

## • 综述 •

## 基于植物化学生物网络的中药干预代谢综合征作用解析及应用探讨

伏青青<sup>1,2</sup>, 樊明媛<sup>1,2</sup>, 姚淇元<sup>1</sup>, 王强艳<sup>1,2</sup>, 邱俊<sup>1,2</sup>, 袁久术<sup>1,2</sup>, 谢红艳<sup>1,3,4</sup>, 高泓<sup>1,3,4\*</sup>

1. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072
2. 成都中医药大学, 四川 成都 610075
3. 成都中医药大学附属医院, 代谢与慢病中医药防治四川省重点实验室, 四川 成都 610072
4. 成都中医药大学附属医院 内分泌科, 四川 成都 610072

**摘要:** 代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 是一种以中心性肥胖、高血糖、血脂异常及高血压为特征的复杂代谢紊乱。该疾病的本质涉及多器官代谢网络的功能失调, 而现行单靶点药物治疗策略难以应对其复杂性。基于“肠道菌群作为代谢调节枢纽”的当前认识, 系统梳理了 MetS 中由肠-肝轴、肠-脑轴、肠-脂肪轴及肠-心血管轴介导的器官间通讯紊乱机制。而中药来源的植物化学成分可通过重塑肠道菌群结构、调节微生物代谢产物、修复肠道屏障及调节宿主信号通路这 4 大相互关联的机制, 多靶点干预胰岛素抵抗与慢性炎症等核心病理环节。通过归纳代表性中药的作用证据, 进一步提炼出其性的“多成分-微生物组-多靶点”作用框架, 为构建 MetS 系统性管理的新理论框架提供了科学依据, 并提示了潜在的未来实践方向。未来, 结合多组学与计算建模方法, 有望推动基于该框架的精准营养干预与药物研发探索。

**关键词:** 代谢综合征; 肠道菌群; 器官间通讯; 植物化学物; 肠-器官轴

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)07-2751-17

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.07.026

## Mechanistic analysis and application exploration of traditional Chinese medicine in intervention of metabolic syndrome based on phytochemical networks

FU Qingqing<sup>1, 2</sup>, FAN Mingyuan<sup>1, 2</sup>, YAO Qiyuan<sup>1</sup>, WANG Qiangyan<sup>1, 2</sup>, QIU Jun<sup>1, 2</sup>, YUAN Jiushu<sup>1, 2</sup>, XIE Hongyan<sup>1, 3, 4</sup>, GAO Hong<sup>1, 3, 4</sup>

1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China
2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China
3. Sichuan Province Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Metabolic and Chronic Diseases, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China
4. Department of Endocrinology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

**Abstract:** Metabolic syndrome (MetS) is a complex metabolic disorder characterized by central obesity, hyperglycemia, dyslipidemia, and hypertension. At its core, MetS involves dysfunction of multi-organ metabolic networks, whereas current single-target pharmacological strategies are insufficient to address its complexity. Based on the emerging recognition of the gut microbiota as a central hub of metabolic regulation, this study systematically reviews the mechanisms of disrupted inter-organ communication in MetS mediated through the gut-liver axis, gut-brain axis, gut-adipose axis, and gut-cardiovascular axis. Phytochemicals derived from traditional Chinese medicine can exert multi-target interventions on key pathological processes, including insulin resistance and chronic inflammation, through four interconnected mechanisms: remodeling gut microbial composition, regulating microbial metabolites, restoring intestinal barrier integrity, and modulating host signaling pathways. By synthesizing evidence on representative traditional

收稿日期: 2025-11-01

基金项目: 四川省中医药管理局资助项目 (2024zd002); 四川省中医药管理局资助项目 (2024MS548); 成都市卫生健康委员会 成都中医药大学 (WXLH202403014)

作者简介: 伏青青, 硕士研究生, 研究方向为内分泌及代谢性疾病。E-mail: 2568012994@qq.com

\*通信作者: 高泓, 博士, 主任医师, 从事内分泌及代谢性疾病研究。E-mail: 0530@cduetcm.edu.cn

Chinese medicines, this study further distills a shared “multi-component-microbiome-multi-target” framework of action. This framework provides a scientific basis for the development of a novel theoretical paradigm for the systemic management of MetS and highlights potential directions for future practice. Looking ahead, the integration of multi-omics approaches and computational modeling is expected to facilitate the exploration of precision nutrition interventions and drug development based on this framework.

**Key words:** metabolic syndrome; gut microbiota; multi-organ crosstalk; phytochemicals; gut-organ axis

代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 是一组以中心性肥胖、高血压、血糖异常及血脂紊乱为特征的心血管危险因素的组合<sup>[1]</sup>。除直接导致代谢紊乱外, MetS 还与卒中、癌症、抑郁症及白血病等疾病的发病风险显著相关<sup>[2-4]</sup>。MetS 的全球患病率为 12.5%~31.4%, 其中东地中海地区尤为突出, 高达 36.6%, 已构成了重大的公共卫生挑战<sup>[5]</sup>。MetS 的发病根源于一个多器官代谢网络的功能紊乱, 该紊乱是由肝脏、骨骼肌、脂肪组织及胰腺  $\beta$  细胞等关键代谢器官之间的通讯障碍所驱动的。然而, 现行的治疗策略大多聚焦于单一组分 (如使用调脂药、降压药或降糖药), 尚无单一药物能够全面改善 MetS 的所有组分<sup>[6-7]</sup>。这种单靶点的治疗模式与 MetS 固有的“网络式”病理特征之间存在根本性的不匹配。近年来, 新证据不断揭示, 肠道菌群作为重要的代谢调节器, 通过肠-肝轴、肠-脑轴及肠-脂肪轴等渠道协调器官间“对话”, 已成为一个有巨大潜力的治疗靶点<sup>[8]</sup>。

值得注意的是, 这种通过调控复杂生物网络来治疗系统性疾病的思路, 与中药“多成分、多靶点”的整体治疗观不谋而合。大量研究均已证实中药复方及活性成分群通过干预脂代谢、炎症、氧化应激及肠道菌群等多重途径治疗代谢性疾病的潜力<sup>[9-10]</sup>。植物提取物特别是来源于传统中药的活性组分, 凭借其固有的多成分协同、对微生物生态系统的多效调控能力及与宿主-菌群网络的高度相容性, 为在现代系统生物学层面深入阐释并优化这一传统治疗策略提供了全新的研究框架。因此, 本文对植物提取物通过重塑肠道菌群来调控关键器官间通讯的现有证据进行梳理, 旨在整合其作用的多靶点与通路网络, 为开发针对 MetS 的多靶点干预策略提供机制层面的见解与转化启示。

## 1 肠道菌群在 MetS 中的核心作用

### 1.1 肠道菌群: 代谢调节器官

肠道微生物群是一个定植于人类胃肠道的复杂生态系统, 由细菌、古菌、真菌及病毒共同构成。其总生物量高达  $1 \times 10^{14}$  个细胞, 可划分为数 10 个

菌门, 其中厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门占主导地位, 其次是变形菌门和梭杆菌门<sup>[11-15]</sup>。除介导营养物质的消化吸收外, 肠道菌群更被视为一个重要的“代谢中枢器官”, 通过代谢产物的交换、免疫系统的精密调控及表观遗传修饰等途径, 在维持糖脂代谢平衡中发挥着重要作用<sup>[16-19]</sup>。研究表明, 肥胖、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 等代谢紊乱状态下, 肠道菌群的组成与丰度会发生显著改变<sup>[20-21]</sup>。这种菌群失调可通过增强能量摄取、促进脂肪蓄积等机制推动代谢异常<sup>[22-24]</sup>。更深层的研究揭示, 肠道菌群通过一系列复杂的生物轴调控全身的消化吸收、免疫应答及能量代谢, 从而维持机体生理稳态<sup>[25]</sup>。具体而言, 肠道菌群不仅决定了宿主从膳食中获取能量的效率, 还能显著影响肌肉、肝脏及脂肪组织等外周代谢器官的功能<sup>[26-27]</sup>。

### 1.2 MetS 的病理网络

MetS 并非多种独立疾病的简单叠加, 而是一个由胰岛素抵抗和肥胖共同驱动的、高度互联的病理网络。高脂饮食是诱导胰岛素抵抗的关键环境因素, 它通过损害外周组织的葡萄糖摄取并促进脂肪分解, 导致游离脂肪酸过量释放。该过程进而引发高血糖、肝脏脂质生成亢进及整体脂代谢紊乱<sup>[11]</sup>。同时, 膨胀的脂肪组织分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等促炎因子, 拮抗胰岛素受体信号转导, 从而形成一个加剧胰岛素抵抗的恶性循环<sup>[28-30]</sup>。在高脂饮食的持续作用下, 这种慢性低度炎症状态会不断加剧代谢失衡, 最终推动高脂血症、T2DM、动脉粥样硬化等一系列病理进程<sup>[31]</sup>。此外, 内脏脂肪堆积还可通过机械压迫效应, 异常激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统与交感神经系统, 成为 MetS 中高血压组分的重要诱因<sup>[32]</sup>。由此可见, 胰岛素抵抗与慢性炎症构成了 MetS 各组分交织、互动的共同病理基础。

### 1.3 肠道菌群对 MetS 病理网络的驱动与调节

肠道菌群失衡驱动 MetS 病理网络, 其不仅直接参与糖脂代谢紊乱, 还能诱导并维持慢性低度炎症状态。这一通讯过程依赖于一系列精密的解剖结

构与分子元件,包括肠道内分泌细胞、免疫细胞、胆汁酸受体、短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)受体及维系肠道屏障的紧密连接蛋白等。

首先,菌群失调可直接诱发系统性炎症。“代谢性内毒素血症”学说揭示了其核心机制:高脂饮食促使革兰阴性菌增殖,导致其细胞壁成分脂多糖的合成增加。脂多糖透过因失调而受损的肠道屏障,并借助脂蛋白转运入血,使血浆脂多糖浓度升高至正常水平的2~3倍,从而引发系统性炎症<sup>[33-34]</sup>。脂多糖主要通过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)信号通路发挥双重破坏作用:一方面诱导TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症因子暴发;另一方面直接干扰胰岛素信号转导,从而加剧代谢异常<sup>[35-38]</sup>。肠道免疫系统在此过程中扮演了“调控开关”的角色,正常菌群通过调节T细胞分化等机制维持免疫代谢平衡,而一旦菌群失衡,则会开启炎症-代谢的恶性循环<sup>[39-40]</sup>。无菌动物模型为此提供了反向证据,其菌群的缺失显著改善

