

# 黄连素的生物学功能及其在动物生产中的应用

郭思杰<sup>1,2</sup> 文伟<sup>3</sup> 杨昆<sup>1,2</sup> 孙志良<sup>1,2\*</sup>

(1.湖南农业大学动物医学院,长沙 410128;2.湖南省兽药工程技术中心,长沙 410128;

3.湖南农业大学动物科学技术学院,长沙 410128)

**摘要:** 黄连素是从草本植物中提取的主要有效化学成分,具有抗菌、抗炎、抗氧化以及调节脂质代谢等生物学功能,其作为天然饲料添加剂的一种,在提高动物生产性能、调节肠道菌群平衡以及改善产品肉品质等方面效果显著,因而在畜禽生产中拥有广阔的应用前景。本文就黄连素的理化性质、提取工艺、生物学功能及其在畜禽生产中的应用展开综述,以期黄连素在动物生产应用中提供参考依据。

**关键词:** 黄连素;抗氧化;抗菌;抗炎;饲料添加剂

**中图分类号:** S816

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1006-267X(2019)10-4464-09

黄连素是一种从天然草本植物中提取的有效化学成分,又称盐酸小檗碱,作为一种植物提取物,其广泛存在于植物的根、茎、树皮中,而黄连、黄柏和小檗等植物,是黄连素含量最高的天然来源,含量高达1.6%~4.3%<sup>[1]</sup>。早在2 000多年前,我国就有黄连入药的记录。在过去的研究报道中,黄连素的研究多聚焦于治疗肠道细菌感染类疾病(腹泻、肠道炎症)。随着研究的深入,其在治疗抗心率失常、降脂降糖、抗癌、抗肿瘤<sup>[2]</sup>及抗病毒<sup>[3-4]</sup>等临床医学方面有着突出贡献。然而,反观当前将黄连素应用于畜禽生产中的研究鲜有报道,加之抗生素的局限日益明显,业界内急需寻求一种天然绿色、安全无毒害的饲料添加剂应用于动物生产中。黄连素具有抗菌、抗炎、抗氧化以及调节脂质代谢等诸多生物学功能,同时其药源广、成本低、副作用小、使用安全、易被接受,因而有望将其作为新型饲料添加剂推广至畜牧生产中。因此,本文将从黄连素的理化性质、提取工艺、生物学特性以及在畜禽生产中的应用效果等方面进行综述,以期黄连素在畜牧业中的开发和应用提

供理论基础。

## 1 黄连素的理化性质

黄连素是一种黄色结晶状粉末,可从乙醚中析出黄色针状晶体,无臭,味极苦,熔点为145℃。黄连素为一种季胺类化合物,属于异喹啉生物碱<sup>[5]</sup>,易溶于热水,在冷水或乙醇中微溶<sup>[6]</sup>,而难溶于苯、氯仿、丙酮<sup>[7]</sup>。其化学结构如图1所示。

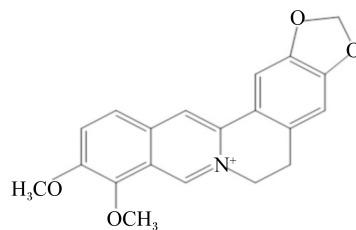


图1 黄连素的化学结构

Fig.1 Chemical structure of berberine<sup>[8]</sup>

## 2 黄连素的提取工艺

黄连素是全球分布最广的生物碱之一,并且

收稿日期:2019-03-26

基金项目:国家重点研发计划(2017YFD0501403)

作者简介:郭思杰(1995—),女,湖北天门人,硕士研究生,从事兽药创制与临床应用方向的研究。E-mail: 1127929535@qq.com

\*通信作者:孙志良,教授,博士生导师,E-mail: 51857176@qq.com

具有诸多药理学价值,在目前工业生产中,主要从黄连素含量最高的黄连、黄柏、小檗以及三颗针等植物中提取。在诸多提取工艺中始终遵循黄连素碱盐和碱之间的相互转化反应。盐可溶于水,在酸性和中性介质中稳定,而碱可溶于有机溶剂。因此,在提取过程中,黄连素在其特定碱中转化并在有机溶剂中进一步提取<sup>[9]</sup>。传统的提取技术通过使用不同的溶剂系统(甲醇、乙醇、氯仿、水溶液或酸化混合物)并采用浸渍、渗滤、索氏提取、冷或热连续提取等方式,而在此过程中原材料的处理以及不同溶剂的选择是提取黄连素的关键因素。国内外研究学者将黄连素的提取工艺参数进行反复比对,Teng等<sup>[10]</sup>用冷酸辅助提取法从黄连中提取黄连素的最佳条件为:将黄连提前干燥处理,磷酸浓度0.34%,料液比20~60 mL/g,提取时间1~8 h。此方法与其他传统提取技术相比,冷酸辅助提取使黄连素产量提高1.1倍。

由于传统方法在提取过程中有溶剂体积大、提取时间长等缺点,因此,黄连素的提取工艺也不断得到改进,使其在提取率和纯度方面均显著提高。在众多先进的提取工艺中,超声波和微波辅助提取被认为是最为简单高效、绿色和廉价的提取技术<sup>[11]</sup>,Teng等<sup>[10]</sup>通过优化超声波辅助溶剂萃取(USE),并得出黄连素最佳提取条件为:乙醇浓度59%,温度66.22℃,提取时间46.57 min。Xu等<sup>[12]</sup>在从新鲜黄柏树皮中提取黄连素的试验中发现,以1:100的盐酸和甲醇混合作为萃取溶剂是提取黄连素最高效的方法,提取率达到103.12 mg/g。

