

药食同源物质中类黄酮通过调节肠道菌群干预代谢性与神经退行性疾病的研究进展

陈颖, 王梓帆, 李天天, 胡豫, 李凌军*

山东中医药大学 药学院, 山东 济南 250355

摘要: 药食同源物质因兼具营养与药用价值, 近年来备受关注。类黄酮成分作为药食同源物质中的关键活性成分, 其通过调控肠道菌群干预代谢性疾病与神经退行性疾病的相关研究展现出良好应用前景。基于 CiteSpace 对近 10 年国内外相关文献进行可视化分析, 系统梳理药食同源物质类黄酮成分 (FMHFs) 与肠道菌群的研究热点, 归纳具有肠道菌群调节作用的常见 FMHFs, 阐明肠道菌群参与类黄酮代谢、显著提升其生物利用度与生物活性的作用机制; 重点论述 FMHFs 通过促进有益菌增殖、抑制致病菌生长、调节肠道菌群代谢产物, 进而从菌群结构与代谢物水平调控 2 型糖尿病、高脂血症、代谢相关脂肪性肝病 (MAFLD) 等代谢性疾病及阿尔茨海默病等神经退行性疾病发生发展的过程, 并对其安全性进行评述, 旨在为药食同源物质类黄酮新型制剂研发与临床应用提供理论依据和研究思路。

关键词: 药食同源; 类黄酮; 肠道菌群; CiteSpace; 代谢性疾病; 神经退行性疾病

中图分类号: R285.5; Q344.5

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 6376(2026)05 - 1841 - 16

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.05.031

Research progress on intervention of metabolic and neurodegenerative diseases by food homologous flavonoids through regulating gut microbiota

CHEN Ying, WANG Zifan, LI Tiantian, HU Yu, LI Lingjun

College of Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: Due to their dual nutritional and medicinal values, substances with the same origin of food and medicine have attracted much attention in recent years. Flavonoids, as key active components of food-medicine homologous substances, have shown promising application prospects in the intervention of metabolic and neurodegenerative diseases by regulating the intestinal flora. Based on the visualization analysis of relevant domestic and foreign literature in the past 10 years using CiteSpace, this paper systematically reviews the research hotspots of food-medicine homologous flavonoids (FMHFs) and intestinal flora, summarizes the common FMHFs components with the ability to regulate intestinal flora, and clarifies the mechanism by which intestinal flora participates in the metabolism of flavonoids, significantly enhancing their bioavailability and biological activity. It focuses on discussing the process by which FMHFs regulate the occurrence and development of metabolic diseases such as type 2 diabetes, hyperlipidemia, and metabolic associated fatty liver disease (MAFLD), as well as neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, by promoting the proliferation of beneficial bacteria, inhibiting the growth of pathogenic bacteria, and regulating the metabolic products of intestinal flora, from the perspectives of flora structure and metabolites. It also reviews their safety, aiming to provide theoretical basis and research ideas for the development of new formulations and clinical application of food-medicine homologous flavonoids.

Key words: food and medicine homology; flavonoids; intestinal flora; CiteSpace; metabolic diseases; neurodegenerative diseases

药食同源物质是指兼具中药材与食品双重属性的一类物质, 因其同时具备营养补给与药用调理的双重价值, 近年来受到学界与产业界的广泛关注。目前, 国家卫生健康委员会与国家市场监督管理总局

联合发布的药食同源物质共计 106 种。现代药理研究证实, 药食同源物质具有抗氧化^[1]、抗炎^[2]、调节血糖^[3]及改善肠道菌群平衡^[4]等多种生物活性。类黄酮成分作为植物体内重要的次级代谢产物, 亦是药

收稿日期: 2025-11-22

作者简介: 陈颖 (2002—), 硕士研究生, 研究方向为中药新制剂及药物体内过程分析。E-mail: chenlaohai_29@163.com

*通信作者: 李凌军 (1966—), 博士, 硕士生导师, 从事中药新制剂及药物体内过程分析研究。E-mail: sdzyililingjun@163.com

食同源物质中发挥核心作用的活性成分之一。

药食同源物质类黄酮 (FMHFs) 融合了药物的治疗功效与膳食的调理优势, 与高纯度药用黄酮相比, 其临床应用安全性更高、机体耐受性更强, 且剂量具有良好的可调节性。研究表明, FMHFs 可通过调节肠道菌群结构, 发挥防治高血压^[5]、改善动脉粥样硬化^[6]及缓解糖尿病肾病^[7]等疾病的作用, 尤其适用于慢性疾病的长期干预与规范化管理。

当前, 学界对 FMHFs 调节肠道菌群的具体作用机制, 以及其通过调控肠道菌群干预相关疾病的系统研究尚存在不足。基于此, 本文系统梳理了国内外近 10 年相关研究成果, 聚焦具有肠道菌群调节活性的 FMHFs, 重点综述其调节肠道菌群的作用机制, 以及在代谢性疾病、神经退行性疾病中的调控作用, 以期为 FMHFs 的新型制剂研发、临床合理应用及相关研究的深入开展提供理论参考与实践依据。

1 基于 CiteSpace 分析 FMHFs 与肠道菌群的研究趋势

1.1 数据来源与方法

中文文献数据来源于中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方 (Wanfang) 数据库及维普 (VIP) 数据库, 上述 3 个中文数据库采用一致的检索策略; 英文文献数据来源于 Web of Science (WOS) 数据库, 所有文献的采集时间均为 2026 年 1 月 29 日。本研究主要聚焦于 FMHFs 与肠道菌群在医药领域的相关研究成果, 因此在设置检索条件时, 对文献分类进行了针对性限定, 其中 3 个中文数据库的统一检索策略: 核心检索词为 (黄酮 OR 药食同源) AND 肠道菌群, 学科/文献分类均限定为医药卫生相关领域, 检索时间为 2016 年 1 月 1 日—2026 年 1 月 29 日。WOS 数据库检索策略: Topic = ("food medicine homology" OR "flavonoid") AND Topic = "gut microbiota"; 文献类型限定为 Article 与 Review, 语种限定为 English; 发表时间为 2016 年 1 月 1 日—2026 年 1 月 29 日。

1.2 数据处理

在 CNKI、Wanfang、VIP 数据库分别检索得到 522、63、47 篇相关文献, WOS 数据库检索共得到 582 篇相关文献, 剔除无关文献和重复文献后, 最终确定将 400 篇中文文献和 257 篇英文文献数据纳入计算分析。利用 CiteSpace 6.4.R1 对数据进行整

理, 对近 10 年发文量进行汇总, 并进行核心作者合作网络分析、关键词共现分析以及突现词分析。

1.3 结果分析

近年来, 国内外关于 FMHFs 与肠道菌群相关研究的论文发表数量均呈稳步上升趋势 (图 1)。其中, 中文发文量保持稳定增长态势, 并于 2024 年达到峰值 (118 篇); 英文发文量则呈现快速增长特征, 2025 年英文文献发文量首次超过中文文献, 这一趋势充分体现了国际学界对 FMHFs 与肠道菌群领域的高度关注和研究热情。

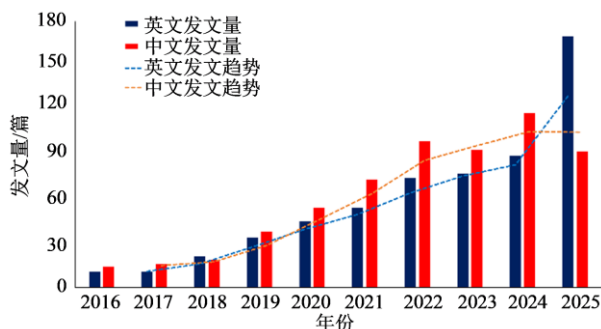
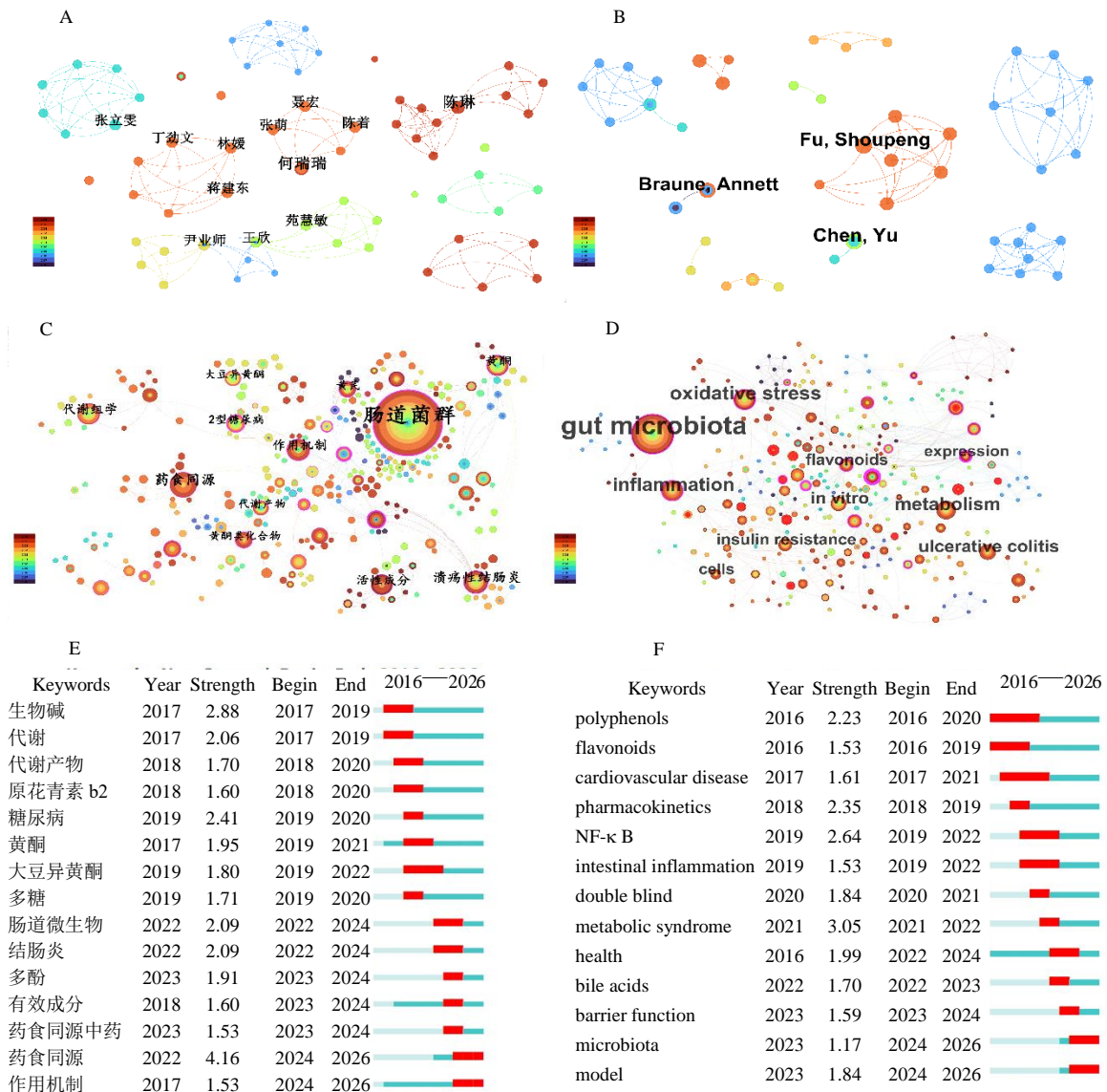


