

·药效与毒理学研究·

黄皮叶对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的作用及机制研究

黄小桃, 李颖仪, 郑 侠, 李 能(广州中医药大学临床药理研究所, 广东 广州 510405)

摘要: **目的** 研究黄皮叶对链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病模型大鼠的降血糖作用及其机制。**方法** 大鼠随机分6组, 即正常对照组, 模型组, 黄皮叶高、中、低剂量组及格列本脲组。除正常对照组外, 其余各组大鼠腹腔注射 STZ 复制 2 型糖尿病模型, 分别给予溶媒、黄皮叶及格列本脲进行干预, 观察黄皮叶对 2 型糖尿病大鼠空腹血糖值(FBG)、葡萄糖耐受量、血清胰岛素水平、血脂指标、氧化应激的影响以及胰腺的病理变化。**结果** 黄皮叶可明显降低 2 型糖尿病模型大鼠 FBG 水平, 提高口服葡萄糖的耐受性, 提高胰岛素水平, 降低血脂的含量, 同时能升高模型大鼠血清中超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽(GSH)活性并降低丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)的含量, 缓解胰腺病理变化。**结论** 黄皮叶具有降糖调脂作用, 可能与其促胰岛素分泌和抗氧化作用有关。

关键词: 黄皮叶; 糖尿病; 链脲佐菌素; 降血糖; 抗氧化

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)06-0651-06

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.06.001

Effect and Mechanism of Folium Clausenae Lansii on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

HUANG Xiaotao, LI Yingyi, ZHENG Xia, LI Neng(Institute of Clinical Pharmacology, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To study the anti-diabetic effect and mechanism of Folium Clausenae Lansii (FCL) on streptozotocin (STZ) -induced diabetic rats. **Methods** Rats were randomized into 6 groups, namely normal control group, model group, glibenclamide group, and high-, medium- and low-dose FCL groups. Except for the normal control group, rats in other groups were given intraperitoneal injection of STZ to induce type 2 diabetes, and then were given solvent, glibenclamide, high-, medium- and low-dose FCL respectively according to the grouping. Effects of FCL on fasting blood glucose (FBG), oral glucose tolerance test (OGTT), fasting insulin (FINS), lipid parameters, oxidative stress, and histological features of pancreatic tissue were investigated. **Results** FCL could decrease the content of FBG and blood lipid levels, increase oral glucose tolerance and FINS level, enhance serum superoxide dismutase (SOD), hydrogen peroxidase (CAT) and glutathione (GSH) activities, reduce malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) contents, and relieve the pathological changes of pancreatic gland. **Conclusion** FCL has obvious anti-diabetic and anti-hyperlipidemia effects on diabetic rats, and the mechanism may be related with the enhancement of insulin secretion and antioxidant effect.

Keywords: Folium Clausenae Lansii; Diabetes mellitus; Streptozotocin; Lowering blood glucose; Antioxidation

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是一种常见的内分泌代谢性疾病, 以高血糖为特点, 由胰岛素分泌不

足或功能缺陷所引发的糖、脂肪、蛋白质、水和电解质等一系列复杂的代谢紊乱综合征^[1-2]。糖尿病发病

收稿日期: 2014-06-05

作者简介: 黄小桃, 女, 博士, 助理研究员, 研究方向: 中药药动力学及毒理学。Email: huangxiaotao@gzucm.edu.cn。

基金项目: 广州中医药大学中医药科研创新基金项目(KAB204112K63); 广东省高等学校科技创新重点项目(cxzd1138)。

率逐年增加,其中Ⅱ型糖尿病发病率占糖尿病发病率90%~95%以上。世界卫生组织预测至2030年,全世界Ⅱ型糖尿病患者的数量将超过3亿^[3-4]。目前,糖尿病的治疗方法以控制血糖为主,包括胰岛素治疗和口服降血糖药物,但是这些药物在临床应用过程中均可发生不良反应。胰岛素发生不良反应的种类多且严重,常见的有过敏反应、低血糖反应、肝功能损伤及胰岛素抵抗等,严重的可危及患者生命^[5-6];而口服药降糖药如双胍类可导致胃肠道反应、肝肾功能损伤、乳酸中毒等^[7-8]。因此,寻找和开发安全高效的抗糖尿病药物成为研究重点。中医药整体角度多靶点的特点在防治糖尿病方面逐渐受到重视,并显示出了较好的效果^[9-12]。

