



省级项目路演

DOI:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20222249

基于肠道微生物探讨慢性心衰从脾治心的研究进展

王策, 聂谦, 宁松云, 杨毅, 谢文

(成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075)

摘要:肠道微生物与人体健康和疾病有着密切联系。研究表明,肠道微生物在慢性心衰的发生发展中扮演着重要角色,调节肠道微生物平衡可以对慢性心衰起到治疗作用。中医认为心脾火土相生,临床上运用健脾助心之法可有效缓解水钠潴留、拮抗心肌重构。且心与小肠相表里,脾与小肠相通,三者相互为用。基于此,以“脾胃学说”为源,现代医学机制为证,从微生物角度切入探讨慢性心衰从脾论治的理论依据及科学内涵。

关键词:肠道微生物;从脾治心;慢性心力衰竭

中图分类号:R259

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2023)12-0060-04

Research Progress of Treating Chronic Heart Failure with the Help of Spleen Based on Intestinal Microorganisms

WANG Ce, NIE Qian, NING Song Yun, YANG Yi, XIE Wen

(Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan, China)

Abstract: Gut microbes are closely linked to human health and disease. Studies have shown that gut microbes play an important role in the development of chronic heart failure. Regulating the balance of intestinal microbiota may play a therapeutic role in chronic heart failure. Chinese medicine believes that the heart and spleen are interrelated. Clinically, the method of strengthening spleen and heart can effectively relieve water and sodium retention and antagonize myocardial remodeling. And the heart and small intestine surfaces, spleen and small intestine communicates. Three parts mutual use. Based on this, this paper takes "spleen and stomach theory" as the source, modern medical mechanism as the proof, exploring the theoretical basis and scientific connotation of spleen in the treatment of chronic heart failure from the perspective of microorganisms.

Keywords: intestinal microbe; the theory of the spleen; chronic heart failure

慢性心力衰竭是由多种原因导致心脏结构和/或功能发生改变,使心室收缩和/或舒张功能发生障碍,从而引起的一组复杂的临床综合征,是目前大多数心血管疾病的最终归宿^[1]。2020年《中国心血管健康与疾病报告》指出,全国心血管病患者人数3.3亿,其中心力衰竭890万^[2]。研究发现,肠道微生物与慢性心衰密切相关,且肠道微生物可以通过炎症、免疫及其代谢产物间的相关作用等方面影响慢性心衰的发生发展^[3]。

心衰属中医学“心悸”“水肿”等范畴。其病机多为外邪侵袭、年老久病、禀赋异常而致气血阴阳虚衰,心失所养,气、血、水阻遏心阳,心血不运,血脉瘀阻。心脾两脏主要依靠气血相滋,脉络相贯、神意相通紧密联系。既往研究已证明从脾论治慢性心衰可有效缓解水钠潴留,拮抗心肌重构,增强心功能,但作用机制尚未完全阐释清楚^[4]。本研究以肠道微生物为靶

点,从脾调肠,以肠涉心,探讨“心”“脾”“肠”三者联系,为慢性心衰的治疗提供新思路和新方案。

1 肠道微生物与慢性心衰的联系

1.1 肠道微生物组成变化

人类肠道微生物群是一个庞大而多样的群落,由50个菌门,1000余个种群组成,包括细菌、古生菌、真核菌、病毒和寄生虫等^[5-6]。肠道微生物群对个体的身心健康影响巨大,当正常的肠道菌群受内源性 & 外源性因素影响时,菌群种类及数量发生改变,造成菌群失调,最终致病^[7]。实验表明,经16S核糖体RNA基因测序显示,慢性心衰患者的放线菌门更丰富,而乳酸杆菌、拟杆菌丰富度明显下降,并且随着年龄的增加,老年慢性心衰患者的拟杆菌比例逐渐减少,而乳酸杆菌比例则有所增加^[8-9]。不仅如此,相关系统评价结果还显示CHF患者肠道菌群β-多样性发生了明显改变,普雷沃菌属、拟杆菌属、布劳特菌属、粪杆菌属、厌氧棒状菌属丰度降低,链球菌属、韦荣球菌属、肠杆菌属、大肠杆菌,志贺氏菌属丰度升高^[10]。以上结果显示,慢性心衰患者存在某些特定的肠道微生物组成变化,而该变化可能与慢性心衰的进展紧密相关。

