

小檗碱联合生活方式干预对轻中度高甘油三酯血症受试者粪便短链脂肪酸、炎症指标及血脂谱的影响：一项随机、开放标签、盲法终点评估的探索性临床研究

孙文^{1,2}, 许静雯³, 吴亮^{4*}

¹江苏大学附属句容医院(句容市人民医院)重症医学科, 江苏 句容

²江苏省检验医学重点实验室, 江苏大学临床医学与医学检验学院, 江苏 镇江

³江苏大学附属句容医院老年病科, 江苏 句容

⁴江苏大学临床医学与医学检验学院, 江苏 镇江

收稿日期: 2026年8月18日; 录用日期: 2026年9月12日; 发布日期: 2026年9月21日

摘要

目的: 探索小檗碱联合生活方式干预对轻中度高甘油三酯血症受试者粪便短链脂肪酸(SCFAs)、炎症指标及血脂谱的影响, 并评价其短期可行性与安全性。**方法:** 采用随机、开放标签、盲法终点评估的探索性临床研究设计, 纳入轻中度高甘油三酯血症受试者20例, 随机分为小檗碱组和生活方式对照组, 每组10例。两组均接受标准化生活方式指导; 小檗碱组在此基础上口服盐酸小檗碱0.3 g, 每日3次, 连续8周。于基线和第8周采集粪便及血液样本, 检测粪便SCFAs、血脂谱、炎症指标、肝肾功能及体格指标。采用线性混合效应模型估计组别 × 时间交互作用。**结果:** 共19例受试者完成第8周随访, 小檗碱组完成随访者的平均服药依从性为92.6%。与对照组相比, 小檗碱组粪便丁酸水平显著升高, 组间变化差为3.31 $\mu\text{mol/g}$ 湿重(95% CI: 1.13~5.49, $P = 0.005$)。小檗碱组hs-CRP、TNF- α 、IL-6及IL-1 β 的下降幅度均大于对照组, 组间变化差分别为-0.56 mg/L、-3.22 pg/mL、-1.61 pg/mL和-1.18 pg/mL (均 $P < 0.05$); IL-10的升高幅度大于对照组[1.46 pg/mL (95% CI: 0.31~2.61, $P = 0.015$)]。血脂方面, 小檗碱组TG、TC及非HDL-C的下降幅度大于对照组, 组间变化差分别为-0.56 mmol/L ($P = 0.028$)、-0.39 mmol/L ($P = 0.049$)和-0.44 mmol/L ($P = 0.041$)。两组肝肾功能指标均未见具有临床意义的异常变化。小檗碱组2例受试者报告3例次轻度胃肠道不良事件, 经调整服药时间、增加饮水及观察后均缓解; 未发生严重不良事件。**结论:** 在本项小样本探索性研究中, 8周小檗碱联合生活方式干预具有较好的短期可行性和耐受性, 并与粪便丁酸水平升高、炎症指标改善及部分血脂指标下降相关。上述结果尚不能确证小檗碱的降脂疗效或“肠道菌群-SCFAs-免疫”因果机制, 仍需开展多中心、随机、安慰剂对照及充分样本量的研究进一步验证。

关键词

小檗碱, 高甘油三酯血症, 短链脂肪酸, 炎症, 血脂谱, 随机临床研究

*通讯作者。

文章引用: 孙文, 许静雯, 吴亮. 小檗碱联合生活方式干预对轻中度高甘油三酯血症受试者粪便短链脂肪酸、炎症指标及血脂谱的影响：一项随机、开放标签、盲法终点评估的探索性临床研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 2051-2063. DOI: 10.12677/acm.2026.1693250

Effects of Berberine plus Lifestyle Intervention on Fecal Short-Chain Fatty Acids, Inflammatory Markers, and Lipid Profiles in Adults with Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia: A Randomized, Open-Label, Blinded-Endpoint Exploratory Clinical Study

Wen Sun^{1,2}, Jingwen Xu³, Liang Wu^{4*}

¹Department of Critical Care Medicine, Affiliated Jurong Hospital of Jiangsu University (Jurong People's Hospital), Jurong Jiangsu

²Jiangsu Key Laboratory of Laboratory Medicine, School of Clinical Medicine and Medical Laboratory, Jiangsu University, Zhenjiang Jiangsu

³Department of Geriatrics, Affiliated Jurong Hospital of Jiangsu University, Jurong Jiangsu

⁴School of Clinical Medicine and Medical Laboratory, Jiangsu University, Zhenjiang Jiangsu

Received: August 18, 2026; accepted: September 12, 2026; published: September 21, 2026

Abstract

Objective: To explore the effects of berberine combined with lifestyle intervention on fecal short-chain fatty acids (SCFAs), inflammatory markers, and lipid profiles in adults with mild-to-moderate hypertriglyceridemia, and to evaluate its short-term feasibility and safety. **Methods:** This exploratory clinical study used a randomized, open-label, blinded-endpoint (PROBE) design. Twenty adults with mild-to-moderate hypertriglyceridemia were randomly assigned to a berberine group or a lifestyle control group (10 participants per group). Both groups received standardized lifestyle guidance. In addition, participants in the berberine group received oral berberine hydrochloride (0.3 g, three times daily) for 8 weeks. Fecal and blood samples were collected at baseline and week 8 to assess fecal SCFAs, lipid profiles, inflammatory markers, liver and kidney function, and anthropometric measures. Group-by-time interactions were estimated using linear mixed-effects models. **Results:** Nineteen participants completed the week-8 follow-up. Among participants completing follow-up in the berberine group, mean medication adherence was 92.6%. Compared with the control group, the berberine group showed a greater increase in fecal butyrate concentration, with a between-group difference in change of 3.31 $\mu\text{mol/g}$ wet weight (95% confidence interval [CI]: 1.13 to 5.49; $P = 0.005$). Greater reductions in hs-CRP, TNF- α , IL-6, and IL-1 β were also observed in the berberine group, with between-group differences in change of -0.56 mg/L, -3.22 pg/mL, -1.61 pg/mL, and -1.18 pg/mL, respectively (all $P < 0.05$). The increase in IL-10 was greater in the berberine group than in the control group (1.46 pg/mL, 95% CI: 0.31 to 2.61; $P = 0.015$). In terms of lipid parameters, reductions in triglycerides, total cholesterol, and non-high-density lipoprotein cholesterol were greater in the berberine group, with between-group differences in change of -0.56 mmol/L ($P = 0.028$), -0.39 mmol/L ($P = 0.049$), and -0.44 mmol/L ($P = 0.041$), respectively. No clinically meaningful abnormalities in liver or kidney function were observed. Two participants in the berberine group reported three mild gastrointestinal adverse events, all of which resolved after

adjustment of dosing time, increased fluid intake, and observation. No serious adverse events occurred. Conclusion: In this small exploratory study, 8 weeks of berberine combined with lifestyle intervention showed acceptable short-term feasibility and tolerability and was associated with increased fecal butyrate levels, improved inflammatory markers, and favorable changes in selected lipid parameters. These findings do not establish the lipid-lowering efficacy of berberine or a causal gut microbiota-SCFAs-immune mechanism. Larger, multicenter, randomized, placebo-controlled trials with adequate sample sizes are required for confirmation.

