

苦瓜改善胰岛素抵抗功能与作用机制研究进展

董 英, 钱希文, 白 娟, 张 易, 祝 莹
(江苏大学食品与生物工程学院, 江苏 镇江 212013)

摘 要: 苦瓜富含多种生物活性成分, 其调脂降糖作用一直以来都是国内外学者研究的热点。本文以苦瓜改善脂肪组织、骨骼肌和肝脏的胰岛素抵抗为分析对象, 综述近年来苦瓜改善胰岛素抵抗的功能及其可能作用机制的研究进展, 并进一步对其作用机制的深入研究进行展望, 最终为苦瓜健康食品的开发提供参考。

关键词: 苦瓜; 胰岛素抵抗; 靶组织; 调脂降糖; 研究进展

Research Progress in Functions and Mechanisms of *Momordica charantia* L. for Ameliorating Insulin Resistance

DONG Ying, QIAN Xi-wen, BAI Juan, ZHANG Yi, ZHU Ying
(School of Food and Biological Engineering, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China)

Abstract: *Momordica charantia* L. contains many biologically active components. Domestic and international researchers have paid great attention to its blood lipid- and glucose-lowering effects. In this review, three types of insulin target tissues (adipose tissue, skeletal muscle and liver) are analyzed, and the functions of *Momordica charantia* L. for ameliorating insulin resistance of the target tissues and its possible mechanisms are also reviewed. In addition, further studies on its mechanism are proposed. Therefore, this review can provide the basis for the development of healthy foods containing *Momordica charantia* L..

Key words: *Momordica charantia* L.; insulin resistance; target tissue; blood lipid- and glucose-lowering effect; research progress
中图分类号: R151.3 文献标志码: A 文章编号: 1002-6630(2013)21-0369-06
doi:10.7506/spkx1002-6630-201321073

随着现代社会人们生活方式的改变, 以营养性肥胖和 II 型糖尿病为代表的代谢综合征已成为影响人类健康最主要的非传染性慢性疾病之一^[1]。这两种疾病的核心病机都是胰岛素抵抗, 主要表现为三类胰岛素靶组织(脂肪组织、骨骼肌和肝脏等)对胰岛素应答敏感度的下降。目前改善胰岛素抵抗的药物普遍具有副作用, 寻找一种天然有效的改善胰岛素抵抗药物势在必行^[2]。苦瓜富含多糖、多肽、皂苷、类黄酮等多种生物活性成分^[3], 是一种药食同源食品, 长期以来被用于减肥降脂和辅助治疗糖尿病^[4-6]。该文综述近年来苦瓜改善胰岛素抵抗的研究进展, 为深入研究苦瓜调节糖脂代谢的作用机制及其苦瓜健康食品的开发提供参考。

1 苦瓜改善胰岛素抵抗的研究进展

胰岛素抵抗个体通常表现为糖耐量的下降, 即机体对葡萄糖的耐受能力降低, 且两者呈现正相关, 抵抗严重的个体就可能发展为 II 型糖尿病, 一般用耐糖实验监

测糖耐量变化。此外, 空腹胰岛素水平、空腹血糖水平以及两者计算得到的胰岛素敏感指数也是临床上用于表示胰岛素抵抗程度的重要指标。众多研究发现, 通过合理的饮食对早期胰岛素抵抗状态进行干预, 可减缓 II 型糖尿病的发病进程。

2001年, Toshihiro等^[7]给KKay小鼠, 即遗传性 II 型糖尿病小鼠经口灌胃苦瓜水提物, 发现与未治疗组相比, 苦瓜水提物能显著增强糖尿病小鼠的糖耐量, 降低空腹血糖水平, 改善胰岛素抵抗状态。2008年, Huang Huiling等^[8]的研究给肥胖模型大鼠饲喂添加了苦瓜全果冻干粉或噻唑烷二酮类药物的高脂饲料, 结果这两组大鼠的糖耐量显著下降至接近低脂饲料饲喂组, 血清胰岛素水平降低, 与肥胖模型组存在显著性差异, 表明苦瓜全果冻干粉能改善肥胖模型大鼠的胰岛素抵抗症状。同年, Sridhar等^[9]发现大鼠长期摄入高脂饲料后表现出糖耐量的下降和胰岛素水平的上升, 但是用苦瓜汁灌胃处理后, 肥胖大鼠糖耐量显著提高, 血清胰岛素水平显著降低, 表明苦瓜汁具有改善胰岛素抵抗的效果。Nerurkar

收稿日期: 2012-12-08

基金项目: 国家自然科学基金委生命科学部主任基金项目(31040061)