### 3 黄连素的生物学功能及其作用机制

#### 3.1 调节脂质代谢作用

脂质代谢是一个复杂的生理过程,涉及营养调节和激素调节。不健康的饲养方式和慢性营养过剩会导致动物脂质代谢紊乱,进而引发严重的脂质相关疾病。大量研究表明,黄连素具有调节脂质代谢的作用。Sun等<sup>[13]</sup>用含有黄连素(150 mg/kg)的饲料饲喂雌性小鼠8周后,测得小鼠胆汁酸的分泌显著增强,而血清和肝脏中甘油三酯含量显著降低,并且通过染色法与对照组相比,小鼠肝脏中的脂质小粒也相应减少。进一步研究发现,黄连素通过激活肠道或肝脏中的法尼酯衍生物 X 受体(FXR)调节机体脂质代谢<sup>[14]</sup>。

FXR在胆汁酸的代谢过程中起着重要作用,激活后的FXR促进了胆汁酸的分泌,与此同时肝脏中脂肪酸转位蛋白(CD36)mRNA表达得到抑制。除了调节胆汁酸外,FXR还负责调节脂肪酸、胆固醇和葡萄糖在动物体内的平衡<sup>[15]</sup>。值得关注的是,CD36属于B类清道夫受体家族,同时也是选择性胆固醇酯摄取的受体,对脂质转运和代谢至关重要<sup>[16]</sup>。由此可见,黄连素通过激活FXR途径对CD36表达进行抑制,进而减少肝脏中甘油三酯的积累,以此调节脂质代谢。罗映等<sup>[17]</sup>研究表明,以高脂饲料饲喂雄性新西兰大耳白兔4周之后,给与黄连素治疗8周,与对照组相比,黄连素组兔血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量均显著降低。Xie等<sup>[18]</sup>以含有16.2%的粗脂肪和200 mg/kg黄连素的高脂饲料饲喂4周龄雄性C57BL/6J(HFD)小鼠6周,可以显著抑制高脂饲料带来的体重增加,生化分析结果显示黄连素可以显著抑制HFD小鼠的血清葡萄糖和总胆固醇含量的增加,其机制可能与试验中升高的维生素D受体(VDR)和胰岛素诱导基因2(Insig-2)的表达有关。Insig-2是近年来发现与脂质代谢和脂肪细胞分化密切相关的新基因之一<sup>[19]</sup>。小鼠通过摄入黄连素上调Insig-2表达,进而与胆固醇调节元件结合蛋白(SREBP)及SREBP裂解活化蛋白(SCAP)相结合,以Insig-SCAP-SREBP复合物的形式转移到内质网腔中,阻断SCAP将SREBP运送至高尔基体的路径,蛋白酶解失效<sup>[20]</sup>,进而抑制胆固醇合成。

黄连素的脂质调节机制较复杂,除上述报道机制外,黄连素对脂质代谢的影响也是其对LDL-C影响的结果<sup>[21]</sup>。黄连素可提高LDL-C的表达活性,使其与脂蛋白紧密结合,进而加强对脂蛋白代谢调节,将血浆低密度脂蛋白(LDL)维持在相对稳定的水平,使细胞外脂蛋白达到稳态<sup>[22]</sup>。同样,黄连素的降血脂作用也是其对前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶-kexin9(PCSK9)作用的结果。PCSK9作为血浆总胆固醇水平治疗目标的重要调节因子<sup>[23]</sup>,其可以附着在LDL-C上,导致LDL代谢减少和血液水平升高<sup>[24]</sup>。此外,黄连素调节脂质代谢的功能还依赖于胆固醇酰基转移酶(ACAT)的影响,ACAT是一类将胆固醇转化为酯的酶,因此在维持不同组织中的胆固醇稳态方面发挥着重要作用<sup>[25]</sup>。ACAT的同工酶ACAT2,主

要存在于肝细胞和肠细胞中。因此,黄连素通过影响 ACAT2 的活性,降低肠道对胆固醇的吸收并降低其在血浆中的含量<sup>[26]</sup>。

### 3.2 抗炎作用

黄连素抗炎活性的主要机制可能涉及腺苷一磷酸激活蛋白激酶(AMPK)抑制核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)依赖途径<sup>[27]</sup>。在哺乳动物体内,NF- $\kappa$ B信号通路作为经典的炎症信号通路,过多的炎症介质会将其激活,并与抑制蛋白- $\kappa$ B(I $\kappa$ B)解离,上调细胞核内炎症基因的表达,加重炎症反应<sup>[28]</sup>。而AMPK作为调节生物能量代谢的关键分子,在抑制NF- $\kappa$ B的活性、缓解炎症方面具有积极作用。黄连素激活AMPK后,一方面通过其下游介质间接抑制NF- $\kappa$ B信号传导,进而抑制炎症因子的表达,另一方面AMPK诱导调节生长代谢分子哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(*mTOR*)mRNA表达增加,同时促进巨噬细胞中的自噬,缓解细胞炎症<sup>[29]</sup>。有研究发现,黄连素能通过阻碍I $\kappa$ B-a磷酸化和p65蛋白的核转位,抑制NF- $\kappa$ B炎症信号通路,进而起到抑炎的效果<sup>[30]</sup>。田喆等<sup>[31]</sup>在大鼠体内建立胰腺炎模型试验中发现,黄连素可以显著减少Toll样受体4(*TLR4*)、髓样分化因子(*MyD88*)、p65等炎症信号刺激分子的表达。Wang等<sup>[32]</sup>研究表明,黄连素通过下调细胞因子白细胞介素(*IL*)-6和*IL*-8的表达,促使I $\kappa$ B发生磷酸化,进而抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )诱导的NF- $\kappa$ B活性。此外,前列腺素E2(PGE2)含量的变化也是炎症反应的主要特征之一,其能引起机体血管扩张和组织水肿。李宇馨等<sup>[33]</sup>研究表明,通过添加黄连素可以显著抑制小鼠PGE2的产生,缓解炎症反应,并且得出黄连素最佳添加量为20~30 mg/kg。蒋激扬等<sup>[34]</sup>进一步揭示,黄连素可有效抑制PGE2的产生,归因于其能有效抑制中性粒细胞的呼吸爆发,减少活性氧的生成,对氧自由基的消除作用。

