

# 預防糖尿病併發症的褐藻多酚

高淑雲、黃培安、吳純衡  
水產試驗所水產加工組

## 前言

隨著飲食與生活型態的改變，全世界罹患糖尿病的人口逐年增加，由於糖尿病會產生許多併發症（腎臟、視網膜病變及粥狀動脈硬化等），除了增加醫療費負擔外，也會大大影響患者的生活品質，因此如何預防糖尿病併發症成了治療糖尿病患者的重要課題之一。據文獻指出，褐藻多酚為褐藻中特有的間苯三酚類單寧物質（魏，2002; Okada et al., 2004; 秦，2007），可預防糖尿病併發症的發生（Jung et al., 2008; Kunihisa, 2008）。因此，若能善加利用褐藻（圖 1）中的褐藻多酚（圖 2），即能大大的提升褐藻的附加價值。



圖 2 褐藻多酚為褐藻中特有的間苯三酚類單寧物質

## 褐藻多酚

褐藻多酚是褐藻中特有的天然物質，其性質和含量會受褐藻的種類、生長環境與季節變化而影響（林，2005），褐藻多酚含量約佔藻體乾重的 1—10%（周，2002）。褐藻多酚以間苯三酚為結構單位，但因結構單位數量不同與連接方式的差異，進而形成了極其複雜的褐藻多酚化合物，分子量從 126 Da—650 kDa 左右（Boettcher and Targett, 1993; McClintock and Baker, 2001）。

褐藻多酚化合物的結構式可經由乙醯化處理及管柱層析分離後，再以核磁共振與質譜儀等方法，進行褐藻多酚化合物的分離與



圖 1 可從褐藻中萃取褐藻多酚

鑑定 (Glombitza et al., 1995; Keusgen et al., 1995)。在 1995 年, Keusgen 和 Glombitza 等人由馬尾藻乙醇萃取物中, 分離並鑑定出 20 種的褐藻多酚化合物; 1997 年, Glombitza 與 Hauperich 自褐藻 (*Cystophora torulosa*) 中分離出 33 種的褐藻多酚化合物。此外在 1999 年, Glombitza 與 Sailer 等人亦從褐藻 (*Carpophyllum angustifolium*) 乙醇萃取物中鑑定出 3 種不同的褐藻多酚化合物。

### 高度糖化終產物與糖尿病併發症的關係

在糖尿病患者體內可以發現高度糖化終產物 (advanced glycation endproduct, AGE) 的增加, 且近年來 AGE 已經被用來作為監測糖尿病患者治療效果的指標之一。研究報告顯示, AGE 是引發糖尿病併發症的主要因素之

一 (Ramasamy et al., 2005), 它會使蛋白質失去原有的功能。糖尿病患者因長期血糖控制不良而處於高血糖狀態下, 造成葡萄糖會與血液、組織間的蛋白質或細胞內的蛋白質形成 AGE, 且逐漸累積在體內 (Dennelly et al., 2000; Peyroux et al., 2006)。當 AGE 堆積在血管壁時會影響組織或器官正常機能, 進而產生腎臟、視網膜病變及粥狀動脈硬化等併發症 (Brownlee et al., 2005; Rolo et al., 2006), 且在糖尿病動物模式下已證實: AGE 濃度與高血糖症的程度和罹患時間呈正相關 (Peppia et al., 2003)。

文獻指出, AGE 損害血管細胞的機制可歸納為 3 種 (圖 3): (1) AGE 會影響細胞內的轉錄因子, 進而影響其轉錄作用; (2) AGE 可以自細胞離開, 於細胞外與細胞外間質 (extracellular matrix, ECM) 作用後, 進而改變細胞間的訊號傳遞, 導致細胞功能異常;

