

## 地菘提取物对高血糖模型小鼠血糖的影响

李丽,周芳\*

(广西中医学院药理教研室, 南宁 530001)

**[摘要]** 目的:研究地菘提取物对实验性高血糖小鼠血糖的影响。方法:分别以葡萄糖、肾上腺素、链脲佐菌素(STZ)造成小鼠高血糖模型,动物分为空白、模型、阳性药格列苯脲或盐酸二甲双胍、地菘提取物高、中、低(60,40,20 g·kg<sup>-1</sup>)剂量组,连续ig给药10 d,观察地菘提取物的降糖作用。同时观察其对正常小鼠血糖的影响。结果:地菘提取物对正常小鼠血糖无影响,对葡萄糖致高血糖小鼠有显著降糖作用( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),对肾上腺素致小鼠急性高血糖有显著拮抗作用( $P < 0.01$ ),地菘提取物高、中剂量对STZ致高血糖小鼠有显著降糖作用( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。结论:地菘提取物有显著的降血糖作用。

**[关键词]** 地菘;高血糖;血糖

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)20-0187-04

## Effect of Aqueous Extract from *Melastoma dodecandrum* on Blood Glucose in Experimental Hyperglycemic Mice

LI Li, ZHOU Fang\*

(Department of Pharmacology, Guangxi Traditional Chinese Medical University,  
Mingxiudong Road No. 179, Nanning 530001, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the effect of aqueous extract from *Melastoma dodecandrum* on blood glucose in experimental hyperglycemic mice. **Method:** Glucose, adrenaline or streptozotocin was administrated respectively to induce three types of experimental hyperglycemic models in mice. Blood glucose was determined after ten days' administration of the aqueous extract from *M. dodecandrum*. **Result:** The aqueous extract from *M. dodecandrum* could decrease blood glucose in hyperglycemic mice induced by glucose, adrenaline or streptozotocin, and it had no effect on blood glucose in normal mice. **Conclusion:** The aqueous extract from *M. dodecandrum* had effect of lowering blood glucose in hyperglycemic mice.

**[Key words]** *Melastoma dodecandrum*; hyperglycemia; blood glucose

地菘(别名地稔、铺地稔、山地菘、地葡萄、地茄等)为野牡丹科植物地菘的全草,主要分布于长江以南的江西、福建、广西、广东等省区<sup>[1]</sup>。其味甘、微涩,性稍凉,具有清热解毒、活血止血、消肿祛瘀等功效,用于痛经、崩漏、带下、产后腹痛、便血、痢疾、水

肿、肺痈、咽肿、牙痛、痈肿、疔疮、痔疮等病症<sup>[2]</sup>。另有报道,地菘有抗肿瘤、抗衰老、降血糖、降血脂等作用<sup>[3]</sup>。在广西桂北瑶族地区,地菘被称为“莫翁样”,民间主要用来治疗“消渴”、“虚劳”、“肠炎”、“腹泻”等病证,是瑶医药的常用药材之一<sup>[4]</sup>。地菘药材中含有丰富的多糖类、黄酮类、酚类、氨基酸、鞣质等多种成分<sup>[5]</sup>。作者前期研究发现,地菘水提物对四氧嘧啶致糖尿病小鼠有降糖作用<sup>[6]</sup>,地菘水煎液具有良好的镇痛抗炎作用<sup>[7]</sup>。本文报道地菘水提物对几种实验性高血糖模型小鼠血糖的影响。

