

虾青素与 II 型糖尿病研究进展[△]

邹欣蓉¹, 刘琼¹, 毛玉山², 徐雷艇¹, 习阳¹, 步世忠^{1*}

(1. 宁波大学医学院糖尿病研究中心 浙江 宁波 315211; 2. 宁波大学医学院附属医院 浙江 宁波 315000)

摘要: 虾青素是一种海洋类胡萝卜素, 它主要分布在海洋细菌, 藻类, 甲壳类和鱼类中。虾青素是自然界中最强的抗氧化剂之一, 有抗肿瘤发生、抗炎、抗糖尿病、抗肥胖等生物功能。目前国内外对虾青素在治疗糖尿病方面进行了大量研究, 结果表明, 虾青素对糖尿病及其并发症有预防和治疗作用。本文介绍了糖尿病病因和发病机制, 虾青素的生理功能, 虾青素的概况, 虾青素对 II 型糖尿病的防治及相关作用机制的研究进展。

关键词: 糖尿病; 虾青素; 抗氧化; 抗炎; 胰岛素抵抗

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1002-3461(2014)03-091-04

DOI: 10.13400/j.cnki.cjmd.2014.03.015

Processes of astaxanthin on type 2 diabetes

ZOU Xin-rong¹, LIU Qiong¹, MAO Yu-shan², XU Lei-ting¹, XI Yang¹, BU Shi-zhong¹

(1. Diabetes Centre, School of Medicine, Ningbo University, Ningbo, 315211;

2. The Affiliated Hospital, School of Medicine, Ningbo University, Ningbo, 315000)

Abstract: Astaxanthin is a marine carotenoid which is distributed in marine bacteria, algae, crustaceans, and fish. Astaxanthin is one of the most powerful antioxidants in nature and shows biological functions including anti-carcinogenesis, anti-inflammatory, anti-diabetic, and anti-obesity activities. Recently a lot of work about astaxanthin in the treatment of diabetes has been studied. Many evidences indicate that astaxanthin plays an important role on the prevention and control of diabetes. This review introduces the related mechanisms and reasons of diabetes, the concepts of astaxanthin and processes of its effects on the prevention and control of type 2 diabetes and diabetic complications.

Key words: diabetes Mellitus; astaxanthin; anti-oxidative; anti-inflammation; insulin resistance

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是由遗传和环境因素相互作用引起的胰岛素分泌异常伴有或不伴有胰岛素抵抗而导致以慢性血葡萄糖水平增高为特征的代谢性疾病, 已被公认为愈来愈严重的存在于全球范围内的公共卫生问题。目前在世界范围内, 糖尿病患病率、发病率、和糖尿病患者数量急剧上升。随着经济的高速发展、生活方式西方化和人口老龄化, 中国肥胖发生率和糖尿病患病率呈迅猛增长趋势, 据统计目前全世界糖尿

病人数为 3.66 亿, 预计到 2030 年将达到 5.52 亿^[1]。糖尿病已经成为发达国家继心血管和肿瘤之后的第三大非传染性疾病, 给经济发展和家庭生活带来沉重的负担。

II 型糖尿病(T2DM)约占整个糖尿病患者的 90%~95%, 有研究表明, II 型糖尿病出现糖、脂、蛋白质等多种物质代谢紊乱, 常伴有各种氧化应激、炎症、细胞凋亡等多器官受损的现象, 现已明确遗传和环境共同参与了糖尿病的发病, 但确切

[△]基金项目: 国家自然科学基金项目(81370165); 宁波市自然科学基金(2013A610209, 2013A610207, 200701A6304004); 宁波大学王宽诚幸福基金项目资助

作者简介: 邹欣蓉(1987-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 内分泌。E-mail: zxr0123@163.com

* 通讯作者: 步世忠, 硕士生导师, 博士, E-mail: bushizhong@nbu.edu.cn

收稿日期: 2014-02-17

的病因极其复杂,至今尚未完全阐明,但不外乎胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷。

胰岛素抵抗是 T2DM 的特性,现认为可能是多数 T2DM 发病的始发因素,环境因素中如体力活动减少和营养过剩导致肥胖,引起代谢变化和细胞因子表达异常而影响胰岛素抵抗的程度。 β 细胞功能缺陷在 T2DM 的发病中也起关键作用,主要表现为胰岛素分泌量的相对减少以及分泌模式的异常,即脉冲式分泌削弱。

