

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.04.012

• 文献综述 •

圆苞车前子壳在糖尿病中的应用研究进展

段卉妍¹ 张 琼³ 黄晓飞^{2△}

三峡大学医学院¹临床医学专业 2019 级,²药理学系,湖北宜昌 443002

³三峡大学校医院检验科,湖北宜昌 443002

关键词 圆苞车前子壳;糖尿病;膳食纤维;饮食疗法

中图分类号 R587.1 **文献标志码** A

随着人们生活水平提高和生活方式改变,糖尿病发病率不断攀升。国际糖尿病联盟(international diabetes alliance, IDF)最新发布的全球糖尿病地图^[1]显示,全球范围内糖尿病总人数达到 4.63 亿,我国目前糖尿病发病率为 10.9%,糖尿病患病人数约为 1.16 亿,在各国患病人数中排名第一。糖尿病不仅威胁人类健康,还给社会和家庭造成严重经济负担,防治糖尿病及其并发症的任务迫在眉睫。在糖尿病治疗的“五驾马车”中,饮食疗法十分重要。最新研究^[2]表明,饮食中膳食纤维增加对控制血糖有益。圆苞车前子壳是车前科车前属圆苞车前种子的外壳,富含膳食纤维,具有良好的降脂功效且能够有效缓解便秘。近年来圆苞车前子壳在糖尿病治疗中的应用和机制研究也备受关注,现综述如下。

1 概述

圆苞车前,又称洋车前草(Psyllium, Plantago Ovata, Plantago Ispaghula),是一种原产于印度、法国、西班牙的草药,茎粗短,叶呈长椭圆形,似马的耳朵,Ispaghula 在波斯语中指的就是马耳朵。圆苞车前子壳,是圆苞车前种子的外壳,在美国药典中将其命名为 Psyllium husk。圆苞车前子壳富含胶质,由树胶醛糖、木糖、半乳糖醛酸、半干燥脂肪油组成;富含膳食纤维,其含量高达 80% 以上,可溶性膳食纤维与不溶性膳食纤维的比例高达 7:3;其他成分还有葡萄糖甙、蛋白质、多糖、维生素 B₁ 和胆碱等。圆苞车前子壳纤维遇水迅速膨胀形成胶冻状,可产生强烈的饱腹感;且由于只能在大肠中被肠道细菌分解,故可增加肠道蠕动促进排便,目前多应用在降脂和治疗便秘等领域^[3]。2014 年我国将其批准成为新食品原料,现广

泛添加于食品和饮料中,可增加食品和饮料的纤维含量和稠度。

2 在糖尿病治疗中的应用及机制

2.1 动物实验

抗炎、升高脂联素(adiponectin, ADPN);2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发生发展与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)密切相关。炎症因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 可导致 IR,而脂肪细胞因子 ADPN 可改善 IR。TNF- α 还可下调 ADPN 的表达,刺激脂肪分解,促进循环游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)浓度升高,从而导致 IR。肥胖或 T2DM 患者,循环中的 ADPN 及其在脂肪组织中的受体水平均下降,与高胰岛素血症和血脂紊乱相关。研究^[4]证实,喂养含 3.5% 圆苞车前子壳的饮食连续 25 周,能够显著降低肥胖糖尿病 Zucker 大鼠的体重,降低空腹血糖,同时降低血浆 TNF- α 、FFA、胰岛素浓度,升高 ADPN 浓度,并显著增加 ADPN 受体在大鼠脂肪组织的表达,从而改善胰岛素抵抗、治疗糖尿病。

降低食欲:胃饥饿素是一种胃源性肽,已被证明是一种重要的能量稳态调节因子,它能增进食欲、下调 ADPN 表达,增加血浆胰岛素浓度。研究^[4]表明,圆苞车前子壳可降低肥胖糖尿病 Zucker 大鼠血浆中胃饥饿素的浓度,从而降低大鼠食欲、减少食物摄入量,达到减轻体重的目的,并且能够升高血浆 ADPN 浓度、缓解高胰岛素血症从而治疗大鼠糖尿病。

激活 AMP 依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK):AMPK 是 AMP 依赖的蛋白激酶,在体内胰岛素作用的靶器官如肝脏、骨骼肌和脂肪组织中均有表达,能被激活来改善由 2 型糖尿病引起的糖脂代谢紊乱。肥胖糖尿病 Zucker 大鼠肝组织

