

中药调节肠道菌群改善人体健康的研究进展

王雨珊, 李万丛, 游 颖, 范静静, 刘梦杨, 胡书蒙, 王玉华*

吉林农业大学食品科学与工程学院, 吉林 长春 130118

摘 要: 肠道菌群与人体健康存在密切的关系, 一些疾病的发生发展往往伴随着肠道菌群的变化, 因此调节肠道菌群, 使其正常化成为缓解疾病的一种机制。中药在我国发展历史悠久, 具有治疗疾病和维持身体健康的双重功效。目前已有研究证明, 中药在治疗某些疾病的同时也调整了肠道菌群结构, 可能是其发挥治疗作用的机制之一。对肠道菌群与人体健康的关系及近年来中药通过调节肠道菌群治疗疾病的研究进展进行综述, 为中药治疗疾病提供新的理论依据。

关键词: 肠道菌群; 中药; 人体健康; 菌群失调; 代谢疾病

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)09-2203-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.09.033

Research progress on Chinese materia medica improving human health by regulating intestinal flora

WANG Yu-shan, LI Wan-cong, YOU Ying, FAN Jing-jing, LIU Meng-yang, HU Shu-meng, WANG Yu-hua

College of Food Science and Engineering, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China

Abstract: More and more researches have shown that gut microbiota and human health are closely related, the development of some diseases are often accompanied by changes in gut normal microbiota. Hence, adjusting gut microbiota to make them normalization will become the mechanism to alleviate the certain disease. The development of Chinese materia medica (CMM) in China has a long history, with the dual effects of treating disease and maintaining good health. Currently, some studies have shown that CMM can also regulate the structure of gut microbiota during the treatment of certain disease, that made gut microbiota be the other mechanism of treating some disease by CMM in addition to gastrointestinal absorption. This review summarizes the relationship between gut microbiota and human health as well as the study of CMM via regulating gut microbiota to ameliorate some diseases in recent years, and provides a new theoretical basis of CMM treatment.

Key words: intestinal flora; Chinese materia medica; human health; dysbacteriosis; metabolic disease

肠道菌群是寄居于宿主且与宿主互利共生的微生物群体, 受到饮食、环境和疾病等多种因素的影响。肠道菌群的改变可以作为某一特定疾病发生的标志, 相关领域的研究已成为热点。中药发源于我国, 在各种疾病的治疗中均有应用, 其在缓解疾病的同时还能够使患者肠道菌群趋于正常。此外, 肠道菌群编码的消化酶数量远远高于宿主细胞, 能在宿主肠道中进一步水解未被消化的中药, 使中药的生物活性物质得到更好的吸收。本文对肠道菌群与人体健康的关系以及近年来中药通过调节肠道菌群治疗某些疾病的研究进展进行综述, 为中药治疗疾病提供新的理论依据。

1 肠道菌群与人体健康

2013 年, 肠道菌群与人体健康被列入 *Science* 总结的十大科学进展^[1]。越来越多的研究表明肠道菌群的变化与人体各种疾病存在联系。肠道菌群可以诱导固有免疫和适应性免疫, 这 2 种免疫共同作用保护机体, 维持肠道动态平衡^[2]; 可以通过促进药效及降低毒性来缓解人体对化疗药物的不良反应^[3]; 可以通过产生影响宿主生理健康的代谢物, 如氧化三甲胺和硫酸吡啶酚等生物活性物质, 影响心血管疾病的发生发展^[4]。肠道中一些特定微生物对身体健康或疾病的影响机制见表 1。

收稿日期: 2017-11-11

基金项目: “948” 计划项目 (2015-Z56)

