

家蚕抗糖尿病有效成分及其 药理研究进展[※]

● 赵艳丽¹ 黄亦琦²

摘要 1-脱氧野尻霉素(DNJ)及其衍生物是一种高效的 α -葡萄糖苷酶抑制剂,可用于治疗糖尿病、肥胖症、病毒感染等疾病。目前已发现多种植物和微生物具有合成和积累DNJ的特性,其中以桑叶中含量最高。家蚕以桑叶为食,且对DNJ具有富集作用,其体内DNJ含量又远高于桑叶。因此DNJ是蚕体中的重要生理活性物质,尤其是与其降血糖作用密切相关。家蚕体内也富含槲皮素等黄酮类化合物,此类化合物可以从多个环节防治糖尿病及其并发症,对糖尿病并发症疗效显著。

关键词 家蚕 1-脱氧野尻霉素 槲皮素 降血糖 药理 综述

家蚕(幼虫)是滋补食疗珍品,其药用价值很早就被人们所认识。《齐民要术》、《天工开物》、《神农本草》、《本草纲目》等古代医籍中都有家蚕幼虫体入药的记载。其功效主治小儿疮热、消瘦、消渴等疾病。现代医药学进一步证明了家蚕幼虫体的药用价值,并在其药理学基础方面进行了深入研究。研究发现家蚕幼虫体在调节人体新陈代谢、降低血脂、护肝等方面均有显著作用。1992年,韩国学者Kang Sun Ryu等首次报道了全蚕粉降血糖功能,证明5龄第3天家蚕幼虫经冷冻干燥制成的全蚕粉具有治疗糖尿病功效^[1]。国内学者还发现全蚕粉有降血脂、抗疲劳作用。肖辉^[2]等观察以全蚕粉为主要成分研制的复合药物降血糖效果优于单纯全蚕粉,临床观察(应用)表明其有治疗糖尿病功效。本文就家蚕降血糖有效成分及其药理研究现状进行综述,为进一步开发天然降糖药物提供参考。

1 家蚕营养成分

家蚕营养成分主要包括蛋白质、糖类、脂质、维生素、无机盐和水等。蚕体中含有的粗蛋白、粗脂肪、灰分、Zn的含量高于桑叶,而粗纤维、纤维素、半纤维

素、木质素、中性洗涤纤维(NDF)、酸性洗涤纤维(ADF)等含量低于桑叶。糖类在家蚕体中主要以海藻糖的形式存在,其含量约占血糖总量90%以上,海藻糖具有保护生物细胞和生物活性物质在脱水、高温、冷冻、高渗透压及有毒物质等不良环境条件下活性免遭破坏的功能。全蚕粉中含有19种游离氨基酸(约占21.5%),生物活性多肽含量丰富(>6mg/g),还含有SOD、凝集素、保幼素等多种有效成分,这些成分是构成机体和维持正常生理功能所必需的。生物活性多肽是与生长、发育、免疫、造血等重要生命活动都密切相关的重要物质,凝集素具有抗病毒作用,SOD具有抗衰老作用。全蚕粉中含有高比例的不饱和脂肪酸,是其调节血脂的主要活性物质之一,其中包括人体必需脂肪酸- α -亚麻酸、亚油酸。亚麻酸具有明显的降血压、降血脂、降胆固醇作用^[3]。

2 家蚕药理研究

桂仲争等^[3]通过系列动物实验证明全蚕粉降血糖显著,用含0.1%全蚕粉的饲料连续喂养高血糖实验大鼠4周,摄食后1h和2h的血糖值分别降低了13.81%和11.07%。临床研究^[4]发现全蚕粉对2型糖尿病患者具有显著疗效,服用全蚕粉2个月,餐前空腹和餐后2h血糖值分别降低了10.4-28.3%和27.8-40.2%。肖辉^[2]研究了以全蚕粉为主要成分的复合药物全蚕粉复合物(SPC)对小鼠若干生理指标的影响,结果表明

※基金项目 厦门市卫生局科研基金 2004 年资助项目(No: WSK2004Z-1)

*作者简介 1. 福建中医学院 2006 级方剂学专业研究生(350108);2. 福建省厦门市医药研究所(361003)

