

乌索酸及其同分异构体齐墩果酸治疗 2 型糖尿病及相关并发症机制的研究进展

徐 莉, 范秋灵

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81770724); 沈阳市中青年科技创新人才支持计划项目(编号:RC170172)

作者单位: 110001 沈阳, 中国医科大学附属第一医院肾内科

作者简介: 徐 莉(1989-), 女, 医学博士, 讲师, 研究方向: 糖尿病肾病发病机制。E-mail: xulicmu@163.com

通讯作者: 范秋灵(1972-), 女, 医学博士, 教授, 研究方向: 糖尿病肾病发病机制和肾脏病理。E-mail: cmufql@163.com



范秋灵, 中华医学会肾脏病学分会青年委员, 辽宁省医学会肾脏病学分会副主任委员, 中国医师协会整合肾脏病专业委员会委员, 中国药理学学会肾脏病专委会委员, 辽宁省中西医结合学会肾脏病学分会常委, 辽宁省免疫学会干细胞与免疫专业委员会常务委员, 《美国肾脏病杂志(中文版)》、《中国实用内科杂志》、《诊断学理论与实践》、《大连医科大学学报》编委。国家自然科学基金、科技部国家科技计划、教育部学位中心、教育部留学回国人员科研启动基金以及北京市、湖南省、浙江省、山东省、陕西省自然科学基金评审专家。中国医师协会“万名肾科基层医生慢性肾脏病及血液净化培训项目”讲师团成员。以第一负责人承担国家级

课题 4 项, 省市级课题 7 项。在国内外核心期刊上发表论文 60 余篇。参编《中国肾脏病学》等专著 7 部, 副主编专著 2 部。获沈阳市科技进步一等奖 1 项, 辽宁省科技进步二等奖 1 项, 辽宁医学科技奖 1 项。

【摘要】 乌索酸及其同分异构体齐墩果酸是一种广泛存在于植物中的五环三萜类化合物。近来的研究逐渐揭示乌索酸和齐墩果酸对各种疾病的治疗作用, 而在防治 2 型糖尿病及相关并发症中的疗效尤为显著, 例如非酒精性脂肪性肝炎、肾病、视网膜病变、动脉粥样硬化等, 并且随着研究的深入, 乌索酸和齐墩果酸对疾病治疗作用的相关分子机制也逐渐得到揭示。随着全世界范围内 2 型糖尿病发病率的急速增加, 2 型糖尿病已经成为人们主要关注的疾病之一。靶向治疗 2 型糖尿病中改变的信号通路可以有效地防治糖尿病及其并发症, 天然及衍生型的乌索酸和齐墩果酸是改善这些通路的潜在治疗药物。该研究从有关这些化合物的体内外试验中揭示以下发现: (1) 改善胰岛素信号, 减少高血糖症; (2) 通过上调抗氧化剂减少氧化应激; (3) 通过抑制促炎性因子减少炎症反应。该文通过讨论这些治疗作用的分子机制, 为应用乌索酸和齐墩果酸防治 2 型糖尿病及相关并发症提供理论依据。

【关键词】 乌索酸; 2 型糖尿病; 氧化应激; 炎症反应

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2019)07-0702-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.07.02

Advances in the molecular mechanisms of ursolic acid and its isomer oleanolic acid on treatment of type 2 diabetes and associated complications XU Li, FAN Qiu-ling. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

【Abstract】 Ursolic acid (UA) and its isomer, oleanolic acid (OA) are one of the pentacyclic triterpenes which are a group of widespread natural compounds. Recently, UA and OA have received great attention on the benefits of prevention and treatment of type 2 diabetes and associated complications, such as nonalcoholic fatty liver disease, nephropathy, retinopathy, and atherosclerosis. With the development of research, the molecular mechanisms of UA and OA on the treatment of diseases have been gradually expounded. The prevalence of type 2 diabetes has been an issue of major concern in countries world-wide since it reached the global epidemic levels. Treatments targeting the altered signaling pathways in type 2 diabetes may effectively prevent diabetes and its complications. Natural and derived UA and OA are the potential therapeutic agents to modulate these pathways. We reveal the following findings

from in vitro and in vivo studies of these compounds: (1) improving insulin signal and reducing hyperglycemia; (2) reducing oxidative stress by upregulating antioxidants; (3) reducing inflammatory response by inhibiting proinflammatory cytokines. In this paper, we discuss the molecular mechanisms of these therapeutic effects to provide the theoretical basis for application of UA and OA in the prevention and treatment of type 2 diabetes and associated complications.

