

# 小檗碱改善代谢性疾病的肠道相关机制

姚霜霜 张翼飞 张志国 王卫庆 宁光

**【摘要】** 小檗碱是中药黄连的主要成分,临床上常用作抗菌药物,近年来研究发现其有显著的降血糖、改善代谢性疾病相关症状的作用,但机制尚未完全明确。研究显示,小檗碱可通过影响肠道功能发挥作用,其可能机制包括调控肠道激素分泌、调整肠道菌群结构、改善肠道能量代谢、减轻低水平慢性炎症反应、保护肠道屏障功能等。通过探讨小檗碱改善代谢作用的肠道相关机制,可为小檗碱的临床应用提供理论参考,并为代谢性疾病的治疗方法开拓新思路。

**【关键词】** 小檗碱;2 型糖尿病;肠道激素;肠道菌群

**The gut-related mechanisms of berberine in the treatment of metabolic diseases** Yao Shuangshuang, Zhang Yifei, Zhang Zhiguo, Wang Weiqing, Ning Guang. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai Clinical Center for Endocrine and Metabolism Diseases, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Zhang Yifei, Email: feifei-a@163.com

**【Abstract】** Berberine, a major constituent of Chinese herb *Coptis Chinensis* commonly used as antibacterial agents, has recently been demonstrated to be effective in lowering glucose and alleviating symptoms of metabolic diseases. However, the mechanism has not yet been well explained. Recent researches suggest that the intestinal tract may be associated with its effect. The possible mechanisms include modulating gastrointestinal hormones, adjusting the structure of gut microbiota, improving intestinal metabolism, alleviating low-grade inflammation and protecting intestinal barrier. Further clarifying the intestinal-related mechanisms of berberine's improvement on metabolism can provide a theoretical basis for its clinical application and develop new ideas for the treatment of metabolic diseases.

**【Key words】** Berberine; Type 2 diabetes mellitus; Gastrointestinal hormones; Gut microbiota

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 386-389)

2 型糖尿病 (T2DM) 是由遗传因素和环境因素共同作用导致的一类复杂性代谢疾病,其患病率呈逐渐增长的流行趋势。据 2010 年糖尿病流行病学调查显示,我国成年人中糖尿病发病率约为 11.6%,糖尿病前期发病率约为 50.1%<sup>[1]</sup>。小檗碱 (berberine) 又名黄连素,早期被作为抗生素广泛应用于临床,后因发现其有明显低血糖不良反应,而开辟了小檗碱作为降血糖药物的临床新用途研究。小檗碱具有良好的降糖、降脂、提高胰岛素敏感性及改善胰岛素抵抗作用。然而,目前的研究结果仍不能充分解释小檗碱降低血糖的潜在作用机制,很多关于小檗碱的体外研究中,小檗碱的使用浓度都较高,

如抑制体外粪肠球菌生长所需小檗碱血浆浓度大于 0.5 g/L<sup>[2]</sup>。但大量药物代谢、药物动力学研究表明,小檗碱的生物利用度很低,口服吸收差,血药浓度低,有人体药代动力学研究显示单次口服小檗碱 400 mg 后最大血浆浓度仅为 0.4 μg/L<sup>[3]</sup>。因此,用经典药物动力学理论不能解释小檗碱的降糖作用。

近年来有多项研究证明肠道激素分泌及肠道菌群与 T2DM 发生、发展存在密切联系。而小檗碱作为一种具有肠道抗菌作用的药物,其降糖作用亦可能与其影响肠道激素分泌及改善肠道菌群结构等有关。因此,本文将通过肠道激素和肠道菌群两方面综述小檗碱影响肠道以发挥其降低血糖、改善代谢作用的相关机制研究进展。

## 1 小檗碱对肠道激素的影响

**1.1 小檗碱对肠促胰素的影响** 肠促胰素主要包括胰高血糖素样肽 (GLP)-1 及葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽 (GIP)。GLP-1 是一种由肠道 L 细胞分泌

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.06.007

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81170784);上海市科委医学引导项目 (14411964700)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科,上海市内分泌代谢病临床医学中心

