

从肠道微生态探讨中药作用机制新模式*

李景南¹ 徐甜¹



李景南,北京协和医院消化内科副主任、主任医师、教授、博士生导师。北京协和医院一线临床工作 30 余年,期间作为访问学者赴美国哈佛医学院麻省总医院消化科进修 3 年。具有较丰富的临床工作经验,掌握各种消化系统常见疾病和疑难疾病的诊断及治疗;主持制定了《胃肠胰腺神经内分泌肿瘤诊治专家共识》、《胃肠道黏膜保护临床专家共识》,参与了亚太和全国结直肠癌筛查、预防、治疗以及其他多个临床共识及指南的制定;在胃肠神经内分泌肿瘤、肠道菌群与肠道疾病、结直肠癌筛查和预防方面进行了大量基础和临床研究;发表论著近百篇,承担 5 项国家自然科学基金。担任《中国中西医结合消化杂志》副主编。参与多项国家重大研发计划。目前担任中国医师协会消化医师分会副会长,中华医学会消化病学分会副主任委员,北京医学会消化病学分会主任委员,中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会副主任委员等多项学术任职。

[摘要] 中药是我国独特的医疗资源与科技资源,但中药的作用机制尚未得到充分揭示,极大限制了中药的创新发展。中药与西药(以化学药物为主)在药物起源、发现过程、指导理论、作用特点等方面明显不同。套用现有西药研究模式探讨中药的作用机制,往往力不从心。肠道微生态是一个被普遍忽略了的“器官”,影响着宿主健康。本文从肠道微生态出发,分析了以肠道微生态为中心的中药间接作用机制的多种科学模型,为深刻揭示中药作用机制,推进新药研发指明方向。

[关键词] 中药;肠道微生态;代谢产物;间接作用

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.12.02

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A

To explore the new mode of action mechanism of Traditional Chinese Medicine from intestinal microecology

LI Jingnan XU Tian

(Department of Gastroenterology, Key Laboratory of Gut Microbiota Translational Medicine Research, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100730, China)

Abstract Traditional Chinese Medicine (TCM) is a unique medical resource and scientific and technological resource in China. However, the mechanism of action of TCM has not been fully revealed, which greatly limits the innovation and development of TCM. TCM and Western medicine (mainly chemical drugs) are different in the origin, discovery process, guiding theory, and action characteristics. It is often not enough to explore the mechanism of action of TCM using the existing research model of Western medicine. Intestinal microecology is a generally ignored "organ" that affects the health of the host. From the perspective of intestinal microecology, this paper analyzes a variety of scientific models of the indirect action mechanism of TCM with intestinal microecology as the center, to reveal the mechanism of TCM and promote the research and development of new drugs.

Key words Traditional Chinese Medicine; intestinal microecology; metabolites; indirect effect

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82270567);北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(No:2022-PUMCH-B-022、2022-PUMCH-D-002);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(No:2021-I2M-1-003)

¹中国医学科学院北京协和医院消化内科 中国医学科学院肠道微生态临床疾病转化研究重点实验室(北京,100730)

中医药是中国原创的医药科学,有着悠久的历史传统、独特的理论体系及适宜的技术方法。中医药现代化战略始于 20 世纪 90 年代,提出要将传统中医药的优势特色与现代科学技术相结合,其科学性和先进性不断得到彰显。近期发布的《中医药振兴发展重大工程实施方案》将中医药事业定位为全面推进健康中国建设的重要支撑,提出中医药科技创新能力显著提高的建设目标,强调研发一批临床疗效好、科技含量高、创新性强、拥有自主知识产权的中药新药。中药创新发展的基石是疗效确切、使用安全、质量可控。根据中药的作用特点,说清楚讲明白背后蕴含的科学原理关乎中药的有效性、安全性和稳定性。然而,我国中药基础研究的理论指导和技术手段仍相对滞后,过度套用基于“还原论”的研究方法论和药筛技术往往失去了对中药特点的考量,这也是导致近年来获批上市的中药新药占比较低的重要原因。

肠道微生态指的是宿主肠道中多达 10^{14} 的微生物及肠内环境。肠道微生态与宿主联系密切,深刻参与疾病的进程^[1]。越来越多的证据表明,中药具有肠道微生态调控作用,而肠道微生态也可能是中药药效得以发挥的潜在靶位^[2]。本文站在肠道微生态的角度思考中药的作用机制,理解中药独特性与肠道微生态的客观联系,并总结以肠道微生态为中心的中药作用机制科学模型,突破现有中药研究理论的束缚,为揭示中药科学内涵指明方向。

