

# 泽泻提取物对正常及四氧嘧啶小鼠糖尿病模型的影响

杨新波, 黄正明, 曹文斌, 陈鸿艳, 田文辉, 王建华

(北京军医学院药理教研室, 北京 100071)

**摘要:** 目的: 研究泽泻水提醇沉法提取物(RAE)的抗糖尿病作用。方法: 给小鼠尾静脉注射四氧嘧啶  $90\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 造成糖尿病模型。测定血糖(Glu)、甘油三酯(Trig)、胆固醇(Chol)、胰淀粉酶(Amy)和血清胰岛素(Ins)。光镜下观察胰腺和胰岛的组织学变化。结果: RAE可使正常小鼠血糖明显降低。治疗 7 天可使四氧嘧啶小鼠 Glu 和 Trig 降低。光镜下观察 RAE 治疗后的四氧嘧啶小鼠, 胰岛保持正常组织学形态。RAE 还可升高血清 Ins 水平及对抗四氧嘧啶诱发的 Amy 降低。

**关键词:** 泽泻提取物; 糖尿病动物; 血糖; 胰岛素

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2002)03-0024-03

## Effect of Extract from *Rhizoma Alismatis* on Normal and Alloxan Model in Mice

YANG Xin-bo, HUANG Zheng-ming, CAO Wen-bin, CHEN Hong-yan, TIAN Wen-hui, WANG Jian-hua

(Department of Pharmacology, Beijing Medical College of PLA, Beijing, 100071, China)

**Abstract:** Mice were injected with alloxan,  $90\text{mg}/\text{kg}$ , into caudal veins, to induce diabetes. Blood glucose (Glu), triglyceride (Trig), cholesterol (Chol) and pancreatic amylase (Amy) were determined by using Automatic Biochemistry Analyzer, and serum insulin (Ins) was determined by radioimmunoassay, the pathological examinations of pancreas and islets were observed under light microscope. Results showed: RAE,  $3.0\text{g}/\text{kg}$  ig, reduced the blood glucose in normal mice after a single administration. RAE ( $1.5, 3.0\text{g}/\text{kg}$  ig) also decreased Glu and Trig after administration for 7 days in alloxan-induced hyperglycemic mice. Pathological examination manifested approximate normal pathology distinction in RAE-treated group. RAE also increased the release of INS, and was able to arise the lowered Amy in diabetic mice.

**Key words:** extract from *Rhizoma Alismatis* (RAE); diabetic animals; blood glucose (Glu); insulin (Ins)

泽泻(*rhizoma alismatic*, RA)是一种传统中药,常与其它药物组成复方治疗消渴症,如“六味地黄丸”等。曾有少量研究观察了泽泻对正常动物血糖的影响,但结果不一<sup>[1]</sup>。我们在以前的实验里观察到,泽泻水提物不但能够降低正常动物血糖,也能降低糖尿病动物的血糖<sup>[2]</sup>。本文进一步观察泽泻水提醇沉法提取物(RAE)对正常动物和四氧嘧啶糖尿病动物血糖、血脂及血清胰岛素等影响,并对其作用机制进行初步探讨。

## 1 材料和方法

**1.1 泽泻提取物(RAE)的制备** 泽泻购自北京丰台中药批发站,产自中国四川。经本院植化教研室赵奎军教授鉴定,为泽泻科植物泽泻 *Alisma orientalis* (Sam) Juzep., 符合 2000 年药典标准。提取物由本室制剂组置备。先将泽泻饮片 240g,水煎两次(每次加水 1000ml,煎煮 1h),再经过滤、离心( $2000\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,

10min)取上清加入 95% 乙醇 1000ml,静置 1d,离心( $2000\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 10min)去沉淀,将上清液减压、蒸馏及浓缩,做成  $1\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  生药溶液,干燥后 1ml 含 0.15g 提取物。

**1.2 试剂** 四氧嘧啶为 Sigma 产品,批号 910505;格列齐特为上海亚东医药工业公司产品,批号 940503;苯乙双胍为江苏金潭制药厂产品,批号 949081;胰岛素试剂合购自美国 DPC 公司(批号 TIN2-0012)。

