

中药-肠道菌群互作与宿主自身代谢免疫稳态相关性的研究进展

殷琳¹, 夏文睿¹, 黄国鑫^{1,2*}, 萧文鸾^{1,3*}

1. 澳门科技大学 中药质量研究国家重点实验室, 中国 澳门 999078

2. 珠海澳科大科技研究院, 广东 珠海 519000

3. 南方医科大学附属佛山妇幼保健院, 广东 佛山 528000

摘要: 越来越多的研究表明中药、肠道菌群和宿主健康之间存在着紧密的联系, 近年来有关中药和肠道菌群相互作用的研究为探索中药在多种疾病中的作用机制提供了新的视角。主要通过探讨中药-肠道菌群相互作用与宿主自身代谢免疫稳态相关性的研究进展, 回顾了中药对肠道菌群组成结构及其代谢产物的影响、肠道菌群与中药“构-效关系”的相关性研究, 同时对现有研究的不足之处及未来展望进行总结, 以期对科研工作者提供一定的科研借鉴。

关键词: 中药; 肠道菌群; 宿主; 代谢产物; 免疫稳态; 相互作用

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)08-2526-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.08.030

Research progress on correlation between traditional Chinese medicine-gut microbiota and host's own metabolic immune homeostasis

YIN Lin¹, XIA Wen-rui¹, HUANG Guo-xin^{1,2}, W. L. Wendy Hsiao^{1,3}

1. State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macau 999078, China

2. Zhuhai MUST Science and Technology Research Institute, Zhuhai 519000, China

3. Foshan Women and Children Hospital Affiliated of Southern Medical University, Foshan 528000, China

Abstract: A growing number of studies suggests that there is a tight relationship among traditional Chinese medicine (TCM), gut microbiota and host health. Recent research on interaction between TCM and gut microbiota have provided a novel insight into the mechanistic functions of TCM in various diseases. Research progress on correlation of TCM-gut microbiota and the host's own immune homeostasis were reviewed in this paper. The effects of TCM on composition and metabolites of gut microbiota, and the correlation between gut microbiota and structure-activity relationship of TCM were reviewed. In the end, the shortcomings of existing research and future prospect were pointed out, in order to provide some reference for researchers.

Key words: traditional Chinese medicine; gut microbiota; host; metabolites; immune homeostasis; interaction

人体肠道内定植着数以百亿计的微生物, 主要包括细菌、真菌与病毒, 这类被称之为“肠道菌群”的微生物, 通过长期与宿主的相互作用, 形成了“菌群-宿主”共生关系。研究表明, 人体肠道内的微生物总量约为 0.2 kg, 数量约和人体细胞总数一致, 其基因组总量是人体基因组总量的 130 倍^[1-2]。近年来, 随着模式动物的多样化、微生物培养技术、基因测序以及组学研究技术的不断发展, 肠道菌群与

人体健康相关性研究的开展也不断增加与深入研究表明, 肠道菌群与肠道内食物或药物的吸收、消化、分布以及代谢等过程息息相关。而肠道菌群的失调, 往往与肠道疾病如肠易激综合征、克罗恩病、结直肠癌等紧密相关^[3-5]。同时, 通过“脑-肠”轴、“肝-肠”轴、“肺-肠”轴等作用, 肠道菌群也参与了自闭症、阿尔茨海默病、脂肪肝、肝癌、肺癌等多种疾病的发生与发展^[6]。部分新型冠状病毒肺炎 (corona

收稿日期: 2021-10-09

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (31900103); 澳门科学技术发展基金项目 (FDCT 0054-2018-A2); 佛山市医学登峰计划 (2019-2021)

作者简介: 殷琳 (1989—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药、肠道菌群与健康相关性研究。E-mail: yinlin5634@qq.com

*通信作者: 萧文鸾, 教授, 博士生导师, 主要从事中药、肠道菌群与健康相关性研究。Tel: (853)28825886 E-mail: wlhsiao@must.edu.mo

黄国鑫, 博士, 主要从事中药、肠道菌群与健康相关性研究。E-mail: hgvxin@163.com

virus disease 2019, COVID-19) 患者同时出现了一定的胃肠道反应,如腹泻等,研究人员认为 COVID-19 的严重患者,特别是老年人,与其肠道菌群多样性的低下有一定相关性^[7]。研究表明,COVID-19 高病毒感染者菌群中致病菌种如产气柯林斯菌 *Collinsella aerofaciens*、婴儿链球菌 *Streptococcus infantis* 和摩式摩根菌 *Morganella morganii* 的相对丰度较高,而短链脂肪酸生成菌的相对丰度较低^[8]。学者认为肠道菌群应该可以作为 COVID-19 治疗或辅助治疗的靶点^[7-9]。因此,许多科研人员与临床工作者认为,通过调节肠道菌群的组成可以有效地干预疾病的发生与发展。

传统中药剂型,如丸、散、膏、丹、汤等,大多以口服的方式进入胃肠道以起到防治疾病的目的。因此,肠道菌群也一定程度影响了中药的疗效与不良反应。肠道菌群可以通过水解反应、氧化还原反应、去乙酰化等多种方式,改变中药有效成分的结构而影响中药的作用。如人参中的皂苷类成分可以被肠道菌群还原成人参皂苷元,从而提高人参的功效^[10]。此外,肠道菌群具有许多人体不具备的代谢方式,可以将人体无法吸收利用的中药成分,如多糖类分,通过发酵的方式,产生丙酸、丁酸等对人体具有免疫调节作用的短链脂肪酸类物质以维持宿主免疫稳态进而达到防治疾病的目的^[11-12]。因此,越来越多探讨中药疗效的研究将肠道菌群视为重要的作用靶点,通过研究中药与肠道菌群的相互作用,及其对宿主免疫稳态的影响,来阐释中药发挥功效的作用机制。

本文通过综述中药-肠道菌群相互作用与宿主自身代谢免疫稳态相关性的研究进展,回顾了中药对肠道菌群组成结构及其代谢产物的影响、肠道菌群与中药“构-效关系”的相关性研究,同时对现有研究的不足之处及未来展望进行总结,以期从事中药与肠道菌群相互作用的科研工作者提供一定的科研借鉴。

1 中药对肠道菌群组成结构及其代谢产物的影响

传统中药剂型主要通过胃肠道进行消化吸收以达到保健治病的作用,一方面,中药可以通过调节疾病条件下紊乱的肠道菌群结构,如提高益生菌的相对丰度,和/或降低潜在致病菌的相对丰度,进而起到防治疾病的作用;另一方面,中药也可以通过影响某些特定菌群的代谢过程而改变肠道菌群代谢产物的生成,提高和/或降低特定代谢产物所介导的

生理病理过程,如通过提高短链脂肪酸的含量以达到调节宿主免疫进而发挥抗炎、抗癌的作用。

有关肠道菌群的结构紊乱与多种疾病的发生、发展以及后续治疗相关的报道不少,如结直肠癌的发生、发展与大肠杆菌、产肠毒素脆弱拟杆菌 *Enterotoxigenic Bacteroides fragilis*、具核梭杆菌 *Fusobacterium nucleatum*、志贺氏菌 *Shigella castellani* 等致病菌的生长密切相关^[13-14],肠道中上述细菌的富集对上皮细胞造成直接的损伤,通过激活免疫信号通路诱导炎症因子的释放,产生有毒代谢产物或酶,造成肿瘤细胞的增殖。同时一些益生菌如双歧杆菌属 *Bifidobacteria* 和乳酸杆菌属 *Lactobacillus* 及短链脂肪酸生成菌等可通过抑制病原微生物,降低有毒代谢产物及酶的活性,调节机体免疫反应^[15]等方式预防肿瘤的发生、发展。中药被证明可通过抑制上述有害菌的生长,增加有益菌的相对丰度,改善肠道环境,预防结直肠癌的发生及复发。

