

## 木瓜苦桑片对Ⅱ型糖尿病大鼠的影响

高玲, 许立拔, 王巍, 林彩霞, 杨沛霖, 巫玲玲, 庞晓军\*, 蒋伟哲\*

(广西医科大学药学院, 南宁 530021)

**[摘要]** **目的:**研究木瓜苦桑片对高脂高糖联合低剂量链脲佐菌素诱导的Ⅱ型糖尿病大鼠血糖、血脂、肝肾功能和胰腺组织的影响。**方法:**雄性SD大鼠给予高脂饲料喂养4周后,链脲佐菌素( $45\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )给药1次,建立糖尿病大鼠模型,将造模成功的大鼠随机分为模型组,二甲双胍组( $285\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),木瓜苦桑片高、中、低剂量组( $2\ 600, 1\ 300, 650\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),另设正常组,每组10只,每天灌胃给药1次,连续4周,记录每只大鼠24 h的尿量、饮水量、摄食量,分别测定血糖值(FBG),胰岛素(INS),过氧化氢酶(CAT),超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),一氧化氮(NO),血清总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),丙氨酸氨基转移酶(AST),天冬氨酸氨基转移酶(ALT),肌酸激酶(CK),肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)水平,取胰腺苏木素-伊红(HE)染色观察组织结构。**结果:**与正常组比较,模型组的大鼠摄食量,饮水量,尿量,FBG,INS,MDA,NO,LDL-C,TC,TG,AST,ALT,BUN,Cr,CK水平均明显升高,CAT,SOD,HDL-C水平降低( $P < 0.05, P < 0.01$ );与模型组比较,各给药组大鼠摄食量,饮水量,尿量,FBG,INS,MDA,NO,LDL-C,TC,TG,AST,ALT,BUN,Cr,CK水平均明显降低,CAT,SOD,HDL-C水平升高( $P < 0.05, P < 0.01$ );与正常组比较,模型组大鼠胰岛细胞数目减少,排列紊乱,颜色深,细胞间质和细胞间界限不清晰;与模型组比较,各给药组大鼠胰岛细胞数目增多,排列整齐,细胞形态恢复规则。**结论:**木瓜苦桑片有明显降血糖及血脂作用,可增强机体抗氧化损伤的能力,对肝肾功能具有明显改善作用,可维持胰岛正常结构和功能。

**[关键词]** 木瓜苦桑片; Ⅱ型糖尿病; 血糖; 胰腺; 抗氧化

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)15-0166-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017150166

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170511.0920.032.html>

**[网络出版时间]** 2017-05-11 9:20

### Effect of Mugua Kusang Tablets on Type 2 Diabetes Rats

GAO Ling, XU Li-ba, WANG Wei, LIN Cai-xia, YANG Pei-lin,

WU Ling-ling, PANG Xiao-jun\*, JIANG Wei-zhe\*

(Pharmaceutical College, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of Mugua Kusang tablets on blood glucose, lipid, function of liver, kidney and pancreas issues in type 2 diabetes rats induced by high sucrose/high fat diet combined with low dose streptozotocin (STZ). **Method:** Diabetes model was induced by feeding with high sucrose/high fat diet for 4 weeks and STZ at dose of  $45\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  injection in male SD rats, then the successfully modeled rats were divided randomly into the model group, metformin group ( $285\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), and Mugua Kusang tablets high dose, medium dose and low dose groups ( $2\ 600, 1\ 300, 650\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). Another 10 normal rats were assigned as the normal control group,  $n = 10$  in each group. Intra-gastric administration was given once a day for 4 weeks, and 24 h urine volume, water intake, and food intake were recorded for all rats. Then the levels of fasting blood glucose

