

中药干预肠道菌群改善肠黏膜屏障功能的研究进展

袁榴翼, 李小锦, 尹清晟, 许梦习, 韩娟, 张艳军, 庄朋伟*

天津中医药大学 天津市中药药理学重点实验室, 天津 300193

摘要: 肠黏膜屏障是指肠黏膜阻止肠腔内有害物质如致病微生物、多种生物大分子和抗原进入血液循环而形成的屏障, 以维护人体健康。正常菌群在人体某一特定部位黏附、定植和繁殖, 形成一层“菌膜屏障”, 能够抵抗外源微生物定植, 对机体组织免受外来病原菌的侵袭具有重要作用。肠黏膜在休克、缺血、胰腺炎等情况下, 其通透性增高引起细菌和内毒素移位、促炎因子释放, 加重原发疾病的发生, 激发炎症反应, 引发胰岛素抵抗、中枢神经系统损伤, 甚至诱发多脏器功能衰竭等。中药在治疗肠黏膜屏障功能紊乱疾病方面具有明确的优势, 但中药药效成分大多生物利用度低, 中药经口服后可先与肠道菌群接触并发生相互作用, 进而调节人体相关机能。从肠黏膜机械屏障、免疫屏障、微生物屏障及化学屏障 4 个角度, 系统总结了中药通过调控肠道菌群改善肠黏膜屏障的作用, 以期对中药调控肠道菌群治疗肠黏膜屏障功能紊乱相关疾病的研究提供一定线索。

关键词: 中药; 肠黏膜屏障; 肠道菌群; 紧密连接蛋白; 免疫屏障

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)08-1932-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.08.030

Research progress on Chinese materia medica intervening intestinal flora to improve intestinal mucosal barrier function

YUAN Liu-yi, LI Xiao-jin, YIN Qing-sheng, XU Meng-xi, HAN Juan, ZHANG Yan-jun, ZHUANG Peng-wei

Tianjin Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Intestinal mucosal barrier can prevent harmful substances in the intestinal cavity, such as pathogenic microorganisms, biological macromolecules, and antigens into the blood circulation to maintain human health. The adhesion, colonization, and reproduction of normal microbiota in a particular part of the human body can form a layer of “membrane barrier” which is an important defense against the colonization of foreign microorganisms and plays an important role in protecting the body tissue from the invasion of foreign pathogens. Under certain circumstances, such as shock, ischemia, and pancreatitis, the increase in the permeability of intestinal mucosa further leads to intestinal bacterial and endotoxin translocation and release of a large number of proinflammatory cytokines. Therefore, aggravating the primary disease can trigger systemic inflammatory response, insulin resistance, central nervous system damage, and even induce multiple organ failure. Chinese materia medica (CMM) has a clear advantage in the treatment of disorders of intestinal mucosal barrier dysfunction, but most of its effective composition have low bioavailability. After oral administration, CMM can contact with intestinal flora and interact with each other to regulate body-related functions. This article summarizes the effect of CMM on intestinal mucosal barrier through regulating intestinal flora from four aspects which are mechanical barrier, immune barrier, microbial barrier, and chemical barrier of intestinal mucosa, in order to provide references for the research on the regulation of gut microbiota by CMM in the treatment of intestinal mucosal barrier dysfunction-related diseases.

Key words: Chinese materia medica; intestinal mucosal barrier; intestinal flora; tight junction protein; immune barrier

肠道不仅是人体重要的消化器官, 也是最大的免疫器官, 由众多功能复杂的细胞和生物分子构成了多层次的防御体系和调控体系。肠黏膜屏障主要

包括机械屏障、微生物屏障、化学屏障和免疫屏障, 这些屏障功能分别有相应的结构基础, 是防止肠道内有害物质和病原体进入机体内环境, 并维持机体

收稿日期: 2018-01-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81673707, 81403213); 长江学者和创新团队发展计划资助项目 (IRT_14R41)

