疾病会引起脾肿大,比如急性淋巴细胞白血病、肝硬化、炎症性肠病等影响免疫细胞的疾病,研究发现这些疾病与肠道菌群失调有关^[52]。有研究揭示了肠道细菌如双歧杆菌可以为正常造血活动提供足够的维生素B、维生素K和叶酸等,并通过促进造血直接指导初级免疫组织细胞的发育^[53]。

3 肠道菌群与六腑的关联

六腑包括胆、大肠、小肠、胃、膀胱、三焦。明代李梴所著《医学入门》中:“《五脏穿凿论》曰:心与胆相通,肝与大肠相通,脾与小肠相通,肺与膀胱相通,肾与三焦相通,肾与命门相通,此合一之妙也”。这段言论展示了五脏与六腑之间的关系,即相辅相成,相互影响。

“五脏以和为贵,六腑以通为用”是中医学对脏腑生理功能的最经典论述之一。六腑畅通,才能发挥其通降功能;六腑闭塞,会导致自口腔而入的食物不得传化和排泄,致使内环境紊乱。这与肠道微生物及其代谢产物之间形成的稳定内环境有着异曲同工之妙。肠道菌群作为一个动态整体,会受到年龄、压力、饮食、健康状态等因素的影响。肠道菌群失调后,可能会影响到六腑,从而产生各种各样的疾病,比如代谢性疾病、心血管疾病、呼吸系统疾病、胃肠道疾病、神经系统及精神类疾病、肿瘤等。

3.1 肠道菌群与胆道相关疾病 胆附于肝之短叶,与肝相连,呈中空的囊状器官。主要功能为贮存和排泄胆汁,胆汁味苦,呈黄绿色,具有促进食物消化吸收的作用。

研究发现,中、重度急性胆囊炎患者胆汁中存在微生物,细菌检出率较高^[54],另有研究发现胆囊癌、胆管癌患者普遍存在肠道菌群失调^[55]。吴韬等^[56]证明了胆道菌群部分源于肠道菌群且胆结石患者存在肠道菌群失调的状况。胆结石按类型可分为胆固醇结石、色素结石和混合性结石。90%以上的胆结石是由胆固醇组成并在胆囊中形成^[57]。肠道菌群主要是通过影响胆固醇-胆汁酸代谢来诱发胆石症。过多游离胆汁酸通过激活法尼醇X受体(farnesoid X receptor,FXR)最终抑制7 α -羟化酶活性及表达,使胆汁酸合成减少、胆固醇增多,从而产生结石^[58]。

细菌如 *dietziaceae*, *pseudomonadaceae*, *oxalobacteraceae* 是胆管相关微生物群的主要成员,但肝内胆管患者肠道细菌中乳酸杆菌、放线菌、消化链球菌等数量显著增加。通过检测不同微生物物种可以判断胆道疾病的发生和发展^[59]。近年来研究发现,肠道菌群的改变是原发性胆汁性胆管炎(PBC)发病和疾病进展的因素之一;PBC患者的肠道菌群中非致病性或促进健康的厚壁菌门,条件致病菌拟杆菌门和变

形菌门减少甚至缺失, 菌群的变化导致代谢和免疫的改变从而影响疾病的进展, 二者存在相互关系。探讨其互作机制, 将为 PBC 的发病机制和治疗方法提供新思路^[60]。

3.2 肠道菌群与胃肠道相关疾病 胃肠道指的是从胃至肛门的消化管, 包括胃、小肠、大肠等部位。肠道菌群在大小肠内与人体共生共栖, 形成一道天然的屏障。肠道菌群协助肠进行食物的代谢和营养的吸收。一旦菌群失调, 则可能导致各类疾病的发生。

胃肠道疾病主要包括胃肠道感染性疾病、炎症性肠病、胃溃疡、十二指肠溃疡、消化性溃疡及肠易激综合征等。肠道微生物区系的破坏对于病理性肠道疾病可能是严重的^[61]。当肠道菌群发生改变时, 其相关代谢物发生变化, 从而影响胃肠道的状态^[62], 出现吞酸、食欲不振、嘈杂等症状。硫化氢、氨和酚类化合物会对肠道上皮健康和肠道通透性产生不利影响^[63]。

