

多甲氧基黄酮类化合物抗2型糖尿病效应的研究进展[△]

王妍^{1*}, 何治², 朱斌¹, 张红雨¹, 庞佩珊¹, 周之昊¹ (1. 佛山市第一人民医院药学部, 广东佛山 528000; 2. 三峡大学医学院药学系, 湖北宜昌 443000)

中图分类号 R977.1⁵ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)38-3619-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.38.22

摘要 目的: 为抗2型糖尿病(T2DM)新药的研发提供信息与思路。方法: 通过 ScienceDirect 数据库和万方数据库检索国内、外相关文献, 归纳多甲氧基黄酮类化合物(Polymethoxylated Flavones, PMFs)抗T2DM的效应及作用靶点, 并分析其可能机制。结果: PMFs可通过提高脂联素(Adiponectin)、过氧化物酶增殖体激活受体 γ (PPAR- γ)和磷酸腺苷(AMP)激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的表达水平等途径改善胰岛素抵抗、调节脂代谢紊乱, 并且可显著改善糖尿病晚期并发症。结论: PMFs具有显著的抗T2DM效应, 深入研究PMFs的抗T2DM效应及其机制对于抗T2DM药物的研发具有重要意义。

关键词 多甲氧基黄酮; 2型糖尿病; 胰岛素抵抗; 氧化应激

2型糖尿病(Type 2 diabetes, T2DM)是以外周组织胰岛素抵抗和胰岛B细胞功能障碍为主要病理生理特征的内分泌代谢紊乱性疾病。有研究结果表明, 中国近年来T2DM的患者人数逐年攀升^[1], T2DM已成为较严重的公共卫生问题。因此, 抗T2DM新药的研发工作显得尤为重要和紧迫。

多甲氧基黄酮类化合物(Polymethoxylated flavones, PMFs)是广泛存在于自然界的一类化合物, 主要来源于芸香科柑橘属, 存在于陈皮、青皮、橘红、佛手、枳实等中药材中, 其含有多个甲氧基, 极性较低, 且具有平面结构^[2]。有研究表明, PMFs表现出明显的抗炎、抗肿瘤、抗氧化效应, 提示PMFs具有极高的营养和医药价值。近年来, PMFs被证实可显著改善糖脂代谢紊乱, 具有抗T2DM效应, 这一发现对于抗T2DM新药的研发工作无疑是一大进展。本文就近年来国内外有关PMFs抗T2DM效应的研究现状作一综述, 以期对抗T2DM新药的研发抛砖引玉, 提供信息与思路。

1 PMFs的抗T2DM效应

1.1 改善胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是T2DM的主要病理生理特征, 外周组织如肝脏、骨骼肌等的胰岛素抵抗可进一步加重胰岛B细胞功能障碍, 促进T2DM病情的进展, 因此, 改善胰岛素抵抗对于T2DM的治疗具有重要意义。Lee YS等^[3-4]的研究表明, PMFs家族成员陈皮素(Nobiletin)在ob/ob肥胖糖尿病小鼠模型中可明显改善胰岛素抵抗。通过深入探讨陈皮素的胰岛素增敏机制, 发现陈皮素可显著增加ob/ob小鼠白色脂肪组织中脂联素(Adiponectin)和过氧化物酶增殖体激活受体 γ (PPAR- γ)的表达水平, 而这两种分子的表达水平被认为与胰岛素抵抗的发生呈负相关, 提示陈皮素可能通过影响Adiponectin-PPAR γ 通路改善胰岛素抵抗, 发挥抗T2DM效应。此外, Wang Y等^[5]在乳鼠腹腔注射链脲佐菌素诱导T2DM大鼠模型中发现, 五甲基槲皮素(3, 3', 4', 5, 7-Pentamethylquercetin, PMQ)可明显改善糖尿病大鼠的糖脂代谢紊乱, 上调其外周组织的胰岛素敏感指数, 表现出抗T2DM效应, 但是, PMQ给药对于糖尿病大鼠的血清胰岛素水平影响不明显, 提示PMQ的抗T2DM机制主要在于其胰岛素增敏效应。相应地, Chen L等^[6]在3T3-L1脂肪