作者简介: 袁榴翼 (1991—), 女, 硕士研究生, 研究方向为方剂学。E-mail: qingsky2010@163.com

*通信作者 张艳军 (1967—), 男, 教授。E-mail: zyjsunye@163.com

庄朋伟 (1982—), 男, 博士, 副教授, 研究方向为中药药理。E-mail: zhuangpengwei@tjutc.edu.cn

内环境的稳定。肠黏膜屏障功能被破坏可导致肠道内细菌及内毒素发生移位,触发全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能不全(MODS)等疾病,甚至可引发胰岛素抵抗、中枢神经损伤等疾病的发生,因此维护肠黏膜屏障及其功能的完整性对于多种相关疾病具有积极的治疗意义。本文系统总结了中药通过调控肠道菌群改善肠黏膜屏障的作用,以期对中药调控肠道菌群治疗肠黏膜屏障功能紊乱相关疾病的研究提供一定参考。

1 肠道菌群与肠黏膜机械屏障

1.1 肠黏膜机械屏障的组成

肠黏膜机械屏障^[1]由肠道黏膜上皮细胞、细胞间紧密连接等构成,肠上皮由吸收细胞、杯状细胞及潘氏细胞等组成,细胞间连接有紧密连接、缝隙连接、黏附连接及桥粒连接等,尤以紧密连接最为重要。紧密连接主要由紧密连接蛋白组成,包括咬合蛋白(occludin)、闭合蛋白(claudin)家族、带状闭合蛋白(zonula occludens, ZO)家族、连接黏附分子(junctional adhesion molecule, JAM)等。广义的机械屏障还包括肠道的运动功能,肠道的运动使细菌不能在局部肠黏膜长时间滞留,起到肠道自洁作用。

1.2 肠道菌群对肠黏膜机械屏障的影响

肠道菌群与肠黏膜机械屏障中紧密连接蛋白的表达关系密切。大量研究表明^[2],肠道菌群失调后伴随着肠黏膜紧密连接蛋白 claudin-1、occludin 和 ZO-1 的表达降低,紧密连接被破坏,进而发生肠黏膜细胞核移位等现象。研究发现^[3],剧烈运动可引起恶心、呕吐、胃肠痉挛、出血、腹泻等症状,并伴随着肠道通透性的升高,其原因可能是运动引起的体温升高造成肠道热损伤和菌群变化,其中肠道菌群中的有害细菌直接与肠上皮细胞表面分子结合,通过改变紧密连接蛋白 occludin、ZO-1 等的表达,破坏紧密连接结构,损害细胞骨架,使细胞间“空隙”增大,细胞旁通透性增加,导致肠黏膜屏障损伤,引发内毒素血症。

Visser 等^[4]在对乳糜泄患者治疗的研究中发现双歧杆菌可减少小麦醇溶蛋白引起的结肠上皮细胞 Caco-2 的细胞膜皱折,并通过对 ZO-1 表达情况的检测,证实了其对结肠上皮细胞间紧密连接的保护作用。非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率不断上升,深入研究后发现^[5],肠道菌群失衡可能通过增加机体对能量的吸

收,损伤肠黏膜屏障,产生大量的毒性代谢产物来促进 NAFLD 的发展。李燕等^[6]通过研究重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)大鼠肠黏膜屏障和肠道菌群的变化发现,SAP 模型大鼠血浆内毒素阳性率和细菌移位率明显升高,盲肠内容物中大肠埃希菌的含量明显升高,而乳酸杆菌和双歧杆菌的数量下降,双歧杆菌与大肠杆菌的比例升高。结果表明,SAP 大鼠肠黏膜屏障严重受损,肠黏膜通透性增加,细菌移位率升高,肠道菌群失调。Bergmann 等^[7]通过使用新生小鼠坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)模型,研究发现双歧杆菌通过稳定紧密连接阻止了 NEC 小鼠的肠屏障功能障碍。

以上研究表明,肠道菌群与肠黏膜机械屏障的功能密切相关,肠道菌群失调伴随着肠黏膜组织的破坏,紧密连接蛋白表达的降低,肠黏膜通透性的升高等病理变化。益生菌疗法、恢复肠道微生态平衡及改善肠黏膜通透性对于治疗引发肠黏膜屏障损伤的原发病至关重要,也是评估临床疗效重要的指标,为探索肠黏膜屏障损伤的发病机制提供了新的方向。

