

桑白皮不同部位对实验性高脂糖尿病小鼠的影响

张 静¹, 高 英^{1,2}, 罗娇艳^{1,3}, 荣向路^{1,4}, 张 娟¹, 李 艳¹, 李卫民¹ (1. 广州中医药大学中药学院, 广东 广州 510006; 2. 广州中医药大学新药研究开发中心, 广东 广州 510006; 3. 广东药学院, 广东 广州 510006; 4. 广州中医药大学国家中医药管理局调肝降脂重点实验室, 广东 广州 510006)

摘要: **目的** 建立实验性高脂糖尿病小鼠模型, 分析桑白皮不同部位对其糖、脂质代谢以及股骨的影响。 **方法** 将 70 只雄性 C57BL/6N 小鼠根据体质量、血糖水平随机分为 7 组: 即正常对照组、模型组、阳性药 (二甲双胍) 组、桑白皮总黄酮 (MTF) 组、桑白皮总生物碱 (MTA) 组、桑白皮总多糖 (MTP) 组、桑白皮药材提取物 (ME) 组, 每组 10 只。高脂饲料 (HFD) 喂养, 第 7 周测定小鼠血糖、血脂水平; 第 8 周, 用高脂饲料结合腹腔注射链脲佐菌素 (STZ) 复制糖尿病小鼠模型; 第 9 周, 测定小鼠血糖、血脂水平, 第 10 周小鼠不禁食, 乙醚麻醉, 摘眼球取血后解剖取各脏器以及股骨, 称质量并测定空腹血糖 (FBG)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 水平, 股骨做病理切片。 **结果** 与正常对照组比较, 模型组的血糖、血脂指标明显升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, MTF 组、MTA 组均能明显控制高脂饲料喂养的小鼠体质量 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 其中 MTF 组能显著降低糖尿病小鼠 FBG, TC, TG, LDL-C 水平 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); MTA 组能明显降低小鼠 FBG、TC、TG 水平 ($P < 0.05$); MTP 组能明显抑制糖尿病小鼠 TC、TG 水平 ($P < 0.05$); MTF 组和 MTA 组均能明显降低糖尿病小鼠尿酸 (UA) 和总胆红素 (TBIL) 水平 ($P < 0.05$)。病理切片表明正常对照组小鼠股骨未见异常; 模型组小鼠股骨有不同程度的变形并且伴有骨密度的改变; MTF 组小鼠 6 例中有 3 例不同程度病变。 **结论** 桑白皮各部位均具有一定的降糖作用, 其中 MTF 对糖尿病小鼠的各项指标改善最为显著, 同时对糖尿病导致的骨质疏松以及股骨头病变有抑制作用; 其次是 MTA, 对 FBG、TC、TG 指标的改善作用也非常明显, MTP 对指标的改善作用没有 MTF 和 MTA 显著, 主要改善小鼠 TG、TC 水平。而 ME 对小鼠的各项指标均无明显影响, 可能与给药剂量和提取方法有关。

关键词: 桑白皮; 桑白皮总黄酮; 桑白皮总生物碱; 桑白皮总多糖; 桑白皮提取物; 糖尿病; 链脲佐菌素

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)02-0159-06

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.02.011

Hypoglycemic Effect of Different Effective Fractions of Cortex Mori on Experimental Diabetes Mice with Hyperlipidemia

ZHANG Jing¹, GAO Ying^{1,2}, LUO Jiaoyan^{1,3}, RONG Xianglu^{1,4}, ZHANG Juan¹, LI Yan¹, LI Weimin¹ (1. School of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 2. New Drug Research and Development Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 3. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 4. Key Lab of State Administration of Traditional Chinese Medicine for Regulating Liver and Lowering Lipid, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To establish mouse model of type 2 diabetes, and to investigate the effects of different effective parts of Cortex Mori on sugar and lipid metabolism and on the histology of the femora. **Methods** Seventy male C57BL/6 mice were evenly randomized into 7 groups with reference to their weight and blood glucose levels, namely normal control group, model group, metformin group, *Morus* total flavonoids group (MTF), *Morus* total alkaloids group

