

食品中 α - 葡萄糖苷酶抑制剂的研究进展

陈 静¹, 程永强¹, 刘晓庆¹, 孙 健², 李里特^{1,*}

(1. 中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083 2. 蒙牛乳业(北京)有限责任公司, 北京 101107)

摘 要: 本文着重介绍了 α -葡萄糖苷酶抑制剂的降血糖机理, 以及在治疗 2 型糖尿病中的使用, 并详细阐述了目前在食品中发现的各类 α -葡萄糖苷酶抑制剂及其结构组成。

关键词: α -葡萄糖苷酶抑制剂; 降血糖; 2 型糖尿病

Research Progress Review on α -glucosidase Inhibitor in Food

CHEN Jing¹, CHENG Yong-qiang¹, LIU Xiao-qing¹, SUN Jian², LI Li-te^{1,*}

(1. College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China

2. Mengniu Dairy Industry (Beijing) Co. Ltd., Beijing 101107, China)

Abstract: Antihyperglycemic mechanism of α -glucosidase inhibitor was mainly explained in this paper. It also introduced how the α -glucosidase inhibitor was used to treat non-insulin dependent diabetes mellitus. Furthermore, there showed some α -glucosidase inhibitor deriving foods.

Key words α -glucosidase inhibitor; antihyperglycemic; non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM)

中图分类号: Q55

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2007)04-0360-04

糖尿病(Diabetes Mellitus)是一种常见的分泌代谢疾病, 是一组由遗传和环境因素相互作用而引起的临床综合症。由于胰岛素分泌绝对或相对不足, 以及靶组织细胞对胰岛素敏感性降低, 引起糖、蛋白质、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱, 而以高血糖为主要共同标志^[1]。1965 年, 世界卫生组织(WHO)糖尿病专家委员会根据糖尿病的发病病因、发病机理建议将糖尿病分为原发性和继发性两大类。原发性糖尿病, 即通常我们所谈论的糖尿病, 占发病的大多数, 其病因尚未完全阐明。继发性糖尿病占发病的极少数, 原因较明确, 可找到明显的诱发因素。

临床上将糖尿病分为以下几种类型: (1) 1 型糖尿病(IDDM): 这类糖尿病由于自身免疫系统紊乱造成患者体内的胰岛素细胞受到破坏, 不能正常分泌胰岛素; (2) 2 型糖尿病(NIDDM): 这类患者表现是同样是胰岛素分泌下降, 但是还表现出体内其他组织器官对胰岛素的反应能力下降。2 型糖尿病发病一般需要一个过程, 一般在有糖尿病家族史、高血糖、高血压、高血脂等高危人群中发病率较高, 因此这类 - 糖尿病又分为肥胖型和非肥胖型糖尿病; (3) 营养不良相关性糖尿病(MRDM): 通常包括胰腺纤维钙化性糖尿病(FCPD)和蛋白质缺乏胰腺性糖尿病(PDPD); (4) 其他类型: 包括伴有其他情况或综合症的糖尿病, 即继发性糖尿病, 囊括了胰腺疾病,

内分泌疾病, 药源性或化学制剂引起者, 胰岛素或其受体异常, 某些遗传综合症以及其他可能引起糖尿病的疾病^[1-2]。

随着人们生活水平的提高, 其发病率在全世界范围内都有所增加的趋势, 糖尿病已经被列为继心血管、肿瘤之后的第三大致死性疾病, 严重威胁着人类健康。据世界卫生组织(WHO)统计, 2000 年全球有 1.7 亿糖尿病患者, 按当前病例数量增加的速度, 到 2030 年将达到 3.6 亿, 并且 75% 将集中在发展中国家^[3]。糖尿病对生活质量和巨大的医疗开支, 促进了全社会对糖尿病的重视和对糖尿病多种治疗手段的深入研究。世界卫生组织将每年的 6 月 27 日定为世界糖尿病日, 如何防治糖尿病是世界范围内的重大研究课题, 由于食物的代谢对血糖水平有重要影响, 所以饮食治疗是糖尿病的主要疗法之一^[3-4]。

目前临床上以 2 型糖尿病患者居多, 所占比例达到 90% 以上。治疗 2 型糖尿病的药物主要有双胍类, 过氧化物酶体增殖物激活的受体激活剂, 胰岛素促泌剂(包括磺脲类胰岛素促泌剂及非磺脲类胰岛素促泌剂)、胰岛素分泌模式调节剂以及 α -葡萄糖苷酶抑制剂^[4]。其中 α -葡萄糖苷酶抑制剂作为治疗 2 型糖尿病的有效药物类型, 已越来越多的受到人们的关注和青睐, 然而药物合成的 α -葡萄糖苷酶抑制剂除价格昂贵之外, 在临床

