

小檗碱调节血糖血脂代谢紊乱机制研究进展

沈 宁, 李彩娜, 环 奕, 申竹芳*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: 小檗碱是从中药黄连等中提取的异喹啉类生物碱, 长期以来用于治疗腹泻及消化道感染。近年来, 陆续有报道小檗碱可对糖尿病代谢紊乱状态发挥有益作用。其机制研究亦涉及疾病发生的多个环节, 包括调节血胆固醇、甘油三酯; 降低血糖; 改善胰岛素抵抗状态; 影响胰岛 β 细胞功能等。

关键词: 小檗碱; 糖尿病; 胰岛 β 细胞

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2010) 06-0699-06

Advances of the mechanism study on berberine in the control of blood glucose and lipid as well as metabolism disorders

SHEN Ning, LI Cai-na, HUAN Yi, SHEN Zhu-fang*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Berberine, an isoquinoline alkaloid isolated from some Chinese medicinal herbs such as *Coptidis rhizoma*, has been used for the treatment of diarrhea and other gastrointestinal infections as an antibacterial drug in Chinese medicine. In recent years, it was reported to have beneficial effects on the metabolism disorders states of diabetes. The mechanisms involve many aspects of the diabetes, including regulating the blood cholesterol and triglyceride, lowering blood glucose, ameliorating the insulin resistant state and influencing the function of the pancreatic β cell.

Key words: berberine; diabetes; pancreatic β cell

中药黄连在中国已有几千年的应用历史, 主要用于治疗消化道感染。小檗碱 (berberine) 是中药黄连的主要生物碱。近年来发现其药理作用广泛, 涉及糖尿病、肿瘤、感染、心血管疾病等多方面。自 1986 年作者实验室首先报道了其降血糖作用以来, 小檗碱作为抗糖尿病药物的研究逐渐深入, 特别是近 5 年, 国内外对其控制糖尿病血脂异常、降低血糖的药理作用及机制进行了较深入的研究, 但目前仍存在一些分歧与争论, 现将相关研究结果综述如下。

1 小檗碱在脂质调节中的作用及机制

糖尿病不仅是血糖代谢的异常, 同时伴有血脂

增高、代谢紊乱。增高的血脂引起脂质在脂肪组织外积聚, 引起氧化应激、炎症反应, 导致外周胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍。因此, 血脂异常不仅是糖尿病的结果, 亦是糖尿病恶化的促进因素。

1.1 小檗碱对低密度脂蛋白受体的影响 低密度脂蛋白 (LDL) 被认为与糖尿病和心血管疾病关系密切, 而其肝脏受体 (LDLR) 是介导体内 LDL 清除的主要方式。高脂血症金黄地鼠在应用小檗碱后血浆胆固醇降低 40%, LDL-胆固醇降低 42%, 肝脏 LDLR mRNA 表达增加 2.6 倍。在 HepG2 细胞, 小檗碱对 LDLR mRNA 的影响与细胞内胆固醇水平无关, 提示其不同于他汀类药物。小檗碱不增加 LDLR 启动子活性, 而是通过影响 mRNA 3' 非翻译区 (UTR) 的 5' 近端的 AU 富含区 (AU-rich elements, ARE) 和四

收稿日期: 2009-11-10.

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项基金资助项目 (2010ZD05).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-83172669, E-mail: shenzhf@imm.ac.cn

核苷酸 UCAU 重复区, 增加 LDLR mRNA 的稳定性发挥上述作用的。在相关信号通路的研究中, 应用 MEK1、JNK、P38 激酶、PI3K 抑制剂后发现小檗碱对 LDLR mRNA 的作用仅依赖于 ERK 通路, 应用 MEK1 抑制剂 U0126 可以抑制小檗碱对 LDLR mRNA 的上调作用^[1]。

