

蜂胶的降血糖作用及其分子机制研究进展

程晓雨,张江临,胡福良*

浙江大学动物科学学院,杭州 310058

摘要:蜂胶具有广泛的生物学活性和保健功能,降血糖作用是其最主要的生物学活性之一。本文综述了蜂胶及蜂胶中主要黄酮类化合物、酚酸类化合物等活性成分的降血糖作用,以及蜂胶的 IRS-PI3K 通路、PPARs 转录因子、AMPK 通路和抗氧化等 4 种可能的降血糖分子机制,旨在为蜂胶生物学活性的研究提供思路,为蜂胶产品的进一步开发提供参考。

关键词:蜂胶;黄酮类化合物;酚酸类化合物;降血糖;分子机制

中图分类号:S896.6

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2017.6.028

Antihyperglycemic Effect of Propolis and Its Molecular Mechanism: A Review

CHENG Xiao-yu, ZHANG Jiang-lin, HU Fu-liang*

College of Animal Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

Abstract: Propolis is a kind of bee products with various biological activities and health functions. The antihyperglycemic effect is one of biological activities of propolis. In this article, the research progress on the antihyperglycemic effect of propolis as well as its main flavonoids and phenolic acid were summarized. The molecular mechanisms, including IRS-PI3K pathway, PPARs transcription factors, AMPK pathway and antioxidant, were also summarized aiming to provide references for the future research of biological activities and further applications of propolis.

Key words: propolis; flavonoids; phenolic acid; antihyperglycemic; molecular mechanism

蜂胶是工蜂采集植物树脂等分泌物与其上顎腺、蜡腺等分泌物混合形成的胶粘性物质^[1]。蜂胶组成复杂,含有丰富的黄酮类、萜烯类、酚酸类等生物活性物质,其化学成分主要取决于胶源植物^[2]。随着蜂胶研究的深入,其药理功能被逐步发掘,如抗氧化、抗菌、抗病毒、抗炎、提高免疫力、辅助降血糖、调节血脂、抗肿瘤、保肝护肝、抗辐射等。近年来,蜂胶在食品、医药、畜牧业、日化工业等领域都有广泛应用,已成为近年来蜂产品乃至天然产物研究和开发的热点。

降血糖作用一直被认为是蜂胶最主要的功能之一,近年来世界各国的学者采用不同的方法对蜂胶进行了广泛的研究,发现蜂胶具有良好的降血糖作用。糖尿病不仅发病率高,而且并发症多,可引起心、脑、肾、眼、神经、血管、消化道等全身器官和系统的慢性疾病,死亡率仅次于肿瘤和心血管疾病,已成为目前威胁人类生命的第三大类疾病。然而,目前

针对糖尿病的治疗方法并不能达到根治的目的,发病机制也没有完全阐明。近年来,研究者在天然产物资源方面寻求具有降血糖及防治并发症的活性成分取得了很大进展,而蜂胶正是研究的热点之一。本文综述了蜂胶及其几种重要活性成分的降血糖作用,并对其降血糖分子机制进行了探讨,旨在为糖尿病防治提供思路,为蜂胶活性成分的深度开发提供参考。

1 蜂胶的降血糖作用

1.1 不同地理来源蜂胶的降血糖作用

不同地理来源的蜂胶因胶源植物不同,其黄酮、酚酸及萜类物质含量差异较大,但总体上均具有良好的降血糖作用。Zhu 等^[3]研究了中国蜂胶和巴西绿蜂胶对链脲佐菌素(STZ)诱导的 1 型糖尿病大鼠的影响,结果发现二者均能显著地抑制糖尿病大鼠体重的下降及血糖的升高,同时,大鼠的血液、肝、肾的氧化应激程度得到了不同程度的改善。Mahani 等^[4]对印尼爪哇和苏威拉西的蜂胶乙醇提取物进行 1 型糖尿病大鼠降血糖研究,发现蜂胶乙醇提取物的降血糖作用达到标准胰岛素的降血糖效果,且

收稿日期:2016-07-18 接受日期:2016-09-29

基金项目:国家蜂产业技术体系专项(CARS-45);上海市科技兴农重点攻关项目(2014,6-1-1)

* 通信作者 E-mail:flhu@zju.edu.cn

当注射 100 mg/kg 剂量的苏威拉西蜂胶时效果最佳。Muhaimin 等^[5]研究了印尼蜂胶乙醇提取液对 S961 肽诱导的糖尿病小鼠 T 细胞的免疫功能、细胞表面分子以及体内 γ 干扰素产生的影响,发现蜂胶乙醇提取液能有效降低糖尿病小鼠的血糖浓度并抑制糖尿病小鼠效应 T 细胞表达 CD62L 分子的数量,促进 CD4 + CD25 + T 细胞的分裂以及效应细胞的增殖,抑制了糖尿病小鼠体内 γ 干扰素的产生。此外,Hadi^[6]研究发现伊拉克蜂胶对四氧嘧啶诱导的糖尿病兔子有显著的降血糖效果,并能有效改善血液指标。

