

黄连生物碱类活性成分与肠道菌群相互作用的研究进展[△]

王鑫喆*, 沈梦婷, 闫鹏举, 赵宏, 苏瑾[#](佳木斯大学药学院/黑龙江省生物药制剂重点实验室, 黑龙江佳木斯 154007)

中图分类号 R91 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)01-0109-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.01.20

摘要 目的:了解黄连生物碱类活性成分与肠道菌群相互作用的研究进展,为后续进一步研究提供参考。方法:以“黄连”“肠道菌群”“相互作用”“生物碱”“调控肠道菌群”“药效学”“*Coptis chinensis*”“Intestinal flora”“Interaction”“Alkaloids”“Regulation of *Enterobacteria*”“Pharmacodynamics”等为关键词,在中国知网、万方数据库、维普、PubMed、GeenMedical等数据库中组合查询于2009年1月—2020年4月发表的相关文献,对黄连生物碱成分或其配伍复方与肠道菌群的相互作用,以及基于这种作用产生的药物代谢转化和药效进行综述。结果与结论:黄连系常见苦寒中药,其主要含有生物碱类及阿魏酸、黄柏酮、黄柏内酯、绿原酸等成分,其生物碱类主要包含小檗碱、黄连碱、巴马汀、药根碱、木兰花碱等;其中含量较高的主要抑菌活性成分是小檗碱。黄连生物碱及其配伍复方与肠道菌群之间的作用是双向的:一方面肠道菌群对黄连生物碱具有代谢作用,其代谢产物极性变大,脂水分配系数发生变化,易于吸收入血,能增加药效;另一方面,黄连生物碱能够调控肠道菌群的构成,改善肠道菌群失调,恢复肠道屏障完整性,不仅对肠道局部疾病有治疗作用,还可能通过肠-脑轴、肠-心轴及肠-肝轴或其他途径对2型糖尿病、高血脂症及神经系统疾病等发挥治疗作用。目前,黄连生物碱及其配伍复方影响肠道菌群结构的研究多数停留在双歧杆菌、大肠埃希菌等菌群数量以及肠菌丰度和多样性的改变方面,难以归纳总结出一定规律,研究方法也比较局限;未来应将研究重点从现象观察转移至作用机制的阐明。**关键词** 黄连;生物碱;肠道菌群;相互作用;调控肠菌;代谢;药效

肠道菌群是肠道微生态系统的重要组成部分,对肠道分泌功能、肠道通透性、物质代谢和能量吸收有重要影响,对人体健康发挥着重要作用^[1]。近年来研究表明,肠道菌群紊乱会导致肠道致病菌增加,其变化与结肠炎、2型糖尿病、肥胖、心脑血管疾病等多种疾病的发生、发展密切相关^[2]。由此可见,肠道菌群已成为一个新的药物作用靶点,将为疾病预防及治疗提供新思路。

黄连是我国传统中药,现代研究表明,黄连中主要含有小檗碱、黄连碱、巴马汀、药根碱等生物碱类活性成分,由于该类成分吸收差、血药浓度低、生物利用度低,仅从药物口服吸收的角度无法阐明其发挥药效的作用机制^[3]。黄连多以提取物或配伍复方使用,给药途径多为口服,主要通过胃肠道发挥疗效,不可避免地会与肠道菌群发生接触从而发生相互作用^[4],深入了解这种作用有助于黄连活性成分的新药研发及阐明其药效物质基础。因此,笔者以“黄连”“肠道菌群”“相互作用”“生物碱”“调控肠道菌群”“药效学”“*Coptis chinensis*”“Intestinal flora”“Interaction”“Alkaloids”“Regulation of *En-*

terobacteria”“Pharmacodynamics”等为关键词,在中国知网、万方数据库、维普、PubMed、GeenMedical等数据库中组合查询于2009年1月—2020年4月发表的相关文献,就黄连生物碱成分或其配伍复方与肠道菌群的相互作用,以及基于这种作用产生的药物代谢转化和药效进行综述,为后续进一步研究提供参考价值。

1 黄连及其生物碱成分

黄连是毛茛科多年生草本植物黄连 *Coptis chinensis* Franch.的干燥根茎,在我国分布于湖南、四川、贵州、陕西南部等地区,始载于《神农本草经》,为常见苦寒中药,主要功效为清热燥湿、泻火解毒^[5]。现代研究证明,黄连具有抗菌、抗病毒、改善糖尿病、抗氧化、抗炎、抗肿瘤等广泛的药理作用,尤其对治疗细菌感染性疾病效果显著^[6]。黄连在临床上常用于腹泻、糖尿病及其并发症等疾病的治疗,疗效显著。中医在临床上常将黄连与黄芩、黄柏、大黄、吴茱萸、甘草等进行配伍使用,相关经典方剂和验方的研究报道很多,疗效可靠^[7]。

黄连主要含有生物碱类及阿魏酸、黄柏酮、黄柏内酯、绿原酸等成分,其生物碱类主要包含小檗碱、黄连碱、巴马汀、药根碱、木兰花碱等,到目前为止,黄连中发现的生物碱约有34种,均属于异喹啉类生物碱,它们的结构差异极小,理化性质也较为相似^[8]。黄连生物碱中含量较高的主要抑菌活性成分是小檗碱,又称黄连素,

△ 基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(No.QC2018119);黑龙江省卫生计生委科研课题(No.2018482);佳木斯大学优秀学科团队项目(No.佳大校发[2019]30号)

