

• 综 述 •

扶正温阳法改善阳虚质肠道菌群研究进展*

施绍龙¹, 杜 君², 徐金柱¹, 普红云¹, 杨生丽¹, 何渝煦^{3△}

(1. 玉溪市中医医院, 云南 玉溪 653100; 2. 重庆市中医院, 重庆 402460;

3. 云南中医药大学第一附属医院, 云南 昆明 650020)

摘要: 阳虚质是以阳气不足、虚寒为主要特征, 其与脾、肾关系极为紧密。近年来, 肠道菌群作为人体“第二基因组”, 有关其研究成果也得到了很多学者的认可和应用。阳虚质和菌群失调在致病因素、易患病方面有诸多相似之处, 结合中医学辨证论治的特点, 可以通过扶正温阳的干预方式, 纠正相关疾病中表现为阳虚者的阳虚体质状态, 改善其肠道微生态紊乱状态, 从而提高治疗效果。通过对文献的回顾性研究发现, 扶正温阳法主要通过中医外治法、针灸推拿和中医汤药等方面来改善阳虚质肠道菌群中菌群的数量、种类等来调节肠道菌群分布, 达到治疗疾病的目的。在研究中存在研究样本量少, 缺乏多中心大样本研究, 主要针对阳虚证辨证的研究, 对于阳虚体质的研究鲜有报道的情况, 故有待今后能更多开展肠道菌群与阳虚质实验和临床多中心大样本研究, 为临床诊治提供新的依据。

关键词: 阳虚质; 肠道菌群; 扶正温阳; 研究进展; 影响

中图分类号: R228

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2021)05-0088-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2021.05.014

Research Progress on the Improvement of Intestinal Microflora of Yang Deficiency by Fuzheng Wenyang Method

SHI Shaolong¹, DU Jun², XU Jinzhu¹, PU Hongyun¹, YANG Shengli¹, HE Yuxu³

(1. Yuxi Municipal of Traditional Chinese Medicine, Yuxi 653100, China;

2. Chongqing Rongchang District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 402460, China;

3. The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650020, China)

ABSTRACT: Yang deficiency is characterized by deficiency of Yang Qi and deficiency of cold. It is closely related to spleen and kidney. In recent years, as the “second genome” of human body, the research results of intestinal flora have also been recognized and applied by many scholars. However, there are many similarities between Yang deficiency and flora imbalance in terms of pathogenic factors and susceptibility to disease. In combination with the characteristics of syndrome differentiation and treatment in traditional Chinese medicine, we can correct the Yang deficiency constitutional state of the patients with Yang deficiency in related diseases, improve their intestinal microecological disorder, and then improve the treatment effect through the intervention of strengthening and warming yang. Through a retrospective study of the literature, we found that the method of strengthening yang and warming Yang mainly improves the number and types of intestinal flora in Yang deficiency syndrome through external treatment of traditional Chinese medicine, acupuncture and massage and traditional Chinese medicine decoction, so as to regulate the distribution of intestinal flora and achieve the purpose of treating diseases. In the research, there is a small sample size and a lack of multi center large sample research, which mainly focuses on the syndrome differentiation of Yang deficiency syndrome, and there are few reports on the research of Yang deficiency constitution. Therefore, it is necessary to carry out more experiments on intestinal flora and yang deficiency syndrome and clinical multi center large sample research in the future, so as to provide a new basis for clinical diagnosis and treatment.

KEY WORDS: Yang deficiency constitution; intestinal flora; strengthening the body and warming the Yang; research progress; influence

收稿日期: 2021-08-28

* 基金项目: 国家自然科学基金(81760822)

第一作者简介: 施绍龙(1990-), 男, 硕士, 住院医师, 研究方向: 中西医结合临床内科。

△通信作者: 何渝煦, E-mail: yztj120@163.com

1 中医对阳虚质的认识

1.1 阳虚质定义 阳虚质是以阳气不足、虚寒为主要特征的一种体质状态。阳虚质主要表现为胃脘部、背部、腰膝部怕冷为主,喜欢热食,精神不振,舌淡胖,脉沉迟等,病位涉及脾、肾两脏。阳虚质在古代医著称为“阳虚之体、阳气素虚、阴脏人、阴盛之体”等。

