

胡椒碱改善代谢综合征的研究进展

王惠阳, 宋妍妍, 高扬氏, 刘颖, 程龙*

中国医科大学 中药与生药教研室, 辽宁 沈阳 110122

摘要: 代谢综合征是胰岛素抵抗、肥胖等多种已知的心血管危险因素同时在个体内存在的状态, 其病情复杂, 易诱发多种靶器官损害。胡椒碱属于桂皮酰胺类生物碱, 具有较强的生物活性, 可以通过减轻胰岛素抵抗、抗肥胖、抗高血脂、减轻代谢相关脂肪性肝病和抗高尿酸血症显著改善代谢综合征。对胡椒碱改善代谢综合征的药理作用及其机制的相关研究进行归纳和综述, 以期对胡椒碱的深入研究和开发利用提供参考。

关键词: 胡椒碱; 代谢综合征; 胰岛素抵抗; 抗肥胖; 抗高血脂; 代谢相关脂肪性肝病; 抗高尿酸血症

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)01-0242-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.01.040

Research progress on improving metabolic syndrome with piperine

WANG Huiyang, SONG Yanyan, GAO Yangmin, LIU Ying, CHENG Long

Department of Traditional Chinese Medicine and Pharmacognosy, China Medical University, Shenyang 110122, China

Abstract: Metabolic syndrome is a complex condition characterized by the simultaneous occurrence of multiple known cardiovascular risk factors such as insulin resistance and obesity, which can easily lead to damage to multiple target organs. Piperine, a cinnamamide alkaloid with strong biological activity, significantly improves metabolic syndrome by alleviating insulin resistance, anti-obesity, anti-hyperlipidemia, reducing metabolic-associated fatty liver disease, and anti-hyperuricemia. This review summarizes the pharmacological effects and mechanisms of piperine in improving metabolic syndrome, aiming to provide a reference for its further research and practical application.

Key words: piperine; metabolic syndrome; insulin resistance; anti-obesity; anti-hyperlipidemia; metabolism related fatty liver disease; anti-hyperuricemia

代谢综合征是多种已知的心血管危险因素同时在个体内存在的状态, 包括胰岛素抵抗、肥胖、动脉粥样硬化性血脂异常和高血压等^[1], 涉及蛋白质、脂肪、碳水化合物等多种物质的代谢紊乱。其已被证实能够增加罹患 2 型糖尿病和心血管疾病的风险, 严重威胁人类健康。然而, 代谢综合征的病因和发病机制尚未完全阐明, 其病情复杂, 易诱发多种靶器官损害^[2], 并且目前尚缺乏规范化的代谢综合征治疗指南。胡椒碱属于桂皮酰胺类生物碱, 广泛存在于胡椒科植物胡椒、几内亚胡椒和荜茇中, 具有较强的生物活性。胡椒碱在体内外可通过多种机制发挥一系列代谢益处, 具有独特的优势。具体而言, 胡椒碱可以通过减轻胰岛素抵抗、抗肥

胖、抗高血脂、减轻代谢相关脂肪性肝病和抗高尿酸血症显著改善代谢综合征。本文对胡椒碱改善代谢综合征的药理作用及其作用机制的研究进展进行归纳和综述, 以期对胡椒碱的深入研究和开发利用提供参考。

1 减轻胰岛素抵抗

胰岛素抵抗被定义为胰岛素靶向组织对生理水平胰岛素反应性降低的状态^[3], 可因多种机制产生, 是代谢综合征的核心因素。胡椒碱被证明可以有效改善胰岛素抵抗和与胰岛素抵抗相关的代谢性疾病, 特别是肥胖和糖尿病。研究发现, 40 $\mu\text{mol/L}$ 胡椒碱处理 48 h 可显著改善地塞米松诱导 3T3-L1 脂肪细胞的胰岛素抵抗, 并增加其对葡萄糖的摄取

收稿日期: 2024-09-11

基金项目: 辽宁省博士科研启动基金计划项目 (2023-BS-093); 辽宁省大学生创新创业训练计划项目 (202410159020)

