基于 AMPK 的中药有效成分治疗 2 型糖尿病的研究进展

田会萍 姚鸿萍 王思文 马 侗 封卫毅

(西安交通大学第一附属医院药学部,西安,710061)

摘要 腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated Protein Kinase, AMPK)在调节细胞和全身代谢中发挥着重要作用,是研究治疗 2 型糖尿病药物的关键靶点。本文介绍了 AMPK 的结构及调节方式,并通过检索文献,对通过调节 AMPK 及其相关信号通路干预 2 型糖尿病的中药有效成分进行归纳总结。

关键词 腺苷酸活化蛋白激酶;AMPK 信号通路;2 型糖尿病;中药

Research Progress on Traditional Chinese Medicine in Treatment of Type 2 Diabetes Based on AMPK

Tian Huiping, Yao Hongping, Wang Siwen, Ma Tong, Feng Weiyei

(Department of Pharmacy, the First Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract The AMP-activated protein kinase (AMPK) is a key sensor in cellular and systematic metabolism, and has become a key target in research of anti-diabetic drugs. This article is to introduce the structure and regulation mechanism of the AMPK. By literature searching, it is to summarize research progress on traditional Chinese medicine in the treatment of type 2 diabetes based on the AMP-activated protein kinase and related signaling pathway.

Key Words AMP-activated protein kinase; AMPK signaling pathway; Type 2 diabetes; Chinese Materia Medica

中图分类号:R587.1;R2-03 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.11.069

2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)是一种慢性代谢性疾病,受环境、遗传等多种因素的相互影响。目前,与糖尿病发病机制有关的假说有未酯化脂肪酸、炎症反应因子、脂肪因子、线粒体功能障碍导致的胰岛素抵抗、糖毒性、脂毒性以及淀粉体形成的 β -细胞功能障碍等^[1]。近期研究发现,脂肪在肝脏和胰腺的堆积所导致的自我增强循环促进了 2 型糖尿病的发生^[2]。国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)的报道中指出,截止 2014 年全球共有糖尿病患者 3.87 亿。而中国 20~79 岁的糖尿病患者约 9 600 万,居全球首位,患病率为 9.32%^[3-4]。世界卫生组织预测,2030 年糖尿病将成为第 7 位主要死因。世界各地的糖尿病患者中约 90% 患有 2 型糖尿病。血糖的持续增高可引起心血管系统疾病(主要指心脏病和中风)、足部神经病变、糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病等并发症^[5-7]。由于在调节细胞新陈代谢和维持全身水平能量平衡中所发挥的重要作用,AMPK 已成为治疗代谢性相关疾病,如肥胖、T2DM 和非乙醇性脂肪肝等的关键靶点^[8-9]。本文将通过对通过调节 AMPK 及其相关信号

通路,治疗 T2DM 的中药有效成分的研究进展进行报道。

1 AMPK 的结构及调节方式

AMPK 是蛋白激酶级联的下游组分,细胞能量状态的感受器,存在于所有的真核细胞中。AMPK 以异源三聚复合体的形式存在,由催化 α 亚单位和调节 β 、 γ 亚单位组成。人和啮齿类动物体内具有 2 种 α ($\alpha 1$ 和 $\alpha 2$)和 β ($\beta 1$ 和 $\beta 2$)亚型,3 种 γ ($\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 和 $\gamma 3$)亚型。这些亚基的选择性剪接可导致异源三聚体的多样化组合^[10-11]。在体内,任何干扰 ATP 产生或促进 ATP 消耗所引起的细胞内 AMP:ATP 比例的增加,都可激活 AMPK。其典型性的激活途径有代谢应激(如:葡萄糖饥饿、缺氧、代谢抑制剂以及肌肉收缩等)、药物和外源性物质;非典型性的有氧化应激和基因毒性疗法(如:依托泊苷、阿霉素和电离辐射等)等。其中,上游激酶 LKB1(Liver Kinase B1)和 Ca^{2+} /钙调素依赖性蛋白激酶激酶 β (Ca^{2+} /Calmodulin-dependent Protein Kinase kinase, CaMKK β)在 AMPK 的磷酸化和激活中分别扮演着重要作用^[12-13]。一旦被激活,AMPK 将启动分解代

