

基于肠道菌群学说探讨从脾胃论治男科疾病作用机制

黄念文 李香斌 叶欣 毕焕洲
(北京中医药大学深圳医院中医男科, 深圳 518100)

【摘要】 中医脾胃学说、肠道菌群学说与男科疾病三者密切相关, 且相互作用机制复杂。肠道菌群与中医脾胃的生理功能高度契合, 肠道菌群失调与脾胃失和的病理表现相似。肠道菌群紊乱可以影响诸多男科疾病的发生发展, 而中医脾胃在生理病理上与肠道菌群有着一致性, 健脾类中药能够有效改善肠道菌群失衡状态, 从而干预男科疾病的发展进程。肠道菌群或可成为中医从脾胃论治男科疾病新的切入点。

【关键词】 肠道菌群; 男科疾病; 脾胃学说; 作用机制

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.09.013

男科疾病具有复杂性和多因素性, 饮食习惯、生活方式、社会环境等都影响着疾病发生及转归^[1]。流行病学调查^[2]显示, 勃起功能障碍(erection dysfunction, ED)、早泄(premature ejaculation, PE)、男性不育症、慢性前列腺炎(chronic prostatitis, CP)等常见男科疾病的发病率逐年升高, 严重影响患者的身心健康。随着高通量测序技术及分子生物学的发展, 肠道菌群与男科疾病之间的关系日益备受关注, 肠道菌群失调可能是导致男科疾病发生的重要机制之一。

中医学脾胃功能与西医学肠道菌群功能十分相似^[3], 通过调和脾胃能有效改善肠道菌群微生态结构, 从而影响疾病发生发展。本文基于现代医学肠道菌群、男科疾病、中医脾胃三者的内在相关性, 进一步揭示从脾胃论治男科疾病的现代科学机制, 为从脾胃论治男科疾病提供理论依据。

1 肠道菌群与中医脾胃的关系

1.1 生理功能高度契合

人体肠道中栖息着以细菌为主的庞大微生物群, 分为益生菌、致病菌和条件致病菌三大类, 其稳态对维持机体健康十分重要。肠道菌群可利用食物残渣、细胞残骸及消化道分泌物等, 通过生物代谢和合成产生人体所需要的营养物质^[4]。从中医生理角度分析, 肠道菌群居肠道内, 在藏

象属脾胃体系, 如《灵枢经·本输》所云: “大肠小肠皆属于胃”。脾胃为气血生化之源, 后天之本, 具有受纳、腐熟、运化的作用, 将饮食水谷转化为精微物质以濡养机体。故而, 肠道菌群与中医脾胃的生理功能具有异曲同工之妙。

1.2 病理表现相似

肠道菌群稳态失衡及其代谢产物紊乱可影响肠道的屏障、动力与分泌功能, 进而导致机体物质吸收、消化及代谢障碍, 可衍生消化、心血管、代谢性及心理性等众多系统疾病^[5]。李东垣《脾胃论》曰: “内伤脾胃, 百病由生。”脾胃在五行居于中土, 与其他脏腑紧密联系, 上连心肺, 下及肝肾。若脾胃失和, 气血生化无源, 不能滋润其他脏腑, 可衍生为肾系、心系、肺系、脑系及其他多种疾病。因此, 可从肠道菌群的角度阐释“内伤脾胃, 百病由生”的机制。

2 肠道菌群与男科疾病发病机制的关系

男科疾病患者精神心理因素表现特别明显, 大多数男科疾病患者伴有不同程度的不良情绪^[6], 并与男科疾病互为因果, 形成恶性循环。肠道能通过“微生物-肠-脑轴”与大脑进行信息交流, 从而直接或间接导致抑郁症、焦虑症等精神心理疾病的发生^[7]。而抑郁、焦虑等精神心理性因素可诱发ED、PE、CP等诸多男科疾病。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81973845); 深圳市龙岗区科技发展专项基金项目(LGKCYLWS20066)

作者简介: 黄念文, 男, 28岁, 博士研究生, 住院医师。研究方向: 中西医结合治疗泌尿男科疾病。

通信作者: 毕焕洲, E-mail: bihuanzhou@163.com

引用格式: 黄念文, 李香斌, 叶欣, 等. 基于肠道菌群学说探讨从脾胃论治男科疾病作用机制[J]. 北京中医药, 2022, 41(9): 1000-1003.

