

• 综 述 •

肠道菌群与中药相互作用的研究进展

汤 齐^{1,2,3}, 高 霞^{2,3}, 耿 婷^{2,3}, 黄文哲^{2,3}, 刘丽芳¹, 王振中^{2,3*}

1. 中国药科大学, 江苏 南京 210038

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

3. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘 要: 肠道菌群作为人体内庞大的微生态系统, 与人体健康状况有着密切的关联。其特点是数量大、种类多, 一旦失调, 将会引发各种疾病。中药对肠道菌群的稳态具有调节作用, 同时肠道菌群对中药成分具有代谢转化作用, 中药与肠道菌群的相互作用研究对实现中药现代化具有重要意义。对近年来关于肠道菌群与中药相互作用的研究成果进行整理归纳, 为后续进一步深入研究中药与肠道菌群的关系提供参考。

关键词: 肠道菌群; 中药; 相互作用; 微生态系统; 代谢综合征

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)17-3629-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.17.028

Research progress on intestinal flora interact with Chinese materia medica

TANG Qi^{1,2,3}, GAO Xia^{2,3}, GENG Ting^{2,3}, HUANG Wen-zhe^{2,3}, LIU Li-fang¹, WANG Zhen-zhong^{2,3}

1. China Pharmaceutical University, Nanjing 210038, China

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

3. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

Abstract: There are a huge number of microorganisms in human intestinal, and they are closely related to human health. Their characteristics are huge amount and great variety, if the intestinal flora are imbalance, it could cause a variety of diseases. Traditional Chinese medicine can balance the intestinal flora, meanwhile intestinal flora can metabolize Chinese materia medica (CMM) to effective component. The research on CMM and the intestinal flora has great significance to realize the modernization of CMM. In this paper, we summarized the recent years' research reports and its achievements on the interaction of intestinal flora and CMM, and provide a reference for further research about the relationship of intestinal flora and CMM.

Key words: intestinal flora; Chinese materia medica; interaction; microecosystem; metabolic syndrome

肠道菌群作为人体内一个复杂的微生态系统, 其数量庞大、种类繁多, 平均每个成年人胃肠道内定植着约 1×10^{14} 个微生物, 定植的细菌总数约 1 000 种^[1]。99%以上为厌氧菌, 其中拟杆菌族(Bacteroidaceae)、链状细菌(Cattenabacterium)、消化链球菌(Peptostreptococcus)、螺菌属(Spirillaceal)等专性厌氧菌和乳酸菌及双歧杆菌占优势^[2]。肠道中的菌群在维持宿主生理功能上起到非常重要的作用, 如从食物中摄取能量、产生重要的代谢产物、维持人体正常免疫功能、保护宿主免受外界病原的

感染^[3-4]等。肠道菌群是动态变化的, 通过分析肠道菌群可以了解人体阶段性的身体健康状况^[5]。因此, 维持肠道菌群的稳态, 有助于人体处于健康水平。研究表明许多代谢性、免疫性疾病以及肿瘤都与肠道菌群有着密切的关系^[6]。

口服是中药的经典给药方式^[7], 中药大多是通过口服发挥作用, 而进入消化道的药物不可避免与肠道微生物接触, 对肠道菌群结构产生调节作用或其他影响。研究发现有些补益类中药会促进肠道内某些益生菌的生长、繁殖^[8-9], 而某些清热解毒类中

收稿日期: 2017-04-06

基金项目: 科技部重大新药创制: 现代中药创新集群与数字制药技术平台(2013ZX090402203)

*通信作者 王振中, 研究员级高级工程师, 博士, 主要研究方向为中药新药的研究与开发。Tel: (025)86587935 E-mail: wzzhz-nj@163.com

药会抑制一些有害菌的生长、繁殖等^[10]。同时肠道微生物可通过还原反应、水解反应等方式对中药进行代谢转化,再被人体吸收从而达到治疗效果,因此肠道菌群与中药的药效关系存在着密切的联系。近年来,肠道菌群的相关研究一直是热点,本文从肠道菌群与中药的关系角度出发,系统地归纳总结了肠道菌群与中药相互作用的机制和研究方法、中药对不同疾病中肠道菌群的调节和肠道菌群对不同中药成分的代谢等研究。

1 中药对肠道菌群的调节作用研究

1.1 中药调节肠道菌群的机制

根据对宿主健康的影响,肠道菌群可分为益生菌、有害菌和机会致病菌 3 大类。当宿主肠道中如双歧杆菌和乳杆菌等益生菌占优势时,宿主相对而言会处于一个健康的状态^[11-12]。大量研究均证明中药能够显著调整肠道菌群失调、促进有益菌生长、抑制有害菌过度繁殖,平衡这些益生菌和致病菌的数量,从而使肠道内环境保持健康的状态。

