

· 综 述 ·

基于肠道微生态探讨小檗碱改善代谢紊乱的作用机制

张海宇^{1,2} 王新苗¹ 吴浩然^{1,2} 田佳星¹

肠道菌群和代谢紊乱的相关性已被广泛认可,代谢紊乱可引起肠道微生态的失衡,同时,肠道菌群的失调导致或进一步加重了代谢紊乱。小檗碱(berberine, BBR)可改善代谢紊乱的病理状态,其作用途径与调节肠道微生态相关。因此笔者基于目前相关机制研究包括产硝基还原酶菌表达变化促进 BBR 的吸收利用,BBR 加强肠屏障功能,调节系统性炎症反应、胆汁酸信号、菌-肠-脑轴等方面,分析 BBR 改善代谢紊乱的作用机制,以期进一步明确 BBR 的疗效特点,为从肠道微生态角度调控改善代谢紊乱提供理论依据。

1 代谢紊乱和肠道微生态相互影响

代谢性疾病发生发展与肠道菌群两者之间的关系是目前探讨代谢紊乱机制的主要研究方向之一^[1]。人体肠道微生态是一个非常复杂的系统,个体间肠道菌群的组成结构呈高度多样化,主要包括拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门以及放线菌门等^[2]。一方面,研究结果表明代谢紊乱显著影响肠道菌群的结构和功能,如肥胖型小鼠较瘦型小鼠拟杆菌门丰度减少,而厚壁菌门增加^[3];学者们通过宏基因关联研究发现,2 型糖尿病患者肠道微生态失调, *F.prausnitzii*、*R.intestinalis* 等丁酸盐产生菌减少,而硫酸盐还原菌等机会致病菌增加^[4]。另一方面,肠道菌群可通过发酵膳食纤维,产生短链脂肪酸和琥珀酸等代谢物影响机体代谢^[5], Ridaura VK 等^[6]将一对双胞胎中胖瘦者的粪菌分别移植到无菌小鼠体内,移植肥胖者粪菌的小鼠体重增加,表现出肥胖相关代谢表型,而移植瘦者粪菌的小鼠代谢表型未见明显异常;进一步研究发现,某些特异菌对机体代谢具有重要影响,如从肥胖患者体内分离出来的内毒素产生菌 *E.clocae* 可引起无菌小鼠肥胖和胰岛素抵抗^[7]。此外,改善肠道微生态可发挥

调节代谢的作用,如二甲双胍通过调控肠道菌群-胆汁酸-肠道 FXR 信号轴、增加短链脂肪酸产生菌等影响肠道微生态而改善机体代谢^[8,9]。由此可见,机体代谢与肠道微生态相互作用,而调节肠道菌群可改善机体代谢。

2 小檗碱对代谢紊乱的调节作用

BBR 属异喹啉生物碱,是黄连的主要活性成分,具有调节糖脂水平、平衡能量改善代谢紊乱的作用,可防治糖尿病、血脂代谢异常、肥胖等代谢性疾病^[10]。临床研究显示,经 BBR 干预后的 100 例初发 2 型糖尿病患者丙酮醛水平和胰岛素抵抗状态较疗前改善,且血糖、血脂水平明显下降^[11];32 例高胆固醇血症患者口服 BBR 3 个月后,血清胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白分别降低 29%、35%、25%^[12]。BBR 可通过多种机制改善机体糖代谢,如 BBR 依赖葡萄糖浓度的变化双向调节磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)活性等,防止低血糖风险^[13];通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路加强肠屏障功能^[14],防止内毒素过多入血而导致代谢性内毒素血症^[15-17],促进血糖利用和抑制糖原异生等多种机制调节血糖代谢。在调节血脂方面,BBR 可经 AMPK 信号通路降低 HepG2 细胞株内甘油三酯表达^[18];调节胆汁酸^[19,20]及丙酸-GPR43-GLP-1/PYY 通路^[21]降低高脂、高胆固醇血症小鼠血脂水平。此外,学者们近期研究发现 BBR 可通过调控菌-肠-脑轴、改善下丘脑的超微结构改善代谢异常^[22];同时给予高脂饮食与 BBR 的小鼠不会发生胰岛素抵抗或者肥胖,且肠道中已知的有益菌丰度升高,致病菌丰度下降^[23]。因此,调节肠道微生态可能是 BBR 改善代谢紊乱的又一个重要作用机制。

3 BBR 基于肠道微生态改善代谢紊乱的作用机制

3.1 硝基还原酶产生菌增加,促进 BBR 吸收利用 BBR 水溶性极差,难以直接进入循环系统,导致血药浓度低、生物利用度小,在一定程度上限制了其改善代谢作用的发挥。而 BBR 的代谢产物氢化小檗碱极性大,易于吸收入血,且进入血液后经氧化作用迅速