黄皮叶为芸香科黄皮属植物 *Clausena lansium* (Lour.) Skeels 的干燥叶,性味苦、辛。《本草求原》记载黄皮叶有“解秽除垢,退黄肿”之功用。黄皮叶在民间用于急性黄疸型肝炎、流感、肾炎水肿等疾病的治疗^[13-14]。早在上世纪80年代就有学者^[15-16]发现黄皮叶具有降血糖、调血脂的药理活性,认为黄皮叶中所含的香豆精类可能是其降血糖作用的有效成分。但是这些研究大多数只停留在黄皮叶对糖尿病模型动物的降血糖作用,并没有涉及其降糖机制。本文旨在通过研究黄皮叶对链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的糖尿病模型大鼠血糖、糖耐量、血脂、抗氧化作用及胰腺病理变化的影响,初步探讨黄皮叶降血糖、调血脂的作用机制。

1 材料与方法

1.1 仪器 全自动生化分析仪,意大利 ECHO 公司; AEL-160 电子分析天平,日本岛津公司; KDC-220HR 高速冷冻离心机,科大创新股份有限公司中佳分公司。

1.2 药材 黄皮叶在广东省清远市清新县龙颈镇龙北村采集,其水提取物(粉状)由广东省清远容大生物工程有限公司提供,每克相当于原药材4g,批号:1010001。试验前用0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)混悬,低温贮藏,备用。

1.3 药品及试剂 格列本脲,天津太平洋制药有限公司,批号:20110125;链脲佐菌素(STZ),美国 Sigma 公司,批号:20101126;总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)测试盒,上海科华生物工程股份有限公司;超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽(GSH)、葡

萄糖测试盒,南京建成生物工程研究所;大鼠胰岛素(INS)试剂盒,Shibayagi 有限公司,批号:E1000052;其余试剂均为分析纯。

1.4 动物 SPF 级 SD 大鼠 150 只,雄性,体质量 180~220 g,广东省医学实验动物中心,动物许可证号:SCXK(粤)2008-0002。

1.5 糖尿病模型的复制^[10-12] 腹腔注射 STZ 65 mg·kg⁻¹ (溶解于 0.1 mol·L⁻¹、pH 4.5 的柠檬酸溶液中)复制大鼠 2 型糖尿病模型,48 h 后毛细管眼眶静脉丛采血检测血糖,选择血糖>11.1 mmol·L⁻¹ 的大鼠为成功模型纳入实验。

1.6 分组及给药 正常对照组大鼠 10 只;从模型大鼠中剔除个别空腹血糖值异常者,挑选出合格糖尿病大鼠 50 只,分 5 组,每组 10 只,即模型组,格列本脲组(5 mg·kg⁻¹),黄皮叶高、中、低剂量组(1000, 500, 250 mg·kg⁻¹)。灌胃给药,给药体积为 10 mL·kg⁻¹,每天 1 次,连续 5 周。正常对照组和模型组大鼠给予等量生理盐水。实验过程中无动物死亡。

1.7 指标检测 实验期间每周测量 1 次空腹血糖值、摄水量和摄食量。同时每周称量 1 次体质量。各组动物末次给药前禁食不禁水 12 h,称量体质量,毛细管眼眶静脉丛取血测定空腹血糖值(FBG)后给药;给药后 1 h 再口服 25% 葡萄糖溶液(2 g·kg⁻¹)。各组分别于口服葡萄糖后 30, 60, 120 min 时眼眶静脉丛采血,检测血糖值。采血结束后大鼠腹腔注射 20% 乌拉糖麻醉(1 g·kg⁻¹),腹主动脉取血分离血清,生化分析仪测定大鼠血清 TG, TC, LDL-c, HDL-c, SOD, MDA, NO, CAT 和 GSH 水平。同时将部分胰腺放入 10% 福尔马林溶液固定,制作病理切片,用于组织病理学检测。

