

小檗碱的研究进展

李芸兰 成志锋[△]

(哈尔滨医科大学第四附属医院内分泌科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 小檗碱是从黄连和小檗碱属等植物中提取分离得到的一种异喹啉类生物碱。在中国传统药方中,这些中药已广泛用于湿热症。许多治疗风湿性疾病的药方的重要成分皆是从小檗碱属类的提取物。作为这些提取物中的主要活性成分,小檗碱被证实治疗自身免疫性疾病、糖尿病、肿瘤、腹泻等方面可发挥重要作用。由于小檗碱生物学作用广泛,其潜在的应用价值巨大。为了认识这种重要中药成分的具体潜能,我们需要更多的动物和人类实验研究。

关键词 小檗碱;自身免疫性疾病;肿瘤;糖尿病;腹泻

中图分类号 R284.2 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)21-4173-03

Advances in the Study of Berberine

LI Yun-lan, CHENG Zhi-feng[△]

(Department of Endocrinology, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University Harbin 150001, China)

ABSTRACT: Berberine is an isoquinoline alkaloid that is present in numerous Chinese plants of Coptis and the genera Berberis. These herbs have commonly been used in Chinese traditional medicine for the treatment of "damp-heat" syndromes. Several traditional remedies that are used in the treatment of rheumatic diseases are based on extracts of plants which belong to the genera Berberis. As one of the main active ingredients of these extracts, berberine are demonstrated to exert significant properties of in treating autoimmune diseases, diabetes, tumor, diarrhea, and so on. Berberine has wide physiologic function and has great potential for structural modification. Further studies in animals and humans are needed to know the full potential of this vital component of herbal medicine.

Key words: Berberine; Autoimmune diseases; Diabetes; Tumor; Diarrhea

Chinese Library Classification: R284.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)21-4173-03

小檗碱是从黄连等多种植物中提取的生物碱,具有广泛的生物学作用。在中国,小檗碱治疗腹泻已有数千年历史,但其作用机制尚未完全阐述。最近发现,小檗碱在自身免疫性疾病、肿瘤、糖尿病等领域同样具有治疗价值。小檗碱的生理功能十分丰富,其潜在的临床应用价值相当大。

1 小檗碱与自身免疫性疾病

1.1 小檗碱与类风湿性关节炎

在小鼠脾细胞中,小檗碱可下调 Th1/Th2 细胞因子的基因表达而发挥抗炎作用。类风湿性关节炎是一种慢性自身免疫性疾病。在类风湿性关节炎中,由自身免疫导致的慢性增殖性滑膜炎和关节损伤中树突状细胞起着重要作用^[1]。经证实,小檗碱可发挥重要的抗炎和免疫抑制功效。在体外,小檗碱可通过选择性介导 DC 细胞的凋亡从而限制成熟 DC 细胞并缩短其寿命,其中部分通过激活 Caspase-3 实现的。小鼠模型中,在胶原性关节炎早期,小檗碱可通过干扰 DC 细胞引起的免疫反应减少胶原产生,明显改善疾病的发展^[2]。我们尚需要更多的动物及人体试验来探讨小檗碱治疗类风湿性关节炎的实用性。

1.2 小檗碱与炎症性肠病

目前,炎症性肠病发生率急剧升高。内质网压力在炎症性

肠病中的作用日益引起人们重视^[3]。近几年研究表明,作为降胆固醇药物的小檗碱具有重要的抗炎活性^[4]。小檗碱最近被证实可能是内质网压力的一种调节器。在巨噬细胞中,小檗碱通过调节内质网压力信号传导途径从而预防 HIV 病毒蛋白抑制介导的炎症反应^[5]。另外,小檗碱也有可能通过降低内质网压力提高胰岛素信号转录^[6]。最近研究表明,在体外,小檗碱可改善人肠上皮细胞中促炎症因子介导的内质网压力,这有可能成为治疗炎症性肠病的一种新靶向药物^[7]。

2 小檗碱与糖尿病

在中国,黄连用于治疗糖尿病已有 1400 多年的历史,而小檗碱正是黄连抗糖尿病作用的最重要组成成分。研究表明^[8],在糖尿病小鼠体内,小檗碱具有降血糖、降血脂和保护胰岛β细胞的功能。一些临床试验也表明小檗碱可能是治疗血脂异常的 2 型糖尿病的一种安全有效的口服降糖药。小檗碱在降低糖尿病小鼠的血糖和血脂的同时,同样可以减少体重、肝重及肝重与体重比率,增加胰岛素的生成并促进β细胞的再生。更进一步研究发现^[9],小檗碱可降低糖尿病兔肝脏组织中的 CDK9 和 CycT1 的 mRNA 和蛋白的表达,并能增加抗氧化酶活性和降低脂质过氧化反应,这些可能与小檗碱对糖尿病的保护性机制有关。其中,在糖尿病小鼠肝脏与血清中,小檗碱可能通过激活过氧化氢酶、SOD、GSH-Px、谷胱甘肽活性并降低丙二醛水平从而发挥抗氧化作用。总之,小檗碱有可能成为临床治疗糖尿病的一种新选择。

