

白术多糖对自发性2型糖尿病小鼠血糖及相关指标的影响

李燕¹, 陈素红², 吉星¹, 耿争刚¹, 吕圭源^{1*}

(1. 浙江中医药大学, 杭州 310053; 2. 温州医科大学, 浙江温州 325035)

[摘要] **目的:**观察白术多糖对自发性2型糖尿病 db/db 小鼠的降血糖作用。**方法:**以 db/db 2 型糖尿病小鼠为研究对象,分为模型组、阳性药组(盐酸二甲双胍 250 mg·kg⁻¹)、白术多糖 3 个剂量组(300, 90, 30 mg·kg⁻¹),连续 ig 给予相应药物 4 周。给药期间观察小鼠的一般体征及体重,于给药第 2,4 周检测空腹血糖(FBG);给药 4 周后,检测小鼠空腹血浆胰岛素(Ins)以及口服糖耐量(OGTT)的变化,并根据血糖计算胰岛素敏感性指数(ISI)。**结果:**与模型组相比,白术多糖(300, 90 mg·kg⁻¹)给药期间 db/db 小鼠整体状态较好,毛色较光滑,饮食饮水量降低,明显降低 db/db 小鼠空腹血糖、血浆胰岛素,升高胰岛素敏感性指数,降低小鼠在给予葡萄糖后各个时间点(0.5, 2 h)血糖值及血糖曲线下面积(AUC), ($P < 0.05$, $P < 0.01$);但对体重无明显影响。**结论:**白术多糖能够有效降低 db/db 2 型糖尿病小鼠的空腹血糖,降低血浆胰岛素水平,增加胰岛素敏感性指数,改善糖耐量,其降糖作用机制之一可能是通过降低血浆胰岛素、增加胰岛素的敏感性。

[关键词] 白术多糖; db/db 小鼠; 血糖; 糖耐量

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)10-0162-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015100162

Effects of Polysaccharide from *Atractylodes macrocephala* on Blood Glucose and Related Indicators in Spontaneous Type 2 Diabetes db/db Mice LI Yan¹, CHEN Su-hong², JI Xing¹, GENG Zheng-gang¹, LYU Gui-yuan^{1*} (1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the hypoglycemia effect of polysaccharide from *Atractylodes macrocephala* (PAM) in spontaneous type 2 diabetic db/db mice. **Method:** Type 2 diabetic db/db mice were divided into model group, positive control group (metformin hydrochloride 250 mg·kg⁻¹), three dose of PAM (300, 90, 30 mg·kg⁻¹) and administrated orally once daily for 4 weeks. Body weight and general physical signs were observed during the treatment. The level of fast blood glucose (FBG) was determined at the second and the fourth week and the oral glucose tolerance test (OGTT), fast plasma insulin (Ins) and lipid level were determined after administration for 4 weeks. The insulin sensitivity index (ISI) was calculated based on insulin level. **Result:** Compared with the model group, db/db mice treated by PAM were in better station, smooth hair, as well as lower food and water intakes. PAM (300, 90 mg·kg⁻¹) could significantly decrease the levels of FBG, Ins, and increase the ISI; meanwhile PAM could decrease the serum glucose levels in 0.5, 2 h after glucose administration and lower the area under curve of glucose. **Conclusion:** PAM could significantly decrease the blood glucose and improve the glucose tolerance. The hypoglycemic effect of PAM may be related to decreasing the plasma insulin and improving the insulin sensitivity.