进一步的研究发现, 分别克隆 LDLR 编码序列 (cds)、cds+3'UTR、cds+5'UTR, 将上述片段连接至巨细胞病毒启动子并转染至 HepG2 细胞, 观察小檗碱对 LDLR 基因片段表达的影响。结果显示, 含有 cds+3'UTR 的序列在转染细胞后, 与仅含有 cds 序列相比, 基因表达下降 3.4 倍, 但加入小檗碱 8 h 后, 基因表达明显增加, 这种增加作用能被 ERK 抑制剂 U0126 抑制。此外, 小檗碱能特异地增加肝细胞系 (HepG2) LDLR mRNA 表达, 而对大鼠仓鼠卵细胞 (CHO)、人胚胎肾细胞 (HEK293) 和人成纤维细胞的 LDLR mRNA 表达影响不大。应用紫外交联技术结合 SDS-PAGE, 发现在小檗碱作用下, 分子质量约为 52 kD 和 42 kD 的两种不同蛋白与 3'UTR 相互结合, 提示其可能为小檗碱发挥作用的调节蛋白^[2]。

最近的相关研究发现 LDLR mRNA 的稳定性由复杂的 RNA 结合蛋白网络调控, 其中既有促稳定蛋白, 也有促降解蛋白。针对 46 个候选蛋白, 应用 132 个 siRNA 构建的文库进行筛选, 通过生物素化 RNA 下拉 (biotinylated RNA pull-down)、质谱及功能分析最终鉴定 hnRNP D、hnRNP I 和 KSRP 与 LDLR mRNA 3'UTR 特异相互作用。而小檗碱是通过减少上述蛋白与 mRNA 的结合而发挥作用的^[3]。

在应用多种信号通路激酶抑制剂研究小檗碱对 HepG2 细胞信号通路的影响时发现, 小檗碱在激活 ERK 通路的同时激活 JNK/c-jun 通路, 应用 JNK 抑制剂 SP600125 能够抑制小檗碱诱导的 LDLR mRNA 上调。此外, 小檗碱以浓度依赖的方式使 JNK 与 c-jun 磷酸化增加^[4]。这一结果与 Kong 等^[1]的实验结果不同, 其差异可能与实验中选用的 JNK 抑制剂不同有关 (Kong 实验中应用的 JNK 抑制剂为姜黄素)。

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 基因表达受细胞内胆固醇、固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding protein, SREBP) 调节, 其表达的蛋白能够使 LDLR 从内体 (endosome) 穿梭至溶酶体, 而使后者降解, 这是 LDLR 蛋白在翻译后的一种调节方式。他汀类药物在增加 LDLR 表达的同时能够通过 SREBP 旁路诱导 PCSK9 表达。而

通过影响 SREBP 的方法可以降低 PCSK9 表达, 但同时可能降低 LDLR 的表达, 从而部分抵消这种方法的有益作用。小檗碱能够以浓度和时间依赖的方式, 使 HepG2 细胞 PCSK9 mRNA 表达下降同时使 LDLR mRNA 表达增加。小檗碱与美伐他汀合用亦使 LDLR mRNA 及蛋白表达增加, 抑制了美伐他汀对 PCSK9 的诱导。此外, 小檗碱能够使 HMG-CoA 还原酶 mRNA 降低 39%, 但对法呢基二磷酸合成酶 (farnesyl-diphosphate synthetase, FDPS) 与脱氢胆固醇还原酶 (dehydrocholesterol reductase, DHCR7) 表达无明显影响。小檗碱 ($15 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 使 HepG2 细胞 PPAR α mRNA 表达增加 39%。RT-PCR 实验表明, 小檗碱并不影响 PCSK9 mRNA 的稳定性, 其作用可能通过影响基因启动子转录或者通过激活 AMPK 继发激活过氧化物增殖激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptors alpha, PPAR α) 而发挥^[5]。

肝细胞核因子 1 α (HNF-1 α) 与 SREBP 是 PCSK9 的重要调节因子, PCSK9 启动子区存在保守的 HNF-1 结合区域, HNF-1 α 与该区域结合从而调节基因表达。小檗碱能够抑制 HNF-1 α 的表达, 同时亦轻度降低 SREBP2 的表达。其综合作用使 PCSK9 表达显著降低^[6]。

1.2 小檗碱对脂肪细胞分化及脂肪激素的影响 脂肪组织是机体重要的内分泌器官, 其分泌的细胞因子参与机体的脂质调节及机体对胰岛素的利用, 组织内脂质聚集直接影响胰岛素的敏感性并产生毒性作用。

