

# 桑枝总生物碱影响糖尿病患者肠道短链脂肪酸代谢的研究进展

李浩经<sup>1</sup> 吴圆圆<sup>2\*</sup>

(1 黑龙江省中医药科学院 哈尔滨 150036 2 温州市中医院 温州市 325000)

摘要：随着社会的发展，糖尿病已经成为威胁人类身体健康的高危疾病。新型中药桑枝生物碱片已获国家药品监督管理局批准用于治疗糖尿病。文章查阅大量文献，发现糖尿病患者肠道菌群的代谢产物短链脂肪酸是影响其糖脂代谢的核心物质，本文即对此做简要综述。

关键词：桑枝总生物碱、糖尿病、短链脂肪酸、糖脂代谢

随着我国人口老龄化现象的日趋严重和现代生活方式的巨变，糖尿病（DM）已由一种少见病发展为流行病，我国成人 DM 患病率也从 1980 年的 0.67% 飙升至 2020 年的 11.2%<sup>[1]</sup>。人类的肠道有超过 10 万亿个微生物，已有研究证实，肠道菌群及其代谢异常与 2 型糖尿病（T2DM）的发生发展有关<sup>[2]</sup>。

肠道菌群可将营养物质以发酵的模式，生成大量的代谢产物，如：短链脂肪酸（SCFAs）、短链氨基酸（BCAAs）、初级胆汁酸（PBA）、次级胆汁酸（SBA）、脂多糖（LPS）等<sup>[3]</sup>。人类肠道的有益菌属可生成大量的 SCFAs，起到抑制食欲、降低血糖、改善胰岛素抵抗（IR）和血脂紊乱等作用。而部分致病菌群可抑制 SCFAs 的生成<sup>[4]</sup>。于 2020 年上市的我国原创天然药物“桑枝总生物碱（SZ-A）片”为多靶点降糖药物，较明确的靶点是抑制小肠 α 葡萄糖苷酶，特别是对双糖酶具有高选择性抑制作用，故可有效降低 T2DM 患者的餐后血糖。

SZ-A 的有效组分为桑枝提取物——生物碱，除此以外还包括其它多种天然物质，如：黄酮类、多糖类和氨基酸类等。一些动物实验证实：SZ-A 除具有降糖作用外，还具有减轻体重、调节血脂和改善肠-胰岛轴功能等额外的药理作用。SZ-A 长期给药的小鼠粪便中微生物菌群多样性及分布呈现显著变化，有益菌种比例上调，有害菌种比例下调，部分有益菌属与肠道的 SCFAs 生成有关<sup>[5]</sup>。目前，对于 T2DM 患者来讲，SZ-A 是否具有通过影响宿主的肠菌 SCFAs 代谢，来实现对 T2DM 患者除降糖以外的糖脂代谢额外获益，目前国内外尚罕有研究报导。

## 1. 肠道菌群的代谢产物与 DM

在人类的肠道中，有超过 10 万亿个微生物，其数量大约是人类细胞的 10 倍<sup>[6]</sup>，其编码的基因总数量大约是人体基因总数量的 100 倍，肠道微生物群的基因组信息总和被称为“人类的第二基因组”。在这个庞大的肠道微生物群体里，细菌占到了 90% 以上，是最为复杂的微生态系统，其种属分类有：界、门、纲、目、科、属、种。通常用细菌门来进行菌属鉴别，目前已经鉴定出的肠道菌门有 9 个，但是超过 98% 的肠道细菌归属于以下四类菌门，包括：拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门和变形菌门<sup>[7]</sup>。

