

• 综 述 •

黄芩苷治疗炎症性肠病的作用机制研究进展

许海健¹, 朱倩², 丁康³, 谭妍妍^{2*}

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023

2. 南京中医药大学附属南京市中医院, 江苏 南京 210022

3. 宿迁市中医院, 江苏 宿迁 223800

摘 要: 炎症性肠病是一种以慢性、复杂性、免疫介导为特点的炎症性疾病, 结肠黏膜免疫系统在其发生发展过程中起到了重要作用。黄芩苷是从传统中药黄芩中提取分离出的一种黄酮衍生物, 具有显著的药理活性, 包括抗炎、调节免疫、抗氧化等。黄芩苷通过影响免疫细胞调节肠道炎症反应、调节免疫活性因子影响肠道免疫、调控信号通路调节肠道免疫、多靶点多角度影响肠道屏障等多种环节、多条通路、多个靶点共同作用来实现治疗炎症性肠病。综述了黄芩苷治疗炎症性肠病的作用机制, 以期为进一步开展相关研究提供参考。

关键词: 黄芩苷; 炎症性肠病; 免疫细胞; 免疫活性因子; 信号通路; 肠道屏障

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)01-0219-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.01.038

Research progress on action mechanism of baicalin in treatment of inflammatory bowel disease

XU Hai-jian¹, ZHU Qian², DING Kang³, TAN Yan-yan²

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210022, China

3. Suqian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suqian 223800, China

Abstract: Inflammatory bowel disease is a chronic, complex, and immune mediated inflammatory disease, and the immune system of colon mucosa plays an important role in occurrence and development of inflammatory bowel disease. Baicalin is a flavonoid derivative extracted from *Scutellariae Radix*. It has significant pharmacological activities, including anti-inflammatory, immune regulation, and antioxidant, etc. Baicalin can treat inflammatory bowel disease through multiple links, multiple pathways and multiple targets, including affecting immune cells to regulate intestinal inflammatory response, regulating immune active factors to affect intestinal immunity, regulating signal pathways to regulate intestinal immunity, and affecting intestinal barrier through multiple targets and multiple angles. This article reviews the mechanism of baicalin in treatment of inflammatory bowel disease, hoping to provide reference for further research.

Key words: baicalin; inflammatory bowel disease; immune cell; immune active factor; signal pathway; intestinal barrier

炎症性肠病是一种以慢性、复杂性、免疫介导为特点的炎症性疾病, 其具体发病机制仍未明确。当前主流观点认为结肠黏膜免疫系统在炎症性肠病的发生发展过程中起到了重要作用^[1]。炎症性肠

病主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。黄芩苷是从传统中药黄芩中提取分离出的黄酮衍生物, 具有显著的药理活性, 包括抗炎、调节免疫、抗氧化等。黄芩苷可以用来治疗包括肝炎、结肠炎等多种炎性

收稿日期: 2022-10-13

基金项目: 江苏省科技计划专项资金(基础研究计划自然科学基金)项目(BK20221178); 江苏省中医药科技发展规划项目(YB2020029); 宿迁市基础研究计划-自然科学基金项目(K202144)

作者简介: 许海健, 男, 2021级中医外科学硕士研究生。E-mail: xhj9810@163.com

*通信作者: 谭妍妍, 女, 博士, 副主任中医师, 硕士生导师。E-mail: 326810372@qq.com

疾病^[2]。黄芩苷通过影响免疫细胞调节肠道炎症反应、调节免疫活性因子影响肠道免疫、调控信号通路调节肠道免疫、多靶点多角度影响肠道屏障等多种环节、多条通路、多个靶点共同作用来实现治疗炎症性肠病。本文综述了黄芩苷治疗炎症性肠病的作用机制,以期为进一步开展相关研究提供参考。

1 影响免疫细胞调节肠道炎症反应

1.1 巨噬细胞

巨噬细胞是先天免疫系统中重要的组成部分,在正常情况下,当组织损伤后,体内巨噬细胞被激活,释放出一系列可以抵抗感染、限制组织损伤、促进伤口愈合的介质。但在易感性的个体中,肠道免疫功能调节受损,巨噬细胞反应亢进,介质释放失控,从而介导慢性复发性免疫激活和胃肠道病理改变,如炎症性肠病^[3]。炎症性肠病患者的肠道炎症消退缺陷与单核-巨噬细胞分化改变之间存在因果关系^[4-5]。黄芩苷可抑制脂多糖诱导的巨噬细胞极化为 M1 表型,同时诱导 M2 表型^[6],抑制巨噬细胞分泌炎症介质,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-23 (IL-23)、IFN 调节因子 (IRF5)^[7],降低结肠巨噬细胞游走抑制因子 (MIF) 的表达^[8],从而达到抑制肠道炎症反应的目的。

