

· 综 述 ·

乌梅制剂对 2 型糖尿病作用的研究进展

阮泓莅 邹欣蓉 刘 琼 步世忠

据国际糖尿病联盟 (IDF) 最新公布数据显示,目前全世界糖尿病患者人数为 3.82 亿,预计至 2035 年将达到 5.92 亿。中国目前糖尿病的患病人数为 9 840 万,居全球首位,其中 2 型糖尿病 (T2DM) 患者占全国总人口的 9.7%,与此同时大约有 15.5% 的人处于糖尿病前期状态^[1]。糖尿病已经成为制约我国经济发展的重要因素之一,并给社会家庭带来越来越沉重的负担。

T2DM 是由多种因素合并引起的复杂的疾病,由遗传和环境共同参与,主要出现糖、脂质和蛋白质等多种物质的代谢紊乱^[2]。其发病机制至今尚未完全阐明,病因也复杂多样,但其主要的病理生理变化为胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和胰岛 β 细胞功能缺陷^[3]。近年研究发现,高血脂、氧化应激反应以及炎症因子在糖尿病的发生发展中也起到了决定性作用。而早在 2 000 多年前,中医学就已经对糖尿病的相关症状进行了描述,并称之为“消渴”,运用中草药对其进行一系列的治疗,积累了丰富的经验^[4]。

乌梅作为一种传统中药,味酸、微涩,具敛肺生津、涩肠安蛔之功,由于能刺激唾液分泌,生津止渴,常用来治疗口渴多饮的消渴 (如糖尿病),在《伤寒论》326 条中就记载着乌梅制剂对于“消渴”的治疗,并改善患者易饥、口渴、疲乏无力等症状^[5],现就乌梅制剂对 T2DM 作用的研究进展作一综述。

1 乌梅的化学成分

乌梅中含有丰富的有机酸,如柠檬酸、苹果酸、草酸、乙醇酸等,其中含量较高的主要是柠檬酸和苹果酸;除此之外,乌梅中还含有黄酮类、萜类、糖类等化学成分以及铁、镁、铜、锌等微量元素。在近年来的实验研究中,还从乌梅中分离鉴定出了 2 个生物碱类化合

物 (2,2,6,6-四甲基哌啶酮、叔丁基脲) 以及超氧化物歧化酶 (SOD)^[6];乌梅的维生素含量也相当丰富,它含有与其它水果近似的维生素 C 和维生素 B1,但维生素 B2 的含量是其它水果的数百倍,达到 56 $\mu\text{g/g}$ 。这些丰富的化学成分使得由乌梅制成的乌梅制剂具有众多对人体有益的效果。

2 乌梅制剂对 T2DM 的相关作用机制

2.1 乌梅制剂的降血糖作用 糖尿病是以高血糖为临床标志,因此血糖控制对于治疗糖尿病有着至关重要的作用,对于机体来说,血糖必须保持在一定的水平才能维持体内各器官和组织功能的发挥,控制好血糖对糖尿病的慢性并发症的预防 and 发生也具有重要的作用。目前临床上降糖药物有很多种,然而长期应用降糖药往往会产生一些不良反应,因此寻找既能降血糖又无明显不良反应的药物成为了目前重点的研究方向。

中草药在治疗糖尿病中发挥了重要的作用,目前已从天然植物中提取出了数类有效的降糖成分:萜类、氨基酸、黄酮类、多糖类、生物碱、甾体类、二苯乙烯和硫醚化合物等^[7],而乌梅所含有的化学成分也使其拥有了降血糖功能的基础。有实验证明,乌梅中所含有的苹果酸和柠檬酸对于 T2DM 大鼠的血糖有调节降低的作用^[8],而其中降血糖的机制可能与三羧酸循环有关^[9]。除此之外,乌梅作为一种有降血糖效果的药物,其降糖效果也受到了广泛的关注,研究显示,在乌梅制剂与二甲双胍的对照实验中,乌梅制剂组与二甲双胍组的血糖控制情况均良好,空腹血糖 $<7.0 \text{ mmol/L}$,餐后血糖 $<10.0 \text{ mmol/L}$;乌梅制剂组的糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平从 7.66% 降到 6.78%,二甲双胍组的 HbA1c 水平从 8.23% 降到 6.76%,说明了乌梅制剂可改善 T2DM 大鼠 HbA1c 水平,并具有明显的降血糖作用^[10]。乌梅的抗高血糖作用是靠促进细胞对葡萄糖的吸收利用以及增加葡萄糖向糖元和脂肪的转化来实现的。而其中的机制则与增加细胞膜上的葡萄糖转运子 (Glut-4) 的表达和活性有关。有研究显示,在乌梅制剂组与糖尿病模型组的对比实验中,乌梅制剂组糖尿病大鼠肝脏、骨骼肌和脂肪组织中的 Glut-4 的表达较模型组均有明显的升

