

基于肠道菌群的中药治疗高脂血症作用机制研究进展

张军霞^{1,2}, 马娇娇^{1,2}, 李艳杰², 董世奇², 杨彬^{1*}, 樊慧蓉^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 中国医学科学院放射医学研究所, 天津 300192

摘要: 高脂血症是常见代谢性疾病。现有研究显示, 中药的调脂作用与肠道菌群密切相关, 可提高拟杆菌属、双歧杆菌等益生菌丰度, 这些益生菌又能促进药物成分的释放与吸收, 从而达到调脂作用。肠道菌群逐渐成为中药调脂作用机制研究新热点。然而, 当前调脂机制尚未完全阐明, 且相关研究多聚焦于单一通路或靶点, 未充分展现中药“多靶点、多通路”优势, 因此调脂作用机制仍有待深入探究。鉴于此, 通过从肠道菌群切入, 系统总结中药-肠道菌群-宿主的多途径协同作用机制, 旨在阐释基于肠道菌群的中药调脂机制, 为中药在高脂血症治疗领域的研究提供新的视角与思路。

关键词: 中药; 高脂血症; 肠道菌群; 调脂; 多靶点; 脂质代谢

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)06-2171-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.06.028

Research progress on mechanism of intestinal flora-based traditional Chinese medicine in treatment of hyperlipidemia

ZHANG Junxia^{1,2}, MA Jiaojiao^{1,2}, LI Yanjie², DONG Shiqi², YANG Bin¹, FAN Huirong²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

Abstract: Hyperlipidemia is a common metabolic disease. Research indicates that the lipid-lowering efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) is significantly linked to the modulation of intestinal microbiota, by enhancing the proliferation of beneficial probiotics, including *Bacteroidetes* and *Bifidobacterium*, which facilitate the release and absorption of pharmacological constituents, thereby contributing to lipid reduction. The intestinal flora has gradually become a new hotspot of research on the mechanism of lipid-lowering effect of TCM. However, the current lipid-lowering mechanism has not yet been fully elucidated, and most of the related studies focus on a single pathway or target, which fails to adequately represent the inherent advantages of TCM's multi-target and multi-pathway approaches. Therefore, a more comprehensive exploration of the lipid-lowering mechanisms is warranted. In view of this, this article seeks to elucidate the synergistic interactions among TCM, intestinal flora, and the host. It aims to clarify the lipid-lowering mechanisms of Chinese medicine through the lens of intestinal flora, thereby offering novel insights and perspectives for advancing research in treatment of hyperlipidemia with TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; hyperlipidemia; intestinal microbiota; lipid regulation; multi-targeting; lipid metabolism

高脂血症即血脂异常, 主要表现有三酰甘油 (triglyceride, TG) 和总胆固醇 (total cholesterol, TC) 升高等^[1]。近年来, 随着生活水平的提高, 高脂血症患病率也逐渐上升, 常见于肥胖和糖尿病患者^[2-3]。目前, 常用的调脂药物包括他汀类、贝特类

等, 然而他汀类药物在使用过程中可能出现耐受性降低和认知功能障碍等不良反应^[4]; 相较之下, 中药及其复方在临床应用中显示出较为显著的疗效和较小的不良反应^[5]。

人体肠道内存在一个复杂多样的微生物系统,

收稿日期: 2024-10-28

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (82204509); 通辽市科技计划项目 (TL2023YF010)

作者简介: 张军霞, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础研究。E-mail: jxzhang1204@163.com

*通信作者: 樊慧蓉, 女, 研究员, 从事药物代谢动力学研究。E-mail: fanhr99@163.com

杨彬, 男, 高级实验师, 从事中药分析研究。E-mail: Yangbintjtc@163.com

其中 98% 的菌群主要归属于 4 类, 即拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、放线菌门, 而拟杆菌门和厚壁菌门的比例高达 95%, 对机体的免疫和能量代谢等起着关键作用^[6-8]。研究表明, 血脂异常与肠道菌群结构失调存在相关性, 其特征表现为厚壁菌门/拟杆菌门 (Firmicutes/Bacteroidetes, F/B) 失衡, 而中药干预在重塑菌群结构方面极具潜力, 如黄连素能够显著增加肠道益生菌阿克曼氏菌的相对丰度, 降低 F/B 的值, 从而调节胆汁酸代谢以介导其调脂^[9]; 此外, 大黄、虎杖、泽泻等中药已被证实能够调节肠道菌群结构, 促进益生菌的生长繁殖, 使肠道菌群趋于平衡, 从而有利于改善脂质代谢紊乱^[10-12]。菌群移植技术与益生菌的应用已被证实可通过改变菌群结构实现调脂效果, 进而改善肥胖等代谢性疾病, 这些研究进一步揭示了肠道菌群变化在治疗高脂血症中的重要作用^[13-15]。目前, 中药基于肠道菌群治疗高脂血症的作用机制主要有以下几方面^[16-17]:

(1) 调节肠道菌群结构; (2) 调节肠道屏障功能; (3) 维持代谢物稳态; (4) 调控炎症反应。虽然肠道菌群已成为治疗高脂血症的新靶点, 但仍存在局限性, 如具体机制尚不明确, 且中药多集中于单一通路或靶点, 缺乏多靶点、多通路机制研究, 无法明确地说明中药-肠道菌群-宿主间的多维交互作用, 因而对于中药的调脂机制研究仍有待深入。

本文以肠道菌群及微生物代谢物为核心, 深入探讨中药-肠道菌群-高脂血症间的相互联系, 阐明肠道菌群是中药调脂作用机制研究的重要靶点, 进而从肝-肠轴、肠-脑轴及肠道屏障等多重视角, 对“中药-肠道菌群-宿主”相互作用的调脂机制进行梳理, 为中药调脂机制研究提供借鉴, 同时为调脂药物靶点的发掘开辟新路径。

1 中药通过调节肠道菌群缓解高脂血症的作用机制

研究表明, 中药中多糖类、总皂苷、多酚和生物碱等成分在治疗高脂血症方面疗效显著, 且长期服用无明显不良反应^[18-22], 因此, 单味中药及复方在临床上的应用逐渐增加。这些中药通过联合应用, 不仅能够有效调节血脂, 还兼具抗氧化等多重作用。中药与肠道菌群相互作用, 共同参与调控宿主能量代谢、脂质代谢等生理活动。为进一步揭示中药的调脂作用机制, 本文以肠道菌群为切入点, 对常见单味中药及活性成分、中药复方的调脂机制进行整理和阐述。

1.1 单味中药及其活性成分

单味中药及其活性成分通过影响肠道菌群的组成和功能, 调节脂肪的吸收、代谢和排泄, 从而实现调脂效果, 其治疗高脂血症的作用机制如下:

(1) 调节肠道菌群结构; (2) 促进微生物代谢物的产生; (3) 改善肠道屏障功能; (4) 调节脂肪代谢。本文将对一些单味中药及其活性成分通过调节肠道菌群实现调脂作用的机制进行总结和阐述。

1.1.1 黄连 黄连中的主要活性成分小檗碱对肠道菌群具有显著调节作用, 其基于肠道菌群治疗高脂血症的作用机制主要包括以下方面: (1) 调节肠道菌群结构: 通过促进益生菌如双歧杆菌、乳酸菌的生长, 抑制有害菌如大肠杆菌的繁殖, 维持肠道微生态的平衡^[23]; (2) 调节微生物代谢物水平: 小檗碱能够调节肠道法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 信号通路控制代谢物胆汁酸代谢; 此外, 还可调节短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 的水平, 从而调节血脂水平^[24]; (3) 抗炎作用: 小檗碱通过减轻肠道炎症反应, 缓解胰岛素抵抗, 进一步改善脂质代谢。

1.1.2 茯苓 茯苓是一种具有抗炎及抗氧化作用的真菌药物, 其主要活性成分茯苓多糖已被证实能够调节肠道菌群结构, 具有显著的调脂功效, 其作用机制如下^[25]: (1) 调节肠道菌群结构: 茯苓多糖通过提高普雷沃氏菌、拟杆菌属等益生菌丰度、降低 F/B 的值, 进而调节脂质代谢^[26]; (2) 促进脂肪代谢: 茯苓能够通过调节脂肪酸代谢、抑制脂质积累, 减少血液 TG 水平; (3) 抗氧化与抗炎: 茯苓多糖具有抗氧化、抗炎作用, 有助于缓解由肠道菌群失衡引起的慢性炎症, 缓解脂质代谢异常^[27]。

