

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.02.007

从肠道菌群论“上下交损，当治其中”的科学内涵

姜婷^{1,2}，陆为民²，王昱茜³，纪文岩[✉]

1. 青岛市中医医院，山东省青岛市人民路 4 号，266033；2. 南京中医药大学附属医院；3. 北京中医药大学针灸推拿学院

摘要 “上下交损，当治其中”由叶天士提出，体现了中医学的整体观念与重视脾胃的学术思想。基于肠道菌群分析中医学“上下交损，当治其中”治法的理论依据，从心-肾轴、脑-肠轴、肺-肠轴、肝-肠轴对肠道菌群在“上下交损”疾病中的作用进行科学阐释，并从“治中”入手，论述调节肠道菌群在慢性、多系统、复杂疾病防治中的应用，以期运用微生物组学阐释中医学理论与作用机制。

关键词 上下交损，当治其中；肠道菌群；中焦；脾胃

叶天士《临证指南医案·卷一·虚劳》记载：“某，神伤精败，心肾不交。上下交损，当治其中，参术膏，米饮汤调送。”^[1] 该案从补益中焦脾胃治疗心肾不交之证，体现了中医学的整体观念与重视脾胃的学术思想，是独具中医学特色的治疗方法，为后世医家论治多系统复杂疾病提供了思路。

1 从肠道菌群论述“上下交损，当治其中”理论可行

微生物学与中医学在整体观与平衡观上具有一致性，为阐释中医理论开辟了新的途径。中医学强调“治病求本，本于阴阳”，注重机体的整体阴阳平衡，其中包括了机体微生物系统的动态平衡，而肠道菌群是机体微生物的重要组成部分。脾胃五行属土，居中焦，肠道菌群处理进入机体的消化道食物并从食物中获取营养物质和能量的作用与脾主运化的功能相吻合，是脾主运化功能不可缺少的土壤和媒介，因此，肠道菌群在中医学多从中焦脾胃来论述。肠道菌群在维持人体健康中的重要性及致病作用的广泛性被日益证实^[2-3]，其地位犹如脾胃在脏腑中的核心作用。更为重要的是，系统生物学调节肠道菌群与中医学重视后天之本、调治中焦脾胃均是现代医家治疗多系统复杂疾病的重要方法，因

此，从肠道菌群论述中医学“上下交损，当治其中”的治法理论可行。

2 从肠道菌群论述“上下交损，当治其中”具有科学依据

现代研究证实，肠道菌群是心、脑、肺、胃、肝、肾等脏腑之间动态联系的中间环节，为从肠道菌群认识和治疗多系统疾病提供了依据。

2.1 心-菌群-肾轴

朱震亨《格致余论》曰“人之有生，心为之火，居上；肾为之水，居下。”心肾两脏互相作用，互相制约，以维持正常的生理活动。正如中医学认为心主血脉与肾主水功能密切相关一样，现代医学认为心与肾在血流动力学、神经激素、细胞因子等方面亦有交互作用，其中肠道菌群及其代谢产物在心血管和肾脏疾病的发生、发展中同时发挥重要作用并相互影响，是心肾相关的重要方面^[4]。肾脏病患者肠道菌群失调时，产生过多的尿毒症毒素，如硫酸吲哚酚、p-甲苯基硫酸、N-氧化三甲胺等，参与氧化应激、炎症、尿毒症、肾功能恶化、肾脏疾病等病理和疾病过程，增加心血管与肾脏病患者的死亡率^[5]。如肠道菌群代谢产物三甲胺-N-氧化物（trimethylamine-N-oxide, TMAO）主要通过肾脏排泄，肾脏功能障碍可造成其在体内的积累，而体内 TMAO 水平升高与心血管疾病的发病有关^[6-8]，并可导致心力衰竭患者的不良结局^[9]，同时 TMAO 又通过肠-肾轴加重肾脏功能损害。