1.3 中药通过调节肠道菌群改善肠黏膜机械屏障功能

中药可以通过调节肠道菌群来维持肠黏膜组织的完整性、降低过高的肠黏膜通透性、促进肠蠕动和增加肠黏膜的血流量来实现对肠黏膜机械屏障的保护。

邱邦东等^[8]通过检测肠道菌群、结肠 occludin 和 ZO-1 mRNA 的表达水平及血清指标、肝脏组织病变等,探讨鳖甲煎丸改善肠道菌群失调,进而发挥对 NAFLD 模型大鼠肝脏的保护作用。研究发现鳖甲煎丸能够改善 NAFLD 模型大鼠肠道菌群紊乱,表现为抑制 NAFLD 模型大鼠肠道内拟杆菌数量增加,同时促进有益菌乳酸杆菌增加,有效降低肠道通透性,肠道紧密连接蛋白表达明显升高,显著降低肝细胞损伤。雷金艳等^[9]在研究鲜生地对肝损伤大鼠肠道生物屏障及机械屏障功能的影响中发现,鲜生地组大鼠较肝损伤组肠黏膜损伤明显降低,提示鲜生地可降低大鼠肠黏膜损伤程度,对肠黏膜有保护作用;从组织学方面也证明,鲜生地对肝损伤组大鼠肠黏膜有保护作用,并可促进肠黏膜组织损伤恢复。以上研究表明,鲜生地具有调节肠道菌群、增加益生菌数量、保护肠黏膜机械屏障完整性的作用,从而降低血浆内毒素水平,减少肝细胞损

伤。Sun 等^[10]研究发现发酵玉屏风多糖(FYP)通过改善断奶獭兔微生物区系和肠道屏障功能,提高机体免疫力。FYP 可有效提高断奶獭兔平均日增质量、器官指数及血清中白细胞介素-1(IL-1)、IL-2、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 γ 干扰素(IFN- γ)等蛋白水平,以及胃肠道中 Toll 样受体 2(TLR2)和 TLR4 mRNA 的表达。FYP 在改善肠道菌群紊乱中表现出强大的有益效果,包括增加菌群多样性和纤维素分解菌的丰度,减少链球菌的丰度;并且通过上调空肠和回肠中的 ZO-1、claudin、多聚免疫球蛋白受体、三叶因子和表皮生长因子 mRNA 水平来维持肠道屏障完整性和功能性,实现了对肠黏膜机械屏障和免疫屏障的保护作用。

以上研究表明,中药在治疗肠黏膜屏障损伤方面疗效显著,通过中医的辨证施治,结合中药针对性调节肠道菌群的失调,治疗肠黏膜损伤,从而促进损伤面的修复,恢复正常的肠道功能。

2 肠道菌群与肠黏膜微生物屏障

2.1 肠黏膜微生物屏障的组成

肠道内定植了数量众多、种类丰富的肠道菌群,它们和宿主间形成了互利共生的关系,对宿主的健康产生重大的影响。人类消化道蕴藏有丰富的活细菌,然而人体的肠道黏膜接触大量的细菌却未引发疾病,主要是肠黏膜屏障在起作用,阻止肠道细菌及毒素越过肠管发生细菌易位^[11]。肠黏膜微生物屏障是肠道定植菌在肠腔内形成的一个多层生物膜,深层细菌紧贴肠腔黏膜称为膜菌群,菌种主要是厌氧的双歧杆菌,表层菌在肠腔中称为腔菌群,这层菌膜栖息在肠黏膜中可抵抗有氧菌的植入,保持菌群间合适的数量与比例,对于维护肠黏膜屏障的完整性至关重要。肠黏膜生物屏障^[12]是确保机体健康的重要部分,对维护和调节肠黏膜屏障功能至关重要,且对肠黏膜乃至整个机体均有影响,正常的肠黏膜定植菌可帮助机体抵抗致病菌对机体的损害,这种作用被称为肠道微生物定植抗力。

最大的微生物组分存在于胃肠道的大肠内,它会给宿主带来许多益处,如病原体移位、免疫发展、降低肠道屏障的渗透性。微生物群以调节肝脏代谢的方式降低能量消耗并促进肥胖。胃肠道的炎症性疾病通常与肠道生态失调有关,其特征表现为肠道微生物群落的变化^[13]。