1.2 蜂胶结合其他物质的降血糖作用

研究表明,酸奶及酸奶制品中的乳酸菌对癌症、感染、胃肠道功能紊乱、哮喘有着一定治疗和预防作用。同时,酸奶在对抗血糖的上升及糖尿病并发症方面具有良好作用^[7]。Bukhari 等^[8]就此研究了酸奶与蜂胶结合对 STZ 诱导的糖尿病雄性大鼠体内的血糖和血脂的作用,发现酸奶结合蜂胶饲喂可降低血清总胆固醇、甘油三酯 LDL、VLDL 的含量,升高 HDL、LDL-C/HDL-C 和 HDL-C/TC% 水平,且蜂胶含量较高组效果更为显著,表明酸奶与蜂胶结合在降低患心血管疾病风险上有潜在的医疗价值。

铬能促进胰岛素的分泌,且其络合物能提高机体对胰岛素的敏感性^[9],如吡啶甲酸铬、组氨酸铬、烟酸铬、柠檬酸铬等铬的有机络合物对糖脂代谢均具有良好效果。Wu 等^[10]将三价铬的苹果酸络合物 $\text{Cr}_2(\text{LMA})_3$ 与蜂胶结合饲喂 ICR 小鼠,两周后测量小鼠的血糖水平、肝糖原水平,以及天冬氨酸转氨酶、谷丙转氨酶和碱性磷酸酶的活性,结果表明 $\text{Cr}_2(\text{LMA})_3$ 与蜂胶结合比二者单用天冬氨酸转氨酶、谷丙转氨酶和碱性磷酸酶的活性具有更显著的效果。

2 几种活性成分的降血糖作用

2.1 黄酮类化合物

黄酮类化合物是蜂胶的主要功效成分。蜂胶中的黄酮类化合物主要有黄酮及黄酮醇、二氢黄酮及二氢黄酮醇、异黄酮及二氢异黄酮、查尔酮及二氢查尔酮、新黄酮类化合物。

2.1.1 白杨素

白杨素具有抗菌、消炎、防止心脑血管疾病和抗癌等活性,在中国蜂胶中含量丰富。Premalatha 等^[11]研究了白杨素对 STZ 诱导的糖尿病大鼠肾病

的影响,通过检验大鼠的血液和尿液样本,发现患有糖尿病肾病的大鼠体内血糖、尿素、血清肌酐酸总尿蛋白、尿液尿素、肌酐酐均比正常大鼠的含量高,肾小球的滤过率显著降低,注射白杨素后,各指标恢复正常,表明白杨素对 STZ 诱导的糖尿肾病大鼠具有保护作用。

2.1.2 山奈酚和槲皮素

山奈酚和槲皮素同属于蜂胶中的黄酮醇类化合物^[12],由于具有较多酚羟基,因此抗氧化活性很高,对人体的保健作用尤为重要。Fang 等^[13]发现山奈酚和槲皮素能显著改善 2 型糖尿病成熟 3T3-L1 脂肪细胞对葡萄糖的吸收;进一步研究表明山奈酚和槲皮素在过氧化物酶受体 γ (PPAR γ) 的报告基因序列试验中具有辅助激动剂活性,然而这两者只有同时添加激动剂(罗格列酮),才能抑制 3T3-L1 脂肪细胞的分化,且在 PPAR γ 受体过度表达的糖脂化处理的巨噬细胞中能显著降低 NO 的产生,效果比罗格列酮更好,这表明山奈酚和槲皮素从多个方面调节血糖,其中就包括作为 PPAR γ 受体辅助激动剂。

2.1.3 柚皮素

柚皮素(4',5,7-三羟基黄酮)是蜂胶中的一种二氢黄酮类化合物,具有抗菌、消炎、抗癌、解痉和利胆等作用,也有文献指出柚皮素可能是造成酶促反应的抑制剂^[14]。Annadurai 等^[15]用柚皮素处理链脲佐菌素-烟酰胺诱导的糖尿病大鼠 21 d 后,发现糖尿病大鼠的空腹血糖、糖化血红蛋白、丙二醛含量显著降低,血清胰岛素明显升高,胰腺的酶促及非酶促抗氧化活性均显著增强,且血清中 ALT、AST、ALT 及 LDH 的活性降低,进一步的组织病理学研究表明,柚皮素对糖尿病大鼠的胰腺组织具有一定保护作用。

