

中药-肠道菌群互作在疾病治疗中的研究进展

周伟俊¹, 杨文蓉², 刘晓凤³, 徐鑫瑞², 凡迅¹, 徐玉玲^{2,4*}

1. 成都大学食品与生物工程学院, 四川 成都 610106

2. 成都大学药学院, 四川 成都 610106

3. 四川天一学院, 四川 成都 618200

4. 四川省抗病毒中药产业化工程技术研究中心 四川 成都 610106

摘要: 肠道菌群与人体健康密切相关, 其失衡可引发多种疾病。肠道菌群作为“微生物器官”, 是人体微生态的核心部分, 通过代谢转化将药用成分转化为活性或非活性代谢产物, 对药物代谢影响显著。中药治疗的整体观与现代微生态理论的人体与微生物共生观高度契合, 同时中药成分复杂, 可通过调节肠道菌群结构和功能, 如增加有益菌丰度、抑制有害菌生长, 重塑肠道微生态平衡, 从而发挥治疗疾病的作用。目前在消化系统疾病、代谢性疾病、神经系统疾病等领域, 中药-肠道菌群互作的研究均取得显著成果。通过对近年来中药在肠道菌群方面的研究进行综述, 揭示“中药-肠道菌群”互动关系及“微生物-肠-靶器官相关轴”互动关系, 为阐释中药作用机制提供了新视角, 创新中药疗法提供参考。

关键词: 中医药; 肠道菌群; 互动关系; 肠器官轴; 减毒

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)11-4080-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.11.027

Research progress on traditional Chinese medicine-intestinal flora interaction in disease treatment

ZHOU Weijun¹, YANG Wenrong², LIU Xiaofeng³, XU Xinrui², FAN Xun¹, XU Yuling^{2,4}

1. College of Food and Biological Engineering, Chengdu University, Chengdu 610106, China

2. School of Pharmacy, Chengdu University, Chengdu 610106, China

3. Sichuan Tianyi College, Chengdu 618200, China

4. Sichuan Antiviral Traditional Chinese Medicine Industrialization Engineering Technology Research Center, Chengdu 610106, China

Abstract: Intestinal flora is closely related to human health, and its imbalance can cause a variety of diseases. As a “microbial organ”, intestinal flora is the core part of human microecology. It converts medicinal components into active or inactive metabolites through metabolic transformation, which has a significant effect on drug metabolism. The holistic view of traditional Chinese medicine (TCM) treatment is highly consistent with the symbiotic view of human body and microorganism in modern microecological theory. At the same time, the composition of TCM is complex. It can play a role in the treatment of diseases by regulating the structure and function of intestinal flora, such as increasing the abundance of beneficial bacteria, inhibiting the growth of harmful bacteria, and reshaping the intestinal microecological balance. At present, the research on the interaction between TCM and intestinal flora has achieved remarkable results in the fields of digestive system diseases, metabolic diseases and nervous system diseases. In this paper, the research on intestinal flora of TCM in recent years is reviewed, and the interaction between “TCM-intestinal flora” and “microorganism-gut-target organ correlation axis” is revealed, which provides a new perspective for explaining the mechanism of TCM and provides a reference for innovating TCM therapy.

Key words: traditional Chinese medicine; intestinal flora; interaction relationship; intestinal organ axis; detoxification

收稿日期: 2025-02-10

基金项目: 成都大学 2024 年省级大学生创业训练计划项目 (S202411079006X); 四川省抗病毒中药产业化工程技术研究中心课题 (KF202406); 四川省药物制剂及装备工程技术研究中心开放课题 (ERCPEF2405); 成都大学 2025 年省级大学生创新训练计划项目 (S202511079102)

作者简介: 周伟俊, 本科生, 研究方向为中成药质量再评价。E-mail: 2793472781@qq.com

*通信作者: 徐玉玲, 教授, 从事创新类天然药物、中药新药开发研究和中成药质量再评价。E-mail: xuyuling@cdu.edu.cn

肠道菌群是指定殖在人类肠道内的微生物群落的统称，也称为肠道微生物群，是人体的“第二大脑”，已成为了解人体稳态和疾病发展的重要前沿领域^[1]。肠道菌群可将肠道内容物“发酵”成多种代谢物，如胃肠道中的短链脂肪酸、维生素、次级胆盐。肠道菌群与宿主之间的相互作用可调节宿主的稳态和疾病的发展，大量动物研究和临床试验证实，帕金森病^[2]、结肠炎^[3]、高血压^[4]、2型糖尿病^[5]和非酒精性脂肪肝^[6]等的发生与肠道菌群稳态的破坏密切相关。

中药多通过口服给药，经口腔、食管进入胃肠道，这使其必然与肠道菌群接触。肠道菌群能将难以被直接吸收的大分子或极性中药活性成分转化为易吸收形式，如水解苷类成分^[7]。同时，丰富的肠道菌群拥有多种特殊的“代谢酶体系”，可修饰中药成分结构、参与药效成分的运输或生成药效活性更强的代谢产物^[8]。肠道作为诸多疾病的病变部位和中药药效靶点。研究中药与肠道微生态互作关系，可为疾病治疗提供新思路，极具研究和临床应用价值。

1 肠道菌群对中药成分的“发酵机制”

1.1 提高药物的生物利用度

由肠道菌群介导的中药代谢物比其母体化合物具有更好的生物利用度和生物活性。生物利用度是指从其剂型中吸收活性成分或活性部分的速度和程度，生物利用度与药物的血药浓度密切相关，血药浓度可以直接反映大多数药物在给定剂量下的疗效和毒性。因此，生物利用度被视为疗效和风险评估、计算剂量、安全性评估和药物开发的重要因素。但中药中大多数化合物的生物利用度较低，如人参皂苷的口服生物利用度通常在0.1%~0.5%，

