

桑葛降糖粉对四氧嘧啶模型小鼠 降糖作用的研究

蒋倩倩, 张 娇, 郑文青, 魏 屹*

(西南交通大学生命科学与工程学院, 成都 610000)

摘 要: **目的** 研究保健食品桑葛降糖粉对四氧嘧啶糖尿病模型小鼠的辅助降血糖作用。**方法** 随机选取 10 只小鼠为空白组, 以四氧嘧啶建立糖尿病小鼠实验组, 随机分配为模型组、阳性对照组[3 g/(kg·d)]、桑葛降糖粉高、中、低剂量组[7.8、3.9、1.95 g/(kg·d)], 灌胃给药 15 d, 每次灌胃量均为 0.1 mL/10 g。分别在试验第 3、7、11、15 d 测定各组小鼠的体重、饮水量和空腹血糖值(fasting blood glucose, FBG)。在第 16 d 进行口服葡萄糖耐量试验, 分别测定各组小鼠口服葡萄糖 0、30、60、120 min 后的血糖值, 并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)。**结果** 桑葛降糖粉对糖尿病小鼠的体重影响不显著, 但其多饮症状得到明显改善; 桑葛降糖粉高、中剂量组均能显著降低小鼠 FBG($P<0.05$), 且能显著增加小鼠的糖耐量(oral glucose tolerance, OGT)($P<0.01$)。**结论** 桑葛降糖粉能够明显改善糖尿病小鼠的病症, 可以有效降低糖尿病小鼠的 FBG 和增加其 OGT, 因此具有较好的辅助降血糖作用。

关键词: 桑葛降糖粉; 辅助降血糖; 空腹血糖值; 糖耐量

Study on hypoglycemic effect of SangGe hypoglycemic powder on alloxan model mice

JIANG Qian-Qian, ZHANG Jiao, JIA Wen-Qing, WEI Yi*

(School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610000, China)

ABSTRACT: Objective To study the assistant hypoglycemic effect of health food SangGe Hypoglycemic powder on alloxan diabetic model mice. **Methods** A total of 10 mice were randomly selected as blank groups. Diabetic mice experimental groups were established with alloxan, randomly divided into model group, positive control group [3 g/(kg·d)], high, medium and low dose of SangGe hypoglycemic powder group [7.8, 3.9, 1.95 g/(kg·d)], and then the mice were continuously received the intragastric administration of 0.1 mL/10 g for 15 days. The body weight, water intake and fasting blood glucose (FBG) of the mice in each group were measured at day 3, 7, 11 and 15, respectively. Oral glucose tolerance test was conducted at day 16, and the blood glucose values of the mice in each group after oral glucose 0, 30, 60 and 120 min were measured respectively. The area under the curve (AUC) was calculated as the change in glucose tolerance. **Results** The weight of diabetic mice was not significantly affected by SangGe hypoglycemic powder, but the polydipsia symptom was significantly improved. Both the high and medium

基金项目: 事业单位委托项目(2015H01387)

Fund: Supported by Entrusted by Institutions(2015H01387)

*通讯作者: 魏屹, 副教授, 主要研究方向为药物分析与药品质量研究。E-mail: weiyixy@126.com

*Corresponding author: WEI Yi, Associate Professor, School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, No.111, North Section 1, Second Ring Road, Chengdu 610000, China. E-mail: weiyixy@126.com

dose of SangGe hypoglycemic powder groups significantly improved FBG ($P<0.05$) and increased oral glucose tolerance (OGT) in mice ($P<0.01$). **Conclusion** SangGe hypoglycemic powder can obviously improve the symptoms of diabetic mice, reduce the FBG and rise the OGT, so it has good assistant hypoglycemic effect.

