

白藜蘆醇抗糖尿病作用的分子機轉

中臺科技大學藥物科技研究所副教授 施純青

摘要

白藜蘆醇為一廣泛存在於植物多酚類化合物，是一種植物抗毒素，存在於紅酒和葡萄。近年來，許多研究顯示白藜蘆醇對人類健康的益處，如降低血糖、改善胰島素阻抗、調節異常的脂質代謝、抗老化、抗氧化、抗發炎、抗腫瘤防癌等作用。這些作用主要是通過細胞內多個訊息傳遞路徑的調節，包括 silent information regulator-mammalian ortholog (SIRT1)/peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator (PGC-1 α) 路徑、核因子 κ B 抑制物激酶- β (inhibitor of KappaB Kinase- β , IKK- β)/核因子 κ B 抑制物 (I κ B)/核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 路徑、磷酸腺苷激酶 (AMP-activated protein kinase; AMPK) 等路徑和分子標靶。

關鍵字：白藜蘆醇、組蛋白去乙酰基酶、AMP 激活的蛋白激酶、Resveratrol、SIRT1、AMPK

壹、前言

2006年科學界一個重要進展，是發現白藜蘆醇 (resveratrol) 具有抗第2型糖尿病發病的作用。當哈佛大學的 Sinclair 教授研究白藜蘆醇的抗衰老功能時，發現小鼠在含高脂肪飼料的飲食誘導下，如果吃了高劑量白藜蘆醇 (22 mg/kg/day)，壽命就會得到延長，而且不會出現本該出現的第2型糖尿病症狀¹。白藜蘆醇近20年來許多研究報告指出其具有降低血糖、改善胰島素阻抗、調節異常的脂質代謝、抗老化、抗氧化、抗發炎、抗腫瘤防癌等作用，說明白藜蘆醇除了可能成為治療2型糖尿病和相關的心腦血管併發症，及其他疾病治療的新型藥物。這些作用主要是通過細胞內多個訊息傳遞路徑的調節，包括 SIRT1 (silent information regulator-

mammalian ortholog)、PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator) 路徑、核因子 κ B 抑制物激酶 (Inhibitor of KappaB Kinase, IKK)/核因子 κ B 抑制物 (I κ B)/核因子 κ B (Nuclear factor- κ B, NF- κ B) 路徑、磷酸腺苷激酶 (AMP-activated protein kinase; AMPK) 等路徑。在此針對白藜蘆醇抗糖尿病作用的分子機轉做深入了解，也提供醫藥治療第2型糖尿病策略和方法。

貳、白藜蘆醇與 SIRT1/PGC-1 α 之關係

SIRT1 (Silent information regulator1) 為 Sirtuin 家族之七種異位體 (isoform) 之一。SIRT1在細胞核和細胞質中很活躍的，是一種蛋白質去乙酰酶，會除去其他蛋白質上的

乙醯基—但須依賴著 NAD^+ 來作用，而改變這些蛋白質的行為²。在其作用標的中，有許多可以直接活化基因的轉錄因子，或能夠調節轉錄因子的蛋白質，這使得 SIRT1 擁有調節各項重要細胞功能的控制權，包括凋亡、防衛和代謝。SIRT1 廣泛表現於哺乳動物各種組織中，當限制熱量攝入或是使大腦、脂肪組織、腎臟、肌肉和肝臟處於禁食狀態下時其表現會增加³。PGC-1 α 是過氧化物酶體增殖物活化受體- γ (PPAR- γ) 的共活化物，是 SIRT1 的作用物之一⁴。生理情況下，SIRT1 與 PGC-1 α 相互作用，從而增加 PGC-1 α 的活性，增加肝臟糖質新生基因的表達和骨骼肌脂肪酸氧化的作用。另外，有研究證明，在成熟的脂肪細胞，SIRT1 可以觸發脂肪分解，減少脂肪含量。白藜蘆醇已被證實是 SIRT1 有效的活化劑⁵。在白藜蘆醇對骨骼肌代謝作用的研究中發現，其能夠誘導氧化磷酸化和粒線體生物合成基因的表達，且基因表達的改變是通過激活 SIRT1，進而使 PGC-1 α 去乙醯基化來激發⁶。白藜蘆醇還可以延長高脂餵養的小鼠的生存期限，改善葡萄糖耐受量和胰島素敏感性¹，它是 SIRT1 有效的活化器，因此白藜蘆醇也可能通過 SIRT1，作用於胰島素訊息路徑而發揮代謝調節的功能。所以 SIRT1 被認為是白藜蘆醇發揮調節葡萄糖、脂肪代謝作用的重要標靶之一。

參、白藜蘆醇與 AMPK 的關係

AMPK 主要是調節細胞能量充電的作用。激發 AMPK 訊息路徑而影響葡萄糖和脂質代謝，基因表達和蛋白質合成。這些最重要是在調節肝，骨骼肌，心臟，脂肪組織和胰腺的代謝。當 AMPK 被磷酸化後會激發其活性，活化後的 AMPK 做為代謝調節的樞紐磷酸化其下游的物質，發揮調節糖、