[Key words] Ursolic acid; Type 2 diabetes; Oxidative stress; Inflammation

据国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)统计,2013 年世界范围内患糖尿病的人口约为 3.82 亿人,且该数字将在 2035 年快速增至 5.92 亿^[1]。2 型糖尿病患者由于体内胰岛素敏感性降低,血糖水平增高,炎症反应,氧化应激水平提高,最终导致肝脏组织、肾组织、脂肪组织、胰腺组织及血管系统的损伤。此外,2 型糖尿病相关的大血管和微血管并发症,如非酒精性脂肪性肝炎、肾病、视网膜病变和动脉粥样硬化等,是 2 型糖尿病致死的主要原因。目前由美国糖尿病协会(ADA)和美国临床内分泌学家协会共同推荐的 2 型糖尿病患者治疗策略是尽可能维持患者的血糖在正常值范围^[2]。尽管如此,仍有至少 43% 的患者血糖控制仍未达标^[3],并且目前临床应用的降糖药物疗效有限和(或)存在安全隐患。因此,寻找有效药物,尤其是天然萃取物,为开展糖尿病及相关并发症的防治提供了新思路。

1 乌索酸及其同分异构体

乌索酸和齐墩果酸是广泛分布于自然界中的五环三萜类化合物,可从果皮、草本植物根茎和树叶中提取,其中乌索酸可在苹果渣中发现,齐墩果酸可于橄榄叶、橄榄油渣、槲寄生豆芽和丁香花中发现,而在迷迭香叶中可同时发现这两种三萜化合物的存在^[4]。乌索酸和齐墩果酸互为同分异构体,分子式为 $C_{30}H_{48}O_3$,基本骨架为多氢蒎的五环母核^[4]。乌索酸和齐墩果酸具有广谱的生物学活性且不良反应小。近来研究^[5-9]发现,乌索酸和齐墩果酸可能通过其降糖、降脂、抗炎和抗氧化应激作用成为 2 型糖尿病及相关并发症的潜在治疗药物,因此乌索酸及其同分异构体的作用机制研究得到人们的极大关注。乌索酸和齐墩果酸只在五环三萜的 E 环存在甲基异构,但是体外及动物研究中均证实二者在特定生物学功能中效力程度不同,包括靶向性与胰岛素信号分子蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B) 结合^[10,11]。

2 乌索酸和齐墩果酸的降糖作用

2.1 乌索酸和齐墩果酸通过改善胰岛素 Akt 信号通路和抑制肝脏糖异生降低血糖水平

在啮齿类动物的研究中已经证实了乌索酸和齐墩果酸可以明显

改善饮食性肥胖或糖尿病状态下的血糖水平^[12,13]。两项研究^[7,8]证实,给予小鼠高脂饮食喂养 15 周后同时加以乌索酸或齐墩果酸(10 mg/kg)干预后,其血糖水平较高脂组小鼠相比显著下降,这些结果表明乌索酸和齐墩果酸均具有显著降糖效果,其作用机制可能与胰岛素信号通路和(或)糖代谢产物有关。近期的证据表明,在体外试验中乌索酸和齐墩果酸可以增强胰岛素受体(IR)亚基磷酸化,活化 PI3K/Akt 信号通路,从而增强胰岛素信号通路活性^[12,13]。胰岛素可以通过与其受体结合启动通路级联反应来调控血糖稳态;胰岛素受体底物(IRS)蛋白的激活和磷酸化,可以调控磷脂酰肌醇 3-激酶依赖性/蛋白激酶 Akt[磷酸肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)] 信号通路^[14]。Akt 通路的激活可介导葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 异位到质膜,从而促进脂肪组织、心肌和骨骼肌对葡萄糖的摄取^[15];并且可以同时抑制肝脏中由 6-磷酸葡萄糖(G6P)和叉头框蛋白 O1 (FOXO1) 介导的糖异生过程^[16]。乌索酸和齐墩果酸可以上调 GLUT4 表达从而促进外周组织从血液中摄取葡萄糖。体外研究^[12,17]表明乌索酸通过增强 3T3-L1 脂肪细胞 GLUT4 的质膜异位,同时增加 GLUT4 的蛋白和 mRNA 表达,促进糖的吸收,从而发挥其降糖作用。此外,齐墩果酸的衍生物 NPLC441 同样可以上调 3T3-L1 脂肪细胞内 GLUT4 的 mRNA 和蛋白表达,增加细胞葡萄糖摄取^[18],并且低剂量(1 μ m)的齐墩果酸衍生物可增加 L6 肌管内基础葡萄糖吸收率 40%^[19]。乌索酸和齐墩果酸降低血糖的另一个机制是通过抑制肝脏糖异生减少内源性葡萄糖产生。经由糖异生产生的糖可以加重高血糖状态,促进 2 型糖尿病的发生和发展。糖异生通路中关键的分子是 G6P 和 FOXO1。在对链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病小鼠的研究^[20]中发现,给予 0.05% 乌索酸饲养的小鼠肝糖原含量明显增高。此外对大鼠进行 0.05% 齐墩果酸饲养后,可以显著下调高脂喂养糖尿病大鼠肝脏中的 G6P(下调 49%)和 FOXO1(下调 52%)的 mRNA 表达^[21]。

