

最新综述详解牛黄熊胆的活性成分胆汁酸在抗感染领域的应用 Engineering

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/37162.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

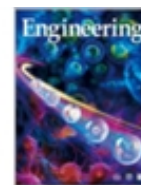
最新综述详解牛黄熊胆的活性成分胆汁酸在抗感染领域的应用

Engineering。论文标题：Bioactivities, Mechanisms, Production, and Potential Application of Bile Acids in Preventing and Treating Infectious Diseases

期刊：Engineering

DOI：<https://doi.org/10.1016/j.eng.2023.11.017>

微信链接：[点击此处阅读微信文章](#)



Research Natural Medicine—Review

Bioactivities, Mechanisms, Production, and Potential Application of Bile Acids in Preventing and Treating Infectious Diseases

Shuang Liu ^a, Shuo Yang ^a, Biljana Blazekovic ^b, Lu Li ^a, Jidan Zhang ^a, Yi Wang ^a  [Show more](#) [+](#) Add to Mendeley  Share  Cite<https://doi.org/10.1016/j.eng.2023.11.017> [Get rights and content](#) [Under a Creative Commons license](#)  Open access

中国中医科学院刘爽、杨朔、李露、张继丹、王毅团队与克罗地亚萨格勒布大学 Biljana Blazekovic 合作，在中国工程院院刊《Engineering》发表了题为Bioactivities, Mechanisms, Production, and Potential Application of Bile Acids in Preventing and Treating Infectious Diseases的综述文章，系统梳理了胆汁酸在预防和治疗感染性疾病中的生物活性、作用机制、生产路径及潜在应用，为抗感染药物研发提供了新方向。

感染性疾病是全球公共卫生难题，新发与再发感染性疾病呈上升趋势，其预防和治疗仍面临重大挑战。而胆汁酸作为宿主和微生物的常见代谢物，不仅在脂质、葡萄糖和能量代谢调控中发挥重要作用，历史上还曾作为一线治疗药剂用于代谢和肝胆疾病，同时也是牛黄、熊胆等传统中药的主要活性成分，具有清热、解毒、疏风解痉的疗效。近年来，其在感染性疾病治疗中的潜力逐渐受到科学界关注，此次综述首次全面整合了相关研究成果。

从结构与分布来看，胆汁酸是含 24 个碳原子的类固醇衍生物，由三个六元环（A、B、C）和一个五元环（D）组成，带有羟基取代基和脂肪族侧链，目前自然界已发现 100 多种。典型胆汁酸包括胆酸（CA）、鹅去氧胆酸（CDCA）、熊去氧胆酸（UDCA）等，其中 CA 和 CDCA 是肝脏中由胆固醇转化而来的主要初级胆汁酸，UDCA 可在肝脏天然生成，也是获批治疗原发性胆汁性肝硬化（PBC）的药物，去氧胆酸（DCA）和石胆酸（LCA）则是细菌对 CA、CDCA 脱羟基化生成的主要次级胆汁酸。结合型胆汁酸如牛磺胆酸（TCA）、甘氨酸胆酸（GCA）等在水中溶解度更高，通常以钠盐形式存在，比游离胆汁酸更稳定。胆汁酸家族还可按碳原子数分为 C24胆汁酸、C27胆汁酸和 C27胆汁醇，在人类、动物及微生物体内分布广泛。

