

• 综 述 •

基于肠道菌群探讨中药的活性成分及效应物质发现

冯五文¹, 乐世俊², 刘娟¹, 李芸霞¹, 敖慧¹, 彭成^{1*}

1. 成都中医药大学 西南特色中药资源重点实验室, 四川 成都 611137

2. 陕西中医药大学 陕西省中医药管理局中药配伍重点研究室, 陕西 西安 712046

摘要:随着现代慢性复杂性疾病发病率的攀升以及中医药在治疗慢性病方面的优势日益凸显, 中药的国内外地位与日俱增。而中药活性成分、效应物质及相应作用机制的未知性极大限制了中药的临床接受度与国际化进程。发现直接关切中药药效的活性成分及效应物质是中药研究的关键科学问题之一。在回顾目前中药活性成分发现模式的基础上, 跟踪国际研究前沿, 结合中药成分特征, 依据大多数中药通过口服给药的特点, 结合课题组相关研究基础, 探讨基于肠道微生态的中药活性成分与效应物质发现研究模式, 以期中药新药研发及作用机制研究等方面提供新思路, 助力中药现代化与国际化。

关键词: 活性成分; 效应物质; 肠道菌群; 中药; 中医药; 中药新药研发

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)07-1914-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.07.029

Discovery of bioactive compounds and effector substance based on gut microbiota

FENG Wu-wen¹, YUE Shi-jun², LIU Juan¹, LI Yun-xia¹, AO Hui¹, PENG Cheng¹

1. Key Laboratory of Characteristic Chinese Medicinal Resources in Southwest, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Key Laboratory of TCM Compatibility of Shaanxi Administration of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China

Abstract: With the increase of the chronic complex diseases and the growing advantage of traditional Chinese medicine (TCM) in treating chronic complex diseases, Chinese materia medica (CMM) became more and more importance in the world. However, the ambiguity of bioactive compounds, effective materials and their corresponding mechanisms has limited the acceptance of CMM in clinic and the internalization of CMM in the world. As a result, the discovery of bioactive compounds and effective materials that are directly associated with therapeutic effects of CMM is one of the most important scientific question in researching of CMM. Hence, in this article, we briefly reviewed current methods for discovery of bioactive compounds and effective materials. Then, with references related to the international research frontier and the characteristics of CMM ingredients, according to the characteristics of most Chinese medicine through oral administration, combined with the previous research basis of our research group, a research model that is based on gut microbiota was investigated to discover bioactive compounds and effective materials. The aim of this research model is to provide new thoughts on discovery of new drugs, the mechanism study of CMM, etc., and eventually promote the modernization and internalization of CMM.

Key words: bioactive compounds; effector substance; gut microbiota; Chinese materia medica; traditional Chinese medicine; discovery of new CMM

中医药是一个伟大的宝库, 以青蒿素、三氧化二砷为代表的具有显著临床生物活性的中药成分发现不仅挽救了无数生命, 也从侧面反映了中药这个宝库珍贵的挖掘价值。然而, 中医药是非常复杂的系统体系, 可体现在传统理论的模糊性、临床辨

证的灵活性、物质基础的复杂性以及作用机制的网络性上。要科学地挖掘与应用中药, 必须先深入研究中药的作用物质基础及其作用机制。同时, 国务院、国家科技部、国家中医药管理局制定的《“十三五”中医药科技创新专项规划》《中医药发展战略规

收稿日期: 2019-07-21

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81891012); 国家自然科学基金项目 (81630101); 国家自然科学基金项目 (81503272); 国家自然科学基金项目 U19A2010; 国家科技重大专项重大新药创制 (2108ZX09721001-008); 四川省科技厅青年科技创新研究团队 (2017TD0001)

作者简介: 冯五文, 在读博士, 主要从事中药与肠道菌群的相互作用及基于肠道微生态的中药活性成分发现研究。E-mail: fengwuwen1990@gmail.com

*通信作者 彭成, 博士生导师, 教授, 主要从事中药药效学与毒理学研究。E-mail: pengchengcxy@126.com

规划纲要(2016—2030 年)》等一系列文件提出要加强构建中药活性成分发现、中药复方药效物质基础及其相关物质辨识的关键技术,并探索适合中药特点的新药开发新模式。因此,发现直接关切药效的中药活性成分及效应物质不仅具有重要科学意义,也具有推动中医药发展的战略意义。

近年来,肠道菌群逐渐成为国际上一个重要研究热点,课题组在此方面也进行了一系列有益探索。研究表明,中药口服后会不可避免地与肠道菌群发生相互作用,并且这种相互作用会影响中药的成分结构以及相应的药效^[1]。基于此,课题组在回顾目前中药活性成分发现模式的基础上,跟踪国际研究前沿,结合中药成分特征,依据大多数中药通过口服给药的特点,综合笔者相关研究基础,探讨基于肠道菌群的中药活性成分及效应物质发现模式,总结该模式的现实及潜在意义,助力中医药的现代化与国际化。

1 中药活性成分与效应物质的相关背景

临床上,绝大多数中药通过口服形式给药。中药口服后,部分成分能被胃肠道吸收进入血液并移行至靶器官发挥药效作用,部分成分先在胃肠道及肝脏经过代谢后再移行至靶器官发挥药效作用,这些存在于中药中并能直接或间接发挥药理作用的成分称为有效成分或活性成分^[2]。既无直接药理活性也无间接药理活性的成分叫无效成分。效应物质是人体内能直接产生生物学效应的化学效应物质^[2]。对于中药活性成分而言,一部分活性成分必须经过转化或代谢为效应物质后才具有药理活性,这部分活性成分类似于前药(prodrug)的概念。显然,从物质的种类数量来看,活性成分与效应物质属于交集关系。从语义背景上讲,活性成分更强调的是中药本身含有的成分,而效应物质强调的是中药活性成分在体内处于活性结构状态下的物质。

