

한약의 장내미생물 조절 효과에 대한 국내외 실험 연구 고찰

안혜리 · 송지현 · 이혜림*

대전대학교 한의과대학 소아과학교실

Abstract

A Review of the Experimental Studies on the Modulatory Effect Herbal Medicine on Gut Microbiota

Ahn Hye Ri · Song Ji Hyun · Lee Hye Lim*

Department of Pediatrics, College of Korean Medicine, Daejeon University

Objectives

The purpose of this study is to analyze the effect of various herbal medicine on gut microbiota.

Methods

Electronic searches were performed using NDSL, OASIS, KISS, KMBASE, K-portal, Pub med, Cochrane, CNKI.

Results

we analyzed 25 experimental studies on the effect of herbal medicine on microbiota. Diabetes, obesity, inflammatory bowel disease have been frequently studied in micobiota-related disease. The most common experimental animal model used in the studies C57BL/7 mouse. Among the studies wherein single herbal medication were used, *Gynostemma pentaphyllum* was most commonly studies, and different herbal medications were used in the studies wherein complex herbal medications were studied. Next generation sequencing was performed using Illumina MiSeq system, and gut microbiota analysis was performed using QIIME and Ribosomal Database Project (RDP). In most studies, the herbal medicines exerted regulatory effects on gut microbiota and improved the symptoms of the experimental groups.

Conclusions

This review provides basic data on the correlation between korean medicine and gut microbiota, as well as information for the development of korean medicine.

Key words: Gut microbiota, Microbiome, Herbal medicine, Korean medicine, Experimental studies, Review

Received: October 21, 2020 • Revised: November 19, 2020 • Accepted: November 23, 2020

*Corresponding Author: Lee Hye Lim

Department of Oriental Pediatrics, Dunsan Korean medicine Hospital of Daejeon, 59, Daedeok-daero 176beon-gil, Seo-gu, Daejeon, Republic of Korea

Tel: +82-42-470-9138 / Fax: +82-42-477-9007

E-mail: hanilim03@gmail.com

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. Introduction

미생물총 (Microbiota)이란 다세포생물 기관 (Organ)에 존재하는 고세균 (Archaea), 세균 (Bacteria), 진핵생물 (Eukaraya), 바이러스를 포함하고 있는 미생물 군집 (Microbial community)을 말한다¹⁾. 미생물총은 숙주의 유전배경, 인종, 연령, 성별 등 숙주의 생물학적 요인과 지리, 식습관 등의 환경적 요인에 의해 역동적으로 변한다. 인체 미생물은 피부, 치아, 구강, 호흡기, 위장관, 생식기 등 여러 부위에 존재하고 위장관에서 가장 많은 종류의 미생물을 보유하고 있다. 위장관은 구성 미생물 군집의 안정된 거주지로서 미생물-미생물, 인간-미생물간의 상호 관계를 이어준다^{2,3)}. 위장관 내 분포하는 장내미생물은 음식물 소화 및 에너지 확보, 면역 체계, 병원균 침입에 대한 방어뿐만 아니라 비타민, 단쇄지방산을 생산하여 인체의 대사 조절에도 영향을 미친다. 따라서 장내미생물은 위장관 질환, 면역 관련 질환, 대사 질환 등 다양한 측면에서 인간의 건강에 영향을 준다¹⁾.

인간의 건강과 장내미생물과의 상호연관성이 밝혀지면서 장내미생물 관련 연구는 급격하게 증가되었다. 2011년 Science지의 '10대 breakthrough 기술로 미생물 유전체 신약 기술이 선정되었고 2014년 세계경제포럼에서 '미래를 바꿀 10대 떠오르는 기술로 선정 되었다. 또한 2014년부터 2021년까지 '포스트게놈 다부처 유전체사업'의 하나로 미생물과 숙주의 상호작용에 관한 연구가 추진되고 있으며 국가 또는 다국가 주도로 인간의 건강, 농림 축산 산업 등에 미생물이 미치는 영향에 대한 연구가 지속적으로 진행되는 등 전 세계적으로 활발한 연구가 이뤄지고 있다²⁾. 최근 미생물 유전체에 관하여 인과 관계와 상관 관계를 밝히는 실험적 연구뿐만 아니라 현재까지 보고된 연구 성과를 토대로 질환 예방과 인간 건강 증진을 위한 미생물 분리 및 발굴, 효능 평가, 인체 적용과 관련된 연구가 지속적으로 이루어지고 있다²⁾.

특히 소아과 분야에서 장내미생물은 중요한 의미를 가진다. 신생아 시기의 출산과정, 모유수유 등 산모의 미생물과 접촉은 장내미생물 정착 (Colonization)에 영향을 주고 장내미생물이 정착하게 되면 세균, 바이러스 등의 병원균을 막는 역할을 한다. 제왕절개를 통해 태어났거나 분유수유를 한 신생아는 자연분만으로 태어났거나 모유수유를 한 신생아에 비해 장내미생물의

다양성이 상대적으로 낮으며, 장기간 항생제 치료를 받은 소아의 경우 장내미생물의 다양성이 부족하고 면역, 대사관련 질환의 발병률이 높다고 알려져 있다^{4,6)}. 위장관의 면역체계가 취약하여 소화기 질환 발병 빈도가 높은 소아의 경우 장내미생물이 취약한 위장관을 보호하는 역할을 할 수 있다⁷⁾. 영유아기의 장내미생물의 정착과 다양성의 확보는 유아기부터 성인까지의 건강에 직접적인 영향을 준다.

장내미생물과 인간의 건강에 대한 관심이 높아지는 경향에 비해 한의학 치료가 장내미생물에 미치는 효과에 대한 연구는 아직 미비한 실정이다. 한약 치료가 장내미생물에 갖는 영향을 다룬 국내 문헌 중 인간의 질환과 관련된 연구는 비만에서 한약과 장내미생물 조절에 효과^{8,9)}관련하여 연구가 진행되었다. 현재 국내에서 장내미생물과 한약 치료에 관한 연구는 초기 단계에 머물러 있는 것으로 사료된다. 이에 저자는 최근까지의 국내외 학술지에 게재된 논문을 대상으로 한약의 장내미생물에 대한 효과를 연구한 실험 논문을 고찰하여 연구 동향을 살펴보고 분석하여 향후 소아 장내미생물 임상 연구의 기초자료로 사용하고자 한다.

II. Materials & Methods

국내 문헌은 '국가과학기술정보센터 (National Digital Science Links, NDSL)', '전통의학정보포털 (Oriental Medicine Advanced Searching Integrated system, OASIS)', '한국학술정보 (Korean Studies Information Service System, KISS)' '한국의학논문데이터베이스 (Korean Medical Database, KMBASE)', 'K-portal (Korean Traditional Knowledge Portal)'에서 검색하였다. 국내 문헌은 '(장내미생물 and (한의학 or 한방 or 한약))'의 검색 식을 사용하였다. 외국 문헌은 'Pub med', 'Cochrane', 'CNKI'를 기본 데이터베이스로 하였으며 검색어는 '((Microbiota or Microbiome) and (Herb medicine or Chinese medicine or Traditional chinese medicine))'으로 설정하였다.

8개의 데이터베이스를 이용하여 2020년 05월까지 등재된 논문을 대상으로 시행하였다. 해당 기간 동안 검색된 논문 257편 중 1차로 장내미생물과 관련 없는 논문 111편을 제외하였다. 남은 146편의 논문 중 2차로 한약 치료 관련 연구가 아닌 63편, 실험 연구가 아닌 44편, 약물의 일부 추출물만 사용한 10편, study pro-

