

仙人掌果多糖的药效研究

刘华钢^{1*}, 梁秋云¹, 黄慧学², 曹俊涛¹, 蒙华琳³, 梁蓓蓓¹

(1. 广西医科大学, 南宁 530021; 2. 广西中医学院, 南宁 530001;

3. 广西柳州医学高等专科学校, 广西 柳州 545006)

[摘要] **目的:**探讨仙人掌果多糖提取物(CPFP)的降血糖、降血脂、降血压及抗肿瘤作用。**方法:**以链脲佐菌素(STZ)诱导SD大鼠成糖尿病模型,随机分为模型组、胰岛素组($10\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, sc 给药)、CPFP高、低剂量组($2.37, 1.58\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),连续ig 8周,观察各组大鼠血糖的变化;以高脂饲料饲养SD大鼠3周,建立高脂血症模型后,随机分为模型组,洛伐他汀组($3.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)、CPFP高、低剂量组($2.37, 1.19\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),连续ig 3周,观察各组大鼠血脂的变化;15周自发性高血压大鼠(SHR)50只,随机分为模型组、卡托普利组($0.01\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)、CPFP高、中、低剂量组($2.37\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}, 1.58, 0.76\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),同龄正常血压的Wistar大鼠10只作为正常对照组,连续ig 9周,每周测血压1次,观察各组大鼠血压的变化;建立S180荷瘤小鼠移植瘤模型,随机分为模型组、环磷酰胺组(CTX, $0.02\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, ip 给药)、CPFP高、中、低剂量组($1.97, 0.99, 0.49\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),连续ig 10 d,检测CPFP对荷瘤小鼠的抑瘤率。**结果:**与模型组比较,CPFP可明显降低糖尿病大鼠血糖($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),CPFP高、低剂量组的降糖率分别为54.08%, 44.73%;与模型组比较,CPFP给药组血清总胆固醇(TC)、甘油三脂(TG)和低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平显著降低($P < 0.01$),CPFP高剂量组高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)水平明显升高($P < 0.05$);9周后各给药组大鼠的血压较SHR模型组明显降低($P < 0.01$),而模型组血压明显高于正常组大鼠($P < 0.01$);给药10 d后,CPFP高、中剂量组对肿瘤均有明显的抑制率,抑瘤率分别为49.70%, 31.13%。**结论:**CPFP具有明显降低STZ诱导的糖尿病大鼠血糖、降低高脂血症大鼠血脂、降低SHR血压及抗肿瘤作用。

[关键词] 仙人掌果多糖; 降血糖; 降血脂; 降血压; 抗肿瘤

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)19-0170-04

Pharmacodynamic Study on Cactus Fruit Polysaccharide Extract

LIU Hua-gang^{1*}, LIANG Qiu-yun¹, HUANG Hui-xue², CAO Jun-tao¹, MENG Hua-lin³, LIANG Bei-bei¹

(1. Guangxi Medical University, Nanning 530021, China;

2. Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530001 China;

3. Liuzhou High Special Medical School of Guangxi, Liuzhou 545006, China)

[Abstract] **Objective:** To explore antihyperglycemic, antihyperlipidemic, antihypertensive and anti-tumor effects of the cactus fruit polysaccharide extract(CPFP). **Method:** The diabetic rats were induced by STZ in SD rats, and randomly divided into model group, insulin group($10\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), high-dose group of CPFP($2.37\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), low-dose group of CPFP($1.58\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$). The CPFP were administrated daily *via gavage* for eight weeks. During the experiment, the blood glucose of rats were determined. Male SD rats were fed by hyper-fatty diet for 3 weeks in order to establish the hyperlipemia rat model. The hyperlipemia rats were randomly divided into model group, lovastatin group($3.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), high-dose group of CPFP($2.37\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), low-dose group of CPFP($1.19\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$). Different dose of CPFP were administrated daily *via gavage* for 3 weeks. The blood lipoprotein of rats were determined. Fifty male spontaneous hypertension rats(SHR) at the age of 15 weeks were

[收稿日期] 20110220(008)

[基金项目] 广西科技创新能力与条件建设项目(桂科基0639046);广西自然科学基金项目(桂科青0728053)

