

• 综 述 •

具有降血糖活性的生物碱及其作用机制

张育浩¹, 张得钧¹, 张本印^{1,2*}

1. 青海大学生态环境工程学院, 青海 西宁 810016

2. 青海大学省部共建三江源生态与高原农牧业国家重点实验室, 青海 西宁 810016

摘 要: 生物碱是天然有机体中具有众多结构类型和显著生物活性的一类次级代谢产物, 大多具有复杂的环状结构, 具有降血糖、抗肿瘤、抗菌、抗病毒等药理活性, 是药用植物中最重要的活性成分之一。针对国内外研究的降血糖活性生物碱及其作用机制进行综述, 以期生物碱类降血糖药物的发现、药理学、构效关系等研究提供参考依据。

关键词: 生物碱; 降血糖活性; 作用机制; 药物研发; 构效关系

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)15-3692-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.15.032

Chemical structures of alkaloids with hypoglycemic activity and their hypoglycemic mechanisms

ZHANG Yu-hao¹, ZHANG De-jun¹, ZHANG Ben-yin^{1,2}

1. College of Eco-Environmental Engineering, Qinghai University, Xining 810016, China

2. State Key Laboratory of Plateau Ecology and Agriculture, Qinghai University, Xining 810016, China

Abstract: Alkaloids are a class of secondary metabolites with many structural types and significant biological activities in natural organisms. As one of the most important active ingredients in medicinal plants, they are characterized by containing nitrogen atoms in chemical structures, most of them have complex cyclic structures, possessing antitumor, antibacterial, antiviral activities, and so on. This review summarizes the structural types of hypoglycemic alkaloids and their mechanisms, which will provide new insights and references for the research on alkaloid hypoglycemic agents discovery, pharmacology, and structure-activity relationship.

Key words: alkaloids; hypoglycemic activity; mechanism of action; drug development; structure-activity relationship

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种由于胰岛素缺陷 (1 型糖尿病) 或胰岛素耐受或分泌不足 (2 型糖尿病, 糖尿病发病率最高的形式) 所导致高血糖的代谢疾病^[1], 因其普遍性、高发病率和高死亡率的特点, 已成为继癌症、心脑血管疾病之后威胁人类健康的第三大“杀手”。目前治疗糖尿病单一或组合使用药物主要有磺酰脲类、双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂等, 但是效果不佳且长期使用存在很大的副作用^[2], 并不能达到最终控制血糖的目的。因此, 更加安全和有效的降血糖药物的发现和研发对于攻克这一全球性疾病具有重要意义。

天然产物是新药发现和发展的主要来源, 20 世

纪 80 年代至今, 国际上被批准的小分子药物中有 60% 来源于天然产物及其衍生物, 其中抗糖尿病小分子药物仅在 2012—2014 年从 10 种上升至 29 种^[3], 可见从天然产物中寻找抗糖尿病药物是最有效的途径。生物碱是一大类结构复杂、药理活性显著的天然产物, 具有抗肿瘤、抗病毒、抗菌、抗炎、降血糖等功效^[4-5]。随着现代药理学研究的深入, 具有生物碱类成分的降血糖活性及作用机制也不断被挖掘, 生物碱诸多的结构类型以及显著的生物活性为降血糖药物的筛选和研发提供了重要材料。目前对于降血糖活性的生物碱研究进展尚未见报道, 本文根据生物碱的结构, 分类介绍其降血糖活性及作用机制, 为降血糖药物开发提供参考。

收稿日期: 2018-02-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81760633, 31500049); 青海省自然科学基金资助项目 (2017-ZJ-943Q)

作者简介: 张育浩, 硕士, 研究方向为高原植物活性成分及作用机制。Tel: (0971)5310086 E-mail: 1657862840@qq.com

*通信作者 张本印, 副教授。Tel: (0971)5310086 E-mail: byzhang@nwipb.cas.cn

1 异喹啉型生物碱

异喹啉型生物碱具有广泛的生物活性。黄连 *Coptis chinensis* Franch. 作为中国重要的传统中药, 单独或与其他传统草药结合使用治疗糖尿病具有悠久的历史^[6]。现代药理学研究表明, 黄连能显著增加葡萄糖耐受性、降低空腹血糖和糖化血红蛋白水平, 增加胰岛素和胰岛素敏感指数等, 且起药效的物质基础主要为生物碱类化合物。现已从黄连根部分离获得多种喹啉类生物碱, 其中小檗碱 (berberine, **1**)、palmatine (**2**)、epiberberine (**3**)、coptisine (**4**) 和 jatrorrhizine (**5**) 为黄连中含量较为丰富的生物碱, 为主要生物活性物质^[7]。俞森等^[8]通过化合物 **1**~**5** 对糖尿病大鼠的药动学研究发现, 糖尿病大鼠能显著提高该生物碱生物利用度, 峰浓度 ($C_{\max}$) 提高了 1.7~3.3 倍, 药-时曲线下面积 ($AUC_{0\sim 24}$) 提高了 1.5~3.5 倍。另外, 这几个生物碱能够显著增加 HepG2 细胞和糖尿病 KK-Ay 小鼠模型中葡萄糖消耗和降低模型小鼠血糖水平^[9]。Chen 等^[10]从黄连根中除了分离得到常见的生物碱 (**1**~**5**), 而且分离得到 6 种微量异喹啉类生物碱 columbamine (**6**)、groenlandicine (**7**)、berberrubine (**8**)、magnoflorine (**9**)、oxyberberine (**10**) 和 8-oxocoptisine (**11**); 并在 HepG2 细胞中对其进行降血糖活性研究, 发现化合物 **1**~**6** 能够显著降低 HepG2 细胞中葡萄糖水平, 化合物 **7**~**11** 能够适度降低 HepG2 细胞中葡萄糖水平。小檗碱 (**1**) 作为一种重要的降血糖活性物质, 对其研究多集中于降血糖活性及其作用机制, 其通过多种途径达到降血糖功效, 包括刺激胰岛素分泌或释放、增加胰岛素受体表达^[11]、增强胰岛素敏感性^[12]、保护胰岛^[13]及 β 细胞^[14]、刺激糖酵解、促进葡萄糖的利用和转化^[15]、上调相关因子 AMP 激活的蛋白激酶^[16]和葡萄糖转运体^[17]、下调线粒体呼吸链酶复合体 I^[18]、抑制双糖酶的表达^[19]等。另外, 采用分子对接技术在体外研究化合物 **1**、**3**、**4** 和 **9** 对蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 和过氧亚硝基阴离子 (ONOO^-) 介导的蛋白质酪氨酸硝化作用, 结果发现所有化合物对 PTP1B 具有很好的抑制作用, IC_{50} 分别为 16.43、24.19、28.14 和 51.04 $\mu\text{mol/L}$, 表明黄连发挥降血糖作用机制之一是抑制 PTP1B 活性和阻碍 ONOO^- 介导的蛋白质酪氨酸硝化作用^[20]。

