

# 肠道菌群发酵中药的研究进展

罗西亚<sup>1</sup>, 任维<sup>1</sup>, 刘耀<sup>1,2,3</sup>, 傅建<sup>1,2,3</sup>, 徐剑<sup>1,2,3\*</sup>, 张永萍<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>贵州中医药大学药学院, 贵州 贵阳

<sup>2</sup>国家苗药工程技术研究中心, 贵州 贵阳

<sup>3</sup>贵州中药炮制与制剂工程技术研究中心, 贵州 贵阳

收稿日期: 2023年9月25日; 录用日期: 2023年10月8日; 发布日期: 2023年11月8日

## 摘要

中药发酵技术以其独特的优势从古传承至今, 现代的发酵技术与微生物学、生物工程学、基因学等学科紧密结合, 使得发酵机制逐渐成熟, 中药发酵的增效减毒作用更加明显, 极大地提高了中药发酵的质量。选择适宜的菌种发酵是核心和前提, 也是该技术面临的主要问题。肠道菌群符合中药发酵复合菌种的复杂性、自然性及科学性, 大量研究证实, 中药口服后进入肠道与肠道菌群发生相互作用, 进而发挥增效减毒、维持机体稳态的作用。本文基于中药发酵的研究现状、肠道菌群发酵中药的优势所在, 提出肠道菌群体外发酵中药的设想, 并对该设想面临的问题进行了展望。

## 关键词

中药发酵, 肠道菌群, 微生物

# Research Progress of Traditional Chinese Medicine Fermented by Intestinal Flora

Xiya Luo<sup>1</sup>, Wei Ren<sup>1</sup>, Yao Liu<sup>1,2,3</sup>, Jian Fu<sup>1,2,3</sup>, Jian Xu<sup>1,2,3\*</sup>, Yongping Zhang<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, Guizhou University of Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

<sup>2</sup>National Engineering Technology Research Center for Miao Medicine, Guiyang Guizhou

<sup>3</sup>Guizhou Engineering Research Center of Traditional Chinese Medicine Processing and Preparation, Guiyang Guizhou

Received: Sep. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Oct. 8<sup>th</sup>, 2023; published: Nov. 8<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 罗西亚, 任维, 刘耀, 傅建, 徐剑, 张永萍. 肠道菌群发酵中药的研究进展[J]. 药物化学, 2023, 11(4): 224-232. DOI: 10.12677/hjmce.2023.114027

## Abstract

With its unique advantages, traditional Chinese medicine fermentation technology has been passed on from ancient times to the present. Modern fermentation technology is closely combined with microbiology, bioengineering, genetics and other disciplines, which makes the fermentation mechanism mature gradually. The synergistic and attenuating effect of traditional Chinese medicine fermentation is more obvious, which greatly improves the quality of traditional Chinese medicine fermentation. The selection of suitable strain fermentation is the core and premise, and it is also the main problem faced by this technology. Intestinal flora is in line with the complexity, natural and scientific nature of traditional Chinese medicine fermentation compound bacteria. A large number of studies have confirmed that traditional Chinese medicine can interact with intestinal flora after oral administration, and then play the role of increasing efficiency and reducing toxicity and maintaining the homeostasis of the body. Based on the research status of traditional Chinese medicine fermentation and the advantages of intestinal flora fermentation of traditional Chinese medicine, this paper puts forward the concept of traditional Chinese medicine fermented by intestinal flora *in vitro*, and looks forward to the problems faced by this concept.

## Keywords

Fermentation of Traditional Chinese Medicine, Intestinal Flora, Microorganism

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

发酵技术历史悠久、源远流长，最早可追溯至古老的酿酒技术。该技术早在千余年前就被应用于中药炮制，中药经微生物发酵后可以增强药效、矫正气味、降低毒性、缓和药性，还能产生新的功效[1]。近年来，大量研究证实，中药与肠道菌群双向调节，共同维持机体的稳态。中药口服后，肠道菌群可以改变一些不易吸收成分的结构，产生新的活性物质，进而发挥更好的药效[2]。而中药成分能促进机体产生肠道菌群所需的营养物质，调节肠道菌群组成、改善功能紊乱，影响肠道菌群自身代谢物的合成[3]，两者相互影响又相互依存。因此，本文综述了中药发酵技术的研究现状、肠道菌群在维持机体健康方面发挥的重要作用、中药与肠道菌群的相互作用，并探讨从肠道菌群体外发酵中药的可行性，旨在为肠道菌群应用于中药发酵提供理论依据，为提高中药疗效寻找新的方法，以促进中医药守正创新。