2.2 乌索酸和齐墩果酸抑制 PTP1B 激活胰岛素信号通路

PTP1B 作为胰岛素信号转导通路重要的负向调节因子,其活性抑制可显著改善胰岛素抵抗作

用,因此 PTP1B 已成为治疗糖尿病及相关并发症的新靶点。研究^[10]表明乌索酸、齐墩果酸及其衍生物可以靶向性抑制 PTP1B,从而提高胰岛素敏感性。齐墩果酸和熊果酸靶向结合 PTP1B 的位点是一个次级区域,称之为位点 B,而不是经典催化结合位点 A^[10]。这提示我们应该探寻具有高度特异性的复合物,例如通过将齐墩果酸和熊果酸改为衍生物形式,更强效地抑制 PTP1B,从而更有效地调节胰岛素信号转导功能。PTP1B 可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路从而抑制血浆中 GLUT4 的膜转位,同时诱导 FOXO1 去抑制,从而减少葡萄糖的再摄取,促进糖异生^[22]。因此,乌索酸和齐墩果酸可通过直接抑制 PTP1B 活性,调节胰岛素信号转导通路,从而有效改善胰岛素抵抗。抑制 PTP1B 的活性除可改善胰岛素敏感性外,还可通过有效减轻体重达到治疗效果,因为肥胖很大程度上加速了 2 型糖尿病的进展。在高脂饮食诱导的肥胖型啮齿动物研究中,喂食乌索酸和齐墩果酸及其衍生物可显著减轻实验组动物体重^[23]。在同样食量的高脂饮食下,PTP1B 基因缺失的小鼠体重增长缓慢并可保持胰岛素的敏感性,但 PTP1B 敲除小鼠的胰岛素敏感性增加并不能解释高脂饮食下小鼠体重增长缓慢^[23]。相关的体外研究表明,PTP1B 可负向调控瘦素-JAK2-STAT3 信号通路^[24]。因此,乌索酸和齐墩果酸可作为 PTP1B 的小分子竞争性抑制剂为肥胖和 2 型糖尿病提供了一种新的治疗方式。

3 乌索酸和齐墩果酸通过抑制 Keap1 诱导 Nrf2 活化从而减少氧化应激和组织损伤

在 2 型糖尿病中,高血糖症促使自由基合成增加,抗氧化剂表达减少,导致脂质过氧化水平增加。自由基如活性氧(ROS)可以通过扩散进入细胞,引起线粒体酶和 DNA 损伤,从而导致细胞功能障碍^[25]。氧化应激环境下,山梨醇转化为果糖的聚合过程可促使细胞内产生大量 ROS^[20]。尤为重要的是,ROS 已证实与肾脏纤维化密切相关^[23,26]。在单侧输尿管梗阻的研究中发现肾脏中受损的肾小管上皮细胞通过大量生成 ROS 导致细胞凋亡^[27]。肝细胞酶泄漏是一种 2 型糖尿病的并发症,表现为血浆中天冬氨酸转氨酶和碱性磷酸酶的活性显著增高,最终导致严重肝损害。在糖尿病小鼠研究中发现,齐墩果酸可显著减低碱性磷酸酶和天冬氨酸转氨酶活性,降低糖尿病环境中的肝损害,从而发挥肝脏保护作用^[28]。在四氯化碳诱导的肝损害实验中,乌索酸和齐墩果酸治疗能显著下调肝纤维化大鼠肝纤维化指标,恢复肝功能,改善肝脏病理损伤及纤维沉积^[29]。

