

● 学术探讨 ●

运用太阴、少阴病理论调节肠道菌群改善艾滋病 相关症状的思路探讨*

杨琴¹, 黄荣楷¹, 王玉璐¹, 兰燕玲¹, 苗丁山¹, 苏琛^{2△}

(1. 成都中医药大学, 四川 成都 610075; 2. 四川省中医药科学院, 四川 成都 610041)

摘要: 肠道菌群在人体中具有参与营养吸收、物质代谢、黏膜屏障、免疫调节等作用, 与艾滋病的发病、病程、预后、免疫重建密切相关。HIV 病毒侵入人体后, 损伤肠道黏膜屏障, 继而会出现肠道菌群移位、慢性炎症、免疫激

* 基金项目: 四川省科技厅杰出青年科技人才项目 (编号: 2020DJJQ0064); 探讨中西医结合治疗 HIV 感染者的肠道微生态及其分泌物和肠粘膜损伤标记物的研究, 负责人: 苏琛。作者介绍: 杨琴, 硕士研究生在读, 研究方向: 六经证治规律, E-mail: 1282765988@qq.com; △通讯作者: 苏琛, 中医学博士, 中西医结合博士后, 副主任医师, 研究方向: 中医药防治艾滋病相关研究, E-mail: 55781476@qq.com。

为少阴病, 所以然者, 阴不得有汗, 今头汗出, 故知非少阴也, 可与小柴胡汤。”此处以“必有表, 复有里”“半在里半在外”对“半表半里证”进行描述, 有学者认为“半表半里”为疾病同时侵犯人体的表、里两个层次, 而“半表半里”并非人体的某一层[7]。笔者认为, 此即仲景对“阴阳二分法”与“三分法”的应用, 若仅二分为表里, 则半表半里为表里俱受邪; 然仲景描述“三阴三阳”六病时专门采用“三分法”, 强调“开、阖、枢”之“枢”位, 并以“少阳病”“少阴病”概括之, 可见“半表半里证”为表、里之间的中间层次。又, 《伤寒论》中有大量的合病并病的论述, 若表里同病即等于少阳病, 何来诸如“太阳阳明合病”“太阳少阳并病”“三阳合病”之论述, 可见“半表半里证”为一独立的病位概念。

仲景言“半表半里证”时, 将少阴病与小柴胡汤鉴别, 强调无汗为少阴, 有汗为少阳, 与“开、阖、枢”理论中, “少阴为枢”的观点一致。后世医家结合临床实践并厥阴病寒热错杂的复杂病机, 认为“厥阴为枢”, 少阳病为半表半里阳证, 厥阴病为半表半里阴证, 以小前胡汤^[8]、柴胡桂枝干姜汤或乌梅丸为代表方。

值得注意的是, 作为“三阴三阳”六病的点睛之笔, “欲解时”不仅是时间概念, 也体现了六病的空间性。六病的“欲解时”与人体阳气运行的空间位置有密切的相关性: 太阳病欲解时, 人体内阳气升发至体表; 少阳病欲解时, 人体内阳气运行于“半阴半阳” (半表半里) 之间; 阳明病欲解时, 阳气在人体内聚集, 因而易从阳化热; 太阴病欲解时, 人体阳气初入阴分, 此时阳气行至脾、肺之间; 少阴病欲解时, 人体阳气行至阴分深处, 封藏于肾; 厥阴病欲解时, 人体内阳气收敛至极, 有向外升发之势, 阴之初尽, 阳之初生, 行至肝, 阴中之阳藏,

蓄势待发^[9]。

综上所述, “三阴三阳”六病实质是一系列具有规律性的症状概括, 包括病因病机分析, 中国古代哲学的明显运用, 使其具有动态、时间和空间的特点。《伤寒论》每篇均以“病脉证并治”为名, 笔者一得之见, 以为“三阴三阳”六病是一套仲景归纳出的临床运用辨证论治的理论工具, 是运用中医理论分析疾病症状及病因病机的辨证过程, 为增加临床实用性, 便于理解应用和操作而归纳为六病, 使《伤寒论》的辨证过程也具有“简”“效”的特点。时间属性 (包括“几日愈”“传变”“欲解时”) 是其优于一般病名概念的独特之处, 借助明显的传统哲学概念, 医圣仲景旨在强调疾病的动态发展、转归及预后, 避免误治。

