

# 基于“肠道菌群”探讨益气健脾法治疗冠心病的临床进展

张珊丽\*, 杨雪, 谢文#

成都中医药大学附属医院, 四川 成都

收稿日期: 2023年12月12日; 录用日期: 2024年1月15日; 发布日期: 2024年1月26日

## 摘要

冠心病(CHD)是指冠脉粥样硬化引起冠脉狭窄、痉挛或闭塞, 导致心肌缺血缺氧或坏死的心脏疾病。由于国民生活方式改变及其症状的复杂性, 冠心病的发病率及病死率正逐年上升。目前西药结合介入治疗冠心病效果显著, 但在冠心病早期症状防治、冠脉再狭窄等方面治疗有限。随着中医药现代化研究的深入, 许多中医理论与西医机理共性被相继证实, 中医药多靶点、多途径为冠心病的防治提供新的契机。近年来, 干预肠道菌群防治心脑血管疾病成为心血管领域又一研究方向, 同时中医益气健脾法治疗冠心病临床疗效确切, 对肠道菌群亦有调节作用。因此基于“肠道菌群”探讨益气健脾法治疗冠心病的机制具有重要研究意义。本文将对益气健脾中药进行综述, 主要包括调节脂代谢、抗炎、调节免疫、改善内皮功能、抗氧化应激, 探讨“肠道菌群”及益气健脾法共性等多方面治疗冠心病。以期为临床运用益气健脾法治疗冠心病及其现代科学研究提供理论依据。

## 关键词

冠心病, 肠道菌群, 益气健脾法

## To Explore the Clinical Progress of Invigorating Qi and Invigorating Spleen Therapy for Coronary Heart Disease Based on “Intestinal Flora”

Shanli Zhang\*, Xue Yang, Wen Xie#

Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Dec. 12<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 15<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 26<sup>th</sup>, 2024

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张珊丽, 杨雪, 谢文. 基于“肠道菌群”探讨益气健脾法治疗冠心病的临床进展[J]. 中医学, 2024, 13(1): 117-122. DOI: 10.12677/tcm.2024.131020

## Abstract

Coronary heart disease (CHD) means that coronary artery atherosclerosis causes coronary artery stenosis, spasm or occlusion, resulting in myocardial ischemia, hypoxia or necrosis of the heart disease. The incidence and mortality of coronary heart disease are increasing year by year due to the change of national lifestyle and the complexity of symptoms. At present, western medicine combined with interventional treatment of coronary heart disease has a significant effect, but in the early symptoms of coronary heart disease prevention and treatment, coronary artery restenosis and other aspects of treatment is limited. With the deepening of TCM modernization research, many similarities between TCM theory and Western medicine mechanism have been confirmed one after another, and the multi-target and multi-approach of TCM provide new opportunities for the prevention and treatment of coronary heart disease. In recent years, intervention of intestinal flora to prevent and treat cardiovascular and cerebrovascular diseases has become another research direction in the cardiovascular field. At the same time, the TCM method of invigorating qi and invigorating spleen has a definite clinical effect on coronary heart disease, and also has a regulating effect on intestinal flora. Therefore, it is of great significance to explore the mechanism of invigorating qi and invigorating spleen in the treatment of coronary heart disease based on "intestinal flora". This article will review the traditional Chinese medicines for invigorating qi and invigorating spleen, mainly including regulating lipid metabolism, anti-inflammation, regulating immunity, improving endothelial function, anti-oxidative stress, exploring "intestinal flora" and the commonness of invigorating qi and invigorating spleen for the treatment of coronary heart disease. The aim is to provide theoretical basis for the clinical application of tonifying qi and invigorating spleen in the treatment of coronary heart disease and modern scientific research.

