

· 学术探讨 ·

从脾胃论治糖尿病与肠道菌群的关系

巩 静 陈 广 王定坤 陆付耳

摘要 近来研究发现,肠道菌群失调与糖尿病关系密切,调节肠道菌群可以改善血糖紊乱的状况。中医学从脾胃论治糖尿病临床行之有效,调节肠道菌群成为从脾胃论治糖尿病新的研究途径。笔者从肠道菌群入手阐述中医学从脾胃论治糖尿病。

关键词 糖尿病;肠道菌群;脾胃论

On Relation between Diabetes and Intestinal Flora from Theory of Pi-Wei GONG Jing, CHEN Guang, WANG Ding-kun, and LU Fu-er *Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan (430030)*

ABSTRACT Diabetes is seriously hazards to human health and its pathogeneses are not clear. Recent studies show that the imbalance of intestinal flora and the development of diabetes are closely related. Appropriate bacteria can improve blood sugar disorder. Treating diabetes from the theory of Pi-Wei is effective. Regulating intestinal flora has become a new pathway for treating diabetes from the theory of Pi-Wei. On the basis of intestinal flora, authors discussed the treatment of diabetes from Pi and Wei.

KEYWORDS diabetes; intestinal flora; the theory of Pi-Wei

糖尿病发病率呈现不断上升和年轻化的趋势,我国糖尿病患者的总数位居世界第 1 位,成人糖尿病发病率已上升至 11.6%^[1]。近来研究表明,肠道微生物与肥胖、糖尿病、心血管疾病、胃肠炎症、呼吸道疾病、肿瘤等许多疾病密切相关^[2]。中医学认为百病皆由脾胃功能失调而生,糖尿病的病机多在于脾胃亏虚、痰浊内生、阴火内伏^[3],益气健脾、除湿升阳是糖尿病临床行之有效治法。脾胃主腐熟运化水谷,肠道菌群影响饮食的消化吸收,现代研究中肠道菌群功能与中医之脾胃功能失调相关^[4],肠道菌群的研究为中医从脾胃论治糖尿病机制阐释提供新途径。笔者从肠道菌群入手,探讨中医学脾胃理论辨治糖尿病关系。

1 肠道菌群概述

哺乳动物肠道内有大量的微生物,约 10^{14} 以上,比体内的细胞数多^[5]。肠道微生物以细菌为主,90% 属于厚壁菌门和拟杆菌门^[6]。每一肠道生态系统都由一个菌属主导,如厚壁杆菌属、普氏菌属、胃瘤球菌

属等,且主导菌属与性别、年龄、国籍等无关^[7]。不同的饮食习惯,主导菌属有差异,如植物多糖摄取增多,拟杆菌属增多厚壁杆菌属减少;高脂饮食,拟杆菌门减少,厚壁杆菌及变形菌属增多。饮食改变肠道菌群,短期碳水化合物饮食的改变主要影响某一种细菌,饮食习惯改变 10 天不能改变肠道生态菌群主型,改变主型需要更长时间^[8]。

肠道菌群亦影响饮食的分解吸收。人体的酶不能降解复杂的碳水化合物,难消化的碳水化合物(包括纤维素、抗性淀粉、菊粉等)被结肠内的微生物发酵,产生短链脂肪酸,为微生物的生长供能。Carvalho BM 等^[9]的研究发现,与对照组比较,无菌的鼠不患饮食诱导的肥胖;经抗生素治疗后,肥胖鼠体重下降,表明肠道菌群水平与能量摄取及肥胖负相关。食物中碳水化合物数量及肠道菌群组成决定了肠发酵模式及产生的短链脂肪酸的类型和数量^[10,11],从而影响食物的吸收及能量的摄取。

2 肠道菌群对糖尿病的影响

2.1 炎症与肠道菌群易位 2 型糖尿病(T2DM)患者血浆中细菌 DNA 水平、细菌代谢产物脂多糖(LPS)等增高^[12]。Amar J 等^[13]肠道菌群示踪研究表明,高脂饮食鼠的肠系膜脂肪组织、血液等源

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81473637,81403254)

作者单位:华中科技大学附属同济医学院附属同济医院中西医结合研究所(武汉 430030)

通讯作者:陆付耳, Tel:02783663273, E-mail: felu@tjh.tjmu.edu.cn

DOI: 10.7661/CJIM.2016.04.0484

于肠道的共生菌及炎症因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 1β (IL- 1β)、纤溶酶原激活物抑制剂 1 (PAI-1) 等明显增多,且肠道菌群易位先于糖尿病发生,表明肠道菌群易位及炎症因子是糖尿病发病因素之一。肠道菌群易位,一方面,肠道吞噬细胞(如树突状细胞及巨噬细胞)通过病原识别受体 TLR 及 NLR 识别病原体,活化天然免疫,并将微生物移至体内。Nod1 及 CD14 基因敲除鼠细菌易位减少^[13]。另一方面,肠道菌群易位与紧密连接(包括闭合小环蛋白 ZO-1、闭合蛋白 occludin)的表达及活性下降、肠道细胞渗透性增加有关。紧密连接的降解会使细菌、LPS 进入血,这被认为是胰岛素抵抗发生的重要原因^[14]。

