

中药活性成分治疗2型糖尿病及其并发症作用机制的研究进展

张怀民^{1*}, 傅秀慧², 郑海洲^{3#} (1. 河北医科大学第四医院药学部, 石家庄 050011; 2. 石家庄市第五医院综合内科, 石家庄 050024; 3. 华北制药集团新药研究开发有限责任公司, 石家庄 050015)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)22-3151-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.22.38

摘要 目的: 为深入研究中药的抗糖尿病作用和开发降糖新药提供思路。方法: 以“中药活性成分”“糖尿病”“胰岛素抵抗”“Chinese herb”“Traditional Chinese medicine”“Pharmacological action”“Diabetes mellitus”等为关键词, 组合检索2010—2015年在PubMed、ScienceDirect、SpringerLink、中国知网、万方、维普等数据库中的文献, 归纳总结中药活性成分治疗2型糖尿病及其并发症的作用机制。结果与结论: 共查阅到相关文献476篇, 其中有效文献36篇。中药药效物质成分复杂, 往往通过多途径、多靶点发挥治疗作用, 具有降低血糖和改善糖尿病并发症的优势。因此, 利用现代科技手段分离提取传统中药的有效活性成分, 深入研究其作用靶点和作用机制, 改造优化药效结构, 可为研发安全、有效的降糖新药提供思路。

关键词 2型糖尿病; 中药活性成分; 胰岛素抵抗; 作用机制

糖尿病是当前危害人类健康的常见病、多发病, 已成为继心血管疾病和肿瘤之后的第三大非传染性疾病。在全球糖尿病患者当中, 90%以上属于2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)。目前的医学水平还无法根治糖尿病, 患者需终生使用抗糖尿病药物^[1]。中草药包含多种有效活性成分, 可通过多途径、多靶点发挥治疗作用^[2], 具有整体调节的优势, 能够有效地缓解代谢疾病症状, 纠正糖代谢紊乱, 改善胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR), 提高患者的生活质量。笔者以“中药活性成分”“糖尿病”“胰岛素抵抗”“Chinese herb”“Traditional Chinese medicine”“Pharmacological action”“Diabetes mellitus”等为关键词, 组合检索2010—2015年在PubMed、ScienceDirect、SpringerLink、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果, 共查阅到相关文献476篇, 其中有效文献36篇。大量的实验研究和临床实践表明, 中药治疗糖尿病药效持久、副作用小, 特别是在治疗并发症方面具有独特优势。现对近年来治疗T2DM及其并发症的热门中药活性成分作用机制进行总结, 以期为深入研究中药的抗糖尿病作用和开发降糖新药提供思路。

1 中药活性成分调节糖代谢的机制

1.1 修复和保护胰岛B细胞, 促进分泌胰岛素

T2DM发病的两大主要因素是胰岛B细胞功能障碍及IR, 中药修复和保护胰岛B细胞有利于延缓糖尿病的发生和改善IR, 是近年糖尿病研究领域的一大热点。研究表明, 黄连素(别名小檗碱)可通过2种途径调节胰岛功能^[3-4], 对于具有明显IR的T2DM患者, 黄连素可通过增加胰岛素敏感性来降低血糖水平; 对于T2DM晚期患者, 其胰岛B细胞功能衰竭, 黄连素通过修复胰岛细胞来增加胰岛素的分泌。Chen XM等^[5]给予链脲霉素诱导的糖尿病小鼠水溶性麦冬多糖OJP1, 可明显降低小鼠的血糖水平和血清胰岛素水平, 对胰岛B细胞具有保护作用。染料木素是一种大豆异黄酮类化合物, 同时还是酪氨酸激酶抑制剂, 具有雌激素样作用, 可直接作用于胰岛B细胞促进其增殖、刺激胰岛素分泌和防止细胞凋亡^[6]。