但能表现出较强的药理活性，如抗慢性心力衰竭和抗阿尔茨海默病^[9]。

生物利用度和疗效之间并无强相关性难题长期困扰着中药研究人员，但肠道菌群为解释这一现象指明了方向。研究表明，肠道菌群不仅可以直接提高中药化合物的生物利用度，还可以将其代谢为具有更高生物活性的代谢物^[10]。黄芩苷为黄芩的活性药效成分之一，具有良好的抗炎抑菌、抗氧化活性。黄芩苷在埃希菌如大肠埃希菌的催化下，葡萄糖醛酸酶将连接在黄酮母核7位羟基上的葡萄糖醛酸残基脱离，暴露出游离的酚羟基生成黄芩素^[11]。橙皮苷具有抗辐射、抗癌、改善血糖及脂质代谢、保护神经系统等多种生物活性，在肠道菌群分泌的鼠李糖苷酶介导下，橙皮苷发生去糖基化反应，脱去芸香糖部分转化为橙皮素（活性糖苷配基）^[12]。小檗碱具有较好的抑菌、抗肿瘤等活性^[13-14]，但生物利用度不到1%，Feng等^[15]、Spinozzi等^[16]研究发现肠道菌群可以通过去甲基化、去羟基化、去亚甲基反应将小檗碱转化为二氢小檗碱、小檗红碱、去亚甲基小檗碱和黄根素等亲脂性更高的代谢物，此类代谢物较小檗碱在肠道中吸收效率更高，进入内环境可通过氧化反应恢复其母体结构发挥药理活性。芍药内酯苷为一种天然的抗抑郁药物，生物利用度较差，仅为1.7%，肠道菌群可以将芍药内酯苷转化为苯甲酸。苯甲酸是一种可以穿过血脑屏障的代谢物，在大脑中，可以通过抑制D-氨基酸氧化酶来改善大脑功能，发挥抗抑郁活性^[17]。表1总结了部分肠道菌群对中药活性成分的生物转化过程。

1.2 降低或解除药物毒性

肠道菌群拥有种类繁多的生物活性酶，如β-葡萄糖醛酸酶、β-葡萄糖苷酶、β-半乳糖苷酶、硝基还

表1 肠道菌群对部分天然活性成分“发酵”过程

Table 1 “Fermentation” process of some natural active ingredients by intestinal flora

活性成分	肠道菌群/代谢酶	代谢产物	代谢类型	药理活性	文献
黄芩苷	β-D-葡萄糖醛酸酶	黄芩素	水解	自由基清除、抗肿瘤、抗病毒	18
橙皮苷	人类粪便菌群	橙皮素	水解	抗炎、抗氧化、抗菌、抗癌心血管	19
槲皮素	大鼠粪便菌群	苯乙酸、4-羟基苯甲酸	水解	抗肿瘤和抗炎	20
马兜铃酸	人类粪便菌群	马兜铃内酰胺	还原	抗感染、抗癌、抗感染	20
番泻苷	β-葡萄糖苷酶	番泻苷元A	水解、酯化	止血、止痉	20
栀子苷	β-葡萄糖醛酸酶	京尼平	水解、酯化	抗炎、抗肿瘤	21
黄芪多糖	糖苷水解酶、糖苷裂解酶	短链脂肪酸	糖酵解	抗衰老、抗病毒、抗炎、降血糖	21
人参皂苷	β-葡萄糖醛酸酶	原人参二醇	水解	抗肿瘤、抗氧化、抗衰老、抗病毒	21
木犀草素	大鼠粪便菌群	3-(2,4-二羟基苯基)-丙酸	还原	抗肿瘤、抗炎、抗氧化	22
山柰酚	大鼠粪便菌群	苯乙酸	水解	抗氧化	21

原酶、 α -鼠李糖苷酶和 β -木糖苷酶等，能够催化中药活性成分发生水解、还原、氧化等，改变中药活性成分的化学结构^[23]。肠道菌群可修饰一些有毒药物的化学结构，如毒性基团被去除或转化，从而降低或解除毒性。雷公藤内酯具有显著的抗肿瘤、抗炎和免疫抑制活性，然而，其严重的肝毒性极大地限制了其临床使用。现有研究表明肠道菌群通过合成胆汁盐水解酶、7-脱羟化酶等酶来调节胆汁酸代谢，如鼠李糖乳杆菌可以逆转雷公藤内酯对胆盐水解酶的抑制作用，同时通过抑制肠道法尼醇 X 受体信号传导及炎性小体活化，减轻雷公藤内酯诱导的肝毒性^[24]。地高辛是从毛花洋地黄植物中分离出来的，具有抑制心肌细胞中 Na^+/K^+ 三磷酸腺苷酶的活性成分。在临床上使用地高辛需要仔细监测以防止可能的心脏毒性。肠道菌群通过减少 α - β -不饱和内酯环，可将地高辛转化为对心脏无毒性的二氢地高辛^[25]。呋喃香豆素是重要的中药活性成分，具有抗肿瘤、抗菌抗炎、预防动脉粥样硬化等药理活性，但其口服后可能表现出光敏作用，长期暴露在紫外线下易引发光敏性皮炎^[26]，抑制肝脏中的细胞色素 P450 酶系（常见的药物代谢酶），导致严重的不良反应^[27]。当归中含有多种呋喃香豆素，包括欧前胡素、佛手柑素等，其解毒机制是通过去甲基化和异戊烯基化转化成溶解度更好的酚类代谢物，可以随尿液迅速排出体外^[28]。

乌头生物碱是附子药理活性和毒性的主要化合物，Zhang 等^[29]发现肠道菌群利用丰富的酶体系，通过脱酰基、酯化和去甲基等代谢方式将乌头碱转化为去乙酸乌头碱和脂乌头碱等单脂型或脂类生物碱，研究表明此类代谢物具有与乌头碱等同的药理活性，但毒性远小于乌头碱，同时由于水解过程增加了大量羟基等极性基团，水溶性更高，利于体内转运和代谢^[30]，实现了附子、川乌等毒性中药的“减毒增效”。传统中药雄黄的主要成分为二硫化二砷，其中砷作为一种公认的有毒元素，可引发急慢性中毒与癌变，严重威胁人体健康。雄黄为难溶化合物，其中的无机砷可转化为可溶性砷进入血液循环，对比研究发现正常大鼠相较于伪无菌大鼠，在给药 8 h 后，前者尿液中砷的排泄量、排泄率明显高于后者，据此可推测肠道菌群能加快砷通过尿液排出体外的进程^[31]。此类通过肠道菌群加快中药毒性副产物代谢的减毒机制，可能是实现雄黄、砒石等含砷类矿物药材“减毒保效”的新路径。

肠道菌群对中药的“发酵机制”，让中药在提升药效和降低毒性方面展现出独特优势。而二者间存在的双向调节关系使得中药对肠道菌群的稳态维持、肠黏膜屏障保护及肠道免疫功能强化起着关键作用。

2 中药对肠道菌群的调控机制

2.1 调节肠道菌群平衡，增加有益菌及有益菌群代谢物

中药通常含有许多不同化学类别的化合物，如类黄酮、多糖和皂苷等，这些天然化合物可以作为益生元，促进有益肠道微生物的生长，或直接抑制某些有害微生物的生长^[32]，如肉桂油可以抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的生理活性^[33]。对于盐酸林可霉素诱导的肠道菌群失调的小鼠模型，黄连水煎剂可以促进双歧杆菌、乳杆菌等重要的生理性菌群的生长^[34]。枳实导滞汤通过减少厚壁菌门，增加拟杆菌门（厚壁菌门与代谢疾病呈正相关，拟杆菌门则与其呈负相关），优化了肠道微生物结构，有效地减轻了高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝小鼠的炎症反应^[35]。