基金项目：青岛市民生科技计划（17-3-3-3-nsh）；青岛市医疗卫生优秀人才培养项目（ZYYRC1701001，ZYYRC1702002）；青岛市中医医院（青岛市海慈医疗集团）人才培养项目（HCR012019001，HCR032019012）

* 通讯作者：jiwenyanjiwenyan@126.com，（0532）83777551

2.2 脑-菌群-肠轴

《灵枢·平人绝谷》曰“神者，水谷之精气也”，说明人的精神是由水谷之精气所化生。脾胃为精气化生之源，决定神功能的发挥，而情志失和在脾胃疾病中常处于主导地位，精神意志思维活动可影响脾胃的功能。现代医学证实，肠道与大脑联系密切，“肠-脑轴”日益受到关注^[6]，焦虑、抑郁、认知缺陷、自闭症等精神疾病患者的肠道菌群通常会发生变化^[7]，肠道菌群影响血脑屏障、髓鞘、神经形成、小胶质细胞成熟等基础性神经发育进程，同时其代谢产生的短链脂肪酸可作用于神经系统，通过色氨酸代谢影响 5-羟色胺水平等多种途径调控机体的精神行为^[8]。粪菌移植可显著改善自闭症谱系障碍患者的胃肠道及自闭症症状，又进一步证实肠道菌群与精神行为疾病之间潜在的因果关联^[9]。

2.3 肺-菌群-大肠轴

肺与大肠表里相关、气化相通，在呼吸与传导功能方面相互影响。对于肺系疾病，中医学常采用“培土生金”“釜底抽薪”等治法，而在便秘等大肠传导失常疾病的治疗中，又常采用“提壶揭盖”的方法。横断面调查研究发现，肺病患者存在肠道菌群失调，伴明显的纳差、便秘、便溏症状，存在肺肠同病趋势^[10]。在肠道菌群与肺部疾病相关性的机制研究中发现，炎症性 2 型天然淋巴细胞会从肠道转移到肺部，参与肺部炎症^[11]；肠道中的消化副产物可能影响免疫系统调控肺部炎症，而肠道菌群和肺部菌群可能通过淋巴中的液体互相交换^[12]。值得注意的是，研究者还发现，肠道菌群及其代谢产物可影响免疫通路、免疫稳态以及肠-脑-皮肤轴，在痤疮、特应性皮炎、银屑病等皮肤病的发病机制中发挥重要作用，是对中医学肺主皮毛、与大肠相表里理论的阐释^[13]。

2.4 肝-菌群-肠轴

肝气条达是脾胃运化功能正常的必要条件，肝主疏泄调控胆汁的排泄。“见肝之病，知肝传脾，当先实脾”，补脾御肝木之侮是治疗肝病的重要治则，也是“治未病”思想的集中体现。肝-肠轴在多种肝脏疾病中的作用逐渐凸显，肝脏产物影响肠道菌群组成和屏障完整性，肠道因子调控肝脏的胆汁酸合成和糖脂代谢。在小鼠实验中发现，肠道菌群介导的胆汁酸代谢可影响肝窦内皮细胞表达趋化因子 CXCL16 的水平，从而调控 CXCR6 + NKT 细胞在肝脏的特异性积累和细胞因子生成，影响肝脏抗肿瘤免疫，明确了肝-肠轴中肠道菌群及其胆汁酸

代谢功能与肝脏免疫的关系，也为肝癌治疗带来新的启示^[14]。另有研究证明，调节肠道菌群可显著降低治疗阿尔茨海默病药物他克林诱导的转氨酶升高的敏感性，以减轻肝毒性^[15]。而饮食干预、益生菌/益生元、抗生素、粪菌移植等菌群干预手段或可用于治疗或缓解酒精性肝病，粪菌移植能提升重度酒精性肝病患者的生存率^[16]。

