

发酵中药改善肠道屏障和肠道菌群的研究进展

彭杨月, 常满, 牛盼迪, 夏汝婷, 陈文娟, 范辉* (广东药科大学, 广州 510006)

摘要: 发酵中药是通过体外微生物发酵工艺形成的具有新成分和功能的中药, 发酵赋予中药独特的药理药效特征, 具有广阔的应用前景。复杂性慢性疾病与肠道屏障和肠道菌群密切相关, 肠道微生物广泛参与中药的代谢过程和药理作用, 探究发酵中药如何调节肠道微环境成为新的趋势。本文从发酵中药改善肠道屏障功能包括机械屏障、免疫屏障、化学屏障和生物屏障及调节肠道菌群的机制 2 个方面进行综述, 并比较发酵中药与传统中药的作用差异, 为进一步深入探究发酵中药和肠道之间的关系提供参考, 以期更好地揭示发酵中药治疗疾病的核心内涵, 促进中医药现代化。

关键词: 发酵中药; 肠道屏障; 肠道菌群; 机制; 代谢

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2023)11-1563-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222983

引用本文: 彭杨月, 常满, 牛盼迪, 等. 发酵中药改善肠道屏障和肠道菌群的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(11): 1563-1570.

Research Progress of Fermented Traditional Chinese Medicine in Improving Intestinal Barrier and Intestinal Flora

PENG Yangyue, CHANG Man, NIU Pandi, XIA Ruting, CHEN Wenjuan, FAN Hui* (*Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China*)

ABSTRACT: Fermented traditional Chinese medicine is a kind of traditional Chinese medicine with new components and functions formed by *in vitro* microbial fermentation process, which endows traditional Chinese medicine with unique pharmacological and pharmacodynamic characteristics and has broad application prospects. Complex chronic diseases are closely related to intestinal barrier and intestinal flora, and intestinal microorganisms are widely involved in the metabolic processes and pharmacological effects of traditional Chinese medicine, and it has become a new trend to investigate how fermented traditional Chinese medicine regulate the intestinal microenvironment. This paper reviewed the mechanism of fermented traditional Chinese medicine in improving intestinal barrier function including mechanical barrier, immune barrier, chemical barrier and biological barrier and regulating intestinal flora, and compared the differences between fermented traditional Chinese medicine and traditional Chinese medicine to provide reference for further in-depth investigation of the relationship between fermented traditional Chinese medicine and intestinal tract, in order to better reveal the core connotation of fermented traditional Chinese medicine in treating diseases and promote the modernization of Chinese medicine.

KEYWORDS: fermented traditional Chinese medicine; intestinal barrier; intestinal flora; mechanism; metabolize

发酵中药是传统中药通过微生物作用进行发酵后获得的一种炮制制品。研究表明, 传统中药经发酵后或能增加其活性成分含量, 提高药物疗效; 获得新的活性成分, 扩展治疗领域; 改变或分解有毒成分, 降低其不良反应; 增加有效成分提取率, 降低药材使用量等^[1]。近年来, 有研究表明发酵中药还可作用于肠道, 并对肠道菌群具有显著的调节作用。发酵中药在现代中医药治疗疾病的领域中具有广阔的发展空间和应用前景。

肠道微环境是由肠道菌群及其所生活的环境共同构成的生态系统, 肠道屏障的稳定和肠道菌群的平衡是肠道稳态的基础。肠道屏障具有分离肠腔与机体内环境、抵御致病性因子侵入等功能^[2], 肠道菌群在肠腔内构成肠道屏障之一的关键生物屏

障。正常生理条件下, 肠道微环境处于平衡状态, 这是肠道屏障完整, 其内部的肠道菌群、细胞代谢、营养物质处于动态平衡的结果。一旦机体营养失衡或功能失调, 则会损害肠道屏障, 引起肠道菌群失调、细胞代谢紊乱等, 从而破坏肠道稳态导致疾病。因此保护肠道屏障, 靶向肠道菌群已成为新的治疗目标。

大量研究发现, 糖脂代谢性疾病、神经精神疾病等发病机制与肠道微环境密切相关, 肠道菌群可以通过菌体成分、代谢产物等参与机体代谢、免疫和内分泌等系统的调节从而干预疾病的发生发展。发酵中药已被证实对这些疾病具有治疗作用并伴随着肠道微环境的显著改善, 因此发酵中药调节肠道微环境可能是其发挥作用的重要机制

基金项目: 2022 年中央引导地方科技发展资金项目; 广东省科技创新战略专项(2018A0303130065); 广州市基础与应用基础研究项目(202201010747)

作者简介: 彭杨月, 女, 硕士 E-mail: shiyangyueyueya@163.com

*通信作者: 范辉, 男, 副教授, 硕导 E-mail: fanhuigy@139.com

之一。目前未见有探讨发酵中药与肠道微环境之间相关作用的系统性报道。本文对发酵中药改善肠道屏障功能、调控肠道菌群及其代谢物的机制进行综述,为进一步研究发酵中药与肠道微环境之间的关系提供基础,以期更好地发挥发酵中药的潜力,应用到更多的疾病当中。

1 发酵中药调节肠屏障功能的作用机制

肠道屏障是具有多种防御机制和功能的关键边界^[3],它可以阻止一些有害物质通过肠黏膜,选择性吸收肠道中的营养物质。肠道屏障主要由机械屏障、免疫屏障、化学屏障和生物屏障 4 个部分组成,它们是保障肠道稳态的基础和前提。发酵中药可以通过多种方式修复肠道屏障,改善屏障功能,见表 1^[4-11]。