### 3.3 抗菌作用

黄连素在对霉菌、病毒、线虫、原虫、真菌及革兰氏阳性菌( $G^+$ )和革兰氏阴性菌( $G^-$ )等菌种均有抑制及杀灭作用,有着广泛抗菌杀菌的特点<sup>[35]</sup>。早在1969年,Amin等<sup>[36]</sup>就发现,黄连素对革兰氏阳性菌的抑制效果显著高于革兰氏阴性菌。随着研究的深入,黄连素的抗菌性虽不及抗生素,但其不易产生耐药性<sup>[37]</sup>,并且能聚集于肠道,因此目前

广泛用于胃肠道细菌感染。大量研究报道,黄连素在肠道主要对致病菌(痢疾杆菌)效果较好,而对肠道有益菌的抑制作用较弱<sup>[38]</sup>,并且可直接抑制霍乱杆菌和大肠杆菌产生的内毒素所引起的腹泻。黄连素还可对引发胃病的幽门螺杆菌发挥抗菌和杀菌作用。具体作用机制可能是黄连素的异喹啉结构中的疏水基团,促进其在幽门螺旋杆菌细胞膜上的扩散,从而抑制细胞内脲酶<sup>[39]</sup>。脲酶是富含硫醇的镍依赖性金属酶,对幽门螺杆菌的定植和毒力至关重要,是治疗幽门螺杆菌感染最重要的靶点之一<sup>[40]</sup>。此外,黄连素还对一些霉菌(如白色念珠菌)也有抗菌效果。Da Silva等<sup>[41]</sup>和Bang等<sup>[42]</sup>研究表明,黄连素具有抗氟康唑抗性念珠菌和新型隐球菌菌株的抗真菌活性。Dharmgaye等<sup>[43]</sup>研究认为,黄连素可能影响线粒体呼吸功能,致使膜中的孔径增大,导致膜完整性丧失,通透性增加,进而使线粒体促凋亡因子释放到胞质溶胶中。因此,黄连素通过细胞凋亡导致氟康唑耐药的白色念珠菌细胞死亡。

由于黄连素是多靶点化合物,其抗菌机制众多,仍未阐明,其中最为重要的机制之一是黄连素自身的化学结构。郑洪艳等<sup>[44]</sup>在比较不同生物碱对致病菌的抑菌作用试验中,探讨了其结构与功能之间关系,发现黄连素具有的抗菌活性归功于其季铵结构,且C2、C3位若带有亚甲二氧基基团,则抗菌活性能显著增强。另有报道认为,黄连素可抑制菌体核酸的功能,在抑菌过程中,可与菌体单链/双链DNA结合形成复合体,并且能够抑制拓扑异构酶(TOP I/II)的活性<sup>[45]</sup>,由此可见,黄连素可能是通过抑制病菌DNA的功能而发挥其抗菌作用。此外,黄连素的抑菌机制还可通过抑制细菌酶蛋白的活性<sup>[46]</sup>、抵抗病毒黏附<sup>[47]</sup>以及病原菌肠毒素拮抗<sup>[48]</sup>等多靶点协同作用而达到抑菌效果<sup>[49]</sup>。

### 3.4 抗氧化作用

在正常条件下,机体在抗氧化剂和促氧化剂之间保持平衡,当体内的活性氧(ROS)和活性氮(RNS)增多时,机体的抗氧化防御体系不能及时清除,这种平衡被打破,进而引发氧化应激等一系列疾病<sup>[50]</sup>。大量研究表明,黄连素作为异喹啉类生物碱,具有清除自由基的作用,无论体外试验还是体内试验,黄连素均能缓解动物肝脏、肾脏、胰腺和中枢神经系统等不同器官组织的氧化应激,

为黄连素的抗氧化作用过程中提供多种靶点<sup>[51]</sup>。黄连素的抗氧化机制归因于其自身生物碱属性,具有较强的自由基清除活性以及对抗强反应性过氧化亚硝酸盐的能力<sup>[52]</sup>。在体外研究中,通过添加黄连素可清除一氧化氮(NO)和超氧阴离子(O<sup>2-</sup>),并且抑制 ONOO<sup>-</sup>活性,同时黄连素还可清除 2,2-联氮-二(3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸)二铵盐(ABTS)和 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DP-PH),以此缓解自由基诱导的氧化损伤,增强细胞活性<sup>[53]</sup>。此外,通过氧化应激标记物和抗氧化酶