3 从肠道菌群阐释“上下交损，当治其中”理论在疾病防治中的应用与启发

3.1 中焦脾胃是中医药治疗疾病的基石及中医学整体观念的体现

脾胃为人体后天之本，升降之枢纽。李杲认为，脾胃属土居中，与其他四脏关系密切，不论何脏受邪或劳损内伤，都会伤及脾胃。张景岳《类经·脾胃论》曰“脾胃为脏腑之本，故上至头下至足，无所不及。”脾胃功能失调，致病作用广泛；同时疾病治疗中，调脾胃使气血充足、气机调畅，有利于调动人体自身的调和能力，激发人体的愈病机制，从整体上补偏救弊，从而达到扶正祛邪的目的。另外，在药物发挥疗效的过程中，药食入口也依赖脾胃纳化转输，升降斡旋，上至心肺，下达肝肾，胃气一败，则百药难使，中土闭塞，药物则难达病所。

3.2 肠道菌群是从系统生物学阐释中医药现代机制的重要途径

为了实现中医药的创新发展，对中医学理论及作用机制的现代基础研究不可或缺。中医学在 1700 年前就将“金汁”入药，开创了粪菌移植的先河^[17]，而越来越多的现代研究显示，中医药可通过改变人体肠道菌群的组成，改善肠道菌群失调来发挥疗效，中药成分如冬虫夏草多糖^[18]、灵芝水提取物^[19]、人参多糖^[20]、绿茶多酚^[21]等在调节肠道菌群结构的同时，还具有改善胰岛素抵抗、降低炎症反应、调节脂代谢等作用；泻心汤^[22]、葛根芩连汤^[23]等中药复方可通过改善菌群失调干预糖尿病、高脂血症等代谢疾病。同时肠道菌群可以将草药中的化学成分转化为有不同生物活性/毒性及不同生物利用度的代谢产物，也可能介导草药的不同成分之间的相互作用^[24]，因此，肠道菌群与中药成分间的相互作用值得深入探索。

3.3 从中焦脾胃入手调节肠道菌群是治疗复杂性、难治性疾病的突破口

近年来，随着肠道菌群与人类疾病研究的不断深入，为许多复杂性、难治性疾病的治疗带来了新

的方法,这也促使我们从中医学脾的功能来理解肠道菌群的调节作用。《慎斋遗书·卷二·辨证施治》云“诸病不愈,必寻到脾胃之中,方无一失,治病不愈,寻到脾胃而愈者颇多。”对慢性久病、复杂性、难治性疾病,中医学从脾论治,知其根本,标象自愈。“脾为之使”强调脾的转输功能,脾主运化,转输水谷精微以养全身,故中医学代谢性疾病多从脾论治,如临床研究发现,中药复方可以通过菌群调节改善 2 型糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪性肝病等代谢性疾病状态^[20,27-28];“脾为之卫”,脾具有保卫机体、抗邪防病的综合作用,例如中医药通过菌群调节可对肿瘤^[29-30]、溃疡性结肠炎^[31]等免疫与炎症疾病实施干预“脾藏意”“脾愁忧而不解则伤意,意伤则悒乱”,临床中药菌群调节同样可为自闭、抑郁等精神类疾病患者带来治疗新希望^[32-33]。

3.4 观脾胃、测菌群提示疾病预后

一切虚劳损证,损及脾胃者,预后不良,当及早防范,及时治疗。而现代研究发现,肠道菌群与中医学“脾胃之气”在判断疾病预后中有类似的作用,如重症监护病房入院时的肠道菌群特征,尤其是肠球菌的富集,可预测后续死亡和感染风险^[34]。

综上所述,从总体上把握机体脏腑间的联系,注重恢复机体自身的抗病御邪能力是中医药的特色与优势。运用现代技术手段与学科间交叉的方法探讨中医学认识疾病、治疗疾病的本质,寻找中医学与现代医学的互通,是实现中医学创新发展的思路之一。同时虽然肠道菌群的研究不断深入,但现代医学对菌群的调节尚缺乏确切的疗效,个体化差异或许是重要原因。如何运用中医学辨证论治思想指导肠道菌群的调节,实现独具中医特色的精准微生物组调节值得更加深入的探索。

参考文献

- [1] 叶天士. 临证指南医案 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 24.
- [2] MARCHESI JR, ADAMS DH, FAVA F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier [J]. Gut, 2016, 65(2): 330-339.
- [3] CHO I, BLASER MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease [J]. Nat Rev Genet, 2012, 13(4): 260-270.
- [4] KITAI T, TANG WHW. Gut microbiota in cardiovascular disease and heart failure [J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(1): 85-91.

