

加味二陈汤对肥胖 SD 幼鼠肝脏组织 Toll 样受体 4 及肠道菌群的影响

姚 婷 赵 鋈

(上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203)

摘 要 目的:观察加味二陈汤对肥胖SD幼鼠肝脏组织中Toll样受体4 (TLR4) 及肠道菌群的影响。方法:建立幼龄SD大鼠营养性肥胖模型,随机分为高脂组与二陈汤组,每组10只,另取10只正常幼龄SD大鼠作为正常组。正常组予普通饲料喂养,高脂组与二陈汤组予高脂饲料喂养。二陈汤组每日给予加味二陈汤灌胃,另外2组给予等量生理盐水灌胃,共6周。荧光定量PCR检测各组大鼠肝脏组织中TLR4、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) mRNA表达,16S rDNA扩增子测序分析粪便中肠道菌群。结果:与正常组比较,高脂组幼鼠肝脏组织TLR4表达量显著升高 ($P<0.05$), MCP-1 差异无统计学意义 ($P>0.05$);与高脂组比较,二陈汤组幼鼠肝脏组织TLR4表达量明显降低 ($P<0.05$), MCP-1 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。大鼠肠道菌群中,各组共有可执行的分类操作单位 (OTUs) 451个。特有的OTUs包括正常组39个,高脂组53个,二陈汤组106个。在科 (family) 水平上,与肥胖相关的拟杆菌科丰度分布,组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。但从分布占比上观察,高脂组拟杆菌科比例最小,其次为二陈汤组,最高为正常组。Alpha多样性分析中 (observed_speciess、chao1 指数与菌群丰度呈正比; simpson指数与多样性呈反比),高脂组的observed_speciess、chao1 指数低于正常组 ($P<0.05$), simpson指数与正常组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);二陈汤组的observed_speciess指数明显高于高脂组 ($P<0.05$), simpson和chao1 指数与高脂组比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。Beta多样本比较分析中非加权Unifrac距离热图和UPGMA聚类树图均显示正常组与二陈汤组具有相似性,其相似性与高脂组不同。结论:加味二陈汤能够降低肥胖SD幼鼠肝脏组织中TLR4 表达量,提高肠道中拟杆菌数量,改善肥胖大鼠肠道菌群失调。

关键词 肥胖;二陈汤;Toll样受体4;单核细胞趋化蛋白-1;胃肠道微生物组;SD大鼠;实验研究;雌性

中图分类号 R289.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2021) 09-0067-06

基金项目 上海中医药大学附属曙光医院四明科研任务 (SGKJ-201825);上海市儿童健康服务能力建设专项计划, 高端儿科海外研修团队培养计划 (GDEK201704)

中医学认为肥胖与气虚、痰、湿、瘀有关。《丹溪心法》记载:“肥人多痰湿。”《医学入门》亦云:“肥白人多湿痰,黑瘦人多火热。”针对肥人多有“痰湿”的特点,临床常用二陈汤加减治疗超重或肥胖患者。二陈汤组方出自《太平惠民和剂局方》,有燥湿化痰、理气和中之效^[1]。目前,已有较多的临床研究发现二陈汤对单纯性肥胖或继发性肥胖有较好的疗效,能调节糖脂代谢^[2-3]。此外,肠道菌群是近年来的研究热点,人体的代谢产物约有99%来自位于远端结肠的细菌^[4]。在一定程度上,肠道菌群被看作是内分泌器官^[5],它可通过分泌代谢产物改变肠道通透性,代谢物进入血液及淋巴系统后影响机体。一旦菌群失调,疾病也随之而来^[6]。曙光医院儿科化裁二陈汤为加味二陈汤,用于儿童肥胖的干预,效果较好。本研究观察了加味二陈汤对肥胖SD幼鼠肝脏组织中Toll样受体4

(TLR4)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) mRNA表达以及对幼鼠肠道菌群的影响,现报道如下。

