

# 论肠道微环境是补肾活血法治疗 帕金森病的重要靶点<sup>\*</sup>

王学林 栾振先 李晨 李绍旦 杨明会<sup>\*\*</sup>

(中国人民解放军总医院, 北京 100853)

**摘要:**既往帕金森病(Parkinson's disease, PD)的研究主要围绕中枢神经系统进行。近年来研究发现 PD 的发病与进展跟肠道菌群密切相关。通过探讨 PD 病的肠道菌群失调特征、肠道菌群失调引发 PD 病的机制、补肾活血中药的肠道菌群调节作用以及补肾活血中药通过肠道微环境治疗 PD 病可能的机制,阐述肠道微环境是补肾活血法治疗 PD 的重要靶点。

**关键词:**肠道微环境;补肾活血法;帕金森病;靶点

**中图分类号:**R74 **文献标识码:**A **文章编号:**2096-1340(2022)01-0042-06

**DOI:**10.13424/j.cnki.jsctcm.2022.01.010

帕金森病(Parkinson's disease, PD)的西医药物治疗多为左旋多巴替代疗法,课题组前期的研究认为 PD 的研究需借鉴系统性思维,而中西医结合是 PD 系统性研究的最优化原则<sup>[1]</sup>,并提出 PD 的根本病机是“肾虚血瘀”,临床应用补肾活血法取得了显著的疗效。肠道菌群是指人体肠道内约  $10^{14}$  个微生物的总称,其数量是人体细胞总数的 10 倍,成人肠道菌群总质量可达 1~1.5 kg,其基因数是人体基因组的 150 倍,有“人体第二基因组”之称<sup>[2]</sup>。近年来研究发现,肠道菌群可以通过肠神经系统(Enteric nervous system, ENS)与自主神经系统和中枢神经系统相互作用<sup>[3]</sup>,所以胃肠道有“第二大脑”之称,肠道微生物群不仅通过神经系统对大脑产生影响,而且通过内分泌系统、免疫系统和代谢系统对大脑产生影响。肠道和大脑之间的双向通信称为肠道-脑轴。肠道微生物群和肠道-脑轴的相互作用称为肠道微生物群-肠道-脑轴<sup>[4]</sup>。研究证实,肠道微环境与多种疾病的发病密切相关。自 Braak 研究团队首次提出关于 PD 与肠道相关性的重要假说以来,越来越多的学者认为 PD 的发生和进展与肠道菌群密切相关,而且粪菌移植治疗对 PD 有效。中医治疗 PD 的补肾活

血法是指口服补肾活血汤剂,其中的补肾活血类中药对肠道菌群有很好的调节作用,因此,推测补肾活血法中药的治疗作用可能与肠道微环境有关。

## 1 PD 与肠道微环境的相关性

**1.1 PD 肠道菌群失调研究** 肠道菌群按照自然属性主要以厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门为主,其中以厚壁菌门和拟杆菌门数量最多。研究显示 PD 病人粪便中的细菌总数是减少的<sup>[5]</sup>,厚壁菌门数也是减少的<sup>[6]</sup>,拟杆菌门的变化众多研究结果尚不一致,但大部分认为也是减少的。不同类型的肠道菌群失调与 PD 表型有关。PD 最主要的早期非运动症状为肠胃功能障碍——便秘<sup>[7]</sup>,有研究发现 80% 的 PD 患者早期会出现便秘、排便障碍等胃肠道症状,并且早于运动症状数年甚至数十年<sup>[8]</sup>,Scheperjans 等<sup>[3]</sup>研究发现 PD 患者肠道中的普雷沃氏菌属相对减少 77.6%,并与 PD 便秘症状相关,而肠杆菌科的丰度增加,且肠杆菌科丰度高低与姿势障碍和步态异常的严重程度正相关。普雷沃氏菌还能增加肠屏障的完整性,PD 患者粪便中普雷沃氏菌大量减少的同时破坏粘膜层的艾克曼菌增加<sup>[9]</sup>。Keshavarzian 等<sup>[10]</sup>发

<sup>\*</sup> 基金项目:“万人计划”百千万工程领军人才项目(组厅字(2014)12 号);军队保健专项科研项目(20BJZ41)

