

紅麴黃色素萃取物對 streptozotocin 合併 nicotinamide 誘發糖尿病及併發肝腎毒性之影響

摘要

隨著國人飲食型態改變，許多慢性疾病的發病率也逐年提升，而糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 長久以來為台灣地區十大死因之一，DM 會干擾葡萄糖的代謝及脂質的平衡，導致高血糖和血脂異常，並可能因糖尿病而併發心腦血管疾病與肝腎損傷。前人研究指出，紅麴黃色素 monascin 與 ankaflavin 具有抗氧化及抗發炎之功效，並具有調節血糖之功效，減緩糖尿病的病症，但對併發之肝腎損傷的改善效果仍研究較少。為使紅麴黃色素未來能實際應用，並開發為調節血糖與改善糖尿病肝腎損傷之保健原料，本研究以主要成分為 monascin 與 ankaflavin 之紅麴黃色素萃取物探討不同餵食劑量下對糖尿病及併發肝腎損傷之改善效果以及改善機制。動物以腹腔注射 streptozotocin (STZ) 誘導並施打 nicotinamide (NA) 作為保護劑，誘導大鼠第二型糖尿病併發肝腎損傷之動物模式。為期 8 周之動物實驗，分別給予不同劑量之紅麴黃色素萃取物，以探討對血糖調節與肝腎損傷之改善效果。結果顯示，以腹腔注射 STZ 合併 NA 可顯著提升大鼠空腹血糖，並顯著降低胰島素含量與胰島素阻抗 (homeostatic model assessment insulin resistance, HOMA-IR) ($p < 0.05$)，導致糖尿病發生；亦會顯著提升血液中肝損傷指標麩草酸轉胺基酵素 (aspartate aminotransferase, AST)、麩丙酮轉胺基酵素 (alanine aminotransferase, ALT) 活性 ($p < 0.05$) 與腎損傷指標血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、肌酸酐 (creatinine) 含量 ($p < 0.05$)，顯示模式動物已產生糖尿病及併發肝腎毒性之病癥。經由餵食 8 周紅麴黃色素萃取物可顯著改善 AST、ALT 活性與 BUN、肌酸酐含量 ($p < 0.05$)，顯著降低糖尿病大鼠空腹血糖與顯著提升胰島素含量 ($p < 0.05$)，並改善胰島素阻抗達到調節血糖之功效。在改善糖尿病併發腎損傷方面，餵食紅麴黃色素萃取物亦能顯著提升糖尿病大鼠肝臟及腎臟中抗氧化酵素超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 與谷胱甘肽氧化酶 (glutathione peroxidase, GPx) 活性 ($p < 0.05$)，降低因糖尿病所導致的氧化損傷，改善糖尿病所併發的肝腎損傷

關鍵字：紅麴黃色素、糖尿病、糖尿病腎損傷、肝腎損傷

前言

糖尿病是由胰島素阻抗、胰臟無法分泌胰島素或以上兩者同時發生所產生的高血糖症狀，慢性高血糖會阻礙葡萄糖代謝，並發展為第二型糖尿病 (Bonfont-Rousselot et al., 2000)。

糖尿病誘發慢性高血糖的過程中葡萄糖自氧化以及蛋白質糖基化，會產生大量的氧化自由基，並提升糖尿病患者體內氧化壓力 (Hunt et al., 1990; Wolff and Dean, 1987)；糖尿病腎病 (Diabetic nephropathy, DN) 是由第一型或第二型糖尿病、高血壓或血脂異常使血管受損 (血管病變) 所引起的腎臟疾病，並會影響腎臟過濾系統 (Lizicarova et al., 2014)。

