

罗汉果及其功能成分干预糖脂代谢异常的分子机理研究进展

唐敏怡¹, 黎 勇¹, 吕承豪¹, 覃 思^{1,2,*}

(1. 湖南农业大学食品科学技术学院, 湖南长沙 410128;

2. 鹿儿岛大学农学部, 九州鹿儿岛 8900065)

摘 要: 罗汉果不仅是一种新型的功能性甜味剂, 还是一种具有多种生理功能的传统药食两用中药材。本文首先综述了近年来国内外学者对罗汉果的生长特性、其主要功能成分的分类、生物活性及其功能产品的研发和应用现状, 然后介绍了罗汉果及其功能成分在体内的消化、吸收、代谢及药物动力学等特性, 最后重点总结了罗汉果及其功能成分干预糖脂代谢异常的动物及人体效果并在细胞层次分析了其可能存在的分子机制。本文为罗汉果及其功能成分的进一步研究与开发, 特别是其在临床上的广泛应用提供扎实的理论指导和可靠的分子依据。

关键词: 罗汉果, 功能成分, 糖脂代谢, 干预, 分子机理

Advances in Molecular Mechanism of *Siraitia grosvenorii* and Its Functional Components on the Abnormal Effects of Glucose and Lipid Metabolism

TANG Min-yi¹, LI Yong¹, LV Cheng-hao¹, QIN Si^{1,2,*}

(1. College of Food Science and Technology, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China;

2. Faculty of Agriculture, Kagoshima University, Kagoshima-en 8900065, Japan)

Abstract: *Siraitia grosvenorii* is not only a new type of functional sweetener, but also a kind of traditional Chinese medicine with multiple physiological functions. This paper firstly analyzes the growth characteristics of *Siraitia grosvenorii*, the classification, the biological activity, the development and the application status of its functional components. Secondly, analyzes the digestion, absorption, metabolism and pharmacokinetic properties of *Siraitia grosvenorii* and its active components based on a plenty of researches. Finally, focuses on the effects of *Siraitia grosvenorii* and its functional components on the abnormal effects of glucose and lipid metabolism in animals and human body and analyzes its possible molecular mechanisms at the cellular level. This paper provides a solid theoretical guidance and reliable molecular basis for the further research and development of *Siraitia grosvenorii* and its functional components, especially its wide application in clinical practice.

Key words: *Siraitia grosvenorii*; active components; glucose and lipid metabolism; intervention; molecular mechanism

中图分类号: TS255.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2019)12-0341-07

doi:10.13386/j.issn1002-0306.2019.12.055

引文格式: 唐敏怡, 黎勇, 吕承豪, 等. 罗汉果及其功能成分干预糖脂代谢异常的分子机理研究进展[J]. 食品工业科技, 2019, 40(12): 341-346, 353.

罗汉果(*Siraitia grosvenorii* (Swingle) C. Jeffrey.) 喜光, 喜温暖, 主要分布在我国南方地区如广西、广东、湖南等省份, 其中广西龙胜县、永福县、融安县、临桂县是罗汉果的四大产地^[1]。罗汉果是卫生部首批公布的药食两用名贵中药材, 天然低毒, 营养价值丰富, 具有多种生理功能。罗汉果含有丰富的蛋白质、多糖类、维生素、挥发性油和无机盐等功能成分。鲜罗汉果和干罗汉果蛋白质含量分别为 22.2% 和 19.8% (m/m), 维生素 E 含量分别为 0.18 和 0.6 mg/100 g^[2]。此外,

罗汉果含有较多的多糖(如 SGPS1 和 SGPS2 的含量在 2.88%~5.65% (m/m))、丰富的人体必需的亚油酸、油酸和棕榈酸及多达 13 种以上微量元素(这些微量元素多为钾、钙、镁等人体必须元素, 其含量能达到 2 mg/kg 以上, 而对人体有害的元素含量则很低)^[3-5]。近年来, 罗汉果的功能特性引起了国内外学者的重视, 现代药理学研究证明罗汉果不仅能抑菌消炎、抗肿瘤、调节免疫系统、预防心脑血管疾病等慢性疾病, 还能显著干预糖脂代谢异常, 且目前已

收稿日期: 2018-09-14

作者简介: 唐敏怡(1997-), 女, 大学本科, 研究方向: 食品科学与工程, E-mail: 2917469697@qq.com。

* 通讯作者: 覃思(1981-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 先端应用生命科学, E-mail: qinsiman@hunau.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(31101268); 湖南省重点研发计划项目(2017NK2093)。

经被作为功能性甜味剂在食品、功能食品和特医食品领域广泛使用。

本文从罗汉果及其主要功能成分的含量变化及其在人体中的代谢角度出发,简述其对动物和人体糖脂代谢异常的干预作用,以及可能存在的分子机制,旨在进一步加快罗汉果及其主要功能成分在动物和人体临床上的应用,以提高其发展潜力和应用价值。

