

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.06.011

临床研究

健脾养胃方加减对胃癌化疗患者肠道菌群的影响

吴娟¹, 滕钰浩², 董伟¹, 王瑞平², 詹臻¹, 张军峰^{*}

(1. 南京中医药大学医学与生命科学学院, 江苏省南京市仙林大道 138 号, 210023; 2. 江苏省中医院)

摘要 目的 探讨健脾养胃方加减辅助胃癌化疗的肠道微生态学机制。方法 根据临床意愿将 90 例胃癌患者分为观察组 51 例和化疗组 39 例, 另设 63 例健康体检者作为对照组。化疗组按照美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南标准化疗方案进行化疗, 观察组在化疗组的基础上给予健脾养胃方加减口服, 每日 1 剂。两组均治疗 3 个月, 并完成 3 次化疗。治疗前后进行生活质量评分, 治疗后基于 16S rRNA 基因进行高通量测序粪便菌群。结果 观察组治疗后生活质量评分降低 ($P < 0.05$), 化疗组治疗后生活质量评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 且观察组治疗后生活质量评分显著低于化疗组 ($P < 0.05$)。各组肠道菌群多样性差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。化疗组肠道菌群 Chao 和 Ace 显著低于对照组 ($P < 0.05$), 观察组肠道菌群 Chao 和 Ace 显著高于化疗组 ($P < 0.05$)。与化疗组比较, 观察组共生菌门相对丰度显著降低 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 观察组和化疗组梭菌目、反刍球菌科、普雷沃菌属 7、反刍球菌属的相对丰度均显著下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而脱硫弧菌目、共生菌目、脱硫弧菌科、共生菌科、锥杆菌属的相对丰度均显著升高 ($P < 0.01$); 与化疗组比较, 观察组共生菌目、共生菌科、反刍球菌属、毛螺菌科 NK4A136 组、锥杆菌属的相对丰度均显著下降 ($P < 0.05$), 而毛螺菌科 NK4A136 组的相对丰度显著升高 ($P < 0.05$)。结论 健脾养胃方加减能够逆转胃癌患者化疗导致的肠道菌群变化, 从而提高患者生活质量。

关键词 胃癌; 健脾养胃方加减; 化疗; 肠道菌群; 生活质量

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤, 化疗是胃癌的主要治疗手段之一, 但恶心、呕吐等毒副作用导致患者生活质量严重下降。中医药具有整体观和辨证论治特色, 在胃癌综合治疗中的作用日益受到重视^[1]。前期临床研究证实, 健脾养胃法辨证论治辅助胃癌化疗, 可以增进食欲、改善症状、增强体质、减毒增效、提高免疫力和抗病能力、提高生活质量、延长带瘤生存时间^[2-3]。现代研究认为, 脾胃虚弱与肠道菌群关系密切, 肠道菌群可显著影响消化功能^[4]。先天遗传和后天环境获得的微生物群落格局是维持正常生命活动的两个关键因素, 从环境获得的微生物群落与中医后天脾胃理论相合, 成为中医重大理论问题而受到众多学者的关注^[5-6]。因此, 本研究观察了健脾养胃法辅助化疗对胃癌患者肠道菌群的影响, 以期理解健脾养胃

法有效辅助胃癌化疗提供新的视角。

1 临床资料

1.1 纳入标准

胃癌患者纳入标准: 1) 经临床病理确诊的胃癌化疗患者; 2) 预计生存期 3 个月以上, Karnofsky 评分 ≥ 60 分^[7]; 3) 患者签署知情同意书。

健康体检者纳入标准: 与胃癌患者按年龄性别进行匹配, 其中年龄相差 ≤ 5 岁。

1.2 排除标准

胃癌患者排除标准: 1) 合并严重心、肝、肾和造血系统损害者; 2) 精神病患者。

健康体检者排除标准: 血清肿瘤标记物异常。

1.3 一般资料

纳入 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在江苏省中医院肿瘤内科招募胃癌住院化疗患者。根据临床意愿将胃癌患者分为观察组和化疗组, 为了排除年龄、性别的干扰, 本研究对观察组和化疗组按照年

