

基于肠道菌群与骨骼肌关系探讨从脾 论治重症肌无力的作用机制^{*}

陈茉^{1,2} 赵欢² 文颖娟^{2**} 王江² 柏鲁宁²

(1. 陕西中医药大学附属渭南市中心医院, 陕西 渭南 714000; 2. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046)

摘要:重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种自身免疫性疾病,其发病机制尚未完全阐明。中医学认为,脾胃虚弱,浊邪堆积为重症肌无力发病的病因病机,脾与重症肌无力的发病关系密切。肠道菌群及其代谢产物可以调节MG发病机制,调节肠道菌群干预骨骼肌运动作为研究热点,近年来受到学者们的广泛关注。基于此提出从肠肌轴学说出发,明确菌群失衡对重症肌无力的干预机制,进一步证实肠肌轴学说的存在,以及应用中医藏象学说理论,探究从脾调控肠肌轴干预重症肌无力治疗的可行性,为临床用药提供一定的思路与方法。

关键词:肠肌轴;骨骼肌;肠道菌群;重症肌无力;脾

中图分类号:R746.1

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2023)02-0070-07

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2023.02.010

Mechanism of Treating Myasthenia Gravis from Spleen Under Guidance of Intestinal Flora and Skeletal

CHEN Mo^{1,2} ZHAO Huan² WEN Yingjuan² WANG Jiang² BAI Luning²

(1. Weinan Central Hospital affiliated to Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Weinan 714000, China;

2. Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China)

Abstract: Myasthenia gravis is an autoimmune disease, and its pathogenesis has not been fully clarified. As a research hotspot, regulating intestinal microflora to interfere with skeletal muscle movement has been widely concerned by scholars in recent years. Traditional Chinese medicine believes that weakness of spleen and stomach and accumulation of turbid pathogens are the etiology and pathogenesis of myasthenia gravis. The spleen is the source of Qi and blood biochemistry, which is used to transport and purify blood, control the limbs, transfuse body fluid, and nourish the tendons. It is closely related to the onset of myasthenia gravis. Based on this, it is proposed to clarify the intervention mechanism of bacterial imbalance on myasthenia gravis from the intestinal muscle axis theory, further confirm the existence of the intestinal muscle axis theory, and explore the feasibility of the intervention of myasthenia gravis treatment from the spleen to regulate the intestinal muscle axis by applying the theory of visceral signs in traditional Chinese medicine. To provide certain ideas and methods for clinical medication.

Key words: Intestinal muscle axis; Skeletal; Intestinal flora; Myasthenia gravis; Spleen

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81202642);第四批全国中医(临床、基础)优秀人才研修项目(国中医药人教发[2017]24号);陕西省科技厅项目(2023-YBSF-005);2021年度陕西中医药大学校级科研课题(1451006)

^{**} 通讯作者:文颖娟,教授。E-mail:wenyuyao2003@163.com

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是常见的神经科疑难病症之一,除乙酰胆碱受体抗体外,肌肉特异性受体酪氨酸激酶、低密度脂蛋白受体相关蛋白4、兰尼碱受体等均与重症肌无力的发病密切相关^[1]。据报道, MG 全球患病率为(150~250)/100万,各个年龄段均可发病^[2]。临床多采用免疫抑制剂、胆碱酯酶抑制剂、血浆置换术及胸腺切除术等方式指导重症肌无力的治疗^[3],虽在一定程度上缓解患者临床症状,但不良反应发生率高,且易发生肝肾功能损害、骨髓抑制、MG危象等,严重影响患者生存质量。因此,应用中医药治疗重症肌无力近年来受到学者们的广泛关注。

有学者提出,肠道菌群及其代谢产物可以通过参与骨骼肌能量代谢,改善相关因子糖脂代谢与炎症因子表达,调节MG发病机制^[4-5]。其调节机制是否与脾之生理功能之间存在紧密联系,以及能否应用中医药直接干预调节肠道菌群,影响MG骨骼肌相关因子表达,亟待实验研究与临床验证。

