

# 小檗碱治疗 2 型糖尿病降血糖机制的研究进展

李爱云<sup>1</sup>, 杨京<sup>2</sup>, 张昕宇<sup>2</sup>, 张宁<sup>1\*</sup>

(1. 上海中医药大学 科技实验中心, 上海 201203;  
2. 上海中医药大学 教学实验中心, 上海 201203)

**[摘要]** 近年来,随着人们生活水平的提高,2 型糖尿病的发病率全球性增加,严重威胁人类健康。2 型糖尿病是一种以高血糖为主要特征的渐进性代谢疾病。常规治疗包括控制饮食、使用口服降血糖药物或皮下注射胰岛素等。目前,除了化学药品如二甲双胍和噻唑烷二酮类以外,研究发现天然药物及传统中药复方具有温和的降糖作用或胰岛素增敏作用,还能够改善糖尿病并发症,在维持血糖稳态方面具有一定优势。小檗碱主要是从药用植物黄连中提取分离的一种具有多种药理活性的异喹啉类生物碱。目前认为小檗碱是治疗 2 型糖尿病最具前景的天然降糖药物之一。小檗碱降血糖的机制较为引人关注,该文就近年来小檗碱降血糖的药理作用机制研究进展进行综述,其中包括改善胰岛素抵抗、促进胰岛素及胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的分泌、抑制肝脏糖异生、减少肠道细胞对糖的摄取吸收、抑制氧化应激及炎症反应、调控肠道菌群等。阐明小檗碱降血糖作用机制有助于更好地认识小檗碱治疗 2 型糖尿病的药理作用,并为小檗碱治疗 2 型糖尿病的合理应用提供依据。

**[关键词]** 小檗碱; 2 型糖尿病; 降血糖作用; 研究进展

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)22-0219-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20191806

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190603.1859.009.html>

**[网络出版时间]** 2019-06-04 17:24

## Research Progress on Effect of Hypoglycemic Mechanism of Berberine in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

LI Ai-yun<sup>1</sup>, YANG Jing<sup>2</sup>, ZHANG Xin-yu<sup>2</sup>, ZHANG Ning<sup>1\*</sup>

(1. *Experiment Center for Science and Technology, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 201203, China;*

2. *Experiment Center for Teaching & Learning, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China*)

**[Abstract]** In recent years, type 2 diabetes mellitus (T2DM) has an increasing incidence worldwide along with the improvement of people's living standards, and emerged as a serious threat to human health. T2DM is a progressive metabolic disease characterized by hyperglycemia, and its routine therapies include diet control, the use of oral hypoglycemic drugs or subcutaneous injection with insulin. At present, in addition to chemical drugs, such as metformin and thiazolidinediones, researchers have also found that natural medicines and traditional Chinese medicine compounds have mild hypoglycemic and insulin sensitizing effects. Besides, these drugs also have effects in alleviating diabetes complications and maintaining glucose homeostasis. Berberine is an isoquinoline alkaloid mainly isolated from *Coptis chinensis* with multiple pharmacological activities. Currently, berberine is considered to be one of the most promising natural hypoglycemic agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus. However, mechanisms of the hypoglycemic effect of berberine were complex. In this review, we summarized the

**[收稿日期]** 20190311(012)

**[基金项目]** 上海市卫生和计划生育委员会中医药科研课题项目(2018YQ002)

**[第一作者]** 李爱云,在读博士,从事中药药效评价及机制研究,Tel:021-51322687,E-mail:laycpu0926@126.com

**[通信作者]** \*张宁,博士,研究员,从事中药质量评价与药效研究,Tel:021-51322687,E-mail:ningzhang@shctum.edu.cn

pharmacological mechanisms of hypoglycemic effect of berberine, including improving insulin resistance, promoting insulin and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion, inhibiting hepatic gluconeogenesis, reducing glucose absorption in intestinal cells, suppressing oxidative stress and inflammation and modulating gut microbiota, clarified the mechanisms of hypoglycemic effect of berberine could help to understand the pharmacology of berberine in the treatment of diabetes mellitus and provided evidence for rational application of berberine in the treatment of type 2 diabetes.

[Key words] berberine; type 2 diabetes; hypoglycemic activity; research progress

近年来,随着人们生活水平的提高及生活方式的改变,2型糖尿病的发病率呈现全球性上升趋势,严重影响人们的生活质量<sup>[1]</sup>。2型糖尿病是一种以高血糖为主要特征、内分泌系统紊乱的代谢性疾病。目前,临床上用于治疗2型糖尿病的药物很多,具有温和降糖作用或胰岛素增敏作用的天然药物及传统中药复方在临床上的应用越发普遍<sup>[2-5]</sup>。小檗碱是从中药黄连中提取分离的一种异喹啉类生物碱。研究表明,小檗碱在多种慢性病的治疗方面起到良好的疗效,例如心血管疾病(降血脂和降血压作用)、糖尿病(降血糖作用)、肿瘤(细胞毒性作用,抑制细胞增殖及某些致癌微生物及病毒的产生)、抑郁症及炎症(抗炎活性)等<sup>[6]</sup>。小檗碱在血糖稳态调节方面的作用已经被大量实验室研究及临床研究证实,该文就小檗碱在2型糖尿病的治疗中其降血糖的作用机制作一综述。