[△]通信作者,Corresponding author, E-mail: hxiaofei@ctgu.edu.cn

AMPK 蛋白表达水平降低,肝组织对葡萄糖的摄取减少,胰岛素敏感性降低,肝脏大量脂肪沉积发生脂肪样变。研究^[5]显示,给肥胖糖尿病 Zucker 大鼠喂食含有 3.5%圆苞车前子壳的高纤维饮食 10 周,肝组织中 pAMPK/AMPK 比值增加,提示 AMPK 被激活,肝组织中脂代谢相关的磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶(phosphorylated acetyl coenzyme A carboxylase, p-ACC)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)蛋白表达降低,肝组织的甘油三酯含量降低 22%,胆固醇含量降低 41%,从而改善脂代谢异常和胰岛素抵抗。

改善瘦素抵抗:瘦素是一种由脂肪组织分泌的蛋白质类激素,可以促使机体摄食减少,能量释放增加,抑制脂肪细胞的合成,进而使体重减轻。瘦素抵抗会导致下丘脑对瘦素敏感性降低,瘦素无法发挥正常作用。研究^[5]结果证实,肥胖糖尿病 Zucker 大鼠血浆瘦素水平持续升高,出现瘦素抵抗,喂食圆苞车前子壳后血浆瘦素水平降低,导致机体能量消耗增加,从而内脏脂肪组织重量降低,体重下降,瘦素抵抗的减轻可能使 AMPK 活化,从而使肝脏脂质沉积减少,改善胰岛素抵抗。

延缓肠道的葡萄糖吸收:研究^[6]发现,在 Long-Evans 大鼠建立 1 型和 2 型糖尿病动物模型,按 0.5 g/kg 体重、2 次/d 喂食含圆苞车前子壳的混悬液,连续 28 d,可以显著抑制餐后 30 min 血糖的升高,从而改善糖耐量异常,这种影响可能是由于胃肠蠕动增加,从而降低了小肠对葡萄糖的吸收。此外,以 80 mg/kg 静脉注射四氧嘧啶加高脂饮食建立兔糖尿病模型,按 3.5 mg/(kg·d)喂食含圆苞车前子壳的饲料,动物的血糖降低,胰岛素水平升高,血脂紊乱改善,这种功效在血糖轻度升高的糖尿病兔更为明显,其机制可能是圆苞车前子壳增加胃肠道内容物的黏稠度,使肠蠕动增加,降低了其对葡萄糖的吸收^[7]。

增加二甲双胍的降糖功效:给糖尿病兔单独喂食降糖药二甲双胍或者同时喂食二甲双胍和 3.5 mg/(kg·d)圆苞车前子壳,2 组动物的餐后胰岛素水平和血糖水平存在差异,当同时食用二甲双胍和圆苞车前子壳时,餐后血糖显著降低(糖耐量试验曲线下面积 AUC 减少 12.2%, C_{max} 减少 11.2%),胰岛素水平显著升高(胰岛素释放试验曲线下面积 AUC 增加 38.3%, C_{max} 增加 28.6%)^[8]。此外,还有研究^[9]表明,在糖尿病兔的饮食中加入圆苞车前子壳可以增加二甲双胍的吸收量(血药浓度-时间曲线下面积 AUC 显著增加),延迟二甲双胍的吸收(t_{max} 显著增加),这一作用机制可能是圆苞车前子壳有助于二甲双胍通过细

胞旁路通道进行转运吸收。上述研究结果提示圆苞车前子壳可以作为配合降糖药二甲双胍食用的有效膳食纤维补充。

2.2 离体实验

降低肠上皮组织的葡萄糖扩散速度:用体外技术模拟胃肠环境,实验^[10]结果显示,圆苞车前子壳对葡萄糖的吸附能力强,且葡萄糖吸收量随葡萄糖浓度增加而增加;在体外实验中,葡萄糖透析延迟指数(glucose dialysis retardation index, GDRI)反映着肠上皮组织的葡萄糖扩散速度,圆苞车前子壳能使 GDRI 随透析时间延长而先增加后降低,表明圆苞车前子壳显著降低了葡萄糖在肠上皮组织中的扩散速度。

增加肠道短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs):肠道菌群可以编码大量的氨基糖苷类水解酶,将机体不能消化吸收的碳水化合物发酵,将其水解成单糖及代谢终产物 SCFAs,主要成分为乙酸、丙酸和丁酸,约占 SCFAs 总量的 90%~95%,SCFAs 被认为是肠道上皮的重要能量来源^[11]。有研究^[12]利用体外发酵模型比较不同膳食纤维产生 SCFAs 的多少,发现圆苞车前子壳在粪菌中发酵得到的丁酸产量高于对照组,但其乙酸产量低于其他纤维,并且不同膳食纤维的 SCFAs 产生量不同。而 Lin 等人^[13]发现用丁酸、丙酸盐和乙酸盐可以预防高脂引起的小鼠肥胖和胰岛素抵抗,其中丁酸盐和丙酸盐可诱导肠道内多种代谢激素的产生,有助于减少食物摄入量;提示圆苞车前子壳发酵产生 SCFAs 的特性能够有效改善肥胖和胰岛素抵抗、治疗糖尿病,但仍需要进一步确定哪些膳食纤维最容易被肠道微生物发酵,哪些最有可能提高 SCFAs 的产量。