1.2 阳虚质流行病学 阳虚质在中国一般人群中占比为9.04%,居偏颇体质的第三位,呈现女多男少的分布特点^[1]。阳虚质感邪易从寒化,发病倾向为咳嗽、泄泻和痹症等疾病。《素问·生气通天论》曰:“阳气者,若天与地,失其所,则折寿而不彰。”故阳虚体质者,体内长期阳气不足,阴寒偏盛,不能温煦体表,易感受风、寒、湿等邪气而发为风寒湿痹证、咳嗽等证,阳虚不能化气行水,水湿痰饮停聚而发为泄泻、水肿等证;而素体阴盛,感受外邪易从寒化。笔者整理相关文献研究发现,阳虚体质易患慢性阻塞性肺疾病、不孕症、骨质疏松症、肠易激综合征、膝关节炎、痛经、多囊卵巢综合征、更年期综合征、类风湿关节炎、心衰、菌群失调、糖尿病等疾病^[2-6]。

1.3 阳虚质的成因 从中医学来说,先天禀赋不足或后天失养是阳虚质形成的主要原因,且二者是相互作用的结果,在先天禀赋方面,亲代肾精不足或孕期过食寒凉之品可致子代肾阳亏虚;而在后天因素方面,生活习惯不当、疾病及社会环境等均是损伤阳气的主要因素^[7]。根据成因不同可采用调养饮食、调摄起居、调畅情志、运动保健和穴位保健等干预措施。

从现代医学来看,目前有关阳虚质产生机制主要集中在影像学、神经内分泌、代谢、基因等4个方面,可提示阳虚质形成的部分原因。影像学方面,周浩等^[8]通过观察阳虚质人群在红外热图上的三焦温度分布后发现,三焦温度分布呈现“倒金字塔”特点,证实了中医对于阳虚质人群“上热下寒”的认识。而王芹芹^[9]研究发现阳虚质人群红外热图上三焦区域温度分布依次递减,呈“上热下寒”现象,与传统中医“阳虚则寒”的认知存在一定差异。另外,阳虚质人群督脉红外热图存在“阻断”现象,可能是阳虚形成的原因。神经内分泌方面,邓旭光等^[10]研究中医体质与神经-内分泌-免疫网络的相关性后发现阳虚质可以导致下丘

脑-垂体-肾上腺轴的功能减退,进而导致神经-内分泌-免疫网络功能紊乱,如对外界致病因素防御能力减退及对内源性致病因子调节能力不足。代谢学方面,叶子怡等^[11]发现,阳虚质人群较非阳虚质人群基础代谢率和内脏调节功能低,氧化自由基堆积却较非阳虚质人群高。张昌云^[12]等研究阳虚质与肠道菌群关系时发现,阳虚质肠道菌群分布多样性呈下降趋势,变形菌门、厚壁菌门丰度相对较多,而拟杆菌属丰度相对较少。基因学方面,姚实林^[13]通过研究阳虚质外周血基因表达谱后发现,阳虚质人群外周血中炎症相关细胞因子基因表达上调,传递遗传信息相关基因能力下降。综上得知,阳虚质在影像学、神经内分泌、代谢、基因等方面各有其特点,如下焦区的寒象,督脉的“阻断”,防御能力的下降,基础代谢率减低,菌群紊乱,致炎性细胞因子基因表达上调,而遗传信息传递相关基因能力下降等,这些特点也为今后研究阳虚质提供了方向。有研究证实,阳虚体质的人群与日照减少、使用空调或暖气、低温工作生活环境及经常熬夜、过食生冷冰镇之品,不注重防寒保暖等不良的生活习惯以及使用抗生素相关^[14-15]。

体质是可分、可调的,其成因与先后天均有关,可导致相关疾病的发生。通过了解阳虚质的形成因素,可以采取针对性的干预措施来影响阳虚质的形成。

1.4 阳虚质的治疗 中医干预治疗阳虚质方式多样化且行之有效,可通过中药汤药、中成药、膏方、艾灸、针刺、穴位贴敷、推拿、气功、足疗等方法的单独或配合运用来提高疗效。

2 肠道微生态

2.1 肠道菌群 人类正常的肠道微生物群体有“肠道菌群”之称。肠道菌群是一类微生物种类超过2 000种的复杂、庞大的微生态系统,含细菌、病毒、真菌以及古生菌等^[16]。健康成人主要的肠道菌群是细菌,有55属,种类量超过了1 000,厌氧菌在其中占绝对优势,此类菌中主要是双歧杆菌与类杆菌。人体肠道菌群主要由厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门和变形菌门4类细菌组成。根据功能不同,可以大致分为3类:有益菌、有害菌和条件致病菌^[17]。

