

本文引用:黄念文,王彬,王继升,赵琦,冯隽龙,孙龙吉,李海松.论肠道菌群是补肾活血法治疗慢性前列腺炎的重要靶点[J].湖南中医药大学学报,2023,43(3):565-570.

论肠道菌群是补肾活血法治疗慢性前列腺炎的重要靶点

黄念文,王彬,王继升,赵琦,冯隽龙,孙龙吉,李海松*
北京中医药大学东直门医院

[摘要]慢性前列腺炎(chronic prostatitis, CP)的病因较为复杂,随着高通量测序技术的发展,发现肠道菌群紊乱可能是CP发病的一个重要因素,故肠道菌群可作为防治CP的靶点。中医学认为肾虚血瘀为CP的核心病机,且补肾活血类中药可改善CP的临床症状,在调节肠道菌群紊乱方面亦有着独特的优势,这或许是补肾活血法有效治疗CP的科学机制之一。基于此,从肠道菌群角度出发,通过阐述肠道菌群对CP发病的影响,结合肾虚血瘀与肠道菌群的内在联系及补肾活血类中药对肠道菌群的调节作用,推测补肾活血类中药通过调节肠道菌群治疗CP的机制可能与改善异常心理情绪、抑制炎症因子释放及增加代谢产物丙酸的含量等相关。由此,提出肠道菌群为补肾活血法治疗CP的重要靶点,或可成为未来CP中药研究的新方向。

[关键词]慢性前列腺炎;肠道菌群;补肾活血;中医药;治疗靶点

[中图分类号]R277.5 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.03.028

Intestinal flora is an important target to treat chronic prostatitis by tonifying the kidney and activating blood circulation

HUANG Nianwen, WANG Bin, WANG Jisheng, ZHAO Qi, FENG Juanlong, SUN Longji, Li Haisong*
Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine

[Abstract] The etiology of chronic prostatitis (CP) complex. With the development of high-throughput sequencing technology, the disorder of intestinal flora may be an important factor in the pathogenesis of CP. Therefore, the intestinal flora can be the target of CP prevention and treatment. In Chinese medicine, kidney deficiency and blood stasis is believed to be the core pathogenesis of CP; tonifying the kidney and activating blood circulation can relieve clinical symptoms, and it has unique advantages in regulating the disorder of intestinal flora, which may be one of the scientific mechanisms for treating CP effectively by tonifying the kidney and activating blood circulation. Therefore, from the perspective of intestinal flora, the effects of intestinal flora on the pathogenesis has been elaborated, the regulatory effect of Chinese medicine for tonifying the kidney and activating blood circulation on intestinal flora has been discussed based on the internal relationship between kidney deficiency and blood stasis. This paper speculates that Chinese medicine tonifies the kidney and activates blood circulation to treat CP by regulating intestinal flora and the mechanism may be related to improving abnormal psychological mood, inhibiting the release of inflammatory factors, and increasing the metabolite content of propionic acid. Therefore, intestinal flora is an important target for CP by invigorating the kidney and activating blood circulation, and it may be the

[收稿日期]2022-11-17

[基金项目]中华中医药学会青年求实项目(2021-QNQS-03);中国博士后创新人才支持计划项目(BX20220047)。

[第一作者]黄念文,男,博士研究生,研究方向:泌尿男科疾病治疗与预防。

[通信作者]*李海松,男,博士,主任医师,博士研究生导师,E-mail:lihs396@sina.com。

new direction for studying the treatment of CP with Chinese medicine in the future.

[**Keywords**] chronic prostatitis; intestinal flora; tonifying the kidney and activating blood circulation; Chinese medicine; treatment target

慢性前列腺炎(chronic prostatitis, CP)为成年男性的常见疾病,是以膀胱生殖区疼痛和排尿刺激症状为主要表现的临床综合征^[1]。有资料调查显示,大约有 50%的男性在一生中的某个时期会受到前列腺炎的影响^[2],而在国内报道 CP 的患病率为 6.0%~32.9%^[3]。虽然 CP 不是一种直接威胁生命的疾病,但病程迁延,反复发作,严重影响患者身心健康及生活质量,且其庞大的患者人群会给公共卫生事业造成巨大的经济负担,因此,CP 的防治已成为国家亟须解决的社会问题。

中医学认为前列腺属于奇恒之腑,生理上以通为用,病理上表现为易虚易瘀^[4],故诸医家多采用补肾活血法治疗 CP,疗效显著,然其作用机制尚未完全阐明。近年来,多学科合作,从不同角度和层次去探索 CP 的发病机制,发现肠道菌群在 CP 的发病机制中扮演着重要角色^[5],肠道菌群作为一种对 CP 防治的新靶点越来越受到重视。故本文以肠道菌群为切入点,通过探讨补肾活血类中药对 CP 的防治机制,并提出肠道菌群为补肾活血法治疗 CP 的重要靶点,以期为临床治疗 CP 提供新的思路。

1 肾虚血瘀为 CP 的核心病机

1.1 肾虚为 CP 发病之本

《灵枢·经筋》曰:“足少阴之筋,起于小指之下……而上循阴股,结于阴器。”肾主阴器,开窍于前阴,故肾与前列腺的关系非常密切。《诸病源候论·虚劳小便白浊候》对此亦有阐明:“劳伤于肾,肾气虚冷故也。肾主水而开窍在阴,阴为溲便之道。胞冷肾损,故小便白而浊也。”肾气虚损,固摄无权,精关不固,不能闭藏,故有白浊而下,发为本病。《医学心悟·赤白浊》对“浊”进行了解释:“浊之因有二种,一由肾虚败精流注,一由湿热渗入膀胱。”本病初起多因湿热毒邪蕴结下焦,逆犯精室,机体正气不足,由实转虚,虚实夹杂,久治不愈。因此,徐福松认为肾虚为 CP 发病之根本^[6]。

1.2 血瘀为 CP 发病之变

从病理上看,CP 的主要病理改变为腺管的阻

塞、炎症细胞浸润及腺叶增生等^[7]。局部的炎症反应可使分泌物堆积,导致引流不畅,以致腺管及腺泡梗阻加重,从而又加重了疾病的症状,以上的病理变化与中医学的“瘀”十分相似。从解剖学上看,前列腺局部供血动脉多且相对粗大,但回流静脉相对细小且迂曲缠绕,容易形成瘀血,符合奇恒之腑“易滞、易瘀”的病理特点^[8]。从临床表现上看,大部分患者因病情反复,奔走求医而致情志不畅,肝气郁结,气不行则血瘀。中医学认为“不通则痛”,故临床上可见 CP 患者常伴有射精痛、会阴部胀痛等疼痛症状。基于以上病机的认识,诸医家在临床上多以补肾活血法治疗 CP^[9]。

2 肠道菌群对 CP 的影响

2.1 毗邻器官之间互相作用

泌尿生殖系统不是无菌的,在尿道、膀胱及前列腺等多个部位存在着人体微生物组^[10]。PORTER 等^[11]研究表明,除了前列腺本身的菌群外,泌尿道微生物及胃肠道微生物都参与了 CP 的发生。虽然没有直接证据表明肠道微生物可以直接从肠道进入前列腺,但由于前列腺解剖位置上毗邻肠道,毗邻器官之间存在“直接浸润”的可能性很大。前列腺活检标本通过电子显微镜检测到前列腺上皮基底膜上的间隙,其大小解释了肠道菌群能够渗入前列腺的原因^[12]。大肠埃希菌、肠球菌等菌种不仅是肠道条件致病菌^[13],同样是慢性细菌性前列腺炎的主要病原体。在前列腺炎患者病原体中,50%~80%为大肠埃希菌^[14]。因此,可以推测由于毗邻器官之间的浸润作用,肠道菌群出现失调时,条件致病菌便具有侵袭性、有害性,可通过前列腺上皮基底膜上的间隙进入前列腺,从而引起疾病的发生。另外肠道菌群紊乱亦可间接影响前列腺疾病,如肠道菌群失调会影响胃肠动力,进而导致便秘,而粪便压迫前列腺体,引起腺管管腔狭窄,继而出现前列腺液引流不畅,腺管肿胀、阻塞,进一步诱发前列腺发生炎症。

2.2 异常心理情绪是肠道菌群紊乱引起 CP 的潜在途径

CP 除了躯体症状以外,还常伴有抑郁、焦虑等

异常心理情绪^[15]。事实上,与一般男性人群相比,抑郁症状在 CP 患者中更常见^[16]。异常心理情绪与 CP 两者互为因果,相互影响。目前,虽还不清楚精神心理改变是 CP 的直接病因,还是继发表现,但消除精神心理因素可使 CP 患者症状减轻或者痊愈,故临床上常用度洛西汀、舍曲林等抗抑郁药治疗 CP^[17]。随着高通量测序技术的发展,发现肠道菌群与抑郁症的发生存在密切相关性。肠道菌群有“第二大脑”之称^[18],肠道菌群紊乱能通过“微生物-肠-脑轴”与大脑进行双向信息交流,从而直接或间接导致抑郁症、焦虑症等精神疾病的发生^[19]。研究发现,抑郁症患者肠道菌群的丰度相较于健康人明显降低,且将抑郁症患者粪便中的菌群移植到无菌大鼠肠道内,会诱导大鼠出现抑郁样行为^[20]。实验性自身免疫性前列腺炎(experimental autoimmune prostatitis, EAP)诱导小鼠肠道微生物群组成异常,可能导致该小鼠抑郁症的发展^[21]。综上所述,肠道菌群紊乱可诱发抑郁症、焦虑症等精神疾病,以至可能影响 CP 的发展,这或许是肠道菌群影响 CP 的一个潜在途径。

2.3 丙酸代谢减少是肠道菌群紊乱引起 CP 的重要机制

研究表明,免疫失衡在 CP 发病机制中起着至关重要的作用^[22]。因此,CP 也被认为是一种器官特异性自身免疫性疾病,其中,与辅助性 T 细胞 17(helper T cell 17, Th17 细胞)/调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg 细胞)比例失衡关系较为密切^[23]。Th17 细胞是 CD4⁺T 细胞分化的一个亚型,以细胞因子白介素-17(interleukin-17, IL-17)的释放为特征。研究发现,CP 动物模型分泌 IL-17 的 Th17 细胞显著增多,抑制 IL-17 功能后可以缓解 CP 疼痛症状,表明 IL-17 可以诱导 CP 的发生发展^[24]。而 Treg 细胞为 CD4⁺T 细胞的另一个亚群,有利于维持免疫耐受的免疫抑制细胞,通过分泌转化生长因子- β 、白介素-10 等抑制性细胞因子来调控机体免疫反应^[25]。研究表明,Treg 细胞的消除会增加 CP 模型小鼠的易感性,且可加重自身免疫反应程度^[26]。研究发现,EAP 模型小鼠存在 Th17 细胞/Treg 细胞比例失衡,且与正常小鼠在肠道菌群及其代谢产物的多样性和丰度方面明显不同,其中,EAP 模型小鼠中代谢产物丙酸(一种短链脂肪酸)的含量明显降低,补充丙

酸可降低 EAP 小鼠的前列腺炎症及盆腔疼痛,并纠正体内外 Th17 细胞/Treg 细胞分化的不平衡^[27]。因此,肠道菌群紊乱导致其代谢产物丙酸减少,从而影响 Th17 细胞/Treg 细胞比例失衡,最终可能会诱导 CP 的发生。

3 肾虚血瘀与肠道菌群的内在联系

3.1 肾虚与肠道菌群

正虚乃疾病发生之本,正如《素问·刺法论》所言:“正气存内,邪不可干”。正气的产生从物质上根源于先天,即根于肾气,同时又需要后天补充。因此,肾气的盛衰决定着正气的强弱。结合现代中西医理论,正邪相争的过程其实就是免疫反应过程,正气盛衰决定疾病的转归。在肠道免疫系统中,肠道菌群可通过与病原体竞争营养、分泌代谢物等途径来建立免疫屏障,进而抵御病原体入侵^[28]。若肠道菌群出现紊乱,肠道免疫稳态无法维持,机体免疫力下降,则无法抵御外邪。

3.2 血瘀与肠道菌群

研究显示,中医的“血瘀”证与现代医学中血流动力学改变具有高度相关性^[29]。肠道菌群可将肉类、鱼类和鸡蛋等食物中的胆碱、肉碱转化为三甲胺^[30],而三甲胺在肝脏被合成为氧化三甲胺。氧化三甲胺可存在于心脏、肾脏中,参与激活血小板聚集、促进泡沫细胞形成等生化过程,从而改变机体血流动力学^[31]。此外,肠道菌群代谢产物短链脂肪酸可结合其位于肾脏的 GPR41 和 Olfr78 受体^[32],介导肾素分泌,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,参与机体血压调控。

4 补肾活血类中药对肠道菌群的调节作用

4.1 补肾类中药对肠道菌群的调节

枸杞子补肾益精,枸杞多糖可以促进肠道菌群紊乱模型小鼠肠道中双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌的生长^[33]。菟丝子平补阴阳,益精填髓,实验表明,菟丝子可以扶植慢性腹泻小鼠肠道中乳酸杆菌及双歧杆菌繁殖,同时修复肠黏膜损伤^[34]。巴戟天补肾助阳,巴戟天低聚果糖可降低应激模型大鼠肠道中大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等致病菌的丰度^[35]。此外,益智仁、熟地黄、何首乌等补肾药均能显著促进嗜

酸乳杆菌的繁殖^[36]。右归丸有温补肾阳,填精益髓之功效,研究发现,右归丸可降低肾阳虚模型大鼠中致病菌脱硫弧菌水平,调节肠道微生物代谢紊乱^[37]。四神丸有温补脾肾之效。研究表明,四神丸可通过促进肠上皮增生、改善肠道免疫炎症反应等多种途径保护肠黏膜^[38]。

4.2 活血类中药对肠道菌群的调节

当归补血活血,当归水提取物对小鼠肠道菌群具有一定的调节作用^[39],主要表现为上调乳杆菌属、拟普雷沃菌属等有益菌的丰度。川芎活血化瘀,川芎提取物可以明显降低厚壁菌数量,升高拟杆菌门数量,进而改善肠道菌群结构,恢复肠道菌群平衡^[40]。丹参活血祛瘀,研究发现,丹参可通过促进乳酸杆菌属、梭菌属等的生长,使肠道内短链脂肪酸含量上升,以调节糖尿病肾病大鼠肠道微生物群平衡^[41]。三七化痰活血,三七提取物可以有效改善肠道菌群多样性和菌群结构,减少内毒素的产生^[42]。鳖甲煎丸有活血化瘀、软坚散结之功,研究发现,鳖甲煎丸可改善非酒精性脂肪肝模型大鼠肠道菌群紊乱,降低肠道通透性及修复肠道屏障功能^[43]。

5 补肾活血类中药通过调节肠道菌群治疗 CP 可能的机制

肠道微生态是一个极其复杂的生态系统,各种微生物之间又存在错综复杂的联系。目前的研究基本以肠道菌群作为一个整体去探讨对 CP 的影响,并未有更多证据去阐明特定的微生物在 CP 发病的作用。笔者结合肠道菌群与 CP 相关文献研究,推测补肾活血类中药通过干预肠道菌群治疗 CP 的机制主要有以下几个方面。

5.1 改善不良情绪,减轻心理应激对 CP 的影响

精神心理因素与 CP 发病紧密相关^[44],焦虑、抑郁、紧张等异常情绪是导致 CP 患者病情加重的主要因素之一,因此,改善患者的异常情绪在治疗 CP 的过程中十分必要。导致不良情绪的出现虽有诸多因素,然肠道菌群紊乱是一个不可忽略的诱因。研究发现,肠道菌群失调可通过炎症反应、单胺类神经递质失衡及脑源性神经营养因子失衡机制等多种机制引起异常心理情绪的发生^[45],调节机体肠道菌群

失调可改善精神心理疾病的症状。目前,临床上已采用益生菌治疗法和粪便微生物移植法治疗抑郁症,且取得了一定成效^[46]。补肾活血类中药可有效增加乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌的数量及种类,从而减少机体异常心理情绪的出现或者改善抑郁症、焦虑症等精神类疾病的症状,以此减轻心理应激对 CP 的影响。

5.2 抑制炎症因子释放,缓解前列腺局部炎症反应

临床研究表明,降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症因子水平,可有效缓解 CP 患者局部疼痛症状^[47]。解毒活血汤具有活血化瘀之功效,严张仁等^[48]研究发现,解毒活血汤可通过调控 CP 模型大鼠肠道菌群中普氏菌属与拟杆菌属的比例,调节肠道菌群结构组成及种类,以抑制 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的表达,减轻大鼠前列腺组织炎症反应。滋肾丸有补肾滋阴之功效,研究表明,滋肾丸对前列腺炎模型大鼠有显著的疗效,其作用机制可能与恢复肠道菌群多样性和菌群结构,降低 TNF- α 、环氧合酶-2、白三烯 B4 等细胞因子水平相关^[49]。因此,补肾活血类中药可通过恢复前列腺炎模型大鼠肠道菌群的稳态,以抑制 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的释放,缓解前列腺局部炎症反应。

5.3 增加代谢产物丙酸的含量,调节 Th17 细胞和 Treg 细胞平衡

自身免疫因素在 CP 的发生发展过程发挥着至关重要的作用,其中,与 Th17 细胞/Treg 细胞比例失衡较为密切^[23]。而肠道作为人体最大的免疫器官,肠道菌群与肠道淋巴组织共同作用,发挥免疫调节功能。若由于某种原因,肠道菌群出现紊乱,则可能导致其代谢产物的种类及含量出现变化,从而影响相关疾病的进展。丙酸为肠道菌群代谢产物,是一类有效的免疫调节介质,具有调节肠道和外周 Th17 细胞和 Treg 细胞分化的能力^[50],且补充丙酸可有效减轻前列腺炎模型小鼠的盆腔疼痛^[27]。研究发现,补肾类中药可改善肠道菌群失调,从而增加肠道内丙酸的含量^[51]。因此,补肾活血类中药可通过调节肠道菌群紊乱,增加代谢产物丙酸的含量,调节 Th17 细胞和 Treg 细胞的比例,最终改善 CP 的临床症状。

6 结语

肠道菌群失调在 CP 的发生发展中具有重要作用,已成为 CP 中西医结合防治研究的热点。中医学认为肾虚血瘀为 CP 的核心病机,故临床上多以补肾活血法治疗 CP,疗效显著,但其作用机制尚未完全阐明。而补肾活血类药物可通过多靶点、多通路、多层次调节肠道菌群平衡,进而起到治疗 CP 的临床效果,其机制或与改善异常心理情绪、抑制炎症因子释放及增加代谢产物丙酸的含量等相关。基于此,提出肠道菌群为补肾活血法治疗 CP 的重要靶点。

补肾活血法、肠道菌群、CP 三者紧密相连,而肠道菌群就是 CP 与补肾活血法之间的重要桥梁。采用补肾活血法治疗 CP 既有中医理论的支持,也有现代医学相关研究的佐证,值得进一步推广与研究。中医学的发展,需要借鉴现代医学的成果,进一步来解释中医学的理论,并加以补充及创新。因此,希望未来有更多的临床数据及动物实验去揭示补肾活血法、肠道菌群、CP 三者之间的奥秘,基于中医学理论,以肠道菌群为靶点,开发中药新药研究,并将其早日转化于临床应用中,为 CP 的治疗提供新的解决方案。

参考文献

- [1] 王丹丹,孙大林,金保方.慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征发病机制的研究进展[J].中华泌尿外科杂志,2021,42(10):797-800.
- [2] KRIEGER J N, RILEY D E, CHEAH P Y, et al. Epidemiology of prostatitis: New evidence for a world-wide problem[J]. World Journal of Urology, 2003, 21(2): 70-74.
- [3] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组.中成药治疗慢性前列腺炎临床应用指南(2021年)[J].中国中西医结合杂志,2022,42(6):653-659.
- [4] 徐洪胜,李海松,王世楨,等.李海松教授从瘀、虚论治慢性前列腺炎经验[J].陕西中医,2022,43(10):1445-1448.
- [5] 王 帅.慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征患者肠道菌群特征的研究[D].济南:山东大学,2020.
- [6] 孙志兴,黄 健,周玉春,等.徐福松从脏腑辨治男科疾病经验[J].湖南中医杂志,2021,37(9):41-43.
- [7] LEOVICI A, CSUTAK C, POPA P, et al. Magnetic resonance imaging characteristics of chronic prostatitis in patients under the age of 50: Is it more than the eye can see[J]. Acta Radiologica, 2022, 63(6): 839-846.
- [8] 郑 涵,鲁明源.基于三分法解读奇恒之腑的生理意义[J].中华中医药杂志,2021,36(6):3294-3297.
- [9] 赵 凡,李海松,张春和,等.基于肾虚血瘀理论探讨补肾活血法在男科疾病中的运用及展望[J].中华中医药杂志,2022,37(2):605-611.
- [10] 孔祥斌,董治龙,王志平.人体微生物组与慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征相关研究进展[J].中华男科学杂志,2022,28(3): 243-246.
- [11] PORTER C M, SHRESTHA E, PEIFFER L B, et al. The microbiome in prostate inflammation and prostate cancer [J]. Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 2018, 21(3): 345-354.
- [12] STOVUN S V, GOMBERG M A, BRAGINA E E, et al. Role of prostatic epithelium basement membrane incompetence in the pathogenesis of chronic prostatitis[J]. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2012, 152(4): 494-496.
- [13] KHORSAND B, ASADZADEH AGHDAEI H, NAZEMALHOSSEINI-MOJARAD E, et al. Overrepresentation of Enterobacteriaceae and Escherichia coli is the major gut microbiome signature in Crohn's disease and ulcerative colitis; a comprehensive metagenomic analysis of IBDMDDB datasets[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022, 12: 1-11.
- [14] ACOSTA H, SADAHIRA T, SEKITO T, et al. Post-prostate biopsy acute bacterial prostatitis and screening cultures using selective media: An overview[J]. International Journal of Urology, 2022, 29(6): 486-493.
- [15] 罗 成,关永晖,张银海,等.立体化治疗方案对慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征患者症状改善及心理状态的影响[J].疑难病杂志,2022,21(4):410-414.
- [16] 李 健,祁 娜.慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征患者的心理弹性及其影响因素分析[J].中国性科学,2022,31(12):60-63.
- [17] 张晨昉.度洛西汀与舍曲林治疗老年抑郁症的效果与安全性比较[J].临床合理用药杂志,2021,14(11):66-67.
- [18] FARSHBAFNADI M, AGAH E, REZAEI N. The second brain: The connection between gut microbiota composition and multiple sclerosis[J]. Journal of Neuroimmunology, 2021, 360: 1-8.
- [19] 袁霞红,刘 林.肠道菌群调节抑郁症机制及中医药防治研究进展[J].中华中医药学刊,2022,40(9):167-170.
- [20] LIANG J J, ZHAO Y M, XI Y, et al. Association between depression, anxiety symptoms and gut microbiota in Chinese elderly with functional constipation[J]. Nutrients, 2022, 14(23): 5013.
- [21] DU H X, LIU Y, ZHANG L G, et al. Abnormal gut microbiota composition is associated with experimental autoimmune prostatitis-induced depressive-like behaviors in mice[J]. The Prostate, 2020, 80(9): 663-673.
- [22] 李之豪,韩文均,陈跃来.固有免疫在慢性前列腺炎/慢性盆腔疼

