

基于肠道菌群探讨从脾胃论治失眠

何师哲

湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年7月18日; 录用日期: 2023年8月8日; 发布日期: 2023年8月18日

摘要

失眠是临床常见的病症, 肠道菌群通过肠-脑轴作用于大脑, 影响睡眠质量。肠道内的菌群可调节其神经递质的分泌功能, 通过影响神经递质分泌, 影响大脑的功能, 导致失眠; 而睡眠障碍影响肠道菌群的昼夜节律, 破坏其稳态, 从而改变肠道菌群的结构与丰度。中医“脾胃学说”与肠道菌群有许多相通之处, 临床上采用益气健脾、清利胃肠湿热类治法不仅能调节肠道菌群, 治疗失眠也取得了很好的疗效。为从脾胃论治失眠的机理研究提供有效的理论依据。

关键词

肠道菌群, 脾胃, 失眠

Discussion on the Treatment of Insomnia from Spleen and Stomach Based on Gut Microbiota

Shizhe He

The First Clinical College of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Jul. 18th, 2023; accepted: Aug. 8th, 2023; published: Aug. 18th, 2023

Abstract

Insomnia is a common clinical disease. The gut microbiota acts on the brain through the gut-brain-axis and affects the sleep quality. The gut microbiota can regulate the secretion function of its neurotransmitters, and influence the brain function by affecting the secretion of neurotransmitters, leading to insomnia. However, sleep disorders affect the circadian rhythm of gut microbiota, and destroy its steady state, thus change the structure and abundance of gut microbiota. There are

many similarities between the theory of spleen and stomach of traditional Chinese medicine and the gut microbiota. In clinic, the treatment of invigorating Qi and spleen and clearing away the dampness and heat of stomach and intestine can not only regulate the gut microbiota, but also has a beneficial effect on insomnia. Thus, it provides an effective theoretical basis for the study of the mechanism of treating insomnia from spleen and stomach.

Keywords

Gut Microbiota, Spleen and Stomach, Insomnia

Copyright © 2023 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

肠道菌群是定居在人体肠道内的庞大微生物群落的总称。人体肠道内寄居着超过 10^{14} 的微生物, 约 10 倍于人体细胞, 其中 99% 为细菌, 主要包括拟杆菌门、放线菌门、厚壁菌门、梭杆菌门、变形菌门和疣微菌门等。经过多年的发展, 肠道菌群与人体处于互利共生的状态, 这对于人体神经、免疫、内分泌等生理功能正常维持十分重要。近年来人们发现肠道菌群紊乱参与了人类多种疾病的发生、发展过程, 其中包括睡眠障碍。一项调查研究[1]显示在年轻人中有 41.0% 的女性与 42.3% 的男性存在睡眠障碍, 失眠是常见的睡眠障碍。长期失眠不仅给人们的生活和工作带来极大的困扰, 还会引发诸如抑郁[2]、焦虑、老年痴呆[3]等疾病。中医“脾胃学说”与肠道菌群有许多相通之处, 益气健脾、清利胃肠湿热类治法不仅能调节肠道菌群[4] [5], 治疗失眠也取得了很好的疗效[6]。因此, 笔者基于肠道菌群失调探讨从脾胃论治失眠。

2. 肠道菌群与失眠的关系

2.1. 肠道菌群 - 肠 - 脑轴

许多研究证实了“肠道菌群 - 肠 - 脑轴”的存在[7] [8]。大脑可能通过免疫系统、神经内分泌系统、迷走神经系统调控胃肠道功能; 而肠道菌群可以刺激机体产生和合成许多必需的神经递质如 5-羟色胺、多巴胺、 γ -氨基丁酸、褪黑素和短链脂肪酸等, 从而调控大脑的功能。两者具有双向调节作用。有研究[9]通过粪菌移植技术, 把多动症患者的肠道微生物移植给无菌(GF)小鼠, 发现小鼠的大脑结构完整性降低, 并且出现了小鼠行为的改变。说明肠道菌群通过肠脑轴作用于大脑, 从而产生了对大脑的影响。一项对澳大利亚出生的婴儿队列研究, 观察肠道菌群结构组成的变化对随后大脑和行为的影响[10], 或者使用益生菌制剂对老年人某些症状进行治疗, 观察症状是否有改善, 进而验证肠道菌群与肠 - 脑轴间的关系[11]。下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(HPA)和自主神经系统也可通过作用于肠道蠕动和分泌功能影响肠道菌群结构组成。