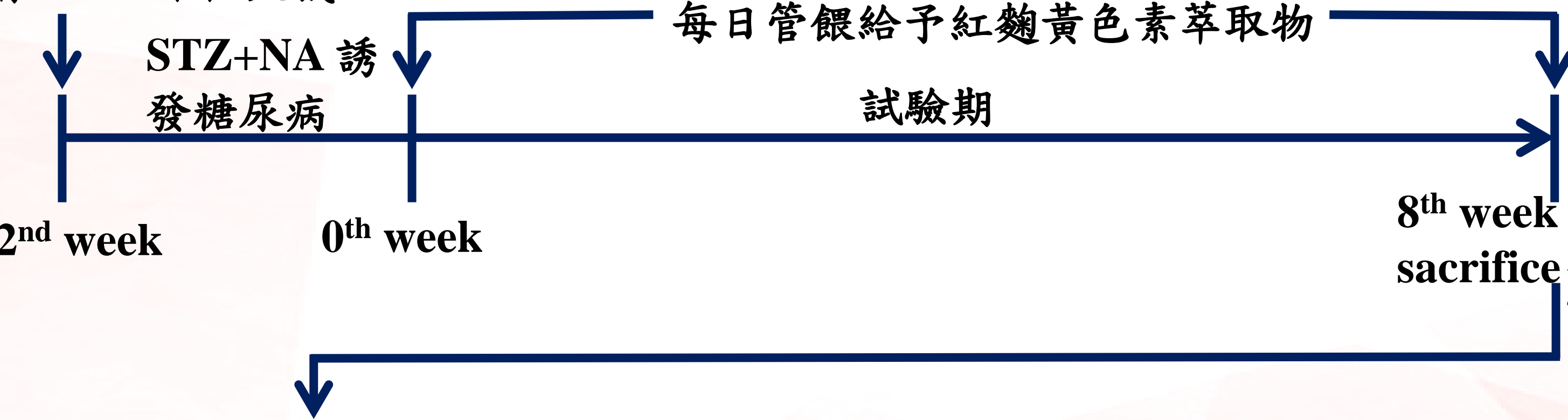
前人研究以紅麴發酵產物，對於 STZ 作為大鼠高血糖之誘發模式抗糖尿病之影響，結果顯示紅麴發酵產物可降低血糖與尿糖，亦能減緩罹患糖尿病所伴隨之肝腎損傷 (Shi and Pan, 2010)。

材料與方法

研究中所使用之紅麴黃色素萃取物由晨暉生物科技股份有限公司 (台北、台灣) 生產、提供，所使用之紅麴菌菌種為 *Monascus purpureus* NTU 568，其中功效成分 monascin、ankaflavin 含量分別為 28 mg/g 與 9 mg/g。

本研究中所採用之動物購自樂斯科生物科技股份有限公司 (台北、台灣)，為 6-8 週齡 Sprague-Dawley 品系雄性大鼠，實驗將分成 6 組，每組 8 隻，共 48 隻。於 12 小時光照循環下，控制室溫 23 ± 1 °C，相對溼度 60%，並給予自由飲水攝食環境下飼養。