基于此,本文试以中医藏象理论为指导,以肠肌轴学说为切入点,进一步探析重症肌无力与脾、肠肌轴之间的关系,以及从脾入手,保障菌群平衡,恢复骨骼肌运动,应用肠-肌轴理论治疗重症肌无力的可行性。

1 肠道菌群影响重症肌无力骨骼肌质量与功能

肠道微生物作为最为复杂庞大的微生态系统,主要通过参与能量生产、脂肪/葡萄糖代谢、生物转化等为宿主提供必需化合物,在维持机体代谢、保障能量供给、调节免疫反应等方面发挥着至关重要的作用^[6-7]。研究证实,通过恢复肠道菌群平衡,能够明显改善糖尿病、炎症性肠病、慢性肾衰、肠应激综合征、阿尔茨海默症等多种疾病的临床症状^[8]。目前已基本建立脑-肠轴、肝-肠轴、肺-肠轴等以肠道菌群为核心的治疗体系干预疾病治疗^[9-11]。

肠肌轴学说认为,肠道菌群能够直接诱导宿主反应,调控肠道屏障,促进蛋白质等营养物质的消化与吸收,参与骨骼肌能量代谢,提高骨骼肌质量,干预疾病治疗,保障生命健康^[12]。

重症肌无力是一种由神经肌肉接头传递障碍引起的获得性自身免疫性疾病^[1]。研究证实,与健康对照组相比, MG 患者厚壁菌门/拟杆菌门比值明显下调^[13]。与健康菌群小鼠相比, MG 菌群小鼠运动能力明显受损,重新定植肠道细菌可提高无菌小鼠神经肌肉接头功能基因表达^[14]。

1.1 肠道菌群及其代谢产物影响骨骼肌能量代谢

骨骼肌是脂质代谢和利用的重要位点。短链脂肪酸(SCFAs)作为肠道菌群的主要代谢产物^[15],在骨骼肌能量代谢过程中, SCFAs 不仅影响瘦体质量、肌肉质量和功能,同时作用于骨骼肌线粒体,影响葡萄糖的摄取与代谢,干预骨骼肌消耗机制,调节骨骼肌收缩与舒张^[16]。现有文献证实,靶向干预肠道微生物、增加 SCFAs 的生成,能够减轻氧化应激对骨骼肌功能的负性作用^[17]。气相色谱法证实, MG 组 SCFAs 总含量低于健康对照组($P < 0.03$)^[18]。

过氧化物酶体增殖激活受体(PPARs)可直接参与调节糖、脂代谢,尤其在骨骼肌中高表达^[19]。研究发现,厚壁菌门是对过氧化物酶体增殖活化受体(PPAR γ)强有效的激活因子^[20]。研究发现, PPAR γ 主要通过诱导 CD4⁺ FoxP3⁺ Treg 细胞分化,影响自身反应性 T 细胞数量、抑制自身反应性 B 细胞活性,调节机体 AChR 抗体产生^[21]。据报道, CD4⁺ FoxP3⁺ Treg 细胞数量不足或功能缺陷已成为研究 MG 发病机制的热点^[22],而通过调节肠道菌群修复 CD4⁺ FoxP3⁺ Treg 细胞数量与功能将是研究重症肌无力发病机制的又一重点。

此外,线粒体内腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)作为调节细胞能量代谢的开关,主要通过调控自噬-溶酶体途径发挥维持骨骼肌质量、缓解肌萎缩的重要作用^[23]。研究证实, SCFAs 可通过磷酸化 AMPK,上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (PGC-1 α),促进骨骼肌代谢^[24]。

1.2 肠道菌群及其代谢产物参与骨骼肌炎症因子表达

正常情况下,肠道菌群所介导的抗炎与炎症因子及细胞均处于免疫平衡状态,不仅能够抵抗外来细菌的入侵,同时能够保持自身机体耐受^[25]。在一定条件下,若肠道微生物群发生改变,

