

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.03.013

• 文献综述 •

黄芩苷药理作用研究进展

李 伟¹ 徐 伟²

¹ 内蒙古医科大学研究生学院, 呼和浩特 010010

² 内蒙古自治区人民医院中西医结合科, 呼和浩特 010070

关键词 黄芩; 黄芩苷; 药理作用; 研究进展

中图分类号 R285.6 **文献标志码** A

黄芩是唇形科植物黄芩的干燥根, 具有清热燥湿、泻火解毒、止血安胎的功效。在黄芩的化学成分中, 黄酮类含量最高, 目前已知的有 40 多种, 如黄芩苷(baicalin, BAI)、黄芩素、千层纸素 A 等; 其中, BAI 是中药黄芩中含量最高的黄酮, 分子式为 $C_{21}H_{18}O_{11}$ 。此外还含有 β -谷甾醇、菜油甾醇及豆甾醇等其他化学成分。BAI 分子量为 446.37, 为黄色针状结晶, 易溶于碱性溶液。黄芩常用于治疗湿热病症, 如湿热所致泻痢、黄疸、神昏、心烦不寐、目赤、牙痛、以及湿疹、疔疮痈疮疽等皮肤病。药理研究表明, BAI 具有广泛的生物活性, 包括抗癌、抗氧化、抗炎、抗病毒和抗菌等^[1], BAI 的有关制剂也逐渐应用于肝^[2]、脑^[3]、血管^[4]等疾病的辅助治疗。本文就 BAI 的药理作用研究进展进行综述, 以期今后 BAI 的进一步研究以及临床应用提供参考。

1 抗炎

现代医学认为, 体内抗炎因子与促炎因子平衡紊乱是炎症出现的首要原因。有研究^[5]表明 BAI 能通过 PI3K/AKT/FoxO1 通路抑制 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)表达, 以此来改善神经炎症以及神经炎症诱导的抑郁样行为。TLR 既可以充当特异性免疫和非特异性免疫的连接桥梁, 也可以识别保守结构的分子并激活机体产生免疫反应。当病原微生物突破皮肤、黏膜等物理屏障时, TLR 就能通过启动细胞内信号传导来影响效应分子的表达和分泌。Fu 等^[6]在研究中发现 RAW264.7 细胞没有受到脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激时, BAI 会抑制 CD14 的蛋白和 mRNA 表达, 还发现 BAI 预处理抑制了 LPS 诱导的人结肠癌上皮细胞株 HT-29 细胞中 CD14 的表达和 MyD88/NF- κ Bp65 通路的激活。Jin 等^[7]在被动回避试验和莫里斯水迷宫试验中发现, BAI 能有效

减少 APP/PS1 小鼠 BV2 小胶质细胞中促炎细胞因子数量, 此外还发现 BAI 能抑制 NLRP3 炎症小体和 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活。Zhang 等^[8]采用葡聚糖硫酸钠诱导溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)动物模型评估 BAI 的抗炎活性, 结果表明 BAI 明显降低了小鼠结肠中的髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和一氧化氮(nitric oxide, NO)的水平, 已受损的结肠组织中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症细胞因子水平明显升高, 并证明了 BAI 能有效缓解慢性 UC。Yu 等^[9]采用流式细胞术评估 BAI 对 UC 患者 CD4⁺CD29⁺细胞的影响, 结果发现 BAI 可以通过促进 CD4⁺CD29⁺细胞增殖和调节免疫途径来改善机体免疫平衡, 并且能降低 UC 所导致的炎症反应。蒋寅等^[10]在细胞实验中发现 BAI 能抑制 TNF- α , IL-1, IL-6 等炎症因子的分泌, 减轻人结肠癌上皮细胞株 HT-29 细胞的炎症反应, 抑制 PI3K 磷酸化水平, 下调 Akt 的活化, 从而发挥抗炎作用。从以上可知, BAI 具有广泛的抗炎活性, 可通过 TLR、LPS 等影响效应分子的表达和分泌, 并影响 TNF- α 和 IL 等炎症因子的水平, 干扰相关信号通路, 从而达到改善炎症的作用。