1 实验材料

1.1 实验动物 8只SD孕鼠,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,生产许可证:必凯SCXK (沪) 2013-0016,实验动物使用许可证:SYXK (沪) 2014-0008。孕鼠饲养于上海中医药大学动物实验中心清洁级动物房。孕鼠自由饮食,室温保持在24~26℃,待产。产出仔鼠后,哺乳21d。本实验符合上海中医药大学实验动物福利与伦理相关规定,伦理编号:PZSHUTCM190531005。

1.2 主要试剂与仪器 普通饲料,上海帆泊生物技术有限公司生产;高脂饲料(粗蛋白20%、脂肪40%、碳水化合物40%),上海帆泊生物技术有限公司生产;RNA提取液(批号:G3013),武汉赛维尔生物科技;测

定引物由上海擎熙生物科技有限公司提供。JY92-II型超声细胞粉碎机(宁波新芝生物); Neofuge 15R型台式高速冷冻离心机(Heal Force); KH-III型全自动研磨仪(武汉赛维尔生物); 7300荧光定量PCR仪(ABI); NanoDrop 2000型超微量分光光度计(Thermo)。

1.3 药物 加味二陈汤, 药物组成: 茯苓9g, 陈皮6g, 制半夏9g, 甘草3g, 丹参9g, 荷叶9g, 枳实9g, 槟榔9g, 山楂9g。饮片由上海虹桥中药饮片有限公司提供, 按质量比加8倍水浸泡0.5h, 文火煎煮2次, 第一次40min, 第二次30min, 两次药汁合并后4层纱布过滤2次, 水浴锅70℃浓缩至含生药量0.435g/mL, 高压灭菌后置于4℃冰箱保存备用。

2 实验方法

2.1 动物造模 临床研究提示儿童肥胖具有明显的遗传倾向^[7], 本实验参照亲代大鼠肥胖和高脂饮食状态影响子代, 形成体脂连续性肥胖模型, 建立幼龄SD大鼠营养性肥胖模型^[8]。将8只SD孕鼠, 适应性喂养2~3d, 2只孕鼠以普通饲料喂养, 6只孕鼠以高脂饲料喂养, 孕鼠按1只/笼待产直至哺乳期。产出仔鼠多于8只时, 仔鼠按8只/笼的喂养密度进行哺乳, 余仔鼠剔除, 21日龄断乳后剔除雌鼠, 将剩余30只雄鼠分笼。取普通饲料喂养的孕鼠所生仔鼠10只为正常组, 同样进食普通饲料。取高脂饲料喂养的孕鼠所生仔鼠为造模组, 给予高脂饲料, 继续喂养1周, 体质量超过正常组体质量均数20%的仔鼠为造模成功。

2.2 分组与给药 将造模组造模成功的20只幼龄SD肥胖大鼠随机分为高脂组和二陈汤组, 每组10只, 继续喂以高脂饲料。根据人与大鼠体表面积换算比, 按公式计算出大鼠给药剂量。大鼠给药剂量(mg/kg)=系数(6.25)×人的剂量(mg/kg)。以成人正常给药剂量换算大鼠给药剂量为18.125g/kg。二陈汤组大鼠每日灌胃给予加味二陈汤18.125g/kg, 正常组和高脂组大鼠每日灌胃给予等量生理盐水, 均1次/d, 连续灌胃6周。

2.3 指标检测

2.3.1 荧光定量PCR检测肝脏组织中TLR4、MCP-1 mRNA表达 乌来糖麻醉各组幼鼠, 分离肝脏组织转入液氮中保存。按Trizol Reagent试剂盒说明书, 检测肝脏组织中RNA浓度及纯度。检测项目: TLR4、MCP-1。引物序列: MCP-1(5'-TGCAGGTCTC TGTACGCTTC-3'), TLR4(5'-GGATTATCCAGG TGTGAAATTGA-3')。反应条件: 95℃、10min变性后, 分别以95℃、15s和60℃、60s循环40次。溶解曲线为75~95℃, 每20s升温1℃。最后用 $\Delta\Delta$ CT法表达: A=CT(目的基因, 待测样本)-CT(内标基因,