了肥胖表型和胰岛素敏感性,印证了菌群相关炎症在MetS中的重要地位<sup>[41]</sup>。

另一方面,健康的肠道菌群通过其代谢产物发挥强大的保护作用。其中,膳食纤维经菌群酵解生成的SCFAs是最重要的效应分子之一,占肠道SCFAs总质量分数的95%以上<sup>[42]</sup>。SCFAs具有广泛的生理功能,包括调控能量平衡、抑制脂肪蓄积及调节血管张力<sup>[43-45]</sup>。在肠道屏障方面,丁酸能特异性加固上皮细胞间的紧密连接,而所有SCFAs均可协同刺激黏蛋白分泌,这2种途径共同增强肠黏膜屏障功能<sup>[46-47]</sup>。相反,菌群失调导致的紧密连接破坏和脂多糖易位,则是引发代谢性内毒素血症的核心环节。这种由菌群状态决定的肠道屏障完整性差异,其关键的分子与细胞基础总结于图1。在系统代谢层面,丙酸被证实可调控胰岛 $\beta$ 细胞功能以稳定血糖<sup>[48]</sup>;丁酸则可通过激活G蛋白偶联受体41/43(G protein-coupled receptor 41/43, GPR41/43)并经由迷走神经通路,实现降压与调脂的双重收益<sup>[49-50]</sup>。

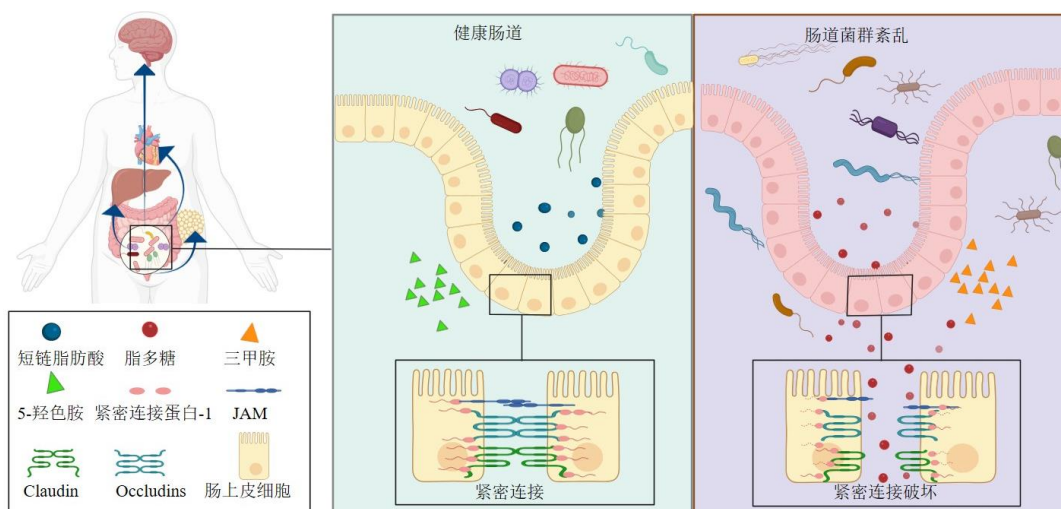


图1 健康与菌群失调状态下的肠道-器官轴通讯基础

Fig. 1 Fundamentals of gut-organ axis communication in health and dysbiosis

菌群移植疗法的临床实践进一步证实了重塑肠道微生态的治疗潜力:将健康供体的菌群移植至代谢性疾病患者体内,可有效逆转胰岛素抵抗,重现菌群生态平衡,这为MetS的干预提供了突破性的方案思路<sup>[51-52]</sup>。肠道菌群通过其代谢产物与免疫信号,系统性驱动或改善宿主的代谢健康,其核心调节作用的实现依赖于肠-肝轴、肠-脑轴等多条肠道-器官轴介导的器官间通讯通路。

## 2 MetS通过肠道-器官轴驱动组分疾病

“肠-肝轴”“肠-脑轴”“肠-脂肪轴”等通过肠道

菌群代谢产物、免疫信号和神经内分泌通路的双向互动,协同调控MetS的病理进程。本文将系统解析这几条既独立又相互关联的生物学轴系。

### 2.1 肠-肝轴

肠道菌群通过胆汁盐水解酶将肝脏合成的初级胆汁酸转化为次级胆汁酸<sup>[53-54]</sup>。这些次级胆汁酸激活法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)与G蛋白偶联胆汁酸受体5(G protein-coupled bile acid receptor 5, TGR5)等关键受体调控全身代谢<sup>[55]</sup>。在肝脏中,FXR激活固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol

regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c) 通路, 从而抑制脂肪生成<sup>[56]</sup>。同时, 肠道 FXR/成纤维细胞生长因子 19 信号轴通过负反馈机制抑制胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶 (cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase, CYP7A1), 减轻肝脏的胆汁酸合成负担。此外, TGR5 激活后, 通过刺激胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 分泌改善胰岛素敏感性<sup>[57]</sup>。

SCFAs 经门静脉吸收后, 具有多元代谢调控作用: 抑制磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶活性, 降低糖异生; 促进肝脏 Kupffer 细胞中的调节性 T 细胞分化, 减轻炎症; 并通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 及过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 途径, 增强脂肪酸氧化, 减少脂质沉积<sup>[58-60]</sup>。

## 2.2 肠-脂肪轴

脂肪组织作为代谢活跃的器官, 对全身能量稳态具有重要影响。其主要包括具有储存功能的白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和负责产热的棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT)。二者存在动态转化, 即 WAT 可经历“褐变”转化为米色脂肪, 从而增强产热能力<sup>[61-62]</sup>。这一转化与功能重塑过程, 受到免疫与神经网络的精密协调, 是维持代谢稳态的机制之一<sup>[63-64]</sup>。在更上游的层面, 肠道菌群则通过其代谢产物与特定功能菌株, 深度参与了对该过程的远程编程。

菌群失调诱导解耦蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 活性降低, 进而抑制 WAT 褐变与 BAT 产热, 减少能量消耗<sup>[65]</sup>。补充益生菌 *Akkermansia muciniphila* 则可逆转此过程, 改善肥胖小鼠的胰岛素抵抗、减少脂肪蓄积<sup>[66]</sup>。该菌丰度恢复本身就被视为代谢改善的关键标志<sup>[67]</sup>。丁酸等 SCFAs 则通过激活 AMPK 与 PPAR $\gamma$  信号通路, 增强线粒体功能与脂肪酸氧化, 促进能量消耗<sup>[59,68]</sup>。此外, 菌群代谢色氨酸产生的吲哚-3-羧酸, 通过调控 miR-181, 有效改善脂肪组织炎症, 进一步优化代谢稳态<sup>[69]</sup>。

## 2.3 肠-脑轴

肠道菌群可通过肠-脑轴双向调控中枢代谢与能量平衡<sup>[70]</sup>。下丘脑弓状核中的黑皮素系统是关键的整合与调控节点, 其阿片-促黑素细胞皮质素原 (pro-opiomelanocortin, POMC) 与神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)/刺鼠相关肽神经元的平衡直

接受肠道来源信号调控<sup>[71-72]</sup>。其中, SCFAs 作为核心介质, 通过多种并行途径发挥作用。如 SCFAs 刺激肠内分泌细胞释放肽 YY (peptide YY, PYY)<sup>[73]</sup>, 从而下调 NPY 神经元活性并激活 POMC 以抑制食欲<sup>[74-75]</sup>; 乙酸盐通过激活副交感神经系统增强胰岛素分泌<sup>[76]</sup>; 丙酸盐和丁酸盐通过迷走神经-GPR41/43 途径调控下丘脑摄食环路<sup>[49,77]</sup>。此外, 菌群介导的色氨酸代谢可产生 5-羟色胺, 影响食物偏好<sup>[78]</sup>。菌群衍生的 GLP-1 可调控 POMC/NPY 活性, 进一步抑制进食行为<sup>[79-81]</sup>。这些错杂的通路共同表明, 肠道菌群通过代谢物与神经内分泌环路, 在上游调控中枢食欲信号, 从而维持全身能量平衡。

## 2.4 肠-心血管轴

鉴于 MetS 在临床上以心血管风险聚集为特征, 对肠道-器官轴的讨论拓展至肠-心血管互作领域<sup>[82]</sup>。高血压作为 MetS 的核心组分之一, 是研究这一互作的焦点。现有证据提示, 肠道菌群改变与高血压可能构成一个相互影响的循环: 一方面, 在高血压状态下, 肠道中产 SCFAs 的菌群显著减少, 这可能是疾病导致的生理变化结果<sup>[83]</sup>; 另一方面, 粪菌移植实验提供了因果证据, 表明将高血压患者的紊乱菌群移植至无菌小鼠可导致其血压升高, 即特定的菌群失调本身足以成为致病因素<sup>[84]</sup>。在此背景下, 菌群代谢产物的关键作用得以凸显。SCFAs 在血压调控中呈现出独特的双向效应: 丙酸盐通过激活血管平滑肌细胞的嗅觉受体 78 发挥升压作用; 而丙酸盐与乙酸盐又可激活 GPR41 受体及迷走神经通路起到降压作用, 形成动态反馈系统<sup>[42]</sup>。肠道菌群代谢胆碱产生的三甲胺, 可促进形成泡沫细胞及动脉粥样硬化<sup>[85-86]</sup>。一些益生菌被证明可通过抑制血管紧张素转换酶活性或调节醛固酮合酶表达, 以部分抵消上述病理过程<sup>[87-88]</sup>, 提示调控菌群干预心血管疾病的可行性。

肠道菌群失衡还通过影响传统内分泌轴来间接加剧心血管风险。在菌群失调背景下, 瘦素的分泌与信号转导可能发生异常, 进而通过刺激醛固酮分泌等途径加剧高血压<sup>[89]</sup>。这些证据共同表明, 肠道菌群对心血管系统的影响, 是一个融合了直接代谢物信号、神经内分泌与经典激素网络的综合性调控体系。肠道菌群通过多器官轴调控 MetS 的机制网络见图 2。

