

改善胰岛素抵抗的单味中药成分和机制研究

赵 轩 高彦彬

(首都医科大学中医药学院, 北京, 100069)

摘要 参阅国内外相关文献 33 篇, 概述了近年来单味中药及其提取物改善胰岛素抵抗的有效成分和作用机制研究, 大量的临床试验和动物实验证明, 许多单味中药及其提取物具有良好的改善胰岛素抵抗的作用, 其有效成分主要有黄酮、生物碱、皂苷、多糖等; 改善胰岛素抵抗的作用机制主要为刺激 β 细胞分泌胰岛素, 增加胰岛素受体数目、增强胰岛素的敏感性, 抑制胰岛素拮抗物质的分泌以及促进葡萄糖降解, 最终达到改善 IR 的作用。

关键词 单味中药; 胰岛素抵抗; 有效成分; 作用机制

The Composition and Mechanism Research of Single Chinese Medical Herb Improving Insulin Resistance

Zhao Xuan, Gao Yanbin

(Capital Medical University, Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100069, China)

Abstract Based on the related literature and articles home and abroad, we reviewed effective composite and mechanism of action of single Chinese medical herb and its extract that improves insulin resistance. A large number of clinical studies and animal experiments proved that many traditional Chinese medicines and its extract have good effect in improving insulin resistance. The effective ingredients are mainly flavonoids, alkaloids, saponins, polysaccharides, etc.; the mechanism of action of insulin resistance include stimulating insulin by beta cells, increasing insulin receptor number and insulin sensitivity, inhibiting the secretion of insulin antagonistic material and promoting glucose degradation, thus ultimately improve the effect of IR.

Key Words Single Chinese herb; Insulin resistance; Effective composite; Mechanism

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.07.043

胰岛素抵抗 (Insulin Resistance, IR) 是指正常或高于正常水平的胰岛素只能发挥较弱的生物学效应, 即对有降糖作用的胰岛素的敏感性减弱^[1], 表现为外周组织尤其是肌肉、脂肪组织对葡萄糖摄取减少及抑制肝葡萄糖输出的作用减弱。胰岛素抵抗与高血压、冠心病、糖尿病、代谢综合征等疾病密切相关, 探讨改善胰岛素抵抗的药物成分及机制对于防治糖尿病等心脑血管疾病具有重大意义, 已成为近年来国内外学者共同的研究热点课题。近年大量临床及实验研究表明, 单味中药对改善胰岛素抵抗具有重要作用, 我们就近年单味中药及其提取物改善胰岛素抵抗的有效成分和作用机制研究的进展综述如下。

1 单味中药改善胰岛素抵抗的有效成分

目前发现有改善胰岛素抵抗作用的单味中药达 70 余种, 常用的有 20 余种。实验研究表明, 这些中药的有效成分及其提取物主要有黄酮类、生物碱类、皂苷类、多糖类、挥发油等。

1.1 黄酮类 黄酮类主要分布在双子叶植物中, 且大

多数以苷的形式存在。银杏叶总黄酮具有扩张血管、降血脂、调节生物转化和基因代谢、调节内分泌等功能, 唐嘉航^[2]等实验证明其能有效调节 IR 大鼠血糖和血脂水平, 增加胰岛素敏感性; 山楂具有助消化、降血脂等功能, 刘江^[3]等实验证明山楂叶总黄酮对 IR 大鼠高血脂和氧化损伤起到了良好的防治作用, 能够改善病鼠 IR 状态, 增强其胰岛素敏感性, 并具有良好的防治脂肪肝作用。

1.2 生物碱类 生物碱是一类含氮的有机化合物, 大多具有复杂的环状结构, 是中草药的重要有效成分之一。Semwal 等^[4]从防己提取获得掌叶防己碱, 并通过动物实验发现其能降低糖尿病小鼠的空腹血糖并能提高血清中胰岛素的含量, 从而改善 IR; 从中药黄连提取得到的小檗碱在降血糖和改善胰岛素抵抗症状方面也有较多的研究报道, 显示疗效确切、机制复杂^[5]。罗春梅等^[6]认为黄连的有效成分黄连素作用类似于二甲双胍, 能有效促使肝糖原合成增加, 通过葡萄糖的非氧化途径改善 IR。