Yang 等^[21]从黄连中分离得到 1 种新的异喹啉生物碱 coptisonine (**12**), 其化学结构与小檗碱型生

物碱结构稍有不同, 在质量浓度 25 和 50 $\mu\text{g/mL}$ 时能刺激 C2C12 骨骼肌细胞, 加快对葡萄糖的摄入, 达到降低血糖的作用。PTP1B 作为一种重要的代谢调节剂, 是治疗 2 型糖尿病和其他代谢综合征的潜在靶标^[22]。Turner 等^[18]曾对小檗碱的化学结构进行修饰, 获得其衍生物 dihydroberberine (**13**), 通过药理学研究发现 dihydroberberine 对胰岛素耐受性的啮齿动物有显著改善作用, 且活性强于小檗碱。2010 年, Cheng 等^[23]在 dihydroberberine 的基础上, 再次进行化学修饰, 得到水溶性和酸稳定性更强的化合物 8,8-dimethyldihydroberberine (**14**), 在相同剂量下, 化合物 **14** 的降血糖效果明显优于 **13**, 分子药理学实验也证明了对线粒体呼吸链中复合体酶 I 的抑制是小檗碱激活 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 的关键过程。

目前大量研究表明, 抑制 FOXO1 蛋白活性或其基因表达可以调控血糖水平, 因而成为治疗糖尿病的一个潜在靶点^[24]。Anonaine (**15**) 和 xylopine (**16**) 是从刺果番荔枝 *Annona muricata* Linn. 叶中分离得到 2 种苄基异喹啉型生物碱^[25], 通过分子对接模拟实验表明, 这 2 个化合物能够有效抑制 FOXO1 蛋白活性, 因而具有潜在降血糖的活性^[26]。Tetrandrine (**17**) 是一种 bisbenzyl 四氢异喹啉型生物碱, 并且是粉防己 *Stephania tetrandra* S. Moore 中主要的活性物质^[27], 通过体内药理研究发现, tetrandrine 能显著降低正常小鼠 iv 葡萄糖挑战实验中所产生的血糖含量, 并且呈现剂量依赖关系, 能够增加外周组织对葡萄糖的利用。Sanguinarine (**18**) 作为血根草 *Sanguinaria canadensis* Linn. 的重要活性物质, 具有显著的抑制血管生成作用, 也能够通过抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 诱导的 Akt 磷酸化^[28], 达到缓解糖尿病的相关症状。值得注意的是, 从海洋天然产物中筛选具有降血糖活性的化合物也成为发现降血糖药物的重要途径。如从海绵 *Penares schulzei* Dendy. 中分离得到 3 种新的异喹啉型生物碱 schulzeine A~C (**19**~**21**), 这 3 种化合物在细胞水平具有极显著的 α -葡萄糖苷酶抑制活性, IC_{50} 为 48~170 nmol/L ^[29], 具有开发成降血糖药物的重要潜在价值, 并且 schulzeine C 的核心三环域已经可以进行人工合成^[30]。具有降血糖活性的异喹啉型生物碱的结构见图 1。

2 吲哚型生物碱

吲哚型生物碱是广泛存在于药用植物中的一类

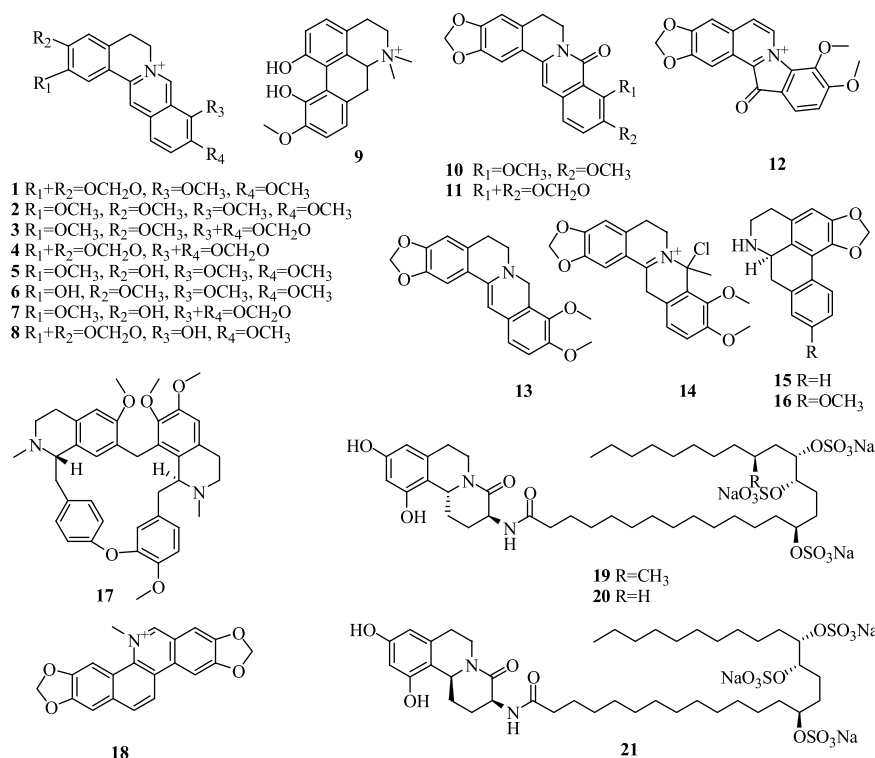


图 1 具有降血糖活性的异喹啉型生物碱

Fig. 1 Isoquinoline alkaloids with hypoglycemic activity

生物碱，具有多种生物活性。长春花 *Catharanthus roseus* Linn. 富含生物碱类成分，目前已从长春花中分离出的生物碱达 130 多个，具有抗肿瘤、降压、降血糖、调血脂等药理活性^[31]。Catharanthine (22)、leurosine (23)、lochnerine (24)、tetrahydroalstonine (25)、vindoline (26)、vindolinine (27)、vincamine (28)、eburnamonine (29) 是从长春花中分离出的吲哚型生物碱，通过体内药理研究发现，这些化合物具有不同程度的降血糖功效^[32]。从泰国热带植物 *Ervatamia microphylla* Pit. 中分离得到 1 种双吲哚生物碱 conophylline (30)^[33]，并显示具有极强的抗糖尿病活性。在链脲霉素诱导的新生小鼠糖尿病模型中，conophylline 能显著降低血糖浓度，提高葡萄糖耐受性；同时使 β 细胞数量增多，显著增加胰岛素含量及 mRNA 表达。Conophylline 也能通过抑制音猬因子 (Shh) 表达，从而达到促细胞分化的作用。其作用类似于 activin A，但 activin A 有细胞毒性。在诱导 AR42J 细胞分化时，conophylline 能通过激活 p38 促细胞分裂剂激活蛋白激酶来增加神经原蛋白的表达，从而促进细胞分化^[34]。Kawakami 等^[35]研究 conophylline 对猪胰腺细胞的作用，结果表明其能够很好地促进 β 细胞分化，并与烟酰胺一起能够增加

产胰岛素细胞数量和胰岛素含量。李丹^[36]对 conophylline 的促细胞分化作用进行研究，表明其能够通过磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K) 信号转导通路促进细胞增殖，协同诱导因子永生化的猪胰岛间充质干细胞 (iPMSCs) 促进细胞定向分化为具有血糖调节能力的胰岛细胞团，移植诱导后的细胞能够在短时间内改善糖尿病小鼠的血糖水平。

