

金汁调节肠道菌群治疗老年皮肤瘙痒症作用探析*

钟林^{1,2}, 刘梦嵩^{1,2}, 赵思琪^{1,2}, 魏波^{1,2}, 廖春璐^{1,2}, 陈木兰^{1,2}, 车宇慧^{1,2}, 郭静^{1,2}

1. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072; 2. 成都中医药大学, 四川 成都 610072

摘要:肠道菌群在肠道内的分布被认为始终保持着共生或拮抗关系,从而达到“平衡”的状态,这与中医提出的治疗疾病目标——“以平为期”相契合。老年人肠道菌群的多样性及优势菌种较年轻人都有着显著变化,这种变化可能会打破肠道微生态的平衡,从而导致人体免疫功能失调、性激素水平变化等,引发老年皮肤瘙痒症,而长期反复的瘙痒引起的焦虑抑郁情绪亦会影响肠道菌群。金汁是以健康儿童粪便为原材料制备而成的中药,经过长时间的埋存,其中的菌群早已与粪便及制作时的滤汁不同,古人认为其性大寒,可用于治疗实证发热、天行瘟疫、阳明燥渴、温病发热等证,这可能与金汁中的菌群调节了肠道菌群而发挥治疗作用有关。粪菌移植也是以健康人的粪便作为原材料,通过现代技术移植到患者体内产生治疗作用,这与中医对金汁的运用有着异曲同工之妙。因此,肠道菌群可能作为干预老年皮肤瘙痒症的新靶点。

关键词:金汁;老年皮肤瘙痒症;肠道菌群;免疫;性激素;抑郁;焦虑

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.07.229

中图分类号:R275.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-8999(2024)07-1384-04

Effect of Jinzhi on Treatment of Senile Pruritus

ZHONG Lin^{1,2}, LIU Mengsong^{1,2}, ZHAO Siqi^{1,2}, WEI Bo^{1,2}, LIAO Chunlu^{1,2},
CHEN Mulan^{1,2}, CHE Yuhui^{1,2}, GUO Jing^{1,2}

1. The Affiliated Hospital to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan China 610072;

2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan China 610072

Abstract: Gut microbiota maintains a symbiotic or antagonistic relationship to achieve a balance, which is consistent with "Yi Ping Wei Qi", the goal of treating diseases proposed by traditional Chinese medicine (TCM). Compared with young people, there are significant changes in the diversity and dominant species of gut microbiota in the elderly, which may break the balance of intestinal microecology, and lead to immune dysfunction, changes in sex hormone levels, thus triggering skin pruritus in the elderly. In turn, the anxiety and depression caused by long-term repetitive pruritus can also affect the gut microbiota. Jinzhi is a traditional Chinese medicine prepared from the feces of healthy children. After long time of buried storage, the microbiota in Jinzhi is quite different from that in the fecal filtrate juice. The ancient people believed that it is extremely Cold in nature and can be used to treat diseases or syndromes such as fever with excess syndrome, pestilent warm diseases or epidemics, dryness and thirst of Yangming and febrile disease, which is possibly related to the fact that the microbiota in the Jinzhi plays a therapeutic role by modulating the gut microbiota. Fecal microbiota transplantation into the body of patients through modern technology also uses the feces of healthy people as raw materials to produce therapeutic effects, which is similar to the application of Jinzhi in TCM. From this prospect, gut microbiota may be a new target for the intervention of senile pruritus.