1 中药干预疾病独具特色

近年来,高质量循证医学研究提供了越来越多的中药临床疗效证据。然而现有西药(以化学药物为主)研究思路应用于中药机制研究,不能完全阐明中药的作用机制。我们认为这种现象的产生是由于中药干预疾病具有独特的优势,与西药在药物起源、发现过程、指导理论和作用特点等方面明显不同。

首先,中药起源于古人对食物的寻找,《淮南子·修务论》记载神农“尝百草之滋味,水泉之甘苦,令民知所避就”。《周礼·天官书》记载 2 000 多年前的宫廷医生中专设有食医,“掌和王之六食、六饮、六膳、百羞、百酱、八珍之齐”。唐代杨上善的《黄帝内经太素》认为:“空腹食之为食物,患者食之为药物”,表明中药与食物起源相同,二者并无绝对界限。据卫健委发布的相关文件,既是食品又是中药的物质共计 110 种^[3],可用于保健食品的中药共 114 种,合计约占《中国药典》所收录中药的 1/3。与之相对,西药来源基于分子结构的化学合成,大多数药物与食物并无明显关联。

其次,中药与西药的发现模式不同。药物往往存在 2 种发现模式,一种是基于靶标的药物发现,一种是基于表型的药物发现。前者依赖于对疾病

分子机制的深刻理解,借助化合物库筛选对相应靶标最具活性的先导化合物,再进行必要的结构修饰;后者专注于调节疾病表型或生物标志物,而大多数一流药物都是在这种没有预设靶标的情况下凭经验或偶然发现的^[4]。中药的药物发现模式往往基于表型,这也是大部分中药分子机制不明确的重要原因。随着分子生物学的突飞猛进,西药才进入基于靶标的发展阶段,现状是 2 种模式并存。值得注意的是,中药基于表型得到的知识为西药筛选指明了方向,如抗哮喘药物麻黄碱的发现灵感来源于中药麻黄治疗哮喘的人用经验,青蒿素的发现受到中药青蒿截疟的启发^[5]。

第三,指导中药与西药临床应用的理论基础不同。中药的传统认识立足于天人合一整体性,通过四气五味、升降沉浮、归经理论扩展中药功效;临床应用以中医对人体的病理生理认识为指导,通过丰富而独特的配伍结构,既能发挥针对靶器官的治疗作用,又抓住不同脏腑之间的联系,发挥跨器官的治疗作用。例如汉代张仲景提出“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,将病因、病机、间接治疗方法一脉贯穿。又如《脾胃论》认为:“脾胃之气既伤,而元气亦不能充,而诸病之所由生也”,强调疾病的产生与脾胃的功能关系密切,现代中医运用脾胃学说在治疗心脑血管疾病、呼吸系统疾病、代谢病等方面取得了很好的疗效^[6]。

最后,中药与西药的作用特点不同。中药是一个复杂系统,具有多成分、多靶点、多途径、综合调控的作用特点。基于中药的作用特点,李梢教授早在 20 余年前就提出了中医药与生物分子网络相关的假说,随后借助网络靶标理论,表征了中药所含成分“多因微效”的整体调节作用和协同效应^[7]。石任兵教授于 2012 年提出了中药的自然药理学观,认为中药具有自然性、协同性和亲中性^[8]。中药来源于自然,发挥药效过程中具有整合作用,药物体系与机体状态适配性较高,这些特点是理想效应实现的基础、保证与目的。肖小河教授认为,中药的作用特点是化合物的协同、补充和调节作用,利用中药整体干预特点,建立系统辨靶用药和研发策略,对实现临床精准用药至关重要^[9]。此外,很多中药活性成分的生物利用度非常低,肝脏首过效应明显,在疾病靶器官的分布极低,但起效浓度较高。基于这种自相矛盾的报道,有学者提出中药的作用模式不局限于靶器官的直接作用,还应包括通过调控中间媒介物质发挥跨器官的间接调控作用,后者有可能是中药治疗疾病的独特机制,对现代药物研发亦有启示意义^[10]。