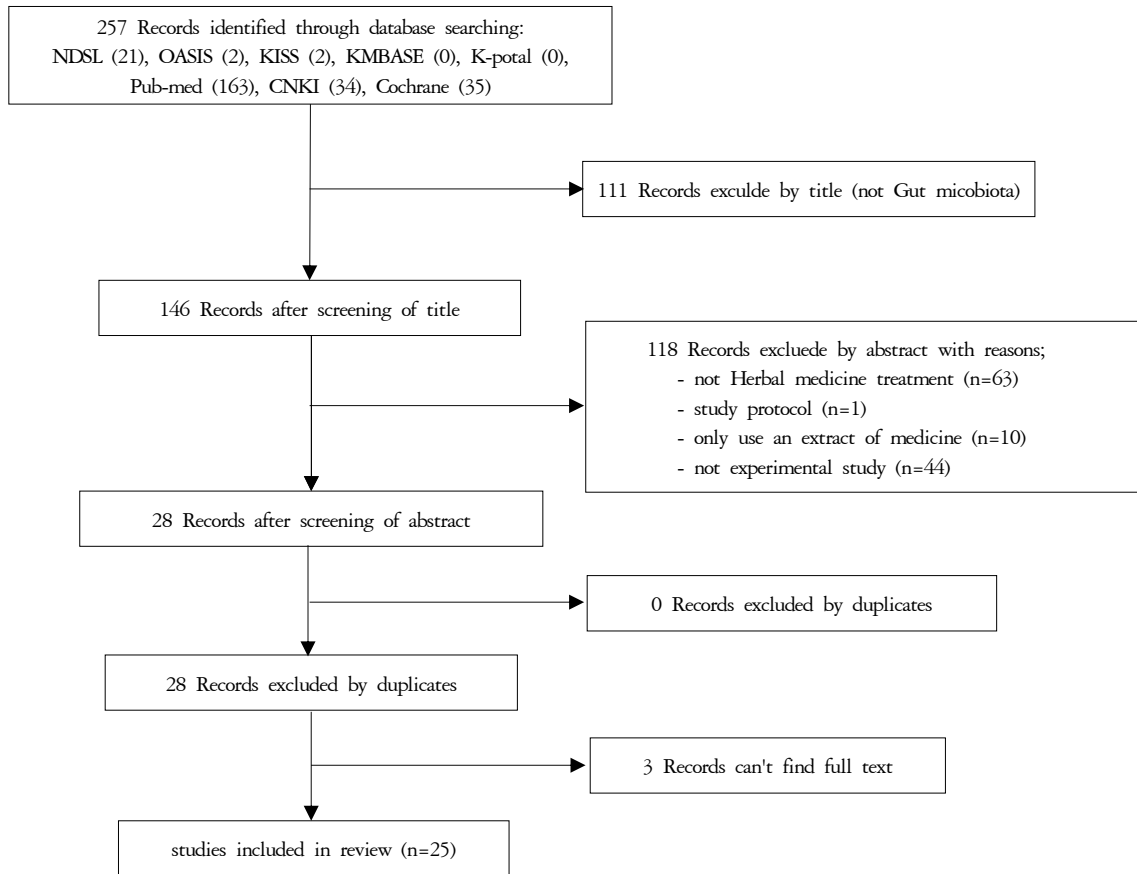


Figure 1. Flow chart of study selection process

toocol 1편을 제외하였다. 이후 남은 28편의 논문 중에서 원본을 구할 수 없는 3편의 논문은 제외하여 최종적으로 장내미생물관련 한약 치료 실험 연구 25편을 선정하였다. 최종 선정된 연구를 통해 장내미생물 관련 질환, 연구대상 정보, 중재약물, 결과 등의 정보를 분석하였다 (Fig. 1).

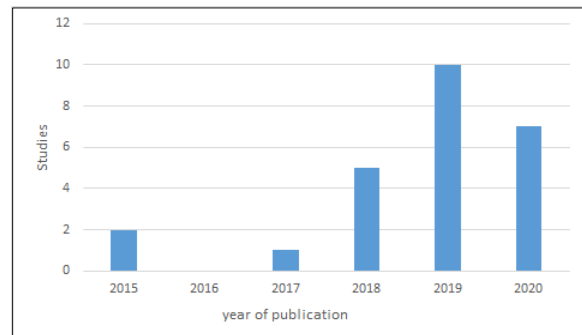


Figure 2. The classification by year

III. Results

1. 연구경향 분석

25편의 논문을 출판 연도 기준으로 분석한 결과 2015년 2편, 2017년 1편, 2018년 5편 2019년 10편, 2020년 7편으로 출판되었다. 25편 중 국내에서 진행된 논문은 1편이었고 해외논문은 24편으로 1편을 제외한 23편이 중국 논문이었다 (Fig. 2).

2. 장내미생물 관련 질환에 대한 분석

선정된 논문 25편 중 장내미생물 관련 가장 많이 연구된 질환은 당뇨로 총 8편¹⁰⁻¹⁷⁾의 논문이 있었고 그 중 7편¹⁰⁻¹⁶⁾이 제 2형 당뇨였고 1편¹⁷⁾은 당뇨 합병증에 관한 연구였다. 그 다음은 비만으로 5편^{8,18-21)}의 연구가 있었고 비알코올성지방간염^{22,23)}, 과민성대장증후군^{24,25)}, 장염증성질환^{26,27)}이 각각 2편씩의 연구가 있었다. 비양허 설사²⁸⁾, 장내노화²⁹⁾, 뇌졸중³⁰⁾, 대장암³¹⁾, 심근경색관련 혈관질환³²⁾, 우울증³³⁾은 각각 1편씩 있다 (Fig. 3).

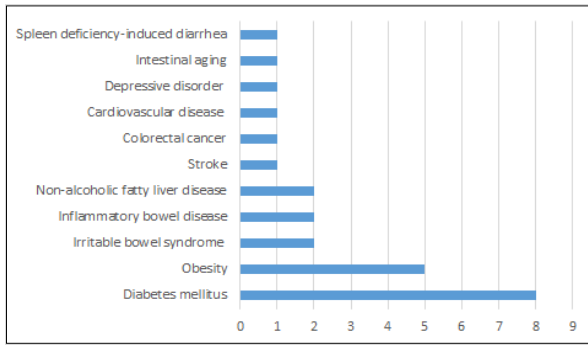


Figure 3. Disease of regulated gut microbiota

3. 질환별 연구 대상 및 유도방법에 대한 분석

선정된 논문은 모두 *In vivo* 실험이며, 25편 중 16편^{8,10,11,14,16-23,26,27,29,31}이 mouse를, 8편^{12,13,15,24,25,28,30,33}이 rat을, 1편³²이 Bama mini pig를 이용하였다. Mouse를 이용한 총 16편의 논문 중 C57BL/6을 이용한 논문이 14편^{8,10,11,16-23,26,29,31} Kkay & C57BL/6¹⁴, Balb/c²⁷를 이용한 논문이 각각 1편씩이었다. Rat을 이용한 8편의 논문 중 Sprague-Dawley (SD)을 이용한 논문이 6편^{12,13,15,24,30,33}, Wistar을 이용한 논문이 2편^{25,28}이었다. 실험동물의 나이를 기재한 논문은 총 17편이 이었고 최소연령은 4주^{8,19,21}, 최대연령은 6개월³² 이었다. 각 연구에 사용된 동물의 성별을 기재한 연구는 22편^{8,10-21,23-25,27,29-33} 이었으며 암컷 4편^{8,24,29,31}을 제외한 18편은 모두 수컷을 이용하였다 (Table 1).

1) 당뇨·비만·대사증후군

당뇨 관련 논문 8편 중 4편^{10,11,16,17}은 C57BL/6 mouse를 이용했고, 3편^{12,13,15}은 SD rat을, 1편¹⁴은 Kkay와 C57BL/6을 이용하였다. 모든 연구에서 실험동물의 당뇨를 유발하기 위해 공통적으로 고지방식이 (High-fat diet, HFD)를 이용하였으며 5편^{10-13,17}은 고지방식사와 Streptozotocin (STZ)을 주사하였고, 1편¹⁴은 Carbohydrate protein을 함께 경구투여 하였다.

비만과 관련된 논문 5편^{8,18-21} 모두 C57BL/6 mouse를 이용하였고, 비만을 유도하기 위해 모든 연구에서 고지방식이를 이용하였다.

비알코올성지방간염을 연구한 논문 2편^{22,23}은 C57BL/6 mouse를 이용하였다. 비알코올성지방간염을 유도하기 위해 1편²²은 고지방식이를 이용하였고, 1편²³은 고지방고콜레스테롤식이 (Hight fat and high-cholesterol diet, HFHC)를 이용하였다 (Table 1).

2) 장질환

과민성대장증후군을 연구한 2편은 SD rat²⁴, Wistar rat²⁵을 각각 이용하였다. 과민성대장증후군을 유도하기 위해서는 1편²⁴은 Acetic acid를 결장 내 주사하였고 다른 1편²⁵은 꼬리 자극을 통한 지속적인 스트레스를 통해 유도하였다.

장염증성질환을 연구한 2편^{26,27}의 연구에서 C57BL/6 mouse²⁶, Balb/c mouse²⁷을 각각 이용하였다. 장염증성질환을 유도하기 위해 2편^{26,27} 모두 Dextran Sulfate Sodium Salt (DSS)를 경구 투여하였다.

비양허 설사 연구²⁸는 Wistar rat을 사용하였고 설사를 유도하기 위해 대황 성분을 위장관 투여 하였다.

장내노화 관련 연구²⁹는 C57BL/6 mouse를 이용하였으며 6년 된 마우스와 비교하여 연구를 진행하였다 (Table 1).

3) 기타

뇌졸중 관련 연구 1편³⁰은 SD rat을 이용하였고 Longa's methods를 통해 유도하여 연구를 진행하였다.

대장암 관련 연구 1편³¹은 C57BL/6 mouse를 Azoxymethane (AOM), DSS 투여를 통해 대장암을 유도하였다.

심장혈관질환에 관한 연구 1편³²은 Bama mini pig를 이용하였으며 고지방식이를 통해 유도하였다.

우울증 관련 연구 1편³³은 SD rat을 이용하였고 유도방법은 Chronic Unpredictable Mild Stress (CUMS)를 이용하였다 (Table 1).

3. 연구 중재 내용 분석

중재 내용은 실험에 이용한 약물과 양성대조군에 대해 조사하였다. 연구대상에 처리된 약물 중 단일약제는 8편^{8,10,15,19,20,22,23,28}, 혼합처방은 17편^{11-14,16-18,21,24-27,29-33}으로 분석되었다. 단일 약제를 사용한 연구 중 칠엽담 2편^{22,23}을 제외한 6편은 사용한 약제가 달랐다. 혼합처방을 이용한 연구 17편은 모두 다른 처방을 이용하였다 (Table 2). 25편의 연구에 사용된 약제를 분석한 결과 총 65종류였다. 용량과 투여 일수를 배제한 후 약제 사용 빈도를 분석하였고 가장 많이 사용된 약제는 황련 7회, 황기, 백출 5회, 복령, 단삼 4회 등의 순서였다 (Table 3).