肠源性的 LPS,通过 TLR4 活化炎症通路,诱导一氧化氮合酶(iNOS)表达增多,增强了 S-亚硝基化现象(即 NO 与半胱氨酸残基相互作用,形成 S-亚硝基化产物),胰岛素敏感性下降^[15]。因此,LPS 引起胰岛素信号通路(IR、IRS-1、Akt)S-亚硝基化,不通过胰岛素受体底物 1 (IRS-1)丝氨酸磷酸化引起肝脏、肌肉、脂肪组织胰岛素抵抗。破坏 iNOS,阻断 S-亚硝基化,胰岛素敏感性增加。Fetuin-A 是肝脏中的蛋白,是 TLR4 内源性配体,也可活化炎症信号通路引起胰岛素抵抗。肝脏中 TLR 缺乏的鼠避免了肥胖、非酒精性脂肪肝、非酒精性肝坏死等代谢综合征。脂多糖还可被 NLRPs 识别,形成炎症小体。炎症小体是一蛋白复合体,它能识别一系列细菌、损伤及压力信号,活化 caspase-1,引起促炎因子分泌及细胞死亡^[16]。肥胖鼠脂肪组织 NLRP3 表达增多,故敲除 NLRP3 基因可增强胰岛素信号通路。

2.2 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸 微生物分解难消化的碳水化合物产生短链脂肪酸(SCFA),包括乙酸、丙酸及丁酸等,它们是结肠上皮细胞和外周组织的能量基质,通过单羧酸运输体(MCT1)被动扩散吸收。SCFA 结合到 G 蛋白偶联受体 43 (GPCR43)、G 蛋白偶联受体 41 (GPCR41)上调基因表达影响细胞功能。炎症因子是糖尿病发病的重要因素,乙酸、丙酸及丁酸通过结合到 GPCR41 及 GPCR43 上阻断核因子 κ B (NF- κ B)的活化,阻断炎症反应及减少 TNF- α 、IL-6 分泌;丁酸能诱导 IL-10 增加、减少 IL-12 表达^[17]。SCFA 还通过小肠末端及结肠内分泌 L 细胞调节高血糖素样肽-1 (GLP-1)分泌,通过 GPR41 相关机制促进 L 细胞肽 yy (Pyy)表达。GLP-1 可以发挥促进胰岛素分泌、抗糖尿病的作用。Pyy 可作用于下丘脑引起饱感,减少饮食摄入。

2.3 信号分子胆酸 在肝脏中由胆固醇合成初

级胆酸及鹅去氧胆酸,助小肠中胆固醇、脂肪、脂溶性维生素溶解吸收。初级胆酸在回场末端被吸收并转运到肝脏。肠道菌群与初级胆酸结合避免了肠道吸收,并由肠道菌群进一步代谢产生次级胆酸。胆酸可作为信号分子结合到受体上,像胆酸合成调控核受体(FXR)及 GPCR TGR5,两者均参与糖代谢,但 FXR 破坏血糖稳定而 TGR5 促进血糖的稳定^[18]。FXR 由初级胆酸活化,而 TGR5 是由脱氧胆酸和石胆酸等次级胆酸活化^[19]。肠道菌群可以通过代谢胆酸类型影响血糖。

2.4 肠道内分泌 实验已表明,肠道激素有控制食欲的作用,肠道微生物可影响这些激素的活性和表达量,肠道微生物状态与肠道激素密切相关^[6]。脂肪细胞分泌的瘦素可抑制食欲增加能量消耗。Amar J 等^[13]的研究中,用产生瘦素益生菌(lactococcus lactis leptin)治疗高脂 ob/ob 鼠 8 周,肠道菌群总量未见变化,易位细菌数明显减少,糖代谢状态改善。但鼠血中检测不到瘦素,表明产瘦素益生菌在肠道局部发挥作用。肽 YY (PYY)是进食时回肠细胞分泌的短肽,能调节下丘脑中影响食欲的神经通路减少食物摄入。胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)是重要的肠促胰岛素,可减少 β 细胞凋亡,促进胰岛细胞增殖。肠道微生物及代谢产物(如乙酸、丙酸、丁酸等)调控回肠及结肠 PYY 及 GLP-1 分泌。给胰岛素抵抗的女性患者肠道灌注乙酸,循环中 PYY 及 GLP1 升高^[20];动物实验中丙酸能降低食物的摄取,饮料中加丙酸也能引起人的饱感;类似于丁酸上调厌食神经肽表达引起饱感,这些研究表明,短链脂肪酸与厌食相关。但目前短链脂肪酸与食欲的关系大都是描述性的,机制不明。此外,肠内分泌型 L 细胞内 TGR5 信号通路诱导 GLP-1 分泌,提高肝及胰岛功能,增强糖耐量^[20]。