能与肠道菌群产生相互作用的中药有效成分如多糖,广泛存在于石斛、茯苓、枸杞、灵芝、葛根等众多中药中,但因为人体缺乏多糖水解酶,大部分多糖无法被直接消化和吸收,通过肠道菌群的作用对多糖的降解,产生活性代谢产物^[16],同时大量研究证实多糖可增加肠道中拟杆菌门 (*Bacteroidetes*)、厚壁菌门 (*Firmicutes*)、乳酸杆菌属、双歧杆菌属等有益菌的相对丰度,减少变形菌门 (*Proteobacteria*)、肠球菌属 *Enterococcus*、具核梭杆菌等有害菌的相对丰度,可促进人体对多糖的利用。又如另一常见于人参、三七、甘草等中药中的活性成分皂苷,因其生物利用度低,肠内滞留时间较长,在肠道内难吸收,通过肠道菌群的代谢转化,与肠道菌群相互作用,能有效促进皂苷活性的发挥^[17]。

1.1 中药对宿主肠道多样性及益生菌相对丰度的影响

肠道益生菌对于维持宿主的健康具有重要的作用^[10-12,18]。常见的肠道益生菌主要包括酵母菌属 *Saccharomycetes*、芽孢杆菌属 *Bacillus*、丁酸梭菌 *Clostridium butyricum*、乳酸杆菌属以及双歧杆菌属等。研究显示,许多中药包括中药总提物、有效部位、有效成分以及中药复方,对于肠道内益生菌生长具有明显的促进作用,被认为是中药发挥疗效的作用途径之一,而这类中药也被认为具有类似益生

元的功能。

石斛是一味传统的名贵中药材,具有益胃生津、厚肠健脾的功效,其功效与肠道菌群具有密切的关联。一项体外研究显示,石斛多糖可以有效提高益生菌嗜酸乳杆菌 *Lactobacillus acidophilus* 的相对丰度。在便秘模型小鼠身上,石斛多糖可以有效缓解便秘的症状,研究显示与其增加便秘小鼠肠道内双歧杆菌属和真菌的相对丰度有一定的关系。此外,石斛多糖也可以显著增加正常小鼠肠道双歧杆菌属的相对丰度,是其保健功效的作用机制之一^[19-21]。除多糖类成分外,多酚类成分也是石斛重要的组成成分。一项针对石斛多酚成分的研究显示,石斛多酚可以逆转糖尿病小鼠肠道内拟杆菌门/厚壁菌门的值,并显著增加模型小鼠肠道内阿克曼菌属 *Akkermansia* 的相对丰度,是石斛多酚发挥降血糖的作用机制之一^[22]。

来自于五加科的人参也是一味传统的名贵中药材,具有许多重要的作用,包括大补元气、补脾益肺、生津、安神定志等。现有研究显示,人参的功效也与其对肠道菌群的调节作用密切相关。Chen 等^[23]对人参皂苷的研究显示,人参与红参皂苷可以有效提高正常小鼠肠道内益生菌的相对丰度,如乳酸杆菌属、双歧杆菌属和普拉梭菌 *Faecalibacterium prausnitzii*。关于人参多糖的研究也表明大鼠在长期使用人参多糖进行干预后,可以有效提高肠道内益生菌的比例,特别是丁酸生成菌的相对丰度,同时也显著提高了肠道内容物乙酸、异丁酸、丁酸等的浓度^[24]。在长期使用人参总提物的实验表明,人参总提物可以有效地提高肠道中双歧杆菌属和乳酸杆菌属的相对丰度;同时益生菌的变化也与大鼠血浆免疫因子白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-10 以及免疫球蛋白 A 的浓度呈正相关^[25]。另外有南方人参之称的绞股蓝,其有效部位绞股蓝皂苷所含的人参皂苷 Rb₃、Rd 可以有效提高自发性肠癌(Apc^{min/+})小鼠肠道内乳酸杆菌属、双歧杆菌属、瘤胃球菌属 *Ruminococcus* 和普雷沃氏菌属 *Prevotella* 等益生菌的相对丰度,与其维持宿主免疫稳态与肠黏膜修复而发挥抗癌作用相关^[26]。

其他的研究也显示,单味中药的总提物、有效部位以及单体,亦有显著的促进益生菌生长的作用。枸杞多糖被认为具有益生元效应,体内研究表明,枸杞多糖可增加变形菌门和厚壁菌门的相对丰度,降低拟杆菌门的相对丰度,刺激潜在益生菌属如阿

克曼菌属、乳酸杆菌属和普雷沃氏菌属的出现^[27]。Xia 等^[28]对于枸杞多糖的研究也显示其可富集木聚糖/纤维降解菌和短链脂肪酸生成菌,可促进肠道上皮免疫从促炎微环境转变为抗炎微环境。在关于抗生素相关腹泻的研究中,从葛根中提取的葛根多糖被证实可以降低支链脂肪酸异戊酸的浓度,显著增加有益菌如厌氧棍状菌属和颤螺菌属 *Oscillospira* 的相对丰度,减轻因抗生素导致的肠道菌群失调而出现的腹泻^[29]。Zhang 等^[30]从牛蒡子中提取了一种碱性多糖,分别进行体内外实验证实厚壁菌属和乳酸杆菌属的相对丰度增加,葡萄球菌属 *Staphylococcus* 和拟杆菌属相对丰度下降,通过改善肠道微生物群的组成和多样性缓解炎症。这些中药的有效成分和部位,可以显著改变宿主肠道菌群的组成,通过免疫调节的方式,改善疾病状态下的肠道内微环境,干预疾病的发生与发展过程。

除了针对单味中药的外,越来越多的研究也对中药复方与肠道益生菌的关系进行了探讨。一项关于参苓散的研究显示,参苓散可以有效提高正常小鼠肠道内双歧杆菌属和乳酸杆菌属的相对丰度^[31]。在溃疡性结肠炎小鼠模型中,大黄牡丹汤可以逆转模型小鼠拟杆菌门/厚壁菌门的值,显著提高短链脂肪酸生成菌丁酸球菌 *Butyricicoccus pullicaecorum* 的相对丰度,干预结肠炎的发展过程^[32]。王春南等^[33]发现使用四君子汤可以有效增加肠道菌群失调肝强脾弱型患儿肠道内乳酸杆菌属、双歧杆菌属的相对丰度,以达到调节患儿肠道微生态的作用。Xu 等^[34]研究发现,葛根芩连汤可以显著增加柔嫩梭菌 *Clostridium leptum*、芽殖菌属 *Gemmiger*、毛螺菌科(Lachnospiraceae)、埃希菌属 *Escherichia* 和副萨特氏菌属 *Parasutterella* 的相对丰度,这些产丁酸盐的细菌可以通过减少结肠细胞炎症因子合成和增加抗炎细胞因子的分泌来发挥抗炎症作用。在槐花散与结直肠癌关系的研究中也显示,槐花散可以有效提高 Apc^{min/+}小鼠肠道内阿克曼菌属、瘤胃球菌属以及短链脂肪酸生成菌的相对丰度,与其发挥抗癌作用相关^[35]。

1.2 中药对肠道内潜在致病菌相对丰度的影响

肠道内一些潜在致病菌在一定条件下会促进疾病的发生、发展过程,如脱磷孤菌属 *Desulfovibrio*、具核梭杆菌以及幽门螺旋杆菌 *Helicobacter pylori* 等都被证明在高相对丰度的条件下,会促进胃肠道炎症与癌症的发生、发展。因此,通过使用中药进

行干预后,肠道内这些潜在致病菌的相对丰度变化情况也是值得注意的。

研究表明,许多具有清热解毒或芳香祛湿作用的中药具有显著的抑制病原微生物的作用。报道显示,大黄、白头翁、龙胆草、土槿皮、五味子等 19 味中药的主要成分通过肠道微生物的转化后对金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus*、绿脓杆菌 *Pseudomonas aeruginosa* 有较强的抑菌效果^[36]。金银花、黄连、连翘、穿心莲、蒲公英等在体外对痢疾杆菌生长有较强的抑制作用^[37-38]。使用黄连生物碱对肥胖小鼠进行干预后,肥胖小鼠肠道内与肥胖正相关的大肠杆菌以及脱磷弧菌属相对丰度得到显著的下调,说明黄连生物碱可以通过调节肠道菌群的组成而干预肥胖的发生、发展^[39]。大黄素针对急性肾损伤大鼠肠道菌群的研究发现,大黄素能降低肠球菌属、大肠杆菌等有害菌的相对丰度,从而改善模型大鼠的肠道微生态^[40]。乌腺金丝桃醋酸乙酯提取物能降低葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)造模引起的大肠杆菌相对丰度上升,继而抑制炎症的恶化^[41]。体内外研究也发现,广藿香的提取物广藿香油、广藿香醇、广藿香酮以及 β -广藿香烯可以有效地抑制萨特氏菌 *Sutterella*、具核梭杆菌以及幽门螺旋杆菌属的相对丰度,进而起到抗炎、抗癌的作用^[42]。