中药活性成分及效应物质发现在指导新药研发及中药作用机制阐释等方面具有十分重要的科学意义。从 20 世纪初我国药理学家陈克恢先生发现麻黄碱的药理作用以来,经典的植化分离、单体成分活性评价及作用机制研究模式取得了丰硕的成果,筛选出了一大批具有良好临床生物活性的成分如青蒿素、紫杉醇、羟基红花黄色素 A 等。然而,这种传统手段具有相当大的盲目性与偶然性。20 世纪末到 21 世纪初,得益于材料学、色谱及成分检测技术的

发展,出现了药理活性跟踪筛选模式、血清药物化学模式、生物膜亲和色谱筛选模式等活性成分发现模式^[3]。相对于经典的植化分离模式,这些活性成分发现模式一方面排除了筛选的盲目性与偶然性,另一方面也具有更高的筛选通量及筛选的目的性。除上述基于实证的活性成分发现模式之外,随着计算机技术的发展,基于计算机虚拟高通量筛选技术应运而生。该技术的应用前提是中药小分子化合物及作用靶点结构已知,但由于虚拟结果与真实受体-配体相互作用可能存在差异,故而通常结合其他实验对结果进行确证^[4]。上述研究模式各有优势,极大地满足了中药活性成分筛选的需求,但未能考虑到肠道菌群与中药之间的相互作用。

2 基于肠道菌群的中药活性成分及效应物质发现模式的提出

肠道菌群是一个以共生方式居住在人体胃肠道的复杂微生物群落。人类很早就认识到肠道菌群的存在,然而受制于培养条件、检测技术等限制,人类对肠道菌群的具体功能及作用认识不够深入。随着基因测序技术、代谢组学检测技术等飞速发展,肠道菌群成为了生命科学领域一个重要的研究热点。在生理状态下,肠道菌群一方面可通过复杂的动态调控网络与宿主相互作用,调节宿主的代谢、免疫、肠道结构完整性等^[5-7];另一方面还可以通过刺激机体产生抗菌物质和竞争性的争夺营养物质、挤占贴附位点等方式抵御外来病原菌的入侵^[8]。肠道菌群的重要性不仅与维持宿主的体内稳态有关,而且还与宿主的一系列疾病相关。临床以及动物实验已经证明肠道菌群的紊乱与帕金森病、高血压、结肠炎、2 型糖尿病,非酒精性脂肪肝等有着密切的关联^[9]。

由于中药往往包含不同结构类型的化合物,这些化合物中很多极性较大,如植物多酚类成分。这些大极性的化合物口服生物利用度通常很低,如植物多酚的口服生物利用度往往小于 10%^[10]。因此,中药口服后,一部分直接被吸收,而另一部分生物利用度低的成分可以很容易地通过小肠并到达大肠,大肠由于富含肠道微生物,未被吸收的成分会不可避免地与肠道菌群直接接触。进而,肠道菌群可以与未被吸收的中药成分发生相互作用:一方面,肠道菌群会转化中药化学成分,另一方面,中药可以调控肠道菌群的组成和代谢(图 1)。大量研究表明,中药的药效发挥与中药和肠道菌群的相互作用

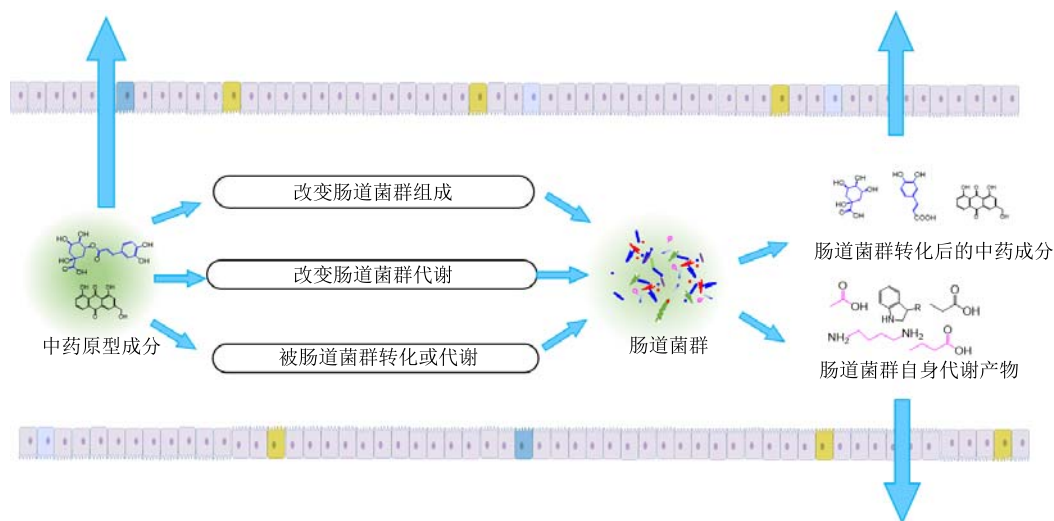


图 1 中药与肠道菌群的相互作用及人体从肠道内吸收的与中药药效有关的物质

Fig. 1 Interactions between CMM and gut microbiota, and potential effective compounds absorbed from intestinal tract in human body

有密切关联。例如，长庚大学赖信志教授课题组在 *Gut* 杂志发表论文证明了肠道菌群与冬虫夏草多糖发挥治疗肥胖的作用具有因果关系^[11]。由此可见，肠道菌群是中药的直接作用靶点，同时也是研究中药作用机制不可忽视的一部分。