<sup>\*\*</sup> 通讯作者:杨明会,教授。E-mail:yhm9651@sina.com

现 PD 患者肠道内布劳特菌属、粪球菌属和罗氏菌属等“抗炎”菌减少,而罗尔斯顿菌等“促炎”菌属增多。另外,PD 病人中小肠细菌过度生长现象的发生率约 25%~50%,可能与 PD 患者的胃轻瘫和胃肠运动功能受损相关<sup>[11-12]</sup>。

**1.2 PD 与肠道微环境相关的致病机制** 健康人体内的肠道菌群与肠道上皮屏障和肠道神经免疫系统协同作用,共同维持肠道稳态。肠道菌群通过免疫、神经内分泌以及神经调节机制而发挥作用<sup>[13]</sup>,肠道菌群紊乱可引起肠道屏障及肠粘膜渗透性改变,这一改变不仅可影响胃肠上皮细胞及免疫系统,同时也可作用于肠神经系统(ENS)的神经元及神经胶质细胞,并可通过致病菌及细胞因子产生的脂多糖来上调肠道局部及系统性炎症反应,其中双向的脑-肠轴在调节促炎和抗炎反应中具重要作用<sup>[14]</sup>。肠道细菌可通过启动天然性免疫应答增强  $\alpha$  突触核蛋白的炎症作用,引起  $\alpha$  突触核蛋白的错误折叠<sup>[15]</sup>。错误折叠的  $\alpha$  突触核蛋白不仅可激活小胶质细胞分泌促炎因子,还可激活抗原提呈细胞,在主要组织相容性复合体 II 类分子(MHC-II)和共刺激信号作用下,促进原始 T 细胞形成 TH1、TH2 和 TH17 等细胞亚型。TH1 和 TH17 又可穿过血脑屏障并迁移至脑内病灶,通过  $\alpha$  突触核蛋白特异性 MHC-II 复合物激活小胶质细胞分泌促炎因子,激活小胶质细胞介导的免疫应答,产生神经毒性作用及多巴胺神经元凋亡或死亡,最终导致 PD 的发生<sup>[16]</sup>。

## 2 PD 与补肾活血中药肠道菌群调节作用的相关性

**2.1 肾虚血瘀是帕金森病的根本病机** 帕金森病是西医的病名,中医按照临床表现将其归为颤证,《素问·至真要大论》曰:“诸风掉眩,皆属于肝”,《素问·阴阳应象大论》曰:“风盛则动”,奠定了此病从肝或风论治的基础,至明代王肯堂《证治准绳·杂病》对此病有较详细的论述,认为:“颤、摇也,振、动也,筋脉约束不住,而莫能任持,风之象也”“肝主风,风为阳气,阳主动,此木气太过而克脾土,脾主四肢,四肢者,诸阳之末,木气鼓之故动,经谓风淫末疾者此也”,并给出了一系列治疗方剂,使从肝论治的体系趋于完善。而几乎同一时期的孙一奎在《赤水玄珠·震颤》中指出:

“木火上盛,肾阴不充,下虚上实,实为痰火,虚则肾亏。”提出了肾虚为本的理论,是对病机认识的极大突破。随着现代医学的发展,人们发现 PD 患者大脑中的病理性改变客观存在,课题组前期根据中医“肾—脑相关理论”,精研历代文献,汲取各家经验,结合多年来的临床实践,对该病的发病机制及治疗方法等认识较以往有所深化和创新,提出了“本病病位在脑,基本病机为肾精亏虚,脑髓受损,瘀血阻络”的新认识,认为本病根源在肾,肾虚为之渐,肝风内动为之变,肾虚,水不涵木乃使肝脏阴血亏虚,致筋脉失养,肾虚又易致血瘀,加之髓海空虚,使瘀积久留不去,久而更损髓海,肾虚致瘀,瘀又致虚,虚瘀相兼,缠绵难愈,肾虚是 PD 发生的内在条件,血瘀则是该病必然的存在因素,并认为补肾活血法是治疗此病的根本大法,付诸临床取得了满意的疗效。肠道菌群的主要寄居部位是大肠,大肠在脐下的小腹及其两侧的少腹,中医学脐下为肾所主,且肾经走小腹,肝经走少腹,唐荣川《血症论》有“气血交会之所,在脐下胞室之中,男子谓之丹田,女子谓之血室,则肝肾所司”的认识,《皇汉医学》云:“盖腹腔者,为身体中最大之腔洞,而受荣最多量之血液,故若有瘀血,当较它部位尤多,且其一部又为骨盆腔,为身体中最下部位之腔洞,而因缺少运动,若有瘀血停聚,最易沉坠于此部。”因此,按照中医学的整体观,肠道所居之处跟肝肾密切相关,且易生瘀血,则肠道微环境也必然与肾藏和瘀血有联系。另外,研究证实 PD 的主要病理产物  $\alpha$  突触核蛋白的积累最先出现在肠神经中,随后逆行至迷走神经系统到达背根运动神经节,并最终转运到达大脑运动中枢,引起 PD<sup>[17]</sup>。病理产物的过度聚集就是一种“瘀”,而这种“瘀”的逆向迁徙也极有特点,从神经系统中迁徙,且迁徙方向为从下往上、从腹至头,这种特点在微观辨证时当属肾虚。因神经系统与藏象中的肾藏关系最密切,肾虚不能封藏,导致神经不能密固,病理产物从中走行。肾虚不能固摄,导致病理产物逆出下焦而上行。肾虚脑髓失养,脑窍空虚,导致病理产物最终沉积在脑。

**2.2 补肾活血中药对肠道菌群结构和数量具有调节作用** 肠道菌群结构和数量的稳定是保证其发挥正常生理功能的基础,研究表明,中药能显著

改善肠道菌群失调,促进有益菌的生长,抑制条件致病菌的过度繁殖,维持肠道微环境的平衡。有益菌紧贴肠道黏膜表面并与黏膜上皮细胞粘连形成生物屏障,发挥营养和免疫调节等作用,还可以降低肠道局部酸碱度,产生抑制有害菌的物质而发挥生物拮抗功能,它们是肠道优势菌群,主要包括双歧杆菌属和乳杆菌属等。嗜酸乳杆菌是乳杆菌属中的一种,其数量的多少可以判断肠道菌群正常与否。条件致病菌主要包括肠球菌属和肠杆菌属等,虽不是优势菌群,却也是人体正常菌群的组成部分。在 PD 的研究上,不论对帕金森病人还是实验大鼠进行的肠道菌群移植,都显示了一定的疗效,因此中药对 PD 患者肠道菌群的调节作用可能是其治疗机制之一。很多补肾活血类中药就对肠道菌群起正向调节作用,如益智仁、当归、制首乌等能显著促进嗜酸乳杆菌的增殖<sup>[18]</sup>,枸杞子<sup>[19]</sup>、丹参<sup>[20]</sup>可以显著增加双歧杆菌和乳酸杆菌,肉苁蓉<sup>[21]</sup>除对乳酸杆菌和双歧杆菌也有促进作用外,还对肠杆菌有抑制作用。而肠杆菌与 PD 运动症状相关。熟地黄<sup>[22]</sup>可以增加双歧杆菌和放线菌,抑制劳特氏菌,温阳益气活血方<sup>[23]</sup>(丹参、赤芍、桃仁、当归、桂枝)可以抑制大肠杆菌和肠球菌。三七也可显著提高乳杆菌和双歧杆菌水平,另外还可以提高拟杆菌门菌群(有益菌)丰度<sup>[24]</sup>。而拟杆菌正是在 PD 中下降的。有学者对三七提取物进行了研究,发现三七总皂苷对肠杆菌科有调节作用<sup>[25]</sup>。三七的另一种提取物人参皂苷可以使丁酸梭菌的数量增多<sup>[26]</sup>。而肠道内的丁酸梭菌可以合成维生素类物质,为肠道内的有益菌生长提供营养物质<sup>[27]</sup>。另外,中药中普遍存在的植物多糖在进入机体后,不能被小肠消化吸收,而是进入大肠促进某些肠道菌群增殖,增加肠道菌群的丰富度和多样性<sup>[28]</sup>,从而起到对肠道菌群结构的调节作用。那么,其他传统的中药无效成分如纤维素、木栓、角质、粘液、色素、树脂等是否也可以对肠道菌群起到调节作用,从而对疾病产生了治疗作用,也有待于进一步的研究。

