

小檗碱调脂的研究进展

刘昊, 周志斌*

武汉科技大学附属天佑医院神经内科, 湖北 武汉 430064

摘要: 盐酸小檗碱(berberine)是从黄连中提取的一种天然的异喹啉类生物碱。小檗碱具有多种药理作用, 包括抗病原微生物、抗炎、抗肿瘤、心脏保护、降血糖、调节脂质代谢以及免疫抑制等。近10年来, 国内外学者对小檗碱调脂机制进行了广泛的研究。从调节血浆脂质合成、促进脂质分解等方面对小檗碱改善血脂机制加以综述, 为其进一步开发和研究提供参考。

关键词: 小檗碱; 黄连; 脂质代谢; 过氧化物酶体增殖物激活受体; CCAAT增强子结合蛋白

中图分类号: R9284.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)08-1676-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.034

Research progress of berberine in lipid regulating

LIU Hao, ZHOU Zhibin

Department of Neurology, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430064, China

Abstract: Berberine is a natural isoquinoline alkaloid extracted from *Coptis chinensis*. Berberine has several pharmacological activities, including disease-resistant microorganisms, anti-inflammatory, anti-tumor, heart protection, hypoglycemia, regulation of lipid metabolism and immunomodulatory properties. In recent ten years, the domestic and foreign scholars have extensively studied on Lipid Regulating of berberine. In this paper, the mechanism of improving blood lipid by berberine was reviewed from the aspects of regulating plasma lipid synthesis and promoting lipid decomposition.

Key words: berberine; *Coptis chinensis*; lipid metabolism; PPARs; C/EBPs

血脂异常通常是指血清胆固醇(TC)和(或)三酰甘油(TG)水平升高, 实际上血脂异常泛指高低密度脂蛋白在内的各种血脂异常。2015年6月中国卫生计生委发布《中国成人营养与慢性病状况报告》^[1]提示, 2012年我国成人血脂异常患病率为40.40%, 血脂异常的主要危害是导致心脑血管粥样硬化性疾病。

目前临床常用的调脂药包括他汀类药物、胆酸螯合剂、胆酸吸收抑制剂、贝特类药物、烟酸和中药调脂药物。他汀类药物作为心血管疾病里程碑式的药物, 主要通过竞争性抑制羟甲基二酰辅酶A(HMG-CoA), 阻断细胞内的羟甲戊酸的代谢途径, 从而使细胞内的胆固醇减少, 负反馈性的作用于细胞膜表面(主要为肝细胞)低密度脂蛋白(LDL-

C)胆固醇受体, 使其数量和活性增加, 从而使血清胆固醇的水平降低。但是仍有一部分患者存在“他汀类抵抗”(规律服用他汀类药物降不到理想LDL-C的效果)和“他汀不耐受”(患者不能耐受他汀类药物的副作用)。同时, 一部分患者使用他汀类药物, 虽然LDL-C已经达标, 但仍发生心血管事件。因此寻找他汀类以外的药物, 是心血管领域的研究热点。

小檗碱是从传统中药黄连和黄柏中提取的一种喹啉类生物碱, 又称黄连素, 为抗菌药物, 用于治疗细菌性腹泻。小檗碱还具有多种药理作用, 包括抗病原微生物、抗炎、抗肿瘤、心脏保护、降血糖、调节脂质代谢以及免疫抑制等^[2]。本文综述小檗碱调脂的机制以及在动物模型和临床研究的调脂作用。

收稿日期: 2019-01-12

第一作者: 刘昊(1989—), 男, 在读研究生, 河南信阳人, 研究方向为动脉粥样硬化与脑血管疾病。

E-mail: 834632303@qq.com Tel: 18627832063

*通信作者: 周志斌, 男, 湖北武汉人, 主任医师, 博士, 研究方向为动脉粥样硬化与脑血管疾病。Tel: 13329732347 E-mail: 464229823@qq.com

1 抑制脂肪的生成

脂肪代谢及脂肪分化过程中受到多种转录因子的调控,过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)和CCAAT增强子结合蛋白(C/EBPs)是脂肪代谢和分化的主要转录因子,小檗碱可以抑制PPARs和C/EBPs的表达,在脂肪代谢和脂肪分化过程中发挥重要作用。

