

# 多糖降血糖作用及其机制研究进展

徐 昕

(天津市河东区中医院内科,天津 300160)

**摘要:**随着糖尿病及其相关并发症发生率的不断上升,常规口服降糖药只能暂时性的控制血糖水平处于正常范围内。随着治疗疗程的不断延长,机体多个系统会受到一定损伤,部分患者会出现严重不良反应,且糖尿病并发症治疗无显著作用。因此,寻找有效降血糖、低毒、小副作用的天然物质备受关注,并且成为近年研究的新方向。研究发现,多糖具有降低血糖的功效,是一类活性多样的天然药物,其安全、低毒的优势是目前关于的热点。本文以下对多糖降血糖作用、机制以研究进展进行综述,并对应用多糖治疗糖尿病及糖尿病并发症的前景进行了展望,以期对多糖降糖药物的研发提供一定的参考依据。

**关键词:**多糖;口服降糖药;糖尿病

**中图分类号:**TQ281;R587.1

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2023.02.040

**文章编号:**1006-1959(2023)02-0180-04

## Research Progress on Hypoglycemic Effect and Mechanism of Polysaccharides

XU Xin

(Department of Internal Medicine,Hedong District Traditional Chinese Medicine Hospital,Tianjin 300160,China)

**Abstract:**With the increasing incidence of diabetes mellitus and its related complications, conventional oral hypoglycemic agents can only temporarily control blood glucose levels within the normal range. With the continuous extension of the course of treatment, multiple systems of the body will be damaged, some patients will have serious adverse reactions, and the treatment of diabetic mellitus complications has no significant effect. Therefore, the search for natural substances with effective hypoglycemic, low toxicity and small side effects has attracted much attention and has become a new direction of research in recent years. Studies have found that polysaccharides have the effect of lowering blood sugar. They are a kind of natural medicine with various activities. Their advantages of safety and low toxicity are currently hot spots. In this paper, the hypoglycemic effect and mechanism of polysaccharides are reviewed, and the prospect of the application of polysaccharides in the treatment of diabetes mellitus and diabetic mellitus complications is prospected, in order to provide some reference for the research and development of polysaccharide hypoglycemic drugs.

**Key words:**Polysaccharide;Oral hypoglycemic drugs;Diabetes mellitus

多糖(polysaccharide)是生物体内重要的活性物质,具有一定的降血糖作用。但是其作用机制尚未完全明确,还需要临床不断探究证实。机体胰岛素分泌相对或绝对不足时,会造成血糖超出正常范围,引发高血糖<sup>[1]</sup>。而糖尿病是高血糖临床表现之一,也是一组以慢性高血糖为主要临床特征的内分泌代谢性疾病。该病已经发展成为公共健康问题,严重威胁人民的生活健康和质量。目前,临床尚无根治糖尿病的方法,患者需要长期药物治疗,控制饮食,并适当运动。但是常规西药具有一定的毒副作用。因此,寻找并利用天然多糖预防、治疗糖尿病是当前医药领域研究的重点。本文以下从多糖概述、多糖降血糖作用与机制、多糖与糖尿病并发症方面进行综述,并对多糖治疗糖尿病进行总结,以期为该病的治疗提供参考。

### 1 多糖概述

研究显示<sup>[2]</sup>,多糖是由数量 10 个以上的相同或

者不同种类的单糖分子通过糖苷键聚合、脱水形成的含酮基或醛基的多羟基衍生物。在各项生活活动中具有不可替代的作用。依据多糖来源可分为植物多糖、动物多糖以及微生物多糖。植物多糖:植物多糖主要以淀粉、纤维素、半纤维素、树脂、黏胶质等形式存在于植物体内。目前,已经发现具有降糖作用的植物多糖较多,例如南瓜多糖、山药多糖、百合多糖、玉竹多糖、仙人掌多糖等<sup>[3]</sup>。动物多糖分布于几乎所有动物组织器官中,主要包括糖原、甲壳素、肝素、硫酸软骨素、透明质酸等,具有良好的生物学活性<sup>[4]</sup>。从动物机体提取的多糖,例如海参多糖、大黄鱼多糖、文哈多糖等均具有降血糖的作用。微生物多糖主要来源于真菌、细菌和藻类等,产生的生物高聚物在代谢过程中具有保护作用<sup>[5]</sup>。目前已经发现,降糖作用较多微生物多糖有香菇多糖、樟芝多糖、蜜环菌多糖等<sup>[6]</sup>。目前,关于多糖的研究越来越多,已经证实多糖是一种天然药物,具有多途径、多靶点、毒副作用小的药理特点,且可通过多机制、多环节作用于糖尿病。但是目前,关于多糖的降糖作用及其机制还多处于研发阶段,还需要不断地探索。