图 1 FMHFs 与肠道菌群研究文献发文情况

Fig. 1 Publication situation of literature related to FMHFs and intestinal flora

中文发文量 ≥ 3 篇的作者共计 12 位 (图 2-A), 高产作者之间存在一定的合作关联, 且已形成稳定的研究团队。例如, 以尹业师教授为核心的研究团队, 系统且全面地阐述了产 FMHFs 代谢物 S-雌马酚相关的肠道菌群特征、合成代谢机制, S-雌马酚对肠道菌群的体外调控作用, 以及其与人类健康的内在关联^[8-9]。英文发文量 ≥ 3 篇的作者共计 3 位 (图 2-B), 高产作者之间合作关系薄弱, 尚未形成集中、稳定的研究团队。例如, Fu Shoupeng 团队主要聚焦于 FMHFs 通过调节肠道菌群治疗溃疡性结肠炎^[10], Annett Braune 团队侧重于人体中参与黄酮类化合物转化的肠道菌群的研究^[11], Chen Yu 团队主要研究具有抗炎作用的 FMHFs 成分^[12]。

中文文献高频关键词共现网络分析显示 (图 2-C), 排名前 10 位的关键词依次为“肠道菌群”“药食同源”“溃疡性结肠炎”“代谢组学”“作用机制”“活性成分”“黄酮”“2 型糖尿病”“代谢产物”“异黄酮”。从高频关键词分布可见, 国内研究主要聚焦于 2 大方向: 一是 FMHFs 通过调节肠道菌群改善糖尿病、溃疡性结肠炎等疾病的相关研究; 二是 FMHFs



A-中文文献核心作者合作网络图; B-英文文献核心作者合作网络图; C-中文文献关键词共现网络图; D-英文文献关键词共现网络图; E-中文文献相关突现词图; F-英文文献相关突现词图。

A-core author collaboration network diagram of Chinese literature; B-core author collaboration network diagram of English literature; C-co-occurrence network diagram of keywords in Chinese literature; D-co-occurrence network diagram of keywords in English literature; E-diagram of related emergent words in Chinese literature; F-diagram of related emergent words in English literature.

图 2 FMHFs 与肠道菌群文献可视化分析

Fig. 2 Visualization analysis of literature on FMHFs and gut microbiota

调节肠道菌群的作用机制及代谢组学相关研究。

英文文献高频关键词共现网络分析显示(图 2-D), 排名前 10 的关键词为“gut microbiota”“oxidative stress”“inflammation”“metabolism”“ulcerative colitis”“in vitro”“insulin resistance”“flavonoids”“expression”“cells”。与中文研究侧重点不同, 英文文献高频关键词表明, 国际研究更侧重于 FMHFs 通过调节肠道菌群缓解炎症、氧化应激的相关机制, 以及 FMHFs 在细胞层面和体外实

验中的相关研究。

中、英文文献突现词分析结果显示(图 2-E、F), 2016—2020 年, 国内外研究均以大类成分(如生物碱、黄酮、多糖、polyphenols)和整体菌群结构(如代谢、代谢产物、intestinal inflammation)为主要研究重点; 自 2021 年起, 研究方向逐步聚焦于特定化合物(如原花青素 b2、大豆异黄酮)与特定疾病(如结肠炎、metabolic syndrome)的关联; 后续研究进一步深入至特定代谢通路(如 NF-κB)层面。

上述 FMHFs 与肠道菌群文献可视化分析表明, 国内外对该领域的研究侧重点不同, 国内聚焦于 FMHFs 通过调节肠道菌群干预糖尿病、溃疡性结肠炎等疾病, 国际侧重于炎症、氧化应激相关机制的研究; 此外, 橙皮苷、大豆异黄酮等 FMHFs 成分以及糖尿病、阿尔茨海默病 (AD) 等疾病已成为研究热点; 同时, 近 10 年该领域已从大类成分与整体菌群结构的宏观探索逐步转向特定化合物、针对性疾病与相关性通路的机制研究。综上, 结合发文趋势、作者合作、关键词分布及突现词分析结果可以看出, FMHFs 与肠道菌群已成为近年来国内外科研领

域新的研究热点。

2 具有调节肠道菌群作用的 FMHFs

基于计量分析的研究热点, 本文通过检索上述 4 个国内外文献数据库与 TCMSP 数据库, 对已有报道且被广泛研究的具有肠道菌群调控活性物质中的 FMHFs 进行梳理, 并通过 Cytoscape.V3.10.3 整理, 如图 3 所示。类黄酮化合物以 C6-C3-C6 为基本化学骨架, 依据母核结构与取代基团的差异, 可进一步划分为黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、异黄酮及花青素等多个亚类。FMHFs 作为天然类黄酮的重要子集, 具有来源明确、成分安全等优势。

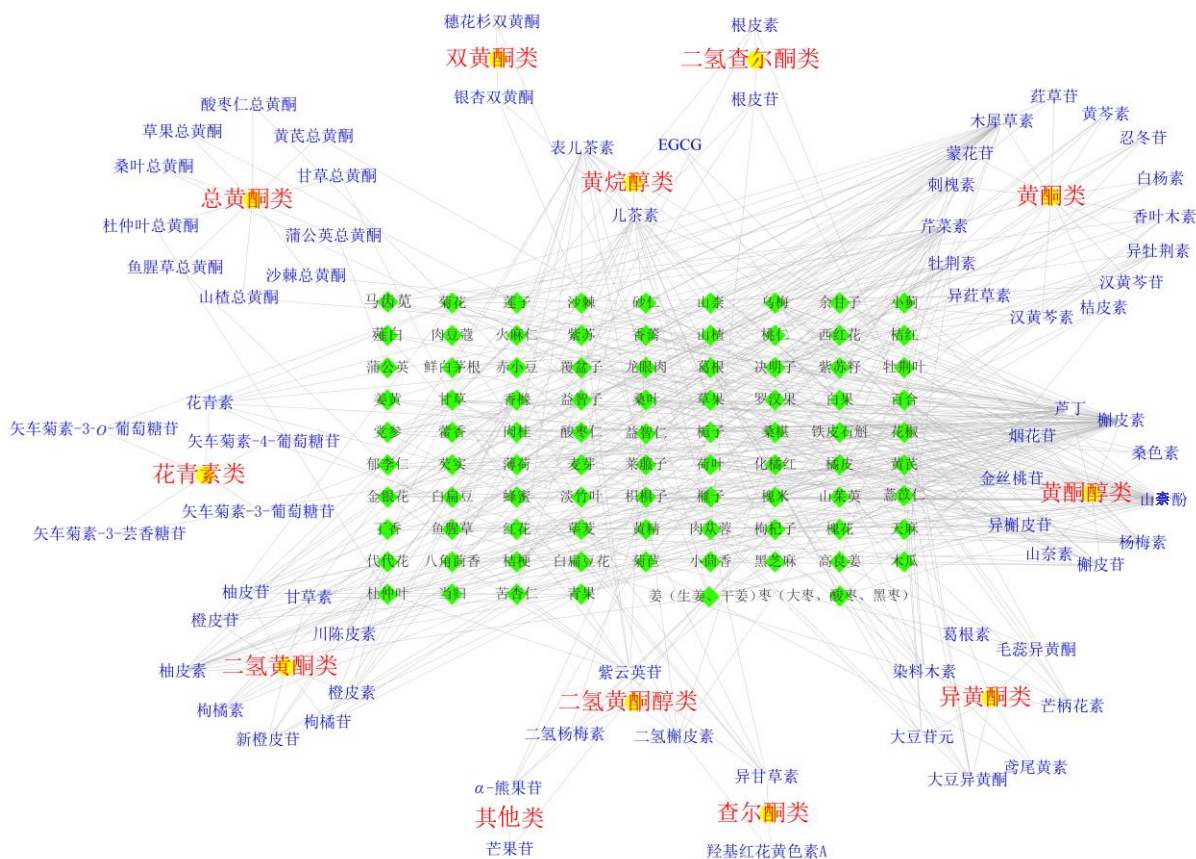


图 3 具有调节肠道菌群作用的 FMHFs
Fig. 3 FMHFs that regulate gut microbiota

3 肠道菌群介导的 FMHFs 代谢及其调控作用

肠道菌群参与 FMHFs 在体内的吸收与代谢过程, 肠道菌群及其分泌的代谢酶可对 FMHFs 催化发生水解、去甲基化、还原及酰基化等多种反应^[13]。类黄酮苷的肠道生物利用度通常低于其相应苷元, 主要原因在于类黄酮苷极性较强、相对分子质量较大, 难以直接穿透肠道细胞膜, 需经水解转化为低极性小分子苷元后方可被机体吸收^[14]。类黄酮苷在

肠道内的水解速率, 主要由苷元结构类型、糖苷键类型及肠道菌群种类共同决定^[15]。受三碳链饱和度、氧化状态及连接位置等结构差异影响, 不同类黄酮的水解速率存在明显区别: 饱和键水解速率通常高于不饱和键, O-糖苷键普遍快于 C-糖苷键^[16]。多数类黄酮苷以 O-糖苷键连接苷元与糖基, 仅少数以 C-糖苷键相连。

研究表明, 肠道中大肠杆菌 sp.41 可特异性水

解汉黄芩苷的 *O*-糖苷键, 将其转化为汉黄芩素, 进而增强其诱导癌细胞凋亡的作用^[17-18]。Kim^[19]从人粪便中分离得到乳球菌属 *MRG-IFC-1* 与肠球菌属 *MRG-IFC-2* 两种新菌株, 二者可高效水解异黄酮 *C*-糖苷、异黄酮 *O*-糖苷及黄酮 *O*-糖苷, 促进机体吸收利用, 但对黄酮 *C*-糖苷无明显水解作用。与之不同, Zheng 等^[20]从人肠道菌群中筛选得到粪肠球菌 *W12-1*, 该菌株可优先水解黄酮 *C*-糖苷, 能够将牡荆素、异牡荆素与荜草苷转化为相应苷元。

