

## · 综述 ·

## 小檗碱改善胰岛素抵抗的相关机制

万仕炜 郁梅 方彭华 张真稳

**【摘要】** 小檗碱是异喹啉类生物碱,主要从黄连中提取,最初作为清热和抗菌药物广泛用于治疗肠胃炎、细菌性痢疾等。研究发现,其有着广泛的药理作用,如降低血脂,改善胰岛素抵抗等。最新研究表明,小檗碱可通过激活 AMP 活化蛋白激酶信号通路、胰岛素受体底物及调节肠道菌群等改善胰岛素抵抗。小檗碱可能成为治疗糖尿病胰岛素抵抗的重要药物之一。

**【关键词】** 小檗碱;胰岛素抵抗;AMP 活化蛋白激酶;肠道菌群

**基金项目:**江苏省大学生创新创业训练计划项目(201613981012X);江苏省中医药管理局科研项目(YB201518);江苏省六大人才高峰课题(WSN-113);泰州市科技支撑项目(TS201723)

**Related mechanism of berberine in improving insulin resistance** Wan Shiwei\*, Yu Mei, Fang Penghua, Zhang Zhenwen. \* Experiment Center of Basic Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine Hanlin College, Taizhou 225300, China

Corresponding author: Zhang Zhenwen, Email: physiolpep@sina.cn

**【Abstract】** Berberine is isoquinoline alkaloid, which is mainly extracted from *Coptis chinensis*. They were originally used in clinical practice as antipyretics and antimicrobial agents to treat gastroenteritis, bacterial dysentery and so on. It has been found with a wide range of pharmacological effects, such as lowering blood lipids, improving insulin resistance. Recent studies have shown that berberine can reduce insulin resistance by activating the adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase signaling pathways and insulin receptor substrate (IRS), adjusting gut microbiota. Berberine may be an important potential drug for treating patients with diabetesing.

**【Key words】** Berberine; Insulin resistance; AMP-activated protein kinase; Gut microbiota

**Fund program:** Jiangsu Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program(201613981012X); Science and Technology Project of Jiangsu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (YB2015138); Six Talent Peaks Project in Jiangsu Province (WSN-113); The Science and Technology Program of Taizhou (TS201723)

2 型糖尿病属于中医“消渴病”范畴。祖国医学从肝火、痰浊、瘀血、内毒、脾虚等不同角度,采用疏肝清热、泻火解毒、活血化痰、健脾化痰等方法来改善胰岛素抵抗,并取得了较好的临床疗效。黄连“止消渴”,历代本草医籍多有记载。早在魏晋时期《名医别录》就有“黄连止消渴”的记载;《肘后备急方》、《本草纲目》均记载黄连为治疗“消渴”的主要药物。小檗碱是中药黄连的主要有效成分,又称黄连素,其作用广泛,临床上用于多种疾病的治疗。越来越多的研究表明,小檗碱具有改善 2 型糖尿病动物模型和患者胰岛素抵抗、降低血糖、纠正脂代谢紊

乱和胰岛素增敏作用,但无促胰岛素分泌的效应<sup>[1-3]</sup>。因此,小檗碱可能成为治疗糖尿病胰岛素抵抗的重要药物之一。

### 1 小檗碱激活 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)信号通路

AMPK 是治疗胰岛素抵抗的重要定向靶点,它在机体的能量代谢平衡中扮演重要角色<sup>[4]</sup>。当骨骼肌、脂肪分泌脂联素、瘦素或机体内 AMP/ATP 比值发生改变时,AMPK 上游因子肌酐酶 B1 可促使 AMPK 磷酸化,从而激活 AMPK 信号通路,使相关下游因子如 AS160 磷酸化,提高葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)、过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  协同刺激因子-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) 等相关基因的表达,从而增强机体能量代谢率<sup>[5]</sup>。另外,肝脏中 AMPK 的活化能够导致脂肪酸氧化增加,同时抑制肝葡萄糖、脂肪和胆固醇的生成,从而降低血糖<sup>[6]</sup>。

人体中存在少量棕色脂肪,主要分布于颈、肩胛

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.05.012

作者单位:225300 泰州,南京中医药大学翰林学院基础医学实验中心(万仕炜、方彭华);225300 泰州市中医院国家药物临床试验机构(郁梅);225001 扬州大学临床医学院内分泌科(张真稳)

