

· 基础研究 ·

羟丙基甲基纤维素对盐酸小檗碱肠道微环境
调控效应的影响[△]

吴晨阳, 黎迎, 邹佩志, 郑婷婷, 张运, 董政起*

中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193

[摘要] 目的: 探讨羟丙基甲基纤维素(HPMC)与盐酸小檗碱(BBR)合用时是否会对肠道微环境调控效应产生影响。方法: 选用C57BL/6雄性小鼠, 分为对照组、HPMC(400 mg·kg⁻¹)组、BBR(150 mg·kg⁻¹)组、HPMC与BBR物理混合(H+B, 400 mg·kg⁻¹+150 mg·kg⁻¹)组, 进行连续3周灌胃干预。取小鼠远端结肠, 苏木精-伊红(HE)染色法检测结肠组织病理学形态; 采用16S rRNA基因测序探究小鼠肠道菌群结构变化。结果: 与对照组比较, BBR组小鼠肠道菌群Alpha多样性显著降低, Beta多样性结果表明菌群组成显著改变, 变形菌门(Proteobacteria)、疣微菌门(Verrucomicrobia)及艾克曼菌属(Akkermansia)相对丰度显著提高。而HPMC与BBR物理混合给药后能够进一步促进BBR引起的小鼠肠道菌群Alpha多样性降低趋势, 增强其抑菌效果; 在Beta多样性方面, H+B组与BBR组的肠道菌群组成产生差异, 同时显著增强了BBR富集变形菌门、疣微菌门和艾克曼菌属的作用。结论: HPMC与BBR物理混合后可正向促进BBR的菌群调节作用, 推测原因为其高黏性能够增强小檗碱在肠道上的黏附, 从而使小檗碱与肠道菌群充分接触。

[关键词] 羟丙基甲基纤维素; 盐酸小檗碱; 肠道菌群; 肠道微环境

[中图分类号] R286; R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2022)10-1893-09

doi: 10.13313/j.issn.1673-4890.20220307001

Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose as a Pharmaceutical Excipient on Berberine Hydrochloride Regulating Intestinal Microenvironment

WU Chen-yang, LI Ying, ZOU Pei-zhi, ZHENG Ting-ting, ZHANG Yun, DONG Zheng-qi*

Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) on berberine hydrochloride (BBR) regulating intestinal microenvironment. **Methods:** C57BL/6 male mice were divided into the control group, HPMC group (400 mg·kg⁻¹), BBR group (150 mg·kg⁻¹), and HPMC+BBR (400 mg·kg⁻¹+150 mg·kg⁻¹). All groups received a three-week continuous drug intervention (i. g). Then hematoxylin and eosin (HE) staining was used to analyze the histopathological change in the mouse distal colon and 16S rRNA gene sequencing was performed to explore the structural changes in mouse intestinal flora. **Results:** Compared with the conditions in the control group, the alpha diversity of the intestinal flora in the BBR group decreased significantly, and the beta diversity analysis showed a remarkable change in the composition of the microflora, with the relative abundance of Proteobacteria, Verrucomicrobia and Akkermansia significantly improved. Furthermore, the physical mixture of HPMC and BBR further promoted the trend of decreasing alpha diversity of intestinal flora induced by BBR and enhanced its antibacterial effect. Difference was observed between the HPMC+BBR group and BBR group in the microbial composition. Moreover, the role of BBR in enriching Proteobacteria, Verrucomicrobia and Akkermansia was further strengthened. **Conclusion:** The function of BBR regulating gut microbiota would be positively enhanced by physically mixing with HPMC. It was inferred the mucoadhesion of BBR on the intestine was increased, and

[△] **[基金项目]** 北京协和医学院“中央高校基本科研业务费”项目(3332021051); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-1-031, 2021-I2M-1-022)

* **[通信作者]** 董政起, 研究员, 研究方向: 中药新剂型与技术; E-mail: zqdong@implad.ac.cn

thus it was in full contact with the intestinal flora.

[Keywords] hydroxypropyl methylcellulose; berberine hydrochloride; gut microbiota; intestinal microenvironment

盐酸小檗碱(BBR)是主要从黄连及黄檗中分离出来的生物碱,具有多重生物学功能。BBR极性小、溶解度低、渗透性差、血药浓度极低、生物利用度低^[1],但其在治疗胃肠道炎症^[2]、代谢相关疾病^[3](如2型糖尿病^[4])、阿尔茨海默病及帕金森症^[5]等方面具有显著的药效。按照传统药理学观念,药物需靠有效成分入血并达到一定浓度才可发挥治疗作用,这个理论尚无法全面阐释BBR的多种药理活性。目前的研究指出,除少量吸收入血以外,BBR发挥上述药效的另一关键原因可能是其吸收差而在肠道内大量富集所带来的菌群调节作用^[6],如提高短链脂肪酸(特别是丁酸)产生菌的相对丰度等^[7]。因此,充分发挥BBR的菌群调节作用或可作为提高其药效的一种关键手段。

随着越来越多的研究聚焦在肠道健康,肠道菌群与外界及机体关系的黑匣子逐渐被打开^[8],研究发现,肠道微生态的稳定与否^[9]及日常饮食习惯^[10]会对肠道功能产生多方面的影响,如肠道渗透性与肠道屏障功能。研究表明,肠道渗透性与多种疾病相关,关注肠道渗透性对于疾病预防及治疗至关重要。据报道,肠道屏障轻度受损会引起肠道弱炎症^[11],促炎细胞因子表达量升高,机体易感程度变大,易于受到黏附侵袭性大肠埃希氏菌感染,从而导致肠道紊乱进一步加剧,肠道渗透性增强,有害小分子进入机体,加剧机体炎症^[12]。其中肠道屏障功能受损的初始表现有肠道黏液层变薄^[13],从而引起黏膜层结构等损伤,肠上皮出现囊肿的概率变大。