2.1 肠道菌群与 ED

ED 是由神经调节的血管反应, 血管、神经、心理、内分泌等因素的异常皆可导致 ED 的发生^[8]。抑郁、焦虑等精神心理因素与 ED 发病的关系确切^[9]。研究表明, 肠道菌群稳态失衡会导致 5-羟色胺 (5-HT) 神经通路紊乱, 影响 5-HT 的释放^[10]。而 5-HT 表达水平及其受体功能的减退, 会间接或直接影响人体大脑行为及功能, 导致抑郁症、焦虑症等精神疾病的发生发展^[11], 并由此引起心理性 ED 的发生。血脂异常是引起 ED 的因素之一^[12], 其可诱发阴茎血管动脉粥样硬化, 降低阴茎血管的血流量, 导致 ED。肠道菌群及其代谢物可通过调节脂肪储存、脂肪生成、脂肪酸氧化等多种机制参与脂肪代谢, 进而影响机体血脂水平^[13]。甲状腺功能紊乱亦可引起 ED 的发生, 而肠道菌群可干扰甲状腺激素的合成、代谢及储存, 进而导致机体甲状腺功能紊乱^[14-15]。

肠道菌群, 一方面通过影响机体 5-HT 表达水平, 导致出现抑郁、焦虑等精神心理障碍, 引起心理性 ED 的发生; 另一方面通过调节脂肪代谢、甲状腺激素水平等机制, 引起器质性 ED 的发生。

2.2 肠道菌群与 PE

PE 是常见男性功能障碍之一, 临床表现主要是阴道内射精潜伏期短, 缺乏射精控制力以及由此导致的精神心理障碍^[16]。PE 的病因复杂以及其具体发病机制并未被完全阐明。研究发现, 5-HT 在射精过程中发挥了重要调控作用, 大脑皮层射精中枢的兴奋性可被 5-HT 所抑制。5-HT 被突触释放后与突触后膜受体结合, 发挥延迟射精的功效, 故临床上常用选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRI) 作为治疗 PE 的一线药品^[17]。5-HT 由 5-羟色氨酸代谢生成, 而 5-羟色氨酸为色氨酸羟化酶作用生成。肠道菌群紊乱可导致色氨酸及其代谢产物减少^[18], 继而影响宿主 5-HT 水平, 导致 PE 发病, 或许是肠道菌群影响 PE 的一个潜在途径。精神心理因素亦是影响 PE 的另一原因^[19]。肠道菌群稳态紊乱通过“微生物-肠-脑轴”与大脑进行信息交流, 从而直接或间接导致抑郁症、焦虑症等精神心理疾病的发生^[7], 对 PE 发病有一定的促进作用。因此, 肠道菌群紊乱可导致机体 5-HT 水平的减少, 或诱发抑郁、焦虑等异常精神心理的发生, 最终影响 PE 发生发展。

2.3 肠道菌群与男性不育症

不孕不育是全球性问题, 其中男性因素导致的不孕症占 50% 左右^[20], 影响人类生殖和健康。

部分原因不明的男性不育症, 被称为特发性男性不育症^[21]。研究发现, 肠道菌群失调可引起男性不育症, 可能是特发性男性不育症的病因之一^[22]。肠道菌群紊乱导致革兰阴性菌 (G 菌) 产生大量内毒素是机体内毒素的重要来源, 实验研究^[23]表明, 内毒素可介导白细胞介素 (IL)、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 等促炎因子的表达, 引起血管内皮细胞损伤, 破坏血-睾屏障, 降低精子活力及数量。此外, 肠道菌群稳态失衡可抑制睾丸内染色体结构维持结构蛋白 (SMC) 系列基因、Sycp 基因 (编码联合复合体) 的表达, 可导致睾丸中精子数量及活力下降, 进而出现少弱精子症^[24]。

综上, 肠道菌群失调介导的促炎因子的表达及引起相关生精基因表达异常, 可能是特发性男性不育症发病的因素之一。肠道菌群与男性不育症的关系需要进一步探索, 尤其是特定的肠道微生物及其代谢产物在精子生成中的作用。