Keywords

Berberine, Hypertriglyceridemia, Short-Chain Fatty Acids, Inflammation, Lipid Profile, Randomized Clinical Study

Copyright © 2026 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. 引言

血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的重要可干预危险因素,其中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高具有明确的致病作用,而甘油三酯(TG)升高常伴随肥胖、胰岛素抵抗及其他代谢异常[1]。目前,生活方式干预是血脂管理的基础;对于经ASCVD风险评估后需要药物治疗的患者,应在生活方式干预基础上规范采用他汀类等指南推荐的降脂治疗。然而,对于尚无紧急药物降脂指征的轻中度高甘油三酯血症人群,如何在规范生活方式管理的基础上探索安全、依从性良好的辅助干预措施,并进一步识别个体代谢反应差异,仍具有一定临床研究价值。

小檗碱(Berberine, BBR)是从黄连等中药中提取的异喹啉类生物碱。既往随机对照研究及系统评价提示,小檗碱干预与总胆固醇、TG及LDL-C水平下降相关,且整体耐受性尚可,但不同研究的受试者特征、干预剂量、疗程及结局指标存在较大差异,临床反应亦具有明显异质性[2]。值得关注的是,小檗碱口服后全身生物利用度较低,其部分代谢效应可能与肠道局部作用有关。已有临床研究观察到,小檗碱干预后患者肠道菌群组成、胆汁酸代谢及血脂变化之间存在关联,但小檗碱对血脂异常人群肠道微生态及关键代谢物的影响仍有待进一步研究[3]。

短链脂肪酸(Short-Chain Fatty Acids, SCFAs)是肠道菌群发酵膳食纤维形成的重要代谢物,主要包括乙酸、丙酸和丁酸。SCFAs可参与宿主能量代谢、肠屏障维持及免疫稳态调节;其中,丁酸与调节性T细胞(Treg)功能及炎症反应调控密切相关[4]。不过,目前小檗碱是否伴随粪便SCFAs,尤其是丁酸水平的改变,以及这些改变与血脂和炎症之间的关系,在轻中度高甘油三酯血症人群中的临床证据仍较有限。基于此,本研究采用前瞻性、随机、开放标签、盲法终点评估设计,纳入轻中度高甘油三酯血症受试者20例,比较小檗碱盐酸盐联合标准化生活方式指导与单纯标准化生活方式指导8周后的可行性、耐受性及粪便丁酸变化,并探索血脂谱、炎症因子和粪便SCFAs的变化。本研究定位为探索性机制与可行性研究,不旨在确证小檗碱的临床降脂疗效,亦不对肠道菌群-SCFAs-免疫通路作因果推断,现报告如下。

2. 资料与方法

2.1. 研究设计与伦理学

本研究为单中心、前瞻性、随机、开放标签、盲法终点评估(Prospective, Randomized, Open-label,

Blinded-endpoint Evaluation, PROBE)探索性临床研究。研究于 2024 年 4 月至 2025 年 3 月在句容人民医院老年科开展,计划纳入轻中度高三酰甘油血症受试者 20 例,按照 1:1 比例随机分为小檗碱组和生活方式对照组,每组 10 例。研究包括 2 周稳定生活方式观察期和 8 周干预期,于基线、第 4 周及第 8 周进行随访和样本采集。

2.2. 研究对象

采用门诊招募和院内招募相结合的方式,连续筛选句容市人民医院就诊或体检发现血脂异常的成年人。纳入标准:① 年龄 18~65 岁;② 空腹血清 TG 为 2.3~5.6 mmol/L,经复测确认;③ 近 4 周内未规律使用降脂药物、益生菌、益生元或抗生素;④ 经研究医师评估后,暂不需立即启动他汀类、贝特类或其他指南推荐的药物降脂治疗;⑤ 能够理解研究内容、完成随访并签署知情同意书。

排除标准:① 既往确诊 ASCVD,或经风险评估后需立即接受规范药物降脂治疗者;② $TG \geq 5.6$ mmol/L,或有高脂血症性胰腺炎病史;③ 近 3 个月发生急性心脑血管事件、严重感染、手术或创伤;④ 严重肝功能异常、肾功能不全、活动性肝病、炎症性肠病、消化道恶性肿瘤或既往胃肠道重大手术史;⑤ 合并未控制的糖尿病、甲状腺功能异常或其他可显著影响血脂代谢的疾病;⑥ 近 4 周使用抗生素、微生态制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂或其他可能显著影响肠道菌群及脂质代谢的药物;⑦ 对小檗碱或其制剂成分过敏;⑧ 妊娠、哺乳期或计划妊娠者;⑨ 研究者认为不适合参加本研究的其他情况。

2.3. 随机化、分配隐藏与盲法

由未参与受试者招募、随访、样本检测及统计分析的研究人员采用计算机生成随机序列,按性别进行分层,并采用变长区组随机法进行 1:1 分配。随机分配表由专人保管;完成基线评估和样本采集后,由研究护士按照随机序列告知受试者分组结果。由于干预性质,本研究对受试者和随访研究人员不设盲。所有血液和粪便样本均采用唯一编码标识,样本检测人员及主要统计分析人员在数据库锁定前均不了解受试者分组信息。

2.4. 干预措施

小檗碱组在标准化生活方式指导基础上口服盐酸小檗碱片 0.3 g (0.1 g/片,东北制药集团沈阳第一制药有限公司,国药准字 H21022830),每日 3 次,餐后服用,连续 8 周。对照组仅接受标准化生活方式指导。两组受试者均接受一致的饮食和运动建议:控制总能量摄入,减少精制糖、含糖饮料、油炸食品及高饱和脂肪食物摄入,限制饮酒;增加全谷物、蔬菜、水果及膳食纤维摄入;每周进行至少 150 min 中等强度有氧运动。研究期间要求受试者维持相对稳定的饮食和运动习惯,不自行使用降脂药物、益生菌、益生元、抗生素或其他可能影响肠道菌群和脂质代谢的制剂。

于第 4 周和第 8 周随访时,通过剩余药片计数、受试者用药记录及生活方式记录本评估依从性。小檗碱组服药依从性按以下公式计算:服药依从性(%)= 实际服药片数/应服药片数 $\times 100\%$ 。服药依从性 $\geq 80\%$ 定义为依从性良好。

2.5. 临床资料与样本采集

于基线和第 8 周采集一般临床资料,包括年龄、性别、吸烟和饮酒情况、既往病史、合并用药情况及不良事件。采用统一仪器测量身高、体重、腰围和血压,并计算体重指数(Body Mass Index, BMI)。

