中药与肠道微环境相互作用研究进展

赓迪¹, 方明月², 李德利², 郑时奇², 乔姗姗², 王如峰^{2*}, 杜力军^{3*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488;

2. 北京中医药大学生命科学院, 北京 102488;

3. 清华大学生命科学学院, 北京 100084

* 联系人, E-mail: wangrufeng@tsinghua.org.cn; lijundu@mail.tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2017-09-26; 接受日期: 2017-12-02; 网络版发表日期: 2018-03-22

摘要 中药化学成分与肠道微环境的相互作用是中药发挥疗效的一个关键环节, 相关研究对阐明中药药效物质及其作用机制至关重要, 其中涉及中药化学成分、肠道菌群和肠道细胞之间复杂的相互关系. 随着多学科理论和技术的发展特别是本草基因组学学科概念的提出, 中药化学成分与肠道微环境的相互作用研究也由原来的化学成分生物转化研究、菌群结构和免疫调控研究深入到基因水平, 其内容涉及结构和功能基因组、蛋白质组、转录组、代谢组、表观基因组、宏基因组等理论与实验技术. 本文对该领域的研究进展进行了综述, 并对该领域未来研究的发展方向进行了展望.

关键词 中药, 肠道微环境, 相互作用

肠道微环境对人体的生理功能影响显著, 在疾病的发生、发展和消退过程中发挥重要作用. 一般情况下, 肠道微环境保持相对稳定, 这是其内部的肠道菌群, 营养和药物成分以及肠道细胞相互作用后, 各方面达到平衡的结果, 是矛盾各方的对立统一体. 这种平衡状态的维持受矛盾各方力量此消彼长的影响, 一旦某一方面, 如肠道菌群的结构发生明显的变化, 则会对其他方面, 如营养和药物成分以及肠道细胞产生影响, 导致肠道微环境稳态被打破, 最终影响人体健康. 同样, 通过人为地干预发生变化的某一方面, 如肠道菌群的结构, 或者营养和药物成分的组成, 使其恢复原来的状态, 这又有可能造成矛盾的其他方面的逆向变化, 导致肠道微环境恢复原来的状态. 中药的化学

成分进入人消化道后, 与肠道微环境相互作用, 引起肠道微环境的变化. 正是由于中药引起的肠道微环境的变化, 使其能够调节人体生理状态, 产生治疗疾病的作用. 近年来, 在中药化学成分与肠道微环境的相互作用方面进行了大量的研究, 随着多学科理论和技术的发展特别是本草基因组学学科概念^[1]的提出, 中药化学成分与肠道微环境的相互作用研究也逐渐深入到基因水平. 这些研究结果为说明中药为什么有效的问题开辟了新途径, 也许是打开中药作用机制“黑箱”的金钥匙.

1 肠道微环境概述

肠道微环境包括肠道菌群、肠道细胞和黏膜化学

引用格式: 赓迪, 方明月, 李德利, 等. 中药与肠道微环境相互作用研究进展. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 379–389

Geng D, Fang M Y, Li D L, et al. Research progress in terms of interaction between Chinese medicine components and intestinal microenvironment (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 379–389, doi: 10.1360/N052017-00213

屏障, 是人体和外界进行物质、能量和信息交换的第一道屏障, 也是饮食-药物-病原微生物等外界因素和生理-病理状态下的人体交互作用的界面。肠道菌群是人肠道内的正常微生物, 人体内含约有100万亿个肠道菌, 是人体自身细胞总数的10倍, 它所编码的基因是人类基因组的100倍^[2], 被称为宏基因组或“人体第二基因组”^[3]。肠道菌大约有1000~1150种, 大部分集中于厚壁菌门和拟杆菌门, 少数分布在变形菌门、放线菌门、疣微菌门和梭杆菌门^[4]。肠道菌群对人体生理的主要功能有: (i) 通过自身酶类促进肠道吸收非消化性营养物质^[5]; (ii) 促进免疫系统发育^[6]; (iii) 抵御病原菌侵袭^[7]; (iv) 促进肠道血管生成^[8]; (v) 保护肠道上皮免受损伤^[9]。肠道细胞起源于隐窝处的肠道干细胞, 这些干细胞分化形成功能不同的肠道细胞。成熟的肠道细胞主要有4种类型: 吸收相关细胞、分泌细胞、肠内分泌细胞和免疫相关细胞。吸收相关细胞约占肠上皮细胞的95%, 负责吸收营养物质或药物。分泌细胞(杯状细胞)负责分泌黏蛋白形成黏液层, 使肠道上皮层与肠道菌群分离并抵御病原微生物^[10]。肠内分泌细胞分泌脑肠肽, 包括胰高血糖素样肽-1、酪酪肽、胆囊收缩素、葡萄糖依赖性胰岛素释放肽、5-羟色胺和胃饥饿素等。脑肠肽作用于脑肠轴, 调节吸收和代谢、摄食行为、肠道蠕动、排空和渗透性等生理功能^[11,12]。免疫相关细胞(潘氏细胞)分布在隐窝底部, 产生抗菌肽并调节肠道菌群, 同时也产生生长因子维持干细胞稳态^[13]。黏膜化学屏障含有胃酸、黏液、胆汁、糖蛋白以及消化酶等活性物质, 具有保护肠道细胞不受酸、碱侵蚀的作用, 同时能够阻止致病菌定植^[14-16]。

健康的人体肠道微环境保持稳态, 内部各因素维持良性循环; 病理状态下稳态被打破, 进而引发代谢性疾病、免疫性疾病、神经系统疾病甚至癌症等多种疾病^[17]。肠道微环境稳态是微环境的外部因素(饮食、药物、外来微生物)和内部因素(肠道菌群-黏膜和肠道细胞)相互作用的结果, 而这些相互作用是由人体自身基因和肠道菌群的基因所决定的。

