

中药活性成分黄芩苷对炎症性肠病的药理作用及其机制研究

胡瑞艳¹ 刘潇宇²

1 郑州工业应用技术学院 2 郑州食品工程职业学院

DOI:10.12238/fcmr.v7i2.14503

[摘要] 炎症性肠病(IBD)是一类慢性肠道炎症性疾病,发病机制复杂,现有治疗手段存在局限性。黄芩苷作为中药黄芩的主要活性成分,具有多重药理作用。本文综述了黄芩苷的理化性质、药代动力学特征及其治疗IBD的药理作用和分子机制。研究表明,黄芩苷通过抗炎、抗氧化、保护肠道屏障和调节免疫功能等作用改善IBD病理状态。其分子机制主要涉及抑制NF- κ B和MAPK信号通路,调节炎症因子表达,以及改善肠道菌群结构。黄芩苷多靶点、多途径的作用特点使其在IBD治疗中具有良好应用前景,但其生物利用度低等问题仍需进一步研究解决。

[关键词] 黄芩苷; 炎症性肠病; 抗炎作用; 信号通路; 肠道菌群

中图分类号: R364.5 文献标识码: A

The Pharmacological Effects and Mechanism of Baicalin, an Active Component of Traditional Chinese Medicine, on Inflammatory Bowel Disease

Ruiyan Hu¹ Xiaoyu Liu²

1 Zhengzhou University of Industrial Technology 2 Zhengzhou Institute of Food Technology

[Abstract] Inflammatory bowel disease (IBD) is a type of chronic intestinal inflammatory disease with a complex pathogenesis and limitations in existing treatment methods. Baicalin, as the main active ingredient of traditional Chinese medicine *Scutellaria baicalensis*, has multiple pharmacological effects. This article reviews the physicochemical properties, pharmacokinetic characteristics, pharmacological effects, and molecular mechanisms of baicalin in the treatment of IBD. Research has shown that baicalin improves the pathological status of IBD through anti-inflammatory, antioxidant, intestinal barrier protection, and immune function regulation effects. Its molecular mechanism mainly involves inhibiting the NF- κ B and MAPK signaling pathways, regulating the expression of inflammatory factors, and improving the structure of intestinal microbiota. The multi-target and multi pathway properties of baicalin make it promising for the treatment of IBD, but further research is needed to address its low bioavailability.

[Key words] Baicalin; Inflammatory bowel disease; Anti-inflammatory effect; Signal pathway; Intestinal flora

引言

炎症性肠病 (IBD) 是一组慢性非特异性肠道炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 其发病机制涉及遗传易感性、环境因素、肠道菌群失调及免疫功能紊乱等多个方面。目前西医治疗 IBD 主要采用氨基水杨酸类、糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂等, 但存在疗效有限、不良反应多、价格昂贵等问题。中医药凭借多靶点、多途径的作用特点, 在 IBD 治疗中显示出独特优势。黄芩苷作为传统中药黄芩的主要活性成分, 是一种黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、调节免疫等多种生物活性。近年研究表明, 黄芩苷能够改善实验性结肠炎的病理损伤, 其作用机制可能涉及 NF- κ B、MAPK 等信号通路的调控, 以及对炎症因子和肠道菌群的调节。然而, 黄芩苷治疗 IBD 的系统性研究仍不够深

入, 其口服生物利用度低等问题也限制了临床应用。因此, 深入探讨黄芩苷对 IBD 的药理作用及其分子机制, 对于开发新的 IBD 治疗策略具有重要意义。

1 黄芩苷的理化性质与药代动力学

1.1 黄芩苷的化学结构与理化性质

黄芩苷的化学名称为 5, 6-二羟基黄酮-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷, 分子式为 C₂₁H₁₈O₁₁, 相对分子质量为 446.36。其结构包含黄酮母核和葡萄糖醛酸基团, 其中 A 环上的 5, 6 位羟基和 C 环上的 4 位羰基是其主要的活性基团。黄芩苷为淡黄色结晶性粉末, 熔点为 202-205℃, 在水中溶解度较低 (约 67 μ g/mL), 但在碱性条件下溶解度显著增加。黄芩苷的理化性质决定了其生物活性和药代动力学特征。其分子结构中的多个酚羟基赋予其较强的抗

氧化能力,能够清除自由基、螯合金属离子。葡萄糖醛酸基团的存在增加了分子的极性,影响其跨膜转运和组织分布。在胃肠道环境中,黄芩苷相对稳定,但在肠道菌群作用下可被水解为苷元黄芩素,后者脂溶性更强,更易被吸收。

