

引用:吴巧玲,贺怡宁,王云,李牛牛,朱磊,赵崧.非酒精性脂肪性肝病患者齿痕舌与肠道菌群的相关性分析[J].
 中医导报,2025,31(7):98-104,109.

非酒精性脂肪性肝病患者齿痕舌 与肠道菌群的相关性分析*

吴巧玲^{1,2},贺怡宁¹,王云¹,李牛牛¹,朱磊³,赵崧³
 (1.南京中医药大学,江苏 南京 210000;
 2.宁德市中医院,福建 宁德 352000;
 3.南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210000)

[摘要] 目的:探讨非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)伴齿痕舌患者的肠道菌群结构。方法:招募NAFLD患者73例,并分为齿痕舌组30例及非齿痕舌组43例,收集患者的粪便标本。利用Illumina Novaseq 6000测序仪对粪便总DNA中的16S rDNA V3-V4区域进行高通量测序,使用生物信息学软件进行肠道菌群结构分析。结果:齿痕舌组患者肠道菌群丰富度和多样性明显降低。齿痕舌组患者乳杆菌属丰度低于非齿痕舌组($P<0.05$)。基于LEfSe和随机森林分析构建预测模型,AUC值为97.9%。基于京都基因与基因百科全书(KEGG)通路富集差异分析,发现齿痕舌组患者肠道菌群中包含内分泌代谢、脂质代谢在内的代谢通路功能水平下降。结论:非酒精性脂肪性肝病伴有齿痕舌患者的肠道菌群紊乱更为显著,表现为肠道菌群丰富度显著降低,其中在属水平上以乳杆菌属丰度显著降低为特点。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病;齿痕舌;乳杆菌属;肠道菌群

[中图分类号] R259 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)07-0098-07

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.07.016

Correlation Between Tooth Mark Tongue and Gut Microbiota in Non-alcoholic Fatty Liver Disease

WU Qiaoling^{1,2}, HE Yining¹, WANG Yun¹, LI Niuniu¹, ZHU Lei³, ZHAO Song³

(1.Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu 210000, China;

2.Ningde Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ningde Fujian 352000, China;

3.Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu 210000, China)

[Abstract] Objective: To investigate the characteristics of gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and tooth mark tongue. Methods: A total of 73 patients with NAFLD were recruited, and divided into two groups, 30 patients in the tooth mark tongue group (TMT) and 43 patients in the non tooth mark tongue control group (CON). Fecal specimens were collected from all enrolled patients. Using the Illumina NovaSeq 6000 sequencer, the V3-V4 region of 16S rDNA in total fecal DNA was subjected to high-throughput sequencing, and the intestinal microbiota structure was analyzed with bioinformatics software. Results: The richness and diversity of gut microbiota were significantly reduced in the TMT. The abundance of *Lactobacillus* in the TMT was significantly lower than that in the CON ($P<0.05$). The prediction model was constructed based on LEfSe and random forest analysis. It was found that the AUC value was 97.9%. The analysis based on the difference in KEGG pathway enrichment revealed that the level of metabolic pathway function associated with endocrine metabolic and lipid metabolism was decreased in the TMT. Conclusion: The gut microbiota disorder is more significant in NAFLD patients with teeth-marked tongue, characterized by a significant reduction in the richness of the gut microbiota, especially a significant decrease in the abundance of *Lactobacillus* at the genus level.

[Keywords] NAFLD; tooth mark tongue; *Lactobacillus*; gut microbiota

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81774243);江苏省研究生科研与实践创新计划(SJCX21_0733)

通信作者:赵崧,男,主任医师,研究方向为中西医结合防治消化系统疾病

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已逐渐替代乙型病毒性肝炎成为我国排名第一位的慢性肝病,为我国肝功能异常的首位原因。随着疾病的进展,与NAFLD相关的肝硬化、肝癌的发生率不断上升,可见该病预后不佳。近年来,中医药在NAFLD的诊治中发挥了重要作用。中医学认为本病的病位在脾,与肝肾相关,证属本虚标实,以脾虚为本^[1],湿盛为标。中医临床诊断依赖四诊合参。其中望诊居“四诊”之首,而舌诊因具有易于识别、干扰因素较少、反映内脏病变较为准确客观的特点,成为了中医特色诊法之一。齿痕舌主要表现为舌体边缘有牙印,多因舌体胖大而受牙齿挤压所致。中医学认为其与脾虚、湿盛相关。现代研究^[2]显示,齿痕舌的微循环改变包括供血障碍,局部缺氧和营养不足,以及组织水肿3个方面。供血障碍、缺氧、营养不足为舌体失荣,组织水肿为水湿聚于舌的表现,均与脾的功能失常密切相关^[3]。

肠道菌群紊乱与NAFLD的发生发展相关^[4]。肠道菌群失调可通过损害肠道屏障功能,影响胆汁酸、短链脂肪酸、胆碱等物质的代谢,生成内源性乙醇。此外,肠道菌群失调可通过介导胰岛素抵抗、炎症反应等多种途径影响NAFLD的发生发展^[5-6]。研究显示,齿痕舌在NAFLD患者中较为常见,并且在糖脂代谢异常患者中齿痕舌为常见的异常舌质;齿痕舌的出现频率不仅在糖脂代谢异常的患者中最高,而且与肝脏脂肪含量呈正相关^[7-8]。可见,齿痕舌在NAFLD患者中较为常见,并且与NAFLD的疾病进展相关。故本研究利用16S rDNA测序技术分析NAFLD齿痕舌患者与非齿痕舌患者之间的肠道菌群结构差异,探讨齿痕舌与肠道菌群的相关性,以期为齿痕舌与脾虚证的功能联系提供微生态学依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2020年10月至2022年2月于南京中医药大学附属医院住院部就诊并诊断为NAFLD的患者73例。参照《中医诊断学》^[9]按照舌体边缘有无牙齿压迫的痕迹分为齿痕舌(tooth mark tongue, TMT)组30例和非齿痕舌对照组(control组, CON组)43例。本试验经南京中医药大学附属医院临床伦理委员会批准(伦理批号:2019NL-110-02)。试验开展前,已向受试者阐述本研究基本情况,取得受试者知情同意。