2.2. 肠道菌群对失眠的影响

失眠属中医“不寐”范畴。是以经常不能获得正常睡眠为特征的一类疾病, 主要表现为睡眠时间、深度的不足, 轻者入睡困难, 或寐而不酣, 时寐时醒, 或醒后不能再寐, 重则彻夜难眠。

肠道内存在大量神经元, 它们组成的肠道神经系统被称为人体的“第二大脑”, 肠道内的菌群可调

节其神经递质的分泌功能,通过影响神经递质分泌,进而影响大脑的功能。5-羟色氨(5-HT)是与睡眠密切相关的神经递质,缺乏可导致情绪低落与失眠。90%的5-HT由肠嗜铬细胞产生,肠道内少量细菌也可产生少量5-HT。研究发现在缺乏微生物定植的GF小鼠与正常菌群的小鼠相比,血清5-HT浓度显著降低,这与机体5-HT大部分来源于胃肠道的认识是一致的;进一步研究发现肠道微生物可直接向嗜铬细胞发出代谢信号,促进5-HT合成[12]。由此可见,肠道中的一些细菌作用于宿主结肠嗜铬细胞而调节5-羟色胺合成与分泌。此外,肠道菌群发酵膳食纤维产生的短链脂肪酸,也可促进肠上皮细胞分泌5-HT。乳酸杆菌和双歧杆菌可分泌 γ 氨基丁酸(GABA),而GABA的减少往往导致失眠的发生。HPA轴是神经内分泌系统的重要组成部分,参与调节应激反应,能使人保持一定警觉性。肠道菌群可通过作用于内分泌细胞,激活HPA轴,使促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)和糖皮质激素(GC)的分泌异常,从而扰乱睡眠。有研究通过观察血浆24小时ACTH浓度水平变化,发现其浓度水平越高睡眠时间越短[13]。

2.3. 失眠对肠道菌群的影响

研究表明梭状杆菌、乳酸杆菌属和拟杆菌构成比例表现出显著的昼夜波动[14],而昼夜节律失调、睡眠不足的人,可以改变肠道菌群组成[15]。因此,睡眠障碍可影响肠道菌群的昼夜节律,破坏其稳态,而改变肠道菌群的结构与丰度。睡眠障碍可使肠道屏障通透性增加,造成肠道细菌移位。一项研究发现全剥夺睡眠大鼠晚期体温下降、最终因败血症死亡,进一步分析发现细菌不是来源于肺部,也并非由皮肤感染引起,而是因细菌跨过肠壁移位感染引起[16]。在对轮班工人的研究中,同样也发现睡眠和昼夜节律紊乱会改变肠道菌群的多样性[17]。

3. 肠道菌群与脾胃的关系

脾胃为后天之本,气血生化之源,同居中焦,以膜相连,互为表里。功能上脾主运化,胃主受纳,脾升胃降,相辅相成。《素问·经脉别论》有云:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱。”可见脾胃共同维持人体正常的消化吸收与排泄功能,是对整个消化系统功能概括。《灵枢·本输》中提及:“大肠小肠皆属于胃”。中医学虽无“肠道菌群”,但与肠道微生物观点有相似之处。“四季脾旺不受邪”,脾胃功能正常的人抵抗力强,而脾胃功能弱的人则会导致一系列疾病,即“内伤脾胃,百病由生”;西医认为肠道功能失调、菌群紊乱可产生很多疾病,如肠易激惹综合征[18]、老年痴呆[19]、糖尿病[20]等。脾与长夏相应,长夏之时,气候炎热潮湿,易引起胃肠症状,与夏季气候炎热,细菌滋生、引起肠道功能紊乱相似。脾喜燥恶湿,若脾虚为湿邪所困,则出现纳呆、肠鸣、腹胀腹泻、便溏、完谷不化、形体消瘦等一系列症状,与肠道菌群失调所致肠蠕动加快,胃肠不适、大便次数增多、腹痛、泄泻的症状十分相似。脾胃运化、促进精微物质吸收,而肠道菌群能分解食物纤维形成短链脂肪酸促进营养物质吸收。