小檗碱能够抑制分化培养基条件下的 3T3-L1 前脂肪细胞分化为脂肪细胞, 这种抑制作用还表现在阻止已分化的脂肪细胞进一步分化。小檗碱明显使 3T3-L1 前脂肪细胞在分化培养基条件下的 PPAR α 、 β/δ 、 γ 和 CCAAT 增强子结合蛋白 α (CCAAT-enhancer-binding proteins α , C/EBP α) mRNA 表达下降, 并且对 PPAR γ 转录前调控蛋白直接抑制。PPAR 下游参与脂肪合成与脂肪酸合成的基因亦被抑制。通过细胞转染报告基因的方法发现, 小檗碱在脂肪组织是 PPAR α 、 γ 的双重抑制剂, 且不是 PPAR 的激动剂^[7]。

内脂素 (visfatin) 是脂肪细胞产生的一种脂肪因子, 其能够增加外周葡萄糖摄取, 抑制肝脏葡萄糖释放, 模拟类似胰岛素作用在糖脂代谢中发挥作用。在一定浓度范围内, 小檗碱以浓度和时间依赖性的方式促进离体脂肪细胞内脂素 mRNA 及蛋白表达。在 $0\sim 10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下小檗碱浓度依赖性地增加

内脂素 mRNA 的表达, 其中 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时最明显。小檗碱 ($10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 作用 3 h 后内脂素 mRNA 的表达开始明显增强, 作用在 12 h 最明显。48 h 蛋白电泳结果显示, 内脂素蛋白表达增加^[8]。

脂联素 (adiponectin) 也是脂肪细胞分泌的一种脂肪因子, 其与胰岛素抵抗呈负相关。应用半定量 RT-PCR 方法测定小檗碱对 3T3-L1 脂肪细胞脂联素表达的影响发现, $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 小檗碱处理 48 h 后 3T3-L1 脂肪细胞脂联素 mRNA 表达明显升高, 与不同浓度胰岛素共孵育则使脂联素 mRNA 表达下降, 其原因可能与高胰岛素使磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 表达下降有关^[9]。

1.3 小檗碱对脂质的调节与 AMPK AMP 激活的蛋白激酶 (AMPK) 在哺乳动物细胞能量平衡及细胞分化中发挥重要作用, 其活化后能影响很多脂质代谢相关酶, 如 HMG-CoA 还原酶、乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 等, 进而影响脂质代谢, ACC 的磷酸化被认为是 AMPK 激活的标志。

尽管 Kong 等^[1]的实验中显示了小檗碱能明显降低糖尿病患者血甘油三酯 (triglyceride, TG) 达 35%, 但作者并未对这一结果做出明确解释。Brusq 等^[10]发现小檗碱能够以浓度依赖的方式抑制 HepG2 细胞甘油三酯与胆固醇 (cholesterol, CHO) 的合成与分泌, 同时能促进脂肪酸的氧化。应用 MAPK/ERK 抑制剂 PD98059 能阻断小檗碱的上述作用, 这一抑制通路与先前的 LDLR 研究一致。随后研究发现, 小檗碱对细胞的 TG 与 CHO 的上述作用与 AMPK 的激活剂 AICAR 相似, 小檗碱以浓度依赖的方式使 ACC 磷酸化, 随后引起脂肪酸氧化增加。但是应用 PD98059 不能阻断 AICAR 对 ACC 的磷酸化, 说明 AICAR 激活 AMPK 不依赖于 MAPK/ERK 通路。研究还发现, 小檗碱使 AMPK 磷酸化增加而不改变总 AMPK, PD98059 能够抑制小檗碱对 AMPK 的磷酸化。

除激活肝细胞 AMPK, 小檗碱还能够使 C57BL/6J 小鼠脂肪组织内 AMPK 及 ACC 磷酸化水平增加, 脂肪细胞内参与脂质合成的基因如脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS)、SREBP1c、PPAR γ 、11 β 羟类固醇脱氢酶 1 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 11 β -HSD1) 表达受抑制, 同时体外实验亦证明小檗碱抑制 3T3-L1 脂肪细胞参与脂质合成基因表达及细胞内脂滴形成, 上述作用与 AMPK 的活化及 P38 蛋白磷酸化有关^[11]。

