

针灸调控肠道菌群的研究进展与思考

刘霞¹ 胡舒宁¹ 刘密^{1,2} 常小荣¹

(1 湖南中医药大学针灸推拿学院,长沙,410208; 2 浏阳市中医医院,浏阳,410300)

摘要 肠道菌群作为人体庞大的微生态系统,与许多疾病的发生发展密切相关。针灸是治疗疾病的重要方法之一,对肠道菌群的调节作用也越来越受到关注。临床及动物实验都已证实针灸治疗可以调节肠道菌群趋于平衡。该文整理了近年来肠道菌群研究方法的发展、针灸对胃肠道疾病和代谢性疾病的肠道菌群调控作用,并对针灸干预肠道菌群研究中的问题和发展方向进行了一定的展望。

关键词 针灸;肠道菌群;胃肠道疾病;代谢性疾病;调控;进展

Research Advances and Thoughts of Acupuncture in Regulating Intestinal Flora

Liu Xia¹, Hu Shuning¹, Liu Mi^{1,2}, Chang Xiaorong¹

(1 College of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2 Liuyang Hospital of Chinese Medicine, Liuyang 410300, China)

Abstract As a huge micro-ecological system of the human body, intestinal flora is closely related to the occurrence and development of many diseases. Acupuncture and moxibustion are important methods to treat diseases, and their regulation of intestinal flora has attracted more and more attention. Clinical and animal experiments have confirmed that acupuncture treatment can regulate the intestinal flora to become balanced. This paper compiled the development of research methods on intestinal flora in recent years as well as the influence of acupuncture on gastrointestinal diseases and metabolic diseases, and looked ahead to the problems and development direction of the research of acupuncture intervention in intestinal flora.

Key Words Acupuncture and moxibustion; Intestinal flora; Gastrointestinal diseases; Metabolic diseases; Regulate; Advance

中图分类号:R245 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.03.003

肠道菌群对人类健康的影响十分重要,逐渐成为研究的热点和重点。作为人体内最复杂和种群数量最高的微生态系统,肠道菌群被认为是人体的一个被忽视的器官。人体肠道中定植的细菌的数量约为 1×10^{14} 个,数量巨大的微生物是人体总细胞数的10倍。正常情况下,肠道菌群处于动态平衡的状态,当受到环境、药物、毒素等因素的影响时,容易导致肠道菌群失调从而影响人类的健康。肠道菌群失衡容易引起胃肠道疾病、代谢性疾病、心脑血管疾病等,因此,对肠道菌群的调控作用成为研究的热点,被认为是治疗相关疾病的潜在重要靶标^[1]。

针灸是针法和灸法的总称,是指在中医理论的指导下,选用不同的针法或灸法对人体的穴位施予一定的刺激,达到激发机体自身内在的调整能力,实现阴阳平衡,恢复机体稳态,以达到防治疾病的目的。肠道菌群的平衡对人体的健康具有重要意义,

其与针灸治疗的目的具有一致性。现有研究表明,针灸对多种常见疾病的肠道菌群具有一定的调节作用,可以提高肠道菌群的多样性和丰度,增加有益菌的含量而降低致病菌的定植能力,影响细菌的代谢功能,从而影响多种细胞因子水平^[2-3]。

1 肠道菌群失衡与疾病的相关性

正常的肠道菌群具有其生理功能:1)生理营养作用,益生菌在肠道中繁殖,会不断产生各种自身代谢产物,其中有很多对致病菌具有一定的抑制作用;2)肠道微生物促进免疫系统的形成;3)肠道内的益生菌还能促进肠道蠕动,从而减少致癌物在肠道内的停留时间,双歧杆菌能使亚硝酸铵降低,起到抑制癌症的作用;4)另外,正常的肠道菌群还可以调节大脑发育和行为,对宿主组织的形成和内环境稳定发挥重要作用^[4]。与中医学“正气存内,邪不可干”等理论一致,微生物学认为,正常情况下,肠道菌群与

基金项目:国家自然科学基金项目(81874509,81774438,81603705);湖南省自然科学基金项目(2018JJ2295);湖南省科技创新平台与人才计划项目(2017RS3052)——石学敏院士专家工作站;湖南省研究生科研创新项目(CX2017B430);湖南中医药大学一方研究生科研创新课题项目(YF201716)