收稿日期: 2013-12-07

作者简介: 张静, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药新药研究与开发。Email: zj901103@126.com。通讯作者: 李卫民, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药新药研究与开发。Email: liweimin@gzuem.edu.cn。

(MTA), *Morus* total polysaccharides group(MTP), *Morus* extract group(ME). On high-fat diet feeding week 7, blood glucose and lipid levels of mice were detected. On week 8, mice were fed with high-fat forage and were given intraperitoneal injection of streptozotocin(STZ) to induce diabetes. On week 9, mice blood glucose and lipid levels were detected again. On week 10, blood sampling from the eyeballs, organ removal and the femora sampling were performed after etherization. And then we tested the levels of fasting blood glucose(FBG), triglyceride(TG), total cholesterol(TC) and low density lipoprotein-cholesterol(LDL-C), and prepared femoral pathological section. **Results** Compared to the normal control group, the blood glucose and lipid levels of the model group were significantly elevated ($P < 0.01$). In comparison with the model group, mice weight fed with high-fat forage was much controlled in MTF and MTA groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and MTF had obvious effect on decreasing the levels of FBG, TG, TC and LDL-C ($P < 0.05$, $P < 0.01$), MTA remarkably lowered FBG, TC and TG levels ($P < 0.05$), and MTP distinctly decreased TC and TG levels ($P < 0.05$). The uric acid and total bilirubin levels of MTF and MTA groups were lower than those of the model group ($P < 0.05$). The pathological section of femoral showed that the normal control group had no pathological changes, while the model group had various degrees of deformation, and were accompanied by changes in bone mineral density. Three cases of MTF group had various degrees of pathological changes. **Conclusion** Hypoglycemic effect of different effective parts of Cortex Mori has been shown in this study. MTF has the most obvious effect on improving the indexes of diabetic mice and has inhibitory effect on diabetic osteoporosis and bone lesions. MTA comes next, and it also has markedly effects on improving FBG, TC and TG. The effect of MTP is inferior to that of MTF and MTA, and it can also improve mice TG and TC levels. ME has no effect on the the observation indexes, which is probably due to the medication dose and extraction method.

Keywords: Cortex Mori; *Morus* total flavonoids; *Morus* total alkaloids; *Morus* total polysaccharides; *Morus* extract; Diabetes mellitus; Streptozotocin

桑白皮(Cortex Mori)是桑科桑属植物 *Morus alba* L.的干燥根皮,始载于《神农本草经》,具有泻肺平喘、利水消肿功效,主治肺热喘咳、水肿胀满、尿少、面目肌肤浮肿^[1]。桑白皮含有黄酮类、生物碱类、多糖类及挥发油类等多种成分^[2]。桑白皮黄酮类成分均连有异戊烯基,包括桑酮、桑酮醇、桑根酮、桑根酮醇、桑皮根素等。其中含量较高的异戊烯基黄酮类成分桑根酮 C、D(Sanggenon C、D)具有一定降糖^[3]、降血压^[4]、抑菌^[5]等作用。桑白皮总生物碱的降糖作用通过抑制 α -糖苷酶的活性来实现的^[6]。桑白皮多糖可以提高正常大鼠血中胰岛素水平,提高糖尿病小鼠的耐糖能力,它还能改善 II 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用,显示多糖类降糖作用可能通过多途径实现。迄今为止,对桑白皮不同部位降血糖、降血脂药效作用缺乏系统研究。本研究采用高脂饲料基础上配以中等剂量链脲佐菌素(STZ, 120 mg·kg⁻¹)^[7]诱导胰岛素抵抗,制造 C57 小鼠 II 型糖尿病模型,观察不同部位对实验性糖尿病 C57BL/6N 小鼠模型血浆中糖、脂质、低密度脂蛋白、胆红素和

