

· 综述 ·

中药的拟热量限制作用及其改善 2 型糖尿病的分子机制

黄慧, 韦晓, 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院 江苏省中医药研究院内分泌与代谢病科, 江苏 南京 210028

摘要: 2 型糖尿病发生发展的两大基本原因是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能紊乱。过去研究发现, 热量限制可以明显改善 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能。由于患者依从性的问题, 热量限制并不能在临床上得到广泛推广。而对传统中医药降糖机制的研究发现, 其与热量限制具有许多相同作用靶点。本文对中药的拟热量限制作用作一综述, 进而为 2 型糖尿病患者的治疗提供新的思路。

关键词: 中药; 热量限制; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 胰岛功能

中图分类号: R 285 R 587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)09-1289-03

2 型糖尿病 (T2DM) 由多基因遗传和环境因素共同促发, 胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能紊乱是其发生发展的两大基本原因^[1-3]。其治疗大多依赖口服降糖药物与胰岛素, 由于这些药物带来的不良反应以及生活不便, 导致许多 T2DM 患者的依从性差, 血糖控制欠佳, 病情进行性加重。自然疗法, 作为一种非传统医学形式, 在胰岛素面世前是治疗糖尿病的重要方式之一。它包括针灸、热量限制等, 其最大的优势在于经济负担小, 且没有毒副作用。

热量限制是指在提供生物体充分的营养成分如必须氨基酸、维生素等, 保证生物体不发生营养不良的情况下, 限制每日摄取的总热量。很多研究发现, 热量限制具有延长寿命的作用, 并可有效防治心血管疾病、T2DM 等衰老相关疾病。可是, 由于患者依从性的问题, 热量限制并不能得到广泛的推广, 故是否存在其他方式能够和热量限制起到同样的作用, 一直是学术界关注的热点。传统中医药疗法具有明显的降糖作用, 研究发现, 其与热量限制具有相同的作用靶点。本文通过文献综述探讨中药的拟热量限制作用在改善 2 型糖尿病中的分子机制。

1 中药的拟热量限制作用改善胰岛素抵抗

1.1 调节 PI3K/Akt 信号通路 胰岛素作用的靶器官中葡萄糖的代谢主要通过两种途径, 磷脂酰肌醇-3-羟基酶 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, PI3K) 和 5'-腺苷一磷酸 (AMP) 活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) 信号转导途径。PI3K 信号通路中的主要蛋白包括 PI3K、蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 又称 Akt 以及葡萄糖转运体 4 (glucose transporter type 4, Glut4)。胰岛素与对应受体结合后, 触发级联反应, 激活的胰岛素受体促进胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate 1,

IRS-1) 的酪氨酸磷酸化, 导致 PI3K、Akt 的活化以及下游蛋白的激活进而进行葡萄糖代谢。GLUT4 和糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β), 均是 PI3K 的下游蛋白, 在控制葡萄糖摄取、存储以及糖原代谢中起重要作用。因此, 探索调节上述蛋白质的药物可以为 2 型糖尿病的治疗提供帮助^[4]。

Silvestre 等^[5]以及 Sharma 等^[6]离体培养了热量限制的大鼠比目鱼肌以及肘后肌, 发现 Akt2 的磷酸化在热量限制改善胰岛素敏感性上不可或缺, 并且发现热量限制是通过激活胰岛素受体上相关位点磷酸化, 进而激活 Akt2 磷酸化, 使胰岛素发挥正常的生物活性, 进而改善胰岛素抵抗。

那么传统中医药是否能够针对相同的靶点改善胰岛素敏感性? 王超等^[7]观察氧化苦参碱 (豆科植物苦参的主要生物碱之一) 对高脂诱导胰岛素抵抗小鼠的作用机制发现, 氧化苦参碱改善胰岛素抵抗与激活 PI3K/Akt 磷酸化、提高胰岛素及受体功能、提高肝脏组织敏感性有关。向青^[8]发现大黄素能够促进小鼠 3T3-L1 脂肪细胞的葡萄糖转运, 这可能是通过激活 PI3K/Akt 信号通路, 从而提高 Glut4 的基因转录及表达水平进而增加 Glut4 到细胞膜的转移, 最终起到缓解胰岛素抵抗作用。程静等^[9]研究南苜蓿总皂苷 (南苜蓿中分离得到的一种提取物) 对 T2DM 大鼠血液流变学及胰岛素抵抗作用后发现, 南苜蓿总皂苷能够增加 T2DM 大鼠肝脏中的 IRS-1、PI3K 以及 p-Akt 的表达, 改善肝脏胰岛素抵抗, 达到调节血糖的作用。林卫东等^[10]采用网络药理学方法研究人参皂苷改善胰岛素抵抗的作用时发现, 人参皂苷中有 16 种成分作用于 PI3K/Akt 信号通路, 这说明人参皂苷中含有 PI3K/Akt 信号通路激活的有效成分。另外, 多项研究发现桑根皮总黄酮^[11]、姜科植物山柰以及檀香科植物百蕊草中提取黄酮类化合物山柰酚^[12]、板蓝根水提物^[13]、鬼针草黄酮 (鬼针草提取物)^[14]以