此外,关于中药复方制剂通过抑制肠道内潜在致病微生物的生长以达到治疗及辅助治疗疾病的研究也日益增加。黄芩汤在中医临床上用于治疗胃肠道疾病,包括慢性肠炎、肠易激综合征、克罗恩病等,国内 2 个不同科研团队研究发现,黄芩汤可以通过调节肠道菌群结构以缓解 DSS 诱导的肠炎,特别是抑制脱磷弧菌属、幽门螺旋杆菌以及毛螺菌属等病原微生物的生长,这也是黄芩汤缓解肠炎进程的作用机制之一^[43-44]。在对茵陈蒿汤治疗非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的研究中,对高脂饮食诱导 NAFLD 大鼠模型喂养茵陈蒿汤后,能够降低具有致病性肠毒素和损伤肠黏膜通透性的葡萄球菌属与链球菌属 *Streptococcus* 的相对丰度,调整肠道微生态平衡以缓解 NAFLD 的发展^[45]。中山大学研究团队在对增液汤治疗老年性便秘的研究中发现,增液汤对老年便秘模型小鼠的肠道菌群有明显的调节作用,能降低脱硫弧菌属、瘤胃球菌属、普氏菌属与多脉菌属 *Dorea* 等有害菌的相对丰度^[46]。

1.3 中药对肠道菌群代谢产物的影响及其分子生物学机制

中药的干预不仅会改变肠道菌群的结构组成,也会给肠道菌群的代谢产物造成明显的影响。肠道菌群编码的基因约有 330 万,拥有许多宿主机体不具备的活性酶与代谢通路,这些酶与代谢通路形成的代谢产物,对于宿主具有十分重要的生理作用。现有的研究表明,人体所需的短链脂肪酸、维生素 K、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺、神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)以及 γ -氨基丁酸等重要的营养物质,均是通过肠道菌群的代谢作用产生。这些物质对于机体抗炎、抗癌、营养神经以及健康的维持都具有显著的作用。

短链脂肪酸是肠道菌群代谢的终产物,通过膳食纤维的微生物发酵产生,其数量和类型主要取决于肠道微生物的种类。乙酸、丙酸和丁酸是肠道中含量最多的 3 种短链脂肪酸,占总短链脂肪酸的 90% 以上。短链脂肪酸对机体能量代谢、肠道炎症反应以及免疫功能都具有调节作用^[47]。早期研究发现肠道菌群产生的短链脂肪酸诱导 T 细胞的产生是肠道微生态研究领域的重要里程碑,深刻揭示了短链脂肪酸在宿主免疫稳态中的重要作用。绞股蓝皂苷和灵芝多糖结合可以显著提高自发性结直肠癌小鼠模型肠道内短链脂肪酸生成菌和短链脂肪酸(包括丙酸、丁酸)等的含量,这与上述中药提取物的抗癌作用有重要的联系^[48]。研究发现槐花散可以有效提高 *Apc^{min/+}* 小鼠肠道内短链脂肪酸生成菌(巴恩斯氏菌属 *Barnesiella*、蓝绿藻菌属 *Lachnoclostridium*、瘤胃球菌属等)的相对丰度,有效促进抗癌作用的发挥^[35]。研究也发现灵芝提取物可以通过提高高脂饮食大鼠肠道中乳酸杆菌属和双歧杆菌属的相对丰度,并且提高盲肠中短链脂肪酸的含量,特别是乙酸、丙酸和丁酸的水平,以达到抑制结肠癌基因表达的作用^[49]。关于中药对肠道菌群其他代谢产物影响研究,小檗碱作为黄连的有效成分之一,研究显示其具有显著的调节能量代谢的作用,Wang 等^[50]研究表明,小檗碱可以一方面通过提高肠道内产丁酸盐菌的相对丰度,另一方面降低细菌三磷酸腺苷以及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的水平,并上调丁酰基转移酶/丁酸激酶和丁酰辅酶 A 转移酶的含量,最终达到提高丁酸的含量以调节宿主能量代谢的目的。李瑒^[51]发现管花肉苁蓉抗抑郁的作

用机制之一是其可以提高抑郁模型大鼠肠道内 5-HT 的水平,同时提高模型大鼠大脑海马组织中 5-HT 和神经营养因子 BDNF 的含量。

此外,中药复方的研究也显示,中药复方对于肠道菌群代谢产物的生成也要显著影响。李超群^[52]研究显示,对于儿童过敏性紫癜,大黄牡丹汤可以通过提高患儿肠道菌群酸性代谢产物乳酸的含量,以减轻肠上皮细胞免疫信号核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路介导的炎症反应,并提高细胞骨架蛋白及紧密连接以达到治疗作用。四磨汤口服液则通过提高肠道微生物分泌的纤维素酶和木聚糖酶的活性,恢复失调的肠菌结构,以达到治疗脾虚便秘的目的^[53]。逍遥散作为中医临床上用于治疗抑郁症的常用方剂,一项临床研究表明,逍遥散可以改变抑郁症患者血浆中肠道菌群代谢产物胆碱和三甲胺 *N*-氧化物的含量,进而起到治疗抑郁症的作用^[54]。

1.4 中药通过调节肠道菌群及其代谢产物影响宿主免疫功能

中药最重要的功效之一是调节患者的免疫功能,但目前缺乏分子生物学机制层面的确切支持。通过中药与肠道菌群的研究发现,中药通过促进肠道内益生菌的生长和抑制潜在致病菌的增殖和定植来改善和恢复肠道结构及功能,维持肠道微生物群的稳态和免疫功能的平衡。正常情况下,肠道中的益生菌如双歧杆菌、乳杆菌等,在参与机体消化吸收的同时,也会通过激活免疫细胞来提高机体免疫反应,其数量和机体免疫力在一定程度上呈正相关^[55-56]。肠道菌群及其相关抗原可以促使肠道黏膜免疫系统的成熟,同时肠道黏膜屏障也会限制肠道菌群的过度繁殖,使两者形成一种动态平衡。

研究显示,中药及其有效成分可通过调整肠道菌群的结构、相对丰度及多样性,保护肠道黏膜屏障,调控肠道黏膜免疫。在免疫抑制小鼠模型中,蒲公英和党参可显著提高模型小鼠的免疫器官指数(胸腺指数、脾脏指数等)、免疫球蛋白(如分泌型免疫球蛋白 A、免疫球蛋白 G)及白细胞计数,这可能与模型小鼠肠道内双歧杆菌属和乳酸杆菌属的丰度升高和肠道菌群多样性的提升有关^[57]。罗兰等^[58]研究发现,使用香菇多糖治疗肠道微生态失调小鼠后,小鼠肠道内双歧杆菌属、乳酸杆菌属相对丰度明显上升,肠杆菌属、肠球菌属相对丰度下降,促进正常菌群的生长的同时增强了其免疫功能。从莱菔子中提取的莱菔素被证实可明显改善肠道菌

群结构的紊乱,并逆转与肠道 T 细胞增加相关的结肠炎,莱菔素可选择性的抑制大肠志贺氏菌、幽门螺杆菌等致病菌的增殖,促进乳酸杆菌属等有益菌的生长;并且发现乳酸杆菌属的胞内成分能够促进 IL-17+ γ δ T 细胞的生长,增加的 IL-17A 可恢复被阻断的封闭蛋白亚细胞位点,保护结肠的上皮屏障^[59]。Zhang 等^[60]研究发现,黄蜀葵提取物能明显改善 DSS 诱导的结肠炎小鼠的肠道菌群的结构和多样性,提高短链脂肪酸生成菌的相对丰度,特别是产丁酸盐的毛螺菌科(Lachnospiraceae),通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体恢复辅助性 T 型 17 细胞(helper T 17, Th17)/调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)平衡,维持肠道微生态,重建肠道黏膜免疫系统稳态,为炎症性肠病的预防和治疗提供了新视角。

