

紫茉莉根醇提物对实验性 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响

江明金¹, 周吉银², 曾圣雅², 伍锡栋¹, 莫志贤^{1*}

(1. 南方医科大学中医药学院, 广州 510515;

2. 第三军医大学新桥医院国家药物临床试验机构, 重庆 400037)

[摘要] **目的:**观察紫茉莉根醇提物对实验性 2 型糖尿病大鼠血糖、血脂及胰岛素水平的影响。**方法:**注射链脲佐菌素(STZ, 40 mg·kg⁻¹, ip)加高糖高脂饲料喂养建立 2 型糖尿病大鼠模型, 大鼠分为正常组、模型组、低中高剂量紫茉莉根醇提物(1, 2, 4 g·kg⁻¹)和罗格列酮组(4 mg·kg⁻¹), 连续给药 8 周。给药后每 2 周测 1 次空腹血糖(FBG), 试剂盒检测糖化血红蛋白(HbA1C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、肝糖原及肌糖原含量, 放射免疫法测血清胰岛素(FINS)。**结果:**给药 8 周后, 糖尿病模型组大鼠 FBG, HbA1C, TC, TG, FINS 显著升高, 胰岛素敏感指数(ISI)、肝糖原、肌糖原水平均显著下降($P < 0.01$); 与糖尿病模型组相比, 紫茉莉根醇提物中、高剂量组大鼠 FBG, HbA1C, TC, TG, FINS 水平下降, ISI, 肝糖原及肌糖原水平均上升, 均有显著差异($P < 0.01$)。**结论:**紫茉莉根醇提物对实验性 2 型糖尿病大鼠具降糖调脂作用。

[关键词] 紫茉莉根; 糖尿病; 高血糖; 胰岛素; 高血脂

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)07-0217-04

[doi] 10.11653/zgxyfjxzz2013070217

Effects of Ethanolic Extract of *Mirabilis jalapa* Roots on Glucolipid Metabolization in Diabetic Rats

JIANG Ming-jin¹, ZHOU Ji-yin², ZENG Sheng-ya², WU Xi-dong¹, MO Zhi-xian^{1*}

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

2. Base for Drug Clinical Trial, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of ethanolic extract of *Mirabilis jalapa* L. roots on glucolipid metabolization in diabetic rats. **Method:** Type 2 diabetes mellitus rats were induced by intraperitoneal injection 40 mg·kg⁻¹ streptozotocin and a high-carbohydrate/high-fat diet. Rats were divided into following groups: normal group, model group, ethanolic extract of *M. jalapa* roots group (1, 2, 4 g·kg⁻¹) and rosiglitazone group (4 mg·kg⁻¹). After 8-weeks treatment, fasting blood glucose (FBG), hemoglobin (HbA1C), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), serum insulin (FINS) levels and glycogen contents in liver and skeletal muscle were assayed. **Result:** Compared with the normal group, FBG, HbA1C, TC, TG, FINS levels were significantly increased, and insulin sensitivity index (ISI), glycogen contents in liver and skeletal muscle decreased significantly in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, the levels of FBG, HbA1C, TC, TG, FINS decreased significantly, and ISI, glycogen contents in liver and skeletal muscle increased significantly in the ethanolic extract of *M. jalapa* roots group (2, 4 g·kg⁻¹) ($P < 0.01$). **Conclusion:** ethanolic extract of *M. jalapa* roots possesses both potential hypoglycemic and hypolipidemic effects on diabetes.

[Key words] *Mirabilis jalapa* root; diabetes; hypoglycemic; insulin; hypolipidemic

[收稿日期] 20120829(002)

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81100597); 重庆市自然科学基金重点项目(2009BA5012); 第三军医大学科研创新基金(2009XQN34)

[第一作者] 江明金, 硕士研究生, 从事中药抗糖尿病分子机制研究, Tel: 15913190301, E-mail: comity2006@126.com

[通讯作者] *莫志贤, 硕士, 教授, 从事中药及其复方有效成分药理学研究, Tel: 020-61648261, E-mail: cherry@fimmu.com

