

· 综 述 ·

肠道菌群与血管衰老关系的探讨与思考

王佳丽 修成全 雷 燕 杨 静 王 雪 胡艳红 方靖漪

当今全球正逐步进入老龄化时代,衰老及衰老相关性疾病不断威胁着人类的健康。延缓衰老和减少衰老相关性疾病的发生,成为现代医学亟待面对和研究热点问题。血管衰老是血管结构和功能的异常改变,没有具体而典型的临床表现,但是作为基础病理变化,影响衰老相关性疾病的发生、发展,是多种心脑血管疾病的独立危险因素^[1]。

肠道菌群种类繁多且数量巨大,与人体互利共生,被视为重要的“生理器官”,具有生理营养、生物屏障、免疫调节及干预肿瘤恶化等众多功能^[2],同时也影响着衰老进程。健康状态下,肠道菌群与宿主之间处于动态平衡,一旦平衡被打破,便会出现菌群失调,从而引发各种相关疾病。研究表明,肠道菌群紊乱可以导致代谢综合征的发生,与衰老密切相关,并促进血管衰老^[3,4]。笔者针对肠道菌群及其代谢产物与血管衰老之间的关系,综述如下。

1 血管衰老影响人类健康

正常状态下,血管柔韧而富有弹性,分泌多种生物活性分子,参与血管调节或其他组织器官生理活动,维持血液流动性及血液细胞功能,维持机体内稳态^[5]。血管衰老是以生理性增龄为基础,同时受各种疾病或危险因素影响,出现血管结构和功能的退行性改变,是诸多心脑血管病变的共性病理基础。血管衰老可分为生理性衰老和病理性衰老。生理性衰老是由于年龄的增加而引起的,人们随着年龄增长,机体细胞衰老、血管衰老,导致应激能力降低、免疫功能衰退、细胞和血管的损伤以及炎症反应等,进而出现一系列衰老相关性疾病,如高血压病、冠心病、脑卒中和血管性老年痴呆等,病理性衰老多由血管疾病所诱发。

2 肠道菌群对人体的作用

肠道微生物是构成人体最主要、最复杂的微生态

系统,包括原生动物、古细菌、真菌、病毒和细菌等,肠道菌群是肠道微生物的重要组成部分。肠道菌群由厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭杆菌门、疣微菌门等组成,其中厚壁菌门和拟杆菌门为主要优势菌群。但是,肠道菌群的组成并非恒定的,人种、年龄、环境、压力、饮食、生活方式、卫生习惯、健康状况以及抗菌药的使用等都会影响其种类和丰富度。菌群多样性随着机体衰老而下降,主要表现为双歧杆菌、拟杆菌、厚壁杆菌等数量和种类显著减少,梭杆菌、梭状芽孢杆菌、链球菌等数量显著上升^[6]。肠道菌群的主要代谢产物包括短链脂肪酸、乳酸、氢气和甲烷等,其中短链脂肪酸主要包括乙酸、丙酸和丁酸,它们的数量和种类受肠道菌群及宿主生理状态的影响。短链脂肪酸在人体生理功能中起着重要作用,一小部分短链脂肪酸可以进入循环系统,直接影响组织及器官的功能和新陈代谢,可能为解决肥胖或 2 型糖尿病等疾病提供一个重要靶标^[7]。肠道菌群与人体互利共生,被称为“超级有机体”,充分参与宿主生理、生化、病理和药理的全过程及能量的提取与储存^[8]。正常肠道菌最主要的生理作用包括生理营养作用,生物屏障作用,免疫调节作用,可以提高特异性免疫反应,也可以增强非特异性细胞免疫反应^[2]。研究表明,乳酸菌和双歧杆菌对固有免疫有重要的调节作用^[9]。

3 肠道菌群和血管衰老的关系

肠道菌群失调与血管衰老具有多条相同致病因素,而这些致病因素与肠道菌群失调或血管衰老也可互为因果。因此,肠道菌群失调与血管衰老是否存在联系,肠道菌群失调是否可以导致血管衰老是未来的研究热点。