羟丙基甲基纤维素(HPMC)作为一种药用辅料记载于《中华人民共和国药典》2020年版^[14],在生物医药行业有多方面的应用,主要用于包衣材料、膜材料及缓释制剂的控释材料^[15],如作为片剂中的黏附材料^[16]、改进阿司匹林肠溶片的包衣材料^[17]、药物缓释片的骨架材料^[18-19]。一方面,作为最常用的亲水载体之一,HPMC在制剂研究中得到广泛青睐。研究表明,在口腔黏膜药物递送系统中,HPMC可增强药物黏附于口腔黏膜的能力,从而增加药物与口腔黏膜接触的时间,以更好地发挥药效^[20]。另有研究表明,作为原位凝胶的基质之一,随着HPMC F4M浓度的增加,其凝胶黏性增加,同时延缓药物释放的程度也相应增加^[21]。另一方面,作为不可发

酵的膳食纤维,HPMC被认为是一种潜在的益生元纤维^[22],已有报道指出其可调节高脂喂养小鼠的肠道菌群Alpha多样性及菌群组成^[23]。

目前,对药用辅料的功能认知逐渐深入,传统意义上选药用辅料的标准不断被刷新,已经不局限于选择安全性高、生物相容性好、不与活性物质相互作用的辅料,其与肠道菌群的相互作用也逐渐被纳入考虑范畴,有研究报道多种药用辅料可通过调节菌群影响机体健康及药物治疗效果^[24-28],同时,辅料自身的理化性质对药物的菌群调节作用的影响也应得到充分重视。与BBR相似,HPMC在人体内不易被代谢,同时具有高黏性,可使BBR在肠道内滞留,这为药物与肠道菌群充分接触从而更好地发挥菌群调节作用创造了更为有利的条件。本研究以HPMC为例,对其与BBR物理混合使用时对肠道微环境的调控效应进行初步探索,也为类似性质的辅料(如果胶、卡波姆和海藻酸钠等)通过肠道菌群调控影响BBR药效方面的研究提供参考。

1 材料

1.1 实验动物

无特定病原体(SPF)级雄性C57BL/6小鼠40只,体质量18~20 g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,生产许可证号为SCXK(京)2016-0006,饲养于北京协和医学院药用植物研究所SPF级动物房,小鼠饲养条件为恒温恒湿,环境温度为(22±2)℃,相对湿度为(50±5)%,12 h/12 h光暗交替,正常给予常规饲料及纯净水。本研究所涉及的动物实验均按照北京协和医学院动物伦理程序和规范处理,审批号为SLXD-20201221013。

1.2 仪器

Secura224-1CN型电子分析天平(德国Satorius公司);KQ-500DE型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);SP131010-33Q型加热磁力搅拌器(美国Barnstead Thermolyne公司);L550型台式低速大容量离心机(德国Eppendorf公司);TL-48R型粉碎研磨仪(上海万柏生物科技有限公司);DYY-6C型电泳仪(北京市六一仪器厂);NanoDrop 2000型微量分光光度计(美国Thermo Fisher公司);GeneAmp®

9700型聚合酶链式反应(PCR)仪(美国ABI公司); Quantus™型微型荧光计(美国Promega公司); Miseq PE300/NovaSeq PE250平台(美国Illumina公司); Aperio CS2型紧凑型台式玻片扫描仪(德国徕卡显微系统)。

1.3 试药

HPMC F4M(批号: D180I8Q012, 美国陶氏化学); BBR(批号: ZLSC2020072617, 纯度>98%, 南京泽朗有限公司); E. Z. N. A.® soil DNA kit(美国Omega Bio-Tek公司); AxyPrep DNA Gel Extraction Kit(美国Axygen公司); 琼脂糖(西班牙Biowest公司); Quantus™ Fluorometer(美国Promega公司); NEXTFLEX Rapid DNA-Seq Kit(美国Bioo Scientific公司); 苏木精-伊红(HE)染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司); 引物由北京易科拜德生物技术有限公司合成。

2 方法

2.1 溶液制备

配制HPMC水溶液($40\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$), 经24 h常温磁力搅拌, 待溶胀至澄清透明黏稠状液体后备用; 配制BBR水溶液($15\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$), 超声30 min(100 W, 40 kHz), 得混悬液。先配制HPMC的水溶液基质, 再将BBR加入基质中, 得HPMC质量浓度为 $40\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、BBR质量浓度为 $15\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混合溶液, 经24 h常温磁力搅拌分散均匀后待用。

2.2 分组与给药

将24只C57BL/6小鼠进行1周的适应性饲养, 之后随机分组, 分为对照组、HPMC($400\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组、BBR($150\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组、HPMC与BBR物理混合(H+B, $400\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}+150\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组, 每组6只。灌胃给药, 每日给药1次, 对照组小鼠灌胃给予蒸馏水, 共给药3周。其中, BBR的给药剂量由文献调研^[29]得到, 选取BBR常用给药剂量区间内的中等值进行探索, HPMC的剂量是预实验筛选出可口服给药的最大剂量。