購入 SD 雄性大鼠

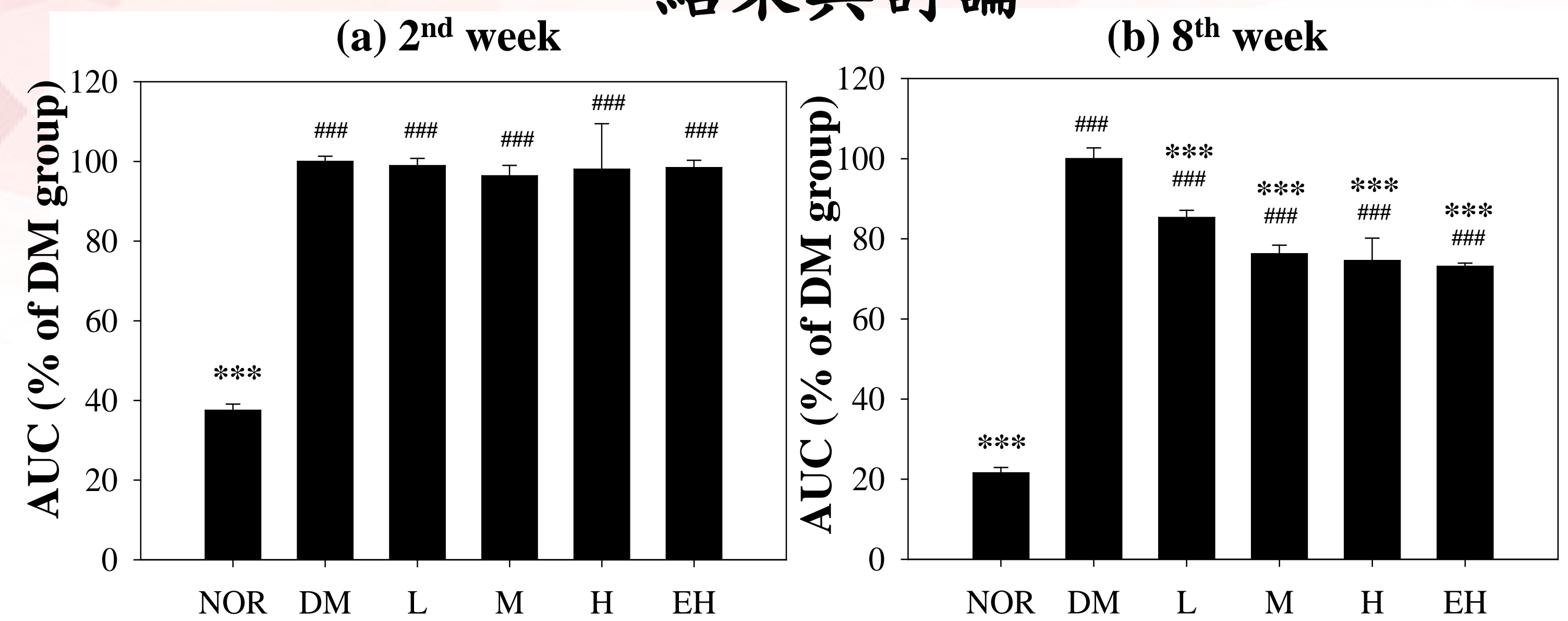


1. 血清測定肝腎功能指標 AST、ALT、BUN、肌肝酸。
2. 每兩周進行 OGTT 試驗。
3. 分析肝腎抗氧化及發炎、纖維化因子。

表一、實驗動物糖尿病大鼠分組與劑量配置

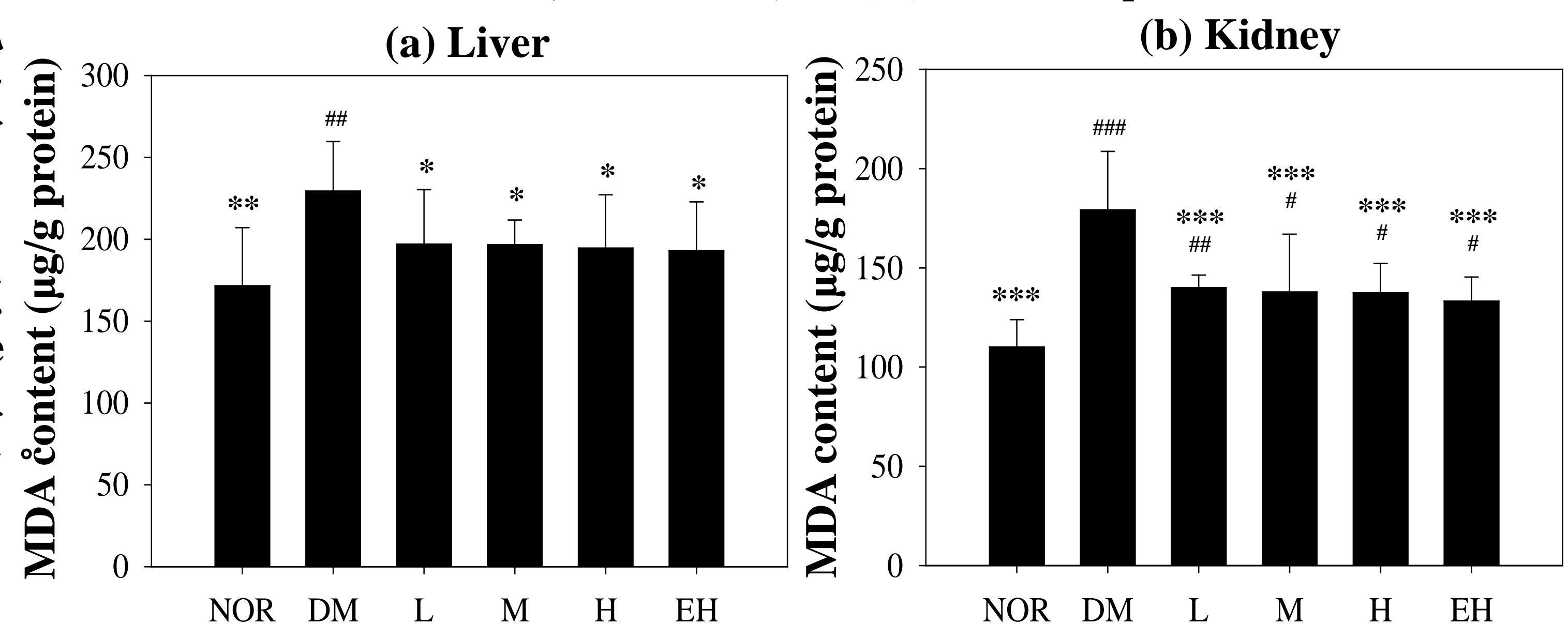
Group	STZ+NA intraperitonea injection	Sample	Dose (mg/kg b.w.)	MS/AK (mg/mg)
NOR	-	-	-	-
DM	+	-	-	-
L	+	紅麴黃色素萃取物 1x	46.5	1.3/0.42
M	+	紅麴黃色素萃取物 2x	93.0	2.6/0.84
H	+	紅麴黃色素萃取物 5x	232.5	6.5/2.1
EH	+	紅麴黃色素萃取物 10x	465.0	13/4.2