乌索酸和齐墩果酸也可增加抗氧化酶超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,这些抗氧化剂的增加降低了自由基的脂质过氧化水平^[28,29]。因此,乌索酸和齐墩果酸通过其抗氧化作用对 2 型糖尿病及相关并发症发挥预防和治疗效果。2 型糖尿病中血糖的升高可导致肾脏和肝组织损害,且这一损害主要是通过多元醇途径完成,正常情况下该途径代谢水平极低,而血糖升高可导致该通路异常活化。多元醇通路的关键酶是醛糖还原酶(AR)和山梨醇脱氢酶,两者可在高糖条件下催化葡萄糖转化为山梨糖醇和果糖。而山梨糖醇和果糖水平的升高,可导致晚期糖基化终产物(AGEs)生成增加和甘油相关损伤加重^[30]。AGEs 广泛参与糖尿病肾病的发生发展^[31]。乌索酸和齐墩果酸可通过显著降低糖尿病小鼠肾脏和肝脏内山梨糖醇、果糖的产生和 AGEs 的形成,从而降低 AR 和山梨醇脱氢酶的活性及 AR 的 mRNA 表达,抑制多元醇途径的异常活化^[11,20]。齐墩果酸还可以上调甲基乙二醛相关酶-乙二醛酶 I 的 mRNA 表达,促进 AGEs 的形成^[11,32]。因此乌索酸和齐墩果酸通过抑制多元醇途径相关分子和 AGEs 的形成,缓解肝脏和肾脏的损伤,这为延缓 2 型糖尿病相关的肝脏和肾脏损伤,包括糖尿病肾病、慢性肾脏病(CKD)、非酒精性脂肪肝疾病的进展提供了有效的治疗策略。核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)参与介导许多抗氧化因子的转录^[33]。生理状态下,Nrf2 通常与胞浆蛋白 Kelch 样环氧丙烷相关蛋白-1(Keap1)结合。当机体出现氧化应激反应时,诱导 Nrf2 活化并与 Keap1 解离,Nrf2 由胞质易位到胞核内,识别并结合到抗氧化反应元件上,加速抗氧化基因的转录^[34,35]。Nrf2 的活化和 Keap1 的失活可减轻肾脏、肝脏、视网膜等多种组织内的氧化应激和炎症反应。并且 Nrf2 的活化可以降低血尿素氮水平,有效缓解肾小球和肾小管损伤^[36]。在敲除和消降 Keap1 基因的小鼠肝脏中,Nrf2 的活化可以减少肝脏炎症相关因子 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的表达水平^[37]。在诱导视网膜缺血再灌注的研究中发现,敲除 Nrf2 的小鼠与野生型小鼠相比体内炎症细胞增多,且一氧化氮合成酶和氧化应激水平也显著提高^[35]。Nrf2 可以上调抗凋亡蛋白 Bcl2 表达,抑制细胞凋亡^[38]。此外,在 HepG2 和 HEK293 细胞系中发现,Keap1 通过与核因子 κ B(NF- κ B)的 P65 亚基结合从而促进炎症反应发生^[39],这表明 Nrf2 的活化对炎症反应和氧化应激水平均能产生影响。因此,乌索酸和齐墩果酸及其衍生物可能通过活化

Nrf2, 抑制促炎症相关通路活化, 增加抗氧化剂的转录水平, 从而发挥抗炎、抗氧化作用。因此, 下一步研究应明确乌索酸类药物是否通过靶向性活化 Nrf2, 从而发挥其降低炎症反应和氧化应激的作用。有研究^[10,40]表明, 齐墩果酸及其相关合成的衍生物, 包括 CDDO-Me、CDDO-TFEA、CDDO-Im 和 CDDO-Ea 均可活化 Nrf2 通路。齐墩果酸可以通过活化 Nrf2 促进血红素加氧酶 (Hmox1) 的表达, 减轻单侧输尿管梗阻小鼠肾脏组织纤维化水平, 抑制凋亡^[27]。CDDO-Me 和 CDDO-TFEA 可通过诱导 Nrf2 活化, 促进抗炎相关基因 Hmox1、NADPH 脱氢酶醌 1 和谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基的转录, 缓解糖尿病相关视网膜损伤^[35,41]。在视网膜缺血再灌注小鼠进行治疗的研究中发现, 齐墩果酸衍生物-甲基多巴索隆可增加小鼠视网膜超氧化物水平, 并使毛细血管的退化率降低 60%。CDDO-Im 除可减轻视网膜损伤之外, 还可诱导视网膜上皮细胞 Akt 的磷酸化, 而抑制 PI3K/Akt 信号通路后, CDDO-Im 诱导 Hmox1 转录的作用被抑制, 该研究表明 Akt 活化和 Hmox1 转录密切相关, 同时也为该类合成物调控胰岛素信号通路提供实验依据^[41]; 这同样提示 PI3K/Akt 信号通路的活化可能抑制 PTP1B 的表达, 从而激活 Nrf2 表达, 最终发挥抗炎、抗氧化的作用。因此, 齐墩果酸衍生物通过活化 Nrf2 降低氧化应激水平, 有望成为治疗 2 型糖尿病及相关并发症的有效药物。