参考文献

- [1] 杨巧丽, 郑好飞, 刘颖. 浅谈《伤寒论》中的“辨病论治”[J]. 中医杂志, 2016, 57 (10): 899-900.
- [2] 卢雯滢, 周惠芳. 管窥《伤寒论》六病的时空思维 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36 (07): 3904-3907.
- [3] 彭慧婷, 陈梓越, 李奕诗, 等. 从三阴三阳之象看《伤寒论》之六经 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33 (08): 3249-3252.
- [4] 陈明. 六经“开、阖、枢”解读 [J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44 (09): 789-795.
- [5] 孙云松, 陈芊, 于俊生. 从“厥阴为枢”分析《伤寒杂病论》厥阴病证治 [J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6 (11): 921-923.
- [6] 马家驹, 冯世纶, 李乐愚. 从八纲辨证角度探讨经方半表半里实质 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34 (12): 5605-5608.
- [7] 孙寅翔, 石强. 论“半表半里”的意义改换与应用范围 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27 (08): 1208-1209.
- [8] 马萌, 王克穷. 基于《伤寒论》和法理论析肿瘤经方论治思路 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36 (02): 997-1001.
- [9] 魏永彬, 晁若瑜, 孙德禹, 等. 基于气机升降出入的“六经病欲解时”阐释 [J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46 (04): 471-474.

(收稿日期 2022-09-12)

活等,且大多数免疫重建不良的艾滋病患者更甚。运用中药扶正、固护阳气、健脾益肾、益气养血等方法,纠正肠道菌群紊乱,对稳定 HIV 病毒载量、提高患者 CD4+T 细胞数量临床收效良好。本文总结近年对 HIV 感染相关性肠道菌群改变的研究,探讨运用太阴、少阴病理论调节肠道菌群来改善艾滋病的相关症状,为中医药基于肠道菌群治疗艾滋病的研究方向提供思路。

关键词: 太阴病;少阴病;肠道菌群;艾滋病;炎症;免疫

中图分类号: R 512.91 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2023) 05-0029-06

艾滋病是由人免疫缺陷病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV) 引起的慢性传染病,是获得性免疫缺陷综合征 (Acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 的简称。我国 HIV 患病率逐年上升,目前感染 HIV 病毒人数超过 100 万,累计报告死亡超过 30 万人,且 HIV 感染者越来越呈现低龄化的趋势,因此防治艾滋病对我国发展具有重大意义。HIV 感染后不仅破坏肠黏膜影响免疫系统,还造成肠道微生态紊乱,且目前高效抗逆转录病毒疗法 (Highly active antiretroviral therapy, HAART) 并不能恢复 HIV 造成的肠道微生态失衡和肠道黏膜损伤。HAART 能有效抑制 HIV 病毒的复制,但研究称长期持续性的 HAART 疗法,患者体内炎症水平提高,相比同龄人患心血管疾病、癌症、肝肾疾病、代谢性疾病的风险增加,而更多研究表明肠道菌群紊乱可能是导致这些炎症和疾病的重要原因^[1],因此调节肠道菌群紊乱以改善艾滋病成为可能的解决办法。

太阴、少阴病的根本在于阳气虚衰,《素问》有云:三阴之离合,太阴为开,少阴为枢。太阴是阴阳的分界线,是机体阳气损伤,疾病入里的门户;少阴病是疾病更进一步的阶段,此时邪气伤阳程度更重,机体免疫更弱。而 HIV 患病群体多由于房事劳损,脾肾阳气素虚。HIV 毒力强,乘虚侵入肠道,病位在脾,直接损伤脾阳,运化水谷精微失司,导致寒湿内生,表现为太阴病“腹满而吐,食不下,自利益甚,时腹自痛”,这与 HIV 感染及肠道菌群紊乱所致代谢吸收功能障碍出现的恶心呕吐、腹胀腹泻、倦怠乏力、形体消瘦等症状对应。少阴病阳气虚衰,阴寒内盛,气血耗伤,此时气血阴阳俱虚,免疫系统的物质基础不足,出现免疫缺陷,这与 HIV 感染及肠道菌群紊乱所致免疫功能障碍吻合。此阶段病情严重,患者精神萎靡不振,CD4+T 淋巴细胞数量低下,易出现各种继发性感染及肿瘤等,符合少阴病“脉细微、但欲寐”,病情易突变的特点。因此,基于肠道菌群与艾滋病的密切关系,提出从太阴、少阴病辨治肠道菌群紊乱,以期从中医药角度研究肠道菌群防治艾滋病提供思路。

1 肠道菌群与免疫系统的关系

肠道菌群与宿主共生,被认为是一种后天获得的器官,第一个在肠道定居的细菌起源于产道。成年人肠道菌群由 10 万亿个、约 400 多种细菌组成^[2]。主要由厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门构成。人体内高达 80% 的免疫细胞都在肠道,肠道