在结肠中，肠道菌群可以代谢小肠中逃逸吸收的物质，并产生一系列代谢物，如短链脂肪酸、维生素、次级胆汁盐。这些生物代谢物通过充当信号分子、能量和营养资源，对肠道的免疫稳态、能量代谢及大脑行为等生理过程产生广泛影响^[36]。灵芝提取物通过调节肠道微生物群（如普雷沃氏菌、消化链球菌等）及提高盲肠丙酸盐和丁酸盐水平来缓解与肥胖相关的代谢紊乱^[37]。羟基红花黄色素 A 可以在拟杆菌、厚壁菌等微生物的作用下转化为短链脂肪酸，进而改善结肠上皮细胞的完整性和功能、提高胰岛素敏感性和能量消耗、抑制促炎因子的产生等^[38]。对于吲哚类活性成分则可在生孢梭菌和大肠杆菌的分解作用下代谢成吲哚乙酰甘氨酸、血清素等吲哚衍生物，该生物代谢过程与脑肠轴有关，调节促炎和抗炎基因的表达^[39]。

2.2 保护肠黏膜屏障，防止病原物质侵入

肠黏膜屏障是肠道中高度选择性的屏障系统，可以防止病原物质的侵入，阻止细菌和内毒素在肠道腔内的迁移。肠黏膜物理屏障，又称为机械屏障，是防止有害物质渗透肠黏膜的前线屏障，主要由肠黏膜上皮细胞紧密连接组成。丁香酚可以通过刺激微生物增加内部黏液层的厚度进而增强黏膜屏障，抵御病原体和疾病入侵^[40]。杨胜等^[41]发现大黄可清

除胃肠道中的腐败物质,增强肠道蠕动,抑制肠道内毒素的转移和吸收。邓天好等^[42]研究半夏泻心汤对脾虚便秘小鼠肠黏膜和肠道菌群的影响时,发现小肠绒毛完整性及杯状细胞固有层紧密性得到恢复,隐窝深度浅化,有利于受损肠黏膜的更新和修复。研究发现桑叶多糖可以增强闭合蛋白和紧密黏连蛋白-1等基因表达,缓解肠绒毛损伤,同时产丁酸盐细菌丰富度的上调和真杆菌与拟杆菌门比值的下调也可以通过桑叶多糖实现^[43]。

肠黏膜化学屏障由各种化学物质组成,如肠黏膜上皮细胞分泌的黏液、黏蛋白、各种消化酶和溶菌酶,及肠道菌群分泌的抑菌物质等。此类分泌物可改变病原菌的攻击部位,干扰细菌的定殖能力,具有抑制细菌和调节肠道环境的作用。目前专注于中药修复肠黏膜化学屏障的研究较少,相关研究主要集中在黏蛋白。七味白术汤可促进嗜黏蛋白阿克曼菌通过特异性降解O-聚糖来利用黏蛋白,而不破坏内部黏液层屏障的完整性^[44],此过程与黏液合成相协调,构成了动态、稳定的黏液结构^[45]。三叶草因子3(trefoil factor family3, TFF3)是杯状细胞分泌在黏液层的一种成分,有助于黏膜修复和内容物更新^[46]。研究发现大黄提取物可促进杯状细胞代谢,增加黏蛋白2和TFF3的密度,从而增强地芬诺酯诱导的便秘小鼠模型中黏液层的黏度和功能^[47]。

2.3 调节相关免疫细胞,增强肠道免疫功能

分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, sIgA)由肠黏膜中的浆细胞合成和分泌,是体内分泌最多的免疫球蛋白。sIgA可以削弱抗原物质的侵袭和定殖能力,还可以促进吞噬细胞对抗原的吞噬作用^[48]。研究发现小檗碱可以通过增加sIgA的表达、降低中性粒细胞、树突状细胞、巨噬细胞和自然杀伤T细胞的浸润、调节肠道调节性T细胞/辅助性T细胞17(helper T cell 17, Th17)平衡来缓解葡聚糖硫酸钠诱导的慢性结肠炎^[49-50]。绿原酸可能通过抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路,导致抑制结肠中巨噬细胞、中性粒细胞和CD3⁺T细胞的浸润^[51]。经研究表明齿双歧杆菌可以刺激免疫细胞分泌白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和IL-1,从而促进B淋巴细胞和T淋巴细胞的分化和成熟、增强自然杀伤细胞的杀伤力^[52]。王庭祥等^[53]研究发现海带多糖可显著增高小鼠肠黏膜组织中sIgA的活性,且随着海带多糖剂量的递增,其活性呈现出明显的增强

趋势。由此推测,海带多糖对小鼠免疫功能的调节作用,极有可能是借助肠道菌群来实现的。

在现代科学技术的发展下,中药与肠道菌群互调控机制得到了清晰阐释,中药凭借多成分、多靶点的整合调节特性,在重塑肠道菌群结构、调节肠道微生态的同时,极有可能通过肠道菌群介导的神经、内分泌、免疫网络和代谢产物等途径,引发级联反应,对远端靶器官如肝、脑、肺和肾等的生理功能与疾病进程产生系统性影响。

3 中药治疗疾病时的菌群-肠-器官轴

研究表明,肠道菌群失调不仅影响肠道健康,还可能通过复杂的信号通路影响其他远端器官的功能(如肝、脑和肺等),这种肠道及其菌群与各种器官之间的通讯机制,称为“肠-器官轴”^[54]。如肠道菌群的变化与肺部疾病(如哮喘)的迁移模式被称为“肠-肺轴”^[55],与关节疾病(如类风湿性关节炎)的迁移模式称为“肠-关节轴”^[56]。

3.1 “微生物群-肠-脑”轴

“微生物群-肠-脑”轴是肠道和大脑之间的双向信息交换系统,是整合和调节大脑和肠道功能的重要途径。中医“心与小肠相表里”的概念涵盖了大脑(在中医学中被隐喻为“心”)与肠道之间错综复杂的生理联系,体现了中医“整体观念”中身体机能是相互关联和相互依赖的。相关概念扩展到中枢神经系统和肠道菌群之间的关系,表现为中药可以通过调节肠道菌群来调节肠道微生态环境,有助于缓解中枢神经系统疾病,达到治疗目的。

