

鱼腥草提取液对抗生素诱导小鼠肠道菌群失调的调节作用研究

申子义, 冯科程, 张 毅, 周秀珍, 黄 菊*
(浙江海洋大学食品与药学学院, 浙江 舟山 316022)

摘要: 为研究鱼腥草提取液(*Houttuynia cordata* extract, HCE)对肠道菌群失调的调节作用, 使用头孢曲松钠(2 mg/g)灌胃7 d、每天2次, 建立小鼠肠道菌群失调模型, 再连续灌胃高、中、低剂量HCE 28 d, 分析小鼠体重、摄食量、结肠长度、结肠HE染色、AB/PAS染色及肠道菌群组成与结构。结果显示, HCE对小鼠体重无影响, 能够增加小鼠摄食量、缓解盲肠肿胀现象且高、中、低剂量HCE均显著改善了小鼠结肠缩短现象($P<0.05$); 结肠组织病理学评分显示各HCE组均显著低于头孢曲松钠组($P<0.05$), 结肠黏液层得到明显恢复; 16S rDNA测序显示HCE可以缓解由头孢曲松钠灌胃导致的肠道菌群丰富度和多样性下降, 显著提高了小鼠肠道拟杆菌门与乳杆菌属的相对丰度($P<0.05$), 显著下调厚壁菌门与肠球菌属的相对丰度($P<0.05$), 明显改善了小鼠肠道菌群失调的现象, 有益于小鼠肠道健康。

关键词: 鱼腥草提取液(HCE); 头孢曲松钠; 肠道菌群失调; 16S rDNA测序

中图分类号: R 284.2 文献标志码: A 文章编号: 1005-9989(2023)03-0244-09

DOI:10.13684/j.cnki.spkj.2023.03.026

Regulation of *Houttuynia Cordata* Extract on the Gut Microbiota Dysbiosis Induced by Antibiotics in Mice

SHEN Ziyi, FENG Kecheng, ZHANG Yi, ZHOU Xiuzhen, HUANG Ju*

(School of Food and Pharmacy, Zhejiang Ocean University, Zhoushan 316022, China)

Abstract: In order to investigate the modulatory effects of *Houttuynia cordata* extract (HCE) on gut microbiota dysbiosis, a mouse model of gut microbiota dysbiosis was established by intragastric administration of ceftriaxone sodium (2 mg/g) twice a day for 7 days, followed by continuous gavage of high, medium and low doses of HCE for 28 days, and the body weight, food intake, colon length, colonic HE staining, AB/PAS staining, and composition and structure of gut microbiota were analyzed. The results showed that HCE had no effect on mouse body weight, but was able to increase mouse food intake and effectively alleviate the shortening the colon length and relieve intestinal barrier function ($P<0.05$), Histopathological score of colon in HCE group was significantly lower than that in CS group ($P<0.05$), 16S rDNA sequencing showed that HCE could alleviate the decreased richness and diversity of intestinal flora caused by ceftriaxone sodium gavage, significantly increased the relative abundance of Bacteroidetes



and *Lactobacillus* ($P<0.05$), downregulated the relative abundance of Firmicutes and *Enterococcus* ($P<0.05$). Obviously ameliorated the phenomenon of gut flora dysbiosis in mice and benefited the intestinal health of mice.

Key words: *Houttuynia cordata* extract (HCE); ceftriaxone sodium; gut microbiota dysbiosis; 16S rDNA sequencing

0 引言

人体肠道中定植着 $10^{13} \sim 10^{14}$ 个微生物, 500~1000个菌种, 它们共同构成了肠道微生物群落^[1-3]。肠道菌群通过参与消化和代谢、调节免疫、维持肠道稳态等各种方面影响宿主的健康, 因此很多人将肠道菌群称为人体的另一个“器官”^[4]。肠道菌群一旦失调会引起肠道屏障受损, 进而引发很多肠道甚至非肠道疾病的发生。近年来的研究已表明肠道菌群失调与炎症性肠病、2型糖尿病、心脑血管疾病、结肠癌等疾病的发生密切相关^[5-7]。WALUJKAR S A等^[8]发现炎症性肠病患者肠道微生物的丰度下降; CASI P D等^[9]研究发现肠道菌群失调与肥胖相关, 且诱发了小鼠体内出现慢性炎症反应; LE K A等^[10]研究发现2型糖尿病病人的肠道菌群出现失调, 其中致病菌相对丰度上升而益生菌的相对丰度下降。以上研究都表明肠道菌群失调可能会通过各种机制导致各种疾病的发生, 因此研究肠道菌群失调及其改善的措施极为重要。

鱼腥草(*Houttuynia cordata*, HC), 别名蕺菜、折耳根、菹菜、九节莲、肺形草等, 属于三白草科中的蕺菜科, 广泛分布于我国的东南、西南等各地区。目前从鱼腥草中分离鉴定出了200多种化合物, 包括黄酮类、酚酸类、生物碱类、苯乙醇苷类、苯丙素类和挥发油等多种成分, 其主要活性成分为黄酮类和挥发油类^[11]。鱼腥草具有清热解毒、消痈排脓、杀菌消炎等功效, 常用于治疗呼吸系统、消化系统疾病等炎症类疾病, 因此国家卫生部将其确定为极具开发价值的“药食同源”的植物资源之一^[12-14]。JIANG X L等^[15]研究发现鱼腥草能够有效缓解溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)且效果优于柳氮磺胺吡啶; 邓代霞等^[16]发现新鲜鱼腥草汁可以改善UC小鼠肠道通透性, 缓解肠道损伤; ZHANG L等^[17]发现鱼腥草素钠可以通过减少致病菌在肠道内的定植从而减轻肠道炎症。