1.2 黄芩苷的药代动力学特征

黄芩苷口服后的吸收过程较为复杂。由于其水溶性差且分子量较大,直接吸收有限。研究表明,黄芩苷主要在回肠和结肠部位被肠道菌群水解为黄芩素后吸收入血,黄芩素在肠上皮细胞和肝脏中又可被重新葡萄糖醛酸化为黄芩苷。这种肠-肝循环过程延长了药物在体内的滞留时间。动物实验显示,大鼠口服黄芩苷后,血药浓度-时间曲线呈双峰现象,第一个峰出现在给药后0.5-1小时,可能为少量黄芩苷的直接吸收;第二个峰出现在8-12小时,主要为黄芩素转化而来^[1]。黄芩苷在体内分布广泛,在肝、肾、肺等组织中浓度较高,在结肠组织中也有一定分布,这为其治疗IBD提供了药代动力学基础。黄芩苷主要经尿液和胆汁排泄,消除半衰期约为12-16小时。

2 黄芩苷对炎症性肠病的药理作用

2.1 抗炎作用

黄芩苷的抗炎作用是其治疗IBD的核心机制之一。体外研究表明,黄芩苷能够抑制脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞活化,减少促炎因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的产生。在DSS诱导的小鼠结肠炎模型中,黄芩苷给药组结肠组织中炎症因子水平显著降低,中性粒细胞浸润减少,结肠炎症评分明显改善。黄芩苷的抗炎作用与其调控多种炎症相关酶的活性有关。研究发现,黄芩苷能够抑制环氧合酶-2(COX-2)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,减少前列腺素E2(PGE2)和一氧化氮(NO)的生成。此外,黄芩苷还能抑制髓过氧化物酶(MPO)活性,MPO是中性粒细胞活化的标志酶,其活性降低反映了炎症细胞浸润的减少。

2.2 抗氧化作用

氧化应激在IBD的发病机制中扮演重要角色。炎症过程中产生的大量活性氧(ROS)不仅直接损伤肠道上皮细胞,还能激活炎症信号通路,形成炎症-氧化应激的恶性循环。黄芩苷具有显著的抗氧化活性,能够通过多种途径减轻氧化损伤。实验证明,黄芩苷能够直接清除超氧阴离子、羟自由基等ROS,其清除能力与其分子结构中的酚羟基数量和位置有关。同时,黄芩苷还能上调内源性抗氧化系统,包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)等抗氧化酶的活性。在TNBS诱导的大鼠结肠炎模型中,黄芩苷治疗组结肠组织中丙二醛(MDA)含量显著降低,还原型谷胱甘肽(GSH)水平升高,表明其能有效改善氧化应激状态。

2.3 肠道屏障保护作用

肠道屏障功能受损是IBD的重要病理特征。黄芩苷能够通过多种机制保护和修复肠道屏障。首先,黄芩苷能够保护肠道上皮细胞免受炎症因子和氧化应激的损伤,维持上皮细胞的正常形态和功能。细胞实验显示,黄芩苷预处理能够减轻TNF- α 诱导的Caco-2细胞凋亡,提高细胞存活率。其次,黄芩苷能够调节紧密

连接蛋白的表达。紧密连接是维持肠道屏障完整性的关键结构,包括Occludin、Claudins、ZO-1等蛋白。研究发现,在实验性结肠炎模型中,黄芩苷能够上调这些紧密连接蛋白的表达,改善肠道通透性^[2]。通过检测血清中D-乳酸和内毒素水平发现,黄芩苷治疗组肠道屏障功能显著改善。

2.4 免疫调节作用

IBD的发生与适应性免疫和固有免疫的失衡密切相关。黄芩苷具有双向免疫调节作用,既能抑制过度的免疫反应,又能维持正常的免疫防御功能。在T细胞分化方面,黄芩苷能够调节Th1/Th2和Th17/Treg平衡。研究表明,黄芩苷能够抑制Th1和Th17细胞的分化,减少IFN- γ 和IL-17的产生,同时促进Treg细胞的分化和IL-10的分泌。

在固有免疫方面,黄芩苷能够调节树突状细胞和巨噬细胞的功能。黄芩苷处理的树突状细胞表现出耐受性表型,表面共刺激分子CD80、CD86表达降低,诱导T细胞向调节性方向分化。对于巨噬细胞,黄芩苷能够促进其从M1型向M2型极化,M2型巨噬细胞具有抗炎和组织修复功能,有利于炎症的消退和组织愈合。

3 黄芩苷治疗炎症性肠病的分子机制

3.1 NF- κ B信号通路的调控

NF- κ B信号通路是炎症反应的核心调控通路,在IBD的发病过程中起关键作用。正常情况下,NF- κ B与抑制蛋白I κ B结合存在于细胞质中。当受到炎症刺激时,I κ B激酶(IKK)被激活,导致I κ B磷酸化和降解,NF- κ B得以释放并转位至细胞核,启动炎症基因的转录。