2.3 结肠病理学检查

小鼠颈椎脱臼处死, 取远端结肠组织, 去除内容物, 以4%组织细胞固定液进行固定, 石蜡包埋, 以梯度体积分数酒精进行洗脱, 按照标准程序切厚

度为 $3.5\text{ }\mu\text{m}$ 的薄片, 采用HE染色, 每张切片随机选取3个视野于光学显微镜下进行观察。

2.4 肠道菌群高通量测序分析

药物干预3周后收集各组小鼠新鲜粪便, 放置于冻存管中, 液氮速冻后置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存, 备用。取小鼠粪便, 采用E. Z. N. A.® soil DNA kit进行微生物群落总DNA抽提, 使用1%的琼脂糖凝胶电泳检测DNA的提取质量, 测定DNA浓度和纯度。使用338F($5'-\text{ACTCCTACGGGAGGCAGCAG}-3'$)和806R($5'-\text{GGACTACHVGGGTWTCTAAT}-3'$)对16S rRNA基因V3~V4可变区进行PCR扩增。将同一样本的PCR产物混合后使用2%琼脂糖凝胶回收PCR产物, 利用AxyPrep DNA Gel Extraction Kit进行回收产物纯化, 2%琼脂糖凝胶电泳检测, 并用Quantus™ Fluorometer对回收产物进行检测定量。使用NEXTFLEX Rapid DNA-Seq Kit进行建库, 利用Miseq PE300/NovaSeq PE250平台进行测序。

2.5 数据统计

因H+B组1只小鼠意外死亡, 故参与数据统计的各组样本数目情况为对照组6只, HPMC组6只, BBR组6只, H+B组5只。结肠组织切片观察及厚度标记使用CaseViewer软件进行分析。菌群操作分类单元(OTUs)作图使用R 3.2.0软件及GraphPad Prism软件。菌群Alpha多样性分析采用Observed-OTUs, Chao1丰富度指数、Shannon多样性指数、Simpson多样性指数、Beta多样性分析采用非度量多维标度(NMDS)分析。数据分析采用单因素方差分析(ANOVA)、非参数Tukey检验。以 $P<0.05$ 为组间差异具有统计学意义。

3 结果与讨论

3.1 HPMC和BBR对小鼠结肠组织的影响

结肠组织HE染色结果表明, 各组小鼠结肠组织黏膜结构完整, 肠绒毛无明显缺损, 且未观察到明显水肿, 说明各组小鼠均未出现明显炎症反应(图1)。

对各组小鼠结肠组织黏膜层、黏膜下层及肌膜层(浆膜层与肌层的厚度总和)的厚度进行分析, 结果表明, 干预3周后, 各组中较为关键的结肠黏膜层厚度未发生显著变化(表1)。由结肠组织HE染色结果和对肠组织各部分厚度的分析, 可得HPMC和BBR的干预未对结肠机械屏障造成显著影响。

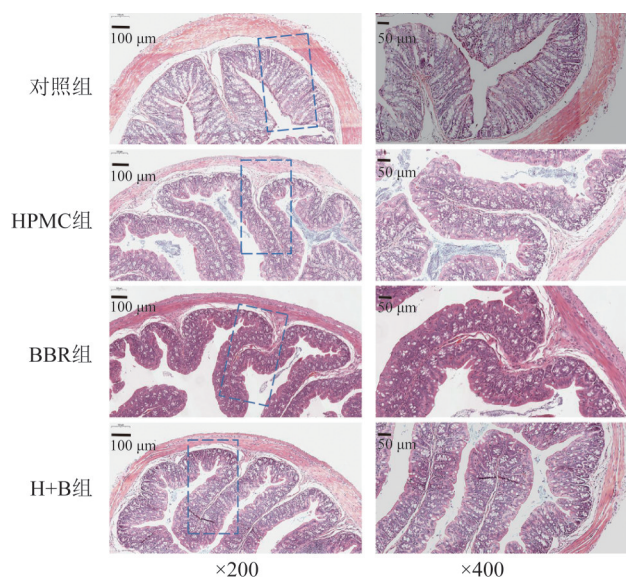


图1 各组小鼠远端结肠组织HE染色切片

表1 小鼠结肠组织黏膜层、黏膜下层及肌膜层厚度
($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

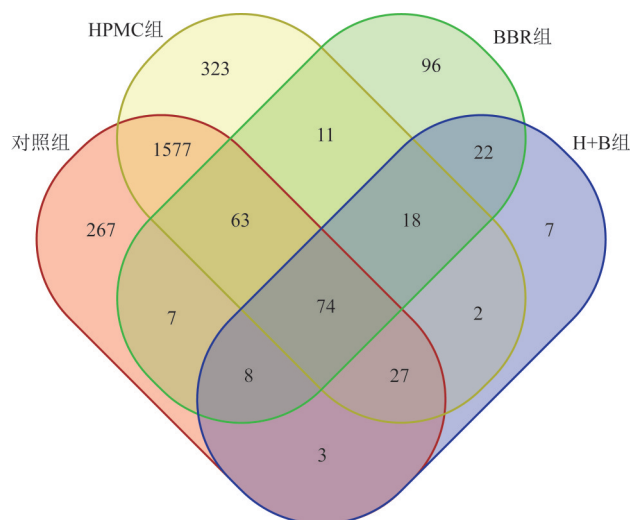
组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	黏膜层厚度/ μm	黏膜下层厚度/ μm	肌膜层厚度/ μm
对照组		143.1 $\pm$ 22.5	49.4 $\pm$ 3.0	106.8 $\pm$ 38.5
HPMC组	400	133.5 $\pm$ 33.4	48.0 $\pm$ 4.8	81.4 $\pm$ 13.0
BBR组	150	112.1 $\pm$ 13.9	43.1 $\pm$ 3.3	101.6 $\pm$ 9.4
H+B组	400+150	95.2 $\pm$ 10.0	36.7 $\pm$ 5.2*	105.2 $\pm$ 2.6

