

肠道菌群代谢物对肠道上皮细胞线粒体的调控机制及中药干预研究进展

张 辉^{1,2,3}, 秦雪梅^{1,2,3*}, 刘月涛^{1,2,3*}

(1. 山西大学中医药现代研究中心, 山西 太原 030006; 2. 化学生物学与分子工程教育部重点实验室, 山西 太原 030006; 3. 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006)

摘要: 研究发现肠道菌群可直接或通过细胞核作用间接对肠道上皮细胞线粒体产生调控作用。这种调控作用与短链脂肪酸 (SCFAs)、硫化氢 (H₂S) 和一氧化氮 (NO) 等菌群代谢产物有关。这些代谢物参与线粒体相关的能量代谢过程和线粒体活性氧 (mtROS) 的产生, 甚至整个机体的免疫反应。大量研究也显示, 肠道菌群代谢物和线粒体已成为中药作用机制研究的热点, 但二者的关联机制研究尚不深入。本综述就肠道菌群代谢物对肠道上皮细胞线粒体调控机制研究及中药干预进行总结, 为中药靶向作用于肠道微生物与线粒体进而整体调控作用提供理论依据和启示。

关键词: 肠道菌群; 肠道菌群代谢物; 肠道上皮细胞线粒体; 调控作用; 中药干预

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)12-3487-07

Research progress on the regulatory mechanism of intestinal flora metabolites on mitochondria of intestinal epithelial cells and the traditional Chinese medicine intervention

ZHANG Hui^{1,2,3}, QIN Xue-mei^{1,2,3*}, LIU Yue-tao^{1,2,3*}

(1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China;
2. Key Laboratory of Chemical Biology and Molecular Engineering of Ministry of Education, Taiyuan 030006, China;
3. Shanxi Key Laboratory of Active Constituents Research and Utilization of TCM, Taiyuan 030006, China)

Abstract: It was found that intestinal flora could directly regulate mitochondria of intestinal epithelial cells or indirectly through the nucleus. This effect is associated with the flora metabolites such as short-chain fatty acids (SCFAs), hydrogen sulfide (H₂S) and nitric oxide (NO). These metabolites are involved in mitochondria-related energy metabolic processes and the production of mitochondrial reactive oxygen species (mtROS), and even in the immune response of the whole organism. Numerous studies have also shown that intestinal flora metabolites and mitochondria have become a hot spot for research on the mechanism of action of traditional Chinese medicine, but the research on the mechanism of association between them is not yet in-depth. In this review, we summarize the mechanism of mitochondrial regulation of intestinal epithelial cells by intestinal flora metabolites and herbal interventions to provide a theoretical basis for targeting intestinal microbes and mitochondria to regulate body metabolism and health.

Key words: gut flora; intestinal flora metabolite; mitochondria of intestinal epithelial cell; regulating effect; traditional Chinese medicine intervention

收稿日期: 2022-08-25; 修回日期: 2022-09-20.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82073988).

*通讯作者 Tel: 86-351-7018379, E-mail: yuetaoliu@sxu.edu.cn;

Tel: 86-351-7011501, E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-1018

肠道菌是肠道中数量最多的微生物,约占总微生物的90%^[1],起着屏障、免疫、代谢等作用,已成为人体不可分割的重要“器官”^[2]。线粒体作为细胞的“发动机”,是细胞进行有氧呼吸、钙信号传导、细胞代谢调节及细胞凋亡的关键细胞器^[3],参与机体的代谢、免疫等过程,在维持机体的生命活动中亦起着不可替代的作用。研究显示,线粒体功能障碍(线粒体解偶联、去极化、呼吸链抑制、DNA突变和蛋白质聚集体的积累等)会影响ATP的生产能力,涉及包括癌症、肥胖、肌肉和神经疾病的发展^[4]。此外,线粒体功能障碍亦可通过损伤相关分子模式导致强/弱炎症性疾病,如系统性红斑狼疮、克罗恩氏病和肾损伤等,也可使细菌和病毒感染持续或导致肿瘤^[5]。

近年来发现肠道菌群对肠道上皮细胞线粒体存在调控作用,可直接或间接通过短链脂肪酸(SCFAs)、硫化氢(H₂S)和一氧化氮(NO)等代谢产物影响与线粒体相关的能量代谢过程,调节线粒体活性氧的产生,调控线粒体甚至整个机体的免疫反应。本综述就肠道菌群代谢物对肠道上皮细胞线粒体调控机制研究及中药干预进行总结,为中药靶向作用于肠道微生物与线粒体进而调节机体代谢与健康提供理论依据。