2.1 肠道菌群可转化中药原型成分并改变其活性

中药口服进入胃肠道后，会与肠道菌群相互接触，尤其是口服生物利用度较低的成分。肠道菌群可以合成一系列具有催化代谢肠道内容物作用的酶。通过改变药物成分结构，这些酶具有活化、灭活或者重活化药物的能力^[12]。因为肠道菌群强大的代谢活性，其被认为是一个与肝脏具有相同代谢潜能的代谢器官^[13]。肝脏和肠道菌群对药物的代谢显著不同，肝脏代谢通常产生更高极性以及更高相对分子质量的代谢物，而肠道菌群通常产生极性和相对分子质量更低的代谢物^[14]。肠道菌群转化药物的反应包括水解、氧化、还原、异构、重排、酯化、缩合等^[1]。在被肠道菌群转化后，中药成分可能表现出不同强度的生物活性。例如，芦丁、橙皮苷、柚皮苷、枸橼苷等黄酮类化合物可以被 α -鼠李糖苷酶、 β -葡萄糖苷酶、内- β -葡萄糖苷酶等转化为相应的苷元，这些苷元相对于前体物质具有更强的抗血小板聚集作用^[15]。肠道菌群也可以活化一些前体药物。甘草酸是具有低生物活性的糖基化皂苷，并且通过 ip 不能够观察到肝保护活性^[16]。但其可以经过肠道菌群水解为更容易被吸收的 18 β -甘草次酸，并

且通过 ip 表现出肝保护活性^[17]。另外，相对于母体化合物，肠道菌群转化后的中药成分可表现出更高的分子极性以及更高的生物利用度。例如，肠道菌群可以通过去甲基化、脱羟基化等作用将小檗碱 (berberine) 转化为不同的物质，包括二氢小檗碱、小檗红碱、去亚甲基小檗碱、药根碱等 (图 2)。这些物质有的具有更好的亲脂性，相对于小檗碱也更容易被吸收^[18]。可见，肠道菌群可以转化中药成分，并且这些转化产物相对于母体化合物具有不同的分子活性及功能。

2.2 中药可影响肠道菌群的代谢及功能分子的合成

除代谢并转化中药成分以外，肠道菌群自身也可以合成一系列具有重要生物学功能的代谢产物，这些代谢物被称为功能分子。自从弗莱明从青霉菌中发现青霉素以来，微生物一直是人们寻找具有生物活性的天然产物的重要来源。然而受制于严格的培养条件及相关检测技术，肠道菌群代谢物在很长一段时间内被忽略。近年来，随着肠道菌分离培养技术、基因检测技术、代谢物检测技术等的发展，研究人员重新聚焦于长久以来被遗忘的肠道菌群及其代谢产物。通过无菌动物与普通动物比较实验、功能基因组学分析、代谢组学分析等实验，研究人员发现这些代谢产物具有广泛的生理功能，并且这些物质有望开发成新药^[19]。例如，正常的肠道菌群可分泌一系列对病原菌具有抑制作用的代谢物如抗菌素、抗菌肽等，这些物质可开发为新型的抗

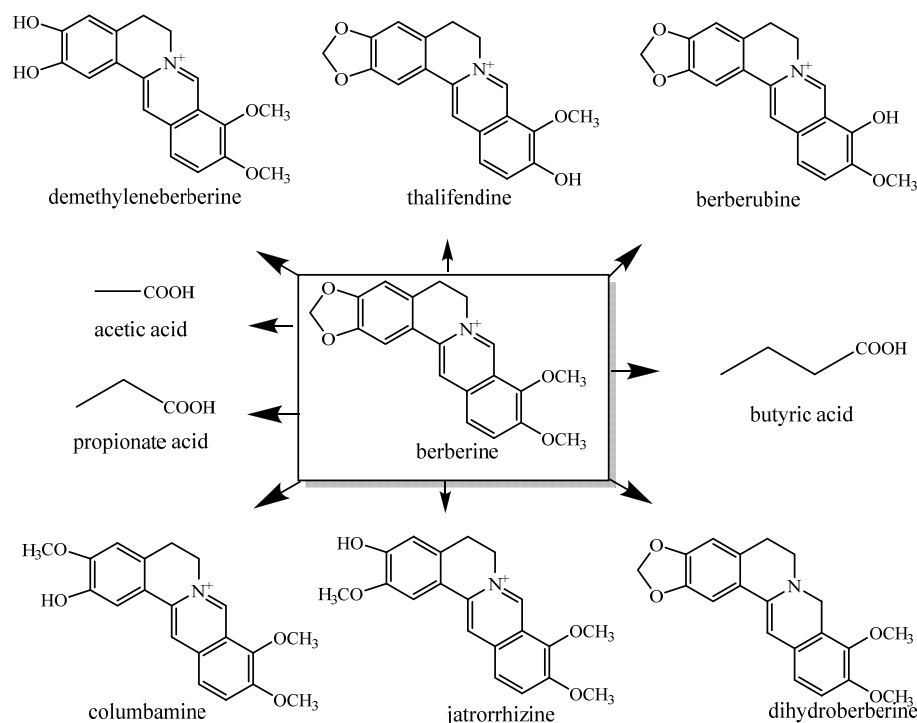


图 2 小檗碱的肠道菌群转化产物及受小檗碱影响的肠道菌群自身代谢物

Fig. 2 Compounds transformed from berberine and gut microbiota metabolites influenced by berberine

