

人参与其主要成分抗糖尿病作用机制

尚文斌 杨颖 陈名道

【摘要】 临床和实验研究表明人参与其活性成分具有调节糖脂代谢, 抗糖尿病和肥胖的作用。由于有效成分组成和含量的不同, 导致其作用机制具有复杂性和多样性, 涉及糖脂代谢的多个方面, 主要与抑制食欲和肠道葡萄糖与脂肪的吸收; 影响糖脂代谢通路, 增加能量消耗; 调节过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR γ) 活性和表达, 改善胰岛素抵抗; 促进胰岛素合成和释放以及抗胰岛 β 细胞凋亡; 抗氧化应激和抗炎作用有关。今后需要对人参不同有效部位和单体成分进行进一步的研究, 明确其抗糖尿病和肥胖的确切有效成分和作用机制。

【关键词】 人参; 人参皂苷; 糖尿病

Anti-diabetic effect of ginseng and its constituents SHANG Wen-bin, YANG Ying, CHEN Ming-dao. Shanghai Institute of Endocrine and Metabolic Diseases, Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Shanghai Clinical Center for Endocrine and Metabolic Diseases, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

【Abstract】 A series of clinical and experimental studies show that ginseng and its active components possess the ability to regulate the metabolisms of glucose and lipid, and then produce the effects of anti-diabetes and anti-obesity. Owing to the variety of the active components in ginseng, the mechanism of its anti-diabetic properties is complicated and diverse, which is mainly involved in inhibiting appetite and the absorption of glucose and lipid from intestines, affecting glucose and lipid metabolic pathway and increasing energy expenditure, regulating the activity and expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ to improve insulin resistance, enhancing insulin production and release, preventing apoptosis of pancreatic β cells, antioxidation and anti-inflammation. Further researches are needed to clarify the exact component and the underlying mechanism in the treatment of diabetes and obesity with ginseng.

【Key words】 Ginseng; Ginsenoside; Diabetes

(Intern J Endocrinol Metab, 2007, 27: 115-117)

人参(*Panax ginseng* C. A. Meyer)及西洋参(*Panax quinquefolius*)系五加科植物, 是常用的具有补益强壮作用的中药。长期研究表明人参、西洋参及其主要活性成分人参皂苷具有多种生物活性。近年来一系列临床和实验研究发现人参、西洋参及其活性成分具有调节糖脂代谢, 抗糖尿病和肥胖的作用, 并从多方面对其作用机制进行了探索。以下根据近年来的研究结果对其作用机制进行总结。

1 人参的主要活性成分

人参含有多种化学成分, 主要有人参皂苷(Ginsenosides)、人参多糖、多肽、人参炔醇、麦芽酚、腺嘌呤核苷以及某些氨基酸和微量元素等, 其中人参皂

苷是人参生理活性最重要的有效成分, 从植物人参和西洋参中已分离并确定了结构的皂苷成分共 20 余种, 主要分为二醇组皂苷(Protopanaxadiol, PPD)、三醇组皂苷(Protopanaxatriol, PPT)和齐墩果酸皂苷(Oleanic acid-ginsenoside)。二醇组皂苷主要包括人参皂苷 Ra₁、Ra₂、Rb₁、Rb₂、Rb₃、Rc、Rd、Rg₃, 三醇组皂苷包括人参皂苷 Re、Rf、Rg₁、Rg₂、Rh₁, 其含量在植物的根茎、叶和果实中各有不同, 总的来说 Rb₁、Ro、Rg₁、Rc 和 Re 的含量相对较高。

2 作用机制

2.1 抑制食欲和肠道葡萄糖与脂肪的吸收 从日本人参中提取的皂苷成分 chikusetsusaponins 可以减少高脂饲料喂养的 ICR 小鼠体重和内脏脂肪的增加, 增加粪便中甘油三酯(TG)的水平, 降低肝脏重量和肝脏内 TG 含量, 抑制脂乳输注后血清 TG 的升高和胰腺脂酶的活性, 但日均摄食量与高脂对照组无显著差别, 说明其可能通过减少肠对食物中脂肪的吸收而发挥抗肥胖的作用^[1]。高丽红参中提取的皂苷(CS) 200 mg/kg 腹腔注射治疗 3 周可以减少普