收稿日期: 2006-02-27

*通讯作者

作者简介: 陈静(1978-), 女, 博士研究生, 主要从事发酵制品功能性研究。

上也会伴随一些副作用的发生,因此人们希望天然的 α -葡萄糖苷酶抑制剂成份能带给糖尿病患者一些惊喜。截至到目前人们已经发现许多野生植物以及食品都含有天然的 α -葡萄糖苷酶抑制剂,且有些降糖功能成分疗效显著,因此这些功能性成分的深入、广泛、细致的研究已经成为药学界和食品界的热点。

1 α -葡萄糖苷酶抑制剂的降血糖作用机理

食物中的淀粉等经口腔中的唾液酶、胃中的酸、消化道中的胰淀粉酶消化成含少数葡萄糖分子的低聚糖以及双糖与三糖如图1,最终经小肠绒毛上皮细胞刷状缘膜存在的膜结合酶,麦芽三糖及双糖类水解酶(α -葡萄糖苷酶:蔗糖酶、麦芽糖酶)等分解为单糖,葡萄糖、乳糖、麦芽糖等直接经由刷状缘膜存在的 Na^+ 依赖性机制(Na^+ -糖载体);果糖则经扩散作用通过细胞膜进入细胞内,然后通过侧基底膜存在的运输载体排出,再被上皮细胞下丰富的毛细血管网吸收。而 α -葡萄糖苷酶抑制剂能够与小肠中的 α -葡萄糖苷酶的中心活性部位结合,阻抑酶活性的发挥,阻滞双糖水解为单糖,吸收时间后延,从而对降低餐后高血糖有益。小肠的上、中、下部位都存在着 α -葡萄糖苷酶,当机体服用了 α -葡萄糖苷酶抑制剂,小肠上段的 α -葡萄糖苷酶被抑制,而此时糖的吸收就集中在了中、下段,这样在一定程度上起到了延缓糖的吸收,抑制了餐后血糖的急剧升高。 α -葡萄糖苷酶抑制剂几乎不被机体所吸收,与 α -葡萄糖苷酶结合而成为游离状态,以原型排出体外或者在大肠内经细菌发酵成为挥发气体排出体外^[5-6,12]。

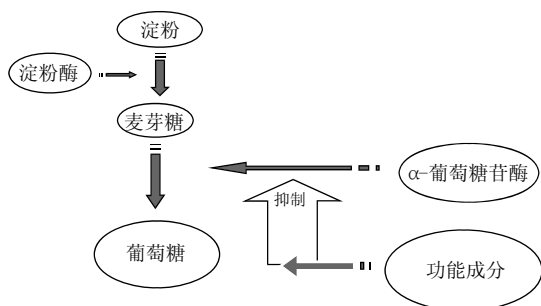


图1 α -葡萄糖苷酶抑制剂抑制血糖上升机制

Fig.1 Mechanism of α -glucose inhibitor against increasing blood glucose

2 各类 α -葡萄糖苷酶抑制剂简介

拜糖平,又称阿卡波糖(Acarbose),化学名称为0-4,6-双脱氧-4[[[(1S,4R,5S,6S)4,5,6-三羟基-3-(羟甲基)-2-环己烯]氨基]-(D-吡喃葡萄糖基(1 $\rightarrow$ 4)-O)-D-吡喃葡萄糖基(1 $\rightarrow$ 4)-D-吡喃葡萄糖],其结构式如图2。阿卡波糖是由白色放线菌属菌株发酵而成,为德国拜耳公司出品,通

过抑制 α -葡萄糖苷酶,延缓双糖在 α -葡萄糖苷酶作用下分解为单糖,延缓葡萄糖与果糖的吸收速度,从而降低餐后血糖。阿卡波糖进入体内仅有微量原形或分解产物为机体吸收,绝大部分经肠道排出体外。其副作用是引起消化道反应,如肠鸣、腹胀、恶心、呕吐、食欲减退、偶有腹泻,一般两周后可缓解,必要时可减低药量。另一种 α -葡萄糖苷酶抑制剂倍欣,又名伏格列波糖(Voglibose),化学名为(+)-1L-[1(OH),2,4,5,3]-5-[2-羟基-1-(羟甲基)乙基]氨基-1-碳-(羟甲基)-1,2,3,4-环己呋喃,由日本武田药品有限公司生产,其结构式如图3。其作用同样是通过抑制 α -葡萄糖苷酶,延缓糖的吸收速度,从而抑制餐后高血糖。所产生的副作用也类似于阿卡波糖。另外,还有诸如米格列醇(Miglitol),化学名为[2S,3R,4R,5S]-1-(2-羟乙基)-2-(羟甲基)-3,4,5,-三羟基哌啶三醇,其结构式如图4^[7-8]。