1.2 诊断标准 (1)肝脏影像学的表现符合弥漫性脂肪肝的诊断标准且无其他原因可供解释[①无饮酒史或饮酒折合乙醇量小于210 g/周(男性)或70 g/周(女性)。②除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病]。(2)有代谢综合征相关表现的患者出现不明原因的血清ALT和(或)AST/GGT持续增高半年以上。减肥和改善胰岛素抵抗(IR)后,异常酶谱和影像学脂肪肝改善甚至恢复正常者可明确NAFLD的诊断。符合上述2项之一即可明确诊断为NAFLD^[10-11]。

1.3 纳入标准 (1)符合上述诊断标准;(2)年龄18~75岁;(3)同意参与本研究。

1.4 排除标准 (1)有药物、炎症性肠病、全胃肠外营养、库欣综合征、甲状腺功能减退症、β脂蛋白缺乏血症等可导致脂肪

肝的特殊情况;(2)合并严重原发性疾病;(3)孕妇及哺乳期妇女;(4)正在服用或近期曾经服用可导致肝脏酶谱升高及影响肠道菌群的药物;(5)近3个月内或正在参加其他临床药物试验者。

1.5 粪便菌群检测与分析 将受试者自然排出的新鲜粪便放入无菌冻存管后30 min内冻存于-80℃的恒温冰箱中待用。待所有样本收集完成后使用E.Z.N.A.[®] Stool DNA Kit试剂盒提取粪便总DNA。以上述提取好的总DNA为模板,以16S rDNA V3-V4区域特异性引物进行PCR扩增,引物序列见表1。反应体系(30 μL)设置:Phusion Master Mix(2X),15 μL; 2 μmol/L Forward Primer,1.5 μL; 2 μmol/L Reverse Primer, 1.5 μL; DNA模板,30 ng(根据具体浓度核算); dd H₂O补足至30 μL;反应设置30个循环,参数为:98℃预变性1 min; 98℃变性10 s, 50℃退火30 s, 72℃延伸30 s,共30个循环; 72℃延伸5 min。同一个样本3个PCR重复,再将重复后的PCR产物混合;使用2%琼脂糖凝胶电泳检测产物。PCR产物纯化按AxyPrep DNA Gel Extraction Kit说明书进行^[12]。同时利用Quantus[®] Fluorometer进行检测定量,并按每个样本所要求的测序量按相应比例混合。使用TruSeq DNA PCR-Free Library Preparation Kit进行建库,并使用Illumina Novaseq6000测序仪PE250测序策略进行上机测序。原始数据经fastp^[13]和FLASH^[14]进行质控、拼接,并使用UPARSE软件^[15]进行OTU聚类^[15-16],相似度设置为97%。

表1 引物序列

扩增区域	引物名称	引物序列	扩增产物长度/bp
16S rDNA V3-V4区	上游引物338F	CCTAYGGGRBGCASCAG	460
	下游引物806R	GGACTACNNGGTATCTAAT	460

1.6 统计学方法 利用mothur进行物种累积曲线分析;利用QIIME软件进行Alpha多样性指数(Richness、Shannon)分析、Beta多样性(PLS-DA);利用RDP classifier^[17]对每个OTU中的代表序列进行Silva 16S rRNA数据库(v138)比对,阈值设为70%,以获得在不同水平的物种组成;使用R语言edgeR包将两组间丰度大于0.1%的Features进行比较分析,设置P<0.05, FDR<0.1,并用火山图进行可视化展示;利用STAMP软件进行显著性差异分析;利用LEfSe软件进行LDA EffectSize组间群落差异分析;使用R语言random Forest包进行随机森林建模;使用R语言Vegan package进行热图分析;使用R语言pROC包进行ROC曲线分析并绘图。

利用SPSS 26.0软件对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以“均数±标准差”(x̄±s)表示,组间比较采用独立样本t检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[M(P₂₅, P₇₅)]表示,组间比较采用非参数检验。计数资料组间比较采用χ²检验, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 两组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)及糖化血红蛋白(HbA_{1c})比较,差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性。(见表2)

表2 两组患者基线资料比较

组别	n	性别/例		年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	BMI[M(P_{25}, P_{75}), kg/m ²]	AST[M(P_{25}, P_{75}), U/L]	ALT[M(P_{25}, P_{75}), U/L]	TC[M(P_{25}, P_{75}), mmol/L]
		男	女					
TMT组	30	16	14	44.10±13.60	27.21(24.73, 28.48)	24.00(16.75, 38.25)	33.00(20.75, 71.25)	4.97(4.74, 5.74)
CON组	43	23	20	49.98±11.94	26.54(24.61, 29.30)	23.00(17.00, 27.00)	26.00(21.00, 44.00)	4.90(4.31, 5.49)
检验统计量		$\chi^2=20.000$		$t=1.953$	$Z=-0.390$	$Z=-1.196$	$Z=-1.212$	$Z=-1.407$
P		0.999		0.055	0.969	0.232	0.226	0.159
组别	n	TG[M(P_{25}, P_{75}), mmol/L]		LDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	UA($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	HbA1c[M(P_{25}, P_{75}), %]		
TMT组	30	1.73(1.55, 2.37)		3.13±0.66	385.28±102.76	7.86(6.08, 9.63)		
CON组	43	1.71(1.24, 2.49)		2.97±0.80	365.33±95.66	6.70(6.10, 9.60)		
检验统计量		$Z=-0.460$		$t=0.860$	$t=0.842$	$Z=-0.275$		
P		0.646		0.393	0.402	0.783		

