

黄连素的临床新用途进展研究

康 烨

(昆明学院 旅游学院, 云南 昆明 650214)

摘要: 黄连素是从毛茛科黄连属植物黄连中提取的异喹啉类生物碱,其一直是清热解毒和抗肠道细菌感染的传统良药.近年来发现,黄连素还有治疗Ⅱ型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、血脂异常、高尿酸血症和多囊卵巢综合征等临床新用途,但是目前黄连素的作用机制尚未完全明确,因此,进一步对其作用机制及作用靶点,以及剂量、安全性、与其他药物复配的协同机制等进行深入研究,对于黄连素的深度开发和应用具有重大意义.

关键词: 黄连素;临床;新用途;Ⅱ型糖尿病;非酒精性脂肪性肝病;血脂异常

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-5639(2017)03-0120-04

DOI: 10.14091/j.cnki.kmxyxb.2017.03.029

Research on New Clinical Application Progress of Berberine

KANG Ye

(College of Tourism, Kunming University, Kunming, Yunnan, China 650214)

Abstract: Berberine, an isoquinoline alkaloid extracted from *Rhizoma Coptidis*, has been used as a traditional medicine for heat-clearing, detoxifying and antienterobacterial infection. But recently new clinical applications have been found in the treatment of type II diabetes, nonalcoholic fatty liver disease, abnormal blood lipid, hyperuricemia and polycystic ovary syndrome. However, its application mechanism has not been discovered clearly. Therefore, further researches on its mechanism, target, effective threshold dose, safety and the coordination mechanism with other drugs are of great importance for further development and application.

Key words: berberine; clinical; new application; type II diabetes; nonalcoholic fatty liver disease; dyslipidemia

黄连素(Berberine, Ber)又名盐酸小檗碱,是从毛茛科(Ranunculaceae)黄连属(*Coptis Salisb*)植物黄连等根茎中提取的一种异喹啉类生物碱.此外,还有多种植物如黄柏、三颗针、古山龙、功劳木等也含有黄连素.黄连素一直被认为是清热解毒和抗肠道细菌感染的传统良药.近年来,有许多研究^[1-2]发现,黄连素还有治疗Ⅱ型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、降血脂、治疗高尿酸血症等临床新用途.因此,本文就目前黄连素的临床新用途和作用机制进行综述.

1 黄连素治疗Ⅱ型糖尿病的研究进展

Ⅱ型糖尿病是威胁我国广大人民健康的主要慢性疾病之一,该病以胰岛素抵抗(IR)、胰岛素分泌减少和 β 细胞功能受损为主要病理生理学特征^[3].

Ⅱ型糖尿病发病初期的主要表现是胰岛素的敏感性及其反应性降低,继而引发胰岛 β 细胞代偿性地增加胰岛素分泌以弥补其效应不足,但久而久之胰岛 β 细胞的功能会逐渐衰竭(β 细胞功能受损),从而进一步引发胰岛素分泌减少,最终则会导致糖耐量异常以及Ⅱ型糖尿病发生.Ⅱ型糖尿病还容易引起继发感染,进而引发肾脏和视网膜微血管的相关并发症、肾脏和大脑大血管并发症以及下肢坏疽等严重并发症,危害极其严重^[4].

2008年, Yin等^[5]对36例新近诊断为Ⅱ型糖尿病的患者给予为期3个月黄连素治疗,该项研究结果表明,黄连素是一种安全有效的口服降糖药,并具有辅助降低血脂的功能.2011年,张日东等^[6]将60例Ⅱ型糖尿病患者随机分为治疗组(黄连素组)

收稿日期:2017-03-06

作者简介:康烨(1985—),女,云南昆明人,助教,主要从事食品药品安全研究.

和对照组(罗格列酮组),患者服药3个月后,治疗组空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)较治疗之前均有下降。

黄连素治疗Ⅱ型糖尿病的机制包括:1)增加胰岛素受体的数量. Zhang等^[7]的研究结果表明,黄连素能够增加人结直肠腺癌细胞HCT-116和乙型肝炎病毒转染的人肝细胞系胰岛素受体(InsR)mRNA和蛋白质的表达. 2)改善胰岛素抵抗. 陆灏等^[8]的研究结果表明,黄连素通过抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的分泌,从而降低血清游离脂肪酸改善大鼠胰岛素抵抗. 3)促进胰岛 β 细胞的再生以及功能修复,增加胰岛素的分泌. 倪艳霞等^[9]的病理检查结果显示,黄连素有促进实验动物 β 细胞修复的作用. 4)增加脂肪细胞对葡萄糖转运和消耗. 周丽斌等^[10]的研究结果表明,0.1~10.0 $\mu\text{mol/L}$ 黄连素能显著增加小鼠胚胎成纤维细胞(3T3-L1)的葡萄糖转运,而0.1~200.0 $\mu\text{mol/L}$ 的黄连素能显著增加3T3-L1脂肪细胞的葡萄糖消耗. 5)抑制糖异生. 徐行仙等^[11]的研究结果表明,黄连素可明显降低实验性糖尿病大鼠空腹血糖,抑制糖异生,降低糖异生转化率,增强肝脏葡萄糖激酶(GK)活性。

