

陈皮提取物改善慢性温和不可预知应激小鼠行为和海马 BDNF 的研究

李成付^{1*}, 陈雪梅¹, 陈少玫¹, 易立涛², 刘青²

(1. 厦门市中医院, 福建 厦门 361009; 2. 华侨大学, 福建 厦门 361021)

[摘要] **目的:**探讨陈皮提取物对慢性温和不可预知应激(CUMS)抑郁模型小鼠的行为和对脑源性神经营养因子(BDNF)表达水平的影响。**方法:**ICR 小鼠根据糖水偏好百分比随机分为空白对照组、模型对照组、阳性对照盐酸氟西汀 20 mg·kg⁻¹组及陈皮提取物 100, 200, 400 mg·kg⁻¹组;除空白对照组外,各组均接受 CUMS,造模 28 d 后开始灌胃给药;各组连续给药 28 d 后,糖水偏好实验测定糖水偏好百分比、新奇抑制摄食实验测定摄食潜伏期、强迫游泳实验测定不动时间;荧光实时定量 PCR 和 ELISA 法测定大脑海马 BDNF 含量。**结果:**慢性应激后,模型对照组小鼠糖水偏好百分比减少,摄食潜伏期延长,不动时间增多,海马 BDNF 含量显著降低;与模型对照组比较,陈皮提取物组能显著改善抑郁小鼠行为学指标,显著提高小鼠海马 BDNF 含量。**结论:**陈皮提取物对 CUMS 模型小鼠有抗抑郁作用,其机制可能与增加海马 BDNF 有关。

[关键词] 陈皮; 抗抑郁; 慢性温和不可预知应激; 脑源性神经营养因子

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)19-0151-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014190151

Extracts from *Pericarpium citri* Improve Behaviors and Hippocampal BDNF in Mice Exposed to Chronic Mild Unpredictable Stress

LI Cheng-fu^{1*}, CHEN Xue-mei¹, CHEN Shao-mei¹, YI Li-tao², LIU Qing²

(1. Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiamen 361009, China;

2. Huaqiao University, Xiamen 361021, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the antidepressant-like activity of extracts from *Pericarpium citri*, and its mechanism related to brain derived neurotrophic factor (BDNF) in mice exposed to chronic mild unpredictable stress (CUMS). **Method:** Male ICR mice were randomly divided into 6 groups: control group, CUMS group (20 mg·kg⁻¹), fluoxetine group and *P. citri* groups (100, 200, 400 mg·kg⁻¹). The treatment groups, except control group, were exposed to CUMS for 8 weeks and administrated for 4 weeks. Sucrose preference test, novelty suppressed feeding test and forced swimming test were used to evaluate the antidepressant-like effect of extracts from *P. citri*. BDNF expressions were measured by qPCR and ELISA. **Result:** CUMS induced reduction of sucrose preference, increase of latency to feed and immobility time, decrease of hippocampal BDNF expressions. Compared with CUMS mice, extracts of *P. citri* significantly increased sucrose preference, decreased latency to feed and immobility time. In addition, *P. citri* elevated the expression of BDNF in hippocampus. **Conclusion:** Our results suggest that extracts from *P. citri* exhibit antidepressant-like activity, which may be mediated by elevation of hippocampal BDNF.

[Key words] *Pericarpium citri*; antidepressant; chronic mild unpredictable stress; brain derived neurotrophic factor

[收稿日期] 20140331(019)

[基金项目] 福建省卫生计生厅青年科研课题(2012-2-108);福建省卫生教育联合攻关计划项目(WKJ-FJ-031);中医药全国性专款项目(ZZYK2013-国际司-003-002)

[通讯作者] *李成付, 硕士, 中药师, E-mail: Lichengfu103@126.com

中药陈皮为一理气药,其辛散通温,气味芳香,长于理气,能入脾肺,故既能行散肺气壅遏,又能行气宽中,用于肺气壅滞、胸膈痞满及脾胃气滞、脘腹胀满等证,因此提示陈皮具有潜在的抗抑郁作用。古代名医李东垣曾说“夫人以脾胃为主,而治病以调气为先,如欲调气健脾者,橘皮之功居首焉”。宋代大医局《太平惠民和剂局方》记载以陈皮为臣药而组方的二陈汤可治疗“郁证”,之后陈皮作为主药组方常用于治疗包括“梅核气”在内的“郁证”,进一步证实了陈皮在临床治疗抑郁症中的潜在疗效。

