

小檗碱调节肠肝轴治疗非酒精性脂肪肝病的研究进展

李璐¹, 王玉琳², 秦鸿宇¹, 屈媛媛¹, 杨添淞³, 王占阳¹, 谢晶日^{3*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001

3. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 非酒精性脂肪肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是临床常见慢性肝病, 是导致肝硬化、肝细胞癌、心血管疾病的危险因素, 临床缺乏有效药物。NAFLD 存在多因素的发病机制, 肠-肝轴在其发病过程中具有重要地位。肠道菌群的失调可引起肠道屏障的破坏, 导致相关有毒代谢产物入血和细菌移位的发生, 诱发肝脏炎症反应和损伤, 是 NAFLD 发生发展的一个重要诱因。小檗碱是黄连 *Coptis chinensis* 的主要药用成分, 有确切的减轻肝细胞脂质积累、抗炎、抗纤维化等作用, 对 NAFLD 呈现典型的多靶点、多系统的药理作用, 是中药成分在 NAFLD 治疗机制研究中的典型代表。小檗碱在多个相互关联的水平上影响肠-肝轴, 包括保护肠黏膜上皮屏障, 减少肝脏微生物暴露和促炎环境, 调节肠道微生物群结构, 改变微生物衍生代谢物如短链脂肪酸和次级胆汁酸, 激活肠道法尼酯衍生物 X 受体信号途径调节肝脏代谢, 从而发挥对 NAFLD 的保护作用。一些中药复方具有治疗 NAFLD 的临床效果, 作用机制研究初步显示了中药复方对肠-肝轴的调节作用。由于中药复方的成分过于复杂, 开展中药单体配伍的研究能够降低维度、减小难度, 有助于揭示中药复方的作用机制。

关键词: 黄连; 小檗碱; 非酒精性脂肪肝病; 肠道菌群; 肠-肝轴

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)05-1501-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.05.032

Research progress on berberine in treatment of nonalcoholic fatty liver disease by regulating gut-liver axis

LI Lu¹, WANG Yu-lin², QIN Hong-yu¹, QU Yuan-yuan¹, YANG Tian-song³, WANG Zhan-yang¹, XIE Jing-ri³

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Second Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China

3. First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common clinical chronic liver disease. It is a risk factor leading to liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma and cardiovascular diseases. There is a lack of effective drugs in clinic. NAFLD has a multi-factor pathogenesis, and the gut-liver axis plays an important role in its pathogenesis. There is a multifactorial pathogenesis of NAFLD. The gut-liver axis plays an important role in the pathogenesis of NAFLD. The imbalance of intestinal flora can lead to the destruction of intestinal barrier, the entry of relevant toxic metabolites into the blood and bacterial translocation, and the induction of liver inflammation and injury occurred, which is an important inducement for the development of NAFLD. Berberine is the main medicinal component of Huanglian (*Coptis chinensis*), which has specific effects such as reducing liver cell lipid accumulation, anti-inflammation and anti-fibrosis, etc. It has typical multi-target and multi-system pharmacological effects on NAFLD, and is a typical representative of traditional Chinese medicine components in the research on the therapeutic mechanism of NAFLD. Berberine affects the gut-liver axis in a number of interrelated levels, including protecting the intestinal mucosal epithelial barrier, reducing liver microbial exposure and proinflammatory environment, adjusting the gut microbiota structure, changing the microorganism metabolites derived from such as short chain fatty acids and secondary bile acids, activating the intestinal farnesoid X receptor signaling pathways to regulate liver

收稿日期: 2020-11-13

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82074539); 国家中医药管理局全国名老中医专家传承工作室建设项目 (国中医药人教函[2016]42号); 全国中医药创新骨干人才项目 (国中医药人教函[2019]128号); 黑龙江省自然科学基金资助项目 (LH2020H092)

作者简介: 李璐 (1986—), 女, 博士, 研究方向为中西医结合治疗消化系统疾病。Tel: 18503600727 E-mail: 69612939@qq.com

***通信作者:** 谢晶日 (1955—), 男, 教授, 博士生导师, 主任医师, 研究方向为中医药治疗消化系统疾病的研究。E-mail: xjr8936@163.com

metabolism, thus plays a protective role of NAFLD. Some TCM compounds have shown the clinical effect of treating NAFLD, and studies on the mechanism of action have preliminarily shown the regulatory effect of TCM compounds on the gut-liver axis. However, the components of TCM compounds are too complex, so the research on the compatibility of TCM monomers can reduce the dimension and difficulty, and help to reveal the action mechanism of TCM compounds.

Key words: *Coptis chinensis* Franch.; berberine; non-alcoholic fatty liver disease; gut microbiota; gut-liver axis

非酒精性脂肪肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 具有多因素的发病机制, 早先机制研究主要集中于肝内脂质从头合成程序和氧化应激反应等, 近年来随着肠道菌群研究的兴起, 多组学技术的进步, 大量国内外学者聚焦于肠-肝轴的研究, 发现肠道菌群结构、肠黏膜屏障、肠道菌群宿主共代谢与 NAFLD 的发病密切相关^[1]。肠-肝轴是指肠道及其微生物群与肝脏之间的双向关系, 由饮食、遗传和环境因素产生的信号整合而成。这种相互作用是通过门静脉和胆汁的肠肝循环建立的, 门静脉直接将肠道衍生的产物运送到肝脏, 影响肝脏代谢; 肝脏的反馈路径则是将胆汁和抗体分泌到肠道, 参与肠道微生物群落的塑造。肠道微生物群落对于维持肠-肝轴的稳态至关重要, 功能完整的肠黏膜和血管屏障限制微生物和毒素的全身传播, 同时允许营养物质进入循环并到达肝脏。肠-肝轴研究正在推动基于微生物群的诊断、预后和治疗方式的发展, 以管理 NAFLD 疾病。

