

衰老病理机制与川产道地药材黄连的 抗衰老效应研究进展

蒙雨丹^{1,2} 吴诗惠² 龚晓丽² 赵军宁² 李晓鲁^{1,2}

(1 西南医科大学附属第一医院整形烧伤外科, 泸州, 646000; 2 四川省中医药科学院转化药理与临床应用研究所, 四川省中医药转化医学中心, 成都, 610041)

摘要 黄连作为川产道地药材在中医药历史上有重要地位。现代药理研究证明, 黄连及其提取物在抗衰老、抗炎、抗肿瘤、调血脂、降血糖、神经保护等方面具有广泛的药理作用。衰老及其相关疾病在现代医学发展中具有重要意义, 黄连及其提取物在抗衰老及衰老相关性疾病方面的效应及机制的研究进展, 对发掘川产道地药材黄连的治疗新功效及新靶点, 为其抗衰老新用途提供理论依据, 为衰老及其相关疾病的临床治疗提供现代的科学依据及临床转化可能。

关键词 黄连; 生物碱; 小檗碱; 衰老; 抗衰老; 衰老相关性疾病; 效应; 机制

Pathogenesis of Aging and Research Progress on Anti-aging Effects of Rhizoma Coptidis from Sichuan Daodi Herbs

MENG Yudan^{1,2}, WU Shihui², GONG Xiaoli², ZHAO Junning², LI Xiaolu^{1,2}

(1 Department of Plastic and Burn Surgery, the First Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2 Institute of Translational Pharmacology of Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences and Institute of Clinical Application, Sichuan Traditional Chinese Medicine Translational Medicine Center, Chengdu 610041, China)

Abstract Rhizoma Coptidis has an important position in the history of traditional Chinese medicine as a native medicinal material in Sichuan. Modern pharmacological research has further proved that the related biologically active components in Rhizoma Coptidis and its extracts have a wide range of pharmacological effects, which have a clear role in anti-aging, anti-inflammatory, anti-tumor, blood lipid regulation, hypoglycemic, neuro-protection. The effects and research progress of Rhizoma Coptidis and its extracts in anti-aging related aspects are highlighted by us. We look forward to discovering new therapeutic effects and new targets for the Chinese medicinal herbs Rhizoma Coptidis from the Sichuan. Secondly, it provides theoretical basis for new uses and further provides modern scientific basis for clinical applications.

Keywords Rhizoma Coptidis; Alkaloid; Berberine; Aging; Anti-aging; Aging-related diseases; Effect; Mechanism

中图分类号: R285.1 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.02.015

黄连(Rhizoma Coptidis, RC)又名川连、川黄连、姜制黄连、姜连、黄连等,是我国最常用的川产道地药材之一,始载于《神农本草经》,其味苦,性寒。归心、脾、胃、肝、胆、大肠经。能清热燥湿、泻火解毒,用于湿热痞满、呕吐吞酸、泻痢、黄疸、高热神昏、心火亢盛、心烦不寐^[1-2]。黄连主要来源于毛茛科植物黄连(Coptischinensis Franch)、云连(Coptisteeta Wall)或三角叶黄连(Coptisdeltoidea C. Y. Cheng et Hsiao)的干燥根茎,以上3种分别习称“味连”“云连”“雅连”,主要分布于我国湖北、云南、四川等地。

雅连为四川著名道地药材,《本草纲目》记载“今虽吴蜀皆有,惟以雅州,眉州者良”。据记载1740年雅连已栽培于当时的峨眉山龙池、净水,洪

雅县之张村、高庙等乡。雅连中含有多种生物碱,包括表小檗碱(含0.20%~0.68%)、黄连碱(含1.03%~1.62%)、巴马汀(含0.75%~2.11%)和小檗碱(含4.86%~6.17%)4种生物碱,至于是否含有药根碱还有待继续研究^[3]。其主要成分小檗碱,赋予了它多种药理学作用。小檗碱又称黄连素,最初于19世纪初被分离并鉴定为植物异喹啉碱生物碱,除抗菌效用外还具有广泛的药理作用,在衰老及其相关疾病,如:高血压、高血糖、高脂血症、癌症、心律失常、抑郁、阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)等^[4-7]都有明确的作用。研究发现,黄连的这些作用主要归因于其生物碱成分,尤其是异喹啉生物碱(小檗碱、巴马汀、黄连碱、表小檗碱、药根碱^[8]。