## Keywords

Coronary Heart Disease, Intestinal Flora, Yiqi Jianpi Method

Copyright © 2024 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

随着社会经济的发展,国民生活方式的改变,心血管危险因素对居民健康的影响越加显著,冠心病的发病率持续增高。根据《中国卫生健康统计年鉴 2020》提供的最新数据,2019 年中国城市居民冠心病死亡率为 121.59/10 万,农村居民冠心病死亡率为 130.14/10 万[1]。现代医学认为 CHD 虽然被普及应用,但它未表达出动脉粥样硬化这一病因可有更广泛的含义。除粥样硬化外,还有炎症、痉挛、栓塞、创伤等情况均属于冠心病发病范畴。其致病因素的多样性是目前 CHD 发病率及病死率上升的主要原因。因此多危险因素防控、多靶点的治疗途径是 CHD 现代研究中急需解决的问题。肠道菌群是分布于人体胃肠道的共生细菌群[2]。近年来的动物和人类研究表明,肠道菌群及其中间代谢产物在协助驱动免疫、对抗感染、促进能量转化等方面发挥重要作用[3] [4],同时可以对心脏和肾脏疾病产生不利影响[5] [6]。因此,调节肠道菌群可能是治疗冠心病的新途径。

我国对冠心病的认识久远,古代医家依据其患者临床表现,将其归入“胸痹心痛”范畴,如《金贵要略》曰:“夫脉当取太过不及,阳微阴弦,即胸痹心痛……今阳虚知在上焦,所以胸痹心痛者,以其

阴弦故也……[7]。”将其病机归纳为“阳微阴弦”，为本虚标实之证。黄湘龙[8]、旷惠桃[9]等在临床流行病学和现代数理统计学分析基础上建立了冠心病基本证型的辨证标准，分别是心血瘀阻证、痰阻心脉证、寒凝心脉证、气滞心脉证、心气亏虚证、心阳亏虚证、心阴亏虚证 7 种基本证型，通过对 52,090 例冠心病患者进行分类发现气虚证发病率在第 2 位，仅次于心血瘀阻证。并且气阴两虚、血瘀作为胸痹的基本病理阶段贯穿于冠心病病情进展始终[10]。因此冠心病治疗时应考虑益气健脾、活血化瘀中药的配伍使用。

大量研究表明，益气健脾中药能有效调节脂代谢、抗炎、调节免疫、改善内皮功能、抗氧化应激等多方面治疗冠心病。同时现代研究发现肠道菌群中氧化三甲胺(tri-methylamine oxide, TMAO)、胆汁酸(bile acids, BA)和短链脂肪酸等代谢产物的合成与释放可以影响宿主的稳态[11]。虽其确切作用机制尚不清楚，但目前动物及人类研究已证实[12]其同样在调节脂代谢、抗炎、调节免疫、改善内皮功能、抗氧化应激方面有着积极作用。这与中医理论指导下益气健脾法治疗冠心病现代研究中作用机理不谋而合。因此，本文对基于“肠道菌群”探讨益气健脾法治疗冠心病进行相关综述，为后续深入研究益气健脾法提供前期理论基础和方向，期望其后期能为优化当前冠心病治疗方案提供助力。

## 2. “肠道菌群”与冠心病

肠道菌群是分布于人体胃肠道的共生细菌群。肠道菌群中相关菌群改变及代谢产物作用于冠心病发展息息相关。动物研究及临床研究均表明，冠心病患者存在肠道菌群失调的情况，以拟杆菌比例降低、厚壁菌比例增高为主要特征[13]。胡海兵[14]等人使用高通量测序技术，明确了中国人群中冠心病患者与非冠心病患者肠道菌群在数量和多样性上的差异。陈杨平[15]等通过分析不同分型冠心病患者粪便样本中肠道菌群结构的差异，发现冠心病组放线菌门均明显升高，ST 段抬高型心梗患者变形菌门显著增高，得出肠道菌群参与冠心病疾病进展的结论。失调的肠道菌群通过干预短链脂肪酸(SCFA)、胆汁酸参与的代谢途径、细胞因子和生物活性酶从而影响冠心病的危险因素，如糖尿病、高血压、血脂异常、肥胖等，增加了冠心病风险。肠道菌群失调不仅导致全身炎症反应、氧化应激、还可干预机体代谢途径而产生动脉粥样硬化，进而发展为冠心病[16]。