菌药物^[20]。除此之外,研究发现肠道菌群的代谢物具有免疫调节、抗炎、营养、调节代谢、调节神经冲动等作用,这些功能分子有望开发为免疫调节药物、抗炎药物、减肥药物等^[19]。目前发现的这些功能分子包括短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、ruminococcin A、plantaricins、tryptamine、polysaccharide A 等^[21]。这些功能分子的发现极大地促进了研究人员对肠道菌群相关活性天然产物的研究与开发,并且基于肠道菌群的功能分子挖掘已经成为了当前生命科学领域内一个重要的前沿与热点^[22-23]。

中药口服进入胃肠道后,可以影响肠道菌群的代谢,使肠道菌群次生代谢产物及功能分子的种类和含量发生改变。例如,羟基红花黄色素 A (hydroxysafflower yellow A, HSYA) 的口服生物利用度较低(1.2%)^[24],单纯从 HSYA 的口服吸收入血量较难解释其生物活性。通过给予肥胖小鼠 ig HSYA,发现 HSYA 可以增加肠道中乙酸、丙酸、丁酸的含量,并且这一过程与产 SCFAs 的菌(如 *Butyricimonas* 和 *Alloprevotella*) 的增加有关^[25]。考虑到 SCFAs 可以调控机体的多种功能,包括与肥胖有关的炎症、氧化压力等,同时还对一些疾病如糖尿病、肥胖等具有改善作用^[26]。由此推测, HSYA

可影响功能分子 SCFAs 的合成,同时 SCFAs 也是 HSYA 起效的效应物质。

3 基于肠道菌群的中药活性成分及效应物质发现研究思路

从机体的肠道吸收来看,中药口服后,机体吸收的可能的药效物质包括:(1)中药原型成分;(2)来源于中药且被肠道菌群转化的物质,如人参皂苷转化而来的 compound K 等;(3)由肠道菌群全新合成的自身代谢物物质,如肠道菌群发酵食物中纤维得到的 SCFAs (图 1)。例如,口服小檗碱会在肠道菌群的作用下产生二氢小檗碱等肠道菌群转化的产物,同时小檗碱也可以改变肠道菌群的自身代谢功能,使肠道 SCFAs 如乙酸、丙酸、丁酸等含量增加(图 2)。这 3 种类型的代谢物对于研究中药与肠道菌群作用于机体的机制有十分重要的意义。

由于肠道内容物复杂,包含食物成分、食物代谢后成分、宿主分泌物质、肠道菌群代谢物等物质,因此,如何对活性成分或效应物质进行有效初步筛选是整个流程最重要的一步。许多组学技术,如高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱的代谢组学技术由于前期提取方法、检测参数等原因不能完全检测出基质中的代谢物。近年来,多组学联合分析是一个研究趋势。相对于仅仅分析肠道菌群或代谢物

得到单一的数据不同,多维多息的检测得到的数据可以在另一个维度上推测某一种检测方法遗漏的信息^[27]。例如,宏基因组学由于能够推测代谢物的变化,与代谢组学结合进行靶向代谢组学检测则能更精准地对代谢产物进行解析。在中医药以外的其他领域,采用这种整合的方法已经成功鉴定出有益或者有害的肠道菌或者代谢物^[28-29]。这些多组学整合对研究中药与肠道菌群和宿主之间关系有十分重要的借鉴意义。

肠道内的活性成分或效应物质首先被机体吸收

进入血液,再输送至靶器官。由于吸收进入体内的物质并不一定是活性成分或效应物质,因此,需要进一步对这些成分进行药效学验证。据此,笔者提出基于肠道菌群的中药活性成分及效应物质发现研究思路(图3)。实际实践中,可根据具体实验条件及预知知识做灵活变动。例如,菌群结构和功能表征方面,可结合功能宏基因组学等技术首先对差异菌群次生代谢产物做出预测,再进行靶向代谢组学分析;也可先进行非靶向代谢组学检测,再进行靶向代谢组学检测。

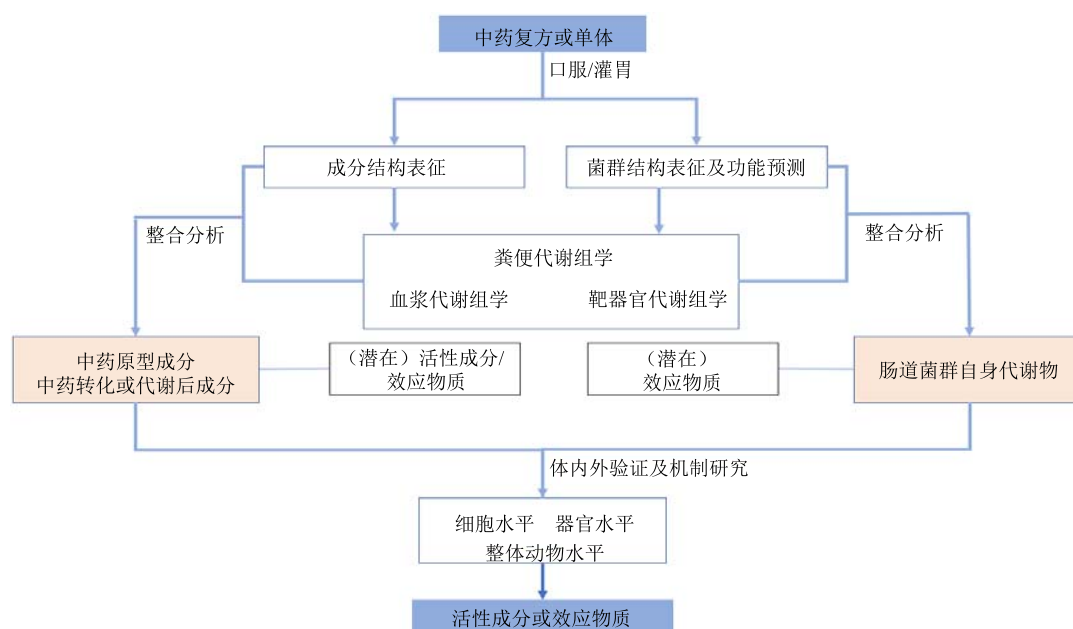


图3 基于肠道菌群的中药活性成分及效应物质发现模式

Fig. 3 Model for discovery of bioactive compounds and effector substance based on gut microbiota