抑郁症是一种情绪认知、行为动作、自主神经和内分泌功能紊乱的严重精神性疾病。脑源性神经营养因子(BDNF)是在脑内合成的一种蛋白质,与中枢神经系统神经元的生存以及神经元的可塑性密切相关,可促进海马神经元增殖,涉及抑郁症的病理及治疗机制。因此,本实验采用经典抑郁模型评价陈皮提取物的抗抑郁作用,并进一步探讨其基于BDNF的抗抑郁作用机制。

1 材料

1.1 药物 陈皮黄酮制备:陈皮(购自厦门市中医院中药房,产地福建)适量,8倍药材体积石油醚回流去脂2次,每次3h,干燥,12倍药材体积70%乙醇60℃浸提2h,浓缩至10mL,经AB-8吸附树脂纯化,上样液质量浓度 $0.1\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$,50%乙醇作为洗脱液,洗脱液经浓缩干燥精制即得陈皮总黄酮。

1.2 动物 雄性ICR小鼠,清洁级,体重(22 ± 2)g,5周龄,购自上海斯莱克动物中心,动物合格证号SCXK(沪)2007-0005。小鼠8只/笼,室温(22 ± 2)℃,光照时间07:00~19:00,自由获得饲料与饮水,适应环境1周后开始实验。

1.3 试剂 BDNF ELISA试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,批号201205),PCR引物[生工生物工程(上海)股份有限公司设计,批号201301],荧光定量PCR试剂盒(美国Promega生物技术有限公司,批号A6110),盐酸氟西汀(常州四药制药有限公司,批号20130701)。

1.4 仪器 FS-21数码摄像机(日本佳能有限公司),XHF-D高速分散器(中国宁波新芝生物科技股份有限公司),ABI-7500荧光实时定量PCR仪(美国应用生物系统公司),3K-15通用离心机(德国Sartorius Sigma公司)。

2 方法

2.1 慢性温和不可预知应激(CUMS)小鼠模型制备 CUMS造模过程中,除了空白对照组小鼠,其他

实验组小鼠每天均要持续并随机给予如下刺激:水食剥夺,禁水,污笼,频闪照明,间隔照明(间隔时间为2h),斜笼45度,减少空间,昼夜照明,噪音刺激。每种刺激单独给予,进行8周。

2.2 糖水偏好试验 糖水偏好实验分别在第4,8周进行。试验之前,先对小鼠进行糖水适应性训练:先给予小鼠两瓶1%蔗糖水,24h后,将其中一瓶换为普通水,再进行24h。糖水适应之后,将小鼠进行水食剥夺24h。糖水试验在上午9点半开始,每只小鼠置于单独的笼子中,分别给予1瓶1%蔗糖水,1瓶普通水(均已称初重)。经过24h,称量2个水瓶的末重,记录每只小鼠消耗的糖水及普通水的量,计算糖水偏好比。

$$\text{糖水偏好比} = \frac{\text{糖水消耗量}}{\text{糖水消耗量} + \text{普通水消耗量}} \times 100\%$$

2.3 分组及给药 在第4周进行糖水试验后,CUMS小鼠根据糖水偏好比随机分为5组,即模型对照组、阳性药对照盐酸氟西汀组($20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)及陈皮提取物100,200,400 $\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组,每组8只。每天给药1次,连续给药28d。

2.4 新奇抑制摄食试验 新奇抑制摄食试验在最后一次糖水实验后24h进行。试验设备为1个 $50\text{ cm}\times 50\text{ cm}\times 20\text{ cm}$ 的塑料盒。试验进行前对小鼠进行水食剥夺。该试验进行8min。试验开始时,将一粒鼠粮放置于盒子的正中间,而将小鼠放于盒子的一角,并同时开始计时。直到小鼠前爪拿起鼠粮,并开始进食,这时停止计时。试验结束后,另外记录该只小鼠在试验结束后15min内的鼠粮消耗量。

