

# 基于“肝肠相通”理论对清热解毒类中药调控肠道微生态防治非酒精性脂肪性肝病的探讨\*

陈佳慧<sup>1</sup> 徐甜<sup>2</sup> 王雪茜<sup>2</sup> 程发峰<sup>2</sup> 马重阳<sup>3</sup> 王庆国<sup>2Δ</sup>

**[摘要]** 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是我国常见的代谢性疾病之一,患病率呈逐年上升的趋势。中医药“肝肠相通”的理论提出于明代,而历代本草记载均显示清热解毒药具有调控肠道的潜在作用。结合清热解毒药的不少活性成分生物利用度较低,我们推测,清热解毒药改善 NAFLD 的作用靶位可能在肠道。现有研究表明,清热解毒类中药,如黄连、黄芩、土茯苓、蒲公英、连翘、胆类动物药等,均能改善 NAFLD 的代谢障碍和炎症反应,同时又能调节肠道微生态及细菌来源的代谢物。本文从肠道菌群与 NAFLD 的相互作用出发,探讨了清热解毒药调控肠道菌群相关机制,挖掘中医“肝病治肠”理论的生物学证据,为靶向肠道菌群的 NAFLD 中药创新药物研发提供参考。

**[关键词]** 非酒精性脂肪性肝病;肠道微生态;清热解毒;中医药;代谢物

**DOI:**10.3969/j.issn.1671-038X.2023.12.06

**[中图分类号]** R575.1 **[文献标志码]** A

## Discussion on the regulation of intestinal microecology by heat-clearing and toxin-resolving herbs to prevent and control non-alcoholic fatty liver disease based on the theory of "liver and intestine are connected"

CHEN Jiahui<sup>1</sup> XU Tian<sup>2</sup> WANG Xueqian<sup>2</sup> CHENG Fafeng<sup>2</sup>  
MA Chongyang<sup>3</sup> WANG Qingguo<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Nephrology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700, China; <sup>2</sup>School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine; <sup>3</sup>School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University)

Corresponding author: WANG Qingguo, E-mail: wangqg8558@sina.com

**Abstract** Non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD) is one of the common metabolic diseases in China, and its prevalence is increasing year by year. The theory of "liver and intestine are connected" in Traditional Chinese Medicine was proposed in the Ming Dynasty, and successive herbal records have shown that herbs with heat-clearing and toxin-resolving functions have the potential to regulate the intestines. Many of the active ingredients have low bioavailability, and we speculate that the target of action of herbs with heat-clearing and toxin-resolving functions to improve NAFLD may be in the gut. Existing studies have shown that herbs with heat-clearing and toxin-resolving functions, such as Rhizoma Coptidis, Radix Scutellariae, Rhizoma Smilacis Glabrae, Herba Taraxaci, Fructus Forsythiae and biliary drugs, can improve the metabolic disorders and inflammatory response of NAFLD, and at the same time regulate the intestinal microecology and bacteria-derived metabolites. Starting from the interaction between intestinal microbiota and NAFLD, this research discusses the mechanism of herbs with heat-clearing and toxin-resolving functions regulating intestinal microbiota, excavates the biological evidence of the theory of "regulating the intestines to treat liver diseases" in Traditional Chinese Medicine, and provides a reference for the development of innovative drugs in Traditional Chinese Medicine targeting intestinal microbiota.

**Key words** non-alcoholic fatty liver disease; intestinal microecology; heat-clearing and toxin-resolving; Traditional Chinese Medicine; metabolites

\*基金项目:国家自然科学基金(No:82004327、81774122);国家中医药管理局中医学学术流派传承工作室(No:1190062620029);中央高校基本科研业务费专项资金资助(No:2022-JYB-JBZR-004)

<sup>1</sup>北京中医药大学东直门医院肾病内分泌科(北京,100700)

<sup>2</sup>北京中医药大学中医学院

<sup>3</sup>首都医科大学中医药学院

<sup>Δ</sup>审校者

通信作者:王庆国, E-mail: wangqg8558@sina.com

引用本文:陈佳慧,徐甜,王雪茜,等.基于“肝肠相通”理论对清热解毒类中药调控肠道微生态防治非酒精性脂肪性肝病的探讨[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(12):940-945. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.12.06.

