

• 学术探讨 •

从肠道菌群浅析“脾为之卫”的科学内涵与临床应用

姜 婷^{1,2} 纪文岩² 陆为民¹

摘要 基于微生物生态学,聚焦肠道菌群,探讨中医学“脾为之卫”的理论依据与科学内涵,分析中医学脾功能的发挥与肠道菌群的调节在人体防病抗邪中的作用及相关性,并从治未病、指导治疗与判断预后、中病即止等方面论述了应用“脾为之卫”理论调节肠道菌群在诊治疾病中的意义,以期从系统生物学阐释传统中医学理论提供有意的探索。

关键词 脾为之卫; 肠道菌群; 科学内涵; 临床应用

Scientific Connotations and Clinical Application of "Pi as the Guard" from Intestinal Flora Aspect JIANG

Ting^{1,2}, Ji Wen-yan², and Lu Wei-min¹ 1 Department of Internal Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing (210029); 2 Department of Scientific Research, Qingdao Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shandong (266033)

ABSTRACT The theoretical basis and scientific connotations of "Pi as the Guard" in traditional Chinese medicine (TCM) was explored in this paper based on microecology and focusing on intestinal flora. The correlation between the function of Pi and the regulation of intestinal flora in human disease prevention was comprehensively analyzed. Furthermore, the enlightenment of regulating intestinal flora in diagnosis and treatment of diseases using the theory of "Pi as the Guard" was put forward from the aspects of "preventive treatment before its occurrence", treatment from Pi, treatment guidance and prognosis judgment, as well as proper discontinuation of treatment, thus providing a meaningful exploration for explaining traditional Chinese medicine theories from systems biology.

KEYWORDS Pi as the Guard; intestinal flora; scientific connotation; clinical application

“脾为之卫”是脾以主运化、主升清、主统血等生理功能为基础,具有的保卫机体、抗邪防病的综合作用,是对脾功能的升华与概括,也是“脾为后天之本”的重要理论渊源^[1]。微生物生态学系统的平衡学说与中医药“天人合一”的整体观及阴阳平衡的总原则相吻合,为探索中医学理论开辟了新途径。

1 “脾为之卫”的出处及内涵

“脾为之卫”出自《黄帝内经》。《灵枢·五癃津液

别》云“五脏六腑,心为之主,耳为之听,目为之候,肺为之相,肝为之将,脾为之卫,肾为之主外”。《灵枢·师传》又云“脾者,主为卫,使之迎粮,视唇舌好恶,以知吉凶”。《古汉语常用字字典》对“卫”字的解释之一即是卫士、卫兵,并由此引申出保卫、防护之意^[2]。张景岳在《类经·藏象类》中指出“脾主运化水谷以长肌肉,五脏六腑皆赖其养,故脾主为卫”^[3]。揭示了脾主运化,为气血生化之源,滋养脏腑周身,与机体抗病能力密切相关的内涵。在此基础上,结合脾主升清、主统血及与其他脏腑、体窍的联系,可以在机体消化、免疫、神经、内分泌、造血、循环等多系统发挥防御作用。由此,“脾为之卫”是基于中医学脾的生理功能,对其防御抗病作用的高度概括。

2 从微生物生态学聚焦肠道菌群,探讨“脾为之卫”的理论依据与科学内涵

2.1 中医学与微生物生态学在整体观与平衡观上具有相似性 中医学强调整体观念,即人体是一个有机的整体,人与自然是有一个有机的整体,“阴平阳秘”是人体最佳生命活动状态的概括,并以整体观和平衡观

基金项目: 国家中医药管理局全国名老中医传承工作室建设项目(No. 国中医药人教发[2010]59号); 江苏高校优势学科建设工程项目(No. PADA); 2017年度青岛市科技惠民专项(No. 17-3-3-3-nsh); 青岛市医疗卫生优秀人才培养项目资助(No. ZYYRC1702002); 青岛市中医医院(青岛市海慈医疗集团)青年人才培养项目(No. HCR032019012)

作者单位: 1. 南京中医药大学附属医院普内科(南京 210029); 2. 青岛市中医医院科研科(山东 266033)