KEY WORDS: SangGe hypoglycemic powder; assistant hypoglycemic effect; fasting blood glucose; oral glucose tolerance

1 引言

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病,患者长期的高血糖会导致多个组织器官发生病变,从而诱发急、慢性并发症^[1]。现如今,由于营养过剩、工作压力大、生活环境等多方面因素影响,使得高血糖的发病率呈明显增高趋势,且趋于年轻化^[2]。预测到2035年全球大约有5.92亿人将死于糖尿病及其并发症^[3]。目前糖尿病的治疗以西药格列苯脲、二甲双胍为主,疗效虽快,但往往会带来严重的副作用和依赖性^[4,5],从而使得天然健康的中药辅助降血糖类保健食品也逐渐被广大消费者接受^[6]。桑葛降糖粉是一种新型降糖保健食品,其处方来源于张廷模教授的经验方,以葛根、人参、桑叶、山药、百合、昆布组方,前期已根据其性质完成了提取和制备工艺的研究^[7]。方中的主要有效成分为多糖和异黄酮,大量研究表明这2种成分具有降血糖活性^[8-11]。其中,桑叶中的多糖、黄酮等生物活性成分具有防止胰岛 β 细胞氧化损伤、改善胰岛素抵抗等作用^[12];葛根的主要功能成分包括异黄酮类化合物、三萜及其皂苷类化合物^[13],有研究表明葛根异黄酮保护糖尿病小鼠的机制与缓解氧化应激机制的启动有关^[14];另外,中医理论中,人参补气救脱,山药祛寒散邪,二者能减轻葛根发散、桑叶性寒的作用,且百合清心除烦,昆布软坚行水,更有利于改善糖尿病患者消渴多饮的症状。本研究将临床用于糖尿病慢性并发症的防治并取得良好疗效的玉泉丸^[15]作为阳性对照品,使用四氧嘧啶制备II型糖尿病动物模型,通过测定空腹血糖值(fasting blood glucose, FBG)和糖耐量(oral glucose tolerance, OGT)等指标考查桑葛降糖粉的辅助降血糖功效。桑葛降糖粉是由六味药食两用的中药材制成的降血糖保健食品,在一定程度上弥补了西药降血糖的不足,不仅能为糖尿病患者提供辅助治疗手段,还为中药材资源的开发利用发展了一个新的方向。

2 材料与方法

2.1 材料与试剂

桑葛降糖粉:实验室自制;玉泉丸(批号:15040 成都九芝堂金鼎药业有限公司);四氧嘧啶(CAS:2244-11-3,上海麦克林生物公司);50%葡萄糖注射液(湖北科伦药业有限公司)。

2.2 实验动物

雄性昆明种小鼠60只,体重为18~22 g,由成都达硕实验动物有限公司提供。

2.3 主要仪器

KQ-250 DE数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);1 mL注射器(成都市新津事丰医疗器械有限公司);安稳型血糖仪及血糖试条(长沙三诺生物传感股份有限公司)。

2.4 实验方法

2.4.1 桑葛降糖粉的制备工艺流程

取桑叶适量,热水浸提,取滤液,浓缩得干浸膏研磨成粉;取葛根适量,70%乙醇回提取,取滤液,浓缩得干浸膏研磨成粉;山药百合蒸熟、粉碎;昆布干蒸20 min后粉碎;人参粉碎,分别取粉碎后粉末适量混合得桑葛降糖粉^[7]。

2.4.2 溶液的制备

按照1.5 g/10粒取适量玉泉丸研磨成粉末,加水制成浓度为0.3 g/mL的玉泉丸溶液。

取适量桑葛降糖粉,每次加10倍量的水提取2次,合并提取液,浓缩成浓度为0.78 g/mL的浸膏。

2.4.3 糖尿病小鼠模型的建立

小鼠适应性喂养7 d,随机取10只作为空白组,其余小鼠禁食不禁水16 h后尾静脉注射用0.9%生理盐水溶解的四氧嘧啶溶液,剂量为60 mg/kg^[16],空白组小鼠尾静脉注射相同体积的生理盐水,随后正常饲养。在第24 h和第48 h给造模小鼠灌胃50%的葡萄糖溶液,72 h后尾静脉取血测定空腹血糖值(fasting blood glucose, FBG),测定前小鼠禁食不禁水12 h。以FBG ≥ 11.1 mmol/L的小鼠视为造模成功的糖尿病小鼠。

2.4.4 分组及给药

将造模成功的小鼠随机分为模型组、阳性对照组[3 g/(kg·d)]、桑葛降糖粉高、中、低剂量组[以浸膏计,剂量分别为7.8、3.9、1.95 g/(kg·d)]^[17,18],其中中剂量相当于临床等效量,折算成70 kg成人用药的处方量为30 g^[19]。各组均按上述剂量灌胃给药,模型组和空白组给予等剂量生理盐水灌胃,每天早上1次,连续灌胃15 d。