小檗碱又称黄连素, 是存在于黄连、黄柏等中的主要生物碱, 临床上长期用于抗肠道细菌感染。在中国、欧美等国家的独立临床实验显示^[2], 小檗碱的调脂、降糖作用效果相似, 空腹血糖降低 21%~36%, 低密度脂蛋白胆固醇降低 10%~25%, 三酰甘油降低 20%~35%。*po* 小檗碱 1.5 g/d, 4 个月可显著降低 NAFLD 患者的肝脏脂肪含量^[3]。事实上小檗碱很少吸收入血, *po* 后大多数聚集在肠道^[4], 在肠道局部发挥药理作用。小檗碱在多个相互关联的水平上影响肠-肝轴, 包括改变微生物衍生代谢物如次级胆汁酸、短链脂肪酸, 调节肠道微生物群结构、肠黏膜上皮屏障等, 从而减少微生物暴露和肝脏的促炎环境, 调节肝脏代谢。有学者提出小檗碱是通过药物云机制起作用的, 这与药物靶向效应不同, 而是药物和相关代谢物引发的一组末端分子事件, 以及它们之间的网络连接^[5], 形象展现了小檗碱通过调节肠-肝轴干预 NAFLD 的药理作用。

尽管小檗碱是黄连的主要成分, 小檗碱与黄连对肠道菌群的调节却并不相同^[6]。由于中药复方的

成分过于复杂, 研究中药单体配伍能够降低维度、减小研究难度, 有助于揭示中药复方机制的冰山一角。小檗碱与其他单体配伍通过不同的方式作用于肠-肝轴, 如小檗碱与吴茱萸碱、知母皂苷、黄芩苷等配伍, 分别具有抑制肠道 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 外排作用、抑制肠道胆固醇吸收、改善肠道小檗碱自我聚集状态、联合调控肠道菌群等不同的机制, 比单独 *po* 小檗碱显示出更佳临床效果^[7-8], 说明中药配伍或复方具有更大的临床优势。本文主要论述小檗碱通过调节肠-肝轴干预 NAFLD 的机制, 总结近年来含小檗碱复方研究的近况, 希望为深入理解中药复方治疗 NAFLD 机制并开发有效药物提供方向。

1 调节肝脏代谢相关分子

NAFLD 病理生理涉及脂质从头合成、氧化应激、胰岛素抵抗等多个过程。小檗碱 *po* 后在各脏器中以肝脏分布最多, 靶向调节胰岛素受体、低密度脂蛋白受体、腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、沉默信息调节因子相关酶 1 (silencing information regulator 1, SIRT1) 等分子^[9], 干预 NAFLD 的多个病理生理过程。动物实验为小檗碱的作用机制积累了证据, 研究证实^[10-11]小檗碱能够降低 NAFLD 活动积分 (NAFLD activity score, NAS), 改善肝脏组织学表现, 组织学表现包括减轻肝脏脂质沉积、肝细胞气球样变和小叶内炎症, 减少炎性细胞浸润; 降低血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇水平; 降低肝组织肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和炎症因子白细胞介素 6、白细胞介素 1 β 水平; 降低活性氧、丙二醛水平^[12]; 分子机制研究表明小檗碱通过调控 AMPK-固醇调节元件结合蛋白-1c (sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP-1c)-硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD-1)、AMPK/SIRT1/解偶联蛋白 2 (uncoupling protein-2, UCP2)、SIRT1/p53 等通路, 促进肝脏中 AMPK^[13]和 SREBP-1c 的磷酸化^[14], 上调 SIRT1 蛋白表达, 抑制 UCP2 和 SCD-1 的表

达, 抑制 p53 蛋白乙酰化^[15-18]; 并能增加大鼠肝组织核内核因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) mRNA 和蛋白表达^[19]。AMPK 磷酸化与肝脏脂质代谢改善有关。SREBP-1 是 SCD1 的上游, 也是调控肝脏脂质从头合成的关键转录因子。SIRT1 的激活能够抑制线粒体脂肪酸 β 氧化, 导致肝细胞游离脂肪酸蓄积, 脂肪酸代谢失衡, 加剧三酰甘油在肝脏中的堆积。SCD1 介导肝脏脂质代谢, SCD1 表达下调与小檗碱降低肝细胞三酰甘油水平的作用一致。UCP2 表达增加可能使解偶联活性增加, 解偶联线粒体内氧化磷酸化过程, 减少三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 合成, 生成大量活性氧, 加重肝内氧化应激及脂质过氧化反应, 小檗碱抑制 UCP2 表达从而抑制 NAFLD 氧化应激作用。Nrf2 是抗氧化应激关键因子, 激活状态下 Nrf2 与 Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) 解离并核转位进入细胞核, 诱导抗氧化基因表达, 发挥抗氧化效应^[12]。其他研究报道, 小檗碱还可通过诱导自噬^[20]及调节 881 个 mRNA 和 538 个 lncRNA 在脂肪肝中的表达来改善 NAFLD^[21]。小檗碱通过抑制肝脏脂肪合成、减轻炎症状态与降低氧化应激水平等作用在分子水平呈现交织的网络, 对 NAFLD 发挥多层次的治疗作用^[22]。

2 调节肠-肝轴

2.1 保护肠黏膜屏障

肠黏膜屏障包括机械屏障、化学屏障、免疫屏障和生物屏障 4 个部分, 共同维护着正常肠道屏障功能。机械屏障主要由肠上皮细胞和相邻细胞间的紧密连接构成, 其中 claudins 蛋白是构成紧密连接的主要骨架蛋白, 研究证实, 高脂饮食诱导的肥胖大鼠 ig 小檗碱 150 mg/kg 治疗 6 周后, 结肠黏膜紧密连接蛋白 claudin-1、闭锁小带 (zonula occludens-1, ZO-1) mRNA 的表达水平显著提高, 降低肌球蛋白轻链激酶 (myosin light chain kinase, MLCK) mRNA 的表达水平, 同时能抑制 claudin-2 从黏膜表面向隐窝的移位, 保护肠黏膜屏障结构和功能的完整^[23]。

