

## · 综述 ·

## 大黄酸改善糖脂代谢的相关机制

郭青玉<sup>1</sup> 邵加庆<sup>2</sup><sup>1</sup>南京大学医学院 210000; <sup>2</sup>南京大学附属金陵医院(东部战区总医院)内分泌科 210002

通信作者:邵加庆, Email: shaojiaq@hotmail.com

**【摘要】** 大黄酸是从传统中药大黄根茎中提取的化合物。据现有研究,大黄酸通过丝裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B、核因子- $\kappa$ B、AMP 活化蛋白激酶、过氧化物酶体增殖物活化受体等多条信号通路调节糖、脂代谢,改善胰岛素抵抗。深入了解大黄酸对糖、脂代谢分子层面的作用机制,有助于更好地发挥大黄酸的药理作用,为 2 型糖尿病、肥胖、高脂血症、非酒精性脂肪性肝病等代谢疾病的防治提供新思路及新途径。

**【关键词】** 大黄酸;糖脂代谢;分子机制

**基金项目:**国家自然科学基金(81471018,81774134);江苏省自然科学基金(BK20171331);江苏省博士后基金(1501120C);江苏省 333 人才资助项目(BRA2017595)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.015

**Related mechanisms of Rhein improving glucose and lipid metabolism** Guo Qingyu<sup>1</sup>, Shao Jiaqing<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Medical School of Nanjing University, Nanjing 210000, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Jinling Hospital Affiliated to Nanjing University, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Shao Jiaqing, Email: shaojiaq@hotmail.com

**【Abstract】** Rhein is a compound extracted from the rhizome of traditional Chinese medicine rhubarb. According to the existing researches, rhein regulates glycolipid metabolism and improves insulin resistance through multiple signaling pathways such as mitogen activated protein kinase, phosphatidylinositol 3 kinase-protein kinase B, nuclear factor-kappa B, AMP-activated protein kinase, and peroxisome proliferator activated receptor. A deeply understanding of Rhein on glycolipid metabolism is conducive to better exert its pharmacological role, thus providing new ideas and approaches for the prevention and treatment of metabolic diseases such as type 2 diabetes, obesity, hyperlipidemia and non-alcoholic fatty liver disease.

**【Key words】** Rhein; Glycolipid metabolism; Molecular mechanisms

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81471018,81774134); Natural Science Foundation of Jiangsu Province of China(BK20171331); Postdoctoral Foundation of Jiangsu Province of China(1501120C); Jiangsu Province 333 Talent Funding Project(BRA2017595)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.015

肥胖与 2 型糖尿病的发生、发展密切相关。2 型糖尿病患者常合并脂代谢异常,单纯控制血糖不能完全消除糖尿病患者发生冠心病等大血管并发症的潜在隐患。因此,同时改善糖、脂代谢的异常至关重要<sup>[1]</sup>。由于传统中药具有多靶点治疗的特点,因此,从天然产物中寻找安全、高效的降糖、调脂药物成为了研究热点。

大黄是从蓼科植物根茎中提取的蒽醌类化合物,作为传统中药,在中国已有 2 000 多年的使用历

史。大黄具有泻下攻积、凉血解毒、清热泻火、利湿退黄等功效。其主要成分大黄酸药理作用广泛,包括抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤、肝脏及肾脏保护作用等。近年有大量研究表明,大黄酸对肥胖、糖尿病、高脂血症、非酒精性脂肪性肝病等代谢性疾病的治疗作用显著<sup>[2]</sup>。但其作用机制复杂,现从分子层面上对大黄酸改善糖、脂代谢的机制展开综述。

