

龙眼叶不同极性部位对2型糖尿病小鼠的降血糖作用研究[△]

梁洁^{1*}, 金青青¹, 黄团心², 徐晖¹, 麦嘉妮¹, 信晨曦¹(1.广西中医药大学药学院, 南宁 530200; 2.广西壮族自治区食品药品检验所, 南宁 530021)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)07-0950-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.07.21

摘要 目的:优选龙眼叶对2型糖尿病小鼠降血糖的活性部位,为龙眼叶的药效物质基础研究提供参考。方法:龙眼叶经95%乙醇渗漉提取得到总提取物,在确定总提取物的降血糖作用后,将总提取物浸膏用水混悬,然后依次用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取得相应部位提取物(分别记为ST、YT、ZT和WT)。采用高糖高脂饲料联合链脲佐菌素法复制2型糖尿病小鼠模型。将成模小鼠随机分为模型组(蒸馏水),阳性对照组(二甲双胍,0.1 g/kg),ST低、中、高剂量组(22.2、29.6、44 g/kg,以生药计,下同),YT低、中、高剂量组(10.7、16、32 g/kg),ZT低、中、高剂量组(10.5、15.8、31.6 g/kg)和WT低、中、高剂量组(18.5、24.6、37 g/kg),每组10只;并另选10只正常小鼠作为正常组(蒸馏水)。各组小鼠均每天灌胃给药1次,连续给药28 d。观察并记录小鼠的生长情况及体质量变化,检测小鼠空腹血糖值,对小鼠进行葡萄糖耐量实验,并测定小鼠血清中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)和低密度脂蛋白(LDL-C)的含量。结果:与正常组比较,模型组小鼠的体质量和血清中HDL-C含量降低,空腹血糖值和给予葡萄糖0.5、1、2 h后小鼠的血糖值以及糖耐量曲线下面积升高,且血清中TC、TG和LDL-C含量升高,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,给药28 d后YT高剂量组小鼠体质量升高,YT各剂量组和ZT中、高剂量组小鼠空腹血糖值降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),给予葡萄糖1 h后YT中、高剂量组和ZT高剂量组小鼠血糖值以及给予葡萄糖2 h后YT高剂量组小鼠血糖值均降低,YT各剂量组和ZT高剂量组小鼠糖耐量曲线下面积以及血清中TC含量均降低、血清中HDL-C含量均升高,YT高剂量组和ZT高剂量组小鼠血清中TG、LDL-C含量以及YT中剂量组小鼠血清中TG含量均降低,ZT中剂量组小鼠血清中HDL-C含量升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:龙眼叶乙酸乙酯部位和正丁醇部位对2型糖尿病小鼠有较好的降血糖作用。

关键词 龙眼叶;2型糖尿病;降血糖;不同极性部位;小鼠

Study on Hypoglycemic Effects of Different Polar Parts from the Leaves of *Dimocarpus longan* on Type 2 Diabetes Mellitus Mice

LIANG Jie¹, JIN Qingqing¹, HUANG Tuanxin², XU Hui¹, MAI Jiani¹, XIN Chenxi¹ (1.College of Pharmacy, Guangxi University of TCM, Nanning 530200, China; 2.Guangxi Institute for Food and Drug Control, Nanning 530021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To optimize the hypoglycemic active parts from the leaves of *Dimocarpus longan* for type 2 diabetes mellitus mice, and to provide reference for material basis study of it. **METHODS:** Total extract was obtained from the leaves of *D. longan* with 95% ethanol percolation extraction. After confirming hypoglycemic effect of total extract, extract was suspended with water. Relevant extract was obtained by using petroleum ether, ethyl acetate and *n*-butanol in turn (respectively marked as ST, YT, ZT and WT). The model of type 2 diabetes mellitus mice was established by high glucose and high fat diet combined with STZ. Model mice were randomly divided into model group (distilled water), positive control group (metformin, 0.1 g/kg), ST low-dose, medium-dose and high-dose groups (22.2, 29.6, 44 g/kg, calculated by crude drug, similarly hereinafter), YT low-dose, medium-dose and high-dose groups (10.7, 16, 32 g/kg), ZT low-dose, medium-dose and high-dose groups (10.5, 15.8, 31.6 g/kg), WT low-dose, medium-dose and high-dose groups (18.5, 24.6, 37 g/kg), with 10 mice in each group. Other 10 normal mice were included in normal group (distilled water). Those groups were given relevant medicine intragastrically, once a day, for consecutive 28 d. The growth of mice and the change of body weight were observed and recorded. Fasting blood glucose