基金项目: 国家自然科学基金(81473458, 81473593); 国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2015089)

* 通讯作者: zhangjunfeng5_5@163.com, (025) 85811925

龄、性别进行匹配,纳入胃癌患者 90 例,其中化疗组 39 例,观察组 51 例。化疗组中男 31 例,女 8 例;年龄 (64.8 ± 8.8) 岁;病程 7 (6~10) 个月;接受手术 26 例,未手术 13 例。观察组中男 43 例,女 8 例;年龄 (65.4 ± 8.6) 岁;病程 6 (3~10) 个月;接受手术 38 例,未手术 13 例,两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。另选 63 例健康体检者作为对照组,其中男 49 例,女 13 例,年龄 (63.4 ± 9.2) 岁,与观察组、化疗组比较,性别、年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经江苏省中医院伦理委员会批准,批件号: 2015NL-016-01。

2 方法

2.1 治疗方法

化疗组胃癌患者按照美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南^[8] 标准化疗方案进行。观察组在化疗组的基础上给予健脾养胃方加减。健脾养胃基本方组成: 党参 15 g, 麸炒白术 10 g, 茯苓 10 g, 山药 15 g, 薏苡仁 20 g, 陈皮 6 g, 木香 10 g, 当归 10 g, 白芍 10 g, 菝葜 30 g, 石见穿 30 g, 炙甘草 3 g。根据临床辨证进行加减: 脾胃虚寒见腹冷便溏者, 加炮姜炭 3 g, 肉豆蔻 5 g, 补骨脂 10 g; 肝胃郁热见灼热泛酸者, 加黄连 3 g, 吴茱萸 1.5 g, 煅瓦楞子 (先煎) 30 g; 胃阴不足见嘈杂脘痛者, 加北沙参 15 g, 麦冬 12 g, 炙乌梅 5 g; 痰瘀凝滞见咽喉哽噎者, 加法半夏 10 g, 威灵仙 15 g, 急性子 10 g; 气滞血瘀见肝转移或胁痛者, 加三棱 10 g, 莪术 10 g, 水蛭 5 g; 肝气犯胃见脘腹胀满者, 加苏梗 10 g, 制香附 10 g, 砂仁 (后下) 3 g; 肠腑燥结见大便秘结者, 加火麻仁 15 g, 瓜蒌 15 g, 槟榔 10 g; 癌毒流窜见骨质疼痛者, 加蜈蚣 2 条, 续断 15 g, 金狗脊 15 g。每日 1 剂, 每剂中药煎煮 2 次和匀, 取药液共 450 ml 左右, 于 9:00、15:00、20:00 各口服 1 次, 每次约 150 ml。化疗组和观察组均治疗 3 个月, 并完成 3 次化疗。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 肠道菌群检测 化疗组和观察组治疗 3 个月后收集胃癌患者粪便, 同期收集对照组粪便, -80°C 保存。肠道菌群: 利用土壤 DNA 提取试剂盒 (Omega Bio-tek, Norcross, GA, USA, 批号: D5625-2) 提取粪便 DNA, 1% 琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 质量, 利用细菌 16S rRNA 基因可变区 V3-V4 通用引物 338F (5'-ACTCCTACGGGAGGCAG-

CA-3') 和 806R (5'-GGACTACHVGGGTWTCTA-AT-3'), PCR 仪 (GeneAmp[®] 9700 型, ABI 公司) 扩增, 2% 琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 产物, AxyPrepDNA 试剂盒 (AXYGEN 公司, 批号: ASJ0015) 回收 PCR 产物, QuantiFluor[™]-ST 蓝色荧光定量系统 (Promega 公司) 进行 DNA 定量分析, 构建 Illumina PE250 文库, 利用 Illumina HiSeq 平台进行高通量测序。