1 罗汉果的功能成分、生理活性及其应用

1.1 罗汉果不同生长期功能成分的变化

葫芦烷三萜类化合物是罗汉果的主要功能成分,在罗汉果实中可以分离得到的主要包括罗汉果苷 IV/V/Ⅲ/ⅡE、11-氧化-罗汉果苷 V 和赛门苷 I 等 13 种葫芦烷三萜苷^[6-9]。在罗汉果根中可以分离得到 4 个葫芦烷型四环三萜酸:罗汉果酸甲、罗汉果酸乙、罗汉果酸丙和罗汉果酸戊^[10]。罗汉果苷 V 和赛门苷 I 的相对甜度分别是蔗糖的 425 和 563 倍,是迄今分离的葫芦烷糖苷中最甜的化合物^[11]。随着生长时期的变化,这些三萜苷类化合物的含量会出现显著变化。卢曦等^[12]用罗汉果培养从愈伤组织中分离出的悬浮细胞,其生长周期约为 21 d,0~6 d 为细胞的延滞期,7~21 d 为对数期,稳定期较短,第 21 d 时细胞鲜、干质量达到最大,第 22 d 进入到衰亡期。罗汉果总苷和罗汉果苷 V 的积累与细胞的生长同步,从第 7 d 开始快速积累,第 21 d 达到最大值。李典鹏等^[13]研究了不同生长期果实中罗汉果苷的变化,结果表明:罗汉果苷从授粉 5 d 后开始出现,前 30 d 以苷 IIE 为幼果中的主要成分;之后开始出现苷Ⅲ,并于第 55 d 达到最高含量;从第 55 d 开始形成苷 IV,其含量于第 70 d 达到最高峰;苷 V 出现在第 70 d 后,并于第 85 d 后发育成为主要的甜味成分,最后果实开始黄熟。陈全斌等^[14]研究了不同生长周期的罗汉果鲜果中苷 V 和总黄酮含量变化规律,发现坐果 50 d 后,苷 V 的增加比较快,80 d 后,罗汉果苷 V 的含量趋于稳定;随着生长周期的延长,罗汉果总黄酮的含量增加,在 40~50 d 期间增长最快,坐果约 50 d 后达到最高值,而从第 60 d 开始,总黄酮的含量迅速下降到第 20 d 的水平,然后趋于稳定。

据报道,罗汉果的叶、茎、花和果实中含有丰富的多酚类物质,其中罗汉果茎叶提取物中多酚物质含量高于罗汉果果实^[14-16]。罗汉果中含有黄酮苷元山奈酚和槲皮素,且能从罗汉果酵母中分离或检测到七种类黄酮化合物。以槲皮素和山奈酚为参照物,采用高效液相色谱法测定了新鲜罗汉果中总黄酮和罗汉果苷含量,结果表明,新鲜罗汉果中总黄酮含量约为 0.25~0.5 mg/g^[17]。此外,同生长期罗汉果植株不同部位的总黄酮含量也不同,由高到低依次为叶片(3.72%)>茎(1.69%)>根(0.13%)(m/m)^[18]。对于不同大小的罗汉果,山奈酚的含量有一定差异,为 16.27%~34.89%,但并不是果实越大,山奈酚的含量越高。对于罗汉果的不同器官,山奈酚的含量也有一定差异,果皮为 47.12%,果肉为 8.55%,种子为 1.97%^[19]。

1.2 罗汉果及其主要功能成分的潜在生物活性

大量研究表明,罗汉果及其提取物具有多种生理功能,不仅能抑菌消炎、抗肿瘤、调节免疫系统、和护肝,还能预防心脑血管疾病等慢性疾病^[20-22]。Shi 等^[23]发现 5 mg/kg·BW(每公斤体重)和 10 mg/kg·BW 的罗汉果苷 V 能显著抑制由 LPS 诱导的气管炎症,以及炎症转录因子(NF- κ B)的活性。Liu 等^[24]发现罗汉果苷 V 能通过促进体内外模型中胰腺癌细胞(PANC-1 细胞)的凋亡和诱导细胞周期阻滞从而抑制肿瘤细胞的生长。肿瘤移植小鼠中静脉注射罗汉果苷 V 后,Ki-67 和 PCNA 基因表达下调,小鼠中血小板-内皮细胞促血管内皮生长因子和血管内皮生成因子的表达,通过靶向多种生物靶标来抑制胰腺癌细胞的生长和增殖。此外,王勤等^[22]研究发现罗汉果苷可显著提高环磷酸腺苷抑制的小鼠巨噬细胞的功能及 T 淋巴细胞的增殖作用。肖刚等^[25]研究发现罗汉果苷能明显降低血清中谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)的活性,升高免疫性肝损伤的肝组织匀浆中超氧化物歧化酶(SOD)的活性并降低丙二醛(MDA)的含量,从而减轻肝组织病理程度^[25]。陈全斌等^[26]发现罗汉果黄酮,能显著抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的大鼠血小板聚集,降低高胆固醇血症小鼠的血清总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)水平,提高高密度脂蛋白(HDL-C)的水平,延长小鼠的凝血时间,从而对血栓形成有一定的保护作用。

1.3 罗汉果及其主要功能成分在食品药品中的应用现状

罗汉果为卫生部首批公布的药食两用名贵中药材,中医以其果实入药,主治肺热痰火、咳嗽、咽喉炎、扁桃体炎、急性胃炎、便秘等^[27-29]。罗汉果苷的口服剂量大于 4 g/kg 时可显著降低小鼠咳嗽次数、增加气管分泌物量,具有明显的镇咳祛痰作用,罗汉果苷 V 能拮抗组胺引起的离体回肠及离体气管的痉挛^[30-31]。南方地区生活的人们常饮罗汉果茶、煲罗汉果汤,而市场上的罗汉果食品多与金银花、菊花、乌梅等结合被做成罗汉果清凉含片、罗汉果糖等,以罗汉果为原料的药品则主要被做成止咳润肺糖浆、止咳胶囊、清热颗粒冲剂等。目前国内外罗汉果产品的相关专利技术主要集中在食品和医用品的配制上,专利技术涉及最多的领域为罗汉果深加工产品的开发,其中罗汉果饮料、罗汉果茶及其制备等专利有 619 件,占申请总量的 60.9%;罗汉果作为药物制剂、罗汉果酒及其制备方法领域的专利有 481 件,占申请总量 47.3%。除了罗汉果干果以外,目前在市场上销售的罗汉果产品制品基本划分为两大类:一类是镇咳祛痰的药品,例如,罗汉果止咳冲剂、罗汉果咽喉片等;另一类是将罗汉果作为功能性甜味剂添加于食品、保健品中,例如,罗汉果糕、罗汉果低糖饮料、“桂林甜”等。然而,迄今为止,罗汉果作为药品开发的专利相对较少^[32]。

