

中药黄连治疗2型糖尿病药理机制研究进展

陈可,张效科

(陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046)

摘要:2型糖尿病(T2DM)是一组由遗传因素和环境因素综合作用引起的多基因遗传性疾病,主要以胰岛素抵抗和 β 细胞胰岛素分泌缺陷为两大病理机制。黄连作为治疗2型糖尿病的常用药物,具有清热燥湿之功效,符合2型糖尿病内热为主的基本病机。通过查阅相关文献,发现黄连药理作用十分广泛,该药通过多靶点、多效应、多途径治疗2型糖尿病,可有效缓解病情的发展及并发症的发生。黄连中含有多种有效成分,主要包括小檗碱(黄连素)、黄连碱、木脂素类、苯丙酸、黄酮类、挥发油及其他活性成分等,发挥抗氧化应激、调节炎症反应、调控自噬、增强胰岛功能及调节肠道菌群等作用,且在2型糖尿病治疗上疗效显著。该文阐释了黄连中有效成分治疗2型糖尿病的药理机制,以期黄连治疗2型糖尿病的未来研究方向提供参考。

关键词:黄连;2型糖尿病;药理机制;研究进展

中图分类号:R255.4

文献标志码:A

DOI:10.13194/j.issn.1673-842X.2025.02.017

Research on the Pharmacological Mechanism of Traditional Chinese Medicine Huanglian (Coptidis Rhizoma) in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

CHEN Ke, ZHANG Xiaoke

(Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China)

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a group of genetic inherited diseases caused by a combination of genetic and environmental factors, mainly insulin resistance and β cell insulin secretion deficiency as two major pathological mechanisms. Huanglian (Coptidis Rhizoma), as a commonly used drug in the treatment of type 2 diabetes, has the effect of clearing heat and drying dampness, which is in line with the basic pathogenesis of type 2 diabetes. Through the review of relevant literature, it was found that Huanglian (Coptidis Rhizoma) has a wide range of pharmacological effects, which treated type 2 diabetes through multi-target, multi-effect and multi-pathway, and can effectively alleviate the development of the disease and the occurrence of complications. Huanglian (Coptidis Rhizoma) contains a variety of active ingredients, mainly including berberine, coptis, lignans, phenylpropionic acid, flavonoids, volatile oils and other active classes, which play the role of anti-oxidative stress, regulation of inflammation, regulation of autophagy, enhancement of islet function and regulation of intestinal flora, and has significant therapeutic

基金项目:国家自然科学基金(81774304);西安市卫生健康委员会中医学学术流派传承工作室建设项目

作者简介:陈可(1996-),女,四川达州人,硕士在读,研究方向:中西医结合内分泌。

通讯作者:张效科(1963-),男,陕西韩城人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合治疗内分泌疾病。

- ovary syndrome-induced by dehydroepiandrosterone-A molecular and stereological study[J]. Life Sciences, 2020, 249: 117515.
- [38] CORRIE L. Combination therapy of curcumin and fecal microbiota transplant: Potential treatment of polycystic ovarian syndrome[J]. Medical Hypotheses, 2021, 154: 110644.
- [39] WU Y X, YANG X Y, HAN B S, et al. Naringenin regulates gut microbiota and SIRT1/PGC-1 α signaling pathway in rats with letrozole-induced polycystic ovary syndrome[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2022, 153: 113286.
- [40] LIU M, QIN J, HAO Y, et al. Astragalus polysaccharide suppresses skeletal muscle myostatin expression in diabetes: involvement of ROS-ERK and NF- κ B pathways[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2013, 2013(1): 782497.
- [41] LI R, HU R, HUANG Y, et al. Astragalus polysaccharide alleviates polycystic ovary syndrome by reducing insulin resistance and oxidative stress and increasing the diversity of gut microbiota[J]. Endocrine, 2023, 83(3): 783-797.
- [42] 赵粉琴, 冶晓芳, 那丽华, 等. 从肠道菌群多样性探讨半夏泻心汤对PCOS大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(2): 47-54, 95.
- [43] 周娟, 王杨, 严骅. 培补清利方对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗大鼠肠道菌群作用的观察[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(2): 72-78.
- [44] ZHU Y, LI Y, LIU M, et al. Guizhi Fuling Wan, Chinese Herbal Medicine, Ameliorates Insulin Sensitivity in PCOS Model Rats With Insulin Resistance via Remodeling Intestinal Homeostasis[J]. Frontiers in Endocrinology, 2020, 11: 575.
- [45] 肖慧, 刘艳霞, 仰艳, 等. 补肾化浊方联合粪菌移植对来曲唑诱导的多囊卵巢综合征大鼠生殖、代谢功能及相关炎症因子的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(2): 33-37.
- [46] ZHANG F, MA T, TONG X, et al. Electroacupuncture improves metabolic and ovarian function in a rat model of polycystic ovary syndrome by decreasing white adipose tissue, increasing brown adipose tissue, and modulating the gut microbiota[J]. Acupuncture in Medicine, 2022, 40(4): 347-359.
- [47] 向曦, 杨雅琴, 高静, 等. 中西医结合改善多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗不孕患者子宫内膜容受性的临床疗效观察[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(2): 681-687.
- [48] 王佳宁, 王昕, 陈旭. 多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗中西医结合研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(3): 184-188.
- [49] 郭浩洋, 张思琪, 王丽娜, 等. 多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗排卵障碍中西医结合分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(2): 197-200.