1.2 肠道炎症反应

心力衰竭时,心输出量减少和体循环重新分布会导致肠道

基金项目:四川省科技厅重点研发项目(2022YFS0395);成都中医药大学附属医院基金项目(y2020032)

作者简介:王策(1994-),女,黑龙江哈尔滨人,硕士在读,研究方向:中西医结合心血管病。

通讯作者:谢文(1968-),男,四川成都人,主任医师,硕士研究生导师,学士,研究方向:中西医结合心血管危急重症。E-mail: 1131649799@qq.com。



灌注减少和黏膜缺血,使肠道屏障功能障碍、肠道通透性增加、肠道微生物群移位,继而进入血液中的内毒素增加^[11]。PASI-NI 等^[12]通过纤维二糖试验观察到,与健康组相比,中度至重度慢性心衰患者肠通透性增加 78%,右心房高压与肠通透性增加之间存在相关性。同时,DINAKARAN 等^[13]研究发现,心衰患者血浆中菌群比例失衡,放线菌占优势,其细胞壁中含大量内毒素-脂多糖。脂多糖可以与巨噬细胞表面的 Toll 样受体 4 结合释放促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1) 和白细胞介素-6 (IL-6),这些炎症介质与心脏凋亡、肥大和纤维化有关^[14-15]。

1.3 肠黏膜免疫反应

最近研究表明,以炎症细胞因子升高为标志的免疫激活机制在慢性心力衰竭的发展中起着至关重要的作用。动物研究显示,肠道分段丝状细菌可以促进小鼠 T17 细胞的分化,T17 细胞是 CD₄⁺ 辅助 T 细胞的一个亚型,T17 细胞通过分泌白细胞介素-17 (IL-17)、白细胞介素-22 (IL-22),白细胞介素-21 (IL-21) 等炎症因子,募集中性粒细胞,诱导和调节宿主的免疫应答反应^[16-17]。临床研究显示,急性病毒性心肌炎患者 T17 细胞功能亢进,有助于 B 细胞产生抗心肌抗体^[18]。此外,IL-17 可促进心肌炎症和心肌缺血再灌注损伤^[19]。

1.4 肠道微生物代谢产物

肠道微生物群除直接与宿主相互作用外,另一个更突出的间接作用因素是肠道微生物群介导的代谢物-氧化三甲胺 (TMAO)、短链脂肪酸 (SCFA)。TMAO 是通过肠道菌群的作用从膳食胆碱中获得^[20]。动物研究表明,TMAO 会导致主动脉横向收缩后的小鼠心脏扩大,左心功能障碍及心肌纤维化,其机制与 Smad3 信号传导相关^[21]。TMAO 影响心血管疾病风险的另一个机制可能与炎症有关。在血浆 TMAO 浓度高的心血管疾病受试者中发现,受试者血浆的炎症因子 TNF- α 、sTNF-R p55, sTNF-R p75 也相对较高^[22]。由此可见,TMAO 对慢性心衰的进展过程起到推动作用。另有几项相关分析显示,心力衰竭患者中产生 SCFA 的细菌显著减少,似乎可以证明 SCFA 对心脏具有保护作用^[23]。SCFA 中的丁酸盐通过诱导 Foxp3 + Treg 细胞增殖和通过激活 G 蛋白偶联受体 43 抑制 Th17 细胞的产生而发挥抗炎作用^[24]。

