

肾虚型慢性再障患者肠道菌群结构变化及补肾生血方联合治疗的干预作用

徐杰^{1*}, 司雨平², 杨慧¹, 王琰¹, 崔思远¹, 刘奎¹

¹山东中医药大学附属医院血液病科, 山东 济南

²山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南

收稿日期: 2026年6月17日; 录用日期: 2026年7月11日; 发布日期: 2026年7月17日

摘要

目的: 分析肾虚型慢性再生障碍性贫血(AA)患者的肠道菌群特征, 并评估补肾生血方联合免疫抑制治疗对肠道菌群结构的调节作用。方法: 本研究将2024年1月至10月于山东中医药大学附属医院确诊的19例肾虚型慢性再障(AA)患者纳入研究。采用自身前后对照设计, 在患者接受补肾生血方、环孢素及司坦唑醇的6个月联合治疗前, 将其纳入A组(治疗前组); 治疗后, 则作为B组(治疗后组)进行数据分析。并招募15例健康受试者作为C组(对照组)。采用Illumina NovaSeq 6000平台对粪便样本的16S rRNA V3~V4区进行测序, 并通过QIIME2和R语言进行生物信息学分析, 包括Alpha与Beta多样性及LEfSe差异物种筛选。结果: A组(治疗前组)与B组(治疗后组)的肠道菌群多样性存在显著差异($P < 0.05$), 而A组与C组(健康对照组)无统计学差异($P > 0.05$)。门属水平上, 拟杆菌门、变形菌门、厚壁菌门、放线菌门、疣微菌门、埃希氏菌-志贺氏菌属、双歧杆菌属、链球菌属、粪杆菌属和罕见小球菌属为AA的优势菌群。AA患者Patenscibacteria菌门、拟杆菌门、乳杆菌属、瘤胃球菌属相对丰度出现上升趋势, 弯曲菌门、丹毒梭菌属相对丰度出现下降趋势, 与C组间丰度差异具有统计学意义。经补肾生血方联合治疗后, 拟杆菌门、Patenscibacteria菌门、瘤胃球菌属丰度下降。结论: 与健康对照相比, 肾虚型慢性再障患者肠道菌群结构发生明显变化, 补肾生血方联合治疗可调整其肠道菌群结构达到治疗目的。

关键词

16S rRNA, 再生障碍性贫血, 肠道菌群, 补肾生血方

Changes of Intestinal Flora Structure in Patients with Chronic Aplastic Anemia of Kidney Deficiency Type and Intervention Effect of Bushen Shengxue Formula Combined Therapy

*通讯作者。

文章引用: 徐杰, 司雨平, 杨慧, 王琰, 崔思远, 刘奎. 肾虚型慢性再障患者肠道菌群结构变化及补肾生血方联合治疗的干预作用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1448-1457. DOI: 10.12677/acm.2026.1672664

Jie Xu^{1*}, Yuping Si², Hui Yang¹, Yan Wang¹, Siyuan Cui¹, Kui Liu¹

¹Department of Hematology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong

²The First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong

Received: June 17, 2026; accepted: July 11, 2026; published: July 17, 2026

Abstract

Objective: To analyze the characteristics of intestinal flora in patients with kidney deficiency-type chronic aplastic anemia (AA) and to evaluate the regulatory effect of Bushen Shengxue Formula combined with immunosuppressive therapy on the intestinal flora structure. **Methods:** This study enrolled 19 patients with kidney deficiency-type chronic AA diagnosed at the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine from January to October 2024. A self-controlled before-and-after design was adopted: before receiving 6 months of combined treatment with Bushen Shengxue Formula, cyclosporine, and stanozolol, the patients were included in Group A (pre-treatment group, n = 19); after treatment, they were analyzed as Group B (post-treatment group, n = 19). Additionally, 15 healthy subjects were recruited as Group C (control group, n = 15). The V3~V4 region of the 16S rRNA gene in fecal samples was sequenced using the Illumina NovaSeq 6000 platform. Bioinformatics analysis was performed using QIIME2 and R software, including alpha diversity, beta diversity, and LEfSe differential species screening. **Results:** There was a significant difference in intestinal flora diversity between Group A (pre-treatment group) and Group B (post-treatment group) ($P < 0.05$), whereas no statistically significant difference was observed between Group A and Group C (healthy control group) ($P > 0.05$). At the phylum and genus levels, Bacteroidetes, Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria, Verrucomicrobia, *Escherichia-Shigella*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Faecalibacterium*, and *Rarimicrobium* were the dominant flora in AA patients. The relative abundance of Patescibacteria, Bacteroidetes, *Lactobacillus*, and *Ruminococcus* showed an upward trend in AA patients, while that of Campylobacterota and *Erysipelatoclostridium* showed a downward trend, with statistically significant differences in abundance compared with Group C. After combined treatment with Bushen Shengxue Formula, the abundance of Bacteroidetes, Patescibacteria, and *Ruminococcus* decreased. **Conclusion:** Compared with healthy controls, the intestinal flora structure of patients with kidney deficiency-type chronic AA undergoes significant changes, and combined treatment with Bushen Shengxue Formula can modulate the intestinal flora structure to achieve the therapeutic purpose.