1.1 调控PPAR γ 的表达水平

PPARs是一类有配体激活的转录因子,属于II型核受体超家族成员,PPARs的激活需要特定配体激活剂,PPARs与特定配体的激活剂结合激活后,与视黄醇类X受体(RXR)形成异二聚体,形成的PPAR γ /RXR异二聚体与靶基因启动子上游的PPAR反应元件(PPRE)结合,最终调节靶基因的转录^[3]。

PPARs有3种亚型,分别为PPAR α ,PPAR β/δ 和PPAR γ 。PPAR γ 是PPARs亚型中研究的最多的一种,PPAR γ 通过调节相关基因的表达,在脂肪形成、糖脂代谢,以及在免疫系统中发挥重要作用。Tontonoz等^[4]首次研究发现,PPAR γ 在脂肪代谢及脂肪细胞分化中起重要作用,是脂肪组织生长发育的主要调控转录因子,其信号通路直接影响脂质代谢,当PPAR γ 被配体激活后,可与另外一种核受体视黄醇衍生物X受体——维甲酸X受体 α (retinoid X receptor, RXR α)形成异源二聚体,该异源二聚体结合到下游靶基因启动子区过氧化物酶体增殖物元件(peroxisome proliferators responsive element, PPRE)上,诱导其表达,调控靶基因的转录。何琦等^[5]在高血脂的兔模型中研究发现,通过聚合酶链式反应(PCR)检测脂肪组织的PPAR γ 基因,发现高脂组PPAR γ mRNA表达明显高于普食组,而小檗碱灌胃给药后,与高脂组相比,可显著降低PPAR γ mRNA表达,由此推断小檗碱可通过抑制PPAR γ 的转录活性,从而抑制前脂肪细胞向成熟脂肪细胞的分化,可以抑制脂肪的生成。

1.2 调控C/EBPs的表达水平

C/EBPs由位于染色体19q13.1上的无内含子基因编码,C/EBP蛋白含有358个氨基酸残基,c-末端的86氨基酸残基构成高度保守 α -螺旋方向上的碱性亮氨酸拉链结构域^[6]。C/EBPs是许多细胞过程中的关键调控因子,包括细胞增殖、分化和肿瘤发生。C/EBPs的生物活动需要多个蛋白的相互作用,并形成功能性多蛋白复合物,参与DNA的修复和细胞周期的控制^[7]。

C/EBPs是在前脂肪细胞分化过程中起关键作

用的转录因子,它的同分异构体有3种,分别为C/EBP α 、C/EBP β 和C/EBP δ ,由于C/EBPs存在亮氨酸拉链结构域,因此C/EBPs既能通过亮氨酸拉链结构域调控靶基因的表达,也可以诱导自身基因的表达。已有的研究可以证明,C/EBPs的3种同分异构体在脂肪分化过程中按一定的顺序表达,在脂肪分化早期,首先表达的是C/EBP β 和C/EBP δ ,这两种同分异构体的浓度增高后,能协同促进C/EBP α 的表达,由于C/EBP α 异构体存在自身诱导作用,因此当C/EBP β 和C/EBP δ 协同增加C/EBP α 的表达后,C/EBP α 产生的转录因子可以不断地诱导其自身表达,产生大量的C/EBP α 转录因子^[8]。在脂肪分化过程中,C/EBP β 不仅能促使C/EBP α 产生自身诱导作用从而调控脂肪细胞分化,而且可以激活PPAR γ 因子参与脂质代谢,调控多种基因在脂质代谢中的基因表达^[9]。谭佳宁等^[10]在小檗碱对C3H10t1/2细胞增殖与成脂分化的影响研究发现,随着小檗碱的浓度上升能显著降低细胞中TG的含量。逆转录聚合酶链式反应技术(RT-PCR)也表明,小檗碱能降低C3H10t1/2细胞中的C/EBP α 的表达,从而抑制C3H10t1/2细胞的成脂分化,说明了小檗碱具有抑制细胞脂肪分化的作用,实验也为小檗碱调脂治疗提供了理论依据。

1.3 增强磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)及其下游乙酰辅酶A羧化酶(ACC)的磷酸化

