

基于肠道菌群在炎症性肠病治疗中的关系探究

朱希娅, 刘力*, 杜晓泉

陕西中医药大学附属医院 陕西咸阳

【摘要】随着炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病率的日益增长及近年来对人体微生物组学的密切关注和深入研究, 肠道菌群与 IBD 发病间的关系受到广泛关注。炎症性肠病的确切病因和发病机制尚未完全阐明, 但诸多实验已经证实肠道菌群的变化可能影响 IBD 的发生发展, 通过调节菌群治疗 IBD 具有一定的积极作用, 其中微生物制剂及中药的运用疗效较为可观, 本文就微生态制剂、中药与 IBD 肠道菌群之间的关系作一综述。

【关键词】肠道菌群; 炎症性肠病; 微生物制剂; 中药

【基金项目】陕西省重点研发计划项目(项目编号: 2019SF-099; 项目名称: 基于 NLRP6/NF- κ B/NLRP3 信号通路探讨健脾调肠汤促进溃疡性结肠炎肠黏膜修复的作用机制)

Study on the relationship between intestinal flora and inflammatory bowel disease

Xiya Zhu, Li Liu, Xiaoquan Du*

Affiliated Hospital of Shaanxi University of traditional Chinese medicine, Xianyang, Shaanxi

【Abstract】 With the increasing incidence of inflammatory bowel disease (IBD) and the close attention and in-depth study of human microbiome in recent years, the relationship between the intestinal flora and the incidence of IBD has received extensive attention. The exact etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease have not been fully elucidated, but many experiments have confirmed that changes in the intestinal flora may affect the occurrence and development of IBD. The treatment of IBD by regulating the flora has a certain positive effect. Among them, microbial preparations and Chinese medicines The therapeutic effect of the application of IBD is considerable. This article reviews the relationship between microecological preparations, traditional Chinese medicine and IBD intestinal flora.

【Keywords】 Intestinal Flora; Inflammatory Bowel Disease; Microbial Agents; Traditional Chinese Medicine

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种发病机制尚未明确的主要累及肠道的慢性非特异性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn's disease, CD)。临床主要以腹痛、腹泻、大便次数增多或体重下降为常见表现, 活动期与缓解期交替, 有终生复发倾向。IBD 一直被认为是高收入国家的一种疾病, 但据报道其流行病学模式发生了变化: IBD 在高收入国家的发病率趋于稳定, 而南美洲、东欧、亚洲和非洲新兴工业化国家的发病率迅速上升。研究表明, 1990 年中国有 IBD 患者 104 万余人, 年龄标准化患病率为 101.3/10 万; 2017 年 IBD 患者为 266 万余人, 年龄

标准化患病 136.2/10 万。28 年间的患病人数增加了 54.3%, 患病率上升了 34.5%^[1]。

IBD 被认为是多因素相互作用所致, 其发病机制与环境因素、遗传易感、肠道菌群以及免疫反应有关。随着近年来医学界对人体微生物的密切关注和深入研究, 疾病与微生物变化的特征性联系逐渐明确。故肠道微生物与炎症性肠病的关系有待于共同研究探讨。