1.1.3 葛根 葛根是一种常见的药食两用中药, 其主要活性成分为黄酮类化合物, 具有显著的调脂作用, 具体作用机制如下^[28]: (1) 增强肠道屏障功能: 葛根素能改善肠道屏障功能, 减少微生物代谢物内毒素的吸收, 降低机体炎症, 促进益生菌的增殖; (2) 调节胆汁酸代谢: 能够促进胆汁酸的合成和代谢, 葛根有利于改善脂质代谢, 调节血脂; (3) 调节肠道菌群组成: 葛根能够提高肠道益生菌丰度, 并减少有害菌的生长, 进一步调节脂质代谢。

1.1.4 其他 除上述中药外, 三七、绞股蓝、黄精等中药在高脂血症的治疗方面展现出良好疗效, 这些中药主要通过调节肠道菌群的组成结构, 进而促进脂质代谢, 具体机制见表 1。

表 1 常见单味中药及其成分基于肠道菌群的调脂作用机制

中药	作用机制	文献
冬虫夏草多糖	调节肠道菌群多样性，增加产生 SCFAs 的细菌的相对丰度，缓解高脂血症	29
三七（花、根）	调节肠道菌群组成结构，增加拟杆菌门丰度，降低厚壁菌门丰度	30
覆盆子多糖	维持肠道菌群稳态，提高益生菌 Ruminococcaceae_UCG-014 等丰度，产生代谢物 SCFAs，维持肠道屏障，从而调节脂质代谢	31
黄精多糖	提高物种丰富度并改善肠道微生物群落结构，增加 SCFAs 含量，以调节脂质代谢	32
女贞总苷	维持肠道微生物稳态，增加益生菌拟杆菌门、疣微菌门、阿克曼氏菌等的丰度	33
山茱萸马钱苷	降低 F/B 的值，增加乳酸杆菌等菌群丰度；调节脂质相关蛋白表达，缓解肝脏脂质沉积，同时降低肠道炎症因子的表达以改善肠道环境	34
绞股蓝总皂苷元	增加益生菌疣微菌门、梭菌科、乳杆菌属等丰度，降低 F/B 的值，促进胆固醇分解，缓解机体的炎症反应	15

1.2 中药复方

中药复方凭借其多组分、多靶点的独特优势，在调脂领域展现出显著疗效。中药复方能够借助对肠道菌群的调控，发挥一系列相应的作用机制，其机制主要涵盖以下 4 个方面：（1）调节肠道菌群结构；（2）影响代谢产物的生成；（3）改善肠道屏障功能；（4）通过多途径协同发挥作用。本文将对部分常见中药复方的调脂作用机制进行总结。

1.2.1 四妙丸 四妙丸由黄柏、苍术、牛膝、薏苡仁 4 味药组成，具有清热利湿的功效，可用于治疗高脂血症等代谢性疾病^[35]，研究表明，四妙丸调脂机制如下^[36]：（1）调节肠道菌群稳态：四妙丸能够降低厚壁菌门丰度、同时提高疣微菌门、拟杆菌门等有益菌群的丰度，维持肠道微生物稳态；（2）调节胆汁酸合成和代谢：通过增加结合胆汁酸水平，抑制 FXR/FGF15 信号通路增加胆汁酸外排，并激活胆固醇 7- α -羟化酶（cholesterol 7- α -hydroxylase, CYP7A1）来增加胆汁酸合成，从而缓解高脂血症。

1.2.2 山玫胶囊 山玫胶囊由山楂叶和刺玫果 2 味药材组成，具有益气化瘀的功效^[37]。临床常用于治疗冠心病，亦有研究表明山玫胶囊对于高脂血症具有显著疗效，作用机制如下^[38]：（1）维持代谢物平衡：山玫胶囊可提高代谢物不饱和脂肪酸水平，通过维持胆汁酸代谢平衡来纠正代谢紊乱；（2）调节肠道菌群结构：山玫胶囊能够增加肠道菌群丰富度，提高益生菌 Ruminococcaceae UCG-005 等菌群丰度，从而改善脂质代谢异常。

1.2.3 熊胆救心丸 熊胆救心丸主要由熊胆粉、蟾酥、冰片、人工麝香、人参等 9 味药组成，具有强心益气、芳香开窍的功效，能够预防和治疗高脂血症及相关并发症^[39]，其作用机制有：（1）维持肠道

菌群稳态：减少产生内毒素的革兰阴性菌丰度，从而维持机体稳态。（2）维持肝肠轴平衡：降低代谢物内毒素水平，从而增强肠道屏障，缓解机体炎症反应，减轻肝损伤^[40]。

1.2.4 其他 中药复方在高脂血症治疗领域占据重要地位。除了上述已介绍的中药复方外，临床上还有大量中药复方对高脂血症展现出良好的治疗效果，如化痰活血方、田黄方、泽泻汤等。这些中药复方独具特色，均以调节肠道菌群组成结构为关键切入点。通过调整肠道菌群的种类和数量，营造健康的肠道微生态环境，在此基础上，促进多条途径之间的相互协调作用，共同作用于高脂血症的治疗，从而更好地发挥调脂功效，其他中药复方治疗高脂血症的作用机制见表 2。

2 肠道菌群与高脂血症的关联性

2.1 肠道菌群参与高脂血症的发生发展

肠道菌群的平衡对维持人体正常代谢至关重要。研究表明，菌群失调可导致慢性炎症和胰岛素抵抗，进而诱发肥胖和糖尿病^[47-48]。在高脂血症患者中，具有抗炎特性的优势菌群丰度降低，而病原微生物数量上升，显示出肠道菌群与高脂血症患者生理活动的密切联系^[49]。正常情况下，F/B 的值在机体内保持相对稳定。然而，高脂血症可导致该比值升高，成为疾病发生的重要预警信号^[50]。中药治疗后，体内拟杆菌门丰度显著增加，F/B 的值降低，表明其作为优势菌群在调脂过程中发挥关键作用，主要体现在以下方面：（1）拟杆菌门可促进棕色脂肪中支链氨基酸（branched-chain amino acids, BCAAs）的分解代谢；（2）拟杆菌门在消化膳食纤维的过程中产生大量 SCFAs，以减少脂肪堆积，加快人体新陈代谢^[51]。由此可见，肠道菌群与高脂血

表 2 常见中药复方基于肠道菌群的调脂作用机制

中药	组成	功效	作用机制	文献
化痰活血方	葛根、黄芪、党参、陈皮、山楂、天麻、决明子、丹参、三七	益气活血、化痰调脂	增加肠道菌群丰度及多样性；促进益生菌的富集，抑制条件致病菌的生长增殖；缓解肝脏脂质沉积和修复肠道屏障	41
健脾祛痰方	绞股蓝、茯苓、半夏、丹参、川芎、荷叶、姜黄、黄芪、山楂	补气健脾、行气祛痰	增加菌群丰富度和多样性，升高厚壁菌门、拟杆菌门等丰度，激活 PPAR γ 通路调节胆固醇转运和胆汁酸代谢，从而实现调脂	42
田黄方	三七和黄连	改善糖脂代谢	重塑肠道菌群，使结合胆汁酸水平升高，进而抑制肠道 FXR、FGF15 表达，促进胆汁酸合成，TC 降低	43
祛瘀化痰通脉方	丹参、川芎、人参、山楂、黄连、泽泻、红曲	祛瘀化痰、解毒通脉、行气止痛	通过降低 F/B 的值，调节肠道菌群结构，进而调节血脂水平	44
泽泻汤	泽泻、白术	抗氧化、调血脂	提高肠道菌群丰度和多样性，改善高脂血症大鼠肠道菌群失调现象	45
黄连解毒汤	黄连、黄芩、黄柏、栀子	清热解毒	改善高脂血症小鼠肠道微生物的失衡；血清中内毒素含量、炎症因子均显著下降	46

症的发生发展紧密相关，互为因果。

2.2 肠道菌群为中药治疗高脂血症的新靶点

近年来，随着对肠道微生物研究的深入和检测技术的不断完善，肠道菌群已成为研究中药作用机制的新视角，尤其在高脂血症领域^[9]。中药通过维持肠道菌群平衡，进而影响宿主代谢，而肠道菌群亦可促进中药多种成分间的相互作用以影响疾病发展^[52]。如六味降脂汤能够重塑肠道菌群结构，调节高脂血症大鼠体内的脂质代谢^[14]。山茱萸中的马钱苷通过降低 F/B 的值，增加乳杆菌、粪杆菌属和阿克曼氏菌等益生菌丰度缓解肝脏脂质积累^[34]。多花黄精多糖则通过调节肠道菌群组成、促进中药有效成分的转化代谢，增加 SCFAs 浓度，进而发挥调脂功效^[53]。因此，肠道菌群在中药调脂作用机制研究中至关重要。