[Key words] polysaccharide from *Atractylodes macrocephala*; db/db mouse; blood glucose; glucose tolerance

[收稿日期] 20141103(014)

[基金项目] 浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目(浙卫发[2010]190号);浙江省重点实验室(2012E10002)

[第一作者] 李燕, 硕士, 从事中药药理与新产品开发研究, Tel:18806508114, E-mail:597150610@qq.com

[通讯作者] * 吕圭源, 教授, 从事中药药理与新产品开发研究, Tel:0571-86613601, E-mail:lv_gy@263.net

白术 *Atractylodes macrocephala* 为菊科植物白术的干燥根茎,传统医学认为白术甘苦性温,主归脾胃经,以健脾、燥湿为主要作用,被前人誉之为“脾脏补气健脾第一要药”。现代药理研究表明,白术具有抗衰老^[1]、降血糖、抗氧化^[2]等作用。白术中主要含挥发油、白术多糖、氨基酸等多种成分,已有相关专利研究表明白术糖复合物具有降血糖的活性^[3],白术糖复合物具有降低四氧嘧啶引起的糖尿病大鼠血糖的作用^[4]。

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一组由于胰岛素分泌缺陷或胰岛素作用障碍所致的以高血糖为特征的代谢性疾病。寻找合适的模型研究开发新型药物成为当务之急。db/db 糖尿病小鼠与人类极为相似,是目前公认的最佳 2 型糖尿病动物模型,但白术多糖作用于该模型降血糖的文献还未见报道,本实验采用先天自发肥胖性 2 型糖尿病 db/db 小鼠,观察白术多糖对自发性 2 型糖尿病小鼠血糖及相关指标的影响,为其应用于临床治疗糖尿病提供更进一步的实验依据。

1 材料

1.1 动物 6~8 周龄 SPF 级 db/db 小鼠(diabetes mouse, 自发性 2 型糖尿病模型),雄性,由南京大学模式动物研究所提供,体重 25~40 g,合格证号 SCXK(苏)2010-0001,适应性喂养 1 周,期间自由采食饮水,室内通风条件良好,昼夜变化正常,相对湿度 50%~70%,室温 20~25 ℃。

1.2 药物 白术多糖(PAM, 20%, 浙江中医药大学中药饮片厂,批号 1111102),用蒸馏水配成 30, 9, 3 g·L⁻¹ 备用。盐酸二甲双胍(glucophage, 中美上海施贵宝制药有限公司,批号 1204123)。临用前用蒸馏水配成 25 g·L⁻¹ 备用。

1.3 试剂 总胆固醇(TC),甘油三酯(TG)试剂盒(批号 120428, 中生北控股份有限公司),胰岛素(Ins, 批号 120425, 北京华英生物技术研究所以)。

1.4 仪器 7160 型全自动生化仪(日本日立公司),Microc117 型微量离心机(美国 Thermo 公司),雅培安妥超越型血糖仪,安妥超越血糖试纸(美国 Abbott, 批号 4500161981)。

2 方法

2.1 分组及给药 将 db/db 小鼠按血糖值和体重随机分为模型组、阳性药组(盐酸二甲双胍 250 mg·kg⁻¹)、白术多糖高、中、低剂量组(300, 90, 30 mg·kg⁻¹)。每组 10 只,各给药组给予相应剂量的药液,模型组给予等量的蒸馏水,ig 容积为 10 mL·kg⁻¹,

每天 ig 给药 1 次,连续给药 31 d。

2.2 空腹血糖(FBG)及相关指标检测 给药期间,每日观察小鼠状态及每 3 天记录小鼠体重。分别于给药第 2, 4 周,隔夜禁食 10 h,小鼠尾尖取血,血糖仪测定 FBG。给药 4 周后,隔夜禁食 10 h,次日眼底静脉丛取血,分离血浆,样本送于北京华英生物技术研究所以检测。并且根据 FBG 和 Ins 含量计算胰岛素敏感性指数。

$$ISI = \ln[1 / (FBG \times Ins)]$$

2.3 糖耐量试验(OGTT) 给药第 31 天后,db/db 小鼠隔夜禁食 10 h,测定所有小鼠的空腹血糖即给葡萄糖前(0 h)血糖值,各给药组给予相应剂量的受试药物,20 min 后,db/db 小鼠经口给予葡萄糖 2 g·kg⁻¹,测定给予葡萄糖后 0.5, 2 h 的血糖值。观察模型组与各给药组血糖、给葡萄糖后(0.5, 2 h)血糖值及 0, 0.5, 2 h 血糖-时间曲线下的面积(ACU)。

$$AUC = 1/2 \times (0 \text{ h 血糖值} + 0.5 \text{ h 血糖值}) \times 0.5 + 1/2 \times (0.5 \text{ h 血糖值} + 2 \text{ h 血糖值}) \times 1.5$$

