

·博硕园地·

慢性萎缩性胃炎气虚证患者病位证素分布特点与肠道微生物生态特征

粟克军^{1,2}, 侯小芬^{1,2}, 卓祖顺^{1,2}, 张梦婷^{1,2}, 赵玲玲¹, 魏汝佳^{1,2},
谢崧崧^{1,2}, 黄伟荣³, 邵岩峰⁴, 付肖岩⁵, 林雪娟^{1,2*}

1. 福建中医药大学中医学院, 福建 福州 350122;
2. 福建中医药大学中医证研究基地, 福建 福州 350122;
3. 福建中医药大学附属晋江中医院, 福建 晋江 362200;
4. 福建中医药大学附属第三人民医院, 福建 福州 350108;
5. 福建中医药大学附属第二人民医院, 福建 福州 350003)

摘要: 目的 探讨慢性萎缩性胃炎(CAG)气虚证患者的病位证素分布特点,并探讨其肠道菌群结构与功能特征。方法 选取2022年3月—2023年1月于福建中医药大学附属晋江中医院脾胃病科就诊的68例CAG患者作为研究对象,根据中医证素辨证方法,将患者分为气虚证组和非气虚证组进行对比分析,每组34例。采用福建中医药大学研发的中医健康状态智能分析平台分析2组患者的病位证素分布情况,同时纳入福建中医药大学附属晋江中医院体检中心26名健康体检者作为健康组。通过16S rRNA测序技术对3组的肠道菌群进行分析:计算Alpha多样性指数,包括群落丰富度指标(ACE、Chao1)和多样性指标(Shannon、Simpson);采用主坐标分析(PCoA)和非度量多维尺度分析(NMDS)进行Beta多样性分析,以评估组间群落结构差异;在门和属分类水平上选取相对丰度排名前10的优势物种绘制柱状图分析物种组成情况;利用线性判别分析(LEfSe)鉴定组间显著差异菌群;提取核心产短链脂肪酸(SCFAs)菌属的相对丰度数据进行组间比较;最后,通过PICRUST2功能预测算法对3组肠道菌群进行KEGG通路富集分析以及差异代谢通路平均丰度统计分析。结果 ①病位证素分布:气虚证组以胃(79.41%)、脾(52.94%)为核心病位,肝(26.47%)次之,且脾证素在气虚证组的出现频率显著高于非气虚证组($P<0.05$)。②菌群多样性:气虚证组ACE、Chao1及Shannon指数均显著低于健康组($P<0.05$),非气虚证组ACE和Chao1同样低于健康组($P<0.05$),PCoA分析和NMDS分析结果均显示3组菌群结构差异具有统计学意义($P<0.05$)。③门、属水平物种组成分析与差异菌群分析结果显示:3组样本的核心菌群结构整体相似,但关键菌属的相对丰度存在显著组间差异。与健康组比较,气虚证组产SCFAs的菌属(罗氏菌属、巨单胞菌属)相对丰度显著降低($P<0.05$),而埃希氏菌-志贺氏菌属相对丰度显著升高($P<0.05$)。与气虚证组比较,非气虚证组罗氏菌属相对丰度显著升高($P<0.05$),而埃希氏菌-志贺氏菌属相对丰度降低($P<0.05$)。LEfSe分析进一步显示,肠杆菌科、埃希氏菌-志贺氏菌属等在气虚证组中显著富集($P<0.05$),罗氏菌属等在非气虚证组中富集($P<0.05$)。④KEGG通路分析以及差异代谢通路平均丰度统计结果显示:“其他类型O-聚糖生物合成”通路丰度在气虚证组显著上调,其在气虚证组的平均丰度均显著高于非气虚证组和健康组($P<0.05$)。此外,“氯代烷烃和氯代烯烃降解”通路在气虚证组、非气虚证组中均存在,而健康组完全缺失,且组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 CAG气虚证病位以胃、脾为主,肠道微生物生态特征表现为菌群多样性降低,产SCFAs菌减少及致病菌增多。罗氏菌属等菌属或可作为辅助辨证的生物标志物,为中医微观辨证及菌群干预提供依据。

关键词:慢性萎缩性胃炎;气虚证;肠道菌群;SCFAs;16S rRNA;证素

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是一种以胃黏膜固有腺体进行性减少或消失,伴慢性炎症细胞浸润为特征的慢性疾病。其病理上常伴有肠化生,部分患者可进展为异型增生或胃癌,是胃癌前状态之一^[1]。中医学认为,CAG核心病机以脾胃气虚为本,兼夹气滞、血瘀、湿热等病理因素^[2-3]。现代研究表明,肠道菌群在维持全身免疫稳态中发挥着不可替代的核心作用,脾气虚与免疫系统和胃肠道功能密切相关^[4-5]。肠道菌群稳态失衡会破坏平衡,并损伤黏膜屏障,因此,肠道菌群失

调可成为气虚证的微观病理表现。

目前,针对CAG气虚证的研究多集中于证候分型及临床疗效评价,而对病位证素分布的系统分析及与肠道菌群关联的机制探讨仍较为薄弱。肠道菌群失调参与了CAG的病理进程,且中医证型与特定菌群特征存在显著关联,为中医辨证的客观化及靶向干预提供了新思路^[6-7]。因此,本研究采用证素辨证方法及16S rRNA测序技术,探讨CAG气虚证患者病位证素的分布规律及肠道菌群结构与功能特征,以期为CAG气虚证的微观辨证提供客观依据。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参照《慢性萎缩性胃炎中西

收稿日期:2025-05-09;接受日期:2025-11-11
基金项目:国家自然科学基金项目(82474391)
通信作者:林雪娟, E-mail: lxjfyzy@126.com
DOI: 10.13260/j.cnki.fjtc.2026.01008