## 3 植物提取物靶向肠道菌群改善 MetS 的机制

植物提取物对 MetS 的改善作用可能通过磷脂酰

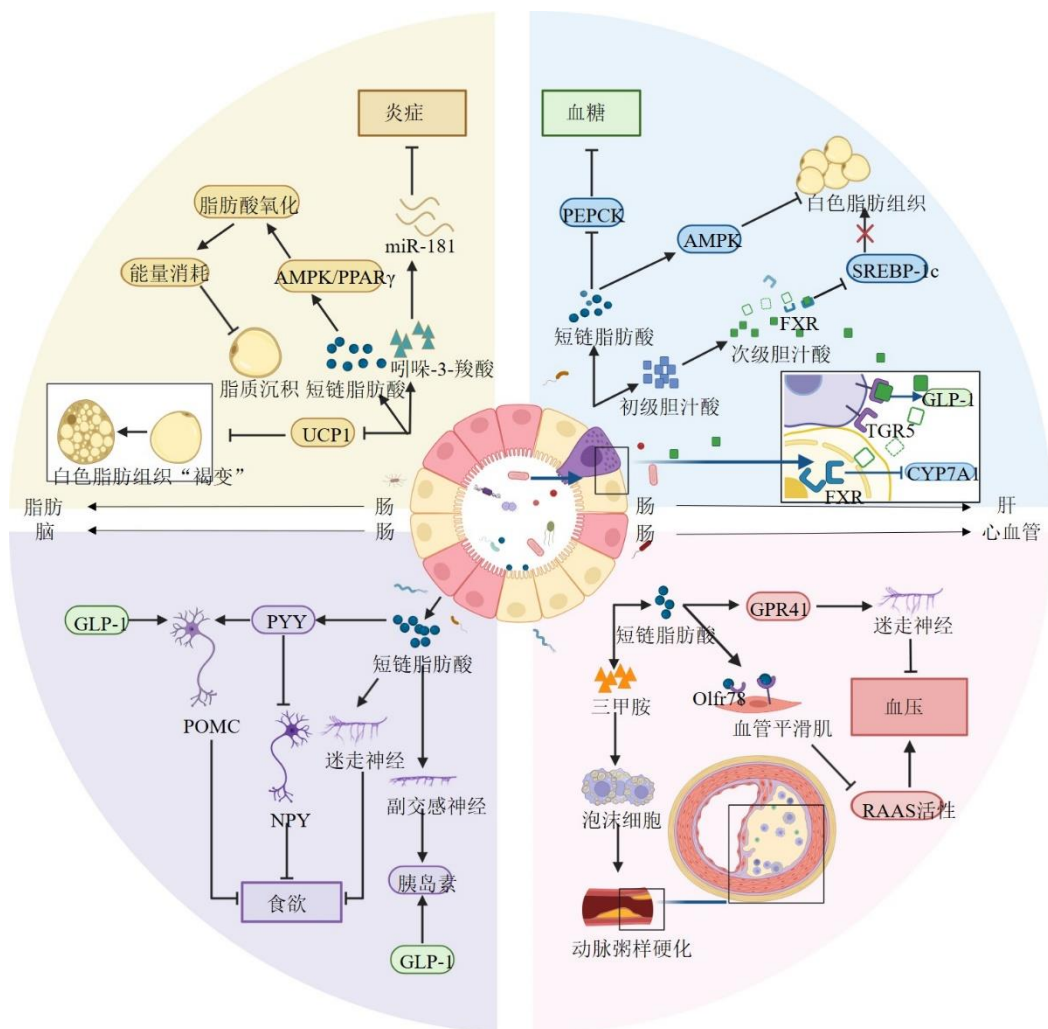


图 2 肠道菌群通过多器官轴调控 MetS 的机制网络

Fig. 2 Mechanistic network of gut microbiota-mediated regulation of MetS through multi-organ axes

肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、AMPK、核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB)、PPAR $\gamma$  等核心通路实现。这些通路并非孤立作用于单一靶点,而是通过介导肠-肝/脂肪/脑/心血管轴之间的系统对话,最终实现对 MetS 的多靶点协同调控。基于对现有植物提取物干预 MetS 证据的系统梳理与综合评估,筛选出黄连、黄芪、人参、绞股蓝等具有较充分证据支持的典型药物进行重点阐述。这些药物能够有效表征糖脂代谢调控、炎症缓解、肠屏障修复及胆汁酸/SCFAs 代谢重塑等关键环节,并从不同角度体现了植物提取物通过肠-肝轴、肠-脂肪轴、肠-脑轴及肠-心血管轴,协同干预 MetS 的共性规律与差异化特点。

### 3.1 黄连

黄连及其主要生物碱成分小檗碱,是研究植物

化学物通过肠道菌群干预 MetS 的典型案例。一项纳入 2 569 例患者的荟萃分析表明,小檗碱在改善 T2DM、高脂血症及高血压患者的相关指标方面极具潜力<sup>[90]</sup>。然而,该分析也指出,受限于纳入研究的整体方法学质量,其确切疗效仍需更高质量、标准化的临床试验予以进一步确认。机制研究显示,小檗碱能重塑肠道菌群结构,选择性促进 *Blautia*、*Parabacteroides* 和 *Phascolarctobacterium* 等菌属的生长<sup>[91-92]</sup>。这一生态改变与微生物代谢功能的变化相关联。在动物模型中,小檗碱能降低肠道菌群将胆碱转化为三甲胺的效率,从而减少其下游促动脉粥样硬化代谢物氧化三甲胺 (trimethylamine N-oxide, TMAO) 的血浆水平<sup>[91]</sup>。同时,小檗碱能以时间相关性增加粪便和血清中乙酸、丙酸及丁酸等 SCFAs 的浓度,这与其动态富集产丁酸的 *Clostridium cluster XIVa* 并上调丁酸激酶基因有关<sup>[92]</sup>。此外,小

槲碱富集的特定菌种 *Blautia producta* 单独口服可缓解小鼠高脂血症，其无菌培养上清亦能在肝细胞中直接上调低密度脂蛋白受体表达并促进低密度脂蛋白摄取，提示该菌可能直接介导了小槲碱的核心调脂效应<sup>[92]</sup>。

胆汁酸代谢方面，小槲碱干预可提高肠道总胆汁酸及牛磺-β-鼠胆酸（tauro-β-muricholic acid, TβMCA）水平。鉴于 TβMCA 是 FXR 的拮抗剂，其水平升高被认为可能通过调节 FXR 信号通路参与代谢改善<sup>[91]</sup>。此外，小槲碱或其复方干预可改变肠道胆汁酸谱，增加次级胆汁酸脱氧胆酸的水平。脱氧胆酸是胆汁酸受体 TGR5 的激动剂，其水平增加与结肠 TGR5 表达上调及血清 GLP-1 水平升高相关，可能是其改善糖脂代谢的机制之一<sup>[93-94]</sup>。

值得注意的是，黄连在动物模型中显示出优于小槲碱单体的降糖趋势<sup>[93]</sup>，提示其整体药效可能并非仅由单一成分贡献，而与多组分协同作用有关。此外，黄连中的另一种生物碱药根碱也显示出独立的代谢调节活性，通过调控 c-Jun/c-Fos-基质金属蛋白酶 12 信号轴，发挥缓解肥胖及炎症反应的作用<sup>[95]</sup>。

### 3.2 黄芪

黄芪多糖是黄芪的主要活性成分。其能有效重塑肠道菌群，黄芪多糖可下调肥胖小鼠潜在致病菌 *Shigella* 丰度，上调有益菌 *Allobaculum* 和 *Lactobacillus* 丰度<sup>[96]</sup>。抗菌药物实验表明，黄芪多糖修复肠道屏障、减轻炎症与氧化应激的作用在抗菌药物干预后被显著削弱，提示上述益处可能高度依赖于对肠道菌群的重塑<sup>[96]</sup>。值得指出的是，该实验采用的抗菌药物诱导急性、广谱的菌群清除模型，与人类代谢性疾病中常见的慢性、特异性菌群紊乱存在根本差异。

在调节全身能量代谢方面，基于体外细胞模型的研究发现，黄芪多糖可促进 WAT 褐变。它能诱导间充质干细胞 C3H10T1/2 向 BAT 分化，并上调 UCP1 等关键产热蛋白的表达<sup>[97]</sup>。黄芪多糖还表现出增强胰岛素敏感性的作用，这可能通过激活 PI3K/Akt 及 AMPK 信号通路实现<sup>[97]</sup>。除激活该信号通路外，研究证实其还可通过抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 活性、减轻内质网应激等多途径增强胰岛素敏感性<sup>[98]</sup>。在心脏肥大大鼠模型中，黄芪多糖可降低炎症因子、减轻氧化应激并改善一氧化氮活性，表现出保护血管内皮的功能<sup>[99]</sup>。这些发现提示，黄芪多糖对 MetS 的心血管并发症可能具有潜在的

防治价值。

### 3.3 丹参

研究表明，丹参不同活性成分可通过多途径干预 MetS。其中丹参酮类成分能重塑肠道菌群，在动物模型中抑制厚壁菌门与放线菌门，促进拟杆菌门及疣微菌门生长<sup>[100]</sup>。丹酚酸冰片酯被证实为 PPAR $\gamma$  激动剂，它能提高拟杆菌门/厚壁菌门的值、增加 *Akkermansia* 丰度，抑制有害菌 *Helicobacter marmotae* 的生长<sup>[101]</sup>。相比之下，丹参多糖对肠道菌群的调节作用更具针对性，它能特异性降低与肥胖相关的 *Ruminococcus gnavus* 和 *Clostridium cocleatum* 等细菌的丰度。该研究同时发现，在肥胖小鼠模型中，传统有益菌双歧杆菌与乳杆菌丰度异常升高，而丹参多糖干预可使其恢复至正常水平<sup>[102]</sup>。这一现象提示，肠道菌群的功能属性在疾病中可能发生转变，有益菌也可能参与病理过程。丹参多糖通过恢复菌群稳态而非简单地增减特定菌群，体现了其对肠道微生态的整体调节作用。在黄曲霉毒素 B1 诱导的新西兰白兔急性肠道损伤模型中，丹参多糖可显著上调紧密连接蛋白-1（zonula occludens-1, ZO-1）、Occludin、Claudin-4 等紧密连接蛋白和黏蛋白 2 的表达，降低血清二胺氧化酶与 D-乳酸水平，从而有效改善肠道通透性，并抑制 TLR4/髓样分化因子 88/NF- $\kappa$ B 炎症通路，促进分泌型免疫球蛋白 A 生成<sup>[103]</sup>。

综上，这些发现揭示了丹参成分通过多靶点网络产生综合代谢效益的机制：丹参酮主要通过激活转录因子 EB 促进肝脏脂质清除<sup>[100]</sup>；丹酚酸冰片酯作为 PPAR $\gamma$  激动剂，则通过一个由核受体启动的系统性调控程序发挥作用，包括促进 BAT 产热、重塑肠道菌群并修复屏障，最终抑制 TLR4 介导的全身性低度炎症<sup>[101]</sup>；而丹参多糖作为大分子物质，其作用高度依赖于肠道菌群介导，通过下调特定有害菌群，间接改善肠道结构、增强屏障并减轻肠肝局部的炎症反应，从而巩固肠-肝轴稳态<sup>[102]</sup>。这些机制相互关联又各有侧重，共同介导了其在动物模型中减轻肝脏脂质沉积、改善胰岛素抵抗的广泛效益。

### 3.4 人参

人参多糖与皂苷是其主要活性成分，二者通过不同机制干预 MetS。人参多糖能上调 ZO-1 及 Claudin-1 的表达，修复肠道屏障功能。该研究同时观察到特定菌群的消长与不同改善指标相关：*Akkermansia muciniphila* 和 *Lactobacillus intestinalis*

的增殖与整体代谢改善正相关,而 *Streptococcus hyointestinalis* 和 *Lactococcus garvieae* 的丰度变化则与肠道屏障蛋白相关<sup>[104]</sup>。人参多糖的抗肥胖作用可能涉及对肝脏赖氨酸降解通路的调节。研究显示,在肥胖小鼠模型中,人参多糖干预可引起包括 *Staphylococcus sciuri* 在内的特定菌群丰度变化,且该变化与肝脏赖氨酸稳态的维持存在相关性<sup>[105]</sup>。值得注意的是, *Staphylococcus sciuri* 并非传统认知中参与能量代谢调控的核心菌属,其在代谢紊乱中的具体功能角色有待进一步阐明。