受试者在采样前禁食 12 h,于晨间采集静脉血。血液样本用于检测 TG、总胆固醇(TC)、LDL-C、高

密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐及高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等指标;部分血清或血浆分装后置于 -80°C 保存,用于炎症因子检测。于基线和第 8 周采集新鲜粪便样本置于无菌采样盒中,经分装后立即置于 -80°C 冰箱保存,直至短链脂肪酸检测。样本冻融次数不超过 1 次。

2.6. 实验室指标检测

血脂谱、肝肾功能及 hs-CRP 由本院临床实验室采用标准化方法检测,检测仪器为 Beckman Coulter AU5800 (美国贝克曼库尔特公司)。血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 IL-10 采用江苏酶免(盐城,中国)酶联免疫吸附试验(ELISA)测定。粪便 SCFAs 采用已建立并完成方法学验证的超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)方法进行靶向定量。检测指标包括乙酸、丙酸和丁酸。粪便样本经准确称量、匀浆、离心及衍生化处理后,加入稳定同位素内标或经验证的替代内标,采用外标校准曲线和内标校正方式进行定量。每批检测均设置空白样本、混合质控样本及不同浓度校准品,以评价仪器稳定性、方法重复性和批间变异。SCFAs 浓度按粪便湿重或干重进行标准化。

2.7. 研究终点

本研究为探索性机制与可行性研究。在研究方案中,预先将第 8 周粪便丁酸浓度较基线的变化及其组间差异设为主要生物学终点;受试者招募率、随机后 8 周保留率、小檗碱组服药依从性、关键血液和粪便样本完整率及不良事件发生率作为可行性与安全性评价指标,而非用于确证临床疗效的终点。

探索性终点包括:① 第 4 周和第 8 周 TG、TC、LDL-C、HDL-C 及非 HDL-C 较基线的变化;② hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 IL-10 的变化;③ 乙酸、丙酸、丁酸及总 SCFAs 的变化;④ 体重、BMI、腰围及肝肾功能指标的变化。上述探索性指标主要用于估计效应量、变异度及后续扩大样本研究的样本量参数,不作为确证小檗碱降脂疗效或菌群代谢因果机制的依据。

若随机后 8 周保留率 $\geq 80\%$ 、小檗碱组服药依从性 $\geq 80\%$ 、关键粪便样本完整率 $\geq 80\%$,且未发生与研究药物相关的严重不良事件,则认为该研究流程具有较好的可行性。

2.8. 安全性评价

研究期间重点记录腹痛、恶心、腹泻、便秘、腹胀、皮疹及其他不适。所有不良事件均记录发生时间、严重程度、持续时间、处理措施、转归及与研究药物的相关性。发生严重不良事件、受试者要求退出、妊娠、需启动禁忌或可能显著相互作用药物,以及研究者判断继续用药存在安全风险时,应立即停用研究药物并进行医学评估。

如出现 ALT 或 AST 超过正常值上限 3 倍且伴有临床症状,或超过正常值上限 5 倍;或 eGFR 较基线下降 $\geq 30\%$,应暂停研究药物,查明原因并按伦理委员会要求报告。研究期间如受试者出现需要启动指南推荐降脂治疗的临床情况,应退出研究干预并接受常规诊疗。

2.9. 样本量估计与统计学方法

本研究计划纳入 20 例受试者,每组 10 例。由于本研究为探索性机制和可行性研究,样本量未基于主要生物学终点的预期效应量进行正式效能计算,而是用于评价研究流程的可实施性、初步安全性、生物学信号方向、结局指标变异度及效应量,为后续验证性随机对照试验的样本量估计提供参数。因此,本研究不具备对临床疗效进行确证性检验的统计效能。

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。连续变量经正态性检验后,以均数 $\pm$ 标准差或中位数(四分位数)表示;分类变量以例数和百分比表示。对于基线和第 8 周重复测量的血脂、炎症指标及 SCFAs,采用

线性混合效应模型进行分析，以受试者作为随机效应，组别、时间及组别 × 时间交互项作为固定效应；必要时对偏态分布数据进行对数转换。重点报告组间变化差、95%置信区间及标准化效应量。主要生物学终点(粪便丁酸)单独报告其组别 × 时间交互作用；其余指标均按探索性终点分析。

可行性和安全性分析采用安全性集，即所有完成随机分组并至少接受 1 次研究干预或完成基线后随访的受试者。主要探索性分析遵循意向治疗原则，按随机分组进行分析；同时对服药依从性 $\geq 80\%$ 的受试者进行符合方案分析作为敏感性分析。缺失数据的原因逐例描述，重复测量指标优先采用线性混合效应模型处理，不对主要生物学终点进行单一数值填补。所有 P 值均为双侧检验。本研究未对探索性终点实施多重比较校正，相关 P 值均为未校正值，仅用于描述效应方向、变异度和后续研究假设，不用于作出确证性疗效结论。鉴于样本量和随访时间有限，未实施中介分析。

3. 结果

3.1. 受试者纳入、随访及基线特征

2024 年 4 月至 2025 年 3 月，共筛查血脂异常受试者 38 例，其中 18 例因不符合纳入标准或拒绝参加而被排除；具体包括空腹 TG 不符合要求或需立即接受药物降脂治疗 10 例、近期使用抗生素或微生态制剂 3 例、合并不符合要求的肝肾功能异常或其他疾病 2 例，以及拒绝参加 3 例。最终纳入 20 例并完成随机分组，小檗碱组和生活方式对照组各 10 例。

至第 8 周，小檗碱组 9 例、对照组 10 例完成随访。小檗碱组 1 例受试者因个人时间安排原因于第 4 周后退出研究，未发生与研究药物相关的不良事件。完成试验集共纳入 19 例受试者进行第 8 周结局分析；意向治疗集包括全部 20 例随机受试者。受试者筛选、随机分组及随访流程见图 1。