肠道菌群正在成为中药治疗中枢神经系统疾病(包括失眠、焦虑、抑郁、阿尔茨海默病和中风等)的新靶点^[57-58]。研究表明肠道细菌细胞中存在苯丙氨酸-酪氨酸-多巴胺合成途径。Wang等^[59]发现与单独使用小檗碱相比,细菌与小檗碱组合治疗帕金森小鼠效果更显著,研究提示小檗碱可能通过促进二氢生物蝶呤转化为四氢生物蝶呤来增强酪氨酸羟化酶的活性,并促进肠道细菌产生左旋多巴。肠道菌群中某些微生物(如乳酸杆菌)具有合成和释放神经递质和神经调节剂的能力,这些神经调节因子对大脑发育有显著影响^[60]。对于抑郁症,酸枣仁汤提示可以通过调节益生菌与病原菌的比例,增加代谢物(如丙酸、丁酸)含量,利用“微生物群-菌-脑”轴发挥抗抑郁作用^[61]。相关潜在机制见图1。

3.2 “微生物群-肠-肝”轴

中医上存在“肝与肠相通”理念,随着现代医

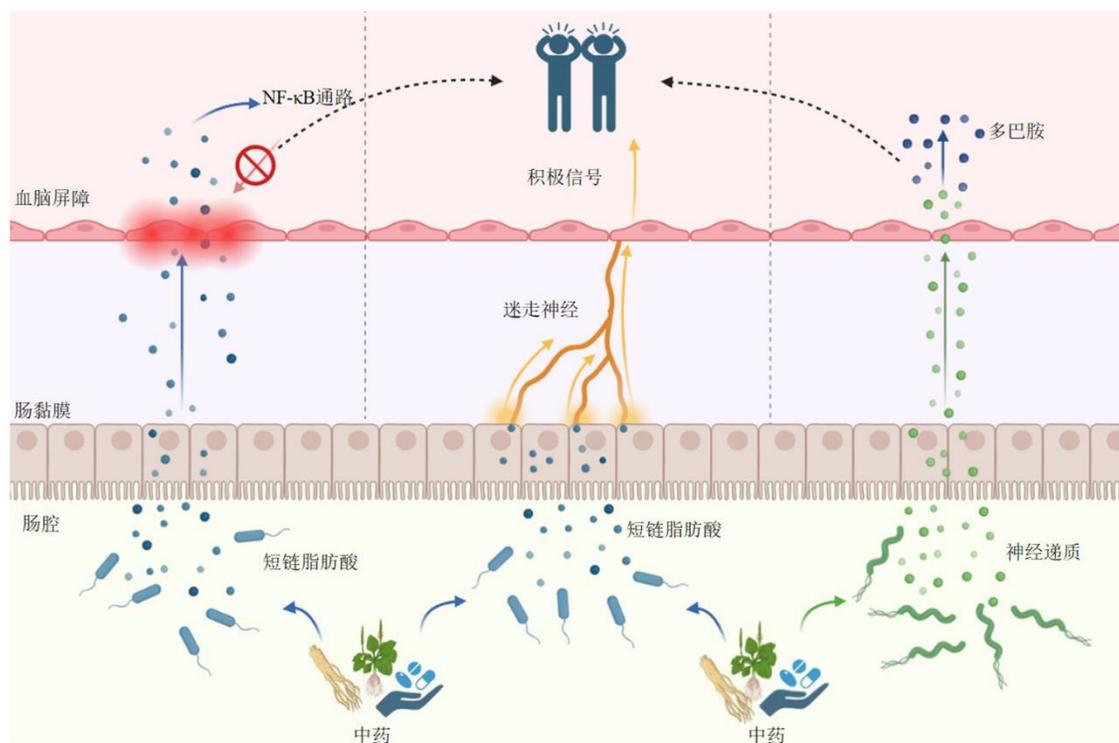


图1 中药通过“微生物群-肠-脑”轴治疗疾病的潜在机制

Fig. 1 Potential mechanism of traditional Chinese medicine in treating diseases through “microbiome-gut-brain” axis

学的发展，逐渐认识到了肝脏和肠道之间的内在结构和功能联系，它们能够通过胆管、门静脉和循环系统实现相互交流。如肝脏通过胆管将各种物质，包括胆盐（信号分子）、抗菌分子（如 sIgA）和肝脏产物（如乙醛和丁酸）运输到肠腔。由大黄、桃仁、蟅虫组成的下瘀血汤可以通过增加肝癌大鼠的肠道菌群数量来促进胆盐水解酶的产生，使得原代胆汁酸水平升高，随后刺激肝脏中自然杀伤 T 细胞产生 γ 干扰素，从而发挥抗癌作用^[62]。这种利用胆汁酸作为信使调节肝脏中 CXCR6⁺ 自然杀伤 T 细胞的免疫治疗是一种对抗肝癌的新型策略。对于肝硬

化腹水大鼠模型，四君子汤可提升肠道黏膜中 *Claudin-1* 基因（紧密连接蛋白原纤维形成相关）的表达水平，强化肠道黏膜屏障功能，有效缓解血清脂多糖对肝脏造成的二次损伤^[63]。相关潜在机制见图 2。

3.3 “微生物群-肠-肺”轴

“微生物群-肠-肺”轴涉及肠道菌群及其代谢物的相互调节途径，该机制通过调节免疫信号通路和改变淋巴细胞及炎症因子的活性来影响肠道和肺部的生理状态。研究表明，肠道菌群生态的改变与各种肺部疾病的发展之间存在密切关联。如抗菌药

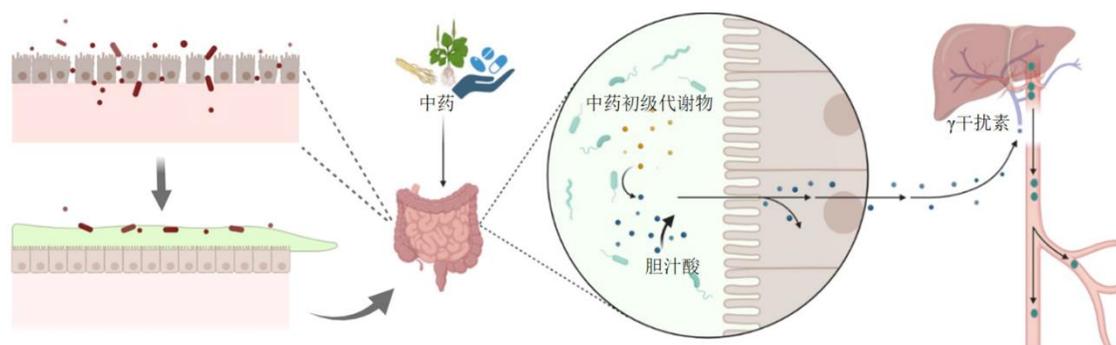


图2 中药通过“微生物群-肠-肝”轴治疗疾病的潜在机制

Fig. 2 Potential mechanism of traditional Chinese medicine in treating diseases through “microbiome-gut-liver” axis