作者简介: 董英(1954—), 女, 教授, 学士, 研究方向为食品营养与安全。E-mail: ydong@ujs.edu.cn

等^[10]用苦瓜汁冻干粉饲喂肥胖模型小鼠后,同样发现模型小鼠的糖耐量得到显著提高,并且作用效果接近低脂饲料组水平。Chen Qixuan等^[11]也用苦瓜汁冻干粉饲喂肥胖模型大鼠,发现苦瓜汁冻干粉处理能改善模型大鼠糖耐量,降低空腹血糖和胰岛素水平,证明明苦瓜汁冻干粉能提高肥胖模型大鼠的胰岛素敏感性。2011年,Wang等^[12]制备的苦瓜水提物粉末,其主要活性成分为苦瓜皂苷,给小鼠饲喂添加有这种苦瓜粉的高脂饲料后,发现苦瓜处理组小鼠的糖耐量显著低于高脂模型组,且接近低脂组的水平。2011年,严哲琳^[13]给II型糖尿病大鼠灌胃含10%苦瓜皂苷的苦瓜冻干粉,发现与对照组相比,苦瓜处理组能显著改善大鼠口服糖耐量,降低空腹血糖和空腹胰岛素水平,从而改善模型大鼠的胰岛素抵抗。Tan Minjia等^[14]给高脂饲料诱导的肥胖小鼠腹腔注射苦瓜皂苷,糖耐量测试结果为小鼠糖耐量得到显著提高,且苦瓜皂苷的效果优于糖尿病药物二甲双胍。盛清凯^[15]给II型糖尿病大鼠腹腔注射苦瓜多肽-P,同样发现其能提高糖尿病大鼠的糖耐量,降低血清胰岛素水平,提高胰岛素敏感指数,减轻胰岛素抵抗。2012年,Izharul等^[16]开展了一项人体实验,给II型糖尿病患者服用苦瓜片,苦瓜片由苦瓜全果干燥后制得,研究发现苦瓜片能够改善II型糖尿病人的口服糖耐量,降低空腹血糖水平。以上研究均证实,苦瓜及其多种活性成分能够有效地提高机体的糖耐量和胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗症状。

综上,近年来国内外学者对苦瓜改善胰岛素抵抗及其缓解II型糖尿病进行了大量的研究工作,并对其作用机制进行不断深入的探索,其中大多围绕胰岛素作用的靶器官和靶点,分别从组织、细胞和分子水平进行阐述。

2 对脂肪组织的作用及机制

2.1 对脂肪组织的作用

2.1.1 抑制脂肪合成

高脂高糖饮食会导致体内脂肪堆积,尤其是甘油三酯积聚过多,造成营养性肥胖^[17]。在实际研究中,有学者根据以上原理建立的肥胖动物模型,与人类单纯性肥胖的自然发生过程相似。2008年,Shih等^[18]证明苦瓜果实提取物能显著减少高脂饲料诱导肥胖小鼠的内脏脂肪组织质量,有效地改善高血糖症状,降低游离脂肪酸含量,缓解高脂饲料导致的外周组织胰岛素抵抗。

目前,进行体外脂代谢实验研究最常用的是3T3-L1前脂肪细胞模型。2011年,Popovich等^[19]以该模型研究发现,苦瓜籽提取物能减少前脂肪细胞向脂肪细胞分化过程中的脂肪堆积。同年,张怡君^[20]也利用3T3-L1前脂肪细胞,发现苦瓜籽中富含的特殊脂肪酸(c9、t11、t13-CLN)

可抑制前脂肪细胞增殖、分化并促进前脂肪细胞凋亡,最终降低甘油三酯水平。

2.1.2 促进葡萄糖利用

胰岛素能促进血液中过量的葡萄糖进入脂肪细胞,使其转化成 α -磷酸甘油,并与脂肪酸形成甘油三酯贮存于脂肪细胞中。而在胰岛素抵抗状态下,脂肪细胞吸收葡萄糖能力下降,葡萄糖利用率降低,引起糖脂代谢紊乱。苦瓜提取物影响脂肪细胞吸收葡萄糖的研究较少。早先进行的两个离体测试,分别培养大鼠和仓鼠的脂肪细胞,但没有得出苦瓜提取物能促进脂肪细胞吸收葡萄糖的明确结论^[21-22]。2007年,Roffey等^[23]以3T3-L1细胞为研究对象,发现苦瓜中的水溶性成分与低浓度胰岛素联合使用可提高脂肪细胞对葡萄糖的摄入,而单独使用同样浓度的苦瓜水提取物却不会增加葡萄糖的摄入。

2.2 改善脂肪组织胰岛素抵抗的作用机制

有学者发现苦瓜汁在胰岛素抵抗的糖尿病小鼠中可以降低它们的血糖值,但是对链脲霉素诱导糖尿病大鼠的胰岛素分泌却没有明显作用^[24-25]。由此推测,苦瓜水提取物可能通过增加胰岛素敏感性来改善脂肪组织的糖脂代谢紊乱。研究发现脂肪组织中存在两类可以改善脂肪组织胰岛素抵抗的物质,分别是脂肪细胞分泌的脂肪细胞因子和糖脂代谢过程中的关键因子。众多学者以这两类物质为重点,综合研究苦瓜对脂肪细胞糖脂代谢的作用机制。

