

中药与肠道菌群相互作用的研究进展

陈秀琴¹, 黄小洁², 石达友¹, 郭世宁^{1*}

1. 华南农业大学兽医学院, 广东 广州 510642

2. 中国兽医药品监察所, 北京 100081

摘要: 肠道菌群对人和动物的健康至关重要, 具有多种生理功能, 一旦菌群失调就会导致各种疾病。中药多数是以口服的形式进入消化道, 因此肠道内的微生物对中药的代谢发挥着重要的作用; 同时, 许多中药对肠道菌群的平衡产生影响。从疾病与肠道菌群状态的关系, 中药对肠道菌群的调节作用, 肠道菌群对中药代谢的影响以及宏基因组学等研究方法进行综述, 为研究中药与肠道菌群相互影响提供参考。

关键词: 中药; 肠道菌群; 生理调节; 代谢; 宏基因组学

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)07-1031-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.07.025

Research progress on interaction of Chinese materia medica with intestinal flora

CHEN Xiu-qin¹, HUANG Xiao-jie², SHI Da-you¹, GUO Shi-ning¹

1. College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China

2. China Institute of Veterinary Drugs Control, Beijing 100081, China

Key words: Chinese materia medica; intestinal flora; physical adjustment; metabolism; metagenomics

肠道菌群是一个与宿主存在共生关系的复杂的生态系统。肠道菌群可影响宿主的生理、免疫、营养状况等。环境和母体遗传能影响肠道菌群的组成^[1-4]。现代研究表明肠道微生态是动物体最大、最重要的微生态系统。在动物体的黏膜表面定植着庞大而又复杂的微生物群, 它们主要分布在皮肤、口腔、胃肠道, 其中胃肠道是这个复杂生物区系的“大本营”。一个成年人身上的微生物总量约为 1 kg, 其数量超过 1×10^{14} 个, 而人体自身的细胞数只有 1×10^{13} 个, 也就是说大概有 90% 的细胞是属于微生物的, 只有 10% 是属于人类的^[5-6], 因此, 人体是由大量真核细胞和原核细胞共同构成的复杂系统。肠道菌群与宿主细胞之间不断地进行信息交流, 与宿主一同进化, 调控宿主的多种代谢路径, 影响免疫-抗炎轴^[7], 参与宿主的生理、生化活动, 从而对宿主的健康产生影响^[8]。人体全身的整体代谢实际上是其体内自身的基因组和其肠道内共生的微生物组活动的整合,

肠道菌的新陈代谢等同于肝脏的新陈代谢, 故有学者指出肠道内微生物群的代谢作用相当于人体器官中的另一个虚拟的器官^[9]。这些微生物与人体的代谢密切相关, 包括药物的代谢功能^[10]。

中药是中华民族的瑰宝, 传统中药治病已有几千年历史, 人们对中药的需求也在日益增加。中药的成分众多, 除含有具有直接医疗价值的有效成分外, 还含有蛋白质、多糖、微量元素、维生素等多种营养成分, 这使得中药具有多种药理作用。中药一般以口服的形式进入体内, 在小肠内就不可避免地与肠道菌群相互作用, 中药的很多成分必须经过肠道菌的作用才能被吸收^[11]。机体内的肠道菌群对口服中药的药理作用的发挥起着重要作用, 同时中药有助于维持机体肠道菌群的平衡。

1 疾病与肠道菌群的关系

1.1 肠道正常菌群的生理作用

1.1.1 生理营养作用 正常的肠道菌可分解日常饮

收稿日期: 2013-11-22

基金项目: “十二五”农村领域国家科技计划课题 (2011BAD34B01-14); 广东省教育部产学研结合项目 (2011B090400226, 2012B091100482, 2012B091100034); 广东省科技厅促进科技服务业发展计划项目 (2011B040200062)

作者简介: 陈秀琴 (1988—), 女, 硕士在读, 研究方向为中兽医。Tel: 13560456199 E-mail: lyunxqchen@163.com

*通信作者 郭世宁 (1969—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中兽药的研究。Tel: 13902212990 E-mail: shining@scau.edu.cn

