

杨桃叶总黄酮的降血糖作用

刘方洲^{1*}, 宋献美², 王晓丽¹, 刘婷³, 梁瑞峰¹

(1. 河南省中医药研究院, 郑州 450004; 2. 河南职工医学院, 郑州 451191;
3. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] **目的:**探讨杨桃叶总黄酮对糖尿病大鼠模型的血糖影响。**方法:**小鼠腹腔注射四氧嘧啶 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 大鼠腹腔注射链脲佐菌素 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 复制高血糖模型, 随机分为模型对照(蒸馏水)组、格列本脲对照($0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组、杨桃叶总黄酮高、中、低剂量($0.8, 0.4, 0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组, 另设空白组(蒸馏水)每组 10 只。连续灌胃 7 d, 末次药后 1.5 h 采血, 测定动物的空腹血糖和葡萄糖耐量。**结果:**杨桃叶总黄酮高、中剂量显著降低高血糖模型大鼠和小鼠的空腹血糖, 提高模型大鼠和小鼠的葡萄糖耐量。**结论:**杨桃叶总黄酮具有改善链脲佐菌素或四氧嘧啶诱发的高血糖和糖耐量作用。

[关键词] 杨桃叶总黄酮; 糖尿病; 血糖

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)11-0279-03

[doi] 10.11653/syjf2013110279

Hypoglycemic Effect of Total Flavones from *Carambola* Leaf

LIU Fang-zhou^{1*}, SONG Xian-mei², WANG Xiao-li¹, LIU Ting³, LIANG Rui-feng¹

(1. Henan Province Institute of Chinese Medicine Research, Zhengzhou 450004, China;

2. Henan Medical College for Staff and Workers, Zhengzhou 451191, China;

3. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the influence of the total flavones from *Carambola* leaf (TFCL) in decreasing blood sugar level in animals with diabetes mellitus (DM). **Method:** DM mouse model was induced by abdominal injection of alloxan $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ and DM rat model was induced by abdominal injection of streptozocin $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ respectively. Successful model animals confirmed by detecting fasting blood-glucose were randomly divided into 5 groups: normal control group (distilled water), model group (distilled water), glibenclamide group ($0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), high, medium and low dosage groups of TFCL ($0.8, 0.4, 0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$). The drugs were given daily for 7 consecutive days. After 1.5 h of last administration of drugs, the influence of TFCL on blood sugar level in DM mice and rats was observed. **Result:** TFCL (high and medium dosages) could decrease the blood sugar level and enhance glucose tolerance significantly in DM mice and rats. **Conclusion:** TFCL has hypoglycemic and enhancing glucose tolerance effects in DM mice and rats.

[Key words] flavones from *Carambola* leaf; diabetes mellitus; blood glucose

[收稿日期] 20121217(649)

[通讯作者] * 刘方洲, 副研究员, 从事中药心血管药理研究, Tel: 0371-66361118, E-mail: hnliu569@163.com

[6] Vermeulen K, Van Bockstaele D R, Berneman Z N. The cell cycle: are view of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer[J]. Cell Prolif, 2003, 36 (3):131.

[7] Arber N, Marilie, Cammon, et al. Overexpression of cyclin D1 occurs in both squamous carcinomas and adeno careiomas of the esophagus and in adenoearlnomas

of the stomach [J]. Human Pathology, 1999, 60 (9):1087.

[8] Shtutman M, Zhurinsky J, Simcha I, et al. The cyclin D1 geneisa target of the β -catenin/LEF-1 pathway[J]. PNAS, 1999, 96(10):5522.

[责任编辑 何伟]

杨桃叶主产于我国南方地区的广西、广东、福建、海南、台湾等省,贵州、云南亦有分布。其味涩,性寒,有清热解毒、凉血止痒、利小便功能,用于治疗小便不利、血热瘙痒、痈肿、疥癣等症。杨桃叶中含有丰富的黄酮类化合物,刘卫兵等对杨桃叶进行提取工艺对比研究^[1-2],周燕芳用超声提取其黄酮^[3],晏全等分析了其中的微量元素^[4],罗显澜等对以杨桃叶为主的复方制剂克糖特 2 号进行了降糖试验研究:表明克糖特 2 号能够降低血糖、具有保护胰岛细胞的作用,降血糖作用机制可能与其促进胰岛素分泌有关^[5]。为了进一步探索野生杨桃叶的血糖调节作用,本文对其总黄酮进行初步的药理学研究。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雄性昆明种小鼠,体重 18 ~ 22 g,购自河南省实验动物中心,合格证号 SCXK(豫)2005-0001;SPF 级 Wistar 雄性大鼠,体重 180 ~ 200 g,购自河南省实验动物中心,合格证号 SCXK(豫)2005-0001。