1.1 人体与肠道菌群的相互作用

人体通过肠道细胞与肠道菌群相互作用, 肠道细胞可直接影响或通过免疫系统调节肠道菌群的结构, 肠道菌群也可以通过代谢影响宿主正常生理状态和疾

病状态。

(1) 宿主对肠道菌群的影响。宿主对肠道菌群的影响具有物种特异性, 并且宿主遗传变异也可以改变肠道菌群的结构。通过对比研究发现, 不同物种中定植的肠道菌群的组成不同, 例如, 两种水螅(*Hydra vulgaris* 和 *H. oligactis*)的菌群结构存在较大差异, *H. vulgaris* 菌群结构较为丰富, 而 *H. oligactis* 则相对较少^[18]。然而, 不同物种中的肠道菌群可以相互影响, 例如, 斑马鱼(*Danio rerio*)和小鼠(*Mus musculus*)的肠道菌群可相互定植, 改变各自的菌群结构^[19]。宿主对肠道菌群的影响与宿主的遗传物质有关, 相同基因型的宿主的肠道菌丰度更相似。Goodrich等人^[20]比较了英国416对双胞胎超过1000份粪便样本的肠道菌组成, 发现同卵双胞胎中克里斯滕森菌科(Christensenellaceae)肠道菌的丰度相似。目前甚至认为, 人的遗传物质是肠道菌群结构的决定因素, 通过对1126对英国双胞胎的全基因组关联分析(genome-wide association, GWAS)发现, 肠道菌与宿主饮食偏好、代谢以及嗅觉相关基因相互关联, 如乳糖酶基因(lactase gene, LCT)与人肠道中的双歧杆菌存在关联性^[21]。人类个体基因组的单核苷酸多态性不但导致表型差异, 而且可造成个体肠道菌群结构的差异, 目前已确定58个单核苷酸多态性位点的差异与33类菌群丰度有关^[22]。深入的基因转录产物研究还发现, 人肠道中存在来源于IEC和Hoxp⁺细胞的miRNA, 通过与肠道菌群相互作用而影响其生长^[23]。

宿主免疫在肠道菌群的调节中发挥介导作用, 人免疫相关基因通过表达抗菌肽影响肠道菌群。例如, 潘氏细胞通过分泌抗菌肽和溶菌酶影响肠道菌群结构, 敲除肠道表皮细胞I型干扰素受体(IFNAR1)的基因可促进肠道潘氏细胞的增殖, 而改变菌群结构又可减弱肠道细胞的过量增殖^[24]。由此可见, 肠道细胞增殖也是肠道菌群和宿主相互作用的结果。

(2) 肠道菌群对宿主的影响。肠道菌群既可以直接影响宿主基因组的结构, 也可以通过干预宿主的基因表达而间接影响宿主基因组的功能。肠道菌分泌的毒素可诱发基因突变损伤宿主基因组, 或通过细胞毒性作用和干预细胞信号转导引发癌症。例如, 带有聚酮合成酶基因(*pks*)的大肠杆菌, 可表达基因毒素colibactin蛋白, 引发真核细胞DNA双链损伤, 使小鼠肠道上皮细胞组蛋白H2AX位点磷酸化^[25]。又如, 在大肠杆菌和空肠弯曲杆菌中发现的CDT (cytolethal distending

toxin)借助细胞膜锚定和内吞作用进入人肠道细胞,通过逆膜运输至细胞核造成DNA损伤^[26].某些肠道菌可干预肠道细胞基因的表达,进而影响细胞功能.例如,*Salmonella typhimurium*可激活Wnt信号通路,短时间内培养的小肠上皮细胞IEC-18与*S. typhimurium*共培养,可提高*Wnt2*, *Wnt2b*, *Wnt3a*, *Wnt7b*和*Wnt10b*基因表达水平1~6倍^[27-30].肠道菌群通过对肠道干细胞或者成熟肠道细胞的影响来维持肠道微环境稳态,例如,肠道菌群可激活MyD88依赖的级联反应,增加黏膜分泌,快速募集单核细胞至表皮隐窝干细胞周围,修复肠道损伤^[31].

此外,肠道菌群还可以通过调节宿主的生理状态和营养吸收而间接影响宿主的基因状况^[32].它们中有些可降解非消化性碳水化合物产生乙酸、丙酸和丁酸等短链脂肪酸.短链脂肪酸在肠道内为肠道细胞提供能量,同时促进细胞的生长,维持肠道稳态.研究发现,人肠道菌群中有9个属为中国健康年轻人群所共有,包括厚壁菌门的*Phascolarctobacterium*, *Roseburia*, *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Clostridium*, *Subdoligranulum*, *Ruminococcus*和*Coproccoccus*属以及拟杆菌门的*Bacteroides*属.这9个属的肠道菌都具有产生短链脂肪酸的能力,是对维持人体正常生理状态有益的共生菌^[33].对无菌(germ-free)小鼠的研究也发现,成年无菌小鼠比相同年龄、相同性别的正常小鼠(出生后肠道菌群定植)体重较轻^[34].

1.2 饮食对肠道微环境的影响

饮食对肠道菌群有影响,不健康的高脂饮食可导致肥胖,其机制可能是高脂饮食导致肠道菌群结构改变所致.移植胖瘦不一致的双胞胎的肠道菌至无菌小鼠后,发现移植肥胖个体的小鼠获得更多体重和脂肪^[35].刘雪姬等人^[36]对控制饮食的小鼠肠道微生物菌群结构信息进行了分析,发现高脂饮食的小鼠肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌及肠球菌的数量显著减少,这可能引发慢性炎症,导致肥胖的发生.为从饮食角度改善肠道菌群组成,Roberfroid等人^[37]提出益生元的概念,益生元是一类人体从食物中摄取但自身不可消化的碳水化合物,可被少数肠道菌(*bifidobacteria*和*lactobacilli*)利用,能够促进肠道菌的增殖和/或提高其活性,对宿主健康起到有益的作用.饮食还可以间接影响肠道菌群,例如,饮食中的脂肪和蛋白质能促进胆汁酸

的分泌,胆汁酸对肠道菌群中不同菌种有抑制作用,从而影响菌群结构^[38,39].

饮食对肠道菌群的影响需要一个时间过程,长期饮食习惯对肠道菌群的影响是决定性的.然而,肠道菌群结构对不同饮食的响应时间不同,纤维性饮食和脂类饮食在短时间内就可以引起肠道菌群的改变.Sonnenburg和Bäckhed^[40]将植物性饮食和肉食性饮食交替改变,发现肠道菌群1~2天即可响应,产生功能和组成的变化.