AMPK是细胞能量代谢的调节器,在调控糖脂代谢偶联和氧化还原平衡状态方面起核心作用。AMPK激活剂可刺激AMPK α 亚基苏氨酸172位点磷酸化,激活AMPK,增强脂肪酸 β 氧化,抑制脂质合成。小檗碱可以诱导活化MAPK和ERK通路从而活化AMPK信号通路,减少脂质在肝脏的合成^[11]。ACC是脂肪酸合成的关键酶,小檗碱可使ACC的活性降低,进而减少脂质的合成。AMPK可使胆固醇合成的关键酶羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶分泌量降低,甚至下降为零^[12]。小檗碱可以活化AMPK信号通路,减少羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶分泌量,可以使胆固醇合成减少。

1.4 可能通过抑制线粒体复合物I,降低脂质合成

线粒体呼吸复合体I是一个巨大的氧化还原质子泵,是线粒体和细菌能量产生的中心。线粒体复合体I位于线粒体内膜上,主要功能是将质子从基质转移到线粒体内膜空间,形成跨内膜的质子电化学梯度。质子泵建立质子电化学梯度,促进ATP的合成^[13]。线粒体复合体I受到抑制,将减少ATP的

形成。俞牧雨等^[14]在探讨小檗碱调脂与线粒体的关系机制发现,小檗碱可让细胞对脂肪酸的摄取明显减少,与此同时鱼藤酮组细胞对脂肪酸的摄取也明显下降,说明小檗碱可能是通过抑制线粒体复合体I,从而抑制脂肪酸摄取,减少TG合成。

2 调节脂质的代谢

2.1 增加低密度脂蛋白受体 mRNA 水平

小檗碱的调脂作用主要是通过依赖细胞外信号调节激酶(ERK)调节肝低密度脂蛋白受体(LDL-R)含量和通过 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路增加 LDL-R 启动子转录活性,增加了 LDLR mRNA 的稳定性,促进 LDL-R 表达增多^[15-16]。肝细胞表面 LDL-R 代偿性增加或活性增强,使血浆 LDL 降低,继而导致极低密度脂蛋白(VLDL)代谢加快,再加上肝合成和释放 VLDL 减少,也导致 VLDL 及 TG 相应降低。

2.2 降低前蛋白转化酶枯草溶菌素转化酶(PCSK)9 基因的转录水平

PCSK9 在调节胆固醇的体内平衡发挥重要作用,它通过增加细胞核和溶酶体降解肝 LDL-R,导致血清 LDL 水平升高^[17,18,19]。尽管他汀类药物应用在冠心病的一、二级预防及其动脉粥样硬化血栓后遗症方面取得了无可争议的成功,但是仍然有很大一部分病人面临心血管事件的残余风险^[20]。在这方面,Schindler 等^[21]提出 PCSK9 血清水平的升高可以作为心血管事件发生新的预测因子论点很具有吸引力,因此针对心血管高危人群 PCSK9 可以作为一个治疗目标。Dong 等^[22]的研究证明小檗碱通过诱导蛋白酶体降解肝细胞核因子 1 α (HNF1 α)蛋白,抑制 PCSK9 的表达。

2.3 下调载脂蛋白 B(ApoB)表达

载脂蛋白是血浆脂蛋白中的蛋白质部分,载脂蛋白在脂蛋白代谢和发挥生理功能具有重要作用。载脂蛋白分为 A、B、C、D、E 五类,ApoB 是公认的心血管风险标志物^[23]。孙杰在小檗碱调脂治疗的临床观察中发现,运用小檗碱调脂治疗 1 个月后,小檗碱可以显著降低 ApoB 的水平^[24]。APOB 是 LDL-C 微粒与 LDL-C 受体相连接的重要部分,其作用是使 LDL-C 被内在化和进入血管内膜下层,促进胆固醇吸收,因此小檗碱降低 ApoB 水平,可以减少胆固醇的吸收。