脂肪代謝的作用。AMPK 是負責骨骼肌葡萄糖攝取的主要訊息路徑之一。骨骼肌佔 > 70% 從人類血清中除去葡萄糖。AMPK 刺激 GLUT4 轉運到細胞膜上，在骨骼肌的能力發生通過一個機轉不同於刺激的胰島素。此外，AMPK 會激化 PGC-1 α 增加 GLUT4 連結到骨骼肌中的細胞膜，導致對葡萄糖的攝取增加。Acetyl-CoA carboxylase (ACC) 是 AMPK 的下游受質之一，生理情況下，ACC 催化乙醯輔酶 A (Acetyl-CoA) 羧基化形成 Malonyl-CoA，後者可以間接抑制粒線體脂肪酸氧化，影響脂肪代謝。AMPK 能夠使 ACC 磷酸化而失去活性，減少脂肪形成。在脂肪組織方面，AMPK 路徑的活化也參與了限制脂肪酸溢出脂肪細胞，增加脂肪酸氧化的作用。白藜蘆醇在 3T3-L1 脂肪細胞具有抑制脂肪形成的功用，並且在基因層次上能夠負調控膽固醇調節元件結合蛋白 1c (SREBP-1c) 和脂肪酸合成酶 (FAS) 的表現⁷。SREBP-1c 和 FAS 是 AMPK 兩個重要的作用標靶，是調節脂肪合成的轉錄因子。此外，肝內膽固醇合成抑制由 AMPK 調控 SREBP 和 HMGR。空腹會導致 AMPK 介入而抑制葡萄糖糖異生，同時增加脂肪酸的氧化。AMPK 葡萄糖異生的負面影響，並不涉及 PGC1 α 調節。此外 AMPK 在胰臟 β 細胞影響是抑制胰島素分泌及造成 β 細胞凋亡。在肝臟組織中 HepG2 細胞，白藜蘆醇能夠激活 AMPK，負調控 SREBP-1c 和 FAS 的表達。在脂肪細胞中，白藜蘆醇對 SREBP-1c 和 FAS 表現的影響也可能是通過激活 AMPK 來完成。因此 AMPK 對於骨骼肌作用為刺激脂肪酸的氧化、增加葡萄糖的吸收、增加 GLUT4 的表現。對於肝臟作用為抑制葡萄糖異生、抑制脂肪酸的合成、抑制膽固醇的合成。對於脂肪組織作用為抑制脂肪分解、抑制脂肪酸的

合成。對於胰臟作用為抑制胰島素分泌。這些研究都顯示，白藜蘆醇降糖、調脂作用得以發揮的關鍵是 AMPK 路徑的活化。

肆、白藜蘆醇與 IKK- β /I κ B/NF- κ B 的關係

研究發現當第2型糖尿病產生時，多種炎症因子和炎症標的物的分泌和表現增加，因而通過多種途徑干擾胰島素訊息傳遞，並引起胰島 β 細胞損傷。IKK- β /I κ B/Nuclear factor- κ B 路徑是重要的炎症訊息傳遞路徑，IKK- β 是核因子 κ B 的抑制物 I κ B 的激酶，它是炎症訊息干擾胰島素訊息的關鍵樞紐。炎症因子，如 TNF- α 、白細胞介素 (IL-6) 等，可以活化 IKK- β ，IKK- β 經過磷酸化使得 NF- κ B 與其抑制物 I κ B 在細胞漿中分離，進而轉位至細胞核內，轉位的 NF- κ B 一方面加速炎症因子的分泌與表現，另一方面可以干擾胰島素訊息傳遞途徑，引起胰島素阻抗。通過抑制 IKK- β 的激活，從而阻斷 NF- κ B 的轉位，是減少炎症因子分泌和表達的有效途徑。另在3T3-L1脂肪細胞中，白藜蘆醇能夠降低 TNF- α 、IL-6的分泌和表達，並且能夠抑制 I κ B 的作用和 NF- κ B 的轉位，所以推測白藜蘆醇抑制炎症因子分泌和表達的作用可能是通過抑制 IKK- β /NF- κ B 路徑實現的。白藜蘆醇可以通過 AMPK 活化 SIRT1 而降低 FOXO1 (Forkhead box protein O1) 的表現，而 FOXO1是導致前炎症反應升高的因子，因此前炎症反應就降低⁸。白藜蘆醇也經過多種途徑抑制炎症反應，從而緩解胰島素阻抗，保護胰島 β 細胞及血管內皮等，使其免受炎症因子的破壞。