基金项目:四川省中医药管理局科技专项(2015Z006, 2016C005);四川省科技厅科技支撑计划项目(2013SZ0115);四川省科技厅重点研发项目(2018SZ0056);2017年中医药公共卫生服务补助专项(财社[2017]66号);2018年中医药公共卫生服务补助专项(财社[2018]43号)

作者简介:蒙雨丹(1993.10—),女,硕士研究生,住院医师,研究方向:病原微生物快速检测与抗衰老, E-mail: 916069010@qq.com

通信作者:李晓鲁(1973.04—),女,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:抗衰老与再生医学, E-mail: xiaolucn@163.com

本文重点关注黄连及其提取物抗衰老的效应及相关信号通路,旨在挖掘其潜在的机制和途径,为预防衰老与治疗相关的疾病提供科学依据。

1 衰老对人体健康的影响

持久性衰老细胞是在与人类健康有关的至少 3 种情况下产生的:正常衰老,与衰老有关的疾病和治疗干预措施。在衰老的个体中,由多种机制引起的衰老细胞残留会使衰老的组织功能降低,同时面对其他压力时更容易进一步恶化。

1.1 自然衰老 1881 年进化生物学家 Weismann 在其论文《生命的持续时间》中提出了一个被认为是激进主义的观点:“之所以会发生死亡,是因为一个破旧的组织无法永远自我更新,并且因为通过细胞分裂来增加的能力不是持久的而是有限的”。直到 1961 年 Hayflick 在证明哺乳动物细胞确实确实具有有限的细胞分裂能力,这个概念被称为“Hayflick 限制”^[9]。自然衰老是由于内在因素引起的,包括:年龄老化,生理老化,皮肤中胶原蛋白和弹性蛋白合成能力下降,细胞质和细胞间质流动性降低。这种衰老又被称之为固有衰老或者内在衰老,表现为细胞衰老退出细胞周期,该细胞周期的退出受 p53/p21^{CIP1} 和 p16^{INK4a}/Rb 肿瘤抑制途径的激活控制^[10]。

除了退出细胞周期外,衰老通常伴随着明显的细胞形态变化,衰老的细胞变得扁平、扩大和空泡状,有时出现带有多个或扩大的核;在功能方面,衰老细胞除不能通过增殖促进组织修复外,还通过分泌募集炎性细胞,重塑细胞外基质,触发有害细胞死亡,诱发纤维化和抑制干细胞功能的因子来破坏正常的组织功能。同时衰老细胞还经历了许多其他表型改变,例如代谢重编程、染色质重排或自噬调节等,从而导致疾病风险增加及健康寿命受到威胁。

1.2 衰老相关性疾病 细胞衰老最初被认为是一种细胞内在程序,然而,越来越多的证据表明衰老细胞具有发放信号并影响其周围环境的能力。衰老细胞产生可溶和不可溶因子的复杂混合物,统称为衰老相关分泌表型 (Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP), SASP 在转录、翻译等多个水平受到调控。包括转录、翻译, mRNA 稳定性和分泌。与青年时期的疾病不同,随着人口的老龄化,与年龄相关的疾病发生在已经因衰老过程,这些“原代”衰老细胞是组织维护固有的正常磨损过程造成的。衰老通过祖细胞停滞以及 SASP 引起的干细胞和实质细胞功能障碍,降低了组织对引起疾病的压力的抵抗

力^[11]。随着疾病的发生和发展,病理部位会产生另一些衰老细胞,这样周而复始恶性循环,也部分解释了为什么疾病易感性会随着年龄的增长而增加,疾病的进程会被放大,同时疾病本身也推动着衰老的加速。

目前与衰老相关性疾病的研究主要集中在心血管疾病、癌症、关节炎、痴呆、白内障、骨质疏松症、糖尿病和高血压以及神经退行性疾病 (Neurodegenerative Diseases, NDs), 例如 AD、亨廷顿舞蹈病 (Huntington's Disease, HD)、帕金森氏病 (Parkinson's Disease, PD) 和肌萎缩性侧索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS) 等。