2.2 酚酸类化合物

自然界中酚酸类化合物主要有以下两类:一是 C6-C1 型,基本骨架是苯甲酸,如没食子酸;二是 C6-C3 型,基本骨架是苯丙酸,如肉桂酸、咖啡酸、对香豆酸等。此外,还有从巴西绿蜂胶中分离出特有的绿原酸类化合物。蜂胶中的酚酸类化合物有 100 多种^[16]。

2.2.1 肉桂酸类化合物

咖啡酸(3,4-二羟基肉桂酸)具有抗菌、抗病毒、提高神经中枢兴奋性等药理学活性;肉桂酸作为一种食品添加剂已广泛应用于医药、美容、农药及有机合成等方面。Huang 等^[17]对咖啡酸和肉桂酸调节 2

型糖尿病小鼠的肝糖生成及糖异生机制进行研究,结果显示咖啡酸和肉桂酸能增加糖原合成酶的表达,减少2型糖尿病小鼠肝细胞中糖原合酶激酶的产生及Ser641的磷酸化,抑制FL83B肝细胞核中肿瘤细胞的表达,并认为咖啡酸和肉桂酸改善葡萄糖代谢主要是通过促进糖原的生成及抑制肿瘤坏死因子处理后的肝细胞的糖异生。

Yoon等^[18]研究发现一定剂量下的

-香豆酸(对羟基肉桂酸)能促进已分化的L6骨骼肌细胞中蛋白激酶的磷酸化,增加乙酰辅酶A羧化酶(ACC)的磷酸化、肉毒碱棕榈酰转移酶-1(CPT-1)mRNA及过氧化物酶体增殖物激活受体 α 的表达,抑制十八烯酸甘油三酯的积累,增强已经分化的L6骨骼肌细胞中2-脱氧葡萄糖的吸收。结果表明,*p*-香豆酸能通过活化L6骨骼肌细胞的蛋白激酶调节葡萄糖和脂类代谢,对于改善或治疗糖脂代谢紊乱具有潜在效果。

2.2.2 绿原酸

绿原酸类化合物主要存在于忍冬科忍冬属、菊科蒿属等植物中,而蜂胶中发现的绿原酸类化合物均从巴西蜂胶中分离得到。Ong等^[19]通过观察绿原酸对Lepr^{db/db}小鼠的葡萄糖耐量、胰岛素敏感性、肝糖原增生、脂质代谢、骨骼肌葡萄糖摄入量的影响,发现绿原酸能通过活化的蛋白激酶提高糖脂代谢能力。Karthikesan等^[20]将四氢姜黄素与绿原酸结合,研究其对STZ-烟酰胺(NA)诱导的2型糖尿病大鼠氧化应激的保护作用,糖尿病大鼠口服四氢姜黄素80 mg/kg、绿原酸5 mg/kg 45 d后,空腹血糖、糖化血红蛋白、硫代巴比妥酸反应物等指标都得到改善,且二者结合使用的效果比单一使用效果更强。

2.2.3 咖啡酸苯乙酯(Caffeic acid phenethyl ester, CAPE)

咖啡酸苯乙酯是咖啡酸的一种脂类衍生物,是杨树型蜂胶的一种代表性成分。Hassan等^[21]连续给动脉粥样硬化小鼠注射咖啡酸苯乙酯30mg/kg/day 6周,测量小鼠血糖水平、血清胰岛素水平、肿瘤坏死因子、糖基化终产物、主动脉血红蛋白的表达量和胶原沉积水平;从KCl、苯肾上腺素两个模型中发现咖啡酸苯乙酯减轻了血压的收缩和舒张,增强了血管的收缩性,抑制了肿瘤坏死因子,减少了主动脉血红蛋白的表达量和胶原沉积。

2.2.4 阿替匹林C

阿替匹林C(Artepillin C,3,5-二异戊烯基-4-羟基肉桂酸)是巴西绿蜂胶中的主要酚酸类物质之一,也是其特有的标志性成分。Choi等^[22]发现阿替匹林C能诱导3T3-L1脂肪细胞的分化、过氧化物酶体增殖物激活受体和其靶基因(如P2)的表达以及脂联素和葡萄糖转运蛋白增加,在成熟的3T3-L1脂肪细胞中,阿替匹林C显著增强了对基质和胰岛素刺激下的血糖吸收,且在PI3K抑制剂的联合使用下,效果更强,有效地降低了2型糖尿病风险。

3 蜂胶调节血糖作用的可能机制

糖尿病是以高血糖为特征的代谢性疾病,高血糖则是由胰岛素分泌缺陷或其他生物作用受损,或者两者兼有引起的。胰岛素作用于细胞,可引起各种各样的生理效应,包括糖类和脂类代谢、蛋白合成以及细胞生长。此外,高血脂也是引起糖尿病的一个重要病因,肝脏脂肪积累是造成胰岛素抵抗的一个关键因素。肥胖和糖尿病都会引起游离脂肪酸含量上升,降低胰岛素对肝糖原生成的抑制作用^[23]。Umut Özcan等^[24]研究发现肥胖会引起内质网应激,该应激会使JNK超活化以及IRS-1丝氨酸磷酸化而失活,导致胰岛素信号抑制,表明高血糖和高血脂具有紧密的联系。

