

以胰高血糖素样肽-1为靶标的抗糖尿病中药研究进展

连志伟

福建省龙岩人民医院药剂科 福建龙岩 364000

【摘要】糖尿病是危害当今人类健康的重要疾病,其中2型糖尿病发病率最高。目前的治疗药物的研究以调控血糖、胰岛素增敏、促胰岛素分泌等诸多机制为主,胰高血糖素样肽-1作为肠肽类激素可促进胰岛素分泌,以其为靶标的新药研究也成为了热门。本文以单味中药和中药复方为两方面,论述了当前以GLP-1为靶标的抗糖尿病中药研究进展。

【关键词】糖尿病;胰高血糖素样肽-1;靶标;单味中药;中药复方

【中图分类号】R587.1

【文献标识码】A

【文章编号】1672-0415 (2020) 07-035-02

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种由于体内胰岛素不足等多病因所致的代谢性疾病,主要表现为“三多一少”,即多饮、多尿、多食,同时伴有体重下降、高血糖、尿液中带有葡萄糖等。WHO在2011年的报告中指出,全世界已有3.46亿糖尿病患者,平均每年不少于340万人死于糖尿病所致相关疾病,超过80%的死亡发生在中、低收入国家。预计到2025年我国糖尿病患者将达到3800万人,其中60岁以上患者将达到60%~68%^[1]。

根据病因可将糖尿病分为遗传性糖尿病和非遗传性糖尿病,遗传性糖尿病是家族性遗传基因缺陷导致胰岛β细胞无法正常分泌胰岛素,患者需终身注射补充胰岛素;非遗传性糖尿病也称非胰岛素依赖型糖尿病,由多种原因如不良生活方式、妊娠、肥胖等原因引起自身产生胰岛素抵抗或无法分泌足够胰岛素,早期患者可通过改善生活方式(戒烟、戒酒、增加运动等)控制病情而无需注射胰岛素,随着病情发展,患者一般可通过口服降糖药控制血糖。妊娠引起的糖尿病是围产期常见的并发症之一,大多随着妊娠结束而自愈,也可转为慢性糖尿病,妊娠期高血糖可致畸胎、难产、死产等严重并发症。此外,胰脏疾病、化学药物治疗、体内激素分泌失调等,都有可能引起糖尿病的发生^[2]。

近年来,随着中西医对糖尿病发病机制、治疗药物的深入研究,加速了糖尿病创新药物的研究进程,不少新靶标已被运用到新药研发中,例如以胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、二肽基肽酶-4(DPP-4)、钠-葡萄糖同向转运体-2(SGLT-2)、蛋白酪氨酸磷酸酶1B(PTP1B)等为靶标的新药研究,其中对以GLP-1为靶标的药物研究较为热门^[2]。

1 GLP-1概述

1.1 GLP-1的分泌与受体

GLP-1是一种肠肽类激素,动物实验研究表明回肠末端、结肠和直肠黏膜的L细胞可分泌该激素^[4],其分泌受神经递质、进食等多种因素影响,由姚璐等^[5]在1983年对胰高血糖素基因进行序列分析时发现。GLP-1是一种肠促胰岛素,可促进机体葡萄糖依赖性的胰岛素分泌。GLP-1通过激动胰岛β细胞表面特异性G蛋白耦联受体(G Protein Coupled Receptor, GPCR) GLP-1R而产生效应,GLP-1R广泛分布在人体多个器官,在心脏、胰、神经系统、肾、胃等器官均有发现表达,其中以在胰岛表达率最高^[6]。

1.2 GLP-1的作用机制

GLP-1有多个作用机制,主要通过:(1)GLP-1与胰岛β细胞表面的GLP-1R结合,使β、γ亚基与G蛋白的α亚基分离,从而使α亚基激活AC使cAMP合成增加,同时激活PKA途径使脂肪酸释放并氧化^[7];(2)引起钙离子通道开放和钾离子通道关闭,促进胰岛素分泌^[8];(3)使胰腺导管上皮细胞转化为胰岛素样细胞,促使β细胞分化与增殖^[9];(4)下调促凋亡蛋白caspase-3和上调抗凋亡蛋白Bcl-2而抑制β细胞的凋亡^[10]。此外,GLP-1还可刺激胰岛δ细胞从而促进分泌生长抑素,或者通过抑制胰高血糖素分泌而起到调节血糖的作用^[11]。