1.3 治疗带来的衰老 治疗呈现的效应并非只有有益的一面,例如发生在涉及骨髓移植的小儿血液癌治疗中电离放射或化学疗法会损伤患者的免疫系统,在杀伤癌细胞的同时,会导致细胞衰老和内环境的恶化^[12]。经过此类治疗的小儿癌症幸存者表现出过早衰老的迹象^[13-14]。这些可能是治疗引起的持续的细胞衰老带来的不良后果,持久性衰老细胞可能通过 SASP 破坏或损害周围组织。

2 川产道地药材黄连的抗衰老效应

2.1 延长寿命和维护健康 衰老是人类疾病的最大危险因素,因为它会导致细胞生长停滞,组织功能和新陈代谢受损,最终影响寿命。果蝇因其生命周期短、遗传背景简单、转基因技术成熟等优势,一直是衰老基因筛选和功能研究的理想模式生物。Navrotskaya VV^[15] 等研究发现用黄连的主要成分——小檗碱 (1 mmol/L、5 mmol/L) 添加到培养基影响果蝇的运动活性和寿命。考虑到高剂量毒性的作用,最终采用 1 mmol/L 的小檗碱处理培养基,每 3~4 d 观察并记录 1 次结果,发现低剂量组可以通过抑制催化色氨酸转化为犬尿氨酸的酶活性来延长雌性果蝇的寿命,同时可刺激果蝇的自发活动。同一研究小组证明小檗碱在高温促衰老果蝇模型中具有保护作用^[16]。但在延长哺乳动物寿命中的作用尚未见报道。

2.2 黄连及其提取物对皮肤抗衰老的效应作用

Denham Harman 1956 年首次提出活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 随着时间的推移而积累,是老化过程的主要贡献者^[17]。人体皮肤由外侧的表皮和下方的真皮两层组成,通过基底层相互连接。随着衰老的进展,表皮和真皮皮肤层变薄。由于细胞外基质的破坏,老化的皮肤急剧丢失胶原蛋白 I、III 和 VII,加之弹性纤维和透明质酸的减少而产生

细纹。此外随着内在性激素的产生减少和神经末梢的数目减少,皮肤也失去了敏感性^[18]。不论是内在固有的衰老因素,还是外在环境影响等都加速着皮肤的老化进程。Kim S^[19]等发现黄连及其提取物对皮肤具有特别的抗衰老作用。研究发现,添加有5~100 $\mu\text{mol/L}$ 的不同浓度小檗碱的培养基处理 48 h,在不影响人正常角质形成细胞活性的条件下,其中浓度为 20 $\mu\text{mol/L}$ 、100 $\mu\text{mol/L}$ 的小檗碱,呈现出剂量依赖性地显著抑制 MMP-9 和 IL-6 的表达,可以预防皮肤发炎和细胞外基质蛋白的降解,从而用作抗皮肤衰老产品的有效成分;其次,在皮肤光老化实验中发现,小檗碱可降低人皮肤成纤维细胞中紫外线诱导的 MMP-1 表达,增加 I 型胶原蛋白的表达^[20]。

2.3 黄连及其提取物在衰老相关疾病中的作用

衰老是一个多因素影响的不可逆的生物学过程,其特征是逐渐失去生理完整性,导致功能受损和脆弱性增加,直至死亡。随着年龄增长及压力的增加,当代人机体的衰老明显加速^[21]。身体可能会出现诸如癌症、心血管疾病、神经退行性疾病、营养和代谢性疾病等衰老相关性疾病,任何一种疾病的存在都会增加罹患其他疾病的风险。研究表明使用雷帕霉素、白藜芦醇、烟酰胺衍生物、二甲双胍等物质可通过诱导自噬延缓衰老,延长寿命,并改善衰老过程中的心血管等功能^[22-23]。黄连作为天然药物及其提取物被证明在衰老相关疾病的治疗方面具有诸多有益的药理学作用。在降血脂治疗方面,黄连碱被证实具有降低血脂水平作用。高胆固醇血症患者口服黄连素 50 mg/(kg·d) 3 个月可以降低血液总胆固醇 29%,甘油三酸酯降低 35%,低密度胆固醇(LDL)降低 25%^[24];在调节血糖方面,黄连碱以剂量每天 0.5~1.5 g,分 2 剂或 3 剂口服,干预 8~24 周不等,在临床和实验研究中均被证实具有安全有效的降血糖作用,类似二甲双胍和罗格列酮,试验中未发现严重的低血糖事件,由小檗碱引起的可预见不良反应——便秘是患者可忍受和缓解的。更值得一提的是,它还可以改善糖尿病并发症,包括肾病、内皮功能障碍和神经病变^[25-26]。对 2 型糖尿病患者血糖的影响的研究总结中最新发现,小檗碱与降血糖药物联合使用的降血糖疗效优于单独的小檗碱或者降血糖药物,小檗碱的使用剂量、治疗时间及患者的年龄可能会改变治疗效果^[27];在对抗神经退行性疾病方面,与衰老相关的认知能力下降的严重程度易导致神经退行性疾病,例如 AD 作为痴呆症最常见的原因,是一种不可逆、进行性的神经变性疾病。

