

具有降糖作用的天然黄酮类化合物的研究进展

彭煦棠

(常德职业技术学院 湖南 常德 415000)

【摘要】 糖尿病是常见病、多发病,是一种以高血糖为特征的慢性代谢紊乱,治疗糖尿病的降糖药物有多种,但不能完全治愈,且存在一定的副作用。目前糖尿病的发病率呈逐年上升趋势,从大自然寻找能预防和治疗糖尿病的天然降糖产物很有必要。本文就具有降糖作用的天然黄酮类化合物的研究进展进行综述,以期新型降糖药物的研发提供新思路。

【关键词】 黄酮化合物;糖尿病;降糖

【中图分类号】 R589.1

【文献标识码】 B

【文章编号】 2095—8439(2022)38—0165—04

黄酮类化合物是人类食物中最常见的多酚类化合物之一,根据化学结构可以将黄酮类化合物分为查尔酮、二氢查尔酮、黄酮、黄酮醇、二氢黄酮醇、黄烷酮、黄烷醇、花青素和异黄酮类化合物等。体外动物模型及人体研究表明黄酮类化合物能够预防糖尿病及其并发症。其通过多条代谢途径发挥作用,可调节碳水化合物和脂质代谢,具有降糖、降脂及减轻胰岛素抵抗的作用,还具有改善脂肪组织代谢、缓解氧化应激和抗炎的作用。黄酮类化合物来源广泛、种类多、化学性质丰富、药理活性强、不良反应低,得以广泛的进行研究,本文就近年来对天然黄酮类化合物的降糖作用进行综述。

1 常见的黄酮类化合物

1.1 槲皮素

槲皮素(2-(3,4-二羟基苯基)-3,5,7-三羟基-4H-色烯-4-酮)为黄酮醇类化合物,存在于多种植物的茎皮、花、叶、芽、种子、果实中,也存在于多种食物中,如洋葱、芦笋、卷心菜、芥菜、青椒、葡萄柚、莴苣、山楂、苹果、芒果、李子、萝卜、黑加仑、马铃薯和菠菜等。槲皮素还具有降脂、抗炎、

抗病毒、抗氧化、抗高血压、抗癌、护肝及保护神经等多种生物学活性。此外,槲皮素具有较强的抗糖尿病作用。王建礼等的^[1]研究显示槲皮素可显著降低糖尿病大鼠的血糖,其机制可能与降低氧化应激、增加外周组织对胰岛素的敏感性、激活丙酮酸激酶及通过增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达和降低促凋亡蛋白 Bax 的表达减轻胰岛细胞的凋亡相关。槲皮素可通过活化 PI3K/AKT/GLUT4 信号通路增加胰岛素的分泌、减轻胰岛素的抵抗。槲皮素可激活 AMPK/P38/MAPK 途径和上 GLUT4/AKT mRNA 的表达,以诱导骨骼肌细胞系中的葡萄糖摄取纠正胰岛素抵抗。槲皮素还可激活 PPAR- γ , 通过调节新陈代谢及炎症过程降糖。在治疗糖尿病并发症上,通过阻断结缔组织生长因子和转化生长因子- β 1 的过表达改善糖尿病肾病大鼠的肾功能,可通过抗氧化作用改善糖尿病大鼠视网膜的形态结构^[2]。还有病例对照研究显示槲皮素具有醛糖还原酶抑制剂作用,可减少导致外周糖尿病神经病变的氧化应激,缓解糖尿病周围神经病变患者的症状并改善生活质量。槲皮素主要缺点是生物利用度低。

1.2 花青素

花青素又名花色素,是一种水溶性色素,是构成花瓣和果实颜色的主要色素之一,植物中最常见的花青素为天竺葵色素、矢车菊色素、飞燕草色素、芍药色素、牵牛花色素和锦葵色素。在紫甘薯、茄子、血橙、蓝莓、蔓越莓、茄子、草莓、樱桃、桑葚、山楂、牵牛花等植物的组织中均有一定含量花青素。花青素具有明显的抗氧化活性,可用于治疗慢性疾病和退行性疾病,如糖尿病、心血管和神经退行性疾病等。Li 等^[3]的人体的病例对照研究显示,补充花青素可改善血脂异常,增强抗氧化能力和预防胰岛素抵抗,改善2型糖尿病患者的代谢。花青素通过多种途径抗糖尿病,包括通过游离脂肪酸受体1抑制葡萄糖吸收,抑制 α 淀粉酶、 α 葡萄糖苷酶、DPP-IV酶以及抑制PTP1B蛋白的活性和过表达,降低葡萄糖转运蛋白表达或活性,抑制糖原分解,保持 β 细胞活力,通过激活AMPK途径增加脂肪组织和骨骼肌中的GLUT4减轻胰岛素抵抗,通过下调脂肪细胞因子视黄醇结合蛋白4诱导胰岛素释放并改善胰岛素敏感性^[4]。花青素使用的主要缺点是其生物利用度和稳定性差。