## 2. 中药发酵

传统中药发酵是将净制或切制处理后的中药与微生物在适当的温度、湿度、时间等条件下发酵，产生黄白色霉衣、发泡的方法[4]。汉晋时期张仲景的《金匮要略》记载了现代临床使用的发酵中药“神曲”[5]，《伤寒论》描述了许多含有发酵大豆的方剂，如《子赤汤》《子甘草赤汤》《子生降赤汤》[6]。明代《本草纲目》所记载的半夏曲制法中指出，半夏发酵后性味、毒性及功效均发生了改变。由味辛、性温、有毒、燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结变为了味苦、辛，性微温、化痰止咳、消食宽中[7]。由此可见，早在古代，发酵技术就具有改变药性和功效、降低毒性的作用。现代中药发酵始于20世纪80年代，

以传统发酵为基础, 结合现代微生物学、生物工程、发酵工程技术等学科的中药新制药技术[8], 使得该技术使得发酵机制逐渐成熟, 中药发酵后增效减毒作用更加明显, 产品质量极大提高。中药发酵后之所以能增强药效, 主要是由于微生物可以代谢各种消化植物细胞壁的酶类(如纤维素酶、果胶酶), 有利于胞内生物活性物质的溶出[9] [10], 提取率提高, 增强其生物活性。Moon 等[11]用米曲霉对丹参进行发酵, 结果表明, 发酵丹参的总酚和黄酮含量以及抗氧化活性较未发酵丹参提高了 1.2~1.3 倍。朱舟等[12]采用双向固体发酵技术发酵天南星和白僵菌, 得到了抗惊厥能力更强、毒性作用更小的产物。除了以上优势, 中药发酵技术还具有反应温和、副作用少、清洁环保, 符合国家倡导的绿色发展理念, 是近年来中药现代化的活跃课题, 具有广阔的发展前景。

然而, 中药发酵技术也面临一些问题, 如缺乏标准化的工艺技术、质量标准、优良菌种的筛选等。中药发酵到何种程度主要是基于相关研究者的经验判断, 缺乏标准化的工艺技术和适当的监测指标, 使得发酵成品质量差别大。因此, 有必要引入电子鼻、电子舌、机器视觉[13] [14]等新技术客观化发酵成品的气味、色泽, 建立统一的质量标准、规范工艺技术, 确保发酵产品的安全性和有效性。此外, 菌种选育是中药发酵技术的基础和核心, 常用的发酵菌株如表 1 所示。然而, 目前主要用产酶单一且薄弱的单一菌种发酵, 而复合菌种产酶能力强、种类丰富, 具有较强的生物转化能力, 使得发酵产物丰富且发酵效率高。但是由于其复杂性和研究条件, 筛选难度较大。因此, 有必要加强复合发酵菌株的筛选和研究, 确定参与发酵的优势菌并揭示不同菌群之间的功能关系, 阐明反应机理, 以充分发挥复合菌种发酵的优势。人体肠道数以亿计的微生物菌落正好体现了复合菌种的复杂性、自然性和科学性且对维持机体健康具有重要作用, 与中药相互影响又相互依存, 共同维持机体稳态。因此, 本文接下来将重点介绍肠道菌群与人体健康的关系及中药与肠道菌群的相互作用, 旨在为探讨肠道菌群发酵中药可行性奠定理论基础。

**Table 1.** Commonly used fermentation bacteria

**表 1.** 常用的发酵菌种

分类	发酵菌种	中药	文献
Bacteria	<i>S. alactolyticus</i> FGM	黄芪	[15]
	<i>Lactobacillus plantarum</i>	白术, 金银花, 刺梨	[16] [17] [18]
	<i>Bifidobacterium</i>	黑木耳	[19]
	Yeast	党参, 石榴	[20] [21]
	Bacillus	巴戟天, 大豆	[22] [23]
Fungi	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ATCC9763 和 GIM2.9	葛根苓连汤	[24]
	<i>Aspergillus oryzae</i>	黄芪, 化风丹药母	[25] [26]
	<i>Ganoderma lucidum</i>	北五味子, 雷公藤	[27] [28]
	Tuckahoe	茯苓、丹参	[29]
	<i>Monascus purpureus</i>	丹参, 山楂、泽泻、决明子	[30] [31]