尿酸的影响,为进一步探讨桑白皮不同部位降糖、降脂、抗骨质疏松的作用机制提供一定实验依据。

1 材料与方法

1.1 药物、试剂及仪器 桑白皮不同部位(总黄酮、总生物碱及总多糖)的提取:将桑白皮经 60 %乙醇 80 °C 提取 2 次,每次 2 h,高压 PIP0-01 大孔树脂和 001 × 7 型阳离子交换树脂柱串联,原药液经浓缩后,上样液浓度为 0.12 g·mL⁻¹,上样量为 1 倍树脂体积(BV),8 BV 水洗脱(总多糖)后,分别用 8 BV 80 %乙醇洗脱大孔树脂柱,6 BV 体积 0.5 mol·L⁻¹氨水洗脱离子交换树脂柱。收集 80 %乙醇洗脱液(总黄酮),0.5 mol·L⁻¹氨水洗脱液(总生物碱)及通过两柱子的流出液(总多糖)。减压浓缩至干,真空干燥,得到总黄酮含量为 60 %(以桑根酮 C 计);总生物碱含量为 50 %(以 1-脱氧野尻霉素(1-deoxynojirimycin, DNJ)计);总多糖含量为 50 %(以葡萄糖计)。

链脲佐菌素(STZ),美国 sigma 公司,批号:040M1367;二甲双胍,Aladdin Chemistry,批号:

23195; 肝素钠, 江苏万邦生化医药股份有限公司, 批号: 1208111; 葡萄糖氧化试剂盒; 甘油三酯(TG)试剂盒、总胆固醇(TC)试剂盒、低密度脂蛋白(LDL-C)试剂盒、总胆红素(TBIL)、尿酸(UA), 上海荣盛生物药业有限公司, 批号: 分别为 20120801、20121002、20120801、20120701、20121201、20121201; 柠檬酸、柠檬酸钠均为分析纯。

RT-2100C 自动酶标仪、BINDER 烘箱、RODI-50(H)-RE 实验室纯水系统、SIM-F140 型碎冰/制冰机, 日本 SANYO 公司; 1-15k 型冷冻离心机, 美国 Sigma 公司。

1.2 动物 5 周龄雄性 C57BL/6N 小鼠, 体质量 (19±2)g, SPF 级, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 医学实验动物合格证号: SCXR(京)2012-0001。动物饲养于广州中医药大学实验动物中心 SPF 级动物房, 饲养温度与湿度: 20~25℃、40%~70%。采用 12 h: 12 h 昼夜间断照明, 动物自由进食、饮水。

1.3 饲料 基础饲料、高脂饲料均由广东省医学实验动物中心提供, 高脂饲料配方 D12492+1%胆固醇+0.5%胆盐, 合格证号: SCXK(粤)2008-0002。

1.4 方法

1.4.1 分组及给药 C57BL/6N 小鼠适应性饲养 1 周后, 禁食 12 h, 眼底静脉丛取血, 测其基础空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平, 按体质量和基础生化指标将小鼠随机分为 7 组, 每组 10 只。分别为正常对照组、模型组、阳性对照药(二甲双胍)组、桑白皮总黄酮(MTF)组、桑白皮总生物碱(MTA)组、桑白皮总多糖(MTP)组及桑白皮提取物(ME)组。除正常对照组给予基础饲料外, 其他各组动物每天给予高脂饲料, 直至实验结束。同时各组动物每天按 10 mL·kg⁻¹ 灌胃给药, 正常对照组与模型组给予等容积 0.5% CMC-Na 混悬液; 其余各组每天给药剂量: 二甲双胍 13 mg·kg⁻¹; MTF 组 175 mg·kg⁻¹; MTA 组 45 mg·kg⁻¹; MTP 组 60 mg·kg⁻¹; ME 组 200 mg·kg⁻¹。各给药组喂饲高脂饲料的同时, 连续给药 9 周。