**[收稿日期]** 20170217(021)

**[基金项目]** 广西科技计划项目(桂科 AB16380187)

**[第一作者]** 高玲, 硕士, 从事新药研究开发工作, Tel: 18776768151, E-mail: 568373975@qq.com

**[通讯作者]** \* 庞晓军, 硕士生导师, 主任药师、主治营养师, 从事临床药学工作, Tel: 13097779722, E-mail: pangxjun@163.com;

\* 蒋伟哲, 博士, 教授, 从事新药研究开发工作, Tel: 13607713097, E-mail: jiangweizhe6812@163.com

(FBG), insulin (INS), catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), methane dicarboxylic aldehyde (MDA), nitric oxide (NO), serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), alanine aminotransferase (AST), aspartate transaminase (ALT), creatine kinase (CK), creatinine (Cr) and urea nitrogen (BUN) were measured, and pancreatic structural change was observed by htoxylin-eosin (HE) staining. **Result:** As compared to the normal control group, the levels of food-intake, water-intake, urine volume, FBG, INS, MDA, NO, LDL-C, TC, TG, AST, ALT, BUN, CK and Cr were increased, while levels of CAT, SOD and HDL-C were decreased in the model group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). As compared to the model group, the levels of food-intake, water-intake, urine volume, FBG, INS, MDA, NO, LDL-C, TC, TG, AST, ALT, BUN, CK and Cr were decreased, while the levels of CAT, SOD and HDL-C were increased in all treatment groups ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). As compared to the normal control group, islet cells count was decreased, with a disordered arrangement and darker color in model group, and the boundaries were indistinct between the intercellular substance and cells. As compared to the model group, the islet cells count was increased in ordered arrangement and regular forms and structures in various treatment groups. **Conclusion:** Mugua Kusang tablets can significantly decrease blood glucose and serum lipid, enhance the body's antioxidant injury ability, significantly improve the hepatorenal function, and maintain the normal structure and function of the islet.

[ **Key words** ] Mugua Kusang tablets; type 2 diabetes; blood glucose; pancreas; antioxidant

糖尿病是一类由于胰岛素不足,糖代谢紊乱而引起的以高血糖为主要特征的内分泌代谢性疾病,以 II 型居多。糖尿病导致的死亡率继心血管疾病和癌症之后列第 3 位,已成为全球性重大关注疾病<sup>[1]</sup>。西药副作用突出使得中成药在防治糖尿病方面的作用日益显著。目前已经证实大量包括桑叶、苦瓜、桔梗、山药等在内的药材对防治糖尿病有很好的疗效<sup>[2-9]</sup>。木瓜苦桑方是广西中医药研究院孙今雄教授多年研究的“药食同源”药用植物降糖配方。配方主要由番木瓜、苦瓜、桑叶、桔梗、山药组成。番木瓜可清心润肺、助消化、健胃、防高血压,是糖尿病患者的保健食品,素有岭南佳果之称。而苦瓜、桑叶、桔梗、山药均可通过改善糖脂代谢紊乱进而起到降血糖的作用<sup>[3-10]</sup>。广西医科大学药学院在有效配方基础上继续研究优化,共同创制出木瓜苦桑片。该片剂在南宁邦尔诊所试用过程中有显著效果。本研究采用大鼠糖尿病模型,对木瓜苦桑片作为药食同源降血糖药的药效学进行研究,为研发副作用小的植物降糖药用于糖尿病治疗提供理论依据。

## 1 材料

**1.1 动物** SD 大鼠,SPF 级,雄性,6 周龄,由广西医科大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(桂)2014-0003。喂以 SPF 级大鼠配合饲料,自由摄食,自由饮用纯净水。本研究所有动物实验均符合中国伦理委员会的相关要求。

**1.2 药物及试剂** 链脲佐菌素(STZ,美国 Sigma

公司,批号 SLBB7526V);柠檬酸钠和柠檬酸(成都市科龙化工试剂厂,批号分别为 20130601,20130228);羧甲基纤维素钠(CMC-Na,国药集团化学试剂有限公司,批号 F20101123);葡萄糖粉剂(重庆和平制药有限公司,批号 160538);胰岛素(INS)放免试剂盒,游离脂肪酸(FFA),过氧化氢酶(CAT),超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),一氧化氮(NO),丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸转氨酶(AST)试剂盒(北南京建成生物工程研究所,批号分别为 20160921,20160822,20160822,20160912,20160912,20160805,20160901,20160910);高糖高脂饲料(配方为 10% 猪油,20% 白糖,2.5% 蛋黄,67.5% 基础饲料)购买于广西中医药大学研究所。本研究所有动物实验均符合中国伦理委员会的相关要求。

**1.3 仪器** EL201K 型 PH 酸度计[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司],UPT-II-20T 型超纯水器(成都超纯科技有限公司),罗氏卓越型血糖仪及配套血糖试纸(罗氏 ACCU-CHEK),UW620H 型电子天平(日本岛津公司),MKMo CL17R 型高速低温离心机[赛默飞世尔科技(中国)有限公司],TPL-5A 型台式离心机(上海安亭科学仪器),SpectraMaxPlus384 型连续光谱扫描式酶标仪(香港分子仪器公司),SHA-CA 型恒温水浴锅(金坛市易晨仪器制造有限公司),722SP 型可见分光光度计(上海棱光技术有限公司),KQ-501DB 型数控超声