4 齐墩果酸和乌索酸通过抑制 NF- κ B 及炎症因子从而减轻炎症反应

在脂肪组织、肝脏、骨骼肌、胰腺以及下丘脑部位等组织中, 营养过度会加重促炎反应, 而这些组织的炎症反应会导致高血糖、胰岛素抵抗以及 2 型糖尿病发生^[42]。在分子水平上, 促炎信号转导是通过 NF- κ B 的激活来介导的。当细胞浆中的 NF- κ B 与 κ B 抑制剂 α (IkB) 结合时, NF- κ B 会被抑制从而处于失活状态。而 IkB 激酶 (IKK) 磷酸化可激活 NF- κ B, 并促使 NF- κ B 由细胞浆转移至细胞核。一旦 NF- κ B 进入细胞核, 便会调节多个分子的表达, 例如 TNF- α 。由 NF- κ B 激活所分泌的 TNF- α 还可以增加 ROS 的产生, 介导 2 型糖尿病相关并发症的发生和发展^[40]。这种促炎信号转导途径是一种正反馈调节, 当 TNF- α 和 TNF 受体结合后会导致 IKK 的磷酸化和激活, 进一步加速 NF- κ B 的活化。并且 NF- κ B 的激活也会促进负性胰岛素信号调节因子的表达, 如 PTP1B 以及细胞因子信号转导抑制因子 3 (SOCS3), 最终导致胰岛素的敏感性下降以及糖代谢失调^[38,41]。乌

索酸和齐墩果酸可以通过抑制促炎信号转导途径来降低炎症反应^[43]。齐墩果酸可抑制脂多糖 (LPS) 诱导的 IkB 磷酸化, 进而减少 NF- κ B 的信号转导, 最终导致细胞因子 TNF- α 和 IL-1 的表达下降^[21]。在高脂喂养的糖尿病小鼠研究中同样表明乌索酸饲养可抑制 NF- κ B 信号转导^[44]。CDDO-Me, 作为一种齐墩果酸的衍生物, 可通过抑制 IKK 而阻断 NF- κ B 信号转导, 从而直接影响人类髓系白血病细胞 U-937 的促炎症反应信号通路^[45]。这种齐墩果酸衍生物同时还可通过减少细胞因子 IL-6 和 TNF- α 的表达来抑制 LPS 诱导的人类正常外周血单核细胞的炎症反应^[46]。但是在巨噬细胞的研究中发现, 只有极高浓度的 CDDO-Me 才可以抑制细胞的 NF- κ B 信号转导, 该研究结果提示此类衍生物可能不仅仅只作用于 NF- κ B, 其作用靶点还可能为包括 Nrf2 在内的其他信号途径^[45]。

5 Nrf2、NF- κ B 以及 PI3K/Akt 信号通路间的相互作用赋予了乌索酸和齐墩果酸的治疗作用

Nrf2、NF- κ B 以及 PI3K/Akt 信号通路是相互关联的。许多实验结果表明, PI3K/Akt 的活性和 Nrf2 的激活具有相关性^[47-49]。近期的研究^[49]发现, 3,4-二羟基苯亚甲基丙酮可以增加 Nrf2 的活性, 并且该效果可以被 PI3K 或 Akt 抑制剂阻断, 提示 PI3K/Akt 在 Nrf2 的激活中起到了一定的作用。此外, 作为一种保护性机制, Nrf2 还可以被 NF- κ B 诱导的炎症反应以及 ROS 激活^[50]。由于乌索酸和齐墩果酸具有可以影响 Nrf2、NF- κ B 以及 PI3K/Akt 信号通路的能力, 因此这些信号通路可能是乌索酸和齐墩果酸的潜在作用靶点。未来的研究应该进一步准确地阐明 Nrf2、NF- κ B 以及 PI3K/Akt 信号通路相互作用的分子机制, 从而增强乌索酸和齐墩果酸在糖尿病及其并发症治疗中的疗效。

6 其他

自噬是细胞在自噬相关基因的调控下利用溶酶体降解自身受损的细胞器和大分子物质的过程, 是真核细胞特有的一种生命现象, 其在维持细胞自我稳态、促进细胞生存方面起重要作用。自噬在糖尿病及其并发症的发生、发展中起到了重要的作用^[51,52]。乌索酸和齐墩果酸也可通过自噬调节糖尿病的病理生理过程。在高脂喂养的 C57BL/6J 小鼠的研究中发现, 乌索酸可以通过激活过氧化物酶体增殖激活受体 (PPAR α) 诱导肝脏自噬信号通路激活, 从而改善小鼠油脂和血糖代谢情况^[53]。体外实验研究^[54]发现, 乌索酸可以通过调节 PI3K/Akt/mTOR 信号途径