通信作者:张真稳,Email: physiolpep@sina.cn

骨等部位,且不同年龄段棕色脂肪含量不同。棕色脂肪内含有大量线粒体,具有较高的产热效率,可主导人体的非战栗性产热。研究发现,小檗碱具有降低血糖、血脂,改善胰岛素抵抗的作用,其机制可能与白色脂肪转化成棕色脂肪有关<sup>[7]</sup>。基于这一现象,Zhang 等<sup>[8]</sup>进行了一系列动物实验,研究显示,高脂饮食喂养 C57 小鼠进行 4 周的小檗碱干预后,棕色脂肪含量增加,胰岛素敏感性得到改善,能量代谢率增加,提示小檗碱可以通过诱导白色脂肪棕色化,提高棕色脂肪含量,从而增加小鼠的产热能力来改善胰岛素抵抗。另外,白色脂肪中解耦联蛋白(UCP)1、PGC-1 $\alpha$ 以及磷酸化 AMPK 水平均显著上升,提示小檗碱改善胰岛素抵抗与 AMPK/PGC-1 $\alpha$ 信号通路密切相关。体外实验表明,小檗碱可以显著提高 C3H10T1/2 细胞 AMPK 的磷酸化水平,以及 PGC-1 $\alpha$ 和 UCP1 的表达水平。阻断 C3H10T1/2 细胞 AMPK 后,小檗碱干预后的 PGC-1 $\alpha$ 及 UCP1 表达未出现明显改变,提示小檗碱可诱导 AMPK 磷酸化,增强 PGC-1 $\alpha$ 的表达,从而提高 UCP1 的含量,最终导致小鼠的产热增加和体重下降。王会玲等<sup>[9]</sup>通过在体实验发现,给 db/db 小鼠腹腔注射小檗碱 3 周后,体重与脂肪垫重量均明显降低,血糖水平显著下降,胰岛素敏感性指数显著提高,但给药前、后的胰岛素释放量没有明显变化。进一步检测发现,小鼠骨骼肌线粒体环加氧酶水平、AMPK 磷酸化及 PGC-1 $\alpha$ 表达水平明显提高,提示小檗碱具有降糖、降脂及改善胰岛素抵抗的作用,其机制与激活 AMPK/PGC-1 $\alpha$ 信号通路,提高线粒体能量代谢有关<sup>[10-13]</sup>。体外研究表明,小檗碱干预 HepG2 肝细胞后,细胞中 AMPK 激活因子水平显著升高,同时葡萄糖-6-磷酸酶和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶表达水平显著下降,葡萄糖产生明显减少,提示小檗碱可以通过抑制糖异生关键酶磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶以及葡萄糖-6-磷酸酶,提高 AMPK 在肝组织中的活性,从而降低血糖。此外,小檗碱通过激活 3T3L1 细胞 AMPK,促进脂联素多聚化等,抑制脂质合成<sup>[14-17]</sup>。

## 2 小檗碱调控胰岛素受体底物(IRS)

IRS 在胰岛素信号传递中起重要作用。现有研究表明,胰岛素与受体结合,可引起 IRS1 的磷酸化,进一步引起 IRS1 酪氨酸磷酸化,磷酸化的 IRS1 与磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)的 85kD 调节亚单位(P85)结合,激活 PI3K 信号通路,促进葡萄糖摄取,降低血糖<sup>[18-19]</sup>。与 IRS1 不同,IRS2 在激活 PI3K 信号通路后,激活下游因子蛋白激酶 B(Akt),Akt 可调控下游叉头转录因子 O1,从而提高能量代谢水平<sup>[20]</sup>。研究发现,高脂饮食喂养 2 型糖尿病模型大鼠接受小檗碱干预 8 周后,空腹血糖水平显著下降,骨骼肌及脂肪组织中 IRS1/2、P85 基因表达均有不同程度的

提高,其中骨骼肌最为明显。这些结果提示,小檗碱降低血糖、改善胰岛素抵抗可能与增加外周组织 IRS1/2、P85 基因表达,激活 IRS-PI3K 信号通路有关<sup>[21]</sup>。另外,小檗碱干预非酒精性脂肪性肝病模型大鼠后,其胰岛素敏感性显著增加,胰岛  $\beta$  细胞中 IRS1 水平显著增加,提示小檗碱可以提高  $\beta$  细胞 IRS1 基因表达水平,改善胰岛素抵抗。进一步研究发现,小檗碱还可显著提高大鼠肝脏中 IRS2 水平,提示小檗碱可以增加肝脏中 IRS2 的基因表达水平,从而改善非酒精性脂肪性肝病和胰岛素抵抗<sup>[22]</sup>。

## 3 小檗碱调节肠道菌群

小檗碱对治疗胰岛素抵抗、2 型糖尿病、高脂血症等具有良好的临床效果,但其口服生物利用度较低,经典的药代动力学理论不能解释小檗碱的降糖作用<sup>[23-24]</sup>。近年来研究表明,胰岛素抵抗的发生、发展与肠道菌群结构失调密切相关。小檗碱作为治疗细菌性痢疾的药物,具有较强的抗菌效果,可以抵抗包括葡萄球菌、链球菌属、沙门菌属、克雷伯氏菌属、梭菌属、弧菌属、变形杆菌、知贺氏菌等菌属,但不破坏人体内有有益菌如乳酸菌和双歧杆菌等稳态。因此,小檗碱可能通过改善肠道菌群结构,从而改善胰岛素抵抗<sup>[25-28]</sup>。

