

熊胆抗心脑血管疾病药理作用及机制研究进展

朱丽旦^{1,2,3}, 廖杰^{1,2,3}, 陆晓燕^{2,3*}, 范骁辉^{1,2,3*}

(1. 浙江大学 工程师学院, 浙江 杭州 310015; 2. 浙江大学 药学院 药物信息学研究所, 浙江 杭州 310058; 3. 浙江大学 长三角智慧绿洲创新中心 未来健康实验室, 浙江 嘉兴 314103)

[摘要] 熊胆为熊科动物黑熊 *Selenarctos thibetanus* 或棕熊 *Ursus arctos* 经胆囊手术引流胆汁而得的干燥品, 是我国珍稀动物药材之一, 具有清热解毒, 息风止痉, 清肝明目等功效。研究发现熊胆还具有抗炎、抗凋亡和抗氧化应激等心脑血管疾病有关药理作用。近年来, 大量研究证实心脑血管疾病与肠道菌群及肠道代谢物有着密切相关, 熊胆中胆汁酸类成分与肠道菌群和肠道代谢物之间存在双向调节, 这也可能是熊胆在心脑血管疾病方面的潜在治疗途径。该文全面总结了国内外相关文献报道, 综述了熊胆抗心脑血管疾病药理作用的研究进展以及熊胆对肠道菌群和肠道代谢物的影响, 以期熊胆后续深入研究和临床应用提供参考。

[关键词] 熊胆; 抗炎; 抗凋亡; 抗氧化应激; 冠心病; 中风

Research progress in pharmacological effects and mechanism of Fel Ursi against cardiovascular and cerebrovascular diseases

ZHU Li-dan^{1, 2, 3}, LIAO Jie^{1, 2, 3}, LU Xiao-yan^{2, 3*}, FAN Xiao-hui^{1, 2, 3*}

(1. Polytechnic Institute, Zhejiang University, Hangzhou 310015, China; 2. Pharmaceutical Informatics Institute, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 3. Future Health Laboratory, Innovation Center of Yangtze River Delta, Zhejiang University, Jiaxing 314103, China)

[Abstract] Fel Ursi is a dried product obtained from the gallbladder of Ursidae animals, such as *Selenarctos thibetanus* or *Ursus arctos*, through gallbladder surgery for bile drainage. It is one of the rare animal medicinal materials in China and is known for its therapeutic effects, including clearing heat, removing toxins, extinguishing wind, relieving spasms, clearing the liver, and improving vision. Research has also found that Fel Ursi has pharmacological effects against cardiovascular and cerebrovascular diseases, such as anti-inflammatory, anti-apoptotic, and antioxidant stress properties. Recently, numerous studies have confirmed the close relationship between cardiovascular and cerebrovascular diseases and the gut microbiota as well as gut metabolites. Fel Ursi contains bile acid components that may have bidirectional regulatory effects on the gut microbiota and gut metabolites. This aspect could represent a potential therapeutic pathway for Fel Ursi in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases. This article comprehensively summarized relevant literature in China and abroad, reviewed the research progress on the pharmacological effects of Fel Ursi against cardiovascular and cerebrovascular diseases, and explored the impact of Fel Ursi on gut microbiota and gut metabolites, thereby aiming to provide references for further in-depth research and clinical application of Fel Ursi.

[Key words] Fel Ursi; anti-inflammation; anti-apoptosis; anti-oxidative stress; coronary heart disease; stroke

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20230823.601

[收稿日期] 2023-08-03

[基金项目] 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-D-202002)

[通信作者] * 范骁辉, 博士, 教授, 主要从事中药系统生物学研究, E-mail: fanxh@zju.edu.cn; * 陆晓燕, 博士, 副教授, 主要从事药物系统毒理学研究, E-mail: luxy@zju.edu.cn

[作者简介] 朱丽旦, 硕士研究生, E-mail: 22060374@zju.edu.cn

熊胆为熊科动物黑熊 *Selenarctos thibetanus* Cuvier 或棕熊 *Ursus arctos* L. 经胆囊手术引流胆汁而得的干燥品,常为不规则碎片、颗粒或粉末,有玻璃样光泽,质地脆弱,易吸潮,气清香微腥,味极苦微回甜,有清凉感^[1]。熊胆具有清热解毒,息风止痉,清肝明目等功效,是我国四大名贵动物药之一,素有“药中黄金”的美誉^[2]。

熊胆的化学成分复杂,包括胆汁酸类、胆固醇类、胆色素类、氨基酸类、无机盐和微量元素等,已有文献对其进行较系统综述^[3]。胆汁酸类是熊胆中含量最多的化学成分,也是熊胆发挥药理作用的重要活性成分,主要有熊去氧胆酸(ursoodeoxycholic acid, UDCA)、鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)、牛磺熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)和牛磺鹅去氧胆酸(taurochenodeoxycholic acid, TCDCA)等^[4]。

现代药理学研究发现,熊胆具有保肝利胆、解热镇痛和明目退翳等作用,临床上常用于治疗各种肝脏类疾病,例如胆汁性肝硬化^[5]、肝纤维化^[6]和肝癌^[7]等。近年来,人们发现熊胆及其组方在治疗心脑血管疾病方面也具有良好疗效,例如麝香通心滴丸和熊胆救心丸等含熊胆中药复方被广泛用于胸痛胸闷和心悸气短等病症的临床治疗。本文对熊胆抗心脑血管疾病药理作用的研究进展进行归纳和总结,以期对熊胆后续深入研究和临床应用提供参考。