作者简介: 王惠阳 (2003-), 女, 在读本科, 主要研究方向为中药防治代谢性疾病。E-mail: 2021353820@cmu.edu.cn

*通信作者: 程龙 (1992-), 男, 讲师, 博士, 主要研究方向为中药防治代谢性疾病。E-mail: chenglong@cmu.edu.cn

能力,这可能与激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路中的 AMPK α 有关^[4]。张克交等^[5]研究发现胡椒碱可以减轻谷氨酸钠诱导的代谢综合征大鼠、小鼠的胰岛素抵抗状态,改善其代谢异常和肥胖状况。胡椒碱给药 8 周可显著改善高脂高糖高盐饲料喂养诱导的胰岛素抵抗综合征模型 Wistar 大鼠的糖代谢异常,提高胰岛素敏感性,并能够降低血压^[6]。此外,15、30、60 mg/kg 胡椒碱可以通过下调血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和瘦素 (LEP) 水平,并降低三酰甘油和游离脂肪酸 (FFA) 水平,从而改善胰岛素抵抗综合征模型大鼠的脂代谢异常情况^[7]。Yuan 等^[8]研究发现,30 mg/kg 胡椒碱可抑制肥胖引起的糖尿病前期模型 C57BL/6 小鼠内脏脂肪组织和胰岛内巨噬细胞的聚集与 M1 样极化,减少胰岛内的整体代谢性炎症,改善 β 细胞的去分化和功能障碍,从而延缓肥胖相关性糖尿病的发展。同时,15、30、60 mg/kg 胡椒碱可调控 AMPK 信号通路及其下游葡萄糖转运体 4 (GLUT4) mRNA 和蛋白表达来干预胰岛素抵抗模型 SD 大鼠糖脂代谢异常^[9]。此外,40 μ mol/L 胡椒碱能通过上调 AMPK 信号通路和下游靶点 GLUT4 表达,改善 3T3-L1 脂肪细胞和 C2C12 肌小管细胞的糖代谢紊乱^[10]。另一项研究表明,10 μ mol/L 胡椒碱处理 24 h 可通过上调 AMPK 信号通路改善棕榈酸诱导胰岛素抵抗 C2C12 肌管细胞的糖代谢紊乱^[11]。此外,胡椒碱通过上调 AMPK 信号通路上游靶点脂联素 (APN)、脂联素受体和 p-AMPK α 的蛋白表达激活 AMPK 信号通路,从而改善 3T3-L1 脂肪细胞和 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型的糖代谢紊乱;其中胡椒碱改善 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗最适浓度为 10 μ mol/L,最佳作用时间为 24 h^[12]。万春平等^[13]发现 40 μ mol/L 胡椒碱可通过调控上游靶点 APN 和瘦素的表达激活 AMPK 信号通路,从而改善脂肪乳诱导 HepG2 细胞的胰岛素抵抗。通过体内实验和计算方法验证,40 mg/kg 胡椒碱可通过调节高脂饮食 (HFD) 诱导 2 型糖尿病大鼠脂肪组织中胰岛素受体/蛋白激酶 B/GLUT4 (IR/Akt/GLUT4) 通路减轻胰岛素抵抗^[14]。Maeda 等^[15]发现,5、10、20 μ mol/L 胡椒碱处理 4 h 以瞬时受体电位香草醛亚家族 1 (TRPV1) 相关方式增加 L6 肌管细胞内 Ca²⁺水平和活性氧 (ROS) 生成,并通过 CaMKK β /AMPK 信号通路诱导 GLUT4 易位,从而预防高血糖;同时,低质量浓度 (0.01、0.10 mg/kg) 胡椒碱单次 ig 给药

也可改善 Wistar 大鼠餐后高血糖。1 项双盲随机对照试验表明,补充每日剂量为 1 000 mg 姜黄素和 10 mg 胡椒碱 12 周增加了糖尿病患者血清 APN 水平,并降低了 LEP 水平和瘦素与脂联素比值 (动脉粥样硬化的衡量指标),同时降低了 TNF- α 水平^[16]。与此一致的是,服用含有胡椒碱的姜黄素补充剂 8 周可发挥对 2 型糖尿病患者的抗氧化作用,表现为血清总抗氧化能力和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性显著升高,而血清丙二醛水平显著降低^[17]。Kalsi 等^[18]发现胡椒碱可以抑制肠道 P-糖蛋白对糖尿病治疗药物的外排转运,从而提高口服糖尿病治疗药物的疗效。何谦等^[19]发现 30 mg/kg 胡椒碱可以通过调节磷脂酰肌醇-3-激酶/Akt (PI3K/Akt) 介导的抗凋亡信号来改善高脂饮食和链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠胰腺 β 细胞功能障碍,进而改善糖脂代谢。有趣的是,萜苈宁和胡椒碱均可以明显改善胰岛素抵抗模型大鼠的糖脂代谢异常状况,同时增加肌肉线粒体 DNA 的拷贝数,并上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 α (PGC-1 α) mRNA 表达,从而改善线粒体功能^[20]。上述结果表明,胡椒碱可通过调节 CaMKK β /AMPK、PI3K/Akt 和 TRPV1 信号通路减轻胰岛素抵抗,从而发挥抗代谢性综合征的作用。