医结合诊疗专家共识(2025年)》^[8],CAG诊断以内镜检查结合病理活体组织检查为准。

1.1.2 中医证素辨证标准 基于朱文锋《证素辨证学》^[9],采用加权阈值法进行证素判别。将四诊信息按诊断权重进行量化赋分,依据症状严重程度实施动态校正(重度系数1.5,轻度系数0.7,中度维持基准值)。证候积分采用分级评价:当累积积分<70分时判定为0级(无明显病理改变);70分≤积分<100分为1级(轻度病理改变);100分≤积分<150分为2级(中度病理改变);≥150分则评定为3级(重度病理改变)。证素辨识采用阈值判定法,以100分为统一诊断标准。当患者临床症状对特定证素的加权贡献值累计达到临界分数时,即可确立该证素的诊断结论。具体而言,若多个症状的协同作用使某一证素的总评分≥100分,则达到确诊该证素的条件。

1.2 纳入标准

1.2.1 CAG气虚证组纳入标准 ①符合上述CAG西医诊断标准;②18~70岁适龄人群;③气虚证素积分≥100分;④近1个月无抗生素或质子泵抑制剂用药史。

1.2.2 CAG非气虚证组纳入标准 ①符合上述CAG西医诊断标准;②18~70岁适龄人群;③气虚证素积分<70分;④近1个月无抗生素或质子泵抑制剂用药史。

1.2.3 健康组纳入标准 ①18~70岁适龄人群;②身心健康且无显著躯体不适;③各证素积分均<70分;④常规检查,如血常规、尿常规、肝肾功能等无明显异常或无器质性病变,Hp阴性;⑤近1个月无抗生素或质子泵抑制剂用药史。

1.3 排除标准 ①孕期或哺乳期女性;②合并严重器质性疾病(涉及心脑血管、肝肾等主要器官);③确诊恶性疾病或免疫系统严重异常;④存在认知功能障碍或精神疾患;⑤消化道器质性疾病史(含炎症性肠病、消化性溃疡、消化道肿瘤及胃肠手术);⑥存在沟通障碍或治疗依从性欠佳。

1.4 一般资料 选取2022年3月—2023年1月于福建中医药大学附属晋江中医院脾胃病科就诊的68例CAG患者作为研究对象,所有病例均经胃镜及病理学检查确诊。根据中医证素辨证方法,将患者分为气虚证组和非气虚证组进行对比分析,每组34例。同期纳入福建中医药大学附属晋江中医院体检中心26名健康体检者作为健康组。本研究已通过福建中医药大学附属晋江中医院伦理委员会批准[审批号:闽晋中伦理审[2019]016],所有参与者均签署知情同意书。3组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 3组一般资料比较[(n,%)/($\bar{x}\pm s$)]

组别	n	性别		年龄/岁
		男性	女性	
健康组	26	10(38.46)	16(61.54)	47.6±7.7
气虚证组	34	9(26.47)	25(73.53)	51.0±9.7
非气虚证组	34	22(64.71)	12(35.29)	47.1±10.7

2 方法

2.1 中医四诊信息采集 基于《证素辨证学》^[9]和《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗专家共识(2025年)》^[8],自制慢性萎缩性胃炎标准化四诊采集表,由2名经过培训的中医医师执行规范化采集和记录。

2.2 证素辨识及积分计算 采用福建中医药大学研发的中医健康状态智能分析平台,通过四诊数据云端输入与算法解析,完成证素的定量评估。该系统对望、闻、问、切信息进行数字化处理后,依托证素辨证模型自动生成包含权重积分的证素诊断报告。

2.3 粪便采集 本研究采用标准化操作流程进行粪便样本采集:受试者完成规范化培训后,居家自主完成粪便样本中段采集(使用无菌采样拭子蘸取约1g样本),采集当日将粪便样本保存于-80℃超低温冰箱,通过专业冷链运输系统转运至杭州谷禾健康生物科技有限公司检测中心,基于Illumina NovaSeq 6000测序平台进行宏基因组测序分析。

2.4 肠道菌群检测分析

2.4.1 16S rRNA测序数据处理 样本接收后经总DNA提取与质检合格后,针对目标变异区域设计通用引物进行PCR扩增。扩增产物经1.5%琼脂糖凝胶电泳验证(无非特异性条带且阴阳性质控合格),3次重复扩增产物混合纯化以降低偏好性,随后构建文库并通过质控检测(片段分布200~300bp, Qubit定量浓度)。合格文库采用华大智造DNB-SEQ-G99平台进行双端测序(PE150模式),该平台基于DNBSEQ技术可实现12h极速测序,同时保障Q40碱基质量及低标签跳跃率。然后进行拼接和质控,根据一定的标准过滤掉低质量数据、接头或PCR错误,得到Clean Tags。得到的Clean Tags再经过去重复序列,去singleton序列,过滤嵌合体,得到可用于后续分析的有效数据Effective Tags。为进行多样性分析,基于Effective Tags使用Vsearch(v2.22.1)软件在97%相似性水平下进行聚类,生成操作分类单元(operational taxonomic units, OTUs)表。同时,通过UNOISE降噪方法获得扩增子序列变体(amplicon sequence variants, ASVs)表。原始序列数据经过质控、过滤、去嵌合体后,最终得到有效数据。再对有效数据进行UNOISE降噪处理,得到ASV特征表。