小檗碱被证实可抑制 $\text{A}\beta$ 生成和老年斑形成,减轻胆碱能缺乏症并改善神经传递,采用 20 $\mu\text{g/mL}$ 的小檗碱处理表达 tau 的 HEK293 细胞模型 24 h,显著地降低了 Calyculin A 诱导的 tau 过度磷酸化,提示小檗碱可能是 AD 潜在的治疗药物^[28];在心血管保护方面,61 名急性冠脉综合征患者,经皮冠状动脉介入治疗后除常规治疗外,接受小檗碱治疗(300 mg,2 次/d,持续 30 d),与对照组比较,血清中 MMP-6、ICAM-1、IL-6、C 反应蛋白等显著降低,预示其可作为急性冠脉综合征患者抗炎的辅助疗法^[29]。

2.4 黄连及其提取物对细胞早衰的作用 细胞衰老其特征之一是其稳定的细胞周期停滞,衰老的生长停滞通常是由内在因素(氧化损伤、端粒磨损等)或外在因素(紫外线、 γ 射线照射等)引起的持久性 DNA 损伤反应(DNA Damage Response,DDR)触发的,是一个恶性循环的过程,表现为反复的细胞分裂和端粒侵蚀以及激活癌基因,染色质结构破坏和氧化应激,使细胞增殖停滞^[30]。从而造成组织修复能力丧失,其次,衰老细胞产生促炎性细胞因子和细胞外基质降解酶^[31]。细胞形态学的特征与衰老标记的免疫细胞化学检测相结合,例如细胞周期蛋白激酶抑制剂(如 p21WAF1 的过表达)和 rpS6 的磷酸化,被认为是衰老细胞最具体的生物标记。在经过早衰的 A549 细胞培养物中施用小檗碱可以减少衰老表型的发展,通过激活 SA- β -gal 和诱导的 CDK 抑制剂 p21WAF1、p16INK4A 和 p27KIP1,小檗碱以浓度依赖的方式明显减少衰老标记检测水平^[32]。

3 川产道地药材黄连及其提取物在抗衰老作用中的机制研究

中草药黄连及其主要生物活性成分已被用于与衰老相关的疾病研究,且取得良好效果。这些作用的机制涉及多个细胞激酶和信号传导途径,主要包括相关途径 NF- κ B/MAPK/PI3K-Akt/AMPK/ERS 和氧化应激^[33]。

3.1 黄连及提取成分抑制 NF- κ B 通路的分子机制

NF- κ B 通路在所有有核细胞中表达,与调节细胞免疫、增殖、分化和凋亡等途径有关。与衰老密切相关的过度细胞凋亡和吞噬作用降低,可能导致慢性炎症反应,包括激活 NF- κ B 信号通路,其特征是促炎性细胞因子(IL-1 β , IL-6, TNF- α)的循环水平升高。黄连及提取成分可能通过调节 NF- κ B 途径,发挥抗炎和抗凋亡作用。其机制至少包括以下 4 个途径:1)抑制包括 TLR4、CD14 在内的膜受体的活性;2)抑制核因子 κ B 激酶的磷酸化(IKK);3)抑制 NF-

