· 综　述 ·

白藜芦醇对糖尿病作用的实验研究进展

沈利兰　王晓敏　何柏林

白藜芦醇亦称芪三酚,是一种植物多酚类化合物,存在于虎杖、葡萄、花生、桑葚等植物和果实中,其中新鲜葡萄皮中含量最高。白藜芦醇在 1924 年被发现,但是直到 20 世纪 90 年代"法国悖论"现象的出现,它才受到研究者关注。法国人有高脂饮食的习惯,而心血管疾病的发病率却比较低,有研究者推测这可能与长期饮用富含白藜芦醇的红葡萄酒有关[1]。随后研究证实白藜芦醇具有保护心血管、抗癌、抗炎、抗氧化等多种生物活性[2]。从动物实验中获得的大量数据显示,白藜芦醇对糖尿病还能产生保护效应,它可通过多种机制改善糖尿病动物体内的高血糖、胰岛素 β 细胞损害以及胰岛素抵抗现象。笔者就最近几年相关的研究做一综述。

1　白藜芦醇的降血糖作用　使血糖稳定在生理范围对于治疗糖尿病来说很关键,高血糖可导致多种糖尿病并发症的发生发展。因此临床上采取多种方案降血糖,包括口服降糖药物。然而多种降糖药物的长期使用会诱导一些不良反应如低血糖、体重增加等[3]。因此,寻找一种既能降血糖,在长期使用的情况下又无明显不良反应的药物,对于 1 型和 2 型糖尿病来说非常有益。

研究发现,白藜芦醇具有降血糖活性,不管是用白藜芦醇对糖尿病大鼠做短时干预(90、120 min)还是长时间喂养(14 天),都显示它能降低糖尿病大鼠的血糖。不仅如此,用白藜芦醇喂养糖尿病大鼠 14 天后,还能改善糖尿病大鼠的多食、多尿及体重减轻症状[4]。Palsamy P 等[5-7]观察到白藜芦醇可以通过不同途径降低糖尿病大鼠的血糖,白藜芦醇的降血糖作用甚至与格列吡脲相似。他们在实验中还发现,对于正常大鼠,用与糖尿病鼠同等剂量的白藜芦醇作用相同时间后,血糖浓度却未见变化。且在其他研究中得到证实,有人用 10 和 50 mg/kg 白藜芦醇给正常大鼠灌胃,30 min 后检测到大鼠体内的血糖无变化[8],用 5 mg/kg 的白藜芦醇喂养大鼠 42 天后也未观察到它对血糖的影响[9]。结果表明白藜芦醇或许能有效降低高糖条件下的血糖,而对正常血糖无影响。这种重要特性意味着白藜芦醇可能是一种有效但又不会引起明显低血糖的抗糖尿病物质。

白藜芦醇的抗高血糖作用与其刺激细胞内的糖运输有关。研究显示,在白藜芦醇干预下,从糖尿病大鼠分离出的多种组织细胞的糖吸收增加,甚至在无胰岛素作用下,它也能发挥此种功效,该研究进一步发现白藜芦醇具有这种作用与它增加细胞膜上的葡萄糖转运子 GLUT4 的表达和活性有关[4]。另有研究表明白藜芦醇还可通过增加肝糖原合成,减少糖原分解来发挥降血糖作用[6]。

2　白藜芦醇对胰岛 β 细胞的保护作用　2 型糖尿病发展缓慢,可能在很多年都不会被发现,并且常常伴有胰岛素抵抗。初始,由于胰岛素的代偿性分泌增加,血糖还能维持在正常范围,这种代偿机制会妨碍糖尿病的诊断,且对 β 细胞的长期慢性刺激会引起它的功能恶化,进而导致胰岛素分泌不足。根据这种情况,很多研究者指出,若能暂时停止糖尿病患者胰岛 β 细胞分泌胰岛素就有可能改善它们的功能。已有研究报道短效胰岛素分泌抑制剂能延缓 2 型糖尿病的发生发展[10]。然而,临床可使用的胰岛素分泌抑制剂很少,并且长期使用会出现不良反应。因此,许多具有潜在影响胰岛素分泌功能的天然化合物成为了研究热点[11]。

研究报道,白藜芦醇能有效降低多种实验动物体内的血胰岛素水平[12-15]。体外实验也显示,白藜芦醇能降低新鲜分离的大鼠胰岛的胰岛素分泌水平,并且这种作用与它改变 β 细胞代谢活动有关。生理状态下,血糖刺激胰岛素分泌有一系列生理活动参与,包括葡萄糖的细胞内转运和氧化代谢、线粒体内膜超极化、ATP 生成增加使 ATP/ADP 比例增大、ATP 敏感的钾通道的关闭、细胞膜去极化、电压依赖型钙通道开放以及细胞内 Ca^{2+} 增加,胞内 Ca^{2+} 增加则激发胰岛素分泌。在这一系列活动中,白藜芦醇抑制 ATP 生成。研究显示,与对照组比较,在白藜芦醇干预下的胰岛能释放更多的乳酸,而葡萄糖氧化则显著下降。并且白藜芦醇还能减轻线粒体内膜超极化从而降低线粒体呼吸

