

中医药调节肠道菌群治疗克罗恩病的研究进展

王浩, 程丽敏*, 王露, 李倩蓉, 李静, 王海清

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2022年7月3日; 录用日期: 2022年8月1日; 发布日期: 2022年8月8日

摘要

克罗恩病(Crohn's disease, CD)目前多使用柳氮磺吡啶、美沙拉嗪、泼尼松、英夫利昔单抗等药物维持治疗, 严重者采取病变肠段切除的手术方式, 但以上治疗仍存在复发率高和无法彻底治愈的缺点。近年来, 越来越多的研究表明肠道菌群在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病过程中起到关键作用, 肠道菌群的失衡会引发IBD。然而随着中药复方和针灸对CD的治疗和缓解作用逐步得到认可, 笔者综合性分析了近年来对CD有治疗和缓解作用的中医药治法与肠道菌群的相关性, 为进一步探索中医药调节肠道菌群治疗CD的免疫调节机制奠定基础, 为中医药治疗和缓解CD的研究提供新的方向。

关键词

克罗恩病, 肠道菌群, 中医药治疗, 综述

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in Regulating Intestinal Flora in the Treatment of Crohn's Disease

Hao Wang, Limin Cheng*, Lu Wang, Qianrong Li, Jing Li, Haiqing Wang

Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jul. 3rd, 2022; accepted: Aug. 1st, 2022; published: Aug. 8th, 2022

Abstract

At present, Crohn's disease (Crohn's disease, CD) is often treated with sulfasalazine, mesalazine, prednisone, infliximab and other drugs. In severe cases, resection of the diseased intestine is adopted, but the above treatment still has the disadvantages of high recurrence rate and cannot be

*通讯作者。

completely cured. In recent years, more and more studies have shown that intestinal flora plays a key role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (inflammatory bowel disease, IBD), and the imbalance of intestinal flora will lead to IBD. However, with the gradual recognition of the therapeutic and palliative effects of traditional Chinese medicine and acupuncture on CD, the author comprehensively analyzed the correlation between the therapeutic and palliative effects of traditional Chinese medicine on CD and intestinal flora in recent years, laying a foundation for further exploring the immunomodulatory mechanism of traditional Chinese medicine regulating intestinal flora in the treatment of CD, and providing a new direction for the research of traditional Chinese medicine in the treatment and mitigation of CD.

Keywords

Crohn's Disease, Intestinal Flora, Traditional Chinese Medicine Treatment, Summary

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是非特异性炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的两种类型[1], CD 是一种病因尚不十分明确的胃肠道慢性炎症性疾病, CD的特点是发生在胃肠道任何地方的跳跃性肠道病变(即出现在正常粘膜之间的炎症区域),并涉及慢性、复发性跨壁式炎症[2]。其临床表现以腹痛、腹泻、肛瘘及肛周病变为主,也可有发热、贫血、体质降低、发育迟缓等全身症状[3]。本病在北美、大洋洲和欧洲等许多国家,炎症性肠病的患病率超过 0.3%,亚洲和非洲等多个国家本病的发病率并不高,但随着工业化的发展,也呈现一直上升的趋势[4]。尽管 CD 的发病机制尚不明确,但是近年来肠道菌群与肠道疾病的关系已成为研究热点[5]。故笔者就近年来对于 CD 有治疗和缓解作用的中医药治法与其调节肠道菌群的相关文献展开综合性分析。

