

小檗碱通过调节肠道菌群治疗2型糖尿病

白雪¹, 卿岚¹, 朱路阳², 王婷², 赵媛^{2*}

¹西安医学院含光校区研工部, 陕西 西安

²陕西省人民医院老年病科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年6月19日; 录用日期: 2024年7月13日; 发布日期: 2024年7月19日

摘要

2型糖尿病(T2DM)及其并发症是一种严重威胁人们生活质量的公共卫生问题。肠道菌群的调节在T2DM的治疗已得到广泛认可, 已有证据表明肠道菌群对葡萄糖代谢有影响, 通过调节肠道菌群治疗糖尿病具有重要临床应用前景。小檗碱(BBR)是黄连的主要成分, 通过调节肠道菌群可降糖、降脂, 以及减重和抗炎, 被认为是治疗T2DM的潜在药物之一。

关键词

小檗碱(BBR), 2型糖尿病(T2DM), 肠道菌群

Berberine Treats Type 2 Diabetes by Regulating *Gut microbiota*

Xue Bai¹, Lan Qing¹, Luyang Zhu², Ting Wang², Yuan Zhao^{2*}

¹Department of Graduate Work, Hanguang Campus of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Geriatric, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 19th, 2024; accepted: Jul. 13th, 2024; published: Jul. 19th, 2024

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its complications are major public health problems that seriously affect the quality of human life. The regulation of *Gut microbiota* has been widely recognized in T2DM treatment. There have been evidences that *Gut microbiota* has an impact on glucose metabolism, and the regulation of *Gut microbiota* in diabetes treatment has an important clinical application prospect. Berberine (BBR), the main component of *Coptis chinensis*, is considered as one of the potential strategies in T2DM treatment by regulating *Gut microbiota*, which can reduce

*通讯作者。

文章引用: 白雪, 卿岚, 朱路阳, 王婷, 赵媛. 小檗碱通过调节肠道菌群治疗 2 型糖尿病[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 922-927. DOI: 10.12677/acm.2024.1472096

blood sugar, blood lipid, weight loss and anti-inflammatory.

Keywords

Berberine (BBR), Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Gut microbiota

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

T2DM 是全球重大的公共卫生问题,我国 T2DM 发病率位居世界首位。T2DM 是以血糖升高为主要表现的慢性代谢性疾病,其主要病理生理机制包括胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞分泌障碍[1]。近年来越来越多研究发现 T2DM 的发生发展可能与肠道菌群失调紧密相关,T2DM 患者的肠道菌群结构较健康对照组存在差异,通过调节肠道菌群有望成为治疗 T2DM 的新靶点[2] [3]。目前药物与肠道菌群的相互作用已成为国内外研究热点。BBR 又名黄连素,可通过调节肠道菌群、肠道代谢物及肠道免疫从而降糖、降脂以及减重和抗炎[4] [5]。本文旨在阐明 BBR 通过调节肠道菌群治疗 T2DM 的机制,为 T2DM 的治疗的新途径寻找理论依据。

2. 肠道菌群在 T2DM 中的作用

2.1. 肠道菌群与 T2DM 相互影响

肠道菌群是一组主要栖息于肠道的微生物,占人体微生物 90%,大部分是厌氧菌,主要可分为厚壁菌门(乳酸菌属、肠球菌属、芽孢杆菌属等)、拟杆菌门、变形菌门(β 变形杆菌属)、放线菌门(双歧杆菌属)、梭杆菌门和疣微球菌门(嗜粘蛋白阿克曼菌属) [6]-[8]。肠道菌群对维持机体健康至关重要,其紊乱会导致多种疾病的发生[3]。研究发现其发挥降糖作用可能是通过降低炎症因子水平、调节氧化应激、脂质和葡萄糖代谢等[9]。糖尿病前期患者存在胰岛素抵抗、慢性低度炎症、高甘油三酯血症和超重,并有肠道菌群的异常,最显著的是梭状芽孢杆菌属和嗜粘蛋白阿克曼菌属丰度的降低[10] [11]。研究发现 T2DM 患者相比于健康人群,肠道菌群中双歧杆菌属、梭状芽孢杆菌属和厚壁菌门数量减少明显,拟杆菌门和 β 变形杆菌属数量增加明显[3] [8]。同时也有研究表明 T2DM 患者肠道菌群失调会导致革兰氏阴性菌比例上升,产生更多脂多糖(LPS),诱导 T2DM 患者持续性、低度全身炎症[12]。由肠道菌群产生的肠道代谢物,如三甲胺-n-氧化物(TMAO)、短链脂肪酸(SCFAs)、支链氨基酸(BCAAs)、胆汁酸(BAs)、维生素和芳香氨基酸(AAAs)与 T2DM 的发病机制有关。研究发现短链脂肪酸减少会降低肠道抗炎能力、减弱其受体激活能力,从而导致胰岛功能受损、胰岛素敏感性降低和胰岛素抵抗[8];芳香族氨基酸浓度升高会增加 T2DM 风险[7] [13]。因此,肠道菌群紊乱可能诱发或加重 T2DM,同时 T2DM 也会导致肠道菌群紊乱,二者相互影响。