2 罗汉果及其主要功能成分的消化、吸收、代谢及毒副作用

研究表明,大部分罗汉果苷 V 不能被机体吸收,

而后在消化道内被转化为糖苷且其代谢产物主要通过粪便排泄出来。罗汉果苷 V 的代谢产物较多,其中罗汉果苷 II E、苷 III E 和赛门苷 I 在机体中分布最广泛。

日本学者 Murata 等^[33]分析了大鼠灌胃罗汉果总苷(含 72% 的罗汉果苷 V)后的消化和吸收情况,发现大部分罗汉果苷 V 不被吸收,而是被消化酶和肠道菌群所降解,以苷元罗汉果醇及其单糖苷 IE 和双糖苷 II A、II E 的形式排入粪便。罗汉果苷 V 在人工胃液条件下,能迅速发生酸水解反应,然后在人的肠道菌群作用下经过脱糖反应转化为四糖苷、三糖苷、二糖苷和一糖苷,再经过糖苷化反应转化成六糖苷^[34-35]。通过研究罗汉果苷 V 在动物体内外吸收与代谢情况,发现其代谢产物结构都属葫芦烷型三萜及其苷类,主要发生的代谢反应有去糖基化、糖基化、异构化、羟基化和甲基化等。在血液中检测到罗汉果苷 II E 成分的存在,而罗汉果苷 II E 主要分布在心、肝、脾、肺等组织器官中,推测这可能是罗汉果苷 V 发挥药理活性的方式^[36-37]。杨秀伟等^[38]研究发现罗汉果苷 III 可被人肠道细菌进行生物转化,依次脱去 C-3 葡萄糖基和 C-24 龙胆二糖基而转化产生次级苷罗汉果苷 II A1 和罗汉果醇。进一步研究证实,罗汉果在人体发挥生物学活性的可能是其转化产物(次级产物)或(和)其苷元。灌胃给予大鼠罗汉果醇后,血浆中以原形药物为主,经过吸收和代谢进入血液从而发生作用,其吸收迅速,达峰时间大约为 1.67 h,血浆清除半衰期约 2.34 h,绝对生物利用度为 3.5%^[39-40]。此外,有研究在大鼠中发现,赛门苷 I 能发生去糖基化、羟基化、脱氢化、脱氧化、异构化和糖基化等反应,其中脱氧化、五羟基化和双脱氢化是新发现的罗汉果苷代谢反应,且赛门苷 I 及其 86 种代谢产物主要分布在大鼠的肠、胃、肾和脑组织中,其中分布最广泛的是罗汉果苷 III E^[41]。

一些研究表明,罗汉果提取物和罗汉果苷对家犬和大鼠均没有明显的毒副作用,可以作为一种基本无毒的食品原料来使用。研究人员用 3.0 g/kg 罗汉果苷灌胃家犬 4 周、家犬口服 3.0 g/kg 罗汉果苷水溶液 28 d 和 90 d、大鼠每天口服 5% 罗汉果提取物 13 周,其体重、摄食量、血液生化指标、尿/尸检指标、器官重量和组织病理学都没有显著的不利影响,且污染物致突变性检测(Ames 致突变检测)结果为阴性^[42-44]。秦莹莹^[45]发现罗汉果苷对正常孕鼠的血糖、胰岛素抵抗指数、生殖器官重量指数及胚胎存活情况等均无明显影响,对正常胚胎的血糖、羊水葡萄糖值及胚胎发育情况均无明显影响。以上这些研究结果均表明,罗汉果没有显著的毒副作用。

3 罗汉果及其主要功能成分对动物糖脂代谢异常的干预作用

3.1 通过减轻体重和改善血脂指标来干预糖脂代谢异常

动物体内脂肪和碳水化合物等营养素的代谢发生紊乱时,机体的体重会上升,血脂指标会发生变化,长期维持此状态容易形成糖脂代谢综合症。罗

汉果对体重和糖脂代谢的影响已经在动物模型中进行了广泛的研究,其中大多数研究表明,罗汉果能显著减轻体重,降低小鼠血清中总胆固醇(TC),甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白(LDL-C)的水平,同时提高 HDL-C 的水平。

用 2% 的罗汉果浓缩汁和 0.08% 的罗汉果苷溶液分别喂养高脂饮食小鼠 60 d,与用罗汉果苷灌胃大鼠 28 d,发现均能显著减轻动物体重和调节胆固醇比例^[46-47]。此外,中药罗汉果可显著降低实验大鼠 TC 和 LDL-C 水平,通过调节血脂代谢紊乱来发挥抗动脉粥样硬化的作用^[48]。罗汉果黄酮对血栓形成有一定的保护作用,能抑制 ADP 诱导大鼠血小板聚集,能显著降低高胆固醇血症小鼠的 TC 和 TG 含量,提高 HDL-C 的水平,延长小鼠的凝血时间^[49]。罗汉果不仅能改善糖尿病家兔脂质紊乱现象,而且能降低血浆葡萄糖水平,恢复正常的血脂水平,具有显著的降糖作用,其作用机制可能与改善脂质代谢和恢复高血糖兔血脂水平有关^[50]。

3.2 通过抑制消化酶的活性和降低血糖水平来干预糖脂代谢异常

机体摄入的食品在消化道被各种消化酶降解为小分子营养素,这些小分子物质能透过肠道黏膜细胞经由门静脉进入血液或淋巴液,然后随血液循环到达身体各部位,被组织细胞利用。过多的营养素不能被机体利用将会存留在血液中,特别是过剩的产能营养素能转化为脂肪在机体进行无上限的贮藏,从而容易造成肥胖病,引起糖脂代谢异常。罗汉果及其提取物能通过调节消化酶的活性来抑制机体吸收部分营养素,特别产能营养素,从而达到降低血糖血脂的作用。