effect in the treatment of type 2 diabetes. In this paper, the pharmacological mechanism of the active ingredients of Huanglian (Coptidis Rhizoma) in the treatment of type 2 diabetes was summarized in order to provide reference for the future research direction of Huanglian (Coptidis Rhizoma) in the treatment of type 2 diabetes.

Keywords: Huanglian (Coptidis Rhizoma); type 2 diabetes mellitus; pharmacological mechanism; research progress

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)又称为成人发病型糖尿病,占糖尿病人群90%以上,据国际糖尿病联盟(IDF)统计,近几年我国糖尿病患病率显著增加,2017年已有4万余糖尿病患者,全球大约有3万余人处于糖尿病前期阶段(即糖耐量受损或空腹血糖受损),并预测到2045年,糖尿病患者将高出2倍不止^[1]。据中华医学会内分泌学分会数据调查显示,2017年我国18岁及以上人群糖尿病患病率高达11.2%^[2]。该病是一组异质性疾病,目前对其发病机制认识尚不完全,有证据显示该病主要受遗传和环境等综合因素作用。而另有学者发现,糖尿病的发生发展过程多与机体代谢功能障碍、免疫应答异常、炎性因子激活、自噬细胞受损或持续炎症合并氧化损伤反应等有关^[3]。2022年CHEN M Y等^[4]进一步证实了“炎症反应-氧化损伤”这一发病机制,认为两者存在相互促进、共同诱导糖尿病的发病及并发症发生的可能。现临床上针对2型糖尿病仍以口服降糖药为主,长时间用药易造成不良反应,本文经多方文献查阅证实单用黄连或黄连配伍他药对糖尿病的防治具有明显疗效,其不良反应小、安全性高,用来治疗T2DM已成为当前临床研究的热点。

1 中医对糖尿病的认识

T2DM归属中医“消渴”范畴。《素问·奇病论篇》首载消渴之名,《黄帝内经》根据其病机及症状又名消瘴、膈消、消中等^[5],认为五脏虚劳、过食肥甘厚味、情志失调是引起消渴的主要病因,阴虚燥热是其主要病机^[6]。《素问·腹中论篇》曰:“热中消中,不可服膏粱、芳草、石药”,指出本病禁食燥热伤津之品。东汉张仲景《金匮要略》立专篇论,认为主要病机为胃热、肾虚。隋代巢元方《诸病源候论·消渴候》明确指出本病易发并发症。唐代孙思邈《备急千金要方》首次提出了饮食对消渴的治疗。金元时期,刘完素、张子和等提出“三消”理论,提倡“三消”燥热学说,倡以清热生津为治法。清代王肯堂根据三消分类提出中消为消谷善饥所致。如今内科学对消渴的认识,基于《内经》认为“阴虚燥热”为主要病机^[7],而更多学者认为“脾虚湿热”也是T2DM的重要病机^[8]。现代循证医学把肥胖也列入了主要发病因素中^[9];赵进喜教授^[10]认为体质因素如素体湿热也可成为发病的内因。本篇阐述糖尿病的发病机制便立足于胃肠积热,肥热甘满而致“二阳”结热,病在中焦,可涉及多个脏腑,与脾、肾、胃、大肠关系密切。

2 中医治疗2型糖尿病的优势

现临床针对T2DM治疗,一种是口服药物:双胍类、促胰岛素分泌剂(磺脲类和格列奈类)、噻唑烷二酮类、 α -糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-IV(DPP-IV)抑制剂和钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT-2)抑制