增强肾系膜细胞自噬,从而缓解高糖诱导的细胞外基质堆积,减轻细胞的肥大、增殖。同时,有研究^[55]发现,齐墩果酸的衍生物可以通过靶向作用于 Nrf2 增强 β 细胞自噬,从而减轻细胞氧化应激损伤,保护糖尿病状态下的 β 细胞。但是,乌索酸和齐墩果酸对糖尿病状态下机体内自噬水平调节作用的研究较少,具体机制有待进一步明确。

7 结语

总而言之,乌索酸及其同分异构体齐墩果酸可靶向作用于胰岛素信号通路相关分子,增强胰岛素的信号转导水平,同时减轻炎症反应,抑制氧化应激信号通路活化。乌索酸和齐墩果酸可以通过上调胰岛素受体 β (IR- β) 亚基磷酸化,增加 Akt 以及 GLUT4 表达从而促进葡萄糖的摄取。除增强 Akt 信号转导外,乌索酸和齐墩果酸还可以靶向抑制 FOXO1 和 G6P 以减少葡萄糖的产生。乌索酸和齐墩果酸还可直接抑制胰岛素信号转导负性调节因子 PTP1B 的表达。除此之外,乌索酸和齐墩果酸可以通过降低 NF- κ B 信号转导,抑制 IL-6 和 TNF- α 等细胞因子以及通过促进 Nrf2 信号转导来增加抗氧化物的产生,最终达到减轻炎症反应的作用。进一步来说,通过修饰这些三萜类化合物(如 C-28 位点)可以增加其作用效应,例如,甲基多巴索隆具有更强的抗炎反应和抗氧化作用。随着研究的进一步深入以及临床试验的进行,乌索酸和齐墩果酸或许可能成为预防或治疗 2 型糖尿病及其并发症的有效药物。

参考文献

- Shi Y, Hu FB. The global implications of diabetes and cancer[J]. *Lancet*, 2014, 383(9933):1947–1948.
- Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus[J]. *Endocr Pract*, 2007, 13 Suppl 1:1–68.
- Hoerger TJ, Segel JE, Gregg EW, et al. Is glycemic control improving in U. S. adults? [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(1):81–86.
- Jäger S, Trojan H, Kopp T, et al. Pentacyclic triterpene distribution in various plants - rich sources for a new group of multi-potent plant extracts[J]. *Molecules*, 2009, 14(6):2016–2031.
- Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(4):327–336.
- Jayaprakasam B, Olson LK, Schutzki RE, et al. Amelioration of obesity and glucose intolerance in high-fat-fed C57BL/6 mice by anthocyanins and ursolic acid in Cornelian cherry (*Cornus mas*) [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(1):243–248.
- de Melo CL, Queiroz MG, Fonseca SG, et al. Oleanolic acid, a natural triterpenoid improves blood glucose tolerance in normal mice and ameliorates visceral obesity in mice fed a high-fat diet[J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 185(1):59–65.
- Rao VS, de Melo CL, Queiroz MG, et al. Ursolic acid, a pentacyclic triterpene from *Sambucus australis*, prevents abdominal adiposity in mice fed a high-fat diet[J]. *J Med Food*, 2011, 14(11):1375–1382.
- Ma JQ, Ding J, Xiao ZH, et al. Ursolic acid ameliorates carbon tetrachloride-induced oxidative DNA damage and inflammation in mouse kidney by inhibiting the STAT3 and NF- κ B activities[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 21(2):389–395.
- Ramírez-Espinosa JJ, Ríos MY, López-Martínez S, et al. Antidiabetic activity of some pentacyclic acid triterpenoids, role of PTP-1B; in vitro, in silico, and in vivo approaches [J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46(6):2243–2251.
- Wang ZH, Hsu CC, Huang CN, et al. Anti-glycative effects of oleanolic acid and ursolic acid in kidney of diabetic mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 628(1–3):255–260.
- Castro AJ, Frederico MJ, Cazarolli LH, et al. The mechanism of action of ursolic acid as insulin secretagogue and insulinomimetic is mediated by cross-talk between calcium and kinases to regulate glucose balance[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850(1):51–61.
- He Y, Li W, Li Y, et al. Ursolic acid increases glucose uptake through the PI3K signaling pathway in adipocytes [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e110711.
- Smith U, Carvalho E, Mosialou E, et al. PKB inhibition prevents the stimulatory effect of insulin on glucose transport and protein translocation but not the antilipolytic effect in rat adipocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 268(2):315–320.
- Wang Q, Somwar R, Bilan PJ, et al. Protein kinase B/Akt participates in GLUT4 translocation by insulin in L6 myoblasts[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(6):4008–4018.
- Nakae J, Kitamura T, Silver DL, et al. The forkhead transcription factor Foxo1 (Fkhr) confers insulin sensitivity onto glucose-6-phosphatase expression[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(9):1359–1367.
- Jung SH, Ha YJ, Shim EK, et al. Insulin-mimetic and insulin-sensitizing activities of a pentacyclic triterpenoid insulin receptor activator [J]. *Biochem J*, 2007, 403(2):243–250.
- Lin Z, Zhang Y, Zhang Y, et al. Oleanolic acid derivative NPLC441 potentially stimulates glucose transport in 3T3-L1 adipocytes via a multi-target mechanism[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(10):1251–1262.
- Zhang YN, Zhang W, Hong D, et al. Oleanolic acid and its derivatives: new inhibitor of protein tyrosine phosphatase 1B with cellular activities[J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(18):8697–8705.
- Jang SM, Kim MJ, Choi MS, et al. Inhibitory effects of ursolic acid on hepatic polyol pathway and glucose production in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Metabolism*, 2010, 59(4):512–519.
- Yunoki K, Sasaki G, Tokuyi Y, et al. Effect of dietary wine pomace extract and oleanolic acid on plasma lipids in rats fed high-fat diet and its DNA microarray analysis[J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(24):12052–12058.
- Sun T, Wang Q, Yu Z, et al. Hyrtiosal, a PTP1B inhibitor from the marine sponge *Hyrtios erectus*, shows extensive cellular effects on PI3K/AKT activation, glucose transport, and TGF β 2/Smad2 signaling[J]. *Chembiochem*, 2007, 8(2):187–193.
- 余晓波, 余永壮. 糖尿病肾病的发病机制及治疗进展[J]. *中国*

