

基于“产丁酸菌——中药多糖”的中药药理研究进展

林萍, 舒青龙*

(江西中医药大学 中医学院, 南昌 330004)

[摘要] 最新研究表明肠道菌群与中药药理紧密相关, 微生态机制研究已成为中药药理研究的新方向。诸多的肠道菌群功能类群中, 产丁酸菌是肠道菌群的一个重要功能类群, 其能够发酵膳食纤维、碳水化合物、内源蛋白等产生代谢产物, 其菌群的失调也与多种疾病的发生相关, 因产丁酸菌的重要次级代谢产物是丁酸, 而丁酸作为一种重要的短链脂肪酸, 在维持肠道健康、调节免疫系统和炎症反应、调节能量代谢、影响细胞分化和凋亡上发挥着重要作用。中药多糖具有含量多、不易被宿主消化吸收但能够被肠道菌群分解利用的特点, 可以作为细菌碳源, 对包括产丁酸菌在内的肠道菌群进行调节, 通过改善肠道菌群结构达到治疗疾病的目的。因此, 基于“产丁酸菌——中药多糖”的中药药理研究, 从肠道细菌的功能和从菌群碳源的多糖成分研究中药药理, 是中药微生态机制研究的新领域, 亟待加强。该文结合最新文献和自己中药微生态药理工作, 综述了丁酸的作用、产丁酸菌利用中药多糖的分子机制、中药多糖与产丁酸菌关联性等方面的研究进展, 探讨了产丁酸菌与中药多糖之间的联系, 并对基于“产丁酸菌——中药多糖”的中药药理研究进行了展望, 以期抛砖引玉, 为基于“产丁酸菌——中药多糖”的中药药理研究进展提供参考。

[关键词] 短链脂肪酸; 丁酸; 肠道菌群; 产丁酸菌; 中药多糖

[中图分类号] R2-0;R285;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)12-0219-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201236

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200407.2006.002.html>

[网络出版日期] 2020-4-8 9:22

Advances in Pharmacological Research of Traditional Chinese Medicine Based on "Butyric Acid Producing Bacteria-Polysaccharides of Traditional Chinese Medicine"

LIN Ping, SHU Qing-long*

(College of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

[Abstract] The latest research shows that the intestinal flora is closely related to the pharmacology of traditional Chinese medicine (TCM), and the study of microecological mechanism is a new direction of pharmacology of TCM. Among many functional groups of intestinal flora, butyric acid producing bacteria is an important functional group of intestinal flora. It can ferment dietary fiber, carbohydrate, endogenous protein and so on to produce metabolites. The imbalance of its flora is also related to the occurrence of a variety of diseases. The reason is that butyric acid is an important secondary metabolite of butyrobacteria. As an important short chain fatty acid, butyric acid can maintain intestinal health, regulate immune system and inflammatory response, regulate energy metabolism, and affect cell fraction Chemokines and apoptosis play an important role. Polysaccharide of TCM has the characteristics of high content, not easy to be digested and absorbed by the host, but can be decomposed and utilized by intestinal flora. It can be used as the carbon source of bacteria to regulate the intestinal flora, including butyric acid producing bacteria, and improve the structure of intestinal flora to

[收稿日期] 20190827(018)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(31560038,81473455);江西省自然科学基金项目(20171BAB205087)

[第一作者] 林萍, 在读硕士, 从事中医药微生态学研究, E-mail: 515170449@qq.com

[通信作者] *舒青龙, 博士, 教授, 从事中医药微生态学研究, E-mail: shuqinglong@126.com

achieve the purpose of disease treatment. Therefore, based on "butyric acid producing bacteria-polysaccharide of TCM", it is a new field in the study of microecological mechanism of TCM to study the pharmacology of TCM from the function of intestinal bacteria and the polysaccharide component of flora carbon source. Based on the latest literature and microecological pharmacology of TCM, this paper reviews the role of butyric acid, the molecular mechanism of butyric acid producing bacteria using polysaccharide of TCM, the relationship between polysaccharide of TCM and butyric acid producing bacteria, and discusses the relationship between butyric acid producing bacteria and polysaccharide of TCM. It also looks forward to the research of TCM pharmacology based on "butyric acid producing bacteria-polysaccharide of TCM", in order to provide a reference for the research progress of TCM pharmacology based on "butyric acid producing bacteria-polysaccharide of TCM".