2.2.2 生活质量评分 采用肿瘤患者生活质量评分表^[9-10], 包括食欲减退、食量、精神、胃气上逆、睡眠、疲乏、疼痛、家庭理解与配合、同事的理解与配合、自身对癌症的认识、对治疗的态度、日常生活、治疗副作用、面部表情等条目, 每个条目设定 4 或 5 个等级, 患者评分越高提示生活质量越低。治疗前后对观察组和化疗组进行生活质量评分。

2.3 生物信息学和统计学方法

对高通量测序获得的序列进行质控和过滤, 按照 97% 相似性建立菌群可操作单元 (operational taxonomic unit, OTU), 16S rRNA 基因数据库进行比对, 对 OTU 进行注释, 分类单元包括门、纲、目、科、属、种, 采用 Visual Genomics 1.3.4 软件 (上海盈飞生物技术公司, <http://www.vgenomics.cn/>) 进行菌群生物信息学分析等。采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料 (如年龄、多样性指数、菌群相对丰度等) 进行非参数检验, 两组比较分析采用 Mann-Whitney U 检验, 多组比较分析采用 Kruskal-Wallis H 检验; 计数资料进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后生活质量比较

表 1 示, 与治疗前比较, 观察组治疗后生活质量评分降低 ($P < 0.05$), 化疗组治疗后生活质量评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 且观察组治疗后生活质量评分显著低于化疗组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组胃癌患者治疗前后生活质量评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
化疗组	39	79.83 $\pm$ 17.24	74.22 $\pm$ 16.43
观察组	51	75.34 $\pm$ 16.61	67.52 $\pm$ 15.14 ^{*Δ}

注: 与本组治疗前比较, $* P < 0.05$; 与化疗组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.2 各组受试者肠道菌群 alpha 多样性指标比较

肠道菌群检测获得序列平均长度为 432 bp, 平

均每个样本获得序列数量 (50509 ± 5770) 条有效序列, 测序深度累积曲线如图 1, 表明样本测序深度达到饱和, 本研究人群能够表征肠道菌群的结构状态。

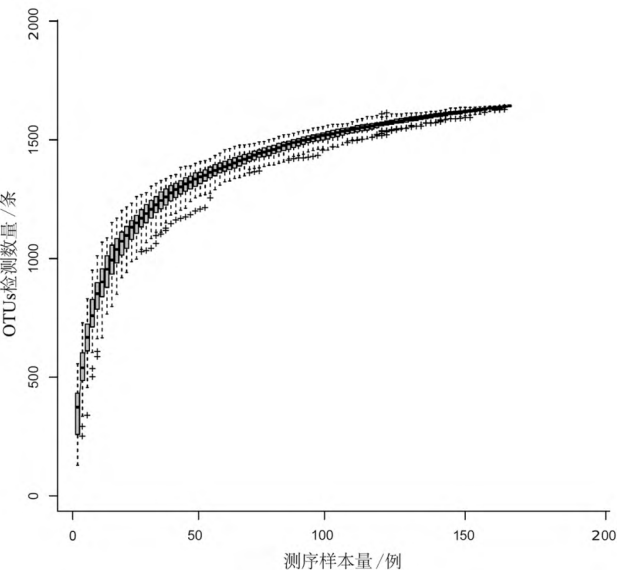


图 1 肠道菌群检测的累积曲线

菌群 alpha 分析可以反映菌群的丰富度和多样性, 反映菌群丰富度的指数有 Chao 和 Ace, 反映菌群多样性的指数有 Shannon 和 Simpson。表 2 示, 化疗组肠道菌群 Chao 和 Ace 显著低于对照组 ($P < 0.05$), 观察组肠道菌群 Chao 和 Ace 显著高于化疗组 ($P < 0.05$), 观察组与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 各组肠道菌群的 Shannon 和 Simpson 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结果提示, 化疗可以显著降低胃癌患者肠道菌群的丰富度, 而健脾养胃方加减可以恢复化疗胃癌患者的肠道菌群丰富度。