### 3. 肠道菌群发酵中药的优势

#### 3.1. 肠道菌群与人体健康

肠道菌群对人类健康非常重要, 其数量庞大、种类繁多, 主要以上千种细菌为主。一般将其分为 3 类[32]: 1) 对宿主有利的生理性细菌称有益菌; 2) 在特定的条件下会威胁到人体健康的菌称条件致病菌或中性菌; 3) 一般不表现出致病性, 在特定条件下可以诱发多种疾病的菌称病原菌或有害菌。正常情况

下, 各种微生物按一定比例、数量组合, 与宿主共同进化, 维持肠黏膜屏障结构完整, 促进肠道组织发育, 参与人体免疫调节和对病原体的保护, 与人体形成互利共生的动态平衡。在一定条件下, 其比例、数量被迫改变, 使得有害菌数量上升, 有益菌数量下降, 常常会导致代谢产物发生变化, 影响宿主的生长、发育、健康, 甚至是疾病(如糖尿病、心血管疾病、代谢疾病、癌症)的发生[33]。这些条件包括饮食、间歇性断食、长期使用抗生素药物、疾病的发生[34] [35] [36] [37]。肠道菌群失衡导致的多种疾病及有害菌对身体的危害得到众多研究者的关注和重视, 人们逐渐认识到肠道菌群微生态平衡对维持机体健康的重要作用并把目光投向了中药。

## 3.2. 中药与肠道菌群的相互作用

### 3.2.1. 基于肠道菌群的不同类型中药活性成分体内吸收情况

体外中药发酵的实质就是生物转化, 肠道菌群对中药成分的体内转化实质上就是一种发酵, 且在作用机制、转化结果方面极其相似, 均是经微生物分泌代谢各种酶与中药相互作用, 大多数能达到增效减毒的效果(图 1)。然而, 肠道菌群种类繁多, 转化得到的产物更丰富、效率更高。

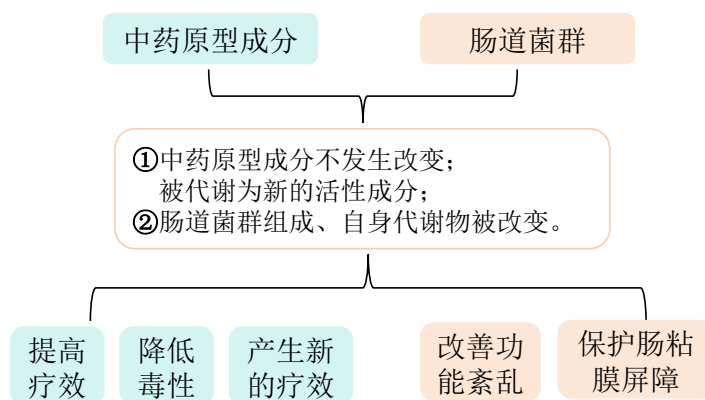
中药成分常含有糖苷、多酚, 在体内易被酶水解、氧化、还原、酯化等转化为较母体化合物相对分子质量更低、极性更小的新活性成分[38], 进而利于小肠吸收, 活性增强, 生物利用度提高。如黄酮类和皂苷类均主要以糖苷形式存在, 难以在肠道内吸收, 生物利用度低。最近的研究表明, 大多数黄酮类化合物通过肠道双歧杆菌属和乳杆菌属转化后被吸收, 提高生物利用度[39], 大多数皂苷通过肠道菌群水解、氧化、还原代谢为极性低、相对分子量小的新化合物, 促进其在血液中的吸收[40]。生物碱通常含有醚键和配位键, 易与肠道菌群作用发生脱水和水解反应。一些有一定毒性的生物碱可经肠道菌群代谢产生新的活性物质而降低毒性。例如, 乌头碱是中药乌药、附子发挥药效的主要成分也是有毒成分, 研究发现, 乌头碱在肠道内经过脱乙酰基、脱甲基、脱羟基以及酯化反应产生单酯型、双酯型和脂类生物碱等毒性较弱的新产物[41]。此外, 肠道菌群还参与多糖、蒽醌、萜类化合物的代谢。在提取工艺部分, 我们常将多糖类成分视为无效成分, 但是研究发现, 多糖可在肠道厌氧环境中将其发酵成短链脂肪酸, 被人体吸收和利用[42]。番泻苷口服吸收作用差没有泻下作用, 由于双歧杆菌可以分泌  $\beta$ -D-葡萄糖苷酶, 该酶将番泻苷水解转化为小极性的番泻苷元进而被小肠吸收发挥泻下作用[43]。