[Key words] short-chain fatty acids; butyric acid; intestinal flora; butyric acid producing bacteria; polysaccharides of traditional Chinese medicine

最新研究表明,中药治疗多种疾病的机理和肠道菌群相关,微生态机制研究成为中药药理研究的新方向。微生态机制研究中,从肠道菌群的研究对象上,主要以厚壁菌和拟杆菌等优势结构菌群为主,但以功能菌群为对象的研究尚少;从中药成分上,黄酮类、生物碱、挥发油、甙类等均有涉及^[1-2],但以中药多糖为主的微生态机制研究尚缺乏。

肠道菌群的功能类群中,产丁酸菌是肠道菌群的一个重要功能类群,肠道产丁酸菌菌群的失调与多种疾病的发生相关,因为产丁酸菌的重要次级代谢产物是丁酸,而丁酸在维持肠道健康、调节免疫系统和炎症反应、调节能量代谢、影响细胞分化和凋亡上发挥着重要作用。中药成分中,多糖是中药的主要成分之一,不易被胃肠道消化吸收,但能够被肠道菌群分解代谢。中药多糖研究进展迅速,主要包括:调节免疫研究、抗肿瘤研究、降血糖研究、抗病毒研究、抗衰老研究、防治动脉粥样硬化研究、抗辐射研究等^[3-6];但中药多糖作为碳源因素影响肠道细菌的研究,鲜见于中药药理学机制研究。

鉴于以上,基于“产丁酸菌——中药多糖”的中药药理研究应该是中药微生态机制研究的新方向,但遗憾的是,国内此方面的研究尚缺乏。本文结合最新文献和自己的中药微生态药理工作,综述了丁酸的作用、产丁酸菌利用中药多糖的分子机制、中药多糖与产丁酸菌关联性等方面的研究进展,探索了产丁酸菌与中药多糖之间的联系,并对基于“产丁酸菌——中药多糖”的中药药理研究进行了展望,以期对产丁酸菌的研究和中药成分的开发提供新的思路和相关依据。

1 短链脂肪酸与丁酸简介

短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCAFs)是含有6个或更少的碳原子的饱和脂肪酸,主要由醋

酸、丙酸和丁酸构成^[7-8]。SCAFs是宿主重要的能量来源,其在维持人体内稳态中起着至关重要的作用;而SCAFs的产生主要由肠道菌群在近端结肠(包括升结肠和横结肠)发酵膳食纤维、碳水化合物和抗性淀粉产生^[9]。

而丁酸是肠道发酵产生的三种主要SCAFs之一,占SCAFs的15%^[10-11],为典型的挥发性低级脂肪酸之一。丁酸是丁酸盐的主要成分,可由产丁酸菌对膳食纤维和未分解的食用碳水化合物、内源蛋白质进行发酵代谢产生^[9,12]。产丁酸菌生成丁酸有4个途径,包括乙酰辅酶A途径、赖氨酸途径、戊二酸途径和4-氨基丁酸途径,其中,乙酰辅酶A途径是最普遍的一个产丁酸途径,其次是赖氨酸途径^[13]。VITAL等^[13]和KOH等^[14]对超基因组数据的分析表明,丁酸可以通过赖氨酸途径由蛋白质合成,进一步表明肠道菌群可以担任营养开关,以维持重要代谢产物(如SCAFs)的合成。而结肠腔产生丁酸的速率和数量取决于其化学结构,如溶解性和聚合度^[10]。

2 丁酸对人体的功能

丁酸在维持人体肠道健康方面发挥着关键作用,如为肠上皮提供来源,参与宿主细胞的基因表达、免疫调节、抗炎特性、细胞分化和凋亡等^[15-16],其对人体的功能分述见图1。

2.1 为上皮细胞提供能量 丁酸是肠上皮细胞主要的能量来源,在结肠上皮细胞中,丁酸氧化的耗氧量超过70%。PRIMEC等和CUMMINGS等^[17-18]通过对大肠各部位和静脉血中的SCAFs水平研究,证明结肠上皮能对丁酸吸收和利用,这表明丁酸是维持结肠内稳态的关键SCAFs之一。

2.2 影响宿主免疫 丁酸能影响宿主的免疫调节作用和炎症反应,其调节机体免疫有两个机制,第

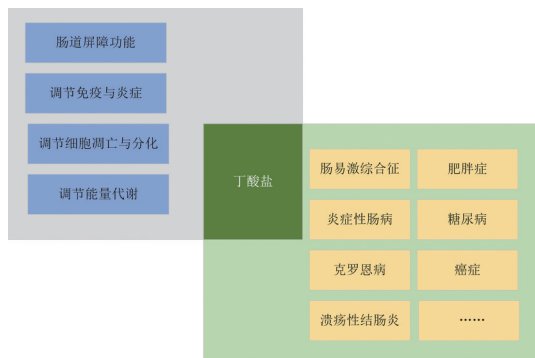


图1 丁酸的功能及相关疾病

Fig. 1 Function of butyric acid and related diseases

一个为直接抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)从而调控基因表达,丁酸是SCAFs中最有效的HDAC活性抑制剂^[7],通过抑制HDAC活性或表达增加组蛋白乙酰化来增加基因转录,有效控制促炎细胞因子的释放^[19-21]。第二个机制是通过激活G蛋白偶联受体(GPCRs)传递信号^[7-8],丁酸通过激活GPCRS(Ffar2, Ffar3, Gpr109a和Olf78)以及调节酶和转录因子的活性来调节肠道上皮细胞和白细胞的发育、存活和功能,从而在微生物群和免疫系统之间起到连接作用^[8]。