1 肠道菌群概述

1.1 肠道菌群及其生理功能

研究发现, 人体内肠道菌群约 600 余种, 其主要包括有厚壁菌、拟杆菌、变形菌门和放线菌门^[2]。

作者简介: 朱希娅(1997-), 女, 陕西安康人, 2019 年硕士研究生。研究方向: 中医脾胃病的临床研究与治疗。

*通讯作者: 刘力(1961-), 男, 陕西乾县人, 教授, 硕士研究生导师, 学士, 研究方向: 中医药治疗消化系统疾病的实验与临床研究。

而厚壁菌门和拟杆菌门在健康成人的肠道微生物群中占主导地位^[3]。肠道菌群大致可分为:(1)共生菌(如类杆菌属、肠菌属、双歧杆菌属和乳酸杆菌属等)其中多为在肠道中属优势菌群的专性厌氧菌,与人体肠道的免疫调节功能紧密联系;(2)条件致病菌(如肠杆菌与肠球菌等)多为兼性需氧菌,在肠道菌群紊乱时会对人体造成一定的危害;(3)病原菌(如变形杆菌与假单胞菌等),此类微生物数量很少且无致病性,若肠内外环境发生变化导致肠道优势菌群减少致微生物群失衡,病原体或条件致病菌就会增加到引起疾病的程度。肠道微生态系统在机体健康中扮演着双面角色,既能维持宿主健康,又能诱导宿主病变。健康机体的肠道微生物群通过拮抗作用抑制并排斥过路菌群的入侵和群集,发挥刺激宿主产生免疫及清除微生物群的免疫调节作用,同时可在肠道中可形成重要的生物屏障,维护肠道生态平衡,抵御外来致病菌的侵害。由于肠道是人体内最大的免疫器官,肠道微生物与宿主在肠道黏膜表面的交流促进了免疫系统的建立和发展,成为人体重要的免疫屏障^[4]。

1.2 肠道菌群的分布规律

胃肠道的菌群并不是均匀分布的,不同个体之间甚至同一个体的胃肠道不同部位的生理状态:如 pH 值、氧含量、抗菌肽、短链脂肪酸水平和肠蠕动强度以及菌群之间相互作用的影响,均会致菌群的多样性、分布特征和数量上产生特定的差异。从纵剖面来看,细菌的数量随着消化道的走向自上而下逐渐增加,空肠的每毫升肠道内容物中含有 1 千~1 万个细菌,主要包括乳酸杆菌、链球菌和葡萄球菌等;回肠每毫升肠道内容物中含有 1 亿个细菌,厌氧菌的数量开始超过需氧菌,其中大肠杆菌恒定存在;结肠每毫升肠道内容物中含有高达 1 万亿个细菌,其中 98%以上为专性厌氧菌,结肠中细菌浓度急剧上升的主要原因是结肠蠕动缓慢,且中性或弱碱性的内环境有利于细菌的大量繁殖。从空肠到结肠细菌的数量逐渐增加。Hamme^[5]等在研究中发现,厚壁菌群在结肠型的 CD 患者中与较回肠型 CD 患者更具多样性。

2 炎症性肠病和肠道菌群

有文献报道^[6],活动性 CD 患者肠道内的大肠埃希菌的数量显著高于与健康受试者,而这种具有黏

附肠道上皮能力的病原菌过度增长会影响肠道的通透性,对肠道微生物群的多样性及构成产生一定的影响,同时通过调节炎症基因的表达诱导炎症反应,促成肠道炎症的发生发展。研究示^[7],细菌是 IBD 的促发因素,活动期 UC 患者的双歧杆菌、乳酸杆菌数量较正常对照组呈显著减少;肠杆菌数量较正常组有显著增加,肠球菌及小梭菌也有增加的趋势。这表明活动期 UC 患者的益生菌减少和肠杆菌等条件致病菌增加导致肠菌群失调,这种失调可能是 UC 的发病因素之一。IBD 的诱导实验中发现致病菌的增长可能会导致疾病的进展、改变微生物的组成。对 IBD 患者肠道微生物的独立培养分析结合动物模型和遗传风险因素为普遍认为的肠道微生物群在遗传个体的疾病发生发展中起着重要作用这一假说提供进一步的证据^[8]。Cong He 等^[9]的研究发现 CD 患者治疗后,在触发炎症反应中起重要作用 LPS 生物合成蛋白丰度和 LPS 生物合成途径明显降低,而叶酸生物合成、糖酵解/糖异生、淀粉和蔗糖代谢量增加。缓解后肠道微生物的结构和功能发生了明显的变化,其特征包括多样性和产生 SCFA 的有益菌增加,这表明 CD 从活动期到缓解期的疾病状态改变可能与肠道菌群的变化有关。在大量诱导性 IBD 的模型小鼠动物实验中发现菌群可能是 IBD 发生发展的一个启动或诱发因素。同时发现在细菌浓度急剧上升的回肠及结肠段是 IBD 发生的主要区域。Lloyd-Price Jason 等^[10]通过对 IBD 患者的粪便样品进行代谢分,与健康组相比 IBD 患者的代谢产物库多样性较低且与微生物多样性变化趋势基本一致。同时进行的微生物“移位”观察发现受试 IBD 患者的微生物移位率明显高于健康者,且非 IBD 患者的微生物移位主要发生在普氏菌丰度高的个体,而 IBD 患者菌群移位显示专性厌氧菌相对减少和兼性厌氧菌的过度生长之间的失衡,其与菌群进出失调有关。肠道-脑-微生物轴^[11]强调了肠道和大脑的双向互动作用,大脑通过一系列相关通路,通过神经递质、神经肽或微生物衍生物影响肠道微生物来调节肠道及微生物区。研究发现,在 IBD 患者中,由于先天免疫、肠道屏障、微生物识别、加工和吞噬细胞的遗传缺陷,导致了对微生物失调的异常免疫反应。由此发生的肠道微生物清除功能损伤将持续刺激肠道 Th1/Th17 极化和巨噬细胞/单核细胞浸润,这在