- [5] TROSEID M, UELAND T, HOV JR, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure [J]. J Intern Med, 2015, 277(6): 717-726.
- [6] SCHUETT K, KLEBER ME, SCHARNAGL H, et al. Trimethylamine-N-oxide and heart failure with reduced versus preserved ejection fraction [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(25): 3202-3204.
- [7] SUZUKI T, YAZAKI Y, VOORS AA, et al. Association with outcomes and response to treatment of trimethylamine N-oxide in heart failure (from BIOSTAT-CHF) [J]. Eur J Heart Fail, 2018. doi: 10.1002/ejhf.1338.
- [8] REARDON S. Gut-brain link grabs neuroscientists [J]. Nature, 2014, 515(7526): 175-177.
- [9] DINAN TG, CRYAN JF. Gut-brain axis in 2016: Brain-gut-microbiota axis-mood, metabolism and behaviour [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(2): 69-70.
- [10] SHARON G, SAMPSON TR, GESCHWIND DH, et al. The central nervous system and the gut microbiome [J]. Cell, 2016, 167(4): 915-932.
- [11] GROEN RN, DE CLERCQ NC, NIEUWDORP M, et al. Gut microbiota, metabolism and psychopathology: A critical review and novel perspectives [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2018, 55(4): 283-293.
- [12] 张良登, 冯兴中, 姜敏, 等. 基于肺与大肠相表里的肺病患者肠道菌特点研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(4): 19-23.
- [13] MJOSBERG J, RAO A. Lung inflammation originating in the gut [J]. Science, 2018, 359(6371): 36-37.
- [14] CHAKRADHAR S. A curious connection: Teasing apart the link between gut microbes and lung disease [J]. Nat Med, 2017, 23(4): 402-404.
- [15] SALEM I, RAMSER A, ISHAM N, et al. The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis [J]. Front Microbiol, 2018, 9: 1459. doi: 10.3389/fmicb.2018.01459.
- [16] MA C, HAN M, HEINRICH B, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells [J]. Science, 2018, 360(6391). doi: 10.1126/science.aan5931.
- [17] YIP LY, AW CC, LEE SH, et al. The liver-gut microbiota axis modulates hepatotoxicity of tacrine in the rat [J]. Hepatology, 2018, 67(1): 282-295.
- [18] WOODHOUSE CA, PATEL VC, SINGANAYAGAM A, et al. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(2): 192-202.
- [19] DREW L. Microbiota: Reseeding the gut [J]. Nature, 2016, 540(7634): S109-S112.