2.4.5 观测指标及方法

(1) 一般情况观察

每天灌胃前观察小鼠精神情况、活动状态和毛色,并记录其饮食、饮水量及尿量等状况。每次测FBG时称体质

量, 然后根据每只小鼠体重的变化调整给药量。

(2) FBG 的测定

分别在给药第0、3、7、11、15 d 尾静脉取血测定各组小鼠的 FBG, 测定前需禁食不禁水12 h。

(3) 小鼠的糖耐量(oral glucose tolerance, OGT)的测定

各组小鼠完成空腹血糖值测定后, 第16 d 给药前禁食不禁水12 h, 给药后2 h 用50%葡萄糖溶液灌胃, 剂量为2.0 g/kg, 然后分别测定第0、30、60、120 min 的血糖值, 并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)。

2.4.6 统计处理

实验数据均以平均值(Mean)±标准差(sd)来表示。采用 SPSS 20.0 软件(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)进行单因素方差分析和差异显著性分析, $P<0.05$ 表示差异显著, 有统计学意义。

3 结果与分析

3.1 小鼠的一般情况观察

观察发现, 实验过程中空白组小鼠精神情况良好, 行动敏捷, 毛色洁白, 饮食、饮水、尿量均正常; 其余各组小鼠造模后很快表现出糖尿病患者“三多一少”的典型症状, 即饮食、饮水和尿量明显增多, 体重减轻, 精神不振。实验过程中, 模型组小鼠毛色逐渐变黄、潮湿、杂乱且容易脱落。高、中、低剂量组及阳性对照组的上述症状较模型组均有不同程度的改善。

3.2 桑葛降糖粉对小鼠体重的影响

由图 1 可知, 空白组小鼠实验终期的体重较实验初期

有明显增加, 说明在此种环境下小鼠能够正常生长。除模型组和低剂量组外, 其他各组小鼠实验终期的体重较实验初期均有所增加, 但变化并不明显, 这可能是由于药物对小鼠体重的影响较小。

3.3 桑葛降糖粉对小鼠饮水量的影响

由图2可知, 空白组小鼠在实验期间内饮水量的变化不大。模型组小鼠在给药3 d 后至实验末期饮水量持续增加, 各给药组小鼠的饮水量在给药第11 d 以后均有明显降低, 其中高剂量组和阳性对照组小鼠在第7 d 就开始降低。以上结果表明桑葛降糖粉可改善糖尿病“消渴多饮”的症状。

3.4 桑葛降糖粉对小鼠 FBG 的影响

由表 1 可知, 在实验终期, 各给药组与模型组对小鼠 FBG 的影响有显著性差异($P<0.05$), 高、中剂量组无显著性差异, 其他组与高剂量组有显著性差异($P<0.05$)。因此, 若需要长期服用桑葛降糖粉, 由于高剂量和中剂量效果相似, 可以选择中剂量, 既可降低成本又能使患者更易接受。

3.5 桑葛降糖粉对小鼠 OGT 的影响

由表 2 可知, 各给药组小鼠的血糖水平均在 30 min 达到峰值, 60 min 后呈下降趋势, 120 min 时恢复到正常血糖值, 但模型组小鼠的血糖值始终处于较高水平, 实验终期的血糖值甚至高于实验初期。说明给药后小鼠的 OGT 有所增加, 能够在 120 min 之内将突然升高的血糖浓度恢复至正常水平。