作者单位:甘肃省白银市第一人民医院内分泌科(甘肃白银 730900)

通讯作者:沈利兰,Tel:18009432376,E-mail:shenlilan@126.com

链的功能。这些都能导致胰岛 β 细胞 ATP 水平下降，并最终引起胰岛素分泌减少[16]。同时，实验显示白藜芦醇对胰岛素分泌的抑制作用是可逆的，如果从培养液中除去白藜芦醇，这种作用就消失，说明白藜芦醇减弱胰岛胰岛素的分泌并没有伴随胰岛 β 细胞的损害[17]。由于慢性过度刺激 β 细胞会使其功能恶化，那么用白藜芦醇抑制胰岛素的分泌或许可以缓解 β 细胞的功能衰竭。

白藜芦醇对 β 细胞的保护效应还与它的抗氧化、抗炎作用密切相关。β 细胞的抗氧化功能显著低于其他细胞，因此对氧化损伤更加敏感[18]。Palsamy P 等[7]报道，在用链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的胰腺组织中，脂类过氧化物、过氧化氢、羰基蛋白等显著高于正常组大鼠，同时一些抗氧化酶如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等明显减少，说明存在氧化损伤，而白藜芦醇能显著改善糖尿病大鼠的氧化损伤并提高上述抗氧化酶的活性。此外，白藜芦醇还能抑制某些炎症细胞因子如 TNF-α、IL-1 和 IL-6 的活性。Lee JH 等[19]将离体大鼠胰岛暴露于 TNF-α 等能增加 NF-κB 与 DNA 结合、上调 iNOS 表达并使 NO 产生增多，而这些效应能被白藜芦醇抑制。实验中还发现炎症因子和白藜芦醇共同干预下的胰岛的生存能力强于单纯暴露于炎症因子的胰岛。更为重要的是白藜芦醇能恢复由炎症因子引起的 β 细胞分泌功能紊乱。实验指出白藜芦醇的这些作用与它可以激活尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的蛋白质脱乙酰酶长寿蛋白 1（SIRT1）有关。

3　白藜芦醇提高胰岛素活性　2 型糖尿病常随有胰岛素抵抗，即胰岛素对靶细胞（主要包括脂肪细胞、肝细胞以及肌细胞）的作用减弱。胰岛素抵抗主要存在于超重或肥胖的糖尿病患者中[20]，而大量证据显示减肥（降低饮食能量以及增加锻炼活动）能增强胰岛素活性和提高对糖尿病患者代谢活动的控制[21]。研究发现，白藜芦醇对提高 2 型糖尿病患者体内胰岛素的活性或许有益，减少脂肪生成是其作用机制之一。在实验中观察到，白藜芦醇能明显减少肥胖 Zucker 大鼠体内的脂肪堆积[22]，并且用白藜芦醇饲养动物后产生的效应与限制动物热量摄入产生的效应相似[23,24]。一些体外实验也得出相同结果。用白藜芦醇孵育分离的大鼠脂肪组织，观察到脂肪组织中 ATP[25]与甘油三酯[26]生成量较对照组明显减少，进一步研究发现，在这些脂肪细胞内，白藜芦醇能增加脂解酶对肾上腺素的反应，进而使脂肪生成减少。

SIRT1 和腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）参与了白藜芦醇对胰岛素活性的影响。SIRT1 是尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖型蛋白脱乙酰酶家族的主要成员之一，表达于哺乳动物各种组织中，它介导了基因的转录调控、肌肉组织的分化、脂肪形成等多种与代谢调节有关的生理过程。研究发现，对高脂喂养的胰岛素抵抗小鼠给予白藜芦醇处理后可以改善其胰岛素敏感性，而应用 RNA 干扰技术使 SIRT1 表达沉默后，白藜芦醇的胰岛素增敏作用消失。进一步研究发现，SIRT1 能在蛋白和 mRNA 水平抑制蛋白酪氨酸磷酸酶，从而影响胰岛素刺激的胰岛素受体磷酸化而增加胰岛素敏感性，改善胰岛素抵抗[27]。AMPK 是一遗传学上极度保守的细胞内能量感受器，当细胞内 AMP/ ATP 比例增加时，AMPK 被磷酸化激活，活化后的 AMPK 进一步磷酸化其下游底物，发挥调节糖、脂代谢的作用。动物研究已证实白藜芦醇能减少脂肪生成，增强胰岛素活性。而用白藜芦醇喂养敲除 AMPK 基因的小鼠后，小鼠体内脂肪生成和胰岛素活性都没有改变[28]。因此可以认为 AMPK 是白藜芦醇发挥胰岛素增敏作用的重要机制之一。

4　问题与展望　最近几年的研究显示白藜芦醇在糖尿病中能发挥多种有益效应，这些作用的发挥是通过作用于细胞内多个分子靶点得以实现的，其作用机制复杂。而目前的研究成果尚处于体外实验或动物研究阶段，其对人类糖尿病的防治价值还缺乏证据，期待进一步临床研究加以证实。但白藜芦醇作为一种植物化合物，具有多种生物活性且副作用小，将来很可能成为治疗糖尿病的新型药物，单独或联合其他抗糖尿病措施，被用于糖尿病的综合防治。

参 考 文 献

[1] Rosenkranz S, Knirel D, Dietrich H, et al. Inhibition of the PDGF receptor by red wine flavonoids provides a molecular explanation for the "French paradox"[J]. FASEB J, 2002, 16(14): 1958 - 1960.

