

## 论著·基础研究

## 大黄对大鼠体内肠道菌群-宿主共代谢作用的影响

高 羽, 殷 姗, 庞 玥, 梁文懿, 刘玉敏

上海交通大学分析测试中心, 上海 201100

**[摘要]** **目的**·观察大黄对大鼠肠道菌群与机体间的平衡关系的影响。**方法**·以 Wistar 大鼠为研究模型, 将其随机分为 4 组 (每组  $n=8$ ), 分别以大黄提取液 0.1 g/kg (低剂量大黄组)、2.5 g/kg (中剂量大黄组)、4.5 g/kg (高剂量大黄组) 及等量生理盐水 (对照组) 进行灌胃, 连续给药 5 d。每日观察大鼠粪便含水量的变化情况。采用气相色谱-飞行时间质谱 (gas chromatography/time of flight mass spectrometry, GC/TOFMS) 技术对第 5 日大鼠体内血清、结肠组织、粪便的代谢物进行检测, 并采用主成分分析 (principal component analysis, PCA) 和偏最小二乘判别分析 (partial least squares discrimination analysis, PLS-DA) 方法分析不同剂量组与对照组间代谢物的差异, 进一步采用  $t$  检验获得差异具有统计学意义的代谢物。**结果**·大黄给药后, 大黄组大鼠粪便含水量随时间及剂量的增加逐渐增大。给药第 5 日, 与对照组相比, 不同剂量大黄组大鼠体内血清、结肠组织和粪便中分别检测到 28、18 和 20 种差异代谢物的水平有显著变化 ( $P<0.05$ ), 且有 17 种血清代谢物、2 种结肠组织代谢物、10 种粪便代谢物的水平变化呈现剂量效应。其中, 部分神经递质类物质、吲哚类物质、胆酸类物质等肠道菌群-宿主共代谢物给药后发生了显著变化。粪便中儿茶酚、吲哚-3-乙酸的水平明显升高, 而苯丙氨酸、4-氨基丁酸、左旋多巴、吲哚-3-丙酸的水平明显降低; 在高剂量大黄组结肠组织中脱氧胆酸明显升高; 与对照组相比, 不同剂量组中血清苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸的水平明显升高。此外, 富马酸 (能量代谢相关的有机酸类物质) 在大黄给药后的粪便中明显下调, 而在结肠组织和血清中明显上调。随着给药剂量增大, 谷氨酸 (氨基酸类物质之一) 水平在血清中明显递增, 但在粪便中逐渐递减。除了 6-磷酸葡萄糖酸外, 果糖、丙酮酸、乳酸、葡萄糖-1-磷酸、D-甘油-1-磷酸等糖代谢物和二十二酸、13-二十二碳烯酸、单硬脂酸甘油酯、胆固醇等脂代谢物的水平在血清中升高, 而结肠组织中 D-甘油-1-磷酸和粪便中乳酸、葡萄糖-1-磷酸、亚麻酸明显降低。**结论**·大黄通过肠道菌群-宿主共代谢作用影响了脑-肠轴、胆汁酸代谢, 进一步作用于机体的能量代谢、氨基酸代谢、糖代谢和脂代谢。

**[关键词]** 大黄; 肠道菌群; 共代谢; 气相色谱-飞行时间质谱**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.08.007 **[中图分类号]** R285.5 **[文献标志码]** A

## Effect of rhubarb on gut microbiota-host co-metabolism in rats

GAO Yu, YIN Shan, PANG Yue, LIANG Wenyi, LIU Yumin

Instrumental Analysis Centre, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201100, China

**[Abstract]** **Objective**·To study the effect of rhubarb administration on the balance between intestinal flora and the body. **Methods**·Wistar rats were randomly divided into 4 groups ( $n=8$ ), which were given extractions of rhubarb 0.1 g/kg (low dose group), 2.5 g/kg (medium dose group), 4.5 g/kg (high dose group) and normal saline (control group) by intragastric administration for 5 d, and the daily change of fecal water content of rats was observed. Gas chromatography/time of flight mass spectrometry (GC/TOFMS) approach was used to detect the metabolites in serum, colon tissue and fecal of rats on the 5th day of administration. Principal component analysis (PCA) and partial least squares discrimination analysis (PLS-DA) were used to analyze the differences of metabolites between different dose groups and the control group. The metabolites with statistical significance were obtained by  $t$ -test. **Results**·The water content of rat feces in the dose group gradually increased with the time and dose after rhubarb administration. Compared with the control group, 28, 18 and 20 differential metabolites were obtained in serum, colon tissue and fecal samples from different dose groups, which showed significant changes ( $P<0.05$ ) on the 5th day. At the same time, the levels of 17 serum metabolites, 2 colon tissue metabolites, and 10 fecal metabolites altered significantly in a dose-dependent manner. Among these differential metabolites, some gut microbial-host co-metabolites, including neurotransmitters, indoles, and bile acids, were observed to alter significantly after rhubarb administration. The levels of fecal catechol and indole-3-acetic acid increased while the

**[基金项目]** 上海交通大学“医工交叉”科研基金 (ZH2018QNA10, YG2019QNA21)。**[作者简介]** 高 羽 (1990—), 女, 助理实验师, 硕士; 电子信箱: shirlygao@sjtu.edu.cn。**[通信作者]** 刘玉敏, 电子信箱: ymliu@sjtu.edu.cn。**[Funding Information]** Shanghai Jiao Tong University Fund for Interdisciplinary Research on Medicine and Engineering (ZH2018QNA10, YG2019QNA21).**[Corresponding Author]** LIU Yumin, E-mail: ymliu@sjtu.edu.cn.

levels of fecal phenylalanine, 4-aminobutyric acid, L-DOPA, and indole-3-propionic acid decreased. Deoxycholic acid level was significantly elevated in colon tissue samples from the high-dose group. Compared with the control group, phenylalanine, tyrosine, and tryptophan levels in serum samples also increased in different dose groups. In addition, the levels of fumaric acid (one of organic acids related to energy metabolism), was down-regulated in fecal samples but up-regulated in colon tissue and serum samples. With the increase of dosage, the level of glutamic acid (one of amino acids) significantly increased in serum samples but gradually decreased in colon tissue samples. Except for 6-phosphogluconic acid, the levels of carbohydrates and lipid metabolites, including fructose, pyruvate, lactic acid, glucose-1-phosphate, D-glycero-1-phosphate docosenic acid, 13-docosenoic acid, 1-monostearoylglycerol, and cholesterol increased in the serum samples, while those of D-glycero-1-phosphate in colon tissue and lactic acid, glucose-1-phosphate, and linolenic acid in fecal samples decreased. **Conclusion** Rhubarb affects brain-gut axis and bile acid metabolism through the gut microbial-host co-metabolism, and further affects the body's energy metabolism, amino acid metabolism, glycometabolism and lipid metabolism.