2.4.2 生物信息学分析 ①Alpha多样性分析:计算群落丰富度指标(ACE、Chao1)和多样性指标(Shan-

non, Simpson), 评估组间菌群结构差异。② Beta 多样性分析: 基于物种注释结果和 ASVs 丰度表, 合并相同分类的 ASVs 生成物种丰度表。利用系统发生关系计算 Unweighted Unifrac 距离, 结合 ASVs 丰度构建 Weighted Unifrac 距离。采用主坐标分析 (principal coordinates analysis, PCoA) 和非度量多维尺度分析 (nonmetric multidimensional scaling, NMDS) 等可视化分析组间差异。在 PCoA 中, 第一主坐标轴 (PC1) 解释了样本间变异的主要部分, 第二主坐标轴 (PC2) 则代表与 PC1 正交方向上的最大剩余变异, 两者累计解释的变异百分比可用于评估组间菌群结构的异质性程度。在 NMDS 分析中, 以应力值 (stress) 评估模型拟合优度。stress 是反映 NMDS 排序图实际距离与原始多维空间距离之间差异程度的指标, 其值越低表明排序结果对原始距离结构的拟合越好。通常认为 stress < 0.1 时模型拟合良好, 排序结果具有可靠的解释意义。③ 物种组成可视化分析: 选取门、属分类水平上前 10 位优势物种, 绘制相对丰度柱状图, 其余归为“Other”。④ 线性判别分析 [linear discriminant analysis (LDA) effect size, LEfSe]: 通过 Kruskal-Wallis 检验筛选组间显著差异菌群, 存在子分组时, 以 Wilcoxon 秩和检验验证差异一致性。利用 LDA 分析评估差异菌群对组间区分的贡献度, LDA 得分越高表明该菌群对该组别的标志性越强, 将 LDA 得分 > 2 的菌群进行可视化分析。⑤ 产短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 菌属专项分析: SCFAs 主要由肠道菌群发酵膳食纤维产生, 其中乙酸、丙酸和丁酸是肠道内最丰富的 SCFAs, 对维持肠道稳态、调节免疫和抗炎具有重要作用^[10]。基于此, 本研究重点分析了肠道中主要产乙酸、丙酸和丁酸的菌属相对丰度变化情况。⑥ PICRUSt2 功能预测分析: 对 16S 种属构成数据进行标准化, 映射至已知基因组功能基因库, 对 3 组肠道菌群进行 KEGG 通路富集分析以及差异代谢通路平均丰度统计分析。

2.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 和 R 语言 (v3.6.3) 进行统计分析。计量资料符合正态分布以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布以 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 满足正态分布且方差齐性, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验; 满足正态分布但方差不齐, 多组间比较采用 Welch 方差分析, 两两比较采用 Games-Howell 检验; 非正态分布采用 Kruskal-Wallis H 检验, 两两比较采用 Dunn-Bonferroni 法。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。Beta 多样性基于 Weighted/Unweighted Unifrac 距离矩阵, 通过 Adonis 分析 (PERMANOVA, 置换 = 999 次) 评估组间差异。LEfSe 分析首先通过 Kruskal-Wallis 秩和检验识别组间具有显著差异的物

种, 再使用 Wilcoxon 秩和检验进一步筛选不同分组间具有一致差异的物种。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 2 组常见病位证素分布比较 见表 2。

表 2 2 组常见病位证素分布比较 ($n, \%$)

组别	例数	胃	脾	肝
气虚证组	34	27(79.41)	18(52.94)	9(26.47)
非气虚证组	34	19(55.88)	4(11.76) ¹⁾	6(17.65)

注: 与气虚证组比较, 1) $P < 0.05$ 。

3.2 3 组测序数据结果分析 3 组共有的 OTUs 共 5 350 个, 气虚证组特有 137 个 OTUs, 非气虚证组特有 532 个 OTUs, 健康组特有 500 个 OTUs。说明不同组间的物种存在大部分重叠, 气虚证组特有的物种数量明显少于非气虚证组和健康组。见图 1。稀释曲线随着测序数据量的增加趋于平缓, 提示测序样本数量足够大, 能够真实反映样本中的微生物物种信息。见图 2。