2 肠道微生态与疾病关系密切

人体肠道中寄居着约 1 000 种细菌,其数量是宿主细胞的 10 倍,所包含的基因数是宿主基因的

100 倍。肠道微生态与宿主密不可分的互惠共生关系是细菌与人类一万年共同进化的结果。宿主为菌群提供生活场所和营养,菌群对宿主的生命活动发挥着多方面的生理功能,影响宿主生长发育、消化吸收和免疫调节等^[11]。人体肠道中已鉴定出的细菌共 9 个门,包括厚壁菌门(Firmicutes)、变形菌门(Proteobacteria)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、放线菌门(Actinobacteria)、梭杆菌门(Fusobacteria)、疣微球菌门(Verrucomicrobia)、蓝细菌门(Cyanobacteria)、螺旋体门(Spirochaetes)和 Vadin BE97 菌门,肠道内厚壁菌门和拟杆菌门占绝对优势^[12]。按照对宿主的作用分类,肠道菌群又可分为与宿主共生的生理性细菌、与宿主共栖的条件致病菌和病原菌。

肠道菌群与宿主相互影响,关系密切。宿主的基因型对细菌在肠道中定植至关重要,也决定着肠道菌群的结构和稳定。有研究显示,与无关人群相比,双胞胎,尤其是同卵双生,其个体间肠道菌群更相似,表明宿主遗传变异驱动肠道微生物表型改变,并且以一种影响宿主代谢的方式进行^[13]。此外,环境因素,尤其是食物塑造了肠道菌群结构。研究显示高脂饮食能够显著改变肠道菌群的组成,诱导肠道微生态失调,驱动结直肠癌的发生^[14];有报道发现,高纤维饮食增加了肠道菌群编码的碳水化合物活性酶,而高发酵食品饮食增加了微生物群的多样性并减少了炎症标志物水平^[15]。

自 2006 年启动人类宏基因组计划以来,深入研究肠道菌群与各种疾病的关系成为领域热点。生命早期免疫系统与微生物相互作用,影响过敏、哮喘等炎症性疾病的发生,肠道双歧杆菌缺乏与全身炎症及免疫失调相关,而补充婴儿双歧杆菌能够上调干扰素 $\text{INF}\beta$ 并抑制肠道 Th2 及 Th17 细胞,参与婴儿早期免疫系统重塑^[16],表明肠道菌群可通过调控宿主免疫微环境重塑参与诱导疾病缓解过程。真菌生态失调和相关免疫应答能显著促进炎症性肠病和结肠炎相关癌症的发病与进展,这一过程可能是 C 型凝集素样受体介导的^[17]。

3 从肠道微生态探讨中药科学内涵

中药起源于食物,在菌群与宿主共同进化的过程中,形成了对中药的响应性和互相作用。中药主要采用口服给药的方式进入人体,所含成分在肠道中富集、转化和吸收,一方面直接影响菌群的数量、结构及功能,另一方面菌群也可以分解、代谢或修饰某些中药成分的化学结构,改变药代特征、影响药理活性、降低毒性^[18-19]。而大部分中药成分表现出较低的生物利用度,从某种意义上进一步反证了肠道微生态极有可能是中药发挥药理作用的“靶器官”。深入研究肠道微生物与中药之间的相互作用,解析中药调控肠道菌群-中间媒介-靶器官轴的

详细过程,从根本上打破常规基于单一靶点的中药作用机制模型束缚,对揭示中药药效的科学内涵意义重大,并有助于菌群依赖型创新中药的研发。

肠道黏膜所组成的机械屏障是人体抵御肠内病原的第一道防线,异常暴露于毒素、药物、病原体等,或者高度炎症状态会破坏肠上皮的完整性,导致菌群位移或内毒素血症^[20]。目前发现 3 种菌群调控肠道物理屏障的模式:正常菌群调控肠上皮细胞间紧密连接、有益菌阻止病原菌的定植和抑制肠上皮细胞的凋亡。破壁灵芝孢子粉能调控高脂饮食诱导的肥胖模型肠道菌群失调,维持肠道机械屏障,降低内毒素血症,改善脂肪组织炎症状态^[21]。值得注意的是,数据表明灵芝孢子粉这一药理活性是菌群依赖的。中成药片仔癀能够通过提升假丁酸弧菌和黏液真杆菌等肠道益生菌的丰度,以有益代谢产物依赖性的方式,改善肠道屏障功能^[22]。膳食补充麦芽以菌群-肌苷轴依赖的方式激活结肠上皮细胞中的 PPAR γ 信号,改善肠道机械屏障功能^[23]。