目前研究证实肠道菌群在调节脂代谢、抗炎、调节免疫、改善内皮功能、抗氧化应激方面影响冠心病的进展。肠道菌群可以机械性地影响宿主的脂质水平，循环的甘油三酯(triglyceride, TG)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平与肠道菌群之间也存在密切关系[17][18]。Zhou X [19]等发现心肌梗死小鼠模型中抗生素可以通过迫使肠道菌群易位达到抗炎和修复心肌细胞作用。这可能与乳酸菌、拟杆菌和链球菌有关。同时研究发现[20]，慢性 HF 患者由于肠道通透性增加，粪便中肠道细菌和真菌数量相应增加，这也预示着我们可能通过作用于肠道内皮通透性干预冠心病的进展。高脂膳食[21]会诱导氧化应激导致肠道菌群结构紊乱。通过抑制派伊尔结的内生菌群可减少肠性因子的产生，达到控制肥胖或血脂等高冠心病危险因素的目的。

## 3. 氧化三甲胺是影响冠心病的独立危险因素

氧化三甲胺(TMAO)是肠道菌群的代谢产物，其与冠心病的关系已经得到世界范围内多个团队证实[22]。Heianza 等[23]通过测量 760 名健康女性血浆氧化三甲胺水平，通过对比第一次采血及十年后采血时 TMAO 水平，数据显示 TMAO 水平的升高与冠心病风险升高呈正相关，此外，饮食习惯可能影响 TMAO 与冠心病风险之间的关系。Senthong [24]等通过随访发现血浆 TMAO 水平升高往往预示增加的心血管不良事件，主要归因于血栓生成和血小板功能障碍。一项纳入了 10,301 名患者的荟萃分析表明，升高的血浆 TMAO 浓度可以使冠心病患者 MACE 风险升高 58% [25]。Yu Danxia 等[26]对 275 例症状明显的冠心

病患者和 275 例无冠心病患者的尿液中 TMAO 及其前体代谢产物(胆碱、肉碱等)进行了评估, 数据显示 TMAO 与冠心病风险密切相关, 其前体则关系较小。然而, 糖尿病参与者的 TMAO 前体代谢产物水平升高也会增加冠心病的风险。以上均提示氧化三甲胺是冠心病的发生发展的独立危险因素。

#### 4. 益气健脾法与冠心病

中医治疗冠心病历史悠久, 历代医家以“阳微阴弦”, 本虚标实总括冠心病病机。如《医门法律·中寒门》明确指出“胸痹心痛, 然总因阳虚, 故阴得乘之”。表明寒邪侵袭、饮食失调、情志内伤、久病等诸多危险因素导致素体阳虚, 阳虚为胸痹心痛的根本。《医门法律·阴病论》曰: “厥心痛……去真心痛一间耳”, 在总结前人阳虚经验基础上, 提出瘀血在胸痹心痛发展中的作用。胸阳不足, 阳虚日久成寒凝、气滞、血瘀、痰浊, 相互为根, 进一步痹阻心脉, 导致血液运行不畅或血液瘀阻。循环往复, 因此益气健脾中药应该贯穿冠心病治疗始终。

“气虚”, “瘀血”贯穿胸痹心痛始终, 然“气虚”, “瘀血”的程度不同, 胸痹程度与兼症亦不相同, 因此益气健脾法治则的理论下具体方剂也不同。目前虽未确切冠心病发生发展与中医理论下的方剂的具体加减关系, 但相关经方在冠心病治疗中的积极作用已得到证实。

凡疾病颠倒难明, 必从之脾胃。胸痹心痛始伤阳气, 首则之脾胃。如《素问·调经论》指出: 厥气上逆, 寒气积于胸中而不泻, 不泻则温气去寒独留, 则血凝泣, 凝则脉不通。脾气亏虚, 阻碍气机, 易受外邪侵袭, 参苓白术散、补中益气汤为补益脾气经方, 调和营卫固表同时又能补养气, 在胸痹初期效果显著, 姜惠卿[27]等在补中益气汤治疗冠心病 104 例分析中明确诸味补中益气汤对心血管具有整体调节作用, 其效果优于单纯西药治疗。姜华[28]等研究表明参苓白术散可调节脾虚小鼠肠道菌群并起到保护胃肠道功能。黄文武[29], 孙巍[30]通过观察四君子汤及其单味药(人参、茯苓、白术、炙甘草)对肠道菌群的调节作用时发现, 白术起到主要作用。同时发现其不仅有利于肠道益生菌的生长, 并且对肠道黏膜有修复作用。若阳虚进一步加重, 可导致气血受损, 归脾汤治疗气血虚弱证被历代医家推崇。汤燕醒等[31]加味归脾汤治疗气血两虚型冠心病 40 例, 观察疗效发现加味归脾汤对气血两虚型冠心病患者的临床疗效显著, 临床上等同于单硝酸异山梨酯片治疗冠心病作用。若气血亏虚进一步加重, 则或夹杂湿邪, 或郁而化热, 成本虚标实之证, 李东垣的“升阳益胃汤”可祛湿兼补命门之阳, 但目前尚未见大规模临床文献报道。因此, 益气健脾法贯穿冠心病的不同阶段, 精准辨证可以优化冠心病的治疗。