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是一组持续或间歇发作的胃肠道疫病, 以腹痛、腹胀、大便性状改变为临床表现^[64]。IBS 患者肠道菌群多样性降低, 肠杆菌科相对丰度增加, 双歧杆菌属和乳杆菌科相对丰度减少。IBS 分为便秘型及腹泻型, 临床研究表明^[65], 不同类型 IBS 患者肠道菌群均失调, 血清 miR-29a 和 miR-143-5p 水平均异常升高, 血清 miR-29a 和 miR-143-5p 可能与肠道菌群相互作用, 共同参与 IBS 的发生。IBS 患者菌群失调会降低肠黏膜屏障功能, 使致病菌和内毒素直接侵袭肠黏膜^[66]。与 IBS 有关的代谢物有胆汁酸、短链脂肪酸、维生素、鸟氨酸^[67]、神经递质 (5-HT、多巴胺和 γ -氨基丁酸)、炎症分子等^[68]。IBS 患者粪便中丙酸含量无显著变化, 而丁酸含量显著降低, 因此二者可以作为诊断 IBS 有效的生物标记^[69]。

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 由结肠和小肠的炎症疾病组成, 包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC), 其病因和发病机制尚不完全清楚^[70]。肠道菌群与 IBD 的发生发展密切相关, 有研究发现, IBD 患者肠道中厚壁菌门减少, 变形菌门增加, 同时丁酸盐水平降低, 此外溃疡性结肠炎中硫酸盐还原细菌增加, 产生对肠道上皮细胞有毒的硫化氢, 从而可引起黏膜炎症^[71]。

结肠直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球普遍

可见的消化系统癌症, 发病率和死亡率逐年上升。肠道菌群及其代谢产物参与了 CRC 的发病机制^[72], 肠道细菌产生的硫化氢与结直肠癌的病因有关, 硫化氢和活性氧自由基对上皮细胞有毒性, 丁酸盐被证明可以促进大肠功能, 减少结肠炎症, 诱导细胞凋亡, 防止结直肠癌的发展。短链脂肪酸的增加显著降低肠道的 pH 值, 从而促进结肠发酵并减少致癌物的吸收^[73]。

3.3 肠道菌群与膀胱相关疾病 膀胱与其他腑一致, 需要通泻而不藏。现代医学认为膀胱是贮存尿液的器官, 尿液的菌群是平衡的, 与人类和谐相处, 被视为无菌环境, 但其与尿道相通, 容易受到外环境的影响。在尿急、尿频、尿痛等症状患者的小便常规检查中不同程度出现细菌阳性^[74]。

膀胱癌 (bladder cancer) 主要是老年人的疾病, 男性比女性常见^[75]。随着年龄增长, 肠道和尿液微生物群紊乱, 可能是引起代谢变化, 免疫失调, 膀胱发病的重要原因之一。与健康人相比, 膀胱癌肠道菌群的变化包括 prevotella 和 clostridium 的丰度降低, 导致丁酸水平降低, 而短链脂肪酸具有维持健康的上皮屏障、抑制癌细胞生长和抗炎的作用, 可能与膀胱癌的发生发展密切相关^[76-77]。通过比较膀胱癌患者中尿液和膀胱癌粘膜的微生物组成, 发现一些细菌属的组成丰度显著增加^[78]。

最近的研究表明肠道菌群可以影响抗肿瘤免疫, 肠道菌群组成甚至可以预测免疫检查点抑制剂治疗的疗效^[79]。有研究报道^[80], 肠道假长双歧杆菌通过产生代谢物肌苷来调节增强免疫治疗反应。由免疫疗法诱导的肠道屏障功能下降, 增加肌苷的系统转移并激活抗肿瘤 T 细胞。同时研究者发现代谢物肌苷与胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤 (CpG) 联合能有效促进抗 CTLA-4 对小鼠膀胱癌和黑色素瘤的疗效。

3.4 肠道菌群与三焦 作为六腑之一的三焦, 虽大但其生理功能绝不是多个脏腑的简单叠加, 而是管控之广、影响之大。从三焦对元气、水谷、水液等基本生命物质运行的掌控, 证明它充当了人体生命物质调控中枢的角色。“调控”这种行为是可察其用而难述其形的, 所以三焦长久以来重名而轻形; 也正是轻形增加不确定性。现代医学研究表明, 能对人体基本生命物质进行调控的只有作为神经系统的最高中枢“脑”。

三焦作为通利水道的决渎之官, 与其他脏腑功能

是互利互惠的关系,三焦气化通道不畅,其他脏腑则运行失司;反之,其他脏腑功能衰退,亦会导致三焦气化功能减弱。还原《黄帝内经》“三焦器官”概念及其临床意义。肠道菌群的异常会导致三焦的功能异常,出现腹泻、腹胀、便秘、恶心等病证。虽然三焦在现代医学的研究较少,但其仍有重要的意义。