3.1 年龄 年龄增加,机体逐渐衰老,肠道菌群多样性趋于单一化,厚壁杆菌、双歧杆菌和梭状芽孢杆菌等数量减少,占比下降,有害微生物的比例可能会变大,进而导致机体稳态失衡^[10]。肠道菌群通过参与氧化应激、炎症反应、免疫反应、代谢过程、脑-肠轴调控等多种途径影响衰老进程^[11]。研究发现,补充合适的益生菌可以降低体内炎症反应水平;提高机体抗氧化能力,帮助清除体内自由基,维持生物大分子平衡和功能;还可以通过调节肠道菌群,抑制肠道腐败菌生长,

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(No. 7182120);中国中医科学院自主选题(No. ZZ2017011)

作者单位:中医药防治重大疾病基础研究北京市重点实验室,中国中医科学院医学实验中心(北京 100700)

通讯作者:雷 燕, Tel: 010-64089556, E-mail: 13651217893@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20191030.336

减少腐败产物对器官损伤,在一定程度上可以延缓机体衰老,增加个体的寿命^[12]。近年来,粪菌移植也在逐渐探索着应用于临床,例如预防和治疗衰老相关性疾病动脉硬化、2 型糖尿病、帕金森病等^[13]。衰老影响肠道菌群构成,而肠道菌群也可以影响衰老进程,肠道菌群失调可能促进衰老相关疾病的发生,肠道菌群与衰老及衰老相关疾病关系密切。

血管衰老作为整体衰老的一部分,与年龄密切相关。随着年龄的增加,机体稳态失衡是导致血管系统进入衰老状态的重要因素之一^[1]。年龄增加,内皮细胞的增殖、迁移能力下降,血管再生能力受损^[14]。糖基化终末产物在体内不断蓄积,导致血管壁硬度增加,还可以引起血管炎症反应,加剧细胞氧化应激^[15,16]。研究发现,肠道菌群及其代谢产物可影响血管状态,例如,棒状乳杆菌 CECT5711 可减少 TNF- α 的表达进而改善炎症状态,同时增加一氧化氮的生物利用度,以利于血管内皮功能的改善^[17];干酪乳杆菌 CRL431 可降低促炎因子 IL-6、IL-17 和 TNF- α 的水平,降低血管内炎症反应^[18];肠道菌群代谢产物 H₂S 是人体多种生理过程,包括细胞保护、血管扩张、血管新生、调节血压和降低心率等的重要介质^[19]。肠道菌群能否通过影响衰老进程而影响血管衰老,有待进一步探索。

3.2 饮食 肠道菌群的定植受饮食习惯的影响,饮食可以改变人体肠道菌群的结构和功能^[20],饮食对肠道菌群的影响要远超过遗传因素对肠道菌群的影响^[21]。高雁鸿等^[22]发现高糖高脂饮食与链脉佐菌素诱导可致小鼠肠道菌群结构失调,菌种数量显著下降,血糖升高,但是双歧杆菌干预可影响小鼠肠道菌群的数量或活性,使血糖降低。有研究表明,饮食是治疗肥胖不可缺失的环节,个体消化和代谢食物、物质的方式不同,这取决于他们肠道菌群的组成,制定适合自己身体条件的膳食计划,维持最佳营养状态与健康的胃肠道微生物群有利于预防肥胖的发生、发展^[23]。

饮食同样对血管衰老有重要影响。有研究显示,高脂饮食引起大鼠动脉血管内皮细胞衰老增加^[24]。科学合理的膳食可以减少心血管病危险因素的发生,例如控盐饮食可以预防高血压^[25],低脂饮食可以降低血脂指标,低碳水化合物饮食可以改善血糖控制^[26]。地中海地区的饮食结构是以植物性食物和鱼类为主,少食牛肉、羊肉、猪肉,是一种健康的饮食习惯,对心血管有保护效应^[27],还可以有效地预防代谢综合征的发生^[28]。血管衰老对心血管疾病发生具有重要影响。饮食可影响肠道菌群,一旦肠道菌群的种类数量及代谢产物发生改变,也会影响全身各系统器官功能,进而