基金项目: 上海市优秀青年医学人才培养基金(2004); 上海联合利华研究发展基金(2004)

作者单位: 200025 上海市内分泌代谢病研究所, 上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科, 上海市内分泌代谢病临床医学中心; 第一作者现在南京中医药大学第一临床医学院内科研究所 210029

通饲料组或高脂饲料组 Sprague-Dawley (SD) 大鼠的食物摄入量,使两组体重均明显下降 20% 左右,内脏脂肪(附睾、肾周、腹膜脂肪)含量减少 10% ~ 70%,血清瘦素水平下降,与体重和内脏脂肪密切相关;而经 CS 治疗后只有高脂饲料喂养的大鼠下丘脑神经肽 Y 表达量下降,而正常饲料组大鼠未见明显变化,可见其通过抑制大鼠的摄食而减轻体重^[2]。人参果提取物每天 150 mg/kg 体重腹腔注射治疗 ob/ob 肥胖糖尿病小鼠 12 d,其空腹血糖(FBG)和糖耐量明显改善,口服葡萄糖耐量试验(OGTT)曲线下面积下降 46%,同时摄食减少 15%,体重比治疗前下降近 12%,比高脂对照组下降 18%,而停止治疗后,体重又逐步恢复到对照组水平^[3]。

2.2 影响糖脂代谢通路,增加能量消耗 人参糖肽能降低正常小鼠血糖和肝糖原含量,同时增强肝脏腺苷酸环化酶和磷酸化酶活性,升高环磷酸腺苷(cAMP)水平,降低乳酸脱氢酶活性和血乳酸水平,而与三羧酸循环相关的 4 个限速酶(柠檬酸合成酶、苹果酸脱氢酶、琥珀酸脱氢酶、细胞色素氧化酶)活性均明显增强,说明其通过加速葡萄糖利用,增强有氧糖酵解而降低血糖^[4]。基因芯片分析显示,人参皂苷 Re 可以调节骨骼肌中多个与糖尿病相关基因的表达,其中降低硬脂酰辅酶 A 去饱和酶、脂肪酸合成酶和脂蛋白脂酶的表达,而增加磷脂酶 A₂ 和肌球蛋白重链肽 8 的表达^[5]。在体外,人参提取物能够减少大鼠脂肪细胞甘油和游离脂肪酸的释放,明显抑制基础脂解。与胰岛素作用机制不同,其抑制脂解的作用不能被磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)抑制剂 wortmannin 和磷酸二酯酶(PDE)3 抑制剂 cilostamide 所阻断,同时蛋白激酶 B(PKB/Akt)也没有被激活,而 PDE4 的抑制剂 rolipram 则能完全逆转其脂解作用^[6]。人参皂苷 Rf 不仅可以升高小鼠肝脏的载脂蛋白(apo) A-I 和 C-III 的 mRNA 水平,而且能够逆转过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR) α 配体 Wy14 643 所致的肝脏 apo A-I 和 C-III mRNA 和血清水平的下降,而在 PPAR α 基因敲除的小鼠中,人参皂苷 Rf 所产生的这两种效应均消失,说明 PPAR α 是人参皂苷 Rf 调节脂蛋白代谢的靶点。体外转染试验证实人参皂苷 Rf 可以抑制 PPAR α 报告基因的表达,凝胶迁移试验(EMSA)表明其可以干扰 PPAR α 与目标 DNA 序列的结合活性^[7]。西洋参叶总提取物每天 50 mg/kg 体重和 150 mg/kg 体重腹腔注射治疗糖尿病 ob/ob 小鼠共 12 d,第 5 天高剂量组 FBG 明显下降,第 12 天两个剂量组 FBG 显著降低,腹腔葡萄糖耐量试验(IPGTT)显示糖耐量明显改善,治疗后小鼠体重增加趋缓,同时两治疗组小鼠体温平均升高 1℃^[8]。而另一次实验中,西洋参叶提取物 150 mg/kg 体重治疗 ob/ob 小鼠 12 d,糖耐量改