目前关于鱼腥草提取液(*Houttuynia cordata*

extract, HCE)在肠道菌群失调方面的研究较少, 因此以鱼腥草药食同源的角度切入, 探究鱼腥草提取液对肠道菌群失调的调节作用。本试验以头孢曲松钠灌胃构建小鼠肠道失调模型, 观察鱼腥草提取液对小鼠肠道菌群失调的改善效果, 以丰富鱼腥草提取液和肠道菌群的相关研究, 为开发新型鱼腥草提取物保健品提供了理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

鱼腥草干品: 鱼腥草经自然晒干后获得, 大别山桃园人家有限公司; 注射用头孢曲松钠: 华北制药河北华民药业有限责任公司; 10%中性福尔马林固定液、三氯甲烷、冰乙酸、无水乙醇: 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司。

1.2 主要仪器与设备

FSH-2型高速研磨机: 武汉格莱莫检测设备有限公司; JA1203B型电子分析天平: 赛多利斯科学仪器(北京)有限公司; TDL-5-A型高速离心机: 上海安亭飞鸽有限公司; 生物组织自动包埋机、石蜡包埋机(冷台): 湖北贝诺医疗科技有限公司; KD-P组织摊片机: 浙江金华科迪仪器设备有限公司; DP260s达科为染色机: 深圳市达科为医疗科技有限公司; ECLIPSE E100显微镜: NIKON公司。

1.3 试验动物

SPF级C57/BL6雄性小鼠: 50只, 4周龄, 体重为 (18 ± 2) g, 合肥青源生物科技有限公司, 小鼠于 $(22 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $(50 \pm 10)\%$ 的环境中饲养; 垫料及饲料: 合肥青源生物科技有限公司。

1.4 试验方法

1.4.1 鱼腥草提取液制备 将40 g鱼腥草干经粉碎机粉碎后过60目筛后放入干燥器, 以水为提取剂, 将干燥后鱼腥草粉末加入复合酶100 μL (纤维素酶1 mg/mL:果胶酶1 mg/mL=1:1), 在料液比为1:10 g/mL、pH5.5、提取温度55 $^{\circ}\text{C}$ 条件下提取150 min后抽滤离心取上清液, 使用旋转蒸发器浓缩至

20 mL得鱼腥草提取液原液。

1.4.2 试验动物分组与给药 小鼠适应性喂养一周后随机分为5组, 每组10只, 5组为空白对照组(Nor)、头孢曲松钠造模组(CS)、HCE低剂量组(HCEL, 原液稀释4倍)、HCE中剂量组(HCEM, 原液稀释2倍)、HCE高剂量组(HCEH, 原液)。除空白对照组外, 其余组小鼠均灌胃0.2 mL头孢曲松钠溶液(200 mg/mL), 每天2次, 间隔6 h, 连续灌胃7 d建立肠道菌群失调模型。建模完成后HCE低、中、高处理组每天灌胃鱼腥草提取液0.2 mL, 其余组灌胃生理盐水, 连续28 d, 每天同一时间记录小鼠状态、体重、摄食量等。

1.4.3 样品采集 小鼠处死前1 d灌胃后, 于无菌操作台通过腹部按摩采集小鼠粪便, 液氮速冻后-80 ℃保存, 用于16S rDNA测序。小鼠断食8 h后脱颈椎处死, 取小鼠结肠组织量取长度后分别保存于10%中性福尔马林固定液及卡诺氏固定液中, 用于后续组织切片观察。

1.4.4 结肠组织病理学分析 将小鼠结肠组织经脱水、包埋、石蜡切片3 μm、脱蜡、苏木素染色、曙红染色和脱水封片后, 每个切片在100×倍镜下随机取6个区域进行HE染色切片观察。将小鼠结肠组织经脱水、包埋、石蜡切片3 μm、阿尔辛蓝染色、0.5%过碘酸氧化、Schiff染色、苏木素复染、水洗蓝化、脱水透明化封片后, 每个切片在100×倍镜下随机取6个区域进行AB/PAS染色切片观察。按参考文献[22]中的方法进行组织病理学评分, 具体评分标准见表1。

表1 结肠组织病理学评定

炎症浸润程度	炎症分布	损伤分布	评分
无	无	无	0
轻	黏膜层	单处	1
中	黏膜下层	多处	2
重	有限透壁	近乎弥散	3
肠腔内聚集	完全透壁	弥散	4

1.4.5 肠道菌群16S rDNA高通量测序 对保存的小鼠粪便进行DNA提取, 检测浓度及纯度后使用引物341F(5'-CCTACGGGNGGCWGCAG-3')和805R(5'-GACTACHVGGGTATCTAATCC-3')对16S rDNA的V3~V4区进行PCR扩增, 构建文库后通过Illumina NovaSeq平台对其进行双末端测序, 在对原始数据进行拼接、过滤后进行α多样性分

析、β多样性分析以及群落差异分析。

1.5 数据处理

图片使用Origin 2022绘制并采用Adobe Illustrator 2020进行处理, 所得数据使用SPSS 24.0统计软件进行显著性分析, 所有数据均使用平均值±标准差表示, 肠道菌群采用独立样本T检验分析组间差异, 其余数据均采用单因素方差LSD法分析组间差异, $P<0.05$ 表示有显著差异, $P<0.01$ 表示有极显著差异。