2.2 肠道菌群对肠黏膜微生物屏障的影响

肠道菌群失调是肠黏膜微生物屏障受损的直接

原因,在严重创伤、感染、重症全身性疾病及长期大量使用抗生素等情况下,机体与正常菌群之间及各正常菌群之间的平衡遭到破坏,从而引起病理反应。肠黏膜微生物屏障主要通过以下 3 个方面发挥直接保护作用:①杀灭致病菌。专性厌氧菌可分泌短链脂肪酸来降低肠道内的 pH 值及抑菌肽,从而抑制肠道兼性厌氧菌和外来菌的定植和生长。②定植拮抗作用。双歧杆菌及乳酸杆菌均能在肠黏膜表面形成生物膜,乳酸杆菌形成的生物膜具有抗菌和调节肠道免疫作用。双歧杆菌在肠道菌群中属于有益菌,其定植于肠黏膜上皮细胞上是发挥其生理作用的前提。③氧及养料的争夺。益生菌常驻于人体肠道,在与致病菌争夺养料时占上风,从而抑制致病菌过度增长。而致病菌为摄取养料,穿过黏膜侵入到人体^[14]。

研究发现^[15],与健康者相比,在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的粪便标本中变形杆菌、放线菌数量增加,厚壁菌门数量减少;在肠黏膜活检组织中,正常菌群厌氧菌减少,而需氧菌及兼性厌氧菌相对增多。功能完整的肠黏膜生物屏障对维持机体的健康有着重要作用,而肠黏膜微生物种类及数量的改变均可影响肠黏膜的屏障功能。

2.3 中药通过调节肠道菌群改善肠黏膜微生物屏障功能

中药可以通过调节肠道菌群来维持肠黏膜微生物屏障的功能。如灵芝可抑制肠道细菌繁殖,调节肠道的微生态平衡,有效增加双歧杆菌,抑制腐败菌滋生,提高肠道动力机能,从而加强肠道的微生物屏障功能。

刘思颖等^[16]通过检测血脂及 IL-6、TNF- α 、内毒素和粪便菌群的基因组来研究黄芩苷对高脂血症模型小鼠代谢性炎症及肠道菌群的调节作用。黄芩苷可以降低血清 IL-6、TNF- α 、内毒素水平,降低脱硫弧菌属 *Desulfovibrio* 细菌的数目,且低剂量黄芩苷能降低革兰阴性菌的比例。研究结果发现黄芩苷能通过调节肠道菌群结构,降低肠道革兰阴性菌与阳性菌的比例,减少内毒素入血以及炎症因子的分泌,从而调节肠道的微生态平衡。Schwartz 等^[17]研究发现鲜生地、乳果糖在预防和治疗肠道菌群失调方面具有一定的作用,肠道菌群失调是肠黏膜生物屏障受损的主要病因,临床应用鲜生地后可增加肠道益生菌,其中的水苏糖具有润肠通便、改善肠道微环境、增加双歧杆菌、调节肠道微生态平衡的

作用,从而有利于肠黏膜生物屏障得到恢复。

谭俊青等^[18]通过检测小鼠的淋巴细胞数、细菌移位、肠道菌群和肠道病理切片等指标研究黄连解毒组方颗粒剂对小鼠肠道菌群的影响。研究发现黄连解毒组方颗粒剂低剂量组小鼠比高、中剂量组体重增加明显,肠道菌群比例正常,淋巴细胞数未见变化,无细菌移位现象,回肠黏膜和盲肠均正常,双歧杆菌和乳酸杆菌等益生菌数量增加,条件致病性肠球菌和大肠埃希菌较正常组减少。表明黄连解毒组方颗粒剂高、中剂量用药一段时间后,对小鼠肠道益生菌有抑制作用及对肠道黏膜有损伤,而低剂量使用时有调节肠道菌群平衡的作用,从而加强肠道微生物屏障功能。曾宏亮等^[19]通过对小鼠肠道病理形态学分析及黏膜结构、肠道菌群培养计数等发现复方苍术方可通过调节小鼠肠道菌群结构改善肠道微循环,保护肠黏膜屏障,促进胃肠蠕动功能。