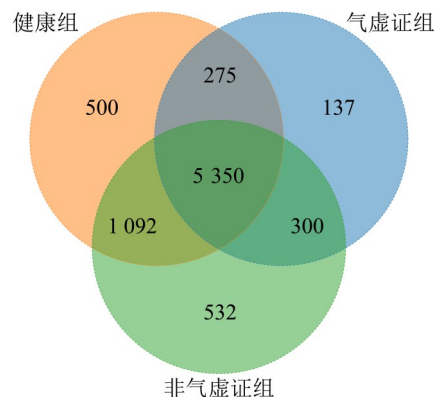


图 1 3 组 OTUs 韦恩图

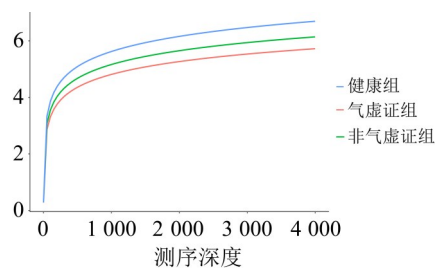


图 2 3 组稀释曲线差异比较

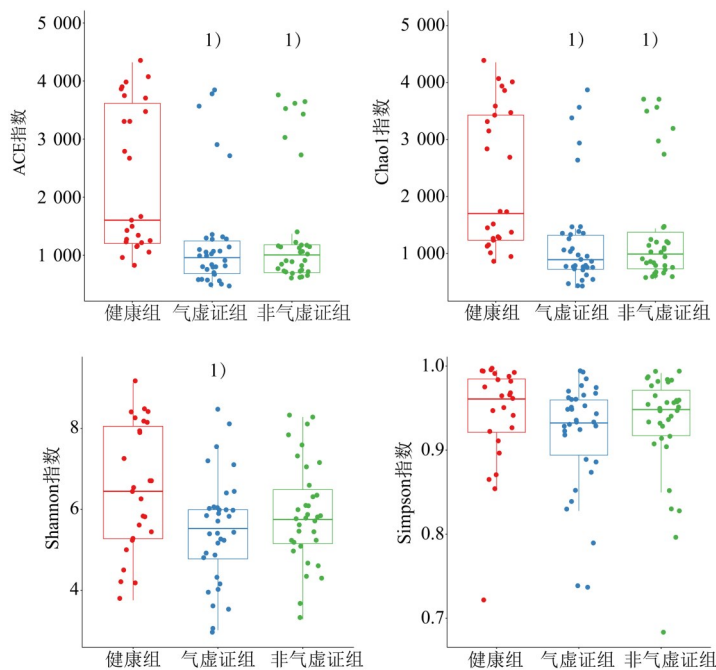
3.3 3 组肠道菌群多样性分析

3.3.1 3 组 Alpha 多样性指数差异比较 见图 3。

3.3.2 3 组 Beta 多样性分析比较 PCoA 结果显示, PC1 和 PC2 分别解释了数据总变异的 10.87% 和 8.53% (累计 19.40%), 表明样本间肠道菌群结构存在一定异质性。NMDS 排序分析结果显示, stress < 0.1, 提示该排序结果对原始高维空间距离结构的拟合效果良好, 具有可靠的解释意义, 可有效反映样本间肠道菌群结构的差异特征。进一步通过

PERMANOVA 分析验证显示,分组变量对菌群变异的解释度为 3.37%($R^2=0.0337$),说明 3 组肠道菌群

的组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。见图 4 和图 5。



注:与健康组比较,1) $P<0.05$ 。

图 3 3 组 Alpha 多样性指数差异比较

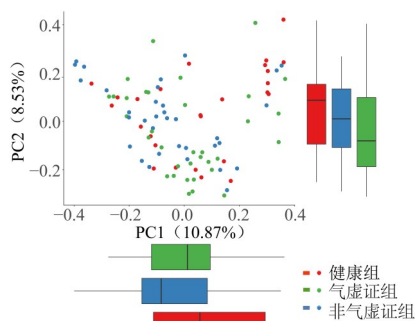


图 4 3 组 PCoA 组间分布及差异比较

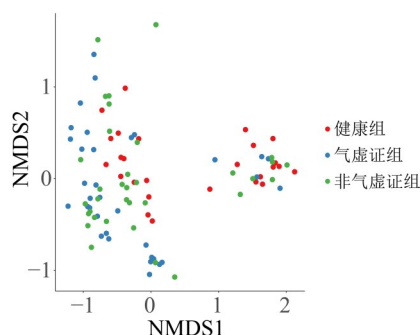


图 5 3 组 NMDS 组间分布及差异比较

3.4 3 组肠道菌群组成及分布情况比较

3.4.1 3 组门水平肠道菌群组成比较 3 组在门分类水平上呈现高度保守的核心菌门构成特征,前 10 位优势菌门按相对丰度降序排列为:拟杆菌门(*Bacteroidota*)、厚壁菌门(*Firmicutes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、梭杆菌门(*Fusobacteriota*)、放线菌门(*Actinobacteriota*)、脱硫杆菌门(*Desulfobacteria*)、疣微菌门(*Verrucomicrobiota*)、蓝藻菌门(*Cyanobacteria*)、广古菌门(*Euryarchaeota*)、帕特西菌门(*Patescibacteria*)。3 组样本在优势菌门的组成结构上具有较高相似性。见图 6。

3.4.2 3 组属水平肠道菌群组成比较 3 组在优势菌属的组成结构上具有较高相似性,但其相对丰度分布呈现显著组间差异。气虚证组罗氏菌属相对丰度显著低于非气虚证组和健康组($P<0.05$),巨单胞菌属丰度显著低于健康组($P<0.05$),埃希氏

菌-志贺氏菌属丰度显著高于非气虚证组和健康组($P<0.05$)。具体见图 7、表 3。

3.5 3 组肠道菌群 LEfSe 差异分析比较 见表 4、图 8。

3.6 3 组 PICRUSt2 功能预测分析 KEGG 通路分析以及差异代谢通路平均丰度统计结果显示:3 组肠道菌群主要富集在类固醇生物合成、植物激素信号转导、脂多糖生物合成、黏着斑、D-精氨酸和 D-鸟氨酸代谢、其他类型 O-聚糖生物合成、氯代烷烃和氯代烯烃降解信号通路。其中,“其他类型 O-聚糖生物合成”信号通路在气虚证组的平均丰度均显著高于非气虚证组和健康组($P<0.05$)。此外,“氯代烷烃和氯代烯烃降解”通路在气虚证组、非气虚证组中均存在,而健康组完全缺失,且组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。见图 9 和表 5。

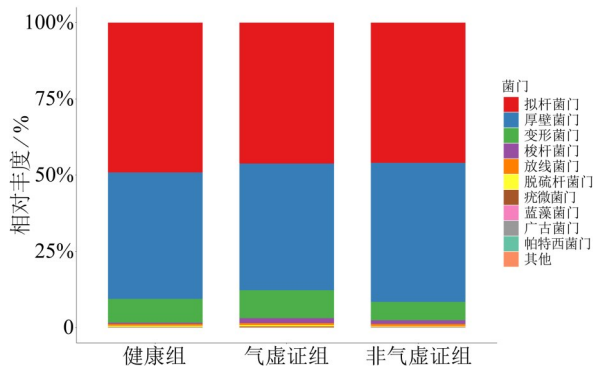


图 6 3组肠道菌群门水平组成柱状图

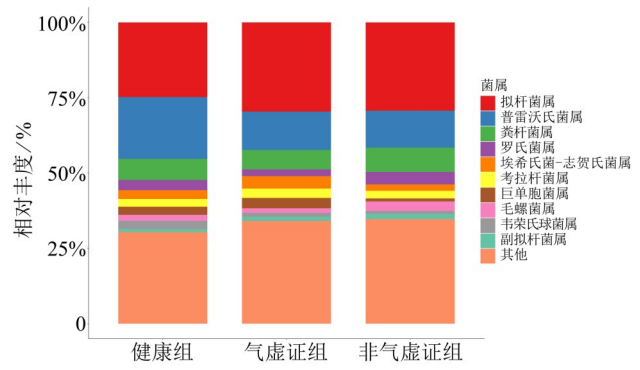


图 7 3组肠道菌群属水平组成柱状图

表 3 3组肠道菌群属水平比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

%

组别	n	罗氏菌属	巨单胞菌属	埃希氏菌-志贺氏菌属	副拟杆菌属
健康组	26	2.94(0.99, 4.91)	0.03(0.01, 1.69)	0.21(0.04, 1.22)	0.69(0.31, 1.61)
气虚证组	34	1.34(0.42, 3.53) ¹⁾	0.02(0.00, 1.96) ¹⁾	1.61(0.19, 4.66) ¹⁾	0.91(0.43, 1.95)
非气虚证组	34	2.77(1.35, 6.95) ²⁾	0.00(0.00, 0.01)	0.20(0.05, 1.59) ²⁾	1.08(0.64, 1.61)