紫茉莉根,又名地老鼠、花粉头、水粉头、胭脂花头,是紫茉莉科紫茉莉属植物紫茉莉的干燥根。具有抗菌、抗病毒、降血糖、避孕及抗肿瘤等作用,可以治疗急性关节炎、跌打损伤、糖尿病、前列腺炎、疥疮等疾病^[1-2]。紫茉莉根是传统中药及少数民族药物治疗糖尿病复方中的常用中药。我们发现紫茉莉根醇提物能显著降低链脲佐菌素致糖尿病小鼠血糖,而对正常小鼠血糖水平无明显影响^[3]。本实验通过观察紫茉莉根醇提物对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及胰岛素的作用,为进一步探讨紫茉莉根的防治糖尿病作用提供参考。

1 材料

1.1 动物及饲料 清洁级 SD 大鼠 45 只,雄性,体重 200 ~ 240 g,动物合格证 SCXK(军)2007-017。高糖高脂饲料:标准饲料:白糖:猪油:鸡蛋 70:9:12:9。均由第三军医大学野战外科研究所实验动物中心提供。

1.2 药物与试剂 紫茉莉根采集于重庆,经钟国跃研究员(重庆市中药研究院)鉴定为紫茉莉科紫茉莉属植物紫茉莉 *Mirabilis jalapa* Linn. 的根;链脲佐菌素, Sigma 公司,批号 Lot#019k1022;罗格列酮,北京高盟化工有限公司,批号 20100423;碘^[125I]胰岛素放免分析盒,北京普尔伟业生物公司,批号 20110825;糖化血红蛋白(HbA1C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、肝糖原及肌糖原测试盒(南京建成生物工程研究所,批号 20110721, 20110428, 20110302, 20110630);葫芦巴碱对照品(纯度 99%),陕西森弗高科实业有限公司。

1.3 仪器 FW135 型中草药粉碎机(天津泰斯特仪器公司);BDS1 型电热三用水箱(北京市医疗设备厂);稳步倍加型血糖仪(美国强生公司);GC-1200 γ 型放射免疫计数器(科大创新股份公司);DU800 型核酸/蛋白分析仪(美国 Beckman 公司)。

2 方法

2.1 紫茉莉根醇提物制备 预试验分别采用 95%、85%、70% 乙醇回流提取,浓缩干燥后,浸膏提取率分别为 4.8%、5% 及 9.5%,本实验采用提取效率最高的 70% 乙醇回流提取。紫茉莉根 2 kg 粉碎后,用 70% 乙醇回流提取 3 次,沸腾后开始计时,每次回流 2 h,过滤,合并提取液,浓缩干燥,得浸膏 190.16 g(1 g 浓缩浸膏相当于 10.52 g 生药),临用前用蒸馏水配制成所需浓度(以每千克体重相当于紫茉莉根生药克数计)。

2.2 2 型糖尿病大鼠模型建立、分组及给药 SD

大鼠 45 只,高糖高脂饲料喂养 2 周后,大鼠禁食 12 h 腹腔注射 40 mg·kg⁻¹ 链脲佐菌素,链脲佐菌素溶于 0.1 mmol·L⁻¹ 枸橼酸缓冲液(pH 4.5)后快速注射。正常对照组大鼠只注射枸橼酸缓冲液。72 h 后取禁食 12 h 大鼠尾血血糖仪(检测范围 0.5 ~ 27.6 mmol·L⁻¹)测定血糖值,以 FBG \geq 16.7 mmol·L⁻¹ 为糖尿病大鼠造模成功的指标,挑选合格的糖尿病模型大鼠共 30 只和正常对照大鼠 6 只。共分 6 组,每组 6 只。正常对照组不注射链脲佐菌素也不用高糖高脂饲料喂养;糖尿病模型组不给予药物治疗,给药组分别给予低、中、高剂量紫茉莉根醇提物(1, 2, 4 g·kg⁻¹)及阳性对照罗格列酮(4 mg·kg⁻¹)。连续灌胃给药 8 周,每 2 周测 1 次 FBG,每周称 1 次体重,据体重调整给药量。

2.3 血液和组织的采集及处理 8 周末腹腔注射戊巴比妥钠(120 mg·kg⁻¹)麻醉已禁食大鼠,取鼠尾血用血糖仪测定血糖值。心尖取血 10 mL,用于测定大鼠血液中 HbA1C 和血脂指标,大鼠采血后快速取肝脏、骨骼肌并称重,液氮冻存。