Key words: Jinzhi; senile pruritus; gut microbiota; immunity; sex hormone; depression; anxiety

肠道菌群与机体免疫、代谢等功能息息相关。

而随着年龄的增长,人体肠道菌群也发生着较大的改变。有研究指出,老年人肠道中双歧杆菌等有益菌减少,而肠杆菌等兼性厌氧菌增多,且肠道菌群的多样性减少^[1]。虽然目前尚无研究表明肠道菌群

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82074443);四川省中医药管理局项目科学技术研究专项项目(2022CP1423)

与老年皮肤瘙痒症的发生有着必然联系,但不能否认肠道菌群的变化可能与老年皮肤瘙痒症的发生相关。金汁是以人粪便为原材料,经过一系列的处理后形成的中药。现代研究证实,金汁中含有较多菌群^[2],因此,金汁可能是通过其所含菌群发挥了相应的治疗作用。现代的粪菌移植也是对健康人的粪便进行处理,随后移植在患者体内发挥治疗作用。二者有着异曲同工之妙,终归而言,都可能对肠道菌群起到了调节作用从而治疗疾病。因此笔者认为,调节老年皮肤瘙痒症患者的肠道菌群亦可能作为治疗本病的手段之一。

1 关于金汁

《本草备要》中记载了金汁的制备方法:“用棕皮棉纸上铺黄土,浇粪汁淋土上,滤取清汁,入新瓮内,碗覆定,埋土中一年取出,清若泉水,全无秽气,年久者弥佳,比竹筒渗法更妙^[3]。”《中国医学大辞典》言:“金汁味苦、寒,无毒,清痰火、消食积、解热毒^[4]。”从众多古代医家的应用经验来看,金汁主要用来治疗实证发热、天行瘟疫、阳明燥渴、温病发热等证。正如《温病学·温热论》记载道:“营分受热……若加烦躁,大便不通,金汁亦可加入,老年或平素有寒者,以人中黄代之。”Li 等^[5]研究指出,金汁含有需氧菌、兼性厌氧菌、厌氧菌,并且金汁中所含的致病菌与制作金汁时的滤液相比含量较低。许建峰等^[2]研究表明,就菌群门类水平而言,金汁中的变形菌门的丰富度明显高于粪菌移植液,厚壁菌门、拟杆菌门、梭杆菌门和放线菌门的丰富度明显低于粪菌移植液。由此可见,以粪便为原材料制备的金汁中仍包含许多菌群,且这些菌群与制作过程中的滤液及粪菌移植液有着较为明显的区别,故认为其在治疗疾病时可能是通过其中所含菌群对肠道菌群进行调节而发挥作用的,提示调节肠道菌群可以治疗肠道外的疾病。

2 肠道菌群与老年皮肤瘙痒症

2.1 关于肠道菌群 肠道菌群被认为是人体最大的微生物器官^[6],其在一生中处于不断变化的状态。随着年龄的增长,肠道菌群的多样性及优势病种都有着相应的变化^[7]。现代研究表明,肠道菌群通过“肠-肾轴”“肠-皮轴”“肠-脑轴”“肠-肝轴”等与多种疾病密切相关,但由于肠道菌群过于庞大、复杂,相关机制还未研究清楚。

2.2 老年皮肤瘙痒症 老年皮肤瘙痒症是指发生

于 60 岁以上的老年人,以仅有皮肤瘙痒而无明显原发性皮损,并且每日或几乎每日瘙痒持续 6 周以上为临床特征的一种疾病。本病可能与免疫衰老、老年皮肤屏障功能受损以及老年神经病变等相关^[8],但具体的发生机制尚不明确。现在尚无治疗老年皮肤瘙痒症的特效药物,临床上多使用糖皮质激素、抗组胺药物、外用保湿剂等对其进行治疗,但疗效甚微,且存在停药后复发、不良反应多等问题。