2.3 影响细胞分化和凋亡 最新研究表明丁酸能显著影响细胞分化和凋亡^[22],如诱导凋亡、抑制增殖和促进分化等^[12]。同时,丁酸还可以通过调节各种类型癌症的活性氧,降低肿瘤增殖,并通过固有的凋亡途径诱导凋亡,如丁酸通过增强MIR-22的细胞内表达,调控细胞凋亡和增殖^[23]。此外,研究还发现一种新的丁酸抗癌作用机制,即丁酸调节miRNA(microRNA)谱和基因表达,如丁酸通过其作为HDAC抑制剂和MIR-106b表达抑制剂的双重作用,调节宿主基因表达,延缓细胞周期和抑制癌细胞增值^[24]。

2.4 改善肠道环境 丁酸可以通过改善肠道环境,直接影响宿主各种周围组织(如棕色脂肪组织),对宿主能量代谢产生多重有益影响,如调节肠-脑神经回路改善能量代谢等^[25]。此外,丁酸还可以诱导持续的饱腹感,从而有效地预防饮食引起的肥胖、胰岛素抵抗、高甘油三酯血症和肝脂肪变性等^[26]。

3 丁酸参与的疾病治疗作用

3.1 丁酸与肠道疾病 研究证明丁酸与多种肠道疾病相关,如肠易激综合征、炎症性肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎等。产丁酸菌的混合治疗可以改善上皮屏障的完整性,改善肠易激综合征^[27];丁酸

可以减少小肠炎症^[28],其机制是抑制了组蛋白去乙酰化酶;而在溃疡性结肠炎和克罗恩病中,丁酸通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)活化和NF- κ B抑制蛋白 α (I κ B α)降解降低促炎细胞因子的表达起到治疗作用^[29];丁酸还可以通过促进钠、钾离子和水分的吸收,改善由肠道菌群失调引起的腹泻,实验证明,炎症性肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎个体中梭状芽孢杆菌簇IV和XIVa等产丁酸菌的数量显著减少^[30]。

3.2 丁酸与癌症 丁酸对人体肠道健康的一个潜在益处是预防和抑制结直肠癌的发生。将瓜尔豆或燕麦麸作为不同的膳食纤维灌胃处理,进行产丁酸的相关性实验,灌胃燕麦麸的大鼠肿瘤明显减少,肿瘤总质量最低。分析结果显示,粪便里的丁酸浓度与肿瘤质量显著相关,表明体内丁酸的产生与抑制肿瘤的形成有着重要的关系^[31]。其他研究表明,丁酸对诸多肿瘤有治疗效果,包括胃癌、淋巴瘤、乳腺癌等,其作用机制包括丁酸上调组蛋白3乙酰化水平,诱导癌细胞的凋亡等^[32-34]。当然,丁酸预防和治疗癌症还有争议,被称之为“丁酸悖论”,其原因可能是丁酸的化学预防作用部分取决于剂量、致癌过程的暴露时间以及饮食中脂肪的类型^[35]。

3.3 丁酸与肥胖症 肥胖症与多种疾病如心血管疾病、某些类型的癌症、非酒精性脂肪性肝病、生殖功能障碍等等相关^[36],如何治疗肥胖症是人们亟待解决的问题。研究证明,丁酸能预防饮食引起的肥胖、肝脂肪变性和胰岛素抵抗^[37],其作用机制与促进能量消耗和诱导线粒体功能有关,并且丁酸在小鼠体内没有毒性^[38]。此外丁酸会诱发肠道激素,减少食物摄入量,而不会引起低噬菌体,这可能是肠道菌群调节宿主代谢的一种新机制^[39]。

3.4 丁酸与糖尿病 糖尿病是一种发病机制复杂的慢性代谢性疾病,丁酸可以通过激活胰腺胚胎干细胞早期发育的基因或调节肠道菌群,达到治疗或预防糖尿病的目的^[40],如丁酸能通过激活胰腺胚胎干细胞早期发育的基因,使胚胎干细胞分化成胰岛细胞,增加大鼠胰岛细胞系中 β 细胞分化和胰岛素基因表达,这可能对1型糖尿病有治疗作用^[41];而对糖尿病猫的肠道菌群分析表明,其肠道菌群中产丁酸菌属减少^[42];同时糖尿病患者的粪便中主要产丁酸菌普氏粪杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)的含量非常低,对2型糖尿病具有高度的鉴别性^[43]。

4 产丁酸菌微生态研究进展

随着越来越多的证据表明人体某些疾病与肠

道菌群的紊乱有关,人们逐渐认识到肠道菌群在维持人类健康方面起着重要作用^[44]。因此,了解肠道产丁酸菌的生态是肠道菌群研究的重要任务。肠道菌群与宿主共同进化,宿主为肠道菌群提供了稳定的环境,而肠道菌群则为宿主提供了广泛的功能,如消化复杂的膳食大营养素、生产营养素和维生素、抵御病原体和维持免疫系统^[14]。