Keywords

16S rRNA, Aplastic Anemia, Intestinal Flora, Bushen Shengxue Formula

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

再生障碍性贫血(简称再障, AA)是一种骨髓造血衰竭性疾病,表现为造血功能低下,全血细胞减少。目前认为再障是一种 T 淋巴细胞介导的自身免疫疾病,在当前临床实践中,免疫抑制疗法与造血干细胞移植是占据主导地位的治疗方案。研究表明适应性免疫系统与肠道菌群具有高级共生关系,免疫系统可

促进肠道有益菌的定植并抑制病原菌侵入,同时,菌群自身或其代谢产物参与宿主免疫系统的发育成熟过程,诱导 T 淋巴细胞分化,维持机体免疫稳态[1] [2]。免疫介导性疾病与肠道菌群的联系越来越紧密[3],多种免疫介导性疾病已证明存在肠道菌群组成结构和丰度的改变[4]。中医理论中,再障归属于“髓劳病”,其病机以肾精亏虚为核心,与骨髓造血功能密切相关[5],补肾益髓为重要的治疗方法。研究表明补肾生血药物可调节淋巴细胞亚群,保护残存的造血干细胞功能[6]。我们前期的临床研究进一步证实,补肾益髓法可作用于免疫功能紊乱、调控因子失衡,抑制过度免疫状态,从而治疗再障[7]。

近年来随着 16S rRNA 测序技术的应用,肠道菌群与疾病之间的关系以及肠道菌群与药物作用机制的研究已成为热点话题。目前,AA 与肠道菌群关联的研究仍处于探索阶段,其机制及干预策略亟待深入研究。鉴于中药在调节肠道菌群方面前期研究,探讨补肾益髓法是否能够通过调节肠道菌群结构来治疗再障,已成为亟待揭晓的重要课题。

2. 资料和方法

2.1. 一般资料

本研究于 2024 年 1 月至 10 月共纳入 19 例来自山东中医药大学附属医院血液病科的肾虚型慢性再生障碍性贫血患者作为研究对象(A 组)。所有患者均符合以下标准:(1) 慢性再障的西医诊断标准[8];(2) 中医辨证属肾虚证(包括肾阳虚、肾阴虚及肾阴阳两虚)[9];(3) 年龄 18 至 65 岁。研究的排除标准包括:无法耐受制定方案者;需输注血小板且存在不可控出血者;每月红细胞输注量超过 2 单位者;伴有不可控感染者;近期曾使用抗菌药物或菌类制剂者;合并其他严重血液系统疾病或恶性肿瘤者;妊娠或哺乳期妇女。同时,本研究另设 15 例健康志愿者作为对照组(C 组)。健康对照者的入选条件为:无食物及药物过敏史;无慢性疾病史;近 1 个月内无胃肠道不适症状;且近 1 个月内未服用抗菌药物或菌类制剂。在 19 例再障患者(A 组)中,男性 9 例,女性 10 例,年龄 25~76 岁,平均年龄 47.79 ± 15.58 岁。该组患者经干预后作为治疗后组(B 组, $n = 19$)。健康对照组(C 组, $n = 15$)包括女性 8 例、男性 7 例,年龄 29~57 岁,平均年龄为 45.07 ± 7.76 岁。患者组与对照组的一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2. 方法

中药治疗遵循补肾益髓的原则,据此拟定补肾生血方作为基础方剂。具体方药如下:生地黄 15 g,黄芪 15 g,当归 10 g,墨旱莲 12 g,菟丝子 12 g,补骨脂 12 g,西洋参 6 g,茯苓 15 g,女贞子 12 g,淫羊藿 12 g,阿胶 6 g,白术 12 g,巴戟天 10 g,枸杞子 12 g,山茱萸 12 g,黄精 12 g,地骨皮 6 g,制何首乌 6 g。本治疗方案共持续 6 个疗程,每个疗程的周期设定为 28 天。中药联合环孢素软胶囊(商品名:新赛斯平)及司坦唑醇片(康力龙)治疗,其中环孢素用量 $3 \sim 6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分两次口服,司坦唑醇 $6 \text{ mg}/\text{d}$,分三次口服。在整个治疗期间,所有患者均接受支持治疗,包括必要的对症及并发症处理。

2.3. 观察指标及评价标准

于治疗开始时(0 个月)及治疗结束时(6 个月)分别采集患者外周血,记录白细胞、中性粒细胞绝对值、血红蛋白及血小板计数,判定临床疗效。基本治愈:贫血、出血等临床症状消失。女性血红蛋白 $\geq 110 \text{ g/L}$,男性血红蛋白 $\geq 120 \text{ g/L}$,中性粒细胞细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$,血小板 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$,随访 1 年以上未复发。缓解:贫血、出血等临床症状消失。女性血红蛋白 $\geq 110 \text{ g/L}$,男性血红蛋白 $\geq 120 \text{ g/L}$,白细胞 $3.5 \times 10^9/\text{L}$ 左右,血小板有所回升,随访 3 个月病情稳定或继续进步。明显进步:贫血、出血等症状显著改善,且无需输注血制品。血红蛋白水平较治疗前 1 个月增长超过 30 g/L ,并能维持至少 3 个月。无效:经过足疗程治疗后,患者临床症状及血象均未达到“明显进步”标准。总有效率计算公式为:(基本治愈

例数 + 缓解例数 + 明显进步例数)/总病例数 × 100%。

2.4. 标本收集及处理

2.4.1. 标本收集

分别于开始时(0个月)及治疗结束时(6个月)两个时间点,严格遵循无菌操作规范采集患者粪便样本,并确保无尿液或白带等污染。样本随后被密封于无菌冻存管中,并保存于-80℃超低温冰箱,以备后续实验调用。