2.3 肠道菌群与老年皮肤瘙痒症

2.3.1 老年人肠道菌群失调引起的免疫功能失调可能是引发老年皮肤瘙痒症的原因之一 肠道是人体最大的免疫细胞库,通过调节免疫系统与微生物群的相互作用,产生相应的免疫反应^[9]。其可通过分解而成的短链脂肪酸促进调节性 T 细胞分化,从而对免疫产生调节作用,并增强肠道屏障功能^[10]。有研究指出,老年人肠道菌群失调会使 Th1/Th2 平衡偏向 Th2 型免疫方向,导致细胞因子分泌增多,从而引发过敏反应^[11]。并且 Th2 引起的炎症反应产生的白细胞介素-4 和白细胞介素-13 会降低皮肤物理屏障,使得老年人群更易感染金黄色葡萄球菌^[12],可能使老年人更易产生皮肤瘙痒。肠道菌群多被认为属于中医脾的范畴,因此肠道菌群调节免疫功能与中医“脾为之卫”理论也相契合。肠道菌群失调,则脾运化失常,营卫之气化生不足,肌肤失去濡养,腠理开合失司,使得人体肌肤易受风邪侵袭,从而引发瘙痒^[13-14]。故老年人肠道菌群失调,会引起人体免疫功能失调,从而引发老年皮肤瘙痒症。

2.3.2 老人肠道菌群失调引起性激素水平的变化可能是引发老年皮肤瘙痒症的原因之一 人体性激素本身可促进人体皮脂分泌,并且雌激素还可提高真皮层中黏多糖和透明质酸的水平,保持皮肤水份含量^[15-16]。性激素水平的下降,则会导致皮肤出现干燥、老化加速等^[17]。除此之外,王铁枫等^[18]还指出,雌激素水平升高,可降低作为皮肤瘙痒介质之一的 5-羟色胺水平。郑小景^[19]通过实验表明,枸地氯雷他定联合小剂量性激素治疗老年性皮肤瘙痒症疗效较单独使用氯雷他定好。因此,性激素水平的变化可能是引起老年皮肤瘙痒症的原因之一。

有研究指出,在啮齿动物及人类中,肠道菌群都因性别不同而存在着一定的差异^[20-21]。Org 等^[22]将小鼠的性腺切除,随后用激素替代疗法对其进行治疗,发现肠道菌群在性激素的介导下产生了明显的差异。此外,有临床研究发现,双侧卵巢切除

的女性体内梭状芽孢杆菌丰度会增加^[21]。Poutahidis等^[23]发现,将成年雄性小鼠的肠道菌群移植至幼年雌性小鼠体内,雌性小鼠的睾酮水平有所升高。以上所述表明,肠道菌群与性激素是相互影响的。因此,老年人肠道菌群的失调会使性激素的水平发生变化,导致皮肤干燥、老化加速,从而引发老年皮肤瘙痒症。但是人体随着年龄的增长,性激素的水平总体是呈现下降趋势的,肠道菌群本身也是处于不断地变化之中。老年皮肤瘙痒症的发生究竟是由于性激素的变化引起,还是由肠道菌群的变化引起,抑或是由二者共同的变化引起还有待研究。

2.3.3 老年皮肤瘙痒症引起的抑郁焦虑情绪会影响肠道菌群 现代有关于无菌动物的研究表明,肠道菌群可调节应激反应、焦虑样行为^[24]。有实验证明,与接受健康志愿者粪便菌群移植的无菌小鼠相比,接受抑郁症志愿者粪便菌群移植的无菌小鼠抑郁样行为有所增加^[25]。Liang等^[26]对进行压力束缚后的 SPF 级大鼠喂食瑞士乳杆菌后,大鼠的焦虑和抑郁行为以及认知功能障碍均得到了改善。Oxenkrug等^[27]认为,抑郁症状可能与肠道菌群相关的色氨酸代谢产生的犬尿氨酸、喹啉酸盐等有关。Stevens等^[28]研究发现,抑郁患者草兰阴性杆菌丰度较健康人群呈增加趋势。以上所述表明,肠道菌群与情绪是相互影响的。长期反复的瘙痒会与人的情绪产生相互作用。有研究指出,抑郁和焦虑情绪是慢性瘙痒性疾病患者的一个典型特征^[29]。而抑郁、焦虑等情绪也会加重瘙痒的发生^[30]。综上所述,老年皮肤瘙痒症可能会引发抑郁焦虑情绪,从而影响肠道菌群,形成恶性循环,继而加重患者皮肤瘙痒的症状。