生物屏障失调的后果是细菌产物从肠腔进入循环的易位增加, 由于肝脏血液供应系统在解剖学上接近消化道, 因此经常暴露在来自肠道的细菌产物和代谢物中^[24]。肠道菌群的变化可导致肠道通透性的升高, 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的增

加, 进而导致肝脏炎症或损伤, 这在非酒精性脂肪肝肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 中发挥了重要作用。粪菌移植实验证实, 通过改善肠道菌群失调和肠黏膜破坏, 小檗碱在化学诱导的慢性肝毒性模型中减弱了肝纤维化^[25]。拟杆菌等革兰阴性菌在死亡过程中溶解产生大量 LPS, 后者在肠道局部蓄积引发炎症, 并经门静脉进入肝脏, 由肝巨噬细胞上的 Toll 样受体 4 (toll-like receptors 4, TLR4) 识别, 活化 LPS/TLR4 信号通路引发肝脏炎症和胰岛素抵抗, 参与 NAFLD 发病^[22]。小檗碱能抑制 LPS 水平的增加, 并将系统性炎症水平的评价指标单核细胞趋化蛋白 1 降低到与低脂喂养大鼠的相似水平。小檗碱还能通过促进回肠超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的表达, 抑制 TLR4 和核转录因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 的激活, 减少 LPS 引起的肠道损伤, 从而改善回肠和系统性炎症^[26]。

研究表明, 肠道内稳态与肝脏疾病之间有很强的相互作用。靶向肠道 NF- κ B 的抗炎分子 5-氨基水杨酸治疗高脂小鼠, 发现伴随着肠道炎症的减少, 肝脏脂肪变性和胰岛素抵抗显著缓解^[27], 说明改善肠道炎症是 NAFLD 的一个有利因素。小檗碱抑制结肠组织中的白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 和视黄酸相关孤儿核受体 mRNA 的表达^[28], 上调泛素修饰酶 A20 基因 (即 TNF- α 诱导蛋白 3, 保护细胞免于坏死的抗炎蛋白), 使 TNF- α -NF- κ B-MLCK 通路的异常激活下调^[29], 暗示小檗碱对 NAFLD 的改善作用部分源自对肠道炎症免疫反应的控制。

2.2 肠道菌群参与小檗碱肠内代谢

小檗碱的口服生物利用度 (0.68%) 较低^[30], 约有一半的剂量不会被肠道吸收, 然而, po 给药后, 小檗碱几乎在所有主要器官和尿液中都能检测到, 其中肝脏显示浓度最高^[31], 还有研究者发现小檗碱在 2 型糖尿病大鼠体内的生物利用度明显高于正常情况下的大鼠^[32]。这些发现提出了小檗碱如何在肠道吸收的问题。目前的研究表明, 肠道菌群参与了小檗碱的代谢。小檗碱的肠道细菌代谢途径主要有 2 个方面, 一方面产生去甲氧基产物; 另一方面产生还原产物, 比原型成分的分子离子峰多了 2 个, 即 2 个 H, 形成二氢小檗碱^[33]。

在小檗碱体内代谢研究中^[31], 采用复合检测采用液相色谱-质谱 (liquid chromatography-tandem

mass spectrometry, LC-MS/MS) 联用和气相色谱-质谱联用 (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS) 技术, 共检测到 17 种代谢物, 其中二氢小檗碱可在粪便中检测到, 但在胆汁和尿液样本中检测不到。经抗生素处理后, 小鼠肠道菌群对小檗碱的转化显著减少, 血液中小檗碱浓度降低, 提示肠道二氢小檗碱是由肠道菌群产生的。硝基还原酶是小檗碱转化为二氢小檗碱的关键酶之一, 细菌中硝基还原酶水平与小檗碱转化为二氢小檗碱的能力呈正相关。二氢小檗碱的肠道吸收率高于小檗碱, 主要在肠道局部发挥作用, 阻止肠道对二糖的吸收^[34-35]。在肠上皮组织中二氢小檗碱迅速氧化还原为小檗碱, 此过程不需要酶的参与, 因此肠道菌群对小檗碱的转化实际上是促进了小檗碱的吸收。二氢小檗碱和小檗碱都能通过抑制线粒体呼吸复合体活化腺苷活化蛋白激酶, 改善胰岛素敏感性^[36]。肠道菌群参与的二氢小檗碱转化-吸收-还原过程完全发生在肠道环境中, 导致能量摄入减少和胰岛素敏感性的增加, 提高了小檗碱的生物利用度。

2.3 调节肠道菌群结构

人类肠道微生物群包括 1000 种以上的细菌和古菌。肠道菌群作为人体的“隐藏器官”, NAFLD 的严重程度与肠道菌群失调和代谢功能改变有关^[37]。在属水平上, NASH 患者与无 NASH 的 NAFLD 患者相比, 粪便样本中拟杆菌属的丰度显著增加, 普氏菌属丰度减少, 纤维化大鼠的瘤胃球菌丰度增加^[38]。小鼠粪便移植实验表明, 肥胖和 NAFLD 均可通过粪便中的微生物成分传播。Le 等^[37]报道, 通过把从高脂饲料喂养的高血糖小鼠粪便中分离出的细菌接种到高脂饲料喂养的无菌小鼠后, 无菌小鼠出现了脂肪性肝炎, 而用高脂饲料喂养的正常血糖小鼠的细菌接种给高脂饲料喂养的无菌鼠, 无菌小鼠只出现了肝脏轻度脂肪变性。这些发现提示肠道微生物群可能在 NAFLD 的发生发展中起着直接的作用。