2 小檗碱对葡萄糖代谢的调节作用

抗糖尿病药物在胰腺外组织发挥降糖作用, 主要依赖抑制外源葡萄糖的吸收及增加机体对葡萄糖的利用两方面。

2.1 小檗碱对蔗糖酶及麦芽糖酶的影响 延缓肠道内的葡萄糖吸收是有效的降糖手段, 其靶点是小肠内的蔗糖酶与麦芽糖酶。

小檗碱能够有效抑制 Caco-2 细胞蔗糖酶和麦芽糖酶的活性, 其对麦芽糖酶的抑制作用与阿卡波糖相当, 但是缺乏浓度依赖性, 这种对麦芽糖酶的作用可能是非特异的。小檗碱在高浓度时抑制蔗糖酶的活性。但是 Caco-2 细胞与小檗碱预孵育 72 h 后, 蔗糖酶活性显著降低而麦芽糖酶活性无明显改变^[12]。但与上述结果不同, 作者实验室对大鼠和犬肠 α 葡萄糖苷酶的离体酶学研究发现, 小檗碱对蔗糖酶与麦芽糖酶的活性无抑制作用 (未发表数据)。

2.2 小檗碱对外周组织胰岛素抵抗的影响 小檗碱能改善高脂喂养的 Wistar 大鼠糖耐量异常并且降低动物体重, 正糖钳夹实验亦显示动物对葡萄糖利用明显改善。研究还发现小檗碱能够促进 L6 肌管细胞 GLUT4 的转位, 这种作用由 AMPK 快速介导并不被 PI3K 的抑制剂 wortmannin 所阻断^[11]。

小檗碱 (1 及 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 能够增加脂肪酸诱导胰岛素抵抗的 3T3-L1 脂肪细胞葡萄糖的摄取, 并提高抵抗状态下细胞 IRS-1 和 PI3Kp85 的表达。此外, 小檗碱抑制核 NF- κ B 的表达, 并抑制 NF- κ B 转位进入细胞核。上述作用与小檗碱抑制 IKK β 磷酸化有关^[13]。

小檗碱能够以浓度 ($1\sim 15 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 和时间 ($2\sim 24$ h) 依赖的方式促进 HepG2 细胞胰岛素受体 (InsR) 的表达, 同时使细胞表面的 InsR 数量增多。小檗碱促进 HepG2 细胞的葡萄糖消耗作用依赖于胰岛素信号通路, 应用 RNA 干扰技术沉默 InsR 基因则阻断上述作用。小檗碱通过依赖蛋白激酶 C (PKC) 的方式激活 InsR 基因启动子。动物实验表明, 小檗碱能够降低 2 型糖尿病模型动物 KK Y 小鼠的空腹血糖及胰岛素, 同时增加肝脏 InsR 的表达及 PKC 的活性^[14]。

3 小檗碱对胰岛 β 细胞的影响

β 细胞功能障碍与衰竭是从胰岛素抵抗状态发展至糖尿病状态的促发因素, 因此药物对胰岛 β 细胞的影响已成为抗糖尿病药物研究的新的热点。如何延缓或逆转 β 细胞凋亡及促进 β 细胞功能是抗糖尿病药物研究的新方向。

3.1 小檗碱对 β 细胞存活的影响 四氧嘧啶及高脂饮食诱导的高糖高脂大鼠动物模型在应用小檗碱 (100 及 $200 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 3 周后, 胰腺组织 HE 染色与对照组相比明显延缓损伤进展, 此作用与小檗碱对氧化应激的抑制有关^[15]。

应用流式细胞术及原位末端核苷酸标记法观察高脂 (含棕榈酸 $0.5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 高糖 (葡萄糖 $25 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 培养基条件下, 小檗碱对 NIT-1 胰岛细胞存活的影响。结果发现, 在此环境下 NIT-1 细胞凋亡明显增加, 而小檗碱 (0.1 、 1 及 $5 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 能够抑制高脂高糖条件下的胰岛细胞凋亡^[16]。小檗碱能够降低高脂高糖条件下 NIT-1 细胞 bax 和 caspase-3 的表达, 提高 bcl-2 的表达, 这种抗凋亡作用与抗氧化应激有关^[17]。