### 1 材料

**1.1 动物** 昆明种小白鼠,清洁级,雌雄各半,体重

**[收稿日期]** 20110221(003)

**[基金项目]** 广西中医药管理局科研课题(gzcc1008)

**[第一作者]** 李丽,硕士,副教授,硕士研究生导师,从事中药和民族药药效及生化药理研究, Tel: 0771-2279423, E-mail: lilygxnn@163.com

**[通讯作者]** \*周芳,高级实验师, Tel: 0771-2279423, E-mail: 562002680@qq.com

(20 ± 2) g, 由广西中医学院实验动物中心提供, 合格证号(桂)医动字 11004 号。

**1.2 药物** 地苾药材购于南宁小瑶王药店, 由本院中药鉴定教研室田辉副教授鉴定为地苾 *Melastoma dodecandrum* Lour. 的干燥全草。药材加水过药面, 浸泡 1 h, 加热煮沸提取 2 次(分别为 1, 0.5 h), 合并滤液, 滤液加热浓缩至含生药 300 g·L<sup>-1</sup> 的浸膏。临用前用蒸馏水溶解浸膏配制成所需浓度, 给药量均折合成生药量计。

**1.3 试剂** 盐酸二甲双胍片(北京四环制药有限公司, 批号 20080114), 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ), 美国 Sigma 公司, STZ 试剂(取 STZ 溶于 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 的柠檬酸缓冲液, 2.10 g 柠檬酸, 2.94 g 柠檬酸三钠分别溶于 100 mL 蒸馏水, 2 液按 1:1.32 体积混匀, pH 4.5, 现配现用), 格列苯脲(山西汾河制药厂, 批号 091002), 葡萄糖氧化酶法测定试剂盒(四川省迈克科技有限责任公司, 批号 1209091)。

**1.4 仪器** TU-1901 型双光束紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司), 16K 台式离心机(珠海黑马医学仪器有限公司)。

## 2 方法

**2.1 对正常小鼠血糖的影响** 将小鼠 60 只随机分为空白组, 格列苯脲组(0.04 g·kg<sup>-1</sup>) 和地苾提取物高、中、低(60, 40, 20 g·kg<sup>-1</sup>) 剂量组。各给药组每日 ig 1 次, 空白组给予蒸馏水(20 mL·kg<sup>-1</sup>), 连续 10 d。用药前测血糖值。末次给药前小鼠禁食不禁水 12 h, 末次给药 1 h 后从小鼠眼眶静脉采血测定血糖值。各组数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间均值比较采用 *t* 检验(下同)。*P* < 0.05 有统计学意义。

**2.2 对葡萄糖致小鼠高血糖的影响** 取小鼠 72 只, 随机分为空白组, 模型组, 盐酸二甲双胍组(0.75 g·kg<sup>-1</sup>) 和地苾高、中、低(60, 40, 20 g·kg<sup>-1</sup>) 剂量组。各给药组每日 ig 1 次, 空白组和模型组给予等体积蒸馏水(20 mL·kg<sup>-1</sup>), 连续 10 d。末次给药前小鼠禁食不禁水 12 h, 末次给药 1 h 后, 除空白组 ig 蒸馏水外, 其余各组均 ig 葡萄糖溶液 2.5 g·kg<sup>-1</sup>, 分别测定灌糖前(0 h) 血糖及灌糖后 0.5, 1, 2 h 的血糖值。

**2.3 对肾上腺素诱导高血糖小鼠的影响** 将小鼠 60 只随机分成空白组、模型组、阳性组(盐酸二甲双胍 0.75 g·kg<sup>-1</sup>)、地苾高、中、低(60, 40, 20 g·kg<sup>-1</sup>)

剂量组。各给药组每日 ig 1 次, 空白组和模型组给予等体积蒸馏水(20 mL·kg<sup>-1</sup>), 连续 10 d。末次给药前小鼠禁食不禁水 8 h, 末次给药后 1 h, 除空白组外, 其余各组均 ip 肾上腺素(0.5 mg·kg<sup>-1</sup>), 分别测定注射肾上腺素前(0 h) 血糖和注射 0.5 h 后血糖值。