1.1 发酵中药改善机械屏障作用机制

机械屏障是阻止有害物质侵入肠黏膜,扰乱肠道稳态的第一道防线,它是具有选择性渗透性的动态屏障,能够阻止病原体等有害物质进入机体,选择性吸收营养物质、水分和离子,并分泌废物。机械屏障由肠黏膜层、上皮细胞和细胞间连接复合物组成,连接复合物包括闭合蛋白(ccludin)、咬合蛋白(occludin)、带状闭合蛋白(zonula occludens, ZO)等,这些蛋白构成了机械屏障的主要决定因素。

发酵中药可通过调节肠道黏膜上皮细胞、细胞间连接维持肠黏膜完整性和通透性、增加肠黏膜血流量、促进肠道蠕动等改善机械屏障,维护肠道屏障功能。研究发现发酵四君子汤能明显增强抱曲松钠导致的水通道蛋白(aquaporin,

AQP)中 AQP1、ZO-1 和 occludin mRNA 表达水平,增强 AQP4 mRNA 表达水平,从而恢复肠上皮结构和功能,修复膜渗透性和肠道屏障通透性,调节水的进出能力治疗小鼠菌群失调性腹泻^[4];发酵人参能抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)导致的 claudin-1 水平下降,修复受损的肠道屏障,进一步减少 LPS 渗漏到血液中,减轻由 LPS 引发的炎症^[5];发酵桔梗可通过改善结肠炎小鼠的肠壁、减少炎性细胞浸润和黏膜脱落,从而维持肠道结构,还可通过增加肠道紧密连接蛋白 1(tight junction protein 1, TJPI)和 occludin 在结肠组织中的相对表达来改善肠道通透性,增强肠道屏障以防止 LPS 渗漏进一步加重结肠炎^[6]。

1.2 发酵中药改善免疫屏障作用机制

免疫屏障是肠道屏障和机体免疫防御功能的重要组成部分,可以通过机体的体液免疫和细胞免疫等抵抗病原性抗原攻击的损害,以促进肠道屏障完整性和保护性免疫^[12]。免疫屏障主要由淋巴组织和免疫细胞及分泌物如免疫球蛋白 A 等组成,它们协同调节免疫功能。

发酵中药可通过调节肠道相关淋巴组织、肠道内的免疫细胞及其分泌物、激活机体内具有免疫功能的器官的免疫活力等改善免疫屏障。研究发现发酵灵芝在体内改善脾脏指数,恢复血清细胞因子水平,提高体液免疫,增强了小鼠的免疫力,在体外促进了肠道淋巴组织派氏结的 CD4+T 细胞的扩增,推测模型小鼠中免疫刺激活性的提高可能与发酵灵芝增强派尔斑的 T 细胞反应有关^[7]。发酵黄芪多糖可显著恢复环磷酸胺导致的免疫器官损

表 1 发酵中药调节肠道屏障功能作用机制

Tab. 1 Mechanism of fermented Chinese medicine regulating intestinal barrier function

发酵中药/复方	发酵菌种	模型	作用机制	参考文献
发酵四君子汤	植物乳杆菌(<i>Lactobacillus plantarum</i>)	腹泻 ICR 小鼠	↑ AQP1、AQP4、ZO-1、occludin 基因表达水平,改善肠道菌群结构和多样性	[4]
发酵人参	植物乳杆菌(<i>Lactobacillus plantarum</i>)	炎症 C57BL/6N 小鼠	↑ claudin-1 基因表达水平	[5]
发酵桔梗	鼠李糖乳杆菌 (<i>Lactobacillus rhamnosus</i>)	结肠炎 C57BL/6J 小鼠	↑ occludin 和 TJPI 基因表达水平, ↓ 结肠 M1 巨噬细胞比例, ↑ 结肠组织促炎细胞因子 mRNA 表达水平	[6]
发酵灵芝	短双歧杆菌(<i>Bifidobacterium breve</i>)、嗜酸乳杆菌(<i>Lactobacillus acidophilus</i>)	免疫抑制小鼠	↑ 派氏结中 CD4+T 细胞比例, ↑ Occludin、Claudin-1、Claudin-4 基因表达水平,改善肠道菌群结构和多样性	[7]
发酵黄芪多糖	非解乳糖链球菌 (<i>Streptococcus alactolyticus</i>)	免疫抑制 Balb/C 小鼠	↑ 肠道黏膜分泌型免疫球蛋白 A 分泌量, ↑ ZO-1、Occludin 基因表达水平	[8]
发酵大豆	小孢根霉菌 (<i>Rhizopus microsporus var. microsporus</i>)	体外	改变大肠杆菌的黏附力	[9]
发酵半夏曲	-	脾虚积滞小鼠	↑ 胃泌素、神经递质胆碱酯酶	[10]
发酵红曲	红曲霉菌(<i>Monascus purpureus</i> Went)	脾虚食积证小鼠	↑ 血管活性肠肽改善肠道菌群结构和多样性	[11]

注: ↑ 升高; ↓ 降低。

Note: ↑ Increase; ↓ decrease.