2.4 肠道菌群与 CP

CP 是临床常见的男科疾病, 主要临床表现为慢性盆腔疼痛, 持续时间超过 3 个月, 可伴有不同程度的排尿症状和精神心理疾病^[25]。泌尿系统并非无菌, 在前列腺及膀胱等多个部位都存在微生物群落^[26]。除前列腺本身的菌群以外, 由于解剖上毗邻肠道, 肠道菌群也会影响前列腺炎的发生^[27]。虽然前列腺与直肠之间没有交流通道, 但毗邻器官间存在“直接浸润”的可能性很大。若肠道菌群失调导致便秘, 粪便便会压迫前列腺体, 引起腺管管腔狭窄, 继而出现前列腺液引流不畅, 腺管肿胀、阻塞, 进一步诱发前列腺炎。另外, CP 发病与抑郁、焦虑等精神心理因素密切相关, 目前虽尚不清楚精神心理改变是 CP 的直接病因, 还是继发表现, 但消除精神心理因素可使患者症状减轻或者痊愈, 故临床上可用抗抑郁药治疗 CP^[28]。相关研究表明, 肠道菌群紊乱可通过微生物-肠道-脑轴的作用引起焦虑、抑郁等不良情绪的出现^[29]。因此, 肠道菌群与 CP 的发病机制存在一定的内在联系。

3 中医脾胃与男科疾病的关系

3.1 男科疾病脾胃观的历史源流

《素问·痿论篇》曰: “阳明者, 五脏六腑之海, 主润宗筋。” 为“治痿独取阳明”提供了理论基础, 亦是“阳痿”从脾胃论治之先河。《灵枢经·经筋》曰: “足阳明之筋……上循伏兔, 上结于髀, 聚于阴器。” 阳明经多气血, 通过经筋传至阴器, 促进其生长、成熟及生理功能的发挥。

经络的联系成为了脾胃濡养阴器的物质基础,为从脾胃论治男科疾病提供了依据。

金元时期学术流派百家争鸣,男科理论及临床均有新的发展,补土派大家李东垣的脾胃学说便对中医男科论治起到了指导作用。《脾胃论》认为:“治病者,必先顾脾胃勇怯,脾胃无损,诸病无虚。”其开创的补中益气汤广泛应用阳痿、PE、遗精、癯闭等诸多男科疾病的治疗。此外,李东垣还提出脾胃内伤,脾气不升,致湿热下注,为湿热所致的男科疾病的病机分析提供了理论指导。

明清时期,从脾胃论治男科疾病得到进一步完善及发展。薛己《正体类要》中所创的归脾汤,为治疗气血不足、脾气不升的经典方剂,可用于治疗PE、阳痿、不射精、性欲减退等男科疾病。陈实功《外科正宗》同样推崇在治疗男科疾病注重顾护脾胃,提出“脾胃者,脾为仓廩之官,胃为水谷之海”,其认为脾胃气血的盛衰直接影响着疾病的发生、发展、预后及转归。

3.2 从脾胃论治男科疾病的理论基础

男科疾病多与肾有关,肾藏精,主生殖,为先天之本,又为阴阳之宅。《内经》曰:“肾主水,受五脏六腑之精而藏之。”肾虽藏先天之精,然必须依赖于后天之精不断滋养方能摄藏。脾胃为后天之本,《医贯·先后要论》云:“五脏六腑之精,皆禀受于脾土。”脾胃运化有权,后天之精源源不竭得以补充先天之精,进而发挥其正常的生理功能。若脾胃受损,气血生化无源,影响肾脏精气的充足,进一步衍生各种男科病证。当今社会的生活条件虽较古代改善,但环境改变、饮食习惯、工作压力及情志不遂等因素同样可以损伤脾胃。此外,男科疾病的病程一般相对较长,施以健脾益胃之法,既可防止长期服药损伤脾胃,又可促进药物吸收而提高临床疗效。

3.3 调和脾胃是治疗男科疾病的基本方法

准确辨证是治疗的前提,王祖龙教授认为阳痿的发病虽以肝、肾两脏为中心,但亦与脾胃密切相关^[30],并由此提出脾胃虚弱、心脾两虚、肝郁脾虚、脾肾两虚4种证型,分别应用参苓白术散、归脾汤、逍遥散合四君子汤、右归丸加参苓白术散等经典方剂治疗。全国名老中医崔学教强调在治疗PE时应注重调理脾胃,要将顾护脾胃贯彻治疗的始终,尤善于运用人参、黄芪二药,主张此二药为健脾益气药物之最^[31]。贾玉森教授基于中医生殖轴与生殖环节的理论,认为特发性不