作者简介: 王雨珊 (1992—), 女, 硕士研究生, 研究方向为长白山野生植物资源开发利用。E-mail: 503522152@qq.com

*通信作者 王玉华 (1972—), 女, 教授, 博士, 研究方向为食品生物制造及功能性食品。E-mail: yuhua-ww@163.com

表 1 肠道菌群影响身体健康或疾病的机制

Table 1 Mechanism of intestinal microbiota on body health or disease

肠道微生物	影响身体健康或疾病的机制
Akk 菌 (<i>Akkermansia</i> 或 <i>Akkermansia muciniphila</i>)	定殖于肠道黏液层, 通过降解黏蛋白产生短链脂肪酸, 为肠道上皮细胞提供养分 ^[5] ; <i>Akkermansia</i> 除了利用黏蛋白作为营养源外, 其丰度与肠黏膜的厚度及肠道屏障完整性呈正相关 ^[6] ; 能够增加黏液层的厚度, 使肠道渗透性降低, 最终减少肠来源的脂多糖 (LPS) 进入血循环 ^[7]
双歧杆菌 <i>Bifidobacterium</i> 和乳杆菌 <i>Lactobacillus</i>	①屏障作用: 益生菌定殖于肠道黏膜表面及上皮细胞间, 占据定殖位点, 阻止病原菌入侵; ②分泌抗菌物质: 双歧杆菌和乳杆菌通过发酵糖类产生乳酸和醋酸, 使肠道 pH 值降低, 不利于致病菌的黏附与定殖; ③与病原菌争夺营养物质, 起到抑菌作用 ^[8]
革兰阴性菌 (变形菌门等)	LPS 是肠道革兰阴性细菌的致病成分, 存在于其细胞壁中, LPS 能够激发固有免疫, 在某些病例条件下 (酒精性肝损伤), 肠道屏障功能失效, LPS 通过门静脉到达肝脏, 被肝脏巨噬细胞识别后产生一系列的炎症反应
硫酸盐还原菌 (δ 变形菌纲 <i>Deltaproteobacteria</i> 等)	硫酸盐还原菌的呼吸作用能够产生副产物硫化氢; 硫化氢通过诱导氯化物分泌, 抑制平滑肌收缩和调节伤害性感受, 对肠道生理机能起到重要作用; 此外, 高浓度的硫化氢有潜在毒性 ^[9]
短链脂肪酸生产菌 (<i>Blautia</i> 、 <i>Allobaculum</i> 、 <i>Eubacterium rectale</i> 、 <i>Coprococcus</i> sp.、 <i>Roseburia</i> sp. 和 <i>Butyricimonas</i> 等)	降低肠道 pH 值; 胃肠道上皮细胞提供营养支持 ^[10] ; 舒缓炎症 ^[11] ; 抗癌
<i>Methanobrevibacter</i>	产生甲烷, 并在炎症中发挥作用
<i>Alcaligenes</i>	很多病理学条件可升高肠道 pH 值, 而 pH 值的改变会影响肠道细菌的竞争优势, <i>Alcaligenes</i> 菌属的生长需要碱性条件, 故其丰度可作为肠道微环境改变的指标
荧光假单胞菌 <i>Pseudomonas fluorescens</i>	产生抗生素类物质, 抑制病原菌生长
丁酸梭菌 <i>Clostridium butyricum</i>	产生淀粉酶, 促进益生菌生长

很多疾病的发生发展都伴随着肠道菌群的变化。非酒精性脂肪肝病患者肠道中拟杆菌属 *Bacteroides*^[12] 及瘤胃菌科 (*Ruminococcaceae*) 菌群^[13] 数量减小。肥胖和 2 型糖尿病患者肠道中拟杆菌和 β 变形菌 *Betaproteobacteria* 相对丰度增加, 而厚壁菌门 (*Firmicutes*) 和梭状芽胞杆菌 *Clostridia* 菌群丰度降低, 同时丁酸盐生产菌丰度减少而病原菌丰度增加^[14]。慢性酒精摄入使小鼠肠道中变形菌门 (*Proteobacteria*) 和放线菌门 (*Actinobacteria*) 菌群数量增加, 厚壁菌门和拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 菌群数量减少, 经治疗后, 肠道菌群结构趋于正常, 小鼠肝损伤情况得到缓解。故可通过调节肠道菌群结构缓解某些疾病。

2 中药通过调节肠道菌群改善人体健康

中药通过防御和治疗双重作用对人类的生存与繁衍做出重要贡献^[15]。虽然人类服用中药的历史悠久, 但目前的研究还不能解释其维持人体健康的机

制, 只能停留在“阴阳平衡”的传统理论上, 得不到国际认可, 发展受阻^[16], 因此对中药的研究需要开辟新的方向。

疾病破坏了肠道正常菌群结构, 而许多中药 (中药单一成分、单味中药或复方) 可以减轻与病理学相关的肠道菌群失调^[15-17]。在体外实验中很多中药提取物表现出对某些病原微生物的抑制作用 (抑制病原微生物附着于肠道上皮、细胞入侵和肠内定殖)。在体内实验中, 通过无菌动物和粪移植的方法证明了中药对于肠道菌群的调节作用^[18-20], 这种作用机制表现为 2 个方面, 即抑制有害细菌和保护有益细菌。

2.1 缓解菌群失调

Chen 等^[21] 对人参 *Ginseng Radix et Rhizoma*、红参、三七 *Notoginseng Radix et Rhizoma* 和绞股蓝 *Gynostemma pentaphyllum* Makino 对肠道菌群的影响进行研究, 三七和绞股蓝显著提高了肠道中拟杆