此外,中药复方的研究也表明,中药复方可以通过调节肠道菌群的结构来增强肠道黏膜免疫。研究显示,大黄附子汤可以调整脓毒症引起的肠道拟杆菌门和变形菌门结构的紊乱,提高模型大鼠肠道黏膜分泌型免疫球蛋白 A 的表达水平,降低血清 D-乳酸水平,改善肠道黏膜免疫,从而降低脓毒症的死亡率^[61]。研究者将乌梅丸应用在结直肠癌的机制研究中,发现乌梅丸可使偶氮甲烷和 DSS 诱导的肠炎相关结直肠癌模型小鼠的肠道菌群发生改变,降低拟杆菌门及增加厚壁菌门的相对丰度来恢复肠道菌群平衡;还降低了结直肠癌小鼠肿瘤中 p65、IL-6 和磷酸化信号转导和转录活化因子 3(phosphorylation signal transducers and activators of transcription 3, p-STAT3) 的表达,抑制 NF- κ B/IL-6/STAT3 通路,提高模型小鼠的存活率^[62]。由黄芪、秦皮、黄连等组成的中药复方的研究显示,该复方通过增加肠道乳酸杆菌属和双歧杆菌属的相对丰度促进肠上皮细胞黏蛋白的表达或分泌,调整肠道结构功能,实现肠黏膜免疫稳态^[63]。

中药对肠道菌群组成结构的影响见表 1。

2 肠道菌群与中药“构-效关系”的相关性研究

在人体与外界相通的黏膜腔道中,存在着大量的微生物群,这些微生物群参与了宿主的免疫、代谢以及生物利用等过程,与宿主保持着共生关系,共同维持了人体的健康^[64]。口服给药是一种最常见和频繁的给药途径,某些中药的有效成分口服生物利用度低,但组成复方口服给药后仍可发挥显著药理活性,正是因为药物经过消化道的吸收、转化与

表 1 中药对肠道菌群组成结构的影响

Table 1 Effects of traditional Chinese medicines on composition and structure of gut microbiota

中药/复方	主要成分	肠道菌群的结构变化	相关疾病	实验对象	文献
石斛	石斛多糖	乳酸杆菌属↑, 双歧杆菌属↑	便秘	便秘小鼠、昆明小鼠	19-21
	石斛多酚	普雷沃氏菌属↑, 阿克曼菌属↑, S24-7 菌科↓, 文肯菌属 <i>Rikenella</i> ↓, 大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i> ↓	2 型糖尿病	db/db 小鼠	22
人参	人参皂苷	拟杆菌属 <i>Bacteroides</i> ↑, 乳酸杆菌属↑, 双歧杆菌属↑	代谢性疾病	C57BL/6J 小鼠、 <i>Apc^{min/+}</i> 小鼠	23,26
	人參多糖	乳酸杆菌属↑, 双歧杆菌属↑, 异芽孢杆菌属 <i>Allobactulum</i> ↑, 梭菌属 <i>Clostridium</i> ↑, 丁酸单胞菌属 <i>Butyricimonas</i> ↓, 副拟杆菌属 <i>Parabacteroides</i> ↓, 另支菌属 <i>Alistipes</i> ↓, 幽门螺杆菌属 <i>Helicobacter</i> ↓	代谢性疾病	Wistar 大鼠	24
	人參总提取物	变形菌门↑, 甲基杆菌科 (<i>Methylobacteriaceae</i>) ↑, 副萨特氏菌属↑, 萨特氏菌属↑	代谢性疾病	Wistar 大鼠	25
枸杞	枸杞多糖	拟杆菌门↓, 变形菌门↑, 厚壁菌门↑	无	C57BL/6J 小鼠	27-28
葛根	葛根多糖	厌氧棍状菌属 <i>Anaerotruncus</i> ↑, 颤螺菌属↑	腹泻	小鼠	29
牛蒡子	碱溶性多糖	厚壁菌门↑, 乳酸杆菌属↑, 颤螺菌属↓, 拟杆菌门↓	无	炎症模型小鼠	30
黄连	黄连生物碱	白蚁塞巴鲁德菌 <i>Sporobacter termitidis</i> ↓, 幽门螺旋杆菌↑, 大肠杆菌↓, 脱磷孤菌属↓, 狄氏副拟杆菌 <i>Parabacteroids distasonis</i> ↓	代谢性疾病	肥胖小鼠	39
大黄	大黄素	乳酸杆菌属↑, 双歧杆菌属↑, 大肠杆菌↓, 肠球菌属↓	急性肾损伤	急性肾损伤大鼠	40
乌腺金丝桃	醋酸乙酯提取物	变形菌门↑, 疣微菌门 (<i>Verrucomicrobia</i>) ↑, 厚壁菌门↓, 拟杆菌门↓	溃疡性结肠炎	DSS 模型小鼠	41
广藿香	广藿香油、广藿香醇、广藿香酮、β-广藿香烯	乳酸杆菌属↑, 粪杆菌属 <i>Faecalibacterium</i> ↑, 双歧杆菌属↑, 萨特氏菌属↓, 具核梭杆菌↓, 幽门螺杆菌属↓	无	C57BL/6J 小鼠	42
参苓散	水提物	乳酸杆菌属↑, 双歧杆菌属↑, 肠球菌属↓	无	昆明小鼠	31
大黄牡丹汤	水提物	厚壁菌门↑, 放线菌门 (<i>Actinobacteria</i>) ↑, 丁酸球菌↑, 变形菌门↓, 拟杆菌门↓	溃疡性结肠炎	C57BL/6 小鼠	32
四君子汤	水提物	乳酸杆菌属↑, 双歧杆菌属↑, 肠杆菌属↑	脑瘫	脑瘫患儿	33
葛根芩连汤	水提物	粪杆菌属 <i>Faecalibacterium</i> spp. ↑, 芽殖菌属↑, 毛螺菌 <i>Lachnospiracea incertae sedis</i> ↑, 大肠埃希菌↑, 副萨特氏菌↑	2 型糖尿病	2 型糖尿病患者	34
槐花散	水提物	阿克曼菌属↑, 巴恩斯氏菌属↑, 蓝绿藻菌属↑, 瘤胃球菌属↑, 幽门螺杆菌属↓, 硫化氢生成菌	结直肠癌	<i>Apc^{min/+}</i> 小鼠	35
黄芩汤	水提物	乳酸球菌属 <i>Lactococcus</i> ↑, 脱磷孤菌属↓, 幽门螺杆菌属↓	无	BALB/c 小鼠、C57BL/6 小鼠	43-44
茵陈蒿汤	水提物	颤螺菌属↓, 链球菌属↓	代谢性疾病	高脂饮食大鼠	45
增液汤	水提物	脱磷孤菌属↓, 瘤胃球菌属↓, 普氏菌 <i>Prebotella</i> ↓, 多脉菌属↓	便秘	便秘小鼠	46

“↑”表示升高, “↓”表示降低

“↑” indicates increase, “↓” indicates decrease

代谢等一系列复杂的过程,最终发挥疗效。在这个过程中,菌群起到了多层次的调节人体健康的作用。其中,菌群对中药的成分修饰、吸收和毒性都有着不可忽视的作用,甚至会影响疾病治疗的最终效果。