IBD 的免疫病理过程中起着重要作用。此外, 益生菌可以通过恢复肠道微生物群紊乱来减轻或预防 TNBS 或 DSS 诱导的结肠炎动物模型中的记忆障碍和焦虑样行为, 增加 BDNF 的表达, 抑制海马 NF- κ B 的激活。

3 微生物制剂在炎症性肠病中的应用

3.1 微生态制剂概念

微生物学稳态的恢复被认为是一种有效的治疗慢性炎症疾病的方法, 以减轻失调引起的炎症, 促进疾病的缓解。采用的方法包括益生菌、噬菌体和粪便微生物移植^[12]。微生态制剂大致可分益生菌、益生元和合生元三类。益生菌被定义为“能够促进肠内菌群生态平衡, 对宿主起有益作用的活的生物制剂”, 最常见的有乳酸杆菌、双歧杆菌等, 也是临床上运用较多的一种微生态制剂。下文通过益生菌对炎症性肠病的治疗作用进一步阐述微生物与 IBD 之间的关系。

3.2 益生菌在 IBD 治疗中的应用

涂晶^[13]将 60 例炎症性肠病患者分为对照组(单纯采用美沙拉秦治疗)和观察组(对照组基础上加用双歧杆菌三联活菌散)两组治疗 3 个疗程, 治疗后观察组患者临床症状改善时间明显短于对照组, 且不良反应发生率低。王红^[14]通过对照试验发现美沙拉秦联合益生菌制剂对 IBD 的诱导缓解作用优于对照组。周洪美^[15]等对 86 例活动期中度 UC 患者给予益生菌联合 SASP 治疗 2 个月后, 结果显示总有效率及疾病活动指数(DAI)降低幅度均优于基础对照组。VSL#3 是一种包括 8 种益生菌菌株的混合制剂, 大量研究结果示 VSL#3 可通过调节肠屏障功能、免疫和信号转导通路等多种机制来发挥对肠道菌群的调节作用, 以此来增强肠黏膜防御功能。VSL#3 与治疗 IBD 的常规药物共同使用时体现的正性辅助作用得到了广泛的临床的认可^[16]。Valcheva R 等^[17]的研究通过比较发现高剂量菊多糖可降低 UC 患者粪便中肠球菌、普氏菌等致病菌的数量, 使肠道微生物发生移位。这表明菊多糖虽不能使微生物的组成发生变化, 但可在一定程度上使乳酸菌等有益菌群比例增多, 以此调节菌群从而改善肠道炎症。