小檗碱很少吸收入血, *po* 后大多数聚集在肠道^[4], 研究证实, 小檗碱显著改变肠道菌群结构^[11,25,39-41]。在 NAFLD 小鼠模型中, 与空白组相比, 拟杆菌、乳酸菌、双歧杆菌水平在高脂膳食喂养的 BALB/C 小鼠粪便中含量下降, 小檗碱恢复了这 3 种菌的相对比例, 甚至双歧杆菌含量显著高于对照组。微生物群恢复与一系列的下降呈正相关, 如体质量, 血清中血脂、血糖、胰岛素水平和胰岛素抵抗指数等^[11]。

血清转氨酶水平、NAS 指数有所改善, 代表了 NASH 减弱, 提示小檗碱改善脂肪性肝炎的治疗作用, 也与消除高脂饮食引起的微生物组改变有关。

早先的研究发现小檗碱所致的内脏脂肪、血糖和血脂含量降低与小鼠粪便中厚壁菌门和拟杆菌门比例的显著降低有关^[42]。有学者进一步通过 16S RNA 测序技术分析小檗碱对肥胖大鼠肠道菌群的影响, 发现菌群多样性和菌群丰度显著减少, 有 55 种菌属受到小檗碱显著影响^[23]。厚壁菌门中占优势的球形梭菌和柔嫩梭菌亚群中的粪球菌属、毛螺菌科、*Roseburia* 属、瘤胃球菌属、粪杆菌属的丰度均显著减少, 多数是产丁酸盐细菌, 能够降解植物多糖为宿主提供能量。拟杆菌门中拟杆菌属的丰度显著增加, 拟杆菌能维持肠道正常生理, 对宿主健康具有重要影响。变形菌门中的脱硫弧菌属丰度显著降低, 脱硫弧菌属在肠道中将硫酸盐还原为对肠道上皮细胞具有毒性作用的硫化物。Zhang 等^[41]同样证实小檗碱能减少肠道菌群的多样性, 改变的 134 个分类操作单位 (operational taxonomic unit, OUT) 与肥胖表型相关, 其中 60 个 OTUs 丰度下降, 然而短链脂肪酸产生细菌的 OTUs 在小檗碱治疗后显著富集, 包括拟杆菌属、*Allobaculum* 属、*Blautia* 属、丁球菌属和 *Phascolarctobacterium* 属等。由于研究方法以扩增子为主要手段, 分析精度到属的级别, 且实验动物的肠道菌群有较大的变异性, 因此小檗碱对肠道菌群的具体调节尚未得到统一, 目前的证据支持减少微生物多样性、减少有害菌和富集有益菌, 有助于小檗碱对 NAFLD 的治疗作用。

2.4 改变肠道菌群代谢产物

肠道微生物代谢的已知产物包括短链脂肪酸 (如丁酸、丙酸盐)、色氨酸代谢物 (如吲哚、色氨酸) 和胆汁酸^[4,43-45], 它们已被报道可减轻肠道炎症, 这些代谢物也存在于循环中, 菌群的生态失调可能会改变免疫调节代谢产物的平衡, 从而改变肝脏的炎症及能量代谢。

2.4.1 影响肠道菌群产生丁酸 目前的证据倾向于促进肠道微生物产生丁酸可能是小檗碱调节肝脏糖脂代谢的主要机制之一。丁酸属于短链脂肪酸, 是通过纤维饮食发酵从肠道微生物中提取的小分子量化合物, 可迅速吸收进入血液和器官, 参与能量代谢、抗炎和免疫调节。肠道细菌主要通过乙酰辅酶 A-丁酰辅酶 A-丁酸盐途径合成丁酸, 其中关键酶是根据 ATP 和还原型辅酶 I (nicotinamide

adenine dinucleotide, NADH) 的水平调节的, 某些化合物能通过干预细菌中 ATP 的产生或 NADH 水平, 可能负反馈调节肠道微生物中的短链脂肪酸水平^[46-47]。有学者^[39]采用 GC 法对丁酸和其他短链脂肪酸进行化学检测, 发现小檗碱在体内均能提高丁酸盐产量。用微阵列分析小檗碱治疗后肠道细菌群落的组成变化, 并对小檗碱诱导的肠道细菌能量产生和基因调控的变化进行了研究, 阐明其机制主要有 2 个方面, 一方面小檗碱通过修饰肠道菌群组成, 增加产生丁酸的细菌的丰度如嗜酸乳杆菌、丁酸梭菌、长双歧杆菌亚种等。另一方面, 小檗碱抑制细菌 ATP 的产生和 NADH 水平, 导致丁酰辅酶 A 增加, 最终通过上调细菌中磷酸丁基基酶/丁酸激酶和丁酰辅酶 A: 乙酸辅酶 A 转移酶来提高丁酸的产生, 丁酸进入血液, 导致血脂和血糖水平下降。小檗碱这种通过肠道微生物产物影响人体代谢的模式, 独立于小檗碱直接干预人体细胞代谢的作用机制。

也有研究似乎与此结论相反, 研究表明小檗碱可以减少一些产生丁酸细菌的丰度, 如球梭状芽孢杆菌及亚群。产丁酸细菌可以降解植物多糖, 为宿主提供额外的能量, 因此丁酸细菌的减少有助于减少能量供给, 从而改善肝脏脂肪积累^[48]。另一实验在体外验证小檗碱降低了细菌丁酰辅酶 A: 乙酸辅酶 A 转移酶基因水平, 改变了细菌代谢产物, 包括降低丁酸和提高乙酸盐水平^[40]。这些结果表明小檗碱处理能抑制肠道细菌对膳食纤维的发酵过程^[49-50]。这些差异也可能来源于短链脂肪酸在肠道和肝内的不同作用方向, 短链脂肪酸在肠道内具有抗炎作用, 运往肝脏重新合成甘油三酯, 却可能促进 NAFLD 的发生。总的来说, 这些数据表明小檗碱通过影响微生物短链脂肪酸的代谢参与调节肝脏能量代谢。

2.4.2 改变肠道菌群对胆汁酸的代谢, 激活肠道法尼酯衍生物 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 信号通路 研究表明, 肠道细菌介导胆汁酸的生物合成和 FXR 信号传导, FXR 负反馈调节胆汁酸的合成从而塑造肠道菌群, 在肥胖、NAFLD 等代谢性疾病中发挥关键作用^[51-52]。