2.1 肠道菌群改变中药有效成分的结构达到增强疗效的作用

肠道菌群对中药的作用主要是脱甲基、脱羧基、水解和氧化还原反应等^[65],研究显示,大多数中药需要通过肠道菌群的代谢而起到作用^[66]。如苷类化合物的生物利用度低,吸收缓慢,大黄、番泻叶都含有蒽酮苷类化合物番泻苷,而番泻苷本身并无泻下作用,在肠道菌群(特别是双歧杆菌属)的代谢下,将番泻苷转化为番泻苷元^[67],番泻苷元再一次被转化为大黄酸蒽酮,是发挥泻下作用的主要成分^[68]。并且也证实,泻下作用的强弱与双歧杆菌属的相对丰度有直接关系^[69]。黄酮类化合物是中药中的重要成分,通常与糖结合成苷类,在肠道菌群的代谢下,脱去糖基形成苷元,从而被机体吸收。黄芩当中的黄芩苷在肠道菌群的代谢下,形成黄芩素,具有抗菌作用^[70]。Trinh 等^[71]研究发现黄芩苷经人肠道菌群代谢后产物主要为去糖基化的黄芩素和甲基化苷元木蝴蝶素 A,而且黄芩素和木蝴蝶素 A 通过抗组胺作用改善小鼠瘙痒反应的效果强于黄芩苷。罗汉果的主要成分山柰苷在肠道菌群的代谢下得到的代谢产物山柰酚,具有抗病毒作用^[66-67]。人参的主要成分是人参皂苷,人参皂苷具有抗肿瘤和抗炎活性,但研究人员发现体内实验中的人参皂苷显示出了较强的抗肿瘤活性,在体外实验中的抗肿瘤活性则几乎可以忽略不计^[72]。在人参的代谢作用研究中,肠道菌群能够将人参皂苷 Rb₁、Rd 被代谢为 Compound K,而 Compound K 具有较强的抗肿瘤活性^[73]。可见人参皂苷的抗肿瘤活性一定程度上依赖于肠菌的转化作用。除此之外,张文婷等^[74]对大鼠口服虎杖苷的研究显示,肠道菌群的代谢利用大鼠肠内厌氧细菌对虎杖中主要单体虎杖苷进行生物修饰研究。高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)及液相色谱串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)检测分析大鼠口服给药后的肠道内容物,结果显示,虎杖苷的大鼠肠内厌氧细菌培育物中检出 2 个化合物,即虎杖苷及大鼠肠内厌氧细菌代谢产物白藜芦醇,说明虎杖苷可被大鼠肠内菌代谢,并产生新的化合物白藜芦醇。

2.2 肠道菌群降低毒性中药有毒成分的含量

《神农本草经》中,将中药分为上、中、下三品,其中下品毒性较强,故多经过炮制后使用以减少其毒性。虽然肠道菌群对中药是否有解毒作用的研究甚少,但已有研究结果显示,肠道菌群对某些特定成分的中药毒性有一定的缓解作用。

乌头类二萜生物碱分为单酯型、双酯型以及脂型二萜生物碱 3 类,其中双酯型二萜生物碱为乌头类中药的主要活性成分,也是毒性最大的成分。川乌、草乌以及附子的主要活性成分是乌头碱、中乌头碱、次乌头碱,均为双酯型二萜生物碱,具有消炎、镇痛、强心等功效,但同时双酯型二萜生物碱也具有巨大的毒性,所以乌头类生品都要经过炮制减少其毒性后经中医临床使用^[75]。在炮制的过程中,双酯型二萜生物碱大部分发生水解反应,生成毒性更小的单酯型二萜生物碱,进一步水解生成毒性更小的乌头原碱。在体内,宿主机体的羧酸酯酶能够催化 C₈、C₁₄ 位的酯键水解,同羧酸酯酶一样,肠道菌群也能催化 C₈、C₁₄ 位的酯键水解^[76]。除此之外,肠道菌群的代谢产物短链脂肪酸还能催化 C₈ 位的酯交换生成毒性较小的酯碱,达到解毒代谢的作用^[76]。关于毒性中药甘遂的研究报道也显示,醋制的甘遂可以显著增加肠道内的益生菌乳酸杆菌属和布劳特氏菌属 *Blautia* 的水平,同时增加肠道有益代谢产物短链脂肪酸的含量,使甘遂中 10 个常见的肠道毒性成分显著降低^[77]。朱砂(主要成分为硫化汞)是一味传统的矿物类中药,广泛用于中药的丸剂中,部分学者认为朱砂在肠道菌群的条件下,硫化汞会转化成具有很强毒性的甲基汞,但研究结果显示,硫化汞在肠道菌群存在的条件下,并没有检测到甲基汞的生成,反而是没有毒性的多硫化汞的含量显著上升,提示了肠道菌群有助于朱砂的减毒作用^[78]。

2.3 肠道菌群增加毒性中药有毒成分的含量

肠道菌群除了可以对中药促吸收及减轻毒性作用外,现已证明肠道菌群在代谢中药某些成分当中甚至能够增加其毒性。如苦杏仁的主要成分苦杏仁苷,一般口服后会呈现明显的毒性反应,但经过非口服给药实验以及无菌动物口服不产生毒性的结果证明,肠道菌群是苦杏仁苷产生毒性的关键因素^[79]。其主要作用机制是苦杏仁苷注射给药后在大鼠体内主要以原型分布和排泄,而 ig 给药后经肠道菌群代谢为产物野樱苷的形式分布,野樱苷又进一步脱糖基转化为苯乙腈,苯乙腈分解生成有毒物质氢氰酸,

从而引起毒性反应^[80]。

马钱子也是具有毒性的中药，如服过量中毒，则会出现颈项僵硬、瞳孔散大、呼吸急促与困难，甚至抽搐、角弓反张等症状出现，甚至导致死亡。马钱子含多种生物碱，如番木鳖碱、马钱子碱等，有兴奋脊髓的反射机能，兴奋延髓的呼吸中枢和血管运动中枢等作用，量大时可引起惊厥。马钱子碱有明显的镇咳作用。成熟种子含生物碱 1.5%~5.0%，其中主要是番木鳖碱，占总碱的 35%~50%，其次为马钱子碱，含量与番木鳖碱大致相等。研究显示，经过炮制后马钱子会产生解毒反应，即番木鳖碱和马钱子碱的氮氧化物依次增加 33%、32%^[81]。并且在体内，番木鳖碱和马钱子碱也会被机体的细胞色素 P450 酶氧化，生成相应的氮氧化物^[82]。而在体外厌氧实验中，研究证明肠道菌群能将马钱子经解毒反应产生的低毒性氮氧化物还原成高毒性的番木鳖碱、马钱子碱，同时生成 16-羟基-番木鳖碱、16-羟基-马钱子碱^[83]。

轩弘源等^[36]对 42 种中药主要成分的肠道菌群转化和抑菌效果进行了探究，结果显示，大黄等 26 味中药主成分含量提升，土槿皮等 25 味中药对金黄色葡萄球菌抑菌作用增强，百部等 9 味中药作用下降。五味子等 24 味中药对绿脓杆菌抑菌作用增强，薄荷等 10 味中药作用下降，表明肠道菌群转化可提升中药利用率并可增加其药效。

综上所述，在肠道菌群的作用下，不同成分的中药可以被代谢成增加生物利用度、减轻毒性或增加毒性的物质，如苷类化合物水解后生成苷元而发挥药理作用；生物碱类化合物易发生水解和脱水，双酯型生物碱可转化为相对应的单酯型和脂类生物碱，从而降低毒性，内酯类化合物可能引起内酯结构断裂或脱甲基等反应。因此，肠道菌群对中药有效成分的生物转化是中药发挥药理作用的因素之一，了解其生物转化效应原理和过程，对研究中药作用机制和新药开发等方面都具有重要意义。

肠道菌群对中药有效成分的影响见表 2。

表 2 肠道菌群对中药有效成分的影响

Table 2 Effects of gut microbiota on effective constituents of traditional Chinese medicines

中药	主要成分	代谢产物	作用	文献
葛根	葛根素	大豆黄素	提高生物利用度	65
豆豉	异黄酮苷	毛蕊异黄酮	提高生物利用度	65
大黄、番泻叶	番泻苷	番泻苷元	提高生物利用度	67-68
黄芩	黄芩苷、汉黄芩苷、野黄芩苷、千层纸素苷	黄芩素、汉黄芩素、野黄芩素、千层纸素 A	提高生物利用度	67,71,76, 79-80
罗汉果	山柰苷	山柰酚	提高生物利用度	66-67
人参	人参皂苷 Rb ₁ 、人参皂苷 Rg ₁ 、原人参二醇类皂苷、二醇型人参皂苷	原人参二醇、原人参三醇、Compound K、稀有人参皂苷 C~K	提高生物利用度	66-67,72-73
虎杖	虎杖苷	白藜芦醇	提高生物利用度	74
栀子	京尼平苷	京尼平	提高生物利用度	66,79
芍药	芍药苷	芍药苷代谢素 I、II，芍药盐酸硫酸胺苷元，7S/7R-芍药苷代谢素 I	提高生物利用度	66-67,79
川乌、草乌、附子	双酯型二萜类生物碱	单酯型二萜类生物碱、酯类生物碱	减轻毒性	67,75-76, 80
甘遂	ingenane 型二萜类化合物，麻风树烷型三萜类化合物	无	减轻毒性	77
朱砂	硫化汞	甲基汞、多硫化汞	减轻毒性	78
苦杏仁	苦杏仁苷	氢氰酸	致毒性	80
马钱子	番木鳖碱、马钱子碱	番木鳖碱、马钱子碱、16-羟基-番木鳖碱、16-羟基-马钱子碱	致毒性	76,81-83