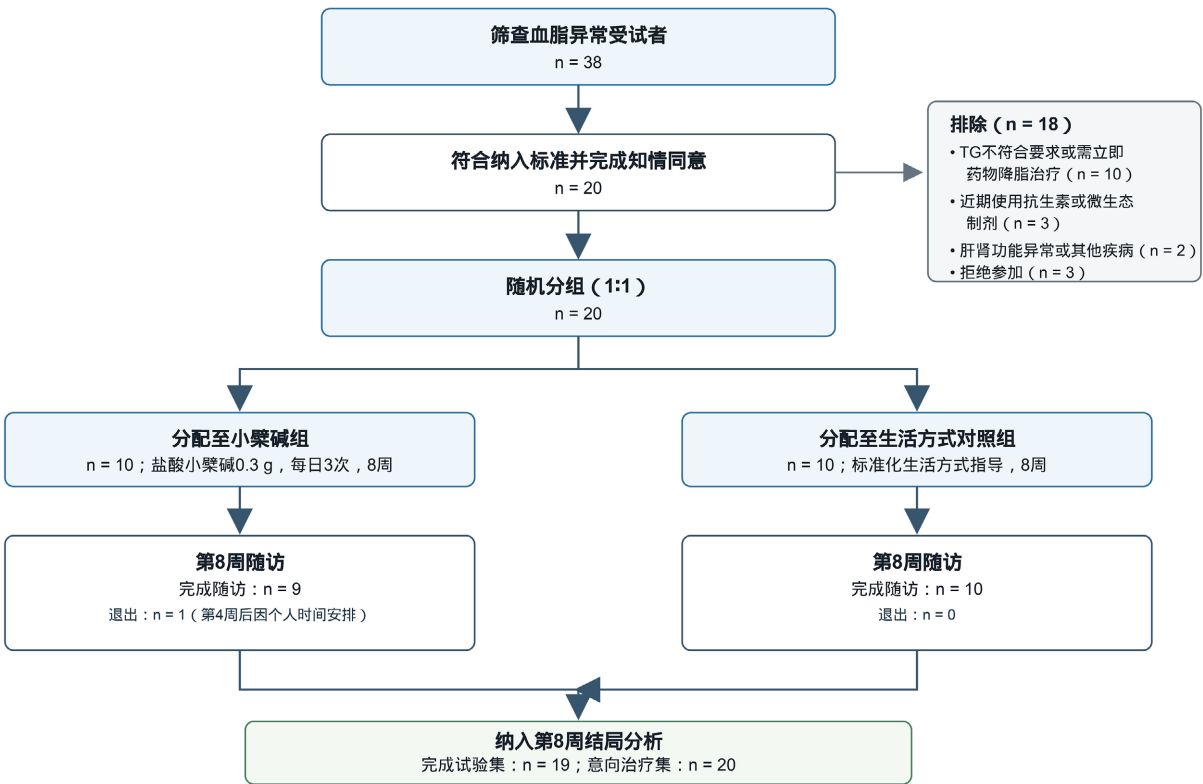


Figure 1. Flow diagram of participant screening, randomization group, and follow-up
图 1. 受试者筛选、随机分组及随访流程图

两组受试者基线年龄、性别构成、吸烟饮酒情况、BMI、腰围、血压及血脂谱等资料比较，差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组基线粪便乙酸、丙酸和丁酸浓度，以及 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 IL-10 水平比较，差异亦均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

Table 1. Comparison of baseline demographic, clinical characteristics, and laboratory indicators of participants in the two groups
表 1. 两组受试者基线人口学、临床特征及实验室指标比较

指标	小檗碱组(n = 10)	对照组(n = 10)	P 值
年龄(岁)	50.1 $\pm$ 8.3	49.6 $\pm$ 7.8	0.89
男性, n (%)	6 (60.0)	5 (50.0)	0.65
BMI (kg/m ²)	26.8 $\pm$ 2.7	26.4 $\pm$ 2.5	0.73
腰围(cm)	93.4 $\pm$ 7.6	92.1 $\pm$ 6.9	0.69
TG (mmol/L)	3.48 $\pm$ 0.76	3.39 $\pm$ 0.71	0.79
TC (mmol/L)	5.41 $\pm$ 0.68	5.33 $\pm$ 0.62	0.79
LDL-C (mmol/L)	3.21 $\pm$ 0.54	3.16 $\pm$ 0.49	0.83
HDL-C (mmol/L)	1.12 $\pm$ 0.18	1.15 $\pm$ 0.20	0.73
粪便丁酸(μ mol/g 湿重)	8.76 $\pm$ 2.14	8.52 $\pm$ 2.06	0.80
hs-CRP (mg/L)	2.31 $\pm$ 0.84	2.24 $\pm$ 0.79	0.85

3.2. 研究可行性、依从性及样本完整性

本研究共完成受试者招募 20 例，招募率为 1.67 例/月。随机后 8 周保留率为 95.0% (19/20)。小檗碱组完成第 8 周随访者中，服药依从性良好者占 100.0% (9/9)，平均服药依从性为 92.6%。基线和第 8 周血液样本完整率分别为 100.0% (20/20)和 95.0% (19/20)，粪便样本完整率分别为 100.0% (20/20)和 95.0% (19/20)。依据预先设定的可行性评价标准，本研究的受试者保留率、服药依从性及关键粪便样本完整率均达到 80%，且未发生与研究药物相关的严重不良事件，提示该研究流程具有较好的可实施性。

3.3. 小檗碱对粪便短链脂肪酸的影响

基线时，两组粪便丁酸浓度比较差异无统计学意义(8.76 $\pm$ 2.14 vs. 8.52 $\pm$ 2.06 μ mol/g 湿重, $P = 0.80$)。干预 8 周后，小檗碱组粪便丁酸浓度由(8.76 $\pm$ 2.14) μ mol/g 湿重升至(12.41 $\pm$ 2.73) μ mol/g 湿重，变化值为(3.65 $\pm$ 1.82) μ mol/g 湿重；对照组由(8.52 $\pm$ 2.06) μ mol/g 湿重升至(8.86 $\pm$ 2.12) μ mol/g 湿重，变化值为(0.34 $\pm$ 1.47) μ mol/g 湿重。线性混合效应模型分析显示，组别与时间的交互作用具有统计学意义($\beta = 3.31$ μ mol/g 湿重, 95% CI: 1.13~5.49, $P = 0.005$)。

干预 8 周后，小檗碱组粪便乙酸、丙酸及总 SCFAs 较基线的变化分别为(13.54 $\pm$ 8.26)、(3.79 $\pm$ 2.61)和(20.98 $\pm$ 11.42) μ mol/g 湿重；对照组相应变化分别为(1.57 $\pm$ 6.94)、(0.58 $\pm$ 2.08)和(2.49 $\pm$ 8.76) μ mol/g 湿重。上述结果提示，在本探索性样本中，小檗碱干预与粪便 SCFAs，尤其是丁酸水平的升高存在初步统计学关联。见表 2 和图 2。

Table 2. Changes in fecal short-chain fatty acid concentrations from baseline to week 8 in the two groups
表 2. 两组受试者粪便短链脂肪酸浓度在基线和第 8 周的变化

指标 (μ mol/g 湿重)	小檗碱组 基线 (n = 10)	小檗碱组 第 8 周 (n = 9)	小檗碱组 变化值	对照组 基线 (n = 10)	对照组 第 8 周 (n = 10)	对照组 变化值	组间变化差 β (95% CI)	交互作用 P 值
乙酸	43.52 $\pm$ 9.84	57.06 $\pm$ 11.27	13.54 $\pm$ 8.26	42.75 $\pm$ 9.16	44.32 $\pm$ 9.74	1.57 $\pm$ 6.94	11.97 (3.70~20.24)	0.007