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)由 Schaffner 于 1986 年首次提出,定义为非酒精因素导致的以肝细胞脂肪变性为病理特点的疾病<sup>[1]</sup>。NAFLD 已成为我国常见的代谢性疾病之一,患病率约为 30%,并呈逐年上升趋势,且非肥胖人群中也存在一定比例的 NAFLD 患者<sup>[2]</sup>。NAFLD 的疾病谱包括单纯脂肪变、脂肪性肝炎(NASH)、伴有纤维化或肝硬化的 NASH,甚至可能发展为终末期肝病和肝细胞癌。近年来研究表明,肠道微生态与 NAFLD 疾病进展存在潜在的因果关系<sup>[3]</sup>。中医学早在明代便提出了“肝肠相通”理论,强调了大肠与肝生理相连和病理相关,并用于指导临床<sup>[4]</sup>。中医中药治疗 NAFLD 具有独特的疗效,清热解毒药是治疗 NAFLD 的常用药,传统观点认为其治疗靶位在肝脏,近年来研究发现清热解毒药对肠道菌群也具有潜在的调控作用<sup>[5-6]</sup>。本文旨在从中医理论溯源和现代医学研究等角度,初步论证清热解毒药可以调控肠道菌群改善 NAFLD,进一步丰富中医“肝肠相通”理论的科学内涵。

## 1 “肝病治肠”以清热解毒为大法

《仁斋直指方》云“大肠者,诸气之道路关焉”,《素问·五脏别论》曰“魄门亦为五脏使”,大肠上承阑门,下末魄门,乃诸气之道路,借由魄门降泻五脏之浊气。明代医家李梴在《医学入门·脏腑》中首次提出了“肝与大肠相通,肝病宜疏通大肠”的五脏穿凿论,为肝病治肠指明了方向。大肠和肝生理上互助互制,病理上相互影响。《灵枢·本输》言“大肠、小肠皆属于胃”,从五行上看,大肠具有金和土的双重属性,金性能降能收,防止肝气过亢;土疏泄,苍气达,大肠降气与肝气升发共司气机升降平衡。肝失疏泄,气机不通,会影响大肠的降浊功能;大肠通降失常,气机紊乱,可致肝病。《金匱要略》云“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,提出了肝脾相关以及治肝实脾的间接治疗原则,其中就包含肝与大肠相通之意。

“二阳者,阳明也”,大肠属阳明燥金;肝为刚脏,内寄相火,二者皆易从火化。《伤寒论》厥阴病篇叙述了厥阴肝热迫于大肠可致下利的情况,并以清热解毒为法,用白头翁汤治之。张仲景在治疗黄疸时创制了系列方剂如茵陈蒿汤、栀子柏皮汤、麻黄连翘赤小豆汤、大黄硝石汤等,均含有清热解毒类药物,开创了清热解毒法治疗肝病的先河。唐代医家孙思邈极其重视清热解毒药的临床应用,《备急千金要方》载“凡除热解毒无过苦酸之物……夫热盛非苦酸之物不解也。热在身中,既不时治,治之又不用苦酸之药,此如救火不以水也,必不可得脱免也”,孙氏临证以苦寒胜甘热之法,将清热解毒药与攻下药配伍,用以治疗消渴、不生肌肉等表现的代谢病,极大地拓展了仲景之学。后世温病学家

进一步发展了孙思邈的临证经验,并结合刘完素火热论,将清热解毒与苦寒攻下并举,创制了增损双解散、解毒承气汤等,重者泻之,协同增效。

现代肝病大家刘渡舟教授在中医肝肠关系的启发下,临床上常以大便性状为辨证要点,指导肝病的立法处方<sup>[7]</sup>。刘老根据临证经验,指出肝炎多数有热,必须以清热解毒为法,以经方小柴胡汤为变通,创制了柴胡解毒汤、柴胡活络汤等用以治疗肝炎,并加入土茯苓、草河车、凤尾草等苦寒药物加强清热解毒之力,肝胆火甚以垂盆草、金钱草、龙胆草等极苦之品分级用药<sup>[8]</sup>。清热解毒药是 NAFLD 的临床常用药,其现代药理认知始于体外抗菌研究,但由于体外浓度与体内剂量不匹配,极大限制了清热解毒药靶位于细菌理论的发展和应用。近年来研究发现,清热解毒药不仅能调控肠屏障抑制肠源性内毒素移位<sup>[9]</sup>,还能恢复肠道菌群平衡<sup>[10]</sup>,提示清热解毒药对肠道具有潜在的调控作用。鉴于肝-肠之间的交互关系,我们认为,清热解毒药在 NAFLD 的治疗中,具有肝病治肠的间接疗效,关注肠道菌群是清热解毒药药理机制研究的未来发展方向。