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81560691);广西中医药大学中药学博士点建设工程开放课题(No.201410-06);2011协同创新中心(No.桂教科研[2013]20号);广西壮瑶药重点实验室(No.桂科基字[2014]32号);广西八桂学者中药创新理论与药效研究;国家中医药管理局科研三级实验室中(壮)药化学与质量分析实验室

* 教授,硕士生导师,博士。研究方向:中药药效物质基础与质量分析。电话:0771-3137585。E-mail:liangjie1101@126.com

(FBG) of mice was detected, and glucose tolerance test of mice was conducted. The contents of TC, TG, HDL-C and LDL-C in serum of mice were also determined. **RESULTS:** Compared with normal group, body weight and serum content of HDL-C in model group were decreased; FBG and the blood sugar after giving glucose for 0.5, 1, 2 h and area under glucose tolerance curve of mice were increased, and serum contents of TC, TG and LDL-C were also increased,

with statistical significance ($P < 0.01$). compared with model group, body weight of mice in YT high-dose group after administration of 25 d was increased, FBG of mice in YT groups and ZT medium-dose, high-dose groups were decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); blood sugar of mice in YT medium-dose, high-dose groups and ZT high-dose group after giving glucose for 1 h as well as blood sugar of mice in YT high-dose group after giving glucose for 2 h were all decreased; area under glucose tolerance curve of mice and serum content of TC were decreased in YT groups and ZT high-dose group, while serum content of HDL-C was increased. Serum content of TG and LDL-C in YT high-dose group and ZT high-dose group as well as serum content of TG in YT medium-dose group were all decreased, serum content of HDL-C in ZT medium-dose group was increased, with statistical significance ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). CONCLUSIONS: The ethyl acetate part and *n*-butanol part from the leaves of *D. longan* show good hypoglycemic effect on type 2 diabetes mellitus mice.

KEYWORDS Leaves of *Dimocarpus longan*; Type 2 diabetes mellitus; Hypoglycemic; Different polar part; Mice

2型糖尿病具有明显内分泌代谢紊乱的特点,是临床上较为常见的慢性病之一。目前,临床上有不少治疗糖尿病疗效较好的药物,但因其对人体的副作用较大,不能有效控制各类并发症的发生,某些治疗糖尿病的药物甚至在降血糖的同时还具有诱导 β 细胞凋亡的副作用^[1],在一定程度上限制了此类药物在临床上的长期使用。传统中医药在治疗糖尿病时具有显著改善临床症状、不良反应少且轻等优势,引起了人们越来越多的关注^[2]。

龙眼叶是一味具有广西民族特色的中药材,最早记载于《滇南本草图说》,为著名的亚热带水果——龙眼(*Dimocarpus longan* Lour.)树的叶子或嫩芽^[3-4],具有发表清热、利湿解毒等功效,主要用于治疗感冒发热、疔疾、疔疮、湿疹等^[5-6]。本课题组前期研究考察了龙眼叶对四氧嘧啶小鼠糖尿病模型、肾上腺素小鼠高血糖模型及正常小鼠的降血糖活性,发现龙眼叶正丁醇部位和95%乙醇部位具有明显的降血糖活性^[7-8],但考察的指标过于单一,只选择了空腹血糖值作为检测指标。故在本研究中,笔者对另一种糖尿病模型(高糖高脂饲料联合链脲佐菌素制备2型糖尿病小鼠模型)继续深入考察龙眼叶不同极性提取物对2型糖尿病小鼠的降血糖作用,通过对小鼠体质量、血糖值、糖耐量和血脂等指标的测定,系统探寻龙眼叶降血糖的活性部位,为龙眼叶的药效物质基础研究提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