2 肠道微生物与脾胃功能的联系

2.1 脾主运化—肠道微生物营养代谢

《素问·六节藏象论篇》言:“脾、胃、大肠、小肠、三焦、膀胱者,仓廪之本,营之居也,名曰器,能化糟粕,转味而出入者也”。取“象”比类,从藏象角度看,肠道在功能上也归属中医脾胃范畴。小肠承受胃内食糜,分清泌浊,化其为精微与糟粕,精微部分上输于脾,随脾气布散以营养周身;糟粕部分传导至大肠,燥化为粪便,排出体外。但小肠泌别清浊,大肠燥化传导等功能都是建于脾气健运的基础之上,属于脾主运化功能的具体表现。现代医学中,肠道微生物作为肠道内的活性物质,可以将食物中的蛋白质,膳食纤维分解加工成最终产物短链脂肪酸、乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐。其中,SCFAs 对维持结肠上皮细胞的形态和功能具有重要作用,丁酸盐是结肠上皮细胞的重要能量来源,两者均对机体营养物质的吸收及代谢起到关键作用^[25]。这正与脾主运化的作用相吻合,故可从肠道微生物参

与机体营养与代谢角度阐述脾主运化的科学意义。

2.2 脾主为卫—肠道微生物免疫调节

《类经·身形候脏腑》曰:“脾为之卫”,然“卫者,脏腑之护卫也”,脾气运化水谷以生精微,五脏六腑皆赖其养,脾行使了护卫脏腑之职,是为“脾为之卫”。此外,水谷精微可充养卫气,卫气慄疾滑利,可抵御外邪,护卫机体。研究发现,“脾为之卫”的性质及功能与肠道微生物群发挥的帮助机体免疫防御等功能异曲同工^[26]。人体约 70% ~ 80% 的免疫细胞居于肠道之中,肠道菌群与全身免疫功能紧密相关^[27]。肠道微生物可激活 NOD 样受体诱导多种抗微生物肽 (AMP) 和溶菌酶的表达,以抵抗病原菌诱发的感染^[28]。同时,实验表明四君子汤多糖能纠正肠道菌群失调,恢复脾虚小鼠的免疫功能^[29]。肠道微生物成为脾固护机体的重要载体,即是“脾为之卫”的微观映照。

3 心脾相关理论基础

3.1 心脾气血相滋

《素问·经脉别论篇》曰:“食气入胃,浊气归心,淫精于脉”。脾胃同为后天之本,气血生化之源。水谷经胃腐熟,营养浓厚之精微物质经脾气运化而出,上归心脏,奉心化赤变成营血,循行于脉中,灌注五脏六腑。《济阴纲目·论心脾为经血主统》记载:“脾为生化之源,心统诸经之血”,脾气健旺则营血化生有源,循经灌注心脉,濡养心脏;气血充沛,心肌收缩有力,又可推动营血灌注脾脉,滋养脾气。若恣食肥甘厚味,七情内伤,或劳逸不当,则有损脾胃。脾气虚弱,运化无权,水饮内停,上凌心肺,心阳被厄,可见促动悸喘;精微不能化血入心,血不荣心,可见神疲乏力,面色黯淡。症状日久可并发心衰。

3.2 心脾脉络相贯

《灵枢·经脉》曰:“足太阴之脉……连舌本,散舌下。其支者,复从胃别上膈,注心中”。《素问·平人氣象论篇》曰:“胃之大络,名曰虚里。贯膈络肺,出于左乳下,其动应衣,脉宗气也”。从脏腑位置上看,以膈为界,心脏居上焦,脾胃居中焦,互不相干,但二者通过脾经支脉,胃腑络脉贯膈、络肺,注心,以实现心脾之间气血津液的沟通。脾主统血,若脾气虚损,血不循经,血溢于脉外则凝滞成瘀,瘀血循经向上流注心之脉络,痹阻于内,引发胸痹。脉络痹阻,气血不能濡养心肌,心肌缺血缺氧,日久转为心衰。