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (No. 81370165);宁波市科技创新团队项目 (No. 2014B82002);宁波市自然科学基金项目 (No. 2013A610209, No. 2007A610077)

作者单位:宁波大学糖尿病研究中心 宁波大学医学院润良糖尿病研究室 浙江省病理生理学技术研究重点实验室 (浙江 315211)

通讯作者:步世忠, Tel: 0574 - 87609607, E-mail: bushizhong@nbu.edu.cn

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 09. 1145

高,并且血糖值明显的下降^[11],这也说明乌梅可通过促进 Glut-4 的表达来降低血糖。

2.2 乌梅制剂的降血脂作用 糖尿病患者往往会伴有高血脂的状态,主要原因是由于胰岛素的生物调节作用发生障碍,导致脂质代谢紊乱,出现脂质代谢异常,而脂质的代谢异常又会导致严重的心脑血管疾病以及微血管病变,因此对于血脂的控制在治疗和改善糖尿病及其并发症中起到至关重要的作用。而乌梅除了对血糖有降低的作用之外,对于血脂的调控也有一定的作用。骆新明等^[12]研究显示,应用乌梅制剂治疗后大鼠血清胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均有明显的降低,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)明显升高;在吴金环^[13]的实验研究中也发现了乌梅制剂可有效改善 T2DM 大鼠的血脂水平,经 12 周治疗后,不同浓度的乌梅制剂组大鼠的 TC、TG、LDL-C 与糖尿病模型组比较,均明显下降,且 HDL-C 与糖尿病模型组比较,均明显升高。这些都表明了乌梅具有调节血脂的能力,以及预防和治疗高血脂及其并发症的作用。

2.3 乌梅制剂对胰岛 β 细胞的保护作用 糖尿病的作用机制之一是胰岛 β 细胞的损伤及功能缺陷,如何保护胰岛细胞以及保障其正常分泌胰岛素的功能,提高胰岛素的分泌水平,成为了防治糖尿病的重点。吴金环^[13]在实验中发现,不同浓度药物治疗组较糖尿病模型组可显著升高大鼠血清胰岛素(Ins)的含量,且乌梅制剂组较西药组 Ins 水平明显升高,说明乌梅制剂可升高 T2DM 模型大鼠的 Ins 水平。除此之外,乌梅对于胰岛 β 细胞的保护也是有明显效果的,张小欢等^[14]在研究中发现,乌梅制剂对受损的胰岛 β 细胞有修复和再生的作用,使胰岛 β 细胞功能恢复并刺激分泌胰岛素。

2.4 乌梅制剂与 IR IR 是胰岛素在促进葡萄糖摄取利用等方面功能受损,机体为了维持血糖的正常水平,代偿性过多地分泌胰岛素,导致高胰岛素血症,是 T2DM 的主要病理生理基础^[15]。改善 IR 对于糖尿病的治疗与预防有着重大的意义,因此乌梅对于 IR 的作用也受到了一系列的关注。在 Li JB 等^[11]的实验中显示,与糖尿病组比较,乌梅制剂组可以有效降低稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),并可以上调肝脏及骨骼肌中的胰岛素受体(InsR)及胰岛素受体底物-1(Irs-1)的表达水平,乌梅制剂组大鼠血清 Ins 浓度较糖尿病组有显著的增加,在胰腺中,胰岛细胞的 InsR 也较糖尿病模型组有明显的提高;另有研究显示,乌梅可以通过改善外周组织对胰岛素的敏感性达到降