3.1. 肠道菌群与脾虚证

《灵枢》曰:“脾者,主为卫”,卫气慄疾滑利,由脾胃化生的水谷精微生成,具有护卫机体、防御外邪入侵作用,中医认为脾脏与机体的免疫功能密切相关,是抵御外邪入侵的屏障,脾虚则人体抗病邪能力低下。肠道菌群能刺激机体免疫功能的成熟,肠粘膜屏障防止微生物从肠道入侵,肠道被称为人体最大的免疫器官。脾虚可导致肠道菌群紊乱,而肠道菌群紊乱可进一步加重脾虚症状。李慧娟[21]采用番泻叶、生大黄联合头孢拉定、硫酸庆大霉素建立脾虚腹泻大鼠模型,发现大鼠肠道肠球菌、大肠杆菌、细菌、乳酸菌与模型组比较,存在显著差异,应用补气健脾治疗后这些菌群恢复正常,且脾虚泄

泻症状得到改善。脾虚腹泻患者较非脾虚腹泻患者肠道菌群异常更严重，而四君子汤多糖能够纠正肠道菌群失调，恢复脾虚小鼠的免疫功能[22]。有研究[23]使用益气补脾法配合二甲双胍干预脾虚证2型糖尿病患者，发现治疗后肠道菌群中拟杆菌属、乳酸杆菌属、双歧杆菌属数量升高，肠球菌属、肠杆菌、酵母菌数量降低。有研究表明，脾虚泄泻患者肠道双歧杆菌明显减少，而经健脾治疗后双歧杆菌数量较前明显增加[24]。表明经过健脾化湿治疗脾虚证可以改善失调的肠道菌群。

3.2. 肠道菌群与脾胃湿热证

吴鞠通云：“中焦与脾合者，脾主湿土之质，为受湿之区，故中焦湿证最多”。清代薛生白有“太阴内伤，湿饮停聚，客邪再至，内外相引，故病湿热。”湿热易影响脾胃运化功能，表现出两胁及脘腹作胀，食少厌油，噎腐吞酸，恶心呕吐，口干苦，大便秘结或便溏不爽，小便黄赤，或伴发热，舌红苔黄腻，脉濡数等。《脾胃论》中有“肠中热，则出黄如糜”。周祎青等人[4]用高蛋白饲料喂养小鼠，造模脾虚湿热证，发现小鼠肠道菌群失调，用连翘治疗湿热证后，肠道致病菌的含量及肠道菌群结构都有明显改善。有研究[25]显示脾胃湿热型溃疡性结肠炎患者肠道中普氏菌属、乳杆菌属降低，白头翁汤可以通过调节肠道普氏菌属、乳杆菌属而起到对于疾病的治疗作用。有研究[26]运用 TaqMan 荧光定量 PCR 技术，发现溃疡性结肠炎脾胃湿热证大便中的双歧杆菌较正常人明显减少，患者肛门灼热症状与大便标本中双歧杆菌含量有显著负相关。综合分析，脾胃湿热证会出现肠道菌群失衡的情况，表现为益生菌大量减少，有害菌大量增加，经过清利胃肠湿热，失调的肠道菌群得到明显改善，表明脾胃湿热证和肠道微生态紊乱所属疾病的共同发病基础。

4. 脾胃与失眠的关系

脾胃为后天之本，气血生化之源，脾胃虚弱，运化不健，脾气亏虚，阴血不足，不能濡养心神，神魂无主，则出现失眠。清·马培云：“脾处中州，为化生气血之脏，脾虚不能布津于胃，子令母虚，神不归舍，彻夜不寐”。朱丹溪在《丹溪手镜》中提出：“胃虚则不得眠，心虚则不得卧。”

阳明胃经气本应下行，若经气发生逆乱、不循其道，就会导致胃脘部不适，卧不得宁。《素问·逆调论》：“阳明者，胃脉也，胃者，六腑之海，其气亦下行，阳明逆，不得从其道，故不得卧也”；下经曰“胃不和则卧不安，此之谓也。”长期抑郁寡欢，忧思伤脾，脾血亏虚，心神失养，就会导致顽固性失眠。《类证治裁·不寐》亦指出：“思虑伤脾，脾血亏虚，经年不寐。”