肠道菌群负责对330万个左右的基因进行编码,

同时内含众多关键性遗传信息,有“第二基因组”之称^[18]。当人体处于健康状态时,肠道中的厚壁菌门和拟杆菌门占绝对优势地位,占菌群数量的 90%以上,其中包括梭状芽孢杆菌、拟杆菌属、普氏菌属、乳杆菌属和瘤胃球菌属等。肠道菌群的多样性和构成同诸多因素相关,包括年龄、饮食、地理环境、个体差异等^[19-20]。宿主肠道菌群微生态均衡的保持主要是由于肠道菌群微生物间存在共生或拮抗的关系^[21]。而庞大的菌群生态系统也在维持着肠道的结构。肠道菌群为微生物群的关键构成之一,对肠黏膜的通透性与完整性起维持作用,肠道菌群的相对丰度改变能够使生理平衡发生变化,引发肠内外病变。肠道微生物通过代谢食物中不能消化的成分,合成维生素等营养物质,参与解毒代谢、调节免疫应答,为上皮细胞更新和黏膜完整性的维持提供信号,分泌抗菌物质等过程^[22]。同时,肠道菌群也是导致某些疾病的重要因素,包括多系统器官衰竭、结肠癌和炎症性肠病^[17]。

2.2 肠道菌群失调 菌群失调被定义为微生物群形态或功能发生致病性变化。机体慢性炎症和致癌代谢物的产生与健康肠道微生物数量的改变紧密相关。根据细菌在肠道内的数量占比,存在优势菌群、次要菌群之分。前者系肠道菌群内占多数或为较大种群密集度表现的细菌,此类肠道菌群对于宿主表现出一定生理活性,同整个菌群机能存在显著联系,关系到菌群对宿主的生理病理影响。后者以需氧菌(或兼性厌氧菌)为主,包括链球菌、大肠杆菌等,存在高流动性表现,具备潜在致病性。

正常状态下,机体内优势菌群和次要菌群保持平衡状态,共同参与人体的生理反应。当各类因素引发机体环境失衡时,会破坏肠道微生物所有菌群的生态平衡,改变上述两类肠道菌群细菌数量占比、种类、存活部位及生物机能等。影响菌群失调的因素复杂多样,包括宿主的年龄、生活方式、饮食习惯、自身的免疫力和抗生素的应用等^[23]。当优势菌群如乳酸杆菌或类杆菌数量减少,有害菌群如绿脓杆菌的数量增加可导致肠道菌群失调^[24]。

近年来,调查研究发现,肠道菌群失调容易罹患肠易激综合征、功能性胃肠病、菌群失调等消化系统

疾病外,还容易导致骨质疏松症、结直肠癌、类风湿性关节炎、冠心病、心衰、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、肥胖症、帕金森等多系统疾病^[25-34]。如肠易激综合征患者肠道菌群失调除表现为肠道抵抗力下降外,还能通过脑-肠轴途径使胃肠道的敏感性增高,从而影响肠易激综合征的发生和发展^[35]。研究发现,类风湿性关节炎患者大多存在肠道菌群紊乱症状,不同中医证候肠道菌群分布存在差异性,改善肠道菌群失调,有利于预防和治疗类风湿关节炎^[29]。糖尿病患者肠道菌群中双歧杆菌、厚壁菌门和梭状芽孢杆菌数量显著降低^[36]。2 型糖尿病的发生与肠道菌群通过增加肠道通透性和慢性炎症反应有关,肠道菌群通过改变短链脂肪酸和胆汁酸的代谢,导致胰岛素敏感性降低,产生胰岛素抵抗^[37-38]。