产丁酸菌是人类肠道菌群中的一个功能性类群,而不是一个连贯的系统发育群^[45],其在丰富性和功能性方面都是肠道菌群的重要组成部分^[44]。人体肠道中的产丁酸菌广泛分布于革兰氏阳性厌氧菌中,其中产丁酸菌主要分布在厚壁菌门。普氏

粪杆菌是最主要的产丁酸菌之一,普氏粪杆菌在健康成人肠道菌群占总数的5%以上,属于梭状芽孢杆菌群IV,对环境敏感,其丰度是一个潜在的肠道健康指标^[46]。另一个主要产丁酸菌是直肠真杆菌/罗氏菌属(*Eubacterium rectale/Roseburia*),属于球状/梭状芽胞杆菌(或梭状芽胞杆菌群XI, VA)^[45,47-48],见图2。而放线菌、拟杆菌、梭杆菌、变形杆菌、螺旋体和热袍菌门也被确定为潜在的产丁酸菌^[45]。VITAL等^[13]通过从整合的微生物基因组数据库中筛选3184个测序细菌基因组,目前已鉴定出225种可能产生丁酸的细菌的基因组,包括许多以前未知的候选基因。

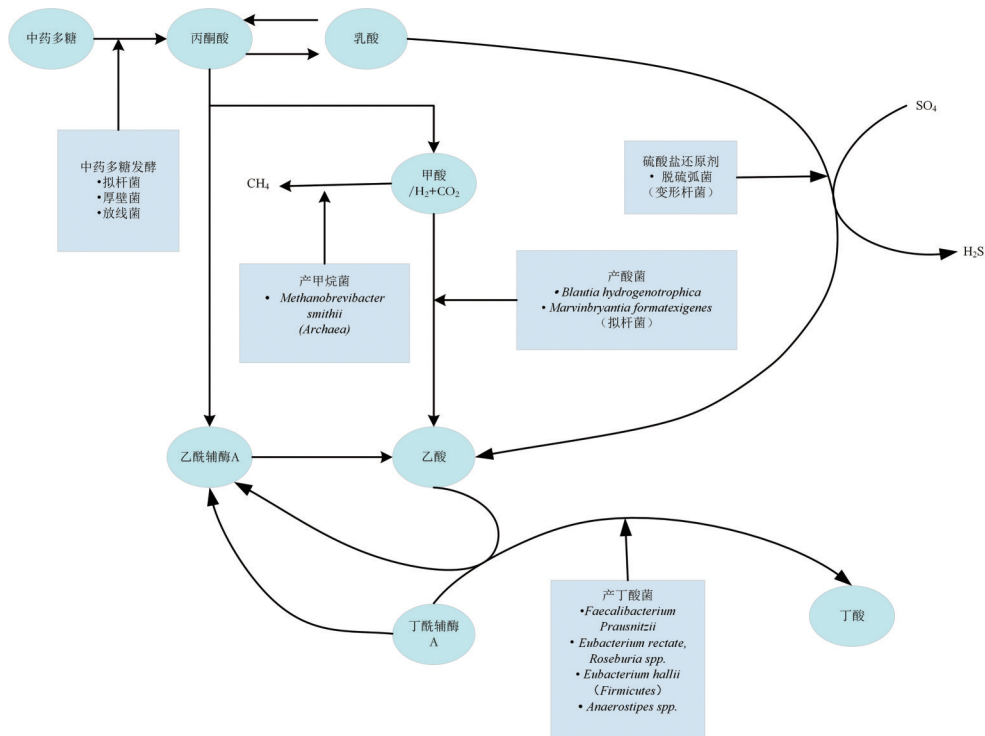


图2 中药多糖及SCAFs代谢菌群

Fig. 2 Polysaccharides of traditional Chinese medicine and short-chain fatty acid producing bacteria

5 多糖调节产丁酸菌的研究进展

多糖广泛存在于动植物和微生物中,尤其是许多不能被消化的膳食纤维可以作为特定菌群的发酵原料^[49]。多糖对人体是否有益,取决于其发酵性以及生理化学性质,包括保水能力和胆汁酸结合能力等,而发酵过程和肠道菌群、微生物发酵基质相关^[49-52],如酸浆多糖可以使乳酸杆菌、丁酸梭菌和类杆菌数量显著增加,但对肠杆菌有抑制作用;再如某些肠道菌群在发酵过程中可以利用多糖作为独特的碳源,分解产生代谢产物,产丁酸菌恰是其中一种,它能利用多糖发酵日常饮食中的碳水化合物,而饮食中的多糖能反作用于肠道中的产丁酸