剂;一种是胰岛素注射剂^[11]。西药治疗T2DM疗效确切,能够快速有效地使血糖降到安全范围内,但不足之处在于作用途径单一、作用部位局限,易出现低血糖反应、肝肾功能损害、乳酸中毒和强烈的胃肠反应等。中药黄连不仅可以通过多靶点、多通路、多效应对T2DM达到明显治疗作用,还能缓冲西药对机体产生的不良反应,共奏治疗、控制和预防的效果,增强机体的免疫机能^[12]。所以为了提高该病的治疗率和控制率,延缓并发症的发生,提高患者的生活质量,中医治疗有着很大的优势和发展前景。

3 中医对黄连的解读

黄连^[13]是毛茛科黄连属的植物,常以根茎部入药。在《神农本草经》中被列为上品,以正名收载,别名味连、川连,“味苦寒,生川谷。治热气、目痛、眦伤、泣出、明目、肠淋、腹痛及下利等”^[14]。多分布于西南地区,常生长于山地林中或山谷阴处。李时珍在《本草纲目》中记载黄连为治疗消渴病常用药物,可治伏暑发热、作渴、痢疾等病,入中焦,能清热燥湿、泻火解毒。《本草求真》云:“黄连专入心,兼入脾、胃、肠”,大苦大寒,能降火清热祛湿;《本草疏证》云:“黄连治湿治热,既能燥湿又能清热”;《伤寒论》葛根芩连汤主治中焦邪热下利、口干作渴等证;泻心汤类可治热在心下的“心下满”“心下痞”等证,此心下,非“心”也,乃胃脘中焦,与心脏无关。《三消论》曰:“消渴之患,常始于微而成于著,始于胃而极于肺肾。”说明中焦乃消渴病之所起。胃肠以通降为顺,胃失和降,浊气在上,乃糖尿病发病之根本,黄连能清诸脏中焦之热,热退消谷减,火退消渴愈。前学者认为“脾虚湿热”可为T2DM的重要病机,中焦湿热为主,提倡在治疗上善用黄连以清热燥湿^[8]。古今医家曾有单用黄连或联合他药来治疗T2DM,其疗效显著,根据清热燥湿类中药治疗T2DM的用药频次排名,黄连当属排名最高的药物^[15]。郑曙琴教授^[16]查阅《普济方》中明代以前消渴病证治规律的数据系统发现,黄连乃为古代治疗消渴病的常用药物,如黄连配瓜蒌清热生津。中国中医科学院仝小林院士^[17]也曾运用大剂量黄连来治疗糖尿病中消表现为主者,在使用中配以适量干姜以制其苦寒之性,守护脾胃,有效缓解了T2DM中焦胃热之证。

4 黄连的现代药理研究机制

通过网络药理学、反向分子对接和数据挖掘、药物成分及各名老中医用药规律的深入研究发现,黄连用于糖尿病的防治已被证实具有多种药理活性成分,如生物碱小檗碱(黄连素)、黄连碱、木脂素类、苯丙酸、黄酮类、挥发油及其他活性类成分等^[18]。有研究表明,黄连中的小檗碱和黄连碱是降糖机制的主要成分,其他则是发挥协同作用^[19]。盐酸小檗碱(berberine)又称黄连素,是1826年M.-E.夏瓦利

埃和G.佩尔坦首次从Xanthoxylonclava树皮中提取出的一种生物碱,为黄连的主要有效成分^[20],它主要通过提高胰岛素受体底物-1和PI3K蛋白的表达,增加葡萄糖激酶表达抵抗,或通过调控LKB1/AMPK/TORC2信号通路等抑制肝脏糖异生,发挥抗氧化应激、抗菌、增强胰岛功能和调节胃肠消化等作用,降低血液中的血糖^[20-22]。下文通过大量临床及实验研究文献,归纳总结了黄连的药理作用及其治疗T2DM的作用机制。