**2.4 对 STZ 致小鼠高血糖的影响** 取小鼠 100 只, 除空白对照组 10 只外, 其余小鼠 ip 新鲜配制的 STZ(150 mg·kg<sup>-1</sup>), 72 h 后, 对禁食不禁水 8 h 的小鼠眼眶静脉取血, 测血糖值, 血糖高于 7.8 mmol·L<sup>-1</sup> 即为造模成功并用于实验。随机分为模型对照组、阳性对照组(格列苯脲 0.4 g·kg<sup>-1</sup>)、地苾高、中、低(60, 40, 20 g·kg<sup>-1</sup>) 剂量组。与空白对照组比较, 造模各组小鼠血糖均显著升高(*P* < 0.05)。各给药组每日 ig 1 次, 空白组和模型组给予等体积蒸馏水(20 mL·kg<sup>-1</sup>), 连续 10 d。于末次给药后 1 h 小鼠眼眶静脉取血, 测血糖值。

## 3 结果

**3.1 对正常小鼠血糖的影响** 实验结果表明, 正常小鼠给药 10 d 后, 阳性药格列苯脲能显著降低小鼠血糖(*P* < 0.05), 而地苾高、中、低剂量对小鼠血糖没有显著影响。

**3.2 对葡萄糖致小鼠高血糖的影响** 由表 1 可见, ig 给予葡萄糖 0.5 h 后, 模型组小鼠血糖显著升高(*P* < 0.01), 盐酸二甲双胍和地苾高、中、低剂量对葡萄糖致高血糖小鼠有非常显著的降糖作用(*P* < 0.01)。1 h 后, 二甲双胍和地苾高剂量的降糖作用非常显著(*P* < 0.01), 中、低剂量有明显的降糖作用(*P* < 0.05)。2 h 后, 盐酸二甲双胍和地苾高、中剂量仍有非常显著的降糖作用(*P* < 0.01), 低剂量降糖作用明显(*P* < 0.05)。

**3.3 对肾上腺素诱导高血糖小鼠的影响** 由表 2 可见, 注射肾上腺素 0.5 h 后模型组小鼠血糖显著升高(*P* < 0.01), 说明肾上腺素致小鼠急性高血糖模型成功。盐酸二甲双胍、地苾高、中、低剂量对肾上腺素造成的小鼠急性高血糖均有显著拮抗作用(*P* < 0.01)。

**3.4 对 STZ 致小鼠高血糖的影响** 由表 3 可见, 格列苯脲和地苾高剂量对 STZ 造成的小鼠高血糖有非常显著的降糖作用(*P* < 0.01), 中剂量有显著降糖作用(*P* < 0.05), 低剂量降糖作用不明显。

表1 地蕊对葡萄糖致高血糖小鼠的影响( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	血糖值/mmol·L <sup>-1</sup>			
		0 h	0.5 h	1 h	2 h
空白	-	4.15 ± 1.18	3.76 ± 1.56 <sup>2)</sup>	5.79 ± 2.04 <sup>1)</sup>	6.51 ± 2.57 <sup>1)</sup>
模型	-	4.27 ± 1.25	12.47 ± 5.77	9.16 ± 5.66	10.83 ± 6.70
盐酸二甲双胍	0.75	3.93 ± 1.41	4.42 ± 2.15 <sup>2)</sup>	3.76 ± 1.89 <sup>2)</sup>	4.03 ± 1.58 <sup>2)</sup>
地蕊	60	3.86 ± 1.95	3.15 ± 1.08 <sup>2)</sup>	3.66 ± 2.18 <sup>2)</sup>	5.31 ± 1.77 <sup>2)</sup>
	40	3.95 ± 2.01	5.61 ± 3.02 <sup>2)</sup>	4.95 ± 3.29 <sup>1)</sup>	4.28 ± 0.70 <sup>2)</sup>
	20	4.03 ± 1.12	6.39 ± 2.03 <sup>2)</sup>	5.34 ± 1.31 <sup>1)</sup>	6.16 ± 1.67 <sup>1)</sup>