2 黄连素治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展

非酒精性脂肪性肝病(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗、遗传易感以及脂质过氧化密切相关的代谢应激性肝脏损伤^[12],包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎及其相关肝硬化和肝细胞癌. 多项临床研究^[13-14]结果表明,黄连素可以使NAFLD患者的肝功能各项指标得到显著改善,且无明显毒副作用. 黄连素治疗NAFLD的机制包括:

1)减轻胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR). IR是NAFLD发生发展的重要环节,而NAFLD患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)表达水平升高^[15]. 肿瘤坏死因子- α 能够作用于胰岛素信号转导系统,影响胰岛素受体酪氨酸磷酸化,抑制胰岛素受体信号转导,下调脂肪细胞葡萄糖转运因子4(Glucose transporter 4, GLUT4)的表达,减弱胰岛素的作用. TNF- α 还可以负性调节与胰岛素敏感性有关的核转录因子,导致IR. 而IL-6作为一种炎症介质,可诱导产生细胞因子信号转导抑制因子-3(Suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3),干扰胰

岛素信号转导,降低胰岛素敏感性,从而导致IR. 候丽琼等^[16]的研究结果表明,黄连素可减少炎症因子TNF- α 产生,改善肥胖大鼠骨骼肌胰岛素抵抗. 许腊梅^[17]的研究结果表明,黄连素能降低高脂饮食诱导的NAFLD大鼠血清及脂肪肝变性肝组织TNF- α 的表达. 曹毅^[18]研究结果表明,黄连素灌胃可明显减轻肝小叶炎症,降低肝脏IL-6水平。

2)减轻脂质过氧化. 黄连素可以加强肝脏超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低丙二醛(Malondialdehyde, MDA)的含量,有效清除自由基,纠正氧化-抗氧化失衡,降低肝脏的过氧化脂质,从而进一步加快脂质的代谢。

3)调节肠道的微生态,增强肠道屏障功能. 许多研究^[12-15]表明,肠道菌群失调在NAFLD发病机制中起到重要的作用. 由于有益菌数量减少,有害菌过度繁殖会破坏肠道黏膜屏障,增加肠黏膜通透性,肠道内细菌及其毒性产物通过“肠-肝轴”大量进入血液和肝脏,诱发肠源性内毒素血症、炎症因子生成,从而引发肝脏炎症及纤维化反应,导致NAFLD的发生. 曹毅^[18]研究结果表明,经黄连素灌胃后的非酒精性脂肪性肝炎小鼠盲肠内容物中乳酸菌和双歧杆菌数量均较模型组增多,其中双歧杆菌显著高于模型组. 此外,黄连素还能减轻肠道黏膜屏障损伤和上调紧密连接蛋白Occludin表达,从而改善肠道屏障功能。

3 黄连素治疗血脂异常的研究进展

血脂异常是血液脂质代谢异常的简称,俗称高脂血症或高脂蛋白血症. 在大量的临床研究与动物实验中^[19],黄连素都表现出改善脂类代谢的作用,且能降低总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triacylglyceride, TG)和低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的水平,尤其是黄连素与传统降血脂药联用效果更为明显. 娜仁其木格等^[20]对黄连素治疗血脂异常的Meta分析结果表明,黄连素降低LDL-C的效果比格列吡嗪好,降低甘油三酯和总胆固醇的作用优于二甲双胍和格列吡嗪。

黄连素降血脂可能有以下几种途径:1)激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK). 激活了AMPK,则促进脂肪酸合成的关键酶乙酰辅酶A羧化酶(ACC)失活,从而抑制肝细胞脂质的生物合成. 2)下调脂肪

合成酶及转录因子. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)是核受体超家族成员之一,其具有调控脂肪酸代谢功能,并与调控脂肪代谢的相关酶类关系密切. 黄连素能下调促进脂肪合成基因 PPAR γ 表达,减少脂质堆积. 3)减轻胰岛素抵抗,增强脂蛋白代谢酶活性. 脂蛋白代谢酶在调节甘油三酯代谢和血浆脂蛋白水平方面发挥着重要作用. IR 常伴有多种脂蛋白代谢酶活性降低,而黄连素可以增强脂蛋白代谢酶活性,从而纠正脂质代谢紊乱.