4.1 抗氧化应激反应

近几年研究发现,糖尿病的发生多与氧化应激水平呈正相关^[23],超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)含量^[24]是观察氧化应激水平的常用指标,在一定程度上可反映机体氧化应激反应程度。在高血糖及糖尿病并发症中,氧化应激反应是其病理机制^[25],也是发病的主要危险因素,当处于高血糖或糖尿病环境下,大量的氧化物质被激活生成,从而诱导线粒体功能异常、抗氧化活性物质减少和Nox活化^[3],加之胰岛分泌的 β 细胞会高度依赖由三磷酸腺苷(ATP)合成的氧化代谢^[26],消耗谷胱甘肽合成,从而形成活性氧蓄积,抗氧化系统偏移,损伤 β 细胞,致使糖代谢紊乱。赵国莉等^[27]在T2DM小鼠模型中应用链脲佐菌素(STZ)制备发现,在糖尿病病程发展过程中,小鼠的抗氧化防御体系会受到严重影响,高血糖状态激化的氧化活性物质会通过损伤正常胰岛 β 细胞导致机体代谢紊乱^[28]。由于中焦湿热证多与炎症反应存在相关性,大量炎症细胞浸润并释放炎症介质,同样会刺激氧化簇ROS的生成,激活氧化通路,使高活性分子增加或氧化清除减少,抗氧化酶活性降低,氧化与抗氧化系统失衡^[27,29-31]。而研究表明,中药清热剂能降低氧化应激指标(SOD、MDA)含量,平衡机体氧化与抗氧化系统^[32],其中黄连具有清热解毒燥湿之力,其小檗碱具有明显抗氧化应激的功效^[33]。通过动物实验证实^[29],小檗碱(黄连素)可以通过调节谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和CuZn-SOD的表达来发挥抗氧化作用,同时还降低了在STZ诱导下糖尿病小鼠的空腹血糖(FBG)水平,与西药二甲双胍降糖水平相当。马成军等^[25]基于T2DM模型大鼠实验研究发现,大黄黄连泻心汤加味可以改善T2DM大鼠肝脏氧化应激损伤,其中大黄与黄连主要通过调控Nrf2/HO-1轴进而改善肝脏氧化应激损伤。

4.2 调节炎症反应

曹洁等^[34]认为T2DM的主要发病机制是由于长期慢性炎症状态损伤 β 细胞致使胰岛素发生抵抗。该病发病机制较为复杂,确切病理机制尚不明确,目前认为多数与人体非特异性免疫应答异常有关,当体内非特异性免疫应答核心细胞T细胞分泌异常时,M2型巨噬细胞增加,CD8⁺T细胞活跃,致使释放大量炎症因子作用于正常胰岛细胞,导致胰岛分泌异常,诱使高血糖的发生^[35]。而通过上调机体调节性T细胞表达,抑制Th1型细胞因子和各种炎症因子分泌,可降低炎症反应,改善胰岛分泌功能^[36]。尤其当糖尿病患者处于脾虚湿热阶段,由于ROS表达过量,刺激氧化应激释放大量白细胞

介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症介质表达,尤其是IL-6可通过细胞免疫和体液免疫诱发炎症细胞的浸润与活化,产生炎症反应^[30,37],两者相互影响。而在一项治疗T2DM大鼠的研究中发现^[38],中药黄连可通过抑制内质网应激PERK、ATF4、CHOP信号通路来降低大鼠的血糖,从而缓解炎症反应,改善湿热。郭志利等^[36]通过动物实验测定小檗碱能上调大鼠脾脏组织中的CD4⁺CD25⁺调节性T细胞,下调炎症因子,黄连在STZ诱导下的T2DM大鼠中可以降低血糖,升高血清胰岛素水平。王宏伟等^[39]同样对在STZ诱导下口服黄连提取物后的T2DM大鼠进行炎症因子水平检测,得出炎症因子较前有明显降低,得出黄连治疗T2DM存在一定相关性。尚文斌等^[40]通过对T2DM小鼠研究观察,推测出小檗碱在一定程度上能够抑制蛋白IKK- β 磷酸化激活炎症信号蛋白,减少小鼠血清炎症因子的分泌,从而减轻小鼠的炎症状态。所以无论是在细胞培养、动物模型还是临床研究中,小檗碱都被证实具有抗炎作用,其抗炎机制一是通过减少前炎症细胞因子,二是通过减少急性时相的蛋白水平以发挥在高糖状态下的抗炎作用^[41]。