1.4.2 糖尿病模型复制^[7] 除正常对照组外, 其余各组高脂饲料喂养。在第 7 周测 FBG、TG 及 TC 水平。于第 8 周禁食 12 h, 一次性腹腔注射 STZ (120 mg·kg⁻¹), 复制小鼠实验性糖尿病模型。

STZ 溶液配制: 称取所需量 STZ 溶于 0.1 mol·L⁻¹ 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH4.4)中配成 1% 的溶液。

柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液的配制: 柠檬酸 2.1 g, 柠檬酸钠 2.94 g, 分别用生理盐水溶解定量至 100 mL, 使其浓度均为 0.1 mmol·L⁻¹。取上述柠檬酸溶液 65.1 mL, 柠檬酸钠溶液 54.9 mL, 充分混匀, 4℃ 冰箱保存备用。现配现用。

1.4.3 指标检测 (1)一般观察指标: 观察并记录小鼠的精神状况、毛色、活动量以及排泄物的量; 每周称质量 2 次, 并记录连续 3 d 的摄食量。(2)血浆制备与生化指标检测: 第 7 周, 小鼠禁食不禁水 12 h, 乙醚麻醉, 眼底静脉取血, 血样分装于加有肝素的 EP 管中, 4℃ 3000 r·min⁻¹ 离心 15 min, 分离血浆, 用于 FBG、TC、TG 的测定。第 9 周, 小鼠禁食不禁水 12 h, 乙醚麻醉, 眼底静脉取血, 血样分装于加有肝素的 EP 管中, 4℃ 3000 r·min⁻¹ 离心 15 min, 分离血浆, 用于 FBG、TC、TG、LDL-C 的测定。第 10 周, 小鼠不禁食, 乙醚麻醉, 摘眼球取血后解剖取各脏器以及股骨并称质量, 血样分装于加有肝素的 EP 管中, 4℃ 3000 r·min⁻¹ 离心 15 min, 分离血浆, 用于 FBG、TC、TG、LDL-C 的测定, 股骨做病理切片。

1.5 统计学处理方法 采用 SPSS 13.0 软件, 所有数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 用方差分析(One-Way ANOVA)两组间比较用 LSD 或 SNK 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病小鼠模型的建立 见表 1。高脂喂养第 7 周, 与正常对照组比较, 模型组小鼠的 FBG、TC、TG 水平均明显升高($P < 0.01$); 而阳性药组各指标水平低于模型组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。腹腔注射链脲佐菌素(STZ)1 周后, 模型组小鼠 FBG、TC、TG 均高于正常对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$); 而阳性药组各指标水平低于模型组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 并接近正常对照组水平, 表明糖尿病小鼠模型复制成功。

表 1 注射 STZ 前后小鼠 FBG、TC、TG 变化($\bar{x} \pm s$, $n=10$)
Table 1 FBG, TC and TG level in mice plasma before and after STZ injection of the two groups

组别	FBG/mmol·L ⁻¹		TC/mmol·L ⁻¹		TG/mmol·L ⁻¹	
	7 周	9 周	7 周	9 周	7 周	9 周
正常对照组	8.49±0.72	6.66±1.67	3.03±0.26	2.95±0.53	0.66±0.68	0.68±0.14
模型组	10.33±1.7**	21.36±1.35**	4.75±0.20**	5.46±0.52**	0.76±0.10**	1.75±0.72**
阳性药组	8.98±1.63	14.39±6.2 ^{ΔΔ}	4.22±0.39 ^{ΔΔ}	5.37±0.40	0.58±0.99 ^{ΔΔ}	0.90±0.18 ^{ΔΔ}

注: 与正常对照组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ^{ΔΔ} $P < 0.01$ 。

2.2 对糖尿病小鼠一般状况和体质量的影响 见表2。正常对照组小鼠精神状态良好,皮毛光泽,体质量持续、稳定上升。模型组小鼠给予STZ后,进食量、饮水量增加,消瘦,精神萎靡,毛稀落欠光泽,动作迟缓。与正常对照组比较,模型组体质量增加明显($P < 0.01$),摄食量明显减少($P < 0.01$);与模型组比较,MTF组小鼠精神状态良好,毛色光泽,而且MTF组及MTA组对高脂饲料喂养的小鼠体质量均有明显控制作用($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

