

## · 综述 ·

## 雷公藤红素在治疗代谢综合征中的作用及相关机制

王姝洁 张翼飞 张志国

**【摘要】** 雷公藤红素是从中药雷公藤的根皮中分离得到的有效成分之一,具有抗肿瘤、抗病毒、免疫抑制等活性。最近研究发现,其可通过改善胰岛素抵抗,增加瘦素受体敏感性和能量消耗,抑制脂肪细胞分化,抗炎和抗氧化等机制减轻体重和改善糖、脂代谢,表明雷公藤红素在治疗代谢综合征及相关异常中具有潜在作用。

**【关键词】** 雷公藤红素;代谢综合征;胰岛素抵抗;瘦素

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(81471074);上海市人才发展基金项目(201554)

**Effects and related mechanisms of celastrol in the treatment of metabolic syndrome** Wang Shujie, Zhang Yifei, Zhang Zhiguo. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai Clinical Center for Endocrine and Metabolism Diseases, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Zhang Yifei, Email: feifei-a@163.com

**【Abstract】** Celastrol, one of the most promising medicinal ingredient extracted from the root of Tripterygiumwilfordii Hook, possesses anti-tumor, anti-virus and immunosuppressive effect. Recent researches showed its effects on reducing body weight, alleviating glucose and lipid, the possible mechanisms included reversing insulin resistance, increasing leptin sensitivity and energy expenditure, inhibiting adipocyte differentiation, anti-inflammatory, anti-oxidant and so on. It indicates celastrol plays potential roles in the treatment of metabolic syndrome and related dysfunction.

**【Key words】** Celastrol; Metabolic syndrome; Insulin resistance; Leptin

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81471074); Shanghai Talents Development Program Foundation(201554)

代谢综合征是一组以腹型肥胖、高血糖、高血脂、高血压等聚集发病、严重影响机体健康的临床症候群,它以多种代谢性疾病合并出现为临床特点,是一组在代谢上相互关联的危险因素的组合。腹型肥胖和胰岛素抵抗是被公认的重要的致病因素。雷公藤红素又被称为南蛇藤素,分子式  $C_{29}H_{38}O_4$ , 红色针状结晶,在 425 nm 处有最强吸收,易溶于有机溶剂,不溶于水,属于醌甲基三萜;广泛分布于卫矛科植物中,是中药雷公藤的主要活性成分之一,也是从雷公藤的根皮中分离得到的第一个天然活性产物<sup>[1]</sup>。现其药用部分多为去皮的根,部分地区也采用未去皮的根或根皮。临床主要用于治疗风湿关节炎、类风湿关节炎、跌打损伤、肾小球肾炎、红斑狼疮、肾病

综合征等疑难病症。最近大量研究表明,雷公藤红素具有显著降低体重、改善胰岛素抵抗的作用<sup>[2-3]</sup>。本文主要阐述了雷公藤红素治疗代谢综合征各组分的作用及机制。

### 1 雷公藤红素改善代谢综合征组分的作用

**1.1 对体重的影响** 最近研究发现,雷公藤红素具有显著降低体重的作用。Liu 等<sup>[2]</sup>研究表明,肥胖小鼠在给予雷公藤红素治疗后,体重降低  $27.67\% \pm 1.48\%$ ,脂肪量降低 41.5%,效果类似于减重手术(体重降低率 35%~40%),但由于手术的高花费以及术后多种并发症的发生,雷公藤红素在经济效益和安全性上明显更具优势。与对照组相比,给予雷公藤红素的小鼠瘦素受体活性增加,食欲降低,摄食减少,导致体重减轻。Ma 等<sup>[3]</sup>研究结果表明,雷公藤红素可能通过增加小鼠能量消耗起到减重作用。

**1.2 对糖代谢的影响** 研究表明,雷公藤红素有显著的降糖效果,与对照组相比,可以使非肥胖糖尿病

小鼠 1 型糖尿病发病率降低 50%, 但不能起到预防糖耐量降低, 延缓小鼠进展为糖尿病的作用<sup>[4]</sup>。2015 年 Abu Bakar 等<sup>[5]</sup>在人骨骼肌细胞中建立由抗霉素 A 引起线粒体功能受损的胰岛素抵抗模型, 发现雷公藤红素能提高 AMP 活化蛋白激酶磷酸化水平, 促进胰岛素信号转导, 同时促进葡萄糖转运蛋白-4 蛋白表达, 增加葡萄糖的摄取。