4 研究案例

小檗碱是具有降血糖、改善胰岛素抵抗等作用的异喹啉类生物碱,近年来广泛用于肥胖、糖尿病、高脂血症等代谢性疾病的防治,但口服生物利用度较低。在肥胖和2型糖尿病患者的外周血中,支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)水平与胰岛素抵抗的发生呈显著正相关^[30]。Pedersen等^[31]发现肠道中 *Prevotella copri* 和 *Bacteroides vulgatus* 参与 BCAAs 的合成,提示胰岛素抵抗患者血清 BCAAs 水平的大幅升高可能与肠道菌群的变化存在密切的关系。研究发现,小檗碱可以改善高脂饮食小鼠的胰岛素抵抗作用,并且该过程伴随着小鼠肠道菌群的改变,尤其是产 BCAAs 菌如 *Streptococcus* 和 *Prevotella* 的减少(图4)。通过 PICRUSt (Phylogenetic Investigation of Communities

by Reconstruction of Unobserved States) 预测分析发现,小檗碱处理后肠道菌群中参与 BCAAs 合成的基因减少而参与 BCAAs 分解和转运的基因上调。对小鼠血清靶向检测显示小檗碱处理后,血清缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸及总 BCAAs 含量显著降低。同时,Western blotting 显示小檗碱可以通过逆转高脂饮食引起的支链 α -酮酸脱氢酶激酶(branched-chain α -ketoacid dehydrogenase kinase, BCKDK)和 p-BCKDHA (BCKD E1 α 亚基)表达变化促进 BCAAs 在肝脏及附睾脂肪组织(eWAT)的代谢。在此基础上,单中心小样本临床试验进一步表明小檗碱能降低外周血中 BCAAs 水平^[32]。该研究表明,难吸收入血的小檗碱可通过调节肠道菌群的 BCAAs 合成代谢改善胰岛素抵抗,同时 BCAAs 为小檗碱的部分效应物质。

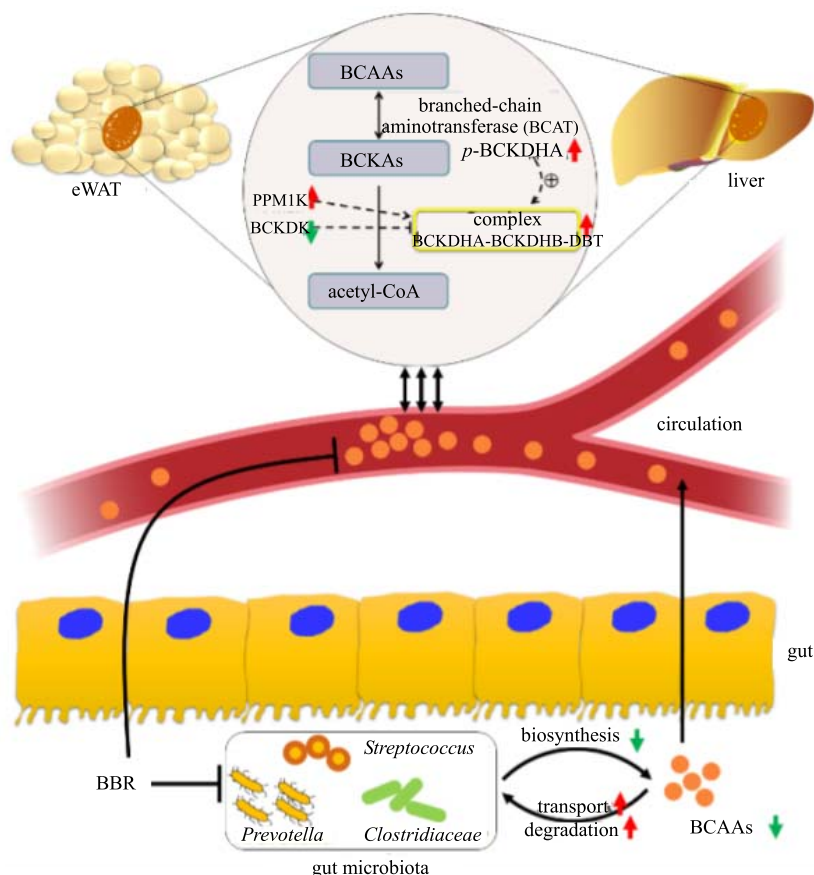


图 4 小檗碱 (BBR) 通过调节肠道菌群 BCAAs 的产生改善高脂饮食诱导肥胖小鼠的胰岛素抵抗

Fig. 4 Berberine (BBR) ameliorates insulin resistance in high fat diet-induced obese mice through modulating BCAAs production by gut microbiota