善和体温升高的同时,通过氧耗量和二氧化碳生成量的检测,发现治疗组糖尿病小鼠的能量消耗增加 50%^[3]。

2.3 调节 PPAR γ 活性和表达,改善胰岛素抵抗 人参皂苷属于类固醇类皂苷,其分子中有一个与类固醇激素共有的四环骨架结构,人参皂苷既可以作用于细胞膜上的受体或离子通道,也可以进入细胞核调控某些基因的表达。在 3T3-L1 细胞分化过程中,人参皂苷 Rb₁ 和 PPT 可分别激活 PPAR γ 的转录,并增加 PPAR γ 及其下游基因脂肪酸结合蛋白(ap2)、脂蛋白脂酶(LPL)和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)的表达量和细胞内 TG 的含量,明显促进脂肪细胞的分化,使基础和胰岛素刺激的葡萄糖转运增加,同时葡萄糖转运蛋白-4(GLUT-4)表达增加^[9, 10]。韩国红参能降低 db/db 糖尿病小鼠 FBG、胰岛素、糖化血红蛋白(Hb)A1c 和 TG 水平,增加脂肪组织 PPAR γ 和肝脏 PPAR α 及 LPL mRNA 表达水平^[11]。野山参醇提取物 250 mg/kg 体重和 500 mg/kg 体重可以显著减少高脂喂养 ICR 小鼠体重增加的幅度,降低 FBG、TG 和游离脂肪酸水平,分别使胰岛素敏感性指数增加 55% 和 61%,白色和棕色脂肪细胞的直径分别减小 62% 和 46%^[12]。人参果提取物腹腔注射治疗肥胖糖尿病小鼠,其 FBG 恢复正常,糖耐量显著改善,治疗后糖尿病小鼠空腹和非空腹胰岛素水平均降低 40%,高胰岛素正常血糖钳夹试验表明,治疗后葡萄糖输注率增加两倍多,胰岛素敏感性显著增加^[3]。单用人参皂苷 Re 治疗也可使 ob/ob 肥胖糖尿病小鼠空腹和进食后胰岛素水平明显下降^[5]。人参根粉能降低果糖喂养大鼠的血糖水平和糖负荷后胰岛素水平的升高,改善糖耐量,还能增强甲苯磺丁脲的降糖效应,考虑与其增加胰岛素敏感性有关^[13]。

2.4 促进胰岛素分泌和抗胰岛 β 细胞凋亡 西洋参(1 g/L)乙醇提取物可以显著促进仓鼠胰岛 HIT-T15 细胞的胰岛素分泌,半数有效浓度(EC50)为 178.9 mg/L,其促分泌作用高于 10 nmol/L 优降糖,同时发现其可以抑制优降糖与细胞膜的结合,抑制率达 45.1%,说明西洋参乙醇提取物通过结合细胞膜上磺脲类受体(SUR1)从而促进胰岛素分泌^[14]。正常 Wistar 大鼠口服人参或静脉注射人参皂苷 Rh₂ 90 min 后,FBG 呈剂量依赖性下降,最大下降值约 20%,同时血浆胰岛素和 C 肽水平上升约 1 倍,而抑制胆碱摄取和转运以及阻断胆碱 M3 受体可以对抗两者引起的代谢效应,相反抑制乙酰胆碱酯酶活性则可以增强其降血糖和升胰岛素的作用,说明人参和人参皂苷 Rh₂ 可能促进神经末梢乙酰胆碱的释放,刺激胰岛 M3 受体从而释放胰岛素^[15, 16]。西洋参水提取物可以促进 β 细胞株 INS-1 的胰岛素合成