此外, 桔皮素、川陈皮素等多甲氧基类黄酮, 可在肠道布劳特氏菌 *sp. MRG-PMF1* 作用下去甲基生成多种代谢产物, 生物活性显著提升^[21]。黄芩素在人与大鼠肠道菌液的还原作用下可转化为白杨素, 抗炎活性得以增强^[22]。大豆苷元经肠道菌群分泌的还原酶催化生成二氢大豆苷元^[23], 并进一步代谢为 *S*-雌马酚等产物^[24], 后者在预防糖尿病、肥胖等多种代谢性疾病中发挥重要调控功能。花青素经酰基化修饰后稳定性与生物利用度显著提高, 在神经退行性疾病防治中已展现出良好应用前景^[25]。

4 FMHFs 调节肠道菌群结构及代谢物

FMHFs 亦可以反向调节肠道菌群结构组成及代谢物水平, 恢复肠道稳态, 维持宿主健康。宿主与肠道菌群保持着稳定的互惠共生关系, 宿主为肠道菌群提供营养物质, 肠道菌群维持宿主生理健康。当肠道稳态受到损伤, 肠道菌群结构及代谢物失调, 诱发宿主疾病的发生与发展^[26]。

4.1 调节肠道菌群结构

FMHFs 可促进有益菌增殖并降低致病菌丰度, 调节宿主肠道微生态稳态, 维护机体健康。厚壁菌门/拟杆菌门比值 (*F/B*) 在维持肠道稳态中发挥重要作用, *F/B* 值异常升高或降低均提示肠道菌群失调, 其中前者多与肥胖等代谢性疾病相关, 后者则与结肠炎的发生发展密切相关。髓过氧化物酶 (*MPO*) 水平异常升高是溃疡性结肠炎的重要诊断指标, 结肠组织中 *MPO* 活性与颤螺菌属丰度呈负相关^[27]。根皮素能够恢复肠道 *F/B* 值, 并提高产丁酸盐的颤螺菌属相对丰度; 丁酸盐可通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性, 进而下调白细胞介素-6 (*IL-6*) 等促炎因子的表达, 改善溃疡性结肠炎小鼠的 *MPO* 水平与肠道炎症反应^[28]。

β -淀粉样蛋白 (*A β*) 沉积是诱发 *AD* 的关键病理过程, 花青素可选择性抑制大肠杆菌、柠檬酸杆菌等与 *A β* 生成相关的菌属, 进而发挥防治 *AD* 的

作用^[29]。二氢槲皮素可显著降低螺杆菌属等致病菌水平, 提高 *Muribaculaceae* 等有益菌的相对丰度, 通过重塑肠道菌群结构缓解小鼠肺纤维化进程^[30]。芦丁可恢复失衡的 *F/B* 值, 纠正紊乱的肠道菌群结构, 进而改善高脂饮食 (*HFD*) 诱导的肥胖与代谢紊乱^[31]。柚皮素、桑色素及大豆异黄酮等多种类黄酮^[32-34], 也被证实可通过调节肠道菌群结构, 调控相关疾病的发生与发展。

4.2 调节肠道菌群代谢物

肠道菌群代谢物作为关键信号调控分子, 是介导肠道菌群与宿主相互作用的核心媒介。肠道菌群主要代谢产物包括短链脂肪酸 (*SCFAs*)、胆汁酸、氨基酸及氧化三甲胺 (*TMAO*) 等, 上述代谢物与宿主炎症反应及疾病进程密切相关。*FMHFs* 可通过调控上述代谢物水平及其关联肠道菌群丰度, 延缓或抑制宿主炎症与相关疾病的发生发展。

4.2.1 SCFAs 代谢 *SCFAs* 是目前研究最为广泛的一类小分子代谢产物, 主要由肠道菌群发酵多糖、低聚糖及抗性淀粉等碳水化合物生成, 主要包括醋酸、丙酸、丁酸及戊酸等。*FMHFs* 可通过调控 *SCFAs* 合成相关肠道菌群丰度, 调节体内 *SCFAs* 水平, 进而影响疾病相关蛋白及因子的表达, 干预疾病发生与发展进程。

研究表明, 黄芩苷可显著提高普拉梭菌属、链球菌属、双歧杆菌属等产 *SCFAs* 菌群丰度, 提升醋酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸及异戊酸含量^[35]。上述 *SCFAs* 主要通过以 *G* 蛋白偶联受体 43 (*GPR43*) 为主的 *GPRs* 家族介导信号传导, 激活肠道上皮细胞表面 *GPR43*, 促进肠道黏膜紧密连接蛋白的表达与组装, 降低肠道通透性, 抑制肠道黏膜炎症反应, 缓解黏膜充血水肿, 维护肠道屏障完整性, 从而减轻高血压模型小鼠的全身炎症水平^[36]。

甘草总黄酮可促进胃溃疡模型大鼠肠道内丙酸、丁酸、戊酸及己酸生成, 通过增加胃黏液分泌与黏蛋白表达, 加速胃黏膜细胞再生, 实现胃黏膜保护作用^[37]。山柰素可提升肝纤维化小鼠肠道内醋酸、丙酸及丁酸水平, *SCFAs* 经肝脏循环进入肝组织后, 可抑制纤维化相关因子表达, 缓解肝纤维化进程^[38]。川陈皮素可提高产醋酸盐菌群丰度, 增加肠道乙酸盐含量, 进而抑制脂肪合成, 改善 *HFD* 诱导的肥胖表型^[39]。此外, 二氢槲皮素、葛根素及黄芩苷等^[40-42]亦被证实可通过调控产 *SCFAs* 菌群丰度、调节 *SCFAs* 水平, 发挥疾病预防与治疗作用。

4.2.2 胆汁酸代谢 胆汁酸是胆固醇在肝脏与肠道内代谢生成的重要活性物质^[43], 其合成主要包括经典途径与替代途径, 受多种关键酶严格调控。在经典途径中, 胆固醇经胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)催化生成 7 α -羟基胆固醇, 再经甾醇 12 α -羟化酶(CYP8B1)作用生成 12 α -羟基胆固醇, 最终合成胆酸(CA)与鹅脱氧胆酸(CDCA); 在替代途径中, 胆固醇经胆固醇 27 α -羟化酶(CYP27A1)催化生成 27-羟基胆固醇, 再经甾醇 7 α -羟化酶(CYP7B1)催化生成 CDCA。同时, 法尼醇 X 受体(FXR)、孕烷 X 受体(PXR)等核受体可调控胆汁酸代谢相关转运蛋白与关键酶的基因表达, 参与胆汁酸合成与代谢稳态维持^[44]。FMHFs 可通过肠道菌群调控胆汁酸合成通路、关键受体及酶蛋白表达, 维持肠道正常生理功能。

嗜黏蛋白阿克曼菌(Akk 菌)丰度与肥胖等代谢性疾病呈显著负相关^[45]。槲皮素可提高 Akk 菌相对丰度, 通过激活吡啶-3-乳酸/N6-甲基腺苷/甾醇 12 α -羟化酶(ILA/m6A/CYP8B1)通路, 促进胆固醇向 CA 转化, 进而激活 FXR 通路, 抑制脂质蓄积, 预防 HFD 诱导的肥胖及相关代谢紊乱^[46]。二氢杨梅素可提升肠道内乳酸杆菌属与 Akk 菌比例, 二者协同促进胆汁酸合成并激活 FXR/TGR5 通路, 维持肠道稳态, 缓解小鼠结肠炎症状^[47]。川陈皮素可上调拟杆菌门、梭状芽胞杆菌属、肠球菌属等胆汁酸代谢相关菌属丰度, 促进胆固醇向胆汁酸转化, 改善代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)小鼠肝脏脂质沉积、氧化应激与炎症反应^[48]。毛蕊异黄酮、山柰素等^[49-50]亦被证实可通过肠道菌群调控胆汁酸代谢, 维持肠道内环境稳态。

4.2.3 氨基酸代谢 FMHFs 可调控肠道菌群对色氨酸、组氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸等氨基酸的代谢过程, 促进相应活性代谢物生成, 进而发挥疾病治疗作用。

色氨酸是结构最为复杂的必需氨基酸, 体内重要信号分子如 5-羟色胺(5-HT)、犬尿氨酸(Kyn)均由其代谢生成。5-HT 水平降低是失眠、抑郁等神经精神疾病的重要诱因, 桑叶总黄酮可上调 5-HT 释放及其受体表达, 改善小鼠失眠症状^[51]。Kyn 蓄积可激活免疫炎症反应并加剧神经损伤, 橙皮苷可显著抑制亚慢性轻度社会失败应激(CSDS)模型小鼠海马与前额叶皮层 Kyn 水平, 促进 Kyn 代谢, 抑制神经炎症损伤, 降低 CSDS 小鼠社交缺陷发生

风险^[52]。

组氨酸经肠道菌群脱羧作用生成组胺, 组胺过量释放可诱发过敏反应; 芒柄花素可抑制组胺释放, 减轻小鼠被动皮肤过敏反应与卵清蛋白诱导的全身性主动过敏反应^[53]。多巴胺由肠道菌群代谢酪氨酸产生, 作为关键神经递质参与情绪、运动及认知等生理功能调控, 其水平下降与帕金森病密切相关; 木犀草素、白杨素等^[54-55]可上调多巴胺表达, 缓解帕金森病相关症状。

苯丙氨酸经肠道菌群代谢生成苯乙酰谷氨酰胺(PAGln), 可促进血小板聚集与血栓形成, 并通过 α 2A、 α 2B 及 β 2-肾上腺素能受体介导心血管疾病发生^[56]。目前, 关于 FMHFs 通过肠道菌群调控 PAGln 及其相关肾上腺素能受体的研究仍较为缺乏, 有待进一步深入探索。

4.2.4 TMAO 代谢 多项临床研究证实, 血液中 TMAO 水平升高与心血管疾病及多种慢性疾病发病风险呈显著正相关^[57-58]。抑制 TMAO 生成可降低血栓形成、动脉粥样硬化及代谢紊乱的发生风险。

槲皮素可下调梭状芽胞杆菌属、乳酸菌属等参与三甲胺(TMA)向 TMAO 转化的关键菌群丰度, 减少体内 TMAO 生成^[59]。TMAO 水平与梭菌属、真杆菌属丰度呈正相关, 与类杆菌属、黏液真杆菌属丰度呈负相关; 牡荆素可通过调控上述 4 类菌群丰度降低血清 TMAO 水平, 并抑制 TMAO 介导的 RNA 甲基化修饰, 增强机体抗炎效应^[60]。川陈皮素可提高 *Allobaculum* 与罗氏菌属丰度, 抑制核因子- κ B/丝裂原活化蛋白激酶(NF- κ B/MAPK)炎症通路, 减轻 TMAO 诱导的血管炎症反应^[39]。