1 肠道菌群代谢物对肠上皮细胞线粒体的调控作用

1.1 肠道菌群通过H₂调控肠道上皮细胞线粒体

拟杆菌门细菌氧化丙酮酸生成乙酰辅酶A(acetyl-CoA)后,经磷酸乙酰转移酶和乙酸激酶生成乙酸和H₂^[6]。后者作为小分子气体,可自由扩散进入细胞发挥保护作用,线粒体亦然。研究表明,富含H₂的盐水可改善大鼠线粒体功能保护神经元I/R损伤^[7]。H₂可抑制B淋巴瘤相关蛋白x(Bax)、细胞色素c(Cyt-c)的表达,抑制caspase 3的激活,从而抑制线粒体凋亡通路的激活^[8]和氧化磷酸化。但用2% H₂则可抑制FUN14结构域蛋白1(FUNDC1)的表达促进线粒体自噬^[9]。H₂也可激活核因子E2相关因子2-抗氧化反应元件(Nrf2-ARE)信号通路^[10],使血红素氧合酶1(heme oxygenase-1, HO-1)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)表达增加,减少氧化应激产生的过量活性氧(ROS)造成的线粒体损伤。

1.2 肠道菌群通过H₂S调控肠道上皮细胞线粒体

肠道中产生H₂S的细菌(硫酸盐还原菌)大多属于 δ -变形菌门,是一类可利用含硫氨基酸和硫酸盐的严格厌氧菌,广泛存在于结肠中,可利用H₂生成H₂S^[11]。

H₂S作为硫醌氧化还原酶(SQR)的底物,被氧化后可释放两个电子,然后电子经过辅酶Q(CoQ)传递给复合物III(CoQH₂-细胞色素c还原酶复合物),参与线粒体呼吸链电子传递^[12],且不生成多余的ROS。体外

研究显示H₂S还可增加滋养层原生代细胞线粒体中复合物IV的表达^[13],提高ATP合成酶的活性,增加ATP含量^[14]。H₂S还可抑制磷酸二酯酶PDE2A的活性,使环磷酸腺苷(cAMP)含量增加,增加蛋白激酶A(PKA)介导的线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)。但也有报道,当H₂S含量较高时,可抑制线粒体膜上的Cyt-c氧化酶活性,干扰细胞的能量代谢,甚至可使DNA断裂^[15]。

肠道微生物会对肠道起到生物屏障作用,当生物屏障被破坏时,用H₂S治疗会起到恢复生物屏障的作用^[16],这与H₂S增加Nrf2转录因子进核、核因子 κ B(NF- κ B)通路增加抗氧化蛋白(SOD、CAT、GPx等)^[17]和提高还原型谷胱甘肽(GSH)和氧化型谷胱甘肽(GSSG)的代谢从而消除活性氧簇(ROS)的作用有关^[18]。此外,H₂S和GSH还可降低过氧亚硝基阴离子(ONOO⁻)介导的硝化反应,且与剂量有关^[19]。

1.3 肠道菌群通过Uro A调控肠道上皮细胞线粒体

食物中的鞣花酸(ellagic acid, EA)在肠道菌群发酵作用下打开1个内酯环脱去羧基生成尿石素D(Uro D),Uro D进一步通过脱去1~3个羟基分别生成Uro C、Uro A和Uro B^[20],其中Uro A的活性最高^[21]。同时,尿石素被吸收入血后可选择性地富集在肠道等器官^[22]。

在结肠炎大鼠肠道中,Uro A可抑制群体感应来抑制病原微生物增殖,且可增加益生菌含量^[23],显示Uro A的益生元活性。Uro A还具有抗氧化活性。研究者^[24]用尿石素混合物处理结肠癌Caco-2细胞系,细胞内ROS显著减少,抑制氧化应激,这主要与尿石素能增加SOD、CAT、GSH的活性和通过激活microRNA10a-5p和降低钙离子通道上Orai1蛋白表达,抑制CD4⁺细胞内持续性的钙内流,从而减缓线粒体中Ca²⁺超载有关^[25]。

Uro A与线粒体自噬有关,通过AMP依赖的蛋白激酶(AMPK) α 通路^[26]调控线粒体自噬和分裂基因的表达。基因敲除方法也进一步证实了此结果^[27]。最新研究表明^[28],Uro A也可激活沉默信息调节因子3(SIRT3)-叉头框转录因子O3A(FOXO3A)-张力蛋白诱导激酶1(PINK1)-E3泛素连接酶(PARKIN)通路调控线粒体自噬。有趣的是,短期的Uro A处理倾向于诱导线粒体自噬来维持呼吸功能,而长期的Uro A处理则倾向于增加线粒体的生物合成。但是,关于Uro A如何调节线粒体自噬及生物合成需进一步深入研究。

1.4 肠道菌群通过SCFAs调控肠道上皮细胞线粒体

食物中的抗性淀粉、低聚糖、膳食纤维和非淀粉多糖等进入机体后,不能被消化酶作用消化吸收,而是进入结肠和盲肠后被菌群利用并代谢为SCFAs等。SCFAs主要是丁酸、丙酸和乙酸,其含量比是1:1:3。SCFAs在盲肠和近结肠含量最多,结肠远端含量下降,其中90%~

95% 位于结肠, 为结肠细胞提供能量的主要是丁酸盐^[29], 主要在上皮黏膜细胞内代谢。丙酸盐和乙酸盐由门静脉进入肝脏, 丙酸盐在肝脏中降解, 乙酸盐被释放到体循环中。