食中摄取的不能被消化的纤维、淀粉^[12-13], 降解多糖, 包括木聚糖^[14]和许多的植物多糖^[15]。对肽和蛋白质进行厌氧代谢; 结合胆汁进行生物转化; 结肠内的细菌还能合成一些维生素(如 B₁、B₁₂ 和 VK)^[16]。

1.1.2 拮抗作用 益生菌在肠道中繁殖, 会不断产生各种自身代谢产物, 其中有很多对致病菌都具有很强的抑制作用^[17]。有些肠道益生菌可产生具有广谱抗菌作用的物质, 如细菌素、过氧化氢、亲脂分子、二乙酰、二氧化碳和乙醛等, 这些物质对肠道内的大肠杆菌、沙门氏菌和链球菌等均有抑菌或杀菌作用^[18]。此外, 益生菌还可通过形成一层菌膜屏障, 抑制肠道内以及外源性潜在致病菌对肠上皮细胞的黏附、定植。

1.1.3 免疫调节作用 肠道菌群对宿主免疫系统的调节从一出生就开始了, 肠道微生物促进免疫系统的形成, 而宿主的免疫系统反过来又可影响肠道菌群的形成^[7]。肠道中的益生菌可通过激活巨噬细胞来提高非特异性及特异性免疫反应、自然杀伤细胞

的活力, 增强细胞因子的表达水平, 促进免疫球蛋白特别是分泌性的 IgA 的表达, 提高宿主的抗病能力^[19-20]。有研究证明肠道内的双歧杆菌对免疫系统的形成起着重要的作用^[21]。

1.1.4 抗癌作用 肠道内的益生菌能促进肠道蠕动, 从而减少致癌物在肠道内的停留时间^[22]。双歧杆菌能使亚硝酸铵降解, 起抑制癌症发生的作用。部分乳酸菌能改变粪便中某些引发大肠癌的酶活力, 如 β -葡萄糖醛酸苷酶、叠氮还原酶和硝酸还原酶, 从而起到抗癌作用^[23]。

1.1.5 其他作用 肠道菌群在维持组织的内环境稳定方面也发挥着重要作用。最近的研究表明, 肠道菌群对宿主组织的形成和内环境稳定发挥着重要作用, 包括骨骼^[24]。正常的肠道菌群还可调节大脑发育和行为。有研究表明, 无菌鼠对应激的反应发生了改变, 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴调节异常, 对炎症所产生的痛觉减弱^[25-26]。肠道菌群的主要功能见图 1^[27]。

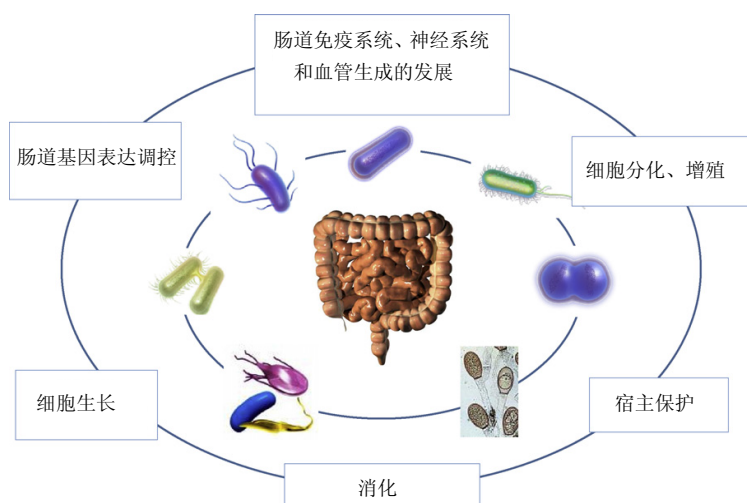


图 1 肠道菌群的功能

Fig. 1 Functions of intestinal flora

1.2 疾病与肠道菌群状态的关系

机体的健康与肠道菌群密切相关, 许多疾病在发展过程中都伴随着肠道菌群的失调, 包括定植部位、菌群数量、种类改变和生物学特性上的异常变化等。健康成年人的肠道内定植着至少 500 种细菌, 其中大概有 30~40 种占了总肠道菌群数量的 99%^[28-29]。正常的肠道菌群主要由厌氧菌组成, 其数量是需氧菌和兼性厌氧菌总数的 100~1 000 倍^[30]。肠道菌群主要由 6 个门的细菌: 厚壁菌门 (Firmicutes)、拟杆菌门 (Bacteroidetes)、放线菌门 (Actinobacteria)、