近年来,研究发现中草药提取物以及植物分离化合物对胰腺具有多重功效,如 β 细胞增殖、胰岛素合成及分泌,说明药用植物对于治疗糖尿病相关的胰岛素抵抗和缺乏具有潜在作用^[23],而蜂胶正是研究热点之一。蜂胶的多酚类物质含量丰富,每类物质所具有的特定结构决定了它们的生物学活性与作用途径。例如,黄酮类物质的基本结构由两个苯环结构中间连接一个3碳单元形成的含氧杂环构,它发挥调节血糖作用主要是通过调节系列靶点分子以及信号通路^[25]。目前,蜂胶中已有报道具有显著降血糖作用的白杨素、柚皮素、山奈酚、木犀草素、绿原酸、咖啡酸、表儿茶素、没食子酸等则是通过不同通路调节。

目前,从胰岛素调节通路和非胰岛素调节通路的角度研究天然产物对血糖和血脂作用途径已取得了一定进展。故此,本文主要从胰岛素调节和非胰岛素调节通路来阐明蜂胶调节血糖作用的可能分子机制。

3.1 通过 IRS-PI3K 通路调节血糖的作用

肝脏是能量代谢的主要器官,也是胰岛素作用的主要靶器官。胰岛素与胰岛素受体结合,活化的胰岛素受体进一步激活胰岛素受体底物(IRS),从而启动胰岛素信号转导通路,如图1所示。而 IRS-2 功能受损会严重影响外围胰岛素信号传导和胰岛 β 细胞功能,例如,IRS-2 缺失小鼠因肝脏和骨骼肌的胰岛素耐受性和 β 细胞缺乏补偿胰岛素耐受性的能力而使葡萄糖内稳态严重失衡^[26]。另一重要的胰岛素底物受体(IRS-1),在其自身酪氨酸磷酸化后,结合并激活含有 SH2 结构域的 PI3K 等蛋白,从而激活胰岛素通路。IRS-1 缺失小鼠表现出子宫内生长降低、葡萄糖耐受度受损以及胰岛素/胰岛素样生长因子依赖的葡萄糖吸收下降^[27]。

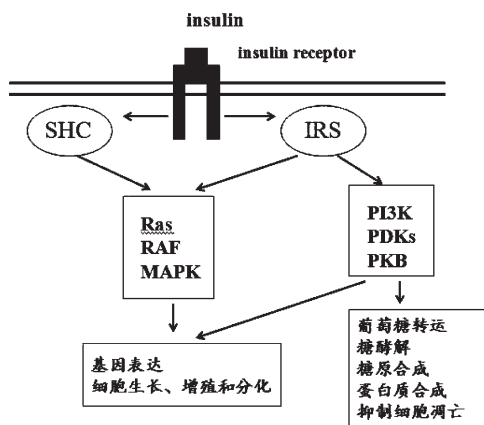


图1 胰岛素的两条主要信号通路

Fig. 1 Two main signaling pathways of insulin

3.1.1 靶向 IRS 而调节血糖的作用

在正常细胞中,IRS-1 是主要的结合并激活 PI3K 的蛋白,而 IRS-2 需要在更高的胰岛素浓度下才能结合并激活 PI3K。胰岛素抵抗和 β 细胞功能紊乱是引发 2 型糖尿病的一个重要因素,而 IRS-2 在增强 β 细胞功能和数量上具有重要作用。IRS-2 的 PH 和 PTB 结构域可与磷酸化的胰岛素受体结合,从而使 IRS-2 自身磷酸化,磷酸化的 IRS-2 激活 PI3K,进而调控细胞生长、 β 细胞蛋白合成等,激活的 IRS-2 还可改善葡萄糖敏感性和 β 细胞增殖^[27],从而发挥调节血糖的作用。Borradaile^[28] 等研究发现蜂胶中的黄酮柚皮素能通过增强 IRS-2 的活力而激活 PI3K,表现出体外的胰岛素类似效果。