2.3 临床研究

治疗胰岛素依赖型糖尿病(insulin dependent diabetes mellitus, IDDM)或 1 型糖尿病:美达施是一种以圆苞车前子壳为主要成分的膳食纤维补充剂。研究^[14]发现,美达施能够显著降低 IDDM 患者的餐后血糖,一定程度降低血浆抑胃肽的分泌。同时发现,因为在服用美达施的过程中并没有改变胰岛素用量,部分 IDDM 患者低血糖发作频率增加,提示服用美达施的 IDDM 患者可以适当减少胰岛素的用量。

治疗 T2DM:临床研究^[15-16]发现圆苞车前子壳能够显著降低非胰岛素依赖型糖尿病(non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM)或 T2DM 患者的空腹血糖、餐后血糖和胰岛素水平,降低糖化血红蛋白(HbA_{1c})。荟萃分析^[17]结果显示,圆苞车前子壳可使空腹血糖降低 37.0 mg/dL,使 HbA_{1c} 降低 0.97%,

其机制可能并不是胃排空的延迟,而是增加其在肠内吸收的时间,从而延长这些能量底物被细胞吸收的时间,因此会产生持续的饱腹感,从而导致食物摄入量的减少。上述研究中,圆苞车前子壳还可以降低 T2DM 患者的血浆 FFA、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C),升高高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)水平,降低血尿酸水平;对于体重的影响,研究结果不一致,患者治疗前后体重降低或无改变。

圆苞车前子壳发挥上述功效的机制可能与抑制抑胃肽分泌、降低餐后胃饥饿素水平、升高餐后肠肽 YY 水平、调节肠道菌群结构、增加肠道 SCFAs 有关^[14,18-19]。此外,对于圆苞车前子壳刺激释放胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)的研究结果是不一致的,有研究^[20]显示,圆苞车前子壳显著抑制了餐后 GLP-1 的释放,但当膳食中圆苞车前子壳与大豆蛋白同时存在时,该反应完全消失,但也有研究^[18]表明圆苞车前子壳对餐后 GLP-1 释放并没有影响。

3 与糖尿病风险之间的关系

对于糖耐量正常的健康人,尽管食用圆苞车前子壳不能降低空腹血糖,但是可以使餐后血糖降低 12.4 mg/dL,使餐后胰岛素水平降低 126.8 pmol/L。对于糖尿病前期的患者,尽管圆苞车前子壳降低空腹血糖的作用很小,只能降低 1.4~4.7 mg/dL,但是它与糖尿病预防计划中有患糖尿病风险的人长期服用二甲双胍来降糖的作用效果是一致的,而研究^[17]证实长期服用二甲双胍可以使 T2DM 高危人群的 T2DM 发病率显著降低。但是也有研究表明,圆苞车前子壳不能降低健康人患 T2DM 的风险,随机、双盲、安慰剂对照的平行试验发现圆苞车前子壳并不能降低健康人患 T2DM 的风险,由于这些 8~16 周的随机对照试验均表明圆苞车前子壳的摄入量与 T2DM 的风险之间无统计学意义上的联系,因此美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)得出结论,目前并没有充分的证据说明,食用圆苞车前子壳能够降低健康人患 T2DM 的风险^[21]。

4 使用注意事项

美国 FDA 就圆苞车前子壳的食用安全问题提出,圆苞车前子壳可能引起过敏反应;在没有足够液体量的情况下服用圆苞车前子壳可能会导致食道或

肠道梗阻。有报道^[21]称,人们在食用圆苞车前子壳制成的早餐麦片后,出现了严重的过敏反应,甚至死亡,推测圆苞车前子壳在加工过程中可能被过敏原污染了;过敏原也可能来源于谷物种子的内芽孢和种胚,而不是外壳本身。圆苞车前子经过多个步骤分离壳与种子,如果圆苞车前子壳在加工过程中得到更高程度的纯化,将不太可能引起过敏反应。圆苞车前子壳中大部分是可溶性纤维,通过吸水形成透明、无色、黏稠的凝胶,如果食用圆苞车前子壳时没有摄入足量的水,可能会造成食道或肠梗阻,还有可能形成胃石滞留在胃肠道中^[21]。因此,如果大量服用推荐同时摄入足够的水以增加其效果^[22]。