### 2.3 补肾活血类中药可以保护肠道屏障功能

肠道的屏障功能是指肠黏膜能够防止毒素和病原菌的侵袭、控制炎症的作用,对保持和调节机体内环境稳态意义重大,与肠道菌群密切相关,而健康

的肠道菌群本身就是组成肠道屏障功能的一部分,并通过多种复杂机制参与屏障作用。肠道微生物-肠道-脑轴机制与肠道屏障作用密切相关,因此肠道屏障作用的失衡在 PD 的发病机制中不可忽略。近年来的研究显示,中药对肠道屏障功能具有明显的调节作用,补肾活血类中药也不例外。由补肾活血中药组成的复方活血理肠丸(补骨脂、肉豆蔻、五味子、吴茱萸、桃仁、红花)可以明显抑制小鼠结肠上皮细胞凋亡速度,减轻损伤程度<sup>[29]</sup>。这是对肠黏膜机械屏障的保护作用。川芎的主要成分川芎嗪,也可以保护肠道黏膜屏障功能,通过清除体内氧自由基,提高一氧化氮水平,阻抑炎症介质的作用来实现<sup>[30]</sup>。丹参则可以使肠系膜血流量增加,促进肠黏膜上皮微循环,提高上皮细胞内氧含量,抵御缺氧打击而保护肠道屏障功能<sup>[31]</sup>。在中药中普遍存在的多糖是 10 个以上单糖构成的高分子碳水化合物,是由糖苷键结合而成的链状糖,有广泛的生物学效应。在肠道微环境中,中药多糖可以作为原料发酵为短链脂肪酸,其主要包含乙酸、丙酸和丁酸,具有抗炎作用,是肠道菌群与宿主之间进行信号传递的重要物质<sup>[32]</sup>。短链脂肪酸易穿过血脑屏障进入中枢神经系统发挥功能<sup>[33]</sup>,并可促进黏液生成和连接蛋白表达、增强肠道屏障功能。另外,有研究表明肠道菌群可通过调节脑内紧密连接蛋白的表达影响血脑屏障的通透性<sup>[34]</sup>。可以大胆假设,补肾活血中药对肠道菌群的调节作用可能会通过改善血脑屏障通透性加强对中枢神经的保护,从而对 PD 起治疗作用。

**2.4 肠道菌群对补肾活血中药的转化作用** 中药与肠道菌群之间的作用是相互的,中药能够通过改变肠菌而发挥对疾病的治疗作用,而肠道菌群可以产生多种生物活性酶类,对中药进行代谢和转化。肠道菌群因其强大的代谢活性,被认为是与肝脏具有相同代谢潜能的器官<sup>[35]</sup>。肠道菌群转化药物的反应有水解、氧化、还原、异构、重排、酯化、缩合等<sup>[32]</sup>。在被肠道菌群转化后,中药成分往往能转化为活性更高的成分。目前已经有补肾活血类药物的相关研究,如芍药苷是赤芍的主要活性成分,可以被肠道益生菌产生的 $\beta$ -葡萄糖苷酶和酯酶催化为芍药苷元,从而更好的发挥药效<sup>[36]</sup>。淫羊藿黄酮苷进入体内后,可以被肠道菌

群及肠酶转化为次级糖苷,更易于被机体吸收,从而提高淫羊藿药效<sup>[37]</sup>。中药三七的活性成分三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg1、Rg2、Re、Rd、Rb1,它们口服后主要在肠道微生态的作用下被代谢为次级苷或苷元,具有多种生理活性,更易被吸收<sup>[38-39]</sup>。单味中药就有多种成分,目前的研究大多是针对单味中药的某一有效成分,而复方中药汤剂的成分十分复杂,各种药物成分在肠道的转化与代谢很难被一一精准追踪,但可以推断,这些中药成分中除已知的有效成分以外,其他的很多尚未被研究的成分也被肠道菌群进行了转化和代谢,转化后的成分可能也发挥了对疾病的治疗作用,这也符合目前复方中药汤剂的治疗机制复杂,并且尚未被明确的事实。