3 结语

金汁是以健康儿童的粪便为原材料制备而成的中药,经过长时间的埋存,其中的菌群早已与粪便及制作时的滤汁不同。古人认为其性大寒,用于实热证,包括阳明证的治疗,这可能是金汁中的菌群调节了肠道菌群而发挥的治疗作用。粪菌移植也是以健康人的粪便作为原材料,通过现代技术移植到患者体内产生治疗作用。因此,调节肠道菌群可作为众多疾病的治疗靶点之一。

肠道菌群在肠道内的分布始终保持共生或拮抗关系,从而达到“平衡”的状态,这与中医提出的治疗疾病目标——“以平为期”相契合。而老年人肠道菌群的多样性及优势菌种较年轻人都有着显著变

化,这种变化可能会打破肠道微生态的平衡,从而导致人体免疫功能失调、性激素水平变化等,引发老年皮肤瘙痒症,而长期反复的瘙痒引起的焦虑、抑郁情绪亦会影响肠道菌群。因此,重建老年人肠道菌群平衡可能是治疗老年皮肤瘙痒症的重要方法之一。但目前仍然存在着以下几个问题:(1)虽然有研究表明,肠道菌群与皮肤病如特应性皮炎、银屑病、痤疮等密切相关,但鲜少有研究表明其与老年皮肤瘙痒症的关系,因此,关于肠道菌群与老年皮肤瘙痒症是否具有联系还有待进一步研究;(2)粪菌移植可看作是对金汁的继承与创新,其药性是否也为寒性?若其为寒性,对于阳气虚弱型的老年皮肤瘙痒症患者,是否可采用粪菌移植的方式对其进行治疗;(3)若不能进行粪菌移植,采用诸如双歧杆菌之类的益生菌抑或者是益生元对老年皮肤瘙痒症进行治疗是否能有较好疗效;(4)金汁的制备方法较为复杂,且在当今社会可能难以被患者接受,但金汁的药用价值不可忽视,除其中的菌群外,我们是否还可通过现代科技手段研究其更多的有效成分,并中和其寒性,让其适用于更多的疾病,以对中医药进行更好的传承与创新。

随着人口老龄化的加剧,老年皮肤瘙痒症的患者可能会越来越多,长期反复的瘙痒不仅会严重影响患者的身心健康,也会对家庭、社会带来较大的经济负担。因此,寻找一种安全有效的治疗方式势在必行。中医重视机体平衡,而老年人随着天癸竭、精气衰,人体平衡逐渐被打破,这其中也包含了肠道菌群的稳态。因此,本文以金汁为切入点,提出了以肠道菌群为靶点重建机体平衡可能是治疗老年皮肤瘙痒症的关键方法之一,希望能为临床治疗老年皮肤瘙痒症提供新思路。

参考文献:

[1]王利娟,沙继斌. 肠道菌群是通过不同于干预方式增进老年人健康的新靶点[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(12):1480-1484.

[2]许建峰,林瑞珠,张彦明,等. 中药金汁和粪菌移植液的菌群结构特征[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(11): 1241-1245,1254.

[3]李时珍. 本草纲目[M]. 太原:山西科学技术出版社, 2014.

[4]谢观编,赖鸿铭. 中国医学大辞典[Z]. 天津:天津科学技术出版社,2002.

[5]LI Q, GUO L, WANG L, et al. Composition of "gold juice" using an ancient method based on intestinal microecology

[J]. J Int Med Res, 2020, 48(9): 1548 – 1552.

[6] 王沐晨, 单思, 高鹏, 等. 基于肠道菌群探讨中医药抗衰老作用的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(2): 718 – 721.

[7] WANG N, LI R, LIN H, et al. Enriched taxa were found among the gut microbiota of centenarians in East China[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0222763.

[8] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会老年皮肤病学组. 老年皮肤瘙痒症诊断与治疗专家共识[J]. 中国皮肤病学杂志, 2018, 32(11): 1233 – 1237.

[9] CANI P D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises[J]. Gut, 2018, 67(9): 1716 – 1725.