1.2 调节脂质代谢紊乱, 改善IR

* 主管药师。研究方向: 临床药学。E-mail: 825580817@qq.com

通信作者: 高级工程师, 硕士。研究方向: 医药工程。E-mail: haizhouzheng2002@163.com

脂肪组织是胰岛素作用的重要靶点和糖脂代谢的主要场所, 脂肪组织过度分泌游离脂肪酸(FFA)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等脂肪因子, 会影响胰岛素的合成和分泌, 加重糖脂代谢的紊乱, 导致IR^[7]。尚文斌等^[8]研究发现, 人参皂苷Rb1和小檗碱通过降低FFA、TNF- α 、血清胆固醇及肝脏内三酰甘油(TG)含量, 增加肥胖糖尿病小鼠的胰岛素敏感性, 可明显改善糖尿病小鼠的IR和糖脂代谢紊乱, 但是两者配伍使用未见显著的增效作用。邢冬杰等^[9]对有IR的T2DM大鼠灌胃给予三白草总黄酮4周, 结果显示超氧化物歧化酶(SOD)活力提高、FFA和丙二醛(MDA)水平降低, 说明三白草总黄酮可降低大鼠体内氧化应激水平, 抑制脂质过氧化产物的形成, 从而改善大鼠的糖脂代谢紊乱及IR。马春宇等^[10]研究发现, 苦瓜总皂苷可显著降低T2DM大鼠的TNF- α 和白细胞介素(IL)-6水平, 前者的降低可减少葡萄糖转运蛋白4(GLUT-4)的表达量, 进而抑制葡萄糖转运; 后者的降低可增加磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)和GLUT-4的表达, 进而增加骨骼肌细胞的糖摄取, 从而改善IR。

1.3 抑制 α -葡萄糖苷酶活性, 延缓葡萄糖在肠道的吸收

α -葡萄糖苷酶抑制剂是一类广泛应用于临床的口服降糖药物, 但其有胃肠胀气、腹部不适及腹泻等副作用。从药用植物中筛选以 α -葡萄糖苷酶为作用靶点的低副作用糖尿病治疗药已成为研究热点^[11]。蒲秀瑛等^[12]对从党参和桑白皮中提取的多种组分进行 α -葡萄糖苷酶抑制活性筛选时发现, 党参多糖和桑白皮黄酮对 α -葡萄糖苷酶抑制效果较好, 接近阳性对照阿卡波糖, 党参皂苷次之, 其余组分活性微弱或无活性。陈丽华等^[13]对地榆中的有效成分进行 α -葡萄糖苷酶的抑制性检测时发现, 地榆鞣质和地榆黄酮的抑制常数(K_i)的分别为0.030 9、0.076 5 mg/ml, 半数抑制浓度(IC₅₀)分别为 8.13×10^{-2} 、0.266 mg/ml, 二者对 α -葡萄糖苷酶均有明显的抑制作用, 效果优于阿卡波糖。徐婷等^[14]研究发现, 葛根素对 α -葡萄糖苷酶的IC₅₀为 $(4.32 \pm 0.42) \mu\text{mol/L}$, K_i 为 $(0.41 \pm 0.09) \mu\text{mol/L}$, 抑制大鼠血糖水平的效果优于阳性对照药阿卡波糖, 是一种可逆的竞争性 α -葡萄糖苷酶抑制剂。马锦锦等^[15]测定葛根异黄酮类化合物中的大豆素、刺芒柄花素、大豆苷、3'-甲氧基大豆素、葛根素、3'-甲氧基葛根素对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用时发现, 大豆素、刺芒柄花素在100 $\mu\text{mol/L}$ 时对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用明显强于阿卡波糖($P < 0.01$)。