**2.5 补肾活血中药治疗 PD 可能的神经递质相关通路** PD 病人最典型的缺陷就是黑质纹状体多巴胺能神经递质减少,有研究表明,人体约一半的多巴胺是由肠道微生物合成的<sup>[40]</sup>,肠神经系统也有多巴胺能神经元<sup>[41]</sup>,PD 病人常表现出肠神经系统多巴胺能神经元缺失,有严重便秘的肠道多巴胺水平更低<sup>[42]</sup>。研究表明,一方面肠道菌群的改变可以直接影响肠道对神经递质的合成,而肠道内的神经递质可以经由粘膜层通过血液循环进入大脑而发挥作用,因此肠道菌群的变化可以通过肠道合成神经递质的变化在 PD 患者的症状上得到体现。肠道中的芽孢杆菌可产生多巴胺,某些乳酸杆菌属可产生乙酰胆碱,假丝酵母菌、链球菌属、埃希氏杆菌属、肠球菌属可产生 5-羟色胺,乳酸杆菌和双歧杆菌可以产生抑制性神经递质  $\gamma$  氨基丁酸,而埃希氏杆菌属、芽孢杆菌和酵母菌可产生去甲肾上腺素<sup>[43-45]</sup>;另一方面,肠道菌群失调可以引起  $\alpha$ -syn 的错误折叠和聚集,经过复杂的机制,最终导致脑内多巴胺神经元损伤。有研究证实健康的肠道菌群会通过脑肠轴来调控多巴胺合成酶的作用,使得多巴胺在大脑中合成增加,并且促进肠道中如芽孢杆菌等合成多巴胺的菌群明显增加<sup>[46]</sup>。而补肾活血法治疗 PD 的方剂如抑颤汤(山萸肉、石菖蒲、仙灵脾、肉苁蓉、枸杞子、丹参、蜈蚣等)、补肾活血颗粒(山萸肉、何首乌、丹参、水蛭等)可以增加脑内多巴胺、5-羟色胺等神经递质的含量<sup>[47-48]</sup>,而方中的何首乌、丹参、肉苁蓉、枸杞

等补肾活血中药已有实验验证确能改善肠道菌群,因此补肾活血复方极有可能是通过调节肠道菌群通过以上通路而减轻多巴胺能神经元损伤、调节神经递质实现治疗作用的。

### 3 讨论

肠道微环境是一个庞大而复杂的功能系统,研究表明健康人肠道微生物组成上虽然有差异,但功能却基本一致,肠道菌群的结构受饮食等因素影响明显,和人的健康密切相关的是整个肠道微生态的功能组成和代谢状态,虽然肠道微生物的结构和数量是肠道功能的生物学基础,但目前为主,肠道微生物还没有明确的分类标准<sup>[49]</sup>,因其巨大的复杂性,医学研究中不能简单的以此来衡量健康状态,而应当以功能为基础。因此当肠道菌群异常时经常用描述功能的“失调”来形容,肠道菌群物质和功能的关系加上其动态平衡的特点,与中医学中的阴阳学说极其相似,而且肠道菌群的功能影响全身,中医又讲究整体与局部的联系、有司外揣内的思想,所以从中医学的整体观出发,对肠道菌群最典型的研究方法就是中医证候与肠道菌群之间的关系研究。目前这类研究大多集中在脾虚、阳虚、湿热等证候,而 PD 方面,目前肠道菌群与 PD 中医证候的研究是集中在 PD 患者内部,通过传统中医辨证而划分不同证候,对比不同证候 PD 患者的肠道菌群特征,暂时还没有通过大样本的普通人群肾虚血瘀证候与非肾虚血瘀证候肠道菌群的异质性比较,及其与帕金森病人肠道菌群的相似性比较来佐证 PD 肾虚血瘀病机的研究。但肾虚血瘀病机指导下的临床实践确实取得了满意的疗效,本文根据诸多证据推测其作用可能与肠道微环境这个靶点有关,但仍然有待实验验证。中药可以调节肠道菌群,肠道菌群可以代谢与转化中药,在口服中药的过程中随着肠道菌群的改变其代谢能力也必然发生改变,这或许可以解释口服中药时疗效的前后变化,或者经常需要根据证候变化而调整方剂。补肾活血颗粒对美多芭有减毒增效的作用<sup>[50]</sup>,其机制也可能与补肾活血颗粒改善了肠道菌群,肠道菌群所主导的生物学功能得到了改善,或者对美多芭的代谢也发生了改变有关,有待实验验证。