### 3.2.2. 中药对肠道菌群组成结构及代谢的影响

肠道微生态发生紊乱时常常会导致代谢产物发生变化, 影响宿主的生长、发育、健康, 甚至是疾病的发生, 也会影响中药成分在肠道的转化(如肠道内一些可以代谢中药成分的菌落变少, 产酶能力下降, 转化能力下降, 产物变少)。肠道菌落在转化中药成分的同时, 中药也直接或间接调节肠道微生态失衡。研究表明, 单味中药、单一提取成分或中药方剂的形式均可以调节肠道菌群组成、改善功能紊乱。补益中药和多糖可有效抑制有害菌的生长而促进益生菌的生长增加其相对丰度, 以此修复肠道菌群紊乱。如发酵黄精多糖可增加高脂膳食小鼠肠道内 *Lactobacillus*、*Barnesiella* 等益生菌的相对丰度而降低 *Clostridium XIVa*、*Streptococcus*、*Alistipes* 等致病菌的相对丰度[44]。消脂汤能促进乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌数量的增长, 极大程度上改善非酒精性脂肪肝炎小鼠的胰岛素抵抗, 削弱脂肪在肝脏上的积蓄和炎症的发生[45]。

中药还能因改善了肠道微环境进而保护肠黏膜屏障。通过影响肠道菌群的自身代谢产物的合成进而改变肠道菌群次生代谢产物和具有生物学功能的代谢产物的种类和数量[3]。例如, 维持人体健康所需的短链脂肪酸、丙酸、丁酸、多巴胺、维生素 K 等营养物质均由肠道菌群代谢产生, 而中药成分则通过影响肠道菌群的代谢进而影响这些物质的含量, 以维持宿主免疫稳态进而达到防治疾病的目的[46] [47]。然