## 1 丝裂原活化蛋白激酶(MARK)信号通路

胰岛素与受体结合后,激活胰岛素受体磷酸激

酶,导致胰岛素受体磷酸化。胰岛素受体底物(IRS)-1 的磷酸化在胰岛素信号转导中起重要作用,它可通过 Ras-MARK 信号通路对细胞核内的丝裂反应进行调控,最终影响细胞生长、增殖和有丝分裂。MARK 作为信号转导的中枢分子,可以参与 4 个家族的信号转导,包括 c-Jun 氨基端激酶(JNK)、p38 MAPK、细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 和 ERK5。大黄酸可以调节 MAPK 信号通路的多个位点。其中,研究发现 JNK 信号通路的激活可以使高脂饮食的正常小鼠发生肥胖,并出现高血糖、高胰岛素血症、糖耐量下降及胰岛素抵抗等<sup>[3]</sup>。JNK 信号通路中的多种膜受体,如死亡因子、转化生长因子  $\beta$  受体 1 以及多种信号分子,如死亡因子受体、转化生长因子  $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素(IL)-1 $\beta$  均受大黄酸调节<sup>[4-5]</sup>。大黄酸可通过抑制 JNK 的磷酸化,改善其激活所致的胰岛素抵抗及肥胖。既往众多研究表明,IL-1 $\beta$  是引起胰岛  $\beta$  细胞损伤及破坏的重要炎性因子,给予 2 型糖尿病大鼠 IL-1 $\beta$  受体拮抗剂处理后,循环中炎性细胞因子水平下降,胰岛素抵抗得到明显改善。研究发现,100 mg/(kg·d) 大黄酸可以显著下调 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平,降低胰岛素抵抗指数,保护胰岛细胞<sup>[6]</sup>。IL-6 是多种细胞分泌的一种具有生物活性的细胞因子,是炎性反应的重要介质。在胰岛素抵抗及胰岛素分泌缺陷时,高血糖促进胰岛细胞分泌大量 IL-6,加速胰岛  $\beta$  细胞凋亡。IL-6 通过经典途径及反式信号转导途径活化,这两种活化途径均包括 JNK-MARK 的转导,小剂量大黄酸可通过抑制 JNK-MARK 通路,减少炎性因子 IL-6 的产生,最终减轻慢性低度炎性反应及胰岛素抵抗<sup>[7]</sup>。一项国外的研究发现,LIGHT 是参与动脉粥样硬化的新型介质,大黄酸可以通过降低 LIGHT 诱导的活性氧簇的产生及 p38 MAPK 的磷酸化,发挥抗动脉粥样硬化作用<sup>[8]</sup>。2011 年, Olsnes 等<sup>[9]</sup> 发现, ERK 能够调节 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达。Lin 等<sup>[10]</sup> 采用 C57BL/6J 小鼠,通过高脂饮食和链脲佐菌素(STZ)构建 2 型糖尿病模型,发现在用 25 mg/kg 和 50 mg/kg 大黄酸处理后,小鼠血浆葡萄糖、甘油三酯和胆固醇水平显著降低,肝脏脂肪变性明显减少,胰岛素水平升高,进一步发现大黄酸减少了 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达以及 ERK1/2 的磷酸化,改善了氧化应激指标如超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性。

## 2 磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路

PI3K-Akt 信号通路是胰岛素的主要下游分子

通路。在动物和人类进食后,由胰岛  $\beta$  细胞分泌产生的胰岛素与胰岛素受体结合,使胰岛素受体自磷酸化激活,进而激活 PI3K。PI3K 作为第二信使激活 Akt,活化的 Akt 通过促进葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 及糖原合酶激酶-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) 的合成、分泌、转运,增加糖原的生成,同时使叉头蛋白 O1 失活,抑制葡萄糖-6-磷酸酶及磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶的表达及糖异生,最终降低血糖。在肥胖及 2 型糖尿病发生过程中,过多的游离脂肪酸和甘油三酯沉积在肝脏和肌肉中。在肝脏中,过多游离脂肪酸氧化导致线粒体呼吸链电子传递频率加快,线粒体膜电位长期处于高电位状态并最终导致大量活性氧簇的产生,使 IRS-1 的丝氨酸和苏氨酸位点发生磷酸化并抑制胰岛素刺激下的 IRS-1 酪氨酸位点磷酸化,最终抑制 IRS-1 与 PI3K 的耦合及 PI3K-Akt 信号通路的激活及细胞对葡萄糖的摄取<sup>[11]</sup>。研究发现,在用 STZ 构建的 2 型糖尿病小鼠模型中,肝组织中的糖原合成相关基因 PI3K、Akt 和 GSK-3 $\beta$  磷酸化水平明显降低。应用大黄酸治疗后能阻断其磷酸化水平的降低,促进糖原的合成,从而证明大黄酸可以通过激活 PI3K-Akt 信号通路,促进糖原合成,最终改善糖尿病小鼠的胰岛素抵抗状态<sup>[12]</sup>。早在 2008 年,母义明教授就发现糖尿病造模组大鼠的胰岛素抵抗明显, GLUT4 的表达较正常组明显下降,而大黄酸治疗组的糖尿病大鼠胰岛素抵抗指数明显改善,甚至接近于正常组水平,其作用与上调脂肪组织中 GLUT4 蛋白的表达而促进脂肪组织对葡萄糖的摄取有关<sup>[13]</sup>。近期,李珂等<sup>[14]</sup> 采用 0.1  $\mu$ mol/L、1  $\mu$ mol/L、10  $\mu$ mol/L、100  $\mu$ mol/L 的大黄酸处理 C2C12 肌细胞,结果发现,大黄酸能增强胰岛素受体及 IRS 的磷酸化水平,同时增加 GLUT4 的表达水平,提高胰岛素信号通路的转导。FOXO 位于 PI3K-Akt 的下游通路,可以调节糖、脂代谢。在肝脏中,胰岛素通过抑制 FOXO 通路,减少葡萄糖的产生并增加葡萄糖的利用,而胰岛素抵抗激活 FOXO,导致高血糖和高甘油三酯血症<sup>[15]</sup>。国外研究发现,大黄酸可以通过增加沉默信息调节因子 2 相关酶 1 的表达,抑制 FOXO1 的活性<sup>[16]</sup>。