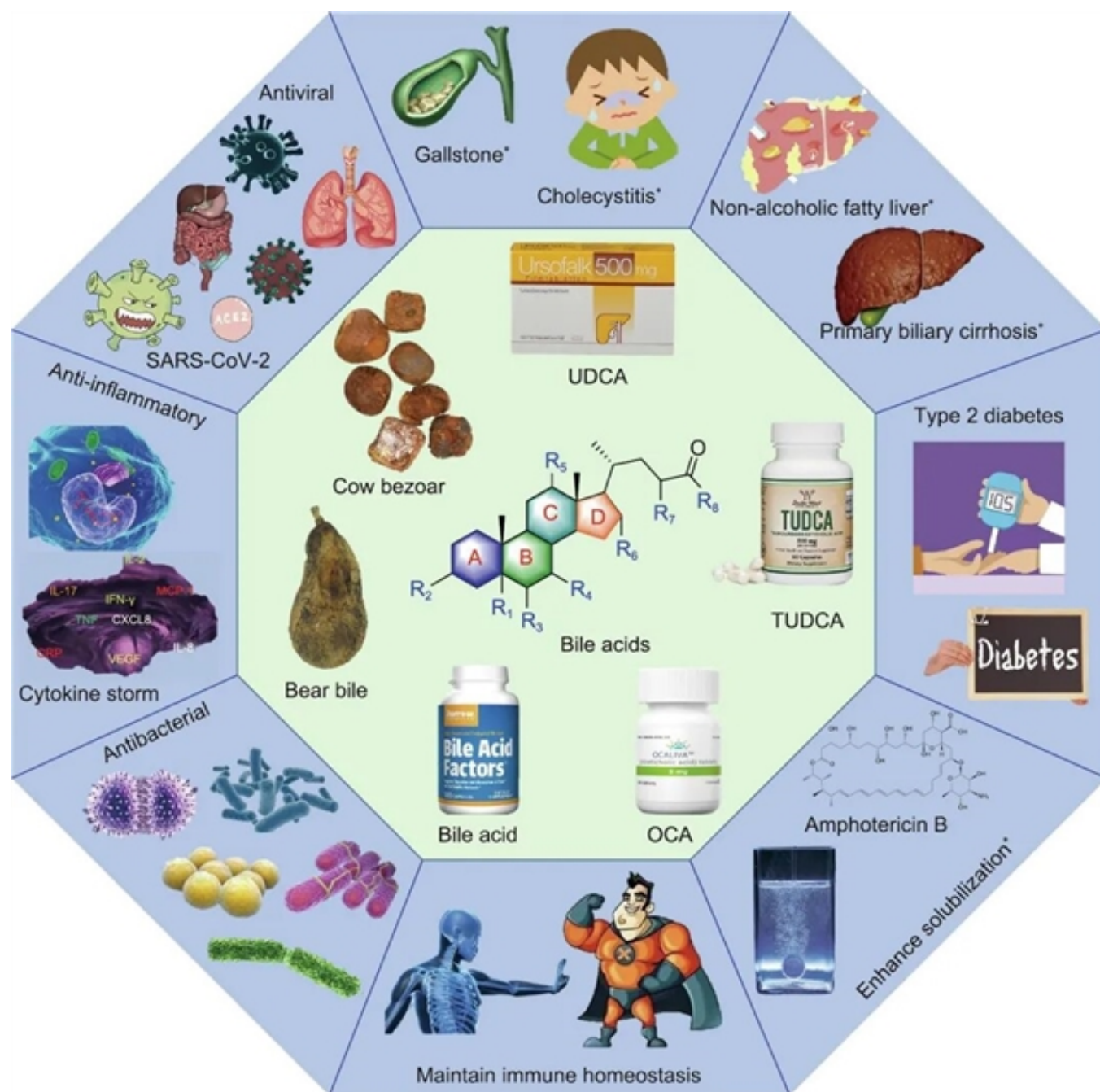


图1 胆汁酸的生物活性、临床和潜在应用。

在生物活性方面，胆汁酸展现出丰富的抗感染相关功能。抗病毒领域，血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 是 SARS-CoV-2 进入细胞的受体，G 蛋白偶联胆汁酸受体 1 (GPBAR1) 和法尼醇 X 受体 (FXR) 是主要胆汁酸受体，以其为靶标的治疗策略颇具潜力。例如，天然 GPBAR1 配体甘氨熊去氧胆酸 (GUDCA) 可使 SARS-CoV-2 尖突蛋白受体结合域 (RBD) 与 ACE2 的结合率下降约 20%，UDCA、牛磺熊去氧胆酸 (TUDCA) 等也能轻微减少该结合；FXR 激动剂 UDCA 可减少人类鼻黏膜中 FXR 信号传导和 ACE2 表达，降低对 SARS-CoV-2 的易感性，OCA 还兼具抗病毒和抗炎属性，能控制 ACE2 表达、减轻 COVID-19 症状。针对甲型流感病毒，CDCA 可通过阻断病毒核糖核蛋白 (vRNP) 核输出抑制复制，TUDCA 作为基质蛋白 2 (M2) 质子通道抑制剂，能破坏通道寡聚状态，诱导低效病毒感染。