低 IR 的作用^[10]。

2.5 乌梅制剂的抗氧化作用 在机体中,胰岛 β 细胞的抗氧化功能明显低于其他细胞,因此对于氧化损伤也就更加敏感^[16],氧自由基对胰岛 β 细胞细胞膜的攻击,可造成细胞膜产生脂质过氧化作用,并可使胰岛素受体破坏或减少,从而造成糖尿病的发生。糖尿病时不断升高的血糖会促进活性氧(ROS)的产生,加重酶活性基团的糖基化,并抑制抗氧化酶的活性,而抗氧化酶的活性下降又会增加 ROS 的生成,形成恶性循环。SOD 是以超氧阴离子为唯一底物的酶类清除剂,它构成了抗 ROS 的第一道防线,乌梅中所含有的 SOD 也使其具有良好的抗氧化作用,何爱明等^[17]在实验中发现,乌梅具有提高病变组织的 SOD 活性与降低丙二醛(MDA)含量的功能,除此之外,杨莹菲等^[18]通过检测乌梅清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)、2,2'-连氮基-双-(3-乙基苯并二氢噻唑啉-6-磺酸)(ABTS)和超氧阴离子自由基的能力,也发现乌梅了具有较强的抗氧化作用。

2.6 乌梅制剂的抗炎作用 在近年来的研究发现,炎症在 T2DM 的发病机制中起着媒介作用,许多炎症因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin, IL-6)、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、纤溶酶原激活抑制物-1(PAI-1)等,不但直接参与 IR,而且与糖尿病并发症有着紧密联系,并在 T2DM 的发生发展进程中起着重要作用^[19-21]。临床研究表明, T2DM 常伴有多种炎症因子浓度的升高,而给予 T2DM 患者抗炎治疗,可明显改善其糖代谢的异常^[19]。Leinonen E 等^[20]通过试验证明 T2DM 患者相对于正常对照组,其 CRP、IL-6 等炎症因子明显升高。因此,减轻及抑制炎症的发生对于糖尿病的预防治疗起到了关键性的作用,而乌梅所具有的抗菌消炎作用也使得其在糖尿病的治疗预防中占据了重要的地位。IL-6 受血糖调节,高血糖环境可刺激胰岛细胞分泌 IL-6,IL-6 促进 B 淋巴细胞分化并产生大量 IgG,进而使杀伤性 T 淋巴细胞激活,再与其他细胞因子及效应分子共同产生细胞毒作用而致使胰岛 β 细胞凋亡,已研究表明乌梅制剂可降低促炎因子 IL-6 引发的促胰岛 β 细胞凋亡的作用^[21]。

3 乌梅制剂对 T2DM 并发症的作用

3.1 乌梅制剂对心脑血管疾病的影响 糖尿病的心血管并发症(CVD)包括冠心病、中风、周围动脉疾病、肾病、视网膜病变及心肌病等。这些都会对患者日常生活带来严重的困扰,也是糖尿病致死的重要因素,这些严重并发症的发生都和大血管病变或微小血

管病变有着紧密的联系,尤其是动脉栓塞,因此如果能够控制及保护血管功能的发挥以及循环的通畅,将会对糖尿病心血管并发症的防治起到重要作用。在引起动脉栓塞的众多的因素之中,血小板凝集占据了重要的位置,血小板在血栓的形成和发展中扮演着重要的角色,抑制血小板的功能对于血栓引起的疾病有着治疗的效果。有研究显示,乌梅制剂可以对血小板的形成有一定的抑制作用,并且在与竹叶提取物按比例混合后,效果明显增强^[22]。这表明了乌梅可以通过抑制血小板的作用而缓解血栓的形成进而预防糖尿病的心血管并发症。