5 (潜在) 科学意义

5.1 从肠道菌群切入, 关注中药作用对象肠道菌群, 延伸中药作用靶点的概念

长久以来, 除少部分抗菌中药外, 人体器官、组织、蛋白等被认为是大多数中药的直接作用靶点。随着对肠道菌群功能的探索不断深入, 研究发现, 肠道菌群可以通过转化或代谢中药成分而改变中药的活性, 同时这一过程与肠道菌群的组成以及代谢酶活性有关。通过影响肠道菌群的组成及酶活性, 中药成分可对疗效产生影响。例如, 小檗碱可以改变肠道菌群的组成及乙酸激酶、甲基丙二酰-辅酶 A 脱羧酶等活性, 使 SCFAs 增加^[33], 进而发挥治疗作用。 β -葡萄糖醛酸酶可以水解一些苷类成分并最终影响一些成分的毒性。研究表明, 一些中药如黄芩苷可以抑制 β -葡萄糖醛酸酶活性并减少其他化学药物的副作用^[34]。因此, 对这些中药来说, 肠道菌群是“初级靶点”, 人体为“次级靶点”。中药通过影响“初级靶点”的组成及代谢功能, 使肠道菌群的

代谢产物发生改变, 进而引起进入人体的肠道菌群代谢产物或中药转化及代谢后的成分发生改变, 从而达到治疗或影响疗效的目的。在所有中药成分中, 最典型的例子为多糖类成分。多糖类成分基本不能直接吸收, 但研究表明多糖可调控肠道菌群组成及代谢, 使肠道菌群代谢产生 SCFAs 发生变化, SCFAs 最终在体内发挥治疗作用^[26]。

5.2 从肠道内容物入手, 关注肠道内中药活性成分及效应物质, 弥补其他筛选模式造成的活性成分及效应物质丢失问题

通过与其他活性成分筛选模式比较, 基于肠道菌群的中药活性成分及效应物质发现模式是药理活性导向性的发现模式 (图 5)。植化分离及药理活性示踪模式以中药口服时的原型成分为筛选对象, 忽视了肠道菌群与中药的相互作用, 包括肠道对中药成分的改变作用以及中药对肠道菌群代谢的改变作用。再从中药口服后“进入人体”这一过程来看, 机体从肠道吸收活性成分及其转化或代谢

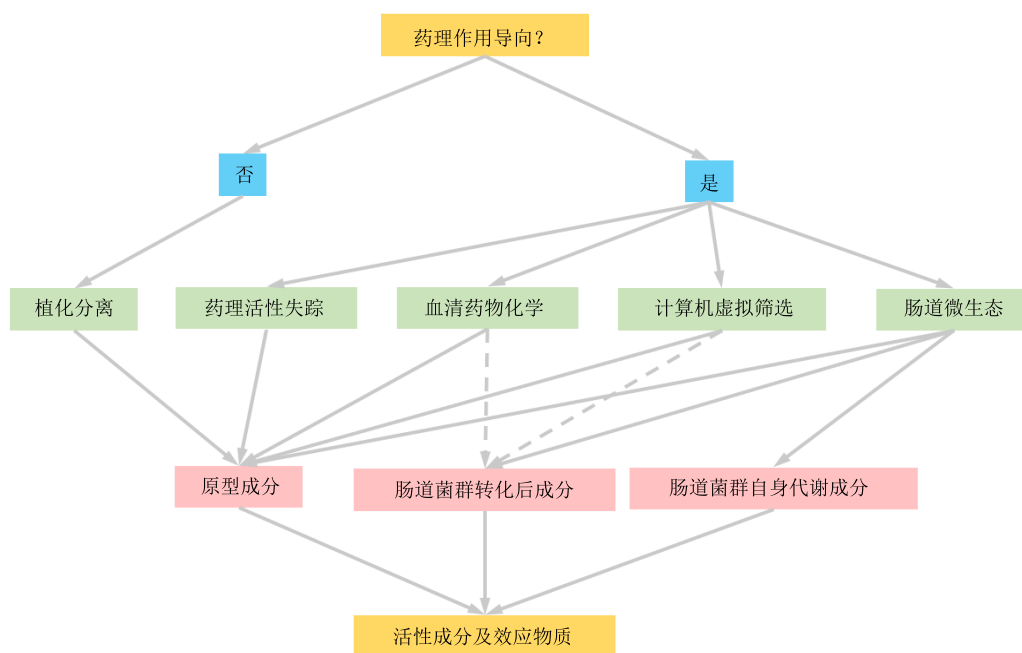


图 5 不同研究模式在活性成分和效应物质发现上的差异

Fig. 5 Differences between different studying models in discovering bioactive compounds and effector substances

物的这一过程才是活性成分（效应物质）被吸收的初始过程。因此，植化分离及药理活性示踪模式势必造成部分活性成分或效应物质丢失问题。由于血清药物化学模式及计算机虚拟筛选模式在筛选肠道菌群代谢物方面存在困难，因此，这 2 种模式亦可造成部分活性成分或效应物质丢失问题。另外如上所述，有的中药并不是直接以人体器官、组织、细胞或蛋白为靶点，而是直接以失调的肠道菌群为靶点，通过发挥调控肠道菌群及其代谢作用而达到治疗疾病的目的。如果直接以人体为对象进行研究，亦可能造成部分活性成分或效应物质丢失的问题，而基于肠道菌群的中药活性成分及效应物质发现模式能针对性地挖掘具有菌群调控作用的物质。

5.3 揭示中药四气、五味、归经、配伍等理论的科学本质，促进中医药理论的创新与发展

中药的临床使用受中医药理论指导，这些理论包括配伍、四气、五味、归经、升降浮沉等。尽管这些理论已经取得了一些进展，这些理论背后的具体机制等仍然值得深入研究。近年来研究发现肠道菌群可从另一个侧面解释这些理论。在配伍方面，将黄芩汤及其单独的组成药物与人的粪菌悬液共孵育时发现，配伍能使一些黄芩苷等苷类成分的降解增加^[35]，从而使苷类成分的吸收发生改变。在独参汤中，人参多糖和人参皂苷合用可以提高人参皂苷