通信作者:张翼飞,Email: feifei-a@163.com

的激素,通过调节胰岛素和胰高血糖素分泌、减缓胃肠道排空、增加饱腹感和控制体重等参与血糖的调控<sup>[4]</sup>。

近年有研究证明,小檗碱可调控 GLP-1 的分泌<sup>[5]</sup>。Yu 等<sup>[6]</sup>发现小檗碱可以促进糖尿病大鼠和正常大鼠 GLP-1 分泌,可能在一定程度发挥其降血糖作用。外周释放的 GLP-1 可进入大脑并参与厌食反应的调节,表明小檗碱引起食欲下降可能是由于促进了 GLP-1 的释放。GLP-1 抑制胃肠运动和胃排空的机制尚不清楚,可能与直接使胃肠道平滑肌松弛有关<sup>[7]</sup>。在体实验显示,小檗碱在正常大鼠和糖尿病大鼠中均能提高肠道胰高血糖素原基因表达,而胰高血糖素原基因是 GLP-1 前体基因,因此小檗碱可能也存在促进 GLP-1 生物合成的作用。体外实验也证实小檗碱不仅能促进 GLP-1 的释放,还能增加 GLP-1 的生物合成,发挥降糖作用。目前尚无研究证据证明小檗碱对 GIP 有直接的影响作用<sup>[6]</sup>。

**1.2 小檗碱对 GLP-2 的影响** GLP-2 的主要作用为引起饱腹感,同时它也在肠道渗透性调节中起作用<sup>[8]</sup>。近期有研究发现,GLP-2 水平与血浆脂多糖、紧密连接蛋白 ZO1 表达、胰岛素水平、胰岛素抵抗指数等密切相关,且糖尿病大鼠体内 GLP-2 分泌减少,因此有学者推测糖尿病前期患者体内 GLP-2 分泌受损可能通过增加肠道渗透性和加剧内毒素血症相关炎性反应,导致其更易向 T2DM 进展。

小檗碱可以提高糖尿病大鼠体内的 GLP-2 水平,从而改善大鼠肠道渗透性、内毒素血症及炎症反应状态,提示小檗碱可能在一定程度上通过促进 GLP-2 在回肠内的释放来发挥其改善胰岛素抵抗的作用。然而关于小檗碱如何影响 GLP-2 水平,是直接刺激 GLP-2 分泌抑或通过改变肠道菌群结构间接影响 GLP-2 释放,其确切作用机制仍不明确,有待进一步研究<sup>[9]</sup>。

## 2 小檗碱对肠道菌群的影响

人体携带细菌总数约为  $10^{14}$ ,大部分定植在人体的消化道,是实现人体正常生理功能的重要组成部分。目前在人体肠道微生态系统中,厚壁菌门(Firmicutes)和拟杆菌门(Bacteroidetes)最具优势,占 98% 以上。

近年来越来越多的研究显示肠道菌群组成与肥胖和 T2DM 相关。动物实验发现,在肥胖发生时,肠道菌群组成也发生改变,遗传型肥胖的 ob/ob 型小鼠与瘦型小鼠(ob/+, +/+)肠道末端菌群结构相

比,肥胖小鼠肠道中拟杆菌门丰度下降 50%,而厚壁菌门比例升高<sup>[10]</sup>。若将肥胖小鼠的肠道菌群移植至野生型无菌小鼠体内,会增加后者从食物中摄取能量而导致肥胖<sup>[11]</sup>。虽然不同研究得出的结果不尽相同,但均提示肥胖个体和正常个体相比,拟杆菌门和厚壁菌门的比例显著不同,说明肠道菌群与肥胖、T2DM 发生密切相关<sup>[12]</sup>。

肠道菌群已成为肥胖和糖尿病药物治疗或饮食干预的潜在靶点之一。有研究发现,小檗碱能同时抑制需氧菌和厌氧菌生长,并显著减少高脂饮食小鼠肠道中厚壁菌门及拟杆菌门相对含量,说明小檗碱可改变肠道菌群结构<sup>[13]</sup>。