综上所述, 肠道菌群及其分泌的代谢酶参与 FMHFs 的体内代谢过程; 同时, FMHFs 可反向调控肠道菌群结构与代谢产物水平, 进而干预疾病的发生与发展。

5 FMHFs 调节肠道菌群调控代谢性疾病和神经退行性疾病

基于上述对肠道菌群结构与代谢水平的调节, FMHFs 借助“菌群-代谢物-信号通路-疾病”及“脑-肠轴”调控网络, 多靶点发挥代谢性疾病与神经退行性疾病的预防和治疗作用。胰岛素抵抗、血脂异常及氧化应激等多种因素可诱发代谢性疾病, 其中高脂血症、高血压、糖尿病、MAFLD、高尿酸血症(HUA)及多囊卵巢综合征(PCOS)等疾病的患病率呈持续攀升趋势; 与此同时, 我国人口

老龄化问题日益突出, AD、帕金森病等神经退行性疾病目前仍缺乏科学有效的治疗手段。FMHFs 可通过调节肠道菌群及其代谢产物, 实现肠道菌群结构重塑、代谢物稳态调控、肠道屏障修复及代谢通路调节, 对代谢性疾病和神经退行性疾病的干预和治疗展现出广阔的应用潜力。

5.1 代谢性疾病

5.1.1 心血管代谢性疾病 以高脂血症、高血压为代表的血管代谢性疾病正严重威胁全球人类健康, 其发生发展与肠道菌群结构紊乱及肠道屏障功能受损密切相关^[61]。与健康人群相比, 高脂血症患者体内三酰甘油、胆固醇水平显著升高, 且肠道菌群中 F/B 值明显上升^[62]。

Wang 等^[63]研究发现, 不同剂量槲皮素均可显著降低高脂血症模型小鼠的 F/B 值, 同时下调毛螺菌科、梭状芽胞杆菌属等菌群的相对丰度, 上调 Akk 菌的相对丰度; 而 Akk 菌可加速机体代谢进程, 降低胆固醇与三酰甘油水平^[64], 从而有效改善小鼠高脂血症症状。山楂总黄酮^[65]可降低高脂血症小鼠的 F/B 值, 增加产 SCFAs 的乳杆菌属、螺杆菌属丰度; SCFAs 可激活过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 通路, 提高 CYP7A1 水平, 加速胆汁酸循环, 减少肝脏脂质沉积, 进而缓解小鼠高脂血症及相关代谢并发症。此外, 矢车菊素-3-芸香糖苷、表没食子儿茶素没食子酸酯等 FMHFs^[66-67], 也可通过调节肠道菌群结构发挥高脂血症调控作用。

高血压是诱发心血管代谢性疾病的重要危险因素, 肠道屏障受损可诱发高血压及相关炎症反应^[68]。与健康人群相比, 高血压患者肠道内厚壁菌门、志贺菌属、克雷伯氏菌属等菌群丰度升高, 而拟杆菌门、粪杆菌属、普拉梭菌属、瘤胃球菌属等菌群丰度降低^[69]。黄芩苷可促进高血压小鼠肠道内醋酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸及异戊酸的产生, 这些 SCFAs 可通过依赖 GPRs 的途径, 抑制大鼠回肠、结肠中促炎因子的表达, 减轻高血压小鼠的炎症反应^[35]。目前, 关于 FMHFs 通过调节肠道菌群调控原发性高血压的相关报道相对匮乏, 仍需进一步深入研究。

5.1.2 2 型糖尿病 (T2DM) 糖尿病是以持续性高血糖为核心特征的代谢性疾病, 主要分为 1 型糖尿病、T2DM 及妊娠期糖尿病。T2DM 可引发患者肠道菌群结构紊乱与肠道屏障通透性升高, 研究表明, 脂多糖 (LPS) 在 T2DM 的发生发展过程中发

挥重要诱导作用。槲皮素^[70]可降低糖尿病小鼠体内变形菌门、拟杆菌门及志贺氏菌属等的相对丰度, 减少血清胰岛素含量, 同时下调肠道通透性标志物 D-乳酸与 LPS 水平, 通过重塑肠道菌群结构、修复肠道屏障功能, 进而改善糖尿病小鼠病症。杨梅素^[71]能够恢复 T2DM 小鼠各肠段肠道菌群结构, 降低空腹血糖, 缓解 T2DM 相关症状。花青素可显著降低 T2DM 大鼠血糖水平, 改善其葡萄糖稳态, 该作用可能与调控肠道菌群 F/B 值、提升罗伊氏乳杆菌及产气乳杆菌丰度相关^[72]。此外, 枸杞总黄酮与表没食子儿茶素没食子酸酯^[73-74]亦被证实可通过调节肠道菌群结构, 改善 T2DM 小鼠的葡萄糖稳态。

5.1.3 MAFLD MAFLD 的发生发展与胆汁酸代谢紊乱、肠道菌群失调及其代谢产物异常等密切相关。MAFLD 可导致 FXR 激活不足, 进而造成机体能量消耗降低, 脂肪与胆固醇合成增多; 同时, SCFAs 中丁酸盐生成减少, 引发肠道炎症反应增强与肠道通透性升高^[75]。

Duan 等^[76]研究证实, 鸮尾黄素可上调 FXR 与 CYP7A1 的 mRNA 表达水平, 降低 MAFLD 模型小鼠血清 LPS 及胆汁酸含量, 抑制肝脏脂肪合成, 减轻肝脏脂质蓄积。Kang 等^[77]探讨二氢杨梅素对 HFD 诱导的 MAFLD 小鼠的干预作用, 结果显示, 中、高剂量二氢杨梅素 (750、1 000 mg·kg⁻¹) 可显著降低小鼠体质量及脂肪堆积, 改善血脂紊乱, 下调 F/B 值, 恢复副拟杆菌属、苏黎世杆菌属等有益菌丰度, 促进丁酸盐等短链脂肪酸合成, 进而减轻肠道炎症、维持肠道微生态稳态。Li 等^[78]发现, 橙皮苷干预能显著降低 MAFLD 小鼠 F/B 值, 上调参与精氨酸与脯氨酸合成的拟杆菌门相对丰度, 通过促进精氨酸生物合成缓解肠道炎症, 增强机体抗氧化能力, 进而改善肝组织损伤。此外, 川陈皮素^[48]、木犀草素^[79]等亦可通过调控胆汁酸代谢、修复肠道黏膜屏障损伤、纠正肠道菌群失衡等途径, 改善 MAFLD 相关症状。

5.1.4 HUA HUA 是一类因尿酸代谢紊乱所致的代谢性疾病。借助调节肠道菌群干预 HUA 已成为当前相关领域的研究热点。研究表明, 葛根素^[80]干预可显著降低 HUA 小鼠肠道内拟杆菌门与变形菌门的相对丰度, 同时在各分类水平上显著提高 Akk 菌的相对丰度; Akk 菌可通过调控 ATP 结合盒亚家族 G 成员 2 (ABCG2) 与 β -连环蛋白的表达及相互

作用, 促进 ABCG2 蛋白合成, 进而发挥降尿酸作用^[81]。槲皮素^[82]能够下调 HUA 小鼠肠道 F/B 值, 降低与尿毒症毒素呈正相关的黏液真杆菌属丰度, 并通过调控尿毒症毒素代谢酶水平抑制其生成, 从而改善 HUA 相关肾损伤。表没食子儿茶素没食子酸酯可上调 HUA 小鼠肠道双歧杆菌、普拉梭菌等有益菌的相对丰度, 下调乳酸杆菌丰度, 重塑尿酸代谢相关的肠道菌群结构, 进而缓解 HUA 症状^[83]。藏红花总黄酮可有效恢复 HUA 大鼠肠道菌群 α -多样性, 提高产丁酸梭菌属、罗氏菌属等菌群丰度, 降低肠道通透性, 促进尿酸排泄, 从而改善大鼠 HUA 相关病症^[84]。

5.1.5 PCOS PCOS 是一类以卵巢功能异常与代谢紊乱为核心特征的常见内分泌代谢性疾病, 临床主要表现为高雄激素血症、排卵功能障碍及卵巢多囊样改变, 严重危害女性生殖与整体健康。抗缪勒管激素 (AMH) 可作为 PCOS 诊断的重要特异性指标, 其水平与促黄体生成素/卵泡刺激素比 (LH/FSH) 值呈显著正相关^[85], PCOS 患者血清 AMH 浓度及 LH/FSH 值均显著高于健康人群。

Wu 等^[86]研究揭示了柚皮素通过调控肠道菌群改善 PCOS 小鼠病理损伤的作用机制: 柚皮素可显著提升肠道菌群 α -多样性与 β -多样性, 降低孛生球菌属、梭杆菌属及与 FSH 呈负相关的普雷沃氏菌属丰度; 同时提高乳杆菌属、副拟杆菌属、与 FSH 呈正相关的粪球菌属、瘤胃球菌属, 以及与 LH 呈负相关的丁酸梭菌丰度, 进而降低 LH/FSH 值及血清 AMH 水平, 调节性激素水平、修复肠道屏障、改善肠道微生态紊乱, 最终缓解 PCOS 模型大鼠的病理进程。木犀草素则可显著提高肥胖型 PCOS 大鼠肠道菌群 α -多样性, 降低 F/B 值, 有效改善 PCOS 合并肥胖大鼠的脂质代谢紊乱, 恢复肠道菌群稳态^[87]。

5.2 神经退行性疾病

5.2.1 抑郁症 随着现代社会生活压力的不断增加, 抑郁症已成为当前最常见的心理疾病之一, 严重危害人体身心健康。研究表明, 肠道菌群可通过改善神经炎症、提高大脑神经递质水平等途径, 有效缓解抑郁症状^[88-89]。Song 等^[90]观察了葛根素对慢性不可预知应激 (CUMS) 诱导的抑郁模型小鼠的治疗效果, 发现葛根素能显著改善小鼠的抑郁样行为, 其作用机制可能与恢复小鼠肠道菌群在门水平上的比例、修复肠道屏障功能以及降低神经炎症反

应密切相关。脑源性神经营养因子 (BDNF) 在抑郁症等神经退行性疾病的治疗中具有巨大应用潜力^[91]。金丝桃苷可显著增加慢性束缚应激 (CRS) 诱导的抑郁模型小鼠体内参与 5-HT 和 BDNF 表达的脱铁杆菌丰度, 进而提高 5-HT 与 BDNF 水平, 最终缓解小鼠的焦虑及抑郁样行为^[92]。Xia 等^[93]的研究发现, 沙棘总黄酮干预可显著增加 CUMS 诱导的抑郁小鼠肠道内乳酸杆菌的丰度, 而乳酸杆菌能够促进色氨酸向 5-HT 转化, 提高 5-HT 等神经递质的表达水平, 从而逆转小鼠的抑郁样行为。此外, 橙皮苷^[94]可通过调节肠道菌群结构, 促进 CUMS 模型大鼠体内 5-HT 等神经递质的合成与分泌, 进而减轻其抑郁样行为。