**1.3 正常动物实验** 雄性昆明种小鼠,体重  $20.5 \pm 1.1\text{g}$ ,购自军事医学科学院动物饲养中心。随机分成四组:①生理盐水组(NS,  $0.2\text{ml}\cdot 10\text{g}^{-1}$ );②阳性对照药-格列齐特(GLLD,  $100\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ );③PAE  $1.5\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (提取物);④RAE  $3.0\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (提取物)。给药前动物禁食 2h,给药后 5h 取血测血糖。治疗给药全部采用灌胃法(ig)。

**1.4 糖尿病动物模型的制备** 雄性昆明种小鼠,体重  $23.2 \pm 1.5\text{g}$ ,尾静脉注射四氧嘧啶  $90\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,72h 后取血测血糖,低于  $14.5\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  者弃用。将制备

成功的糖尿病小鼠按血糖值分成上述四组, 其中阳性药改为苯乙双胍(phenf), 各组均值之差应小于  $0.9\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 药物治疗 7 天, 同时设立正常动物对照组。

**1.5 血糖(Glu)、总胆固醇(Chol)、甘油三酯(Trig)及胰淀粉酶(Amy)的测定** 末次给药后 5h 摘眼球取血, 将血标本离心 10min(2000rpm), 取血清在自动生化分析仪(美国制造)上测定 Glu、Chol、Trig 及 Amy。

**1.6 血清胰岛素(Ins)的测定** 按上述方法处理血标本后, 用放免法测定血清 Ins 水平。

**1.7 病理组织学检查** 末次治疗后摘眼球放血, 取出胰腺放入 15% 的福尔马林溶液固定, HE 染色和石蜡包埋, 切片在光镜下观察。

**1.8 统计学处理** 所有数据在微机上用 ORIGAN 软件进行方差分析, 结果用  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

**2.1 RAE 对正常小鼠 Glu 和 Ins 的影响** 给小鼠一次灌胃 RAE 后, 大剂量组可使血糖明显降低及升高胰岛素水平 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ), 小剂量组也可轻度降低血糖, 但与对照组比无显著差异(表 1)。

表 1 RAE 对正常小鼠 Glu 和 Ins 的影响( $\bar{x} \pm s$ )

剂量 ( $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	动物数	Glu ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	Ins ( $\mu\text{u}\cdot\text{L}^{-1}$ )
对照	8	$7.6 \pm 1.1$	$16.4 \pm 4.0$
GLLD	0.1	$5.2 \pm 1.3^b$	$27.9 \pm 5.2^c$
RAE	1.5	$6.5 \pm 1.6$	$21.2 \pm 7.6$
	3.0	$5.6 \pm 1.5^b$	$24.6 \pm 8.1^b$

与对照组比较:  $^b P < 0.05$ ,  $^c P < 0.01$ (以下同)

**2.2 RAE 对四氧嘧啶糖尿病小鼠 Glu 和 Ins 的影响** 四氧嘧啶动物与正常动物相比血糖升高, 而胰岛素是降低的。经 RAE 治疗 7d 后, 糖尿病动物血糖明显降低, 血清胰岛素的水平也有较明显提高(表 2)。

表 2 RAE 对四氧嘧啶糖尿病小鼠 Glu 和 Ins 的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

剂量 ( $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	Glu ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	Ins ( $\mu\text{u}\cdot\text{L}^{-1}$ )
正常对照	$7.1 \pm 0.6$	$18.0 \pm 3.2$
模型对照	$21.9 \pm 2.8^c$	$13.5 \pm 4.3^b$
Phenf	$9.1 \pm 4.6^f$	$15.6 \pm 7.8$
RAE	$15.7 \pm 5.7^e$	$17.2 \pm 10.7$
	$9.3 \pm 3.9^f$	$20.1 \pm 9.1^e$

注: 与模型对照组比较  $^c P < 0.05$ ,  $^f P < 0.01$ (以下同)

**2.3 RAE 对正常小鼠 Chol、Trig 及 Amy 的影响** RAE 大小剂量对正常动物的 Chol、Trig 及 Amy 均无

影响(表 3)。

表 3 RAE 对正常小鼠 Chol、Trig 及 Amy 的影响( $\bar{x} \pm s$ )

剂量 ( $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	Chol ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	Trig ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	Amy* ( $\text{lu}\cdot\text{L}^{-1}$ )
对照	$2.6 \pm 0.5$	$1.3 \pm 0.6$	$2474.8 \pm 256.0$
GLLD	$0.1$	$2.4 \pm 0.7$	$1.3 \pm 0.5$
RAE	$1.5$	$2.5 \pm 0.6$	$1.2 \pm 0.7$
	$3.0$	$2.5 \pm 0.4$	$1.3 \pm 0.2$