作者简介:徐昕(1974.1-),女,天津人,本科,副主任医师,主要从事内科疾病的诊治工作

## 2 多糖降血糖作用

### 2.1 保护胰岛 $\beta$ 细胞

2.1.1 抑制自由基表达 黄晓东等<sup>[7]</sup>的研究中指出,糖尿病会引起机体自由基损伤,增强组织氧化应激反应。因此,抑制自由基对胰岛  $\beta$  细胞的损伤,促进胰岛  $\beta$  细胞修复,可一定程度保护胰岛  $\beta$  细胞。在张茁等<sup>[8]</sup>的研究给予糖尿病大鼠模型注射外源性多糖,结果显示注射后模型胰岛  $\beta$  细胞一氧化氮合酶(NOS)活性、一氧化氮(NO)含量均降低,超氧化物歧化酶(SOD)活性升高,从而有效促进胰岛素分泌,提高胰岛素水平,保护胰岛  $\beta$  细胞,一定程度降低血糖浓度。由此可见,利用多糖治疗糖尿病可促进胰岛素分泌,一定程度减轻胰岛  $\beta$  细胞损伤,进而促进胰岛  $\beta$  细胞恢复,从而实现降血糖的目的。于莲等<sup>[9]</sup>关于当归多糖对糖尿病大鼠抗氧化能力以及 NOS、NO 水平影响的研究中显示,连续给予当归多糖 1 个月后,糖尿病大鼠模型肝脏中丙二醛(MDA)含量、NOS、NO 水平均降低,SOD 活性升高。该结论提示当归多糖可降低 MDA、NOS、NO 水平,进一步反映可促进氧自由基清除,减轻胰岛  $\beta$  细胞的损伤,发挥保护胰岛  $\beta$  细胞的作用。氧自由基一旦过量,存在干细胞中的大量多余自由基会破坏如 DNA、蛋白质等细胞大分子,从而诱发氧化应激反应。同时会导致活性氧生成速率加快,加剧氧化应激反应,刺激血管内皮细胞,加剧胰岛  $\beta$  细胞功能损伤,进而造成胰岛素分泌不足。故,多糖降低血糖机制可能与氧化应激能力相关,具体的作用机制尚未完全明确,还需要临床不断地研究证实。

2.1.2 修复胰岛细胞功能 研究显示<sup>[10]</sup>,多糖可修复受损的胰岛  $\beta$  细胞,促进其结构、功能恢复,从而恢复胰岛素释放,一定程度发挥降低血糖作用。杨洁等<sup>[11]</sup>的研究建立了高脂饲料糖尿病大鼠模型,同期给予红芪多糖,给药 2 个月后观察大鼠胰腺细胞病理组织状态,结果显示胰腺形态和结构发生改变,胰岛细胞数量显著增加,胰岛  $\beta$  细胞的受损伤程度改善。由此可见,红芪多糖能可促进胰腺细胞增殖,增加胰腺细胞数量,恢复细胞功能,进一步促进胰岛素的分泌。李燕等<sup>[12]</sup>通过四氧嘧啶糖尿病动物模型发现,白术多糖小鼠血脂代谢紊乱具有调节作用,修复小鼠部分胰岛功能,减轻胰岛  $\beta$  细胞的损伤程度。此外,汪磊<sup>[13]</sup>的研究证实,刺梨多糖可降低糖尿病小鼠血糖水平,减轻胰岛  $\beta$  细胞损伤,促进胰岛  $\beta$  细胞修复、再生,实现降血糖的作用。因此,多糖通