2 中药与肠道微环境相互作用研究

与饮食一样,中药的化学成分也与肠道微环境发生相互作用.这主要体现在中药化学成分对肠道菌群的结构和代谢,以及肠道细胞功能的影响;肠道菌群对中药化学成分的结构修饰,对肠道细胞功能的影响;肠道细胞对中药化学成分的吸收和代谢,对肠道菌群代谢的影响等^[41].也就是中药化学成分、肠道菌群和肠道细胞三者存在动态的相互作用关系(图1).

2.1 中药对肠道微环境的作用

中药化学成分可改变肠道菌群的结构并影响肠道菌代谢,也可以直接作用于肠道细胞,影响肠道细胞的数量和功能.

(1) 中药对肠道菌群的影响. 中药对肠道菌群有双向调节效应,一方面可促进有益菌的增殖,另一方面可抑制有害菌的水平,即“扶正祛邪作用”.补益类中药可促进益生菌增殖,这与其中所含多糖成分的类似于益生元的作用有关.补中益气汤中含有苷类、糖类物质及多种微量元素,能增加乳酸杆菌、双歧杆菌、枯草芽孢杆菌的数量^[42].茯苓能显著提高双歧杆菌的水平,党参对肠道乳杆菌水平有提升作用^[43],含有党参、茯苓、白术等中药的复方也可增加乳杆菌、双歧杆菌的数量,减少肠球菌的数量^[44].清热解毒类中药多具有抑菌活性,通过改善肠道菌群组成而利于肠道微环境及宿主整体的健康.张旭等人^[45]发现,小檗碱可预防肥胖和胰岛素抵抗,其机制可能是通过改变肠道菌群结构来减少机体外源性抗原并提高短链脂肪酸水平,从而缓解炎症.体外厌氧培养肠道菌群后给予金银花水提取物,低浓度下可以促进双歧杆菌、乳酸杆菌的生长,而高浓度下则抑制这两种菌的生长^[46].

图1 中药与肠道微环境相互作用模式图(网络版彩图)

中药不仅改善肠道菌群结构,而且影响肠道菌自身物质和能量代谢。在急性毒性剂量下,乌头碱导致肠道菌内源性代谢谱发生改变^[47]。四磨汤口服液则通过提高肠道微生物分泌的纤维素酶和木聚糖酶的活性,恢复肠道微生态失调^[48]。肠道菌自身代谢受中药的影响后,其代谢产物可以进一步作用于人体,对人体生理和病理状态产生影响,这也是中药作用机制的一个很重要的环节,但是目前相关研究较少。

(2) 中药对肠道上皮细胞的影响。中药既可以通过调节肠道菌群代谢产物作用于肠道细胞,又可以直接作用于肠道细胞,影响多种肠道细胞的数量及功能。四君子汤提高胃大部分切除术后大鼠(*Rattus norvegicus*)肠上皮细胞增殖及代谢水平,减少细胞凋亡率^[49]。在临床经验方肃肺润肠汤治疗药物依赖性便秘大鼠的研究中,发现大肠杯状细胞数量比模型组显著增加^[50]。大承气汤对烫伤大鼠肠上皮细胞有保护作用,可减少内毒素和肿瘤坏死因子的释放、减少肠组织的细胞凋亡^[51]。益气开秘方有一定的肠动力恢复作用,其机制为通过增加一氧化氮合成酶的表达促进NO释放,对Cajal细胞起保护作用^[52]。

某些中药化学成分可促进其他成分的吸收。当归与芍药配伍时,当归提取物可促进肠道对芍药苷的吸收^[53]。同样,川芎配伍白芷时,可促进白芷有效成分欧前胡素与异欧前胡素的吸收,但是促进吸收的机制尚不明确^[54]。目前认为中药配伍促进化学成分的吸收是通过调控肠道细胞的细胞色素P450酶(cytochrome P450, CYP450)和P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)基因的表达和功能。例如,芳香开窍类中药有促进肠道吸

收的功能,有研究表明3种冰片对大鼠肠道P450酶和P-gp可产生不同的影响,左旋龙脑和右旋龙脑不同程度地提高肠道P450酶和P-gp的含量,而合成龙脑则显著降低肠道中两者的含量^[55]。甘草中的黄酮类成分可上调Caco-2细胞P-gp蛋白的表达^[56]。

2.2 肠道微环境对中药的作用

肠道菌群通过自身酶系统对中药化学成分进行结构修饰,肠道细胞同样通过转运体蛋白和代谢酶影响中药的代谢和吸收。

(1) 肠道菌群对中药的影响。肠道菌群自身代谢酶系丰富,对中药成分的结构修饰反应类型多样,以水解、氧化和还原反应为主,同时存在异构化、氧氮转化、聚合以及脱酰基化等特征性反应^[57]。经过肠道菌群的生物转化后,中药化学成分结构发生改变,药理活性及毒性也随之变化。例如,虽然番泻叶有泻下作用,但是其主要成分番泻苷并无泻下活性,只有被肠道菌群转化为其代谢产物大黄酸后才表现出药理活性^[58-61]。在大鼠中进行的人参皂苷代谢研究发现,肠道菌群中厚壁菌门、拟杆菌门和变形菌门数量明显较少的高代谢率大鼠将人参皂苷代谢成其苷元的效率明显高于上述3个门菌种数量明显较少的低代谢率大鼠^[62]。这不但说明肠内菌转化可以增强疗效,而且也暗示肠道菌群结构差异对中药代谢有重要影响。同样,肠内菌转化也可减弱中药的疗效。华蟾毒精和华蟾毒它灵为中药蟾酥的主要活性成分,经过肠道菌群转化,原形成分被去乙酰化,药理活性明显降低^[63]。另外,肠道菌群的转化作用也可降低或增加中药的毒性。例如,曾

经普遍认为关木通和马兜铃的肾毒性成分是马兜铃酸, 其实, 经过系统研究后发现导致肾毒性的成分为马兜铃酸的肠内菌转化产物马兜铃内酰胺^[64]. 肠道菌群也介导中药不同成分之间的相互作用, 当芍药和甘草 1:1 配伍时, 甘草抑制芍药中芍药苷的转化; 而当芍药和甘草 4:1 配伍时, 芍药则显著抑制甘草中甘草苷的转化, 其机制可能是两种成分的共代谢途径——去糖基化均需要肠道菌群产生的 β -葡萄糖苷酶, 是该酶对芍药苷和甘草苷竞争性催化的结果^[65]. 肠道菌群可对中药的治疗作用产生直接或间接的影响, 因此, 有学者提出需要研究宏基因组对药物治疗的影响^[66].