许多研究证实，来自于膳食成分（碳水化合物、膳食纤维、胆固醇、蛋白质等）与肠道菌群的共生代谢产物与肥胖、IR 和 T2DM 的发生发展密切相关。在膳食成分中，碳水化合物主要由近端结肠菌群发酵，产生大量的乳酸、琥珀酸和气体。残留的未被消化的碳水化合物、蛋白质、胆汁酸和胆碱则在远端结肠发酵。与近端结肠相比，远端结肠中的发酵产物更为多样，主要包括：SCFAs、BCAAs、LPS、PBA、SBA、二甲胺（DMA）、三甲胺（TMA）和甲烷、硫化氢等气体产物，以及芳香族氨基酸产物如酚类、吡啶类和对甲酚类化合物等<sup>[8]</sup>，见图 1。



在这些代谢产物中，含量最高、最具生物学活性作用的是 SCFAs，包括：乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、异丁酸和异戊酸，其中最丰富的是乙酸、丙酸和丁酸，大约占到 SCFAs 总量的 90%~95%。研究表明，T2DM 患者粪便样本中 SCFAs 含量显著低于

正常人，其中，丙酸盐和丁酸盐的下降最为显著<sup>[9]</sup>。SCFAs 是 G 蛋白偶联受体 41（GPR41）和 G 蛋白偶联受体 43（GPR43）的天然配体，通过激活磷脂酶 C（PLC）促进肠道 L 细胞钙离子内流和胰高血糖素样肽-1（GLP-1）释放<sup>[10-11]</sup>。由此可见，T2DM 的发生机制，可能包含肠菌 SCFAs 生成减少，致使 GLP-1 分泌失调。Zhao 等研究发现，高纤维饮食可以增加 DM 患者肠道中的产丁酸盐菌群，丁酸盐可抑制肠道致病菌生长，减少致病菌对 L 细胞分泌 GLP-1 和酪酪肽（PYY）的抑制，从而升高 GLP-1 与 PYY 水平，二者均可以通过促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌来达到控制血糖的目的。并且，通过神经系统的调控作用，抑制食欲，延缓胃排空，增加饱腹感，减少摄食，达到控制体重的作用。

T2DM 患者的肠道微生物群存在明显紊乱，条件致病菌增多，产 SCFAs 的益生菌数量显著下降，丰度和多样性也呈现下降趋势，并与血糖水平呈现负相关。近年来，一些改变肠道菌群分布及代谢的治疗方案，如益生菌治疗、粪菌移植等，在 DM 动物模型中被证实具有改善胰岛 β 细胞功能、改善 IR、降糖和抗炎等作用。但是，在临床随机对照试验（RCT）中，益生菌对于 T2DM 患者的代谢相关受益还存在差别，表 1 中收集了几项典型的益生菌 RCT 研究。

益生菌物种	周期	样本量	主要结果
罗伊氏乳杆菌 DSM17938	12 周	安慰剂 (n=15) 低剂量乳杆菌 (n=15) 高剂量乳杆菌 (n=14)	胰岛素敏感指数 (ISI) 升高，HOMA-IR 和 HbA1C 无变化，空腹血糖下降，空腹血清胰岛素 (FINS) 下降，胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 下降
干酪乳杆菌 431	8 周	安慰剂 (n=20) 益生菌 (n=20)	胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 下降
嗜酸乳杆菌、乳酸双歧杆菌、两歧双歧杆菌、长双歧杆菌	24 周	安慰剂 (n=28) 益生菌 (n=27) 共生菌 (n=30)	空腹血糖下降，HOMA-IR 下降
两歧双歧杆菌 W23、乳酸双歧杆菌 W52、嗜酸乳杆菌 W37、短乳杆菌、唾液乳杆菌 W24 和乳酸乳球菌 W19 & W58	12 周	安慰剂 (n=39) 益生菌 (n=39)	HOMA-IR 下降，HbA1C 无变化
乳酸菌属、乳球菌属、双歧杆菌属、丙酸杆菌属和醋酸杆菌属的菌株	8 周	安慰剂 (n=22) 益生菌 (n=31)	HOMA-IR 下降，HbA1C 下降，TNF-α 和 IL-1β 下降