[通讯作者] *刘华钢,教授,博士,从事中药新剂型、新制剂及中药药理作用机制研究, Tel:0771-5358221, E-mail:hgliu@263.net

randomly divided into model group, captopril group($0.01 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), high-dose group of CPFPP($2.37 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), middle-dose group of CPFPP($1.58 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), low-dose group of CPFPP($0.76 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$). Ten male Wistar rats were served as normal group. Different dose of CPFPP were administrated daily via gavage for 9 weeks. The systolic blood pressure (SBP) of experimental rats was detected weekly. S180-tumor bearing mice were established and divided into model group, cyclophosphamide (CTX) group($0.02 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), high-dose group of CPFPP($1.97 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), middle-dose group of CPFPP($0.99 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), low-dose group of CPFPP($0.49 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$). The CPFPP were administrated daily via gavage for 10 days. Tumor inhibition rates were recorded.

Result: Compare with model group, the content of blood glucose was remarkably decreased and the hypoglycemic rates were 54.08% and 44.73% respectively in high-dose and low-dose group of CPFPP. The levels of TC, TG and LDL-C were decreased significantly ($P < 0.01$) in high-dose and low-dose group of CPFPP. The level of HDL-C was obviously increased in high dose group of CPFPP ($P < 0.05$). The SBP level of SHR in CPFPP treatment groups was depressed notably, nevertheless the SBP level of SHR of model group was increased obviously comparing with normal group after 9 weeks. The tumor was inhibited in CPFPP treatment groups. The tumor inhibited rates were 49.70%, 31.13 in high-dose, middle-dose group of CPFPP respectively after 10 days. **Conclusion:** CPFPP could markedly decrease blood glucose in STZ-induced diabetic rats and decrease blood lipoprotein in hyperlipemia rats. CPFPP showed effects on reducing blood pressure in SHR and certain anti-tumor.

[**Key words**] cactus fruit polysaccharide extract; antihyperglycemia; antihyperlipidemia; antihypertensive; anti-tumor

随着经济发展和人们饮食结构的改变以及人口的老龄化趋势,以高血糖、高血脂、高血压、肿瘤为特征的糖尿病、高脂血症及心血管等疾病急剧增加。而目前临床上常用药虽然在调节血糖、血脂、血压或抗肿瘤作用方面有一定的效果,但大都存在着或大或小的副作用,因此寻找高效低毒的调节血糖、血脂、血压及抗肿瘤作用的天然活性因子已成为当前人们的迫切需要。

仙人掌果为仙人掌 *Opuntia dillenii* (Ker. -Gawl.)Haw. 植物的果实,果肉含有丰富的微量元素、蛋白质、氨基酸、维生素、多糖类、黄酮类和果胶等^[1]。仙人掌在我国海南、广东、广西、云南、四川以及东南亚和南亚等热带、亚热带地区均有分布。有研究报道^[2-3],仙人掌提取物有明显降血糖和降血脂作用,但仙人掌果的药效研究尚处于空白。鉴于仙人掌果资源丰富,为开发利用此资源,本文对仙人掌果多糖的降血糖、降血脂、降血压及抗肿瘤作用进行了研究,为开发新的降血糖、降血脂、降血压或抗肿瘤药物提供实验依据。

1 材料

1.1 动物及细胞株 健康 SD 大鼠,雌雄各半,体重(150 ± 20)g;小鼠,体重(20 ± 2)g,雌雄各半,由广西医科大学实验动物中心提供,许可证 SCXK(桂)

2003-0003;自发性高血压大鼠(SHR),体重(200 ± 50)g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,合格证号 SCXK(沪)2003-0003。S180 瘤株,由中国科学院上海细胞生物研究所提供。

1.2 药材与试剂 仙人掌果采于广西,经广西中医药研究院赖茂祥研究员鉴定为仙人掌 *Opuntia dillenii* (Ker. -Gawl.)Haw. 植物的果实,仙人掌果多糖提取物(CFPF)由上述仙人掌果经本课题组提取、纯化制得(多糖含量大于70%)。链脲佐菌素(Sigma公司,北京分装,规格100 mg),胰岛素(江苏万邦生化医药股份有限公司,批号070613,10 mL:400 u),总胆固醇(TC)试剂盒(批号060109)、甘油三脂(TG)试剂盒和高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)试剂盒(批号060118)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)试剂盒(批号060606)均购自浙江伊利康生物有限公司,卡托普利片(汕头金石制药总厂,批号070311),环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号07010821)。