SCFAs 主要激活 G 蛋白偶联受体 (GPCRs), 也称游离脂肪酸受体 (FFARs)。已发现的 GPCRs 有 GPR41 (FFAR3)、GPR43 (FFAR2) 和 GPR109 受体。体外研究表明, SCFAs 可增加细胞内过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (PGC-1 α)、AMPK 和线粒体转录因子 A (TFAM) 的表达。PGC-1 α 是线粒体生物发生的重要调控因子, 与能量代谢关系密切。AMPK 激活 PGC-1 α , 促使其入核激活核呼吸因子 1/2 (Nrf1/2)。Nrf1/2 与 TFAM 基因上的启动子结合, 促进其转录。此外, 活化的 AMPK 还能通过磷酸化转录因子 EB (TFEB), 使其入核与 PGC-1 α 基因的启动子结合, 促进其表达^[30]。TFAM 调控线粒体 DNA 的复制、转录和翻译, 影响线粒体的生物发生。SCFAs 能明显增加编码 ATP 合成酶的亚基和线粒体解偶联蛋白的基因表达, 维持线粒体功能^[31]。丙酸可作为琥珀酰辅酶 A 参与三羧酸循环, 乙酸和丁酸可作为乙酰辅酶 A 参与三羧酸循环, 明显提高细胞内 ATP/ADP 比率^[32]。丁酸只在低浓度时才发挥正面作用, 而高浓度的丁酸会使 OXPHOS 解偶联增加, 使线粒体功能降低。这种效应体现为 SCFAs 会使小鼠耐受肥胖, 而肥胖小鼠肠道中的 SCFAs 更高。

1.5 肠道菌群通过 PQQ 调控肠道上皮细胞线粒体
吡咯喹啉醌 (pyrroloquinoline quinone, PQQ) 是一种新型辅酶, 广泛存在于革兰阴性菌中。有些菌产生痕量 PQQ, 供其生理代谢需求, 如恶臭假单胞菌; 有些菌能产生过量 PQQ, 分泌到胞外被肠道吸收进入血液。PQQ 可促进机体生长, 提高繁殖、抗氧化、抗应激和免疫能力。

PQQ 的氧化还原性与浓度相关, 在低浓度 (小于 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 时发挥抗氧化作用, 高浓度 (大于 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 时起助氧化剂的作用^[33]。在动物体内, PQQ 主要发挥抗氧化作用。例如, 大鼠肝脏线粒体中 PQQ 具有很好的抗氧化作用, 能减少脂质过氧化及促进线粒体修复。研究发现^[34], 长期给大鼠喂食缺乏 PQQ 的食物会引起线粒体缩小, 且 PQQ 对于缺血再灌注造成线粒体的损伤改善效果优于美托洛尔^[35]。PQQ 能促进线粒体修复和生物合成可能与其能激活 cAMP 效应反应元件结合蛋白和 PGC-1 α 有关^[36]。PQQ 激活 PGC-1 α 途径证明了 PQQ 介导 Nrf1/2 的激活及 TFAM、TFB1/2 蛋白的 mRNA 合成^[37], 所以 PQQ 缺乏会引起 mtDNA 相对含量降低, 细胞呼吸降低, 而线粒体功能

上的紊乱直接造成了葡萄糖和氨基酸代谢发生障碍。

1.6 肠道菌群通过脂多糖 (LPS) 调控肠道上皮细胞线粒体 LPS 是革兰阴性菌外膜的主要组成部分。LPS 进入体内主要诱发 NF- κ B 介导的炎症反应。具体过程: LPS 活化其受体 Toll 样受体 4 (TLR4) 后, 肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 自身泛素化, 激活下游的 I κ B 激酶 (IKK) 及 NF- κ B^[38]。

LPS 可与肠道巨噬细胞上的受体结合, 使其线粒体膜电位降低^[39], 线粒体膜电位降低会促进 mtROS 的产生和 mtDNA 释放到胞质中, 从而诱导 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 活化^[40,41], 这又导致 mtDNA 的释放, 使线粒体进一步损伤。LPS 可影响三羧酸循环中呼吸链复合体 I~III 的活性来抑制 OXPHOS 途径, 降低异柠檬酸脱氢酶 1 的活性和蛋白含量^[42], 并使得琥珀酸脱氢酶活性下降^[43], 从而影响线粒体功能。

LPS 可诱导细胞中 Bax 的 mRNA 和蛋白水平升高, B 细胞淋巴瘤因子-2 (Bcl-2) 表达量降低^[44], 促进线粒体凋亡, 或诱导线粒体内 Ca^{2+} 浓度升高, 导致 Ca^{2+} 超载, 出现能量代谢异常, 最终也导致细胞凋亡。另外, 线粒体基质 Ca^{2+} 超载会使线粒体膜电位振荡, 诱发 Ca^{2+} 外流, 后者迅速被邻近正常的线粒体摄取并触发其线粒体膜通透性转换孔 (mPTP) 开放, Ca^{2+} 进一步外流, 这种恶性循环称为 mCICR^[45], 可合理推测, mCICR 是肠道上皮细胞线粒体 Ca^{2+} 超载引发细胞凋亡的重要途径之一。