波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

## 2 方法

**2.1 动物分组及给药** 取 SD 大鼠 100 只,适应性喂养 1 周后,按体重随机取 10 只作为正常组,喂以大鼠配合饲料;其余大鼠喂以高脂饲料。4 周后,正常组大鼠腹腔注射柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液,其余大鼠按  $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔注射链脲佐菌素,按  $1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  给药。72 h 后,所有大鼠禁食不禁水 16 h,尾静脉取血 0.05 mL,用血糖仪测定空腹血糖值。选取  $11.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \leq \text{空腹血糖} \leq 29.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  的大鼠 50 只,按体重和血糖值随机分为模型组、二甲双胍组( $285 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )和木瓜苦桑片高、中、低( $2\ 600, 1\ 300, 650 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )剂量组。按  $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  灌胃给以相应剂量的药物,正常组和模型组均给予溶媒 0.5% CMC-Na 溶液,连续给药 4 周<sup>[10-11]</sup>。

### 2.2 检测指标与方法

**2.2.1 一般临床观察** 分别于给药第 0,7,14,21,28 天称体重 1 次,并根据体重调整给药量。于给药第 26 天,将所有大鼠置于代谢笼,每笼 1 只,自由摄食,自由饮水,记录每只大鼠 24 h 的尿量、饮水量、摄食量。

**2.2.2 空腹血糖** 分别于给药第 7,14,21,28 天,所有大鼠提前禁食不禁水 16 h,给药后 1 h,尾静脉取血 0.05 mL,用血糖仪测定空腹血糖<sup>[10]</sup>。

**2.2.3 空腹血清 INS 含量测定** 于给药第 28 天,空腹血糖检测完成后,所有大鼠采用眼眶后静脉丛采血 1 mL,取血后放置 2 h,以  $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  的转速离心 10 min,分离血清,INS 的测定按照试剂盒说明书操作,并计算胰岛素抵抗指数。胰岛素抵抗指数 (IRI)<sup>[12]</sup> = 空腹血糖 ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )  $\times$  空腹胰岛素 ( $\text{mU} \cdot \text{L}^{-1}$ ) / 22.5。

**2.3 糖耐量实验<sup>[13]</sup>** 于第 29 天,所有大鼠提前禁食不禁水 16 h,尾静脉取血 0.05 mL,用血糖仪测定空腹血糖 (0 h FBG);灌胃给予 50% 葡萄糖溶液 ( $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),在 0.5,1,2 h 于尾静脉各采血 0.05 mL,用血糖仪测定血糖值 (0.5,1,2 h FBG)。计算曲线下面积  $\text{AUC}(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}) = (0 \text{ h BG} + 0.5 \text{ h FBG})/4 + (0.5 \text{ h FBG} + 1 \text{ h FBG})/4 + (1 \text{ h BG} + 2 \text{ h FBG})/2$ 。

**2.4 血清样本的采集** 于第 30 天,所有大鼠提前禁食不禁水 16 h,采用 10% 水合氯醛按  $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ( $3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 腹腔注射麻醉。打开腹腔,腹主动脉采血,用真空采血管(无抗凝)采血,取血后放置 2 h,以  $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  的转速离心 10 min,分离血清,  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  以下保存备用。

**2.5 血清 SOD, CAT 活性和 MDA, NO 含量测定** 采用紫外分光法测定 CAT 和 NO 水平;采用酶标仪测定 SOD, MDA 水平,具体操作按试剂盒说明书进行。

**2.6 血清血脂及肝肾功能指标的测定** 血清标本使用全自动生化分析仪测定总胆固醇 (TC), 甘油三酯 (TG), 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C), LDL-C 和肌酐 (Cr), 肌酸激酶 (CK), 尿素氮 (BUN) 及采用酶标仪测定 ALT, AST 水平。

**2.7 胰腺组织的取材与病理学检查** 采血结束后,迅速分离胰腺组织,置于 10% 中性福尔马林溶液中固定,采用常规石蜡包埋,切片,苏木素-伊红 (HE) 染色,在光镜下观察胰腺组织形态的改变。

**2.8 统计学分析** 采用 SPSS 17.0 统计分析软件进行统计处理,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,符合正态分布和方差齐性,进行单因素方差分析,分析有显著性,则进行 LSD test 比较分析;不符合正态分布和方差齐性的数据,进行 Kruskal-Wallis 检验,分析有显著性,进行 Mann-Whitney U 分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对 II 型糖尿病大鼠体重、摄食量、饮水量和尿量的影响** 给药期间,正常组大鼠体重持续增加,模型组与给药组均出现体重增长速度呈缓慢现象。模型组大鼠皮毛松散,体瘦,精神萎靡,怠动,易怒,摄食量、饮水量、尿量均多于正常组,体重显著轻于正常组,差异均具统计学意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。二甲双胍组和木瓜苦桑片组精神状态稍好,行为及自主活动未见异常。饮水量、尿量、摄食量较模型组水平显减少,差异具统计学意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ),体重较正常组降低,较模型组减少得更缓慢,但差异不具统计学意义。说明木瓜苦桑片能一定程度上改善糖尿病大鼠的“三多一少”症状。见表 1。