1.3 皂苷类 皂苷是以苷元为三萜或螺旋甾烷类化合物的一类糖苷,其具有广泛的药理活性,如解热、镇静、抗菌等。郭洁文等^[7]系列研究表明:荔枝核提取物皂苷能改善实验性 T_2DM 伴 IR 模型大鼠血糖、血脂、胰岛素、ISI、瘦素、TNF- α 等指标,纠正相关脂肪细胞因子,改善糖脂代谢紊乱,增强胰岛素敏感性;胡芦巴皂苷可在不增加胰岛素分泌的情况下发挥降糖作用,其作用机理可能是其能增加 2 型糖尿病模型鼠对胰岛素的敏感性^[8]。

1.4 多糖类 多糖是一类至少由 10 个单糖分子通过苷键聚合而成的高分子碳水化合物,分为均一性多糖和不均一性多糖。研究表明,从中药里提取、分离获得的多糖类物质能降血糖和改善胰岛素抵抗症状的作用,不少学者还对其降糖机理作进一步深入的研究。麦冬的多糖含量能有效改善胰岛素敏感性,使周围组织对胰岛素的抵抗降低。黄芪多糖能够调节糖脂代谢,促进脂肪细胞分化,具有改善 IR 的作用,因此广泛运用于 T_2DM 、肥胖和代谢综合征等代谢相关性疾病的防治。

1.5 挥发油类 鱼腥草挥发油具有杀菌抗炎、调节机体免疫的作用,增加毛细血管韧性,降低毛细血管通透性,抑制炎性递质的释放,提高血清备解素水平,增强机体免疫能力,利尿降血脂,抑制血小板凝集作用等功效。王海颖等^[9]进行了鱼腥草挥发油对糖尿病大鼠血脂和 IR 影响的研究。研究发现鱼腥草能够改善糖尿病肾损害,调节脂代谢,改善 IR。

1.6 其他成分 研究还发现一些多元醇(牛蒡菜醇 A)、含硫的小分子氨基酸(牛磺酸)、多肽类物质(苦瓜降糖多肽 PA)、茶多酚、茶色素等在降血糖、改善胰岛素抵抗方面也有一定的效果。

2 单味中药改善胰岛素抵抗的作用机制

单味中药一般都有一定的作用靶点起到改善胰岛素抵抗的目的。其作用机制主要体现在三个方面:或改善胰岛 β 细胞功能,刺激胰岛素分泌;或增加胰岛素受体数目,增强胰岛素的敏感性;或抑制胰岛素拮抗物质的分泌以及促进葡萄糖降解,最终达到改善 IR 的作用。

2.1 直接刺激胰岛 β 细胞和(或)保护和修复胰岛 β 细胞,刺激胰岛素分泌 胰岛素抵抗的发生与胰岛 β 细胞的内分泌功能减退、血清中胰岛素含量降低有关。研究发现,某些中药能直接刺激、保护和修复受损的胰岛 β 细胞,改善其功能,促进胰岛素的分泌,提高血清中胰岛素的含量,从而起到降低血糖和调节胰岛素的作用。

李宗友^[10]观察胡芦巴乙醇提取物对大鼠胰腺的作用时发现,此化合物可直接刺激 β 细胞,促进胰岛素分泌。郎素梅等^[11]提示鬼箭羽可能有改善受损伤的 β 细胞的功能或降低机体对胰岛素的拮抗性,改善 IR 的作用。韩紫岩等^[12]观察大蒜素对大鼠血糖及胰岛 β 细胞功能的研究,结果发现大蒜素对四氧嘧啶致糖尿病有一定的保护作用,可能与增加胰岛素的分泌、改善受损的胰岛 β 细胞功能有关。银杏叶提取物(Egb)主要成分为黄酮类和银杏内酯,对糖尿病胰岛 B 细胞具有保护和修复作用,可促进胰岛素分泌,从而改善糖代谢,降低血糖^[13]。李明等^[14]选用 LiBP 小鼠,分离、收集,培养胰岛,将其置于甲磺丁脲及人参溶液中孵育发现,人参对离体小鼠胰岛有促进胰岛素合成和分泌的作用,与甲磺丁脲的作用相似。