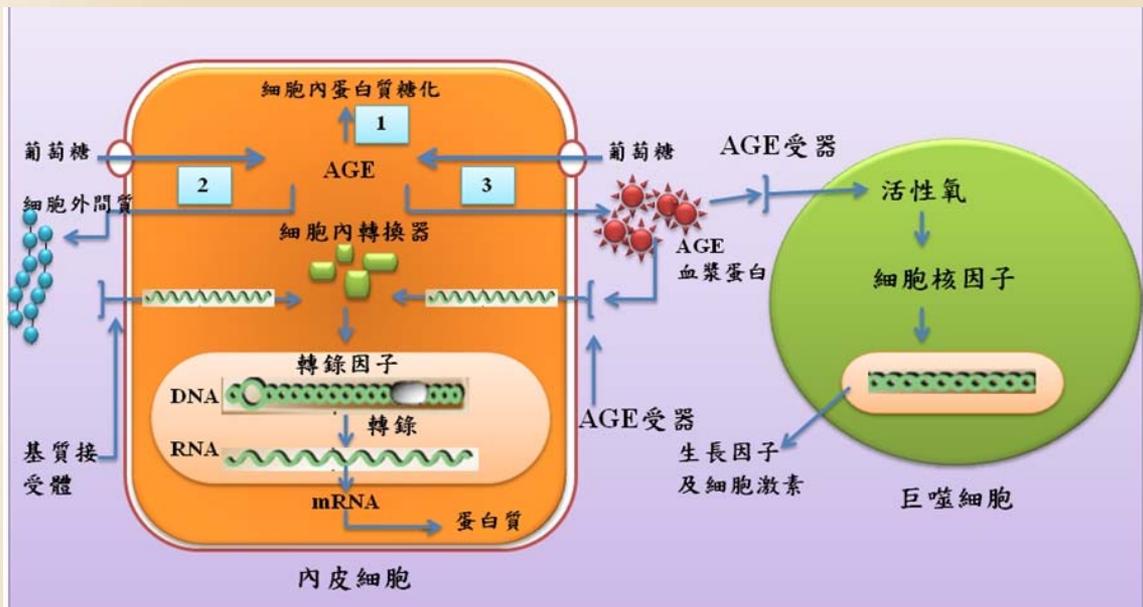


圖 3 細胞內產生 AGE 損害血管細胞的機制 (仿 Brownlee et al., 2001)

(3)AGE 會改變血液循環中的蛋白質 (如白細胞和巨噬細胞的 AGE 器結合並且活化它們,引起發炎激素及生長因子的產生,導致血管病變、發炎等多項病徵 (Brownlee et al., 2001)。

## 褐藻多酚預防糖尿病併發症

依據 Jung 等人 (2008) 研究發現, 100  $\mu\text{g/mL}$  褐藻多酚濃度下,對於 AGE 生成抑制率為 19.72 – 39.68%。此外,醛醣還原酶 (aldose reductase) 為產生 AGE 之相關酵素,在高血糖的情況下,細胞內的葡萄糖會經由醛醣還原酶與菸鹼腺呤核磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 作用代謝成為山梨糖醇 (sorbitol),山梨糖醇因不易通過細胞膜,因此會使得細胞內滲透壓增加,進而蓄積在細胞內造成水分堆積,使得組織水腫及細胞功能受損,導致病變產生 (Kaneko et al., 2005)。研究發現,於 50  $\mu\text{g/mL}$  褐藻多酚濃度下,能抑制大鼠眼球水晶體醛醣還原酶 (rat lens aldose reductase, RLAR) 的活性,其抑制率達 15.45 – 57.16%。

此外,在日本專利 (特開 2008-214245) 中亦指出,以專利方法萃取的褐藻多酚在不同濃度 (0.3、1、3 及 10  $\mu\text{g/mL}$ ) 下,對醛醣還原酶活性抑制率分別為 26、59、92 及 100%,呈現劑量依存性之抑制作用。而另一篇日本專利 (特開 2008-214246) 也發現,在 0.5  $\text{mg/mL}$  褐藻多酚濃度下對於 AGE 生成即有 98%的抑制率,相較於 AGE 生成抑制劑氨基胍 (aminoguanidine, AMGN) (Usta et al., 2003),在 1.1  $\text{mg/mL}$  濃度下之 78%的抑制

蛋白),這些被改變後的蛋白質,會與內皮率,具有更佳的抑制效果。

在糖尿病併發症改善效果評估的動物實驗中發現,具糖尿病症狀的小鼠 (KK-Ay mouse) (Shultz et al., 1995; Zhang et al., 1995) 攝食含有褐藻多酚的飼料 4 週後,其血清中的糖化白蛋白 (glyco-albumin) (糖化白蛋白可作為血糖控制狀況的指標)、果糖胺 (fructosamine, FSA) (果糖胺是糖類和蛋白質反應後的衍生物,可作為糖化控制指標,為血糖代謝的檢驗項目之一) 及胰島素 (insulin) 濃度與控制組相較,呈現顯著下降的現象,推測褐藻多酚具有抑制小鼠體內 AGE 生成的作用。此外,有文獻指出慢性腎絲球腎炎 (包括糖尿病腎病變) 的病變主要是在腎膈 (mesangium),且有急性或慢性發炎、腎膈細胞增生與腎膈細胞外間質的增加,形成腎絲球硬化 (glomerulosclerosis) (Schena, 1999),而根據日本專利 (特開 2008-214245) 顯示,小鼠經攝食含有褐藻多酚飼料,對腎膈細胞外間質的增加具有顯著的抑制效果。

## 結語

由上述的文獻及專利可得知,自褐藻中萃取所得之褐藻多酚,可以抑制 AGE 的生成及醛醣還原酶的活性,且於動物模式下具有預防糖尿病併發症之作用。因此,若能善用台灣產褐藻,以此開發相關產品,並佐以足夠的安全報告與科學論證,除了可以充分活用台灣產褐藻資源外,更提升了褐藻的應用層次。