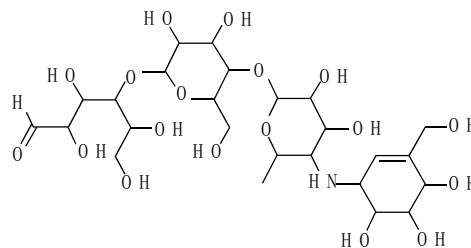


图2 阿卡波糖的结构式

Fig.2 Structure of Acarbose

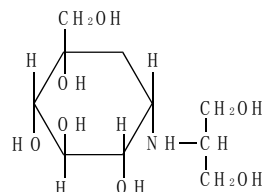


图3 伏格列波糖的结构式

Fig.3 Structure of Voglibose

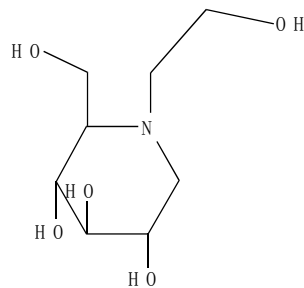


图4 米格列醇的结构式

Fig.4 Structure of Miglitol

3 植物中的 α -葡萄糖苷酶抑制剂

3.1 多糖类

3.1.1 多糖

日本的科研人员在临床中发现,用30年或100年以上树龄的茶树老叶制成淡茶或酹茶,给慢性糖尿病患者饮用可使尿糖减少,症状减轻至直恢复健康。据清水岑夫的研究,茶叶中降血糖的有效成分是水溶性组分中的复合多糖,这种多糖可以显著抑制 α -葡萄糖苷酶。茶叶中的多糖含量是随茶叶原料的粗老程度而增加的。也就是说,茶叶越粗老,多糖含量越高,抑制活性越高^[9,15]。另外,科研人员在试验中也发现一些具有抑制活性的多糖,诸如:桑叶多糖^[10]、香菇多糖^[11]、知母多糖、虎仗多糖复合物等等^[14]。

多糖对 α -葡萄糖苷酶产生抑制作用的机理研究并未完全清楚,目前得出的结论是 α -葡萄糖苷酶是源于机体小肠内膜上的消化酶,在生理调控下,肠道内的糖含量对其起到一个反馈抑制作用,因此在体外试验中会得到一个同样的抑制作用。另外也有研究称多糖紧密结合在 α -葡萄糖苷酶活性中心部位,从而抑制酶的活性,达到降血糖的作用。多糖的电荷性质、立体结构等性质发生改变可使多糖生物活性也发生变化。

3.1.2 纤维素

许多研究发现,部分植物纤维具有降血糖功效,经体内药理实验表明其对葡萄糖吸收和延迟淀粉酶活性有显著作用。如Chau等人从西番莲果种子提取得到一种纤维,为水不溶性,经过试验研究发现此物质就具有上述降糖作用^[16]。此外对杨桃和胡萝卜的研究中也发现有水溶性食用纤维具有抑制 α -葡萄糖苷酶活性^[17]。

3.1.3 果胶

科学研究表明,一些果胶不仅具有降胆固醇的效用,而且具有降血糖的作用。果胶具有降糖作用,是因为果胶能增加糜物的粘稠度,凝胶物在小肠中阻碍糖的吸收,使胰岛素的分泌也就降低了^[23]。加上果胶纤维在胃中停留时间较长,就大大延缓了糖的吸收过程,但又不会降低钙、镁、锌等微量元素的吸收和利用,能增加对葡萄糖的耐受性。

3.1.4 寡糖

1977年德国的科研人员从游离的放线菌SE50, SE8等次生代谢产物中提取出一种 α -葡萄糖苷酶抑制物,这种抑制物经过结构分析非常近似于低聚糖,并且当以D-葡萄糖或麦芽糖为微生物的碳源时,所生成的代谢物对双糖酶的抑制活性最强,当以淀粉为碳源时产生的次生代谢产物则对淀粉酶作用较强。1984年日本武田工业株式会社从另一放线菌的培养液中提取出氨基糖类似物的 α -葡萄糖苷酶抑制物。研究发现这类抑制剂主要来源于链霉菌属、细菌和真菌,其结构多为假性糖类和多肽类两部分。曹朝晖等人研究发现具有类似于阿卡波糖(拜糖平)的化学结构的甲壳低聚糖,试验证实同样也具有 α -葡萄糖苷酶抑制剂的作用^[28]。