* 硕士研究生。研究方向:缓释靶向给药系统及中药微生态调节剂。E-mail:754491258@qq.com

通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:缓释靶向给药系统及中药微生态调节剂。E-mail:sj0129@163.com

其具有多靶点作用、不易产生耐药性的特点,对大肠埃希菌和痢疾杆菌引起的肠道感染有良好的效果,对于肠道菌群失调具有调节作用^[9]。黄连生物碱的口服生物利用度较低,均不足5%,体内分布和胃肠道分布不同,具有血浆药动学和胃肠道内药动学双重动力学特征,相关体内药动学、体内外代谢及药效机制已成为近年来的研究热点^[10]。

2 肠道菌群对黄连生物碱的作用

在肠道内,肠道菌群可将黄连生物碱成分代谢为去甲氧基和氢化产物,其代谢产物具有更好的水溶性,更易被吸收^[9]。黄连生物碱成分常见的代谢产物及化学分子式见表1。

表1 黄连生物碱成分常见的代谢产物及化学式

编号	代谢产物	化学式
1	巴马汀	C ₂₁ H ₂₃ NO ₄
2	去甲氧基巴马汀	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂
3	小檗碱	C ₂₆ H ₂₉ NO ₄
4	去甲基小檗碱	C ₂₅ H ₂₇ NO ₃
5	去二甲基小檗碱	C ₂₃ H ₂₃ NO ₂
6	氢化小檗碱	C ₂₆ H ₂₉ NO ₄
7	黄连碱	C ₃₃ H ₄₁ NO ₄
8	氢化黄连碱	C ₃₃ H ₄₁ NO ₄
9	去甲氧基黄连碱	C ₃₁ H ₃₇ NO ₂

由于小檗碱结构中的2个甲氧基和亚甲基相对不稳定,肠道菌群对其代谢反应主要是去甲氧基和还原反应,生成去甲基小檗碱和氢化小檗碱^[11]。肠道菌群对黄连碱的代谢反应也为去甲氧基和还原反应,黄连碱在肠道菌群的代谢下生成去氢化黄连碱,以及还原后生成甲氧基黄连碱,后者为黄连碱在肠道菌群中的主要代谢产物^[11]。肠道菌群对巴马汀的代谢反应为去甲氧基化,产生去甲氧基巴马汀^[11]。小檗碱、黄连碱和巴马汀在肠道中的代谢途径见图1~图3。肠道菌群通过影响黄连生物碱在肠道内的代谢,可对其药效发挥起到重要作用,如氢化小檗碱的极性大于小檗碱,而肠道对氢化小檗碱的吸收更快。有研究表明,氢化小檗碱中的极性结构区域是其降血糖的特征结构,有效成分与其代谢产物间可共同发挥药效^[12]。

3 黄连生物碱对肠道菌群的作用

肠道菌群对黄连活性成分进行代谢转化的同时,黄连生物碱也可对肠道菌群的构成发挥影响^[9]。一方面,在临床应用上,以小檗碱为代表的黄连生物碱活性成分或其配伍复方,可通过抗菌、抗炎、调控肠道菌群构成来恢复疾病引起的肠道菌群紊乱,进而治疗胃肠道疾病;另一方面,还可通过肠-脑轴、肠-心轴、肠-肝轴或其他途径对2型糖尿病、高血脂症及神经系统疾病[如抑郁症、睡眠障碍、阿尔茨海默病(AD)等]发挥治疗作用^[13-15]。