### 1 改善胰岛素的敏感性,促进胰岛素的分泌

胰岛素是由胰岛 $\beta$ 细胞分泌的激素,具有控制血糖平衡、调节糖脂代谢的作用,且其作用途径主要是通过促进肝脏、肌肉及脂肪等周围靶组织细胞对葡萄糖的摄取和利用而降低餐后血糖水平。然而,由于各种因素使机体胰岛素的敏感性降低,难以维持血糖的稳定,即产生胰岛素抵抗,引发2型糖尿病及代谢综合征。胰岛素抵抗主要表现为胰岛素作用的靶组织细胞(骨骼肌细胞、脂肪细胞等)对胰岛素信号通路的传导障碍。正常情况下,餐后胰岛素分泌增加,胰岛素与细胞膜上的受体蛋白结合,激活胰岛素受体蛋白并促进胰岛素受体底物1酪氨酸激酶的磷酸化及下游磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路,促进存储于胞质囊泡中的葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)转运至细胞膜并在细胞膜上形成GLUT4蛋白通道,促进葡萄糖顺浓度梯度进入骨骼肌细胞和脂肪细胞中。细胞内的葡萄糖迅速被葡萄糖激酶或己糖激酶磷酸化为葡萄糖-6-磷酸,生成的葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)进入糖酵解途径或合成糖原<sup>[7]</sup>。而在糖尿病患者中,胰岛素信号转

导发生障碍及GLUT4转位功能异常严重影响葡萄糖的正常转运,导致血糖升高<sup>[8]</sup>。因此,增强胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗是调节血糖水平的重要途径,对2型糖尿病的治疗具有积极意义。

线粒体功能紊乱可以引起胰岛素抵抗,而小檗碱对线粒体功能抑制与激活相结合的双向调节作用可改善胰岛素的敏感性<sup>[9]</sup>。线粒体为体内能源物质葡萄糖和脂质氧化代谢的主要场所,当线粒体功能受到抑制,导致脂质代谢的中间产物如二脂酰甘油、酯酰辅酶A及神经酰胺等在细胞内蓄积。这些中间代谢产物可促进胰岛素受体底物丝氨酸/苏氨酸位点磷酸化,从而抑制PI3K的激活及下游胰岛素信号通路<sup>[10]</sup>。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是细胞内一个重要的能量敏感型信号蛋白激酶,属于代谢敏感型蛋白酶家族,监控细胞内能量代谢水平,从而改善代谢紊乱<sup>[11-12]</sup>。小檗碱可激活AMPK<sup>[13]</sup>,促进其蛋白磷酸化而激活线粒体功能,促进细胞内葡萄糖和脂质的有氧氧化,从而改善胰岛素信号。而小檗碱的AMPK激活作用也与其抑制线粒体功能有关,研究表明,小檗碱对线粒体呼吸链复合物I有直接抑制作用,抑制线粒体氧化呼吸,增加细胞内AMP/三磷酸腺苷(ATP),从而激活AMPK<sup>[14]</sup>。此外,小檗碱可AMPK依赖性地激活Akt信号通路,通过上调葡萄糖转运蛋白1的表达而促进脂肪细胞和肌肉细胞对葡萄糖的摄取,从而降低血糖水平<sup>[15]</sup>。由此可见,AMPK是小檗碱增加胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗的重要作用靶点。小檗碱也可以非AMPK依赖性地改善胰岛素抵抗。研究表明,小檗碱可以通过依赖蛋白激酶C(PKC)激活胰岛素受体启动子,增加胰岛素受体基因和蛋白的表达<sup>[16]</sup>,促进胰岛素诱导的胰岛素受体底物-1酪氨酸磷酸化及Akt的激活,从而增强胰岛素诱导的糖摄取及GLUT4转位,改善胰岛素抵抗<sup>[17]</sup>。小檗碱也可以直接上调Akt表达,激活Akt信号通路而改善高血糖<sup>[18]</sup>。此外,小檗碱也可通过降低空腹及餐后糖化血红蛋白水平而增加胰岛素的敏感性<sup>[19]</sup>。

机体胰岛素抵抗使胰岛  $\beta$  细胞分泌的胰岛素无法满足机体的需求,导致胰岛素分泌相对不足,葡萄糖诱导的胰岛素分泌功能缺陷。小檗碱对胰岛组织有直接保护作用,可促进胰岛  $\beta$  细胞的再生,从而改善糖尿病<sup>[20]</sup>。在胰岛细胞 MIN6 细胞中,小檗碱可增加葡萄糖刺激下的胰岛素分泌和细胞增殖,表现为胰岛素促泌剂作用<sup>[21]</sup>。此外,小檗碱也可以通过激活 AMPK 信号通路恢复受损的胰岛细胞和胰岛组织胰岛素的分泌<sup>[22]</sup>。