2 抗菌

Wang 等^[11]在实验中发现 Sortase B(SrtB)是金黄色葡萄球菌在感染过程中发挥重要作用的关键毒力因子, 而 BAI 能有效抑制 SrtB 的活性。Pellissery 等^[12]发现 BAI 的抗菌作用具有特异性, 对艰难梭菌等对人肠道的有害菌抑制作用较明显, 且同时能降低毒素合成、孢子形成及生长。Wu 等^[13]研究发现 BAI 明显降低了鼠伤寒沙门氏菌攻击的小鼠体重, 以及 TNF- α 、IL-6 和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,

LDH)水平和盲肠细菌负荷,降低了鼠伤寒沙门氏菌感染小鼠盲肠的病变几率,表明 BAI 可通过调节细菌毒力和宿主反应来预防鼠伤寒沙门氏菌的感染。Zhang 等^[14]通过研究发现 BAI 能明显降低大鼠肺部感染模型中肺部病变的严重程度并能加速肺部细菌的清除,也能降低包括Ⅲ型分泌系统在内的铜绿假单胞菌的重要毒力因子,还能降低其对哺乳动物细胞的细胞毒性,减弱其在果蝇感染模型中的体内致病性。此外,也有研究者进行体外抗菌实验发现 BAI 对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等均有明显的抑制作用。从以上可知,BAI 的抗菌效果优越,能明显抑制金黄色葡萄球菌、艰难梭菌等有害菌珠,减少感染相关的组织损伤,其主要作用机制包括干扰细菌细胞壁合成、影响核酸及细胞蛋白合成、损伤胞浆膜、干扰遗传密码复制等^[15]。

3 镇痛

Huang 等^[16]的研究确定了 BAI 与 α_2 -肾上腺素能受体(α_2 adrenergic receptor, α_2 -AR)的关系,证实了鞘内注射 BAI 能有效控制因脊神经结扎而诱导的神经性疼痛。Wang 等^[17]观察 BAI 对骨癌疼痛模型的治疗作用,发现 BAI 既能有效抑制骨转移组 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、血清前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)等炎症因子的蛋白表达,又能抑制胎盘碱性磷酸酶、双特异性磷酸酶 1、富含半胱氨酸蛋白 61、胎盘碱性磷酸酶样蛋白 2、分泌型磷蛋白 1 和 TLR4 的表达,从而发挥疼痛抑制作用。文学平等^[18]发现 BAI 对急性痛风性关节炎患者的疼痛有明显的抑制作用,且能抑制炎症反应。赵红艳等^[19]发现 BAI 有明显的解热镇痛功效,可通过抑制下丘脑中的 PGE2 和血浆环磷酸腺苷(cAMP)含量从而发挥解热作用。Li 等^[20]研究发现 BAI 在糖尿病神经性疼痛中的镇痛作用可能通过辣椒素受体 1 发生,实验数据表明,单剂量的 BAI(40 μ g/kg)对链脲佐菌素(STZ)诱导的 DNP 大鼠具有短暂的镇痛作用。有研究^[21]发现 BAI 能降低 NO 和降钙素基因相关肽水平,重建偏头痛大鼠的 NO/ET 平衡,并对硝酸甘油诱导的大鼠偏头痛有明显的抑制作用。此外,黄芩血清及 BAI 能防止体内出现内生致热源,抑制患者体内细菌的 DNA 合成,进而发挥解热镇痛的功效^[22]。从上述内容可以得知 BAI 主要通过抑制 PGE2 等炎症因子的蛋白表达水平、抑制细胞因子的分泌以及核因子的活性来发挥镇痛解热的作用。