2.4 HbA1C, TC, TG 和 FINS 的检测 按照试剂盒说明书进行 HbA1C, TC, TG 及 FINS 含量的测定。评价 ISI 采用公式:ISI = ln[1/(FBG \times FINS)]。

2.5 肝糖原、肌糖原的检测 取新鲜肝脏或骨骼肌样本生理盐水漂洗,滤纸吸干,称重,按样本质量加入相应比例碱液,沸水浴煮 20 min 水解,将糖原水解液加相应蒸馏水制备成糖原检测液;葡萄糖对照液及显色剂现用现配;在空白管、标准管及测定管分别加入蒸馏水、标准液及检测液,再均加入等体积显色液,混匀后沸水煮 5 min,冷却后于 620 nm 波长,1 cm 光径,测各管吸光度(A),计算糖原含量。

$$\text{糖原含量} = (\text{测定管 } A \times \text{标准管 } A \times \text{样本测试前稀释倍数} \times 10) / (\text{标准管 } A \times 1.11)$$

2.6 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,先进行方差齐性检验,方差齐选用 LSD 法;方差不齐采用校正的 *F* 检验(Welch 法),并选用 Dunnett T3 做多重比较。结果以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对大鼠血糖水平的影响 与正常对照组比较,造模组大鼠 FBG \geq 16.7 mmol·L⁻¹,符合糖尿病模型大鼠条件。与糖尿病模型组比较,连续灌胃 4 周,中高剂量紫茉莉根醇提物和罗格列酮都能降低糖尿病大鼠血糖水平,其中罗格列酮作用更为显著(*P* < 0.01);紫茉莉根醇提物并能在随后 4 周里进

一步降低血糖水平。低剂量紫茉莉根醇提取物组大鼠血糖与糖尿病模型组比较无显著性差异。见表1。

3.2 对大鼠血脂及糖化血红蛋白水平的影响 与正常对照组比较,糖尿病模型组大鼠血中HbA1C, TC和TG水平均显著升高($P < 0.01$)。与糖尿病模

型组比较,中、高剂量紫茉莉根醇提取物组大鼠HbA1C, TC及TG水平明显降低($P < 0.01$);罗格列酮可显著降低糖尿病大鼠HbA1C水平($P < 0.01$),但不影响TC和TG含量。低剂量紫茉莉根醇提取物组大鼠HbA1C, TC及TG水平与糖尿病模型组大鼠比较无显著性差异。见表2。

表1 紫茉莉根醇提取物对大鼠血糖水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

mmol·L⁻¹

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	FBG		
		给药前	给药4周	给药8周
正常	-	5.37 ± 0.15	5.42 ± 0.10	5.38 ± 0.19
模型	-	20.78 ± 1.72 ¹⁾	23.15 ± 1.26 ¹⁾	22.12 ± 1.87 ¹⁾
紫茉莉根醇提取物	4	20.67 ± 3.09 ¹⁾	15.22 ± 1.70 ^{1, 2)}	9.07 ± 1.31 ^{1, 2)}
	2	20.83 ± 2.03 ¹⁾	16.18 ± 1.01 ^{1, 2)}	9.73 ± 1.08 ^{1, 2)}
	1	19.68 ± 1.12 ¹⁾	21.97 ± 1.16 ¹⁾	20.83 ± 1.07 ¹⁾
罗格列酮	0.004	20.98 ± 1.42 ¹⁾	10.85 ± 1.21 ^{1, 2)}	7.65 ± 0.95 ^{1, 2)}

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$ (表2~4同)。

表2 紫茉莉根醇提取物对大鼠血脂及糖化血红蛋白水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	HbA1C/mg·L ⁻¹	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹
正常	-	14.35 ± 1.30	1.85 ± 0.12	0.82 ± 0.10
模型	-	35.26 ± 2.75 ¹⁾	2.77 ± 0.14 ¹⁾	1.99 ± 0.12 ¹⁾
紫茉莉根醇提取物	4	20.64 ± 2.06 ^{1, 2)}	2.13 ± 0.16 ^{1, 2)}	1.14 ± 0.21 ^{1, 2)}
	2	21.01 ± 2.28 ^{1, 2)}	2.15 ± 0.20 ^{1, 2)}	1.15 ± 0.17 ^{1, 2)}
	1	33.72 ± 1.97 ¹⁾	2.69 ± 0.17 ¹⁾	1.93 ± 0.16 ¹⁾
罗格列酮	0.004	19.32 ± 1.86 ^{1, 2)}	2.73 ± 0.18 ¹⁾	1.97 ± 0.13 ¹⁾

