

引用:徐晶晶,黄柳向.以肠道菌群为靶点治疗肠易激综合征研究进展[J].湖南中医杂志,2020,36(3):165-167.

以肠道菌群为靶点治疗肠易激综合征研究进展

徐晶晶¹,黄柳向²

(1. 湖南中医药大学,湖南 长沙,410208;

2. 湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙,410007)

[关键词] 肠易激综合征;肠道菌群;靶点;综述;学术性

[中图分类号] R259.744 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.03.066

肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome, IBS)是临床上最常见的、发病率逐年增高的功能性胃肠病之一,慢性起病,病程较长,易反复发作,以腹痛或腹部不适、伴有排便习惯或粪便性状改变为主要特征,而无可解释其症状的器质性病变的临床证据。其发病以青年和中年为主,女性多于男性。目前该病病因和发病机制尚不明确,普遍认为可能与遗传、肠道动力异常、内脏敏感性增高、食物过敏、精神心理因素、脑-肠轴异常等因素相关。中医无特定病名,依据其主要表现归属于“泄泻”“腹痛”“便秘”等范畴。西医以对症治疗为主,中医药通过辨证论治、针灸等治疗 IBS 疗效良好。研究显示 IBS 患者结肠中存在不同程度的肠道菌群失调^[1],提示肠道菌群失调与 IBS 密切相关。笔者查阅近年来关于“以肠道菌群为靶点治疗 IBS”的相关文献,从中、西医角度对相关研究进展作如下综述。

1 西医学研究

1.1 肠道菌群在 IBS 发病中的作用 肠道菌群所含细菌数量和种类庞大,与人体共生,人体与肠道菌群之间、各菌属之间相互依赖、相互制约,形成一个复杂的微生态系统。健康人肠道内的各菌属之间保持着一定的比例和分布,在相对稳定的平衡状态中发挥以下生理作用:1)调控肠黏膜免疫系统发育及功能^[2];2)调节肠道屏障功能^[3];3)因含有特定的酶系统,参与肠黏膜对肠道内容物的消化、代谢、吸收、合成等生理功能;4)通过细菌之间相互作用及代谢产物,对病原菌产生抑制作用,如肠道厌氧菌代谢过程中产生的短链脂肪酸可降低肠腔内的 pH 和氧化还原电位,抑制病原菌的生长^[4];5)通过“肠道菌群-脑-肠轴”^[5]系统参与调控胃肠道各项功能,通过一系列分泌活动、信号传导等影响中枢神经系统功能。维持肠道菌群的平衡、发挥肠道菌群正常生理作用对人体健康至关重要。人体内外环境的变化均可导致肠道内正常菌群的种类、数量、比例及定植部位发生

变化,超过一定的正常范围可引起肠道菌群失调,出现腹泻、腹痛、便秘等消化和吸收功能异常表现。通过研究 IBS 患者的肠道菌群组成、种类及数量,发现 IBS 患者的肠道菌群情况与健康人群比较存在统计学差异,主要改变为:肠道菌群多样性减少,肠道优势菌群、益生菌数量下降,肠道潜在致病菌数量增加^[6]。提示肠道菌群失调可能在 IBS 发病过程中发挥重要作用,有关其作用机制的研究逐渐成为热点。肠道菌群失调参与 IBS 发病的可能病理机制如下:1)增加黏膜通透性;2)激活肠黏膜免疫反应,导致黏膜炎症,破坏上皮屏障功能;3)改变胃肠道动力;4)“肠道菌群-脑-肠轴”异常,肠道菌群、自主神经系统和肠神经系统三者之间互相影响,肠道菌群影响“脑-肠轴”调节功能的作用主要表现为导致 IBS 患者内脏敏感性增高和肠道动力异常,继而影响大脑功能^[6]。

1.2 以肠道菌群为靶点治疗 IBS 通常根据罗马Ⅲ标准将 IBS 分为腹泻型(IBS-D)、便秘型(IBS-C)、混合型(IBS-M)和未定型(IBS-U)四类。目前西医治疗 IBS 主要以止泻、止痛、通便等对症治疗为主,配合予以调整肠道菌群、肠道黏膜保护剂、抗焦虑或抗抑郁等药物。临床上调节肠道菌群应用较为广泛的是益生菌、益生元等生态制剂。还可运用不被肠道吸收的抗生素如利福昔明等,可通过干预肠道菌群治疗 IBS,临床应用较少,确切疗效有待进一步临床研究。关于益生菌是否能和抗生素合用这个问题,李铭等^[7]认为肠道菌群的调节应遵循“先破后立”的策略,抗生素打破了肠道内原有的生态系统动力学状态,使肠道菌群有机会重建新的平衡状态,故该问题值得临床进一步研究验证。