临床新医学,2017,10(10):1022-1025.

- 24 Ferrante MC, Amero P, Santoro A, et al. Polychlorinated biphenyls (PCB 101, PCB 153 and PCB 180) alter leptin signaling and lipid metabolism in differentiated 3T3-L1 adipocytes[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 279(3):401-408.
- 25 Gao D, Li Q, Li Y, et al. Antidiabetic and antioxidant effects of oleanolic acid from *Ligustrum lucidum* Ait in alloxan-induced diabetic rats[J]. *Phytother Res*, 2009, 23(9):1257-1262.
- 26 Truong LD, Gaber L, Eknayan G. Obstructive uropathy[J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 169:311-326.
- 27 Chung S, Yoon HE, Kim SJ, et al. Oleanolic acid attenuates renal fibrosis in mice with unilateral ureteral obstruction via facilitating nuclear translocation of Nrf2[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2014, 11(1):2.
- 28 Wang X, Li YL, Wu H, et al. Antidiabetic effect of oleanolic acid: a promising use of a traditional pharmacological agent[J]. *Phytother Res*, 2011, 25(7):1031-1040.
- 29 Liu J, Liu Y, Mao Q, et al. The effects of 10 triterpenoid compounds on experimental liver injury in mice[J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1994, 22(1):34-40.
- 30 Tokita Y, Hirayama Y, Sekikawa A, et al. Fructose ingestion enhances atherosclerosis and deposition of advanced glycosylated end-products in cholesterol-fed rabbits[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2005, 12(5):260-267.
- 31 Ziyadeh FN, Mogyórosi A, Kalluri R. Early and advanced non-enzymatic glycation products in the pathogenesis of diabetic kidney disease[J]. *Exp Nephrol*, 1997, 5(1):2-9.
- 32 Beisswenger PJ, Howell SK, Nelson RG, et al. Alpha-oxoaldehyde metabolism and diabetic complications[J]. *Biochem Soc Trans*, 2003, 31(Pt 6):1358-1363.
- 33 Wang X, Ye XL, Liu R, et al. Antioxidant activities of oleanolic acid in vitro: possible role of Nrf2 and MAP kinases[J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 184(3):328-337.
- 34 Itoh K, Tong KI, Yamamoto M. Molecular mechanism activating Nrf2-Keap1 pathway in regulation of adaptive response to electrophiles[J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 36(10):1208-1213.
- 35 Wei Y, Gong J, Yoshida T, et al. Nrf2 has a protective role against neuronal and capillary degeneration in retinal ischemia-reperfusion injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(1):216-224.
- 36 Wu QQ, Wang Y, Senitko M, et al. Bardoxolone methyl (BARD) ameliorates ischemic AKI and increases expression of protective genes Nrf2, PPAR γ , and HO-1[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300(5):F1180-F1192.
- 37 Liu J, Wu KC, Lu YF, et al. Nrf2 protection against liver injury produced by various hepatotoxicants[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013:305861.
- 38 Nitire SK, Jaiswal AK. Nrf2 protein up-regulates antiapoptotic protein Bcl-2 and prevents cellular apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(13):9873-9886.
- 39 Yu M, Li H, Liu Q, et al. Nuclear factor p65 interacts with Keap1 to repress the Nrf2-ARE pathway[J]. *Cell Signal*, 2011, 23(5):883-892.
- 40 Gao X, Belmadani S, Picchi A, et al. Tumor necrosis factor- α induces endothelial dysfunction in *Lepr (db)* mice[J]. *Circulation*, 2007, 115(2):245-254.