κ B 抑制剂(I κ B α)的降解;4)抑制活化的 NF- κ B 进入细胞核及其与 DNA 的结合活性^[4]。

3.2 黄连及其提取成分抗炎作用抑制 MAPK 途径的分子机制 MAPK(丝裂原活化蛋白激酶)是信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要传递者。黄连及其提取物可以通过多种途径调节 MAPK 途径,主要通过 ERK(细胞外调节蛋白激酶)、JNK(c-Jun N-末端激酶)和 p38 这 3 种途径进行调节,在炎症反应、细胞增殖、分化和凋亡等方面起重要作用。例如,小檗碱可以有效抑制 LPS 或 IFN- γ 诱导的 BV-2 小胶质细胞中 ERK 的活化来抑制促炎反应^[34]。黄连碱可以通过抑制 MAPK 信号通路的激活,下调 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平, p-p38 和 p-JNK1/2 蛋白表达水平降低。在治疗 apoE-/-小鼠的动脉粥样硬化时,可显著降低粥样硬化斑块面积,达到抗炎降血脂的作用,为黄连碱在动脉粥样硬化和其他慢性炎症反应性疾病的治疗中提供新的应用^[35]。

3.3 黄连及其提取物成分调节 AMPK 途径的分子机制 AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)在多种代谢途径中发挥重要作用,包括在细胞水平上调节运动、营养和激素信号,从而控制全身的能量消耗和底物利用率并维持能量代谢的平衡^[36]。黄连的活性成分可通过激活包括 LKB1 在内的上游靶标来部分激活 AMPK^[34]。激活后,增强了线粒体的生物发生,线粒体的抗氧化保护,并增加了葡萄糖转运蛋白和糖酵解酶的表达和活性。同时,减少了蛋白质、脂质和碳水化合物化合物的不必要合成。黄连及其提取成分主要发挥以下功能:(A)激活 AS160 和 GLUT4 以促进葡萄糖转运;(B)调节 PFK-2 以促进糖酵解;调节 FAS 和 ACC 以抑制糖异生和糖原形成;(C)抑制 SREBP1c 及其下游 PPAR γ 、FAS 和 ACC1 的抗肥胖作用^[37]。

3.4 黄连及其提取物成分调节 PI3K-Akt 途径的分子机制 PI3K-Akt 途径是一个复杂的过程,该途径一旦激活,就会刺激下游信号(例如 GSK3 β , mTOR, Nrf2 等)表现出多种生物学效应。它可以通过调节 BAD(Bcl-2 的相关死亡启动子)、Bcl-2 和 caspase-9 表达的 Akt 抑制细胞凋亡;通过控制 mTORC1(mTOR 复合物 1)的表达来调节细胞的生长,该表达控制核糖体的翻译和合成;Akt 参与营养吸收和代谢过程及血管生成和细胞迁移^[38]。黄连及其提取物可以部分调节 PI3K-Akt 途径,首先小檗碱通过调节抑制 PI3K/AKT/GSK3 磷酸化,下调 MITF 和酪氨酸酶的表达来抑制黑色素的合成和酪氨酸酶的活性。以上这些发现可能有助于小檗碱在预防和治疗

皮肤色素沉着症中的潜在应用。通过 AKT/ mTOR 的/p70S6K 的途径调节心脏成纤维细胞增殖,胶原蛋白合成和诱导胃癌细胞凋亡;其次还可以通过增加 PI3K/Akt/eNOS 的表达来保护内皮细胞免受 TNF- α 的损害^[39-40]。

3.5 黄连及其提取成分调节 ERS 途径的分子机制 内质网(Endoplasmic Reticulum, ER)是重要的亚细胞器,可完成蛋白质折叠和修饰。当细胞受到强烈刺激(例如缺氧,葡萄糖饥饿, Ca²⁺ 稳态紊乱)时,内质网将积累未折叠/错误折叠的蛋白质并诱导内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ERS)^[41]。黄连及其提取物至少可以通过 2 种途径抑制 ERS 途径,包括抑制 IRE-1 的表达和抑制 PERK 的磷酸化,通过下调 ERS 途径中的蛋白质(包括 PERK, IRE-1 α , eIF2 α 和 CHOP)对 ER 应激相关疾病(包括肥胖症,炎症反应和糖尿病)具有治疗作用^[42-43]。