3.1 治疗胃肠道疾病

3.1.1 治疗腹泻 腹泻是消化系统常见疾病之一,病情

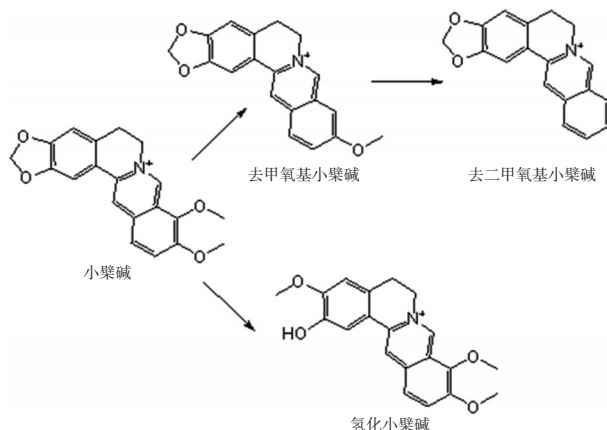


图1 小檗碱在肠道中的代谢途径

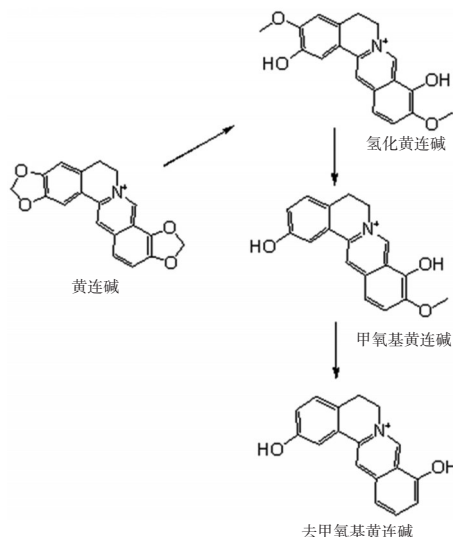


图2 黄连碱在肠道中的代谢途径

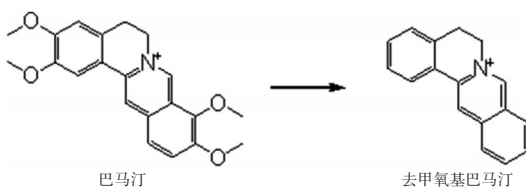


图3 巴马汀在肠道中的代谢途径

加重可引发脱水及体内电解质紊乱,严重者甚至可发生休克^[16]。葛根芩连汤是由葛根、黄连等组成的中药方剂,被广泛用于治疗病毒性腹泻等传染性胃肠道疾病^[17]。蔡学宁等^[18]使用盐酸小檗碱联合双歧杆菌四联活菌治疗小儿感染性腹泻,取得了良好的疗效。任婷婷等^[19]采用小檗碱联合益生菌治疗因二甲双胍导致的腹泻等胃肠道不良反应。研究表明,小檗碱主要通过通过对肠道致病菌如大肠埃希菌和霍乱弧菌的抑制作用来治疗腹泻^[18]。但是,由于不同人群的肠道菌群存在差异,因此对小檗碱的代谢程度不同;而同时,小檗碱通过重塑肠道微生物结构也会导致多种细菌丰度变化,可能会伴随出现轻度腹泻^[20]。因此,在使用小檗碱进行治疗时应谨慎考虑不良反应或不耐受的情况。

3.1.2 治疗肠易激综合征 肠易激综合征是消化系统常见的慢性肠道功能紊乱性疾病,主要表现为反复腹痛、腹胀、腹泻、便秘等症状^[21]。研究表明,在肠易激综合征的免疫应答中,可通过核因子- κ B(NF- κ B)信号通路来调节炎症和疼痛相关基因的转录,激活炎症因子的转录,导致腹痛^[22]。黄连生物碱可抑制肠易激综合征模型大鼠肠道NF- κ B信号通路,抑制炎症细胞因子的活化,增强抗炎细胞因子的表达,减轻肠黏膜炎症;同时,还可降低脑源性神经营养因子及其受体的表达,调节胆囊收缩素(CCK)从而对胃肠道功能进行调节,调节5-羟色胺(5-HT)从而缓解肠易激综合征引起的疼痛,进而产生治疗作用^[22]。

3.1.3 治疗结肠炎 溃疡性结肠炎是一种慢性胃肠道炎症性疾病,具有易复发、病因复杂等特点,其病原学、遗传倾向、免疫反应及肠道菌群失调是发病的关键影响因素。Zhang XJ等^[23]采用巴马汀治疗右旋糖酐硫酸钠诱导的结肠炎模型小鼠,结果表明,巴马汀可使小鼠肠道中类杆菌和硬壁菌的相对丰度增加,抑制血浆中色氨酸的分解代谢,并降低结肠组织中吲哚胺2,3-双加氧酶1(即色氨酸分解代谢的限速酶)蛋白的表达水平,从而减轻结肠损伤、抑制上皮细胞凋亡、保护肠黏膜。黄连生物碱还能够抑制右旋糖酐硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织中转录活化蛋白3(STAT3)和NF- κ B p65的磷酸化,有效抑制白细胞介素6(IL-6)/STAT3/NF- κ B的活化,抑制促炎性细胞因子的产生,阻断IL-6/STAT3/NF- κ B信号通路,从而减轻炎症反应^[24];同时,可促进短链脂肪酸合成,增强IL-10的表达,激活Treg细胞,从而改善结肠炎症状^[25]。研究还发现,小檗碱可缓解结肠炎症状,保护机体,并通过抑制肠道干细胞标志物和紧密连接蛋白的破坏,使咬合蛋白的表达水平上调,达到维持肠黏膜机械屏障的稳态、修复肠道完整性的目的,在维持健康的肠道微生物系统方面具有显著作用^[25-26]。

3.2 基于肠-脑轴等相关途径的疾病治疗

3.2.1 治疗2型糖尿病 中医学认为糖尿病属于“消渴症”的范畴,中药治疗具有悠久的历史^[27]。在糖尿病患者中,多数为2型糖尿病,其病理机制存在“痰”“瘀”“热”“气”的特点^[28]。采用黄连温胆汤治疗2型糖尿病,可调节肠道菌群、提高胰岛素水平,从而降低患者的血糖水平^[29]。此外,还有许多黄连配伍的复方,如芪箭合剂(由黄芪、黄连等组成),可调节氨基酸和碳水化合物代谢,通过肿瘤抑制蛋白P53基因(TP53)、苏氨酸蛋白激酶1(AKT1)和过氧化物增殖剂活化受体 α (PPARA)蛋白发挥作用,改变肠道菌群结构,有效调节血糖水平,从而治疗2型糖尿病^[30]。

目前认为,胰岛素分泌缺陷和胰岛素抵抗是2型糖

尿病发病机制的两个基本环节^[31]。高糖饮食可引起肠道中双歧杆菌以及产丁酸细菌的减少,而丁酸盐可降低血脂血糖水平,因此高糖饮食会导致胰岛素抵抗状态下肠道中丁酸水平降低;黄连生物碱可改善肠道菌群结构,修复肠促胰酶素的分泌,进而减轻胰岛素抵抗或减少2型糖尿病代谢性疾病的发生,同时能改善肠道菌群降解酶系统,利用宿主肠道内不能被消化吸收的多糖,将其转化为短链脂肪酸^[32]。在短链脂肪酸合成中,黄连生物碱能对短链脂肪酸合成酶起调节作用,并通过与脂肪细胞膜上G蛋白偶联的脂肪酸受体结合,促进游离脂肪酸和葡萄糖的吸收,从而改善胰岛素抵抗状态^[33]。