抗菌作用上, UDCA 对消化道感染有治疗效果, 在体外试验中可显著降低艰难梭菌的孢子萌发、营养生长和毒素活性, 患者服用后十个月以上未再感染, 还能阻断超广谱 β -内酰胺酶 (ESBL)-肠聚集性大肠杆菌 (EAEC) 的生长和入侵, 缓解结肠炎症状。CDCA 和 UDCA 对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌 (MSSA)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 也有抑制作用, CDCA 最低抑制浓度 (MIC) 值为 $320 \mu\text{g/mL}$, 与氨基糖苷类药物联用可增强杀伤性, 减少生物膜形成, 并对感染小鼠模型有保护作用, 其机制与消散质子动力 (PMF) 的化学势 (ΔpH)、抑制超氧化物歧化酶 (SOD) 活性以增强活性氧 (ROS) 生成有关。此外, CDCA 能抑制鼠伤寒沙门氏菌侵入上皮细胞, DCA 和 CDCA 对淋病奈瑟菌有快速杀菌作用, 胆酸 (CA) 可作为多重耐药菌株 β -内酰胺酶的抑制剂, 与氨苄西林联用对七种产 β -内酰胺酶菌株有显著抗菌活性和协同作用, 分数抑菌浓度 (FIC) ≤ 0.5 。

抗炎与免疫调节方面, 胆汁酸可通过 GPBAR1 和 FXR 受体缓解炎症反应。UDCA 能降低艰难梭菌感染时炎症介质 NO 的释放, 下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 α (IL-1 α) 等促炎因子表达, 上调白细胞介素-10 (IL-10) 表达, 减弱宿主炎症反应, 还能与 LCA 通过激活 GPBAR1 改善肠道屏障完整性, 减轻小鼠结肠炎症状。TUDCA 可抑制眼部碱烧伤 (OAB) 的炎症反应, 保护角膜和视网膜。3-氧代石胆酸 (3-oxo-LCA) 和异别石胆酸 (IsoalloLCA) 能抑制 T 辅助细胞 17 (TH17) 细胞分化, 异硫胆酸可增强调节性 T 细胞 (Treg) 细胞分化, 这些都与炎症疾病治疗相关。同时, 胆汁酸在维持免疫稳态中也发挥作用, IsoalloLCA 水平或可作为炎症性肠病患者的生物标志物, FXR 和 GPBAR1 在肠上皮细胞高表达, 能抑制炎症小体组装、降低促炎细胞因子水平, 孕烷 X 受体 (PXR) 和维生素 D 受体 (VDR) 也参与肠道免疫调节。

生产方面, 传统从动物胆汁中提取胆汁酸的方法存在流程复杂、周期长、来源有限等问题, 难以满足工业化需求。如今, 人工合成成为重要方向, 化学合成自 20 世纪 50 年代已用于合成 UDCA, 但存在反应复杂、选择性低、条件苛刻等不足; 生物催化中, 全细胞转化和酶催化均有应用, 如梭状芽孢杆菌、大肠杆菌等微生物, 双极霉属、赤霉菌属等真菌菌株可参与胆汁酸生产, 3α -羟基类固醇脱氢酶 (3α -HSDH)、 7α -羟基类固醇脱氢酶 (7α -HSDH) 等关键酶能实现高选择性反应; 化学-酶法合成结合了化学合成与生物合成的优势, 立体选择性高、产率高、毒性低, 是具有工业前景的方案, 目前已有 CA、DCA、猪去氧胆酸 (HDCA) 等多种廉价易得的胆汁酸作为原料。

文章指出, 胆汁酸不易使细菌产生耐药性, 且其用于代谢性疾病的安全性和有效性已获临床验证, 有望通过药物再利用成为抗感染药物。不过, 当前对感染性疾病病理机制和胆汁酸作用的研究仍需深入, 未来还需加强基础研究与临床疗效探索, 推动胆汁酸在抗感染领域的实际应用, 为应对全球耐药性难题提供新选择。

论文信息:

Shuang Liu, Shuo Yang, Biljana Blazekovic, Lu Li, Jidan Zhang, Yi Wang. Bioactivities, Mechanisms, Production, and Potential Application of Bile Acids in Preventing and Treating Infectious Diseases. Engineering, 2024, 38(7): 18-33. DOI: 10.1016/j.eng.2023.11.017

来源: Engineering

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发