可能影响血管衰老。

3.3 肥胖 近年来,肥胖与肠道菌群之间的关系逐渐得到了证实,肥胖与肠道微生物多样性下降有关。有研究对肠道菌群和代谢信号途径进行了探索,发现禁食诱导脂肪因子可以通过抑制循环脂蛋白脂肪酶活性调节微生物能量储存,减少脂肪酸和甘油三酯的积累^[29]。法尼酯衍生物受体基因和肠道菌群共同调节肥胖的发生,在缺乏肠道菌群的情况下,血清胆汁酸不受法尼酯衍生物受体基因作用调节,也就不能控制肥胖^[30]。高脂饮食是导致肥胖的重要原因,它可以引起大鼠肠道内菌群组成与比例发生明显改变^[31]。Cani PD 等^[32]认为肠道菌群失衡所致内毒素分泌增多是导致肥胖发生的重要诱因。

肥胖是异常或过量的脂肪积累,是心血管疾病的主要影响因素之一。脂肪组织和血管系统在解剖学和功能方面有着密切的联系,这两个组织之间的相互作用对代谢和血管稳态都至关重要。一方面,脂肪组织高度血管化,维持充足的血流量对于脂肪组织的扩张和代谢功能是必不可少的。血管内皮还分泌许多因子来调节脂肪生成和脂肪组织重塑。另一方面,几乎所有血管都被血管周围脂肪组织包围,其通过产生大量生物活性物质来调节血管功能,是血管系统一个重要的、活跃的组成部分^[33]。肥胖会加速脂肪细胞的老化,增加脂肪细胞中活性氧的生成,并使染色体端粒变短,激活促凋亡基因 p53,引起炎症,促发胰岛素抵抗,加速机体衰老进程^[34]。肠道菌群失衡可以导致肥胖,而肥胖与血管的形态及功能关系密切,并影响衰老进程,肠道菌群失调是否可以导致血管衰老仍需进一步研究。

3.4 糖尿病 糖尿病患者体内肠道菌群的组成和结构较正常人发生明显的变化^[35]。肠道菌群会通过调节血清支链氨基酸、胰高血糖素样肽、短链脂肪酸、胆汁酸和 Toll 样受体等路径影响血糖水平,肠道菌群紊乱可能诱导糖尿病的发生^[36]。连接微生物群和宿主糖代谢的其中一条途径是腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)。AMPK 与糖代谢密切相关,激活 AMPK 具有拮抗血糖升高的作用^[37]。AMPK 通过多条信号通路与衰老相关联,例如 AMPK/mTOR 通路、AMPK/SIRT1 通路、AMPK 与胰岛素信号通路等^[38],其中 AMPK/mTOR 通路的激活还与改善血管内皮细胞的功能障碍有关,抑制血管钙化^[39]。

研究表明,糖尿病能引起血管病变,高糖可以导致血管老化。高糖能够引起血管内皮代谢紊乱和形态异

常,破坏血管结构和内皮完整性,内皮舒张功能减弱,血管通透性增强,血管钙化^[40,41];使血管平滑肌细胞出现异常增殖、迁移^[42];成纤维细胞增殖,胶原表型改变^[43],血管总体出现衰老样变化。氧化应激是高糖引起血管衰老的重要机制,高糖状态下自由基团形成,并通过晚期糖基化终末产物的形成、多元醇、蛋白激酶 C 及己糖胺合成等通路激活的途径介导血管内皮损伤,最终导致血管性疾病和血管衰老的发生^[44]。肠道菌群有可能通过诱发糖尿病进而加速血管衰老。

3.5 高血压 高血压时机体肠道菌群结构和数量出现异常。有研究评估肠道微生物是否会影响高血压,对 Dahl 盐敏感(S)大鼠和 Dahl 盐抵抗(R)大鼠的盲肠菌群进行了测序,发现 S 大鼠盲肠中拟杆菌和韦荣球菌含量明显高于 R 大鼠^[45]。有学者发现,高血压病患者的直肠真杆菌含量明显高于健康人;而双歧杆菌和多形拟杆菌含量明显低于健康人^[46]。有研究表明,胆碱在肠道菌群作用下生成三甲胺,然后在肝脏中被氧化成氧化三甲胺,氧化三甲胺是促进动脉粥样硬化形成的重要物质,而动脉硬化既是导致高血压的重要因素,也是血管衰老的表现之一^[47]。