育是由于脏腑失调所致,故而在治疗上应以补肾生精和调和脾胃功能为主,遣方用药多以党参、黄芪、当归为主^[32]。张春和教授认为CP的病位在于肝,然“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,故治疗CP时注意固护脾胃,尤喜用黄芪-白术药对健脾益气,防患于未然^[33]。

4 从脾胃论治男科疾病的现代科学机制

肠道菌群稳态失衡与男科疾病有密切相关,而通过调和脾胃能够有效改善肠道菌群微生态结构,进而达到治疗男科疾病的临床效果,此是中医从脾胃论治男科疾病的主要科学机制之一。药理实验研究表明,补脾益气类的单味中药或复方多具有改善宿主肠道菌群的结构及多样性,调节肠道功能紊乱的作用。黄芪中的多糖成分能够调节肠道中的乳酸杆菌、双歧杆菌及肠杆菌科的数量来平衡肠道菌群,从而增强肠屏障功能^[34]。白术中脂类和多糖均可增加肠道有益菌,而有效地减少肠道有害菌,起到调整肠道菌群紊乱的效果^[35]。党参中的多糖成分选择性地促进双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌的繁殖。补中益气汤可扶植肠道中的益生菌生长,以及促进肠黏膜损伤的修复^[36]。参苓白术散能够有效调节肠道菌群的结构,可恢复肠道中有益菌群的多样性,改善肠道微生态环境失稳状况^[37]。

5 结语

中医脾胃学说、肠道菌群、男性疾病三者紧密相关。中医脾胃功能与肠道菌群的功能十分相似,然随着肠道菌群领域研究的逐渐深入,进一步揭示了男科疾病与肠道微生物之间存在着复杂的作用机制,亦提示肠道菌群或可成为中医从脾胃论治男科疾病的新切入点。中医学的发展,需要借鉴西医学的研究方法与成果,进一步来阐释中医学的理论机制,并加以创新。因此,从肠道菌群角度出发,探讨从脾胃论治男科疾病的现代科学机制,为今后临床治疗男科疾病提供了新的思路方法,值得深入研究。

参考文献

- [1] 李宏军.男科疾病治疗新理念[J].生殖医学杂志,2020,29(8):987-990.
- [2] 王磊,李朋,韩邦旻,等.上海男科学临床诊治研究回顾与展望[J].上海医学,2021,44(7):455-459.
- [3] 郭文茜,王琦,郭刚,等.基于人体肠道菌群探讨“脾为后天之本”[J].中华中医药杂志,2021,36(9):5165-5168.
- [4] 管慧慧,刘成林,蒲彦宽,等.肠道菌群介导饮食对于肥