3.3 心脾神意相通

《素问·灵兰秘典论篇》云:“心者,君主之官,神明出焉”。心五脏六腑之大主,心在情志活动中起主宰作用,为认知功能的肇始。《类经》云:“脾藏意,神志未定,意能通之,故为谏议之官。虑周万事,皆由乎意,故智周出焉”。谏议者,谏诤也,有劝诫、纠正之意。脾意虑周人体万事方能助心君调节情志及认知活动^[30]。同时《灵枢·本神》记载:“心藏脉,脉舍神”“脾藏营,营舍意”,脾脏化生营血以奉心神,心神得血脉滋养而澄澈清明。同时脾意寄藏于营血之中,并血寄心,意化融神。倘若思虑太过,必伤脾脏,导致脾不藏营,神失所养,易见精神虚弱或神志不清乃至昏昧。故临床可见失眠、焦虑、精神萎靡或昏睡等心衰伴随症状。

4 中医药防治慢性心衰的广泛运用

中药的化学成分具有多样性、复杂性,口服进入肠道后与



肠道微生物群相互作用。研究证明,健脾类中药、中药单体及中药复方可以通过调节肠道微生物群结构、抑制炎症因子保护肠黏膜屏障,增强免疫功能等方面延缓慢性心衰的进展^[31]。

4.1 调节肠道微生物群结构

现代医学发现肠道菌群在肥胖、高脂血症的进展中发挥着重要作用。其中双歧杆菌、拟杆菌、肠杆菌、乳酸杆菌等与疾病关系密切^[32]。肥胖、高脂血症也是慢性心衰的高危因素。中药、复方等可有效优化肠道菌群结构,干预上述危险因素。严晓丹等^[33]发现,高脂喂养的小鼠肠道菌群多样性明显减少,在门水平上拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门的相对丰度有着明显的改变,而通过二陈汤干预后的小鼠肠道微生物多样性有着明显增加。中医认为肥人多痰,多食肥甘,脾胃功能受损,水谷精微运行迟缓,壅滞堵塞遂可为湿、为痰,为浊。《血证论》云:“二陈汤方为去除痰饮之通剂。痰之本,水也,茯苓治水以治其本。痰之动,湿也,茯苓渗湿以镇其动。其余半夏降逆,陈皮顺气,甘草调中,皆取之以为茯苓之佐使耳”。二陈汤中陈皮之辛,通三焦而理气。半夏之辛,利二便而去湿。二者伍用,相使相助,半夏得陈皮之助燥湿化痰,陈皮得半夏之辅理气健脾。现代高通量测序技术分析显示,陈皮提取物可以改善腹泻小鼠厚壁菌门、变形菌门、脱铁杆菌门和放线菌门丰度,进而提升小肠消化功能^[34]。另有研究表明,经过天然及高压灭菌处理的半夏淀粉显示出在发酵后调节肠道微生物群的潜力,降低了厚壁菌门与拟杆菌门的比例,增加了韦荣氏菌和拟杆菌门的丰度^[35]。由此可见,中药及方剂在调整肠道菌群,改善脾胃功能中具有显著疗效。

