

牛前列腺提取物降血糖作用研究

周宇红¹ 冯永全¹ 葛文津² 严卫星¹

(1. 中国疾控中心营养与食品安全所,北京 100021; 2. 中国中医研究院西苑医院,北京 100091)

摘要:为研究牛前列腺提取物对糖代谢的影响,采用正常小鼠、四氧嘧啶高血糖模型小鼠以及型糖尿病人群,连续服用牛前列腺提取物 30 d,观察其对空腹血糖及糖耐量的影响。结果显示:牛前列腺提取物对正常小鼠空腹血糖无影响;能明显降低高血糖模型小鼠空腹血糖 ($P < 0.01$),增强糖耐量 ($P < 0.01$);能明显降低型糖尿病人群空腹及餐后血糖 ($P < 0.01$),而对人群健康无明显损害,提示牛前列腺提取物具有降血糖作用。

关键词:牛前列腺提取物;糖尿病;小鼠

Effect of Bovine Prostate Extract on Glucose Metabolism

Zhou Yuhong, et al

(National Institute for Nutrition and Food Safety, China CDC, Beijing 100021)

Abstract: To study the impact of bovine prostate extract on Glucose Metabolism. Normal mice, alloxan-induced diabetic mice and type diabetes mellitus were used to observe the influence of bovine prostate extract on fasting blood glucose and glucose tolerance after taken bovine prostate extract orally for thirty days. Results showed that fasting blood glucose reduced ($P < 0.01$) and glucose tolerance increased ($P < 0.01$) significantly in diabetes mice induced by alloxan, but not in normal mice; In type diabetes mellitus, fasting blood glucose reduced ($P < 0.01$) and glucose tolerance improved ($P < 0.01$) significantly. No detrimental changes in the liver and kidney function occurred. Bovine prostate extract has the function of assistant blood sugar reducing.

Key Words: Bovine Prostate Extract; Diabetes Mellitus; Mice

糖尿病(Diabetes mellitus)是因体内胰岛素绝对或相对不足,或靶细胞对胰岛素敏感性降低引起的糖代谢障碍性疾病,因其发病率高,并发症多,致死率仅次于肿瘤和心血管疾病等特点,已成为全球性的主要健康问题。由于该病需终身控制血糖,因此从易于接受、毒副作用小的天然物质中筛选和研究开发降血糖物质,为世界各国所瞩目。近年来国外有研究报道前列腺素、花生四烯酸、组胺酰基脯氨酸(CHP)等能增强锌的吸收利用,改善糖尿病症状,^[1,2]国内对此研究甚少。哺乳动物前列腺富含锌、前列腺素、不饱和脂肪酸、组胺酰基脯氨酸(CHP)和睾酮等活性成分,为观察这些活性成分协同降糖效应,合理应用这类天然资源,本文着重探讨牛前列腺提取物对正常动物、四氧嘧啶诱发高血糖模型动物及型糖尿病人群糖代谢的影响,为开发利用这类天然资源提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 牛前列腺提取物 由某公司提供。每克中含锌 16 mg、不饱和脂肪酸 400 mg、蛋白质 75 mg。

1.2 动物试验

1.2.1 动物 由军事医学科学院实验动物中心提供,清洁级昆明种 25 ~ 28 g 雌性小鼠,合格证为医动字第 99001 号。

1.2.2 仪器与试剂 One Touch 血糖仪(美国强生公司)。四氧嘧啶(美国 Sigma 公司)。

1.2.3 试验方法 用健康成年雌性昆明种小鼠建立高血糖模型。造型前随机取 30 只动物禁食 3 h 测血糖,作为基础血糖,按血糖水平随机分为正常动物对照组和正常动物剂量组,每组 15 只。然后其余动物禁食 24 h(自由饮水),尾静脉注射四氧嘧啶 40 mg/kg BW,5 d 后禁食 3 h 筛选血糖值大于 10 mmol/L 的小鼠 60 只,按血糖水平随机分为 1 个高血糖模型对照组和 3 个剂量组,每组 15 只。正常对照组和高血糖模型对照组给予助悬剂 5%蔗糖脂肪酸酯,高

作者简介:周宇红 女 副研究员

血糖模型 3 个剂量组分别给予人群服用量 5、10、15 倍的牛前列腺提取物,即 0.11、0.23、0.35 g/kg BW, 正常动物剂量组给予 0.35 g/kg BW 的牛前列腺提取物,连续灌胃 30 d,禁食同前,取尾血测血糖值,观察牛前列腺提取物对正常小鼠和高血糖模型小鼠空腹血糖的影响;给各组模型小鼠灌胃 2.0 g/kg BW 葡萄糖溶液,分别于 0、0.5、2 h 后取尾血测血糖值,观察对四氧嘧啶高血糖模型小鼠糖耐量的影响。