谢途径,生成 ATP,并切断 ATP 消耗过程,如生物合成、细胞生长和增殖等^[14-15]。AMPK 激活的分解代谢途径包括:通过葡萄糖转运载体 4 (Glucose Transporter Type 4, GLUT4) 和 GLUT1 促进葡萄糖摄取;通过 CD36 促进糖酵解和脂肪酸摄取;促进脂肪酸氧化、线粒体生成和自噬等;AMPK 抑制的合成代谢途径包括:脂肪酸合成、脂肪合成酶的转录、三酰甘油合成、胆固醇合成、糖异生酶的转录、糖原合成、蛋白合成以及 rRNA 的合成等^[16-17]。

2 中药 AMPK 激活剂

目前,已报道的通过调节 AMPK 及其相关信号通路干预 2 型糖尿病的中药有效成分可分为以下几类。

2.1 萜类 化合物 K (Compound K, CK) 是原人参二醇型人参皂苷的代谢终产物。Wei 等^[18] 研究发现,CK 可抑制肝脏和 HepG2 细胞磷酸烯醇丙酮酸羧基酶 (Phosphoenolpyruvate Carboxykinase, PEPCK) 和葡萄糖-6-磷酸酶 (Glucose-6-phosphatase, G6Pase) 的表达,降低过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子-1 α (PGC-1 α)、肝细胞核因子 4 α (HNF-4 α) 和叉头转录因子 O1 (FOXO1) 的表达,同时显著增强 AMPK 活性。CK 的上述作用可被 AMPK 抑制剂化合物 C 部分逆转,表明 CK 可能通过激活 AMPK 活性抑制肝糖异生。Deepti 等^[19] 发现去氧穿心莲内酯 (Deoxyandrographolide, DeoAn) 可降低糖尿病大鼠餐后血糖水平,降低 db/db 小鼠空腹血糖、血清胰岛素 (Insulin, INS)、三酰甘油 (Triglyceride, TG) 以及低密度脂蛋白胆固醇水平等。DeoAn 还可剂量依赖性促进 L6 肌肉细胞苏氨酸-172 位点 AMPK 和丝氨酸-79 位点乙酰辅酶 A 羧化酶 (Acetyl CoA Carboxylase, ACC) 的磷酸化。该研究提示 DeoAn 改善 T2DM 的作用可能与激活 AMPK 信号通路有关。委陵菜酸 (Tormentolonic Acid, TA) 是一种三萜类化合物,存在于翻白草 (*Potentilla Discolor* Bung.)、蛇莓 (*Duchesnea Indica* Focke) 等植物中。Jin 等^[20] 发现 TA 能降低实验小鼠的内脏脂肪重量和肝脏 TG 含量,减少肝细胞脂肪变性和气球样变性,促进骨骼肌 AMPK、Akt 的磷酸化,增强 GLUT4 蛋白表达,下调肝脏 PEPCK、G6Pase 表达。另外,TA 还可促进肝脏 pAMPK 的表达。因此,TA 很可能通过激活 AMPK 信号通路,降低肝脏葡萄糖生成,增加骨骼肌 GLUT4 含量,从而改善糖尿病状态。

2.2 酚类 Qiang 等^[21] 发现丹参酚酸 A (Salvianolic Acid A, SalA) 可剂量依赖性降低 (1 型和 2 型) 糖

尿病动物 FPG,减少 24 h 饮食和水的摄入量;显著增加 HepG2 细胞和 L6 肌肉细胞的 ATP 生成,减少 HepG2 细胞线粒体膜电位 (MMP);改善肝脏和骨骼肌线粒体功能,增加 ATP 生成,减少 MMP。其机制可能与 SalA 通过激活 CaMKK β /AMPK 信号通路,促进 AMPK 磷酸化有关。Cai 等^[22] 发现表没食子儿茶素没食子酸酯 (Epigallocatechin Gallate, EGCG) 可刺激大鼠胰岛 β 细胞胰岛素受体底物 2 (Insulin Receptor Substrate 2, IRS2) 信号通路,保护胰岛素分泌功能,并通过激活 AMPK 信号通路抑制脂肪生成酶的活性、改善线粒体功能产生降糖脂的效应。Jiménez 等^[23] 发现,给予 db/db 小鼠 0.75% 的姜黄素 (Curcumin) 连续 8 周,可显著增强 AMPK 和 PPAR γ 蛋白表达,降低核转录因子 κ B (NF- κ B) 蛋白表达,有利于 T2DM 及其并发症的治疗。Sha 等^[24] 研究发现,绿原酸 (Chlorogenic Acid, CGA) 可降低 db/db 小鼠 FPG 和糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平,增加肝脏和肌肉组织 pAMPK 蛋白表达。