伤,改善肠道组织形态,并显著性提高分泌型免疫球蛋白 A 的分泌量,可有效防止致病菌穿透黏膜,改善受损的肠道黏膜免疫屏障^[8]。此外,肠巨噬细胞是参与肠道免疫屏障的重要炎性免疫细胞,研究发现结肠炎会引起小鼠肠道屏障损伤并导致肠道内毒素与巨噬细胞等免疫细胞相互作用,进一步激活机体炎症,发酵桔梗可基于巨噬细胞极化的调节进行免疫调节,其通过降低大鼠结肠 M1 巨噬细胞比例、促炎细胞因子 mRNA 表达水平等改善机体炎症和免疫失调^[6]。

1.3 发酵中药改善化学屏障作用机制

化学屏障是重要的抗菌屏障,能够保护肠黏膜免受外界条件的侵蚀,改变致病菌攻击位置,并影响肠道菌群的定植能力。化学屏障主要由肠黏膜上皮细胞分泌的黏液、消化液以及正常存在的菌群和其分泌的抑菌物质构成^[13],这些物质能保护肠上皮免受物理损害,清除胃肠道中的细菌,改善肠道环境。

发酵中药可通过影响肠黏膜上皮细胞组成、数量和分泌能力,调节胃肠道分泌的多种化学物质等改善化学屏障。研究发现发酵玉屏风多糖强烈地促进了 β -防御素、三叶因子 1 和表皮生长因子的 mRNA 水平,这些肠细胞分泌的多肽被证实能够加速上皮细胞的增殖和分化、促进上皮再生、维持黏膜完整性和改善肠道完整性,并且明显抑制了肠道内致病菌数量,对化学屏障具有显著的改善作用^[14];传统发酵半夏曲可通过增加胃泌素、胆碱酯酶分泌等增强胃肠道的运动,提高正常小鼠的肠推进率和胃排空率,改善脾虚积滞小鼠的胃肠道稳态^[10];发酵红曲通过调控胃动素、血管活性肠肽等胃肠激素水平加速肠道的蠕动,促进胃肠道对内容物的运输,改善小鼠胃肠功能失调导致的脾虚食积^[11]。

1.4 发酵中药改善生物屏障作用机制

生物屏障是隔离有害菌,维持肠腔内菌群平衡的天然菌膜屏障,具有调节肠道 pH 值、定植拮抗等作用,能够抑制致病菌的侵入和增殖、增强免疫功能。生物屏障是以双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌为主的深层肠道微生物附着在肠黏膜上形成的菌膜层,维持这些菌群间适宜的数量与比例、保持菌群平衡对于维护肠道屏障至关重要^[15]。

发酵中药可通过调节肠道菌群平衡、增加优势菌群的相对丰度或改变细菌的定植黏附能力

改善生物屏障,维持肠道平衡。研究发现发酵玉屏风多糖有效增加了肠道乳酸杆菌和双歧杆菌的数量,并降低肠杆菌科细菌、链球菌属等机会致病菌数量,可能是由于发酵产物提高了益生菌的数量,发挥定植拮抗、竞争营养物质等作用从而增强生物屏障功能,因此有效抑制有害菌的增殖并提高肠道免疫力^[14]。豆豉即发酵大豆通过与肠道菌群相互作用,从而改变细菌的定植能力,促使产肠毒素的大肠杆菌丧失对肠细胞的黏附能力,令其抑制大肠杆与仔猪肠道刷状缘细胞和 Caco-2 上皮细胞的黏附,从而加强肠道的微生物屏障功能^[9]。

2 发酵中药调节肠道菌群的作用机制

肠道菌群由生活在宿主肠道内的全部细菌共同组成。肠道菌群是形成并保护肠道屏障,维持肠道稳态和机体健康的关键因素,其生理功能已成为宿主生理功能中不可缺少的组成部分,肠道菌群在新陈代谢、调节炎症、调节免疫等方面都发挥着重要作用。肠道菌群失衡会导致肥胖、糖尿病、心血管类疾病、肝病、神经和免疫等多种疾病^[16]。肠道菌群依靠机体摄入的营养物质生存和活动,产生由短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)、胆汁酸、氨基酸、酚类等组成的对机体具有不同影响的生物活性物质。这些肠道菌群衍生的代谢物是微生物与机体交流的主要桥梁,这对于调节机体生理病理至关重要,也是基于肠道菌群改善疾病进展和预后的关键因素^[17]。研究表明,发酵中药可通过调节肠道微生物及其代谢物,改善肠道菌群紊乱,保护肠道屏障,见表 2^[18-35]。

2.1 调节肠道菌群组成,维持肠道稳定

肠道菌群的组成是肠道微生态稳定的基础。正常菌群具有物理屏障功能,保护机体免受病原体侵害,防止致病菌的易位,提供营养物质等。研究表明,一些机体有益菌能进一步帮助食物的消化和代谢,促进营养物质的吸收利用,在提升免疫力、改善肠道健康等方面发挥积极的作用^[36];一些机体有害菌会产生促炎因子、致癌产物等破坏机体^[37]。发酵中药可以通过改变肠道微环境从而改变细菌的生存和生长,双向调节肠道菌群的组成维持肠道微生物与机体的平衡,改善肠道稳态。

2.1.1 增加有益菌丰度 肠道益生菌对于维持机体健康具有重要的作用。常见的肠道益生菌主要包括乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)、双歧杆菌属

表 2 发酵中药调节肠道菌群作用机制

Tab. 2 Mechanism of fermented traditional Chinese medicine on regulating intestinal flora