2.2 增强胰岛素受体结合率,调节增敏关键通路,增强胰岛素的敏感性

2.2.1 增加胰岛素受体数目及胰岛素与受体的亲和力,以增强受体结合率 胰岛素抵抗的发生还可能与胰岛素受体数量减少或其与相关受体的亲和力降低有关,从而导致组织对胰岛素的敏感性降低,临床上主要应用磺酰脲类药物和胰岛素增敏剂来治疗。戴玲等^[15]研究表明,牡丹皮多糖通过提高 2 型糖尿病大鼠胰岛素受体数目,改善 IR。刘永玉等^[16]利用放射免疫分析及放射配基受体分析发现,用链脲佐菌素及高热量饲料方法模拟的 2 型糖尿病大鼠的红细胞胰岛素受体结合力下降,应用大黄治疗 4 周后血清胰岛素水平降低,红细胞胰岛素受体结合力恢复正常。玉竹的甲醇提取物有明显促进靶细胞胰岛素受体结合的作用,主要通过提高胰岛素敏感性来降低血糖。另外,黄连可提高胰岛素受体的结合力,改善胰岛素抵抗^[17]。梁兴伦等^[18]提出黄连的降糖机理主要与增强胰岛 β 细胞膜上受体对葡萄糖的敏感性和(或)改善 IR 有关;进一步研究表明,黄连改善 IR 的重要机制是对肝细胞膜胰岛素受体(InsR)-1/2 有显著改善作用。

2.2.2 激活受体后 PPAR γ 信号传导,增强胰岛素的敏感性 胰岛素增敏剂能高度选择性的结合并激活 PPAR γ ,进而促进前脂肪细胞分化,减少促 IR 的脂肪因子。刘毅等^[19]报道黄芪多糖 APS 对前脂肪细胞的生长表现为增殖趋势且呈现一定的剂量时间依赖性,其作用与噻唑烷二酮类药物罗格列酮相似。APS 使前脂肪细胞分化相关基因 PPAR 和 C/EBP mRNA 与蛋白的表达明显增加,与空白对照组相比,差异有统计学意义,提示 APS 增加脂肪细胞分化过程中脂质的堆积的机制可能与其促进 PPAR 和 C/EBPmRNA 与蛋白质表

达有关。

2.2.3 抑制受体后 NF- κ B 信号传导,恢复 IRS-1 和 PKB 酪氨酸磷酸化,增强胰岛素敏感性 在多个环节抑制 NF- κ B 通路,降低多种丝氨酸激酶活性,抑制 IRS-1 S307 磷酸化,恢复 IRS-1 和 PKB 酪氨酸磷酸化,改善由于氧化应激导致的脂肪细胞胰岛素信号通路受损。有研究发现,小檗碱可以抑制核因子 NF- κ B p65 的核转位改善高糖诱导的 3T3-L1 细胞 IR。宋光耀^[20]观察银杏叶提取物能够改善高脂饮食诱导的 IR 状态,其胰岛素增敏机制可能与其增加骨骼肌 PKB 的表达有关。