及昆仑雪菊提取物^[15]能够调节 PI3K/Akt 信号通路中相关靶点的基因和蛋白的表达,其降低血糖、改善胰岛素抵抗可能与该信号通路有关。

1.2 调节 AMPK AMPK 又被称为细胞能量传感器,在细胞应激状态下,如激素、饥饿、肌肉收缩之后被激活,增加 ADP:ATP 或 AMP:ATP 的比例,恢复细胞的能量平衡,促进分解代谢(脂肪酸氧化和糖酵解)并抑制合成代谢(脂肪酸,胆固醇,甘油三酯和蛋白质等)。此外,AMPK 被证实参与细胞生长,发育,并且与细胞寿命和极性有关^[16]。Pires 等^[17]在 Wistar 大鼠短期热量限制研究中发现,热量限制可以明显改善大鼠的胰岛素敏感性,并且这种改善作用是通过增加 AMPK 磷酸化实现的。Wang 等^[18]使用 AMPK α 2 基因敲除小鼠进行反证试验,发现热量限制后野生型小鼠空腹/餐后胰岛素水平以及餐后血糖水平明显下降,而 AMPK α 2 基因敲除小鼠并没有明显变化,且其骨骼肌对葡萄糖的摄取完全停止。这证明 AMPK 在骨骼肌对葡萄糖摄取的过程中不可或缺。

众多研究证明,AMPK 也是许多中药材的作用靶点,可以起到调控血糖、改善胰岛素抵抗的作用。朱西平^[19]与王双婷^[20]发现沙棘籽蛋白、沙棘籽总黄酮均可显著改善 T2DM 模型小鼠的体重、血糖、血脂等生理指标,对其机制进行探究后发现沙棘籽蛋白及沙棘籽总黄酮可以通过激活能量传感器 AMPK 进而改善整个机体的代谢水平。实验证明甘蔗糖蜜提取物(以总多酚为主要成分)^[21]也能够增加大鼠骨骼肌和肝脏中的 AMPK α 蛋白表达量,从而改善大鼠糖脂代谢。林卫东等^[10]还通过网络药理学的方式检测出人参皂苷有 17 种有效成分作用于 AMPK 信号通路,说明其可能是通过激活 AMPK 信号通路来发挥改善胰岛素抵抗作用。刘伯宇^[22]、李井彬^[23]及王会玲等^[22-24]分别使用头花蓼、乌梅丸(主要成分包括乌梅、细辛、干姜、黄连、附子、当归、川椒、桂枝、人参、黄柏)以及黄连的主要成分小檗碱干预 T2DM 模型后得出同样的结论。此外,吴瑛^[25]发现二氢杨梅素(药食两用植物藤茶中含量很高的一种黄酮类化合物)可改善糖尿病大鼠血糖、胰岛素 C 肽水平,这与肌肉组织中的 p-AMPK 蛋白显著增加有关。红景天苷^[26]、黄连素^[27]、黄芩苷^[28]以及淫羊藿苷^[29]能够降低实验鼠的血糖和血清胰岛素水平,并改善了胰岛素抵抗,与肝脏和骨骼肌组织中的 AMPK 磷酸化水平显著上升有关。而非洲马铃薯也能够通过增加大鼠骨骼肌组织中的 p-AMPK- α 蛋白表达,进而减低 T2DM 大鼠骨骼肌细胞的凋亡程度^[30]。

1.3 调节依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的组蛋白脱乙酰酶 1 (SIRT1) SIRT1 是生命中广泛存在的组蛋白去乙酰化酶,与细胞增殖、分化、衰老、代谢等细胞进程密切相关。在热量限制、运动、激素水平波动等应激情况下,能量感受器 AMPK 可以激活 SIRT1。Silvestre 等^[5]发现热量限制能够导致 AMPK 敲除小鼠表现出糖耐受受损,其中的机制可能与 AMPK 基因敲除,导致下游 SIRT1 表达下调有关。