1 熊胆在心脑血管疾病方面药理作用研究进展

近年来,人们研究发现熊胆在治疗心脑血管疾病方面具有较好的效果,尤其在抗炎、抗凋亡和抗氧化应激等方面尤为显著。相关药理作用汇总,见图 1,接下来主要针对熊胆在心脑血管疾病方面的药理作用进行综述。

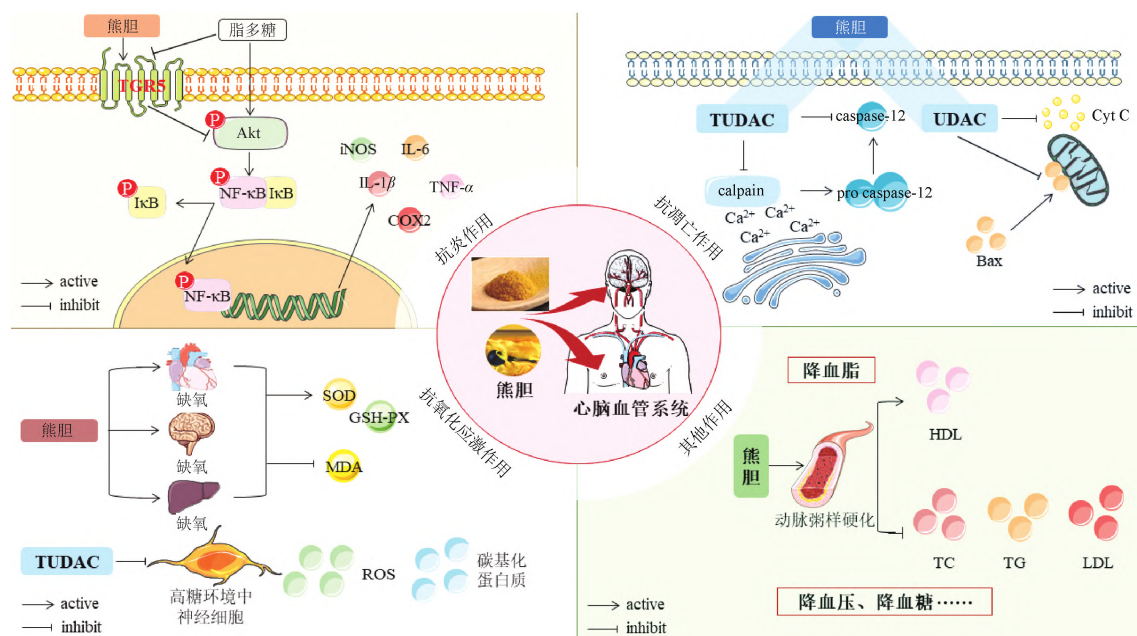


图 1 熊胆抗心脑血管疾病药理作用汇总

Fig. 1 Summary of pharmacological effects of Fel Ursi on cardiovascular and cerebrovascular diseases

1.1 抗炎作用 炎症反应是大多数心脑血管疾病发生发展中关键的病理生理过程。研究表明熊胆具有较好的抗炎作用。例如,熊胆粉中 TUDCA 在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的小鼠帕金森疾病模型中表现出神经保护作用,主要通过上调抗炎蛋白 annexin-A1 的表达和降低促炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 的表达来抑制神经炎症^[8]。ZHU H 等^[9]在体内外考察了天然熊胆粉在脂多糖诱导的小胶质细胞炎症模型中的作用,发现熊胆粉可以减少脂多糖引起的小胶质细胞的支突收缩,并显著抑制一氧化氮的释放以及诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达;

同时研究显示熊胆粉可以缓解脂多糖诱导的小鼠海马体中的微胶质炎症,并验证了其主要通过 TGR5/Akt/NF- κ B 信号通路调节炎症。同样的, TUDCA 不仅在体外对微胶质细胞有抗炎作用,减少促炎刺激和急性神经炎症动物模型中诱导的 NF- κ B 激活,还在体内诱导 TGF β 通路发挥抗炎作用,并且增加脂多糖诱导的小鼠海马中抗炎标志物(如 IL-10/IL-12 β 比值、IL-4R α 、PD-L1 和 Sphk1)的 mRNA 表达^[10-12]。SUN X 等^[13]将大鼠放在 45.5 $^{\circ}$ C 的温水浴中诱导发热性癫痫,研究发现培育熊胆粉预处理可显著降低星形胶质细胞激活指标——GFAP 的表达,表现为显著减少发热性癫痫大鼠海马体中 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis

factor- α , TNF- α) 和核因子- κ B (nuclear factor-kappaB, NF- κ B) 的 mRNA 水平,逆转发热性癫痫和神经炎症,进而缓解脑损伤。同时,培育熊胆粉还可以通过抑制 NF- κ B 介导的炎症通路来发挥抗热性惊厥作用^[14]。此外,TCDCA 也可以改善实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的神经炎症,下调大脑皮层中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的 mRNA 表达水平,具体作用机制可能是通过调节 TGR5 介导的 Akt/NF- κ B 信号通路调节炎症^[15]。