2.2.1 调节脂肪细胞因子

脂肪组织不仅以脂肪的形式储存多余的能量,而且分泌具有生理活性的脂肪细胞因子(瘦素、脂联素、肿瘤坏死因子 α 、抵抗素等)^[26]。通过这些分泌物,脂肪组织可影响机体的代谢,在其分泌紊乱的情况下就可能导致胰岛素抵抗。瘦素是脂肪组织分泌的蛋白,可以增加胰岛素的敏感性。研究发现,多数肥胖动物体内瘦素水平过高,产生瘦素抵抗^[27]。2003年,Chen Qixuan等^[11]将苦瓜汁冻干粉添加到高脂饲料中,观察到苦瓜可减轻肥胖症并使大鼠血清胰岛素和瘦素水平降低,胰岛素抵抗和瘦素抵抗得到改善,推测体内存在“脂肪-瘦素-胰岛素”轴。脂联素也是一种重要的脂肪细胞因子,可以促进血浆中游离脂肪酸氧化,提高胰岛素敏感性,增加外周组织对葡萄糖的摄取,抑制肝脏葡萄糖输出和葡萄糖再生。但在胰岛素抵抗的条件下,血液中脂联素的浓度及其mRNA的表达水平下降^[28]。2009年,Shiha等^[29]证实苦瓜提取物饲喂大鼠两周后,能降低附睾和外周白脂肪组织的质量,降低血糖,能逆转果糖膳食诱导的低脂联素、高胰岛素和高瘦素症状,提高胰岛素敏感性。

诸多学者从细胞水平对苦瓜调节脂联素的作用进行研究,但作用效果尚不一致。2007年,Roffey等^[23]发现苦瓜中的水溶性成分与胰岛素联合使用可刺激脂肪细胞

吸收葡萄糖,同时促进脂肪细胞分泌脂联素。2010年,Popovich等^[30]用苦瓜甲醇提取物处理3T3-L1细胞,结果发现细胞中乳酸脱氢酶的释放增加,甘油三酯含量和脂肪积累量显著减少,但脂联素表达显著下调。推测两个研究结果不一致的原因,可能是由于苦瓜提取过程的差异,导致获得不同的功能成分所致,其真实原因尚不明确。

2.2.2 调节糖脂代谢途径关键因子

已证实葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)、磷酸肌醇3激酶(PI3K)、核过氧化物酶增殖物激活受体 α 、 β 和 γ (PPAR α 、 β 和 γ)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)等均是糖脂代谢途径中的关键因子,调控这些因子表达水平对II型糖尿病有一定的治疗和改善作用。PPAR γ 是抗糖尿病药物作用的靶点,其与胰岛素敏感性的调节以及脂肪细胞形成和脂肪细胞基因表达的调控等密切相关,它抑制瘦素基因的表达^[31],PPAR γ 的激活会增加脂质代谢以及缓和胰岛素抵抗。2008年,Shih等^[18]证明苦瓜能降低高糖膳食诱导肥胖大鼠的血糖含量,增加其脂肪组织中PPAR γ 的mRNA表达水平,故推测苦瓜能在一定程度上通过PPAR γ 调节通路改善胰岛素抵抗。

另外,抑制脂肪合成基因表达或增强脂肪脂解可直接影响体内脂肪的积聚,改善胰岛素抵抗。2008年,Huang Huiling等^[8]研究发现,苦瓜冻干粉添加到高脂饲料中能显著降低肥胖大鼠脂肪中脂肪酰合成酶、乙酰辅酶A羧化酶-1、脂蛋白脂肪酶和脂肪细胞脂肪酸结合蛋白的mRNA水平。2010年,Nerurkar等^[32]研究苦瓜汁对前脂肪细胞分化转录因子的作用,发现对人前脂肪细胞用不同浓度的苦瓜汁处理后,其细胞内脂肪含量显著下降,脂肪细胞转录因子(固醇调控因子结合蛋白1c、围脂滴蛋白)的mRNA表达也随之下调,表明苦瓜汁是人脂肪细胞的脂肪形成抑制剂和脂解作用激活剂。

3 对骨骼肌的作用及机制

3.1 对骨骼肌的作用

3.1.1 降低脂质含量

研究发现,异位脂肪(非脂肪组织或器官内的脂肪沉积)在胰岛素抵抗、II型糖尿病等的发生与发展中起重要作用^[33],主要包括肝脏和骨骼肌组织的脂肪异位沉积。当骨骼肌组织脂肪沉积后,将影响骨骼肌胰岛素信号传导,致使葡萄糖摄取、转运障碍,肌糖原合成能力下降,从而表现为外周组织的胰岛素抵抗^[34]。2005年,Chen Qixuan等^[35]的研究发现长期饲喂高脂饲料的大鼠,其红色腓肠肌和胫骨前肌肌肉的甘油三酯水平高于低脂饲料饲喂的大鼠,出现脂肪异位沉积,但是在高脂饲料中添加少量的苦瓜汁冻干粉饲喂9周后能够显著降低大鼠两种肌肉组织中的甘油三酯水平,说明长期饲喂苦瓜

