

· 学术探讨 ·

基于肠道菌群探讨从脾胃论治女性
生殖障碍性疾病

杨新春 张 玉 刘 永 赵瑞华

摘要 肠道菌群参与女性生殖障碍性疾病如多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症、复发性流产的发生发展。笔者拟从肠道菌群角度探讨从脾胃论治女性生殖障碍性疾病,通过调节肠道菌群,改善新陈代谢,维持人体整体平衡,从而达到防病却疾的目的,为女性生殖障碍性疾病的治疗提供更多思路。

关键词 肠道菌群;脾胃;多囊卵巢综合征;子宫内膜异位症;复发性流产

Treating Female Reproductive Disorder Diseases from Pi-Wei Based on Intestinal Flora YANG Xin-chun, ZHANG Yu, LIU Yong, and ZHAO Rui-hua *Department of Gynecology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053)*

ABSTRACT Intestinal flora is involved in the occurrence and development of female reproductive disorder diseases such as polycystic ovary syndrome, endometriosis, and recurrent abortion. The authors intended to explore the treatment of female reproductive disorder diseases from the perspective of the relationship between intestinal flora and female reproductive disorders. By regulating the intestinal flora, improving metabolism, and maintaining the overall balance of the human body, it could achieve the purpose of preventing and treating female reproductive disorder diseases, and provide more ideas for them.

KEYWORDS intestinal flora; Pi-Wei; polycystic ovary syndrome; endometriosis; recurrent abortion

肠道菌群已成为医学、微生物学、基因学等领域研究热点之一。近年研究发现,肠道菌群在女性生殖性疾病的发生、发展亦发挥重要的作用,其失衡可导致多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)、子宫内膜异位症(endometriosis, EM)、复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)多种女性生殖障碍性疾病的发生^[1, 2]。笔者拟从肠道菌群角度探讨从脾胃论治女性生殖障碍性疾病的思路,通过调节肠道菌群,改善人体新陈代谢,维持整体平衡^[3],达到治疗疾病的目的。

1 肠道菌群与女性生殖障碍性疾病

1.1 肠道菌群的组成及功能 人体肠道内寄生着约 1 014 个微生物,是人体细胞数量的 10 倍,且人体血液中至少 20% 的小分子是微生物群的产物^[4]。

肠道菌群大致可以分为共生菌群、条件致病菌群、致病菌群三类。正常的肠道菌群参与营养代谢、免疫调节、抗菌保护、肠黏膜生长、生理及心理状态的调节等过程^[5, 6]。故肠道菌群失衡与女性生殖障碍性疾病发生发展有关。

1.2 PCOS 与肠道菌群 PCOS 是常见的生殖内分泌代谢性疾病,临床常表现为月经紊乱、高雄激素、卵巢多囊样改变(polycystic ovary morphology, PCOM)等,全球发病率为 6%~10%^[7]。PCOS 是最常见的导致无排卵性不孕症的内分泌紊乱疾病。Torres PJ 等^[8]采用 16S 核糖体 RNA 基因测序分析健康女性、PCOM 女性及 PCOS 患者的粪便微生物,发现 PCOS 患者的 α 多样性最低,PCOM 患者次之,高雄激素血症、总睾酮血症及多毛症与 α 多样性呈负相关。Qi X 等^[9]研究显示,PCOS 患者肠道中寻常拟杆菌显著升高,而将 PCOS 患者的粪便或寻常拟杆菌移植到小鼠体内,可导致其卵巢功能破坏增加,白细胞介素-12(interleukin-22, IL-22)分泌减少及不孕,而用 IL-22 治疗 PCOS 样小鼠或寻常拟杆菌小鼠,可使症状减轻。Yang YL 等^[10]研究发现,拟杆菌属在 PCOS 患者及来曲唑诱导的 PCOS

基金项目:中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者资助项目(No. 国中医药人教函[2018]284号)

作者单位:中国中医科学院广安门医院妇科(北京 100053)

通讯作者:赵瑞华, Tel: 010-88001022, E-mail: rhzh801@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220720.305