2.4 统计学分析 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 软件进行数据分析,组间比较进行 *t* 检验。*P* < 0.05 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对 db/db 小鼠体重的影响 db/db 小鼠由于瘦素受体基因的缺陷,出现肥胖现象。给药期间 db/db 小鼠的体重整体呈现增长趋势,提示白术多糖对 db/db 小鼠肥胖现象无明显的改善作用。

3.2 对 db/db 小鼠 FBG 的影响 模型组小鼠 FBG 一直维持在较高水平。与模型组相比,给药 2 周时白术多糖(300 mg·kg⁻¹)能够显著降低 db/db 小鼠的 FBG(*P* < 0.05);给药 4 周后,白术多糖(300, 90 mg·kg⁻¹)均能够显著降低 db/db 小鼠的 FBG(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 白术多糖对 db/db 小鼠空腹血糖的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of PAM on FBG level in db/db mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	FBG/mmol·L ⁻¹		
		0 周	2 周	4 周
模型	-	20.16 ± 4.86	21.61 ± 6.36	22.77 ± 4.48
二甲双胍	250	20.14 ± 4.86	16.62 ± 5.99 ¹⁾	17.52 ± 3.31 ²⁾
白术多糖	30	20.11 ± 6.20	19.62 ± 4.93	21.86 ± 3.55
	90	20.32 ± 5.28	19.37 ± 3.42	19.34 ± 4.12 ¹⁾
	300	20.08 ± 4.93	17.28 ± 3.83 ¹⁾	18.69 ± 5.15 ¹⁾

注:与模型组相比¹⁾*P* < 0.05, ²⁾*P* < 0.01(表 2~3 同)。

3.3 对 db/db 小鼠 FBG, Ins, ISI 的影响 与模型

组相比,白术多糖给药 4 周(300,90 mg·kg⁻¹)能显著降低 FBG ($P < 0.05$),降低血浆 Ins 水平 ($P < 0.05, P < 0.01$),ISI 明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

3.4 对 db/db 小鼠糖耐量的影响 与模型组比较,白术多糖(300,90 mg·kg⁻¹)均能降低在给予葡萄糖后 2 个时间点(0.5,2 h)的血糖值及 AUC ($P < 0.01, P < 0.05$);白术多糖(300 mg·kg⁻¹)除能降低在给予葡萄糖后 2 个时间点的血糖值及曲线下面积外,也能改善 0 h 的血糖值 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 白术多糖对糖耐量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect on OGTT ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	血糖/mmol·L ⁻¹			AUC/mmol·h ⁻¹ ·L ⁻¹
		0 h	0.5 h	2 h	
模型	-	19.79 ± 3.45	28.31 ± 2.47	22.54 ± 4.20	50.16 ± 4.58
二甲双胍	250	16.75 ± 3.44 ¹⁾	25.14 ± 4.39 ¹⁾	15.49 ± 2.75 ²⁾	40.95 ± 4.00 ²⁾
白术多糖	30	16.91 ± 4.72	28.52 ± 3.03	18.91 ± 5.18	46.93 ± 6.54
	90	18.78 ± 5.08	24.22 ± 5.97 ¹⁾	17.66 ± 5.92 ¹⁾	42.16 ± 10.80 ¹⁾
	300	16.72 ± 4.14 ¹⁾	24.68 ± 4.73 ¹⁾	16.26 ± 6.03 ²⁾	41.06 ± 7.18 ²⁾

3.5 对 db/db 小鼠血脂的影响 给药 4 周后,白术多糖 3 个剂量组与模型组相比其血脂水平改善无明显差异,提示白术多糖对 db/db 小鼠的血脂改善作用不明显。