1.3 人群试验

1.3.1 人群 选择经饮食控制或口服降糖药治疗后病情相对稳定,不需要更换药物品种及剂量,无并发症,空腹血糖 ≥ 7.8 mmol/L (140 mg/dL) 或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL) 的成年 型糖尿病人群。

1.3.2 仪器与试剂 日本 Olympus AU600 型全自动生化分析仪、F-820 型血球计数仪、德国 MIDIRON 尿十项分析仪。生化试剂盒全部由中生公司提供。

1.3.3 试验设计及分组 采用盲法随机分组,安慰剂和自身两种对照设计。依照上述标准选择 60 例 型糖尿病患者,按血糖水平、性别、年龄、病程、服药种类(磺脲类与双胍类)大致均衡地分为 2 组,每组 30 例,随机分为观察组和安慰剂对照组。

1.3.4 试验方法 试验前对每一位受试者按性别、年龄、不同劳动强度、理想体重参照原来生活习惯规定相应的饮食,试验期间各组坚持饮食控制,原用药物种类和剂量不变。观察组服用牛前列腺提取物,对照组服用安慰剂,每日 2 次,每次 1 粒(0.7 g/粒),连续 30 d。观察试食前后牛前列腺提取物对糖尿病主要临床症状(多食、多饮、多尿、乏力)、血糖、血脂、尿糖、血常规、肝肾功能的影响。临床每一症状,重症 3 分、中症 2 分、轻症 1 分。尿糖用空腹晨尿定性,按 -、±、+、++、+++、++++ 积分,改善 1 分为有效,统计临床症状及尿糖改善率,主要症状明显改善,血糖较试食前下降 $\geq 10\%$ 为有效,统计有效率。

1.4 统计分析 用 WSTAT 计算机软件统计,动物实验采用多个试验组与一个剂量组比较,人群试验自身前后比较采用配对 *t* 检验,两组间比较采用 *t*

检验,计算 *P* 值, $P < 0.05$ 具有统计意义。

2 结果

2.1 对小鼠体重的影响

表 1 牛前列腺提取物对小鼠体重的影响

组别	动物数 只	体重 g		
		试验前	试验后	<i>P</i>
正常对照组	15	27.1 ± 0.9	32.6 ± 2.1	-
正常 + 0.35 g/kg BW	15	26.6 ± 1.6	33.6 ± 2.2	0.837
模型对照组	13	27.9 ± 0.8	29.1 ± 0.9 ⁽¹⁾	-
模型 + 0.11 g/kg BW	11	28.0 ± 1.1	26.8 ± 5.4	0.095
模型 + 0.23 g/kg BW	14	27.8 ± 2.2	28.8 ± 2.9	0.797
模型 + 0.35 g/kg BW	11	27.4 ± 2.1	28.5 ± 3.3	0.672

注:(1)与正常对照组比较 $P < 0.01$ 。

由表 1 可见,高血糖模型动物体重增长较正常动物缓慢($P < 0.01$),牛前列腺提取物对正常动物、高血糖模型动物体重增长无影响。

2.2 对小鼠空腹血糖的影响

由表 2 可见,四氧嘧啶诱导的模型小鼠与正常小鼠比较,空腹血糖明显升高,差异有显著性($P < 0.01$),提示高血糖模型成立。给予牛前列腺提取物 30 d,正常小鼠 0.35 g/kg BW 剂量组空腹血糖与对照组比较,差异无显著性;高血糖模型小鼠各剂量组与模型对照组比较,空腹血糖明显降低,差异有显著性($P < 0.01$),血糖下降率分别为 44.6%、29.4%、34.2%。说明牛前列腺提取物能降低四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠空腹血糖,而对正常小鼠空腹血糖无影响。

表 2 牛前列腺提取物对小鼠空腹血糖的影响

组别	动物 数 只	空腹血糖值 mmol/L		<i>P</i>	血糖变 化 %
		试验前	试验后		
正常对照组	15	6.3 ± 1.1	5.2 ± 0.6	-	
正常 + 0.35 g/kg BW	15	6.2 ± 1.2	5.7 ± 0.5	0.057	
模型对照组	13	20.4 ± 3.8 ⁽¹⁾	22.7 ± 5.6 ⁽¹⁾	-	11.3
模型 + 0.11 g/kg BW	11	21.5 ± 3.3	11.9 ± 6.5 ⁽²⁾	0.000	- 44.6
模型 + 0.23 g/kg BW	14	20.4 ± 3.7	14.4 ± 5.9 ⁽²⁾	0.001	- 29.4
模型 + 0.35 g/kg BW	11	19.3 ± 3.7	12.7 ± 6.6 ⁽²⁾	0.000	- 34.2