而值得注意的是，若长期服用苦寒泻下类中药会导致肠道内益生菌数量减少，如黄连解毒汤会减少乳酸杆菌、双歧杆菌的数量[48]。



**Figure 1.** Interaction between traditional Chinese medicine and intestinal flora

**图 1.** 中药与肠道菌群的相互作用

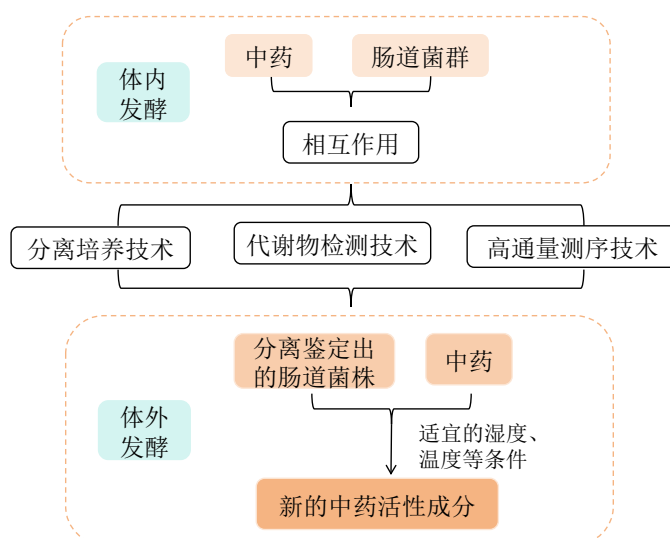
### 3.2.3. 肠道菌群与中医药理论

中医药理论是一个复杂的体系，近年来研究发现，四气五味、升降浮沉、归经配伍理论与肠道菌群具有一定的联系，其中研究最多的是中药配伍。Yu 等[49]研究“十八反”中甘草、甘遂配伍与肠道菌群的关系，将正常小鼠分为正常组、甘草组、甘遂组、甘草-甘遂组，给药 7 天后，他们检查了血清生物标记物，用 GC-MS 检测了粪便脂质，利用 16S rDNA 测序和元基因组分析研究每组肠道菌群的多样性。结果发现，甘草和甘遂的组合不会给小鼠带来功能损害，但可能会导致肠道菌群失调，脂质代谢紊乱。基于此，这项研究论证了“十八反”的合理性。吴云等[50]指出，苦寒中药可以调节肠道菌群的种类、比例、数量，促进有益菌的生长繁殖且抑制有害菌的数量，“苦”是中药五味之一，“寒”是中药四性之一，据此我们大胆猜测其余四味“辛、甘、酸、咸”和其余三性“热、温、凉”可能也会改变肠道菌群组成。李自辉等[51]也发现，黄芩提取物可回调热证大鼠模型肠道菌群中 6 种差异菌门与 25 种差异菌属的相对丰度，促进肠道菌群紊乱的修复。大量研究证实，肠道菌群能借助“心-肠”轴、“脑-肠”轴、“肺-肠”轴与心、脑、肺相连[52] [53] [54] [55]。据此，是否可以用肠道菌群及其代谢来解释中医药的归经理论有待深入探究。

## 4. 肠道菌群发酵中药的设想

微生物发酵技术反应温和、副作用少、清洁环保，符合当代国家倡导的绿色发展理念，肠道菌群物种丰富，种类多样，产酶能力强、代谢物丰富，发酵效率高，符合复合菌种发酵的趋势。目前的研究表明，肠道菌群对中药成分的体内转化实际上就是一种发酵，与现代中药发酵机制、转化结果相当。因此，设想利用肠道菌分离培养技术、代谢物检测技术、高通量测序技术等分离鉴定参与某类中药代谢的肠道菌株，将分离出的菌株在体外适宜的条件下与中药进行发酵，从而直接得到相应的中药活性成分或降低有毒中药的毒性，再供药用，有效避免肠道菌群紊乱增加对中药吸收的阻碍及毒性药物用药不慎导致的人体损害情况(图 2)。然而，目前相关研究主要停留在菌株分离鉴定的阶段[56] [57]，但也有学者实现了肠道菌群体外转化中药成分的案例[58] [59]。因此，在体外用肠道菌株发酵中药具有一定的可行性，有望成为未来的研究热点。





**Figure 2.** Conception of traditional Chinese medicine fermented by intestinal flora *in vitro*

**图 2.** 肠道菌群体外发酵中药的设想

## 5. 结语与展望

中药发酵起源于古老的酿酒技术，历史悠久，传承至今，对于中药质量的提高具有重要指导意义。本文基于中药发酵的研究现状、肠道菌群发酵中药的优势所在，提出肠道菌群体外发酵中药的设想。然而，这个设想还面临着许多问题。现代生物技术、高通量测序及代谢组学等技术的蓬勃发展使分离鉴定肠道菌株成为可能，但是肠道中的微生物数量庞大，数以亿计，如何从海量的菌株中确定哪些参与了某味或某类中药的代谢，分离出的菌株是否就全是参与代谢的菌株有待深入研究。其次是菌株培养问题，近年来兴起的组学培养技术可以培养上百种人体细菌，该技术还可以提供用于体外实验的菌株，但是该技术工作量大、检测样本量有限，且肠道内各菌株之间相互依存、相互作用，分离出来后脱离了肠道这个环境，体外模拟与体内真实情况差别较大，给实验带来一定的局限性。此外，质量标准的建立、发酵工艺参数的确定等也是该技术面临的共性问题，加之中药成分的复杂性也为探究代谢转化机理带来不可避免的困难。因此，本文提出的设想仍待进一步完善和探讨。即便如此，肠道菌群是中药发挥更好药效的一个关键节点，基于肠道菌群的中药发酵模式仍然具有极大的研究价值和科学意义。

## 基金项目

国家苗药工程技术研究中心能力提升(黔科合中引地[2023] 006)；贵州省高等学校中药民族药(苗药)新剂型新制剂工程研究中心(黔教技[2022] 022)。

## 参考文献

- [1] 沈萍, 陈向东. 微生物学[M]. 第8版. 北京: 高等教育出版社, 2016.
- [2] 冯五文, 乐世俊, 刘娟, 等. 基于肠道菌群探讨中药的活性成分及效应物质发现[J]. 中草药, 2020, 51(7): 1914-1923.
- [3] 袁榴翼, 李小锦, 尹清晟, 等. 中药干预肠道菌群改善肠黏膜屏障功能的研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(8): 1932-1938.
- [4] 王延年, 刘晓秋. 现代中药炮制[M]. 北京: 人民军医出版社, 2008.
- [5] 张仲景. 金匱要略[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1997.