2. 肠道菌群

肠道菌群顾名思义是肠道中种类繁多且数量巨大的微生物所构成的一个复杂的生态系统。按照肠道菌群中细菌的致病性可将其分为三类:一是益生菌,如乳酸杆菌、双歧杆菌等,多以专性厌氧菌为主,可通过多种机制发挥其有益作用,包括降低肠道 pH 值,减少病原生物的定植和入侵,改变宿主的免疫应答即通过对不同免疫细胞的作用、抑制促炎细胞因子分泌和诱导抗炎细胞因子而表现出抗炎特性等[6]。二是条件致病菌,如肠球菌、肠杆菌等,在机体免疫功能障碍或肠道菌群失调时会引发多种肠道疾病;三是致病菌,如韦氏梭菌、葡萄球菌、变性杆菌、假单胞菌、沙门氏菌等,多以兼性厌氧菌为主。肠道菌群在正常情况下处于一种动态平衡,在宿主的营养代谢、异物和药物的代谢、保持肠道粘膜屏障及其结构的完整性、免疫调节机制以及对病原体的抵抗能力等方面有着特殊的调节作用,对于肠道的正常生理功能发挥着重要作用[7];如肠道菌群失衡则会引发 IBD [8]、直肠腺瘤[9]、结直肠癌[10]、心脑血管疾病[11]、免疫系统疾病与神经系统疾病[12]等,目前肠道菌群与炎症性肠病的相关研究越来越受到重视,故值得考虑从肠道菌群方面入手治疗 UC 和 CD。

3. 肠道菌群与克罗恩病相关性

虽然肠道菌群通常处于稳定的状态,但是多种因素(如环境、饮食、药物、免疫状态、胃肠动力等)

均可导致其失去平衡,从而引发各种疾病。Nakanishi Y 等[13]的研究发现,当肠道菌群失去平衡,肠道菌群及其代谢产物会持续性地刺激肠道上皮细胞,致使免疫刺激增加、上皮功能障碍或黏膜通透性增强,肠道黏膜屏障缺失,致病菌定植入侵,从而引起自身免疫反应进而诱发 IBD。C Manichanh 等[14]使用全面的宏基因组学方法和 16sRNA 测序技术来研究肠道全范围的微生物多样性,在分析六名健康供体和六名 CD 患者的粪便样本中发现 CD 患者厚壁菌门多样性和比例明显低于健康者。梁倩萍等[15]对 125 例 CD 患者(活动期 71 例、缓解期 54 例;另外选取同期健康体检者 65 例作为对照组)进行了炎症细胞因子水平和肠道菌群水平的检测,结果表明肠道菌群的紊乱程度与疾病的活动度呈正相关性,在活动期的 CD 患者大肠杆菌和肠球菌的水平显著增高,而双歧杆菌和乳酸杆菌则显著降低;处于缓解期的 CD 患者肠道菌群增加或降低的程度虽不如活动期患者严重,但仍与健康体检者存在显著差别,提示 CD 患者存在明显的肠道菌群紊乱。并且 Pearson 相关性的分析结果显示,IL-6、IL-33、IL-22、IL-17 等炎症因子的水平与大肠杆菌、肠球菌呈正相关,与双歧杆菌、乳酸杆菌呈负相关,见表 1。上述多项研究表明了 CD 患者的肠道菌群的数量、结构、多样性及其代谢产物等均存在严重失衡,并且进一步证实了 CD 患者肠道菌群的失衡与其肠道中的跨壁式炎症存在密不可分的联系。Frank DN 等[8]分析了从 CD 和 UC 患者以及非 IBD 对照组获得的胃肠道组织样本的培养独立 rRNA 序列分析的结果,研究结果发现 CD 和 UC 样本的一个子集包含异常的胃肠道微生物群,其特征是共生细菌的减少,特别是属于厚壁菌门和拟杆菌门的菌属。按胃肠道微生物群对患者进行分层提供了进一步的证据,表明 CD 代表了一系列疾病状态,并表明纠正检测到的微生物失衡可能有助于某些形式的 IBD 病的治疗。综上,CD 患者肠道炎症的反复发作与肠道菌群失衡存在一定关联,提示可通过调节 CD 患者肠道菌群从而治疗或缓解 CD(表 1)。

Table 1. Correlation between levels of different inflammatory factors and intestinal microflora