目前,关于小檗碱治疗2型糖尿病已有许多报道,研究表明其会使患者胰高血糖素水平降低^[34-35]。研究发现,小檗碱能通过“菌群-肠-脑”轴调节肠道菌群的结构和多样性,使胰高血糖素样肽1和神经肽Y水平升高,使胰高血糖素样肽1受体mRNA水平上调以及下丘脑活性改善,对高脂饮食诱导的代谢紊乱如胰岛素抵抗、肥胖等具有明显疗效^[36]。小檗碱还可通过促进胰岛素的分泌,促进胰岛 β 细胞再生,抑制糖原异生或促进糖酵解,从而降低血糖水平^[37]。还有研究表明,小檗碱可逆转高脂饮食导致的双歧杆菌等保护性细菌的减少,增加大肠埃希菌数量,改变肠道菌群的组成,保护肠道黏膜屏障,降低肠道通透性和提高血浆内毒素水平,增加脂多糖释放入血^[38]。小檗碱可调节脂多糖诱导的Toll样受体4(TLR4)/肿瘤坏死因子 α (TNF- α)信号通路,增加肝脏胰岛素受体和胰岛素受体底物1的表达来减轻胰岛素抵抗^[38]。小檗碱还可增加与氧化应激密切相关的磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)、葡萄糖转运体2(GLUT2)等蛋白的表达,从而促进葡萄糖的代谢^[39]。

3.2.2 治疗高脂血症 肠道菌群的数量和结构与肥胖的发生、发展具有相关性^[40]。临床研究表明,黄连解毒汤可以降低高脂血症患者的血脂水平、影响其胆固醇代谢,使患者各项指标都趋向正常,该作用机制可能是通过改善肠道菌群结构、调整有益菌和致病菌比例,从而达到机体平衡^[41]。宋梦微^[42]研究发现,黄连解毒汤可增加肠道菌群中拟杆菌和双歧杆菌等有益菌的数量,促进小鼠脂质代谢,降低其血脂水平。研究显示,中药复方制剂泻心汤(含大黄、黄芩、黄连等成分)具有降血脂、降血糖的作用,可增强肠道菌群中关键合成酶如乙酸激酶、乙酸辅酶A转移酶和丁酸激酶等相关基因的表达和活性,提高短链脂肪酸的合成,并可通过激活过氧化物酶体增殖剂活化受体 γ 辅激活因子1 α /解偶联蛋白2信号通路,显著降低肥胖模型大鼠体内三磷酸腺苷(ATP)、二磷酸腺苷(ADP)和一磷酸腺苷(AMP)的水平,并通过增加腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)基因的表达,阻断肥胖模型大鼠雷帕霉素靶蛋白信号通路靶点,从而显著改

善其血脂异常^[43]。黄连生物碱还可通过调节细胞外信号,调节激酶的活性,提高转录后低密度脂蛋白受体 mRNA 的稳定性,上调低密度脂蛋白受体的表达水平或通过调节微生物的肠-脑轴来改善高脂饮食引起的代谢紊乱^[44]。

黄连生物碱具有降低血清胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平等作用^[45]。有文献报道,小檗碱在降血脂方面的作用机制可能与改善肠道菌群失调、激活内脏脂肪组织相关基因的表达、影响胆汁酸的合成与代谢、激活 AMPK 途径、改善胰岛素抵抗等有关^[45]。黄连生物碱在回肠中可增加胆汁酸转运体的表达,使其重吸收增加,促进脂质消化和肠肝循环,恢复能量稳态^[46]。王杨等^[47]研究发现,小檗碱对肥胖模型小鼠脂肪组织纤维化的减轻,是通过激活 AMPK、抑制 TNF- α 和 TGF- β_1 等纤维化相关蛋白的表达、调节肠道菌群失调、促进益生菌增长来实现的;同时,AMPK 的激活调控了线粒体功能,加快了 ATP 的分解代谢。

饮食及能量平衡都是通过肠内分泌细胞和肠道菌群代谢物产生相关的多肽类物质而进行调节的^[48]。黄连生物碱可通过改变肠道菌群的结构来减轻高脂饮食诱导的动脉粥样硬化^[48]。有研究表明,非酒精性脂肪肝患者的肠道菌群与肥胖和胰岛素敏感性相关:患者高脂饮食时血清内毒素水平升高,由于肠源性内毒素血症参与了胰岛素抵抗的发生,而小檗碱能通过调节肠道菌群,使作用于肠道内容物后的肠源性内毒素减少,故能够改善患者胰岛素抵抗^[49]。小檗碱还能改善患者的肠道微环境,缓解高脂饮食引起的肠道脂质代谢紊乱,降低肠道通透性,提高肠黏膜上皮 Occludin 蛋白水平的表达,保护患者的肠道屏障功能并减轻其体质量^[50]。