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

表2 地蕊对肾上腺素诱导高血糖小鼠的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	血糖值/mmol·L <sup>-1</sup>	
		0 h	0.5 h
空白	-	3.93 ± 1.41	4.90 ± 1.10 <sup>2)</sup>
模型	-	4.60 ± 2.01	14.85 ± 4.58
盐酸二甲双胍	0.75	3.99 ± 1.02	8.45 ± 2.37 <sup>2)</sup>
地蕊	60	3.87 ± 0.96	9.92 ± 3.01 <sup>2)</sup>
	40	4.13 ± 1.46	9.02 ± 3.53 <sup>2)</sup>
	20	4.22 ± 2.13	9.90 ± 3.30 <sup>2)</sup>

表3 地蕊对STZ致小鼠高血糖的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数 /n	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	给药后血糖值
			/mmol·L <sup>-1</sup>
空白	10	-	3.53 ± 0.931 <sup>2)</sup>
模型	11	-	15.64 ± 9.35
格列苯脲	10	0.4	4.90 ± 2.19 <sup>2)</sup>
地蕊	10	60	4.32 ± 3.68 <sup>2)</sup>
	10	40	6.82 ± 3.80 <sup>1)</sup>
	10	20	11.76 ± 5.11

#### 4 讨论

本实验以3种不同的实验性高血糖小鼠模型,研究地蕊提取物对血糖的影响。结果表明,地蕊对正常小鼠血糖无明显影响,即无刺激正常胰岛增加胰岛素分泌的作用。餐后高血糖是糖尿病最早期的临床特点,且与糖尿病慢性并发症的发生发展密切相关<sup>[10]</sup>。地蕊各剂量组均能降低由灌服葡萄糖所致的小鼠血糖升高( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ),说明该药在加强对糖的耐受方面效果较好。由于 $\alpha$ 受体和 $\beta_2$ 受体的激动都可能导致肝糖原分解,而肾上腺素具有 $\alpha$ 和 $\beta$ 受体激动作用,故其能升高血糖。本实验以肾上腺素造成小鼠急性高血糖,结果显示,地蕊3个剂量均能显著抑制肾上腺素诱导的小鼠血糖升高

( $P < 0.01$ ),提示其有对抗肾上腺素升高血糖的作用。STZ通过一氧化氮(NO)和自由基两种途径损伤胰岛 $\beta$ 细胞DNA,并进一步诱导多聚ADP核糖基化作用,导致胰岛 $\beta$ 细胞大量坏死,从而使动物产生胰岛素依赖型糖尿病<sup>[11]</sup>。在STZ诱导高血糖小鼠实验中,地蕊高、中剂量有明显的降糖作用( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ),提示其可能对胰岛 $\beta$ 细胞有一定的保护作用,可改善胰岛素分泌缺陷,促进 $\beta$ 细胞分泌胰岛素。

#### [参考文献]

- [1] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草(5) [M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:628.
- [2] 江苏新医学院编. 中药大辞典:上册 [M]. 上海:上海人民出版社,1977:804.
- [3] 谢丽莎. 地蕊生药学研究[J]. 广西中医药,2002,26(6):53.
- [4] 覃迅云,罗金裕,高志刚. 中国瑶药学[M]. 南宁:广西民族出版社,2002.712.
- [5] 张超,方岩雄. 地蕊化学成分的研究(I) [J]. 中草药,2003,34(12):1078.
- [6] 李丽,周芳,罗文礼. 地蕊水提物对四氧嘧啶致糖尿病小鼠的降糖作用[J]. 海峡药学,2008,20(12):22.
- [7] 周芳,张兴桑,张箫箫,等. 地蕊水煎液镇痛抗炎药效学的实验研究[J]. 时珍国医国药,2007,18(10):2370.
- [8] 王建明,谭思思,董培良,等. 复方灵芝降糖胶囊对高血糖实验动物的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(1):62.
- [9] 金勇,朱勇,吴南翔. 实验性链脲佐菌素诱导的大、小鼠糖尿病动物模型研究进展[J]. 中国比较医学杂志,2009,19(3):80.