基金项目: 中国科协青年人才托举工程项目(No. CACM-2017-QNRC1-02); 国家自然科学基金资助项目(No. 81430097)

作者单位: 1. 中国中医科学院广安门医院内分泌科(北京 100053); 2. 北京中医药大学临床医学院(北京 100029)

通讯作者: 田佳星, Tel: 010-88001166, E-mail: tina_yai@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20191113.258

转化为 BBR^[24]。硝基还原酶产生菌(nitroreductase-producing bacteria),如肠杆菌属能产生硝基还原酶,催化 BBR 转化为二氢小檗碱的还原反应,是促进 BBR 经肠道吸收的关键菌,提高 BBR 的血药浓度^[25]。研究显示,高脂饮食诱导小鼠的肠杆菌属丰度增加,BBR 仅能降低高脂小鼠的血脂水平,而不能降低正常小鼠的血脂;此外,BBR 的血药浓度和硝基还原酶的活性呈正相关^[25]。因此,肠道产硝基还原菌可能是 BBR 改善代谢的作用机制之一,硝基还原酶的活性不仅是预测 BBR 治疗效果的生物标志物,还可能是提高 BBR 疗效的重要作用靶点。

3.2 黏蛋白降解菌增加,加强肠屏障功能 肠屏障功能和代谢性疾病的发生发展密切相关,Thai SA 等^[26]揭示了血糖作为肠道屏障功能的调节者,高血糖状态破坏上皮细胞完整性和平衡,干扰肠道上皮细胞间的紧密连接蛋白和黏附蛋白功能,导致肠屏障功能失调,增加肠内感染的扩散,进一步加重了机体代谢紊乱。*A. muciniphila* 作为一种寄居在黏液层的黏蛋白降解菌^[27],促进高脚杯细胞的生长,通过 AMPK 通路调节紧密连接蛋白和闭合蛋白保护肠屏障和改善胰岛素抵抗,在糖尿病和肥胖症患者体内丰度降低^[28],经 BBR 干预后,高脂饮食诱导的 B6 小鼠 *A. muciniphila* 丰度较对照组增加 19.1 倍^[19]。此外,经高糖高脂诱导的糖尿病大鼠的肠道通透性增加了 2.7 倍,BBR 通过增加紧密连接蛋白 ZO-1 和 Claudin-1 的表达,使糖尿病大鼠肠道通透性降低了 27.5%^[14]。因此,BBR 可能通过增加黏蛋白降解菌,调节紧密连接蛋白,保护肠道屏障的完整性。

3.3 降低产脂多糖菌,改善代谢性内毒素血症 Cani PD 等^[29,30]研究证明代谢性内毒素血症诱导慢性系统性炎症反应,导致胰岛素抵抗和肥胖等代谢紊乱。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰阴性菌细胞壁成分之一,由产 LPS 菌溶解后释放,是内毒素产生毒性效应的主要活性成分,也是代谢性内毒素血症的始动因素。高脂饮食导致肠道菌群结构改变,革兰阴性菌的丰度增加,如变形菌门,产生的 LPS 因肠道通透性增加而大量入血,与脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)、CD14 受体结合形成 LPS-LBP-CD14 三聚体,经 Toll 样受体(toll-like receptor, TLRs)和模式识别受体(pattern-recognition receptors, PRRs)传导,触发多条信号通路,引起糖脂代谢紊乱^[31]。变形菌门属于不稳定的潜在促炎菌群,其中肠杆菌属、脱硫弧菌属以及阴沟肠杆菌在代谢紊乱状态下显著增加,引起代谢性疾

病发生^[32]。研究表明 BBR 能显著降低变形菌门的丰度,如脱硫弧菌属^[15]、阴沟肠杆菌^[16],且抑制 LPS 的产生,有效防止血清 LBP 升高^[17],改善代谢性内毒素血症。