表 1. 不同炎症因子水平与肠道菌群的相关性

炎症因子	肠球菌		大肠杆菌		乳酸杆菌		双歧杆菌	
	r 值	p 值	r 值	p 值	r 值	p 值	r 值	p 值
IL-6	0.384	0.001	0.383	0.001	-0.311	0.001	-0.341	0.001
IL-33	0.412	0.001	0.315	0.001	-0.354	0.001	-0.423	0.001
IL-22	0.329	0.001	0.406	0.001	-0.395	0.001	-0.384	0.001
IL-17	0.357	0.001	0.368	0.001	-0.372	0.001	-0.419	0.001

4. 中医药调节肠道菌群治疗和缓解 CD

4.1. 对于 CD 不同证型使用的中药复方与肠道菌群

有研究发现 CD 中医证型中有湿热内蕴证、脾肾阳虚证、肝郁脾虚证、脾胃虚寒证的主方与调节肠道菌群有关。其他还有寒湿困脾证、气滞血瘀证尚无此方面研究。

4.1.1. 湿热内蕴证

湿热内蕴证 CD 表现:腹痛拒按;便下臭秽或夹血;肛门灼热;小便短赤;舌红,苔黄腻,脉滑数或濡数;其治疗主方为白头翁汤。有研究[16]表明白头翁汤合四君子汤治疗 CD,20 例 CD 患者经过 3 个疗程治疗,总有效率为 83.4%。Gao BB 等[17]研究发现从四君子汤中提纯出来的 S-3-1 均质多糖具有免疫增强活性,S-3-1 可以调节人肠道菌群样品中乳酸杆菌、片球菌、拟杆菌、肠球菌、链球菌、多雷氏菌和梭菌等 9 中细菌的丰度发挥免疫调节作用,并且可以调节短链脂肪酸的含量以促进肠道黏膜的修复影响免疫调节。Xiaoye Liu 等[18]研究白头翁汤或盐酸左氧氟沙星治疗大鼠大肠杆菌感染后肠道菌群的变

化, 结果表明白头翁汤可通过恢复肠道菌群组成中的拟杆菌门菌(*Bacteroidetes* spp.), 促进肠道菌群稳态的重建, 同时白头翁汤也可通过抑制 IL-8 和 ICAM-1 的释放保护肠道。由此可见白头翁汤合四君子汤治疗 CD 的机制是促进肠道菌群稳态和肠道黏膜的恢复进而抑制炎症因子的释放, 达到治疗和缓解 CD 的作用。

4.1.2. 脾肾阳虚证

脾肾阳虚证 CD 表现: 腹部隐痛, 时作时止, 喜温喜按; 便溏, 或五更泻, 或久泻不愈; 肛周脓液稀薄, 肛门隐痛; 舌质淡胖或有齿印, 苔白润, 脉沉细无力。其治疗主方为参苓白术散合四神丸。Zhang YP 等[19]研究发现参苓白术散可以改善肠道菌群的相对丰度和短链脂肪酸产生菌的相对丰度, 包括双歧杆菌和厌氧菌等; 同时参苓白术散可以降低肿瘤坏死因子(TNF- α), 白细胞介素-1 β (IL- β)等炎症因子的水平。Chen F 等[20]研究四神丸通过调节炎症树突状细胞和肠道微生物群的相互作用, 采用流式细胞技术和 16s rDNA 分析方法分析炎症树突状细胞和肠道微生物群的变化, 发现四神丸可以显著降低 CD11c⁺、CD103⁺、E-cadherin⁺细胞和促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-4、IL-9 和 IL-17A)的水平; 还可以调节肠道菌群的组成, 提升益生菌数量, 降低病原菌数量。由此可见参苓白术散合四神丸治疗克罗恩病的机制是促进肠道微生物群结构和组成的恢复以及增加短链脂肪酸的产生, 从而下调炎症细胞和炎症因子的水平, 以达到治疗和缓解 CD 的作用。