续表

丙酸	13.26 ± 3.18	17.05 ± 3.96	3.79 ± 2.61	12.96 ± 3.05	13.54 ± 3.21	0.58 ± 2.08	3.21 (0.82~5.60)	0.011
丁酸	8.76 ± 2.14	12.41 ± 2.73	3.65 ± 1.82	8.52 ± 2.06	8.86 ± 2.12	0.34 ± 1.47	3.31 (1.13~5.49)	0.005
总 SCFAs	65.54 ± 13.42	86.52 ± 16.08	20.98 ± 11.42	64.23 ± 12.57	66.72 ± 13.15	2.49 ± 8.76	18.49 (7.15~29.83)	0.003

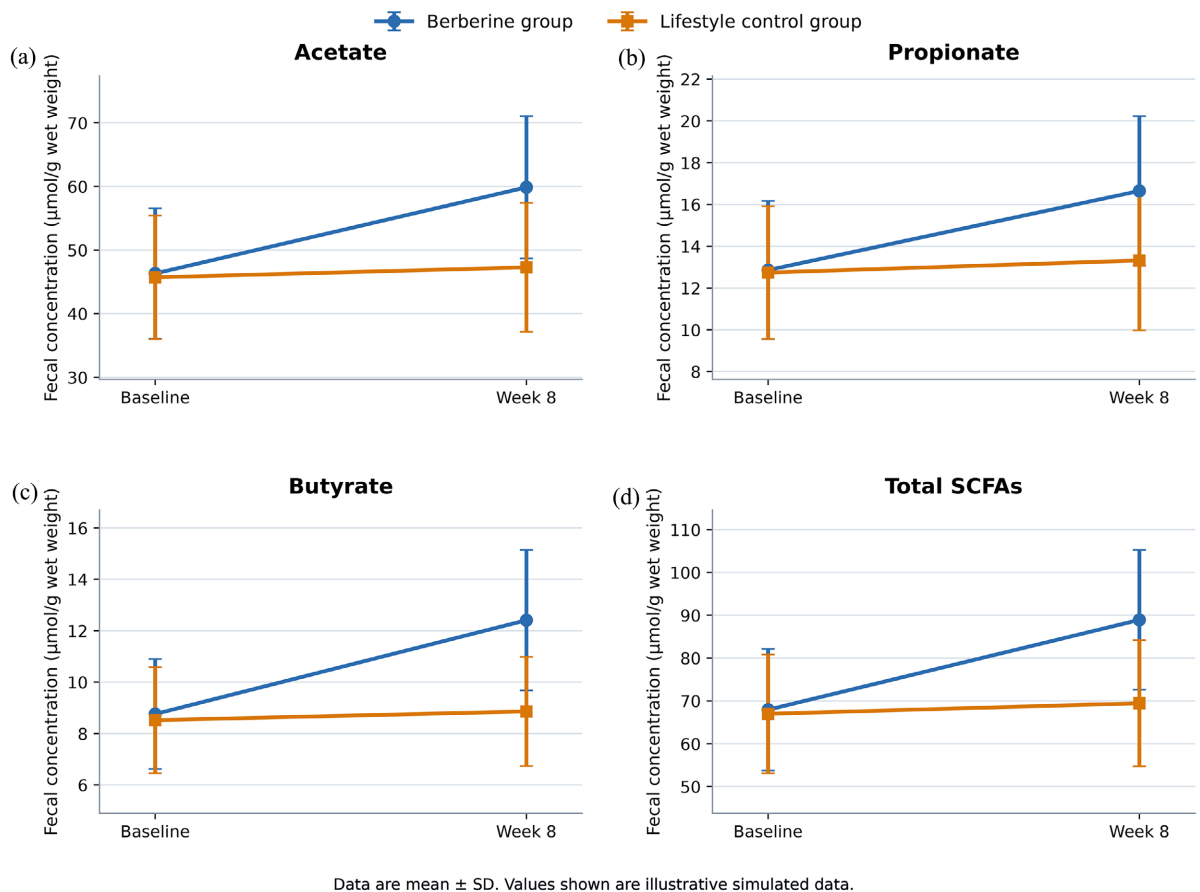


Figure 2. Effects of berberine intervention on fecal short-chain fatty acid concentrations
图 2. 小檗碱干预对粪便短链脂肪酸水平的影响

3.4. 小檗碱对血脂谱及体格指标的影响

干预 8 周后, 小檗碱组 TG、TC、LDL-C、HDL-C 和非 HDL-C 较基线的变化分别为 -0.72 ± 0.58 、 -0.48 ± 0.43 、 -0.32 ± 0.31 、 0.06 ± 0.12 和 -0.54 ± 0.45 mmol/L; 对照组相应变化分别为 -0.16 ± 0.49 、 -0.09 ± 0.38 、 -0.06 ± 0.28 、 0.01 ± 0.11 和 -0.10 ± 0.41 mmol/L。

线性混合效应模型显示, TG 的组别 $\times$ 时间交互作用估计值为 $\beta = -0.56$ mmol/L (95% CI: $-1.05 \sim -0.07$, $P = 0.028$)。TC、LDL-C、HDL-C 和非 HDL-C 的组别 $\times$ 时间交互作用估计值分别为 $\beta = -0.39$ mmol/L (95% CI: $-0.78 \sim -0.00$, $P = 0.049$)、 $\beta = -0.26$ mmol/L (95% CI: $-0.54 \sim -0.02$, $P = 0.067$)、 $\beta = 0.05$ mmol/L (95% CI: $-0.04 \sim 0.14$, $P = 0.270$)和 $\beta = -0.44$ mmol/L (95% CI: $-0.86 \sim -0.02$, $P = 0.041$)。

小檗碱组与对照组体重、BMI、腰围、收缩压和舒张压变化的组间差异分别为 -0.76 kg (95% CI:

-1.60~0.08, $P = 0.075$)、 -0.28 kg/m^2 (95% CI: $-0.59 \sim 0.03$, $P = 0.078$)、 -1.10 cm (95% CI: $-2.80 \sim 0.60$, $P = 0.190$)、 -1.70 mmHg (95% CI: $-6.20 \sim 2.80$, $P = 0.440$)和 -0.80 mmHg (95% CI: $-3.70 \sim 2.10$, $P = 0.580$)。见表 3。

Table 3. Changes in lipid profile and anthropometric parameters from baseline to week 8 in the two groups

