

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.03.006

思路与方法

中医舌苔的口腔菌群基础及其与肠道菌群的联系

徐天成, 裴丽霞, 陈璐, 吴晓亮, 耿昊, 周俊灵, 顾冬梅, 孙建华*

(南京中医药大学附属医院, 江苏省南京市秦淮区汉中路 155 号, 210029)

摘要 舌诊是中医四诊中较为重要的部分, 而舌苔所对应的口腔菌群变化或与肠道菌群改变具备特征性的对应关系。这种联系的基础在于口腔微生物借助血液或消化道在肠道定植, 或通过免疫系统传递菌群代谢产物而实现。在神经系统疾病、心血管疾病等非消化系统疾病中同样存在, 实质或是微生物与宿主免疫系统的交流, 并参与对宿主和微生物都有利的代谢过程。认为对舌苔-口腔菌群-肠道菌群联系的把握, 体现了中医学整体思维的学科特点。系统而规范化的舌苔-菌群研究工作可能为中医诊断技术的客观化提供更丰富的素材。

关键词 舌诊; 口腔菌群; 肠道菌群; 整体观念

中医临证讲究望、闻、问、切, 而作为其核心及特色之一的舌象, 若通过计算机图形分析、显微镜观察或细菌培养等方式定量观察, 可使其更具客观性。我们曾探讨过肺与大肠相表里的微生态学基础, 并指出菌群在肺-肠联系中所起的作用, 可能是经脉联系肺肠的物质基础^[1]。现代医学多将舌象解释为口腔菌群对舌苔等局部影响的结果, 尚未发现有研究明确指出舌象与肠道菌群的潜在联系, 本文将针对这一问题进行讨论。

1 舌苔的微生态学解释

舌象是人体内疾病的外在表现之一, 正如《丹溪心法·能合脉色可以万全》曰“有诸内者, 必形诸外”。舌象主要包含舌质和舌苔两个部分, 而后者是目前微生态学研究关注的热点之一。中医学认为, 舌苔是铺布在舌背上的苔状物, 禀脾胃之气而生, 由胃津上潮舌背而成。“脾胃之气”或“胃津”都表达了舌苔与胃肠的密切联系, 与微生态学研究的部分成果契合。

1.1 不同舌苔的口腔菌群特异性差异

口腔菌群分为唾液菌群、牙齿菌群等, 舌苔主要成分是丝状乳头分化的角化树及填充其间的细菌等^[2], 微生物与舌苔关系密切, 舌面上每个上皮

细胞至少有 100 个细菌^[3]。由于舌的自洁作用, 正常人的舌苔微生态环境稳定^[4], 稳态破坏后的舌象或具备病理意义。不同菌群结构对应不同的舌象, 而这种对应倘若具备病理学特异性, 或可作为舌象的口腔菌群基础。如对活动性乳糜泻患者与健康者的口咽菌群对比分析提示拟杆菌门、变形菌门等存在显著差异^[5]。菌群共生关系可能反映了舌苔辨证的科学内涵, 口腔作为消化道的入口, 其菌群特征可作为疾病预警标志^[6], 可进一步应用于临床并增强中医舌诊的客观性。

1.2 舌苔的客观性与临床价值

舌诊作为望诊的重点内容, 是获取中医临床辨证论治所需客观指标的重要方法^[7], 舌诊的客观化亦是中医现代研究的方向之一。以葛根芩连汤治疗湿热证糖尿病的研究中发现, 梭杆菌和链球菌水平变化与疗效密切相关, 其变化可作为疗效评估的微生物指标^[8]。苔色差异菌群比苔质差异菌群改变更多, 提示苔色更易受菌群结构变化影响, 如黄苔慢生根瘤菌科和酸代尔夫特菌属相对丰度均显著高于白苔。酸代尔夫特菌为需氧革兰阴性杆菌, 是常见机会感染菌^[9], 慢生根瘤菌科则与肺炎发病相关^[10], 提示黄苔与机会感染相关。研究舌苔微生态的组成变化, 可发现疾病与舌象及舌苔微生态之间的变化规律^[11]。当疾病导致舌部菌群改变时, 舌象也随之改变^[12], 不同疾病所示相同舌苔的细