**3.2 对 II 型糖尿病大鼠 FBG 的影响** 给药期间,模型组血糖值均高于正常组,差异均具统计学意义 ( $P < 0.01$ ),说明造模成功。各给药组每周的血糖值和模型组比较有所降低,4 周后已经恢复到正常水平,差异具统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明木瓜苦桑片能有效降低糖尿病大鼠的 FBG,并存在时间-效应和剂量-效应关系。见表 2。

**3.3 对 II 型糖尿病大鼠血清 INS 的影响** 给药 4 周后,模型组大鼠空腹 INS 水平及 IRI 明显高于正常组,差异均具统计学意义 ( $P < 0.01$ )。各给药

表 1 木瓜苦桑片对 II 型糖尿病大鼠体重、摄食量、饮水量和尿量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 1 Effect of *Mugua Kusang* tablets on body weight, food-intake, water-intake and urine volume in type 2 diabetic rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	体重/g		摄食量 /g·d <sup>-1</sup>	饮水量 /mL·d <sup>-1</sup>	尿量 /mL·d <sup>-1</sup>
		给药前	4 周			
正常	-	319.36 ± 20.83	386.2 ± 43.10 <sup>2)</sup>	6.2 ± 1.7 <sup>1)</sup>	16.3 ± 2.0 <sup>2)</sup>	2.0 ± 0.7 <sup>2)</sup>
模型	-	350.33 ± 18.73	352.62 ± 10.46	10.6 ± 3.8	39.7 ± 1.1	29.2 ± 2.8
二甲双胍	285	334.94 ± 19.35	361.60 ± 8.84	5.5 ± 3.2 <sup>1)</sup>	32.9 ± 3.0 <sup>2)</sup>	26.8 ± 2.9 <sup>1)</sup>
木瓜苦桑片	2 600	324.27 ± 26.40	357.72 ± 24.71	9.3 ± 4.9	25.5 ± 2.5 <sup>2)</sup>	22.0 ± 3.1 <sup>2)</sup>
	1 300	328.33 ± 23.17	364.42 ± 15.64	7.5 ± 1.6 <sup>1)</sup>	14.1 ± 2.7 <sup>2)</sup>	21.4 ± 2.2 <sup>2)</sup>
	650	352.47 ± 12.10	361.66 ± 22.35	8.6 ± 2.5	27.8 ± 1.6 <sup>2)</sup>	17.3 ± 1.6 <sup>2)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 2~7 同)。

表 2 木瓜苦桑片对 II 型糖尿病大鼠 FBG 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Effect of *Mugua Kusang* tablets on FBG in type 2 diabetic rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	mmol·L <sup>-1</sup>				
		给药前	1 周	2 周	3 周	4 周
正常	-	5.01 ± 0.39 <sup>2)</sup>	5.04 ± 0.49 <sup>2)</sup>	4.90 ± 0.26 <sup>2)</sup>	5.42 ± 0.23 <sup>2)</sup>	4.89 ± 0.48 <sup>2)</sup>
模型	-	16.84 ± 3.72	21.32 ± 3.05	25.61 ± 3.16	19.18 ± 1.89	22.25 ± 3.58
二甲双胍	285	17.00 ± 2.88	18.54 ± 3.75	18.45 ± 5.56 <sup>1)</sup>	13.96 ± 2.26	5.63 ± 0.92 <sup>2)</sup>
木瓜苦桑片	2 600	16.03 ± 3.93	16.59 ± 6.19	16.16 ± 6.46 <sup>1)</sup>	9.61 ± 5.23 <sup>1)</sup>	5.05 ± 1.01 <sup>2)</sup>
	1 300	17.71 ± 1.79	19.40 ± 3.54	18.63 ± 5.26 <sup>1)</sup>	14.67 ± 4.71	5.87 ± 1.75 <sup>2)</sup>
	650	18.84 ± 4.55	16.30 ± 5.08	20.85 ± 8.49	14.98 ± 6.11	7.27 ± 4.46 <sup>2)</sup>

组大鼠 IRI 均低于模型组,差异具统计学意义 ( $P < 0.01$ )。各给药组大鼠 INS 含量均低于模型组;说明木瓜苦桑片能有效降低糖尿病大鼠的空腹血清 INS 含量及 IRI。见表 3。

**3.4 对 II 型糖尿病大鼠口服糖耐量的影响** 糖耐量实验结果显示,给药 4 周后,模型组大鼠空腹血糖,0.5,1,2 h 血糖值和糖耐量曲线下面积均高于正常组,差异具统计学意义 ( $P < 0.01$ )。各给药组空腹血糖,0.5,1,2 h 血糖值和糖耐量曲线下面积均低于模型组,差异具统计学意义 ( $P < 0.01$ )。说明木瓜苦桑片对血糖的控制力好,效果与二甲双胍无差别。见表 4。