4 总结与展望

肠道菌群被认为是不可或缺的“器官”,具有独特的功能和作用,大部分作用是通过代谢产物介导,包括膳食化合物的代谢、维生素的合成、调节免疫反应、维持肠上皮屏障的完整性等^[81]。肠道菌群与五脏六腑的调控大多是双向通信网络,五脏六腑功能异常导致肠道菌群内环境的紊乱,肠道菌群的改变进一步产生消化系统、内分泌系统、免疫系统等疾病的发生。因此,保护人体健康,从保护肠道菌群健康入手。

肠道菌群与五脏六腑关系密切。随着多组学技术的发展,科学家对肠道微生物及代谢产物的功能及其在人类健康和疾病中的认识不断深入。高通量测序、宏基因组学、微生物组、代谢组、蛋白组等多组学数据的混合分析和应用,为深入了解微生物组动态变化-疾病关联提供了更可靠的预测模型^[7]。近年来,粪菌移植、益生菌和益生元干预、膳食和运动干预、靶向干预生物工程药物等已经作为很多疾病的辅助治疗手段^[82-83]。肠道微生物动态调控及疾病相关“关键物种”病原菌的发现必将成为给人类健康带来特定益处的靶向治疗策略^[84-86]。这已成为一个新兴的临床研究视角,必将为五脏六腑相关疾病的治疗带来新的思路。同时,对于一些不明机制的疾病,在中医理论指导下,通过中医经验用方^[87-88]、按摩、针灸等手段调理肠道菌群和五脏六腑^[89-90],为疑难病症的治疗提供思路。

参考文献:

- [1] DERRIEN M, ALVAREZ A S, DEVOS W M D. The gut microbiota in the first decade of life[J]. *Trends in Microbiology*, 2019, 27(12): 997-1010.
- [2] BIK E M, UGALDE J A, COUSINS J, et al. Microbial bio-transformations in the human distal gut[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2018, 175(24): 4404-4414.
- [3] GUARNER F, MALAGELADA J R. Gut flora in health and disease[J]. *Lancet*, 2003, 361(9356): 512-519.
- [4] HART A L, STAGG A J, FRAME M, et al. The role of the gut flora in health and disease, and its modification as therapy[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2002, 16(8): 1383-1393.
- [5] LI Y J, CHEN X C, KWAN T K, et al. Dietary fiber protects against diabetic nephropathy through short-chain fatty acid-mediated activation of G protein-coupled receptors GPR43 and GPR109A[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2020, 31(6): 1267-1281.
- [6] CANFORA E E, MEEUX R C, VENEMA K, et al. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM[J]. *Nature reviews. Endocrinology*, 2019, 15(5): 261-273.
- [7] DE VOS W M D, TILG H, HUL M V, et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights[J]. *Gut*, 2022, 71(5): 1020-1032.
- [8] 丁青艾. 五脏六腑的养生之道[J]. *中国保健营养*, 2011(3): 102-104.
- [9] 陈丽萍, 王琦. 肠道菌群与慢性肝脏疾病相关性研究进展[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(8): 1112-1115.
- [10] CHENG R, WANG L, LE S L, et al. A randomized controlled trial for response of microbiome network to exercise and diet intervention in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 2555.
- [11] SUN X, PAN C Q, XING H C. Effect of microbiota metabolites on the progression of chronic hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology International*, 2021, 15(5): 1053-1067.
- [12] CIOCAN D, VOICAN C S, WRZOSEK L, et al. Bile acid homeostasis and intestinal dysbiosis in alcoholic hepatitis[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2018, 48(9): 961-974.
- [13] HENDRIKX T, DUAN Y, WANG Y H, et al. Bacteria engineered to produce IL-22 in intestine induce expression of REG3G to reduce ethanol-induced liver disease in mice[J]. *Gut*, 2019, 68(8): 1504-1515.
- [14] 朱博冉. 基于“心与小肠相表里”理论泽泻饮通过调节肠道微生态抗动脉粥样硬化的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [15] 陈建飞, 王铭, 王淑美. 基于“肠心轴”诠释“心与小肠相表里”[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(3): 143-147.
- [16] PENG J T, XIAO X, HU M, et al. Interaction between gut microbiome and cardiovascular disease[J]. *Life Sciences*,