4.2 调控肠黏膜免疫、炎症因子

炎症因子在一定程度上可降低心肌收缩力,促进组织纤维化,诱发心力衰竭^[36]。中药方剂对调节炎症因子具有重要临床意义。现代药理研究表明,参苓白术散在抗炎、抗氧化应激和黏膜修复等方面具有重要作用^[37]。周华等^[38]发现参苓白术散可以通过调节肠道黏膜组织中炎症因子,如白细胞介素-10(IL-10)、IL-6及TNF- α 等,保护肠道黏膜屏障,从而可以缓解炎症反应。李姿慧等^[39]发现,参苓白术散抑制脾虚湿困型大鼠IKK/I κ B/NF- κ B信号通路活化是其发挥肠黏膜保护作用的重要机制。参苓白术散以治脾胃虚弱,饮食不消,或吐或泻为主要功效。《医方集解》有言:“参苓白术散,此足太阴、阳明药也。治脾胃者,补其虚,除其湿,行其滞,调其气而已。人参、白术、茯苓、甘草、山药、薏苡仁、扁豆、莲肉,皆补脾之药也。然茯苓、山药、薏苡仁理脾而兼能渗湿,砂仁、陈皮调气行滞之品也”。其方中人参味甘,微苦,大补元气,补脾益肺。白术味苦、甘,补脾燥湿,利水止汗。二者补脾益气,合而为君。同时现代药理研究发现,人参皂苷Rb1,其分子调控机制为抑制TGF- β /Smad、NF- κ B和JAK2/STAT3/Becl-2信号通路,增加促凋亡相关蛋白活性,下调炎症因子相关基因的表达,减缓组织纤维化的发生与发展^[40]。高剂量白术多糖可降低大鼠血清中淀粉酶活性,增加CD₄⁺T细胞亚群比例及CD₄⁺/CD₈⁺比值和sIgA水平,改善T细胞亚群免疫功能,减轻肠道免疫炎症反应和损伤^[41]。

4.3 干预肠道菌群代谢产物

大样本实验表明,TMA/FMO3/TMAO通路是肠道微生物

影响脂代谢的重要途径,其中TMAO作为最常见的肠道菌群代谢产物与动脉粥样硬化(AS)的发生密切相关,已被公认为新的独立AS危险因素之一^[42]。王杰^[43]发现经过香砂六君子汤治疗后的大鼠血脂降低,肝细胞脂肪变性程度减轻,血浆中TMA、TMAO水平降低,改善TMA/FMO3/TMAO通路及其相关蛋白的表达。《中西汇通医经精义》曰:“脾生脂膏”“脂脾所司”,说明膏脂由脾运化水谷而生,并依赖脾的运输功能布散周身,以濡润滋养五脏六腑^[44]。脾胃运化失司,膏脂代谢失常,凝聚成痰浊,滞留营中,促进动脉硬化斑块形成。《医宗金鉴》有言:“香砂六君子汤,治气虚痰饮,呕吐痞闷,脾胃不和,变生诸证者”。其中四君子,气分之总方也,人参致重和之气,白术培中宫,茯苓清治节,甘草调五脏。加陈皮以利肺金之逆气,半夏以疏脾土之湿气,木香以行三焦之滞气,砂仁以通脾胃之元气。此外,同由四君子汤加木香、藿香、葛根而来的七味白术散被发现可显著提高脾虚泄泻幼鼠肠道中SCFAs中丁酸的水平,而丁酸通过与受体结合或抑制组蛋白去乙酰化酶的活性,影响心肌梗死后胶原表达^[45-46]。七味白术散来源于《小儿药证直诀》,治疗中焦气机升降失调而导致的或吐或泻,口干作渴最灵。故健脾类方剂对于干预肠道菌群代谢产物具有重要作用。

5 结语与展望

慢性心力衰竭的发病机制多种多样,病情复杂多变。肠道屏障功能障碍及菌群移位引起的炎症反应和免疫反应可作为肠道微循环与慢性心衰之间的“桥梁”。根据中医理论“心脾母子相及”,益气健脾法治疗慢性心衰已在临床中应用广泛,疗效显著。且益气健脾类中药可维持肠道微循环稳定。由此肠道微循环或可为益气健脾法治疗慢性心衰提供客观依据,成为治疗慢性心衰的新靶点。同时,基于肠道微循环的复杂性,中医药作用于肠道微循环的研究仍处于起步阶段,有必要深入挖掘其在细胞免疫,分子生物学及宏基因组学等方面的作用机制。以期今后的科研工作提供新的方向,为新药研究提供更可靠的科学依据。