小鼠模型中均显著富集, PCOS 患者粪便移植可导致小鼠胰岛素抵抗, 抗生素治疗可改善小鼠 PCOS 表型及胰岛素抵抗, 而鹅去氧胆酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA) 能激活肠道法尼醇受体 (farnesoid X receptor, FXR), 改善 PCOS 患者的葡萄糖代谢。Zheng YH 等^[11] 研究发现, 高脂饮食可导致来曲唑诱导的 PCOS 大鼠肠道菌群失衡, 厚壁菌门/拟杆菌门比例增加, 微生物丰富度降低。Kusamoto A 等^[12] 通过研究产前雄激素化小鼠的 PCOS 样表型发展, 与对照组比较, 发现肠道微生物群异常的出现早于产前雄激素化雌性小鼠出现 PCOS 样表型, 提示早期的肠道微生物群是预防晚期 PCOS 的潜在靶点。Liang Z 等^[13] 对 PCOS 患者及健康人群膳食分析, 发现 PCOS 患者膳食纤维、维生素 D 摄入量显著降低, 且研究首次发现 PCOS 中产生 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 的细菌数量增加 (包括胀裂拟杆菌、脆弱拟杆菌、大肠杆菌等), 且与黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) / 卵泡刺激素 (follicular stimulating hormone, FSH) 比值呈正相关。

1.3 EM 与肠道菌群 EM 是育龄期妇女的常见的激素依赖性疾病, 全球约有 1.76 亿 (10%) 的育龄期妇女受到影响^[14]。由于盆腔粘连和纤维化导致的解剖畸变及内分泌和免疫功能的紊乱, EM 患者中 30%~50% 伴有不孕^[15]。以往多认为, EM 的发生与性激素、炎症因子、免疫失衡、遗传等因素有关^[16]。近期研究发现, EM 与肠道菌群之间存在交互作用。系统综述显示, EM 与变形菌纲、肠杆菌科、链球菌及大肠杆菌在不同微生物群位点的增加有关^[17]。Svensson A 等^[18] 对 66 例 EM 患者及 198 名健康人群匹配分析, EM 患者 α 及 β 多样性均低于对照组, 12 种属于杆菌科、拟杆菌科、梭状芽胞杆菌科、科里杆菌科及 γ -变形杆菌科的细菌的丰度在 EM 组与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。García-Peñarrubia P 等^[19] 认为, 女性生殖道粪便微生物污染和生殖道微生物感染在 EM 的发生发展中起积极作用。Huang L 等^[20] 通过对比 EM 患者及健康患者的粪便、宫颈黏液、腹膜液中菌群, 发现与对照组比较, EM 患者具有明显的微生物群落, 尤其在粪便和腹膜液中, 粪便中保护性微生物较少, 腹膜液中病原体丰度增加。Chadchan SB 等^[21] 使用广谱抗生素治疗小鼠可明显缩小 EM 病灶, 并降低病变中的巨噬细胞标志物离子钙结合衔接分子 1 和腹膜液中的 IL-1 β 、肿瘤坏

死因子- α 、IL-6、转化生长因子- β 1 水平, 而灌胃 EM 小鼠粪便可恢复 EM 病灶的生长和炎症。Ata B 等^[22] 研究发现, 3/4 期 EM 患者粪便菌群以志贺菌/大肠杆菌为主。Yuan M 等^[23] 仅在建模 42 天后检测到 EM 组及对照组小鼠的肠道菌群变化, EM 小鼠中厚壁菌门/拟杆菌门比率增加, 双歧杆菌亦有升高。胡小松等^[24] 认为肠道菌群紊乱引起致炎物质释放入血, 减弱机体免疫清除能力, 促进 EM 的发生及术后的复发。Baker JM 等^[25] 认为 EM 患者的肠道微生物群可能具有大量产生 β -葡萄糖醛酸苷酶的细菌, 这些细菌可能导致雌激素代谢物水平升高, 从而促进 EM 疾病进展。