通讯作者: 陆为民, Tel: 025-86617141 转 30900, E-mail: wmlu@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190505.150

来认识人体的结构、功能及指导疾病的防治。而生物与环境的统一论也是微生态学的基本思想,研究微生物与宿主及所在环境的相互关系,达到微生态平衡的稳态是其最终目的。这种内在理论构建体系与总体指导原则的统一性,使传统中医学与现代生命科学分支微生态学之间产生共鸣。

2.2 “后天之本”的脾与被誉为“第二基因组”的肠道菌群对机体的重要性相当 “脾为后天之本”突出脾在人体五脏功能中的重要性,以及脾运化的水谷之气对先天元气的充养作用。肠道菌数量庞大、种类繁多,参与着机体许多重要的生理功能,被誉为人类的“第二基因组”,由先天遗传和后天环境共同决定,最新研究表明较先天遗传因素,后天环境的影响主导了人体肠道菌群的差异^[4]。可见,中医学脾功能与肠道菌群在保持人体健康中均发挥至关重要的作用,并且可以为我们所调控。

2.3 脾主运化与肠道菌群在机体消化吸收中相互为用 脾主运化为“脾为之卫”功能的发挥提供物质基础,而肠道菌群处理进入消化道食物,使机体从食物中获取营养物质和能量的作用与中医学脾主运化的功能高度一致。同时,肠道菌群是中药发挥作用的靶点和途径之一,很多中药成分不易入血,但可通过调节肠道菌群或借助肠道菌群分解中药,代谢产物入血而发挥治疗作用。由此,脾主运化与肠道菌群在机体消化吸收过程中相互为用,而肠道菌群是脾主运化功能发挥不可或缺的土壤和媒介。

2.4 “脾为之卫”功能发挥依赖肠道菌群的免疫防御作用 脾主运化以化生气血,增强正气,抗病御邪,与机体免疫功能密切相关,脾虚时机体的细胞及体液免疫功能均有所降低^[5]。与中医学“脾旺不受邪”相似,肠道菌群对机体的免疫调控作用同样重要,当肠道菌群发生紊乱时,机体就会产生许多有害物质,导致异常免疫反应诱发疾病,如 HIV 感染者存在系统性菌群差异及菌群易位,且已证明与血浆抗 CD4 自身抗体相关^[6]。健脾治疗可以调节肠道菌群发挥提高抵抗力的作用:如四君子汤多糖对脾虚小鼠肠道菌群及免疫功能有一定的恢复作用^[7];并进一步证实人参多糖能提高肠道对特定人参皂苷的代谢和吸收功能,同时能恢复被破坏了的菌群,特别是能增加乳酸菌和拟杆菌的比例,重建机体平衡从而提高抵抗力^[8]。

2.5 健脾中药可改善肠道菌群紊乱

脾虚与肠道菌群失调相关,现代医家分析了脾阳虚证患者的代谢和菌群特征,发现脾阳虚证患者菌群中厚壁菌门增多、拟杆菌门减少,菌群组成有显著变

化,且血浆和尿液中多个代谢通路被扰动^[9]。而健脾中药可以从调节肠道运动^[10],抑制炎症因子、保护肠道黏膜^[11],扶植有益菌生长^[12],调节机体免疫能力、抑制有害菌生长^[13]等多途径发挥调节肠道菌群的作用,为从肠道菌群探索“脾为之卫”的中医学理论提供了依据。

3 从肠道菌群分析脾功能在人体防病抗邪中的作用

3.1 脾主运化与肠道菌群 国医大师徐景藩将脾主运化的内容,概括为精微与水湿两方面。脾气充足,则输化正常,水精四布,濡养周身。脾失健运,精微不足则易导致脏腑躯体失养等营养不良性疾病;水湿过剩或膏浊转输、利用、排泄失常,则易导致肥胖、糖尿病、高脂血症等代谢性疾病。肠道菌群与机体的营养及代谢同样密不可分,能影响饮食物的分解与吸收,同时从短链脂肪酸、禁食诱导脂肪细胞因子、胆固醇、内毒素以及胆汁酸代谢等多途径对机体代谢发挥重要作用^[14-16]。因此,肠道菌群平衡是“脾主运化”功能正常的重要体现,也是机体营养与代谢正常的重要保障。