3.2 小檗碱对胰岛素分泌及胰岛素信号通路的影响 分泌胰岛素是 β 细胞的主要功能, 但是小檗碱是否能促进胰岛的胰岛素分泌存在着争论。Leng 等^[18]研究小檗碱对 BALB/C 小鼠血糖与胰岛素分泌的影响实验发现应用小檗碱不同剂量 2 h 后, 小檗碱各用药组动物血浆胰岛素水平升高, 血糖下降, 并呈现剂量依赖关系。在培养基葡萄糖浓度分别为 0.5 及 $10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的条件下, 小檗碱 ($1\sim10 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 以浓度依赖的方式增加了 HIT-T15 细胞胰岛素的分泌。葡萄糖 $16.7 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下, 上述剂量的小檗碱亦增加了原代大鼠胰腺的胰岛素分泌, 并呈现浓度依赖效应。

在小檗碱对 NIT-1 细胞胰岛素分泌影响的实验中, 当葡萄糖浓度为 $5.5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 小檗碱与空白对照相比对 NIT-1 细胞的胰岛素分泌无显著促进作用; 当葡萄糖浓度为 $16.5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 小檗碱对 NIT-1 细胞胰岛素分泌有促进作用。小檗碱对葡萄糖激酶 (GK) 活性的影响也呈现相同的表现, 这种依赖葡萄糖刺激胰岛素分泌的作用与 GK 的激活有关^[19]。

在原代培养的 SD 大鼠胰岛细胞实验中, 小檗碱能够以浓度依赖的方式 (1 、 3 及 $10 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 促进葡萄糖刺激的胰岛素分泌, 但不影响基础胰岛素分泌。此外, 小檗碱能够以浓度依赖的方式促进胰岛细胞 HNF4 α 表达, 并显著提高胰岛细胞 GK 的活性。这种促胰岛素分泌作用依赖于 HNF-GK 通路^[20]。

在胰岛素刺激的葡萄糖摄取实验中发现, 小檗碱 (5 及 $50 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 同时加以 $0.2 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 胰岛素以浓度依赖的方式促进 3T3-L1 细胞的葡萄糖摄取, 小檗碱 ($50 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 加以 $0.2 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 胰岛素的作用与单用 $10 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 胰岛素作用相当。由此推断小

檗碱的促糖摄取作用依赖胰岛素并通过胰岛素发挥作用。小檗碱对胰岛素信号通路的研究中发现, 小檗碱加 $0.2 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 胰岛素能够使 IRS-1、AKT、PI3K 磷酸化水平增高, 膜 GLUT-4 水平增高; 而在无胰岛素条件下, 上述蛋白磷酸化均无明显变化。在对胰岛素分泌影响的实验中发现, 在低糖条件下 ($2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 葡萄糖), 小檗碱与 exendin-4 均不能增加 Min6 细胞胰岛素分泌, 但在 $20 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 葡萄糖条件下以浓度依赖的方式促进葡萄糖刺激的胰岛素分泌。应用 WST-1 试剂显示, 小檗碱以浓度依赖的方式促进 MIN6 细胞增殖。小檗碱的促增殖作用与 CREB 活化后激活胰岛素/胰岛素样生长因子-1 通路有关^[21]。

但是 Kim 等^[22]则发现, 小檗碱促进正常及胰岛素抵抗的 3T3-L1 细胞的葡萄糖摄取均不依赖于胰岛素, 小檗碱并不影响胰岛素反应信号通路, 不增加胰岛素受体数目及 IRS-1 磷酸化。PI3K 的抑制剂 wortmannin 不能完全抑制小檗碱的促糖摄取作用, 但能完全抑制胰岛素的作用, 从而提示小檗碱的促糖消耗不依赖 PI3K 通路。同时研究发现小檗碱亦不引起 PKC ξ/λ 的磷酸化。小檗碱在不改变总 ERK 的情况下使 ERK 磷酸化明显增加, 这种作用能够被 ERK 通路抑制剂 PD98059 抑制。此外小檗碱使 AMPK 磷酸化明显增加。其处理的 3T3-L1 细胞 GLUT1 的量明显增加, 而 GLUT4 的量无明显变化; 小檗碱的促糖摄取作用能够被腺苷激酶的抑制剂完全抑制, 从而提示小檗碱通过 ERK 通路使 GLUT1 表达增加, 而 AMPK 活化后激活已存在于血浆膜面的 GLUT1, 其共同作用使基础葡萄糖摄取增加。