2.2.4 作用于受体后脂肪细胞源因子,增强胰岛素的敏感性 脂肪细胞源因子表达异常是参与或加重 IR 及损伤 β 细胞功能,从而诱发糖尿病等心脑血管疾病的重要的分子机制。使胰岛素增敏的脂肪因子机制包括:1)改善胰岛素的外周效应,增加外周组织对葡萄糖的摄取,降低血糖、血胰岛素水平并改善脂代谢紊乱,降低血浆 FFA,从而提高肌肉和肝脏对胰岛素的敏感性。汪宁等^[21]报道桑白皮有一定的降糖作用,可使培养液中的人肝癌细胞株 (HpeG₂) 的葡萄糖消耗量增加,同时对胰岛素刺激的人肝癌细胞株葡萄糖消耗有增强作用。提示桑白皮具有促进外周组织特别是肝脏的葡萄糖代谢、提高肝细胞对胰岛素的敏感性、改善 IR 的作用。人参水提物不仅具有较强刺激胰岛细胞分泌胰岛素的作用,而且抑制肾上腺素引起的小鼠血糖升高,抑制脂肪组织释放 FFA,促进胰岛素与受体结合,增强胰岛素敏感性^[22]。2)抑制脂肪组织产生 TNF- α 并促进 GLUT4 的表达,提高机体外周组织对胰岛素的敏感性。侯庆宁等^[23]实验证实了枸杞多糖能够降低 T₂DM 大鼠血糖及血脂、血清 TNF- α 水平,增加组织的胰岛素敏感性,改善糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱及 IR。山茱萸乙醇提取液治疗 2 型糖尿病大鼠,可使其骨骼肌 GLUT4mRNA 表达上调,蛋白表达增加,提示有改善胰岛素抵抗的作用^[24]。另有专家提出人参皂苷或许通过增加 β -内啡肽分泌起作用, β -内啡肽能激活阿片 μ -受体,后者可导致葡萄糖载体蛋白 4 (GLUT4)表达增加^[25]。3)黄连的有效成分小檗碱可降低脂肪源性细胞因子瘦素 (Leptin) 及抵抗素 (Resistin) 基因表达。王树东等^[26]研究发现小檗碱可通过抑制分化相关基因来激活受体 PPAR γ 和子结合蛋白 mRNA 的表达,提示其可能适合于治疗肥胖和胰岛素抵抗相关的代谢性疾病。4)使肌肉组织的脂肪重新分布到皮下,增加人血浆脂联素水平,还可以抗炎、促纤溶并防止 AS 的发生。宗灿华等^[27]观察枸杞多糖对

T₂DM 大鼠 IR 及肾周脂肪组织脂联素 mRNA 表达的影响,结论显示枸杞多糖可增加脂联素 mRNA 表达,改善 IR,降低血糖。5)其他脂肪因子如 MCP-1, PAI-1, IL-6 和 IL-10 也与 IR 有关系,单味中药起到了一定改善作用。

2.2.5 抗氧化,抑制氧化应激,改善 IR 引起的血清胰岛素水平异常 玉从容等^[28]认为葛根素高、中剂量组具有降低 IR 大鼠血压和调节血脂的作用,并提高胰岛素敏感性指数,呈现出一定的量效关系;葛根素高剂量组显著增加 SOD 活性,由于氧化应激是 IR 发生的主要影响因素,葛根素改善 IR 模型大鼠的胰岛素敏感性、高血压和脂质紊乱等症状可能与其抗氧化作用有关。黄芪及其主要成分黄芪多糖 APS 有改善 IR 和调节脂代谢的作用,周俐等^[29]实验证明黄芪组空腹血糖、糖化血红蛋白降低,IR 明显改善,血清脂联素水平显著升高。认为黄芪可能通过抑制氧化应激和 AGEs (晚期糖基化终末化产物)的形成,降低胰岛素水平,提高血清脂联素水平,在一定程度上阻止 IR 的发生、发展,提高机体的胰岛素敏感性和改善 IR 引起的血清胰岛素水平异常,从而防治糖尿病及心血管并发症。

2.3 抑制胰岛素拮抗物质的分泌和(或)促进葡萄糖降解 胰岛素拮抗物质分泌的增多是胰岛素抵抗形成的重要机制之一。抑制胰岛素拮抗物质的分泌,都能降低胰岛素的生物效能,最终达到改善 IR 的作用。