除此之外,高血糖变化、脂肪代谢紊乱等引起的血液流变学改变,血液黏稠度增高及血液高凝状态,微循环血流不畅与细胞获能减少、缺氧等状态,也会引起心脏冠状动脉粥样硬化,导致心肌缺血缺氧及广泛性灶性坏死等损害。乌梅对血液流变学的改变也有着一定的影响,杨娟^[23]在试验中发现,经乌梅制剂与活络效灵丹两种药物的治疗后,患者血液流变学各项指标如全血比高切黏度、全血比低切黏度、血浆黏度、纤维蛋白原等均有显著的改善,并且对糖尿病心脏病的症状、体征有显著的缓解作用。

3.2 乌梅制剂对神经性疾病的影响 神经性病是糖尿病的另一常见并发症,目前乌梅对此类的具体研究较少,但是乌梅所含有的丰富的 B 族维生素对于神经细胞有滋养保护作用,李兰^[24]对中重度糖尿病周围神经病变患者,在运用乌梅制剂治疗后,可有效改善其症状、体征,并提高神经传导速度。此外,乌梅的抗氧化作用对于神经性的病变也有着较好的作用,已有研究证明,氧化应激反应对于糖尿病周围神经病变的发生有着重要的影响,抑制氧化应激反应对于神经细胞有保护的作用^[25]。因此,乌梅在这方面有着巨大的发掘潜力和药用价值。

3.3 乌梅制剂对感染的影响 感染是糖尿病的严重并发症也是导致糖尿病患者病死率升高的主要原因之一,它不仅会使糖代谢紊乱加重,也可诱发酮症酸中毒,而糖代谢的紊乱又进一步使糖尿病患者免疫力降低,导致细菌滋生和感染的难以控制。糖尿病并发感染的主要易感部位包括呼吸道、泌尿道、皮肤、黏膜以及软组织^[26,27],其感染菌群主要为大肠杆菌、肺炎球菌、金黄色葡萄球菌、克雷伯菌等^[27]。因此若能抑制感染菌群的生长以及加强对易感部位的保护则可控制和预防感染的发生和发展。乌梅具有较强的抑菌功能,这与其所含大量柠檬酸有着密切的关系,研究显示乌梅提取物中所含有的柠檬酸能够使 pH 值达到 2.4

的水平,从而抑制细菌的生长^[28];除此之外,乌梅还能通过抑制细菌荚膜多糖的生成,使机体免疫系统更好的识别病原体并及时清除^[29]。近年的研究发现乌梅对于克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、志贺菌属以及沙门菌属都有着较强的抑菌作用^[29,30],这也表明乌梅对于糖尿病并发的感染有着较强的防治作用。

综上所述,乌梅制剂通过多种分子机制对于糖尿病的预防和治疗有着较好的疗效,然而对乌梅中具有生物学活性的单体的研究则不能令人满意,这就在很大程度上限制了乌梅作为药用资源的开发和利用,这也是今后有关乌梅研究的方向之一。另外,既然乌梅制剂对代谢性疾病有不同防治作用,加强这方面的研究,研制出更有效的方剂,势必在糖尿病的预防性干预治疗上发挥更大的作用。

参 考 文 献

- [1] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [2] Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. Arch Med Res, 2005, 36(3): 197-209.
- [3] Gastaldelli A. Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 93(Suppl 1): S60-S65.
- [4] Tong XL, Dong L, Chen L, et al. Treatment of diabetes using traditional Chinese medicine: past, present and future [J]. Am J Chin Med, 2012, 40(5): 877-886.
- [5] 李洁,李忠,陈信义. 乌梅丸临床实践与体会 [J]. 中医药信息, 2012, 29(2): 64-65.
- [6] Ren S, Fu Ln, Wang H, et al. Isolation and identification of alkaloids from *Armeniaca mume* Sieb [J]. J Chin Med Mater, 2004, 27(12): 917-918.
- [7] 王嘉惠. 中药有效成分治疗糖尿病的研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(3): 24-26.
- [8] Wang L, Zhang HY, Wang L. Comparison of pharmacological effects of *Fructus Mume* and its processed products [J]. J Chin Med Mater, 2010, 33(3): 353-356.
- [9] Zhanguo C, Jiuru L. Simultaneous and direct determination of oxalic acid, tartaric acid, malic acid, vitamin C, citric acid, and succinic acid in *Fructus Mume* by reversed phase high performance liquid chromatography [J]. J Chromatogr Sci, 2002, 40(1): 35-39.
- [10] Tu X, Xie CG, Wang F, et al. *Fructus Mume* formula