待测样本); B=CT(目的基因, 对照样本)-CT(内标基因, 对照样本)。K=A-B, 表达倍数=2^{-K}。

2.3.2 16S rDNA扩增子测序分析粪便中肠道菌群 乌来糖麻醉各组幼鼠, 收集幼鼠肠道中粪便, 转入液氮中保存。首先, 测序得到原始数据(raw data), 并对其进行拼接、过滤后得到有效数据(clean data)。然后基于有效数据进行可执行的分类操作单位(operational taxonomic units, OTUs)聚类分析和物种分类分析。根据OTUs聚类结果, 对每个OTU的序列做物种注释, 通过OTUs丰度、Alpha多样性计算等分析, 获得样本内以及不同样本或类群间相关信息。此外, 对OTUs进行多序列比对, 构建样本聚类树以探索群落结构的差异情况。

2.4 统计学方法 采用SPSS 25.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 数据处理组间采用独立样本t检验, 不符合正态分布用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有肠道菌群样本实验数据采用Uprrse v7.0.1001软件进行聚类分析。对OTUs序列进行注释, 并用Mothur方法与SILVA132的SSUrRNA数据库(设定阈值为0.8~1)进行物种注释, 统计每个样品在不同分类水平上的群落组成。利用MUSCLE (Version 3.8.31)软件进行多序列比对, 获得所有OTUs序列的发生关系。使用Qiime软件(Version 1.9.1)计算observed-species、chao1、simpson指数, 计算Unifrac距离, 做非加权组平均法(UPGMA)聚类分析并绘制聚类树图。使用R软件(Version 2.15.3)绘制Alpha多样性指数的物种积累曲线, 进行Alpha多样性指数和Beta多样性指数的组间差异分析, 分别进行有参数检验和非参数检验, 选用Tukey检验和agricolae包的wilcox检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 各组大鼠TLR4、MCP-1表达量比较 与正常组比较, 高脂组幼鼠肝脏组织TLR4表达量显著升高($P < 0.05$), MCP-1差异无统计学意义($P > 0.05$); 与高脂组比较, 二陈汤组幼鼠肝脏组织TLR4表达量明显降低($P < 0.05$), MCP-1差异无统计学意义($P > 0.05$); 上述指标二陈汤组与正常组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 各组大鼠肝脏组织TLR4、MCP-1表达量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	TLR4	MCP-1
正常组	5	1.13 ± 0.368	0.49 ± 0.468
高脂组	5	1.23 ± 0.339*	0.67 ± 0.291
二陈汤组	5	1.14 ± 0.059 [#]	0.88 ± 0.339

注: 与正常组比较, * $P < 0.05$; 与高脂组比较, [#] $P < 0.05$ 。

3.2 各组大鼠肠道菌群检测数据比较

3.2.1 OTUs数量 对所有样本的有效数据以97%的一致性(identity)进行OTUs聚类,并对其代表序列进行物种注释。各组数量上差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。根据OTUs代表序列的物种注释结果,分析各组间的OTUs并绘制韦恩图,见图1。由图1可见,3组含共有OTUs为451个,正常组与高脂组共有44个,正常组与二陈汤组共有53个,高脂组与二陈汤组共有73个。正常组特有的OTUs为39个,高脂组53个,二陈汤组106个。

表2 各组大鼠肠道菌群OTUs数量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数/只	菌群数量	OTUs数量
正常组	3	80100.00±65.645	409.00±45.508
高脂组	3	80099.67±24.173	490.33±45.764
二陈汤组	3	80215.00±94.889	439.33±60.451