梭杆菌门 (Fusobacteria)、变形菌门 (Proteobacteria) 和 Verrucomicrobia 菌门组成。菌群中的 98% 可归入以下 4 门: 厚壁菌门 (64%)、拟杆菌门 (23%)、变形菌门 (18%) 和放线菌门 (3%)^[31]。健康个体间肠道微生物菌群存在显著的差异性, 在婴儿肠道中尤为明显。随着年龄增长, 肠道微生物菌群的类别趋于近似。不同物种在遗传特性上越接近, 它们的肠道菌群也越接近。家庭成员间肠道核心菌群相似, 但是, 有研究报道即便是同卵双胞胎, 肠道菌群也存在较大的个体差异^[32]。

在正常情况下,肠道菌群处于一个动态平衡的生态环境^[33]。正常菌群不仅在消化、免疫和抗病方面发挥着诸多不可替代的作用,而且肠道菌群的改变与机体健康或疾病特别是慢性病的发生具有极为密切的关系。当人体处于各种应激、长期使用抗生素以及由外来致病菌、病毒、寄生虫感染时,常常会导致肠道菌群异常,表现为肠道菌群在种类、数量、比例、定位和生物学特性上的异常变化。菌群失调又反过来通过影响机体对营养物质的吸收,削弱肠道的屏障功能,进一步加重疾病,如此形成一种恶性循环^[34]。目前的研究表明,肠道菌群失调会导致很多疾病的产生,如I型糖尿病^[35-36]、克罗恩病(Crohn's disease)^[37]、肠易激综合征^[38]、食物过敏^[39]、胃消化性溃疡^[40]、肥胖^[41]、心血管疾病^[42]、肠癌^[43]等。

2 中药与肠道菌群的相互作用

2.1 中药对肠道菌群的调节作用

含有多糖成分的补益类中药对益生微生物和致病微生物均具有扶植效应,但对益生微生物的扶植效果明显优于致病微生物。因此,长势良好的益生微生物所产的代谢产物又间接抑制了致病微生物的生长^[44]。例如,党参多糖在体外可促进双歧杆菌的生长,从而增加乙酸的代谢,增强双歧杆菌的定植抗力^[45]。用党参、茯苓、白术等补气类中药制成的复方合剂灌服小鼠发现,与灌服前比较,乳杆菌、双歧杆菌数量明显增加,肠球菌数量明显减少^[46]。补中益气汤主要由黄芪、人参、白术、炙甘草等益气健脾药组成,配以当归、陈皮、柴胡、升麻。方药中含有大量苷类和糖类物质以及多种微量元素能增加乳酸杆菌、双歧杆菌、枯草芽孢杆菌的数量^[47]。而苦寒泻下类中药因含有刺激性成分,对肠道内的益生菌具有抑制作用,这些中药很多在体外具有抑菌、杀菌的作用。例如,在体外厌氧条件下,黄连素可显著抑制乳酸菌的生长^[48]。黄连解毒汤在低剂量时无菌群失调现象,但在长期应用时,可使肠道益生菌乳酸杆菌、双歧杆菌等数量减少^[49]。

2.2 肠道菌群对中药的代谢作用

临床很多中药的有效成分只有经过肠内菌群的代谢,产生药效成分,才能达到治疗的效果。肠道菌群对中药的生物转化以水解为主,氧化和还原反应为辅^[50]。目前已经发现许多种中药有效成分被肠道菌群代谢后,产生出具有较强药理活性的代谢产物^[51-52]。