3.1.2 靶向 PI3K 及其负性调节子(PTEN)而调节血糖的作用

磷脂酰肌醇 3 激酶蛋白家族由三个成员组成,

分别是 I 型、II 型和 III 型,其中 I 型研究的最多。I 型由酪氨酸激酶受体(I A)和 G 蛋白偶联受体(I B)组成, I A 由 p85 α /p85 β /p55 亚基组成,而 I B 由 p101/p84/p87PIKAP 亚基组成^[29]。Akt 蛋白(丝氨酸/苏氨酸激酶)又叫蛋白激酶 B(PKB),是 PI3K 的一个主要的下游效应子。在 PIP₃ 的作用下, PDK1 磷酸化 Akt 蛋白催化环的 Thr-308 位点,从而激活 Akt 蛋白,进一步磷酸化 Ser-473 位点,从而使 Akt 完全激活^[30]。在肌肉和脂肪细胞中, Akt 促进葡萄糖转运子 GLUT4 的膜转移,增强细胞对葡萄糖的吸收^[31]。同时, Akt 可磷酸化糖原合酶激酶 3(GSK3)而使其失活,进而促进糖原合成^[32]。Cordeiro - Herrera 等^[33] 发现蜂胶中的一种酚酸化合物——表儿茶素提升了 GSK3 亚基的磷酸化水平,而降低了 p-GS 的水平,从而促进糖原合成,激活了 IRS-1/IRS-2, PI3K/AKT 信号通路,调节葡萄糖代谢,同时也提升葡萄糖转运子 2(GLUT2)的含量。GLUTs 在调节血糖水平上发挥重要作用,胰岛素通过诱导 GLUT4 转运到质膜而刺激组织(肌肉组织和脂肪组织)的葡萄糖转运^[34]。然而,并不是所有的活性成分都是依赖于一致的信号通路来调节血糖和血脂。Prasad 等^[35] 研究表明,没食子酸通过激活 PI3K 蛋白方式促进 GLUT4 的膜转移,进而促进葡萄糖的吸收,但这并不依赖于 AKT 的激活。

PI3K 催化 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)的产生,PTEN 是重要的脂类磷酸酶,可使 PIP3 脱磷酸而失活^[36]。在 3T3L1 细胞中过表达 PTEN 会抑制葡萄糖的吸收以及 GLUT4 的膜转移^[37], Butler 等^[38] 通过系统饲喂 *db/db* 和 *ob/ob* 小鼠反义核苷酸,显著降低了小鼠 PTEN 的表达,也使小鼠血糖浓度趋于正常水平。

3.1.3 靶向 IPF1/PDX1 及其负性调节子(FOXO1)而调节血糖的作用

同源域因子 IPF1/PDX1 最初是在早期鼠胰腺间叶原基细胞中表达。IPF1/PDX1 被认为调节多种胰岛内分泌基因的表达,如胰岛素、生长激素抑制素、葡糖激酶、胰岛淀粉样多肽和葡萄糖转运子 2(GLUT2)^[39],亦有研究指出,体内缺失 IPF1/PDX1 的小鼠不能正常形成胰岛^[40]。Ulf Ahlgren 等^[41] 研究表明,IPF1/PDX1 通过正向调节胰岛素和胰岛淀粉样多肽的表达,以及抑制胰高血糖素表达的方式维持 β 细胞特征,他们还发现 IPF1/PDX1 可呈剂量依赖性地调节 GLUT2 的表达,结果表明降低 IPF1/

PDX1 的活性可导致 2 型糖尿病的发生。Zhang 等^[42]研究表明,山奈酚可通过增强 PDX1/cAMP/PKA/CREB 信号级联通路,改善胰腺 β 细胞的存活及其功能,促进胰岛素的分泌与合成。叉头状转录因子 1 (FOXO1) 是胰岛素通路重要的负性调节因子。在胰岛素应答组织中,FOXO1 是 FOXO 家族含量最丰富的亚基,它调节葡萄糖-6-磷酸酶,抑制 PDX1 的表达,并逆转胰岛素抑制肝葡萄糖生成和促进 β 细胞增殖的作用^[43]。

3.2 通过 AMPK 通路调节血糖的作用

5'-AMP 激活蛋白激酶 (AMPK) 信号通路在调节能量代谢方面发挥着重要作用,AMPK 是异源三聚体蛋白,由一个催化亚基 α 以及两个调节亚基 β 和 γ 构成。AMPK 的激活依赖于催化亚基 α 上苏氨酸 172 的磷酸化,活化后的 AMPK 降低能量储存并激发能量的产生。近年来,AMPK 已成为治疗胰岛素抵抗和糖尿病的颇具吸引力的药物靶点。大量研究表明,富含多酚类的天然提取物都能通过激活 AMPK 信号通路有效促进葡萄糖的吸收,缓解 1 型和 2 型糖尿病^[44,45]。柚皮素通过激活 AMPK 信号通路而增强了葡萄糖耐量和胰岛素敏感性,促进了平滑肌细胞的葡萄糖吸收^[46]。同时,AMPK 的激活也能有效调节脂肪代谢。山楂叶总黄酮^[47] 和肋柱花总黄酮^[48] 等都能有效地激活 AMPK 信号通路,从而缓解肥胖症以及高血脂症状。而蜂胶富含大量的黄酮类化合物,因此可以猜测蜂胶也能通过 AMPK 通路调节血糖的作用。