参考文献

- [1] 王华,梁延春.中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [2] 马丽媛,王增武,樊静,等.《中国心血管健康与疾病报告2021》要点解读[J].中国全科医学,2022,25(27):3331-3346.
- [3] 李国敬,刘玲梅.肠道菌群改变与心力衰竭关系的研究进展[J].内科,2021,16(5):643-645.
- [4] 朱明建,杨洁,张文斌,等.中医诊治射血分数保留性心衰的研究进展[J].中国中医急症,2021,30(1):176-178.
- [5] LOZUPONE CA, STOMBAUGH JI, GORDON JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota[J]. Nature, 2012, 489(7415):220-230.
- [6] BÄCKHED F, ROSWALL J, PENG Y, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life[J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(6):852.
- [7] JIA Q, LI H, ZHOU H, et al. Role and Effective Therapeutic Target of Gut Microbiota in Heart Failure[J]. Cardiovasc Ther, 2019(2019):5164298.
- [8] KAMO T, AKAZAWA H, SUDA W, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart fail-



- ure[J]. PLoS One, 2017, 12(3):174099.
- [9] HAYASHI T, YAMASHITA T, WATANABE H, et al. Gut Microbiome and Plasma Microbiome - Related Metabolites in Patients With De-compensated and Compensated Heart Failure[J]. Circ J, 2018, 83(1):182-192.
- [10] 贾秋瑾, 吕仕超, 张军平. 慢性心力衰竭患者肠道菌群改变的系统评价[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(10):1012-1019.
- [11] NAGATOMO Y, TANG WH. Intersections Between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis[J]. J Card Fail, 2015, 21(12):973-980.
- [12] PASINI E, AQUILANI R, TESTA C, et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure[J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(3):220-227.
- [13] DINAKARAN V, RATHINAVEL A, PUSHSPANATHAN M, et al. Elevated levels of circulating DNA in cardiovascular disease patients: metagenomic profiling of microbiome in the circulation[J]. PLoS One, 2014, 9(8):105221.
- [14] SANDEK A, BJARNASON I, VOLK HD, et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure[J]. Int J Cardiol, 2012, 157(1):80-85.
- [15] DHINGRA S, BAGCHI AK, LUDKE AL, et al. Akt regulates IL-10 mediated suppression of TNF α -induced cardiomyocyte apoptosis by upregulating Stat3 phosphorylation [J]. PLoS One, 2011, 6(9):25009.
- [16] GOMEZ A, LUCKEY D, YEOMAN CJ, et al. Loss of sex and age driven differences in the gut microbiome characterize arthritis - susceptible 0401 mice but not arthritis - resistant 0402 mice[J]. PLoS One, 2012, 7(4):36095.
- [17] JIA Q, LI H, ZHOU H, et al. Role and Effective Therapeutic Target of Gut Microbiota in Heart Failure [J]. Cardiovasc Ther, 2019(2019):5164298.
- [18] YUAN J, CAO A L, YU M, et al. Th17 cells facilitate the humoral immune response in patients with acute viral myocarditis[J]. J Clin Immunol, 2010, 30(2):226-234.
- [19] LIAO YH, XIA N, ZHOU SF, et al. Interleukin-17A contributes to myocardial ischemia/ reperfusion injury by regulating cardiomyocyte apoptosis and neutrophil infiltration[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(4):420-429.
- [20] BENNETT BJ, DE AGUIAR VALLIM TQ, WANG Z, et al. Trimethylamine - N - oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation[J]. Cell Metab, 2013, 17(1):49-60.
- [21] LI Z, WU Z, YAN J, et al. Gut microbe - derived metabolite trimethylamine N - oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. Lab Invest, 2019, 99(3):346-357.
