

小檗碱调脂作用机制的研究进展

姜甜, 贾友宏*, 李一石

中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 卫生部心血管药物临床研究重点实验室 临床药理中心, 北京 100037

摘要: 小檗碱是从黄连等植物中提取的一种异喹啉类生物碱, 作为传统的抗炎、抑菌药物在临床应用已久。近年来研究发现其具有调脂作用, 可通过调节肠道菌群结构、影响胆汁酸的合成与代谢、上调低密度脂蛋白受体 (LDLR) 的表达、激活内脏脂肪组织相关基因的表达、升高血清脂联素的表达、激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 途径、改善胰岛素抵抗等多个作用靶点发挥调脂作用, 主要针对小檗碱的调脂作用及其机制进行综述。

关键词: 小檗碱; 调脂作用; 作用机制

中图分类号: R286.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2016)05 - 0727 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.05.037

Research progress on lipid-regulating mechanism of berberine

JIANG Tian, JIA You-hong, LI Yi-shi

Center for Clinical Pharmacology, Key Laboratory of Clinical Trial Research in Cardiovascular Drugs Ministry of Health, Fuwai Hospital, National Center For Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China.

Abstract: Berberine is an isoquinoline alkaloid isolated from *Coptis chinensis*, and it is applied widely in clinic as a traditional anti-inflammatory and antibacterial drug for a long time. In recent years, it has been discovered that berberine still has lipid-regulating effects. Berberine plays the role of lipid-regulating by adjusting the structure of intestinal flora, influencing the synthesis and metabolism of bile acid, up-regulating the expression of low density lipoprotein receptor (LDLR), activating the expression of visceral adipose tissue related genes, elevating the expression of adiponectin, activating AMP-activated protein kinase (AMPK) pathways, and improving insulin resistance. This paper mainly summarizes the lipid-regulating function of berberine and its mechanisms of action.

Key words: berberine; lipid-regulating function; mechanism of action

小檗碱又名黄连素, 是从黄连 *Coptis chinensis* Franch.等植物中提取的一种异喹啉生物碱。小檗碱作为一种治疗肠炎的药物, 在我国传统中药的应用中已有 1 400 多年历史。临床主要用于治疗肠道感染 (包括菌痢)、眼结膜炎、化脓性中耳炎等。近年来通过对其在心血管疾病、糖脂代谢影响方面的广泛研究显示小檗碱在降脂方面具有优异的治疗前景。

多项研究证实小檗碱具有降脂作用, 可降低血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)^[1]。Kong 等^[2]研究发现 32 例高胆固醇患者口服盐酸小檗碱片, 0.5

g/次, 2 次/d, 治疗 3 个月后可使血清 TC、TG 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平分别降低 29%、35%、25%, 表明小檗碱降脂效果较为理想。吴林根等^[3]对 68 例并发高脂血症患者分别使用小檗碱和辛伐他汀降脂治疗, 随访 2~18 个月, 两组降 TC 作用相似, 降 TG 疗效小檗碱超过辛伐他汀, 且两组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。对混合型血脂异常, 辛伐他汀与贝特类合用虽有满意疗效, 但肌溶解等不良反应也随之增高, 而小檗碱对 TC、TG 均有效, 提示对混合型血脂异常患者,

收稿日期: 2016-02-27

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项 (2012ZX09303-008-001); 2010 年国家临床重点专科建设项目

作者简介: 姜甜, 女, 硕士, 研究方向为临床药理。Tel: 17801013924 E-mail: jtx3924@163.com

*通信作者 贾友宏, 男, 主任医师, 主要从事心血管内科临床和新药疗效。Tel: (010)88398628 E-mail: yhjia2002@yahoo.com.cn

小檗碱疗效可能优于辛伐他汀。且小檗碱口服治疗不良反应较小,偶有恶心、呕吐、皮疹和药物热,停药后可消失。因此对于合并肝病的高脂血症患者及他汀不耐受患者的降脂治疗,小檗碱是一个有益的选择。

目前研究证实小檗碱发挥调脂作用的机制复杂多样。研究发现其可通过作用于肠道微生物,调节肠道菌群结构、影响胆汁酸的合成与代谢、上调低密度脂蛋白受体(LDLR)的表达、激活内脏脂肪组织相关基因的表达、升高血清脂联素的表达、激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)途径、改善胰岛素抵抗等多个作用靶点发挥调脂作用。本文总结了近年来有关小檗碱调脂作用的相关机制,为调脂治疗的进一步研究提供参考。

