

人参皂苷治疗糖尿病的临床研究进展

郭明慧¹, 孙琳¹, 罗乐乐², 张念念³

¹山东中医药大学药学院, 山东 济南

²山东中医药大学针灸推拿学院, 山东 济南

³山东中医药大学护理学院, 山东 济南

收稿日期: 2024年3月17日; 录用日期: 2024年4月11日; 发布日期: 2024年4月16日

摘要

本文探讨了糖尿病的中医病因病机与发病机制, 并重点分析了人参皂苷在糖尿病治疗中的药理作用。文献综述显示, 人参皂苷对糖尿病治疗具有显著效果, 能预防和缓解多种并发症, 维护人体健康。稀有人参皂苷具有更高药理活性, 吸收利用更佳, 医疗潜力巨大。近年来, 人参皂苷创新药物研究迅速发展, 已在多种疾病治疗中发挥作用。尽管在糖尿病领域的临床试验较少, 但研究正聚焦于提取、含量测定、药理机制及新药研发。这些研究为临床应用提供理论支持, 有望完善疗效评价, 为糖尿病患者制定科学治疗方案。本文为人参皂苷在糖尿病治疗中的应用提供理论依据, 有望推动中药现代化, 提升治疗效果与患者生活质量。

关键词

人参皂苷, 糖尿病, 消渴病, 胰岛素

Progress of Clinical Research on Ginsenosides in the Treatment of Diabetes Mellitus

Minghui Guo¹, Lin Sun¹, Lele Luo², Niannian Zhang³

¹College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong

²College of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong

³College of Nursing, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong

Received: Mar. 17th, 2024; accepted: Apr. 11th, 2024; published: Apr. 16th, 2024

Abstract

This paper examines the etiology and pathophysiology of diabetes mellitus in Chinese medicine, with a focus on the pharmacological effects of ginsenosides in diabetes management. According to a literature study, ginsenosides have a major impact on diabetes treatment, avoiding and alleviating various problems while also sustaining human health. Rare ginsenosides have increased pharmaceutical action, better absorption and utilisation, and significant medicinal promise. In recent years, novel medication research on ginsenosides has advanced swiftly and has proven beneficial in the treatment of a variety of disorders. Although there have been fewer clinical studies in the field of diabetes, research is centered on extraction, content determination, pharmacological processes, and new drug development. These investigations give a theoretical foundation for clinical applications and are expected to improve efficacy evaluation and scientific development. This paper provides a theoretical basis for the application of ginsenosides in the treatment of diabetes mellitus, which is expected to promote the modernisation of traditional Chinese medicine and enhance the therapeutic efficacy and quality of life of patients.

Keywords

Ginsenoside, Diabetes, Thirstiness, Insulin

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 糖尿病的中医病因

糖尿病,属于中医“消渴”病范畴,其病因病机源远流长,中医记载消渴症是由“过食肥甘、五脏柔弱、情志失调”等因素导致的[1]。《素问·奇病论篇》:“此人必数食甘美而多肥也,肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上逆,转为消渴。”此言揭示了饮食习惯与消渴病关系密切,过多摄入甘甜肥腻食物,易生内热,扰乱脾胃功能,导致气机失调,最终可能引发消渴病[2]。《黄帝内经》云:“五脏皆柔弱者,善病消瘵。”此揭示了先天禀赋不足、五脏虚弱为消渴发病的内在根源[3]。《金匱要略》则进一步指出:“趺阳脉浮而数,浮即为气,数即消谷而大坚,气盛则溲数,溲数即坚,坚数不相离,其中则消,善饥而瘦。”此说阐释了胃火炽盛、消谷善饥导致的阴液耗伤之病机[4]。《灵枢·五变》说:“怒则气上逆,胸中畜积,血气逆留,臄皮充肌,血脉不行,转而为热,热则消肌肤,故为消瘵。”此言情志失调。情志失调,五志过急化火,消灼津液,暗耗脏阴,脏腑阴精亏损,诱发消渴[5]。《诸病源候论》更是明确指出:“消渴者,原其发动,此则肾虚所致,每发即小便至甜。”此论强调了肾虚在消渴发病中的核心作用[6]。《素问·血气形志篇》提到:“形乐志乐,病生于肉。”《内经知要》也强调过度安逸会导致气脉凝滞。长时间的安逸和懒散,不仅会使气血运行变得迟缓,还可能导致脾胃功能受阻,气虚肉伤。如果再加上饮食习惯不良,痰湿和积热的问题进一步加剧,耗伤气阴,最终诱发消渴病[7][8]。祖国医学对消渴症的病因病机有着深刻的认识,认为先天不足、饮食失节、情志失调等多因素共同导致阴液耗伤、燥热内生,最终引发消渴之症[9]。这为现代中医临床治疗糖尿病提供了重要的理论依据。