2.3 黄酮类 Hana 等^[25] 发现,山柰酚 (Kaempferol) 可显著改善高脂饮食小鼠高血糖、高血脂及血脂循环,逆转小鼠肌肉组织和脂肪组织受损的 GLUT4 和 AMPK 表达;促进脂肪分解,抑制糖原合成,并增强小鼠骨骼肌细胞 AMPK 活性和 GLUT4 的表达。Jia 等^[26] 发现,新橙皮苷 (Neohesperidin) 可通过激活 AMPK 信号通路调节其目标基因,如硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (SCD-1)、脂肪酸合成酶 (FAS) 和酰基辅酶 A 氧化酶 (ACOX) 的表达,从而发挥降血糖、血脂的效果。Goto 等^[27] 发现,蒙花苷 (Tiliroside) 可降低实验动物血清 INS、游离脂肪酸及 TG 水平,增加血清脂联素水平;上调肝脏脂联素受体-1 (Adiponectin Receptor 1, AdipoR 1) 和 AdipoR 2 表达,并通过激活 AMPK 和 PPAR α 增加脂肪酸氧化,改善肥胖诱导的代谢紊乱。

2.4 生物碱 研究表明除了抗炎、抗氧化等作用外,小檗碱 (Berberine) 还具有降血糖、降脂的作用^[28]。Lee 等^[29] 研究发现,小檗碱可降低 T2DM 模型大鼠的血脂、INS 和胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR),显著改善葡萄糖耐受,促进 T2DM 模型大鼠肝脏 AMPK、pAMPK 以及 LKB1 蛋白表达。Shu 等^[30] 研究发现,小檗碱可促进 GLUT4 的膜转运,促进 AMPK、ACC 和 p38AMPK 的磷酸化,降低脂肪细胞脂质含量,增强脂质氧化相关基因的表达,同时抑制脂质合成相关基因的表达。Jiang^[31] 等发现小檗碱可有效改善软脂酸诱导的 HepG2 细胞的胰岛素抵

抗。匡霞等^[32]发现小檗碱可降低高脂饮食诱导的糖尿病大鼠的血糖、血脂水平,改善葡萄糖耐受和胰岛素抵抗,抑制糖异生作用。且两项研究均认为其机制可能与小檗碱调节 LKB1-AMPK-TORC2 信号有关。以上结果表明,小檗碱改善 T2DM 的作用可能与激活 AMPK 信号通路有关。

2.5 苷类 Tao 等^[33]发现,红景天苷(Salidroside)可通过调节 AMPK 和 PI3K/Akt 信号通路,剂量依赖性地促进肝细胞糖原合成激酶 3 β (GSK3 β)和 ACC 的磷酸化、抑制 PEPCK、G6Pase 表达,降低实验动物外周组织的脂质蓄积,改善胰岛素抵抗。

2.6 多糖 Feng 等^[34]发现,黄芪多糖(Astragalus Polysaccharide, APS)能改善 T2DM 模型大鼠的高糖状态,提高胰岛素敏感性,促进葡萄糖摄取,促进 AMPK 蛋白表达。在体外,APS 还可通过激活 AMPK 表达,缓解糖毒性。鲍芳等^[35]研究发现 APS 可刺激 L6 成肌细胞的葡萄糖摄取,且其机制可能与活化 AMP-AMPK-AS160 信号通路有关。

2.7 萘类衍生物 Ha 等^[36]发现,酸模素(乙酰-1,8-二羟基-3-甲基萘, Nepodin)可通过促进 AMPK 磷酸化和细胞质膜 GLUT4 的转运,剂量依赖性地促进葡萄糖摄取,从而抑制 db/db 小鼠的 FPG 水平、改善葡萄糖耐受、缓解小鼠骨骼肌受损的 AMPK 磷酸化。

2.8 其他提取物 Hai 等^[37]发现,人参提取物在含果胶酶的酶溶液中培养 24 h,可降低实验小鼠 FPG、INS 和 HOMA-IR 水平,促进骨骼肌 GLUT4 和 AMPK 蛋白表达。Han 等^[38]发现,知母提取物可显著降低链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病小鼠的 FPG 和血清 INS 水平,增加胰岛 β 细胞的数量和大小;改善卡介苗诱导的胰岛素抵抗大鼠的葡萄糖摄入量,促进 AMPK 磷酸化,并下调 ACC 表达。Yang 等^[39]发现,苦参乙酸乙酯提取物可通过促进 AMPK 磷酸化和膜 GLUT4 的转运,改善 KK-ay 小鼠的口服糖耐量,增加血清 HDL-C 水平,降低体重、血糖水平及其他血脂相关参数。