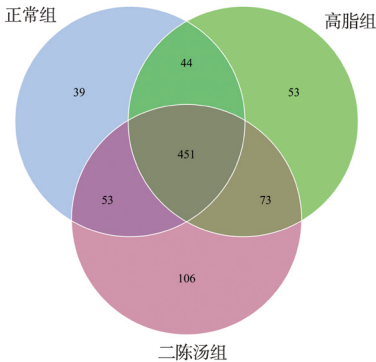


图1 各组大鼠肠道菌群共有、特有的OTUs数量(单位:个)

3.2.2 物种相对丰度情况 选取每组样本在科(family)水平上最大丰度排名前10的物种,生成物种相对丰度柱状图,见图2。在科水平上,主要包括Lactobacillaceae(乳酸杆菌科)、Lachnospiraceae(毛螺菌科)、Erysipelotrichaceae(韦荣球菌科)、Muribaculaceae(拟杆菌科)、Peptostreptococcaceae(消化链球菌科)等。其中拟杆菌科在各组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。但从分布占比上观察到高脂组拟杆菌科比例最小,其次为二陈汤组,正常组比例最大,见表3。

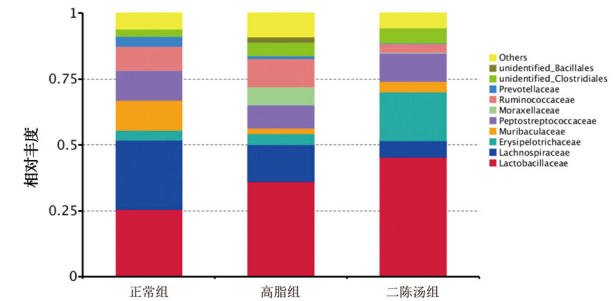


图2 各组大鼠肠道菌群在科水平上物种相对丰度分布

表3 各组大鼠肠道菌群在科水平上的拟杆菌科的丰度分布占比

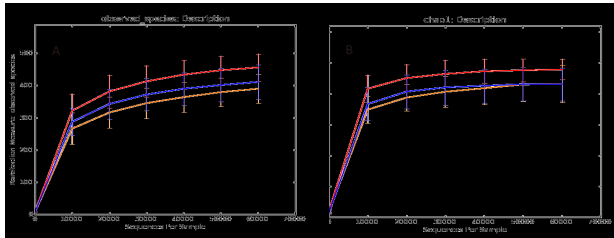
组别	动物数/只	拟杆菌科
正常组	3	0.11±0.131
高脂组	3	0.02±0.014
二陈汤组	3	0.04±0.037

3.2.3 Alpha多样性分析 Alpha Diversity主要用于分析样本内的群落多样性和丰富度,包括observed_species、shannon、simpson、chao1、ACE等^[9]。其中,observed_species、chao1与物种丰富程度呈正比,即指数越大,表明物种丰富程度越高;而simpson指数越大,表明群落每个种类分布的均匀度越高,提示多样性越低。由表4、图3可见,与正常组比较,高脂组observed_species和chao1指数明显降低($P<0.05$);二陈汤组observed_species指数明显高于高脂组($P<0.05$),chao1指数与高脂组比较差异无统计学意义($P>0.05$),observed_species和chao1指数与正常组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。3组simpson指数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。该结果显示,各组间的物种群落多样性无明显差异。各组的丰富度,高脂组最低,二陈汤组其次,正常组最高。

表4 各组大鼠肠道菌群Alpha多样性分析

组别	observed-species	chao1	simpson
正常组	456.00±51.391	478.23±40.609	0.92±0.493
高脂组	390.00±55.758*	431.40±74.050*	0.91±0.069
二陈汤组	411.00±65.092#	430.66±64.898	0.85±0.408

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与高脂组比较,# $P<0.05$ 。



注:—正常组;—高脂组;—二陈汤组。A.肥胖SD大鼠肠道菌群observed_species指数图;B.肥胖SD大鼠肠道菌群chao1指数图。

图3 各组大鼠肠道菌群Alpha多样性分析图

3.2.4 Beta多样本比较分析 Beta多样本分析是对不同样本间的群落构成进行比较分析。利用OTUs之间的关系,计算Unifrac距离^[10-11]。Unifrac距离是一种利用各样本微生物序列间的进化信息计算样本间距离,获得一个距离矩阵。其值越小,表示这两个样本在物种多样性方面的差异越小。由图4可见,在非加权的Unifrac距离热图中,正常组与二陈汤组存在差异最小(0.271),高脂组与二陈汤组存在差异最大(0.432),正常组与高