## 3 核因子- $\kappa$ B 信号通路

核因子- $\kappa$ B 是一种具有多种多向转录调节作用的蛋白质因子,参与免疫调控,介导炎性反应。在肥胖及胰岛素抵抗的产生中,炎性因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 通过磷酸化核因子- $\kappa$ B 抑制蛋白(I $\kappa$ B)激酶(IKK),使其活化,进一步磷酸化 I $\kappa$ B,最终活化核因子- $\kappa$ B 信号通路<sup>[17]</sup>。同时活化的 IKK 能够增加胰岛素受体及

IRS 的丝氨酸磷酸化,从而抑制 PI3K 的蛋白酪氨酸磷酸化,使胰岛素信号转导受阻,导致胰岛素抵抗。此外,TNF- $\alpha$ 、IL-6 所形成的低度炎症信号状态,会进一步加速胰岛素抵抗的发生<sup>[18]</sup>。大黄酸可以通过抑制 IKK、I $\kappa$ B 及核因子- $\kappa$ B 的活性,发挥其抗炎活性,改善胰岛素抵抗<sup>[8]</sup>。黄森等<sup>[19]</sup>采用先天肥胖性 2 型糖尿病小鼠 db/db 模型发现,db/db 对照组小鼠胰腺组织内核因子- $\kappa$ B 的表达明显增多,大黄酸治疗组(120 mg/kg,1% 纤维素钠溶解)小鼠胰腺内表达核因子- $\kappa$ B 的细胞明显稀疏,血糖水平明显下降,胰岛素水平明显升高,尤其是早期相胰岛素分泌升高明显。国外研究进一步发现,大黄酸可以抑制新型动脉粥样硬化介质 LIGHT 的表达,这一作用与大黄酸降低 LIGHT 诱导的活性氧簇的产生、I $\kappa$ B 的磷酸化、核因子- $\kappa$ B 的激活与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达密切相关<sup>[8]</sup>。近年来也有研究表明,核因子- $\kappa$ B 介导的炎症反应在非酒精性脂肪性肝病中起关键作用。TNF- $\alpha$  通过 TNF- $\alpha$ /核因子- $\kappa$ B 信号通路,间接诱导肝细胞损伤和肝脏脂肪浸润。Wei 等<sup>[20]</sup>研究发现,大黄酸不仅抑制 TNF- $\alpha$  的表达,而且还降低核因子- $\kappa$ B 的表达和磷酸化及 TNF- $\alpha$  下游信号磷酸化-核因子- $\kappa$ B/核因子- $\kappa$ B 的比例,最终抑制免疫应答,改善糖尿病小鼠的脂肪肝疾病。