和释放,其促分泌作用与下调解偶联蛋白-2(UCP-2)、升高胞内 ATP 水平有关,同时西洋参水提取物能够对抗白细胞介素- 1β (IL- 1β)所致的胰岛素合成和分泌障碍以及 β 细胞凋亡,其抗凋亡作用是通过上调抗凋亡因子 Bcl-2 和下调促凋亡酶半胱氨酸蛋白酶(caspase)-9 而实现的^[17]。

2.5 抗氧化应激和抗炎作用 氧化应激在糖尿病慢性并发症的产生及胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能损伤中均具有重要的作用,而慢性低度炎症状态与 β 细胞功能、胰岛素抵抗和糖尿病的发生密切相关。已证实人参皂苷可以抗氧化和抗自由基损伤而保护脊髓神经元、心肌和血管内皮细胞免于氧化应激的伤害。链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠口服人参皂苷 Re 治疗 8 周后,FBG、血清 HbA_{1c}、TG、胆固醇水平均明显下降,同时肾脏、眼、主动脉的谷胱甘肽水平升高,丙二醛水平降低,但对正常大鼠无显著作用^[18]。通过对 STZ 诱导糖尿病大鼠的蛋白质组学分析和血清检测发现,人参皂苷 Re 治疗 8 周能够使升高的炎症标志物 C 反应蛋白(CRP)下降至正常水平^[19]。野山参水提取物在显著降低 STZ 诱导糖尿病大鼠血糖水平的同时,能恢复组织中谷胱甘肽过氧化酶和超氧化物歧化酶的活性,发挥抗脂质过氧化作用^[20]。可见抗氧化应激作用可能成为人参及其活性成分抗糖尿病作用,尤其是防治慢性并发症的一个基础。

3 问题和展望

人参中成分复杂,不同提取方法、采收年限、生长地、用药部位(根茎、叶、果)等导致有效成分组成与含量不同。其主要成分皂苷^[3, 5, 8]、多肽^[4]、多糖^[21]等均有抗糖尿病作用,而其作用机制可能不尽相同,人参的抗糖尿病和抗肥胖作用可能是多种有效成分的综合效应,各个成分之间也可能存在协同或拮抗作用。如与总提取物相反,单一的皂苷 Re 改善糖耐量的同时,对体重和体温没有影响^[3, 5];研究表明 PPD:PPT 比值是重要因素,人参中 PPD:PPT 比值越高,治疗后患者葡萄糖和胰岛素水平越低^[22];人参果比人参根能更显著的降低 ob/ob 小鼠血糖和体重^[23]。不同的试验方法和动物模型也可能导致试验结果的不一致,甚至相反,如西洋参和人参在体外和正常大鼠促进胰岛素分泌^[14, 15],但人参皂苷 Re 和人参可以降低胰岛素抵抗动物模型的胰岛素水平^[3, 5, 13]。另一方面,在大多数的研究中,直接使用人参醇或水粗提取物进行研究,而含量和组分不同也是实验结果不一致的又一原因,不利于其作用机制的探讨。由于人参作用机制的复杂性和多样性,今后需要对人参不同有效部位和单体成分进行深入研究,明确其抗糖尿病和肥胖的确切成分和主要作用机制。