1.1.1 增加肠道的益生菌 中药对肠道菌群调整作用的研究^[7,13],在药物选择上既有以复方配伍(即方剂)形式发挥作用的,也有以单味中药或单一成分对肠道菌群进行调整的,中药成分组成比较复杂,尤其中药复方具有多重药理作用。相关研究表明,多糖成分是中药具有补益作用的药效物质基础,能够改善肠道内环境,有助于益生菌的生长,可能充当益生元(prebiotics)的角色^[14],这些益生元通过改变肠道内菌群生长环境或者作为底物被益生菌利用,从而促进益生菌的生长,也有些中药中有机酸类成分有 pH 缓冲剂的作用,能维持肠道 pH 的稳定,为益生菌的增殖提供适宜的生存环境^[15]。研究发现,中药多糖类成分尤其是补益类中药如人参、灵芝、党参等的多糖成分对益生菌的生长有一定的促进作用。这些成分进入肠道后可以促进益生菌(双歧杆菌、乳酸杆菌、嗜热链球菌等)的生长。王广^[16]在进行党参多糖对肠道菌群失调小鼠的调整作用机制的初步研究中发现党参多糖体外对大肠杆菌没有促进或抑制生长的作用,对双歧杆菌有促进生长的作用。张宇等^[17]在研究黄芪多糖对微生态调节作用时发现,黄芪多糖组与盐酸林可霉素对照组相比,双歧杆菌、乳酸菌的量显著上升,可以促进益生菌的生长。孙巍^[18]在研究补中益气汤对抗生素致肠道菌群紊乱的影响时发现,补中益气汤使模型小鼠肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌、肠球菌、枯草

芽孢杆菌数量有所增加,表明补中益气汤能够促进小鼠肠道益生菌的生长。

1.1.2 减少肠道的有害菌 某些中药可以直接抑制病原微生物的生长,此外,益生菌产生的代谢产物可间接抑制有害菌(大肠杆菌、肉毒梭菌、产气荚膜菌等)的生长。研究表明^[19]清热解毒类中药往往可以抑制病原微生物尤其是肠道有害菌的生长。清热类中药金银花、黄连、连翘、穿心莲、蒲公英等对体外痢疾杆菌有较强的抑制作用^[20-21]。但该类药具有苦寒之性,长期服用可损伤脾胃,有导致肠道菌群失调之弊,黄连解毒汤是最具有代表性的具有清热解毒功效的精方,有研究指出^[22]黄连解毒组方在用药一段时间后,对肠道益生菌有抑制作用并且对肠道黏膜有损伤作用。研究也证实了很多具有清热、抗炎和解毒作用的中药均具有抗菌作用,但清热解毒类中药对肠道菌群作用较为复杂,在用药过程中应注意量的控制,以及与其他中药的配伍使用,将其对胃肠道的苦寒等毒副作用降至最小,使其更有效地抑制有害菌的生长。

1.2 中药调节肠道菌群的研究方法

1.2.1 传统培养法 传统研究细菌的方法是用培养皿进行细菌培养,然后再进行细菌计数,然而传统的平板计数法存在不足,在细菌数量庞大的情况下根本无法精确计数,另外加上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。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。

1.2.2 宏基因组法 宏基因组测序是一种新兴的用于研究微生物的分子生物学方法。Handelsman 等^[23]提出的宏基因组泛指特定环境样品(人类和动物的肠道、母乳、环境土壤、湖泊、冰川和海洋等)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,以微生物多样性、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^[24-25]。16 S rDNA 测序分析是宏基因组学研究中最常用的一种方法,其是以环境样品中的 16 S rDNA 序列为研究对象,通过分析肠道微生物组中细菌的 16 S 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结构造成的影响。目前该方法已逐渐发展完善,其优势明显,弥补了传统平板计数法的缺陷与不足。

1.2.3 MALDI-TOF-MS 细菌检测法 MALDI-TOF-MS 细菌检测法是近年来比较新颖的检测技术^[26],基于 MALDI-TOF-MS 的 MALDI Biotyper 高通量微生物鉴定系统可以快速、准确地对微生物进行鉴定与分类,且操作方法简单、快速、高通量^[27]。其基本原理^[28]:被测样品以适宜比例与基质化合物溶液相混合,使所测分子以单分子状态分散在基质中。干燥后用脉冲激光照射基质,基质因吸收能量而激发,并使所测分子链被逐出并离子化。这一过程并不导致分子链断裂,通常只生成分子离子及其多聚体。离子化后的分子在时间飞行质谱仪中被加速并被检测,被测分子按质量数的大小进行分离。然后利用数据库信息进行比对筛选并确定相应图谱,最终得到鉴定结果,从而实现对不同细菌属、种、亚种的区分和鉴定。MALDI-TOF-MS 方法优势明显,操作简单、鉴定过程时间短,待细菌纯化方法标准化和细菌数据库完善之后,将会被广泛采用和推广。