2 抗肥胖

肥胖作为糖尿病、心血管疾病和多种癌症等疾病的重要危险因素,严重威胁人类健康。现有的减肥药物如奥利司他、利拉鲁肽等均有恶心、口干、腹部不适等不良反应,然而胡椒碱在抗肥胖方面具有独特优势。50 μ mol/L 胡椒碱可通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 表达来减弱 3T3-L1 脂肪细胞分化,从而改善肥胖相关疾病^[21]。研究表明,胡椒碱可以通过抑制脂肪酸吸收和修复肠道屏障功能改善高脂肪和高糖饮食诱导的 SD 大鼠肥胖^[22]。同时 30 mg/kg 胡椒碱可以减轻 HFD 诱导肥胖 SD 大鼠的肝脏损伤,降低血脂水平,缓解肝脏生物钟和脂代谢基因表达的昼夜节律紊乱^[23]。与此一致的是,50 μ mol/L 胡椒碱可通过调节油酸处理的 HepG2 细胞的昼夜节律基因 Bmal1/Clock 增强甾醇调控元件结合蛋白-1c/PPAR γ (SREBP-1c/PPAR γ) 和 AMPK/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路,改善脂质代谢紊乱、氧化还原状态失衡、线粒体功能障碍和油酸引发的昼夜节律失调,从而有助于预防和治疗肥胖相关代谢紊乱^[24]。此外,20、

30、40 mg/kg 胡椒碱以剂量相关方式显著逆转了 HFD 诱导的肥胖大鼠的体质量增加,改善胰岛素敏感性,恢复 LEP 和 APN 活性,并增加能量消耗,最终调节肥胖^[25]。He 等^[26]发现 40 mg/kg 胡椒碱通过调节肝脏 *SREBP-1c*、*SREBP2* 和 *HMG-CoA* 还原酶 (*HMGCR*) mRNA 表达,并下调肾周脂肪中脂肪酸合酶 (*FAS*)、*CCAAT/增强结合蛋白- α* (*C/EBP α*)、单核细胞趋化蛋白-1 (*MCP1*) 和白细胞介素-6 (*IL-6*) 的表达,调节能量稳态和炎症,以缓解与转基因调节相关的肥胖,表现为显著降低了喂养 HFD 诱导的肥胖小鼠的体质量、肝脏和肾周脂肪质量,并显著减轻了脂肪肝,同时降低了血清三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和葡萄糖水平。据报道,50 $\mu\text{mol/L}$ 胡椒碱可通过动态调节组蛋白修饰来调节脂肪生成和脂肪分解基因的表达,从而抑制脂肪细胞分化^[27]。Kim 等^[28]研究表明 30 $\mu\text{mol/L}$ 胡椒碱通过激活 AMPK-p38 MAPK 信号通路和增加骨骼肌细胞内乳酸含量,从而刺激葡萄糖摄取,并上调解偶联蛋白 1 (*UCP1*) 表达,调节能量消耗、产热和脂肪褐变,带来一系列代谢益处。Watanabe 等^[29]发现在饮食中添加 0.03%、0.05% 胡椒碱可以减少内脏脂肪,增加肩胛间棕色脂肪组织中的 *UCP1* 表达,有助于预防和减轻肥胖。Wang 等^[30]研究发现 27 mg/kg 胡椒碱可以减轻 HFD 诱导的成年 SD 大鼠肥胖和相关代谢并发症,表现为显著降低体质量、血浆胰岛素和葡萄糖浓度,以及血清三酰甘油的水平,并逆转了 HFD 诱导的 AMPK 信号分子的下调,增加了血浆 APN 水平和脂联素受体的 mRNA 表达,以及 PI3K 的磷酸化。分别以 30、40 mg/kg 胡椒碱对 HFD 诱导肥胖小鼠和谷氨酸钠诱导代谢综合征小鼠 ig 8 周,结果显示胡椒碱可在一定程度上改变小鼠肠道菌群结构,维持肠道结构完整性;同时胡椒碱还可适当增加小鼠粪便短链脂肪酸含量,并在整体水平上减轻肥胖小鼠的炎症状态,从而延缓肥胖至 2 型糖尿病的发生、发展^[31]。此外,40 mg/kg 胡椒碱可以改善 HFD 诱导的 SD 大鼠血脂异常,但不改变食欲^[32]。总之,胡椒碱可以通过减弱脂肪细胞分化,抑制脂肪酸吸收,维持肠道结构完整性,改善胰岛素敏感性,增加机体能量消耗和产热等多种途径发挥抗肥胖作用。