1.2 药物与试剂 杨桃叶由河南省中医药研究院附属医院中药房提供,杨桃叶总黄酮:取干燥杨桃叶嫩叶,粉碎成粗粉,经水提取,水提取物上硅胶柱层析,以甲醇:水(10:1)洗脱,洗脱液浓缩,真空干燥,得到总黄酮提取物,得率为 3.48%;格列本脲片(天津太平洋制药有限公司,批号 20060125)。血糖测定试剂盒(北京利德曼生化技术有限公司,批号 2007032102)。

1.3 仪器 CL-7300 全自动生化分析仪(日本岛津)。

2 方法

2.1 对四氧嘧啶诱发小鼠高血糖的影响 取小鼠 10 只作空白对照组,其余小鼠禁食 24 h 后 iv 四氧嘧啶 80 mg·kg⁻¹复制高血糖模型^[6],7 d 后测空腹血糖。选取空腹血糖在 >12.0 mmol·L⁻¹ 的小鼠 50 只,按血糖水平均匀分为 5 组:模型对照组、格列本脲对照组、杨桃叶总黄酮高、中、低剂量组,每组 10 只。除空白组和模型组灌胃蒸馏水外,给药组分别

ig 格列本脲 0.3 g·kg⁻¹,杨桃叶总黄酮 0.8,0.4,0.2 g·kg⁻¹,1 次/d,连给 7 d,末次药后 1.5 h,眼眶取血,分离血清。按照试剂盒说明书测定血糖。

2.2 对高血糖小鼠糖耐量试验 小鼠造模方法同

2.1。选取空腹血糖在 >12.0 mmol·L⁻¹ 的小鼠 50 只,分组、剂量同 2.1。各组小鼠禁食 4 h,ig 相应药物,模型组给予蒸馏水。20 min 后,各组 ig 葡萄糖溶液 2.0 g·kg⁻¹,测定给葡萄糖溶液后 0,0.5,2 h 后血糖,计算动物血糖曲线下面积。

$$\text{血糖曲线下面积} = 0.25 \times (0 \text{ h 血糖} + 4 \times 0.5 \text{ h 血糖} + 3 \times 2 \text{ h 血糖})$$

2.3 对链脲佐菌素诱发大鼠高血糖的影响 雄性大鼠,取 10 只作空白对照组,其余大鼠 iv 链脲佐菌素 40 mg·kg⁻¹复制高血糖模型^[7],7 d 后测空腹血糖。选取空腹血糖 >12.0 mmol·L⁻¹ 的大鼠 50 只,按血糖水平分为 5 组:分组剂量、给药途径、周期均同 2.1。末次药后 1.5 h,眼内眦取血,分离血清,测定血糖。

2.4 对高血糖大鼠糖耐量试验 大鼠禁食 24 h 给予链脲佐菌素 40 mg·kg⁻¹ iv 造模,造模型成功后分组、用药剂量同 2.1,糖耐量实验方法同 2.2。

2.5 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 SPSS 17.0 软件进行单因素方差分析, $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对四氧嘧啶诱发小鼠空腹血糖和糖耐量的影响 杨桃叶高、中剂量组和格列本脲组的血糖、血糖曲线下面积均低于模型对照组 ($P < 0.01, P < 0.05$)。提示杨桃叶总黄酮具有降低小鼠血糖、提高糖耐量作用。见表 1。

3.2 对链脲佐菌素诱发大鼠高血糖的影响 杨桃叶高、中剂量组和格列本脲组的血糖、血糖曲线下面积均低于模型对照组 ($P < 0.01, P < 0.05$)。提示杨桃叶总黄酮具有降低大鼠血糖、提高糖耐量作用。见表 2。

表 1 杨桃叶总黄酮对四氧嘧啶型高血糖小鼠空腹血糖和糖耐量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	药前血糖/mmol·L ⁻¹	药后血糖/mmol·L ⁻¹	血糖曲线下面积/mmol·h·L ⁻¹
空白对照	-	5.53 ± 0.72 ¹⁾	5.60 ± 0.66 ¹⁾	18.48 ± 2.46 ¹⁾
模型对照	-	20.05 ± 3.13	18.44 ± 3.15	47.41 ± 4.89
格列本脲	0.3	20.34 ± 3.04	12.17 ± 2.73 ¹⁾	41.84 ± 4.07 ²⁾
杨桃叶总黄酮	0.8	18.49 ± 2.74	14.16 ± 3.32 ¹⁾	39.37 ± 3.74 ¹⁾
	0.4	18.82 ± 2.62	15.88 ± 1.94 ²⁾	41.85 ± 4.42 ²⁾
	0.2	18.71 ± 3.35	16.14 ± 2.64	43.72 ± 3.16