1 调节肠道菌群结构

人肠道内寄生了大量的微生物即肠道菌群,其能够影响能量的平衡和营养物质的吸收。研究表明,肠道菌群在肥胖、糖尿病和心血管疾病等代谢性疾病的发生和发展中起重要作用^[4]。有研究显示,小鼠ig小檗碱100 mg/kg后,小檗碱的最大血药浓度为4 ng/mL^[5],而人口服小檗碱400 mg后,其最大血药浓度仅有0.4 ng/mL^[6],结果表明胃肠道对小檗碱的吸收很有限。小檗碱的血药浓度低,口服后几乎不被肠道吸收,多项研究提示小檗碱具有良好的降脂、降糖作用,其机制可能是通过调节肠道菌群结构,进而影响糖脂代谢^[7-8]。

Ley等^[9]报道,与消瘦者相比肥胖者有高比例的厚壁菌门和低比例的拟杆菌门。Xie等^[10]对给予小檗碱治疗后的高脂饮食小鼠的肠道微生物、血糖、血脂水平的研究显示,小檗碱可显著降低血糖、血脂水平和身体脂肪的量。研究还发现小檗碱并未显著减少小鼠排泄物粪便中TC、TG的量,提示其降脂作用并非通过减少肠道脂肪吸收。用RT-PCR定量检测拟杆菌门和厚壁菌门细菌的比例,发现小檗碱可以显著降低高脂饮食所致的肥胖小鼠肠道中拟杆菌门和厚壁菌门占总细菌的比例。另有研究表明^[11],乳酸菌属可以诱导脂肪细胞因子Fiaf基因的表达,提高Fiaf的水平,减少TG在脂肪组织内的储存。高脂饮食组有益菌乳酸菌属的比例下降,小檗碱干预后,乳酸菌属的比例较高脂饮食组有所上升。研究表明小檗碱使内脏和肠道脂肪组织Fiaf表达显著增加。推断小檗碱可能通过增加有益菌属的比例减少脂肪储存。因此,作用于肠道微生物,调

节肠道菌群结构,可能是小檗碱降低血糖和血脂作用的机制之一。目前,通过肠道菌群的干预来治疗代谢综合征患者显示出很好的应用前景。因此未来可针对小檗碱的肠道作用靶点开展更广泛的研究,为心脑血管疾病防治提供方向。

2 影响胆汁酸的合成与代谢

胆汁酸是胆固醇在肝脏中的最终代谢产物,主要通过两个关键酶CYP7A1和CYP27A1介导。CYP7A1是1种细胞色素P450酶,是介导胆固醇分解代谢的限速酶,其上调可以使胆汁酸水平升高,从而使胆固醇水平下降。小檗碱和胆汁酸均可影响胆固醇代谢,影响CYP7A1和CYP27A1的表达和功能。体外试验数据显示,在HepG2细胞中,高浓度的小檗碱(>500 ng/mL)可以显著增加CYP7A1和CYP27A1的表达,然而低浓度的小檗碱(<100 ng/mL)作用微小。

Brusq等^[12]将小鼠分为普通饮食组和高脂饮食组,高脂饮食组给予小檗碱100 mg/kg,1次/d,饲养2周。研究结果显示,给药后,高脂饮食组血清中TC、TG和LDL-C水平分别下降47%、45%、42%。且血清中胆汁酸水平较给药前和普通饮食组显著升高($P<0.05$)。研究还发现口服小檗碱可升高血清中胆汁酸的水平,减少肠道胆汁酸的清除。即小檗碱通过促进血清胆固醇向胆汁酸转化达到降低胆固醇的效果。代谢组学研究显示小檗碱对7- α 羟化酶(将胆汁酸转化为脱氧胆酸)有明显的抑制作用,并且可以减少肠道胆汁酸的清除。通常情况下,胆汁酸浓度升高可通过促进肝脏和肠道的法尼酯衍生物X受体(FXR)信号转导途径抑制CYP7A1的表达和功能,从而抑制胆固醇的分解代谢,实现负反馈调节。然而,在给药后高脂饮食组鼠肝脏中,CYP7A1的mRNA水平及功能均未见下降,提示增加的胆汁酸并未激活肠肝的FXR信号转导通路负反馈抑制胆固醇向胆汁酸的转化。该研究暗示小檗碱降胆固醇的潜在机制与胆汁酸的合成与代谢、肠道的FXR信号转导通路相关,但仍需更多研究证实。