1.2 抗凋亡作用 不少研究表明胆汁酸具有抗凋亡的作用,尤其是熊胆中含有的 UDCA 和 TUDCA 已被报道是凋亡途经的强效抑制剂。UDCA 是亲水性胆汁酸,已有研究发现 UDCA 能够通过调节经典线粒体通路来降低几种细胞类型的凋亡阈值,进而用于治疗凋亡水平升高的相关疾病,如神经退行性疾病,其主要通过抑制 BAX 易位、活性氧(reactive oxygen species,ROS)形成、细胞色素 C(cytochrome C, Cyt C) 释放和 caspase-3 激活来负向调节凋亡通路^[16]。SILVA R F 等^[17] 研究发现 UDCA 可以抑制未结合胆红素诱导的星型胶质细胞和神经细胞的凋亡,并猜测这可能与早期研究发现的 UDCA 通过控制线粒体膜通透性减少细胞凋亡相关^[18]。同样,TUDCA 可以调节阿尔茨海默病神经母细胞瘤细胞模型的 p53 和 Bcl-2 表达,抑制 caspase-2、caspase-6 激活,调节凋亡阈值^[19];TUDCA 还可以抑制硝普钠诱导的 SH-SY5Y 细胞毒性模型 caspase-3、caspase-7、caspase-9 激活,及 Cyt C 释放,并促进 Bcl-2/Bax 比值^[20]。熊胆粉还可以通过调节脑缺血损伤后神经细胞凋亡线粒体途径中关键蛋白 Cyt C、caspase-3、caspase-9、Bcl-2 和 Bax 的表达,以恢复神经功能障碍和减少细胞凋亡,例如熊胆粉可通过抑制 Cyt C 和 caspase-3 蛋白的表达来减少 H₂O₂ 诱导的 PC12 细胞凋亡^[21-22]。此外,熊胆中 TUDCA 可以通过调节细胞内钙水平和抑制钙蛋白酶和 caspase-12 激活来抑制内质网应激相关的细胞凋亡^[16],以及通过减少 Tunel 阳性细胞、增加 caspase-3 的表达和 Bcl-2/Bax 的比值来减少脂多糖诱导的细胞凋亡^[23]。TUDCA 还可以抑制急性中风大鼠的细胞凋亡,并改善其神经功能,减少脑梗死面积^[24-25]。RIVARD A L 等^[26] 通过左前降支冠状动脉结扎手术构造大鼠心肌梗模型,并在造模前进行 TUDCA (50 mg · mL⁻¹、400 mg · kg⁻¹) 的静脉滴注,并于术后 24 h 处死大鼠,发现 TUDCA 预处理可以显著减少心肌梗后心肌细胞的凋亡并降低 caspase-3 的活性,通过超声发现 TUDCA 可以减少心肌梗死面积、提高缩短分数,这提示 TUDCA 在治疗急性心肌梗死中的潜在应用前景。

1.3 抗氧化应激作用 氧化应激是心脑血管疾病发生发展过程中重要的病理生理机制。不少文献证明熊胆中含有的 TUDCA 具有较好的抗氧化应激作用。例如,GASPAR J M 等^[27] 研究发现 TUDCA 可以减少暴露于高浓度葡萄糖的视网膜神经细胞中蛋白质羰基和 ROS 等氧化应激生物标志物

的产生,发挥抗氧化应激作用,以减轻高糖引起的视网膜损伤。由于 ROS 水平的增加可能由线粒体功能障碍触发,导致能量不足^[28],因此,TUDCA 可能是通过抑制线粒体膜扰动来发挥抗氧化应激作用^[25]。OVESON B C 等^[29] 的研究也证明了 TUDCA 在长期光照模型中通过保持锥细胞的功能和结构,减少氧化应激,保护视网膜变性。TUDCA 还可以通过激活 Nrf2 降低 ROS 介导的损伤,并正向调节小鼠脑和纹状体 Nrf2 的下游靶蛋白;体外实验还表明 TUDCA 显著减少了 1-甲基-4-苯基吡啶(MPP⁺)诱导的 SH-SY5Y 细胞 ROS 产生和脂质过氧化^[30],并抑制硝普钠诱导的 SH-SY5Y 细胞毒性模型中 ROS、过氧亚硝酸盐和一氧化氮产生^[20]。同样,体内动物实验也发现 TUDCA 也可以通过激活帕金森病小鼠的 Nrf2 靶点,上调纹状体中 HO-1 mRNA 的表达水平,诱导抗氧化酶的表达,增加其生物活性,消除 ROS 产生的有害影响^[30]。熊胆粉还可以提高常压下小鼠耐缺氧能力,使小鼠血清、脑和心脏中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)活力升高和丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量降低^[31]。此外,研究还发现熊胆中含有的胆红素具有较强的抗氧化作用,可明显抑制自由基生成和脂质过氧化,胆红素还可以通过改善内皮功能障碍,抑制动脉粥样硬化的进展,并通过其抗氧化作用抑制氧化应激来减少心血管并发症^[32-33]。