4.3 调节自噬

自噬是溶酶体自我代谢和清除机制,是一种溶酶体降解过程,通过调控AMPK/mTOR/ULK1通路调节自噬^[42]。当机体处于应激状态时,细胞会通过自噬-溶酶体途径(ALP)选择性地清除自身受损、衰老或多余的多糖、油脂等大分子,释放出游离小分子供细胞回收利用提供能量以维持细胞内环境稳定和细胞存活^[43-44]。T2DM最主要的两大发病机制就是胰岛素抵抗(IR)和胰岛素相对分泌不足,肥胖为主要发病因素,尤以脾虚湿热型肥胖最常见,会诱导脂肪炎症和脂肪分解增加,促使肝糖原异生,糖脂代谢紊乱,自噬活性下降。基于近几年研究发现,在白色脂肪棕色化的过程中线粒体自噬调控系统起着至关重要的作用^[45]。HE F等^[46]认为NF- κ B抑制剂可防止脂肪线粒体自噬并改善T2DM进展。现代药理学也证实了小檗碱作为黄连的主要成分可以激活自噬防御机制抑制脂肪组织脂肪的生成堆积,使脂质代谢恢复正常。安冬等^[45]利用大黄黄连泻心汤加味来调控肥胖型T2DM糖脂代谢发现,通过HIF-1 α /BNIP3/LC3B途径可抑制脂肪组织线粒体自噬,促进白色脂肪棕色化,达到改善T2DM糖脂代谢的目的。糖尿病后期并发糖尿病肾病(DKD),大量蛋白尿也会导致自噬系统破坏,加快肾脏损害。崔晓^[47]在动物模型研究中发现使用规定剂量的小檗碱可以明显降低糖尿病肾病大鼠的微量蛋白尿,通过mTOR/TFEB通路,减轻白蛋白对肾小管的损伤,通过激活AMPK/mTOR通路,改善肾脏自噬,减轻肾脏损害。姜文娇等^[48]通过资料查询和Meta分析发现,DKD早期阶段,黄连素在某程度上也可降低UAER、FBG、HbA1c,减少蛋白尿的排泄,延缓肾功能衰退,提高临床疗效。

4.4 增强胰岛功能

胰岛素抵抗和胰岛素相对分泌不足贯穿于T2DM发病全过程,胰岛素抵抗是指周围组织靶器

官对胰岛素的敏感性降低,对葡萄糖的摄取和利用减少,增加了外周组织的血糖浓度。肥胖型糖尿病患者大量脂肪组织产生,游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)分泌异常,抑制了肝葡萄糖产生和对葡萄糖的摄取,引起胰岛素抵抗,若在长期持续的脂质积累下,大量的FFA可引起应激反应,诱导 β 细胞凋亡或产生不良反应,类似于中医的热毒内生,血糖升高,郁积化生火热毒邪^[49]。二甲双胍作为一线用药,能增加对葡萄糖的摄取和利用,但不良反应明显,中药黄连可清热泻火解毒,主治火热毒邪。据相关药理实验证实,黄连确有保护胰岛 β 细胞、调节糖代谢和改善胰岛素抵抗的作用,常用于糖尿病的预防和治疗^[36,50]。JIANG S J等^[51]通过调控LKB1/AMPK/TORC2多通路和CAMP/GP信号通路,抑制肝糖原异生和调控肝糖原结构,发现黄连素可增加外周组织对糖分的摄取,提高胰岛素的敏感性,达到降糖效果。赵泓彰等^[52]在动物模型实验中,将二甲双胍和小檗碱联用发现,不仅可以增加胰岛素的敏感性,还能有效减轻二甲双胍的不良反应,达到减毒增效的作用。夏敬胜等^[53]发现黄连素还可通过促进胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的生成,提高胰岛素功能水平和胰岛 β 细胞总量,达到降糖作用。胡文祥等^[54]采用小檗碱联合降糖药物治疗胰岛素抵抗的大鼠,对照组灌胃盐酸二甲双胍,结果示小檗碱确有降低胰岛素抵抗的生理作用。关宏伟^[55]在实验中通过激活STAT3途径,调节PKM2,发现PKM2在胰岛素抵抗调节中起不可或缺的作用,也间接证实了小檗碱可以降低胰岛素抵抗^[56]。在保护胰岛功能方面,小檗碱还可有效促进胰岛细胞再生,恢复胰岛功能^[57],减轻抵抗,抑制二糖酶活性,降低餐后血糖。