2. 糖尿病的发病机制

糖尿病的发病机制主要涉及胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗两个方面。I型糖尿病是一种具有器官特异

性的自身免疫性疾病,其特点在于胰岛 β 细胞受到损害[10]。近年来,对于 I 型糖尿病的病因,除了胰岛素抵抗等因素外,还有肥胖和程序性细胞死亡受体-1/程序性细胞死亡受体 1-配体途径也被认为在 I 型糖尿病的发病过程中起作用[11]。II 型糖尿病是遗传因素和环境因素长期作用的结果。当机体能量摄入和机体代谢失衡,脂肪细胞存储更多的脂肪,引起脂肪过度堆积或脂肪组织异常,较高的脂肪酸能够促进胰岛素抵抗,故脂肪过度积累能够增加 II 型糖尿病的患病风险[12]。REBP 基因启动子的甲基化水平增高、CD14+类白细胞参与 T2DM 调控 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路[13]、肠道菌群失调、肠源性内毒素血症[14]、RBP4-MAPK 信号轴在昼夜节律紊乱时引起 RBP4 表达上调[15]等因素导致血糖异常,与 II 型糖尿病关系紧密[16]。当 ChREBP 基因启动子的甲基化水平增高时,导致胰岛素分泌减少和胰岛素抵抗增强;CD14+类白细胞通过调控 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路,参与炎症反应和免疫应答,这种失调可能引发慢性炎症,从而增加 II 型糖尿病的风险;肠道菌群失调会破坏肠道内的微生物平衡,导致肠源性内毒素血症,进而引发全身炎症反应,与 II 型糖尿病的发生发展密切相关;昼夜节律紊乱时可能会通过 RBP4-MAPK 信号轴导致 RBP4 表达上调,影响胰岛素敏感性和糖代谢稳态,这是 II 型糖尿病发生的重要环节。此外,遗传和环境因素,如肥胖、不良饮食习惯、缺乏运动等,也在糖尿病的发病中起到重要作用。这些因素的综合作用导致血糖调节失衡,最终引发糖尿病。

3. 人参皂苷的化学结构

人参皂苷是由苷元和糖基组成的三萜类化合物,人参皂苷按苷元所含碳环数目不同分为达玛烷型、齐墩果烷型。人参皂苷用“R_x”表示,其中 R 表示“根”,“x”表示按字母顺序表示化合物在薄层板上的极性。如 R_a 表示极性最小的化合物,R_h 表示极性最大的化合物[17]。

达玛烷型人参皂苷根据苷元碳骨架 C-6 位是否有羰基取代分为原人参二醇型皂苷 PPD 和原人参三醇型皂苷 PPT。PPD 包括人参皂苷 R_{b1}、R_{b2}、R_{b3}、R_c、R_d、R_{h2}、R_{g3}、R_{h2},PPT 包括 R_e、R_f、R_{g1}、R_{g2}、R_{h1} [18]。齐墩果烷型人参皂苷主要包括人参皂苷 R_o、R_{h3} 等。人参皂苷的糖基部分主要是己糖(葡萄糖、半乳糖)、6-脱氧己糖(呋喃糖、鼠李糖)、戊糖(阿拉伯糖、木糖)或糖醛酸(即葡萄糖醛酸) [19]。达玛烷型是发挥降血糖作用的主要活性成分,目前已证实 R_{b1}、R_{b2}、R_{g3} 等 17 种人参皂苷具备降血糖活性[20]。