3.3 通过 PPARs 转录因子调节血糖的作用

过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs) 是属于配体激活型核受体超家族的转录因子,目前,主要分为 PPAR- α 、PPAR- β/δ 和 PPAR- γ 三个类型,其中 PPAR- α 和 PPAR- γ 是关键脂质和葡萄糖代谢的调节因子,调控多种调节脂质和葡萄糖代谢的基因^[49]。Shin 等^[50] 运用体外实验和动物实验研究绿原酸、咖啡酸、芦丁、木犀草素、酚酸类物质的抗糖尿病作用,发现其可通过促进 PPAR γ 的活性与表达抑制高脂肪诱导的体重增加、脂肪积累以及葡萄糖水平。此外,有研究发现巴西红蜂胶乙醇提取物具有增强 PPAR γ 的转录活性,诱导脂肪前体细胞分化为脂肪细胞^[51]。PPAR γ 的激活亦可恢复胰岛肌内质网 Ca^{2+} ATP 酶 2 (SERCA2) 的含量并阻止 β 细胞功能紊乱^[52]。

3.4 通过抗氧化调节血糖的作用

有研究指出,表儿茶素通过调节细胞的氧化还原状态而调控编码葡萄糖异生作用的酶以及蛋白酪氨酸磷酸化的基因的表达,结果表明氧化还原状态对治疗糖尿病有一定的作用^[53]。前期也有研究指出茶叶黄酮可抑制巨噬细胞介导的低密度脂蛋白的氧化,从而调节 LDL 的代谢^[54]。四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠在口服绒毛柯子、橄榄仁、余甘子及它们混合物的乙醇提取物后血糖含量降低,提取物的主要有效成分为没食子酸,且在体外实验中,没食子酸有效地抑制了脂质过氧化、清除羟基和超氧自由^[55]。目前已有大量研究表明蜂胶具有强的抗氧化活性,可调节机体的氧化还原状态^[56]。Lee 等^[57] 研究表明,二聚酸能通过 Nrf2 通路发挥抗氧化活性,进而缓解丙酮醛诱导的胰岛细胞损伤、提升胰岛素水平而改善糖尿病。故此,抗氧化活性是蜂胶调节血糖和血脂的关键因素之一。

4 小结与展望

蜂胶的化学成分极其复杂,含有丰富的生物活性物质,而这也是蜂胶具有多种生物学活性的基础。蜂胶对机体的保护作用机理极其复杂,绝不是单纯的某种物质或信号通路的促进或抑制作用,且不同的活性成分作用机理不尽相同。研究结果表明,不同来源的蜂胶及其活性成分都表现出良好的降血糖活性,且对多种糖尿病并发症也有不错的治疗效果,这与蜂胶中丰富的生物学活性成分密不可分,特别是黄酮类物质与酚酸类物质。目前,蜂胶已广泛应用于食品、保健品、化妆品行业,具有巨大的应用价值。然而,目前关于蜂胶中调节血糖功能因子的分离提取工艺技术较少,功能因子和作用机理也未完全明确,但随着国内外对蜂胶研究的不断深入,对蜂胶的生物学活性及其作用机理方面的研究也将会不断深入。因此,将蜂胶化学、药理活性及其机理、临床应用等全面而系统地结合研究对蜂胶产品的质量标准化,提高蜂胶产品的科技含量和市场竞争力,促进蜂胶产品的深度开发具有深远的意义。

参考文献

- 1 GB/T 24283—2009, Propolis (蜂胶).
- 2 Bankova V, et al. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*, 2000, 31: 3-15.
- 3 Zhu W, et al. Biological activities of Chinese propolis and