糖尿病所造成的代谢紊乱可以引起多系统的损害。早期 II 型糖尿病并不一定需要胰岛素治疗,但随着病情的进展,大多数患者最终将需要使用胰岛素来控制血糖甚至维持生命,目前临床上众多口服降糖药物长期使用会产生一定的毒副作用。因此寻找出新型高效,低毒副作用的防治糖尿病的药物是当今医学研发的焦点。

虾青素(Astaxanthin, ASX)全称为 3,3'-二羟基- β -胡萝卜素-4,4'-酮,是一种红色类胡萝卜素,广泛分布在海洋细菌、藻类,甲壳类和鱼类中。虾青素因其特别的化学结构引起了国内外学术界高度关注并对此做了大量的研究,现有结果表明:天然虾青素是迄今为止发现的自然界最强大的天然抗氧化剂之一,它能发挥强大的抗氧化作用,增强细胞再生能力,维持机体平衡和减少衰老细胞的堆积,由内而外保护细胞,在抗炎症、抗癌、预防心血管疾病、增加机体免疫功能、保护神经系统,抗幽门螺杆菌感染和抗紫外等过程中起了重要的作用^[2]。本文就虾青素对 II 型糖尿病的治疗作用及作用机制进行一一阐述。

1 虾青素对 II 型糖尿病的相关作用机制

1.1 虾青素与抗氧化作用

氧化应激是导致高糖血症的重要因素之一,氧化应激时自由基大量产生与抗氧化防御之间发生严重失衡,胰岛 β 细胞受损,外周组织对胰岛素的敏感性降低,最终导致糖代谢紊乱和糖尿病的发生发展。虾青素作为强抗氧化剂发挥强抗氧化作用,能清除自由基,保护细胞减缓组织的损伤^[3]。有学者^[4]用四氧嘧啶成功制备 II 型糖尿病小鼠模型,评估虾青素对糖尿病小鼠的降血糖作用,他们使用高、中、低 3 个剂量组的虾青素分别给小鼠灌胃,实验结果发现:3 个剂量组的虾青素均能降低糖尿病小鼠的血糖水平,其中高剂量的

虾青素发挥降血糖作用最显著,研究还发现虾青素对糖尿病小鼠的多饮多食多尿症状有明显的改善,由此得出虾青素可有效地降低 II 型糖尿病鼠的血糖,对糖尿病鼠的症状发挥了明显的作用。

氧化应激参与了肥胖的产生,肥胖与胰岛素抵抗和 T2DM 的发生发展密切相关。有项研究^[5]将 27 名 BMI>25 kg/m² 的 II 型糖尿病患者作为受试对象,他们被随机分配到虾青素给药组和安慰剂组,给药时间为 12 周。在干预前后分别测定胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白 A1(APOA1)和载脂蛋白 B(APOB)的表达量,并检测氧化应激的生物标志物如丙二醛(MDA),异前列烷(ISP),超氧化物歧化酶(SOD)和总抗氧化能力(TAC)的基线水平和药物干预后的水平,结果显示:虾青素给药组的 LDL、APOB、MDA 和 ISP 明显降低,安慰剂组的血脂谱无明显变化,而且虾青素给药组的 TAC 在第 12 周显著升高。这些结果表明,虾青素能通过抑制脂质过氧化和激活抗氧化防御系统改善氧化应激。