1.3 仪器 血糖测定仪(美国强生有限责任公司),全自动生化分析仪(日本东芝 TBA-120FR),ALC-nibp 无创血压测量分析仪(上海奥尔特有限责任公司),JEM-1200EX 型透射电镜(日本电子公司)。

2 方法

2.1 高血糖模型制备及指标测定 选取健康大鼠适应性饲养 1 周。造糖尿病模型前禁食 12 h, 取血测定血糖。选取血糖在 4.1 ~ 6.1 mmol·L⁻¹ 内大鼠, 用 10 只作正常组, 其余均以 60 mg·kg⁻¹ 链脲佐菌素 (STZ) ip 造模, 72 h 后, 禁食 12 h, 测定血糖, 凡血糖 ≥ 15 mmol·L⁻¹ 的大鼠视为糖尿病动物模型。随机分为模型组, 胰岛素组 (10 U·kg⁻¹·d⁻¹, sc), CPFP 高、低剂量组 (分别为 2.37, 1.58 g·kg⁻¹·d⁻¹, ig), 每组 10 只。每天给药 1 次, 连续 8 周。8 周后, 禁食 12 h, 取血测定血糖水平。

2.2 高血脂模型制备及指标测定 选 50 只健康雄性 SD 大鼠, 按血清 TC 水平随机选 10 只作为空白组, 喂饲基础饲料; 余 40 只以高脂饲料^[4] 喂饲造模, 3 周后, 禁食 12 h, 取血 1 mL, 观测模型是否成功; 高脂血症模型造成后, 随机分为模型组, 洛伐他汀组 (0.003 g·kg⁻¹·d⁻¹, ig), CPFP 高、低剂量组 (分别为 2.37, 1.19 g·kg⁻¹·d⁻¹, ig), 每组 10 只。每天给药 2 次, 连续 3 周。3 周后, 禁食 12 h, 取血测定大鼠血清 TC, TG, HDL-C 和 LDL-C 水平。

2.3 SHR 分组及指标测定 15 周雄性 SHR 大鼠 50 只, 随机分为模型组、卡托普利组 (0.01 g·kg⁻¹·d⁻¹, ig) 和 CPFP 高、中、低剂量组 (2.37, 1.58, 0.76 g·kg⁻¹·d⁻¹, ig), 同龄正常血压的 Wistar 大鼠 10 只为正常对照组。每天给药 1 次, 连续 9 周, 每周同一时间采用无创尾动脉测压方法测收缩压及心率 1 次。

2.4 肿瘤动物模型制备及指标测定 将接种 S180 瘤株后第 8 天的腹水瘤小鼠颈椎脱臼致死, 腹部皮肤消毒后, 剪开并剥去皮肤。抽取腹水, 放入无菌容器内, 置入冰盒内保存。显微镜下计数 (癌细胞 >

95%), 用 Hank's 液调整细胞密度至 1 × 10⁶/mL。每只小鼠右腋 sc 0.2 mL 瘤细胞悬液, 模型造成后随机分为模型组, CTX 组 (0.02 g·kg⁻¹·d⁻¹, ip), CPFP 高、中、低剂量组 (分别为 1.97, 0.99, 0.49 g·kg⁻¹·d⁻¹, ig), 每组 10 只。每天给药 1 次, 连续 10 d。第 11 天各组小鼠称重, 处死, 取瘤体。计算抑瘤率。

肿瘤抑制率 = (对照组平均瘤重 - 实验组平均瘤重) / 对照组平均瘤重 × 100%

2.5 统计学方法 采用 SPSS 11.0 统计软件进行统计分析, 数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析。P < 0.05 有统计学意义。