- [6] Li, L., Wang, L., Fan, W., Jiang, Y., Zhang, C., Li, J., Peng, W. and Wu, C. (2020) The Application of Fermentation Technology in Traditional Chinese Medicine: A Review. *The American Journal of Chinese Medicine*, **48**, 899-921. <https://doi.org/10.1142/S0192415X20500433>
- [7] 江苏新医学院. 中药大辞典(上册) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 784.
- [8] 胥敏, 吴纯洁, 严丹, 等. 中药发酵技术传承与创新的探索[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(23): 230-234.
- [9] 汤兴利, 徐增莱, 夏冰, 等. 用盾叶薯蓣生产薯蓣皂苷元预发酵与水解条件优化[J]. 植物资源与环境学报, 2004, 13(3): 35-37.
- [10] 薛慧玲. 微生物发酵转化黄芩的研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 四川大学, 2006.
- [11] Moon, K. and Cha, J. (2020) Enhancement of Antioxidant and Antibacterial Activities of *Salvia miltiorrhiza* Roots Fermented with *Aspergillus oryzae*. *Foods*, **9**, Article 34. <https://doi.org/10.3390/foods9010034>
- [12] 朱舟, 伍朝君, 陈玲. 天南星双向发酵炮制工艺研究[J]. 中国药业, 2017, 26(10): 7-10.
- [13] 黎量, 杨诗龙, 胥敏, 等. 基于电子鼻、电子舌技术的山楂气、味鉴别[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(5): 99-102.
- [14] 黎江华, 吴纯洁, 孙灵根, 等. 基于机器视觉技术实现中药性状“形色”客观化表达的展望[J]. 中成药, 2011, 33(10): 1781-1784.
- [15] 苏贵龙. 益生菌 FGM 发酵对黄芪根、茎、叶主要活性成分含量的影响研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国农业科学院, 2017.
- [16] Lee, J.J., Kwon, H., Lee, J.H., Kim, D.G., Jung, S.H. and Ma, J.Y. (2014) Fermented Soshiho-Tang with *Lactobacillus Plantarum* Enhances the Antiproliferative Activity in Vascular Smooth Muscle Cell. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **14**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-78>
- [17] Wang, J.H., Bose, S., Kim, H.G., Han, K.S. and Kim, H. (2015) Fermented Rhizoma *Atractylodis Macrocephalae* Alleviates High Fat Diet-Induced Obesity in Association with Regulation of Intestinal Permeability and Microbiota in Rats. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 8391. <https://doi.org/10.1038/srep08391>
- [18] 刘晓燕, 谢丹, 马立志, 等. 刺梨果渣发酵前后活性成分及抗氧化能力的比较研究[J]. 食品科技, 2021, 46(2): 16-24.
- [19] 孙凯峰, 包怡红. 微生物发酵对黑木耳总糖含量和体外调脂活性的影响[J]. 中草药, 2018, 49(16): 3781-3787.
- [20] 贾旭森. 新鲜白芍党参酵母菌固体发酵工艺及其成分和抗氧化活性研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2021.
- [21] 朱玉章, 王俊人, 李西子, 等. 低高级醇石榴酒的酵母筛选及发酵工艺优化[J]. 现代食品科技, 2021, 37(4): 64-71.
- [22] 代文豪. 发酵法炮制巴戟天工艺优化及其活性成分变化研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 华南理工大学, 2018.
- [23] Yang, H.J., Kwon, D.Y., Moon, N.R., Kim, M.J., Kang, H.J., Jung, D.Y. and Park, S. (2013) Soybean Fermentation with *Bacillus licheniformis* Increases Insulin Sensitizing and Insulinotropic Activity. *Food & Function*, **4**, 1675-1684. <https://doi.org/10.1039/c3fo60198f>
- [24] 杜晨晖, 闫艳, 冯前进, 等. 葛根芩连汤发酵前后总黄酮和总生物碱含量变化研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4850-4853.
- [25] Sheih, I. C., Fang, T. J., Wu, T. K., Chang, C. H. and Chen, R. Y. (2011) Purification and Properties of a Novel Phenolic Antioxidant from *Radix astragali* Fermented by *Aspergillus oryzae* M29. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **59**, 6520-6525. <https://doi.org/10.1021/jf2011547>
- [26] Cao, G., Ma, F., Xu, J. and Zhang, Y. (2020) Microbial Community Succession and Toxic Alkaloids Change during Fermentation of Huafeng Dan Yaomu. *Letters in Applied Microbiology*, **70**, 318-325. <https://doi.org/10.1111/lam.13276>
- [27] 辛宇, 邱智东, 伍法杰, 等. 灵芝菌生物发酵北五味子果汁降酸工艺优化及其护肝作用[J]. 食品工业科技, 2020, 41(2): 177-182
- [28] 何栾樱, 林子淳, 卢建东, 等. 基于灵芝双向固体发酵雷公藤减毒持效的研究[J]. 北京化工大学学报(自然科学版), 2021, 48(4): 48-56.
- [29] 李梦颖, 杨晔, 董媛媛, 等. 茯苓-丹参共发酵体系及其产物对糖尿病小鼠降血糖作用的影响[J]. 食品研究与开发, 2020, 41(4): 1-6.
- [30] 侯衍英, 刘文忠, 李存能, 等. 红曲霉-丹参双向固态发酵工艺条件优化[J]. 化学与生物工程, 2018, 35(9): 55-59.
- [31] 杨静云, 赖永勤, 李宇兴, 等. 山楂、泽泻、决明子与红曲霉混合发酵制备调血脂中药工艺研究[J]. 中草药, 2016,