4 中药对 IBD 患者肠道菌群的影响

中药具有的调节肠道菌群紊乱, 维护肠道菌群稳态及多样性的作用已经被证实, 但是目前关于中

药与 IBD 患者肠道菌群关系的临床报道并不是很多。黄芪多糖作为黄芪的活性成分之一, 因其多样的药理活性, 临床上被用于治疗多种疾病。梁金花等^[18]采用 TNBS/乙醇法建立 UC 大鼠模型, 研究黄芪多糖对 UC 大鼠肠道菌群调节, 得出结论:黄芪多糖具有调整肠道微生态失调的作用。其对双歧杆菌、乳酸杆菌数量的升高具有明显促进作用, 可以降低肠杆菌、肠球菌的数量, 同时提高厌氧菌代谢产物乙酸的含量, 并能有效控制肝脏的需氧菌易位。这种药理作用可能与中药双向调节机制相关^[19]。温如燕的研究^[20]通过对肠道菌群的门、属水平的物种丰度分析大黄牡丹汤(低、中、高剂量组)对 IBD 小鼠肠道菌群的影响, 结果示:小鼠肠道菌群的群落数量没有明显变化, 但菌群物种丰度随着给药浓度升高这一结果表明大黄牡丹汤在一定程度上可逆转小鼠肠道菌群多样性降低的病理改变。陈珠等^[21]研究证明砂仁可通过抑制革兰氏阴性菌的生长, 减少肠源性内毒素 LPS 的释放, 进而调节免疫异常反应。在降低螺旋体门等致病菌相对丰度的同时, 促进了大鼠的肠道微生物的多样性, 维持肠道微生物的稳态, 缓解炎症反应的发生。屈畅^[22]通过研究发现广藿香醇可明显降低致病菌, 如幽门螺旋杆菌, 脱硫弧菌, 瘤胃球菌、厚壁菌和梭菌等的相对丰度由此改善肠道微生态的紊乱;并同时增加益生菌及乳酸杆菌的相对丰度, 有效改善造模小鼠损伤的肠粘膜屏障。姜黄素^[23]对 IBD 的治疗主要是通过其抗菌和免疫调节, 以及改变肠道微生物群, 从而减少细菌移位和抑制炎症来加强肠道屏障。姜黄素在消灭某些致病菌的同时又能在一定范围内改变肠道微生物群的构成。

5 展望

目前临床上用于治疗 IBD 的药物, 包括激素、免疫抑制剂、抗-TNF 生物制剂等, 其主要机制都是针对“激活免疫反应”这个环节从而达到抑制全身性的免疫功能, 致使肠道炎症消退。这些药物确实达到了一定的临床效果, 然而伴随而来的人体免疫功能的抑制也引发了广泛关注。这种大程度的自身免疫功能的削弱, 使机体暴露在类似于肿瘤发生率的增高的风险之中^[24-25], 这种风险在对上述药物的作用机制研究中得到了证实。

IBD 的发生机制虽尚未明确, 但随着肠道菌群

与健康 and 疾病之间的新联系正在不断更新进步, 宿主-微生物群的相互作用或许在未来的 IBD 治疗中将是一个新的靶点。目前国内外大量研究虽已证实炎症性肠病确实与肠道菌群确实有着密不可分的联系, 临床上用药也会考虑给予益生菌等缓解疾病, 但是大多数只是将益生菌作为炎症性肠病的辅助治疗。且国内缺少微生物治疗炎症性肠病的相关文献报道和足量临床案例。中医这一区域对于炎症性肠病与菌群研究与治疗也多数局限于单味药的研究, 未将方剂系统地与肠道微生物及炎症性肠病关联起来, 也同时存在临床试验研究较少的问题。综上所述, 现在的中西医研究都仅能证明肠道菌群与炎症性肠病之间存在一定程度的相关性, 对此进行的下一步深入研究可以为未来的 IBD 治疗提供有力的证据。