1.7 肠道菌群通过次级胆汁酸调控肠道上皮细胞线粒体 初级胆汁酸在肠道微生物作用下生成次级胆汁酸 (SBAs), 目前只有来自 Lachnospiraceae 和 Ruminococcaceae 科的细菌可将鹅脱氧胆酸 (CDCA) 和胆酸 (CA) 转化为脱氧胆酸 (DCA) 和石胆酸 (LCA)^[46], SBAs 具有毒性, 与结肠癌^[47]等肠道疾病发病有关。当体内 DCA 和 LCA 水平升高时, 会激活内在的细胞凋亡途径, 该途径涉及线粒体氧化应激、ROS 产生、Cyt-c 释放和激活细胞膜 caspases^[48]。并且, caspases 家族中的 caspase 8 可介导重组人 BH3 结构域凋亡诱导蛋白 (BID) 的裂解参与线粒体凋亡途径^[49]。SBAs 激活 G 蛋白偶联胆汁酸受体 (TGR5) 受体可激活 PGC-1 α 来增加线粒体的生物合成^[50], 其亦可抑制 FXR 受体, 可增加 caspase 3 和 Bax 的表达, 抑制 Bcl-2 的表达, 则线粒体凋亡通路激活^[51]。

1.8 ROS 是肠道菌群和肠道上皮细胞线粒体信号传导的重要介质 菌源的 ROS 主要是在细菌细胞膜上的 NADPH 氧化酶 (NOx) 催化下产生的^[52]。ROS 会对细胞产生毒性, 导致细菌的生物大分子损伤, 影响细菌

活性。而过量 ROS 穿过细胞膜进入线粒体, 可对线粒体产生各种影响^[53]。

mtDNA 是线粒体的遗传物质, 裸露在外且缺乏组蛋白的保护, 这导致 mtDNA 比核 DNA 更易受到损伤。ROS 会造成 mtDNA 损伤, 降低线粒体呼吸链的功能^[54], 且亦使 mtROS 生成增加, 由此出现的 ROS-mtDNA 损伤的恶性循环最终引发细胞凋亡^[55]。有研究发现^[56], ROS 会缩短端粒长度, 调控线粒体生物合成过程。端粒功能障碍会激活 p53 介导的信号通路, 抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 和 PGC-1 α 的表达^[57]。而这两种共激活因子受到抑制都会损害线粒体生物合成, 导致 ROS 加速损伤端粒和 mtDNA, 形成恶性循环。

ROS 能激活蛋白激酶 C ϵ (PKC ϵ)、p38-丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、信号传导及转录激活因子 3 (Stat3) 等蛋白表达。PKC ϵ 通过调节转录因子和基因表达及直接磷酸化线粒体蛋白质来提供线粒体保护, 维持线粒体膜电位和减少线粒体肿胀^[58]; p38-MAPK 通过激活 cAMP 反应元件结合蛋白, 上调 *Bcl-2* 基因表达, 而 *Bcl-2* 与 *Bax* 表达比值上升可抑制线粒体凋亡, 而其比值降低则诱发线粒体外膜通道的损伤, 继而激活 Cyt-c 介导的凋亡级联反应^[59]; Stat3 与丙酮酸脱氢酶复合物 E1 结合使丙酮酸转化为乙酰辅酶 A, 从而促进 ATP 合成并维持线粒体膜电位。一方面, Stat3 在再灌注期间能与线粒体呼吸链复合物 I 的亚基相互作用从而直接调节线粒体呼吸链功能并减少 ROS 产生; 另一方面, 磷酸化的 Stat3 可与线粒体亲环蛋白 D 结合, 抑制 mPTP 开放, 从而保持线粒体完整性, 减少 mtROS 生成^[60]。当大量产生的 ROS 及胞内 Ca²⁺ 浓度升高, 造成线粒体膜内、外离子浓度差平衡被破坏, 引起线粒体膜电位升高, 是 mPTP 打开并延长开放的主要原因^[61], 这导致线粒体膜通透性增加。另外, *Bcl-2* 家族中的 *Bax* 和 *Bak* 亦是线粒体外膜的成孔蛋白, 孔道通透性增加导致 Cyt-c 释放入胞浆造成电子漏和激活凋亡信号。

2 肠道菌对肠道上皮细胞线粒体的调控模型

食物或药物中各种物质在肠道中的菌群作用下, 生成各种代谢物, 对线粒体产生直接调控作用或通过细胞核产生间接调控作用 (图 1A)。仅有 ROS 是只通过直接途径来调控线粒体, 其他代谢物 (H₂、H₂S、Uro A、SCFAs、PQQ、LPS 和 SBAs) 都是通过两种途径同时实现对线粒体的调控作用 (图 1B)。