菌门菌群（有益菌）丰度，同时绞股蓝可显著降低肠道中厚壁菌门菌群（和肥胖相关）丰度；人参、三七和绞股蓝都使乳杆菌数量增多，三七和红参则显著提高了双歧杆菌水平，生产丁酸盐的梭状芽胞杆菌在红参干预组的数量高于其他 3 种中药干预组。陈涟昊等^[22]研究表明，在桑叶多糖干预下，小鼠肠道菌群生物多样性增加，通过主成分分析得出，桑叶多糖干预组与对照组肠道菌群亲缘关系较近，与肠道菌群失调模型亲缘关系较远，说明桑叶多糖具有调整肠道菌群的作用。以头孢拉啶诱导的肠道菌群失调小鼠作为模型，其肠道菌群与对照组相比有显著差异（益生菌数量减少，致病菌数量增加），而在砂仁 *Amomi Fructus* 干预后肠道菌群趋于稳定^[23]。研究表明很多病理学条件可以升高结肠 pH 值，如酒精的摄入造成肠道中产碱杆菌属 *Alcaligenes* 菌群显著增加，使肠道中 pH 值升高，从而改变很多细菌的竞争优势^[24]。中药中的有机酸可以降低肠道 pH 值，更适于益生菌的定殖^[25]，促进肠道稳态。Voravuthikunchai 等^[26]将链霉素抵抗型大肠杆菌（STEC）O157:H7 给予链霉素预处理的小鼠，采用不同剂量的鞣花鞣质进行干预，结果表明 4 mg/mL 的鞣花鞣质干预 2 d 后，STEC 量显著降低，在干预的 5~10 d 中未检测到 STEC 活菌。组织病理学和超微结构检测结果表明感染 STEC 的小鼠肾脏系膜细胞和小球膜基质显著增加，而 4 mg/mL 鞣花鞣质干预组没有出现这种现象。这些研究结果表明，中药及其功能性成分具有缓解肠道菌群失调的功效。

2.2 改善肠炎

Triantafillidis 等^[27]总结了绿茶、三七等 55 种中药对肠炎的作用，发现改变肠道菌群组成就是其改善肠炎的机制之一。溃疡性结肠炎急性发作期的患者，大肠杆菌、肠球菌及梭菌数量增加，乳杆菌和双歧杆菌等益生菌数量降低^[28]。溃疡性结肠炎大鼠在黄芪多糖或香菇多糖的干预下，益生菌数显著增加，肠球菌和肠杆菌数量下降，细菌易位得到了改善。其中，香菇多糖提高了肠道内容物中短链脂肪酸乙酸、丙酸和丁酸的量，而黄芪多糖只提高了肠内容物中乙酸的含量^[29]。Guo 等^[30]研究了红参和薏苡仁 *Semen Coicis* 对肠道菌群结构及溃疡性结肠炎的影响，结果表明，红参在促进乳杆菌生长的同时抑制了大肠杆菌的生长，薏苡仁可显著增加肠道中乳杆菌和大肠杆菌的量，缓解溃疡性结肠炎。