综上所述,小檗碱可通过多种途径来发挥其胰岛素增敏作用,改善胰岛素抵抗,同时保护胰岛细胞,促进胰岛素的分泌,发挥其降低血糖、改善糖尿病的作用。

## 2 促进胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的分泌

GLP-1 是机体进食后由回肠 L 细胞分泌的一种肠源性激素,由激素原转化酶 3 通过水解胰高血糖素原基因 (GCG) 的翻译后组织特异性蛋白产生<sup>[23]</sup>。GLP-1 在调节葡萄糖代谢、刺激葡萄糖依赖性胰岛素分泌、促进  $\beta$  细胞增殖以及抑制胰高血糖素释放、胃排空和食物摄入等方面发挥重要作用<sup>[24]</sup>,目前 GLP-1 被认为是治疗 2 型糖尿病潜在的药物作用靶点,GLP-1 及其受体激动剂在治疗糖尿病和肥胖症方面具有很好的应用前景。

GLP-1 通过刺激营养物诱导的胰岛素释放和减少胰高血糖素分泌来改善体内葡萄糖平衡,是胃肠道中关键的肠促胰岛素之一。GCG 是由肠黏膜的特异性肠内分泌细胞 (L 细胞) 分泌,参与调节葡萄糖稳态、胰岛素分泌及胰岛  $\beta$  细胞的增殖和分化。小檗碱可明显增加正常或糖尿病大鼠 GCG 和激素原转化酶 3 的表达并促进肠内 L 细胞增殖,从而促进 GLP-1 的生物合成<sup>[25-26]</sup>。此外,小檗碱可通过 PKC 或环磷酸腺苷 (cAMP)/蛋白激酶 A (PKA) 依赖的信号通路促进 GLP-1 分泌<sup>[25]</sup>,也可通过磷脂酶 C 依赖的方式促进肠内苦味受体的表达,从而刺激 GLP-1 的分泌<sup>[27]</sup>。

此外,GLP-1 在胰岛细胞的存亡及胰岛素分泌中扮演着重要角色。当 GLP-1 与其受体结合后激活腺苷酸环化酶,促进细胞内第二信使环状核苷酸 (cAMP) 的生成,cAMP 依赖性信号通路激活,同时 ATP 依赖性的  $K^+$  离子通道被关闭,细胞内  $K^+$  堆积,导致细胞去极化,细胞外  $Ca^{2+}$  通过电压依赖性钙离子通道流入细胞内,细胞内钙离子增加可促进胰岛素颗粒的转移和胞外胰岛素分泌<sup>[28]</sup>。小檗碱可通过促进 GLP-1 水平而增加胰岛素的分泌,通过

促进 GCG 表达加强胰腺组织中胰岛  $\beta$  细胞的功能,促进胰岛素的分泌,从而降低血糖水平<sup>[26]</sup>。

## 3 抑制肝脏糖异生

肝脏和肾脏异常的糖输出是 2 型糖尿病患者血糖升高的重要原因。作为糖异生的主要器官,肝脏在机体糖代谢稳态中发挥重要作用。肝糖异生是在肝组织中将体内的非糖物质转变为葡萄糖的过程,其中 G6Pase 和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (PEPCK) 是肝脏糖异生的关键限速酶,过氧化物酶体增殖物激活受体辅激活因子-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) 为核受体转录共激活剂,可通过促进糖异生限速酶的表达而增加肝糖产生<sup>[29]</sup>。胰岛素和胰高血糖素均可通过不同的信号通路来发挥调控肝脏糖异生的作用。胰高血糖素通过 cAMP/PKA 信号上调叉头蛋白转录因子 1 (FoxO1) 和 PGC-1 $\alpha$  及其下游的编码基因促进糖异生<sup>[29-31]</sup>;而胰岛素通过 Akt 信号激活阻断 FoxO1 及 PGC-1 $\alpha$  转录或通过叉头蛋白转录因子抑制肝细胞核因子 4 $\alpha$  (HNF-4 $\alpha$ ),从而抑制肝糖异生<sup>[32-34]</sup>。由此可见,调控胰岛素及胰高血糖素信号转导可显著改善肝糖异生,从而调节血糖,治疗糖尿病。

Peutz-Jeghers 综合征相关基因丝氨酸/苏氨酸激酶 11,又称为肝激酶 B1 (LKB1)。作为 AMPK 上游激动剂,LKB1 可使 AMPK 磷酸化而激活 AMPK,而活化的 AMPK 可促进环磷酸腺苷效应元件结合蛋白调节性转录共激活剂 2 (TORC2) 的磷酸化而抑制其入核,从而抑制 PGC-1 $\alpha$  的转录其下游糖异生关键酶 G6Pase 和 PEPCK 的表达<sup>[35]</sup>。研究表明,小檗碱可通过 LKB1/AMPK/TORC2 信号通路抑制肝脏糖异生,从而改善糖尿病大鼠的血糖水平<sup>[36]</sup>。此外,在糖尿病大鼠肝组织中,小檗碱也可以直接激活 AMPK,抑制 TORC2 入核,从而抑制 PGC-1 $\alpha$  介导的肝糖异生<sup>[37]</sup>。XIA 等<sup>[38]</sup> 的研究表明,小檗碱抑制肝脏线粒体功能,且不依赖于胰岛素作用直接抑制糖尿病大鼠肝组织中叉头框蛋白 O1 (FoxO1) 及肝糖异生相关酶的表达,从而抑制肝糖异生。HNF-4 $\alpha$  是肝组织中重要的转录因子,在肝脏糖异生及脂质稳态调节中占有重要地位。微小 RNAs (miRNAs) 是小的非编码 RNA 分子,通过 RNA 沉默及基因表达的转录后调节发挥作用,其中 miR-122 是肝脏中主要的 miRNA,参与肝脏代谢调节<sup>[39]</sup>。研究表明,小檗碱可剂量依赖性的促进大鼠胰岛组织中 HNF-4 $\alpha$  的表达,促进胰岛素分泌而降低血糖<sup>[40]</sup>,小檗碱也可通过 HNF-4 $\alpha$  信号通路抑制 miRNA 表达,从而改善肝糖产生<sup>[41]</sup>。