2.5 强迫游泳试验 根据Porsolt建立的方法,加以改进^[1],强迫游泳试验在最后一次糖水试验后48h进行。将小鼠置于温度(25 ± 2)℃,水深10cm的圆形玻璃容器中(高20cm,直径18cm)的水中强迫游泳6min。判定不动的标准是小鼠在水中停止挣扎,呈漂浮状态,仅有细小的肢体运动以保持头部浮在水面。这一过程通过摄像机进行录像。试验采用观察者与给药者双盲法,在独立安静的环境中进行。通过视频,记录小鼠在后4min的总不动时间。

2.6 小鼠脑组织样品准备 小鼠在强迫游泳试验后立刻处死,快速取出海马与皮层,用液氮速冻后,保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱。荧光实时定量PCR样品制备:组织样品1:10加入预冷的Trizol试剂,迅速充分匀浆。吸取匀浆液于1.5mL离心管中,室温放置5~10min。接着加入0.2mL三氯甲烷,剧烈震荡15s,室温放置3min。之后 $12\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 4

℃离心 10 min。吸取上清水相转移至干净的离心管中,加入等体积异丙醇,混匀,室温放置 20 min。12 000 r·min⁻¹ 4℃离心 10 min,弃上清。底部出现的白色沉淀即 RNA。加入 1 mL 75% 乙醇洗涤沉淀。12 000 r·min⁻¹ 4℃离心 3 min,弃上清。室温干燥 5~10 min。加入 30~50 μL RNase-free ddH₂O,充分溶解 RNA 后将溶液置于 -80℃保存。ELISA 样品制备:每一个脑组织样品称重后,以 10 μL·mg⁻¹ 比例加入 NP-40 裂解液(含有 PMSF,终浓度为 1 mmol·L⁻¹),用玻璃匀浆器匀浆,直至充分裂解。裂解液的主要成分为 50 mmol·L⁻¹ Tris-HCl (pH 7.4),150 mmol·L⁻¹ NaCl,1% NP-40 以及焦磷酸钠,β-甘油磷酸盐,钒酸钠,氟化钠,EDTA,亮抑肽酶等多种抑制剂。将匀浆液吸取至 1.5 mL 离心管中,于 4℃低温高速离心机,16 000 ×g 离心 30 min。取上清液保存于 -80℃冰箱备用。

2.7 BDNF mRNA 测定 BDNF mRNA 表达量根据荧光定量试剂盒说明书操作,以 GAPDH 作为内参,实验数据使用 2^{-ΔΔCt} 法来分析。

2.8 BDNF 蛋白含量测定 以 BCA 法测定样品总蛋白后,BDNF 含量按照 ELISA 说明书进行测定,用酶标仪在 450 nm 测定吸光度(A)。

2.9 统计学方法 数据采用 SPSS 13.0 软件处理。所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析,再用 Dunnett's 方法进行分析。以 $P < 0.05$ 表示差异具有显著性。

3 结果

3.1 对糖水偏好比的影响 经过 8 周的造模,模型组小鼠的糖水偏好百分比显著低于空白组 ($P < 0.05$),提示 CUMS 引起小鼠的快感缺失。*ig* 给药 4 周后,陈皮提取物 200,400 mg·kg⁻¹ 的陈皮提取物显著提高小鼠糖水偏好比 ($P < 0.05, P < 0.01$),同时阳性药盐酸氟西汀也可提高小鼠糖水偏好比 ($P < 0.01$),见表 1。

表 1 陈皮提取物对糖水偏好百分比的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	糖水偏好比/%
空白	-	78.6 ± 16.9
模型	-	55.1 ± 16.8 ¹⁾
氟西汀	20	81.1 ± 11.9 ³⁾
陈皮提取物	100	71.4 ± 19.2
	200	78.4 ± 15.5 ²⁾
	400	80.3 ± 13.4 ³⁾

注:与空白对照组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型对照组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ (表 3~4 同)。