2.2 肠道菌群结果分析

2.2.1 测序质量分析 通过对73个粪便样本的高通量测序分析处理,最终获得所有样本的优质序列。(见图1)本研究中长度为400~420bp的优质序列有2 467 139条,长度为420~440 bp的序列有2 105 038条,仅有小部分序列长度低于400 bp或高于440 bp,说明本研究的样本质量良好。为评估样本量是否足够,本研究绘制了物种累积曲线。(见图2)OTU数目随抽取样本数的增加而增加,当样本数量超过50后,累积曲线逐渐平稳,说明本研究的样本数量充分且合理。

2.2.2 Alpha多样性分析 本研究通过Alpha多样性指数的组间差异分析探讨两组NAFLD患者肠道菌群的物种丰富度和均匀度情况,主要基于Alpha多样性指数中的Richness指数、Shannon指数分析两组肠道菌群的丰富度和多样性差异。其中Richness指数为物种丰富度指数,Shannon指数为微生物多样性指数。利用Tukey检验肠道菌群的Alpha多样性指数差异。TMT组患者物种丰富度指数(Richness指数)低于CON组($P<0.05$);两组患者微生物多样性指数(Shannon指数)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见图3~4)

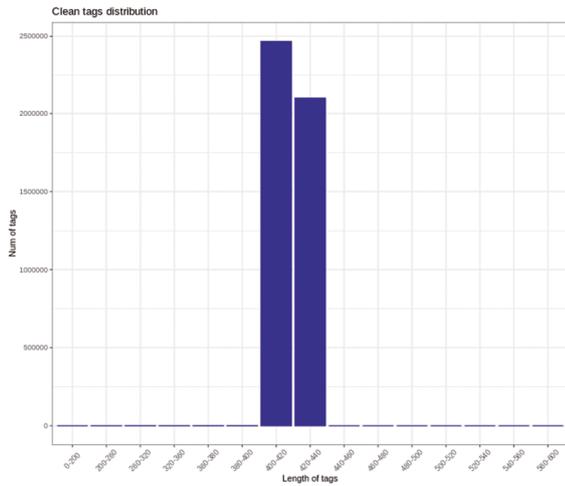


图1 优质序列分布图

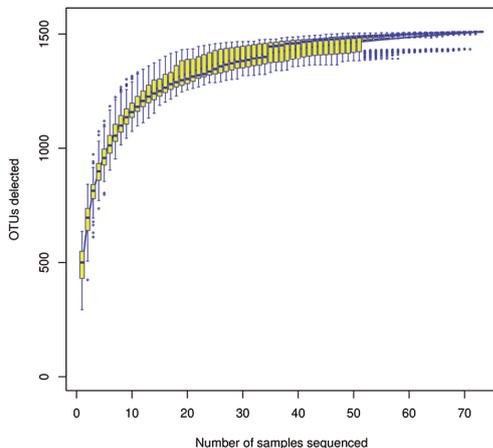


图2 物种累积曲线

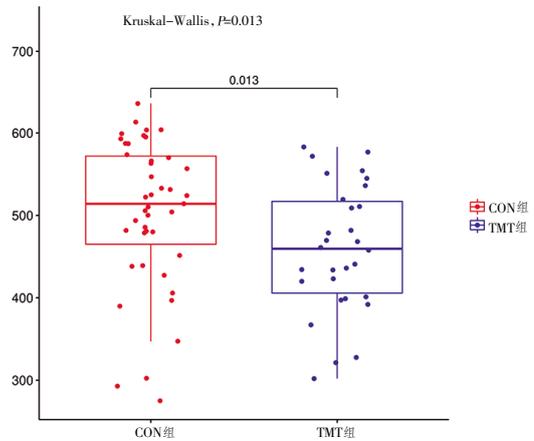


图3 Richness 指数

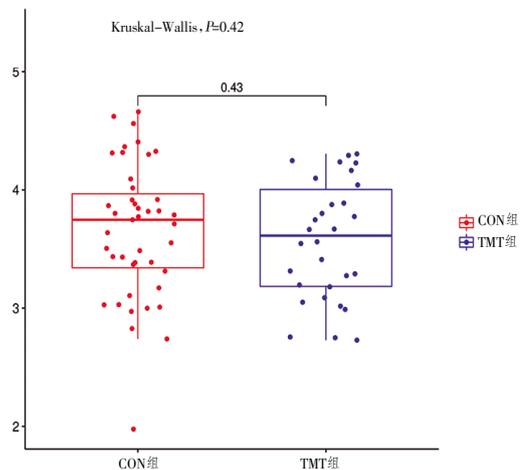


图4 Shannon 指数

2.2.3 Beta多样性及edgeR分析 本研究利用PLS-DA分析评估两组样本间的菌群组成和分布差异程度。(见图5)图中的每一个点代表一个样本,点与点之间的距离代表差异程度,距离越大差异越大。TMT组与CON组之间肠道菌群组成和分布存在差异。利用edgeR分析可将丰度大于0.1%的Features进行比较。结果显示,TMT组患者丰度增加的Features有25个,CON组患者丰度增加的Features有36个。(见图6)