**1.3 对脂代谢的影响** 研究表明, 选择性敲除小鼠肝脏中 ATP 结合盒转运体 A1 (ABCA1) 基因可使血清高密度脂蛋白-胆固醇水平降低, 而使 ABCA1 过表达<sup>[6]</sup>。Wang 等<sup>[7]</sup>研究表明, 雷公藤红素能使高脂灌注小鼠 ABCA1 升高至正常饮食小鼠相同水平, 同时, 小鼠血脂水平得到明显改善, 高密度脂蛋白-胆固醇水平升高, 甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、载脂蛋白 A-I、载脂蛋白 B 等水平均降低。Han 等<sup>[8]</sup>研究发现, 雷公藤红素能明显降低高脂喂养小鼠甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇水平, 明显改善小鼠脂质代谢。

**1.4 对高血压和动脉粥样硬化的影响** Yu 等<sup>[9]</sup>研究表明, 雷公藤红素通过上调血红素加氧酶-1 有效降低高血压大鼠的收缩压和舒张压, 并能抑制血管内皮增生和心肌肥厚。Zhu 等<sup>[10]</sup>对日本大耳白兔进行研究发现, 雷公藤红素能有效减少粥样斑块比, 降低血清低密度脂蛋白-胆固醇水平, 提示雷公藤红素具有抗动脉粥样硬化的作用。雷公藤红素通过降低低密度脂蛋白受体-1 和氧化应激效应而对敲除载脂蛋白 E 基因小鼠发挥抗动脉粥样硬化斑块进展的作用, 还可通过调节整合素连接酶信号通路, 改善内皮前体细胞功能, 抑制动脉粥样硬化<sup>[11-12]</sup>。

## 2 雷公藤红素改善代谢综合征组分相关的作用机制

雷公藤红素作为一种天然提取物因其广泛的药理活性, 得到越来越多学者的关注, 但由于雷公藤红素对多种细胞都具有毒性作用, 限制了其很多应用<sup>[13]</sup>。后来研究发现, 小剂量雷公藤红素对细胞是无毒性的, 甚至可以通过抑制核因子- $\kappa$ B 激活而改善细胞毒性作用<sup>[14]</sup>。小剂量雷公藤红素可改善代谢综合征组分及相关异常。

**2.1 改善胰岛素抵抗** 研究表明, 内质网应激是肝脏发生胰岛素抵抗的重要原因, 内质网应激通过抑制胰岛素受体表达及激活未折叠蛋白反应, 抑制胰岛素信号转导途径进而影响糖、脂代谢<sup>[15]</sup>。雷公藤红素可降低小鼠肝脏内质网应激相关分子的表达,

减少脂质堆积, 进而增强小鼠胰岛素敏感性, 显著降低血糖<sup>[15]</sup>。另外, 核因子- $\kappa$ B 信号通路是连接肥胖、胰岛素抵抗和炎性反应的重要机制, 雷公藤红素可通过抑制核因子- $\kappa$ B 途径, 减少肿瘤坏死因子- $\alpha$  及白细胞介素-1 $\beta$  产生, 缓解体外 3T3-L1 细胞由于线粒体异常导致的胰岛素抵抗<sup>[16]</sup>。

**2.2 增加瘦素受体敏感性** 瘦素是由脂肪细胞分泌的一种激素, 当机体有充足的燃料和能量时, 瘦素会向大脑发出信号, 停止进食。很多研究表明肥胖者普遍存在瘦素抵抗, 神经元中 X-盒结合蛋白 1 的耗尽会引起内质网应激, 导致瘦素抵抗<sup>[17-20]</sup>。Liu 等<sup>[2]</sup>研究表明, 雷公藤红素通过增加下丘脑信号转导与转录激活因子 3 在 Tyr705 位点的磷酸化和降低蛋白激酶 R 样内质网激酶 Thr980 位点磷酸化, 促进内质网钙 ATP 酶 2b 表达, 降低内质网应激, 有效提高机体对瘦素的敏感性, 在缺乏瘦素受体的 db 小鼠, 或在缺乏瘦素的 ob 小鼠都没有效果, 而只在高瘦素血症的动物中产生明显降低体重的效果, 进一步验证了雷公藤红素是有效的瘦素受体增敏剂。