(2) 肠道细胞对中药的影响. 肠道细胞是药物吸收的重要场所, 中药与肠道上皮细胞接触后通过主动或被动转运进入细胞, 执行主动吸收功能的是转运蛋白. 某些中药化学成分的生物利用度与两种不同功能的转运蛋白有关, 即吸收转运体和外排转运体, 这些化学成分吸收的最终结果由其与两种转运蛋白的亲合力以及两种转运蛋白的表达量共同决定. 利用 Caco-2 细胞模型对金莲花中的黄酮类化合物的肠吸收试验表明, 具有 7-OH 和 2"-OH 的黄酮类化合物诸如荜茇素和牡荆素是 P-gp 的底物, 当加入 P-gp 抑制剂维拉帕米后, 可以促进这些化合物的吸收^[67]. 张海燕和平其能^[68]发现, P-gp 对灯盏花素的肠道细胞吸收没有影响, 而多药耐药相关蛋白 MRP2 可将吸收的灯盏花素外排至回肠腔, 降低灯盏花素的生物利用度.

肠道细胞对中药影响的另一个重要方面是代谢, 尽管早在 1970 年就有肠道代谢的报道, 但是普遍认为药物肝代谢更为重要. 随着研究的不断深入, 发现肠道细胞对药物的代谢率甚至有时高于肝代谢^[69]. 肠道代谢酶中, 最主要的是执行氧化、还原和水解功能的 I 相代谢酶 P450 酶系统, 除此以外, 还有尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UDP-glucuronosyltransferase, UGT)、磺基转移酶、N-乙酰基转移酶和谷胱甘肽转移酶等 II 相代谢酶. 例如, 利用槲皮素可被小肠上皮细胞中的代谢酶甲基化^[70], 白藜芦醇苷在胃肠道内转化为白藜芦醇后, 在肠道细胞中发生葡萄糖醛酸化^[71].

3 中药与肠道微环境相互作用研究方法

中药与肠道微环境的相互作用研究是传统医学、现代生命科学和信息数据处理技术的结合. 其主要流

程中涉及化学方法、生物技术和生物信息学手段(图 2). 通过合理的试验设计并建立科学的数学模型, 对相互作用的结果进行分析和预测将是深入研究的保证.

3.1 体内外模型

中药与肠道微环境相互作用研究的主要内容是中药-肠道菌群-肠道细胞三者的联动关系, 建立相关联的体内外模型尤为重要. 受限于肠道菌群的培养条件, 大多数肠道菌不能在体外培养, 而且实验室培养条件不同, 其肠道菌群结构差异很大. 为了使体外培养的肠道菌群具有多样性和稳定性, 需要可控的培养条件和适合于更多菌种生长的培养基. Bollmann 等人^[72]使用扩散小室模拟定植环境, 培养不能在实验室条件下培养的环境菌. Delaney 等人^[73]应用高通量的厌氧培养技术建立 *Methylobacterium extorquens* 的培养体系. 肠道芯片微装置可体外模拟肠道微环境, 用于研究中药与肠道微环境的相互作用^[74]. 动物模型可模拟人体, 用于血清药物化学和血清药理学研究. 模型动物一般选用大鼠, 因为其个体小、饲养方便、繁殖快、质量控制严格^[75]. 无菌动物是比较理想的模型动物, 目前应用较为广泛的是无菌小鼠, 用于肠道菌群功能及药物对肠道菌群影响的研究^[76,77]. 相比而言, 体外模型操作相对简单, 条件易于控制, 影响因素较少, 可大规模地复制且重复性好, 适合于代谢途径和作用机制研究; 而整体动物模型更接近人体内的真实情况, 是整体状态下中药与肠道微环境作用的体现, 更符合中医药的整体观. 根据研究目的和特点的不同, 选用不同的研究模型, 或者采用体内外模型相结合的方式, 取长补短, 相互印证, 有助于研究结果的准确性.

3.2 代谢组学技术

代谢组学 (metabonomics) 重点关注生物整体、器官或组织的内源性代谢物质的代谢途径及其所受内在或外在因素的影响及随时间变化的规律^[78]. 目前, 代谢组学研究平台包括核磁共振谱 (nuclear magnetic resonance, NMR) 平台和质谱 (mass spectrometry, MS) 平台. 孙良平^[79]利用 GC-MS 方法检测 2,4,6-三硝基苯磺酸诱导损伤的大鼠黏膜组织, 发现了 10 种内源性差异代谢物, 这为研究安肠汤对溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态的影响提供了重要依据. 多平台整合的代谢组学分析可以克服单一分析技术对不同代谢物产生的歧视效

图 2 中药与肠道微环境相互作用的研究方法(网络版彩图)

应。例如,沈淑洁等人^[80]采用¹H-NMR和LC-MS技术分析相结合的方法研究了金铃子散对足肿胀大鼠体内代谢物的影响,发现了18个炎症相关的差异代谢物。针对肠道微环境代谢产物的研究,采用非靶向代谢组学更为合适,通过分析多组样本的差异物质,找到肠道微环境多因素联动对代谢产物的影响。

3.3 肠道菌群宏基因组学技术

宏基因组学(metagenomics)研究特定微生物群落中所有微生物基因组总和及其功能,人肠道菌群宏基因组学已经成为人体系统生物研究的热点,也为中医药研究开辟了新领域^[81]。利用宏基因组学研究肠道菌群能够提供大量的基因信息,舒鹏^[82]利用宏基因组测序技术对小鼠肠道样品进行的研究发现,高脂饮食减少拟杆菌门菌株,同时增加变形菌门菌株含量,说明利用宏基因组测序技术可分析菌群构成,揭示疾病治疗与肠道菌群的潜在联系。随着新一代测序技术的兴起,特别是随着边合成边测序的454, Illumina等二代测序技术及能够直接测序和避免序列读长限制的三