3.6 黄连及其提取成分调节氧化应激途径的分子机制 在氧化磷酸化过程中线粒体产生的 ROS 对 DNA 造成持续性损伤是衰老的主要机制^[44]。DNA 双链断裂是由 ROS 引起的最严重的损伤,修复过程中涉及端粒 DNA 病变可导致端粒的功能障碍,从而阻碍 DNA 修复和驱动细胞进行复制衰老。此外,作为许多自由基的前体,超氧化物已被证明可以调节 DNA 甲基化、组蛋白甲基化和组蛋白乙酰化的主要表观遗传过程,所有这些均可促进衰老过程^[45]。黄连及其提取物可通过以下机制调节氧化应激反应:(A)ROS 的调节/RNS 自由基物质,小檗碱通过增加自由基清除活性对抗高反应性过氧亚硝酸盐和羟基自由基可猝灭 ROS 和活性氮簇(RNS);(B)调节抗氧化蛋白的生成,包括 ROS 代谢酶;(C)调节氧化还原敏感转录因子的表达,包括 NF- κ B、MAPK、AP-1、HIF 及 PI3K/Akt。(D)刺激 Nrf2 的转运活性和核积累,并促进 Nrf2-DNA 结合活性^[46]。

4 川产道地药材黄连及其提取物在抗衰老相关疾病作用中的潜在机制

黄连及其提取物在抗衰老相关疾病中的机制研究主要集中在 AMPK 信号相关通路上。AMPK 被认为是细胞的“能量传感器”,因为它可以通过提高 AMP + ADP 与 ATP 的细胞比例来激活通路。当 (AMP + ADP)/ATP 比率增加时,AMPK 被激活,AMPK 是目前已知的唯一抑制细胞生长和增殖的靶标。

研究表明,黄连及其提取物均可显著地增加高

脂饮食喂养小鼠的内脏脂肪组织和肝脏中 AMPK 的 mRNA 表达,其发挥 AMPK 激活作用的机制可能是通过线粒体靶向^[47]。其中小檗碱/黄连可以抑制 mTOR 信号,可能通过调节 AMPK 信号下游靶标,例如:AMPK 通过抑制雷帕霉素复合物 1(mTORC1)的哺乳动物靶标的活性来模拟与卡路里限制相关的生长因子下调,小檗碱可能通过调节 AMPK/mTOR 信号通路诱导的自噬^[48];作为 AMPK 激活剂,黄连已被报道可以增加肝细胞系 L02 的 SIRT1 的表达水平,在氧化应激中,SIRT1 可以诱导 FOXOs 转录因子去乙酰化,发挥抗氧化、调节代谢和细胞增殖的作用。黄连可能通过 AMPK 诱导的 SIRT1/FOXO 途径增加应激调节基因 SOD 表达,发挥抗衰老及延年益寿的功效^[49];NF- κ B 信号通路的激活,其特征是促炎性细胞因子(IL-1 β , IL-6, TNF- α)的循环水平升高,许多研究表明,AMPK 激活下调了各种细胞中的 NF- κ B 激活。其中 NF- κ B 激活,最终将导致诸如 AD、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、动脉粥样硬化等与衰老相关的慢性炎症性疾病的发生率增加。小檗碱通过发挥抗炎作用调节衰老相关性疾病可能涉及 AMPK 抑制了 NF- κ B 依赖性途径^[50]。

综上所述,川产道地药材黄连及其提取物抗衰老及衰老相关性疾病作用确切,相关通路机制较为复杂,仍未得到充分阐明。但上述这些证据支持了黄连及其提取物,特别是小檗碱是非常有前景的抗衰老天然产物,并具有成为对抗衰老相关疾病的药物潜力。我们发现黄连的多种药理作用是由于其对多个靶标和途径的整体网络作用,但是哪些成分调节靶标以及这些成分之间是否存在协同/拮抗作用等,有待进一步研究。雅连作为川产道地药材,如何整合黄连的有效成分,在抗衰老、皮肤保护、治疗衰老相关性疾病等领域明确其药理作用和靶点,将对川产道地中药材现代研究及应用有重要意义。

参考文献

- [1] 宋思敏,余楠楠,刘阳阳,等. 黄连组方治疗衰老相关性疾病研究进展[J]. 山东中医杂志,2019,38(5):494-497.
- [2] 杨念云,张启春,朱华旭,等. 黄连生物碱类资源性化学成分研究进展与利用策略[J]. 中草药,2019,50(20):5080-5087.
- [3] 吴佳,匡艳辉. 雅连和云连中生物碱的含量测定[J]. 中国现代中药,2019,21(4):464-467.
- [4] Wang J, Ran Q, Zeng HR, et al. Cellular stress response mechanisms of *Rhizoma coptidis*: a systematic review[J]. Chin Med, 2018, 13(1): 27.
- [5] Pandey A, Vishnoi K, Mahata S, et al. Berberine and Curcumin Target Survivin and STAT3 in Gastric Cancer Cells and Synergize Actions of Standard Chemotherapeutic 5-Fluorouracil[J]. Nutr Cancer, 2015, 67