肠道菌群代谢产生的短链脂肪酸、吲哚及其衍生物、次级胆汁酸等参与肠道和外周免疫调节。因此,中药对免疫系统的调控作用也有可能是菌群介导的。有报道人参多糖干预后显著增加鼠杆菌(*Muribaculum*)丰度,通过菌群依赖的方式增强抗 PD-1 单抗的抗肿瘤效果。具体机制可能涉及短链脂肪酸诱导 ROR γ t 与 Tregs 细胞的产生和调控色氨酸代谢增强免疫功能^[24]。中药八味败毒散通过增加约氏乳杆菌(*Lactobacillus johnsonii*)相对丰度,促进脾脏、腹膜和外周巨噬细胞的抗炎活性,激活 IL-10 信号,促进 M2 型巨噬细胞的极化^[25]。

肠道菌群的代谢产物是一种重要的肠-X 轴的媒介物质,对这些媒介物质的识别是中药间接调控作用研究的关键技术。巴戟天寡糖是我国第一个上市的原研创新抗抑郁中药。巴戟天寡糖的生物利用度极低,更难透过血脑屏障,其抗抑郁作用与调控色氨酸-5-羟色氨酸-5-羟色胺(5-HT)的代谢有关。巴戟天寡糖能够提高菌群介导的肠道 5-羟色氨酸的产率,通过循环系统达到中枢后,迅速代谢为 5-HT,直接增加大脑中的 5-HT 含量,发挥抗抑郁作用^[26]。补气类中药黄芪的主要活性成分黄芪多糖通过上调肠道普通脱硫弧菌(*Desulfovibrio vulgaris*)相对丰度,增加乙酸水平,从而抑制肝脏 FASN 和 CD36 蛋白表达,改善非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)^[27]。

此外,肠组织还具有内分泌功能,在菌群代谢物胆汁酸或短链脂肪酸的刺激下,产生多种生物活性肽和胺类物质,发挥激素样作用^[28]。因此,肠组织分泌的相关激素可能是另外一种重要的媒介物质^[29]。猪去氧胆酸(HDCA)是胆汁类动物药的重

要药效物质,有报道发现 HDCA 能直接抑制肠道 FXR 降低 FGF15/19 的分泌,调控胆汁酸合成酶,促进 CYP7B1 表达上调,调控胆汁酸代谢;还能与肠道菌群互作,通过显著上调狄氏副拟杆菌(*Parabacteroides distasonis*)的相对丰度,产生 γ -亚麻酸,进入肝肠循环,激活肝脏 PPAR α 通路,促进胆汁酸合成酶的表达,下调 CYP7A1,进而参与胆汁酸代谢^[30]。还有研究报道中药可能增加胆盐水解酶活性菌丰度,降低牛磺共轭的 β -鼠胆酸和 α -鼠胆酸水平,激活肠道 FXR 后促进 FGF15 的分泌,从而抑制肝脏糖异生^[31]。番泻苷 A 是中药番泻叶中的活性成分。有研究显示,番泻苷 A 显著提高了一种产生短链脂肪酸的细菌,异位菌属的相对丰富,提高肠道中丁酸、乙酸、丙酸、异丁酸、戊酸和异戊酸的水平,通过 GPR43 和 GPR41 受体诱导 GLP-1 的分泌,调节胰岛素抵抗^[32]。

肠道菌群还参与中药活性物质的代谢,以生物利用度极低的小檗碱为例,蒋建东院士率先发现肠道菌群中的硝基还原酶能够将小檗碱转化为可吸收形式的二氢小檗碱,发挥药理活性^[33]。近期研究表明小檗碱通过菌群代谢为二氢小檗碱,以一种类维生素的作用形式促进肠道菌群中左旋多巴的生物合成,从而缓解大脑功能障碍^[34];此外,二氢小檗碱还可以抑制肠道菌群中 CutC 和 FMO 的活性,从而减少从胆碱到 TMA 再到 TMAO 的转化,改善动脉粥样硬化^[35]。