3 结果

3.1 对糖尿病大鼠血糖的影响 给药 8 周后, 模型组与正常组相比血糖显著升高 (P < 0.01), CPFP 高、低剂量组的血糖与模型组比较均显著降低 (P < 0.01); CPFP 高、低剂量组的降糖率分别为 54.08% 和 44.73%。见表 1。

表 1 CPFP 对糖尿病大鼠血糖的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	血糖/mmole·L ⁻¹		降糖率 /%
		给药前	给药后 8 周	
正常	-	5.01 ± 0.32	5.03 ± 0.44	
模型	-	20.45 ± 4.55	20.50 ± 4.44 ¹⁾	
胰岛素 ³⁾	10	18.66 ± 1.74	6.10 ± 1.14 ²⁾	67.31
CPFP	1.58	19.92 ± 3.50	11.01 ± 2.53 ²⁾	44.73
	2.37	20.08 ± 4.98	9.22 ± 1.98 ²⁾	54.08

注: 与正常组比较¹⁾ P < 0.01; 与模型组比较²⁾ P < 0.01; ³⁾ 胰岛素剂量单位为 U·kg⁻¹·d⁻¹, sc。

3.2 对高脂血症大鼠血脂的影响 给药 3 周后, 与模型组相比, 各给药组 TC, TG, LDL-C 水平均明显降低 (P < 0.01), CPFP 高剂量组、洛伐他汀组 HDL-C 水平明显升高 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 CPFP 对高脂血症大鼠 TC, TG, HDL-C 和 LDL-C 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	TC	TG	HDL-C	LDL-C
正常	-	1.66 ± 0.28	0.35 ± 0.14	1.18 ± 0.25	0.30 ± 0.12
模型	-	4.26 ± 0.99 ²⁾	0.84 ± 0.20 ²⁾	0.84 ± 0.18 ¹⁾	2.61 ± 0.79 ²⁾
洛伐他汀 ⁵⁾	0.003	2.42 ± 0.35 ⁴⁾	0.40 ± 0.11 ⁴⁾	1.07 ± 0.26 ³⁾	1.25 ± 0.37 ⁴⁾
CPFP	1.19	2.63 ± 0.51 ⁴⁾	0.42 ± 0.14 ⁴⁾	1.09 ± 0.21 ³⁾	1.51 ± 0.52 ⁴⁾
	2.37	2.86 ± 0.60 ⁴⁾	0.48 ± 0.15 ⁴⁾	1.02 ± 0.24	1.55 ± 0.48 ⁴⁾

注: 与正常组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01; 与模型组比较³⁾ P < 0.05, ⁴⁾ P < 0.01。

3.3 对 SHR 收缩压和心率的影响 CPFP 各剂量组在用药 2 周后收缩压开始下降, 至 8 周时降血压

效应达到高峰。CPFP 高、中、低剂量组分别在给药后 4 周、6 周和 9 周与治疗前的收缩压相比有显著性

意义 ($P < 0.05$), 分别在 4 周、5 周和 6 周降压效果显著优于 SHR 模型组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。CPFP 各剂量组在连续给药 9 周内降压效果呈现明显的量效和时效关系, 结果见表 3。另外, CPFP 各剂量组在连续给药 9 周内对心率影响较小, 与药前

相比均无显著性差异。

3.4 CPFP 对肿瘤的抑制作用 CPFP 高、中剂量、CTX 组的瘤重明显低于模型组, 而 CPFP 低剂量组其瘤重则与模型组相近。 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.05$) 见表 4。