伍、白藜蘆醇與胰島素增敏作用及與胰島素分泌的調節之關係

白藜蘆醇改善胰島素敏感性的機轉尚

未明確，可能與激活 SIRT1有關。其作用物質廣泛，包括過氧化物酶體增植物活化受體 (PPAR) γ 、乙醯輔酶A合成酶¹、PPAR γ 協同刺激因子-1 α (PGC-1 α)、叉頭轉錄因子 (FOXO)、蛋白酪氨酸磷酸酶 (PTP) 1B 等糖脂代謝的關鍵酶。研究發現，不管是高脂餵養的胰島素抵抗小鼠還是棕櫚酸處理的胰島素抵抗細胞，給予白藜蘆醇後均可以改善其胰島素敏感性，而應用 RNA 技術干擾 SIRT1之表現後，白藜蘆醇的胰島素增敏作用消失。另研究指出，SIRT1能在蛋白和 mRNA 方面抑制 PTP1B，從而影響胰島素刺激的胰島素受體磷酸化而增加胰島素敏感性，改善胰島素抵抗⁹。因此，白藜蘆醇可能通過激化 SIRT1而改善了胰島素-PI3K-Akt 路徑，從而促進了胰島素靶組織對葡萄糖的處理，降低血糖。研究認為白藜蘆醇單獨作用對 PI3K 路徑沒有影響，其可能通過激活 AMPK 而間接激活 PI3K 訊息路徑，從而增加胰島素敏感性。白藜蘆醇具有促進培養的胰島細胞分泌胰島素的作用。研究發現白藜蘆醇在胰島局部，因 SIRT1可以通過 uncoupling protein-2 (UCP2) 啟動子區域結合直接抑制 UCP2基因的表達，從而調節葡萄糖刺激的胰島素分泌 (GSIS)¹⁰。

陸、展望：強效小分子 SIRT1 活化劑

第2型糖尿病的治療新方法包括強效小分子 SIRT1活化劑如「SRT1720」從化合物裡合成出來。白藜蘆醇須用5倍的劑量，才能達到與「SRT1720」相同的效果。另 SRT1460及 SRT2183都比白藜蘆醇更強1000倍¹¹。SIRT1顯現活性強的小鼠可改善葡萄糖耐量，增強胰島素分泌及減少胰島素阻抗。這些會增加 SIRT1作用的藥物對第2型糖尿病的治療是有益的。AMPK 已經是幾

類藥品包括二甲雙胍 (biguanide) 和噻唑烷二酮類 (TZD)，是治療第2型糖尿病中使用的目標。鑑於 SIRT1，AMPK 和 PGC-1 α 的新陳代謝，相互影響許多這些過程，似乎合乎邏輯的假設，未來糖尿病治療將結合 AMPK 和 SIRT1 的活化劑，降低血糖，增加胰島素的敏感性。

參考資料：

1. Baur, JA, Pearson KJ, Price NL: Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006;444:337-42.
2. Imai S, Guarente L: Ten years of NAD-dependent SIR2 family deacetylases; implications for metabolic diseases. *Cell. Trends in Pharmacological Science* 2010;31(5):212-20.
3. Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ: Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004;305:390-2.
4. Rodgers JT, Lerin C, Haas W: Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1. *Nature* 2005;434:113-8.
5. Borra MT, Smith BC, Denu JM: Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. *J Biol Chem* 2005; 280(17):17187-95.
6. Lagouge M, Argmann C, Meziane H: Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell* 2006;127(6):1109-22.
7. Yoshizaki T, Milne JC, Imamura T: SIRT1 exerts anti-inflammatory effects and improves insulin sensitivity in adipocytes. *Molecular and Cellular Biology* 2009;29(5):1363-74.
8. Salminen A, Kaarniranta K: AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network. *Ageing Research Reviews* 2012;11:230-41.
9. Chit TZ, Chen WP, Chi TL et al: Phosphatidylinositol-3-kinase is involved in the antihyperglycemic effect induced by resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences* 2007;80(18):1713-20.
10. Rahman, Islam: Mammalian Sirt1: insights on its biological functions. *Cell Communication and Signaling* 2011;9:11.
11. Milne JC, Lambert PD, Schenk S, et al: Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. *Nature* 2007;450:712-6.

Molecular Mechanism of Resveratrol on Antidiabetic Properties

Chun-Ching Shih

Graduate Institute of Pharmaceutical Science and Technology, College of Health Science, Central Taiwan University of Science and Technology

Abstract

Resveratrol is widely distributed group of plant polyphenols (such as red wine and grapes) and characterized by a phytoalexin. Currently, studies demonstrated that resveratrol could exert many beneficial biological activities including causing glucose lowering effect, improving insulin resistance, regulating abnormal lipid metabolism, anti-ageing, anti-oxidation, chemotherapy and chemoprevention. These effects are due to regulate many cellular signaling pathways, including silent information regulator-mammalian ortholog (SIRT1)/peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator (PGC-1 α), inhibitor of KappaB Kinase- β (IKK- β)/inhibitor of nuclear factor- κ B (I κ B)/Nuclear factor- κ B (NF- κ B), AMP-activated protein kinase (AMPK) and targeted molecules.