注: 与对照组比较, * $P<0.05$ 。

3.2 HPMC 和 BBR 对小鼠肠道菌群多样性及组成的影响

3.2.1 样本 OTUs 重叠情况 采用韦恩图 (图2) 对各组小鼠肠道菌群中特有 OTUs 和共有 OTUs 进行分析, 结果表明, 对照组、HPMC 组、BBR 组、H+B 组 OTUs 分别为 2026、2095、299、161 条。HPMC 组特有 OTUs 为 323 条, 多于对照组 (267 条)、BBR 组 (96 条)、H+B 组 (7 条)。HPMC 组与对照组共有的 OTUs 为 1577 条, BBR 组与对照组共有的 OTUs 为 7 条, BBR 组与 H+B 组共有的 OTUs 为 22 条。说明从 OTUs 数目和特有成分上来看, HPMC 组与对照组相似性更高, 而 BBR 组与 H+B 组相似性更高。

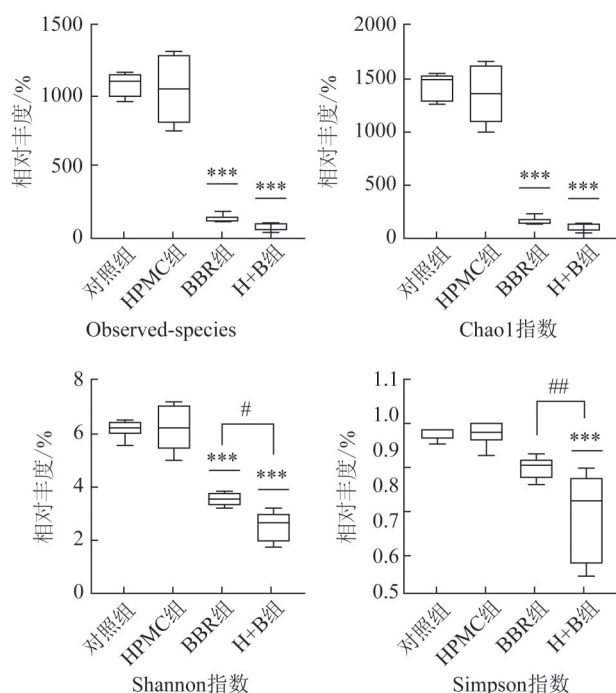
3.2.2 Alpha 多样性 对各组小鼠肠道菌群测序所得的 OTUs 序列进行 Alpha 多样性分析 (图3), BBR 组和 H+B 组可观察到的物种数显著低于对照组及 HPMC 组 ($P<0.001$)。对由 OTUs 数量计算所得的 Chao1、Shannon、Simpson 指数进行分析。与对照组相比, HPMC 组除组内均匀度降低外, Shannon 指

图2 各组小鼠肠道菌群样本 OTUs 重叠结果韦恩图 ($n=5\sim6$)

数未发生明显变化; BBR 组组内均匀度较好, Shannon 指数显著降低 ($P<0.001$)。与 BBR 组相比, H+B 组 Shannon 指数进一步降低, 且差异具有统计学意义 ($P<0.05$), Simpson 指数显著降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 即与 HPMC 合用增强了 BBR 的抗菌能力。推测这与 HPMC 的物理性质有关, 如代谢惰性、高黏性、酶抑制和胶体保护等。其中, 酶抑制的特性可以起到保持黏度稳定性的作用, 使得 HPMC 在不同的环境中均可以保持出色的黏度。经过长时间的物理混合, HPMC 充分溶胀, 使 BBR 分散均匀, 防止其在溶液底部形成沉淀, HPMC 与水接触后可形成透明、柔韧的膜^[30], 当经过胃和小肠时对 BBR 进行包裹保护, 当到达结肠后, HPMC 与 BBR 的物理混合体系使得 BBR 与肠道菌群接触得更加均匀, 因而促进了 BBR 降低肠道菌群 Alpha 多样性的趋势。

3.2.3 Beta 多样性 绘制 NMDS 图分析对照组、HPMC 组、BBR 组及 H+B 组的组间差异程度, 进行 Beta 多样性分析, 不同组之间的分离程度越大, 说明组间差异越明显。结果表明, HPMC 组与对照组距离较近; BBR 组、H+B 组与对照组距离均较远, 差异较大; BBR 组与 H+B 组距离较近, 差异较小 (图4)。BBR 组与 H+B 组的菌群组成明显不同于其他 2 组, BBR 干预有效发挥了菌群调节作用。

3.2.4 肠道菌群在门水平上的组成 在门水平上, 各组小鼠肠道菌群的组成中优势菌群包括拟杆菌门 (Bacteroidetes)、厚壁菌门 (Firmicutes)、放线菌门 (Actinobacteria)、变形菌门 (Proteobacteria) 及疣



注：与对照组比较，*** $P<0.001$ ；组间比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。

图3 各组小鼠肠道菌群OTUs序列Alpha多样性指数分析
($n=5\sim6$)