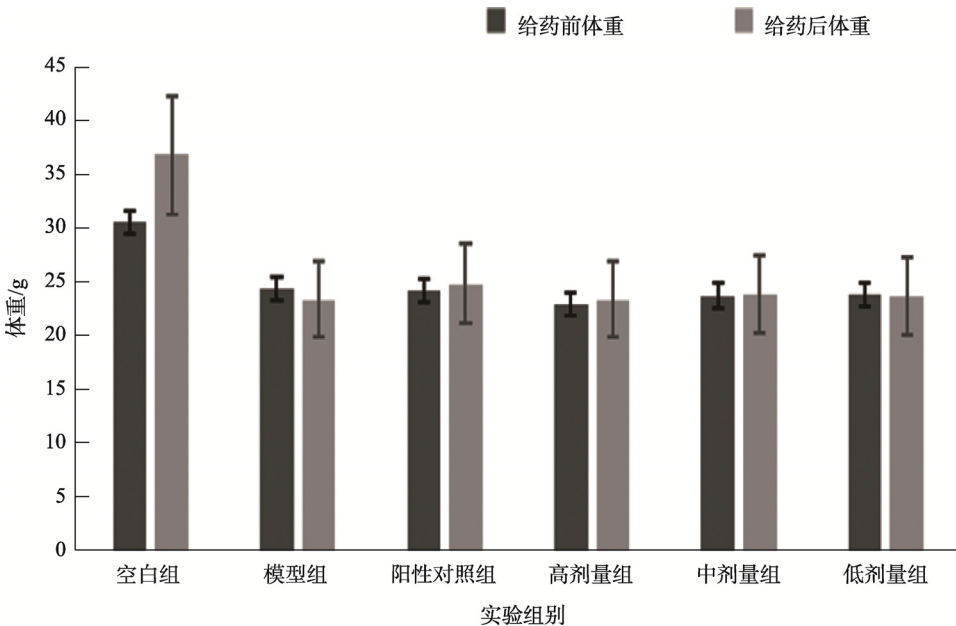


图 1 桑葛降糖粉对小鼠体重的影响($n=3$)

Fig.1 Effect of SangGe hypoglycemic powder on body weight in mice ($n=3$)

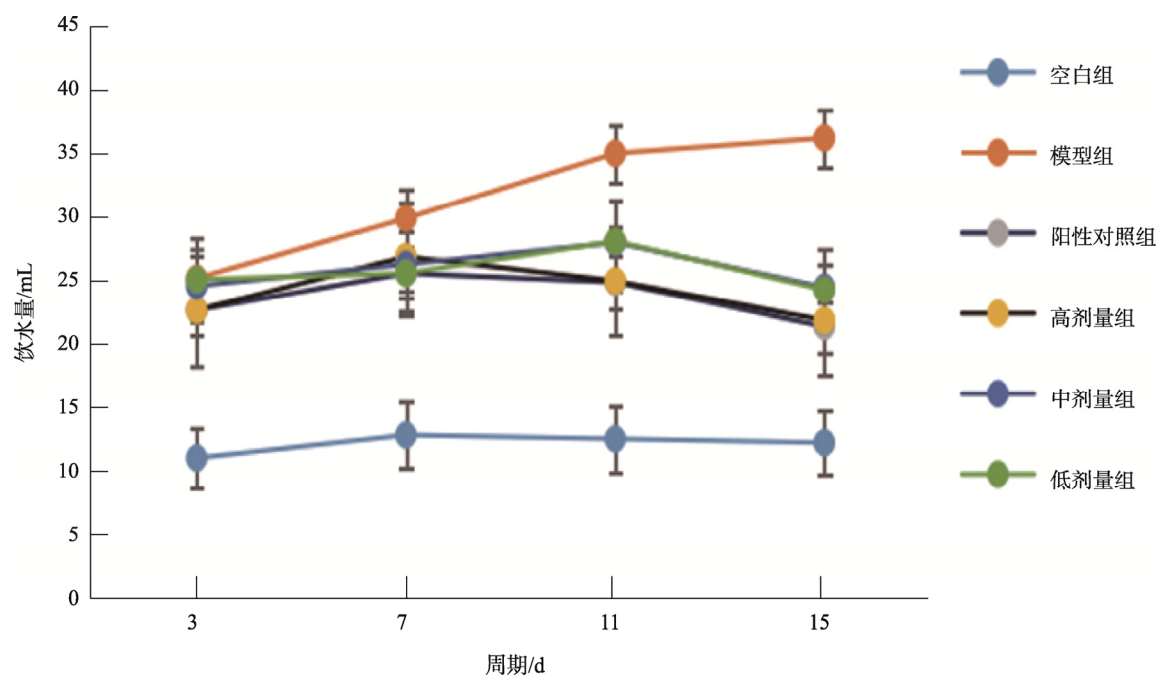


图 2 桑葛降糖粉对小鼠饮水量的影响(n=3)
Fig.2 Effect of SangGe hypoglycemic powder on drinking water in mice (n=3)