表 3 木瓜苦桑片对 II 型糖尿病大鼠血清 INS 及 IRI 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 3 Effect of *Mugua Kusang* tablets on serum INS and IRI in type 2 diabetic rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	INS/mU·L <sup>-1</sup>	IRI
正常	-	10.43 ± 0.56 <sup>2)</sup>	2.26 ± 0.25 <sup>2)</sup>
模型	-	13.55 ± 1.13	13.45 ± 2.75
二甲双胍	285	10.32 ± 1.39 <sup>2)</sup>	2.57 ± 0.47 <sup>2)</sup>
木瓜苦桑片	2 600	10.24 ± 0.58 <sup>2)</sup>	2.29 ± 0.47 <sup>2)</sup>
	1 300	9.97 ± 0.51 <sup>2)</sup>	2.59 ± 0.86 <sup>2)</sup>
	650	13.01 ± 1.82	4.16 ± 2.47 <sup>2)</sup>

表 4 木瓜苦桑片对 II 型糖尿病大鼠口服糖耐量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 4 Effect of *Mugua Kusang* tablets on oral glucose tolerance in type 2 diabetic rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	AUC				
		0 h FBG /mmol·L <sup>-1</sup>	0.5 h FBG /mmol·L <sup>-1</sup>	1 h FBG /mmol·L <sup>-1</sup>	2 h FBG /mmol·L <sup>-1</sup>	/mmol·h <sup>-1</sup> ·L <sup>-1</sup>
正常	-	4.89 ± 0.48 <sup>2)</sup>	7.31 ± 0.80 <sup>2)</sup>	6.41 ± 0.76 <sup>2)</sup>	5.59 ± 0.32 <sup>2)</sup>	12.38 ± 1.02 <sup>2)</sup>
模型	-	22.25 ± 3.58	30.86 ± 1.30	29.59 ± 1.51	24.63 ± 0.79	55.50 ± 2.45
二甲双胍	285	5.63 ± 0.92 <sup>2)</sup>	17.61 ± 3.29 <sup>2)</sup>	10.78 ± 1.86 <sup>2)</sup>	7.69 ± 1.54 <sup>2)</sup>	22.14 ± 2.37 <sup>2)</sup>
木瓜苦桑片	2 600	5.05 ± 1.01 <sup>2)</sup>	19.60 ± 2.98 <sup>2)</sup>	15.98 ± 2.31 <sup>2)</sup>	9.56 ± 3.00 <sup>2)</sup>	27.83 ± 2.97 <sup>2)</sup>
	1 300	5.87 ± 1.75 <sup>2)</sup>	12.63 ± 2.84 <sup>2)</sup>	9.63 ± 1.61 <sup>2)</sup>	5.77 ± 1.86 <sup>2)</sup>	17.89 ± 2.44 <sup>2)</sup>
	650	7.27 ± 4.46 <sup>2)</sup>	13.36 ± 3.19 <sup>2)</sup>	10.99 ± 2.19 <sup>2)</sup>	8.01 ± 1.71 <sup>2)</sup>	20.74 ± 3.86 <sup>2)</sup>

**3.5 对 II 型糖尿病大鼠抗氧化能力的影响** 给药 4 周后,模型组大鼠血清 CAT,SOD 活性显著低于正常组,MDA,NO 含量显著高于正常组,差异具统计学意义( $P < 0.01$ )。各给药组大鼠血清 CAT,SOD

活性明显高于模型组,MDA,NO 含量明显低于模型组,差异具统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。说明木瓜苦桑片可提高机体抗氧化能力,加速氧化自由基的清除。见表 5。

表 5 木瓜苦桑片对 II 型糖尿病大鼠血清 CAT,SOD 活性和 MDA,NO 含量的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	CAT /U·mL <sup>-1</sup>	SOD /U·mL <sup>-1</sup>	MDA /μmol·L <sup>-1</sup>	NO /μmol·L <sup>-1</sup>
正常	-	2.20 ± 0.63 <sup>2)</sup>	75.91 ± 5.54 <sup>2)</sup>	8.68 ± 0.82 <sup>2)</sup>	18.40 ± 4.56 <sup>2)</sup>
模型	-	0.82 ± 0.79	28.92 ± 4.19	20.30 ± 1.86	40.37 ± 12.27
二甲双胍	285	1.42 ± 0.60 <sup>1)</sup>	59.07 ± 5.77 <sup>2)</sup>	13.87 ± 0.75 <sup>2)</sup>	18.13 ± 2.48 <sup>1)</sup>
木瓜苦桑片	2 600	1.50 ± 0.62 <sup>1)</sup>	63.09 ± 10.49 <sup>2)</sup>	9.93 ± 0.94 <sup>2)</sup>	19.62 ± 1.85 <sup>1)</sup>
	1 300	1.41 ± 0.39 <sup>1)</sup>	59.04 ± 3.04 <sup>2)</sup>	12.24 ± 0.83 <sup>2)</sup>	19.58 ± 3.88 <sup>1)</sup>
	650	1.48 ± 0.38 <sup>1)</sup>	66.79 ± 1.98 <sup>2)</sup>	9.78 ± 0.76 <sup>2)</sup>	29.75 ± 5.89