此外,小檗碱也可以通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)蛋白表达而改善肝脏代谢活动<sup>[42]</sup>。PPARs 是配基依赖型的转录因子,由 PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$  和 PPAR $\gamma$  3 个亚基组成,在调节下游糖脂代谢相关的目标基因表达中发挥重要作用<sup>[42]</sup>。ZHOU 等<sup>[43]</sup>的研究表明小檗碱可通过增加 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\delta$  蛋白表达而减少肝糖原合成,调节糖脂代谢,从而减轻肝脏的病理进展;也可通过减少肝组织中 PPAR $\gamma$  的表达来调控肝脏糖脂代谢<sup>[42,44]</sup>。

#### 4 减少肠道葡萄糖的吸收

人体饮食中所含的糖类物质主要经肠腔内双糖酶(乳糖酶、蔗糖酶、麦芽糖酶等)的消化下以葡萄糖的形式经小肠上皮细胞吸收入血,增加餐后血糖。因此,抑制糖类物质在肠道消化吸收是抑制餐后血糖波动、改善糖尿病的重要途径。

药理学研究表明小檗碱的生物利用度较低,在肠内吸收较少,在人体及哺乳动物体内的血药浓度较低<sup>[45-46]</sup>。因此,小檗碱可能在肠道吸收之前就已经发挥了其降血糖的作用<sup>[47]</sup>。 $\alpha$ -葡萄糖苷酶位于小肠刷状缘膜上皮细胞,是一种消化双糖并将其转化为可被小肠吸收的单糖肠道酶。当该酶被抑制时,可明显减少碳水化合物的消化及吸收。研究表明,小檗碱可通过抑制小肠中  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的活性、减少肠道对葡萄糖的消化吸收而降低血糖浓度<sup>[4]</sup>。双糖酶广泛分布于肠道内壁和内容物中,在食物的整个消化过程中扮演重要角色。研究表明,在链脉佐菌素诱导的糖尿病大鼠小肠组织中及 Caco-2 细胞中,小檗碱均可明显抑制双糖酶的活性而阻断葡萄糖在肠道的吸收,且在十二指肠中表现最明显,作用类似于阿卡波糖<sup>[48-49]</sup>。

此外,肠道微生物在葡萄糖吸收过程中也发挥重要作用。小檗碱的生物利用度较低,而肠道微生物可通过细菌硝基还原酶将小檗碱转化为容易在肠道吸收的二氢小檗碱。而二氢小檗碱不稳定,被肠道上皮细胞吸收后通过非酶促反应快速被氧化成小檗碱。服用抗生素可减少肠道菌群数量,影响小檗碱转变为二氢小檗碱,从而抑制小檗碱的吸收,降低小檗碱的血药浓度及药效<sup>[50]</sup>。

#### 5 抑制氧化应激及炎症反应

糖尿病患者由于营养过剩,过多的游离脂肪酸和高血糖代谢可导致大量活性氧(ROS)的产生,尤其是超氧阴离子的生成,引发机体氧化应激<sup>[51-52]</sup>。氧化应激可通过激活细胞内信号通路如 C-Jun 氨基

端激酶(JNK),PKC 及核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)直接损害胰岛  $\beta$  细胞,引起胰岛细胞功能紊乱,这些信号通路与胰岛素信号通路相互影响,导致胰岛素抵抗<sup>[53]</sup>。研究发现,小檗碱可通过多种机制途径来抑制氧化应激<sup>[54-58]</sup>,发挥抗氧化作用,改善糖尿病。