3.2 脾主升清与肠道菌群 脾主升清,胃主降浊,协同完成运化水谷精微,供养机体,为一身气机升降出入之枢纽;反之,何种原因导致气机升降失司都会引起脾胃病。中焦壅塞,气血、津液难以输布,肠道菌群无以滋养,益生菌群凋亡而致病菌增多,造成菌群紊乱甚至肠道菌群易位,出现“清气在下,则生飧泄”,产生腹胀、腹泻、纳差等一系列症状。可见,脾胃是人体气机升降的关键环节,而气机调畅是保持肠道菌群稳态发挥其功能的基础。

3.3 脾主统血与肠道菌群 血液的生成、循行与脾密切相关。脾为血液提供其所化生所需的水谷精微,并将水谷精微上输到心,“化赤”生血,进而输布血液于全身以营养脏腑组织器官,并约束控制血液在脉中运行以防止出血。而肠道菌群在血液病、心血管病中的作用日益受到关注:有团队研究 TET2 突变与白血病的生物学机制,发现 TET2 出现突变时会破坏肠壁的完整性,乳酸杆菌等细菌通过肠壁上的缺口到达血液及周边的器官中,产生炎症因子 IL-6 并在多种因素的结合下诱发白血病,证实了肠道菌群在白血病发病过程中所不可或缺的作用^[17]。而在心血管病的研究中发现,肠道菌群及其代谢产物氧化三甲胺(trimethylamine-N-oxide, TMAO)可以影响血小板的活性,较高的 TMAO 水平与血栓形成风险之间显著相关^[18]。

3.4 脾藏意主思与肠道菌群 《素问·宣明五

气》曰“脾藏意”。《素问·阴阳应象大论》曰“脾……在志为思……思伤脾。”脑为髓海,是精神活动的物质基础,需脾运化的精微充养,过度思虑易伤脾,脾虚则可导致“意”不足。情志因素影响脾功能的发挥,从而破坏肠道菌群的稳态,而肠道菌群又可以通过神经、免疫、内分泌和代谢途径,经脑肠轴影响大脑的生理、行为和认知功能。有研究从肠道菌群代谢产生的短链脂肪酸可能作用于神经系统,影响 5-羟色胺的水平进而影响行为,证实菌群—肠—脑轴在调节代谢与行为中发挥重要作用^[19]。

3.5 脾为涎与口腔菌群 《素问·宣明五气》曰“五脏化液……脾为涎”。涎为脾之液,为脾脏所控之物。徐景藩^[20]观察脾虚患者在健脾治疗过程中唾液淀粉酶的变化,发现患者在改善症状的同时,自主神经功能系统功能得到恢复,从而促进消化腺的分泌趋向正常。脾虚导致唾液分泌不足,唾液分泌减少,则影响口腔菌群组成^[21]。口腔菌群失调,一方面微生物侵入肠道,引起肠道菌群失衡;另一方面,口腔菌群与肠道菌群类似,与宿主口腔及口腔外器官/系统的健康息息相关,容易导致龋病、牙周病以及口腔癌等口腔疾病的发生发展^[22-23],并与消化、神经、免疫、心血管等全身系统性疾病相关^[24]。由此,口腔菌群受脾主涎功能发挥的影响,而又与脾及其他脏腑功能的发挥密切相关。