脂组存在差异稍大(0.420)。为了研究不同样本群落间的相似性,可通过构建样本的聚类树来描述。在环境生物学中,UPGMA(unweighted pair-group method with arithmetic mean)是一种较为常见的聚类分析方法^[12]。以非加权Unifrac距离矩阵做UPGMA聚类分析,并将聚类结果与各样本在门水平上的物种相对丰度进行整理、汇总,见图5。在门水平上,正常组与二陈汤组群落具有相似性,其相似性与高脂组不同。

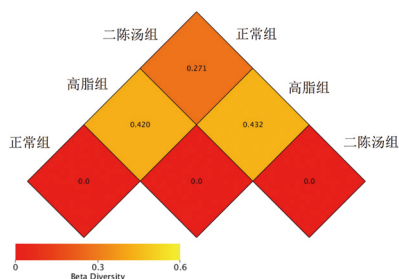
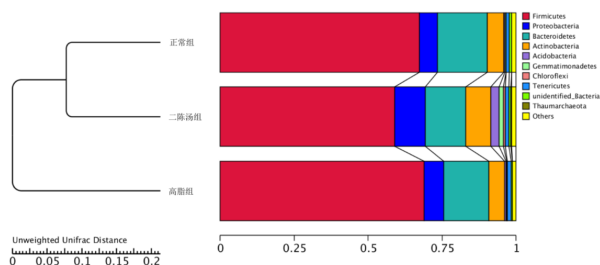


图4 各组大鼠肠道群落非加权Unifrac距离热图



注:左侧为UPGMA聚类数结构,右侧为各样本组在门水平上的物种相对丰度分布图

图5 各组大鼠肠道菌群UPGMA聚类树图

4 讨论

近年来,儿童超重和肥胖问题日益引起社会各界关注,根据2014年全国学生体质与健康调查结果,7~18岁学生超重肥胖率已上升至19.4%,并持续增长^[13]。二陈汤原方组成为半夏、橘红、白茯苓、甘草,方中祛痰药与理气药相伍,燥湿药与渗湿药、生津药配合,共奏健脾、理气、燥湿、化痰之功^[1]。加味二陈汤是在二陈汤基础上进行药味剂量变化和加減而成,前期临床研究已证实其治疗儿童单纯性肥胖具有较好的疗效^[3]。

Toll样受体在调节肠道菌群引起的炎症反应中起着重要作用^[14]。关于“肥胖-肠道菌群-TLRs”三者间的交互作用关系,研究者揭示了TLRs是肠道黏膜免疫识别与清除病原菌的关键分子^[15-16]。其中,TLR4是革兰阴性菌脂多糖的重要结合配体,在肥胖大鼠肠黏膜上皮细胞中过度表达^[17],它与肥胖性炎症反应直接相关。肥胖可导致肠壁完整性降低,使

细菌脂多糖与脂肪酸渗漏入血液中,激活TLR4与全身炎症反应;脂肪酸也可以介导内质网应激,从而激活TLR4。因此,TLR4是肥胖-肠道菌群-TLRs的关键调控节点。李敏等^[18]研究发现肥胖儿童出现TLR4介导的慢性炎症状态,分析提示TLR4及下游途径MyD88、TRAM与体质量指数相关,但与血糖、胰岛素抵抗无相关性。SANTONI M等^[19]研究指出,TLR4在肥胖儿童体内表达异常增多。本实验发现,肥胖幼鼠肝脏组织中TLR4表达量较高,与上述报道一致。而二陈汤组TLR4表达量明显低于高脂组($P<0.05$),提示加味二陈汤能降低肥胖幼鼠肝脏组织中TLR4的表达量,从而干预肥胖性炎症反应。