**2.1 小檗碱改善肠道能量代谢** Xie 等<sup>[13]</sup>研究发现,小檗碱可上调肠道和脂肪组织中禁食诱导脂肪因子(Fiaf)基因表达,Fiaf 在脂肪组织、肝脏及肠道中表达,可通过抑制脂蛋白脂肪酶(LPL)活性以减少脂肪细胞中脂肪酸储存,亦可促进脂肪氧化。肠道菌群可通过抑制 Fiaf 基因表达,促进 LPL 表达,从而导致脂肪细胞中甘油三酯累积<sup>[14-15]</sup>。无菌小鼠肠道上皮在暴露于肠道菌群后 Fiaf 表达可被选择性抑制,高脂饮食可影响肠道菌群组成并调节 Fiaf 表达,高脂饮食小鼠内脏脂肪组织中 Fiaf 表达与正常对照相比显著下降<sup>[15]</sup>。

小檗碱可促进 Fiaf 的表达上升,通过活化腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)及上调过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  协同刺激-1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ ),改善能量代谢<sup>[14]</sup>。AMPK 活化可促进氧化代谢及线粒体生物合成并生成 ATP,PGC-1 $\alpha$  则调控氧化代谢的许多方面,包括线粒体生物合成及呼吸。因此,小檗碱上调 Fiaf 表达,可能通过活化 AMPK 及 PGC-1 $\alpha$  途径以增加能量代谢,改善肥胖和胰岛素抵抗。

康超颖等<sup>[16]</sup>研究发现,小檗碱可富集乳杆菌属菌群。研究表明,乳酸杆菌具有改善脂代谢的作用。Yadav 等<sup>[17]</sup>研究了包含嗜酸乳杆菌和干酪乳杆菌的低脂饮食对 T2DM 大鼠的影响,发现这种含益生菌的饮食能显著改善 T2DM 小鼠的高血糖、高胰岛素血症、血脂异常以及氧化应激,从而降低糖尿病及其并发症的风险。乳酸杆菌分泌的胆盐水解酶可以水解结合胆盐,使胆固醇和未结合胆盐沉淀从而促进其排出。Aronsson 等<sup>[18]</sup>则认为嗜酸乳杆菌通过上调血管生成素样蛋白 4 的表达抑制 LPL 的活性,进而减少脂肪细胞甘油三酯的沉积,最终导致体脂量及体重降低。小檗碱富集乳杆菌属菌群,可通过乳酸杆菌改善脂类代谢,降低血脂水平以改善糖尿

病及肥胖症状。

## 2.2 小檗碱减轻肠菌引起的低水平慢性炎症反应

肥胖、胰岛素抵抗及 T2DM 与低水平慢性炎症反应状态密切相关,其特征为异常细胞因子生成、急性期反应物增加和炎症反应信号通路网络激活。

小檗碱的抗炎性反应作用已被广泛报道,Jeong 等<sup>[19]</sup>发现小檗碱显著抑制促炎基因在 db/db 小鼠白色脂肪组织中表达,包括肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-1b、IL-6、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1 和一氧化氮合酶。Zhang 等<sup>[20]</sup>观察到小檗碱能预防高脂饮食诱导的系统炎症反应,并认为减轻炎症反应是小檗碱影响胰岛素敏感性的一种重要机制。

### 2.2.1 小檗碱减轻脂多糖诱导的肠损伤

Canis 等<sup>[21]</sup>研究表明,肠道菌群诱发的“代谢性内毒素血症”对肥胖者体内长期低水平全身性炎症反应的发生具有重要的诱导作用。构成内毒素血症的成分是革兰阴性菌死亡后释放出的菌壁主要成分脂多糖,皮下注射细菌脂多糖可导致小鼠体重增加、肥胖相关低水平慢性炎症反应状态及胰岛素抵抗<sup>[22]</sup>。有研究显示脂多糖可加速胰岛  $\beta$  细胞凋亡及降低胰岛素的分泌能力,提示高脂饮食所致的肠道菌群紊乱及内毒素产生过多或肠道黏膜通透性增加是糖尿病发生、发展的重要机制<sup>[23]</sup>。