4 基于肠道菌群应用“脾为之卫”理论在疾病防治中的启发

4.1 治未病

4.1.1 未病先防 与中医学治未病理论相似,世界微生物学界达成共识即“已病治病、未病防病、无病保健”的原则以保持体内微生态平衡。饮食有节、调情怡性可以帮助肠道菌群维持平衡稳态,是“脾为之卫”功能正常发挥的重要保障,达到预防疾病发生,防止疾病传变,促进疾病康复的目的。饮食有节,以促脾之运化,调节菌群平衡。饮食成分、饮食量和进食节律可通过影响宿主代谢、免疫和肠道屏障等多途径塑造肠道菌群的组成和功能,纤维、脂肪、动物蛋白、矿物质、植物活性物质等与菌群互作,影响菌群的免疫调节作用和代谢产物、改变宿主基因表达,影响机体健康^[25]。“饮食自倍,肠胃乃伤”,现代生活方式,低纤维饮食被认为是促使微生物多样性消失的一个关键驱动力,危害身体的健康状态。如高纤维食物可调整肠道菌群,进而通过减少单核细胞数量限制免疫病理,及激活 CD8⁺ T 细胞增强抗病毒免疫,能起到预防流感的作用^[26]。在此认识基础上,基于饮食的菌群疗法正在

起步,而从中医学角度进行体质辨证调整个体饮食的五味,形成“量身定制”个性化营养方案,是可鉴的有益思路。

调情怡性,以畅脾胃之枢:百病皆生于气,情志失和,在脾胃病的发病过程中处于先导地位。脾主思虑,思虑不解,忧愁不已则致脾胃气机郁结不畅,菌群结构失调,进一步导致脾失运化,循环往复。肠道菌群已成为大脑—肠道轴的重要调节器,已被誉为治疗压力相关精神疾病的新希望,但经 Meta 分析发现,益生菌对抑郁症等精神障碍者的情绪改善无显著改善作用,“精神疾病益生菌”仍缺少有效的临床证据^[27]。中医学在畅达情志方面独具优势,有学者应用疏肝解郁类中药方剂(柴胡疏肝散)证实对抗生素诱导肠道菌群失调大鼠的保护作用^[28],为中医药通过调节肠道菌群改善精神状态提供了依据。

4.1.2 既病防变 对已病之人,应做到先安未受邪之地。现代医学证实,肝脏与肠道通过门静脉相连,在大多数慢性肝病中可见肠道菌群失调,而肝脏作为机体主要代谢器官,其功能受损也会影响到神经和免疫系统,触发免疫介导性疾病;通过饮食、粪菌移植等手段来调控肠道菌群组成,对治疗肝病有潜在益处^[29],这为中医学“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”理论提供了依据。

4.1.3 病后康复 《素问·热论篇》指出“……病热当愈,食肉则复,多食则遗”,阐述了热病后期或疫病初愈之时因忽视饮食禁忌而造成不良后果。疾病痊愈之初,脾胃之气未尽恢复,饮食不节,易积滞不化而生热,食热与余邪相搏而致病复燃。可见,在病后更应“节饮食”,重视脾胃功能,促进机体肠道菌群的结构趋向稳态,以利于病后恢复。

4.2 治则上,立足于脾,调节肠道菌群,促进疾病向愈

历代医家重视治脾在治疗疾病中的作用,如李东垣提出“四脏有病亦必待养于脾”。与中医学立足于脾相当,现代医学验证了肠道菌群在疾病发生发展中的作用,并将调节肠道菌群作为治疗急慢性的重要途径和靶点。另有学者发现肠道菌群影响肺部炎症,指出肠道菌群和肺部菌群能通过淋巴中的液体互相交换,肠道中的消化副产物能影响免疫系统从而调控肺部的炎症,而使用益生菌干预呼吸道感染,可以减少抗生素使用量,缩短治疗天数^[30]。这与中医学在外感疾病中,尤其是外感疾病迁延不愈之时,不忘体虚外感健脾扶正以祛邪,并始终谨记“保胃气”的治疗原则。运用健脾中药可以通过调节肠道菌群在治疗消化