细胞中研究了PMQ改善胰岛素抵抗的分子机制, 结果表明, PMQ可显著上调Adiponectin的表达水平, 推测此为其改善胰岛素抵抗的机制之一。

1.2 调节脂代谢紊乱

T2DM患者在血糖升高的同时, 常伴发脂代谢紊乱, 高血脂与高血糖“狼狈为奸”, 加速T2DM病情的进展与恶化, 因此, 改善T2DM患者的脂代谢紊乱对于T2DM的治疗至关重要。柑橘PMF混合物[主要含橘皮素(Tangeretin)]被证实可在饮食诱导的高胆固醇血症仓鼠模型中明显降低总胆固醇和极低密度脂蛋白水平^[7]。而Li RW等^[8]的研究结果表明, 在饲料中加入PMFs混合物可显著降低果糖诱导胰岛素抵抗仓鼠模型的甘油三酯和胆固醇水平。陈皮素在饮食诱导的胰岛素抵抗小鼠模型中可减少极低密度脂蛋白(VLDL)的产生, 改善脂代谢紊乱和动脉粥样硬化^[9]。在体外研究中, Lin Y等^[10]在HepG2细胞系中发现, 橘红素和陈皮素可抑制apoB分泌以及甘油三酯的合成, 而另一种PMFs家族成员橙黄酮(Sinensetin)对apoB分泌和甘油三酯的合成影响不大; 深入研究其构效关系, 研究者发现, PMFs化学结构中A环被甲基化的程度越高, 其抑制肝脏apoB分泌的效应越强。此外, 另一种柑橘多甲氧基黄酮类化合物5-去甲基陈皮素(5-Demethynobiletin)在HepG2细胞系中可显著增加低密度脂蛋白(LDL)的基因表达和活性, 表现出与陈皮素相似的降脂效应^[11]。

1.3 改善糖尿病并发症

T2DM患者晚期常出现糖尿病肾病、视网膜病变、神经病变、血管病变等并发症, 严重影响T2DM患者的生活质量。有研究证实, 黄芩素(Baicalin)通过缓解氧化应激损伤及炎症反应可显著改善糖尿病所致的外周神经病变^[12]和视网膜病变^[13]; Wang Y、Xin X等^[15, 14]的研究证实, 五甲基槲皮素可改善T2DM大鼠的多饮、多尿症状, 降低T2DM大鼠的肌酐清除率和尿蛋白水平, 缓解肾纤维化等, 提示五甲基槲皮素对糖尿病肾病的预防及治疗具有一定的积极作用。更有意思的是, Li XH等^[15]首次在Goto-Kakizaki (GK)大鼠中研究了PMQ改善糖尿病相关认知缺陷的效应, 发现PMQ给药可促进GK大鼠的学习和记忆能力, 缓解高血糖诱导的神经损伤。

2 关于PMFs抗T2DM效应的几点思考

PMFs家族是一个大家庭, 成员众多^[2]。以往科研工作者的研究范围主要集中在PMFs的抗肿瘤、抗炎、抗氧化损伤效

[△] 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81302824)

* 主管药师, 博士。研究方向: 内分泌药理。电话: 0757-83163319。E-mail: wangyantj2008@aliyun.com

应,但对于PMFs的抗糖尿病效应关注相对较少。近年来这种情况有所改变,有关PMFs改善胰岛素抵抗、调整血脂代谢紊乱的研究报道日渐增多,但研究成果主要表现在对于PMFs抗T2DM效应的观察,相关机制研究较少。那么,PMFs抗T2DM的机制究竟为何?