的变化证实了黄连素的抗氧化活性。研究表明,黄连素可调节红细胞核转录相关因子 2(Nrf2)信号通路<sup>[54]</sup>,而核因子 Nrf2 是抗氧化转录因子的一种,可介导超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)和血红素加氧酶-1(HO-1)以及尼克酰胺腺嘌呤氧化还原酶-1(NQO-1)等抗氧化酶表达<sup>[55]</sup>。黄连素可通过激活细胞信号通路诱导 Nrf2 核转位,以此促进 SOD、HO-1 和 GSH 等抗氧化酶的 mRNA 表达,减少 ROS 产生和氧化应激<sup>[56]</sup>。

现将黄连素的生物学功能归纳如表 1 所示。

表 1 黄连素的生物学功能

Table 1 Biological functions of berberine

黄连素的生物学功能 Biological functions of berberine	模型 Model	结果 Result	参考文献 References
降血脂作用 Hypolipidemic effects	大鼠	血清胆固醇和膳食胆固醇吸收率↓,胆固醇摄取↓,酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶-2 的基因和蛋白质表达↓	Wang 等 <sup>[26]</sup>
	大鼠	体重↓及 TC↓、LDL-C↓、TG 含量↓,ALT 活性↓	Chang 等 <sup>[57]</sup>
	人	TC↓、TG↓、LDL-C 含量↓,HDL 活性↑	Dong 等 <sup>[58]</sup>
降压作用 Hypotensive effects	大鼠	SBP↓、DBP↓、HR↓	Tabeshpour 等 <sup>[59]</sup>
	人	SBP↓、DBP↓	Trimarco 等 <sup>[60]</sup>
	兔	心脏收缩力↑和冠状动脉血流量↑	Zhou 等 <sup>[61]</sup>
抗菌作用 Antibacterial effect	鼠	抗痢疾杆菌、幽门螺杆菌、白色念珠菌、氟康唑抗性念珠菌、新型隐球菌数量下降	Wang 等 <sup>[38]</sup> 、Li 等 <sup>[39]</sup> 、Follmer 等 <sup>[40]</sup> 、Da Silva 等 <sup>[41]</sup> 、Bang 等 <sup>[42]</sup>
抗炎作用 Anti-inflammatory effect	巨噬细胞 (RAW264.7)	IL-1β、IL-6、MMP9、COX2 和 iNOS mRNA 表达量下降	Bae 等 <sup>[62]</sup>
	SD 大鼠	ICAM-1 和 TGF-β1 蛋白表达量下降	Pang 等 <sup>[63]</sup>
	果蝇	MDA 含量↓、SOD 活性↑、生命周期延长	Wang 等 <sup>[64]</sup>
抗氧化作用 Anti-oxidize effect	持续性 DNA 复制应激诱导肺腺癌 A549 细胞早衰	抗衰老	Parry 等 <sup>[65]</sup>
	过氧化氢诱导的衰老细胞	MDA 含量↓、SOD 活性↑、促进自噬	Wu 等 <sup>[66]</sup>

↑:增加 increase; ↓:减少 decrease; TG:甘油三酯 triglyceride; TC:总胆固醇 total cholesterol; LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇 low density lipoprotein cholesterol; HDL:高密度脂蛋白 high-density lipoprotein; SBP:收缩压 systolic pressure; D-BP:舒张压 diastolic pressure; HR:心率 heart rate; IL-1β:白细胞介素-1β interleukin-1β; IL-6:白细胞介素-6 interleukin-6; MMP9:基质金属蛋白酶 9 matrix metalloproteinase 9; COX2:环氧合酶 2 cyclooxygenase 2; iNOS:诱导型一氧化氮合酶 inducible nitric oxide synthase; ICAM-1:细胞间黏附分子-1 intercellular adhesion molecule-1; TGF-β1:转化生长因子-β1 transforming growth factor-β1; MDA:丙二醛 malonaldehyde; SOD:超氧化物歧化酶 superoxide dismutase。

#### 4 黄连素在动物生产中的应用

随着抗生素不科学、不合理、不规范应用在动物生产中所带来的负面效应不断增多,因而新型饲料添加剂开发利用层出不穷。黄连素具有独特

的药理学作用和诸多生物学功能,将其作为饲料添加剂应用到畜禽生产中,主要表现为提高动物生产性能、调节肠道微生物平衡和改善肉品质等方面。

#### 4.1 提高动物生产性能

黄连素凭借抑菌、抗炎、抗氧化等多方面的生物学功能,在维持动物机体健康,尤其提高禽类生产性能方面有着显著效果。孙镇平等<sup>[67]</sup>和周保华<sup>[68]</sup>研究表明,采用配合饲料饲喂爱拔益加(AA)肉仔鸡,测得20~50日龄各阶段肉鸡的生产性能,高、低剂量组较对照组体增重和采食量均显著提高,其中高剂量组的效果最好。而李葱晓等<sup>[22]</sup>在此基础上将不同剂量(5、10、20 mg/kg)的黄连素添加于1日龄肉鸡的基础饲料中,在49 d后测得肉鸡的末体重、平均日采食量和平均日增重均显著增加,并提出10 mg/kg为最佳添加剂量。荣娜<sup>[69]</sup>在獭兔的基础饲料中添加10、20、30 mg/kg的黄连素后,除了同样显著提高獭兔体增重、饲料转化率、采食量等方面外,还能显著性提高其内源性胰岛素(Ins)、生长激素(GH)、甲状旁腺激素(PTH)、IL-2、三碘甲腺原氨酸(T<sub>3</sub>)、甲状腺素(T<sub>4</sub>)含量。大量研究表明,黄连素可有效调节内源性生长激素的代谢,其通过调节Ins和胰高血糖素水平,在促进Ins分泌增加的同时也发挥着降血糖作用,这也成为诱导GH分泌的有效标志,而GH可反作用于胰岛β细胞增生和Ins分泌。GH含量及其作用的发挥,对禽类生长和增重具有重要意义<sup>[70]</sup>,而其中T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>对动物的作用主要为促进机体的新陈代谢,因此由T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>参与的TRH-TSH-T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>轴的活动在禽类生长代谢方面的调控尤为重要<sup>[71]</sup>。由此可见,黄连素通过促进以上内源性激素分泌,诸多激素间彼此进行协同作用,进而有效地促进动物生产性能的提高。