表 1 桑葛降糖粉对小鼠 FBG 的影响
Table 1 Effect of SangGe hypoglycemic powder on FBG in mice

组别	空腹血糖值/(mmol/L)				
	0 d	3 d	7 d	11 d	15 d
空白组	6.26±1.5 ^{*#△}	6.07±1.3 ^{*#△}	6±1.4 ^{*#△}	5.81±0.9 ^{*#△}	6.08±1.0 ^{*#△}
模型组	24.82±5.8	25.88±5.6	24.29±3.8 [#]	26.11±3.2 [#]	25.83±2.5 ^{#△}
阳性对照组	24.08±3.9	26.01±5.3	21.21±2.5 [*]	20.9±3.2 ^{**}	15.71±3.1 [*]
高剂量组	23.26±6.2	27.17±5.4	23.34±2.8	22.55±3.1 [*]	16.8±2.9 [*]
中剂量组	24.62±6.1	26.12±5.2	24.07±2.8 [#]	22.24±3.6 [*]	19±3.3 ^{*#}
低剂量组	24.5±4.7	25.29±5.2	24.45±4.4	23.31±3.6	22.14±2.9 ^{*#△}

注：与模型组比较，* $P<0.05$ 差异显著，** $P<0.01$ 差异极显著；与阳性对照组比较，# $P<0.05$ 差异显著，## $P<0.01$ 差异极显著；与高剂量组比较， $\Delta P<0.05$ 差异显著， $\Delta\Delta P<0.01$ 差异极显著。

由图 3 可知，与空白组相比，模型组 AUC 显著升高 ($P<0.01$)；与模型组相比，除低剂量组外，其余各组小鼠的 AUC 均下降，差异显著 ($P<0.05$)。中剂量和高剂量的 AUC 与阳性对照组相比无显著差异，说明高、中剂量有改善小

鼠 OGT 的作用。

4 结论与讨论

糖尿病是一类以高血糖为特征的慢性非传染性代谢

表 2 桑葛降糖粉对小鼠 OGT 的影响
Table 2 Effect of SangGe hypoglycemic powder on OGT in mice

组别	血糖值/(mmol/L)				曲线下面积(AUC)/(mmol/L)
	0 min	30 min	60 min	120 min	
空白组	6.3±0.77**#△	9.95±1.2**#△	8.93±1.26**#△	6.02±1.02**#△	16.26±2.25**#△
模型组	25.37±2.41 ^{#△}	30±1.97 [#]	27.3±2.33 [#]	25.93±2.74 ^{#△}	54.78±4.7 ^{#△}
阳性对照组	17.6±3.28**	24.8±3.83*	20.63±2.85**	17.63±0.82**	41.09±5.28**
高剂量组	19.71±1.92**	26.33±3.30	24.67±2.86	18.8±1.56**	46±5.06*
中剂量组	20.03±3.56*	27.3±4.57	25.93±3.2 [#]	20±2.26**	48.11±6.71
低剂量组	21.37±3.65	28±3.14	26±3.31 [#]	22.37±2.52 ^{#△}	49.53±6.22 [#]

注: 与模型组比较, **P*<0.05 差异显著, ***P*<0.01 差异极显著; 与阳性对照组比较, #*P*<0.05 差异显著, ##*P*<0.01 差异极显著; 与高剂量组比较, △*P*<0.05 差异显著, △△*P*<0.01 差异极显著。