作者简介 李芸兰(1985-),女,硕士研究生,主要研究方向:小檗碱治疗甲亢性腹泻的研究,电话:18746006781,

E-mail:fengmeiy123@126.com

[△]通讯作者 成志锋 E-mail:wgcgczf@vip.sina.com

(收稿日期 2012-01-05 接受日期 2012-01-30)

3 小檗碱与肿瘤

3.1 小檗碱与肿瘤凋亡

在多种人肿瘤细胞中,小檗碱可通过上调 Bax 蛋白和下调 Bcl-2 蛋白而引起肿瘤细胞凋亡^[10,11]。在人类胰腺癌细胞系 BxPC3 中,小檗碱已被证实可激活非 caspase 依赖性凋亡^[12]。研究发现^[13],在体外 HER2 过表达的乳腺癌细胞中,小檗碱可抑制细胞周期素 D1 与 E 将其滞留在细胞周期 G1 阶段,并通过线粒体/细胞凋亡蛋白酶途径介导细胞凋亡^[14]。同样可以下调 HER2/PI3K/Akt 信号传导途径而抑制细胞生长和促进细胞凋亡。另外,小檗碱和紫杉醇联合应用可增强对 HER2 过表达的乳腺癌细胞的生长抑制效应。总之,小檗碱有可能成为治疗 HER2 过表达乳腺癌的重要手段之一。在小鼠模型中,小檗碱可抑制乳腺癌细胞的 AP-1 的活性^[15],其机制有可能是小檗碱通过抑制 c-Jun 从而降低下游基因及细胞周期素 D1 的表达并使细胞周期停滞^[16]。同样,在宫颈癌细胞系中,小檗碱可抑制 AP-1 的活性和阻断病毒的癌基因蛋白类 E6、E7 的表达从而抑制 HPV 的转录并使肿瘤细胞生长停滞和凋亡^[17]。

3.2 小檗碱与肿瘤浸润

最近,在治疗各种肿瘤细胞的侵袭与转移方面,小檗碱的潜在应用价值日益引起人们的关注。研究证实^[18],小檗碱可抑制 COX-2、PGE2 和 PGE2 受体,以达到抑制黑色素瘤细胞的转移、浸润的目的。小檗碱也可通过依赖 PI3K-AKT 和 ERK 途径的下调 MMP-9 的表达从而减少肝癌细胞的浸润,这有可能是通过抑制 AP-1 和 NF- κ B 的活性发挥作用,同时对正常肝细胞无任何毒性^[19]。在肝癌细胞系 HepG2,小檗碱的细胞毒效应与抑制肿瘤浸润是分离的。同样,在乳腺癌细胞系和人类舌鳞癌细胞系中,小檗碱可通过调节 ERK1/2 和 p38 信号途径以及 FAK,IKK,NF- κ B 介导的传导通路而发挥抗侵袭作用^[20]。另外,小檗碱可通过减少 Rho 激酶调节的埃兹蛋白的磷酸化或抑制 PKC 调节的信号传导途径,从而抑制肿瘤浸润。总之,小檗碱有可能成为治疗肿瘤浸润与转移的在一种新策略。

3.3 小檗碱与肿瘤放化疗

在宫颈癌细胞中,仅仅在有功能的细胞缝隙连接存在条件下,小檗碱才能增强放疗诱导的肿瘤细胞凋亡,这有可能为提高临床肿瘤放疗敏感性提供了研究基础^[21]。利用小檗碱提高或维持缝隙连接的功能,可能成为协同提高放疗疗效的一种安全有效的方法。在肺癌中,通过介导自噬,小檗碱具有放疗增敏作用^[22]。另外,通过抑制血管生成,小檗碱可破坏肿瘤生成。已经证实,上调 RAD51 可增加肿瘤细胞的化疗耐药性。在人类食管癌中,RAD51 通常是过表达,由于其过表达与放化疗抵抗有关,故为了提高食管癌放化疗的疗效,我们有必要降低 RAD51 的生成。研究发现^[23],小剂量小檗碱可通过下调 RAD51 明显提高食管癌的放疗敏感性。总之,由于毒副作用小,小檗碱可能协同放疗共同治疗肿瘤。