2 以GLP-1为靶标的中药研究进展

目前以GLP-1为靶标的新药有Exendin-4、taspoglutide、

ZP10A、GLP1-PEG、Byetta和liraglutide等^[12]。而中药在治疗糖尿病方面已有悠久历史,中医认为,阴虚内热,日久则阴损于阳,瘀血阻络,气阴两虚,是糖尿病及其并发症的病理基础^[13],故临床常用黄芪、苦瓜、熟地黄等单味中药,消渴丸、降糖舒、糖富康等中成药治疗糖尿病^[14]。近些年的研究显示,某些中药亦能通过对GLP-1途径进行血糖调控而治疗糖尿病。

2.1 单味中药及提取物

2.1.1 黄连素

黄连素又称小檗碱,是从中药黄柏、黄连中提取制得的一种生物碱,可有效刺激GLP-1分泌。吕秋菊等^[15]通过以四氧嘧啶造模而成的2型糖尿病(T2DM)大鼠模型灌服相应药物后以放射免疫法测定血清GLP-1含量证实,黄连素可显著诱导小肠L细胞分泌GLP-1,这也证实了黄连素调控血糖的机制可能以GLP-1的中间体促进胰岛β细胞分泌胰岛素。俞蕴莉等^[16]研究表明,黄连素能显著提升正常SD大鼠GLP-1血浓度和胰岛素含量,胰岛β细胞和肠道L细胞数也有所增加,且黄连素也可促进NCI-H716细胞株分泌GLP-1,并且表现为明显的剂量依赖性,表明黄连素可能通过提升血液中的GLP-1水平而产生调节血糖的作用,该过程的介导通路可能为PKC信号传导通路。

2.1.2 大黄素

大黄素存在于许多霉菌、地衣和高等植物中,如蓼科植物掌叶大黄的根茎、齿果酸模的根和叶、羊蹄根等部位,可促进肠道分泌GLP-1。刘凌琳等^[17]以DMDM培养小鼠肠道肿瘤内分泌细胞株(STC-1)进行体外实验研究,通过ELISA法测定GLP-1含量,显示大黄素通过剂量依赖性可促进STC-1分泌GLP-1,通过C57BL/6J小鼠进行体内实验研究,发现大黄素通过灌胃可提高小鼠血浆GLP-1水平。两者共同证实大黄素可促进GLP-1的分泌。

2.1.3 刺五加叶皂苷

刺五加叶皂苷(ASS)是从中药刺五加叶中分离提取的一种皂苷。杨扬等^[18]研究表明正常和T2DM大鼠模型予喂食刺五加叶皂苷后检测其血内GLP-1含量有明显提高,证实刺五加叶皂苷可促进T2DM大鼠模型的GLP-1分泌。

2.1.4 密蒙花、水蛭

根据苗雷等^[19]以水蛭、密蒙花等药物治疗后的糖尿病小鼠以葡萄糖灌胃后得30min时血清GLP-1浓度水平达峰值,且30min与60min时相比模型对照组有显著提高(P<0.05),证实了水蛭、密蒙花对葡萄糖刺激的血清GLP-1水平具有提高的作用,且该结果可能与促进胃或肠道L细胞分泌GLP-1和通过抑制DPP-IV酶的活性从而延长GLP-1的半衰期有关。

2.1.5 蜈蚣

有研究显示,蜈蚣可促进胰岛素分泌、修复胰岛β细胞损伤和降低血糖,其对胰岛β细胞株RINm5f具有显著促进作用,且有剂量依赖关系,经蜈蚣药物治疗的糖尿病小鼠模型胰岛素水平与对照组相比显著增加^[20]。