2 结果与分析

2.1 HCE对小鼠体重及摄食量的影响

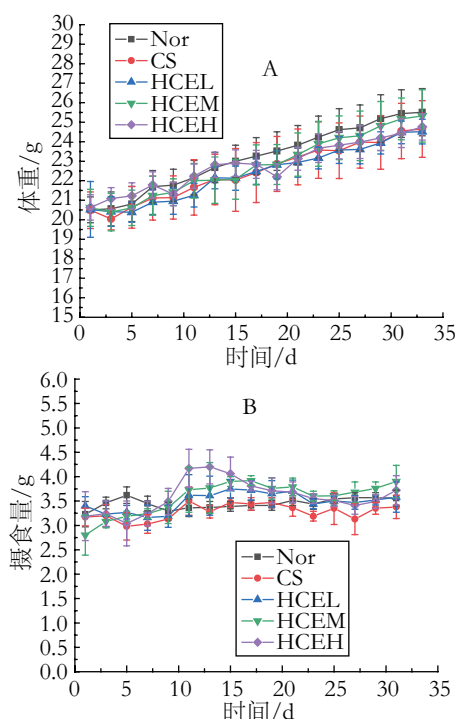


图1 HCE对小鼠体重(A)和摄食量(B)的影响

各组小鼠体重及摄食量随时间的变化趋势如图1所示, 各组小鼠体重随时间的增加缓慢增加, 各组间差异并不明显。在头孢曲松钠灌胃后, CS组小鼠的摄食量明显低于其余4组, 随着时间的增加, 其余4组小鼠的摄食量均明显高于CS组, 且HCEH组小鼠和HCEM组小鼠的摄食量明显高于Nor组。由此可推断头孢曲松钠灌胃对小鼠体重增长无影响, 在造模后会降低小鼠食欲, 减少小鼠摄食量, 而HCE可以帮助小鼠将摄食量恢复至正常水平, 其中HCEH组与HCEM组效果明显, 说明HCE有增进小鼠摄食量的作用。

2.2 HCE对小鼠结肠组织形态的影响

如图2所示, CS组小鼠盲结肠长度缩短、盲肠

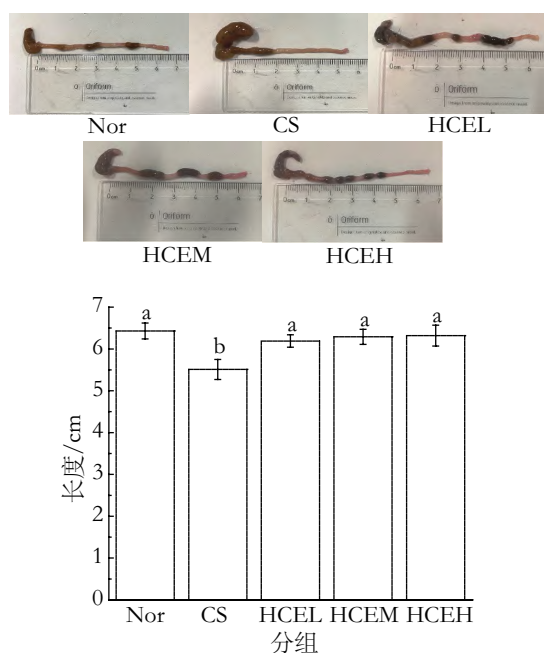


图2 HCE对小鼠盲结肠长度的影响

严重肿胀,其平均长度为 (5.51 ± 0.24) cm, Nor组小鼠盲结肠平均长度为 (6.43 ± 0.19) cm。CS组小鼠盲结肠长度相较Nor组缩短了0.92 cm,盲结肠长度显著下降($P < 0.05$), HCE处理组盲结肠长度均与Nor组无显著差异($P > 0.05$)且盲肠肿胀现象出现了明显缓解。病理学评分(图3)显示CS组得分最高,显著高于正常组($P < 0.05$),各HCE处理组均显著低于造模组且HCEM组与HCEH组评分与正常组无显著差异

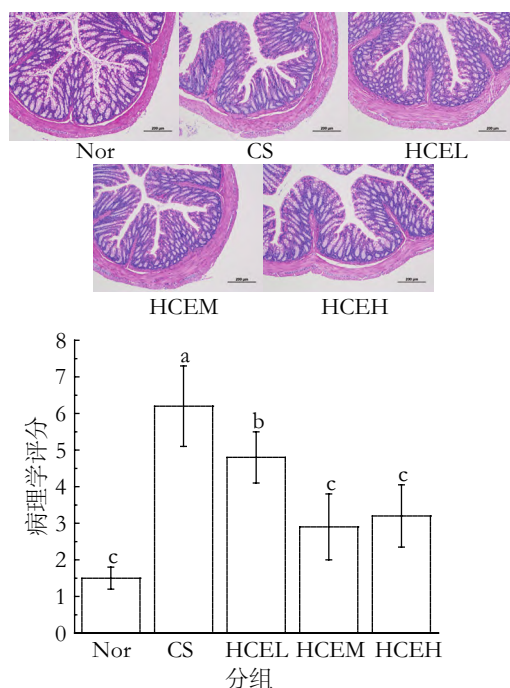


图3 HCE对小鼠结肠组织形态的影响及结肠组织病理学评分(HE 100×)