**2.3 增加能量消耗** 有研究表明, 过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 协同刺激因子-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) 在代谢过程和肌肉产热过程中发挥重要作用, 可以促进粒线体产生能量、细胞清除毒性自由基<sup>[21]</sup>。已有研究明确, 雷公藤红素可提高热休克因子 1 的表达, 而热休克因子 1 在低温时被激活<sup>[22-23]</sup>。雷公藤红素通过热休克因子 1-PGC-1 $\alpha$  转录途径, 激活脂肪组织和肌肉组织内 PGC-1 $\alpha$  依赖性的代谢基因表达, 提高棕色脂肪基因的表达、促进脂肪棕色化, 增加小鼠线粒体数量, 更好的保护线粒体嵴结构, 增加解耦联蛋白水平, 增加氧耗、产热, 提高机体对低温的耐受<sup>[3]</sup>。

**2.4 抑制脂肪细胞分化** 研究发现, 雷公藤红素能抑制 PPAR $\gamma$  和 CCAAT 增强子结合蛋白表达, PPAR $\gamma$  和 CCAAT 增强子结合蛋白是脂肪细胞分化的重要调控因子, 其中任何一个基因纯合敲除, 都导致不能形成正常脂肪组织<sup>[24]</sup>。雷公藤红素不仅可以抑制 3T3-L1 脂肪细胞分化, 还可增加其脂解作用, 有效缓解肝脂肪化和肥胖进程<sup>[25]</sup>。

**2.5 抗炎和抗氧化** 有研究表明, 肥胖和胰岛素抵抗可能是一种慢性炎性反应过程<sup>[26]</sup>。Toll 样受体 (TLR) 是一类天然免疫受体, TLR4 是最早发现的 TLR 亚型之一, 为高亲和力或敏感性脂多糖受体<sup>[27]</sup>。有研究表明, TLR4 可通过髓样分化因子依

赖性或非依赖性信号转导,引起核因子- $\kappa$ B 激活<sup>[28-30]</sup>。雷公藤红素通过抑制 TLR4/髓样分化因子/核因子- $\kappa$ B 信号通路,抑制肝组织炎症反应的发展,对 2 型糖尿病大鼠靶器官损伤起保护作用<sup>[8]</sup>。

核因子- $\kappa$ B 是一种促炎因子,当细胞受到外界因素刺激后,核因子- $\kappa$ B 被释放、激活,参与免疫反应和炎症反应早期阶段<sup>[31]</sup>。Ma 等<sup>[3]</sup>研究发现,高脂喂养导致肥胖的小鼠在给予雷公藤红素治疗后,肝脂肪化进程明显缓解,肝脏结构与正常饮食小鼠近似。Han 等<sup>[8]</sup>研究表明,雷公藤红素通过抑制核因子- $\kappa$ B,对 2 型糖尿病患者肝组织起到保护作用,减缓肝脂肪化进程。Lu 等<sup>[32]</sup>研究发现,转录因子 YY1 在肥胖小鼠中通过抑制法尼基衍生物受体 (FXR) 的表达促进肝脂肪变性;而转录因子 YY1 是核因子- $\kappa$ B 下游信号,因而雷公藤红素可能通过抑制核因子- $\kappa$ B-YY1-FXR 信号通路,使 FXR 表达增加,抑制肝脂肪化的产生<sup>[16,33]</sup>。但具体机制还有待进一步研究。

另外,高脂饮食能降低抗氧化酶活性,上调 NAD(P)H 氧化酶表达,提高其活性,表现为炎症反应状态<sup>[34]</sup>。Wang 等<sup>[7]</sup>研究表明,雷公藤红素能提高谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶活性,影响 NAD(P)H 氧化酶活化,降低细胞质中活性氧簇和丙二醛的水平,改善代谢综合征各组分。

综上所述,雷公藤红素作为一种中药常用天然提取物,除了具有抗肿瘤、抑制免疫等作用以外,还可通过改善胰岛素抵抗,增加瘦素敏感性,增加能量消耗,抑制脂肪细胞分化,抗炎和抗氧化等机制,显著改善代谢综合征及其并发症。虽然如此,到目前为止作为雷公藤多苷有效成分,雷公藤红素并未在临床中实际应用,而前者也仅用于治疗类风湿性关节炎、原发性肾小球肾炎等疾病的治疗,由于其效果不明显、不良反应多,限制了它的临床应用前景。因此,如何进一步探寻雷公藤红素的确切作用机制,并寻找其增效减毒的方法,是临床及科研工作者需要深入探索的重要课题。