黄芩、葛根和豆豉中所含的黄芩苷、葛根素、异黄酮苷普遍存在于中药方剂和营养品中。体外研究表明,葛根素和异黄酮苷能被肠道菌群代谢为比前体物更加有效的大豆黄素和毛蕊异黄酮^[53]。黄芩苷在肠道内难以被直接吸收,只有被肠道菌群水解为黄芩素后才能被吸收入血液而发挥作用,而口服黄芩苷的无菌小鼠与常规小鼠相比,肠道内的黄芩苷则几乎没有被代谢^[54]。左风等^[55]报道,人的肠道菌群能将很多中药的苷元物质转化为苷配基。采用LC-MS及HPLC法分析了口服虎杖苷后大鼠胃肠道新生成的化合物,检测到新生了白藜芦醇,说明虎杖苷被大鼠肠道菌代谢为白藜芦醇^[56]。人参的主要活性成分是人参皂苷,在体外实验中人参皂苷的原始成分的生物活性很低,在血浆中的浓度未能达到药效浓度^[57]。其在肝脏内基本不被代谢,主要是在肠道菌群的作用下降解。研究表明,肠道中的双歧杆菌、拟杆菌、梭菌等能够代谢人参皂苷^[58]。

3 中药与肠道菌群相互作用的研究方法

传统研究细菌的方法是进行细菌培养,然后再进行细菌计数,然而由于肠道内的严格厌氧环境以及特殊的营养要求,在自然界中能培养的细菌还不到1%,剩下的多于99%的细菌则无法通过细菌培养来研究,传统方法已经不能满足对大量未知细菌的研究和认识^[59-60]。因此,研究肠道菌群必须采用一些快速、准确、高通量的技术方法。

宏基因组测序是近几年兴起的一种研究微生物的一种分子生物学方法。Handelsman等^[61]提出的宏基因组泛指特定环境样品(如人类和动物的肠道、母乳、土壤、湖泊、冰川和海洋等环境)中微生物群落所有物种的基因组。宏基因组学(metagenomics)就是一种以环境样品中的微生物群体基因组为研究对象,以测序分析和功能基因筛选为研究手段,阐明微生物多样性、种群结构、进化关系、功能活性、相互协作关系及与环境之间的关系为研究目的的新微生物学研究方法^[62]。16S rDNA测序分析是宏基因组学研究的其中一种方法,其是以环境样品中的16S rDNA序列为研究对象,通过分析肠道微生物组中细菌的16S rRNA基因序列来了解宿主肠道微生物的多样性。用宏基因组测序方法分析口服中药前后肠道内容物或粪便中肠道菌的变化,以此来了解中药对机体的肠道菌群组成造成的影响。其他先进的分子生物学技术,如体内表达技术(IVET)和标签变异技术(STM)和

基因芯片技术等对益生菌或致病微生物中的基因进行研究,从分子水平观察中药对肠道微生物中关键基因表达的影响^[63]。

研究肠道菌群对中药的转化,可采用离体实验方法,如粪便温孵法和离体消化道内容物温孵法。用新鲜粪便或消化道内容物悬浮液与药物在厌氧条件下温孵,检查原型成分及其代谢物的种类和量^[64]。为了深入研究肠道菌与宿主的相互作用机制,需要采用肠道微生态动物模型——无菌动物。建立无菌动物有助于解析宿主与细菌、细菌与细菌之间的信号途径,同时也能诠释在特定肠道生态中,宿主与细菌之间的共同进化与共同适应等机制^[65]。通过比较普通动物和无菌动物的代谢产物,可知道肠道菌群对宿主的代谢作用。此外,还可采用口服与非口服给药比较的研究方法^[66]。采用高灵敏度的分析方法,如 HPLC、超高效液相色谱法 (UPLC)、色谱-质谱联用技术 (GC-MS、LC-MS) 和质谱-质谱联用技术 (MS-MS) 等,对肠道内容物、粪便、血、尿和胆汁中的转化产物进行定量分析,从而确定中药在体内的转化途径^[67]。