3 讨论

目前,同过调节 AMPK 及其信号通路治疗 2 型糖尿病的药物有二甲双胍、噻唑烷二酮类等。尽管存在不良反应^[40-42],但作为细胞和机体的能量调节器,AMPK 仍然是抗 2 型糖尿病药物的研发热点^[43]。以上报道提示,部分中药活性成分可通过干预 AMPK 信号通路发挥抗糖尿病作用。因而,基于以上基础研究的中医组方或通过分离纯化的中药有

效成分有望成为抗糖尿病新药研发的潜在目标。

参考文献

- [1] Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy[J]. Lancet, 2005, 365(9467): 1333-1346.
- [2] Taylor R. Type 2 diabetes; etiology and reversibility[J]. Diabetes Care, 2013, 36(4): 1047-1055.
- [3] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (sixth edition) [S]. Basel; Switzerland, 2013.
- [4] International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes[J]. Diabetes Research & Clinical Practice, 2014, 104(1): 1-52.
- [5] Khalil C A, Taheri S. Obesity and Type 2 Diabetes[J]. Journal of Diabetes Mellitus, 1999, 23 Suppl 7(2): 111-114(4).
- [6] 毕艳. 中国糖尿病慢性并发症的流行病学研究现状[J]. 中国糖尿病杂志, 2015(8): 467-469.
- [7] 王燕杰, 苗桂珍, 苗莉, 等. 2 型糖尿病慢性并发症相关因素分析[J]. 世界中医药, 2014, 9(7): 908-911.
- [8] 魏强强, 段文虎, 周金培, 等. 小分子 AMPK 直接激动剂的最新研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2015, 46(4): 406-415.
- [9] 刘永贵, 解学星, 吴疆, 等. 治疗 2 型糖尿病的新靶点药物研究进展[J]. 现代药物与临床, 2015(2): 222-227.
- [10] Hardie D G. AMPK: a key regulator of energy balance in the single cell and the whole organism[J]. International Journal of Obesity, 2008, 32 suppl 4(9): S7-12.
- [11] Si C, Ping Z, Hui-Ming G, et al. Alpha1 catalytic subunit of AMPK modulates contractile function of cardiomyocytes through phosphorylation of troponin I[J]. Life Sciences, 2014, 98(2): 75-82.
- [12] Carling D, Sanders M J, Woods A. The regulation of AMP-activated protein kinase by upstream kinases[J]. International Journal of Obesity, 2008, 32 suppl 4(9): S55-59.
- [13] Fujiwara Y, Kawaguchi Y, Fujimoto T, et al. Differential AMP-activated Protein Kinase (AMPK) Recognition Mechanism of Ca²⁺/Calmodulin-dependent Protein Kinase Kinase Isoforms[J]. Journal of Biological Chemistry, 2016, 291(26): 13802-13808.
- [14] Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling[J]. Circulation Research, 2007, 100(3): 328-341.
- [15] Hardie D G. AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis[J]. Current Opinion in Cell Biology, 2015(33): 1-7.
- [16] Hardie D G, Ross F A, Hawley S A. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2012, 13(4): 251-262.
- [17] 曹可, 冯智辉, 刘健康. 天然 AMPK 激活剂防治代谢综合征的研究进展[J]. 生命科学研究, 2014(6): 543-549.
- [18] Wei S, Li W, Yu Y, et al. Ginsenoside compound K suppresses the hepatic gluconeogenesis via activating adenosine-5' monophosphate kinase: A study in vitro and in vivo[J]. Life Sciences, 2015(139): 8-15.
- [19] Arha D, Pandeti S, Mishra A, et al. Deoxyandrographolide promotes