应用高脂饮食诱导胰岛素抵抗大鼠动物模型分析小檗碱对胰腺胰岛素分泌影响的实验中发现, 小檗碱给药 6 周后, OGTT 实验大鼠空腹血糖及血胰岛素水平显著下降, 与正常饮食大鼠水平相当, 在糖负荷后, 小檗碱用药组大鼠血糖及血胰岛素与对照组相比亦显著降低。细胞实验显示, MIN6 细胞在 $25 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 葡萄糖条件下, 小檗碱以浓度依赖的方式减少胰岛素的分泌, 并能显著降低棕榈酸刺激下的 MIN6 细胞和大鼠胰岛细胞胰岛素的分泌。在小檗碱对 MIN6 细胞胰岛素分泌长期作用实验中显示, 小檗碱作用 24 h 的胰岛细胞基础胰岛素及葡萄糖刺激的胰岛素分泌均增加, 小檗碱能部分抵消高糖 ($25 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 及棕榈酸 ($0.4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 作用 24 h 引起的 MIN6 细胞胰岛素分泌降低。小檗碱的上述作用不能被 AMPK 抑制剂阻断, cAMP 通路参与小檗碱对胰

胰岛素分泌的调节^[23]。

作者实验室对小檗碱抗糖尿病作用的研究已有 20 余年,在小檗碱对正常昆明种小鼠胰岛素分泌及糖负荷后胰岛素释放的实验中,未发现小檗碱对正常小鼠胰岛素分泌产生影响;亦未发现小檗碱影响正常小鼠及 KK 小鼠肝细胞膜胰岛素受体的数目及与胰岛素的亲和力,但发现小檗碱用药后动物血乳酸增加,小檗碱降血糖的强度同血乳酸增加的程度有良好的相关性,表明小檗碱通过促进葡萄糖酵解发挥降血糖作用(未发表数据)。

4 结论与展望

自 1986 年陈其明等^[24]首先报道了小檗碱降低血糖作用以来,尽管国内外不断有药效学实验结果报道,但是近 20 年小檗碱在糖尿病治疗中的作用机制研究进展缓慢,直到近 5 年,小檗碱成为抗糖尿病药物新的研究热点。其作用机制已经涉及了糖尿病发病的多个环节,动物实验中其对糖尿病模型动物外周组织如肝脏、肌肉、脂肪发挥的有益作用已被广泛认可,AMPK 的激活被认为与多数药理作用相关。然而,小檗碱对胰岛 β 细胞的影响目前存在很大争议,在对胰岛素分泌影响及对胰岛素信号通路影响的问题上甚至出现完全相反的实验结论。此外,国内虽有文献报道小檗碱对高脂高糖环境下 β 细胞的凋亡有抑制作用,但亦有文献报道 AMPK 在 β 细胞的激活诱导 β 细胞的凋亡。总之,小檗碱对胰腺 β 细胞的影响将仍然是研究的热点。此外,根据小檗碱结构改造的化合物已被用来评价降脂作用,因此,小檗碱结构修饰及其代谢产物也是未来的研究方向。

References

[1] Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins [J]. *Nat Med*, 2004, 10: 1344-1352.

[2] Abidi P, Zhou Y, Jiang JD, et al. Extracellular signal-regulated kinase-dependent stabilization of hepatic low-density lipoprotein receptor mRNA by herbal medicine berberine [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 2170-2176.

[3] Li H, Chen W, Zhou Y, et al. Identification of mRNA-binding proteins that regulate the stability of LDL receptor mRNA through AU-rich elements [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50: 820-831.

[4] Lee S, Lim HJ, Park JH, et al. Berberine-induced LDLR up-regulation involves JNK pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 362: 853-857.