是机体免疫系统的重要基地,肠道菌群与免疫系统作为“邻居”,两者密切相关也就不足为奇了。肠道菌群能影响肠上皮代谢、增殖,与肠黏膜产生 IgA 密切相关,起免疫调节作用,肠道菌群代谢物在培养免疫细胞和调节免疫信号方面发挥重要作用。反之,免疫系统又参与塑造和维持肠道菌群的生态。炎症性肠病 (Inflammatory Bowel Disease, IBD) 就是肠道菌群与免疫系统协作失调最直接的疾病表现^[3]。IBD 被认为是一种具有复发性、慢性和非特异性,由遗传和环境因素引起的异常免疫应答和慢性肠道炎症,此外还有肠道菌群和宿主免疫系统之间的复杂相互作用,包括溃疡性结肠炎 (Ulcerative Colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。而随着年龄的增长,肠道微生物组成的变化可能会改变肠道菌群的代谢能力,这对疾病的发生发展具有重要意义^[4]。

2 肠道菌群与艾滋病的关系

2.1 HIV 感染后的肠道黏膜改变 肠道黏膜是 HIV 侵入人体的重要门户,病毒进入机体的途径有:(1) 通过损伤的黏膜直接进入;(2) 通过增大的肠上皮之间的缝隙进入黏膜;(3) 由树突状细胞向肠腔内伸出的分支转运到黏膜内;(4) 病毒直接进入上皮细胞,从上皮细胞的基侧面出来进入肠黏膜。HIV 病毒进入机体后,主要攻击 CD4+T 淋巴细胞,通过直接破坏 CD4+T 淋巴细胞膜结构、引起 CD4+T 淋巴细胞凋亡或细胞焦亡及间接导致炎症因子释放、胸腺组织损伤对 CD4+T 淋巴细胞造成杀伤作用,从而引起 CD4+T 淋巴细胞数量减少。由于 CD4+T 淋巴细胞在胃肠道的占比最大,因此胃肠道成为 HIV 病毒持续复制增殖的主要部位^[5]。此外,HIV 病毒还造成 B 淋巴细胞、单核巨噬细胞、自然杀伤细胞和树突状细胞的功能障碍和异常免疫激活^[6]。胃肠道的 CD4+T 淋巴大量减少导致肠道上皮细胞凋亡,紧密连接破坏,肠道通透性改变,肠道菌群及其产物通过受损的黏膜移位至体循环,形成肠道菌群移位,激活巨噬细胞和自然杀伤细胞,在体循环中诱导机体产生持续性的免疫激活和高炎症反应^[7]。

2.2 HIV 感染后的肠道菌群改变

2.2.1 HIV 感染后的肠道菌群丰度改变 对比 HIV 感染者与未感染者的肠道菌群发现,HIV 感染会出现短暂、非特异性的肠道菌群丰度下降与组成改变。研究发现,HIV 感染者肠道屏障稳态被破坏,肠道中的肠杆菌科、脱硫弧菌科、丹毒丝菌科增加,而毛螺菌科、瘤胃球菌科、梭菌属、拟杆菌属和梭状芽

孢杆菌纲的肠球菌科与粪球菌属出现减少^[8-11]。Muntsa Rocafort 等人^[12]研究感染最新 HIV-1 病毒患者粪便发现,其粪便腺病毒脱落增加,在感染期间持续存在且不能通过 HAART 治疗解决,并且出现细菌分类丰富度短暂丧失以及微生物基因丰富度长期减少,具体表现为阿克曼属菌、厌氧弧菌、双歧杆菌及梭菌属的减少。值得注意的是,由于地区、采样部位、检测技术的不同,研究者的结果各有差异,但均发现变形菌属丰度增加,尤其是其中的肠杆菌科;以及拟杆菌属丰度降低。这与 Dillon 等人^[13]发现 HIV 感染者变形菌属、普雷沃菌属丰度增加,而厚壁菌属与拟杆菌属相对丰度降低的研究结果相符。

2.2.2 HIV 感染后的肠道菌群多样性改变 Bandera 等^[14]研究却发现, HIV 感染患者的粪便菌群多样性降低,且与菌群移位及单核细胞活化标记物高度相关。另外有一些研究发现, HAART 可独立于 HIV 感染影响菌群组成, HAART 可能导致肠道菌群的失调。是否接受 HAART 治疗的 HIV 感染者,其多样性与健康群体相比都无显著差异。对比接受 HAART 治疗与未治疗的感染者肠道菌群发现,接受 HAART 治疗不仅不能恢复 HIV 患者肠道微生物群的多样性,还使多样性下降^[15]。Nowak 等人^[16]发现,与健康群体相比, HIV 感染者不仅肠道菌群多样性降低,其 CD4+T 细胞数量还与肠道微生物多样性呈正相关。因此,即使 HAART 有效地控制了病毒载量,仍需寻求方法恢复 HIV 感染者肠道菌群的生态。