- (8):1293-304.
- [6] Feng M, Zou Z, Zhou X, et al. Comparative effect of berberine and its derivative 8-cetylberberine on attenuating atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 43(1):195-202.
- [7] Gao MY, Chen L, Yang L, et al. Berberine inhibits LPS-induced TF procoagulant activity and expression through NF- κ B/p65, Akt and MAPK pathway in THP-1 cells[J]. Pharmacol Rep, 2014, 66(3): 480-484.
- [8] Meng FC, Wu ZF, Yin ZQ, et al. *Coptidis rhizoma* and its main bioactive components: recent advances in chemical investigation, quality evaluation and pharmacological activity[J]. Chin Med, 2018, 13(1): 13.
- [9] Childs BG, Gluscevic M, Baker DJ, et al. Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing[J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(10): 718-735.
- [10] Herranz N, Gil J. Mechanisms and functions of cellular senescence[J]. J Clin Invest, 2018, 128(4):1238-1246.
- [11] Sharpless NE, Sherr CJ. Forging a signature of in vivo senescence[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(7):397-408.
- [12] Childs BG, Durik M, Baker DJ, et al. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy[J]. Nat Med, 2015, 21(12):1424-1435.
- [13] Ness KK, Krull KR, Jones KE, et al. Physiologic frailty as a sign of accelerated aging among adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(36):4496-4503.
- [14] Marcoux S, Le ON, Langlois-Pelletier C, et al. Expression of the senescence marker p16INK4a in skin biopsies of acute lymphoblastic leukemia survivors: a pilot study[J]. Radiat Oncol, 2013, 8(1): 252.
- [15] Navrotskaya VV, Oxenkrug G, Vorobyova LI, et al. Berberine Prolongs Life Span and Stimulates Locomotor Activity of *Drosophila melanogaster*[J]. Am J Plant Sci, 2012, 3(7A):1037-1040.
- [16] Navrotskaya V, Oxenkrug G, Vorobyova L, et al. Berberine Attenuated Aging-Accelerating Effect of High Temperature in *Drosophila* Model[J]. Am J Plant Sci, 2014, 5(3):275-278.
- [17] Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, et al. Oxidative stress in aging human skin[J]. Biomolecules, 2015, 5(2):545-589.
- [18] Talwar HS, Griffiths CE, Fisher GJ, et al. Reduced type I and type III procollagens in photodamaged adult human skin[J]. J Invest Dermatol, 1995, 105(2):285-290.
- [19] Kim S, Kim Y, Kim JE, et al. Berberine inhibits TPA-induced MMP-9 and IL-6 expression in normal human keratinocytes[J]. Phytomedicine, 2008, 15(5):340-347.
- [20] Kim S, Chung JH. Berberine prevents UV-induced MMP-1 and reduction of type I procollagen expression in human dermal fibroblasts[J]. Phytomedicine, 2008, 15(9):749-753.
- [21] Gassen NC, Chrousos GP, Binder EB, et al. Lifestress, glucocorticoid-signaling, and the aging epigenome: Implications for aging-related diseases[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 74(Pt B):356-365.
- [22] Kumar S, Vijayan M, Bhatti JS, et al. MicroRNAs as Peripheral Bio-