3 抗高血脂

高脂血症是体内脂质代谢紊乱导致血脂水平增高,包括总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白胆

固醇等,是导致动脉粥样硬化和其他心脑血管疾病的重要危险因素之一。研究表明,20 $\mu\text{mol/L}$ 胡椒碱和 20 $\mu\text{mol/L}$ 表没食子儿茶素没食子酸酯处理显著抑制了 3T3-L1 细胞的细胞分化、脂滴沉积和增强甘油释放,升高 APN 水平,上调 *UCP1* 的表达,并下调关键成脂基因 *PPAR-c*、*SREBP-1c*、*FAS*、脂肪酸结合蛋白 4 (*FABP4*)、*C/EBP α* 和 *HMGCR* 的表达,比单独治疗具有更强的抗脂肪生成作用和调脂作用^[33]。Mohanalakshmi 等^[34]发现 5、10、20 mg/kg 胡椒碱与 20 mg/kg 吉非贝齐联合用药可有效控制 HFD 诱导的大鼠体质量增加,降低三酰甘油和胆固醇水平,并使升高的血清天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶和碱性磷酸酶水平正常化,从而发挥抗高脂血症的有益作用。100 mg/kg 姜黄素与 5 mg/kg 胡椒碱联合应用可通过提高 HFD 诱导的高脂血症大鼠载脂蛋白 AI (*ApoAI*)、卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (*LCAT*)、胆固醇 7 α -羟化酶 (*CYP7A1*) 和低密度脂蛋白受体 (*LDLR*) 的活性和基因表达,增强姜黄素降胆固醇作用,从而改善高脂血症^[35]。此外,血液中的低密度脂蛋白水平增高容易发生胆固醇沉积形成结石。有趣的是,ig 小鼠 40、60 mg/kg 胡椒碱可以通过抑制肝脏组织肝脏核受体类似物 1/B 族 I 型清道夫受体 (*LRH-1/SR-BI*) 和 G 超家族蛋白 5/8 (*ABCG5/ABCG8*) 信号通路的表达,从而减少 C57BL/6 小鼠胆固醇转运以及胆汁中胆固醇含量,进而抑制胆固醇结石的形成^[36]。同时,20、40 mg/kg 胡椒碱可通过抑制 HFD 喂养 C57BL/6 小鼠空肠黏膜上皮细胞中尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1 (*NPC1L1*) 和 *SR-BI* 对小肠中胆固醇的吸收,从而抑制小鼠胆囊胆固醇结石的形成^[37]。此外,10、50 mg/kg 胡椒碱还可通过调控 PI3K/Akt/内皮型 NO 合成酶 (*eNOS*) 信号通路有效抑制 HFD 喂养 *ApoE*^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化的发生、发展^[38]。Wistar 大鼠 ig 50 mg/kg 胡椒碱 10 周可显著改善 HFD 和抗甲状腺药物诱导的高脂血症大鼠红细胞抗氧化状态,显著保护红细胞免受氧化应激^[39]。总之,胡椒碱可有效改善动脉粥样硬化性血脂异常,从而降低患心血管疾病的风险。

4 减轻代谢相关脂肪性肝病

代谢相关脂肪性肝病是一种肝脏代谢功能障碍,表现为肝脏内脂肪的异常积累,没有饮酒或病毒性肝炎等诱因。代谢相关脂肪性肝病最常见于代谢综合征和肥胖的背景下,与胰岛素抵抗和高血糖