作者简介:刘霞(1989.11—)女,博士研究生在读,研究方向:针灸治病机理的研究,Tel:(0731)88458187,E-mail:434938598@qq.com

通信作者:常小荣(1956.06—)女,学士,教授,博士研究生导师,研究方向:针灸治病机理的研究,Tel:(0731)88458187,E-mail:xrchang1956@163.com;刘密(1978.08—)男,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:针灸治病机理的研究,Tel:(0731)88458187,E-mail:newmean9722@qq.com

机体处于一种动态的平衡,而在某种因素的影响下正常菌群与机体的微生态平衡被破坏,而造成菌群失调时,机体的免疫功能和定植抗力下降,外界的致病菌趁虚而入在体内定植而导各种致疾病的发生^[5]。随着研究的深入和相关检测技术的不断发展,肠道菌群失调在多种疾病发生发展过程中的作用也越来越受到重视。近年的研究表明,肠道菌群可影响机体的免疫功能^[6-7],肠道菌群的失调与肥胖、糖尿病、心脑血管疾病、胃肠道肿瘤及类风湿关节炎、炎症性肠病等自身免疫性疾病等诸多疾病的发生发展密切相关^[8-11]。

2 肠道菌群的检测方法

由于肠道微生物多为厌氧型,约 80% 的细菌不可培养,因此传统的微生物培养计数的方法已经不适用于肠道菌群的研究。目前比较常见的方法有变形梯度凝胶电泳 (DGGE) 技术、荧光原位杂交 (FISH) 技术、实时定量 PCR (RT-PCR) 技术、16S rDNA 测序分析技术等。见表 1。

3 针灸对肠道菌群的调控作用

3.1 针灸对胃肠道疾病肠道菌群的调节作用 当肠道内环境紊乱时,致病菌及其释放的内毒素增加会使肠黏膜生物学屏障受到损伤,致病菌及其抗原释放多种活性物质,易使患者出现腹泻、便秘和肠易激综合征等胃肠道疾病。Kassinen 等^[14] 通过 16SrRNA 探针杂交发现肠易激综合征有明显的菌群改变,主要菌群为粪肠球菌、柯林氏菌和粪肠杆菌。Tana 等^[15] 研究也证明肠易激综合征患者粪便中韦荣球菌的数量有明显的增加。Zhao 等^[16] 的研究表明成人慢性便秘患者的粪便进行培养,发现相对于正常人,便秘患者粪便中双歧杆菌属和乳酸杆菌属数量均显著减少,而潜在致病菌数量增加。

针灸对肠道菌群具有一定的调控作用。侯天舒等^[17] 研究表明电针可以提高溃疡性结肠炎大鼠肠

道菌群的丰度值及多样性指数,可提高菌群中乳酸杆菌 (Lactobacillus sp.) 和毛螺科菌 (Lachnospiraceae Bacterium) 的含量,降低双梅梭菌 (Clostridium bi Fermentans) 的含量。韩晓霞等^[18] 研究表明电针可影响溃疡性结肠炎模型大鼠的多样性和丰度,增加 Lactobacillus sp.、Lactobacillus johnsonii 等肠道益生菌的含量,减少 Clostridium Bifermentans 等致病菌的含量,表明电针可以提高肠道益生菌的定植能力,降低致病菌 (或疾病相关菌) 的定植能力,进而发挥保护溃疡性结肠炎肠道微生态的作用。Wang 等^[19] 研究表明与模型组对比,隔药饼灸组和柳氮磺胺吡啶组的有益菌如 Bi dobacterium 和 Lactobacillus 含量上升,而 E. coli and B. fragilis 等有害菌含量减少。Qi 等研究结果显示,结肠炎大鼠模型中 Proteobacteria 为优势菌门, Saccharibacteria, Sphingomonas 和 Barne-siella 为优势菌属,经过艾灸和美沙拉秦治疗后,2 组大鼠中以上菌群含量降低,且恢复至与健康大鼠相似水平,因此艾灸对肠道微生物具有一定的调节作用^[20]。王树东等研究表明,温和灸关元穴使双歧杆菌、乳酸杆菌数量有所增加,温和灸天枢穴使肠杆菌、肠球菌数量有所增加,因此,温和灸不同部位的募穴可以选择性调整肠道优势益生菌群^[21]。