Vindoline (26) 能够通过刺激胰岛素分泌、降低糖化血红蛋白等来改善葡萄糖稳态，主要是由于其作为 Kv2.1 抑制剂可通过减少电压依赖的 K^+ 外流来增强胰岛素分泌，在发挥 Kv2.1 抑制作用的同时也能保护 β 细胞免受细胞因子诱导的细胞凋亡^[37]。Tiong 等^[38]从长春花中分离到 4 种生物碱 vindoline (26)、vindolinine (27)、vindolidine (31) 和 vindolicine (32)，并且 4 种生物碱在胰腺 β -TC6 细胞和成肌细胞 C2C12 中均具有促进葡萄糖摄入的作用，其中 vindolicine 显示出最强的生物活性。另外，化合物 27、31 和 32 对 PTP1B 具有显著的抑制活性，提示这 3 种化合物具有治疗 2 型糖尿病的潜力。Vindogentianine (33) 也是从长春花中分离得到的 1 种新的二聚体吲哚生物碱，在体外表现出明显的抑制 PTP1B 活性^[39]。彭小林^[40]对 2 个氧化吲哚生物碱衍生物 (34、35) 进行降血糖活性研究，结

果发现其具有很高的 α -葡萄糖苷酶抑制活性, IC_{50} 分别为 2.8 和 4.8 $\mu\text{mol/L}$, 而已上市的药物阿卡波糖 IC_{50} 为 53.1 $\mu\text{mol/L}$ 。化合物 **34** 和 **35** 能明显降低小鼠餐后

血糖及改善小鼠口服麦芽糖耐受量, 比阿卡波糖的降血糖效果更加明显, 也具有开发成降血糖药物的潜在价值。具有降血糖活性的吲哚型生物碱的结构见图 2。

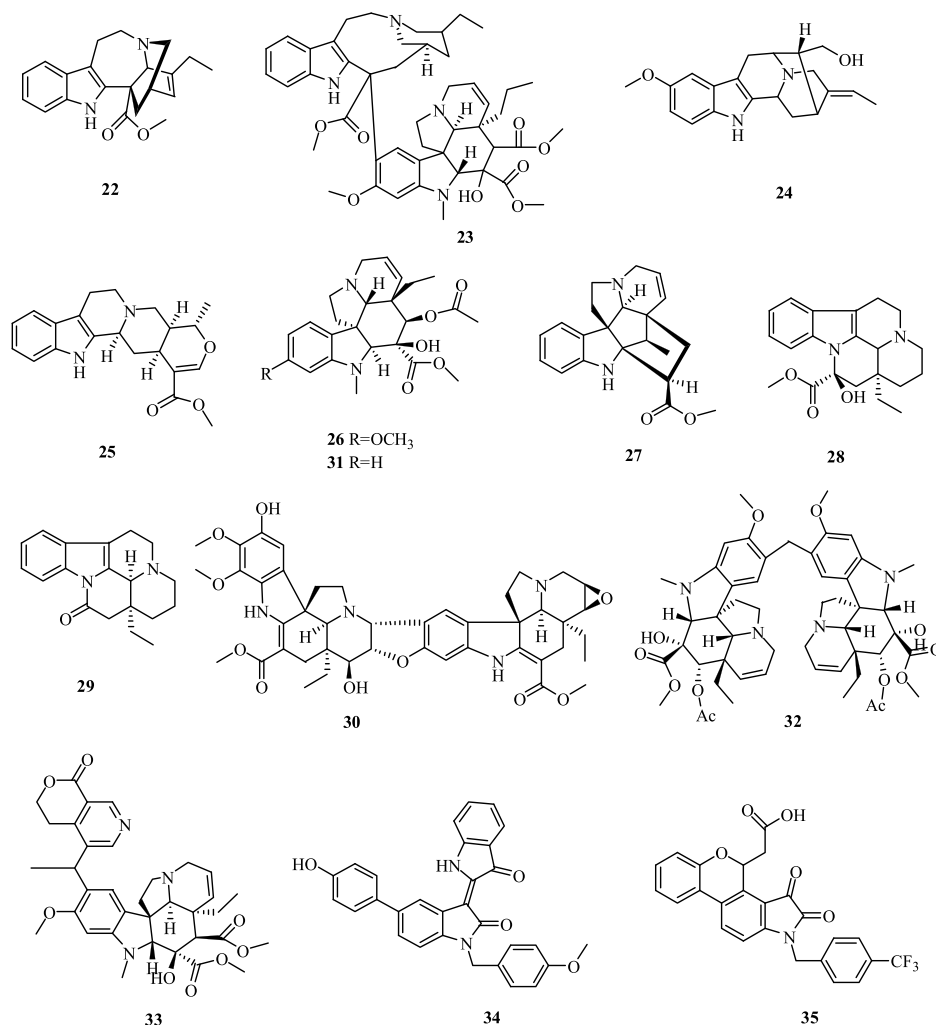


图 2 具有降血糖活性的吲哚型生物碱

Fig. 2 Indole alkaloids with hypoglycemic activity

3 喹嗪型生物碱

来自羽扇豆属植物的喹嗪型生物碱具有较好的降血糖活性, lupanine (**36**) 通过促进胰岛素分泌达到降低血糖的目的^[41]。García 等^[42]对从羽扇豆属植物中分离得到的 13 α -hydroxy-lupanine (**37**)、spartein (**38**) 和 17-oxo-lupanine (**39**) 及其衍生物 2-thionosparteine (**40**) 进行了降血糖活性研究, 结果表明化合物 **40** 具有较高的生物活性, 在所有葡萄糖实验浓度培养的胰岛细胞中均能促进胰岛素分泌, 而化合物 **37** 在中高浓度能够增加胰岛素分泌, 化合物 **38** 和 **39** 仅在高浓度时促进胰岛素分泌。Wiedemann 等^[43]对 13 α -hydroxy-lupanine (**37**) 的降血糖作用机制进行深入研究, 葡萄糖浓度为 15

mmol/L 时, 该化合物能促进胰岛素分泌增加, 但葡萄糖浓度较低时, 不能刺激胰岛素释放; 在对链脲霉素诱导的糖尿病大鼠进行葡萄糖耐量实验中也表明化合物 **37** 能改善大鼠血糖控制。另外, 化合物 **37** 能够抑制 K_{ATP} 敏感通道, 并且具有剂量依赖关系, 但即使高浓度也不能完全阻断 K_{ATP} 敏感通道, 这说明喹嗪型化合物可能还通过其他途径来控制血糖。具有降血糖活性的喹嗪型生物碱的结构见图 3。

4 阿朴菲型生物碱

Ma 等^[44]对从 *Nelumbo nucifera* Gaertn. 中分离得到的 4 个阿朴菲型生物碱 2-hydroxy-1-methoxyaporphine (**41**)、nuciferine (**42**)、roemerine (**43**) 和 pronuciferine (**44**), 进行了细胞水平的降