组别	n	拟杆菌属	毛螺菌属	粪杆菌属	考拉杆菌属	韦荣氏球菌属
健康组	26	0.69(0.31, 1.61)	1.02(0.38, 2.46)	5.38(2.82, 8.65)	1.57(0.16, 5.24)	0.06(0.02, 0.30)
气虚证组	34	23.87(15.46, 43.65)	0.78(0.04, 2.16)	5.73(1.19, 8.33)	1.65(0.01, 1.96)	0.16(0.04, 0.98)
非气虚证组	34	27.63(16.95, 38.88)	1.58(0.17, 4.24)	7.21(3.28, 12.61)	1.19(0.01, 4.88)	0.11(0.02, 0.32)

注：与健康组比较, 1) $P < 0.05$; 与气虚证组比较, 2) $P < 0.05$ 。

表 4 3组不同菌群 LDA 得分比较

分

组别	n	厚壁菌纲	韦荣球菌- 拟杆菌目	链杆菌属	丹毒丝菌科	肠杆菌科	埃希氏菌- 志贺氏菌属	嗜脲菌属	巨单胞菌属
健康组	26	3.68	3.61	3.07	2.62	1.56	1.56	0.33	1.89
气虚证组	34	1.05 ¹⁾	1.89 ¹⁾	0.95 ¹⁾	0.21 ¹⁾	3.49 ¹⁾	3.43 ¹⁾	3.42 ¹⁾	3.42 ¹⁾
非气虚证组	34	0.92 ¹⁾	0.72 ¹⁾	0.41 ¹⁾	0.85 ¹⁾	0.65 ²⁾	0.65 ²⁾	1.23 ²⁾	0.45 ²⁾

组别	n	肽链球菌- 组织菌科	活泼瘤 胃球菌群	艾森伯格 菌属	丹毒梭菌属	罗氏菌属	消化链球 菌属	瘤胃真杆 菌群	g_UCG_003
健康组	26	0.85	0.88	0.65	1.05	0.99	0.20	0.51	0.45
气虚证组	34	2.94 ¹⁾	2.61 ¹⁾	2.44 ¹⁾	2.31 ¹⁾	1.87	1.55	1.05	1.20
非气虚证组	34	1.23 ²⁾	1.34 ²⁾	1.10 ²⁾	0.85 ²⁾	3.32 ¹⁾²⁾	2.65 ¹⁾²⁾	2.52 ¹⁾²⁾	2.38 ¹⁾²⁾

注：与健康组比较, 1) $P < 0.05$; 与气虚证组比较, 2) $P < 0.05$ 。

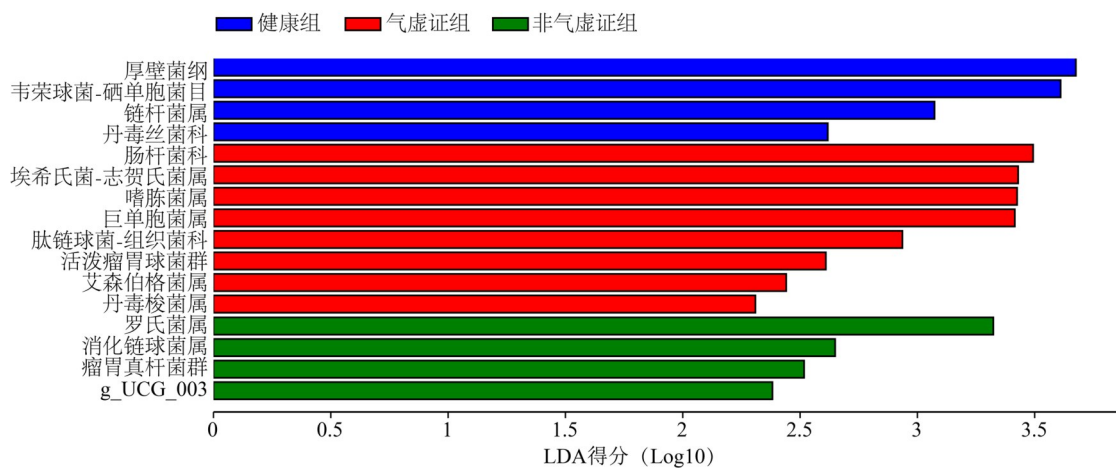


图 8 3组肠道菌群 LEfSe 分析柱状图

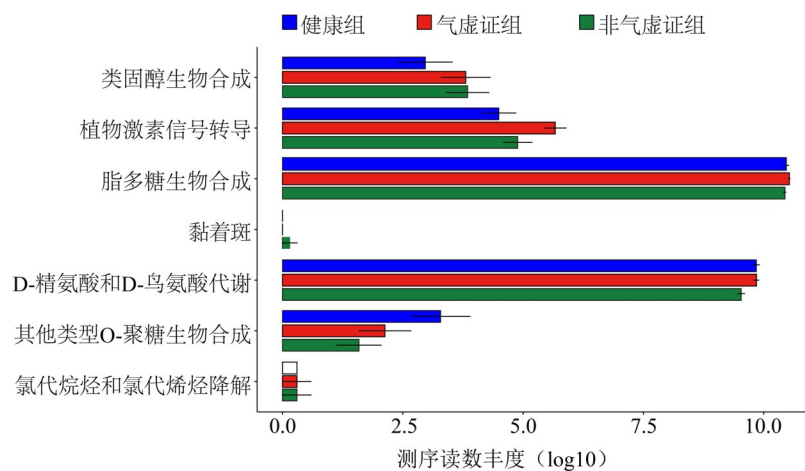


图9 3组肠道菌群KEGG通路富集分析条形图

表5 3组肠道菌群差异代谢通路平均丰度比较(每百万序列)