## 2 肠道微生态与 NAFLD

NAFLD 的发病机制复杂,包括胰岛素抵抗、脂肪变性、脂毒性、炎症和氧化应激等多重打击<sup>[11]</sup>。越来越多的证据表明,肠道菌群失调引起的代谢紊乱在 NAFLD 的发病机制中起到了重要作用。肝脏和肠道在解剖和生物学功能上存在着密不可分的双向联系,被称为“肝肠轴”,与中医学“肝肠相通”的认识具有一致性。肝脏合成初级胆汁酸随胆汁通过胆道入肠,促进脂质的吸收,维持机体正常营养状态;肠道菌群对内源性(胆汁酸、氨基酸)以及外源性底物(来自饮食和环境)进行代谢,其产物通过门静脉转移到肝脏,从而影响肝脏功能<sup>[12]</sup>。以肠道菌群为中心的“肠肝轴”参与了 NAFLD 的疾病进程,包括胆汁酸的肝肠循环、肠道通透性增加以及微生物相关代谢物的作用等,其中代谢物涉及胆碱代谢物、短链脂肪酸(SCFAs)、胆汁酸(BAs)、细菌成分、内源性乙醇等<sup>[13]</sup>。

NAFLD 以脂质代谢异常为主要特征,脂质代谢可以影响肠道菌群,肠道菌群亦可影响脂质代谢和脂质水平,二者互为因果<sup>[14]</sup>。甘油三酯、胆固醇、鞘磷脂合酶等以脂毒性的方式引起炎性小体激活和氧化应激,还会导致内质网功能紊乱,是胰岛素抵抗的关键驱动因素<sup>[15]</sup>。临床数据显示,NAFLD 的严重程度与肠道菌群失调密切相关,肠道潜在致病菌数量增加、益生菌数量减少,伴随着 NAFLD 的疾病进展,发病率和病死率增加<sup>[16]</sup>。肠道菌群参与了促炎和抗炎信号的交替平衡,肠道屏障受损导致细菌移位,刺激肝脏炎症反应,促进了 NAFLD 由单纯脂肪变进展至 NASH 和纤维

化<sup>[17]</sup>。因此,肠道菌群可能作为 NAFLD 的潜在非侵入性生物标志物<sup>[18]</sup>,用以预测 NAFLD 疾病的发病和进展,并作为 NAFLD 潜在治疗靶点。

目前西医治疗常用微生态制剂、抗菌药物或粪菌移植(FMT)以重塑肠道微生态。益生菌(双歧杆菌、乳酸杆菌菌株等)、益生元(菊粉型果糖、半乳糖寡糖等)、合生元(益生元和益生菌的组合)等已被证实可导致肠道微生物群的组成或活性发生显著变化,减少肝脏炎症并改善 NAFLD 患者的代谢参数<sup>[19]</sup>。抗生素也可作为 NAFLD 的治疗方式之一,通过抑制细菌移位达到缓解 NAFLD 的目的,但其临床有效性仍存在较大争议<sup>[20]</sup>。FMT 是新兴的治疗策略,目前应用程度较低,并需要进一步评估其远期疗效和生物安全性。中草药及其有效成分在 NAFLD 的治疗方面显现出了良好的应用前景,且具有较好的安全性。

### 3 清热解药调控肠道菌群治疗 NAFLD

近年来研究发现,肠道菌群可能是清热解药治疗 NAFLD 的重要靶点。清热解药类药物性寒,味苦,寒能清热,苦能燥湿,多归属于胃经、大小肠经。中医学“肝肠相通”理论提示,肠肝之间不仅存在解剖上的直接联系,还可能存在更为密切的信息物质交换。治疗上,“疏通大肠”可以降低肠内有害物质丰度,有效达到保护肝脏的目的。因此,从肠道菌群角度解析清热解药治疗 NAFLD 的作用机制,将有助于理解 NAFLD 湿热证候的产生原因,并明确“肝病治肠”的具体环节。