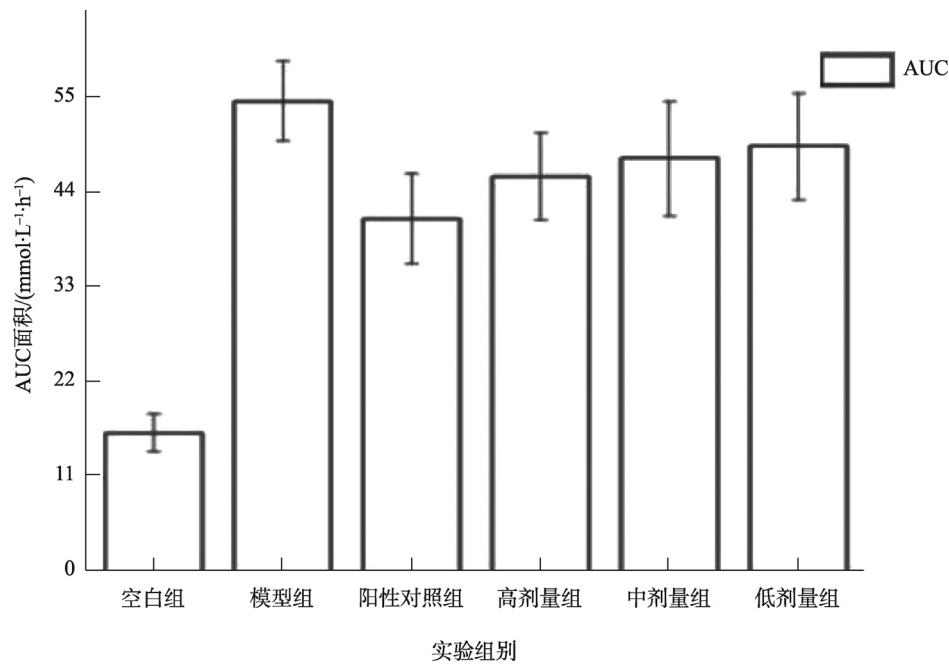


图 3 桑葛降糖粉下 AUC 面积(n=3)
Fig.3 AUC area under SangGe hypoglycemic powder(n=3)

性疾病, 主要与遗传和生活习惯等因素相关。我国糖尿病患病率从低于 1%迅速增长至超过 10%仅用了 30 年, 且在一段时间内仍将呈现增加趋势^[20]。在这种情况下, 研究和开发安全、有效的降血糖措施显得尤为重要。

本研究结果表明, 桑葛降糖粉作为一款辅助降血糖类的保健食品, 能够改善糖尿病小鼠的基本情况, 且随着给药剂量的增加, 小鼠体质量和饮水量的改善情况越明显; FBG 在给药后呈明显的降低趋势; 与模型组相比, 桑葛降

糖粉各剂量组在注射葡萄糖后血糖值较低,玉泉丸组与桑葛降糖粉高剂量组可快速恢复至原有血糖水平,效果优于中、低剂量组。这说明桑葛降糖粉有降低血糖,改善糖尿病症的效果。