- Brazilian propolis on streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus in rats. *Evid-Based Compl Alt*, 2011, 2011:1-8.
- 4 Mahani, *et al.* Antihyperglycemic effect of propolis extract from two different provinces in Indonesia. *Int J Adv Sci, Eng Inform Technol*, 2013, 3(4):1-4.
- 5 Muhaimin R, *et al.* Significance of propolis administration for homeostasis of CD4 (+) CD25 (+) immunoregulatory T cells controlling hyperglycemia. *Springerplus*, 2014, 3:526.
- 6 Hadi AHA. Study the effect of Iraqi propolis extract on hematological parameters in alloxan-induced diabetic rabbits. *Mirror Res Vet Sci Anim*, 2014, 3920:1-10.
- 7 Bijvoet AGA, *et al.* Expression of cDNA-encoded human acid α -glucosidase in milk of transgenic mice. *BBA-Gene Struct Expr*, 1996, 1308(2):93-96.
- 8 Bukhari HM, *et al.* Effect of yoghurt pillared with propolis on hyperglycemic rats. *Egyptian J Hosp Med*, 2012, 49:691-704.
- 9 Sharma S, *et al.* Beneficial effect of chromium supplementation on glucose, HbA1C and lipid variables in individuals with newly onset type-2 diabetes. *J Trace Elem Med Biol*, 2011, 25(3):149-153.
- 10 Wu XY, *et al.* Enhanced anti-diabetic activity of a combination of chromium(III) malate complex and propolis and its acute oral toxicity evaluation. *Biol Trace Elem Res*, 2012, 148:91-101.
- 11 Premalatha M, *et al.* Renoprotective effect of chrysin (5,7 dihydroxy flavone) in streptozotocin induced diabetic nephropathy in rats. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2012, 4:241-247.
- 12 Zhang CP (张翠平), *et al.* Flavonoids in propolis. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2009, 21:1084-1090.
- 13 Fang X, *et al.* Kaempferol and quercetin isolated from *Euonymus alatus* improve glucose uptake of 3T3-L1 cells without adipogenesis activity. *Life Sci*, 2008, 82:615-622.
- 14 Ghosal A, *et al.* Inhibition and kinetics of cytochrome P4503A activity in microsomes from rat, human, and cDNA-expressed human cytochrome P450. *Drug Metab Dispos*, 1996, 24:940-947.
- 15 Annadurai T, *et al.* Antihyperglycemic and antioxidant effects of a flavanone, naringenin, in streptozotocin-nicotinamide-induced experimental diabetic rats. *J Physiol Biochem*, 2012, 68:307-318.
- 16 Zhang CP (张翠平), *et al.* Phenolic acid in propolis (蜂胶中的酚酸类化合物). *Chin J MAP (中国现代应用药学)*, 2013, 30:102-105.
- 17 Huang DW, *et al.* Caffeic acid and cinnamic acid ameliorate glucose metabolism via modulating glycogenesis and gluconeogenesis in insulin-resistant mouse hepatocytes. *J Funct Foods*, 2012, 4:358-366.
- 18 Yoon SA, *et al.* p-Coumaric acid modulates glucose and lipid metabolism via AMP-activated protein kinase in L6 skeletal muscle cells. *Biochem Bioph Res Co*, 2013, 432:553-557.
- 19 Ong KW, *et al.* Anti-diabetic and anti-lipidemic effects of chlorogenic acid are mediated by AMPK activation. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85:1341-1351.
- 20 Karthikesan K, *et al.* Protective effect of tetrahydrocurcumin and chlorogenic acid against streptozotocin-nicotinamide generated oxidative stress induced diabetes. *J Funct Foods*, 2010, 2(2):134-142.
- 21 Hassan NA, *et al.* Caffeic acid phenethyl ester, a 5-lipoxygenase enzyme inhibitor, alleviates diabetic atherosclerotic manifestations; effect on vascular reactivity and stiffness. *Chem-Biol Interact*, 2014, 213:28-36.
- 22 Choi SS, *et al.* Arteripillin C, as a PPAR γ ligand, enhances adipocyte differentiation and glucose uptake in 3T3-L1 cells. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81:925-933.
- 23 Hawkins M, *et al.* Contribution of elevated free fatty acid levels to the lack of glucose effectiveness in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2003, 52:2748-2758.
- 24 Ozcan U, *et al.* Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*, 2004, 306:457-461.
- 25 Latha M, *et al.* Insulin-secretagogue activity and cytoprotective role of the traditional antidiabetic plant *Scoparia dulcis* (Sweet Broomweed). *Life Sci*, 2004, 75:2003-2014.
- 26 Hajiaghaalipour F, *et al.* Modulation of glucose transporter protein by dietary flavonoids in type 2 diabetes mellitus. *Int J Biol Sci*, 2015, 11:508-524.
- 27 Withers DJ, *et al.* Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature*, 1998, 391:900-904.
- 28 Borradaile NM, *et al.* Inhibition of net HepG2 cell apolipoprotein B secretion by the citrus flavonoid naringenin involves activation of phosphatidylinositol 3-kinase, independent of insulin receptor substrate-1 phosphorylation. *Diabetes*, 2003, 52:2554-2561.
- 29 Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science*, 2002, 296:1655-1657.
- 30 Bayascas JR, *et al.* Regulation of Akt/PKB Ser473 phosphorylation. *Mol Cell*, 2005, 18:143-145.
- 31 Thong FS, *et al.* Turning signals on and off: GLUT4 traffic in the insulin-signaling highway. *Physiology*, 2005, 20:271-284.
- 32 Cohen P, *et al.* The renaissance of GSK3. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2:769-776.
- 33 Cordero-Herrera I, *et al.* Cocoa flavonoids improve insulin