- in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled pilot trial [J]. *Evid-Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013(1): 221–229.
- [11] Li JB, Xu LJ, Dong H, et al. Effects of Chinese *Fructus Mume* formula and its separated prescription extract on insulin resistance in type 2 diabetic rats [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2013, 33(6): 877–885.
 - [12] 骆新明, 乐家忠. 中西医结合治疗 92 例骨质疏松症的临床观察 [J]. *中国中医药咨讯*, 2012, 4(4): 271–272.
 - [13] 吴金环. 乌梅散水煎剂治疗 2 型糖尿病的实验研究 [D]. 石家庄: 河北联合大学, 2011.
 - [14] 张小欢, 胡建平, 李瑛. 乌梅丸治疗糖尿病的拆方研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2006, 12(9): 41–44.
 - [15] Olatunji LA, Soladoye AO. Increased magnesium intake prevents hyperlipidemia and insulin resistance and reduces lipid peroxidation in fructose-fed rats [J]. *Pathophysiology*, 2007, 14(1): 11–15.
 - [16] Lenzen S. Oxidative stress: the vulnerable beta-cell [J]. *Biochem Soc Trans*, 2008, 36(Pt 3): 343–347.
 - [17] 何爱明, 王乙林, 林世明. 乌梅水煎剂对实验性溃疡性结肠炎小鼠的作用 [J]. *药学实践杂志*, 2012, (5): 357–360.
 - [18] 杨莹菲, 胡汉昆, 刘萍, 等. 乌梅抗氧化作用的实验考察 [J]. *中国医院药学杂志*, 2012, (9): 664–667.
 - [19] 盛志新, 谢丹红. 炎症与 2 型糖尿病的关系 [J]. *新医学*, 2008, 39(5): 345–347.
 - [20] Leinonen E, Hurt-Camejo E, Wiklund O, et al. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2003, 166(2): 387–394.
 - [21] 姚茹冰, 邱明义, 蔡辉. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠病变结肠黏膜局部肿瘤坏死因子 α 、白介素-8 及白介素-10 的影响 [J]. *中医杂志*, 2002, 43(12): 935–937.
 - [22] Jin WY, Kim SH, Kim HK, et al. Antiplatelet and antithrombotic effect of *Phyllostachys pubescens* leaves and mume fructus combination [J]. *Integr Med Res*, 2013, 2(2): 70–75.
 - [23] 杨娟. 乌梅丸与活络效灵丹加减治疗糖尿病性心脏病临床研究 [J]. *新中医*, 2012, 44(2): 39–40.
 - [24] 李兰. 乌梅丸治疗中重度糖尿病周围神经病变临床疗效研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
 - [25] 屈岭, 梁晓春. 糖尿病周围神经病变与氧化应激关系的研究现状 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(8): 764–768.
 - [26] Hamilton EJ, Martin N, Makepeace A, et al. Incidence and predictors of hospitalization for bacterial infection in community-based patients with type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e60502.
 - [27] Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, et al. Infections in patients with diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(25): 1906–1912.
 - [28] Chen Y, Wong RK, Seneviratne CJ, et al. The antimicrobial efficacy of *Fructus Mume* extract on orthodontic bracket: A monospecies-biofilm model study *in vitro* [J]. *Arch Oral Biol*, 2011, 56(1): 16–21.
 - [29] Lin TH, Huang SH, Wu CC, et al. Inhibition of *Klebsiella pneumoniae* growth and capsular polysaccharide biosynthesis by *Fructus Mume* [J]. *Evid-Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013(4): 301–301.
 - [30] Kwon H, Kwon YJ, Kwon DY, et al. Evaluation of antibacterial effects of a combination of *Coptidis Rhizoma*, *Mume Fructus*, and *Schizandrae Fructus* against *Salmonella* [J]. *Int J Food Microbiol*, 2008, 127(1): 180–183.

(收稿: 2014-03-20 修回: 2015-12-21)