2.4.2. DNA 提取与检测

总 DNA 的提取基于十六烷基三甲基溴化铵(Cetyltrimethylammonium Bromide, CTAB)法。所获 DNA 的质量与浓度分别通过琼脂糖凝胶电泳和紫外分光光度法进行评估与定量。

2.4.3. PCR 扩增与建库

以 50 ng 总 DNA 为模板,使用针对 16S rRNA 基因 V3-V4 可变区的特异性引物(341F: 5'-CCTACGGG-NGGCWGCAG-3'; 805R: 5'-GACTACHVGGGTATCTAATCC-3'),与 PCR 混合试剂及超纯水共同配制 50 μL 反应体系进行扩增。扩增结束后,通过 2%琼脂糖凝胶电泳验证产物质量,对合格的 PCR 产物进行纯化与定量。随后,采用 Agilent 2100 生物分析仪与 Illumina 文库定量试剂盒对纯化产物进行评估,将达标样本进行梯度稀释并按比例混合。混合文库经 NaOH 变性处理后,最终在 NovaSeq 6000 平台上进行 2 × 250 bp 的双端测序。

2.4.4. 生物信息学分析

基于测序获得的原始数据,经过去接头、拆分、拼接、过滤与去噪等一系列标准流程,我们得到了高质量的 ASV 特征序列及丰度表格。利用该数据,我们进一步开展了物种组成、Alpha 与 Beta 多样性、线性判别分析(LDA)以及影响因子(LDA Effect Size, LEfSe)分析,以系统性地筛选出在不同组别中丰度差异显著的物种。

2.5. 统计学处理

本研究利用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料行单因素方差分析,并以 LSD-t 法进行事后两两比较;非正态分布资料采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以频数(百分比)表示,行 χ^2 检验。组间结构差异通过 ANOSIM 进行检验。统计显著性水平设定为 $P < 0.05$ 。

3. 结果

3.1. 临床疗效

Table 1. Comparison of blood parameters in AA patients before and after treatment
表 1. AA 患者治疗前后血象对比

	AA 患者治疗前	AA 患者治疗后
白细胞($\times 10^9/L$)	2.68 ± 1.35	3.30 ± 0.86
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	0.91 ± 0.16	1.45 ± 0.18*
血红蛋白(g/L)	59.00 ± 9.30	85.53 ± 13.38*
血小板($\times 10^9/L$)	27.32 ± 9.92	55.68 ± 10.57*

注: 治疗前后, * $P < 0.05$ 。

经补肾生血方的联合治疗后, 19 例肾虚型慢性 AA 患者的血象指标均有改善。具体表现为, 中性粒细胞、血红蛋白和血小板较治疗前显著上升($P < 0.05$); 白细胞虽有升高, 但与治疗前相比无显著差异($P > 0.05$) (表 1)。本方案 14 例患者治疗评价有效, 总有效率达 73.68%。

3.2. 肠道菌群扩增特征序列分析

从 3 组粪便标本中共获得 ASV6279 个, 绘制可直观表现 3 组 ASV 数目组成特异性及相似性的 Venn 图(图 1(a)), 结果显示 A 组、B 组、C 组的 ASV 数目分别为 3263、3117、2776。3 组共有的 ASV 数目为 969 个。

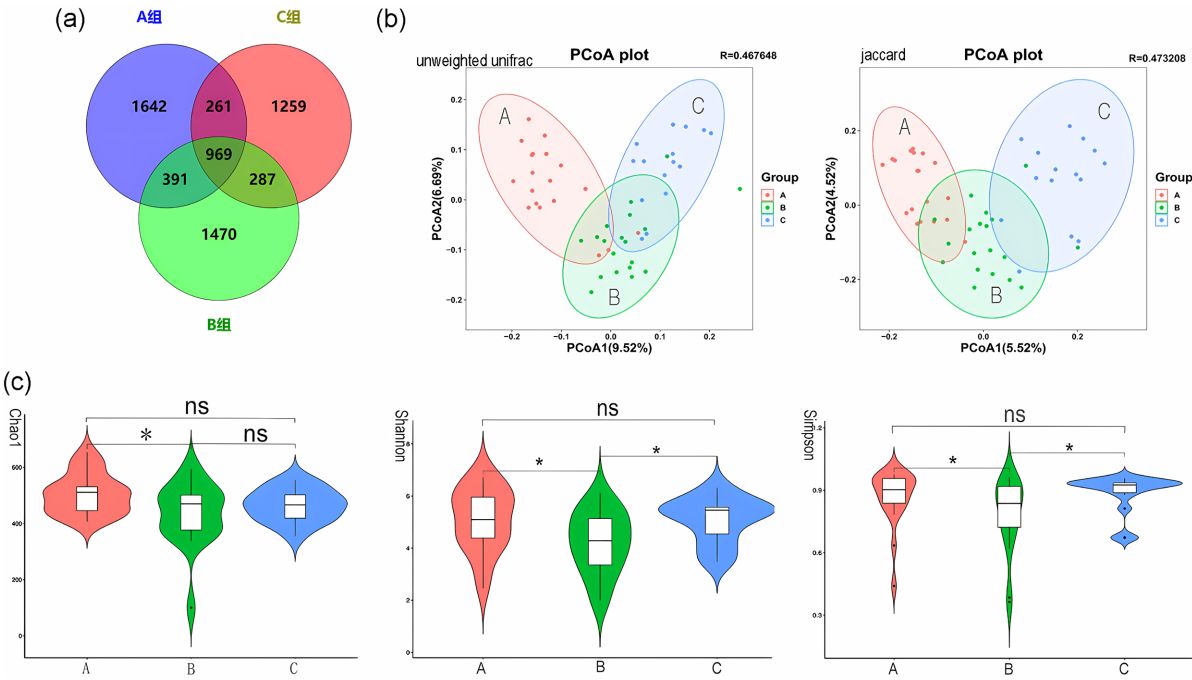


Figure 1. Venn diagrams and diversity analyses of gut microbiota in groups A, B, and C ((a) shows the Venn diagram of ASVs across the three groups; (b) presents Beta diversity analysis; (c) displays Alpha diversity analysis, with * indicating $P < 0.05$ and ns indicating $P > 0.05$)