菌,调节其丰度和活性^[53]。

从利用碳源的角度上看,多糖对肠道菌群的结构影响直接^[54],如人类肠道中,革兰氏阴性拟杆菌能降解的多糖相对广泛,革兰氏阳性厚壁菌则倾向于代谢某一系列的多糖^[50]。不同肠道菌群对多糖的利用可能取决于该菌群多糖利用位点的不同、多少等,这些差异可能是中药复方调节肠道菌群的机制之一^[55]。通过研究不同中药多糖对不同产丁酸菌的调节作用,建立中药多糖与产丁酸菌的精准对应关系,更有目的性的调节产丁酸菌的丰度,维护肠道菌群结构,达到保护人体健康,未病先防,既病防变的目的,是继续研究产丁酸菌和中药多糖关系

的重要一步。

6 基于中药多糖成分的产丁酸菌的研究

中药多糖是用现代科技方法从中药中提取的有效多糖成分,是大多数中草药的最主要的化学成分之一^[56-57]。中药多糖主要由葡萄糖、鼠李糖、甘露糖、半乳糖、木糖、阿拉伯糖、核糖、果糖、蔗糖及岩藻糖等多种单糖成分组成^[53,58],具有免疫调节、抑菌、抗病毒、抗肿瘤、降血糖及降血脂等药理作用^[57]。如人有口味偏差、饮食偏好,不同的产丁酸菌对不同的底物选择也不同。例如,有的产丁酸菌利用氮源合成蛋白质,有的则更倾向于利用碳源,并且,不同的产丁酸菌对不同的氮源、碳源的利用率千差万别。因此,中药多糖作为起治疗作用的

中药物质之一,不同的产丁酸菌对不同中药多糖的选择利用存在极大的差别,同样,不同的中药多糖,对各种产丁酸菌的影响也存在差异性。中药多糖以肠道菌群为桥梁作用于人体,中药多糖在肠道菌群发酵分解下降解为 SCAFs,二氧化碳(CO₂)等,进一步参与机体能量代谢、免疫应答等,同时也对宿主肠道菌群的丰度、种类及比例等产生重要影响。中药多糖通过扶植肠道有益菌生长、抑制有害菌生长、调节各菌群之间的平衡,起到治疗疾病的作用^[50]。多项实验研究已表明,许多中药多糖具有调节肠道菌群、促使肠道优势菌数量增加,抑制有害菌群繁殖的作用,见表1。最新的研究发现,许多中药多糖的添加可以影响肠道产丁酸菌/丁酸含量^[59]。

表1 部分中药多糖对肠道菌群的影响

Table 1 Effect of polysaccharides from traditional Chinese medicine on intestinal flora

名称	上升菌群	下降菌群	文献
人参多糖	乳杆菌属	拟杆菌属、链球菌属、苍白杆菌属、假单胞菌属	[60]
白术多糖	双歧杆菌、乳杆菌	肠杆菌	[61]
茯苓多糖	革兰氏阳性菌	革兰氏阴性菌	[62]
甘草多糖	双歧杆菌、乳酸杆菌	大肠埃希菌、沙门氏菌	[63]
黄芪多糖	放线菌门、拟杆菌门	毛螺菌科	[64]
山药多糖	厚壁菌门、梭菌纲、芽孢杆菌纲等	肠杆菌、肠球菌	[65-66]
昆布多糖	乳杆菌、双歧杆菌	-	[67]
石斛多糖	双歧杆菌、乳杆菌、产气荚膜梭菌	肠球菌、肠杆菌	[68]
蒲公英多糖	双歧杆菌、乳酸杆菌	肠杆菌、肠球菌	[69]
参苓白术散复方多糖	拟杆菌	艰难梭菌	[70]
四君子汤复方多糖	-	双歧杆菌、乳酸杆菌、脆弱拟杆菌、大肠埃希菌数	[71]
麦冬多糖	双歧杆菌、乳酸杆菌	大肠埃希菌、脱硫弧菌科	[72]

中药-中药多糖-丁酸菌-丁酸的研究正成为中药药理学的热点,有研究发现,一些中药多糖可以影响肠道丁酸的含量^[59],如SU等^[73]研究证明,茯苓菌核多糖可以增加小鼠盲肠中的产丁酸菌,提高肠道内丁酸的含量,改善肠黏膜的完整性。TAO等^[74]实验证明,菊花多糖可以增加大鼠肠道内的产丁酸菌,通过调节肠道菌群改善2,4,6-三硝基苯磺酸诱发的结肠炎结肠炎症。LUO等^[75]实验则表明大黄芍药汤能明显增加产丁酸菌的数量,恢复肠道SCAF含量,治疗溃疡性结肠炎。TSANG等^[76]研究表明五味方尽管使产生丁酸的嗜臭菌的相对丰度显著降低,但是小鼠体内诱导丁酸的调节性T细胞(Treg)数量显著增加。遗憾的是这两项实验未能证明中药复方多糖在其中起到的作用。

中药多糖-碳源是研究产丁酸菌-丁酸的可能机

制,因为中药多糖可以作为产丁酸菌的利用碳源,进而改变肠道菌群的结构,产生丁酸等 SCAFs,改变肠道 SCAFs 组成,达到调节肠道菌群和肠道酸碱环境的作用^[66]。通过研究不同的中药多糖对产丁酸菌的影响,发现中药多糖对肠道菌群的影响规律,可为治疗肠道菌群相关疾病方法提供参考。