**[Key words]** rhubarb; gut microbiota; co-metabolism; gas chromatography/time of flight mass spectrometry (GC/TOFMS)

肠道菌群在机体健康和疾病的微妙关系中扮演着相当重要的角色。在健康状态下,人体与肠道菌群相互作用、相互依赖,构成了微生态的平衡。一旦平衡被破坏,则通过肠道菌群-宿主共代谢作用引起机体一系列的反应。目前,肠道菌群被认为是药物靶向治疗代谢紊乱和神经系统疾病的一个潜在的新领域。

大黄是临床上的常用中药,主要包含掌叶大黄(*Rheum palmatum* L.)、唐古特大黄(*Rheum tanguticum* Maxim. ex Balf.)或药用大黄(*Rheum officinale* Baill.)的干燥根及根茎,性味苦寒,具有泻下攻积、清热泻火等功效<sup>[1]</sup>。已有研究发现,大黄能够有效地促进肠道的传输作用<sup>[2]</sup>,通过影响肠道微生物<sup>[3]</sup>,阻碍大鼠肠道细菌转移至肝、脾、肠系膜淋巴结,降低细菌移植量等<sup>[4]</sup>,尤其是对于肠源性感染非常有效。研究<sup>[5-7]</sup>还发现,大黄对大肠埃希菌有抑制作用,而且能够抑制临床致病性需氧菌和厌氧菌。在创伤或者感染等应激条件下,肠道的屏障作用遭到破坏,大量的细菌以及内毒素进入血液循环,引起肠源性内毒素血症和细菌的移位,并引发体内细胞因子和一些炎症介质的连锁反应<sup>[8]</sup>。大黄能影响肠道微生态环境,通过增强毒物的排泄减少肠道菌的移植量,在减少吸收的同时降解体内的内毒素,从而减轻内毒素导致的肠黏膜屏障的破坏。大黄能改变宿主中肠道菌群的结构,从而改变宿主的代谢表型<sup>[3,9-10]</sup>。因此,大黄对体内菌群和宿主间的共代谢作用有很重要的影响。

本研究以大鼠为研究对象,采用气相色谱-飞行时间质谱(gas chromatography/time of flight mass spectrometry, GC/TOFMS)技术检测大黄给药后大鼠体内血清、结肠组织、粪便中代谢产物的变化,评

估大黄对肠道菌群-宿主共代谢作用的影响,以期为临床上大黄的药理研究提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 药品、试剂和仪器

大黄饮片购自上海雷允上药房,经上海交通大学药学院王梦月副教授鉴定,为药用大黄(*Rheum officinale* Baill.)干燥的根茎。分别称取适量大黄饮片,加10倍量水浸泡1 h后研磨,超声提取30 min,离心后取上清液定容至1 000 mL。

吡啶(分析纯)、甲醇(色谱纯)及氯仿(分析纯)购自德国Merk Chemicals公司,甲氧胺、L-2-氯苯丙氨酸(内标)、N,O-双(三甲基硅基)三氟乙酰胺/三甲基氯硅烷(BSTFA/1%TMCS)及其他标准品购自美国Sigma-Aldrich公司。

气相色谱-飞行时间质谱联用仪(7890A-Pegasus 4D,美国Agilent公司-美国LECO公司),离心机(TGL-16B,上海安亭科学仪器厂),涡旋仪(QL-901,江苏海门其林贝尔仪器制造有限公司),天平(BS124S,德国Startorius公司),研磨仪(TissueLyser-24,上海净信实业发展有限公司),烘箱(XMTD-8222,上海精宏实验设备有限公司),真空离心浓缩仪(LNG-T88,江苏省太仓华美生化仪器厂)。

### 1.2 动物及分组

雄性Wistar大鼠32只,7~8周龄,体质量为(200±20) g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。动物生产许可证号为SCXK(京)2014-0001,使用许可证号为SYXK(沪)2018-0028。将

动物单独饲养在上海交通大学实验动物中心的代谢笼中,通风良好,温度(25±2)℃,湿度(55±5)%。

将大鼠随机分为4组,每组8只。其中3个实验组大鼠分别以大黄提取物进行灌胃,每日1次;分设不同剂量组,具体为0.1 g/kg(低剂量大黄组)、2.5 g/kg(中剂量大黄组)、4.5 g/kg(高剂量大黄组)。对照组每日灌以等量的生理盐水<sup>[11]</sup>,持续5 d。

给药的前1 d设为第0日。每日记录大鼠体质量,并采集粪便样本,保存于-80℃下备用。第5日,大鼠静脉取血,离心(4℃, 17 225×g, 20 min)后取血清,保存于-80℃下备用。然后,对大鼠行二氧化碳安乐死,辅以颈椎脱臼处死。打开腹腔,取全段结肠剖开,取距离直肠5 cm处的结肠,用消毒后的锡箔纸包好,立即置于液氮中,保存于-80℃下备用。

### 1.3 粪便含水量的测定

精确称量50 mg粪便样本,置于已经在105℃干燥至恒量的锡箔中,于105℃烘箱中加热3 h,最后在干燥器内冷却。烘干前后分别称定质量,即得粪便湿质量及干质量,计算粪便含水率,粪便含水率=(粪便湿质量-粪便干质量)/粪便湿质量。

### 1.4 样品前处理

**1.4.1 血清样品前处理** 参照相关文献<sup>[12]</sup>,移取血清样品100 μL,加入300 μL提取溶剂[φ(氯仿:甲醇)=1:3],涡旋1 min, -20℃下静置10 min,离心20 min(4℃, 17 225×g)。移取上清液300 μL,加入内标10 μL(1.0 mg/mL),离心浓缩后用氮气吹干。然后加入15 mg/mL甲氧胺吡啶溶液80 μL,密封后涡旋1 min, 37℃下反应2 h。最后加入BSTFA/1%TMCS试剂80 μL,密封后涡旋1 min, 70℃下反应1.5 h。

**1.4.2 结肠组织样品前处理** 参照相关文献<sup>[13]</sup>,称取结肠组织70 mg,加100 μL水,混匀后研磨均匀(60 Hz, 2 min)。加入250 μL提取溶剂[φ(氯仿:甲醇)=1:3],涡旋1 min, -20℃下静置20 min,离心20 min(4℃, 17 225×g)。移取上清液250 μL,加入内标10 μL(1.0 mg/mL),离心浓缩后用氮气吹干。然后加入15 mg/mL甲氧胺吡啶溶液80 μL,密封后涡旋1 min, 37℃下反应2 h。最后加入BSTFA/1%TMCS试剂80 μL,密封后涡旋1 min, 70℃下反应1.5 h。

**1.4.3 粪便样品前处理** 参照相关文献<sup>[14]</sup>,称取粪便样品40 mg,加入内标10 μL(1.0 mg/mL)及300 μL水,混匀后研磨均匀(60 Hz, 2 min)。加入300 μL提取溶剂[φ(氯仿:甲醇)=1:3],涡旋1 min, -20℃下静置10 min,离心20 min(4℃, 17 225×g)。移取上清液400 μL,离心浓缩后用氮气吹干。然后加入15 mg/mL甲氧胺吡啶溶液80 μL,密封后涡旋1 min, 37℃下反应2 h。最后加入BSTFA/1%TMCS试剂80 μL,密封后涡旋1 min, 70℃下反应1.5 h。

### 1.5 GC-TOFMS测试

**1.5.1 色谱条件** 色谱柱DB-5MS(30 m×250 μm×0.25 μm, Agilent J&W, 美国Agilent公司),进样口温度280℃,进样量1 μL,不分流模式,载气为超纯氮气(≥99.999 6%),流量1 mL/min。升温程序:90℃保持0.2 min,以10℃/min升至180℃,以5℃/min升至240℃,以25℃/min升温至300℃,保持15 min;接口传输线温度270℃。

**1.5.2 质谱条件** 离子源220℃,四级杆150℃,电离方式EI,电子能量70 eV,扫描模式为全扫描(m/z 30~600),采集速率为每秒10张光谱。分析时所有样本均随机交叉进样。

### 1.6 代谢组学检测与生物信息分析

GC-TOFMS数据文件通过ChromaTOF软件(美国LECO公司)结合NIST17谱库和LECO/Fiehn代谢库进行样本中代谢物的定性分析。最终获得样本信息、谱峰信息(由保留时间和质荷比组成)、色谱峰面积组成的三维数据矩阵。经过数据提取功能得到差异性变量,然后将上述处理的矩阵导入到SIMCA-P14软件中进行多维统计分析,并采用主成分分析(principal component analysis, PCA)和偏最小二乘判别分析(partial least squares discrimination analysis, PLS-DA)获得实验参数和样本信息之间的相互关系。采用t检验进行数据分析,获得差异具有统计学意义的代谢物(P<0.05)。同时,观察各组样本在模型中总体的分布状况,以及鉴别用于区分各组间代谢轮廓贡献较大的代谢物,从而找到与大黄药物干预后差异较大的代谢物。利用京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)数据库对差异代谢物进一步进行代谢通路分析。