图 1. A、B、C 组肠道菌群 Venn 图及多样性分析((a) 3 组肠道菌群 ASV 的 Venn 图; (b) Beta 多样性分析; (c) Alpha 多样性分析, *代表 $P < 0.05$; ns 代表 $P > 0.05$)

3.3. 肠道菌群多样性分析

3.3.1. 肠道菌群 Beta 多样性分析

基于 unweighted Unifrac 与 Jaccard 距离, 我们对三组样本的 Beta 多样性进行了分析。主坐标分析 (PCoA) 显示组间区分明显(图 1(b))。进一步的 Anosim 相似性分析结果(R 值分别为 0.4676 和 0.4732)证实了组间差异显著大于组内差异($P < 0.05$), 表明分组具有良好的区分度。

3.3.2. Alpha 多样性分析

Alpha 多样性分析主要反应物种的多样性及丰度, 利用软件 R (3.4.4) 对三组数据进行 Alpha 多样性分析(图 1(c)), 其中主要通过 Chao1 指数来反映群落中包含物种的数目, Simpson 和 Shannon 指数来反应物种丰富度。结果显示: A 组 Chao1 指数、Simpson 指数、Shannon 指数、均高于 B 组, 均有显著差异 (Wilcoxon Text, $P < 0.05$), 而 A 组与 C 组间, A 组 Simpson 和 Shannon 指数低于 C 组, Chao1 指数高于

C 组, 而 3 个指数均无显著差异(Wilcoxon Text, $P > 0.05$), B 组与 C 组间 Chao1 指数无显著差异, Simpson 指数、Shannon 指数 B 组低于 C 组均有显著差异。

3.4. 肠道菌群物种组成分析

基于 ASV 数据, 使用 SILVA 以及 NT-16S 数据库做物种分类及后续分析。根据物种丰度表和物种注释表, 选取丰度排名前 30 的物种分类, 以堆叠柱状图形式展现(图 2)。3 组样本共鉴定出 3,427,568 菌数, 隶属 32 个菌门, 713 个菌属。