参考文献

- [1] Ng Siew C, Shi Hai Yun, Hamidi Nima, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies.[J]. *Lancet*, 2018, 390(10114):2769-2778.
- [2] Leake SL, Pagni M, Falquet L, et al. The salivary microbiome for differentiating individuals: proof of principle.[J]. *Microbes Infection*, 2016, 18(6): 399-405.
- [3] Sheehan D, Moran C, Shanahan F. The microbiota in inflammatory bowel disease [J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(5):495-507.
- [4] Olszak T, An D, Zeissig S, et al. Microbial Exposure During Early Life Has Persistent Effects on Natural Killer T Cell Function[J]. *Science*, 2012, 336(6080): 489-493.
- [5] Hammer HF. Gut microbiota and inflammatory bowel disease[J]. *Digestive Diseases*, 2011. 29(6):550.
- [6] Rigottier-Gois L. Dysbiosis in inflammatory bowel diseases: the oxygen hypothesis[J]. *ISME J*, 2013, 7(7): 1256-1261.
- [7] Linskens R K, Huijsdens X W, Savelkoul P H, et al. The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and the influence of antibiotics and probiotics.[J]. *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement*, 2002(234): 292.
- [8] Britton GJ, Contijoch EJ, Mogno I, et al. Microbiotas from Humans with Inflammatory Bowel Disease Alter the Balance of Gut Th17 and ROR γ t+Regulatory T Cells and Exacerbate Colitis in Mice.*Immunity*. 2019;50(1):212-224.
- [9] He C, Wang H, Liao WD, et al. Characteristics of mucosa-associated gut microbiota during treatment in Crohn's disease.*World J Gastroenterol*. 2019; 25(18): 2204-2216.
- [10] Lloyd-Price Jason, Arze Cesar, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases.[J]. *Nature*, 2019, 569(7758).
- [11] Zhao L, Xiong Q, Stary CM, et al. Bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential link between inflammatory bowel disease and ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):339.
- [12] Koh JH, Kim WU. Dysregulation of gut microbiota and chronic inflammatory disease: from epithelial defense to host immunity.*Exp Mol Med*. 2017; 49(5):337.
- [13] 涂晶. 益生菌联合美沙拉嗪治疗炎症性肠病的疗效探讨[J]. *全科口腔医学电子杂志*, 2019. 6(15): 128-129.
- [14] 王红. 美沙拉嗪与益生菌治疗炎症性肠病的临床疗效[J]. *航空航天医学杂志*, 2019. 4(30):398-399.
- [15] 周洪美, 刘秀珍, 牟文芝, 等. 益生菌联合柳氮磺胺吡啶灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J]. *中华临床医师杂志*, 2010, 4(09):1671-1672.
- [16] 陈娇娇, 周莹群. 肠道菌群在炎症性肠病发病机制中作用的研究进展[J]. *世界临床药物*, 2019, 40(05): 324-328.
- [17] Valcheva R, Koleva P, Martínez I, et al. Inulin-type fructans improve active ulcerative colitis associated with microbiota changes and increased short-chain fatty acids levels. *Gut Microbes*. 2019; 10(3): 334-357.
- [18] 梁金花, 郑科文, 金大伟. 黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群调节作用的研究[J]. *中国中医药科技*, 2012, 19(4):331-332.

- [19] 梁金花,孙立群.探讨中药黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群失调的调整作用[J].微量元素与健康研究,2013,30(2):1-3.
- [20] 温如燕. 通过肠道菌群和 Th17/Treg 细胞探讨大黄牡丹汤治疗炎症性肠病的作用机制[D].广州中医药大学,2016.
- [21] 陈珠.砂仁对炎症性肠病大鼠的治疗作用及其初步机理研究[D].昆明:云南中医学院, 2017: 33-42.
- [22] 屈畅. 广藿香醇抗炎症性肠病的代谢组学和肠道菌群分析研究[D].广州中医药大学,2018.
- [23] Burge K, Gunasekaran A, Eckert J, et al. Curcumin and Intestinal Inflammatory Diseases: Molecular Mechanisms of Protection.*Int J Mol Sci.* 2019; 20(8):1912.
- [24] Pasternak Björn,Svanström Henrik,et al. Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease.[J]. American journal of epidemiology, 2013,177(11).
- [25] Lemaitre Magali,Kirchgesner Julien. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease.[J]. JAMA,2017,318(17): 1679-1686.

收稿日期: 2020 年 12 月 28 日

出刊日期: 2021 年 1 月 29 日

引用本文: 朱希娅, 刘力, 杜晓泉, 基于肠道菌群在炎症性肠病治疗中的关系探究[J]. 国际临床研究杂志, 2021, 5(1): 32-36.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20210008

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2021 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS