

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2021.01.002

肠道菌群与肝纤维化的相关性^{*}

齐 硕 综述 毕研蒙[△] 审校
(济宁医学院中西医结合学院, 济宁 272067)

摘 要 目前,肠道微生态已成为当今研究热点之一,肠道菌群的变化对机体生理功能的影响至关重要。肝纤维化是各种慢性肝病向肝纤维化发展过程中的关键步骤和影响慢性肝病预后的重要环节。肠道菌群的微生态平衡与失调影响肝纤维化过程的发展。同样,在肝纤维化发展过程中,肠道菌群也发生不同程度的改变。本文主要介绍肠道微生态平衡与失衡、肠道菌群参与肝纤维化的过程、“肠-肝轴”与肝纤维化的关系。

关键词 肠道菌群;微生态平衡;肝纤维化;“肠-肝轴”;Toll 样受体

中图分类号:R575.2 **文献标识码**:B **文章编号**:1000-9760(2020)10-005-04

The relationship between intestinal flora and hepatic fibrosis

QI Shuo, BI Yanmeng[△]

(College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: In recent years, intestinal microecology has become one of the current research hotspots, and the change of intestinal flora has an important influence on the physiological functions of the body. Hepatic fibrosis is a key step in the development of various chronic liver diseases to liver fibrosis and an important link that affects the prognosis of chronic liver diseases. The imbalance of the microecological balance of the intestinal flora will affect the development of liver fibrosis. Similarly, the pathological process of hepatic fibrosis can lead to varying degrees of changes in the intestinal flora. This article mainly summarizes the intestinal microecological balance and imbalance, the involvement of intestinal flora in the process of liver fibrosis, the relationship between “gut-liver axis” and liver fibrosis.

Keywords: Intestinal flora; Microecological balance; Hepatic fibrosis; “Intestine-liver axis”; Toll-like receptors

肝纤维化是一个病理生理动态过程,由各类致病因子引发的肝内结缔组织异常增殖。肝脏与肠道在疾病发生与发展中有一定的相关性,肝同肠道间的解剖与功能联系具备一定特殊性——肝中 75% 的血液源自门静脉,内含众多营养成分以及有益菌,然也有一定的杂质与有害菌^[1]。随着肠道菌群与肝纤维化的深入研究,在慢性肝病的发展过程中发现了肠道菌群构比的改变,提示肠道菌群与肝纤维化进程存在一定的相关性,但具体详细的

影响机制仍在进一步研究中。肠道微生态改变与肝脏疾病的形成发展显著相关^[2],对肝硬化(LC)患者病情发展可能起到促进作用^[3]。肠道菌群的失调使有毒代谢产物增加,导致肝脏的炎症损伤,加重肝脏病变并促进慢性乙肝向 LC 的发展,严重影响患者预后^[4]。目前,肠道菌群已成为肝纤维化进程的研究热点之一,而肠道菌群影响肝纤维化进程的相关机制仍是当今研究的争论焦点。

1 肠道菌群的微生态与失调

1.1 微生态系统

人体胃肠道属于一类复杂、庞大的微生态系统,构成含细菌、病毒、古生菌以及真菌等,其总量约 10^{14} 个。此类正常肠道中的微生物群体有“肠道菌群”之称。健康成人主要的肠道菌群是细菌,

* [基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0447);济宁医学院中西医结合治疗脾胃病重点学科项目(济医院字[2019]18号)

△ [通信作者] 毕研蒙,男,副教授,中西医结合临床博士,研究方向为肝郁证的临床和实验研究。
E-mail: biyanmeng1984@126.com

有 55 属,种类量超过了 1 000,厌氧菌在其中占绝对优势,此类菌中主要是双歧杆菌与类杆菌。此外,肠道菌群有“第二基因组”之称,负责对 330 万个左右的基因进行编码,同时内含众多关键性遗传信息^[5]。这些菌门中,丰度最高的为拟杆菌门,厚壁菌门次之,丰度较低的为变形菌门与放线菌门^[6]。其多样性、构成同诸多因素显著相关,包括个体差异、年龄、饮食等^[7-8]。庞大的菌群生态系统也在维持着肠道的结构。肠道菌群为微生物群的关键构成之一,对肠黏膜的通透性与完整性起维持作用,肠道菌群的相对丰度改变能够使生理平衡发生变化,引发肠内外病变。肠道微生物在早期肝病肝损伤方面起到一定诱导与促进作用^[9]。

近年来,人们对益生菌功能的研究日益深入,有关益生菌对宿主的作用、益生菌调节肠道生理功能、益生菌与肠道黏膜免疫关系、益生菌在调节肠道微生态菌群平衡中的作用等方面的研究已有大量相关报道。肠道微生态系统在机体中占有重要地位,关系到人类体内正常代谢、自身免疫、血压调控、过敏反应、对抗癌症的生理功能,该微生态系统一旦失调,就会直接或间接地引起相应生理功能的改变,进而引发疾病。

1.2 肠道菌群平衡的失调

基于细菌于肠道内的数量占比,存在优势菌群、次要菌群之分。前者系肠道菌群内占多数或为较大种群密集度表现的细菌,含类杆菌属、梭菌属、优杆菌属、瘤胃球菌属以及双歧杆菌属等专性厌氧菌。此类肠道菌群对于宿主表现出一定生理活性,同整个菌群机能存在显著联系,关系到菌群对宿主的生理病理影响。后者以需氧菌(或兼性厌氧菌)为主,包括链球菌、大肠杆菌等,存在高流动性表现,具备潜在致病性。正常状态下,两种菌群保持平衡状态,共同参与人体的生理反应。当各类因素引发机体环境失衡时,会破坏肠道微生物所有菌群的生态平衡,改变上述两类肠道菌群在细菌数量、占比、种类、存活部位与生物机能。影响菌群失调的因素复杂多样,主要包括年龄、疾病、压力、饮食、生活作息。若人的精神压力长时间呈高强度状态,会降低肠道中有益菌乳酸杆菌量,反之上调大肠埃希菌此潜在优势菌量^[10]。乙肝感染可改变人体肠道菌群结构,减少慢性乙肝患者肠道菌群的多样性,使双歧杆菌、罗氏菌属及类杆菌等益生菌数量显著降低,而肠球菌、肠杆菌科细菌及酵母菌等条件致病菌显著增多^[11]。

2 肠道菌群与肝纤维化

2.1 肠道菌群失调与肝纤维化的相关性

在肝脏修复愈合期间,肝脏损伤大多并发肝纤维化,若未及时消除损伤因素,纤维化长时间存在,可演变为 LC。其病因众多,临床领域以病毒性肝炎、自身免疫性疾病、脂肪肝与酒精肝等为主。近年研究结果显示,在慢性肝病方面,肠道菌群的构成、活性与丰度见某种程度的变化^[12-15]。肝纤维化为各类病因所致肝损伤后细胞外基质(ECM)沉积(或瘢痕产生)的过程,若未获得有效控制,会演变成 LC,严重的会恶化为肝癌。临床试验发现,进展期肝纤维化患者大多合并大肠杆菌和变形杆菌量的提高表现,还有厚壁菌门的下降^[16]。

肠道菌群失调与肝纤维化的发生密切相关。肝纤维化的发生可导致肠道菌群的失调,同样,肠道菌群的失调也会加剧肝纤维化进程^[17]。随着肝脏疾病的不断增长及对慢性肝病的不断深入研究,肝纤维化的发展和肠道菌群间存在密切关系。王杏雨等^[18]研究发现益生菌治疗可提高慢性乙肝患者肠道有益菌的含量,并使条件致病菌含量下降,与此同时,患者肝功能指标(AST、ALT、TBIL)及肝纤维指标(HA、LN、PCIII、IV-C)均显著下降,肝功能得到了不同程度的改善。郑婷婷等^[19]研究发现慢性乙肝患者中拟杆菌门丰度显著高于健康人,LC 患者变形菌门丰度显著高于健康人,而普氏菌属、噬胆菌属、Blautia 属丰度相比健康人减少。Zheng 等^[20]研究发现对肝纤维化小鼠行叶绿素干预可对失衡菌群进行纠正,由此影响相关炎症途径,达成逆转肝纤维化目的。可见,肠道菌群与肝纤维化的发展显著相关^[21]。目前研究认为,肠道菌群紊乱引发肝纤维化方面,主要机制为肠道屏障机能受损,肠壁通透性上升、内毒素生成增多^[22-23]。因此,肠道菌群失调对于慢性肝病的早期诊断和预防,提供了相关指标的诊断依据,有着不可忽视的地位。

2.2 肠道菌群参与肝纤维化的过程

肝纤维化为各类病因造成慢性肝损伤而引发的一类进展性病变,表现为肝组织 ECM 的生成同降解间的平衡丧失,使得肝组织积聚众多 ECM。ECM 大多产生自激活态肝星状细胞(HSC),HSC 活化为肝纤维化的关键步骤^[24]。肝脏中诸多不同细胞信号转导途径搭建起复杂的细胞间沟通网络,共同影响肝纤维化形成与发展^[25]。肝脏是机体最

大免疫器官,其内分布着众多吞噬细胞,诸如巨噬细胞等,吞噬血液所含异物(诸如细菌等),在保护机体健康方面价值突出^[26]。不同病因的肝脏疾病对于肠道微生物环境的影响各不相同。由胆管结扎术引起的肝纤维化,早期肠道内细菌的过度生长,但肠道菌群的组成尚未受到影响。而由慢性 CCl₄ 诱导的肝纤维化仅在纤维化进展后期才影响肠细菌的组成^[27]。相关研究已证实肠道菌群参与 Toll 样受体(TLRs)相关途径调控肝纤维化,并把 TLRs 因子当作为肠道菌群调控肝纤维化的一个重要因子。

作为模式识别受体,TLRs 同样发挥着关键作用,包含 10 种类型,可对病原相关分子模式(DAMPs)加以识别,促发若干炎症活动。作为免疫系统内的关键因子,TLRs 在肠道菌群调控肝病变方面扮演着重要“媒介”角色^[28-30]。

当发生肝纤维化时,肠道菌群过度增生紊乱,同时存在肠道高渗透性与脂多糖(LPS)量提高。通过门静脉,菌群向肝内转移,被 TLR4(处于枯否细胞)识别,由此使固有免疫系统活化,诱发炎症活动,提高肝纤维化发展速度^[31]。

NF- κ B 基因转录调控因子同机体炎症、免疫活动相关,并对细胞机能具有维持作用,在各类细胞浆内大量分布。其对诸多物质的表达具调节作用,包括细胞因子、转录因子、生长因子与趋化因子等,与免疫应激、细胞周期、细胞增殖、细胞凋亡、生长分化显著相关,阻止 HSC 凋亡,促进 HSC 存活和增殖^[25]。在缺失 TLR4 的肝纤维化小鼠体内,会降低 MyD-88 与 NF- κ B 相关途径表达,缓解菌群所致炎症,逆转肝纤维化,且肝功能有所恢复。表明肠道菌群经由途径 TLR4/MyD-88/NF- κ B 使得肝纤维化加剧^[32]。

Hackstein 等^[33]提出,李斯特菌感染肝纤维化小鼠后,肝内干扰素(IFN)- β 含量增加,IL-10 生成增多,而 IL-1 β 、IL-12 及 IFN- γ 生成受抑,延缓肝纤维化。Pant 等^[34]提出,肠道菌群代谢物丁盐酸对肝癌细胞系 huh7 细胞系中 miR-22 高表达具诱导作用,后者可使 SIRT-1 表达下调。SIRT-1 低表达,经由干扰 p-AKT 途径,对肝癌细胞增生进行有效抑制,并生成 ROS,加速胱天蛋白酶(CASP)-9、CASP-3 的激活,由此加快肝癌细胞凋亡,抑制肝癌发展。