#### 4 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)信号通路

AMPK 是一种广泛参与调节细胞代谢的激酶,被称为“能量感受器”。其活性主要受细胞中 AMP/ATP 比值的调节,一旦胞浆中 AMP/ATP 比例升高,或其他因素激活 AMPK 时,AMPK 可增强葡萄糖摄取和利用,以及脂肪酸氧化,产生更多能量;同时抑制葡萄糖异生、脂质合成及糖原合成等通路,减少能量消耗,从而使细胞能量代谢保持平衡<sup>[21]</sup>。AMPK 的下游靶点羟甲基戊二酸 CoA 还原酶(HMG-CoA)和乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)是甘油三酯和脂肪酸合成的关键酶,在脂代谢调节方面具有重要作用。激活的 AMPK 可以使 ACC 磷酸化而失活,抑制脂肪酸的合成。同时 AMPK 的激活可磷酸化下游靶蛋白固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c),抑制其进入细胞核发挥作用。SREBP-1c 是肝内调控脂肪酸从头合成的关键转录因子,直接参与调控有关脂肪酸、甘油三酯合成和葡萄糖代谢相关酶基因的表达,包括乙酰辅酶 A 合酶、ACC、脂肪酸合酶等,激活的 AMPK 抑制 SREBP-1c 的作用,抑制了脂质的合成和摄取,从而减少脂质沉积<sup>[22]</sup>。Sheng 等<sup>[23]</sup>采用高脂饮食诱导的肥胖小鼠为动物模型,基因分析和 Western 印迹分析表明,大黄酸明显抑制肝脏中

SREBP-1c 及其靶基因的表达。荧光素酶报告基因测定显示,大黄酸通过其上游调节因子肝脏 X 受体(LXR),抑制 SREBP-1c 的转录活性,降低脂肪酸合酶、ACC mRNA 的表达,最终减少肥胖小鼠体重,改善胰岛素抵抗,降低循环胆固醇水平,逆转肝脏脂肪变性,使肝功能趋于正常。该团队另一项体外研究表明,大黄酸可以直接与 LXR 结合,同时可以呈剂量依赖性地拮抗脂肪细胞 3T3-L1 及肝癌细胞中由 LXR 激动剂 GW3965 所致的 LXR 靶基因的高表达,例如脂肪酸合酶、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1、ACC。在肥胖小鼠白色脂肪组织、肌肉及肝脏中,大黄酸降低 LXR 靶基因的表达,同时拮抗 LXR 对解耦联蛋白(UCP)-1 的抑制作用,并且显著增加肥胖小鼠棕色脂肪组织中 UCP-1 基因的表达,在不影响小鼠摄食量和排泄物脂肪含量的情况下,完全抑制高脂饮食诱导的小鼠体重及脂肪的增长,改善糖耐量,降低血清胆固醇水平,改善肝功能<sup>[24]</sup>。Lin 等<sup>[10]</sup>研究进一步证实,大黄酸通过抑制 SREBP-1c 的活性,降低 2 型糖尿病小鼠血浆甘油三酯、胆固醇、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶水平,改善非酒精性脂肪性肝病的氧化应激,减少肝脏脂肪变性。

#### 5 过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR)信号通路

PPAR 是一种核激素受体,可以被脂肪酸及其衍生物激活。PPAR 有 3 个亚家族,它们参与三大代谢的调节、炎症反应与细胞凋亡等重要过程。PPAR $\alpha$  调节肝脏或骨骼肌脂代谢相关基因的表达,以清除循环或细胞中的脂质。PPAR $\beta/\delta$  参与脂质氧化和细胞增殖。PPAR $\gamma$  是一种配体激活的核转录因子,在葡萄糖稳态、脂质合成及脂肪细胞分化过程中发挥重要作用。已经证明,PPAR $\gamma$  激动剂是潜在的胰岛素致敏因子,可以治疗 2 型糖尿病,但是能够使患者体重增加。相反拮抗剂拮抗 PPAR $\gamma$  信号,可能会抑制 C57BL/6 小鼠脂肪细胞的分化、减轻体重及改善代谢紊乱。目前大黄酸对 PPAR $\gamma$  的促进或抑制作用存在争论。部分研究人员以 STZ 构建的 2 型糖尿病大鼠为动物模型,发现糖尿病对照组肝脏内的 PPAR $\gamma$  表达明显低于正常组,而大黄酸给药组肝脏内的 PPAR $\gamma$  表达明显高于糖尿病对照组,因此认为大黄酸可以作为一种新型 PPAR $\gamma$  的激动剂,改善糖尿病大鼠空腹血糖及胰岛素敏感性<sup>[25]</sup>。另外一部分学者则认为大黄酸为 PPAR $\gamma$  的拮抗剂。Zhang 等<sup>[26]</sup>研究表明,大黄酸可以拮抗吡格列酮对 PPAR $\gamma$  的活化,同时调节一系列 PPAR $\gamma$  靶基因的表达,如脂蛋白酯酶、分化簇 36、ACC 等,这些基因