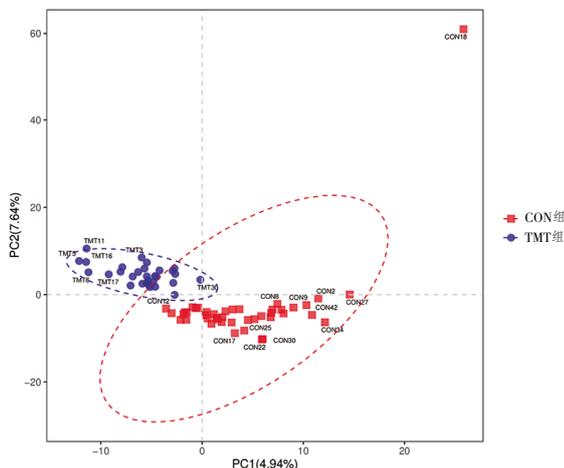


图5 PLS-DA分析

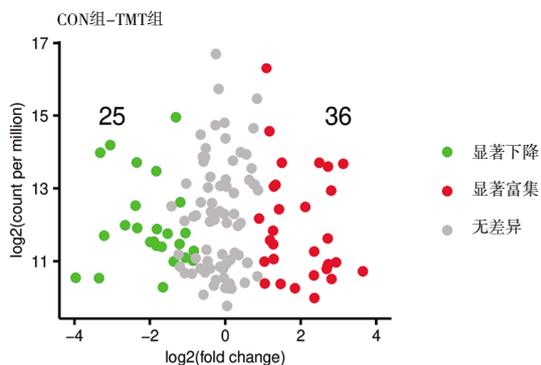


图6 火山图

2.2.4 物种组成分析 为进一步分析组间的差异物种,本研究利用USEARCH软件进行聚类,最终得到1 510个ASV,其中两组共有的ASV数目为1 293个,TMT组特有ASV 32个,CON组特有ASV 185个。(见图7)比对silva138数据库,共得到17个门、24个纲、59个目、105个科和268个属。将Features水平丰度前20的ASV进行heatmap展示,可见两组物种的丰度存在差异。(见图8)

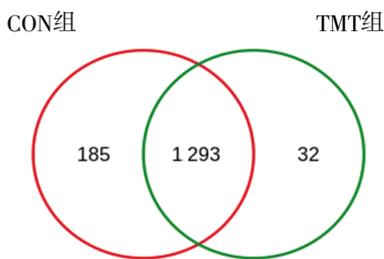


图7 韦恩图

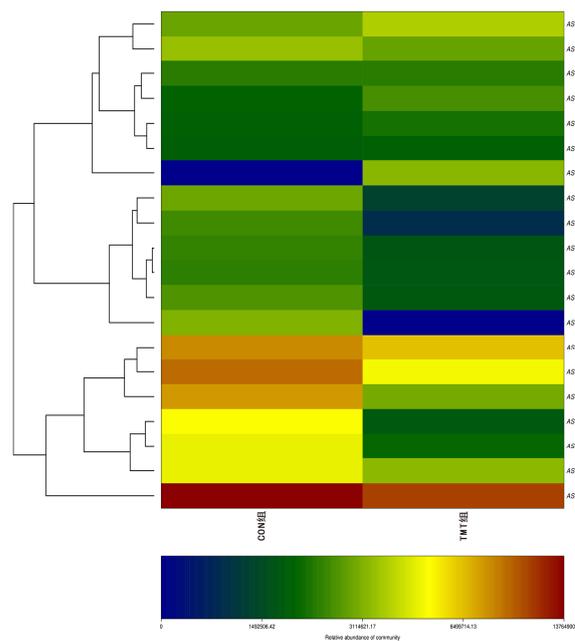


图8 热图

在门水平上,厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidota)、变形菌门(Proteobacteria)、放线菌门(Actinobacteriota)均为两组的主要优势菌门,占有菌门的95%以上。(见图9)其中除变形菌门外,TMT组患者其余3种菌门相对丰度均低于CON组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。(见图10)在属水平上,主要优势菌属为拟杆菌属(Bacteroides)、Escherichia-Shigella、栖粪杆菌属(Faecalibacterium)、布劳特氏菌属(Blautia)。(见图11)其中TMT组患者拟杆菌属、Escherichia-Shigella、布劳特氏菌属相对丰度高于CON组,而TMT组患者栖粪杆菌属相对丰度低于CON组,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。TMT组患者乳杆菌属(Lactobacillus)相对丰度低于CON组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见图12)