代测序-单分子测序技术的出现,使肠道菌群宏基因组的高通量、大规模深度测序成为可能,再结合多变量统计方法,可以更直接地获得肠道微生物的组成和功能信息^[83]。454测序技术于2005~2016年被使用,由于其测序成本高和同聚物错误率高等缺陷^[84,85]而被市场淘汰。第二个出现的测序平台是2006年Solexa公司(即现在的Illumina公司)推出的基因组分析仪,采用可逆性终结反应的原理进行桥式扩增,有效避免了对同聚片段检测不灵敏的缺陷。现有的技术平台有GA/MiSeq/HiSeq,具有通量高、成本低的优点^[86-88]。有研究组利用Illumina GA技术对不同健康状况的欧洲人的肠道菌群进行了测序,得到了多于330万个基因,通过分析发现几乎所有基因(99.1%)都来源于细菌,其中包含众多未知细菌^[89]。其他的二代测序技术包括以寡核苷酸连接反应测序的5500xl WSOLiD^[90]和基于半导体技术和质子检测原理的Ion PGM^[91]。鉴于二代测序存在依赖于模板扩增以及序列读长限制等缺点,近几年研发出了三代测序——单分子测序技术,现仅有PacBio公司的RS (real-time sequencing)系列测序仪得到商业化应用^[92]。

3.4 基因组、表观遗传组及转录组学技术

肠道微环境中的肠道细胞蕴涵着个体基因组的全部信息, 基因组存在单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)、个体表型差异、对药物或疾病的易感性等都可能与SNP有关, SNP检测包括区分SNP特异位点和数据的检测分析方法^[93], 前者有基于杂交的方法、基于酶或PCR的方法、以构象为基础的方法以及直接测序法; 后者则包括凝胶分析技术、荧光检测技术、DNA芯片和质谱检测技术. 基因组是遗传进化的结果, 但是, 个体基因组的表达还受到环境因素的影响, 同一个体因饮食习惯和肠道微环境的差异其表观遗传修饰存在差异.

表观遗传修饰主要包括DNA甲基化和组蛋白修饰. DNA甲基化检测方法分为依赖于限制性内切酶的检测技术、依赖亚硫酸盐转换的检测技术和结合免疫方法. 组蛋白修饰研究主要集中在组蛋白甲基化和乙酰化上, 目前主要采用染色质免疫共沉淀结合芯片的方法(chromatin immunoprecipitation-chip, ChIP-chip)和免疫共沉淀后测序技术(ChIP-seq)^[94].

转录组学研究能够从整体水平上研究基因功能以及基因结构, 揭示特定生物学过程以及疾病发生过程中的分子机理. 目前研究转录组的方法包括基于杂交技术的cDNA芯片和寡聚核苷酸芯片、基于sanger测序法的SAGE (serial analysis of gene expression), Long SAGE和MPSS (massively parallel signature sequencing)、基于二代测序技术的转录组测序(RNA-Seq)等^[95]. 例如, Gosalbes等人^[96]利用454测序技术对来自10个健康志愿者的肠道微生物的cDNAs进行了测序, 然后通过宏基因组分析揭示了肠道微生物在健康机体中的功能模式, 为研究健康机体肠道微生物的功能提供了依据.

3.5 蛋白质组学技术

蛋白质作为人类生命活动的直接执行者, 其在肠道中扮演的角色至关重要. 蛋白质组学研究被认为是连接基因组和临床应用的桥梁^[97]. 蛋白质组学研究技术分为蛋白质分离纯化和结构鉴定两部分, 这两部分又分别采用不同的技术. 常用的蛋白质分离技术包括双向凝胶电泳技术、色谱分离技术(利用分子量大小、疏水性质、带电情况以及免疫亲和等差异)、细

胞分级分离技术等. 分离纯化的难点在于样品富集量和蛋白质的化学性质, 不同蛋白质在细胞中含量差别很大, 并且蛋白质之间的物理化学性质差别也很大^[98]. 邓辉^[99]采用高分辨双向凝胶电泳从肠道亚健康便秘人群结肠黏膜组织中分离鉴定出了17个蛋白, 其中10个蛋白表达上调, 7个蛋白表达显著下调. 蛋白质的鉴定目前主要采用质谱技术, 首选是基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix assisted laser desorption/ionization-time of flight, MALDI-TOF)技术, 它采用脉冲式的离子化技术, 从固相标本中产生离子, 并在飞行管中测定其分子量. 其次是电喷雾质谱(electrospray ionization-mass spectrometry, ESI-MS), 它采用连续离子化的方法, 从液相中产生离子, 联合四级质谱或在飞行时间检测器中检测其分子量.

3.6 生物信息学技术

中药与肠道微环境相互作用研究是多学科理论交叉与多种技术的综合运用, 在研究过程中可得到大量的数据, 并且数据格式多样. 例如, 运用气相色谱-质谱联用技术、高压液相色谱-质谱联用技术得到中药的化学成分组信息, 以此作为肠道微环境的输入信息; 然后利用不同进化水平的动物模型, 给予不同浓度的化学成分组干预, 并在不同时间点取样, 得到中药与肠道微环境相互作用的动态信息. 这些动态信息包括中药代谢组学、宿主宏基因组学、宿主基因组学等动态信息(转录组学、蛋白质组学), 作为中药与肠道微环境相互作用的输出信息. 此外, 由于不同体质的个体肠道微环境存在差异, 依据中医对体质的分型构建动物模型, 得到中药干预不同肠道微环境的输出信息.

数据处理采用多变量统计学方法, 如偏最小二乘法-判别分析(partial least squares discrimination analysis, PLS-DA)、主成分分析(principal component analysis, PCA)等统计学方法, 找到多因素之间动态的关联关系^[100]. 为了在时间轴上发现中药化学组学、宏基因组学和宿主基因组学的动态变化规律, 采用图形化、可视化方式可能有助于直观地呈现实验结果.