过修复受损胰岛  $\beta$  细胞,促进胰岛  $\beta$  细胞功能恢复,增加胰岛素分泌,进一步实现降低血糖目标。

2.1.3 促进胰岛细胞基因表达 有研究指出<sup>[14]</sup>,B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)蛋白表达产物可有效抑制胰岛  $\beta$  细胞凋亡。因此,研究多糖对 Bcl-2 基因的影响可间接反应多糖的降血糖机制。李新萍等<sup>[15]</sup>研究了山药多糖的作用,发现其可促进胰岛细胞的增殖分化,并保护胰岛细胞的活性,但对胰岛素分泌无显著影响。分析认为其作用机制可能与山药增强抗凋亡基因 Bcl-2 表达有关。但是具体的相关性还需要不断的探究证实。马可可等<sup>[16]</sup>采用高脂饲料诱导 2 型糖尿病大鼠模型,采用黄芪多糖干预,结果显示 Bcl-2 的表达增加显著增加。该结论进一步证实黄芪多糖会促进 Bcl-2 蛋白表达,有效抑制胰岛细胞的凋亡,从而维持胰岛的基本功能,改善机体糖代谢紊乱,促进血糖降低。

### 2.2 提高胰岛素敏感性

2.2.1 提高葡萄糖转运蛋白(Glut)的表达 Glut 与胰岛素抵抗的发生、发展密切,是糖尿病大鼠磷酸化下游的信号传导分子,可一定程度反映胰岛素抵抗程度。于竹芹等<sup>[17]</sup>的研究对高脂饲料联合 STZ 糖尿病模型大鼠给予海带和海参多糖,结果显示 Glut 表达升高,且大鼠血糖水平降低,胰岛素抵抗作用改善。提示海带和海参多糖可一定程度提高 Glut 的表达,提高外周组织对葡萄糖的利用,以改善胰岛素抵抗来降低血糖。Wang SN 等<sup>[18]</sup>通过灌胃方式给予糖尿病模型大鼠血红铆钉菇子实体多糖,可提高 Glut 的表达,改善肝糖原含量,进一步实现调节胰岛  $\beta$  细胞作用,以改善大鼠胰岛素抵抗。上述研究表明,多糖可以通过提高 Glut 的表达,改善糖尿病小鼠的胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性,从而实现降血糖的目的。但目前此类研究多处于动物实验阶段,还需要通过临床试验等探究进一步证实其有效性、安全性。

2.2.2 上调胰岛素受体底物(IRS)数目 IRS 是一种信号分子,是胰岛素受体信号传导起始的重要信号之一,其表达水平直接影响胰岛素信号的传导。如果 IRS 水平较低,可能会发生胰岛素抵抗。王艺<sup>[19]</sup>以高脂饲料诱导糖尿病小鼠模型,将黄精多糖通过灌胃方式给药,观察发现小鼠胰岛素水平下降,胰岛素受体底物 IRS-2 水平升高。该结论表明黄精多糖可促进 IRS-2 水平升高,增加胰岛素分泌,进而使促进血糖水平下降。同时王婴<sup>[20]</sup>的研究予大鼠糖尿病模型注射桑叶多糖,结果发现大鼠肝组织 IRS-1 mRNA 表达增加,胰岛素抵抗改善,表明桑叶多糖可通

过促进 IRS 的表达,减轻胰岛素抵抗,促进胰岛素抵抗作用的改善,使血糖水平进一步降低。多糖的直接效果主要是通过促进 IRS 表达,使胰岛素受体底物磷酸化,增加细胞膜外葡萄糖转运蛋白水平,导致葡萄糖摄取增加,进而减小胰岛素抵抗,以促进血糖水平的降低。