有学者指出,糖尿病其实是一种慢性低度炎症性疾病,而炎症与胰岛素抵抗、糖尿病及其并发症间的关系已经被深入的研究探讨。在糖尿病的发病过程中,促炎性细胞因子是导致胰岛素抵抗的重要因素,如白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),诱导型一氧化氮合酶(iNOS)及环氧化酶 2(COX2)等。TNF- $\alpha$  和 IL-6 可通过激活 JNK 或 NF- $\kappa$ B 信号通路引起胰岛素受体底物丝氨酸磷酸化,从而抑制胰岛素信号传导<sup>[59]</sup>;过多的 iNOS 可产生大量的 NO,可引起胰岛素抵抗<sup>[60]</sup>;COX2 是合成前列腺素的一种关键酶,而前列腺素可介导糖尿病及糖尿病肾病的发展。体内和体外实验均已证实小檗碱具有很强的抗炎活性。小檗碱可通过抑制 NF- $\kappa$ B 的核转录及促炎性细胞因子的表达<sup>[61]</sup>而发挥其抗炎活性,且 NF- $\kappa$ B 是小檗碱发挥其抗炎活性的一个重要靶点<sup>[62]</sup>。此外,小檗碱可有效的抑制 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的生成,调控胰岛素受体底物 1 的表达及 PKB/Akt 丝氨酸/苏氨酸磷酸化,从而改善胰岛素信号级联反应,改善胰岛素抵抗<sup>[63]</sup>。炎症反应和氧化应激二者相互影响、相互促进,形成一种恶性循环,从而加重胰岛素抵抗及糖尿病病程,小檗碱可通过细胞内某些共同的信号通路减少氧化应激及炎症反应,如 AMPK 信号通路、诱导红系衍生的核因子 2 相关因子 2 信号通路等,但如何降低氧化应激和炎症反应二者间恶性循环的相关机制尚有待于进一步研究。

此外,氧化应激及炎症反应均可引起内质网应激,而内质网应激也已成为糖尿病发展的重要因素,近年来,抑制内质网应激已成为治疗糖尿病的一种重要的治疗策略。有研究表明小檗碱可通过抑制内质网应激反应而改善胰岛素信号转导及胰岛素抵抗<sup>[64]</sup>。更深入的研究探讨小檗碱对内质网应激的作用及内质网应激与氧化应激/炎症之间的关系将有助于我们更好地阐明小檗碱治疗糖尿病的药理学作用,并为抗糖尿病天然药物的研究和发展提供依据。

#### 6 调节肠道微生物作用

肠道微生物是人体非常重要的内环境因素之一,参与调节能量的存储和平衡。Cani 等<sup>[65]</sup>的研究

表明肠道微生物生态失调与 2 型糖尿病的发病密切相关,肠道微生物的改变可通过脂多糖和 CD14/Toll 样受体 4 依赖性信号通路激活体内的炎性信号通路,使机体处于一种慢性低度炎症状态,引发 2 型糖尿病<sup>[66-67]</sup>。

小檗碱具有很强的抗菌、抗病毒作用,临床多用于治疗肠道感染性腹泻<sup>[68-69]</sup>,也用于 2 型糖尿病的治疗,研究表明小檗碱的降糖作用与其抗菌作用、调节肠道菌群作用密切相关<sup>[70]</sup>。药理学研究表明小檗碱在肠道吸收较少,口服生物利用度较低,导致其血药浓度较低,但并不影响其降血糖的药理作用,表明小檗碱可能在肠道吸收之前就已经发挥了其降血糖的作用。小檗碱改善肠道菌群的作用主要表现为 2 个方面,①改变肠道微生物群结构,减少肠道微生物的多样性。拟杆菌和厚壁菌是两种可以影响能量代谢稳态的肠道微生物,研究表明 2 型糖尿病患者肠道内拟杆菌减少,而厚壁菌的数量明显增加<sup>[71-72]</sup>,高脂饲喂小鼠灌胃给药小檗碱可明显增加小鼠排泄物中拟杆菌含量,减少厚壁菌的水平,上调拟杆菌/厚壁菌,使其恢复正常。此外,研究表明小檗碱可调节肠道微生物群,减少菌群多样性<sup>[73-74]</sup>。分裂蛋白 FtsZ 是细菌内一种重要的细胞分裂蛋白,小檗碱可抑制 FtsZ 的装配功能并终止产生内毒素的大肠杆菌进行细胞分裂,抑制其过度繁殖<sup>[75]</sup>。②调整肠道微生物的组成,尤其是增加产生短链脂肪酸的细菌。研究结果表明小檗碱可通过调整肠道微生物组成而改善高脂饮食大鼠的胰岛素抵抗,尤其是增加具有在人体肠道内发酵产生短链脂肪酸作用的细菌。此外,小檗碱可明显减少肠道微生物的多样性,减轻机体的炎性反应<sup>[70,76]</sup>。短链脂肪酸对维持人体健康具有多种重要作用,如保护肠道黏膜屏障,抑制肠道内毒素进入血液;减轻慢性低度炎症状态,抑制 2 型糖尿病的发展;改善肠道菌群功能;作为肠道上皮特殊营养和能量并增强胃肠道运动机能等。此外,小檗碱可抑制肠内毒素释放至血液,从而改善糖尿病患者的慢性低度炎症水平,最终抑制糖尿病病情的发展<sup>[70]</sup>。

近年来,基于肠道微生物菌群的调节,益生菌或抗生素类药物被证实在 2 型糖尿病的治疗过程中起重要作用,有研究证明通过饮食干预、食用益生元或益生菌有助于预防和改善 2 型糖尿病。因此,调节肠道微生物菌群将有可能作为开发 2 型糖尿病药物潜在的治疗思路和策略。