2.1 PMFs与氧化应激

T2DM的发病及病情进展与氧化应激密切相关^[16]。氧化应激过程中大量产生的自由基可严重影响细胞的线粒体功能,使外周组织对胰岛素的敏感性下调,诱发胰岛素抵抗的发生^[17]。此外,氧化应激还与糖尿病并发症如糖尿病视网膜病变^[18]、糖尿病心脏病^[19]等相关,因此,改善氧化应激对于T2DM的防治具有重要意义。酚羟基被公认是具有抗氧化效应的重要基团,而黄酮类化合物的化学结构中含有大量的酚羟基,因此其抗T2DM效应被认为与其抗氧化作用密切相关^[20]。有趣的是,PMFs也被证明具有抗氧化效应,而其结构中的部分或全部酚羟基已被甲基化,酚羟基的数目相应减少,那么PMFs抗氧化损伤的机制是什么?推测可能是PMFs在体内经代谢脱去甲基,酚羟基的数量得以恢复,从而发挥抗T2DM效应。

2.2 PMFs与炎症反应

T2DM患者常伴免疫系统功能的改变,具体可表现为某些细胞因子或趋化因子水平的改变、白细胞群细胞数目及种类的改变以及细胞凋亡和组织纤维化的增加。这些都表明:炎症反应与T2DM的病理生理过程紧密相关^[21]。在T2DM动物模型中可观察到较为明显的炎症反应^[22];同样地,在T2DM患者的血清样本中也可观察到显著升高的炎症因子,如肿瘤坏死因子(TNF)、白介素(Interleukin)、C反应蛋白等(Creaction protein)^[23],因此,改善炎症反应对于T2DM的防治和预后均具有重要意义。有大量研究证实PMFs家族成员具有显著的抗炎效应^[24-25],那么,抗炎作用是否是PMFs改善胰岛素抵抗、治疗T2DM的主要机制?值得探讨。

2.3 PMFs改善胰岛素抵抗的分子靶点

PMFs改善糖脂代谢紊乱的效应均与其改善胰岛素抵抗、上调胰岛素敏感性相关,那么PMFs改善胰岛素抵抗的分子靶点是什么?糖脂代谢是体内生化反应的重要组成部分,目前已知的参与糖脂代谢途径的相关分子包括胰岛素信号通路相关分子(IRS、PI3K、AKT/PKB等),由脂肪组织合成与分泌的因子如Adiponectin^[26]、过氧化物酶增殖体激活受体(PPAR)家族成员(PPAR α 、PPAR γ 、PPAR δ)^[27]、磷酸腺苷(AMP)激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)^[28]等。已有研究证实,PMFs成员陈皮素可显著上调白色脂肪组织中糖代谢相关基因Adiponectin和PPAR γ 的mRNA表达水平,同时使白色脂肪和肌肉组织中的葡萄糖转运体1(GLUT-1)和磷酸化蛋白激酶B(PKB/AKT)的表达水平显著升高^[3];而柑橘多甲氧基黄酮混合物可显著上调胰岛素抵抗仓鼠肝脏组织中PPAR α 与PPAR γ 的蛋白表达水平^[29];此外,Choi Y等^[30]在3T3-L1脂肪细胞中发现,陈皮素可显著升高AMPK磷酸化水平,提示陈皮素的调脂效应与其影响AMPK通路的活性有关。深入探讨PMFs抗T2DM的分子机制,可为发现抗T2DM药物的作用新靶点拓宽思路,并为新的抗T2DM药物筛选提供理论依据。

3 结语

对于需要长期服药从而控制病情进展的T2DM患者来说,传统抗T2DM药物的副作用是一个不可忽视的问题,因此,作为自然界广泛存在的化合物,PMFs的优势显而易见;再加上其脂溶性高、易于吸收的特点,PMFs的抗T2DM效应备受关注。通过研究PMFs的抗T2DM效应并深入探讨其可能的分子机制,不仅可开发新的抗T2DM药物,还可发现抗