IBS 患者普遍病程较长、常因情绪波动诱发致反复发作,严重影响患者的生活质量,导致 IBS 患者出现不同程度的焦虑、抑郁状态,形成恶性循环。临床上把病程长、难治

基金项目:湖南省中医药科研计划项目(201839)

第一作者:徐晶晶,女,2018 级硕士研究生,研究方向:中医药防治消化系统疾病

通讯作者:黄柳向,女,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治消化系统疾病, E-mail:2668194023@qq.com

愈、影响人们生活质量和身心健康的疾病都归为“身心疾病”的范畴,因此 IBS 是一种身心疾病,在心理疏导的基础上配合药物治疗同样不可忽视。近年来,随着“肠道菌群-脑-肠轴”这一概念的提出以及肠道菌群影响“脑-肠轴”机制的深入研究,越来越多的证据证明可以通过调节肠道菌群治疗胃肠道“身心疾病”。诸多研究表明微生态制剂除了可以改善腹泻、便秘、腹痛、腹胀等较为直观的腹部症状外,还可改善患者的焦虑、抑郁行为。Savignac HM 等^[8]发现益生菌可减轻实验大鼠的焦虑行为,并提出这可能与结肠中 CRF 表达量减少引起。Savignac HM 等^[9]研究发现益生元可改善抑郁症状,可能与其增加肠道中的双歧杆菌、乳酸杆菌,进而提高海马区脑源性神经营养因子的浓度有关。关于是否可以通过干预“脑-肠轴”对肠道菌群进行调节,需要进一步深入研究。

粪菌移植(FMT)是一种从健康人的粪便中分离出功能微生物,并将其移植到患者消化道内,重建肠道微生态平衡,从而治疗肠道微生态失衡相关疾病的技术手段^[10]。诸多研究显示,FMT 在临床上具有良好的治疗效果,但 FMT 治疗 IBS 多见于一些欧美国家的研究报道,国内有关此方面的研究甚少。我国关于“粪菌移植”的记载最早可追溯至东晋时期,葛洪在《肘后备急方》记载:“驴矢,绞取汁五六合,及顿服,立定”,用动物粪便治疗疾病的方式与 FMT 有异曲同工之妙。目前 FMT 主要有结肠镜递送和口服胶囊两种方式,二者各有利弊。一项国外的随机临床试验研究表明,在患有复发性艰难梭菌感染的成人中,对于预防 12 周内的复发性感染,口服胶囊途径递送 FMT 的疗效不逊于结肠镜递送 FMT 的疗效^[11]。艰难梭菌是一种医疗相关的感染性腹泻的主要致病菌,受此实验启发,关于 FMT 递送方式口服胶囊不逊于结肠镜的结果是否适用于所有肠道菌群失调相关疾病的 FMT 治疗,有待进一步研究。FMT 技术处于起步阶段,尚有许多问题存在,如粪便供体的纳入与排除、粪菌移植液的制备、临床适应证和禁忌证等尚未制定明确统一的标准,其治病机制和治疗过程中的安全性尚不清楚等。该技术的推广和应用需要进一步研究。

2 中医学研究

2.1 病因病机 我国以 IBS-D 患者多见,故相关的中医学研究多针对 IBS-D 展开。中医强调 IBS-D 发病时“痛”与“泻”的先后关系,“腹痛即泻,泻后则安”为其特点。病位在肠腑,与肝脾肾三脏密切相关,部分医家强调心与小肠的重要性,病因包括感受外邪、饮食不节、情志不畅、脾胃虚弱、年老体虚等。主要病机为肝郁脾虚、脾虚湿盛、脾肾阳虚等。脾气虚弱,脾失健运,水湿停聚,肠道传化失常而成泄泻;脾虚气弱,肠道推动无力而成便秘;情志不畅,肝失疏泄,肝郁气滞,横逆犯脾,气机升降失常,发为腹痛、腹泻、便秘等;肾司二关,脾虚日久及肾,脾肾阳虚,命门火衰而成

泄泻。

中医学在整体观、阴阳学说、正邪理论、藏象学说等方面与肠道菌群密切相关^[12],从多个方面、多个角度揭示了肠道菌群失调的中医本质,为中医药治疗肠道菌群失调提供了中医理论基础。从中医学角度来说,肠道菌群失调是阴阳失衡、脏腑虚弱、正虚邪盛的结果,病因不外乎感受外邪、情志失调、饮食不节、劳倦体虚等。