肠道菌群与中药互作关系,深刻影响消化系统疾病的治疗,肠道菌群可以被认为是中药发挥治疗作用的关键靶点。源于大黄、芦荟和番泻叶等中药的有效活性成分大黄酸,虽然存在口服生物利用度低,但仍表现出明确的抗炎疗效,研究表明大黄酸能够降低实验动物肠道嘌呤代谢终产物尿酸的浓度,还能缓解肠道屏障破坏和提高益生菌的含量进而起到治疗溃疡性结肠炎的作用^[36]。具有广泛药理活性的小檗碱可以通过直接抑制小韦荣氏球菌,降低肠道免疫通路相关的 BlyS 蛋白表达,减少 B 细胞浸润,进而延缓结直肠癌的肿瘤进展^[37]。此外,加味葛根芩连汤通过提升肠道菌群的多样性和丰度来维持肠道微生态平衡,同时表现出肠道菌群依赖的药理活性^[38]。小建中汤则是通过介导肠道菌群调节胆汁酸代谢,在慢性萎缩性胃炎的治疗中发挥作用^[39]。

4 小结与展望

中药起源于食物,与肠道微生态的关系密切。我们提出以肠道微生态为中心的中药作用机制模型,有效识别药效相关细菌,发现中间媒介(代谢产物或激素)介导的下游生物信号是重点和难点。未来可构建微生物组的体外仿生模型开展代谢产物和代谢途径的发现,利用质谱成像技术分析代谢物

的空间分布,应用转录组、单细胞测序、染色质免疫沉淀后测序、宏基因组、代谢组等多组学联合分析,深入揭示中药的肠道微生态调控新机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李沐涵,李景南. 溃疡性结肠炎癌变相关机制研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(4): 243-249.
- [2] 周杨,王嘉昀,赵月,等. 基于文献对肠道微生态在中医药领域研究热点与趋势分析[J]. 医药导报, 2022, 41(8): 1130-1140.
- [3] 李焱,林泳峰,刘文美,等. 食药同源植物多糖调控肠道稳态的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2023, 14(2): 25-33.
- [4] Vincent F, Nueda A, Lee J, et al. Publisher Correction: Phenotypic drug discovery: recent successes, lessons learned and new directions[J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(7): 541.
- [5] Wu Y, Zhang F, Yang K, et al. SymMap: an integrative database of traditional Chinese medicine enhanced by symptom mapping[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D1110-D1117.
- [6] 张爱娟,刘嘉辉,王万春,等. 脾胃学说在中医临床中的应用及展望[J]. 新中医, 2020, 52(7): 19-22.
- [7] 李梢,汪博洋,曹亮,等. 基于网络靶标理论和技术的中药研发实践[J/OL]. 中国中药杂志, <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20230923.701>.
- [8] 石任兵,王永炎. 自然药观的相关性思考[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(4): 221-225.
- [9] 柏兆方,覃双林,赵旭,等. 中西医融合创新: 系统辨靶论治[J]. 科学通报, 2021, 66(36): 4601-4607.
- [10] 王伽伯,肖小河. 中药的间接调控作用与间接作用型中药的创新发展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5443-5449.
- [11] 沙珊珊,董世荣,杨玉菊. 肠道菌群及代谢物调控宿主肠道免疫的研究进展[J]. 生物技术通报, 2023, 39(8): 126-136.
- [12] 陈说,张帆,范艳飞,等. 膳食胆酸对营养性肥胖大鼠肠道炎症的改善及对肠道菌群中拟杆菌门与厚壁菌门比例的影响[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2022, 31(10): 1126-1131.
- [13] Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome[J]. Cell, 2014, 159(4): 789-799.
- [14] Yang J, Wei H, Zhou Y, et al. High-Fat Diet Promotes Colorectal Tumorigenesis Through Modulating Gut Microbiota and Metabolites [J]. Gastroenterology, 2022, 162(1): 135-149. e2.
- [15] Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status[J]. Cell, 2021, 184(16): 4137-4153. e14.
- [16] Henrick BM, Rodriguez L, Lakshminanth T, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life[J]. Cell, 2021, 184(15): 3884-3898. e11.