SIRT1 作为公认的长寿基因,也是 T2DM 的研究热点。众多研究证明,中药可以上调 SIRT1 的表达。刘翎哈等^[31]实验研究证明黄连素可以显著上调 T2DM 大鼠内脏脂肪组织中的 SIRT1 mRNA 的表达,进而改善大鼠的胰岛素抵抗水平。李林

忆等^[32]对 T2DM 模型 db/db 小鼠使用糖耐康(主要成分包括夏枯草、三白草、番石榴叶、女贞子和人参)干预后,发现小鼠的糖脂代谢及胰岛功能显著改善,不仅仅通过激活肌肉组织中的 AMPK 能量开关,更与其下游 SIRT1 上调有关。朱西平^[19]证明沙棘籽蛋白能够改善 T2DM 小鼠胰岛素抵抗及炎症因子水平,与提高 AMPK 及 SIRT1 活性有关。

2 中药的拟热量限制作用改善胰岛 β 细胞功能

β 细胞去分化是 T2DM 的特征之一^[3],而 β 细胞特殊转录因子在维持 β 细胞分化上起重要作用,其中胰十二指肠同源盒(Pdx1)在 β 细胞的分化、成熟、功能维持以及胰岛素基因的表达过程中扮演重要角色。Sheng 等^[3]发现长期热量限制的 db/db 鼠 β 细胞去分化显著减少并且, β 细胞特殊转录因子 Pdx1 的表达显著增加。吴江涛^[33]实验研究证明马齿苋多糖可以显著增加胰岛 β 细胞自身胰岛素抵抗模型细胞的 Pdx1 mRNA 以及蛋白的表达,进而保护胰岛 β 细胞并且改善血糖水平。刘亚男^[34]使用糖康生 1 号方干预 T2DM 大鼠后发现其能够显著减少胰岛 β 细胞的凋亡,这与其胰腺组织中的转录因子 Pdx1 表达的上调有关。

3 结 语

祖国医学博大精深,众多研究证明,针对 T2DM,诸多中药及其有效成分能够与热量限制作用于相同的靶点,进而同样起到改善胰岛素抵抗水平以及胰岛 β 细胞功能的作用,可为 T2DM 的治疗提供更多的方式。但是热量限制改善 T2DM 的许多分子机制例如自噬、胃肠激素等尚未得到中药作用的证明,值得进行更多的研究,且不仅限于动物实验来探讨。

参考文献

- [1] 刘超,狄福松,唐伟. 内分泌和代谢性疾病诊断流程与治疗策略[M]. 北京:科学出版社,2007.
- [2] 廖二元,莫朝晖. 内分泌学[M]. 北京:人民卫生出版社,2007.
- [3] Sheng C, Li F, Lin Z, et al. Reversibility of β -cell-specific transcript factors expression by long-term caloric restriction in db/db mouse[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016:6035046.
- [4] Yu N, Fang X, Zhao D, et al. Anti-diabetic effects of Jiang Tang Xiao Ke Granule via PI3K/Akt signalling pathway in type 2 diabetes KKAY mice[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0168980.
- [5] Silvestre MF, Viollet B, Caton PW, et al. The AMPK-SIRT signaling network regulates glucose tolerance under calorie restriction conditions[J]. Life Sci, 2014, 100(1): 55-60.
- [6] Sharma N, Arias EB, Sequea DA, et al. Preventing the calorie restriction-induced increase in insulin-stimulated Akt2 phosphorylation eliminates calorie restriction's effect on glucose uptake in skeletal muscle[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(11): 1735-1740.
- [7] 王超,张会欣,邢邵英,等. 氧化苦参碱改善高脂诱导 ApoE^{-/-}小鼠的胰岛素抵抗[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(11): 2010-2014.
- [8] 向青. 基于 PI3K/Akt 通路研究大黄素对 3T3-L1 脂肪细胞炎症反应和葡萄糖摄取的影响[D]. 福州:福建中医药大学,2014.