3.2.3 抗炎作用 黄连生物碱的抗炎作用在疾病治疗中具有重要意义。罗海华等^[51]采用黄连解毒汤对菌群失调的小鼠进行灌胃,结果表明,低剂量的黄连解毒汤可减少肠球菌和大肠埃希菌等有害菌的数量,抑制菌株增殖、改变肠道菌群的丰度。有报道指出,黄连提取物可降低球梭菌和柔嫩梭菌亚群中丁酸产生菌的丰度,减少类杆菌和脱硫弧菌的数量,减少普氏菌和变形杆菌这 2 种类型的条件致病菌的数量^[22]。

徐君^[11]研究发现,黄芩-黄连药对配伍的活性成分在肠道中能代谢为易吸收的成分,可显著促进双歧杆菌和乳酸杆菌的生长,抑制肠杆菌和肠球菌的生长,并降低血液中炎症因子的表达。小檗碱可降低炎症细胞因子的水平,减轻促炎细胞因子引起的肠道损伤^[52]。牙周炎是以牙龈和牙槽骨损伤为特征的局部炎症性疾病,可引起 IL-17a 相关的免疫异常,而小檗碱可提高产生丁酸菌的丰度,恢复肠道屏障,降低血清内毒素和促炎细胞因子的水平,从而改善牙周骨质的流失^[52]。还有研究表

明,小檗碱可显著降低斑块中炎症细胞因子和细胞因子募集单核细胞的表达,通过调节肠道菌群来稳定动脉粥样硬化斑块,减轻局部炎症^[53]。

3.2.4 调节睡眠 肠道菌群与睡眠障碍之间存在密切联系,睡眠障碍会改变肠道菌群的丰度,破坏肠道微生物的稳态,导致肠道菌群失调^[54]。睡眠缺失可导致肠道菌群选择性改变,伴随全身和脂肪组织的炎症变化^[55]。王慧等^[55]采用小平台水环境法建立大鼠睡眠剥夺模型,予以大鼠口服小檗碱后,检测其直肠内容物中的细菌数量,并使用流式细胞计量技术分析肠道 Th17/Treg 细胞的比例。结果表明,小檗碱可调节大鼠 Th17 细胞和 Treg 细胞的肠道免疫平衡,改善睡眠剥夺模型大鼠的肠道菌群,从而拮抗睡眠剥夺对大鼠行为能力的影响。

3.2.5 治疗抑郁症 小檗碱对慢性应激和抑郁障碍有显著的治疗作用,如研究发现高浓度小檗碱可显著保护大鼠免受慢性应激和减轻抑郁相关症状,逆转胃黏膜内因应激所带来的物理损伤;经小檗碱治疗后,大鼠的应激行为、组织病理学和胃肠道菌群特征均等得到显著改善^[56]。

脑源性神经营养因子水平的降低意味着海马神经元营养缺乏,进而损伤神经元功能,导致抑郁症的发生^[57]。Shen JD 等^[58]的研究表明,长期使用小檗碱可减轻皮质酮诱导的海马神经元脑源性神经营养因子的 mRNA 和蛋白水平的降低,同时调节 NF- κ B,抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 在 mRNA 和蛋白水平上的过度表达,恢复下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 的负反馈调节,从而治疗抑郁症。

3.2.6 降低肝毒性 肠道菌群的改变对非酒精性脂肪肝、酒精性肝病和肝硬化等肝病着重要影响^[59]。Qin CJ 等^[60]研究发现,小檗碱可降低药物治疗引起的肝毒性,对于青霉素或硫酸右旋糖酐钠诱导肠道菌群失调导致的慢性肝毒性,小檗碱可通过改善肠道菌群失调来显著减弱这种毒性作用,对慢性或急性肝损伤模型大鼠的肝毒性都有良好的治疗效果,能减轻化学性慢性肝毒性模型大鼠的肝纤维化和肠黏膜破坏,还能降低肠道菌群失调所致的肝毒性。

3.2.7 AD 治疗 张云龙等^[61]研究了解毒化痰汤(即黄连解毒汤加味方)对 AD 模型小鼠学习、记忆障碍的影响及调控机制。该研究通过侧脑室定位注射寡聚化 β -淀粉样肽 42(A β_{42})制备 AD 小鼠模型,以多奈哌齐作为阳性对照,在灌胃给予毒化痰汤 3 周后,通过水迷宫、T 迷宫、Y 迷宫等实验检测小鼠的学习、记忆功能。结果表明,高剂量解毒化痰汤显著减轻了模型小鼠的学习、记忆障碍。该研究进一步采用超高效液相色谱-飞行时间质谱联用技术(UPLC-Q-TOF-MS)检测不同组别小鼠海马组织中代谢物质的变化。结果显示,与黄连解毒汤给

药组比较,解毒化瘀汤给药组的谷氨酸和天冬氨酸等氨基酸含量更高。16S rDNA 肠道菌群检测结果表明,解毒化瘀汤可调控 AD 模型小鼠肠道 *Firmicutes*、*Bacteroidetes*、*Proteobacteria* 等菌属的多样性。通过对代谢组学和肠道菌群进行相关性分析发现,解毒化瘀汤的作用机制是通过调控 *N*-甲基-*D*-天门冬氨酸(NMDA)/ATP 酶(ATPase)/AMPK 信号通路,上调 AD 模型小鼠海马腺苷和肠道多尔氏菌属水平,重塑大脑和肠道的沟通。