发酵中药/复方	发酵菌种	模型	作用机制	参考文献
发酵葛根	植物乳杆菌(<i>Lactobacillus plantarum</i>)、芽孢杆菌(<i>Bacillus sp</i>)	酒精性肝损伤 SD 大鼠	↑厚壁菌、乳酸杆菌丰度, ↓拟杆菌、阿克曼菌丰度	[18]
甘草葛根发酵液	茯苓(<i>Poria</i>)、植物乳杆菌(<i>Lactobacillus plantarum</i>)	慢性肝损伤 SD 大鼠	↑双歧杆菌、乳杆菌丰度, ↓大肠杆菌、肠球菌、类杆菌、梭菌丰度	[19]
葛根、金银花、山楂混合发酵液	鼠李糖乳杆菌(<i>Lactobacillus rhamnosus</i>)	酒精性肝病 C57BL/6J 小鼠	↑乳酸杆菌丰度	[20]
发酵四君子汤、发酵参苓白术散	植物乳杆菌(<i>Lactobacillus plantarum</i>)	菌群失调性腹泻 ICR 小鼠	↑乳酸杆菌、双歧杆菌丰度, ↓大肠杆菌丰度	[4]
发酵人参	红曲霉(<i>Monascus ruber</i>)	肥胖 SD 大鼠	↑ <i>Prevotella 9</i> 丰度, ↓ <i>Muri</i> 菌属丰度	[21]
发酵人参	发酵乳杆菌(<i>Lactobacillus fermentum</i>)	酒精性肝损伤 C57BL/6 小鼠	↑异杆菌属和瘤胃球菌属、嗜双歧杆菌属丰度, ↓大肠杆菌、肠球菌丰度	[22]
发酵人参	发酵乳杆菌(<i>Lactobacillus fermentum</i>)	抗菌药物相关性腹泻 SD 大鼠	↑乳杆菌、双歧杆菌丰度	[23]
发酵人参	红曲霉(<i>Monascus ruber</i>)	体外	↑牛磺胆酸钠和胆酸钠的结合能力	[24]
大果山楂发酵液	鼠李糖乳杆菌(<i>Lactobacillus rhamnosus</i>)	肥胖 C57BL/6 小鼠	↑拟杆菌门丰度, ↓厚壁菌门丰度	[25]
发酵灵芝	嗜酸乳杆菌(<i>Lactobacillus acidophilus</i>)、短双歧杆菌(<i>Bifidobacterium breve</i>)	免疫抑制 BALB/C 小鼠	↑乳酸杆菌丰度, ↓肠球菌丰度	[26]
发酵玉屏风多糖	少孢根霉(<i>Rhizopus oligosporus</i>)	免疫消化发育不全断奶雷克斯兔	↑乳酸杆菌、双歧杆菌数量, ↓肠杆菌科、肠球菌属、链球菌数量	[14]
发酵沙棘	植物乳杆菌(<i>Lactobacillus plantarum</i>)	酒精性肝病 ICR 小鼠	↑革兰氏阳性杆菌数量, ↓革兰氏阴性杆菌、嗜铬杆菌、变形杆菌数量	[27]
发酵苦瓜汁	植物乳杆菌(<i>Lactobacillus plantarum</i>)	2型糖尿病大鼠	↑拟杆菌属、普雷沃菌属、颤螺旋菌属等丰度, ↑乙酸、丁酸等 SCFAs 浓度	[28]
发酵苦瓜多糖	植物乳杆菌(<i>Lactobacillus plantarum</i>)	2型糖尿病大鼠	↑乙酸、丙酸、丁酸、总 SCFAs 浓度, 改善肠道菌群丰度	[29]
发酵黄精多糖	植物乳杆菌(<i>Lactobacillus plantarum</i>)	肥胖小鼠	↑乳酸杆菌、 <i>Barnesiella</i> , ↓拟杆菌属、梭菌属 XIVa	[30]
发酵铁皮石斛	植物乳杆菌(<i>Lactobacillus plantarum</i>)	肠道炎症斑马鱼	↑乳酸杆菌、粪杆菌和 <i>Rummeliibacillus</i> 丰度, ↑乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸水平, ↓消化链球菌科、分枝杆菌、梭状芽孢杆菌、柠檬酸杆菌、假单胞菌	[31]
发酵栀子汤	-	抑郁 SD 大鼠	↑糖类、氨基酸类代谢能力, ↓厚壁菌门与拟杆菌门比例, ↓放线菌门	[32]
发酵海带	短乳杆菌(<i>Lactobacillus brevis</i>)	高脂血症大鼠	↑乙酸、丙酸、异丁酸等 SCFA 水平, ↑阿克曼菌属、柯林斯氏菌属、放线菌属等丰度, ↓黄曲霉属、芽孢八叠球菌属、 <i>Lactocigenium</i> 丰度	[33]
发酵刺梨汁	活性酵母	高脂血症 SD 大鼠	↑拟杆菌、 <i>Prevotella</i> 丰度, ↓厚壁菌、肠球菌、葡萄球菌属丰度, ↓厚壁菌门与拟杆菌门比例, 调节谷氨酰胺、谷氨酸、丙氨酸等氨基酸代谢物, 调节十二烷酸、肉豆蔻酸、癸酸等脂肪酸代谢物, 调节猪去氧胆酸、石胆酸、脱氧胆酸等胆汁酸代谢物	[34]
发酵乌梅、五倍子和蒲公英	嗜酸乳杆菌(<i>Lactobacillus acidophilus</i>)	大肠杆菌性腹泻 BALB/C 小鼠	↑双歧杆菌、乳酸菌数量, ↓大肠杆菌数量	[35]

注: ↑升高; ↓降低。

Note: ↑ Increase; ↓ decrease.

(*Bifidobacterium*)、酵母菌属(*Saccharomycetes*)、芽孢杆菌属(*Bacillus*)等^[36]。研究显示,许多发酵中药对于肠道内益生菌生长具有明显的促进作用,是其调控肠道菌群发挥治疗效应的重要方式之一。

研究发现红曲霉发酵的人参可以恢复高脂饮食引起的大鼠肠道菌群物种丰度和多样性的下降,推测其可能通过提高普雷沃氏菌属、降低 *Muri* 菌相对丰度,从而增强人参皂苷的水解,调节胆

固醇以改善脂质代谢紊乱^[21]。此外,在酒精性肝损伤小鼠模型中,使用发酵乳杆菌发酵的人参促进了乳酸杆菌和双歧杆菌等益生菌的增加,并显著提高了与肠道通透性、SCFA 等相关的阿克曼菌的丰度,该研究还发现发酵人参对其他 SCFA 产生菌株异杆菌属、瘤胃球菌属和链球菌属也具有积极影响,并降低了与炎症性疾病相关的细菌数量,从而改善肠道紊乱,缓解炎症^[22]。大果山楂发酵