参考文献

- [1] 罗春,步世忠,王福艳. 葛根素治疗2型糖尿病的药理机制和临床进展[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(11): 1582–1585.
- Luo C, Bu SZ, Wang FY. Pharmacological mechanism and clinical progress in the treatment of type 2 diabetes with puerarin [J]. Basic Clin Med, 2016, 36(11): 1582–1585.
- [2] 于传兴,张秀梅,冯立军. 一种辅助降血糖的保健食品及颗粒剂和胶囊剂制备方法: 中国, 106666312. A [P]. 2017-05-17.
- Yu CY, Zhang XM, Feng LJ. The invention relates to a preparation method of health food granule and capsule for assisting in lowering blood glucose: CN, 106666312. A [P]. 2017-05-17.
- [3] Pandey A, Chawla S, Guchhait P. Type-2 diabetes: Current understanding and future perspectives [J]. Iubmb Life, 2015, 67: 506–513.
- [4] 陈杨明,谢锴标. 中药组方治疗糖尿病病理作用研究进展[J]. 海峡药, 2018, 30(10): 219–221.
- Chen YM, Xie KB. Research progress on pharmacological effects of traditional Chinese medicine on diabetes mellitus [J]. Strait Pharm J, 2018, 30(10): 219–221.
- [5] Jia WP. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 edition) [J]. Chin J Pract Int Med, 2018, 38(4): 292–344.
- [6] 贾福怀,许璐云,王彩霞,等. 降糖类保健食品配方及功效成分研究现状与展望[J]. 食品与发酵工业, 2017, 43(10): 277–282.
- Jia FH, Xu LY, Wang CX, *et al.* Development and prospects of current hypoglycemic health foods functional components and their formula [J]. Food Ferment Ind, 2017, 43(10): 277–282.
- [7] 郑文青. 桑葛降糖粉的研制及生物活性研究[D]. 成都: 西南交通大学, 2018.
- Jia WQ. Preparation and biological activity of SangGe hypoglycemic powder [D]. Chengdu: Southwest Jiaotong University, 2018.
- [8] 臧茜茜,陈鹏,张逸,等. 辅助降血糖功能食品及其功效成分研究进展[J]. 中国食物与营养, 2017, 23(7): 55–59, 88.
- Zang XX, Chen P, Zhang Y, *et al.* Development of hyperglycemic functional foods and its functional components [J]. Food Nutr China, 2017, 23(7): 55–59, 88.
- [9] 梁梦莹,徐灿坤,郭静. 降糖中药临床应用研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(80): 94–96.
- Liang MY, Xu CK, Cuo J. Research progress on clinical application of hypoglycemic Chinese medicine [J]. World Latest Med Inf, 2018, 18(80): 94–96.
- [10] 王婷婷,马天宇,李琪,等. 桑叶化学成分及生物活性研究进展[J]. 食品与药品, 2018, 20(5): 390–393.
- Wang TT, Ma TY, Li Q, *et al.* Research progress in mori folium [J]. Food Drug, 2018, 20(5): 390–393.
- [11] 肖瑞希,陈华国,周欣. 植物多糖降血糖作用及机制研究进展[J/OL]. 食品科学, 1–10. [2019-04-04]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20180821.1409.050.html>.
- Xiao RX, Chen HG, Zhou X. Research progress of hypoglycemic effect and mechanism of plant polysaccharides [J/OL]. Food Sci, 1–10. [2019-04-04]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20180821.1409.050.html>.
- [12] 王德萍,鱼晓敏,安馨,等. 桑叶多组分协同降血糖作用[J]. 现代预防医学, 2018, 45(16): 2924–2928.
- Wang DP, Yu XM, An X, *et al.* Synergistic hypoglycemic effects of mulberry leaves multi-components on diabetic mice [J]. Mod Prev Med, 2018, 45(16): 2924–2928.
- [13] 尹乐斌,夏秋良,赵良忠,等. 葛根药理作用研究进展[J]. 现代农业科技, 2016, (4): 68–69, 75.
- Yin LB, Xia QL, Zhao LZ, *et al.* Research progress of pharmacological effects of puerarin [J]. Mod Agric Sci Technol, 2016, (4): 68–69, 75.
- [14] 王兰,蓝璟,龚频,等. 葛根异黄酮降血糖活性及作用机制的研究[J]. 食品科技, 2017, 42(3): 223–226.
- Wang L, Lan J, Gong P, *et al.* Hypoglycemic effects and mechanisms of radix puerariae isoflavone [J]. Food Sci Technol, 2017, 42(3): 223–226.
- [15] 方文清. 玉泉丸的质量标准研究[J]. 海峡药, 2012, 24(10): 58–60.
- Fang WQ. Study on quality standard of Yuquan pills [J]. Strait Pharm J, 2012, 24(10): 58–60.
- [16] 杨明华,杨苏蓓,柴可夫,等. 四氧嘧啶致小鼠糖尿病造模条件优化及稳定性考察[J]. 中药药理与临床, 2007, (5): 213–216.
- Yang MH, Yang SB, Cai KF, *et al.* Optimization of experimental conditions for establishing a diabetes mice model induced by alloxan [J]. Trad Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2007, (5): 213–216.
- [17] 苗明三,赵坤珠,张宾. 降糖营养粉药效学研究[J]. 河南医药信息, 2002, 10(10): 34.
- Miao MS, Zhao KZ, Zhang B. Study on pharmacodynamics of hypoglycemic nutritive powder [J]. J Med Forum, 2002, 10(10): 34.
- [18] 李晶,魏健. 刺五加、枸杞子配伍对糖尿病模型小鼠降血糖作用的研究[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(9): 180.
- Li J, Wei J. Effect of compatibility of *Acanthopanax enticosus* and

Chinese wolfberry fruit on reducing blood sugar in diabetic model mice [J].

Food Res Dev, 2017, 38(9): 180.

- [19] 徐叔云, 陈修, 卞如濂. 药理实验方法学(第三版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.

Xu SY, Chen X, Bian RL. Pharmacological experimental methodology (3rd edition) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002.

- [20] 宁光. 中国糖尿病防治的现状 & 展望[J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48(8): 810–811.

Ning G. Status quo and prospect of prevention and control of diabetes in China [J]. Sci Sin (Vit), 2018, 48(8): 810–811.

(责任编辑: 韩晓红)

作者简介

蒋倩倩, 硕士研究生, 主要研究方向为药物分析与药品质量研究。

E-mail: jiangqq5297@126.com

魏 屹, 副教授, 主要研究方向为药物分析与药品质量研究。

E-mail: weiyiyxy@126.com