2.2. 口服降糖药对肠道菌群的调节

目前治疗 T2DM 的方法包括生活方式干预和使用药物治疗。临床上常用的药物主要有磺脲类、格列奈类、双胍类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-4 (DPP-4)抑制剂、胰高血糖素样肽 1 (GLP-1)激动剂和钠-葡萄糖转运蛋白-2 (SGLT2)抑制剂等几种类别[1],它们分别作用于不同靶点,研究

表明部分降糖药物可以通过调节肠道菌群从而改善葡萄糖代谢和能量平衡,其机制主要包括降低炎症因子水平、增加短链脂肪酸含量及降低芳香族氨基酸含量等[14]。二甲双胍不仅可以通过增加外周组织对葡萄糖摄取和利用、增加胰高血糖素样肽-1,而且可以通过增加胆汁酸水平来调节肠道菌群,研究发现口服二甲双胍后肠道菌群中大肠杆菌属、梭状芽孢杆菌属及双歧杆菌属丰度增加,肠杆菌属丰度减少[14],同时二甲双胍可降低酪氨酸和苯丙氨酸等芳香氨基酸的浓度从而发挥降糖作用[15][16]。阿卡波糖是一种 α -葡萄糖苷酶抑制剂,通过延缓葡萄糖吸收来降低餐后血糖水平,同时可降低炎症因子和增加短链脂肪酸水平[19]。研究发现口服阿卡波糖后肠道菌群中乳酸菌属和双歧杆菌属丰度明显增加[14][17]-[19]。GLP-1受体激动剂能增加胰岛素的分泌,并能抑制胰高血糖素的含量,延迟胃排空时间,加快饱腹感,使体重下降,并减少低血糖的危险[14][17][18]。有研究发现,肠道菌群可通过肠道神经系统的一氧化氮信号传导通路调控GLP-1的敏感性[14],进一步支持调节肠道菌群可能成为治疗T2DM提供新途径。

3. BBR对肠道菌群的作用

BBR是一种生物碱,属于异喹啉类,分子式为 $C_{20}H_{18}NO_4$ 。可从多种植物中提取,包括芒柄菊科、小檗科、芒柄菊科和罂粟科,是传统中药中的一种重要化合物[6]。由于口服BBR的生物利用度极低,可以很容易地到达肠道并与肠道菌群相互作用,BBR可以调节肠道菌群的组成和代谢,同时肠道菌群也可以调节BBR在肠道中的代谢。肠道菌群能够合成三甲胺、短链脂肪酸、胆汁酸和支链氨基酸等维持正常生理功能所必需的代谢物,BBR可以通过调节肠道菌群的丰度来调节这些代谢物[20]。研究发现BBR会降低肠道中产生支链氨基酸的细菌如梭状芽孢杆菌属、链球菌属及鞭毛菌属丰度,同时增加产生短链脂肪酸的细菌如经黏液真杆菌属、拟杆菌属及罗氏菌属丰度[20][21]。肠道屏障功能减退会诱发肠道炎症及代谢性疾病的发生。BBR可以通过抑制核因子 κB (NF- κB)和促炎性细胞因子(如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等)的表达和活性降低血管和肠道中炎症因子和趋化因子,通过激活AMPK通路和调节特定转录因子(如Sp1、AP-1等)的活性促进肠道紧密连接蛋白(ZO-1和闭塞蛋白)的表达,从而增加结肠粘液层的厚度从而改善肠道屏障功能[22][23];同时BBR也可以通过增加短链脂肪酸含量和减少脂多糖含量,改善肠道屏障功能[22]。P-糖蛋白(P-glycoprotein)介导的药物外排是BBR在肠道吸收差的重要因素,研究表明短链脂肪酸能抑制P-糖蛋白的活性,BBR诱导短链脂肪酸增加可以抑制P-糖蛋白的表达和活性[22][23],进一步增加BBR的吸收利用。