注:(1) $P < 0.01$ 与正常对照组比较;(2) $P < 0.01$ 与模型对照组比较。

表 3 牛前列腺提取物对高血糖模型小鼠给糖后血糖的影响

剂量 g/kg BW	动物数 只	给糖后血糖 mmol/L					
		0 h	<i>P</i>	0.5 h	<i>P</i>	2 h	<i>P</i>
0.00	13	22.7 ± 5.6	-	26.0 ± 4.1	-	24.4 ± 5.8	-
0.11	11	11.9 ± 6.5 ⁽¹⁾	0.000	16.7 ± 7.5 ⁽¹⁾	0.001	12.5 ± 7.0 ⁽¹⁾	0.000
0.23	14	14.4 ± 5.9 ⁽¹⁾	0.001	18.7 ± 6.7 ⁽¹⁾	0.005	15.3 ± 6.3 ⁽¹⁾	0.001
0.35	11	12.7 ± 6.5 ⁽¹⁾	0.000	16.6 ± 7.1 ⁽¹⁾	0.001	14.9 ± 7.4 ⁽¹⁾	0.001

注:(1)与模型对照组比较 $P < 0.01$ 。

2.3 对高血糖模型小鼠糖耐量的影响

由表 3、4 可见,牛前列腺提取物连续给予 30 d

后,各组动物分别给予 2 g/kg BW 葡萄糖,0、0.5、2 h 各时相点 3 个剂量组血糖值均低于模型对照组,差

异有显著性 ($P < 0.01$), 各剂量组葡萄糖曲线下面积小于模型对照组, 差异有显著性 ($P < 0.01$)。说明牛前列腺提取物有增加糖尿病小鼠糖耐量的作用。

表 4 牛前列腺提取物对高血糖模型小鼠葡萄糖曲线下面积的影响

剂量 g/kg BW	动物数 只	面积	P
0.00	13	49.9 ±9.6	-
0.11	11	29.1 ±13.9 ⁽¹⁾	0.000
0.23	14	33.7 ±12.7 ⁽¹⁾	0.002
0.35	11	31.0 ±14.2 ⁽¹⁾	0.001

注: (1) $P < 0.01$ 与模型对照组比较。

2.4 人群试验分组情况

由表 5 可见, 两组年龄、性别、病程、血糖水平及用药情况大致均衡, 无明显差异 ($P > 0.05$), 具有可

比性。

表 5 试食前两组一般资料比较

项目	安慰剂组	观察组
男/女(例)	11/19	13/17
基本情况		
年龄(年)	55.37 ±9.14	54.67 ±7.59
病程(年)	6.87 ±4.06	5.20 ±3.47
血糖		
空腹	9.77 ±2.44	10.66 ±3.25
(mmol/L) 餐后 2 h	13.42 ±3.00	13.23 ±3.96
用药情况		
未用	4	7
磺脲类	6	6
(例) 双胍类	6	7
磺脲类 + 双胍类	14	10

2.5 型糖尿病人群临床症状及尿糖改善情况

试食后两组临床症状、尿糖均有改善, 观察组改善程度好于安慰剂组, 但差异无显著性, 见表 6。

表 6 临床症状、尿糖改善情况

项目	安慰剂组			观察组			改善率 %		
	例数	有效	无效	例数	有效	无效	安慰剂组	观察组	P
多食	11	6	5	9	6	3	54.54	66.67	0.670
多饮	17	8	9	15	9	6	47.06	60.00	0.502
多尿	13	6	7	13	8	5	46.15	61.53	0.695
乏力	17	9	8	18	10	8	52.94	55.56	1.000
尿糖	16	4	12	13	7	6	25.00	53.85	0.143

2.6 对 型糖尿病人群血糖的影响

由表 7、8、9 可见, 观察组试食后自身比较空腹血糖、餐后 2 h 血糖明显下降 ($P < 0.05$), 空腹血糖平均值下降 12.4%, 餐后 2 h 血糖平均下降 10.9%, 安慰