1.8 正常大鼠葡萄糖耐量测定 取 50 只正常 SD 大鼠,测定 FBG(禁食不禁水 12 h,眼眶采血),设为零时血糖。将动物随机分为 5 组,即正常对照组,黄皮叶高、中、低剂量组和格列本脲组。各组给药剂量同 1.6 项下,给药 1 h 后均灌胃给予 25% 葡萄糖溶液(2 g·kg⁻¹),并于给葡萄糖后 30, 60, 120 min 眼眶采血测定血糖值。

1.9 统计学处理方法 实验数据均用 SPSS15.0 软件处理,各项指标结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间差异采用单因素方差分析方法,两两比较用 LSD 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般情况 模型组大鼠活动减少、嗜睡,皮

毛发黄无光泽，有特殊臭味，后期有大鼠相继出现后足溃烂等现象；黄皮叶高、中、低剂量组和格列本脲组大鼠在皮毛色泽、后足溃烂方面均有不同程度的改善，而正常对照组大鼠未见异常。

2.2 黄皮叶水提物对 STZ 糖尿病大鼠体质量的影响
随着时间增加，正常对照组大鼠体质量逐渐增加，模型组大鼠体质量逐渐下降。从给药第 1 周至实验结束，模型组大鼠体质量在各时间点均显著低于正常对照组($P<0.01$)。与模型组比较，黄皮叶高、中、低剂量组及格列本脲组体质量下降的趋势有所减轻。随着给药时间增加，体质量缓慢回升，其中黄皮叶低剂量组体质量在给药第 2 周开始与模型组比较差异有统计意义($P<0.05$, $P<0.01$)；而黄皮叶高、中剂量组和格列本脲组体质量从给药第 1 周至实验结束体质量均显著高于模型组($P<0.05$, $P<0.01$)，见图 1。

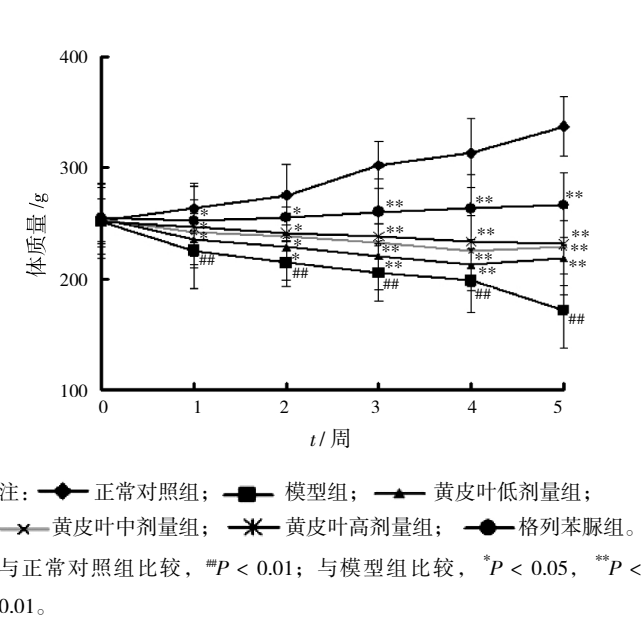


图 1 黄皮叶水提物对 STZ 糖尿病大鼠体质量的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)
Figure1 Effect of Folium Clausenae Lansii aqueous extract on body weight of STZ diabetic rats

2.3 黄皮叶水提物对 STZ 糖尿病大鼠饮食的影响
与正常对照组比较，模型组大鼠摄食量与摄水量均明显增加($P<0.01$)。与模型组比较，黄皮叶高、中、低剂量组及格列本脲组能降低糖尿病大鼠异常增加的摄食量和摄水量($P<0.01$)，见表 1。

2.4 黄皮叶水提物对 STZ 糖尿病大鼠 FBG 的影响
与正常对照组比较，模型组大鼠 FBG 值在 5 周内均维持在高水平状态($P<0.01$)。与模型组比较，黄皮叶高、中、低剂量组大鼠 FBG 值随着用药治疗的

表 1 黄皮叶水提物对 STZ 糖尿病大鼠饮食的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)
Table 1 Effect of Folium Clausenae Lansii aqueous extract on feed intake and water intake of diabetic rats induced by STZ