戚向阳等^[51]用 0.5、1.0 和 3.0 g/kg·bw 的罗汉果粉及罗汉果提取物给小鼠连续灌胃 30 d,发现罗汉果粉具有显著降低糖尿病模型小鼠空腹及餐后血糖的作用,且罗汉果粉的降血糖效果随其剂量增加而增强,而罗汉果提取物的降血糖效果随其剂量增加而降低,但文章没有对其中的原因做出解释,需要进一步研究。有研究表明,罗汉果提取物能够显著降低负荷过量的葡萄糖、阿波罗糖和淀粉等糖原的小鼠的血糖含量,但小鼠的胰岛素含量升高, α -葡萄糖苷酶含量下降^[52-53]。抑制食物葡萄糖转化和提高胰岛素水平是降低血糖的主要原因。小鼠连续服用 7 d 罗汉果苷后,血糖峰值或血糖生成指数显著下降, α -葡萄糖苷酶的活性被抑制,其抑制作用随浓度增加而增强,且鲜罗汉果苷提高餐后胰岛素水平的作用比干罗汉果苷更显著,而干罗汉果苷对 α -葡萄糖苷酶活性抑制作用要比鲜罗汉果苷强^[54]。另外有实验表明,罗汉果提取物对胰脂肪酶活性有良好抑制作用而减少机体对肠中膳食脂肪的吸收。在体内,总罗汉果糖苷能减轻小鼠体重,肝脏、腹部和附睾脂肪重量,喂食高脂肪饮食和 2% 罗汉果总苷 3 d 的小鼠的粪便中 TG 水平高于高脂肪饮食组^[55]。此外,Suzuki 等^[56]发现,大鼠在服用罗汉果提取物 3 min 后服用麦芽糖,其血糖水平的增加被显著抑制,但对静

脉注射的葡萄糖没有抑制效果;而在体外,罗汉果提取物能抑制大鼠小肠麦芽糖酶,表明罗汉果的抗高血糖作用是通过抑制小肠上皮细胞中的麦芽糖酶发挥的。

3.3 通过提高抗氧化能力来干预糖脂代谢异常

当机体中存在过量自由基时容易引起糖尿病,导致糖脂代谢异常。罗汉果能通过清除自由基,抑制组织过氧化,改善氧化应激水平等来降低机体的血糖和血脂水平。

研究表明罗汉果能提高小鼠的自由基清除能力,降低肝脏 MDA 水平来改善氧化应激水平,从而降低小鼠的血糖和血脂^[57-59]。戚向阳等^[58]用 100 mg/kg·bw 罗汉果苷提取物治疗四氧嘧啶糖尿病小鼠,能有效防治血清胆固醇的异常升高,并降低小鼠肝脏的 MDA 含量,提高 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性。采用 D-脱氧核糖法、抗超氧阴离子试剂盒法及比色法分析显示罗汉果苷提取物均能有效地清除自由基,抑制大鼠肝组织的脂质过氧化,减少红细胞溶血的发生,对 Fe^{2+} 和 H_2O_2 诱导的肝组织过氧化损伤具有保护作用,而罗汉果苷 V 是提取物中最主要的抗氧化功能成分^[59]。随后该团队分别用 100, 300 和 500 mg/kg 罗汉果提取物治疗糖尿病小鼠 4 周,均发现罗汉果提取物能随剂量依赖性降低血清葡萄糖,TC, TG 和肝 MDA 水平,增加血清 HDL-C 水平并激活四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠肝脏抗氧化酶,这些均有助于预防糖尿病引起的并发症氧化应激和高血脂症^[60]。罗汉果提取物和罗汉果苷还能显著提高高脂小鼠的血清中 GSH-Px 和 SOD 的活性,具有抗脂质过氧化作用^[61]。罗汉果浓缩汁及罗汉果苷能提高高脂模型小鼠总抗氧化能力(T-AOC)和 NO 浓度,对血脂代谢具有正调节作用和抗氧化活性^[62]。在口服葡萄糖耐量试验(OGTT)中,罗汉果提取物在 15 min 时有效改善了胰岛素应答并降低了血浆的葡萄糖水平。肝脏和血浆中的硫代巴比妥酸法(TBA)反应性物质较低,大鼠排泄的尿量和尿白蛋白水平均减少,减轻了由糖尿病引起的肾损伤,说明罗汉果提取物可以预防 2 型糖尿病的并发症和减轻病理状况^[63]。白玉鹏等^[64]发现 150 mg/kg 罗汉果提取物可以降低糖尿病大鼠的血糖、游离脂肪酸(FFA),并减轻糖尿病发展进程中的氧化应激反应,保护血管内皮,其抗氧化作用的发挥可能由 HO-1 介导。Song F 等^[65]提出短期糖尿病会导致高血糖和肾脏线粒体氧化应激增强,同时伴随着 HO-1 和 Mn-SOD mRNA 的表达和活性的增加,以及 GSH-Px 活性的升高,而罗汉果苷提取物具有抗氧化作用,可改善高血糖,抑制 HO-1 和 Mn-SOD mRNA 表达,降低 HO-1, Mn-SOD, GSH-Px 活性;同时,罗汉果具有促氧化作用,可减轻糖尿病肾病的部分症状,抑制脂质过氧化,上调 HO-1 和 Mn-SOD mRNA 的表达,提高 HO-1 活性,减少糖尿病大鼠的尿白蛋白和尿量,减轻糖尿病肾病的部分症状。

3.4 通过抑制炎症靶标来干预糖脂代谢异常

罗汉果能抑制机体的炎症反应,减少炎症因子

的分泌从而改善其免疫系统功能和糖脂代谢异常。有研究表明,罗汉果能通过上调 CD4^+ T 淋巴细胞亚群,诱导和上调 HO-1,并重塑细胞内细胞因子谱(促进 Th1 型促炎细胞因子向 Th2 型抗炎细胞因子的转化)来有效地调节糖尿病小鼠的免疫失衡^[66]。陈维军等^[67]发现罗汉果苷提取物对四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠细胞免疫功能的影响。低剂量罗汉果苷提取物能降低血糖、改善胰腺的病变程度以及下调 γ -干扰素($\text{IFN-}\gamma$)、肿瘤坏死因子- α ($\text{TNF-}\alpha$)的表达水平,增加 CD4^+ T 淋巴细胞数目,使 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比率恢复正常,还可显著增加正常小鼠和四氧嘧啶小鼠脾脏淋巴细胞 IL-4 的表达水平。以上结果表明,罗汉果苷提取物能通过免疫调节机制对四氧嘧啶小鼠脾脏淋巴细胞的抗原表达进行调控,进而改善糖尿病小鼠细胞免疫失衡状况^[68]。