1.4 RSA 与肠道菌群 RSA 病因复杂多样且缺乏特异性的临床表现, 育龄期妇女中发病率约 1%~5%^[26]。Jin M 等^[27] 通过测量 20 例免疫抗体阳性和 20 例免疫抗体阴性的 RSA 患者的肠道菌群, 发现阳性组的群落丰富度、群落多样性及系统发育多样性均高于阴性组, 为阳性免疫抗体相关 RSA 的靶点提供依据。Liu Y 等^[28] 认为肠道菌群通过影响宿主免疫反应, 诱导细胞因子水平失衡, 从而导致 RSA, 且微生物代谢产物与 Th1/Th17 细胞因子水平变化呈正相关。夏美艳等^[29] 通过比较 63 例 RSA 组、60 例人工流产对照组、53 例盆腔手术且非 EM 组的肠道菌群, 发现酵母菌、肠球菌、肠杆菌与 RSA 均呈正相关, 而乳杆菌、双歧杆菌与 RSA 呈负相关。徐广立等^[30] 采用补肾活血汤加减治疗肾虚血瘀型早期不明原因 RSA, 发现经治疗后观察组肠球菌、酵母菌和肠杆菌数量低于对照组, 而双歧杆菌、乳杆菌及总有效率高与对照组。Friebe A 等^[31] 认为心理压力可破坏肠道菌群与宿主黏膜完整性之间的平衡, 肠道菌群产物通过增强应激触发的免疫激活, 从而导致流产。

2 中医学脾胃理论与肠道菌群

2.1 中医学脾胃理论的发展沿革 中医学脾胃理论源于《黄帝内经》, 继承于东汉时期张仲景, 丰富于唐宋时期孙思邈、钱乙, 发展于金元时期张元素、李杲, 完善于明清时期的李中梓、叶天士^[32]。《素问·太阴阳明论》^[33] 提出: “脾者土也, 治中央, 常以四时长四脏” 奠定了脾土在五脏之中的重要地位。《伤寒杂病论》中理中汤、小建中汤的创立是对脾胃理论继承的具体体现。孙思邈以五脏六腑、寒热虚实为纲目, 丰富了脾胃理论。钱乙的泻黄散、易黄散突出了脾胃理论在儿科的运用。张元素“养正积自除”的观点亦是对脾胃理论的进一步发展^[34]。李杲提出“内伤脾胃, 百病由生”, 开创脾胃论^[35]。李中梓认

为“肾为先天之本，脾为后天之本”，创立先后天根本论^[36]。叶天士强调“脾喜刚燥，胃喜柔润”，首创脾胃分治理论^[37]。当代医家路志正在继承先贤理论的基础上，提出了“持中央，运四旁，怡情志，调升降，顾润燥，纳化常”的系统调理脾胃十八字诀，将脾胃理论进一步发展，对妇科临床起到了很好的指导作用^[38]。

2.2 脾胃与肠道菌群 中医学认为，脾胃为后天之本，气血生化之源，具有运化水谷，统摄血液的作用。《素问·经脉别论》^[33]云：“饮入于胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精……合于四时五脏阴阳，揆度以为常也”，对脾胃参与津液的代谢作了简要概括。肠道菌群亦参与营养代谢过程，与机体互惠共生^[39]。叶天士言：“上下交损，当治其中”^[37]，强调了调补脾胃的重要性。肠道菌群及其代谢产物为免疫稳态所必需，影响机体对免疫介导疾病的易感性^[40]，这与中医学“四季脾旺不受邪”理论相通。中州斡旋，则四方帷幄，气调而血顺。《灵枢·本神》^[41]云：“脾藏营，营舍意”，又有“思出于心，而脾应之”之说。现代研究发现，肠道菌群可对大脑产生深远的影响，如帕金森病、阿尔兹海默症、自闭症谱系障碍等^[42]。这与“脾藏意，在志为思”不谋而合。脾在体合肉，主四肢。肠道菌群及其代谢产物在调节小鼠肌萎缩侧索硬化（amyotrophic lateral sclerosis, ALS）中具有潜在作用^[43]。脾在窍为口，其华在唇，在液为涎。脾胃运化不畅，大肠传导失司，可表现为口苦口臭，口中黏腻，或口淡乏味。这与肠道菌群所创造的肠道微环境显著影响相应区域的免疫功能，而肠道微环境的重建可以校准免疫稳态相一致^[44]。肠道菌群是一个信号中枢，可将饮食等环境输入与基因及免疫信号相结合，从而影响宿主的新陈代谢及免疫应答^[45]。