组别	剂量 / $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	摄食量 / $\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	摄水量 / $\text{mL}\cdot\text{d}^{-1}$
正常对照组		18.70 ± 0.27	22.22 ± 0.34
模型组		$46.58\pm0.31^{##}$	$265.62\pm4.70^{##}$
黄皮叶低剂量组	250	$39.58\pm0.25^{**}$	$207.70\pm2.79^{**}$
黄皮叶中剂量组	500	$30.01\pm0.72^{**}$	$164.77\pm4.02^{**}$
黄皮叶高剂量组	1000	$31.68\pm0.24^{**}$	$165.60\pm1.33^{**}$
格列本脲组	5	$27.56\pm0.30^{**}$	$151.80\pm1.71^{**}$

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

时间延长而逐渐下降，差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)，见图 2。

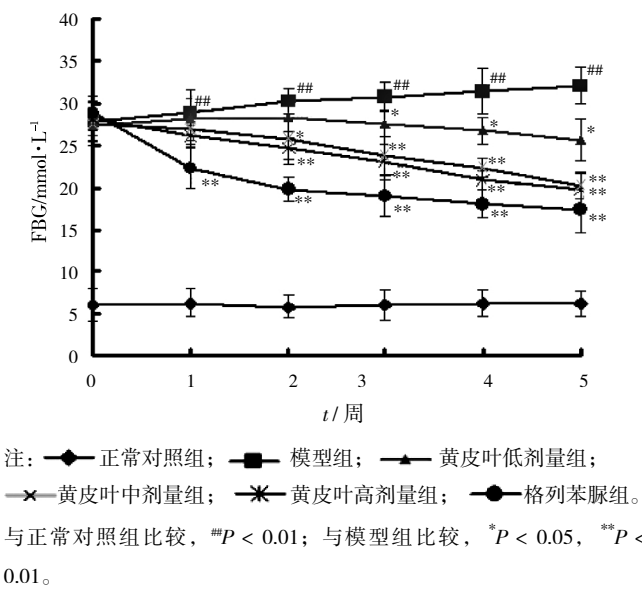


图 2 黄皮叶水提物对 STZ 糖尿病大鼠 FBG 的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)
Figure 2 Effect of Folium Clausenae Lansii aqueous extract on fasting blood glucose of diabetic rats induced by STZ

2.5 黄皮叶水提物对 STZ 糖尿病大鼠葡萄糖耐量的影响
各组大鼠灌服葡萄糖后血糖开始上升，随后逐渐下降，正常对照组在 0.5 h 时达到最大值，2 h 时几乎降至正常水平。模型组大鼠在口服葡萄糖后血糖值明显高于正常对照组 ($P<0.01$)。与模型组比较，黄皮叶高、中、低剂量组大鼠的血糖值显著降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)，见表 2。

2.6 黄皮叶水提物对正常大鼠葡萄糖耐量的影响
正常对照组大鼠给予葡萄糖后，30 min 血糖值显著升高，60 min 血糖值开始下降。与正常对照组比较，黄皮叶各剂量组血糖值差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 3。

表 2 黄皮叶水提物对 STZ 糖尿病大鼠葡萄糖耐量的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 2 Effect of Folium Clausenae Lansii aqueous extract on the oral glucose tolerance test(OGTT) of diabetic rats induced by STZ

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	血糖值 / mmol·L ⁻¹			
		0 min	30 min	60 min	120 min
正常对照组		5.8 ± 0.3	8.7 ± 0.3	7.1 ± 0.2	6.2 ± 0.3
模型组		30.4 ± 0.9 ^{##}	33.1 ± 0.8 ^{##}	32.5 ± 0.7 ^{##}	29.8 ± 0.6 ^{##}
黄皮叶低剂量组	250	26.5 ± 0.7 [*]	29.7 ± 0.6 [*]	27.1 ± 0.5 [*]	26.1 ± 0.5 [*]
黄皮叶中剂量组	500	23.1 ± 0.5 [*]	27.1 ± 0.7 [*]	25.6 ± 0.8 [*]	23.4 ± 0.7 [*]
黄皮叶高剂量组	1000	20.8 ± 0.3 ^{**}	23.9 ± 0.6 ^{**}	22.1 ± 0.3 ^{**}	20.4 ± 0.8 ^{**}
格列本脲组	5	18.5 ± 0.6 ^{**}	21.4 ± 0.4 ^{**}	20.8 ± 0.4 ^{**}	19.1 ± 0.4 ^{**}