汁冻干粉能改善肌肉组织脂肪沉积现象。在另外一项为期12周的动物实验中,研究者也分别给大鼠饲喂低脂饲料、高脂饲料以及含苦瓜提取物的高脂饲料,同样发现苦瓜能降低肌肉的脂质含量^[12]。

3.1.2 增加葡萄糖的利用

胰岛素对骨骼肌糖代谢的作用是促进肌糖原的合成,主要是通过促进葡萄糖向肌细胞转运、提高糖原合成酶活性及抑制糖原磷酸化酶活性实现的。同时胰岛素还能刺激骨骼肌细胞吸收氨基酸,供给肌肉蛋白的合成。体外研究骨骼肌糖代谢常用的模型是L6肌管。2004年,Singh等^[36]研究苦瓜汁及其氯仿提取物在L6大鼠肌肉细胞培养到肌管过程中对³H-2-脱氧葡萄糖和N-甲基-氨基- α -异丁酸(¹⁴C-Me-AIB)吸收的影响。结果发现,与对照组相比,在培养液中添加胰岛素或者苦瓜汁后都能显著促进L6肌管吸收³H-2-脱氧葡萄糖和¹⁴C-Me-AIB;而在培养液中含有渥曼青霉素(一种PI3K抑制剂)的条件下用胰岛素或者苦瓜汁培养,L6肌管吸收³H-2-脱氧葡萄糖被显著地抑制。结果表明,苦瓜汁能促进骨骼肌细胞葡萄糖的代谢,而且可刺激骨骼肌细胞对氨基酸的吸收,具有类似胰岛素样效应。

3.2 改善骨骼肌胰岛素抵抗的作用机制

3.2.1 调节骨骼肌脂代谢

长期的高脂饮食会增加骨骼肌酰基肉碱代谢,而酰基肉碱的积累则可导致胰岛素抵抗加剧。有研究表明胰岛素抵抗伴随着骨骼肌线粒体的功能障碍,这就可能引起肌肉内脂质氧化损伤和脂质积累^[37]。在线粒体能量代谢中酰基肉碱的减少能逆转肌肉脂代谢紊乱,即逆转肥胖大鼠肌肉中低速率完全脂肪酸氧化、不完全 β 氧化及从脂肪酸变成丙酮酸的紊乱现象。Wang等^[12]的研究发现高脂饲料饲喂能显著增加大鼠骨骼肌脂肪酰基肉碱含量,而在饲料中添加苦瓜则能大幅度减少高脂饮食引起的大鼠肌肉脂肪酰基肉碱的堆积。Chan等^[38]的研究发现高脂饲料中添加苦瓜能提高大鼠肌肉线粒体脂肪氧化酶活性(包括肉碱棕榈酰转移酶-1和酰基辅酶A脱氢酶),增加解偶联蛋白和转录共激活因子过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α 的表达。

3.2.2 调节骨骼肌糖代谢

骨骼肌信号通路中同样存在GLUT4、PI3K、PPAR γ 和AMPK等几种关键的调控因子。在对胰岛素敏感的骨骼肌中,葡萄糖转运主要通过GLUT4和GLUT1来调节。胰岛素抵抗表现为脂肪细胞和骨骼肌中由胰岛素刺激的葡萄糖转运过程的削弱和代谢受损,导致GLUT4的负调节作用^[39]。研究发现高脂饮食诱导的肥胖会减少骨骼肌AMPK的活性,降低AMPK的磷酸化水平^[40]。2008年,Tan Minjia等^[14]从苦瓜中提取到4种葫芦烷三萜类物质、苦瓜皂苷Q、R、S、T和Karaviloside XI。用上述物质进

行L6骨骼肌细胞肌小管实验,发现这些化合物能通过激活AMPK通路刺激GLUT4向细胞膜上定位,诱导葡萄糖转运至细胞内。2009年,Shiha等^[29]研究苦瓜对果糖诱导糖尿病大鼠中胰岛素抵抗以及肌细胞中GLUT4影响,也证实苦瓜能显著增加骨骼肌中GLUT4的mRNA表达和蛋白含量,改善胰岛素抵抗。同年,Kumar等^[41]以L6肌管为模型,发现用苦瓜提取物处理能促进葡萄糖摄取,作用效果堪比胰岛素和罗格列酮;同时发现苦瓜提取物对参与葡萄糖转运的GLUT4、PI3K和PPAR γ 具有正调节作用,说明苦瓜可以作为PPAR γ 激动剂,增强胰岛素信号和葡萄糖摄取,改善胰岛素抵抗。