1.3 中药对不同疾病的肠道菌群的调节作用

1.3.1 肥胖 代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是多种代谢成分异常聚集的病理状态^[29],是由遗传因素与环境因素共同决定的。其中肥胖是代谢综合征的重要症状之一。随着人们生活水平的提高,肥胖人数逐年递增,其中肥胖者患 2 型糖尿病、心脑血管疾病的危险度也相对增加。肥胖以及相关代谢性疾病已经严重威胁到人类的健康,近年来有研究显示^[30],膳食结构变化与宿主遗传体质相互作用的情况下会引发肠道菌群结构失调,进而使得宿主循环系统中内毒素增加,诱发慢性、低水平炎症,导致肥胖和胰岛素抵抗,因此肠道菌群失调是导致肥胖及相关的代谢性疾病发生的一个重要环节。研究发现,从中药赤芝中提取出一种水提取物 (WEGL) 能够调节小鼠肠道菌群生态,改善肥胖^[31]。越来越多的研究证明代谢性疾病与肠道菌群有着密不可分的关联,给相关疾病的临床治疗提供了参考。

1.3.2 糖尿病 除了肥胖之外,糖尿病也是具有代表性的代谢性疾病之一,其发病机制与很多因素有关。研究发现,肠道菌可以通过影响胰岛素抵抗、血糖、代谢等因素而诱发糖尿病。上海交通大学赵

立平教授研究团队^[32]研究发现出自中医古籍《伤寒论》的古方葛根芩连汤 (由葛根、黄芩、黄连、甘草 4 味中药组成), 2 型糖尿病患者服用后,肠道内柔嫩梭菌群 *Faecalibacterium prausnitzii* 量增加,病症有所改善,因此,推测是否可以通过调节肠道内柔嫩梭菌群的量达到治疗糖尿病的目的,需要进一步的临床研究验证。

1.3.3 肠易激综合征 (IBS) 作为肠道内的微生物生态体系,肠道菌群与消化系统疾病的关系十分密切^[33],如急性腹泻、急性胃肠炎患者常伴有肠道优势菌群 (肠球菌、双歧杆菌、乳酸杆菌及类杆菌) 比例失调,常驻菌群明显减少,其中厌氧菌数量下降最为显著,且上升速度缓慢。IBS 是消化科门诊常见病,症见腹痛不适、腹胀及肠功能紊乱等。IBS 的发病机制复杂不清,经过数十年研究,人们对 IBS 的认识大大增加,但仍无法从病理生理学角度对其进行有意义的临床分类。目前临床以 IBS 患者肠道症状为分类依据,分成腹泻型、便秘型或混合型 IBS,并据此选择不同的治疗方案,但仅少部分患者对根据此分类方法选择的治疗方案有效,总体疗效不佳。庄彦华等^[34]对 34 例 IBS 患者 (以腹泻型为主) 进行了临床研究,将患者分为 3 组,分别给予思密达、思密达加丽珠肠乐及思密达加神曲水煎液口服治疗 2 周后复查粪便菌培养,对比各组治疗前后的细菌数量变化,研究发现神曲组患者经治疗后,粪便中乳杆菌明显增多,双歧杆菌增加,肠杆菌减少,表明中药神曲有调节 IBS 患者肠道菌群的作用,能增加肠道有益菌的数量,改善 IBS 患者的临床症状。

1.3.4 免疫调节 肠道菌群的失调会引发多种疾病,中药作为一种肠道微调剂近年来已经成为热门研究。研究显示^[35],肠道菌群不仅与人类疾病有着密切的关联,还参与调节人体的自身免疫功能。罗兰等^[36]研究发现用香菇多糖对肠道微生态失调小鼠进行治疗后,小鼠肠道双歧杆菌、乳酸杆菌数量显著增加,而肠杆菌和肠球菌的数量显著降低,脾脏指数明显增加,对胸腺指数无影响,显著增强了淋巴细胞转化率,表明香菇多糖能调整小鼠肠道菌群及免疫功能。张慧晔等^[37]研究发现给予抗生素 3 d 后,小鼠肠道菌群失调,再给予口炎清 7 d,口炎清中剂量可避免胸腺和脾脏萎缩,以及脾功能低下,同时抑制抗生素引起的小鼠免疫球蛋白 G (IgG)、分泌型 IgA (sIgA) 量下降与内毒素升高,表明中