3 中医脾肾阳虚证与肠道微生态研究概况

中医证候是指在辨病的基础上,对疾病不同发展阶段所特有的病理表现作出的一个具体概括,并以辨证依据进行疾病的诊治。近年来不少学者探讨不同中医病证是否具有其独特的肠道菌群特征及中医辨证治疗是否影响其肠道菌群结构。雷春红等^[39]研究发现,脾肾阳虚型结肠腺瘤性息肉患者肠道菌群的种群多样性明显低于健康人群,如 Firmicutes 与 Bacteroides 比值低于健康人群,梭菌纲 Clostridia、Claudia 及 Ruminococcus 丰度值低于健康人群, γ -Proteobacteria 丰度值高于健康人群。通过温肾健脾方治疗后,脾肾阳虚型结肠息肉患者粪便标本中 Firmicutes 相对丰度显著上升,Bacteroides 及其纲、目、科、属相对丰度明显下降,梭菌纲 Clostridia、Claudia 及 Ruminococcus 丰度值明显升高^[40]。

4 阳虚质与肠道微生态研究概况

众所周知,生命过程、环境因素、禀赋因素和形神构成是形成并影响人体体质的 4 个基本原理^[41]。而人体肠道菌群因生命阶段、地理环境^[19]、基因表达的不同也同样呈现出一定差异性。故肠道菌群与人体体质之间存在一定的相似之处。肠道菌群与中医辨体质、辨证的研究结果,能为中医治疗肠道菌群相关疾病提供更多的帮助^[42]。近年来,基于中医体质与肠道微生态分析两者的相关性研究,已经成为中医体质学领域

的研究热点。

黄腾杰^[43]分别对北京地区平和质、阳虚质的单一体质类型各30例受试者进行大便微生物多样性测序分析,结果发现较平和质组,阳虚质组的肠道菌群的丰度呈现出更加高低不均匀的特点,从群落结构上来看,阳虚质与平和质对照组相比肠道菌群结构差异较小,主要表现在一些细菌类群的比例在两组人群中存在差异。王均衡等^[44]采用核磁共振的代谢组学方法研究阳虚质及平和质的粪便,发现阳虚质组的粪便中丁酸盐、醋酸盐、琥珀酸盐、蛋氨酸、葡萄糖的浓度低于平和质组;丙酸盐、丙氨酸、乳酸的浓度则高于平和质组,并得出阳虚质者粪便与平和体质者比较存在能量代谢、糖代谢及氨基酸代谢的差异,同时,这也初步证实“阳虚质肠道菌群结构的变化影响其代谢功能,并存在与代谢相关的特征功能菌群”这一假说^[45]。张昌云等^[12]运用 Illumina MiSeq 高通量测序平台对阳虚质及平和质人群(每组各30例)新鲜粪便样本中提取的细菌DNA进行338F_806R区16SrDNA测序以检测分析肠道菌群,结果发现阳虚质肠道菌群多样性呈下降趋势,丰度最高的菌门为厚壁菌门,其次为变形菌门,拟杆菌属相对丰度的显著下降是阳虚质肠道菌群的特征。

经过文献整理后,笔者发现阳虚质与菌群失调在致病因素方面存在诸多相似之处,如生活方式、饮食习惯、抵抗力下降、抗生素使用等^[14-15,24]。同时,两者在易患病方面也有相同之处,且涉及多个系统,主要包括肠易激综合征、骨质疏松、类风湿关节炎、菌群失调、心衰、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病等疾病,涉及运动、呼吸、消化、心血管、内分泌等多个系统。既然二者在致病因素、易患病方面有诸多相同之处,那么结合中医学辨证论治的特点,我们可以把相关疾病中阳虚质或者表现为脾肾阳虚证者通过中医扶正温阳的方式在纠正改善阳虚状态的同时,改善其紊乱的肠道微生态状态,从而达到提高临床疗效的效果。笔者将从以下两个方面展开论述。