2.3 HIV 感染后的炎症、免疫激活 HIV 感染者外周血检测到 TNF- α 、IL-6 与 IL-8 等炎症因子升高和外周 T 细胞激活的同时,体内细菌脂多糖 LPS、sCD14 及肠道脂肪酸结合蛋白 FABP 等菌群移位及肠上皮损伤标志物水平升高,提示 HIV 感染免疫激活和肠道屏障破坏相关^[26]。较低的 CD4+T 淋巴细胞计数、较高的炎症和增加的免疫激活与 HIV 感染后肠道相关淋巴和上皮组织受到严重和快速的损伤导致的细菌多样性减少和变形菌门丰度增加有关^[17]。包括接受 HAART 治疗在内的 HIV 患者,血液和肠道中的天然淋巴细胞(Innate lymphoid cells, ILC)显著减少,这与中性粒细胞向肠道固有层的浸润、1 型干扰素活化、菌群移位增加及炎症性 CD94+NK 细胞的升高相关^[18-19]。且 HAART 不能完全恢复由此导致的局部和全身炎症,可能导致 CD4+T 淋巴细胞减少、慢性免疫激活和免疫失调^[20]。在猴免疫缺陷病毒(Simian immunodeficiency virus, SIV)感染的非人灵长类动物模型中显示^[21-22],病毒破坏胃肠道 CD4+T 淋巴细胞,特别是导致能产生细胞因子 IL-17 和 IL-22 的 Th17 细胞亚群大量减少。这些细胞和细胞因子可以通过诱导多种抗菌肽的表达、黏液产生和损伤修复来增强肠道黏膜屏障功能。这些淋巴细胞的减少可能导致肠道黏膜屏障受损,从而使得一些细菌产物从肠腔进入循环系统而导致炎症和加快疾病进

程。其中 IL-17 参与塑造菌群组成, IL-17 的缺失会导致菌群的改变,从而加剧全身炎症^[23]。Engevik MA 等人^[24]构建了携带梭杆菌的小鼠模型,发现梭杆菌能激活 TLR4、NF- κ B 以促进 IL-8、TNF 的分泌,导致结肠结构破坏、免疫细胞浸润增加、黏膜层损伤等炎症表现。而一些变形菌门的细菌能够直接刺激肠道产生炎症,如大肠杆菌、沙门氏菌、假单胞菌、耶尔森氏菌和克雷伯氏菌等。这些细菌能够利用中性粒细胞和巨噬细胞在炎症反应中产生的活性氧,从而获得能量。而这些肠杆菌科大多具有鞭毛,这决定了它们具有较高的跨肠道屏障易位的能力,这也可能引起 HIV 感染者的系统性免疫激活^[25]。

3 太阴、少阴与肠道菌群的关系

3.1 从太阴、少阴认识肠道菌群的代谢吸收功能

肠道菌群具有参与机体物质代谢、营养吸收的生理功能,肠道菌群失调可出现代谢紊乱。太阴为三阴之首,是阴证的初期,主要表现为脾阳虚、脾气虚,运化失司,寒湿内盛,升降失调,而出现“腹满而吐,食不下,自利益甚,时腹自痛”等表现,属于里证、虚证、寒证。脾主运化,主升清,脾胃两者经脉相互络属,互为表里,两者纳化相依,升降相因,燥湿相济,共同完成人体消化吸收、营养输布和排泄糟粕的功能。少阴病主要证候是心肾阴阳俱虚,以肾阳虚为主,心为五脏六腑之大主,肾为元阴元阳之根本,疾病到了少阴阶段,机体具有全身正气虚衰的特点,为阴证、里证,处于阴证的危重期。足少阴肾主水,主藏精,参与机体津液的输布和排泄,肾气及其蒸腾肾精所化生的肾阴肾阳可以推动脏腑气化,进而调控机体精气血津液的新陈代谢。故认为太阴、少阴病阶段,往往伴随吐利不食、腹满时痛的表现,这与肠道菌群代谢功能紊乱所出现的消化不良、腹痛、腹泻、便秘等症状一致。

3.2 从太阴、少阴认识肠道菌群的免疫调节功能

肠道菌群具有参与维持肠道黏膜屏障、调节肠道免疫功能的生理作用,肠道黏膜屏障被破坏、免疫功能受损,机体防御能力下降,易感性增加。《丹溪心法》:“夫人之所以得全其性命者,水与谷而已,而水则肾主之,谷则脾主之”,脾肾功能正常,水谷得运,正气乃生。机体免疫功能与正气充盛息息相关,正气的充盛依赖脾肾的化生。卫气源于先天,即属于肾中阳气的一部分,故又有“卫阳”之称。卫气者,其性刚悍,护卫肌表,抗御外邪,调节内外,其功能的正常发挥,有赖脾胃之气化生水谷精微以不断补充,故有“四季脾旺不受邪”之说。此外肾主骨生髓,骨髓是可衍化成 T 细胞、B 细胞的血细胞的发源地,是固有免疫与适应免疫的重要基础,肾气充实、脾气健运则正气充盛、免疫调和。