- signalling and modulate glucose production via AKT and AMPK in HepG2 cells. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57: 974-985.
- 34 Birnbaum MJ. Identification of a novel gene encoding an insulin-responsive glucose transporter protein. *Cell*, 1989, 57: 305-315.
- 35 Prasad CV, *et al.* Gallic acid induces GLUT4 translocation and glucose uptake activity in 3T3-L1 cells. *FEBS Lett*, 2010, 584: 531-536.
- 36 Lee JO, *et al.* Crystal structure of the PTEN tumor suppressor; implications for its phosphoinositide phosphatase activity and membrane association. *Cell*, 1999, 99: 323-334.
- 37 Nakashima N, *et al.* The tumor suppressor PTEN negatively regulates insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem*, 2000, 275: 12889-12895.
- 38 Butler M, *et al.* Specific inhibition of PTEN expression reverses hyperglycemia in diabetic mice. *Diabetes*, 2002, 51: 1028-1034.
- 39 Waeber G, *et al.* Transcriptional activation of the GLUT2 gene by the IPF-1/STF-1/IDX-1 homeobox factor. *Mol Endocrinol*, 1996, 10: 1327-1334.
- 40 Jonsson J, *et al.* Insulin-promoter-factor 1 is required for pancreas development in mice. *Nature*, 1994, 371: 606-609.
- 41 Ahlgren U, *et al.* β -Cell-specific inactivation of the mouse *Ipf1/Pdx1* gene results in loss of the β -cell phenotype and maturity onset diabetes. *Genes Dev*, 1998, 12: 1763-1768.
- 42 Zhang YL, *et al.* Small molecule kaempferol modulates PDX-1 protein expression and subsequently promotes pancreatic β -cell survival and function via CREB. *J Nutr Biochem*, 2013, 24: 638-646.
- 43 Nakae J, *et al.* Regulation of insulin action and pancreatic β -cell function by mutated alleles of the gene encoding forkhead transcription factor Foxo1. *Nature Genet*, 2002, 32: 245-253.
- 44 Ong KW, *et al.* Chlorogenic acid stimulates glucose transport in skeletal muscle via AMPK activation; a contributor to the beneficial effects of coffee on diabetes. *PLoS One*, 2012, 7 (3): e32718.
- 45 Kang C, *et al.* Brown alga *Ecklonia cava* attenuates type 1 diabetes by activating AMPK and Akt signaling pathways. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48: 509-516.
- 46 Zygmunt K, *et al.* Naringenin, a citrus flavonoid, increases muscle cell glucose uptake via AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398: 178-183.
- 47 Li Z, *et al.* Hawthorn leaf flavonoids alleviate nonalcoholic fatty liver disease by enhancing the adiponectin/AMPK pathway. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 17295-17307.
- 48 Bao L, *et al.* Hypolipidemic effects of flavonoids extracted from *Lomatogonium rotatum*. *Exp Ther Med*, 2016, 11: 1417-1424.
- 49 Wahli W, *et al.* Peroxisome proliferator activated receptors: transcriptional regulators of adipogenesis, lipid metabolism and more. *Chem Biol*, 1995, 2: 261-266.
- 50 Shin EJ, *et al.* Ethanol extract of the *Prunus mume* fruits stimulates glucose uptake by regulating PPAR- γ in C2C12 myotubes and ameliorates glucose intolerance and fat accumulation in mice fed a high-fat diet. *Food Chem*, 2013, 141: 4115-4121.
- 51 Iio A, *et al.* Ethanolic extracts of Brazilian red propolis promote adipocyte differentiation through PPAR γ activation. *Phytomedicine*, 2010, 17: 974-979.
- 52 Kono T, *et al.* PPAR- γ activation restores pancreatic islet SERCA2 levels and prevents β -cell dysfunction under conditions of hyperglycemic and cytokine stress. *Molecular Endocrinol*, 2012, 26: 257-271.
- 53 Waltner-Law ME, *et al.* Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production. *J Biol Chem*, 2002, 277: 34933-34940.
- 54 Ishikawa T, *et al.* Effect of tea flavonoid supplementation on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification. *Am J Clin Nutr*, 1997, 66: 261-266.
- 55 Sabu MC, *et al.* Anti-diabetic activity of medicinal plants and its relationship with their antioxidant property. *J Ethnopharmacol*, 2002, 81: 155-160.
- 56 Zhang JL (张江临), *et al.* Advance in studies on antioxidant activity of propolis and its molecular mechanism. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志). 2013, 38: 2645-2652.
- 57 Lee BH, *et al.* Dimeric acid protects pancreas damage and elevates insulin production in methylglyoxal-treated pancreatic RINm5F cells. *J Funct Foods*, 2013, 5: 642-650.