양성대조군은 총 9편^{8,14-17,21,24,31,33}의 연구가 이용하였다. 당뇨 질환에서 4편¹⁴⁻¹⁷중 3편¹⁴⁻¹⁶은 Metformin을, 1편¹⁷은 Metformin과 Atorvastatin을 이용하였다. 비만

Table 1. Summray of Subjects Used in Studies

1 st Author	Disease	Subject	Age	Sex	Disease - Inducing Model
Han L	Diabetes mellitus	C57BL/6 mouse	5 week	Male	HFD*, injected with Streptozotocin (STZ)
Cao Y	Diabetes mellitus	C57BL/6 mouse	12 week	Male	HFD, injected with Streptozotocin (STZ)
Chen M	Diabetes mellitus	SD rat	-	Male	HFD, injected with Streptozotocin (STZ)
Wei X	Diabetes mellitus	SD rat	-	Male	HFD, injected with Streptozotocin (STZ)
Gao K	Diabetes mellitus	KKAY & C57BL/6 mouse	-	Male	HFD, Carbohydrate protein diet
Gu W	Diabetes mellitus	SD rat	5~6 week	Male	HFD
Wu R	Diabetes mellitus	C57BL/6 mouse	6 week	Male	HFD
Zheng J	Diabetes mellitus	C57BL/6 mouse	6 week	Male	HFD, injected with Streptozotocin (STZ)
Gong S	Diabetic complications	C57BL/6 mouse	6~8 week	Male	HFD
Zhang C	Obesity	C57BL/6 mouse	4 week	Male	HFD
Chang CJ	Obesity	C57BL/6 mouse	8 week	Male	HFD
Gu Y	Obesity	C57BL/6 mouse	4 week	Male	HFD
Kim MJ	Obesity	C57BL/6 mouse	4 week	Female	HFD
Huang X	NAFLD	C57BL/6 mouse	25~26 week	-	Hight fat and high-cholesterol (HFHC) diet
Jia N	NAFLD	C57BL/6 mouse	6 week	Male	HFD
Chen Y	IBS ⁺	SD rat	-	Female	Intracolonic instillation of acetic acid
Li j	IBS	Wistar rat	-	Male	Tail clamping and restraint stress
Zhang Z	IBD [†]	C57BL/6 mouse	-	-	Dextran Sulfate Sodium Salt (DSS)
Wu ZC	IBD	Balb/c mouse	6~8 week	Male	Dextran Sulfate Sodium Salt (DSS)
Shi K	Spleen deficiency -induced diarrhea	Wistar rat	-	-	Rhubarb-derived liquid administered to the stomach
Shenghua P	Intestinal aging	C57BL/6 mouse	2 month	Female	-
Zhang F	Stroke	SD rat	-	Male	Longa's methods
Zhang H	Colorectal cancer	C57BL/6 mouse	7 week	Female	Azoxymethane (AOM), Dextran Sulfate Sodium Salt (DSS)
Zhang WJ	Cardiovascular disease	Bana mini pig	6 month	Male	HFD
Qu W	Depressive	SD rat	-	Male	Chronic unpredictable mild stress (CUMS)

* HFD: high-fat diet / ⁺ IBS: Irritable bowel syndrome / [†] IBD: Inflammatory bowel disease

에서 2편^{8,21)}이 양성대조군을 사용하였으며, 1편⁸⁾은 Metformin을, 그 외 1편²¹⁾은 Xenical을 이용하였다. 과민성대장증후군질환에서 1편²⁴⁾이 양성대조군 Pinaverium bromide을 이용하였다. 대장암 연구³¹⁾에서 Aspirin을, 우울증 연구³³⁾는 Fluoxetine을 양성대조군으로 이용하였다 (Table 2).

4. 연구 실험결과 평가 방법 및 결과 분석

실험결과를 평가한 방법 및 실험결과는 다음과 같이 분석하였다. 실험결과는 당뇨·비만·대사증후군, 장질환, 기타로 나누어 정리하였다. 25편의 모든 연구는 장내미생물을 분석하기 위해 16S rRNA sequencing을 사용하였다. 차세대 고속 염기서열 분석법에 대해 기재된 논문 18편 중 Illumina MiSeq 11편^{10-13,17,21,22,24,29,}

^{30,32)}으로 가장 많았고 Illumina HiSeq 6편^{15,16,23,25,28,33)}, Ion S5 Sequencer 1편³¹⁾ 순이었다. 장내미생물 분석도구를 기재한 논문은 총 13편^{8,10,12,13,16-18,20,24,25,29,31,32)} 모두 QIIME (Quantitative Insights Into Microbial Ecology)를 사용하였다. 장내미생물 데이터베이스종류를 기재한 논문 15편 중 RDP (Ribosomal database project)를 사용한 논문이 6편^{10,13,21,29,30,32)}으로 가장 많았고 SILVA 4편^{16,20,22,31)}, NCBI 2편^{18,24)}이었으며, Greengenes (GG)¹²⁾, SILVA+GG¹⁷⁾, SSUrRNA database²⁵⁾를 사용한 논문 각각 1편씩 있었다 (Table 4). 25편의 논문 모두에서 실험 결과 한약은 장내미생물의 조성변화에 영향을 주었으며 증상에 대한 호전을 보였다. 그 결과는 다음과 같다 (Table 5).

Table 2. Summary of Herbal Medicine Used in Studies

1 st Author	Single, Complex	Herbal Material	Positive Control group material
Han L	Single	<i>Potentilla discolor</i> Bunge (翻白草)	-
Cao Y	Complex	JinQi Jiangtang Tablet (<i>Coptis chinensis</i> (黃連) <i>Astragalus membranaceus</i> (黃芩) <i>Lonicera japonica</i> (金銀花))	-
Chen M	Complex	Huang Lian Jie Du tang (<i>Coptis chinensis</i> (黃連) <i>Scutellaria baicalensis</i> (黃芩) <i>Phellodendri cortex</i> (黃柏) <i>Gardenia jasminoides</i> (梔子))	-
Wei X	Complex	Xiexin tang (<i>Rheum palmatum</i> (大黃) <i>Coptis chinensis</i> (黃連) <i>Scutellaria baicalensis</i> (黃芩))	-
Gao K	Complex	Qijian mixture (<i>Rheum palmatum</i> (大黃) <i>Ramulus euonymi</i> (鬼箭羽) <i>Coptis chinensis</i> (黃連) <i>Pueraria lobata</i> (葛根))	Metformin
Gu W	Single	<i>Polygonum multiflorum</i> Thunberg (何首烏)	Metformin
Wu R	Complex	Linggui Zhugan tang (<i>Poria cocos</i> (茯苓) <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝) <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草))	Metformin
Zheng J	Complex	BuZangTongLuo tang (<i>Astragalus membranaceus</i> (黃芩) <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參) <i>Liriopsis Tuber</i> (麥門冬) <i>Ginseng Radix</i> (人蔘) <i>Fritillariae Ussuriensis Bulbus</i> (貝母) <i>Hirudo</i> (水蛭))	Metformin, Atorvastatin
Gong S	Complex	Kang Shuai Lao Pian (<i>Rebmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃) <i>Ginseng Radix</i> (人蔘) <i>Asparagi Tuber</i> (天門冬) <i>Liriopsis Tuber</i> (麥門冬) <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子) <i>Poria cocos</i> (茯苓))	-
Zhang C	Single	<i>Spatholobi Caulis</i> (雞血藤)	-
Chang CJ	Single	<i>Ganoderma lucidum</i> (靈芝)	-
Gu Y	Complex	Jianpitiaogan tang (<i>Astragalus membranaceus</i> (黃芩) <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) <i>Poria cocos</i> (茯苓) <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) <i>Fried rice</i> (炒苡米) <i>Cassiae Semen</i> (決明子) <i>Eupatorii Herba</i> (佩蘭) <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉) <i>Rheum palmatum</i> (大黃) <i>Crataegii Fructus</i> (山楂))	Metformin
Kim MJ	Single	<i>Crataegii Fructus</i> (山楂)	Xenical
Huang X	Single	<i>Gyenosides</i> (七葉膽)	
Jia N	Single	<i>Gyenosides</i> (七葉膽)	
Chen Y	Complex	Wuji Wan (<i>Coptis chinensis</i> (黃連) <i>Evodiae Fructus</i> (吳茱萸) <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥))	pinaverium bromide
Li j	Complex	Tong-Xie-Yao-Fang (<i>Citri Unsbius Pericarpium</i> (陳皮) <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥) <i>Saposhnikoviae Radix</i> (防風))	
Zhang Z	Complex	Ping weisan (<i>Atractylodis Rhizoma</i> (蒼朮) <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) <i>Citri Unsbius Pericarpium</i> (陳皮) <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) <i>Zingiberis Rhizoma Recens</i> (生薑) <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗))	
Wu ZC	Complex	Sanhuang Shu'ai tang (<i>Coptis chinensis</i> (黃連) <i>Scutellaria baicalensis</i> (黃芩) <i>Phellodendri cortex</i> (黃柏) <i>Artemisiae Argyi Herba</i> (艾葉))	
Shi K	Single	<i>Atractylodis Rhizoma</i> (蒼朮)	
Shenghua P	Complex	FuFang zhenshu TiaoZhi (<i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞實) <i>Coptis chinensis</i> (黃連) <i>Cirsii Herba</i> (大蓟) <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) <i>Eucommiae Cortex</i> (杜仲) <i>Notoginseng Radix</i> (三七) <i>Selaginellae Herba</i> (卷柏))	-
Zhang F	Complex	Tong-Qiao-Huo-Xue tang (<i>Moschus</i> (麝香) <i>Carthami Flos</i> (紅花) <i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎) <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) <i>Persicae Semen</i> (桃仁) <i>Allii Radix</i> (蔥))	-
Zhang H	Complex	Canmei Formula (<i>Bombycis Excrementum</i> (蠶砂) <i>Mume Fructus</i> (烏梅))	Aspirin
Zhang WJ	Complex	Naoxintong Capsule (<i>Astragalus membranaceus</i> (黃芩), <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮))	-
Qu W	Complex	Soyosan (<i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) <i>Poria cocos</i> (茯苓) <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥) <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) <i>Zingiberis Rhizoma Recens</i> (生薑) <i>Menthae Herba</i> (薄荷))	Fluoxetine