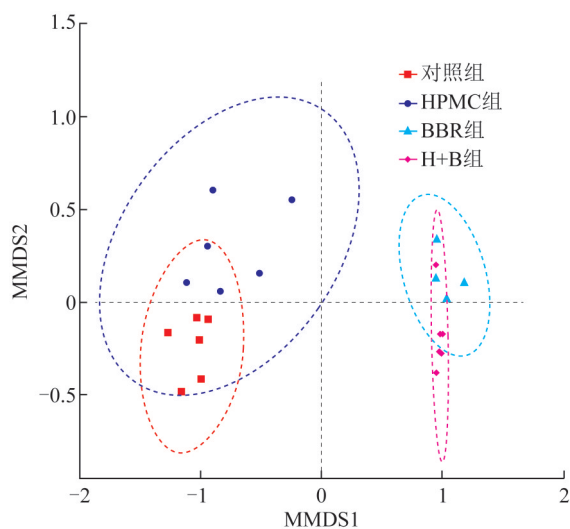


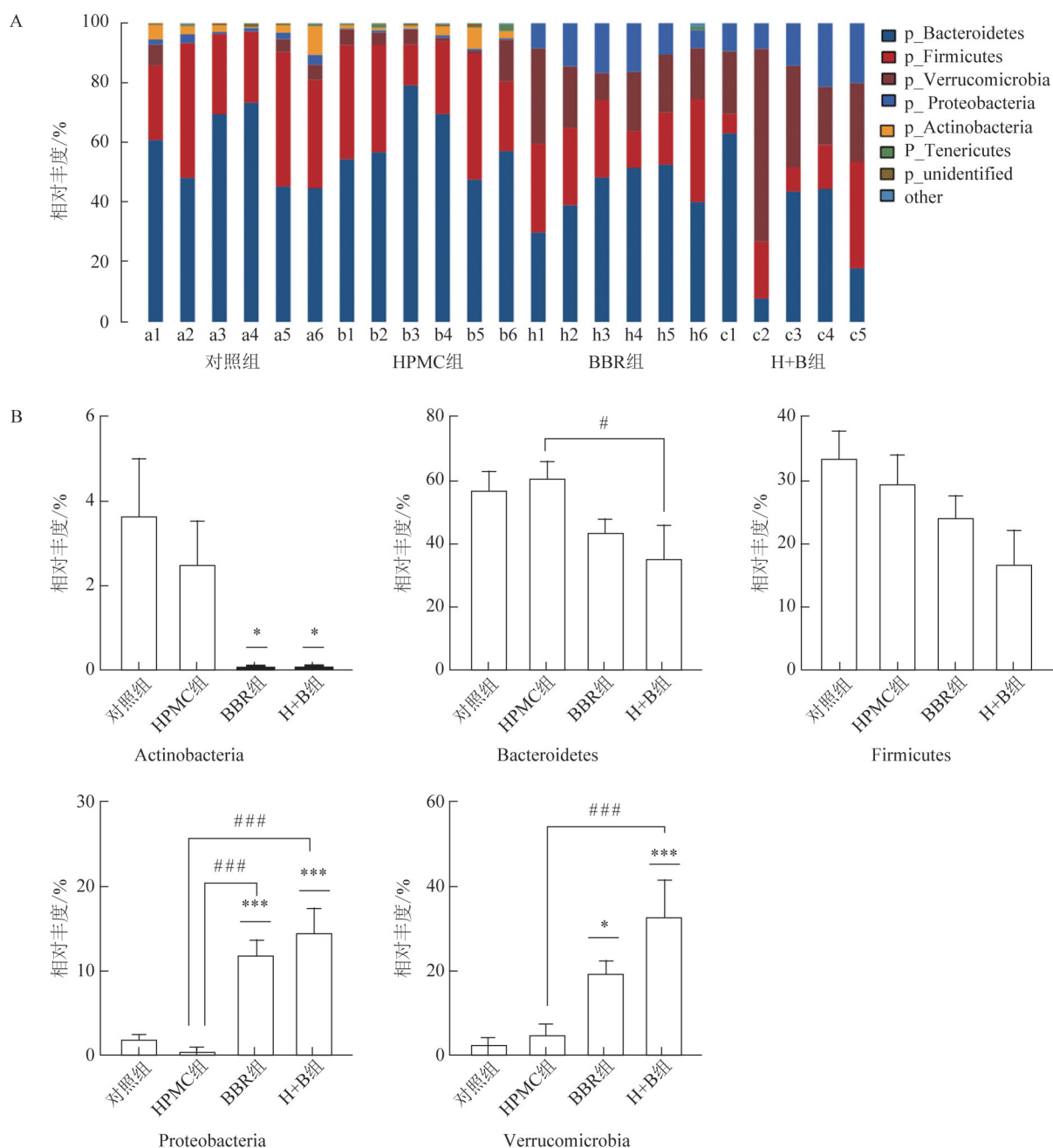
图4 各组小鼠肠道菌群OTUs序列Beta多样性分析
($n=5\sim6$)

微菌门 (Verrucomicrobia) (图5A)。对照组拟杆菌门的相对丰度为57.11%，BBR组为43.75%，H+B组为35.48% (图5B)；对照组厚壁菌门的相对丰度为33.57%，BBR组为24.22%，H+B组为16.85%；对照组放线菌门的相对丰度为3.67%，BBR组为0.01% ($P<0.05$)，H+B组为0.01% ($P<0.05$)。与之相反，BBR干预可显著富集变形菌门及疣微菌门。对照组变形菌门的相对丰度为2.00%，BBR组