4 讨论

糖尿病是严重危害人类健康的主要疾病之一,是人类致死、致残的主要原因。糖尿病的发病率正逐年增加,其中 2 型糖尿病占到 90% 以上^[5]。目前,该病尚无根治方法,西药降糖仍起主导作用,但西药往往只能相对控制血糖,且毒副作用较大,不易长期服用,不能从根本上治疗糖尿病。而中药可以弥补西药的缺点,部分中药有效成分明确,降糖作用强,毒副作用小,更易于被患者接受,在糖尿病的防治中,中药降血糖已成为新药研究的方向之一。其中合适的糖尿病动物模型在糖尿病的发病机制研究及其并发症的治疗、药物的开发过程中都发挥着极其重要的作用,而 db/db 小鼠是目前应用于研究人类 2 型糖尿病最好的动物模型之一^[6]。db/db 小鼠是由 Jackson Laboratory 在 1966 年于 C57BL 品系小鼠中发现具有糖尿病突变基因,表现为高血糖、高胰岛素血症^[7]和血脂代谢紊乱^[6]等特征。

近年来许多学者在研究中发现从中药植物中提取的多糖有较好的降血糖作用,加之此类药物具有

表 2 白术多糖对 db/db 小鼠 FBG,Ins 及 ISI 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 2 Effects on blood glucose, Ins and ISI in db/db mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	FBG /mmol·L ⁻¹	Ins /mU·L ⁻¹	ISI
二甲双胍	250	17.52 ± 3.31 ²⁾	17.68 ± 1.05	-5.67 ± 0.20
白术多糖	30	21.86 ± 3.55	15.39 ± 4.14	-5.82 ± 0.33
	90	19.34 ± 4.12 ¹⁾	14.16 ± 0.92 ¹⁾	-5.63 ± 0.21 ¹⁾
	300	18.69 ± 5.15 ¹⁾	10.50 ± 1.46 ²⁾	-5.31 ± 0.35 ²⁾

作用温和、无毒副作用等优点,开发利用潜力很大,故而对中药植物多糖在降血糖方面的应用成了研究热点^[8]。现有的研究表明植物多糖的降血糖作用主要表现在降低肝糖原、促进外周组织器官对糖的利用,促进降糖激素和抑制升糖激素的利用,保护胰岛细胞,调节糖代谢酶活性,防止脂质过氧化等几个方面^[9]。白术多糖作为白术的一个重要组成成分,目前已经证实其糖复合物能增加四氧嘧啶糖尿病大鼠的胸腺质量指数和胰腺质量指数,抑制糖尿病大鼠胰腺萎缩,其降血糖作用可能与减弱四氧嘧啶对胰岛 β 细胞的损伤或改善受损 β 细胞的功能^[4]有关。本实验结合前期的研究,采用自发性 2 型糖尿病 db/db 小鼠,进一步证实白术多糖的降血糖作用及初步探索其降血糖的作用机制。

本实验期间研究证实,db/db 小鼠出现明显肥胖、高血糖、高胰岛素和高血脂。实验中,小鼠体重不断增长,血糖及血脂也维持在较高水平。经白术多糖(300,90,30 mg·kg⁻¹)治疗,肥胖及血脂水平改善不明显;但白术多糖(300,90 mg·kg⁻¹)能明显控制小鼠的空腹血糖,显著降低血浆胰岛素水平,增加胰岛素敏感性指数。

近年研究显示,餐后高血糖是糖尿病最早期的临床特点,且餐后高血糖是 2 型糖尿病心、脑血管并

发病的危险因素^[10]。如何控制糖尿病病人餐后高血糖状态、改善糖耐量,成为防治糖尿病及其并发症的重要方面^[11]。实验结果显示,白术多糖(300,90 mg·kg⁻¹)能显著降低在给予葡萄糖后(0.5,2 h)的餐后血糖,改善其糖耐量,表明白术多糖在降低餐后血糖,增强对糖的耐受性方面具有良好的功效。