黄芩苷能够通过多个环节抑制NF- κ B信号通路。研究发现,黄芩苷能够抑制IKK的活性,阻止I κ B的磷酸化和降解,从而阻断NF- κ B的核转位^[3]。免疫荧光和Western blot分析显示,黄芩苷处理后,细胞核内NF- κ B p65亚基的含量显著减少。此外,黄芩苷还能直接干扰NF- κ B与DNA的结合,通过EMSA实验证实,黄芩苷能够减弱NF- κ B的DNA结合活性。通过抑制NF- κ B信号通路,黄芩苷下调了多种炎症相关基因的表达,包括促炎因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)、趋化因子(MCP-1、IL-8)、黏附分子(ICAM-1、VCAM-1)等。这种多基因的协同调控作用使黄芩苷能够有效控制炎症级联反应。

3.2 MAPK信号通路的影响

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路包括ERK、JNK和p38三条主要通路,在炎症反应中发挥重要调节作用。在IBD患者的肠道组织中,MAPK通路呈现过度激活状态。黄芩苷能够选择性地调节MAPK信号通路,发挥抗炎作用。研究表明,黄芩苷主要抑制p38和JNK的磷酸化,而对ERK的影响较小^[4]。在LPS刺激的肠道上皮细胞中,黄芩苷预处理能够显著降低p38和JNK的磷酸化水平,这种抑制作用呈剂量依赖性。p38和JNK的抑制导致下游转录因子AP-1活性降低,进而减少炎症介质的产生。

3.3 炎症因子的调节

黄芩苷对炎症因子的调节作用是多层次的,涉及转录、翻译和分泌等多个环节。在转录水平,除了通过抑制NF- κ B和AP-1

等转录因子外,黄芩苷还能调节炎症因子mRNA的稳定性。研究发现,黄芩苷能够促进含有AU富集元件(ARE)的炎症因子mRNA的降解,如TNF- α 、COX-2等。在翻译水平,黄芩苷能够调节炎症因子的翻译效率^[5]。通过影响真核翻译起始因子(eIF)的磷酸化状态,黄芩苷选择性地抑制某些炎症因子的翻译。此外,黄芩苷还能影响炎症因子的分泌过程,通过调节内质网应激和高尔基体功能,减少成熟炎症因子的释放。

3.4 肠道菌群的调节作用

近年来,肠道菌群在IBD发病中的作用受到越来越多的关注。菌群失调是IBD的重要特征,表现为有益菌减少、致病菌增加、菌群多样性降低等。黄芩苷能够通过调节肠道菌群结构,改善IBD的病理状态。16S rRNA测序分析显示,黄芩苷治疗能够增加肠道菌群的多样性,恢复菌群的平衡。具体而言,黄芩苷能够增加乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌的丰度,这些细菌能够产生短链脂肪酸(SCFAs),如丁酸、丙酸等,具有抗炎和营养肠道上皮的作用。同时,黄芩苷能够抑制某些条件致病菌的生长,如肠杆菌科细菌等。

4 结语

炎症性肠病作为一种慢性难治性疾病,其发病机制复杂,涉及遗传、环境、免疫、菌群等多个因素的相互作用。现有治疗手段虽然能够在一定程度上控制症状,但仍存在诸多不足。中药活性成分黄芩苷凭借其多靶点、多途径的作用特点,在IBD的治疗中展现出良好的应用前景。本文系统综述了黄芩苷的理化性质、药代动力学特征以及对IBD的药理作用和分子机制。研究表

明,黄芩苷通过抗炎、抗氧化、保护肠道屏障、调节免疫等多种作用,能够有效改善IBD的病理状态。在分子机制方面,黄芩苷主要通过调控NF- κ B、MAPK等关键信号通路,调节炎症因子的产生,并通过改善肠道菌群结构发挥治疗作用。尽管黄芩苷在IBD治疗中显示出诸多优势,但仍有一些问题需要进一步研究。首先,黄芩苷的口服生物利用度较低,如何通过制剂学手段提高其生物利用度是亟待解决的问题。其次,黄芩苷的最佳给药剂量、疗程以及与其他药物的联合应用方案需要通过更多临床研究来确定。此外,黄芩苷对不同类型、不同严重程度IBD的疗效差异及其影响因素也需要深入探讨。

[参考文献]

- [1]周联,罗霞,黄绍伟,等.黄芩汤通过调节MDP-NOD2信号通路及肠道菌群治疗IBD的机制[C]//中国免疫学会.第十二届全国免疫学学术大会分会场交流报告集.广州中医药大学,2017:140.
- [2]许海健,朱倩,丁康,等.黄芩苷治疗炎症性肠病的作用机制研究进展[J].现代药物与临床,2023,38(01):219-223.
- [3]孟欢,侯晓婷,张华敏,等.中药天然产物治疗炎症性肠病的研究进展[J].中草药,2023,54(10):3349-3369.
- [4]向宜品,简辉,涂艳虹.黄芩苷介导炎症性肠病大鼠炎症反应的机制研究[J].局解手术学杂志,2025,34(02):110-116.
- [5]苗永迪.黄芩对炎症性肠病小鼠肠道菌群的影响及分子机制研究[D].长春中医药大学,2020.

作者简介:

胡瑞艳(2003--),女,汉族,云南省宣威市人,学生,本科。