人参皂苷则通过多靶点发挥作用。人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 能增加肠道中 *Blautia*、*Eubacterium* 及 *Parasutterella* 的丰度<sup>[106-107]</sup>,并通过调控 PPAR $\gamma$ /乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC)/脂肪酸合成酶通路促进脂肪酸  $\beta$ -氧化<sup>[106]</sup>。在动脉粥样硬化小鼠模型中,人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 可通过富集 *Lactobacillus*、增强胆盐水解酶活性并抑制肠道 FXR-成纤维细胞生长因子 15 信号,从而激活肝脏 CYP7A1 表达,促进胆固醇代谢清除<sup>[108]</sup>。而人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可通过诱导黏蛋白分泌以支持 *Akkermansia muciniphila* 定植,从而维持肠道屏障完整性、减轻内毒素血症<sup>[108]</sup>。同时,人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可特异性增加产 SCFAs 菌 *Lachnospiraceae\_NK4A136\_group* 的丰度,此变化与其降血糖效应相关<sup>[109]</sup>。

在动脉粥样硬化小鼠模型中,人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 与人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 的联用产生了协同作用。研究显示,联合用药组在减少动脉斑块、调节血脂及降低全身炎症等核心指标上均优于各单体组,并能达到与总皂苷提取物相当的整体疗效。机制方面,人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 主要作用于胆固醇-胆汁酸代谢轴,而人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 主要作用于肠道屏障-炎症轴。二者通过机制互补,共同模拟了人参总皂苷提取物的多靶点治疗效果<sup>[108]</sup>。这一机制研究为理解中药的多成分、多靶点协同提供了一个示例,然而该协同模式在其他代谢病中的有效性仍需验证。

### 3.5 绞股蓝

绞股蓝总皂苷能显著降低终末体质量、血浆总胆固醇及胰岛素抵抗指数,其机制涉及激活 BAT 功能并诱导 WAT 褐变,及上调肉碱棕榈酰转移酶 1、UCP1 等产热与脂肪酸氧化基因的表达,同时重塑肠道菌群,显著降低厚壁菌门/拟杆菌门的值,大幅增加 *Akkermansia muciniphila* 丰度<sup>[110]</sup>。由绞股蓝皂苷代谢产生的活性代谢物 2 $\alpha$ -OH-原人参二醇可通

过抑制肠道菌群的胆盐水解酶活性,提高肠道 T $\beta$ MCA 的水平;综合细胞实验、肠道特异性 FXR 基因敲除及粪菌移植研究证实, T $\beta$ MCA 可通过抑制肠道 FXR 信号,刺激 GLP-1 释放,从而改善糖稳态<sup>[111]</sup>。尽管上述机制已在小鼠模型中得到较为完整的验证,但其核心信号分子 T $\beta$ MCA 属于啮齿类动物特有胆汁酸,在人体中并不存在。因此,该通路在人类中的转化适用性仍需进一步明确,尤其需要探讨在缺乏 T $\beta$ MCA 的情况下,是否存在其他具有 FXR 拮抗作用的胆汁酸或代谢分子介导类似效应,这也是后续转化研究亟待解决的关键问题。此外,尽管药物干预后 *Akkermansia muciniphila* 丰度剧增 20 倍,但粪菌移植实验表明,即使移植后受体菌群中该菌丰度未见明显升高,仍可部分传递代谢获益并促进 T $\beta$ MCA 水平上升<sup>[111]</sup>。提示其核心作用可能更依赖于对菌群胆汁酸代谢功能的重新调整,而非特定益生菌的绝对数量。

绞股蓝皂苷元改善血脂的机制,涉及下调肝脏脂肪酸合酶、羟甲基戊二酰辅酶 A 合成酶 1、PPAR $\gamma$  及 *SREBP-1c* 等脂质合成基因的表达,及上调超氧化物歧化酶和 Akt 的活性<sup>[112]</sup>。绞股蓝皂苷还通过抑制肠道菌群的三甲胺裂解酶活性,干扰宿主三羧酸循环及脂代谢酶系,从而减少 TMAO 的生成并调节脂质代谢<sup>[113]</sup>。该研究不仅将 TMAO 调控靶点明确指向菌群,还基于“胆碱与磷脂酰胆碱可双向转化”的理论,提出了“TMAO 代谢与脂代谢相互影响”的交叉对话观点<sup>[113]</sup>。为理解绞股蓝多靶点效应提供了一个内在关联的网络化视角,而非彼此孤立的通路集合。

### 3.6 灵芝

灵芝能有效重塑肠道菌群,减少 *Aerococcus* 等有害菌,增加 *Blautia* 等有益菌<sup>[114-115]</sup>。其抗肥胖与调节菌群效应可通过粪便微生物移植在小鼠间转移,为菌群介导疗效提供了动物模型中的直接因果证据<sup>[116]</sup>。代谢组学进一步表明,灵芝多糖还能纠正菌群在氨基酸、碳水化合物及核酸代谢等多方面的功能紊乱<sup>[115]</sup>。在 TMAO 诱导的心功能不全大鼠模型中,灵芝孢子提取物可改善肠道菌群并降低血清 TMAO 水平,同时调节 UCP1、髓鞘蛋白零、四个半 LIM 域 1 等与心脏代谢、结构和功能相关蛋白的表达,提示其可能通过肠-心血管轴发挥保护作用<sup>[117]</sup>。值得注意的是,该模型为通过外源性注射 TMAO 建立,其致病机制与 MetS 由肠道菌群代谢饮食胆碱

产生 TMAO 的内源性病理过程并不完全一致,其结果在 MetS 相关情境中的外推仍需谨慎。此外,灵芝的主要三萜类化合物灵芝酸 A 能提升 SCFAs 水平并促进胆汁酸排泄。该成分协同调控肝脏脂代谢网络的分子机制:一方面下调脂肪酸摄取基因 CD36 与合成关键基因 *SREBP-1c*、*ACCI*,同时上调脂肪酸  $\beta$ -氧化基因酰基辅酶 A 氧化酶 1;另一方面,灵芝酸 A 可促进胆汁酸合成限速酶 CYP7A1 及排泄蛋白钠离子/牛磺胆酸共转运多肽的表达,从而综合改善脂质稳态<sup>[118]</sup>。

在转录水平层面,灵芝提取物能调控脂质代谢相关的基因网络,其作用模式与辛伐他汀部分重叠<sup>[119]</sup>。灵芝多糖-铬(III)复合物则能通过上调葡萄糖转运蛋白 4 并抑制脂质生成关键基因,共同改善肝脏糖脂代谢<sup>[120]</sup>。这些机制共同介导了灵芝在动物模型中降低体质量、抗炎和改善胰岛素抵抗的广泛效益。

整体而言,灵芝的不同成分均被报道具有改善代谢的活性,且单一成分即可涉及多通路的调节。然而,现有研究多集中于单一成分或提取物,缺乏对灵芝全药或不同成分组合的整合性研究,因此这些成分在体内是否存在协同增效,目前仍不明确。

### 3.7 黄精

黄精多糖作为黄精的主要活性成分,通过多器官轴协同干预 MetS。其作用始于对肠道菌群的有效调控,促进 *Bacteroides*、*Bifidobacterium*、*Lactobacillus* 等有益菌的增殖,并提升肠道内乙酸、丙酸与丁酸等 SCFAs 的水平。这些 SCFAs 进一步上调 ZO-1 与 Occludin 的表达,减少脂多糖易位,进而抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 炎症通路,减轻肝脏及全身慢性低度炎症<sup>[121]</sup>。黄精多糖还能直接调节肝脏脂代谢关键基因,并影响胆汁酸代谢,从多维度改善肝脂肪变性。该研究提示黄精多糖不同相对分子质量或结构的组分间存在协同效应。实验中高相对分子质量多糖在体外抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶等单一靶点上的活性强于总多糖,然而在整体动物模型中,总多糖改善脂代谢紊乱的综合效果反而更优<sup>[121]</sup>。在肠-脑轴方面,黄精多糖通过富集有益菌并回调血清代谢物,降低脑内 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子水平,与改善认知功能密切相关<sup>[122]</sup>。在肠-肝轴方面,其通过提升 SCFAs 与调节菌群结构,改善肝脏脂代谢与抗氧化能力<sup>[123]</sup>。

### 3.8 石斛

铁皮石斛多糖作为益生元,可显著提升

*Bifidobacterium*、*uncultured\_f\_Muribaculaceae*、*Lactobacillus* 等有益菌的丰度,同时抑制 *Collinsella*、*Helicobacter*、*Desulfovibrio* 等有害菌,进而使 SCFAs 的水平显著提高<sup>[124-125]</sup>。上述菌群及其代谢产物的变化可通过多条途径改善宿主代谢稳态。一方面,SCFAs 通过激活肠道游离脂肪酸受体 2/3,刺激 GLP-1 和 PYY 的分泌,从而改善胰岛素敏感性、修复胰岛损伤并抑制食欲<sup>[124]</sup>;另一方面,铁皮石斛多糖通过修复肠道屏障和减少革兰阴性菌,有效降低脂多糖水平,进而抑制了 TLR4/NF- $\kappa$ B 炎症信号通路,减轻炎症<sup>[124,126]</sup>。一项研究证实,在糖尿病前期小鼠模型中,铁皮石斛多糖可使其进展为 T2DM 的相对风险显著降低 63.7%<sup>[124]</sup>。伪无菌小鼠实验表明,铁皮石斛多糖的降糖、调脂、抗炎、修复肠道屏障等有益效应在肠道菌群被耗竭后显著减弱或消失<sup>[126]</sup>。从反面证实,其代谢改善与肠道保护作用具有明显的菌群依赖性。

此外,霍山石斛多糖的研究,将其益处拓展至心血管代谢领域。在动脉粥样硬化模型中,霍山石斛多糖能调节菌群结构,并展现出调血脂、缓解动脉粥样硬化进程的作用<sup>[127]</sup>。

### 3.9 薏苡仁

研究表明,薏苡仁多糖显著提升 *Lactobacillus*、*Akkermansia*、*Coprococcus* 等有益菌的丰度<sup>[128]</sup>。伴随着菌群代谢功能的改变,甘油酯代谢、不饱和脂肪酸生物合成等通路的激活,共同促使 SCFAs 水平提升<sup>[128-129]</sup>。多组学分析表明,薏苡仁多糖可显著调节 T2DM 小鼠中胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) /PI3K/Akt 信号通路相关基因的表达显著上调。同时,分子对接模拟预测了多种 SCFAs 可与 IGF1、PI3K、Akt 等靶蛋白稳定结合<sup>[129]</sup>。这些发现共同提示,薏苡仁多糖可能通过“菌群-SCFAs-IGF1/PI3K/Akt 通路”的调控轴,发挥改善糖脂代谢紊乱的作用,然而,该机制假说主要建立在组学相关性分析与计算模拟基础之上,其内在因果关系及关键作用环节仍有待进一步通过细胞和动物实验加以直接验证。