通过以上研究发现,中药可以通过抑制致病菌或者促进有益菌的增殖来维持肠道菌群平衡,达到保护肠黏膜微生物屏障的作用。

3 肠道菌群与肠黏膜免疫屏障

3.1 肠黏膜免疫屏障的组成

近年来研究发现^[20],肠道是机体最大的免疫器官,承担着总面积高达 400~600 m² 膜的防御任务,肠黏膜免疫屏障已被认为是最重要的屏障之一。肠黏膜免疫屏障^[21]主要由肠相关淋巴组织(GALT)组成,在肠黏膜中 25%为淋巴组织,它们通过细胞免疫和体液免疫作用防止致病性抗原对机体的伤害,是机体免疫系统的最前线。GALT 主要以 2 种形式存在:一是呈弥散分布的淋巴组织,包括肠道黏膜上皮内淋巴细胞及固有层内散在的淋巴细胞;二是组织化的淋巴组织,包括派伊尔氏结(Peyer's patches, PP)、肠系膜淋巴结及孤立的淋巴滤泡。前者是肠道黏膜免疫系统的效应位点,后者是肠道黏膜免疫系统的诱导位点。除 GALT 外^[21],在肠道内还存在大量与肠黏膜免疫相关的细胞(专职抗原呈递细胞、M 细胞、肠上皮细胞)与分子[分泌型免疫球蛋白 A (SIgA)、细胞因子],它们对 GALT 行使免疫功能起着重要的作用。

3.2 肠道菌群对肠黏膜免疫屏障的影响

肠道菌群在调控肠道黏膜免疫屏障中发挥着重要作用。肠道中产生大量的分泌型 SIgA,其生成是在肠道抗原特别是在菌群进入肠道后的刺激作用下逐渐增加的,并且主要通过凝集作用从上皮表面排

除细菌^[22]。除了 SIgA 之外,这些保护性屏障因子的表达主要受先天信号传导机制控制,识别受体信号反应保守微生物分子配体的结合。过度反应受内在反馈机制和模式识别受体在上皮细胞中受控表达调控。另外,黏膜通过肠道黏膜固有层(lamina propria, LP)和黏膜淋巴组织中黏膜调节性 T 细胞和耐受性树突状细胞的稳态诱导而维持明显的非炎性紧张性。这些机制共同促进了肠屏障功能和黏膜免疫的稳态^[23]。

研究表明^[24]无菌小鼠分泌 SIgA 的浆细胞数量大大减少,但当向无菌小鼠移植粪便微生物如 *Filamentous*、*Clostridium* 或 *Alcaligenes* 等属细菌后能诱导成熟 IgA 的产生。研究发现双歧杆菌^[25]能激活宿主的肠黏膜免疫系统,促进 IgA 的分泌,促进小肠黏膜淋巴细胞的增殖和分化。Rimoldi 等^[26]研究了益生菌、寡果糖和合生元(SYN)对小鼠肠道免疫的影响,发现 SYN 可以使回肠产生的 SIgA 显著增加,益生菌使 PP 产生的 IL-10 和盲肠内 SIgA 含量显著增加。高倩等^[27]在研究肠道菌群变化对实验小鼠肠黏膜免疫的影响中发现,小鼠肠道细菌种类多,其 SIgA 阳性细胞分布则多,SIgA 可以防止细菌和病毒吸附在黏膜表面形成集落,还可以凝集细菌形成较大颗粒,有利于黏膜对细菌颗粒的清除,保护肠道正常生理功能。正常情况下,肠道菌群是 SIgA 分泌的主要刺激因素。

上皮内淋巴细胞位于肠绒毛上皮细胞之间,在黏膜免疫系统中最先接触抗原,其不仅参与免疫反应,还能通过伪足与上皮细胞接触,加速上皮细胞的再生,在肠道黏膜中起着重要的免疫作用。同时上皮内淋巴细胞数量的增加可能代表机体黏膜免疫力的增强。Cervantes-Barragan 等^[28]研究发现罗伊氏乳杆菌诱导肠道上皮内 CD4⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺T 细胞,小肠含有 CD4⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺双阳性上皮内淋巴细胞(DP IELs),这起源于肠道的 CD4⁺细胞通过下调转录因子 Thpok 及其调节功能。DP IEL 在无菌小鼠中不存在,这表明它们的分化取决于微生物因子。罗伊氏乳杆菌与富含色氨酸的饮食一起可以将上皮内 CD4⁺T 细胞重编程为免疫调节性 T 细胞。Garrett 等^[29]研究发现炎症性肠病(IBD)归因于过度的宿主免疫或有害肠道菌群的损害。转录因子 T-bet 在适应性和先天性免疫中协调炎症遗传程序。T-bet 通过调节结肠树突细胞中的 TNF- α 产生来控制黏膜免疫系统对共生细菌的调节,这对于结肠上皮屏障维护是关键,并为 IBD