3.3 中医药调节肠道菌群失调的研究 肠道菌群紊乱与代谢性、免疫性疾病密切相关,运用中医药调节肠道菌群对改善疾病具有明确优势。肖遥等人^[35]

发现太阴体质的 2 型糖尿病患者出现以拟杆菌门为主的 11 种肠道菌群丰度升高。邵铁娟等^[36]研究发现脾虚湿阻型痛风患者的肠道菌群较健康人群肠道微生物多样性降低,特别是益生菌数量降低,进一步发现“脾虚湿困”的本质是肠道菌群紊乱,而健脾化湿能纠正肠道菌群紊乱并改善机体免疫力。王晓东、陈志敏等^[37-38]发现脾肾阳虚证的溃疡性结肠炎与肠道菌群失调关系密切,而运用温补脾肾的中药可以促进小鼠肠道中益生菌的增加,抑制有害菌的生长。唐亨方等人^[39]总结发现肠道菌群可通过免疫系统、内分泌系统、肠脑轴等途径影响骨代谢,而运用补肾健脾类中药对改善肠道菌群、治疗骨质疏松具有重要作用。李丹丹等人^[40]构建脾虚便秘型小鼠模型,其肠道菌群多样性明显减少,而四磨汤能调节肠道菌群比例,有选择性地促进和抑制菌群的繁殖。孙必强等人^[41]构建肠道菌群失调的小鼠模型,发现七味白术散能调节肠道菌群以及保护小肠黏膜,其机制可能是通过下调肠道 IFN- α 的表达,上调 IL-4、IL-10 的表达,从而改善肠道免疫环境,抑制肠道炎症反应。

4 太阴、少阴与艾滋病的关系

4.1 从太阴、少阴认识艾滋病病机 机体感受艾滋病病毒后,正邪斗争,正不胜邪,最终呈现邪盛正衰的状态,与艾滋病引起的免疫缺陷,机体不能完全清除病毒而形成慢性感染相对应。HIV 病毒复制增殖的地方在胃肠道,病位在脾,首犯太阴。“正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚”,脾肾作为先后二天之本,是正气的根本与正气源源不断化生的来源。目前患者主要通过性传播途径感染 HIV,房事劳伤,脾肾之气虚损,HIV 病毒从肠道乘虚而入,又其致病毒力过强,超过了正气的抗御能力,直接攻击机体免疫系统,气血阴阳是免疫系统的物质基础,气血阴阳俱损,正气更加虚衰,出现免疫缺陷,毒邪深入,病程长,为病重,故其病机根本为脾肾阳虚,阴血不足。

发热、恶心呕吐、腹胀腹泻、倦怠乏力、形体消瘦等是艾滋病患者较早且长期存在的症状,病情迁延日久,因免疫系统缺陷,机体易出现各种机会性感染及并发肿瘤等。艾滋病初起病邪直中太阴,正邪斗争,故而发热;脾阳受损,运化水谷功能失司,影响受纳消化出现恶心呕吐、食少腹胀;运化水液功能失职,津液不布,湿浊内生,水谷精微从肠道流失;脾阳不足,气血生化乏源,则倦怠乏力、形体消瘦。脾阳有赖肾阳的温煦补充,太阴病阳气进一步损伤,传入少阴,易形成脾肾阳虚,阳衰阴盛,阴阳气血俱虚,出现免疫系统缺陷,此时即使再小的虚邪贼风也会引起燎原之势,故此阶段不会是单纯的脾肾阳衰、阴血亏虚,往往夹杂邪气壅盛、湿邪阻滞,这在艾滋病终末期表现尤为明显。若阳气更进一步损伤致纯阴无阳,阴盛阳绝则病情危笃,

多死证。故结合病位、病机、病程、疾病表现等认为艾滋病应当从太阴、少阴病辨治。

4.2 中医药防治艾滋病的研究 艾滋病患者多表现为正虚邪盛,从太阴、少阴病相关理论提出治则为“当温之,宜服四逆辈”。研究表明运用中药扶正、固护阳气、健脾益肾、益气养血等结合 HAART 治疗艾滋病效果优于单纯 HAART 治疗,中西医结合治疗在降低艾滋病机会性感染的发生率和提升 CD4+T 细胞值方面有一定优势^[27]。刘颖等^[28]在 HAART 治疗基础上,运用扶正固本、益气养阴的中药免疫 2 号颗粒发现其可增加 CD4+T 淋巴细胞的数量以促进免疫重建。王健等^[29]用健脾益肾、扶阳固本、益气养阴类中药治疗 HIV 感染者后,发现患者服用的中药可提高和稳定患者免疫功能,改善临床症状体征,减轻联合抗反转录药物的不良反应等。李亮平、金艳涛等^[30-31]研究益艾康胶囊联合 HAART 疗法能达到协同增效的治疗目的,增强免疫功能,减少机会性感染,降低 AIDS 患者的病死率,延长其生存时间。杨巧红等^[32]治疗 AIDS 相关腹泻采用温运脾胃肾气法取得了较好的临床疗效。李静茹等^[33]用益气健脾药论治 AIDS,发现其可有效纠正肠道菌群紊乱,促进肠道内有益菌的生长,抑制有害菌的生长。许琪华等人^[34]研究参灵固本免疫颗粒对 HAART 后免疫重建不良 AIDS 病人肠道菌群的影响,发现 HAART 合并中药的运用可能增加肠道相关益生菌的丰度。