物引起的肠道菌群破坏会增加身体对肺炎和辅助性 T 细胞 2 (helper T cell 2, Th2) 诱导的哮喘的易感性^[64]。痰热清胶囊可降低结肠屏障受损小鼠的杯状细胞损伤, 缩小肠道炎症面积, 缓解肠道屏障损伤, 同时通过调节免疫细胞、抑制病原体复制等途径降低对肺组织细胞损伤^[65]。鱼腥草多糖已被证明

可以改善免疫和肠道屏障, 相关作用途径为抑制肺中炎症因子的释放和 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /NF- κ B 通路的表达、增加肠道有益菌的数量、增加 sIgA 的分泌和紧密连接蛋白的表达, 可提高感染甲型流感病毒 H1N1 的小鼠的存活率^[66]。相关潜在机制见图 3。

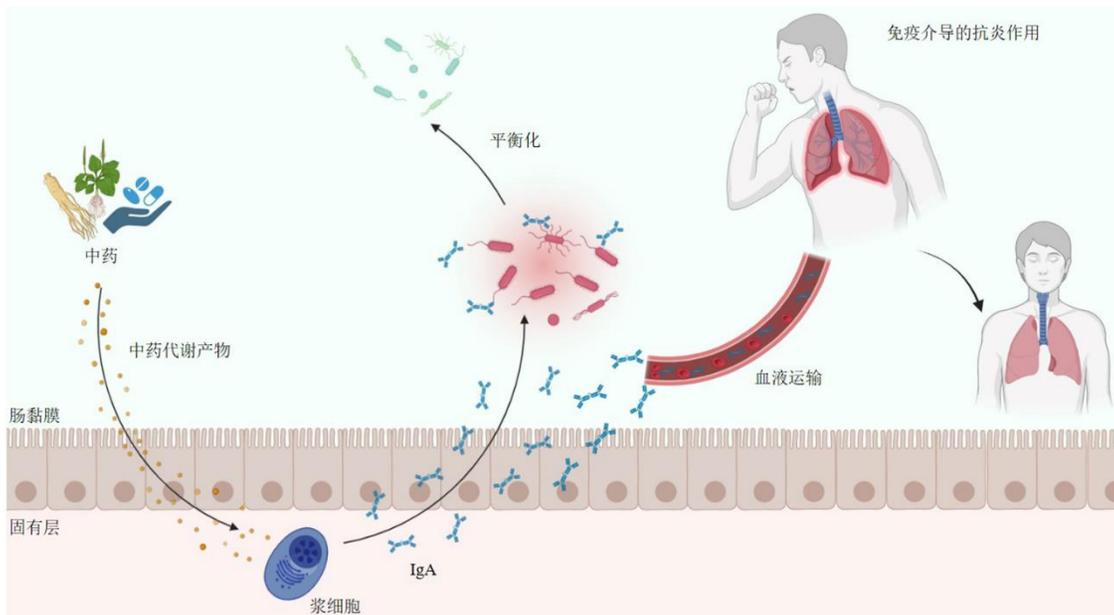


图3 中药通过“微生物群-肠-肺”轴治疗疾病的潜在机制

Fig. 3 Potential mechanism of traditional Chinese medicine in treating diseases through “microbiota-gut-lung” axis

3.4 “微生物群-肠-肾”轴

肾病发病机制为肾功能下降导致毒素排泄减少, 蓄积的毒素破坏肠道菌群平衡和肠道屏障造成“肠漏”, 脂多糖及肠源性毒素入血, 激活炎症反应加剧肾脏损伤, 同时, 紊乱的菌群进一步生成更多毒素, 形成“肾功能恶化-毒素蓄积-肠道失衡-毒素再增加-肾损伤加重”的恶性循环。在中医理论视角下, 慢性肾衰多源自脾肾虚损, 脾失健运, 肾失气化, 湿浊与瘀血相互搏结, 蕴而成毒。依据中医“邪有出路”的治疗原则, 临床常以通腑泄浊中药为主进行论治。钟瑜萍等^[67]研究发现大黄-黄芪配伍对慢性肾功能衰竭大鼠的肠道黏膜保护作用表现为: 一方面, 减轻肠道黏膜损伤; 另一方面, 提升肠黏膜中闭合蛋白的相对表达量, 降低肠道黏膜的通透性, 抑制内毒素与菌群的易位现象, 进而维持肠道屏障功能的稳定。相同地, 通腑泄浊中药也是通过增强肠道屏障降低 D-乳酸、血肌酐、尿素氮等肠源性毒素改善慢性肾衰^[68]。因此, 保护肠道屏障功能与降低肠源性毒素水平是肾病治疗的新视角, 既能从源头控制致病因素, 也为延缓肾病进程、改善患

者预后开辟了全新路径。相关潜在机制见图 4。

4 肠道菌群研究在中药研究中面临的挑战

4.1 “万能现象”

高通量测序等技术为肠道菌群研究提供了有力支持, 使研究者能深入分析肠道菌群结构和功能变化, 更易发现中药与肠道菌群的关联, 肠道菌群领域研究成果爆发式增长。研究证实中药可调节肠道菌群, 改善相关疾病, 这使研究者对肠道菌群在中药研究中的作用关注度极高。中药作用机制极为复杂, 涉及多系统、多环节, 研究难度大^[69-70]。将其与肠道菌群联系起来, 可在一定程度上简化问题, 便于研究和理解, 这导致部分研究者过度依赖肠道菌群这一相对集中的研究方向; 或为跟进领域研究热点, 可能会更多地从肠道菌群角度开展研究, 而忽视了其他可能的作用机制。如参苓白术散常用于治疗脾虚泄泻等。在研究其作用机制时, 一些研究只关注到参苓白术散可恢复肠道微生态平衡, 改善肠道屏障功能, 就将其治疗作用主要归因于对肠道菌群的调节^[71]。然而, 参苓白术散中的人参、白术等成分还可能通过调节胃肠激素分泌、增