SPC 能显著降低小鼠餐后血糖,并能提高小鼠耐力和抗疲劳能力。康小红等^[5]以高热量饮食喂养 SD 大鼠 6 周加小剂量 STZ (25mg/kg) 复制 2 型糖尿病模型,从糖、脂代谢、氧化应激和胰岛细胞形态方面研究了全蚕粉对 2 型糖尿病大鼠的作用机制。其研究发现全蚕粉可调节糖尿病大鼠糖、脂代谢紊乱,提高模型大鼠对胰岛素的敏感性,对模型大鼠胰岛素抵抗有改善作用,能增强模型大鼠消除氧自由基的能力,减轻氧化应激对组织的损伤,保护胰岛 β 细胞,防止糖尿病并发症的发生。研究还发现,全蚕粉对模型大鼠胰腺、肝、肾等组织有一定的保护作用,对受损胰岛 β 细胞有修复作用。全蚕粉除了可以降低血糖之外,还能降血脂。肖辉^[2]通过动物试验和临床观察,比较了全蚕粉复合物 (SPC) 与全蚕粉 (SP) 的降血糖和降血脂作用,发现 SP 和 SPC 对小鼠总胆固醇 (TC) 影响比对甘油三酯 (TG) 的影响大,说明 SP、SPC 的添加可以降低小鼠的 TC 水平。

3 家蚕降糖活性成分

家蚕幼虫体具有良好降血糖作用的药理学基础是富含多种降血糖活性物质,如全蚕粉中含有特殊功能的活性物质生物碱:1-脱氧野尻霉素 (1-deoxynojiric acid, 简称 DNJ), 占干品的 0.4%。此外,已查明主要还有黄酮类化合物、蛋白质多肽、甾族激素、三碘甲腺原氨酸等。黄酮类化合物含量约为 23mg/g^[6]。以下介绍蚕体内主要的两种降糖活性成分及其降糖机制的研究进展。

3.1 生物碱类

3.1.1 DNJ 化学结构及其含量变化规律 1-脱氧野尻霉素及其衍生物作为一种 α -葡萄糖苷酶抑制剂,具有高效的药理活性,可用于治疗糖尿病、肥胖症等疾病。杨海霞等^[7]报道 DNJ 是一种吡啶生物碱,其化学名称是 3,4,5-三羟基-2-羟甲基四氢吡啶。DNJ 化学结构如图 1:

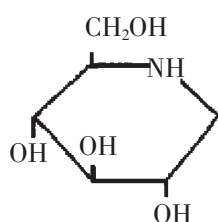


图 1 DNJ 的化学结构

分子式为 $C_6H_{13}NO_4$, 分子量为 163。多羟基生物碱为一类含有氮原子且在环上有一定数目羟基的化合物,

结构类似于单糖。由于结构与单糖类似,在体内它们有可能取代糖的位置而与糖苷酶结合,且氮原子的存在,使得这种结合可能性更强,因此竞争性抑制了糖苷酶的活性,从而影响了糖代谢。

3.1.2 DNJ 的提取与检测方法

3.1.2.1 DNJ 的提取方法 陈智毅等^[8]采用在干燥蚕沙中加入定量蒸馏水,以超声波处理后离心取上清液作为样品试液。施新琴^[9]在待测全蚕粉中加入 0.05mol/L HCl,涡流混匀后,超声波处理再离心,收集上清液得样品提取液。朱见^[10]采用精确称取待测全蚕粉加入 0.05mol/L HCl,先浸泡 60min,然后按照施新琴^[2]的提取方法得样品提取液。

3.1.2.2 DNJ 的检测方法 陈智毅等^[8]参照 jin-won kim 提供的离子色谱法对黄血蚕中蚕沙及蚕沙冲剂中 DNJ 含量进行测定,但是,此方法的分离效果不佳,测定结果的准确度比较低,不适合作为药检标准方法。施新琴^[9]等用 FMOC 标记 DNJ,以反相 HPLC-UV 检测法探讨了家蚕不同发育时期和不同组织器官对 DNJ 的富集作用,并测定了不同蚕品种、饲料、饲养季节、蚕粉的加工处理方法等因素对全蚕粉中 DNJ 含量的影响。该方法简便快速,灵敏准确,并具有衍生反应可于室温下进行,反应速度快,操作步骤简单,衍生产物稳定等特点。刘淑梅^[7]采用 FMOC 标记、配有荧光检测器的反相高效液相色谱 (RP-HPLC) 法检测家蚕体中 DNJ 的含量,此方法灵敏度较高,但是由于荧光检测器价格昂贵,不能普及于一般的实验室。朱见^[10]在前人基础上改进了衍生化反应体系,反应产物经 RP-HPLC, DNJ-FMOC 完全能够用紫外检测器检测,且目标色谱峰分离效果好,峰面积与浓度呈高度正相关关系,从精密度、稳定性、重现性、回收率的测定结果来看,此方法是稳定可靠的。