近年来，肠道菌群作为治疗高脂血症的新靶点受到广泛关注。据报道，双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌被认为是常见且有效的治疗选择^[54]。双歧杆菌三联活菌胶囊通过补充双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌，能够有效维持机体菌群平衡，可有效治疗高脂血症^[55]。此外，乳杆菌科中的棒状腐败乳杆菌 Lc7 具有治疗高脂血症的潜力^[56]。将食蟹猴中的耐受性益生菌移植至高脂血症大鼠模型中，能够有效缓解病证^[57]。上述研究均证实了肠道菌群作为治疗高脂血症新靶点的重要价值，为高脂血症的诊断和治疗提供了新方向。

3 微生物代谢物对高脂血症的调节作用

肠道菌群代谢物的生成途径主要包括以下 2

种：（1）肠道菌群参与外源性营养物质的发酵过程，产生相应的代谢物；（2）内源性物质在肠道菌群的作用下经历进一步修饰，最终形成微生物代谢物。微生物代谢物主要包括胆汁酸、SCFAs、BCAAs、氧化三甲胺（trimethylamine N-oxide, TMAO）、色氨酸和吲哚衍生物等^[58]。已有诸多研究表明微生物代谢物与高脂血症的发病机制密切相关，因此本文对上述微生物代谢物在脂质代谢中的作用及作用机制进行分类阐述。

3.1 胆汁酸

胆汁酸是由肝脏合成的胆固醇衍生物，是调节宿主代谢稳态的关键因子^[59]。胆汁酸通过参与血液循环，调节包括代谢稳态在内的多种生理过程^[60]。胆汁酸根据来源可分为初级和次级胆汁酸，初级胆汁酸由肝细胞直接合成，主要包括胆酸和鹅去氧胆酸（chenodeoxycholic acid, CDCA）；次级胆汁酸则是初级胆汁酸在肠道菌群作用下的产物，是循环中的主要成分^[61]，主要包括脱氧胆酸（deoxycholic acid, DCA）、熊脱氧胆酸（ursodeoxycholic acid, UDCA）、石胆酸等^[62]。肠道菌群在初级胆汁酸与次级胆汁酸的相互转化中发挥重要作用，是胆汁酸代谢的重要环节。

胆汁酸作为一种信号分子，通过调节肠道屏障的紧密连接、通透性及炎症反应，进而影响脂质代谢^[63-64]。研究表明，肠道菌群与胆汁酸代谢之间存在相互影响，如补充 DCA 可以改变肠道微生物组成，进而调节脂质代谢^[65]。相对地，将胆汁淤积模型小鼠的菌群移植至无菌小鼠体内，后者出现了肝

脏炎症、组织损伤及胆汁淤积等病理症状^[66],进一步证实了肠道菌群在胆汁酸代谢中的重要作用。此外,诺丽果果实多糖能够缓解高脂饮食小鼠的脂肪堆积和血脂异常,其机制是通过调节肠道菌群,进而改善胆汁酸代谢^[67]。这些研究表明,肠道菌群不仅维持胆汁酸谱的平衡,而且胆汁酸亦可影响肠道菌群组成结构,进而调节脂质代谢。

3.2 SCFAs

SCFAs 是肠道微生物对碳水化合物进行糖酵解而产生的含有 2~5 个碳原子的单羧酸,主要由拟杆菌门和厚壁菌门产生。常见的有乙酸、丙酸和丁酸,是游离脂肪酸受体 2/3 (free fatty acid receptors 2/3, FFAR2/3) 的天然配体^[68]。研究表明,乙酸和戊酸主要由拟杆菌门的重要成员普雷沃氏菌产生,二者在降低胆固醇方面扮演着重要角色^[69]。丁酸则主要由梭菌属、真菌属、梭杆菌属、拟杆菌科等厌氧菌产生^[70-71]。丁酸不仅是黏膜细胞的主要能量来源,还可以促进肠上皮细胞生长,维护肠道屏障完整^[72-74];此外,还能抑制肠胶质细胞 (enteric glial cells, EGCs) 的异常激活,减少炎症因子分泌^[75]。在二陈汤缓解肥胖相关肝脂肪变性的研究中,发现产生丁酸的菌群丰度增加,如乳酸杆菌、双歧杆菌等,总 SCFAs 含量升高,其中丁酸含量显著增加,以此证明是微生物驱动的丁酸含量变化缓解肝脂肪变性^[76]。

SCFAs 在调节血脂方面的重要作用主要体现在:(1)作为肠道菌群-肠-脑轴 (microbiota-gut-brain axis, MGBA) 的关键介质,广泛存在于肠内分泌、免疫和神经细胞中,能够控制食欲^[67];(2)改变肠道环境的 pH 值,维持肠道稳态^[73];(3)强化肠壁上的闭合蛋白,阻止未消化分子进入血液,具有保护肠道屏障的功能。SCFAs 作为调节脂质代谢的信号分子,能够确保机体的脂质代谢和能量代谢的正常进行。

3.3 其他

TMAO 由胆碱或含胆碱的化合物经肠道微生物代谢合成,在脂质代谢中具有显著作用^[77];研究显示,血浆 TMAO 水平与机体内脏肥胖指数、脂肪肝指数呈正相关,因此 TMAO 被认为是与脂质代谢相关的“生物标志物”^[78-79]。

BCAAs 如缬氨酸、亮氨酸等,主要参与蛋白质合成。已有研究表明高脂饮食诱导的微生物失调和 BCAAs 的吸收和循环密切相关^[80]。BCAAs 主要由

拟杆菌属、普雷沃氏菌属等菌群产生,可作为潜在的“健康标志物”^[77]。利用靶向组学技术对代谢物进行表征,发现过高的 BCAAs 与脂质参数呈正相关,此外,BCAAs 能够控制胰岛素抵抗和调节食物摄入过程中的瘦素分泌,从而诱导糖尿病和肥胖等疾病的发生^[81]。

吡啶生物是由膳食色氨酸经肠道微生物代谢产生,临床研究发现高脂血症患者体内吡啶生物水平降低,表明其与机体脂质代谢密切相关^[82]。据报道,吡啶-3-乙酸盐可有效缓解炎症反应和肝细胞脂肪生成,与肠道环境和肝脏健康有关^[83]。此外,吡啶-3-丙烯酸的抗肥胖研究显示,补充吡啶-3-丙烯酸水平可显著减少高脂饮食喂养的斑马鱼的脂质积累,吡啶-3-丙烯酸现已被确定为预防及治疗肥胖症的有效代谢物^[84]。

4 基于“肠道菌群-宿主”的中药调脂作用机制

肠道菌群与宿主的吸收、代谢功能密切相关,二者形成了互利共生的关系。在宿主的生理活动中,肠道菌群深度参与了免疫系统调节、能量代谢及脂质代谢等诸多重要生理过程。值得注意的是,肝脏和大脑同样是脂质代谢过程中至关重要的器官。基于此,本文将从肠-脑轴、肠-肝轴及肠道屏障等多个角度入手,深入剖析中药、肠道菌群与宿主之间的相互作用,为“中药-肠道菌群-宿主”相互作用的调脂机制研究提供坚实的理论依据。

4.1 MGBA

MGBA 是胃肠道与大脑中枢神经系统之间通过神经、激素及免疫途径进行的双向调节与沟通体系,对维持机体正常生理活动具有重要作用^[85]。MGBA 主要由中枢神经系统、神经内分泌系统、神经免疫系统、自主神经系统、肠神经系统、肠道微生物群、SCFAs 组成^[86]。摄入的营养成分在肠道菌群的作用下发生分解,如双歧杆菌、普雷沃氏菌、毛螺菌科、梭状芽胞杆菌等肠道菌群可将营养成分分解产生 SCFAs。这些 SCFAs 可激活肠内分泌细胞 (enteroendocrine cells, EECs),促使其产生多种肠道激素,包括胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK)、胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)、胃泌酸调节素 (oxyntomodulin, OXM)、酪酪肽 (peptide YY, PYY)、瘦素及促生长激素等^[87]。上述肠道激素与神经元受体结合后,通过激活周围神经元或直接向中枢神经系统传送内分泌信号,从而启动肠-脑轴,控制食物摄入,以维持能量平衡^[88-89]。

主要参与的神经元包括神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)/刺鼠相关肽 (agouti-related protein, AGRP) 神经元与阿黑皮素原 (proopiomelanocortin, POMC)/可卡因-苯丙胺调节转录肽 (cocaine and amphetamine-regulated transcript, CART) 神经元^[90]; 这 2 种神经元可相互阻断^[91], 共同参与调节食欲和能量代谢。神经元与激素作为 MGBA 轴中传递信息的信号分子, 参与自胃肠道至中枢神经系统的完整自下而上的负反馈调节回路, 确保机体的能量平衡得以维持^[92]。