[2] Brown L, Kroon PA, Das DK, et al. The biological responses to resveratrol and other polyphenols from alcoholic beverages[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2009, 33(9): 1513 - 1523.

[3] Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus[J]. CMAJ, 2005, 172 (2): 213 - 226.

[4] Su HC, Hung LM, Chen JK. Resveratrol, a red wine antioxidant, possesses an insulin-like effect in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006, 290(6): 1339 - 1346.

[5] Palsamy P, Subramanian S. Resveratrol, a natu-

ral phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats [J]. Biomed Pharmacother, 2008, 62(9): 598 -605.

[6] Palsamy P, Subramanian S. Modulatory effects of resveratrol on attenuating the key enzymes activities of carbohydrate metabolism in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats [J]. Chem Biol Interact, 2009, 179(2 -3): 356 -362.

[7] Palsamy P, Subramanian S. Ameliorative potential of resveratrol on proinflammatory cytokines, hyperglycemia mediated oxidative stress, and pancreatic beta-cell dysfunction in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats [J]. J Cell Physiol, 2010, 224(2): 423 -432.

[8] Szkudelski T. The insulin-suppressive effect of resveratrol - an *in vitro* and *in vivo* phenomenon [J]. Life Sci, 2008, 82(7 -8): 430 -435.

[9] Silan C. The effects of chronic resveratrol treatment on vascular responsiveness of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(5): 897 -902.

[10] Brown RJ, Rother KI. Effects of beta-cell rest on beta-cell function: a review of clinical and preclinical data[J]. Pediatr Diabetes, 2008, 9(3 Pt 2): 14 -22.

[11] Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, et al. The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: implications for blood glucose homeostasis and diabetes[J]. Mol Cell Endocrinol, 2009, 304(1 -2): 63 -68.

[12] Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet[J]. Nature, 2006, 444(7117): 337 -342.

[13] Ramadori G, Gautron L, Fujikawa T, et al. Central administration of resveratrol improves diet-induced diabetes [J]. Endocrinology, 2009, 150 (12): 5326 -5333.

[14] Deng JY, Hsieh PS, Huang JP, et al. Activation of estrogen receptor is crucial for resveratrol-stimulating muscular glucose uptake via both insulin-dependent and-independent pathways [J]. Diabetes, 2008, 57(7): 1814 -1823.

[15] Rivera L, Moron R, Zarzuelo A, et al. Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats [J]. Biochem Pharmacol, 2009, 77 (6): 1053 -1063.

[16] Szkudelski T. Resveratrol-induced inhibition of insulin secretion from rat pancreatic islets: evidence for pivotal role of metabolic disturbances [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 293 (4): E901-E907.

[17] Szkudelski T. Resveratrol inhibits insulin secretion from rat pancreatic islets[J]. Eur J Pharmacol, 2006, 552(1 -3): 176 -181.

[18] Lenzen S. Oxidative stress: the vulnerable beta-cell [J]. Biochem Soc Trans, 2008, 36(3): 343 -347.

[19] Lee JH, Song MY, Song EK, et al. Over-expression of SIRT1 protects pancreatic beta-cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor-kappaB signaling pathway [J]. Diabetes, 2009, 58(2): 344 -351.

[20] Sethi JK. Obesity: adipogenesis and insulin resistance[J]. Drugs, 2000, 3(8): 884 -886.

[21] Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR, et al. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity [J]. Diabetes, 1999, 48(4): 839 -847.

[22] Macarulla MT, Alberdi G, Gomez S, et al. Effects of different doses of resveratrol on body fat and serum parameters in rats fed with a hypercaloric diet[J]. J Physiol Biochem, 2009, 65(4): 369 -376.

[23] Barger JL, Kayo T, Vann JM, et al. A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and retards aging parameters in mice [J]. PLoS One, 2008, 3(6): e2264.

[24] Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span[J]. Cell Metab, 2008, 8 (2): 157 -168.

[25] Szkudelska K, Nogowski L, Szkudelski T. Resveratrol and genistein as adenosine triphosphate-depleting agents in fat cells [J]. Metabolism, 2011, 60(5): 720 -729.

[26] Szkudelska K, Nogowski L, Szkudelski T. Resveratrol, a naturally occurring diphenolic compound, affects lipogenesis, lipolysis and the antilipolytic action of insulin in isolated rat adipocytes [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2009, 113(1 -2): 17 -24.

[27] Sun C, Zhang F, Ge X, et al. SIRTI improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B[J]. Cell Metab, 2007, 6(4): 307 -319.

[28] Um JH, Park SJ, Kang H, et al. AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol [J]. Diabetes, 2010, 59(3): 554 -563.

(收稿:2011 -12 -28 修回:2012 -04 -16)