- markers in Aging and Age-Related Diseases[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 146(1):47-94.
- [23] Ren J, Zhang Y. Targeting Autophagy in Aging and Aging-Related Cardiovascular Diseases[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(12):1064-1076.
- [24] Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins[J]. *Nat Med*, 2004, 10(12):1344-1351.
- [25] Pang B, Zhao LH, Zhou Q, et al. Application of berberine on treating type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015(1):905749.
- [26] Lan J, Zhao Y, Dong F, et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 161(1):69-81.
- [27] Liang Y, Xu X, Yin M, et al. Effects of berberine on blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic literature review and a meta-analysis[J]. *Endocr J*, 2019, 66(1):51-63.
- [28] Yu G, Li Y, Tian Q, et al. Berberine attenuates calyculin A-induced cytotoxicity and Tau hyperphosphorylation in HEK293 cells[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24(3):525-535.
- [29] Meng S, Wang LS, Huang ZQ, et al. Berberine ameliorates inflammation in patients with acute coronary syndrome following percutaneous coronary intervention[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(5):406-411.
- [30] He S, Sharpless NE. Senescence in Health and Disease[J]. *Cell*, 2017, 169(6):1000-1011.
- [31] Tchkonian T, Zhu Y, vanDeursen J, et al. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3):966-972.
- [32] Zhao H, Halicka HD, Li J, et al. Berberine suppresses gero-conversion from cell cycle arrest to senescence[J]. *Aging (Albany NY)*, 2013, 5(8):623-636.
- [33] Xu Z, Feng W, Shen Q, et al. RhizomaCoptidis and Berberine as a Natural Drug to Combat Aging and Aging-Related Diseases via Anti-Oxidation and AMPK Activation[J]. *Aging Dis*, 2017, 8(6):760-777.
- [34] Lu DY, Tang CH, Chen YH, et al. Berberine suppresses neuroinflammatory responses through AMP-activated protein kinase activation in BV-2 microglia[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110(3):697-705.
- [35] Feng M, Kong SZ, Wang ZX, et al. The protective effect of coptisine on experimental atherosclerosis ApoE(-/-) mice is mediated by MAPK/NF- κ B-dependent pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93(1):721-729.
- [36] Carling D. AMPK signalling in health and disease[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 45(1):31-37.
- [37] Salt IP, Palmer TM. Exploiting the anti-inflammatory effects of AMP-activated protein kinase activation[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, 21(8):1155-1167.
- [38] Cardone MH, Roy N, Stennicke HR, et al. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation[J]. *Science*, 1998, 282(5392):1318-1321.
- [39] Song YC, Lee Y, Kim HM, et al. Berberine regulates melanin synthesis by activating PI3K/AKT, ERK and GSK3 β in B16F10 melanoma cells[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(4):1011-1016.
- [40] Xiao M, Men LN, Xu MG, et al. Berberine protects endothelial progenitor cell from damage of TNF- α via the PI3K/AKT/eNOS signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 743(1):11-16.
- [41] Choy KW, Murugan D, Mustafa MR. Natural products targeting ER stress pathway for the treatment of cardiovascular diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 132(1):119-129.
- [42] Zhang Z, Li B, Meng X, et al. Berberine prevents progression from hepatic steatosis to steatohepatitis and fibrosis by reducing endoplasmic reticulum stress[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1):20848.
- [43] Zhao GL, Yu LM, Gao WL, et al. Berberine protects rat heart from ischemia/reperfusion injury via activating JAK2/STAT3 signaling and attenuating endoplasmic reticulum stress[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(3):354-367.
- [44] Yokozawa T, Ishida A, Kashiwada Y, et al. CoptidisRhizoma: protective effects against peroxynitrite-induced oxidative damage and elucidation of its active components[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2004, 56(4):547-556.
- [45] Li Z, Geng YN, Jiang JD, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine in the treatment of diabetes mellitus[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014(1):289264.
- [46] Hu YR, Ma H, Zou ZY, et al. Activation of Akt and JNK/Nrf2/NQO1 pathway contributes to the protective effect of coptisine against AAPH-induced oxidative stress[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85(1):313-322.
- [47] Xie W, Gu D, Li J, et al. Effects and action mechanisms of berberine and Rhizoma coptidis on gut microbes and obesity in high-fat diet-fed C57BL/6J mice[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9):e24520.
- [48] Xiaodi Fan, Jun Wang, Jincai Hou, et al. Berberine alleviates ox-LDL induced inflammatory factors by up-regulation of autophagy via AMPK/mTOR signaling pathway[J]. *J Transl Med*, 2015, 13(1):92.
- [49] Zhu X, Guo X, Mao G, et al. Hepatoprotection of berberine against hydrogen peroxide-induced apoptosis by upregulation of Sirtuin 1[J]. *Phytother Res*, 2013, 27(3):417-421.
- [50] Peng J, Zheng TT, Li X, et al. Plant-Derived Alkaloids: The Promising Disease-Modifying Agents for Inflammatory Bowel Disease[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10(1):351.

(2020-01-09 收稿 责任编辑:王明)