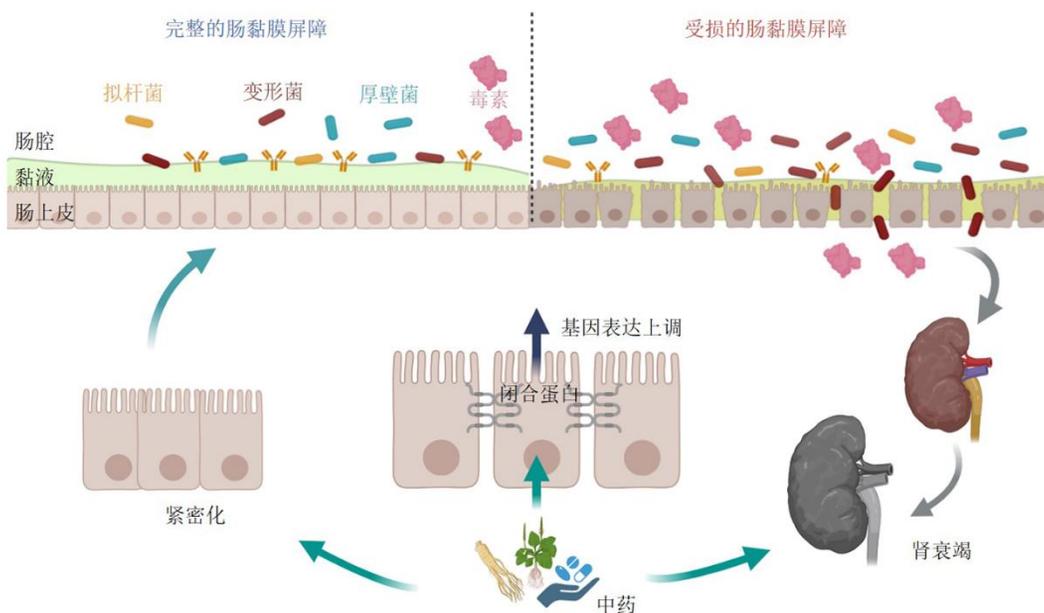


图4 中药通过“微生物群-肠-肾”轴治疗疾病的潜在机制

Fig. 4 Potential mechanism of traditional Chinese medicine in treating diseases through “microbiota-gut-kidney” axis

强胃肠蠕动等方式来改善消化系统功能，这些作用机制在研究中可能被简化或忽视，需要进行更加完善的补充。

4.2 双向动态分析缺失

在中药研究进程中，肠道菌群与活性成分间相互作用的研究取得了一定进展，然而，相互作用仅限于单向研究，双向研究的匮乏成为阻碍该领域深入发展的关键因素。在临床研究中，使用小檗碱治疗肠道菌群失调相关疾病时，可观察到患者肠道菌群结构向有益方向转变。但遗憾的是，研究往往并未深入探究被调节后的肠道菌群如何反作用小檗碱及其代谢产物在体内的药动学过程。这种仅停留在单向研究的现状，使得肠道菌群与中药活性成分之间相互作用的理解极为片面。中药作用机制的复杂性决定了肠道菌群与中药活性成分之间必然存在着复杂的双向动态调节关系。只有开展全面的双向研究，才能真正揭示中药在体内发挥作用的完整过程。

4.3 缺少因果关系验证

尽管从肠道菌群的角度下理解中药取得了一定进展，但在大多数情况下，仅建立了关联关系，“浅尝辄止”式的研究并没有深入挖掘肠道菌群与中药之间的因果联系。以黄芪为例，研究发现黄芪能调节肠道菌群，增加有益菌丰度，改善肠道屏障功能，但黄芪调节肠道菌群的具体分子机制目前仍不清楚。同时在一定程度上受限于检测技术，16S

rDNA 基因测序技术是目前肠道菌群研究中应用最广泛的技术，虽然这种检测方法克服了传统培养方法的局限性，可以提供从门到属水平的相对丰度，但无法识别种水平菌群的具体变化，限制了研究者识别受药物特异性调节的菌株和相关代谢物，进而缺乏细致的因果关系。

此外，缺乏监测中药调节肠道菌群后的长期影响和稳定性也是一大问题。如在研究中药治疗炎症性肠病时，虽然短期内观察到中药可调节肠道菌群缓解炎症，但随着时间推移，肠道菌群是否会再次失衡，中药对肠道菌群的调节作用是否稳定，这些都需要长期追踪研究。只有通过纵向研究，才能全面评估中药基于肠道菌群调节的长期疗效和安全性，为中药的临床应用提供更可靠的依据。

4.4 临床转化存在难点

人体肠道菌群具有显著的个体特异性，不同个体肠道内菌群的种类、丰度及代谢功能存在极大差异，异质性导致了中药干预效果难以统一，如对于肠道内拟杆菌属丰度较低的个体，服用以多糖为主要成分的中药时，由于缺乏能够分解多糖的菌群，药物难以被有效代谢，从而影响治疗效果。

当前对中药与肠道菌群相互作用机制的研究大多对单一成分或部分途径展开，由于中药复方多成分、多靶点的特点及协同作用机制的模糊性，使得从系统生物学的角度全面阐释中药复方与肠道菌群复杂调控网络存在困难。但中药复方各成分对

疾病发展的多环节具有综合疗效,这是其区别于单一药物的关键优势,深入研究中药复方协同作用仍极为必要。

5 结语与展望

肠道菌群研究在中药领域研究如火如荼,但仍面临一些挑战,可以通过(1)制定涵盖多种指标的评价体系,不仅包含肠道菌群相关指标,如菌群种类、丰度、代谢产物等,还纳入机体生理生化指标、细胞分子水平指标等;(2)利用基因组学、代谢组学等技术,对肠道菌群和中药成分在体内的动态变化进行长期监测,识别关键功能菌,寻找内源性共代谢物;(3)采用敲除、过表达等分子生物学技术,验证肠道菌群与中药作用之间的因果关系;(4)建立从动物实验到临床试验的转化研究平台,在动物实验取得初步成果后,快速、科学地向临床研究过渡。