- 痛综合征发病机制中的作用研究进展[J].中华男科学杂志, 2022,28(4):344-348.
- [23] 买鹏宇,朱 闽,彭 杰,等.基于 Th17/Treg 平衡探讨构建自身免疫性前列腺炎湿热证病证结合小鼠模型[J].中华中医药杂志, 2022,37(1):124-129.
- [24] 虞勤舟,刘 伟,苏 阳,等.CP/CPSP 模型大鼠 Th1、Th17 细胞 L5-S2 脊髓浸润及其中枢敏化机制研究[J].中华男科学杂志, 2021,27(5):403-409.
- [25] 钟 辛,李燕华.T 淋巴细胞免疫应答在缺血性脑卒中的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(10):1118-1120.
- [26] LIU Y, ZHANG Y, ZHANG M, et al. Activated autophagy restored the impaired frequency and function of regulatory T cells in chronic prostatitis[J]. *The Prostate*, 2021, 81(1): 29-40.
- [27] DU H X, YUE S Y, NIU D, et al. Gut microflora modulates Th17/treg cell differentiation in experimental autoimmune prostatitis via the short-chain fatty acid propionate[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 1-15.
- [28] 王仲园,龚剑峰.肠道菌群与免疫相关疾病[J].中华胃肠外科杂志, 2022,25(9):777-783.
- [29] 褚剑锋.寒凝血瘀成因及病理[J].中国中西医结合杂志,2022,42(6):669-671.
- [30] 潘晓俊,陈德昌.肠道微生态与血流动力学[J].协和医学杂志, 2022,13(6):936-941.
- [31] JONSSON A L, BÄCKHED F. Role of gut microbiota in atherosclerosis[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2017, 14(2): 79-87.
- [32] 杨泽俊,王田田,尚宏伟,等.肠道菌群代谢产物与脑-肠-骨髓轴在高血压调节中的作用[J].国际心血管病杂志,2021,48(1):17-21.
- [33] XIA H, ZHOU B J, SUI J, et al. Lycium barbarum polysaccharide regulates the lipid metabolism and alters gut microbiota in high-fat diet induced obese mice[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19 (19): 12093.
- [34] 雷 伟,黄彩虹,任贺庄,等.菟丝子对幼龄大鼠慢性腹泻中肠道炎症、肠道菌群及肠黏膜微观结构变化的影响[J].实用药物与临床,2021,24(10):871-875.
- [35] CHI L D, KHAN I, LIN Z B, et al. Fructo-oligosaccharides from *Morinda officinalis* remodeled gut microbiota and alleviated depression features in a stress rat model[J]. *Phytomedicine*, 2020, 67: 1-12.
- [36] 叶清清,王雅茹,方伟彬,等.8 味中药对肠道特征菌的调节作用研究[J].广东药学院学报,2016,32(3):291-294.
- [37] WANG Y Y, SHI C L, YU W D, et al. Efficacy of Yougui pill combined with Buzhong Yiqi Decoction in alleviating the sexual dysfunction in female rats through modulation of the gut microbiota[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2022, 60(1): 46-55.
- [38] 金 晶,蒋青青,吴甜甜,等.四神丸对肠道黏膜屏障作用机制的研究进展[J].中药新药与临床药理,2020,31(7):874-878.
- [39] 郝莉雨,李宗源,孙建辉,等.当归水提取物补血、调节肠道菌群作用研究[J].世界中医药,2022,17(7):900-905,911.
- [40] 王佳丽,修成奎,杨 静,等.人参三七川芎提取物对高糖高脂诱导血管衰老小鼠肠道菌群的影响[J].中国中药杂志,2020,45(12): 2938-2946.
- [41] 蔡红蝶,宿树兰,郭建明,等.丹参对糖尿病肾损伤大鼠肠道菌群多样性的影响[J].中国中药杂志,2021,46(2):426-435.
- [42] 麦文顶,黄志敏,唐 宇,等.三七注射液对慢性肾衰竭大鼠肠道菌群多样性结构的影响研究[J].现代中西医结合杂志,2022,31(2): 147-152,167.
- [43] 邱邦东,臧 月,王 生,等.鳖甲煎丸改善肠道菌群失调治疗大鼠非酒精性脂肪肝的机制探讨[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(4):145-151.
- [44] 龙向前,黄 杰.瘀热型慢性前列腺炎与心理性因素及性功能的相关性[J].中国临床研究,2022,35(1):92-96.
- [45] 武强强,王德华,张学英,等.肠道菌群影响宿主的中枢神经系统和精神性疾病的研究进展[J].生理科学进展,2022,53(5):396-400.
- [46] 林志亮,路聚保,陈启仪,等.肠道菌群移植联合营养支持治疗和心里干预对“同济四联征”的临床疗效分析[J].中华胃肠外科杂志,2022,25(9):784-791.
- [47] 杜宏宏,刘 凯.生物电刺激联合前列安栓治疗对慢性前列腺炎患者 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平的影响[J].检验医学与临床, 2021,18(14):2034-2037.
- [48] 严张仁,胡香君,王万春,等.解毒活血汤调控肠道菌群干预慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征的机制研究[J].时珍国医国药, 2022,33(11):2622-2626.
- [49] 张春玲,范顺明,李 星,等.知母黄柏盐制前后组成滋肾丸对慢性前列腺炎及肠道菌群的对比研究[J].中药药理与临床,2021,37(1):34-40.
- [50] HAASE S, MÄURER J, DUSCHA A, et al. Propionic acid rescues high-fat diet enhanced immunopathology in autoimmunity via effects on Th17 responses[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 701626.
- [51] JU C G, ZHU L, WANG W, et al. *Cornus officinalis* prior and post-processing: Regulatory effects on intestinal flora of diabetic nephropathy rats[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 1039711.

(本文编辑 黎志清)