当机体受到革兰阴性菌感染时,脂多糖通过脂多糖-脂多糖结合蛋白(LBP)-sCD14 三联复合物作用于 Toll 样受体(TLR)并激活胞内、外一系列信号级联反应,核因子- $\kappa$ B 信号转导通路是脂多糖所介导的信号转导通路中最重要的下游通路,激活后可引起大量促炎细胞因子释放。实验证实小檗碱预处理对脂多糖诱导的小鼠肠道损伤提供了显著的保护作用,能降低脂多糖诱导的 TLR4 mRNA 表达、核因子- $\kappa$ B 抑制蛋白磷酸化,抑制 TLR4-核因子- $\kappa$ B-巨噬细胞炎症反应蛋白-2 通路,缓解脂多糖诱导的肠道损伤<sup>[24]</sup>。

研究中还发现高脂饮食可引起大鼠 LBP 水平显著升高,但可被小檗碱所抑制(其具体机制尚不明确),说明小檗碱可能通过降低 LBP 水平进一步减少脂多糖,减轻内毒素血症,改善低水平慢性炎症反应状态,从而改善胰岛素抵抗及糖尿病症状。将单核细胞趋化蛋白-1 作为炎症反应指标,发现高脂饮食大鼠体内升高的炎症反应水平可被小檗碱有效降低,达到与正常饮食大鼠相同的水平。同样,高脂饮食大鼠血清瘦素水平升高也可被小檗碱抑制。高

脂饮食大鼠血清脂联素水平较正常饮食大鼠高,然而,校正体脂量后,高脂饮食大鼠血清脂联素水平显著低于正常饮食大鼠,小檗碱可明显减轻其血清脂联素水平的下降<sup>[20]</sup>。由此推测,小檗碱的降糖作用可能与其抗炎作用相关。

### 2.2.2 小檗碱保护肠道屏障功能

肠道细菌能合成大量糖苷水解酶,将植物多糖转变为单糖、短链脂肪酸(SCFAs)、乙酸、丙酸、丁酸。SCFAs 是结肠黏膜、肝脏能量的主要来源,还可作为能量调节的信号分子。SCFAs 通过促进细胞分化、上调肠道 L 细胞内胰高血糖素原基因表达来改善肠道屏障功能<sup>[25]</sup>。肠道屏障是阻止内毒素入血,引起慢性炎症反应的重要屏障。

口服小檗碱能选择性地富集产 SCFAs 的菌群,促进结肠内发酵,增加肠道中 SCFAs 的产量,以此保护肠道屏障功能<sup>[20]</sup>。因此,提高 SCFAs 水平,改善肠道屏障功能、抑制致病菌增长、阻止内毒素入血等作用可能是小檗碱改善肥胖和胰岛素抵抗的机制之一。

双歧杆菌能保护肠道屏障,减少内毒素进入血液,在三硝基苯磺酸诱导的小鼠结肠炎模型中,肠道杆菌数目明显上升,而双歧杆菌生长则受抑制,小檗碱治疗后肠道革兰阴性菌生长受抑制,同时双歧杆菌数目得到恢复,肠道症状得到改善<sup>[26]</sup>。由此可见,小檗碱也可能通过恢复双歧杆菌含量保护肠道屏障功能。

乳酸杆菌亦有保护肠黏膜、改善肠壁通透性的作用。de Moreno de Leblanc 等<sup>[27]</sup>研究发现口服干酪乳杆菌能增强宿主肠黏膜的免疫反应,提高巨噬细胞的活性,诱导免疫球蛋白 A 的分泌,免疫球蛋白 A 的激活,影响胃肠道菌群的组成,进而阻止病原微生物在肠道内定植。因此,小檗碱也可能通过富集乳杆菌属菌群保护肠黏膜,减少致病菌入血<sup>[16]</sup>。

综上所述,小檗碱可能通过调控肠道激素分泌,改善肠道菌群结构,进而促进肠道能量代谢,减轻低水平慢性炎症反应等肠道相关作用机制发挥其降低血糖、改善能量代谢的作用。然而,现有研究仍不能完全解释小檗碱对肠道影响的具体机制,需要更多动物或人体试验结果揭示其作用机制,为小檗碱的临床使用提供指导。