4. 人参皂苷治疗糖尿病的理论研究

4.1. 人参皂苷的现代药理机制

现代药理研究表明,人参皂苷具有多种生物活性,具有抗肿瘤、神经保护、免疫调节、抗炎、抗氧化、降血糖、降血脂、抗过敏等作用,在临床中被广泛应用,可用于治疗动脉粥样硬化、冠心病、高血压、糖尿病、癌症等等。通过查阅大量文献发现人参皂苷在糖尿病的治疗上有明显的作用。朱谋等[21]通过实验进一步验证了人参皂苷的功效,并对其机制进行研究,中、高剂量的人参皂苷 R_{b1} 中可显著改善大鼠糖脂代谢异常,能显著降低 T2DM 大鼠空腹血糖水平,提高葡萄糖耐量能力并有效改善胰岛素抵抗。曲萌等[22]通过动物实验,得出人参皂苷 R_{h2} 可能通过调节 TGF- β 1/Smads 信号通路表达的机制,从而抑制糖尿病肾病(DKL)大鼠肾脏纤维化,改善肾功能。黄蕾等[23]通过水迷宫实验、组织学染色、免疫荧光检测等方法,说明了人参皂苷 R_{g1} 通过抑制 MAPK-NLRP1 信号通路,减轻 II 型糖尿病诱导的神经元损伤。尚瑾等[24]研究得出人参皂苷 R_{g3} 可调节皮肤损伤造成的病理变化,减少 AGEs 的蓄积,缓解氧化应激反应,提高 SP 蛋白表达和胶原纤维组织,改善 bFGF 与 AGEs 之间的交联,提高了 bFGF 的促增殖能力,可以用来修复糖尿病皮肤损伤。王皎皎等[25]研究得出人参皂苷 R_{g3} 可以通过激活视网膜组织信号通路,抑制蛋白表达,从而抑制细胞凋亡,保护视网膜组织。糖尿病患者体内的糖代谢异常会

进而影响脂质代谢, 脂质代谢异常也会影响糖尿病的发病和进展[12] [26]。摄入人参皂苷可以用来改善脂质代谢, 有利于对糖尿病的治疗。石莹莹等[27]基于 AMPK 信号通路对不同类型人参皂苷的脂质代谢调控研究进行了汇总与探讨, 发现稀有人参皂苷较原型人参皂苷对脂质代谢有更强的调节能力, 吸收效果更好, 有较大的研究价值。目前稀有人参皂苷在天然植物中含量很少, 但可以将原型人参皂苷经过代谢转化成稀有人参皂苷, 因此创新稀有人参皂苷的转化工艺具有重要意义。袁松竹等[28]总结了稀有人参皂苷转化的现代研究现状, 可以利用不同微生物的胞内或胞外酶对人参皂苷进行水解或糖基化, 能有效地将多糖基人参皂苷以及低活性苷元转化为稀有人参皂苷, 提高药理活性和靶向性, 从而提高了人参皂苷生物利用度。

人参皂苷的多种类型都被认为有助于糖尿病的治疗, 并且能够预防或缓解糖尿病带来的诸多并发症, 通过多种不同机制维护人体健康, 对多个医学领域的发展有积极影响。与原型人参皂苷相比, 稀有人参皂苷的药理活性更高, 人体吸收利用更好, 具有潜在的医疗价值, 随着人们对其的深入研究, 将会提高中药的疗效与质量, 推动中药现代化。