#### 4.2 调节肠道微生态平衡

在动物肠道中,数量庞大的微生物菌群形成肠道微生物屏障,而肠道微生态的平衡在动物宿主的新陈代谢和免疫应答方面有着不容忽视的作用<sup>[72]</sup>。戎鑫仁等<sup>[73]</sup>给SD大鼠灌服黄连素150 mg/(kg·d),进行持续12周干预后,测得大鼠结肠和粪便中大肠杆菌和双歧杆菌的数量变化,结果表明,黄连素组较对照组而言,双歧杆菌数量显著高于对照组。由此可见,黄连素通过增加肠道有益菌群数量,以此改善肠道菌群结构,维持肠道微生态平衡,保护机体肠道健康<sup>[74]</sup>。周保华<sup>[68]</sup>在体外试验中,通过添加不同剂量的黄连素后,观察其对模拟肉鸡盲肠正常微生物群生态系统的作用效果。研究发现黄连素的应用剂量有着

一定的适用范围,而0~90 mg/dL培养液黄连素不会影响盲肠微生态,但超大剂量(120~150 mg/dL)对盲肠微生物起到一定的抑制作用。黄连素的抗菌作用,也是调节机体肠道微生态平衡的可能机理。

#### 4.3 改善肉品质

汪水平等<sup>[75]</sup>研究表明,在饲料中添加黄连素后肉兔的屠宰率可极显著提高,并且可提高试验兔背最长肌pH和熟肉率,同时降低滴水损失、失水率及剪切力。由此可见,黄连素可改善肉品质的物理性状,并得出最适添加量为20 mg/kg。黄连素同样能改善鸡肉品质,孙镇平等<sup>[67]</sup>用添加有高、低剂量黄连素的饲料饲喂AA肉鸡,结果显示,与对照组相比,胸肌率分别显著提高9.18%和18.37%。其具体机制归因于黄连素的抗氧化能力,通过激活谷胱甘肽过氧化物酶,抑制了磷酸戊糖途径的氧化过程,保持肉质鲜嫩,提高肌肉率。类似的研究表明,李葱晓<sup>[22]</sup>在1日龄艾维茵肉仔鸡的基础饲料中添加不同剂量的黄连素(0、5、10、20 mg/kg)饲喂7周后,结果显示,黄连素组较对照组可显著降低腿肌和胸肌的粗脂肪、甘油三酯及总胆固醇等含量。其原因可能是由于黄连素利用其对于肉鸡脂肪代谢和沉积的重要调控作用,改善了鸡肉中的脂肪含量。

### 5 小结

综上所述,黄连素具有抗菌、抗炎、抗氧化以及调节脂质代谢等诸多生物学功能,并且在动物生产中具有提高动物生产性能、调节肠道微生物平衡和改善肉品质等作用。在目前低抗、无抗的养殖生产中,黄连素凭借药源广、成本低、副作用小、使用安全等优点,发挥着自身独特的应用价值,但其在动物生产中的应用研究较少,尚处于初级阶段。因此需要对黄连素进一步研究,尤其针对不同畜禽的不同生理阶段、饲喂不同饲料类型以及添加水平等方面需展开深入研究和全面探讨。为此,密切关注黄连素在动物生产中潜在的生物学价值,深度挖掘其作用机制显得尤为重要。

#### 参考文献:

- [1] ANDOLA H C, GAIRA K S, PANDEY A, et al. Influence of habitat characteristics and altitude on berberine content in *Berberis jaeschkeana* C. K. Schneid [J].

- Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences, 2018, doi: 10.1007/s40011-018-1014-9.
- [ 2 ] HSU Y Y, CHEN C S, WU S N, et al. Berberine activates Nrf2 nuclear translocation and protects against oxidative damage via a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism in NSC34 motor neuron-like cells [J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, 46(5): 415-425.
- [ 3 ] ZHANG Y L, LIANG Y E, HE C W. Anticancer activities and mechanisms of heat-clearing and detoxicating traditional Chinese herbal medicine [J]. *Chinese Medicine*, 2017, 12: 20.
- [ 4 ] 张一波. 黄连素降血糖及防治糖尿病慢性并发症的作用和机制 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2003, 10(1): 83-85.
- [ 5 ] 杨菁, 林菁. 黄连素临床应用的研究 [J]. *医学综述*, 2008, 14(2): 297-299.
- [ 6 ] 王雨来, 杨林, 卢振, 等. 黄连素新剂型的研究进展 [J]. *时珍国医药*, 2016, 27(4): 942-944.
- [ 7 ] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典(一部) [M]. 广州: 广东科技出版社, 1995.
- [ 8 ] MOHAMMADZADEH N, MEHRI S, HOSSEINZADEH H. *Berberis vulgaris* and its constituent berberine as antidotes and protective agents against natural or chemical toxicities [J]. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2017, 20(5): 538-551.
- [ 9 ] GRÝCOVÁ L, DOSTÁL J, MAREK R. Quaternary protoberberine alkaloids [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(2): 150-175.
- [ 10 ] TENG H, CHOI Y H. Optimization of microwave-assisted extraction of bioactive alkaloid compounds from rhizoma coptidis (*Coptis chinensis* Franch.) [J]. *Food Science and Biotechnology*, 2013, 22(5): 1-8.
- [ 11 ] GARCÍA A, ALRIOLS M G, WUKOVITS W, et al. Assessment of biorefinery process intensification by ultrasound technology [J]. *Clean Technologies and Environmental Policy*, 2014, 16(7): 1403-1410.
- [ 12 ] XU B L, LI P Y, ZHANG G J. Comparative pharmacokinetics of puerarin, daidzin, baicalin, glycyrrhizic acid, liquiritin, berberine, palmatine and jateorhizine by liquid chromatography-mass spectrometry after oral administration of *Gegenqinlian* decoction and active components alignment (ACA) to rats [J]. *Journal of Chromatography B*, 2015, 988: 33-44.
- [ 13 ] SUN R B, YANG N, KONG B, et al. Orally administered berberine modulates hepatic lipid metabolism by altering microbial bile acid metabolism and the intestinal FXR signaling pathway [J]. *Molecular Pharmacology*, 2017, 91(2): 110-122.
- [ 14 ] LIEU T, JAYAWEEERA G, BUNNETT N W. GPBA: a GPCR for bile acids and an emerging therapeutic target for disorders of digestion and sensation [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2014, 171(5): 1156-1166.
- [ 15 ] ZHANG Y Q, KAST-WOELBERN H R, EDWARDS P A. Natural structural variants of the nuclear receptor farnesoid X receptor affect transcriptional activation [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(1): 104-110.
- [ 16 ] 陈压西, 阮雄中. 脂肪酸转运蛋白 CD36 与代谢性炎症 [C] // 第十二届全国脂质与脂蛋白学术会议论文集汇编. 杭州: 中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会, 2014.
- [ 17 ] 罗映, 金磊, 何琦, 等. 小檗碱对兔血脂代谢及维生素 D 受体和胰岛素诱导基因 2 基因表达的影响 [J]. *中草药*, 2011, 42(8): 1566-1570.
- [ 18 ] XIE W D, GU D Y, LI J N, et al. Effects and action mechanisms of berberine and *Rhizoma coptidis* on gut microbes and obesity in high-fat diet-fed C57BL/6J mice [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24520.
- [ 19 ] 莫朝晖. 胰岛素诱导基因 (*Insig2*) 在调控脂肪细胞分化与脂肪合成中作用的研究 [D]. 博士学位论文. 长沙: 中南大学, 2007.
- [ 20 ] 柴红燕, 刘芳, 周新. 固醇调节元件结合蛋白的研究 [J]. *生命的化学*, 2002, 22(5): 442-444.
- [ 21 ] CICERO A, ERTEK S. Metabolic and cardiovascular effects of berberine: from preclinical evidences to clinical trial results [J]. *Clinical Lipidology*, 2009, 4(5): 553-563.
- [ 22 ] 李葱晓. 盐酸小檗碱对肉仔鸡生长性能、胴体品质及脂质代谢的影响 [D]. 硕士学位论文. 郑州: 河南农业大学, 2008.
- [ 23 ] HAAS M E, LEVENSON A E, SUN X, et al. 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 kexin-9 在肾病综合征相关性高胆固醇血症中的作用 [J]. 刘莉译. *中华高血压杂志*, 2016, 24(7): 607.
- [ 24 ] XIAO H B, SUN Z L, ZHANG H B, et al. Berberine inhibits dyslipidemia in C57BL/6 mice with lipopolysaccharide induced inflammation [J]. *Pharmacological Reports*, 2012, 64(4): 889-895.
- [ 25 ] CHANG T Y, LI B L, CHANG C C Y, et al. Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferases [J]. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 2009, 297(1): E1-E9.