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

表 3 黄皮叶水提物对正常大鼠葡萄糖耐量的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 3 Effect of Folium Clausenae Lansii aqueous extract on the oral glucose tolerance test(OGTT) of normal rats

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	血糖值 / mmol·L ⁻¹			
		0 min	30 min	60 min	120 min
正常对照组		5.6 ± 0.3	7.6 ± 0.1	6.8 ± 0.2	6.2 ± 0.4
黄皮叶低剂量组	250	5.7 ± 0.7	7.5 ± 0.4	6.6 ± 0.4	6.0 ± 0.2
黄皮叶中剂量组	500	5.6 ± 0.4	7.4 ± 0.3	6.7 ± 0.3	6.0 ± 0.3
黄皮叶高剂量组	1000	5.6 ± 0.5	7.4 ± 0.3	6.5 ± 0.4	6.1 ± 0.1
格列本脲组	5	5.5 ± 0.4	7.3 ± 0.2	6.5 ± 0.3	5.9 ± 0.2

2.7 黄皮叶水提物对 STZ 糖尿病大鼠血清胰岛素的影响 与正常对照组比较，模型组大鼠胰岛素水平显著降低，差异有统计学意义($P < 0.01$)；与模型组比较，黄皮叶高、中、低剂量组均能升高糖尿病大鼠血清胰岛素，差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)，见表 4。

表 4 黄皮叶水提物对 STZ 糖尿病大鼠血清胰岛素的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 4 Effect of Folium Clausenae Lansii aqueous extract on serum insulin levels of diabetic rats induced by STZ

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	血清胰岛素 /μmmol·L ⁻¹
正常对照组		14.77 ± 0.15
模型组		6.04 ± 0.19 ^{##}
黄皮叶低剂量组	250	8.88 ± 0.21 [*]
黄皮叶中剂量组	500	9.29 ± 0.30 [*]
黄皮叶高剂量组	1000	11.09 ± 0.17 ^{**}
格列本脲组	5	11.46 ± 0.15 ^{**}

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

2.8 黄皮叶水提物对 STZ 糖尿病大鼠血脂的影响 与正常对照组比较，模型组大鼠 TC、TG 和 LDL-c

均显著升高($P < 0.01$)，HDL-c 水平显著降低($P < 0.01$)。与模型组比较，黄皮叶高、中、低剂量组 TC、TG 和 LDL-c 均显著降低 ($P < 0.05$)；黄皮叶低剂量组 HDL-c 虽无统计学差异($P > 0.05$)，但可见升高趋势，黄皮叶高、中剂量组 HDL-c 则显著升高 ($P < 0.05$)，见表 5。

表 5 黄皮叶水提物对 STZ 糖尿病大鼠血脂的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 5 Effect of Folium Clausenae Lansii aqueous extract on serum lipids of diabetic rats induced by STZ

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	TG /mmol·L ⁻¹	TC /mmol·L ⁻¹	LDL-c /mmol·L ⁻¹	HDL-c /mmol·L ⁻¹
正常对照组		0.52 ± 0.03	0.78 ± 0.02	0.42 ± 0.01	0.42 ± 0.04
模型组		1.25 ± 0.04 ^{##}	1.61 ± 0.05 ^{##}	1.17 ± 0.05 ^{##}	0.24 ± 0.01 ^{##}
黄皮叶低剂量组	250	0.87 ± 0.02 [*]	1.33 ± 0.04 [*]	0.81 ± 0.02 [*]	0.28 ± 0.02
黄皮叶中剂量组	500	0.78 ± 0.03 [*]	1.11 ± 0.01 [*]	0.74 ± 0.03 [*]	0.31 ± 0.04 [*]
黄皮叶高剂量组	1000	0.82 ± 0.01 [*]	1.03 ± 0.03 [*]	0.70 ± 0.04 [*]	0.38 ± 0.01 [*]
格列本脲组	5	0.65 ± 0.04 ^{**}	0.98 ± 0.01 ^{**}	0.65 ± 0.02 ^{**}	0.39 ± 0.03 [*]

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

2.9 黄皮叶水提物对 STZ 糖尿病大鼠氧化应激的影响 与正常对照组比较，模型组大鼠血清 CAT、GSH 和 SOD 活性显著减弱，MDA 和 NO 含量显著增加 (均 $P < 0.01$)。与模型组比较，黄皮叶高、中、低剂量组大鼠血清 CAT、GSH 和 SOD 活性显著增强($P < 0.05$, $P < 0.01$)，MDA 和 NO 含量显著减少($P < 0.05$, $P < 0.01$)，见表 6。