### 参考文献

[1] 杨明会,李军艳,刘毅.系统论引领帕金森病治疗思路

- [J]. 医学与哲学(临床决策论坛版),2009,30(2):3-5.
- [2] Grice EA, Segre JA. The human microbiome: Our second-genome[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2012, 13: 151-170.
- [3] Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype[J]. Movement Disorders, 2015, 30(3): 350-358.
- [4] Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-brain Axis[J]. Chinese Medical Journal, 2016, 129(19): 2373-2380.
- [5] Scheperjans F. Gut microbiota, 1013 new pieces in the Parkinson's disease puzzle[J]. Curr Opin Neurol, 2016, 29(6): 773-780.
- [6] Unger M, Spiegel J, Dillmann KU, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 32: 66-72.
- [7] Naveen Kumar V, Rupam B, Jabeen AS, et al. Non Motor Symptoms in Parkinson's Disease[J]. Annals of Indian Academy of Neurology, 2008, 121(3 Supplement): 9-17.
- [8] Maria G, Cersosimo, Gabriela B, Raina, Cristina Pecci, et al. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence efforeemottor symptoms[J]. journal of neurology, 2013, 260(5): 1332-1338.
- [9] Bedarf JR, Hildebrand F, Coelho LP, et al. Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naive Parkinson's disease patients[J]. Genome Med, 2017, 9(1): 39.
- [10] Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease[J]. Movement Disorders, 2015, 30(10): 1351-1360.
- [11] Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(37): 10609-10620.
- [12] Su A, Gandhi R, Barlow C, et al. Practical review of gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2017, 39: 17-26.
- [13] Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota[J]. Journal of Clinical Investigation, 2015, 125(3): 926-938.
- [14] 陈欢, 卓文燕, 朱培培. 肠道菌群与帕金森病的相关性研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42(9): 572-576.
- [15] Stolzenberg E, Berry D, Yang D, et al. A Role for neuronal al-pha-synuclein in gastrointestinal immunity[J]. Journal of Innate Immunity, 2017, 9(5): 456-463.
- [16] Fang X. Potential role of gut microbiota and tissue barriers in Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis[J]. International Journal of Neuroscience, 2016, 126(9): 771-776.
- [17] Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats[J]. Acta Neuropathologica, 2014, 128(6): 805-820.
- [18] 叶清清, 王雅茹, 方伟彬. 8味中药对肠道特征菌的调节作用研究[J]. 广东药学院学报 2016, 32(3): 291-294.
- [19] 刘云婷, 徐巍, 辛毅, 等. 枸杞子提取物对小鼠肠道菌群失衡的调整作用[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(7): 1270.
- [20] 曾桂梅. 红景天、丹参破壁饮片对小鼠肠道微生态的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [21] 史权, 薛艳华, 赵光远. 对大鼠肠道菌群有调整作用的中药筛选[J]. 黑龙江医药科学, 2005, 28(1): 28-29.
- [22] Han K, Bose S, Kim YM, et al. Rehmannia glutinosa reduced waist circumferences of Korean obese women possibly through modulation of gut microbiota[J]. Food Funct, 2015, 6(8): 2684.
- [23] 李吉武, 唐爱华, 赵伟, 等. 温阳益气活血方对肥胖2型糖尿病患者肠道菌群变化及脂质代谢的影响[J]. 中医杂志, 2015, 56(3): 409.
- [24] Chen L, Tai WCS, Hsiao WLW, et al. Dietary saponins from four popular herbal tea exert prebiotic-like effects on gut microbiota in C57BL/6 mice[J]. Journal of Functional Foods, 2015, 17: 892-902.
- [25] 田思聪, 薛婧, 宋辉. 中药对肠道菌群结构和功能作用的研究(英文)[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences. 2020, 29(3): 161-175.
- [26] 刘艳艳, 张凯, 关家伟, 等. 人参皂苷对 BALB/c 小鼠肠道菌群的影响[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(6): 1041-1045.
- [27] 谢丽静, 王伟华, 王海宽, 等. 丁酸梭菌的应用及对食品安全的影响[J]. 中国食物与营养, 2017, 23(7): 5-9.
- [28] 邱霞, 张健, 李可昌, 等. 肠道菌群与植物多糖相关性研究进展[J]. 中国食物与营养, 2021, 27(1): 54-57, 20.
- [29] 赵海梅, 刘端勇, 汤菲, 等. 活血理肠丸治疗溃疡性结肠炎的药效学机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(1): 169-171.
- [30] 王万铁, 徐正衿, 林丽娜, 等. 川芎嗪对肠粘膜屏障功