5 总结

尽管 HAART 能够有效控制病毒载量,并逐渐增加 CD4+T 淋巴细胞数量,但是与 HIV 感染后出现的肠道菌群失调、微生物易位有关的慢性炎症、全身免疫激活仍然持续存在。且慢性炎症、持续性免疫激活是 HIV 患者心血管疾病、肝肾疾病、代谢性疾病等过早发生,免疫重建不良和死亡的主要驱动因素。随着艾滋病发病、疾病进展与肠道菌群变化之间的密切关系逐渐被认识,调节肠道菌群紊乱以改善艾滋病相关症状成为研究的突破口。中医药在调节菌群丰度及多样性、改善物质代谢、恢复免疫重建等方面,具有独特的优势。借助高通量测序技术,测服药前后肠道菌群的丰度变化来判断肠道菌群恢复情况,根据服药前后 T 细胞亚群、Th17 相关因子及 CD4+T 淋巴细胞计数来判断免疫功能重建情况,结果证实确有助于 HIV 患者正常肠道菌群的恢复及免疫重建,并能改善临床症状体征,减轻联合抗反转录药物的不良反应等。唐草片是我国唯一经正式批准治疗艾滋病的中成药,然而面对我国艾滋病患病情况,中医药在防治艾滋病方面仍需大量的努力,开展以中医药调节肠道菌群为核心、运用中医药联合 HAART 在艾滋病抗病毒和恢复免疫的研究,对早日攻克艾滋病具有重要意义^[42]。

参考文献

- [1] 符院生,王婷,臧雨珊,等. HIV 感染者肠道菌群研究进展[J]. 中国预防医学杂志, 2022, 23 (07): 554-560.