3.2 对摄食潜伏期的影响 经过 8 周的造模,模型组小鼠的摄食潜伏期显著高于空白组 ($P < 0.05$)。

ig 给药 4 周后,陈皮提取物 200,400 mg·kg⁻¹ 均可缩短摄食潜伏期 ($P < 0.05, P < 0.01$),同时阳性药盐酸氟西汀也可降低摄食潜伏期 ($P < 0.05$)。此外,新奇抑制摄食实验之后 15 min 内的笼内摄食的检测显示小鼠消耗食物量无明显变化,说明陈皮提取物在新奇抑制摄食实验中的结果与小鼠进食量无关,见表 2。

表 2 陈皮提取物对摄食潜伏期和摄食总量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	摄食潜伏期/s	摄食总量/g
空白	-	185.3 ± 56.1	0.82 ± 0.21
模型	-	307.9 ± 61.0 ¹⁾	0.84 ± 0.23
氟西汀	20	194.6 ± 84.2 ²⁾	0.82 ± 0.23
陈皮提取物	100	230.6 ± 80.2	0.77 ± 0.21
	200	207.9 ± 80.2 ²⁾	0.84 ± 0.21
	400	162.0 ± 42.9 ³⁾	0.76 ± 0.24

注:与空白对照组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型对照组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

3.3 对小鼠游泳不动时间的影响 经过 8 周的造模,模型组小鼠的游泳不动时间显著高于空白组 ($P < 0.05$)。*ig* 给药 4 周后,400 mg·kg⁻¹ 的陈皮提取物可减少游泳不动时间 ($P < 0.05$),同时阳性药盐酸氟西汀也可减少游泳不动时间到正常水平 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 陈皮提取物对游泳不动时间的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	游泳不动时间/s
空白	-	108.9 ± 36.1
模型	-	157.5 ± 33.2 ¹⁾
氟西汀	20	102.9 ± 37.4 ²⁾
陈皮提取物	100	118.1 ± 39.4
	200	117.0 ± 51.2
	400	107.0 ± 30.6 ²⁾

3.4 对海马 BDNF 表达的影响 经过 8 周的造模,模型组小鼠海马 BDNF mRNA 和蛋白表达量显著低于空白组 ($P < 0.05$)。*ig* 给药 4 周后,200,400 mg·kg⁻¹ 的陈皮提取物均可增加 BDNF mRNA 表达量 ($P < 0.05$);400 mg·kg⁻¹ 的陈皮提取物可增加 BDNF 蛋白含量 ($P < 0.05$)。同时阳性药盐酸氟西汀也可增加 BDNF mRNA 和蛋白表达量 ($P < 0.05$),见表 4。

表 4 陈皮提取物对海马 BDNF mRNA 和蛋白表达量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	BDNF mRNA /fold	BDNF 蛋白 /ng·g ⁻¹
空白	-	1.00 ± 0.08	123.8 ± 35.2
模型	-	0.76 ± 0.08 ¹⁾	66.9 ± 26.7 ¹⁾
氟西汀	20	1.09 ± 0.09 ³⁾	119.3 ± 39.8 ²⁾
陈皮提取物	100	0.93 ± 0.13	100.8 ± 30.8
	200	1.01 ± 0.15 ²⁾	113.1 ± 40.0
	400	1.04 ± 0.15 ²⁾	119.6 ± 42.8 ²⁾

4 讨论

慢性温和和不可预知应激 (CUMS) 模型是目前国内外广泛使用的应激抑郁模型之一,主要用于抑郁症的神经生物学、行为学以及精神药理学评价,具有很高的应用价值。在经过长期的造模后,糖水实验结果显示模型小鼠表现出抑郁症的核心症状,即“快感缺失”。慢性应激引起动物皮质酮持续升高导致海马糖皮质激素受体 mRNA 水平下调,使海马发生退行性改变,从而导致抑郁的发生^[2]。研究还发现慢性应激引起大鼠海马诸多神经营养因子的减少,导致海马神经元再生障碍和神经元重塑功能障碍^[3]。本实验结果表明,陈皮提取物可显著增加 CUMS 小鼠糖水偏好比,提示陈皮提取物具有抗抑郁作用。