2.3 改善代谢性疾病

黄连 *Coptidis Rhizoma* 的主要成分包括黄连素、黄连碱、黄藤素和表小檗碱等，He 等^[31]研究了黄连缓解高血脂的同时小鼠肠道菌群的变化情况，黄连降低了小鼠血脂参数 [总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白（LDL）]、总胆汁酸和脂多糖，缓解肝脏脂肪沉积，减小了小鼠附睾脂肪的体积，同时黄连显著增加了粪产碱菌、*Sporobacter termitidis* 和 *Akkermansia muciniphila* 丰度，抑制了大肠杆菌、脱硫弧菌 *C21-C20* 和 *Parabacteroides distasonis* 的生长，表明肠道菌群的变化是黄连调血脂的机制之一。Zhang 等^[32]对黄连素干预的高脂饮食小鼠的肠道菌群进行研究，黄连素可以显著增加肠道中布氏菌属 *Brucella*、拟杆菌属、丁酸菌属 *Clostridium butyricum* 和幽门菌 *Helicobacter* 这 4 种短链脂肪酸（SCFAs）生产菌属菌群的丰度，保护肠道屏障功能。金银花 *Lonicerae Japonicae Flos* 和发酵金银花可以恢复由高脂饮食和 LPS 刺激下显著降低的 *Akkermansia muciniphila*、拟杆菌门和厚壁菌门菌群丰度^[33]。葛根芩连汤常用于缓解 2 型糖尿病，Xu 等^[20]研究表明，肠道菌群的变化与葛根芩连汤的剂量相关，47 种在葛根芩连汤干预下丰度较高的微生物，其中 17 种与空腹血糖呈负相关。实时定量 PCR 结果表明，葛根芩连汤显著增加了柔嫩梭菌 *Clostridium leptum* 数量，柔嫩梭菌的含量与空腹血糖、糖化血红蛋白和 2 h 餐后血糖水平呈负相关，与 β 细胞功能呈正相关。章常华等^[34]研究表明葛根芩连汤剂量达到 40.00 g/kg 时，可降低糖尿病小鼠肠道中 *Lactobacillus johnsonii* 和 *Stomatobaculum longum* 数量，从而推测葛根芩连汤的抗糖尿病作用机制与调整肠道菌群结构相关。灵芝是一种公认的抗糖尿病传统草药，灵芝水提物（WEGL）可降低高脂饮食小鼠体质量、炎症和胰岛素抵抗，同时 WEGL 还可以通过降低 *Firmicutes* 与 *Bacteroidetes* 比例和降低与内毒素相关的变形菌门菌群水平调节由高脂饮食引起的肠道菌群失调^[19]。Yin 等^[35]研究了中药复方（由栀子 *Gardeniae Fructus*、田基黄 *hypericum japonicum* Thunb.、虎杖 *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix*、茵陈 *Artemisiae Scopariae Herba* 和姜黄 *Curcumae Longae Rhizoma* 组成）治疗非酒精性脂肪肝炎过程中肠道菌群结构的变化，研究发现，非酒精性肝损伤模型组大鼠肠道中大肠杆菌与志贺氏菌比例显著增加，而在中药

治疗后恢复到正常水平, 与高脂饮食组相比草药干预组大鼠中短链脂肪酸生产菌的丰度较高。同时, 草药配方干预组大鼠体质量显著下降, 肝脏脂肪变性也有所改善。

2.4 缓解其他疾病

以党参 *Codonopsis Radix*、白术 *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*、茯苓 *Poria*、甘草 *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* 和大黄 *Rhei Radix et Rhizoma* 为主要成分的党参合剂, 可加速多器官功能障碍综合征大鼠肠道菌群恢复正常, 具体表现为双歧杆菌、乳杆菌、肠杆菌和肠球菌数量恢复正常, 细菌易位得到改善, 且作用优于对照药丽珠肠乐^[36]。贺璐等^[37]用番泻叶水煎剂诱导小鼠建立脾虚便秘模型, 分析四磨汤对模型组小鼠肠道菌群的影响。结果表明, 四磨汤促进肠道菌群对能量、氨基酸及核苷酸的代谢及功能基因跨膜运输起到积极作用, 从而缓解了小鼠脾虚便秘的症状。小鼠 ig 红枣膳食纤维 14 d 后, 其粪便中双歧杆菌和乳杆菌数量增加, 产气荚膜梭菌等有害菌减少。推测红枣纤维在结肠部位被益生菌酵解利用, 酵解产物降低肠道 pH 值, 从而抑制了有害菌的生长^[38]。过江藤属植物 *Lippia integrifolia* Hieron 水提物通过抑制幽门螺杆菌的附着、抗炎和抗氧化起到保护胃肠道的作用^[39]。Kong 等^[40]研究了恢复肺汤(黄芪、肉桂、苏子、辛夷花、干姜、山茱萸和五味子等)对大鼠哮喘治疗过程中肠道菌群的变化, 结果表明哮喘模型大鼠的肺功能在恢复肺汤治疗后有所改善, 且大鼠肠道中乳杆菌和双歧杆菌的数量提高。

3 中药调节肠道菌群的作用机制

中药中的碳水化合物及配糖成分(菊粉、果糖寡聚体、低聚半乳糖和多糖等)能够选择性地促进肠道中益生菌的生长^[41], 因为很多益生菌如乳杆菌和拟杆菌对多糖的消化能力显著高于大肠杆菌等致病菌^[42]。此外, 中药中富含不溶性膳食纤维, 使肠道蠕动加速, 促进排便, 在排泄过程中, 肠道内有害菌及其不良代谢产物被排出, 从而改善肠道菌群失调^[38]。同时中药中的有机酸成分使肠道处于酸性环境, 降低肠道 pH 值, 为肠道益生菌提供了适宜生长的环境。人参皂苷能够提高肠道中 *Pseudomonas fluorescens* 和 *Clostridium butyricum* 的数量, 其中 *Pseudomonas fluorescens* 能产生抗生素, 抑制病原菌生长, *Clostridium butyricum* 产生的淀粉酶对益生菌的生长有促进作用^[43]。大黄素(醌类化