5.2.2 AD AD 是一种常见的神经退行性疾病, 其主要病理特征为 $A\beta$ 在细胞外沉积形成斑块, 以及 tau 蛋白过度磷酸化导致的神经细胞损伤。研究发现, AD 模型小鼠肠道内幽门螺杆菌属、脱硫弧菌属等菌属的丰度显著高于正常小鼠, 而普雷沃氏菌属的丰度则明显低于正常小鼠。Zhang 等^[95]研究表明, 异荛草素可显著增加 AD 模型小鼠肠道菌群的 α -多样性, 降低与 LPS 呈正相关的拟杆菌门相对丰度, 减少 LPS 的表达, 进而抑制 NF- κ B 通路的激活, 减轻神经细胞炎症反应及 $A\beta$ 斑块的形成, 有效延缓 AD 的病情进展。脑胰岛素抵抗同样会促进 $A\beta$ 的沉积, 加重 AD 病理损伤。木犀草素^[96]可通过下调模型小鼠肠道内另枝菌属、幽门螺杆菌属、颤螺菌属等促炎菌属的水平, 同时提高丁酸盐等 SCFAs 的生成量, 抑制促炎因子的表达^[97], 从而改善小鼠的脑胰岛素抵抗和神经炎症反应, 达到预防和减轻 AD 症状的效果。Zhang 等^[98]发现, 黄芩苷可显著提高 AD 模型小鼠肠道内普雷沃氏菌属的丰度, 降低副拟杆菌属、梭菌属、脱硫弧菌属及 *Dubosiella newyorkensis* 4 种菌属的丰度, 进而改善 AD 小鼠的物体识别记忆能力, 缓解大脑炎症状态。此外, 山楂总黄酮、柚皮素、花青素等活性成分也可通过调节肠道菌群结构或调控 SCFAs 等代谢产物的水平, 改善 AD 模型动物的病理症状, 为 AD 的防治提供了新的思路^[99-101]。

5.3 其他

杨梅素可降低肥胖相关另枝菌属丰度, 提升与胆汁酸代谢密切相关的乳酸杆菌属水平, 进而抑制动脉粥样硬化脂蛋白的形成, 发挥抗动脉粥样硬化作用^[102]。毛蕊异黄酮通过降低肠道菌群 F/B 值, 提

高乳杆菌属与肠杆菌属比例，上调结肠组织 FXR 的 mRNA 表达，同时下调促炎因子 IL-10 水平，对脑缺血再灌注损伤大鼠发挥神经炎症保护效应^[49]。表没食子儿茶素没食子酸酯、槲皮素及山柰酚可通过维持肠道稳态、干预多条病理通路，实现对帕金森病的防治作用^[103]。芸香柚皮苷则可提高乳酸杆菌属相对丰度，

降低拟杆菌门及志贺氏菌属丰度，重塑肠道菌群结构，从而改善溃疡性结肠炎小鼠的相关症状^[104]。

本文系统总结了 FMHFs 通过调控肠道菌群干预疾病的作用机制，见图 4；并对其调控肠道菌群以改善代谢性疾病与神经系统疾病的相关研究进行归纳，见表 1。

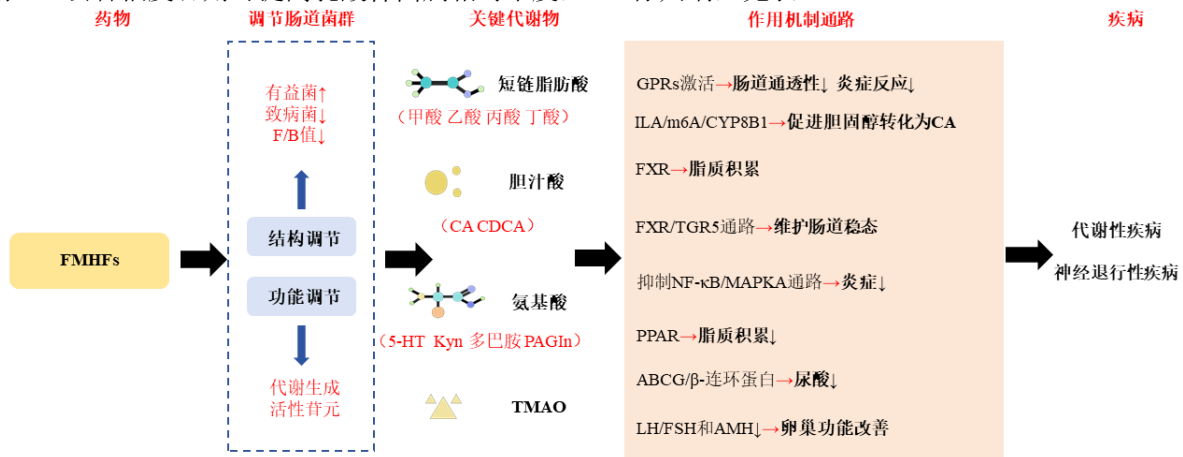


图 4 FMHFs 调节肠道菌群调控疾病的作用机制

Fig. 4 Mechanism of action by which FMHFs modulates gut microbiota to regulate diseases

表 1 FMHFs 调控肠道菌群调控代谢性和神经退行性疾病

Table 1 FMHFs regulate gut microbiota and modulate metabolic and neurodegenerative diseases

疾病	FMHFs	模型	剂量	作用机制
高脂血症	槲皮素 ^[63]	HFD 诱导的 HLP 小鼠模型	50、100、150 mg·kg ⁻¹	降低 F/B 值，毛螺菌科和梭状芽孢杆菌属相对丰度降低，Akk 菌相对丰度增加，提高 SCFAs 水平
	山楂总黄酮 ^[65]	HFD 诱导的 HLP 小鼠模型	25、50 mg·kg ⁻¹	降低 F/B 值，乳杆菌属和螺杆菌属丰度增加
	矢车菊素-3-芸香糖苷 ^[66]	HFD 诱导的 HLP 小鼠模型	100 mg·kg ⁻¹	降低 F/B 值，增加变形菌门和 Akk 菌水平
	表没食子儿茶素没食子酸酯 ^[67]	HFD 诱导的 HLP 小鼠模型	100 mg·kg ⁻¹	提高 Akk 菌水平，降低拟杆菌门和肠杆菌属相对丰度
原发性高血压	黄芩苷 ^[35]	自发性高血压大鼠	100 mg·kg ⁻¹	增加普拉梭菌属、链球菌和双歧杆菌的丰度，提高 SCFAs 水平
T2DM	槲皮素 ^[70]	瘦素缺陷型 (db/db) T2DM 小鼠模型	13.7、27.5 mg·kg ⁻¹	降低变形菌门、拟杆菌门和志贺氏菌属水平
	杨梅素 ^[71]	HFD/链脲佐霉素 (STZ) 诱导的 T2DM 小鼠	75、150、300 mg·kg ⁻¹	恢复不同肠段的肠道菌群结构
	花青素 ^[72]	STZ 诱导的 T2DM 小鼠模型	0.12、0.25 mg·kg ⁻¹	降低 F/B 值，提高罗伊氏乳杆菌和产气乳杆菌水平
	枸杞总黄酮 ^[73]	HFD/STZ 诱导的 T2DM 小鼠模型	100、200 mg·kg ⁻¹	降低毛螺菌属、瘤胃球菌、苏黎世杆菌属等水平
	表没食子儿茶素没食子酸酯 ^[74]	db/db T2DM 小鼠模型	10、50、100 mg·kg ⁻¹	提高 F/B 值，增加罗伊氏乳杆菌属和乳酸菌属的丰度，降低变形菌门的丰度
MAFLD	鸢尾黄素 ^[76]	HFD 诱导的 MAFLD 小鼠模型	25、50 mg·kg ⁻¹	降低 F/B 值，下调毛螺菌科、真杆菌属和消化链球菌属等相对丰度，上调 Akk 菌相对丰度

表 1 (续)

疾病	FMHFs	实验模型	剂量	作用机制
HUA	二氢杨梅素 ^[77]	HFD 诱导的 MAFLD 小鼠模型	750、1000 mg·kg ⁻¹	降低 F/B 值, 恢复副拟杆菌属和苏黎世杆菌属等有益菌丰度, 促进丁酸盐产生
	橙皮苷 ^[78]	HFD 诱导的 MAFLD 小鼠模型	16 mg·kg ⁻¹	降低 F/B 值, 上调拟杆菌门等相对丰度
	川陈皮素 ^[48]	HFD 诱导的 MAFLD 小鼠模型	10、50、100 mg·kg ⁻¹	提高 Akk 菌、肠杆菌、梭菌属、拟杆菌门等丰度
	木犀草素 ^[79]	HFD 诱导的 MAFLD 大鼠模型	25、50、100 mg·kg ⁻¹	降低 F/B 值, 上调乳杆菌和双歧杆菌水平, 下调脱硫弧菌和 <i>Coriobacteria</i> 水平
	葛根素 ^[80]	腺嘌呤/氧嗪酸钾 (PO) 诱导的 HUA 小鼠模型	100 mg·kg ⁻¹	增加肠道菌群 α -多样性, 降低拟杆菌门和变形杆菌门相对丰度, 提高 Akk 菌相对丰度
	槲皮素 ^[82]	Uox 基因敲除小鼠模型	100、200 mg·kg ⁻¹	降低 F/B 值, 降低经黏液真杆菌属丰度
	表没食子儿茶素没食子酸酯 ^[83] 藏红花总黄酮 ^[84]	PO 诱导的 HUA 小鼠模型 PO 诱导的 HUA 大鼠模型	50 mg·kg ⁻¹ 85、170、340 mg·kg ⁻¹	增加双歧杆菌和普拉梭菌相对丰度, 降低乳酸杆菌相对丰度 恢复肠道菌群 α -多样性, 在增加梭菌属和罗氏菌属等的丰度
PCOS	柚皮素 ^[86]	来曲唑诱导的 PCOS 大鼠	20 mg·kg ⁻¹	增加肠道菌群的 α -多样性和 β -多样性, 孪生球菌、梭杆菌属和普雷沃氏菌属丰度降低, 乳杆菌属、副拟杆菌属、粪球菌属、瘤胃球菌属以及丁酸梭菌丰度升高
	木犀草素 ^[87]	HFD/来曲唑诱导的 PCOS 大鼠	100 mg·kg ⁻¹	增加肠道菌群的 α 多样性, 降低 F/B 值
抑郁症	葛根素 ^[90]	CUMS 诱导的抑郁小鼠模型	100 mg·kg ⁻¹	恢复肠道菌群结构, 增加梭状芽胞杆菌属和乳杆菌属等的丰度, 降低螺杆菌属和脱硫弧菌属等的丰度
	金丝桃苷 ^[92]	CRS 诱导的抑郁小鼠模型	9 mg·kg ⁻¹	降低 F/B 值, 提高脱铁杆菌门比例
	沙棘总黄酮 ^[93]	CUMS 诱导的抑郁小鼠模型	20、100 mg·kg ⁻¹	降低毛螺菌科丰度, 降低乳酸杆菌丰度
	橙皮苷 ^[94] 异荜草素 ^[95]	CUMS 诱导的抑郁小鼠 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠	50 mg·kg ⁻¹ 25、50 mg·kg ⁻¹	增加拟杆菌门和变形菌门丰度 提高 α -多样性, 拟杆菌门相对丰度降低, 变形菌和普雷沃氏菌等相对丰度升高
AD	木犀草素 ^[96]	A β 诱导的 AD 小鼠	10-70 mg·kg ⁻¹	下调另枝菌属、幽门螺杆菌属和颤螺菌属等的水平, 促进丁酸盐产生
	黄芩苷 ^[98]	APP/PS1 双转基因 AD 小鼠	20、100 mg·kg ⁻¹	提高普雷沃氏菌属丰度, 降低副拟杆菌属、梭菌属、脱硫弧菌和 <i>Dubosiella newyorkensis</i> 丰度
	山楂总黄酮 ^[99]	D-半乳糖/AICl ₃ 诱导的 AD 小鼠	200 mg·kg ⁻¹	增加 <i>Dubosiella</i> 、普雷沃氏菌属和双歧杆菌丰度
动脉粥样硬化	杨梅素 ^[102]	HFD 喂 ApoE 小鼠诱导动脉粥样硬化小鼠	50、100 mg·kg ⁻¹	增加毛螺菌科的水平, 降低另枝菌属水平
脑缺血再灌注损伤	毛蕊异黄酮 ^[49]	线栓诱导的大鼠大脑中动脉闭塞模型	10、20 mg·kg ⁻¹	降低 F/B 值, 提高乳杆菌和肠杆菌在科水平的比例
溃疡性结肠炎	芸香柚皮苷 ^[104]	葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠模型	10、20、40 mg·kg ⁻¹	增加乳酸杆菌相对丰度, 降低拟杆菌门和志贺氏菌属相对丰度