中国的“和谐”哲学思想是中医防治疾病的中心指导方针,具体体现在肠道菌群方面,表现为中药与肠道菌群相互作用,通过菌群-肠器官轴作用机制发挥治疗疗效。中药成分复杂,口服后肠道菌群能对其代谢转化,影响药效与体内过程;肠道菌群参与人体多项生理功能,与疾病密切相关。中药可调节菌群平衡,这与中医“正气存内,邪不可干”等理论高度契合。包括肠道菌群在内的有机体观点为全面管理人类健康提供了一个全新的系统概念,未来需要进一步设计实验验证,如中药靶向肠道菌群的直接微生物分析,及肠道菌群的精确研究模型的开发,进一步揭示中药与肠道菌群之间的相互作用,从而提供新的见解并指导基于中药理论的药物开发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 崔瑾锦,王璐璐,蒋建东. 抗生素与肠道菌群 [J]. 中国抗生素杂志, 2025, 50(1): 1-5.
- [2] 薛静文,万国慧,李佳园,等. 基于肠-脑轴理论探讨甘松对帕金森大鼠运动功能障碍的改善作用及机制 [J]. 中草药, 2023, 54(9): 2822-2831.
- [3] 李美慧,黄友,付豪,等. 广藿香酮对溃疡性结肠炎的抗炎作用及其作用机制研究 [J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2025, 44(1): 1-8.
- [4] 郭丽娜,盛雯,何盈犀,等. 药食同源中药复方改善肠道菌群结构和调节血清代谢物对高血压大鼠治疗作用 [J]. 中草药, 2023, 54(20): 6743-6752.
- [5] 曾珊,伍晓乐,徐杨,等. 中药通过影响肠道菌群治疗2型糖尿病的研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2024, 49(8): 860-866.
- [6] 朱春胜,施亚敏,付智慧,等. 基于肠道菌群和代谢组学研究化滞柔肝颗粒治疗非酒精性脂肪肝的作用机制 [J]. 中草药, 2023, 54(4): 1190-1200.
- [7] 蒋庆佳,杨放,杨安迪,等. 中药抑菌活性成分及其作用机制研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2023, 48(8): 855-861.
- [8] 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.
- [9] 许方方,张珊,李建玲,等. 人参皂苷 Rb₁对阿尔茨海默病模型小鼠术后认知功能、海马内突触后致密蛋白-95及尼氏体表达的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(3): 440-444.
- [10] 海梅,何正有,肖文艳,等. 中药发酵技术研究现状与展望 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2023, 44(6): 361-366.
- [11] 崔祥,陶金华,魏晓燕,等. 肠道菌群对汉黄芩苷的代谢研究 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 4024-4028.
- [12] Nielsen I L F, Chee W S S, Poulsen L, et al. Bioavailability is improved by enzymatic modification of the Citrus flavonoid hesperidin in humans: A randomized, double-blind, crossover trial [J]. *J Nutr*, 2006, 136(2): 404-408.
- [13] 张明玥,夏玮,韦珊珊,等. 小檗碱在结直肠癌治疗中的作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(7): 2491-2502.
- [14] 马聪,余志晴,田佩灵,等. 黄连标准汤剂、配方颗粒与盐酸小檗碱对大肠埃希菌的抑菌作用机制研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2023, 48(8): 930-936.
- [15] 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, 5: 12155.
- [16] Spinozzi S, Colliva C, Camborata C, et al. Berberine and its metabolites: Relationship between physicochemical properties and plasma levels after administration to human subjects [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(4): 766-772.
- [17] 付苏凝. 基于靶向代谢组学研究方法探究芍药内酯苷通过调节肠道菌群抗抑郁的机制 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [18] Hu Q C, Zhang W W, Wu Z, et al. Baicalin and the liver-gut system: Pharmacological bases explaining its therapeutic effects [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105444.
- [19] Kim D H, Yu K U, Bae E A, et al. Metabolism of puerarin and daidzin by human intestinal bacteria and their relation to *in vitro* cytotoxicity [J]. *Biol Pharm Bull*, 1998, 21(6): 628-630.
- [20] 霍亮,潘月顺,刘鑫宇,等. 肠道菌群对中药有效成分代谢作用的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2022,

- 37(3): 1605-1608.
- [21] Gong X, Li X, Bo A, *et al.* The interactions between gut microbiota and bioactive ingredients of traditional Chinese medicines: A review [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 157: 104824.
- [22] Aura A M. Microbial metabolism of dietary phenolic compounds in the colon [J]. *Phytochem Rev*, 2008, 7(3): 407-429.
- [23] 韩冰, 李静娜, 吕西雨, 等. 肠道菌群代谢转化中药皂苷类成分研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(20): 6922-6932.
- [24] Hu S P, Tang B, Lu C, *et al.* *Lactobacillus rhamnosus* GG ameliorates triptolide-induced liver injury through modulation of the bile acid-FXR axis [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 206: 107275.
- [25] Kim D H. Interaction of drugs with gut microbiota modulators [J]. *Drug Metab Rev*, 2023, 55(3): 181-194.
- [26] Wagner A M, Wu J J, Hansen R C, *et al.* Bullous phytophotodermatitis associated with high natural concentrations of furanocoumarins in limes [J]. *Am J Contact Dermat*, 2002, 13(1): 10-14.
- [27] Yamasaki K, Iohara D, Oyama Y, *et al.* Processing grapefruit juice with γ -cyclodextrin attenuates its inhibitory effect on cytochrome P450 3A activity [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72(3): 356-363.
- [28] Tan S R S, Eser B E, Han J. Gut metabolism of furanocoumarins: Proposed function of co O-methyltransferase [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(47): 30696-30703.
- [29] Zhang M, Peng C S, Li X B. *In vivo* and *in vitro* metabolites from the main diester and monoester diterpenoid alkaloids in a traditional Chinese herb, the *Aconitum* species [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 252434.
- [30] 赵宇峰, 宋凤瑞, 国新华, 等. 利用软电离质谱技术研究乌头碱在肠内细菌中的生物转化 [J]. *高等学校化学学报*, 2008, 29(1): 55-59.
- [31] 朱慧琳, 林超, 彭琳秀, 等. 大鼠肠道菌群对雄黄中砷体内行为的影响研究 [J]. *药物分析杂志*, 2022, 42(7): 1153-1158.
- [32] 赵玉婷, 廖黎, 王镜雅, 等. 基于转录组学策略分析川银花对耐药铜绿假单胞菌生物被膜的影响 [J]. *成都大学学报: 自然科学版*, 2023, 42(2): 119-124.
- [33] Wang X, Shen Y, Thakur K, *et al.* Antibacterial activity and mechanism of ginger essential oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* [J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 3955.
- [34] 石学魁, 董艳, 张义举, 等. 黄连水煎剂对小鼠肠道菌群的影响 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2001, 22(1): 10-12.
- [35] Bi C R, Sun J T, Du J, *et al.* Effects of Zhishi Daozhi Decoction on the intestinal flora of nonalcoholic fatty liver disease mice induced by a high-fat diet [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 12: 1005318.
- [36] 梁玉琴, 陈平平, 卢芳, 等. 中药活性成分调控肠道菌群代谢物改善动脉粥样硬化的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(6): 2197-2206.
- [37] Guo W L, Pan Y Y, Li L, *et al.* Ethanol extract of *Ganoderma lucidum* ameliorates lipid metabolic disorders and modulates the gut microbiota composition in high-fat diet fed rats [J]. *Food Funct*, 2018, 9(6): 3419-3431.
- [38] Liu J, Yue S J, Yang Z R, *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.
- [39] Keszthelyi D, Troost F J, Masclee A M. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(12): 1239-1249.
- [40] Wlodarska M, Willing B P, Bravo D M, *et al.* Phytonutrient diet supplementation promotes beneficial Clostridia species and intestinal mucus secretion resulting in protection against enteric infection [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9253.
- [41] 杨胜, 张冬惠, 金晓焯, 等. 生大黄并微生态制剂对MODS患者胃肠功能障碍的影响 [J]. *东南大学学报: 医学版*, 2011, 30(4): 558-561.
- [42] 邓天好, 刘珍, 尹抗抗, 等. 半夏泻心汤对脾虚便秘小鼠肠道菌群与肠黏膜的影响 [J]. *中医药导报*, 2018, 24(14): 26-29.
- [43] Li R L, Xue Z H, Li S Q, *et al.* Mulberry leaf polysaccharides ameliorate obesity through activation of brown adipose tissue and modulation of the gut microbiota in high-fat diet fed mice [J]. *Food Funct*, 2022, 13(2): 561-573.
- [44] Sun S D, Yang Y, Lin X J, *et al.* Qiweibaizhu decoction treats diarrheal juvenile rats by modulating the gut microbiota, short-chain fatty acids, and the mucus barrier [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8873294.
- [45] Suriano F, Nyström E E L, Sergi D, *et al.* Diet, microbiota, and the mucus layer: The guardians of our health [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 953196.
- [46] Tomasetto C, Masson R, Linares J L, *et al.* pS2/TFF1 interacts directly with the vWFC cysteine-rich domains of mucins [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(1): 70-80.
- [47] Gao C C, Li G W, Wang T T, *et al.* Rhubarb extract relieves