BGMS-1 血糖仪(长沙三诺生物传感技术股份有限公司);EYELAN-1100 旋转蒸发仪(上海爱朗仪器有限公司);JCS-A 电子天平(浙江凯丰集团有限公司);HH-4 数显恒温水浴锅(常州国华电器有限公司);5430R 离心机[艾本德(中国)有限公司];DWP-9162 电热恒温箱(上海精宏实验设备有限公司);M200 PR 全波长酶标仪[帝肯(上海)贸易有限公司]。

1.2 药材、药品与试剂

龙眼叶药材于2016年10月采自广西贺州市,经广西中医药大学滕建北副教授鉴定为 *Dimocarpus longan*

Lour.的叶;链脲佐菌素(STZ,美国Sigma公司,批号:S0130-1g);柠檬酸(天津市北辰方正试剂厂,批号:20160225);柠檬酸钠(天津市大茂化学试剂厂,批号:20160103);葡萄糖(广西梧州制药股份有限公司,批号:1601010);盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,批号:AAH5779,规格:0.5 g/片);总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)测试盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为:20161008、20161008、20161013、0161013);乙醇为95%的食用级乙醇,其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

SPF级KM小鼠,♀♂各半,体质量18~22 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物生产许可证号:SCXK(湘)2011-0003。本实验所有动物生活环境一致,实验前3 d为适应期,期间自由摄食与饮水,适应期内所有小鼠的饲料与饮用水完全相同。

2 方法

2.1 龙眼叶总提物降血糖活性考察

2.1.1 龙眼叶总提物的制备 将龙眼叶药材阴干后,取10 kg经乙醇渗漉提取,得龙眼叶总提物浸膏3 150 g(得膏率为31.5%)。

2.1.2 2型糖尿病小鼠模型的建立 取小鼠连续饲喂4周高糖高脂饲料,然后腹腔注射STZ制备2型糖尿病模型。造模前,小鼠禁食不禁水12 h,将STZ溶解于柠檬酸-柠檬酸钠溶液中,给药剂量为120 mg/kg,一周后测定小鼠空腹血糖值,当空腹血糖值 ≥ 9 mmol/L时判定为造模成功^[9-10]。

2.1.3 分组与给药 将造模成功的小鼠随机分为5组,分别为模型组(蒸馏水)、阳性对照组(二甲双胍,0.1 g/kg,根据成人临床常用剂量换算而得)和龙眼叶总提物低、中、高剂量组(12.5、25、50 g/kg,以生药计),每组10只;并另选10只正常小鼠作为正常组(蒸馏水)。各组小鼠均每天灌胃给药1次,连续给药28 d,给药期间正常组小鼠饲喂正常饲料,其余各组小鼠均继续饲喂高糖高脂饲料。

2.1.4 指标检测 (1)一般情况。每天定时观察鼠笼内

垫料的脏、湿情况,并观察小鼠的精神状态、活动、进食和饮水量等变化。(2)体质量。小鼠开始灌胃给药前1天,各组小鼠禁食不禁水8 h,称量小鼠空腹体质量;给药期间每7天称量小鼠空腹体质量1次,观察小鼠体质量变化。(3)空腹血糖值。给药28 d后,小鼠禁食不禁水8 h,然后进行尾静脉取血,用血糖仪测定小鼠的空腹血糖值。(4)糖耐量。以“(3)”测定的空腹血糖值作为0 h的血糖值,然后每只小鼠灌胃2 g/kg的葡萄糖溶液,并于给予葡萄糖溶液0.5、1、2 h后尾静脉取血,测血糖值,观察各组小鼠在各时间点的血糖值变化,并绘制血糖-时间曲线,计算小鼠糖耐量曲线下面积(Area under the curve, AUC)。