4 调节肠道菌群

正常人肠道中的细菌主要是厌氧菌(如杆菌、梭菌等)和兼性厌氧菌(如沙门菌、链球菌等)。肠道菌群失调的过程涉及中间代谢产物代谢失衡,包括胆汁酸代谢和肠道屏障完整性等。肠道菌群失调会破坏肠道内生态,最终导致肠炎。Zhu 等^[23]应用 BAI 治疗 UC 大鼠模型后,对大鼠粪便中 16S rRNA 基因 V4 区的焦磷酸进行测序,结果显示大鼠的肠道微生物群发生了偏差,尤其是厚壁菌与拟杆菌的比率和含有内毒素的蛋白菌水平明显降低,表明 BAI 逆转了 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的肠道生态紊乱。Wang 等^[24]研究发现,针对鸡支原体引起的炎症损伤,BAI 能起到非常好的保护作用,而鸡支原体感染会导致肠道菌群组成发生改变,但是 BAI 能对部分异常的肠道菌群发挥缓解作用。此外,有研究^[25]发现 BAI 在维持血液生化指标、提高抗氧化能力以及抑制炎症细胞因子产生的同时,还能有效防止肠道细菌移位,从而改善肠道菌群紊乱。有研究^[26]发现给予小鼠 1.25 mg/mL BAI 后,小鼠肠道中细菌种类数(物种丰度)远多于其他组,且结果显示该剂量 BAI 能促进肠道内乳杆菌的生长,改善小鼠肠道微生态,促进肠道形成更加稳定的细菌群落结构。从以上可知,BAI 能显著提升肠道内共生细菌的丰度,改善肠道微生态,促进肠道某些细菌的生长,调节肠道菌落结构,从而使免疫生态逐渐恢复,最终发挥调节肠道菌群的作用。

5 调节免疫

Th17 细胞和 Treg 细胞都属于辅助型 T 细胞(Th 细胞),它们主要的功能是维持机体免疫防御与免疫耐受平衡,其中 Th17 细胞主要通过分泌细胞因子(IL-6、IL-17、IL-21、IL-22 等)促进炎症的发生,Treg 细胞主要介导外周免疫耐受^[27]。Zou 等^[28]通过病理学检查、实时聚合酶链反应、酶联免疫吸附测定、蛋白质印迹分析以及流式细胞术来评估 BAI 对结肠炎模型中 Th17 细胞和 Treg 细胞平衡的影响,结果表明,BAI 明显降低了 TNBS 诱导的结肠炎严重程度,同时还诱导降低了 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12、IFN- γ 水平和 MPO 的活性,也明显下调了 Th17 的细胞数量和 Th17 相关细胞因子(IL-17 和 IL-6)的水平。刘转转等^[29]观察 BAI 对人口腔角质细胞(HOKs)炎症反应中 I κ B 激酶 α (I κ B kinase alpha, IKK α)介导的乳腺丝氨酸蛋白酶抑制剂(Maspin)的调控作用,结果发现 BAI 能降低炎症因子表达,下调 IKK α ,上调

MASPIN。也有研究^[30]证实了 BAI 既可以上调 Th2 细胞作用,释放大量 IL-10,促进免疫耐受的建立;又可以抑制 Th1 细胞,降低子宫对胚胎的细胞免疫效应。从以上可知,BAI 具有免疫抑制和免疫增强的双向调节作用,能调节某些免疫细胞释放的细胞因子,最终通过调节促炎因子与抑炎因子之间的平衡来维持机体正常的免疫功能,这也表明了 BAI 在免疫系统疾病的防治中具有巨大潜力。

6 小结

综上所述,BAI 具有抗炎、抗菌、镇痛、调节肠道菌群等多种药理作用。已有研究指出 BAI 制成的不同制剂已经应用于脑血管疾病^[31]、肿瘤^[32]、眼疾^[33]、肝病^[34]中。且 BAI 是从黄芩中提取出来的黄酮类成分,从安全性和耐药性角度而言,其优于常规西药治疗。尽管 BAI 具有多靶点、多层次的药理活性,但由于 BAI 脂溶性、水溶性均较差的特性,目前,多数实验研究还停留在基础阶段,本品的临床利用程度仍然处于较低的水平。已有报道指出,在保证药理活性的基础上,对 BAI 进行结构改造可以改善其水溶性,或制备成固体分散剂、纳米制剂、脂质体制剂、磷脂复合物等多种剂型能够增加 BAI 的口服利用度^[35]。因此,如何成熟地应用新技术去优化 BAI 提取工艺,解决 BAI 水溶性差的问题并提高口服利用度是未来研究亟待解决的问题。因此在下一阶段的工作中,需综合考虑 BAI 的药理特性,明确研究方向;同时不断探索 BAI 制剂方法,将其制备成更具靶向性的制剂,使其更好地服务临床。