TLR4活化在免疫、炎症信号转导中扮演重要角色,可通过MyD88依赖性信号转导途径激活核因子- κ B(NF- κ B),向下启动MCP-1等多种炎症因子的转录与合成^[20]。MCP-1属于单核巨噬细胞重要趋化因子,上调MCP-1可促进肥胖和胰岛素抵抗^[21]。本实验发现,肥胖幼鼠肝脏组织中MCP-1无明显上调,加味二陈汤干预后也无明显变化。分析原因可能是因脂肪组织中多种炎症因子、趋化因子富集交互作用,吸引单核巨噬细胞等炎症细胞聚集,释放出更多的趋化及炎症因子。有学者研究发现,巨噬细胞迁移因子由病态的脂肪组织分泌,抑制组织中的巨噬细胞游走,增强巨噬细胞浸润,促进代谢紊乱、炎症状态等肥胖相关的病理过程^[22]。而本次实验样本为肝脏组织,故组间差异无统计学意义。

对肥胖SD幼鼠肠道菌群的研究结果表明,正常组、高脂组和二陈汤组获得肠道菌群总数无明显差异,处理过滤后获得有效数据,二陈汤组的特有OTUs较其他2组多,说明汤药干预后,能够增加幼鼠肠道中的菌群数。进一步研究发现,在科水平上,Muribaculaceae(拟杆菌科)在各组间的差异均无统计学意义,但从数值上观察到正常组比例最大,其次为二陈汤组,高脂组最低,说明拟杆菌在正常幼鼠中数量最多,在肥胖幼鼠中数量最少,经汤药干预后,拟杆菌有明显增加,提示加味二陈汤可能通过增加肥胖SD幼鼠肠道菌群中拟杆菌的数量,从而改善肠道菌群失调的趋势。WALKER A W等^[23]研究发现,拟杆菌可以明显抑制脂肪细胞增长,增加肥胖者肠道中拟杆菌数量有望用于治疗肥胖。此外,拟杆菌门可促进宿主分解多糖,促进肠黏膜的血管再生和免疫系统发育,有助于维持肠道微生态平衡^[24]。因本次动物实验经费有限,待今后增加样本量,以进一步证实此实验结果。

本研究通过Alpha多样性分析,发现与正常幼鼠比较,肥胖幼鼠肠道菌种数减少,但多样性无明显差异,经加味二陈汤干预后虽菌种数量增加,但多样性仍无明显差异。一般来说,样本中物种的多样性包括两个方面,一是种类不确定的多少,二是每个种类分布的均匀度。本次实验多样性以simpson指数为准,因该指数描述的是从一个群落连续两次抽样所得到的个体数属于同一种的概率^[25]。而shannon指数侧重于物种种类的不确定性多少来观察多样性,不确定物种越多,提示多样性越好。本次实验观察到加味二陈汤对肥胖幼鼠肠道菌种数量有增加作用,为避免物种数量可能影响到多样性结果,故选用simpson指数。观察Beta多样本比较分析中的非加权Unifrac距离热图和UPGMA聚类树图,均显示正常组与二陈汤组组间具有相似性,但其相似性与高脂组不同,提示肥胖SD幼鼠肠道菌群的群落构成与正常幼鼠存在不同,而加味二陈汤能够调节肥胖幼鼠的肠道细菌群落构成近似于正常幼鼠。

肠道菌群与肥胖、2型糖尿病等糖脂代谢性疾病的联系是阐明中医药作用机制的研究热点。目前关于肠道菌群的检测,要求每个样本组中至少含有3个(包括3个)以上的单样本,方有检测意义。因本次课题经费有限,故随机取各组3只雄鼠粪便样本完成肠道菌群检测。