1.2 T 淋巴细胞

T 细胞的主要作用为表达识别病原体相关分子的抗原受体。在炎症性肠病患者肠道炎症细胞中,CD 细胞通过产生促炎细胞因子在诱导和维持慢性炎症中起核心作用。黄芩苷可上调溃疡性结肠炎患者 CD1d⁺ 细胞比例,调节 CD4⁺T 细胞集落刺激因子的表达,上调外周血中 CD4⁺、CD19⁺T 细胞,并且体外刺激可上调溃疡性结肠炎患者外周血 CD19⁺、CD5⁺、CD1d⁺ B 细胞的比例^[9-10]。黄芩苷对 Th 细胞的免疫活性和炎性细胞因子的产生具有很强的抑制作用,具有抑制细胞因子风暴发展的潜力。在 T 辅助细胞中,以产生白细胞介素-17 (IL-17) 为特征的 Th17 细胞有可能是慢性炎症性损伤的有效治疗靶点^[11]。实验表明黄芩苷能抑制 Th17 的功能,其抗炎作用可能与调节 Th17 和 Treg 细胞之间的平衡有关^[12]。在小鼠实验中也观察到,黄芩苷可在体外和葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎模型小鼠体内抑制 Th22 的分化和白细胞介素-22 (IL-22) 的表达^[13]。

2 调节免疫活性因子影响肠道免疫

免疫活性因子是多种组织细胞合成和分泌的小分子多肽或糖蛋白,可以介导细胞间的相互作

用,具有多种生物学功能。炎症性肠病患者免疫系统被激活后,炎症细胞会浸润肠道黏膜,并进一步产生可溶性炎症介质,所以影响免疫活性因子,调整炎症反应是炎症性肠病患者治疗过程中不可或缺步骤。而黄芩苷对免疫活性因子的调整是多方向、多靶点的。黄芩苷可以明显降低炎症性肠病患者促炎细胞因子的水平^[14-15],抑制 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-13、IL-33、 γ 干扰素 (IFN- γ)、环氧化酶-2 (COX-2) 的表达水平,促进抗炎细胞因子释放,上调 IL-4、IL-5、IL-10、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、精氨酸酶-1 (Arg-1) 和干扰素调节因子 4 (IRF4) 的水平^[16-18],从而达到抑制炎症、调节免疫的作用。

3 调控信号通路调节肠道免疫

3.1 Toll 样受体/核转录因子 κ B (TLR/NF- κ B) 信号通路

TLR/NF- κ B 信号通路是与抗炎免疫机制密切相关的信号通路,该通路的传导有两种途径,分别为髓分化因子 88 (MyD88) 非依赖途径和 MyD88 依赖途径。炎症刺激可激活其通路并释放炎症因子。有研究指出,黄芩碱消除结肠炎的机制是靶向抑制 TLR4/NF- κ B 途径^[13, 19-20]。TLR 家族中,除 TLR3 以外的 TLR 信号通路均依赖于 MyD88 激活 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 来控制炎症反应。实验发现,黄芩苷可以降低结肠炎模型中 TLR/MyD88 通路中过表达的 TLR2、TLR4 和 MyD88 mRNA 的水平,提示黄芩苷能够通过调控 TLR/MyD88 通路来抑制结肠的炎症反应^[15, 21]。但 Feng 等^[22]发现,黄芩苷干预的溃疡性结肠炎小鼠 MyD88 表达量的变化与 TLR4 和 NF- κ B p65 的表达量不一致,推测黄芩苷可能通过抑制 MyD88 非依赖性信号通路,从而下调炎症因子水平。