3 上调LDLR的表达

血浆低密度脂蛋白(LDL)水平主要通过LDLR的表达强弱来调节。增强肝细胞表面LDLR的表达可以直接降低血浆LDL水平。小檗碱在基因转录后水平上,通过作用于3'UTR区域(3'端的非翻译区),稳定LDL受体mRNA的表达,增强LDLR蛋白的表达,更高亲和性地结合脂蛋白,介导细胞对脂蛋

白的摄取和代谢,降低血浆胆固醇和 LDL 的浓度^[13],从而达到调脂作用。

4 激活内脏脂肪组织相关基因的表达

过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子 1 α (PGC1 α) 是最近发现的一种转录因子,有多种核激素受体的结合位点,控制氧化代谢的许多方面。AMPK 是丝、苏氨酸蛋白激酶,一种重要的蛋白激酶,主要协调代谢和能量的需要。PGC1 α 的上调和 AMPK 途径激活可以促进线粒体能量代谢或脂质氧化代谢。解偶联蛋白 2 (UCP2)、Hadhab、肉毒碱棕榈酰转移酶 1 α (cpT1 α) 亦是线粒体脂肪氧化代谢的主要标记基因。因此,AMPK1 α 、PGC1 α 、UCP2、Hadhab 和 cpT1 α mRNA 表达的增加可以促进脂质氧化代谢和线粒体能量代谢,从而达到降脂作用。Xie 等^[10]研究表明小檗碱可以影响内脏脂肪组织相关基因的表达。高脂饮食组小鼠的内脏脂肪组织中,PGC1 α 、Hadhab、cpT1 α 和 Acaal 的 mRNA 表达较正常饮食组显著减少 ($P < 0.05$),而小檗碱可显著增加高脂饮食小鼠 AMPK1 α 、PGC1 α 、UCP2、Hadhab 和 cpT1 α 的 mRNA 表达,提示小檗碱通过激活脂肪形成相关基因的表达发挥降脂和抗肥胖作用。

5 升高血清脂联素的表达

脂联素是近年来被发现的脂肪细胞分泌的一种蛋白质,具有抗炎、保护内皮完整性、抗动脉粥样硬化形成的作用,在调节脂代谢方面,脂联素水平与 TG、TC、LDL-C 等呈负相关,与高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 呈正相关。血浆脂联素每增加 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, HDL-C 增加 0.13 mmol/L 、TG 降低 0.39 mmol/L 。脂联素通过增加 AMPK 和 PGC1 α 配体活性,促进脂肪酸的氧化和葡萄糖摄取,改善肝脏的胰岛素抵抗^[14]。目前发现脂联素的受体有两种 AdipoR1 和 AdipoR2, AdipoR1 主要表达于骨骼肌,而 AdipoR2 主要表达于肝脏。研究表明^[15]在非酒精性脂肪肝患者的肝脏中 AdipoR2 mRNA 水平比正常肝脏显著下降 ($P < 0.05$),而 AdipoR1 mRNA 表达无明显变化,另有研究发现^[16]盐酸小檗碱可升高血清脂联素和 AdipoR2 mRNA 的表达,但不影响肝脏 AdipoR1 mRNA 的表达,证实盐酸小檗碱可通过升高血清脂联素和 AdipoR2 mRNA 降低血脂水平。

6 激活 AMPK 途径

小檗碱通过激活 AMPK 途径,导致乙酰辅酶 A 羧化酶的磷酸化使其失活,进而抑制肝细胞脂质的

生物合成,加速脂肪酸的氧化分解,减少 TG 的沉积,达到调节脂质紊乱的作用^[17]。

7 改善胰岛素抵抗

胰岛素抵抗时不仅糖的代谢出现异常,还会发生严重的脂质代谢紊乱,常见的脂质代谢异常有 TG、游离脂肪酸 (FFA)、极低密度脂蛋白 (VLDL) 水平升高, HDL 水平降低。小檗碱可通过减轻胰岛素抵抗,改善脂蛋白代谢有关酶的活性,发挥胰岛素对脂代谢影响的最大效能,改善血脂代谢紊乱^[17]。