## 4 基于植物化学生物网络的中医药认识及应用探讨

### 4.1 植物化学生物网络模型的构建

植物化学生物网络是一个旨在系统阐释植物化学成分改善 MetS 作用机制的理论模型。其核心定义为一个由植物化学成分输入,调控肠道菌群的

结构与功能及其代谢产物,进而修复肠道屏障并调节免疫与炎症反应,最终协同作用于多器官与信号通路的、具有层级与反馈关系的动态功能系统。该模型的核心价值在于其系统性与反馈性。超越了简单的线性因果描述,强调各节点间存在多维交互与双向塑造关系<sup>[130]</sup>。这种网络化的动态调节模式,与MetS自身多器官、多因子交织的复杂病理网络特征形成了内在契合,为理解中药的多靶点协同疗效提供了系统层面的解释框架。

本文系统梳理了通过调节肠道菌群干预MetS单一组分的药物,并将其中能够同时改善2个及以上组分的药物作为重点分析对象,认为此类药物具有干预MetS的潜力。这些药物虽来源与化学结构各异,但其作用机制均汇聚于该网络。其作用路径可归纳为4个序贯且交互的核心环节:(1)菌群结构重塑,普遍表现为促进如*Bifidobacterium*、*Akkermansia muciniphila*、*Lactobacillus*等有益菌群,优化菌群整体构成;(2)微生物代谢功能输出调节,显著增加SCFAs的产量,优化胆汁酸代谢谱,并抑制TMAO等有害代谢物的生成;(3)肠道屏障修复与系统性炎症缓解,上述代谢产物与植物成分共同上调肠上皮紧密连接蛋白表达,减少脂多糖易位,从而抑制TLR4/NF- $\kappa$ B等关键炎症通路;(4)宿主代谢整合调控,肠道来源的信号通过循环与神经途径,激活分布于肝脏、脂肪、大脑及血管的AMPK、PPAR $\gamma$ 、FXR等核心受体与通路,实现对糖、脂、能量代谢的多器官协同调节。这一共性路径为植物化学生物网络模型提供了坚实的实证基础。

这种网络化效应的产生,可能与中药的多组分特性及其潜在的成分协同密切相关。这一认识基于2个层面:(1)单味药不同化学成分之间可能存在增效、减毒等相互作用。如黄连中的多种生物碱在促进GLP-1分泌上,其组合效果优于单一成分<sup>[131]</sup>;黄连中的胆碱能在实验中增强小檗碱的促葡萄糖摄取作用,并减轻其细胞毒性<sup>[132]</sup>;(2)不同药材的化学成分经配伍后形成了系统整合。这种整合不仅体现为整体活性的提升,更可能源于深刻的物化与功能互作。如女贞子多糖可与异槲皮苷形成复合物,通过改善后者的稳定性、溶解性与渗透性,最终提升其体内生物利用度与药效持续性<sup>[133]</sup>。另一项研究则揭示了功能上的互补:川芎与穿心莲组合中,亲水性成分协助打开细胞壁通道,使亲脂性成分得以进入并破坏细胞膜,从而产生协同抑菌效果<sup>[134]</sup>。

这些机制表明,多味药材的配伍并非简单叠加,而是通过成分间的物理化学结合与生物学功能的时序性协作,引发了药材-成分-活性之间新的、具有涌现性的系统性关联。

#### 4.2 黄芩-黄连药对的范式验证

植物化学生物网络的动态层级关系,在以黄芩-黄连药对为代表的作用机制中得到了生动诠释。黄芩与黄连配伍共煎时,其活性成分的溶出并非简单相加,而是存在动态相互作用。研究证实,当黄连与黄芩用量比为2:1~5:1时,主要活性成分的煎出量达到相对最优<sup>[135]</sup>,为潜在的体内协同提供了优化的初始物质组合。进一步的药动力学研究揭示了黄连对黄芩成分体内过程的精密调控:通过抑制肠道菌群 $\beta$ -葡萄糖醛酰酶活性并影响肠上皮P-糖蛋白功能,黄连系统性地延缓了黄酮苷元的生成与吸收,从而显著提升了原型黄酮苷在系统循环中的相对比例<sup>[136]</sup>。鉴于黄酮苷类被认为可能具有更优的药效活性与更长的体内滞留时间<sup>[137-138]</sup>,这种药动力学的重编程实质上优化了最终的活性物质谱。

这一经过重编程的体内化学环境,对菌群生态与系统代谢层面产生深刻影响。宏基因组与代谢组学研究表明,黄连-黄芩干预能显著重塑糖尿病大鼠的肠道菌群结构,如协同促进*Bacteroidales S24-7*等产SCFAs的菌群增殖,并抑制*Escherichia coli*、*Shigella*等有害菌群,同时伴随SCFAs水平升高、次级胆汁酸水平下降等有益的代谢物谱改变,这些变化与宿主血糖等代谢指标的改善密切相关<sup>[139]</sup>。该药对还能通过下调脂肪酸合成酶等关键蛋白,有效抑制肝脏脂质合成<sup>[140]</sup>,体现了其调节多代谢通路的系统性优势。应用响应曲面法进行的量化分析为此多层次协同效应提供了关键的效能验证。在黄芩-黄连为3:2~1:3内存在显著的协同相互作用,这不仅从数学上支持了上述生物学发现,也明确了实现最大协同效应的最优配伍区间<sup>[141]</sup>。

综上,从配伍化学基础,到体内药动力学重编程,再到菌群-代谢调节,最终至多维度疗效输出的完整证据链得以形成,并获得了量化模型的锚定。该药对生动演示了植物化学生物网络动态、层级、整合的核心特征。但若以最严格的范式性验证标准审视,此范例在因果链条的闭环证明上仍有可深化之处。如研究虽有力证明了药对可重塑菌群并改善代谢,但“特定的菌群变化是否为药效产生的必要媒介”这一关键环节,仍需通过粪菌移植、菌群耗竭

或特定代谢物回补等干预性实验来提供直接因果证据。因此,该案例应被视为勾勒出网络运作主体框架与潜力的重要范例,而非一个封闭的终极证明。其重要价值在于,将植物化学生物网络这一理论模型,转化为一系列可检验、可拓展的具体科学问题,为未来研究指明了通过精准实验进一步巩固网络连接、完善证据链条的关键方向。

### 4.3 现代科学视角下对中医理论的认识

基于植物化学生物网络模型的构建与实证,本研究的视角可延伸至与中医“整体观”的对话。该模型揭示的由多种植物化学成分通过肠道菌群枢纽,对宿主代谢与免疫进行多层次、动态调控的作用模式,或可视为整体观在代谢性疾病研究领域的一种微观体现。具体而言,本模型的系统特性与“整体观”的思维方式相契合:其超越单一靶点视角,致力于阐释化学物质群-微生物生态-宿主系统之间的复杂互作网络。模型中对局部节点的干预,可通过网络级联引发广泛的生理响应,从而具体诠释了“牵一发而动全身”的整体性思维。当然,这一对话主要基于 MetS 这类复杂系统性疾病的研究。其解释范围能否拓展至中医其他疾病领域,尚需未来研究检验。这一局限本身,恰指明了未来的研究方向,将本分析框架用于更广泛的病证范畴,在实证中深化对中医整体观的现代理解。

植物化学生物网络或许为中医辨证论治的核心——“证”的现代生物学理解,提供一种基于系统状态的分析视角。本模型提示,中医的“证”可能在生物学层面与一种特征性的、可测量的宿主-菌群网络失调状态相关联。初步证据支持这一视角,如 T2DM 湿热内蕴证动物模型呈现为一种包含肠道炎症与特定菌群紊乱的复合状态<sup>[142]</sup>;临床研究亦证实,T2DM 患者的阴虚证与阳虚证、气阴两虚证与兼瘀证之间,其肠道菌群结构与功能存在客观差异<sup>[143-144]</sup>。这些发现表明,传统“证”或对应着相对特异的、可被现代技术所描述的生理网络亚型。当然,将“证”与宿主-菌群网络状态相关联,是一种聚焦于物质互作层面的、有限的研究视角。有助于在代谢性疾病等特定领域,为抽象概念建立可实证检验的生物学接口。这一视角远未涵盖“证”在中医理论中依赖于四诊合参、天人相应等传统认知方式的全部复杂内涵。它并非旨在替代传统辨证,而是试图为其提供一个可与现代生命科学进行对话与互证的科学补充路径。

基于对“证”的认识,本文对“辨证论治”下的 2 大治则进行了初步阐释。首先,对于“同病异治”,临床观察到同一疾病下不同证型对应不同的菌群特征<sup>[143-144]</sup>,这一现象提示不同的网络失调亚型;因而推测,需要选用化学成分谱与之匹配的干预策略进行调节。其次,对于“异病同治”,若不同疾病共享某些可被调节的共性病理环节,则针对该环节的干预或对多种疾病有效。如黄芪-丹参与黄连-人参均被报道可通过调节菌群改善不同代谢指标<sup>[145-146]</sup>,为理解“异病同治”提供了基于共性机制的现代研究线索。

综上,本文所构建的植物化学生物网络模型为连接中医“整体观”“证”和“辨证论治”等核心思想与现代生物学提供了初步、有待发展的分析思路。当前研究多局限于有限证型和简单化学组合的分析,未来研究或能利用多组学与系统建模方法,更精细地描绘不同“证”所对应的生物网络图谱,并解析复方化学成分网络如何特异性重塑这些状态。有助于推动相关研究从现象关联走向机制解析与预测。

### 4.4 植物化学生物网络的潜在优势和实证挑战

相较于传统药物针对单靶点的抑制,植物化学生物网络体现了一种根本不同的系统调控。其优势在于作用逻辑的生态性与整体性:它并非旨在最大化阻断某一致病通路,而是通过重塑肠道菌群结构、调节内源性代谢物网络,从而温和地协同校准多条宿主信号通路。这种模式更接近于改善生态系统的内部环境,从而恢复其自我调节能力。由于干预起点是动态且个性化的肠道菌群,其产生的信号在不同个体中经由独特的宿主-菌群互作背景被差异化整合,从而可能为适配个体的异质性提供了条件。此外,多靶点策略已被证明能够延缓耐药<sup>[147-148]</sup>,其内在协同与功能冗余可能是持效的原因。而单靶点干预容易受到生物系统代偿机制或靶点本身变化的影响,导致疗效衰减<sup>[149]</sup>。

其理论到转化应用仍面临来自现有证据体系的严峻挑战。研究材料与方案的异质性是首要障碍。现有机制研究所使用的物质层级多样,既有化学组成复杂且易受提取工艺、植物物种及采收季节等多重因素影响的总成分,又有已分离的特定化合物。即便对于后者,其制备标准与剂量在不同研究中亦不一致。同时,动物实验中的干预周期长短不一,且普遍缺乏从动物等效剂量向人体临床有效剂