将引发机体免疫反应失调,诱发自身免疫性疾病^[26-27]。

肿瘤坏死因子(TNF- α)是由巨噬细胞分泌的促炎细胞因子,是细胞免疫调节的重要蛋白,能够引起线粒体膜通透性转化孔(mPTP)开放,造成细胞凋亡以及磷酸酶和张力蛋白同源信号下调,导致线粒体自噬和功能障碍^[28]。研究表明,蛋白质合成抑制和肌肉功能受损可能与TNF- α 水平升高有关,甚至引发肌管炎症反应,加重肌萎缩^[29]。实验证实,TNF- α 表达的升高与转录因子- κ B(NK- κ B)活性表达密切相关,而应用枯草芽孢杆菌能够明显降低运动员体内炎症因子表达,缓解运动疲劳,增加运动耐力等^[30]。

白介素6(IL-6)作为B细胞进行终末分化并分泌抗体的必需因子,通过参与机体炎性反应,影响乙酰胆碱受体抗体,参与MG发病^[31],研究发现,MG患者外周血单个核细胞IL-6水平显著升高,肌卫星细胞再生能力下降,组织细胞损伤,肌肉功能异常,通过提高双歧杆菌、乳酸杆菌含量能够明显下调IL-6的表达^[32-34]。研究发现,Toll样受体4/核转录因子- κ B(TLR4/NF- κ B)信号通路主要通过调节机体免疫应答参与炎性反应,而肠道细菌中的肽聚糖、脂多糖和鞭毛蛋白能够被骨骼肌Toll样受体4(TLR4)识别^[35],而能否通过调控肠道菌群表达,调节TLR4特异性识别受体表达,抑制NK- κ B信号通路^[36],从而改善重症肌无力患者骨骼肌炎症因子水平,值得临床进一步探究。

1.3 肠道菌群及其代谢产物干预骨骼肌钙稳态

钙离子(Ca^{2+})是细胞内神经-肌肉信号传导的物质基础。研究发现,MG患者细胞中 Ca^{2+} -ATP酶活性降低^[37], Ca^{2+} 转入及转出功能受限,钙离子浓度失衡,能量代谢受损,肌肉兴奋-收缩失耦联。通过调控胞内钙离子浓度,能够防止炎性因子过度表达,提高ATP活性^[38-39]。研究发现,钙摄入有利于提高肠道菌群中乳酸杆菌含量。此外,钙不仅能与脂肪酸结合形成钙皂,影响菌群定植,而且能够促进胃泌素分泌,稳定肠道菌群^[40]。

2 中医对重症肌无力的认识

重症肌无力属中医“痿证”范畴,以脾胃虚弱,

致痰瘀互结,虚实夹杂为基本病机^[41]。《素问·痿论》曰:“脾主身之肌肉。”《四圣心源》载:“肌肉者,脾土之所生也,脾气盛,则肌肤丰满而充实”。《伤寒论浅注补正》:“言脾所司之物,则内为膏油,外为肌肉。脾旺纳谷,化生膏油,从内达外,生出肥肉,名曰肌肉。是内外皆脾之物,所充同也。”将该病病变部位定位为肌肉,脏腑定位于脾。

在治疗用药方面,《素问·痿论》提出“治痿独取阳明”之法,沿用至今。李东垣主张以辛甘之药温养脾胃,使生长之气旺^[42]。王肯堂认为:“故百体中随其不得受水谷气处,则不用而为痿,治痿不独取阳明而何哉。”^[43]首届国医大师邓铁涛教授认为脾胃虚损为致病之因,创制强肌健力饮补脾益气,化浊疗痿^[44]。全国名老中医杜雨茂教授则提出调理脾肾、调畅气机为治痿之基本思路^[45]。谢晶日教授以补益后天、顾护胃阴为治法创制新方蠲痿汤,临床疗效确切^[46]。