1.4 调节胰岛素信号通路相关分子,促进葡萄糖的代谢和转运利用

调控糖代谢主要有核转录因子kappa B(NF- κ B)、PI3K/蛋白激酶B(Akt)和骨骼肌单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)三条信号转导通路。槲皮素和槲皮素-3-O-葡萄糖苷酸通过减少活性氧的产生而抑制NF- κ B磷酸化,从而阻断I κ B激酶(IKK)/NF- κ B信号转导通路,还通过下调IL-6和TNF- α 等炎症因子来改善人脐静脉内皮细胞IR^[16]。Yoshida H等^[17]研究表明,柚皮素抑制分化的脂肪细胞NF- κ B信号转导通路的激活,降低TNF- α 诱导的Toll样受体2(TLR-2)的表达,最终改善IR。表儿茶素通过提高HepG2细胞的胰岛素受体和胰岛素受体底物(IRS-1、IRS-2)水平,激活PI3K/Akt和AMPK两条信号转导通路,上调GLUT-2和肝糖原水平,是一种治疗T2DM的潜在药物^[18]。吴惠玲^[19]研究小檗碱对四氧嘧啶损伤的INS-1胰岛细胞的影响时发现,小檗碱通过降低磷酸酶及张力蛋白同源基因的表达水平,激活PI3K/Akt信号通路,使细胞凋亡率显著降低,进而对细胞起保护作用;通过激活肝细胞核因子1 α /胰十二指肠同源盒1(HNF-1 α /PDX-1)信号通路,恢复细胞胰岛素分泌功能。Lee MS等^[20]发现,人参皂苷Rc通过诱导活性氧的产生,活化AMPK和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK),显著提高葡萄糖的摄取,是一种有效的天然抗糖尿病药物。苦瓜皂苷的降糖作用机制主要是激活AMPK的活性,从而促进GLUT-4向细胞膜的转运及合成,增加细胞对葡萄糖的摄取^[21]。姜黄素能上调AMPK和乙酰辅酶A羧化酶的磷酸化,激活AMPK信号转导通路,促进C2C12细胞GLUT-4的转位和对葡萄糖的吸收,可在一定程度上改善IR^[22]。

2 中药活性成分治疗糖尿病并发症的机制

2.1 对糖尿病肾病保护作用的机制

糖尿病肾病是糖尿病最常见、最严重的慢性并发症之一,多与细胞内信号转导、免疫炎症反应、糖代谢紊乱及氧化应激等有关。地黄多糖通过增加大鼠肾组织中晚期糖基化终产物受体(RAGE)和NF- κ B表达,激活RAGE/NF- κ B信号通路,发挥抗炎作用,对糖尿病肾病模型大鼠具有保护作用^[23]。黄连素通过抑制高糖导致的肾小球系膜细胞转化生长因子(TGF)- β 1的过度表达来抑制肾小球细胞间质的积累;通过调控SphK/S1P信号通路来抑制肾小球系膜细胞的过度增殖和肥大^[24-25]。雷公藤多苷通过下调肾组织p38MAPK信号通路中关键信号分子磷酸化p38MAPK(p-p38MAPK)蛋白表达水平,抑制炎症信号通路活性,减少TGF- β 1基因表达,从而改善肾组织炎症性损伤^[26]。常保超等^[27]研究发现,白芍总苷通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路,引起肾组织Wnt-1、 β -catenin mRNA表达显著减少,延缓糖尿病大鼠肾病的发生、发展,对糖尿病大鼠肾损害具有保护作用。Guo C等^[28]研究发现,桑枝多糖通过下调内源性NF- κ B磷酸化的表达,阻断IL-1/NF- κ B信号转导通路,降低肾组织中的炎症反应,减少IL-6、 γ 干扰素和TNF- α 水平,从而改善链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠的肾损伤,说明桑枝多糖具有治疗糖尿病肾病的潜在价值。

2.2 对糖尿病血管病变和神经病变保护作用的机制

董世芬等^[29]观察小檗碱对实验性T2DM心肌病大鼠的保护机制,发现小檗碱可通过增加心肌组织脂肪酸跨膜载体蛋白和脂肪酸 β 氧化酶,改善心肌组织脂肪酸代谢紊乱,起到对大鼠心脏的保护作用。五没食子酰基葡萄糖可以降低蛋

白磷酸酶1和蛋白磷酸酶2A活性,通过磷酸化抑制PI3K/Akt通路,对治疗糖尿病血管病变和神经病变有一定作用^[30]。陈秀芳等^[31]研究发现,葛根素对糖尿病大鼠心肌损伤有一定的拮抗作用,其机制可能是通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)和GLUT-4基因的表达,促进心肌细胞对葡萄糖的摄取,提高机体的抗氧化能力,减轻心肌细胞氧化应激损伤。黄连素通过激活PI3K/Akt/Nrf2信号通路来增强神经细胞的抗氧化能力,缓解糖尿病神经病变进程,促进高血糖所致神经元损伤的神经突起增生,对高血糖条件下的神经元起到保护作用^[32]。