组别	n	其他类型O-聚糖生物合成	氯代烷烃和氯代烯烃降解	D-精氨酸和D-鸟氨酸代谢	类固醇生物合成	植物激素信号转导	脂多糖生物合成	黏着斑
健康组	26	2.13	0.00	9 914.69	2.20	1.02	31 977.11	0.00
气虚证组	34	9.11 ¹⁾	496.24 ¹⁾	9 709.95	11.50	4.32	35 833.91	0.00
非气虚证组	34	2.11 ²⁾	510.64 ¹⁾	5 626.06	2.96	1.18	29 950.89	0.01

注:与健康组比较,1) $P < 0.05$;与气虚证组比较,2) $P < 0.05$ 。

4 讨论

根据CAG的临床表现,可将其归属于中医“胃痛”“胃痞”“呃逆”等范畴,核心病机以脾胃气虚为本,兼夹气滞、血瘀、湿热等^[2-3]。脾胃共居中焦,主运化水谷精微,其功能减退可致气血生化乏源,进而引发胃黏膜腺体萎缩及炎症微环境失衡。肝失疏泄,木郁乘土,则进一步加重脾胃气虚。本研究发现,CAG气虚证患者的病位证素以胃、脾为主,肝次之,这与中医理论中“脾胃为后天之本”“气虚责之脾虚”“肝郁乘脾”的病机高度契合,且脾证素在气虚证组的出现频率显著高于非气虚证组,提示脾气虚在CAG气虚证的病机中占有重要地位。值得注意的是,尽管胃、脾为CAG气虚证的核心病位,但不同患者证素组合的异质性提示个体化辨证需兼顾多脏腑交互影响,这对临床CAG的诊疗具有参考意义。

肠道菌群失调可通过代谢产物减少、黏膜屏障破坏及免疫炎症反应加剧^[11-12],间接参与CAG的病理进程。本研究表明,CAG气虚证患者肠道菌群的丰富度和多样性显著降低,且菌群结构与CAG非气虚证患者及健康组存在显著差异。尤为关键的是,本研究不仅观察到特定有益菌属丰度的变化,还通过功能预测和SCFAs相关菌属分析,揭示了其潜在的功能意义。

本研究结果显示,CAG气虚证组中具有重要生理功能的产SCFAs菌属丰度普遍降低,罗氏菌属(主要产丁酸)和巨单胞菌属(主要产丙酸)的丰度

均显著降低。SCFAs(尤其是丁酸、丙酸)对维持肠道上皮屏障完整性、调节免疫平衡和抑制炎症具有核心作用^[10,13]。罗氏菌属可能通过产生丁酸抑制炎症信号、修复黏膜屏障^[14],其丰度减少会导致胃黏膜屏障功能受损。巨单胞菌属通过降解肌醇增强肠道脂质吸收,而脂代谢紊乱可能通过循环系统影响胃黏膜炎症微环境^[15]。这些有益菌属的减少及其产SCFAs功能的削弱,可被视为“脾胃气虚,运化失司”这一病机在微观层面的可能体现之一。脾胃运化无力,水谷精微吸收障碍,可能影响肠道菌群发酵底物的供应,导致产SCFAs菌属营养不足而衰减^[16-17];同时,SCFAs(如丁酸)本身是结肠上皮细胞的主要能量来源^[12],其减少又进一步损害肠道屏障功能,形成“气虚-菌群失调-黏膜屏障损伤-营养物质吸收障碍-气虚加重”的恶性循环。这从微生物代谢层面为“脾胃气虚”的微观机制提供了新证据。

气虚证的肠道菌群特征(条件致病菌富集/益生菌减少)与中医“脾胃气虚”理论有一定关联^[5],其机制涉及微环境酸化、免疫炎症失衡及黏膜修复障碍。本研究LEfSe分析结果显示,CAG气虚证组肠道菌群呈现显著的特征性改变:肠杆菌科、埃希氏菌-志贺氏菌属及丹毒梭菌属等条件致病菌显著富集,而健康组中厚壁菌纲、罗氏菌属等具有抗炎功能的益生菌丰度较高。这一结果与既往研究一致,即肠杆菌科的过度增殖可通过激活促炎通路加剧肠道屏障功能障碍^[18],而罗氏菌属作为丁酸的

主要生产者,其丰度降低可能导致 SCFAs 合成不足,进一步削弱黏膜屏障修复能力^[12]。从中医角度看,这些促炎菌属的富集,正是“气虚邪恋”或“因虚致实(湿热、浊毒内生)”微观表现的体现。脾胃气虚,正气不足,无力制约潜在致病菌,导致其过度生长,进而产生内毒素、激活炎症反应,加重胃黏膜的损伤和萎缩,与中医“正虚邪实”的 CAG 病机高度吻合。值得关注的是,活泼瘤胃球菌群(产乙酸)在气虚证组中呈现富集状态。该菌群在炎症性肠病等疾病中常被报道富集,可能具有利用黏液糖蛋白的特性,其过度生长或与黏膜屏障损伤有关^[19]。在 CAG 气虚证背景下,其富集可能反映了肠道黏膜环境的改变(如黏液层变薄或成分变化),与中医“气不摄津”(气虚不能固摄津液,导致黏膜分泌异常或保护功能下降)的理论相呼应。但其在 CAG 气虚证中的具体作用和是否具有致病性,需结合其丰度水平及与其他菌群/宿主因素的相互作用进一步研究。