($P > 0.05$),说明HCE有助于保护小鼠结肠黏膜,帮助小鼠缓解并一定程度上恢复结肠组织损伤。

如图4所示, Nor组结肠黏膜完整,柱状上皮边缘光滑,隐窝结构完整,杯状细胞及腺体排列整齐, CS组结肠黏膜结构被破坏,柱状上皮边缘粗糙,杯状细胞数量明显减少。HCE处理各组小鼠结肠组织均有恢复,其中HCEM与HCEH组小鼠结肠组织恢复明显,说明HCE有助于保护小鼠结肠黏膜,帮助小鼠缓解并一定程度上恢复结肠组织损伤。

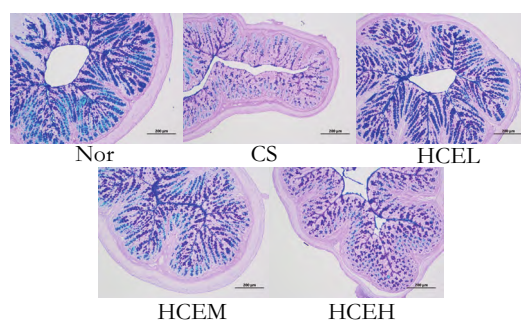


图4 HCE对小鼠结肠杯状细胞及黏液层的影响 (AB/PAS 100×)

研究表明肠道杯状细胞可以分泌黏蛋白,其与潘氏细胞分泌的抗菌物质共同存在于黏液层中,组成肠道屏障的第一道防线。如图4所示, Nor组小鼠结肠组织中杯状细胞数量丰富、排列紧密,黏液层明显; CS组相较于Nor组杯状细胞数量显著减少,黏液层严重受损。经过HCE治疗后, HCEH组小鼠稍有恢复, HCEM组与HCEL组小鼠结肠组织杯状细胞数量与黏液层状态恢复至与Nor组相当。图4说明HCE可以帮助结肠组织恢复杯状细胞数量,进而形成完整的黏液层,改善肠道屏障环境,有益于小鼠的肠道健康。

2.3 小鼠肠道菌群的 α 多样性分析

由表2可知, CS组与其余4组在Observed_otus、Shannon、Simpson、Chao1、Pielou_e指数上均存在显著差异($P < 0.05$), Nor与HCE处理组间不存在显著差异($P > 0.05$)。Observed_otus与Chao1指数表示的是对应群落的物种总数,其数值越大则群落物种丰富度越高,数据显示经头孢曲松钠灌胃后CS组小鼠肠道内物种总数显著下降($P < 0.05$),而在HCE处理治疗后,物种总数得到恢复,物种丰富度与Nor组相当。Shannon与Simpson指数表示的是群落的丰富度和均匀度,其指数越大,表示群落中的物种多样性越高,结合表2数据发现CS组肠道菌群的物种多样性显著低于其余4

组($P<0.05$), 而HCE处理组恢复到了正常水平。说明头孢曲松钠大量灌胃后会导致小鼠出现肠道菌

群失调, 严重影响小鼠肠道菌群的丰富度及多样性, 而HCE有助于帮助恢复小鼠肠道菌群的丰富

表2 小鼠肠道菌群 α 多样性指数

分组	observed_otus	shannon	simpson	chao1	goods_coverage	pielou_e
Nor	672.67 \pm 152.16 ^a	6.63 \pm 0.70 ^a	0.96 \pm 0.02 ^a	672.72 \pm 152.16 ^a	1.00	0.71 \pm 0.05 ^a
CS	231.17 \pm 48.10 ^b	2.44 \pm 0.54 ^b	0.60 \pm 0.12 ^b	231.96 \pm 48.39 ^b	1.00	0.31 \pm 0.06 ^b
HCEL	729.50 \pm 54.42 ^a	6.71 \pm 0.25 ^a	0.96 \pm 0.01 ^a	729.63 \pm 54.41 ^a	1.00	0.71 \pm 0.02 ^a
HCEM	797.17 \pm 103.27 ^a	7.09 \pm 0.66 ^a	0.97 \pm 0.03 ^a	797.73 \pm 103.47 ^a	1.00	0.74 \pm 0.06 ^a
HCEH	681.50 \pm 79.36 ^a	6.80 \pm 0.19 ^a	0.97 \pm 0.01 ^a	681.96 \pm 79.43 ^a	1.00	0.72 \pm 0.02 ^a

度及多样性, 从而改善肠道菌群环境。

2.4 小鼠肠道菌群的 β 多样性分析

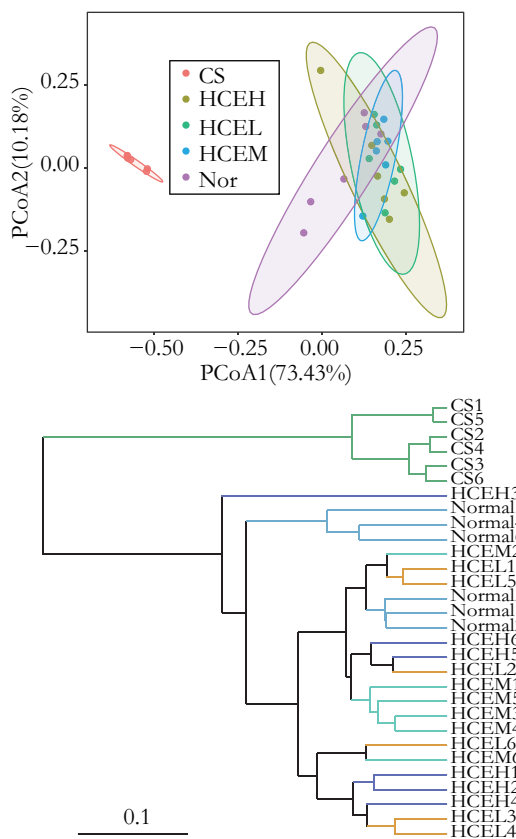


图5 采用加权Unifrac距离矩阵的PCoA图及样品聚类树

β 多样性分析是对不同样品中群落组成变化程度的分析, 采用加权Unifrac距离矩阵进行主坐标分析(Principal coordinates analysis, PCoA)和样品聚类来反映小鼠肠道菌群的 β 多样性差异, 其在PCoA图上距离越近表示物种组成越相近, 在样品聚类树中样品间分支长度越近说明两样品越相似。图5所示的PCoA图中Nor组与HCEL、HCEM、HCEH组聚集, CS组与其余4组发生明显分离, 样品聚类树中CS组与其余4组之间的分枝更长, 其单独形成一个分支, 也可说明CS组小鼠