3.2 针灸对代谢性疾病肠道菌群的影响 肠道微生态参与机体代谢和能量平衡的调节,包括与糖类和脂质代谢相关的能量摄取、利用和消耗,在某些因素致肠道微生态失衡的情况下,对肥胖、糖尿病、代谢综合征等疾病具有潜在的致病作用。

关于肠道菌群引起肥胖的主要机制是肠道微生物通过接触机体局部细胞或组织直接发挥作用,或通过释放化学物质影响代谢的分子信号通路间接作用于远端器官,如短链脂肪酸、脂多糖、肠肽等作用于宿主远端器官而发挥作用^[22-23],研究也证明,肠道菌群与宿主间的平衡被打破后,肠道微生物群将从

表 1 肠道菌群检测方法比较

名称	原理	优点	不足
DGGE 技术	利用 DNA 双链变性的程度和在凝胶上的迁移速率的不同从而将片段大小相同碱基组成不同的 DNA 分离	无需进行微生物培养;检测率高,分辨率高,重复性好,加样量小;结果准确可靠;易与其他方法结合	影响因素较多;只能分离较小的片段 ^[12]
FISH 技术	以带有荧光标记基因的特异性片段为探针,直接与细胞中靶核酸序列相结合	经济安全,实验周期短,探针稳定性高,特异性好,定位准确、灵敏度高	探针与靶基因结合能力受细胞通透性影响;容易遗漏重要菌群
RT-PCR 技术	将荧光基因加入到 PCR 反应体系中,通过荧光积累对 PCR 进行实时监测,绘制标准曲线实现对微生物的定量分析	高效、准确的定量特性 ^[13]	容易出现假阳性;一次只能测定一种或一类肠道微生物
16S rDNA 测序分析技术	利用细菌 16SrDNA 序列测序的方法对细菌进行种属鉴定	发现并描述新菌株;鉴定苛生菌或生长缓慢的细菌	容易污染,获得假阳性结果

能量吸收、脂多糖、短链脂肪酸、胆碱、胆汁酸代谢以及微生物-肠-脑轴等多种途径影响机体的营养能量代谢过程^[24-25]。Backhed 等^[26]研究发现肥胖相关的肠道菌群特征,厚壁菌门与拟杆菌门的比例升高,表明肥胖时会引起肠道菌群结构的改变。而 Gordon 研究小组通过分析相同饮食结构欧的遗传性肥胖小鼠和瘦型小鼠肠道末端微生物的 16S rRNA 基因序列,发现与瘦型小鼠比较,肥胖小鼠肠道中厚壁菌门细菌比例相对升高,而拟杆菌门细菌含量下降,当肥胖小鼠体质量降低时,其体内拟杆菌门又会恢复性增加,同时在分析人体肥胖者与非肥胖者的肠道微生物构成时,也发现了与动物模型一致的变化^[27]。肠道菌群能不同程度地代谢蛋白质和内生性含氮化合物、通过调节胆汁酸的合成影响胆汁酸的肝肠循环过程,如果肠道菌群发生紊乱,使得结合胆汁酸转化为游离型胆汁酸的过程受阻,会造成体内游离胆汁酸水平下降,进而减弱游离胆汁酸对肠道细菌的抑制,加剧肠道菌群失调,从而严重影响体内糖、脂肪代谢,最终导致肥胖及糖尿病^[28]。Cani 等^[29]证实 T2DM 小鼠存在肠道菌群失衡,肠黏膜通透性增加,补充益生菌能增加内源性 GLP-2 产生,改善肠黏膜屏障功能,并改善小鼠代谢紊乱。在中国、瑞典、丹麦的 2 型糖尿病患者肠道菌群分析中,发现肠道菌群的代谢产物包括一种特殊类型的短链脂肪酸,这种脂肪酸可从多种途径降低血糖水平^[30]。通过移植“肠道菌群保护性细菌”,可预防或延缓 2 型糖尿病的发生^[31]。