3.4 增加产短链脂肪酸菌,调节系统性炎症反应 肠道菌群组成与其代谢产物的变化在一定程度上改变了代谢紊乱的发生发展,如短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs),能明显影响糖脂及能量代谢。SCFAs 主要由肠道菌发酵碳水化合物和降解芳香类化合物产生,包括乙酸、丙酸、丁酸等,具有促进上皮细胞再生、加强肠屏障功能,抑制由 LPS 诱导的部分炎症反应,调节骨骼肌、肝脏和脂肪细胞,以改善血糖稳态和胰岛素敏感性等功能^[33]。其中丁酸是结肠细胞的主要能量来源,增加饱腹感,降低食物摄入^[34],又是炎症的调节者,通过激活抗炎 Treg 细胞和抑制促炎细胞因子和趋化因子反应通路调节慢性炎症,同时调节紧密连接蛋白的表达,调整上皮细胞屏障功能和肠道通透性^[35]。然而,高脂饮食引起产 SCFAs 菌结构失调,产 SCFAs 菌丰度下降,如 *Allobaculum*, *Bacteriodes*, *Blautia*, *Butyricoccus*, *Phascolarctobacterium*^[36],减少短链脂肪酸在肠道的分布,抑制其发挥正常生理功能,导致机体出现一系列代谢性疾病。普氏菌属是产 SCFAs 的优势菌属,经 BBR 干预后其丰度增加,促进上皮细胞的防护功能,防止 LPS 进入循环系统,缓解内毒素血症诱导的非特异性炎症反应。*Ruminococcus* 瘤胃球菌属能有效分解和利用饮食中的纤维和多糖,产生丁酸,发挥抗炎作用,BBR 干预后增加其丰度,改善高脂饮食诱导的肥胖和炎症反应^[17]。

3.5 促进结合胆汁酸分解菌,调节胆汁酸信号 胆汁酸作为调节糖脂代谢的信号分子,依赖 G 蛋白偶联胆汁酸受体 1(G protein-coupled bile acid receptor 1, GPBAR1)即 TGR5,和法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)介导发挥生理功能。TGR5 活化后激活肠道内分泌细胞分泌的胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)提高胰腺组织功能,促进胰岛素分泌和敏感性,高脂饮食抑制 TGR5 的表达,而 BBR 使其水平增加 42.1%;FXR 转运多余胆固醇经肠道排出体外,降低胆固醇水平,高脂饮食明显降低 FXR 表达,而 BBR 干预后使其表达增加了 3.4 倍^[19]。胆汁酸可激活 TGR5 和 FXR 受体调节血糖,增加糖原合成,抑制肝糖原合成,保护胰岛细胞功能,维持血糖稳态^[37]。此外,胆汁酸具有抗菌性,抑制细菌在肠道中的生长,对肠道菌群形成强大的

选择性压力,同时,胆汁酸在肠道受微生物的修饰调节^[38]。研究表明代谢紊乱患者的循环胆汁酸水平增加,BBR 能增加一些具有苯磺酰肼活性的有益菌,如 *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* 和 *Bacteroides*, 促进结合胆汁酸分解,加强其经肠道随粪便排出体外,其中 *Lactobacillus* 使初级胆汁酸经脱羧基作用转化成次级胆汁酸^[39]。BBR 能增加促进结合胆汁酸分解菌的丰度,增强胆汁酸受体 FXR 和 TGR5 表达,被认为是 FXR 和 TGR5 的激动剂,调节胆汁酸信号和功能^[20,40]。

3.6 调节菌—肠—脑轴,改善胃肠激素表达

菌—肠—脑轴反映大脑和肠道之间的双向作用,受肠道菌群调节,由脑源性和肠源性激素及多肽介导,与多种生理功能相关^[41]。下丘脑是肠—脑轴的调控中心,也被称为是“食欲中心”,调控食欲和饱腹感,不仅产生多种脑源性激素和脑肽,还增加非脑源性激素如胰岛素、脂肪因子的受体数量。胃肠激素和脂肪细胞分泌的脂肪因子在饮食行为和能量代谢中起重要作用^[42],主要包括胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)、胰高血糖素样肽-2 (glucagon-like peptide-2, GLP-2)、肽 YY (peptide YY, PYY)、肠抑胃肽 (gastric inhibitory polypeptide, GIP)、瘦素、胃饥饿素、脂联素等^[43]。肠道菌群通过调节肠神经,使传入神经和中枢神经产生和释放神经递质^[44],影响糖脂代谢。研究表明 BBR 降低肠道菌群的多样性,增加拟杆菌门和厚壁菌门的比例,进一步升高血清 GLP-1、GLP-2、PYY、GIP 以及胃饥饿素的表达^[21,22],降低神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY),改善下丘脑超微结构,通过调节菌—肠—脑轴恢复高脂诱导小鼠的代谢状态,此外研究还发现,肠道激素和脂肪因子经 BBR 干预后受肠道菌群代谢产物的刺激,其分泌进一步增加^[22]。