Table 3. Frequency of Herbal Medicine for Reglated Gut Microbiota

Frequency	Herbal material
7	<i>Coptis chinensis</i> (黃蓮)
5	<i>Astragalus membranaceus</i> (黃芩) <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮)
4	<i>Poria cocos</i> (茯苓) <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參)
3	<i>Scutellaria baicalensis</i> (黃芩) <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥)
2	<i>Rbeum palmatum</i> (大黃) <i>Pbellodendri cortex</i> (黃柏) <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝) <i>Ginseng Radix</i> (人蔘) <i>Hirudo</i> (水蛭) <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤) <i>Crataegii Fructus</i> (山查) <i>Gypenosides</i> (七葉膽) <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) <i>Citri Unshius Pericarpium</i> (陳皮) <i>Atractylodis Rhizoma</i> (蒼朮) <i>Zingiberis Rhizoma Recens</i> (生薑) <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗) <i>Carthami Flos</i> (紅花) <i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎) <i>Persicae Semen</i> (桃仁)
1	<i>Lonicera japonica</i> (金銀花) <i>Gardenia jasminoides</i> (梔子) <i>Ramulus euonymi</i> (鬼箭羽) <i>Pueraria lobata Obwi</i> (葛根) <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏) <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參) <i>Liriopsis Tuber</i> (麥門冬) <i>Fritillariae Ussuriensis Bulbus</i> (貝母) <i>Rebmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃) <i>Asparagi Tuber</i> (天門冬) <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子) <i>Liriopsis Tuber</i> (麥門冬) <i>Ganoderma lucidum</i> (靈芝) <i>Fried rice</i> (炒苡米) <i>Cassiae Semen</i> (決明子) <i>Eupatorii Herba</i> (佩蘭) <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉) <i>Evodiae Fructus</i> (吳茱萸) <i>Saposhnikoviae Radix</i> (防風) <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) <i>Artemisiae Argyi Herba</i> (艾葉) <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞實) <i>Cirsii Herba</i> (大薊) <i>Eucommiae Cortex</i> (杜仲) <i>Notoginseng Radix</i> (三七) <i>Selaginellae Herba</i> (卷柏) <i>Moschus</i> (麝香) <i>Bombycis Excrementum</i> (蠶砂) <i>Mume Fructus</i> (烏梅) <i>Allii Radix</i> (蔥) <i>Olibanum</i> (乳香) <i>Myrrha</i> (沒藥) <i>Achyranthis Radix</i> (牛膝) <i>Mori Ramulus</i> (桑枝) <i>Scorpion</i> (全蝎) <i>Lumbricus</i> (地龍)

Table 4. Analysis of Method Gut Microbiota Analysis

Ist Author	Method for analysis of microbiota	Next generationsequencing platform	Gut micobiota analysis tool	Gut microbiota database
Han L	16S rRNA sequencing	Illumina MiSeq	QIIME	RDP [*]
Cao Y	16S rRNA sequencing	Illumina MiSeq	-	-
Chen M	16S rRNA sequencing	Illumina MiSeq	QIIME	GG ⁺
Wei X	16S rRNA sequencing	Illumina MiSeq	QIIME	RDP
Gao K	16S rRNA sequencing	-	-	-
Gu W	16S rRNA sequencing	IlluminaHiSeq	-	-
Wu R	16S rRNA sequencing	IlluminaHiSeq	QIIME	SILVA
Zheng J	16S rRNA sequencing	Illumina MiSeq	QIIME	SILVA, GG
Gong S	16S rRNA sequencing	-	QIIME	NCBI
Zhang C	16S rRNA sequencing	-	-	-
Chang CJ	16S rRNA sequencing	-	QIIME	SILVA
Gu Y	16S rRNA sequencing	Illumina MiSeq	-	RDP
Kim MJ	16S rRNA sequencing	-	QIIME	-
Huang X	16S rRNA sequencing	Illumina MiSeq	-	SILVA
Jia N	16S rRNA sequencing	IlluminaHiSeq	*	-
Chen Y	16S rRNA sequencing	Illumina MiSeq	QIIME	NCBI
Li j	16S rRNA sequencing	IlluminaHiSeq	QIIME	SSUrRNA database
Zhang Z	16S rRNA sequencing	-	-	-
Wu ZC	16S rRNA sequencing	-	-	-
Shi K	16S rRNA sequencing	IlluminaHiSeq	-	-
Shenghua P	16S rRNA sequencing	Illumina MiSeq	QIIME	RDP
Zhang F	16S rRNA sequencing	Illumina MiSeq	-	RDP
Zhang H	16S rRNA sequencing	Ion S5 Sequencer	QIIME	SILVA
Zhang WJ	16S rRNA sequencing	Illumina MiSeq	QIIME	RDP
Qu W	16S rRNA sequencing	IlluminaHiSeq	-	-

*RDP: Ribosomal database project

+GG: Greengenes

Table 5. Result of Studies

1 st Author	Results
Han L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ameliorated endoxemia and inflammation in HFD⁺ and STZ⁺-induced diabetic mice 2. Mechanism was associated with the modulation of the gut microbiota composition <ul style="list-style-type: none"> - Reduced the ratio of <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> - Reduced the relative abundance of <i>Proteobacteria</i> in fecal samples - Reversed the decreased expression of intestinal mucosal tight junction proteins (Claudin3, ZO-1, Occludin) - Increased production of SCFAs, and activation of GPR41, and GPR43
Cao Y	<ol style="list-style-type: none"> 1. Regulating the gut microbiota <ul style="list-style-type: none"> - Increased abundance of <i>Akkermansia spp.</i> and reduced abundance of <i>Desulfovibrio</i>. - Increased the number of goblet cells 2. Improved T2DM^I insulin resistance <ul style="list-style-type: none"> - Down regulated fasting blood glucose and HbA1c - Reduce the levels of TNF-α, IL-6, and MCP-1 and insulin resistance.
Chen M	<ol style="list-style-type: none"> 1. Restore the gut dysbiosis <ul style="list-style-type: none"> - Increased anti-inflammatory bacteria (<i>Parabacteroides</i>, <i>Blautia</i>, <i>Akkermansia</i>) - Decreased the amount of conditioned pathogenic bacteria (<i>Aerococcus</i>, <i>Staphylococcus</i>, <i>Corynebacterium</i>) - Increased amount of SCFAs[‡] 2. Improved the hyperglycemia, the metabolic disturbance of lipids, and inflammation
Wei X	<ol style="list-style-type: none"> 1. Could notably shape the gut microbiota <ul style="list-style-type: none"> - Changed in the composition of the gut microbiota related producing SCFAs and anti-inflammation (<i>Adlercreutzia</i>, <i>Alloprevotella</i>, <i>Barnesiella</i>, {<i>Eubacterium</i>} <i>Ventriosum</i> group, <i>Blautia</i>, <i>Lachnospiraceae</i> UCG-001) 2. Ameliorate hyperglycemia, lipid metabolism dysfunction and inflammation in T2DM 3. Microbiota had a close relationship with the T2DM related indexes
Gao K	<ol style="list-style-type: none"> 1. Modulate blood glycemic level safely and effectively 2. Induced the structural changes in gut microbiota <ul style="list-style-type: none"> - Enrichment of useful bacteria (<i>Bacteroidetes</i>) 3. Effect was linked with the altered features of the metabolite profiles and the gut microbiota
Gu W	<ol style="list-style-type: none"> 1. Improved T2DM <ul style="list-style-type: none"> - Decreased the level of FBG, TC, and TG, and increased the level of FGC and improving IR - Increased glucose metabolism-related proteins (GPR43,AMPK, GPR43, AMPK) 2. Regulated the intestinal microecological balance <ul style="list-style-type: none"> - Reduction in Firmicutes abundance and the increase in Bacteroidetes abundance led to a decrease in the <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> ratio - Increased the relative abundance of <i>Alloprevotella spp.</i> and decreased the relative abundance of <i>Desulfovibrio spp.</i> - Increased beneficial types of symbiotic bacteria (<i>Bacteroides spp.</i>, <i>Bifidobacterium spp.</i>) - Decreased types of pathogenic bacteria (<i>Desulfovibrio spp.</i>, <i>Oscillibacter spp.</i>) 3. Associated with its ability to regulate the intestinal microecological balance, thereby accelerating the expression of glucose metabolism-related proteins <ul style="list-style-type: none"> - Changed in <i>Bacteroides spp.</i> and <i>Bifidobacterium spp.</i> were related to type 2 diabetes
Wu R	<ol style="list-style-type: none"> 1. Improvement T2DM <ul style="list-style-type: none"> - Reduced body weight and body fat mass - Influenced blood glucose control, decreased blood glucose levels, increased glucose tolerance, accompanied by an improvement in lipid metabolism 2. Modulated the composition and some specific taxa of gut microbiota <ul style="list-style-type: none"> - Restored the increasing <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> ratio - Changed the relative abundance of certain bacteria (<i>Bacteroides</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Oscillospira</i>, <i>Helicobacter</i>)
Zheng J	<ol style="list-style-type: none"> 1. Restored blood flow and capillary density of diabetic hindlimb ischemia. <ul style="list-style-type: none"> - After treatment, the protein changes of VEGF signaling molecules were reversed, including the decreased VEGF and HIF-1α and the increased NO, eNOS, p-ERK1/2 2. Modulated gut microbiota <ul style="list-style-type: none"> - Increased the abundances of several beneficial bacteria (<i>Akkermansia</i>, <i>Bifidobacterium</i>, <i>Bacteroides</i>) - Decreased the populations of some harmful bacteria (<i>Blautia</i>, <i>Weissella</i>, <i>Escherichia Shigella</i>, <i>Kurtbia</i>) 3. Changed gut flora were positively/negatively correlated with VEGF signaling pathway or glycometabolic parameters
Gong S	<ol style="list-style-type: none"> 1. Improved HFD-induced obesity, glucose tolerance disorder 2. Improved gut dysbiosis <ul style="list-style-type: none"> - Corrected the increased abundance of <i>Firmicutes</i> and <i>Proteobacteria</i>, increased ratio of <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>, and decreased abundance of <i>Bacteroidetes</i> caused by HFD - Reversed the abundance of certain genus (<i>Intestinimonas</i>, <i>Oscillibacter</i>, <i>Christensenellaceae_R-7_group</i>, <i>Ruminococcaceae_UCG-010</i>, and <i>Aliioboeflea</i>) induced HFD - Other four genera had positive correlations with obesity. except for <i>Ruminococcaceae_UCG-010</i>