1.3 表没食子儿茶素没食子酸酯

表没食子儿茶素没食子酸酯属于黄烷-3-醇类,主要存在绿茶中,是茶多酚中生物活性最高的成分。表没食子儿茶素没食子酸酯具有胰岛素样活性,并通过激活胰岛素/IGF-1信号通路,平衡氧化还原状态和调节线粒体功能来减弱TNF- α 引发的胰岛素抵抗。没食子儿茶素没食子酸酯可以模拟胰岛素,增加胰岛素受体和胰岛素受体底物的酪氨酸磷酸化,并下调负责糖异生的磷酸烯醇丙酮酸羧激酶的表达^[5]。买文丽等^[6]的研究显示表没食子儿茶素没食子酸酯可通过GLUT2-G6PD-GS途径上调糖尿病大鼠肝细胞膜

上GLUT2和G6PD mRNA的表达,增加肝糖原的合成及储存,降低血糖、胰岛素和糖化血红蛋白,具有改善糖尿病的作用。Ortsäter H^[7]等发现表没食子儿茶素没食子酸酯具有抗氧化的功能可增加胰岛素分泌,改善葡萄糖耐量,以及增加胰岛的数量和大小,表没食子儿茶素没食子酸酯具有一定的 α -葡萄糖苷酶抑制活性。Li W等^[8]的研究表现绿茶中的没食子儿茶素没食子酸酯可降低糖尿病大鼠的血糖,帮助维持体重,减少氧化应激,对调节脂质、胰岛素抵抗和心血管保护具有重要意义。

1.4 柚皮苷

柚皮苷属于二氢黄酮苷类化合物,存在于柑橘类水果的果肉和果皮中。具有抗高血脂、抗氧化、抗炎、抗凋亡、抗溃疡、抗骨质疏松和抗癌特性。此外,柚皮苷还有具有抗高血糖的活性。柚皮苷可增加胰岛细胞胰岛素的产生和释放,降低了肠葡萄糖的吸收。通过激活PI3K/AKT/GLUT4信号通路,柚皮苷可减轻胰岛素抵抗。柚皮素(柚皮苷的苷元)可以通过上调PPAR γ 改善胰腺 β 细胞功能障碍和上调骨骼肌细胞中的AMPK增加葡萄糖摄取,从而改善胰岛素信号传导,降低实验动物和T2DM患者的血糖水平^[9]。柚皮素可抑制血清DPP-4水平,增强肝糖酵解和糖原水平,减少肝糖异生。可以改善肝脏中的线粒体功能障碍,以及肥胖的Wistar大鼠的血管功能障碍。此外,柚皮苷可抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞增殖,并经NLRP3-Caspase-1-IL-1 β /IL-18信号传导通路减轻肾小球系膜细胞的炎症反应^[10]。

1.5 山奈酚

山奈酚又名山奈酚-3、山奈黄酮醇,是一种具有防癌、抗癌、抗感染、抗炎、抗动脉粥样硬化及抗糖尿病特性的黄酮醇。山奈酚存在于茶,十字花科蔬菜、葡萄柚、银杏叶和

一些可食用浆果中。Zhang Y 等^[11]发现山奈酚可以改善因慢性高血糖受损的胰腺 β 细胞活力和胰岛素分泌功能。Alkhalidy H^[12] 研究表明口服山奈酚可通过抑制丙酮酸羧化酶和葡萄糖-6 磷酸酶的活性来抑制肝脏糖异生, 通过增加 Akt 和 GSK 活性来改善肝葡萄糖代谢改善饮食诱导的肥胖小鼠的空腹高血糖、葡萄糖不耐受和肥胖相关胰岛素抵抗。山奈酚可通过下调 IKK 及抑制 NF- κ B 途径改善胰岛素敏感性、减轻炎症反应及肝炎性病变。山奈酚通过 Nrf-2/Ho-1 通路激活抗氧化应激及调节血糖来减轻链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的糖尿病肾病。

1.6 芦丁

天然产物名称	主要来源	降糖作用机制
二氢杨梅素	莓茶	改善 2 型糖尿病大鼠骨骼肌的胰岛素抵抗 ^[14]
木犀草素	辣椒、野菊花	通过 TLR4 / JNK 信号通路改善胰岛素抵抗, 减轻胰岛炎症反应 ^[15]
芹菜素	金银花、紫苏 芹菜	促进胰岛素分泌及糖原合成
新橙皮苷	陈皮	保护胰岛 β 细胞、抗氧化应激 ^[16] 激活 PPAR γ 、增强脂肪组织 GLUT4 的表达、通过抑制 PEPCK 和 G6P 酶 表达减少肝脏葡萄糖输出 ^[17]
白杨素	蜂胶	增加胰岛素分泌、减轻脂质过氧化及炎症, 改善胰岛素信号传导 ^[18]
桔梗素	桔梗	抑制 α -葡萄糖苷酶、抑制 α -淀粉酶 ^[19]
苦竹叶黄酮	苦竹	促进胰岛素分泌, 增强抗氧化应激 ^[20]