4.1 有关扶正温阳法改善阳虚质肠道菌群实验研究中
中医外治法方面,刘红华^[46]研究运用采用艾灸天枢、上巨虚穴观察对克罗恩病大鼠干预疗效时发现,艾灸

组大鼠可能通过增加肠道菌群丰富度与多样性,从而促进肠上皮细胞再生,修复受损肠道黏膜,下调促炎因子,抑制肠道炎症反应,维持肠道免疫稳态等改善克罗恩病症状。而有学者早期提出,艾灸关元穴可增加菌群失调模型小鼠肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌数量,艾灸天枢穴则可增加肠道内肠杆菌、肠球菌数量,并认为艾灸穴位不同,其肠道优势益生菌也有差异^[47]。穆韵浓^[48]研究通过温和灸神阙穴为干预方法,探究其对溃疡性结肠炎模型小鼠肠道菌群机制的影响,发现艾灸神阙穴可以改善肠道菌群多样性与丰富度,增加有益菌的增殖,抑制致病菌的生长。温静怡^[49]研究发现,通过艾灸疗法改善肥胖大鼠的肠道菌群的失调时发现,艾灸可以提高菌群多样性、丰富度,改善物种的分配均匀程度以及各群落间的差异性,表现为促进有益菌乳酸菌、双歧杆菌等含量增加,与炎症相关的Delta-变形菌数量减少,进而认为,高脂饮食可以导致内脏周围脂肪增加及肠道菌群紊乱,艾灸却可以通过温阳化湿泄浊,培补先后天阳气,来减轻脂肪堆积。

针灸推拿方面,薛恬珏^[50]研究振腹推拿对2型糖尿病大鼠肠道菌群结构是影响时发现,振腹推拿(即一种振腹操作为主,作用于神阙穴来调理任督二脉及脏腑的俞募穴达到培补元气、调理气机的作用),可以使大鼠肠道菌群中拟杆菌相对丰度增加,厚壁菌门/拟杆菌的比值降低,增加有益菌种,降低条件致病菌的相对丰度,从而增强肠道屏障功能等。赵珈宇等^[51]研究针刺“关元”“下巨虚”对应激性胃溃疡模型大鼠肠道菌群及脑和肠组织内Toll样受体4含量的影响时发现,针刺可能通过增加肠道菌群多样性缓解大鼠应激性胃溃疡。

从实验研究方面可知,扶正温阳法改善阳虚质肠道菌群紊乱主要通过改善菌群数量、种类等促进有益菌生长,降低致病菌数量,增强肠道屏障功能、调节肠道稳态等。

4.2 有关扶正温阳法改善阳虚质肠道菌群应用研究中
中医汤药方面,李吉武等^[52]基于“三阴”病变论治,运用“三阴”经方加减组成的温阳益气活血方(组成:人参、炮附片及炙甘草各10g,桂枝、北柴胡及干姜8g,白术、枳壳、山萸肉、茯苓以及赤芍各15g,丹参20g),

探讨治疗阳虚血瘀型 2 型糖尿病作用机制时发现, 治疗组治疗后厌氧菌(双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌)数量较前升高, 治疗组需氧菌数量(肠球菌、肠杆菌、酵母菌)较前降低, 显著优于对照组, 可知温阳益气活血方可能通过改善初发阳虚血瘀型 2 型糖尿病的肠道菌群紊乱状态来达到治疗 2 型糖尿病的目的。冯宝约等^[53]研究发现, 运用温阳健脾方干预结直肠癌术后脾肾阳虚型患者时发现, 通过中医温阳健脾的治法可能增加双歧杆菌科的相对丰度值, 减少拟杆菌科的相对丰度值, 进而改善了患者的肠道微生态环境, 提高了患者生活质量。

外治法方面, 陈懿博^[54]通过隔药灸为主的疗法治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎患者, 试验组采用隔药灸为主的疗法, 取中脘穴、关元穴、天枢穴(双侧)行隔药灸治疗, 对比对照组采用单纯针刺的方法, 试验组能够有效提高肠道菌群中的优势菌群如双歧杆菌、乳酸菌菌落数, 降低条件致病菌中的肠球菌、肠杆菌的菌落数, 达到有效改善溃疡性结肠炎患者症状的目的。林玉芳等^[55]研究发现, 采用隔姜灸(中脘、神阙、关元)治疗慢性疲劳综合征患者, 观察组治疗后其肠道菌群中肠杆菌科、棒状杆菌属、丹毒丝菌科、放线菌目较治疗前增加, 且放线菌属、瘤胃球菌属乳杆菌属较对照组具有明显菌群优势, 证实隔姜灸可能通过调节肠道菌群结构从而修复肠道屏障改善患者的疲劳状态。林卓婷等^[56]以温和灸神阙、脾俞和肾俞穴治疗脾肾两虚型脑瘫伴慢性腹泻患者, 发现治疗后患者肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌丰度明显增加, 肠杆菌、肠球菌丰度减少, 黏膜固有层分泌 sIgA 增多, 腹泻症状得到缓解。何婉婷^[57]研究发现, 穴位贴敷治疗脾肾阳虚型腹泻型肠易激综合征, 即通过穴位贴敷(穴位: 足三里、脾俞、肾俞等, 药物: 炮附子、吴茱萸、肉桂、细辛等)起到健脾补肾, 理气止痛的效果, 其中, 治疗组治疗后肠道菌群中双歧杆菌、粪链球菌较前明显增加, 促进益生菌的增长, 达到改善患者症状的目的。