目前,应用针灸调控代谢性疾病肠道菌群的报道还不是很多。Xu 等^[32]研究表明腹针治疗单纯性肥胖患者后会出现乳酸杆菌和双歧杆菌增加,拟杆菌属和产气荚膜梭菌减少,电针后的肠道菌群的改变可能是针刺治疗单纯性肥胖的机制之一。周莉萍等研究表明,与健康组比较,肥胖患者肠道菌群需氧菌总数、厌氧菌总数、大肠杆菌、类杆菌均减少;肠球菌明显增加。针刺治疗后肥胖患者肠道菌群中需氧菌总数、厌氧菌总数、肠球菌均显著减少;类杆菌明显增加。针灸减肥过程中主要涉及对肠球菌和类杆菌数量的调节,该调节过程可能与针灸减肥相关^[33]。

4 小结与展望

目前针灸对肠道菌群的影响研究还比较少,病种比较单一,主要集中在胃肠道疾病和代谢类疾病,并且针灸影响肠道菌群的种类比较单一,主要是几中常见的有益菌和致病菌。接下来还可以从以下几

个方面进行深入研究:1) 利用先进的现代科学技术来研究针灸对肠道菌群的影响:目前尤其是早期的一些文章主要采用微生物直接培养的方法进行肠道菌群的研究,方法比较单一。近年来,肠道菌群检测技术得到迅速发展,应合理应用各类现代技术进行肠道菌群的检测和研究,如 16S rDNA 测序、变形梯度凝胶电泳等,适用范围广、获得的信息丰富,适于肠道菌群多样性和复杂性的研究。2) 肠道菌群功能的研究:目前对肠道菌群的检测多停留于常见菌群的含量变化研究,菌群多样性和含量的变化背后对组织和机体更深层的意义研究较少,这一方面值得进一步深入探讨。3) 肠道菌群与代谢物相关性研究:肠道菌群与宿主代谢密切相关,但是特定菌群与具体的某个代谢物之间的具体关系我们仍然知之甚少,之后的研究可以对肠道菌群与代谢物的关系进行研究,主要是利用 R 语言编写相关程序,以皮尔森相关系数为原理,研究代谢物与菌群的相关性。4) 抗生素干扰肠道菌群组的设立:目前国内肠道菌群动物实验设计大多数未设计抗生素组,抗生素组的设立主要是通过使用抗生素抑制部分肠道菌群,建立抑制肠道菌群的动物模型,与普通动物进行对比,观察其菌群及对代谢物等的影响,可根据不同实验目的,应用不同的抗生素建立肠道菌群失调动物模型。

参考文献

- [1] 于岚,邢志凯,米双利,等. 中药对肠道菌群的调节作用[J]. 中国中药杂志,2018,43(11):34-39.
- [2] 杨涵棋,刘旭光,杨馨,等. 不同灸法对类风湿性关节炎兔肿胀关节及滑膜液中白介素-1、肿瘤坏死因子- α 表达的影响[J]. 针刺研究,2013,38(2):134-139.
- [3] 高乐女,钟兵,王勇. 基于扶正祛邪探讨针灸疗法对肠道菌群的影响[J]. 中医杂志,2018,59(14):1252-1254.
- [4] 陈秀琴,黄小洁,石达友,等. 中药与肠道菌群相互作用的研究进展[J]. 中草药,2014,45(7):1031-1036.
- [5] 高乐女,钟兵,王勇. 基于扶正祛邪探讨针灸疗法对肠道菌群的影响[J]. 中医杂志,2018,59(14):1252-1254.
- [6] Hooper L V, Littman D R, Macpherson A J. Interactions Between the Microbiota and the Immune System[J]. Science, 2012, 336(6086): 1268-1273.
- [7] Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function[J]. Pharmacological Research the Official Journal of the Italian Pharmacological Society, 2013, 69(1): 87-113.
- [8] 刘玉婷,郝微微,历娜娜,等. 溃疡性结肠炎与肠道菌群的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2013,21(27):2802-2807.
- [9] Liu X, Zeng B, Zhang J, et al. Role of the Gut Microbiome in Modulating Arthritis Progression in Mice [J]. Scientific Reports, 2016, 6: 30594.