2.2 龙眼叶不同极性部位降糖活性考察

2.2.1 龙眼叶不同极性部位的制备 取2 810 g总提取物浸膏,用5倍量水混悬后,依次用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取,剩下为水部位,浓缩干燥即得龙眼叶石油醚、乙酸乙酯、正丁醇和水部位提取物(分别记为ST、YT、ZT和WT),其中得到ST 514 g(1 g浸膏相当于生药材17.36 g),龙眼叶YT 504.7 g(1 g浸膏相当于生药材17.67 g),ZT 677.4 g(1 g浸膏相当于生药材13.17 g)和WT 552 g(1 g浸膏相当于生药材16.16 g)。样品使用前加水研磨制备成不同质量浓度的混悬液。

2.2.2 分组、造模与给药 按照“2.1.2”项下方法制备糖尿病小鼠模型。将造模成功的小鼠随机分为14组,分别为模型组(蒸馏水),阳性对照组(二甲双胍,0.1 g/kg),ST低、中、高剂量组(22.2、29.6、44 g/kg,以生药计,下同),YT低、中、高剂量组(10.7、16、32 g/kg),ZT低、中、高剂量组(10.5、15.8、31.6 g/kg)和WT低、中、高剂量组(18.5、24.6、37 g/kg),每组10只;并另选10只正常小鼠作为正常组(蒸馏水),各组小鼠均每天灌胃给药1次,连续给药28 d,给药期间正常组小鼠饲喂正常饲料,其余各组小鼠均继续饲喂高糖高脂饲料。

2.2.3 指标检测 除按照“2.1.3”项下方法检测相关指标外,还检测小鼠的血脂四项指标:给药28 d后,取给药干预之后血糖值明显下降的相应部位组别的小鼠,参照试剂盒说明书操作测定血清中TC、TG、HDL-C、LDL-C含量。

2.3 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件进行分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 龙眼叶总提取物降血糖活性考察结果

3.1.1 一般情况观察结果 小鼠造模前生长正常;造模后小鼠逐渐消瘦,饮食量和排泄量逐渐加大,出现明显的“三多一少”症状;在给药一段时间后,阳性对照组和龙眼叶总提取物高剂量组小鼠的上述情况有所改善。

3.1.2 体质量测定结果 与正常组比较,模型组小鼠体质量显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组小鼠体质量差异均无统计学意义($P > 0.05$),表明龙眼叶总提取物对2型糖尿病小鼠的体质量无明显改善效果,结果见表1。

表1 龙眼叶总提取物对2型糖尿病小鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 1 Effects of total extract from the leaves of *D. longan* on body weight of type 2 diabetes mellitus mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量, g/kg	给药前, g	给药不同时间后, g			
			7 d	14 d	21 d	28 d
正常组		41.11 ± 1.32	43.51 ± 1.44	45.60 ± 1.87	47.28 ± 1.89	48.30 ± 2.02
模型组		35.67 ± 3.83**	34.88 ± 4.1**	33.72 ± 3.97**	33.56 ± 4.54**	32.96 ± 4.09**
阳性对照组	0.1	35.41 ± 3.69	34.77 ± 4.64	35.40 ± 4.18	36.06 ± 4.65	36.51 ± 4.48
龙眼叶总提取物低剂量组	12.5	35.21 ± 3.85	34.96 ± 3.68	34.59 ± 3.90	34.02 ± 3.99	33.60 ± 4.05
龙眼叶总提取物中剂量组	25	35.98 ± 2.39	34.34 ± 2.20	33.38 ± 3.05	36.06 ± 4.65	32.81 ± 2.43
龙眼叶总提取物高剂量组	50	36.11 ± 3.26	36.07 ± 3.75	34.51 ± 3.32	36.06 ± 4.65	34.67 ± 3.53