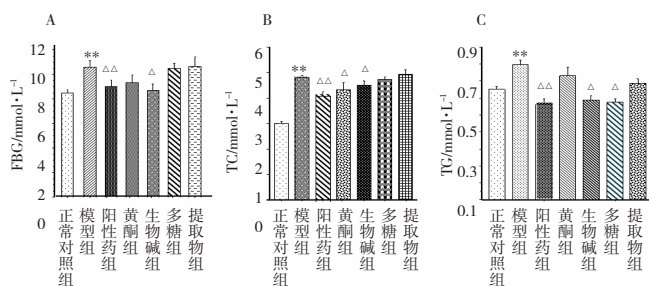
表2 糖尿病小鼠体质量和摄食量变化($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

Table 2 Effect of Cortex Mori on the body weight and food intake in the diabetes mice

组别	体质量/g		摄食量/g	
	7周	9周	7周	9周
正常对照组	25.32 ± 0.57	25.54 ± 0.47	5.41 ± 0.22	5.40 ± 0.24
模型组	29.58 ± 0.45**	31.79 ± 0.48**	3.06 ± 0.17**	3.37 ± 0.55**
阳性对照组	27.05 ± 0.75 ^{ΔΔ}	29.02 ± 0.76 ^{ΔΔ}	2.65 ± 0.18	3.73 ± 0.46
MTF组	26.58 ± 0.52 ^{ΔΔ}	28.00 ± 0.83 ^{ΔΔ}	2.58 ± 0.15	3.57 ± 0.33
MTA组	27.07 ± 0.83 ^Δ	28.32 ± 0.76 ^{ΔΔ}	2.88 ± 0.29	5.62 ± 1.24
MTP组	29.04 ± 0.35**	30.48 ± 0.51	2.85 ± 0.13	2.85 ± 0.28
ME组	30.37 ± 0.89**	30.71 ± 0.95	2.45 ± 0.07 ^Δ	2.49 ± 0.08

注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较, ^Δ $P < 0.05$, ^{ΔΔ} $P < 0.01$ 。

2.3 对高脂诱导的2型糖尿病小鼠FBG、TC及TG的影响 见图1。与正常对照组比较,模型组FBG、TC及TG有明显上升($P < 0.01$)。与模型组比较,MTF组、MTA组有降低TC作用($P < 0.05$),MTA组、MTP组有降低TG作用($P < 0.05$)。



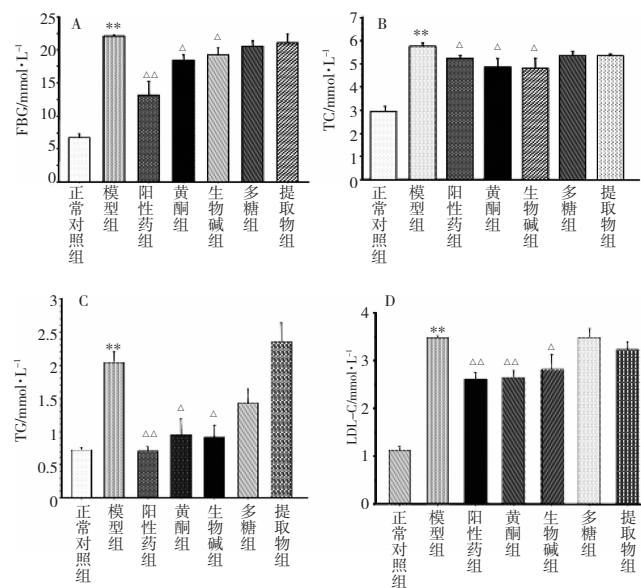
注:与正常对照组比较, ** $P < 0.01$;与模型组比较, ^Δ $P < 0.05$, ^{ΔΔ} $P < 0.01$ 。

