

白羽连玉合剂对糖尿病小鼠的治疗作用

邓棋卫*,徐步海,陈文,刘玲贞,涂国卿,王艳萍
(江西中医药高等专科学校,江西 抚州 344000)

[摘要] 目的:探讨白羽连玉合剂对实验性糖尿病的治疗作用。方法:采用静脉注射链脲佐菌素诱导小鼠糖尿病模型,将成模小鼠随机分成模型组,降糖灵组,白羽连玉合剂高、中、低剂量组。白羽连玉合剂每天按 6.0,3.0,1.5 g·kg⁻¹灌胃给药。观察白羽连玉合剂对小鼠血糖、糖耐量和抗氧化活性的影响。结果:与模型组比较,白羽连玉合剂组空腹血糖显著降低($P<0.05$, $P<0.01$),糖耐量显著提高($P<0.05$, $P<0.01$)。肝组织超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性明显升高($P<0.01$),丙二醛(MDA)含量降低($P<0.05$, $P<0.01$)。结论:白羽连玉合剂对实验性糖尿病具有降低血糖、提高糖耐量,改善氧自由基代谢紊乱的作用。

[关键词] 糖尿病;血糖;糖耐量;氧自由基;白羽连玉合剂

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)20-0278-03

Effect of Baiyu Lianyu Mixture on Diabetes in Mice

DENG Qi-wei*, XU Bu-hai, CHEN Wen, LIU Ling-zhen, TU Guo-qing, WANG Yan-ping
(Jiangxi Training College of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 344000, China)

[Abstract] **Objective:** To study the therapeutic effect of Baiyu Lianyu mixture (BYLY) on diabetes. **Method:** The mice model of diabetes was induced by intravenous injection of streptozotocin. The diabetes mice were divided into model group, BYLY high dose group (6.0 g·kg⁻¹), BYLY middle dose group (3.0 g·kg⁻¹), BYLY low dose group (1.5 g·kg⁻¹, ig) and phenformin group. The drugs were given orally. Blood sugar, glucose tolerance and oxygen-derived free radicals were observed. **Result:** Compared to the model group, the concentration of fasting blood sugar of the BYLY groups was decreased obviously ($P<0.05$, $P<0.01$), the glucose tolerance increased obviously ($P<0.05$, $P<0.01$). The activity of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) increased ($P<0.01$), malondialdehyde (MDA) decreased obviously ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion:** BYLY shows the effects of decreasing blood sugar, raising glucose tolerance and improving metabolism turbulence of oxygen-derived free radicals on diabetes.

[Key words] diabetes; blood sugar; glucose tolerance; oxygen-derived free radicals; Baiyu Lianyu mixture

白羽连玉合剂是我们课题组根据临床经验方、结合现代中药药理研究成果研制的治疗糖尿病的制剂,由三白草、鬼箭羽、黄连、玉米须、夏枯草等药组成。临床实践表明该方对 2 型糖尿病具有较好的疗效。本实验旨在通过观察白羽连玉合剂对链脲佐菌素诱导的糖尿病模型小鼠的作用,为其开发应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠,雄性,体重(20±2)g,购自南昌大学医学院动物实验中心,合格证号 02196-02。

1.2 药物 白羽连玉合剂,由三白草、鬼箭羽、黄连、玉米须、夏枯草等药组成,由本校中药研究所制备;降糖灵片,山东莒南制药厂(批号 20100515)。

1.3 试剂与仪器 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ),美国 Sigma 公司;超氧化物歧化酶(SOD)试

[收稿日期] 20111216(830)

[基金项目] 江西省卫生厅中医药资助项目(2007A127)

[通讯作者] * 邓棋卫,主任中医师,从事糖尿病中医临床和科研工作, Tel: 13507049305, E-mail: dengqiwei@yahoo.com.cn

剂盒(批号 20100912)、丙二醛(MDA)试剂盒(批号 20100915)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)试剂盒(批号 20100916),均为南京建成生物工程研究所提供;T6 型紫外-可见分光光度计,北京普析通用仪器有限公司。

2 方法

2.1 小鼠糖尿病模型的制备 小鼠 90 只,随机抽取 10 只作为正常对照组,其余 80 只小鼠禁食 24 h 后,链脲佐菌素 $180\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 尾 iv。3 d 后,小鼠禁食 12 h,采血,测定空腹血糖,以血糖 $>13\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 者作为合格糖尿病小鼠,制得糖尿病模型小鼠 50 只,按随机数字法分为 5 组,每组 10 只。

2.2 分组及给药 将成模小鼠随机分成模型组,降糖灵组,白羽连玉合剂高、中、低剂量组。白羽连玉合剂每天按 $6.0,3.0,1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (按生药计)ig;降糖灵每天按 $0.01\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ig;模型组和正常对照组 ig 等容积生理盐水。

2.3 血糖检测 分别在给药后 7,14,21,28 d,小鼠禁食 12 h 后,采血测定血糖。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法。