#### 5. 结语与展望

本文基于肠道菌群对益气健脾法治疗冠心病进行相关综述。总结了益气健脾法主要通过调节脂代谢、抗炎、调节免疫、改善内皮功能、抗氧化应激方面等多方面治疗冠心病。同时与干预肠道菌群治疗冠心病机理上存在共性。但仍存在诸多不足, 本文缺少中医基础理论下益气健脾法治疗冠心病不同阶段机理的循证研究, 缺少益气健脾法治疗冠心病与具体冠心病相关性肠道菌群或其代谢产物(拟杆菌比例降低、厚壁菌、SCFA、TMAO 等)直接作用机制研究, 因此上述不足也为我们后续益气健脾法治疗冠心病提供研究方向, 以期益气健脾法能为冠心病早期防治及优化冠心病分层治疗方案等方面提供科学依据。

#### 基金项目

四川省科技厅重点研发项目(2022YFS0395); 成都中医药大学临床医学院重点课题(CXZD2021012)。

#### 参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578.
- [2] 潘杰, 刘来浩, 牟建伟. 肠道菌群与人类健康研究进展[J]. 山东师范大学学报(自然科学版), 2021, 36(4):



- 337-365.
- [3] Tang, W.H., Kitai, T. and Hazen, S.L. (2017) Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation Research*, **120**, 1183-1196. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>
- [4] 王亚丽, 程艳丽, 商丽华. 肠道菌群在冠心病发病机制中的研究进展[J]. 中国研究型医院, 2023, 10(1): 59-62.
- [5] 杨光, 何浩强, 陈光, 王阶. 中药调节肠道菌群干预冠心病及其危险因素的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(1): 29-36.
- [6] Onal, E.M., Afsar, B., Covic, A., Vaziri, N.D. and Kanbay, M. (2019) Gut Microbiota and Inflammation in Chronic Kidney Disease and Their roles in the Development of Cardiovascular Disease. *Hypertension Research*, **42**, 123-140. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0144-z>
- [7] 高丽娟, 刘立, 李龙龙, 周亚兰, 吕若琳, 周亚楠, 黄生辉. 基于微生物-肠-脑轴的脾胃为后天之本理论探讨[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1449-1450.
- [8] 黄湘龙. 冠心病中医证候特征演变规律及其化验指标相关性[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [9] 杨果. 中医健康管理模式下冠心病心绞痛中医证素演变特点的观察性研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2022.
- [10] 石伊娜, 陈金锋, 杨波, 等. 雷忠义国医大师论治冠心病痰瘀互结致气虚证的探究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023: 1-15.
- [11] Wu, K., Yuan, Y., Yu, H., Dai, X., Wang, S., Sun, Z., Wang, F., Fei, H., Lin, Q., Jiang, H. and Chen, T. (2020) The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide Aggravates GVHD by Inducing M1 Macrophage Polarization in Mice. *Blood*, **136**, 501-515. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003990>
- [12] Witkowski, M., Weeks, T.L. and Hazen, S.L. (2020) Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, **127**, 553-570. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316242>
- [13] 孙东文, 姜文君, 邵晓峰, 等. 中西医对肠道菌群与冠心病关系的研究及治疗进展[J]. 吉林中医药, 2023, 43(12): 1488-1492.
- [14] 胡海兵, 崔立, 郭靛骅, 王春艳, 华修国, 余强, 尹桂芝. 基于高通量测序技术的冠心病患者肠道菌群多样性研究[J]. 上海交通大学学报(农业科学版), 2016, 34(2): 1-11+19.
- [15] 陈扬平, 陈维玉, 张秋霞, 修建成. 不同临床分型冠心病患者的肠道菌群多样性分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(13): 1754-1758.
- [16] Liu, H., Zhuang, J., Tang, P., Li, J., Xiong, X. and Deng, H. (2020) The Role of the Gut Microbiota in Coronary Heart Disease. *Current Atherosclerosis Reports*, **22**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00892-2>
- [17] Liu, H., Chen, X., Hu, X., Niu, H., Tian, R., Wang, H., Pang, H., *et al.* (2019) Alterations in the Gut Microbiome and Metabolism with Coronary Artery Disease Severity. *Microbiome*, **7**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0683-9>