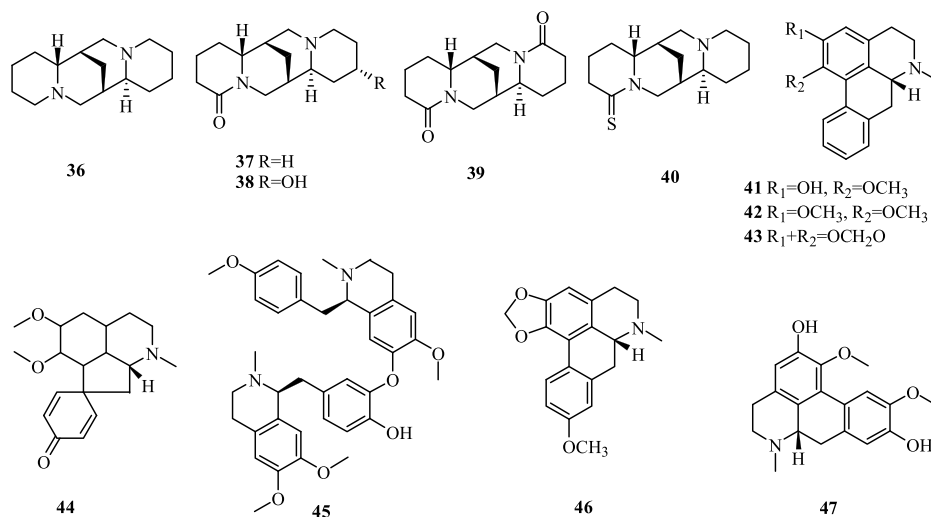


图 3 具有降血糖活性的喹啉型 (36~40) 和阿朴菲型生物碱 (41~47)

Fig. 3 Quinolizine (36—40) and aporphine (41—47) alkaloids with hypoglycemic activity

血糖活性研究, 结果表明 4 种化合物均能引起 3T3-L1 细胞中胰岛素刺激的葡萄糖消耗, 其中化合物 **41** 和 **44** 能够显著增加葡萄糖消耗, 作用效果类似于罗格列酮, *neferine* (**45**) 也具有相似活性。Fofana 等^[25]从 *Annona muricata* Linn. 中分离得到 1 种阿朴菲型生物碱 *isolaureline* (**46**), 发现该化合物能够与 FOXO1 紧密结合, 从而抑制 FOXO1 蛋白活性^[26]。*Boldine* (**47**) 作为一种糖尿病治疗剂, 能够显著防止血糖水平升高和体质量减轻^[45]。线粒体的氧化应激被认为是导致糖尿病功能障碍的原因之一, 而 *boldine* 具有很强的抗氧化能力, 可能通过抑制糖尿病大鼠胰腺中氧化应激, 清除相关自由基, 从而保护胰腺, 达到治疗糖尿病的目的^[46-47]。具有降血糖活性的阿朴菲型生物碱的结构见图 3。

5 吡啶型生物碱

Nicotinamide (**48**) 作为一种吡啶类生物碱的代表化合物, 具有显著的降血糖活性, 在链脲霉素诱导的糖尿病大鼠、切除胰腺的大鼠或小鼠中均表现出抗糖尿病活性, 但其作用机制一直尚未见报道^[48]。*Trigonelline* (**49**) 是从 *Trigonella foenum-graecum* Linn. 中分离得到的一种吡啶型生物碱, 药理学研究表明该化合物能够显著增加胰岛素含量、增强胰岛素敏感指数、降低血糖水平^[49]。目前对于 *trigonelline* 的降血糖作用机制研究主要集中于抑制肠道葡萄糖摄取^[50]、提高葡萄糖耐受性^[51]、改善胰岛素抵抗和 β 细胞再生^[49,52]等。*Arecoline* (**50**) 对整体血糖水平影响的报道较少, 且结果不一致^[53-54], 元竹青^[54]对 *arecoline* 降血糖作用机制进行深入研

究, 发现其通过调控 PI3K/Akt 信号通路、上调抑凋亡基因表达、保护胰腺和 β 细胞、抑制 FOXO1 表达, 从而促进胰岛素分泌, 增强糖代谢。*Piperine* (**51**) 在啮齿动物糖尿病模型中也表现出较强的降血糖活性^[55], *Shubham* 等^[56]发现 *piperine* 能作为一种生物增强剂与二甲双胍联合使用, 显著降低四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠血糖水平, 且作用明显优于单独用药; 而且其能够通过激活皮肤松弛纤维 ATP 酶来增加静息骨骼肌代谢率, 消耗卡路里来减轻肥胖和抗糖尿病^[57]。*Fumosorinone* (**52**) 是一种 2-吡啶酮类生物碱, 来源于昆虫内生菌 *Isaria fumosorosea* Wize, 是一种新的 PTP1B 抑制剂, IC₅₀ 为 14.04 $\mu\text{mol/L}$, 能够用于治疗糖尿病等相关代谢疾病^[58]。具有降血糖活性的吡啶型生物碱的结构见图 4。

6 喹啉型生物碱

Evodiamine (**53**) 是从传统中药吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* Juss. 中分离获得, 通过结合不同受体来治疗各种疾病, 具有广泛的生物活性。研究发现 *evodiamine* 通过增强小鼠葡萄糖耐受性及改善胰岛素抵抗, 从而实现对血糖水平的控制。其降血糖活性机制主要是通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 S6K (mTOR-S6K) 信号和胰岛素受体底物 1 (IRS1) 丝氨酸磷酸化来抑制胰岛素耐受性^[59]。*Rutecarpine* (**54**) 能够降低 2 型糖尿病肥胖大鼠血脂、减轻炎症反应, 从而达到改善各器官的病理变化^[60]。*Bouchardatine* (**55**) 是从 *Bouchardatia neurococca* (F. Muell.) Baill. 中分离得到的 β -吡啶喹啉型生物碱, 作为一种新颖的化合物能够通过激活 AMPK 抑

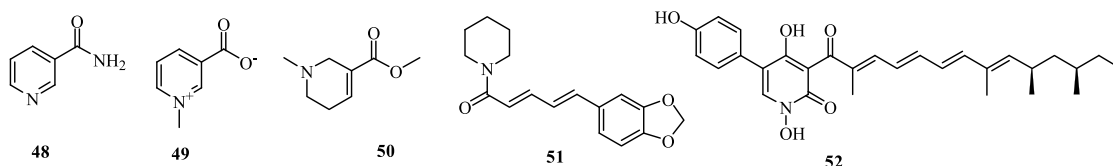


图 4 具有降血糖活性的吡啶型生物碱

Fig. 4 Pyridine alkaloids with hypoglycemic activity

制 3T3-L1 脂肪细胞中脂肪形成^[61]。具有降血糖活性的喹啉型生物碱的结构见图 5。

7 喹诺酮型生物碱

Cryptolepis sanguinolenta (Lindl.) Schltr. 是西非一种广泛用于治疗糖尿病的药用植物，cryptolepine (56) 作为其主要活性成分，能显著降低糖尿病模型小鼠血糖水平，也可导致血浆胰岛素水平下降，胰岛素介导的葡萄糖耐量增加，作用效果与环格列酮相似^[62]；并且在 3T3-L1 脂肪细胞中能显著增加葡萄糖摄入量。Yun 等^[63]从 *Lycoris sanguinea* Maxim. 中分离获得 2 种异喹诺酮型生物碱 lycoricidine (57) 和 lycoricidinol (58)，其降血糖作用机制主要是通过抑制环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (CREB) 磷酸化来阻止磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 (PEPCK-C) 的表达，从而抑制过多糖异生，达