注:与正常组比较,** $P < 0.01$

Note: vs. normal group, ** $P < 0.01$

3.1.3 空腹血糖值测定结果 与正常组比较,各造模组小鼠给药前的空腹血糖值均显著升高($P < 0.01$);给药28 d后,阳性对照组和龙眼叶总提取物高剂量组小鼠的空腹血糖值较同组给药前以及给药28 d后的模型组均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),这表明高剂量龙眼叶总提取物对2型糖尿病模型小鼠具有一定的降血糖作用,结果见表2。

表2 龙眼叶总提取物对2型糖尿病小鼠空腹血糖的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 2 Effects of total extract from the leaves of *D. longan* on FBG of type 2 diabetes mellitus mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量, g/kg	空腹血糖值, mmol/L	
		给药前	给药28 d后
正常组		5.38 ± 0.76	5.52 ± 0.77
模型组		19.21 ± 5.84**	19.09 ± 5.04**
阳性对照组	0.1	19.84 ± 5.01**	12.40 ± 3.33 ^{△△}
龙眼叶总提取物低剂量组	12.5	19.78 ± 3.21**	17.47 ± 2.22
龙眼叶总提取物中剂量组	25	19.77 ± 3.36**	16.96 ± 4.15
龙眼叶总提取物高剂量组	50	19.52 ± 4.78**	13.94 ± 3.16 ^{△△}

注:与正常组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$;与给药前比较,^{△△} $P < 0.01$

Note: vs. normal group, ** $P < 0.01$; vs. model group, [#] $P < 0.05$; vs. before medication, ^{△△} $P < 0.01$

3.1.4 糖耐量测定结果 与正常组比较,模型组小鼠在给予葡萄糖0.5、1、2 h后的血糖值均显著升高($P < 0.01$),AUC显著增大($P < 0.01$)。与模型组比较,阳性对照组小鼠在给予葡萄糖0.5、1、2 h后的血糖值均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),AUC显著减小($P < 0.01$);龙胆叶总提取物高剂量组小鼠在给予葡萄糖1、2 h后的血糖值显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),AUC显著减小($P < 0.01$),

这提示高剂量龙眼叶总提物能够有效地改善2型糖尿病小鼠的糖耐量,具有较好的降血糖活性,结果见表3。

表3 龙眼叶总提物对2型糖尿病小鼠糖耐量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 3 Effects of total extract from the leaves of *D. longan* on sugar tolerance of type 2 diabetes mellitus mice($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量, g/kg	给予葡萄糖不同时间后的血糖值, mmol/L				AUC, mmol·h/L
		0 h	0.5 h	1 h	2 h	
正常组		5.52±0.77	9.12±1.88	6.60±1.06	5.11±0.84	13.44±1.91
模型组		19.09±5.04**	25.08±3.39**	21.84±3.76**	20.08±4.48**	43.73±7.80**
阳性对照组	0.1	12.40±3.33*	20.43±2.81*	16.20±1.79**	13.03±2.46**	31.98±4.36**
龙眼叶总提物低剂量组	12.5	17.47±2.22	23.76±3.42	22.57±2.83	21.24±2.96	43.76±5.52
龙眼叶总提物中剂量组	25	16.96±4.15	24.33±3.08	20.65±4.59	17.11±4.72	40.44±7.83
龙眼叶总提物高剂量组	50	13.94±3.16*	21.22±3.78	16.01±2.22**	14.58±1.95*	33.39±4.72**

注:与正常组比较, ** $P<0.01$;与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

Note: vs. normal group, ** $P<0.01$; vs. model group, * $P<0.05$,

** $P<0.01$

3.2 龙眼叶不同极性部位的降血糖作用考察结果

3.2.1 一般情况观察结果 小鼠造模前生长正常;造模后逐渐消瘦,饮食量和排泄量加大,出现明显的“三多一少”症状;在给药干预一段时间后,阳性对照组、YT各剂量组和ZT各剂量组小鼠的状态有所好转。