- constipation by stimulating mucus production in the colon and altering the intestinal flora [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111479.
- [48] 时志琪, 王玉桂, 李晓璐, 等. 分泌型免疫球蛋白 A 和肠道菌群相互作用的研究进展 [J]. *中国兽医科学*, 2024, 54(4): 541-545.
- [49] 赵义红, 王菲, 娄静. 小檗碱对腹泻型肠易激综合征大鼠肠屏障功能、炎症反应及 NF-kB p65 的影响 [J]. *华西药理学杂志*, 2019, 34(6): 592-596.
- [50] Li H, Feng C L, Fan C, *et al*. Intervention of oncostatin M-driven mucosal inflammation by berberine exerts therapeutic property in chronic ulcerative colitis [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 271.
- [51] Zhang Z, Wu X Y, Cao S Y, *et al*. Chlorogenic acid ameliorates experimental colitis by promoting growth of *Akkermansia* in mice [J]. *Nutrients*, 2017, 9(7): 677.
- [52] 王雨珊, 李万丛, 游颖, 等. 中药调节肠道菌群改善人体健康的研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(9): 2203-2209.
- [53] 王庭祥, 王庭欣, 刘峥颢, 等. 海带多糖对小鼠肠黏膜组织 sIgA 的影响 [J]. *安徽农业科学*, 2009, 37(12): 5515.
- [54] Ley R E, Turnbaugh P J, Klein S, *et al*. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity [J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1022-1023.
- [55] 廖万忠, 蒋伟哲, 何碧钻, 等. 肠道菌群及其代谢物在哮喘中的作用研究进展 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2023, 22(9): 666-672.
- [56] 王怡文, 王思维, 卫博文, 等. 基于“肠-关节”轴探究肠道菌群与类风湿关节炎的因果关系及潜在干预中药预测 [J]. *中草药*, 2025, 56(2): 585-597.
- [57] 刘亚芹. 人参及其复方抗抑郁作用机制研究进展 [J]. *成都大学学报: 自然科学版*, 2023, 42(1): 6-10.
- [58] 严雪, 周文月, 周森林, 等. 中药调节细胞因子水平治疗失眠研究进展 [J]. *成都大学学报: 自然科学版*, 2024, 43(2): 120-129.
- [59] Wang Y, Tong Q, Ma S R, *et al*. Oral berberine improves brain dopa/dopamine levels to ameliorate Parkinson's disease by regulating gut microbiota [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 77.
- [60] 张细庆, 陈文玲, 杨博, 等. 基于肠道菌-神经递质-脑轴探讨补益心脾法对产后抑郁心脾两虚证患者情绪的改善作用 [J]. *广州中医药大学学报*, 2025, 42(1): 124-131.
- [61] 常佳东, 吴江, 韩瑞, 等. 整合脑组织代谢组学和肠道菌群测序分析研究酸枣仁汤抗抑郁的作用机制 [J]. *中草药*, 2025, 56(3): 905-918.
- [62] Deng Z, Ouyang Z G, Mei S, *et al*. Enhancing NKT cell-mediated immunity against hepatocellular carcinoma: Role of XYXD in promoting primary bile acid synthesis and improving gut microbiota [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318: 116945.
- [63] 罗鼎天, 胡园敏, 王伟国, 等. 四君子汤对肝硬化腹水大鼠模型“肠-肝轴”的影响及机制研究 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2025, 33(1): 13-17.
- [64] Hill D A, Artis D. The influence of commensal bacteria-derived signals on basophil-associated allergic inflammation [J]. *Gut Microbes*, 2013, 4(1): 76-83.
- [65] 段乃凡, 余圆圆, 何玉蓉, 等. 基于“肺-肠轴”探讨痰热清胶囊对流感病毒感染小鼠的肺肠保护作用 [J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(8): 2270-2281.
- [66] Shi C C, Zhou L S, Li H, *et al*. Intestinal microbiota metabolizing *Houttuynia cordata* polysaccharides in H1N1 induced pneumonia mice contributed to Th17/Treg rebalance in gut-lung axis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 221: 288-302.
- [67] 钟瑜萍, 郑作亮, 李海燕, 等. 大黄-黄芪不同剂量对比对慢性肾功能衰竭大鼠肠粘膜和肠道菌群移位的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(2): 130-133.
- [68] 林勇, 陈观照. 通腑泄浊中药对慢性肾衰肠源性毒素和肠道屏障功能影响的研究 [J]. *新中医*, 2016, 48(5): 102-104.
- [69] 王路瑶, 胡继划, 唐焱嫣, 等. 中药抑菌作用特点及其开发优势研究 [J]. *国外医药: 抗生素分册*, 2023, 44(2): 91-95.
- [70] 刘日慧, 刘晓凤, 伍晓乐, 等. 中药抗病毒作用机制的研究进展 [J]. *国外医药: 抗生素分册*, 2024, 45(4): 226-238.
- [71] 米勇, 莫日根, 谭悦, 等. 参苓白术散治疗结肠炎作用机制的研究进展 [J]. *内蒙古中医药*, 2024, 43(7): 161-164.

[责任编辑 赵慧亮]