的肠道菌群结构发生了显著变化, 其余4组小鼠肠道菌群的结构相似度较高。说明经头孢曲松钠大量灌胃处理会严重影响小鼠肠道菌群物种组成和结构, 而HCE可以帮助肠道菌群失调小鼠恢复正常的肠道菌群结构。

2.5 小鼠肠道菌群的物种相对丰度分析

根据物种丰度表和物种注释表选取丰度前30的物种分类, 采用Bray-Curtis距离进行样品聚类, Bray-Curtis距离聚类树结构中样品聚类越近、分支越短, 代表样品物种组成越相似, 物种相对丰度分布图中所占比例越大表示丰度越高。如图6、图7所示, 在门水平上, Nor、HCEL、HCEM、HCEH组的肠道菌群以Firmicutes(厚壁菌门)、Bacteroidetes(拟杆菌门)和Proteobacteria(变形菌门)为主, 占90%以上; 而CS组的Firmicutes相对丰度显著上升($P<0.05$), Bacteroidetes相对丰度显著下降($P<0.05$), 与其他4组在菌群相对丰度及结构上产生明显差异。在HCE处理组中, HCEM组的Firmicutes与Bacteroidetes的相对丰度恢复情况与Nor组最为接近, HCEH组在Proteobacteria的相对丰度恢复情况上更好, 说明HCE可以帮助小鼠降低Firmicutes丰度, 增加Bacteroidetes丰度, 从而恢复正常肠道菌群结构, 改善肠道菌群失调情况。

如图8所示, 在属水平上进一步分析各组小鼠肠道菌群丰度前30的物种变化, Nor组以Muribaculaceae_unclassified属、Lactobacillus(乳杆菌属)与Lachnospiraceae_NK4A136_group属为主; 与Nor组相比, CS组小鼠肠道菌群Muribaculaceae_unclassified属、Lactobacillus、Lachnospiraceae_NK4A136_group属的相对丰度明显下降, Enterococcus(肠球菌属)、Anaeroplasm(厌氧支原体属)及Clostridia_vadinBB60_group_unclassified属相对丰度明显上升, 这可能是由于以上菌属属