表 6 黄皮叶水提物对 STZ 糖尿病大鼠血清 CAT、GSH、SOD 活性和 NO、MDA 水平的的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 6 Effect of Folium Clausenae Lansii aqueous extract on serum lipids(CAT, GSH, SOD, MDA and NO) of diabetic rats induced by STZ

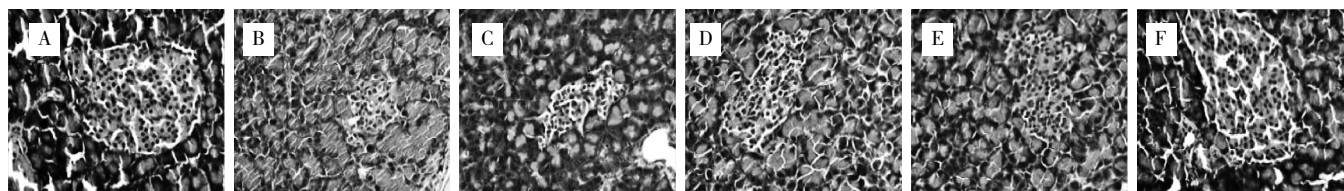
组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	CAT /U·mL	GSH /μg·L ⁻¹	SOD /U·mL ⁻¹	MDA /nmol·L ⁻¹	NO /μmol·L ⁻¹
正常对照组		0.77 ± 0.01	12246 ± 131	130.49 ± 1.68	1.21 ± 0.02	20.65 ± 0.33
模型组		0.32 ± 0.01 ^{##}	4577 ± 74 ^{##}	74.49 ± 0.98 ^{##}	3.63 ± 0.05 ^{##}	54.87 ± 0.89 ^{##}
黄皮叶低剂量组	250	0.43 ± 0.01 [*]	6297 ± 91 ^{**}	91.51 ± 1.45 ^{**}	2.66 ± 0.04 [*]	36.80 ± 0.69 ^{**}
黄皮叶中剂量组	500	0.50 ± 0.01 ^{**}	6726 ± 80 ^{**}	104.21 ± 1.30 ^{**}	2.77 ± 0.04 [*]	31.01 ± 0.43 ^{**}
黄皮叶高剂量组	1000	0.48 ± 0.01 ^{**}	7038 ± 79 ^{**}	115.16 ± 1.90 ^{**}	2.24 ± 0.04 ^{**}	32.78 ± 0.62 ^{**}
格列本脲组	5	0.59 ± 0.01 ^{**}	10348 ± 110 ^{**}	124.96 ± 1.89 ^{**}	1.65 ± 0.02 ^{**}	26.79 ± 0.31 ^{**}

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

2.10 黄皮叶水提物对 STZ 糖尿病大鼠胰腺病理形态学的影响 HE 染色结果显示，正常对照组大鼠胰岛细胞与周围腺泡分界清晰，胰岛细胞饱满，形态正

常,胰岛数量多。模型组大鼠胰岛细胞萎缩,与周围界限模糊,形态不规则,胰岛数量少,体积明显变小。与模型组比较,黄皮叶高、中、低剂量组大鼠胰

岛细胞萎缩现象有所改善,胰岛细胞直径有所增加,边界略清晰;格列本脲组大鼠胰岛细胞较饱满,边界清晰,胰岛数量有所增加,见图 3。



注: A. 正常对照组; B. 模型组; C. 黄皮叶低剂量组; D. 黄皮叶中剂量组; E. 黄皮叶高剂量组; F. 格列本脲组

图 3 黄皮叶水提物对 STZ 糖尿病大鼠胰腺病理变化的影响(200×)

Figure 3 Effect of Folium Clausenae Lansii aqueous extract on pancreatic islet tissue of diabetic rats induced by STZ

3 讨论

糖尿病是当今社会威胁人类健康的主要慢性病之一,其病程长、并发症多,严重影响患者的身心健康和期望寿命^[17]。糖尿病患者具有多饮、多食、多尿、身体消瘦即“三多一少”的特点。近年来临床广泛应用的治法方法是皮下注射胰岛素和口服降糖药物,但这两种治法方法所致的不良反应屡见报道。