[5] Cameron J, Ranheim T, Kulseth MA, et al. Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 201: 266-273.

[6] Li H, Dong B, Park SW, et al. HNF1 α plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by a natural hypocholesterolemic compound berberine [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 28885-28895.

[7] Huang C, Zhang Y, Gong Z, et al. Berberine inhibits 3T3-L1 adipocyte differentiation through the PPAR γ pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 348: 571-578.

[8] Liu Y, Wang WJ, Li YS, et al. Effect of berberine on visfatin expression in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Chin J Endocrinol Metab (中华内分泌代谢杂志)*, 2007, 4: 351-354.

[9] Gu W, Zeng WH, Hu HY, et al. Effects of berberine on adiponectin mRNA expression in 3T3-L1 adipocyte [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2005, 4: 286-288.

[10] Brusq JM, Ancellin N, Grondin P, et al. Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine [J]. *J Lipid Res*, 2006, 47: 1281-1288.

[11] Lee YS, Kim WS, Kim KH, et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states [J]. *Diabetes*, 2006, 55: 2256-2264.

[12] Pan GY, Huang ZQ, Wang GJ, et al. The antihyperglycemic activity of berberine arises from a decrease of glucose absorption [J]. *Planta Med*, 2003, 69: 642-636.

[13] Yi P, Lu FE, Xu LJ, et al. Berberine reverses free-fatty-acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes through targeting IKK β [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 876-883.

[14] Kong WJ, Zhang H, Song DQ, et al. Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin receptor expression [J]. *Metab Clin Exp*, 2009, 58: 109-119.

[15] Li SY, Yao YW, Wu R. Effects of berberine hydrochloridum on streptozotocin induced B cells impairment in cultured newborn rat islets [J]. *China J Mod Med (中国现代医学杂志)*, 2002, 18: 6-10.

[16] Liu WJ, Lu FE, Dong H, et al. Effects of berberine on the apoptosis of NIT-1 cells induced by high glucose and saturated fatty acids [J]. *Chin J Pathophysiol (中国病理生理杂志)*, 2008, 24: 788-791.

[17] Sun H, Lu FE, Wang ZS, et al. Molecular mechanism of berberine's inhibitory effects on the apoptosis of NIT-1 cells induced by high glucose and saturated fatty acids [J]. *Chin*

- Pharmacol Bull (中国药理学通报), 2008, 24: 762–766.
- [18] Leng SH, Lu FE, Xu LJ. Therapeutic effects of berberine in impaired glucose tolerance rats and its influence on insulin secretion [J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25: 496–502.
- [19] Wang ZS, Lu FE, Chen G, et al. Effect of berberine on insulin secretion and glucokinase activity of NIT-1 cells [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2007, 42: 1045–1049.
- [20] Wang ZQ, Lu FE, Leng SH, et al. Facilitating effects of berberine on rat pancreatic islets through modulating hepatic nuclear factor 4 alpha expression and glucokinase activity [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14: 6004–6011.
- [21] Ko BS, Choi SB, Park SK, et al. Insulin sensitizing and insulinotropic action of berberine from *Coptidis rhizoma* [J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28: 1431–1437.
- [22] Kim SH, Shin EJ, Kim ED, et al. Berberine activates GLUT1-mediated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes [J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30: 2120–2125.
- [23] Zhou L, Wang X, Shao L, et al. Berberine acutely inhibits insulin secretion from beta-cells through 3', 5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate signaling pathway [J]. Endocrinology, 2008, 149: 4510–4518.
- [24] Chen QM, Xie MZ. Studies on the hypoglycemic effect of *Coptis chinensis* and berberine [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 1986, 21: 401–406.

《药学报》第十一届编委会及学术报告会会议通知

《药学报》第十一届编委会及学术研讨会会议定于 2010 年 7 月 8 日~11 日在沈阳药科大学举行。本次会议主要包括: 编委会换届、《药学报》发展中存在的问题及解决对策、《药学报》在线英文版的出版及《药学报》年度优秀论文的颁奖等。为丰富会议内容, 会议将邀请国内几位专家针对药学领域研究的热点做专题报告。详细会议通知将在 5 月份发与各位编委, 欢迎各位积极参会。