4 罗汉果及其主要功能成分对人体糖脂代谢的干预作用

本文检索了中国知网、Pubmed、Sciencedirect 及 Google Scholar 等多个国内外期刊数据库,目前利用罗汉果及其功能成分对人体糖脂代谢干预作用的研究文献仅有以下两篇。陈玉容^[69]通过采用罗汉果泡腾片结合健身运动的方法,对 30 名老年人进行为期 6 个月的实验研究,结果证明所有参与实验的老人舒张压和收缩压均较实验开始前发生显著性下降;TC、TG、LDL-C 含量较实验开始前发生显著性下降;血中 HDL-C 含量较实验开始前发生显著性上调;生活治疗调查证明,身体状态,精神状态,社交状态,心理健康和经济压力 5 个方面均较治疗前发生显著性改善。通过分析心脑血管症状及不良反应事件,证明所有参与实验的老年人在实验过程中均未发生任何心脑血管症状,并未出现任何不良反应事件。遗憾的是,该实验未进行合理的实验设计,没有将泡腾片和运动因素隔离开来考察。徐庆等^[70]发现正常人一次性口服 30% 罗汉果苷溶液 200 mg/kg 后,血糖含量与服用前相差极小,说明罗汉果苷 V 在人体内对葡萄糖的消化吸收情况影响不大,且为需要限制糖的摄入量的人员和糖尿病患者选择甜味剂提供了更好的选择。但是该实验仅仅用了罗汉果苷 V,且使用浓度较低,未全面深入地研究罗汉果及其主要功能成分对人体糖脂代谢的影响。

5 罗汉果及其主要功能成分干预糖脂代谢作用的可能分子机制

根据已有研究,我们发现罗汉果能显著促进胰岛细胞分泌胰岛素,激活腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK),下调炎症相关基因等途径来改善糖尿病和抑制脂肪的形成。

周英等^[71]研究发现,1~5 mmol/L 罗汉果苷 V 处理鼠胰岛素调节细胞系 β 细胞 RIN-5F 后,能促进其胰岛素的分泌,从分子水平揭示了罗汉果和罗汉果苷 V 对糖尿病病人具有血糖调节作用。陈旭兵等^[72]研究发现,罗汉果糖苷配基果糖醇和 3 α -羟基葡萄糖醇引起的 AMPK 活化是罗汉果中降血糖和降血脂的主要途径。罗汉果苷还被报道能够显著增加 AMPK

磷酸化和降低甘油-3-磷酸脱氢酶活性,抑制CCAAT/增强子结合蛋白 β (C/EBP β),并减少3T3-L1细胞内溶物(例如克隆扩增),另外抑制了cAMP反应元件结合蛋白(CREB)的磷酸化和活性,其调节C/EBP β 表达,说明罗汉果苷通过在细胞分化的初始阶段降低CREB活化并通过激活该过程的早期和晚期的AMPK信号通道来抑制脂肪形成^[73]。Zhang等^[74]用20~80 $\mu\text{g/mL}$ 罗汉果苷培养HepG2细胞和THP-1细胞,发现高纯度罗汉果苷能上调HepG2细胞中pAMPK的表达,抑制THP-1细胞中ROS(活性氧)的产生和上调sequestosome-1(SQSTM1, p62)的表达,表明罗汉果苷通过促进脂肪氧化代谢来影响肥胖和非酒精性脂肪性肝损伤。罗汉果糖苷可通过下调关键炎症基因如*iNOS*、*COX-2*和*IL-6*等的表达,上调一些炎症抑制基因如*PARP1*、*BCL211*、*TRP53*和*MAPK9*等的表达,抑制LPS诱导RAW 264.7细胞炎症,罗汉果抗糖尿病作用可能部分来自其抗炎活性^[75]。

6 总结展望

罗汉果的主要活性成分为罗汉果苷,是低卡路里的甜味成分,甜度高而热量低,其中罗汉果苷V的含量最高,大部分罗汉果苷V在消化道内被转化为糖苷,具有多种代谢产物,其中罗汉果苷II E、苷IIIE和赛门苷I在机体中分布最广泛。作为一种理想的天然甜味剂,罗汉果能通过显著减轻体重、改善血糖血脂指标、抑制消化酶的活性、提高抗氧化指标、抑制炎症靶标和促进胰岛素分泌等途径来发挥其干预糖脂代谢异常的作用。此外,罗汉果甜苷V的代谢和药动力学研究数据表明,它能够被活体吸收进血液,且其有效浓度能够接近细胞实验中的有效浓度,这暗示它们比多酚类物质更有可能进行临床应用。

然而,有少数研究报道了低热量的功能性调味剂并未从根本上解决能量摄入过剩造成增重的问题,甚至还可能会加重消化吸收系统的负担,这些问题都很值得今后进行进一步的深入研究。由于目前对罗汉果的研究相对较少,大部分已有研究都是针对动物实验且都多中在小鼠,在其它动物和人体中对罗汉果降糖降脂机理的研究还很缺乏。为了进一步加快罗汉果及其功能成分在动物和人体临床上的应用,今后需要尽快开展罗汉果及其主要功能成分的人体临床干预研究和进一步的分子机理研究。总的来说,本文的总结和分析说明,罗汉果及其功能成分具有很大的临床研究潜力和应用价值,利用营养基因组学等先端应用生命科学研究设备和方法,进一步研究和分析其干预糖脂代谢相关的基因、蛋白和代谢物之间的关系,将能更有效地阻止糖尿病患者人数的急剧增长和大力改善糖尿病患者的生活质量。