到降低血糖的目的。具有降血糖活性的喹诺酮型生物碱的结构见图 5。

8 二萜类生物碱

Chen 等^[64]从 *Nigella glandulifera* Freyn et Sint. 中采用 HSCCC 方法分离得到 3 种新的二萜类生物碱 nigelladine A~C (59~61)，这些化合物均表现出潜在的 PTP1B 抑制活性，并且高浓度时未表现出细胞毒性。Tang 等^[65]对 nigelladine A~C 在 L6 肌管细胞中进行降血糖作用机制研究，结果表明这些化合物能够促进葡萄糖消耗和糖原合成，抑制 PTP1B 的表达，诱导胰岛素刺激的胰岛素受体底物 1 (IRS-1)、Akt、糖原合成激酶-3β (GSK-3β) 和 AMPK 的磷酸化，也说明 nigelladine A~C 治疗糖尿病的潜在机制是通过 PI3K/Akt 信号通路进行调节。具有降血糖活性的二萜类生物碱的结构见图 5。

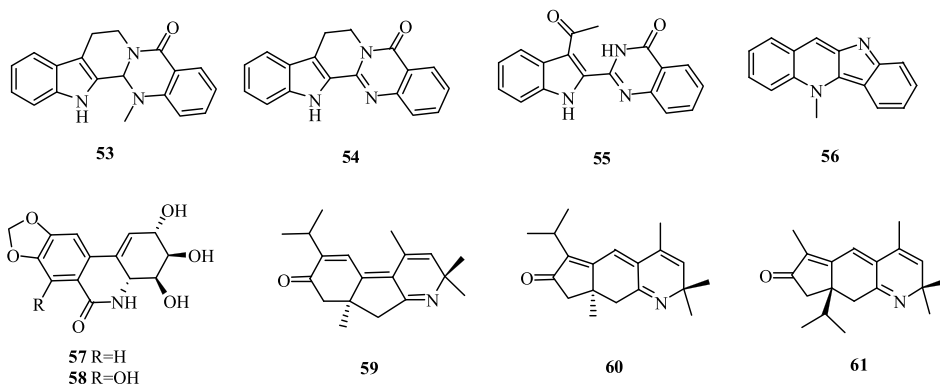


图 5 具有降血糖活性的喹啉型 (53~55)、喹诺酮型 (56~58) 和二萜类生物碱 (59~61)

Fig. 5 Quinazoline (53—55), quinolone (56—58), and diterpenoid (59—61) alkaloids with hypoglycemic activity

9 甾体类生物碱

Masayuki 等^[66]从 *Solanum lycocarpum* A. St. -Hil. 中分离得到 2 个新的甾体糖苷类生物碱 robeneoside A (62) 和 robeneoside B (63)，发现这 2 个化合物能够抑制 ig 蔗糖大鼠血糖水平的增加，具有潜在的抗糖尿病活性。除此之外，也发现其具有抗诱变的潜力^[67]。Cyclopamine (64) 是从 *Veratrum* Linn. 属植物中分离得到，具有促进干细胞分化成产胰岛素细胞的能力，促进胰岛素分泌^[48]，研究发

现其能够抑制 Shh 信号的表达，促进胰腺发育^[68]。具有降血糖活性的甾体类生物碱的结构见图 6。

10 有机胺类生物碱

益母草碱 (leonurine, 65) 是益母草中重要的生物碱，具有多种生物活性。研究发现，益母草碱能显著降低糖尿病小鼠空腹血糖水平、升高空腹血浆胰岛素浓度^[69]，其作用机制可能通过抑制 NF-κB 信号通路、改善炎症状态，从而改善糖尿病小鼠的糖尿病症状。熏倒牛 *Biebersteinia heterostemon*

Maxim. 生物碱有效部位的主要成分为山羊豆碱 (galegine, **66**), 对链脲霉素诱导的糖尿病小鼠具有明显的降血糖作用, 且以高剂量 (5 mg/mL) 的降血糖作用最佳^[70]。Capsaicin (**67**) 从红辣椒 *Capsicum baccatum* L. 中分离得到, 在糖尿病小鼠模型中, 能显著增加胰岛素水平和糖原含量, 改善胰岛素敏感

性^[71-72], 其作用机制主要是激活 TRPV1, 从而刺激胰岛素分泌, 也能够促进肝脏中关键蛋白葡萄糖转运蛋白 (GLUT)、胰十二指肠同源盒 1 (PDX-1)、葡萄糖激酶 (GK) 等的表达及胰腺中关键蛋白 PDX-1、IRS、GLUT 等的表达^[73]。具有降血糖活性的有机胺类生物碱的结构见图 6。