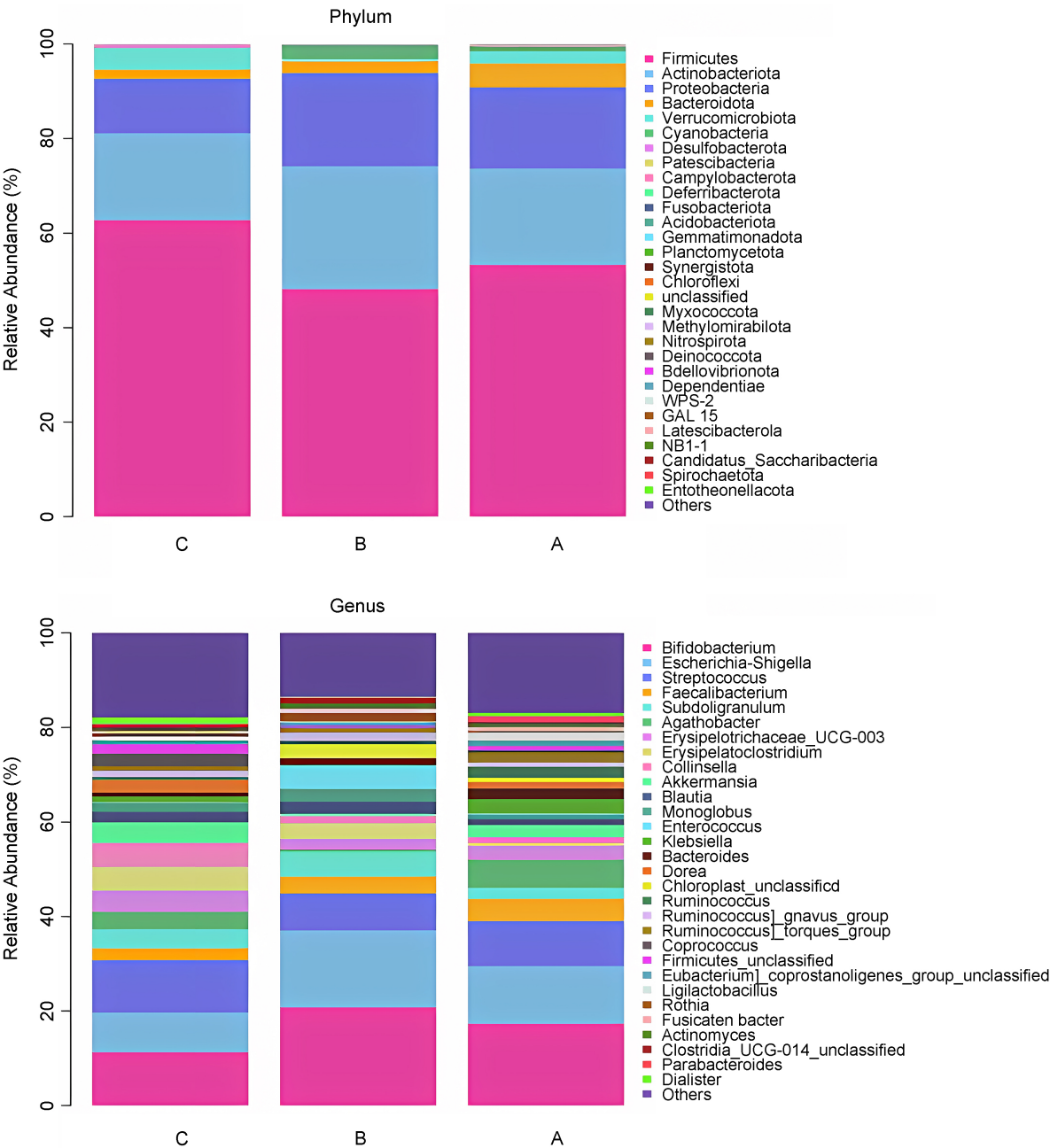


Figure 2. Analysis of intestinal microbiota species composition
图 2. 肠道菌群物种结构分析

门属水平上, 厚壁菌门(Firmicutes)、放线菌门(Actinobacteria)、变形菌门(Proteobacteria)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、疣微菌门(Verrucomicrobiota)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)、埃希氏菌-志贺氏菌属(*Escherichia-Shigella*)、链球菌属(*Streptococcus*)、粪杆菌属(*Faecalibacterium*)和罕见小球菌属(*Subdoligranulum*)分别为前 5 位优势门属菌群。并且通过软件 R (3.4.4)对三组物种组成进行分析, 但 3 组间差异均无统计学意义。Patescibacteria 门 3 组间丰度比较 $P < 0.001$, 差异有统计学意义。

3.5. 肠道菌群差异性分析

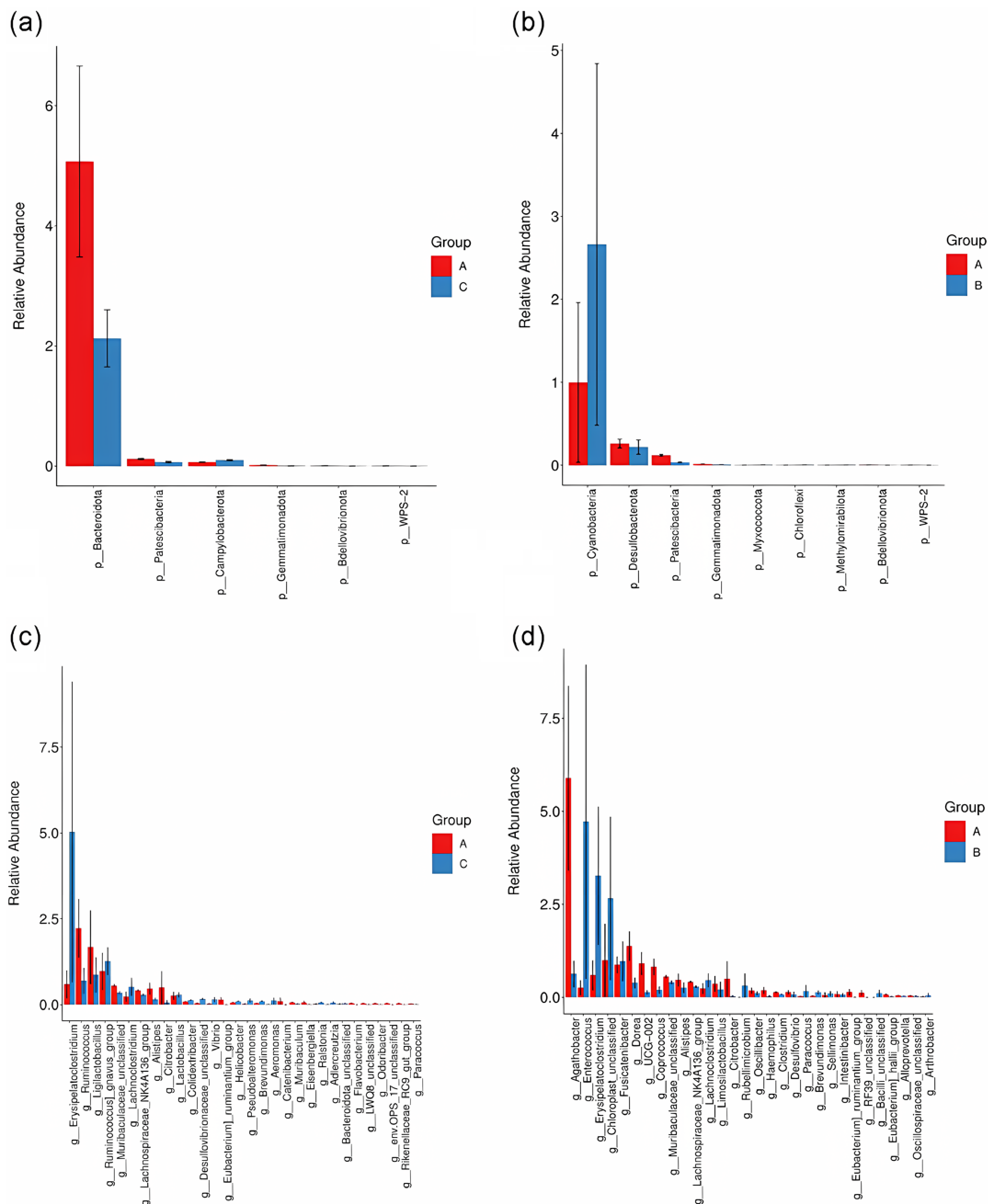


Figure 3. Analysis of species diversity at the phylum level ((a) (b): phylum level; (c) (d): genus level)
图 3. 门属水平物种差异性分析((a) (b): 门水平, (c) (d): 属水平)