表 2 化疗组和观察组胃癌患者及对照组受试者治疗后肠道菌群 alpha 多样性指数比较 [M (Q25 ~ Q75)]

组别	例数	Ace	Chao	Shannon	Simpson
对照组	63	469.2 (383.3, 539.4)	456.7 (394.5, 522.7)	3.449 (2.896, 3.694)	0.079 (0.058, 0.131)
化疗组	39	348.8 (247.0, 493.0) Δ	351.2 (273.2, 490.0) Δ	3.499 (2.983, 3.648)	0.068 (0.053, 0.109)
观察组	51	436.9 (339.4, 558.8) *	428.6 (341.3, 545.6) *	3.550 (3.153, 3.808)	0.071 (0.047, 0.100)

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与化疗组比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 化疗组和观察组胃癌患者及对照组受试者治疗后肠道菌群门水平相对丰度比较 [% , M (Q25 ~ Q75)]

组别	例数	坚壁菌门	拟杆菌门	变形菌门	放线菌门	梭杆菌门	共生菌门
对照组	63	72.23 (58.70, 83.38)	7.98 (2.61, 16.28)	4.23 (1.53, 11.90)	3.03 (0.92, 6.37)	0.00 (0.00, 0.02)	0.00 (0.00, 0.01)
化疗组	39	54.52 (39.45, 67.68) **	13.14 (5.08, 32.08) *	12.57 (5.73, 22.00) **	1.69 (0.73, 2.80)	0.02 (0.01, 0.24) **	0.05 (0.00, 0.31) **
观察组	51	62.72 (50.17, 75.28) **	15.06 (7.47, 30.85) **	8.89 (3.54, 18.43) *	1.57 (0.82, 2.78) *	0.02 (0.00, 0.30) **	0.01 (0.00, 0.02) **

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与化疗组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta \Delta P < 0.01$

3.3 各组受试者肠道菌群结构比较

根据序列比对注释 OTUs, 本研究人群肠道中存在的已知菌包括 17 个门、26 个纲、55 个目、92 个科、331 个属。其中, 肠道优势菌门 (相对丰度 $> 0.1\%$) 包括拟杆菌门、坚壁菌门、变形菌门、柔壁菌门、放线菌门、疣微菌门。表 3 示, 各组坚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、梭杆菌门、共生菌门差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 化疗组坚壁菌门、放线菌门相对丰度显著降低, 拟杆菌门、变形菌门、梭杆菌门、共生菌门相对丰度显著升高 ($P < 0.05$)。与化疗组比较, 观察组共生菌门相对丰度显著降低 ($P < 0.05$)。

为了探索健脾养胃方加减对肠道菌群的影响, 采用了线性判别分析效应 (linear discriminant analysis, LDA), 从门到属水平分析健脾养胃法辅助胃癌化疗的潜在标志菌群或者靶菌群。LDA 分析用于区别两个或两个以上生物条件 (或者是类群), 采用线性判别分析来估算每个组分 (物种) 丰度对差异效果影响的大小。对照组的标志肠道菌群包括栖热杆菌属、毛螺菌科 NK4A136 组、反刍球菌属、坚壁菌门、反刍球菌科、梭菌目梭菌属 7 个分类单元。化疗组的标志性肠道菌群包括芽孢杆菌目、假单胞菌属、锥杆菌属、共生菌门、共生菌纲、共生菌目、共生菌科、脱硫弧菌目、脱硫弧菌科、 δ -变形菌纲 10 个分类单元, 而观察组的标志肠道菌群为普雷沃菌属 7。结果提示普雷沃菌属 7 的相对丰度升高可能与健脾养胃方加减辅助胃癌化疗相关。