7 展望

基于“产丁酸菌——中药多糖”的中药药理研究进展中药药理研究,从技术和微生态层面上,肠道产丁酸菌本身的生态功能及基因组研究还不充分,应加强对肠道产丁酸菌的生态功能的多样性和对已有的肠道产丁酸菌基因组解析的研究;从中药药理结合层面上,产丁酸菌菌群在中药药理的响应机制、产丁酸菌微生态与中医药治未病理论的研究、与产丁酸菌相关的病证、方剂配伍研究等亟待

加强。这将有助于深入对产丁酸菌和中药药理学
的研究,并为其他功能类群的肠道菌和中药成分
的研究提供研究思路和方法。

综上,本文结合最新文献和自己中药微生物药
理工作,综述了丁酸的作用、产丁酸菌利用中药多
糖的分子机制、中药多糖与产丁酸菌关联性等方
面的研究进展,探讨了产丁酸菌与中药多糖之间
的联系。基于“产丁酸菌——中药多糖”的中
药药理研究,从肠道细菌的功能和从菌群碳源
的多糖成分研究中药药理,是中药微生物生态
机制研究的新领域,亟待深入研究。

[参考文献]

[1] 夏彦铭,陈慧,叶天健,等. 黄酮类中药活性成分晶型研究进展[J]. 药学报,2019,54(7):1190-1199.

[2] 张雪,李茜茜,曹蓉蓉,等. 中药中挥发油的研究进展[J]. 科学技术创新,2019(30):63-64.

[3] 石念进,王希春,吴金节,等. 中药复方多糖提取方法优化及对家禽主要致病菌的体外抑菌作用[J]. 中国家禽,2011,33(23):28-32.

[4] 徐小芳,罗燕,赵民,等. 中药复方多糖对鸡抗氧化功能的影响[J]. 中国农业科学,2009,42(2):706-713.

[5] 李赞阳,刘红,李炳奇,等. 不同组分、不同纯度中药复方多糖对小鼠脾淋巴细胞增殖影响[J]. 中兽医医药杂志,2011,30(2):5-7.

[6] 冯刚,罗利琼,孔庆志,等. 中药多糖在信号转导中诱导细胞凋亡的探讨[J]. 肿瘤防治研究,2005,32(9):557-559.

[7] TAN J, MCKENZIE C, POTAMITIS M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease[J]. Adv Immunol, 2014, 121:91-119.

[8] CORREA-OLIWEIRA R, FACHI J L, VIEIRA A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids[J]. Clin Transl Immunol, 2016, 5(4):e73.

[9] MORRISON D J, PRESTON T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism[J]. Gut Microbes, 2016, 7(3):189-200.

[10] HU J, LIN S, ZHENG B, et al. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2018, 58(8):1243-1249.

[11] LIU H, WANG J, HE T, et al. Butyrate: a double-edged sword for health?[J]. Adv Nutr, 2018, 9(1):21-29.

[12] HAMER H M, JONKERS D, VENEMA K, et al. Review article: the role of butyrate on colonic function[J]. Aliment Pharm Ther, 2008, 27(2):104-119.

[13] VITAL M, HOWE A C, TIEDJE J M. Revealing the

bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (Meta) genomic data[J]. Mbio, 2014, 5(2):1-11.

[14] KOH A, DE V F, KOVATCHEVA-DATCHARY P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites[J]. Cell, 2016, 165(6):1332-1345.

[15] SCHEPPACH W, WEILER F. The butyrate story: old wine in new bottles?[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2004, 7(5):563-567.

[16] PAJAK B, ORZECOWSKI A, GAJKOWSKA B. Molecular basis of sodium butyrate-dependent proapoptotic activity in cancer cells[J]. Adv Med Sci, 2008, 52:83-88.

[17] PRIMEC M, MICETIC-TURK D, LANGERHOLC T. Analysis of short-chain fatty acids in human feces: a scoping review[J]. Anal Biochem, 2017, 526:9-21.

[18] CUMMINGS J H, POMARE E W, BRANCH W J, et al. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood[J]. Gut, 1987, 28(10):1221-1227.

[19] MACDONALD V E, HOWE L A J. Histone acetylation: where to go and how to get there[J]. Epigenetics, 2009, 4(3):139-143.

[20] XU W S, PARMIGIANI R B, MARKS P A. Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action[J]. Oncogene, 2007, 26(37):5541-5552.

[21] HAYDEN M S, WEST A P, GHOSH S. NF-kappaB and the immune response[J]. Oncogene, 2006, 25(51):6758-6780.

[22] KLAMPFER L, HUANG J, SASAZUKI T, et al. Inhibition of interferon gamma signaling by the short chain fatty acid butyrate[J]. Mol Cancer Res, 2003, 1(11):855-862.