肠道菌群物种的组间差异性借助 T 检验进行评估, 其结果的图形化展示则通过 R 软件(3.4.4)完成。在门水平上, 与 C 组相比, 治疗前组拟杆菌门(p_Bacteroidota)、Patescibacteria 菌门相对丰度增加, 弯曲菌门(p_Campylobacterota)相对丰度减少, 差异具有统计学意义($P < 0.05$) (图 3(a))。在属水平上, 与 C 组相比, 治疗前组丹毒梭菌属(g_Erysipelatoclostridium)相对丰度明显减少, 瘤胃球菌属(g_Ruminococcus)、乳杆菌属(g_Ligilactobacillus)相对丰度明显增加, 差异具有统计学意义($P < 0.05$) (图 3(c))。与治疗前组相比, 治疗后, 门水平上脱硫杆菌门(p_Desulfobacterota)和 Patescibacteria 丰度显著降低($P < 0.05$), 属水平中瘤胃球菌属(g_Ruminococcus)和不动杆菌属(g_Agathobacter)丰度下降, 而丹毒梭菌属(g_Erysipelatoclostridium)及肠球菌属(g_Enterococcus)丰度升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$) (图 3(b)、图 3(d))。

3.6. LEfSe 差异分析

与健康人群相比, AA 患者拟杆菌门(p_Bacteroidota)、乳杆菌属(g_Ligilactobacillus)、瘤胃球菌属(g_Ruminococcus)、柠檬酸杆菌属(g_Citrobacter)、另枝菌属(g_Alistipes)等肠道菌群丰度较高。健康人群中肠道菌群相对丰度较高的是丹毒梭菌属(g_Erysipelatoclostridium)等(图 4(a))。

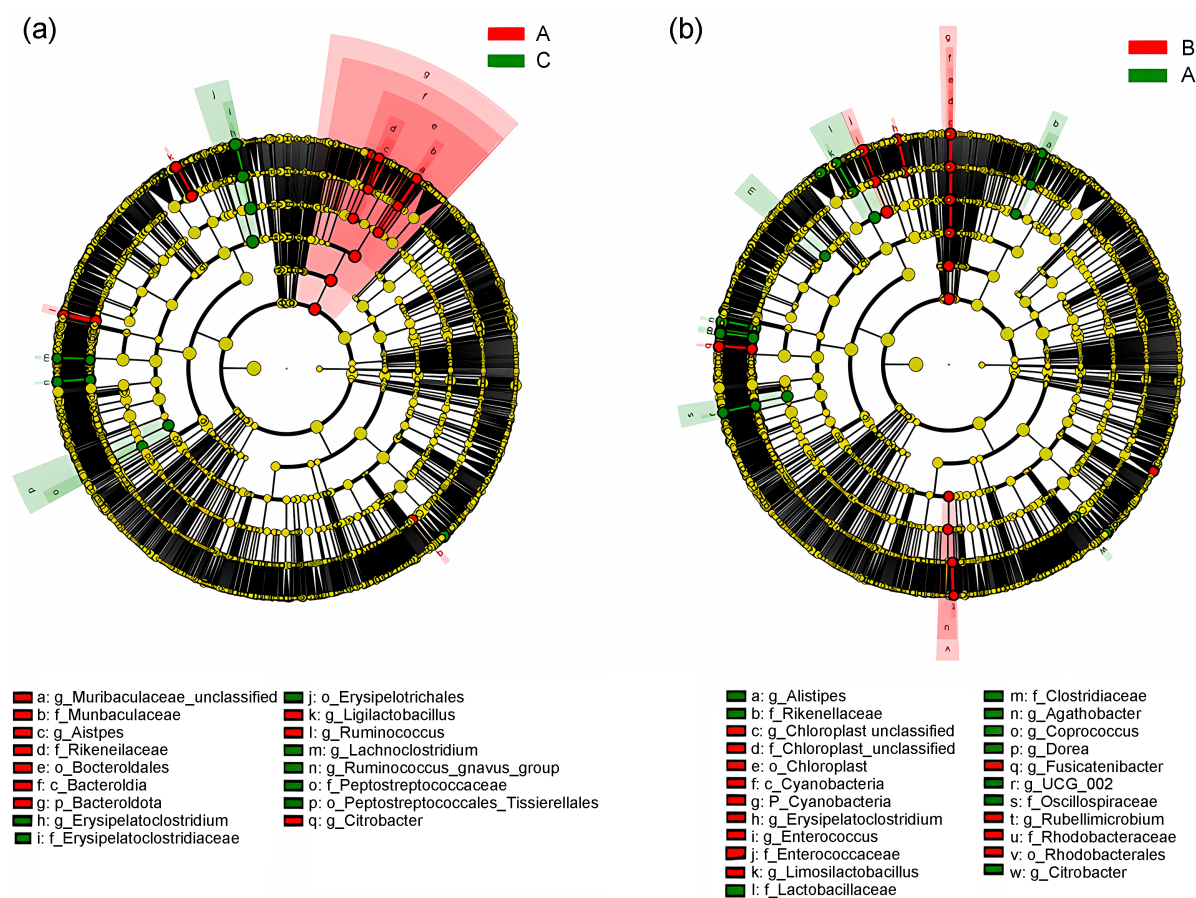


Figure 4. Differential evolutionary branch diagrams of gut microbiota LEfSe analysis across three groups ((a): comparison between Group A and Group C; (b): comparison between Group A and Group B)