## 2 结果

### 2.1 大鼠基本体征变化

对照组大鼠大便呈颗粒状, 日常活动较多, 平均体质量逐渐增加。实验组大鼠大便便溏, 食欲不振, 饮食和饮水量下降, 自主活动明显减少。与对照组相比, 低剂量大黄组大鼠平均体质量增加幅度减小。中、高剂量大黄组大鼠平均体质量随时间先增加后降低; 随着给药剂量增加, 体质量的下降幅度增大 (图1)。

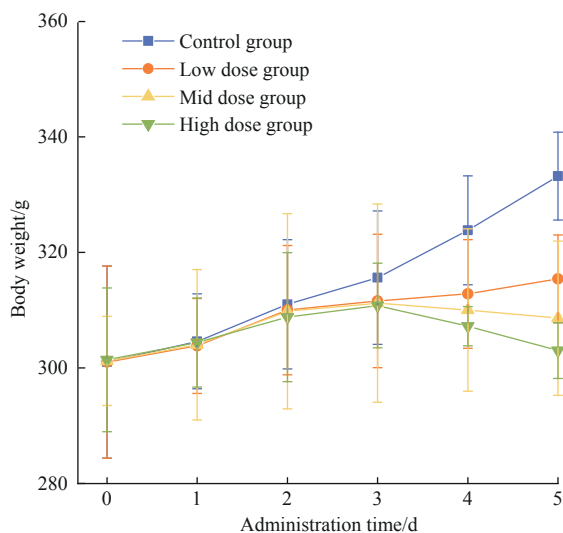


图1 大黄给药后大鼠体质量变化

Fig 1 Body weight changes of rats after rhubarb administration

### 2.2 大黄给药后大鼠粪便含水量变化

4组大鼠粪便含水量随给药时间变化的曲线, 见图2。对照组大鼠的粪便含水量在5 d内波动较小, 基本稳定在50%左右。3个实验组中大鼠粪便的含水量随给药时间的延长而逐渐增大。随着大黄给药剂量增加, 大鼠粪便含水量增长速度也逐渐加快; 其中, 低剂量大黄组粪便含水量从给药前 (第0日) 的49.1%增至60.8% (第5日), 而高剂量大黄组从49.7%增至71.9%。同时, 随着给药时间延长, 低、中剂量大黄组大鼠逐渐出现软便及稀便, 而高剂量大黄组出现水样便。

### 2.3 大黄给药后大鼠体内代谢物差异分析

给药第5日, 通过PCA分别对血、粪便、结肠组织样本中的代谢物水平进行分析, 结果见图3A。血清的得分图上, 低剂量大黄组数据较为分散, 而其他

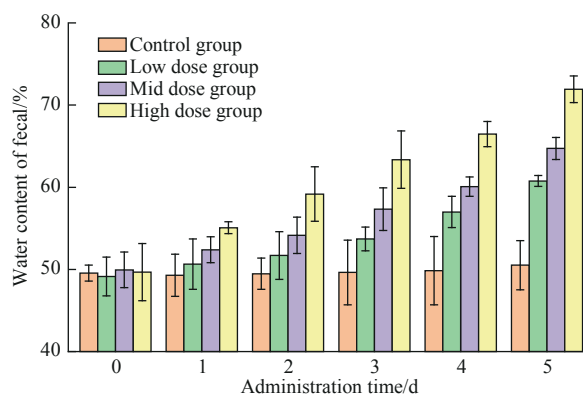


图2 大黄给药后大鼠粪便含水量的变化

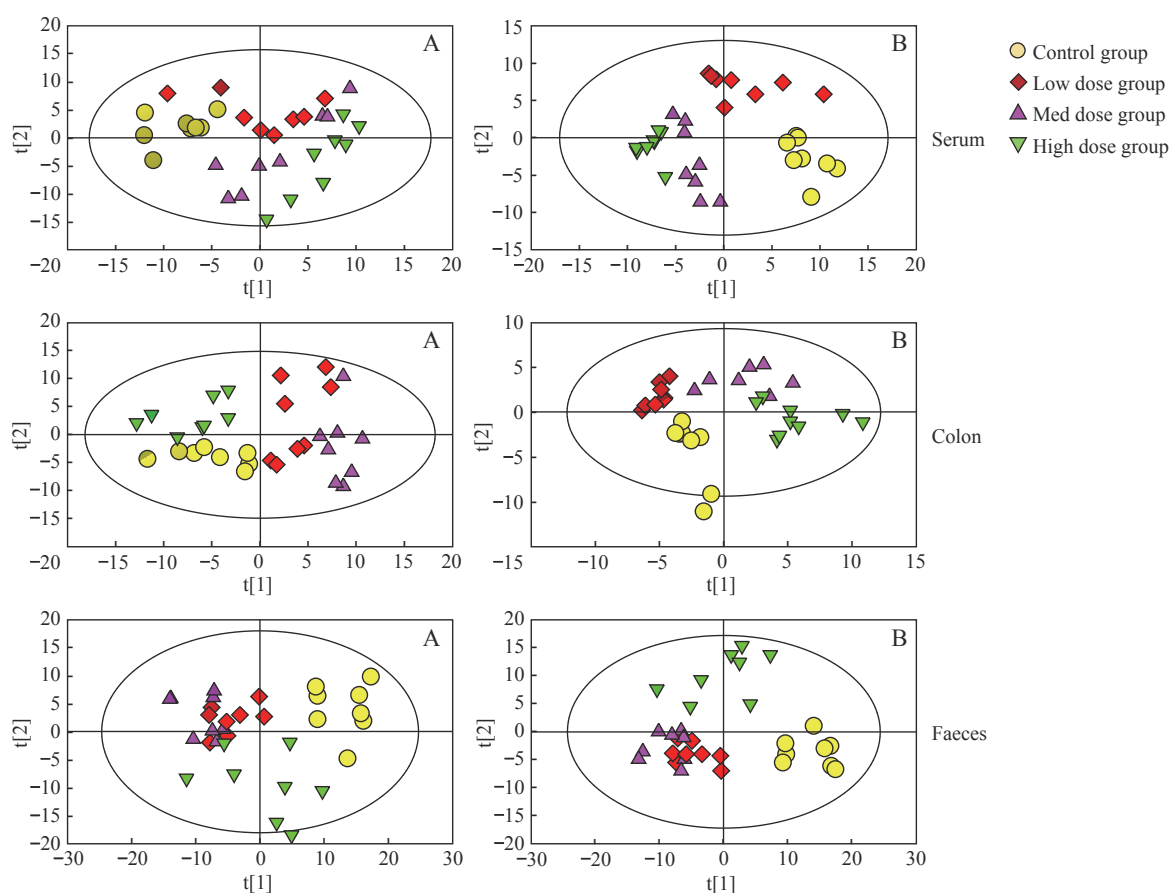
Fig 2 Water content plot of rat fecal after rhubarb administration

实验组和对照组样本的数据都较集中, 且对照组与低、中、高剂量大黄组之间均有分离趋势; 粪便的得分图上, 各组之间出现了明显分离趋势; 结肠组织的得分图上, 不同实验组与对照组样本也呈现分离状态。