Huang 等<sup>[29]</sup>通过小檗碱干预胰岛素抵抗模型大鼠 4 周后发现,大鼠血糖与血脂水平显著降低,血清鸢尾素水平显著升高。与对照组相比,小檗碱干预后的大鼠肠道中阿克曼菌属、类杆菌属、瘤胃球菌属的数量显著提高。相反,念球菌属、节线菌属、杆菌属数量显著下降,提示小檗碱可能通过改善大鼠肠道菌群的结构及数目,间接提高血清鸢尾素分泌水平,从而改善胰岛素抵抗。Wang 等<sup>[30]</sup>通过离体研究证实,小檗碱能够增加细胞内丁酸的产生,而丁酸具有降低血糖和血脂的作用。进一步实验发现,对胰岛素抵抗模型大鼠通过口服和腹腔给药两种不同方式给予小檗碱,发现口服给药大鼠血糖、血脂水平明显下降,肠道菌群生成丁酸含量显著增加,提示小檗碱可能通过促进大鼠肠道微生物产生丁酸,发挥降低血糖、血脂的效应。另外,口服小檗碱显著抑制肠道细菌 ATP 和 NADH 的产生,促进丁酸的产生,从而改善胰岛素抵抗。然而腹腔给予小檗碱后,大鼠肠道菌群丁酸水平没有明显改变。Xie 等<sup>[31]</sup>体外实验证实,有氧或无氧的条件下,小檗碱均可以显著抑制肠道菌群的生长。另外,小檗碱干预胰岛素抵抗大鼠后,血清 Fiaf(空腹诱发脂肪因子)的表达显著提高,且 PGC-1 $\alpha$ 、UCP1 等基因表达均显著提高。Sun 等<sup>[32]</sup>研究发现,小檗碱干预胰岛素抵抗大鼠后,通过 16S rRNA 基因测序法对粪便中的细菌进行测序后发现,肠道菌群结构发生显著改变,提示小檗碱可能通过调控大鼠的肠道-脑轴,影响肠道菌群的