高血压与血管衰老之间相互影响,血管衰老可以导致高血压,高血压又会加速血管衰老。随着年龄增长,血管结构和功能都会出现退化的表现,例如血管内皮功能障碍、血管重塑、僵硬、炎症等,导致血管损伤,从而增加了总外周血管阻力和大动脉的硬化,导致血压升高,又会加速血管的损伤。有研究表明,高血压时血管表现出的衰老状态和自然衰老的血管结构相似,都会出现血管管壁增厚,内膜增厚,血管平滑肌增生且排列紊乱,胶原含量显著增加等^[14]。衰老过程中引起结构和功能变化的分子机制和细胞信号和高血压时出现的相似,例如 SIRT、FoxO transcription factors、Cell cycle regulators、MAPK、ROS、NO、MMP、TIMP 等^[48]。总之,高血压与肠道菌群之间、高血压与血管衰老之间,相互影响,而肠道菌群与血管衰老之间的关系还有待进一步探索。

4 中医药基于调节肠道菌群延缓衰老

现代研究发现,中草药对减缓血管衰老可起到一定作用,同时临床研究和动物试验表明,中药可维持肠道微生态的平衡。例如,人参、三七、川芎等益气活血中药可以延缓小鼠血管老化的发生,同时补益类中药可增加有益菌的定植,抑制病原菌增殖^[49,50];苦寒类中药一般可以抑制有害菌的生长^[51,52],且一些苦寒药如黄连,又有降糖、调脂、抗氧化及保护心血管等作用^[53,54]。中药和中药复方可以通过调节肠道菌群,达

到预防和治疗糖尿病的作用^[55];间接干预肥胖症的治疗^[56];干预高血压病主要危险因素^[57]。目前研究已经证明,中药在治疗某些疾病的同时也调整了肠道菌群结构,可能是其发挥治疗作用的机制之一^[58]。

综上所述,“血管衰老,人即衰老”,血管衰老受个体衰老影响,同时又不同程度地影响个体衰老进程,在个体衰老中起到重要作用。肠道菌群及其代谢产物与人体互利共生,充分参与人体生命活动,肠道菌群失调与多种疾病的发生发展密切相关。肠道菌群及其代谢产物可以一定程度上影响血管内皮功能、血管内炎症及血管新生等,还可以通过衰老、饮食、肥胖、糖尿病和高血压等因素与血管衰老相关联,但是两者之间有无直接联系,是否相互影响,目前尚不明确,故研究肠道菌群及其代谢产物与血管衰老之间的关系有一定的意义和必要性,需要深入地研究和探讨。中医药对延缓血管衰老、调节肠道菌群均有较好的疗效,中药能否通过调节肠道菌群延缓血管衰老,仍然需要进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] 姜平,黎健. 血管衰老及其机制[J]. 生物化学与生物物理进展, 2014, 41(3): 295-304.
- [2] 陈秀琴,黄小洁,石达友,等. 中药与肠道菌群相互作用的研究进展[J]. 中草药, 2014, 45(7): 1031-1036.
- [3] 王迎伟,莫双阳,李运泽. 肠道菌群参与代谢综合征的机制研究进展[J]. 中华肥胖与代谢病电子杂志, 2018, 4(3): 168-172.
- [4] 刘爱玲,吕红,钱家鸣. 衰老及衰老相关疾病与肠道菌群的关系研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(4): 329-333, 337.
- [5] 董尔丹,张幼怡主编. 血管生物学[M]. 第2版. 北京: 北京大学医学出版社, 2014: 264-279.
- [6] Woodmansey EJ. Intestinal bacteria and ageing[J]. J Appl Microbiol, 2007, 102(5): 1178-1186.
- [7] Boets E, Gomand SV, Deroover L, et al. Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: a stable isotope study [J]. J Physiol, 2017, 595(2): 541.
- [8] 金华. 肠道菌群是高血压干预的新靶点[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(3): 413-417.
- [9] Luongo D, Treppiccione L, Sorrentino A, et al. Immune-modulating effects in mouse dendritic cells of lactobacilli and bifidobacteria isolated from individuals following omnivorous, vegetarian and vegan diets [J]. Cytokine, 2017, 97: 141-148.