4 展望

肠道菌群的平衡状况与人的健康密切相关,宿主的生理、病理、药物、食物、应激等因素都会影响肠道菌群。中药具有不良反应小,不易在机体内残留等优点,已逐渐为世界所接受。中药可以用于治疗肠道菌群失调的相关疾病,并可作为益生元应用于临床。中药与肠道菌群相互作用的研究已经起步,但也存在一系列亟待解决的问题。如中药是通过何种途径调节肠道菌群的失调状态?经过肠道菌群代谢后,中药的哪些有效成分发生了变化?有哪些中药的毒性会增强?另外,肠道菌群种类和生物学特征十分复杂,很难找到完全模拟人肠道内环境的实验模型。解决了这些问题有助于弄清中药在体内的代谢和吸收过程,有助于了解药物作用机制及作用物质基础,加快中药现代化进程,同时对临床中西药物合用有指导意义。今后可以利用肠道菌在体外转化中药,这样处理具有生产工艺可控、所得产物明确、制剂方便、便于与国际接轨等优点。补益类中药对肠道益生菌有增菌作用,也可以开发成益生菌的增菌因子。

参考文献

[1] Wu G D, Chen J, Hoffmann C, *et al.* Linking long-term

dietary patterns with gut microbial enterotypes [J]. *Science*, 2011, 334(6052): 105-108.

- [2] Zhao L, Wang G, Siegel P, *et al.* Quantitative genetic background of the host influences gut microbiomes in chickens [J]. *Sci Rep*, 2013, 3(1163): 1-6.
- [3] Wen L, Ley R E, Volchkov P Y, *et al.* Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes [J]. *Nature*, 2008, 455(7216): 1109-1110.
- [4] Benson A K, Kelly S A, Legge R, *et al.* Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors [J]. *Proceed Nat Acad Sci USA*, 2010, 107(44): 18933-18938.
- [5] Savage D C. Microbial ecology of the gastrointestinal tract [J]. *Annu Rev Microbiol*, 1977, 31(1): 107-133.
- [6] Savage D C, Dubos R, Schaedler R W. The gastrointestinal epithelium and its autochthonous bacterial flora [J]. *J Exp Med*, 1968, 127(1): 67-76.
- [7] Nicholson J K, Holmes E, Kinross J, *et al.* Host-gut microbiota metabolic interactions [J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1262-1267.
- [8] Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault M C, *et al.* Functional food science and gastrointestinal physiology and function [J]. *Br J Nutr*, 1998, 80(Suppl 1): 147-171.
- [9] O'Hara A M, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ [J]. *EMBO Rep*, 2006, 7(7): 688-693.
- [10] Jia W, Li H, Zhao L, *et al.* Gut microbiota: a potential new territory for drug targeting [J]. *Nat Rev Drug Dis*, 2008, 7(2): 123-129.
- [11] Park E, Shin J, Bae E, *et al.* Intestinal bacteria activate estrogenic effect of main constituents puerarin and daidzin of *Pueraria thunbergiana* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(12): 2432-2435.
- [12] Savage D C. Gastrointestinal microflora in mammalian nutrition. [J]. *Annu Rev Nutr*, 1986, 6: 155-178.
- [13] Hooper L V, Midtvedt T, Gordon J I. *How Host-microbial Interactions Shape the Nutrient Environment of the Mammalian Intestine* [J]. *Annu Rev Nutr*, 2002, 22: 283-307.
- [14] Salyers A A, Gherardini F, O'Brien M. Utilization of xylan by two species of human colonic bacteroides [J]. *Appl Environ Microbiol*, 1981, 41(4): 1065-1068.
- [15] Salyers A A, Kotarski S F. Induction of chondroitin sulfate lyase activity in bacteroides thetaiotaomicron [J]. *J Bacteriol*, 1980, 143(2): 781-788.
- [16] Cani P D, Delzenne N M. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007, 10(6): 729-734.