**3.6 对 II 型糖尿病大鼠血脂的影响** 给药 4 周后,模型组大鼠血清 TG,TC,LDL-C 含量显著高于正常组,血清 HDL-C 含量显著低于正常组,差异具统计学意义( $P < 0.01$ ),说明高脂饲料联合 STZ 可造成大鼠明显的血脂异常。各给药组大鼠血清 TG,TC,

LDL-C 含量明显低于模型组,血清 HDL-C 含量明显高于模型组,差异具统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。说明木瓜苦桑片对糖尿病引起的血脂升高有抑制作用。见表 6。

表 6 木瓜苦桑片对 II 型糖尿病大鼠血脂的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	HDL-C	LDL-C	TC	TG
正常	-	1.61 ± 0.29 <sup>2)</sup>	0.19 ± 0.04 <sup>2)</sup>	2.21 ± 0.30 <sup>2)</sup>	0.89 ± 0.25 <sup>2)</sup>
模型	-	1.00 ± 0.18	0.52 ± 0.06	16.42 ± 1.86	22.06 ± 2.44
二甲双胍	285	1.73 ± 0.32 <sup>2)</sup>	0.22 ± 0.06 <sup>2)</sup>	2.22 ± 0.12 <sup>2)</sup>	0.63 ± 0.22 <sup>2)</sup>
木瓜苦桑片	2 600	1.90 ± 0.42 <sup>2)</sup>	0.33 ± 0.06 <sup>2)</sup>	2.56 ± 0.91 <sup>2)</sup>	0.98 ± 0.47 <sup>2)</sup>
	1 300	1.62 ± 0.54 <sup>1)</sup>	0.20 ± 0.06 <sup>2)</sup>	2.14 ± 0.78 <sup>2)</sup>	0.90 ± 0.49 <sup>2)</sup>
	650	1.31 ± 0.19 <sup>1)</sup>	0.25 ± 0.06 <sup>2)</sup>	1.76 ± 0.51 <sup>2)</sup>	0.56 ± 0.09 <sup>2)</sup>

周后,模型组大鼠血清 ALT,AST,CK,BUN 水平显著升高,差异具统计学意义( $P < 0.01$ ),但血清 Cr 含量升高不明显。二甲双胍组和高、中剂量组大鼠血清 ALT,AST 活性明显降低,血清 Cr,BUN 含量明显降低,差异具统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ );二甲双胍组和中、低剂量组大鼠血清 CK 活性明显降低,差异具统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。说明木瓜苦桑片对糖尿病引起的肝肾功能损伤具有一定的调节和保护作用。见表 7。