- [10] Cresci GA, Bawden E. Gut microbiome: what we do and don't know[J]. *Nutr Clin Pract*, 2015, 30(6): 734 - 746.
- [11] 王融, 邵祎妍, 林佳佳, 等. 肠道菌群与益生菌在衰老及其调控中的研究与应用[J]. *生命科学*, 2019, 31(1): 80-86.
- [12] 赵亮. 益生菌与机体衰老[A]. 中国食品科学技术学会. 乳酸菌与营养健康: 第九届乳酸菌与健康国际研讨会摘要汇编[C]. 天津: 中国食品科学技术学会, 2014: 1.
- [13] 王湛. 粪菌移植抗衰老的研究进展[J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2017, 1(9): 146-148.
- [14] 陶丽丽. 益气活血中药延缓增龄与高血压所致血管老化的机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2011.
- [15] Mirea O, Donoiu I, Pleșea I E. Arterial aging: a brief review[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2012, 53(3): 473-477.
- [16] Fleenor BS, Sindler AL, Eng JS, et al. Sodium nitrite de-stiffening of large elastic arteries with aging: Role of normalization of advanced glycation end-products[J]. *Exp Gerontol*, 2012, 47(8): 588-594.
- [17] Toral M, Gomez-Guzman M, Jimenez R, et al. The probiotic *Lactobacillus coryni-formis* CECT5711 reduces the vascular pro-oxidant and pro-inflammatory status in obese mice[J]. *ClinSci*, 2014, 127(1): 33-45.
- [18] Novotny Núñez I, Maldonado Galdeano C, de Moreno de Le Blanc A, et al. *Lactobacillus casei* CRL 431 administration decreases inflammatory cytokines in a diet-induced obese mouse model[J]. *Nutrition*, 2015, 31(7-8): 1000-1007.
- [19] Nagpure BV, Bian JS. Interaction of hydrogen sulfide with nitric oxide in the cardiovascular system[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 6904327.
- [20] Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 56-64.
- [21] 郎田田, 雷姝敏, 陈红. 肠道菌群与饮食、疾病关系的研究进展[J]. *食品安全导刊*, 2018, 12(3): 34.
- [22] 高雁鸿, 王耀, 张年萍. 双歧杆菌对高糖高脂饮食与 STZ 诱导小鼠肠道菌群及肾功能影响的研究[J]. *山西大同大学学报(自然科学版)*, 2018, 34(5): 47-50.
- [23] Jia C, Xianzhi H, Jinhai H. Diet effects in gut microbiome and obesity[J]. *J Food Sci*, 2014, 79(4): 442-451.
- [24] 王先酉, 赵秀华, 王峰, 等. 高脂饮食引起大鼠动脉血管内皮细胞衰老[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2010, 30(2): 118-122.
- [25] 李睿琳, 杨连招. 高血压病人饮食现状、需求及饮食教育研究进展[J]. *护理研究*, 2016, 30(23): 2830-2832.
- [26] 朱亚珍, 朱凌燕. 低碳水化合物饮食在临床医疗领域的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(19): 4855-4857.
- [27] Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534, 906 individuals[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(11): 1299-1313.
- [28] Martínezgonzález MA, GarcíaLópez M, Besrastrollo M, et al. Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: a Spanish cohort[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21(4): 237-244.
- [29] Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(44): 15718-15723.
- [30] 王鸿, 熊霞. 肠道菌群与糖尿病、肥胖等代谢性疾病研究进展[J]. *西南医科大学学报*, 2018, 41(3): 280-283.
- [31] 沙继斌, 张静, 隋波, 等. 有氧运动与复合多糖干预对高脂膳食诱导肥胖大鼠肠道菌群的影响[J]. *中国运动医学杂志*, 2018, 37(4): 328-336.
- [32] Cani PD, Possemiers S, Van TDW, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability[J]. *Gut*, 2009, 58(8): 1091.
- [33] Gu P, Xu A. Interplay between adipose tissue and blood vessels in obesity and vascular dysfunction[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2013, 14(1): 49-58.
- [34] 李茜. 肥胖与衰老的相关性及体育锻炼对其影响的探讨[J]. *当代体育科技*, 2013, 3(35): 9, 28.
- [35] 戴凤翠, 唐立. 肠道菌群调节在改善 2 型糖尿病中的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2014, 26(8): 978-983.
- [36] Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(3): 979-984.
- [37] Ha J, Guan KL, Kim J. AMPK and autophagy in glucose/glycogen metabolism[J]. *Mol Aspects Med*, 2015, 46: 46-62.
- [38] 徐魏, 罗非君. AMPK 信号通路与衰老[J]. *生命的化学*, 2016, 35(5): 645-649.
- [39] Jun-Kun Z, Yan-Jiao W, Yi W, et al. Adiponectin attenuates the osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells through the AMPK/mTOR pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 323(2):