1 st Author	Results
Zhang C	<ol style="list-style-type: none"> Improved diet-induced obesity <ul style="list-style-type: none"> - Inhibited body weight gain, decreased adiposity, maintained glucose homeostasis, reduced insulin resistance, improved hepatic steatosis - Increased the expression levels of genes involved in the brown adipose tissue activation and thermogenesis - Mechanisms, the improvement of glucose homeostasis and insulin resistance may be related to the up-regulated MAPK and AMPK pathways in white adipose tissue and brown adipose tissue Improved the obesity-induced gut microbiota dysbiosis <ul style="list-style-type: none"> - Decreased ratio of <i>Firmicutes</i> to <i>Bacteroidetes</i> - Increased <i>Parabacteroides</i>, <i>Bacteroidetes</i>, <i>Anaerotruncus</i>, <i>Bifidobacterium</i>
Chang CJ	<ol style="list-style-type: none"> Improved HFD-induced obesity <ul style="list-style-type: none"> - Reduced body weight, inflammation and insulin resistance in mice fed a HFD Improved gut dysbiosis <ul style="list-style-type: none"> - Decreased <i>Firmicutes-to-Bacteroidetes</i> ratios and <i>Proteobacteria</i> phylum - Improved <i>Parabacteroides goldsteini</i>, <i>Bacteroides</i> spp., <i>Anaerotruncus colibominis</i>, <i>Roseburia hominis</i>, <i>Clostridium methylpentosum</i> (<i>Clostridium</i> IV), <i>Clostridium XIVa</i>, XVIII, <i>Parabacteroides goldsteini</i> - Maintained intestinal barrier integrity and reduces metabolic endotoxemia.
Gu Y	<ol style="list-style-type: none"> Improved HFD-induced obesity <ul style="list-style-type: none"> - Decreased body weight, white and brown adipose tissue, total Cholesterol - Upregulate the expression of UCP-1 and PGC-1α Modulated gut microbiota <ul style="list-style-type: none"> - Increased gut microbiota abundance in obesity mouse phylum level - Increased the <i>bacteroidete</i>; <i>bacteroidales_S24-7_group</i>, <i>lactobacilite</i>
Kim MJ	<ol style="list-style-type: none"> Improved HFD-induced obesity <ul style="list-style-type: none"> - Decreased body weight, fat weight, and triglyceride level - Suppressed gene expressions associated with lipogenesis and inflammation, and increased gene expressions of browning of white adipose tissue and mitochondrial biogenesis Shifted the microbial diversity closer to normal group <ul style="list-style-type: none"> - Increased <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> ratio
Huang X	<ol style="list-style-type: none"> Improved NAFLD[§] <ul style="list-style-type: none"> - Reduced body weight decreased serum levels of ALT, AST and TG - Enhanced the sensitivity to insulin resistance (IR) - After treatment alleviated steatohepatitis and downregulated ACC1, PPARγ, CD36, APOC3 and MTP levels in HFHC diet mouse Improved intestinal microbiota <ul style="list-style-type: none"> - Reduced relative abundance ratio of <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> in NAFLD mouse - Restored the microbial diversity closer to normal group
Jia N	<ol style="list-style-type: none"> Improved NAFLD <ul style="list-style-type: none"> - Improved hepatic triglycerides content with lower lipid droplet in hepatocyte, NAFLD activity score Altered the composition of gut microbiota <ul style="list-style-type: none"> - Changed the relative abundance of phylum Firmicutes (<i>Eubacterium</i>, <i>Blautia</i>, <i>Clostridium</i> and <i>Lactobacillus</i> - some of the key components that are implicated in metabolic disorders) - Downregulated hepatic micro RNAs (miR-130a, miR-34a, miR-29a, miR-199a) after treatment - miR-34a was related to the change of gut microbiota especially phylum <i>Firmicutes</i>
Chen Y	<ol style="list-style-type: none"> Ameliorated abdominal pain, colonic motility abnormality and visceral hypersensitivity Modulated gut microbiota <ul style="list-style-type: none"> - Reversed the reduction in richness of the gut microbiota - Increased the relative abundances of <i>Akkermansia</i>, <i>Bacteroides</i>, and <i>Parasutterella</i> - Decreased <i>Lactobacillus</i>, <i>Prevotella</i> - Promoted goblet cell proliferation in the colonic mucosa by increasing the release of mucin, up-regulating the distribution of tight junction proteins (Occludin, ZO-1) and down-regulating the expression of MLCK in colonic epithelial cells
Li j	<ol style="list-style-type: none"> Ameliorated IBS and regulated 5-HT levels in colon tissue homogenates <ul style="list-style-type: none"> - Affected the diversity of gut microbiota and altered the relative abundance of <i>Akkermansia</i>, <i>Clostridium sensu stricto1</i> in gut flora populations - Fecal transplantation from treated rats could relieve IBS and regulate 5-HT levels in colon tissue homogenates

1 st Author	Results
Zhang Z	<ol style="list-style-type: none"> Effect of alleviating DSS^{**}-induced chronic ulcerative colitis <ul style="list-style-type: none"> Loss of body weight, and improved stool consistency and MPO activity Reduced the levels of IL-17A, IFN-γ mRNA after treatment Regulated occludin level but also decreased serum LPS Changed in intestinal microbial composition and richness are significantly regulated <ul style="list-style-type: none"> Decreased the abundance of Bacteroidetes, but increased the abundance of <i>Firmicutes</i>
Wu ZC	<ol style="list-style-type: none"> Prevented the development of colitis <ul style="list-style-type: none"> Reduced the expression of IL-1, IL-6, TNF-α in the colon Alleviated the oxidative stress in the colon of DSS-induced colitis mouse (decreased MPO activity, MDA level and increased ROS level) Changed in intestinal microbial composition <ul style="list-style-type: none"> Prevented the decrease of <i>Lactobacillus sp.</i> and population abundance of intestinal flora caused by DSS
Shi K	<ol style="list-style-type: none"> Protected against Spleen Deficiency-Induced Diarrhea <ul style="list-style-type: none"> Increased the expression of AQP3 and AQP8 and restored abnormal water metabolism after treatment likely EEDAR-H Promoted the integrity of the intestinal barrier Increased the expression of the tight junction protein (ZO-1, Occludin) Inhibited the phosphorylation of p38MAPK and MLC and significantly reduced the expression levels of PAR-2 changed gut microbiota <ul style="list-style-type: none"> Changed in the abundance of <i>Firmicutes</i>, <i>Proteobacteria</i> Increased the abundance of <i>Lactobacillus</i>, <i>Akkermansia</i> Reduced the levels of potential pathogens and increased those of beneficial bacteria
Shenghua P	<ol style="list-style-type: none"> Anti-aging effects from the intestine <ul style="list-style-type: none"> Lowered intestinal inflammation levels Enhanced telomerase activity Changed gut microbiota <ul style="list-style-type: none"> Reversed the fecal metabolites abnormalities and restored the disorders of intestinal flora Decreased beneficial butyrate-producing bacteria (<i>S24-7</i>, <i>Alkaliphilus</i> belonging to the Clostridia class) Increased harmful bacteria (<i>Bilophila</i>, <i>Desulfovibrio</i> - toxic metabolite hydrogen sulfide producer)
Zhang F	<ol style="list-style-type: none"> Protective effect stroke rats <ul style="list-style-type: none"> Alleviated pathological changes in the brain tissue and infarct volume after treatment Improved damaging intestinal epithelial barrier after stroke Improved the imbalance of T cells and inhibited the inflammatory response Changed the main components of intestinal flora in stroke rats <ul style="list-style-type: none"> Reduced the excessive increase of <i>Bacteroidete</i> and regulated the abnormal changes of abundance of some flora Increased the abundance <i>Allobaculum</i>, <i>Bifidobacterium</i>, <i>Lactobacillus</i>
Zhang H	<ol style="list-style-type: none"> Relieved the inflammation and inhibited the development of intestinal adenoma Alteration of the gut microbiota <ul style="list-style-type: none"> Decreased the relative abundance of <i>Desulfovibrionaceae</i> at the family level Lower the relative abundance of <i>Desulfovibrionaceae</i> than normal group, whereas <i>Rikenellaceae</i> and <i>Alistipes</i> were increased Treatment ameliorate colitis-associated colorectal carcinogenesis by modulating the composition of the gut microbiota
Zhang WJ	<ol style="list-style-type: none"> Cardioprotective effects <ul style="list-style-type: none"> Regulating blood lipid profiles, inhibiting vascular inflammation, enhancing antioxidant capacity, alleviating myocardial injury without damages on liver and kidney particularly Increased the diversity of gut microbiota influenced the microbiome structure and composition stably <ul style="list-style-type: none"> Reversed the increase of the ratio of the <i>Firmicutes</i> to <i>Bacteroidetes</i> in relative abundance Enhanced the abundance of <i>Caproiciproducens</i>, <i>Sutterella</i>, <i>Erysipelotrichaceae</i> and Decreased <i>Romboutsia</i>
Qu W	<ol style="list-style-type: none"> Effected depressive in CMUS⁺⁺ rats <ul style="list-style-type: none"> Reversed the behaviors of depressive and anxiety, including recovering sucrose preference ratio, improving the activity rates and significantly decreasing the time spent in the dark zone Modulated the gut intestinal structure <ul style="list-style-type: none"> Reversed the gut intestinal structure in CUMS rats Changed <i>Ruminococcus_2</i> and <i>Roseburia</i> reportedly being associated with relieving psychiatric disorders strong correlation between brain neurotransmitters and perturbed fecal microbiota genera