综上所述,白术多糖(300,90 mg·kg⁻¹)能显著降低 db/db 小鼠的空腹血糖,降低餐后血糖,改善糖耐量,降低血浆胰岛素水平,增加胰岛素敏感性指数,提示白术多糖可能是通过提高外周靶器官对胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗而起到降糖作用,其机制有待更深一步的研究,这为白术多糖的开发利用提供了一定的药理学依据,在扩大降血糖的新药研究,开辟降血糖新药源方面展示了广阔的前景,具有一定的经济价值和社会效益。

[参考文献]

[1] 吕圭源,李万里,刘明哲.白术抗衰老作用研究[J].现代应用药学,1996,13(5):26-29.
[2] 石娜,苏洁,杨正标,等.白术多糖对 D-半乳糖致衰老模型小鼠的抗氧化作用[J].中国新药杂志,2014,23(5):577-581.
[3] 田庚元,单俊杰.降血糖活性的白术糖复合物、生产方法和用途[P].上海:CN1398630,2003-02-26.

[4] 单俊杰,田庚元.白术糖复合物 AMP-B 的理化性质及降血糖活性的研究[J].药学报,2003,38(6):438-441.
[5] Ali D, Kunzel C. Diabetes mellitus: update and relevance for dentistry [J]. Dentistry Today, 2012, 30(12): 45-50.
[6] 陆洁,刘静,裴天仙,等.自发性 2 型糖尿病模型 db/db 小鼠生物学特性研究[J].药物评价研究,2013,36(5):341-345.
[7] Tsukuda K, Mogi M, Li J M, et al. Diabetes-associated cognitive impairment is improved by a calcium channel blocker, nifedipine [J]. Hypertension, 2008, 51(2): 528-533.
[8] 李晓东,李娟,杨丽霞,等.中药植物多糖降血糖作用的研究进展[J].甘肃中医,2010,23(11):77-80.
[9] 杜小燕,侯颖,覃华,等.绞股蓝多糖对 2 型糖尿病大鼠血糖的影响及其机制初步研究[J].科学技术与工程,2011,11(24):5754-5758.
[10] 蒋钰,李春明.2 型糖尿病餐后高血糖与心、脑血管并发症相关性研究[J].陕西医学杂志,2006,35(11):1465-1466.
[11] 陈蓉,宓文佳,苏洁,等.大花紫薇提取物对 STZ 致 II 型糖尿病小鼠的降糖作用研究[J].浙江中医药大学学报,2014,38(5):517-520.

[责任编辑 聂淑琴]

《中国中药杂志》2015 年征订启事

《中国中药杂志》创刊于 1955 年 7 月,是由中国科协主管,中国药学会主办,中国中医科学院中药研究所承办的综合性中医药学术期刊,在国际国内医药学领域内具有广泛影响。位居中国中文核心期刊、中国科技核心期刊“双核心”首位。曾荣获第三届国家期刊奖百种重点期刊、国家新闻出版广电总局“中国百强报刊”,以及历届国家中医药管理局全国优秀中医药期刊评比一等奖、百种中国杰出学术期刊、中国精品科技期刊等奖项。在国际上被 Medline, Scopus 等国外十余家著名数据库收录。全面反映我国中药与天然药物学科领域最新进展与研究动态。主要报道该领域新成果、新技术、新方法与新思路,内容包括栽培、资源与鉴定、炮制、药剂、化学、药理、临床等专业。设有专论、综述、研究论文、研究报告、临床、民族药、学术探讨、药事管理等栏目。主要读者对象为各级管理部门、科研院所、大专院校、工厂企业以及医院等从事中医药科研、管理、生产、医院制剂及临床等方面的人员。

2015 年本刊每期定价为 50 元,208 页,全年定价 1200 元。国内刊号 11-2272/R,国际刊号 1101-5302。欢迎广大读者到本编辑部或当地邮局订阅,邮发代号 2-45。本刊地址:北京东直门内南小街 16 号;邮政编码 100700;电子信箱 cjcmm2006@188.com;联系方式详见中国中药杂志网站 www. cjcmm. com. cn