- [18] Warriar, M., Shih, D.M., Burrows, A.C., Ferguson, D., Gromovsky, A.D., Brown, A.L., Marshall, S., *et al.* (2015) The TMAO-Generating Enzyme Flavin Monooxygenase 3 Is a Central Regulator of Cholesterol Balance. *Cell Reports*, **10**, 326-338. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.12.036>
- [19] Zhou, X., Li, J., Guo, J., Geng, B., Ji, W., Zhao, Q., *et al.* (2018) Gut-Dependent Microbial Translocation Induces Inflammation and Cardiovascular Events after ST-Elevation Myocardial Infarction. *Microbiome*, **6**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0441-4>
- [20] Tang, W.H.W., Li, D.Y. and Hazen, S.L. (2019) Dietary Metabolism, the Gut Microbiome, and Heart Failure. *Nature Reviews Cardiology*, **16**, 137-154. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0108-7>
- [21] 罗雅亭, 程如越, 梁惠菁, 王家妮, 沈曦, 何方. 高脂饮食对小鼠糖、脂代谢及肠道菌群结构的影响[J]. 营养学报, 2020, 42(5): 458-464.
- [22] 李子芃, 陈巍, 田海. 肠道菌群及其代谢产物在冠心病中作用的研究进展[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2023, 30(5): 761-765.
- [23] Heianza, Y., Ma, W., Di Donato, J.A., Sun, Q., Rimm, E.B., Hu, F.B., Rexrode, K.M., Manson, J.E. and Qi, L. (2020) Long-Term Changes in Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Coronary Heart Disease Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, **75**, 763-772. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.060>
- [24] Senthong, V., Wang, Z., Li, X.S., Fan, Y., Wu, Y., Tang, W.H. and Hazen, S.L. (2016) Intestinal Microbiota-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide and 5-Year Mortality Risk in Stable Coronary Artery Disease: The Contributory Role of Intestinal Microbiota in a COURAGE-Like Patient Cohort. *Journal of the American Heart Association*, **5**, e002816. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002816>

- 
- [25] Yao, M.E., Liao, P.D., Zhao, X.J. and Wang, L. (2020) Trimethylamine-N-Oxide Has Prognostic Value in Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis and Dose-Response Analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, **20**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-01310-5>
- [26] Yu, D., Shu, X.O., Rivera, E.S., Zhang, X., Cai, Q., Calcutt, M.W., *et al.* (2019) Urinary Levels of Trimethylamine-N-Oxide and Incident Coronary Heart Disease: A Prospective Investigation among Urban Chinese Adults. *Journal of the American Heart Association*, **8**, e010606. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010606>
- [27] 姜惠卿, 于良生, 赵秀姿. 补中益气汤治疗冠心病 104 例分析[J]. 齐鲁医学杂志, 2004(4): 348.
- [28] 姜华, 杨景明. 参苓白术散对脾虚小鼠肠道功能的影响及其机制研究[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(7): 16-17.
- [29] 黄文武, 彭颖, 王梦月, 彭崇胜, 李晓波. 四君子汤及其单味药水煎液对脾虚大鼠肠道菌群的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 8-15.
- [30] 孙巍. 浅谈补中益气汤在促进肠道益生菌生长中的作用[J]. 求医问药(下半月), 2013, 11(9): 137-138.
- [31] 汤燕醒. 加味归脾汤治疗气血两虚型冠心病 40 例疗效观察[J]. 中国实用医药, 2017, 12(19): 112-114.