图 4. 3 组肠道菌群 LEfSe 分析差异进化分支图((a): A 组与 C 组比较; (b): A 组与 B 组比较)

如图 4(b)所示, AA 患者治疗前肠道菌群相对丰度较高的是不动杆菌属(g_Agathobacter)、多尔氏菌属(g_Dorea)、粪球菌属(g_Coprococcus)、柠檬酸细菌属(g_Citrobacter)、Limosilactobacillus 属(g_Limosilacto-

bacillus)、另枝菌属(*g_Alistipes*)等。治疗后肠球菌属(*g_Enterococcus*)、丹毒梭菌属(*g_Erysipelatoclostridium*)、蓝菌门(*p_Cyanobacteria*)、纺锤链杆菌属(*g_Fusicatenibacter*)、微红微球菌属(*g_Rubellimicrobium*)等组肠道菌群丰度较高。

4. 讨论

多项研究表明,肠道菌群失调与自身免疫性疾病的发生发展密切相关,其机制涉及免疫调节失衡及代谢产物介导的微环境改变,包括共生菌的异常富集、菌群整体多样性的降低或非共生菌的侵入[10]-[12]等。

本研究发现,肾虚型慢性再障患者肠道菌群多样性降低,且以 *Patescibacteria* 菌门、拟杆菌门、乳杆菌属、瘤胃球菌属相对丰度出现上升趋势,弯曲菌门、丹毒梭菌属相对丰度出现下降趋势为特征,这与多项研究疾病状态下肠道菌群多样性减小结果一致[13]。而这一结果与中医“肾主骨生髓”理论高度契合,中医认为,肾精亏虚是再障的核心病机,肾精不足则髓海空虚,导致造血功能衰竭[14]。现代研究提示,肾虚状态下机体氧化应激水平升高、免疫稳态失衡,可能通过“肠-骨髓轴”影响肠道菌群结构,而菌群代谢产物(如短链脂肪酸)的减少可进一步抑制骨髓造血干细胞的增殖与分化[15]。本研究观察到的拟杆菌门富集可能加剧肠道屏障通透性,促进炎症因子释放,进而加重造血微环境的免疫损伤;而补肾生血方治疗后拟杆菌门丰度下降,提示中药可能通过修复肠屏障、减少促炎因子渗漏,间接改善骨髓造血功能。

从中医“脾肾同治”角度分析,补肾生血方中黄芪、白术、茯苓等健脾益气药物占比显著,体现了“补后天以养先天”的治则。脾虚则运化失司,湿浊内蕴,可致肠道菌群紊乱;健脾药物可通过调节水谷精微代谢,改善肠道内环境,促进有益菌定植[16]。本研究中,治疗后丹毒梭菌属(*g_Erysipelatoclostridium*)丰度升高,该菌属可产生丁酸盐等抗炎代谢物,有助于维持肠上皮完整性并抑制过度免疫反应[17]。这提示补肾生血方可能通过“脾肾双补”调控菌群代谢功能,修复肠-免疫-造血轴失衡,与环孢素的单纯免疫抑制形成协同效应。

进一步结合“肾虚-菌群-免疫”三角关系, *Patescibacteria* 菌门与瘤胃球菌属的异常富集现象可能反映肾虚型 AA 患者 Th17/Treg 细胞比例失衡的免疫状态。研究表明, *Patescibacteria* 可激活 TLR4/NF- κ B 通路,促进促炎因子 IL-17 分泌[18],而瘤胃球菌属的代谢产物(如硫化氢)可诱导造血干细胞凋亡[19]。补肾生血方中淫羊藿、巴戟天等温阳药富含黄酮类化合物,可通过抑制 Th17 分化、上调 Treg 细胞比例纠正免疫偏移[20];同时,女贞子、墨旱莲等滋阴药中的环烯醚萜苷可调节菌群结构,减少致病菌黏附[21]。这种多靶点干预可能是治疗后 *Patescibacteria* 与瘤胃球菌属丰度下降的关键机制。

值得注意的是,尽管环孢素可能通过抑制钙调磷酸酶减少有益菌(如双歧杆菌)的丰度[22],但本研究中联合治疗并未加重菌群失调,实际上使得多样性趋于正常。这凸显了中医整体观的优势:补肾生血方通过补益肾精增强机体抗邪能力,同时健脾化湿改善肠道微生态,从而抵消免疫抑制剂的副作用,实现“扶正祛邪”的治疗目标。这一发现为中西医结合治疗 AA 提供了理论依据,即通过调节肠道菌群-免疫-造血网络恢复机体自稳状态。本研究尚存在一定的不足,如临床收集样本数量偏少,缺乏代谢组学验证菌群功能变化。我们下一步将继续扩大研究样本量进行代谢组学研究粪便短链脂肪酸等代谢物,对其关键差异肠道菌群进行研究,深入探讨肠道菌群对再生障碍性贫血造血及免疫功能的影响。