参考文献

- [1]陈瑶,贾恩礼.罗汉果化学成分和药理作用的研究进展[J].解放军药理学学报,2011,27(2):171-174.
- [2]何超文,朱晓韵,刘丽君,等.组培苗鲜罗汉果与干罗汉果

- 营养成分的分析和比较[J].广西植物,2012,32(5):706-709.
- [3]李琦,肖聪.罗汉果糖类成分的含量测定[A].中华中医药学会会议论文集,2008.
- [4]黎霜,王恒山,张桂勇,等.罗汉果种子油化学成分研究[J].广西医学,2003,25(5):850-852.
- [5]秦慷妮,黄俊杰,全洗强,等.ICP-OES/ICP-MS法测定罗汉果中46种元素[J].食品工业科技,2017,38(18):242-246.
- [6]张宏,李啸红.罗汉果化学成分研究进展[J].安徽农业科学,2011,39(8):4555-4556,4559.
- [7]Takemoto T, Arihara S, Nakajima T, et al. Studies on the constituents of Fructus Momordicae.I.on the sweet principle[J]. Yakugaku Zasshi,1983,103(11):1151-1154.
- [8]Takemoto T, Arihara S, Nakajima T, et al. Studies on the constituents of Fructus Momordicae.II.on the sweet principle[J]. Yakugaku Zasshi,1983,103(11):1155-1166.
- [9]Takemoto T, Arihara S, Nakajima T, et al. Studies on the constituents of Fructus Momordicae.III.on the sweet principle[J]. Yakugaku Zasshi,1983,103(11):1167-1173.
- [10]斯建勇,陈迪华,沈连钢,等.广西特产植物罗汉果根的化学成分研究[J].药学报,1999,34(12):918-920.
- [11]Matsumoto K, Kasai R, Ohtani K, et al. Minor cucurbitane-glycosides from fruits of *Siraitia grosvenorii* (Cucurbitaceae) [J]. Chem Pharm Bull,1990,38(7):2030-2032.
- [12]卢曦,曾建红,申响宝,等.罗汉果悬浮培养细胞的生长和罗汉果甜苷积累的动力学研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,15:235-237.
- [13]李典鹏,陈月圆,潘争红,等.不同生长日龄罗汉果甙类成分变化研究[J].广西植物,2004,24(6):546-549.
- [14]陈全斌,义祥辉,余丽娟,等.不同生长周期的罗汉果鲜果中甜甙V和总黄酮含量变化规律研究[J].广西植物,2005,25(3):274-277.
- [15]张彩霞,戎敢,张志刚,等.罗汉果花中黄酮的提取及结构表征[J].光谱实验室,2013,30(3):1389-1393.
- [16]饶荣,杨若婧,邓媛媛,等.罗汉果果实、茎叶总黄酮的含量测定[J].中国药师,2012,15(1):7-8.
- [17]陈全斌,杨瑞云,义祥辉,等.RP-HPLC法测定罗汉果鲜果及甜甙中总黄酮含量[J].食品科学,2003,24(5):133-135.
- [18]陈全斌,罗星晔,梁国秋,等.同期罗汉果植株不同部位黄酮含量测试研究[J].广西轻工业,2007(10):1-2.
- [19]钟名诚,肖聪.HPLC测定罗汉果中山柰酚的含量[A].中华中医药学会会议论文集,2008.
- [20]赵燕.罗汉果浓缩汁及罗汉果甜苷防龋性实验研究[J].食品研究与开发,2010,31(2):87-90.
- [21]刘灿,蔡天宇,赵晓萌,等.罗汉果提取物诱导肺癌细胞A594凋亡的研究[J].中国药理学通报,2015,31(9):1310-1313.
- [22]王勤,王坤,戴盛明,等.罗汉果甜甙对小鼠细胞免疫功能的调节作用[J].中药材,2011,24(11):811-812.
- [23]Shi D F, Wang Y M, Chen S, et al. Protective effect and mechanisms of mogroside V on LPS-induced acute lung injury in mice[J]. Pharmaceutical Biology,2014,52(6):729-734.
- [24]Liu C, Dai L H, Dou D Q, et al. A natural food sweetener with anti-pancreatic cancer properties [J]. Oncogenesis,2016,6

(4):e217.

[25]肖刚,王勤.罗汉果甜苷对小鼠实验性肝损伤保护作用的研究[J].中国药房,2008,19(3):163.

[26]陈全斌,沈钟苏,韦正波,等.罗汉果黄酮的活血化瘀药理作用研究[J].广西科学,2005,12(4):316-319.

[27]国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部)[S].北京:中国医药科技出版社,2010:197.

[28]迟禹.罗汉果对治疗扁桃体炎、咽炎的疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(49):169.

[29]吴旂,江仁望,赵斌,等.百部新碱与罗汉果皂苷V联用对小鼠的镇咳、祛痰作用研究[J].中国药房,2017,28(13):1755-1757.

[30]陈瑶,范小兵,王永祥,等.罗汉果甜苷的止咳祛痰作用研究[J].中国食品添加剂,2006(1):41-43.

[31]刘婷,王旭华,李春,等.罗汉果皂苷V的镇咳、祛痰及解痉作用研究[J].中国药理学杂志,2007,42(20):1534-1536.

[32]谭芳香,王海伶,梁毅劼,等.罗汉果专利现状分析及发展建议[J].中国发明与专利,2018,15(1):64-68.

[33]Murata Y, Ogawa T, Suzuki Y A, et al.Digestion and absorption of *Siraitia grosvenori* triterpenoids in the rat [J]. Bioscience Biotechnology and Biochemistry, 2010, 74 (3): 673-676.

[34]卢凤来,黄振聪,颜小捷,等.罗汉果皂苷V在人工胃液中的稳定性和体外代谢研究[J].广西植物,2015,35(6):792-795.