合物)^[44]通过抑制线粒体呼吸链电子传递对病原菌发挥抑菌作用。苦丁茶提取物能够通过抑制三羧酸循环中氧化还原酶-苹果酸脱氢酶活性抑制金黄色葡萄球菌和大肠杆菌生长^[45]。此外, 很多具有抗菌作用的中药能够通过破坏细菌细胞壁合成、蛋白质合成及遗传物质合成来抑制致病菌^[46]。致病菌以革兰阴性细菌为主, 其细胞壁成分 LPS 能够引发炎症。硫酸盐还原菌为革兰氏阴性菌, 在其呼吸过程中会产生副产物硫化氢, 高浓度的硫化氢具有潜在毒性而引发肠炎^[47]。益生菌具有改善肠道菌群结构和抑制病原菌生长繁殖的作用, 其定植于消化道黏膜表面形成生物屏障, 抵挡病原菌入侵。乳酸菌和双歧杆菌的代谢产物醋酸和乳酸通过营造肠道酸性环境阻止病原菌黏附和定殖^[11]。中药对肠道菌群的抑制作用和促进作用总是同时发生, 以维持肠道菌群稳态。此外, 中药成分和肠道微生物都具有很高的多样性, 赋予了不同中药调整肠道菌群的不同机制(表 2)。

4 展望

中药在我国的发展历史悠久, 既能治疗各种疾病也能维持身体健康的状态, 与其他种药物相比具有成分天然、副作用小的优势。本文阐述了中药通过调整肠道菌群对一些疾病的缓解作用, 说明调整肠道菌群是中药治疗各种疾病的一种机制。然而, 中药种类很多、成分复杂, 绝大多数研究都采用一种中药或多种中药组合直接对疾病进行干预, 较少阐明中药中某一成分的作用。中药有效成分改善肠道菌群结构的作用需要进一步的研究和阐明。此外, 肠道菌群中的某些特定微生物具有独特的功能, 有的能够预测肠道微环境, 如 *Alcaligenes* 数量增多, 可能预示着肠道 pH 值提高, Akk 菌丰度增加则说明黏液层厚度提高, 肠道通透性降低; 有的能够预测某些疾病, 如在肥胖个体中厚壁菌门丰度显著高于正常。因此, 中药对这些特定菌群的作用可以间接说明其对疾病的治疗作用。近些年, 肠道菌群对中药的代谢也被广泛的研究, 人体缺乏水解多糖的酶且大多数中药经过水提或醇提后有较大的极性, 不利于人体吸收, 而肠道菌群编码了上千种碳水化合物活性酶, 可以通过大量的催化反应使中药更易被人体吸收。研究中药与肠道菌群的相互作用可能为其治疗提供新的途径。

随着科技的不断进步, 生物多样性分析、宏基因组学分析及代谢组分析在研究肠道菌群变化方面得到了广泛的应用。其中, 生物多样性分析和宏基

表 2 中药调节肠道菌群改善疾病

Table 2 Chinese materia medica improve human health by regulating intestinal microbiota