3 总结与展望

综上所述, 目前, 国内外的大量研究均证实天然黄酮类化合物可通过多种机制改善糖尿病及延缓糖尿病并发症, 天然黄酮类化合物是进行降糖治疗的有效潜在药物。但目前的研究以动物实验研究为主, 需要进行更系统的临床前研究及较大样本量的临床试验来进一步探索黄酮类化合物的最佳剂量、剂型、可能的毒性、长期副作用、合适的联合用药方式及用药范围等等, 为尽早地更大程度地减轻糖尿病患者的痛苦, 研发出可供临床使用的天然降糖药物提供充足的理论依据和实验基础。

参考文献

[1] 王建礼, 杨作成, 王聪, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠的降

芦丁, 又名芸香苷、维生素 P, 是黄酮醇类化合物, 主要存在于水果和果皮中, 特别是在柑橘类水果中, 例如橙子、葡萄柚、柠檬和酸橙, 在荞麦种子、洋葱、苹果、茶和红酒中也存在。芦丁是一种强大的抗氧化剂, 可以清除自由基并抑制脂质过氧化。芦丁可降低血糖水平、调节胰岛素分泌、改善血脂异常状况, 抑制 AGEs 的形成, 并对 IRS-2/PI3K/Akt/GSK-3 信号通路产生积极影响^[13]。芦丁可通过降低肌酐、尿素氮及肾脏指数, 改善糖尿病小鼠的肾组织形态及肾功能损害。芦丁亦可改善糖尿病小鼠心肌病变。

2 其它黄酮类化合物

表 1 其它天然黄酮类化合物及其降糖机制

糖作用及机制研究 [J]. 济宁医学院学报, 2018,41:135-138.

[2] 王冬艳, 彭建明, 季琰, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠视网膜病变的抗氧化作用及其机制 [J]. 实用医药杂志, 2021,38:341-343, 封 3.

[3] Li D, Zhang Y, Liu Y, et al. Purified anthocyanin supplementation reduces dyslipidemia, enhances antioxidant capacity, and prevents insulin resistance in diabetic patients[J]. J Nutr, 2015,145(4):742-748.

[4] Shehadeh M B, Suaifan G, Abu-Odeh A M. Plants Secondary Metabolites as Blood Glucose-Lowering Molecules[J]. Molecules, 2021,26(14).

[5] Wolfram S, Raederstorff D, Preller M, et al.

- Epigallocatechin gallate supplementation alleviates diabetes in rodents[J]. *J Nutr*, 2006,136(10):2512-2518.
- [6] 买文丽, 郭洋, 余光鹏, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯对2型糖尿病大鼠 GLUT2/G6PD/GS 表达和血糖调节的研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020,36:1769-1775.
- [7] Ortsäter H, Grankvist N, Wolfram S, et al. Diet supplementation with green tea extract epigallocatechin gallate prevents progression to glucose intolerance in db/db mice[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2012,9:11.
- [8] Li W, Zhu C, Liu T, et al. Epigallocatechin-3-gallate ameliorates glucolipid metabolism and oxidative stress in type 2 diabetic rats[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2020,17(6):1140938922.
- [9] Blahova J, Martiniakova M, Babikova M, et al. Pharmaceutical Drugs and Natural Therapeutic Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021,14(8).
- [10] 陈芬琴. 柚皮苷调控 NLRP3 炎症小体改善高糖下大鼠肾小球系膜细胞炎症反应的机制研究 [D]. *中国医科大学内科学*, 2017.
- [11] Zhang Y, Liu D. Flavonol kaempferol improves chronic hyperglycemia-impaired pancreatic beta-cell viability and insulin secretory function[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011,670(1):325-332.
- [12] Alkhalidy H, Moore W, Wang A, et al. Kaempferol ameliorates hyperglycemia through suppressing hepatic gluconeogenesis and enhancing hepatic insulin sensitivity in diet-induced obese mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2018,58:90-101.
- [13] Liang W, Zhang D, Kang J, et al. Protective effects of rutin on liver injury in type 2 diabetic db/db mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018,107:721-728.
- [14] 陈欣, 刘双, 文琴, 等. 二氢杨梅素通过抑制骨骼肌 TCPTP 改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗 [J]. *中南医学科学杂志*, 2022,50(1):55-58.
- [15] 应巧, 何斐, 张伟, 等. 基于 TLR4/JNK 信号通路探讨木犀草素对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的改善作用 [J]. *中国药师*, 2020,23(6):1064-1068.
- [16] Unuofin J O, Lebelo S L. Antioxidant Effects and Mechanisms of Medicinal Plants and Their Bioactive Compounds for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: An Updated Review[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020,2020:1356893.
- [17] Xu L, Li Y, Dai Y, et al. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Pharmacology and mechanisms[J]. *Pharmacol Res*, 2018,130:451-465.
- [18] Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Samini F, et al. Chrysin treatment improves diabetes and its complications in liver, brain, and pancreas in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016,94(4):388-393.
- [19] Demir Y, Durmaz L, Taslimi P, et al. Antidiabetic properties of dietary phenolic compounds: Inhibition effects on α -amylase, aldose reductase, and α -glycosidase[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2019,66(5):781-786.
- [20] 潘静, 黄铀新, 严金玲, 等. 苦竹叶黄酮提取物降血糖作用研究 [J]. *今日药学*, 2018,28(1):11-13.