密切相关, 通常伴有典型的心血管危险因素, 如 2 型糖尿病和低水平的高密度脂蛋白 (HDL), 并且最终会发展为肝硬化^[40-41]。1 项双盲研究表明, 每日补充 5 mg 胡椒碱胶囊可以显著降低代谢相关脂肪性肝病和早期肝硬化患者的肝酶和葡萄糖水平, 缓解血脂异常, 并降低 HOMA 水平和胰岛素抵抗^[42]。另一项双盲、随机、安慰剂对照临床试验结果表明, 联合补充姜黄素和胡椒碱可作为一种辅助疗法, 改善代谢相关脂肪性肝病患者人体测量、血压、血脂、血糖和肝功能^[43]。同时, 每日联合补充 500 mg 姜黄素和 5 mg 胡椒碱 12 周可改善代谢相关脂肪性肝病患者疾病的严重程度, 表现为显著降低了红细胞压积、红细胞沉降率以及血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、铁和血红蛋白的水平, 并增加了总铁结合力^[44]。与此一致的是, 补充含有 5 mg 胡椒碱和 500 mg 姜黄素的胶囊 8 周可以提高代谢相关脂肪性肝病患者的血清炎症细胞因子 TNF- α 、MCP1 和表皮生长因子 (EGF) 的水平, 从而发挥抗脂肪变性作用^[45]。胡椒碱在治疗和/或预防肝脏脂肪积聚方面具有有益作用, 其机制与抑制胰脂肪酶和改善氧化状态有关; 其中 40 mg/kg 胡椒碱和 2 mg/kg 辛伐他汀显著降低了高脂血症大鼠肝脏中胆固醇、三酰甘油和脂质过氧化的积累, 升高超氧化物歧化酶含量, 同时天冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶的活性明显降低^[46]。有趣的是, 10 mg/kg 胡椒碱 ip 小鼠 4 周, 1 次/d, 可改善代谢相关脂肪性肝病进展, 其治疗作用与抑制核因子- κ B (NF- κ B) 诱导的肝细胞焦亡有关, 表现为减轻喂食蛋氨酸和胆碱缺乏饮食小鼠的肝脂肪变性、炎症、肝细胞损伤和纤维化, 降低了焦亡标志物 (NLRP3、ASC、Caspase-1 p20、GSDMD)、IL-1 β 和 LDH 的水平^[47]。此外, 持续服用含有 50 mg 藤黄酚、250 mg 姜黄素和 5 mg 胡椒碱的片剂 90 d 可有效改善代谢相关脂肪性肝病患者的肝酶、肝脂肪变性和纤维化、炎症和脂质标志物的表达水平^[48]。总之, 胡椒碱可通过缓解糖脂代谢紊乱, 改善肝功能, 减少肝脏脂肪积聚等途径有效减轻代谢相关脂肪性肝病。

5 抗高尿酸血症

高尿酸血症是由体内尿酸过多或排出不足引起的代谢性疾病, 与肥胖、高血糖、高血脂等代谢异常密切相关。中国高尿酸血症患病率逐年增高, 已成为仅次于糖尿病的第二大代谢性疾病。高尿酸

血症也可以通过多种途径加重肾功能损害, 如尿酸盐结晶对肾小管的直接毒性作用、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活以及细胞内氧化应激的增加^[49]。研究表明, 5、10 mg/kg 胡椒碱 ip 小鼠 3 周显著降低了腺嘌呤和尿酸钾诱导的高尿酸血症性肾病小鼠的血清尿酸水平, 并逆转了肾功能损害, 表现为降低了血清肌酐和血浆尿素氮水平, 改善了肾小管损伤和肾纤维化, 并减轻了肾脏炎症反应和氧化应激^[50]。其中 10 mg/kg 胡椒碱能显著抑制高尿酸血症性肾病小鼠肾脏组织中尿酸转运蛋白 1 (URAT1) 和 GLUT9 的 mRNA 和蛋白表达水平, 并抑制了 Akt 和 mTOR 的磷酸化水平; 同时, 5 μ mol/L 胡椒碱在体外通过抑制 URAT1/GLUT9 的表达和 Akt/mTOR 信号通路的激活减轻尿酸对小鼠肾小管上皮细胞 (mRTECs) 的损伤^[50]。上述结果表明, 胡椒碱可通过抑制 URAT1/GLUT9 和 Akt/mTOR 信号通路改善腺嘌呤和尿酸钾诱导的高尿酸血症性肾病。