的表达均与脂肪酸的合成及氧化密切相关。同时研究发现,大黄酸通过诱导产热基因 UCP-1、UCP-3 及脱碘酶 2 的表达,增加能量的消耗,最终减轻肥胖小鼠的体重。以上结果表明,大黄酸可以通过调节 PPAR $\gamma$  通路,阻断高脂饮食诱导的肥胖。近期,李佳佳等<sup>[27]</sup>运用体外培养 3T3-L1 前脂肪细胞,发现大黄酸可以显著抑制对 3T3-L1 前脂肪细胞的分化,减少胞质中的脂滴积聚,同时可以呈剂量依赖性降低 3T3-L1 前脂肪细胞中甘油三酯的含量。PPAR $\gamma$  能够刺激前脂肪细胞分化为成熟脂肪细胞,与脂肪形成密切相关。该实验也进一步发现 80  $\mu\text{mol/L}$  大黄酸能够显著下调脂肪诱导分化转录因子 PPAR $\gamma$  的表达。脂肪酸合酶是 PPAR $\gamma$  下游涉及脂类存储和调节脂代谢的靶基因,其受 PPAR $\gamma$  的调控,增加脂肪细胞中脂滴的积聚,大黄酸 40  $\mu\text{mol/L}$ 、80  $\mu\text{mol/L}$  能够显著降低脂肪酸合酶 mRNA 的表达,从而抑制胞质内脂质的积累。

## 6 展望

大黄酸改善糖、脂代谢的机制复杂且相互关联,其中大黄酸对很多分子的促进或抑制作用尚未明确。但是随着大黄酸提纯技术的不断提高,使其更深入的研究成为可能。相信随着研究的深入,大黄酸及其新型制剂必将在代谢性疾病的临床治疗中发挥重要作用。