注:与模型对照组比较¹⁾ $P < 0.01$,²⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

表2 杨桃叶总黄酮对链脉佐菌素型高血糖大鼠空腹血糖和糖耐量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	药前血糖/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	药后血糖/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	血糖曲线下面积/ $\text{mmol} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$
空白对照	-	$5.78 \pm 0.84^{1)}$	$6.07 \pm 0.92^{1)}$	$17.02 \pm 2.35^{1)}$
模型对照	-	-	21.89 ± 4.27	20.30 ± 3.88
格列本脲	0.3	21.71 ± 3.98	$13.41 \pm 3.10^{1)}$	$40.24 \pm 4.51^{1)}$
杨桃叶总黄酮	0.8	21.54 ± 4.36	$14.81 \pm 3.20^{1)}$	$38.36 \pm 4.71^{1)}$
	0.4	20.79 ± 4.97	$16.46 \pm 3.37^{2)}$	$40.95 \pm 5.05^{2)}$
	0.2	20.77 ± 4.19	17.58 ± 4.30	41.31 ± 5.80

4 讨论

现代医学认为,2型糖尿病的最显著特征就是胰岛素 β 细胞分泌缺陷和胰岛素抵抗,在中医学属于“消渴证”范畴,病因有饮食损伤、燥热太甚等。四氧嘧啶和链脉佐菌素均是胰岛细胞毒剂,可选择性地损伤多种动物的胰岛细胞,引起实验性糖尿病,造成血糖升高。目前,四氧嘧啶诱导实验动物形成实验性糖尿病的机制基本阐明^[8],四氧嘧啶进入体内,可迅速被 β 细胞摄取,产生氧自由基,引起 β 细胞膜脂质过氧化反应,导致细胞损伤及死亡,引起血糖升高。链脉佐菌素可同时诱发化学性胰岛炎和自身免疫性胰岛炎,破坏 α 细胞和 β 细胞,使胰岛出现空洞形成和组织纤维化,使血糖升高^[9]。

植物黄酮类化合物是高等植物中一类重要的次生代谢产物,泛指具有15个碳原子的多元酚化合物,在植物体内大部分与糖结合成苷类或以碳糖基的形式存在,或以游离形式存在。国内外学者对植物黄酮类进行了大量研究,证实此类化合物具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤和抗心脑血管疾病等多种生物活性。近年来,天然黄酮类化合物抗糖尿病的作用研究已经引起国内外学者的高度关注,并已取得了一些重要成果。已成为糖尿病防治和植物资源利用研究的热点^[10],研究表明,青刺果黄酮、罗汉果总黄酮、香椿叶总黄酮等^[11-13]多种植物黄酮对糖尿病均有作用,基于此,作者研究了杨桃叶黄酮对糖尿病小鼠和大鼠的影响。

本研究以四氧嘧啶和链脉佐菌素糖尿病动物模型为对象,结果表明,杨桃叶总黄酮对四氧嘧啶(小鼠)和链脉佐菌素(大鼠)诱发的动物高血糖模型都显示出降低空腹血糖作用,对高血糖大鼠和小鼠的糖耐量也有提高作用。表明本品具有调节血糖、降低胰岛素抵抗作用,可能对2型糖尿病的治疗有利。

[参考文献]

- [1] 刘卫兵,陈翠,朱秋燕.酸杨桃叶中总黄酮的提取工艺研究[J].广西科学,2008,15(1):64.
- [2] 晏全,刘卫兵,陈翠.甜杨桃叶中总黄酮提取的最佳工艺[J].湖北农业科学,2008,47(1):98.
- [3] 周燕芳.超声波协同提取杨桃叶中黄酮的工艺研究[J].现代食品科技,2006,22(3):160.
- [4] 晏全,刘卫兵,陈翠.甜、酸杨桃叶中微量元素含量的测定[J].光谱实验室,2008,25(1):28.
- [5] 罗昱澜,马杰津,黄仁彬.克糖特2号对实验性糖尿病小鼠的药效学研究[J].中药新药与临床药理,2007,18(2):96.
- [6] 李萍,彭百承,李上球,等.山绿茶醇提物对四氧嘧啶诱导糖尿病小鼠的降血糖作用[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(10):137.
- [7] 安丽萍,王英平,刘晓梅,等.五味子油对链脉佐菌素诱导的2型糖尿病大鼠的影响[J].中草药,2012,43(3):552.
- [8] 樊志奇,杨勇,容蓉,等.四氧嘧啶制备糖尿病小鼠模型的影响因素研究[J].时珍国医国药,2010,21(8):1948.
- [9] 闻智鸣.不同剂量和不同给药次数的链脉佐菌素对大鼠胰岛的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2004,9(10):1128.
- [10] 王勇,赵海燕.植物黄酮类治疗糖尿病药理机制的研究进展[J].医学综述,2010,16(4):612.
- [11] 贾仁勇,殷中琼,吴小兰,等.青刺果黄酮对四氧嘧啶所致糖尿病小鼠的降糖作用[J].中药材,2008,31(3):399.
- [12] 郑楚,唐金良,杨冬业,等.罗汉果总黄酮对实验性糖尿病大鼠的治疗作用[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(22):194.
- [13] 张典,姜凤良,黄黎,等.香椿叶总黄酮对糖尿病小鼠血糖的影响[J].西北药学杂志,2011,26(4):270.

[责任编辑 何伟]