系统^[31]、呼吸系统^[32]、代谢系统^[33]、精神系统^[34]等疾病中发挥治疗作用。

4.3 指导疾病治疗与判断预后

在肿瘤免疫治疗的疗效观察中,有研究发现肠道菌群构成和抗 PD-1 免疫疗法的效果之间存在显著关联,在对疗法响应较好的患者菌群中,鉴定出长双歧杆菌、产气柯林斯菌和屎肠球菌等丰度较高;给无菌小鼠移植这些患者的粪菌,可明显改善肿瘤控制、增强 T 细胞应答,获得更好的抗 PD-1 疗效,证实菌群构成可影响癌症患者的免疫疗法效果^[35],为通过肠道菌群指导疾病治疗提供了借鉴。“有胃气则生,无胃气则死”是《内经》中对判断疾病预后的认识之一,而现代研究发现肠道菌群与中医学“脾胃”之气在判断疾病预后中有类似的作用。重症监护病房入院时的肠道菌群特征,尤其是肠球菌的富集,可预测后续死亡和感染风险^[36]。此外,有学者发现肠道病毒组特征可独立于肿瘤阶段、淋巴结转移等临床病理指标区分早期和晚期结直肠癌,或可用于结直肠癌的预后预测^[37]。

4.4 中病即止

“中病即止”思想源于《黄帝内经》,《伤寒论》中也强调处方用药谨遵攻而不过,以防过剂伤中。如辨证应用苦寒中药具有治疗作用,然而苦寒中药作用于正常肠道菌群,也会通过影响肠道菌群种类、数量、比例、定位等生态因素,从而改变宿主的肠道生物学功能^[38]。所以,对需苦寒攻伐者,当中病即止,否则会导致肠道菌群失调,正虚邪陷,一症未愈,他症又起。

5 问题与展望

随着对肠道菌群本质不断的揭示与探索,越来越发现其与中医药理论之间的紧密联系,正如肠道菌群的平衡与“脾为之卫”功能的发挥互为因果对人体的健康发挥至关重要的作用。如何运用中医学理论来研究肠道微生态,发掘调节肠道菌群的新方法,以及如何借助肠道菌群探讨中医药认识疾病、治疗疾病的本质值得深思。中医学的辨证论治思想能否为尚处于初期阶段的精准微生物组调节提供借鉴?不同的菌群结构与中医证型有何相关性,可否指导中医不同证型动物模型的建立,进而应用于中医药疗效评价?这或许可以为中医学的继承与创新提供新思路。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 汪运富,迟华基.论“脾主为卫”[J].山东中医药大学学报,2001,25(03):209-214.
- [2] 《古汉语常用字字典》编写组编.古汉语常用字字典

- [M].第4版.北京:商务印书馆,2005:398
- [3] 明·张景岳.类经[M].北京:中国中医药出版社,1997:44.
- [4] Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota[J]. Nature, 2018, 555(7695): 210-215.
- [5] 郭兆苹.论“脾主卫气”及其与消化系统疾病的关系[D].济南:山东中医药大学,2015.
- [6] Xu W, Luo Z, Alekseyenko AV, et al. Distinct systemic microbiome and microbial translocation are associated with plasma level of anti-CD4 autoantibody in HIV infection[J]. Sci Rep, 2018, 8: 12863, 1-12.
- [7] 吴秀,周联,罗霞,等.四君子汤多糖对脾虚小鼠肠道菌群及免疫功能的影响[J].中药药理与临床,2014,30(2):12-14.
- [8] Zhou SS, Xu J, He Z, et al. Gut microbiota-involved mechanisms in enhancing systemic exposure of ginsenosides by coexisting polysaccharides in ginseng decoction[J]. Sci Rep, 2016, 6: 22474, 1-13.
- [9] Lin Z, Ye W, Zu X, et al. Integrative metabolic and microbial profiling on patients with Spleen-yang-deficiency syndrome[J]. Sci Rep, 2018, 8: 6619, 1-11.
- [10] 马军宏,于向阳,张楠,等.四君子汤对肠道结构和功能影响研究进展[J].中国中西医结合外科杂志,2015,21(3):328-330.
- [11] 董开忠,高永盛,秦宁恩加,等.参苓白术散对抗生素引起肠道菌群失调小鼠的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(1):154-157.
- [12] Tong X, Xu J, Lian F. Structural alteration of gut microbiota during the amelioration of human type 2 diabetes with hyperlipidemia by Metformin and a traditional Chinese herbal formula: a multicenter, randomized, open label clinical trial[J]. Microbiology, 2018, 9(3): e02392-17, 1-12.
- [13] 王昊,孙宏伟,马贤德,等.不同产地人参对脾虚小鼠细胞免疫功能影响的研究[J].中华中医药学刊,2011,29(2):377-379.
- [14] Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes[J]. Science, 2018, 359(6380): 1151-1156.
- [15] Stephens RW, Arhire L, Covasa M. Gut microbiota: From microorganisms to metabolic organ influencing obesity[J]. Obesity, 2018, 26(5): 801-809.
- [16] Kang DJ, Hylemon PB, Gillevet PM, et al. Gut microbial composition can differentially regulate bile acid synthesis in humanized mice[J]. Hepatol Commun, 2017, 1(1): 61-70.
- [17] Meisel M, Hinterleitner R, Pacis A, et al. Microbial sig-