4.1.3. 肝郁脾虚证

肝郁脾虚证 CD 表现: 右少腹或脐周胀痛, 腹痛即泻, 泻后痛减(腹痛多因抑郁恼怒或精神紧张而发作); 便质时干时稀; 舌质淡红苔薄白, 脉弦细。其治疗主方为痛泻要方合四逆散。Sun, Xu 等[21]研究发现痛泻要方加酪酸梭菌(Cb)治疗组有效率明显高于 Cb 治疗组($P < 0.05$)。治疗后双歧杆菌和乳酸杆菌数量增加, 大肠菌群和肠球菌数量减少, 中西医结合治疗组肠道菌群变化明显大于 Cb 治疗组。由此可见痛泻要方合四逆散治疗 CD 的机制是通过调节肠道菌群的中的有益菌和致病菌的数量和比例从而发挥其治疗和缓解 CD 的作用。

4.1.4. 脾胃虚寒证

脾胃虚寒证 CD 表现: 腹部隐痛, 喜温喜按; 大便溏薄或久泻不愈; 肠鸣腹胀, 面色萎黄, 神疲乏力; 脘腹胀满, 食少纳差; 舌质淡苔白, 脉沉细或濡。其治疗主方为参苓白术散合附子理中丸。Zhang YP 等[19]研究发现参苓白术散可以改善肠道菌群的相对丰度和短链脂肪酸产生菌的相对丰度, 包括双歧杆菌和厌氧菌等; 同时参苓白术散可以降低肿瘤坏死因子(TNF- α), 白细胞介素-1 β (IL- β)等炎症因子的水平。由此可见参苓白术散合附子理中丸治疗 CD 的机制与脾肾阳虚证相同。

4.2. 针灸

研究[22]发现针灸能有效减轻 CD 患者结肠炎症反应。目前关于针灸调节肠道菌群的研究很少, 但仍有相关研究[23]表明, 针灸结合微生态制剂可显著调节肠道菌群失衡, 提升肠道内益生菌的含量, 维持肠道微生态处于平衡状态。王园园通过 16s rDNA 高通量测序方法, 对 32 例大鼠肠道微生物样本进行分析(分别为空白组、模型组、针刺组、艾灸组), 研究发现 CD 模型组大鼠较空白组大鼠肠道菌群的多样性和丰度降低, 而经过针灸和艾灸治疗后模型组大鼠肠道菌群的多样性和丰度又恢复到正常范围; 另外还发现模型组大鼠厚壁菌门和拟杆菌门的水平显著减少, 而变形菌门的水平显著增高, 但是经过针刺和艾灸治疗后, 拟杆菌门明显上升, 变形菌门明显下降[24], 表明针灸可以促进肠道内有益菌的增加和致病菌含量的下调, 有效推动肠道菌群稳态的恢复。Wang XM 等[25]研究发现针灸可以增加肠道双歧杆菌和乳酸杆菌等有益菌的含量, 降低大肠杆菌和芽孢杆菌等致病菌的含量, 同时还可以使 TNF- α 和 IL-12 的表达降

低,表明针灸可以通过调节肠道菌群从而抑制 TNF- α 和 IL-12 等炎症因子的释放。上述研究表明针灸可以有效减轻 CD 患者结肠炎症反应的机制可能是通过调节肠道菌群稳态,从而抑制炎症因子释放以达到减轻 CD 患者结肠炎症反应的作用。