图1 各组小鼠FBG、TC、TG水平比较

Figure 1 The plasma level of FBG, TC and TG in different mice groups

2.4 对高脂加STZ诱导的2型糖尿病小鼠FBG、TC及TG的影响 见图2。注射STZ 1周后,小鼠血糖稳定,禁食12 h测FBG、TC及TG。与正常对照组比较,模型组FBG、TC、TG及LDL-C明显上升(P

< 0.01)。与模型组比较,MTF组、MTA组可降低FBG、TG、TG($P < 0.05$);MTF组可降低小鼠LDL-C($P < 0.05$)。

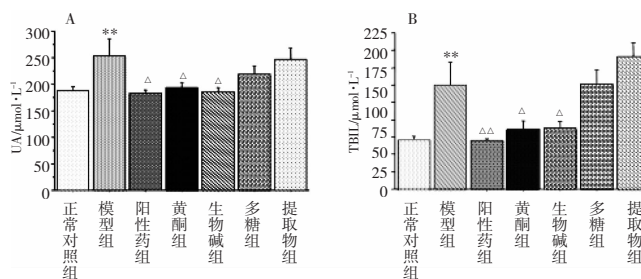


注:与正常对照组比较, ** $P < 0.01$;与模型组比较, ^Δ $P < 0.05$, ^{ΔΔ} $P < 0.01$ 。

图2 各组小鼠FBG、TC、TG、LDL-C水平比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Figure 2 The plasma level of FBG, TC, TG and LDL-C in different mice groups

2.5 对高脂加STZ诱导的2型糖尿病小鼠血清UA、TBIL的影响 见图3。第10周,与正常对照组比较,模型组小鼠UA、TBIL水平明显上升($P < 0.01$)。与模型组比较,MTF组和MTA组均能明显降低糖尿病小鼠UA、TBIL水平($P < 0.05$)。



注:与正常对照组比较, ** $P < 0.01$;与模型组比较, ^Δ $P < 0.05$, ^{ΔΔ} $P < 0.01$ 。

图3 各组小鼠UA及TBIL水平

Figure 3 The plasma level of UA and TBIL in different mice groups

2.6 对高脂加STZ诱导的2型糖尿病小鼠股骨的影响 见图4。10周后解剖小鼠进行病理切片观察。由于MTF组的降糖降脂效果最为显著,所以仅对正常对照、模型组和MTF组进行病理切片。NIKON

E600 光学显微镜下进行观察。正常对照组小鼠 6 例骨组织干骺端软骨面结构完整, 软骨细胞排列整齐, 与长骨结合部未见病理性改变。骨小梁结构基本正常, 骨髓腔内充满各种造血细胞。长骨骨干骨密质结构未见异常; 模型组 6 例骨组织中有 4 例出现不同程度的长骨骨干或干骺端变形。有 3 只骨组织长骨近干骺端处向外膨出, 骨髓腔增大; 膨出部位骨密质似无镜下可见改变。MTF 组 6 例骨组织中有 3

例可见轻度的长骨骨干或干骺端变形。MTF 组 5 号小鼠(MTF5)骨组织长骨近干骺端处向外膨出, 骨髓腔增大, 膨出部位骨密质似无镜下可见改变; MTF 组 6 号小鼠(MTF6)骨组织长骨近干骺端处向外膨出, 似为骨质增生所致, 膨大部位可见较多骨细胞及骨基质, 骨髓腔无明显增大; MTF 组 3 号小鼠(MTF3)干骺端轻度扩大, 但结构与正常组相似, 未见病理改变。MTF 组其余 3 例未见病理改变。



图 4 给药第 10 周受试药对小鼠股骨的影响(HE × 4)

Figure 4 The pathological section of femoral on week 10(HE × 4)