3 结语与展望

肠道菌群与中药之间无疑存在着十分紧密的联系,当前,随着培养技术、多组学联用技术与基因测序技术的不断发展,对于阐释肠道菌群、中药与宿主健康三者间互作关系的研究,也将不断得到量与质的发展。与本领域其他科研工作者的观点一致,一方面,中药可以通过调节患者紊乱的肠道微环境来达到防治疾病的目的。中药调节肠道菌群的组成及其代谢产物的角度,可以视为阐述中药发挥药效的作用机制之一。另一方面,在明确肠道菌群与中药有效成分之间的特定关系后,可以通过模拟肠道微生物的生物转化作用,对中药成分的结构进行修饰,进而达到增效减毒的目的,且对中药新药的研发也有一定的指导意义^[79]。当前,中药与肠道菌群相关性的研究正处于快速发展阶段,有许多角度与方向值得开展深入研究与探讨;同时,现有的研究有存在一定的不足之处需要不断完善与深入。

益生元是指一些不被宿主消化吸收却能够选择性地促进体内有益菌的代谢和增殖,从而改善宿主健康的有机物质^[84]。常见的益生元包括纤维素、多糖、壳聚糖以及多酚类物质等。近年来,对于中药多糖/多酚类物质也进行了广泛而深入的研究。中药多糖可以通过肠道菌群的发酵作用,生成多种营养物质来调节宿主的免疫与改变肠道菌群的组成,进而发挥一定的生物活性。此外,除了中药多糖类成分具有益生元作用外,来自于中药的小分子类物质如皂苷类(人参皂苷、三七皂苷以及绞股蓝皂苷)、萜类化合物(广藿香醇与广藿香酮)以及一些中药复方(如槐花散)等^[23,35,42,48],虽然不属于严格意义上的益生元,但却具有类似益生元的显著作用,因此将其称之为中药的益生元样作用。中药的益生元与益生元样作用可以一定程度揭示复杂中药成分发挥疗效的机制,也属于中药“三多(多成分、多靶点与多途径)”的一个组成部分,应该是中药研究的一个重要潜在发展方向,可以为中药防治疾病作用机制研究提供一个可行的新窗口。

目前涉及到中药、菌群与疾病三者关系的研究中,大部分仅是使用中药进行干预,疾病得到一定的减缓/治愈后,分析得到样本中肠道菌群的组成或与菌群相关代谢通路的变化,从而得到中药、菌群与疾病三者间存在一定相关性的结论。但这样的研究仅是从表面揭示这三者的联系,并不能准确反映其因果关系,即中药对肠道菌群的改变影响了疾病

的发生、发展,或是中药直接干预了疾病的发生、发展而引起肠道菌群组成的改变。可能的研究方向是对于疾病相关的菌群(即疾病的标记微生物)进行指认,明确某一特定菌落在疾病过程中的作用,通过研究中药对标记微生物的干预作用来阐述中药、菌群与疾病的关系。许多研究都表明在某一种疾病过程中,一些特殊的菌群发生了客观上的显著变化(上升/降低),但仍然缺乏准确的菌群与疾病发生、发展的机制性研究。目前,仅有少部分的肠菌与疾病的关系得到了较为深入的阐释,如幽门螺旋杆菌和具核梭杆菌在胃肠疾病中的作用^[85-87]。因此,通过明确特定菌群在疾病发生、发展过程中的作用,研究中药对特定菌群的作用机制,对于揭示中药通过肠道菌群的调节作用来发挥疗效具有重要的意义。

另外,由于基因、饮食、环境以及生活规律等原因造成宿主肠道菌群组成上的区别,可能造成同一中药在不同个体间存在显著的疗效差别。一项研究表明,中药人参中的有效成分人参皂苷 Rb_1 ,在宿主肠道菌群的作用下,会被代谢为具有抗炎、抗癌、抗衰老等生理作用的 Compound K。但不同个体由于肠道菌群组成的差异,将人参皂苷 Rb_1 代谢为 Compound K 的能力具有明显的区别。研究发现,在合成 Compound K 含量高的人群中,瘤胃球菌属、双歧杆菌属、拟杆菌属、梭菌目(Clostridiales)以及颤杆菌属 *Oscillibacter* 等肠道菌群的相对丰度显著高于 Compound K 含量低的人群;而在合成 Compound K 含量低的人群,其厚壁菌门和变形菌门的相对丰度较高^[88]。这也提示了口服中药的功效在不同个体间的差异,可能在一定程度上归因于宿主本身肠道中定植肠道菌群结构的差异。

菌群与疾病之间关系的研究遵循“柯赫氏法则”,但目前由于培养技术的原因,实际上大部分的肠道微生物仍然无法在体外成功的进行培养,因此在一定程度上限制了对特定菌群进行深入研究的可能。而在体外获得成功培养的菌群,由于体外培养并没有考虑整个肠道微环境及宿主免疫系统对菌群生长代谢的影响,所获得的菌种在基因、代谢以及生理作用等方面,是否和在整体肠道微环境中生长的相一致,是一个值得思考的问题。研究显示,小鼠身上具有抗癌作用的细菌啮齿粪杆菌 *Faecalibaculum rodentium*,在人体肠道中并没有被找到,但人体肠道中的另一种细菌双形霍尔曼氏菌

Holdemanella biformis，却显示出与啮齿粪杆菌一致的作用，啮齿粪杆菌与双形霍尔曼氏菌是不同物种上功能相似的细菌^[89]。这也提示，从一个物种分离得到的菌群，转移到另一个物种身上时，可能会产生完全不一样的作用。另外，现有的动物研究模型，包括抗生素造模成的伪无菌动物，或无菌环境下繁殖的无菌动物，实际上也忽视了造模条件下，动物肠道微环境、免疫应答系统以及代谢活动等与正常条件下宿主整个机体正常生理活动的差别。因此，当把大量的某一种或几种微生物直接转移到模型动物身上时，所获得的结果是否可以完全显示目标菌群的作用，也是一个值得深入研究的问题。

许多研究表明，在不同疾病采用中药进行干预后，一些被认为是益生菌的菌落，如双歧杆菌属、乳酸杆菌属和短链脂肪酸生成菌，其相对丰度都得到显著的增加，但这类菌群具体通过哪些作用机制进而干预多种不同疾病的进程，仍有待深入的阐述。一方面，菌群可能通过其代谢产物对疾病进行了干预；另一方面，每一种存在于肠道中的微生物，实际与该环境中的其他微生物以及宿主形成一个独特的“共生”网络，因此特定微生物数量的提高或降低，也可能通过影响与其有共生和/或竞争关系的微生物，改变宿主肠道微环境，进而对宿主多个生理功能造成了深刻的影响^[90]。另外，目前对与某些特定菌种的研究，已报道的数据常出现相互矛盾的结果，如阿克曼菌属，部分报道认为在多种疾病的过程中阿克曼菌属是一类益生菌，对疾病（如肠道炎症、癌症、肥胖等）的发生、发展具有抑制作用^[91]；然而另一些研究则认为，在这些疾病中，阿克曼菌其实是一类潜在的致病菌，会促进疾病的发生、发展，原因是其具有降解肠道黏液的作用，使肠道上皮细胞更容易暴露在肠道潜在致病菌的环境中^[92-94]。笔者认为，可能是在不同的疾病过程以及不同的个体间，受到整个肠道微环境以及宿主自身免疫、基因等因素影响，同一种菌可能有多种不同的作用。因此，对于菌群的研究，不应只单一考虑某一菌种的变化对疾病的影响，更应整体全面考虑宿主整个肠道微环境对宿主生理病理过程的影响。