**3.8 对 II 型糖尿病大鼠胰腺组织结构的影响** 正常组大鼠胰腺饱满,胰岛数目较多,轮廓规则,边界清晰,胰岛内细胞数量多,排列整齐,胞浆饱满,细胞界限清楚。模型组腺泡的分叶数目增加,体积

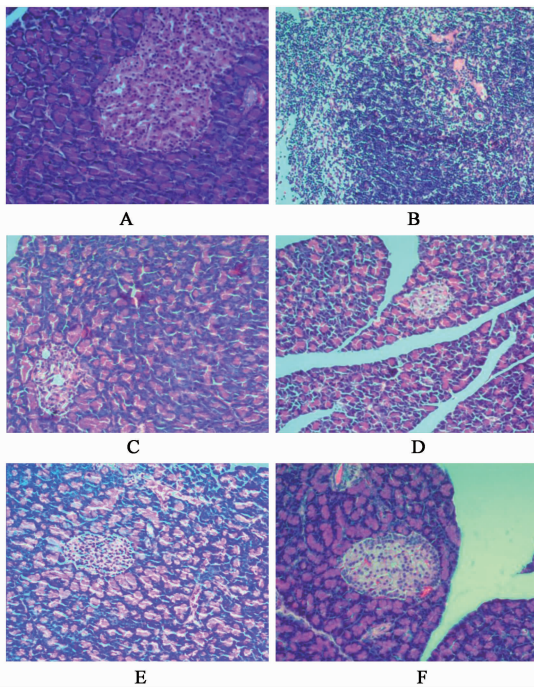
**3.7 对 II 型糖尿病大鼠肝肾功能的影响** 给药 4

明显变小,分布松散,有萎缩迹象,胰岛细胞数目减少,细胞排列紊乱,颜色深,形态不规则,细胞间质和细胞间界限不清晰。二甲双胍组胰岛数目较模型组多,细胞间质和细胞间界限较清晰,但胰岛体积略小,形态不规则。木瓜苦桑片低剂量组腺泡分叶较多,有轻度萎缩,胰岛体积缩小,胰岛内细胞数量少;木瓜苦桑片中剂量组腺泡分叶较多,有轻微肿胀,胰岛体积略小,形态不规则,胰岛内细胞内数量较多;木瓜苦桑片高剂量组腺泡分叶有轻微肿胀,胰岛体积略小,边界清晰,但少数形态不规则,胰岛内细胞数量多。说明木瓜苦桑片能减轻糖尿病大鼠胰腺组织病理性改变,维持胰岛的正常结构。见图 1。

表 7 木瓜苦桑片对 II 型糖尿病大鼠肝肾功能的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 7 Effect of Muguang Kusang tablets on liver and renal functions of type 2 diabetic rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	ALT /U·L <sup>-1</sup>	AST /U·L <sup>-1</sup>	Cr /μmol·L <sup>-1</sup>	BUN /mmol·L <sup>-1</sup>	CK /U·L <sup>-1</sup>
正常	-	5.57 ± 0.70 <sup>2)</sup>	19.63 ± 1.78 <sup>2)</sup>	50.00 ± 4.57	5.78 ± 0.44 <sup>2)</sup>	130.80 ± 19.17 <sup>2)</sup>
模型	-	56.30 ± 5.15	65.33 ± 4.04	54.40 ± 4.14	11.38 ± 1.32	325.30 ± 44.15
二甲双胍	285	39.06 ± 4.73 <sup>2)</sup>	31.00 ± 3.23 <sup>2)</sup>	39.80 ± 4.44 <sup>2)</sup>	8.91 ± 0.63 <sup>1)</sup>	147.40 ± 11.04 <sup>2)</sup>
木瓜苦桑片	2 600	31.76 ± 3.56 <sup>2)</sup>	28.61 ± 0.93 <sup>2)</sup>	45.20 ± 6.99 <sup>1)</sup>	8.89 ± 0.56 <sup>1)</sup>	286.00 ± 25.02
	1 300	21.47 ± 3.87 <sup>2)</sup>	24.15 ± 4.58 <sup>2)</sup>	38.60 ± 6.77 <sup>2)</sup>	8.25 ± 0.58 <sup>1)</sup>	117.70 ± 10.89 <sup>1)</sup>
	650	13.73 ± 1.94 <sup>2)</sup>	27.73 ± 5.60 <sup>2)</sup>	43.10 ± 4.56 <sup>2)</sup>	8.41 ± 1.00	129.10 ± 3.96 <sup>1)</sup>



A. 正常组; B. 模型组; C. 二甲双胍组; D. 木瓜苦桑片 650 mg·kg<sup>-1</sup>组; E. 木瓜苦桑片 1 300mg·kg<sup>-1</sup>组; F. 木瓜苦桑片 2 600mg·kg<sup>-1</sup>组  
图 1 各组 II 型糖尿病大鼠胰腺组织的变化 (HE, ×400)

Fig. 1 Pancreatic structural change of type 2 diabetic rats (HE, ×400)

#### 4 讨论

中医认为, 糖尿病属于“热毒”, 涉及肝、肺、肾、脾、胃等多脏腑功能失调, 病机以阴虚燥热为主, 热火炽盛、怫郁结滞而成热毒, 陷入脏腑, 容于营血, 燥热灼津, 津亏气耗, 气虚失运, 形成气滞、食积、湿阻等虚实夹杂诸症<sup>[14]</sup>。如“三多一少”、高血糖、胰岛素抵抗、糖耐量异常、脂代谢异常、氧化损伤增加及器官组织器官病理性改变等, 均属于中医学“热毒”的范畴。结合糖尿病病因病机和临床症状, 辩证论治、辨病与辨证相结合, 木瓜苦桑片由番木瓜、苦瓜、桑叶、桔梗、山药组成, 清热毒、生津和健脾和胃并用, 攻补兼施, 5 味药合用有清热生津、健脾养胃、

润肺补肾之功。方中番木瓜能清解暑气, 化湿运脾, 生津止渴; 苦瓜能清热解毒, 润燥生津; 桑叶能疏散风热, 解表清热, 养阴生津; 桔梗能滋阴润肺, 养胃生津; 山药能补脾养胃, 生津益肺, 补肾涩精。现代研究表明, 苦瓜、桑叶、桔梗、山药均有降血糖和改善糖脂代谢紊乱的作用<sup>[3-10]</sup>, 为本方提供了理论依据。