- [10] Zackular J P, Baxter N T, Iverson K D, et al. The Gut Microbiome Modulates Colon Tumorigenesis[J]. *Mbio*, 2013, 4(6): e00692.
- [11] 徐晓丹, 马建, 李永华. 中医药对肠道菌群及肥胖的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(75): 32-33.
- [12] 吴高锋, 李文刚, 高卫科, 等. PCR-DGGE 的原理及在动物肠道菌群分析中的应用[J]. 中国畜牧兽医, 2008, 35(6): 37-39.
- [13] 黄卫强, 张和平. 分子生物学技术在肠道菌群研究中的进展[J]. 微生物学通报, 2014, 41(6): 1195-1202.
- [14] Kassinen A, Krogius-Kurikka L, MäKivuokko H, et al. The Fecal Microbiota of Irritable Bowel Syndrome Patients Differs Significantly From That of Healthy Subjects[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(1): 24-33.
- [15] Tana, Chie, Umesaki, et al. 1056 Altered Profiles of Intestinal Microbiota and Organic Acid May Be Origin of Symptoms in Irritable Bowel Syndrome[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 134(4): A-158-A-158.
- [16] Zhao Y, Yu Y B. Intestinal microbiota and chronic constipation[J]. *SpringerPlus*, 2016, 5(1): 1130.
- [17] 侯天舒, 韩晓霞, 杨阳, 等. 电针对溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态的保护作用[J]. 针刺研究, 2014, 39(1): 27-34.
- [18] 韩晓霞. 电针对溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态的保护作用研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [19] Wang X M, Lu Y, Wu L Y, et al. Moxibustion inhibits interleukin-12 and tumor necrosis factor alpha and modulates intestinal flora in rat with ulcerative colitis[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2012, 18(46): 6918-6927.
- [20] Qi Q, Liu Y N, Jin X M, et al. Moxibustion treatment modulates the gut microbiota and immune function in a dextran sulphate sodium-induced colitis rat model[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(28): 3130-3144.
- [21] 王树东, 成泽东, 金迪, 等. 温和灸腹部募穴对实验性大鼠肠道菌群失调的影响[J]. 上海针灸杂志, 2010, 29(8): 546-548.
- [22] Schroeder B O, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease[J]. *Nature Medicine*, 2016, 22(10): 1079-1089.
- [23] Meijnikman A S, Gerdes V E, Nieuwdorp M, et al. Evaluating Causality of Gut Microbiota in Obesity and Diabetes in Humans[J]. *Endocrine Reviews*, 2018, 39(2): 133.
- [24] Janssen A W F, Kersten S. The role of the gut microbiota in metabolic health[J]. *The FASEB Journal*, 2015, 29(8): 3111-3123.
- [25] 袁坤, 林涅, 陈宏. 肠道菌群与肥胖发病机制的关系[J]. 医学综述, 2018, 24(21): 4166-4171.
- [26] Fredrik Bäckhed, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(44): 15718-15723.
- [27] Ley R E. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1027-1031.
- [28] 邓娅莉, 丁依玲. 妊娠期糖尿病与肠道菌群[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(9): 974-976.
- [29] Cani P D, Possemiers S, Wiele T V D, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability[J]. *Gut*, 2009, 58(8): 1091.
- [30] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota[J]. *Nature*, 2015, 528(7581): 262.
- [31] 王迎伟, 莫双阳, 李运泽. 肠道菌群参与代谢综合征的机制研究进展[J]. 中华肥胖与代谢病杂志(连续型电子期刊), 2018, 4(3): 168-172.
- [32] Xu Z, Li R, Zhu C, et al. Effect of acupuncture treatment for weight loss on gut flora in patients with simple obesity[J]. *Acupuncture in Medicine Journal of the British Medical Acupuncture Society*, 2013, 31(1): 116-117.
- [33] 周莉萍, 胡玲香, 邓雪梅, 等. 针灸减肥进程中患者肠道菌群的变化规律探讨[J]. 四川中医, 2011, 29(9): 124-126.

(2019-02-01 收稿 责任编辑: 徐颖)