[23] PANT K, YADAV A K, GUPTA P, et al. Butyrate induces ROS-mediated apoptosis by modulating miR-22/SIRT-1 pathway in hepatic cancer cells[J]. Redox Biol, 2017, 12:340-349.

[24] HU S, DONG T S, DALAL S R, et al. The microbe-derived short chain fatty acid butyrate targets miRNA-dependent p21 gene expression in human colon cancer[J]. PLoS One, 2017, 6(1):e16221.

[25] KASUBUCHI M, HASEGAWA S, HIRAMATSU T, et al. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation[J]. Nutrients, 2015, 7(4):2839-2849.

[26] LI Z, YI C X, KATIRAEI S, et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit[J]. Gut, 2018, 67(7):1269-1279.

- [27] GEIRNAERT A, CALATAYUD M, GROOTAERT C, et al. Butyrate-producing bacteria supplemented in vitro to Crohn's disease patient microbiota increased butyrate production and enhanced intestinal epithelial barrier integrity[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11450.
- [28] WACHTERSHAUSER A, STEIN J. Rationale for the luminal provision of butyrate in intestinal diseases[J]. *Eur J Nutr*, 2000, 39(4): 164-171.
- [29] CANANI R B, COSTANZO MD, LEONE L, et al. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(12): 1519-1528.
- [30] WANG W, CHEN L, ZHOU R, et al. Increased proportions of bifidobacterium and the lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease [J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(2): 398-406.
- [31] MCLNTYRE A, GIBSON P R, YOUNG G P. Butyrate production from dietary fibre and protection against large bowel cancer in a rat model [J]. *Gut*, 1993, 34(3): 386-391.
- [32] SHIN H, LEE Y S, LEE Y C. Sodium butyrate-induced DAPK-mediated apoptosis in human gastric cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(4): 1111-1115.
- [33] WEI W, SUN W, YU S, et al. Butyrate production from high-fiber diet protects against lymphoma tumor [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(10): 2401-2408.
- [34] SALIMI V, SHABANI M, NOURBAKHS M, et al. Involvement of 15-lipoxygenase-1 in the regulation of breast cancer cell death induced by sodium butyrate [J]. *Cytotechnology*, 2016, 68(6): 2519-2528.
- [35] LUPTON J R. Microbial degradation products influence colon cancer risk: the butyrate controversy [J]. *J Nutr*, 2004, 134(2): 479-482.
- [36] MCNABNEY S M, HENAGAN T M. Short chain fatty acids in the colon and peripheral tissues: a focus on butyrate, colon cancer, obesity and insulin resistance [J]. *Nutrients*, 2017, 9(12): 1348.
- [37] MATTACE RASO G, SIMEOLI R, RUSSO R, et al. Effects of sodium butyrate and its synthetic amide derivative on liver inflammation and glucose tolerance in an animal model of steatosis induced by high fat diet [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68626.
- [38] GAO Z, YIN J, ZHANG J, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice [J]. *Diabetes*, 2009, 58(7): 1509-1517.
- [39] LIN H V, FRASSETTO A, KOWALIK E J J, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35240.
- [40] KHAN S, JENA G. The role of butyrate, a histone deacetylase inhibitor in diabetes mellitus: experimental evidence for therapeutic intervention [J]. *Epigenomics*, 2015, 7(4): 669-680.
- [41] GOICOA S, ALVAREZ S, RICORDI C, et al. Sodium butyrate activates genes of early pancreatic development in embryonic stem cells [J]. *Cloning Stem Cells*, 2006, 8(3): 140-149.
- [42] KIELER I N, OSTO M, HUGENTOBLE L, et al. Diabetic cats have decreased gut microbial diversity and a lack of butyrate producing bacteria [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4822.
- [43] FERREIRA-HALDER C V, FARIA A V S, ANDRADE S S. Action and function of faecalibacterium prausnitzii in health and disease [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017, 31(6): 643-648.
- [44] LOUIS P, YOUNG P, HOLTROP G, et al. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA: acetate CoA-transferase gene [J]. *Environ Microbiol*, 2010, 12(2): 304-314.
- [45] LOUIS P, FLINT H J. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2009, 294(1): 1-8.
- [46] MIQUEL S, MARTIN, R, ROSSI O, et al. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16(3): 255-261.
- [47] CANANI R B, COSTANZO M D, LEONE L, et al. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(12): 1519-1528.
- [48] LEVINE U Y, LOOFT T, ALLEN H K, et al. Butyrate-producing bacteria, including mucin degraders, from the swine intestinal tract [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2013, 79(12): 3879-3881.
- [49] ZHANG T, YANG Y, LIANG Y, et al. Beneficial effect of intestinal fermentation of natural polysaccharides [J]. *Nutrients*, 2018, 10(8): E1055.
- [50] GOODELL G M, CAMPBELL J, HOEJVANG-NIELSEN L, et al. Dietary carbohydrates and health: do we still need the fibre concept? [J]. *J Dairy Sci*, 2012, 95(11): 6677-6686.
- [51] SCOTT K P, DUNCAN S H, FLINT H J. Dietary fibre