4.5 调节胃肠菌群

中医脾胃功能与人体免疫功能有关,胃肠湿热证在临床上同西医胃肠系统的炎症反应类似,易诱发慢性低度炎症,如黏膜水肿、糜烂、便血等,因此长期服药,在药物的影响下,对胃肠道功能也存在一定损害。高糖状态会使体内糖分分解过多,乳酸杆菌增多,炎性因子激活,细菌内毒素通过肠上皮屏障进入肠道,免疫系统遭到破坏,损伤胰岛 β 细胞,引发胰岛素抵抗^[58]。另一方面高血糖会间接导致副交感神经紊乱,影响细胞内的钠钾离子交换,加剧钠钾泵活动,加快胃肠道肌肉收缩,延长胃排空时间,肠蠕动减慢,导致胃轻瘫,而增加便秘的患病率^[59]。现代药理学研究表明,肠道菌群可以调节和改善胰岛素抵抗状态,参与能量代谢过程,在T2DM的发生和发展中起着关键作用^[59];ZHANG X等^[60]亦认为肠道菌群结构是可以调节糖尿病的发生发展状态,如从黄连中提取的黄连素具有一定的抗菌抗炎等作用^[20],常用于溃疡性结肠炎、细菌性胃肠炎等致肠道菌群紊乱疾病;黄连素对溃疡性结肠炎(UC)也有良好疗效,可以通过调整肠道菌群结构、保护肠道屏障功能等发挥对肠道的保护作用^[61]。陈志雄等^[62]通过临床研究结果示,黄连素一可通过改善GLP-1来调节肠道菌群,增加肠道双歧杆菌作用活力,以改善糖代谢;二可通过调节空腹饥饿素(Ghrelin),与GHSR受体结合,促进胃酸分泌和胃肠

蠕动,协调胃肠运动模式。CAO Y等^[63]研究发现,采用黄连素治疗胃肠菌群失衡的糖尿病小鼠,其肠道内嗜酸性乳杆菌的丰度明显增加,且可恢复到正常状态。

5 小结与展望

综上所述,黄连在治疗T2DM方面疗效显著,本文通过归纳总结黄连的药理作用及其治疗T2DM的作用机制,认为无论是单用黄连或与黄连配伍使用都可发挥抗氧化应激、调节炎症和自噬细胞、增强胰岛功能及保护胃肠道等作用。此外在查阅相关文献中发现,黄连在治疗T2DM的动物及细胞实验中与实际临床研究观察存在互异,这或与疾病发生发展的动态进程有关,在实际临床中需开展更多临床研究,以进一步验证中药黄连对T2DM治疗的有效性。经证实,黄连的活性物质种类繁多,T2DM的相关发病机制及病理研究复杂,至今尚无完备的药理模式来阐释与T2DM通路的相关性,所以在后续的实验研究及临床中,应以清热药黄连药理模式为基础,对黄连与T2DM相关通路深入探究,为T2DM的治疗提供新的思路。◆

参考文献

- [1] 陈奕霖,刘秀丽. 2型糖尿病治疗研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(61): 60,62.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4): 315-409.
- [3] 郑时旭,宋宇,何洁莹,等. 糖尿病相关“炎症反应-氧化损伤”串话机制的研究进展[J]. 中国医药,2024,19(2): 303-307.
- [4] CHEN M Y, MENG X F, HAN Y P, et al. Profile of crosstalk between glucose and lipid metabolic disturbance and diabetic cardiomyopathy: inflammation and oxidative stress[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 983713.
- [5] 罗万宇,王小平.《黄帝内经》消渴探析[J]. 山东中医药大学学报,2018,42(4): 292-295.
- [6] 吴童. 古代文献中消渴病的主要病机[J]. 中国中医基础医学杂志,2007,13(8): 577-578.
- [7] 张伯礼,吴勉华. 中医内科学[M]. 4版. 北京:中国中医药出版社,2017: 472-480.
- [8] 李磊. 4种含黄连中药复方治疗2型糖尿病的网状Meta分析及临床研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2024.
- [9] 杜彦斌,吕媛,洪秀琴,等. 中国人群糖尿病患病影响因素meta分析[J]. 中国公共卫生,2020,36(9): 1378-1383.
- [10] 赵进喜,王世东,黄为钧. 中医药防治糖尿病及其并发症研究述评[J]. 世界中医药,2017,12(1): 10-15.
- [11] 葛均波,徐永健,王辰. 内科学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社,2018: 725-745.
- [12] 缪卫红. 2型糖尿病的中医治疗研究进展[J]. 实用老年医学,2023,37(2): 116-118,127.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020: 316-317.
- [14] 吴普,述. 孙星衍,孙冯翼,撰. 神农本草经[M]. 南宁:广西科学技术出版社,2016: 29-30.
- [15] 关婧婷,郑曙琴.《普济方》中黄连治疗消渴及其相关病症应用规律研究[J]. 山西中医,2020,36(4): 56-58.
- [16] 郑曙琴,梁茂新. 明代以前消渴病证治规律研究[J]. 中华中医药杂志,2009,24(12): 1627-1629.
- [17] 武胜萍,徐立鹏,刘洪兴,等. 黄连的临床应用及其用量探究[J]. 中国临床医生杂志,2015,43(2): 92-94.
- [18] 王倩琳,邢志华,周游. 黄连的化学成分及药理作用研究进展[J]. 黑龙江农业科学,2024(3): 102-109.
- [19] 韩谢. 小檗碱9位贝特类衍生物的设计合成研究[D]. 武汉:武汉工程大学,2019.
- [20] 蒋丽施,李潇戎,罗曦,等. 黄连的研究进展及其质量标志物