4 黄连素治疗高尿酸血症的研究进展

吴林根等^[21]的临床研究结果表明,黄连素可以明显降低空腹血尿酸水平. 黄连素降尿酸可能有以下几种途径:1)增加尿酸排泄. 黄连素可扩张血管,改善血流,增加血尿酸(SUA)的排泄. 2)减少尿酸生成. 胰岛素抵抗会使尿酸生成增多,而黄连素可以改善胰岛素抵抗状态,从而促使尿酸的生成下降. 3)能够增加人尿酸盐转运子的活性. 人尿酸盐转运子(Humanurate transporter, hUAT)与高尿酸血症紧密相关. 有研究发现^[21],低密度脂蛋白胆固醇会抑制 hUAT 的基因表达,而黄连素可以降低低密度脂蛋白胆固醇,减少对 hUAT 的基因表达抑制,从而增加人尿酸盐转运子的表达及尿酸的排泄,使 SUA 水平下降.

5 黄连素治疗多囊卵巢综合征的研究进展

多囊卵巢综合征(Polycystic ovarian syndrome, PCOS)是育龄妇女较常见的一种内分泌紊乱疾病,连续性无排卵、雄激素过多和高胰岛素血症—胰岛素抵抗是其重要特征. 汪凌霄等^[22]的研究结果表明,黄连素联合二甲双胍可以有效降低胰岛素抵抗、多囊卵巢综合征、肥胖患者的体质量指数和性激素水平,提高排卵率. 王敏仪等^[23]对黄连素治疗 PCOS 的 Meta 分析结果表明,黄连素在降低腰臀比(WHR)、空腹胰岛素(FINS)、TC(总胆固醇)及 LDL-C(低密度脂蛋白胆固醇)水平方面的效果要优于二甲双胍. 黄连素治疗多囊卵巢综合征与以下几个方面相关:1)改善胰岛素抵抗. 黄连素可以使患者空腹胰岛素水平、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)明显下降. 2)改善患者性激素水平,使性激素水平逐步接近正常. 高雄激素血症、黄体生成素(LH)、黄体生成素/卵泡刺激素比值(LH/FSH)水平升高是 PCOS 的内分泌特征. 黄连素可能通过影响下丘脑—

垂体—卵巢生殖轴的功能,改善患者的内分泌情况,调节性激素水平,使性激素水平逐渐趋于正常水平. 3)改善卵巢内环境,促进卵泡发育,提高排卵率.

6 黄连素治疗阿尔茨海默病的研究进展

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)属于一种慢性进行性神经退化性疾病,又叫老年性痴呆,它伴随着行为异常、认知功能障碍、日常生活能力逐渐下降以及社交障碍等临床病症. 徐岚等^[24]的研究结果表明,阿尔茨海默病的主要病理改变包括: β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)沉积、脑内过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性降低,神经原纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFTs)含量增加. 孙钊^[25]研究发现,黄连素能改善 AD 模型大鼠的空间学习、记忆能力,模型鼠海马组织中过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性显著增加,提示黄连素促进自由基清除是其对抗 AD 的作用机制. Asai 等^[26]的研究结果表明,黄连素可上调 α 分泌酶的活性,减少 β -淀粉样蛋白的形成. 朱飞奇等^[27]的研究结果显示,黄连素可以促进 AD 大鼠海马内 β -淀粉样蛋白的降解,减少 β -淀粉样蛋白的聚集沉积. 神经原纤维缠结含量与阿尔茨海默病临床症状严重程度呈正相关. 杨吉平等^[28]的研究结果表明,黄连素能够减少海马神经原纤维缠结,有效改善 AD 模型大鼠的空间学习记忆障碍.

7 结论与展望

黄连素来源于天然植物,其毒副反应较小. 近年来,部分动物实验和相关的临床研究结果均表明,黄连素对II型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、高血脂、高尿酸血症等疾病具有可靠的治疗作用和效果. 目前,黄连素对这些疾病的研究尚集中在小样本临床研究上,而大规模的流行病学调查资料相对比较匮乏. 为了更加全面、客观地对黄连素治疗上述疾病的效果进行评价,还需设计更多严谨的随机双盲对照试验. 此外,目前黄连素的作用机制尚未完全明确,因此,进一步对其作用机制及作用靶点,以及剂量、安全性、与其他药物复配的协同机制等问题进行深入探讨,对黄连素开发新的临床用途具有较大意义.