中药或有效成分	疾病模型	肠道菌群变化	影响肠道菌群机制	疾病改善状况
黄连素 ^[31]	高脂 C57BL/6 小鼠	<i>Sporobacter termitidis</i> ↑, 粪产碱菌 ↑, <i>Akkermansia muciniphila</i> ↑, 大肠杆菌 ↓, 脱硫弧菌 ↓, <i>Parabacteroides</i> ↓	促进有益菌生长, 抑制有害菌生长	体质量、血清总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、总胆汁酸和 LPS 降低
黄连素 ^[35]	高脂 Wistar 大鼠	<i>Blautia</i> ↑, <i>Allobaculum</i> ↑	增加短链脂肪酸生产菌的丰度	抑制肥胖和胰岛素抵抗
大黄素(醌类) ^[48]	慢性肾炎 SD 大鼠	产气荚膜梭菌 ↓	抑制有害菌线粒体, 影响呼吸链电子传递	尿毒素水平降低, 肾功能改善
薏苡仁 ^[30]	溃疡性结肠炎 Wistar 大鼠	乳酸菌 ↑, 大肠杆菌 ↑	促进有益菌生长	加速缓解溃疡性结肠炎的症状
红参 ^[30]	溃疡性结肠炎 Wistar 大鼠	乳酸菌 ↑, 大肠杆菌 ↓	促进有益菌生长, 抑制有害菌生长	显著减少结肠黏膜和黏膜下层的炎症细胞个数, 缓解结肠肿胀
葛根芩连汤 ^[34]	2 型糖尿病 KK-Ay 小鼠	柔嫩梭菌 ↑, <i>Lactobacillus johnsonii</i> strain ↑, <i>Stomatobaculum longum</i> strain ↑	促进有益菌生长	降低空腹血糖、糖化血红蛋白和 2 h 餐后血糖水平
灵芝 ^[19]	肥胖 C57BL/6 小鼠	厚壁菌门/拟杆菌门 ↓, 变形菌门 ↓	调节肠道菌群, 抑制有害菌生长	降低高脂饮食小鼠体质量、炎症和胰岛素抵抗
金银花 ^[33]	肥胖和内毒素血症 SD 大鼠	<i>Akkermansia muciniphila</i> ↑, 拟杆菌门 ↑, 厚壁菌门 ↑	调节肠道菌群, 促进有益菌生长	体质量及脂肪组织质量减轻, 肝脏脂肪堆积改善; 血清中 LPS 水平降低
黄芪多糖 ^[49]	溃疡性结肠炎 Wistar 大鼠	双歧杆菌 ↑, 乳杆菌 ↑, 肠球菌 ↓, 肠杆菌 ↓	促进有益菌生长, 抑制有害菌生长	肠道微生物易位得到改善
红枣膳食纤维 ^[38]	功能型便秘 KM 小鼠	产气荚膜梭菌 ↓, 肠杆菌 ↓, 肠球菌 ↓, 双歧杆菌 ↑, 乳杆菌 ↑	膳食纤维被乳杆菌和双歧杆菌酵解利用产生短链脂肪酸, 抑制有害菌生长; 促进肠蠕动及有害菌的排出	提高小肠推进率, 缩短排便时间, 增加排便量
人参皂苷 ^[43]	健康 BALB/c 小鼠	荧光假单胞菌 ↑, 丁酸梭菌 ↑	促进有益菌生长, 抑制病原菌生长	调节小鼠的肠道菌群
绞股蓝(三萜皂苷) ^[12]	肠炎 ApcMin/+ δ 小鼠	变形菌纲 ↓	降低硫化氢生产菌的数量	提高有益菌数量, 调节肠道微环境

因组学分析技术突破了传统培养技术只能培养出自然界不到 1%微生物的限制^[50], 分析肠道微环境受到干扰后, 肠道微生物在门、纲、目、科、属和种水平上的变化, 预测某些疾病与肠道特定种属微生物的联系, 为特定疾病的治疗提供新途径。Dubinkina 等^[51]用宏基因组学分析技术对酒精依赖性患者的肠道菌群组成进行分析, 结果表明, 酒精依赖与丁酸盐生产菌的数量呈负相关; 酒精依赖型肝硬化患者肠道中拟杆菌目中的微生物丰富; 肠道

中口腔微生物的增加是肝硬化的标志。此外, 运用宏基因组学分析方法还能获得肠道微生物遗传、代谢和生理方面信息及疾病状态下微生物变化规律及其响应机制^[52]。代谢组学分析通过研究低分子内源性代谢物的代谢途径来反映微生物基础代谢状态。Cason 等^[53]对 100 名动脉粥样硬化晚期患者血浆中肠道菌群代谢产物进行分析, 结果表明, 动脉粥样硬化的严重程度与肠道菌群代谢产物吲哚、色氨酸、吲哚-3-丙酸和吲哚-3-醛的浓度呈负相关。此技术可

用于研究中药治疗疾病过程中肠道微生物代谢产物的变化,从中探究干预物在肠道菌群作用下的代谢途径及干预物对肠道菌群自身代谢的影响,为与肠道菌群紊乱相关的疾病提供新思路^[54]。利用这些新的技术手段,将中药的治疗作用与肠道菌群数量上的变化、功能上的变化及代谢产物的差异联系起来,能够更准确地阐述中药通过调整肠道菌群缓解某些疾病的机制。