- glucose uptake through glucose transporter-4 translocation to plasma membrane in L6 myotubes and exerts antihyperglycemic effect in vivo [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015(768):207-216.
- [20] Jin-Bin W, Yueh-Hsiung K, Cheng-Hsiu L, et al. Tormentic acid, a major component of suspension cells of *Eriobotrya japonica*, suppresses high-fat diet-induced diabetes and hyperlipidemia by glucose transporter 4 and AMP-activated protein kinase phosphorylation [J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2014, 62(44):10717-10726.
- [21] Qiang G, Yang X, Shi L, et al. Antidiabetic Effect of Salvianolic Acid A on Diabetic Animal Models via AMPK Activation and Mitochondrial Regulation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(1):395-408.
- [22] Cai EP, Lin JK. Epigallocatechin gallate (EGCG) and rutin suppress the glucotoxicity through activating IRS2 and AMPK signaling in rat pancreatic beta cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(20):9817-9827.
- [23] Jiménez-Flores LM, López-Briones S, Macías-Cervantes MH, et al. A PPAR γ , NF- κ B and AMPK-dependent mechanism may be involved in the beneficial effects of curcumin in the diabetic db/db mice liver [J]. *Molecules*, 2014, 19(6):8289-8302.
- [24] Shasha J, Cuiqing C, Lantao Z, et al. Chlorogenic acid improves late diabetes through adiponectin receptor signaling pathways in db/db mice [J]. *Plos One*, 2015, 10(4):1-15.
- [25] Hana Alkhalidiy, William Moore, Yanling Zhang, et al. Small Molecule Kaempferol Promotes Insulin Sensitivity and Preserved Pancreatic β -Cell Mass in Middle-Aged Obese Diabetic Mice [J]. *Journal of Diabetes Research*, 2015(2015):532984.
- [26] Jia S, Hu Y, Zhang W, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of neohesperidin derived from *Citrus aurantium* L. in diabetic KK-A(y) mice [J]. *Food Funct*, 2015, 6(3):878-886.
- [27] Goto T, Teraminami A, Lee JY, et al. Tiliroside, a glycosidic flavonoid, ameliorates obesity-induced metabolic disorders via activation of adiponectin signaling followed by enhancement of fatty acid oxidation in liver and skeletal muscle in obese-diabetic mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(7):768-776.
- [28] 张青, 李琰, 陈磊. 黄连素对 2 型糖尿病及其并发症的治疗作用及相关机制研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(9):1660-1665.
- [29] Lee YS, Kim WS, Kim KH, et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states [J]. *Diabetes*, 2006, 55(8):2256-2264.
- [30] Shu-Jun Jiang, Hui Dong, Jing-Bin Li, et al. Berberine inhibits hepatic gluconeogenesis via the LKB1-AMPK-TORC2 signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(25):7777-7785.
- [31] Jiang SJ, Dong H, Li JB, et al. Berberine inhibits hepatic gluconeogenesis via the LKB1-AMPK-TORC2 signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(25):7777-7785.
- [32] 匡霞, 陆付耳, 易屏. 小檗碱对 HepG2 胰岛素抵抗细胞模型中 LKB1-AMPK-TORC2 信号网络的影响 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2015, 23(7):467-471.
- [33] Tao Zheng, Xiaoyan Yang, Dan W, et al. Salidroside ameliorates insulin resistance through activation of a mitochondria-associated AMPK/PI3K/Akt/GSK3 β pathway [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2015, 172(13):3284-3301.
- [34] Feng Z, Xian-Qing M, Nian W, et al. Astragalus polysaccharides alleviates glucose toxicity and restores glucose homeostasis in diabetic states via activation of AMPK [J]. *Acta pharmacologica Sinica*, 2009, 30(12):1607-1615.
- [35] 鲍芳, 吴胜英, 欧阳静萍, 等. AMP-AMPK-AS160 信号通路在黄芩多糖刺激 L6 成肌细胞葡萄糖摄取中的作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2015(10):1869.
- [36] Ha BG, Yonezawa T, Son MJ, et al. Antidiabetic effect of nepodin, a component of *Rumex* roots, and its modes of action in vitro and in vivo [J]. *Biofactors*, 2014, 40(4):436-447.
- [37] Hai Dan Yuan, Hai Yan Quan, Mi Song Jung, et al. Anti-diabetic effect of pectinase-processed Ginseng radix (GINST) in high fat diet-fed ICR mice [J]. *Journal of Ginseng Research*, 2011, 35(3):308-314.
- [38] Han J, Yang N, Zhang F, et al. Rhizoma Anemarrhenae extract ameliorates hyperglycemia and insulin resistance via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic rodents [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015(172):368-376.
- [39] Yang X, Yang J, Xu C, et al. Antidiabetic effects of flavonoids from *Sophora flavescens* EtOAc extract in type 2 diabetic KK-ay mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015(171):161-170.
- [40] Huang W, Castellino R L, Peterson G M. Adverse event notifications implicating metformin with lactic acidosis in Australia [J]. *Journal of Diabetes & Its Complications*, 2015, 29(8):1261-1265.
- [41] Chang C, Lin J, Wu L, et al. Association of thiazolidinediones with liver cancer and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus [J]. *Hepatology*, 2012, 55(5):1462-1472.
- [42] Soccio RE, Chen ER, Lazar MA. Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(4):573-591.
- [43] 耿凤豪, 张鹏, 董玲, 等. AMPK-能量代谢感受器与可激活 AMPK 相关的药物研究进展 [J]. *心脏杂志*, 2014(1):97-100.