可见 IBS 患者肠道菌群失调的主要病机可认为是感受外邪、情志失调、饮食不节等多种因素导致脏腑阴阳失衡,脾气亏虚,或合并肝气郁滞,脾虚不运、气滞不行致湿邪停滞,日久脾肾阳气渐虚。

2.2 中医药治疗 中医药治疗 IBS 具有疗效良好、不良反应少、可长期维持治疗等独特优势。从近年来各医家治疗 IBS 的经验来看,IBS-D 的主要病机为肝郁脾虚、脾虚湿盛、脾肾阳虚,病程中常兼夹寒、热、痰、瘀等病理因素,根据“法随证立,方从法出”原则,治法以健脾、疏肝、祛湿、补肾为主,佐以清热、散寒、化痰、祛瘀之法,常用方剂以痛泻要方最为多见,其他有参苓白术散、四君子汤、补中益气汤、理中丸、四神丸等,在主方的基础上随症加减。IBS-C 的治法则以理气、润肠为主,常用方剂有一贯煎、六磨汤、增液汤等。笔者查阅相关文献发现,目前中医对于肠道菌群失调的辨证论治,可分为脾虚证、脾胃湿热证、食滞脾胃证、脾肾阳虚证四型,治疗上多采用健脾祛湿、清热利湿、健胃消食、补益肝肾等药物^[13-14]。二者在病因、病机、治法及用方均有相通之处,提示肠道菌群可能是中医药治疗 IBS 一个新的干预靶点。

近年来运用中医药调节肠道菌群逐渐成为研究热点,旨在以肠道菌群为干预靶点运用中医药治疗相关肠道疾病。安婉丽等^[15]通过搜索 1995—2016 年中医药治疗肠道菌群失调症的相关文献,分析、总结其用药规律,发现使用药物主要为健脾益气、利水渗湿类,与临床上治疗肠道菌群失调症的常用方剂如参苓白术散、四君子汤、健脾渗湿汤等均有相似的治疗作用,佐以疏肝理气的药物,共奏舒达肝气、健补脾胃之效。中医药主要通过健脾、渗湿、疏肝等治法调节肠道菌群,这与 IBS-D 的治法不谋而合。李秋明等^[16]用健脾止泻颗粒对脾虚小鼠进行治疗,检测治疗前后的厌氧菌群,发现本方对异常下降的双歧杆菌、乳杆菌这 2 种厌氧菌具有较明显的扶植作用,有助于恢复微生态平衡。孙巍^[17]对比补中益气汤治疗抗生素制造肠道菌群失调小鼠前后小鼠肠道菌群的情况,发现其可以显著增加小鼠肠道益生菌。宋克玉等^[18]通过实验发现党参能提高肠道内乳杆菌的水平,降低大肠杆菌的水平,茯苓则能提高肠道内双歧杆菌的水平。有研究表明具有通便作用的畅物饮颗粒能增加复方地芬诺酯致便秘模型小鼠粪便中双歧杆菌、乳杆菌、肠杆菌等有益菌的数量^[19],说明通便理气方药亦可调

节肠道菌群,对于IBS-C的中医药调节肠道菌群治疗具有一定意义。除辨证论治外,针灸是另一种调节肠道菌群疗效较显著的中医治疗手段,赵继梦等^[20]提出艾灸在改善IBS腹痛、腹胀、腹泻等各项症状,尤其是内脏高敏感性腹痛方面具有优势。以上研究皆说明肠道菌群是中医药治疗IBS的有效干预靶点。

综上,中医药以肠道菌群为靶点治疗IBS的治法主要为健脾益气、利水渗湿,佐以疏肝理气,药物选择主要为健脾类、渗湿类、理气类药物,临床治疗IBS时在辨证的基础上选用此类药物进行加减,旨在通过调节肠道菌群改善IBS患者腹痛、腹泻、便秘等症状。

3 小 结

IBS的发病率逐年增高,肠道菌群在IBS发病中的作用为中、西医治疗IBS提供了一个新的干预靶点。西医治疗以止泻、止痛等对症治疗为主,可佐以微生态制剂调节肠道菌群。但IBS病程较长,容易复发。中医药治疗IBS疗效良好,且不良反应少,患者接受度较高,可长期维持治疗,有效降低复发率,改善患者生活质量。中医学理论与微生态学理论高度相关,且大量研究显示中医药治疗后IBS患者的肠道菌群情况改善,运用中医药调节肠道菌群改善腹痛、腹泻等症状疗效良好,方药选择以健脾类、渗湿类、理气类为主。