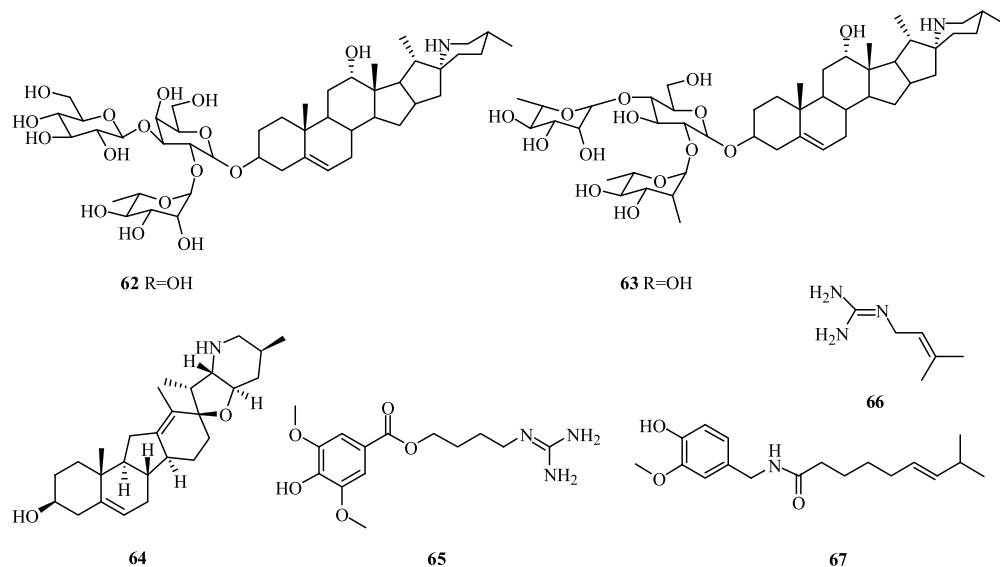


图 6 具有降血糖活性的甾体类 (62~64) 和有机胺类 (65~67) 生物碱

Fig. 6 Steroid (62—64) and amine (65—67) alkaloids with hypoglycemic activity

11 其他类型生物碱

Asano 等^[74]从 *Morus bombycis* Koidzumi 中分离得到 4 种含有多羟基的哌啶型生物碱 1-deoxynojirimycin (**68**)、N-methyl-1-deoxynojirimycin (**69**)、2-O- α -D-galactopyranosyl-1-deoxynojirimycin (**70**)、fagomine (**71**) 和 2 种四氢吡咯型生物碱 1,4-dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol (**72**)、1,4-dideoxy-1,4-imino-(2-O- β -D-glucopyranosyl)-D-arabinitol (**73**), 这 6 种化合物都具有 α -葡萄糖苷酶抑制剂的活性, 具有潜在的降血糖药用价值。另外, Tsuduki 等^[75]发现化合物 **68** 能够通过提高脂联素水平, 增加 AMPK mRNA 的表达, 来激活 β -氧化系统, 从而抑制肝脏中脂质积累。化合物 **71** 能显著降低血糖水平, 还可以显著促进体外胰岛素的释放^[76]。已有研究者从 *Agrobacterium* sp. 中分离得到一种吡啶里西啶类生物碱 castanospermine (**74**), 具有很高的抑制 β -葡萄糖苷酶的活性。化合物 **75** 是化合物 **72** 的对映异构体, 也作为一种重要的葡萄糖苷酶抑制剂能够以 D-木糖为原料进行合成^[77]。Hypaphorine (**76**) 在 *Impatiens niamniamensis* Gilg 中首次发现, 对链脲霉素诱导的糖尿病大鼠显示出

显著的降血糖活性, 与二甲双胍作用效果类似^[78]。另外, 在分化的 3T3-L1 脂肪细胞中研究 hypaphorine 的降血糖活性作用机制时, 发现其主要是通过增加胰岛素信号通路的一个关键蛋白 Akt 磷酸化水平来缓解地塞米松诱导的糖尿病耐受性^[79]。Mahanine (**77**) 是从 *Murraya Koenig ex Linn.* 属植物中分离的一种吡啶类生物碱, 通过防止因脂质诱导的信号缺陷导致胰岛素抵抗来控制血糖水平^[80]。Moy 等^[81]研究发现黄嘌呤类生物碱咖啡因 (caffeine, **78**) 对高脂肪饲料喂食的大鼠具有保护作用, 可以作为一种潜在的药物来预防或改善 2 型糖尿病。吗啉型生物碱 LY294002 (**79**) 作为临床治疗抗糖尿病药物, 通过特异性抑制 PI3K 来达到治疗糖尿病的目的^[48]。具有降血糖活性的其他类型生物碱的结构见图 7。

12 结语

近年来, 天然产物由于其复杂结构和独特活性, 是新药研发的重要源泉, 并且生物碱作为天然产物的重要组成部分, 在新药研发中更是扮演着重要角色。从天然来源的生物碱中筛选具有显著降血糖活性的先导化合物仍然是一种有效途径。目前国内外

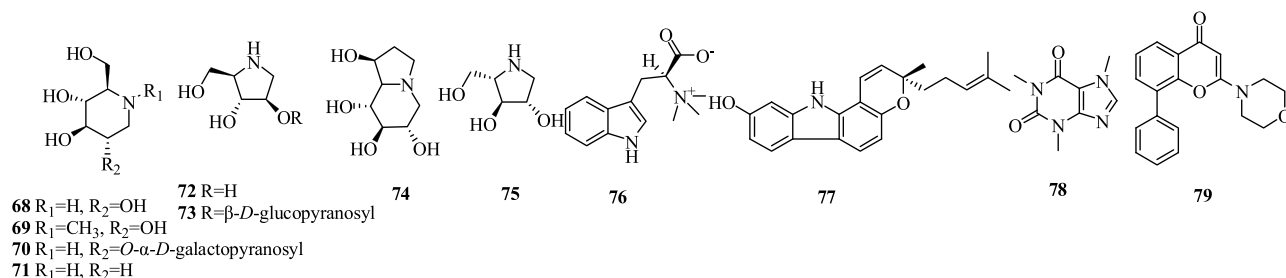


图 7 具有降血糖活性的其他类型生物碱

Fig. 7 Other type alkaloids with hypoglycemic activity

已从自然界中分离得到很多骨架的生物碱化合物，主要集中于异喹啉型、吲哚型、喹啉型、阿朴菲型、吡啶型、喹唑啉型、喹诺酮型、二萜型等生物碱，通过对降血糖活性生物碱的分离鉴定及其作用机制的研究，有助于使用药物化学和药理学方法研发出新型的抗糖尿病药物。本文对近年来降血糖活性化合物结构及其作用机制进行综述，以期对生物碱类抗糖尿病药物的研发提供思路和理论依据，加速治疗糖尿病相关药物的研发。

参考文献

- [1] Harcourt B E, Penfold S A, Forbes J M. Coming full circle in diabetes mellitus: From complications to initiation [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(2): 113-123.
- [2] 王俊俊, 和厚朴酚抗 2 型糖尿病作用与机制实验研究 [D]. 武汉: 湖北大学, 2016.
- [3] Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014 [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(3): 629-661.
- [4] Ezell S J, Li H, Xu H, *et al.* Preclinical pharmacology of BA-TPQ, a novel synthetic iminoquinone anticancer agent [J]. *Mar Drugs*, 2010, 8(7): 2129-2141.
- [5] Anna A, Ernesto F, Concetta I, *et al.* Zorrimidazolone, a bioactive alkaloid from the non-indigenous mediterranean stolidobranch polyandrocampa zorritensis [J]. *Marine Drugs*, 2011, 9(6): 1157-1165.
- [6] Wang H J, Chiang B H. Anti-diabetic effect of a traditional Chinese medicine formula [J]. *Food Function*, 2012, 3(11): 1161-1169.
- [7] 邹晨辉, 申竹芳. 黄连生物碱抗糖尿病机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2004, 35(11): 122-125.
- [8] 俞森, 俞蕴莉, 卢守四, 等. 黄连中 5 种小檗碱型生物碱在糖尿病大鼠体内的药动学 [J]. *中国药科大学学报*, 2008, 39(6): 526-529.
- [9] Ma H, Hu Y, Zou Z, *et al.* Antihyperglycemia and antihyperlipidemia effect of protoberberine alkaloids from *Rhizoma Coptidis* in HepG2 cell and diabetic KK-Ay mice [J]. *Drug Dev Res*, 2016, 77(4): 163-170.
- [10] Chen H Y, Ye X L, Cui X L, *et al.* Cytotoxicity and antihyperglycemic effect of minor constituents from *Rhizoma Coptidis* in HepG2 cells [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(1): 67-73.
- [11] Hao Z, Jing W, Rong X, *et al.* Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression [J]. *Metab-clin Exp*, 2010, 59(2): 285-292.
- [12] Wang Y, Campbell T, Perry B, *et al.* Hypoglycemic and insulin-sensitizing effects of berberine in high-fat diet-and streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Metab-clin Exp*, 2011, 60(2): 298-305.
- [13] Chueh W H, Lin J Y. Berberine, an isoquinoline alkaloid in herbal plants, protects pancreatic islets and serum lipids in nonobese diabetic mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(14): 8021-8027.
- [14] Shen N, Huan Y, Shen Z F. Berberine inhibits mouse insulin gene promoter through activation of AMP activated protein kinase and may exert beneficial effect on pancreatic β -cell [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 694(1/3): 120-126.
- [15] Li Z Q, Zuo D Y, Qie X D, *et al.* Berberine acutely inhibits the digestion of maltose in the intestine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(2): 474-480.
- [16] Hardie D G. Sensing of energy and nutrients by AMP-activated protein kinase [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(4): 891S-896S.
- [17] Cok A, Plaisier C, Salie M J, *et al.* Berberine acutely activates the glucose transport activity of GLUT1 [J]. *Biochimie*, 2011, 93(7): 1187-1192.
- [18] Turner N, Li J Y, Gosby A, *et al.* Berberine and its more biologically available derivative, dihydroberberine, inhibit mitochondrial respiratory complex I a mechanism for the action of berberine to activate AMP-activated protein kinase and improve insulin action [J]. *Diabetes*, 2008, 57(5): 1414-1418.