表 4 示, 采用 Kruskal-Wallis H 检验分析对照组、化疗组和观察组标志菌群的相对丰度差异, 除

表 4 化疗组和观察组胃癌患者及对照组受试者治疗后肠道标志菌比较 [% , M (Q25 ~ Q75)]

组别	例数	梭菌目	脱硫弧菌目	共生菌目	脱硫弧菌科	共生菌科
对照组	63	63.79(49.61,77.51)	0.04(0.00,0.14)	0.00(0.00,0.01)	0.04(0.00,0.14)	0.00(0.00,0.01)
化疗组	39	30.56(19.23,43.16) **	0.27(0.15,0.78) **	0.05(0.00,0.31) **	0.27(0.15,0.78) **	0.05(0.00,0.31) **
观察组	51	41.71(26.55,48.55) **	0.12(0.03,0.57) **	0.01(0.00,0.02) **△	0.12(0.03,0.57) **	0.01(0.00,0.02) **△
组别	例数	反刍球菌科	普雷沃菌属 7	毛螺菌科 NK4A136 组	反刍球菌属	锥杆菌属
对照组	63	33.12(20.70,51.46)	0.00(0.00,0.00)	0.40(0.08,1.28)	0.50(0.05,1.72)	0.00(0.00,0.00)
化疗组	39	12.88(5.97,21.48) **	0.01(0.00,0.12) **	0.04(0.00,0.16) **	0.13(0.01,0.39) **	0.02(0.00,0.17) **
观察组	51	18.38(10.15,31.76) **	0.00(0.00,0.03) **	0.15(0.01,0.52) **△	0.04(0.01,0.16) **△	0.00(0.00,0.01) **△

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与化疗组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta \Delta P < 0.01$

了坚壁菌门和共生菌门(表 3)外,还发现 3 个目、2 个科、4 个属差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。进一步采用 Mann-Whitney U 检验,结果显示:与对照组比较,观察组和化疗组的菌群变化具有一致性,其中,梭菌目、反刍球菌科、普雷沃菌属 7、毛螺菌科 NK4A136 组、反刍球菌属的相对丰度均显著下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而脱硫弧菌目、共生菌目、脱硫弧菌科、共生菌科、锥杆菌属的相对丰度菌显著升高 ($P < 0.01$);与化疗组比较,观察组共生菌目、共生菌科、反刍球菌属、锥杆菌属的相对丰度菌显著下降 ($P < 0.05$),而毛螺菌科 NK4A136 组的相对丰度显著升高 ($P < 0.05$),提示健脾养胃能够通过逆转化疗导致的肠道菌群变化而发挥疗效。

4 讨论

人类肠道聚居着地球上最复杂的微生物群,这些微生物群在人类健康和疾病中发挥重要的功能,是人类生物学和生理学的重要组成部分,与人类共同进化,被称为人类第二基因组,与中医“脾乃后天之本”理论相符^[1]。脾胃病的主要病理特点为运化失司、清阳不升,以致水谷不化、津液失运,临床主要表现为消化系统功能异常。临床研究发现,肠道菌群失调是脾虚证的重要特征^[4],越来越多的研究认为肠道菌群与中医理论中“脾”的生理功能密切相关^[12]。另外,临床研究发现,调节肠道菌群结构可促进肝移植术后、肝硬化的肝功能恢复^[13-15],符合“知肝传脾,当先实脾”的思想。这些研究结果提示,肠道菌群可能是健脾治疗的关键靶点,也是脾功能的关键执行者。因此,基于肠道菌群大数据研究中医藏象的生物学本质,可为理解中医临床复杂现象提供科学依据^[16]。