1.2 虾青素与抗炎作用

近年来有崭新的观念提出炎症因子与 II 型糖尿病的发生密切相关,II 型糖尿病常伴有炎症因子表达量的增加。在肥胖、创伤、感染等炎症状态时,脂肪细胞产生大量的炎症因子作用在肝脏和肌肉细胞,对胰岛素信号转导起干扰作用,进而产生了胰岛素抵抗。参与免疫与炎症反应的核因子活化 B 细胞 κ 轻链增强子(NF- κ B)位于诱导型一氧化氮合酶(iNOS)基因上游,对炎症因子起转录调控作用,NF- κ B 的激活能促进促凝血组织因子、粘附因子、内皮素等基因的表达,最终导致血管内皮舒张功能障碍和血流调节受损进而导致糖尿病血管病变,Bhuvaneswari^[6]将高糖高脂饮食喂养大鼠后建立 II 型糖尿病模型,用虾青素进行干预,研究虾青素是否能否通过减少 C-jun 氨基末端激酶-1(JNK-1)和活性氧(ROS)的产生以及氧化应激来改善糖代谢和胰岛素信号通路,结果发现:60 d 治疗结束后,虾青素能逆转肝组织里 ROS 的产生,脂质物质的堆积,内质网应激标记物如免疫球蛋白结合蛋白,磷酸化真核翻译起始因子 2 α ,激活转录因子 6 和凋亡标记半胱天冬酶 12 的表达,并伴随有 JNK-1 激活的减少。这些结果表明虾青素是一种很有前途的治疗胰岛素抵抗药物。

1.3 虾青素对胰腺β细胞的保护作用

胰腺β细胞及胰岛组织的损伤致使胰岛素分泌减少,从而引发血糖、尿糖升高等一系列葡萄糖、脂肪及蛋白质的代谢紊乱,最终导致糖尿病及糖尿病并发症的产生。Uchiyama等^[7]采用1种Ⅱ型糖尿病啮齿模式动物db/db小鼠,通过检测非空腹血糖水平、腹腔葡萄糖耐受性试验(包括胰岛素分泌功能和胰腺β细胞的组织学)来探究虾青素对胰岛β细胞的缺失是否有明显的改善作用。结果发现:经虾青素治疗后的db/db小鼠血糖水平显著下降,胰岛细胞分泌胰岛素的能力有所改善,胰腺组织学检测结果显示:经虾青素处理的db/db小鼠和未经处理的db/db小鼠间胰腺β细胞并没有显著的组织学差异。总之这些结果表明,虾青素对糖尿病患者胰腺β细胞功能的保存发挥了有益的作用。由此可见,虾青素对降低葡萄糖毒性是潜在有用的。

1.4 虾青素与胰岛素抵抗

Arunkumar和Bhuvanewari^[8]将供试鼠给予高糖高脂饮食(HFFD)后诱导Ⅱ型糖尿病动物模型,并将实验鼠分为对照组和虾青素给药组,给药结束后观察虾青素(ASX)对肝脏的胰岛素信号和葡萄糖代谢的作用,实验表明:HFFD喂养的小鼠显示出明显的胰岛素抵抗,而经ASX处理后的HFFD小鼠其胰岛素的敏感性参数有明显的改善,同时观察到酪氨酸磷酸化增加,胰岛素受体底物-1(IRS-1)和胰岛素受体底物-2(IRS-2)的丝氨酸磷酸化减少,由HFFD诱导的JNK-1和ERK-1也显著降低。结果表明,虾青素能通过调节代谢酶和胰岛素信号通路进而改善葡萄糖代谢作用。

葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)是1种胰岛素敏感性葡萄糖运输载体,细胞中GLUT4表达的减少及转位障碍都是引发糖尿病的重要因素。最近有学者^[9]用L6大鼠细胞从细胞水平成功制备2型糖尿病胰岛素抵抗模型,研究了虾青素对细胞胰岛素信号传递途径的影响,并探讨了虾青素是否能减轻由细胞因子和游离脂肪酸(FFA)诱导的胰岛素抵抗,实验测定了虾青素对GLUT4的转位、葡萄糖的摄取及大鼠IL-6肌肉细胞中胰岛素信号传递的情况,最终结果显示:虾青素能促进受IRS-1诱导的GLUT4的转位和葡萄糖的吸收,并抑制JNK的活化从而减轻对胰岛素信号通路的损伤,此外还检测到虾青素能有效改善由TNF-α