- 能的保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 2001(9): 67-70.
- [31] 阎勇, 田伏洲, 尹致良, 等. 丹参对肠道屏障的保护作用机制研究[J]. 中华消化杂志, 2000, 20(6): 409-411.
- [32] XU J, CHEN HB, LI SL. Understanding the molecular mechanisms of the interplay between herbal medicines and gut microbiota[J]. Medicinal Research Reviews, 2017, 37(5): 1140-1185.
- [33] Byrne CS, Chambers ES, Morrison DJ, et al. The role of short chainfatty acids in appetite regulation and energy homeostasis[J]. International Journal of Obesity, 2015, 39(9): 1331.
- [34] Viorica Braniste, Maha Al-Asmakh, Czeslawa Kowal, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice[J]. Science Translational Medicine, 2014, 6(263): 158-263.
- [35] Scheline RR. Metabolism of foreign compounds by gastrointestinal microorganisms[J]. Pharmacological Reviews, 1973, 25(4): 451-523.
- [36] 刘玉峰, 胡延喜, 王志萍, 等. 肠道菌群对中药有效成分的生物转化研究进展[J]. 辽宁大学学报(自然科学版), 2017, 44(4): 325-332.
- [37] 王亚乐. 淫羊藿黄酮苷类物理、生物转化及其机理研究[D]. 南京: 江苏大学, 2008.
- [38] Wang CZ, Du GJ, Zhang Z, et al. Ginsenoside compound K, not Rb1, possesses potential chemopreventive activities in human colorectal cancer[J]. International Journal of oncology, 2012, 40(6): 1970.
- [39] Chen GT, Yang M, Nong SJ, et al. Microbial transformation of 20(S)-protopanaxadiol by Absidia corymbifera. Cytotoxic activity of the metabolites against human prostate cancer cells[J]. Fitoterapia, 2013, 84(1): 6.
- [40] Parrashar A, Udayabanu M. Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2017, 38: 1-7.
- [41] Mrabet S, Ben Ali N, Achouri A, et al. Gastrointestinal dysfunction and neuropathologic correlations in Parkinson disease[J]. Journal of Clinical Gastroenterology, 2016, 50(9): e85-e90.
- [42] Poirier AA, Aube B, Cote M, et al. Gastrointestinal dysfunctions in Parkinson's disease: symptoms and treatments[J]. Parkinsons Disease, 2016, 2016: 6762528.
- [43] Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiomegut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior[J]. PLoS Pathogens, 2013, 9(11): e1003726.
- [44] Lyte M. Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior[J]. Gut Microbes, 2014, 5(3): 381-389.
- [45] Wall R, Cryan JF, et al. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics[J]. Advances in experimental medicine and biology, 2014, 817: 221-239.
- [46] Galán JE, Collmer A. Type III secretion machines: bacterial devices for protein delivery into host cells[J]. Science, 1999, 284(5418): 1322-1328.
- [47] 杨明会, 窦永起, 刘毅. 抑颤汤对帕金森病模型大鼠 M、多巴胺受体及儿茶酚胺类物质的影响[J]. 中医杂志, 2003, 4(6): 463-464.
- [48] 杨明会, 李敏, 窦永起. 补肾活血颗粒对帕金森病患者脑内多巴胺水平的影响[J]. 中医杂志, 2011, 52(4): 299-301.
- [49] 冉淦侨, 戴佳锐, 肖潇, 等. “肠道微生物-肠道-脑轴”机制——肠道微生物干预神经退行性病变研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(14): 2792-2796, 2783.
- [50] 李敏, 杨明会, 刘毅. 补肾活血颗粒治疗帕金森病的“减毒增效”临床研究[J]. 中药材, 2012, 35(3): 503-506.

(收稿日期: 2020-12-22 编辑: 杨芳艳)