的病理生理学提供了新的视角。

以上研究表明,肠道菌群在调节肠黏膜免疫屏障中发挥着重要作用,恢复肠道微生态平衡对于治疗引发肠黏膜免疫屏障损伤的原发病至关重要。

3.3 中药通过调节肠道菌群改善肠黏膜免疫屏障功能

中药进入机体后与肠道内的菌群产生相互作用,影响肠黏膜屏障的功能,通过免疫内稳态对肠黏膜免疫系统进行多层次、多途径的调节^[30]。例如,肠道菌群种属的改变会导致 T 细胞的自发性增殖与激活,肠道湿热证与肝肾阴虚证导致的溃疡性结肠炎就会发生这样的典型改变,同时也会加重肠道菌群的失衡,利用中药对此类溃疡性结肠炎患者进行治疗,其肠道菌群发生改变,肠道黏膜的免疫功能也得到调节^[31]。

吴秀等^[32]通过检测肠道菌群、肠道 SIgA 和派氏结细胞表型等指标发现,四君子汤总多糖通过调节肠道菌群改善脾虚小鼠免疫功能,在研究中发现四君子汤多糖不易被机体吸收,而肠道中的微生物菌群可利用多糖适应性改变其结构和功能,有效增加益生菌,同时抑制有害菌,提高 SIgA 分泌水平,在纠正脾虚小鼠肠道菌群失调的同时,恢复脾虚的免疫状态。Yao 等^[33]在通过检测肠黏膜血清淀粉酶、肠道菌群数量及 TLR2/TLR4 mRNA 的表达探讨大黄对重症急性胰腺炎(SAP)大鼠肠黏膜肠道菌群和 TLR 的影响。实验结果显示,大黄组大鼠肠黏膜 TLR2 和 TLR4 mRNA 表达水平显著高于假手术组和 SAP 组;大黄组大鼠大肠乳酸杆菌和双歧杆菌数量明显少于假手术组;SAP 组大鼠小肠大肠杆菌数量较假手术组增加,而大黄组减少。结果表明大黄可能通过调节肠道菌群,抑制肠道炎症反应,维持肠黏膜免疫屏障功能。

中药在治疗肠道免疫屏障损伤方面疗效显著,通过对肠道菌群的调节,加强肠道的免疫防御功能,从而稳定肠道免疫,为治疗肠道免疫疾病提供新的思路和方法。

4 肠道菌群与肠黏膜化学屏障

4.1 肠黏膜化学屏障的组成

肠黏膜化学屏障由胃肠道分泌的胃酸、胆汁、各种消化酶、溶菌酶、黏多糖、糖蛋白和糖脂等化学物质构成^[34]。胃酸能杀灭进入胃肠道的细菌,抑制细菌在胃肠道上皮的黏附和定植;溶菌酶能破坏细菌的细胞壁,使细菌裂解;黏液中含有的补体成

分可增加溶菌酶及免疫球蛋白的抗菌作用;肠道分泌的大量消化液可稀释毒素,冲洗清洁肠腔,使潜在的条件致病菌难以黏附到肠上皮上。肠上皮细胞分泌的黏液(黏蛋白)、抗菌肽和溶菌酶等先天性免疫分子是肠道先天性免疫系统的重要组成部分。

4.2 肠道菌群对肠黏膜化学屏障的影响

肠道对营养素的消化吸收以及抗病能力部分依赖于寄居其中的菌群结构。消化道正常菌群种类多、数量大,能产生多种酶类(消化酶和非消化酶),协助机体对营养素的消化吸收。此过程中可产生许多不同的化学成分(有益和有害成分)。黄怡等^[35]通过检测盲肠内容物中主要菌群的数量、各肠段 pH 值和结肠内容物乳酸含量、空肠黏膜化学屏障相关基因的表达量来研究新生仔猪口服尿肠球菌对其肠道菌群组成及化学屏障的影响,发现尿肠球菌能显著下调乳猪空肠黏膜溶菌酶基因 LYZ 的表达,使仔猪肠道中的病原菌数量减少,使得宿主对溶菌酶的需要量降低。由此可知肠道菌群和肠黏膜化学屏障的关系密切。