剂组试食后自身比较空腹血糖、餐后 2 h 血糖平均值没有下降, 反而有上升趋势; 以血糖下降 $\geq 10\%$ 判定有效, 则观察组有 20 例, 有效率为 66.7%, 安慰剂组有 9 例, 有效率 30%, 两组差异有显著性 ($P < 0.01$)。

表 7 试食前后空腹血糖变化 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	试食前	试食后	P 自身	血糖变化 %
安慰剂组	30	9.77 ±2.44	11.02 ±3.20 ⁽¹⁾	0.005	12.8 ±23.48
观察组	30	10.66 ±3.25	9.34 ±2.82 ^(2,3)	0.025	- 12.4 ±22.96 ⁽⁴⁾
P 组间		0.235	0.036		0.000

注: (1) 与试食前比较 $P < 0.01$, (2) $P < 0.05$, (3) $P < 0.05$, (4) 与安慰剂组比较 $P < 0.01$ 。

表 8 试食前后餐后 2 h 血糖变化 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	试食前	试食后	P 自身	血糖变化 %
安慰剂组	30	13.42 ±3.00	14.26 ±3.48	0.081	6.2 ±19.99
观察组	30	13.23 ±3.96	11.79 ±4.23 ^(1,2)	0.021	- 10.9 ±23.22 ⁽³⁾
P 组间		0.835	0.016		0.004

注: (1) 与试食前比较 $P < 0.05$, (2) $P < 0.05$, (3) 与安慰剂组比较 $P < 0.01$ 。

表 9 牛前列腺提取物对糖尿病患者降糖效果观察

组别	n	有效	无效	有效率 %	P
安慰剂组	30	9	21	30.0	-
观察组	30	20	10	66.7 ⁽¹⁾	0.004

注: (1) 与安慰剂组比较 $P < 0.05$ 。

2.7 对 型糖尿病病人血液学、血脂、肝肾功能的影

响
试食前后, 两组血常规、血脂及肝功能等各项指标无明显变化, 均在正常范围内, 说明牛前列腺提

取物对机体健康无明显损害, 见表 10。

3 讨论

Song M K 报道前列腺素、花生四烯酸、组胺酰基脯氨酸 (Cyclo-hispro) 和睾酮等可螯合锌, 刺激肠道锌吸收, 参与组织细胞锌代谢, 其协同作用强于单独作用; 链脲菌素诱发的糖尿病大鼠给予兔前列腺提取物后, 能提高糖尿病大鼠外周组织中锌水平, 降低血糖浓度, 减少水及食物的摄取; 型糖尿病患者服用牛前列腺粉 3 个月, 血清锌恢复正常, 糖耐量增

强,糖化血红蛋白降低,胰岛素水平下降,对肝肾无 损害。^[1,2]

表 10 试食前后血常规、血脂和肝、肾功能的变化($\bar{x} \pm s$)

项目	安慰剂组 $n=30$		观察组 $n=30$	
	试食前	试食后	试食前	试食后
红细胞 $1 \times 10^{12}/L$	4.52 $\pm$ 0.59	4.50 $\pm$ 0.56	4.35 $\pm$ 0.41	4.18 $\pm$ 0.46
白细胞 $1 \times 10^9/L$	6.46 $\pm$ 2.02	6.55 $\pm$ 2.16	6.14 $\pm$ 1.15	6.23 $\pm$ 1.24
血红蛋白 g/L	140.40 $\pm$ 17.25	141.60 $\pm$ 16.83	140.20 $\pm$ 15.35	135.50 $\pm$ 16.32
胆固醇 mmol/L	5.06 $\pm$ 1.28	5.28 $\pm$ 1.28	4.95 $\pm$ 1.14	4.65 $\pm$ 0.94
甘油三酯 mmol/L	1.94 $\pm$ 1.17	1.95 $\pm$ 1.12	1.64 $\pm$ 1.03	1.74 $\pm$ 1.12
血清总蛋白 g/L	75.34 $\pm$ 5.66	76.05 $\pm$ 5.44	74.47 $\pm$ 5.39	71.97 $\pm$ 5.89
血清白蛋白 g/L	48.17 $\pm$ 3.46	47.61 $\pm$ 2.38	47.12 $\pm$ 3.32	46.04 $\pm$ 2.52
谷草转氨酶 U/L	24.34 $\pm$ 9.95	23.67 $\pm$ 8.66	21.97 $\pm$ 7.66	20.00 $\pm$ 6.23
谷丙转氨酶 U/L	21.57 $\pm$ 8.87	23.41 $\pm$ 11.91	20.69 $\pm$ 11.03	18.23 $\pm$ 8.79
尿素氮 mmol/L	5.27 $\pm$ 1.26	5.19 $\pm$ 1.52	5.17 $\pm$ 1.23	4.90 $\pm$ 1.07
肌酐 μ mol/L	89.03 $\pm$ 16.80	91.32 $\pm$ 17.44	90.66 $\pm$ 15.71	89.70 $\pm$ 12.95