和FFA诱导的胰岛素抵抗。总的来说,虾青素可以保护细胞免受氧化应激而改善胰岛素抵抗状态,进而对治疗糖尿病找到了新的靶点。

2 虾青素对糖尿病并发症的作用

2.1 虾青素与糖尿病肾病

糖尿病肾病是临床常见和多发的糖尿病并发症,也是最严重的并发症之一,主要指糖尿病型肾小球硬化症,多见于病程十年以上的糖尿病患者,而蛋白尿在糖尿病肾病时最早发现,在中国糖尿病也是终末期肾脏病的常见原因。Kim等^[10]从细胞水平建立高糖环境,研究虾青素是否能对高糖诱导的近端肾小管上皮细胞凋亡起保护作用,实验结果发现:虾青素可有效抑制高血糖风险时肾小管上皮细胞中相关标记物的激活和表达,这些标记物包括一氧化氮、超氧自由基、过氧化亚硝酸盐、环氧酶-2、iNOS、NF-κB及Bax蛋白,从而减轻了对肾小管内皮细胞结构和功能的损害,对糖尿病肾病的发展起了减缓作用。在这些研究结果的基础上得出的结论是,虾青素有可能成为1个潜在的治疗糖尿病肾病的保护性药物。

2.2 虾青素与糖尿病视网膜病变

微血管病变是糖尿病的特异性并发症,视网膜病变尤为重要。病程超过10年的糖尿病患者常合并不同程度的视网膜病变,是失明的主要原因之一。糖尿病性视网膜病变是1种常见的由视网膜神经节细胞(RGC)功能障碍或该细胞凋亡引起的糖尿病眼病^[11],Dong等^[12]和Otsuka等^[13]展现了Ⅱ型糖尿病性视网膜病变的动物模型,研究结果显示:虾青素能减少小鼠视网膜神经节细胞的凋亡,并提高视网膜组织中氧化应激标记物的活性水平,如超氧阴离子,丙二醛(MDA),8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-OHdG)和锰超氧化物歧化酶。此外,虾青素能减轻由过氧化氢(H₂O₂)诱导的视网膜神经节细胞系RGC-5的细胞凋亡,对视网膜损伤有保护作用。因此,虾青素有可能作为1种抗氧化药物用来治疗糖尿病性视网膜病变。

2.3 虾青素与糖尿病血管内皮功能障碍

心血管疾病是糖尿病患者致残、致死并造成糖尿病病人经济负担的主要原因,即使空腹血糖及餐后2h血糖升高尚未达到糖尿病诊断标准,也和发生心血管疾病的危险性增加有关,而血管内皮功能障碍是糖尿病并发心血管系统疾病早期重

要过程之一,血管内皮功能障碍与损伤的发生基础主要是胰岛素抵抗及高血糖。因此保护血管内皮功能是预防心血管疾病并发症的重要措施。有研究^[14]检测虾青素对Ⅱ型糖尿病大鼠主动脉血管内皮功能障碍作用的分子机制,研究者将雄性 Wistar 大鼠随机分为四组:对照组,糖尿病组,糖尿病虾青素(10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)治疗组,空白对照虾青素治疗组,由链脲霉素(STZ)诱导的糖尿病大鼠模型中普遍存在过度氧化应激,内皮功能障碍,血清氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)和主动脉丙二醛(MDA)水平增加。用虾青素治疗后Ⅱ型糖尿病大鼠 OX-LDL 和 iNOS 表达减少,主动脉 MDA 水平也显著降低。这些结果表明,虾青素通过抑制氧化应激通路可以改善糖尿病患者的内皮功能障碍,最近也有研究显示虾青素治疗后的糖尿病大鼠其 C-反应蛋白、血管性血友病因子以及血纤维蛋白溶酶原激活物抑制剂-1 的表达水平显著减少,抗凝血酶 III 和蛋白 C 活性显著增强,这些结果都支持虾青素能减弱由糖尿病导致的血流障碍和炎症反应^[15],揭示了虾青素对临床上血管内皮功能障碍相关的糖尿病并发症的治疗发挥了积极作用。