- [19] Chen C, Yu Z, Li Y, *et al.* Effects of berberine in the gastrointestinal tract—a review of actions and therapeutic implications [J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(5): 1053-1070.
- [20] Choi J S, Ali M Y, Jung H A, *et al.* Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of alkaloids from *Rhizoma Coptidis* and their molecular docking studies [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 171(1): 28-36.
- [21] Yang T C, Chao H F, Shi L S, *et al.* Alkaloids from *Coptis chinensis* root promote glucose uptake in C2C12 myotubes [J]. *Fitoterapia*, 2014, 93(4): 239-244.
- [22] Barr A J. Protein tyrosine phosphatases as drug targets: strategies and challenges of inhibitor development [J]. *Future Med Chem*, 2010, 2(10): 1563-1576.
- [23] Cheng Z, Chen A F, Wu F, *et al.* 8,8-Dimethyldihydroberberine with improved bioavailability and oral efficacy on obese and diabetic mouse models [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(16): 5915-5924.
- [24] Gross D N, Wan M, Birnbaum M J. The role of FOXO in the regulation of metabolism [J]. *Curr Diab Rep*, 2008, 27(16): 2320-2336.
- [25] Fofana S, Ziyaev R, Abdusamatov A, *et al.* Alkaloids from *Annona muricata* leaves [J]. *Chem Nat Comp*, 2011, 47(2): 321.
- [26] Damayanti D S, Utomo D H, Kusuma C. Revealing the potency of *Annona muricata* leaves extract as FOXO1 inhibitor for diabetes mellitus treatment through computational study [J]. *Silico Pharmacol*, 2016, 5(1): 3.
- [27] Sutter M C, Wang Y X. Recent cardiovascular drugs from Chinese medicinal plants [J]. *Cardiovascular Res*, 1993, 27(11): 1891-1901.
- [28] Basini G, Santini S E, Bussolati S, *et al.* Sanguinarine inhibits VEGF-induced Akt phosphorylation [J]. *Annals NY Acad Sci*, 2007, 1095(1): 371-376.
- [29] Takada K, Uehara T, Nakao Y, *et al.* Schulzeines A-C, new alpha-glucosidase inhibitors from the marine sponge *Penares schulzei* [J]. *J Am Chem Soc*, 2004, 126(1): 187-193.
- [30] Hoshiya N, Noda K, Mihara Y, *et al.* Synthesis of the core tricyclic ring domain of (—)-schulzeine B [J]. *J Organic Chem*, 2015, 80(15): 7790-7796.
- [31] 高 贤, 单 淇, 辛 宁, 等. 长春花化学成分和药理作用研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2011, 26(4): 274-277.
- [32] Marles R J, Farnsworth N R. Antidiabetic plants and their active constituents 1 [J]. *Phytomed Int J Phytother Phytopharmacol*, 1995, 2(2): 137-189.
- [33] Umezawa K, Hiroki A, Kawakami M, *et al.* Induction of insulin production in rat pancreatic acinar carcinoma cells by conophylline [J]. *Biomed Pharmacother*, 2003, 57(8): 341-350.
- [34] Kojima I, Umezawa K. Conophylline: A novel differentiation inducer for pancreatic β cells [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38(5/6): 923-930.
- [35] Kawakami M, Hirayama A, Tsuchiya K, *et al.* Promotion of β -cell differentiation by the alkaloid conophylline in porcine pancreatic endocrine cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2010, 64(3): 226-231.
- [36] 李 丹. Conophylline 通过 PI3K 调控 iPSCs 移植糖尿病小鼠的研究 [D]. 郑州: 河南工业大学, 2013.
- [37] Yao X G, Chen F, Li P, *et al.* Natural product vindoline stimulates insulin secretion and efficiently ameliorates glucose homeostasis in diabetic murine models [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(1): 285-297.
- [38] Tiong S H, Looi C Y, Hazni H, *et al.* Antidiabetic and antioxidant properties of alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.) G. Don [J]. *Molecules*, 2013, 18(8): 9770-9784.
- [39] Tiong S H, Looi C Y, Arya A, *et al.* Vindogentianine, a hypoglycemic alkaloid from *Catharanthus roseus* (L.) G. Don (Apocynaceae) [J]. *Fitoterapia*, 2015, 102(4): 182-188.
- [40] 彭小林. 两个氧化吡啶衍生物的小鼠体内抗糖尿病活性研究 [D]. 天津: 天津科技大学, 2016.
- [41] Paolisso G, Nenquin M, Schmeer W, *et al.* Sparteine increases insulin release by decreasing the K^+ permeability of the β -cell membrane [J]. *Biochem Pharmacol*, 1985, 34(13): 2355-2361.
- [42] García L P M, Pg D L M, Wysocka W, *et al.* Quinolizidine alkaloids isolated from *Lupinus* species enhance insulin secretion [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 504(1/2): 139-142.
- [43] Wiedemann M, Gurrola-Díaz C M, Vargas-Guerrero B, *et al.* Lupanine improves glucose homeostasis by influencing K_{ATP} channels and insulin gene expression [J]. *Molecules*, 2015, 20(10): 19085-19100.
- [44] Ma C, Wang J, Chu H, *et al.* Purification and characterization of aporphine alkaloids from leaves of *Nelumbo nucifera* Gaertn and their effects on glucose consumption in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(3): 3481-3494.
- [45] Jang Y Y, Song J H, Shin Y K, *et al.* Protective effect of boldine on oxidative mitochondrial damage in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Pharmacol Res*, 2000, 42(4): 361-371.
- [46] O'Brien P, Carrasco-Pozo C, Speisky H. Boldine and its antioxidant or health-promoting properties [J]. *Chemico-*