## 参 考 文 献

- [1] Sanna V, Chamcheu JC, Pala N, et al. Nanoencapsulation of natural triterpenoid celastrol for prostate cancer treatment [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 6835-6846. DOI: 10.2147/IJN.S93752.
- [2] Liu J, Lee J, Salazar Hernandez MA, et al. Treatment of obesity with celastrol [J]. *Cell*, 2015, 161 (5): 999-1011. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.011.
- [3] Ma X, Xu L, Alberobello AT, et al. Celastrol protects against obesity and metabolic dysfunction through activation of a HSF1-PGC1 $\alpha$  transcriptional axis [J]. *Cell Metab*, 2015, 22 (4): 695-708. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.08.005.
- [4] Grant CW, Moran-Paul CM, Duclos SK, et al. Testing agents for prevention or reversal of type 1 diabetes in rodents [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (8): e72989. DOI: 10.1371/journal.pone.0072989.
- [5] Abu Bakar MH, Cheng KK, Sarmidi MR, et al. Celastrol protects against antimycin A-induced insulin resistance in human skeletal muscle cells [J]. *Molecules*, 2015, 20 (5): 8242-8269. DOI: 10.3390/molecules20058242.
- [6] Singaraja RR, Van Eck M, Bissada N, et al. Both hepatic and extrahepatic ABCA1 have discrete and essential functions in the maintenance of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels *in vivo* [J]. *Circulation*, 2006, 114 (12): 1301-1309. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621433.
- [7] Wang C, Shi C, Yang X, et al. Celastrol suppresses obesity process via increasing antioxidant capacity and improving lipid metabolism [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 744: 52-58. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.09.043.
- [8] Han LP, Li CJ, Sun B, et al. Protective effects of celastrol on diabetic liver injury via TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway in type 2 diabetic rats [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 2641248. DOI: 10.1155/2016/2641248.
- [9] Yu X, Tao W, Jiang F, et al. Celastrol attenuates hypertension-induced inflammation and oxidative stress in vascular smooth muscle cells via induction of heme oxygenase-1 [J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23 (8): 895-903. DOI: 10.1038/ajh.2010.75.
- [10] Zhu F, Li C, Jin XP, et al. Celastrol may have an anti-atherosclerosis effect in a rabbit experimental carotid atherosclerosis model [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7 (7): 1684-1691.
- [11] Gu L, Bai W, Li S, et al. Celastrol prevents atherosclerosis via inhibiting LOX-1 and oxidative stress [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (6): e65477. DOI: 10.1371/journal.pone.0065477.
- [12] Lu C, Yu X, Zuo K, et al. Tripterine treatment improves endothelial progenitor cell function via integrin-linked kinase [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37 (3): 1089-1103. DOI: 10.1159/000430234.
- [13] Yang H, Chen D, Cui QC, et al. Celastrol, a triterpene extracted from the Chinese "Thunder of God Vine," is a potent proteasome inhibitor and suppresses human prostate cancer growth in nude mice [J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (9): 4758-4765. DOI: 10.1159/000430234.
- [14] Ju SM, Youn GS, Cho YS, et al. Celastrol ameliorates cytokine toxicity and pro-inflammatory immune responses by suppressing NF- $\kappa$ B activation in RINm5F beta cells [J]. *BMB Rep*, 2015, 48 (3): 172-177.
- [15] Xu L, Spinass GA, Niessen M. ER stress in adipocytes inhibits insulin signaling, represses lipolysis, and alters the secretion of