此外,骨骼肌信号通路中还存在胰岛素受体底物1和2(IRS-1、IRS-2)、蛋白激酶B1和B2(Akt1、Akt2)等调控因子,部分学者也就苦瓜调节这些调控因子的水平展开研究。2008年,Sridhar等^[9]研究苦瓜提取物对高脂饲料饲喂大鼠胰岛素敏感性和近端胰岛素信号通路的作用。发现喂食高脂饲料造成大鼠胰岛素敏感性下降,胰岛素刺激的IRS-1酪氨酸磷酸化程度降低。随后在高脂饲料中添加苦瓜提取物饲喂大鼠2周,分析结果发现,苦瓜提取物对高脂饲料诱导的大鼠胰岛素抵抗,是通过增加骨骼肌IRS-1酪氨酸磷酸化,从而改善胰岛素敏感性,提高其糖耐量。2011年,Wang等^[12]研究苦瓜活性成分对饲喂高脂饲料小鼠肌肉的影响,结果发现与高脂饲料组相比,添加苦瓜的高脂饲料组小鼠的骨骼肌中IRS-2、PI3K以及GLUT4蛋白的含量增加,同时IRS-1、Akt1和Akt2的磷酸化程度显著提高,表明苦瓜提取物能增加骨骼肌胰岛素信号,改善糖代谢紊乱。

4 对肝脏的作用及机制

4.1 对肝脏的作用

4.1.1 减少肝脏脂肪累积

长期的高脂高糖饮食会导致游离脂肪酸输送至肝细胞的量增加,出现脂肪浸润或沉积时,可影响胰岛素与受体的结合,造成功能紊乱甚至脂肪肝,从而降低肝细胞对胰岛素的敏感性。Jayasooriya等^[42]给不同组大鼠分别饲喂添加了苦瓜粉的不含胆固醇或含高胆固醇饲料,发现无论饲料中是否含有胆固醇,与对照相比,喂食苦瓜都能显著降低肝脏总胆固醇和甘油三酯水平,且未发现食用苦瓜粉对大鼠生长系数和肝脏有不利影响。2004年,Senanayake等^[43]研究苦瓜甲醇提取物对大鼠肝脏甘油三酯的影响,发现苦瓜提取物不会对大鼠摄食量和生长产生副作用,且与其他提取物相比,甲醇提取物能更有效地降低肝脏甘油三酯水平,并呈现剂量依赖性。

4.1.2 增加肝糖原合成

肝脏是参与糖代谢的重要脏器,可在胰岛素的调节

下合成肝糖原。但在肝脏脂肪酸输入过量的情况下,会出现肝功能异常,肝糖原分解增加,糖异生活跃,从而导致肝糖输出增加,表现为肝脏的胰岛素抵抗^[44]。2008年,盛清凯等^[45]建立II型糖尿病大鼠模型,并将苦瓜降糖多肽-P腹腔注射模型大鼠,进行为期6周的实验,发现苦瓜多肽-P能显著降低糖尿病大鼠的空腹血糖值和胰岛素值,同时增加肝脏糖原的合成。

4.2 改善肝脏胰岛素抵抗的作用机制

4.2.1 调节肝脏脂代谢

近期的一项研究^[46]分别给大鼠饲喂添加1%苦瓜甲醇提取物的低脂(5%)或高脂(15%)饲料,饲喂8周后,处死大鼠,取肝脏制成薄片或肝脏细胞,然后用[1(2)-¹⁴C]醋酸盐或[1-¹⁴C]油酸(18:1n-6)进行培养。研究发现,与对照组相比,在膳食中添加苦瓜一方面能减少大鼠肝脏甘油三酯的合成,另一方面能提高肉碱棕榈酰转移酶I(脂肪酸氧化限速酶)的mRNA丰度,加快脂肪酸氧化,最终降低肝脏甘油三酯水平。

胰岛素抵抗的特征之一是肝脏胰岛素信号显著下调。2008年,Nerurkar等^[10]研究苦瓜汁对喂食高脂饲料小鼠血液载脂蛋白(apoB)水平和肝脏胰岛素信号级联反应的作用。动物实验发现苦瓜汁能降低高脂饲料饲喂小鼠的血液apoB-100和apoB-48水平,调节胰岛素抵抗的磷酸化状态和它下游的信号分子,增加肝脏胰岛素受体底物和PI3K相互作用;另外的细胞实验表明,苦瓜汁可有效抑制人肝细胞HepG2的apoB分泌及甘油三酯的合成与分泌。