- 预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(8): 97-109.
- [21] 陈维萍, 南楚, 刘怡伽, 等. 黄连素通过调控丝裂原活化蛋白激酶信号通路治疗各种疾病的药理机制研究进展[J]. 环球中医药, 2023, 16(8): 1707-1714.
- [22] ZHANG Q, XIAO X, FENG K, et al. Berberine Moderates Glucose and Lipid Metabolism through Multipathway Mechanism[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2011, 2011: 924851.
- [23] 李萍, 宋光耀, 卢亚敏, 等. 糖耐量正常的2型糖尿病一级亲属氧化应激水平与胰岛素敏感性的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 19(1): 11-13.
- [24] 郑焯阳, 和晓婕. 清热中药对2型糖尿病小鼠代谢及氧化应激水平的影响及机制研究[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(12): 125-128.
- [25] 马成军, 闫丰喆, 杨丽霞, 等. 基于Nrf2/HO-1轴探讨大黄黄连泻心汤加味对2型糖尿病大鼠肝脏氧化应激损伤的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(24): 121-130.
- [26] SEKINE N, CIRULLI V, REGAZZI R, et al. Low lactate dehydrogenase and high mitochondrial glycerol phosphate dehydrogenase in pancreatic beta-cells. Potential role in nutrient sensing[J]. Biol Chem, 1994, 269: 4895-4902.
- [27] 赵国莉, 吕肖锋, 程千鹏. 氧化应激与2型糖尿病相关性的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(6): 514-517.
- [28] LAO-ONG T, CHATUPHONPRASERT W, NEMOTO N, et al. Alteration of hepatic glutathione peroxidase and superoxide dismutase expression in streptozotocin-induced diabetic mice by berberine[J]. Pharm Biol, 2012, 50(8): 1007-1012.
- [29] 李瑞, 杜雪雪. 2型糖尿病的相关影响因素及铁营养与氧化应激水平的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(26): 2343-2346.
- [30] 段继昌, 曹路, 柴晶美, 等. 湿热中阻方对脾胃湿热证小鼠氧化应激和炎症因子影响研究[J]. 吉林中医药, 2021, 41(5): 647-653.
- [31] 廖一羲, 安娣, 石正伟. 中医湿热证动物模型研究进展与问题[J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(12): 94-97.
- [32] 周迪夷. 2型糖尿病火热病机与代谢指标相关性和清热益气中药作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [33] 周瑞, 项昌培, 张晶晶, 等. 黄连化学成分及小檗碱药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(19): 4561-4573.
- [34] 曹洁, 朱亦堃, 焦玉睿, 等. 2型糖尿病患者辅助性T细胞和调节性T细胞水平及其与胰岛素抵抗、胰岛B功能的相关性[J]. 广西医学, 2019, 41(12): 1495-1498.
- [35] JIA Y, XU B, XU J, et al. Effects of type 2 diabetes mellitus on the Pharmacokinetics of berberine in rats[J]. Pharm Biol, 2017, 55(1): 510-515.
- [36] 郭志利, 左晓琦, 张梅, 等. 黄连对2型糖尿病大鼠调节性T细胞及相关炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(5): 619-623, 717.
- [37] TZIASTOUDI M, STEFANIDIS I, HADJIGEORGIOU GM, et al. A systematic review and meta-analysis of genetic association studies for the role of inflammation and the immune system in diabetic nephropathy[J]. Clin Kidney, 2017, 10(3): 293-300.
- [38] 沈洁, 周珊珊, 万晓刚. 黄连对2型糖尿病大鼠胰腺内质网应激PERK/ATF4/CHOP信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 50-55.
- [39] 王宏伟, 苏轲, 谢波. 黄连对链脲佐菌素诱导的2型糖尿病大鼠模型炎症因子的影响[J]. 中国当代医药, 2018, 25(36): 35-37.
- [40] 尚文斌, 刘佳, 于希忠, 等. 小檗碱对肥胖小鼠炎症因子分泌和炎症信号通路的作用[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(11): 1474-1477.
- [41] 王灿, 蒋建东, 孔维佳. 小檗碱治疗代谢性疾病抗炎作用的研究进展[J]. 药物评价研究, 2018, 41(4): 692-696.
- [42] 苏蓓蓓, 杨丽霞, 梁永林, 等. 大黄糖络丸通过AMPK/mTOR/ULK1通路调控糖尿病肾病小鼠足细胞自噬的作用机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(3): 260-269.