4 结语

肠道菌群是人体内最复杂、种群数量最高的共生生物生态系统,在其生长过程中会产生氧化还原酶、水解酶、裂解酶等多种酶类,可进行水解、还原、甲基化、乙酰化、脱糖基等一系列生化反应,从而显著影响多数口服药物的体内吸收及生物活性^[9]。近年来,肠道菌群影响中药有效成分代谢已成为研究热点,特别是中药多为口服,给药过程中有效成分完全暴露在肠道微环境下,肠道菌群和中药的相互作用不仅包括肠菌对中药的生物转化,也包括中药配伍复方通过调控肠菌构成或恢复肠道微生态系统来治疗疾病。

黄连是常见的“苦寒”中药,一方面其所含生物碱类成分的结构特点是分子较小,具有 2 个甲氧基和亚甲基,在肠道菌群作用下易发生代谢转化;另一方面,大量研究发现,苦寒中药不仅对生理性肠道菌群结构有影响,还对病理性肠道菌群结构有调节作用^[62]。黄连及其配伍复方的多种药理作用与肠道菌群密切相关,前述研究表明,其可通过调节多种蛋白质与信号通路的代谢,改变肠道菌群,有效调节血糖水平,从而治疗 2 型糖尿病;通过改善肠道菌群失调,可降低肝毒性,并具有调节睡眠、改善抑郁症等活性。黄连生物碱(如小檗碱)与肠道菌群的相互作用研究已成为当下研究热点,但其作用机制尚不十分明确,如参与黄连生物碱代谢的肠道菌种类、肠道菌群参与病征调控的途径、基于“肠-脑”轴治疗神经系统障碍等疾病的作用机制等。同时,研究黄连生物碱通过肠道菌群治疗疾病时会发现,其达到疗效的同时往往会抑制炎症因子,因此在抗炎作用下黄连生物碱是否可以达到更好的治疗效果或是具有一定的协同作用,需要进一步研究证实。目前,黄连及其配伍复方影响肠道菌群结构的研究多数停留在双歧杆菌、大肠埃希菌等菌群数量以及肠菌丰度和多样性的改变方面,而难以归纳总结出一定规律,研究方法也存在局限,未来研究的重点应从现象观察转移至作用机制的阐明。

参考文献

[1] BENSON AK, KELLY SA, LEGGE R, et al. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(44): 18933-18938.

[2] DEVARAJ S, HEMARAJATA P, VERSALOVIC J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes[J]. Clin Chem, 2013, 59(4): 617-628.

[3] 李敬光. 盐酸小檗碱保留灌肠治疗小儿侵袭性细菌性结肠炎的疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(11): 2467-2468.

[4] 丁美林, 董宏利, 江国荣, 等. 黄芩-黄连配伍治疗 2 型糖尿病的研究概述[J]. 中国药房, 2019, 30(17): 2440-2444.

[5] 田明敏. 《伤寒论》黄芩汤方证研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.

[6] 沈映君. 中药药理学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2008: 53-57.

[7] 沈丹. 溃疡性结肠炎近十年中医证治规律文献研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.

[8] 王利红, 唐文照, 辛义周. 黄连中生物碱成分及药理作用研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2015, 39(4): 389-392.

[9] 崔祥, 陶金华, 江曙, 等. 小檗碱与肠道菌群的相互作用研究[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(12): 1373-1377.

[10] ZHAO Y, XING DM, DING Y, et al. Comparison of berberine between normal and febrile rats: pharmacokinetic study of antifebrile complex YL2000[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2003, 19(10): 1170-1173.

[11] 徐君. 黄芩-黄连药对与肠道菌群的相互作用研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.

[12] CAO Y, LIU WQ, PU GC, et al. Advances in studies on pharmacological actions of proberberine[J]. Drugs Clinic, 2013, 28(6): 1012-1017.

[13] 史小林, 龚雅婷, 牛晶晶, 等. 肠-脑-肝轴治疗糖尿病中西医结合病理机理[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(12): 87-92.

[14] 戴永娜, 付志飞. 中药调控肠道菌群防治脂代谢紊乱相关疾病的研究进展[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2019, 21(6): 1118-1126.

[15] 李雨庭, 范琳琳, 袁茵, 等. 黄连温胆汤药理作用及临床应用研究进展[J]. 中医药学报, 2018, 46(2): 115-119.

[16] 方贞花, 许海莲. 12 例腹泻病人误诊分析[J]. 中国民族民间医药, 2010(21): 111, 114.

[17] 杨晓忱. 中医治疗腹泻之葛根芩连汤[J]. 中国社区医师, 2014(20): 36.

[18] 蔡学宁, 冯素诗, 宋多灵, 等. 盐酸小檗碱联合双歧杆菌四联活菌治疗小儿感染性腹泻的效果及对肠道菌群的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(1): 66-68.

[19] 任婷婷, 索丽霞, 陈晓鸥, 等. 黄连素及益生菌改善二甲双胍肠道不耐受性的疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(19): 5-8.

[20] YUE SJ, LIU J, WANG WX, et al. Berberine treatment: emergent mild diarrhea associated with gut microbiota dysbiosis[J]. Biomed Pharmacother, 2019. DOI: 10.1016/j.