3.2 异黄酮、皂苷类

大豆中12种异黄酮成分,3种苷元和9种糖苷,其中3种苷元(大豆苷元daidzein,染料木黄酮genistein,黄豆黄素glycitein)。

全吉淑等对大豆胚轴提取物研究表明异黄酮和皂苷能抑制 α -葡萄糖苷酶活性,从而具降糖作用^[19-20]。李英等人研究了包括知母在内的16种中药发现,其中知母中的类似糖苷类成分对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用极强^[26]。Kim等人也有研究发现类黄酮类物质也可以抑制 α -葡萄糖苷酶^[27]。

3.3 生物碱

日本学者Ysshiak从桑白皮和桑枝中分离得到一种生物碱,证实其因具有 α -葡萄糖苷酶抑制活性而降糖;日本北海道大学曾对杜仲做了对 α -葡萄糖苷酶的抑制试验,发现抑制效率可以达到92%,其中组要成分是槲皮素和几种儿茶素类物质,其中槲皮素的抑制活性较强^[15]。

3.4 多酚类

多酚类物质也具有降血糖作用,人们从绿茶中提取出来的茶多酚是茶中最主要、最精华、对人体最有益的成分,是由茶叶中的黄烷醇类、花色素类、花黄素类、缩酸及缩酚酸类组成的化合物,主要成分是黄烷-3-醇衍生物,俗称儿茶素。经科学研究和临床验证,茶多酚对人体糖代谢障碍具有调节作用,从而有效地预防和治疗糖尿病及其并发症,是糖尿病患者的首选保健品^[21-22]。

3.5 拟糖多肽

中科院上海生命科学研究院以黑曲霉葡萄糖淀粉酶为靶分子,从一个噬菌体展示的多肽文库中筛选到3个可以专一性的与这个酶结合的噬菌体克隆。根据其中一个序列而化学合成的10肽不仅可以抑制黑曲霉葡萄糖淀粉酶活性,可以抑制大鼠小肠的 α -葡萄糖苷酶活性^[24]。

3.6 糖醇

中科院海洋研究所从海带中提取的活性物质D甘露醇与丙酮为原料合成了二异亚丙基甘露醇,发现对 α -葡萄糖苷酶具有抑制活性^[25]。

3.7 其它

目前也陆续发现一些结构组成不清的 α -葡萄糖苷酶抑制剂,可能是一些新型物制或者是一些已经发现的某些物质的异构体或者其它。

参考文献:

- [1] <http://www.yygw.cn/dc/dc000015.htm>
- [2] 胡茂清. 糖尿病的新诊断标准与分型[J]. 中华医学杂志, 1999, 23(2): 90-91; 78.
- [3] 闫蓓, 肖宏. 从国际重要糖尿病研究基金看当前糖尿病研究发展态势[J]. 中国科学基金, 2006(6): 8-11.
- [4] 翁光明, 雷桂兰. 2型糖尿病口服药物的治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2007(5): 708-709.

冰核蛋白的结构及生冰核机理的研究进展

陈庆森^{1,2,3}, 王昌禄¹, 魏国祥⁴, 阎亚丽^{1,2,3}

(1. 天津科技大学生物工程学院, 天津 300222 2. 天津市食品生物技术重点实验室, 天津 300134

3. 天津商业大学生物技术与食品科学学院生物工程系, 天津 300134 4. 天津市工业微生物研究所, 天津 300221)

摘 要: 研究冰核蛋白的结构及具有冰核活性的特性, 对于该蛋白质的开发应用具有重大意义。本文主要针对国内外对冰核蛋白的结构特别是其高级结构的研究以及冰核蛋白的高级结构的推测等方面进行了较为系统的论述。最后还对其特有的生物学功能所展现出的结构特征作了一下论述。

关键词: 冰核蛋白; 结构; 功能; 生冰核机理

Research Progress on Structure of the Ice-Nucleation Protein and Ice-Nucleation Producing Mechanism

CHEN Qing-sen^{1,2,3}, WANG Chang-lu¹, WEI Guo-xiang⁴, YAN Ya-li^{1,2,3}

(1. College of Bioengineering, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300222, China

2. Tianjin Key Laboratory of Food Biotechnology, Tianjin 300134, China 3. Department of Bioengineering, College of Biotechnology and Food Science, Tianjin University of Commerce, Tianjin 300134, China