#### 3.1 黄连

黄连,味苦,性寒,《名医别录》中载其“厚肠、益胆”,是临床常用的清热解药。实验显示,黄连能显著降低高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠模型的体重、内脏脂肪和肝重,可以缓解肝脏病理改变并改善 NAFLD 的胰岛素抵抗<sup>[21]</sup>。黄连水提物可以改变 db/db 小鼠肠道菌群多样性,并显著下调厚壁菌门/拟杆菌门的比例,多种细菌如 *Alistipes*、*Oscillibacter*、*Odoribacter*、*Lachnospiraceae* UCG-001 等显著下调, *Blautia*、*Enterobacter*、*Helicobacter* 等显著上调<sup>[22]</sup>。有研究报道,黄连可以显著降低高脂血症,改善肝脏脂质累积,改变肠道菌群的多样性和组成,同时降低肠道真菌曲霉属和青霉属,增加 *Tilletia bornmuelleri*、*Tilletia bromi* 的水平,结果表明黄连治疗 NAFLD 的药理机制可能涉及对肠道细菌和真菌的双重调节<sup>[23]</sup>。另有证据显示,黄连能缓解 NAFLD 模型肝脏脂质累积和胰岛素抵抗, *Bacteroides* 属和 *Clostridium innocuum* 属介导胆汁酸结构变化参与了黄连对肠肝轴的调控作用<sup>[24]</sup>。黄连干预后,肠道菌群中胆盐水解酶 *cbh* 基因的丰度显著增加,编码胆汁酸脱羟基的几种必需蛋白的 *bai* 操纵子(*baiB*、*baiCD*、*baiH*)的丰度增加,表明黄连能显著调控肠道菌群的胆汁酸代谢能

力,发挥调肠治肝的作用。小檗碱是黄连的主要活性成分,药理学研究显示小檗碱具有抗炎、抗感染、止痛等特性,在代谢紊乱的治疗中具有重要作用,其机制与肠道菌群的调节密切相关<sup>[25]</sup>。小檗碱通过加强肠道屏障功能、减弱代谢性内毒素血症、调节全身炎症反应、胆汁酸信号传导以及微生物群-肠-脑轴等多种途径,改变肠道内特定细菌的丰度,调控肠道微生物组的结构功能,起到改善 NAFLD 等代谢性疾病的作用。研究结果显示,小檗碱可以恢复 NASH 小鼠双歧杆菌的水平及拟杆菌/厚壁菌比值<sup>[26]</sup>,通过提高闭合蛋白水平、降低普拉梭菌水平、上调拟杆菌水平等,有效缓解脂质代谢紊乱,降低肠道通透性,恢复肠道微生态<sup>[27]</sup>。

#### 3.2 黄芩

黄芩,味苦,性平,《神农本草经》载其主治“诸热黄疸,肠澼,泄利”,提示肝、肠可能是黄芩药效的重要靶位。有文献报道,黄芩水提物可以显著缓解代谢病模型小鼠的胰岛素抵抗,通过调节肠道微生物群和胆汁酸代谢起到改善糖脂代谢的作用<sup>[28]</sup>。相关研究证实,黄芩对肠道菌群具有调控作用,可显著降低大鼠 OTUs 数量以及肠道菌群丰富度和多样性指数,同时对肠道菌群多样性结构具有一定的影响,并通过降低厚壁菌门、增加拟杆菌门比例来调整机体能量代谢<sup>[29]</sup>。黄芩可以调控多种肠道优势菌,对不同肠段的菌群数量和结构均具有调节作用,例如可以增加十二指肠和空肠部的肠球菌数量,减少回肠和结肠部的肠球菌数量,降低十二指肠、回肠和结肠部的大肠杆菌数量等<sup>[30]</sup>。黄芩还能降低肝脏和胆汁中的胆汁酸水平,同时抑制肠道 FXR 的表达,发挥代谢调控作用<sup>[28]</sup>。FXR 是肠肝轴上的重要信号分子,参与胆汁酸、脂质、葡萄糖和氨基酸代谢相关基因的表达调控<sup>[31]</sup>。黄芩素是黄芩的重要活性成分之一,具有改善 NAFLD 肝脏病理变化的作用。研究发现,黄芩素可以降低 NASH 动物模型的肠道通透性,具体机制可能与菌群代谢的 SCFAs(乙酸、丙酸和丁酸)有关<sup>[32]</sup>。多组学联合分析发现,黄芩素能重塑高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠肠道菌群结构,尤其是 *Anaerotruncus*、*Lachnoclostridium*、*Mucispirillum* 的表达。在代谢物和基因转录方面,黄芩素主要调控脂质代谢相关过程,如  $\alpha$ -亚麻酸、2-氧羧酸、泛酸、CoA 生物合成以及胆汁酸的合成和分泌过程<sup>[33]</sup>。黄芩苷是一种天然的糖苷类成分,黄芩苷能显著增加肠道中产生 SCFAs 的细菌水平,缓解实验动物的代谢障碍,特别是提高丁酸盐产生菌的丰度,如 *Butyricimonas* spp.、*Roseburia* spp.、*Subdoligalgum* spp.、*terium Eubac* spp. 等<sup>[31]</sup>。