* HFD: High fat diet / + STZ: Streptozotocin / † T2DM: Type 2 Diabetes mellitus / ‡ SCFAs: short chain fatty acids / § NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease / || HFHC: High fat and High-cholesterol / ¶ IBS: Irritable bowel syndrome / ** DSS: Dextran Sulfate Sodium / ++ CUMS: Chronic Unpredictable Mild Stress

IV. Discussion

2008년 미국 국립보건원 (NIH)에서 진행한 ‘인간 미생물체 프로젝트 (Human microbiome project)’를 통해 막대한 예산이 투입되면서 인간 미생물의 변화가 인체의 건강 및 질환에 어떤 영향이 있는지 알아보는 연구가 활발히 진행되었다. 위장관내에는 다양한 종류의 문과 10000개 이상의 다른 종 세균이 있고 병원성 유해 미생물도 길항작용을 하여 장내 균집을 이룬다. 장내미생물은 인체 내에서 영양소의 흡수 및 대사, 면역, 다양한 질환 발생을 예방하여 인간의 건강과 밀접한 연관이 있다³⁴⁾. An³⁵⁾의 연구에서 한약은 장내미생물에 의해 흡수 가능한 활성 소분자로 인체 내 흡수되어 생리적 변화를 유도할 수 있고 장내미생물 구성과 분비물을 조절하여 생리학적 변화를 유도한다는 결과로 한약과 장내미생물 조절 관련 기전에 대해 보고하였다. 한약이 장내미생물 조절에 대해 효과가 있다는 것은 연구를 통해 밝혀지고 있으며 관련 기전도 연구되고 있는 가운데 현재 국내에서 장내미생물 조절에 관한 한약 연구는 부족한 상황이다. 국내에서 Ryu³⁶⁾는 소아에서 장내미생물의 역할 및 장내미생물 유래 대사 물질 (Metabolite)을 분석하여 장내미생물의 기능 및 소아에서 미치는 영향을 연구하였지만 한약 치료와 장내미생물과의 관계에 대한 고찰은 없었다. Park⁹⁾은 장내미생물의 역할 규명과 기전, 발효 한약이 비만의 장내미생물 균형에 미치는 영향을 연구하였지만 문헌고찰을 하지 않았고 비만에 한정되었다. 국내에서는 한약의 장내미생물 조절 효과에 대해 진행된 연구의 동향을 분석한 논문은 없었다. 이에 저자는 국내외 전자 데이터베이스를 통해 한약 치료가 장내미생물에 주는 효과에 대해 실험한 연구 논문들을 연구대상, 중재내용, 결과, 평가방법 등으로 분석하여 현재 한약과 장내미생물에 대한 연구 진행 방향 파악과 추후 장내미생물 관련 임상 연구에 도움이 되고자 한다.

본 연구는 한약의 장내미생물 조절 효과에 대한 실험 연구 25편을 분석하였다. 당뇨는 장내미생물 관련 연구가 가장 많이 진행된 질환이며, 실험 연구 대상은 C57BL/6 mouse를 이용한 연구가 많았다. 연구 중재로 사용된 한약의 경우 단일 약재로는 칠엽답이 이용 빈도가 높았으나 혼합 처방은 연구마다 상이한 약을 사용하였다. 장내미생물 분석 방법은 차세대 고속 염기서열 분석법은 Illumina MiSeq, 장내미생물 분석도구는

QIIME, 장내미생물 데이터베이스종류 RDP를 가장 많이 이용하였다.

선별된 논문들에서 C57BL/6 mouse, KKay mouse, Balb/c mouse, SD rat, Wistar rat, Bama mini pig가 연구 대상으로 이용되었고 그 중 C57BL/6 mouse가 가장 많이 사용되었다. 장내미생물과 호스트의 상호관계 연구를 위해 다양한 동물 모델이 사용되는데, 각 모델마다 특정 미생물 균집을 조성하고 있어 연구목적에 따라 적합한 모델을 선택한다. Mouse와 돼지는 장내미생물의 분류학적 측면에서 인간과 가장 유사한 모델이고 특히 mouse는 무균 또는 유전적 조절이 가능하여³⁷⁾ 연구에 많이 이용된 것으로 생각된다. Mouse의 경우 35-50일령에 성 성숙이 되고, rat의 경우 60-70일경 교미가 가능하며 교배가 가능한 것은 성장 완료로 판단한다³⁸⁾. 따라서 4주 mouse를 사용한 연구^{28,19,21)} 와 5-6주 rat을 사용한 연구¹⁵⁾ 경우 소아와 관련된 실험으로 고려할 수 있다.

장내미생물 관련 질환을 분석하였을 때 당뇨, 비만 등 대사증후군 관련 연구가 많이 진행되었고 과민성대장증후군, 염증성장질환 등 위장관계 질환도 연구가 진행됨을 알 수 있었다. 최근 Ryu³⁶⁾의 연구에서 소아에서 당뇨, 비만 등의 대사 질환과 알레르기성 비염, 천식 등의 면역 질환에서 장내미생물과의 관련성에 대해 보고하였다³⁶⁾. 본 연구 결과 알레르기 비염, 천식 등의 면역 질환이나 항생제로 인한 장내미생물 불균형에 대한 한약과 장내미생물과의 관계는 연구된 바 없어 추후 연구가 필요할 것으로 사료된다.

장내미생물 관련 질환을 유도하기 위해 사용된 방법은 각 질환 군으로 분류하여 분석하였다. 고지방식이 동물 모델의 경우 CB57BL/6 mouse, Wistar 또는 SD rat을 많이 사용하였다. Mouse 또는 rat의 경우 지방섭취량과 체중증가, 체지방량이 비례하고 고지방식이 섭취 2~6주 사이에 인슐린저항성이 발생한다. STZ는 Glucose transporter2 (GLUT2)를 통해 췌장 베타세포로 유입되어 DNA손상과 세포독성을 발생시키기 때문에 고지방식으로 유도된 mouse 또는 rat에 복강 주사하여 제2형 당뇨병모델로 개발하여 사용한다³⁹⁾. 장질환에 사용하는 동물 모델 또한 다양하나 Acetic acid 투여 동물 모델은 Acetic acid를 대장 내강으로 주입하여 점막 염증을 유발하는 방법으로 방법이 간단하고 경제적이거나 염증이 비특이적이며 만성적으로 유지되지 않아 단기 효과나 급성 대장변화관찰에 이용된다. DSS 투여 동물 모델의 경우 초기 투여 시 부종, 발적, 혈변, 궤양을 동

반한 급성 대장염이 유발되고 시간이 지나면 형질세포 및 림프구 침윤이 나타나는 등 만성염증이 발생한다. DSS 투여 동물 모델은 약물효능검사, 암화연구, 유전자 조작 mouse의 표현형 연구에 중요한 모델이므로⁴⁰⁾ 염증성 장질환에 많이 이용하고 있다.

중재 약물을 분석한 결과 대부분 중국에서 진행되어 분석한 약재 중 국내에서 사용하지 않은 약재와 처방이 많았다. 각 연구에 사용된 단일약재 또는 혼합처방을 각 약재들을 분류하여 분석한 결과 총 66종류의 약재가 사용되었고 가장 많은 빈도로 사용된 약물은 황련, 황기, 백출이었다. 황련, 황기, 백출은 모두 脾經에 들어가⁴¹⁾ 소화기능에 영향을 주는 것이 장내미생물 조절 효과와 연관되어 있을 것이라 사료된다. 황련의 경우 청열약(淸熱藥)으로 소화기관의 염증을 제거하고⁴¹⁾, 특히 황련의 주성분인 Berberine은 박테리아나 진균, 바이러스 등의 활동을 저해하는 효과가 있다. 또한 황련의 항염 작용에 관한 연구가 많이 진행되고 있으며 장내 염증을 조절 하고 유해 세균을 억제 한다는 연구 결과가 있다⁴²⁾. 황기, 백출은 보익약(補益藥)으로 脾經에 들어가⁴¹⁾ 소화기능, 면역력을 증진하여 장내미생물의 구성에 영향을 줄 것으로 사료 된다.