参考文献

- [1] 郭慧玲,邵玉宇,孟和毕力格,等. 肠道菌群与疾病关系的研究进展 [J]. 微生物学通报, 2015, 42(2): 400-410.
- [2] Neish A S. Microbes in gastrointestinal health and disease [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(1): 65-80.
- [3] Alexander J L, Wilson I D, Teare J, *et al.* Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(6): 356-365.
- [4] Ahmadmehrabi S, Tang W. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases [J]. *Circulation*, 2017, 32(6): 761-766.
- [5] Mouzaki M, Comelli E M, Arendt B M, *et al.* Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2013, doi: 10.1002/hep.26319.
- [6] Maitreyi R, Ifikhar A, Patrick M. G, *et al.* Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(7): 868-875.
- [7] Qin J J, Li Y R, Cai Z M, *et al.* A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2012, doi: 10.1038/nature11450.
- [8] 冯泽猛,包显颖,印遇龙. 胃肠道黏液层中 *Akkermansia muciniphila* 的定殖及其与宿主的相互作用 [J]. 中国农业科学, 2016, 49(8): 1577-1584.
- [9] Zhou K. Strategies to promote abundance of *Akkermansia muciniphila*, an emerging probiotics in the gut, evidence from dietary intervention studies [J]. *J Funct Food*, 2017, doi: org/10.1016/j.jff.2017.03.045.
- [10] Li J, Lin S, Vanhoutte P M, *et al.* *Akkermansia muciniphila* protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in ApoE^{-/-} mice [J]. *Circulation*, 2016, 133(24): 2434-2446.
- [11] 宋宏新,赵晓红. 食品免疫学 [M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2014.
- [12] Lei C, Brar M S, Leung F C C, *et al.* Triterpenoid herbal saponins enhance beneficial bacteria, decrease sulfate-reducing bacteria, modulate inflammatory intestinal microenvironment and exert cancer preventive effects in ApcMin/+mice [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 31226-31242.
- [13] 何梅,洪洁,杨月欣,等. 抗性淀粉对大鼠肠道菌群的影响 [J]. 卫生研究, 2005, 34(1): 85-87.
- [14] Sushrut J, Roopali G, Cox L M, *et al.* Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis [J]. *Nat Commun*, 2016, doi: 10.1038/ncomms12015.
- [15] Qiu J. Traditional medicine-A culture in the balance [J]. *Nature*, 2007, 448(7150): 126-128.
- [16] 刘骏,孙经梦,王辉. 肠道菌群与疾病发生及中草药调节和治疗作用的研究概述 [J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(7): 855-857.
- [17] 郑礼胜,邵文,兰新新,等. 基于肠道菌群新靶点的中药防治糖尿病研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(8): 1173-1181.
- [18] Kato M, Ishige A, Anjiki N, *et al.* Effect of herbal medicine *Juzentaihoto* on hepatic and intestinal heat shock gene expression requires intestinal microflora in mouse [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(16): 2289-2297.
- [19] 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.
- [20] 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 J*, 2015, 9(3): 552-562.
- [21] Chen L, Tai W C S, Hsiao W L W, *et al.* Dietary saponins from four popular herbal tea exert prebiotic-like effects on gut microbiota in C57BL/6 mice [J]. *J Funct Foods*, 2015, doi: 10.1016/j.jff.2015.06.050.
- [22] 陈涟昊,张霞,孙世芳,等. 桑叶多糖调节小鼠肠道菌群失调的研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(6): 633-636.
- [23] 闫瑶,金美兰,周磊,等. 砂仁对抗生素所致肠道菌群失调小鼠调节作用的探讨 [J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(9): 1040-1043.
- [24] Bullotterson L, Feng W, Kirpich I, *et al.* Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG treatment [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53028.
- [25] 史同瑞,刘宇,王爽,等. 肠道菌群与中草药有效成分代谢 [J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(4): 479-482.
- [26] Voravuthikunchai S P, Suwalak S, Mitranan W. Ellagitannin from *Quercus infectoria* eradicates intestinal colonization and prevents renal injuries in mice infected with *Escherichia coli* O157:H7 [J]. *J Med Microbiol*, 2012, 61(10): 1366-1372.
- [27] Triantafyllidis J K., Triantafyllidi A, Vagianos C, *et al.*