4.2. 人参皂苷的临床研究

人参皂苷能通过多种机制降低糖尿病患者的血糖水平, 具有显著的降血糖作用, 并改善其胰岛素抵抗, 还可以减轻糖尿病的并发症[29]。糖尿病具有复杂的证候表现, 西药治疗虽效果明显、迅速, 但常缺乏整体性和协调性, 容易使人体出现各种不良反应, 局限性较大, 因此中医中药的治疗讲究整体观和辨证论治, 且副作用小, 能够提供新思路, 其发展前景十分广阔, 各种中药有效成分配伍与新剂型的创新与开发需要重视起来。在临床上, 人参皂苷常常与其他多种中药成分联合使用, 如曲传鑫[30]结合中医理论进行临床研究, 将消渴健肌汤作为处方治疗糖尿病肌少症患者, 取得预期良好的疗效, 提高了患者的肌肉功能, 改善了患者的血糖水平控制不佳, 提高了患者的生活质量。近几年, 人参皂苷创新药物开发的研究发展十分迅速, 人参皂苷在多种疾病的治疗上都发挥了不可替代的作用, 许多药物已经上市并用于临床研究, 有的药物已经取得了良好的社会效益和经济效应, 人参皂苷的综合开发技术方案的继续实施, 为系统化研究人参皂苷相关药物提供了创新方向和科研动力[31]。但人参皂苷在关于治疗糖尿病的临床试验还是相对较少, 其研究热点目前聚焦于人参皂苷的提取及含量测定、药理作用机制的研究与新药研发等, 这些研究同时为临床应用提供了可靠的理论保障, 不断推动完善其临床疗效的系统评价, 制定科学的治疗方案, 密切检测患者的症状和体征, 根据需要调整用药剂量, 从而更好研究药物的相互影响、安全性和副作用[32]。

5. 结论与展望

人参皂苷作为一种天然产物, 已经在糖尿病治疗领域展现出了一定的潜力与价值。目前, 人参皂苷主要作为保健品在市场上销售, 用于提高一般健康状况和预防疾病。虽然人参皂苷的生物活性在实验室研究和动物模型上展示了积极的成效, 但其在实际应用中可能会受到一些限制, 需要有更进一步的科学证据支撑。比如, 人参皂苷在治疗糖尿病方面效果并不完全一致, 这还取决于人体差异、使用剂量和方式等因素, 需要进一步的临床试验来确定其疗效和安全性, 包括确定最佳给药途径及剂量、治疗方案、长期使用效果及副作用和使用范围等。因此, 未来的研究应该着重于阐明人参皂苷的精确作用机理, 开发并优化提取和纯化工艺, 开展更多的临床试验来评估治疗效果和安全性。

参考文献

- [1] 魏佳, 李灿东. 消渴病病名探究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(11): 1587-1588+1592.
- [2] 徐媛颖, 王琪, 陈琳, 等. 中医药治疗 2 型糖尿病合并肥胖的研究进展[J]. 世界中医药, 2022, 17(19): 2824-2828.
- [3] 王凡, 李勤, 倪青, 等. “补不足, 损有余”在消渴病辨治中的思路与方法[J]. 环球中医药, 2021, 14(4): 620-623.