- nals drive pre-leukaemic myeloproliferation in a Tet2-deficient host [J]. *Nature*, 2018, 557(7706): 580–584.
- [18] Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk [J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111–124.
- [19] Groen RN, De NC, Nieuwdorp M, et al. Gut microbiota, metabolism and psychopathology: A critical review and novel perspectives [J]. *Crit Rev Cl Lab Sci*, 2018, 55(4): 283–293.
- [20] 徐景藩主编. 徐景藩脾胃病临证经验集粹 [M]. 北京: 科学出版社, 2010: 4.
- [21] Van TDM, Harmsen H, Bootsma H, et al. Reduced salivary secretion contributes more to changes in the oral microbiome of patients with primary Sjögren's syndrome than underlying disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(10): 1542–1544.
- [22] Teng F, Yang F, Huang S, et al. Prediction of early childhood caries via spatial-temporal variations of oral microbiota [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 18(3): 296–306.
- [23] Hu X, Qian Z, Hong H, et al. Changes in the salivary microbiota of oral leukoplakia and oral cancer [J]. *Oral Oncology*, 2016, 56(5): e6–e8.
- [24] Gao L. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 488–500.
- [25] Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota [J]. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(1): 35–36.
- [26] Trompette A, Gollwitzer ES, Pattaroni C, et al. Dietary fiber confers protection against flu by shaping Ly6c⁺ patrolling monocyte hematopoiesis and CD8⁺ T cell metabolism [J]. *Immunity*, 2018, 48(5): 992–1005.
- [27] Ng QX, Peters C, Cyx H, et al. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms [J]. *J Affective Disord*, 2017, 228(11): 13–19.
- [28] Su ZH, Li SQ, Zou GA, et al. Urinary metabonomics study of anti-depressive effect of Chaihu-Shu-Gan-San on an experimental model of depression induced by chronic variable stress in rats [J]. *J Pharmac Biomed Analysis*, 2011, 55(3): 533–539.
- [29] Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A, et al. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 47(2): 1–11.
- [30] Chakradhar S. A curious connection: Teasing apart the link between gut microbes and lung disease [J]. *Nat Med*, 2017, 23(4): 402–404.
- [31] 辜沅, 舒青龙. 基于肠道微生态的参苓白术散药理研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(3): 674–676.
- [32] 李文怡. 基于“肺与大肠相表里”理论运用通腑法治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [33] 司原成, 苗维纳, 何嘉悦, 等. 基于“脑—肠—菌”轴探讨健脾益气针法对肥胖鼠肠道菌群及 TLR4 的调控机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(10): 4457–4460.
- [34] 牛晓曼, 李海昌, 邵铁娟. 从肠道菌群失调探讨抑郁症从脾论治的机理 [J]. *江西中医药大学学报*, 2016, 28(1): 1–3.
- [35] Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients [J]. *Science*, 2018, 359(6371): 104–108.
- [36] Freedberg DE, Zhou MJ, Cohen ME, et al. Pathogen colonization of the gastrointestinal microbiome at intensive care unit admission and risk for subsequent death or infection [J]. *Intens Care Med*, 2018, 44(8): 1–9.
- [37] Nakatsu G, Zhou H, Wu W, et al. Alterations in enteric virome associate with colorectal cancer and survival outcomes [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(2): 529–541.
- [38] 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.

(收稿: 2018-12-22 在线: 2019-11-04)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