肠道激素和神经元主要通过 2 种途径发挥其生理作用: (1) 通过血液循环穿过血脑屏障, 传递至中枢神经系统以控制食欲; (2) 通过神经传导信号通路影响中枢神经系统以调节食欲。研究表明, CCK 可与瘦素协同作用, 激活 POMC 神经元以抑制食欲; 而 PYY 则通过抑制胃酸分泌、减缓胃肠道蠕动及胃排空等方式降低进食欲望^[93]。相对地, 促生长激素是目前发现的唯一促进肥胖的激素因子, 其通过激活 NPY 神经元或下丘脑中的腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 来刺激食欲。如辣椒素能够通过上调拟杆菌门和疣微菌门丰度, 增加 SCFAs 含量, 继而促使肠道激素 PYY、GLP-1 的分泌, 激活下丘脑 POMC、CART 神经元, 抑制 NPY 神经元的表达以抑制食欲, 减少食物摄入量^[94]。综上, 肠道激素作为 MGBA 轴的关键信号分子, 通过调节食欲, 有助于维持能量平衡。肠道激素和神经元参与调节的作用机制如图 1 所示。

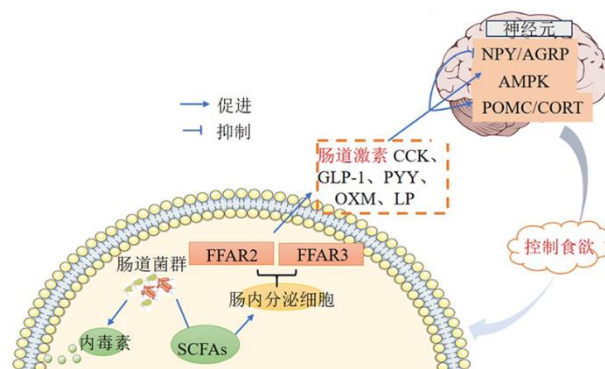


图 1 基于“肠道菌群-肠-脑”轴的调脂作用机制

Fig. 1 Mechanism of lipid-lowering action based on “intestinal flora-gut-brain” axis

4.2 肠道菌群-肝-肠轴

4.2.1 胆汁酸的肝肠循环对脂质代谢的影响 肠道是重要的免疫器官, 肝脏是重要的代谢中心^[95]。两者虽占据不同“地理位置”, 但二者相互影响, 肝脏疾病会破坏肠道稳态及肠道菌群平衡, 反之亦然, 肠道稳态失调也会使肝脏疾病加重, 二者共同维护肝肠稳态^[96]。中药能够通过调节肠道菌群结构, 维持肝肠稳态以促进脂质代谢, 如表 3 所示。胆汁酸作为肝肠稳态的关键信号分子, 其循环与脂质代谢密切相关^[103]。肝损伤会导致胆汁酸合成与消耗减少, 进而引起胆固醇积累^[104]。胆汁酸循环主要包括合成、转化、重吸收与外排等过程。(1) 胆汁酸的合成: 胆汁酸主要通过肝脏内胆固醇的经典途径和替代途径合成, 在多种细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP450) 的共同作用下分解产

表 3 常见中药基于“肠道菌群-肝-肠”轴的调脂作用机制

Table 3 Lipid-lowering mechanism of common traditional Chinese medicines based on “intestinal flora-hepato-intestinal” axis

中药及复方	动物模型	对肠道菌群的调节	对宿主的影响	菌群代谢物	文献
金银花	酒精性肝病小鼠	变形菌门↓; 厚壁菌门、拟杆菌门↑	回肠中 FXR、FGF15 和 FGFR4↑, 改善肝损伤及小肠屏障损伤	胆汁酸合成↓	97
车前子壳	肥胖小鼠	F/B 的值↓; 厚壁菌门、嗜胆菌↓; 拟杆菌门、粪杆菌↑	脂多糖水平↓; 改善肝功能损害促进了肠上皮屏障功能的保护和修复	SCFAs 含量↑; 胆汁酸的重吸收↓	98
胆炎康胶囊	高脂血症大鼠	疣微菌门↓, 拟杆菌门、放线菌门↑	肝细胞脂肪变性得到缓解, TLR4/NF-κB 信号通路表达↓, 通过“肝-肠”轴来调节脂质代谢	丙酸、总胆汁酸含量↑	99
三七皂苷	NAFLD 小鼠	Parabacteroides distasonis↑	抑制肝脏 CD14 和 TLR4 激活来改善肝脏脂肪变性和纤维化	SCFAs 数量呈显著增加趋势	100
金钱草多糖	高脂血症小鼠	显著减少产生 BSH 的菌群如 <i>L. murinus</i> 等	BSH 活性显著降低, 受 BSH 调节的偶联胆汁酸增加抑制 FXR/FGF15 通路并促进 CYP7A1 的表达	胆汁酸水平↑	101
灵芝酸 A	高脂血症小鼠	Defluviitalea、Peptococcaceae↑	参与脂肪酸生物合成、氨基糖和核苷酸糖代谢、肌醇磷酸代谢等的调节	SCFAs 水平↑, 胆汁酸排泄↑	102

“↑”表示升高, “↓”表示降低, 下表同; TLR4-Toll 样受体 4; BSH-胆盐水解酶。

“↑” means elevated, “↓” means decreased, same as below tables; TLR4-Toll-like receptor 4; BSH-bile salt hydrolase.

生。经典途径是合成的主要路径，其中 CYP7A1 和 CYP8B1 酶负责合成大部分的初级胆汁酸^[98]。(2) 胆汁酸的转化、重吸收和外排：初级胆汁酸分泌到小肠后，在肠道菌群的作用下发生转化。具体而言，乳酸菌、双歧杆菌、李斯特菌及拟杆菌属等肠道菌群能够产生 BSH 和 7 α -脱羟基化酶，将初级胆汁酸转化为次级胆汁酸^[60-61,105]；肝肠循环中约 95%的胆汁酸从肠道重吸收，剩余 5%则通过粪便及尿液排出体外^[51]。胆汁酸的正常循环对肝-肠轴具有保护作用，能够促进脂肪消化，减少脂肪沉积。

4.2.2 胆汁酸受体 FXR 调节肝肠稳态的作用及作用机制 在肝肠循环中，胆汁酸主要通过它们的同源受体发出信号，调节宿主代谢^[95]。其中，FXR 是胆汁酸的主要受体之一^[101]，广泛分布于肝脏与小肠，参与调控胆汁酸代谢、脂质代谢及葡萄糖代谢等多个环节。FXR 及其小异二聚体伴侣 (small

heterodimer partner, SHP) 是维持胆汁酸稳态与肝肠循环的关键调节因子。胆汁酸作为 FXR 的天然配体，激活 FXR 后可诱导 SHP 的表达，进而调节胆汁酸合成酶 CYP7A1 或 CYP8B1 基因的表达^[99]。此外，远端回肠的 FXR 也可被胆汁酸激活，促进成纤维细胞生长因子 15/19 (fibroblast growth factor 15/19, FGF15/19) 的分泌，通过负反馈机制调节胆汁酸合成，从而维持肝肠的稳态平衡^[103]。研究表明大多数非偶联胆汁酸可激活 FXR 受体，而偶联胆汁酸则为抑制剂^[97]。胆酸和 CDCA 是 FXR 的主要激动剂；牛磺鼠胆酸 (tauro- α -muricholic acid, T α MCA) 和 T β MCA 是主要的天然 FXR 拮抗剂^[59,103]；上述研究进一步证实，FXR 受体在维持肝肠稳态方面发挥着关键作用；FXR 通过以下 2 个方面调节脂质代谢：(1) 调节胆汁酸代谢；(2) 直接调控脂质相关蛋白的表达，如图 2 所示。