刘智^[30]等实验表明黄芩茎叶总黄酮降糖、降脂作用确切,并能改善 IR,其作用机制可能和其显著的抗氧化作用有关;生地不仅有降低血糖,改善胰岛素抵抗的作用,还可降低血脂,减少血小板凝聚,改善血流变及微循环。实验研究表明生地黄中的生地黄低聚糖能够通过胰岛素和拮抗激素(糖皮质激素)的相互作用,改善胰岛素抵抗,调节糖代谢的紊乱^[31]。白芍总苷 TGP 具有抗炎、免疫调节、调节细胞因子、抑制自身免疫反应、镇静镇痛、耐缺氧、抗氧化等作用,郑琳颖等^[32]研究发现白芍总苷能拮抗大鼠的高胰岛素血症和 IR,降低血脂以及增强抗氧化能力,从而提高胰岛素敏感性。另一方面,促进葡萄糖降解,提高抗氧化活性,也能降低胰岛素的生物效能,最终达到改善 IR 的作用。李春梅等^[33]研究发现,知母皂苷具有 α -葡萄糖苷酶抑制剂的作用,可显著降低四氧嘧啶糖尿病小鼠血糖,提高小鼠糖耐量;有报道说灵芝孢子粉提取物对四氧嘧啶引起的小白鼠糖尿病有防治作用,可拮抗正常小鼠因腹腔注射葡萄糖或肾上腺素引起的血糖升高,改善糖尿病小鼠的葡萄糖耐量和减少饮水量,有助于改善 IR。从灵芝子实体中提取的多糖还有降血糖

作用。

3 展望

上述单味中药的有效成分如黄酮、生物碱、皂苷、多糖等,都具有改善胰岛素抵抗的作用,其作用机制可概括为或刺激 β 细胞分泌胰岛素;或增加胰岛素受体数目,提高反应性、亲和力;或抑制胰岛素拮抗物质的分泌以及促进葡萄糖降解,最终改善 IR。尽管中药在改善胰岛素抵抗方面的研究取得一定进展,由于其分子机制错综复杂,仍有许多深层次的问题有待揭示。目前尚存在以下问题:首先,中药的成分多且结构复杂,不同产地、不同的提取方法与技术、有效成分也不一样,临床应用上难以严格区分;其次,对中药综合作用的分子机制研究还比较少,今后应突出中药治疗的整体调节优势及多种有效成分在人体多环节、多层次、多靶点的综合调节作用。总之,对中药成分改善 IR 的作用机制只是初步探索,还有待进一步深化研究。

参考文献

- [1] Gisela Wilcox. Isulin and Insulin Resistance[J]. ClinBiochem Rev Vol, 2005,26:19-39.
- [2] 唐嘉航,叶希韵,刘江,等. 银杏叶总黄酮对胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢和肝功能的影响[J]. 上海交通大学学报:医学版,2009,29(2):150.
- [3] 刘江,童智,张再超,等. 山楂叶总黄酮防治大鼠胰岛素抵抗及脂肪肝的实验研究[J]. 华东师范大学学报:自然科学版,2008,11(6):127.
- [4] SEMWALDK,RAWATU,SEMWALR,et al. Antihyperglycemic effect of 1-hydroxypalmatine, a palmatine derivative from *Stephania glabratubers* [J]. JAsian NatProd Res,2010,12(2):99-105.
- [5] L Xiao-yan,LI Jie,ZHANGMing,et al. Enhancement of sodium caprate on intestine absorption and antidiabetic action of berberine [J]. AAPS Pharm SciTech,2010,11(1):372-382.
- [6] 罗春梅,邓治文,赵军宇. 中药及天然药物对改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗的研究进展[J]. 四川生理科学杂志,2005,27(2):67.
- [7] 郭洁文,廖惠芳,潘竞锵,等. 荔枝核皂苷改善高脂血症-脂肪肝-大鼠胰岛素抵抗作用机制研究[J]. 中国药房,2005,16(10):732-734.
- [8] 李琳琳,张月明,王雪飞,等. 胡芦巴粗提物对血糖和血脂作用的实验研究[J]. 新疆医科大学学报,2005,28(2):98-101.
- [9] 王海颖,修彦凤,孙康德. 鱼腥草改善糖尿病大鼠血脂代谢和胰岛素抵抗的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2009,15(1):72.
- [10] 李宗友. 胡芦巴抗糖尿病和降胆固醇作用[J]. 国外医学中医中药分册,1999,21(4):9.
- [11] 郎素梅,朱丹妮,余伯阳,等. 中药鬼箭羽降糖有效部位的药效学和化学研究[J]. 中国药科大学学报,2003,34(2):128.
- [12] 韩紫岩,杨保华,熊振宇,等. 大蒜素对大鼠血糖及胰岛细胞功能的研究[J]. 中南药学,2004,2(1):21-23.