参 考 文 献

- Han LK, Zheng YN, Yoshikawa M, et al. Anti-obesity effects of chikusetsusaponins isolated from *Panax japonicus* rhizomes. *BMC Complement Altern Med*, 2005, 5:9.
- Kim JH, Hahm DH, Yang DC, et al. Effect of crude saponin of Korean red ginseng on high-fat diet-induced obesity in the rat. *J Pharmacol Sci*, 2005, 97: 124-131.
- Attele AS, Zhou YP, Xie JT, et al. Antidiabetic effects of *Panax ginseng* berry extract and the identification of an effective component. *Diabetes*, 2002, 51: 1851-1858.
- Wang BX, Zhou QL, Yang M, et al. Hypoglycemic mechanism of ginseng glycopeptide. *Acta Pharmacol Sin*, 2003, 24: 61-66.
- Xie JT, Mehendale SR, Li X, et al. Anti-diabetic effect of ginsenoside Re in ob/ob mice. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1740: 319-325.
- Wang H, Reaves LA, Edens NK. Ginseng extract inhibits lipolysis in rat adipocytes in vitro by activating phosphodiesterase 4. *J Nutr*, 2006, 136: 337-342.
- Lee H, Gonzalez FJ, Yoon M. Ginsenoside Rf, a component of ginseng, regulates lipoprotein metabolism through peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 339: 196-203.
- Xie JT, Mehendale SR, Wang A, et al. American ginseng leaf: ginsenoside analysis and hypoglycemic activity. *Pharmacol Res*, 2004, 49: 113-117.
- Shang W, Yang Y, Jiang B, et al. Ginsenoside Rb(1) promotes adipogenesis in 3T3-L1 cells by enhancing PPARgamma(2) and C/EBPalpha gene expression. *Life Sci*, 2007, 80: 618-625.
- Han KL, Jung MH, Sohn JH, et al. Ginsenoside 20(S)-protopanaxatriol (PPT) activates peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in 3T3-L1 adipocytes. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29: 110-113.
- Park MY, Lee KS, Sung MK. Effects of dietary mulberry, Korean red ginseng, and banaba on glucose homeostasis in relation to PPAR-alpha, PPAR-gamma, and LPL mRNA expressions. *Life Sci*, 2005, 77: 3344-3354.
- Yun SN, Moon SJ, Ko SK, et al. Wild ginseng prevents the onset of high-fat diet induced hyperglycemia and obesity in ICR mice. *Arch Pharm Res*, 2004, 27: 790-796.
- Liu TP, Liu IM, Cheng JT. Improvement of insulin resistance by panax ginseng in fructose-rich chow-fed rats. *Horm Metab Res*, 2005, 37: 146-151.
- Rotshteyn Y, Zito SW. Application of modified in vitro screening procedure for identifying herbals possessing sulfonylurea-like activity. *J Ethnopharmacol*, 2004, 93: 337-344.
- Su CF, Cheng JT, Liu IM. Increase of acetylcholine release by *Panax ginseng* root enhances insulin secretion in Wistar rats. *Neurosci Lett*, 2007, 412: 101-104.
- Lee WK, Kao ST, Liu IM, et al. Increase of insulin secretion by ginsenoside Rh₂ to lower plasma glucose in Wistar rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006, 33: 27-32.
- Luo JZ, Luo L. American ginseng stimulates insulin production and prevents apoptosis through regulation of uncoupling protein-2 in cultured beta cells. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2006, 3: 365-372.
- Cho WC, Chung WS, Lee SK, et al. Ginsenoside Re of *Panax ginseng* possesses significant antioxidant and antihyperlipidemic efficacies in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol*, 2006, 550: 173-179.
- Cho WC, Yip TT, Chung WS, et al. Altered expression of serum protein in ginsenoside Re-treated diabetic rats detected by SELDI-TOF MS. *J Ethnopharmacol*, 2006, 108: 272-279.
- Jung CH, Seog HM, Choi IW, et al. Effects of wild ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer) leaves on lipid peroxidation levels and antioxidant enzyme activities in streptozotocin diabetic rats. *J Ethnopharmacol*, 2005, 98: 245-250.
- Xie JT, Wu JA, Mehendale S, et al. Anti-hyperglycemic effect of the polysaccharides fraction from American ginseng berry extract in ob/ob mice. *Phytomedicine*, 2004, 11: 182-187.
- Sievenpiper JL, Arason JT, Leiter LA, et al. Decreasing, null and increasing effects of eight popular types of ginseng on acute postprandial glycemic indices in healthy humans: the role of ginsenosides. *J Am Coll Nutr*, 2004, 23: 248-258.
- Dey L, Xie JT, Wang A, et al. Anti-hyperglycemic effects of ginseng: comparison between root and berry. *Phytomedicine*, 2003, 10: 600-605.

(收稿日期:2006-03-26)