药口炎清能够改善抗生素引起的肠道菌群失调小鼠的免疫力低下状况。

1.3.5 其他 除了上述的一些与肠道菌群相关的疾病研究外,还有很多疾病与肠道菌群存在一定的联系,并且越来越引起人们的关注,李兰娟院士团队^[38]发现肠道菌群与肝硬化的发病机制存在密切的关联,发现了15个高特异性和灵敏性的微生物基因,建立了预测疾病的模型,今后不仅有助于肝硬化诊断,还能用于肝硬化疗效的评估。

随着微生物学科的发展,肠道菌群越来越被人们熟知和研究,而中药对肠道菌群的调节和改善有着独特的效果,并且能够从新的角度找到一些疾病潜在的发病机制,为疾病在临床上的治疗提供了新的参考,对发扬中华传统医学有着关键性作用。

2 肠道菌群对中药有效成分的代谢转化研究

2.1 肠道菌群代谢转化中药的机制

药物进入机体内会经历化学结构变化,这个过程称之为药物代谢,也可称为生物转化,肝脏和消化道是药物代谢转化的主要场所^[39]。传统中药的特色是以汤剂口服给药,虽然某些中药的有效成分口服吸收的生物利用度不高,但是中药方剂却表现出很好的疗效,这与肠道菌群的作用密不可分。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^[40]。人体肠道内细菌种类繁多,不同种类的细菌含不同的药物代谢酶,这些代谢酶参与不同类型的药物代谢^[41]。中药在肠道菌中的生物转化法是利用肠道菌中特定的酶进行的,属于单酶或多酶的高密度转化^[42]。中药有效成分在特定代谢酶的作用下,才能转化成具有药理或毒理作用的活性成分。

2.2 肠道菌群代谢转化中药的研究方法

2.2.1 体外孵育法 粪便温孵法和离体消化道内容物温孵法是体外研究肠道细菌对药物代谢的常用方法^[43]。粪便温孵法:将人、小鼠或其他动物的新鲜粪便处理成菌悬液,然后与药物混匀,37℃厌氧培养,应用LC-MS、GC-MS等现代分析技术对药物原型及其代谢产物进行定性和定量检测^[44]。离体消化道内容物温孵法:将人、小鼠或其他动物的消化道内容物经适当处理,然后与药物混匀,37℃厌氧培养,对药物原型及其代谢产物进行定性和定量的检测^[45]。

2.2.2 体内代谢生物样品分析法 通过动物造模实验,分为正常组、模型组和给药组,然后分别收集动

物的粪便、尿液、血清和血浆等生物样品,经过适当的处理后,运用质谱等仪器对各组代谢成分进行分析,通过16S rDNA测序法对各组菌群进行分析,比较出各组代谢成分的差异及肠道菌群的差异性。

2.3 肠道菌群对中药中不同成分的代谢转化

2.3.1 糖苷类 糖苷类成分作为中药主要的成分之一,广泛存在于天然中药植物的根、茎、叶、花和果实中。中药糖苷类成分在胃肠道中的代谢转化可分为2个过程^[46],首先糖苷键在酸性环境下易水解,因此部分中药糖苷类成分在胃液的酸性环境下可部分水解为苷元,进而在胃中吸收;或经胃排空进入肠道,被小肠黏膜层中的上皮细胞及肠道菌群表达的葡萄糖苷酶、葡萄糖醛酸化酶、硫酸化酶和甲基化酶等代谢酶水解生成苷元,再被吸收入血或发生Ⅱ相代谢,最后未被小肠吸收的原型成分及一部分Ⅱ相代谢产物进入结肠,结肠中的肠道菌数目比胃和小肠中分别高约7和11个数量级。肠道菌群中的相关酶系主要使药物发生水解或裂环降解而代谢。例如,积雪草苷^[47]经大鼠肠道菌群代谢后呈阶梯式转化,糖基逐个被水解,直至全部转化为积雪草酸(苷元)。还有研究报道显示,有些苷类化合物的代谢与肠道内特定菌种有关,如人参皂苷的代谢是由肠道中*Bifidobacterium* K506、*Eubacterium* A-44、*Prevotella* sp.、*Fusobacterium* K-60和*Paecilomyces* sp.等细菌通过协同作用共同参与完成的^[46]。