#### 3.3 土茯苓

土茯苓,味甘、淡,性平,《本草纲目》言土茯苓能“调中止泻”,临床上湿热患者常以土茯苓为主药

重用。药理学研究显示,土茯苓的总黄酮部位具有免疫抑制、抗炎镇痛、降血脂、抑菌等作用<sup>[34]</sup>。实验结果表明,土茯苓总黄酮能显著减少 8 周高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠腹部脂肪质量,同时降低血清中 TC 和 TG 水平,提示土茯苓对脂质代谢具有潜在的调控作用<sup>[35]</sup>。土茯苓总黄酮不仅可以降低 NAFLD 大鼠肝脏脂肪变,还能调节肠道中 SCFAs 的含量,同时在肠道菌群门水平上增加 Bacteroidetes 和 Proteobacter 的丰度,降低 Firmicutes 和 Verrucomicrobia 的丰度,并通过下调厚壁菌门/拟杆菌门比例的方式逆转肠道菌群紊乱<sup>[36]</sup>,然而代谢物水平的肠肝轴调控媒介尚未全部揭示,猜测脂多糖(LPS)可能在其中发挥一定的作用。落新妇苷是土茯苓中最主要的黄酮成分,研究发现落新妇苷能显著降低 NAFLD 小鼠肠道中厚壁菌门/拟杆菌门的比例,通过增加 Alistipes、Muribaculum 等益生菌,减少 Lachnospiraceae FCS020、Coriobacteriaceae UCG-002、Lachnospiraceae UCG-008 等有害细菌,从而维持肠道菌群稳态和肠道屏障的完整性<sup>[37]</sup>。

### 3.4 蒲公英

蒲公英,味苦、甘,性寒,《本草经疏》认为蒲公英“入肝入胃”,《雷公炮制药性解》称之具有“化热毒、解食毒”的作用。蒲公英是一种常见的药食同源植物,其富含多糖、黄酮、酚酸等多种化学活性成分。药理学研究显示,蒲公英具有抑制氧化应激、抗炎、利尿、降低血脂和血糖等作用,并且可以通过减少脂质积累和肝脏炎症,直接或间接地发挥保肝作用<sup>[38]</sup>。蒲公英醇提物可以通过使肝星状细胞(HSCs)失活和增强肝脏再生能力,改善四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)诱导的肝脏损伤,减轻肝脏纤维化<sup>[39]</sup>。蒲公英根部富含被称为益生元的低聚果糖,可以诱导双歧杆菌等肠道益生菌的生长,从而抑制 LPS 和 FIAF 的释放以及脂质在体内的积累<sup>[40]</sup>。蒲公英多糖可以降低血清 ALT、AST,增加肠道中 SCFAs,改变小鼠菌群组成以及增加菌群丰度与多样性。另外,Firmicutes/Bacteroidetes 值作为肝纤维化的重要指标之一,蒲公英多糖可以显著降低 Firmicutes/Bacteroidetes 值,并可调节肠道中 Proteobacteri、Bacteroidetes、Firmicutes 的丰度<sup>[41]</sup>。

### 3.5 连翘

连翘,味苦,性微寒,《日华子诸家本草》载连翘能“通小肠”。现代认为连翘具有抗炎、抗氧化、抗纤维化等广泛的药理作用。连翘水提物可以通过抑制 HSCs 的激活,减少肝脏细胞外基质的分布和调控上皮细胞-间充质转化,从而改善小鼠的肝脏纤维化<sup>[42]</sup>。连翘脂素是一种从连翘中分离出来的木脂素,可以通过恢复肠道屏障标志物(ZO-1、Occludin 和 Claudin-1)的表达水平来改善肠上皮屏障。研究通过 16S rRNA 基因测序结果证实了连