2.5 从肠道菌群治疗糖尿病

调节肠道微生物可能是治疗代谢性疾病的有效途径。目前,治疗措施主要集中在抗生素、益生菌、益生元上。广谱抗生素可降低血液中 LPS 含量,抑制炎症引起胰岛素抵抗。益生菌是指给宿主带来一定的健康益处的微生物。最常用是乳杆菌属,它属于厚壁杆菌及双歧杆菌属。益生元是与肠道菌群调节有关的无活性且有益于宿主的食物成分,研究中,最常用的益生元为菊粉、各式果寡糖及寡乳糖、抗性淀粉。益生菌及益生元降低 BMI、腰围、脂肪量,改善胰岛素抵抗。另外,通过肠道菌群调节激素分泌也是一种思路,如 GLP-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽(GIP)。近来人们致力于 GLP-1 类似物及二肽激酶-IV 抑制剂(DPP-IV

抑制剂,抑制 GLP-1 降解)的研发。尽管有一定的风险性,肠道菌群移植也可能成为防治糖尿病措施之一。

3 脾胃功能与肠道菌群

中医重道轻器,整体观念指导下,中医古籍未从微观研究肠道菌群组成。中医学的发展,需要借鉴西医研究方法及成果阐释中医学理论机制并创新。现代研究中,肠道菌群的功能与中医之脾胃功能有相同之处,故笔者认为肠道菌群虽部位在肠,功能属脾胃。

3.1 饮食影响 《脾胃论》云,“饮食失节,寒温不适,脾胃乃伤”。“酒、湿面、大料物之类,恐大湿之物,复助火邪而愈损元气也。冷水及寒凉淡渗之物及诸果,恐阳气不能生旺也。温食及薄滋味,以助阳气也。”食物种类及性味等可影响脾胃,这与饮食改变肠道菌群的组成及比例有相似点。中医广而言之,不仅饮食,情志、劳役及外邪等均可影响脾胃。情志劳役是否会影响肠道菌群有待进一步研究。药食同源,通过食疗之法健脾运胃由来已久。如《脾胃论》中,“必口淡淡,如咸物亦所当禁”。“凡饮食及药,忌助阴泻阳,诸淡食及淡味之药,泻升发以助收敛也;诸苦药皆沉,泻阳气之散浮;生冷、硬物损阳气,皆所当禁也。”通过增加益生菌种类调节肠道菌群即为食疗养脾胃法之一。

3.2 生理功能相通 《素问·经脉别论》云“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱。水精四布,五经并行”,言脾胃主司腐熟运化水谷精微。前言肠道菌群分解饮食中碳水化合物,产生能量为自身及外周组织供能,这即脾胃腐熟水谷并散精功能。“小肠者,受盛之官,化物出焉”,“大肠者,传导之官,变化出焉”,小肠主液,大肠主津,肠主司糟粕传递与津液吸收,故肠道菌群虽部位在肠,功能属脾胃。

3.3 病理状态相同 五谷入于胃,泌糟粕、蒸津液、化为精微,其糟粕、津液、宗气分为三隧。脾胃即病,则倦怠嗜卧、四肢不收、大便泄泻。《脾胃论》中论述“肠中热,则出黄如糜”。“肠中寒,则肠鸣飧泄,大便色白”。饮食不节,脾胃受损,大便性状亦随之而变。现代研究表明,肠道菌群与粪便性状是有一定关系的,粪便性状在一定程度上可以反映肠道菌群状况^[21]。

任平等^[22]对脾虚腹泻与非脾虚腹泻患者肠道菌群比较发现,脾虚腹泻患者肠道菌群异常程度较非脾虚腹泻明显严重,健脾方四君子汤可以改善小鼠肠道菌群。脾胃病与肠道菌群失调并存,健脾则肠道菌群失调改善也证明了肠道菌群的脾胃属性。

4 中医脾胃论与糖尿病

糖尿病“三多一少”症状明显者,属中医学“消渴”、“消瘵”范畴。消渴论治对重视脾胃,源于《内经》。《灵枢·位中本脏论》曰,“脾脆,则善病消瘵易伤”。禀赋不足、饮食失节是糖尿病主要诱因,脾胃失调是糖尿病重要病机。《素问·奇病论》即言,“此人必数食甘美而多肥也,肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴。”脾为太阴湿土,胃为阳明燥土,脾主为胃行其津液。先天禀赋不足,长期过食肥甘、醇酒厚味、辛辣香燥等损伤脾胃,痰浊内生,精微不循常道,清气在下,下窍而出,则为飧泄、尿糖,发为消渴。