### 2.3 改善糖代谢

**2.3.1 增加肝糖原含量** 在张众一等<sup>[21]</sup>的研究中给予糖尿病小鼠模型玉米须多糖,结果显示可提高肝糖原含量,且提升效果与玉米须多糖浓度呈正相关( $P<0.05$ )。同时肝功能指标检测发现小鼠肝功能指标趋于正常,进一步表明玉米须多糖还发挥了一定的保肝护肝作用。Ren YY 等<sup>[22]</sup>建立了糖尿病小鼠模型,给予低分子量壳聚糖治疗,结果肝糖原水平显著提高,血糖水平降低,且糖耐量有所改善。总之,以上结论提示多糖可以促进糖尿病小鼠肝糖原合成,从而降低血糖。但是目前仅停留在动物实验阶段,还需要不断的研究证实其作用机制。

**2.3.2 调节  $\alpha$ -淀粉酶和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性**  $\alpha$ -淀粉酶和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶是直接参与淀粉和糖原代谢的关键酶,其活性与葡萄糖释放密切相关<sup>[23]</sup>。通过抑制  $\alpha$ -淀粉酶和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性可直接抑制葡萄糖的释放,减少葡萄糖的吸收,从而改善糖代谢紊乱。在范平龙等<sup>[24]</sup>的研究中指出,马尾藻多糖、牡蛎多糖均可抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的活性,从而改变糖代谢速率,进而有效降低糖尿病小鼠血糖水平。以上研究均提示有效调节  $\alpha$ -淀粉酶和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性,可改善糖酵解速率,有效降低血糖,预防糖尿病。

## 3 多糖治疗糖尿病并发症

**3.1 糖尿病肾病** 糖尿病肾病是糖尿病常见的并发症,血糖水平控制不理想,持续的高血糖会加剧糖尿病肾病的发展,严重威胁患者的健康安全。吕娟等<sup>[25]</sup>的研究采用高脂饲料大鼠糖尿病肾病模型,观察随着高血糖状态、病程延长时肾脏的变化,结果显示随着血糖水平升高、病程的延长,糖尿病肾病不断进展,趋于严重化。给予虫草多糖治疗后发现大鼠糖尿病肾病模型肾功能指标显著改善,尿微量白蛋白水平降低,并促进肾脏血液动力指标改变,从而发挥一定的肾脏保护作用。但对血肌酐和血尿素氮水平的无显著影响。Dong WN 等<sup>[26]</sup>的研究给予糖尿病大鼠模型南瓜多糖治疗,结果显示大鼠血糖水平下降,尿微量白蛋白水平降低,肾脏钠离子、钾离子等活性降低。由此可见,南瓜多糖对早期糖尿病肾病具有一定的保护作用。运立媛等<sup>[27]</sup>的研究中发现黄芪多糖可抑制糖尿病大鼠

模型肾脏转化生长因子 TGF- $\beta$ 1 信号通路的活性。因此,多糖对糖尿病肾病也具有一定的作用,可保护肾脏,减轻肾脏损伤,控制肾脏的进一步发展。

**3.2 糖尿病视网膜病变** 糖尿病患者持续高血糖会刺激视网膜相关细胞凋亡,诱发视网膜病变。李承德等<sup>[28]</sup>以诱导糖尿病大鼠模型为研究对象,给予黄芪多糖治疗,结果发现可降低血糖水平,视网膜屏障炎症因子水平。由此可见,黄芪多糖可有效抑制炎症反应,减小对血管内皮细胞的刺激,进而有效保护视网膜  $\beta$  细胞功能受损,一定程度预防早期视网膜病变。分析认为黄芪多糖可能是通过降低视网膜屏障炎症因子水平,以抑制氧化应激反应,促进炎症因子的吸收,以改善眼部局部微循环,从而促进视功能的恢复。

**3.3 糖尿病足** 王林莉<sup>[29]</sup>的研究观察了太子参多糖(外敷和内服)对大鼠糖尿病足溃疡创面修复作用,结果显示可提高糖尿病足溃疡愈合的疗效,且血糖水平降低。由此可见,太子参多糖口服具有一定的降血糖作用,且可促进糖尿病足修复。分析认为可能是由于太子参多糖可促进创面上皮化过程,进一步促进糖尿病足溃疡面组织新生,从而提升溃疡愈合率。唐思梦等<sup>[30]</sup>观察黄芪多糖对糖尿病足截肢患者的疗效,结果显示黄芪多糖可促进纤维细胞增殖,提高胶原蛋白合成。由此可见,黄芪多糖对糖尿病足具有积极的影响,可促进溃疡成纤维细胞增殖和胶原蛋白合成。但是具体的量效关系尚未明确,还需要临床进一步探究证实。