庞大的肠道菌群系统可通过 TLRs 因子、TLR4/MyD-88/NF- κ B 通路、肠道菌群代谢物参与

并加重肝纤维化进程,提示可通过抑制 TLRs 因子、TLR4/MyD-88/NF- κ B 通路及肠道菌群代谢物丁盐酸的表达对慢性肝脏疾病进行治疗和干预。

2.3 “肠-肝轴”与肝纤维化

随着“肠-肝轴”理论日益被广泛地接受和肯定,在肝脏疾病发生机制中,人们越来越重视肠道的重要性。Marshall 于 1998 年建立“肠-肝轴”概念,系肠道受伤害后,除了可伤及肠屏障机能,门静脉系统内侵入众多细菌与内毒素;同时此类内毒素可活化肝脏所含巨噬细胞等,进而产生若干炎症介质,各类细胞因子炎症介质间摄像头作用、互相影响,搭建起复杂的网络结构,由此伤及肠道黏膜与远隔器官^[35]。

基于生理学层面分析,“肠-肝轴”在肠道微生物群同肝脏联系方面发挥着关键作用^[36]。生理上肝脏同肠道间的双向互动,一方面,经由胆管,肝脏进行胆汁与其它生物活性介质的排泄,此为同肠道互动;另一方面,经由门静脉,代谢营养物质向肝脏输送,此为肠道细菌与其产物、炎症因子、内毒素也经由门静脉转运,由此导致肝脏同肠道微环境的紧密联系,由此引发病变^[37]。在肠道受损方面,肝细胞因子的主要作用机制为胆汁的肠-肝循环^[38-39],其它致因还包括经由全身血液循环移至肠道内^[39]。因此,在生理层面,肝脏同肠道连接密切,且互相作用,当发生病变时,可对诸多疾病的形成与转归产生影响。

肠道遭受打击后,肠屏障功能受损及肝脏内的巨噬细胞(Kupffer 细胞)等被内毒素激活,并释放炎症因子,构成一个复杂的网状结构,从而形成恶性循环,进一步加剧对肝脏的损伤。在干预肝纤维化的同时,也要随时关注其肠道功能,尽可能地延缓对肝纤维化的进一步加剧。

3 小结与展望

肠道菌群作为当今的研究热点,通过对有益菌的数量、菌群微生物生态系统的平衡、粪便肠道菌群 DNA、TLRs 因子、NF- κ B 相关通路、肠道菌群代谢物、肠-肝轴理论等的研究,均已证实与肝纤维化的发生和发展过程中有着重要的联系,并对慢性肝病的防治提供了新的思路和方法。但是,人体的肠道菌群如此庞大,至于肠道菌群影响肝纤维化进程的相关机制仍是当今研究的争论焦点,以及对某些具体的肠道菌群和相关分子通路处于进一步的研究状态中,相关研究人员可以对如何通过靶向调节肠

道菌群、分子通路对肝纤维进行干预进行更深入的探讨和研究。

参考文献:

- [1] Henao-Mejia J, Elinav E, Thaïss CA, et al. Role of the intestinal microbiome in liver disease[J]. J Autoimmun, 2013, 46: 66-73. DOI:10.1016/j.jaut.2013.07.001.
- [2] Hou J, Lu Y, Zhang DK. Association between intestinal dysbacteriosis and liver diseases[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(5): 1128-1132. (in Chinese). DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.044.
- [3] 唐源淋, 陈烨. 肠道菌群失衡与肝硬化分级及预后的关系[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(1): 11-15. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.01.004.
- [4] Xu D, Huang Y, Wang J. Gut microbiota modulate the immune effect against hepatitis virus infection[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015, 34(11): 2139-2147.
- [5] Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome[J]. Nature, 2012, 486(7402): 207-214. DOI: 10.1038/nature11234.
- [6] Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota[J]. Nature, 2012, 489(7415): 220-230.
- [7] Bolnick DI, Snowberg LK, Hirsch PE, et al. Individual diet has sex-dependent effects on vertebrate gut microbiota[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4500. DOI: 10.1038/ncomms5500.
- [8] Tito RY, Chaffron S, Caenepel C, et al. Population-level analysis of Blastocystis subtype prevalence and variation in the human gut microbiota[J]. Gut, 2018. pii: gutjnl-2018-316106.
- [9] Yan AW, Fouts DE, Brandl J, et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease[J]. Hepatology, 2011, 53(1): 96-105. DOI: 10.1002/hep.24018.
- [10] Lutgendorff F, Akkermans LM, Soderholm JD. The role of microbiota and probiotics in stress-induced gastro-intestinal damage[J]. Curt Mol Med, 2008, 8(4): 282-298. DOI: 10.2174/156652408784533779.
- [11] Zhao XH, Cao ZY, Sheng Y, et al. Influence of Chongcao Yigan Capsule on function of intestinal flora and chemoprevention for patients with chronic hepatitis B-induced liver fibrosis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(21): 9423-9426. DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.21.9423.
- [12] Adolph TE, Tilg H. Gut microbiota as gatekeeper of anti-tumour responses in the liver[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(10): 584-586.
- [13] Yu LX, Schwabe RF. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(9): 527-539. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.72.
- [14] Thomas H. Gut microbiota: Intestinal fungi fuel the inflammatory fire in alcoholic liver disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(7): 385. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.78.
- [15] Gong S, Lan T, Zeng L, et al. Gut microbiota mediates diurnal variation of acetaminophen induced acute liver injury in mice[J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 51-59. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.024.
- [16] Loomba R, Seguritan V, Li W, et al. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease[J]. Cell Metab, 2017, 25(5): 1054-1062. e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.001.
- [17] Zhang D, Hao XX, Xu LI, et al. Intestinal flora imbalance promotes alcohol-induced liver fibrosis by the TGFβ/smad signaling pathway in mice[J]. Oncol Lett, 2017, 14(4): 4511-4516. DOI: 10.3892/ol.2017.6762.
- [18] 王杏雨, 汪根良, 倪凯. 益生菌治疗对慢性乙肝患者肠道菌群、肝功能及肝纤维化指标水平的影响[J]. 健康研究, 2020, 40(2): 113-116, 119. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6449.2020.02.028.
- [19] 郑婷婷, 蒋珊珊, 方钟燎, 等. 慢性乙型肝炎、肝硬化和肝衰竭患者肠道菌群变化研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(6): 899-902. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2018.06.018.
- [20] Zheng H, You Y, Hua M, et al. Chlorophyllin modulates gut microbiota and inhibits intestinal inflammation to ameliorate hepatic fibrosis in mice[J]. Front Physiol, 2018, 9: 1671. DOI: 10.3389/fphys.2018.01671.
- [21] 万思哲, 朱莹. 慢性肝病发展中肠道菌群参与调控的分子机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2019, 35(8): 59-64.
- [22] Wunsch E, Marlicz W, Milkiewicz P. Probiotics in chronic liver diseases[J]. Pol Merkuri Lekarski, 2010, 29(174): 390-394.
- [23] Zhang L, Wu YN, Chen T, et al. Relationship between intestinal microbial dysbiosis and primary liver cancer[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2019, 18(2): 149-157.
- [24] Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis[J]. J Clin Invest, 2017, 127(1): 55-64.
- [25] 邓羊羊, 葛善飞, 余燕青, 等. 肝纤维化相关细胞信号转导通路及潜在治疗策略[J]. 临床肝胆病杂志. 2020, 36(5): 190-194. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.05.043.
- [26] Schwabe RF, Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death[J]. Nat Rev Gastroen-