表 3. 两组受试者血脂谱及体格指标在基线和第 8 周的变化

指标	小檗碱组 基线 (n = 10)	小檗碱组 第 8 周 (n = 9)	小檗碱组 变化值	对照组 基线 (n = 10)	对照组 第 8 周 (n = 10)	对照组 变化值	组间变化差 β (95% CI)	交互作用 P 值
TG (mmol/L)	3.48 $\pm$ 0.76	2.76 $\pm$ 0.68	-0.72 $\pm$ 0.58	3.39 $\pm$ 0.71	3.23 $\pm$ 0.65	-0.16 $\pm$ 0.49	-0.56 (-1.05~-0.07)	0.028
TC (mmol/L)	5.41 $\pm$ 0.68	4.93 $\pm$ 0.61	-0.48 $\pm$ 0.43	5.33 $\pm$ 0.62	5.24 $\pm$ 0.59	-0.09 $\pm$ 0.38	-0.39 (-0.78~-0.00)	0.049
LDL-C (mmol/L)	3.21 $\pm$ 0.54	2.89 $\pm$ 0.47	-0.32 $\pm$ 0.31	3.16 $\pm$ 0.49	3.10 $\pm$ 0.46	-0.06 $\pm$ 0.28	-0.26 (-0.54~-0.02)	0.067
HDL-C (mmol/L)	1.12 $\pm$ 0.18	1.18 $\pm$ 0.19	0.06 $\pm$ 0.12	1.15 $\pm$ 0.20	1.16 $\pm$ 0.18	0.01 $\pm$ 0.11	0.05 (-0.04~-0.14)	0.270
非 HDL-C (mmol/L)	4.29 $\pm$ 0.63	3.75 $\pm$ 0.55	-0.54 $\pm$ 0.45	4.18 $\pm$ 0.58	4.08 $\pm$ 0.54	-0.10 $\pm$ 0.41	-0.44 (-0.86~-0.02)	0.041
体重(kg)	74.6 $\pm$ 9.2	73.3 $\pm$ 8.9	-1.28 $\pm$ 1.06	73.8 $\pm$ 8.7	73.3 $\pm$ 8.5	-0.52 $\pm$ 0.91	-0.76 (-1.60~-0.08)	0.075
BMI (kg/m ²)	26.8 $\pm$ 2.7	26.3 $\pm$ 2.6	-0.47 $\pm$ 0.39	26.4 $\pm$ 2.5	26.2 $\pm$ 2.4	-0.19 $\pm$ 0.34	-0.28 (-0.59~-0.03)	0.078
腰围(cm)	93.4 $\pm$ 7.6	91.6 $\pm$ 7.3	-1.80 $\pm$ 2.15	92.1 $\pm$ 6.9	91.4 $\pm$ 6.8	-0.70 $\pm$ 1.89	-1.10 (-2.80~-0.60)	0.190
收缩压 (mmHg)	132.6 $\pm$ 11.4	129.5 $\pm$ 10.8	-3.10 $\pm$ 5.42	131.8 $\pm$ 10.9	130.4 $\pm$ 10.6	-1.40 $\pm$ 4.91	-1.70 (-6.20~-2.80)	0.440
舒张压 (mmHg)	82.4 $\pm$ 7.8	80.8 $\pm$ 7.2	-1.60 $\pm$ 3.56	81.7 $\pm$ 7.5	80.9 $\pm$ 7.1	-0.80 $\pm$ 3.21	-0.80 (-3.70~-2.10)	0.580

鉴于本研究样本量较小, 上述血脂指标结果仅用于描述效应方向和估计效应量, 不作为确证小檗碱降脂疗效的依据。

3.5. 炎症指标及肝肾功能变化

干预 8 周后, 小檗碱组 hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 IL-10 较基线的变化分别为 $-0.68 \pm 0.57 \text{ mg/L}$ 、 $-3.84 \pm 2.96 \text{ pg/mL}$ 、 $-1.92 \pm 1.48 \text{ pg/mL}$ 、 $-1.36 \pm 1.12 \text{ pg/mL}$ 和 $1.74 \pm 1.46 \text{ pg/mL}$; 对照组相应变化分别为 $-0.12 \pm 0.49 \text{ mg/L}$ 、 $-0.62 \pm 2.41 \text{ pg/mL}$ 、 $-0.31 \pm 1.26 \text{ pg/mL}$ 、 $-0.18 \pm 0.96 \text{ pg/mL}$ 和 $0.28 \pm 1.21 \text{ pg/mL}$ 。

线性混合效应模型显示, hs-CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及 IL-10 的组别 $\times$ 时间交互作用估计值分别为 -0.56 mg/L (95% CI: $-1.04 \sim -0.08$, $P = 0.025$)、 -3.22 pg/mL (95% CI: $-5.86 \sim -0.58$, $P = 0.019$)、 -1.61 pg/mL (95% CI: $-2.93 \sim -0.29$, $P = 0.020$)、 -1.18 pg/mL (95% CI: $-2.14 \sim -0.22$, $P = 0.018$)和 1.46 pg/mL (95% CI: $0.31 \sim 2.61$, $P = 0.015$)。组别 $\times$ 时间交互作用分析结果见表 4。

Table 4. Changes in inflammatory markers and liver and kidney function from baseline to week 8 in the two groups
表 4. 两组受试者炎症指标及肝肾功能在基线和第 8 周的变化

指标	小檗碱组 基线 (n = 10)	小檗碱组 第 8 周 (n = 9)	小檗碱组变 化值	对照组 基线 (n = 10)	对照组 第 8 周 (n = 10)	对照组 变化值	组间变化差 β (95% CI)	交互作用 P 值
hs-CRP (mg/L)	2.31 $\pm$ 0.84	1.63 $\pm$ 0.61	-0.68 $\pm$ 0.57	2.24 $\pm$ 0.79	2.12 $\pm$ 0.74	-0.12 $\pm$ 0.49	-0.56 (-1.04~-0.08)	0.025
TNF- α (pg/mL)	12.64 $\pm$ 4.18	8.80 $\pm$ 3.58	-3.84 $\pm$ 2.96	12.41 $\pm$ 3.96	11.79 $\pm$ 3.84	-0.62 $\pm$ 2.41	-3.22 (-5.86~-0.58)	0.019
IL-6 (pg/mL)	6.82 $\pm$ 2.51	4.90 $\pm$ 1.94	-1.92 $\pm$ 1.48	6.65 $\pm$ 2.34	6.34 $\pm$ 2.27	-0.31 $\pm$ 1.26	-1.61 (-2.93~-0.29)	0.020
IL-1 β (pg/mL)	4.16 $\pm$ 1.73	2.80 $\pm$ 1.21	-1.36 $\pm$ 1.12	4.08 $\pm$ 1.62	3.90 $\pm$ 1.54	-0.18 $\pm$ 0.96	-1.18 (-2.14~-0.22)	0.018
IL-10 (pg/mL)	5.32 $\pm$ 1.86	7.06 $\pm$ 2.02	1.74 $\pm$ 1.46	5.41 $\pm$ 1.79	5.69 $\pm$ 1.83	0.28 $\pm$ 1.21	1.46 (0.31~2.61)	0.015
ALT (U/L)	28.6 $\pm$ 8.5	25.8 $\pm$ 7.3	-2.8 $\pm$ 5.6	27.9 $\pm$ 8.1	26.8 $\pm$ 7.7	-1.1 $\pm$ 5.2	-1.7 (-6.7~3.3)	0.490
AST (U/L)	25.4 $\pm$ 7.2	23.5 $\pm$ 6.6	-1.9 $\pm$ 4.8	24.9 $\pm$ 6.9	24.1 $\pm$ 6.7	-0.8 $\pm$ 4.5	-1.1 (-5.3~3.1)	0.590
肌酐 (μ mol/L)	72.4 $\pm$ 10.6	73.0 $\pm$ 10.9	0.6 $\pm$ 5.7	71.8 $\pm$ 10.1	72.6 $\pm$ 10.4	0.8 $\pm$ 5.3	-0.2 (-5.4~5.0)	0.940
eGFR [mL/(min $\cdot$ 1.73m ^{2})]	98.6 $\pm$ 13.2	98.2 $\pm$ 12.9	-0.4 $\pm$ 4.6	99.1 $\pm$ 12.7	98.4 $\pm$ 12.5	-0.7 $\pm$ 4.2	0.3 (-4.0~4.6)	0.880