6 结语与展望

胡椒碱因其广泛的生理活性而备受瞩目。现代药理学研究表明, 除了代谢综合征, 胡椒碱还具有抗癌、肝脏保护、抗氧化、抗炎、免疫调节作用, 并且具有神经药理活性、生物杀灭活性等。然而, 胡椒碱的生物利用度和水溶性较低, 限制了其药理作用效果。通过对胡椒碱进行结构改造制备衍生物, 或应用新剂型可以显著提高其生物利用度, 从而拓宽其临床应用范围。如胡椒碱衍生物(2*E*,4*E*)-5-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-*N*-(4-(羟甲基)苯基)五-2,4-二烯酰胺 (D4) 具有优异的生物利用度; 与阿司匹林相比, 0.86 μ mol/L D4 预处理抑制了 CHME3 小胶质细胞和 SVG 星形胶质细胞中的 NF- κ B 易位途径, 并显著降低了促炎细胞因子的转录和蛋白质水平^[51]。研究表明, 使用质量浓度大于 1% 的 CMC-Na 作为助悬剂, 可以使胡椒碱得到较高的口服生物利用度^[52]。应用固体分散技术制备缓释载药基质微丸, 可提高胡椒碱的药物释放和口服生物利用度, 而不损害微丸的体外溶出度和体内药动学参数^[53]。包裹胡椒碱的壳聚糖表面修饰的纳米结构脂质载体可显著提高胡椒碱的生物利用度; 与胡椒碱分散体相比, 还可降低链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠的血糖水平, 因此可以作为新型口服纳米载体来改善难溶性胡椒碱的抗糖尿病活性^[54]。通过湿介质研磨技术开发辛烯基丁二酸酐改性淀粉稳定的胡

胡椒碱纳米粒子, 增强了抗 3T3-L1 脂肪细胞脂肪形成的作用^[55]。有趣的是, 胡椒碱常作为生物增强剂与其他药物(如姜黄素)联合应用, 增强药物疗效, 其机制可能与胡椒碱对细胞色素 P450 酶(CYP)的抑制作用有关。因此, 在临床应用中也需注意药物合用带来的不良反应。如治疗高脂血症的首选药物阿托伐他汀通过 CYP3A4 酶进行广泛代谢, 与胡椒碱(CYP3A4 酶的强效抑制剂)联合应用会导致潜在的草药-药物相互作用, 增加了阿托伐他汀在循环体液中的浓度, 从而导致其毒性表现(如肌痛), 因此需要慎重监控阿托伐他汀和胡椒碱的联合用药^[56]。总之, 胡椒碱作为植物来源天然活性成分具有极大的开发潜力。本文总结了胡椒碱改善代谢综合征的药理作用及其机制, 并提出增加胡椒碱生物利用度的潜在措施, 为植物来源天然化合物防治代谢性疾病提供了新的思路和方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Huang P L. A comprehensive definition for metabolic syndrome [J]. *Dis Model Mech*, 2009, 2(5-6): 231-237.

[2] 张刚, 倪银星, 赵志钢, 等. 不同代谢综合征诊断标准对靶器官损害的检出 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2005, 7(6): 363-366.

[3] Lee S H, Park S Y, Choi C S. Insulin resistance: From mechanisms to therapeutic strategies [J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(1): 15-37.

[4] 马琳, 陈芳, 魏雅改, 等. 胡椒碱与小檗碱改善脂肪细胞胰岛素抵抗的比较研究 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(4): 5-8.

[5] 张克交, 丁璨雍, 邓佳丽, 等. 胡椒碱对谷氨酸钠诱导代谢综合征的干预作用 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(9): 2185-2187.

[6] 宋娜丽, 万春平, 却翎, 等. 胡椒碱对胰岛素抵抗综合征模型大鼠糖代谢的实验研究 [J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(10): 1436-1439.

[7] 宋娜丽, 万春平, 李振杰, 等. 胡椒碱对胰岛素抵抗综合征模型大鼠脂代谢及作用机制的研究 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(12): 1746-1749.

[8] Yuan Y, Zhou J, Hu R, et al. Piperine protects against pancreatic β -cell dysfunction by alleviating macrophage inflammation in obese mice [J]. *Life Sci*, 2021, 274: 119312.

[9] 田长江. PIP 对 IR 大鼠 AMPK 信号通路下游 GLUT4 的干预研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2015.

[10] 杨于. PIP 对细胞糖代谢 AMPK 信号通路 GLUT4 的干预研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2016.

[11] 李晓雪. 胡椒碱对 C2C12 肌管细胞胰岛素抵抗模型糖

代谢 AMPK 信号通路上游靶点的干预研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2017.

[12] 魏雅改. PIP 对 IR 细胞模型糖代谢 AMPK 信号通路上游靶点的干预研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2016.

[13] 万春平, 魏雅改, 李晓雪, 等. 胡椒碱对 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型糖代谢 AMPK 信号通路上游靶点干预机制的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(3): 542-547.

