

# 基于肠道菌群探讨中医药治疗慢性萎缩性胃炎的思路与作用机制

吴德坤<sup>1,2</sup> 唐友明<sup>2</sup>

1. 广西中医药大学 广西 南宁 530001

2. 广西中医药大学附属瑞康医院 广西 南宁 530011

**摘要:**慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的发病原因多见于幽门螺旋杆菌感染(Helicobacter pylori, Hp)、饮食不规律等因素相关, Hp感染可引发或加重肠道菌群失调, 肠道菌群失调可导致代谢紊乱、机体免疫功能下降, 加重胃黏膜炎症反应。而中医药对调节肠道菌群结构, 维持肠道微生态平衡具有显著的疗效。本文通过探讨肠道菌群失调与宿主以及CAG的关系, 中医药调节肠道菌群的理论依据和作用机制, 以期为中医药治疗CAG提供新思路, 为研究中医药治疗的作用机制提供借鉴。

**关键词:**肠道菌群; 中医药; 慢性萎缩性胃炎; 幽门螺旋杆菌

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是一种以胃黏膜固有体萎缩, 常伴有胃黏膜上皮生成为病理特征, 主要以上腹部不适或疼痛、腹胀、食欲减退、体重减轻或贫血等症状的慢性炎症性胃部疾病, 是公认的癌前病变<sup>[1]</sup>。根据流行病学研究数据显示CAG的发病率呈现上升趋势, 而且随着年龄增长发病率增高<sup>[2]</sup>。CAG的发病原因与幽门螺旋菌(Helicobacter pylori, Hp)感染、饮食不规律、遗传因素等密切相关。肠道菌群的失衡与多种胃部疾病的发生发展关系密切。例如, Hp感染可减少乳酸杆菌、肠球菌和双歧杆菌的数量, 引起胃黏膜炎症损伤和免疫异常, 最终导致CAG、胃癌的发生<sup>[3]</sup>。中医药基于整体观念和辨证论治的中医特点治疗CAG具有较好的疗效, 通过中药或针灸、穴位埋线、耳穴压豆等特色疗法, 达到健脾益气、活血化瘀、理气和胃等功效, 从而有效改善患者的症状, 提高生活质量, 并有助于逆转病理发展趋势。

近年来随着代谢组学检测技术和高通量测序技术快速发展, 肠道菌群与相关疾病的发生和发展研究成为科研领域的研究热点。基于肠道菌群研究中医药治疗CAG的作用机制, 对于指导治疗CAG策略以及预测疾病进展具有重要的意义。

## 1 肠道菌群对慢性萎缩性胃炎的影响

### 1.1 肠道菌群与宿主关系

肠道菌群是指肠道内的各种微生物的总称, 包括有益菌群(如双歧杆菌、乳酸菌等)、条件致病菌群(如肠球菌、

大肠杆菌等)、致病菌群(如沙门氏菌、葡萄球菌等)。这些微生物与胃液、胃黏膜屏障、胃粘液屏障共同构成了一个复杂的微生态系统, 肠道菌群的均衡状态影响宿主的消化系统、免疫系统、代谢功能以及心脑血管等方面的健康。肠道菌群的结构和功能与宿主的遗传基因、饮食习惯、年龄和生活环境等方面的因素影响密切相关。肠道微生物群可对改变的饮食习惯做出快速反应, 可引起炎症性肠道疾病的微生物分泌物<sup>[4]</sup>。事实上, 肠道微生物群改变不仅与肠道疾病有关, 而且还与诸多肠道外疾病如代谢和神经系统疾病等密切相关<sup>[5]</sup>。

近年来, 诸多学者通过 rRNA 基因测序和宏基因组测序等技术手段, 揭示肠道菌群具有复杂性和多样性的特点, 并研究表明肠道菌群的构成与多种疾病的发生发展息息相关。保持肠道菌群的平衡和多样性是维持宿主健康的至关重要的因素。

### 1.2 肠道菌群失调与慢性萎缩性胃炎的关系(图1)

1.2.1 肠道菌群失调与胃黏膜炎症反应 肠道菌群失调可导致条件致病菌的增加和有益菌的减少, 破坏胃黏膜屏障, 加重胃黏膜的炎症反应<sup>[6]</sup>; 此外, 肠道菌群失衡可导致胆汁酸和短链脂肪酸等代谢产物激活炎症途径, 增加炎症因子的产生, 从而加剧胃黏膜的炎症<sup>[7]</sup>。

