

## 甲壳素及其衍生物对糖尿病的作用

方敏 曹朝晖 李邦良

甲壳素(chitin)亦称甲壳质,化学名称为聚 $\beta(1,4)$ -2-乙酞氨基-2-脱氧- $\beta$ -D-葡萄糖,广泛存在于昆虫、甲壳纲动物外壳及真菌细胞壁中,是自然界中产量仅次于纤维素的天然多糖。甲壳素发现于1811年,其不溶于水、稀酸、碱、乙醇等溶剂,可溶于浓盐酸、硫酸、78%~97%磷酸及无水甲酸。壳聚糖(chitosan)是甲壳素脱乙酰化,于1859年由法国人Rouget首先得到,可溶于稀酸,高度脱乙酰壳聚糖可溶于水,分子中含有多个氨基和羟基等活性基团,经化学修饰可具有新的性能。壳聚糖是自然界中少见的带正电荷的高分子聚合物,这类多糖既可生物合成,又可生物降解,与动物的器官组织及细胞有良好的生物相容性,无毒,降解过程中产生的低分子寡聚糖在体内不积累,几乎没有免疫原性。糖尿病是严重危害人类健康的常见病、多发病,其患病率呈明显上升趋势,我国目前糖尿病患者数已超过4 000万,世界卫生组织预测,至2005年,我国将成为世界上糖尿病患者绝对人数仅次于印度的第二大国家<sup>[1]</sup>。本文着重对近年来甲壳素及其衍生物对糖尿病作用的研究作一综述。

### 一、甲壳素及其衍生物的抗氧化作用

糖尿病及其并发症的发生发展与自由基的代谢异常有密切的关系。胰岛是过氧化损害的敏感组织之一,许多研究证实因葡萄糖和糖基化蛋白质自动氧化可产生大量自由基,同时机体抗氧化物质下降,对自由基清除能力减弱,从而产生明显的氧化应激。过多的自由基积累可引发生物膜磷脂中不饱和脂肪酸的一系列自由基反应,即脂质过氧化。膜的流动性发生不可逆的改变,脆性增加;由于胰岛素受体蛋白的三维结构和功能与生物膜的完整性密切相关,氧化应激使其受到不同程度的影响,从而减弱与胰岛素的结合;毛细血管基底膜的脂质过氧化可使基质膜的通透性增高。这些改变是糖尿病时葡萄糖代谢障碍和发生微血管病变的重要机制。薛培化等<sup>[2]</sup>在体外抗氧化研究实验中发现,壳聚糖对超氧阴离子自由基和亚油酸脂类自由基具有明显的抑制作用,抑制作用随分子量的降低而增强。其作用机制可能与其分子结构上存在活性羟基有关,活性羟基可以直接捕捉脂质过氧化链式反应中产生的活性氧(ROS),减少脂质过氧化链长度,因此可以阻断或减缓脂质过氧化的进行。而吕朋等<sup>[3]</sup>认为是因为壳聚糖的氨基使自由基链式反应终止所致。林友文等<sup>[4]</sup>研究表明,壳聚糖及羧甲壳聚糖具有体内抗氧化作用,表现为免血清中OX-LDL及MDA含量降低,脂质的过氧化过程被抑制。Chen等<sup>[5]</sup>在体外实验中发现,甲壳二糖与甲壳三糖能

抑制羟化反应,明显降低氧化锌光解作用产生的氢氧根以及清除由吩嗪和NADH产生的过氧化物,抑制 $H_2O_2$ 导致的羟基化反应。Shon等<sup>[6]</sup>研究指出,甲壳低聚糖能够发送由TCDD(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin)诱导ICR小鼠产生的氧化应激,抑制脂质过氧化反应,增强谷胱甘肽过氧化酶(GSH-Px)及谷胱甘肽-S转移酶活性。

### 二、甲壳素及其衍生物对血糖的影响

糖尿病是遗传因素和环境因素长期作用所致的一种慢性全身性代谢疾病,高血糖状态是引起糖尿病慢性并发症的主要原因,也是糖尿病临床表现的主要标志。很多研究表明,甲壳素及其衍生物能够通过多种途径抑制血糖的升高,且有明显的降血糖效果,其降糖作用与其糖链结构有密切关系。