结构,同时促进相关神经肽的分泌并改善胰岛素抵抗。因此,小檗碱可能通过调节肠道菌群结构,改善胰岛素抵抗。

综上所述,小檗碱可以通过激活 AMPK 信号通路、IRS 及调节肠道菌群等方面改善胰岛素抵抗。因此,小檗碱可能成为治疗糖尿病胰岛素抵抗的重要药物之一。

## 参 考 文 献

- [1] Wang YX, Wang YP, Zhang H, et al. Synthesis and biological evaluation of berberine analogues as novel up-regulators for both low-density-lipoprotein receptor and insulin receptor [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19 (21): 6004-6008. DOI: 10. 1016/j. bmcl. 2009. 09. 059.
- [2] Rahigude AB, Kaulaskar SV, Bhutada PS. Possible therapeutic potential of berberine in diabetic osteopathy [J]. *Med Hypotheses*, 2012, 79 (4): 440-444. DOI: 10. 1016/j. mehy. 2012. 06. 016.
- [3] 张真稳. 小檗碱协同甘丙肽降低 2 型糖尿病鼠脂肪组织胰岛素抵抗的实验研究 [D]. 扬州大学, 2015.
- [4] Kumar A, Ekavali, Chopra K, et al. Current knowledge and pharmacological profile of berberine: an update [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 761: 288-297. DOI: 10. 1016/j. ejphar. 2015. 05. 068.
- [5] Hardie DG, Schaffer BE, Brunet A. AMPK: an energy-sensing pathway with multiple inputs and outputs [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26 (3): 190-201. DOI: 10. 1016/j. tcb. 2015. 10. 013.
- [6] van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (15): 1500-1508. DOI: 10. 1056/NEJMoa0808718.
- [7] Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (15): 1518-1525. DOI: 10. 1056/NEJMoa0808949.
- [8] Zhang Z, Zhang H, Li B, et al. Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5493. DOI: 10. 1038/ncomms6493.
- [9] 王会玲, 李燕, 胡伟锋, 等. 小檗碱影响 AMPK/PGC-1 信号途径改善糖尿病胰岛素抵抗和线粒体功能的研究 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2014, 8 (5): 896-901. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-0785. 2014. 05. 019.
- [10] Tian CM, Jiang X, Ouyang XX, et al. Berberine enhances antidiabetic effects and attenuates untoward effects of canagliflozin in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14 (7): 518-526. DOI: 10. 1016/S1875-5364 (16) 30061-9.
- [11] Hardie DG. AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 33: 1-7. DOI: 10. 1016/j. ceb. 2014. 09. 004.
- [12] Cheng Z, Pang T, Gu M, et al. Berberine-stimulated glucose uptake in L6 myotubes involves both AMPK and p38 MAPK [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1760 (11): 1682-1689. DOI: 10. 1016/j. bbagen. 2006. 09. 007.
- [13] 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. DOI: 10. 1016/j. mce. 2012. 08. 006.
- [14] Li Y, Wang P, Zhuang Y, et al. Activation of AMPK by berberine promotes adiponectin multimerization in 3T3-L1 adipocytes [J]. *FEBS Lett*, 2011, 585 (12): 1735-1740. DOI: 10. 1016/j. febslet. 2011. 04. 051.
- [15] Li Z, Geng YN, Jiang JD, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine in the treatment of diabetes mellitus [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 289264. DOI: 10. 1155/2014/289264.
- [16] 肖新华, 张茜. 小檗碱降糖调脂机制新进展 [J]. *武警医学*, 2014, 25 (2): 109-112. DOI: 10. 14010/j. cnki. wjyx. 2014. 02. 010.
- [17] Li Z, Jiang JD, Kong WJ. Berberine up-regulates hepatic low-density lipoprotein receptor through Ras-independent but AMP-activated protein kinase-dependent Raf-1 activation [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37 (11): 1766-1775. DOI: 10. 1248/bpb. b14-00412.
- [18] Hardie DG. Sensing of energy and nutrients by AMP-activated protein kinase [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93 (4): 891S-896S. DOI: 10. 3945/ajcn. 110. 001925.
- [19] Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13 (9): 1016-1023. DOI: 10. 1038/ncb2329.
- [20] Guo S. Molecular basis of insulin resistance: the role of IRS and Foxo1 in the control of diabetes mellitus and its complications [J]. *Drug Discov Today Dis Mech*, 2013, 10 (1-2): e27-e33. DOI: 10. 1016/j. ddmec. 2013. 06. 003.
- [21] 汪忠煜, 杨明炜, 陈立, 等. 小檗碱与梓醇及其配伍对胰岛素抵抗 3T3-L1 脂肪细胞 Glut-4, IRS-1, IRS-1 Ser307 磷酸化蛋白表达的影响 [J]. *中国药师*, 2008, 11 (10): 1142-1145. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-049X. 2008. 10. 004.
- [22] Gu JJ, Gao FY, Zhao TY. A preliminary investigation of the mechanisms underlying the effect of berberine in preventing high-fat diet-induced insulin resistance in rats [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2012, 63 (5): 505-513.
- [23] 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. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0042529.
- [24] Chen F, Wen Q, Jiang J, et al. Could the gut microbiota reconcile the oral bioavailability conundrum of traditional herbs [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 179: 253-264. DOI: 10. 1016/j. jep. 2015. 12. 031.
- [25] Feng R, Shou JW, Zhao ZX, et al. Transforming berberine into its intestine-absorbable form by the gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12155. DOI: 10. 1038/srep12155.
- [26] 戎鑫仁, 贺娅莎, 王彦. 盐酸小檗碱对糖尿病大鼠肠道菌群结构的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14 (11): 1221-1223. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-1349. 2016. 11. 012.
- [27] 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, 35 (8): 42-43. DOI: 10. 3969/j. ISSN. 1672-1349. 2016. 11. 012.
- [28] 张静, 吕毅. 肠道菌群失调诱发 2 型糖尿病的研究进展 [J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28 (1): 113-116. DOI: 10. 13381/j. cnki. cjm. 201601029.
- [29] Huang T, Yan X, Yan X, et al. Modulation of gut microbiota by berberine and decocted *Coptis chinensis* Franch. in a high-fat diet-induced metabolic syndrome rat model [J]. *J Trad Chin Med Sci*, 2017, 4 (2): 149-157. DOI: 10. 101/j. jtcms. 2017. 05. 005.
- [30] Wang Y, Shou JW, Li XY, et al. Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism [J]. *Metabolism*, 2017, 70: 72-84. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2017. 02. 003.
- [31] Xie W, Gu D, Li J, et al. Effects and action mechanisms of berberine and *Rhizoma coptidis* on gut microbes and obesity in high-fat diet-fed C57BL/6J mice [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (9): e24520. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0024520.
- [32] Sun H, Wang N, Cang Z, et al. Modulation of microbiota-gut-brain axis by berberine resulting in improved metabolic status in high-fat diet-fed rats [J]. *Obes Facts*, 2016, 9 (6): 365-378. DOI: 10. 1159/000449507.

(收稿日期: 2018-01-10)