2.3 健脾中药对肠道菌群的影响 有研究表明，健脾和胃中药可改善肠道菌群的结构和丰度，从而调节肠道菌群，恢复稳态^[46]。安婉丽等^[47]通过分析1995—2016年中医药治疗肠道菌群失调症的文献，发现治疗肠道菌群失调症的药物主要以补气健脾、渗湿利水类药物为常见。封慧等^[48]认为健脾中药可通过扶植有益菌生长、调节肠道运动、抑制炎症因子、调节免疫力等途径调节肠道菌群。冯文林等^[49]认为健脾中药的多糖成分可促进肠道益生菌生长，拮抗致病菌定植，白术等中药在药物和机体间存在如肠道菌群的中枢环节。宋克玉等^[50]研究发现高剂量的党参能显著提高小鼠肠道乳杆菌水平并降低大肠杆菌水平，而高剂量的茯苓能显著提高肠道双歧杆菌的水

平。Zou YT 等^[51]研究证实茯苓粉及茯苓多糖可减轻顺铂诱导的肠道菌群失调，抑制变形菌门等致病菌定植，促进丹毒丝菌科等益生菌的生长。黄芪的主要功能性成分黄酮类、多糖类及皂苷类能通过影响肠道菌群的种群结构、代谢及肠道细胞功能等方式维持肠道微环境稳态^[52]。健脾中药复方如四君子汤、参苓白术散、七味白术散、香砂六君子汤、补中益气汤等对动物肠道菌群失调模型具有调节作用^[53]。健脾类中药多糖组分可与机体内肠道菌群相互作用，但对其具体分子作用及与代谢相关菌种的研究多处于初级阶段^[54]，作用机制尚不明确，仍需进一步研究。

3 从脾胃论治女性生殖障碍性疾病

中医学理论认为，肾主生殖，治疗生殖障碍性疾病多以补肾为主。随着对肠道菌群研究的深入及其与脾胃的关系，从调理脾胃论治女性生殖障碍疾病不失为一种新的思路。

3.1 健运脾胃、调理气血以化生生之源 脾胃为气血生化之源。王冰云：“冲为血海，任主胞胎，二者相资，故能有子”^[55]。脾经与冲脉交于三阴交，与任脉交于中极，冲任同起于胞宫，脾胃之气血充盈，则冲任得养，胞宫得以受孕。脾主运化，胃主受纳，二者相合，则生生之源不竭。李东垣言：“脾胃为血气阴阳之根蒂也”^[56]，《寿世保元·求嗣》^[57]载：“论孕育子嗣，全在调经理脾，血气充旺”即是此理。若贪凉饮冷，损伤脾阳亦致气血生化乏源。正如《傅青主女科·胸满少食不孕》^[58]中所说：“妇人素性恬淡，饮食少则平和，多则难受……久不受孕，人认为赋禀之薄也，谁知是脾胃虚寒乎”。若肆食肥甘，脾失健运，痰湿内阻，壅滞胞宫，则月事不调，难以受孕。《女科经纶·嗣育门》^[59]中即指出：“肥盛妇人，享受甚厚，悠于酒食，经水不调，不能成孕”。如安洁等^[60]采用健脾滋阴汤（党参、白术、茯苓、怀山药、山萸肉等）治疗37例PCOS患者，发现与代谢相关的有益菌丰度增加（ $P<0.05$ ）。李畅^[61]运用启宫丸加减（白术、清半夏、陈皮、茯苓、神曲、甘草、香附、川芎等）干预PCOS痰湿患者后，肠道多样性增高，肠道益生菌增加，从而调节内分泌代谢，改善症状。