## 参 考 文 献

- [1] Xu Y, Wang LM, He J, et al. Prevalence and control of diabetes

- in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9):948-958.
- [2] Xie Q, Johnson BR, Wenckus CS, et al. Efficacy of berberine, an antimicrobial plant alkaloid, as an endodontic irrigant against a mixed-culture biofilm in an in vitro tooth model[J]. *J Endod*, 2012, 38(8):1114-1117.
- [3] Hua W, Ding L, Chen Y, et al. Determination of berberine in human plasma by liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 44(4):931-937.
- [4] Ranganath LR. Incretins: pathophysiological and therapeutic implications of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1[J]. *J Clin Pathol*, 2008, 61(4):401-409.
- [5] Feng Y, Li Y, Chen C, et al. Inhibiting roles of berberine in gut movement of rodents are related to activation of the endogenous opioid system[J]. *Phytother Res*, 2013, 27(10):1564-1571.
- [6] Yu Y, Liu L, Wang X, et al. Modulation of glucagon-like peptide-1 release by berberine: in vivo and in vitro studies[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(7):1000-1006.
- [7] Hellström PM. Glucagon-like peptide-1 gastrointestinal regulatory role in metabolism and motility[J]. *Vitam Horm*, 2010, 84:319-329.
- [8] Moran GW, O'Neill C, McLaughlin JT. GLP-2 enhances barrier formation and attenuates TNF $\alpha$ -induced changes in a Caco-2 cell model of the intestinal barrier[J]. *Regulatory Peptides*, 2012, 178(1-3):95-101.
- [9] Shan CY, Yang JH, Kong Y, et al. Alteration of the intestinal barrier and GLP2 secretion in Berberine-treated type 2 diabetic rats[J]. *J Endocrinol*, 2013, 218(3):255-262.
- [10] Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(31):11070-11075.
- [11] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. *Nature*, 2006, 444(7122):1027-1031.
- [12] Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2):e9085.
- [13] Xie W, Gu D, Li J, et al. Effects and action mechanisms of berberine and Rhizomacoptidis on gut microbes and obesity in high-fat diet-fed C57BL/6J mice[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9):e24520.
- [14] Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(3):979-984.
- [15] 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(44):15718-15723.
- [16] 康超颖, 张旭, 赵梅, 等. 小檗碱对大鼠肠道菌群结构的体外影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2013, 25(10):1117-1122.
- [17] Yadav H, Jain S, Sinha PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats[J]. *Nutrition*, 2007, 23(1):62-68.
- [18] Aronsson L, Huang Y, Parini P, et al. Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiotensin-like 4 protein (ANGPTL4)[J]. *PLoS One*, 2010, 5(9):e13087.
- [19] Jeong HW, Hsu KC, Lee JW, et al. Berberine suppresses proinflammatory responses through AMPK activation in macrophages[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(4):E955-E964.
- [20] Zhang X, Zhao Y, Zhang M, et al. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e42529.
- [21] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7):1761-1772.
- [22] Kemp DM. Does chronic low-grade endotoxemia define susceptibility of obese humans to insulin resistance via dietary effects on gut microbiota? [J]. *Adipocyte*, 2013, 2(3):188-190.
- [23] Amyot J, Semache M, Ferdaoussi M, et al. Lipopolysaccharides impair insulin gene expression in isolated islets of Langerhans via Toll-like receptor-4 and NF- $\kappa$ B signalling[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e36200.
- [24] Li HM, Wang YY, Wang HD, et al. Berberine protects against lipopolysaccharide-induced intestinal injury in mice via  $\alpha$ 2 adrenoceptor-independent mechanisms[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(11):1364-1372.
- [25] Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability[J]. *Gut*, 2009, 58(8):1091-1103.
- [26] Lee IA, Hyun YJ, Kim DH. Berberine ameliorates TNBS-induced colitis by inhibiting lipid peroxidation, enterobacterial growth and NF- $\kappa$ B activation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 648(1-3):162-170.
- [27] de Moreno de Leblanc A, Dogi CA, Galdeano CM, et al. Effect of the administration of a fermented milk containing *Lactobacillus casei* DN-114001 on intestinal microbiota and gut associated immune cells of nursing mice and after weaning until immune maturity[J]. *BMC Immunol*, 2008, 9:27.

(收稿日期:2014-07-01)