针刺方面, 谢文松等^[58]研究针刺联合中药治疗溃疡性结肠炎患者(针刺穴位: 脾俞、关元、胃俞、天枢、中脘、足三里、气海、大肠俞、公孙穴, 中药益阳愈溃汤: 制附子、黄芪、党参、茯苓、白术各 15g, 补骨脂、仙

鹤草、薏苡仁、石榴皮、防风、五味子、干姜各 12 g, 黄芩、陈皮、乌药、肉豆蔻、山药、桔梗各 10 g, 炙甘草、木香各 6 g), 通过研究发现, 治疗后观察组肠道菌群中双歧杆菌及乳酸杆菌增加显著高于对照组, 且腹泻、发热等症得到显著改善。

从应用研究方面可知, 扶正温阳法改善阳虚质患者肠道菌群紊乱也主要通过改善肠道菌群中菌群的数量、种类等来调节肠道菌群, 从而达到缓解症状, 治疗疾病的目的。

5 小结

阳虚质是以阳气不足、虚寒为主要特征, 其与脾、肾关系极为紧密。阳虚质的形成, 是先后天相互作用的结果。现代医学有关阳虚质的形成机制研究, 主要集中在影像学、神经内分泌、代谢学及基因学等 4 个方面。阳虚质干预方式具有多样化和有效性的特点。近年来, 肠道菌群作为人体“第二基因组”, 有关其研究成果也得到了更多学者的认可和应用, 其在维持肠道结构, 合成维生素, 调节免疫应答, 分泌抗菌物质等方面具有重要作用。笔者总结发现, 阳虚质和菌群失调在致病因素、易患病方面有诸多相似之处, 那么结合中医学辨证论治的特点, 可以把相关疾病中表现为阳虚者予中医扶正温阳的方式来改善阳虚状态, 进而改善菌群紊乱状态, 提高治疗效果。从文献研究来看, 扶正温阳法主要通过中医外治法、针灸推拿和中医汤药等方面来改善阳虚质肠道菌群中菌群的数量、种类等来调节肠道菌群分布, 达到治疗疾病的目的。

但在总结文献后发现, 在研究中存在研究样本量少, 缺乏多中心大样本研究, 主要针对阳虚证辨证的研究, 对于辨阳虚体质的研究鲜有报道的情况, 故有待今后能更多开展肠道菌群与阳虚质实验和临床多中心大样本研究, 为临床诊治提供新的依据。

参考文献:

- [1] 王琦, 朱燕波. 中国一般人群中中医体质流行病学调查: 基于全国 9 省市 21948 例流行病学调查数据[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(1): 7-12.
- [2] 陈伟涛, 张红, 苏连华, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期患者中医体质特点的临床研究[J]. 现代中医临床, 2018, 25