- [9] 程静,吴涛,向明,等.南苜蓿总皂苷对 2 型糖尿病大鼠血液流变学及胰岛素抵抗作用的研究[J].辽宁中医杂志,2017,44(2):389-392.
- [10] 林卫东,陈超,梁生旺,等.人参皂苷改善胰岛素抵抗的网络药理学[J].中成药,2016,38(7):1455-1461.
- [11] 翁旭东.桑根黄酮降血糖效应及其作用机制研究[D].广州:广东药科大学,2016.
- [12] 张茁,孙文,刘铜华,等.山柰酚对 2 型糖尿病小鼠骨骼肌 PI3K-AKT-GLUT4 信号通路的影响[J].世界科学技术-中医药现代化,2016,18(7):1139-1143.
- [13] 姜振.板蓝根水提物改善胰岛素抵抗作用的研究[D].扬州:扬州大学,2015.
- [14] 黄桂红,刘天旭,朱钊铭,等.鬼针草黄酮对 HepG2 胰岛素抵抗细胞 PI3K/AKT1/GLUT4 信号通路的调控作用[J].实用医学杂志,2016,32(24):3994-3998.
- [15] 舒畅,范强,杨丽霞,等.昆仑雪菊提取物对糖尿病大鼠胰岛素抵抗 IRS-1/PI3K/GLUT4 信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(11):122-127.
- [16] Dasgupta B, Chhipa RR. Evolving lessons on the complex role of AMPK in normal physiology and cancer[J]. Trends Pharmacol Sci, 2016,37(3):192-206.
- [17] Pires RC, Souza EE, Vanzela EC, et al. Short-term calorie restriction improves glucose homeostasis in old rats: involvement of AMPK[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2014,39(8):895-901.
- [18] Wang P, Zhang RY, Song J, et al. Loss of AMP-activated protein kinase- α 2 impairs the insulin-sensitizing effect of calorie restriction in skeletal muscle[J]. Diabetes, 2012,61(5):1051-1061.
- [19] 朱西平.沙棘籽蛋白对 2 型糖尿病模型小鼠体内降血糖与炎症因子的干预作用[D].合肥:合肥工业大学,2016.
- [20] 王双婷.沙棘籽总黄酮及其中两种单体对糖代谢的调控及作用机制探究[D].上海:华东师范大学,2015.
- [21] 孔繁晟.甘蔗糖蜜中活性因子降血糖血脂作用及机理研究[D].广州:华南理工大学,2015.
- [22] 刘伯宇,童南森,李雅雅,等.头花蓼提取物对 2 型糖尿病自发模型 db/db 小鼠的降糖机制研究[J].中国药理学杂志,2017,52(5):384-390.
- [23] 李井彬,陈广,徐丽君,等.乌梅丸及其寒热配伍对 2 型糖尿病大鼠外周组织 AMP 蛋白激酶表达的影响[J].中国医院药学杂志,2014,34(9):724-728.
- [24] 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):69-73.
- [25] 吴璞.二氢杨梅素通过 PPAR γ /FGF21/AMPK 信号通路改善胰岛素抵抗的机制研究[D].重庆:第三军医大学,2015.
- [26] 郑涛.红景天苷改善胰岛素抵抗的作用及其机制[D].武汉:华中科技大学,2015.
- [27] 张敏.黄连素通过 cAMP-PKA-钙离子通道促进胰岛素分泌的初步研究[D].天津:天津医科大学,2016.
- [28] 郗有丽.黄芩苷对高脂饮食小鼠胰岛素抵抗的影响和机制研究[D].南京:东南大学,2015.
- [29] 胡保印.淫羊藿苷抗 II 型糖尿病效果评价及机理研究[D].青岛:青岛大学,2016.
- [30] 郭璇.非洲马铃薯对糖尿病大鼠骨骼肌保护作用及调节 AMPK 信号机制研究[D].北京:北京中医药大学,2015.
- [31] 刘翔哈,李国生,李欣宇,等.黄连素调节 2 型糖尿病小鼠内脏脂肪组织 FGF21/SIRT1 信号通路基因 mRNA 表达的效应[J].中国临床药理学与治疗学,2016,21(5):495-502.
- [32] 李林忆,吴欣莉,秦灵灵,等.基于能量限制效应考察中药复方糖耐康干预 db/db 小鼠胰岛素抵抗作用机制[J].中国科学:生命科学,2016,46(8):949-958.
- [33] 吴江涛.马齿苋多糖调控胰岛 β 细胞自身胰岛素抵抗的机制研究[D].南昌:江西科技师范大学,2014.
- [34] 刘亚男.糖胰生 1 号方对轻型 2 型糖尿病影响的临床观察及对 2 型糖尿病大鼠胰岛 β 细胞 TUNEL 凋亡检测、胰腺组织转录因子 PDX-1 表达的影响[D].济南:山东中医药大学,2016.

收稿日期:2018-04-04 修回日期:2018-04-20 编辑:石嘉莹