两组 ALT、AST、肌酐及 eGFR 在基线和第 8 周的检测结果见表 4。干预 8 周后，小檗碱组 ALT、AST、肌酐及 eGFR 较基线的变化分别为 -2.8 ± 5.6 U/L、 -1.9 ± 4.8 U/L、 0.6 ± 5.7 μ mol/L 和 -0.4 ± 4.6 mL/min/1.73m ^{2} ；对照组相应变化分别为 -1.1 ± 5.2 U/L、 -0.8 ± 4.5 U/L、 0.8 ± 5.3 μ mol/L 和 -0.7 ± 4.2 mL/min/1.73m ^{2} 。两组肝肾功能指标的组间变化差均无统计学意义(均 $P > 0.05$)，且未见具有临床意义的异常变化。

干预期间，小檗碱组 1 例受试者出现轻度、短暂性腹胀，无肝酶升高或肾功能异常，经调整服药时间并继续观察后缓解；其余受试者未见与研究药物相关的临床显著实验室异常。

3.6. 安全性评价

研究期间，小檗碱组共 2 例受试者报告 3 例次不良事件，主要表现为轻度腹胀 2 例次和短暂性便秘 1 例次；对照组共 1 例受试者报告 1 例次轻度腹胀。经研究者评估，小檗碱组 3 例次不良事件可能与小檗碱相关，严重程度均为轻度，经调整服药时间、增加饮水及继续观察后均缓解。

研究期间未发生严重不良事件，未发生因研究药物相关不良事件导致的住院或死亡。因不良事件停用研究药物或退出研究者 0 例。前述 1 例退出研究的受试者系因个人时间安排原因退出，与不良事件无关。

4. 讨论

本研究采用随机、开放标签、盲法终点评估设计，初步评价了 8 周小檗碱干预在轻中度高甘油三酯血症受试者中的可行性、耐受性及其与粪便 SCFAs、炎症指标和血脂变化的关联。研究显示，20 例受试者中 19 例完成第 8 周随访，随机后保留率为 95.0%，小檗碱组完成随访者的平均服药依从性为 92.6%，

基线和第 8 周粪便样本完整率分别为 100.0% 和 95.0%，且未发生与研究药物相关的严重不良事件。上述结果表明，在标准化生活方式指导基础上给予盐酸小檗碱 0.3 g、每日 3 次、连续 8 周的研究流程总体具有较好的可实施性，为后续开展扩大样本、安慰剂对照研究提供了初步依据。

本研究最主要的探索性发现是，小檗碱干预与粪便 SCFAs 水平升高相关，尤其表现为丁酸浓度的增加。与对照组相比，小檗碱组丁酸的组别 $\times$ 时间交互作用估计值为 $3.31 \mu\text{mol/g}$ 湿重 (95% CI: 1.13~5.49, $P = 0.005$)；乙酸、丙酸及总 SCFAs 亦呈一致的升高方向。SCFAs 是肠道微生物发酵膳食纤维形成的重要代谢产物，其中丁酸与肠上皮能量代谢、屏障功能维持及免疫稳态调节密切相关。既往基础和转化研究提示，丁酸可通过 G 蛋白偶联受体信号、组蛋白去乙酰化酶抑制及免疫细胞代谢重塑等途径影响炎症反应和 T 细胞分化；SCFAs 也被认为与 FoxP3⁺ Treg 细胞的诱导和免疫耐受维持有关[5][6]。因此，本研究中 SCFAs 变化与炎症标志物改善方向的一致性，提示小檗碱可能与肠道代谢环境的重塑有关。

值得注意的是，本研究观察到小檗碱组 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 较基线下降幅度大于对照组，而抗炎细胞因子 IL-10 呈相对升高趋势。这一结果与“低度炎症参与代谢性血脂异常发生发展”的认识相符[7]，也与 SCFAs 可能参与免疫调节的生物学背景具有一定一致性[6][8]。然而，本研究未开展因果中介分析，亦未报告外周血 Treg 比例、肠屏障功能或微生物功能基因的变化，因而不能据此认定小檗碱“通过 SCFAs 介导”炎症改善，更不能证明存在确定的“肠道菌群-SCFAs-免疫”轴。我们认为，在本探索性样本中，小檗碱相关的 SCFAs 升高伴随炎症指标向有利方向变化，二者之间的时序关系、剂量反应关系及潜在中介作用仍需在更大样本中进一步验证。

在血脂方面，小檗碱组 TG 和 TC 的下降幅度大于生活方式对照组，LDL-C 亦呈下降趋势，而 HDL-C 的组间变化差异不明显。既往系统评价提示，小檗碱可能与 TC、LDL-C 和 TG 降低相关，但既往研究的制剂形式、剂量、疗程、合并生活方式或其他成分以及入组人群差异较大，临床反应亦具有明显异质性[9]。此外，已有高脂血症人群研究发现，小檗碱相关的血脂反应存在明显个体差异，并与基线肠道菌群特征及干预后的菌群变化相关[3]。本研究观察到的 TG 和 TC 下降方向与既往证据总体一致，但鉴于样本量仅 20 例、干预时间较短，且多项指标均属于探索性终点、未实施多重比较校正，相关未校正 P 值仅应视为估计效应方向和变异度的统计学信号，不能作为确证小檗碱降脂疗效的依据，更不能据此替代指南推荐的降脂治疗。