- [17] Li M,Zhang R,Li J,et al. The Role of C-Type Lectin Receptor Signaling in the Intestinal Microbiota-Inflammation-Cancer Axis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:894445.
- [18] Lin TL,Lu CC,Lai WF,et al. Role of gut microbiota in identification of novel TCM-derived active metabolites[J]. *Protein Cell*,2021,12(5):394-410.
- [19] 崔晓静,张辉,刘月涛,等. 肠道菌群繁育技术及其在中药分析中的应用研究进展[J]. *分析测试学报*, 2023,42(8):1072-1078.
- [20] 孔静,王猛,张玉华,等. 肠黏膜机械屏障的中西医结合研究进展[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2020, 26(5):1001-1004.
- [21] Sang T, Guo C, Guo D, et al. Suppression of obesity and inflammation by polysaccharide from sporodermbroken spore of *Ganoderma lucidum* via gut microbiota regulation [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 256: 117594.
- [22] Gou H, Su H, Liu D, et al. Traditional Medicine Pien Tze Huang Suppresses Colorectal Tumorigenesis Through Restoring Gut Microbiota and Metabolites [J]. *Gastroenterology*, 2023.
- [23] Li D, Feng Y, Tian M, et al. Gut microbiota-derived inosine from dietary barley leaf supplementation attenuates colitis through PPAR γ signaling activation [J]. *Microbiome*, 2021, 9(1):83.
- [24] Huang J, Liu D, Wang Y, et al. Ginseng polysaccharides alter the gut microbiota and kynurenine/tryptophan ratio, potentiating the antitumour effect of anti-programmed cell death 1/programmed cell death ligand 1 (anti-PD-1/PD-L1) immunotherapy [J]. *Gut*, 2022, 71(4):734-745.
- [25] Fan X, Mai C, Zuo L, et al. Erratum: Author correction to 'Herbal formula BaWeiBaiDuSan alleviates polymicrobial sepsis-induced liver injury via increasing the gut microbiota *Lactobacillus johnsonii* and regulating macrophage anti-inflammatory activity in mice' [Acta Pharmaceutica Sinica B 13 (2023) 1164-1179] [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(8):3575-3576.
- [26] Zhang ZW, Gao CS, Zhang H, et al. *Morinda officinalis* oligosaccharides increase serotonin in the brain and ameliorate depression via promoting 5-hydroxytryptophan production in the gut microbiota [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(8):3298-3312.
- [27] Hong Y, Sheng L, Zhong J, et al. *Desulfovibrio vulgaris*, a potent acetic acid-producing bacterium, attenuates nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1):1-20.
- [28] Bany Bakar R, Reimann F, Gribble FM. The intestine as an endocrine organ and the role of gut hormones in metabolic regulation [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023.
- [29] 吴东,李景南,杨爱明,等. 胃肠激素及相关疾病的百年回眸[J]. *中国科学:生命科学*, 2021, 51(8):920-926.
- [30] Kuang J, Wang J, Li Y, et al. Hyodeoxycholic acid alleviates non-alcoholic fatty liver disease through modulating the gut-liver axis [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(10):1752-1766. e8.
- [31] Hu YL, Li M, Ding L, et al. *Ampelopsis grossedentata* improves type 2 diabetes mellitus through modulating the gut microbiota and bile acid metabolism [J]. *J Funct Foods*, 2023, 107:105622.
- [32] Le J, Zhang X, Jia W, et al. Regulation of microbiota-GLP1 axis by sennoside A in diet-induced obese mice [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(4):758-768.
- [33] Feng R, Shou JW, Zhao ZX, et al. Transforming berberine into its intestine-absorbable form by the gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:12155.
- [34] Wang Y, Tong Q, Ma SR, 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.
- [35] Ma SR, Tong Q, Lin Y, et al. Berberine treats atherosclerosis via a vitamine-like effect down-regulating Choline-TMA-TMAO production pathway in gut microbiota [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):207.
- [36] Wu J, Wei Z, Cheng P, et al. Rhein modulates host purine metabolism in intestine through gut microbiota and ameliorates experimental colitis [J]. *Theranostics*, 2020, 10(23):10665-10679.
- [37] Qian Y, Kang Z, Zhao L, et al. Berberine might block colorectal carcinogenesis by inhibiting the regulation of B-cell function by *Veillonella parvula* [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2023.
- [38] Li Q, Cui Y, Xu B, et al. Main active components of Jiawei Gegen Qinlian decoction protects against ulcerative colitis under different dietary environments in a gut microbiota-dependent manner [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170:105694.
- [39] Liu Y, Lian X, Qin XM. Bile acid metabolism involved into the therapeutic action of Xiaojianzhong Tang via gut microbiota to treat chronic atrophic gastritis in rats [J]. *Phytomedicine*, 2023, 109:154557.

(收稿日期:2023-10-09)