3.2 培补后天、怡养先天以固生殖之本 肾为先天之本，脾为后天之本。后天得养，则先天可充。脾胃化生后天之精，充养先天之肾精，以固生殖之根本。李中梓在《医宗必读·虚癆》^[36]中认为“二脏安和，一身皆治，百病不生”，提出“脾肾互赞”理论。《素问玄机原病式·火类》^[62]记载：“主为万物之母，

水为万物之元，故水土同在于下，而为万物之根本也”强调了脾肾的重要性。脾以其坤顺之德，乾健之运，助肾元气之根。“冲任之本在肾”，肾精充足，冲任之血溢于胞宫，氤氲之的，则可摄精成孕。有 Meta 分析结果显示，补肾健脾法治复发性流产在提高妊娠成功率及血清孕酮水平等方面均具有优势^[63]。研究发现，寿胎丸合芍药甘草汤加味（菟丝子、桑寄生、续断、党参、山药、白术、白芍等）可有效提高复发性流产脾肾气虚证患者的足月分娩率^[64]。

3.3 秉持中央、灌运四旁以扶养正气 “持中央、运四旁”作为国医大师路志正调理脾胃十八字诀的开篇之词，不仅是对脾胃理论的高度凝练，亦是对临证遣方用药的准则指导，更是对中医执中致和、健脾扶正思想的一脉相承。《素问·玉机真脏论》^[33]中记载：“脾脉者土也，孤脏以灌四旁者也”，《脾胃论·脾胃盛衰论》^[35]载：“其治肝、心、肺、肾有余不足，或补或泻，惟益脾胃之药为切”，均强调了脾胃举足轻重的地位。在临证治疗女性生殖障碍性疾病过程中，立法、遣方、用药当时时固护脾胃，滋腻呆滞之品碍胃，药杂味厚气雄则伤胃。以脾胃为中心，持中央以滋养五脏。如此则肝气左升，肺气右降，升降相因。土旺而万物生长，脾运而生生不息。赵瑞华从肝脾论治 EM，临证疏肝活血同时尤重固护胃气，以六合定中汤（党参、茯苓、白术、砂仁、藿香、厚朴、半夏等）补脾气、建中州^[65]。动物实验发现，健脾益气中药（黄芪、甘草、薏苡仁）可能通过细胞间黏附分子-1、透明质酸受体 CD44 的表达，抑制 EM 模型小鼠异位内膜的黏附和病灶形成^[66]，这与中医学“正气存内，邪不可干”“养正积自除”等理论相通。

4 结语

肠道菌群、中医学脾胃理论、女性生殖障碍性疾病三者之间相互作用机制复杂。肠道菌群影响女性生殖障碍性疾病的进展，健脾益气中药能有效调节肠道菌群，又能治疗女性生殖障碍性疾病，然能否运用健脾益气中药调节肠道菌群从而治疗女性生殖障碍性疾病尚未完全证明，处于学术探讨阶段，尚需进一步研究证实。中医文化博大精深，现代医学迅猛发展，踵乎故实，补于将来，如何更好的融贯传统与现代医学，借古鉴今，探索其理论依据与科学内涵，是值得我们思考的地方。

参 考 文 献

[1] Qi X, Yun C, Pang Y, et al. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic

endocrine system[J]. Gut Microbes, 2021, 13 (1): 1–21.

[2] Quaranta G, Sanguinetti M, Masucci L. Fecal microbiota transplantation: a potential tool for treatment of human female reproductive tract diseases[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2653.

[3] Wu Z, Chen Y, Zhu D, et al. Advancement of traditional Chinese medicine in regulation of intestinal flora: mechanism-based role in disease management[J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2022, 17 (2): 136–144.

[4] Rook G, Bäckhed F, Levin BR, et al. Evolution, human-microbe interactions, and life history plasticity[J]. Lancet, 2017, 390 (10093): 521–530.

[5] Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. N Engl J Med, 2016, 375 (24): 2369–2379.

[6] Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76 (3): 473–493.

[7] Huddleston HG, Dokras A. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome[J]. JAMA, 2022, 327 (3): 274–275.

[8] Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103 (4): 1502–1511.

[9] Qi X, Yun C, Sun L, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome[J]. Nat Med, 2019, 25 (8): 1225–1233.