FXR 是一种配体激活受体, 在肝脏、回肠、肾脏高表达。激活 FXR 可以预防肥胖、糖尿病和脂肪肝, 改善高脂血症和高血糖。但令人困惑的是 FXR 拮抗剂对改善肥胖、胰岛素抵抗和减轻 NAFLD 也有类似的作用^[53-54]。研究发现, 高脂小鼠血清和肝

脏三酰甘油分别显著降低 19%、47%。而在肠道特异性 FXRint-/- 小鼠, 小檗碱的有益作用被抵消, 表明小檗碱对肝脏脂肪代谢的调节是 FXR 介导的^[55]。小檗碱治疗后, 高脂小鼠血清和粪便中牛磺胆酸水平升高^[40]。不同的胆汁酸对 FXR 的活性有不同的调节作用, 而牛磺胆酸是 FXR 的内源性激动剂^[56]。奥贝胆酸也是 FXR 激动剂, 2015 年完成的 II 期临床试验结果显示 NASH 评分、炎症和纤维化的总体改善, 然而, 该实验中奥贝胆酸导致了血清胆固醇的显著升高^[57-58]。受肠道限制的 FXR 激动剂 fexaramine 则可以通过肠道菌群活性激活肠道 FXR 和 TGR5/GLP-1 信号, 从而预防肥胖和相关代谢性疾病^[59]。肠道 FXR 激动剂还可以抑制细菌过度生长, 防止细菌易位和上皮细胞恶化^[60]。各项研究提示 FXR 的有益作用具有组织相关性。

研究发现, 小檗碱对 FXR 的激活作用恰好存在有益的组织差异。用小檗碱治疗 8 周激活了肠道 FXR 通路, 但没有激活肝脏的 FXR 通路^[55]。小檗碱的作用靶点为肠道, 小檗碱口服后在肠道蓄积, 降低小鼠肠道菌群中梭状芽孢杆菌簇 XIVa 和 IV 及其胆盐水解酶 (bile salt hydrolase, EC3.5.1.24, BSH) 活性^[39], 改变胆汁酸的代谢, 导致牛磺胆酸的积累, 激活肠道 FXR 信号通路, 继而诱导肠道成纤维细胞生长因子 15 (fibroblast growth factor 15, FGF15) 的表达, FGF15/19 作用于肝脏, 降低脂肪酸转运蛋白 (cluster of differentiation, CD36) 水平, 抑制肝内 CD36 mRNA 基因的表达。肝内 CD36 表达下降能够减少肝细胞脂肪酸摄取和三酰甘油积累^[61]。BSH 是肠道微生物区系产生的一种酶, 小鼠肠道中 BSH 的表达可以显著影响体质量、血清胆固醇和肝脏三酰甘油水平, 是微生物和宿主已知的相互作用的机制之一^[62]。小檗碱治疗 2 或 8 周都能影响胆汁酸的生物合成^[55,63]。较为充分的证据表明, 小檗碱选择性介导肠道 FXR 的激活, 诱导一系列下游通路来调节肝脏脂质合成, 并避免了 FXR 广泛激活所导致的系统性不良反应。

3 配伍及复方通过肠-肝轴干预 NAFLD

中药的研究中发现了许多著名的化合物, 如获得诺贝尔奖的屠呦呦发现的青蒿素, 被誉为中医药给世界的礼物。相比之下, 中药配伍, 在中国有着悠久的临床试验历史, 蕴含着更为复杂和珍贵的祖先智慧, 有待得到进一步的科学探索和利用。

小檗碱与其他中药单体的配伍研究相对容易

开展, 已取得了一些成果。基于小檗碱极低的口服生物利用度, 配伍使用能否提高其生物利用度成为学者感兴趣的研究方向。小檗碱的低口服生物利用度可能是由于其吸收不良 (56%) 以及在肠道 (43.5%) 和肝脏 (0.14%) 的首过效应。此外, 小檗碱吸收不良可能与自身聚集、渗透率低、P-gp 介导的外排和肝胆再排泄有关^[64-65]。小檗碱是一种 P-gp 底物, 水飞蓟素能抑制 P-gp, 抵消 P-gp 介导的小檗碱外排, 能够增强小檗碱的降糖功效^[64], 在许多针对代谢紊乱的临床研究中, 水飞蓟素作为 P-gp 抑制剂, 与小檗碱联合调脂、降糖的临床效果较好。知母皂苷 [33.3 mg/(kg·d)] 和小檗碱 [66.7 mg/(kg·d)] 联合口服给药显著增强对 GK 大鼠的抗糖尿病效果, 超过了二者单独给药, 且与二甲双胍 [200 mg/(kg·d)] 相当。知母皂苷和小檗碱分别作为 P-gp 和乳腺癌耐药蛋白 (一种药物外排转运蛋白) 抑制剂, 存在相互抑制作用, 小檗碱联合知母皂苷给药可通过抑制彼此肠道吸收而提高门静脉血浆、肝脏中活性代谢物 M1~M5 的水平, 增强降血糖作用^[7], 这可能与微生物介导的小檗碱与知母皂苷之间的相互作用有关。伊伍二胺是吴茱萸中发现的主要生物活性单体成分, 具有抗癌、抗炎、抗肥胖和抗糖尿病等药理作用, 小檗碱联合伊伍二胺能够抑制高脂饮食所致高脂血症大鼠肠道胆固醇的吸收^[8]。