## 4 总结与展望

糖尿病是一种慢性疾病,其发病机制较为复杂,不仅会造成血糖水平升高,还会诱发多种并发症,导致多系统和器官的慢性病变,如眼部、肾脏和神经系统病变等。糖尿病并发症会加重病情,威胁患者健康。目前关于糖尿病的发病机制尚未完全明确,且无根治药物。目前,临床常用降糖药物长期应用会造成一定的不良反应,影响治疗效果,增加并发症发生风险。而多糖对糖尿病和糖尿病并发症的治疗均具有一定的积极促进作用,且多糖为天然产物,不良反应小,具有良好的应用前景。

多糖本身具有其特性,其生活活性与相对分子质量、化学修饰等密切相关。不同多糖结构存在差异,无规律特点,增加了多糖降糖成分的提取难度,对多糖的开发、利用具有一定的不利影响,普遍存在以下几方面问题:①多糖结构的复杂性,增加了提取高纯度、高均一性多糖的难度。同时多糖结构的探索研究主要停留在一级结构,并集中在多糖降

血糖机制方面,其他方面的作用机制研究需要不断探索;②不同提取方法会影响多糖降血糖活性,但目前缺少同种多糖不同提取方法活性的对比研究;③多糖可通过多途径降低血糖,但是目前关于多糖降血糖机制的研究还不完善,且已有研究存在差异;④多糖目前主要集中在动物试验,且量效关系的研究较缺乏。

综上所述,多糖具有一定的降血糖作用,但是具体的作用机制还尚未完全明确。针对目前多糖相关研究现状,今后需集中对多糖高级结构的研究,不断完善、纯化多糖降血糖机制的探索、对比研究提取最佳技术,以提高生物活性。同时不断探索多糖对糖尿病并发症的影响,为研发天然、长效多糖的降血糖药物开发提供新方向。