注:  $n = 10$ , 与对照组比较无显著性差异。

**2.4 RAE 对四氧嘧啶小鼠 Chol、Trig 及 Amy 的影响** 四氧嘧啶高血糖动物血清甘油三酯(Trig)升高, 但总胆固醇(Chol)变化不大; 胰淀粉酶(Amy)明显减少。RAE 可对抗四氧嘧啶糖尿病动物的上述血液生物化学改变(表 4)。

表 4 RAE 对四氧嘧啶小鼠 Chol、Trig 及 Amy 的影响( $\bar{x} \pm s$ )

剂量 ( $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	动物数	Chol ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	Trig ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	Amy* ( $\text{lu}\cdot\text{L}^{-1}$ )
正常对照	8	$2.5 \pm 0.4$	$1.2 \pm 0.2$	$2581.8 \pm 231.2$
模型对照	9	$2.8 \pm 0.5$	$1.7 \pm 0.6^b$	$1859.2 \pm 433.8$
Phenf	0.1	$8$	$3.1 \pm 0.6$	$1.6 \pm 0.4$
RAE	1.5	$9$	$2.7 \pm 0.6$	$1.4 \pm 0.2$
	3.0	$10$	$2.6 \pm 0.4$	$1.3 \pm 0.2^e$

**2.5 RAE 对胰腺组织损伤的影响** 光镜下观察, 四氧嘧啶组胰岛小叶结构基本正常, 但胰岛缩小和数目减少, 胰岛中细胞数量也减少, 胰岛及小血管周边可见单核细胞浸润。RAE 治疗组胰腺和胰岛未出现明显改变, 与正常对照组接近。实验表明 RAE 对胰岛损伤有一定保护作用。

## 3 讨论

我们以前的研究发现泽泻水提取物对正常动物及糖尿病动物有降血糖作用<sup>[2]</sup>, 其降血糖机制尚不清楚。本文同步观察了 RAE 对血糖和胰岛素的影响。发现 RAE 不仅能降低正常动物及糖尿病动物血糖, 还能促进胰岛素释放, 后者可能是泽泻降血糖作用的一个重要机制。

四氧嘧啶能选择性破坏胰岛 B 细胞, 造成实验性糖尿病模型<sup>[3]</sup>。用 RAE 治疗的糖尿病动物胰岛组织学变化很小, 与正常动物胰岛结构接近, 未出现胰岛缩小及胰岛细胞减少等改变。值得注意的是, 在我们的实验中发现四氧嘧啶对胰腺的外分泌腺也

有一定影响,可使血清胰淀粉酶明显减少,说明四氧嘧啶对胰岛以外的胰腺细胞也有损伤作用,而用RAE治疗后血清胰淀粉酶水平也明显增高。提示RAE对化学性胰腺损伤及胰岛损伤均有保护作用。这种保护作用,可延缓实验性糖尿病动物胰岛的病理性损害,也有利于血糖的降低。

糖尿病时除糖代谢异常,蛋白质和脂代谢等也发生紊乱,其中脂代谢紊乱较明显<sup>[4]</sup>。本实验用四氧嘧啶诱发小鼠产生糖尿病后1周,血清甘油三酯已有明显升高,但总胆固醇升高不明显,与文献报道一致<sup>[5]</sup>。泽泻有降血脂作用<sup>[6]</sup>,但对糖尿病动物血脂的影响未见报导。用RAE治疗后的糖尿病动物,在降血糖的同时使甘油三酯也明显降低,这种作用可能是血糖降低后,间接改善脂代谢所致,但有无直接作用尚不能确定。

#### 参考文献:

- [1] 谢万宗. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998. 1994.
- [2] 杨新波, 黄正明, 曹文斌, 等. 泽泻水提物对正常小鼠及高血糖小鼠血糖的影响[J]. 中药药理与临床, 1998, 14(6): 29.
- [3] 徐叔云, 卞儒廉. 药理学实验方法学[M]. 第二版, 北京: 人民卫生出版社, 1991. 1272.
- [4] 邓尚平. 临床糖尿病学[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2000. 185.
- [5] 蒋国彦. 实用糖尿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992. 258.
- [6] 戴岳, 杭秉茜. 泽泻对谷氨酸钠肥胖大鼠的影响[J]. 中成药, 1992, 14(2): 28-29.