2.4 糖耐量试验 在末次给药前禁食 12 h,尾静脉采血后给药 1 次,并在给药后 0.5 h 葡萄糖 $2.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ig,在给葡萄糖后 0,30,60,120,220 min 尾静脉采血测血糖。

2.5 肝组织 SOD,GSH-Px,MDA 检测 糖耐量试验结束后,用颈椎脱臼法处死小鼠,解剖,取出肝脏,制成 10% 匀浆, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ $16\text{ }000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min,吸取上清,用黄嘌呤氧化酶法测定 SOD 活性;比色法测定 GSH-Px 活性;TBA 法测定 MDA 含量。

2.6 统计学处理 实验数据用 SPSS 11.5 统计软件分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多个样本均数总体差异比较用方差分析,样本均数间的两两比较用 q 检验,多个实验组与一个模型组均数间的比较用 Dunnett t 检验, $P<0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对糖尿病小鼠血糖的影响 与模型组比较,白羽连玉合剂各剂量组空腹血糖显著降低($P<0.05$, $P<0.01$),说明白羽连玉合剂具有显著降低实验性糖尿病小鼠血糖的作用。见表 1。

3.2 对糖尿病小鼠糖耐量的影响 给葡萄糖后 0,30,60,120,220 min,白羽连玉合剂各剂量组血糖显著低于模型组($P<0.05$, $P<0.01$),说明白羽连玉合剂具有显著提高小鼠糖耐量的作用。见表 2。

3.3 对糖尿病小鼠肝脏中 SOD,CSH-Px,MDA 水平的影响 与模型组比较,白羽连玉合剂各剂量组肝组织 SOD 和 GSH-Px 活性明显升高($P<0.01$),MDA 含量降低($P<0.05$, $P<0.01$),说明白羽连玉合剂具有改善氧自由基代谢紊乱的作用。见表 3。

表 1 白羽连玉合剂对糖尿病模型小鼠血糖的影响($\bar{x}\pm s,n=10$) mmol·L⁻¹

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	给药前	给药后			
			7 d	14 d	21 d	28 d
正常对照	—	$5.62\pm 1.58^{1)}$	$5.69\pm 1.83^{2)}$	$5.32\pm 1.45^{2)}$	$5.47\pm 1.62^{2)}$	$5.73\pm 1.96^{2)}$
模型	—	23.16 ± 3.8	22.92 ± 3.3	22.59 ± 3.5	23.02 ± 2.4	23.27 ± 2.7
降糖灵	0.01	23.32 ± 3.34	$19.86\pm 2.8^{1)}$	$15.32\pm 2.4^{2)}$	$11.32\pm 2.2^{2)}$	$9.32\pm 1.86^{2)}$
白羽连玉	1.5	23.35 ± 2.82	$20.37\pm 2.0^{1)}$	$17.45\pm 2.1^{2)}$	$12.36\pm 1.8^{2)}$	$11.46\pm 1.5^{2)}$
	3.0	23.41 ± 2.46	$17.12\pm 1.9^{2)}$	$11.35\pm 1.8^{2)}$	$9.52\pm 1.46^{2)}$	$8.78\pm 1.96^{2)}$
	6.0	23.36 ± 2.83	$16.45\pm 2.5^{2)}$	$10.48\pm 1.7^{2)}$	$8.37\pm 1.81^{2)}$	$8.12\pm 1.46^{2)}$

注:与模型组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ (表 2~3 同)。

表 2 白羽连玉合剂对糖尿病模型小鼠糖耐量的影响($\bar{x}\pm s,n=10$) mmol·L⁻¹

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	0 min	30 min	60 min	120 min	220 min
正常对照	—	$5.73\pm 1.96^{2)}$	$17.69\pm 1.86^{2)}$	$11.32\pm 1.45^{2)}$	$7.47\pm 1.58^{2)}$	$5.73\pm 1.96^{2)}$
模型	—	23.27 ± 2.7	25.92 ± 2.3	25.59 ± 2.5	24.02 ± 2.4	23.12 ± 2.7
降糖灵	0.01	$13.32\pm 1.8^{2)}$	$22.23\pm 3.1^{1)}$	$21.34\pm 2.5^{2)}$	$17.78\pm 2.2^{2)}$	$15.54\pm 1.9^{2)}$
白羽连玉	1.5	$14.46\pm 1.5^{2)}$	$22.57\pm 3.0^{1)}$	$22.32\pm 2.1^{1)}$	$17.30\pm 2.2^{2)}$	$16.57\pm 2.1^{2)}$
	3.0	$12.78\pm 1.9^{2)}$	$20.57\pm 3.1^{2)}$	$19.91\pm 2.7^{2)}$	$15.32\pm 2.1^{2)}$	$13.25\pm 1.9^{2)}$
	6.0	$12.12\pm 1.4^{2)}$	$19.32\pm 4.1^{2)}$	$18.76\pm 2.8^{2)}$	$14.61\pm 2.0^{2)}$	$13.45\pm 1.7^{2)}$