## 2. SZ-A 与 DM

中国桑树种植历史悠久，桑树的药用价值已收入到中国药典。早期报道的降血糖活性研究多集中于桑叶、桑白皮或桑葚，在《本草纲目》中有相关记载，《中药大词典》中也有桑枝“疗口干及痲疽发渴”的记载。桑枝提取物是以桑枝为药材材料，经提取、分离、纯化得到的有效提取物，主要包含桑枝生物碱、黄酮、多糖和氨基酸等成分。2020 年 3 月，我国原创降糖天然药物——SZ-A 获批上市，成为近 10 年我国首个获批的中药创新药。SZ-A 较明确的靶点是抑制小肠 α 葡萄糖苷酶，特别是对双糖酶具有高选择性的抑制作用，可有效降低 DM 患者的餐后血糖。除此之外，SZ-A 还在动物实验中被证实具有降低体重、改善 IR、调节血脂紊乱、改善肠-胰岛轴功能、上调肠道有益菌、下调肠道有害菌等多重药理作用。

在 DM 小鼠和高脂饲料喂养的 IR 小鼠模型中，SZ-A 长期给药（下转第 41 页）

反应蛋白含量明显低于对照组的  $5.28 \pm 1.70 \text{ mg/L}$ ,  $p < 0.05$ , 细菌载量与对照组的  $(45.87 \pm 8.70) \times 10^2 \text{ cfu/cm}^2$  无明显差异,  $p > 0.05$ 。

#### 讨论

外用应急软膏在临床创面治疗中广泛使用,其主要成分包括黄芩、金银花、鱼腥草等,有清热解毒、利湿消肿的作用。动物实验表明其具有增强巨噬细胞的吞噬功能,提高血清中溶菌酶的含量,有利于机体的防御作用;还具有迅速、持久的抗菌作用,并对实验性烫伤、创伤及穿透伤污染的创口有较好的愈合效应,对冻伤亦能促进愈合。

本研究通过比较外用应急软膏和目前临床上最常用于 II° 烧伤创面换药的磺胺嘧啶银乳膏比较。研究共入组患者 40 例,随机分配为 2 组,两组间患者的基本信息无明显差异。但外用应急软膏具有更好的促进愈合效果,表现为创面愈合率增高、愈合时间缩短。且在愈合过程中能观察到创面肉芽组织更鲜红,提示具有更好的血管化作用。

外用应急软膏还能有效改善创面炎症反应,通过 C 反应蛋白反映炎症程度,<sup>[4]</sup>外用应急软膏能有效减少炎症反应。这有利于避免创面因长期处于高水平炎症反应导致的迁延不愈,甚至成为慢性创面。<sup>[4]</sup>另外外用应急软膏还能在创面形成屏障作用,减少了创面细

菌载量,虽然其本身不具有抗菌作用,但其增强巨噬细胞的吞噬功能以及屏障作用使之在使用后可以使创面载菌量与具有抗感染活性的磺胺嘧啶银乳膏无差异。同时,在使用过程中也未观察到明显副作用。

综上所述,外用应急软膏具有改善局部炎症反应、减少创面细菌载量,并促进创面愈合的作用,且安全性较高,是 II° 烧伤创面治疗的优选方案。

#### 参考文献:

[1] Jin J, Zheng X, He F, et al. Therapeutic efficacy of early photobiomodulation therapy on the zones of stasis in burns: an experimental rat model study. *Wound Repair Regen*, 2018,26:426-436.

[2] 熊想莲, 武小红, 李丽红, 等. 使用翻身床辅助治疗大面积烧伤患者的管道护理[J]. *现代临床护理*, 2020, 19(4):5.

[3] Hu X, Wang X, Hong X, et al. Modification and utility of a rat burn wound model. *Wound Repair Regen*, 2020,28:797-811.