T2DM药物的新作用靶点。PMFs抗T2DM效应的相关研究是抗T2DM新药研发的重要组成部分。

参考文献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12):1 090.
- [2] 周芳,彭朵花,杜方麓.多甲氧基黄酮的化学成分及药理作用研究进展[J]. *中草药*, 2008, 6(6):734.
- [3] Lee YS, Cha BY, Saito K, *et al.* Nobiletin improves hyperglycemia and insulin resistance in obese diabetic ob/ob mice[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(11):1 674.
- [4] Lee YS, Cha BY, Choi SS, *et al.* Nobiletin improves obesity and insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(1):156.
- [5] Wang Y, Xin X, Jin Z, *et al.* Anti-diabetic effects of pentamethylquercetin in neonatally streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 668(1/2):347.
- [6] Chen L, He T, Han Y, *et al.* Pentamethylquercetin improves adiponectin expression in differentiated 3T3-L1 cells via a mechanism that implicates PPAR γ together with TNF- α and IL-6[J]. *Molecules*, 2011, 16(7):5 754.
- [7] Kurowska EM, Manthey JA. Hypolipidemic effects and absorption of citrus polymethoxylated flavones in hamsters with diet-induced hypercholesterolemia[J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(10):2 879.
- [8] Li RW, Douglas TD, Maiyoh GK, *et al.* Green tea leaf extract improves lipid and glucose homeostasis in a fructose-fed insulin-resistant hamster model[J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 104(1/2):24.
- [9] Mulvihill EEI, Assini JM, Lee JK, *et al.* Nobiletin attenuates VLDL overproduction, dyslipidemia, and atherosclerosis in mice with diet-induced insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2011, 60(5):1 446.
- [10] Lin Y, Vermeer MA, Bos W, *et al.* Molecular structures of citrus flavonoids determine their effects on lipid metabolism in HepG2 cells by primarily suppressing apoB secretion[J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(9):4 496.
- [11] Yen JH, Weng CY, Li S, *et al.* Citrus flavonoid 5-demethylnobiletin suppresses scavenger receptor expression in THP-1 cells and alters lipid homeostasis in HepG2 liver cells[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011, 55(5):733.
- [12] Stavnichuk R, Drel VR, Shevalye H, *et al.* Baicalein alleviates diabetic peripheral neuropathy through inhibition of oxidative-nitrosative stress and p38 MAPK activation[J]. *Exp Neurol*, 2011, 230(1):106.
- [13] Yang LP, Sun HL, Wu LM, *et al.* Baicalein reduces inflammatory process in a rodent model of diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(5):2 319.
- [14] Xin X, Li XH, Wu JZ, *et al.* Pentamethylquercetin ameliorates fibrosis in diabetic Goto-Kakizaki rat kidneys and mesangial cells with suppression of TGF- β /Smads signaling[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 713(1/3):6.
- [15] Li XH, Xin X, Wang Y, *et al.* Pentamethylquercetin protects against diabetes-related cognitive deficits in diabetic Goto-Kakizaki rats[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 34(3):755.
- [16] Robertson RP, Harmon JS. Diabetes, glucose toxicity,

治疗2型糖尿病的新药坎格列净

石卫峰^{1*}, 朱玲琦², 归成¹, 刘皋林^{1#} (1.上海交通大学附属第一人民医院临床药学科, 上海 200080; 2.同济大学附属同济医院药剂科, 上海 200065)

中图分类号 R977.1¹⁵ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)38-3621-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.38.23

摘要 目的:介绍2型糖尿病治疗药物坎格列净的研究进展。方法:对坎格列净的作用机制、药效学、药动学、临床疗效及安全性等进行综述。结果与结论:坎格列净是钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂,2013年3月29日作为新型的降糖药获美国食品药品监督管理局批准上市,用于治疗2型糖尿病。临床研究表明,坎格列净作为单药治疗或与二甲双胍、磺脲类药物联合治疗,能有效降低血糖和减轻体质量,不良事件总体发生率与安慰剂相似,但生殖道霉菌感染和渗透性利尿相关的不良事件发生率较安慰剂高,低血糖发生率较低。