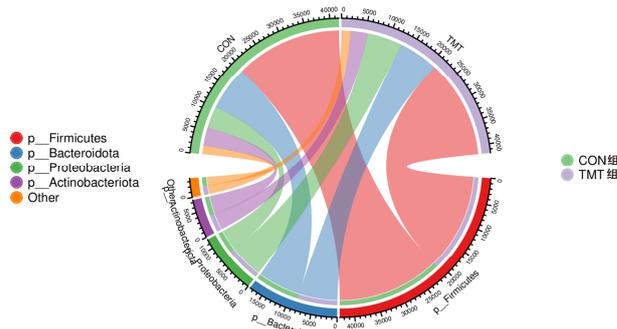


图9 优势菌门聚类图

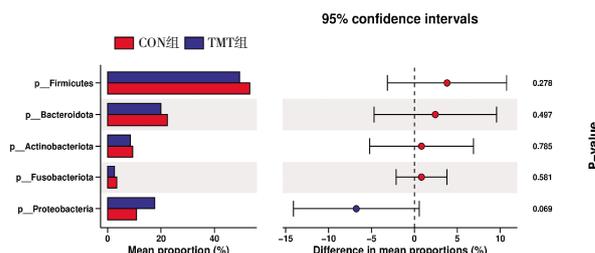


图10 门水平物种差异分析

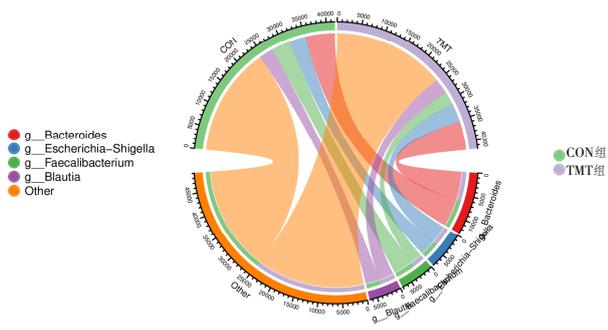


图 11 优势菌属聚类图

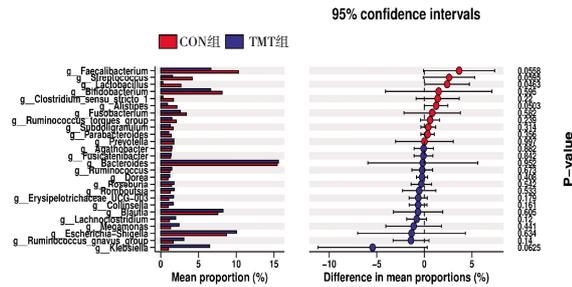


图 12 属水平物种差异分析图

2.2.5 LEfSe分析 为进一步观察TMT组和CON组的生物标记,本研究利用LEfSe分析软件计算LDA分值,利用LDA分值大小评估显著差异物种的影响力,以筛选生物标记,共筛选出14种物种。(见图13~14)

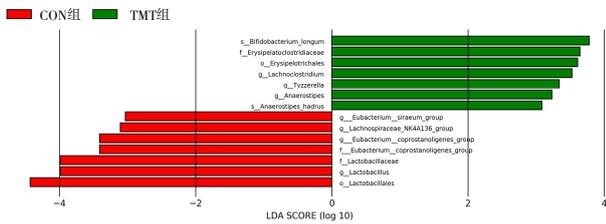


图 13 LEfSe 分析柱状图 Cladogram

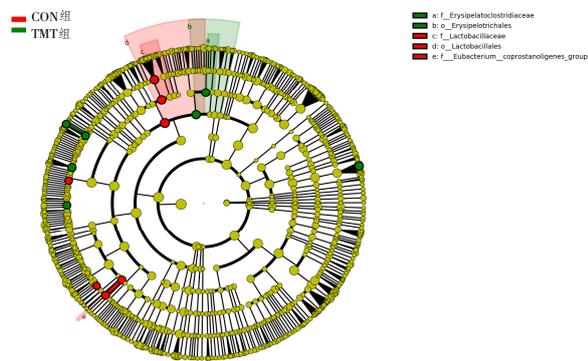


图 14 进化分支图

2.2.6 随机森林分析 为了进一步评估肠道微生物标记物有无区分齿痕舌的潜力,本研究使用随机森林算法在NAFLD患者中构建分类器,将73例患者的样本随机分为训练队列和测试队列,随后基于OTU重要性选择前5个细菌属作为构建分类器的最佳标记集。(见图15)所有样本构建ROC的AUC值约为97.9%[95%CI(95.5%, 100%)]。在训练队列中,AUC的ROC

值约为100%。对于测试队列,预测分类器的AUC值为75.4% [95%CI(53.8%, 97.1%)]。(见图16~18)

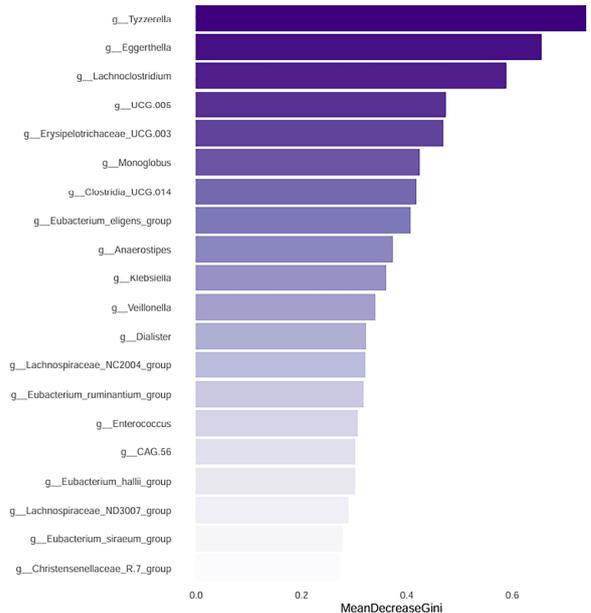


图 15 重要性排序

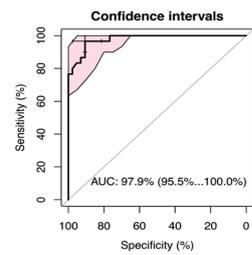


图 16 ROC 曲线

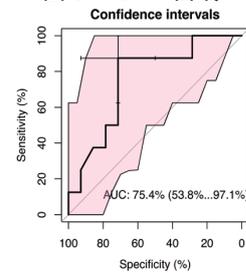


图 17 ROC 曲线测试集

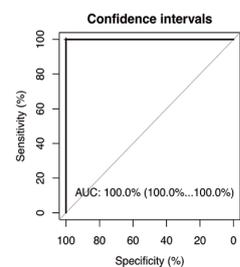


图 18 ROC 曲线训练集

2.2.7 KEGG通路富集差异分析 基于KEGG数据库进一步分析TMT组和CON组在KEGG通路上的差异。(见图19)两组患者肠道菌群KEGG功能主要富集在遗传信息处理中的翻译(Translation)、复制和修复(Replication and repair)、转录(Transcription),新陈代谢中的核苷酸代谢(Nucleotide

metabolism)、脂质代谢(Lipid metabolism),生物系统中的神经系统(Nervous system),以及人类疾病中的内分泌代谢疾病(Endocrine and metabolic disease)等7个类别。TMT组患者上述7个KEGG功能水平均低于CON组($P < 0.05$),表明TMT组NAFLD患者上述KEGG功能发生异常。

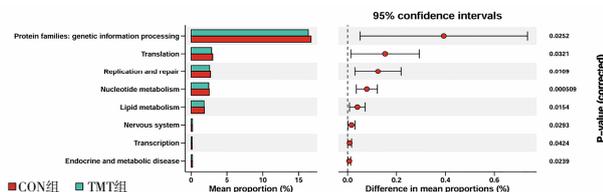


图 19 KEGG 通路富集差异分析

3 讨 论

中医学认为人是一个整体,可以通过四诊合参观察外部的变化以推测内在的各种生理病理特征。舌诊是望诊的重要组成部分。观察舌质及舌苔的变化可以了解机体的邪正关系,判别病邪的性质、深浅,对于证候的辨识具有重大价值。目前以菌群为切入点的舌诊研究多探求舌苔与口腔菌群之间的联系或舌苔与肠道菌群之间的联系^[18],但尚未发现关于舌质变化与肠道菌群的研究报道。齿痕舌作为临床常见的异常舌质,可提示疾病的发生。如有学者基于舌象特征建立了预测NAFLD的模型,该模型包括了齿痕舌^[7]。本研究从微生物学角度分析了NAFLD伴齿痕舌患者的肠道菌群结构变化。