此外,胰岛素的绝对不足或相对不足可导致糖尿病患者脂肪代谢加强产生多余的酮体,使患者体液呈酸性。已知血液的pH值每下降0.1,胰岛素的活性便降低30%。Miura等<sup>[7]</sup>报道,在饲料中加5%的壳聚糖可显著降低STZ糖尿病小鼠和正常小鼠血糖,其作用可能是壳聚糖能吸附 $H^+$ ,提高 $HCO_3^-$ 浓度,从而使体液pH倾向碱性,酸性体质的改变,可增强细胞活性和对胰岛素的敏感性。壳聚糖还直接作用于胰岛素受体,使其敏感性增强,抑制血糖增高<sup>[8]</sup>。壳聚糖及其降解物也可能具有调节内分泌系统的作用,能够促进胰岛 $\beta$ 细胞恢复功能,通过双向调节,使胰岛素分泌量趋向正常,维护血糖正常代谢<sup>[3]</sup>。Lee等<sup>[9]</sup>的研究显示,给予STZ致非胰岛素依赖型糖尿病大鼠0.3%的低聚糖后,与对照组比较,空腹血糖降低了19%。葡萄糖耐量逐渐升高,甘油三酯水平下降了49%,胆固醇下降了10%,胰岛素分泌显著增加,这可能是胰岛 $\beta$ 细胞功能改善和胰岛素分泌正常化的结果。另有文献报道,甲壳低聚糖能促使体外培养的NOD小鼠胰岛细胞增殖而使胰岛素分泌增加<sup>[10]</sup>。刘万顺等<sup>[11]</sup>研究了甲壳单糖、不同分子量的CM-Chitosan对大鼠胰岛 $\beta$ 细胞生长和胰岛素释放的影响,结果表明低分子量的6-O-CM-Chitosan促进胰岛 $\beta$ 细胞生长明显优于高分子量6-O-CM-Chitosan;胰岛素的释放量不以葡萄糖刺激胰岛细胞分泌胰岛素的方式,而是随培养的细胞量的增加而增加,通过增加胰岛细胞的数量显示胰岛素分泌增加,从而降低血糖的浓度。以上说明甲壳素及其衍生物具有改善胰岛细胞功能的作用。

对糖尿病的治疗目前还缺少特效药物,治疗需要饮食配合。实验证实,水溶性纤维较不溶性纤维降血糖效果好,而壳聚糖又比水溶性纤维好。有文献报道<sup>[12]</sup>,给予糖尿病病理模型鼠各种膳食纤维,其中甲壳素降血糖作用最好,与治疗前相比血糖降低46.72%;在改善糖耐量方面也最有效,60 min时与对照组比较有极显著差异。Kondo等<sup>[8]</sup>和Hayashi等<sup>[13]</sup>

作者单位:421001 湖南衡阳,南华大学生命科学与技术学院生物化学教研室

研究指出,0.8%甲壳低聚糖对于STZ糖尿病小鼠和肥胖型糖尿病KK-AY小鼠有显著改善血清中餐后高血糖的作用。本实验室通过建立本科反应体系,首次发现甲壳低聚糖能抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶的催化活力,延长酶作用于底物的时间,减缓葡萄糖的释放,有类似阿卡波糖样的作用,即在小肠中起抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶的作用。糖尿病患者的餐后血糖一般较难控制,而餐后持续高血糖往往会加重胰岛 $\beta$ 细胞的负担,随着时间的延长会损害其正常功能。甲壳素及其衍生物在胃酸的作用下可以被溶解并呈现胶态,容积增加,延长胃中食物排空时间,并延缓与减少小肠对糖分的吸收。加上在小肠中抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶的作用,从而可以降低餐后高血糖,减轻对胰岛素分泌的刺激和 $\beta$ 细胞的负担,保持其恢复正常功能。

### 三、甲壳素及其衍生物的降脂作用

糖尿病是一种葡萄糖代谢紊乱的疾病,往往伴随有脂质代谢异常。甲壳素及其衍生物的降血糖作用可能与改善体内脂质代谢有关。已有的国内外研究结果证实了这一点。Miura等<sup>[7]</sup>率先报道在饲料中加5%的壳聚糖可显著降低STZ糖尿病小鼠和正常小鼠血清胆固醇并降血糖。Kondo等<sup>[8]</sup>和Hayashi等<sup>[13]</sup>研究指出,0.8%甲壳低聚糖对于STZ糖尿病小鼠和肥胖型糖尿病KK-AY小鼠能显著改善血清中非空腹高甘油三酯、高血糖和高胰岛素水平,可改善KK-AY小鼠多饮、多尿症状及减轻体重,推测甲壳低聚糖的降糖作用使脂代谢得到改善。Bokura等<sup>[14]</sup>也报道壳聚糖有降低女性肥胖者血清总胆固醇、LDL-C水平,升高HDL-C含量的作用。

有人认为壳聚糖结构中含有氨基,作为聚阳离子可与胆酸、胆固醇结合并随粪便排出体外,从而阻止消化系统吸收胆固醇和甘油三酯发挥降脂作用<sup>[15]</sup>。林友文等<sup>[16]</sup>的研究结果显示,1.5%壳聚糖组降脂作用比1.0%壳聚糖组、1.5%羧甲基壳聚糖组强,因前者所含氨基数量较后者多,结合胆酸、胆固醇的能力更强;而羧甲基壳聚糖的N和O部分被羧甲基取代相对减少了游离氨基的含量,并转化为两性聚电解质,从而对带阴离子基团的胆酸结合能力下降,降脂作用减弱。Lee等<sup>[17]</sup>的研究亦证明,壳聚糖骨架上正电荷数量增多及6-O-烷基的疏水性增加可提高其结合胆酸的能力。杨铭铎等<sup>[18]</sup>的模拟体外消化研究结果显示,壳聚糖与胆汁酸比例为1:8时,壳聚糖可以较好地络合胆汁酸,干扰机体对脂肪的吸收。此外,壳聚糖降低血清总胆固醇水平可能与其阻碍胆固醇在体内的吸收和促进胆固醇在肝脏中转变为胆汁酸有关。并且,带正电荷的壳聚糖本身能吸附带负电性的脂质排出体外而减少甘油三酯及胆固醇的吸收。因此,壳聚糖可明显降低血清总胆固醇、甘油三酯和LDL-C含量及升高HDL-C水平。