翘脂素对肠道菌群失衡具有纠正作用,连翘脂素给药后丰富了 Ruminococcaceae\_UCG-014 和乳酸杆菌的相对丰度,减少了[Eubacterium]\_coprostanoligenes\_group 的相对丰度,减轻了 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化<sup>[43]</sup>。另有研究进行了 SCFAs 和 BAs 的代谢组学分析,连翘脂素可以促进 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化小鼠肠道中 SCFAs 的产生,并能恢复肝纤维化小鼠中胆汁酸代谢的紊乱<sup>[44]</sup>。连翘脂苷 A 是连翘的主要活性成分之一,可以改变肠道菌群的结构和组成,在门水平上调控厚壁菌门和拟杆菌门,在属水平上显著降低 Lactobacillus、mucispirillum 的丰度,增加 prevotellaceae\_UCG-001、Ruminococcus\_1、Bacteroides 的表达<sup>[45]</sup>。

### 3.6 胆类动物药

胆类动物药包括熊胆、猪胆、牛胆等,味苦,性寒,均具有清热解毒之效。《备急千金要方》载熊胆能疗痔疮,《伤寒论》以猪胆入药通便,《药性论》认为牛胆可通大小肠,提示胆类动物药具有改善肠道症状的作用。现代文献报道,熊胆粉能显著降低 NAFLD 大鼠模型的肝质量,降低血清 AST 水平,改善肝脏脂肪变和炎症病理改变,效果优于猪胆粉<sup>[46]</sup>。另有研究通过比较熊胆、猪胆和牛胆治疗 NAFLD 的药效,发现熊胆对血清肝功和生化的改善效果最优<sup>[47]</sup>。熊去氧胆酸(UDCA)是熊胆中主要的胆汁酸类成分之一,研究显示 UDCA 治疗(120 mg/kg)可以降低血清 ALT 和 AST 水平,改善 NASH 小鼠肝脏 NAFLD 活动性评分,并增加了肠上皮紧密连接蛋白(Claudin-1、ZO-1)的表达水平,恢复肠道菌群失调,修复肠道屏障完整性<sup>[48]</sup>。牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)是熊胆中的一种结合型胆汁酸,TUDCA 可以缓解 NAFLD 小鼠肝脏脂肪变、炎症反应等病理变化,并改善胰岛素抵抗。此外,TUDCA 显著增加了具有抗炎作用的菌属 Faecalibillus 和 Akkermansia 的丰度,同时降低了具有促炎作用的菌属 Mucispirillum 和 Ruminococcusnavus 的丰度<sup>[49]</sup>。基于代谢组学发现,猪去氧胆酸(HDCA)水平与拟杆菌属的水平相关,而胆酸水平与厚壁菌门、疣微菌门的水平相关,与拟杆菌属的水平呈负相关<sup>[50]</sup>。

## 4 小结与展望

通过分析历代本草记载和现代药理学研究,我们发现清热解毒药的药效靶位似乎与肠道密切相关。此外,具有清热解毒功效的经典方剂,如黄连解毒汤对 NAFLD 的治疗作用可能也与对肠道的间接调控有关。研究报道黄连解毒汤在高脂模型中调控肠道菌群结构及相关 SCFAs,发挥脂质代谢的调控作用<sup>[51]</sup>。基于中医“肝肠相通”理论聚焦清热解毒药对肠道的调节作用,有助于从一个全新的角度揭示清热解毒药改善 NAFLD 的药理作用机制。由于清热解毒药中含有不少口服生物利用

度低的中药成分,如黄连中的小檗碱成分存在药物溶解度低、渗透性差、溶出速率及透膜转运速率低等特点,理论上极大地影响了药效的发挥,现有认知尚不能完全解释这些成分的药理活性<sup>[52]</sup>。因此,急需一个新的理论模型来阐释这些成分发挥作用的药理机制,肠道菌群介导的间接治疗作用可能是一个突破口,恰与中医对清热解毒药的传统认识相呼应。