[10] Yang YL, Zhou WW, Wu S, et al. Intestinal flora is a key factor in insulin resistance and contributes to the development of polycystic ovary syndrome[J]. Endocrinology, 2021, 162 (10): bqab118.

[11] Zheng YH, Xu Y, Ma HX, et al. Effect of high-fat diet on the intestinal flora in letrozole-induced polycystic ovary syndrome rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 6674965.

[12] Kusamoto A, Harada M, Azhary JMK, et al. Temporal relationship between alterations in the gut microbiome and the development of polycystic ovary syndrome-like phenotypes in prenatally androgenized female mice[J]. FASEB J, 2021, 35

- (11): e21971.
- [13] Liang Z, Di N, Li L, et al. Gut microbiota alterations reveal potential gut-brain axis changes in polycystic ovary syndrome[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44 (8): 1727–1737.
- [14] Horne AW, Saunders PTK. SnapShot: endometriosis[J]. *Cell*, 2019, 179 (7): 1677.
- [15] Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, et al. Endometriosis and infertility[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2010, 27 (8): 441–447.
- [16] 中国医师协会妇产科医师分会, 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南 (第三版) [J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56 (12): 812–824.
- [17] Leonardi M, Hicks C, El-Assaad F, et al. Endometriosis and the microbiome: a systematic review[J]. *BJOG*, 2020, 127 (2): 239–249.
- [18] Svensson A, Brunkwall L, Roth B, et al. Associations between endometriosis and gut microbiota[J]. *Reprod Sci*, 2021, 28 (8): 2367–2377.
- [19] Garcia-Penarrubia P, Ruiz-Alcaraz AJ, Martinez-Esparza M, et al. Hypothetical roadmap towards endometriosis: prenatal endocrine-disrupting chemical pollutant exposure, anogenital distance, gut-genital microbiota and subclinical infections[J]. *Hum Reprod Update*, 2020, 26 (2): 214–246.
- [20] Huang L, Liu B, Liu Z, et al. Gut microbiota exceeds cervical microbiota for early diagnosis of endometriosis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 788836.
- [21] Chadchan SB, Cheng M, Parnell LA, et al. Antibiotic therapy with metronidazole reduces endometriosis disease progression in mice: a potential role for gut microbiota[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34 (6): 1106–1116.
- [22] Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, et al. The Endobiota Study: comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls[J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 2204.
- [23] Yuan M, Li D, Zhang Z, et al. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33 (4): 607–616.
- [24] 胡小松, 孙宇峰, 李婷, 等. 关于子宫内膜异位症发病机制与肠道菌群关系的思考 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (6): 196–203.
- [25] Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications[J]. *Maturitas*. 2017, 103: 45–53.
- [26] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2012, 98 (5): 1103–1111.
- [27] Jin M, Li D, Ji R, et al. Changes in gut microorganism in patients with positive immune antibody-associated recurrent abortion[J]. *Biomed Res Int*, 2020: 4673250.
- [28] Liu Y, Chen H, Feng L, et al. Interactions between gut microbiota and metabolites modulate cytokine network imbalances in women with unexplained miscarriage[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2021, 7 (1): 24.
- [29] 夏美艳, 朱敏, 黄亚雄. 子宫内膜微生物群及肠道菌群与复发性流产的相关性分析 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2021, 32 (10): 1519–1523.
- [30] 徐广立, 赵纪华, 孙艳, 等. 补肾活血汤加减治疗早期不明原因复发性流产肾虚血瘀证的疗效及对肠道菌群的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26 (4): 102–108.
- [31] Friebe A, Arck P. Causes for spontaneous abortion: what the bugs 'gut' to do with it?[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40 (11): 2348–2352.
- [32] 张安富, 桂平, 苏德模. 脾胃学说发展探析 [J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6 (4): 127–128.
- [33] 傅景华, 陈心智点校. 黄帝内经素问 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 1997: 49, 37, 31.
- [34] 元·罗天益著. 卫生宝鉴 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 169.
- [35] 金·李杲著. 脾胃论 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019: 2, 9.
- [36] 明·李中梓著. 医宗必读 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1999: 6, 227.
- [37] 清·叶天士著. 临证指南医案 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 204, 43.
- [38] 赵瑞华. 路志正脾胃理论在妇科临床中的应用 [J]. *中医杂志*, 2021, 62 (16): 1455–1457.