肠道菌群与宿主之间在长期的进化中已形成了紧密的共生关系，并且菌群与菌群之间也存在着紧密的联系（共生、互生或竞争）。宿主的饮食、精神状态、运动、疾病以及基因背景等方面，均会影响肠道菌群的组成；同样地，菌群组成的改变往往又

会影响宿主的一系列生理活动。肠道菌群与宿主健康之间可能不是简单的菌群组成上的稳定关系，而应该是肠道菌群在组成上的差异而在功能上的趋同。因此，需要综合运用多组学的研究技术，如代谢组学、蛋白组学、基因组学以及培养组学等，同时结合新兴的类器官培养技术，全方位来探讨中药、菌群与宿主健康三者的关系。中药、菌群与宿主健康的关系研究，仍然需要科研工作者投入更多的精力与智慧，来进行更深入而准确的探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans [J]. *Cell*, 2016, 164(3): 337-340.
- [2] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body [J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(8): e1002533.
- [3] Tlaskalová-Hogenová H, Stěpánková R, Kozáková H, et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: Contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases [J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(2): 110-120.
- [4] Hold G L, Smith M, Grange C, et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(5): 1192-1210.
- [5] Nowrouzian F L, Oswald E. *Escherichia coli* strains with the capacity for long-term persistence in the bowel microbiota carry the potentially genotoxic pks island [J]. *Microb Pathog*, 2012, 53(3/4): 180-182.
- [6] Sekirov I, Russell S L, Antunes L C M, et al. Gut microbiota in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(3): 859-904.
- [7] Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and COVID-19: possible link and implications [J]. *Virus Res*, 2020, 285: 198018.
- [8] Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19 [J]. *Gut*, 2021, 70(2): 276-284.
- [9] Gao Q Y, Chen Y X, Fang J Y. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract [J]. *J Dig Dis*, 2020, 21(3): 125-126.
- [10] Niu T, Smith D L, Yang Z, et al. Bioactivity and bioavailability of ginsenosides are dependent on the

- glycosidase activities of the A/J mouse intestinal microbiome defined by pyrosequencing [J]. *Pharm Res*, 2013, 30(3): 836-846.
- [11] Cockburn D W, Koropatkin N M. Polysaccharide degradation by the intestinal microbiota and its influence on human health and disease [J]. *J Mol Biol*, 2016, 428(16): 3230-3252.
- [12] Liu L Q, Li M Z, Yu M L, *et al*. Natural polysaccharides exhibit anti-tumor activity by targeting gut microbiota [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 121: 743-751.
- [13] Haghi F, Goli E, Mirzaei B, *et al*. The association between fecal enterotoxigenic *B. fragilis* with colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 879.
- [14] Wu N, Yang X, Zhang R F, *et al*. Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients [J]. *Microb Ecol*, 2013, 66(2): 462-470.
- [15] Kim C H, Park J, Kim M. Gut microbiota-derived short-chain Fatty acids, T cells, and inflammation [J]. *Immune Netw*, 2014, 14(6): 277-288.
- [16] 周欣, 付志飞, 谢燕, 等. 中药多糖对肠道菌群作用的研究进展 [J]. 中成药, 2019, 41(3): 623-627.
- [17] 王新红, 张迟, 刘琳, 等. 皂苷类成分与肠道菌群相互作用研究进展 [J]. 中成药, 2021, 43(7): 1834-1839.
- [18] Jandhyala S M, Talukdar R, Subramanyam C, *et al*. Role of the normal gut microbiota [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29): 8787-8803.
- [19] 邓陈哲. 铁皮石斛多糖对便秘小鼠肠道细菌多样性及相关酶活性的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(15): 1875-1877.
- [20] 孟鸽. 霍山石斛多糖对嗜酸乳杆菌生理特性影响及在发酵乳中的应用 [D]. 芜湖: 安徽工程大学, 2017.
- [21] 谢果珍, 惠华英, 于子真, 等. 铁皮石斛多糖对肠道微生态的影响研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(11): 2603-2605.
- [22] Li X W, Chen H P, He Y Y, *et al*. Effects of rich-polyphenols extract of *Dendrobium loddigesii* on anti-diabetic, anti-inflammatory, anti-oxidant, and gut microbiota modulation in db/db mice [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3245.
- [23] Chen L, Tai W C S, Hsiao W L W. Dietary saponins from four popular herbal tea exert prebiotic-like effects on gut microbiota in C57BL/6 mice [J]. *J Funct Foods*, 2015, 17: 892-902.
- [24] 孙艺凡, 张霞, 王晓艳, 等. 长期服用人参提取物对大鼠肠道菌群结构的影响 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(19): 3927-3932.
- [25] Sun Y F, Chen S Q, Wei R M, *et al*. Metabolome and gut microbiota variation with long-term intake of *Panax ginseng* extracts on rats [J]. *Food Funct*, 2018, 9(6): 3547-3556.
- [26] Huang G X, Khan I, Li X A, *et al*. Ginsenosides Rb₃ and Rd reduce polyps formation while reinstate the dysbiotic gut microbiota and the intestinal microenvironment in *Apc^{min/+}* mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12552.
- [27] Zhu W, Zhou S X, Liu J H, *et al*. Prebiotic, immunostimulating and gut microbiota-modulating effects of *Lycium barbarum* polysaccharide [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109591.
- [28] Xia W R, Li X A, Khan I, *et al*. *Lycium berry* polysaccharides strengthen gut microenvironment and modulate gut microbiota of the mice [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2020, 2020: 1-10.
- [29] Chen R, Liu B, Wang X Y, *et al*. Effects of polysaccharide from *Pueraria lobata* on gut microbiota in mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 158: 740-749.
- [30] Zhang X, Zhang N F, Kan J, *et al*. Anti-inflammatory activity of alkali-soluble polysaccharides from *Arctium lappa* L. and its effect on gut microbiota of mice with inflammation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 154: 773-787.
- [31] 施珊珊, 江振友, 宋克玉, 等. 参苓散调节小鼠肠道菌群作用的实验研究 [J]. 广东医学, 2011, 32(5): 562-564.
- [32] Luo S, Wen R Y, Wang Q, *et al*. Rhubarb Peony Decoction ameliorates ulcerative colitis in mice by regulating gut microbiota to restoring Th17/Treg balance [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 231: 39-49.
- [33] 王春南, 马铁明. 四君子汤对肝脾薄弱型脑瘫患儿肠道微生态调节作用的临床观察及机制研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(3): 537-540.
- [34] 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.
- [35] Xia W R, Khan I, Li X A, *et al*. Adaptogenic flower buds exert cancer preventive effects by enhancing the SCFA-producers, strengthening the epithelial tight junction complex and immune responses [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104809.
- [36] 轩弘源, 陈瑞, 俞琦, 等. 肠道菌群转化对 42 种中药主成分含量及抑菌效果的影响 [J]. 贵阳中医学院学报, 2019, 41(1): 7-12.
- [37] 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): 58-59.
- [38] 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, 2012, 40(6): 3278-3279.