黄连的主要成分除了小檗碱, 尚有黄连碱、巴马汀等, 黄连煎剂与小檗碱对肠道菌群结构的影响并不一致^[6]。在代谢综合征大鼠模型中, 与小檗碱组相比, 黄连煎剂组的盲肠道菌群多样性更高, 且菌群结构更接近于空白对照组。小檗碱组选择性富集丙酸产生菌和肠屏障修复菌阿克曼氏菌 *Akkermansia muciniphila*, 而黄连煎剂在此基础上还有更多的丁酸生产菌, 如粪球菌属、柔嫩梭菌, 以及颤螺菌属。说明黄连煎剂能恢复高脂饮食诱导的代谢综合征大鼠肠道菌群结构的异常改变, 且其潜在的机制与小檗碱不完全相同。

中药复方在多药共煎煮后化学成分并非方中单味药化学成分的简单相加, 多种成分之间存在相互促进或抑制作用, 因此中药复方的作用机制研究更为复杂。黄芩、黄连属于清热燥湿配伍的经典药对, 二者都为苦寒之品, 经常合用起协同增效作用。黄芩-黄连药对的配伍显示出比单味药更为显著的降血糖作用^[33]。黄芩-黄连药对对肠道菌群的调节方向与单味药一致。但二者配伍后, 对有害菌生长的

抑制作用更为明显, 从而更有利于减少有害物从肠道进入血液, 抑制并延缓炎症因子释放, 抑制巨噬细胞活化等。另外, 配伍给药后导致了肠道菌群结构变化, 进一步引起肠道细菌代谢酶及其功能的变化, 从而产生不同于单味药的代谢物, 形成更易吸收或更有效的降糖活性成分, 吸收入血从而增强疗效。这种中药与肠道菌群在肠道局部相互作用, 从而影响中药复方药理的现象具有普遍性。另有实验表明黄芩苷和小檗碱能够形成天然自组装模式的纳米颗粒, 纳米颗粒与小檗碱相比具有更高的金黄色葡萄球菌抑菌活性, 并且由于亲水性的表面, 黄芩苷-小檗碱纳米颗粒更容易附着在细菌上, 这一特性有助于改善小檗碱在肠黏膜表面的聚集状态, 增进了它在胃肠道中的溶解度和渗透肠壁的能力^[66]。此外, 由于黄芩苷-小檗碱键弱, 小檗碱可大量缓释, 导致局部药物浓度增高。这个现象也有助于理解黄连黄芩配伍后显著增强的药理作用。

葛根芩连汤和黄连温胆汤是研究较多的含小檗碱为主要成分之一的经典复方。有学者研究了黄连温胆汤对 2 型糖尿病大鼠肝脏脂代谢过氧化物酶体增殖剂激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR α)-肝 X 受体 α 蛋白 (hepatic X receptor alpha protein, LXR α)-ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 信号通路的影响, 发现黄连温胆汤可显著升高 PPAR α 、LXR α 、ABCA1 在大鼠肝脏组织中的表达, 抑制肝脂合成。并且摸索出黄连 10 g 时为方剂配伍的最佳剂量^[67]。宋红梅等^[68]证实葛根芩连汤能显著增加 NASH 大鼠模型血清和肝组织白细胞介素 10 水平, 降低血清核肝组织 IL-6、TNF- α 水平, 能够通过提高抑炎因子和抑制促炎因子 2 个方面调控炎症的发展。Zhao 等^[69]验证了葛根素、黄芩苷和小檗碱联合治疗对 NAFLD 的疗效, 可通过上调肝细胞过氧化物酶体增殖剂激活受体- γ 调节肝细胞内脂质代谢, 改善胰岛素抵抗, 对单纯性脂肪肝和 NASH 的预防和治疗具有重要意义; 进一步验证葛根芩连汤可以明显降低高脂饲料诱导的 NASH 大鼠模型血清分泌型免疫球蛋白 A 的水平, 增加肠道紧密连接蛋白 ZO-1 表达, 并降低肠道前列腺素 E₂ 蛋白水平, 达到调节肠道屏障的功能, 即通过肠-肝轴对 NASH 的防治起到积极作用^[70]。