3.3 对大鼠血清胰岛素含量和胰岛素敏感指数的影响 与正常对照组比较,糖尿病模型组大鼠FINS显著升高,ISI则明显降低($P < 0.01$)。与糖尿病模型组比较,中、高剂量紫茉莉根醇提取物和罗格列酮都能明显降低大鼠FINS水平,升高ISI($P < 0.01$)。低剂量紫茉莉根醇提取物组大鼠FINS和ISI与糖尿病模型组比较无显著性差异。见表3。

表3 紫茉莉根醇提取物对大鼠血清胰岛素含量和胰岛素敏感指数的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	FINS	ISI
		/mU·L ⁻¹	
正常	-	34.41 ± 2.25	-5.22 ± 0.09
模型	-	70.27 ± 7.96 ¹⁾	-7.34 ± 0.10 ¹⁾
紫茉莉根醇提取物	4	46.45 ± 4.62 ^{1, 2)}	-6.03 ± 0.24 ^{1, 2)}
	2	47.11 ± 4.34 ^{1, 2)}	-6.12 ± 0.16 ^{1, 2)}
	1	64.85 ± 5.47 ¹⁾	-7.20 ± 0.12 ¹⁾
罗格列酮	0.004	39.56 ± 3.15 ²⁾	-5.70 ± 0.13 ^{1, 2)}

3.4 对大鼠肝脏和骨骼肌中糖原含量的影响 与正常对照组比较,糖尿病模型组大鼠肝脏和骨骼肌中糖原含量均明显降低($P < 0.01$)。经中高剂量紫茉莉根醇提取物和罗格列酮治疗后,肝脏和骨骼肌中

表4 紫茉莉根醇提取物对大鼠肝糖原和肌糖原含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

mg·g⁻¹

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	肝糖原	肌糖原
正常	-	19.98 ± 1.57	1.68 ± 0.11
模型	-	12.35 ± 0.76 ¹⁾	0.93 ± 0.12 ¹⁾
紫茉莉根醇提取物	4	17.49 ± 1.22 ^{1, 2)}	1.45 ± 0.16 ^{1, 2)}
	2	17.37 ± 1.80 ^{1, 2)}	1.43 ± 0.18 ^{1, 2)}
	1	12.51 ± 1.07 ¹⁾	1.01 ± 0.08 ¹⁾
罗格列酮	0.004	19.21 ± 2.25 ²⁾	1.63 ± 0.14 ²⁾

糖原含量显著增加($P < 0.01$),恢复至接近正常对照组大鼠水平。低剂量紫茉莉根醇提取物未能改善糖尿病大鼠肝脏和骨骼肌中糖原含量。见表4。

4 讨论

腹腔注射小剂量链脲佐菌素加高糖高脂饲料喂养致2型糖尿病大鼠模型,是目前国内用于诱导糖尿病及其相关并发症最常见动物模型^[4]。该模型与人类2型糖尿病的发生发展过程相似,且由于链脲佐菌素用量小,减少了对其他组织的损害。小剂量腹腔注射链脲佐菌素后,大鼠血糖升高,饮食、饮水量明显比正常对照组动物多,表现出糖尿病模型

的三多症状(多饮、多食、多尿);糖尿病模型组大鼠的体重增加慢于正常对照组;FBG 符合糖尿病模型大鼠条件,TC, TG, HbA1C 及 FINS 均明显高于正常对照组,表明本研究建立的 2 型糖尿病大鼠模型符合要求。

紫茉莉根有效成分的提取,目前主要采用不同体积分数乙醇作提取溶剂,本实验通过设置不同梯度浓度乙醇提取,发现 70% 乙醇回流提取效率较好,与已有文献报道^[2]一致。紫茉莉根水提物对葡萄糖及四氧嘧啶致高血糖小鼠均具降糖作用,还能提高其胸腺及脾指数,改善机体免疫水平,促进肝、肌糖原的合成^[5]。紫茉莉根对实验性 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及胰岛素作用还未见报道。本实验表明中高剂量紫茉莉根醇提物和 PPAR γ 激动剂罗格列酮^[6]都能明显降低实验性 2 型糖尿病大鼠 FBG 及 HbA1C 水平。2 型糖尿病患者由于胰岛素缺乏,使体内脂质代谢相关的脂蛋白酯酶及肝酯酶的活性发生变化,常伴有明显的血脂升高^[7]。中高剂量紫茉莉根醇提物能明显改善糖尿病大鼠 TC 及 TG 含量,使其恢复至接近正常水平。罗格列酮不能改善上述脂代谢指标。经中高剂量紫茉莉根醇提物治疗后,肝糖原和肌糖原含量明显升高,这可能与紫茉莉根醇提物提高组织中胰岛素敏感性或直接促进肝脏、骨骼肌中的葡萄糖使用有关。紫茉莉根醇提物改善胰岛素水平和胰岛素敏感指数可能表明其对胰岛 β 细胞具保护作用,但有待于进一步研究。本研究通过复制实验性 2 型糖尿病大鼠模型,观察到紫茉莉根醇提物对伴有高脂血症的 2 型糖尿病大鼠具有治疗作用。