4.3 中药通过调节肠道菌群改善肠黏膜化学屏障功能

四君子汤能维持正常的肠道运动和消化吸收功能,增加术后患者肠道适应性改变,改善营养状况。其主要作用机制可能是进入肠腔后刺激胃酸及胃蛋白酶分泌,保护肠黏膜的化学屏障,并能刺激肠黏膜的相关细胞分泌激素参与肠道的适应性变化。研究发现早期运用四君子汤对改善术后创伤患者的营养状况和免疫功能有很好的辅助作用。

5 展望

近年来,DNA 测序、代谢组学、蛋白质组学和计算工具的快速发展大大增加了微生物组的了解及其与疾病之间的联系。分子生物学方法应用于微生物多样性的研究越来越受到关注^[36]。生物技术的发展为分析环境中微生物的多样性提供了新的思路与方法,使微生物多样性的研究更加多元化。高通量测序技术是目前应用最普遍的新一代测序技术,其主要特点是通量高、速度快、准确度高,能在很短的时间内产生大量的数据。高通量测序技术在分析微生物的群落结构时有着独特的优势,关键在于产生测序覆盖深度非常高的 16 S rRNA 的测序数据,通过 BLAST 比对或者是将 16 S rRNA 序列聚类成操作分类逻辑单元(OTU),根据 OTU 的数目和序列数分析得出微生物多样性和物种的丰度,并

估计微生物群落的物种构成。

肠道菌群的平衡状况与肠黏膜屏障有着密切的关系,通过调节肠道菌群失衡的状态,增加益生菌,抑制致病菌,纠正已经失衡的肠道菌群,实现新的平衡并达到保护肠黏膜屏障的作用,进而在中药调节肠道菌群结构的基础上发现改善肠黏膜屏障的物质基础,亦或通过肠道菌群影响中药在体内的吸收、代谢、转化等,增强中药的疗效。