3.2 黄酮类

3.2.1 黄酮类化合物及其药理活性 黄酮类化合物作为一类小分子的天然活性物质,广泛存在于动植物中,具有消除氧自由基、抗氧化、抗过敏、抗炎、抗菌、抗突变、抗肿瘤、保肝、雌激素样作用。近年来,有许多关于槲皮素降糖作用的报道。槲皮素是黄酮醇苷芦丁的苷元,其有多种药理活性,同时有一定的免疫调节作用^[11]。王宝江等^[12]研究表明,槲皮素具有改善大鼠神经传导的作用,研究还发现槲皮素对糖尿病性神经病变也具有治疗作用,因此槲皮素可以成为治疗糖尿病的理想药物。王新嘉等^[13]发现槲皮素可抑制 STZ 诱导 DM 大鼠肾组织非酶糖基化,减少尿蛋白

排泄,减轻肾小球系膜增生及基底膜增厚。姜忠^[14]的研究结果表明槲皮素可减轻 DM 患者的 DNA 损伤,其修复作用可能与其抑制氧自由基的产生、清除氧自由基及脂质过氧化物、激活 DNA 修复酶有关。因此,在以后黄酮类化合物的检测中,可以由黄酮苷转向苷元,比如槲皮素的含量测定。

3.2.2 蚕体黄酮类化合物提取和测定方法 目前,测定总黄酮的方法主要是紫外分光光度法和高效液相色谱法。刘淑梅^[7]采用胺薄膜层析和盐酸-锌定性试验对家蚕体中黄酮类化合物进行了定性分析,结果表明家蚕体中含有黄酮类化合物。并用紫外分光光度法,以芦丁做对照品,测定了家蚕体中黄酮类化合物的含量,结果显示家蚕体内黄酮类化合物平均含量 22.110mg/g。但是紫外分光光度法干扰因素较多,建议用 HPLC 法测定家蚕体内的黄酮类化合物,稳定可靠、灵敏度高、精确度高。

4 降糖机理

人体内所有细胞均以葡萄糖作为能源,血液循环中的糖几乎都是葡萄糖,如果胰岛素分泌不足或其活性不强,会使从食物中摄取的葡萄糖停留于血液中,被充分利用而随尿排出体外,形成糖尿病。葡萄糖苷酶参与多种生物过程,食物中淀粉、糊精和二糖的吸收需要小肠粘膜刷状缘的 α -葡萄糖苷酶。DNJ 是所有哺乳动物 α -葡萄糖苷酶有效抑制剂,它通过降低碳水化合物的消化和葡萄糖的吸收来降低餐后高血糖。DNJ 这一特性用于治疗糖尿病及其并发症。当食物与 DNJ 一起进入小肠时,食物被分解成二糖,同时 DNJ 与 α -糖苷酶结合,由于 DNJ 与 α -糖苷酶的亲和力大于二糖与 α -糖苷酶的亲和力,因此阻碍了二糖与 α -糖苷酶的亲和力,结果 α -糖苷酶不能对二糖进行分解,使二糖不能水解成葡萄糖而直接被送入大肠,由于 DNJ 的作用,进入血液的葡萄糖减少,因此降低了血糖。在李宏等^[15]的研究结果中,全蚕粉对 α -葡萄糖苷酶的体外抑制率可以达到 46.33%。按照目前的研究结果,可以初步推定全蚕粉的降糖作用不完全是由桑叶提供,其对 α -葡萄糖苷酶更强的抑制能力可能是通过蚕体对桑属生物碱的一种富集作用而产生,关于此方面的推测有待于进一步实验证实。