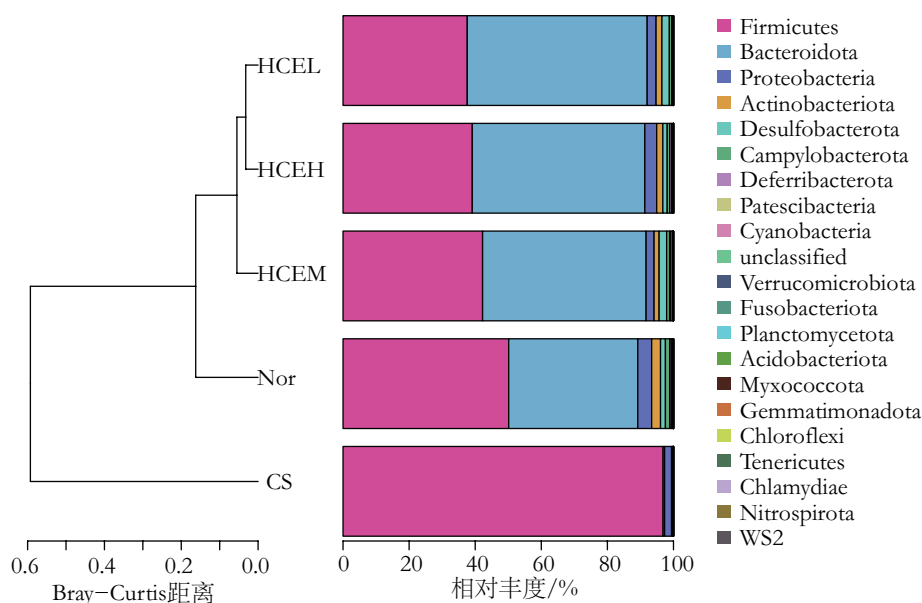


图6 小鼠肠道菌群在门水平上的物种相对丰度聚类图

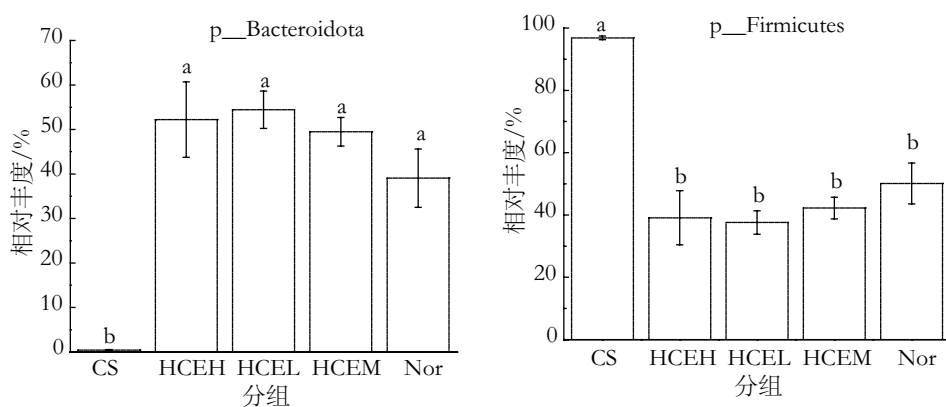


图7 基于门水平差异分类群的相对丰度

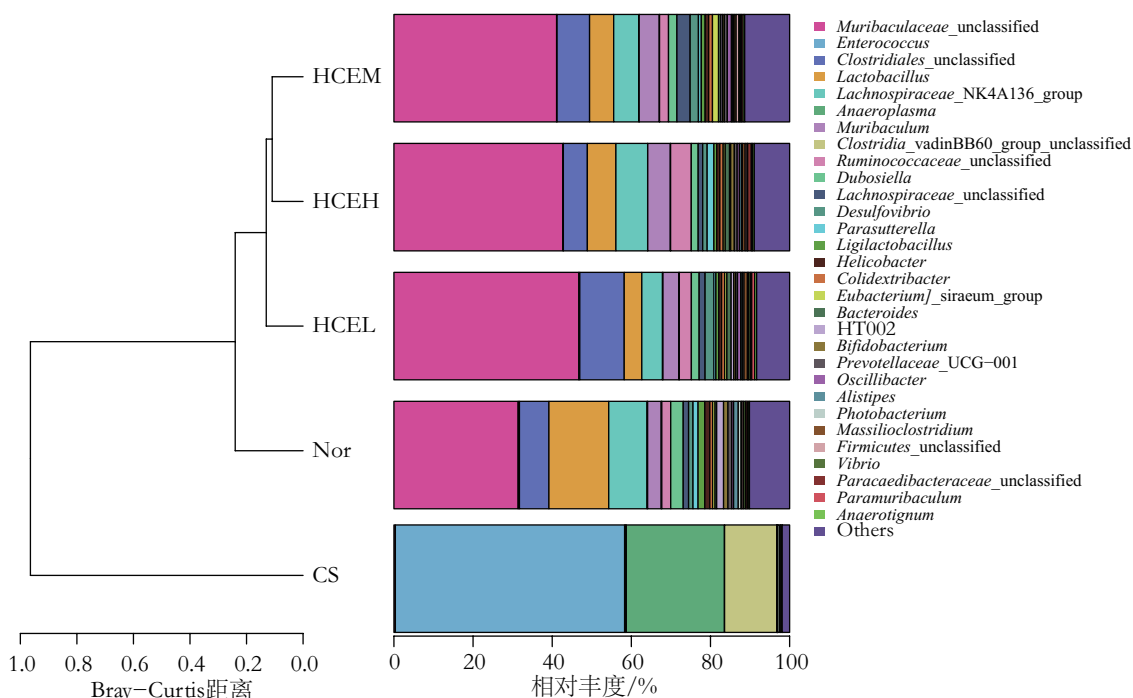


图8 小鼠肠道菌群在属水平上的物种相对丰度聚类图

于具有较强的耐药性，因此成为CS组的优势菌属；HCE处理组提高了Muribaculaceae_unclassified属、Clostridiales_unclassified属、Lachnospiraceae_NK4A136_group属及Lactobacillus属的相对丰度，其中HCEM组菌群相对丰度与Nor组最为接近，说明HCE能够帮助Lactobacillus属等有益菌属恢复相对丰度，降低Enterococcus属等易引发感染的菌

属，有利于缓解肠道菌群失调的情况，恢复肠道菌群结构。

在属水平上使用丰度top30物种进行Indicator分析寻找不同组可以作为生物标记物(Biomarker)的物种，sqrtIVt值为Indicator值的平方根结果，可以基于该值来比较微生物和各组的关联性大小，某个物种的该值越大，表明该物种越能作