- [4] 陈源, 李振华, 岳仁宋. 基于中医胃肠积热的 2 型糖尿病论治探微[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(9): 2229-2230.
- [5] 李玉萍, 孙新宇. 情志失调导致消渴病的中医病理机制探析[J]. 中医临床研究, 2020, 12(1): 53-55.
- [6] 马锋锋, 范增慧. 糖尿病肾病中医病因病机研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(8): 1373-1377.
- [7] 徐素美, 陈鑫丽, 张烁, 等. 国医大师葛琳仪论治逸病经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 824-827.
- [8] 李年火, 付超. 劳逸致病的中医理论研究[J]. 中外医学研究, 2019, 17(35): 186-188.
- [9] 高屿滢, 曹红霞, 罗玮激, 等. 2 型糖尿病的中医病因病机研究进展[J]. 中医临床研究, 2022, 14(21): 73-76.
- [10] 邢雁鹏. 激活诱导胞苷脱氨酶缺乏通过改变肠道菌群组成及免疫功能调控 1 型糖尿病发生发展机制研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [11] 刘鲁豫, 刘爱霞. 1 型糖尿病的发病机制与治疗的新进展[J]. 医学综述, 2019, 25(22): 4504-4508.
- [12] 宋佳, 王传政, 钱程锦, 郭雨薇, 王爱杨, 刘志. MRb₍₁₎对高脂饮食联合链脲佐菌素诱导的二型糖尿病小鼠骨骼肌蛋白质组学分析[J]. 吉林农业大学学报, 2024: 1-11.
- [13] 王欣, 皇甫卫忠, 赵丰. ChREBP 基因启动子甲基化调控 TLRs/MyD88/ NF- κ B 信号通路对 2 型糖尿病发病机制的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(3): 270-273.
- [14] 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.
- [15] 王黎. 昼夜节律紊乱、RBP4 在轮班增加 2 型糖尿病患病风险中的作用[D]: [博士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023.
- [16] 段卉妍, 黄文雅, 黄晓飞. 失眠与 2 型糖尿病相关性的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(1): 70-72.
- [17] 谢佳明, 阚玉娜, 刘笑男, 等. 西洋参中人参皂苷结构多样性及药理活性研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(1): 75-80.
- [18] Yao, W. and Guan, Y. (2022) Ginsenosides in Cancer: A Focus on the Regulation of Cell Metabolism. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **156**, Article ID: 113756. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113756>
- [19] Kochan, E., Nowak, A., Zaklos-Szyda, M., et al. (2020) *Panax quinquefolium* L. Ginsenosides from Hairy Root Cultures and Their Clones Exert Cytotoxic, Genotoxic and Pro-Apoptotic Activity towards Human Colon Adenocarcinoma Cell Line Caco-2. *Molecules (Basel, Switzerland)*, **25**, Article No. 2262. <https://doi.org/10.3390/molecules25092262>
- [20] 孙美, 李继文, 马金颖, 等. 稀有人参皂苷的生物转化及其降血糖活性研究进展[J]. 吉林农业大学学报, 2023, 45(6): 674-684.
- [21] 朱谋, 巩晓晨, 刘冬阳, 等. 人参皂苷 Rb1 对改善 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱的作用[J]. 食品工业科技, 2022, 43(3): 367-373.
- [22] 曲萌, 姜雨竹, 黄睿, 等. 人参皂苷 Rh2 对糖尿病肾病大鼠肾损伤的保护作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2023, 49(5): 1168-1173.
- [23] 黄蕾, 汪燕燕, 孙冉, 等. 人参皂苷 Rg1 通过抑制 MAPK-NLRP1 通路减轻 2 型糖尿病诱导的神经元损伤[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(11): 2034-2042.
- [24] 尚瑾, 秦盼月, 杨兴鑫, 等. 基于皮肤“微环境污染”的人参皂苷 Rg3 修复糖尿病皮肤损伤的作用机理研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(2): 582-590.
- [25] 王皎皎, 胡燃燃, 张丹, 等. 人参皂苷 Rg3 对糖尿病视网膜病变大鼠 PI3K-Akt/PKB 通路和血管内皮生长因子、细胞间黏附分子-1 表达的影响[J]. 眼科新进展, 2020, 40(1): 20-25.
- [26] 贾小玉, 赵婷, 尹世伟, 侯洋洋, 李静. 小檗碱通过抑制 PI3K/Akt 对 2 型糖尿病大鼠炎症因子水平和糖脂代谢的影响[J]. 中国临床研究, 2023, 36(12): 1831-1835.
- [27] 石莹莹, 沙纪越, 李志满, 等. 基于 AMPK 信号通路探讨人参皂苷对脂质代谢调控的研究进展[J]. 特产研究, 2023: 1-7.
- [28] 袁松竹, 王斌, 周旋, 等. 稀有人参皂苷生物转化的研究进展[J]. 食品工业科技, 2023, 44(12): 480-489.
- [29] 方伟. 人参皂苷干预糖尿病及其并发症研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(5): 630-632.
- [30] 曲传鑫. 中药治疗糖尿病肌少症的系统评价与临床研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [31] 李平亚, 冯浩, 刘金平, 等. 以人参为基源的创新药物研究与开发——人参皂苷综合技术开发方案[J]. 中草药, 2021, 52(17): 5350-5357.
- [32] 徐梦娇, 晏军. 2012-2021 年人参皂苷研究文献可视化分析[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2024, 48(1): 122-126.