실험결과에 대한 평가를 분석한 결과 장내미생물 분석을 위해 모든 연구에서 16S rRNA sequencing을 사용하였다. 차세대 염기서열 분석(Next generation sequencing, NGS) 기술이 발전되면서 대용량의 유전자 서열 sequencing을 상대적으로 낮은 비용으로 실시할 수 있게 되었다. 대표적인 platform으로는 454 Pyrosequencing, Illumine MiSeq, SOLID분석 등이 있고 454 Pyrosequencing 경우 단종이 되었기 때문에 최근에는 Illumine miseq을 연구에 가장 많이 사용한다⁴³⁾. 16S rRNA에 기반한 장내미생물총 분석은 대용량의 sequence를 노이즈 필터링, 정렬 분류하여 OTUs (Operational taxonomic units) 표를 생성하고 다음 샘플 정보와 비교하여 네트워크 분석과 다양성 분석을 실시한다. 16S rRNA 유전자 서열 분석의 대표적인 도구로는 QIIME, Mothur, MG-RAST (Metagenomics - Rapid Annotation using Subsystems Technology) 등이 대표적이다. QIIME은 분석시간이 빠르고 분석 시 원하는 파이프라인 선택하여 개별적 분석이 가능하며 다양한 결과를 얻을 수 있어^{44,45)} 장내미생물 분석에 빈번하게 사용한다. 16S rRNA 분석 시 전형적인 Taxonomic 방식은 sequencing을 판독 후 장내미생물 데이터베이스를 이용하여 샘플의 미생물 조성을 분석하고 비교한다. 16S rRNA 분석할 때 주로 사용하

는 데이터베이스로 GG, SILVA, RDP 데이터베이스가 대표적이다. RDP와 SILVA는 속 레벨까지, NCBI와 OTT는 종까지 분석을 한다. RDP는 Bacteria, Archaea, Fungi (Eukarya)의 16S rRNA sequences를 기반으로 하고 있고, SILVA 데이터베이스는 보통 Bacteria, Archaea와 Eukarya 도메인의 분류 정보를 포함하고 있다. GG은 주로 Bacteria와 Archaea에 집중되어 있으며, NCBI는 NCBI 서열 데이터베이스를 기준으로 모든 유기체의 이름이 포함되어 있고 OTT (Open Tree of life Taxonomy)는 가능한 많은 분류군에 걸친 tree를 제공한다⁴⁶⁻⁴⁸⁾. 데이터베이스의 사용에 따라 실험의 결과가 달라지므로 연구에 맞는 데이터베이스를 사용해야 한다.

본 연구에서는 각 질환별 증상이 상이하고 치료 효과를 판단하는 기준이 다르기 때문에 실험 결과를 분석하기 위해 비만·당뇨·대사증후군, 장질환, 기타 질환으로 분류하여 분석하였다. 모든 실험에서 한약은 장내미생물 구성에 긍정적 변화에 영향을 주었고 각 질환별 증상에 대한 호전을 보였다 (Table 5). 대사증후군은 장내미생물관련 연구가 많이 진행된 주제 중 하나로 장내미생물총은 숙주의 체중에 따라 변화되며 에너지의 축적과 비만 발생에 중요한 역할을 한다. 비만은 장내미생물총에서 *Firmicutes/Bacteroidetes*의 비가 증가하는데 이는 *Firmicutes*는 비만, 당뇨 등 대사 질환을 유발하기 때문이다. 또한 비만을 치료하면 *Bacteroidetes*의 비율이 증가하는 경향을 보인다^{34,49)}. 한약 치료를 사용한 장질환 연구는 장내 염증을 줄이고 장내미생물의 불균형을 조절하여 장내 환경을 개선하는 과정을 밝히는데 목적이 있다. 장내미생물과 염증성 장질환과의 연관성은 *In vitro*, *In vivo* 실험, 동물 모델 및 인간을 대상으로 연구 등이 진행되고 있으나 장염증질환의 발병 기작의 인과성은 밝혀져 있지 않다²⁾.

본 연구의 한계점은 선정된 논문에서 대상 질환이 다양하고 통일되지 않아 치료효과 등을 일정하게 분석하기 어려웠으며, 중국에서 진행된 연구의 실험 약재 중 상당수가 국내에서는 유통되지 않아 향후 국내의 연구나 임상에서 적용하기 쉽지 않다는 점이다. 그러나 한약의 장내미생물 조절 효과를 확인하는 실험을 분석함으로써 연구 동향을 살펴 볼 수 있으며 연구대상, 유도방법, 중재내용, 실험 결과 및 평가방법을 분석하여 향후 장내미생물 조절에 대한 실험연구 설계에 도움이 될 것으로 사료된다. 또한 소아과 영역에서 장내미생물 연구와 한방치료제 개발에도 기초 자료로 사용될 것으로 기대한다. 현재 한약과 장내미생물에 대

한 관련성은 동물 모델의 실험 연구가 진행되고 있지만, 향후 무작위대조군연구 등 인간 대상 연구가 필요할 것으로 제안한다.

V. Conclusion

본 연구는 한약의 장내미생물 조절 효과 대해 분석하기 위해 국내외 전자데이터베이스를 이용하여 실험 논문을 고찰 하였으며 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 최종 선정된 25편의 논문을 분석한 결과 2015년 2편, 2017년 1편, 2018년 5편 2019년 10편, 2020년 7편으로 출판되었다. 국내에서 진행된 논문은 1편, 해외는 24편이었고 23편이 중국 논문이었다.
2. 장내미생물 관련 질환 중 당뇨가 8편으로 가장 많았으며 비만, 과민성대장증후군·장염증성질환 순으로 많았다.
3. 실험에 사용한 연구 대상은 C57BL/6 mouse 모델을 가장 많이 사용하였고 최소연령은 4주, 최대 연령은 6개월이었다. 각 질환별 유도방법을 분석하였을 때 당뇨·비만·대사증후군의 경우 고지방식을 이용하였고 장질환에서는 각각 다른 유도 방법을 이용하였다.
4. 실험에 이용한 약제는 단일 약제 8편 중 칠엽담이 2편으로 가장 많았고 혼합 처방은 17편으로 각각 연구에 상이한 처방을 사용하였으나 자료가 불충분하여 유의미한 결과를 도출하기 어려웠다.
5. 한약의 장내미생물 효과에 대한 결과를 평가하기 위해 25편의 연구 모두 16S rRNA sequencing을 사용하였다. 차세대 고속 염기서열 분석은 Illumina MiSeq을, 장내미생물 분석도구는 QIIME를, 장내미생물 데이터베이스는 RDP를 가장 많이 이용하였다.
6. 모든 실험 논문에서 한약 치료를 통해 장내미생물의 구성에 변화가 있었으며 각 질환의 증상에 긍정적인 변화가 있었다.

VI. Reference

1. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*. 2012;148:1258-70.
2. You HJ, Lee SH, Ko GP. Concepts and strategies of the human intestinal microbiome research. *The Korean Journal of Public Health*. 2015;52(1):11-9.
3. Human microbiome project consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012;486:215-21.
4. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:11971-5.
5. Schwartz S, Friedberg I, Ivanov IV, Davidson LA, Goldsby JS, Dahl DB, Herman D, Wang M, Donovan SM, Chapkin RS. A metagenomic study of diet-dependent interaction between gut microbiota and host in infants reveals differences in immune response. *Genome Biol*. 2012;13:r32.
6. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT, Ley RE. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4578-85.
7. Lutgendorff F, Akkermans LM, Soderholm JD. The role of microbiota and probiotics in stress-induced gastrointestinal damage. *Curr Mol Med*. 2008;8(4):282-98.
8. Kim MJ, Choin YR, Shin NR, Lee MJ, Kim HJ. Anti-obesity effect of *Crataegus pinnatifida* through gut microbiota modulation in high-fat-diet induced obese mice. *J Korean Med Rehabil*. 2019;29(4):15-27.
9. Park JH, Lim HJ, Lee MJ. The role of gut microbiota in obesity and utilization of fermented herbal extracts. *J Korean Med Obes Res*. 2009;9(1):1-14.
10. Han L, Li T, Du M, Chang R, Zhan B, Mao X. Beneficial effects of *Potentilla discolor* bunge water extract on inflammatory cytokines release and gut microbiota in high-fat diet and streptozotocin-induced type 2 diabetic mice. *Nutrients*. 2019;11(3):670.
11. Cao Y, Yao G, Sheng Y, Yang L, Wang Z, Yang Z.