表 3 白羽连玉合剂对糖尿病小鼠肝脏 SOD, GSH-Px, MDA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SOD/U·mg ⁻¹	GSH-Px/U·mg ⁻¹	MDA/mmol·mg ⁻¹
正常对照	—	156.39 ± 18.27 ²⁾	92.21 ± 10.32 ²⁾	2.78 ± 1.45 ²⁾
模型	—	103.45 ± 12.06	53.46 ± 7.91	5.21 ± 2.96
降糖灵	0.1	118.98 ± 13.86 ¹⁾	57.06 ± 8.23	4.38 ± 1.39
白羽连玉	1.5	126.56 ± 16.58 ²⁾	76.75 ± 9.86 ²⁾	3.96 ± 1.76 ¹⁾
	3.0	143.32 ± 17.42 ²⁾	90.14 ± 9.67 ²⁾	3.34 ± 1.56 ²⁾
	6.0	142.76 ± 15.36 ²⁾	89.15 ± 8.89 ²⁾	2.98 ± 1.78 ²⁾

4 讨论

链脲佐菌素为胰岛β细胞毒剂,能特异性地损伤胰岛β细胞而引起糖尿病。有实验证实糖尿病发病与自由基损害密切相关^[1],链脲佐菌素诱导的糖尿病鼠存在自由基代谢异常^[2]。肝脏在调节机体糖代谢中发挥重要作用,链脲佐菌素诱导的糖尿病鼠的肝脏抗氧化能力显著下降^[3]。本实验结果表明,白羽连玉合剂能显著提高肝脏 SOD, GSH-Px 活性,降低 MDA 含量,说明白羽连玉合剂能够增强糖尿病小鼠肝脏抗氧化功能,保护糖尿病小鼠胰岛β细胞免受自由基进一步氧化损伤。可能是其治疗糖尿病作用的机制之一。

本实验结果显示,白羽连玉合剂对糖尿病小鼠的血糖具有显著降低作用,并能提高糖尿病小鼠葡萄糖耐量。白羽连玉合剂全方由三白草、鬼箭羽、黄连、玉米须、夏枯草等药组成。现代药理研究表明,黄连所含小檗碱有显著的降糖作用,它能增加胰岛素生物活性和胰岛素敏感性,促进胰岛β细胞的修复^[4]。黄连具有与胰岛素增敏剂吡格列酮相类似的改善胰岛素抵抗的作用^[5],小檗碱还能抑制糖原异生。促进组织对葡萄糖的酵解,使血糖降低^[6]。夏枯草能修复胰岛β细胞,使胰岛素分泌正常^[7]。鬼箭羽不但能够刺激胰岛素分泌,而且还能增加外周组织对葡萄糖的利用,提高胰岛素与受体的亲和力^[8]。玉米须能降低糖尿病小鼠血糖,促进肝糖元合成,并能对抗肾上腺素引起的动物血糖升高^[9]。三白草具有抑制醛糖还原酶的作用,并可升高超氧化物歧化酶活性^[10],诸药配伍,对实验性小鼠糖尿

病具有较好的效果。

[参考文献]

[1] Baynes J W, Thorpe S R. Role of oxidative stress in diabetic complications[J]. Diabetes,1999,48(1):1.

[2] 赵明,王亦根,张雯,等.超氧化物歧化酶对链脲佐菌素诱发糖尿病自由基代谢的影响[J].中国糖尿病杂志,1995,3(1):44.

[3] 倪德江,陈玉琼,宋春和,等.乌龙茶多糖对糖尿病大鼠肝肾抗氧化功能及组织形态的影响[J].茶叶科学,2003,23(1):11.

[4] LENG San-hua, LU Fu-er, XU Li-jun. Therapeutic effects of berberine in impaired glucose tolerance rats and its influence on insulin secretion [J]. Acta Pharmacologica Sinica,2004,25(4):496.

[5] 姜淼,王世东,黄允瑜,等,黄连人参对药治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗机制的实验研究[J].新中医,2006,38(5):89.

[6] 陈其明.黄连及小檗碱降血糖作用的研究[J].药理学学报,1986,21(6):401.

[7] 刘保林,朱丹妮,王刚,夏枯草醇提物对小鼠血糖的影响[J].中国药科大学学报,1995,26(1):44.

[8] 夏卫军,程海波,张莉.鬼箭羽治疗 2 型糖尿病实验研究[J].陕西中医,2001,22(8):505.

[9] 刘娟,韩晓强,姜博.玉米须多糖治疗糖尿病作用研究[J].时珍国医国药,2006,17(8):1441.

[10] 叶蕪芝,许雪琴,林蔽.三白草多糖微波提取及其对糖尿病治疗的实验研究[J].福建中医学院学报,2004,14(6):28.

[责任编辑 何伟]