声 明

本研究通过山东中医药大学附属医院伦理委员会批准,所有研究对象签署知情同意书。

基金项目

山东省中医药科技面上项目“补肾益髓法通过调控肠道菌群改善肾虚型再生障碍性贫血造血及免疫功能的研究”,项目编号:M-2023119。

参考文献

- [1] Atarashi, K., Tanoue, T., Oshima, K., Suda, W., Nagano, Y., Nishikawa, H., *et al.* (2013) Treg Induction by a Rationally Selected Mixture of Clostridia Strains from the Human Microbiota. *Nature*, **500**, 232-236. <https://doi.org/10.1038/nature12331>
- [2] Kugelberg, E. (2013) Mucosal Immunology: Bacteria Get Treg Cells into Shape. *Nature Reviews Immunology*, **14**, 2-3. <https://doi.org/10.1038/nri3583>
- [3] Maynard, C.L., Elson, C.O., Hatton, R.D. and Weaver, C.T. (2012) Reciprocal Interactions of the Intestinal Microbiota and Immune System. *Nature*, **489**, 231-241. <https://doi.org/10.1038/nature11551>
- [4] De Luca, F. and Shoenfeld, Y. (2019) The Microbiome in Autoimmune Diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, **195**, 74-85. <https://doi.org/10.1111/cei.13158>
- [5] 苏晓琳, 夏芸芸, 陈苏宁. 从肾论治慢性再生障碍性贫血 57 例临床观察[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(3): 287-289.
- [6] 王焱. 补肾益髓方治疗慢性再障临床疗效观察及对 T 细胞亚群、TNF- α 调控作用的分析[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [7] 王琰, 崔思远, 丁淑敏, 等. 补肾益髓生血颗粒治疗慢性再生障碍性贫血疗效及调控端粒机制研究[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(2): 172-177.
- [8] Zhang, Z., Chen, Y., Xiang, L., Wang, Z., Xiao, G. and Hu, J. (2017) Effect of Curcumin on the Diversity of Gut Microbiota in Ovariectomized Rats. *Nutrients*, **9**, Article 1146. <https://doi.org/10.3390/nu9101146>
- [9] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南(2022 年版) [S]. 中华血液学杂志, 2022, 43(11): 881-888.
- [10] 国家中医药管理局, 血液病重点专科协作组. 慢性髓劳慢性再生障碍性贫血中医诊疗方案(2017 年版) [S]. 北京: 国家中医药管理局医政司, 2017: 1-5.
- [11] 曹士航, 咎强, 万东平. 粪菌移植辅助治疗早期类风湿关节炎的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(9): 1107-1111.
- [12] 张哲苒, 张馨心, 康志明, 等. 甲状腺相关性眼病患者眼表及肠道菌群的研究进展[J]. 眼科新进展, 2024, 44(6): 494-498.
- [13] Rivera-Chávez, F., Zhang, L., Faber, F., Lopez, C., Byndloss, M., Olsan, E., *et al.* (2016) Depletion of Butyrate-Producing Clostridia from the Gut Microbiota Drives an Aerobic Luminal Expansion of Salmonella. *Cell Host & Microbe*, **19**, 443-454. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.03.004>
- [14] Sassone-Corsi, M., Nuccio, S., Liu, H., Hernandez, D., Vu, C.T., Takahashi, A.A., *et al.* (2016) Microcins Mediate Competition among Enterobacteriaceae in the Inflamed Gut. *Nature*, **540**, 280-283. <https://doi.org/10.1038/nature20557>
- [15] Shao, Y., Qi, W., Zhang, X., Ran, N., Liu, C., Fu, R., *et al.* (2021) Plasma Metabolomic and Intestinal Microbial Analyses of Patients with Severe Aplastic Anemia. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 669887. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.669887>
- [16] Roelands, J., Kuppen, P.J.K., Ahmed, E.I., Mall, R., Masoodi, T., Singh, P., *et al.* (2023) An Integrated Tumor, Immune and Microbiome Atlas of Colon Cancer. *Nature Medicine*, **29**, 1273-1286. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02324-5>
- [17] 刘雷, 洪学志, 陈晓欢, 等. 肠道菌群与系统性红斑狼疮关系的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(11): 769-774.
- [18] Sánchez-Osuna, M., Barbé, J. and Erill, I. (2017) Comparative Genomics of the DNA Damage-Inducible Network in the Patescibacteria. *Environmental Microbiology*, **19**, 3465-3474. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13826>
- [19] Liu, B., Ding, Z., Xiong, J., Heng, X., Wang, H. and Chu, W. (2022) Gut Microbiota and Inflammatory Cytokine Changes in Patients with Ankylosing Spondylitis. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 1005111. <https://doi.org/10.1155/2022/1005111>
- [20] Zhu, S., Han, M., Liu, S., Fan, L., Shi, H. and Li, P. (2022) Composition and Diverse Differences of Intestinal Microbiota in Ulcerative Colitis Patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 953962. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.953962>
- [21] 赵文慧, 刘静君. 基于肠道菌群从脾肾论治多囊卵巢综合征[J]. 光明中医, 2021, 36(10): 1616-1618.
- [22] 徐瑞荣, 王琰, 安玉姬, 等. 补肾益髓法对慢性再生障碍性贫血 IL-3、SCF、IFN- γ 、TNF- α mRNA 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(3): 12-14.