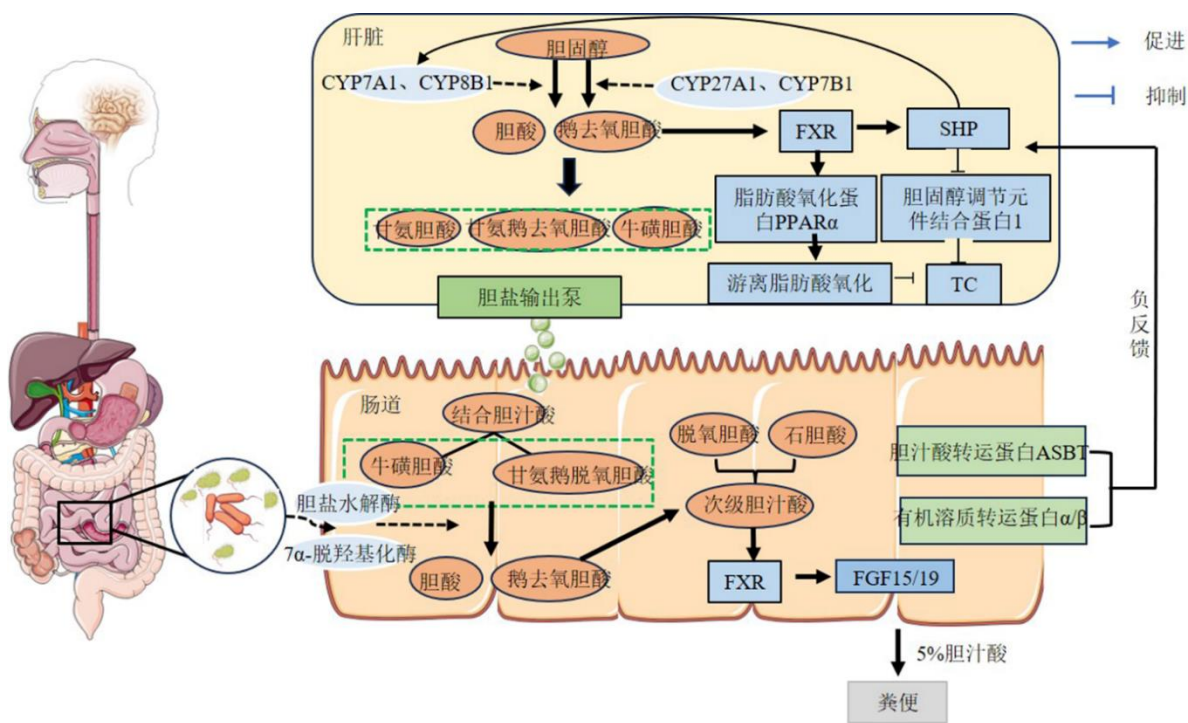


图 2 胆汁酸循环对脂质代谢的影响

Fig. 2 Effects of enterohepatic circulation of bile acid on lipid metabolism

综上，胆汁酸与 FXR 受体之间存在相互作用关系。FXR 受体在胆汁酸合成与代谢中发挥关键调控作用，同时，胆汁酸也具备调控 FXR 受体活性的能力。二者相互协作，共同维持肝肠的稳态平衡，确保胆汁酸有效发挥溶解脂质的功能。鉴于 FXR 受体在调节胆汁酸代谢及脂质溶解中的重要作用，其被视为治疗高脂血症的潜在靶点，有望为高脂血症

的治疗开辟新路径。

4.3 肠道屏障在脂质代谢中的作用

肠道屏障是由微生物屏障、免疫屏障、机械屏障和化学屏障共同构成的复杂形态学机制，其完整性的保持对于抵御病原微生物的入侵和宿主免疫防御至关重要^[106]。肠道屏障是连接肠道微生物及其代谢产物与肝脏、神经中枢和肌肉的关键纽带^[107]。研究

证实, 高脂饮食可破坏肠道结构和生理功能, 影响吸收和免疫功能, 从而引发炎症和肥胖^[50,108]。而中药能够通过修复肠道屏障, 缓解炎症反应, 从而调节脂质代谢, 如表 4 所示。

表 4 常见中药基于肠道屏障的调脂作用机制
Table 4 Lipid-lowering mechanism of common traditional Chinese medicines based on intestinal barrier

中药及复方	动物模型	对肠道菌群的调节	对宿主的影响	菌群代谢物	文献
甘草多糖	2 型糖尿病小鼠	F/B 值↓; 乳酸菌、拟杆菌、阿克曼氏菌↑; 颤螺菌属, 瘤胃球菌科↓	炎症因子↓、紧密连接蛋白↑, 改善了结肠的理化屏障功能	脂多糖↓、SCFAs 中乙酸、丁酸等含量↑	109
小檗碱	高脂血症小鼠	阿克曼氏菌、布劳特氏菌属、副拟杆菌属、考拉杆菌属↑	黏蛋白↑, 改善了由高脂饮食所引发的肠道屏障障碍	乙酸盐、TβMCA、丁酸盐的含量↑	110
杜仲	高脂血症大鼠	F/B↓; 乳酸菌、罗姆布茨菌属、罗氏菌属↑; 变形菌门、瘤胃球菌、梭菌↓	炎症因子↓, 维持肠道屏障, 保证正常的新陈代谢	调节内源性代谢物胆汁酸丰度	51
定心方Ⅲ	高脂血症大鼠	Clostridiaceae_bacterium_NML_061,030、Butyricimonas_virosa↑	结肠 GPR43/GPR109A↑, 改善肠道屏障	SCFAs↑	111
泽泻汤	NAFLD 大鼠	布劳特氏菌、罗姆布茨菌属和乳酸杆菌属↑	改善了炎症反应与脂质代谢	肝脂质代谢物水平↑	112
脑心通胶囊	高脂血症大鼠	F/B↓; Collinsella↑	液泡变性程度显著降低, 缓解了其炎症反应	SCFAs 水平↑	113
岩松提取物	肥胖大鼠	双歧杆菌、乳酸杆菌↑	促炎蛋白↓, 减轻结肠炎症	氨基酸水平↑	114

微生物屏障作为首道防线, 通过调控肠上皮细胞的通透性参与脂质代谢的调节^[77]。长双歧杆菌 (BL21) 的降糖机制研究中发现, 补充 BL21 可显著缓解糖尿病小鼠的炎症反应和肠道屏障损伤^[115]。肠道微生物失衡可加剧内毒素血症, 进而导致肥胖^[116]。微生物紊乱使肠道通透性增加, 脂多糖更易进入血液循环, 从而促进全身性炎症的发生^[117]。微生物屏障的平衡在维持代谢稳态方面扮演着不可或缺的角色^[118]。

肠道机械屏障是肠道屏障的关键部分, 主要由肠黏膜上皮细胞、黏液层等组成^[119]。上皮细胞依靠跨膜蛋白 (如 claudins、occludin) 和细胞质蛋白 ZO 等形成紧密连接, 确保屏障的完整性^[77]。黏液层主要负责分泌黏蛋白, 有效阻止大分子物质及细菌快速侵入肠腔, 减缓有害物质及细菌穿越上皮细胞的速率^[120-121]。此外, 化学屏障由具备显著抑菌功能的化学物质构成, 如 SCFAs、胃酸、胆汁酸等^[119]。这些化学物质, 特别是 SCFAs 与胆汁酸, 不仅具有抑菌作用, 还影响肠上皮细胞的生长, 因此机械屏障与化学屏障在结构与功能上相辅相成, 共同维护肠道环境健康。

综上, 肠道微生物平衡的失调可能会破坏肠道化学屏障与机械屏障, 导致病原物质如脂多糖等过多的进入体内, 引发“肠漏”, 从而促进炎症的发生, 导致免疫功能下降和脂质代谢紊乱。

5 结语与展望

中药基于肠道菌群的调脂作用是多组织交互作用的结果, 故本文从肠道菌群入手, 以微生物代谢物胆汁酸、SCFAs、脂多糖为关键纽带, 深入阐释“肝-肠”轴、“肠-脑”轴及肠道屏障功能等相关潜在机制。通过多路径的协同效应, 揭示其具体作用机制, 涵盖以下 3 个方面: 首先, 中药通过调节肠道菌群/SCFAs/肠道激素/神经元途径, 抑制食欲及减少胃排空; 其次, 中药通过调控肠道菌群/胆汁酸/FXR/FGF15 信号途径, 维持肝肠稳态, 减缓脂质积累; 最后, 中药通过作用于肠道菌群-脂多糖途径, 预防“肠漏”现象, 强化肠道屏障功能。综上, 中药通过多条路径的相互作用以更好地发挥调脂功效, 如图 3 所示。

关于中药基于肠道菌群的调脂作用机制研究, 尽管成果丰硕, 但尚存若干不足之处: (1) 中药自身有着复杂成分, 肠道菌群数量也较繁杂, 且个体差异较大, 因此在研究新的菌群标志物上出现一定困难; (2) 有关肠道菌群与代谢通路的研究多停留在预测层面, 缺乏实证验证; (3) 在中药复方的调脂作用机制研究中, 发现中药复方有着多成分的优点, 但并未体现复方“君臣佐使”这一优势。(4) 当前研究主要聚焦于肝肠轴、肠脑轴等领域, 而肾脏作为关键代谢器官, 其肠道菌群-肠-肾轴在调脂作用方面的研究相对匮乏。未来研究仍需进一步深入探讨, 为中药