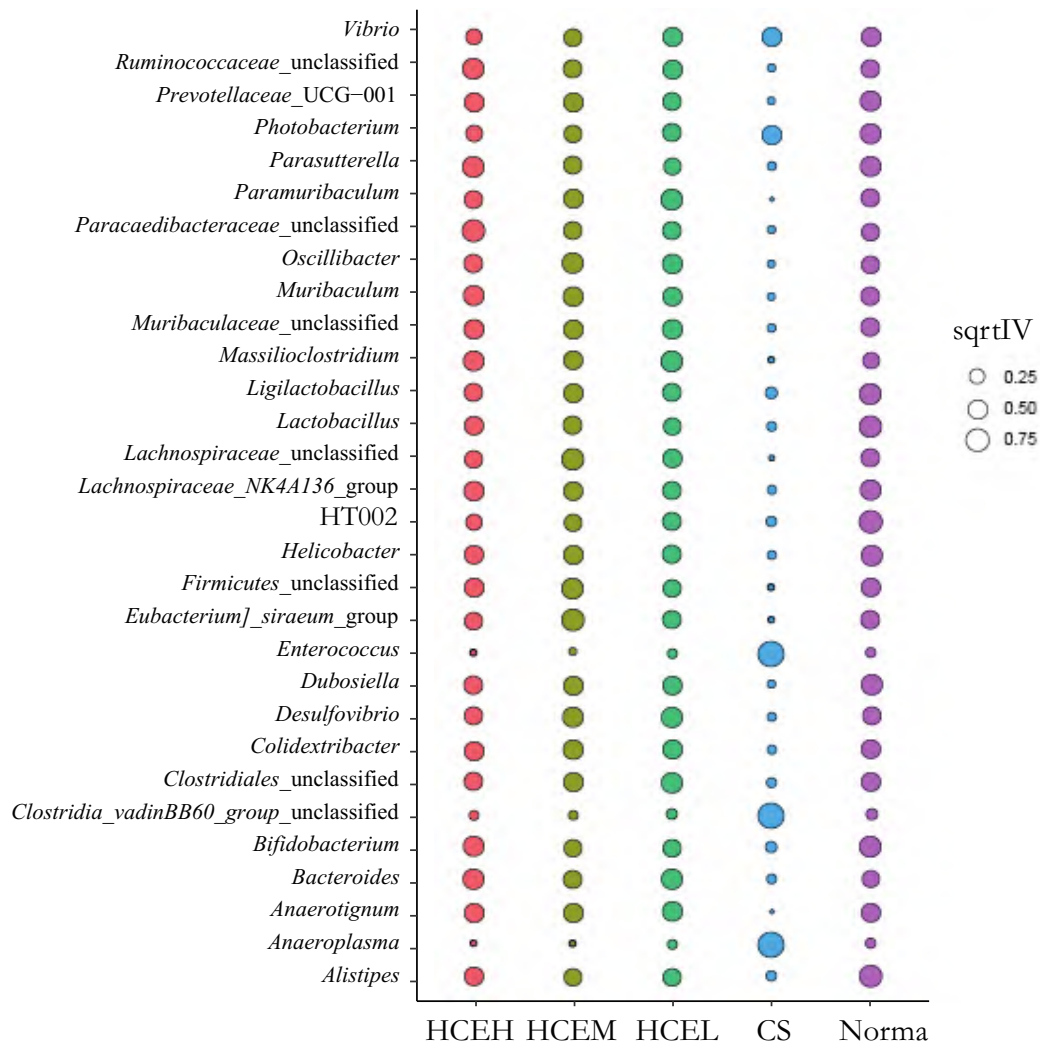


图9 小鼠肠道菌群在属水平上的Indicator分析

为该组的生物标记物。如图9所示，经头孢曲松钠大量灌胃后的CS组小鼠肠道中的指示性菌属为Enterococcus属、Clostridia_vadinBB60_group_unclassified属及Anaeroplasm属，说明其为头孢曲松钠灌胃后的优势菌属，并与头孢曲松钠造成的肠道菌群失调的关联程度极高；3个HCE处理组与Nor组小鼠肠道菌群中并没有sqrtIVt值超过0.75的菌属，但其各菌属sqrtIVt值大小与分布接近，说明使用HCE能够明显恢复小鼠肠道菌群失调的状态，改善肠道菌群环境，进而有利于小鼠

肠道健康。

3 讨论

现有研究已经证明长时间或大量使用抗生素会导致副作用的出现，比如抗生素可能会在消灭致病菌的同时也消灭有益菌种，使得对抗生素具有耐药性的菌种快速增殖，从而引起肠道菌群失调并增加免疫性疾病的发病风险^[18]。鱼腥草作为“药食同源”植物，已明确其有治疗消化系统疾病的功效，因此研究抗生素引起的肠道菌群失调

现象以及探寻鱼腥草对肠道菌群失调的恢复作用对开发、利用鱼腥草资源提供了理论依据。

通过记录小鼠的体重及摄食量发现,无论是大量头孢曲松钠灌胃或后期使用HCE治疗,小鼠体重均没有出现显著变化,而是随着其周龄的增长呈现出缓慢增长状态,这与于海宁等^[19]的研究结果一致;研究发现肠道屏障的完整性对防止菌群侵袭有重要作用,炎症性肠病小鼠结肠长度明显缩短的同时伴随结肠上皮的受损^[20]。本试验中也发现CS组小鼠结肠长度缩短且柱状上皮受损,说明大量灌胃抗生素导致的结肠屏障受损会引起结肠的缩短,结合CS组中有害菌属丰度的上升也说明了抗生素诱导的肠道菌群失调很可能是导致肠道屏障受损的关键因素,进而使小鼠盲结肠处于肿胀缩短的状态。

头孢曲松钠灌胃后的小鼠在门水平上出现了Firmicutes的相对丰度上升及Bacteroidetes的相对丰度下降,与郭子晨等^[21]的研究结论相同。Firmicutes的丰度上升可能是由于其属于抗生素耐药性菌群,因此能够在头孢曲松钠处理后存活并大量增殖,它们也被认为与肥胖等多种疾病相关;Bacteroidetes在正常状态下属于肠道内的优势菌群,它们可以参与体内的拮抗反应并调节细菌毒素的产生^[22]。在使用HCE灌胃后发现HCE可以一定程度上帮助小鼠提高肠道菌群丰富度与多样性,恢复正常的肠道菌群结构,在门水平上HCEM组的处理结果与Nor最为相近。在属水平上,头孢曲松钠灌胃导致小鼠肠道内*Lactobacillus*属、*Muribaculaceae_unclassified*属及*Lachnospiraceae_NK4A136_group*属的相对丰度下降,其中*Lactobacillus*属对健康十分重要,其能够帮助人体消化吸收营养,抑制有害菌在肠上皮的黏附,还可以刺激免疫球蛋白产生强化人体免疫系统^[21]; *Enterococcus*属则出现了相对丰度上升,可能会导致感染性疾病的发生。由此我们发现头孢曲松钠使得肠道内益生菌的数量明显减少而潜在致病菌的数量大幅增加,严重影响了肠道健康并可能进一步导致各种疾病的发生;而在使用HCE后小鼠的*Lactobacillus*属相对丰度上升、*Enterococcus*属相对丰度下降,肠道菌群失调情况得到改善,基本结构已恢复正常,说明HCE能够有效恢复肠道菌群丰富度及多样性,改善肠道菌群失调的情况。