2.2 中药复方

2.2.1 健脾清化方

健脾清化方由太子参、黄芪、葛根等配伍而成,陶枫等^[21]通过其浓煎煮剂(15g/kg)研究其对糖尿病大鼠模型血清GLP-1浓度的影响。通过1个月时间的干预,测得在高脂高糖的饲养条件下,浓煎煮剂组和未灌服组在GLP-1水平上具备显著性差异($P<0.05$),证实了健脾清化方有调节血糖的作用,其机理可能与提高血清GLP-1的浓度有关。

2.2.2 石斛合剂

石斛合剂由石斛、枸杞、黄芪、五味子等五味中药组成,临床上注意用于治疗2型糖尿病,余文珍等^[22]研究表明,石斛合剂喂养的正常大鼠和糖尿病大鼠在7、14、30天分析检测其体内GLP-1水平均有明显升高,对糖尿病大鼠有明显的降低血糖作用,而对正常大鼠降糖作用不明显,提示GLP-1靶点对于低血糖的风险较低。

2.2.3 消渴汤方剂

由山药、天花粉、麦冬、生地、枸杞、人参、黄连、当归、甘草等配伍而成的消渴汤方剂是中医治疗糖尿病的经典方剂。李艳君等^[23]以消渴汤研究其对2型糖尿病大鼠模型GLP-1水平和血糖分泌的影响。应用酶联免疫吸附法测定血浆GLP-1和血糖水平,结果显示模型组与正常组比较,分别在口服葡萄糖30min、60min、120min后测血清中GLP-1含量均有提高($P<0.01$),从而证实了消渴汤的调节血糖作用和作用机理与GLP-1相关。

3 小结

糖尿病是一种病因复合综合征,其发病机制和原因,不仅受到先天性遗传因素的影响,还受到自身免疫、生活习惯、环境因素等影响,目前糖尿病研究主要通过:外周组织对胰岛素的响应性、胰岛 β 细胞功能、胃肠道的影响、基因水平上的易感性等几大方面入手^[25]。在T2DM中,患者常伴随有胰岛 β 细胞进行性衰竭。GLP-1是一种胃肠激素,有促胰岛素分泌的功能,可降低其对凋亡因素的易感性来保护胰岛 β 细胞和促进胰岛 β 细胞增殖的功能。且GLP-1分泌具备葡萄糖依赖性而不易引起低血糖^[26]。

目前,西药治疗糖尿病有低血糖、肝肾功能损害等不良反应,有一定局限性,而中药具有疗效确切、不良反应少,较安全可靠、依从性高等优势,可在多途径、多环节、多靶点上治疗糖尿病。由于目前针对中药对T2DM的GLP-1相关的研究仍较少,中药作用于L细胞促进分泌GLP-1的机制尚未明确,故仍需要进一步深入研究,以发掘中药在糖尿病治疗上的巨大潜力。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,(10):4-67.
- [2] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2018, 362(12): 1090-1101. DOI: 10.1056/NEJMoa0908292.
- [3] 魏世超,徐丽君,邹欣,等.黄连有效成分及其组合物对荷糖小鼠胰岛素和胰高血糖素样肽1(GLP-1)分泌影响的初步研究[J].中国医院药学杂志,2017,37(14):1343-1347.
- [4] 胡中平,程念,杨帆,等.GLP-1R结构和功能及小分子药物筛选研究进展[J].生物技术通报,2017,33(2):30-40.
- [5] 姚璐,刘辉.新型降糖药物对心血管系统保护作用的相关研究[J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(11):1407-1408.
- [6] 梁凤庄.2型糖尿病病人双歧杆菌菌群紊乱对肠道L细胞分泌胰高血糖素样多肽的影响[J].护理研究,2016,30(16):

2043-2044.

[7] 谭照光,高维鸿,蔡祥胜,等.胰高血糖素样多肽-1改善2型糖尿病大鼠的学习和记忆能力[J].南方医科大学学报,2016,36(10):1345-1351.

[8] 林信思,徐芬,翁建平.GLP-1及其相关药物对2型糖尿病脂代谢作用的研究进展[J].中华医学杂志,2019,95(10):795-797.