- Favorable results from the use of herbal and plant products in inflammatory bowel disease: Evidence from experimental animal studies [J]. *Ann Hepatol*, 2016, doi: 10.20524/aog.2016.0059.
- [28] 占煜, 唐学贵. 中医药治疗溃疡性结肠炎近况 [J]. 河南中医, 2014, 34(7): 1431-1432.
- [29] 韩伟东, 李丽秋, 马淑霞, 等. 香菇多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态失调的调整作用研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2011, 23(5): 423-425.
- [30] Guo M, Ding S, Zhao C, *et al.* Red ginseng and semen coicis can improve the structure of gut microbiota and relieve the symptoms of ulcerative colitis [J]. *Ethnopharmacol*, 2015, doi: 10.1016/j.jep.2014.12.029.
- [31] He K, Hu Y R, Ma H, *et al.* *Rhizoma Coptidis* alkaloids alleviate hyperlipidemia in B6 mice by modulating gut microbiota and bile acid pathways [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(9): 1696-1709.
- [32] Zhang X, Zhao Y F, Xu J, *et al.* Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats [J]. *Sci Rep*, 2015, doi:10.1038/srep14405.
- [33] Wang J H, Bose S, Kim G C, *et al.* *Flos Lonicera* Ameliorates obesity and associated endotoxemia in rats through modulation of gut permeability and intestinal microbiota [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86117.
- [34] 章常华, 马广强, 邓永兵, 等. 葛根芩连汤对 KK-Ay 糖尿病小鼠血浆中 LPS、TNF- α 、IL-6 及肠道菌群的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(8): 1611-1616.
- [35] Yin X C, Peng J H, Zhao L P, *et al.* Structural changes of gut microbiota in a rat non-alcoholic fatty liver disease model treated with a Chinese herbal formula [J]. *Sys Appl Microbiol*, 2013, 36(3): 188-196.
- [36] 王茉莉, 李晓光, 王建杰, 等. 党参合剂对多器官功能障碍综合征菌群失调及免疫功能的调整 [J]. 中国微生态学杂志, 2011, 23(7): 586-588.
- [37] 贺璐, 龙承星, 李丹丹, 等. 四磨汤对脾虚便秘小鼠肠道细菌丰度及功能基因的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(2): 133-137.
- [38] 白冰瑶, 刘新愚, 周茜, 等. 红枣膳食纤维改善小鼠功能性便秘及调节肠道菌群功能 [J]. 食品科学, 2016, 37(23): 254-259.
- [39] Marcial G, Sendker J, Brandt S, *et al.* Gastroprotection as an example: Antiadhesion against *Helicobacter pylori*, anti-inflammatory and antioxidant activities of aqueous extracts from the aerial parts of *Lippia integrifolia* Hieron [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(2): 1125-1133.
- [40] Kong Y H, Shi Q, Han N, *et al.* Structural modulation of gut microbiota in rats with allergic bronchial asthma treated with recuperating lung decoction [J]. *Biomed Environ Sci*, 2016, 29(8): 574-583.
- [41] Xu J, Chen H B, Li S L. Understanding the molecular mechanisms of the interplay between herbal medicines and gut microbiota [J]. *Med Res Rev*, 2017, doi: 10.1002/med.21431.
- [42] 史同瑞, 刘宇, 王爽, 等. 肠道菌群与中草药有效成分代谢 [J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(4): 479-482.
- [43] 申宝忠. 人参皂苷对 BALB/c 小鼠肠道菌群的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2015(6): 1041-1045.
- [44] 黄恩福, 黄柳梅, 阮记明, 等. 肠道菌群与中草药有效成分代谢的相互影响的研究进展 [J]. 中国兽医学报, 2016(9): 1619-1623.
- [45] 杨睿, 王倩, 王海涛, 等. 苦丁茶等 10 味中草药抑菌作用研究 [J]. 安徽农学通报, 2009, 15(6): 34-36.
- [46] Bollenbach T. Antimicrobial interactions: Mechanisms and implications for drug discovery and resistance evolution [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2015, doi: 10.1016/j.mib.2015.05.008.
- [47] Carbonero F, Benefiel A C, Alizadeh-Ghamsari A H, *et al.* Microbial pathways in colonic sulfur metabolism and links with health and disease [J]. *Front Physiol*, 2012, doi: 10.3389/fphys.2012.00448.
- [48] Zeng Y Q, Dai Z, Lu F, *et al.* Emodin in colonic irrigation modulates gut microbiota and reduces uremic toxins in rats with chronic kidney disease [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14): 17468-17478.
- [49] 梁金花, 郑科文, 孙立群. 探讨中药黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群失调的调整作用 [J]. 微量元素与健康研究, 2013, 30(2): 1-3.
- [50] 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.
- [51] Dubinkina V B, Tyakht A V, Odintsova V Y, *et al.* Links of gut microbiota composition with alcohol dependence syndrome and alcoholic liver disease [J]. *Microbiome*, 2017, doi: 10.1186/s40168-017-0359-2.
- [52] 赵晗旭, 高云航, 葛铮, 等. 动物胃肠道微生物宏基因组学研究进展 [J]. 动物医学进展, 2013, 34(11): 106-109.
- [53] Cason C A, Dolan K T, Sharma G, *et al.* Plasma microbiome-modulated indole- and phenyl-derived metabolites associate with advanced atherosclerosis and postoperative outcomes [J]. *J Vasc Surg*, 2017, doi: 10.1016/j.jvs.2017.09.029.
- [54] Lynch S V, Pedersen O. The Human intestinal microbiome in health and disease [J]. *New Engl J Med*, 2016, doi: 10.1056/NEJMr1600266.