表 3 CPFP 连续给药 9 周对 SHR 收缩压的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

kPa

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	0 周	3 周	4 周	6 周	8 周	9 周
正常	-	13.87 ± 1.04	13.88 ± 0.84	13.91 ± 1.13	13.87 ± 1.12	13.86 ± 0.95	13.87 ± 1.00
模型	-	25.02 ± 0.83	25.45 ± 0.89	25.64 ± 0.87	25.84 ± 0.86 ¹⁾	25.98 ± 0.89 ¹⁾	26.02 ± 0.88 ²⁾
卡托普利	0.01	25.15 ± 0.78	24.20 ± 0.89 ^{1,4)}	23.80 ± 0.87 ^{2,4)}	23.30 ± 0.86 ^{2,4)}	23.08 ± 0.89 ^{2,4)}	22.99 ± 0.90 ^{2,4)}
CPFP	0.76	25.13 ± 0.79	25.02 ± 0.82	24.92 ± 0.85	24.37 ± 0.88 ^{1,4)}	24.34 ± 0.91 ^{1,4)}	24.26 ± 0.89 ^{1,4)}
	1.58	25.20 ± 0.87	24.92 ± 0.82	24.87 ± 0.82 ³⁾	24.08 ± 0.84 ^{2,4)}	23.79 ± 0.84 ^{2,4)}	23.77 ± 0.79 ^{2,4)}
	2.37	25.15 ± 0.78	24.81 ± 0.74 ³⁾	24.31 ± 0.80 ^{1,4)}	23.87 ± 0.75 ^{2,4)}	23.57 ± 0.79 ^{2,4)}	23.56 ± 0.80 ^{2,4)}

注:与给药前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与 SHR 模型组比³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

表 4 CPFP 对 S180 荷瘤小鼠肿瘤生长抑制率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	体重/g		肿瘤重	抑制率
		给药前	给药后	/g	/%
模型	-	17.77 ± 1.02	23.66 ± 1.66	1.67 ± 0.87	-
CTX	0.02	20.34 ± 0.67	21.76 ± 0.78	0.65 ± 1.05 ²⁾	61.07
CPFP	0.49	19.05 ± 1.03	24.05 ± 1.06	1.54 ± 1.12	7.78
	0.99	20.04 ± 0.11	24.01 ± 0.87	1.15 ± 0.43 ¹⁾	31.13
	1.97	20.03 ± 0.67	25.02 ± 0.56	0.84 ± 0.54 ¹⁾	49.70

注:与模型组比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

4 讨论

SHR 是一种慢性高血压模型, 具有与人类相似的血压变化过程和高血压遗传背景。SHR 一般于 6 周时血压开始升高, 伴随鼠龄的增长而逐渐升高^[5]。CPFP 对 SHR 主要发挥剂量依赖性降压作用, 其降压速度不及卡托普利, 但有整体效应缓和而持久、未见明显药物耐受现象等特点, 另外在降压的同时对心率无明显影响, 降压作用安全、可靠。

临床上高甘油三酯血症及 HDL-C 降低是糖尿病常见的脂代谢紊乱类型, 也是发生血管并发症的主要危险因素^[6]。CPFP 能明显降低 STZ 诱发的糖尿病大鼠的血糖值和改善高脂血症大鼠的血脂紊乱, 因此推测 CPFP 对糖尿病的血管并发症可能具有一定的防治作用, 这方面有待进一步研究。

目前认为多糖抗癌机制主要是通过增强机体的免疫功能, 提高抗癌防御机制而达到杀伤肿瘤细胞的目的, 与其他抗肿瘤药物相比, 植物多糖最大的优点是毒副反应少、细胞毒性小^[7]。本实验研究证明 CPFP 高剂量和中剂量治疗组的抑瘤率均大于 30%, 符合《现代肿瘤治疗药理学》关于抗肿瘤中草

药有效性的标准(抑瘤率 > 30%)。

[参考文献]

[1] 陈朝银, 赵声兰, 曹建新. 仙人掌营养成分的分析[J]. 营养学报, 1998, 20(1): 111.

[2] 张淑君, 李春艳. 仙人掌粉对糖尿病大鼠血糖的影响[J]. 中国临床康复, 2004, 36(8): 8256.

[3] 高南南, 杨润梅, 俞东平. 仙人掌主要药效学研究[J]. 中医学报, 2004, 32(6): 13.

[4] 徐叔云, 卞如濂, 陈修, 等. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1201.

[5] 秦金, Janice M P, Marc A P. 自发性高血压大鼠心脏功能及血压的增龄性变化[J]. 西安医科大学学报, 1995, 16(1): 81.

[6] 吴斐华, 梁敬钰, 余平, 等. 毛平车前降血糖调血脂作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(15): 1179.

[7] Cao Q Z, Lin Z B. Antitumor and anti-angiogenic activity of ganoderma lucidum polysaccharides peptide [J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25(6): 833.

[责任编辑 聂淑琴]