- [2] Blum Stephanie, Schiffrin Eduardo J. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implications for probiotic bacteria? [J]. Current issues in intestinal microbiology, 2003, 4 (2): 53-60.
- [3] Gasaly Naschla, de Vos Paul, Hermoso Marcela A. Impact of Bacterial Metabolites on Gut Barrier Function and Host Immunity: A Focus on Bacterial Metabolism and Its Relevance for Intestinal Inflammation [J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 658354.
- [4] Liévin-Le Moal Vanessa, Servin Alain L. The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides, and microbiota [J]. Clinical microbiology reviews, 2006, 19 (2): 315-337.
- [5] 李双, 栗斌, 朱俊萍, 等. 肠道菌群与 HIV 感染相关免疫激活和炎症的研究进展 [J]. 中国病毒病杂志, 2020, 10 (04): 313-317.
- [6] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南 (2021 年版) [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (02): 203-226.
- [7] Tincati Camilla, Douek Daniel C, Marchetti Giulia, Gut barrier structure, *et al.* mucosal immunity and intestinal microbiota in the pathogenesis and treatment of HIV infection [J]. AIDS research and therapy, 2016, 13 (1): 19.
- [8] Larsen Jeppe Madura. The immune response to Prevotella bacteria in chronic inflammatory disease [J]. Immunology, 2017, 151 (4): 363-374.
- [9] Jiang Fei, Meng Di, Weng Meiqian, *et al.* The symbiotic bacterial surface factor polysaccharide A on Bacteroides fragilis inhibits IL-1 β -induced inflammation in human fetal enterocytes via toll receptors 2 and 4 [J]. PloS one, 2017, 12 (3): e0172738.
- [10] Vujkovic-Cvijin I, Sortino O, Verheij E, *et al.* HIV-associated gut dysbiosis is independent of sexual practice and correlates with noncommunicable diseases [J]. Nature communications, 2020, 11 (1): 2448.
- [11] Yongjia Ji, Fengdi Zhang, Renfang Zhang, *et al.* Changes in intestinal microbiota in HIV-1-infected subjects following cHAART initiation: influence of CD4+T cell count [J]. Emerging Microbes & Infections, 2018, 7 (1): 113.
- [12] Rocafort Muntsa, Noguera-Julian Marc, Rivera Javier, *et al.* Evolution of the gut microbiome following acute HIV-1 infection [J]. Microbiome, 2019, 7 (1): 73.
- [13] Dillon S M, Lee E J, Kotter C V, *et al.* An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia [J]. Mucosal immunology, 2014, 7 (4): 983-994.
- [14] Bandera Alessandra, De Benedetto Ilaria, Bozzi Giorgio, *et al.* Altered gut microbiome composition in HIV infection: causes, effects and potential intervention [J]. Current opinion in HIV and AIDS, 2018, 13 (1): 73-80.
- [15] 韩晓旭, 吴苑妮, 张瑞, 等. HIV-1 感染者肠道菌群对机体影响的研究进展 [J]. 中国艾滋病性病, 2022, 28 (02): 228-233.
- [16] Nowak Piotr, Troseid Marius, Avershina Ekatarina, *et al.* Gut microbiota diversity predicts immune status in HIV-1 infection [J]. AIDS (London, England), 2015, 29 (18): 2409-2418.
- [17] Ellis Collin L, Ma Zhong-Min, Mann Surinder K, *et al.* Molecular characterization of stool microbiota in HIV-infected subjects by panbacterial and order-level 16S ribosomal DNA (rDNA) quantification and correlations with immune activation [J]. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999), 2011, 57 (5): 363-370.
- [18] Wang Yetao, Lifshitz Lawrence, Gellatly Kyle, *et al.* HIV-1-induced cytokines deplete homeostatic innate lymphoid cells and expand TCF7-dependent memory NK cells [J]. Nature immunology, 2020, 21 (3): 274-286.
- [19] Mikulak Joanna, Di Vito Clara, Mavilio Domenico. HIV-1-induced inflammation shapes innate immunity and induces adaptive traits in NK cells [J]. Nature immunology, 2020, 21 (3): 245-247.
- [20] 刘颖, 咸庆飞, 蓝怡, 等. 人类免疫缺陷病毒致肠道免疫异常的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35 (08): 4036-4039.
- [21] Klase Z, Ortiz A, Deleage C, *et al.* Dysbiotic bacteria translocate in progressive SIV infection [J]. Mucosal immunology, 2015, 8 (5): 1009-1020.
- [22] Hensley-McBain Tiffany, Zevin Alexander S, Manuzak Jennifer, *et al.* Effects of Fecal Microbial Transplantation on Microbiome and Immunity in Simian Immunodeficiency Virus-Infected Macaques [J]. Journal of virology, 2016, 90 (10): 4981-4989.
- [23] Vázquez-Castellanos Jorge F, Serrano-Villar Sergio, Jiménez-Hernández Nuria, *et al.* Interplay between gut microbiota metabolism and inflammation in HIV infection [J]. The ISME journal, 2018, 12 (8): 1964-1976.
- [24] Engevik Melinda A, Danhof Heather A, Ruan Wenly, *et al.* Fusobacterium nucleatum Secretes Outer Membrane Vesicles and Promotes Intestinal Inflammation [J]. mBio, 2021, 12 (2): e02706-02720.
- [25] Na-Ri Shin, Tae Woong Whon, Jin-Woo Bae. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota [J]. Trends in Biotechnology, 2015, 33 (9): 496-503.
- [26] 荆凡辉, 袁思依, 吕玮. HIV 感染者肠道菌群的研究进展 [J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25 (08): 865-869.
- [27] 王健, 梁碧颜, 何丽云, 等. 中西医结合治疗艾滋病疗效的系统评价 [J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24 (06): 597-601.
- [28] 刘颖, 王健, 邹雯, 等. 免疫 2 号颗粒对 HAART 后免疫重建不全艾滋病患者 CD4 $^{+}$ 淋巴细胞计数的影响 [J]. 中医杂志, 2017, 58 (01): 34-37.
- [29] 王健, 梁碧颜, 闫世艳, 等. 中医药治疗 8946 例艾滋病患者临床观察 [J]. 中医杂志, 2011, 52 (05): 395-398.
- [30] 李亮平, 徐立然, 扶伟, 等. 中医药综合干预对艾滋病病毒感染者/艾滋病患者免疫功能和机会性感染的长期影响 [J]. 中医学报, 2016, 31 (01): 1-3.
- [31] 金艳涛, 李政伟, 马秀霞, 等. 中医药综合干预对 AIDS 抗病毒治疗病人生存率的影响 [J]. 中国艾滋病性病, 2015, 21 (04): 265-267, 272.
- [32] 杨巧红. 理中汤合四神丸加减治疗艾滋病相关腹泻 38 例 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37 (07): 1268.
- [33] 李静茹, 马建萍, 马秀兰, 等. 基于肠道菌群失衡从脾论治 AIDS 浅析 [J]. 中国民族民间医药, 2017, 26 (11): 1-2, 6.
- [34] 许琪华, 陈思言, 李育萍, 等. 基于 16S rDNA 初探中药对免疫重建不良 HIV/AIDS 病人肠道菌群的影响 [J]. 中国艾滋病性病, 2020, 26 (11): 1150-1153, 1177.