- [26] WANG Y W, YI X, GHANAM K, et al. Berberine decreases cholesterol levels in rats through multiple mechanisms, including inhibition of cholesterol absorption [J]. *Metabolism*, 2014, 63(9): 1167–1177.
- [27] BHADRA K, KUMAR G S. Therapeutic potential of nucleic acid-binding isoquinoline alkaloids: binding aspects and implications for drug design [J]. *Medicinal Research Reviews*, 2011, 31(6): 821–862.
- [28] 李红枚, 党万太, 杨小红. 小檗碱抗炎机制的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2017, 14(33): 31–34.
- [29] FAN X D, WANG J, HOU J C, et al. Berberine alleviates ox-LDL induced inflammatory factors by up-regulation of autophagy via AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2015, 13: 92.
- [30] CHEN J W, CAO J T, FANG L, et al. Berberine derivatives reduce atherosclerotic plaque size and vulnerability in *apoE<sup>-/-</sup>* mice [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2014, 12: 326.
- [31] 田喆, 谢晓晶, 孙书林, 等. 黄连素对重症急性胰腺炎大鼠炎症反应的影响 [J]. *海南医学*, 2018, 29(4): 448–451.
- [32] WANG Y X, LIU L, ZENG Q X, et al. Synthesis and identification of novel berberine derivatives as potent inhibitors against TNF- $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation [J]. *Molecules*, 2017, 22(8): 1257.
- [33] 李宇馨, 李瑞海. 小檗碱抗炎活性研究 [J]. *实用药物与临床*, 2013, 16(1): 43–44.
- [34] 蒋激扬, 刘发. 小檗碱抗炎免疫作用机制的探讨 [J]. *西北药学杂志*, 1997, 12(增刊): 59–60.
- [35] ČER ŇÁKOVÁ M, KOŠ ŤÁLOVÁ D. Antimicrobial activity of berberine—a constituent of *Mahonia aquifolium* [J]. *Folia Microbiologica*, 2002, 47(4): 375–378.
- [36] AMIN A H, SUBBAIAH T V, ABBASI K M. Berberine sulfate: antimicrobial activity, bioassay, and mode of action [J]. *Canadian Journal of Microbiology*, 1969, 15(9): 1067–1076.
- [37] 孟甄, 金建玲, 刘玉庆, 等. 细菌耐药性的诱导与消除 [J]. *中国药理学通报*, 2003, 19(9): 1047–1051.
- [38] WANG Y, FENG R, SHOU J W, et al. WITHDRAWN: transforming berberine into its intestine absorbable form by gut microbiota [J]. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015, doi: 10.1016/j.ajps.2015.10.047.
- [39] LI C L, HUANG P, WONG K, et al. Coptisine-induced inhibition of *Helicobacter pylori*: elucidation of specific mechanisms by probing urease active site and its maturation process [J]. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2018, 33(1): 1362–1375.
- [40] FOLLMER C. Ureases as a target for the treatment of gastric and urinary infections [J]. *Journal of Clinical Pathology*, 2010, 63(5): 424–430.
- [41] DA SILVA A R, DE ANDRADE NETO J B, DA SILVA C R, et al. Berberine antifungal activity in fluconazole-resistant pathogenic yeasts: action mechanism evaluated by flow cytometry and biofilm growth inhibition in *Candida* spp. [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2016, 60(6): 3551–3557.
- [42] BANG S, KWON H, HWANG H S, et al. 9-O-butyl-13-(4-isopropylbenzyl) berberine, KR-72, is a potent antifungal agent that inhibits the growth of *Cryptococcus neoformans* by regulating gene expression [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109863.
- [43] DHAMGAYE S, DEVAUX F, VANDEPUTTE P, et al. Molecular mechanisms of action of herbal antifungal alkaloid berberine, in *Candida albicans* [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104554.
- [44] 郑洪艳. 原小檗碱类生物碱作用差异的机理研究 [D]. 硕士学位论文. 天津: 天津医科大学, 2004.
- [45] 林媛, 司书毅, 蒋建东. 小檗碱的抗菌作用 [J]. *药理学学报*, 2018, 53(2): 163–168.
- [46] WU L T, TSOU M F, HO C C, et al. Berberine inhibits arylamine N-acetyltransferase activity and gene expression in *Salmonella typhi* [J]. *Current Microbiology*, 2005, 51(4): 255–261.
- [47] SUN D, COURTNEY H S, BEACHEY E H. Berberine sulfate blocks adherence of *Streptococcus pyogenes* to epithelial cells, fibronectin, and hexadecane [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1988, 32(9): 1370–1374.
- [48] AHRENS F A, ZHU B L. Effects of epinephrine, clonidine, *L*-phenylephrine, and morphine on intestinal secretion mediated by *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin in pig jejunum [J]. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 1982, 60(12): 1680–1685.
- [49] 李梦. 小檗碱的肠道菌群生物转化研究 [D]. 硕士学位论文. 上海: 上海交通大学, 2014.
- [50] RAHAL A, KUMAR A, SINGH V, et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay [J]. *BioMed Research International*, 2014, 2014: 761264.
- [51] LI Z, GENG Y N, JIANG J D, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine in the treat-