- biopha.2019.109002.
- [21] 沈冰,吴敬.腹泻型肠易激综合征中医治疗[J/CD].中华针灸电子杂志,2014,3(3):22-25.
- [22] YU ZC, CEN YX, WU BH, et al. Berberine prevents stress-induced gut inflammation and visceral hypersensitivity and reduces intestinal motility in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(29):3956-3971.
- [23] ZHANG XJ, YUAN ZW, QU C, et al. Palmatine ameliorated murine colitis by suppressing tryptophan metabolism and regulating gut microbiota[J]. *Pharmacol Res*, 2018. DOI:10.1016/j.phrs.2018.09.010.
- [24] ZHU L, GU PQ, SHEN H, et al. Protective effects of berberine hydrochloride on DSS-induced ulcerative colitis in rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.12.036.
- [25] LI S, SHEN Y, ZHONG JH, et al. Effects of berberine extracted from Chinese Goldthread Rhizome on the intestinal mucosal mechanical barrier in mice with ulcerative colitis[J]. *Chin J General Prac*, 2018, 16(9):1419-1423.
- [26] ZHANG W, XU JH, YU T, et al. Effects of berberine and metformin on intestinal inflammation and gut microbiome composition in db/db mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019. DOI:10.1016/j.biopha.2019.109131.
- [27] 黄蕾,陆雄.中药治疗糖尿病药理学研究进展[J].上海医药,2010,31(3):130-132.
- [28] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南:2017年版[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [29] 陈亚昕,万红娇,朱金华,等.黄连温胆汤对2型糖尿病模型鼠空腹血糖、INS及肠道菌群变化的影响[J].中药药理与临床,2019,35(3):2-7.
- [30] GAO K, YANG R, ZHANG J, et al. Effects of Qijian mixture on type 2 diabetes assessed by metabonomics, gut microbiota and network pharmacology[J]. *Pharmacol Res*, 2018. DOI:10.1016/j.phrs.2018.01.011.
- [31] 徐云燕.2型糖尿病胰岛素抵抗影响因素研究进展[J].特别健康:下,2014(3):31-32.
- [32] WANG LL, GUO HH, HUANG S, et al. Comprehensive evaluation of SCFA production in the intestinal bacteria regulated by berberine using gas-chromatography combined with polymerase chain reaction[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017. DOI: 10.1016/j.jchromb.2017.05.004.
- [33] 顾宁宁,张兴德,郁红礼,等.基于16S rRNA基因测序的黄连对2型糖尿病大鼠肠道微生物多样性影响研究[J].中草药,2017,48(19):103-109.
- [34] 梁彩倩,孔庆磊,高国杰,等.阿托伐他汀联合盐酸小檗碱治疗2型糖尿病合并脑梗死患者的效果[J].中国民康医学,2019,31(21):8-10.
- [35] 熊红萍,徐静,周强,等.小檗碱对口服降糖药糖尿病患者的胃肠激素及肠道菌群的影响[J].中医药学报,2019,47(1):64-68.
- [36] SUN HL, WANG NJ, CANG Z, et al. Modulation of microbiota-gut-brain axis by berberine resulting in improved metabolic status in high-fat diet-fed rats[J]. *Obes Facts*, 2016, 9(6):365-378.
- [37] 周吉银,周世文.小檗碱降糖调脂作用机制的研究进展[J].解放军药理学学报,2007,23(3):201-204.
- [38] LIU D, ZHANG YY, LIU YH, et al. Berberine modulates gut microbiota and reduces insulin resistance via the TLR4 signaling pathway[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018, 126(8):513-520.
- [39] CUI HX, HU YN, LI JW, et al. Hypoglycemic mechanism of the berberine organic acid salt under the synergistic effect of intestinal flora and oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018. DOI:10.1155/2018/8930374.
- [40] 欧阳学认,邝枣园,吴伟.黄连解毒汤干预血脂异常的临床研究[J].广州中医药大学学报,2015,32(6):993-995.
- [41] 刘海逸.黄连解毒汤通过改善肠道激素及肠道菌群延缓IGT大鼠2型糖尿病的发生机制[D].天津:天津医科大学,2017.
- [42] 宋梦微.黄连解毒汤对高脂血症小鼠肠道菌群及其炎症状态的影响[D].广州:广州中医药大学,2014.
- [43] XIAO SW, ZHANG ZM, CHEN MJ, et al. Xiexin Tang ameliorates dyslipidemia in high-fat diet-induced obese rats via elevating gut microbiota-derived short chain fatty acids production and adjusting energy metabolism[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112032.
- [44] KIM WS, LEE YS, CHA SH, et al. Berberine improves lipid dysregulation in obesity by controlling central and peripheral AMPK activity[J]. *Amer J Physiol Endocrinol Metabol*, 2009, 296(4):E812-E819.
- [45] 尚文斌,刘佳,于希忠,等.小檗碱对肥胖小鼠炎症因子分泌和炎症信号通路的作用[J].中国中药杂志,2010,35(11):1475-1477.
- [46] GUO Y, ZHANG YC, HUANG WH, et al. Dose-response effect of berberine on bile acid profile and gut microbiota in mice[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016. DOI: 10.1186/s12906-016-1367-7.
- [47] 王杨,孔敏,宋晓瑜,等.小檗碱对肥胖小鼠脂肪组织纤维化及肠道菌群的调节作用研究[J].食品研究与开发,2019,40(20):201-206.
- [48] 史亚非.黄连素对ApoE受体基因敲除小鼠肠道菌群结构及动脉粥样硬化的影响[D].南京:南京医科大学,2019.
- [49] 曹毅,徐雷鸣,潘勤,等.黄连素灌胃对非酒精性脂肪性肝炎小鼠肠道菌群的影响[J].实用肝脏病杂志,2013,16(2):45-48.
- [50] LI DH, ZHENG JM, HU YT, et al. Amelioration of intestinal barrier dysfunction by berberine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in rats[J]. *Pharmacogn*