5. 结论与展望

近年来,肠道菌群被众多学者称为人体的第十大系统,随着肠道菌群与各种肠道疾病产生机制相关的研究越来越多,其重要性也越发突显出来。并且有研究[26]表明,调节肠道菌群是治疗 IBD 的一种有前途的治疗方法。故笔者以肠道菌群为切入点,总结了近年来 CD 的中医药治法与肠道菌群相关的文献,论述了 CD 中医证型的主方和调节肠道菌群的相关性。但是由于 CD 中医证型与肠道菌群变化相关的研究相对较少,其中仍有许多不足之处:缺乏符合 CD 中医证型的动物模型和具体的研究,揭示肠道菌群在 CD 各中医证型中的数量、结构以及丰度的变化,同时缺乏更加科学的、规范的动物模型实验去解释肠道菌群在 CD 发病中的作用机制;CD 各中医证型的主方和针灸对于 CD 患者肠道菌群的调节机制多局限于对肠道菌群结构的调节,其具体的免疫调节机制、信号转导和作用靶点等尚不清楚。故 CD 和肠道菌群的相关性有待深入挖掘。

随着宏基因组学、高通量测序技术、生物信息学等先进的生物学检测方法的发展,笔者认为有必要在此基础上建立更加科学、规范的 CD 中医证型的动物模型,进一步研究肠道菌群在 CD 中医证型中的作用机制、中医药对于肠道菌群的调节机制,以及肠道菌群如何诱导免疫调节机制从而达到治疗和缓解 CD 的作用,逐步揭示两者的相关性。再结合中医辨证论治的优势,根据每个病人不同的临床表现给出针对其症状的个体化治疗方案。相信在不久的将来中医药调节肠道菌群将会成为中医治疗 CD 的特点和优势,并且为临床提供新的治疗思路和方法。

参考文献

- [1] Yu, Y.R. and Rodriguez, J.R. (2017) Clinical Presentation of Crohn's, Ulcerative Colitis, and Indeterminate Colitis: Symptoms, Extraintestinal Manifestations, and Disease Phenotypes. *Seminars in Pediatric Surgery*, **26**, 349-355. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.10.003>
- [2] Roda, G., Piovani, D., Prantesh, J., Gordon, I., Asselta, R., Duga, S., et al. (2020) P827 The Clinical Phenotype of Collagenous Colitis Is Associated with T-Cell-Related Genetic Variants. *Journal of Crohn's & Colitis*, **14**, S642-S642.
- [3] 范钦梅, 韩树堂. 克罗恩病的中西医治疗进展[J]. 河北中医, 2014, 36(5): 777-779.
- [4] Ng, S.C., Shi, H.Y., Hamidi, N., Underwood, F.E., Tang, W., Benchimol, E.I., et al. (2020) Worldwide Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the 21st Century: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Lancet*, **390**, 2769-2778. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32448-0)
- [5] Roda, G., Ng, S.C., Kotze, P.G., et al. (2020) Crohn's Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article Number: 22. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2>
- [6] Bringiotti, R., Ierardi, E., Lovero, R., Losurdo, G., Di Leo, A. and Principi, M. (2014) Intestinal Microbiota: The Explosive Mixture at the Origin of Inflammatory Bowel Disease? *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, **5**, 550-559.
- [7] Jandhyala, S.M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M. and Nageshwar Reddy, D. (2015) Role of the Normal Gut Microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 8787-8803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- [8] Frank, D.N., Amand, A.L.S., Feldman, R.A., Boedeker, E.C., Harpaz, N. and Pace, N.R. (2007) Molecular-Phylogenetic Characterization of Microbial Community Imbalances in Human Inflammatory Bowel Diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 13780-13785. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104>
- [9] 郭哲宇, 诸葛丽. 中医药干预结肠腺瘤相关肠道菌群的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3462-3467.
- [10] 贾茹, 金赞(契), 刘宁宁, 李琦. 中药调节肠道菌群防治结肠直肠癌的研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5497-5500.