### 四、前景与展望

甲壳素及其衍生物具有抗氧化、降血糖、抑制脂类吸收等生物活性,且安全性高,无不良作用,因此在防治糖尿病及其并发症方面显示了广阔的应用前景。由于甲壳素及其衍生物是生物中惟一的动物性膳食纤维,在糖尿病的饮食治疗上更具有特殊的意义。值得注意的是,它们的结构中除了含有羟基外,还有活泼的氨基,易于化学改性,引入多功能基团及金属离子,这更加拓宽了其应用领域。相信随着甲壳素及其衍生物在防治糖尿病方面研究的不断深入,必将给糖尿病患

者带来福音,使他们的生活质量得到提高。

### 参 考 文 献

- 1 潘莹宇,张建新. 中草药活性成分对实验性糖尿病降糖效果的研究进展. 东南大学学报(医学版),2003,22:429-432.
- 2 薛培化,陈士明,蒋旭,等. 壳聚糖对超氧阴离子基和亚油酸脂类自由基的抑制作用. 科学通报,2002,47:182-184.
- 3 吕朋,李八方,夏兰. 壳聚糖在医药保健中的应用. 中国海洋药物,2001,20:30-34.
- 4 林友文,许晨,卢灿辉. 甲壳素及其衍生物的医学应用. 福建医科大学学报,1999,33:226-228.
- 5 Chen AS, Taguchi T, Sakai K, et al. Antioxidant activities of chitobiose and chitotriose. Biol Pharm Bull, 2003, 26: 1326-1330.
- 6 Shon YH, Park IK, Moon IS, et al. Effect of chitosan oligosaccharide on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced oxidative stress in mice. Biol Pharm Bull, 2002, 25: 1161-1164.
- 7 Miura T, Usami M, Tsuura Y, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of chitosan in normal and neonatal streptozotocin-induced diabetic mice. Biol Pharm Bull, 1995, 18: 1623-1625.
- 8 Kondo Y, Nakatani A, Hayashi K, et al. Low molecular weight chitosan prevents the progression of low dose streptozotocin-induced slowly progressive diabetes mellitus in mice. Boil Pharm Bull, 2000, 23: 1458-1464.
- 9 Lee HW, Park YS, Choi JW, et al. Antidiabetic effects of chitosan oligosaccharides in neonatal streptozotocin-induced noninsulin-dependent diabetes mellitus in rats. Boil Pharm Bull, 2003, 26: 1100-1103.
- 10 乔新惠,宋岚,李邦良,等. 甲壳低聚糖对非肥胖性糖尿病小鼠胰岛细胞生长及胰岛素分泌量的影响. 医学临床研究,2003,20: 259-260.
- 11 刘万顺,韩宝芹,刘成圣. 甲壳单糖和6-O-CM-Chitosan对大鼠胰岛细胞生长及胰岛素分泌量的影响. 第三届甲壳素化学与应用研讨会论文集,124-130.
- 12 李八方,陈桂东,毛文君. 几种膳食纤维对实验性糖尿病大鼠治疗效果的比较研究. 营养学报,1999,21:59-64.
- 13 Hayashi K, Ito M. Antidiabetic action of low molecular weight chitosan in genetically obese diabetic KK-Ay mice. Boil Pharm Bull, 2002, 25: 188-192.
- 14 Bokura H, Kobayashi S. Chitosan decreases total cholesterol in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Clin Nutr, 2003, 57:721-725.
- 15 Razdan A, Pettersson D. Effect of chitin and chitosan on nutrient digestibility and plasma lipid concentrations in broiler chickens. Bu J Nutr, 1994, 72:277-288.
- 16 林友文,林青,郑景峰,等. 壳聚糖、羧甲基壳聚糖的降脂及抗氧化作用. 中国海洋药物,2003,22:16-19.
- 17 Lee JK, Kim SU, Kim JH. Modification of chitosan to improve its hypocholesterolemic capacity. Biosci Biotechnol Biochem, 1999, 63: 833-839.
- 18 杨铭铎,刘浩宇,王禾,等. 壳聚糖抑脂作用的研究. 营养学报, 2002,24:53-57.

(收稿日期:2004-08-02)

(本文编辑:屠振兴)