化疗药物在发挥抗肿瘤治疗中,除了杀伤快速增殖的肿瘤细胞外,还会抑制增殖旺盛的免疫细胞和胃肠道上皮细胞,造成骨髓抑制和胃肠道黏膜损

伤,引起免疫功能低下和肠道菌群失调,如肺癌患者和胃癌铂类药物化疗后肠道菌群多样性和丰富度均显著下降^[17],本研究也发现化疗组肠道菌群丰富度显著下降。化疗可以抑制中晚期胃癌患者肠道正常菌群生长而导致肠道菌群失调,益生菌干预可以抑制肠道菌群失调,降低化疗不良反应^[18]。本研究结果显示,健脾养胃方加减辅助恶性肿瘤化疗能够提高患者生活质量,与前期研究结果^[2]一致。研究发现,脾虚证与消化功能降低、植物神经功能紊乱、免疫功能低下、血液动力降低、酶活性改变、代谢功能改变、基因变异等相关^[19-21]。近年来研究认为,中医证候表型与肠道菌群相关^[21],特别是脾虚证^[22]。据此推测健脾养胃方加减辅助胃癌化疗能够降低化疗副作用程度和化疗不良反应,提高患者的生活质量,可能与改变肠道菌群有关。

基于非培养依赖的 16S rRNA 基因高通量测序检测肠道菌群,结果发现胃癌化疗患者的肠道菌群发生显著变化,健脾养胃方加减治疗则能够改善共生菌目、共生菌科、反刍球菌科、毛螺菌科 NK4A136 组、锥杆菌属的相对丰度,更接近对照组的相对丰度。共生菌科是重要的产甲烷菌,与肠道产气相关^[23]。本研究中观察组肠道共生菌科相对丰度显著低于化疗组,提示健脾养胃方加减可以抑制肠道产气菌群的大量繁殖,从而避免肠道胀气。前期研究^[24]发现,膳食纤维饮食可增加梭菌目的相对丰度,而反刍球菌科和毛螺菌科是梭菌目的优势菌科,参与膳食纤维的消化代谢,激活碳水化合物酶、糖转运等代谢途径,反刍球菌科和毛螺菌科被认为是维持肠道健康的关键菌群。而在克罗恩肠炎患者肠道中,反刍球菌科和毛螺菌科 NK4A136 组相对丰度显著下降^[25]。本研究结果显示,观察组肠道反刍球菌科、毛螺菌科和毛螺菌 NK4A136 组的相对丰度显著高于化疗组,提示健

脾养胃方加减可通过改变肠道菌群维持胃癌化疗患者肠道健康。

本研究结果发现, 健脾养胃方加减辅助胃癌化疗可以提高患者生活质量。邓铁涛认为, 脾胃虚损是脾胃肌肉疾病发病的主要因素, 通过调理脾胃能够提高患者生活质量^[24], 本研究结果发现健脾养胃方加减辅助胃癌化疗可以降低胃癌患者肠道共生菌科相关产气菌群的相对丰度、提高益生菌群(如毛螺菌科)的相对丰度, 提示肠道菌群结构变化与健脾养胃方加减治疗相关, 为脾胃理论有效指导临床提供了科学依据。

本研究存在一些局限, 如肠道菌群还受到临床病理参数、饮食习惯、地理、季节等复杂因素的影响, 需要更大临床样本或动物实验进行验证。本研究中多为晚期胃癌患者, 需要中医药辅助治疗才能完成化疗, 开展随机双盲对照试验存在的较大的医学伦理风险, 所以观察组人数多于化疗组。