量进行合理外推的药动学与药效学依据。这种在化学成分与实验方案上的双重差异,使得将特定生物学效应明确、可重复地归因于一个稳定的化学实体变得复杂,也阻碍了不同研究结论间的直接比较与整合。

在机制层面,当前研究的深度与因果确证仍有待突破。关键问题在于植物成分的益处,主要是其直接作用于细胞的结果,还是必须通过重塑肠道菌群来实现?尽管前文有无菌、伪无菌动物实验为部分植物提取物的菌群依赖性提供了关键证据,但未来借助粪菌移植、选择性菌群定植及针对特定菌种的基因编辑等技术,将有望推动解析向更精细的层面发展。尽管现有研究已将菌群变化与代谢物、宿主基因表达相关联,但将具体代谢功能直接关联到特定微生物基因仍显不足。要深入理解其机制,明确因果关系,有赖于建立从特定微生物基因到宿主表型的直接因果链条。

临床转化链条则存在更显著的缺口。目前,兼具大规模样本、随机双盲设计及纵向多组学整合监测的高质量临床试验仍然有限。许多研究未能系统捕获干预过程中菌群及相关代谢物的动态演变,使得网络模型在复杂人体环境中的有效性难以充分验证。同时,个体间基线菌群、饮食与遗传的差异对干预反应的影响未被充分重视,缺乏针对响应者与非响应者的前瞻性分层研究,阻碍了精准干预策略的发展。

本文所探讨的植物化学生物网络理论框架本身,亦需从定性描述迈向实证与量化。当前对于网络中协同作用或系统状态重置等现象的阐述多为定性。如何利用系统生物学与计算建模方法,定量刻画化学成分输入与宿主-菌群系统多维输出之间的动态关系,并定义出可用于预测与优化的关键网络参数,是未来研究的难点。

#### 4.5 解析物种差异并构建转化研究路线图

本文所梳理的机制证据绝大部分源于动物实验。这些模型,特别是人源化菌群小鼠,对于在受控条件下建立“菌群-宿主”互作的因果关系不可或缺<sup>[150]</sup>。然而,将动物实验的发现外推至人体时,必须审慎审视物种间的系统性差异。

物种差异首先体现于肠道菌群本身。尽管在门水平上相似,但人类与啮齿类在属、种水平的核心菌群构成存在本质区别,并导致代谢输出的不同。如人类肠道中具有重要抗炎作用的

*Faecalibacterium prausnitzii* 在小鼠中极少检出,小鼠肠道黏液层关键菌 *Mucispirillum schaedleri* 在人类肠道中也基本不存在<sup>[151]</sup>。而小鼠肠道代谢产生更高水平的乳酸,人类则以对肠屏障至关重要的丁酸等 SCFAs 的平衡产出为特征<sup>[151]</sup>。表明动物模型中由特定菌株或代谢物介导的效应,在人体中可能需通过不同的关键菌群与代谢物来实现,直接影响对核心机制的解读。

更深层的差异在于宿主生理与免疫环境,它们构成了菌群定植与功能发挥的根本背景。啮齿类依赖巨大的盲肠进行高强度发酵,并通过食粪行为实现营养再循环,人类则为结肠平缓发酵;分泌抗菌肽的潘氏细胞在人类中可分布至近端结肠,在小鼠中则主要限于小肠<sup>[152]</sup>;此外,负责内外源物质代谢的关键酶系,其基因组成、调控与底物特异性在物种间差异显著<sup>[153]</sup>。这些差异共同塑造了迥异的“宿主-菌群”互作界面。因此,同一植物化学物在人与小鼠体内的生物转化、活性产物谱及其最终作用的细胞靶点可能大相径庭。

此外,菌群生态系统的动态与异质性不同。人类肠道菌群对饮食、药物及生活方式的响应迅速且个体差异巨大,这与在标准化无菌环境下饲养、菌群组成高度同质且稳定的啮齿动物模型形成鲜明对比<sup>[152,154]</sup>。因此,临床前研究中稳定、一致的干预效果,在临床上疗效可能出现巨大个体差异。

为跨越上述转化鸿沟,并直接回应前文指出的机制因果链条薄弱问题,未来的转化研究需要一条整合性的进阶路线图。首先,需要提升临床前模型的转化相关性。在继续利用无菌动物、粪菌移植等实验确立菌群依赖性的同时,应优先构建和应用“人源化菌群”动物模型。该模型能将人类的特征性菌群功能置于活体系统中进行检验,是将菌群变化-宿主表型关联在更贴近人体背景下进行因果验证的关键工具。其次,必须在人类相关生物学体系中深化机制解析。在利用多组学解析网络的同时,须将关键机制节点的验证回归到人类生物学背景中。包括在人类细胞或类器官模型中,着重探究对人类代谢至关重要的菌群代谢物及其受体通路,从而确认这些节点在人体因果链条中的地位。最终,转化成功的关键在于能否驾驭个体异质性。早期临床研究的设计应超越仅评估表型疗效,转而整合纵向密集的多组学监测,并结合机器学习算法,系统分析基线宏基因组、代谢组等特征与临床响应的关联。其长远目标是识别具

有预测价值的生物标志物组合，从而为发展真正基于宿主-菌群表型的精准疗法提供实证依据。该路线图不仅旨在弥合物种差异，更致力于构建从微生物功能到宿主表型的可靠因果证据。

## 5 结语

本文论证了通过植物化学网络靶向肠道菌群可实现对 MetS 的多靶点、系统性干预。这一策略与现代系统生物学理念高度契合，也为中医理论提供了新的科学视角。未来，融合传统医学智慧与前沿多组学技术，有望推动代谢性疾病的防治向系统化、个体化方向演进。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Alberti K G M M, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: A new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation [J]. *Diabet Med*, 2006, 23(5): 469-480.
- [2] Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10): 4050-4057.
- [3] Meng X D, Han L H, Fu J J, et al. Associations between metabolic syndrome and depression, and the mediating role of inflammation: Based on the NHANES database [J]. *J Affect Disord*, 2025, 375: 214-221.
- [4] Kimoto N, Miyashita Y, Yata Y, et al. Metabolic syndrome is linked to most cancers incidence [J]. *Heart Vessels*, 2025, 40(4): 350-360.
- [5] Noubiap J J, Nansseu J R, Lontchi-Yimagou E, et al. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A Meta-analysis of global data from 28 million individuals [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 188: 109924.
- [6] Altabas V. Drug treatment of metabolic syndrome [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2013, 8(3): 224-231.
- [7] Sun L L, Xie C, Wang G, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin [J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1919-1929.
- [8] Luo T T, Che Q Y, Guo Z Y, et al. Modulatory effects of traditional Chinese medicines on gut microbiota and the microbiota-gut-x axis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1442854.
- [9] 陈兴光, 舒丽梅, 随伟红, 等. 黄酮类成分改善代谢综合征的作用及机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(23): 8803-8815.
- [10] Song Z C, Bu S, Sang S Z, et al. The active components of traditional Chinese medicines regulate the multi-target signaling pathways of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 2693-2715.
- [11] Boulangé C L, Neves A L, Chilloux J, et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease [J]. *Genome Med*, 2016, 8(1): 42.
- [12] Tanase D M, Gosav E M, Neculae E, et al. Role of gut microbiota on onset and progression of microvascular complications of type 2 diabetes (T2DM) [J]. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3719.
- [13] Krautkramer K A, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-Kingdom intermediates [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(2): 77-94.
- [14] Chen Y W, Zhou J H, Wang L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 625913.
- [15] Sircana A, Framarin L, Leone N, et al. Altered gut microbiota in type 2 diabetes: Just a coincidence? [J]. *Curr Diab Rep*, 2018, 18(10): 98.
- [16] Mazidi M, Rezaie P, Kengne A P, et al. Gut microbiome and metabolic syndrome [J]. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*, 2016, 10(2): S150-S157.
- [17] Clarke G, Stilling R M, Kennedy P J, et al. Minireview: Gut microbiota: The neglected endocrine organ [J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(8): 1221-1238.
- [18] Singer-Englar T, Barlow G, Mathur R. Obesity, diabetes, and the gut microbiome: An updated review [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(1): 3-15.
- [19] Ma C, Han M J, Heinrich B, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells [J]. *Science*, 2018, 360(6391): eaan5931.
- [20] 胥玉珍, 曲珍妮, 吕佳, 等. 基于肠道菌群、胆汁酸代谢的中医药预防和治疗肥胖作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(16): 6073-6084.
- [21] 梁鲁纯, 庞湃, 刘函菲, 等. 黄连活性成分调节肠道微生态治疗 2 型糖尿病的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(10): 3748-3758.
- [22] Amabebe E, Robert F O, Agbalalah T, et al. Microbial dysbiosis-induced obesity: Role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism [J]. *Br J Nutr*, 2020, 123(10): 1127-1137.
- [23] Huda M N, Kim M, Bennett B J. Modulating the microbiota as a therapeutic intervention for type 2 diabetes [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 632335.
- [24] Gomes A C, Bueno A A, de Souza R G M, et al. Gut microbiota, probiotics and diabetes [J]. *Nutr J*, 2014, 13: 60.
- [25] Collado M C, Isolauri E, Salminen S, et al. The impact of probiotic on gut health [J]. *Curr Drug Metab*, 2009, 10(1): 68-78.