PPAR是配体依赖的转录因子,调节脂代谢涉及基因的表达。2003年,Chao Cheyi等^[47]用苦瓜乙酸乙酯提取物处理对PPAR敏感的小鼠肝癌细胞株H4IIEC3,发现该提取物可激活PPAR α 和PPAR γ 的表达;并且处理的细胞中酰基辅酶A氧化酶活性显著提高,这种酶和脂肪酸结合蛋白的mRNA表达量增加,表明苦瓜乙酸乙酯提取物在这种细胞株中能够通过激活PPAR α 信号通路调节脂代谢。

4.2.2 调节肝脏糖代谢

AMPK参与肝脏的葡萄糖及脂肪酸代谢调节,可调控GLUT4转运到细胞膜上,促进GLUT4转运葡萄糖到细胞内,参与相应的葡萄糖代谢以维持能量平衡。此外,AMPK与胰岛素信号通路间存在联系,在胰岛素抵抗条件下,AMPK信号通路可作为备用途径参与葡萄糖代谢。2011年,Chang等^[48]通过体内和体外实验证明野生苦瓜降血糖成分的作用。采用FL83B小鼠肝脏细胞,并用肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导胰岛素抵抗的细胞模型,发现苦瓜丁醇提取物处理后的细胞吸收葡萄糖的速率最快,从该提取物中分离到的5种三萜化合物中有一种能以胰岛素依赖方式激活AMPK信号通路,促进葡萄糖转运至细胞内。

5 结 语

近年来,国内外学者对苦瓜活性功能的研究日渐深入,尤其在苦瓜调脂降糖作用研究方面取得了长足的进展。目前在多种动物模型和细胞模型中都研究了苦瓜对脂肪组织、骨骼肌和肝脏胰岛素抵抗的作用,并从多水平、多角度分析了苦瓜对糖代谢和脂代谢的调控机制。对于苦瓜改善脂肪组织胰岛素抵抗的作用,还从脂肪组织分泌的脂肪细胞因子角度进行了研究与分析。

一项2010年发表的研究报告称,中国肥胖人口超过3亿人,而2011年我国糖尿病患者已高达9500万,其中Ⅱ型糖尿病占93.7%;2010年国际糖尿病协会的一项评估报告指出,中国卫生经费支出中有13%(约250亿美元)用于糖尿病治疗^[49],上述数据不难看出我国防治胰岛素抵抗和糖尿病的迫切需求。而常用的胰岛素致敏剂噻唑烷二酮类具有导致肥胖、产生肝毒等副作用,因此开发安全有效的药食同源食品替代药品预防和辅助治疗胰岛素抵抗,对提高全民的健康水平将具有十分深远的意义。苦瓜改善胰岛素抵抗与糖尿病的功能已得到众多学者的肯定,但是,其作用机制尚未十分明确,有待进一步深入研究。近年来,代谢组学为营养学研究提供了崭新的研究思路和技术,并得到广泛应用^[50-51]。机体的血液、尿液包含了机体内每一个细胞的代谢组信息,能实时反映机体的代谢物变化情况。利用代谢组学方法,通过监测体液中的特异性生物标记物的代谢变化,可以分析和推测影响机体体液变化的苦瓜活性成分,从而阐明苦瓜改善胰岛素抵抗和糖尿病的营养机制,最终为开发以苦瓜为代表的功能健康食品提供理论依据。

参考文献:

- [1] SMYTH S, HERON A. Diabetes and obesity: the twin epidemics[J]. *Nature Medicine*, 2006, 12: 75-80.
- [2] MOLLER D E. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome[J]. *Nature*, 2001, 414: 821-827.
- [3] KUMAR S R, ASHISH J, SATISH N. *Momordica charantia* Linn.: a mini review[J]. *International Journal of Biomedical Research*, 2011, 11(2): 579-587.
- [4] 徐斌,董英,张慧慧,等. 苦瓜多糖对链脲佐菌素诱导糖尿病小鼠的降血糖效果[J]. *营养学报*, 2006, 28(4): 401-403.
- [5] 董英,朱晶英,陈钧. 苦瓜伤流液对链脲佐菌素诱导糖尿病小鼠的降糖功能研究[J]. *食品科学*, 2010, 31(21): 349-352.
- [6] ZHU Ying, DONG Ying, QIAN Xiwen, et al. Effect of superfine grinding on antidiabetic activity of bitter melon powder[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2012, 13: 14203-14218.
- [7] TOSHIHIRO M, CHISA I, NAOKI I. Hypoglycemic activity of the fruit of the *momordica charantia* in type 2 diabetic mice[J]. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 2001, 47(5): 340-344.
- [8] HUANG Huiling, HONG Yawen, WONG Youhong, et al. Bitter melon (*Momordica charantia* L.) inhibits adipocyte hypertrophy and down regulates lipogenic gene expression in adipose tissue of diet-induced obese rats[J]. *British Journal of Nutrition*, 2008, 99: 230-239.
- [9] SRIDHAR M G, VINAYAGAMOORTHY R, SUYMBUNATHAN V A, et al. Bitter gourd (*Momordica charantia*) improves insulin sensitivity by increasing skeletal muscle insulin-stimulated IRS-1 tyrosine phosphorylation in high-fat-fed rats[J]. *British Journal of Nutrition*, 2008, 99: 806-812.
- [10] NERURKAR P V, LEE Y K, MOTOSUE M, et al. *Momordica charantia* (bitter melon) reduces plasma apolipoprotein B-100 and increases hepatic insulin receptor substrate and phosphoinositide-3 kinase interactions[J]. *British Journal of Nutrition*, 2008, 100: 751-759.
- [11] CHEN Qixuan, CHAN L L Y, LI E T S. Bitter melon (*Momordica charantia*) reduces adiposity, lowers serum insulin and normalizes glucose tolerance in rats fed a high fat diet[J]. *The Journal of Nutrition*, 2003, 133: 1088-1093.
- [12] WANG Z Q, ZHANG X H, YU Yongmei, et al. Bioactives from bitter melon enhance insulin signaling and modulate acyl carnitine content in skeletal muscle in high-fat diet-fed mice[J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2011, 22(11): 1064-1073.
- [13] 严哲琳. 中药苦瓜、地骨皮、翻白草提取物干预2型糖尿病胰岛素抵抗的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2011: 41-51.
- [14] TAN Minjia, YE Jiming, TURNER N, et al. Antidiabetic activities of triterpenoids isolated from bitter melon associated with activation of the AMPK pathway[J]. *Chemistry and Biology*, 2008, 15: 263-273.
- [15] 盛清凯. 苦瓜降糖多肽-P的分离纯化及降糖机理研究[D]. 无锡: 江南大学, 2006: 40-52.
- [16] IZHARUL H, SHABNAM K. Effect of *momordica charantia* (bitter gourd) tablets in diabetes mellitus: type 1 and type 2[J]. *Prime Research on Medicine (PROM)*, 2012, 2(2): 72-74.
- [17] 刘峻珺, 贺伊博, 叶菲. 半合成高脂饲料和合成高脂饲料对大鼠脂代谢的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2011, 46(10): 753-756.
- [18] SHIH C C, LIN C H, LIN W L. Effects of *Momordica charantia* on insulin resistance and visceral obesity in mice on high-fat diet[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2008, 81: 134-143.
- [19] POPOVICH D G, LEE Y, LI Lu, et al. *Momordica charantia* seed extract reduces pre-adipocyte viability, affects lactate dehydrogenase release, and lipid accumulation in 3T3-L1 cells[J]. *Journal of Medicinal Food*, 2011, 14(3): 201-208.
- [20] 张怡君. 苦瓜籽油延缓体脂肪生成机制研究[D/OL]. 台湾: 中国医药大学. (2011-10-17)[2012-12-20]. <http://ir.cmu.edu.tw/ir/handle/310903500/41336>.
- [21] NG T B, WONG C M, LI W W, et al. Acid-ethanol extractable compounds from fruits and seeds of the bitter gourd *Momordica charantia*: effects on lipid metabolism in isolated rat adipocytes[J]. *American Journal of Chinese Medicine*, 1987, 15: 31-42.
- [22] MEIR P, YANIV Z. An *in vitro* study on the effect of *Momordica charantia* on glucose uptake and glucose metabolism in rats[J]. *Planta Medica*, 1984, 51: 12-16.
- [23] ROFFEY B W C, ATWAL A S, JOHNS T, et al. Water extracts from *Momordica charantia* increase glucose uptake and adiponectin secretion in 3T3-L1 adipose cells[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007, 112: 77-84.
- [24] KARUNANAYAKE E, JEEVATHAYAPARAN S, TENNEKON K. Effect of *Momordica charantia* fruit juice on streptozotocin-induced diabetes in rats[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 1990, 30: 199-204.
- [25] ALI L, KHAN A K A, MAMUN M I R, et al. Studies on hypoglycemic effects of fruit pulp, seed, and whole plant of *Momordica charantia* on normal and diabetic model rats[J]. *Planta Medica*, 1993, 59: 408-412.
- [26] AMER P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and