- Jinqi jiangtang tablet regulates gut microbiota and improve insulin sensitivity in type 2 diabetes mice. *J of Diabetes Res.* 2019;1872134.
12. Chen M, Liao Z, Wang M, Lin L, Zhang S, Li Y, Liu D, Liao Q, Xie Z. Huang-lian-jie-du-decoction ameliorates hyperglycemia and insulin resistant in association with gut microbiota modulation. *Front Microbiol.* 2018;9:2380.
 13. Wei X, Tao J, Xiao S, Jiang S, Shang E, Zhu Z, Qian D, Duan J. Xiexin tang improves the symptom of type 2 diabetic rats by modulation of the gut microbiota. *Sci Rep.* 2018;8(1):3685.
 14. Gao K, Zhang J, Wang Z, Jia C, Zhang F, Li S, Wang J, Murtaza G, Xie Hua, Zhao H, Wang W, Chen J. Effects of qijian mixture on type 2 diabetes assessed by metabonomics, gut microbiota and network pharmacology. *Pharmacol Res.* 2018;130:93-109.
 15. Gu W, Yang M, Zhenf LX, Wang X, Dong JC, Li FJ, Yang XX, Li JP, Yu J. Water extract from processed polygonum multiflorum modulate gut microbiota and glucose metabolism on insulin resistant rats. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1):107.
 16. Wu R, Zhao D, An R, Wang Z, Li Y, Shi B, Ni Q. Linggui zhugan formula improves glucose and lipid levels and alters gut microbiota in high-fat diet-induced diabetic mice. *Front Physiol.* 2019;10:918.
 17. Zheng J, Chen M, Ye C, Sun X, Jiang N, Wou X, Yang H, Liu H. Buzangtongluo decoction improved hindlimb ischemia by activating angiogenesis and regulating gut microbiota in diabetic mice. *J Ethnopharmacol.* 2020;248:112330.
 18. Gong S, Ye T, Wang M, Wang M, Li Y, Ma L, Yang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Yang M, Chen H, Qian J. Traditional chinese medicine formula kang shuai lao pian improves obesity, gut dysbiosis, and fecal metabolic disorders in high-fat diet-fed mice. *Front Pharmacol.* 2020;11:297.
 19. Zhang C, Liu J, He X, Sheng Y, Yang C, Li H, Xu J, Xu W, Huang K. Caulis spatholobi ameliorates obesity through activating brown adipose tissue and modulating the composition of gut microbiota. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5150.
 20. Chang CJ, Lin CS, Lu CC, Martel J, Ko YF, Ojcius DM, Tseng SF, Wu TR, Chen YY, Young JD, Lai HC. Ganoderma lucidum reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota. *Nat Commun.* 2015;6:7489.
 21. Gu Y. Characteristic of traditional chinese medicine syndrome elements distribution in patients with overweight and simple obesity and effects of jianpi tiao guan yin on white fat browning and gut microbiota in obese mice. Professional degree. Shandong University of Traditional Chinese Medicine. 2018;1-136.
 22. Huang X, Chen W, Yan C, Yang R, Chen Q, Xu H, Huang Y. Gypenosides improve the intestinal microbiota of non-alcoholic fatty liver in mice and alleviate its progression. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109258.
 23. Jia N, Lin X, Ma S, Ge S, Mu S, Yang C, Shi S, Gao L, Xu J, Bo T, Zhao J. Amelioration of hepatic steatosis is associated with modulation of gut microbiota and suppression of hepatic miR-34a in gynostemma pentaphylla (thunb.) makino treated mice. *J Nutr Metab (Lond).* 2018;15:86.
 24. Chen Y, Xiao S, Gong Z, Zhu X, Yang Q, Li Y, Gao S, Dong Y, Shi Z, Wang Y, Weng X, Li Q, Cai W, Qiang W. Wuji wan formula ameliorates diarrhea and disordered colonic motility in post-inflammation irritable bowel syndrome rats by modulating the gut microbiota. *Front Microbiol.* 2017;8:2307.
 25. Li J, Cui H, Cai Y, Lin J, Song X, Zhou Z, Xiong W, Zhou H, Bian Y, Wang L. Tong-xie-yao-fang regulates 5-HT level in diarrhea predominant irritable bowel syndrome through gut microbiota modulation. *Front Pharmacol.* 2018;9:1110.
 26. Zhang Z, Cao H, Shen P, Liu J, Cao Y, Zhang N. Ping weisan alleviates chronic colitis in mice by regulating intestinal microbiota composition. *J Ethnopharmacol.* 2020;255:112715.
 27. Wu ZC, Zhao ZL, Deng JP, Huang JT, Wang YF, Wang ZP. Sanhuang shu'ai decoction alleviates DSS-induced ulcerative colitis via regulation of gut microbiota, inflammatory mediators and cytokines. *Biomed Pharmacother.* 2020;125:109934.
 28. Shi K, Qu L, Xie X, Tu J, Liu X, Zhou Z, Cao G, Li S, Liu Y. Deep-fried atractylodis rhizoma protects against spleen deficiency-induced diarrhea through

- regulating intestinal inflammatory response and gut microbiota. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1):124.
29. Shenghua P, Ziqin Z, Shuyu T, Huixia Z, Xianglu R, Jiao G. An integrated fecal microbiome and metabolome in the aged mice reveal anti-aging effects from the intestines and biochemical mechanism of FuFang zhenshu TiaoZhi (FTZ). *Biomed Pharmacother.* 2020; 121:109421.
 30. Zhang F, Zhai M, Wu Q, Jia X, Wang Y, Wang N. Protective effect of Tong-qiao-huo-xue decoction on inflammatory injury caused by intestinal microbial disorders in stroke rats. *Biol Pharm Bull.* 2020;43(5): 788-800.
 31. Zhang H, Hui D, Li Y, Xiong G, Fu X. Canmei formula reduces colitis-associated colorectal carcinogenesis in mice by modulating the composition of gut microbiota. *Front Oncol.* 2019;9:1149.
 32. Zhang WJ, Su WW, Li PB, Rao HY, Lin QW, Weng X, Chen TB, Yan WH, Yao HL. Naoxintong capsule inhibits the development of cardiovascular pathological changes in bama minipig through improving gut microbiota. *Front Pharmacol.* 2019;10:1128.
 33. Qu W. Impact of traditional chinese medicine treatment on chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behaviors and fecal microbiota. Master degree. South China University of Technology Guangzhou, China. 2019:1-74.
 34. The NIH HMP working group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss J, Bonazzi V, E.McEwen J, A.Wetterstrand K, Deal C, C.Baker C, Francesco VD, Howcrof TK, W.Karp R, Lunsford RD, R.Wellington C, Belachew T, Wright M, David H, Mills M, Salomon R, Mullins C, Akolkar B, Begg L, Davis C, Grandison L, Humble M, Khalsa J, Little RA, Peavy H, Pontzer C, Portnoy M, H. Sayre M, Starke-Reed P, Zakhari S, Read J, Watson B, Guyer M. The NIH human microbiome project. *Genome Res.* 2009. 19(12): p.2317-23.
 35. An X, Bao Qi, Di S, Zhao Y, Zhao Y, Zhao S, Zhang H, Lian F, Tong X. The interaction between the gut microbiota and herbal medicines. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109252.
 36. Ryu DY, Kim KB. Current trends and future directions of gut microbiota and their-derived metabolite study in the pediatric perspective of korean medicine. *J Pediatr Korean Med.* 2019;33(1):34-45.
 37. Kostic AD, Howitt MR, Garrett WS. Exploring host-microbiota interactions in animal models and humans. *Genes Dev.* 2013; 27:701-18.
 38. Korean association for laboratory animal science commission of accreditation committee. *Animal experiment guide.* OKVET. 2015;9-46.
 39. Hebbard L, George J. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:35-44.
 40. Jang BI. Animal modles of inflammatory bowel disease. *Intest Tes.* 2008;6(1)8-18.
 41. Compilation Committee of National University of Korean Medicine. *Herbology.* Seoul: Yeonglimsa. 2017; 218-21,577-81.
 42. Kim JM, Jung HA, Choi JS, Lee NG. Identification of anti-inflammatory target genes of rhizoma coptidis extract in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 murine macrophage-like cells. *J Ethnopharmacol.* 2010; 130(2):354-62.
 43. Kim GM. *Ulmus macrocarpa* Hance extract has effects on intestinal microflora of healthy persons. Master degree. Department of Medical Science School of Medicine Pusan National University. 2018;8-31.
 44. Kim OS, Cho YJ, Lee KH, Yoon SH, Kim MC, Na HS, Park SC, Jeon YS, Lee JH, Yi HN, Won SH, Chun SC. Introducing EzTaxon-e: a prokaryotic 16S rRNA gene sequence database with phylotypes that represent uncultured species. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2012;62(Pt 3):716-21.
 45. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, Bittinger K, Bushman FD, Costello EK, Fierer N, Peña AG, Goodrich JK, Gordon JI, Huttley GA, Kelley ST, Knights D, Koenig JE, Ley RE, Lozupone CA, McDonald D, Muegge BD, Pirrung M, Reeder J, Sevinsky JR, Turnbaugh PJ, Walters WA, Widmann J, Yatsunenko T, Zaneveld J, Knight R. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods.* 2010;7(5): 335-6.
 46. Yilmaz P, Parfrey LW, Yarza P, Gerken J, Priesse E, Quast C, Schweer T, Peplies J, Ludwig W, Glöckner

- FO. The SILVA and "All-species Living Tree Project (LTP)" taxonomic frameworks. *Nucleic Acids Res.* 2014(Database issue);D643-8.
47. Cole JR, Wang Q, Fish JA, Chai B, McGarrell DM, Sun Y, Brown CT, Porras-Alfaro A, Kuske CR, Tiedje JM. Ribosomal database project: data and tools for high throughput rRNA analysis. *Nucleic Acids Res.* 2014; 42(Database issue):D633-42.
48. Federhen, S. The NCBI taxonomy database. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(Database issue):D136-43.
49. Troy EB, Kasper DL. Beneficial effects of bacteroides fragilis polysaccharides on the immune system. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2010;15:25-34