3 讨论

糖尿病是一种多病因的代谢疾病, 特点是慢性高血糖伴随因胰岛素分泌及作用缺陷引起的糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱。因此, 纠正糖脂代谢紊乱是治疗糖尿病及其并发症的重要手段^[8-9]。高脂饲料加 STZ 诱导糖尿病小鼠模型, 由于 STZ 可特异性损害胰岛 β 细胞, 使胰岛素分泌减少, 导致血糖升高^[10], 因此该法建立的模型小鼠病理表现与临床 2 型糖尿病(T2DM)接近。尿酸、总胆红素在临床上分别用来诊断高尿酸血症、肝脏疾病和胆道梗阻, 以直接胆红素升高为主常见于原发性胆汁型肝硬化、胆道梗阻等。

从本实验数据来看, 模型组较正常对照组尿酸、总胆红素显著升高, 说明糖尿病不仅存在糖、脂代谢紊乱, 也伴随高尿酸血症的表现。T2DM 患者高血糖、高血脂、高尿酸、高胆红素间相辅相成, 促进血管病变的形成和发展, 因此临床对 T2DM 患者不仅要控制血糖, 血脂, 还应重视高尿酸、高胆红素等危险因素, 并及时予以相关的干预措施^[11]。同时, 正常对照组小鼠精神状态良好, 皮毛光泽, 体质量持续、稳定上升。模型组小鼠体质量明显高于正常对照组, 且注射 STZ 之后, 小鼠进食量、饮水量增加, 但体质量减轻, 呈现明显的“三多一少”症状。与模型组比较, MTF 组小鼠精神状态良好, 毛色光泽, 且对小鼠体质量有明显的抑制作用。本研究通过对各组各项指标的比较, 发现 MTF 对糖尿病小鼠

各项指标的改善最为显著, 证明其有明显的降糖、降脂作用, 同时有较好的抑制糖尿病所致的骨质疏松和股骨头坏死的作用; MTA 除对 LDL-C 的改善作用不明显外, 对 FBG、TC、TG、UA、TBIL 有明显的控制作用, 其降糖作用稍弱于 MTF; 相对于前两者, MTP 对血糖的影响不大, 仅对血脂中 TG 有一定的影响; 而 ME 组的降糖、降脂作用不明显。

基于国内外对桑白皮黄酮、生物碱降糖降脂作用的研究, 本实验采用大孔树脂串联技术, 同步分离得到桑白皮的 3 个不同部位, 同时进行了不同部位降糖降脂作用的比较, 筛选出最佳有效部位, 这在国内外尚属首次。本研究证明桑白皮中总黄酮类成分降糖、对糖尿病股骨头坏死有很好的疗效, 同时能显著降低模型小鼠血清中尿酸和总胆红素的含量, 为将桑白皮最佳有效部位开发为降糖、抗股骨头坏死新药奠定了前期基础。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 280.
- [2] 吴志平, 谈建中, 顾振纶. 中药桑白皮化学成分及药理活性研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2004, 23(5): 10-12.
- [3] 马松涛. 桑白皮提取物对防治糖尿病大鼠神经病变实验研究[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(3): 117-118.
- [4] 李洪玉, 孙静芸, 吴素香. 不同来源桑白皮降压成分桑根酮 C 含量测定[J]. 中成药, 2002, 24(2): 104-106.
- [5] 张庆建. 鸡桑、华桑化学成分及生物活性研究[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2007: 9.

- [6] 耿鹏, 石倩, 杨洋, 等. 桑白皮生物碱与绿茶茶多酚的联合降糖作用[J]. 南开大学学报, 2011, 44(3): 76-78.
- [7] T. Kusakabe, H. Tanioka, K. Ebihara, et al. Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet[J]. Diabetologia, 2009, 52: 675-683.
- [8] 耿鹏, 石倩, 杨洋, 等. 桑白皮生物碱与绿茶茶多酚的联合降糖作用[J]. 南开大学学报, 2011, 44(3): 76-78.
- [9] Gernell M, Savage DB, Chatter VK, et al. The metabolic syndrome Peroxisome proliferators activated receptor gamma and its therapeutic modulation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(6): 2412-2421.
- [10] 陈晗, 吕晓艳, 李伟, 等. 高脂饮食联合小剂量 STZ 诱导 2 型糖尿病大鼠及小鼠模型眼表角膜病变的形态学观察[J]. 吉林大学学报(医学版), 2011, 37(6): 1001-1004.
- [11] 刘华香, 林燕. 2 型糖尿病患者血清尿酸胆红素测定的临床意义[J]. 中国临床新医学, 2010, 3(4): 358-360.
- (编辑: 邓响潮)