通过本次动物实验,揭示了加味二陈汤能够降低幼龄SD肥胖大鼠肝脏组织中Toll样受体4表达量,增加肠道中拟杆菌数量,改善肠道菌群失调,为进一步研究加味二陈汤治疗肥胖性炎症方向以及“肥胖-肠道菌群-TLRs”三者相互作用机制提供参考依据。下一步研究将重点观察加味二陈汤对肥胖幼鼠肠上皮细胞中TLR4的调节作用以及相关炎症基因表达情况。

参考文献

- [1] 邓中甲,李翼,连建伟.方剂学[M].北京:中国中医药出版社,2003:320.
- [2] 洪小平.二陈汤加味治疗代谢综合征60例疗效观察[J].浙江中医杂志,2011,46(5):343.
- [3] 姚婷,赵璧.加味二陈汤联合耳穴疗法治疗60例儿童单纯性肥胖病临床疗效观察[J].天津中医药,2019,36(2):145.
- [4] HARTSTRA A V, BOUTER K E, BÄCKHED F, et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(1):159.
- [5] ARORA T, BÄCKHED F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives[J]. J Intern Med, 2016, 280(4):339.
- [6] 周佳佳,柯大智.肠道菌群与肥胖关系的研究进展[J].科学咨询(科技人文),2021(13):21.
- [7] 洪洁.肥胖症遗传学研究[J].中国实用内科杂志,2012,32(10):734.
- [8] 袁羽昀,沈建,赵璧.肥胖与雌性幼龄SD大鼠青春发育提前的相关性[J].中国比较医学杂志,2015,25(9):39.
- [9] LI B, ZHANG X, GUO F, et al. Characterization of tetracycline resistant bacterial community in saline activated sludge using batch stress incubation with high-throughput sequencing analysis[J]. Water Res, 2013, 47(13):4207.
- [10] LOZUPONE C, KNIGHT R. UniFrac: a new phylogenetic method for comparing microbial communities[J]. Appl Environ Microbiol, 2005, 71(12):8228.
- [11] LOZUPONE C, LLADSER M E, KNIGHTS D, et al. UniFrac: an effective distance metric for microbial community comparison[J]. Isme J, 2011, 5(2):169.
- [12] 李玉鑑,徐立业.不加权算术平均组对方法的改进及应用[J].北京工业大学学报,2007(12):1333.
- [13] 王烁,董彦会,王政和,等.1985—2014年中国7~18岁学生超重与肥胖流行趋势[J].中华预防医学杂志,2017,51(4):300.
- [14] 司原成,苗维纳,何嘉悦,等.肥胖-肠道菌群-Toll样受体交互调控作用的研究进展[J].世界华人消化杂志,2016,24(15):2361.
- [15] FROSALI S, PAGLIARI D, GAMBASSI G, et al. How the intricate interaction among Toll-Like receptors[J]. Immunol Res, 2015, 2015:489821.
- [16] CORR S C, GAHAN C C, HILL C. M-cells: origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2008, 52(1):2.
- [17] PATRA S, MUTHURAMAN M S, MEENU M, et al. Anti-inflammatory effects of royal Poinciana through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 34:199.
- [18] 李敏,张涛,徐佩茹.TLR4信号通路及炎症因子对肥胖儿童胰岛素抵抗的影响研究[J].新疆医科大学学报,2020,43(1):10.
- [19] SANTONI M, ANDRIKOU K, SOTTE V, et al. Toll like receptors and pancreatic diseases: from a pathogenetic mechanism to a therapeutic target[J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(7):569.
- [20] GUO J, LIANG W, LI J, et al. Knockdown of FSTL1 inhibits oxLDL-induced inflammation responses through the TLR4/MyD88/NF- κ B and MAPK pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 478(4):1528.
- [21] POOMTHAVOM P, SAOWAN S, MAHACHOKLETWAT-TANA P, et al. Vitamin D status and glucose homeostasis

黄芪多糖治疗溃疡性结肠炎的研究进展

陈双兰 刘青松 张怡 谢子妍
(成都中医药大学附属医院, 四川成都 610072)