参考文献

- [1] Saitoh Y, Suzuki H, Tani K, *et al.* Tight junctions. Structural insight into tight junction disassembly by *Clostridium perfringens* enterotoxin [J]. *Science*, 2015, 347(6223): 775-778.
- [2] Matter K, Balda M S. Snap shot: Epithelial tight junctions [J]. *Cell*, 2014, 157(4): 992.
- [3] Ulluwishewa D, Anderson R C, McNabb W C, *et al.* Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components [J]. *J Nutr*, 2011, 141(5): 769-776.
- [4] Visser J, Rozing J, Sapone A, *et al.* Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: Celiac disease and type 1 diabetes paradigms [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1165: 195-205.
- [5] 马明剑, 吴 健. 肠道菌群失衡与非酒精性脂肪性肝病之间的关系 [J]. 中华肝病杂志, 2017, 25(10): 789-793.
- [6] 李 燕, 吴 浩, 邓一芸, 等. 重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障及肠道菌群的变化 [J]. 生物医学工程学杂志, 2015, 32(2): 412-417.
- [7] Bergmann K R, Liu S X, Tian R, *et al.* Bifidobacteria stabilize claudins at tight junctions and prevent intestinal barrier dysfunction in mouse necrotizing enterocolitis [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(5): 1595-1606.
- [8] 邱邦东, 臧 月, 王 生, 等. 鳖甲煎丸改善肠道菌群失调治疗大鼠非酒精性脂肪肝的机制探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(4): 145-151.
- [9] 雷金艳, 贾建伟, 李秋伟, 等. 鲜生地对肝损伤大鼠肠道生物屏障及机械屏障功能的影响 [J]. 山东医药, 2012, 52(45): 28-30.
- [10] Sun H, Ni X, Song X, *et al.* Fermented Yupingfeng polysaccharides enhance immunity by improving the foregut microflora and intestinal barrier in weaning rex rabbits [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2016, 100(18): 8105-8120.
- [11] Diehl G E, Longman R S, Zhang J X, *et al.* Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX(3)CR1(hi) cells [J]. *Nature*, 2013, 494(7435): 116-120.
- [12] Huang X Z, Zhu L B, Li Z R, *et al.* Bacterial colonization and intestinal mucosal barrier development [J]. *World J Clin Pediatr*, 2014, 2(4): 46-53.
- [13] Zhu W, Winter M G, Byndloss M X, *et al.* Precision editing of the gut microbiota ameliorates colitis [J]. *Nature*, 2018, 553(7687): 208-211.
- [14] Hebbandi N R, Ronchi F, Wang J, *et al.* A gut microbial mimic that hijacks diabetogenic autoreactivity to suppress colitis [J]. *Cell*, 2017, 171(3): 655-667.
- [15] Lee M, Krishnamurthy J, Susi A, *et al.* Association of autism spectrum disorders and inflammatory bowel disease [J]. *J Autism Dev Disord*, 2018, 48(5): 1523-1529.
- [16] 刘思颖, 邝枣园, 张 韧, 等. 黄芩苷对代谢性炎症及肠道菌群的调节作用探讨 [J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(3): 372-376.
- [17] Schwiertz A, Jacobi M, Frick J S, *et al.* Microbiota in pediatric inflammatory bowel disease [J]. *J Pediatr*, 2010, 7(15): 67-74.
- [18] 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.
- [19] 曾宏亮, 肖 满, 陈 波, 等. 复方苍术方调节肠道菌群及肠保护作用研究 [J]. 现代食品科技, 2018(1): 1-6.
- [20] Macpherson A J, Gatto D, Sainsbury E, *et al.* A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria [J]. *Science*, 2000, 288(5474): 2222-2226.
- [21] Kucharzik T, Lugering N, Rautenberg K, *et al.* Role of M cells in intestinal barrier function [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 915: 171-183.
- [22] Bunker J J, Erickson S A, Flynn T M, *et al.* Natural polyreactive IgA antibodies coat the intestinal microbiota [J]. *Science*, 2017, doi: 10.1126/science.aan6619.
- [23] Wells J M, Brummer R J, Derrien M, *et al.* Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 312(3): G171-G193.
- [24] Umesaki Y, Setoyama H. Structure of the intestinal flora responsible for development of the gut immune system in a rodent model [J]. *Microbes Infect*, 2000, 2(11): 1343-1351.
- [25] Ivanov I, Honda K. Intestinal commensal microbes as immune modulators [J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 12(4): 496-508.
- [26] Rimoldi M, Rescigno M. Uptake and presentation of orally administered antigens [J]. *Vaccine*, 2005, 23(15): 1793-1796.

- [27] 高 倩, 王友明, 吴旧生. 肠道菌群变化对实验小鼠肠黏膜免疫的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2012, 20(5): 45-49.
- [28] Cervantes-Barragan L, Chai J N, Tianero M D, *et al.* Lactobacillus reuteri induces gut intraepithelial CD4(+)CD8alpha(+) T cells [J]. *Science*, 2017, 357(6353): 806-810.
- [29] Garrett W S, Lord G M, Punit S, *et al.* Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system [J]. *Cell*, 2007, 131(1): 33-45.
- [30] 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.
- [31] Wu H J, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity [J]. *Gut Microbes*, 2012, 3(1): 4-14.
- [32] 吴 秀, 周 联, 罗 霞, 等. 四君子汤多糖对脾虚小鼠肠道菌群及免疫功能的影响 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 12-14.
- [33] Yao P, Cui M, Li Y, *et al.* Effects of rhubarb on intestinal flora and toll-like receptors of intestinal mucosa in rats with severe acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2015, 44(5): 799-804.
- [34] Koppel N, Maini R V, Balskus E P. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota [J]. *Science*, 2017, 356(6344): 1246-1257.
- [35] 黄 怡, 黄 琴, 崔志文, 等. 新生仔猪口服屎肠球菌对其肠道菌群组成及化学屏障的影响 [J]. 中国兽医学报, 2012, 32(7): 1007-1010.
- [36] Gilbert J A, Quinn R A, Debelius J, *et al.* Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 94-103.