3 中药对肠道菌群代谢物和线粒体的干预作用

中药绝大多数通过口服吸收而发挥作用, 药物的有效成分在进入肠道之后不可避免地会与肠道菌群发生关联。其中很多成分口服利用率低, 需经过肠道菌群

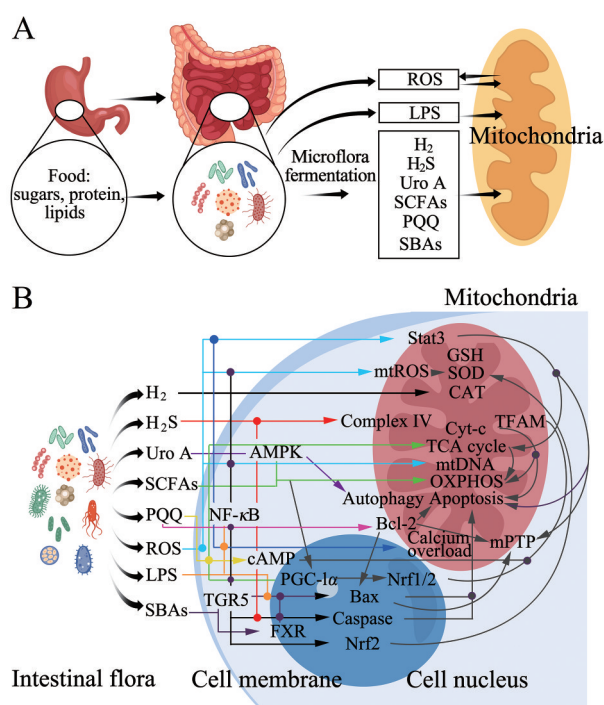


Figure 1 A: Schematic diagram of mitochondrial regulation by intestinal bacterial metabolites. B: Metabolites act on mitochondria through direct and indirect pathways. Line colors: H₂ is dark black; H₂S is red; Uro A is dark blue; SCFAs are green; PQQ is purple; ROS is light blue; LPS is orange; SBAs are brown; Gray lines indicate chain reactions that occur after metabolite activation of pre-receptors. ROS: Reactive oxygen species; LPS: Lipopolysaccharide; Uro A: Urolithin A; SCFAs: Short-chain fatty acids; PQQ: Pyrroloquinoline quineone; SBAs: Secondary bile acids; Stat3: Signal transducer and activator of transcription 3; mtROS: Mitochondrial superoxide; GSH: Glutathione; SOD: Super oxide dismutase; CAT: Catalase; Cyt-c: Cytochrome C; TFAM: Mitochondrial transcription factor A; TCA: Tricarboxylic acid cycle; mtDNA: Mitochondrial DNA; OXPHOS: Oxidative phosphorylation; Bcl-2: B-cell lymphoma-2; mPTP: Mitochondrial permeability transition pore; Nrf: Nuclear factor erythroid 2-related factor; Bax: Bcl-2-associated X; Caspase: Cysteiny l aspartate specific proteinase; AMPK: Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase; NF- κ B: Nuclear factor kappa-B; cAMP: Cyclic adenosine monophosphate; PGC-1 α : Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α ; TGR5: G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1; FXR: Farnesoid X receptor

的转化才能被宿主有效利用, 同时也可通过改变肠道菌群的结构和功能发挥药效, 因此, 肠道菌群可能是中药发挥疗效的靶点和关键点。

大量研究证实中药通过调节肠道菌群代谢产物从而发挥治疗疾病的作用^[62]。例如, 黄连解毒汤、金芪降糖片和泻心汤能通过调节肠道菌及 SCFAs 的产生来

改善能量代谢, 治疗糖尿病、肥胖等疾病。四逆汤降低副痢疾杆菌、大肠埃希菌的丰度, 减少LPS位移^[63]。三味干姜散调节胆固醇7-羟化酶、胆盐输出泵、钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白表达, 调节胆汁酸代谢^[64]。灵芝水提物可通过提高嗜黏蛋白阿克曼菌丰度、调节SBAs代谢来发挥治疗结肠癌的作用^[65]。可见, 中药能改变肠道菌群代谢物的生成, 但具体作用机制还有待研究。

有研究表明^[3,4], 中药(单体、有效部位、单味药、复方)可通过作用线粒体结构和功能而起到防病治病的作用, 包括抗癌、抗衰老、抗糖尿病、抗肥胖、神经保护、心脏保护和肝保护等。益气祛瘀化痰方可通过增加脑缺血再灌注损伤大鼠线粒体中的超氧化物歧化酶和降低丙二醛和黄嘌呤氧化酶, 增强线粒体抗自由基能力, 以保护神经细胞^[66]; 丹柴四君子汤在治疗大鼠肝硬化模型中发现, 其能稳定肝线粒体膜电位, 增强ATP合成酶活性, 从而促进肝细胞新陈代谢, 减轻肝细胞损伤, 延缓肝纤维化进程^[67]; 黄芪注射液可使大鼠肾脏组织线粒体III态呼吸速率加快、呼吸控制增强、ATP和ADP增加, 从而改善大鼠肾脏线粒体呼吸功能及能量代谢, 保护肾脏损伤^[68]。因此, 通过研究中药成分与线粒体之间的相互作用在一定程度上能揭示中药的物质基础和作用机制。