- [39] Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16 (1): 35–56.
- [40] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16 (6): 341–352.
- [41] 刘更生校注. 灵枢经[M]. 北京: 中医中医药出版社, 2006: 47.
- [42] Willyard C. How gut microbes could drive brain disorders[J]. Nature, 2021, 590 (7844): 22–25.
- [43] Blacher E, Bashiardes S, Shapiro H, et al. Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice[J]. Nature, 2019, 572 (7770): 474–480.
- [44] Zhou B, Yuan Y, Zhang S, et al. Intestinal flora and disease mutually shape the regional immune system in the intestinal tract[J]. Front Immunol, 2020, 11: 575.
- [45] Thaïss CA, Zmora N, Levy M, et al. The microbiome and innate immunity[J]. Nature, 2016, 535 (7610): 65–74.
- [46] 边甜甜, 司昕蕾, 牛江涛, 等. 脾气虚证与肠道菌群的相关性及健脾益气中药对肠道菌群的调节作用研究进展[J]. 中药药理与临床, 2021: 1–16. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyi.20210924.002.
- [47] 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.
- [48] 封慧, 朱欣轶, 王长松. 健脾中药对肠道微生态作用机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25 (10): 137–140.
- [49] 冯文林, 伍海涛. 基于《黄帝内经》“甘入脾”理论指导下健脾中药的多糖成分调控 IBS-D 肠道菌群的机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46 (1): 127–129.
- [50] 宋克玉, 江振友, 严群超, 等. 党参及茯苓对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27 (2): 142–145.
- [51] Zou YT, Zhou J, Wu CY, et al. Protective effects of *Poria cocos* and its components against cisplatin-induced intestinal injury[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 269: 113722.
- [52] 田雨, 丁艳平, 邵宝平, 等. 黄芪等药食同源类中药作为功能性食品与肠道菌群的相互作用[J]. 中国中药杂志, 2020, 45 (11): 2486–2492.
- [53] 马祥雪, 王凤云, 符俊杰, 等. 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23 (5): 210–215.
- [54] 张洪源, 任广振, 黄建政, 等. 健脾类中药多糖对脾虚相关病症肠道菌群影响研究现状[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29 (2): 147–151.
- [55] 唐·王冰著. 王冰医学全书[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2012: 8.
- [56] 金·李东垣著. 兰室秘藏[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 68.
- [57] 明·龚廷贤撰. 寿世保元[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1993: 437.
- [58] 清·傅山著. 傅青主女科[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 55–56.
- [59] 清·萧熏著. 女科经纶[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 40.
- [60] 安洁, 周琴, 曹珍珍, 等. 健脾滋阴汤对 PCOS 患者肠道菌群及通透性的影响[J]. 中医学报, 2021, 36 (5): 1071–1077.
- [61] 李畅. 基于肠道菌群特异性表型探讨启宫丸方对多囊卵巢综合征痰湿证患者的干预作用研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [62] 金·刘完素撰. 素问玄机原病式[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 14.
- [63] 武桐, 王媛中, 李伟莉, 等. 补肾健脾法治疗复发性流产的 Meta 分析[J]. 中华全科医学, 2022, 20 (6): 1056–1061.
- [64] 宋艳丽, 卫爱武, 孙自学, 等. 寿胎丸合芍药甘草汤加味对复发性流产患者的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25 (7): 36–42.
- [65] 熊婷, 杨新春, 赵瑞华. 从肝脾论治子宫内膜异位症[J]. 北京中医药, 2021, 12: 1361–1363.
- [66] 俞而慨, 程明军, 张晓燕, 等. 健脾益气中药对小鼠异位内膜黏附因子的干预作用[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42 (7): 74–77.

(收稿: 2022-04-23 在线: 2022-08-17)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