8 结语

近年来,血脂异常患者越来越多,血脂异常是动脉粥样硬化的主要危险因素,而动脉粥样硬化与心脑血管疾病密切相关,是缺血性心脑血管病的主要病因。降低 TC、TG、LDL-C,提高 HDL-C 水平有助于阻止或延缓动脉粥样硬化的发生,对于防治心脑血管疾病有重要的临床意义。羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂他汀类是目前临床上降低 LDL-C 的一线药物,尤其是在合并其他心血管疾病的高危因素患者,但研究显示在服用他汀类患者中有 10%~15%即使是服用低剂量他汀类,因为出现肌病的副作用 (从轻度肌痛到合并激酶明显升高的严重肌肉症状),而表现出他汀不耐受^[18],另有 1%~3%患者表现为血清谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 升高,而无明显肝脏毒性症状^[19]。因而寻求其他替代他汀类的降脂药物,解决此类他汀不耐受人群的高血脂问题十分必要。多项研究证实,与他汀类作用机制不同,小檗碱通过上调 LDLR 表达,增加机体 LDL-C 的清除能力,进而达到降脂作用,但无肝损伤及肌病等副作用,可作为一种前景广阔的新型降脂药物。目前其调脂作用及其机制已引起广泛关注,但仍需临床加以证实,以为调脂治疗开辟新的途径。

参考文献

- [1] 罗映,金磊,何琦,等.小檗碱对兔血脂代谢及维生素 D 受体和胰岛素诱导基因 2 基因表达的影响 [J]. 中草药, 2011, 42(8): 1566-1570.
- [2] Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins [J]. *Nat Med*, 2004, 10(12): 1344-1351.
- [3] 吴林根,陈敏.黄连素伍用谷维素对血脂和体重的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2007, 23(8): 576-578.
- [4] Zhang Y, Li X, Zou D, et al. Treatment of type 2 diabetes

- and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7): 2559-2565.
- [5] Liu Y, Hao H, Xie H, *et al.* Oxidative demethylation and subsequent glucuronidation are the major metabolic pathways of berberine in rats [J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98(11): 4391-4401.
- [6] Hua W, Ding L, Chen Y, *et al.* Determination of berberine in human plasma by liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 44(4): 931-937.
- [7] Han J, Lin H, Huang W. Modulation gut microbiota as an anti-diabetic mechanism of berberine [J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(7): 164-167.
- [8] 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.
- [9] Ley R E, Turnbaugh P J, Klein S, *et al.* Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity [J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1022-1023.
- [10] 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.
- [11] Aronsson L, Huang Y, Parini P, *et al.* Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiotensin-like 4 protein (ANGPTL4) [J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e13087.
- [12] Brusq J M, Ancellin N, Grondin P, *et al.* Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine [J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(6): 1281-1288.
- [13] Abidi P, Zhou Y, Jiang J D, *et al.* Extracellular signal-regulated kinase-dependent stabilization of hepatic low-density lipoprotein receptor mRNA by herbal medicine berberine [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10): 2170-2176.
- [14] Yadav A, Kataria M A, Saini V, *et al.* Role of leptin and adiponectin in insulin resistance [J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 417: 80-84.
- [15] Beylot M, Pinteur C, Peroni O. Expression of the adiponectin receptors AdipoR1 and AdipoR2 in lean rats and in obese Zucker rats [J]. *Metabolism*, 2006, 55(3): 396-401.
- [16] 郑贝贝, 魏敬, 蒋建东, 等. 盐酸小檗碱和辛伐他汀对非酒精性脂肪肝大鼠血清脂联素和肝脏脂联素受体表达的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(15): 2701-2704.
- [17] Gu S, Cao B, Sun R, *et al.* Metabolomic and pharmacokinetic study on the lipid-lowering effect of oral-administrated berberine [J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(2): 664.
- [18] Hui K K, Yu J L, Chan W F, *et al.* Interaction of berberine with human platelet alpha 2 adrenoceptors [J]. *Life Sci*, 1991, 49(4): 315-324.
- [19] Arca M, Pigna G. Treating statin-intolerant patients [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2011, 4: 155-166.
- [20] Abd T T, Jacobson T A. Statin-induced myopathy: a review and update [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(3): 373-387.