4 结语和展望

小檗碱对 NAFLD 表现出系统性治疗作用, 能

够明显减轻肝细胞脂质沉积和炎症反应。基于其较低的生物利用度,学者倾向于小檗碱治疗 NAFLD 的作用是在肠道局部实现的,调节肠-肝轴在抗脂肪肝机制中占据重要地位,具体体现在保护肠黏膜屏障,减轻内毒素血症,塑造肠道菌群结构,影响肠道菌群代谢产物,干预肠道 FXR 信号转导等方面。尽管小檗碱对 NAFLD 具有多层次的治疗作用,但实际应用中疗效尚不能满足临床需求。相对于中药单体,中药复方研究对于探索临床治疗方案更有重要意义。已经发现多个小檗碱与其他中药成分配伍后增效的案例,且配伍后的作用机制与单一使用小檗碱时存在明显差异如与吴茱萸碱、知母皂苷、黄芩苷等配伍,通过抑制肠道 P-gp 外排作用、抑制肠道胆固醇吸收、改善肠道小檗碱自我聚集状态、联合调控肠道菌群等不同的机制,比单独使用小檗碱时显示出更佳临床效果。一些含小檗碱复方的研究也初步显示了治疗 NAFLD 的潜力,并且与小檗碱相似的是,中药复方也可通过影响肠-肝轴发挥治疗作用,表明这种中药与肠道菌群在肠道局部相互作用,从而影响中药药理的现象具有普遍性。基于高通量测序、宏基因组学及代谢组学等技术的进步,以系统生物学联合网络药理学,中药复方干预肠道菌群-宿主共代谢的基础研究有机会广泛开展,将大力推进精准调节肠道菌群干预肝脏代谢的最优配方的筛选,精准发挥中药多靶点、云网络式的作用机制,为 NAFLD 提供有希望的临床治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 558-577.
- [2] Ju J Q, Li J G, Lin Q, *et al*. Efficacy and safety of berberine for dyslipidaemias: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Phytomedicine*, 2018, 50: 25-34.
- [3] Yan H M, Xia M F, Wang Y, *et al*. Efficacy of berberine in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134172.
- [4] Gu S, Cao B, Sun R, *et al*. A metabolomic and pharmacokinetic study on the mechanism underlying the lipid-lowering effect of orally administered berberine [J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(2): 463-474.
- [5] Kong W J, Vernieri C, Foiani M, *et al*. Berberine in the treatment of metabolism-related chronic diseases: A drug cloud (dCloud) effect to target multifactorial disorders [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 209: 107496.
- [6] 黄侗. 黄连煎剂对代谢综合征 SD 大鼠肠道菌群及 GPR43 通路 glp-1 和 pyy 的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [7] Tian X T, Liu F, Li Z X, *et al*. Enhanced anti-diabetic effect of berberine combined with timosaponin B2 in gotokakizaki rats, associated with increased variety and exposure of effective substances through intestinal absorption [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 19.
- [8] Zhou X, Ren F Y, Wei H, *et al*. Combination of berberine and evodiamine inhibits intestinal cholesterol absorption in high fat diet induced hyperlipidemic rats [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 239.
- [9] Feng X J, Sureda A, Jafari S, *et al*. Berberine in cardiovascular and metabolic diseases: From mechanisms to therapeutics [J]. *Theranostics*, 2019, 9(7): 1923-1951.
- [10] 张园园, 严君君, 张培, 等. 黄连素调节肠道菌群减轻 NAFLD 病肝脏炎症的实验研究 [J]. *胃肠病学*, 2018, 23(4): 209-215.
- [11] Cao Y, Pan Q, Cai W, *et al*. Modulation of gut microbiota by berberine improves steatohepatitis in high-fat diet-fed BALB/C mice [J]. *Arch Iran Med*, 2016, 19(3): 197-203.
- [12] Guo R F, Ward P A. Role of oxidants in lung injury during Sepsis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(11): 1991-2002.
- [13] Jeong H W, Hsu K C, Lee J W, *et al*. Berberine suppresses proinflammatory responses through AMPK activation in macrophages [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(4): E955-E964.
- [14] Zhu X P, Bian H, Wang L, *et al*. Berberine attenuates nonalcoholic hepatic steatosis through the AMPK-SREBP-1c-SCD1 pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 141: 192-204.
- [15] 陈润森, 唐凯锐, 梁曙, 等. 小檗碱对 NAFLD 大鼠肝组织氧化损伤及 SIRT1/p53 通路的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(4): 725-731.
- [16] Xu X, Zhu X P, Bai J Y, *et al*. Berberine alleviates nonalcoholic fatty liver induced by a high-fat diet in mice by activating SIRT3 [J]. *FASEB J*, 2019, 33(6): 7289-7300.
- [17] Yang Q H, Hu S P, Zhang Y P, *et al*. Effect of berberine on expressions of uncoupling protein-2 mRNA and protein in hepatic tissue of non-alcoholic fatty liver disease in rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2011, 17(3): 205-211.
- [18] 林春梅. 小檗碱对 NAFLD 大鼠肝组织 AMPK/SIRT1/UCP2 通路的调控机制 [D]. 广州: 暨南大学, 2015.
- [19] 丁静, 张斌, 魏冬梅, 等. 盐酸小檗碱对 NAFLD 大鼠肝组织氧化应激水平及 Nrf2 表达的影响 [J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(3): 201-207.

- [20] Sun Y X, Xia M F, Yan H M, *et al.* Berberine attenuates hepatic steatosis and enhances energy expenditure in mice by inducing autophagy and fibroblast growth factor 21 [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(2): 374-387.
- [21] Yuan X L, Wang J, Tang X Y, *et al.* Berberine ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by a global modulation of hepatic mRNA and lncRNA expression profiles [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 24.
- [22] Mo C F, Wang L, Zhang J, *et al.* The crosstalk between Nrf2 and AMPK signal pathways is important for the anti-inflammatory effect of berberine in LPS-stimulated macrophages and endotoxin-shocked mice [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(4): 574-588.
- [23] 许建慧. 小檗碱抑制高脂诱导的大鼠代谢性内毒素血症及其机制的研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [24] Betrapally N S, Gillevet P M, Bajaj J S. Gut microbiome and liver disease [J]. *Transl Res*, 2017, 179: 49-59.
- [25] Qin C J, Zhang H L, Zhao L H, *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.
- [26] Zhang Q, Piao X L, Piao X S, *et al.* Preventive effect of *Coptis chinensis* and berberine on intestinal injury in rats challenged with lipopolysaccharides [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(1): 61-69.
- [27] Luck H, Tsai S, Chung J, *et al.* Regulation of obesity-related insulin resistance with gut anti-inflammatory agents [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(4): 527-542.
- [28] Li Y H, Xiao H T, Hu D D, *et al.* Berberine ameliorates chronic relapsing dextran sulfate sodium-induced colitis in C57BL/6 mice by suppressing Th17 responses [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 110: 227-239.
- [29] Hou Q K, Zhu S L, Zhang C R, *et al.* Berberine improves intestinal epithelial tight junctions by upregulating A20 expression in IBS-D mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109206.
- [30] Chen W, Miao Y Q, Fan D J, *et al.* Bioavailability study of berberine and the enhancing effects of TPGS on intestinal absorption in rats [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2011, 12(2): 705-711.
- [31] Tan X S, Ma J Y, Feng R, *et al.* Tissue distribution of berberine and its metabolites after oral administration in rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77969.
- [32] 吴晓霞. 黄连解毒汤三种生物碱在糖尿病大鼠体内的药代动力学研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2009.
- [33] 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.
- [34] Feng R, Shou J W, Zhao Z X, *et al.* Transforming berberine into its intestine-absorbable form by the gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12155.
- [35] Wei S C, Dong S, Xu L J, *et al.* Intestinal absorption of berberine and 8-hydroxy dihydroberberine and their effects on sugar absorption in rat small intestine [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol*, 2014, 34(2): 186-189.
- [36] Turner N, Li J Y, Gosby A, *et al.* Berberine and its more biologically available derivative, dihydroberberine, inhibit mitochondrial respiratory complex I: A mechanism for the action of berberine to activate AMP-activated protein kinase and improve insulin action [J]. *Diabetes*, 2008, 57(5): 1414-1418.
- [37] Le Roy T, Llopis M, Lepage P, *et al.* Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice [J]. *Gut*, 2013, 62(12): 1787-1794.
- [38] Boursier J, Mueller O, Barret M, *et al.* The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota [J]. *Hepatology*, 2016, 63(3): 764-775.
- [39] Wang Y, Shou J W, Li X Y, *et al.* Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism [J]. *Metabolism*, 2017, 70: 72-84.
- [40] Tian Y, Cai J W, Gui W, *et al.* Berberine directly affects the gut microbiota to promote intestinal farnesoid X receptor activation [J]. *Drug Metab Dispos*, 2019, 47(2): 86-93.
- [41] Zhang X, Zhao Y F, Xu J, *et al.* Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14405.
- [42] Zhang X, Zhao Y F, Zhang M H, *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.
- [43] Krishnan S, Ding Y F, Saedi N, *et al.* Gut microbiota-derived tryptophan metabolites modulate inflammatory response in hepatocytes and macrophages [J]. *Cell Rep*, 2019, 28(12): 3285.
- [44] Postler T S, Ghosh S. Understanding the holobiont: How microbial metabolites affect human health and shape the immune system [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1): 110-130.
- [45] Wikoff W R, Anfora A T, Liu J, *et al.* Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(10): 3698-3703.
- [46] Louis P, Duncan S H, McCrae S I, *et al.* Restricted distribution of the butyrate kinase pathway among butyrate-producing bacteria from the human colon [J]. *J Bacteriol*, 2004, 186(7): 2099-2106.