- [43] DU X, MALTA D C, FANG Z, et al. Nuciferine protects against high-fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance via activating TFEB-mediated autophagy——lysosomal pathway[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2022, 12(6): 2869-2886.
- [44] 田萌媛, 张铭, 赵哲, 等. 基于自噬探讨中医药抗肝纤维化的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(21): 255-263.
- [45] 安冬, 梁永林, 高艳奎, 等. 大黄黄连泻心汤加味对肥胖2型糖尿病大鼠内脏脂肪线粒体自噬及棕色化影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(24): 131-140.
- [46] HE F, HUANG Y, SONG Z, et al. Mitophagy-mediated adipose inflammation contributes to type 2 diabetes with hepatic insulin resistance[J]. J Exp Med, 2021, 218(3): e20201416.
- [47] 崔晓. 小檗碱通过AMPK/mTOR通路调节自噬溶酶体功能改善糖尿病肾病的机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [48] 姜文娇, 郭敬, 张帆, 等. 黄连素(小檗碱)治疗早期糖尿病肾病有效性和安全性系统回顾及Meta分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(6): 510-513.
- [49] 向磊, 王文佳, 俞琦. 基于中医脾胃论探讨2型糖尿病发病的炎症机制[J]. 贵州中医药大学学报, 2023, 45(3): 5-8.
- [50] CHEN Z, PANG T, GU M, et al. Berberine-stimulated glucose uptake in L6 myotubes involves both AMPK and p38 MAPK[J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1760(11): 1682-1689.
- [51] JIANG S J, DONG H, LI J B, 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.
- [52] 赵泓彰, 白敏, 汪湛东, 等. 大黄-黄连调控AMPK/ULK1/Beclin1通路改善db/db小鼠肝脏胰岛素抵抗的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 9-16.
- [53] 夏敬胜, 王倩, 邹吉利, 等. 黄连素促进2型糖尿病大鼠胰高血糖素样肽分泌的分子机制[J]. 医药导报, 2021, 40(4): 442-449.
- [54] 胡文祥, 徐楠楠, 王卓, 等. 一种降糖及降脂药物组合物及其制备方法: 中国, CN200710179390.3[P]. 2011-10-05.
- [55] 关宏伟. 基于反向分子对接理论探讨黄连治疗2型糖尿病效应物质群及其多成分多靶点的分子机制[D]. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- [56] KIM DH, LEE B, LEE J, et al. FoxO6-mediated IL-1 β induces hepatic insulin resistance and age-related inflammation via the TF/PAR2 pathway in aging and diabetic mice[J]. Redox Biol, 2019, 24: 101184.
- [57] LIU L, LIU J, GAO Y, et al. Uncoupling protein-2 mediates the protective action of berberine against oxidative stress in rat insulinoma INS-1E cells and in diabetic mouse islets[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171: 3246-3254.
- [58] SEDIGHI M, RAZAVI S, NAVAB-MOGHADAM F, et al. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals[J]. Microb Pathog, 2017, 111(5): 362-369.
- [59] MA Q, LI Y, LI P, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 109138.
- [60] ZHANG X, SHEN D, FANG Z, et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71108.
- [61] 张苏, 王志斌, 王跃, 等. 小檗碱在溃疡性结肠炎中作用及机制的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2016, 36(3): 136-138, 193.
- [62] 陈志雄, 王晨秀, 徐连强, 等. 黄连素对2型糖尿病早期患者胃肠道激素及糖脂代谢的影响[J]. 中国当代医药, 2021, 28(34): 120-122, 126.
- [63] CAO Y, PAN Q, CAI W, et al. Modulation of gut microbiota by berberine improves steatohepatitis in high-fat diet-fed BALB/C mice[J]. Arch Iran Med, 2016, 19(3): 197.