1.4 其他作用 注射用熊胆粉可以减少大脑中动脉栓塞大鼠的梗死面积,改善组织病理学变化,降低缺血脑组织中 MDA 的水平,并显著增加 SOD 的活性^[34-35],同时熊胆粉还可以抑制血栓的形成,促进脑梗后大鼠神经功能恢复,减轻缺血侧脑组织的病理损伤^[19]。贾成林等^[36] 采用载脂蛋白 E 基因敲除小鼠结合高脂饮食复制动脉粥样硬化模型,研究发现熊胆粉能够减少动脉粥样硬化斑块损伤面积,降低小鼠血脂水平,具体表现为血清中总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)和低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)降低和高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)升高。此外,研究还发现熊胆胶囊具有改善高黏血症、降低血压和降低血脂的作用^[37-38],这可能与熊胆中的 UDCA 具有降血糖、降血脂和降血压的作用有关^[39]。此外,熊胆中 TUDCA 研究发现可以改善链脲佐菌素诱导的阿尔茨海默病小鼠模型中的葡萄糖稳态,主要表现为改善葡萄糖耐量和外周胰岛素敏感性,增加胰岛质量和 β 细胞面积以及葡萄糖刺激的胰岛素分泌,TUDCA 治疗还可以改善小鼠神经炎症和记忆,降低淀粉样蛋白寡聚体的含量,表明 TUDCA 可能是对抗阿尔茨海默病中葡萄糖稳态紊乱的潜在策略^[40]。闫彦芳等^[41] 研究还发现熊胆粉中 TUDCA 和 TCDCA 对缺氧损伤的 ECV304 细胞也具有一定的保护作用。

综上所述,熊胆及其成分具有抗炎、抗凋亡、抗氧化应激和降血脂等心脑血管疾病方面的药理作用,熊胆及其成分在不同动物和细胞模型中的药理药效作用汇总见表 1、2。

表 1 熊胆及其成分在不同动物模型中的药理药效作用

Table 1 Pharmacodynamic effects of Fel Ursi and its components in different animal models

样品	动物模型	药理药效作用	参考文献
熊胆粉	发热性癫痫大鼠	抗炎作用;下调海马体中 IL-1 β 、TNF- α 、NF- κ B 表达	[13]
	惊厥大鼠/小鼠	抗炎作用;诱导法尼醇 X 受体表达、增强抑制性的神经递质系统功能、抑制炎症通路	[14]
	脑缺血损伤大鼠	抗凋亡作用;调节 Cyt C、caspase-3、caspase-9、Bcl-2 和 Bax 的表达,减少细胞凋亡;减少脑梗死面积,改善组织病理学变化,促进神经功能恢复	[21,34-35]
	缺氧小鼠	抗氧化应激;SOD、GSH-PX 活力升高,MDA 降低	[31]
	动脉粥样硬化小鼠	降血脂;TC、TG、LDL 降低,HDL 升高	[36]
熊胆注射剂	高脂血症小鼠/鸡	降血脂;降低 TC、TG、LDL 及动脉硬化指数,增加 HDL 和 HDL/TC 比值	[37]
TUDCA	帕金森病小鼠	抗炎作用;上调抗炎蛋白 annexin-A1 表达,降低 IL-1 β 表达。抗氧化应激;激活 Nrf2,上调纹状体中 HO-1 mRNA 表达,诱导抗氧化酶表达,下调 ROS 表达	[8,30]
	急性神经炎症小鼠	抗炎作用;刺激小鼠大脑中 TGF β 通路激活,增加 TGF β 3 表达,增强抗炎标志物表达,减少促炎标志物表达	[10-12]
	自身免疫性脑脊髓炎小鼠	抗炎作用;下调大脑皮层中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 mRNA 表达水平	[15]
	心肌梗死大鼠	抗凋亡作用;减少心梗后心肌细胞的凋亡并降低 caspase-3 的活性;减少心脏梗死面积,提高缩短分数	[26]
	急性中风大鼠	抑制细胞凋亡,改善神经功能,减少脑梗死面积	[24-25]
	阿尔茨海默病小鼠	维持葡萄糖稳态,改善神经炎症和记忆	[40]

表 2 熊胆及其成分在不同细胞模型中的药理药效作用

Table 2 Pharmacodynamic effects of Fel Ursi and its components in different cell models

样品	细胞模型	药理药效作用	参考文献
熊胆粉	小胶质细胞炎症模型	抗炎作用;抑制一氧化氮、iNOS 和 COX-2 表达,通过 TGR5/Akt/NF- κ B 信号通路调节炎症	[9]
	PC12 细胞凋亡模型	抗凋亡作用;抑制凋亡蛋白 Cyt C 和 caspase-3 表达	[22]
UDCA	星型胶质细胞和神经细胞的凋亡模型	抗凋亡作用;控制线粒体膜通透性减少细胞凋亡	[18]
TUDCA	阿尔茨海默病神经母细胞瘤细胞模型	抗凋亡作用;调节 p53 和 Bcl-2 表达,抑制 caspase-2 和 caspase-6 激活,调节凋亡阈值	[19]
	硝普钠诱导的 SH-SY5Y 细胞毒性模型	抗凋亡作用;抑制 caspase-3、caspase-7、caspase-9 激活,及 Cyt C 释放,促进 Bcl-2/Bax 比值。抗氧化应激作用;减少 ROS、过氧亚硝酸盐和一氧化氮产生	[20]
	MPP ⁺ 和 α -核素诱导的 SH-SY5Y 细胞模型	抗氧化应激作用;激活 Nrf2,抑制 ROS 产生和脂质过氧化	[30]
	缺氧 ECV304 细胞	降低细胞缺氧损伤	[41]
TCDCa	缺氧 ECV304 细胞	降低细胞缺氧损伤	[41]