目前, 关于中药通过调节肠道菌群代谢物来影响线粒体的功能的研究尚少。例如, 人参定志汤可改善肠道菌群失衡并通过NLRP3通路影响ROS产生来调节线粒体自噬^[69], 可见, 肠道菌群和线粒体在疾病或中药功效上有着重要贡献, 二者间的交互作用可为中药作用机制的解析提供新的研究思路。所以, 需深入挖掘肠道菌群代谢物对线粒体的调控机制, 阐明“中药-肠道菌群代谢物-线粒体”的内在关联, 为中药防治疾病提供新的靶点、思路和方向。

4 总结与展望

肠道菌群通过其代谢产物调控肠道上皮细胞线粒体的氧化还原、生物合成、能量代谢和炎症反应等。然而, 目前研究多停留于肠道菌群代谢物对于线粒体的调控作用, 调控机制还有待深入阐明。同时, 线粒体对肠道菌群的反馈作用也需深入挖掘。二者交互作用的阐明有助于揭示疾病的发病机制, 也有助于阐明“中药-肠道菌群-线粒体”的内在关联, 为中医药科学内涵的阐释提供科学依据。

作者贡献: 张辉负责文献查阅、文章书写和总结、图片绘制; 秦雪梅负责文章审阅和提供建议; 刘月涛负责文章方向的把握、文章批改并提供建议。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464: 59-65.
- [2] Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101: 15718-15723.
- [3] Wang H, Fang B, Peng B, et al. Recent advances in chemical biology of mitochondria targeting [J]. *Front Chem*, 2021, 9: 683220.
- [4] Srinivasan S, Guha M, Kashina A, et al. Mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamics - the cancer connection [J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2017, 1858: 602-614.
- [5] Marchi S, Guilbaud E, Tait SWG, et al. Mitochondrial control of inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022. DOI: 10.1038/s41577-022-00760-x.
- [6] Wang R, Bao HX. Intestinal flora metabolites and host disease [J]. *Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药理学)*, 2020, 37: 2936-2944.
- [7] Miller TL, Wolin MJ. Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the human fecal microbial flora [J]. *Appl Environ Microbiol*, 1996, 62: 1589-1592.
- [8] Ma L, Cai SL, Hao W, et al. Hydrogen protects mouse spermatogonia from ionizing radiation by reducing reactive oxygen species production to inhibit mitochondrial apoptosis [J]. *Acad Second Mil Med Univ (第二军医大学学报)*, 2021, 42: 1085-1090.
- [9] Yan MY. Hydrogen Inhalation Attenuates Sepsis-induced Liver Injury via the FUNDC1 Autophagic Pathway (氢气吸入通过FUNDC1自噬通路减轻脓毒症引起的肝损伤) [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2019.
- [10] Mu HB. Study of the Protective Effect of Hydrogen on Oxidatively Damaged Intestinal Epithelial Cells and the Mechanism (氢气对氧化损伤肠上皮细胞的保护作用及机制的研究) [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2015.
- [11] Pimentel M, Mathur R, Chang C. Gas and the microbiome [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2013, 15: 356.
- [12] Goubern M, Andriamihaja M, Nübel T, et al. Sulfide, the first inorganic substrate for human cells [J]. *FASEB J*, 2007, 21: 1699-1706.
- [13] Covarrubias AE, Lecarpentier E, Lo A, et al. AP39, a modulator of mitochondrial bioenergetics, reduces antiangiogenic response and oxidative stress in hypoxia-exposed trophoblasts: relevance for preeclampsia pathogenesis [J]. *Am J Pathol*, 2019, 189: 104-114.
- [14] Módos K, Ju Y, Ahmad A, et al. S-Sulfhydration of ATP synthase by hydrogen sulfide stimulates mitochondrial bioenergetics [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 113: 116-124.
- [15] Vermeiren J, Van de Wiele T, Van Nieuwenhuysse G, et al. Sulfide- and nitrite-dependent nitric oxide production in the