PICRUSt2 功能预测分析发现,气虚证组中“其他类型 O-聚糖生物合成”通路丰度显著上调。O-聚糖是黏液蛋白的重要组成部分,若菌群通过代谢活动过度激活该通路,可能导致黏液层糖基化异常,破坏黏液结构完整性,从而削弱屏障功能^[20],这与前述菌群变化(如活泼瘤胃球菌群富集)及中医“气不摄津”的推论一致。此外,“氯代烷烃和氯代烯烃降解”通路在健康组完全缺失而在患者组存在,虽具体生理意义不明,但提示患者组菌群可能暴露于或代谢了特定环境化合物,其与疾病的关系值得探讨。

综上所述,本研究从“菌群结构-功能代谢-中医证候”多维度揭示了 CAG 气虚证的特征:病位以胃、脾为核心,常累及肝。肠道菌群呈现多样性降低、结构失衡(有益菌如产 SCFAs 的罗氏菌属、巨单胞菌属减少;条件致病菌如肠杆菌科、埃希氏菌-志贺氏菌属富集)以及潜在的代谢功能紊乱(SCFAs 合成受损、O-聚糖合成减少)。这些特征性改变,特别是关键菌属(如罗氏菌属)的丰度变化以及 SCFAs 相关菌属的整体衰减趋势,具有作为辅助 CAG 气虚证微观辨证的潜在生物标志物价值,未来可在更大样本中验证其诊断效能。这为中医“证”的客观化研究提供了重要的微生物组学依据。

本研究结果提示,针对 CAG 气虚证的治疗,除传统健脾益气方药外,调节肠道菌群、恢复 SCFAs 平衡可能是一个有前景的干预策略。例如:针对性补充益生菌(如产丁酸的菌株)或益生元(如膳食纤维,为产 SCFAs 菌提供底物);开发能促进有益菌定植、抑制条件致病菌的中药复方(如某些健脾益气药已被证明具有益生元样作用^[4,21];监测特定菌群

标志物或 SCFAs 水平,评估治疗效果和证候转归。

然而,本研究的样本量较小,未来需扩大样本并纳入其他证素(如湿热证、血瘀证)以全面揭示“证素-菌群”对应规律。虽然通过菌群组成和功能预测强烈提示 SCFAs 代谢受损,但本研究尚未直接检测粪便 SCFAs 浓度。后续研究应结合靶向代谢组学(如 GC-MS)定量分析 SCFAs 水平,并探讨其与证素积分、菌群丰度及临床症状的相关性,以更直接地验证菌群功能变化。此外,菌群变化是 CAG 气虚的原因还是结果,仍需通过动物模型或干预性研究进一步阐明因果机制。

参考文献

- [1] KUANG W H, XU J L, XU F T, et al. Current study of pathogenic mechanisms and therapeutics of chronic atrophic gastritis: a comprehensive review [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1513426.
- [2] 中华中医药学会脾胃病分会,唐旭东,杨倩.慢性胃炎中医诊疗专家共识(2023)[J].*中华中医药杂志*, 2023, 38(12): 5904-5911.
- [3] 王龙华,李柏,李萍,等.慢性萎缩性胃炎的中医辨治思路与对策[J].*世界中医药*, 2024, 19(15): 2334-2338.
- [4] 边甜甜,司昕蕾,牛江涛,等.脾气虚证与肠道菌群的相关性及健脾益气中药对肠道菌群的调节作用研究进展[J].*中药药理与临床*, 2022, 38(5): 212-217.
- [5] 江毅,李非洲,左刚,等.基于 16S rRNA 测序比较探讨气虚证患者与健康人的肠道菌群的结构特征[J].*世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(5): 1347-1354.
- [6] LIU Y T, ZHANG H, LU W T, et al. Integrating metabolomics, 16S rRNA sequencing, network pharmacology, and metorin to explore the mechanism of *Cinnamomi Cortex* in treating chronic atrophic gastritis rats [J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155084.
- [7] CHEN L, XU S Y, WANG S, et al. Xiaohuafuning Tang intervenes liver-depression-and-spleen-deficiency syndrome chronic-atrophic-gastritis by reshaping amino acid metabolism through gut Microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156346.
- [8] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗专家共识(2025年)[J].*中国中西医结合消化杂志*, 2025, 33(3): 230-241.
- [9] 朱文锋.证素辨证学[M].北京:人民卫生出版社, 2008: 88-90.
- [10] MANN E R, LAM Y K, UHLIG H H. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(8): 577-595.
- [11] 孙卓.肠道菌群在代谢、免疫疾病中作用的研究进展[J].*自然科学*, 2022, 10(6): 949-959.
- [12] CHENG L S, WU H Q, CAI X Y, et al. A Gpr35-tuned gut microbiome-brain metabolic axis regulates depressive-like behavior [J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(2): 227-243. e6.
- [13] PORTINCASA P, BONFRATE L, VACCA M, et al. Gut microbiota and short chain fatty acids: implications in glucose homeostasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1105.
- [14] SUNG J J Y, COKER O O, CHU E, et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal *Metaplasia 1* year after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Gut*, 2020, 69(9): 1572-1580.
- [15] WU C, YANG F M, ZHONG H Z, et al. Obesity-enriched gut microbe degrades myo-inositol and promotes lipid absorption [J].