另外,在对黄芩苷与 NF- κ B 信号进行检索时发现,黄芩苷可以通过降低 p-NF- κ B p65 的表达来抑制 NF- κ B 通路激活,提示黄芩苷可能抑制了 p-NF- κ B/NF- κ B,从而缓解溃疡性结肠炎的炎症反应^[23]。另一方面,有研究发现黄芩苷抑制了脂多糖刺激的 RAW264.7 巨噬细胞中的人核因子 κ B 抑制蛋白 (IKB)/NF- κ B 信号通路^[24],证实黄芩苷可通过调控 IKB/NF- κ B 通路抑制溃疡性结肠炎诱导的结肠细胞凋亡。也有文献记载黄芩苷对 NF- κ B 的调节存在剂量相关性^[25],实验中观察发现随着浓度的提升 (20、40、80 mg/kg),黄芩苷对细胞模型的抗炎作

用增强^[26]。

3.2 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)通路

PI3K/Akt通路在许多疾病中被广泛激活,其调节的细胞过程包括存活、增殖、生长、代谢、血管生成和转移。在黄芩苷治疗炎症性肠病模型大鼠的实验中发现,黄芩苷可以降低PI3K和Akt蛋白的磷酸化水平,抑制肠道免疫反应,减少肠上皮细胞凋亡,这为黄芩苷治疗炎症性肠病患者肠道炎症提供了一定的依据^[17]。Zhu等^[27]在实验中发现黄芩苷可以通过降低脂多糖诱导的HT-29通路,从而阻断PI3K/Akt信号通路导致细胞凋亡,提示黄芩苷可通过抑制PI3K/Akt信号通路成为炎症性肠病的治疗药物。

3.3 酪氨酸蛋白激酶(JAK)/信号转导和转录激活因子(STAT)通路

JAK/STAT通路是介导各种细胞外细胞因子反应的核心,该通路参与调节细胞因子在细胞形成和分化、胚胎发育和免疫功能中的生物学作用。研究发现,JAK/STAT通路在炎症性肠病的发病过程中有重要作用^[28]。Liu等^[29]在Meta分析中提示STAT4 rs7574865多态性可能在炎症性肠病易感性中发挥作用。Lin等^[30]研究揭示了STAT6在破坏上皮紧密连接完整性和结肠炎发展方面的直接作用。黄芩苷通过下调IL-23R和JAK2,抑制STAT3的磷酸化,上调Smad的磷酸化,抑制了STAT4因子活性,调节p-STAT6/STAT6及相关细胞因子^[31],从而减轻肠道炎症反应。

3.4 TGF-β/Smad通路

TGF-β1主要在内皮细胞、造血细胞和结缔组织细胞中激活下游介质Smad家族从而发挥生物学效应^[32]。研究表明TGF-β1/Smad通路的失调是组织纤维化的主要致病机制^[14]。研究发现,黄芩苷可以上调TGF-β基因表达^[15, 17, 33]。但Latella等^[34]指出,在应用黄芩苷治疗三硝基苯磺酸诱导的肠纤维化大鼠模型中,胶原I~III、α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)、结缔组织生长因子(CTGF)、TGF-β1、Smad3的表达均受到抑制,提示黄芩提取物可能是通过抑制TGF-β1/Smad信号通路来改善大鼠的肠纤维化。

4 多靶点多角度影响肠道屏障

肠道屏障是由机械屏障、生物屏障、化学屏障和免疫屏障共同组成的,其功能的正常发挥有利于保护身体免受有害物质的侵害。炎症性肠病患者肠

道中存在的细胞因子会破坏肠道屏障,进而导致多种病理改变,包括黏膜脆性、组织抵抗力降低和副细胞通透性增加^[35-36]。而这些缺陷会破坏免疫系统功能,导致组织损伤^[37]。肠道机械屏障又被称为物理屏障,主要由肠上皮细胞及其紧密连接等组成。Shen等^[38]发现,黄芩苷可减轻肠道炎症对于紧密连接蛋白表达的抑制,调节肠道通透性,从而保护结肠黏膜屏障。肠道的生物屏障由大量的肠道共生菌组成,在抵御病原菌入侵方面有重要作用^[39]。黄芩苷主要通过促进短链脂肪酸的产生来维持肠道微生物生态系统的平衡并减轻肠道屏障损伤^[40]。免疫屏障方面,黄芩苷能通过调节异常自噬,干扰肠道急性移植物抗宿主病,抑制miR-191a的表达,增加ZO-1 mRNA和蛋白质水平,起到保护小肠黏膜免疫屏障的作用^[41-42]。