脾胃居中央，为气机阴阳升降的枢纽，脾胃失和，阴阳失交，阴虚不能纳阳，或阳胜不得入于阴，均可导致不寐。《灵枢·营卫生会》曰：“人受气于谷，谷入于胃，以传于肺，五脏六腑皆以受气。其清者为营，浊者为卫，营在脉中，卫在脉外，营周不休……，营卫之行不失其常，故昼精而夜瞑。”营卫的生成有赖于脾胃功能的正常，脾胃健运，营卫之气化生有源，才能发挥营行脉中、卫行脉外、营周不休、循行通畅的作用，则使五脏之气血安和，夜寐得安。清代程钟龄《医学心悟》说：“不得眠，阴阳皆有之，其狂乱不得眠者，阳明胃热故也。”暴饮暴食，宿食滞留，嗜酒无度，酿生痰热，胃受热邪，气不得和，上扰心神，则睡卧不安。或因胃热炽盛，阴不制阳，阳热亢盛，或饮浓茶、咖啡，心神受扰致卧寐不安。

5. 从肠道菌群与脾胃相关性论治失眠

肠道菌群和脾胃功能与睡眠之间有着密不可分的关联。肠道菌通过肠-脑轴与大脑建立紧密联系。肠道菌群分泌神经递质作用于睡眠中枢，引起睡眠障碍，是导致失眠的重要机制；失眠也通过肠-脑轴引起肠道菌群紊乱。肠道菌群失调引起的胃肠道症状和中医脾虚证、脾胃湿热证相一致。中医通过益气

健脾化湿、清利胃肠湿热的方法，不仅能调节肠道菌群，对失眠也有很好的疗效。其作用机理可能是通过调节肠道微生物群来改善失眠的症状。高蓓蓓等人[27]研究发现四君子汤复方多糖可以通过调节肠道菌群和多胺信号通路等发挥肠道免疫作用，另一项研究用四君子汤加减[28]治疗失眠取得很好的效果。也有研究[29]使用黄连温胆汤治疗大鼠模型，治疗后肠道菌群中 G+菌数量增多、G-菌数量及占比均减少、菌群的多样性上升，这说明黄连温胆汤具有调控肠道菌群作用。黄连温胆汤是治疗失眠常用方剂，具有清热燥湿，运脾和胃作用，一项研究[30]显示黄连温胆汤联合耳穴贴压治疗慢性胃炎和失眠临床疗效显著，有效缓解患者慢性胃炎临床症状及失眠症状，还可以改善患者睡眠质量。还有研究[31]用半夏泻心汤加减治疗功能性消化不良伴失眠，推测可能通过肠-脑轴发挥作用。

总之，目前的研究表明，许多益气健脾化湿、清利胃肠湿热方药可能通过调节紊乱的肠道菌群，进而通过肠-脑轴作用于大脑，改善失眠，这也为从脾胃论治失眠的机理研究提供有效的理论依据，同时也为中医理论的现代化研究提供借鉴。

参考文献

- [1] McArdele, N., Ward, S.V., Bucks, R.S., *et al.* (2020) The Prevalence of Common Sleep Disorders in Young Adults: A Descriptive Population-Based Study. *Sleep*, **3**, zsa072. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsa072>
- [2] Vargas, I. and Perlis, M.L. (2019) Insomnia and Depression: Clinical Associations and Possible Mechanistic Links. *Current Opinion in Psychology*, **34**, 95-99. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.11.004>
- [3] Jee, H.J., Shin, W., Jung, H.J., *et al.* (2020) Impact of Sleep Disorder as a Risk Factor for Dementia in Men and Women. *Biomolecules & Therapeutics (Seoul)*, **28**, 58-73. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2019.192>
- [4] 周祎青, 郑裕华, 陈颂, 等. 连翘对岭南湿热模型小鼠的作用及其肠道菌群变化的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(6): 678-685.
- [5] 张广玉, 张勤生, 孙晓娜, 等. 参苓白术散加减治疗抗生素相关性腹泻脾胃虚寒证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(19): 74-79.
- [6] 李爱玲, 余虎, 周岳君, 等. 从脾胃论治失眠探析[J]. 新中医, 2020, 52(5): 190-193.
- [7] Teichman, E.M., O’Riordan, K.J., Gahan, C., *et al.* (2020) When Rhythms Meet the Blues: Circadian Interactions with the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Cell Metabolism*, **31**, 448-471. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.02.008>
- [8] Cryan, J.F., O’Riordan, K.J., Cowan, C., *et al.* (2019) The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, **99**, 1877-2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- [9] Tengeler, A.C., Dam, S.A., Wiesmann, M., Naaijen, J., *et al.* (2020) Gut Microbiota from Persons with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Affects the Brain in Mice. *Microbiome*, **8**, 44-57. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00816-x>
- [10] Loughman, A., Ponsonby, A.L., O’Hely, M., *et al.* (2020) Gut Microbiota Composition during Infancy and Subsequent Behavioural Outcomes. *EBioMedicine*, **52**, Article ID: 102640. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102640>
- [11] Kim, C.S., Cha, L., Sim, M., *et al.* (2020) Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Elderly: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Journals of Gerontology—Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, **76**, 32-40. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa090>
- [12] Yano, J.M., Yu, K., Donaldson, G.P., *et al.* (2015) Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis. *Cell*, **161**, 264-276. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>
- [13] Vgontzas, A.N., Bixler, E.O., Papanicolaou, D.A., *et al.* (1997) Rapid Eye Movement Sleep Correlates with the Overall Activities of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Sympathetic System in Healthy Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **82**, 3278-3280. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.10.4307>
- [14] Thaiss, C.A., Zeevi, D., Levy, M., *et al.* (2014) Transkingdom Control of Microbiota Diurnal Oscillations Promotes Metabolic Homeostasis. *Cell*, **159**, 514-529. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.048>
- [15] Askarova, S., Umbayev, B., Masoud, A.R., *et al.* (2020) The Links between the Gut Microbiome, Aging, Modern Lifestyle and Alzheimer’s Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, Article No. 104. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00104>
- [16] Bergmann, B.M., Gilliland, M.A., Feng, P.F., *et al.* (1996) Are Physiological Effects of Sleep Deprivation in the Rat