- 47(12): 2100-2107.
- [32] 金红芝, 李莹宝. 人肠道微生态系统的研究进展[J]. 自然杂志, 2004, 26(2): 88-91.
- [33] 刘昌孝. 肠道菌群与健康、疾病和药物作用的影响[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(1): 1-14
- [34] Koppel, N., Maini Rekdal, V. and Balskus, E.P. (2017) Chemical Transformation of Xenobiotics by the Human Gut Microbiota. *Science*, **356**, eaag2770. <https://doi.org/10.1126/science.aag2770>
- [35] Li, G., Xie, C., Lu, S., Nichols, R.G., Tian, Y., Li, L., Patel, D., Ma, Y., Brocker, C.N., Yan, T., Krausz, K.W., Xiang, R., Gavrilova, O., Patterson, A.D. and Gonzalez, F.J. (2017) Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metabolism*, **26**, 672-685. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.019>
- [36] Jandhyala, S.M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M. and Nageshwar Reddy, D. (2015) Role of the Normal Gut Microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 8787-8803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- [37] Jie, Z., Xia, H., Zhong, S.L., Feng, Q., Li, S., Liang, S., Zhong, H., Liu, Z., Gao, Y., Zhao, H., et al. (2017) The Gut Microbiome in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Nature Communications*, **8**, Article No. 845. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00900-1>
- [38] Sousa, T., Paterson, R., Moore, V., Carlsson, A., Abrahamsson, B. and Basit, A.W. (2008) The Gastrointestinal Microbiota as a Site for the Biotransformation of Drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, **363**, 1-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.07.009>
- [39] 谢果珍, 黄莉莉, 张水寒, 等. 肠道微生物代谢苷类化合物的研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(7): 1261-1271.
- [40] Guo, Y.P., Chen, M.Y., Shao, L., Zhang, W., Rao, T., Zhou, H.H. and Huang, W.H. (2019) Quantification of *Panax notoginseng saponins* Metabolites in Rat Plasma with *in Vivo* Gut Microbiota-Mediated Biotransformation by HPLC-MS/MS. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **17**, 231-240. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(19\)30026-3](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(19)30026-3)
- [41] 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.
- [42] El Kaoutari, A., Armougom, F., Gordon, J.I., Raoult, D. and Henricsson, B. (2013) The Abundance and Variety of Carbohydrate-Active Enzymes in the Human Gut Microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, **11**, 497-504. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3050>
- [43] Matsumoto, M., Ishige, A., Yazawa, Y., Kondo, M., Muramatsu, K. and Watanabe, K. (2012) Promotion of Intestinal Peristalsis by *Bifidobacterium* spp. Capable of Hydrolysing Sennosides in Mice. *PLOS ONE*, **7**, e31700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031700>
- [44] 张智, 包智影, 孙家佳, 等. 发酵黄精多糖对肥胖小鼠肠道菌群的影响[J]. 华南理工大学学报(自然科学版), 2021, 49(3): 95-105.
- [45] 朱青, 王晓歌, 王奇, 等. 消脂汤对非酒精性脂肪性肝炎小鼠肠道主要菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(14): 164-170.
- [46] Cockburn, D.W. and Koropatkin, N.M. (2016) Polysaccharide Degradation by the Intestinal Microbiota and Its Influence on Human Health and Disease. *Journal of Molecular Biology*, **428**, 3230-3252. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.06.021>
- [47] Liu, L., Li, M., Yu, M., Shen, M., Wang, Q., Yu, Y. and Xie, J. (2019) Natural Polysaccharides Exhibit Anti-Tumor Activity by Targeting Gut Microbiota. *International Journal of Biological Macromolecules*, **121**, 743-751. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.083>
- [48] 罗海华, 董姝, 张晟, 等. 黄连解毒汤对小鼠肠道菌群的影响[J]. 热带医学杂志, 2009, 9(4): 369-371.
- [49] Yu, J., Guo, J., Tao, W., Liu, P., Shang, E., Zhu, Z., Fan, X., Shen, J., Hua, Y., Zhu, K.Y., Tang, Y. and Duan, J.A. (2018) Gancao-Gansui Combination Impacts Gut Microbiota Diversity and Related Metabolic Functions. *Journal of Ethnopharmacology*, **214**, 71-82. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.11.031>
- [50] 吴云, 陈瑞, 田维毅. 苦寒中药对肠道菌群结构影响的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(2): 235-239.
- [51] 李自辉, 陈平平, 王宇, 等. 基于高通量测序技术的黄芩提取物对热证模型大鼠肠道菌群多样性的影响[J]. 中草药, 2021, 52(2): 422-431.
- [52] Buglioni, A. and Burnett, J.C. (2013) A Gut-Heart Connection in Cardiometabolic Regulation. *Nature Medicine*, **19**, 534-536. <https://doi.org/10.1038/nm.3196>
- [53] Petra, A.I., Panagiotidou, S., Hatzigelaki, E., Stewart, J.M., Conti, P. and Theoharides, T.C. (2015) Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders with Suspected Immune Dysregulation. *Clinical Therapeutics*, **37**,