4. BBR对T2DM肠道菌群的调节机制

4.1. BBR通过改变肠道菌群的丰度调节血糖

BBR最重要的功能之一是改变肠道菌群的组成。丝状温度敏感蛋白Z(FtsZ)是一种介导肠道细菌细胞分裂的蛋白质。有研究表明,BBR通过抑制丝状温度敏感蛋白Z的组装功能从而阻止细菌的细胞分裂,对条件致病菌群(肠球菌属、肠杆菌属等)和致病菌群(大肠杆菌属、沙门氏菌属等)具有抑菌活性,同时对致病菌群有明显抑制活性,同时增强有益菌群(双歧杆菌属、乳酸杆菌属和嗜粘蛋白杆菌属等)的丰度,从而改善血糖血脂水平[21][24]。

4.2. BBR改善胆汁酸和氨基酸代谢

胆汁酸是人体内胆固醇代谢的主要产物,它不仅参与脂质和脂溶性维生素的吸收、运输和分布,还可以作为一种信号分子,通过激活法尼醇X受体(FXR)和跨膜G蛋白偶联受体5(TGR5)增强能量代谢和抑制肠道内细菌过度增殖,增加T2DM的胰岛素敏感性从而降低血糖[9][21][24];同时BBR可通过提高双歧杆菌属、梭状芽孢杆菌属的活性等有益菌群活性从而促进胆汁酸的分解,增强其通过肠道的排泄。

此外, BBR 可下调肠道菌群和血清中的酪氨酸、色氨酸和苯丙氨酸含量, 表明 BBR 可以通过降低芳香氨基酸含量来降低血糖[21] [24]。

4.3. BBR 调节肠道免疫

脂多糖是革兰氏阴性菌细胞壁的一种重要成分。BBR 可显著降低变形菌门中脱硫弧菌属、阴沟肠杆菌复合群等革兰氏阴性菌的丰度, 抑制脂多糖生成, 调节肠道通透性, 减轻胰岛素抵抗, 有效改善代谢性内毒素血症[25]。BBR 还可通过降低脂多糖和炎症介质(IL-1、IL-6 等)的水平, 阻断 Toll 样受体和核因子- κ B 的生物合成, 改善肠道和内脏脂肪组织炎症水平, 促进胰岛素信号转导和葡萄糖代谢, 从而降低血糖[5] [21] [25]。

4.4. BBR 促进肠道 GLP-1 分泌

研究表明 BBR 可通过增加肠道菌群中拟杆菌门和厚壁菌门的丰度, 促进结肠近端细胞的数量增加, 提高血浆 GLP-1、GLP-2 的表达[21]。动物实验结果表明 BBR 可提高血浆中 GLP-1 和食欲素 A, 上调下丘脑 GLP-1 受体的表达, 对胰岛素抵抗和肥胖等多种代谢紊乱具有有益作用, 从而诱导肠道-脑轴微生物群的调节, 改善小鼠的能量代谢发挥降糖作用[22]。

4.5. BBR 与其他药物的相互作用

研究表明 BBR 与二甲双胍联合应用可以减少肠道菌群对二甲双胍的降解, 增加其口服生物利用度[26]。水苏糖是一种在豆科、唇科植物中普遍存在的一种四糖类物质, 可被肠道中的双歧杆菌、乳杆菌等有益菌所吸收, 从而促进细菌的繁殖, 同时也可抑制产气型产酸梭菌等致病菌的生长, 调节人体肠道内微生态平衡。BBR 与水苏糖联合应用可以通过调节糖尿病大鼠结肠中的 microRNA 和基因表达来改善葡萄糖代谢和肠道菌群紊乱[27] [28]; 一项随机双盲对照试验纳入了 409 名 T2DM 患者, 分为益生菌组、BBR 组、益生菌联合 BBR 组和安慰剂组共 4 组, 与安慰剂组和益生菌组相比, 益生菌联合 BBR 组和 BBR 组的糖化血红蛋白明显降低, 且益生菌联合 BBR 组糖化血红蛋白降低更显著, 这表明益生菌可以增强 BBR 通过调节肠道菌群降血糖作用[5] [29]; 另一项研究将带有 Leptin 基因突变型小鼠随机分为对照组、BBR 处理组和 BBR 合成物(BBR、谷维素和维生素 B6 按 30:4.8:1 比例混合)处理组 3 组, 喂养 4 周后发现 BBR 组和 BBR 合成物组与对照组相比血糖血脂水平明显降低, 肠道菌群中拟杆菌门和厚壁菌门的相对丰度增加, 且 BBR 合成物组血糖血脂水平降低更显著[5] [30]。表明 BBR 联合其他药物在 T2DM 治疗具有重要应用前景。