- and the gut microbiota [J]. *Nutr Bull*, 2008, 33(3): 201-211.
- [52] ISHIZUKA S, TANAKA S, XU H, et al. Fermentable dietary fiber potentiates the localization of immune cells in the rat large intestinal crypts [J]. *Exp Biol Med*, 2004, 229(9): 876-884.
- [53] 程伟, 邢东炜, 张闽光. 中药多糖调节肿瘤免疫应答研究进展[J]. *现代免疫学*, 2017, 37(3): 242-246.
- [54] FLINT H J, BAYER E A, RIOCON M T, et al. Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2008, 6(2): 121-131.
- [55] 辜沅, 舒青龙. 多糖利用位点研究进展及其在中药药理研究中的应用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(16): 193-200.
- [56] 黄静, 李胜立, 赵宏伟, 等. 霍山石斛多糖对四氯化碳致急性肝损伤小鼠的保护作用[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(4): 528-532.
- [57] 杨杰, 卫东锋, 张占军, 等. 中药多糖对血管内皮细胞的保护作用及机制研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(12): 119-124.
- [58] 周欣, 付志飞, 谢燕, 等. 中药多糖对肠道菌群作用的研究进展[J]. *中成药*, 2019, 41(3): 623-627.
- [59] 杨金莲, 敖万根, 席小明, 等. 山药多糖对SD大鼠生长性能和免疫功能的影响[J]. *江西中医学院学报*, 2010, 22(6): 60-63.
- [60] 祁玉丽, 李珊珊, 曲迪, 等. 人参中性多糖对小鼠肠道菌群组成及多样性的影响[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(4): 811-818.
- [61] 鄢伟伦, 王帅帅, 任霞. 白术对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究[J]. *山东中医杂志*, 2011, 30(6): 417-419.
- [62] 安玉山, 赫英顺, 姜鹤, 等. 茯苓多糖的体外抑菌试验[J]. *海峡药学*, 2016, 28(4): 55.
- [63] 董永军, 王丽荣, 齐永华, 等. 甘草多糖对肉仔鸡肠道微生物调控的研究[J]. *粮食与饲料工业*, 2012, (4): 47-49.
- [64] 冯士彬, 程连平, 舒迎霜, 等. 黄芪多糖对湖羊羔羊生长性能、血清指标、消化功能和直肠菌群的影响[J]. *江苏农业学报*, 2019, 35(1): 122-129.
- [65] 高启禹, 赵英政, 张凌波, 等. 山药多糖对昆明种小鼠生长性能及肠道菌群的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(20): 5685-5687.
- [66] 谭春爱, 张石蕊, 杨建武. 山药多糖的生理学功能及应用[J]. *湖南饲料*, 2014, (2): 32-33, 37.
- [67] 王庭欣, 夏立娅, 刘峥颖, 等. 海带多糖对小鼠肠黏膜SIgA肠道菌群的影响[J]. *食品科技*, 2009, 34(5): 249-251.
- [68] 张在强, 邓晓东, 石莹, 等. 夹江石斛多糖提取物对小鼠肠道菌群的影响研究[J]. *现代预防医学*, 2017, 44(1): 57-59, 76.
- [69] 石丹, 张宇. 蒲公英多糖对小鼠肠道微生态的调节作用[J]. *微生物学免疫学进展*, 2016, 44(3): 49-53.
- [70] 张丽萍, 伍荷洁, 舒青龙. 基于“碳源”研究参苓白术散中药多糖对二株肠道拟杆菌体外生长的影响[J]. *天然产物研究与开发*, 2018, 30(1): 73-78.
- [71] 吴秀, 周联, 罗霞, 等. 四君子汤多糖对脾虚小鼠肠道菌群及免疫功能的影响[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(2): 12-14.
- [72] WANG H Y, GUO S C, PENG Z T, et al. Ophiopogon polysaccharide promotes the *in vitro* metabolism of ophiopogonins by human gut microbiota [J]. *Molecules*, 2019, 24(16): 2886.
- [73] SUN S S, WANG K, MA K, et al. An insoluble polysaccharide from the sclerotium of *Poria cocos* improves hyperglycemia, hyperlipidemia and hepatic steatosis in ob/ob mice via modulation of gut microbiota [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(1): 3-14.
- [74] TAO J H, DUAN J A, JIANG S, et al. Polysaccharides from *chrysanthemum morifolium* ramat ameliorate colitis rats by modulating the intestinal microbiota community [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 80790-80803.
- [75] LUO S, WEN R, WANG Q, et al. Rhubarb peony decoction ameliorates ulcerative colitis in mice by regulating gut microbiota to restoring Th17/Treg balance [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 231: 39-49.
- [76] TSANG M S, CHENG S W, ZHU J, et al. Anti-inflammatory activities of pentaherbs formula and its influence on gut microbiota in allergic asthma [J]. *Molecules*, 2018, 23(11): 2776.

[责任编辑 孙丛丛]