3 脾与肠道菌群关系密切

3.1 肠道菌群为脾之“形藏”表现之一 藏象学说作为中医基础理论的重要组成部分,其内涵是指内脏实体生理活动和病理变化表现于外的各种征象^[47]。脾藏象包括“形藏”“神藏”两个部分。以“形藏”为主,包括脾主运化、脾主升清等方面^[48]。若脾失健运、生化乏源、运化失司,则会出现腹胀、溏泄、肌肉消瘦、精神萎靡等症状。研究发现,脾形藏功能异常,肠道菌群也处于失衡状态^[49]。如炎症性肠病患者不仅出现腹痛、泄泻等临床表现,同时其肠道中双歧杆菌与乳酸杆菌数量明显减少,葡萄球菌、梭状芽胞杆菌为主的病原体丰度增加,肠道菌群多样性发生明显改变^[50]。据此,有学者依据中医司外揣内的建构方法,提出脾-肠道菌群学说,即通过观察肠道菌群变化推测出脾之形藏是否正常^[51]。

3.2 脾之运化升清影响肠道菌群能量代谢 《素问·六节藏象论篇》言:“脾、胃、大肠、小肠……能化糟粕,脾为中州,浇灌四旁,与胃行其津液者也。况大肠主津、小肠主液,亦皆禀气于胃。”脾主运化,小肠分清泌浊、大肠传导糟粕,共同参与食物消化。饮食是影响整个生命周期中肠道菌群构建

和组成的重要因素之一,“饮入于胃,游溢精气,上输于脾”,若脾虚则运化失司,布散无力,难养脏腑,传导失司,累及至肠,则致菌群及其代谢产物之数目与分布异常,肠黏膜四大屏障损伤,动力不足,消化与吸收进一步受阻^[52-54]。SCFAs 作为肠道菌群的重要代谢产物,是调节胃肠动力的重要因素之一,肠道菌群所携带的基因能够通过编码水解酶,分解和消化复杂的碳水化合物与纤维素,侧面验证了肠道菌群是人体消化系统的重要组成部分^[55-56],若饮食不节可致肠黏膜屏障损伤,菌群数量与功能遭到破坏,通过应用健脾益气的药物,能够明显调控菌群环境,改善临床表现,减缓疾病进程^[57]。研究发现,食滞动物中普雷沃氏菌、大肠埃希菌-志贺菌属数量上升,而应用保和丸能够下调大肠埃希菌、乳酸菌数量,调节肠道内菌种代谢水平,恢复菌种正常生长^[58-59]。同时,葛根芩连汤能够显著上调直肠组织中 SOD、CAT 含量,降低 MDA 活性表达,增加双歧杆菌含量,下调金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、志贺菌数量,抑制肠道蠕动,减少腹泻次数^[60-61]。

3.3 “脾主卫”影响肠道菌群炎症因子表达 《灵枢·五癯津液别》曰:“五脏六腑……脾为之卫。”

是以取象比类之法概述五脏之生理特性,将“卫”引申为保卫、防卫之义,与人体免疫系统的调节密切相关,现代医学研究证实,人体免疫系统受肠道菌群和肠道细胞之间的相互作用调节,主要通过维持促炎与抗炎平衡,调节免疫系统的发育^[62-64]。

脾胃为气血生化之源,胃为水谷之海,“卫气者,所以温分肉,充皮肤,肥腠理,司开合者也……卫气和则分肉解利,皮肤调柔,腠理致密矣”,若脾胃虚弱,循行于体表之卫气生成不足或能量乏源,机体动态平衡被打破,邪气侵犯体表,循经入里,正邪交争于内,难以正常运行输布,久则肌肉无力、运动功能失常^[65-66]。研究发现,SCFAs 可以通过增加乙酰辅酶 a、调节 B 细胞的免疫代谢过程^[67],若减少 SCFAs 的表达,将破坏肠道黏膜屏障,增加炎症反应^[68]。此外,骨骼肌细胞中的 TLR-2、TLR-4 等能够有效识别肠道细菌中的脂多糖与肽聚糖,若 TLR 家族高表达,将增加 NK-κB 活性,提高骨骼肌细胞中 IL-6 和 TNF-α 的表达,诱发肌管炎症^[69],而通过应用健脾益气药物能够明显下调 TNF-α、IFN-γ、IL-6、IL-10 表达,增加肠道疣微菌门、变形菌门丰度,调节免疫炎症反应^[70]。具体研究思路见图 1。