黄皮叶是在广东、广西常用于治疗糖尿病、肝炎等的一种中药。有研究报道黄皮叶具有降血糖作用^[15-16],但未涉及其具体作用机制。

STZ 诱导糖尿病模型是目前国内外应用最多的糖尿病动物模型。STZ 对一定种属动物的胰岛 β 细胞有选择性破坏作用,可同时诱发化学性胰岛炎和自身免疫性胰岛炎,使胰岛出现空洞和组织纤维化,血糖升高^[18],诱发多种动物发生糖尿病。STZ 毒性较小,可以 1 次大剂量或多次小剂量注射造成糖尿病动物模型。本实验选用雄性大鼠,通过 1 次给予大剂量 STZ ($65 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 破坏动物胰岛 β 细胞,引起胰岛素缺乏,使血糖持续稳定升高,以建立糖尿病模型。本实验结果表明,与正常对照组比较,模型组大鼠 FBG、TC、TG、LDL-c、MDA、NO 均明显升高, HDL-c、CAT、SOD 和 GSH 明显降低,表明本实验所用方法可成功地制备 2 型糖尿病大鼠模型。

本实验通过检测以上指标来评价黄皮叶对糖尿病的作用。结果显示:①糖尿病大鼠体质量逐渐恢复,提示黄皮叶能有效改善糖尿病身体消瘦的症状;②饮食量趋于正常,提示黄皮叶能有效控制糖尿病大鼠的饮食,改善糖尿病引起的多饮、多食症状;③空腹血糖、餐后血糖下降,血清胰岛素水平升高,提示黄皮叶可能通过促进糖尿病大鼠血清胰岛素释放,改善胰

岛素抵抗,从而降低糖尿病大鼠空腹血糖和餐后血糖;但黄皮叶对正常大鼠的糖代谢作用不明显;④血脂指标 TC、TG、LDL-c 降低, HDL-c 升高,提示黄皮叶可显著降低糖尿病大鼠体内过高的血脂水平,具有降血脂的作用;⑤血清 SOD、CAT、GSH 活性增强, NO、MDA 含量降低,提示黄皮叶具有抗氧化的作用,提高糖尿病大鼠抗氧化能力,减轻 STZ 对胰岛 β 细胞损伤或促进已损伤的 β 细胞的修复;⑥黄皮叶还能不同程度缓解胰腺的病理变化,促进胰岛 β 细胞的修复和生长增殖。

综上,黄皮叶对正常大鼠糖代谢作用不明显,但可显著降低糖尿病大鼠的空腹血糖和餐后血糖值,促进胰岛 β 细胞的修复和生长增殖,增加胰岛素分泌,对受损的胰岛功能具有一定的改善作用,提高机体对葡萄糖的利用率,缓解由于胰岛 β 细胞受损而引起的高血糖症状;同时显著降低糖尿病大鼠体内过高的血脂水平,并能有效提高糖尿病大鼠血清的抗氧化作用,改善活性氧自由基代谢紊乱,从而达到降低血糖、调节血脂、改善糖尿病“三多一少”症状的作用。因此,黄皮叶具有较好的降血糖、调血脂作用,其作用机制可能与抗氧化作用和增加胰岛素分泌有关,值得对其进行深入研究。

参考文献:

- [1] 杨小红,王素利,张伟程. 中医药对 2 型糖尿病胰岛 β 细胞功能的早期保护研究进展[J]. 中医临床杂志, 2010, 22 (3): 268-272.
- [2] Xiang FL, Lu X, Strutt B, et al. NOX₂ deficiency protects against streptozotocin-induced beta-cell destruction and development of diabetes in mice[J]. Diabetes, 2010, 59(10): 2603-2611.
- [3] Patel DK, Kumar R, Laloo D, et al. Diabetes mellitus: an overview