6 结语与展望

本文基于 CiteSpace 工具, 系统分析 FMHFs 与肠道菌群领域的研究热点, 梳理常见 FMHFs 的活性成分, 深入探讨了 FMHFs 与肠道菌群之间的相互作用关系, 以及二者在代谢性疾病和神经退行性疾病中的应用价值。然而, 本文仅对部分 FMHFs 通过调节肠道菌群调控疾病的机制进行了综述, 目前仍有大量 FMHFs 调节肠道菌群的作用机制尚未明确, 有待进一步阐述。结合现有研究现状, 当前该领域仍存在以下几方面亟待解决的问题: (1) 结合计量分析结果, 当前研究仍存在国内外衔接不足等问题, 后续可针对性开展国内外在“FMHFs-疾病-作用机制-菌群调节”的协作。(2) 已知肠道菌群代谢苯丙氨酸可产生 PAGln, 但目前关于 FMHFs 通过调控肠道菌群进而调节 PAGln 水平及相关肾上腺素能受体的研究报道仍较为匮乏, 相关作用路径尚未明确。(3) 已有研究明确证实 FMHFs 可通过调节肠道菌群发挥原发性高血压的调控作用, 但具体哪些 FMHFs 具备该调控功效、其通过调节肠道菌群干预原发性高血压的具体分子机制, 仍需开展进一步深入研究。(4) 当前该领域的研究工作主要集中于粪菌移植、代谢组学分析及动物实验层面, 临床研究数据相对匮乏, 临床药效评价与毒理实验工作存在明显滞后性。这一现象主要源于个体间肠道菌群构成、生活方式及谱系多样性的显著差异, 此类因素会直接影响 FMHFs 在体内的代谢过程及最终疗效, 导致临床试验结果波动较大、难以重复验证; 同时, 动物模型与人类在生理结构、遗传背景上存在固有差异, 药物剂量换算难度较大, 进而难以精确定 FMHFs 临床应用的最佳剂量。因此, 完善动物模型构建对于精准反映 FMHFs 在人体内的复杂代谢过程、保障研究结果的临床转化价值至关重要。目前, 人源化菌群小鼠模型已成为该领域的研究热点, 通过将人类基因、细胞或组织整合至动物模型中, 可有效模拟人体生理病理状态, 为 FMHFs 的临床药效预测提供可靠支撑, 进而加速其向临床应用的转化进程^[105]。(5) FMHFs 虽兼具药物治疗与膳食调理的双重优势, 但长期高剂量使用仍可能对机体肝肾功能造成损伤, 或引发肠道菌群紊乱。已有研究表明, 桔皮素可能阻碍顺铂等肾毒性药物的排泄过程, 从而加剧肾脏损伤^[106]; 长期高剂量摄入表没食子儿茶素没食子酸酯则会抑制肠道中产丁酸盐梭菌属的丰度, 降低肠道菌群多样性^[107]。因

此, 在 FMHFs 的应用过程中, 需严格控制其使用剂量与周期, 规避潜在不良反应。(6) 现代研究已证实 FMHFs 具有多种药理活性, 但与之对应的制剂开发及临床应用却相对有限, 核心原因在于 FMHFs 及其苷类成分的生物利用度较低。基于此, 开发新型临床药物递送系统、提高其生物利用度已成为当前研究重点。目前, 纳米给药系统因可有效提升类黄酮类成分的生物利用度与溶解度, 已成为 FMHFs 新型临床制剂的重要研究方向^[108-109]。综上, FMHFs 通过调节肠道菌群调控疾病的相关研究, 及其现代制剂开发与临床应用, 均具有广阔的发展前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈侯祯, 陈芳, 朱建平, 等. 药食同源中药调控氧化应激防治冠心病的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(17): 5582-5592.
Chen Y Z, Chen F, Zhu J P, et al. Research progress on medicinal food homology traditional Chinese medicine in prevention and treatment of coronary heart disease through regulation of oxidative stress [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(17): 5582-5592.
- [2] 赵宏廷, 辛国雄, 郭源. 药食同源中药肉苁蓉的研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(9): 3316-3329.
Zhao H T, Xin G X, Guo Y. Research progress on *Cistanches Herba* as medicine and food homologous traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(9): 3316-3329.
- [3] Xu Y H, Li J, Cui M Y, et al. Therapeutic effects of medicinal and food-based traditional herbal couples on type 2 diabetes mellitus based on pharmacodynamics and pharmacokinetics [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1560271.
- [4] Zuo W F, Pang Q W, Yao L P, et al. Gut microbiota: A magical multifunctional target regulated by medicine food homology species [J]. J Adv Res, 2023, 52: 151-170.
- [5] 郭丽娜, 盛雯, 何盈犀, 等. 药食同源中药复方改善肠道菌群结构和调节血清代谢物对高血压大鼠治疗作用 [J]. 中草药, 2023, 54(20): 6743-6752.
Guo L N, Sheng W, He Y X, et al. Effect of medicine and food homologous Chinese medicine on hypertensive rats by affecting intestinal flora structure and regulating serum metabolites [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(20): 6743-6752.
- [6] 梁玉琴, 陈平平, 卢芳, 等. 中药活性成分调控肠道菌

- 群代谢物改善动脉粥样硬化的研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(6): 2197-2206.
- Liang Y Q, Chen P P, Lu F, et al. Research progress on regulation of gut microbiota metabolites by active components in traditional Chinese medicine to improve atherosclerosis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(6): 2197-2206.
- [7] 董朋涛, 李晓羽, 张青, 等. 中药黄酮类化合物改善糖尿病肾病作用机制研究进展 [J]. 中成药, 2025, 47(10): 3337-3345.
- Dong P T, Li X Y, Zhang Q, et al. Research progress on the mechanism of flavonoids in traditional Chinese medicine in improving diabetic nephropathy [J]. Chin Tradit Pat Med, 2025, 47(10): 3337-3345.
- [8] 胡云霏, 陈华海, 尹业师. 雌马酚产生细菌及其雌马酚合成代谢机制 [J]. 微生物学报, 2019, 59(8): 1452-1462.
- Hu Y F, Chen H H, Yin Y S. Research progress in equol-producing bacteria and their metabolism [J]. Acta Microbiol Sin, 2019, 59(8): 1452-1462.
- [9] 李海亮, 邓颖, 王欣, 等. 肠道微生物代谢产物—S-雌马酚与人类健康关系研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(3): 362-367.
- Li H L, Deng Y, Wang X, et al. The relationship between S-equol and human health: Research progress [J]. Chin J Microecol, 2018, 30(3): 362-367.
- [10] Qin D, Liu J, Guo W, et al. Arbutin alleviates intestinal colitis by regulating neutrophil extracellular traps formation and microbiota composition [J]. Phytomedicine, 2024;130:155741.
- [11] Braune A, Blaut M. Bacterial species involved in the conversion of dietary flavonoids in the human gut [J]. Gut Microbes, 2016; 7(3): 216-234.
- [12] Li S, Liang T, Zhang Y, et al. Vitexin alleviates high-fat diet induced brain oxidative stress and inflammation via anti-oxidant, anti-inflammatory and gut microbiota modulating properties [J]. Free Radic Biol Med, 2021; 171: 332-344.
- [13] 金杜欣, 曹维, 赵秀丽, 等. 肠道菌群对黄酮类化合物的代谢作用及生物学活性影响研究进展 [J]. 食品与发酵工业, 2024, 50(7): 324-330.
- Jin D X, Cao W, Zhao X L, et al. Research progress on the metabolic action and biological effects of flavonoids mediated by intestinal flora [J]. Food Ferment Ind, 2024, 50(7): 324-330.
- [14] Filosa S, Di Meo F, Crispi S. Polyphenols-gut microbiota interplay and brain neuromodulation [J]. Neural Regen Res, 2018, 13(12): 2055-2059.
- [15] Hu L, Luo Y Q, Yang J X, et al. Botanical flavonoids: Efficacy, absorption, metabolism and advanced pharmaceutical technology for improving bioavailability [J]. Molecules, 2025, 30(5): 1184.
- [16] Wang T Y, Li Q, Bi K S. Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate [J]. Asian J Pharm Sci, 2018, 13(1): 12-23.
- [17] 崔祥, 陶金华, 魏晓燕, 等. 肠道菌群对汉黄芩苷的代谢研究 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 4024-4028.
- Cui X, Tao J H, Wei X Y, et al. UPLC-Q-TOF/MS-based metabolic profiles of wogonoside by intestinal bacteria [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(19): 4024-4028.
- [18] Wang C Z, Wan J Y, Zhang C F, et al. Deglycosylation of wogonoside enhances its anticancer potential [J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(Supplement): 594.
- [19] Kim M, Lee J, Han J. Deglycosylation of isoflavone C-glycosides by newly isolated human intestinal bacteria [J]. J Sci Food Agric, 2015, 95(9): 1925-1931.
- [20] Zheng S Q, Geng D, Liu S Y, et al. A newly isolated human intestinal bacterium strain capable of deglycosylating flavone C-glycosides and its functional properties [J]. Microb Cell Fact, 2019, 18(1): 94.
- [21] Burapan S, Kim M, Han J. Demethylation of polymethoxyflavones by human gut bacterium, *Blautia* sp. *MRG-PMF1* [J]. J Agric Food Chem, 2017, 65(8): 1620-1629.
- [22] 蔡海敏, 冉俊艳, 李春城, 等. 基于UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 技术分析肠道菌群对 4 种黄酮苷元的代谢转化 [J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(24): 2796-2801.
- Cai H M, Ran J Y, Li C C, et al. UHPLC-Q-Orbitrap HRMS characterization of gut microbiota-mediated metabolism of four flavonoid aglycones [J]. Chin J Hosp Pharm, 2025, 45(24): 2796-2801.
- [23] Yang G H, Hong S, Yang P J, et al. Discovery of an eno-reductase for initiating flavone and flavonol catabolism in gut bacteria [J]. Nat Commun, 2021, 12: 790.
- [24] Langa S, Peirotén Á, Curiel J A, et al. Isoflavone metabolism by lactic acid bacteria and its application in the development of fermented soy food with beneficial effects on human health [J]. Foods, 2023, 12(6): 1293.
- [25] Zhang L, Wang Y, Cao Y L, et al. Review: Enhancing the bioavailability and stability of anthocyanins for the prevention and treatment of central nervous system-related diseases [J]. Foods, 2025, 14(14): 2420.
- [26] Chen Y W, Zhou J H, Wang L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 625913.
- [27] Ye Y W, Abulizi A, Zhang Y K, et al. Ganoderic acid