- 984-995. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.04.002>
- [54] Budden, K.F., Gellatly, S.L., Wood, D.L., Cooper, M.A., Morrison, M., Hugenholtz, P. and Hansbro, P.M. (2017) Emerging Pathogenic Links between Microbiota and the Gut-Lung Axis. *Nature Reviews Microbiology*, **15**, 55-63. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>
- [55] 李艳, 项丽玲, 郭晖, 等. 基于“心与小肠相表里”的肠道菌群对中枢神经系统的影响及中药干预[J]. 中草药, 2019, 50(6): 1493-1498.
- [56] Kawata, Y., Hattori, M., Akao, T., Kobashi, K. and Namba, T. (1991) Formation of Nitrogen-Containing Metabolites from Geniposide and Gardenoside by Human Intestinal Bacteria. *Planta Medica*, **57**, 536-542. <https://doi.org/10.1055/s-2006-960201>
- [57] Braune, A. and Blaut, M. (2011) Deglycosylation of Puerarin and Other Aromatic C-Glucosides by a Newly Isolated Human Intestinal Bacterium. *Environmental Microbiology*, **13**, 482-494. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2010.02352.x>
- [58] 郭雪健, 李彬春, 赵邑, 等. 人源肠道菌中转化连翘苷制备连翘脂素的菌株筛选及固定化[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(12): 2090-2098.
- [59] 柯仲成, 杨楠, 侯雪峰, 等. 大鼠肠道菌群对芍药苷体外代谢转化的研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(20): 3839-3845.