[9] 翁建平.人胰高血糖素样肽-1受体激动剂的作用机制[J].中国老年学杂志,2017,35(20):5981-5983.

[10] 桑妙,杨小洁.胰高血糖素样多肽1对2型糖尿病心血管系统的作用[J].医学综述,2018,21(7):1260-1262.

[11] Ahren B, Olsson M L, Jansson P A, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 89(5):2078-2084.

[12] 闫荣,杨子义.胰高血糖素样肽-1类似物新药的研发进展[J].中国生物制品学杂志,2019,(07):866-868+872.

[13] 李娜,胡正芳,江振洲,张陆勇.中药抗糖尿病研究进展[J].药学与临床研究,2016,(04):343-347.

[14] 杨晓阳.中药治疗糖尿病作用靶点探究[J].辽宁中医药大学学报,2017,(05):147-148.

[15] 吕秋菊,曹淑强,蒲强红.黄连素对糖尿病大鼠分泌GLP-1的影响[J].内江科技,2019,(12):64.

[16] 俞蕴莉,刘晓东.小柴碱促进胰高血糖素样-1分泌及机制研究[A].中国药理学会药物代谢专业委员会.第九届全国药物和化学异物代谢学术会议论文集[C].中国药理学会药物代谢专业委员会.:2018:281-282.

[17] 刘凌琳,章陈晨,熊玮.二甲双胍联合利拉鲁肽对2型糖尿病患者胰岛 α 和 β 细胞、细胞因子及细胞免疫功能的影响[J].医学临床研究,2018,35(2):222-225.

[18] 杨杨,张义栋,姜吉文.刺五加叶皂甙对GLP-1分泌影响的实验研究[J].福建中医药,2019,(03):38-41.

[19] 苗雷.传统中药中二肽基肽酶IV抑制剂的筛选及体内药效学的初步研究[D].导师:陆茂林;许正宏.:江南大学,2017.

[20] 吴文晔.促胰岛 β 细胞增殖中药的筛选和药效评价[D].导师:金坚.:江南大学,2019.

[21] 陶枫,朱蕴华,姚政,蔡淦,沈远东,陆灏.健脾清化方对糖尿病模型大鼠GLP-1表达的影响[A].中华中医药学会糖尿病分会.第十次全国中医糖尿病大会论文集[C].中华中医药学会糖尿病分会.:2017:663-664.

[22] 余文珍,施红,郑燕芳.石斛合剂对衰老糖尿病大鼠血清GLP-1水平的影响[J].海南医学院学报,2016,(03):196-199.

[23] 李艳君,武艳丽,云长海,张维辉,开卫东.消渴汤方剂对II型糖尿病大鼠GLP-1分泌的影响[J].解剖科学进展,2017,(01):43-44+48.

[24] 毕德众.四君子汤对脾虚型糖尿病大鼠GLP-1水平及胰岛功能的影响[D].导师:孙丰雷.:山东中医药大学,2016.

[25] 郑丽,徐涛.糖尿病研究进展[J].生命科学,2018,(07):606-610.

[26] 李晓倩,沈山梅.中药干预对胰高血糖素样肽-1水平影响的研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2019,(04):257-259.

(上接第34页)

误差分析[J].临床肿瘤学杂志,2019,24(05):440-444.

[2] 吴建益,韦汉荣.锥形束CT在宫颈癌放疗分次间摆位误差分析中的应用及其影响因素[J].医学影像学杂志,2018,28(01):167-169.

[3] 刘再生,江波,石祥礼,王巍,袁智勇.宫颈癌图像引导调强放射治疗减少摆位误差的分析[J].安徽医药,2017,

21(02):303-306.

[4] 吴建益,韦汉荣.宫颈癌行图像引导放疗选择不同标记点对图像配准结果的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2016,23(04):449-451.

[5] 童琴,杨昌宣,肖爱农,杨立.锥形束CT图像引导下宫颈癌患者放疗摆位误差的临床应用分析[J].中南医学科学杂志,2015,43(02):201-203.