- 2018,214:153–157.
- [17] WANG Z N, KLIPFELL E, BENNETT B J, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2011, 472(7341):57–63.
- [18] BENNETT B J, VALLIM T Q D A, WANG Z N, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation[J]. *Cell Metabolism*, 2013, 17(1):49–60.
- [19] ROMANO K A, VIVAS E I, AMADOR-NOGUEZ D, et al. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the pro-atherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide[J]. *mBio*, 2015, 6(2):e02481.
- [20] RINNINELLA E, RAOUL P, CINTONI M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(1):14.
- [21] PASINI E, AQUILANI R, TESTA C, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure[J]. *JACC Heart Failure*, 2016, 4(3):220–227.
- [22] AHLAWAT S, ASHA, SHARMA K K. Gut-organ axis: a microbial outreach and networking[J]. *Letters in Applied Microbiology*, 2021, 72(6):636–668.
- [23] NEMET I, SAHA P P, GUPTA N, et al. A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite acts via adrenergic receptors[J]. *Cell*, 2020, 180(5):862–877, e22.
- [24] PLUZNICK J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation[J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(2):202–207.
- [25] 白杰, 张淑文. 论肺与大肠相表里 [J]. *中国中医急症*, 2010, 19(10):1707–1708.
- [26] MJOSBERG J, RAO A N. Lung inflammation originating in the gut[J]. *Science*, 2018, 359(6371):36–37.
- [27] WYPYCH T P, WICKRAMASINGHE L C, MARSLAND B J. The influence of the microbiome on respiratory health[J]. *Nature Immunology*, 2019, 20(10):1279–1290.
- [28] KAHN F W, JONES J M. Diagnosing bacterial respiratory infection by bronchoalveolar lavage[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 1987, 155(5):862–869.
- [29] 曹杨, 舒磊, 冯盱珠. 呼吸道及肠道菌群在慢性阻塞性肺病发病机制中的研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(12):1843–1849.
- [30] GARCIA-CLEMENTE M, ROSA D D L, MAIZ L, et al. Impact of *Pseudomonas aeruginosa* infection on patients with chronic inflammatory airway diseases[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9(12):3800.
- [31] 洪德轩, 韩政元, 茹懿, 等. 肠道菌群在新冠肺炎中的作用及以肠道菌群为靶标的治疗[J]. *药物生物技术*, 2022, 29(4):419–424.
- [32] 沈俊希, 朱星, 陈云志, 等. 肺部、肠道菌群及其相互作用与慢性阻塞性肺疾病发生发展的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(20):2548–2554.
- [33] HILTY M, BURKE C, PEDRO H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1):e8578.
- [34] ABRAHAMSSON T R, JAKOBSSON H E, ANDERSSON A F, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age[J]. *Clinical and Experimental Allergy* 2014, 44(6):842–850.
- [35] YEOH Y K, ZUO T, LUI G C Y, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 [J]. *Gut*, 2021, 70(4):698–706.
- [36] 宋佩佩, 岳红梅, 刘南玉, 等. 新型冠状病毒肺炎与肠道菌群的研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(2):290–294.
- [37] HU Q D, WU K Y, PAN W, et al. Intestinal flora alterations in patients with early chronic kidney disease: a case-control study among the Han population in southwestern China[J]. *The Journal of International Medical Research*, 2020, 48(6):300060520926033.
- [38] WU I W, LIN C Y, CHANG L C, et al. Gut microbiota as diagnostic tools for mirroring disease progression and circulating nephrotoxin levels in chronic kidney disease: discovery and validation study[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2020, 16(3):420–434.
- [39] KNAUF F, BREWER J R, FLAVELL R A. Immunity, microbiota and kidney disease[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2019, 15(5):263–274.
- [40] ANDERS H J, ANDERSEN K, STECHER B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease[J]. *Kidney International*, 2013, 83(6):1010–1016.
- [41] 相学梅, 李宜航, 牟曾熠, 等. 基于“肠-肾轴”探讨肠源性尿毒症毒素在慢性肾脏病的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(7):274–282.