- ameliorates ulcerative colitis by improving intestinal barrier function via gut microbiota modulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(6): 2466.
- [28] Wu M N, Li P Z, An Y Y, et al. Phloretin ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice by regulating the gut microbiota [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 150: 104489.
- [29] Khan M S, Ikram M, Park J S, et al. Gut microbiota, its role in induction of Alzheimer's disease pathology, and possible therapeutic interventions: Special focus on anthocyanins [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 853.
- [30] Ke Z Q, Lin L S, Long Y H, et al. Dihydroquercetin attenuates silica-induced pulmonary fibrosis by modulating the gut microbiota and the serum metabolites in mice [J]. *Food Sci Nutr*, 2026, 14(1): e71389.
- [31] Yan X, Zhai Y Y, Zhou W L, et al. Intestinal flora mediates antiobesity effect of rutin in high-fat-diet mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(14): 2100948.
- [32] Qiu J N, Chen L, Zhang L, et al. Xie Zhuo Tiao Zhi formula modulates intestinal microbiota and liver purine metabolism to suppress hepatic steatosis and pyroptosis in NAFLD therapy [J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155111.
- [33] Qiu L, Yan C Q, Yang Y, et al. Morin alleviates DSS-induced ulcerative colitis in mice via inhibition of inflammation and modulation of intestinal microbiota [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140: 112846.
- [34] Chen P, Sun J W, Liang Z Q, et al. The bioavailability of soy isoflavones *in vitro* and their effects on gut microbiota in the simulator of the human intestinal microbial ecosystem [J]. *Food Res Int*, 2022, 152: 110868.
- [35] Wu D D, Ding L, Tang X T, et al. Baicalin protects against hypertension-associated intestinal barrier impairment in part through enhanced microbial production of short-chain fatty acids [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1271.
- [36] 颜美秋, 杨志远, 余冰清, 等. 基于短链脂肪酸-GPR43-GLP1 信号轴研究铁皮石斛多糖对糖尿病前期的作用及机制 [J]. *中草药*, 2026, 57(1): 164-174.
- Yan M Q, Yang Z Y, Yu B Q, et al. Effect and mechanism of *Dendrobium officinale* polysaccharide on prediabetes based on short chain fatty acids-GPR43-GLP1 signaling pathway [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2026, 57(1): 164-174.
- [37] Wu Y F, Guo Y L, Huang T R, et al. Licorice flavonoid alleviates gastric ulcers by producing changes in gut microbiota and promoting mucus cell regeneration [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115868.
- [38] Zhang S Q, Tang F, Zhou Z, et al. Kaempferol alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice by regulating intestinal short-chain fatty acids [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(14): 6666.
- [39] Zhang M, Zhang X, Zhu J Y, et al. Bidirectional interaction of nobiletin and gut microbiota in mice fed with a high-fat diet [J]. *Food Funct*, 2021, 12(8): 3516-3526.
- [40] Liu T, Fan S Q, Meng P F, et al. Dietary dihydroquercetin alleviated colitis via the short-chain fatty acids/miR-10a-5p/PI3K-Akt signaling pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(42): 23211-23223.
- [41] Sun C B, Du M, Sha S, et al. Puerarin improves MASLD by remodeling intestinal microenvironment to promote mitochondrial fusion and autophagy [J]. *J Pharmacol Sci*, 2025, 158(1): 27-41.
- [42] Zhang Y, Liu X J, Zhao W, et al. Baicalin circumvents anti-PD-1 resistance by regulating the gut microbiota metabolite short-chain fatty acids [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 199: 107033.
- [43] 胥玉珍, 曲珍妮, 吕佳, 等. 基于肠道菌群、胆汁酸代谢的中医药预防和治疗肥胖作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(16): 6073-6084.
- Xu Y Z, Qu Z N, Lü J, et al. Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine in preventing and treating obesity based on intestinal flora and bile acid metabolism [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(16): 6073-6084.
- [44] 黄丹, 闫理姣, 万宛若, 等. 中药及其活性成分调节胆汁酸代谢抗动脉粥样硬化的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(11): 4069-4079.
- Huang D, Yan L J, Wan W R, et al. Research progress on traditional Chinese medicines and their active ingredients preventing atherosclerosis by regulating bile acid metabolism [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(11): 4069-4079.
- [45] 艾连中, 武孜晗, 宋馨. 嗜黏蛋白阿克曼菌的生理特性、疾病防控及潜在基因工程开发前景 [J]. *中国食品学报*, 2025, 25(7): 1-11.
- Ai L Z, Wu Z H, Song X. Physiological characteristics, disease prevention and control, and prospects for genetic engineering development of *Akkermansia muciniphila* [J]. *J Chin Inst Food Sci Technol*, 2025, 25(7): 1-11.
- [46] Liu J Q, Liu Y H, Huang C Q, et al. Quercetin-driven *Akkermansia Muciniphila* alleviates obesity by modulating bile acid metabolism via an ILA/m⁶A/CYP8B1 signaling [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(12): 2412865.
- [47] Dong S J, Zhu M, Wang K, et al. Dihydromyricetin improves DSS-induced colitis in mice via modulation of fecal-bacteria-related bile acid metabolism [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 171: 105767.

- [48] Xu H L, Yuan M M, Niu K L, et al. Involvement of bile acid metabolism and gut microbiota in the amelioration of experimental metabolism-associated fatty liver disease by nobiletin [J]. *Molecules*, 2024, 29(5): 976.
- [49] Zhou Y J, Song W K, Wang Y R, et al. Calycosin regulates gut microbiota-bile acid-FXR axis to protect rats from cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 1000: 177707.
- [50] Li X Y, Khan I, Huang G X, et al. Kaempferol acts on bile acid signaling and gut microbiota to attenuate the tumor burden in *Apc^{Min/+}* mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 918: 174773.
- [51] Li R, Pan Y K, Jing N N, et al. Flavonoids from mulberry leaves exhibit sleep-improving effects via regulating GABA and 5-HT receptors [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 3): 118734.
- [52] Sato M, Okuno A, Suzuki K, et al. Dietary intake of the *Citrus* flavonoid hesperidin affects stress-resilience and brain kynurenine levels in a subchronic and mild social defeat stress model in mice [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(9): 1756-1765.
- [53] Yi L, Cui J, Wang W Q, et al. Formononetin attenuates airway inflammation and oxidative stress in murine allergic asthma [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 533841.
- [54] Siddique Y H. Role of luteolin in overcoming Parkinson's disease [J]. *BioFactors*, 2021, 47(2): 198-206.
- [55] Del Fabbro L, Rossito Goes A, Jesse C R, et al. Chrysin protects against behavioral, cognitive and neurochemical alterations in a 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 706: 158-163.
- [56] Nemet I, Saha P P, Gupta N, et al. A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite acts via adrenergic receptors [J]. *Cell*, 2020, 180(5): 862-877.e22.
- [57] Liu J, Ge P, Luo Y L, et al. Decoding TMAO in the gut-organ axis: From biomarkers and cell death mechanisms to therapeutic horizons [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2025, 19: 3363-3393.
- [58] Wu C J, Xue F, Lian Y J, et al. Relationship between elevated plasma trimethylamine *N*-oxide levels and increased stroke injury [J]. *Neurology*, 2020, 94(7): e667-e677.
- [59] Cao Y, Leng C L, Lin K, et al. Tangeretin mitigates trimethylamine oxide induced arterial inflammation by disrupting choline-trimethylamine conversion through specific manipulation of intestinal microflora [J]. *Molecules*, 2024, 29(6): 1323.
- [60] Li W W, Deng Z Y, Xiao S, et al. Protective effect of vitexin against high fat-induced vascular endothelial inflammation through inhibiting trimethylamine *N*-oxide-mediated RNA m⁶A modification [J]. *Food Funct*, 2024, 15(13): 6988-7002.
- [61] Ghosh T S, Valdes A M. Evidence for clinical interventions targeting the gut microbiome in cardiometabolic disease [J]. *BMJ*, 2023, 383: e075180.
- [62] Chu C Q, Jiang J C, Yu L L, et al. *Bifidobacterium longum* CCFM1077 attenuates hyperlipidemia by modulating the gut microbiota composition and fecal metabolites: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *Engineering*, 2023, 28: 193-205.
- [63] Wang T T, Liu L, Deng J, et al. Analysis of the mechanism of action of quercetin in the treatment of hyperlipidemia based on metabolomics and intestinal flora [J]. *Food Funct*, 2023, 14(4): 2112-2127.
- [64] Higarza S G, Arbolea S, Arias J L, et al. *Akkermansia muciniphila* and environmental enrichment reverse cognitive impairment associated with high-fat high-cholesterol consumption in rats [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1880240.
- [65] Zheng L P, Lu Z H, Ma Y R, et al. Hawthorn total flavonoids ameliorate hyperlipidemia through AMPK/SREBP1-c and PPAR α /PGC-1 α /CPT-1A pathway activation and gut microbiota modulation [J]. *J Sci Food Agric*, 2025, 105(8): 4326-4337.
- [66] Zhong S, Yang Y N, Huo J X, et al. Cyanidin-3-rutinoside from *Mori Fructus* ameliorates dyslipidemia via modulating gut microbiota and lipid metabolism pathway [J]. *J Nutr Biochem*, 2025, 137: 109834.
- [67] Chen Z Y, Liu B G, Gong Z H, et al. Metagenomics approach to the intestinal microbiome structure and abundance in high-fat-diet-induced hyperlipidemic rat fed with (-)-epigallocatechin-3-gallate nanoparticles [J]. *Molecules*, 2022, 27(15): 4894.
- [68] Wang E M, Shremo Msdi A, Quach V N, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers impact on the gut microbiome: A systematic review [J]. *Front Endocrinol*, 2025, 16: 1685424.
- [69] Qin Y L, Zhao J, Wang Y W, et al. Specific alterations of gut microbiota in Chinese patients with hypertension: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2022, 47(7): 433-447.
- [70] Yuan M, Sun T Q, Zhang Y X, et al. Quercetin alleviates insulin resistance and repairs intestinal barrier in *db/db* mice by modulating gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2024, 16(12): 1870.
- [71] Zhao Z Q, Chen Y Z, Li X Q, et al. Myricetin relieves the symptoms of type 2 diabetes mice and regulates intestinal