糖尿病是机体多器官损伤疾病, 常伴随脂质代谢紊乱。长期高血糖和高血脂可导致机体产生大量活性氧簇 (ROS), 促进胰岛 β 细胞凋亡, 损伤肝、肾、脾、骨骼肌肉组织等组织器官, 出现胰岛素抵抗。高血脂、高血糖、氧化应激联系密切, 改善血脂水平及氧化应激水平是控制糖尿病发生和发展的关键因素<sup>[15-16]</sup>。本研究利用高脂饲料和小剂量链脲佐菌素建立 II 型糖尿病模型, 一般临床观察可见模型组大鼠呈现典型糖尿病的多饮、多食、多尿及体重减少“三多一少”症状, 给药 4 周后, 模型组大鼠空腹胰岛素含量、血清 HDL-C 含量低于正常组, 而空腹血糖、胰岛素抵抗指数、糖耐量曲线下面积、血清 TG, TC, LDL-C 含量, 血清 ALT, AST, CK 活性和血清 BUN 含量均明显高于正常组, 导致胰腺萎缩, 胰岛细胞数目减少, 形态异常。说明模型成功和实验结果可信, 该模型适用于筛选和研究抗 II 型糖尿病的药物。

结果表明, 木瓜苦桑片能有效改善糖尿病大鼠的“三多一少”症状, 降低糖尿病大鼠的空腹血糖, 能有效升高糖尿病大鼠的空腹血清胰岛素含量, 降低胰岛素抵抗指数, 可提高机体抗氧化能力, 加速氧化自由基的清除, 对糖尿病引起的血脂升高有抑制作用, 对糖尿病引起的肝肾功能损伤具有调节和保护作用, 能减轻糖尿病大鼠胰腺组织病理性改变, 维持胰岛的正常结构。木瓜苦桑片降血糖作用可能与保护胰岛功能、抗氧化活性相关, 但具体作用的有效成分及作用机制尚不明确, 有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] 刘彬彬,蒋韬,刘炎,等.不同糖耐量中年人群血清 Vaspin 水平及胰岛素抵抗的比较[J].河北医科大学学报,2016,37(4):444-447.
- [2] 吉柳,汤新强,彭金咏.基于糖代谢酶调节作用的中药抗糖尿病研究进展[J].中国中药杂志,2012,37(23):3519-3525.
- [3] 严哲琳,刘铜华.苦瓜提取物对Ⅱ型糖尿病胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢的影响[J].吉林中药,2011,31(8):809-811.
- [4] 陈玲玲,刘炜,陈建国,等.桑叶黄酮对糖尿病小鼠调节血糖的作用机制研究[J].中国临床药理学志,2010,26(11):835-838.
- [5] 李超,潘建明,罗新根,等.桑叶提取物对糖尿病小鼠糖耐量的影响[J].海南医学,2012,23(3):24-26.
- [6] 栾海艳,张建华,赵晓莲,等.桔梗总皂苷对2型糖尿病肝病大鼠糖脂代谢影响的研究[J].中成药,2013,35(6):1307-1309.
- [7] 乔彩虹,孟祥顺.桔梗多糖降血糖作用及其机制[J].中国老年学杂志,2015,35(7):1944-1945,1946.
- [8] 李晓冰,裴兰英,陈玉龙,等.山药多糖对链脲菌素糖尿病大鼠糖脂代谢及氧化应激的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(2):420-422.
- [9] 杨宏莉,张宏馨,李兰会,等.山药多糖对2型糖尿病大鼠降糖机理的研究[J].河北农业大学学报,2010,33(3):100-103.
- [10] 吴德宜,方金强,张爱加,等.国荣2号番木瓜引种与丰产栽培技术[J].福建果树,2002,121:46-47.
- [11] 梁海霞,原海燕,李焕德,等.高脂喂养联合低剂量链脲佐菌素诱导的2型糖尿病大鼠模型稳定性观察[J].中国药理学通报,2008,24(4):551-555.
- [12] Katsuki A, Sumida Y, Gabazza E C, et al. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2001, 24(2): 362-365.
- [13] 安宏,赵丹丹,于娜,等.降糖消渴颗粒联合二甲双胍对2型糖尿病小鼠糖脂代谢的影响[J].世界中医药,2016,11(3):486-489.
- [14] 韩永明,张六通,邱幸凡,等.从“热毒”论糖尿病的病因病机初探[J].光明中医,2010,25(4):553-556.
- [15] 赵国莉,吕肖锋,程千鹏,等.氧化应激与2型糖尿病相关性的观察[J].中国糖尿病杂志,2013,21(6):514-517.
- [16] Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2015, 6(3): 456-480.

[责任编辑 周冰冰]