結果與討論



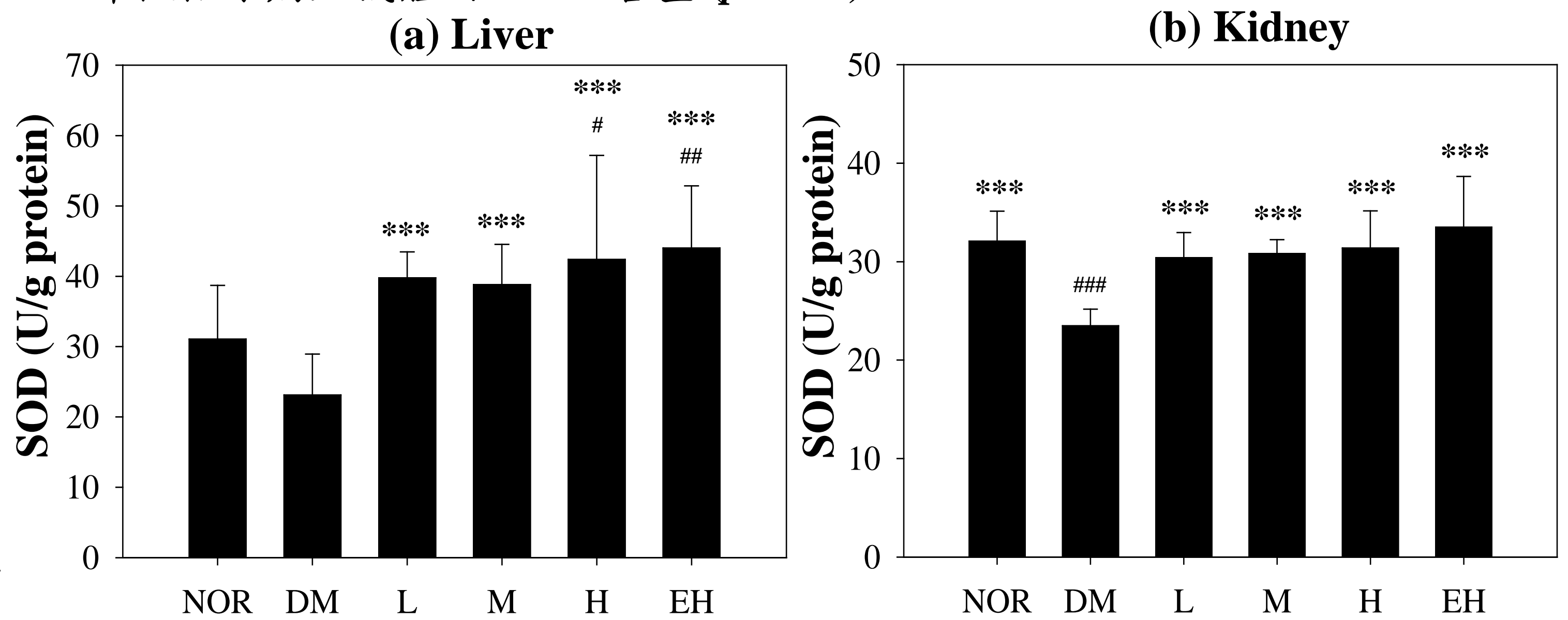
圖一、試驗物質對糖尿病大鼠 OGTT 曲線下面積之影響

口服葡萄糖耐受性實驗是檢查體內血糖調節功能的一種方法，藉由 AUC 可發現 STZ 誘導糖尿病會導致葡萄糖耐受性顯著增加 ($p < 0.05$)，經由餵食 8 周試驗物質可改善血糖調節，並顯著降低葡萄糖耐受性 ($p < 0.05$)。