- microflora [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113530.
- [72] Lu Q Y, Yan Q N, Li X J. Regulation of intestinal flora and immune response by cyanidin exhibits protective effect against type-2 diabetes in rat model [J]. Dokl Biochem Biophys, 2023, 513(1): S67-S74.
- [73] Yang T T, Zhou W T, Xu W Q, et al. Modulation of gut microbiota and hypoglycemic/hypolipidemic activity of flavonoids from the fruits of *Lycium barbarum* on high-fat diet/streptozotocin-induced type 2 diabetic mice [J]. Food Funct, 2022, 13(21): 11169-11184.
- [74] Park J M, Shin Y, Kim S H, et al. Dietary epigallocatechin-3-gallate alters the gut microbiota of obese diabetic *db/db* Mice: *Lactobacillus* a putative target [J]. J Med Food, 2020, 23(10): 1033-1042.
- [75] Chen J Z, Vitetta L. Gut microbiota metabolites in NAFLD pathogenesis and therapeutic implications [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5214.
- [76] Duan R Q, Huang K, Guan X, et al. Tectorigenin ameliorated high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease through anti-inflammation and modulating gut microbiota in mice [J]. Food Chem Toxicol, 2022, 164: 112948.
- [77] Kang L M, Ma X L, Yu F K, et al. Dihydromyricetin alleviates non-alcoholic fatty liver disease by modulating gut microbiota and inflammatory signaling pathways [J]. J Microbiol Biotechnol, 2024, 34(12): 2637-2647.
- [78] Li X P, Yao Y X, Wang Y, et al. Effect of hesperidin supplementation on liver metabolomics and gut microbiota in a high-fat diet-induced NAFLD mice model [J]. J Agric Food Chem, 2022, 70(36): 11224-11235.
- [79] Liu X, Sun R Z, Li Z Z, et al. Luteolin alleviates non-alcoholic fatty liver disease in rats via restoration of intestinal mucosal barrier damage and microbiota imbalance involving in gut-liver axis [J]. Arch Biochem Biophys, 2021, 711: 109019.
- [80] Li Z X, Kang K W, Zheng H, et al. Puerarin-rich compound *Puerariae lobatae* formulas alleviate hyperuricemia in mice by enhancing renal and intestinal function through regulating gut microbiota [J]. Phytomedicine, 2025, 146: 157115.
- [81] 杨帆. 阿克曼菌对高尿酸血症小鼠尿酸水平的影响和肠黏膜屏障的保护作用及机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2024.
- Yang F. Effects of *Akkermansia* on uric acid levels and protective effects and mechanisms on intestinal mucosal barrier in hyperuricemic mice [D]. Qingdao: Qingdao University, 2024.
- [82] Peng B Z, Dai J J, Ji S, et al. Quercetin ameliorates hyperuricemic nephropathy through improving gut dysfunctions and decreasing gut bacteria-derived uremic toxins [J]. Phytomedicine, 2025, 143: 156801.
- [83] Yu H N, Lou Z Y, Wu T B, et al. Mechanisms of epigallocatechin gallate (EGCG) in ameliorating hyperuricemia: Insights into gut microbiota and intestinal function in a mouse model [J]. Food Funct, 2024, 15(11): 6068-6081.
- [84] Chen N, Wang R, Li H, et al. Flavonoid extract of saffron by-product alleviates hyperuricemia via inhibiting xanthine oxidase and modulating gut microbiota [J]. Phytother Res, 2022, 36(12): 4604-4619.
- [85] Pratama G, Wiweko B, Asmarinah, et al. Mechanism of elevated LH/FSH ratio in lean PCOS revisited: A path analysis [J]. Sci Rep, 2024, 14: 8229.
- [86] Wu Y X, Yang X Y, Han B S, et al. Naringenin regulates gut microbiota and SIRT1/PGC-1 α signaling pathway in rats with letrozole-induced polycystic ovary syndrome [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113286.
- [87] Dai G Y, Zhang Y, Shen C, et al. Luteolin treats obese rats with polycystic ovary syndrome by improving liver lipid metabolism and regulating the gut microbiota [J]. Phytother Res, 2025, 39(9): 4171-4180.
- [88] 陈伟康, 令狐婷, 任燕. 中药治疗抑郁症作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(11): 4090-4102.
- Chen W K, Linghu T, Ren Y. Research progress on traditional Chinese medicine in treatment of depression [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(11): 4090-4102.
- [89] 吴振宁, 王琦, 秦雪梅, 等. 肠道菌群及其代谢产物在中药治疗抑郁症中的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(14): 4713-4721.
- Wu Z N, Wang Q, Qin X M, et al. Research progress on gut microbiota and its metabolites in treating depression with traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(14): 4713-4721.
- [90] Song X J, Wang W H, Ding S S, et al. Puerarin ameliorates depression-like behaviors of with chronic unpredictable mild stress mice by remodeling their gut microbiota [J]. J Affect Disord, 2021, 290: 353-363.
- [91] Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7777.
- [92] Song A Q, Cheng R, Jiang J J, et al. Antidepressant-like effects of hyperoside on chronic stress-induced depressive-like behaviors in mice: Gut microbiota and short-chain fatty acids [J]. J Affect Disord, 2024, 354: 356-367.

- [93] Xia C X, Gao A X, Zhu Y, et al. Flavonoids from Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) restore CUMS-induced depressive disorder and regulate the gut microbiota in mice [J]. *Food Funct*, 2023, 14(16): 7426-7438.
- [94] Liang H Q, Chen S D, Wang Y J, et al. Effect of hesperidin on chronic unpredictable mild stress-related depression in rats through gut-brain axis pathway [J]. *Chin J Integr Med*, 2025, 31(10): 908-917.
- [95] Zhang Z B, Tan X Q, Sun X R, et al. Isoorientin affects markers of Alzheimer's disease via effects on the oral and gut microbiota in APP/PS1 mice [J]. *J Nutr*, 2022, 152(1): 140-152.
- [96] Daily J W, Kang S N, Park S. Protection against Alzheimer's disease by luteolin: Role of brain glucose regulation, anti-inflammatory activity, and the gut microbiota-liver-brain axis [J]. *BioFactors*, 2021, 47(2): 218-231.
- [97] Li G F, Lin J, Zhang C, et al. Microbiota metabolite butyrate constrains neutrophil functions and ameliorates mucosal inflammation in inflammatory bowel disease [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1968257.
- [98] Zhang S J, Wei D F, Lv S, et al. Scutellarin modulates the microbiota-gut-brain axis and improves cognitive impairment in APP/PS1 mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 89(3): 955-975.
- [99] Zhang J X, Hao J Y, Liu R, et al. Hawthorn flavonoid ameliorates cognitive deficit in mice with Alzheimer's disease by increasing the levels of bifidobacteriales in gut microbiota and docosapentaenoic acid in serum metabolites [J]. *Food Funct*, 2022, 13(23): 12371-12382.
- [100] Lai Z Z, Ke L, Zhao W. Naringenin as a neurotherapeutic agent in Alzheimer's disease: Epigenetic signatures, gut microbiota alterations, and molecular neuroprotection [J]. *Front Aging Neurosci*, 2025, 17: 1647967.
- [101] Bayazid A B, Lim B O. Therapeutic effects of plant anthocyanin against Alzheimer's disease and modulate gut health, short-chain fatty acids [J]. *Nutrients*, 2024, 16(11): 1554.
- [102] Liu Y L, Wang R Q, Zhou J R, et al. Myricetin alleviates high-fat diet-induced atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice by regulating bile acid metabolism involved in gut microbiota remodeling [J]. *Food Funct*, 2025, 16(7): 2737-2749.
- [103] Kalu A, Ray S K. Epigallocatechin-3-gallate, quercetin, and kaempferol for treatment of Parkinson's disease through prevention of gut dysbiosis and attenuation of multiple molecular mechanisms of pathogenesis [J]. *Brain Sci*, 2025, 15(2): 144.
- [104] Xu D W, Liu D F, Jiang N Y, et al. Narirutin mitigates dextrose sodium sulfate-induced colitis in mice by modulating intestinal flora [J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155730.
- [105] Kim H K, Kim S J, Gil W J, et al. Exploring the therapeutic potential of phytochemicals: Challenges and strategies for clinical translation [J]. *Phytomedicine*, 2025, 145: 157090.
- [106] Duan X Y, Bai W T, Hu J H, et al. Inhibitory effect of flavonoids on multidrug and toxin extrusion protein 1 function: Implications for food/herb-drug interaction and drug-induced kidney injury [J]. *J Appl Toxicol*, 2024, 44(9): 1388-1402.
- [107] Cortés-Martín A, Selma M V, Tomás-Barberán F A, et al. Where to look into the puzzle of polyphenols and health? the postbiotics and gut microbiota associated with human metabolotypes [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(9): 1900952.
- [108] Huan Q C, Mai C T, Wan H Y, et al. Tangeretin formulated in a self-nano-emulsifying drug-delivery system (SNEDDS) alleviates symptoms of rheumatoid arthritis by antagonizing M1 macrophages polarization [J]. *Phytomedicine*, 2025, 148: 157313.
- [109] Pan B, Wu F P, Lu S M, et al. Luteolin-loaded hyaluronidase nanoparticles with deep tissue penetration capability for idiopathic pulmonary fibrosis treatment [J]. *Small Meth*, 2025, 9(7): 2400980.

[责任编辑 孙英杰]