2.3 对糖尿病性白内障和视网膜病变保护作用的机制

治疗糖尿病视网膜病变的中药提取物多以黄酮类和多糖类化合物为主,药理作用机制比较复杂^[33]。陈放等^[34]研究葛根素干预对糖尿病大鼠视网膜氧化应激的作用发现,给予葛根素后,大鼠视网膜组织中的SOD和总抗氧化能力(T-AOC)活性提高、MDA含量降低,其机制可能是葛根素通过p38MAPK信号途径减轻视网膜的氧化应激损伤,从而对早期糖尿病大鼠视网膜起保护作用。山楂叶总黄酮通过提高谷氨酰胺合成酶活性,减少视网膜内最主要的神经胶质细胞——Muller细胞的激活,对糖尿病眼病有一定防治作用^[35]。Shi XP等^[36]研究发现,橙皮苷可以降低链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠血浆MDA含量、提高SOD活性,通过降低醛糖还原酶活性和抑制糖基化终产物的生成以保护视网膜功能免于紊乱。

3 结语

T2DM发病机制复杂,病程长、难根治,属于典型的慢性病。传统中药的有效成分通过多种机制修复和保护胰岛B细胞,调节糖脂代谢和信号通路,降低血糖,改善IR,对糖尿病有确切的疗效,特别是在糖尿病并发症方面疗效显著。现在抗糖尿病中药活性成分的研究报道多处于根据生理生化指标探讨作用机制、依照实验动物结果推定作用途径的阶段,缺乏明确的系统性药理作用机制,距离临床应用还有很长的路要走。今后,我国的科技工作者要充分发挥我国中药资源丰富的优势,利用现代科技手段分离提取传统中药的有效活性成分,深入研究其作用靶点和作用机制,改造优化药效结构,为研发安全、有效的降糖新药提供思路。

参考文献

- [1] 阿丽塔,刘晓婷.全球抗糖尿病药物研发现状及市场分析[J].中国药房,2013,24(29):2689.
- [2] Tzeng TF, Liou SS, Liu IM. The selected traditional Chinese medicinal formulas for treating diabetic nephropathy: perspective of modern science[J]. *J Tradit Complement Med*, 2013, 3(3):152.
- [3] Yang J, Yin JH, Gao HF, et al. Berberine improves insulin sensitivity by inhibiting fat store and adjusting adipokines profile in human preadipocytes and metabolic syndrome patients[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, doi:10.1155/2012/363845.
- [4] Chueh WH, Lin JY. Protective effect of berberine on serum glucose levels in non-obese diabetic mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(3):534.
- [5] Chen XM, Jin J, Tang J, et al. Extraction, purification, characterization and hypoglycemic activity of a polysaccharide isolated from the root of *Ophiopogon japonicus*[J].