5 总结

综上所述,系列实验研究证实,圆苞车前子壳有降低血糖和改善胰岛素抵抗的作用。在糖尿病前期和糖尿病患者的临床研究中,也发现有类似的功效。众所周知,饮食疗法是糖尿病治疗的重要组成部分,而食用圆苞车前子壳作为饮食疗法其中之一值得推广应用。

参 考 文 献

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9 th edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843.
- [2] Ojo O, Feng QQ, Ojo OO, et al. Therole of dietary fibre in modulating gut microbiota dysbiosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Nutrients*, 2020, 12 (11): 3239.
- [3] Belorio M, Gómez M. Psyllium: a useful functional ingredient in food systems[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020: 1-12.
- [4] Galisteo M, Sanchez M, Vera R, et al. A diet supplemented with husks of *Plantago ovata* reduces the development of endothelial dysfunction, hypertension, and obesity by affecting adiponectin and TNF-alpha in obese Zucker rats[J]. *J Nutr*, 2005, 135(10): 2399-2404.
- [5] Galisteo M, Moron R, Rivera L, et al. *Plantago ovata* husks-supplemented diet ameliorates metabolic alterations in obese Zucker rats through activation of AMP-activated protein kinase. comparative study with other dietary fibers[J]. *Clin Nutr*, 2010, 29(2): 261-267.
- [6] Hannan JM, Ali L, Khaleque J, et al. Aqueous extracts of

- husks of *Plantago ovata* reduce hyperglycaemia in type 1 and type 2 diabetes by inhibition of intestinal glucose absorption[J]. *Br J Nutr*, 2006, 96(1):131-137.
- [7] Díez R, García JJ, Díez MJ, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic potential of a high fiber diet in healthy versus diabetic rabbits[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:960568.
- [8] Díez-Láiz R, García-Vieitez JJ, Díez-Liébaná MJ, et al. Evaluation of the association metformin; *plantago ovata* husk in diabetic rabbits[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015:167526.
- [9] Díez R, García JJ, Díez MJ, et al. Influence of *Plantago ovata* husk(dietary fiber) on the bioavailability and other pharmacokinetic parameters of metformin in diabetic rabbits[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1):298.
- [10] Ahmed F, Sairam S, Urooj A. In vitro hypoglycemic effects of selected dietary fiber sources[J]. *J Food Sci Technol*, 2011, 48(3):285-289.
- [11] 贺文娟, 钟燕. 肠道菌群及其代谢产物与肥胖的关系[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2018, 38(1):40-43.
- [12] Pylkas AM, Juneja LR, Slavin JL. Comparison of different fibers for in vitro production of short chain fatty acids by intestinal microflora[J]. *J Med Food*, 2005, 8(1):113-116.
- [13] Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e35240.
- [14] Florholmen J, Arvidsson-Lenner R, Jorde R, et al. The effect of Metamucil on postprandial blood glucose and plasma gastric inhibitory peptide in insulin-dependent diabetics[J]. *Acta Med Scand*, 1982, 212(4):237-239.
- [15] Nouredin S, Mohsen J, Payman A. Effects of psyllium vs. placebo on constipation, weight, glycemia, and lipids: a randomized trial in patients with type 2 diabetes and chronic constipation[J]. *Complement Ther Med*, 2018, 40:1-7.
- [16] Soltanian N, Janghorbani M. Effect of flaxseed or psyllium vs. placebo on management of constipation, weight, glycemia, and lipids: A randomized trial in constipated patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2019, 29:41-48.
- [17] Gibb RD, McRorie JW Jr, Russell DA, et al. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(6):1604-1614.
- [18] Karhunen LJ, Juvonen KR, Flander SM, et al. A psyllium fiber-enriched meal strongly attenuates postprandial gastrointestinal peptide release in healthy young adults[J]. *J Nutr*, 2010, 140(4):737-744.
- [19] Jalanka J, Major G, Murray K, et al. The effect of Psylliumhusk on intestinal microbiota in constipated patients and healthy controls[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2):433.
- [20] Frost GS, Brynes AE, Dhillon WS, et al. The effects of fiber enrichment of pasta and fat content on gastric emptying, GLP-1, glucose, and insulin responses to a meal[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2003, 57(2):293-298.
- [21] Rivers CR, Kantor MA. Psyllium husk intake and risk of type 2 diabetes: an evidence-based scientific and regulatory review of a qualified health claim conducted by the US Food and Drug Administration[J]. *Nutr Rev*, 2020, 78(10):787-797.
- [22] Garg P. Psyllium husk should be taken at higher dose with sufficient water to maximize its efficacy[J]. *J Acad Nutr Diet*, 2017, 117(5):681.

(收稿日期:2021-01-16)