本研究结果显示,TMT组患者物种丰富度指数、乳杆菌属相对丰度降低。前期研究^[19]发现,NAFLD患者物种丰富度显著低于健康人,且乳杆菌属是健康人的生物标记。而本研究中NAFLD伴齿痕舌患者物种丰富度和乳杆菌属水平低于非齿痕舌者,由此推测齿痕舌的存在预示着更为严重的菌群结构紊乱。舌为脾之外候,齿痕舌的形成与脾虚湿盛密切相关。伴有齿痕舌的NAFLD患者出现更为严重的菌群紊乱,或许意味着该类患者的脾虚湿盛更为明显。肠道菌群紊乱是脾虚湿困的主要病理因素^[20-21]。脾主运化有赖于肠道菌群的稳态。稳态失衡不仅会影响脾主运化功能的正常运行,进而影响饮食物的消化吸收,还会影响机体的免疫防御功能^[21-23]。益气健脾法可改善肠道菌群稳态失衡中菌群的物种丰富度,上调包括乳杆菌在内的菌属丰度,促进菌群稳态的恢复。上述益气健脾法相关药物包括四君子汤、参苓白术散、参芪汤等健脾方剂,山药、黄芪、茯苓、党参等健脾中药,以及山药、黄芪、茯苓、党参中的多糖成分^[24-37]。肠易激综合征、溃疡性结肠炎脾虚证患者乳酸杆菌表达量低于健康人或其他证型的患者^[38-39]。

肠道菌群紊乱影响齿痕舌的形成可能与营养代谢、免疫功能有关。肠道菌群可以促进机体营养物质的吸收,参与多种营养物质包括碳水化合物、胆固醇、胆汁酸等物质的吸收和代谢。而既往的研究^[40]认为齿痕舌的形成与血红蛋白、血细胞比容、血浆蛋白浓度相关。血红蛋白和白蛋白的水平与机体营养摄入情况密切相关。在齿痕舌高频出现的病种中,如免疫功能失调或下降的疾病(如肾小球疾病、白血病、肿瘤等)以及慢性疾病(如慢性胃炎、慢性肝病、糖尿病等)^[40],肠道菌群可以通过保护肠道屏障,刺激免疫器官成熟,或激活免

疫系统等多种方式影响免疫功能而影响疾病进展^[19]。在体检人群中,有齿痕舌的人更容易出现精力不充沛、容易疲乏等症状,而且中、重度齿痕者相对于轻度齿痕者更容易出现怕冷、易感冒、容易疲劳等表现^[41]。综上,调节肠道菌群的稳态,可改变肠黏膜屏障功能、影响内源性功能代谢分子(如短链脂肪酸、支链氨基酸、胆汁酸等)干预机体的营养状况及免疫状态,从而影响齿痕舌的产生。

乳杆菌属可通过多种途径影响NAFLD的进展。在NAFLD疾病发展过程中,单纯脂肪变性可发展到更严重的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬化和肝细胞癌(HCC)。在NAFLD的阶段性进展中激活脂肪生成的关键酶是两种转录因子,分别为固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)和过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)。乳杆菌属可以通过影响SREBP-1c和PPAR α 信号通路而影响NAFLD的进展。PARK S S等^[42]研究发现嗜酸乳杆菌可抑制高脂饮食对SREBP-1c和PPAR α 信号通路的影响,改善胰岛素抵抗,增加肝脏、脂肪组织和骨骼肌的蛋白激酶B(Akt)磷酸化,通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)-SREBP-1c/PPAR α 信号通路改善脂质代谢和胰岛素敏感性。有研究^[43]发现,乳杆菌可通过抑制SREBP-2的表达、促进AMPK和乙酰辅酶A羧化酶(ACC)磷酸化抑制脂肪的生成。当AMPK失活时下游的ACC被去磷酸化,催化乙酰辅酶A转化为丙二酰辅酶A导致新的脂肪生成。补充罗伊氏乳杆菌会诱导AMPK和ACC的磷酸化。另外,乳杆菌是色氨酸代谢阳性细菌,可代谢色氨酸生成吲哚再进一步转化为芳香烃受体(AhR)的配体。该配体减少会导致AhR激活受损最终上调SREBP-2水平。SREBP-2在肝脏中的过表达会直接促进肝肿瘤的发生。乳杆菌还可通过影响短链脂肪酸(SCFA)、胆汁酸的代谢,影响其他与脂肪生成相关的蛋白如PPAR γ 、靶基因CCAAT/增强子结合蛋白- α (C/EBP α)的表达进而改善NAFLD进展^[44]。本研究结果也显示在KEGG信号通路中齿痕舌组患者与内分泌代谢及脂质代谢相关的通路功能下降。说明在NAFLD患者中,齿痕舌的出现代表其体内存在更为严重的脂质代谢异常,在一定条件下更容易进展为肝肿瘤。

目前关于齿痕舌的形成机制尚无定论。本研究结果显示,NAFLD伴有齿痕舌的患者存在以物种丰富度、乳杆菌属丰度下降的肠道菌群结构变化。LEfSe分析和随机森林分析发现利用肠道菌群分类齿痕舌的有无有较高的准确性,肠道菌群紊乱与齿痕舌的形成或许存在因果关系。中医学认为齿痕舌的形成与脾虚相关,且诸多学者从脾主运化、脾为之卫等方面将脾与肠道菌群联系在一起。齿痕舌作为临床常见异常舌形,在指导临床辨证中发挥着独特的作用,但现代科学尚不能解释齿痕舌的形成机制及临床意义。本研究结果表明,NAFLD伴有齿痕舌的患者存在特殊的肠道菌群结构,为理解齿痕舌反映机体生理病理状态提供了新的视角。以肠道菌群为切入点,或许可以为今后进一步探索舌诊的客观本质提供方法。