[14] Prasad M, Jayaraman S, Natarajan S R, et al. Piperine modulates IR/Akt/GLUT4 pathways to mitigate insulin resistance: Evidence from animal and computational studies [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253(Pt 5): 127242.

[15] Maeda A, Shirao T, Shirasaya D, et al. Piperine promotes glucose uptake through ROS-dependent activation of the CAMKK/AMPK signaling pathway in skeletal muscle [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(11): e1800086.

[16] Panahi Y, Khalili N, Sahebi E, et al. Antioxidant effects of curcuminoids in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial [J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(1): 25-31.

[17] Panahi Y, Khalili N, Sahebi E, et al. Curcuminoids plus piperine modulate adipokines in type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2017, 12(4): 253-258.

[18] Kalsh H, Grewal R K. Interaction of mouse intestinal P-glycoprotein with oral antidiabetic drugs and its inhibitors [J]. *Indian J Exp Biol*, 2015, 53(9): 611-616.

[19] 何谦, 徐加英, 顾佳. 胡椒碱对高脂饮食和链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠胰腺 β 细胞凋亡有改善作用 [A] // 第七届海峡两岸暨港澳营养科学大会摘要集 [C]. 青岛: 中国营养学会, 中国学生营养与健康促进会, 2022: 2.

[20] 杨艳敏, 张克交, 张彦栋, 等. 胡椒碱和萜苈宁对胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢及线粒体 DNA 拷贝数的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(5): 2508-2514.

[21] Park U H, Jeong H S, Jo E Y, et al. Piperine, a component of black pepper, inhibits adipogenesis by antagonizing PPAR γ activity in 3T3-L1 cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(15): 3853-3860.

[22] Wang W, Zhang Y, Wang X, et al. Piperine improves obesity by inhibiting fatty acid absorption and repairing intestinal barrier function [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2021, 76(4): 410-418.

[23] 张玮芸, Chi-Tang H, 吕慕雯. 基于脂质组学研究胡椒碱对肥胖大鼠脂代谢基因昼夜节律的影响 [J]. *食品科学*, 2024, 45(9): 124-134.

[24] Zhang W, Ho C T, Lu M. Piperine improves lipid dysregulation by modulating circadian genes *bmal1* and *clock* in HepG2 cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5611.