[10] SCHWARZ A, BRUHS A, SCHWARZ T. The short – chain fatty acid sodium butyrate functions as a regulator of the skin immune system[J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(4): 855 – 864.

[11] BRUNNER P M, GUTTMAN – YASSKY E, LEUNG D Y M. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad – spectrum and targeted therapies[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(4S): S65 – S76.

[12] 罗传瑾. 肠道菌群与过敏性疾病的相关性及其临床应用研究进展[J]. 宜春学院学报, 2022, 44(6): 87 – 90, 97.

[13] 郭沫容, 徐厚平. 从温和灸论治阳虚型老年瘙痒症[J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(1): 62 – 64.

[14] 翟亚荣, 吴瑶, 裘雪莹, 等. 基于“脾为之卫”探讨中医药调节免疫系统对肿瘤的影响[J]. 世界中医药, 2022, 17(8): 1105 – 1109.

[15] 曹艳, 张安平. 老年瘙痒症病理机制研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(2): 240 – 243.

[16] 魏娟. 油性皮肤调控研究进展[J]. 日用化学品科学, 2022, 45(10): 50 – 54.

[17] 陈慧玲, 黄宁. 从“心肾不交”角度微探老年性瘙痒症发病机制[J]. 中医药学报, 2022, 50(7): 10 – 13.

[18] 王铁枫, 刘雁峰, 辛明蔚, 等. 交通心肾中药对更年期大鼠性激素及神经递质的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1340 – 1343.

[19] 郑小景. 枸地氯雷他定胶囊联合小剂量性激素治疗老年性皮肤瘙痒症疗效观察[J]. 中国实用医药, 2013, 8(5): 194 – 195.

[20] DE LA CUESTA – ZULUAGA J, KELLEY S T, CHEN Y F, et al. Age – and sex – dependent patterns of gut microbial diversity in human adults[J]. mSystems, 2019, 4(4): e00261 – e00219.

[21] SINHA T, VICH VILA A, GARMAEVA S, et al. Analysis of 1135 gut metagenomes identifies sex – specific resistome profiles[J]. Gut Microbes, 2019, 10(3): 358 – 366.

[22] ORG E, MEHRABIAN M, PARKS B W, et al. Sex differences and hormonal effects on gut microbiota composition in mice[J]. Gut Microbes, 2016, 7(4): 313 – 322.

[23] POUTAHIDIS T, SPRINGER A, LEVKOVICH T, et al. Probiotic microbes sustain youthful serum testosterone levels and testicular size in aging mice[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e84877.

[24] JANG S H, WOO Y S, LEE S Y, et al. The brain – gut – microbiome axis in psychiatry[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7122.

[25] ZHENG P, ZENG B, ZHOU C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive – like behaviors through a pathway mediated by the host’s metabolism[J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(6): 786 – 796.

[26] LIANG S, WANG T, HU X, et al. Administration of Lactobacillus helveticus NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress[J]. Neuroscience, 2015, 310: 561 – 577.

[27] OXENKRUG G. Serotonin – kynurenine hypothesis of depression: historical overview and recent developments[J]. Curr Drug Targets, 2013, 14(5): 514 – 521.

[28] STEVENS B R, GOEL R, SEUNGBUM K, et al. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression[J]. Gut, 2018, 67(8): 1555 – 1557.

[29] 黄术兵, 曲秀霞. 慢性瘙痒、慢性疼痛和抑郁症关系的思考[J]. 空军军医大学学报, 2022, 8(4): 518 – 521, 526.

[30] 钟林, 郭静. 刍议柴胡与慢性瘙痒[J]. 中医药学报, 2022, 50(11): 5 – 8.

收稿日期: 2024 – 02 – 12

作者简介: 钟林(1997 –), 女, 四川宜宾人, 硕士研究生, 研究方向: 中医药治疗皮肤疾病。

通信作者: 郭静(1978 –), 女, 四川成都人, 医学博士, 研究方向: 皮肤病的临床及实验研究。E – mail: 80620404@ qq. com

编辑: 孙铮