参考文献

[1] 中华中医药学会脾胃病分会.非酒精性脂肪性肝病中医诊

- 疗指南(基层医生版)[J].中西医结合肝病杂志,2019,29(5):483-486.
- [2] 栗蕊,陈仁波,盖国忠.“齿痕舌”不尽主湿盛[J].中医学报,2019,47(5):111-112.
- [3] 张声生,胡玲,李茹柳.脾虚证中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中医杂志,2017,58(17):1525-1530.
- [4] VALLIANOU N, CHRISTODOULATOS G S, KARAMELA I, et al. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease: Current evidence and perspectives[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(1):56.
- [5] ARAGONÈS G, GONZÁLEZ-GARCÍA S, AGUILAR C, et al. Gut microbiota-derived mediators as potential markers in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Bio Med Res Int*, 2019, 2019:8507583.
- [6] 宗春晓,夏永良,汤菲菲,等.基于肠道菌群及“脏腑别通理论”探讨肝脾同调治疗非酒精性脂肪性肝病的理论内涵[J].中医导报,2024,30(1):161-164.
- [7] 陈佳良.基于舌诊的NAFLD预测模型建立及磁共振肝脂肪含量相关性研究[D].北京:北京中医药大学,2020.
- [8] 林育.糖脂代谢病中医舌象特征研究[D].广州:广州中医药大学,2019.
- [9] 李灿东.中医诊断学[M].4版.北京:中国中医药出版社,2016.
- [10] 李军祥,陈治水,危北海.非酒精性脂肪性肝病的中西医结合诊疗共识意见[J].中国中西医结合杂志,2011,31(2):155-158.
- [11] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)[J].中华肝脏病杂志,2018,26(3):195-203.
- [12] 代维.益生菌辅助呋喃唑酮铋剂四联疗法在幽门螺杆菌补救治疗中的疗效及对肠道菌群的影响[D].南昌:南昌大学,2021.
- [13] CHEN S F, ZHOU Y Q, CHEN Y R, et al. Fastp: An ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor [J]. *Bioinformatics*, 2018, 34(17):i884-i890.
- [14] MAGO Ć T, SALZBERG S L. FLASH: Fast length adjustment of short reads to improve genome assemblies[J]. *Bioinformatics*, 2011, 27(21):2957-2963.
- [15] EDGAR R C. UPARSE: Highly accurate OTU sequences from microbial ampliconreads[J]. *Nat Methods*, 2013, 10(10):996-998.
- [16] STACKEBRANDT E, GOEBEL B M. Taxonomic note: A place for DNA-DNA reassociation and 16S rRNA sequence analysis in the present species definition in bacteriology[J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 1994, 44(4):846-849.
- [17] WANG Q, GARRITY G M, TIEDJE J M, et al. Naive Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2007, 73(16):5261-5267.
- [18] 谭晓宁,王妙然,王旭杰,等.基于CiteSpace舌苔菌群研究的文献计量与可视化分析[J].中医导报,2023,29(7):141-148.
- [19] 吴巧玲.非酒精性脂肪性肝病中医辨证分型与肠道菌群相关性的研究[D].南京:南京中医药大学,2022.
- [20] 邵铁娟,李海昌,谢志军,等.基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系[J].中华中医药杂志,2014,29(12):3762-3765.
- [21] 杜锦辉,郭佳裕.脾虚证与肠道菌群相关性的探讨[C]//第二十九届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集.成都,2017:489-490.
- [22] 程伟伟,李博星,陆静,等.肥胖及非酒精性脂肪肝疾病与肠道菌群相关性的研究进展[J].食品科技,2018,43(2):35-39.
- [23] ABDUL RAHIM M B H, CHILLOUX J, MARTINEZ-GILI L, et al. Diet-induced metabolic changes of the human gut microbiome: Importance of short-chain fatty acids, methylamines and indoles[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(5):493-500.
- [24] 袁维,王炳予,杨磊,等.芪参汤治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效观察及对肠道菌群的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2021,29(6):383-391.
- [25] 朱妍锦.太子参对脾虚型大鼠肠道微生态的调节作用研究[D].福州:福建中医药大学,2022.
- [26] 曹静,查安生.四君子汤对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群调节作用研究[J].中医药临床杂志,2019,31(1):102-104.
- [27] 姜华,杨景明.参苓白术散对脾虚小鼠肠道功能的影响及其机制研究[J].亚太传统医药,2016,12(7):16-17.
- [28] 赵银锋,辛丽娜.健脾祛湿方对腹泻型肠易激综合征脾虚湿阻证患者中医症状积分及肠道菌群的影响[J].沈阳医学院学报,2023,25(1):44-47,51.
- [29] 何海滨,王美蓉,陈龙娇,等.参苓白术散加减治疗脾胃虚弱型功能性腹泻的疗效及对肠道菌群的影响[J].实用中西医结合临床,2021,21(12):16-17.
- [30] 蔡贺南,黎清,张兴国,等.黄芪多糖对卷曲乳杆菌体外生长的作用[J].中国微生态学杂志,2020,32(2):143-145.
- [31] 汪雅馨,焦婷婷,张莉杰.添加黄芪多糖对鼠李糖乳杆菌生长的促进作用[J].粮食加工,2019,44(2):40-42.
- [32] 刘露,张雁,邓媛元,等.山药低聚糖体外调节乳酸菌生长的作用[J].中国食品学报,2017,17(10):37-43.
- [33] 刘露,张雁,魏振承,等.肠道益生菌体外发酵山药低聚糖产短链脂肪酸的研究[J].食品科学技术学报,2019,37(4):49-56.
- [34] 张越.茯苓多糖提取纯化及对脾虚大鼠(下转第109页)