液可显著提升高脂小鼠肠道菌群的丰度和多样性, 门水平上显著提高拟杆菌门的相对丰度, 降低厚壁菌门的相对丰度, 从而降低 F/B 的比例, 改善高脂小鼠肠道菌群失调; 属、种水平上调节菌群(如 *Sutterella*、*Flexispira*、*Prevotella* 等)的相对丰度使高脂小鼠的肠道菌群正常化, 推测大果山楂发酵液是通过调节肠道菌群平衡以改善血脂异常^[25]。

2.1.2 抑制致病菌丰度 肠道内一些潜在致病菌在一定条件下会促进疾病的发生发展过程, 如大肠杆菌(*Escherichia coli*)、沙门氏菌(*salmonella*)、脱磷弧菌属(*Desulfovibrio*)等都被证明在高相对丰度的条件下, 会促进胃肠道炎症等疾病的发生发展^[38]。发酵中药进行干预后, 肠道内这些潜在致病菌的相对丰度也会发生不同的改变。

发酵四君子汤和发酵参苓白术散被发现均可诱导低肠道 pH 从而抑制大肠杆菌的增殖, 降低致病菌数量, 改善肠道环境^[4]。肠杆菌科, 肠球菌属和链球菌属是消化道菌群的正常部分, 但也可能是导致许多疾病的主要机会性病原体, 研究发现发酵灵芝对肠球菌具有抗菌活性^[26], 发酵玉屏风多糖减少了胃肠道中的肠杆菌科、肠球菌属和链球菌属的数量, 从而改善肠道稳态^[14]。发酵沙棘可显著降低酒精引起的革兰氏阴性杆菌、嗜铬杆菌和变形杆菌数量增加, 提高肠道中革兰氏阳性菌的含量, 从而改善肠道微生物区系的失衡, 保护酒精性肝病^[27]。

2.2 调节肠道代谢物, 参与机体代谢

基因层面的研究发现, 与机体相比肠道菌群基因编码更多的代谢酶, 因此具有更多的代谢通路和更强大的代谢功能。其代谢产物包括 SCFA、胆汁酸代谢物和氨基酸代谢物等^[39], 具有抗炎、抗凋亡、调节脂肪生成、调节 pH、为肠道微生物提供营养等作用。发酵中药干预不仅会改变肠道菌群的结构组成, 也会给肠道菌群的代谢产物造成明显的影响, 从而调节机体代谢。

2.2.1 调节 SCFA 代谢和相关菌群 SCFA 来自膳食纤维细菌如拟杆菌门、疣微菌门、厚壁菌门等发酵的主要最终产物, 包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等, 在炎症、新陈代谢、免疫稳态、神经通路等方面起重要的作用^[40-41]。发酵中药可以调节 SCFA 的代谢和相关的细菌。

研究发现发酵苦瓜汁治疗糖尿病大鼠中结肠

含有的丙酸、丁酸、乙酸和总 SCFAs 浓度显著增加, 可能是通过这些 SCFA 来调节胰岛素敏感性、葡萄糖稳态等调节机体糖脂代谢以改善血糖、血脂^[28]。此外有研究发现低剂量和中剂量发酵苦瓜多糖, 均能增加 2 型糖尿病大鼠结肠内容物中的总 SCFAs 浓度, 更有利地调节血糖、血脂和胰岛素等^[29]。在肠道炎症斑马鱼模型中, 通过 GC-MS 检测发现给药发酵铁皮石斛多酚后显著增加了肠道中乙酸、丙酸、异丁酸和丁酸的水平, 而后通过高通量测序发现给药发酵铁皮石斛多酚后提高了在肠道中产生丁酸盐的粪杆菌丰度, 并修复受损的黏膜和调节肠道屏障, 从而降低肠道炎症^[31]。

2.2.2 调节胆汁酸代谢和相关菌群 胆汁酸通过激活核受体来调节胆汁酸代谢、葡萄糖利用、脂质利用、药物代谢、炎症和免疫等。一些肠道微生物群如梭菌属、拟杆菌属、乳杆菌属、双歧杆菌属和肠球菌属等参与胆汁酸的代谢^[42]。发酵中药可以通过影响基因表达等调控肠道菌群结构从而调节肠道中胆汁酸的转化。

实验测定发酵人参对胆酸钠和牛磺胆酸钠的结合能力, 发现发酵产物提高了胆汁酸结合能力^[24]。还有研究通过 PICRUSt 分析 16S rRNA 基因序列预测的肠道微生物群代谢功能表明, 发酵海带干预了初级和次级胆汁酸生物合成, 并显著调节了参与脂质代谢和胆汁酸稳态的一些 mRNA 水平, 包括 BSEP、CYP7A1 等, 证明了微生物发酵的海带具有通过调节肠道菌群来调控机体代谢, 改善代谢紊乱的作用^[33]。此外代谢组学分析也发现胆汁酸的代谢受发酵刺梨汁的显著影响, 发酵刺梨汁主要通过影响相关细菌如乳酸杆菌、葡萄球菌等减轻了脂肪饮食引起的粪便胆汁酸(如脱氧胆酸和石胆酸)的增加, 从而抑制肝脏中的法尼醇 X 受体信号传导并维持胆汁酸肠肝循环的稳态以改善血脂异常^[34]。