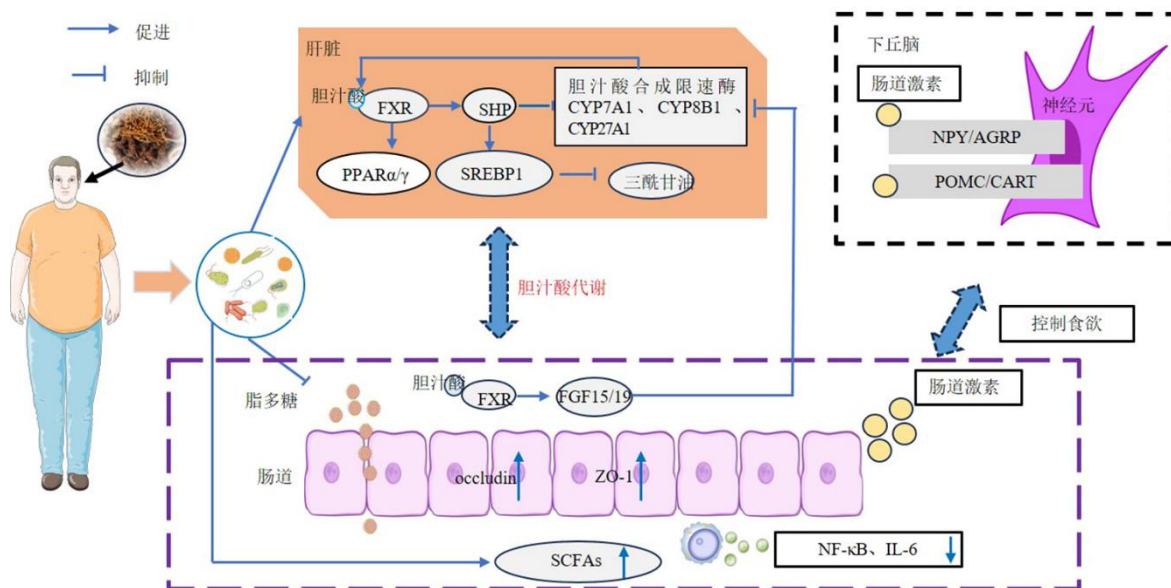


Fig. 3 Lipid-lowering mechanism of traditional Chinese medicine based on intestinal flora

治疗高脂血症的临床应用开辟新路径。

未来的研究应结合现代分子生物学、代谢组学、微生物组学等技术,进一步揭示中药调节肠道菌群的具体机制。这将有助于深入理解中药如何通过调节肠道菌群改善高脂血症,进而推动中药的临床应用。此外,未来可以开发针对肠道菌群的靶向药物,将中药的活性成分与肠道菌群调节结合,形成更为精准的治疗策略。这不仅能改善血脂水平,还可能有助于治疗其他代谢性疾病,如肥胖、糖尿病等。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Duan G F, Li L J. Deciphering the mechanism of jujube vinegar on hyperlipidemia through gut microbiome based on 16S rRNA, BugBase analysis, and the stamp analysis of KEEG [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1160069.
- [2] Klatka M, Zienkiewicz E, Kołłątaj W, *et al.* Socio-economic development, level of urbanization and consumption of selected food products as factors in the prevalence of overweight and obesity among youths and young adults in Poland [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2020, 27(1): 139-145.
- [3] Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) N C D. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2 416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults [J]. *Lancet*, 2017,

- 390(10113): 2627-2642.
- [4] 李玲. 他汀类降血脂药物的临床治疗研究进展 [J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(5): 558-559.
- [5] 魏乐乐, 顾永哲, 罗云, 等. 中药调节肠道菌群治疗心脑血管疾病的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(18): 6185-6196.
- [6] 李佳帅, 唐强, 朱路文, 等. 肠道菌群功能及其与运动的相关性研究进展 [J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24(12): 1422-1425.
- [7] Yan Q L, Li S H, Yan Q S, *et al.* A genomic compendium of cultivated human gut fungi characterizes the gut mycobiome and its relevance to common diseases [J]. *Cell*, 2024, 187(12): 2969-2989.
- [8] Shi B Z, Li H Y, He X M. Advancing lifelong precision medicine for cardiovascular diseases through gut microbiota modulation [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2323237.
- [9] 靳雅琦. 饲料中添加黄连素对草鱼幼鱼脂肪蓄积的影响及其机制分析 [D]. 天津: 天津农学院, 2020.
- [10] 刘亚洲, 姜静雨, 拉毛才旦, 等. 大黄的降血脂生物活性成分及作用机制研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2023, 14(11): 272-282.
- [11] 杨炼. 虎杖苷通过激活 AMPK 信号通路缓解高果糖诱导的糖脂代谢异常 [D]. 广州: 广东药科大学, 2022.
- [12] 罗静心, 简丽娜, 夏凡, 等. 泽泻活性成分改善非酒精性脂肪性肝病的作用机制进展 [J]. 中国药业, 2024, 33(7): 1-7.
- [13] 陈着, 张萌, 何瑞瑞, 等. 药食同源植物黄酮防治高脂血症研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(9):

- 215-220.
- [14] 杜京晏, 张远哲, 蔡琨, 等. 六味降脂汤对高脂血症大鼠肠道菌群及小肠 NPC1L1、ACAT2 和 APOB48 蛋白表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(6): 23-30.
- [15] 陈秋义. 绞股蓝总皂苷元对高脂血症大鼠脂质代谢调控及肠道微生态的影响 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2023.
- [16] 柳正欣, 寇琳琳. 基于肠道菌群探讨中西医防治高脂血症 [J]. 亚太传统医药, 2024, 20(12): 191-197.
- [17] 王远微. 辣椒素对肥胖小鼠肠道菌群的影响及其降脂机制研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2020.
- [18] 周永飞. 金钱草多糖的纯化、表征及改善小鼠高脂血症机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [19] 冉隆开. 黄连素治疗低 HDL-C 血症的临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- [20] 杨娅楠. 基于肠道菌群的中药药性解读及小檗碱降血脂作用机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2023.
- [21] 雷禹. 铁皮石斛复方对三阴性乳腺癌和肥胖的治疗作用研究 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2023.
- [22] 蔡莹, 都晓辉, 张爱华, 等. 脂质组学: 中药调脂效应及其作用机制研究的有效途径 [J]. 中医药学报, 2021, 49(12): 5-10.
- [23] Wu C M, Zhao Y, Zhang Y Y, *et al.* Gut microbiota specifically mediates the anti-hypercholesterolemic effect of berberine (BBR) and facilitates to predict BBR's cholesterol-decreasing efficacy in patients [J]. *J Adv Res*, 2021, 37: 197-208.
- [24] 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.
- [25] 张心玉, 林玮, 雷舒月, 等. 茯苓多糖和三萜类化合物药理作用研究进展 [J]. 山东化工, 2023, 52(11): 82-85.
- [26] 韦伟, 轩妍, 黄晓燕. 茯苓多糖对营养性肥胖幼鼠的降脂和肠道菌群调节作用 [J]. 现代食品科技, 2023, 39(10): 35-43.
- [27] Wang J Y, Zheng D, Huang F J, *et al.* Theabrownin and *Poria cocos* polysaccharide improve lipid metabolism via modulation of bile acid and fatty acid metabolism [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 875549.
- [28] 孙春斌. 基于肠菌代谢研究葛根调节高脂血症的机理 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2021.
- [29] Huang S S, Zou Y, Tang H B, *et al.* *Cordyceps militaris* polysaccharides modulate gut microbiota and improve metabolic disorders in mice with diet-induced obesity [J]. *J Sci Food Agric*, 2023, 103(4): 1885-1894.
- [30] 叶萌, 马锦雯, 钟海月, 等. 基于化学成分相似性的三七花及根茎对高脂血症大鼠降血脂活性的研究 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(3): 776-786.
- [31] Huang Y Z, Hu J J, Xia Q J, *et al.* Amelioration of obesity and inflammation by polysaccharide from unripe fruits of raspberry via gut microbiota regulation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 261(Pt 2): 129825.
- [32] Wang Y, Fei Y Q, Liu L R, *et al.* *Polygonatum odoratum* polysaccharides modulate gut microbiota and mitigate experimentally induced obesity in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3587.
- [33] 徐晨曦, 潘瑞乐, 董梦晨, 等. 基于肠道菌群探讨粗壮女贞总苷对高脂血症金黄仓鼠的降脂作用机制 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(3): 476-483.
- [34] 安淑静. 山茱萸马钱苷对肥胖小鼠的干预作用及肠道菌群的影响 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2022.
- [35] 李冀, 赵启腾, 秦雯, 等. 四妙丸现代临床应用及作用机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(10): 5-9.
- [36] Wang K X, Xu W J, He W, *et al.* Simiao Wan attenuates high-fat diet-induced hyperlipidemia in mice by modulating the gut microbiota-bile acid axis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 2): 118868.
- [37] 杜黎明, 李玉新, 贾明鑫. 山玫胶囊治疗冠心病的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2021, 16(11): 125-128.
- [38] Du L J, Wang Q, Ji S, *et al.* Metabolomic and microbial remodeling by Shanmei Capsule improves hyperlipidemia in high fat food-induced mice [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 729940.
- [39] 王柳, 杜欧, 耿福能, 等. 熊胆救心丸对高脂血症大鼠脂代谢紊乱的调节作用及机制 [J]. 华西药学杂志, 2023, 38(3): 264-268.
- [40] Wu Y J, Wang L, Wang K X, *et al.* Modulation of Xiongdanjiuxin Pills on the gut-liver axis in high-fat diet rats [J]. *Life Sci*, 2023, 333: 122134.
- [41] 温芳. 化痰活血方对高脂血症大鼠模型肠道通透性及肠道菌群的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [42] 王华文, 张颖, 宋囡, 等. 健脾祛痰方干预血脂异常临床疗效及对肠道菌群的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(5): 211-218.
- [43] 杨玲, 陈可纯, 罗朵生, 等. 基于肠道菌群-T β MCA-FXR 轴探讨田黄方对老年脂代谢紊乱小鼠作用机制 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(1): 18-24.
- [44] 苗兰, 彭勃, 孙明谦, 等. 祛瘀化痰通脉方对高脂血症金黄地鼠肠道菌群的调节作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1): 109-120.
- [45] 徐小妹, 林文津, 张亚敏, 等. 泽泻汤降脂作用与肠道微生态的相关性探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3): 116-121.
- [46] 宋梦微. 黄连解毒汤对高脂血症小鼠肠道菌群及其炎症状态的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [47] 郭军, 武正权. 中医药调控肠道菌群的研究进展与思