2 熊胆在心脑血管疾病方面临床应用研究进展

熊胆,性寒,味苦,归肝、胆、心经,清热解毒,凉心平肝,明目退翳,可用于痰阻心脉证、心血瘀阻证等中医证候。现代药理研究发现,熊胆可疏通血脉,具有降低血脂的药理作用^[3]。因而,在临床上熊胆也逐渐用于脑血栓和冠心病等心脑血管疾病的治疗。传统中医药认为“药有个性之专长,方有合群之妙用”^[42]。中药复方中各药材/组分功能各不相同,药物之间或相互协同或相互拮抗,合理配伍方能达到减毒增效的作用。目前,在临床上熊胆也常与其他中药配伍治

6310

疗心脑血管疾病,含熊胆的方剂有麝香通心滴丸、熊胆救心丹、心灵片、通络化痰胶囊、熊胆口服液、熊胆开窍汤以及含熊胆粉的朝医方等,这些方剂在临床上主要用于冠心病心绞痛、心力衰竭、心肌梗死、缺血性中风等疾病的治疗,具体应用见表 3。

3 熊胆对肠道菌群和肠道代谢物的影响

肠道菌群是寄生在胃肠道的微生物菌落的总称,主要由厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、梭杆菌门和疣菌门等组成^[61]。这些微生物菌落可以帮助宿主完成多种生理

表3 含熊胆中成药及方剂在心脑血管疾病方面临床应用

Table 3 Clinical application of Chinese patent medicines and Chinese medicinal prescriptions containing Fel Ursi in cardiovascular and cerebrovascular diseases

含熊胆中成药及方剂	功能主治	临床应用	参考文献
麝香通心滴丸	芳香益气通脉,活血化瘀止痛,用于冠心病稳定型劳累性心绞痛,中医辨证气虚血瘀证	心绞痛、心力衰竭、急性心肌梗死	[43-46]
熊胆救心丹	强心益气,芳香开窍。用于心气不足所致的胸痹等症	冠心病	[47]
心灵片	活血化瘀,益气通脉,宁心安神。用于胸痹心痛,心悸气短,头痛眩晕等症	心绞痛、心律失常、心肌梗死	[48]
通络化痰胶囊	活血通络、化痰熄风,主治中风病中经络、痰瘀阻络证	中风	[49]
熊胆口服液	降血脂	冠心病心绞痛	[50]
熊胆开窍汤	清热熄风、化痰醒脑开窍	中风	[51]
太阴调胃汤合熊胆散	补肺调胃、祛邪消食、祛痰化瘀	冠心病心绞痛、缺血性中风	[52-53]
麻黄定痛汤合熊胆散	补肺调气、活血化瘀、化痰开窍、安神定志、通络止痛	冠心病心绞痛	[54-55]
山药补肺元汤合熊胆散	活血化瘀、补肺化痰、通络止痛、安神定志	冠心病心绞痛、缺血性中风	[56-57]
调胃续命汤合熊胆散	补肺化痰、活血祛瘀、养血益气	冠心病心绞痛、缺血性中风	[58-59]
复方水蛭胶囊	活血通络、清肝息风、化痰开窍	脑梗死	[60]

和生化功能,同时,肠道菌群将摄入的膳食代谢为氧化三甲胺(trimethylamine oxide, TMAO)、短链脂肪酸、次生胆汁酸和硫酸吡啶酚等一系列代谢产物,通过激活众多信号通路影响宿主的生理过程^[62]。不少研究表明,肠道微生物群落结构和功能会随着疾病的发展状况发生明显的变化,这其中也包括心脑血管疾病^[63-64],如TMAO是首先被认为与心血管疾病存在潜在因果关系的肠道代谢物^[65-66],已被证明会导致动脉粥样硬化^[67],促进血栓形成^[68],血管炎症^[69]以及加重心力衰竭^[70]等。此外,TMAO也已经被确认为阿尔茨海默病的潜在风险因素,同时TMAO也会增加中风的风险^[71]。

熊胆中的主要成分是胆汁酸类,而胆汁酸与肠道菌群之间存在着双向关系,肠道微生物菌群会调节胆汁酸的新陈代谢、合成和吸收,同时胆汁酸成分也会影响肠道菌群的多样性和稳态^[72]。TUDAC则可以保持肠道屏障的完整性以及通过调节肠道微生物群来改善高脂肪饮食诱导的非酒精性脂肪肝小鼠的症状^[73],也可以使肠道中2个抗炎症菌分类群粪杆菌和阿克曼菌显著增加^[74-75],并使 *Mucispirillum* 和 *Ruminococcus gnavus* 的丰度分别显著下降,而 *Mucispirillum* 和 *R. gnavus* 这2个菌群在促炎反应中发挥着重要作用,此外,TUDCA还逆转了高脂肪饮食引起的小鼠其他肠道菌群的改变,例如厚壁菌门和拟杆菌门,使其趋向于正常饮食小鼠的肠道菌群组成^[76-77]。