[35]Zhou G.The metabolism of a natural product mogroside V, in healthy and type 2 diabetic rats[J].Journal of Chromatography B, 2018,1079:25-33.

[36]李典鹏,徐凤,黄振聪,等.罗汉果皂苷V的体内、体外代谢研究[A].中国植物学会会议论文集,2013:79.

[37]Xu F, Li D P, et al.Exploring *in vitro*, *in vivo* metabolism of mogroside V and distribution of its metabolites in rats by HPLC-ESI-IT-TOF-MS(n)[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2015, 115(10):418-430.

[38]杨秀伟,张建业,徐宽.罗汉果皂苷III的人肠内细菌生物转化[J].北京大学学报,2007,39(6):657-662.

[39]刘善桂,戴晓健,钟大放,等.罗汉果醇在大鼠血浆中代谢产物鉴定及药代动力学研究[J].药理学学报,2017,52(9):1452-1457.

[40]陈兵,羊学荣,卢凤来,等.罗汉果醇的制备及大鼠体内代谢研究[J].广西植物,2014(34):198-202.

[41]Yang X R, Xu F, Li D P, et al.Metabolites of Siamenoside I and their distributions in rats[J].Molecules, 2016, 21(2):176.

[42]苏小建,徐庆,梁荣感,等.罗汉果甜苷的毒性作用研究[J].食品科学,2005,26(3):221-224.

[43]Xu Q, Su X J, Liang R G, et al.Subchronic 90-day oral (Gavage) toxicity study of a Luo Han Guo mogroside extract in dogs[J].Food Chemistry Toxicology, 2006, 44(12):2106-2109.

[44]Jin M, Muguruma M, Moto M, et al.Thirteen-week repeated dose toxicity of *Siraitia grosvenori* extract in Wistar Hannover (GALAS) rats [J]. Food Chemistry Toxicology, 2007, 45 (7): 1231-1237.

[45]秦莹莹.罗汉果甜甙对妊娠糖尿病孕鼠血糖及胚胎发育

的影响[D].遵义:遵义医学院,2013:1-56.

[46]赵燕,刘国艳,史贤明.罗汉果浓缩汁及罗汉果甜甙对小鼠血脂代谢的影响[J].中国食品学报,2008,8(1):9-12.

[47]朱晓韵,何伟平,夏星,等.罗汉果SOSO甜的降脂减肥作用研究[J].广西轻工业,2011(6):12-17.

[48]张建义,李建周,刘娟,等.中药罗汉果抗血脂紊乱的实验研究[J].中国医药指南,2012,10(23):1-2.

[49]陈全斌,沈钟苏,韦正波,等.罗汉果黄酮的活血化瘀药理作用研究[J].广西科学,2005,12(4):316-319.

[50]Lin G P, Jiang T, Hu X B, et al.Effect of *Siraitia grosvenorii* polysaccharide on glucose and lipid of diabetic rabbits induced by feeding high fat/high sucrose chow [J]. Experimental Diabetes Research, 2007:67435.

[51]戚向阳,陈维军,宋云飞,等.罗汉果对糖尿病小鼠的降血糖作用[J].食品科学,2003,24(12):124-127.

[52]Kurihara H, Fukami H, Kusumoto A, et al.Hypoglycemic action of *Cyclocarya paliurus* (Batal.) Iljinskaja in normal and diabetic mice [J]. Bioscience Biotechnology and Biochemistry, 2003, 67(4):877-880.

[53]杨文康,李超,喻柯柯,等.罗汉果皂甙粗提物的 α -葡萄糖苷酶体外抑制活性研究[J].食品工业科技,2016,37(24):111-115.

[54]何超文,姚美村,夏星,等.鲜罗汉果皂苷对小鼠血糖的调节作用研究[J].现代食品科技,2012,28(4):382-386.

[55]B S Sun, Y P Chen, Y B Wang, et al.Anti-obesity effects of mogrosides extracted from the fruits of *Siraitia grosvenorii* (Cucurbitaceae) [J]. African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2012, 6(20):1492-1501.

[56]Suzuki Yasushi A, Murata Yuji, Inui H, et al.Triterpene glycosides of *Siraitia grosvenori* inhibit rat intestinal maltase and suppress the rise in blood glucose level after a single oral administration of maltose in rats [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005, 53(8):2941-2946.

[57]Liu H, Wang C, Qi X, et al.Antiglycation and antioxidant activities of mogroside extract from *Siraitia grosvenorii* (Swingle) fruits [J]. Journal of Food Science and Technology, 2018, 55(5):1880-1888.

[58]戚向阳,陈维军,张俐勤,等.罗汉果皂甙清除自由基及抗脂质过氧化作用的研究[J].中国农业科学,2006,39(2):382-388.

[59]张俐勤,戚向阳,陈维军,等.罗汉果皂苷提取物对糖尿病小鼠血糖、血脂及抗氧化作用的影响[J].中国药理学通报,2006(2):237-240.

[60]Qi X Y, Chen W J, Zhang L Q, et al.Mogrosides extract from *Siraitia grosvenori* scavenges free radicals *in vitro* and lowers oxidative stress, serum glucose, and lipid levels in alloxan-induced diabetic mice [J]. Nutrition Research, 2008, 28(4):278-284.

[61]赵燕,刘国艳,史贤明.等.罗汉果水提取物及其甜甙的体内抗氧化作用[J].食品研究与开发,2012,33(2):174-176.

[62]赵燕.罗汉果抗氧化和调血脂以及防龋齿的功能评价[D].上海:上海交通大学,2007:1-75.

(下转第353页)

2010,34(1):81-85.

[58] Yamazaki K, Teduka H, Shinano H. Isolation and identification of *Alicyclobacillus acidoterrestris* from acidic beverages[J]. Bioscience Biotechnology & Biochemistry, 1996, 60(3):543-545.