4 展望

近年来,随着对肠道微生态与机体代谢间相互作用的不断揭示,相关干预机制包括调节短链脂肪酸,胆汁酸代谢通路, LPS/TLR4 传导等方面研究已逐渐深入^[45];然而基于粪菌移植、宏基因关联等技术,从剖析肠道微生态整体结构变化发展至单一菌属对机体代谢的特异性影响方面仍有待探索。此外,由于肠道微生态与机体代谢相互作用机制的复杂性导致两者间因果关系尚不完全明确,有待更合理的实验设计与研究手段予以阐释^[46],以期肠道微生态作为代谢性疾病的治疗靶点更加广泛应用于临床实践。

BBR 为黄连根茎中提取的异喹啉生物碱,学者采用 BBR 复合物^[47]或 BBR 有机盐^[48]等作为药物的

干预形式。研究显示 BBR 可调节肠道微生态,同时其调节功效亦受肠道菌群的影响:BBR 改善高脂饮食诱导大鼠的血脂水平而对正常大鼠不发挥调脂作用^[23,49];进一步研究显示,代谢紊乱状态下产硝基还原酶菌的丰度增加,可产生更多的硝基还原酶,催化 BBR 转化为二氢小檗碱,促进 BBR 经肠道吸收,因此 BBR 改善代谢作用依赖肠道菌群的结构和功能,这在一定程度上也揭示了临床中应用 BBR 调节机体代谢疗效呈个体化差异的生物学基础^[25]。由此在探索 BBR 基于肠道微生态调节机体代谢相关机制研究方面,尚需结合肠道微生态个体化差异与完善的实验方案,寻求临床应用的最佳干预模式与干预剂量。此外,BBR 干预对于肠道菌群结构变化尚存在报道差异:He K 等^[19]研究结果显示 BBR 干预后增加 *Akkermansia* 丰度,而 Zhang X 等^[36]研究提示 BBR 不能单独增加 *Akkermansia* 丰度。因此,不仅需要对已有的研究结果进行验证,还应进一步分析导致结果差异化的原因。

本文笔者通过梳理文献总结 BBR 基于肠道微生态改善代谢紊乱的作用机制,发现 BBR 可明确改变肠道特异菌的丰度、整体调节肠道微生态的结构功能,通过加强肠屏障功能、减轻代谢性内毒素血症、调节系统性炎症反应、胆汁酸信号以及菌—肠—脑轴等途径改善代谢紊乱。随着更多研究明确 BBR 通过调节肠道微生态改善代谢紊乱的作用特点,为今后临床中代谢性疾病的诊治实践提供了新的靶点与研究方向。

利益冲突: 本文作者不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M, et al. Evaluating causality of gut microbiota in obesity and diabetes in humans [J]. *Endocr Rev*, 2017, 39(2): 133–153.
- [2] Eckburg PB. Diversity of the human intestinal microbial flora [J]. *Science*, 2015, 308(5728): 1635–1638.
- [3] Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(31): 11070–11075.
- [4] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 55–60.
- [5] Canfora EE, Meex RCR, Venema K, et al. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(5): 261–273.
- [6] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbi-

- ota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice [J]. *Science*, 2013, 341 (6150): 1241214.
- [7] Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice[J]. *ISME J*, 2013, 7(4): 880–884.
 - [8] Lulu S, Cen X, Guang W, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1919–1929.
 - [9] Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug [J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 850–858.
 - [10] Lan J, Zhao Y, Dong F, et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 161: 69–81.
 - [11] Memon MA, Khan RN, Riaz S, et al. Methylglyoxal and insulin resistance in berberine-treated type 2 diabetic patients [J]. *J Res Med Sci*, 2018, 23: 110.
 - [12] Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins [J]. *Nat Med*, 2004, 10(12): 1344–1351.
 - [13] Xiao Y, Xu M, Alimujiang M, et al. Bidirectional regulation of adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase activity by berberine and metformin in response to changes in ambient glucose concentration [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(12): 9910–9920.
 - [14] Gong J, Hu M, Huang Z, et al. Berberine attenuates intestinal mucosal barrier dysfunction in type2 diabetic rats [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 42.
 - [15] 许建慧. 小檗碱抑制高脂诱导的大鼠代谢性内毒素血症及其机制的研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
 - [16] 邹宗尧. 黄连碱介导 LPS/TLR-4 通路降低饮食诱导肥胖型金黄地鼠体重的研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2016.
 - [17] 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 [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (8): e42529.
 - [18] Li G, Zhao M, Qiu F, et al. 9-O-benzoyl-substituted berberine exerts a triglyceride-lowering effect through AMPK signaling pathway in human hepatoma HepG2 cells [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2018, 64: 11–17.
 - [19] He K, Hu Y, Ma H, et al. Rhizoma Coptidis alkaloids alleviate hyperlipidemia in B6 mice by modulating gut microbiota and bile acid pathways [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(9): 1696–1709.
 - [20] 贺凯. 黄连生物碱调节高脂 C57BL/6J 小鼠胆汁酸信号通路和肠道微生物改善血脂异常研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2017.
 - [21] 黄倜. 黄连煎剂对代谢综合征 SD 大鼠肠道菌群及 GPR43 通路 glp-1 和 pyy 的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
 - [22] Sun H, Wang N, Cang Z, et al. Modulation of microbiota-gut-brain axis by berberine resulting in improved metabolic status in high-fat diet-fed rats [J]. *Obes Facts*, 2016, 9(6): 365–378.
 - [23] Feng R, Shou JW, Zhao ZX, et al. Transforming berberine into its intestine-absorbable form by the gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12155.
 - [24] 崔祥, 陶金华, 江曙, 等. 黄连提取物与肠道菌群的相互作用研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(9): 2103–2107.
 - [25] Wang Y, Tong Q, Shou JW, et al. Gut Microbiota-mediated personalized treatment of hyperlipidemia using berberine [J]. *Theranostics*, 2017, 7 (9): 2443–2451.
 - [26] Thaïss CA, Levy M, Grosheva I, et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection [J]. *Science*, 2018, 359 (6382): 1376–1383.
 - [27] Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(22): 9066–9071.
 - [28] Chelakkot C, Choi Y, Kim DK, et al. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50 (2): e450.
 - [29] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761–1772.
 - [30] Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice [J]. *Diabetes*, 2008, 57 (6): 1470–1481.
 - [31] Pussinen PJ, Havulinna AS, Lehto M, et al. En-

- dotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (2): 392–397.
- [32] Bai J, Zhu Y, Dong Y. Response of gut microbiota and inflammatory status to bitter melon (*Momordica charantia* L.) in high fat diet induced obese rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194: 717–726.
- [33] Park J, Kim M, Kang SG, et al. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway [J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(1): 80–93.
- [34] Archer BJ, Johnson SK, Devereux HM, et al. Effect of fat replacement by inulin or lupin-kernel fibre on sausage patty acceptability, post-meal perceptions of satiety and food intake in men [J]. *Br J Nutr*, 2004, 91(4): 591–599.
- [35] Wei X, Tao J, Xiao S, et al. Xiexin Tang improves the symptom of type 2 diabetic rats by modulation of the gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 3685.
- [36] Zhang X, Zhao Y, Xu J, et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14405.
- [37] Li T, Chiang JY. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy [J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(4): 948–983.
- [38] Fiorucci S, Distrutti E. Bile acid-activated receptors, intestinal microbiota, and the treatment of metabolic disorders [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(11): 702–714.
- [39] Vincent RP, Omar S, Ghazlan S, et al. Higher circulating bile acid concentrations in obese patients with type 2 diabetes [J]. *Ann Clin Biochem*, 2013, 50(Pt 4): 360–364.
- [40] Han K, Bose S, Wang JH, et al. *In vivo* therapeutic effect of combination treatment with metformin and *Scutellaria baicalensis* on maintaining bile acid homeostasis [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (9): e0182467.
- [41] Romijn JA, Corssmit EP, Havekes LM, et al. Gut-brain axis [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008, 11(4): 518–521.
- [42] Buhmann H, le Roux CW, Bueter M. The gut-brain axis in obesity [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28(4): 559–571.
- [43] Coate KC, Kliever SA, Mangelsdorf DJ. Snap Shot: Hormones of the gastrointestinal tract [J]. *Cell*, 2014, 159(6): 1478.
- [44] Bliss ES, Whiteside E. The gut-brain axis, the human gut microbiota and their integration in the development of obesity [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 900.
- [45] Harsch IA, Konturek PC. The role of gut microbiota in obesity and type 2 and type 1 diabetes mellitus: new insights into “old” diseases [J]. *Med Sci(Basel)*, 2018, 6(2): E32.
- [46] Fischbach MA. Microbiome: focus on causation and mechanism [J]. *Cell*, 2018, 174(4): 785–790.
- [47] Li M, Shu X, Xu H, et al. Integrative analysis of metabolome and gut microbiota in diet-induced hyperlipidemic rats treated with berberine compounds [J]. *J Transl Med*, 2016, 14: 237.
- [48] Cui HX, Hu YN, Li JW, et al. Hypoglycemic mechanism of the berberine organic acid salt under the synergistic effect of intestinal flora and oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 8930374.
- [49] Hvistendahl M. My microbiome and me [J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1248–1250.

(收稿: 2019-01-03 在线: 2019-12-30)

责任编辑: 汤 静