- intestinal tract [J]. *Microb*, 2012, 5: 379-387.
- [16] Schicho R, Krueger D, Zeller F, et al. Hydrogen sulfide is a novel prosecretory neuro modulator in the Guinea-pig and human colon [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131: 1542-1552.
- [17] Khatua TN, Dinda AK, Putcha UK, et al. Diallyl disulfide ameliorates isoproterenol induced cardiac hypertrophy activating mitochondrial biogenesis via eNOS-Nrf2-Tfam pathway in rats [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2015, 5: 77-88.
- [18] Calvert JW, Jha S, Gundewar S, et al. Hydrogen sulfide mediates cardioprotection through Nrf2 signaling [J]. *Circ Res*, 2009, 105: 365-374.
- [19] Xiao Q, Xiong L, Tang J, et al. Hydrogen sulfide in skin diseases: a novel mediator and therapeutic target [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6652086.
- [20] García-Villalba R, Beltrán D, Espín JC, et al. Time course production of urolithins from ellagic acid by human gut microbiota [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61: 8797-8806.
- [21] González-Sarriás A, Núñez-Sánchez MÁ, García-Villalba R, et al. Antiproliferative activity of the ellagic acid-derived gut microbiota isourolithin A and comparison with its urolithin A isomer: the role of cell metabolism [J]. *Eur J Nutr*, 2017, 56: 831-841.
- [22] Zhou BH, Tu J, Jin L, et al. Analysis of the metabolites of pomegranate peel tannins in rats [J]. *Chin Pharm J (中国药理学杂志)*, 2014, 49: 821-824.
- [23] Yin PP, Yan LL, Cao RY, et al. Advances in the study of urolithin, a metabolite of ellagic acid [J]. *Food Sci (食品科学)*, 2015, 36: 256-260.
- [24] Kojadinovic M, Arsic A, Petovic-Oggiano G, et al. Effect of urolithins on oxidative stress of colorectal adenocarcinoma cells-Caco-2 [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2017, 68: 952-959.
- [25] Zhang S, Al-Maghout T, Cao H, et al. Gut bacterial metabolite urolithin A (UA) mitigates Ca^{2+} entry in T cells by regulating miR-10a-5p [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1737.
- [26] Lin J, Zhuge J, Zheng X, et al. Urolithin A-induced mitophagy suppresses apoptosis and attenuates intervertebral disc degeneration via the AMPK signaling pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 150: 109-119.
- [27] Ryu D, Mouchiroud L, Andreux PA, et al. Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in *C. elegans* and increases muscle function in rodents [J]. *Nat Med*, 2016, 22: 879-888.
- [28] Liu W, Yan F, Xu Z, et al. Urolithin A protects human dermal fibroblasts from UVA-induced photoaging through Nrf2 activation and mitophagy [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2022, 232: 112462.
- [29] Donohoe DR, Collins LB, Wali A, et al. The Warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation [J]. *Mol Cell*, 2012, 48: 612-626.
- [30] Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19: 121-135.
- [31] Kim M, Qie Y, Park J, et al. Gut microbial metabolites fuel host antibody responses [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 20: 202-214.
- [32] Tang R, Li L. Modulation of short-chain fatty acids as potential therapy method for type 2 diabetes mellitus [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2021, 2021: 6632266.
- [33] He K, Nukada H, Urakami T, et al. Antioxidant and pro-oxidant properties of pyrroloquinoline quinone (PQQ): implications for its function in biological systems [J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 65: 67-74.
- [34] Steinberg F, Stites TE, Anderson P, et al. Pyrroloquinoline quinone improves growth and reproductive performance in mice fed chemically defined diets [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2003, 228: 160-166.
- [35] Zhu BQ, Simonis U, Cecchini G, et al. Comparison of pyrroloquinoline quinone and/or metoprolol on myocardial infarct size and mitochondrial damage in a rat model of ischemia/reperfusion injury [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2006, 11: 119-128.
- [36] Chowanadisai W, Bauerly KA, Tchapanian E, et al. Pyrroloquinoline quinone stimulates mitochondrial biogenesis through cAMP response element-binding protein phosphorylation and increased PGC-1 α expression [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 142-152.
- [37] Tchapanian E, Marshal L, Cutler G, et al. Identification of transcriptional networks responding to pyrroloquinoline quinone dietary supplementation and their influence on thioredoxin expression, and the JAK/STAT and MAPK pathways [J]. *Biochem J*, 2010, 429: 515-526.
- [38] Chen HQ. Inducible Heat Shock Protein 70 Binding to TRAF6 Inhibits the LPS-activated NF- κ B Signaling Pathway (诱导型热休克蛋白70与TRAF6结合抑制LPS激活的NF- κ B信号通路) [D]. Nanjing: Nanjing Normal University, 2006.
- [39] Cheng YW, Jin MX, Yan H, et al. Lipopolysaccharide-induced Parkin expression and mitochondrial autophagy formation in mouse peritoneal macrophages [J]. *J Immunol (中国免疫学杂志)*, 2014, 30: 1457-1461.
- [40] Shimada K, Crother TR, Karlin J, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis [J]. *Immunity*, 2012, 36: 401-414.
- [41] Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12: 222-230.
- [42] Deng W, Chen Q, Guo J, et al. Effect of lipopolysaccharide on mitochondrial function in Raw264.7 macrophages [J]. *Chin J Diffic Compl Cas (疑难病杂志)*, 2022, 21: 188-191, 197.
- [43] Michelucci A, Cordes T, Ghelfi J, et al. Immune-responsive gene 1 protein links metabolism to immunity by catalyzing itaconic acid production [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110: 7820-7825.
- [44] Zhang XL, Jin Q, Zhao HB, et al. Effect of astaxanthin on lipopolysaccharide (LPS)-induced apoptosis in cow endometrial