本研究还显示，小檗碱组体重、BMI 和腰围下降幅度略大于对照组，但组间差异未达到探索性统计学显著性。两组均接受生活方式指导，饮食结构、膳食纤维摄入、酒精摄入及运动习惯的变化均可能同时影响血脂、SCFAs 和炎症指标[10]。因此，即使研究中已进行标准化宣教，仍难以完全排除生活方式改变对结果的影响[11]。特别是粪便 SCFAs 浓度不仅反映微生物产生能力，也受到膳食底物、肠道转运、肠道吸收、排便频率及粪便含水量等因素影响。本研究结果按粪便湿重报告，后续研究宜同步记录 Bristol 粪便性状评分，并尽可能采用干重标准化或进行水分校正，以提高不同个体和不同时间点间结果的可比性[12]。

安全性方面，小檗碱组 2 例受试者共报告 3 例次轻度胃肠道不良事件，主要为腹胀和短暂性便秘，经调整服药时间、增加饮水及观察后均缓解；未发生严重不良事件，也未观察到具有临床意义的肝肾功能异常。该结果与既往研究中小檗碱以轻度胃肠道反应为主、整体耐受性尚可的报道相符。但本研究样本量较小、观察期仅 8 周，尚不足以评估罕见不良反应、长期安全性及与其他药物联用时的风险。因此，后续研究仍应强化肝肾功能、胃肠道耐受性、合并用药及潜在药物相互作用的系统监测。

本研究具有若干局限性。第一，单中心、小样本和短期随访决定了研究主要适用于可行性评价和机制信号发现，且样本量未基于主要生物学终点的预期效应量进行正式效能计算，统计估计存在较大不确定性。第二，开放标签设计可能引入行为和报告偏倚，尽管终点评估采用盲法，但无法完全消除受试者

及研究人员对干预分配知情带来的影响。第三,本研究对多个 SCFAs、炎症及血脂终点进行了探索性比较,未实施多重比较校正,因此不宜以单个未校正 P 值作出强结论。第四,受限于样本量、仅有基线和第 8 周两个评估时间点以及缺乏中间机制测量,本研究未开展中介分析;故不能量化 SCFAs 在小檗碱相关的炎症或血脂变化中的潜在中介作用。第五,未设置安慰剂对照,也未对膳食纤维摄入、粪便性状、抗生素暴露和其他影响肠道生态的因素进行充分量化控制。第六,如未获得 16S rRNA 测序、Treg 比例或微生物绝对定量数据,则本研究只能报告“小檗碱相关的 SCFAs 与炎症/血脂变化”,不能直接归因于特定菌群或免疫细胞亚群。

综上,在本项探索性随机研究中,8 周小檗碱干预显示出较好的招募可行性、依从性和短期耐受性,并与粪便 SCFAs,尤其是丁酸水平升高,以及炎症指标和部分血脂指标向有利方向变化相关。上述结果支持进一步开展多中心、随机、安慰剂对照、充分样本量和更长随访期的验证性研究。后续试验应在研究开始前明确单一主要终点,并依据该终点的预期效应量、方差和预设把握度进行正式样本量估算;对次要和探索性终点预先制定层级检验或假发现率校正方案;同时系统记录饮食与排便特征,纳入 16S 或宏基因组、微生物绝对定量、Treg 及肠屏障相关指标,并在具备适当样本量和时间序列数据的前提下开展预设的中介分析或因果路径分析。

声 明

本研究经句容人民医院医学伦理委员会批准(伦理批件号: JRH-IEC-2022046),所有受试者在接受任何研究相关操作前均签署书面知情同意书。研究遵循《赫尔辛基宣言》及相关临床研究规范。

基金项目

本研究受江苏省中医药专项课题(MS2022126)、2025 年镇江市社会发展项目(SH2025055)和江苏省检验医学重点实验室开放基金(JSKLM-Y-2024-019)联合资助。

参考文献

- [1] 加强基层血脂管理 预防心血管疾病:《中国血脂管理指南(基层版 2024 年)》发布[J]. 中华医学信息导报, 2024, 39(9): 6.
- [2] Ju, J., Li, J., Lin, Q. and Xu, H. (2018) Efficacy and Safety of Berberine for Dyslipidaemias: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Phytomedicine*, **50**, 25-34. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.212>
- [3] Wu, C., Zhao, Y., Zhang, Y., Yang, Y., Su, W., Yang, Y., *et al.* (2022) Gut Microbiota Specifically Mediates the Anti-Hypercholesterolemic Effect of Berberine (BBR) and Facilitates to Predict BBR's Cholesterol-Decreasing Efficacy in Patients. *Journal of Advanced Research*, **37**, 197-208. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.07.011>
- [4] Liu, X.F., Shao, J.H., Liao, Y.T., *et al.* (2023) Regulation of Short-Chain Fatty Acids in the Immune System. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1186892. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1186892>
- [5] Kim, C.H., Park, J. and Kim, M. (2014) Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids, T Cells, and Inflammation. *Immune Network*, **14**, 277-288. <https://doi.org/10.4110/in.2014.14.6.277>
- [6] Arpaia, N., Campbell, C., Fan, X., Dikiy, S., van der Veeke, J., de Roos, P., *et al.* (2013) Metabolites Produced by Commensal Bacteria Promote Peripheral Regulatory T-Cell Generation. *Nature*, **504**, 451-455. <https://doi.org/10.1038/nature12726>
- [7] Hotamisligil, G.S. (2006) Inflammation and Metabolic Disorders. *Nature*, **444**, 860-867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
- [8] Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T.A., Nakato, G., Takahashi, D., *et al.* (2013) Commensal Microbe-Derived Butyrate Induces the Differentiation of Colonic Regulatory T Cells. *Nature*, **504**, 446-450. <https://doi.org/10.1038/nature12721>
- [9] Bertuccioli, A., Moricoli, S., Amatori, S., Rocchi, M.B.L., Vici, G. and Sisti, D. (2020) Berberine and Dyslipidemia: Different Applications and Biopharmaceutical Formulations without Statin-Like Molecules—A Meta-Analysis. *Journal of Medicinal Food*, **23**, 101-113. <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.0088>

-
- [10] Vinelli, V., Biscotti, P., Martini, D., Del Bo', C., Marino, M., Meroño, T., *et al.* (2022) Effects of Dietary Fibers on Short-Chain Fatty Acids and Gut Microbiota Composition in Healthy Adults: A Systematic Review. *Nutrients*, **14**, Article 2559. <https://doi.org/10.3390/nu14132559>
 - [11] Allen, J.M., Mailing, L.J., Niemi, G.M., Moore, R., Cook, M.D., White, B.A., *et al.* (2018) Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **50**, 747-757. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000001495>
 - [12] Liebisch, G., Ecker, J., Roth, S., Schweizer, S., Öttl, V., Schött, H., *et al.* (2019) Quantification of Fecal Short Chain Fatty Acids by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry—Investigation of Pre-Analytic Stability. *Biomolecules*, **9**, Article 121. <https://doi.org/10.3390/biom9040121>