5. 结论

肠道菌群在 T2DM 的发生发展中具有重要作用, BBR 可以通过多种作用机制调节肠道菌群从而改善 T2DM, 可能是一种潜在的治疗 T2DM 的药物。

基金项目

陕西省自然科学基金基础研究计划面上项目(2022JM-586)。

参考文献

- [1] 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
- [2] 杨燕, 王德峰. 肠道菌群在糖尿病治疗中的研究进展[J]. 临床荟萃, 2022, 37(10): 953-956.
- [3] Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D.B., Morgun, A., et al. (2020) Role of Gut microbiota in Type 2

- Diabetes Pathophysiology. *EBioMedicine*, **51**, Article ID: 102590. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
- [4] Han, J., Lin, H. and Huang, W. (2011) Modulating *Gut microbiota* as an Anti-Diabetic Mechanism of Berberine. *Medical Science Monitor*, **17**, RA164-RA167. <https://doi.org/10.12659/msm.881842>
- [5] Yang, F., Gao, R., Luo, X., Liu, R. and Xiong, D. (2023) Berberine Influences Multiple Diseases by Modifying *Gut microbiota*. *Frontiers in Nutrition*, **10**, Article ID: 1187718. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1187718>
- [6] Habtemariam, S. (2020) Berberine Pharmacology and the *Gut microbiota*: A Hidden Therapeutic Link. *Pharmacological Research*, **155**, Article ID: 104722. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104722>
- [7] Wu, J., Yang, K., Fan, H., Wei, M. and Xiong, Q. (2023) Targeting the *Gut microbiota* and Its Metabolites for Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1114424. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1114424>
- [8] Ma, Q., Li, Y., Li, P., Wang, M., Wang, J., Tang, Z., *et al.* (2019) Research Progress in the Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Intestinal Flora. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **117**, Article ID: 109138. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109138>
- [9] Liu, L., Zhang, J., Cheng, Y., Zhu, M., Xiao, Z., Ruan, G., *et al.* (2022) *Gut microbiota*: A New Target for T2DM Prevention and Treatment. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 958218. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.958218>
- [10] Allin, K.H., Tremaroli, V., Caesar, R., Jensen, B.A.H., Damgaard, M.T.F., Bahl, M.I., *et al.* (2018) Aberrant Intestinal Microbiota in Individuals with Prediabetes. *Diabetologia*, **61**, 810-820. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4550-1>
- [11] Letchumanan, G., Abdullah, N., Marlini, M., Baharom, N., Lawley, B., Omar, M.R., *et al.* (2022) *Gut microbiota* Composition in Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Observational Studies. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 943427. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.943427>
- [12] 张勤, 龙沁, 邓玉玲, 等. 早发 2 型糖尿病肠道菌群分布特征研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(2): 113-119.
- [13] Chen, Y., Hao, Z., Zhao, H., Duan, X., Jia, D., Li, K., *et al.* (2022) Berberine Alleviates Intestinal Barrier Dysfunction in Glucolipid Metabolism Disorder Hamsters by Modulating *Gut microbiota* and Gut-Microbiota-Related Tryptophan Metabolites. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **103**, 1464-1473. <https://doi.org/10.1002/jsfa.12242>
- [14] Lv, Y., Zhao, X., Guo, W., Gao, Y., Yang, S., Li, Z., *et al.* (2018) The Relationship between Frequently Used Glucose-Lowering Agents and *Gut microbiota* in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, **2018**, Article ID: 1890978. <https://doi.org/10.1155/2018/1890978>
- [15] Yao, Y., Chen, H., Yan, L., Wang, W. and Wang, D. (2020) Berberine Alleviates Type 2 Diabetic Symptoms by Altering *Gut microbiota* and Reducing Aromatic Amino Acids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **131**, Article ID: 110669. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110669>
- [16] McCreight, L.J., Bailey, C.J. and Pearson, E.R. (2016) Metformin and the Gastrointestinal Tract. *Diabetologia*, **59**, 426-435. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3844-9>
- [17] Zhang, W., Xu, J., Yu, T. and Chen, Q. (2019) Effects of Berberine and Metformin on Intestinal Inflammation and Gut Microbiome Composition in Db/db Mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **118**, Article ID: 109131. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109131>
- [18] Lyu, Y., Zhang, Y., Yang, M., Lin, L., Yang, X., Cheung, S.C.K., *et al.* (2019) Pharmacokinetic Interactions between Metformin and Berberine in Rats: Role of Oral Administration Sequences and Microbiota. *Life Sciences*, **235**, Article ID: 116818. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116818>
- [19] 王君君, 赖诚诚, 张曙光. 阿卡波糖对 2 型糖尿病肠道菌群及代谢产物的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(8): 633-635.
- [20] Wang, S., Xu, Z., Cai, B., *et al.* (2021) Berberine as a Potential Multi-Target Agent for Metabolic Diseases: A Review of Investigations for Berberine. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, **21**, 971-979. <https://doi.org/10.2174/22123873mta520duh1>
- [21] He, Q., Dong, H., Guo, Y., Gong, M., Xia, Q., Lu, F., *et al.* (2022) Multi-Target Regulation of Intestinal Microbiota by Berberine to Improve Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 1074348. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1074348>
- [22] Cheng, H., Liu, J., Tan, Y., Feng, W. and Peng, C. (2022) Interactions between *Gut microbiota* and Berberine, a Necessary Procedure to Understand the Mechanisms of Berberine. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, **12**, 541-555. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2021.10.003>
- [23] Zhang, Z., Cong, L., Peng, R., Han, P., Ma, S., Pan, L., *et al.* (2021) Transformation of Berberine to Its Demethylated Metabolites by the CYP51 Enzyme in the *Gut microbiota*. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, **11**, 628-637. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.10.001>
- [24] Yue, S., Liu, J., Wang, A., Meng, X., Yang, Z., Peng, C., *et al.* (2019) Berberine Alleviates Insulin Resistance by Reducing Peripheral Branched-Chain Amino Acids. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*,