- [20] WU TR, LIN CS, CHANG CJ, et al. Gut commensal parabacteroides goldsteinii plays a predominant role in the anti-obesity effects of polysaccharides isolated from hirsutella sinensis [J]. Gut, 2019, 68(2): 248-262.
- [21] CHANG CJ, LIN CS, LU CC, et al. Corrigendum: Ganoderma lucidum reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota [J]. Nat Commun, 2017, 8: 16130. doi: 10.1038/ncomms16130.
- [22] ZHOU SS, XU J, ZHU H, et al. Gut microbiota-involved mechanisms in enhancing systemic exposure of ginsenosides by coexisting polysaccharides in ginseng decoction [J]. Sci Rep, 2016, 6: 22474. doi: 10.1038/srep22474.
- [23] CHEN T, LIU A B, SUN S, et al. Green tea polyphenols modify the gut microbiome in db/db mice as co-abundance groups correlating with the blood glucose lowering effect [J]. Mol Nutr Food Res, 2019, 63(8): e1801064. doi: 10.1002/mnfr.201801064.
- [24] WEI X, TAO J, XIAO S, et al. Xiexin Tang improves the symptom of type 2 diabetic rats by modulation of the gut microbiota [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3685. doi: 10.1038/s41598-018-22094-2.
- [25] XU J, LIAN F, ZHAO L, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. Isme J, 2015, 9(3): 552-562.
- [26] XU J, CHEN HB, LI SL. Understanding the molecular mechanisms of the interplay between herbal medicines and gut microbiota [J]. Med Res Rev, 2017, 37(5): 1140-1185.
- [27] TONG X, XU J, LIAN F, et al. Structural alteration of gut microbiota during the amelioration of human type 2 diabetes with hyperlipidemia by metformin and a traditional Chinese herbal formula: a multicenter, randomized, open label clinical trial [J]. MBio, 2018, 9(3): pii e02392-17. doi: 10.1128/mBio.02392-17.
- [28] 张博荀, 岳仁宋, 陈源, 等. 从肠道菌群探讨中医助脾散精法治疗糖尿病的思考 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(5): 609-613.
- [29] 濮文渊, 汪志霞, 周春祥, 等. 肠道微生态与中医药抗肿瘤机制的相关性探讨 [J]. 中医杂志, 2019, 60(3): 210-213.
- [30] 吴娟, 滕钰浩, 董伟, 等. 健脾养胃方加减对胃癌化疗患者肠道菌群的影响 [J]. 中医杂志, 2019, 60(6): 497-502.
- [31] 韦德锋, 韦维, 刘熙荣, 等. 参苓白术散治疗脾虚型溃疡性结肠炎作用机制与临床研究概述 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(9): 217-220.
- [32] 伍远菲, 杨铭哲, 于林. 加味逍遥颗粒治疗抑郁症肝郁脾虚证的微生物调节机制 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(3): 633-635.
- [33] 牛曾, 周正. 基于“微生物-肠-脑轴”理论从脾肾论治孤独症谱系障碍探析 [J]. 中医研究, 2019, 32(5): 6-8.
- [34] FREEDBERG DE, ZHOU MJ, COHEN ME, et al. Pathogen colonization of the gastrointestinal microbiome at intensive care unit admission and risk for subsequent death or infection [J]. Intensive Care Med, 2018, 44(8): 1203-1211.

Scientific Connotations of “Treatment of Simultaneous Upper and Lower Diseases Focusing on Spleen and Stomach” from Intestinal Flora Aspect

JIANG Ting^{1,2}, LU Weimin², WANG Yuqian³, JI Wenyan¹

1. Qingdao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingdao, 266033; 2. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine; 3. School of Acupuncture, Moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT YE Tianshi put forward “treatment of simultaneous upper and lower diseases focusing on spleen and stomach”, which reflects the overall thought of traditional Chinese medicine (TCM) and the academic thought of emphasizing the spleen and stomach. Through analyzing the theoretical basis of TCM “treatment of simultaneous upper and lower diseases focusing on spleen and stomach” from the perspective of intestinal flora, the role of intestinal flora in the disease of “simultaneous upper and lower diseases” was scientifically explained from the “heart-kidney” axis, “brain-gut” axis, “lung-gut” axis and “liver-gut” axis. Moreover, the application of regulating intestinal flora in the prevention and treatment of chronic, multi-system and complex diseases was discussed from the perspective of “treating spleen and stomach”. The study on the theory and mechanism of TCM through microbiome could further promote the innovation and development of TCM.

Keywords treatment of simultaneous upper and lower diseases, focusing on spleen and stomach; intestinal flora; middle *jiao*; spleen and stomach

(收稿日期: 2019-06-29; 修回日期: 2019-07-26)

编辑: 黄 健