- [13] 奚涛,王玲玲. 银杏叶提取物对糖尿病的药效学研究[J]. 中国药科大学学报,2000,31(4):285.
- [14] 李明,吴伟,汤文章. 人参和甲苯磺丁脲对小鼠游离胰岛作用的比较[J]. 兰州医学院学报,1991,17(4):227.
- [15] 戴玲,赵赵平,沈业寿,等. 丹皮多糖对葡萄糖苷酶作用的影响[J]. 生物学杂志,2006,23(2):23-24.
- [16] 刘永玉,毛良,莫启忠,等. 大黄对非胰岛依赖型糖尿病大鼠胰岛素受体的作用[J]. 中华医学杂志,1991,71(6):350.
- [17] Liu TP, Lee CS, Liou SS, et al. Improvement of insulin resistance by *Ac-anthopanax senticosus* root in fructose-rich chow-fed rats[J]. Clin ExpPharmacolPhysio,1 2005,32(8):649-654.
- [18] 梁兴伦,袁爱梅. 黄连、水蛭、莱菔子对高血压胰岛素抵抗模型大鼠肝细胞膜胰岛素受体的影响[J]. 中国老年保健医学杂志,2006,4(3):21-23.
- [19] 刘毅. 黄芪多糖对 3T3L1 前脂肪细胞增殖和分化的影响[J]. 中西医结合学报,2007,7(4):421.
- [20] 宋光耀,王敬,曲东明,等. 银杏叶提取物对胰岛素抵抗大鼠骨骼肌蛋白激酶 B 表达的影响[J]. 中国全科医学,2009,12(3B):455-457.
- [21] 汪宁,朱荃,周义维,等. 桑枝、桑白皮体外降糖作用研究[J]. 中药药理与临床,2005,21(6):35-36.
- [22] 王本祥,杨明,金玉莲,等. 人参多肽降血糖机制的研究[J]. 药学报,2005,5(10):727.
- [23] 侯庆宁,何兰杰. 枸杞多糖对 2 型糖尿病大鼠血糖、血脂及 TNF- α 水平的影响[J]. 宁夏医学杂志,2009,31(3):201.
- [24] 钱东生. 山茱萸乙醇提取液对 NIDDM 大鼠骨骼肌 GLUT4 表达影响的实验研究[J]. 中国中药杂志,2001,26(12):859.
- [25] Lai DM, Tu YK, Liu IM, et al. Mediation of β -endorphin by ginsenoside Rh2 to lower plasma glucose in streptozotocin induced diabetic rats [J]. Planta Med,2006,72:9-13.
- [26] 王树东,王文建,汪雪峰,等. 黄芪多糖和小聚碱对 3T3-L1 脂肪细胞糖代谢及细胞分化的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(10):926-928.
- [27] 宗灿华,田丽梅. 枸杞多糖对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及脂联素基因表达的影响[J]. 中国康复理论与实践,2008,14(6):531.
- [28] 玉从蓉,吕俊华. 葛根素抗氧化作用与改善胰岛素抵抗综合征模型大鼠胰岛素敏感性、血压和血脂作用的实验研究[J]. 上海中医药杂志,2006,40(4):53.
- [29] 周俐,张曙辉,于珍,等. 黄芪对糖尿病胰岛素抵抗及血清脂联素的临床研究[J]. 新中医,2007,39(5):82-83.
- [30] 刘智,周晓霞,苏佩清,等. 黄芩茎叶总黄酮治疗 2 型糖尿病性高脂血症大鼠的实验研究[J]. 中国新药与临床药理,2009,20(1):5.
- [31] 毕博,孙兰军. 中药改善胰岛素抵抗及其降糖作用[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(22):2739.
- [32] 郑琳琳,潘竞锵,吕俊华. 白芍总苷对脂肪肝大鼠增强胰岛素敏感性及抗脂肪肝作用[J]. 中国中药杂志,2008,33(20):2385.
- [33] 李春梅,高永林,李敏,等. 知母皂苷对小鼠血糖的影响[J]. 中药药理与临床,2005,21(4):22-23.

(2012-11-07 收稿)