1.2.2 肠道菌群失调与免疫系统 肠道菌群紊乱可引起免疫系统的异常激活或抑制, 进而影响对胃黏膜的炎症反

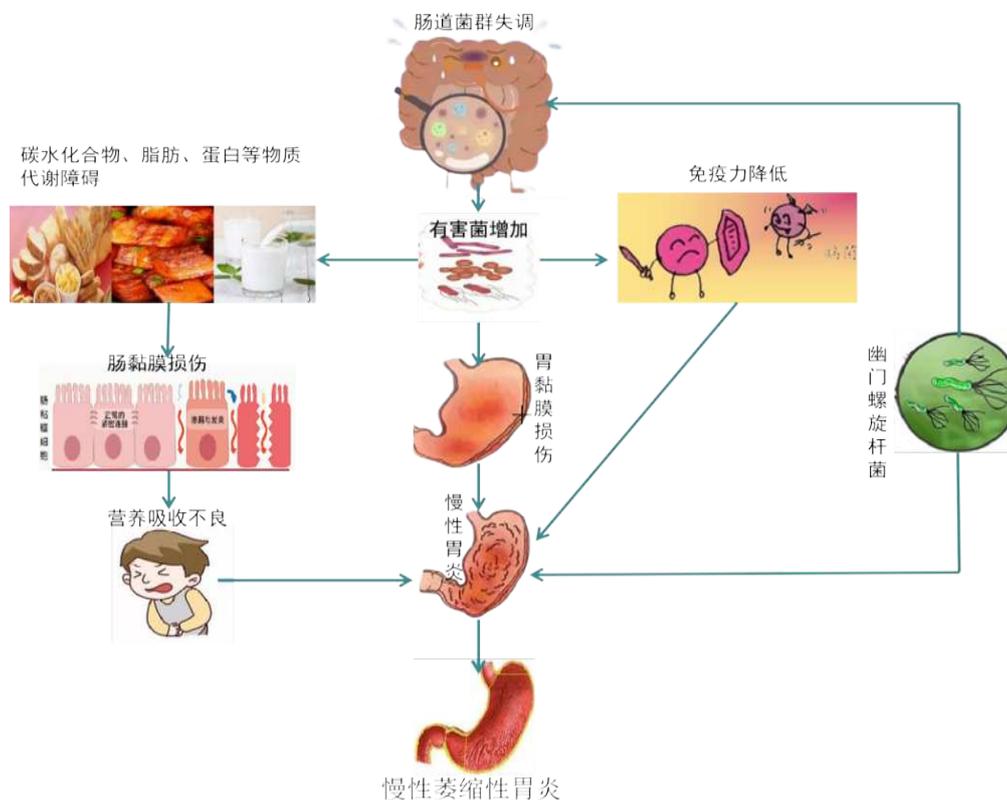


图1 肠道菌群失调与慢性萎缩性胃炎的发病机制

应。关于实验室小鼠模型的研究显示, 无菌小鼠(缺乏肠道菌群)在免疫应答和肠道屏障功能方面存在缺陷, 这表明肠道菌群对于正常的免疫系统发育和功能是必不可少的<sup>[8]</sup>。肠道菌群失调可能导致某些病原体过度生长, 而这些病原体可能会逃避宿主的免疫监视, 从而促进炎症和免疫介导的损害。

1.2.3 幽门螺旋杆菌感染与慢性萎缩性胃炎的关系 Hp 是一种革兰氏阴性杆菌, 是 CAG 的主要病原体之一, 长期的 Hp 感染会导致胃黏膜慢性炎症的发生, 甚至发生萎缩性变化, 从而增加致癌的风险<sup>[9]</sup>。同时, Hp 感染改变胃及其附近区域的微生物群落结构, 从而影响整个肠道的菌群平衡。Hp 通过多种机制干扰宿主的免疫反应和炎症反应, 也间接影响肠道菌群的组成和功能。此外, 中医认为 Hp 感染的 CAG 炎症微环境形成与脾胃湿热有关<sup>[10]</sup>。因此, 在治疗 CAG 时, 既要考虑抗 Hp 治疗, 还要改善患者的脾胃湿热状况。

1.2.4 肠道菌群与营养吸收 肠道菌群参与宿主的新陈代谢, 包括碳水化合物、脂类、蛋白质等主要营养物质的分解和合成过程, 对宿主的营养吸收起着至关重要的作用。例如肠道微生物群参与短链脂肪酸(SCFA)的产生, 产生的 SCFA 被肠道细胞吸收, 进入循环系统提供能量给肠道细

胞, 增加肠道上皮细胞的表面积, 提高肠道对营养物质的吸收效率, 同时 SCFA 促进有益菌的增加, 协同改善营养吸收。SCFA 增强肠道上皮细胞的黏附性, 促进黏膜修复和再生, 调节肠道免疫反应, 抑制炎症反应, 从而维持肠道黏膜屏障功能和肠道免疫系统的健康。SCFA 还能够通过影响胰岛素敏感性和脂肪代谢来调节体内能量平衡。因此, 保持肠道菌群的多样性和平衡对保持肠道壁的完整性, 不仅防止有害物质的吸收, 还促进有益营养素的吸收<sup>[11]</sup>。

## 2 中医药调节肠道菌群的理论依据

2.1 中医理论下脾胃观 中医学认为, 脾胃是后天之本, 是气血生化之源, 同时也是精气升降的枢纽<sup>[12]</sup>。脾胃的健康状态直接关系到人体的消化吸收功能, 而肠道作为消化吸收的主要场所, 其菌群结构平衡对于维持人体健康至关重要<sup>[13]</sup>。中医通过脾胃学说来解释和指导肠道疾病的治疗, 强调脾胃与肠道之间的密切关系, 认为脾胃功能正常可以促进肠道菌群的平衡, 从而保持机体功能的健康状态<sup>[14]</sup>。《黄帝内经》等古代文献中已有明确记载, 中医将“大肠小肠皆属于胃”的观点融入其理论体系中<sup>[15]</sup>, 强调胃、大肠、小肠在水谷运化和气血生成中的重要作用。中医认为, 不良的饮食习惯会引起脾胃功能紊乱、气机不畅、湿热湿寒、

体质虚弱以及免疫力减弱等问题,因此,中医认为合理的饮食和情绪管理是维护肠胃健康重要手段之一。

2.2 中药活性成分对肠道菌群的作用 中药活性成分对肠道菌群具有重要的影响作用,首先,中药进入肠道后,其活性成分被肠道微生物群转化为代谢物。这些代谢物可能与原先不同或更强的生物利用度、生物活性或毒性<sup>[16, 17]</sup>。例如,研究验证黄芪提取物在肠道消化过程中,其多糖、皂苷和黄酮的含量显著降低<sup>[18]</sup>,可见肠道微生物群通过将一些中药成分表转化为不同的形态改变其生物活性。此外,中药活性成分通过改变肠道菌群的结构发挥治疗相关疾病的作用。经过相关研究表明黄芪提取物能增加厚壁菌门(Firmicutes)的丰度,降低变形菌门(Proteobacteria)的丰度,并且增加双歧杆菌属(Bifidobacterium)的相对丰度,同时显著降低纺锤链杆菌属(Fusicatenibacter)的相对丰度<sup>[18]</sup>。这些菌群结构的改变有助于改善肠道功能障碍以及相关的病理状况。肠道微生物群还能介导中药中的多种化学物质之间的相互作用,其相互作用有协同作用,也可能有拮抗作用。

### 3 中医药调节肠道菌群治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制

3.1 脑肠肽与肠道菌群的相互作用 脑肠肽是一类在大脑和胃肠道之间传递信号的肽类物质,如胃促生长素、胃泌素、生长抑素和胃动素等物质,调节胃肠功能以及胃黏膜的修复和再生,在CAG的发生发展以及证候分型和疗效评估中具有重要影响作用。有研究表明中医药干预CAG,调控脑肠肽水平,可有效改善CAG症状,减轻胃黏膜炎症和萎缩程度,降低致癌风险<sup>[19]</sup>。肠道菌群是人体肠道内的微生物群落,也是维持脑肠轴平衡的关键因素之一。肠道菌群产生短链脂肪酸、支链氨基酸等代谢产物,通过免疫系统、神经系统等多种途径与大脑进行通信<sup>[20]</sup>。而肠道菌群的组成和功能受到感染、出生方式、抗生素使用等多种因素的影响,间接影响脑肠肽的表达和功能,从而影响CAG的进程<sup>[21]</sup>。

脑肠肽作为一种小分子多肽,通过调节免疫反应、影响炎症过程以及参与神经内分泌途径的调控,影响胃肠功能,参与CAG等疾病的发生和发展<sup>[22]</sup>。研究表明,电针胃经上的穴位可改善胃肠功能,提高细胞免疫功能和红细胞免疫粘附功能的同时也可引起多脑肠肽(如SP和VIP)的变化参与对抗或调节CAG中的炎症反应<sup>[23]</sup>。在CAG进程中脑肠肽不仅作用于胃肠道功能,还可调节炎症介质的产生和清除,调节炎症反应,保护胃黏膜免受进一步损伤,同时还影响全身的代谢和心血管功能。脑肠肽也可通过参与神经内分

泌途径的调控,影响CAG的发展。脑肠轴中的信息交流系统涉及免疫、迷走神经和神经内分泌途径,这些途径的相互作用可能共同调节胃肠道的健康状态。因此,在CAG进程中,脑肠肽可能通过这种复杂的网络体系,调节胃肠道的修复和再生过程,从而影响疾病的长期预后。

3.2 生物活性肽与肠道菌群的相互作用 研究表明,肠道菌群与生物活性肽之间的相互作用是一个双向过程,生物活性肽不仅可以由肠道菌群产生,还能调节肠道菌群的结构,从而影响宿主的健康状态。其相互作用不仅影响着个体的消化系统功能,还可能通过神经内分泌途径影响大脑功能和行为表现。生物活性肽具有促进肠黏膜免疫功能,增加肠绒毛长度,改善肠黏膜结构,增强肠道的屏障功能,降低结肠通透性,提高紧密连接蛋白的表达,从而维持肠道的正常生理功能<sup>[24]</sup>。生物活性肽还可通过调节Th17/Treg平衡,抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路基因的激活,减轻炎症反应<sup>[25]</sup>。肠道菌群也可以通过产生特定的代谢产物或通过影响宿主细胞的功能来响应生物活性肽的存在<sup>[26]</sup>。

3.3 中医理论“肝主疏泄、脾主运化”的应用 中医肝脾论学说认为,肝主疏泄,核心功能是保持全身气机的疏通畅达,调畅情志、促进全身气血水液的正常运行。肝对气机的疏导、畅达与调节作用来调畅血液运行,进而影响情志的变化。而脾主运化,负责食物的消化吸收和气血的生成。而肝脾功能失调可导致肠道菌群失衡,引发多种疾病的发生。经临床研究和动物实验证明肝郁脾虚证与肠道菌群紊乱之间密切相关,疏肝理脾可以改善肠道菌群的结构和丰度<sup>[27]</sup>。肝脏在中医理论中是负责疏泄的重要器官,其主要功能是调节情绪和疏通血液循环,调节肠道内环境的稳定性,影响肠道微生物的组成和活性。当肝气郁结时,会引起胃功能紊乱,导致胃黏膜损伤,进而发展为CAG。因此,通过疏肝可调节肠道菌群结构,改善胃部气机,减轻胃黏膜的炎症和萎缩状态<sup>[28]</sup>。

脾脏在中医理论中承担着小肠泌别清浊及大肠传导功能,维持肠道微生物稳态。脾脏通过其运化功能,不仅能够处理食物中的营养物质,还能通过转输功能将血脂等代谢产物分布到全身,促进肠道微生物群落的平衡<sup>[29]</sup>。脾虚可引起消化吸收功能减弱,肠道菌群紊乱,损伤胃黏膜,加剧CAG的病情。可通过健脾增强胃部的营养供给,调节肠道菌群平衡,促进胃黏膜的修复和再生。例如,采用加味疏肝和胃汤联合健脾助运针法治疗CAG疗效显著,且无不良反应<sup>[30]</sup>。

#### 4 小结

中医认为人体是一个复杂的系统,肠道不仅是消化吸收的场所,也是人体免疫、代谢等多个系统交汇的重要脏器。中医药通过调节肠道菌群,改善肠道菌群结构、增加有益菌、减少致病菌,改善宿主的代谢和免疫功能以及炎症反应,维持肠道微生态平衡,从而发挥其治疗和预防CAG等相关疾病的作用。可见中医药在调节肠道菌群方面具有独特的优势,但是其相关的作用机制尚未研究清楚,而且中医药应用形式多以中药复方组成,其有效成分复杂,不同来源的中药存在差异,阻碍中医药的标准化和质量控制。目前关于中医药调节肠道菌群的研究,大多处于基础研究阶段,缺乏系统评价和随机对照临床试验的支持。因此中医药在调节肠道菌群方面的效果和安全性有待进一步深入研究其作用机制、作用靶点、免疫的相关性和基因改变等方面的内容,才能获得更有力的科学依据,助力中医药在现代医学中的应用和发展。

#### 参考文献:

[1] 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见(2017年, 上海)[J]. 胃肠病学, 2017, 22(11):670-687.

[2] Sipponen P, Maaros HI. Chronic gastritis[J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(6):657-667.

[3] 黄妙灵, 刘序友. 慢性萎缩性胃炎病理改变与幽门螺杆菌感染及血清胃蛋白酶原、胃泌素-17的相关性[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(20):2838-2842.

[4] David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014 Jan 23;505(7484):559-63.

[5] Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. Microorganisms. 2019 Jan 10;7(1):14.

[6] Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. Lancet. 2003 Feb 8;361(9356):512-9.

[7] 张路遥. 血清和胃液胆汁酸谱、胆汁酸与胃微生物间相互作用与胃癌发生发展关系的研究[D]. 中国人民解放军空军军医大学, 2022.

[8] Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune

responses, and inflammatory disease. Immunol Rev. 2017 Sep;279(1):70-89.

[9] Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R, Mantilla A, Torres J. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. Sci Rep. 2014 Feb 26;4:4202.

[10] 孙月明, 黄健, 陈琴, 等. 从脾胃湿热理论探讨幽门螺杆菌相关慢性萎缩性胃炎的炎症微环境[J]. 中医临床研究, 2021, 13(22):64-66.

[11] Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG, Salazar N. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. Front Microbiol. 2016 Feb 17;7:185.

[12] 吕萍, 鲍建敏, 牟重临. 从脏腑的形成论脾胃学说在中医学的核心作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(08):710-713.

[13] 程越, 于漫, 王彩霞. 基于脾胃学说指导下的肠道微生态中医本质探讨[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(08):1946-1949.

[14] 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”[J]. 世界中医药, 2020, 15(20):3062-3064.

[15] 尹涛, 孙睿睿, 何昭璇, 等. 略论“大肠小肠皆属于胃”[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(11):138-140.

[16] 何春慧, 程峰, 陈军, 等. 肠道微生物群在鉴定新型中药活性代谢物和药理机制中的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(08):869-873.

[17] Xu J, Chen HB, Li SL. Understanding the Molecular Mechanisms of the Interplay Between Herbal Medicines and Gut Microbiota. Med Res Rev. 2017 Sep;37(5):1140-1185.

[18] 田雨, 丁艳平, 邵宝平, 等. 黄芪等药食同源类中药作为功能性食品与肠道菌群的相互作用[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(11):2486-2492.

[19] 舒劲, 马国珍, 卢雨蓓, 等. 基于脑肠肽胃促生长素水平探讨制萎扶胃丸对萎缩性胃炎大鼠作用的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(02):230-233+293.

[20] Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of

Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 31;11:25.

[21] J. Cryan, Kenneth J. O’ Riordan et al. “The Microbiota-Gut-Brain Axis..” *Physiological Reviews* (2019).

[22] 刘娅薇, 惠华英, 谭周进. 脑肠轴传输中的胃肠肽类激素 [J]. *世界华人消化杂志*, 2019, 27(16):1007-1012

[23] 高巍, 黄裕新, 陈洪, 赵宁侠, 孙大勇, 张洪新, 王庆莉. 电针对胃经-脑肠肽-免疫网络的调控机制 [J]. *世界华人消化杂志*, 2001, 9(3):279-283

[24] 张海文. 动物源抗菌肽对肠道免疫及物理屏障的影响及其机制研究 [D]. 浙江大学, 2015.

[25] 杨晓宇, 王晔珏, 苏丽娅, 等. 生物活性肽对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群及 Treg/Th17 平衡的影响 [J]. *中华保健医学杂志*, 2022, 24(03):225-228.

[26] 艾红英, 彭富强, 黄娟, 等. 益生菌益生作用的新机制——作为肠道抗菌肽分泌的促进剂 [J]. *中国兽医学报*, 2016, 36(06):1076-1080.

[27] 许亚辉, 吴佳佳, 李杰, 等. 肝郁脾虚证与肠道菌群相关研究 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2018, 20(11):1958-1963.

[28] 吴春玉, 梁国英. 谢晶日教授从“肝脾论”治疗慢性萎缩性胃炎 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2016, 40(03):208-210.

[29] 刘艳莉, 敦泽, 张伊萌, 等. 疏肝行气活血方治疗慢性萎缩性胃炎的临床分析 [J]. *河北中医药学报*, 2018, 33(06):27-29.

[30] 杭照锋. 加味疏肝和胃汤联合健脾助运针法治疗慢性萎缩性胃炎临床研究 [J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(05):176-177.

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81860843); 广西中医药管理局适宜技术开发和推广项目 (ZSY23-36)

#### 作者简介:

吴德坤 (1976- ), 女, 汉族, 广西玉林市人, 副教授, 硕士, 研究方向: 中西医结合防治消化系统疾病。

通讯作者: 唐友明, 男, 教授, 主任医师, 研究方向: 中西医结合防治消化系统疾病。