3.2.2 体质量测定结果 与正常组比较,模型组小鼠体质量均显著降低($P<0.01$);与模型组比较,YT中剂量组小鼠在给药14、21 d后的体质量以及YT高剂量组小鼠在给药7、14、21、28 d后的体质量均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),其余各组差异无统计学意义($P>0.05$),结果见表4。

表4 龙眼叶不同极性部位对2型糖尿病小鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 4 Effects of different polar parts from the leaves of *D. longan* on body weight of type 2 diabetes mellitus mice($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量, g/kg	给药前, g	给药不同时间后, g			
			7 d	14 d	21 d	28 d
正常组		45.69±3.73	45.71±3.55	46.86±3.39	47.71±3.15	48.07±3.64
模型组		38.02±1.78**	38.15±1.66**	38.85±1.86**	38.78±2.38**	37.71±4.11**
阳性对照组	0.1	41.78±3.78	41.97±3.57	43.07±4.05	42.35±3.44	41.91±3.77
ST低剂量组	22.2	40.79±2.20	40.39±2.02	40.15±2.28	39.06±1.75	38.86±1.56
ST中剂量组	29.6	43.32±2.84	41.39±3.41	41.49±3.13	41.56±3.35	41.31±2.58
ST高剂量组	44	41.83±3.21	41.73±2.43	41.31±1.98	41.09±2.32	40.51±2.20
YT低剂量组	10.7	40.91±1.84	40.98±1.57	40.74±1.74	40.51±2.19	40.64±2.51
YT中剂量组	16	42.46±3.29	41.59±4.23	42.90±4.03*	43.51±3.53**	42.85±3.85
YT高剂量组	32	42.14±2.78	42.07±2.62*	42.68±2.43**	43.09±2.52**	42.77±2.43*
ZT低剂量组	10.5	40.53±1.59	39.72±1.73	39.25±1.88	38.87±1.61	38.74±1.66
ZT中剂量组	15.8	39.17±2.95	37.70±3.01	39.01±3.07	39.71±3.16	37.66±2.66
ZT高剂量组	31.6	39.90±4.05	37.21±3.72	38.66±3.09	38.42±3.50	37.57±3.90
WT低剂量组	18.5	40.54±1.69	40.02±1.85	39.36±1.79	38.89±1.78	38.25±1.38
WT中剂量组	24.6	40.29±2.09	39.74±2.03	39.38±2.06	38.92±1.99	38.40±1.98
WT高剂量组	37	41.25±2.72	41.24±2.51	40.96±2.62	40.75±2.87	40.53±2.72

注:与正常组比较, ** $P<0.01$;与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

Note: vs. normal group, ** $P<0.01$; vs. model group, * $P<0.05$,

** $P<0.01$

3.2.3 空腹血糖值测定结果 给药前,与正常组比较,其余各组小鼠的空腹血糖值均显著升高($P<0.01$)。给药28 d后,与正常组比较,模型组大鼠空腹血糖值升高($P<0.01$);阳性对照组、YT各剂量组以及ZT中、高剂量组小鼠与模型组比较,空腹血糖值均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);且阳性对照组、YT各剂量组以及ZT高剂量组小鼠与给药前比较,空腹血糖值显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);ST、WT各剂量组小鼠空腹血糖值与模型组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),可见ST和WT无明显将血糖活性,故在后续实验中不考察这两个部位对糖耐量和血脂四项的影响,结果详见表5。