目前有关中药以肠道菌群为靶点治疗IBS的作用机制研究较少,大多数是对临床疗效的观察,深入研究中药调节肠道菌群的作用机制,进一步明确是“血液移行成分”或“肠中移行成分”在发挥调节作用以及如何发挥作用^[21],寻找更确切的干预靶点,有助于研发调节人体与肠道微生态之间平衡的新药,可推广使用于与肠道菌群失调相关的其他疾病,如溃疡性结肠炎、自身免疫性疾病、肝脏相关疾病、心血管疾病、代谢性疾病、神经系统疾病等。不同的中药调节作用不同,中药在临床运用时以复方形式共同发挥作用,针对调节IBS患者肠道菌群的常用药物及组方,可采用目前最新的生物技术检测肠道菌群,明确治疗中的优势中药种类及中药治疗IBS的优势肠道细菌,为中医药以肠道菌群为靶点治疗IBS提供理论依据,指导临床治疗。

参考文献

- [1] QUIGLEY EM, ABDEL-HAMID H, BARBARA G, et al. A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology Organisation Summit Task Force on irritable bowel syndrome[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2012, 46(5): 356.
- [2] 李明美, 周艳, 李亚齐, 等. 肠道菌群对肠黏膜免疫系统影响的研究进展[J]. *生命的化学*, 2017, 37(6): 895-900.
- [3] 韩悦, 冷玉鑫, 么改琦, 等. 抗菌药物对肠道菌群和肠黏膜屏障功能的影响及机制[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(11): 1047-1051.
- [4] 刘松珍, 张雁, 张名位, 等. 肠道短链脂肪酸产生机制及生理功能的研究进展[J]. *广东农业科学*, 2013, 40(11): 99-103.
- [5] DE PG, CILLINS SM, BERCIK P, et al. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both[J]. *J Physiol*, 2014, 592(14): 2989-2997.
- [6] 庄晓君, 陈晏湖, 熊理守, 等. 肠道微生态参与肠易激综合征发病的相关机制[J]. *胃肠病学*, 2017, 22(3): 181-183.
- [7] 李铭, 李延青. 肠易激综合征的肠道菌群干预[J]. *中国实用内科杂志*, 2016, 36(9): 736-738.
- [8] SAVIGNAC HM, TRAMULLAS M, KIELY B, et al. Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain[J]. *Behavioural Brain Research*, 2015, 287(3): 59-72.
- [9] SAVIGNAC HM, CORONA G, MILLS H, et al. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine[J]. *Neurochem Int*, 2013, 63(8): 756-764.
- [10] KELLY CR, KAHN S, KASHYAP P, et al. Update on FMT 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms and Outlook[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1): 223.
- [11] KAO D, ROACH B, SILVA M, et al. Effect of oral capsule vs colonoscopy delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* Infection: a randomized clinical trial[J]. *Jama*, 2017, 318(20): 1985-1993.
- [12] 王振宇, 钱祥, 石磊, 等. 从中医学角度看肠道菌群及其失调后的治疗[J]. *新中医*, 2017, 49(2): 147-149.
- [13] 肖翠霞, 吴科锐, 韩凌. 中医药对肠道菌群的影响研究进展[J]. *中成药*, 2017, 39(6): 1239-1243.
- [14] 陈亚琳, 余丹丹, 潘研, 等. 肠道菌群失调的中医药治疗[J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(6): 879-882.
- [15] 安婉丽, 李雪丽, 孔冉, 等. 中医药治疗肠道菌群失调症的方剂用药规律分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(12): 210-215.
- [16] 李秋明, 张亚杰, 张大方, 等. 健脾止泻颗粒对脾虚证及抗生素肠道菌群失调模型小鼠的微生态调节作用[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2010, 16(12): 1119-1120.
- [17] 孙巍. 浅谈补中益气汤在促进肠道益生菌生长中的作用[J]. *医问药: 下半月刊*, 2013, 11(9): 137-138.
- [18] 宋克玉, 江振友, 严群超, 等. 党参及茯苓对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2011, 27(2): 142-145.
- [19] 钟雁, 邹敏亮, 蔡亚. 畅物饮颗粒通便及调节肠道菌群功能的动物实验研究[J]. *上海预防医学*, 2013, 25(5): 253-255.
- [20] 赵继梦, 黄艳, 窦传宇, 等. 艾炙疗法: 在调节肠易激综合征肠道菌群与黏膜免疫中的展望[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(2): 289-293.
- [21] 丁佳敏, 张竞, 肖明明, 等. 方剂“从肠道菌群论治”的理论与实践[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2018, 20(2): 157-161.