## 7 总结与展望

2 型糖尿病属于中医消渴病范畴,中医理论从整体观考虑调整人体的内环境稳态,从而改善糖尿病患者的代谢功能。因此,中医药在治疗糖尿病及胰岛素抵抗方面有显著优势。糖尿病早期多阴虚燥热,而苦味中药具有清热燥湿、清热泻火、凉血解毒的功效。我国古代就有“苦能制甜”之说,即应用苦味药物治疗糖尿病的记载。研究表明,苦味药物通过多环节、多靶点作用在降糖方面发挥疗效。中药黄连是苦药的代用品,具有清热燥湿、泻火解毒的作用,其中含量最多的有效成分为小檗碱。研究表明小檗碱具有良好的降血糖作用,但其作用机制复杂,该文就小檗碱降血糖的药理作用机制进行综述。从增加胰岛素的敏感性、促进胰岛素分泌而改善胰岛素抵抗,AMPK 信号通路,促进小肠 GLP-1 的分泌,抑制肝脏糖异生,减少肠道细胞对糖的吸收摄取、抑制氧化应激和炎症、调节肠道微环境变化等多方面探讨了小檗碱的降糖作用机制,为中药及中药复方的降糖作用机制研究提供了参考。随着科学技术的进步,新型抗 2 型糖尿病药物正在被研究发现,然而,大部分抗糖尿病药物都伴有肝毒性、肾毒性或心血管毒性等不良反应,具有一定的局限性。作为具有抗糖尿病活性的天然异喹啉型生物碱成分,小檗碱具有来源广泛,作用机制清晰,临床使用安全的优势,如果研究证实小檗碱具有较好的耐药性,并且能够很好地改善小檗碱的生物利用度,小檗碱可能优先考虑用于维持机体血糖稳定,或成为治疗 2 型糖尿病的一线药物。

### [参考文献]

- [1] WANG Z, WANG J, CHAN P. Treating type 2 diabetes mellitus with traditional Chinese and Indian medicinal herbs[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, doi:10.1155/2013/343594.
- [2] El-Kaissi S, Sherbeeni S. Pharmacological management of type 2 diabetes mellitus: an update[J]. Curr Diabetes Rev, 2011, 7(6):392-405.
- [3] HUNG H Y, QIAN K, Morris-Natschke S L, et al. Recent discovery of plant-derived anti-diabetic natural products[J]. Nat Prod Rep, 2012, 29(5):580-606.
- [4] YIN J, ZHANG H, YE J. Traditional Chinese medicine in treatment of metabolic syndrome[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2008, 8(2):99-111.
- [5] Tzeng T F, Liou S S, LIU I M. The selected traditional Chinese medicinal formulas for treating diabetic

- nephropathy: perspective of modern science[J]. J Tradit Complement Med, 2013, 3(3):152-158.
- [6] Vuddanda P R, Chakraborty S, Singh S. Berberine: a potential phytochemical with multispectrum therapeutic activities [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2010, 19(10):1297-1307.
- [7] Watson R T, Kanzaki M, Pessin J E. Regulated membrane trafficking of the insulin-responsive glucose transporter 4 in adipocytes [J]. Endocr Rev, 2004, 25(2):177-204.
- [8] XI C, Miyaki K, Ikeda S, et al. Association of GLUT4 gene variants with HbA1c level in Japanese men [J]. Endocr J, 2012, 59(8):677-684.
- [9] ZHANG Y, YE J. Mitochondrial inhibitor as a new class of insulin sensitizer [J]. Acta Pharm Sin B, 2012, 2(4):341-349.
- [10] Shulman G I. Cellular mechanisms of insulin resistance [J]. J Clin Invest, 2000, 106(2):171-176.
- [11] Hwang J T, Kwon D Y, Yoon S H. AMP-activated protein kinase: a potential target for the diseases prevention by natural occurring polyphenols [J]. N Biotechnol, 2009, 26(1/2):17-22.
- [12] Kahn B B, Alquier T, Carling D, et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism [J]. Cell Metab, 2005, 1(1):15-25.
- [13] Lee Y S, Kim W S, Kim K H, 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(8):2256-2264.
- [14] Turner N, LI J Y, Gosby A, et al. Berberine and its more biologically available derivative, dihydroberberine, inhibit mitochondrial respiratory complex I: a mechanism for the action of berberine to activate AMP-activated protein kinase and improve insulin action [J]. Diabetes, 2008, 57(5):1414-1418.
- [15] Kim S H, Shin E J, Kim E D, et al. Berberine activates GLUT1-mediated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes [J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30(11):2120-2125.
- [16] KONG W J, ZHANG H, SONG D Q, et al. Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin receptor expression [J]. Metabolism, 2009, 58(1):109-119.
- [17] LIU L Z, Cheung S C, LAN L L, et al. Berberine modulates insulin signaling transduction in insulin-resistant cells [J]. Mol Cell Endocrinol, 2010, 317(1/2):148-153.
- [18] XIE X, LI W, LAN T, et al. Berberine ameliorates hyperglycemia in alloxan-induced diabetic C57BL/6 mice through activation of Akt signaling pathway [J]. Endocr J, 2011, 58(9):761-768.
- [19] YIN J, XING H, YE J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Metabolism, 2008, 57(5):712-717.
- [20] ZHOU J, ZHOU S, TANG J, et al. Protective effect of berberine on beta cells in streptozotocin-and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 606(1/3):262-268.
- [21] 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(9):4510-4518.
- [22] SHEN N, HUAN Y, SHEN Z F. Berberine inhibits mouse insulin gene promoter through activation of AMP activated protein kinase and may exert beneficial effect on pancreatic  $\beta$ -cell [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 694(1/3):120-126.
- [23] Rouillé Y, Martin S, Steiner D F. Differential processing of proglucagon by the subtilisin-like prohormone convertases PC2 and PC3 to generate either glucagon or glucagon-like peptide [J]. J Biol Chem, 1995, 270(44):26488-26496.
- [24] Ranganath L R. Incretins: pathophysiological and therapeutic implications of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 [J]. J Clin Pathol, 2008, 61(4):401-409.
- [25] YU Y, LIU L, WANG X, et al. Modulation of glucagon-like peptide-1 release by berberine: *in vivo* and *in vitro* studies [J]. Biochem Pharmacol, 2010, 79(7):1000-1006.
- [26] LU S S, YU Y L, ZHU H J, et al. Berberine promotes glucagon-like peptide-1 (7-36) amide secretion in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. J Endocrinol, 2009, 200(2):159-165.
- [27] YU Y, HAO G, ZHANG Q, et al. Berberine induces GLP-1 secretion through activation of bitter taste receptor pathways [J]. Biochem Pharmacol, 2015, 97(2):173-177.
- [28] Derosa G, Maffioli P, Cicero A F. Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials [J]. Expert Opin Biol Ther, 2012, 12(8):1113-1124.
- [29] Yoon J C, Puigserver P, CHEN G, et al. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional

- coactivator PGC-1 [ J ]. Nature, 2001, 413 ( 6852 ): 131-138.
- [30] Miller R A, CHU Q, XIE J, et al. Biguanides suppress hepatic glucagon signaling by decreasing production of cyclic AMP[ J ]. Nature, 2013, 494(7436):256-260.
- [31] Ozcan L, Wong C C, LI G, et al. Calcium signaling through CaMKII regulates hepatic glucose production in fasting and obesity [ J ]. Cell Metab, 2012, 15 ( 5 ): 739-751.
- [32] Puigserver P, Rhee J, Donovan J, et al. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1alpha interaction [ J ]. Nature, 2003, 423 ( 6939 ): 550-555.
- [33] Kim D K, Kim Y H, Hynx D, et al. PKB/Akt phosphorylation of ERRγ contributes to insulin-mediated inhibition of hepatic gluconeogenesis [ J ]. Diabetologia, 2014, 57(12):2576-2585.
- [34] Hirota k, Daitoku H, Matsuzaki H, et al. Hepatocyte nuclear factor-4 is a novel downstream target of insulin via FKHR as a signal-regulated transcriptional inhibitor [ J ]. J Biol Chem, 2003, 278(15):13056-13060.
- [35] Shaw R J, Lamia K A, Vasquez D, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin [ J ]. Science, 2005, 310 ( 5754 ):1642-1646.
- [36] JIANG S J, DONG H, LI J B, et al. Berberine inhibits hepatic gluconeogenesis via the LKB1-AMPK-TORC2 signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats [ J ]. World J Gastroenterol, 2015, 21(25):7777-7785.
- [37] ZHANG M, LV X, LI J, et al. Sodium caprate augments the hypoglycemic effect of berberine via AMPK in inhibiting hepatic gluconeogenesis [ J ]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 363(1/2):122-130.
- [38] XIA X, YAN J, SHEN Y, et al. Berberine improves glucose metabolism in diabetic rats by inhibition of hepatic gluconeogenesis [ J ]. PLoS One, 2011, 6 ( 2 ):e16556.
- [39] LI Z Y, XI Y, ZHU W N, et al. Positive regulation of hepatic miR-122 expression by HNF4α [ J ]. J Hepatol, 2011, 55(3):602-611.
- [40] WANG Z Q, LU F E, LENG S H, 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 ( 39 ):6004-6011.
- [41] WEI S, ZHANG M, YU Y, et al. Berberine attenuates development of the hepatic gluconeogenesis and lipid metabolism disorder in type 2 diabetic mice and in palmitate-incubated HepG2 cells through suppression of the HNF-4α miR122 pathway [ J ]. PLoS One, 2016, 11 ( 3 ):e0152097.
- [42] Berger J, Moller D E. The mechanisms of action of PPARs [ J ]. Annu Rev Med, 2002, 53:409-435.
- [43] ZHOU J Y, ZHOU S W, ZHANG K B, et al. Chronic effects of berberine on blood, liver glucolipid metabolism and liver PPARs expression in diabetic hyperlipidemic rats [ J ]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(6):1169-1176.
- [44] Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors ( PPARS ) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation [ J ]. Biochim Biophys Acta, 1996, 1302(2):93-109.
- [45] YE M, FU S, PI R, et al. Neuropharmacological and pharmacokinetic properties of berberine: a review of recent research [ J ]. J Pharm Pharmacol, 2009, 61(7):831-837.
- [46] ZOU L, LI R, WANG P, et al. The study of absorption kinetics of berberine based on portal vein in rat, and the influence of verapamil and borneol to its absorption ability by UHPLC method [ J ]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2014, 39(3):165-171.
- [47] PAN G Y, HUANG Z J, WANG G J, et al. The antihyperglycaemic activity of berberine arises from a decrease of glucose absorption [ J ]. Planta Med, 2003, 69 ( 7 ):632-636.
- [48] LIU L, DENG Y, YU S, et al. Berberine attenuates intestinal disaccharidases in streptozotocin-induced diabetic rats [ J ]. Pharmazie, 2008, 63(5):384-388.
- [49] LIU L, YU Y L, YANG J S, et al. Berberine suppresses intestinal disaccharidases with beneficial metabolic effects in diabetic states, evidences from *in vivo* and *in vitro* study [ J ]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2010, 381(4):371-381.
- [50] FENG R, SHOU J W, ZHAO Z X, et al. Transforming berberine into its intestine-absorbable form by the gut microbiota [ J ]. Sci Rep, 2015, doi:10.1038/srep12155.
- [51] Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome [ J ]. J Clin Invest, 2004, 114 ( 12 ): 1752-1761.
- [52] Bonnefont-Rousselot D. Glucose and reactive oxygen species [ J ]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2002, 5 ( 5 ):561-568.
- [53] Evans J L, Goldfine I D, Maddux B A, et al. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction [ J ]. Diabetes, 2003, 52(1):1-8.