- [17] 赵胜娟, 罗红霞, 任发政, 等. 益生菌调节肠道菌群的研究现状 [J]. 中国乳业, 2007, 10: 28-31.
- [18] 孙笑非, 温俊. 益生菌调节肠道菌群的作用机制及研究进展 [J]. 饲料研究, 2010, 341(4): 56-58.
- [19] de Vrese M, Rautenberg P, Laue C, *et al.* Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination [J]. *Eur J Nutr*, 2005, 44(7): 406-413.
- [20] Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(10): 735-744.
- [21] Ouwehand A C. Antiallergic effects of probiotics [J]. *J Nutr*, 2007, 137(3): 794-797.
- [22] 肖平, 吕嘉楠, 沈文. 益生菌的保健功能及其在食品中的应用概述 [J]. 食品科技, 2009, 34(10): 23-26.
- [23] 何双, 熊劲雅, 熊国红. 益生菌的生理作用及其在乳制品中的应用现状 [J]. 益阳职业技术学院学报, 2011, 27(2): 71-75.
- [24] Sjogren K, Engdahl C, Henning P, *et al.* The gut microbiota regulates bone mass in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(6): 1357-1367.
- [25] Sudo N, Chida Y, Aiba Y, *et al.* Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice [J]. *J Physiol London*, 2004, 558(1): 263-275.
- [26] Amaral F A, Sachs D, Costa V V, *et al.* Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2008, 105(6): 2193-2197.
- [27] Serino M, Luche E, Chabo C, *et al.* Intestinal microflora and metabolic diseases [J]. *Diabetes Metab*, 2009, 35: 262-272.
- [28] Simon G L, Gorbach S L. Intestinal flora in health and disease. [J]. *Gastroenterology*, 1984, 86(1): 174-193.
- [29] Lee A, Gordon J, Lee C J, *et al.* The mouse intestinal microflora with emphasis on the strict anaerobes [J]. *J Exp Med*, 1971, 133: 339-352.
- [30] Clemente J C, Ursell L K, Parfrey L W, *et al.* The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view [J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1258-1270.
- [31] Eckburg P B, Bik E M, Bernstein C N, *et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora [J]. *Science*, 2005, 308(5728): 1635-1638.
- [32] Turnbaugh P J, Hamady M, Yatsunenko T, *et al.* A core gut microbiome in obese and lean twins [J]. *Nature*, 2009, 457(7228): 480-487.
- [33] 李果, 肖小河, 金城, 等. 中药复方与肠道微生态调节 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(5): 466-469.
- [34] 赵玲, 李英伦, 王讯. 中草药与肠道微生态系的相互影响 [J]. 兽药与饲料添加剂, 2003, 8(4): 24-26.
- [35] Dumas M, Barton R H, Toye A, *et al.* Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2006, 103(33): 12511-12516.
- [36] Wen L, Ley R E, Volchkov P Y, *et al.* Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes [J]. *Nature*, 2008, 455(7216): 1109-1110.
- [37] Marchesi J R, Holmes E, Khan F, *et al.* Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease [J]. *J Prot Res*, 2007, 6(2): 546-551.
- [38] Martin F J, Verdu E F, Wang Y, *et al.* Transgenomic metabolic interactions in a mouse disease model: interactions of *Trichinella spiralis* infection with dietary *Lactobacillus paracasei* supplementation [J]. *J Prot Res*, 2006, 5(9): 2185-2193.
- [39] Bjorksten B, Sepp E, Julge K, *et al.* Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(4): 516-520.
- [40] Warren J R. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori* [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2000, 29(3): 705-751.
- [41] Ley R E, Turnbaugh P J, Klein S, *et al.* Microbial ecology-Human gut microbes associated with obesity [J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1022-1023.
- [42] Pereira D, Gibson G R. Effects of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2002, 37(4): 259.
- [43] Dunne C. Adaptation of bacteria to the intestinal niche: probiotics and gut disorder. [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2001, 7(2): 136-145.
- [44] 徐永杰, 张波, 张祎腾. 牛蒡多糖的提取及对小鼠肠道菌群的调节作用 [J]. 食品科学, 2009, 30(23): 428-431.
- [45] 王广, 马淑霞, 胡新俊, 等. 党参多糖对双歧杆菌和大肠埃希菌体外生长的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2010, 22(3): 199-201.
- [46] 陈琛, 江振友, 宋克玉, 等. 中草药对小鼠肠道菌群影响的实验研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2011, 23(1): 15-17.
- [47] 冯兴忠, 张娅南, 姜欣, 等. 加味补中益气汤促进肠道益生菌生长的实验研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2008, 20(2): 159-160.
- [48] Xie W, Gu D, Li J, *et al.* Effects and action mechanisms of berberine and rhizoma coptidis on gut microbes and obesity in high-fat diet-fed C57BL/6J mice [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e245209.