类成分的吸收与代谢，并且这一过程与肠道菌群有关^[36]。由此可见，配伍可影响肠道菌群对中药成分的代谢以及通过肠道菌群影响人体对中药成分的吸收过程。其他方面，肠道菌群也为解释中医药理论提供了研究思路。例如，近年来研究表明，冷暴露或者热暴露可以调控肠道菌群的组成以及能量代谢^[37]。而寒热是中药的重要基本性能。据此可猜测中药的寒热性能可能与肠道菌群也有重要关联。又如，研究表明，肠道菌群可以调控人体的食欲与味觉^[38]。中药的五味“酸、苦、甘、辛、咸”也是中药的基本性能。那么，中药的五味或许与肠道菌群有所关联。研究发现，肠道菌群可以通过“脑-肠”轴与脑相连，“心-肠”轴与心相连，“肺-肠”轴与肺相连^[39-42]。而归经理论是中药的基本性能之一，如活血化瘀药归心经。由此推测，中药的归经理论是否可以从肠道菌群及其代谢来给予合理的解释。

5.4 从肠道内中药分子形态入手，突破肠道的个体差异问题，发现具有较好生物相容性物质，促进创新药物发展

研究表明，不同个体之间、不同程度疾病患者之间肠道菌群对药物的代谢及转化能力有所不同。例如，肠道菌群的硝基还原酶可以还原含氮化合物，相对正常人群，高脂血症患者肠道中硝基还原酶活性更高^[43]。基于肠道菌群的中药活性成分及效应物质发现模式可以肠道菌群不能转化或转化

后的物质为研究对象,这些物质在肠道内可被认为是相对稳定的、不再受肠道环境影响而发生结构改变的物质。因此,以这些物质口服能最大限度地克服肠道菌群带来的药效个体差异问题。依据肠道内效应物质的分类,基于肠道菌群的中药活性成分及效应物质发现模式研究方向可分为 2 类:基于中药原型成分改造的研究模式和基于疾病模型的肠道菌群功能分子发现。由上述分析可知,肠道菌群能够转化中药成分、活化中药成分、产生具有更高活性或生物利用度的成分。同时,肠道菌群还具有改变中药成分毒性的作用^[44]。因此,相对于母体化合物,这些新转化或代谢产物可能具有更好的生物利用度、更好的药效、更低的毒副作用。另外,中药可影响肠道菌群的自身代谢产物的合成,这些功能分子本身具有开发成药物的潜力。将这些肠道菌群转化后的成分及肠道菌群功能分子制作成药物,不仅具有更好的生物相容性、安全性、有效性的特点,还能克服药物吸收之前的个体差异因素,促进临床的精准用药。

6 结语与展望

中药活性成分及效应物质的阐明是中药现代化和国际化的核心。本文在回顾目前主流活性成分筛选的基础上,探讨基于肠道菌群的中药活性成分及效应物质发现模式,并对研究思路和科学意义进行了阐释。然而,由于肠道菌群研究本身就是一个非常前沿性的工作,国际上对肠道菌群及其代谢物的相关研究尚处如火如荼的挖掘阶段,加之中药成分的复杂性和部分中药理论的模糊性,本文提出的理论及实践仍待进一步完善和探讨。例如,SCFAs 和 BCAAs 本身就有一定浓度存在于正常和疾病状况下的人体内,SCFAs 和 BCAAs 作为效应物质是否合理,以及效应物质的筛选应当具有一定浓度限制要求,均需进一步研究。尽管如此,肠道菌群作为中药起效过程中的一个关键节点,基于肠道菌群的中药活性成分及效应物质发现模式仍然有十足的现实意义与科学意义,同时亦是对现行的筛选模式的有益补充。

参考文献

[1] 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, 37(5): 1140-1185.

[2] 杨秀伟. 基于体内过程的中药有效成分和有效效应物

质的发现策略 [J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(5): 365-370.

[3] 肖平, 李祥, 陈建伟, 等. 中药药效物质基础研究思路与方法概述 [J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(8): 1935-1938.

[4] 慧鹏, 杨华, 高雯, 等. 中药活性成分发现关键技术研究进展 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2016, 18(7): 1093-1098.

[5] Maynard C L, Elson C O, Hatton R D, *et al*. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system [J]. *Nature*, 2012, doi: 10.1038/nature11551.

[6] Hooper L V, Littman D R, Macpherson A J. Interactions between the microbiota and the immune system [J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1268-1273.

[7] Heiss C N, Olofsson L E. Gut microbiota-dependent modulation of energy metabolism [J]. *J Innate Immun*, 2017, 10(3): 163-171.

[8] Donaldson G P, Lee S M, Mazmanian S K. Gut biogeography of the bacterial microbiota [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2015, 14(1): 20-32.

[9] Sekirov I, Russell S L, Antunes L C, *et al*. Gut microbiota in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(3): 859-904.

[10] Cardona F, Andrés-Lacueva C, Tulipani S, *et al*. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(8): 1415-1422.

[11] Wu T R, Lin C S, Chang C J, *et al*. Gut commensal *Parabacteroides goldsteinii* plays a predominant role in the anti-obesity effects of polysaccharides isolated from *Hirsutella sinensis* [J]. *Gut*, 2019, 68(2): 248-262.

[12] Swanson H I. Drug metabolism by the host and gut microbiota: A partnership or rivalry? [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(10): 1499-1504.

[13] Scheline R R. Metabolism of foreign compounds by gastrointestinal microorganisms [J]. *Pharmacol Rev*, 1973, 25(4): 451-523.

[14] Sousa T, Paterson R, Moore V, *et al*. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs [J]. *Int J Pharm*, 2008, 363(1/2): 1-25.