- 胖表型的作用[J]. 复旦学报(医学版), 2021, 48(6): 721-729.
- [5] 姚鹏,郝娜. 肠屏障功能与消化系统疾病关系的研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(5): 785-787.
 - [6] 李海松. 如何提高男科疾病疗效[J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(11): 1039-1042.
 - [7] 黄燕琳,刘春琳,陈立军,等. 基于肠道菌群探讨抑郁症机制的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(20): 3984-3990.
 - [8] 贺炳麟,范钧泓,高广黔,等. 成年男性勃起功能障碍病情进展相关危险因素分析[J]. 中国医科大学学报, 2021, 50(10): 894-898.
 - [9] 吴靓,周芳,车晓艳,等. 勃起功能障碍患者心理现状调查及心理调适[J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(8): 760-764.
 - [10] 李潇潇,卢圣锋,朱冰梅,等. 5-HT 与肠道菌群及其在肠-脑相关疾病中的作用研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(1): 116-119.
 - [11] 吕薇,白洁. 抑郁症中免疫系统与五羟色胺系统的相互作用[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(7): 1757-1759.
 - [12] CORNONA G, RASTRELLI G, ISIDORI AM, et al. Erectile dysfunction and cardiovascular risk: a review of current findings[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2020, 18(3): 155-164.
 - [13] 赵鹏,刘新新,田进伟. 肠道菌群代谢物与心血管疾病关系的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(12): 1094-1098.
 - [14] 王启新,卢文吉,孟慧,等. 男性勃起功能障碍机制及中医药防治进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(10): 1578-1581.
 - [15] 李莹洁,韩艺,何冰. 肠道菌群与甲状腺疾病[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(10): 1221-1225.
 - [16] 丁永强,李荣欣,杨小刚,等. 早泄的治疗现状及进展[J]. 中国性科学, 2019, 28(10): 28-31.
 - [17] 杨德威,孙洁. 原发性早泄与 5-HT 系统基因多态性相关性的研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(8): 748-752.
 - [18] 崔灿,李盈,杨豪杰,等. 色氨酸代谢与炎症肠病相关研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(14): 2726-2730.
 - [19] 车晓艳,张恩思,张银,等. 早泄患者人格特征及心理状况的调查与分析[J]. 中华男科学杂志, 2019, 25(11): 996-1000.
 - [20] SALAS-HUETOSS A, ASTON KI. Defining new genetic etiologies of male infertility: progress and future prospects[J]. Transl Androl Urol, 2021, 10(3): 1486-1498.
 - [21] GUNES S, ARSLAN MA, HEKIM GNT, et al. The role of epigenetics in idiopathic male infertility[J]. J Assist Reprod Genet, 2016, 33(5): 553-569.
 - [22] 季文,伍学焱. 肠道菌群紊乱与男性不育: 一个易被忽视的重要病因[J]. 中华医学杂志, 2020, 26(26): 2006-2008.
 - [23] LIU Z, LIU J, WANG J, et al. Role of testis-specific high-mobility - group protein in transcriptional regulation of inducible nitric oxide synthase expression in the liver of endotoxic shock mice[J]. FEBS J, 2014, 281(9): 2202-2213.
 - [24] DING N, ZHANG X, ZHANG XD, et al. Impairment of spermatogenesis and sperm motility by the high-fat diet-induced dysbiosis of gut microbes[J]. Gut, 2020, 69(9): 1608-1619.
 - [25] 陈佳,詹长生,张力,等. 难治性慢性前列腺炎的治疗进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2020, 35(8): 665-667.
 - [26] BAJIC P, DORNBIEER RA, DOSHI CP, et al. Implications of the genitourinary microbiota in prostatic disease[J]. Curr Urol Rep, 2019, 20(7): 34.
 - [27] PORTER CM, SHRESTHA E, PEIFFER LB, et al. The microbiome in prostate inflammation and prostate cancer[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018, 21(3): 345-354.
 - [28] 杨应国,刘晖,刘军明,等. 坦索罗辛联合舍曲林治疗ⅢB型慢性前列腺炎合并心理焦虑患者临床疗效分析[J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(1): 1-3.
 - [29] 郝丽华,周秀彦. 从微生物-肠-脑轴分析焦虑、抑郁与炎症性肠病关系的进展[J]. 中国临床研究, 2021, 34(5): 694-698.
 - [30] 王祖龙,张琦,王诗琦. 从脾论治阳痿[J]. 河南中医, 2018, 38(8): 1242-1244.
 - [31] 梁天豪,丘勇超. 崔学教论治早泄经验[J]. 中医学报, 2019, 34(12): 2580-2583.
 - [32] 张志杰,刘绍明,张岳阳,等. 贾玉森辨治男性不育症经验[J]. 北京中医药, 2019, 38(3): 246-249.
 - [33] 杨荣超,赵凡,李焱风,等. 张春和辨治中青年慢性前列腺炎经验摘要[J]. 中国性科学, 2021, 30(10): 101-104.
 - [34] 田雨,丁艳平,邵宝平,等. 黄芪等药食同源类中药作为功能性食品与肠道菌群的相互作用[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(11): 2486-2492.
 - [35] 关婷,黄海阳,黄纯美,等. 不同药性归脾经中药对肝郁脾虚证动物模型肠道微环境的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(4): 511-517.
 - [36] 赵春一,肖荣,杨玲玲,等. 从肠道菌群角度探讨补中益气汤治疗脾虚型失眠疗效[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(11): 2057-2063.
 - [37] 毛梦琳,林萍,熊林林,等. 参苓白术散和理中汤对 AAD 动物模型肠道产丁酸菌群多样性变化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(22): 23-30.

Discussion on the treatment of andrology diseases from the spleen and stomach based on intestinal flora

HUANG Nian-wen, LI Xiang-bin, YE Xin, BI Huan-zhou

(收稿日期: 2022-02-15)