采用PLS-DA法对各组进一步分析。以 $X_i$ 为代谢物强度变量,  $Y$ 为对照组和实验组中不同生物样本的信息等变量, 分别构建了476个血清、672个粪便和257个结肠组织代谢物的PLS-DA模型。模型中 $R^2X$ 是对样本中不同代谢物强度变量 $X_i$ 的解释率,  $R^2Y$ 是对不同分组样本 $Y$ 的解释率,  $Q^2Y$ 是经7轮交互验证后对不同分组样本 $Y$ 的预测率。图3B中血清、粪便和结肠组织的PLS-DA得分图分别显示对照组和不同剂量实验组的明显区分。另外, 血清 ( $R^2X=42.6\%$ ,  $R^2Y=80.3\%$ ,  $Q^2Y=60.8\%$ )、粪便 ( $R^2X=89.3\%$ ,  $R^2Y=99.2\%$ ,  $Q^2Y=98.4\%$ ) 和结肠组织 ( $R^2X=33.9\%$ ,  $R^2Y=64.5\%$ ,  $Q^2Y=66.3\%$ ) 的模型都展示了较好的解释率和预测率。

### 2.4 差异代谢物分析

根据检测到的代谢物在PLS-DA模型中重要性 ( $VIP$ 值 $>1$ ;  $VIP$ 表示PLS-DA模型中代谢物变量的影响因子) 和单样本 $t$ 检验中的显著性分析结果 ( $P<0.05$ ), 血清样本中28种代谢物在对照组与实验组间存在显著差异。与对照组相比, 除6-磷酸葡萄糖酸的水平降低外, 实验组大鼠血清中吡啶-3-乳酸、苯丙氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、支链氨基酸 (亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸)、谷氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、鸟氨酸、富马酸、苹果酸、 $\alpha$ -酮戊二酸、柠檬酸、异柠檬酸、丙酮酸、乳酸、果糖、葡



**Note:** t[1] is the score value of each sample on principal component 1. t[2] is the score value of each sample on principal component 2.

图3 各组大鼠的 PCA (A) 和 PLS-DA (B) 得分图

Fig 3 PCA (A) and PLS-DA (B) score plot of each group

葡萄糖-1-磷酸、D-甘油-1-磷酸、二十二酸、13-二十二碳烯酸、单硬脂酸甘油酯、胆固醇等差异代谢物水平升高(表1)。

在对照组和实验组结肠组织样本中, 18种差异代谢物存在显著差异。其中苯丙酸、脱氧胆酸、己酸、富马酸、丙酮酸、果糖、葡萄糖-1-磷酸等代谢物含量在大黄给药后升高, 而烟酸、胆固醇、异戊酸、D-甘油-1-磷酸、 $\beta$ -甘油磷酸、磷酸乙醇胺等代谢物含量降低。此外, 犬尿喹啉酸、苹果酸、6-磷酸葡萄糖酸和磷酸烯醇丙酮酸则随剂量先增后降(表1)。

不同的粪便样本中, 20种肠道菌群-宿主共代谢物被选定为差异物, 其中儿茶酚、吡啶-3-乙酸、亚精胺在大黄给药后出现含量升高现象, 而吡啶-3-丙酸、黄尿酸、烟酸、2-羟基苯丙酸、左旋多巴、苯丙氨酸、4-氨基丁酸、鸟氨酸、支链氨基酸、谷氨酸、富马酸、苹果酸、乳酸、葡萄糖-1-磷酸和亚麻酸等

代谢物含量较对照组低(表1)。

另外, 吡啶-3-乳酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、鸟氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺、富马酸、苹果酸、异柠檬酸、乳酸、果糖、6-磷酸葡萄糖酸、D-甘油-1-磷酸、13-二十二碳烯酸、胆固醇共17种血清代谢物, 果糖、D-甘油-1-磷酸共2种结肠代谢物; 2-羟基苯丙酸、苯丙氨酸、亚精胺、黄尿酸、烟酸、支链氨基酸、富马酸、谷氨酸、乳酸、葡萄糖-1-磷酸共10种粪便代谢物呈现剂量依赖性变化(表1)。通过KEGG数据库进行代谢通路分析, 发现代谢物分别与部分氨基酸代谢(苯丙氨酸、谷氨酸、支链氨基酸等)、三羧酸循环(能量作用)、糖代谢(乳酸、果糖、6-磷酸葡萄糖酸等)、脂代谢(13-二十二碳烯酸等)、肠道菌群-宿主共代谢作用(芳香苯、亚精胺、吡啶-3-乙酸、胆酸、胆固醇、黄尿酸等)有关(图4)。

表1 对照组和实验组大鼠体内的差异性代谢物

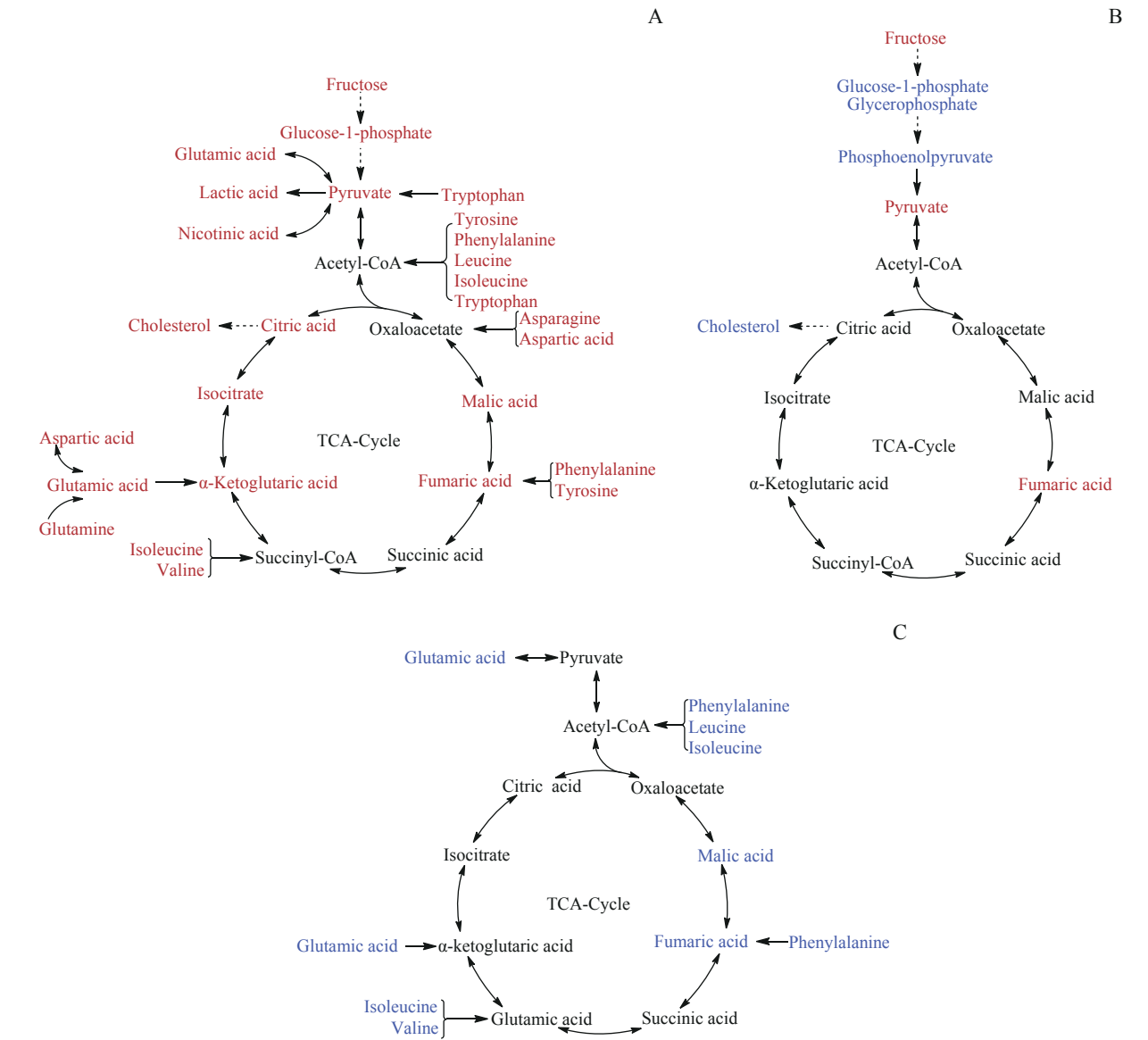
Tab 1 Significant metabolites in rats of the control group and the rhubarb administration groups