2.4 增加胆固醇的分解,减少胆固醇的中吸收

研究发现^[25]小檗碱可以降低血浆中的胆固醇、TG、LDL,在低密度脂蛋白作用方面尚没有明确定

论。Sun 等^[26]研究发现,小檗碱抑制胆盐水解酶活性,增加胆汁酸的排泄,激活肠道法尼基衍生物 X 受体,抑制肝脏脂肪酸转位酶 CD34 的表达,导致肝脏长链脂肪酸摄取减少,TG 合成减少。Wang 等^[27]发现黄连提取物非洲防己碱不仅可通过上调肝细胞核因子 4 α 和胎儿蛋白转录因子间接转录激活胆固醇 7 α 羟化酶(CYP7A1),而且也可以通过改变 CYP7A1 蛋白构象,直接激活 CYP7A1 催化活性,因此可通过 CYP7A1 促进胆固醇分解代谢,加速胆汁酸的排泄。

2.5 提高脂蛋白脂酶(LPL)活性

LPL 和肝脂酶是影响 TG 代谢的关键酶,2 种酶的活性降低,可以引起高脂血症,主要是 TG 水平升高。小檗碱治疗高脂血症伴胰岛素抵抗大鼠 8 周后,LPL 活性显著高于模型组,肝脂酶活性物无明显差异^[28],说明小檗碱可能通过增强 LPL 的活性,降低血浆 TG 的水平,产生调脂的功效。

3 临床应用

小檗碱在细胞水平以及动物实验中均有调脂作用,临床应用也得到验证。续畅等^[29]的 Meta 分析提示非酒精性脂肪性肝病患者在服用盐酸小檗碱片 1.5 g/d(或 0.9 g 12 周以上),血清 TC、TG 均得到显著改善,治疗前后比较差异有统计学意义[TG 的 WMD=1.07, 95%CI(1.39, 1.74), $P=0.002$ 。TC 的 WMD=1.31, 95%CI(0.79, 1.84), $P<0.001$ 。]。所有研究均未见严重不良反应,7 例便秘,7 例胃肠道不适,1 例皮疹,上述症状均在药物减量后缓解或随服药时间延长自然消失。说明小檗碱调脂疗效确切,安全程度高。王利等^[30]在观察黄连素治疗轻度高脂血症中发现,黄连素在首次治疗 3 个月、治疗组洗脱期后、治疗组再次治疗 2 个月、治疗组再次治疗 3 个月,每次治疗前后 TC、TG、LDL-C 均下降($P<0.05$),与对照组同期相比,治疗组再次治疗 3 个月,TC、TG、LDL-C 均下降($P<0.05$),说明小檗碱可有效改善轻度高脂血症的血脂水平。研究期间,受试者未发生严重不良反应,仅有 1 例短暂性头痛,2 例短暂性腹胀。

4 展望

既往和最新研究均证明小檗碱调脂作用效果确切,但仍有很多靶向机制需要进一步研究。与其他调脂药物相比,小檗碱具有毒副作用小,不良反应少,价格低廉,来源广泛等优势,小檗碱在高脂血症应用前景广阔。