参考文献

- [1] 刘瑞, 花宝金. 调理脾胃法防治肿瘤的理论基础及分子机制 [J]. 中医杂志, 2013, 54(18): 1608-1612.
- [2] 陈玉超, 刘沈林, 王瑞平, 等. “健脾养正消瘕汤”改善晚期胃癌患者化疗后生活质量 84 例临床研究 [J]. 江苏中医药, 2013, 45(6): 18-20.
- [3] 舒鹏, 武雯. 健脾养胃方联合化疗对胃癌 II, III 期术后干预作用的临床研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(3): 16-18.
- [4] 彭颖, 李晓波, 彭颖. 脾虚证与肠道微生态 [J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(34): 3287-3291.
- [5] ZHAO L, SHEN J. Whole-body systems approaches for gut microbiota-targeted, preventive healthcare [J]. J Biotechnol, 2010, 149(3): 183-190.
- [6] 程成, 张军峰, 史丽云. 湿热证与肠道微生态 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(2): 210-213.
- [7] 王贞. Karnofsky 活动状态评分在肿瘤患者护理中的应用 [J]. 护士进修杂志, 2012, 27(9): 827-828.
- [8] 季加孚. 胃癌 NCCN 临床实践指南 2009 版解读 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2009, 12(2): 107-109.
- [9] FENG YJ, LIU QF, CHEN MY, et al. Parallel tagged amplicon sequencing of relatively long PCR products using the Illumina HiSeq platform and transcriptome assembly [J]. Mol Ecol Resour, 2016, 16(1): 91-102.
- [10] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 183-186.
- [11] ZHAO L, NICHOLSON JK, LU A, et al. Targeting the human genome-microbiome axis for drug discovery: inspirations from global systems biology and traditional Chinese medicine [J]. J Proteome Res, 2012, 11(7): 3509-3519.
- [12] 马祥雪, 王凤云, 符俊杰, 等. 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 210-215.
- [13] LU H, HE J, WU Z, et al. Assessment of microbiome variation during the perioperative period in livertransplant patients: a retrospective analysis [J]. Microb Ecol, 2013, 65(3): 781-791.
- [14] 张静, 冯哲, 刘鹏, 等. 肠道菌群与肝移植相互作用研究进展 [J]. 器官移植, 2017, 8(5): 399-401.
- [15] 石鼎. 肝硬化患者十二指肠微生态及益生菌干预肝纤维化机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [16] 张军峰, 张李唯, 詹臻. 运用中医藏象理论认知临床复杂现象与组织器官功能的关系 [J]. 中医杂志, 2017, 58(4): 276-279.
- [17] 陈晓慧, 李巍, 鱼芳, 等. 肺癌患者铂类药物化疗后肠道菌群变化的临床研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(7): 781-785.
- [18] 许春进, 韩敏, 徐峰, 等. 化疗药物对胃癌患者肠道菌群谱的影响及益生菌干预作用的临床研究 [J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2016, 6(4): 154-159.
- [19] 危北海, 金敬善, 赵子厚. “脾虚综合征”一种新的病证诊断学概念 [J]. 中国中医基础医学杂志, 1997, 3(1): 6-9.
- [20] 沈华, 关崇芬. 脾虚证的临床和实验免疫研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 1997, 3(3): 57-59.
- [21] 张北华, 王凤云, 卞兆祥, 等. 证候表型与肠道微生态的相关性 [J]. 中医杂志, 2018, 59(1): 21-25.
- [22] 彭颖, 李晓波. 脾虚证与肠道微生态 [J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(34): 3287-3291.
- [23] DO TH, NGUYEN TT, NGUYEN TN, et al. Mining biomass-degrading genes through Illumina-based de novo sequencing and metagenomic analysis of free-living bacteria in the gut of the lower termite Coptotermes gestroi harvested in Vietnam [J]. J Biosci Bioeng, 2014, 118(6): 665-671.
- [24] BIDDLE A, STEWART L, BLANCHARD J, et al. Untangling the genetic basis of fibrolytic specialization by Lachnospiraceae and Ruminococcaceae in diverse gut communities [J]. Diversity (Basel), 2013, 5(3): 627-640.
- [25] 沈海燕, 阮水良, 徐水凌, 等. 克罗恩病患者肠道菌群多样性变化研究初探 [J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(6): 662-666.
- [26] 李郡, 汪双双, 杨晓军, 等. 从 86 例处方浅谈邓铁涛教授治疗脾胃肌肉疾病用药规律特点 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(7): 1742-1743.