- Mediated by Bacterial Invasion. *Sleep*, **19**, 554-562. <https://doi.org/10.1093/sleep/19.7.554>
- [17] Reynolds, A.C., Paterson, J.L., Ferguson, S.A., *et al.* (2017) The Shift Work and Health Research Agenda: Considering Changes in Gut Microbiota as a Pathway Linking Shift Work, Sleep Loss and Circadian Misalignment, and Metabolic Disease. *Sleep Medicine Reviews*, **34**, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.06.009>
- [18] Canakis, A., Haroon, M. and Weber, H.C. (2020) Irritable Bowel Syndrome and Gut Microbiota. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, **27**, 28-35. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000523>
- [19] Cox, L.M., Schafer, M.J., Sohn, J., *et al.* (2019) Calorie Restriction Slows Age-Related Microbiota Changes in an Alzheimer's Disease Model in Female Mice. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 17904. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54187-x>
- [20] Woldeamlak, B., Yirdaw, K. and Biadgo, B. (2019) Role of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications: Novel Insights and Potential Intervention Strategies. *The Korean Journal of Gastroenterology*, **74**, 314-320. <https://doi.org/10.4166/kjg.2019.74.6.314>
- [21] 李慧娟. 七味白术散联合磁(北极)贴天枢穴对脾虚证腹泻幼年大鼠肠道菌群的影响[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [22] 唐华羽, 李玉芝, 李长德, 等. 四君子汤总多糖对小鼠肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 陕西中医, 2016, 37(12): 1688-1691.
- [23] 刘小溪, 李小娟, 石岩, 等. 益气补脾法配合二甲双胍干预脾虚证 2 型糖尿病患者肠道菌群的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(11): 2311-2313.
- [24] 卢林, 刘伦翠, 卢晋, 等. 中药复方对脾虚湿盛泄泻患者肠道及舌部微生态影响的研究[J]. 牡丹江医学院学报, 2009, 30(5): 70-73.
- [25] 鲍炳州, 朱超, 吴生兵, 等. 基 16S rDNA 测序技术探索白头翁汤灌肠对湿热型溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2019, 38(6): 62-68.
- [26] 陈韵如. 溃疡性结肠炎脾胃湿热证的微生态研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [27] 高蓓蓓, 彭颖, 李晓波. 四君子汤复方多糖肠道免疫调节作用及其机制研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(2): 462-467.
- [28] 王丽园, 段永强, 李能莲, 等. 从“胃不和则卧不安”探讨四君子汤类方加减治疗失眠症[J]. 中医研究, 2018, 31(9): 36-39.
- [29] 陈亚昕, 万红娇, 朱金华, 等. 黄连温胆汤对 2 型糖尿病模型鼠空腹血糖、INS 及肠道菌群变化的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(3): 2-7.
- [30] 刘文艾, 王升强, 朱少荣, 等. 黄连温胆汤联合耳穴贴压治疗慢性胃炎并失眠临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(3): 83-85.
- [31] 王巧俐, 陈辉, 王天刚, 等. 半夏泻心汤加减治疗功能性消化不良伴失眠的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(8): 189-190.