关键词 坎格列净;钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂;2型糖尿病;药效学;药动学;临床疗效;安全性

由强生公司开发的坎格列净(Canagliflozin, InvokanaTM)是一种新型的抗糖尿病药物,于2013年3月29日被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市。坎格列净是第一个被美国FDA批准上市用于治疗2型糖尿病的钠-葡萄糖协同转运蛋白2(Sodium-glucose co-transporter-2, SGLT2)抑制剂。该药可抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,增加葡萄糖的排泄,从而降低血糖,可减轻患者体质量,低血糖的风险较小。其化学名称为(1S)-1,

5-脱氢-1-C-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇,结构式见图1,分子式和分子质量分别为C₂₄H₂₅FO₅S和444.52。

1 作用机制^[1-3]

肾功能正常的成人每日可经肾小球滤过约180 g的葡萄糖,当血糖<10 mmol/L (180 mg/dl)时,所有滤过的葡萄糖均被重吸收,这个血糖值被定义为肾糖阈(Renal threshold for

- and oxidative stress: a case of double jeopardy for the pancreatic islet beta cell[J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 41(2):177.
- [17] Victor VM, Rocha M, Herance R, *et al.* Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(36):3 947.
- [18] Arden GB, Sivaprasad S. Hypoxia and oxidative stress in the causation of diabetic retinopathy[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2011, 7(5):291.
- [19] Thandavarayan RA, Giridharan VV, Watanabe K, *et al.* Diabetic cardiomyopathy and oxidative stress: role of anti-oxidants[J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2011, 9(4):225.
- [20] Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, *et al.* Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas[J]. *Pharmacol Res*, 2005, 51(2):117.
- [21] Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2):98.
- [22] Teixeira de Lemos E, Pinto R, Oliveira J, *et al.* Differential effects of acute (extenuating) and chronic (training) exercise on inflammation and oxidative stress status in an animal model of type 2 diabetes mellitus [J]. *Mediators Inflamm*, 2011, doi: 10.1155/2011/253061.
- [23] Jorge ML, de Oliveira VN, Resende NM, *et al.* The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2011, 60(9):1 244.
- [24] Sun Y, Wu XX, Yin Y, *et al.* Novel immunomodulatory properties of cirsiolineol through selective inhibition of IFN-gamma signaling in a murine model of inflammatory bowel disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(2):229.
- [25] Lai CS, Li S, Chai CY, *et al.* Anti-inflammatory and antitumor promotional effects of a novel urinary metabolite, 3', 4'-didemethylnobiletin, derived from nobiletin[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(12):2 415.
- [26] Li S, Shin HJ, Ding EL, *et al.* Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2009, 302(2):179.
- [27] Jay MA, Ren J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2007, 3(1):33.
- [28] Viollet B, Lantier L, Devin-Leclerc J, *et al.* Targeting the AMPK pathway for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Front Biosci*, 2009(14):3 380.
- [29] Li RW, Theriault AG, Au K, *et al.* Citrus polymethoxylated flavones improve lipid and glucose homeostasis and modulate adipocytokines in fructose-induced insulin resistant hamsters[J]. *Life Sci*, 2006, 79(4):365.
- [30] Choi Y, Kim Y, Ham H, *et al.* Nobiletin suppresses adipogenesis by regulating the expression of adipogenic transcription factors and the activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(24):12 843.

*主管药师。研究方向:临床药理学、药品不良反应监测。电话:021-63240090-4203。E-mail:stonebreeze@sina.com

#通信作者:主任药师,博士研究生导师。研究方向:临床药理学。电话:021-63240090-4200。E-mail:gaolinliu@aliyun.com

(收稿日期:2014-07-01 修回日期:2014-08-07)