4 中药与肠道微环境相互作用研究的意义及展望

肠道微环境是人体系统中的一个次级开放系统, 肠道菌群和肠道细胞间存在相互作用的关系, 具有“整

体、层次、整合、动态”的特点^[10], 同时又分别影响人体其他系统, 通过层次之间、网络之间、系统之间的整合和联系建立大小网络, 而不同网络之间的信息整合和传递使基因或蛋白质产生出最终的生物学功能。肠道微环境还是一个功能性的概念, 为中药作用机制的研究提供了新思路和新靶标。中药处方“因人而异”, 这正好与肠道微环境的个体差异相契合。但是这种个体差异也增大了中药与肠道微环境相互作用研究的难度, 需要能够整合复杂系统的有效研究手段才能科学地阐释其作用规律。

近年来飞速发展的一些新学科和新技术, 如系统

生物学、网络药理学理论以及组学和生物信息学技术等为解决上述问题提供了强有力的支持。随着这些新理论和新技术的不断成熟和应用, 中药与肠道微环境相互作用的研究将不断深入, 将会从简单的菌群结构测定向系统探讨肠内菌的代谢变化, 从定性描述向定量建模, 从局部静态揭示向整体动态分析, 从机理阐明向整体调控等方向发展。总之, 在大数据应用日益广泛的今天, 中药化学成分、肠道微环境和人体被作为一个有机的整体进行研究, 这既符合中医的整体化观念, 又借鉴了现代自然科学的发展成果, 对中医药现代化的进程必将起到推动作用。

参考文献

- 1 陈士林, 宋经元. 本草基因组学. 中国中药杂志, 2016, 41: 3881–3889
- 2 Ley R E, Peterson D A, Gordon J I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 2006, 124: 837–848
- 3 肖水明, 白瑞, 张小燕. 中药体内代谢基因组研究. 中国中药杂志, 2016, 41: 4103–4111
- 4 Eckburg P B, Bik E M, Bernstein C N, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 2005, 308: 1635–1638
- 5 Hooper L V, Midtvedt T, Gordon J I. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr*, 2002, 22: 283–307
- 6 Hill D A, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28: 623–667
- 7 Vollaard E J, Clasener H A. Colonization resistance. *Antimicrobial Agents Chemother*, 1994, 38: 409–414
- 8 Stappenbeck T S, Hooper L V, Gordon J I. Nonlinear partial differential equations and applications: developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 15451–15455
- 9 Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, et al. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, 2004, 118: 229–241
- 10 刘玥宏, 丁悦, 徐敬东. 肠道杯状细胞及其功能研究进展. 世界华人消化杂志, 2017, 25: 1279–1286
- 11 Mace O J, Tehan B, Marshall F. Pharmacology and physiology of gastrointestinal enteroendocrine cells. *Pharmacol Res Perspect*, 2015, 3: e00155
- 12 Efeyan A, Comb W C, Sabatini D M. Nutrient-sensing mechanisms and pathways. *Nature*, 2015, 517: 302–310
- 13 龙振昼, 聂青和. 潘氏细胞及其抗微生物肽与肠道黏膜免疫. 世界华人消化杂志, 2017, (13): 209–219
- 14 于泳, 郑鹏远. 肠道细菌、肠黏膜屏障与肠功能障碍. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22: 121–122
- 15 胡红莲, 高民. 肠道屏障功能及其评价指标的研究进展. 中国畜牧杂志, 2012, 48: 78–82
- 16 朱强, 刘华光. 肠道微生态系统与常见消化系统疾病——肠道微生态系统与肠道黏膜屏障. 山东医药, 2011, 51: 100
- 17 Guarner F, Malagelada J R. Gut flora in health and disease. *Lancet*, 2003, 361: 512–519
- 18 Fraune S, Bosch T C G. Long-term maintenance of species-specific bacterial microbiota in the basal metazoan Hydra. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 13146–13151
- 19 Rawls J F, Mahowald M A, Ley R E, et al. Reciprocal gut microbiota transplants from zebrafish and mice to germ-free recipients reveal host habitat selection. *Cell*, 2006, 127: 423–433
- 20 Goodrich J K, Waters J L, Poole A C, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*, 2014, 159: 789–799
- 21 Goodrich J K, Davenport E R, Beaumont M, et al. Genetic determinants of the gut microbiome in UK twins. *Cell Host Microbe*, 2016, 19: 731–743
- 22 Turpin W, Espin-Garcia O, Xu W, et al. Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort. *Nat Genet*,