黄酮类药物能有效治疗糖尿病并发症。桑叶总黄酮可通过抑制大鼠双糖酶活性而显示出明显的降糖作用,实验研究显示,桑叶总黄酮对四氧嘧啶糖尿

病大鼠小肠蔗糖酶、麦芽糖酶和乳糖酶的抑制率分别为 68.0%、47.1%、27.8%^[16]。黄酮类化合物还是一种有效的醛糖还原酶抑制剂,可以有效改善糖尿病患者聚醇代谢通路、微血管及血流动力学异常和神经营养因子的缺乏恢复神经传导,防止视网膜组织中的蛋白质异常渗透,减轻肾小球小动脉的扩张,使肾小球过滤功能恢复正常,从而预防和延缓糖尿病性病变和并发症^[17]。此外,黄酮类化合物还能清除机体内自由基、抗脂质过氧化,从而降低糖尿病患者的血糖水平并阻止并发症的发生。可以认为家蚕幼虫体内富含的黄酮类化合物是降血糖的活性物质之一。

5 问题与展望

糖尿病属于中医学消渴证范畴,患者的典型表现为“三多一少”(多饮、多尿、多食和体重减少)。糖尿病与遗传因素有关,又与多种环境因素相关。是因胰岛素分泌或利用不足而引起糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱的综合症。是继心血管和癌症之后的又一大世界性顽症。各种并发症也成为患者致残和死亡的重要原因。糖尿病药物治疗的目标主要是长期稳定血糖接近正常水平,防止并发症发生,使糖尿病患者有正常的社会生活和寿命。在糖尿病治疗中,人们越来越倾向于高效低毒的天然药物。西药在降血糖方面表现突出,但是有一定的局限性,如导致低血糖、乳酸中毒等不良反应。中药在防治并发症方面独具特色,全蚕粉亦如此,既能降低餐后血糖又能防治某些并发症。所以,以家蚕为原料开发中药降糖制剂具有广阔的前景,但是开发全蚕粉制剂也不能一味地重复,必须对其活性部位或成分及其药效药理进行深入研究,要结合新技术、新方法,使研究方向朝着新成分、多机制、高疗效、全方位发展。

蚕体内 1-脱氧野尻霉素(DNJ)是其降血糖的主要活性成分,如何有效监测 DNJ 产品的质量,即创建一种简便、快速、高效的检测 DNJ 含量的方法逐渐成为研究热点之一。测定 DNJ 含量的方法主要有四种,一种是离子色谱测定法,陈智毅等^[9]利用该方法分别对黄血蚕、蚕沙的 DNJ 进行了定量分析。第二种是反相高效液相色谱(RP-HPLC)-荧光检测法,结果显示离子色谱测定法具有样品处理简单、易操作等优点,但分离效果和可靠性不够理想。RP-HPLC-荧光检测法,具有灵敏度高,结果准确、可靠等优点,但要求的检测器价格昂贵,一般实验室中很少配置,在应用普及方面受到较大限制。第三种是 RP-HPLC-紫外检测法,此法

虽然所用检测器普及于大多实验室,但是其样品需要柱前衍生化,衍生条件比较难把握,过程复杂。另外,还有人用蒸发光散射检测器来测定家蚕体内 DNJ,但是此种检测器属于通用型检测器,没有紫外检测器和荧光检测器灵敏。因此,探索一种在普通实验室就能进行测定复杂混合物中 DNJ 的含量,并且样品处理较简单的方法是颇有现实意义的工作,既可提供在普通实验室进行 DNJ 的分析,也可为企业进行家蚕药用产品生产过程中的 DNJ 质量监测。为此,探索稳定、准确的检测家蚕样品中的 DNJ 含量的方法,研究 RP-HPLC-UV 方法的具体技术参数,获得稳定准确测定结果,具有重要的现实意义。我们在 DNJ 检测中用此方法取得了稳定的检测结果。

用紫外分光光度法测定家蚕体内的黄酮类化合物,虽然操作简便,但是干扰因素多,结果不精确,建议用高效液相色谱法检测,此方法操作简便,灵敏度、准确度高,更适合家蚕体内黄酮类成分的含量测定。值得一提的是,可以通过把黄酮苷水解为苷元来测定全蚕粉内黄酮类化合物的含量。近年来有关槲皮素降糖的报道很多,所以可以尝试着探讨测定家蚕体内黄酮苷元的含量。