- 316, E73-E85. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00256.2018>
- [25] Wang, H., Zhang, H., Gao, Z., Zhang, Q. and Gu, C. (2022) The Mechanism of Berberine Alleviating Metabolic Disorder Based on Gut Microbiome. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 854885. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.854885>
- [26] Lyu, Y., Li, D., Yuan, X., Li, Z., Zhang, J., Ming, X., *et al.* (2022) Effects of Combination Treatment with Metformin and Berberine on Hypoglycemic Activity and *Gut microbiota* Modulation in db/db Mice. *Phytomedicine*, **101**, Article ID: 154099. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154099>
- [27] Li, C., Cao, H., Huan, Y., Ji, W., Liu, S., Sun, S., *et al.* (2021) Berberine Combined with Stachyose Improves Glycometabolism and *Gut microbiota* through Regulating Colonic MicroRNA and Gene Expression in Diabetic Rats. *Life Sciences*, **284**, Article ID: 119928. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119928>
- [28] Li, C., Wang, X., Lei, L., Liu, M., Li, R., Sun, S., *et al.* (2019) Berberine Combined with Stachyose Induces Better Glycometabolism than Berberine Alone through Modulating *Gut microbiota* and Fecal Metabolomics in Diabetic Mice. *Phytotherapy Research*, **34**, 1166-1174. <https://doi.org/10.1002/ptr.6588>
- [29] Wang, S., Ren, H., Zhong, H., Zhao, X., Li, C., Ma, J., *et al.* (2021) Combined Berberine and Probiotic Treatment as an Effective Regimen for Improving Postprandial Hyperlipidemia in Type 2 Diabetes Patients: A Double Blinded Placebo Controlled Randomized Study. *Gut Microbes*, **14**, Article ID: 2003176. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2003176>
- [30] Li, M., Zhou, W., Dang, Y., Li, C., Ji, G. and Zhang, L. (2020) Berberine Compounds Improves Hyperglycemia via Microbiome Mediated Colonic TGR5-GLP Pathway in db/db Mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **132**, Article ID: 110953. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110953>