- 考 [J]. 山西中医药大学学报, 2023, 24(6): 700-703.
- [48] 武强强, 杨慧娣, 张学英, 等. 肠道菌群影响宿主肥胖的研究进展 [J]. 生物学通报, 2023, 58(4): 1-7.
- [49] Sochacka K, Kotowska A, Lachowicz-Wisniewska S. The role of gut microbiota, nutrition, and physical activity in depression and obesity-interdependent mechanisms/co-occurrence [J]. *Nutrients*, 2024, 16(7): 1039.
- [50] Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The influence of probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(11): 1715.
- [51] Duan Y, Guo F Q, Li C, *et al.* Aqueous extract of fermented *Eucommia ulmoides* leaves alleviates hyperlipidemia by maintaining gut homeostasis and modulating metabolism in high-fat diet fed rats [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155291.
- [52] 武静, 田维毅, 蔡琨, 等. 中药与肠道菌群相互作用机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(10): 1823-1829.
- [53] 刘亚鹏. 多花黄精多糖通过调节肠道菌群减轻营养性肥胖的作用机制 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [54] Barreto H C, Gordo I. Intrahost evolution of the gut microbiota [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(9): 590-603.
- [55] 丁玲, 李青春, 吕恒毅, 等. 双歧杆菌三联活菌胶囊联合阿托伐他汀钙、脂必泰治疗高脂血症患者的效果及对肠道菌群、内皮功能的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(25): 22-25.
- [56] 王若诗, 张素平, 张舒惟, 等. 棒状腐败乳杆菌 Lc7 对高脂血症仓鼠的降脂及其肠道菌群调节作用 [J]. 微生物学通报, 2024, 51(3): 1002-1017.
- [57] Gao J M, Rao J H, Wei Z Y, *et al.* Transplantation of gut microbiota from high-fat-diet-tolerant *Cynomolgus* monkeys alleviates hyperlipidemia and hepatic steatosis in rats [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 876043.
- [58] Lv W J, Huang J Y, Lin J, *et al.* Phytosterols alleviate hyperlipidemia by regulating gut microbiota and cholesterol metabolism in mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 6409385.
- [59] Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders [J]. *Gut*, 2021, 70(6): 1174-1182.
- [60] Xu H T, Fang F, Wu K Z, *et al.* Gut microbiota-bile acid crosstalk regulates murine lipid metabolism via the intestinal FXR-FGF19 axis in diet-induced humanized dyslipidemia [J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 262.
- [61] Reuter M A, Tucker M, Marfori Z, *et al.* Dietary resistant starch supplementation increases gut luminal deoxycholic acid abundance in mice [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2315632.
- [62] Li H T, Zhang L, Li J, *et al.* Resistant starch intake facilitates weight loss in humans by reshaping the gut microbiota [J]. *Nat Metab*, 2024, 6(3): 578-597.
- [63] Song M, Yang Q, Zhang F L, *et al.* Hyodeoxycholic acid (HDCA) suppresses intestinal epithelial cell proliferation through FXR-PI3K/Akt pathway, accompanied by alteration of bile acids metabolism profiles induced by gut bacteria [J]. *FASEB J*, 2020, 34(5): 7103-7117.
- [64] Cai J, Sun L L, Gonzalez F J. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis [J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(3): 289-300.
- [65] Zhang L, Zheng Z Y, Huang H H, *et al.* Multi-omics reveals deoxycholic acid modulates bile acid metabolism via the gut microbiota to antagonize carbon tetrachloride-induced chronic liver injury [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2323236.
- [66] Yang X, Xu Y S, Li J, *et al.* Bile acid-gut microbiota imbalance in cholestasis and its long-term effect in mice [J]. *mSystems*, 2024, 9(7): e0012724.
- [67] Wang R M, Wang L, Wang S W, *et al.* Phenolics from noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit alleviate obesity in high fat diet-fed mice via modulating the gut microbiota and mitigating intestinal damage [J]. *Food Chem*, 2023, 402: 134232.
- [68] Cheng J, Hu H, Ju Y, *et al.* Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and depression: Deep insight into biological mechanisms and potential applications [J]. *Gen Psychiatr*, 2024, 37(1): e101374.
- [69] Chen H Y, Zhang L J, Li Y W, *et al.* Gut microbiota and its metabolites: The emerging bridge between coronary artery disease and anxiety and depression? [J]. *Aging Dis*, 2024.
- [70] Luo H Z, Yang R L, Zhao Y P, *et al.* Recent advances and strategies in process and strain engineering for the production of butyric acid by microbial fermentation [J]. *Bioresour Technol*, 2018, 253: 343-354.
- [71] Wang Q Z, Al Makishah N H, Li Q, *et al.* Developing clostridia as cell factories for short- and medium-chain ester production [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 661694.
- [72] Chen Z H, Yu L, Liu J X, *et al.* Gut microbiota dynamics and fecal SCFAs after colonoscopy: Accelerating microbiome stabilization by *Clostridium butyricum* [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 222.
- [73] Ma J Y, Piao X S, Mahfuz S, *et al.* The interaction among gut microbes, the intestinal barrier and short chain fatty acids [J]. *Anim Nutr*, 2021, 9: 159-174.