4 结论

头孢曲松钠大量灌胃及后续使用HCE进行处理不会对小鼠的体重产生影响,HCE处理可一定程度上提高小鼠摄食量、恢复小鼠结肠长度、缓解盲肠肿胀现象,恢复肠道绒毛、杯状细胞及黏液层的健康状况。各HCE处理组均可使小鼠肠道菌群失调现象得到缓解,恢复肠道菌群丰富度及多样性,改善肠道菌群结构。综上,HCE有助于缓解由头孢曲松钠诱导的肠道菌群失调情况,有益于帮助维持肠道内稳态,进而保护肠道健康。

参考文献:

- [1] LEY R E, PETERSON D A, GORDON J I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine[J]. *Cell*,2006,124(4):837-848.
- [2] AHMADMEHRABI S, TANG W H W. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases[J]. *Current Opinion in Cardiology*,2017,32(6):761-766.
- [3] POSSEMIERS S, BOLCA S, VERSTRAETE W, et al. The intestinal microbiome: A separate organ inside the body with the metabolic potential to influence the bioactivity of botanicals[J]. *Fitoterapia*,2011,82(1):53-66.
- [4] SHI Y, ZHAI Q X, LI D Y, et al. Restoration of cefixime-induced gut microbiota changes by *Lactobacillus* cocktails and fructooligosaccharides in a mouse model[J]. *Microbiological Research*,2017,200:14-24.
- [5] ELFIL M, KAMEL S, KANDIL M, et al. Implications of the gut microbiome in Parkinson's disease[J]. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 2020,35(6):921-933.
- [6] NOOR S O, RIDGWAY K, SCOVELL L, et al. Ulcerative colitis and irritable bowel patients exhibit distinct abnormalities of the gut microbiota[J]. *BMC Gastroenterology*, 2010,10(1):134.
- [7] LARSEN N, VOGENSEN F K, BERG F W J V D, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults[J]. *PLoS ONE*,2017,5(2):e9085.
- [8] WALUJKAR S A, DHOTRE D P, MARATHE N P, et al. Characterization of bacterial community shift in human Ulcerative Colitis patients revealed by Illumina based 16S rRNA gene amplicon sequencing[J]. *Gut Pathogens*, 2014,6:22.
- [9] CANI P D, AMAR J, IGLESIAS M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. *Annals of Nutrition and Metabolism*,2007,51(7):1761-1772.
- [10] LÊ K A, LI YAN, XU X J, et al. Alterations in fecal *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species in type 2 diabetic patients in Southern China population[J]. *Frontiers in*

- Physiology,2012,3:496.
- [11] 宋也好,游慧婷,姚于飞,等.鱼腥草多糖的研究进展[J].食品工业科技,2021,42(9):382-387.
- [12] HEMALATHA S, KUMAR M, PRASAD S K. A current update on the phytopharmacological aspects of *Houttuynia cordata* Thunb[J]. Pharmacognosy Reviews,2014,8(15):22-35.
- [13] MULUYE R A, BIAN Y H, NIGUSSIE P. Anti-inflammatory and antimicrobial effects of heat-clearing chinese herbs: a current review[J]. Journal of Traditional and Complementary Medicine,2014,4(2):93-98.
- [14] 宋也好.鱼腥草多糖对慢性炎症大鼠的保护作用研究[D].南昌:南昌大学,2020.
- [15] JIANG X L, CUI H F. Different therapy for different types of ulcerative colitis in China[J]. World Journal of Gastroenterology,2004,10(10):1513-1520.
- [16] 邓代霞,李凤兰,李潮云,等.鱼腥草对葡聚糖硫酸钠诱导溃疡性结肠炎小鼠的缓解及保护作用[J].食品科学,2023,44(1):107-114.
- [17] ZHANG L, LV H, LI Y, et al. Sodium houttuynfonate enhances the intestinal barrier and attenuates inflammation induced by *Salmonella typhimurium* through the NF- κ B pathway in mice[J]. International Immunopharmacology,2020,89(Pt A): 107058.
- [18] NG K M, FERREYRA J A, HIGGINBOTTOM S K, et al. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens[J]. Nature Publishing Group,2013,502(7469):96-99.
- [19] 于海宁,李冉,黄海勇,等.头孢曲松钠对小鼠肠道菌群组成及代谢的影响[J].浙江工业大学学报,2018,46(6):687-691,698.
- [20] MARTINI E, KRUG S M, SIEGMUND B, et al. Mend your fences: the epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease[J]. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology,2017,4(1):33-46.
- [21] 郭子晨,刘倩,王韵婷,等.益生菌复合制剂对头孢曲松钠作用小鼠的抗氧化指标、细胞因子及肠道菌群的影响[J].食品工业科技,2022,43(15):383-391.
- [22] 莫秋芬.月桂酸单甘油酯对DSS诱导的小鼠结肠炎的改善作用及其机制研究[D].杭州:浙江大学,2020.
- [23] LJUNGH A, WADSTRÖM T. Lactic acid bacteria as probiotics[J]. Current Issues in Intestinal Microbiology, 2006,7 (2):73-89.