参考文献

- [1] Kang Sun Ryu, Heui Sam Lee, Sung Hyun Chung, et al. An Activity of Lowering Blood-glucose Levels According to Preparative Condition of Silkworm Powder[J]. Korean J Seric Sci, 1997, 39(1): 79-85.
- [2] 肖 辉, 施新琴. 全蚕粉复合物降血糖及降血脂效果的比较[J]. 蚕业科学, 2005, 31(2): 171-174.
- [3] 桂仲争, 陈 杰, 陈伟华, 等. 全蚕粉(SP)降血糖的作用效果及其机理的研究[J]. 蚕业科学, 2001, 27(2): 114-118.
- [4] 桂仲争, 戴建一, 陈均健, 等. 全蚕粉的食用价值及其降血糖的临床试验效果[J]. 蚕业科学, 2004, 30(1): 107-110.
- [5] 康小红, 黄亦琦, 等. 全蚕粉对 2 型糖尿病大鼠胰岛素敏感性的影响[J]. 福建中医药, 2008, 39(02): 49-50.
- [7] 刘淑梅. 家蚕体主要药用活性成分的研究[D]. 浙江大学硕士学位论文, 2004.
- [8] 杨海霞, 朱祥瑞. 1-脱氧野尻霉素(DNJ)的研究进展[J]. 蚕桑通报, 2002, 34(1): 6-10.
- [9] 施新琴. 家蚕和桑叶中 1-脱氧野尻霉素含量变化的研究[D]. 山东农业大学学位论文, 2006.
- [9] 陈毅毅, 肖更生, 陈卫东, 等. 黄蚕中 1-脱氧野尻霉素的离子色谱法测定[J]. 食品科学, 2004, 25: 150-151.
- [10] 朱 见. 桑叶、蚕体中 1-脱氧野尻霉素的含量测定与分析[D]. 西南大学硕士学位论文, 2008.
- [11] 王艳芳, 王新华, 朱宇同. 槲皮素药理作用研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2003, 15(2): 171-173.
- [12] 王宝江, 张家英, 等. 槲皮素对糖尿病性周围神经病变治疗的实验研究[J]. 中国医药导报, 2008, 4(14): 18-20.
- [13] 王新嘉, 何国芬. 槲皮素对糖尿病大鼠肾脏并发症的保护作用及机理研究[J]. 中华肾脏病杂志, 1997(13): 108-109.
- [14] 姜 忠, 汤旭磊. 槲皮素对 2 型糖尿病患者外周血单个核细胞 DNA 损伤体外修复的观察[J]. 疑难病杂志, 2007, 6(1): 15-19.
- [15] 李 宏, 黄金山, 等. 全蚕粉提取物对 α -葡萄糖苷酶活性影响及降糖机理研究[J]. 西北农业学报, 2003, 12(1): 103-106.
- [16] 俞灵莺, 李向荣, 方 晓. 桑叶总黄酮对糖尿病大鼠小肠双糖酶的抑制作用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(4): 313.
- [17] 陈执中. 天然抗糖尿病活性成分的研究开发进展[J]. 中国民族民间医药杂志, 2004, 1(66): 1-3.

名家养生

解读庄子的长寿之道

我国古代著名的思想家、哲学家庄子,在人均寿命只有 30 多岁的先秦时代,竟然活到了 83 岁,这在当时来说,不能不算是创下了高寿的奇迹。

庄子为何能如此长寿呢? 庄子云:“人之养生亦当如是,游于空虚之境,顺乎自然之理。”这里的“空虚之境”并不是寄情于虚无缥缈,而是说,要保持健康赢得长寿,须清心寡欲,遵循自然法则。所谓清心寡欲,指的是决定长寿的主要因素在于人的思想情志。因此庄子十分推崇心境平和、从容自得、处世旷达的理念,惟有如此,才能实现现代人所说的“精神系统的健康是长寿的首要条件”。要达到“精神系统的健康”,庄子特别强调要保持平常心、涵养自制力。《庄子·让玉》篇中写道:“不能自胜而强不从者,此之为重伤者也。”意思是说,不能克制自己消极的情绪,而又硬去不顺从自我感情,错误的观念就会和良知相抵牾,反而平添了内心的烦恼,最易造成自伤。因而庄子告诫人们:一个人犹豫不决最容易引出苦恼。应在深思熟虑的基础上早作决断,才能避免精神上的“重伤”。从庄子以上言论可以看出,人要想达到长寿,必须情绪安定,无忧无虑,安逸自在,自始至终保持精神系统的正常运行,使之处于遵循自然法则的最佳状态,就不易生病而得福寿之乐!