基于“小肠气化失司-泌别清浊障碍”探析糖尿病 血糖波动机理*

彭思涵^{1,2}, 谢子妍², 谢菊², 刘桢², 张翕宇^{1,2}, 谢春光^{1,2,△}

(1. 代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 四川 成都 610075; 2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075)

摘要: 血糖波动较高血糖危害更甚, 是当前临床的治疗难点及研究热点。本文从小肠功能入手, 厘清小肠与脾在精微物质生、长、化、收、藏中的具体作用, 认为血糖波动应主要责之小肠失于“气化-泌别清浊”, 使精微失源、失清、失运, 其核心病机可由小肠气化失司、清浊不分、精失正化以概之。这与现代医学“肠道菌群失调可多途径、多角度影响血糖波动”的观点高度切合。故着眼于“小肠气化失司-泌别清浊障碍”的基础病机, 以肠道菌群为重要靶点, 重视“益肠运肠”的研究方向有望拓展中医药防治糖尿病血糖波动的新视野。

关键词: 小肠气化; 泌别清浊; 血糖波动; 肠道菌群; 糖尿病

中图分类号: R 587.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2023) 05-0034-05

Analysis on Mechanism of Glucose Variability in Diabetes Mellitus based on “Qi-dysfunction-no Ability to Separate Clear and Turbid” theory of Small Intestinal/PENG Sihan^{1,2}, XIE Ziyang², XIE Ju², et al// (1. TCM Regulating Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu Sichuan 610075, China; 2. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan 610075, China)

Abstract: Glucose variability is more harmful than hyperglycemia, and is a current clinical treatment difficult and research hotspot. This paper addresses the function of the small intestine and identifies the specific roles played by the small intestine and spleen in the generation, growth, transformation, collection, and storage of subtle substances. The failure of the small intestine to perform its function of “Qi activity-separate clear and turbid” is primarily responsible for glucose variability, resulting in a loss of purity, movement, and source of nutrient substances. The key pathogenesis is the Qi-dysfunction of the small intestine, which is unable to separate clear and turbid and normalize essence. This is consistent with modern medicine’s view that “dysbacteriosis of the intestinal flora can affect glucose variability in multiple ways and from multiple angles.” Thus, by targeting the basic pathogenesis of “Qi-dysfunction-no ability to separate clear and turbid” of the small intestine and focusing on the intestinal flora, we can expand the scope of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of diabetes mellitus with glucose variability. This paper concludes that research in the direction of “benefiting and transporting small intestine” is expected to broaden the horizons of traditional Chinese medicine in this regard.

Keywords: Qi-function of small intestine; separate clear and turbid; glucose variability; intestinal flora; diabetes mellitus

* 基金项目: 四川省博士后创新人才支持项目 (编号: BX202205); 四川省科技创新苗子工程 (编号: 2022036); 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题 (编号: 2021MS504); 成都中医药大学附属医院院基金 (编号: 22HL02)。第一作者: 彭思涵, 在站博士后, 研究方向: 中医药防治内分泌代谢疾病的基础及临床研究, E-mail: 476674985@qq.com。△ 通讯作者: 谢春光, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中西医结合及中医药防治内分泌代谢性疾病的基础与临床研究, E-mail: xcg718@aliyun.com。

- [35] 肖遥, 吴双, 黄为钧, 等. 2 型糖尿病患者的肠道菌群与阳明、太阴体质相关性分析 [J]. 环球中医药, 2020, 13 (03): 371-377.
- [36] 邵铁娟, 李海昌, 谢志军, 等. 基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29 (12): 3762-3765.
- [37] 王晓东, 王春涛, 杨旭东. 四神丸对脾虚小鼠肠道菌群调整及肠保护作用的实验研究 [J]. 牡丹江医学院学报, 2007 (01): 1-3.
- [38] 陈志敏, 潘新, 张美, 等. 二神丸中药物炮制前后对肠道菌群和 UCP2 基因表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (14): 6-9.
- [39] 唐亨友, 姚啸生, 戚晓楠. 补肾健脾类中药改善肠道菌群治疗骨质疏松症的机制分析 [J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35 (03): 1-4.
- [40] 李丹丹, 贺璐, 张雪, 等. 四磨汤口服液对脾虚便秘小鼠肠道细菌多样性的影响 [J]. 应用与环境生物学报, 2016, 22 (06): 1103-1107.
- [41] 孙必强, 周英, 刘卫东, 等. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调腹泻小鼠小肠黏膜上皮 IL-4, IL-10, IFN- α mRNA 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (06): 84-88.
- [42] 郭娅妮, 徐立然. 中医药抗病毒治疗艾滋病复方药物的临床研究概况 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48 (05): 218-220.

(收稿日期 2023-02-15)