但是,某些中药也是通过肠道菌群代谢转化后产生毒性的。食用杏仁或是杏仁制品引起急性中毒的病例报道时常出现,而注射苦杏仁苷(*amygdalin*)的患者出现毒性的很少^[48],且尿中测到的原型药物量接近给药剂量的100%,说明苦杏仁苷口服后在体内代谢产生了一种有毒的物质。此外,动物实验研究发现,动物*po*给予苦杏仁苷有很强的毒性,但非经口或*ig*给药方式,则不产生毒性反应,表明肠道菌群是引起苦杏仁苷毒性的关键因素^[49]。苏铁苷是亚热带植物苏铁种子中的一种成分^[50],有致癌作用,研究发现大鼠*po*苏铁苷后,产生肝、肾和肠道肿瘤,但是非口服给药或*ig*则无肝毒和致癌性。这类药物致癌作用的产生与肠道菌群代谢有密切关系,在使用这类中药时需注意用法与用量。一些具有代表性的糖苷类成分在肠道菌中代谢转化的研究进展概述如下。

(1) 皂苷类:皂苷是指苷元为三萜或甾体烷类化合物的一类糖苷,主要可以分为三萜皂苷和甾体

皂苷。人参、甘草、麦冬等中药都含有皂苷类成分。皂苷类成分由于口服吸收效果不佳以及机体本身的代谢作用^[51],致使其生物利用度普遍较低^[52]。大多数皂苷主要经各种酶系、菌群等转化为苷元而产生生物活性^[53]。甘草皂苷(GL)是甘草的主要活性成分,其苷元为甘草次酸(GA),研究发现普通大鼠和无菌大鼠同时口服GL后,普通大鼠血浆中可以检测到GA,而无菌大鼠血浆中未检测到GA,说明肠道菌群的存在可以将GL转化成GA后被生物体吸收^[54]。甾体皂苷是麦冬治疗冠心病的主要有效成分,沈岚等^[55]对麦冬皂苷D'在大鼠体内的代谢研究发现,离体和在体条件下,麦冬皂苷D'在大鼠肠道菌群作用下均能被代谢成薯蓣皂苷元,且最终在血液、尿液中也检出薯蓣皂苷元,表明麦冬皂苷D'可以被肠道菌代谢成苷元形式吸收进入血液。

(2) 黄酮苷类: 黄酮类化合物在植物体内大部分以与糖结合成苷的形式存在,少部分以游离形式存在。大部分黄酮类化合物经口服后,在胃肠道内吸收和代谢后能很好的发挥药效作用。近年来大量研究利用肠道菌群体外温孵法对黄酮类化合物的生物转化进行了研究。研究发现芦丁经大鼠、家兔、人肠道菌代谢转化后主要生成槲皮素;汉黄芩苷经人体肠道菌群代谢后主要转化为汉黄芩素^[56],因此黄酮苷类化合物经肠道代谢后主要生成次级苷或苷元而发挥药效作用^[57-58]。

(3) 蒽醌苷类: 与黄酮类化合物类似,蒽醌类化合物也大多也以苷类形式存在于自然界中,中药大黄和番泻叶中都含有番泻苷(sennoside),其属于蒽醌苷类化合物,研究发现^[41]小鼠iv番泻苷40 mg/kg后,无泻下作用,而饲喂则有100%的泻下作用。表明番泻苷无泻下作用,ig后小肠吸收率很低,在大肠经肠道菌群作用后生成苷元才表现出泻下作用。说明其代谢产物大黄酸蒽酮(rheinanthrone)的致泻作用较强。同样芦荟苷也是如此,说明番泻苷和芦荟苷都是泻下剂的前体药物,在经过肠道菌群的代谢转化后才能进一步发挥药效。

2.3.2 苯丙素类 苯丙素类化合物在肠道菌群的作用下可能引起内酯结构断裂或脱甲基等反应。例如,牛蒡苷元^[59]通过人体肠道菌群代谢转化,在真杆菌ARC-2的作用下,牛蒡苷元经过3次脱甲基反应最终生成4',4"-二羟基肠内酯;伞形花内酯^[60]在大鼠肠道菌群代谢作用下最终转化成C₆-C₃型的酚酸化合物(2,4-二羟基苯丙酸)。

2.3.3 生物碱类^[42] 生物碱是来源于生物界的一类含氮有机化合物,具有显著的生理活性,是中药的重要成分之一。某些生物碱如麻黄碱、苦参碱、东莨菪碱等有一定程度的亲水性,也可溶于有机溶剂。这些生物碱的结构特点往往是分子较小,或具有醚键、配位键等,在肠道菌群的作用下易发生水解和脱水反应,符合药物代谢的一般规律,例如,东莨菪碱^[61]经大鼠肠道菌群代谢转化为莨菪醇,山莨菪碱^[62]经大鼠肠道菌代谢后转化为脱水山莨菪碱、6β-羟基托品、托品酸;某些具有双酯型结构的生物碱如乌头碱等,在人肠道内的细菌环境下易发生脱乙酰基、脱苯甲酰基、脱甲基、脱羟基以及酯化反应,使具有较高毒性的双酯型生物碱转化为相对应的单酯型和脂类生物碱,从而使毒性降低,研究表明乌头碱^[63-64]经家兔肠道菌群代谢后转化为16-O-去甲基乌头碱、16-O-去甲基乌头次碱、乌头原碱、乌头次碱,大大降低了乌头碱的毒性作用。