- 41 Pitha-Rowe I, Liby K, Royce D, et al. Synthetic triterpenoids attenuate cytotoxic retinal injury: cross-talk between Nrf2 and PI3K/AKT signaling through inhibition of the lipid phosphatase PTEN[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(11):5339-5347.
- 42 Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease[J]. *Nat Med*, 2012, 18(3):363-374.
- 43 Zhang X, Zhang G, Zhang H, et al. Hypothalamic IKK β /NF- κ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity[J]. *Cell*, 2008, 135(1):61-73.
- 44 Lu J, Wu DM, Zheng YL, et al. Ursolic acid improves high fat diet-induced cognitive impairments by blocking endoplasmic reticulum stress and I κ B kinase β /nuclear factor- κ B-mediated inflammatory pathways in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(8):1658-1667.
- 45 Ahmad R, Raina D, Meyer C, et al. Triterpenoid CDDO-Me blocks the NF- κ B pathway by direct inhibition of IKK β on Cys-179[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(47):35764-35769.
- 46 Thimmulappa RK, Fuchs RJ, Malhotra D, et al. Preclinical evaluation of targeting the Nrf2 pathway by triterpenoids (CDDO-Im and CDDO-Me) for protection from LPS-induced inflammatory response and reactive oxygen species in human peripheral blood mononuclear cells and neutrophils[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(11):1963-1970.
- 47 Bahia PK, Rattray M, Williams RJ. Dietary flavonoid (-)epicatechin stimulates phosphatidylinositol 3-kinase-dependent anti-oxidant response element activity and up-regulates glutathione in cortical astrocytes[J]. *J Neurochem*, 2008, 106(5):2194-2204.
- 48 Hwang YP, Jeong HG. The coffee diterpene kahweol induces heme oxygenase-1 via the PI3K and p38/Nrf2 pathway to protect human dopaminergic neurons from 6-hydroxydopamine-derived oxidative stress[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(17):2655-2662.
- 49 Gunjima K, Tomiyama R, Takakura K, et al. 3,4-dihydroxybenzalacetone protects against Parkinson's disease-related neurotoxin 6-OHDA through Akt/Nrf2/glutathione pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(1):151-160.
- 50 Kim J, Cha YN, Surh YJ. A protective role of nuclear factor-erythroid 2-related factor-2 (Nrf2) in inflammatory disorders[J]. *Mutat Res*, 2010, 690(1-2):12-23.
- 51 Wang Y, Li YB, Yin JJ, et al. Autophagy regulates inflammation following oxidative injury in diabetes[J]. *Autophagy*, 2013, 9(3):272-277.
- 52 Quan W, Jung HS, Lee MS. Role of autophagy in the progression from obesity to diabetes and in the control of energy balance[J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(2):223-229.
- 53 Jia Y, Kim S, Kim J, et al. Ursolic acid improves lipid and glucose metabolism in high-fat-fed C57BL/6J mice by activating peroxisome proliferator-activated receptor α and hepatic autophagy[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(2):344-354.
- 54 Lu X, Fan Q, Xu L, et al. Ursolic acid attenuates diabetic mesangial cell injury through the up-regulation of autophagy via miRNA-21/PTEN/Akt/mTOR suppression[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2):e0117400.
- 55 Li W, Wu W, Song H, et al. Targeting Nrf2 by dihydro-CDDO-trifluoroethyl amide enhances autophagic clearance and viability of β -cells in a setting of oxidative stress[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(12):2115-2124.