## 参 考 文 献

- [1] 钟勇,江时森. 调脂药物对糖尿病状态下糖代谢的影响及其机制的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15 (9): 990-992. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-0126. 2013. 09. 030.
- [2] Zhang A, Sun H, Yang B, et al. Predicting new molecular targets for rhein using network pharmacology[J]. BMC Syst Biol, 2012, 6: 20. DOI: 10. 1186/1752-0509-6-20.
- [3] Han MS, Jung DY, Morel C, et al. JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation[J]. Science, 2013, 339 (6116): 218-222. DOI: 10. 1126/science. 1227568.
- [4] Meng Z, Yan Y, Tang Z, et al. Anti-hyperuricemic and nephro-protective effects of rhein in hyperuricemic mice[J]. Planta Med, 2015, 81 (4): 279-285. DOI: 10. 1055/s-0034-1396241.
- [5] Yu C, Qi D, Sun JF, et al. Rhein prevents endotoxin-induced acute kidney injury by inhibiting NF- $\kappa$ B activities[J]. Sci Rep, 2015, 5: 11822. DOI: 10. 1038/srep11822.
- [6] 段淑芳,胡江. 大黄酸对 2 型糖尿病大鼠胰腺的保护作用[J]. 浙江实用医学, 2016, 21 (3): 157-159. DOI: 10. 16794/j. cnki. cn33-1207/r. 2016. 03. 001.
- [7] Kim KE, Heo JS, Han S, et al. Blood concentrations of lipopolysaccharide-binding protein, high-sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and interleukin-6 in relation to insulin resistance in young adolescents[J]. Clin Chim Acta, 2018, 486: 115-121. DOI: 10. 1016/j. cca. 2018. 07. 042.
- [8] Heo SK, Yun HJ, Noh EK, et al. Emodin and rhein inhibit LIGHT-induced monocytes migration by blocking of ROS production[J]. Vascu Pharmacol, 2010, 53 (1-2): 28-37. DOI: 10. 1016/j. vph. 2010. 03. 002.
- [9] Olsnes C, Olofsson J, Aarstad HJ. MAPKs ERK and p38, but not JNK phosphorylation, modulate IL-6 and TNF- $\alpha$  secretion following OK-432 *in vitro* stimulation of purified human monocytes[J]. Scand J Immunol, 2011, 74 (2): 114-125. DOI: 10. 1111/j. 1365-3083. 2011. 02555. x.
- [10] Lin YJ, Hu G, Li KJ, et al. The protection of Rhein lysinate to liver in diabetic mice induced by high-fat diet and streptozotocin. Arch Pharm Res, 2015, 38 (5): 885-892. DOI: 10. 1007/s12272-014-0423-4.
- [11] Seifert EL, Estey C, Xuan JY, et al. Electron transport chain-dependent and -independent mechanisms of mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> emission during long-chain fatty acid oxidation[J]. J Biol Chem, 2010, 285 (8): 5748-5758. DOI: 10. 1074/jbc. M109. 026203.
- [12] 李彩,魏洁,甄永占,等. 赖氨大黄酸对 KK/HJ 糖尿病小鼠胰岛胰岛素抵抗的改善作用及其机制[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2017, (6): 1074-1079. DOI: 10. 13481/j. 1671-587x. 20170602.
- [13] 迟铨,金苗苗,母义明,等. 大黄酸上调糖尿病大鼠脂肪组织 PPAR- $\gamma$  及 GluT-4 表达并改善胰岛素敏感性[J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16 (12): 746-748. DOI: 10. 3321/j. issn: 1006-6187. 2008. 12. 015.
- [14] 李柯,卢斌,王魏,等. 大黄酸对胰岛素信号通路及其负性调控蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 的影响[J]. 医学研究生学报, 2018, 31 (7): 709-713. DOI: 10. 16571/j. cnki. 1008-8199. 2018. 07. 008.
- [15] Tsuchiya K, Tanaka J, Shuiqing Y, et al. FoxOs integrate pleiotropic actions of insulin in vascular endothelium to protect mice from atherosclerosis[J]. Cell Metab, 2012, 15 (3): 372-381. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2012. 01. 018.
- [16] Hughes KJ, Meares GP, Hansen PA, et al. FoxO1 and SIRT1 regulate beta-cell responses to nitric oxide[J]. J Biol Chem, 2011, 286 (10): 8338-8348. DOI: 10. 1074/jbc. M110. 204768.
- [17] Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: from mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants - past, present and future[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2014, 25 (4): 453-472. DOI: 10. 1016/j. cytogfr. 2014. 07. 016.
- [18] Nandipati KC, Subramanian S, Agrawal DK. Protein kinases: mechanisms and downstream targets in inflammation-mediated obesity and insulin resistance[J]. Mol Cell Biochem, 2017, 426 (1-2): 27-45. DOI: 10. 1007/s11010-016-2878-8.
- [19] 黄森,马健,杨翠华,等. 大黄酸对 db/db 小鼠胰岛功能及炎症氧化损伤标志物表达的影响[J]. 中国药物与临床, 2013, 13 (8): 976-979. DOI: 10. 11655/zgywylc. 2013. 08. 002.
- [20] Wei J, Zhen YZ, Cui J, et al. Rhein lysinate decreases inflammation and adipose infiltration in KK/HJ diabetic mice with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Arch Pharm Res, 2016, 39 (7):

- 960-969. DOI:10.1007/s12272-016-0770-4.
- [21] Ruderman NB, Carling D, Prentki M, et al. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome [J]. J Clin Invest, 2013, 123 (7):2764-2772. DOI:10.1172/JCI67227.
- [22] Lv Q, Zhen Q, Liu L, et al. AMP-kinase pathway is involved in tumor necrosis factor alpha-induced lipid accumulation in human hepatoma cells [J]. Life Sci, 2015, 131:23-29. DOI:10.1016/j.lfs.2015.03.003.
- [23] Sheng X, Wang M, Lu M, et al. Rhein ameliorates fatty liver disease through negative energy balance, hepatic lipogenic regulation, and immunomodulation in diet-induced obese mice [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011, 300 (5):E886-E893. DOI: 10.1152/ajpendo.00332.2010.
- [24] Sheng X, Zhu X, Zhang Y, et al. Rhein protects against obesity and related metabolic disorders through liver X receptor-mediated uncoupling protein 1 upregulation in brown adipose tissue [J]. Int J Biol Sci, 2012, 8 (10):1375-1384. DOI:10.7150/ijbs.4575.
- [25] 金苗苗, 迟铨, 母义明, 等. 大黄酸改善糖尿病大鼠空腹血糖、胰岛素敏感性并增强肝脏 PPAR $\gamma$  和 GLUT-2 的表达 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24 (5):537-541. DOI: 10.3321/j.issn:1000-6699.2008.05.021.
- [26] Zhang Y, Fan S, Hu N, et al. Rhein reduces fat weight in db/db mouse and prevents diet-induced obesity in C57BL/6 mouse through the inhibition of PPAR $\gamma$  signaling [J]. PPAR Res, 2012, 2012:374936. DOI:10.1155/2012/374936.
- [27] 李佳佳, 梁耀月, 董世芬, 等. 大黄酸对 3T3-L1 前脂肪细胞增殖分化及相关基因表达的影响 [J]. 中医药信息, 2017, 34 (1):1-5. DOI:1002-2406 (2017) 01-0001-05.
- (收稿日期:2018-09-21)  
(本文编辑:饶颖)