参考文献

- [1] 阿海, 关炳瑜, 陈海岳, 等. 经椎板间入路脊柱内镜下腰椎融合术治疗退行性腰椎管狭窄症的临床疗效观察[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(2): 217-219.
- [2] 中国康复医学会骨质疏松预防与康复专业委员会, 中国老年保健协会骨科微创分会. 退行性腰椎管狭窄症诊疗专家共识[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2023, 16(2): 97-103.
- [3] 徐薇, 蔡亚萍, 邢娟, 等. 腰椎术后以护士为主导的骨科康复一体化模式的康复效果[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(3): 118-120.
- [4] 唐汉武, 林一峰, 原超, 等. 温通督脉法治疗退行性腰椎管狭窄症的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(5): 1148-1150.
- [5] 程明, 吴杨玲, 刘羽, 等. 腰痹逐瘀止痛汤结合调脊通督针法治疗气滞血瘀型腰椎间盘突出症临床疗效及安全性观察[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(11): 236-239.
- [6] 王吉庆, 顾敬东, 郭际, 等. 补阳还五汤结合针刺治疗退变性腰椎管狭窄症的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(6): 819-822, 827.
- [7] 周彦吉, 安易, 雷园, 等. 中医综合方案干预退行性腰椎管狭窄症的临床研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(06): 2188-2195.
- [8] 腰椎管狭窄症手术治疗规范中国专家共识组. 腰椎管狭窄症手术治疗规范中国专家共识(2014年)[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(35): 2724-2725.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 380-383.
- [10] 程继伟, 王振林, 刘伟, 等. Oswestry功能障碍指数的改良及信度和效度检验[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2017, 27(3): 235-241.
- [11] 王宁华. 疼痛定量评定的进展[J]. 中国临床康复, 2002, 6(18): 2738-2739.
- [12] 徐宏光, 张敏, 王弘, 等. QLS-DSD与JOA评分量表在脊柱退行性疾病患者评分应用中的比较[J]. 中国骨与关节外科, 2013(6): 482-486.
- [13] 翁煜宏, 李笔锋, 沈祖泓, 等. 化瘀消痛汤联合小针刀治疗气滞血瘀型腰椎间盘突出症的疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(1): 162-165.
- [14] 姚重界, 黄瑞信, 汤程, 等. 按揉“肾俞”穴对自然衰老大鼠腰椎间盘突出及相关疼痛的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4360-4365.
- [15] 胡情, 张天生, 苏嘉琪, 等. 针刺对穴“后溪-环跳”对腰椎间盘突出症大鼠HMGB1/TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. 针灸临床杂志, 2023, 39(8): 64-70.
- [16] 景允南, 胡斯雅, 李洪涛, 等. 基于数据挖掘技术探讨针灸治疗腰椎间盘突出症术后综合征选穴规律[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(8): 42-47.
- [17] 罗漫丽, 梁虹. 中药薰蒸联合穴位按压在腰椎间盘突出症术后康复中的应用[J]. 中医正骨, 2022, 34(6): 75-76.
- [18] 蒋玉倩, 陈祖琨, 陈春艳, 等. 子午流注纳支法穴位贴敷在肝肾亏虚型腰椎管狭窄症病人护理中的应用研究[J]. 护理研究, 2021, 35(4): 700-703.
- [19] 李群玉. 中药穴位敷贴联合康复锻炼治疗寒湿痹阻型腰椎间盘突出症临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(2): 156-159.
- [20] 杨轶, 姚冰, 刘光锋, 等. 二联法治疗退行性腰椎管狭窄症50例[J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(2): 141-143.
- [21] 马会. 穴位敷贴联合改良五禽戏对骨质疏松性椎体骨折患者腰椎骨密度、疼痛程度及生活质量的影响[J]. 国际护理学杂志, 2020, 39(21): 3936-3939.
- (收稿日期: 2024-09-10 编辑: 李海洋)
-
- (上接第104页) 免疫功能和肠道菌群调节作用研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.
- [35] 于洪梁, 刘磊, 曹婧, 等. 茯苓菌丝发酵液粗多糖对肠道益生菌的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(10): 1147-1150.
- [36] 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.
- [37] 曹恺欣, 武俊瑞, 李默, 等. 甲基化党参多糖对鼠李糖乳杆菌肠道黏附定植作用的影响[J]. 食品科学技术学报, 2022, 40(4): 45-54.
- [38] 张星星, 吴坚, 裴丽霞, 等. 健脾疏肝法对腹泻型肠易激综合征患者疗效观察及对肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(13): 79-86.
- [39] 赵志敏. 溃疡性结肠炎常见中医证型调查及其与肠道菌群的相关性研究[J]. 四川中医, 2021, 39(8): 52-55.
- [40] 李敏, 瞿岳云. 齿痕舌形成机理及其与疾病相关性的临床研究概况[J]. 湖南中医杂志, 2005, 21(6): 80-82.
- [41] 任玉杰. 体检人群的齿痕舌与体质的相关性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [42] PARK S S, LEE Y J, SONG S, et al. Lactobacillus acidophilus NS1 attenuates diet-induced obesity and fatty liver[J]. J Endocrinol, 2018, 237(2): 87-100.
- [43] CHOI S I, YOU S, KIM S, et al. Weissellacibaria MG5285 and Lactobacillus reuteri MG5149 attenuated fat accumulation in adipose and hepatic steatosis in high-fat diet-induced C57BL/6J obese mice[J]. Food Nutr Res, 2021, 65: 65.
- [44] CHEN W, WEN L, BAO Y Y, et al. Gut flora disequilibrium promotes the initiation of liver cancer by modulating tryptophan metabolism and up-regulating SREBP2[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(52): e22038 94119.
- (收稿日期: 2024-10-17 编辑: 蒋凯彪)