- [26] Lee C J, Sears C L, Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1461(1): 37-52.
- [27] Carvalho B M, Saad M J A. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 986734.
- [28] Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes [J]. *Science*, 2004, 306(5695): 457-461.
- [29] Wellen K E, Hotamisligil G S. Inflammation, stress, and diabetes [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1111-1119.
- [30] Rawal K, Purohit K M, Patel T P, et al. Resistin mitigates stemness and metabolic profile of human adipose-derived mesenchymal stem cells via insulin resistance [J]. *Cytokine*, 2021, 138: 155374.
- [31] Choe S S, Huh J Y, Hwang I J, et al. Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders [J]. *Front Endocrinol*, 2016, 7: 30.
- [32] Oikonomou E K, Antoniadou C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(2): 83-99.
- [33] Nie P H, Hu L H, Feng X Y, et al. Gut microbiota disorders and metabolic syndrome: Tales of a crosstalk process [J]. *Nutr Rev*, 2025, 83(5): 908-924.
- [34] Cani P D, Amar J, Iglesias M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [35] Wellen K E, Hotamisligil G S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1785-1788.
- [36] Ding Y Y, Lan J C, Fang Y M, et al. Dityrosine aggravates hepatic insulin resistance in obese mice by altering gut microbiota and the LPS/TLR4/NF- $\kappa$ B inflammatory pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2023, 67(22): e2300373.
- [37] Cani P D, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice [J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1470-1481.
- [38] Caesar R, Fåk F, Bäckhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism [J]. *J Intern Med*, 2010, 268(4): 320-328.
- [39] Khan S, Luck H, Winer S, et al. Emerging concepts in intestinal immune control of obesity-related metabolic disease [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2598.
- [40] Winer D A, Luck H, Tsai S, et al. The intestinal immune system in obesity and insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(3): 413-426.
- [41] Truax A D, Chen L, Tam J W, et al. The inhibitory innate immune sensor NLRP12 maintains a threshold against obesity by regulating gut microbiota homeostasis [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(3): 364-378.
- [42] Cummings J H, Pomare E W, Branch W J, et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood [J]. *Gut*, 1987, 28(10): 1221-1227.
- [43] Nutting C W, Islam S, Dargatzis J T. Vasorelaxant effects of short chain fatty acid salts in rat caudal artery [J]. *Am J Physiol*, 1991, 261(2 Pt2): H561-H567.
- [44] Mortensen F V, Nielsen H, Mulvany M J, et al. Short chain fatty acids dilate isolated human colonic resistance arteries [J]. *Gut*, 1990, 31(12): 1391-1394.
- [45] Hartstra A V, Bouter K E C, Bäckhed F, et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(1): 159-165.
- [46] Willemsen L E M, Koetsier M A, van Deventer S J H, et al. Short chain fatty acids stimulate epithelial mucin 2 expression through differential effects on prostaglandin E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub> production by intestinal myofibroblasts [J]. *Gut*, 2003, 52(10): 1442-1447.
- [47] Wang H B, Wang P Y, Wang X, et al. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(12): 3126-3135.
- [48] Pingitore A, Chambers E S, Hill T, et al. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets *in vitro* [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(2): 257-265.
- [49] Onyszkiewicz M, Gawrys-Kopczynska M, Konopelski P, et al. Butyric acid, a gut bacteria metabolite, lowers arterial blood pressure via colon-vagus nerve signaling and GPR41/43 receptors [J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471(11/12): 1441-1453.
- [50] Zheng M X, Yang X Y, Wu Q Y, et al. Butyrate attenuates hepatic steatosis induced by a high-fat and fiber-deficient diet via the hepatic GPR41/43-CaMKII/HDAC1-CREB pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2023, 67(1): 2200597.
- [51] 赵慧亮, 杨晨, 王琦, 等. 人源化粪菌移植实验动物模型在抑郁症研究中的应用进展 [J]. *药学学报*, 2021, 56(7): 1865-1871.
- [52] Gupta A, Osadchiy V, Mayer E A. Brain-gut-microbiome interactions in obesity and food addiction [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(11): 655-672.
- [53] 谢译萱, 魏雪梅, 杨洋, 等. 基于肠道菌群-胆汁酸轴探讨中药治疗炎症性肠病的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(22): 8403-8413.
- [54] Smirnova E, Muthiah M D, Narayan N, et al. Metabolic reprogramming of the intestinal microbiome with

- functional bile acid changes underlie the development of NAFLD [J]. *Hepatology*, 2022, 76(6): 1811-1824.
- [55] Forman B M, Goode E, Chen J, *et al.* Identification of a nuclear receptor that is activated by farnesol metabolites [J]. *Cell*, 1995, 81(5): 687-693.
- [56] Bai A P, Ouyang Q, Xiao X R, *et al.* Probiotics modulate inflammatory cytokine secretion from inflamed mucosa in active ulcerative colitis [J]. *Int J Clin Pract*, 2006, 60(3): 284-288.
- [57] Fang S, Suh J M, Reilly S M, *et al.* Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance [J]. *Nat Med*, 2015, 21(2): 159-165.
- [58] Smith P M, Howitt M R, Panikov N, *et al.* The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis [J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573.
- [59] den Besten G, Bleeker A, Gerding A, *et al.* Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPAR $\gamma$ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation [J]. *Diabetes*, 2015, 64(7): 2398-2408.
- [60] Deng M J, Qu F, Chen L, *et al.* SCFAs alleviated steatosis and inflammation in mice with NASH induced by MCD [J]. *J Endocrinol*, 2020, 245(3): 425-437.
- [61] Cohen P, Kajimura S. The cellular and functional complexity of thermogenic fat [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(6): 393-409.
- [62] 杨玉涛, 张冠宇, 杨丹凤, 等. 中药有效成分调节机体脂代谢作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(9): 3127-3136.
- [63] Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: Cells, cytokines, and chemokines [J]. *ISRN Inflamm*, 2013, 2013: 139239.
- [64] Bartness T J, Liu Y, Shrestha Y B, *et al.* Neural innervation of white adipose tissue and the control of lipolysis [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2014, 35(4): 473-493.
- [65] Guida S, Venema K. Gut microbiota and obesity: Involvement of the adipose tissue [J]. *J Funct Foods*, 2015, 14: 407-423.
- [66] Plovier H, Everard A, Druart C, *et al.* A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice [J]. *Nat Med*, 2017, 23(1): 107-113.
- [67] Everard A, Belzer C, Geurts L, *et al.* Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(22): 9066-9071.
- [68] Gao Z G, Yin J, Zhang J, *et al.* Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice [J]. *Diabetes*, 2009, 58(7): 1509-1517.
- [69] Virtue A T, McCright S J, Wright J M, *et al.* The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(496): eaav1892.
- [70] Wachsmuth H R, Weninger S N, Duca F A. Role of the gut-brain axis in energy and glucose metabolism [J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(4): 377-392.
- [71] Seldin M M, Koplev S, Rajbhandari P, *et al.* A strategy for discovery of endocrine interactions with application to whole-body metabolism [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(5): 1138-1155.e6.
- [72] Sandoval D, Cota D, Seeley R J. The integrative role of CNS fuel-sensing mechanisms in energy balance and glucose regulation [J]. *Annu Rev Physiol*, 2008, 70: 513-535.
- [73] Cani P D, Lecourt E, Dewulf E M, *et al.* Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal [J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 90(5): 1236-1243.
- [74] De Silva A, Bloom S R. Gut hormones and appetite control: A focus on PYY and GLP-1 as therapeutic targets in obesity [J]. *Gut Liver*, 2012, 6(1): 10-20.
- [75] Savage A P, Adrian T E, Carolan G, *et al.* Effects of peptide YY (PYY) on mouth to *Caecum* intestinal transit time and on the rate of gastric emptying in healthy volunteers [J]. *Gut*, 1987, 28(2): 166-170.
- [76] Perry R J, Peng L, Barry N A, *et al.* Acetate mediates a microbiome-brain- $\beta$ -cell axis to promote metabolic syndrome [J]. *Nature*, 2016, 534(7606): 213-217.
- [77] Zhang Y N, Li X, Huang G W, *et al.* Propionate stimulates the secretion of satiety hormones and reduces acute appetite in a cecal fistula pig model [J]. *Anim Nutr*, 2022, 10: 390-398.
- [78] Pagoto S L, Spring B, McChargue D, *et al.* Acute tryptophan depletion and sweet food consumption by overweight adults [J]. *Eat Behav*, 2009, 10(1): 36-41.
- [79] Murphy K G, Bloom S R. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis [J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 854-859.
- [80] Näslund E, Bogefors J, Skogar S, *et al.* GLP-1 slows solid gastric emptying and inhibits insulin, glucagon, and PYY release in humans [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(3): R910-R916.
- [81] Schjoldager B T, Mortensen P E, Christiansen J, *et al.* GLP-1 (glucagon-like peptide 1) and truncated GLP-1, fragments of human proglucagon, inhibit gastric acid secretion in humans [J]. *Dig Dis Sci*, 1989, 34(5): 703-708.
- [82] Yoshimura T, Okamura T, Yuge H, *et al.* Gut dysbiosis

- induced by a high-salt diet aggravates atherosclerosis by increasing the absorption of saturated fatty acids in ApoE-deficient mice [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2025, 76(2): 210-220.
- [83] Yang T, Santisteban M M, Rodriguez V, *et al.* Gut dysbiosis is linked to hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1331-1340.
- [84] Li J, Zhao F Q, Wang Y D, *et al.* Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 14.
- [85] Seldin M M, Meng Y H, Qi H X, *et al.* Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- $\kappa$ B [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(2): e002767.
- [86] Wilson Tang W H, Wang Z N, Levison B S, *et al.* Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(17): 1575-1584.
- [87] Gonzalez-Gonzalez C, Gibson T, Jauregi P. Novel probiotic-fermented milk with angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides produced by *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 [J]. *Int J Food Microbiol*, 2013, 167(2): 131-137.
- [88] Fekete Á A, Givens D I, Lovegrove J A. The impact of milk proteins and peptides on blood pressure and vascular function: A review of evidence from human intervention studies [J]. *Nutr Res Rev*, 2013, 26(2): 177-190.
- [89] Wold L E, Relling D P, Duan J H, *et al.* Abrogated leptin-induced cardiac contractile response in ventricular myocytes under spontaneous hypertension: Role of JAK/STAT pathway [J]. *Hypertension*, 2002, 39(1): 69-74.
- [90] Lan J R, Zhao Y Y, Dong F X, *et al.* Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 161: 69-81.
- [91] 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.
- [92] Yang Y N, Wang Q C, Xu W Y, *et al.* The berberine-enriched gut commensal *Blautia producta* ameliorates high-fat diet (HFD)-induced hyperlipidemia and stimulates liver LDLR expression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113749.
- [93] Li D, Feng G L, Li Y, *et al.* Benefits of Huang Lian mediated by gut microbiota on HFD/STZ-induced type 2 diabetes mellitus in mice [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1120221.
- [94] Li M, Zhou W J, Dang Y Q, *et al.* Berberine compounds improves hyperglycemia via microbiome mediated colonic TGR5-GLP pathway in db/db mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110953.
- [95] Ma Z C, Li J, Zhu J Y, *et al.* Jatrorrhizine retard obesity by modulating transcription factor c-Jun/c-Fos to downregulate Mmp12-mediated inflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 152: 114405.
- [96] Chen X X, Chen C, Fu X. Hypoglycemic effect of the polysaccharides from *Astragalus membranaceus* on type 2 diabetic mice based on the “gut microbiota-mucosal barrier” [J]. *Food Funct*, 2022, 13(19): 10121-10133.
- [97] Cao Y X, Deng B H, Zhang S H, *et al.* *Astragalus* polysaccharide regulates brown adipogenic differentiation through miR-1258-5p-modulated cut-like homeobox 1 expression [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2021, 53(12): 1713-1722.
- [98] Mao X Q, Yu F, Wang N, *et al.* Hypoglycemic effect of polysaccharide enriched extract of *Astragalus membranaceus* in diet induced insulin resistant C57BL/6J mice and its potential mechanism [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(5): 416-425.
- [99] Han R H, Tang F T, Lu M L, *et al.* Protective effects of *Astragalus* polysaccharides against endothelial dysfunction in hypertrophic rats induced by isoproterenol [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 306-312.
- [100] Zheng L L, Li B Y, Yuan A L, *et al.* TFEB activator tanshinone II<sub>A</sub> and derivatives derived from *Salvia miltiorrhiza* Bge. Attenuate hepatic steatosis and insulin resistance [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 335: 118662.
- [101] Xu P F, Hong F, Wang J L, *et al.* DBZ is a putative PPAR $\gamma$  agonist that prevents high fat diet-induced obesity, insulin resistance and gut dysbiosis [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(11 PtA): 2690-2701.
- [102] Li L X, Lan X T, Peng X, *et al.* Polysaccharide from *salviae miltiorrhizae Radix et Rhizoma* attenuates the progress of obesity-induced non-alcoholic fatty liver disease through modulating intestinal microbiota-related gut-liver axis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10620.
- [103] Zhang L, Gong X C, Zhang S J, *et al.* Danshen polysaccharides alleviate AFB1 induced Jejunal injury [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 285: 117115.
- [104] Gao Y N, Guo M K, Chen J Q, *et al.* A ginseng polysaccharide protects intestinal barrier integrity in high-fat diet-fed obese mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 277(Pt1): 133976.
- [105] Liu Q, Zhang Z P, Ji P, *et al.* Ginseng polysaccharide components attenuate obesity and liver lipid accumulation by regulating fecal microbiota and hepatic lysine degradation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 269(Pt1):