(上接第 167 页)

- [8] Ito M, Miyauchi A, Morita S, et al. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative nativeserum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy [J]. Eur J Endocrinol, 2012, 167 (3):373-378. DOI: 10.1530/EJE-11-1029.
- [9] Rosene ML, Wittmann G, Arrojo e Drigo R, et al. Inhibition of the type 2 iodothyronine deiodinase underlies the elevated plasma TSH associated with amiodarone treatment [J]. Endocrinology, 2010, 151 (12):5961-5970. DOI:10.1210/en.2010-0553.
- [10] Arrojo E, Drigo R, Egri P, Jo S, et al. The type II deiodinase is retrotranslocated to the cytoplasm and proteasomes via p97/Atx3 complex [J]. Mol Endocrinol, 2013, 27 (12):2105-2115. DOI: 10.1210/me.2013-1281.
- [11] Komander D. Mechanism, specificity and structure of the deubiquitinases [J]. Subcell Biochem, 2010, 54:69-87. DOI:10.1007/978-1-4419-6676-6\_6.
- [12] Freitas BC, Gereben B, Castillo M, et al. Paracrine signaling by glial cell-derived triiodothyronine activates neuronal gene expression in the rodent brain and human cells [J]. J Clin Invest, 2010, 120 (6):2206-2217. DOI:10.1172/JCI41977.
- [13] Torlontano M, Durante C, Torrente I, et al. Type 2 deiodinase polymorphism (threonine 92 alanine) predicts L-thyroxine dose to achieve target thyrotropin levels in thyroidectomized patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93 (3):910-913.
- [14] Yang Z, Klionsky DJ. Eaten alive: a history of macroautophagy [J]. Nat Cell Biol, 2010, 12 (9):814-822. DOI: 10.1038/ncb0910-814.
- [15] Meyer EL, Goemann IM, Dora JM, et al. Type 2 iodothyronine deiodinase is highly expressed in medullary thyroid carcinoma [J]. Mol Cell Endocrinol, 2008, 289 (1-2):16-22. DOI: 10.1016/j.mce.2008.04.009.
- [16] Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China [J]. N Engl J Med, 2006, 354 (26):2783-2793. DOI:10.1056/NEJMoa054022.
- [17] Li N, Jiang Y, Shan Z, et al. Prolonged high iodine intake is associated with inhibition of type 2 deiodinase activity in pituitary and elevation of serum thyrotropin levels [J]. Br J Nutr, 2012, 107 (5):674-682. DOI:10.1017/S0007114511003552.
- [18] Castagna MG, Dentice M, Cantara S, et al. DIO2 Thr92Ala reduces deiodinase-2 activity and serum-T<sub>3</sub> levels in thyroid-deficient Patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102 (5):1623-1630. DOI:10.1210/jc.2016-2587.
- [19] Heemstra KA, Hofstijzer H, van der Deure WM, et al. The type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism is associated with increased bone turnover and decreased femoral neck bone mineral density [J]. J Bone Miner Res, 2010, 25 (6):1385-1391. DOI: 10.1002/jbmr.27.
- [20] Al-azzam SI, Alkhateeb AM, Al-Azzeh O, et al. The role of type II deiodinase polymorphisms in clinical management of hypothyroid patients treated with levothyroxine [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2013, 121 (5):300-305. DOI: 10.1055/s-0032-1331695.
- (收稿日期:2018-09-20)  
(本文编辑:刘欣)