Class	Significant metabolite	Related bacteria [7, 15-17]	Fc								
			Serum			Colon			Fecal		
			Fc1	Fc2	Fc3	Fc1	Fc2	Fc3	Fc1	Fc2	Fc3
Metabolites of gut microbial-proteins, peptides and amino acids/gut microbial-host co-metabolism	Catechol	<i>Lactobacillus</i> <sup>[+/-]</sup> <i>Clostridium</i> <sup>[-]</sup>							1.09	-1.06	1.42 <sup>①</sup>
	Phenylpropionic acid		1.01	1.75 <sup>①</sup>	1.48 <sup>①</sup>	5.27 <sup>①</sup>	8.35 <sup>①</sup>	5.44 <sup>①</sup>			
	2-hydroxyphenylpropionic acid								-2.08 <sup>①</sup>	-2.33 <sup>①</sup>	-2.33 <sup>①</sup>
	L-DOPA								1.10	-1.44 <sup>①</sup>	-1.30 <sup>①</sup>
	Phenylalanine		1.12	1.20 <sup>①</sup>	1.23 <sup>①</sup>				-1.28	-1.43 <sup>①</sup>	-1.49 <sup>①</sup>
	Tyrosine		1.41 <sup>①</sup>	1.53 <sup>①</sup>	1.58 <sup>①</sup>						
	4-aminobutyric acid								-1.30	-1.79 <sup>①</sup>	-1.35
	Ornithine		1.21 <sup>①</sup>	1.31 <sup>①</sup>	2.03 <sup>①</sup>				-2.08 <sup>①</sup>	-1.85 <sup>①</sup>	-2.00 <sup>①</sup>
	Spermidine								1.58 <sup>①</sup>	2.17 <sup>①</sup>	2.30 <sup>①</sup>
	Tryptophan		1.07	1.41 <sup>①</sup>	1.46 <sup>①</sup>						
	Indole-3-acetic acid	<i>Escherichia coli</i> <sup>[+/-]</sup> <i>Bifidobacterium</i> <sup>[+]</sup>							1.12	2.06 <sup>①</sup>	1.92 <sup>①</sup>
	Indole-3-propionic acid								1.00	-1.10	-2.00 <sup>①</sup>
	Indole-3-lactic acid		1.08	1.36 <sup>①</sup>	1.43 <sup>①</sup>						
	Kynurenic acid					1.29 <sup>①</sup>	1.44 <sup>①</sup>	-7.14 <sup>①</sup>			
	Xanthuric acid								-1.09	-1.25 <sup>①</sup>	-1.47 <sup>①</sup>
	Nicotinic acid					-1.11	-1.11	2.85 <sup>①</sup>	-1.12	-1.25 <sup>①</sup>	-1.28 <sup>①</sup>
	Deoxycholic acid					-1.03	1.04	2.88 <sup>①</sup>			
	Cholesterol		1.75 <sup>①</sup>	1.84 <sup>①</sup>	2.46 <sup>①</sup>	-1.85	-4.17 <sup>①</sup>	-3.85 <sup>①</sup>			
	Isoleucine		1.18	1.18	1.22 <sup>①</sup>				-1.26	-1.28 <sup>①</sup>	-1.39 <sup>①</sup>
	Leucine		1.15	1.19	1.24 <sup>①</sup>				-1.17	-1.25 <sup>①</sup>	-1.26 <sup>①</sup>
	Valine		1.21	1.19	1.26 <sup>①</sup>				-1.21	-1.58 <sup>①</sup>	-1.67 <sup>①</sup>
	Isovaleric acid	<i>Bifidobacterium</i> <sup>[+]</sup> <i>Lactobacillus</i> <sup>[+/-]</sup>				1.28	1.02	-2.94 <sup>①</sup>			
	Caproic acid					1.04	4.37 <sup>①</sup>	4.30 <sup>①</sup>			
	Fumaric acid		2.29 <sup>①</sup>	2.84 <sup>①</sup>	3.83 <sup>①</sup>	1.73 <sup>①</sup>	1.28	1.25 <sup>①</sup>	-1.85 <sup>①</sup>	-1.79 <sup>①</sup>	-1.75 <sup>①</sup>
	Malic acid		1.60 <sup>①</sup>	2.28 <sup>①</sup>	3.49 <sup>①</sup>	1.71 <sup>①</sup>	-1.06 <sup>①</sup>	1.00	-1.64 <sup>①</sup>	-2.17 <sup>①</sup>	-2.04 <sup>①</sup>
	α-ketoglutaric acid		1.33	1.34	1.60 <sup>①</sup>						
	Citric acid		1.48 <sup>①</sup>	1.41 <sup>①</sup>	1.74 <sup>①</sup>						
	Isocitrate		1.53	1.64 <sup>①</sup>	1.77 <sup>①</sup>						
	Glutamic acid		1.27 <sup>①</sup>	1.31 <sup>①</sup>	1.43 <sup>①</sup>				-1.23	-1.61 <sup>①</sup>	-1.72 <sup>①</sup>
	Glutamine		2.15 <sup>①</sup>	2.37 <sup>①</sup>	3.08 <sup>①</sup>						
	Aspartic acid		1.31 <sup>①</sup>	1.46 <sup>①</sup>	1.60 <sup>①</sup>						
	Asparagine		1.17	1.59 <sup>①</sup>	1.40 <sup>①</sup>						
TCA cycle	Pyruvate	<i>Bifidobacterium</i> <sup>[+]</sup> <i>Bacteroides</i> <sup>[+]</sup> <i>Lactobacillus</i> <sup>[+/-]</sup>	1.09	1.37	1.67 <sup>①</sup>	-1.03	1.47	2.48 <sup>①</sup>			
	Lactic acid		1.16	1.46 <sup>①</sup>	1.46 <sup>①</sup>	1.55 <sup>①</sup>	-1.07	-1.05	-3.52 <sup>①</sup>	-2.68 <sup>①</sup>	-1.05 <sup>①</sup>
	Fructose		1.08	1.23 <sup>①</sup>	1.41 <sup>①</sup>	1.46 <sup>①</sup>	2.20 <sup>①</sup>	3.41 <sup>①</sup>			
	6-phosphogluconic acid		-1.09 <sup>①</sup>	-1.10 <sup>①</sup>	-1.33 <sup>①</sup>	1.34 <sup>①</sup>	1.55 <sup>①</sup>	-10.00 <sup>①</sup>			
	D-glycero-1-phosphate		1.45	1.95 <sup>①</sup>	2.03 <sup>①</sup>	-1.35 <sup>①</sup>	-1.37	-1.69 <sup>①</sup>			
	Glucose-1-phosphate		1.05	0.85	1.42 <sup>①</sup>	1.31	1.22	-2.63 <sup>①</sup>	-1.25 <sup>①</sup>	-1.29 <sup>①</sup>	-1.31 <sup>①</sup>
	β-glycerophosphate					-1.33 <sup>①</sup>	1.00	-1.56 <sup>①</sup>			
	Ethanolamine phosphate					1.21	-1.67	-1.96 <sup>①</sup>			