- on its pharmacological aspects and reported medicinal plants having antidiabetic activity[J]. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 2012, 2(5): 411-420.
- [4] Francesco R. Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? [J]. Diabetes Care, 2008, 31(S2): S290-S296.
- [5] 李杰, 丁红丽. 胰岛素治疗糖尿病的不良反应[J]. 临床合理用药, 2013, 6(11): 94-98.
- [6] 周国坚, 湛剑飞. 胰岛素治疗糖尿病的不良反应的临床分析[J]. 中国医药导报, 2011, 8(28): 64-66.
- [7] 金菊庆. 降糖药致不良反应 359 例分析[J]. 中国药房, 2014, 25(10): 920-922.
- [8] 王晓兵, 叶山东. 二甲双胍相关性乳酸酸中毒的研究进展[J]. 安徽医学, 2014, 35(1): 130-133.
- [9] 刁玉林, 姜威, 朱婷, 等. 天然植物多糖抗糖尿病研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2011, 38(4): 275-279.
- [10] 姚先梅, 段贤春, 吴健, 等. 太子参多糖对实验性糖尿病大鼠血糖血脂代谢和肾脏病理的影响[J]. 安徽医药, 2014, 18(1): 23-26.
- [11] 田春雨, 刘志霞, 王亚, 等. 双益降糖方对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 177-180.
- [12] 刘方洲, 宋献美, 王晓丽, 等. 杨桃叶总黄酮的降血糖作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 279-281.
- [13] 全国中草药汇编编写组. 全国中草药汇编(上册)[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 780.
- [14] 宋振玉. 中草药现代研究(第 2 卷)[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1996: 160.
- [15] 申竹芳, 陈其明, 刘海帆, 等. 黄皮香豆精的降血糖作用[J]. 药学报, 1989, 24(5): 391-392.
- [16] 熊曼琪, 张横柳, 朱章志, 等. 黄皮叶、小叶山绿豆、广木香降血糖作用的实验研究[J]. 广州中医学院学报, 1994, 11(1): 41-44.
- [17] Li WL, Zheng HC, Bukuru J, et al. Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2004, 92(1): 1-21.
- [18] 闻智鸣. 不同剂量和不同给药次数的链脲佐菌素对大鼠胰岛的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(10): 1128.

(编辑: 梁进权)

昆母汤对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞 bax、bcl-2 的影响

林昌松¹, 陈秀敏², 刘清平¹, 徐 强¹, 关 彤¹, 陈纪藩¹, 刘凤震³, 吴 莹³ (1. 广州中医药大学第一附属医院风湿病科, 广东 广州 510405; 2. 广东省中医院 广州中医药大学博士后科研流动站, 广东 广州 510120; 3. 广州中医药大学, 广东 广州 510405)

摘要: **目的** 观察昆母汤醇提液(KMT)对人类类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞(RA-FLS)B 淋巴细胞瘤-2 基因(bcl-2)、bcl-2 相关 X 蛋白(bax)mRNA 及蛋白的影响, 探讨昆母汤治疗 RA 的部分作用机制。**方法** 滑膜组织取自行关节置换术或关节镜检查术的 8 例活动性类风湿关节炎(RA)患者, 分离出 FLS 并进行原代培养, 用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)观察 bax、bcl-2 mRNA 表达的变化, 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测 bax、bcl-2 蛋白含量的变化。**结果** 与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)组比较, KMT 高剂量组可以明显促进 bax mRNA 表达, 明显抑制 bcl-2 mRNA 表达, 且 bax mRNA/bcl-2 mRNA 比值明显提高($P < 0.05$, $P < 0.01$); KMT 中、高剂量组可以提高 bax 蛋白含量, 各剂量组均可降低 bcl-2 蛋白含量, bax/bcl-2 的蛋白比值明显提高($P < 0.05$, $P < 0.01$), 且有一定的剂量依赖性。**结论** 昆母汤可能通过抑制 bcl-2 的表达, 同时促进 bax 的表达, 调节 bax/bcl-2 比值来发挥对 RA-FLS 的促凋亡作用, 具有治疗 RA 的潜在价值。

关键词: 昆母汤; 类风湿关节炎; 成纤维样滑膜细胞; B 淋巴细胞瘤-2 基因; bcl-2 相关 X 蛋白

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)06-0656-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.06.002

收稿日期: 2014-03-26

作者简介: 林昌松, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中医药防治风湿病研究。Email: lincshs999@163.com。通讯作者: 陈秀敏, 在站博士后, 研究方向: 中医药防治风湿病研究。Email: candy011011@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81173634); 广东省自然科学基金自由申请项目(S2011010005660)。