[15] Kim D H, Jung E A, Sohng I S, *et al*. Intestinal bacterial metabolism of flavonoids and its relation to some biological activities [J]. *Arch Pharm Res*, 1998, 21(1): 17-23.

- [16] Shim S B, Kim N J, Kim D H. Beta-glucuronidase inhibitory activity and hepatoprotective effect of 18 beta-glycyrrhetic acid from the rhizomes of *Glycyrrhiza uralensis* [J]. *Planta Med*, 2000, 66(1): 40-43.
- [17] Akao T, Hayashi T, Kobashi K, *et al*. Intestinal bacterial hydrolysis is indispensable to absorption of 18 beta-glycyrrhetic acid after oral administration of glycyrrhizin in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1994, 46(2): 135-137.
- [18] Feng R, Shou J W, Zhao Z X, *et al*. Transforming berberine into its intestine-absorbable form by the gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2015, doi: 10.1038/srep12155.
- [19] Shanahan F, Kiely B. The gut microbiota and disease-an inner repository for drug discovery [J]. *Drug Discov Today Ther Strateg*, 2007, 4(3): 195-200.
- [20] Garcia-Gutierrez E, Mayer M J, Cotter P D, *et al*. Gut microbiota as a source of novel antimicrobials [J]. *Gut Microbes*, 2018, 10(1): 1-21.
- [21] Mousa W K, Athar B, Merwin N J, *et al*. Antibiotics and specialized metabolites from the human microbiota [J]. *Nat Prod Rep*, 2017, 34(11): 1302-1331.
- [22] Milshteyn A, Colosimo D A, Brady S F. Accessing bioactive natural products from the human microbiome [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6): 725-736.
- [23] Chen H, New P K, Yang Y, *et al*. A forward chemical genetic screen reveals gut microbiota metabolites that modulate host physiology [J]. *Cell*, 2019, doi: 10.1016/j.cell.2019.03.036.
- [24] Yang F, Li J, Zhu J, *et al*. Hydroxysafflor yellow A inhibits angiogenesis of hepatocellular carcinoma via blocking ERK/MAPK and NF- κ B signaling pathway in H22 tumor-bearing mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 754: 105-114.
- [25] Liu J, Yue S, Yang Z, *et al*. Oral hydroxysafflor yellow A reduces obesity in mice by modulating the gut microbiota and serum metabolism [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 134: 40-50.
- [26] Feng W, Ao H, Peng C. Gut microbiota, short-chain fatty acids, and herbal medicines [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1354.
- [27] Choi H, Pavelka N. When one and one gives more than two: Challenges and opportunities of integrative omics [J]. *Front Genet*, 2012, 2: 105.
- [28] Sinha R, Ahn J, Sampson J N, *et al*. Fecal microbiota, fecal metabolome, and colorectal cancer interrelations [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0152126.
- [29] Antharam V C, McEwen D C, Garrett T J, *et al*. An integrated metabolomic and microbiome analysis identified specific gut microbiota associated with fecal cholesterol and coprostanol in *Clostridium difficile* infection [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148824.
- [30] Newgard C B, An J, Bain J R, *et al*. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance [J]. *Cell Metabol*, 2009, 9(4): 311-326.
- [31] Pedersen H K, Gudmundsdottir V, Nielsen H B, *et al*. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity [J]. *Nature*, 2016, 535(7612): 376-381.
- [32] Yue S J, Liu J, Wang A T, *et al*. Berberine alleviates insulin resistance by reducing peripheral branched-chain amino acids [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 316(1): E73-E85.
- [33] Wang L L, Guo H H, Huang S, *et al*. Comprehensive evaluation of SCFA production in the intestinal bacteria regulated by berberine using gas-chromatography combined with polymerase chain reaction [J]. *J Chromatogr B*, 2017, 1057: 70-80.
- [34] Takasuna K, Kasai Y, Kitano Y, *et al*. Protective effects of kampo medicines and baicalin against intestinal toxicity of a new anticancer camptothecin derivative, irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1995, 86(10): 978-984.
- [35] 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.
- [36] Zhou S S, Xu J, Zhu H, *et al*. Gut microbiota-involved mechanisms in enhancing systemic exposure of ginsenosides by coexisting polysaccharides in ginseng decoction [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22474.
- [37] Worthmann A, John C, Rühlemann M C, *et al*. Cold-induced conversion of cholesterol to bile acids in mice shapes the gut microbiome and promotes adaptive thermogenesis [J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 839-849.
- [38] Fetissov S O. Role of the gut microbiota in host appetite control: Bacterial growth to animal feeding behavior [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(1): 11-25.
- [39] Buglioni A, Burnett Jr J C. A gut-heart connection in

- cardiometabolic regulation [J]. *Nat Med*, 2013, 19(5): 534-536.
- [40] Petra A I, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, *et al.* Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation [J]. *Clin Ther*, 2015, 37(5): 984-995.
- [41] Budden K F, Gellatly S L, Wood D L, *et al.* Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 15(1): 55-63.
- [42] 李 艳, 项丽玲, 郭 晖, 等. 基于“心与小肠相表里”的肠道菌群对中枢神经系统的影响及中药干预 [J]. *中草药*, 2019, 50(6): 1493-1498.
- [43] Wang Y, Tong Q, Shou J W, *et al.* Gut microbiota-mediated personalized treatment of hyperlipidemia using berberine [J]. *Theranostics*, 2017, 7(9): 2443-2451.
- [44] Kang M J, Khanal T, Kim H G, *et al.* Role of metabolism by human intestinal microflora in geniposide-induced toxicity in HepG2 cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(4): 733-738.