综上所述,肠道菌群及肠道代谢物在心脑血管疾病中的影响是毋庸置疑的。然而,肠道微生物群及肠道代谢物与疾病发展之间的联系非常复杂,涉及免疫调节、炎症反应以及代谢稳态等,仍需要对具体机制进行进一步研究。同时,熊胆中主要成分胆汁酸和肠道菌群密切相关,研究发现可以通过调节肠道微生物菌群发挥抗炎和抗菌等作用。虽然,现在还没有熊胆通过调控肠道菌群和肠道代谢物来治疗心血

管疾病相关文献报道,但这可能是未来探究熊胆在心脑血管疾病方面应用的一个研究方向。

4 讨论

熊胆作为我国珍稀动物药材之一,其药用价值不可忽视,熊胆在临床上虽常用于治疗肝脏类疾病,但近年来研究也发现其在心脑血管疾病方面具有较好的疗效,具有抗炎、抗凋亡和抗氧化应激等药理作用,这些药理作用与治疗心脑血管疾病息息相关。此外,熊胆还具有降低血脂的药理作用,中医学认为“痰”与血脂联系密切,因此,熊胆可用于痰阻心脉证、心血瘀阻证等中医证候。临床上常与其他中药材配伍用于冠心病心绞痛、心肌梗死、心力衰竭和中风等疾病的治疗。但无论是在药理作用或是临床应用上,相关的研究报道仍缺乏具体作用机制的深入研究。现如今,也有很多文献证实心脑血管疾病与肠道菌群及肠道代谢物密切相关,熊胆中胆汁酸类成分可以通过调节肠道菌群和肠道代谢物来发挥抗炎和抗菌等作用,但还未有其通过调节肠道菌群和代谢物来治疗心脑血管疾病的研究,因此这可能是挖掘熊胆在心脑血管疾病方面应用的新思路。本文归纳梳理了熊胆中的主要成分、熊胆在心脑血管疾病方面的研究进展以及熊胆对肠道菌群和肠道代谢物的影响,为熊胆在心脑血管疾病方面的后续深入研究和临床应用提供参考和新思路。

【参考文献】

- [1] 内蒙古自治区食品药品监督管理局. 内蒙古蒙药饮片炮制规范[M]. 呼和浩特:内蒙古人民出版社,2020:508.
- [2] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 上海:上海科技出版社,2005:3637.
- [3] 李新月,苏芳芳,蒋超,等. 中药熊胆功效演进及成分研究概述[J]. 中国中药杂志,2022,47(18):4846.
- [4] 李家泉,郑昆芳. HPLC法测定熊胆汁中牛磺熊去氧胆酸含量