4. Tianjin Research Institute of Industry Microbiology, Tianjin 300221, China)

Abstract: It is significant for the exploitation of the ice nucleation proteins (INPs) on the structure of the INP and the

收稿日期: 2007-01-31

作者简介: 陈庆森(1957-), 男, 教授, 研究方向为发酵生物技术, 生物活性物质。

- [5] XIAO S Z. α -glucosidase inhibitor[J]. J Japanese Medicine, 1999, 20 (1): 22-24.
- [6] BARON A D. Postprandial hyperglycaemia and α -glucosidase inhibitors [J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 1998, 40: 51-55.
- [7] 何素婷, 许激扬, 陈代杰. 具有 α -葡萄糖苷酶抑制作用的抗糖尿病药物[J]. 工业微生物, 2003, 33(1): 34-38.
- [8] 李连瑞, 王秀玲. 糖尿病的治疗药物进展[J]. 天津药学, 2003, 15(2): 56-58.
- [9] 汪东风, 谢晓风, 王泽农, 等. 粗老茶中的多糖含量及其保健作用 [J]. 茶叶科学, 1994, 14(1): 73-74.
- [10] 赵骏, 高岚. 桑叶多糖的降糖降脂作用[J]. 天津中医药, 2004, 21(6): 505-506.
- [11] 郑虹, 叶秋焰. 香菇多糖的药理及临床应用研究进展[J]. 海峡药学, 2006, 18(4): 150-153.
- [12] KITA A, MATSUI H, AOMOTO A, et al. Substrate specificity and subsite affinities of crystalline α -glucosidase from *Aspergillus niger* [J]. Agricultural and Biological Chemistry, 1992, 55(9): 2327-2335.
- [13] 李英, 张兰, 杨万山, 等. α -葡萄糖苷酶抑制剂的筛选和初步研究 [J]. 上海大学学报, 2000, 6(2): 129-132.
- [14] 陈丽华, 马庆一, 杨冰, 等. α -葡萄糖苷酶抑制剂研究进展[J]. 食品科技, 2005(8): 91-94.
- [15] WAT A B. Inhibition effects of Duzhong tea on α -glucosidase inhibitor [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 1997, 61(1): 177-180.
- [16] CHAU C F, HUANG Y L. Characterization of passion fruit seed fibers—a potential fiber source[J]. Food Chem, 2004, 85(2): 189-194.
- [17] CHAU C F, CHEN C H, LIN C Y. Insoluble fiber-rich fractions derived from Averrhoa carambola: hypoglycemic effects determined by *in vitro* methods[J]. Lebensm-Wiss U-Technol, 2004, 37(3): 331-335.
- [18] KROHN B M, LINDSAY J A. Purification and characterization of a thermostable α -glucosidase from *Bacillus subtilis* high-temperature growth transformant[J]. Current Microbiology, 1991, 22(4): 273-278.
- [19] 全吉淑, 尹学哲, 田中真实, 等. 大豆胚轴提取物的降糖作用及其机制研究[J]. 营养学报, 2004, 26(3): 206-210.
- [20] 沈明化, 金明, 尹学哲, 等. 大豆皂苷对 α -葡萄糖苷酶抑制作用的研究[J]. 中药材, 2003, 26(9): 654-656.
- [21] 丁仁凤, 何普明. 茶叶与糖尿病关系的研究概况[J]. 茶叶, 2004, 30(4): 207-209.
- [22] 李娟, 活泼, 杨海燕, 等. 茶叶功效成分研究进展[J]. 浙江科技学院学报, 2005, 17(4): 285-289.
- [23] 蒲昭和. 果胶可降胆固醇和血糖[J]. 食品科学, 1996(1): 32-30.
- [24] SIRICHAI, et al. Structure-activity relationships of trans-cinnamic acid derivatives on α -glucosidase inhibition[J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2004, 14: 2893-2896.
- [25] 詹天荣, 郑立, 陈海敏, 等. 二异亚丙基甘露醇的合成及其抑菌和抑制葡萄糖苷酶活性[J]. 海洋与湖沼, 2003, 34(5): 572-576.
- [26] 李英, 张兰, 杨万山, 等. α -葡萄糖苷酶抑制剂的筛选和初步研究 [J]. 上海大学学报, 2000, 6(2): 129-132.
- [27] KIM J S, KWON E S, SON K H, et al. Inhibition of α -glucosidase and amylase by Iuteolin, a flavonoid[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2000, 64(11): 2458-2461.
- [28] 曹朝晖, 李邦良, 乔新惠, 等. 甲壳低聚糖对NOD鼠糖尿病的预防作用[J]. 医学理论与实践, 2004, 17(1): 1-3.