- Biol Interact*, 2006, 159(1): 1-17.
- [47] Lau Y S, Tian X Y, Huang Y, *et al.* Boldine protects endothelial function in hyperglycemia-induced oxidative stress through an antioxidant mechanism [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(3): 367-375.
- [48] Roche E, Jones J, Arribas M I, *et al.* Role of small bioorganic molecules in stem cell differentiation to insulin-producing cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 37(46): 6466-6474.
- [49] Zhou J, Zhou S, Zeng S. Experimental diabetes treated with trigonelline: effect on β cell and pancreatic oxidative parameters [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2013, 27(3): 279-287.
- [50] Alhabori M, Raman A, Lawrence M J, *et al.* *In vitro* effect of fenugreek extracts on intestinal sodium-dependent glucose uptake and hepatic glycogen phosphorylase A [J]. *Int J Exp Diab Res*, 2014, 2(2): 91-99.
- [51] Yoshinari O, Sato H, Igarashi K. Anti-diabetic effects of pumpkin and its components, trigonelline and nicotinic acid, on goto-kakizaki rats [J]. *J Agric Chem Soc Jap*, 2009, 73(5): 1033-1041.
- [52] Zhou J, Chan L, Zhou S. Trigonelline: A plant alkaloid with therapeutic potential for diabetes and central nervous system disease [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(21): 3523-3531.
- [53] Hsieh T J, Hsieh P C, Wu M T, *et al.* Betel nut extract and arecoline block insulin signaling and lipid storage in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2011, 27(6): 397-411.
- [54] 亓竹青. 槟榔碱对 2 型糖尿病大鼠胰腺细胞的保护作用及其机制 [D]. 衡阳: 南华大学, 2010.
- [55] Choi S, Choi Y, Choi Y, *et al.* Piperine reverses high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance in mice [J]. *Food Chem*, 2013, 141(4): 3627-3635.
- [56] Shubham A, Sarjana A, Savita V, *et al.* Bio-enhancing effect of piperine with metformin on lowering blood glucose level in alloxan induced diabetic mice [J]. *Pharmacog Res*, 2016, 8(1): 56-60.
- [57] Nogara L, Naber N, Pate E, *et al.* Piperine's mitigation of obesity and diabetes can be explained by its up-regulation of the metabolic rate of resting muscle [J]. *Proceed Nat Acad Sci USA*, 2016, 113(46): 13009-13014.
- [58] Liu L, Zhang J, Chen C, *et al.* Structure and biosynthesis of fumosorinone, a new protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor firstly isolated from the entomogenous fungus *Isaria fumosorosea* [J]. *Fungal Gen Biol Fg B*, 2015, 81(8): 191-200.
- [59] Wang T, Kusudo T, Takeuchi T, *et al.* Evodiamine inhibits insulin-stimulated mTOR-S6K activation and IRS1 serine phosphorylation in adipocytes and improves glucose tolerance in obese/diabetic mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83264.
- [60] 聂绪强, 俞林花, 陈怀红, 等. 吴茱萸次碱对 2 型糖尿病肥胖大鼠的干预作用 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(7): 872-876.
- [61] Yong R, Hong L, Lin G, *et al.* Discovery of natural alkaloid bouchardatine as a novel inhibitor of adipogenesis/lipogenesis in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23(15): 4719-4727.
- [62] Luo J, Fort D M, Carlson T J, *et al.* *Cryptolepis sanguinolenta*: An ethnobotanical approach to drug discovery and the isolation of a potentially useful new antihyperglycaemic agent [J]. *Diab Med*, 2015, 15(5): 367-374.
- [63] Yun Y S, Tajima M, Takahashi S, *et al.* Two alkaloids from bulbs of *Lycoris sanguinea* Maxim. suppress pepck expression by inhibiting the phosphorylation of CREB [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(10): 1689-1695.
- [64] Chen Q B, Xin X L, Yang Y, *et al.* Highly conjugated norditerpenoid and pyrroloquinoline alkaloids with potent PTP1B inhibitory activity from *Nigella glandulifera* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(4): 807-812.
- [65] Tang D, Chen Q B, Xin X L, *et al.* Anti-diabetic effect of three new norditerpenoid alkaloids *in vitro* and potential mechanism via PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 87(3): 145-152.
- [66] Masayuki Y, Seikou N, Kenichi O, *et al.* Structures of steroidal alkaloid oligoglycosides, robeneosides A and B, and antidiabetogenic constituents from the brazilian medicinal plant *Solanum lycocarpum* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(2): 210-214.
- [67] Tavares D C, Munari C C, Araújo M G, *et al.* Antimutagenic potential of *Solanum lycocarpum* against induction of chromosomal aberrations in V79 cells and micronuclei in mice by doxorubicin [J]. *Planta Med*, 2011, 77(13): 1489-1494.
- [68] Kim S K, Melton D A. Pancreas development is promoted by cyclopamine, a hedgehog signaling inhibitor [J]. *Proceed Nat Acad Sci USA*, 1998, 95(22): 13036-13041.
- [69] 黄 慧. 益母草碱 (SCM-198) 对 2 型糖尿病治疗作用的初步研究及其可能的机制探讨 [D]. 上海: 复旦大学, 2011.
- [70] 王维恩, 赵维元. 熏倒牛生物碱有效部位对链脲霉素致糖尿病小鼠血糖的影响 [J]. 中成药, 2011, 33(9): 1584-1586.
- [71] Kwon D Y, Kim Y S, Ryu S Y, *et al.* Capsiate improves

- glucose metabolism by improving insulin sensitivity better than capsaicin in diabetic rats [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(6): 1078-1085.
- [72] Yuan L J, Qin Y, Wang L, *et al.* Capsaicin-containing chili improved postprandial hyperglycemia, hyperinsulinemia, and fasting lipid disorders in women with gestational diabetes mellitus and lowered the incidence of large-for-gestational-age newborns [J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(2): 388-393.
- [73] Zhang S, Ma X, Zhang L, *et al.* Capsaicin reduces blood glucose by increasing insulin levels and glycogen content better than capsiate in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(11): 2323-2330.
- [74] Asano N, Tomioka E, Kizu H, *et al.* Sugars with nitrogen in the ring isolated from the leaves of *Morus bombycis* [J]. *Carbohydr Res*, 1994, 253(6): 235-245.
- [75] Tsuduki T, Nakamura Y, Honma T, *et al.* Intake of 1-deoxynojirimycin suppresses lipid accumulation through activation of the β -oxidation system in rat liver [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(22): 11024-11029.
- [76] Chen F, Nakashima N, Kimura I, *et al.* Potentiating effects on pilocarpine-induced saliva secretion, by extracts and *N*-containing sugars derived from mulberry leaves, in streptozocin-diabetic mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 1995, 18(12): 1676-1680.
- [77] Ghavami A, Johnston B D, Jensen M T, *et al.* Synthesis of nitrogen analogues of salacinol and their evaluation as glycosidase inhibitors [J]. *J Am Chem Soc*, 2001, 123(26): 6268-6271.
- [78] Chand K, Akanksha, Rahuja N, *et al.* Major alkaloidal constituent from *Impatiens niamniamensis*, seeds as antihyperglycemic agent [J]. *Med Chem Res*, 2011, 20(9): 1505-1508.
- [79] Luan G, Tie F, Yuan Z, *et al.* Hypaphorine, an indole alkaloid isolated from *Caragana korshinskii* Kom. inhibites 3T3-L1 adipocyte differentiation and improves insulin sensitivity *in vitro* [J]. *Chem Biodiv*, 2017, 14(7): e1700038.
- [80] Biswas A, Bhattacharya S, Dasgupta S, *et al.* Insulin resistance due to lipid-induced signaling defects could be prevented by mahanine [J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 336(1/2): 97-107.
- [81] Moy G A, Mcnay E C. Caffeine prevents weight gain and cognitive impairment caused by a high-fat diet while elevating hippocampal BDNF [J]. *Physiol Behavior*, 2013, 109(1): 69-74.