另一方面,强迫游泳实验也是目前使用最普遍的动物抑郁实验模型之一。该模型操作简单,同时敏感性高,特异性好,并且能够将抗抑郁药物与精神抑制药和抗焦虑药加以区别,具有很好的可靠性和预测能力^[4]。实验结果表明,陈皮提取物可显著减少 CUMS 小鼠游泳不动时间,再次提示陈皮提取物具有抗抑郁作用。

抑郁症的神经营养假说提出,神经营养因子参与抑郁症的病理生理学及抗抑郁药物治疗的作用机制中^[5]。在中枢神经系统中脑源性神经营养因子 (BDNF) 是分布最广泛的神经营养因子,主要分布于海马和皮质,也存在于纹状体,基底前脑,丘脑,脑干,小脑及周围神经系统中,能够促进神经元生长,存活,分化及其功能的表达,与神经元的可塑性密切相关^[6]。抑郁患者海马 BDNF 含量显著低于正常人,传统抗抑郁药及电休克治疗均可显著增加 BDNF 含量,改善抑郁症状,提示 BDNF 可作为抗抑郁药的治疗靶点和检测指标^[7]。临床研究表明在自杀的抑郁患者中,其脑部皮层及海马的 BDNF 表达减少^[8]。许多慢性应激,如慢性温和应激或是社会挫败压力,可下调 BDNF 的表达^[9]。抗抑郁药物能够逆转抑郁症引起的 BDNF 含量下调^[10],其药效是通过或者是部分通过提升海马中 BDNF 含量或是激活其信号通路来实现的^[11]。结合 BDNF 本身所具有的抗抑郁作用,说明了 BDNF 在抗抑郁治疗的分子机制中扮演了重要的角色。笔者研究发现陈皮提取物提高海马 BDNF 水平,提示其抗抑郁的作用与大脑 BDNF 的改善有关。

总体而言,本研究通过行为学实验证实陈皮提取物在小鼠抑郁模型中具有抗抑郁作用,并且与海马 BDNF 表达量的调节相关。对于陈皮基于 BDNF 下

游信号通路的抗抑郁作用机制,将进一步进行探讨。

[参考文献]

- [1] Bourin M, Mocaër E, Porsolt R. Antidepressant-like activity of S 20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents; involvement of melatonin and serotonin receptors [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2004, 29(2):126.
- [2] Anacker C, Cattaneo A, Musaelyan K, et al. Role for the kinase SGK1 in stress, depression, and glucocorticoid effects on hippocampal neurogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(21):8708.
- [3] Yi L T, Liu B B, Li J, et al. BDNF signaling is necessary for the antidepressant-like effect of naringenin [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 48:135.
- [4] Petit-Demouliere B, Chenu F, Bourin M. Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity [J]. *Psychopharmacology*, 2005, 177(3):245.
- [5] Lindholm J S, Castrén E. Mice with altered BDNF signaling as models for mood disorders and antidepressant effects [J]. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8:143.
- [6] Lee B H, Kim Y K. The Roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment [J]. *Psychiatry Investig*, 2010, 7(4):231.
- [7] Castrén E, Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity [J]. *Dev Neurobiol*, 2010, 70(5):289.
- [8] Banerjee R, Ghosh A K, Ghosh B, et al. Decreased mRNA and protein expression of BDNF, NGF, and their receptors in the hippocampus from suicide: an analysis in human postmortem brain [J]. *Clin Med Insights Pathol*, 2013, 6:1.
- [9] Britta H, Andras Bilkei-Gorzo, Marc G, et al. Knockout of the norepinephrine transporter and pharmacologically diverse antidepressants prevent behavioral and brain neurotrophin alterations in two chronic stress models of depression [J]. *J Neurochem*, 2009, 111(2):403.
- [10] Su G Y, Yang J Y, Wang F, et al. Antidepressant-like effects of Xiaochaihutang in a rat model of chronic unpredictable mild stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(1):217.
- [11] Maya F, Irit Gil-Ad, Michal T, et al. The effects of reboxetine treatment on depression-like behavior, brain neurotrophins, and ERK expression in rats exposed to chronic mild stress [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 50(1):88.