- 的研究[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(10): 78.
- [5] MAILLETTE DE B W L, BEUERS U. Bile salts and cholestasis [J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(6): 409.
- [6] ZHENG M, LI Y Y, WANG G F, et al. Protective effect of cultured bear bile powder against dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108701.
- [7] CHEN H W, SHEN A L, LIU L Y, et al. Bear bile powder inhibits growth of hepatocellular carcinoma via suppressing STAT3 signaling pathway in mice [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(5): 370.
- [8] MENDES M O, ROSA A I, CARVALHO A N, et al. Neurotoxic effects of MPTP on mouse cerebral cortex: modulation of neuroinflammation as a neuroprotective strategy [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2019, 96: 1.
- [9] ZHU H, WANG G, BAI Y, et al. Natural bear bile powder suppresses neuroinflammation in lipopolysaccharide-treated mice via regulating TGR5/Akt/NF- κ B signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289: 115063.
- [10] YANGUAS-CASÁS N, BARREDA-MANSO M A, NIETO-SAMPEDRO M, et al. Tauroursodeoxycholic acid reduces glial cell activation in an animal model of acute neuroinflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 50.
- [11] YANGUAS-CASÁS N, BARREDA-MANSO M A, PÉREZ-RIAL S, et al. TGF β contributes to the anti-inflammatory effects of tauroursodeoxycholic acid on an animal model of acute neuroinflammation [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(9): 6737.
- [12] YANGUAS-CASÁS N, BARREDA-MANSO M A, NIETO-SAMPEDRO M, et al. TUDCA: an agonist of the bile acid receptor GPBAR1/TGR5 with anti-inflammatory effects in microglial cells [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(8): 2231.
- [13] SUN X, XUE H, ZAN B, et al. Anti-convulsant effects of cultures bear bile powder in febrile seizure via regulation of neurotransmission and inhibition of neuroinflammation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 262: 112998.
- [14] 孙小淑. 体外培育熊胆粉抗惊厥的药效评价及机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [15] XU N, BAI Y, HAN X, et al. Taurochenodeoxycholic acid reduces astrocytic neuroinflammation and alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice [J]. *Immunobiology*, 2023, 228(3): 152388.
- [16] AMARAL J D, VIANA R J, RAMALHO R M, et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(9): 1721.
- [17] SILVA R F, RODRIGUES C M, BRITES D. Bilirubin-induced apoptosis in cultured rat neural cells is aggravated by chenodeoxycholic acid but prevented by ursodeoxycholic acid [J]. *J Hepatol*, 2001, 34(3): 402.
- [18] RODRIGUES C M, FAN G, MA X, et al. A novel role for ursodeoxycholic acid in inhibiting apoptosis by modulating mitochondrial membrane perturbation [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(12): 2790.
- [19] RAMALHO R M, BORRALHO P M, CASTRO R E, et al. Tauroursodeoxycholic acid modulates p53-mediated apoptosis in Alzheimer's disease mutant neuroblastoma cells [J]. *J Neurochem*, 2006, 98(5): 1610.
- [20] CHUN H S, LOW W C. Ursodeoxycholic acid suppresses mitochondria-dependent programmed cell death induced by sodium nitroprusside in SH-SY5Y cells [J]. *Toxicology*, 2012, 292(2/3): 105.
- [21] 富苏, 韩经丹, 周杰, 等. 熊胆粉减少脑缺血损伤大鼠缺血半暗带皮层神经细胞凋亡的机制[J]. 中国中医基础医学志, 2013, 19(7): 819.
- [22] 富苏, 范吉平. 熊胆粉对 H₂O₂ 所致的 PC12 细胞凋亡的保护作用及机制[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(1): 55.
- [23] WU X, LIU C, CHEN L, et al. Protective effects of tauroursodeoxycholic acid on lipopolysaccharide-induced cognitive impairment and neurotoxicity in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 166.
- [24] RODRIGUES C M, SPELLMAN S R, SOLÁ S, et al. Neuroprotection by a bile acid in an acute stroke model in the rat [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22(4): 463.
- [25] RODRIGUES C M, SOLA S, NAN Z, et al. Tauroursodeoxycholic acid reduces apoptosis and protects against neurological injury after acute hemorrhagic stroke in rats [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(10): 6087.
- [26] RIVARD A L, STEER C J, KREN B T, et al. Administration of tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) reduces apoptosis following myocardial infarction in rat [J]. *Am J Chin Med*, 2007, 35(2): 279.
- [27] GASPAR J M, MARTINS A, CRUZ R, et al. Tauroursodeoxycholic acid protects retinal neural cells from cell death induced by prolonged exposure to elevated glucose [J]. *Neuroscience*, 2013, 253: 380.
- [28] KOWLURU R A, CHAN P S. Oxidative stress and diabetic retinopathy [J]. *Exp Diabetes Res*, 2007, 2007: 43603.
- [29] OVESON B C, IWASE T, HACKETT S F, et al. Constituents of bile, bilirubin and TUDCA, protect against oxidative stress-induced retinal degeneration [J]. *J Neurochem*, 2011, 116(1): 144.
- [30] MOREIRA S, FONSECA I, NUNES M J, et al. Nrf2 activation by tauroursodeoxycholic acid in experimental models of Parkinson's disease [J]. *Exp Neurol*, 2017, 295: 77.
- [31] 刘金丽, 佟雷, 李慧影, 等. 不同剂量熊胆粉对小鼠常压下耐缺氧能力及抗氧化作用的影响[J]. 中国现代医生, 2018, 56(16): 33.
- [32] MARUHASHI T, KIHARA Y, HIGASHI Y. Bilirubin and endothelial function [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(8): 688.
- [33] FRANCHINI M, TARGHER G, LIPPI G. Serum bilirubin levels