参 考 文 献

- [1] Shen J, Li P, Liu S, et al. Traditional uses, ten-years research progress on phytochemistry and pharmacology, and clinical studies of the genus *Scutellaria*[J]. *Ethnopharmacol*, 2021, 265: 113198.
- [2] 程似锦, 张程亮. 黄芩苷治疗脂肪性肝病药理作用的研究进展[J]. *医药导报*, 2021, 40(8): 1076-1080.
- [3] 李海源, 胡雪峰, 范红艳. 黄芩苷治疗癫痫的神经保护作用研究[J]. *中外医疗*, 2018, 37(10): 122-123, 126.
- [4] 蒋雯, 孙超, 王珏, 等. 黄芩苷通过抑制血管重构对实验性肺动脉高压的治疗作用研究[J]. *中国药学(英文版)*, 2020, 29(10): 719-728.
- [5] Guo LT, Wang SQ, Su J, et al. Baicalin ameliorates neuroinflammation-induced depressive-like behavior through inhibition of toll-like receptor 4 expression via the PI3K/AKT/FoxO1 pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16

- (1): 95.
- [6] Fu YJ, Xu B, Huang SW, et al. Baicalin prevents LPS-induced activation of TLR4/NF- κ B p65 pathway and inflammation in mice via inhibiting the expression of CD14 [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(1): 88-96.
- [7] Jin X, Liu MY, Zhang DF, et al. Baicalin mitigates cognitive impairment and protects neurons from microglia-mediated neuroinflammation via suppressing NLRP3 inflammasomes and TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(5): 575-590.
- [8] Zhang CL, Zhang S, He WX, et al. Baicalin may alleviate inflammatory infiltration in dextran sodium sulfate-induced chronic ulcerative colitis via inhibiting IL-33 expression[J]. *Life sciences*, 2017, 186: 125-132.
- [9] Yu FY, Huang SG, Zhang HY, et al. Effects of baicalin in CD4⁺ CD29⁺ T cell subsets of ulcerative colitis patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(41): 15299-15309.
- [10] 蒋寅, 刘军楼, 朱磊, 等. 黄芩苷对 HT-29 细胞炎症模型 PI3K/NF- κ B 信号通路的影响及机制探讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(12): 118-122.
- [11] Wang G, Gao Y, Wang H, et al. Baicalin weakens staphylococcus aureus pathogenicity by targeting sortase B[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 418.
- [12] Pellissery AJ, Vinayamohan PG, Venkitanarayanan K. In vitro antivirulence activity of baicalin against *Clostridioides difficile*[J]. *J Med Microbiol*, 2020, 69(4): 631-639.
- [13] Wu SC, Chu XL, Su JQ, et al. Baicalin protects mice against *Salmonella typhimurium* infection via the modulation of both bacterial virulence and host response [J]. *Phytomedicine*, 2018, 48: 21-31.
- [14] Zhang PS, Guo Q, Wei ZH, et al. Baicalin represses type three secretion system of *Pseudomonas aeruginosa* through PQS system[J]. *Molecules*, 2021, 26(6): 1497.
- [15] 钱锋, 蒙艳丽, 王英岩, 等. 黄芩苷的抗菌作用研究进展[J]. *黑龙江中医药*, 2015, 44(5): 73-74.
- [16] Huang LJ, Jia SS, Sun XH, et al. Baicalin relieves neuropathic pain by regulating α_2 -adrenoceptor levels in rats following spinal nerve injury[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(3): 2684-2690.
- [17] Wang A, Guo D, Cheng H, et al. Transcriptome sequencing explores the mechanism of baicalin on bone cancer pain[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 5999-6010.
- [18] 文学平, 刘德俊, 裴忆雪, 等. 黄芩苷抗急性痛性关节炎的实验研究[J]. *中药材*, 2017, 40(8): 1952-1955.
- [19] 赵红艳, 张璠, 范书铎, 等. 黄芩甙对发热大鼠下丘脑 PGE₂ 和 cAMP 含量的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2002, 18(2): 139-141.
- [20] Li P, Xiong DL, Sun WP, et al. Effects of baicalin on dia-