- adipokines without inhibiting glucose transport[J]. Horm Metab Res, 2010, 42(9):643-651. DOI: 10.1055/s-0030-1255034.
- [16] Wang H, Garzon R, Sun H, et al. NF-kappaB-YY1-miR-29 regulatory circuitry in skeletal myogenesis and rhabdomyosarcoma[J]. Cancer Cell, 2008, 14(5):369-381. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.10.006.
- [17] Wang CX, Zhao AH. Leptin receptor overlapping transcript (LepROT) gene participates in insulin pathway through FoxO[J]. Gene, 2016, 587(1):64-69. DOI: 10.1016/j.gene.2016.04.036.
- [18] Platt TL, Beckett TL, Kohler K, et al. Obesity, diabetes, and leptin resistance promote tau pathology in a mouse model of disease[J]. Neuroscience, 2016, 315:162-174. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.12.011.
- [19] Mancour LV, Daghestani HN, Dutta S, et al. Ligand-induced architecture of the leptin receptor signaling complex[J]. Mol Cell, 2012, 48(4):655-661. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.09.003.
- [20] Ozcan L, Ergin AS, Lu A, et al. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance[J]. Cell Metab, 2009, 9(1):35-51. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.12.004.
- [21] Handschin C, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism[J]. Endocr Rev, 2006, 27(7):728-735. DOI: 10.1210/er.2006-0037.
- [22] Westerheide SD, Bosman JD, Mbadugha BN, et al. Celastrols as inducers of the heat shock response and cytoprotection[J]. J Biol Chem, 2004, 279(53):56053-56060. DOI: 10.1074/jbc.M409267200.
- [23] Cullen KE, Sarge KD. Characterization of hypothermia-induced cellular stress response in mouse tissues[J]. J Biol Chem, 1997, 272(3):1742-1746.
- [24] Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue *in vivo* and *in vitro*[J]. Mol Cell, 1999, 4(4):611-617.
- [25] Choi SK, Park S, Jang S, et al. Cascade regulation of PPARγ (2) and C/EBPα signaling pathways by celastrol impairs adipocyte differentiation and stimulates lipolysis in 3T3-L1 adipocytes[J]. Metabolism, 2016, 65(5):646-654. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.01.009.
- [26] Zhang D, Xu L, Cao F, et al. Celastrol regulates multiple nuclear transcription factors belonging to HSP90's clients in a dose- and cell type-dependent way[J]. Cell Stress Chaperones, 2010, 15(6):939-946. DOI: 10.1007/s12192-010-0202-1.
- [27] Guo J, Friedman SL. Toll-like receptor 4 signaling in liver injury and hepatic fibrogenesis[J]. Fibrogenesis Tissue Repair, 2010, 3:21. DOI: 10.1186/1755-1536-3-21.
- [28] Lee JK, Kim SY, Kim YS, et al. Suppression of the TRIF-dependent signaling pathway of Toll-like receptors by luteolin[J]. Biochem Pharmacol, 2009, 77(8):1391-1400. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.01.009.
- [29] Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response[J]. Nature, 2000, 406(6797):782-787. DOI: 10.1038/35021228.
- [30] Asaoka Y, Nishina H. Diverse physiological functions of MKK4 and MKK7 during early embryogenesis[J]. J Biochem, 2010, 148(4):393-401. DOI: 10.1093/jb/mvq098.
- [31] Baeuerle PA, Baltimore D. NF-kappa B: ten years after[J]. Cell, 1996, 87(1):13-20.
- [32] Lu Y, Ma Z, Zhang Z, et al. Yin Yang 1 promotes hepatic steatosis through repression of farnesoid X receptor in obese mice[J]. Gut, 2014, 63(1):170-178. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303150.
- [33] Nabekura T, Hiroi T, Kawasaki T, et al. Effects of natural nuclear factor-kappa B inhibitors on anticancer drug efflux transporter human P-glycoprotein[J]. Biomed Pharmacother, 2015, 70:140-145. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.01.007.
- [34] Carmiel-Haggai M, Cederbaum AI, Nieto N. A high-fat diet leads to the progression of non-alcoholic fatty liver disease in obese rats[J]. FASEB J, 2005, 19(1):136-138. DOI: 10.1096/fj.04-2291fje.

(收稿日期:2016-08-08)

## • 消息 •

### 2017 年第 5 期部分文题介绍

1. 2 型糖尿病患者不同糖化血红蛋白水平和骨代谢指标 BGP、ALP、CTX-1 的关系 2. 不同血清铁蛋白水平对新诊断 2 型糖尿病患者糖脂代谢及胰岛功能的影响 3. 代谢综合征与糖尿病视网膜病变的相关性分析 4. Syk 对高糖诱导的 H9c2 心肌细胞凋亡的影响及其机制研究 5. 硫酸钙对人骨髓基质干细胞成骨过程中 VDR 表达的影响 6. 代谢手术影响骨代谢的机制研究 7. 外泌体在骨代谢中的作用 8. 应力负荷与骨骼结构及废用性骨质疏松的关系 9. 口服降糖药物对 2 型糖尿病患者心血管结局影响的研究进展 10. 糖尿病神经原膀胱的治疗现状 11. Alstrom 综合征诊治进展 12. 胰腺纤维钙化性糖尿病一例并文献复习 13. 以重度低钾致横纹肌溶解为首要临床表现的原发性醛固酮增多症一例

本刊编辑部