[参考文献]

[1] CICERO A F, BAGGIONI A. Berberine and its role in chro-

- nic disease [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2016, 928: 27–45.
- [2] ZHANG Y, LI X, ZOU D, et al. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 93(7): 2559–2565.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 30(8): 26–89.
- [4] 陈兴宝, 唐玲, 陈慧云, 等. 2型糖尿病并发症对患者治疗费用的影响评估 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2003, 11(4): 238–241.
- [5] YIN J, XING H, YE J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism Clinical & Experimental*, 2008, 57(5): 712–717.
- [6] 张日东, 白瑞苗, 魏敬. 黄连素对2型糖尿病患者24 h尿微量白蛋白的影响 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2011, 12(1): 28–30.
- [7] ZHANG H, WEI J, XUE R, et al. Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression [J]. *Metabolism Clinical & Experimental*, 2010, 59(2): 285–292.
- [8] 陆灏, 叶伟成, 丁学屏. 黄连素对实验大鼠胰岛素抵抗的影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2002(4): 259–260.
- [9] 倪艳霞, 刘安强, 高云峰, 等. 黄连素治疗Ⅱ型糖尿病60例疗效观察及实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1988(12): 711–713.
- [10] 周丽斌, 陈名道, 宋怀东, 等. 小檗碱对脂肪细胞葡萄糖转运的影响及其机制研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2003, 19(6): 479–482.
- [11] 徐行仙, 何新康. 黄连素对实验性糖尿病大鼠肝糖原的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2016, 23(2): 161–162.
- [12] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(3): 163–166.
- [13] 李宏良. 黄连素联合益肝灵治疗代谢综合征合并非酒精性脂肪性肝炎的临床观察 [J]. *安徽医药*, 2015(2): 363–366.
- [14] WEI X, WANG C, HAO S, et al. The therapeutic effect of berberine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis [J]. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2016(4): 1–9.
- [15] 谢伶俐, 周力, 李丽滨, 等. TNF- α 和 IL-6 在非酒精性脂肪性肝病患者血清中的水平及意义 [J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(14): 1492–1496.
- [16] 候丽琼, 赵铁耘, 张伊祎. 黄连素对肥胖胰岛素抵抗大鼠骨骼肌胰岛素抵抗的干预研究 [J]. *四川大学学报 (医学版)*, 2015, 46(6): 827–831.
- [17] 许腊梅. 黄连素对大鼠非酒精性脂肪性肝病的防治作用 [D]. 南京: 南京医科大学, 2010.
- [18] 曹毅. 黄连素调整肠道菌群对非酒精性脂肪性肝炎的改善作用 [D]. 上海: 上海交通大学, 2013.
- [19] 胡江, 费建梅, 吴林根. 黄连素伍用谷维素对Ⅱ型糖尿病患者肠道菌群的影响 [J]. *安徽医药*, 2013, 17(3): 477–478.
- [20] 娜仁其木格, 赵铁耘, 何梅, 等. 黄连素治疗2型糖尿病疗效和安全性的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(1): 81–89.
- [21] 吴林根, 陈敏, 吴旻. 黄连素对高尿酸血症的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010(6): 659–662.
- [22] 汪凌霄, 孔园珍, 任延巍, 等. 黄连素联合二甲双胍治疗胰岛素抵抗多囊卵巢综合征的临床研究 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2011(5): 713–715.
- [23] 王敏仪, 陈姗, 张帝开. 黄连素与二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的随机对照试验系统评价 [J]. *广东医学*, 2015, 36(24): 3866–3870.
- [24] 徐岚, 洪震. 阿尔茨海默病的药物治疗进展 [J]. *医药导报*, 2009, 28(9): 159–161.
- [25] 孙钿. 黄连素对阿尔茨海默病模型大鼠的保护作用 [J]. *中国老年学*, 2015(4): 1021–1022.
- [26] ASAI M, IWATA N, YOSHIKAWA A, et al. Berberine alters the processing of Alzheimer's amyloid precursor protein to decrease A β secretion [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 352(2): 498–502.
- [27] 朱飞奇, 马英, 孙永安. 小檗碱对阿尔茨海默病大鼠模型胰岛素降解酶表达的影响 [J]. *中华神经医学杂志*, 2010, 9(12): 1201–1203.
- [28] 杨吉平, 方欣, 赖红. 阿尔茨海默病中 β 淀粉样蛋白的神经毒性机制 [J]. *解剖科学进展*, 2007, 13(3): 264–266.