- 131872.
- [106] Zhang K X, Zhu Y, Song S X, *et al.* Ginsenoside Rb<sub>1</sub>, compound K and 20(S)-protopanaxadiol attenuate high-fat diet-induced hyperlipidemia in rats via modulation of gut microbiota and bile acid metabolism [J]. *Molecules*, 2024, 29(5): 1108.
- [107] Zhou R R, He D, Zhang H C, *et al.* Ginsenoside Rb<sub>1</sub> protects against diabetes-associated metabolic disorders in Kkay mice by reshaping gut microbiota and fecal metabolic profiles [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 303: 115997.
- [108] Wang Y, Wu J W, Hong Y, *et al.* Ginsenosides retard atherogenesis via remodelling host-microbiome metabolic homeostasis [J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(12): 1768-1792.
- [109] Peng M, Wang L M, Su H, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>1</sub> improved diabetes through regulating the intestinal microbiota in high-fat diet and streptozotocin-induced type 2 diabetes rats [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(10): e14321.
- [110] Liu J, Li Y F, Yang P Y, *et al.* Gypenosides reduced the risk of overweight and insulin resistance in C57BL/6J mice through modulating adipose thermogenesis and gut microbiota [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(42): 9237-9246.
- [111] Xie Z F, Jiang H W, Liu W, *et al.* The triterpenoid saponin (2 $\alpha$ -OH-protopanaxadiol) ameliorates metabolic syndrome via the intestinal FXR/GLP-1 axis through gut microbiota remodelling [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 770.
- [112] Xie J, Luo M X, Chen Q Y, *et al.* Hypolipidemic effect and gut microbiota regulation of gypenoside aglycones in rats fed a high-fat diet [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 118066.
- [113] Zhang Q, Guo X M, Xie C, *et al.* Unraveling the metabolic pathway of choline-TMA-TMAO: Effects of gypenosides and implications for the therapy of TMAO related diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105884.
- [114] Sang T T, Xu T, Chen C, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharides alleviate high-fat diet-induced obesity by promoting lipolysis and inhibiting inflammation through *Lactobacillus johnsonii*-butyrate axis [J]. *J agr food chem*, 2026, 74(1): 834-50.
- [115] Chen M Y, Xiao D, Liu W, *et al.* Intake of *Ganoderma lucidum* polysaccharides reverses the disturbed gut microbiota and metabolism in type 2 diabetic rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 155: 890-902.
- [116] Chang C J, Lin C S, Lu C C, *et al.* *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7489.
- [117] Liu Y D, Lai G X, Guo Y R, *et al.* Protective effect of *Ganoderma lucidum* spore extract in trimethylamine-N-oxide-induced cardiac dysfunction in rats [J]. *J Food Sci*, 2021, 86(2): 546-562.
- [118] 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.
- [119] Romero-Córdoba S L, Salido-Guadarrama I, Meneses M E, *et al.* Mexican *Ganoderma Lucidum* extracts decrease lipogenesis modulating transcriptional metabolic networks and gut microbiota in C57BL/6 mice fed with a high-cholesterol diet [J]. *Nutrients*, 2020, 13(1): 38.
- [120] Lv X C, Wu Q, Yuan Y J, *et al.* Organic chromium derived from the chelation of *Ganoderma lucidum* polysaccharide and chromium (III) alleviates metabolic syndromes and intestinal microbiota dysbiosis induced by high-fat and high-fructose diet [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 219: 964-979.
- [121] Gu W, Wang Y F, Zeng L X, *et al.* Polysaccharides from *Polygonatum kingianum* improve glucose and lipid metabolism in rats fed a high fat diet [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109910.
- [122] 徐东方, 孙嘉辰, 杜睿, 等. 黄精多糖减轻高糖饮食诱导小鼠神经炎症的作用机制 [J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(7): 1275-1288.
- [123] 王晓婷, 曹翠, 刘军锋, 等. 基于肠道菌群代谢探讨黄精多糖对酒精性肝病小鼠的保护作用 [J]. 中草药, 2025, 56(16): 5814-5825.
- [124] Liu H D, Xing Y, Wang Y B, *et al.* *Dendrobium officinale* polysaccharide prevents diabetes via the regulation of gut microbiota in prediabetic mice [J]. *Foods*, 2023, 12(12): 2310.
- [125] 黄莉莉, 郑淘, 唐圆, 等. 铁皮石斛多糖对高脂饮食小鼠肠道菌群的影响 [J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(4): 1082-1088.
- [126] Chen X X, Chen C, Fu X. *Dendrobium officinale* polysaccharide alleviates type 2 diabetes mellitus by restoring gut microbiota and repairing intestinal barrier via the LPS/TLR4/TRIF/NF- $\kappa$ B axis [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(31): 11929-11940.
- [127] 高晓燕, 郑少君, 戴军, 等. 霍山石斛多糖对动脉粥样硬化小鼠脂质代谢的影响及菌群结构改变 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(12): 2333-2340.
- [128] Liu S, Li F, Zhang X Q. Structural modulation of gut microbiota reveals *Coix* seed contributes to weight loss in mice [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(13): 5311-5321.

- [129] Xia T, Liu C S, Hu Y N, *et al.* Coix seed polysaccharides alleviate type 2 diabetes mellitus via gut microbiota-derived short-chain fatty acids activation of IGF1/PI3K/Akt signaling [J]. *Food Res Int*, 2021, 150(PtA): 110717.
- [130] 徐君. 黄芩-黄连药对与肠道菌群的相互作用研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [131] 胡茹楠, 徐丽君, 邹欣, 等. 黄连有效成分盐酸小檗碱、盐酸药根碱、黄连碱及其混合物对 NCI-H716 细胞分泌胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(23): 2392-2396.
- [132] 陈红英. 黄连化学成分的分离及其降糖活性研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2012.
- [133] 马自成, 刘媚琪, 曹雪晓, 等. 女贞子多糖配伍对异槲皮苷体外生物药剂学属性及体内药代动力学的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2025, 40(5): 2424-2429.
- [134] 赵晴, 张智蕊, 徐凤波, 等. 川芎、干姜和穿心莲提取物及其组合抑菌活性研究 [J]. *植物保护*, 2022, 48(5): 149-157.
- [135] 张振巍, 张娜娜, 李月梅. 黄芩、黄连配伍前后的主要化学成分含量变化 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(24): 58-62.
- [136] Zheng W, Sun G X, Chen J H, *et al.* Inhibitory effects of *Coptidis Rhizoma* on the intestinal absorption and metabolism of *Scutellariae Radix* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270: 113785.
- [137] Xiao J B, Muzashvili T S, Georgiev M I. Advances in the biotechnological glycosylation of valuable flavonoids [J]. *Biotechnol Adv*, 2014, 32(6): 1145-1156.
- [138] Xiao J B. Dietary flavonoid aglycones and their glycosides: Which show better biological significance? [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(9): 1874-1905.
- [139] Xiao S W, Liu C, Chen M J, *et al.* *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma* ameliorate glycolipid metabolism of type 2 diabetic rats by modulating gut microbiota and its metabolites [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(1): 303-317.
- [140] 刘王振祖, 钱晓婧, 张家祺, 等. 基于脂质组学研究黄芩-黄连药对的降脂作用 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(24): 6711-6720.
- [141] 崔祥, 尚尔鑫, 江曙, 等. 基于响应曲面法对黄芩-黄连配伍改善 2 型糖尿病糖脂代谢紊乱的相互作用研究 [J]. *药学学报*, 2018, 53(4): 630-635.
- [142] 陈梦婕, 刘艺敏, 周云, 等. 基于肠道菌群和代谢组学研究黄连素和黄芩苷对比湿热内蕴型 2 型糖尿病粪菌移植小鼠的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(5): 52-64.
- [143] 刘素荣, 张金艳, 张新颖, 等. 2 型糖尿病肾病患者阴虚证与阳虚证肠道菌群差异性研究 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2025, 20(6): 729-733.
- [144] 刘泓, 梁晓辉, 温小凤, 等. 2 型糖尿病患者不同中医证型与肠道菌群的关系研究 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2025, 56(2): 389-399.
- [145] 韩聪, 姜月华, 李伟, 等. 基于 16S rDNA 测序技术探索黄芪-丹参药对干预自发性高血压大鼠肠道菌群的机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(5): 2233-2237.
- [146] 蒋里. 基于壮火食气病机的黄连-人参“药对”对 2 型糖尿病肠道菌群影响的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [147] Braga S S. Multi-target drugs active against leishmaniasis: A paradigm of drug repurposing [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 183: 111660.
- [148] Bianco M D C A D, Inacio Leite D, Silva Castelo Branco F, *et al.* The use of zidovudine pharmacophore in multi-target-directed ligands for AIDS therapy [J]. *Molecules*, 2022, 27(23): 8502-.
- [149] 张翱. 攻克难成药靶标: 新药研发的新进展与新策略 [J]. *药学进展*, 2025, 49(8): 585-588.
- [150] Nagpal R, Wang S H, Solberg Woods L C, *et al.* Comparative microbiome signatures and short-chain fatty acids in mouse, rat, non-human primate, and human feces [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2897.
- [151] Atkinson S N, Dean C, Woyach V L, *et al.* Effect of high-fat diet and lactiplantibacillus plantarum 299v on the gut microbiome of adolescent and adult rats [J]. *Obesities*, 2025, 5(1): 17.
- [152] Nguyen T L A, Vieira-Silva S, Liston A, *et al.* How informative is the mouse for human gut microbiota research? [J]. *Dis Model Mech*, 2015, 8(1): 1-16.
- [153] Martignoni M, Groothuis G M M, de Kanter R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2006, 2(6): 875-894.
- [154] Knight R, Callewaert C, Marotz C, *et al.* The microbiome and human biology [J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2017, 18: 65-86.

[责任编辑 赵慧亮]