李杲言“脾胃气虚,不能升浮,为阴血伤其升发之气,荣血大亏,荣气不营,阴火炽盛,是血中浮火日渐煎熬”。火伏血中,阳乘阴位,脏腑功能失调,气血津液枯竭,消渴变证丛生。现代研究中,肠道菌群易位引起糖尿病血管炎症、血内炎症因子增多^[13],即为脾胃受损、血中伏火表现。当代医家临证中意识到解毒扶阳治疗糖尿病,如黄连、肉桂相配,可标本兼顾、治病防变^[23]。临证当据辨证论治,灵活选用健脾益气、升清降浊、清脾胃湿热等治法。

现代研究发现,许多益气健脾中药单体及复方调节肠道菌群,增加益生菌的比例。如人参、黄芪、甘草等,具有降糖、改善糖尿病并发症的作用^[24-27]。很多中药成分不易入血,但疗效确切,一方面,可能中药通过调节肠道菌群发挥治疗作用;另一方面,肠道菌群分解中药,代谢产物入血起作用。肠道菌群研究可能为中医药机制研究打开一扇全新的大门。

总之,现代研究也表明,许多健脾益气中药可改善血糖紊乱,调节肠道菌群治疗糖尿病,可以从脾胃论治糖尿病的现代研究机制阐释,为中药治疗糖尿病有效性提供了依据,对新药的研制开发大有裨益。

参 考 文 献

- [1] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [2] Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis [J]. Nature Med, 2014, 20(2): 159-166.
- [3] 伦中恩. 从李东垣脾胃学说论当今糖尿病的发病与治疗 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(3): 437-439.
- [4] 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.
- [5] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
 - [6] Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism [J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 242-249.
 - [7] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome[J]. *Nature*, 2011, 473(7346): 174-180.
 - [8] Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes[J]. *Science*, 2011, 334(6052): 105-108.
 - [9] Carvalho BM, Saad MJ. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance[J]. *Mediators Inflamm*, 2013; 986734.
 - [10] Macfarlane GT, Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine: its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(Suppl): S120-S127.
 - [11] Samuel BS, Gordon JI. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(26): 10011-10016.
 - [12] Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(3): E740-E747.
 - [13] Amar J, Chabo C, Waget A, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment [J]. *EMBO Mol Med*, 2011, 3(9): 559-572.
 - [14] Burcelin R, Garidou L, Pomié C. Immunomicrobiota cross and talk: the new paradigm of metabolic diseases [J]. *Semin Immunol*, 2012, 24(1): 67-74.
 - [15] Saberi M, Woods NB, de Luca C, et al. Hematopoietic cell-specific deletion of Toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high-fat-fed mice [J]. *Cell Metab*, 2009, 10(5): 419-429.
 - [16] Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, et al. Inflammasomes in health and disease [J]. *Nature*, 2012, 481(7381): 278-286.
 - [17] Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43 [J]. *Nature*, 2009, 461(7268): 1282-1286.
 - [18] Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, et al. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis [J]. *Cell*, 2000, 102(6): 731-744.
 - [19] Gustafsson BE, Bergstrom S, Lindsted S, et al. Turnover and nature of fecal bile acids in germ free and infected rats fed cholic acid 24-14; bile acids and steroids 41 [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1957, 94(3): 467-471.
 - [20] Freeland KR, Wolever TM. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and turnover necrosis factor-alpha [J]. *Br J Nutr*, 2010, 103(3): 460-466.
 - [21] 李永儒. 肠道菌群与粪便性状关系初探[J]. *现代预防医学*, 2010, 9(3): 1623-1625.
 - [22] 任平, 夏天, 李平, 等. 脾虚腹泻患者肠道菌群的研究[J]. *中医杂志*, 1992, 53(6): 33-34.
 - [23] 陆付耳. 中医治疗糖尿病从强调“益气养阴”到兼顾“解毒扶阳”[J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(4): 293.
 - [24] Crow JM. Microbiome: that healthy gut feeling [J]. *Nature*, 2011, 480(7378): S88-S89.
 - [25] Shergis JL, Zhang AL, Zhou W, et al. *Panax ginseng* in randomized controlled trials: a systematic review [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(7): 949-965.
 - [26] Chen W, Xia Y, Zhao X, et al. The critical role of *Astragalus polysaccharides* or the improvement of PPAR α [correction of PPRA α]-mediated lipotoxicity in diabetic cardiomyopathy [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e45541.
 - [27] Kataya HH, Hamza AA, Ramadan GA, et al. Effect of licorice extract on the complications of diabetes nephropathy in rats [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2011, 34(2): 101-108.

(收稿: 2014-10-08 修回: 2015-12-20)