- terol Hepatol, 2018, 15 (12) : 738-752. DOI: 10. 1038/s41575-018-0065-y.
- [27] Fouts DE, Torralba M, Nelson KE, et al. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease [J]. J Hepatol, 2012, 56 (6) : 1283-1292. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2012. 01. 019.
- [28] Porras D, Nistal E, Martinez-Florez S, et al. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation [J]. Free Radic Biol Med, 2017, 102 : 188-202.
- [29] Sawada Y, Kawaratani H, Kubo T, et al. Combining probiotics and an angiotensin-II type 1 receptor blocker has beneficial effects on hepatic fibrogenesis in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis [J]. Hepatol Res, 2019, 49 (3) : 284-295. DOI: 10. 1111/hepr. 13281.
- [30] Wu JL, Zou JY, Hu ED, et al. Sodium butyrate ameliorates S100/FCA-induced autoimmune hepatitis through regulation of intestinal tight junction and toll-like receptor 4 signaling pathway [J]. Immunol Lett, 2017, 190 : 169-176. DOI: 10. 1016/j. imlet. 2017. 08. 005.
- [31] Brenner DA, Paik YH, Schnabl B. Role of gut microbiota in liver disease [J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49 Suppl 1 : S25-7. DOI: 10. 1111/j. 1872-034X. 2012. 01088. x.
- [32] Song JJ, Yang YM, Inokuchi-Shimizu S, et al. The contribution of toll-like receptor signaling to the development of liver fibrosis and cancer in hepatocyte-specific TAK-1-deleted mice [J]. Int J Cancer, 2018, 142 (1) : 81-91. DOI: 10. 1002/ijc. 31029.
- [33] Hackstein CP, Assmus LM, Welz M, et al. Gut microbial translocation corrupts myeloid cell cell function to control bacterial infection during liver cirrhosis [J]. Gut, 2017, 66 (3) : 507-518. DOI: 10. 1136/gutjnl-2015-311224.
- [34] Pant K, Yadav AK, Gupta P, et al. Butyrate induces ROS-mediated apoptosis by modulating miR-22/SIRT-1 pathway in hepatic cancer cells [J]. Redox Biol, 2017, 12 : 340-349. DOI: 10. 1016/j. redox. 2017. 03. 006.
- [35] 张凌云, 王全楚. 肠-肝轴及其在肝损伤发病机制中的作用 [J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15 (4) : 96-97. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5069. 2012. 04. 034.
- [36] 孙智强, 李京涛, 魏海梁, 等. “肠-肝轴”对非酒精性脂肪性肝病的影响 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28 (11) : 118-121.
- [37] Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15 (7) : 397-411.
- [38] 许伟红, 刘梅, 吕志武, 等. 急性肝衰竭大鼠胃肠运动改变与肠神经元关系研究 [J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14 (1) : 3-5. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5069. 2011. 01. 002.
- [39] 杨洁, 最青. 肝衰竭与肠道屏障功能障碍 [J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13 (1) : 66-67. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5069. 2010. 01. 023.
- (收稿日期 2020-08-31)
(本文编辑: 石俊强)

(上接第 04 页)

- [18] 陈文林. 胃气的不同概念及相应内涵 [J]. 江西中医药, 2013, 44 (10) : 10-12.
- [19] 邢玉瑞. 胃气概念及其理论的发生学研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12 (6) : 409-411.
- [20] 薛雨芳, 李振波. 胃气的实质及临床意义. 湖北中医杂志, 1996, 18 (6) : 4.
- [21] 董宇, 张吉仲. 浅论胃气. 辽宁中医学院学报, 2002, 4 (3) : 186. DOI: 10. 13194/j. jlunivtcm. 2002. 03. 15. dongy. 007.
- [22] 陆明, 吾买尔江. 胃气理论的源流. 新疆中医药, 2010, 28 (4) : 1-3.
- [23] 宋雅琴. 浅谈胃为五脏之本. 国医论坛, 2008, 23 (2) : 11-12.
- [24] 张再康. 《脾胃论》入门导读 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 216.
- [25] 许勇镇, 阮诗玮, 丘余良. 李东垣“胃气升发”论析疑 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23 (7) : 898-900.
- [26] 周子干. 慎斋遗书 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1987: 11.
- [27] 张年顺. 李东垣医学全书 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 6.
- [28] 王东军, 俞屹婷, 顾超, 等. 东垣“风药”钩玄 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31 (8) : 3106-3108.
- [29] 贾星星, 李浩. 从李东垣用药思想论风药在肝郁证中的应用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21 (12) : 1590-1591.
- [30] 喻昌. 医门法律 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2002: 268.
- [31] 袁班. 胃为生化之源记 [J]. 中医药通报, 2015, 14 (5) : 27. DOI: 10. 14046/j. cnki. zyytb2002. 2015. 05. 012.
- [32] 杨丽, 王彩霞. 脾主运化的源流及发展 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31 (5) : 1773-1777.
- (收稿日期 2020-08-31)
(本文编辑: 石俊强)