- cells [J]. *Shandong Agric Sci* (山东农业科学), 2022, 54: 130-136.
- [45] Guo ZY, Xu MH, He W, et al. Role of mitochondrial permeability transition pores in lipopolysaccharide-induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes [J]. *J Shang Hai JiaoTong Univ Med* (上海交通大学学报医学版), 2017, 37: 942-949.
- [46] Stellwag EJ, Hylemon PB. 7α -Dehydroxylation of cholic acid and chenodeoxycholic acid by *Clostridium leptum* [J]. *J Lipid Res*, 1979, 20: 325-333.
- [47] Ajouz H, Mukherji D, Shamseddine A. Secondary bile acids: an underrecognized cause of colon cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 164.
- [48] Perez MJ, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 1677-1689.
- [49] Boatright KM, Renatus M, Scott FL, et al. A unified model for apical caspase activation [J]. *Mol Cell*, 2003, 11: 529-541.
- [50] Zhao LJ, Zhang SF. Activation of TGR5 promotes mitochondrial biogenesis in human aortic endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500: 952-957.
- [51] Lv R, Zhu M, Chen K, et al. Z-Guggulsterone induces apoptosis in gastric cancer cells through the intrinsic mitochondria-dependent pathway [J]. *Sci World J*, 2021, 2021: 3152304.
- [52] Qing SH, Fang BS. Research progress in research of NADH oxidase [J]. *J Huaqiao Univ (Nat Sci)* (华侨大学学报(自然科学版)), 2011, 32: 554-559.
- [53] Dumitrescu L, Popescu-Olaru I, Cozma L, et al. Oxidative stress and the microbiota-gut-brain axis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2406594.
- [54] Kalyanaraman B, Cheng G, Hardy M, et al. Teaching the basics of reactive oxygen species and their relevance to cancer biology: mitochondrial reactive oxygen species detection, redox signaling, and targeted therapies [J]. *Redox Biol*, 2018, 15: 347-362.
- [55] Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48: 749-762.
- [56] Sahin E, Colla S, Liesa M, et al. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise [J]. *Nature*, 2011, 470: 359-365.
- [57] Moslehi J, DePinho RA, Sahin E. Telomeres and mitochondria in the aging heart [J]. *Circ Res*, 2012, 110: 1226-1237.
- [58] Du J, Zhou Y, Su X, et al. Sirt5 is a NAD-dependent protein lysine demalonylase and desuccinylase [J]. *Science*, 2011, 334: 806-809.
- [59] Jonas EA. Molecular participants in mitochondrial cell death channel formation during neuronal ischemia [J]. *Exp Neurol*, 2009, 218: 203-212.
- [60] Zoucin FA, Booz GW, Altara R. STAT3 and endothelial cell-cardiomyocyte dialog in cardiac remodeling [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 50.
- [61] Saotome M, Katoh H, Yaguchi Y, et al. Transient opening of mitochondrial permeability transition pore by reactive oxygen species protects myocardium from ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296: H1125-H1132.
- [62] Wang Q, Zhao YX, Zhao HL, et al. Research progress of gut microbiota in the antidepressant effect of traditional Chinese medicine [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2022. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0844.
- [63] Tan G, Liao W, Dong X, et al. Metabonomic profiles delineate the effect of traditional Chinese medicine sinid decoction on myocardial infarction in rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e34157.
- [64] Li N, Wang B, Wu Y, et al. Modification effects of SanWei GanJiang Powder on liver and intestinal damage through reversing bile acid homeostasis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116: 109044.
- [65] Yang Y, Nirmagustina DE, Kumrungsee T, et al. Feeding of the water extract from *Ganoderma lingzhi* to rats modulates secondary bile acids, intestinal microflora, mucins, and propionate important to colon cancer [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2017, 81: 1796-1804.
- [66] Zhang SQ, Xu XY, Wang FX, et al. Study on the antioxidant effect of Yiqi antistasis sputum on ischemia and reperfusion of rat brain injury [J]. *Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis* (中西医结合心脑血管病杂志), 2005, 3: 414-415.
- [67] Ouyang YL, Wang XH. Effect of APS on renal mitochondrial energy metabolism in rats with diabetic nephropathy [J]. *New Engl J Med* (新医学), 2012, 43: 555-558.
- [68] Wei CS, Wang Y, Xue JG, et al. Protective effects of Chinese herbal compound on hepatic mitochondria after liver cirrhosis in rats [J]. *Chin J Hepatob Surg* (中华肝胆外科杂志), 2004, 10: 623-626.
- [69] Wang J, Chen P, Cao Q, et al. Traditional Chinese medicine Ginseng Dingzhi decoction ameliorates myocardial fibrosis and high glucose-induced cardiomyocyte injury by regulating intestinal flora and mitochondrial dysfunction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9205908.