- [47] Girbal L, Soucaille P. Regulation of *Clostridium acetobutylicum* metabolism as revealed by mixed-substrate steady-state continuous cultures: Role of NADH/NAD ratio and ATP pool [J]. *J Bacteriol*, 1994, 176(21): 6433-6438.
- [48] Cui H X, Hu Y N, Li J W, *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, 2018: 8930374.
- [49] Morrison D J, MacKay W G, Edwards C A, *et al*. Butyrate production from oligofructose fermentation by the human faecal flora: What is the contribution of extracellular acetate and lactate? [J]. *Br J Nutr*, 2006, 96(3): 570-577.
- [50] Vital M, Howe A C, Tiedje J M. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data [J]. *mBio*, 2014, 5(2): e00889.
- [51] Sayin, Wahlström A, Felin J, *et al*. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(2): 225-235.
- [52] Zhang L M, Xie C, Nichols R G, *et al*. Farnesoid X receptor signaling shapes the gut microbiota and controls hepatic lipid metabolism [J]. *mSystems*, 2016, 1(5): e00070-e00016.
- [53] Jiang C T, Xie C, Li F, *et al*. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 386-402.
- [54] Jiang C T, Xie C, Lv Y, *et al*. Intestine-selective farnesoid X receptor inhibition improves obesity-related metabolic dysfunction [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 10166.
- [55] Sun R B, Yang N, Kong B, *et al*. Orally administered berberine modulates hepatic lipid metabolism by altering microbial bile acid metabolism and the intestinal FXR signaling pathway [J]. *Mol Pharmacol*, 2017, 91(2): 110-122.
- [56] Parks D J, Blanchard S G, Bledsoe R K, *et al*. Bile acids: Natural ligands for an orphan nuclear receptor [J]. *Science*, 1999, 284(5418): 1365-1368.
- [57] Neuschwander-Tetri B A, Loomba R, Sanyal A J, *et al*. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 956-965.
- [58] Carr R M, Reid A E. FXR agonists as therapeutic agents for non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(4): 500.
- [59] Pathak P, Xie C, Nichols R G, *et al*. Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling to improve metabolism [J]. *Hepatology*, 2018, 68(4): 1574-1588.
- [60] Inagaki T, Moschetta A, Lee Y K, *et al*. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(10): 3920-3925.
- [61] Bieghs V, Wouters K, van Gorp P J, *et al*. Role of scavenger receptor A and CD36 in diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in hyperlipidemic mice [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(7): 2477-2486.
- [62] Joyce S A, MacSharry J, Casey P G, *et al*. Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut [J]. *PNAS*, 2014, 111(20): 7421-7426.
- [63] Guo Y, Zhang Y C, Huang W H, *et al*. Dose-response effect of berberine on bile acid profile and gut microbiota in mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 394.
- [64] Liu C S, Zheng Y R, Zhang Y F, *et al*. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability [J]. *Fitoterapia*, 2016, 109: 274-282.
- [65] Tsai P L, Tsai T H. Hepatobiliary excretion of berberine [J]. *Drug Metab Dispos: Biol Fate Chem*, 2004, 32(4): 405-412.
- [66] Li T, Wang P L, Guo W B, *et al*. Natural berberine-based Chinese herb medicine assembled nanostructures with modified antibacterial application [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(6): 6770-6781.
- [67] 李雨庭. 黄连温胆汤中黄连最佳剂量对 T2DM 大鼠肝脏脂代谢 PPAR α -LXR α -ABCA1 信号通路的影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [68] 宋红梅, 曲岩, 李绍民, 等. 葛根芩连汤对高脂饲料饲喂的大鼠 NAFLD 炎症的实验研究 [J]. *中国医药科学*, 2015, 5(15): 19-22.
- [69] Zhao W H, Liu L J, Wang Y L, *et al*. Effects of a combination of puerarin, baicalin and berberine on the expression of proliferator-activated receptor- γ and insulin receptor in a rat model of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(1): 183-190.
- [70] 郭一, 李军祥, 毛堂友, 等. 葛根芩连汤对高脂饲料饲喂诱导的 NASH 大鼠肠道屏障的保护研究 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2017, 12(9): 1225-1229.

[责任编辑 崔艳丽]