Continued Tab

Class	Significant metabolite	Related bacteria [7, 15-17]	Fc								
			Serum			Colon			Fecal		
			Fc1	Fc2	Fc3	Fc1	Fc2	Fc3	Fc1	Fc2	Fc3
TCA cycle-lipid metabolism	Phosphoenolpyruvate					1.54 <sup>①</sup>	1.32	-1.56 <sup>①</sup>			
	Linolenic acid								1.04	-1.53 <sup>①</sup>	-1.52 <sup>①</sup>
	Docosanoic acid	<i>Bifidobacterium</i> <sup>[+]</sup>	1.32	3.29 <sup>①</sup>	1.92 <sup>①</sup>						
	13-docosenoic acid	<i>Lactobacillus</i> <sup>[+/-]</sup>	1.43	1.80 <sup>①</sup>	2.27 <sup>①</sup>						
	1-monostearoylglycerol		-1.30	1.01	1.53 <sup>①</sup>						

**Note:** Fold change (Fc) is the ratio of the mean value for measured fecal samples obtained from each rhubarb-dosed group to the mean value for the control samples obtained from the control group. Fc (>0) indicates a relatively higher concentration present in rhubarb-dosed group compared to the control group, whereas a value of Fc (<0) means a relatively lower concentration. The value of Fc1 is obtained from the low-dosed group and the control group. The value of Fc2 is obtained from the mid-dosed group and the control group. The value of Fc3 is obtained from the high-dosed group and the control group. <sup>①</sup>*P*<0.05. <sup>[+]</sup> indicates a promoting effect on the growth of intestinal bacteria; <sup>[-]</sup> indicates an inhibiting effect on the growth of intestinal bacteria; <sup>[+/-]</sup> indicates the effect on the growth of bacteria was first promotion and then inhibition.



**Note:** A. Serum. B. Colon. C. Fecal. Red indicates a relatively higher concentration present in the rhubarb-dosed group compared to the control group, whereas blue means a relatively lower concentration.

图4 代谢通路分析示意图

Fig 4 Schematic diagram of metabolic pathway analysis

### 3 讨论

大黄性寒味苦,具有泻热通肠和醒脑开窍等功效<sup>[17-18]</sup>。大黄能够影响肠道菌群的平衡,改变乳酸菌、拟杆菌和梭菌等肠道菌群的结构<sup>[7]</sup>。在本研究中,我们采用GC-TOFMS联用技术检测了大黄不同剂量给药组与正常对照组大鼠的血清、粪便、结肠组织样本中代谢物。肠道菌群-宿主共代谢物主要来自肠道菌群代谢的底物(食物和宿主分泌的物质)、肠道菌群的代谢产物(碳水化合物、蛋白质、肽和氨基酸的代谢产物、维生素)以及肠道菌群与宿主的共代谢产物<sup>[15]</sup>。本研究分析了不同样本之间肠道菌群-宿主共代谢物的变化。

本研究结果显示,大黄给药后大部分共代谢物在血清、结肠组织和粪便中呈现了剂量效应。与对照组相比,低剂量大黄组只有部分代谢物的水平出现了紊乱,中剂量大黄组大部分代谢物的水平有明显变化,高剂量大黄组代谢物的变化则更加显著。同时,在3个不同剂量组中,中剂量大黄组呈现了部分代谢物水平在血清中先下调后上调、在组织中先上调后下调的“拐点”状况。聂银利等<sup>[7]</sup>也发现,不同剂量的大黄给药后,对结肠中大肠埃希菌、乳酸菌生长的影响是先促进后抑制。

肠道内正常的菌群能够将外源性蛋白质分解成氨基酸,并通过特定的代谢途径进一步代谢和利用氨基酸。例如,芳香族氨基酸(苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸)代谢为酚类和吲哚类物质,支链氨基酸(缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸)代谢为支链脂肪酸(戊酸、异丁酸和异戊酸)。氨基酸去碳酸基反应产生胺类物质<sup>[19]</sup>。当菌群受到扰动后,氨基酸在肠道内的吸收部位和浓度都会发生改变<sup>[15]</sup>,而这些代谢物又进一步影响肠道的上皮组织以及整个宿主机体的代谢和免疫功能<sup>[20]</sup>。本实验中,大黄给药后,大鼠的粪便、血清和结肠组织中部分神经递质类物质(如酪氨酸、苯丙氨酸、4-氨基丁酸等)、含苯基化合物、吲哚类物质、支链氨基酸、鸟氨酸、亚精胺和短酸等菌群-宿主共代谢物的水平发生了异常变化。其中,苯丙氨酸-酪氨酸-多巴-多巴胺途径为大脑提供儿茶酚胺类神经递质多巴胺,进而调控着中枢神经系统的多种生理功能。粪便中苯丙氨酸、左旋多巴(儿茶酚胺类代谢物之一)在给药后明显降低,而儿茶酚显著增加,这可能是大黄对脑-肠轴发挥作用的结果。相关研究<sup>[17]</sup>

也发现,大黄不仅能影响肠道菌群结构,对中枢神经及精神类疾病均有改善作用。

除神经递质类物质,本实验还发现大黄给药后吲哚类物质在粪便和血清中有显著变化。由于色氨酸通过肠道菌群中的大肠埃希菌分泌的色氨酸转化酶转化成吲哚类物质,并通过肠道的吸收进入血清。当大肠杆菌受到抑制后,色氨酸-吲哚的代谢途径必然会改变。研究<sup>[20-21]</sup>显示,色氨酸的主要代谢产物吲哚-3-乙酸和吲哚-3-丙酸能够激活芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)和孕烷X受体(pregnane X receptor, PXR)在肠道上皮细胞中高表达,从而对肠屏障功能起着重要的作用。但是肠道菌群中大肠埃希菌的生长随着大黄给药剂量的增加逐渐被抑制<sup>[7]</sup>,大鼠体内吲哚-3-乙酸水平逐渐升高,吲哚-3-丙酸水平逐渐降低,这可能导致AHR和PXR在大鼠肠道上皮细胞无法高表达,进一步影响宿主肠黏膜屏障的功能。有研究<sup>[22]</sup>证明,大黄的主要成分蒽萜经肠道细菌代谢成为大黄酸蒽酮,然后通过刺激肠黏膜,使其张力增加、蠕动加强,并抑制钠转运和水分的吸收,从而达到泻下作用。有研究<sup>[11]</sup>进一步证明了大黄含有的总蒽醌能阻碍大鼠远端结肠水通道蛋白2(aquaporin 2, AQP2)表达,从而引起粪便含水量升高。本研究中的含水量检测结果显示,大黄给药的泻下作用呈剂量效应。此外,犬尿氨酸通路也是色氨酸代谢的另一条重要途径。犬尿氨酸在体内转变为犬尿喹啉酸,并进一步代谢为黄尿酸、烟酸等,被认为是过敏反应和肠道微生物之间的一个新连接<sup>[23]</sup>。因此,粪便中黄尿酸、烟酸以及结肠组织中犬尿喹啉酸、烟酸含量的变化,可能反映了大鼠机体对大黄致肠道菌群结构变化的过敏反应。特别是肠道内的双歧杆菌能合成烟酸<sup>[24]</sup>,高剂量组大鼠粪便中烟酸含量的降低和结肠组织中烟酸含量的升高,可能与大黄能上调肠道菌群中双歧杆菌的数量存在着一定的相关性<sup>[16]</sup>。

胆汁酸代谢也是宿主和肠道微生物相互作用的一个重要途径。部分胆汁酸进入结肠,结肠中的厚壁菌、拟杆菌和双歧杆菌等微生物通过胆盐水解酶和脱羧化酶分别将初级胆汁酸代谢为脱氧胆酸等次级胆汁酸,95%在回肠远端被重吸收,从而进入肝肠循环。大黄中大黄素能明显增加双歧杆菌和脆弱拟杆菌的数量<sup>[25-26]</sup>。本实验中高剂量组大鼠结肠组织中脱氧胆酸明显升高,提示结肠中细菌微生物可能通过胆盐水