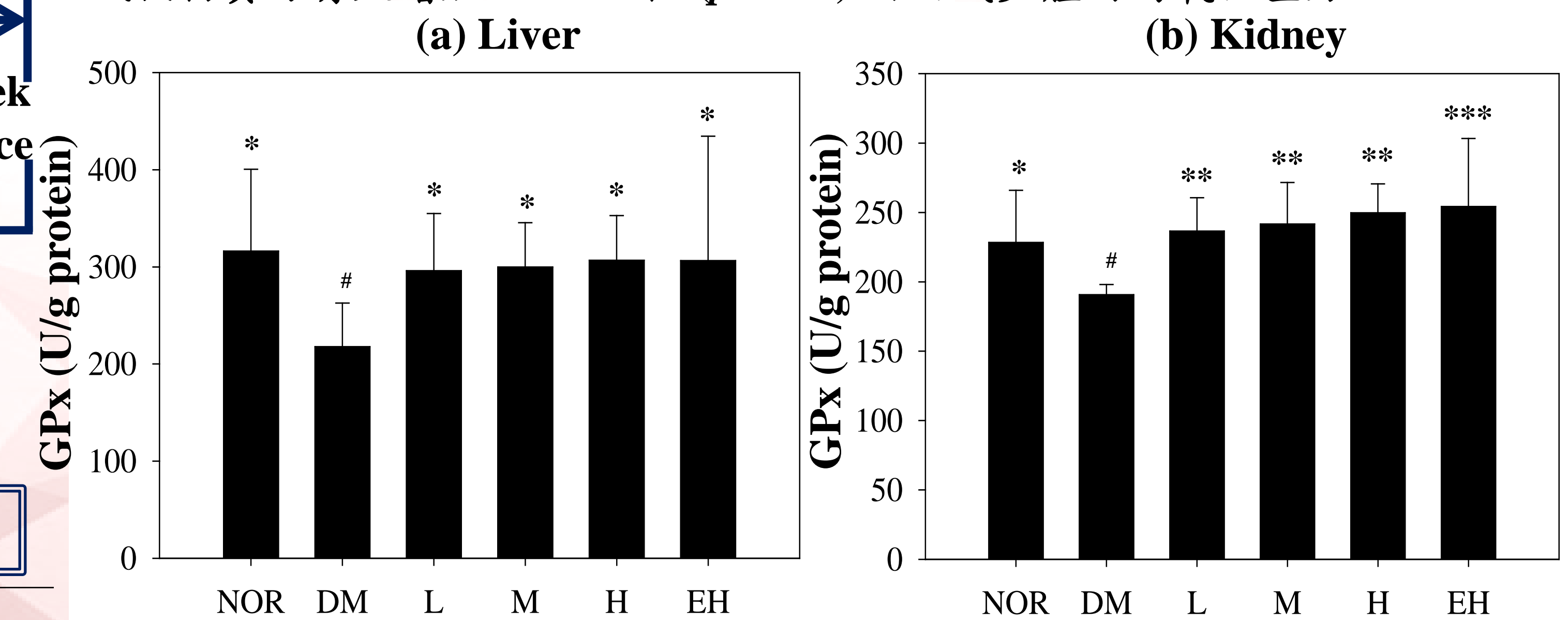
圖二、試驗物質對糖尿病大鼠肝臟及腎臟中脂質過氧化之影響

丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 為脂質代謝的最終產物，藉由測定 MDA 可了解動物體內脂質過氧化程度，作為探討動物體內氧化壓力的指標。經由 STZ 誘導糖尿病會導致 MDA 含量顯著提升 ($p < 0.05$)，而試驗物質則可以明顯降低糖尿病大鼠體內 MDA 含量 ($p < 0.05$)。



圖三、試驗物質對糖尿病大鼠肝臟及腎臟中 SOD 活性之影響

糖尿病會導致大鼠體內多餘的葡萄糖無法正常代謝，使葡萄糖產生自氧化或蛋白質糖基化，產生大量的氧化自由基，因此需要抗氧化酵素 SOD 作用以維持氧化還原平衡。STZ 誘導糖尿病大鼠 SOD 活性明顯降低 ($p < 0.05$)，而餵食試驗物質可有效增加 SOD 活性 ($p < 0.05$) 因而減少體內的氧化壓力。



圖四、試驗物質對糖尿病大鼠肝臟及腎臟中 GPx 活性之影響

為維持葡萄糖平衡，葡萄糖代謝會由糖解作用轉變為多元醇途徑，並間接影響 GPx 活性。經 STZ 誘導糖尿病之大鼠，肝、腎臟中 GPx 活性顯著降低 ($p < 0.05$)，而餵食試驗物質可明顯改善 GPx 活性 ($p < 0.05$)。

結論

1. 以腹腔注射 STZ 合併 NA 可以有效誘導大鼠糖尿病，亦能誘導糖尿病併發肝腎毒性，造成肝腎氧化壓力提升，並降低抗氧化酵素之活性。
2. 試驗物質可以改善糖尿病所導致的葡萄糖不耐受性。
3. 試驗物質可減少由糖尿病所誘導肝臟與腎臟脂質過氧化，並提升糖尿病大鼠肝臟與腎臟中抗氧化酵素之活性，降低糖尿病所導致的氧化壓力。