5 结语

目前研究认为免疫反应是炎症性肠病发病的核心环节,具有高度调节性、细胞因子网络联通性。黄芩苷治疗炎症性肠病的机制是通过多种环节、多条通路、多个靶点共同作用来实现的,但目前对于黄芩苷治疗炎症性肠病的研究大多停留在抗病毒或抗炎活性的单方面研究,需要更多关于黄芩苷影响炎症性肠病引起的炎症风暴的研究。另外当前研究大多依赖动物模型和体外实验,需要更多临床实验来明确黄芩苷对于炎症性肠病患者的影响。相信随着临床转化,黄芩苷治疗炎症性肠病会有新的发展空间。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang Y Z, Li Y Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(1): 91-99.
- [2] Na Y R, Stakenborg M, Seok S H, et al. Macrophages in intestinal inflammation and resolution: A potential therapeutic target in IBD [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(9): 531-543.
- [3] Yamaji O, Nagaishi T, Totsuka T, et al. The development of colitogenic CD4(+) T cells is regulated by IL-7 in collaboration with NK cell function in a murine model of colitis [J]. *J Immunol*, 2012, 188(6): 2524-2536.
- [4] Smillie C S, Biton M, Ordovas-Montanes J, et al. Intra- and inter-cellular rewiring of the human colon during ulcerative colitis [J]. *Cell*, 2019, 178(3): 714-730.e22.
- [5] Thiesen S, Janciauskiene S, Uronen-Hansson H, et al.

- CD14(hi)HLA-DR(dim) macrophages, with a resemblance to classical blood monocytes, dominate inflamed mucosa in Crohn's disease [J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 95(3): 531- 541.
- [6] Zhu W, Jin Z, Yu J, *et al*. Baicalin ameliorates experimental inflammatory bowel disease through polarization of macrophages to an M2 phenotype [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 35: 119-126.
- [7] Liu L L, Gong L K, Wang H, *et al*. Baicalin inhibits macrophage activation by lipopolysaccharide and protects mice from endotoxin shock [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(4): 914-922.
- [8] Dai S X, Zou Y, Feng Y L, *et al*. Baicalin down-regulates the expression of macrophage migration inhibitory factor (MIF) effectively for rats with ulcerative colitis [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(4): 498-504.
- [9] Zhang M, Zheng X, Zhang J, *et al*. CD19(+)CD1d(+) CD5(+) B cell frequencies are increased in patients with tuberculosis and suppress Th17 responses [J]. *Cell Immunol*, 2012, 274(1-2): 89-97.
- [10] 于丰彦, 黄绍刚, 张海燕, 等. 黄芩苷对溃疡性结肠炎 CD4⁺CD29⁺抑制作用随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(12): 113-115.
- [11] Ouyang W, Filvaroff E, Hu Y, *et al*. Novel therapeutic targets along the Th17 pathway [J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(3): 670-675
- [12] Zhu L, Xu LZ, Zhao S, *et al*. Protective effect of baicalin on the regulation of Treg/Th17 balance, gut microbiota and short-chain fatty acids in rats with ulcerative colitis [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(12): 5449- 5460
- [13] 赵兵, 邹颖, 郑学宝, 等. 黄芩苷对 DSS 诱导结肠炎小鼠 Th22 细胞及 IL-22 的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(6): 1254-1261.
- [14] Zhang C L, Zhang S, He W X, *et al*. Baicalin may alleviate inflammatory infiltration in dextran sodium sulfate-induced chronic ulcerative colitis via inhibiting IL-33 expression [J]. *Life Sci*, 2017, 186: 125-132.
- [15] 于丰彦, 黄绍刚, 张海燕, 等. 黄芩苷对溃疡性结肠炎患者 NF-κB 及磷酸化 NF-κB 表达的影响 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(24): 14-18.
- [16] 朱磊, 沈洪, 顾培青, 等. 黄芩苷对溃疡性结肠炎模型大鼠炎症反应、凋亡的影响及与 PI3K/AKT 通路的关系 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4001-4004.
- [17] 蒋寅. 黄芩苷对溃疡性结肠炎 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路的影响及其机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [18] Liao P, Li Y, Li M, *et al*. Baicalin alleviates deoxynivalenol-induced intestinal inflammation and oxidative stress damage by inhibiting NF-kappaB and increasing mTOR signaling pathways in piglets [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 140: 111326
- [19] Cui L, Feng L, Zhang Z H, *et al*. The anti-inflammation effect of baicalin on experimental colitis through inhibiting TLR4/NF-kappaB pathway activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1): 294-303
- [20] 朱磊, 沈洪, 顾培青, 等. 黄芩苷对溃疡性结肠炎模型大鼠 NF-κB 表达的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(5): 447-450.
- [21] 邹颖, 迟宏罡, 欧阳霖芮, 等. 黄芩苷对实验性结肠炎小鼠 TLRs/MyD88 通路的作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(6): 952-956.
- [22] Feng J, Guo C, Zhu Y, *et al*. Baicalin down regulates the expression of TLR4 and NFκB-p65 in colon tissue in mice with colitis induced by dextran sulfate sodium [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(11): 4063-4072.
- [23] Yu F Y, Huang S G, Zhang H Y, *et al*. Effects of baicalin in CD4⁺ CD29⁺ T cell subsets of ulcerative colitis patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(41): 15299- 15309.
- [24] Shen J, Cheng J, Zhu S, *et al*. Regulating effect of baicalin on IKK/IκB/NF-kB signaling pathway and apoptosis-related proteins in rats with ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 193-200.
- [25] Wang Z, Lv J, Li W. Baicalin improves ulcerative colitis SD rats by regulation I kappa B alpha/NF-kappa B pathway [J]. *Lat Am J Pharm*, 2021, 40(8): 1715-1721.
- [26] Zou Y, Dai S X, Chi H G, *et al*. Baicalin attenuates TNBS-induced colitis in rats by modulating the Th17/ Treg paradigm [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(10): 1873- 1887.
- [27] Zhu L, Shen H, Gu P Q, *et al*. Baicalin alleviates TNBS-induced colitis by inhibiting PI3K/AKT pathway activation [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(1): 581-590.
- [28] Coskun M, Salem M, Pedersen J, *et al*. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 76: 1-8.
- [29] Liu Q F, Li Y, Zhao Q H, *et al*. Association of STAT4 rs7574865 polymorphism with susceptibility to inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39(5): 627-636.
- [30] Lin Y, Li B, Yang X, *et al*. Non-hematopoietic STAT6 induces epithelial tight junction dysfunction and promotes intestinal inflammation and tumorigenesis [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(6): 1304-1315.
- [31] Xu J, Liu J, Yue G, *et al*. Therapeutic effect of the natural compounds baicalein and baicalin on autoimmune diseases [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 1149-1154.
- [32] Meng X M, Nikolic-Paterson D J, Lan H Y. TGF-beta: the master regulator of fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016,