综上所述,紫茉莉根醇提物具有降血糖作用,有利于血糖的长期稳定控制,改善高脂血症,并恢复了血液、肝脏和骨骼肌中糖脂代谢的紊乱。这些结果为紫茉莉根醇提物通过调控异常糖脂代谢改善 2 型糖尿病提供实验依据。紫茉莉根醇提物主要富有生物碱类和黄酮类成分^[3]。紫茉莉根生物碱中的胡芦巴碱具有明显降糖调脂、改善胰岛素抵抗、保护胰岛 β 细胞和抗氧化等功效^[8]。为进一步评价紫茉莉根醇提物的物质基础和内在质量,本研究前期以胡芦巴碱为指标成分,采用 HPLC 法对紫茉莉根醇提物中胡芦巴碱的含量进行测定。结果表明,对照品和样品均在 265 nm 波长处检测到最大吸收峰,测得胡芦巴碱含量为 0.206 8 mg \cdot g⁻¹,本结果与文献报道^[9]相近。由此可知,胡芦巴碱是本研究中紫茉

莉根醇提物抗实验性 2 型糖尿病的有效成分之一。胡芦巴碱可降低大鼠^[8]和人^[10]的血糖,抑制一种伴有肥胖 2 型糖尿病 KK-Ay 小鼠糖尿病的进展,与其调控葡萄糖激酶/葡萄糖-6-磷酸酶和肿瘤坏死因子 α 产生密切相关^[11]。推测紫茉莉根醇提物的降糖作用可能与其含胡芦巴碱有关。

[参考文献]

- [1] Mahalingam R, Bhirathidasan R, Ambikapathy V, et al. G C-M S determination of bioactive compounds of *Mirabilis jalapa* [J]. Asian J Plant Sci Res, 2012, 2 (3): 224.
- [2] 周吉银,唐小飞,周世文,等.紫茉莉提取方法、化学成分及药理作用研究概述[J].中国医院药学杂志,2011,31(16):1376.
- [3] Zhou J Y, Zhou S W, Zeng S Y, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of ethanolic extract of *Mirabilis jalapa* L. root on normal and diabetic mice [J]. Evid-Based Compl Alt Med, doi: 10.1155/2012/257374.
- [4] 刘德慧,邢翔飞.2 型糖尿病大鼠模型的特点及评价[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(12):212.
- [5] 刘安军,王云霞,李海燕,等.紫茉莉根水提物对葡萄糖及四氧嘧啶致高血糖小鼠的降血糖作用[J].现代食品科技,2011,27(2):128.
- [6] 魏凤婷,张宏颖,张广颖,等.罗格列酮与格列齐特的降糖效果及副作用比较[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(11):191.
- [7] 田春雨,薄海美,李继安.桑椹多糖对实验性 2 型糖尿病大鼠血糖及血脂的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(10):158.
- [8] Zhou J Y, Zhou S W, Zeng S Y. Experimental diabetes treated with trigonelline: effect on β cell and pancreatic oxidative parameters [J]. Fundam Clin Pharmacol, doi:10.1111/j.14726.2011.01022.x.
- [9] 宋粉云,张德志,钟运香,等.HPLC 法测定紫茉莉根中胡芦巴碱的含量[J].中药新药与临床药理,2005,16(3):189.
- [10] van Dijk A E, Olthof M R, Meeuse J C, et al. Acute effects of decaffeinated coffee and the major coffee components chlorogenic acid and trigonelline on glucose tolerance[J]. Diabetes Care, 2009, 32(6): 1023.
- [11] Yoshinari O, Igarashi K. Anti-diabetic effect of trigonelline and nicotinic acid, on KK-Ay mice [J]. Curr Med Chem, 2010, 17(20): 2196.

[责任编辑 李玉洁]