为11.99% ($P<0.001$)，H+B组为14.65% ($P<0.001$)；对照组疣微菌门的相对丰度为2.78%，BBR组为19.63% ($P<0.05$)，H+B组为33.00% ($P<0.001$)，H+B组富集疣微菌门的能力优于BBR组。在这几种优势菌门的变化中，疣微菌门的涨幅最为突出，推测这与属于疣微菌门的艾克曼菌属 (*Akkermansia*) 的相对丰度大幅提高有密切关联。

3.2.5 肠道菌群在属水平上的组成 在属水平上，对照组毛螺菌属 (*Lachnospiraceae*) 的相对丰度为1.2190%，BBR组为0.0030% ($P<0.05$)，H+B组为0.0006% ($P<0.05$)；对照组瘤胃菌属 (*Ruminococcaceae* UCG-014) 相对丰度为1.430%，BBR组为0.013%，H+B组为0；对照组另支菌属 (*Alistipes*) 的相对丰度为1.319%，BBR组为0.074% ($P<0.05$)，H+B组为0；对照组其他 unidentified 菌属的总相对丰度为70.92%，BBR组为34.73% ($P<0.001$)，H+B组为12.88% ($P<0.001$)；与BBR组相比，H+B组显著降低 ($P<0.05$)。对于以上各菌属，HPMC组均未发生显著性变化，BBR使其相对丰度产生不同程度的下降趋势，H+B组与BBR组变化趋势一致，整体来看，以上所提到的菌属除 unidentified 菌属以外，其余菌属变化幅度均较小，不超过2% (图6)。

BBR对部分菌属可产生富集作用，如布劳特氏菌属 (*Blautia*)、艾克曼菌属和埃希氏菌-志贺菌属 (*Escherichia-Shigella*)。对照组布劳特氏菌属的相对丰度为1.525%，BBR组为12.720% ($P<0.001$)，H+B组为8.717% ($P<0.05$)。布劳特氏菌属是产丁酸的主要菌种，属于短链脂肪酸产生菌，短链脂肪酸的产生可促进机体内肠道紧密连接蛋白的形成及肠道有益菌种的生长^[31]，可缓解因肠道渗透性增大引起的免疫炎症，起到良好的修复及保护肠道屏障功能的作用；对照组艾克曼菌属的相对丰度为2.776%，BBR组为19.630% ($P<0.05$)，H+B组为33.000% ($P<0.001$)，增强了BBR富集艾克曼菌属的作用。作为一种明星菌属，艾克曼菌属属于疣微菌门，BBR显著上调了疣微菌门和艾克曼菌属的丰度，这与先前的研究结果一致^[32]，艾克曼菌属是黏液定殖微生物中的主要菌属，与黏液层发挥对肠道组织的保护作用密切相关。有研究表明，克罗恩病及溃疡性结肠炎患者肠道内艾克曼菌属相对丰度下降，与疾病状态呈负相关^[33]，因此BBR富集此菌可能是其修复黏液层厚度的关键原因^[34]。对照组埃希



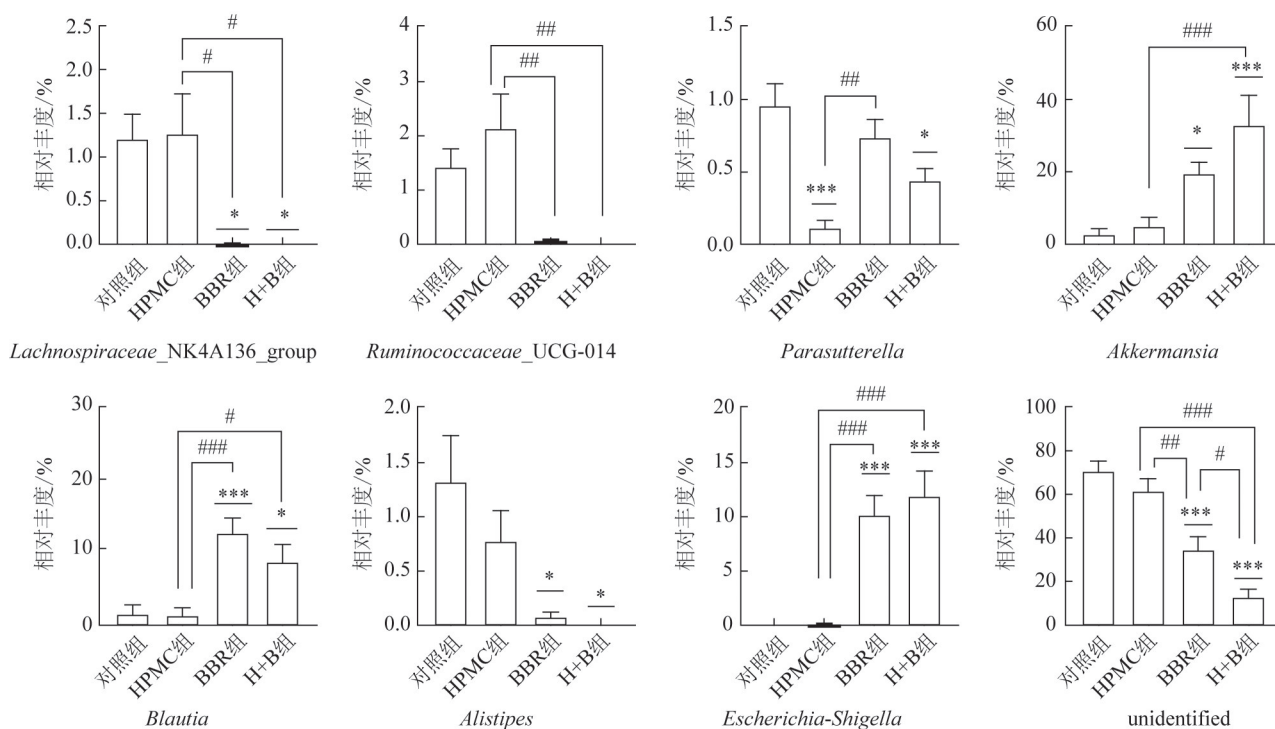
注：A. 各组小鼠肠道菌群分布；B. 各组小鼠肠道优势菌群比较；与对照组比较，* $P<0.05$ ，*** $P<0.001$ ；组间比较，# $P<0.05$ ，### $P<0.001$ 。