- [39] 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.
- [40] 孙蒋, 罗静雯, 姚文杰, 等. 大黄素对急性肾损伤大鼠肠道菌群的调节作用 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(4): 758-764.
- [41] Jin D X, He J F, Zhang K Q, *et al.* EtOAc extract of *H. attenuatum* Choisy inhibits inflammation by suppressing the NF- κ B and MAPK pathways and modulating the gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2019, 57: 292-304.
- [42] Leong W, Huang G X, Khan I, *et al.* Patchouli essential oil and its derived compounds revealed prebiotic-like effects in C57BL/6J mice [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1229.
- [43] Li M Y, Luo H J, Wu X, *et al.* Anti-inflammatory effects of Huangqin Decoction on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice through regulation of the gut microbiota and suppression of the ras-PI3K-Akt-HIF-1 α and NF- κ B pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1552.
- [44] Yang Y, Chen G, Yang Q, *et al.* Gut microbiota drives the attenuation of dextran sulphate sodium-induced colitis by Huangqin Decoction [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 48863-48874.
- [45] 李自辉, 张娜, 王宇, 等. 基于 16S rRNA 技术与代谢组学探究茵陈蒿汤治疗非酒精性脂肪肝的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 1908-1913.
- [46] Liu D L, Lin L, Lin Y X, *et al.* Zengye Decoction induces alterations to metabolically active gut microbiota in aged constipated rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1361-1371.
- [47] Li L Z, Ma L, Fu P. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and kidney diseases [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 3531-3542.
- [48] Khan I, Huang G X, Li X A, *et al.* Mushroom polysaccharides and Jiaogulan saponins exert cancer preventive effects by shaping the gut microbiota and microenvironment in Apc^{min/+} mice [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148: 104448.
- [49] Yang Y S, Nirmagustina D E, Kumrungsee T, *et al.* Feeding of the water extract from *Ganoderma lingzhi* to rats modulates secondary bile acids, intestinal microflora, mucins, and propionate important to colon cancer [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2017, 81(9): 1796-1804.
- [50] Wang Y, Shou J W, Li X Y, *et al.* Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism [J]. *Metabolism*, 2017, 70: 72-84.
- [51] 李瑒. 基于胃肠道代谢和“肠-脑”轴管花肉苁蓉抗抑郁物质基础及机制研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2018.
- [52] 李超群. 大黄牡丹皮汤调节过敏性紫癜患儿肠道菌群紊乱及其代谢物乳酸保护肠黏膜的治疗机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [53] 李丹丹, 肖新云, 赵先平, 等. 四磨汤口服液对脾虚便秘小鼠肠道微生物及酶活性的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(2): 135-138.
- [54] Schicho R, Shaykhtudinov R, Ngo J, *et al.* Quantitative metabolomic profiling of serum, plasma, and urine by ¹H-NMR spectroscopy discriminates between patients with inflammatory bowel disease and healthy individuals [J]. *J Proteome Res*, 2012, 11(6): 3344-3357.
- [55] 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.
- [56] Ren W K, Duan J L, Yin J, *et al.* Dietary L-glutamine supplementation modulates microbial community and activates innate immunity in the mouse intestine [J]. *Amino Acids*, 2014, 46(10): 2403-2413.
- [57] 谷巍, 孙明杰, 王丽荣, 等. 4 味常见中药对免疫抑制小鼠免疫功能及肠道菌群的影响 [J]. 中国畜牧兽医, 2019, 46(1): 147-156.
- [58] 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.
- [59] Li M, Gao J L, Tang Y, *et al.* Traditional herbal medicine-derived sulforaphene LFS-01 reverses colitis in mice by selectively altering the gut microbiota and promoting intestinal gamma-delta T cells [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 959.
- [60] Zhang W, Cheng C, Han Q, *et al.* *Flos Abelmoschus manihot* extract attenuates DSS-induced colitis by regulating gut microbiota and Th17/Treg balance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109162.
- [61] 刘锦, 郭楠, 徐亚文, 等. 温下健脾法对脓毒症胃肠功能障碍大鼠肠道菌群及肠道免疫的影响 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(6): 999-1002.
- [62] Jiang F, Liu M H, Wang H D, *et al.* Wu Mei Wan attenuates CAC by regulating gut microbiota and the NF- κ B/IL-6-STAT3 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109982.
- [63] 郭筱荃. 复方中药对菌群失调小鼠空肠黏膜免疫和微生物的影响 [D]. 太谷: 山西农业大学, 2017.
- [64] 黄穗平. 微生态学与中医学关系及肠道菌群对中药药效影响作用 [A] // 中华中医药学会脾胃病分会第二十次全国脾胃病学术交流会论文集 [C]. 兰州: 中华中医药学会, 2008: 278-280.
- [65] 陈秀琴, 黄小洁, 石达友, 等. 中药与肠道菌群相互作用

- 用的研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(7): 1031-1036.
- [66] 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.
- [67] 郑艺璇, 李国玉. 肠道菌群对天然药物活性成分的生物转化 [J]. 中医药信息, 2016, 33(5): 122-125.
- [68] de Witte P, van Hoestenbergh A, Eyssen H. *In vitro* reduction of rhein anthraquinone to rhein anthrone by rat cecal microflora and some intestinal bacterial strains [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 1992, 13(4): 243-253.
- [69] 王世荣. 肠道菌群对中草药的影响 [A] // 中华预防医学会微生物生态学第二届特种医学暨河南省、山东省预防医学会微生物生态学学术研讨会论文集 [C]. 开封: 中华预防医学会, 2006: 4.
- [70] 单慧, 杜胤骁, 白鹤群, 等. 黄芩素的研发进展及其临床药理学 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(6): 701-708.
- [71] 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 [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(6): 718-724.
- [72] Kim D H. Gut microbiota-mediated pharmacokinetics of ginseng saponins [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(3): 255-263.
- [73] Qi L W, Wang C Z, Du G J, *et al.* Metabolism of ginseng and its interactions with drugs [J]. *Curr Drug Metab*, 2011, 12(9): 818-822.
- [74] 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]. 中国药学杂志, 2012, 47(8): 631-634.
- [75] 包懿, 宋凤瑞, 刘志强, 等. 乌头碱类双酯型二萜生物碱水解反应的电喷雾质谱分析 [J]. 质谱学报, 2009, 30(1): 1-5.
- [76] 严东明, 胡义扬. 肠道菌群与中药的相互作用研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(S1): 199-205.
- [77] Jiang D J, Kang A, Yao W F, *et al.* *Euphorbia kansui* fry-baked with vinegar modulates gut microbiota and reduces intestinal toxicity in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 226: 26-35.
- [78] Zhou X R, Wang L M, Sun X M, *et al.* Cinnabar is not converted into methylmercury by human intestinal bacteria [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(1): 110-115.
- [79] 刘程智, 王莹, 梁倩, 等. 肠道菌群与中药相关性研究进展 [J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(8): 828-834.
- [80] 祖先鹏, 林璋, 谢海胜, 等. 中药有效成分与肠道菌群相互作用的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(10): 1766-1772.
- [81] 王丹丹, 李俊松, 蔡宝昌. 马钱子炮制前后土的宁及马钱子碱氮氧化物的含量变化研究 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(2): 435-436.
- [82] Philippe G, Angenot L, Tits M, *et al.* About the toxicity of some *Strychnos* species and their alkaloids [J]. *Toxicon*, 2004, 44(4): 405-416.
- [83] 马骋, 何亚维, 蔡宝昌, 等. 土的宁和马钱子碱及其氮氧化物的毒性比较 [J]. 南京中医学院学报, 1994(2): 37-38.
- [84] Gibson G R, Probert H M, Loo J V, *et al.* Dietary modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of prebiotics [J]. *Nutr Res Rev*, 2004, 17(2): 259-275.
- [85] 梁艳妮, 程雯, 吴柯楠, 等. 基于高通量测序技术研究靛玉红对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 3896-3904.
- [86] Lv Y P, Cheng P, Zhang J Y, *et al.* *Helicobacter pylori*-induced matrix metalloproteinase-10 promotes gastric bacterial colonization and gastritis [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(4): eaau6547.
- [87] Rubinstein M R, Baik J E, Lagana S M, *et al.* *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer by inducing Wnt/ β -catenin modulator Annexin A1 [J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(4): e47638.
- [88] Kim K A, Jung I H, Park S H, *et al.* Comparative analysis of the gut microbiota in people with different levels of ginsenoside Rb₁ degradation to compound K [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62409.
- [89] Zagato E, Pozzi C, Bertocchi A, *et al.* Endogenous murine microbiota member *Faecalibaculum rodentium* and its human homologue protect from intestinal tumour growth [J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5(3): 511-524.
- [90] Karlsson C L J, Onnerfält J, Xu J, *et al.* The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight [J]. *Obesity*, 2012, 20(11): 2257-2261.
- [91] Hansen C H, Krych L, Nielsen D S, *et al.* Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(8): 2285-2294.
- [92] Dingemans C, Belzer C, van Hijum S A F T, *et al.* *Akkermansia muciniphila* and *Helicobacter typhlonius* modulate intestinal tumor development in mice [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(11): 1388-1396.
- [93] Vogt N M, Kerby R L, Dill-McFarland K A, *et al.* Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13537.
- [94] 赵凡, 李春保. 肠道菌 *Akkermansia muciniphila* 的特性及其与机体健康的关系 [J]. 微生物学通报, 2017, 44(6): 1458-1463.