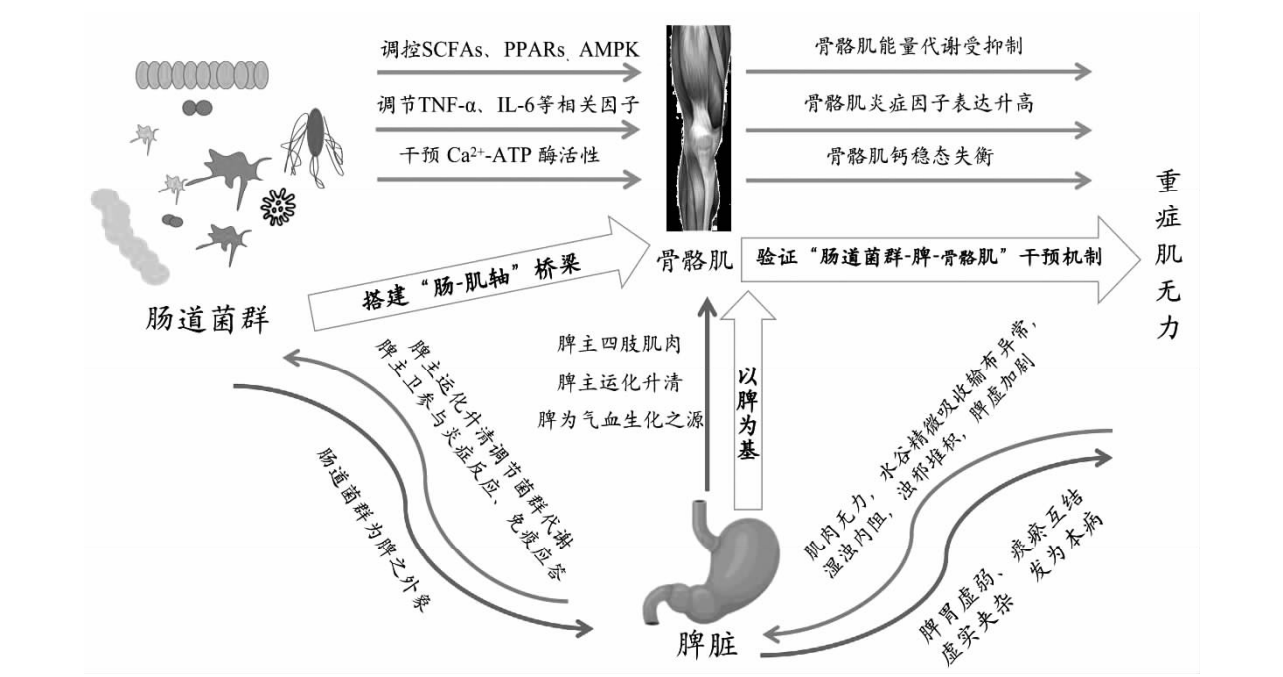


图1 从肠道菌群研究重症肌无力技术路线

4 总结与展望

现有文献研究证实,肠道菌群组成与结构的改变能够在一定范围内影响骨骼肌菌群产物,若金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、志贺菌属发生变化,则骨骼肌能量代谢、炎症因子与钙稳态调节失衡,而通过应用健脾益气类中药能够调节PPARs、AMPK、TNF- α 、IL-6等相关因子表达,调控菌群数量与质量,干预骨骼肌能量代谢与炎症免疫反应,从而影响骨骼肌兴奋收缩耦联,调节肌肉运动。重症肌无力是以脾胃虚弱、痰浊互结为主要病机,脾“主运化升清”与“主卫”之生理功能与特性的合理发挥能够明显提高骨骼肌收缩舒张功能,调节骨骼肌能量代谢,改善炎症因子表达,在一定程度上调节免疫反应,改善骨骼肌质量,参与疾病的治疗,为我们进一步深入研究重症肌无力的发病与治疗机制提供借鉴与参考,为以依靠中医理论为指导,以肠道菌群为研究方向,应用中医药探寻重症肌无力的有效治疗方药提供思路与方法。