- (2):710.
- [3] 罗辉,李英帅,李竹青,等. 阳虚质与疾病的相关性:基于214项临床研究的文献计量分析[J]. 中医杂志,2020,61(8):716-720.
- [4] 谢房乐,侯平. 心衰病中医体质分布及与并发症的相关性[J]. 实用中医内科杂志,2020,34(6):28-31.
- [5] 王均衡. 阳虚质粪便代谢组学特征及其与肠道菌群结构的相关性研究[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
- [6] 路晨震,马晔琳,汪涛,等. 基于流行病学调查的中医体质分布及慢病相关性分析[J]. 中国现代医生,2019,57(16):127-130.
- [7] 姚实林,王琦. 阳虚质成因论析[J]. 中国中医基础医学杂志,2008,14(6):405-407.
- [8] 周浩,朱佳玲,江南,等. 亚健康阳虚体质人群躯干功能区红外热图特征初探[J]. 中华中医药杂志,2017,32(6):2483-2486.
- [9] 王芹芹. 阳虚质人群三焦及任督经穴热图特征对照研究[D]. 成都:成都中医药大学,2016.
- [10] 邓旭光,张珊珊,刘娟,等. 中医体质与神经-内分泌-免疫网络的相关性研究[J]. 深圳中西医结合杂志,2017,27(11):4-5.
- [11] 叶子怡,欧碧阳,林嫵钊,等. 阳虚体质人群的健康评测特点分析[J]. 广州中医药大学学报,2010,27(4):411-413.
- [12] 张昌云,景彩,肖宁,等. 16SrDNA 基因测序分析阳虚质人群肠道菌群特征的研究[J]. 山东中医杂志,2020,39(7):697-703.
- [13] 姚实林. 阳虚质理论及其外周血基因表达谱研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007.
- [14] 叶子怡,李海,陈欣燕,等. 阳虚体质的环境影响因素分析[J]. 广东医学,2017,38(11):1659-1662.
- [15] 吴晓琳,胡淑萍,刘初容,等. 根据体质选穴应用穴位贴敷治疗抗生素相关性腹泻23例临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(93):177.
- [16] ALMEIDA A, MITCHELL A L, BOLAND M, et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota[J]. Nature, 2019, 568(7753):499-504.
- [17] GUARNER F, MALAGELADA J R. Gut flora in health and disease[J]. Lancet, 2003, 361(9356):512-519.
- [18] HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome[J]. Nature, 2012, 486(7402):207-214.
- [19] ROTHSCCHILD D, WEISSBROD O, BARKAN E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota[J]. Nature, 2018, 555 (7695):210-215.
- [20] TITO R Y, CHAFFRON S, CAENEPEEL C, et al. Population-level analysis of Blastocystis subtype prevalence and variation in the human gut microbiota[J]. Gut, 2019, 68(7):1180-1189.
- [21] 王瑶,季宇彬,陈明苍. 中药与肠道菌群相互作用的研究进展[J]. 中国医药报道,2012,9(2):12-13.
- [22] SUN J, CHANG E B. Exploring gut microbes in human health and disease:pushing the envelope[J]. Genes Dis, 2014, 1(2):132-139.
- [23] CIPE G, IDIZ U O, FIRAT D, et al. Relationship between intestinal microbiota and colorectal cancer[J]. World J Gastrointest Oncol, 2015, 7(10):233-240.
- [24] 李苗,孙迪,付冰冰,等. 肠道菌群与自身免疫性疾病研究进展[J]. 中国微生态学杂志,2015,27(10):1233-1237.
- [25] 周丽,徐派的,张红星. 肠道菌群与常见功能性胃肠病相关性的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2020, 49(6):756-760.
- [26] 丁姮月,朱惠萍,梁国强,等. 基于高通量测序技术的脾虚腹泻型肠易激综合征小鼠与健康小鼠肠道菌群的差异研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(2):260-266.
- [27] 钟小惠,张烽,曹宏,等. 肠道菌群对骨代谢性疾病作用机制的研究进展[J]. 医学综述,2021,27(7):1265-1271.
- [28] 王丽娜,苏秀兰. 肠道微生物与结直肠癌[J]. 生命的化学,2021,41(1):25-32.
- [29] 杨军锋,闫曙光,曹晓菊. 类风湿关节炎的中医证候与肠道菌群的相关性研究[J]. 贵州医药,2020,44(9):1438-1439.
- [30] 李飞翔. 老年冠心病及其合并心衰患者的肠道菌群特征性研究[D]. 郑州:郑州大学,2019.
- [31] 金津,敬岳,李得民,等. 肠道菌群与慢性阻塞性肺疾病关系的中西医研究进展[J]. 中华中医药杂志,2019,34(11):5316-5320.
- [32] 肖瑶,牛玥,毛明慧,等. 2型糖尿病与肠道核心菌群的相关性[J]. 南方医科大学学报,2021,41(3):358-369.