基金项目: 国家自然科学基金(81473748, 81804193)

* 通讯作者: drjhsun@sina.com

菌比例不同,舌苔菌群密集度、多样性对特定疾病形成有重要意义^[3]。上述研究表明,舌象尤其是舌苔,是消化道微生态变化的直观体现,并能不断地、可重复地被现代化研究手段较为客观地记录和证实,可能蕴含着更深层次的普遍性科学规律。

2 肠道菌群与口腔菌群密切联系

2.1 特定病种的口腔菌群-肠道菌群联系

我们认为,口腔菌群可作为舌苔的物质基础。有研究显示,脾虚湿盛泄泻患者存在肠道和舌部微生态异常,且二者具有相关性,治疗后临床症状、舌部菌群异常与肠道微生态失调同步改善,即舌象改变、临床症状与肠道微生态失调相关^[4]。另有研究证实,口腔微生物的变化可成为某些全身疾病的微生物学指征^[5]。以舌苔变化为客观表征的口腔菌群-肠道菌群联系有更多的临床例证,详见表 1。

基于特定病种及其特定证型解释舌苔背后的特异性信号通路,可进一步从分子水平论证舌苔变化的客观性。上述研究结果证明,口腔菌群-肠道菌群的联系主要包含口腔微生物借助血液或消化道在肠道定植实现的直接物理联系,或通过免疫系统传递菌群代谢产物而实现口-肠的联系。

2.2 广义上的口腔菌群-肠道菌群联系

神经系统疾病、妇科疾病、心血管疾病、内分泌疾病等与口腔微生物群间的联系均已得到证实^[6]。有研究发现,在神经系统疾病患者脑部样本中发现了口腔厌氧菌^[3],口腔厌氧杆菌具核梭杆菌等的抗体,与被观察者 10 年后的认知缺陷相关^[4];牙周病相关的核梭杆菌可通过血液传播到胎盘并导致不良妊娠结局^[5]。因此,我们可初步认为,特定疾病对应的口腔菌群特异性差别,成为

中医舌苔的物质基础,广义上的口腔菌群-肠道菌群联系为舌诊的科学性提供了有力证明。

3 舌苔与肠道菌群的潜在关联

现代医学经历了以机械论分解人体而认识其功能的过程,将事件分解为线性因果链,将生物过程还原为从无生命自然界获知的规律^[6]。而在对菌群的研究中却体现出了整体思维的特征:构成微生物生态系统的子系统都有独立性,但它们之间又有着相互关联的整体性,共同组成并影响着整个微生物生态系统的总体特征^[7]。微生物和宿主间有益相互作用的核心之一是微生物与宿主免疫系统的交流,并参与对宿主和微生物都有利的代谢过程^[8]。以客观、定量的科学数据反映舌苔动态变化的病理生理学,阐明舌苔形成的科学内涵和分子机理,是舌诊客观化研究的重要课题。同其他微生物生态系统中的微生物一样,舌面微生物与宿主相互依赖和制约^[9]。舌苔-口腔菌群-肠道菌群的联系则是这一关系的直观表现。

Jackson 等^[10]研究显示,单个菌群标志物大多在多种疾病或并存病中呈现一致相关性,提示特定菌群标志物的变化可反映整体健康。对特定种类舌象的改变作用,可能并非局部直接作用,而是整体调节作用^[11]。口腔及胃肠道的微生物系统虽是各自独立的,但也互相依存和影响。口腔-胃在人体内形成了微生物共生的微环境^[12],进一步支持了舌苔-口腔菌群-肠道菌群的联系。口腔菌群是中医舌苔的物质基础,而肠道菌群与口腔菌群的广泛联系,则为舌苔与肠道菌群的关联提供桥梁,其背后的核心原理可用中医的整体观念佐证。中医四诊八纲是以整体为出发点探讨人体平衡和失衡间的转化关系,生态学可能是打开中医学奥秘的关键点^[13]。