- ment of diabetes mellitus [ J ]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2014, 2014; 289264.
- [ 52 ] YOKOZAWA T, ISHIDA A, CHO E J, et al. Coptidis rhizoma; protective effects against peroxynitrite-induced oxidative damage and elucidation of its active components [ J ]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2004, 56(4) : 547-556.
- [ 53 ] SHIRWAIKAR A, SHIRWAIKAR A, RAJENDRAN K, et al. *In vitro* antioxidant studies on the benzyl tetra isoquinoline alkaloid berberine [ J ]. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2006, 29(9) : 1906-1910.
- [ 54 ] MO C F, WANG L, ZHANG J, et al. The crosstalk between Nrf2 and AMPK signal pathways is important for the anti-inflammatory effect of berberine in LPS-stimulated macrophages and endotoxin-shocked mice [ J ]. Antioxidants & Redox Signaling, 2014, 20(4) : 574-588.
- [ 55 ] VOMHOF-DEKREY E E, PICKLO M J. The Nrf2-antioxidant response element pathway: a target for regulating energy metabolism [ J ]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2012, 23(10) : 1201-1206.
- [ 56 ] HSU Y Y, TSENG Y T, LO Y C. Berberine, a natural antidiabetes drug, attenuates glucose neurotoxicity and promotes Nrf2-related neurite outgrowth [ J ]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2013, 272(3) : 787-796.
- [ 57 ] CHANG X X, YAN H M, FEI J, et al. Berberine reduces methylation of the *MTP* promoter and alleviates fatty liver induced by a high-fat diet in rats [ J ]. Journal of Lipid Research, 2010, 51(9) : 2504-2515.
- [ 58 ] DONG H, ZHAO Y, ZHAO L, et al. The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials [ J ]. Planta Medica, 2013, 79(6) : 437-446.
- [ 59 ] TABESHPOUR J, IMENSHAHIDI M, HOSSEINZADEH H. A review of the effects of *Berberis vulgaris* and its major component, berberine, in metabolic syndrome [ J ]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2017, 20(5) : 557-568.
- [ 60 ] TRIMARCO V, CIMMINO C S, SANTORO M, et al. Nutraceuticals for blood pressure control in patients with high-normal or grade I hypertension [ J ]. High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention, 2012, 19(3) : 117-122.
- [ 61 ] ZHOU Z W, ZHENG H C, ZHAO L F, et al. Effect of berberine on acetylcholine-induced atrial fibrillation in rabbit [ J ]. American Journal of Translational Research, 2015, 7(8) : 1450-1457.
- [ 62 ] BAE J, LEE D, KIM Y K, et al. Berberine protects 6-hydroxydopamine-induced human dopaminergic neuronal cell death through the induction of heme oxygenase-1 [ J ]. Molecules and Cells, 2013, 35(2) : 151-157.
- [ 63 ] PANG B, ZHAO L H, ZHOU Q, et al. Application of berberine on treating type 2 diabetes mellitus [ J ]. International Journal of Endocrinology, 2015, 2015; 905749.
- [ 64 ] WANG T, WANG N, SONG H, et al. Preparation of an anhydrous reverse micelle delivery system to enhance oral bioavailability and anti-diabetic efficacy of berberine [ J ]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2011, 44(1/2) : 127-135.
- [ 65 ] PARRY A J, NARITA M. Old cells, new tricks: chromatin structure in senescence [ J ]. Mammalian Genome, 2016, 27(7/8) : 320-331.
- [ 66 ] WU J X, HE Z Q, GAO X, et al. Oxidized high-density lipoprotein impairs endothelial progenitor cells' function by activation of CD36-MAPK-TSP-1 pathways [ J ]. Antioxidants & Redox Signaling, 2015, 22(4) : 308-324.
- [ 67 ] 孙镇平, 周保华, 王秋生, 等. 小檗碱促进肉鸡生长代谢的试验观察 [ J ]. 中国兽医杂志, 2009, 45(1) : 69-71.
- [ 68 ] 周保华. 小檗碱改善肉鸡盲肠微生态、生长代谢及免疫力的研究 [ D ]. 硕士学位论文. 扬州: 扬州大学, 2006.
- [ 69 ] 荣娜. 小檗碱促进獭兔生长代谢、盲肠微生物活力及免疫性能的研究 [ D ]. 硕士学位论文. 扬州: 扬州大学, 2007.
- [ 70 ] ZHAO R Q, MUEHLBAUER E, DECUYPERE E, et al. Effect of genotype-nutrition interaction on growth and somatotropic gene expression in the chicken [ J ]. General and Comparative Endocrinology, 2004, 136(1) : 2-11.
- [ 71 ] ZHAO R, MUEHLBAUER E, DECUYPERE E, et al. Effect of genotype-nutrition interaction on growth and somatotropic gene expression in the chicken [ J ]. General and Comparative Endocrinology, 2004, 136(1) : 2-11.
- [ 72 ] 郭云霞, 王树香, 郝庆红, 等. 动物肠道微生态系统及益生菌的营养功能 [ J ]. 饲料研究, 2009(6) : 24-25.
- [ 73 ] 戎鑫仁, 贺娅莎, 王彦. 盐酸小檗碱对糖尿病大鼠肠道菌群结构的影响 [ J ]. 中西医结合心脑血管病杂



- 志, 2016, 14(11): 1221-1223.
- [74] 王蓉, 徐宗凯, 杨燕, 等. 双歧杆菌微生态制剂对 2 型糖尿病模型大鼠炎症反应相关因子和抗氧化体系的影响[J]. 现代预防医学, 2014, 41(6): 1086-1088.
- [75] 汪水平, 王文娟, 刘凯, 等. 盐酸小檗碱对肉兔屠宰性能及肉质的影响[J]. 中国畜牧杂志, 2013, 49(9): 50-53.

## Biological Function of Berberine and Its Application in Animal Production

GUO Sijie<sup>1,2</sup> WEN Wei<sup>3</sup> YANG Kun<sup>1,2</sup> SUN Zhiliang<sup>1,2\*</sup>

(1. College of Veterinary Medicine, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China; 2. Hunan Province Veterinary Drug Engineering Technology Center, Changsha 410128, China; 3. College of Animal Science and Technology, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China)

**Abstract:** Berberine is a main effective chemical component extracted from herbaceous plants. It has biological functions such as antibacterial, anti-inflammatory, anti-oxidant and lipid metabolism regulation. It is a natural feed additive that improves animal performance and regulates intestinal tract. The effect of flora balance and improvement of meat quality of the product is remarkable, so it has broad application prospects in livestock production. This paper reviews the physicochemical properties, extraction process, biological functions of berberine and its application in livestock and poultry production, in order to provide reference for berberine in animal production applications. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2019, 31(10): 4464-4472]

**Key words:** berberine; antioxidant; antibacterial; anti-inflammatory; feed additive