[4] 郑昌建. 盐酸氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺部感染患者的疗效及对超敏 C 反应蛋白、血气分析和肺功能的影响[J]. *医疗装备*, 2019(13):2.

△通讯作者: 王靓谦, 海军军医大学第一附属医院烧伤科

#### (上接第 39 页)

均可影响粪便中微生物菌群的多样性及分布,降低另枝菌属、理研菌科、脱硫弧菌科等有害菌种的比例,增加拟杆菌属、韦荣球菌科、疣微菌科等有益菌种的比例,长期给药可降低小鼠体重和血糖。Liu 等在糖尿病 KKAy 小鼠模型中还发现, SZ-A 可使糖刺激后的胰岛素和 GLP-1 分泌增加 2.7 倍,恢复 KKAy 小鼠糖刺激后的胰岛素第一时相分泌,缓解第二时相代偿分泌不足,降低胰高血糖素表达,下调有害菌种组成比例,增加有益菌比例,这些有益菌属中的大多数与 SCFAs 生成及 GLP-1 分泌密切相关。

蛋白质组学研究显示, SZ-A 对回肠组织中脂质吸收相关蛋白有显著抑制作用,抑制肠道对脂质的吸收,降低血甘油三酯(TG)水平。另外,在高脂喂养的肥胖 C57 小鼠模型中也观察到其调节脂质代谢和改善 IR 的作用,特别是与二甲双胍联合用药时,可显著减轻、改善 IR 和血脂紊乱。Sun 等研究结果发现, SZ-A 可显著降低血清中脂质代谢相关炎症因子,如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ )、白细胞介素 6 (IL6)、纤维蛋白原激活物抑制物-1 (PAI-1) 和血管生成素 2 (Ang-2),并显著增加脂质代谢相关因子的蛋白和 mRNA 表达,包括:磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶 (p-ACC)、磷酸化激素敏感甘油三酯脂肪酶 (p-HSL)、脂肪甘油三酯脂肪酶 (ATGL) 和过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR  $\alpha$ ),从而实现调节血脂紊乱的作用。

SZ-A 是如何实现肠道菌群结构与代谢调整的? 最有可能的机制是 SZ-A 通过延迟碳水化合物的消化和吸收,影响肠腔内环境,如 pH 值、营养成分构成及食物酵解程度等,这些环境因素的长期固化最终可能会导致肠道菌群构成与代谢的改变。SZ-A 可能通过升高肠道 SCFAs 水平实现其在肠菌代谢层面对宿主糖脂代谢调控的额外获益。

#### 参考文献:

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020

版). *中华糖尿病杂志*. 2021; 13 (4): 315-409.

[2] Gurung M, Li Z, You H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020; 51: 102590.

[3] Thursby E, Juge, N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017; 474 (11): 1823 - 1836.

[4] Schwirtz A; Taras D, Schäfer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*. 2010; 18 (1): 190-195.

[5] 刘率男, 刘泉, 刘玉玲等. 桑枝总生物碱片研发历程回顾 (二) 现代药理学理念诠释中药的药效特点及药理作用机制. *中国糖尿病杂志*. 2020; 28 (8): 635-640.

[6] Chabé M, Lokmer A, Ségurel L. Gut Protozoa: Friends or Foes of the Human Gut Microbiota? *Trends Parasitol*. 2017; 33 (12): 925 - 934.

[7] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; 308 (5728): 1635-1638.

[8] Hernández MAG, Canfora EE, Jocken JWE, et al. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. 2019; 11(8): 1943.

[9] Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3- independent mechanisms. *PLoS One*. 2012; 7: e35240.

[10] Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (3): 979 - 984.

[1] 第一作者: 李浩经 (1995-), 男, 黑龙江省中医药科学院硕士生, 研究方向为内分泌代谢性疾病。

[2] 通讯作者: 吴圆圆 (1994-), 女, 硕士, 温州市中医院主治医师, 研究方向为肝胆内科疾病。