- [49] 罗海华, 董 姝, 张 晟, 等. 黄连解毒汤对小鼠肠道菌群的影响 [J]. 热带医学杂志, 2009, 9(4): 369-371.
- [50] 肖 娟, 王 莹, 王新宏, 等. 中药化学成分肠道菌群代谢的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 247-251.
- [51] 舒国伟, 吕嘉彬, 陈 合, 等. 中药提取物等益生菌增菌物质研究进展 [J]. 食品科技, 2009, 34(10): 162-165.
- [52] 李丽萍, 蒋惠娣. 肠道菌群对菊花提取物的代谢作用 [J]. 中草药, 2006, 37(7): 1001-1004.
- [53] Kim D, Yu K, Bae E, *et al.* Metabolism of puerarin and daidzin by human intestinal bacteria and their relation to in vitro cytotoxicity [J]. *Biol Pharm Bull*, 1998, 21(6): 628-630.
- [54] Akao T, Kawabata K, Yanagisawa E, *et al.* Balicalin, the predominant flavone glucuronide of scutellariae radix, is absorbed from the rat gastrointestinal tract as the aglycone and restored to its original form [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2000, 52(12): 1563-1568.
- [55] Zuo F, Zhou Z M, Yan M Z, *et al.* Metabolism of constituents in Huangqin-Tang, a prescription in traditional Chinese medicine, by human intestinal flora [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(5): 558-563.
- [56] 张文婷, 黄琴伟, 向智敏, 等. 大鼠肠道菌对虎杖苷的生物转化研究 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(8): 631-634.
- [57] Wang H, Qi L, Wang C, *et al.* Bioactivity enhancement of herbal supplements by intestinal microbiota focusing on ginsenosides [J]. *Am J Chin Med*, 2011, 39(6): 1103-1115.
- [58] Bae E A, Han M J, Kim E J, *et al.* Transformation of ginseng saponins to ginsenoside Rh-2 by acids and human intestinal bacteria and biological activities of their transformants [J]. *Archiv Pharm Res*, 2004, 27(1): 61-67.
- [59] Singh B, Bhat T K, Kurade N P, *et al.* Metagenomics in animal gastrointestinal ecosystem: a microbiological and biotechnological perspective [J]. *Indian J Microbol*, 2008, 48(2): 216-227.
- [60] Amann R I, Ludwig W, Schleifer K. Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation [J]. *Microbiol Rev*, 1995, 59(1): 143-169.
- [61] Handelsman J, Rondon M R, Brady S F, *et al.* Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: A new frontier for natural products [J]. *Chem Biol*, 1998, 5(10): 245-249.
- [62] 张 辉, 崔焕忠. 宏基因组学及其研究进展 [J]. 中国畜牧兽医, 2010, 37(3): 87-90.
- [63] 敖梅英, 汪孟娟, 姜淑英, 等. 传统中草药对肠道益生微生物的作用研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2011, 23(5): 475-478.
- [64] 贾小进, 乔爱敏. 中药代谢化学研究进展 [J]. 当代医学, 2003, 9(8): 60-61.
- [65] 张锦亮. 胃肠道微生物区系在宿主体内共生作用的研究进展 [J]. 渝西学院学报: 自然科学版, 2005, 4(2): 46-49.
- [66] 杨 静, 钱大玮, 段金殿, 等. 肠道细菌对中药成分代谢的研究进展 [J]. 中草药, 2011, 42(11): 2335-2344.
- [67] 罗 芬, 池玉梅, 吴 皓. 中药代谢动力学研究概述 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 284-288.