4 小檗碱与腹泻

小檗碱对霍乱毒素与致病性大肠杆菌引起的腹泻具有较好的疗效。其中肠上皮离子通道紊乱造成的水电解质大量丢失,是引起腹泻的重要原因。NHE3(钠氢交换体)可促进肠管对

钠离子吸收。研究表明^[24],在炎症性肠病和霍乱毒素等诱导的腹泻中,NHE3 的表达和活性均受到明显的抑制。最新研究发现^[25],小檗碱在小鼠腹泻模型小檗碱可通过上调 NHE3 增强肠管对钠水的吸收,从而达到治疗腹泻的目的。

甲亢性腹泻是甲亢患者的一个常见并发症。研究发现^[26],小檗碱可减少甲亢性腹泻兔模型肠上皮杯状细胞的数量和分泌型粘膜的数量,并明显降低胃肠多肽类激素,从而治疗甲亢性腹泻。

5 结语

小檗碱的药理作用虽然广泛,但大多仅局限于实验室研究,仅有少数有一定的临床应用。小檗碱的信号传导调节机制非常复杂,故需要我们更多的实验去研究探讨。同样,小檗碱口服不易被吸收,注射给药所致的毒副作用又较大。所以如何解决小檗碱的体内吸收也将是我们以后要研究的重点问题。总之,如把小檗碱广泛用于临床各种疾病,我们尚需更进一步的研究。

参考文献(References)

- [1] Cavanagh LL, Boyce A, Smith L, et al. Rheumatoid arthritis synovium contains plasmacytoid dendritic cells [J]. *Arthritis Res Ther*, 2005,7 (2):R230-240
- [2] Hu Z, Jiao Q, Ding J, et al. Berberine Induces dendritic cell apoptosis and has therapeutic potential for rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2011,63(4):949-959
- [3] Fritz T, Niederreiter L, Adolph T, et al. Crohn's disease: NOD2, autophagy and ER stress converge[J]. *Gut*, 2011,60(11):1580-1588
- [4] Jeong HW, Hsu KC, Lee JW, et al. Berberine suppresses proinflammatory responses through AMPK activation in macrophages [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009,296(4): E955-E964
- [5] Zha W, Liang G, Xiao J, et al. Berberine inhibits HIV protease inhibitor-induced inflammatory response by modulating ER stress signaling pathways in murine macrophages[J]. *PLoS One*, 2010,5 (2): e9069
- [6] Wang ZS, Lu FE, Xu LJ, et al. Berberine reduces endoplasmic reticulum stress and improves insulin signal transduction in Hep G2 cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 31(5):578-584
- [7] Hao X, Yao A, Gong J, et al. Berberine Ameliorates Pro-inflammatory Cytokine-Induced Endoplasmic Reticulum Stress in Human Intestinal Epithelial Cells In Vitro[J]. *Inflammation*, 2011, Epub ahead of print
- [8] Zhou J, Zhou S, Tang J, et al. Protective effect of berberine on beta cells in streptozotocin- and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009,606(1-3):262-268
- [9] Zhou JY, Zhou SW. Protective effect of berberine on antioxidant enzymes and positive transcription elongation factor b expression in diabetic rat liver[J]. *Fitoterapia*, 2011,82(2):184-189
- [10] Ho YT, Lu CC, Yang JS, et al. Berberine induced apoptosis via promoting the expression of caspase-8, -9 and -3, apoptosis-inducing factor and endonuclease G in SCC-4 human tongue squamous carcinoma cancer cells[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(10):4063-4070
- [11] Eom KS, Hong JM, Youn MJ. Berberine induces G1 arrest and apoptosis in human glioblastoma T98G cells through mitochondrial/caspases pathway[J]. *Biol. Pharm Bull*, 2008, 31 (4):558 -562
- [12] Pinto-Garcia L, Efferth T, Torres A, et al. Berberine inhibits cell