参考文献

- [1] 张金燕,宋军营,张振强.重症肌无力中医治疗研究进展[J].中国医药导刊,2018,20(7):397-400.
- [2] 张跃其,时宝林,张君,等.老年重症肌无力的研究进展[J].中国老年学杂志,2019,39(3):757-761.
- [3] 陈吉吉,洪思琦.儿童重症肌无力的治疗进展[J].儿科学杂志,2019,25(1):63-66.
- [4] 常婷,李柱一.重症肌无力免疫学发病机制研究进展[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2011,18(5):357-360.
- [5] 吴以岭,许凤全,袁国强,等.重肌灵片对IIA型重症肌无力外周血T淋巴细胞亚群及细胞因子IFN- γ 、IL-4、TGF- β 水平的影响[J].中国免疫学杂志,2007(1):76-79.
- [6] 宋捷,闫肿,奚剑英,等.血清乙酰胆碱受体抗体阳性的全身型重症肌无力患者血浆补体活化产物水平及其临床意义[J].中国临床神经科学,2018,26(3):250-255.
- [7] 林晨红,管剑龙.蛋白质组学在自身免疫性疾病中的应用研究进展[J].医学研究杂志,2017,46(11):13-15,75.
- [8] 陈敏,莫雪安.重症肌无力中血清白介素-4、15、18的表达及意义[J].南华大学学报(医学版),2010,38(3):367-369,407.

- [9] Kim S, Kim KH, Chung HY, et al. Anti-titin antibodies are associated with myocarditis in patients with myasthenia gravis. [J]. Journal of neurology, 2022.
- [10] Marbin D, Piper SK, Lehnerer S, et al. Mental health in myasthenia gravis patients and its impact on caregiver burden [J]. Scientific Reports, 2022, 12(1).
- [11] Chen JX, Li SY, Feng Li, et al. Nomogram for the acute exacerbation of acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis [J]. Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 2022.
- [12] 吕志国,常天瀛,徐鹏,等.重症肌无力临床结局预测相关设计研究分析[J].吉林中医药,2022,42(10):1183-1188.
- [13] Bekked F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(3):979-984.
- [14] 谭训敏.肠道微生物与重症肌无力分型及潜在免疫机制研究[D].重庆:重庆医科大学,2021.
- [15] 李翠茹,彭买姣,谭周进.肠道菌群相关短链脂肪酸的研究进展[J].世界华人消化杂志,2022,30(13):562-570.
- [16] 周敏,汪凯歌,张濂,等.微生物-肠-肌轴调节骨骼肌代谢和功能的研究进展[J].畜牧兽医学报,2022,53(9):2845-2857.
- [17] Qiu D, Xia Z, Jiao X, et al. Altered gut microbiota in myasthenia gravis [J]. Frontiers in Microbiology, 2018(9):02627.
- [18] 梁源,于瑞丽,尹悦,等.肠道菌群及其代谢产物在糖脂代谢中的作用[J].生理科学进展,2019,50(5):321-325.
- [19] 史益凡,王新颖.肠道菌群对骨骼肌的影响及SCFA介导“肠-肌轴”的机制研究进展[J].解放军医学杂志,2021,46(9):849-854.
- [20] 汲旋,张莹.重症肌无力与肠道菌群相关性的研究进展[J].中国临床神经科学,2020,28(6):671-676.
- [21] Kohler S, Keil TOP, Hoffmann S, et al. CD4 T regulatory cell subsets in myasthenia gravis patients [J]. Clinical Immunology, 2017, 179(6):40-46.
- [22] 陈志伟,李锦球,宋雅芳,等.基于AMPK、p38MAPK及COX IV探讨脾主肌肉与重症肌无力的关系[J].辽宁