2.2.3 调节其他代谢和相关菌群 研究发现发酵中药还可作用于氨基酸代谢、脂肪酸代谢和丙酮酸代谢等, 参与机体能量代谢。发酵栀子豉汤通过调节肠道菌群的结构、组成等, 显著提高了其对氨基酸类和糖类的代谢能力, 尤其是显著增加了参与机体匀质代谢的精氨酸代谢水平, 发挥其抗抑郁作用^[32]。发酵刺梨汁治疗后粪便代谢物中的氨基酸水平发生了显著变化, 谷氨酸、谷氨酰胺、亮氨酸、异亮氨酸和丙氨酸的含量增加, 这

些氨基酸与颤螺菌属、普氏菌属等肠道菌群呈显著正相关，这代表氨基酸可能会加速三羧酸循环，导致能量消耗增加。该研究还发现发酵刺梨汁减轻了高脂饮食引起的脂肪酸代谢物如十二烷酸、肉豆蔻酸和癸酸等的改变，从而调节高脂饮食诱导的高脂血症^[34]。

3 发酵中药与传统中药的肠道作用比较

比较发酵中药是否能发挥比传统中药更为显著或更具特色的改善肠道微生物群和屏障功能具有现实意义。

研究发现发酵中药较传统中药在调节肠道微生物群和屏障功能更为显著。在调节肠道菌群组成上，发酵中药表现出更好的抑菌效果和增加菌群多样性等，例如发酵黄芩对大肠杆菌、沙门杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌效果提高了4倍甚至8倍^[43]；发酵的中药复方较未发酵复方肠道菌群表现更显著受益，粪便微生物多样性运算分类单元数显著增加^[44]。在调节肠道代谢物方面，对比未发酵苦瓜汁，发酵苦瓜汁更显著地调节SCFA代谢和由SCFA调节的脂质代谢、降低结肠pH值等^[28]。在调节肠道屏障方面，发酵刺梨汁小鼠肠组织的完整性、Claudin-3和MUC2连接蛋白含量等均高于未发酵组，对屏障具有更显著的保护作用^[45]。这些证据证明发酵中药具有比传统中药更显著的调节肠道微环境从而改善疾病的作用。

研究发现发酵中药较传统中药在调节肠道微生物群和屏障功能更具特色。

灭菌的发酵人参较未发酵人参更为显著地抑制了肠球菌和肠杆菌等致病菌的增长，同时显著改善了酒精导致的肠道中乳杆菌和双歧杆菌等益生菌的减少，而未发酵人参对这些益生菌没有增益效果，说明其经发酵后生成的一系列代谢产物是发挥多途径调节肠道菌群作用的活性成分^[46]。发酵玉屏风多糖与未发酵玉屏风多糖相比，未发酵多糖只显著性调节空肠的化学屏障，发酵多糖能同时显著性调节空肠和回肠的机械屏障、免疫屏障和化学屏障，能多途径地改善肠道屏障^[14]。发酵枸杞汁较未发酵枸杞汁在调节肠道机械屏障方面，未发酵枸杞汁仅明显提高MUC1的mRNA水平，而发酵枸杞汁还同时显著提高MUC2、Claudin的mRNA水平；在调节肠道免疫屏障方面，发酵枸杞汁能更显著地调节肠道组织中相关细胞因子，并且发现一些未发酵枸杞汁无调节作用的细胞因子，如NLRP3、IL-10，发酵枸杞汁仍具有显著的保护作用，充分证明发酵枸杞汁具有更全面、多靶点改善肠道屏障的作用^[47]。这些研究表明发酵中药具有比传统中药更全面的途径、多靶点的特色作用。

综上所述，发酵中药可通过调节肠道四大屏障包括机械屏障、免疫屏障、化学屏障和生物屏障来保护肠道屏障功能和肠道稳态。发酵中药可通过调节肠道微生物多样性、增加有益菌、减少致病菌、调节肠道微生物代谢物，参与机体代谢等过程，改善肠道菌群紊乱，保护肠道屏障，见图1。

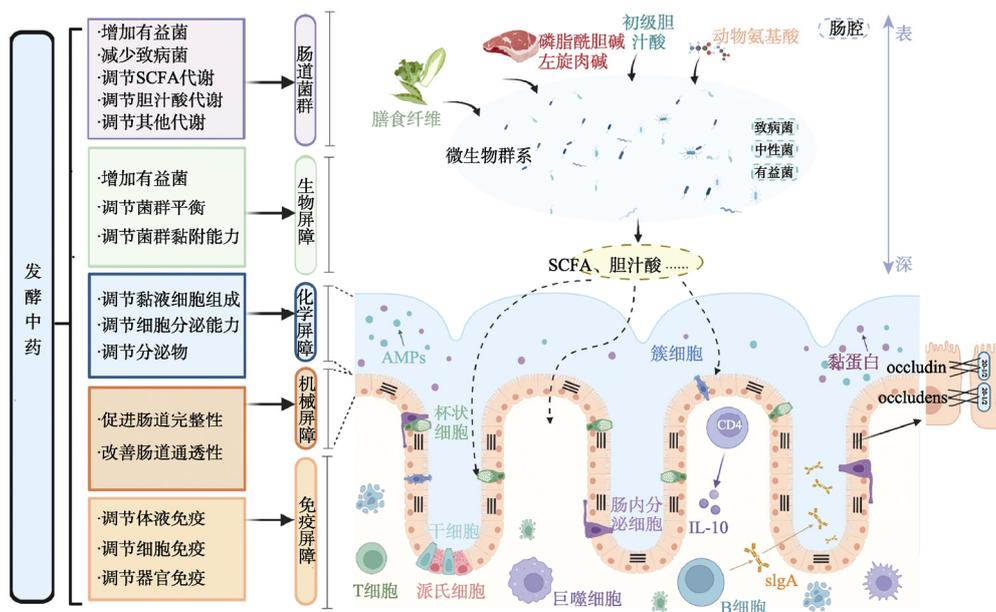


图1 发酵中药调节肠道屏障和肠道菌群的作用机制

Fig. 1 Mechanism of fermented Chinese medicine regulating intestinal barrier and intestinal flora