N-乙酰半胱氨酸在血液系统疾病治疗中的研究进展[△]

彭秋雨^{1,2*}, 高举^{1,2}, 陈敏^{2,3#}(1.四川大学华西第二医院儿科, 成都 610041; 2.出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041; 3.四川大学华西第二医院药学部/循证药学中心, 成都 610041)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)01-0115-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.01.21

摘要 目的:探讨N-乙酰半胱氨酸(NAC)在血液系统疾病治疗中的研究进展,为其临床应用提供参考。方法:以“N-acetylcysteine”“NAC”“Sinusoidal obstruction syndrome”“Veno-occlusive disease”“Thrombotic thrombocytopenic purpura”“Thrombotic microangiopathy”“Hematological disease”“乙酰半胱氨酸”“肝静脉窦阻塞综合征”“肝小静脉闭塞病”“血栓性血小板减少性紫癜”“血栓性微血管病”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普、PubMed等数据库中组合查询从建库至2020年4月发表的相关文献,对NAC在血液系统疾病治疗中的研究进行总结。结果与结论:NAC在血液系统疾病治疗中主要通过清除体内氧自由基、降低机体氧化应激反应、裂解血管性血友病因子(vWF)二硫键,以及抑制炎性介质的产生来发挥作用。已有研究显示,NAC用于治疗化疗/移植后肝静脉窦阻塞综合征(SOS),不能显著降低SOS的发生率;用于治疗血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的文献多为观察性研究,治疗效果尚存在争议;用于治疗输血依赖性铁过载,可降低患儿的氧化应激反应、减少DNA损伤、提高输血前血红蛋白水平;用于治疗糖皮质激素抵抗型免疫性血小板减少症(ITP),虽患者血小板数量明显升高,但尚不能证明疗效和NAC直接相关;用于治疗血液系统恶性肿瘤化疗药物的不良反应,有助于改善化疗相关性肝损伤、降低重度口腔黏膜炎的发生率。NAC在一些血液系统疾病的治疗中显示出一定的治疗前景,但仍需更多的前瞻性 or 大样本的临床研究以验证其疗效。

关键词 乙酰半胱氨酸;血液系统疾病;疗效

- Mag, 2017, 13(52): 677-682.
- [51] 罗海华,董姝,张晟,等.黄连解毒汤对小鼠肠道菌群的影响[J].热带医学杂志, 2009, 9(4): 369-371.
- [52] JIA X, JIA L, MO L, et al. Berberine ameliorates periodontal bone loss by regulating gut microbiota[J]. J Dent Res, 2019, 98(1): 107-116.
- [53] SHI YF, HU JX, GENG J, et al. Berberine treatment reduces atherosclerosis by mediating gut microbiota in apoE-/- mice[J]. Biomed Pharmacother, 2018. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.148.
- [54] BENEDICT C, VOGEL H, JONAS W, et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals[J]. Mol Metab, 2016, 5(12): 1175-1186.
- [55] 王慧,张艳鹤,杨记康,等.小檗碱调节睡眠剥夺大鼠的肠道菌群结构以及Th17/Treg细胞平衡[J].基础医学与临床, 2017, 37(6): 860-864.
- [56] ZHU XH, SUN YD, ZHANG CG, et al. Effects of berberine on a rat model of chronic stress and depression via gastrointestinal tract pathology and gastrointestinal flora profile assays[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(5): 3161-3171.
- [57] 王雪琦,王勇姿,何成,等.睫状神经营养因子对抑郁大鼠行为和海马神经元损伤的影响[J].中华精神科杂志, 2003, 36(1): 41-44.
- [58] SHEN JD, MA LG, HU CY, et al. Berberine up-regulates the BDNF expression in hippocampus and attenuates corticosterone-induced depressive-like behavior in mice[J]. Neurosci Lett, 2016. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.01.002.
- [59] BETRAPALLY NS, GILLEVET PM, BAJAJ JS. Gut microbiome and liver disease[J]. Transl Res, 2016. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.07.005.
- [60] QIN CJ, ZHANG HL, ZHAO LH, et al. Microbiota transplantation reveals beneficial impact of berberine on hepatotoxicity by improving gut homeostasis[J]. Sci China Life Sci, 2018, 61(12): 1537-1544.
- [61] 张云龙,刘妍,徐评议,等.基于调控脑肠轴探索解毒化瘀汤改善阿尔茨海默病小鼠认知功能的机制[J].中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 672.
- [62] 吴云,陈瑞,田维毅.苦寒中药对肠道菌群结构影响的研究进展[J].中国微生态学杂志, 2015, 27(2): 235-239.

△ 基金项目:四川省科技计划重点研发项目(No.2020YFS0253);成都市科技局重点研发支撑计划(No.2019-YF05-01140-SN)

* 住院医师,硕士研究生。研究方向:小儿血液肿瘤。电话:028-85501346。E-mail: karma717@126.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:循证临床药学。电话:028-85503057。E-mail: cdcml229@163.com

(收稿日期:2020-07-10 修回日期:2020-11-27)
(编辑:罗 瑞)