3 总结与展望

综上所述,作为自然界最强抗氧化剂之一的虾青素通过多种分子机制对葡萄糖代谢、胰岛 β 细胞和胰岛素抵抗发挥作用,从而有利于糖尿病及其并发症的改善和防治,也将在糖尿病高危人群的预防保健中发挥更大的作用。但虾青素对胰岛 β 细胞的保护机制错综复杂,尚未完全阐明,还需做更深入系统的研究。这些研究对于进一步研发虾青素的抗氧化、降血糖作用提供可靠的理论基础。因此在胰岛 β 细胞水平建立高糖损伤模型,观察虾青素对胰岛 β 细胞功能损伤的关系,进而探讨虾青素对糖尿病的相关作用机制将是今后在这一研究领域值得关注的问题。

参考文献

[1] Guariguata L, Whiting D, Weil C, et al. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults[J].

Diabetes research and clinical practice. 2011,94(3):322-332.

- [2] 冯龙飞. 虾青素的药理作用研究进展[J]. 科技信息. 2012, (13):449-456.
- [3] Saw C L, Yang A Y, Guo Y, et al. Astaxanthin and omega-3 fatty acids individually and in combination protect against oxidative stress via the Nrf2-ARE pathway[J]. *Food and chemical toxicology*. 2013,62:869-875.
- [4] 陈志强,任璐,王昌禄,等. 虾青素对四氧嘧啶致糖尿病小鼠降血糖作用研究[J]. 天然产物研究与开发. 2008, 20(6): 1064-1087.
- [5] Choi H D, Youn Y K, Shin W G. Positive effects of astaxanthin on lipid profiles and oxidative stress in overweight subjects[J]. *Plant foods for human nutrition*. 2011, 66(4):363-369.
- [6] Bhuvanewari S, Yogalakshmi B, Sreeja S, et al. Astaxanthin reduces hepatic endoplasmic reticulum stress and nuclear factor-kappaB-mediated inflammation in high fructose and high fat diet-fed mice[J]. *Cell stress & chaperones*. 2013.
- [7] Uchiyama K, Naito Y, Hasegawa G, et al. Astaxanthin protects beta-cells against glucose toxicity in diabetic db/db mice[J]. *Redox report*. 2002,7(5):290-293.
- [8] Arunkumar E, Bhuvanewari S, Anuradha C V. An intervention study in obese mice with astaxanthin, a marine carotenoid-effects on insulin signaling and pro-inflammatory cytokines[J]. *Food & function*. 2012,3(2):120-126.
- [9] Ishiki M, Nishida Y, Ishibashi H, et al. Impact of divergent effects of astaxanthin on insulin signaling in L6 cells[J]. *Endocrinology*. 2013,154(8):2600-2612.
- [10] Kim Y J, Kim Y A, Yokozawa T. Protection against oxidative stress, inflammation, and apoptosis of high-glucose-exposed proximal tubular epithelial cells by astaxanthin[J]. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2009, 57(19):8793-8797.
- [11] Iizuka Y, Hong S, Kim C Y, et al. Agmatine pretreatment protects retinal ganglion cells (RGC-5 cell line) from oxidative stress in vitro[J]. *Biocell*. 2008,32(3):245-250.
- [12] Dong L Y, Jin J, Lu G, et al. Astaxanthin attenuates the apoptosis of retinal ganglion cells in db/db mice by inhibition of oxidative stress[J]. *Marine drugs*. 2013,11(3): 960-974.
- [13] Otsuka T, Shimazawa M, Nakanishi T, et al. The protective effects of a dietary carotenoid, astaxanthin, against light-induced retinal damage[J]. *Journal of pharmacological sciences*. 2013,123(3):209-218.
- [14] Zhao Z W, Cai W, Lin Y L, et al. Ameliorative effect of astaxanthin on endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetes in male rats[J]. *Arzneimittel-Forschung*. 2011,61(4):239-246.
- [15] Chan K C, Pen P J, Yin M C. Anticoagulatory and anti-inflammatory effects of astaxanthin in diabetic rats[J]. *Journal of food science*. 2012,77(2):H76-80.