#### 参考文献:

- [1]潘欣萍,刑自力,贾韦国,等.茶多糖降糖活性中心 AN 蛋白组分的制备筛选及体内降血糖实验研究[J].中国中药杂志,2018,43(4):736-742.
- [2]李涛,宿树兰,郭盛,等.基于 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制活性评价桑叶多组分药效相互作用研究[J].中国中药杂志,2016,41(11):1999-2006.
- [3]向阳,贺家勇,郑杰,等.刺糖粗多糖对糖尿病大鼠降糖及抗氧化功能的实验研究[J].时珍国医国药,2017,28(6):1281-1284.
- [4]佟双喜,郭蔚莹.当归多糖多糖尿病大鼠肾组织抗氧化能力及 NOS、NO 水平的影响[J].中国老年学杂志,2016,35(12):7001-7002.
- [5]黄聪亮,郑佳俐,李凤林,等.茯苓多糖对 2 型糖尿病小鼠肾组织抗氧化能力及 Bax、Bcl-2 蛋白表达影响[J].食品与生物技术学报,2016,35(1):82-88.
- [6]张文奎,李茜,龚翠红,等.针刺联合黄芪多糖对 db/db 小鼠胰岛  $\beta$  细胞 Bcl-2 表达的影响[J].上海针灸杂志,2016,35(6):738-741.
- [7]黄晓东,王艳春,李晓光,等.菊芋多糖对 2 型糖尿病大鼠胰岛细胞形态与功能影响[J].中国公共卫生,2018,34(3):365-368.
- [8]张茁,孙问,刘铜华,等.山柰酚对 2 型糖尿病小鼠骨骼肌 PI3K-AKT-GLUT4 信号通路的影响[J].世界科学技术,2016,18(7):1139-1143.
- [9]于莲,张灵芝,马淑霞,等.纳米山药多糖合生元结肠靶向微生态调节剂对菌群失调大鼠细胞因子和凋亡蛋白表达影响[J].中国新药杂志,2016,25(24):2871-2876.
- [10]袁苗.富硒茶多糖的提取工艺及其降血糖作用的研究[D].武汉:华中科技大学,2017.
- [11]杨洁,马英慧,崔秀成,等.三七多糖对糖尿病模型大鼠的降血糖作用和视网膜病变的治疗作用及其机制[J].吉林大学学报(医学版),2017,43(4):734-738.
- [12]李燕,陈素红,吉星,等.白术多糖对自发性 2 型糖尿病小鼠血糖及相关指标的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,20(5):145-149.
- [13]汪磊.刺梨多糖的分离纯化、降血糖作用及其对肠道微生态的影响[D].广州:华南理工大学,2019.
- [14]Wu JJ, Shi SS, Wang HJ, et al. Mechanisms underlying the effect of polysaccharides in the treatment of type 2 diabetes: a review[J]. Carbohydr Polym, 2016, 40(144):474-494.
- [15]李新萍,周书琦,徐丽丽,等.山药多糖的提取及其对糖尿病小鼠的影响研究[J].黑龙江医药,2018,31(1):20-22.
- [16]马可可,鞠营辉,陈青青,等.黄芪甲苷对 2 型糖尿病肾病大鼠肾组织 PI3K/Akt/FoxO1 信号调控的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(2):74-81.
- [17]于竹芹,帅莉,李晓丹,等.海带多糖对糖尿病小鼠胰岛素受体表达的影响[J].青岛大学医学院学报,2016,51(2):141-145.
- [18]Wang SN, Zhu F. Antidiabetic dietary materials and animal models [J]. Food Res Int, 2016, 28(85):315-331.
- [19]王艺.黄精、滇黄精多糖的结构表征与降血糖活性分析[D].西安:陕西师范大学,2019.
- [20]王婴.桑叶活性部位对 2 型糖尿病 microRNA 调控效应研究[D].广州:广州中医药大学,2017.
- [21]张众一,张洪,揭毅,等.玉米须多糖对糖尿病小鼠肝损伤及糖代谢的影响[J].山东大学学报(医学版),2018,56(5):52-57.
- [22]Ren YY, Sun PP, Ji YP, et al. Carboxymethylation and acetylation of the polysaccharide from Cordyceps militaris and their  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activities [J]. Natural Product Research, 2020, 34(3):369-377.
- [23]贺云,杨丽霞,邱连利.从肠道微生态角度探讨 2 型糖尿病的发病机制以及治疗措施 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(15):229-234.
- [24]范平龙,陈家艺,操红缨.海带海参降糖口服液对 2 型糖尿病大鼠肝组织中 IRS-2 及 PTP-1BmRNA 表达的影响[J].中国海洋药物,2016,35(1):60-64.
- [25]吕娟,白甫,魏鹏飞,等.姬松茸多糖对糖尿病大鼠氧自由基及炎症相关因子的影响[J].贵州医药,2017,41(2):139-140.
- [26]Dong WN, Li KZ, Zhang WT, et al. Research progress in the hypoglycemic effect of polysaccharides and its mechanism [J]. Chin J Exp Formul, 2019, 25(19):219-225.
- [27]运立媛,张民,朱振元.不同产地黄芪多糖降血糖活性的比较研究[J].食品研究与开发,2018,39(19):20-25.
- [28]李承德,王煜,曲敬蓉.黄芪多糖对糖尿病大鼠肾脏 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路的影响[J].中国药理学通报,2018,34(4):512-516.
- [29]王林莉.太子参多糖及其联合干细胞移植对大鼠糖尿病足溃疡创面修复作用研究[D].福州:福建中医药大学,2020.
- [30]唐思梦,杨泽民,陈伟强,等.黄芪多糖保护胰岛  $\beta$  细胞改善大鼠 2 型糖尿病[J].第二军医大学学报,2017,38(4):482-487.

收稿日期:2022-02-23;修回日期:2022-03-21

编辑/肖婷婷