[责任编辑 聂淑琴]

金钗石斛生物总碱对糖尿病大鼠血糖及肝脏组织 IRS-2 mRNA, IGF-1 mRNA 表达的影响

黄琦^{1,2}, 廖鑫², 吴芹¹, 高琳², 石京山^{1*}

(1. 遵义医学院药理学教研室暨贵州省基础药理重点实验室, 贵州 遵义 563099;

2. 遵义医学院附属医院内分泌科, 贵州 遵义 563099)

[摘要] **目的:**研究金钗石斛生物总碱(*Dendrobium nobile* Lindl. alkaloids, DNLA)对糖尿病大鼠血糖及肝脏组织胰岛素受体底物2(IRS-2)mRNA、胰岛素样生长因子1(IGF-1)mRNA表达的影响。**方法:**雄性SD大鼠高脂、高糖饲料喂养大鼠6周后,1次ip链脲佐菌素(STZ)40 mg·kg⁻¹诱导糖尿病大鼠模型。糖尿病大鼠随机分为模型组,二甲双胍组(二甲双胍100 mg·kg⁻¹)和DNLA 20,40,80 mg·kg⁻¹组。另设正常对照组予基础饲料喂养。给药组每日ig给药1次,连续4周,正常组及模型组ig给予等体积的双蒸水。检测大鼠空腹血糖(FPG)空腹胰岛素(FINS),计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),Real time RT-PCR检测大鼠肝脏组织中IRS-2 mRNA,IGF-1 mRNA表达。**结果:**与正常组比较,模型组FPG, FINS, HOMA-IR明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,二甲双胍组、DNLA 40,80 mg·kg⁻¹组FPG, FINS, HOMA-IR显著降低($P < 0.05$);与正常组比较,模型组肝脏组织中IRS-2 mRNA,IGF-1 mRNA表达明显减少($P < 0.05$);与模型组比较,二甲双胍组、DNLA 40,80 mg·kg⁻¹组肝脏组织中IRS-2 mRNA,IGF-1 mRNA表达明显增加。**结论:**DNLA能降低糖尿病大鼠血糖,其机制可能与其上调肝脏组织IRS-2 mRNA,IGF-1 mRNA表达,减轻胰岛素抵抗有关。

[关键词] 石斛; 生物碱; 糖尿病; 胰岛素受体底物2; 胰岛素样生长因子1

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)19-0155-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014190155

Effects of *Dendrobium nobile* Alkaloids on Blood Glucose and Gene Expression of IRS-2 and IGF-1 in Liver of Rats with Diabetes

HUANG Qi^{1,2}, LIAO Xin², WU Qin¹, GAO Lin², SHI Jing-shan^{1*}

(1. Department of Pharmacology and the Key Laboratory of Basic Pharmacology of Guizhou Province,

Zunyi Medical College, Zunyi 563099, China; 2. Department of Endocrinology, Affiliated

Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563099, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate effects of *Dendrobium nobile* Lindl. alkaloids (DNLA) on blood glucose and gene expression of insulin receptor substrate 2 (IRS-2) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in liver of rats with diabetes. **Method:** Male Sprague-Dawley rats were fed with high-fat diet for 6 weeks. Then streptozotocin (STZ) 40 mg·kg⁻¹ was injected intraperitoneally once to induce diabetic rat model. Diabetic rats were randomly divided into model group, metformin (metformin 100 mg·kg⁻¹) and DNLA 20, 40, 80 mg·kg⁻¹ group. And normal control group was fed with basal feed. After intragastric administration of metformin, DNLA and isopyknic distilled water daily for 4 weeks to rats of metformin group, DNLA group and normal control group respectively, the fasting plasma glucose (FPG) and fasting insulin (FINS) were determined, and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) were calculated. The expressions of IRS-2 mRNA and IGF-1

[收稿日期] 20140726(010)

[基金项目] 贵州省科技厅中药现代化专项资助(黔科合J字[2005]1001);遵义医学院院基金项目(F-117)

[第一作者] 黄琦,副教授,硕士,从事内分泌药理与临床研究,huangqi001@sina.com

[通讯作者] *石京山,教授,博导,研究方向:内分泌药理学、神经药理学,Phn:86-852-860-9788,E-mail: shijs@zmc.edu.cn