[责任编辑 聂淑琴]

# 加味附子理中免煎颗粒对急性马兜铃酸肾病大鼠细胞凋亡的影响

史伟<sup>1\*</sup>, 黄仁发<sup>2</sup>, 陈延强<sup>1</sup>

(1. 广西中医学院第一附属医院肾内科, 南宁 530023;

2. 广西中医学院附属瑞康医院肾内科, 南宁 530011)

**[摘要]** **目的:**通过研究加味附子理中免煎颗粒对急性马兜铃酸肾病(AAN)大鼠肾小管上皮细胞凋亡的影响探讨其治疗急性AAN的作用机制。**方法:**将90只SD大鼠随机分为正常组、模型组、中药组、强的松组、中药+强的松组,其中正常组10只,其余各组均为20只。模型组、中药组、强的松组及中药+强的松组按 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 剂量予马兜铃酸A纯品连续ig 3 d建立AAN模型;从实验第6天开始,中药组予加味附子理中免煎颗粒(按生药量为 $3.55\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )ig,强的松组予强的松( $0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )ig,中药+强的松组予加味附子理中免煎颗粒( $3.55\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )+强的松( $0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )ig,模型组和正常组则予蒸馏水 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ig;连续给药3周后处死各组大鼠。以RT-PCR检测各组大鼠肾组织Bcl-2 mRNA, Bax mRNA的表达,免疫组化法及Western blot法检测各组大鼠肾组织Bcl-2, Bax蛋白的表达,原位末端标记法(TUNEL)检测肾小管上皮细胞凋亡。**结果:**模型组大鼠肾组织Bcl-2 mRNA和蛋白表达明显减少,而Bax mRNA和蛋白表达增多;与模型组比较,中药组、强的松组和中药+强的松组均能不同程度增加Bcl-2 mRNA和蛋白的表达,降低Bax mRNA和蛋白的表达,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );其中以中药+强的松组的作用最佳( $P < 0.05$ )。TUNEL结果显示,正常组大鼠肾小管可见少量凋亡细胞,模型组则有大量凋亡的肾小管上皮细胞,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与模型组相比,中药组、强的松组和中药+强的松组凋亡细胞数均减少( $P < 0.05$ );而中药+强的松组凋亡细胞数减少最为明显( $P < 0.05$ )。**结论:**肾小管上皮细胞凋亡参与了急性马兜铃酸肾病的发病,加味附子理中免煎颗粒能减轻急性马兜铃酸肾病大鼠肾小管上皮细胞的凋亡,但联合强的松治疗疗效更佳。

**[关键词]** 加味附子理中免煎颗粒;急性马兜铃酸肾病;细胞凋亡;Bcl-2;Bax

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)20-0190-05

## Influence of Jiawei Fuzi Lizhong Extract Granule on Apoptosis of Renal Tubular Epithelial Cells in Aristoloch Acid Nephropathy Rats

SHI Wei<sup>1\*</sup>, HUANG Ren-fa<sup>2</sup>, CHEN Yan-qiang<sup>1</sup>

(1. Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital Of Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530023, China; 2. Department of Nephrology, Ruikang Hospital Of Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530011, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of Jiawei Fuzi Lizhong granule preparation on Bcl-2 and Bax gene expression in rats with aristolochic ACID nephropathy (AAN). **Method:** Ninety SD rats were divided into 5 groups randomly: normal control group ( $n = 10$ ), model group ( $n = 20$ ), Jiawei Fuzi Lizhong group ( $n = 20$ ), prednisone group ( $n = 20$ ), and Jiawei Fuzi Lizhong plus prednisone group ( $n = 20$ ). Experimental model of AAN was established by intragastric administration of aristoloch acid ( $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) for three days in SD rats. Rats

**[收稿日期]** 20110209(001)

**[基金项目]** 广西自然科学基金项目(桂科自0832173)

**[通讯作者]** \*史伟, Tel:0771-5600815, E-mail: wangfei0997@163.com