图5 各组小鼠肠道菌群在门水平的组成 ($n=5\sim6$)

氏菌-志贺菌属的相对丰度为0.002%，BBR组为10.150% ($P<0.001$)，H+B组为11.890% ($P<0.001$)。以上各菌属，HPMC干预均未使菌属相对丰度差异有统计学意义。值得注意的是，对照组萨特氏菌属 (*Parasutterella*) 的相对丰度为0.961%，HPMC组为0.116% ($P<0.001$)，与对照组相比，BBR组萨特氏菌属的相对丰度无明显变化，H+B组则产生轻微下降趋势，萨特氏菌属的相对丰度为0.441%。副萨特氏菌属参与胆汁酸稳态代谢维持，

其稳态失衡后或对肠道屏障带来不利影响^[35]，HPMC组该菌相对丰度轻度下降，与BBR合用后恢复正常，避免出现肠道微生态紊乱。

综合来看，无论是从Alpha多样性的变化还是肠道菌群的组成变化来看，与HPMC物理混合使用后，BBR的菌群调节作用均得到正向促进，究其原因，很大程度上是由于HPMC的高黏度，研究选用的HPMC F4M在2%的浓度下黏度即可达到4000 mPa·s，在本研究中，选取4%的HPMC。已有



注：与对照组比较，* $P < 0.05$ ，*** $P < 0.001$ ；组间比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ ，### $P < 0.001$ 。

图6 各组小鼠肠道菌群在属水平的组成 ($n=5\sim6$)

研究指出 HPMC F4M 可使药物更好地黏附在口腔黏膜^[20]，推测 4% 的高黏性 HPMC 与 BBR 物理混合后，使 BBR 充分黏附于肠道黏膜，增加了 BBR 与定殖在肠道黏液层上的肠道菌群接触的概率和时间，从而直接促进了 BBR 的菌群调节作用。同时，研究表明 HPMC F4M 可延缓药物的释放^[21]，推测其可增加 BBR 在肠道内的滞留，某种程度上也可促进其与肠道菌群的相互作用。另一方面，从 BBR 吸收入血发挥作用的角度考虑，由于 HPMC 是一种亲水性高分子，当其与溶解度较低的 BBR 物理混合后，存在提高 BBR 溶解度的可能，从而促进 BBR 入血发挥药效。

4 结论

本研究对 BBR 与 HPMC 合用及 BBR 单独干预可能引起的小鼠肠道菌群及肠道微生态变化进行初步探究，分析得出，HPMC 单独使用未对小鼠肠道微生态产生明显影响，HPMC 与 BBR 物理混合后起到对 BBR 自身功能的正向促进作用，可增强 BBR 的广谱抗菌能力，同时增强 BBR 富集艾克曼菌属的作用，推测这与 HPMC 与 BBR 物理混合使用时增强其黏附于肠道黏膜及延缓 BBR 释放，从而促进 BBR 与

肠道菌群充分接触以更好地发挥菌群调节作用密切相关。除此之外，还可考虑具有相同黏度，但甲氧基、羟丙基取代度不同的其他型号 HPMC 如 E4M、K4M 等对 BBR 肠道微生态调控作用的影响的差异，从而探究黏性以外的作用机制。另外，果胶、卡波姆、海藻酸钠等可作为凝胶基质的药用辅料也存在影响 BBR 肠道微生态调控效应的潜在可能，未来可开展相关实验对此进行探究，以从全新的角度考量制剂研究中药用辅料的选择标准。

参考文献

- [1] 李艺,游雪甫,蒋建东.小檗碱的药学研究进展[J].中国新药杂志,2008,17(9):733-738.
- [2] CUI H T, CAI Y Z, WANG L, et al. Berberine regulates treg/Th17 balance to treat ulcerative colitis through modulating the gut microbiota in the colon [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 571.
- [3] SHI Y F, HU J X, GENG J, et al. Berberine treatment reduces atherosclerosis by mediating gut microbiota in ApoE^{-/-} mice [J]. Biomedicine Pharmacother, 2018, 107: 1556-1563.
- [4] ZHANG Y F, GU Y Y, REN H H, et al. Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2