- [42] LU P H, YU M C, WEI M J, et al. The therapeutic strategies for uremic toxins control in chronic kidney disease [J]. *Toxins(Basel)*, 2021, 13(8):573.
- [43] BANOGLU E, JHA G G, KING R S. Hepatic microsomal metabolism of indole to indoxyl, a precursor of indoxyl sulfate[J]. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2001, 26(4):235-240.
- [44] LOBEL L, CAO Y G, FENN K, et al. Diet posttranslationally modifies the mouse gut microbial proteome to modulate renal function[J]. *Science*, 2020, 369(6510):1518-1524.
- [45] SATO E, SAIGUSA D, MISHIMA E, et al. Impact of the oral adsorbent AST-120 on organ-specific accumulation of uremic toxins: LC-MS/MS and MS imaging techniques [J]. *Toxins(Basel)*, 2017, 10(1):19.
- [46] EVENEPOEL P, POESEN R, MEIJERS B. The gut-kidney axis[J]. *Pediatric Nephrology(Berlin, Germany)*, 2017, 32(11):2005-2014.
- [47] 任园, 王佐元, 薛骏. 肠源性尿毒素三甲胺-N-氧化物对终末期肾病心血管的损伤机制与治疗靶点探究[J]. *生物医学工程学杂志*, 2022, 39(4):848-852.
- [48] YAMAGATA K, HASHIGUCHI K, YAMAMOTO H, et al. Dietary apigenin reduces induction of LOX-1 and NLRP3 expression, leukocyte adhesion, and acetylated low-density Lipoprotein uptake in human endothelial cells exposed to Trimethylamine-N-oxide[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2019, 74(6):558-565.
- [49] LIN Z, YE W, ZU X P, et al. Integrative metabolic and microbial profiling on patients with Spleen-yang-deficiency syndrome[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1):6619.
- [50] 郎笑梅, 王再谟. 脾虚泄泻患者 T 细胞亚群的测定[J]. *中医药研究*, 1998(1):47-48.
- [51] 张亚超, 王沛, 王仁杰, 等. 肠道菌群失调对小鼠脾脏的影响[J]. *华北国防医药*, 2005(4):237-238.
- [52] CHEN S M, LIU S X, CHEN F, et al. Changes of intestinal flora in children with acute lymphoblastic leukemia before and after chemotherapy[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2022, 24(5):550-560.
- [53] KHOSRAVI A, YANEZ A, PRICE J G, et al. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection [J]. *Cell Host & Microbe*, 2014, 15(3):374-381.
- [54] NEJMAN D, LIVYATAN I, FUKS G, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria[J]. *Science*, 2020, 368(6494):973-980.
- [55] DYRHOVDEN R, ØVREBØK K, NORDAHL M V, et al. Bacteria and fungi in acute cholecystitis. A prospective study comparing next generation sequencing to culture [J]. *The Journal of Infection*, 2020, 80(1):16-23.
- [56] 吴韬. 肠道菌群和胆道菌群多样性与胆石病的相关性研究[D]. 昆明:昆明医科大学, 2014.
- [57] LU Q, JIANG Z, WANG Q, et al. The effect of tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) and gut microbiota on murine gallbladder stone formation[J]. *Annals of Hepatology*, 2021, 23:100289.
- [58] ZHENG X J, CHEN T L, JIANG R Q, et al. Hyocholic acid species improve glucose homeostasis through a distinct TGR5 and FXR signaling mechanism[J]. *Cell Metabolism*, 2021, 33(4):791-803.
- [59] ZHANG T, ZHANG S N, JIN C, et al. A predictive model based on the gut microbiota improves the diagnostic effect in patients with cholangiocarcinoma[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 11:751795.
- [60] FURUKAWA M, MORIYA K, NAKAYAMA J, et al. Gut dysbiosis associated with clinical prognosis of patients with primary biliary cholangitis[J]. *Hepatology Research: the Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, 2020, 50(7):840-852.
- [61] ZHANG H S, DIBAISE J K, ZUCCOLO A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(7):2365-2370.
- [62] 黄子誉, 左涛, 兰平. 胃肠道疾病与菌群治疗[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(5):732-739.
- [63] CANFORA E E, MEEX R C R, VENEMA K, et al. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM [J]. *Nature Review Endocrinology*, 2019, 15(5):261-273.
- [64] RAJILIC-STOJANOVIC M, JONKERS D M, SALONEN A, et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? [J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2015, 110(2):278-287.
- [65] 黄霞, 丁莉. 不同类型肠易激综合征患者肠道菌群与血清微小 RNA 的关系[J]. *中国微生态学杂志*, 2023, 35(4):454-457.
- [66] 白燕鸥, 刘旭. 肠易激综合征与肠道菌群失调相关性研究进展[J]. *临床军医杂志*, 2023, 51(3):327-330.