- 2016, 48: 1413–1417
- 23 Liu S, da Cunha A P, Rezende R M, et al. The host shapes the gut microbiota via fecal microRNA. *Cell Host Microbe*, 2016, 19: 32–43
 - 24 Tschurtschenthaler M, Wang J, Fricke C, et al. Type I interferon signalling in the intestinal epithelium affects Paneth cells, microbial ecology and epithelial regeneration. *Gut*, 2014, 63: 1921–1931
 - 25 Arthur J C, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science*, 2012, 338: 120–123
 - 26 Guerra L, Nemecek K N, Massey S, et al. A novel mode of translocation for cytolethal distending toxin. *BBA-Mol Cell Res*, 2009, 1793: 489–495
 - 27 Sun J, Hobert M E, Rao A S, et al. Bacterial activation of beta-catenin signaling in human epithelia. *Am J Physiol-Gastr L*, 2004, 287: G220–G227
 - 28 Sun J, Hobert M E, Duan Y, et al. Crosstalk between NF-kappaB and beta-catenin pathways in bacterial-colonized intestinal epithelial cells. *Am J Physiol-Gastr L*, 2005, 289: G129–G137
 - 29 Duan Y, Liao A P, Kuppireddi S, et al. β -Catenin activity negatively regulates bacteria-induced inflammation. *Lab Invest*, 2007, 87: 613–624
 - 30 Ye Z, Petrof E O, Boone D, et al. Salmonella effector AvrA regulation of colonic epithelial cell inflammation by deubiquitination. *Am J Pathol*, 2007, 171: 882–892
 - 31 Skoczek D A, Walczysko P, Horn N, et al. Luminal microbes promote monocyte-stem cell interactions across a healthy colonic epithelium. *J Immunol*, 2014, 193: 439–451
 - 32 Bäckhed F, Ley R E, Sonnenburg J L, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 2005, 307: 1915–1920
 - 33 Zhang J, Guo Z, Xue Z, et al. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities. *ISME J*, 2015, 9: 1979–1990
 - 34 Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 15718–15723
 - 35 Ridaura V K, Faith J J, Rey F E, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, 2013, 341: 1241214
 - 36 刘雪姬, 陈庆森, 闫亚丽. 高脂饮食对小鼠肠道菌群的影响. *食品科学*, 2011, 32: 306–311
 - 37 Roberfroid M, Gibson G R, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*, 2010, 104: S1–S63
 - 38 Begley M, Gahan C G M, Hill C. The interaction between bacteria and bile. *FEMS Microbiol Rev*, 2005, 29: 625–651
 - 39 Kurdi P, Kawanishi K, Mizutani K, et al. Mechanism of growth inhibition by free bile acids in lactobacilli and bifidobacteria. *J Bacteriol*, 2006, 188: 1979–1986
 - 40 Sonnenburg J L, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*, 2016, 535: 56–64
 - 41 Xu J, Chen H B, Li S L. Understanding the molecular mechanisms of the interplay between herbal medicines and gut microbiota. *Med Res Rev*, 2017, 37: 1–46
 - 42 冯兴忠, 张娅南, 姜欣, 等. 加味补中益气汤促进肠道益生菌生长的实验研究. *中国微生态学杂志*, 2008, 20: 159–160
 - 43 宋克玉, 江振友, 严群超, 等. 党参及茯苓对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究. *中国临床药理学杂志*, 2011, 27: 142–145
 - 44 陈琛, 江振友, 宋克玉, 等. 中草药对小鼠肠道菌群影响的实验研究. *中国微生态学杂志*, 2011, 23: 15–17
 - 45 Zhang X, Zhao Y, Zhang M, et al. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats. *PLoS ONE*, 2012, 7: e42529
 - 46 冉域辰, 黎海芪, 刘明芳. 金银花水提取物对双歧杆菌与乳酸杆菌体外生长的影响. *时珍国医国药*, 2008, 19: 1131–1133
 - 47 王旭彬, 曹瑞丽, 刘巧, 等. 乌头碱对大鼠粪样代谢谱影响的代谢组学研究. *中国医药导报*, 2013, 10: 18–21
 - 48 李丹丹, 肖新云, 赵先平, 等. 四磨汤口服液对脾虚便秘小鼠肠道微生物及酶活性的影响. *中国微生态学杂志*, 2015, 27: 135–138
 - 49 冯煜, 黄建平, 胡俊波, 等. 肠内营养合早期中药干预对胃大部切除大鼠肠道黏膜细胞更新状态的影响. *上海中医药杂志*, 2008, 42: 68–70
 - 50 高健群, 巫全胜, 钱宁, 等. 肃肺润肠汤对药物依赖性便秘大鼠大肠杯状细胞、5-HT变化的实验研究. *时珍国医国药*, 2010, 21: 1814–1815
 - 51 王银山, 苏雅莉, 吴云虎, 等. 大承气汤对烫伤大鼠肠黏膜上皮细胞超微结构变化的影响. *中华中医药学刊*, 2009, 27: 1768–1770
 - 52 董艳, 何春梅, 陆金根. 益气开秘方调控肠道Cajal细胞NO-cGMP-PKG通路的实验研究. *上海中医药大学学报*, 2013, 27: 82–86
 - 53 易军, 吴秋平. 当归提取物等不同吸收促进剂对芍药苷大鼠十二指肠的吸收促进作用. *时珍国医国药*, 2014, 25: 2136–2138
 - 54 张凤玲, 黄燕芬, 易军. 川芎提取物等口服吸收促进剂对白芷在大鼠肠道吸收的作用. *广东药学院学报*, 2015, 31: 300–304
 - 55 雷玲, 白筱璐, 胡竟一, 等. 三种冰片对大鼠肠道细胞色素P450和糖蛋白P-gp的影响. *中药药理与临床*, 2016, 32: 83–87

- 56 彭燕, 譚晓斌, 贾晓斌. 甘草黄酮类成分对Caco-2细胞P-糖蛋白功能和表达的影响. *中草药*, 2013, 44: 2703–2709
- 57 Wang R F, Yuan M, Yang X B, et al. Intestinal bacterial transformation—a nonnegligible part of Chinese medicine research. *J Asian Nat Products Res*, 2013, 15: 532–549
- 58 Hattori M, Namba T, Akao T, et al. Metabolism of sennosides by human intestinal bacteria. *Planta Med*, 1980, 36: 172–179
- 59 Hattori M, Kim G, Motoike S, et al. Metabolism of sennosides by intestinal flora. *Chem Pharm Bull*, 1982, 30: 1338–1346
- 60 Sasaki K, Yamauchi K, Kuwano S. Metabolic activation of sennoside A in mice. *Planta Med*, 1979, 37: 370–378
- 61 Yamauchi K, Shinano K, Nakajima K, et al. Metabolic activation of sennoside C in mice: synergistic action of anthrones. *J Pharmacy Pharmacol*, 1992, 44: 973–976
- 62 Dong W W, Xuan F L, Zhong F L, et al. Comparative analysis of the rats' gut microbiota composition in animals with different ginsenosides metabolizing activity. *J Agric Food Chem*, 2017, 65: 327–337
- 63 Yang X, Xing Z, Cui J, et al. Studies on the metabolism of cinobufagin and cinobufotalin by human intestinal bacteria. *J Beijing Med Univ*, 2001, 33: 199–204
- 64 杨秀伟, 郝美荣, 服部征雄. 中药成分代谢分析. 北京: 中国医药科技出版社, 2003. 42–45, 689–690
- 65 Xu C H, Wang P, Wang Y, et al. Pharmacokinetic comparisons of two different combinations of Shaoyao-Gancao Decoction in rats: competing mechanisms between paeoniflorin and glycyrrhetic acid. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149: 443–452
- 66 Haiser H J, Turnbaugh P J. Is it time for a metagenomic basis of therapeutics? *Science*, 2012, 336: 1253–1255
- 67 Liu L, Guo L, Zhao C, et al. Characterization of the intestinal absorption of seven flavonoids from the flowers of *Trollius chinensis* using the Caco-2 cell monolayer model. *PLoS ONE*, 2015, 10: e0119263
- 68 张海燕, 平其能. 药物转运蛋白对灯盏花素小肠吸收的影响. *中国药科大学学报*, 2007, 38: 60–64
- 69 van de Kerkhof E G, Ungell A L B, Sjöberg A K, et al. Innovative methods to study human intestinal drug metabolism *in vitro*: precision-cut slices compared with ussing chamber preparations. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34: 1893–1902
- 70 李素云, 李峥, 李敬来, 等. 槲皮素及其糖苷衍生物在Caco-2单层细胞上的吸收特征. *营养学报*, 2012, 34: 358–361
- 71 Henry C, Vitrac X, Decendit A, et al. Cellular uptake and efflux of *trans*-piceid and its aglycone *trans*-resveratrol on the apical membrane of human intestinal Caco-2 cells. *J Agric Food Chem*, 2005, 53: 798–803
- 72 Bollmann A, Lewis K, Epstein S S. Incubation of environmental samples in a diffusion chamber increases the diversity of recovered isolates. *Appl Environ Microbiol*, 2007, 73: 6386–6390
- 73 Delaney N F, Kaczmarek M E, Ward L M, et al. Development of an optimized medium, strain and high-throughput culturing methods for *Methylobacterium extorquens*. *PLoS ONE*, 2013, 8: e62957
- 74 Kim H J, Li H, Collins J J, et al. Contributions of microbiome and mechanical deformation to intestinal bacterial overgrowth and inflammation in a human gut-on-a-chip. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: E7–E15
- 75 王喜军. 中药及中药复方的血清药物化学研究. *世界科学技术: 中药现代化*, 2002, 4: 1–4
- 76 Faith J J, McNulty N P, Rey F E, et al. Predicting a human gut microbiota's response to diet in gnotobiotic mice. *Science*, 2011, 333: 101–104
- 77 Grover M, Kashyap P C. Germ-free mice as a model to study effect of gut microbiota on host physiology. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26: 745–748
- 78 贾伟. 医学代谢组学. 上海: 上海科学技术出版社, 2011. 1–3
- 79 孙平良. 基于代谢组学的溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态变化及安肠汤干预机制研究. 广西: 广西医科大学, 2017
- 80 沈淑洁, 水素芳, 肖炳坤, 等. 基于¹H-NMR及LC-MS技术研究金铃子散对炎症大鼠模型调节机制的影响. *中国中药杂志*, 2017, 42: 363–369
- 81 张旭, 赵宇峰, 胡义扬, 等. 基于功能元基因组学的人体系统生物学新方法: 中医药现代化的契机. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2011, 13: 202–212
- 82 舒鹏. 宏基因组测序技术在肠道菌群研究和临床样本检测中的应用. 合肥: 安徽医科大学, 2016
- 83 Wang W L, Xu S Y, Ren Z G, et al. Application of metagenomics in the human gut microbiome. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 803–814
- 84 Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, 464: 59–65
- 85 Gilles A, Meglécz E, Pech N, et al. Accuracy and quality assessment of 454 GS-FLX Titanium pyrosequencing. *BMC Genomics*, 2011, 12: 245
- 86 Luo C, Tsementzi D, Kyrpides N, et al. Direct comparisons of Illumina vs. Roche 454 sequencing technologies on the same microbial community DNA sample. *PLoS ONE*, 2012, 7: e30087