参考文献

- [1] 国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制局. 中国成人营养与慢性病状况报告(2015) [M]. 北京: 人民出版社, 2015.
- [2] 邢宇, 刘鑫, 林园, 等. 小檗碱药理作用及其临床应用研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(6): 491-502.
- [3] 曾正英, 廖高鸿, 吕雅斐, 等. PPARs激动剂在心脑血管疾病中的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2014, 24(2): 147-156.
- [4] Tontonoz P, Hu E D, Spiegelman B M. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR γ 2, a lipid-activated transcription factor [J]. Cell, 1994, 79(7): 1147-1156.
- [5] 何琦, 金磊, 周岐新, 等. 小檗碱对高脂兔模型脂代谢及脂肪PPAR、INSIG-2基因表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(12): 1677-1679.
- [6] Sun C M, Duan P, Luan C F. CEBP Epigenetic dysregulation as a drug target for the treatment of hematologic and gynecologic malignancies [J]. Curr Drug Targ, 2017, 18(10): 1142-1151.
- [7] Maria M. Interactions of CCAAT/enhancer-binding protein beta with transcriptional coregulators [J]. Postepy Biochem, 2016, 62(3): 343-348.
- [8] Tang Q Q, Zhang J W, Daniel Lane M. Sequential gene promoter interactions of C/EBP β , C/EBP α , and PPAR γ during adipogenesis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 319(1): 235-239.
- [9] Tang Q Q, Lane M D. Adipogenesis: from stem cell to adipocyte [J]. Annu Rev Biochem, 2012, 81(1): 715-736.
- [10] 谭佳宁, 陈宇驰, 吕敏, 等. 小檗碱对C₃H₁₀t1/2细胞增殖与成脂分化的影响 [J]. 中药材, 2015, 38(10): 2152-2155.
- [11] 吕医瑞, 张玉平, 曹荣辉, 等. 小檗碱改善血脂抗动脉粥样硬化机制进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(4): 427-432.
- [12] Trapani L, Segatto M, Pallottini V. New compounds able to control hepatic cholesterol metabolism: Is it possible to avoid statin treatment in aged people? [J]. World J Hepatol, 2013, 5(12): 676-684.
- [13] Haapanen O, Sharma V. A modeling and simulation perspective on the mechanism and function of respiratory complex I [J]. Biochim Biophys Acta, 2018, 1859(7): 510-523.
- [14] 俞牧雨, 米日阿依·阿里木江, 刘威, 等. 小檗碱通过抑制脂肪酸摄取降低小鼠原代肝细胞脂质沉积 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(3): 337-342.
- [15] Lee S, Lim H J, Park J H, et al. Berberine-induced LDLR up-regulation involves JNK pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 362(4): 853-857.
- [16] Yao J, Kong W J, Jiang J D. Learning from berberine: Treating chronic diseases through multiple targets [J]. Sci China Life Sci, 2015, 58(9): 854-859.
- [17] Urban D, Pöss J, Böhm M, et al. Targeting the proprotein convertase Subtilisin/Kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(16): 1401-1408.
- [18] Hu D, Yang Y, Peng D Q. Increased sortilin and its independent effect on circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in statin-naive patients with coronary artery disease [J]. Int J Cardiol, 2017, 227: 61-65.
- [19] Navarese E P, Kolodziejczak M, Winter M P, et al. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: The PCSK9-REACT study [J]. Int J Cardiol, 2017, 227: 644-649.
- [20] Dufour R, Bergeron J, Gaudet D, et al. Open-label therapy with alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: Results from three years of treatment [J]. Int J Cardiol, 2017, 228: 754-760.
- [21] Schindler T H, Leucker T M. PCSK-9: Entering a new era of cardiovascular risk prediction [J]. Int J Cardiol, 2018, 263: 152-153.
- [22] Dong B, Li H, Singh A B, et al. Inhibition OfPCSK9Transcription by berberine involves down-regulation of hepatic HNF1 α protein expression through the ubiquitin-proteasome degradation pathway [J]. J Biol Chem, 2015, 290(7): 4047-4058.
- [23] Sniderman A D, Williams K, Contois J H, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein b as markers of cardiovascular risk [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2011, 4(3): 337-345.
- [24] 孙杰. 黄连素降脂作用的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(4): 269.
- [25] Li M, Shu X B, Xu H C, et al. Integrative analysis of metabolome and gut microbiota in diet-induced hyperlipidemic rats treated with berberine compounds [J]. J Transl Med, 2016, 14: 237.
- [26] Sun R B, Yang N, Kong B, et al. Orally administered berberine modulates hepatic lipid metabolism by altering microbial bile acid metabolism and the intestinal FXR signaling pathway [J]. Mol Pharmacol, 2017, 91(2): 110-122.
- [27] Wang Y, Han Y L, Chai F N, et al. The antihypercholesterolemic effect of columbamine from Rhizoma Coptidis in HFHC-diet induced hamsters through HNF-4 α /FTF-mediated CYP7A1 activation [J]. Fitoterapia, 2016, 115: 111-121.
- [28] 何明坤, 陆付耳, 王开富, 等. 小檗碱对高脂血症伴胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(7): 389-391.
- [29] 续畅, 刘学龙, 倪建腾, 等. 盐酸小檗碱片治疗非酒精性脂肪性肝病疗效的Meta分析 [J]. 中国药房, 2015, 26(30): 4232-4235.
- [30] 王利, 彭龙云, 卫国红, 等. 黄连素胶囊治疗轻度高脂血症疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(6): 681-684.