- [54] Moghaddam H K, Baluchnejadmojarad T, Roghani M, et al. Berberine ameliorate oxidative stress and astrogliosis in the hippocampus of STZ-induced diabetic rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(2):820-826.
- [55] ZHOU J Y, ZHOU S W. Protective effect of berberine on antioxidant enzymes and positive transcription elongation factor b expression in diabetic rat liver[J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(2):184-189.
- [56] CHENG F, WANG Y, LI J, et al. Berberine improves endothelial function by reducing endothelial microparticles-mediated oxidative stress in humans[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(3):936-942.
- [57] YANG Q H, HU S P, ZHANG Y P, et al. Effect of berberine on expressions of uncoupling protein-2 mRNA and protein in hepatic tissue of non-alcoholic fatty liver disease in rats[J]. *Chin J Integr Med*, 2011, 17(3):205-211.
- [58] 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]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 46(5):415-425.
- [59] Gratas-Delamarche A, Derbré F, Vincent S, et al. Physical inactivity, insulin resistance, and the oxidative-inflammatory loop[J]. *Free Radic Res*, 2014, 48(1):93-108.
- [60] Shinozaki S, Choi C S, Shimizu N, et al. Liver-specific inducible nitric-oxide synthase expression is sufficient to cause hepatic insulin resistance and mild hyperglycemia in mice [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(40):34959-34975.
- [61] JIANG Q, LIU P, WU X, et al. Berberine attenuates lipopolysaccharide-induced extracellular matrix accumulation and inflammation in rat mesangial cells; involvement of NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 331(1):34-40.
- [62] Hsu Y Y, Tseng Y T, Lo Y C. Berberine, a natural antidiabetes drug, attenuates glucose neurotoxicity and promotes Nrf2-related neurite outgrowth [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272(3):787-796.
- [63] Donath M Y. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes; time to start[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, doi: 10.1038/nrd4275.
- [64] WANG Z S, LU F E, XU L J, et al. Berberine reduces endoplasmic reticulum stress and improves insulin signal transduction in Hep G2 cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(5):578-584.
- [65] Cani P D, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice [J]. *Diabetes*, 2008, 57(6):1470-1481.
- [66] Hotamisligil G S. Inflammation and metabolic disorders [J]. *Nature*, 2006, 444(7121):860-867.
- [67] Cani P D, Delzenne N M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(13):1546-1558.
- [68] Iwazaki R S, Endo E H, Ueda-Nakamura T, et al. *In vitro* antifungal activity of the berberine and its synergism with fluconazole [J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2010, 97(2):201-205.
- [69] YAN D, JIN C, XIAO X H, et al. Antimicrobial properties of berberines alkaloids in *Coptis chinensis* Franch by microcalorimetry [J]. *J Biochem Biophys Methods*, 2008, 70(6):845-849.
- [70] ZHANG X, ZHAO Y, ZHANG M, et al. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e42529.
- [71] Ley R E, Turnbaugh P J, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity [J]. *Nature*, 2006, 444(7122):1022-1023.
- [72] Dibaise J K, ZHANG H, Crowell M D, et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity[J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(4):460-469.
- [73] 贺娅莎, 王彦. 小檗碱对2型糖尿病小鼠肠道菌群影响的相关研究[J]. *糖尿病新世界*, 2015, 8(128):42-43.
- [74] 顾融融. 小檗碱对2型糖尿病小鼠肠道菌群影响的相关研究[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(61):11885.
- [75] Domadia P N, Bhunia A, Sivaraman J, et al. Berberine targets assembly of *Escherichia coli* cell division protein FtsZ[J]. *Biochemistry*, 2008, 47(10):3225-3234.
- [76] ZHANG X, ZHAO Y, XU J, et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet induced obesity in rats[J]. *Sci Rep*, 2015, doi:10.1038/srep14405.

[责任编辑 周冰冰]