- [33] 楚治良,龚慧,王晓娜,等. 肠道菌群与肥胖症相互关系的研究现状[J]. 结直肠肛门外科,2020,26(4):407-409.
- [34] 张博枏,申延琴. 肠道菌群与帕金森病的研究进展[J]. 延安大学学报(医学科学版),2021,19(1):80-86.
- [35] 何佳臻,周桂荣,李欣欣,等. 肠道菌群与肠易激综合征相关研究进展[J]. 中国微生态学杂志,2020,32(1):117-124.
- [36] QIU J,ZHOU H,JING Y,et al. Association between blood microbiome and type 2 diabetes mellitus:a nested case-control study [J]. J Clin. Lab Anal,2019,33(4):e22842.
- [37] Utzschneider K M.,Kratz M.,Damman C J,et al. Mechanisms linking the gut microbiome and glucose metabolism [J]. J Clin Endocrinol Metab,2016,101(6):2622.
- [38] MA Q T,LI Y Q,LI P F,et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora [J]. Biomed Pharmacother,2019,117:109138.
- [39] 雷春红,林一帆. 脾肾阳虚型结肠腺瘤性息肉患者肠道菌群特征分析[J]. 临床军医杂志,2018,46(3):288-291.
- [40] 雷春红,林一帆. 温肾健脾方对脾肾阳虚型结肠息肉患者肠道菌群影响[J]. 临床军医杂志,2018,46(6):642-645.
- [41] 倪诚,李英帅,王琦. 中医体质研究 40 年回顾与展望[J]. 天津中医药,2019,36(2):108-111.
- [42] 黄旭华,何俊,高秀梅. 基于体质及其证型探讨肠道菌群研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2019,21(6):1089-1096.
- [43] 黄腾杰. 阳虚质肠道菌群结构特征研究[D]. 北京:北京中医药大学,2015.
- [44] 王均衡,李英帅,骆斌,等. 阳虚体质者粪便的代谢组学研究[J]. 北京中医药大学学报,2017,40(1):65-69.
- [45] 李英帅,黄腾杰,李玲孺,等. 阳虚质肠道菌群与宿主代谢共变化机制研究[J]. 中华中医药学刊,2015,33(7):1568-1570.
- [46] 刘红华. 基于¹HNMR 和¹⁶SrDNA 技术探讨艾灸对克罗恩病大鼠结肠代谢物和肠道菌群的影响[D]. 长沙:湖南中医药大学,2020.
- [47] 王树东,成泽东,金迪,等. 艾灸腹部募穴调整大鼠肠道菌群失调的实验研究(英文)[J]. 针灸推拿医学(英文版),2011,9(1):21-25.
- [48] 穆韵浓. 艾灸神阙穴对溃疡性结肠炎模型小鼠肠道菌群影响的实验研究[D]. 北京:北京中医药大学,2020.
- [49] 温静怡. 艾灸疗法对肥胖大鼠肠道菌群影响的研究[D]. 南宁:广西中医药大学,2019.
- [50] 薛恬珏. 振腹推拿疗法对 2 型糖尿病大鼠肠道菌群及糖脂代谢的影响[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
- [51] 赵珈宇,王图南,王旒靖,等. 针刺对应激性胃溃疡模型大鼠肠道菌群及脑和肠组织内 TLR4 含量的影响[J]. 中国针灸,2021,41(4):413-419.
- [52] 李吉武,唐爱华,陈文辉,等. 基从“三阴”论治探讨温阳益气活血方对初发阳虚血瘀型 T2DM 肠道菌群及炎症因子的作用[C] //中华中医药学会糖尿病分会全国中医药糖尿病大会(第十九次)资料汇编. 合肥:中华中医药学会糖尿病分会,2018:1.
- [53] 冯宝约,谭雅彬,王超然,等. 温阳健脾法干预结直肠癌术后患者肠道菌群初探[C] //第十七届全国中西医结合肿瘤学术大会摘要集. 上海:中国中西医结合学会肿瘤专业委员会、中国中西医结合学会,2019:2.
- [54] 陈懿博. 隔药灸为主对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎患者肠道菌群影响的临床观察[D]. 福州:福建中医药大学,2020.
- [55] 林玉芳,金肖青,诸剑芳,等. 隔姜灸治疗慢性疲劳综合征及对患者肠道菌群的影响[J]. 中国针灸,2021,41(3):269-274.
- [56] 林卓婷,刘肖妮,金炳旭,等. 温和灸对脑瘫患者慢性腹泻的肠道菌群调节及疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2019,38(10):1122-1125.
- [57] 何婉婷. 穴位贴敷治疗脾肾阳虚型腹泻型肠易激综合征临床疗效观察及对肠道菌群的影响[D]. 南京:南京中医药大学,2019.
- [58] 谢文松,魏录翠,王金周,等. 针刺联合中药治疗溃疡性结肠炎疗效及对相关指标的影响[J]. 上海针灸杂志,2019,38(4):378-383.