- [11] 马艳庆, 兰咏梅, 张子龙. 肠道微生态与心脑血管疾病关系的研究进展[J]. 西北民族大学学报(自然科学版), 2021, 42(4): 21-27.
- [12] 汤倩倩, 曹丽华. 肠道菌群与神经系统疾病[J]. 生物工程学报, 2021, 37(11): 3757-3780.
- [13] Nakanishi, Y., Sato, T. and Ohteki, T. (2015) Commensal Gram-Positive Bacteria Initiates Colitis by Inducing Monocyte/Macrophage Mobilization. *Mucosal Immunology*, **8**, 152-160. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.53>
- [14] Manichanh, C., Rigottier-Gois, L., Bonnaud, E., Gloux, K., Pelletier, E., Frangeul, L., *et al.* (2006) Reduced Diversity of Faecal Microbiota in Crohn's Disease Revealed by a Metagenomic Approach. *Gut*, **55**, 205-211. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.073817>
- [15] 梁倩萍, 褚菲菲, 吴慧丽. 不同疾病分期克罗恩病患者血清相关炎性因子水平变化及与肠道菌群的相关性[J]. 中国卫生工程学, 2021, 20(5): 841-842+846.
- [16] 曾艳. 白头翁合四君子汤治疗克罗恩病 20 例的体会[C]//第二十四届全国中西医结合消化系统疾病学术会议. 第二十四届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集. 宁波: 中国中西医结合学会, 2012: 227.
- [17] Gao, B., Wang, R., Peng, Y. and Li, X. (2018) Effects of a Homogeneous Polysaccharide from Sijunzi Decoction on Human Intestinal Microbes and Short Chain Fatty Acids *in Vitro*. *Journal of Ethnopharmacology*, **224**, 465-473. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.06.006>
- [18] Liu, X., He, S., Li, Q., Mu, X., Hu, G. and Dong, H. (2020) Comparison of the Gut Microbiota Between Pulsatilla Decoction and Levofloxacin Hydrochloride Therapy on Escherichia coli Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, Article No. 319.
- [19] Zhang, Y., Tang, K., Deng, Y., Chen, R., Liang, S., Xie, H., *et al.* (2018) Effects of Shenling Baizhu Powder Herbal Formula on Intestinal Microbiota in High-Fat Diet-Induced NAFLD Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **102**, 1025-1036. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.158>
- [20] Chen, F., Yin, Y.-T., Zhao, H.-M., Wang, H.-Y., Zhong, Y.-B., Long, J., *et al.* (2020) Sishen Pill Treatment of DSS-Induced Colitis via Regulating Interaction With Inflammatory Dendritic Cells and Gut Microbiota. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article No. 801.
- [21] Sun, X., Cai, G. and Wang, W.-J. (2004) Observation on Intestinal Flora in Patients of Irritable Bowel Syndrome after Treatment of Chinese Integrative Medicine. *Journal of Chinese Integrative Medicine*, **2**, 340-342.
- [22] 翁志军, 汪迪, 郑寒丹, 施茵, 刘雅楠, 包春辉, 等. 针灸对克罗恩病患者结肠黏膜基因表达谱的影响[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(3): 269-278.
- [23] 龙泽荣, 于存海, 于洋, 王怀宁, 池晓霞. 针刺加微生态制剂治疗便秘型肠易激综合征临床观察[J]. 中国针灸, 2006, 26(6): 403-405.
- [24] 王园园. 针灸干预对克罗恩病模型大鼠肠道菌群多样性的影响[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [25] Wang, X.-M., Lu, Y., Wu, L.Y., Yu, S.G., Zhao, B.X., Hu, H.Y., *et al.* (2012) Moxibustion Inhibits Interleukin-12 and Tumor Necrosis Factor Alpha and Modulates Intestinal Flora in Rat with Ulcerative Colitis. *World Journal of Gastroenterology*, **18**, 6819-6828. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i46.6819>
- [26] Ridaura-Sanz, C., Reyes-Cadena, A. and Campos-Rivera, T. (2018) Dysenteric Syndrome in a Preschool with Ulcerated Colitis. *Acta Pediatrica De Mexico*, **39**, 60-71.