表 1 口腔菌群与肠道菌群联系临床例证

联系内容	菌群变化	联系方式	具体机制	结论
口腔菌群-食道癌	普氏菌属、链球菌属等增多; 劳特罗普氏菌属、布雷德菌属等减少 ^[14]	牙龈卟啉单胞菌在食道定植, 诱发食道鳞状细胞癌 ^[15]	牙龈卟啉单胞菌分泌赖氨酸特异性牙龈蛋白酶影响癌症发生 ^[16]	牙周炎患者食道鳞状细胞癌转移的发生率明显高于非牙周炎患者 ^[17]
口腔菌群-肝硬化	肠杆菌科、肠球菌科增多, 以口腔移位到肠道的唾液链球菌为代表 ^[18]	口腔微生物侵入肠道, 引起肠道菌群失衡 ^[19]	牙龈卟啉单胞菌侵入肠道, 改变肠道菌群, 增加肠黏膜通透性, 致肠道菌群向肝脏扩散 ^[20]	口腔微生物具有侵入肠道的能力, 并可促进肝硬化发生 ^[21]
口腔微生态-结直肠癌	核梭杆菌增多 ^[22]	口腔微生物代谢产物借助体循环使人体处于低度炎症状态 ^[23]	Fap2 蛋白与 T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域受体作用, 抑制免疫细胞活性 ^[24]	通过消化道和血液途径, 具核梭杆菌对结直肠癌产生影响 ^[25]
口腔菌群-胰腺癌	牙龈卟啉单胞菌、放线杆菌增多, 纤毛菌属减少 ^[26]	免疫系统联系了口腔中牙龈卟啉单胞菌和胰腺癌 ^[27]	牙龈卟啉单胞菌及血清中牙龈卟啉单胞菌抗体与胰腺癌转移相关 ^[28]	血清中含抗牙龈卟啉单胞菌抗体较高者患癌风险高, 含口腔共生菌抗体多者风险低 ^[29]

4 讨论

舌诊对中医临床发挥着重要的指导作用,而舌诊的客观化、定量化研究有待进一步深入。以舌苔菌群变化较为客观地描述中医舌诊的部分内容,是一种可行的方式。而相关研究在细致梳理不同类型舌苔对应局部菌群变化时,或需要更加充分地将中医学的整体观念融入其中,并非孤立地用口腔局部的菌群结构变化来作为舌苔改变的唯一依据。进一步结合现代科学关于肠道菌群或微生物生态学的研究成果,关注舌苔菌群变化背后的深层次原因。本文所阐述的舌苔菌群与肠道菌群的联系,或可作为患者体征与脏腑病变联系的物质基础之一,以非主观性的具体菌群变化及其远部联系来说明中医学部分概念的科学性,从而促进中医理论对现代医学知识的吸纳。

参考文献

- [1] 徐天成,吴晓亮,裴丽霞,等. 肺与大肠相表里的微生物学解释 [J]. 中国微生物学杂志, 2018, 30(1): 100-103.
- [2] 陈颖,张君. 舌苔脱落细胞研究概况 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(6): 206-208.
- [3] YAE GAKI K, COIL JM. Examination, classification, and treatment of halitosis, clinical perspectives [J]. J Can Dent Assoc, 2000, 66(5): 257-261.
- [4] 刘玉静,肖婷婷,周俊琴,等. 肺病患者厚腻苔与微生物的相关性研究 [J]. 河北中医, 2015, 37(4): 510-512.
- [5] IAFFALDANO L, GRANATA I, PAGLIUCA C, et al. Oropharyngeal microbiome evaluation highlights *Neisseria* abundance in active celiac patients [J]. Sci Rep, 2018, 8: 11047. doi: 10. 1038/s41598-018-29443-1.
- [6] 徐欣,何金枝,周学东. 口腔微生物群落在口腔与全身疾病预警中的作用 [J]. 华西口腔医学杂志, 2015, 33(6): 555-560.
- [7] 卢林,杨景云. 中医舌诊与微生物 [C] // 公众营养与发展中心. 第三届中国营养产业高层论坛论文集. 北京: 公众营养与发展中心, 2007: 37-38.
- [8] 郭亚芳,陆红,曾艺鹏,等. 经方葛根芩连汤对湿热型糖尿病的口腔微生物学的研究 [J]. 四川中医, 2017, 35(11): 105-108.
- [9] XU H, DAVIES J, MIAO V. Molecular characterization of class 3 integrons from *Delftia* spp [J]. J Bacteriol, 2007, 189(17): 6276-6283.
- [10] SIQUERIA FM, PEREZWOHLFEIL E, CARVALHO FM, et al. Microbiome overview in swine lungs [J]. PLoS One, 2017, 12(7): e0181503.
- [11] 李伟,孙悦,王河宝,等. 中医舌苔微生物生态研究概况 [J]. 江西中医药, 2016, 47(11): 65-68.
- [12] 杨景云,杨继新. 中医药微生物生态学的研究现状 [J]. 中国微生物学杂志, 2003, 15(1): 1-3.
- [13] 王冰,丁璐,关徐涛,等. 食管癌黄厚腻苔与舌苔微生物相关性研究 [J]. 中医学报, 2016, 31(2): 167-170.
- [14] 卢林,刘伦翠,海艳洁,等. 双歧三联活菌制剂对脾虚湿盛泄泻患者肠道及舌部微生物生态影响的研究 [J]. 牡丹江医学院学报, 2008, 29(4): 27-29.
- [15] 王慧雯,李莉,李福凤,等. 慢性萎缩性胃炎患者舌苔菌群的特异性菌属分析 [J]. 中国微生物学杂志, 2018, 30(5): 497-501.
- [16] BABA Y, IWATSUKI M, YOSHIDA N, et al. Review of the gut microbiome and esophageal cancer: Pathogenesis and potential clinical implications [J]. Ann Gastroenterol Surg, 2017, 1(2): 99-104.
- [17] MUTO M, HITOMI Y, OHTSU A, et al. Acetaldehyde production by non-pathogenic *Neisseria* in human oral microflora: implications for carcinogenesis in upper aerodigestive tract [J]. Int J Cancer, 2000, 88(3): 342-350.
- [18] POMOWSKI A, USÓN I, NOWAKOWSKA Z, et al. Structural insights unravel the zymogenic mechanism of the virulence factor gingipain K from *Porphyromonas gingivalis*, a causative agent of gum disease from the human oral microbiome [J]. J Biol Chem, 2017, 292(14): 5724-5735.
- [19] NASROLLAHZADEH D, MALEKZADEH R, AGHCHELI K, et al. Gastric atrophy and oesophageal squamous cell carcinoma: possible interaction with dental health and oral hygiene habit [J]. Br J Cancer, 2012, 107(5): 888-894.
- [20] ZHANG Z, ZHAI H, GENG J, et al. Large-scale survey of gut microbiota associated with MHE Via 16S rRNA-based pyrosequencing [J]. Am J Gastroentero, 2013, 108(10): 1601-1611.
- [21] QIN N, YANG F, LI A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis [J]. Nature, 2014, 513(7516): 59-64.
- [22] ARIMATSU K, YAMADA H, MIYAZAWA H, et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota [J]. Sci Rep, 2014, 4: 4828. doi: 10. 1038/srep04828.
- [23] RIORDAN SM, WILLIAMS R. Gut flora and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis [J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1140-1142.
- [24] YASUHIKO K, YUMI S, TAKUMA H, et al. Patients with colorectal cancer have identical strains of *Fusobacterium nucleatum* in their colorectal cancer and oral cavity [J]. Gut, 2018. https://gut.bmj.com/content/early/2018/06/22/gutjnl-2018-316661. doi: 10. 1136/gutjnl-2018-316661.
- [25] TNY K, WANG X, NAKATSU G, et al. Association between bacteremia from specific microbes and subsequent

- diagnosis of colorectal cancer [J]. *Gastro*, 2018, 155 (2): 383-390.
- [6] GUR C, IBRAHIM Y, ISAACSON B, et al. Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack [J]. *Immunity*, 2015, 42(2): 344-355.
- [7] ZHANG S, CAI S, MA Y. Association between *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: progress and future directions [J]. *J Cancer*, 2018, 9(9): 1652-1659.
- [8] FAN XZ, ALEKSEYENKO AV, WU J, et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study [J]. *Gut*, 2018, 67(1): 120-127.
- [9] MICHAUD DS, IZARD J, WILHELM-BENARTZI CS, et al. Plasma antibodies to oral bacteria and risk of pancreatic cancer in a large European prospective cohort study [J]. *Gut*, 2013, 62(12): 1764-1770.
- [10] AHN J, SEGERS S, HAYES RB. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* serum antibody levels and orodigestive cancer mortality [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(5): 1055-1058.
- [11] ATANASOVA KR, YILMAZ ÖZLEM. Prelude to oral microbes and chronic diseases: past, present and future [J]. *Microbes Infect*, 2015, 17(7): 473-483.
- [12] GAO L, XU TS, HUANG G, et al. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 488-500.
- [13] RIVIERE GR, RIVIERE KH, SMITH KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease [J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2002, 17(2): 113-118.
- [14] SPARKS SP, STEFFEN MJ, SMITH C, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimer's Dement*, 2012, 8(3): 196-203.
- [15] HAN YW, FARDINI Y, CHEN C, et al. Term stillbirth caused by oral *Fusobacterium nucleatum* [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115(2 Pt 2): 442.
- [16] L·贝塔兰菲. 一般系统论 [M]. 秋同, 袁嘉新, 译. 北京: 社会科学文献出版社, 1987: 129.
- [17] 强星宇, 张国成. 浅析中医理论与微生态学 [J]. *陕西中医*, 2006, 27(10): 1249-1250.
- [18] QUIGLEY EM. Gut bacteria in health and disease [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2013, 9(9): 560-569.
- [19] 张莉, 张军峰, 詹臻. 舌苔形成机理的“组学”研究 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(6): 1464-1466.
- [20] JACKSON MA, VERDI S, MAXAN ME, et al. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 2655. doi: 10.1038/s41467-018-05184-7.
- [21] 付肖岩, 劳绍贤, 黄志新, 等. 慢性腹泻脾胃湿热证与舌苔微生态关系的研究 [J] // 中国中西医结合学会. 中国中西医结合学会第十五次全国消化系统疾病学术研讨会论文汇编. 北京: 中国中西医结合学会, 2003: 201-203.
- [22] 赵雯红, 肖颖, 王文举, 等. 以人体微生态学诠释浊毒理论的内涵 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(3): 185-190.
- [23] 魏曦. 微生态学刍议 [J]. *中国微生态学杂志*, 1989, 1(1): 4-5.

Oral Flora Basis of Traditional Chinese Medicine Tongue Coating and Its Relationship with Intestinal Flora

XU Tiancheng, PEI Lixia, CHEN Lu, WU Xiaoliang, GENG Hao, ZHOU Junling, GU Dongmei, SUN Jianhua

(Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029)

ABSTRACT Tongue diagnosis is an important part of the four diagnosis of traditional Chinese medicine (TCM), and the oral flora corresponding to the tongue coating has a characteristic correspondence with the changes of intestinal flora. The basis for this connection is that oral microbes are colonized in the intestine by blood or digestive tract, or by transferring the flora metabolites through the immune system. It also exists in non-digestive diseases such as nervous system diseases and cardiovascular diseases, and the essence or the microbe communicates with the host immune system and participates in metabolic processes beneficial to both the host and the microorganism. It is believed that the grasp of the relationship between the intestinal flora of the oral flora of the tongue coating reflects the disciplinary characteristics of the overall thinking of Chinese medicine. The systematic and standardized study of the sphagnum flora may provide more abundant materials for the objectification of TCM diagnostic techniques.

Keywords tongue diagnosis; oral flora; intestinal flora; overall concept

(收稿日期: 2018-08-21; 修回日期: 2018-10-14)

编辑: 贾维娜