4 结论与展望

发酵中药已被证明在很多方面的疗效优于传统中药本身。在肠道微环境方面,发酵中药可以改善肠道四大屏障,调节菌群及代谢,维持肠道稳态。但不同成分或不同微生物其发酵产物对肠道均具有不同作用。因此在使用发酵中药之前,还需进行深入研究来探明发酵产物的活性物质及其作用靶点、代谢过程和相关机制,以便更好地应用发酵中药,促进中医药的现代化发展。

REFERENCES

- [1] DONG F, LI H R, WANG S P, et al. Progress and prospect of modern research on fermented Chinese materia medica[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志)*, 2021, 36(2): 628-633.
- [2] DI TOMMASO N, GASBARRINI A, PONZIANI F R. Intestinal barrier in human health and disease[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(23): 12836.
- [3] MASSIER L, BLÜHER M, KOVACS P, et al. Impaired intestinal barrier and tissue bacteria: Pathomechanisms for metabolic diseases[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021(12): 616506.
- [4] GUO X, YAN Z P, WANG J X, et al. Effect of traditional Chinese medicine (TCM) and its fermentation using *Lactobacillus plantarum* on ceftriaxone sodium-induced dysbacteriotic diarrhea in mice[J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 20.
- [5] FAN J J, LIU S T, AI Z Y, et al. Fermented ginseng attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses by activating the TLR4/MAPK signaling pathway and remediating gut barrier[J]. *Food Funct*, 2021, 12(2): 852-861.
- [6] WANG Z, LI C H, HE X, et al. *Platycodon grandiflorum* root fermentation broth reduces inflammation in a mouse IBD model through the AMPK/NF- κ B/NLRP3 pathway[J]. *Food Funct*, 2022, 13(7): 3946-3956.
- [7] LIANG Z J. Structural characterization of fermented *Astragalus membranaceus* polysaccharides and its improvement effect on intestinal mucosal immunity in mice[D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2019.
- [8] 梁子敬. 发酵黄芪多糖的结构表征及其对小鼠肠道黏膜免疫的改善作用[D]. 中国农业科学院, 2019.
- [9] ROUBOS-VAN DEN HIL P J, NOUT M J, BEUMER R R, et al. Fermented soya bean (Tempe) extracts reduce adhesion of enterotoxigenic *Escherichia coli* to intestinal epithelial cells[J]. *J Appl Microbiol*, 2009, 106(3): 1013-1021.
- [10] SUN J B, ZHANG H L, QIN Y, et al. Effects of rhizoma pinelliae fermentata on gastrointestinal motility[J]. *Asia Pac Tradit Med(亚太传统医药)*, 2018, 14(5): 13-16.
- [11] LUO J, SUN Q, MA Z B, et al. Gastrointestinal regulation of red yeast rice on mice with syndrome of food retention due to spleen deficiency before and after fermentation[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2019, 25(22): 108-114.
- [12] HENTSCHEL V, SEUFFERLEIN T, ARMACKI M. Intestinal organoids in coculture: Redefining the boundaries of gut mucosa *ex vivo* modeling[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 321(6): G693-G704.
- [13] PAONE P, CANI P D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: The expected slimy partners?[J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2232-2243.
- [14] SUN H, NI X Q, SONG X, et al. Fermented Yupingfeng polysaccharides enhance immunity by improving the foregut microflora and intestinal barrier in weaning rex rabbits[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2016, 100(18): 8105-8120.
- [15] MARTENS E C, NEUMANN M, DESAI M S. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the intestinal mucosal barrier[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(8): 457-470.
- [16] CHEN Y, ZHOU J, WANG L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021(11): 625913.
- [17] KRAUTKRAMER K A, FAN J, BÄCKHED F. Gut microbial metabolites as multi-Kingdom intermediates[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(2): 77-94.
- [18] ZHAO W J, PENG D, LI W J, et al. Probiotic-fermented *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi alleviates alcoholic liver injury by enhancing antioxidant defense and modulating gut microbiota[J]. *J Sci Food Agric*, 2022, 102(15): 6877-6888.
- [19] WANG J, LI F J, ZHANG H P, et al. Study on protective effects of *Glycyrrhiza* and *Pueraria* fermentation composition on rats with chronic liver injury[J]. *Sci Technol Food Ind(食品工业科技)*, 2022, 43(12): 369-376.
- [20] WANG T, WANG Z, YANG Z P, et al. Effect of the fermentation broth of the mixture of *Pueraria lobata*, *Lonicera japonica*, and *Crataegus pinnatifida* by *Lactobacillus rhamnosus* 217-1 on liver health and intestinal flora in mice with alcoholic liver disease induced by liquor[J]. *Front Microbiol*, 2021(12): 722171.
- [21] ZHAO C Y, QU Q S, YANG F, et al. *Monascus ruber* fermented *Panax ginseng* ameliorates lipid metabolism disorders and modulate gut microbiota in rats fed a high-fat diet[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021(278): 114300.
- [22] FAN J J, WANG Y S, YOU Y, et al. Fermented ginseng improved alcohol liver injury in association with changes in the gut microbiota of mice[J]. *Food Funct*, 2019, 10(9): 5566-5573.
- [23] QU Q S, YANG F, ZHAO C Y, et al. Effects of fermented ginseng on the gut microbiota and immunity of rats with antibiotic-associated diarrhea[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021(267): 113594.
- [24] ZHAO C Y, YANG F, LIN F, et al. Process optimization in ginseng fermentation by *Monascus ruber* and study on bile acid-binding ability of fermentation products *in vitro*[J]. *Prep Biochem Biotechnol*, 2021, 51(2): 120-126.
- [25] CHENG T D, HUANG Z T, YE Q Y, et al. Improvement of obesity index and intestinal flora diversity of high-fat diet mice by fermented hawthorn broth[J]. *China Brew(中国酿造)*, 2022, 41(2): 132-137.
- [26] LI Y Y, LIU H, QI H W, et al. Probiotic fermentation of *Ganoderma lucidum* fruiting body extracts promoted its immunostimulatory activity in mice with dexamethasone-induced immunosuppression[J]. *Biomedicine Pharmacother*,