- the impact of the thiazolidinediones[J]. Trends Endocrinology Metabolism, 2003, 14(3): 137-145.
- [27] 秦培洁, 全小林. 肥胖的瘦素抵抗机制研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(5): 662-665.
- [28] MAEDA N, SHIMOMURA I, KISHIDA K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30[J]. Natural Medicine, 2002, 8: 731-737.
- [29] SHIHA C C, LIN C H, LIN W L, et al. *Momordica charantia* extract on insulin resistance and the skeletal muscle GLUT4 protein in fructose-fed rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2009, 123: 82-90.
- [30] POPOVICH D G, LI Lu, ZHANG Wei. Bitter melon (*Momordica charantia*) triterpenoid extract reduces preadipocyte viability, lipid accumulation and adiponectin expression in 3T3-L1 cells[J]. Food and Chemical Toxicology, 2010, 48: 1619-1626.
- [31] RANGWAL A, LAZER S M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and metabolism[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2004, 25: 331-336.
- [32] NERURKAR P V, LEE Y K, NERURKAR V R. *Momordica charantia* (bitter melon) inhibits primary human adipocyte differentiation by modulating adipogenic genes[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2010, 10(1): 34-43.
- [33] MUNZER T, HARMAN S M, HEES P, et al. Effect of GH and/or sex steroid administration on abdominal subcutaneous and visceral fat in health aged women and men[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2001, 86: 3604-3610.
- [34] PERSEGHIN G, SCIFO P, DE C F, et al. Intramyocellular triglyceride content is a determinant of *in vivo* insulin resistance in human: a ^1H - ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents[J]. Diabetes, 1999, 48: 1600-1606.
- [35] CHEN Qixuan, LI E T S. Reduced adiposity in bitter melon (*Momordica charantia*) fed rats is associated with lower tissue triglyceride and higher plasma catecholamines[J]. British Journal of Nutrition, 2005, 93: 747-754.
- [36] SINGH J, HUNDAL H S, WACKERHAGE H, et al. *Momordica charantia* fruit juice stimulates glucose and amino acid uptakes in L6 myotubes[J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2004, 261: 99-104.
- [37] KELLEY D E, HE J, MENSHIKOVA E V, et al. Dysfunction in mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2002, 51: 2944-2950.
- [38] CHAN L L Y, CHEN Qixuan, GO A G G, et al. Reduced adiposity in bitter melon (*Momordica charantia*)-fed rats is associated with increased lipid oxidative enzyme activities and uncoupling protein expression[J]. Biochemical and Molecular Actions of Nutrients, 2005, 135(11): 2517-2523.
- [39] KELLERER M, LAMMERS R, HU H. Insulin signal transduction: possible mechanism for insulin resistance[J]. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, 1999, 107(2): 97-106.
- [40] 程媛, 王佑民, 丁晓洁. 肥胖大鼠骨骼肌AMPK表达及其与糖脂代谢的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2010, 45(2): 180-182.
- [41] KUMAR R, BALAJI S, UMA T S, et al. Fruit extracts of *Momordica charantia* potentiate glucose uptake and up-regulate Glut-4, PPAR γ and PI3K[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2009, 126(3): 533-537.
- [42] JAYASOORIYA A P, SAKONO M, YUKIZAKI C, et al. Effects of *Momordica charantia* powder on serum glucose levels and various lipid parameters in rats fed with cholesterol-free and cholesterol-enriched diets[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2000, 72: 331-336.
- [43] SENANAYAKE G V K, MARUYAMA M, SHIBUYA K, et al. The effects of bitter melon (*Momordica charantia*) on serum and liver triglyceride levels in rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2004, 91: 257-262.
- [44] SZCZEPANIAK L S, DOBBINS R L, STEIN D T, et al. Bulk magnetic susceptibility effects on assessment of intra- and extramycellular lipids *in vivo*[J]. Magnetic Resonance in Medicine, 2002, 47(3): 607-610.
- [45] 盛清凯, 赵红波, 刘俊珍, 等. 苦瓜降糖多肽-P对2型糖尿病模型大鼠血糖血脂的影响[J]. 山东农业大学学报: 自然科学版, 2008, 39(1): 23-25.
- [46] SENANAYAKE G V K, NOBUHIRO F, SHOKO N, et al. Mechanisms underlying decreased hepatic triacylglycerol and cholesterol by dietary bitter melon extract in the rat[J]. Lipids, 2012, 47: 495-503.
- [47] CHAO Cheyi, HUANG Chingjang. Bitter gourd (*Momordica charantia*) extract activates peroxisome proliferator-activated receptors and up regulates the expression of the acyl CoA oxidase gene in H4IIEC3 hepatoma cells[J]. Journal of Biomedical Science, 2003, 10: 782-791.
- [48] CHANG C I, TSENG H I, LIAO Y W, et al. *in vivo* and *in vitro* studies to identify the hypoglycaemic constituents of *Momordica charantia* wild variant WB24[J]. Food Chemistry, 2011, 125: 521-528.
- [49] ALCORN T, OUYANG Y D. Diabetes saps health and wealth from China's rise[J]. The Lancet, 2012, 379: 2227-2228.
- [50] ORESIC M. Metabolomics, a novel tool for studies of nutrition, metabolism and lipid dysfunction[J]. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2009, 19: 816-824.
- [51] REZZI S, RAMADAN Z, FAY L B, et al. Nutritional metabolomics: applications and perspectives[J]. Journal of Proteome Research, 2007, 6: 513-525.