- betic neuropathic pain involving transient receptor potential vanilloid 1 in the dorsal root ganglia of rats[J]. *Neuroreport*, 2018, 29(17):1492-1498.
- [21] Sun YY, Zhang WJ, Dong CL, et al. Baicalin alleviates nitroglycerin-induced migraine in rats via the trigeminovascular system[J]. *Phytother Res*, 2017, 31(6):899-905.
- [22] 狄艳琴, 关晓清. 中药黄芩药理的临床作用分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(103):238, 240.
- [23] 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.
- [24] Wang J, Ishfaq M, Li J. Baicalin ameliorates mycoplasma gallisepticum-induced inflammatory injury in the chicken lung through regulating the intestinal microbiota and phenylalanine metabolism[J]. *Food Funct*, 2021, 12(9): 4092-4104.
- [25] Zhang X, Zhao Q, Ci X, et al. Effect of baicalin on bacterial secondary infection and inflammation caused by H9N2 AIV infection in chickens [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:2524314.
- [26] 张韧, 邝枣园, 黄雅丽, 等. 黄芩苷对小鼠肠道微生态的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2010, 21(2):123-126.
- [27] 周颖, 张珂, 庄煜, 等. 黄芩苷抗炎作用机制的研究进展[J]. *激光生物学报*, 2021, 30(5):400-405.
- [28] Zou Y, Dai SX, 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.
- [29] 刘转转, 徐娜, 高瑞芳, 等. 黄芩苷调控的 IKK α 对 HOKs 炎症反应的保护作用[J]. *上海口腔医学*, 2021, 30(6): 589-594.
- [30] 马雁南, 杨小颀. 黄芩苷对 LPS 致流产小鼠的子宫局部免疫调节机制研究[J]. *天津中医药大学学报*, 2018, 37(4):314-317.
- [31] Li N, Feng L, Tan Y, et al. Preparation, characterization, pharmacokinetics and biodistribution of baicalin-loaded liposome on cerebral ischemia-reperfusion after i. v. administration in rats[J]. *Molecules*, 2018, 23(7):1747.
- [32] 曾小虎, 王莹莹, 李瑞琴. 黄芩苷抗肿瘤机制研究进展[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(12): 4699-4710.
- [33] 张彦. 以脂肪乳为载体的黄芩苷滴眼液研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [34] 王振华, 王鹏. 黄芩苷胶囊联合异甘草酸镁对慢性乙型肝炎患者炎症反应及肝纤维化程度的影响[J]. *临床医学工程*, 2021, 28(7):939-940.
- [35] 龙宇, 向燕, 谭裕君, 等. 黄芩苷药理作用及新剂型的研究进展[J]. *中草药*, 2019, 50(24):6142-6148.

(收稿日期:2022-02-10)

(上接第 192 页)

- [2] Neron M, Allègre L, Huberlant S, et al. Impact of systematic urinary catheterization protocol in delivery room on covert postpartum urinary retention; a before-after study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):17720.
- [3] Kawasoe I, Kataoka Y. Prevalence and risk factors for postpartum urinary retention after vaginal delivery in Japan; a case-control study[J]. *Jpn J Nurs Sci*, 2020, 17(2): e12293.
- [4] 杨洁, 杨俊玲. 河北地区阴道分娩产后尿潴留的发病率及危险因素分析[J]. *中国妇幼保健健康研究*, 2021, 32(11): 1558-1562.
- [5] 王巧, 陈晓勇. 产后尿潴留的中医药治疗进展[J]. *江西中医药大学学报*, 2018, 30(5):117-120.
- [6] 苏应宽, 徐增祥, 江森. 实用产科学[M]. 2 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2004:507.
- [7] 谈勇. 中医妇科学[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016:232-233.
- [8] 汪红娟, 胡健女, 章立英. 初产妇产后尿潴留危险因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(6):1376-1378.
- [9] 吴凯珊. 新斯的明注射足三里联合开塞露治疗产后尿潴留的疗效分析[J]. *北方药学*, 2019, 16(9):80-81.
- [10] 吴杰凤. 针灸治疗产后尿潴留 50 例临床观察[J]. *第三军医大学学报*, 2001, 23(2):127.
- [11] 金芙玲, 郭恩星, 张娟. 温针灸联合足三里穴位注射治疗产后尿潴留护理研究[J]. *新中医*, 2021, 53(7):187-190.

(收稿日期:2021-12-25)