目前基于单味药水平开展的清热解毒药与肠道菌群的作用研究仍处于起步阶段,缺乏对于清热解毒药调控菌群的共性特征和个性差异的实验数据,从菌群角度阐释清热解毒药相须为用的配伍规律研究尚属空白。此外,菌群介导的清热解毒药改善 NAFLD 研究多为描述性研究,大部分以观察中药处理后菌群及其代谢产物的变化为主要内容,缺乏对菌群依赖性的深入研究,难以得到菌群调控和药效作用之间的因果解释。由于机体与菌群之间存在着复杂的相互作用关系,临床实际中疾病与菌群之间往往互为因果,需要更深入地探讨菌群在清热解毒药药效发挥中的地位,是中药直接调控了菌群,还是中药调控肠组织后通过某些代谢机制影响了菌群,或是识别出菌群与疾病之间的重要媒介,例如代谢物 BAs、SCFAs 或外泌体等。还应该注意,菌群具有代谢药物分子的能力,其是否参与了药物代谢,进而促进了药效的发挥或产生不良反应。这些问题还需要未来研究来进一步深入解答。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Prog Liver Dis*, 1986, 8: 283-298.
- [2] Lu R, Liu Y, Hong T. Epidemiological characteristics and management of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis in China: A narrative review [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25 Suppl 1: 13-26.
- [3] Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(5): 279-297.
- [4] 李挺. 医学入门 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 637-637.
- [5] Li CH, Tang SC, Wong CH, et al. Berberine induces miR-373 expression in hepatocytes to inactivate hepatic steatosis associated AKT-S6 kinase pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 825: 107-118.
- [6] Li P, Zhang R, Wang M, et al. Baicalein Prevents Fructose-Induced Hepatic Steatosis in Rats: In the Regulation of Fatty Acid De Novo Synthesis, Fatty Acid Elongation and Fatty Acid Oxidation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 917329.
- [7] 王庆国. 刘渡舟医论医话 100 则 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 407-407.
- [8] 刘渡舟. 刘渡舟《伤寒论》专题讲座 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 169-169.
- [9] 陆若琳, 孙美娟. 中医药治疗肠道屏障功能障碍研究进展 [J]. *光明中医*, 2022, 37(12): 2271-2274.
- [10] 张琢, 董若兰, 刘琼, 等. 清热解毒中药及复方治疗溃疡性结肠炎的研究进展 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2022, 51(6): 858-863.
- [11] Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)-pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters [J]. *Drug Metab Rev*, 2017, 49(2): 197-211.
- [12] Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(7): 397-411.
- [13] Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Modulating Gut Microbiota to Improve Severity? [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1881-1898.
- [14] Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1109-1123.
- [15] Tilg H, Adolph TE, Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(11): 1700-1718.
- [16] Xu M, Luo K, Li J, et al. Role of Intestinal Microbes in Chronic Liver Diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12661.
- [17] Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, et al. The role of the microbiome in NAFLD and NASH [J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(2): e9302.
- [18] Lelouvier B, Servant F, Paissé S, et al. Changes in blood microbiota profiles associated with liver fibrosis in obese patients: A pilot analysis [J]. *Hepatology*, 2016, 64(6): 2015-2027.
- [19] Ma J, Zhou Q, Li H. Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanisms and Therapy [J]. *Nutrients*, 2017, 9(10): 1124.
- [20] Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I, et al. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives [J]. *Biomolecules*, 2021, 12(1): 56.
- [21] Kwon OJ, Noh JW, Lee B C. Mechanisms and Effect of *Coptidis Rhizoma* on Obesity-Induced Inflammation: In Silico and In Vivo Approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8075.
- [22] Lyu Y, Lin L, Xie Y, et al. Blood-Glucose-Lowering Effect of *Coptidis Rhizoma* Extracts From Different Origins via Gut Microbiota Modulation in db/db Mice [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 684358.
- [23] Yang Y, Cao S, Xu W, et al. Dual modulation of gut bacteria and fungi manifests the gut-based anti-hyperlipidemic effect of *Coptidis Rhizoma* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113542.
- [24] Li D, Feng G, 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 (Lausanne)*, 2023, 14: 1120221.
- [25] Wang H, Zhang H, Gao Z, et al. The mechanism of berberine alleviating metabolic disorder based on gut microbiome[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 854885.
- [26] Cao Y, Pan Q, Cai W, et al. Modulation of Gut Microbiota by Berberine Improves Steatohepatitis in High-Fat Diet-Fed BALB/C Mice[J]. *Arch Iran Med*, 2016, 19(3): 197-203.