- Cell Host Microbe, 2024, 32(8):1301-1314. e9.
- [16] 陈志超,林巧妮,王金曦,等. 基于“脾与小肠相通”理论探讨“营养素-肠道菌群”与 2 型糖尿病的关系[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(15):206-214.
- [17] 李翠茹,彭买姣,谭周进. 肠道菌群相关短链脂肪酸的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2022(13):562-570.
- [18] ZENG M Y, INOHARA N, NUÑEZ G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut [J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(1):18-26.
- [19] HENKE M T, KENNY D J, CASSILLY C D, et al. *Ruminococcus gnavus*, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(26):12672-12677.
- [20] JOHANSSON M E V, HANSSON G C. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins [J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(10):639-649.
- [21] 杨娅楠,张芳,吴崇明. 来源于五加科中药通过调节肠道菌群发挥药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(1):308-316.

Distribution Characteristics of Disease Location Syndrome Elements and Gut Microbiota Features in Patients with Chronic Atrophic Gastritis of Qi Deficiency Syndrome

SU Kejun^{1,2}, HOU Xiaofen^{1,2}, ZHUO Zushun^{1,2}, ZHANG Mengting^{1,2}, ZHAO Lingling¹, WEI Rujia^{1,2}, XIEYuyu^{1,2}, HUANG Weirong³, SHAO yanfeng⁴, FU Xiaoyan⁵, LIN Xuejuan^{1,2*}

¹ College of Traditional Chinese Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China;

² Research Base of Traditional Chinese Medicine Syndrome of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China;

³ Jinjiang Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to the Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Jinjiang, Fujian 362200, China;

⁴ The Third People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350108, China;

⁵ The Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350003, China

ABSTRACT Objective: To investigate distribution characteristics of disease location syndrome elements in patients with chronic atrophic gastritis (CAG) of Qi deficiency syndrome and to explore the structural and functional features of their gut microbiota. **Methods:** A total of 68 CAG patients treated in the Department of Spleen and Stomach Diseases, Jinjiang Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM) Affiliated to Fujian University of TCM from March 2022 to January 2023 were selected as the study subjects. According to the TCM syndrome element differentiation method, patients were divided into Qi deficiency syndrome group and a non-Qi deficiency syndrome group for comparative analysis, with 34 cases in each group. The intelligent analysis platform for TCM health status developed by Fujian University of TCM was used to analyze the distribution of disease location syndrome elements in the two groups. Meanwhile, 26 healthy subjects from the Physical Examination Center of Jinjiang Hospital of TCM Affiliated to Fujian University of TCM were included as a healthy control group. The gut microbiota of the three groups were analyzed using 16S rRNA sequencing technology: Alpha diversity indices, including community richness indices (ACE, Chao1) and diversity indices (Shannon, Simpson), were calculated; principal coordinate analysis (PCoA) and non-metric multidimensional scaling (NMDS) were used for Beta diversity analysis to assess differences in community structure between groups; at the phylum and genus taxonomic levels, the top 10 dominant species by relative abundance were selected to draw bar charts for analyzing species composition; linear discriminant analysis effect size (LEfSe) was used to identify significantly different microbiota between groups; the relative abundance data of core short-chain fatty acids (SCFAs)-producing genera were extracted for inter-group comparison; finally, the PICRUST2 functional prediction algorithm was used to perform KEGG pathway enrichment analysis and statistical analysis of the average abundance of differential metabolic pathways among the three groups. **Results:** 1) Distribution of disease location syndrome elements: in the Qi deficiency syndrome group, the stomach (79.41%) and spleen (52.94%) were the core disease locations, followed by the liver (26.47%), and the frequency of the spleen syndrome element in the Qi deficiency syndrome group was significantly higher than that in the non-Qi deficiency syndrome group ($P<0.05$). 2) Microbiota diversity: the ACE, Chao1, and Shannon indices in the Qi deficiency syndrome group were significantly lower than those in the healthy group ($P<0.05$); the ACE and Chao1 indices in the non-Qi deficiency syndrome group were also lower than those in the healthy group ($P<0.05$). PCoA and NMDS analyses both showed statistically significant differences in microbiota structure among the three groups ($P<0.05$). 3) Results of species composition analysis at phylum and genus levels and differential microbiota analysis showed that the core microbiota structure of the three groups was generally similar, but the relative abundance of key genera had statistically significant differences between groups ($P<0.05$). Compared with the healthy group, the relative abundance of SCFAs-producing genera (*Roseburia*, *Blautia*) in the Qi deficiency syndrome group significantly reduced ($P<0.05$), while the relative abundance of *Escherichia-Shigella* significantly increased ($P<0.05$). Compared with the Qi deficiency syndrome group, the relative abundance of *Roseburia* in the non-Qi deficiency syndrome group significantly increased ($P<0.05$), while the relative abundance of *Escherichia-Shigella* decreased ($P<0.05$). LEfSe analysis further showed that *Enterobacteriaceae* and *Escherichia-Shigella* were significantly enriched in the Qi deficiency syndrome group ($P<0.05$), while *Roseburia* was enriched in the non-Qi deficiency syndrome group ($P<0.05$). 4) KEGG pathway analysis and statistical results of the average abundance of differential metabolic pathways showed that the abundance of the "other types of O-glycan biosynthesis" pathway was significantly up-regulated in the Qi deficiency syndrome group, and its average abundance in the Qi deficiency syndrome group was significantly higher than that in the non-Qi deficiency syndrome group and the healthy group ($P<0.05$). In addition, the "Chloroalkane and chloroalkene degradation" pathway was present in both the Qi deficiency syndrome group and the non-Qi deficiency syndrome group, but completely absent in the healthy group, and the difference between groups was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** The disease location of CAG with Qi deficiency syndrome is primarily in the stomach and spleen. Its gut microbiota characteristics are manifested by reduced microbial diversity, decreased SCFAs-producing bacteria, and increased pathogenic bacteria. Genera such as *Roseburia* may serve as biomarkers to assist syndrome differentiation, providing a basis for TCM micro-differentiation and microbiota intervention. **KEY WORDS** chronic atrophic gastritis; Qi deficiency syndrome; gut microbiota; SCFAs; 16S rRNA; syndrome elements