- 2021(141): 111909.
- [27] RAN B B, GUO C E, LI W D, et al. Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) fermentation liquid protects against alcoholic liver disease linked to regulation of liver metabolome and the abundance of gut microbiota[J]. *J Sci Food Agric*, 2021, 101(7): 2846-2854.
- [28] GAO H, WEN J J, HU J L, et al. Fermented *Momordica charantia* L. juice modulates hyperglycemia, lipid profile, and gut microbiota in type 2 diabetic rats[J]. *Food Res Int*, 2019(121): 367-378.
- [29] GAO H, WEN J J, HU J L, et al. Polysaccharide from fermented *Momordica charantia* L. with *Lactobacillus plantarum* NCU116 ameliorates type 2 diabetes in rats[J]. *Carbohydr Polym*, 2018(201): 624-633.
- [30] ZHANG Z, BAO Z Y, SUN J J, et al. Effect of fermented *Polygonatum sibiricum* polysaccharides on intestinal flora in obese mice[J]. *J South China Univ Technol Nat Sci Ed(华南理工大学学报: 自然科学版)*, 2021, 49(3): 95-105, 113.
- [31] GONG X Y, JIANG S M, TIAN H Y, et al. Polyphenols in the fermentation liquid of *Dendrobium candidum* relieve intestinal inflammation in zebrafish through the intestinal microbiome-mediated immune response[J]. *Front Immunol*, 2020(11): 1542.
- [32] CHEN L Y, CHEN Y Z, MI Y G, et al. Comparative study on anti-depressant effect of Zhizichi Decoction and its solid fermentation product on CUMS rats[J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(19): 5044-5051.
- [33] ZHANG Q, FAN X Y, CAO Y J, et al. The beneficial effects of *Lactobacillus brevis* FZU0713-fermented *Laminaria japonica* on lipid metabolism and intestinal microbiota in hyperlipidemic rats fed with a high-fat diet[J]. *Food Funct*, 2021, 12(16): 7145-7160.
- [34] JI J C, ZHANG S, YUAN M Y, et al. Fermented *Rosa roxburghii* tratt juice alleviates high-fat diet-induced hyperlipidemia in rats by modulating gut microbiota and metabolites[J]. *Front Pharmacol*, 2022(13): 883629.
- [35] GU W, WANG L R, SUN M J, et al. Effect of *Lactobacillus acidophilus* fermented traditional Chinese medicine on diarrhea induced by enterotoxigenic *Escherichia coli* K88[J]. *China Animal Husbandry & Vet Med(中国畜牧兽医)*, 2018, 45(3): 798-806.
- [36] WANG X Z, ZHANG P, ZHANG X. Probiotics regulate gut microbiota: An effective method to improve immunity[J]. *Molecules*, 2021, 26(19): 6076.
- [37] YANG G, WEI J L, LIU P Y, et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases[J]. *Metabolism*, 2021(117): 154712.
- [38] KUMAR A, ELLERMANN M, SPERANDIO V. Taming the beast: Interplay between gut small molecules and enteric pathogens[J]. *Infect Immun*, 2019, 87(9): e00131-e00119.
- [39] WU J Y, WANG K, WANG X M, et al. The role of the gut microbiome and its metabolites in metabolic diseases[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(5): 360-373.
- [40] MA J Y, PIAO X S, MAHFUZ S, et al. The interaction among gut microbes, the intestinal barrier and short chain fatty acids[J]. *Anim Nutr*, 2022(9): 159-174.
- [41] MARTIN-GALLAUSIAUX C, MARINELLI L, BLOTTIÈRE H M, et al. SCFA: Mechanisms and functional importance in the gut[J]. *Proc Nutr Soc*, 2021, 80(1): 37-49.
- [42] DE VOS W M, TILG H, VAN HUL M, et al. Gut microbiome and health: Mechanistic insights[J]. *Gut*, 2022, 71(5): 1020-1032.
- [43] YU X J, ZHAO L, LIU Z G. Ameliorative effect of *Scutellaria baicalensis* fermentation on intestinal inflammation in animals[J]. *J Wuhan Polytech Univ(武汉轻工大学学报)*, 2022, 41(4): 35-42.
- [44] ZHAO T. Process optimization of *Lactobacillus plantarum* fermented herbal compound and evaluation of its effect on intestinal flora[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2019.
- [45] ZUO Y Y, HU P, XU H X, et al. Relief effect of lactic acid bacteria SR10-1 fermented *Rosa roxburghii* Tratt juice on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice [J/OL]. *Food Sci(食品科学)*, 2022: 1-10. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20221110.2138.044.html>.
- [46] WANG Y S, YOU Y, LI W C, et al. Alleviation of alcoholic liver injury by fermented ginseng with *Lactobacillus fermentum*[J]. *Food Sci Technol(食品科技)*, 2018, 43(5): 59-66.
- [47] WANG Y P. Study on the immunoregulatory effect of *Lactobacillus helveticus* fermented goji berry juice on mice[D]. Yinchuan: Ningxia University, 2022.

收稿日期: 2022-08-22
(本文责编: 沈倩)