- 352–358.
- [40] Suzuki K, Olah G, Modis K, et al. Hydrogen sulfide replacement therapy protects the vascular endothelium in hyperglycemia by preserving mitochondrial function [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(33): 13829–13834.
- [41] Matsui-Hirai H, Hayashi T, Yamamoto S, et al. Dose-dependent modulatory effects of insulin on glucose-induced endothelial senescence *in vitro* and *in vivo*: a relationship between telomeres and nitric oxide [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 337(3): 591.
- [42] Gang X, Wai C, White MF, et al. Down-regulation of insulin receptor substrate 1 during hyperglycemia induces vascular smooth muscle cell dedifferentiation [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(5): 2009–2020.
- [43] 戴斌, 朱梅, 苏文凌, 等. STAT 信号通路介导高糖诱导的鼠心肌成纤维细胞增殖和胶原沉积 [J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5): 442–447.
- [44] 蓝宇涛, 旷焱平, 陈垦. 氧化应激介导糖尿病血管内皮损伤的研究进展 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 36(10): 1494–1496.
- [45] Mell B, Jala VR, Mathew AV, et al. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat [J]. *Physiological Genomics*, 2015, 47(6): 187.
- [46] Liu J, An N, Ma C, et al. Correlation analysis of intestinal flora with hypertension [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 2325–2330.
- [47] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 57–63.
- [48] Harvey A, Montezano AC, Touyz RM. Vascular biology of ageing—Implications in hypertension [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 83: 112–121.
- [49] 雷燕, 杨静, 赵浩, 等. 人参三七川芎提取物延缓衰老小鼠血管老化的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(9): 946–951.
- [50] 于岚, 邢志凯, 米双利, 等. 中药对肠道菌群的调节作用 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(1): 34–39.
- [51] 陈八一. 黄连素抑制霍乱弧菌和大肠杆菌肠毒素引起肠道分泌的作用机理 [J]. *国外医学(微生物学分册)*, 1983, 5(2): 84–85.
- [52] 徐君. 黄芩—黄连药对与肠道菌群的相互作用研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [53] 盖小红, 刘素香, 任涛, 等. 黄连的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(20): 4919–4927.
- [54] 曹雪明, 朱娜. 黄连素对冠心病大鼠血管内皮细胞损伤的保护机制研究 [J]. *中医药学报*, 2018, 46(5): 30–33.
- [55] 唐珊珊, 徐友华. 中药治疗糖尿病及对肠道菌群影响的研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(6): 1434–1437.
- [56] 李芳芳, 康学东. 中药对肥胖症肠道菌群的影响 [J]. *中医临床研究*, 2018, 10(20): 136–137.
- [57] 李航. 中药通过调节肠道菌群干预高血压病危险因素的研究现状 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2018, 28(9): 809–812.
- [58] 李楚洁, 黄海阳, 李晓君, 等. 干姜、白术、茯苓、薏苡仁和黄连不同药性中药对小鼠菌群多样性的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(7): 1526–1529.
- (收稿: 2018–12–18 在线: 2019–12–31)
责任编辑: 邱 禹