芪龙头痛颗粒镇静作用及其抗偏头痛机制研究

吴小芳^{1,2}, 张梅奎¹, 黄 怀³ (1. 中国人民解放军总医院, 北京 100853; 2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 3. 深圳致君制药有限公司, 广东 深圳 518110)

摘要: 目的 研究芪龙头痛颗粒(Qilong Toutong granule, QLTT)的镇静作用、活血化瘀功效及其抗偏头痛机制。方法 实验动物随机分为 6 组: 即正常对照组, 正天丸组, 模型组及 QLTT 高、中、低剂量组。72 只昆明小鼠灌胃给药 3 d 后, 用自主活动实验和协同催眠实验观察 QLTT 的镇静催眠作用。60 只 SD 大鼠灌胃给药 7 d 后, 皮下注射盐酸肾上腺素注射液 2 次, 期间冰水浸泡 5 min 复制急性血瘀模型, 禁食 12 h 后取血检测血黏度。60 只昆明小鼠经利血平皮下注射 9 d 复制低 5-羟色胺(5-HT)偏头痛模型, 从模型复制第 3 天起, 给予相应药物进行灌胃, 末次灌胃 1 h 后, 取血与脑组织进行凝血时间和单胺类递质的测定。结果 QLTT 高、中、低剂量组与正天丸组自主活动次数减少, 提示具有明显的镇静作用($P < 0.05$, $P < 0.01$), 但无催眠作用; 可显著改善血瘀模型鼠的血液黏度($P < 0.01$); 增加脑组织 5-HT、多巴胺(DA)和去甲肾上腺素(NE)的含量($P < 0.05$, $P < 0.01$); QLTT 高、中剂量组和正天丸组能显著延长低 5-HT 偏头痛模型小鼠的凝血时间($P < 0.01$); QLTT 中剂量组和正天丸组可提高血浆 5-HT 水平($P < 0.05$)。结论 QLTT 具有明显的镇静作用和活血化瘀功效, 可能是通过提高血浆和脑组织的 5-HT、NE 和 DA 的含量, 抑制三叉颈复合体神经元的活化, 从而减轻偏头痛的疼痛程度。

关键词: 芪龙头痛颗粒; 偏头痛; 神经递质; 活血化瘀; 动物模型

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2014)02-0164-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.02.012

Sedative Effect and Antimigraine Mechanism of Qilong Toutong Granules

WU Xiaofang^{1,2}, ZHANG Meikui¹, HUANG Huai³ (1. Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208 Hunan, China; 3. Shenzhen Zhijun Pharmaceutical Co., Ltd, Shenzhen 518110 Guangdong, China.)

Abstract: Objective To study the sedative effect and antimigraine mechanism of Qilong Toutong granules (QLTT), as well as its actions of activating blood and dissolving stasis. **Methods** Experimental animals were randomly divided into 6 groups, namely blank group, Zhengtian pills (ZTP), diazepam group (or model group), and high-, medium-

收稿日期: 2013-12-07

作者简介: 吴小芳, 女, 硕士研究生, 研究方向: 脑血管病的基础与临床研究。Email: xfang1988@126.com。通讯作者: 张梅奎, 男, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 脑血管病的基础与临床研究。Email: zhangmeikui301@163.com。

基金项目: 国家科技支撑计划项目居家养老健康服务内容建设(2013BAH14F03)。