- diabetes (the PREMOTe study) [J]. Nat Commun, 2020, 11(1):5015.
- [5] WANG Y, TONG Q, MA S R, et al. Oral berberine improves brain dopa/dopamine levels to ameliorate Parkinson's disease by regulating gut microbiota [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1):77.
- [6] HABTEMARIAM S. Berberine pharmacology and the gut microbiota: A hidden therapeutic link [J]. Pharmacol Res, 2020, 155:104722.
- [7] 王琰, 蒋建东. 肠道菌介导的PK-PD新模式:小檗碱药代动力学引发的思考 [J]. 药学学报, 2018, 53(5):659-666.
- [8] YAMASHIRO Y. Gut microbiota in health and disease [J]. Ann Nutr Metab, 2017, 71(3/4):242-246.
- [9] DEEHAN E C, YANG C, PEREZ-MUÑOZ M E, et al. Precision microbiome modulation with discrete dietary fiber structures directs short-chain fatty acid production [J]. Cell Host Microbe, 2020, 27(3):389-404.
- [10] MARTINEZ-MEDINA M, DENIZOT J, DREUX N, et al. Western diet induces dysbiosis with increased *E. coli* in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation [J]. Gut, 2014, 63(1):116-124.
- [11] FASANO A. All disease begins in the (leaky) gut: Role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases [J]. F1000Res, 2020, 9:69.
- [12] OELLGAARD J, WINTHER S A, HANSEN T S, et al. Trimethylamine N-oxide (TMAO) as a new potential therapeutic target for insulin resistance and cancer [J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(25):3699-3712.
- [13] YAO Y K, KIM G, SHAFER S, et al. Mucus sialylation determines intestinal host-commensal homeostasis [J]. Cell, 2022, 185(7):1172-1188.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:739.
- [15] 韩冰, 吴继卫. 羟丙基甲基纤维素制备水凝胶微球 [J]. 黑龙江科技信息, 2016(5):138-139.
- [16] 杜青, 平其能, 刘国杰. 影响卡波姆-羟丙基甲基纤维素粘附片粘附性质的因素考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(12):709-711.
- [17] 单玉华. 羟丙基甲基纤维素(HPMC)在片剂生产中的应用 [J]. 齐鲁药事, 2004, 23(2):56-57.
- [18] 王秀丽, 刘晓涵, 张园园, 等. 水溶性药物羟丙基甲基纤维素骨架缓释片的制备规律探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22):72-75.
- [19] 李嘉煜. 盐酸二甲双胍缓释片的研究 [D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2001.
- [20] SRISUNTORN P, BHALANG K, ARIRACHAKARAN P. HPMC based mucoadhesive for delivery of triamcinolone acetate: Mucoadhesion and drug release properties, an *in vitro* study [J]. JDAT, 2018, 68(2):121-131.
- [21] NAIR A B, SHAH J, JACOB S, et al. Experimental design, formulation and *in vivo* evaluation of a novel topical *in situ* gel system to treat ocular infections [J]. PLoS ONE, 2021, 16(3):e0248857.
- [22] BINDELS L B, DELZENNE N M, CANI P D, et al. Towards a more comprehensive concept for prebiotics [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(5):303-310.
- [23] COX L M, CHO I, YOUNG S A, et al. The nonfermentable dietary fiber hydroxypropyl methylcellulose modulates intestinal microbiota [J]. FASEB J, 2013, 27(2):692-702.
- [24] WU X G, KIM M J, YANG H J, et al. Chitosan alleviated menopausal symptoms and modulated the gut microbiota in estrogen-deficient rats [J]. Eur J Nutr, 2021, 60(4):1907-1919.
- [25] WEI Y, GONG J F, ZHU W M, et al. Pectin enhances the effect of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis by delaying the loss of diversity of gut flora [J]. BMC Microbiol, 2016, 16(1):255.
- [26] UPADHYAYA B, MCCORMACK L, FARDIN-KIA A R, et al. Impact of dietary resistant starch type 4 on human gut microbiota and immunometabolic functions [J]. Sci Rep, 2016, 6:28797.
- [27] EVSTATIEV R, CERVENKA A, AUSTRERLITZ T, et al. The food additive EDTA aggravates colitis and colon carcinogenesis in mouse models [J]. Sci Rep, 2021, 11(1):5188.
- [28] ANSARI F, POURJAFAR H, JODAT V, et al. Effect of eudragit S100 nanoparticles and alginate chitosan encapsulation on the viability of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus rhamnosus* [J]. AMB Express, 2017, 7(1):144.
- [29] 胡美霖. 小檗碱调节脂肪组织纤维化和肠道脂质吸收治疗肥胖症的机制研究 [D]. 武汉:华中科技大学, 2019.
- [30] ESCUDERO J J, FERRERO C, CASAS M, et al. Compaction properties, drug release kinetics and fronts movement studies of matrices combining mixtures of swellable and inert polymers. III: Effect of polymer substitution type [J]. Int J Pharm, 2012, 434(1/2):215-223.
- [31] 钟凌云, 邓小燕, 黄艺, 等. 葛(葛根、粉葛)不同炮制品的药效与肠道菌群研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46

- (17):4403-4409.
- [32] DONG C R, YU J Q, YANG Y N, et al. Berberine, a potential prebiotic to indirectly promote *Akkermansia* growth through stimulating gut mucin secretion [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2021, 139:111595.
- [33] 蔡赛波,周寰宇,嵇歆彧,等. 服用北柴胡对抑郁症小鼠肠道菌群多样性的影响[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(16):4222-4229.
- [34] ZHANG W, XU J H, YU T, et al. Effects of berberine and metformin on intestinal inflammation and gut microbiome composition in db/db mice[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2019, 118:109131.
- [35] JU T T, KONG J Y, STOTHARD P, et al. Defining the role of *Parasutterella*, a previously uncharacterized member of the core gut microbiota[J]. *ISME J*, 2019, 13(6):1520-1534.

(收稿日期: 2022-03-07 编辑: 田苗)