值得注意的是中药的配伍使用会影响药物在肠道内的代谢速率,门薇等^[65]研究发现黄连配伍吴茱萸能减慢黄连生物碱的代谢,从而延长其在肠道中的停留时间,使其充分发挥止泻、抗炎的作用,并推测黄连生物碱可能因此而增强了其在肠道中的吸收。此研究间接证明了中药复方配伍用药的合理性和有效性。

2.3.4 甾类化合物^[42] 甾类化合物的结构中都具有环戊烷多氢菲的甾体母核。中药蟾酥中具有强心作用的甾体化合物,杨秀伟等^[66]将体外人肠内细菌粗酶与华蟾毒精和羟基华蟾毒精温孵,利用波谱学和化学数据鉴定代谢产物的结构,并根据原型化合物和代谢产物的体外抑制人癌细胞系(HCT-8、KB、BGC、BIU和HeLa)的生长来评价其抗肿瘤活性。研究结果表明,华蟾毒精可由人肠内细菌代谢产生去乙酰基华蟾毒精,羟基华蟾毒精可由人肠内细菌代谢产生去乙酰基羟基华蟾毒精,原型化合物具有较强的抑制人癌细胞生长的活性,而其代谢产物无活性。

3 结语与展望

随着微生物学科的发展,微生物学的理论及方法开始与中药学研究相互结合,人们不但认识到了肠道微生物对口服中药药理作用发挥的重要作用,同时中药也有着维持肠道内菌群平衡的作用。在治疗疾病的过程中,二者通过相互作用而产生互相影响。

肠道菌群的平衡状况与宿主的健康和疾病有着密切的关联。一旦肠道内菌群失调,有害菌成为优势菌,不仅会导致消化系统功能紊乱,还会导致肥胖、糖尿病和高血压等多种疾病。中药成分多样,有着独特的治疗效果,除具有治疗疾病的作用之外,对人体还具有补益调节作用,毒副作用小、长期使用不产生抗药性和耐药性等。此外,中药能够扶持肠道内正常菌的生长,抑制非正常菌的生长,从而维持正常的菌群的平衡。近年来随着中药质量标准的提升,中药已逐渐被国际认可并接受。

肠道菌群对人类健康的影响已经越来越受到重视,肠道菌群与中药的关系已经成为热门研究领域。肠道菌群的多样化和中药成分的复杂性,无疑增加了研究的工作量,随着新技术和新研究方法的出现,以及广大研究人员逐步深入研究二者的潜在关系,相信中药在调节肠道微生态环境上会有新的突破性发现,中药在调节人体健康的道路上会有更广阔的前景。