[59] 方晓璞, 解克伟, 任春明, 等. 迷迭香天然抗氧化剂的应用研究[J]. 中国油脂, 2014(7):27-29.

[60] 吴蒙, 徐晓军. 迷迭香化学成分及药理作用最新研究进展[J]. 生物质化学工程, 2016, 3:51-57.

[61] Piskernik S, Klančnik A, Demšar L, et al. Control of *Alicyclobacillus* spp. vegetative cells and spores in apple juice with rosemary extracts[J]. Food Control, 2016, 60:205-214.

[62] Molva C, Baysal A H. Effects of pomegranate and pomegranate-apple blend juices on the growth characteristics of *Alicyclobacillus acidoterrestris* DSM 3922 type strain vegetative cells and spores[J]. International Journal of Food Microbiology, 2015, 200:52-56.

[63] Molva C, Baysal A H. Evaluation of bioactivity of pomegranate fruit extract against *Alicyclobacillus acidoterrestris* DSM 3922 vegetative cells and spores in apple juice[J]. LWT-Food Science and Technology, 2015, 62(2):989-995.

[64] John S, Jianmel Y, Joseph E. et al. Polyphenolics in grape seeds-biochemistry and functionality[J]. Journal of medicinal food, 2003, 4(6):291-299.

[65] Molva C, Baysal A H. Antimicrobial activity of grape seed

extract on *Alicyclobacillus acidoterrestris* DSM 3922 vegetative cells and spores in apple juice[J]. LWT-Food Science and Technology, 2015, 60(1):238-245.

[66] 姜太玲, 沈绍斌, 张林辉, 等. 胡椒的化学成分生理功能及应用研究进展[J]. 农产品加工, 2018, 2:48-51.

[67] Ruiz S P, Anjos M M, Carrara V S, et al. Evaluation of the antibacterial activity of Piperaceae extracts and Nisin on *Alicyclobacillus acidoterrestris*[J]. Journal of Food Science, 2013, 78(11):1772-1777.

[68] Komitopoulou E, Boziaris I S, Davies E A, et al. *Alicyclobacillus acidoterrestris* in fruit juices and its control by Nisin[J]. International Journal of Food Science and Technology, 1999, 34(1):81-85.

[69] Zhang J B, Gao Z P, Liu X H, et al. The effect of RF treatment combined with Nisin against *Alicyclobacillus* spores in kiwi fruit juice[J]. Food and Bioprocess Technology, 2017, 10(2):340-348.

[70] Sokolowska B, Skąpska S, Fonberg-Broczek M, et al. The combined effect of high pressure and Nisin or lysozyme on the inactivation of *Alicyclobacillus acidoterrestris* spores in apple juice[J]. High Pressure Research, 2012, 32(1):119-127.

[71] Bevilacqua A, Corbo M R, Sinigaglia M. High-pressure homogenisation and benzoate to control *Alicyclobacillus acidoterrestris*: A possible way[J]. International Journal of Food Science & Technology, 2012, 47(4):879-883.

(上接第346页)

[63] Suzuki Yasushi A, Tomoda M, Murata Y, et al. Antidiabetic effect of long-term supplementation with *Siraitia grosvenori* on the spontaneously diabetic Goto-Kakizaki rat[J]. British Journal of Nutrition, 2007(4):770-775.

[64] 白玉鹏, 李娜, 顾晔, 等. 罗汉果皂苷提取物对实验性糖尿病大鼠的血管保护作用及机制[J]. 上海医学, 2009, 32(5):400-405, 35.

[65] Song F, Qi X, Chen W, et al. Effect of *Momordica grosvenori* on oxidative stress pathways in renal mitochondria of normal and alloxan-induced diabetic mice. Involvement of heme oxygenase-1[J]. European Journal of Nutrition, 2007, 46(2):61-69.

[66] Song F, Chen W, Jia W, et al. A natural sweetener, *Momordica grosvenori*, attenuates the imbalance of cellular immune functions in alloxan-induced diabetic mice[J]. Phytotherapy Research, 2006, 20(7):552-560.

[67] 陈维军, 宋方方, 刘烈刚, 等. 罗汉果皂苷提取物对1型糖尿病小鼠细胞免疫功能的影响[J]. 营养学报, 2006(3):221-225.

[68] Qi X Y, Chen W J, Liu L G, et al. Effect of a *Siraitia grosvenori* extract containing mogrosides on the cellular immune system of type 1 diabetes mellitus mice[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2006, 50(8):732-738.

[69] 陈玉容. 罗汉果提取物配合运动对血压血脂水平的改善

[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(7):178-181.

[70] 徐庆, 梁荣感, 苏小建, 等. 罗汉果甜苷对正常人血糖含量与肝酶活性的影响[J]. 食品科学, 2007, 28(6):315-317.

[71] 周英, 郑艳, Ebersole Jeffet, 等. Insulin secretion stimulating effects of mogroside V and fruit extract of *luo han kuo* (*Siraitia grosvenori* Swingle) fruit extract[J]. 药学报, 2009, 44(11):1252-1257.

[72] Chen X B, Zhuang J J, Liu J H, et al. Potential AMPK activators of cucurbitane triterpenoids from *Siraitia grosvenorii* Swingle[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2011, 19(19):5776-5781.

[73] Harada N, Ishihara M, Horiuchi H, et al. Mogrol derived from *Siraitia grosvenorii* mogrosides suppresses 3T3-L1 adipocyte differentiation by reducing cAMP-response element-binding protein phosphorylation and increasing AMP-activated protein kinase phosphorylation[J]. PLoS One, 2016, 11(9):e0162252.

[74] Zhang, Yunfei, Ding, et al. Effects of mogrosides on high-fat-diet-induced obesity and nonalcoholic fatty liver disease in mice[J]. Molecules, 2018, 23(8):1894.

[75] Di R, Huang M T, Ho C T. Anti-inflammatory activities of mogrosides from *Momordica grosvenori* in murine macrophages and a murine ear edema model[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2011, 59(13):7474-81.