- [74] Blake S J, Wolf Y, Boursi B, *et al.* Role of the microbiota in response to and recovery from cancer therapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(5): 308-325.
- [75] Gonzales J. Enteroendocrine cell loss drives small intestinal hypomotility in colitis [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 18(1): 157-158.
- [76] Zhang L, Chen N, Zhan L B, *et al.* Erchen Decoction alleviates obesity-related hepatic steatosis via modulating gut microbiota-driven butyric acid contents and promoting fatty acid β -oxidation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116811.
- [77] Huang Q Q, Zhang Y H, Chu Q, *et al.* The influence of polysaccharides on lipid metabolism: Insights from gut microbiota [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2024, 68(1): 2300522.
- [78] Gogiashvili M, Edlund K, Gianmoena K, *et al.* Metabolic profiling of ob/ob mouse fatty liver using HR-MAS ^1H -NMR combined with gene expression analysis reveals alterations in betaine metabolism and the transsulfuration pathway [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2017, 409(6): 1591-1606.
- [79] Yang B M, Tang G M, Wang M T, *et al.* Trimethylamine N-oxide induces non-alcoholic fatty liver disease by activating the PERK [J]. *Toxicol Lett*, 2024, 400: 93-103.
- [80] Martin-Grau M, Monleón D. The role of microbiota-related co-metabolites in MASLD progression: A narrative review [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(7): 6377-6389.
- [81] Li Q, Gu W B, Ma X, *et al.* Amino acid and biogenic amine profile deviations in an oral glucose tolerance test: A comparison between healthy and hyperlipidaemia individuals based on targeted metabolomics [J]. *Nutrients*, 2016, 8(6): 379.
- [82] Xing P Y, Agrawal R, Jayaraman A, *et al.* Microbial indoles: Key regulators of organ growth and metabolic function [J]. *Microorganisms*, 2024, 12(4): 719.
- [83] Yu Y J, Zeng F M, Han P H, *et al.* Dietary chlorogenic acid alleviates high-fat diet-induced steatotic liver disease by regulating metabolites and gut microbiota [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2024, 75(4): 369-384.
- [84] Zhang L, Zhao J, Peng Z, *et al.* Anti-adipogenesis effect of indole-3-acrylic acid on human preadipocytes and HFD-induced zebrafish [J]. *Acta Diabetol*, 2024, 61(8): 975-985.
- [85] Wang P, Wu P F, Wang H J, *et al.* Gut microbiome-derived ammonia modulates stress vulnerability in the host [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(11): 1986-2001.
- [86] Grenham S, Clarke G, Cryan J F, *et al.* Brain-gut-microbe communication in health and disease [J]. *Front Physiol*, 2011, 2: 94.
- [87] Hussain S S, Bloom S R. The regulation of food intake by the gut-brain axis: Implications for obesity [J]. *Int J Obes*, 2013, 37(5): 625-633.
- [88] Bauer P V, Hamr S C, Duca F A. Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(4): 737-755.
- [89] Monje M. Settling a nervous stomach: The neural regulation of enteric cancer [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(1): 1-2.
- [90] Oh T S, Cho H, Cho J H, *et al.* Hypothalamic AMPK-induced autophagy increases food intake by regulating NPY and POMC expression [J]. *Autophagy*, 2016, 12(11): 2009-2025.
- [91] Cao S X, Liu M Q, Han Y, *et al.* Effects of saponins on lipid metabolism: The gut-liver axis plays a key role [J]. *Nutrients*, 2024, 16(10): 1514.
- [92] 龚雪娜, 贾婷, 张浩, 等. 肠脑轴参与动物食欲的调节机制 [J]. *生命的化学*, 2021, 41(1): 61-67.
- [93] Nicze M, Dec A, Borówka M, *et al.* Molecular mechanisms behind obesity and their potential exploitation in current and future therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(15): 8202.
- [94] Wang Y W, Tang C, Tang Y, *et al.* Capsaicin has an anti-obesity effect through alterations in gut microbiota populations and short-chain fatty acid concentrations [J]. *Food Nutr Res*, 2020, 64: 64.
- [95] Hsu C L, Schnabl B. The gut-liver axis and gut microbiota in health and liver disease [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(11): 719-733.
- [96] Wahlström A, Sayin S I, Marschall H U, *et al.* Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism [J]. *Cell Metab*, 2016, 24(1): 41-50.
- [97] Zhang B X, Niu L J, Huang X W. *Lonicera Caerulea* juice alleviates alcoholic liver disease by regulating intestinal flora and the FXR-FGF15 signaling pathway [J]. *Nutrients*, 2023, 15(18): 4025.
- [98] Deng Z T, Meng C, Huang H D, *et al.* The different effects of *Psyllium* husk and orlistat on weight control, the amelioration of hypercholesterolemia and non-alcohol fatty liver disease in obese mice induced by a high-fat diet [J]. *Food Funct*, 2022, 13(17): 8829-8849.
- [99] Zhou L, Zhang C L, Jiang K, *et al.* Therapeutic potential of Danyankang Capsule in high-fat diet-induced cholelithiasis and its impact on liver FXR signaling and gut microbiota [J]. *Biol Pharm Bull*, 2024, 47(3): 680-691.
- [100] Xu Y, Wang N, Tan H Y, *et al.* Gut-liver axis modulation of *Panax notoginseng* saponins in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(2): 350-365.
- [101] Zhou Y F, Nie J J, Shi C, *et al.* *Lysimachia christinae*

- polysaccharide attenuates diet-induced hyperlipidemia via modulating gut microbes-mediated FXR-FGF15 signaling pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 248: 125725.
- [102] Guo W L, Guo J B, Liu B Y, *et al.* Ganoderic acid A from *Ganoderma lucidum* ameliorates lipid metabolism and alters gut microbiota composition in hyperlipidemic mice fed a high-fat diet [J]. *Food Funct*, 2020, 11(8): 6818-6833.
- [103] He X F, Gao X X, Hong Y, *et al.* High fat diet and high sucrose intake divergently induce dysregulation of glucose homeostasis through distinct gut microbiota-derived bile acid metabolism in mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(1): 230-244.
- [104] Ridlon J M, Harris S C, Bhowmik S, *et al.* Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria [J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(1): 22-39.
- [105] Wu F, Lei H H, Chen G, *et al.* Multiomics analyses reveal that long-term intake of hesperetin-7-*O*-glucoside modulates the gut microbiota and bile acid metabolism in mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(47): 14831-14840.
- [106] 费菲, 陈燕燕, 杨梦婷, 等. 益生菌改善糖尿病患者肠道屏障的作用机制研究进展 [J]. 江苏大学学报: 医学版, 2023, 33(4): 359-363.
- [107] Jiang N, Xiao Y Y, Yuan K F, *et al.* Effect of intestinal microbiota on liver disease and its related future prospection: From the perspective of intestinal barrier damage and microbial metabolites [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38(7): 1056-1071.
- [108] Zheng X C, Xu X D, Liu M Y, *et al.* Bile acid and short chain fatty acid metabolism of gut microbiota mediate high-fat diet induced intestinal barrier damage in *Macrobrachium rosenbergii* [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2024, 146: 109376.
- [109] Ye J M, Ma J, Rozi P, *et al.* The polysaccharides from seeds of *Glycyrrhiza uralensis* ameliorate metabolic disorders and restructure gut microbiota in type 2 diabetic mice. [J]. *Int J Biol Macromol*. 2024;264(Pt 1):130622.
- [110] Guo H H, Shen H R, Wang L L, *et al.* Berberine is a potential alternative for metformin with good regulatory effect on lipids in treating metabolic diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114754.
- [111] Gu Y Y, Cui X B, Jiang J, *et al.* Dingxin recipe III ameliorates hyperlipidemia injury in SD rats by improving the gut barrier, particularly the SCFAs/GPR43 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 312: 116483.
- [112] Zhang F Q, Wu J S, Ruan H N, *et al.* Zexie Decoction alleviates non-alcoholic fatty liver disease in rats: The study of genes, lipids, and gut microbiotas [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 632: 129-138.
- [113] Lu Y H, Wan H F, Wu Y J, *et al.* Naoxintong Capsule alternates gut microbiota and prevents hyperlipidemia in high-fat-diet fed rats [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 843409.
- [114] Chae Y R, Lee H B, Lee Y R, *et al.* Ameliorating effects of *Orostachys japonica* against high-fat diet-induced obesity and gut dysbiosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 333: 118443.
- [115] Hao J Y, Zhang Y L, Wu T, *et al.* The antidiabetic effects of *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BL21 through regulating gut microbiota structure in type 2 diabetic mice [J]. *Food Funct*, 2022, 13(19): 9947-9958.
- [116] Wei X X, Li N, Wu X Y, *et al.* The preventive effect of *Glycyrrhiza* polysaccharide on lipopolysaccharide-induced acute colitis in mice by modulating gut microbial communities [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 239: 124199.
- [117] Johansson M E V, Hansson G C. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(10): 639-649.
- [118] de Almada C N, Nunes de Almada C, Martinez R C R, *et al.* Characterization of the intestinal microbiota and its interaction with probiotics and health impacts [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2015, 99(10): 4175-4199.
- [119] 樊洁敏. 荷叶碱对肝脏脂质代谢和肠道屏障的影响及机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2021.
- [120] 李新科, 杨雪, 张萱, 等. 短链脂肪酸对肠道屏障保护作用的研究进展 [J]. 动物营养学报, 2024, 36(8): 4861-4871.
- [121] Schütte A, Ermund A, Becker-Pauly C, *et al.* Microbial-induced meprin β cleavage in MUC2 mucin and a functional CFTR channel are required to release anchored small intestinal mucus [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(34): 12396-12401.

[责任编辑 赵慧亮]