- 中医杂志,2019,46(9):1844-1846.
- [23] 胡芳玉,宋雅芳,雷孝文.从线粒体生物合成及其调控信号通路探讨脾虚与重症肌无力的相关性[J].辽宁中医杂志,2016,43(7):1379-1381.
- [24] 付敬敬,李竹琴.PGC-1 α 与能量代谢相关性的研究进展[J].医学研究杂志,2016,45(9):168-171.
- [25] 耿雪,张双双,李志慧,等.肠道菌群对运动系统和运动机能的影响研究进展[J].中国运动医学杂志,2021,40(1):61-66.
- [26] 李玉婷.运动疗法的机制论述[J].冰雪体育创新研究,2020(16):96-97.
- [27] 夏亚丽.补充益生菌改善过度运动大鼠骨骼肌炎症反应的机制研究[D].上海:上海体育学院,2020.
- [28] 史慧静,谢琰臣,朱小泉,等. TNF- α 启动子-308 位点多态性与重症肌无力的相关性[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2012,19(4):292-295.
- [29] 王志强,张志坚,吴立坚,等.重症肌无力患者外周血单个核细胞 TNF- α 和 IL-6 水平在疾病转归中的动态变化[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2009,16(2):90-93.
- [30] 张晓明,李新立,肖建军,等.重症肌无力病情与血清 IL-6、TNF- α 的关系[J].中国实用神经疾病杂志,2008(11):25-27.
- [31] 李想,崔迪,邱守涛.白细胞介素-6 在骨骼肌质量调节中的作用[J/OL].中国生物化学与分子生物学报:1-16[2022-10-06]. DOI:10.13865/j.cnki.cjbmb.2022.09.1245.
- [32] 徐敏,党少华,辛宁.2 型糖尿病患者肠道菌群水平与 IL-6、TNF- α 、HOMA-IR 水平的相关性[J].中国民康医学,2022,34(10):8-10,14.
- [33] 金迪,吕丹,乔文军.中药配合针灸对重症肌无力患者外周血 AchRAb、IL-6、IL-10 调节研究[J].辽宁中医药大学学报,2021,23(10):182-185.
- [34] 温慧军.糖皮质激素对重症肌无力患者血清肿瘤坏死因子及白介素-6 水平的影响[J].卒中与神经疾病,2017,24(4):332-334.
- [35] 杨晓宇,王晁珏,苏丽娅,等.生物活性肽对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群及 Treg/Th17 平衡的影响[J].中华保健医学杂志,2022,24(3):225-228.
- [36] 单彩凤,乔文军,张静生.重症肌无力与肠道微生物群关系[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(4):187-191.
- [37] 毕秋芸,谢宜飞.钙蛋白酶与运动性骨骼肌损伤[J].中国卫生产业,2011,8(Z5):120.
- [38] 常辉,李文惠.骨骼肌兴奋收缩偶联与细胞内的钙稳态[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(50):9417-9420.
- [39] 余锋,贾芳芳.肠道微生物介导骨稳态与骨健康的作用机制[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2022,15(1):74-81.
- [40] 费桃勤,霍婧,潘春波.母孕期及新生儿早期钙剂补充对婴儿发育质量和肠道菌群的影响[J].哈尔滨医科大学学报,2021,55(5):500-504.
- [41] 康丽萍.重症肌无力中西医结合健康管理方案的构建[D].广州:广州中医药大学,2021.
- [42] 钟卓泰.重症肌无力中医证型与肠道菌群相关性研究[D].广州:广州中医药大学,2021.
- [43] 杨瞳,林丽,孟如,等.基于中医传承辅助平台探讨孟如教授治疗重症肌无力用药规律[J].云南中医学院学报,2020,43(3):67-74.
- [44] 张修铭.邓铁涛诊治重症肌无力治未病思想及临床应用相关规律[D].广州:广州中医药大学,2019.
- [45] 文颖娟.杜雨茂从脾肾辨治重症肌无力经验[J].上海中医药杂志,2014,48(7):1-3.
- [46] 代明龙,谢晶日.谢晶日运用自拟痿痹汤治疗痿证经验[J].湖北中医杂志,2016,38(5):31-32.
- [47] Włodarska M, Kostić Aleksandar D, Xavier Ramnik J. An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel diseases[J]. Cell Host & Microbe, 2015, 17(5):577-591.
- [48] 彭高强,文颖娟,吕建琴,等.基于肠道菌群探讨抑郁症从脾论治的作用机制[J].中华中医药学刊,2022,40(10):36-39.
- [49] 潘杰,刘来浩,牟建伟.肠道菌群与人类健康研究进展[J].山东师范大学学报(自然科学版),2021,36(4):337-365.
- [50] 谢静,马梦婷,陈小静,等.膳食纤维对肠道菌群影响的研究进展[J].农产品加工,2021(3):67-72.
- [51] 张浩雯,曹浩,王钰璐,等.人体肠道菌群来源碳水化合物活性酶(CAZYmes)研究进展[J].生物化学与生物物理进展,2020,47(7):607-625.
- [52] 安婉丽,李雪丽,孔冉,等.中医药治疗肠道菌群失调症的方剂用药规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(12):210-215.