参考文献

- [1] Koeth R A, Wang Z, Levison B S, et al. Intestinal microbiota metabolism of *L*-carnitine, anutrient in red meat, promotes atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(5): 576-585.
- [2] 康白. 微生物学 [M]. 大连: 大连出版社, 1988.
- [3] Goodman A L, Gordon J I. Our unindicted coconspirators: Human metabolism from a microbial perspective [J]. *Cell Metab*, 2010, 12(2): 111-116.
- [4] Guo L, Karpac J, Tran S L, et al. PGRP-SC2 promotes gut immune homeostasis to limit commensal dysbiosis and extend life span [J]. *Cell*, 2014, 156(1/2): 109-122.
- [5] Zeng B, Li G, Yuan J, et al. Effects of Age and Strain on the micro-biota colonization in an infant human flora-associated mouse model [J]. *Curr Microbiol*, 2013, 67(3): 313-321.
- [6] 尹业师. 肠道菌群——一个被遗忘的“功能器官” [J]. *生命奥秘*, 2013(58): 1-46.
- [7] 李寒冰, 吴宿慧, 张颜语, 等. 中药与肠道菌相互作用研究进展 [J]. *中成药*, 2016, 38(1): 147-151.
- [8] 宋克玉, 江振友, 严群超, 等. 党参及茯苓对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2011, 27(2): 142-143.
- [9] 丁硕. 九种健脾胃中草药对三种典型益生菌体外生长及溃疡性结肠炎大鼠的影响 [D]. 保定: 河北农业大学, 2013.
- [10] 李娟, 李晓东, 杨丽霞, 等. 单味中药体外抑菌活性的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(11): 283-286.
- [11] 胡旭, 王涛, 王沥, 等. 肠道共生微生物与健康疾病 [J]. *中国微生态学杂志*, 2012, 24(12): 1134-1139.
- [12] 谢莉敏, 李丹, 程秀芳, 等. 益生菌及其在药学研究中的应用 [J]. *药学研究*, 2013, 32(4): 238-240.
- [13] 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.
- [14] 刘晋仙, 林永强, 汪冰, 等. 中药促进益生菌生长的研究进展 [J]. *药学研究*, 2015, 34(9): 537-538.
- [15] 于莲, 马丽娜, 杜妍, 等. 微生态制剂研究进展 [J]. *中国微生态学杂志*, 2012, 24(1): 84-86.
- [16] 王广. 党参多糖对肠道菌群失调小鼠的调整作用机制的初步研究 [D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2010.
- [17] 张宇, 沈宇, 胡新俊, 等. 黄芪多糖对微生态调节作用的物质基础研究初探 [J]. *中国微生态学杂志*, 2012, 24(2): 113-116.
- [18] 孙巍. 浅谈补中益气汤在促进肠道益生菌生长中的作用 [J]. *求医问药*, 2013, 11(9): 137-138.
- [19] 吴国琳, 余国友, 卢雯雯. 中药复方对肠道微生态的调节作用研究现状 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(18): 3534-3537.
- [20] 周小楠, 董群. 金银花等6种中草药对痢疾杆菌体外抑菌效果研究 [J]. *安徽农业科学*, 2011, 40(6): 3278-3279.
- [21] 车清明, 刘根新. 中草药抑菌作用的研究进展 [J]. *中兽医学杂志*, 2013(4): 604-605.
- [22] 谭俊青, 潘慧娟, 钟力, 等. 黄连解毒组方颗粒剂对小鼠肠道菌群的影响 [J]. *江西中医学院学报*, 2012, 24(3): 69-73.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 叶丹丹, 樊萌萌, 关琼, 等. 宏基因组研究的生物信息学平台现状 [J]. *动物学研究*, 2012, 33(6): 574-585.
- [26] 其布勒哈斯, 田世民, 邹明强, 等. MALDI-TOF 质谱技术分析与鉴定病原细菌研究 [J]. *微生物学通报*, 2009, 36(3): 416-426.
- [27] 徐淑菲, 孔繁德. MALDI Biotyper 高通量微生物鉴定系统在台湾进口鳖蛋检疫中的初步应用 [J]. *检验检疫学刊*, 2011, 21(1): 28-32.
- [28] 杨细飞, 刘威, 夏波, 等. MALDI-TOF-MS 技术在细菌鉴定方面的应用研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2014, 24(8): 1078-1081.
- [29] 潘琳, 邵玉宇, 孟和毕力格, 等. 肠道菌群与疾病的关系 [J]. *中国乳品工业*, 2015, 43(5): 32-37.
- [30] 刘云慧, 赵铁耘. 肥胖及相关代谢性疾病与肠道菌群 [J]. *生理科学进展*, 2012, 43(2): 137-139.
- [31] Chang C J, Lin C S, Lu C C, et al. *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota [J]. *Nat Commun*, 2015, doi:

- 10.1038/ncomms8489.
- [32] Xu J, Lian F M, Zhao L H, *et al.* Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. *ISME*, 2015, 9(3): 552-562.
- [33] 郑 鹏, 嵇 武. 肠道菌群与肠道疾病的研究进展 [J]. 医学综述, 2014, 20(24): 4479-4481.
- [34] 庄彦华, 杨春辉, 杨旭东, 等. 中药“神曲”对肠易激综合征患者肠道菌群的调节和临床疗效的研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2005, 17(1): 41-43.
- [35] 林 璋, 祖先鹏, 谢海胜, 等. 肠道菌群与人体疾病发病机制的研究进展 [J]. 药学学报, 2016, 51(6): 843-852.
- [36] 罗 兰, 陈 光, 遇常红, 等. 香菇多糖对微生态失调小鼠肠道菌群及免疫功能的调节作用 [J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(1): 36-38.
- [37] 张慧晔, 刘 宾, 易安妮, 等. 中药口炎清对肠道微生态失调小鼠的免疫低下调节 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(1): 91-94.
- [38] Qin N, Yang F, Li A, *et al.* Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis [J]. *Nature*, 2014, 513(7516): 59-64.
- [39] 王 瑶, 季宇彬, 陈明苍. 中药与肠道菌群相互作用的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(2): 12-14.
- [40] 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.
- [41] 左 风, 严梅杭, 周钟鸣. 肠道菌群对中药有效成分代谢作用的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(8): 568-572.
- [42] 门 薇, 陈 颖, 李玉洁, 等. 肠道菌群对中药有效成分的生物转化研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(2): 229-234.
- [43] 杨 静, 钱大玮, 段金彪, 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.
- [44] 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.
- [45] 陈怀侠, 杜 鹏, 韩凤梅. 液相色谱串联质谱法鉴定大鼠血浆中的东莨菪碱及其代谢物 [J]. 分析化学研究简报, 2006, 36(6): 851-854.
- [46] 张圣洁, 郭锦瑞, 康 安, 等. 肠道菌群对中药糖苷类成分脱糖基代谢的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(10): 1459-1466.
- [47] 翁 骏, 吕秋军. 肠内菌群对积雪草苷的代谢转化研究 [J]. 中草药, 2006, 37(7): 1008-1011.
- [48] 张李赢, 杨铁舜, 张 彤, 等. 肠道菌群对中药苷类成分的代谢研究进展 [J]. 中药材, 2011, 33(7): 1155-1158.
- [49] Carter J H, McLafferty M A, Goldman P. Role of the gas-trointestinal microflora in Amygdalin-induced toxicity [J]. *Biochem Pharmacol*, 1980, 29(3): 301-304.
- [50] Knasmuller S, Mohn G R. On the distribution of genotoxic factors in various organs of mice treated with cycasin [J]. *Chemico-Biological Interac*, 1986, 58(1): 109-116.
- [51] 王 娟, 单进军, 狄留庆, 等. 五环三萜皂苷类活性成分口服吸收与代谢研究进展 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 196-200.
- [52] Liang M J, Zhang W D, Zhang C, *et al.* Quantitative determination of the anticancer agent tubeimoside I in rat plasma by liquid chromatography coupled with mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2007, 845(1): 84-89.
- [53] 夏小燕, 居文政, 谈恒山. 肠道菌群对中药皂苷类成分的代谢研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(2): 96-97.
- [54] Akao T, Hayashi T, Kobashi K, *et al.* Intestinal bacterial hydrolysis indispensable to absorption of 18 β -glycyrrhetic acid after oral administration of glycyrrhizin in rats [J]. *Pharm Pharmacol*, 1994, 46(2): 135-137.
- [55] 沈 岚, 徐德生, 冯 怡. 大鼠肠道菌对麦冬皂苷D'代谢的研究 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(8): 618-620.
- [56] , Trinh H T, Joh E H, Kwak H Y, *et al.* Anti-pruritic effect of baicalin and its metabolites, baicalein and oroxylin A, in mice anti-tumor pharmacology [J]. 中国药理学报, 2010, 31(6): 718-724.
- [57] 董 珂. 连翘有效成分的提取分离和肠道菌群代谢研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
- [58] 周鹏飞, 王建壮, 庞小雄, 等. 离体培养人肠道菌群对芦丁代谢的研究 [J]. 广东药学院学报, 2011, 27(6): 582-586.
- [59] 赵宇峰, 宋凤瑞, 赵立平, 等. 牛蒡苷元的生物转化及电喷雾质谱研究 [J]. 化学学报, 2009, 67(10): 1123-1126.
- [60] Griffiths L A, Smith G E. Metabolism of apigenin and related compounds in the rat. Metabolite formation *in vivo* and by the intestinal microflora *in vitro* [J]. *Biochem J*, 1972, 128(128): 901-911.
- [61] 陈怀侠, 杜 鹏, 韩凤梅, 等. 东莨菪碱大鼠肠内菌代谢研究 [J]. 湖北大学学报, 2006, 28(4): 414-416.
- [62] 陈怀侠, 杜 鹏, 韩凤梅, 等. 山莨菪碱及其大鼠肠内菌体外代谢物的液相色谱-质谱法分析 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 563-565.
- [63] 孙 莹, 张宏桂, 史向国, 等. 兔体内乌头碱代谢产物研究 [J]. 药学学报, 2002, 37(10): 781-783.
- [64] 赵宇峰, 宋凤瑞, 国新华, 等. 利用软电离质谱技术研究乌头碱在肠内细菌中的生物转化 [J]. 高等学校化学学报, 2008, 29(1): 55-59.
- [65] 门 薇, 陈 颖, 杨 庆, 等. 不同配伍戊己丸的黄连生物碱在人源肠道菌群中的代谢研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(3): 417-421.
- [66] 杨秀伟, 邢增涛, 崔景荣, 等. 华蟾毒精和羟基华蟾毒精的人肠内细菌代谢研究 [J]. 北京大学学报, 2001, 33(3): 199-204.