- [22] ROHRMANN S, LINSEISEN J, ALLENSPACH M, et al. Plasma Concentrations of Trimethylamine - N - oxide Are Directly Associated with Dairy Food Consumption and Low - Grade Inflammation in a German Adult Population[J]. J Nutr, 2016, 146(2):283-289.
- [23] CHEN X, LI H Y, HU X M, et al. Current understanding of gut microbiota alterations and related therapeutic intervention strategies in heart failure[J]. Chin Med J, 2019, 132(15):1843-1855.
- [24] SIVAPRAKASAM S, PRASAD PD, SINGH N. Benefits of short - chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis[J]. Pharmacol Ther, 2016(164):144-151.
- [25] JANSSEN AW, KERSTEN S. The role of the gut microbiota in metabolic health[J]. FASEB J, 2015, 29(8):3111-3123.
- [26] 陈海若, 肖冲, 郑川, 等. 基于“脾为之卫”论肠道菌群与结肠炎癌演进[J]. 中医肿瘤学杂志, 2022, 4(1):13-17.
- [27] 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.
- [28] MUNIZ LR, KNOSP C, YERETSSIAN G. Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease[J]. Front Immunol, 2012(3):310.
- [29] 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.
- [30] 王熙婷, 王佰庆, 王彩霞. 从先秦人文思想论“脾为谏议之官”[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6):2427-2430.
- [31] 糜迪, 方明月, 李德利, 等. 中药与肠道微环境相互作用研究进展[J]. 中国科学:生命科学, 2018, 48(4):379-389.
- [32] 马红, 钟宏婧. 高脂饮食与小鼠/大鼠肠道微生态结构改变相关性的 Meta 分析[J]. 循证医学, 2019, 19(2):92-101.
- [33] 严晓丹, 张斐, 郑雪花, 等. 二陈汤对高脂饮食诱导的肥胖小鼠肠道菌群的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(8):1868-1871.
- [34] 朱杰, 杨云华, 王斐, 等. 基于高通量测序技术探讨陈皮对腹泻小鼠肠道菌群的影响[J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(11):3499-3508.
- [35] LI X, ZHANG X, YANG W, et al. Preparation and characterization of native and autoclaving - cooling treated Pinellia ternate starch and its impact on gut microbiota[J]. Int J Biol Macromol, 2021(182):1351-1361.
- [36] 陈日锦, 何就明, 何小洪, 等. 循环 miRNA - 21、IL - 6 与 BNP 检测心力衰竭的应用价值[J]. 中外医学研究, 2021, 19(14):104-106.
- [37] 张羽, 黄美祯, 潘春曲, 等. 参苓白术散治疗溃疡性结肠炎效应机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(6):205-209.
- [38] 周华, 张敏, 吴芳, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎的抗炎作用及机制研究[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(19):1455-1460.
- [39] 李姿慧, 蔡荣林, 孙娟, 等. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 NF - KB p65, IKK α , IKK β 蛋白及 mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(19):108-113.
- [40] 白羽, 李傲寒, 刘丽萍, 等. 人参皂苷治疗纤维化疾病的分子作用机制研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(9):2902-2911.
- [41] 江勇, 朱大侠, 刘礼剑. 白术多糖通过调控 TLR4/NF - KB 信号通路对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜免疫屏障的影响[J]. 中成药, 2021, 43(3):624-629.
- [42] 张倍健, 张斌, 徐全福, 等. 小檗碱联合他汀对稳定型冠心病血浆氧化三甲胺的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(1):17-22.
- [43] 王杰, 宋园, 陈丝, 等. 基于肠道菌群调控 TMAO/PERK/FOXO1 途径探讨香砂六君子汤对脾虚高脂血症大鼠肝脏甘油三酯合成的影响及机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(2):286-291.
- [44] 贾连群, 杨关林, 张哲, 等. 从“脾主运化”理论探讨膏脂转输与胆固醇逆向转运[J]. 中医杂志, 2013, 54(20):1793-1795.
- [45] 孙少丹. 七味白术散治疗脾虚证泄泻幼鼠的肠道菌群 - 短链脂肪酸 - 黏液屏障相关研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [46] 宋潼潼. 肠道菌群代谢产物丁酸调控心肌梗死大鼠胶原表达的机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2021.