- 87 Jiang Z, Li P, Van Nostrand J D, et al. Microbial communities and arsenic biogeochemistry at the outflow of an alkaline sulfide-rich hot spring. *Sci Rep*, 2016, 6: 25262
- 88 Liu L, Li Y H, Li S L, et al. Comparison of next-generation sequencing systems. *Biomed Res Int*, 2012, 2012: e251364
- 89 王兴春, 杨致荣, 王敏, 等. 高通量测序技术及其应用. *中国生物工程杂志*, 2012, 32: 109–114
- 90 Loman N J, Constantinidou C, Chan J Z M, et al. High-throughput bacterial genome sequencing: an embarrassment of choice, a world of opportunity. *Nat Rev Micro*, 2012, 10: 599–606
- 91 Spanu P D, Abbott J C, Amselem J, et al. Genome expansion and gene loss in powdery mildew fungi reveal tradeoffs in extreme parasitism. *Science*, 2010, 330: 1543–1546
- 92 乌日拉嘎, 徐海燕, 冯淑贞, 等. 测序技术的研究进展及三代测序的应用. *中国乳品工业*, 2016, 44: 33–37
- 93 高秀丽, 景奉香, 杨剑波, 等. 单核苷酸多态性检测分析技术. *遗传*, 2005, 27: 110–122
- 94 郑小国, 陈亮, 楼巧君, 等. 表观遗传学研究方法进展. *生物技术通报*, 2011, 27: 63–71
- 95 侯志伟, 王赞, 高宏, 等. dRNA-seq原理及其在原核生物转录组学研究中的应用. *遗传*, 2013, 35: 983–991
- 96 Gosalbes M J, Durbán A, Pignatelli M, et al. Metatranscriptomic approach to analyze the functional human gut microbiota. *PLoS ONE*, 2011, 6: e17447
- 97 申定珠, 蔡震峰, 李家邦, 等. 蛋白质组学及其在消化系统疾病中的应用. *医学综述*, 2006, 12: 52–55
- 98 夏其昌, 曾嵘. 蛋白质化学与蛋白质组学. 北京: 科学出版社, 2004. 233–240
- 99 邓辉. 肠道亚健康人群结肠黏膜蛋白质组学研究. 长沙: 中南大学, 2011
- 100 王文佳, 张秋菊, 曲思杨, 等. 动态代谢组学数据分析方法介绍. *中国卫生统计*, 2016, 33: 1075–1078
- 101 陈海彬, 程海波, 卢伟, 等. 系统生物学是中西医结合的桥梁. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33: 119–124

Research progress in terms of interaction between Chinese medicine components and intestinal microenvironment

GENG Di¹, FANG MingYue², LI DeLi², ZHENG ShiQi², QIAO ShanShan², WANG RuFeng² & DU LiJun³

1 School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

2 School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

3 School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Interactions between the components of traditional Chinese medicine (TCM) and the intestinal microenvironment are a key to TCM effectiveness. Studies investigating the complex relationship among TCM components, intestinal microenvironment, and enterocytes are vital for elucidating the effective substances of TCM and the mechanisms underlying their activities. With the development of theories and techniques across multiple disciplines, particularly the emergence of herb genomics, investigation into the interactions between TCM components and intestinal microenvironment has evolved from the biotransformation of components and regulation of flora structure and immunity into a study at the gene level, which involves structural and functional genomics, proteomics, transcriptomics, metabolomics, epigenomics, and metagenomics. This review summarizes the research progress in terms of the scope of TCM and proposes areas for future studies.

Chinese medicine, intestinal microenvironment, interaction

doi: [10.1360/N052017-00213](https://doi.org/10.1360/N052017-00213)