- [53] 郑海涛,范奕熲,袁海霞,等. 基于中医“肺与大肠相表里”理论的肠道菌群对机体免疫的影响[J]. 时珍国医国药,2018,29(5):1170-1172.
- [54] 周康,肖嫩群,谭周进. 保和丸治疗食滞胃肠证泄泻的肠道微生态机制研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2022,30(5):217-222.
- [55] 胡慧君,刘莉,隋艳波,等. 基于中医痰湿理论探讨代谢综合征和肠道菌群的研究进展[J]. 中医药学报,2021,49(3):102-104.
- [56] 张宁. 基于脾胃与肠道菌群的相关性从记忆角度研究“脾藏意”[D]. 北京:北京中医药大学,2020.
- [57] 张博荀. 基于“肠道菌群—黏膜屏障”研究“黄芩—黄连”药对治疗 T2DM 的疗效机制及配伍效应[D]. 成都:成都中医药大学,2020.
- [58] 高璐佼. 菌群微生态结构与中医气血津液理论的相关性研究[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
- [59] 王雪,朱林平. 止泻方剂与肠道菌群关联性探析[J]. 河南中医,2021,41(10):1477-1480.
- [60] 丁书凝,贾心如,阮善明,等. 中医思辨体系中肠道菌群的共性分析和诊疗应用[J]. 时珍国医国药,2022,33(7):1695-1697.
- [61] 黄建波. 基于“湿热理论”的黄芩汤加味藤梨根防治湿热蕴结型大肠癌作用机制研究[D]. 杭州:浙江中医药大学,2022.
- [62] 张晨阳. 从肠黏膜菌群-氨基酸代谢研究藿香正气散干预寒湿困脾型泄泻的微生态机制[D]. 长沙:湖南中医药大学,2022.
- [63] 毕占阳,李高,陈果,等. 基于中医正邪理论探讨肠道菌群失调与肝癌的相关性[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(9):1229-1234,1262.
- [64] 李吉武,余丽华,陈梦子,等. 基于中医轴-轮理论的肠道菌群研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育,2022,20(9):198-201.
- [65] 卜子晨,夏永军,艾连中,等. 益生菌中短链脂肪酸的合成途径及功能性研究[J]. 食品与发酵工业,2022,48(14):286-291,302.
- [66] 郭雪然,贺程威,高晗,等. 短链脂肪酸调节肠黏膜屏障缓解炎性肠病新进展[J]. 世界华人消化杂志,2022,30(21):928-940.
- [67] 杨艳青,李灿委,杨自忠,等. 肠道菌群代谢物——短链脂肪酸的研究进展[J]. 实用医学杂志,2022,38(14):1834-1837.
- [68] 庄雪峰,律广富,林贺,等. 黄芪对大黄诱导大鼠腹泻的治疗作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版),2022,48(5):1156-1166.
- [69] 孙娟,葛雨竹,李姿慧,等. 参苓白术散通过 TLR4/NF- κ B 通路对溃疡性结肠炎小鼠的抑制作用研究[J]. 中国免疫学杂志,2020,36(3):294-298,304.
- [70] 钟卓泰. 重症肌无力中医证型与肠道菌群相关性研究[D]. 广州:广州中医药大学,2021.

(修回日期:2023-01-15 编辑:巩振东)