本文研究结果显示,连续给予牛前列腺提取物 30 d,能明显降低四氧嘧啶诱导的高血糖模型小鼠空腹血糖 ($P < 0.01$),3 个剂量组血糖分别下降 44.6 %、29.4 %、34.2 %,能明显增强高血糖模型小鼠糖耐量 ($P < 0.01$);人群试验,能明显降低 型糖尿病人群空腹血糖及餐后 2 h 血糖 ($P < 0.01$),空腹血糖下降 12.4 %,餐后 2 h 血糖下降 10.9 %,降糖有效率 66.7 %,与文献报道一致。说明牛前列腺提取物能增强糖尿病动物和人糖代谢,促进外周组织对糖的利用,有明显降糖作用。

随着对糖尿病病因及发病机理研究的深入,发现锌在调节胰岛素分泌和组织细胞糖利用中起着重要的作用。锌参与胰岛素受体激发的信号转导机制和胰岛素受体合成及糖的转位运输。^[3,4] 锌可以增强胰岛素受体磷酸化作用,提高细胞对胰岛素的敏感性,加强葡萄糖的摄取能力。缺锌可以导致胰岛素的含量、胰岛素生理作用和血糖耐受度的降低。^[5,6] 流行病学研究和实验证明患糖尿病的动物和人血清及组织中锌水平较正常低,补充锌糖尿病症状得到改善。^[7,8] 哺乳动物前列腺富含锌、前列腺素、不饱和脂肪酸、组胺酰基脯氨酸 (CHP) 和睾酮等活性成分,这些成分均是锌吸收增强因子,参与组织细胞锌代谢,故牛前列腺提取物对糖尿病动物和人的降糖效应可能与机体锌的补充有关。有趣的是,非糖尿病患者在前列腺切除后血糖会上升,而糖尿病模型鼠在前列腺切除后其临床症状明显恶化,尤其是糖尿病患者均有较低的睾丸激素水平,^[9] 前列腺素与糖代谢关系密切,前列腺提取物的降糖机理,有待进一步研究。

总之,前列腺提取物能降低糖尿病动物和人空腹血糖,增加糖耐量,不刺激胰岛素分泌,对正常动物空腹血糖无影响,对人体血液学、血生化及肝肾功

能无损害,说明这类降糖物质食用是安全的,尤其适合胰岛素抵抗 型糖尿病患者。

参考文献:

[1] Song MK, Adham NF, Rosenthal M, et al. Effects of animal prostate extract on zinc metabolism in diabetic rats[J]. Diabet Res. 1996,31:157—170.

[2] Song MK, Rosenthal MJ, Naliboff BD, et al. Effects of bovine prostate powder on zinc, glucose, and insulin metabolism in old patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus[J]. Metabolism, 1998,47:39—43.

[3] Ezaki O. Iib group metal ions(Zn^{++} , Cd^{++} , Hg^{++}) stimulate glucose transporter activity by post-insulin recaptor kinase mechanism in rat adipocytes[J]. J Biol Chem, 1989, 264:16118—16122.

[4] Chen H, Walker GE, Taylor SI, et al. Proximal enhancer of the human insulin recaptor gene binds the transcription factor SP1[J]. Diabetes, 1994,43:884—885.

[5] Huber AM, Gershoff SN. Effect of zinc deficiency in rates on insulin release from the pancreas[J]. J Nutr, 1973, 103: 1379—1744.

[6] Quarterman J, Florence E. Observations on glucose tolerance and plasma levels of free fatty acids and insulin on the zinc-deficient rat[J]. Br J Nutr, 1972,28:75—86.

[7] Levine AS, McClain CJ, Handwerger BS, et al. Tissue zinc status of genetically diabetic and streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Am J Clin Nutr, 1983,37:382—386.

[8] Chooi MK, Todd JK, Boyd ND. Influence of age and sex on plasma zinc levels in normal and diabetic individuals[J]. Nutr Metab, 1976,20:135—142.

[9] Makino S, Kunitomo K, Muraoka Y, et al. Effect of castration on the appearance of diabetes in NOD mouse[J]. Expl Anim, 1981,30:137—140.

[收稿日期:2003-01-24]