摘要 溃疡性结肠炎(UC)是一种原因不明的常见慢性肠道炎症性疾病,病程长、易反复发作且有癌变的风险,目前尚缺乏有效的治疗方案。黄芪多糖是黄芪的主要活性成分之一,具有免疫调节、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、修复损伤、保护血管等功能。黄芪多糖通过保护肠黏膜屏障、调节免疫反应、调控信号通路、调节肠道菌群等方式治疗UC,具有一定的疗效。通过查阅整理近年来黄芪多糖对UC作用机制研究的相关文献,旨在为黄芪多糖治疗UC的药物开发和实验提供思路与参考。

关键词 溃疡性结肠炎;黄芪多糖;综述

中图分类号 R282.105 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2021)09-0072-05

基金项目 国家自然科学基金项目(81973821)

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种特发性、慢性结肠黏膜炎症性疾病,以反复发生的肠道溃疡,伴腹痛、腹泻及黏液脓血便为其主要临床表现。其发病原因尚未完全明确,可能是基因易感个体肠道共生菌群失调导致黏膜免疫反应的结果,其发病机制与肠屏障破坏、免疫应答失调、氧化应激和遗传等因素有关^[1]。目前尚无治愈UC的方法,西医通过使用抗炎药、强效类固醇药或免疫调节剂来控制症状,但不会获得持久的缓解。

近年来,中药单药活性成分治疗UC的实验研究日益增多,对中药作用机制探索、开发利用和质量把控有着相当重要的意义^[2]。黄芪多糖是豆科植物黄芪的主要活性成分之一,《本草备要》云“(黄芪)益元气,壮脾胃。凡劳倦内伤,脾虚泄泻,脏器下垂……皆可用之”。黄芪多糖已被证实具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤、免疫调节、保护肝肾等作用^[3]。本文对

黄芪多糖通过保护肠道黏膜屏障、调节免疫、调控信号通路、调节肠道菌群等方面从而改善UC炎症、控制症状的作用机制,进行了较为系统全面的概述,为后续UC的实验研究与临床治疗提供充分有效的参考。

1 黄芪多糖对肠黏膜屏障的保护作用

肠黏膜屏障损伤是UC发病和病情进展的关键环节,保护肠黏膜屏障稳态,促进肠黏膜屏障愈合已成为治疗UC的主要研究方向之一。

1.1 提高肠紧密连接蛋白表达 三种跨膜蛋白——咬合蛋白(occludin)、闭合蛋白、黏附分子以及外周蛋白(zonula occludens, ZO),如ZO-1、ZO-2、ZO-3,对紧密连接肠黏膜上皮细胞尤为重要。上皮细胞的完整性及其紧密连接是肠道机械黏膜屏障的结构基础。YAN X等^[4]研究表明,黄芪多糖能够提高occludin和ZO-1的表达,改善UC模型鼠肠道黏膜屏障功能。

in obese children and adolescents living in the tropics[J]. International Journal of Obesity, 2012, 36(4): 491.

[22] KANIKARLA-MARIE P, JAIN S K. 1, 25 (OH)₂D₃ inhibits oxidative stress and monocyte adhesion by mediating the upregulation of GCLC and GSH in endothelial cells treated with acetoacetate (ketosis) [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016, 159: 94.

[23] WALKER A W, PARKHILL J. Fighting obesity with bacteria[J]. Science, 2013, 341: 1069.

[24] 华川, 曹海涛. SYBR Green I 实时荧光定量PCR法分析

肠易激综合征患儿肠道菌群的变化[J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(9): 93.

[25] KOMBRELL D A, BEUTLER B. The evolution and genetics of innate immunity[J]. Nat Rev Genet, 2001, 2(4): 256.

第一作者: 姚婷(1990—), 女, 医学硕士, 主治医师, 从事中西医结合儿科临床与研究工作。

通讯作者: 赵莹, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师。annezhao@sina.com

修回日期: 2021-05-10

编辑: 吴宁