- [27] Li D, Zheng J, Hu Y, et al. Amelioration of Intestinal Barrier Dysfunction by Berberine in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Rats[J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(52): 677-682.
- [28] Yan X, Zhang Y, Peng Y, et al. The water extract of *Radix scutellariae*, its total flavonoids and baicalin inhibited CYP7A1 expression, improved bile acid, and glycolipid metabolism in T2DM mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115238.
- [29] 刘洪毓, 张亚男, 李自辉, 等. 基于“入腹知性”理论的黄芩干预大鼠肠道菌群多样性的探讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(18): 167-173.
- [30] 朱晨, 段学清, 段智璇, 等. 清热解毒中药黄芩和栀子对大鼠不同肠段菌群的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 42(3): 52-57.
- [31] Hu Q, Zhang W, Wu Z, et al. Baicalin and the liver-gut system: Pharmacological bases explaining its therapeutic effects[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105444.
- [32] Guo C, Li Q, Chen R, et al. Baicalein alleviates non-alcoholic fatty liver disease in mice by ameliorating intestinal barrier dysfunction[J]. *Food Funct*, 2023, 14(4): 2138-2148.
- [33] Li P, Hu J, Zhao H, et al. Multi-Omics Reveals Inhibitory Effect of Baicalein on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 925349.
- [34] 赵磊. 土茯苓总黄酮与肠道菌群相互作用的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2020.
- [35] 张清峰, 付莹娟, 黄占旺, 等. 土茯苓黄酮对高脂小鼠脂肪代谢及抗氧化水平的影响[J]. *现代食品科技*, 2016, 32(11): 8-15.
- [36] Zhao L, Qi Z, Yi L, et al. The interaction between gut microbiota and flavonoid extract from *Smilax glabra* Roxb. and its potent alleviation of fatty liver[J]. *Food Funct*, 2021, 12(17): 7836-7850.
- [37] Wang T, Ye Y, Ji J, et al. Astilbin from *Smilax glabra* Roxb. alleviates high-fat diet-induced metabolic dysfunction[J]. *Food Funct*, 2022, 13(9): 5023-5036.
- [38] Hu C. *Taraxacum*: Phytochemistry and health benefits [J]. *Chin Herb Med*, 2018, 10(4): 353-361.
- [39] Domitrović R, Jakovac H, Romić Z, et al. Antifibrotic activity of *Taraxacum officinale* root in carbon tetrachloride-induced liver damage in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130(3): 569-577.
- [40] Mahboubi M, Mahboubi M. Hepatoprotection by dandelion (*Taraxacum officinale*) and mechanisms[J]. *Asian Pac J Trop Bio*, 2020, 10(1): 1-10.
- [41] 李爽. 基于肠-肝轴的蒲公英多糖与黄芪多糖联用抗 HF 机制研究[D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2022.
- [42] Zhang Y, Miao H, Yan H, et al. Hepatoprotective effect of *Forsythiae Fructus* water extract against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 218: 27-34.
- [43] Wang C, Ma C, Fu K, et al. Phillygenin Attenuates Carbon Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis via Modulating Inflammation and Gut Microbiota[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 756924.
- [44] Wang C, Ma C, Fu K, et al. Hepatoprotective effect of phillygenin on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis and its effects on short chain fatty acid and bile acid metabolism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115478.
- [45] Fu K, Ma C, Wang C, et al. Forsythiaside A alleviated carbon tetrachloride-induced liver fibrosis by modulating gut microbiota composition to increase short-chain fatty acids and restoring bile acids metabolism disorder [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113185.
- [46] 李晔, 曾建伟, 欧余航, 等. 熊胆粉和猪胆粉干预脂肪肝大鼠的实验研究[J]. *实用中西医结合临床*, 2017, 17(4): 157-159.
- [47] 陈达鑫. 不同动物胆汁的成分差异分析及对非酒精性脂肪肝的作用研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2017.
- [48] Li H, Wang Q, Chen P, et al. Ursodeoxycholic Acid Treatment Restores Gut Microbiota and Alleviates Liver Inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatitic Mouse Model[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 788558.
- [49] Wang W, Zhao J, Gui W, et al. Tauroursodeoxycholic acid inhibits intestinal inflammation and barrier disruption in mice with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(3): 469-484.
- [50] Tang Y, Zhang J, Li J, et al. Turnover of bile acids in liver, serum and caecal content by high-fat diet feeding affects hepatic steatosis in rats[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(10): 1293-1304.
- [51] 艾琴英, 吉燕华, 傅灵艳, 等. 黄连解毒汤干预高脂血症大小鼠肠道菌群研究进展[J]. *江西中医药大学学报*, 2019, 31(2): 112-116.
- [52] 董亚倩, 杨娜, 李晓凯, 等. 口服难吸收中药有效成分起效机制的研究进展[J]. *中草药*, 2020, 51(3): 769-779.

(收稿日期: 2023-06-21)