解酶和脱羧化酶介导了微生物和宿主之间的信号交流。

另外,大黄导致肠道菌群的变化也可能通过变化的代谢物作用于宿主靶点,进一步影响宿主的其他代谢。如胆汁酸也可以通过不同的受体和细胞信号与宿主相互作用,调节机体葡萄糖、能量代谢;短链脂肪酸作用于机体的脑-肠轴,可促进脑肠肽的分泌,进而调节动物机体的摄食行为、脂质代谢、能量代谢<sup>[27]</sup>。从大鼠给药后的体态特征中,我们观察到给药组大鼠食欲不振,中、高剂量大黄组大鼠体质量随着药物剂量增大和时间延长而降低。表1中胆汁酸代谢相关的胆固醇、脱氧胆酸以及短链脂肪酸代谢相关的支链氨基酸、短链脂肪酸(异戊酸、己酸),在不同的生物样本中也随着给药剂量的增加呈现了不同的变化。司惠丽<sup>[28]</sup>观察到大黄给药后对大鼠的重要影响之一是宿主的能量代谢。本实验进一步发现,大黄给药后大鼠体内与能量相关的三羧酸循环明显受到了影响。三羧酸循环中富马酸是肠道中厌氧菌发酵的最终代谢产物<sup>[29]</sup>。由于大黄对厌氧菌有强烈抑制作用,大黄给药后粪便中富马酸明显减少,这表明大黄抑制厌氧菌后碳水化合物被发酵的能力可能降低;但是血清和结肠组织中包括富马酸在内的大部分有机酸呈现了显著增加。这意味着大黄给药后能改善血清和结肠组织对有机酸代谢产物的吸收,并且促进大鼠体内能量的代谢。能量代谢通路的很多关键酶,尤其是一些脱氢酶都富集在细胞的线粒体上。因此,能量代谢的增强,预示着大黄有助于增强细胞线粒体的功能。这与大黄对大鼠线粒体具有保护作用的研究结果是一致的<sup>[30]</sup>。能量代谢之一的三羧酸循环也是糖类、脂类、氨基酸类三大代谢联系的枢纽。本研究结果显示,给药后大鼠血清中部分氨基酸(谷氨酸、天冬氨酸、支链氨基酸及谷氨酰胺、天冬酰胺等)、有机酸( $\alpha$ -酮戊二酸、丙酮酸、乳酸等)含量随着给药剂量增大而明显递增。这说明大黄在导致肠道菌群发生变化的同时,大鼠体内氨基酸代谢的脱氨基作用也相应地加速。血清中与糖代谢相关的果糖、丙酮酸、乳酸、葡萄糖-1-磷酸、D-甘油-1-磷酸以及脂代谢相关的二十二酸、13-二十二碳烯酸、单硬脂酸甘油酯、胆固醇的水平升高,而粪便中乳酸、葡萄糖-1-磷酸和亚麻酸明显降低,也进一步说明大黄促进了大鼠机体的三大代谢作用,以改善体内三羧酸循环的供能能力。

同时,大黄给药后,大鼠结肠组织中果糖含量异常升高,而下游代谢的D-甘油-1-磷酸、 $\beta$ -甘油磷酸、磷酸乙醇胺等脂类代谢物含量明显降低。该结果提示,结肠组织的糖代谢作用可能被抑制。大黄产生泻下效应的部位主要在结肠组织,易损伤结肠壁神经丛,使结肠传输功能降低,并且影响结肠内水分的吸收<sup>[11]</sup>。因此,我们推测结肠组织的糖代谢作用受到抑制,与大肠引起肠道菌群变化后结肠组织的动力不足可能有相关性。

基于GC/TOFMS技术的血清、组织和粪便代谢组学方法,本研究观察了不同剂量大黄给药后大鼠与正常大鼠之间肠道菌-宿主共代谢物的差异,发现肠道菌群-宿主共代谢作用造成了肠道菌群的代谢产物和能量相关的代谢物变化,可为今后临床上大黄的药理机制研究提供参考。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 伦理批准和动物权利声明/Ethics Approval and Animal Right

所有动物实验均已通过上海交通大学伦理委员会的审核批准(审批号:A2016086)。所有实验过程均遵照《中华人民共和国卫生部实验动物环境及设施标准》和上海交通大学实验动物中心地方指南开展。

All experimental animal protocols in this study were reviewed and approved by Ethics Committee of Shanghai Jiao Tong University (No. A2016086). All experimental animal protocols were carried out in accordance with the *Environmental and Facility Standards for Laboratory Animals of the Ministry of Health of the People's Republic of China* and the local guidelines of Shanghai Jiao Tong University Laboratory Animal Center.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

高羽、殷姗参与了实验设计、实验实施;高羽、庞玥、梁文懿、刘玉敏参与了数据分析、论文写作和修改;刘玉敏全程指导论文写作和修改。所有作者均阅读并同意最终稿件的提交。

The study was designed and the experiment was conducted by GAO Yu and YIN Shan. The data was summarized and the manuscript was drafted by GAO Yu, PANG Yue, LIANG Wenyi and LIU Yumin. LIU Yumin guides the paper writing and revision throughout the process. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2023-03-16