[25] Brahmanaidu P, Nemani H, Meriga B, et al. Mitigating

- efficacy of piperine in the physiological derangements of high fat diet induced obesity in Sprague Dawley rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 221: 42-51.
- [26] He J, Le Q, Wei Y, *et al.* Effect of piperine on the mitigation of obesity associated with gut microbiota alteration [J]. *Curr Res Food Sci*, 2022, 5: 1422-1432.
- [27] Park U H, Hwang J T, Youn H, *et al.* Piperine inhibits adipocyte differentiation via dynamic regulation of histone modifications [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(9): 2429-2439.
- [28] Kim N, Nam M, Kang M S, *et al.* Piperine regulates UCP1 through the AMPK pathway by generating intracellular lactate production in muscle cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41066.
- [29] Okumura Y, Narukawa M, Watanabe T. Adiposity suppression effect in mice due to black pepper and its main pungent component, piperine [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2010, 74(8): 1545-1549.
- [30] Wang X, Zhang Y, Zhang L, *et al.* Piperine attenuates hepatic steatosis and insulin resistance in high-fat diet-induced obesity in Sprague-Dawley rats [J]. *Nutr Res*, 2022, 108: 9-21.
- [31] 周吉. 胡椒碱对肥胖和糖尿病小鼠肠漏及肠道菌群的调控及 Npc1 基因缺失对肥胖小鼠胰岛功能的影响 [D]. 青岛: 青岛大学, 2021.
- [32] Shah S S, Shah G B, Singh S D, *et al.* Effect of piperine in the regulation of obesity-induced dyslipidemia in high-fat diet rats [J]. *Indian J Pharmacol*, 2011, 43(3): 296-299.
- [33] Oruganti L, Reddy Sankaran K, Dinnupati H G, *et al.* Anti-adipogenic and lipid-lowering activity of piperine and epigallocatechin gallate in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2023, 129(5): 1152-1159.
- [34] Mohanalakshmi S, Bhatt S, Ashok Kumar C K. Enhanced antihyperlipidemic potential of gemfibrozil under co-administration with piperine [J]. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*, 2021, 2: 100021.
- [35] Tu Y, Sun D, Zeng X, *et al.* Piperine potentiates the hypocholesterolemic effect of curcumin in rats fed on a high fat diet [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(1): 260-266.
- [36] 翟星月. 基于 LRH-1 相关信号通路探讨胡椒碱抑制小鼠胆固醇结石形成作用及机制 [D]. 大连: 辽宁中医药大学, 2019.
- [37] 张文冲. 胡椒碱对胆固醇结石形成的影响及基于 NPC1L1 和 SR-BI 转运蛋白的机制研究 [D]. 大连: 辽宁中医药大学, 2018.
- [38] 王俊如, 张树, 姚卫云, 等. 胡椒碱抗 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化活性及作用机制 [J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(12): 1659-1665.
- [39] Vijayakumar R S, Nalini N. Efficacy of piperine, an alkaloidal constituent from *Piper nigrum* on erythrocyte antioxidant status in high fat diet and antithyroid drug induced hyperlipidemic rats [J]. *Cell Biochem Funct*, 2006, 24(6): 491-498.
- [40] Sattar N, Forrest E, Preiss D. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. *BMJ*, 2014, 349: g4596.
- [41] Valenzuela-Vallejo L, Sanoudou D, Mantzoros C S. Precision medicine in fatty liver disease/non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Pers Med*, 2023, 13(5): 830.
- [42] Nouri-Vaskeh M, Hashemi P, Hataminia N, *et al.* The impact of piperine on the metabolic conditions of patients with NAFLD and early cirrhosis: A randomized double-blind controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 1053.
- [43] Sharifi S, Bagherniya M, Khoram Z, *et al.* Efficacy of curcumin plus piperine co-supplementation in moderate-to-high hepatic steatosis: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(6): 2217-2229.
- [44] Panahi Y, Valizadegan G, Ahamdi N, *et al.* Curcuminoids plus piperine improve nonalcoholic fatty liver disease: A clinical trial [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 15989-15996.
- [45] Saberi-Karimian M, Keshvari M, Ghayour-Mobarhan M, *et al.* Effects of curcuminoids on inflammatory status in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial [J]. *Complement Ther Med*, 2020, 49: 102322.
- [46] Tunsophon S, Chootip K. Comparative effects of piperine and simvastatin in fat accumulation and antioxidative status in high fat-induced hyperlipidemic rats [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(12): 1344-1348.
- [47] Ran S, Song L, Yang H, *et al.* Piperine alleviates nonalcoholic steatohepatitis by inhibiting NF- κ B-mediated hepatocyte pyroptosis [J]. *PLoS One*, 2024, 19(3): e0301133.
- [48] Majeed M, Nagabhushanam K, Nouredin M, *et al.* A scientifically validated combination of garcinol, curcuminoids, and piperine for mild to moderate nonalcoholic steatohepatitis patients-results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1201186.
- [49] Lee T H, Chen J J, Wu C Y, *et al.* Hyperuricemia and progression of chronic kidney disease: A review from physiology and pathogenesis to the role of urate-lowering therapy [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(9): 1674.
- [50] Li L, Zhao K, Luo J, *et al.* Piperine improves hyperuricemic nephropathy by inhibiting URAT1/GLUT9 and the AKT-mTOR pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(12): 6565-6574.

- [51] Shahbazi S, Zakerali T, Frycz B A, *et al.* The critical role of piperamide derivative D4 in the regulation of inflammatory response by the microglia and astrocytic glial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110895.
- [52] 冉瑞雪, 陈伯玮, 杜晓晖, 等. 不同给药介质对大鼠口服胡椒碱的药动学和生物利用度的影响 [J]. 南开大学学报: 自然科学版, 2016, 49(3): 105-111.
- [53] Zhu Y, Yu J, Zhou G, *et al.* Piperine fast disintegrating tablets comprising sustained-release matrix pellets with enhanced bioavailability: formulation, *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Pharm Dev Technol*, 2020, 25(5): 617-624.
- [54] Zafar A, Alruwaili N K, Imam S S, *et al.* Formulation of chitosan-coated piperine NLCs: Optimization, *in vitro* characterization, and *in vivo* preclinical assessment [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, 22(7): 231.
- [55] Tang B, Sun J, Xiao J, *et al.* Development of piperine nanoparticles stabilized by OSA modified starch through wet-media milling technique with enhanced anti-adipogenic effect in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 272(Pt 1): 132738.
- [56] Thomas A B, Choudhary D C, Raje A, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamic herb-drug interaction of piperine with atorvastatin in rats [J]. *J Chromatogr Sci*, 2021, 59(4): 371-380.

【责任编辑 解学星】