- 12(6): 325-338
- [33] Chuang H N, Wang J Y, Chiu J H, *et al.* Enhancing effects of *Scutellaria baicalensis* and some of its constituents on TGF- β 1 gene expression in RAW 264.7 murine macrophage cell line [J]. *Planta Med*, 2005, 71(5): 440-445.
- [34] Latella G, Sferra R, Vetusch A, *et al.* Prevention of colonic fibrosis by Boswellia and Scutellaria extracts in rats with colitis induced by 2,4,5-trinitrobenzene sulphonic acid [J]. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(6): 410-420.
- [35] Salim S Y, Soderholm J D. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(1): 362-381.
- [36] Raad M A, Chams N H, Sharara A I. New and evolving immunotherapy in inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Intest Dis*, 2016, 1(2): 85-95.
- [37] Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, *et al.* Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease: Importance of evaluation of small intestinal permeability [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(2): E23-E25.
- [38] Shen J, Chen J J, Zhang B M, *et al.* Baicalin is curative against rotavirus damp heat diarrhea by tuning colonic mucosal barrier and lung immune function [J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(8): 2234-2245.
- [39] 张娟, 张晟, 何融冰, 等. 肠道微生物屏障功能与病原菌毒力作用 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(31): 6186-6190.
- [40] Hu Q, Zhang W, Wu Z, *et al.* Baicalin and the liver-gut system: Pharmacological bases explaining its therapeutic effects [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105444.
- [41] Sun X, Pisano M, Xu L, *et al.* Baicalin regulates autophagy to interfere with small intestinal acute graft- versus-host disease [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 6551.
- [42] Wang L, Zhang R, Chen J, *et al.* Baicalin protects against TNF- α -Induced injury by down-regulating miR-191a that targets the tight junction protein ZO-1 in IEC-6 cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(4): 435-443.

[责任编辑 解学星]