• Accepted: 2023-08-01

• Published online: 2023-08-28



## 参·考·文·献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部(2020年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 24-25.  
National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: A(2020)[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020: 24-25.
- [2] 金丽霞, 金丽军, 栾仲秋, 等. 大黄的化学成分和药理研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(1): 121-126.  
JIN L X, JIN L J, LUAN Z Q, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacology of Rhubarb[J]. Information on Traditional Chinese Medicine, 2020, 37(1): 121-126.
- [3] PENG Y, WU C F, YANG J Y, et al. Gut microbial diversity in rat model induced by rhubarb[J]. Exp Anim, 2014, 63(4): 415-422.
- [4] 王荣荣, 曹志尉, 孟静. 大黄牡丹汤保留灌肠联合血液净化治疗重症急性胰腺炎的临床疗效及对患者肠黏膜屏障功能和炎症因子的影响[J]. 中国中医急症, 2018, 27(9): 1618-1620.  
WANG R R, CAO Z W, MENG J. Clinical effect of Rhubarb Peony Decoction retention enema combined with blood purification in the treatment of severe acute pancreatitis and its effect on intestinal mucosal barrier function and inflammatory factors[J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2018, 27(9): 1618-1620.
- [5] 张开弦, 姚秋阳, 吴发明, 等. 大黄属药用植物化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(6): 555-566.  
ZHANG K X, YAO Q Y, WU F M, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of medicinal plants in genus *Rheum*[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2022, 31(6): 555-566.
- [6] 张丽恒, 乙引. 大黄素对大肠杆菌的体外抗菌活性及其抗菌机理研究[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2021, 622(10): 127-130, 134.  
ZHANG L H, YI Y. Study on the *in vitro* antibacterial activity of emodin against *Escherichia coli* and its antibacterial mechanism[J]. Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine, 2021, 622(10): 127-130, 134.
- [7] 聂银利, 段学清, 陈瑞, 等. 大黄对大鼠肠道菌群的影响[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(4): 529-535.  
NIE Y L, DUAN X Q, CHEN R, et al. Effect of Rhubarb on the intestinal flora of rat[J]. Journal of Practical Traditional Chinese Medicine, 2021, 37(4): 529-535.
- [8] 符子艺, 魏成功, 刘小虹, 等. 从大黄对肠道微生态的影响探讨肺肠相关理论[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(8): 44-46.  
FU Z Y, WEI C G, LIU X H, et al. To explore lung-intestinal theory from the effect of Rhubarb on intestinal microecology[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2014, 10(8): 44-46.
- [9] 孙元莹, 李志军, 王今达. 从“肺与大肠相表里”论治多脏器功能障碍综合征[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(5): 1220-1221.  
SUN Y Y, LI Z J, WANG J D. Treatment of multiple organ dysfunction syndrome from the "lung and large intestine"[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2007, 18(5): 1220-1221.
- [10] 韦忠红, 赵杨, 李晓曼, 等. 大黄蒽醌类成分影响肠道微生物的组成平衡损伤结肠黏膜屏障促进结肠癌发展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 750-751.  
WEI Z H, ZHAO Y, LI X M, et al. The anthraquinones of Rhubarb affect the composition balance of intestinal microorganisms, damage the mucosal barrier of colon and promote the development of colon cancer [J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2021, 35(10): 750-751.
- [11] 乔进, 赵彦, 陈霞, 等. 基于PI3K/Akt/FoxO1通路探讨大黄酸对2型糖尿病大鼠肾损伤的作用[J]. 中成药, 2023, 45(2): 609-613.  
QIAO J, ZHAO Y, CHEN X, et al. Effect of rhein on kidney injury in type 2 diabetic rats based on PI3K/Akt/FoxO1 pathway[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2023, 45(2): 609-613.
- [12] QIU Y P, CAI G X, SU M M, et al. Serum metabolite profiling of human colorectal cancer using GC-TOFMS and UPLC-QTOFMS[J]. J Proteome Res, 2009, 8(10): 4844-4850.
- [13] PAN L, QIU Y P, CHEN T L, et al. An optimized procedure for metabolomic analysis of rat liver tissue using gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry[J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 52(4): 589-596.
- [14] YIN S, GUO P, HAI D F, et al. Optimization of GC/TOF MS analysis conditions for assessing host-gut microbiota metabolic interactions: Chinese rhubarb alters fecal aromatic amino acids and phenol metabolism[J]. Anal Chim Acta, 2017, 995: 21-33.
- [15] NICHOLSON J K, HOLMES E, KINROSS J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions[J]. Science, 2012, 336(6086): 1262-1267.
- [16] 宋洋, 乐佳蕴, 王小翠, 等. 大黄调节肠道菌群干预急性胰腺炎的研究进展[J]. 中国中医急症, 2022, 31(8): 1307-1309.  
SONG Y, LE J Y, WANG X C, et al. Research progress of Rhubarb regulating intestinal flora in the intervention of acute pancreatitis[J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2022, 31(8): 1307-1309.
- [17] 张孟之, 陈雨佳, 王宗陵, 等. 基于对肠道菌群调节探讨大黄醒脑开窍机制[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(6): 1196-1198.  
ZHANG M Z, CHEN Y J, WANG Z L, et al. Study on mechanism of resuscitation of Rhubarb based on regulation of intestinal flora[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 46(6): 1196-1198.
- [18] 王玉, 杨雪, 夏鹏飞, 等. 大黄化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4821-4837.  
WANG Y, YANG X, XIA P F, et al. Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Rhei Radix et Rhizoma* and predictive analysis on quality markers[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2019, 50(19): 4821-4837.
- [19] GAO X, PUJOS-GUILLOT E, SÉBÉDIO J L. Development of a quantitative metabolomic approach to study clinical human fecal water metabolome based on trimethylsilylation derivatization and GC/MS analysis[J]. Anal Chem, 2010, 82(15): 6447-6456.
- [20] RANHOTRA H S, FLANNIGAN K L, BRAVE M, et al. Xenobiotic receptor-mediated regulation of intestinal barrier function and innate immunity[J]. Nucl Receptor Res, 2016, 3: 101199.
- [21] KORECKA A, DONA A, LAHIRI S, et al. Bidirectional communication between the Aryl hydrocarbon Receptor (AhR) and the microbiome tunes host metabolism[J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2016, 2: 16014.
- [22] 王亦君, 冯舒涵, 程锦堂, 等. 大黄蒽醌类化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 227-234.  
WANG Y J, FENG S H, CHENG J T, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological action of anthraquinone in *Rhei Radix et Rhizoma*[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2018, 24(13): 227-234.
- [23] VAN DER LEEK A P, YANISHEVSKY Y, KOZYRSKYJ A L. The kynurenine pathway as a novel link between allergy and the gut microbiome[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1374.
- [24] 李吉平, 陈雪, 刘建华, 等. 双歧杆菌生物特性及其功能研究进展[J]. 中国奶牛, 2020, 362(6): 57-61.  
LI J P, CHEN X, LIU J H, et al. Advances in biological characteristics and functions of bifidobacterium[J]. China Dairy Cattle, 2020, 362(6): 57-61.
- [25] 孙蒋, 罗静雯, 姚文杰, 等. 大黄素对急性肾损伤大鼠肠道菌群的调节作用[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(4): 758-764.  
SUN J, LUO J W, YAO W J, et al. Effect of emodin on gut microbiota of rats with acute kidney failure[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2019, 44(4): 758-764.
- [26] 郑彦懿, 周联, 罗霞. 大黄牡丹汤及其主要活性成分对三种肠道细菌的影响[C]. 北京: 第十届全国免疫学学术大会, 2015.  
ZHENG Y Y, ZHOU L, LUO X. Effects of Rhubarb Peony Decoction and its main active components on three intestinal bacteria[C]. Beijing: Tenth National Conference on Immunology, 2015.
- [27] 皮宇, 高侃, 朱伟云. 动物宿主—肠道微生物代谢轴研究进展[J]. 微生物学报, 2017, 57(2): 161-169.



- PI Y, GAO K, ZHU W Y. Advances in host-microbe metabolic axis[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2017, 57(2): 161-169.
- [28] 司惠丽. 大黄对实热证大鼠能量代谢影响的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, .
- SI H L. Study on the influence of Rhubarb on excessive heat syndrome rats model[D]. Jinan: Shandong Traditional Chinese Medicine University, 2012.
- [29] CHERRINGTON C A, HINTON M, MEAD G C, et al. Organic acids: chemistry, antibacterial activity and practical applications[J]. *Adv Microb Physiol*, 1991, 32: 87-108.
- [30] 黄慧, 熊雁, 唐艺加, 等. 大黄素对心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌保护机制研究[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2023, 41(1): 64-71.
- HUANG H, XIONG Y, TANG Y J, et al. The protective effects of emodin on myocardial energy metabolism in rats with heart failure after myocardial infarction[J]. *Chinese Journal of Clinical Anatomy*, 2023, 41(1): 64-71.

[本文编辑] 吴 洋

### 学术快讯

## 上海交通大学公共卫生学院王慧/钟文泽联合团队 揭示中国成人糖尿病的控制现状

2023年8月1日,上海交通大学公共卫生学院王慧/钟文泽联合团队与中国疾病预防控制中心营养与健康所丁钢强/于冬梅团队合作,在国际内科学顶尖期刊《内科学年鉴》(*Annals of Internal Medicine*)发表题目为 *Achievement of guideline-recommended targets in diabetescare in China: a nationwide cross-sectional study* 的研究论文。该研究利用2015—2017年全国健康与营养监测数据,对具有全国代表性的8401例已诊断成人糖尿病患者的体质量指数、血糖、血压、血脂、生活方式和饮食达标情况进行分析。发现绝大多数中国糖尿病患者的风险因素控制没有达到《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》建议的水平,仅4.4%的患者个体化血糖、血压和个体化血脂3项指标同时达标。该研究指出有效控制糖尿病需要通过个性化管理对患者及时给予药物和非药物综合治疗,并提出亟需加强对糖尿病患者风险因素控制不佳的原因进行进一步分析,尽快制定切实有效的应对策略。