- Carbohydrate Polym*, 2011, 83(2):749.
- [6] Gilbert ER, Liu D. Anti-diabetic functions of soy isoflavone genistein: mechanisms underlying effects on pancreatic β -cell function[J]. *Food Funct*, 2013, 4(2):200.
- [7] Watanabe Y, Nagai Y, Takatsu K. Activation and regulation of the pattern recognition receptors in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance[J]. *Nutrients*, 2013, 5(9):3757.
- [8] 尚文斌, 郭超, 于希忠, 等. 人参皂苷 Rb1 与小檗碱配伍对糖尿病小鼠糖脂代谢的影响[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(3):518.
- [9] 邢冬杰, 宿世震. 三白草总黄酮对2型糖尿病胰岛素抵抗大鼠糖、脂代谢的影响[J]. *中成药*, 2015, 37(8):1840.
- [10] 马春宇, 于洪宇, 王慧娇, 等. 苦瓜总皂苷对2型糖尿病大鼠血脂和脂肪因子的影响[J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(5):56.
- [11] Nakagawa K. Studies targeting α -glucosidase inhibition, antiangiogenic effects, and lipid modification regulation: background, evaluation, and challenges in the development of food ingredients for therapeutic purposes[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2013, 77(5):900.
- [12] 蒲秀瑛, 任菁, 刘璐, 等. 中药提取物中 α -葡萄糖苷酶抑制活性因子的筛选[J]. *中医学报*, 2015, 43(5):68.
- [13] 陈丽华, 潘自红, 曹云丽, 等. 地榆中 α -葡萄糖苷酶抑制活性因子的筛选[J]. *食品研究与开发*, 2013, 34(9):30.
- [14] 徐婷, 褚江洪, 丁萍英, 等. 葛根素对 α -葡萄糖苷酶抑制作用机理的探讨[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(1):43.
- [15] 马锦锦, 林娟娜, 魏崧丞, 等. 葛根异黄酮类化合物对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用及构效分析[J]. *中成药*, 2015, 37(4):858.
- [16] Guo XD, Zhang DY, Gao XJ, et al. Quercetin and quercetin-3-O-glucuronide are equally effective in ameliorating endothelial insulin resistance through inhibition of reactive oxygen species-associated inflammation[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(6):1037.
- [17] Yoshida H, Watanabe W, Oomagari H, et al. Citrus flavonoid naringenin inhibits TLR2 expression in adipocytes[J]. *Nut Biochem*, 2013, 24(7):1276.
- [18] Cordero-Herrera I, Martín MA, Bravo L, et al. Cocoa flavonoids improve insulin signalling and modulate glucose production via AKT and AMPK in HepG2 cells[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(6):974.
- [19] 吴惠玲. 小檗碱对胰岛B细胞的保护作用及其机制研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(12):2213.
- [20] Lee MS, Hwang JT, Kim SH, et al. Ginsenoside Rc, an active component of Panax ginseng, stimulates glucose uptake in C2C12 myotubes through an AMPK-dependent mechanism[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 127(3):771.
- [21] Iseli TJ, Turner N, Zeng XY, et al. Activation of AMPK by bitter melon triterpenoids involves CaMKK β [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):62309.
- [22] Kang C, Kim E. Synergistic effect of curcumin and insulin on muscle cell glucose metabolism[J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(8):2366.
- [23] 康伟, 徐燕颖. 地黄多糖对糖尿病肾病大鼠模型的治疗作用及对RAGE/NF- κ B信号通路的影响[J]. *天津中医药*, 2015, 32(6):364.
- [24] Lan T, Wu T, Chen C, et al. Berberine attenuates high glucose-induced proliferation and extracellular matrix accumulation in mesangial cells: involvement of suppression of cell cycle progression and NF- κ B/AP-1 pathways[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, doi: 10.1016/j.mce.2014.01.022.
- [25] Lan T, Liu WH, Xie X, et al. Berberine suppresses high glucose-induced TGF- β 1 and fibronectin synthesis in mesangial cells through inhibition of sphingosine kinase 1/AP-1 pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 697(1/2/3):165.
- [26] 黄燕如, 万毅刚, 孙伟, 等. 雷公藤多苷调节肾组织 p38 MAPK 信号通路改善糖尿病肾病肾小球炎症性损伤的作用和机制[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(21):4102.
- [27] 常保超, 陈卫东, 张燕, 等. 白芍总苷对2型糖尿病大鼠肾组织 Wnt/ β -catenin 信号通路表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(19):3829.
- [28] Guo C, Liang T, He QL, et al. Renoprotective effect of ramulus mori polysaccharides on renal injury in STZ-diabetic mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 62(11):720.
- [29] 董世芬, 洪纓, 汪瑞祺, 等. 小檗碱对实验性2型糖尿病心肌病大鼠模型心脏保护作用研究[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(9):1216.
- [30] Lin CH, Kuo PT, Lin YC, et al. Penta-O-galloyl- β -D-glucose suppresses EGF-induced eIF3i expression through inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway in prostate cancer cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(36):8990.
- [31] 陈秀芳, 雷康福, 董敏, 等. 葛根素对糖尿病大鼠心肌损伤的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26(4):650.
- [32] Hsu YY, Tseng YT, Lo YC. Berberine, a natural antidiabetic drug, attenuates glucose neurotoxicity and promotes Nrf2-related neurite outgrowth[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272(3):787.
- [33] 付元元, 赵语. 治疗糖尿病视网膜病变的中药提取物的药理机制研究进展[J]. *中国药房*, 2014, 25(23):2182.
- [34] 陈放, 徐珊, 吕伟红, 等. 糖尿病大鼠视网膜氧化应激损伤及葛根素的干预作用[J]. *眼科新进展*, 2012, 32(1):15.
- [35] 宋明明, 马小茹. 山楂叶总黄酮对糖尿病大鼠视网膜中 muller 细胞功能的影响[J]. *黑龙江医药科学*, 2013, 36(3):97.
- [36] Shi XP, Liao S, Mi HJ, et al. Hesperidin prevents retinal and plasma abnormalities in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Molecules*, 2012, 17(11):12868.

(收稿日期:2015-12-08 修回日期:2016-02-22)

(编辑:余庆华)