Effects of Modified *Jianpi Yangwei Recipe* (健脾养胃方) on the Gut Microbiome in the Patients with Gastric Cancer Undergoing Chemotherapy

WU Juan¹, TENG Yuhao², DONG Wei¹, WANG Ruiping², ZHAN Zhen¹, ZHANG Junfeng¹

(1. School of Medicine and Life Sciences, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023; 2. Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT **Objective** To explore the gut microecology mechanism of modified *Jianpi Yangwei Recipe* (健脾养胃方) assisting chemotherapy in patients with gastric cancer (GC). **Methods** A total of 90 GC patients were divided into observation group (51 cases) and the chemotherapy group (39 cases) according to clinical willing. The control group (63 cases) were recruited from the healthy medical examiners. The chemotherapy group received standard chemotherapy regimen of National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. The observation group was added with oral administration of modified *Jianpi Yangwei Recipe*, one dose per day. Both groups were treated for 3 months, and completed 3 sessions of chemotherapy. Life quality score was evaluated before and after treatment. After treatment, fecal microbiomes were tested by high-throughput sequencing based on 16S rRNA gene. **Results** After treatment, the life quality score of the observation group was decreased ($P < 0.05$), and there was no significant difference in the chemotherapy group ($P > 0.05$), while the life quality score of patients in the observation group was significantly lower than that of the chemotherapy group ($P < 0.05$). There was no significant difference in intestinal flora diversity between the groups ($P > 0.05$). The intestinal flora of Chao and Ace in the chemotherapy group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The intestinal flora Chao and Ace in the observation group were significantly higher than those in the chemotherapy group ($P < 0.05$). Compared with the chemotherapy group, the relative abundance of symbiotic bacteria in the observation group was significantly lower ($P < 0.05$). Compared with the control group, the relative abundances of the *Clostridium* order, the *Fusarium* family, the *Prevotella* genus, and the *Rutococcus* genus were significantly decreased in the observation group and the chemotherapy group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while the relative abundances of desulfurization order, symbiotic bacteria order, desulfovibrio family, symbiotic bacteria family, and *Conobacteria* genus were significantly increased ($P < 0.01$). Compared with the chemotherapy group, the relative abundances of symbiotic bacteria order, symbiotic bacteria family, the *Rutococcus* genus, the *Lachnospiraceae* family NK4A136 group and the *Coronaria* genus were significantly decreased ($P < 0.05$), while the relative abundance of the *Lachnospiraceae* family NK4A136 group was significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Modified *Jianpi Yangwei Recipe* could reverse the changes of intestinal flora caused by chemotherapy in patients with gastric cancer, thus improving the quality of life of patients.

Keywords gastric cancer; modified *Jianpi Yangwei Recipe* (健脾养胃方); chemotherapy; gut microbiome; quality of life

(收稿日期: 2018-06-14; 修回日期: 2018-12-28)

编辑: 王利芬

欢迎关注《中医杂志》微信公众号

欢迎关注《中医杂志》微信公众号。我们会根据每期杂志中报道的内容,结合中医药领域的热点问题与人物,针对大家感兴趣的研究动态、医药资讯、专家团队、名医经验、临床心得、学术活动等进行推送。大家可以在文后留言,发表您的看法和观点。编辑部会将优秀回复随推送进行展示,方便各位读者以公众号为桥梁,进行深入地学术交流与讨论。公众号中会提前发布每期杂志的目录,欢迎大家回复把您感兴趣的内容告诉我们。我们会根据大家的意见,选择相应内容进行重点介绍。此外,我们还会将编辑们处理稿件过程中的体会、经验介绍给大家,方便各位作者处理论文撰写、投稿、修改中存在的问题,拉近我们与广大读者、作者之间的距离。

扫一扫 关注