- and cardiovascular disease risk: a Janus Bifrons [J]. *Adv Clin Chem*, 2010, 50: 47.
- [34] 丁涛,徐惠波,尚智,等. 注射用熊胆粉对大鼠脑中动脉缺血再灌注损伤影响的研究[J]. *中国中医药科技*, 2008, 15(3):189.
- [35] 张庆镐,徐惠波,朴惠善. 注射用熊胆粉对大鼠脑血栓的影响[J]. *中草药*, 2005, 36(9):84.
- [36] 贾成林,熊敏琪,崔金刚,等. 熊胆粉在麝香通心滴丸抗动脉粥样硬化中的作用研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(9):1107.
- [37] 金正男,张铁源,梁文波,等. 熊胆注射液的降血脂作用[J]. *中草药*, 1997, 28(4):216.
- [38] 罗建文,郭行端. 熊胆胶囊对糖尿病患者 37 例血液流变学血脂及血压的影响[J]. *血栓与止血学*, 1996, 2(2):81.
- [39] 周超凡,高国建,刘颖. 熊胆粉研究进展述评[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(7):1252.
- [40] ZANGEROLAMO L, VETTORAZZI J F, SOLON C, et al. The bile acid TUDCA improves glucose metabolism in streptozotocin-induced Alzheimer's disease mice model [J]. *Mol Cell Endocrinol*. 2021, 521: 111116.
- [41] 闫彦芳,张壮,王硕仁,等. 猪、熊胆粉主要成分对 ECV304 细胞缺氧损伤保护作用的比较[J]. *北京中医药大学学报*, 2003, 26(1):33.
- [42] 张汉文,张文君,张国锋,等. 基于中药配伍的火麻仁药理作用研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(6):659.
- [43] 吴刚,余德龙,李磊,等. 麝香通心滴丸对缺血性心力衰竭心肌纤维化和血管再生的影响机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(1):141.
- [44] 刘东华,王士凯,印建荣,等. 麝香通心滴丸用于稳定型心绞痛的疗效分析[J]. *医学理论与实践*, 2017, 30(24):3631.
- [45] 王凌云. 麝香通心滴丸治疗心绞痛的临床疗效分析[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(45):161.
- [46] 朱岩峰,樊民,樊荣,等. 麝香通心滴丸对 STEMI 患者 PCI 术后心肌血流再灌注影响的疗效观察[J]. *上海中医药杂志*, 2018, 52(11):39.
- [47] 黄兆铨,叶武,秦南屏. 熊胆救心丹治疗冠心病 30 例临床疗效观察[J]. *浙江中医学院学报*, 1993, 17(4):13.
- [48] 姜静,王欣,卜跃华. 薄层扫描法测定康脉益心灵片延胡索乙素的含量[J]. *辽宁药物与临床*, 1999, 2(3):31.
- [49] 张丹丹,富苏,马雪颜,等. 真实世界中通络化痰胶囊治疗脑梗死恢复期痰瘀阻络证的疗效与安全性评价[J]. *中医杂志*, 2020, 61(1):42.
- [50] 梁晓鹰. 熊胆口服液治疗冠心病心绞痛 40 例临床观察小结[J]. *云南中医中药杂志*, 2000, 21(6):27.
- [51] 吴春洪,廖丽媛,陈文参,等. 熊胆开窍汤治疗邪热内陷心包,痰热壅闭清窍型急性脑中风的临床观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2023, 50(8):93.
- [52] 崔文硕. 太阴调胃汤合熊胆散治疗冠心病心绞痛的实验与临床研究[D]. 延吉:延边大学,2018.
- [53] 张颖. 太阴调胃汤合熊胆散治疗缺血性中风的临床研究[D]. 延吉:延边大学,2016.
- [54] 余时杰. 冠心病心绞痛 62 例朝药麻黄定痛汤合熊胆散治疗临床观察[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(48):144.
- [55] 金香,金娟姬,朴兰花,等. 朝药麻黄定痛汤合熊胆散治疗冠心病心绞痛 20 例临床观察[J]. *中国民族医药杂志*, 2015, 21(6):6.
- [56] 赵成洙. 山药补肺元汤合熊胆散治疗太阴人冠心病心绞痛的临床研究[D]. 延吉:延边大学,2017.
- [57] 郝华. 山药补肺元汤合熊胆散治疗太阴人老年缺血性中风恢复期的临床研究[D]. 延吉:延边大学,2017.
- [58] 初旭. 调胃续命汤合熊胆散治疗冠心病心绞痛的临床研究[D]. 延吉:延边大学,2016.
- [59] 李根培,崔东麟. 调胃续命汤合熊胆散治疗太阴人缺血性中风临床观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 39(9):1779.
- [60] 徐玉锦,李根培. 复方水蛭胶囊治疗脑梗死 58 例[J]. *四川中医*, 2005, 23(9):66.
- [61] ECKBURG P B, BIK E M, BERNSTEIN C N, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora [J]. *Science*, 2005, 308(5728):1635.
- [62] JIN M, QIAN Z, YIN J, et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4):2343.
- [63] BROWN J M, HAZEN S L. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 343.
- [64] ZHANG W, DONG X Y, HUANG R. Gut microbiota in ischemic stroke: role of gut bacteria-derived metabolites [J]. *Transl Stroke Res*, 2022, doi: 10.1007/s12975-022-01096-3.
- [65] TANG W H, WANG Z, LEVISON B S, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1575.
- [66] WANG Z, KLIPFELL E, BENNETT B J, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2011, 472: 57.
- [67] KOETH R A, WANG Z, LEVISON B S, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 2013, 19: 576.
- [68] ZHU W, GREGORY J C, ORG E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperactivity and thrombosis risk [J]. *Cell*, 2016, 165: 111.
- [69] SELDIN M M, MENG Y, QI H, et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5: e002767.
- [70] ORGAN C L, OTSUKA H, BHUSHAN S, et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9: e002314.
- [71] PRAVEENRAJ S S, SONALI S, ANAND N, et al. The role of a gut microbial-derived metabolite, trimethylamine N-oxide

- (TMAO), in neurological disorders [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(11): 6684.
- [72] GUO X, OKPARA E S, HU W, et al. Interactive relationships between intestinal flora and bile acids [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8343.
- [73] WANG W, ZHAO J, GUI W, et al. Tauroursodeoxycholic acid inhibits intestinal inflammation and barrier disruption in mice with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(3): 469.
- [74] EVERARD A, BELZER C, GEURTS L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(22): 9066.
- [75] QUEVRAIN E, MAUBERTM A, MICHON C, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease [J]. *Gut*, 2016, 65: 415.
- [76] EL AIDY S, DERRIEN M, AARDEMA R, et al. Transient inflammatory-like state and microbial dysbiosis are pivotal in establishment of mucosal homeostasis during colonisation of germ-free mice [J]. *Benef Microbes*, 2014, 5: 67.
- [77] TITECAT M, WALLET F, VIEILLARD M H, et al. *Ruminococcus gnavus*; an unusual pathogen in septic arthritis [J]. *Anaerobe*, 2014, 30: 159.

[责任编辑 丁广治]