- growth and mediates caspase-independent cell death in human pancreatic cancer cells[J]. *Planta Med*, 2010, 76 (11):1155-1161
- [13] Kuo HP, Chuang TC, Yeh MH, et al. Growth Suppression of HER2-overexpressing breast cancer cells by berberine via modulation of the HER2/PI3K/Akt Signaling pathway [J]. *Agric Food Chem*, 2011,59 (15): 8216-8224
- [14] Patil JB, Kim J, Jayaprakasha GK. Berberine induces apoptosis in breast cancer cells (MCF-7) through mitochondrial-dependent pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010,645(1-3):70-78
- [15] Kim S, Choi JH, Kim JB, et al. Berberine suppresses TNF-alpha-induced MMP-9 and cell invasion through inhibition of AP-1 activity in MDA-MB-231 human breast cancer cells[J]. *Molecules*, 2008,13(12): 2975-2985
- [16] Yount G, Qian Y, Moore D, Basila D, et al. Berberine inhibits cyclin D1 expression via suppressed binding of AP-1 transcription factors to CCND1 AP-1 motif[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(5):628-633
- [17] Mahata S, Bharti AC, Shukla S, et al. Berberine modulates AP-1 activity to suppress HPV transcription and downstream signaling to induce growth arrest and apoptosis in cervical cancer cells [J]. *Mol Cancer*, 2011,15: 10-39
- [18] Singh T, Vaid M, Katiyar N, et al. Berberine, an isoquinoline alkaloid, inhibits melanoma cancer cell migration by reducing the expressions of cyclooxygenase-2, prostaglandin E2 and prostaglandin E2 receptors[J]. *Carcinogenesis*, 2011,32(1): 86-92
- [19] Liu B, Wang G, Yang J, et al. Berberine inhibits human hepatoma cell invasion without cytotoxicity in healthy hepatocytes [J]. *PLoS One*, 2011,6(6):e21416
- [20] Ho YT, Yang JS, Li TC, et al. Berberine suppresses in vitro migration and invasion of human SCC-4 tongue squamous cancer cells through the inhibitions of FAK,IKK,NF-kappaB, u-PA and MMP-2 and -9[J]. *Cancer Lett*, 2009,279(2):155-162
- [21] Liu B, Wang Q, Yuan DD, et al. Berberine potentiates apoptosis induced by X-rays irradiation probably through modulation of gap junctions[J]. *Chin Med*, 2011,124(8):1221-1228
- [22] Peng PL, Kuo WH, Tseng HC, et al. Synergistic tumor-killing Effect of radiation and berberine combined treatment in lung cancer: the contribution of autophagic cell death[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008,70(2):529-542
- [23] Liu Q, Jiang H, Liu Z, et al. Berberine radiosensitizes human esophageal cancer cells by downregulating homologous recombination repair protein RAD51[J]. *PLoS One*, 2011,6(8):e23427
- [24] Sullivan S, Alex P, Dassopoulos T, et al. Downregulation of sodium transporters and NHERF proteins in IBD patients and mouse colitis models potential contributors to IBD-associated diarrhea[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009,15(2):261-274
- [25] 张永国,王新,刘霖,等.小檗碱治疗腹泻的分子机制研究[J].*陕西医学杂志*,2010,39(1):6-8
- Zhang Yong-guo, Wang Xin, Liu Lin, et al. The anti-diarrhea mechanisms of berberine in diarrhea disease [J]. *Shanxi medical journal*, 2010,39(1):6-8
- [26] Cheng ZF, Zhang YQ, Liu FC. Berberine against gastrointestinal peptides elevation and mucous secretion in hyperthyroid diarrheic rats[J]. *Regul Pept*, 2009,155(1-3):145-149

(上接第 4120 页)

- Wu Qiong-zhao Zhou Li-xiang, Li Shi-na, et al. Excimer laser in situ keratomileusis the psychological characteristics and nursing patients [J]. *Guangdong medicine*, 2006, 27 (12): 1927-1928
- [17] 吕秋荣,林意玲,江海鹰. 准分子激光原位角膜磨镶术治疗屈光不正患者的护理[J]. *护理学杂志*, 2006,21(2):38-39
- Lv Qiu-rong, Lin Yi-ling, Jiang Hai-ying. Excimer laser in situ keratomileusis correct refractive error of nursing care of patients with treatment [J]. *Journal of nursing science*, 2006, 21(2): 38-39
- [18] 曾梅茹,王玉翠,黎少珊,等.舒适护理在准分子激光角膜原位磨镶术的应用[J].*按摩与康复医学(下旬刊)*,2010(10):21-22
- Zeng Mei-gu. Wang Yu-cui, et al. Li Shao-shan. Comfortable nursing in the excimer laser corneal surgery with the application of in situ grinding [J]. *Massage and rehabilitation medicine (the ten-day)*, 2010 (10):21-22
- [19] 李珊,张怡,曾登芬.准分子激光原位角膜磨镶术中患者头位变化对手术疗效的影响[J].*中华护理杂志*,2002,(04):263-264
- Li Shan, Zhang Yi, Zeng Deng-Fen. Excimer laser in situ keratomileusis patients with a change in the head of affecting the efficacy of surgery [J]. *The care med*, 2002, (4):263-264
- [20] 韩梅.准分子激光原位角膜磨镶术的围手术期护理[J].*中外健康文摘*,2010,(3):191-192
- Han Mei. Excimer laser in situ keratomileusis perioperative care [J]. *Chinese and Foreign Health Abstract*, 2010,(3): 191-192