表5 龙眼叶不同极性部位对2型糖尿病小鼠空腹血糖的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 5 Effects of different polar parts from the leaves of *D. longan* on FBG of type 2 diabetes mellitus mice($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量, g/kg	空腹血糖值, mmol/L	
		给药前	给药28 d后
正常组		5.22±0.57	5.55±1.28
模型组		14.17±4.48**	17.94±4.79**
阳性对照组	0.1	13.89±4.99**	7.26±1.56** ^Δ
ST低剂量组	22.2	12.18±2.37**	13.71±3.02
ST中剂量组	29.6	12.92±3.28**	14.47±3.44
ST高剂量组	44	14.77±5.31**	14.35±5.68
YT低剂量组	10.7	13.10±2.67**	9.88±1.88** ^Δ
YT中剂量组	16	11.83±3.42*	7.63±2.79** ^Δ
YT高剂量组	32	14.44±6.78**	7.38±3.12** ^Δ
ZT低剂量组	10.5	12.95±2.89**	10.11±1.437
ZT中剂量组	15.8	13.74±5.44**	9.78±4.07*
ZT高剂量组	31.6	14.88±4.78**	9.71±3.52** ^Δ
WT低剂量组	18.5	11.94±3.23**	14.28±3.89
WT中剂量组	24.6	12.45±2.76**	12.71±2.52
WT高剂量组	37	12.93±3.54**	13.21±2.90

注:与正常组比较, ** $P<0.01$;与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与给药前比较, ^Δ $P<0.05$, ^Δ $P<0.01$

Note: vs. normal group, ** $P<0.01$; vs. model group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; vs. before medication, ^Δ $P<0.05$, ^Δ $P<0.01$

3.2.4 糖耐量测定结果 与正常组比较,模型组小鼠在给予葡萄糖0.5、1、2 h后的血糖值均显著升高($P<0.01$),AUC显著增大($P<0.01$)。与模型组比较,阳性对照组小鼠在给予葡萄糖0.5、1、2 h后的血糖值均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),AUC显著减小($P<0.01$);YT中、高剂量组和ZT高剂量组小鼠在给予葡萄糖1 h后小鼠的血糖值均显著降低($P<0.01$),AUC均显著减小($P<0.01$),且YT高剂量组小鼠在给予葡萄糖2 h后的血糖值均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),结果提示YT和ZT均能在一定程度上改善糖耐量,具有较好的降血糖活性,结果见表6。

3.2.5 血脂4项测定结果 与正常组比较,模型组小鼠血清中TC、TG、LDL-C含量显著升高($P<0.01$),HDL-C含量显著降低($P<0.01$)。与模型组比较,阳性对照组、

YT高剂量组和ZT高剂量组小鼠血清中TC、TG、LDL-C含量均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),HDL-C含量显著均升高($P<0.01$);YT低剂量组小鼠血清中TC含量显著降低($P<0.05$),HDL-C含量显著升高($P<0.05$);YT中剂量组小鼠血清中TC、TG含量显著降低($P<0.05$),HDL-C含量显著升高($P<0.01$);ZT中剂量组小鼠血清中HDL-C含量显著升高,结果见表7。

表6 YT、ZT对2型糖尿病小鼠糖耐量的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab 6 Effects of YT and ZT on sugar tolerance of type 2 diabetes mellitus mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量, g/kg	给予葡萄糖不同时间后的血糖值, mmol/L				AUC, mmol·h/L
		0 h	0.5 h	1 h	2 h	
正常组		5.55±1.28	6.33±1.21	4.95±1.28	4.77±1.16	10.65±2.34
模型组		17.94±4.79**	23.49±4.40**	20.02±4.00**	18.65±5.42**	40.57±7.83**
阳性对照组	0.1	7.26±1.56**	17.42±2.51*	12.63±3.56**	11.12±2.95*	25.55±5.12**
YT低剂量组	10.7	9.88±1.88	17.67±2.71	15.55±2.42	12.55±2.25	29.24±4.07*
YT中剂量组	16	7.63±2.79**	17.76±4.19	12.05±4.66**	11.36±4.54	25.77±7.66**
YT高剂量组	32	7.38±3.13**	18.47±3.36	12.29±2.53**	11.37±3.42*	25.98±4.82**
ZT低剂量组	10.5	10.11±1.43	19.59±3.36	16.31±2.16	13.54±1.82	31.32±4.33
ZT中剂量组	15.8	9.78±4.07*	20.99±2.56	14.48±3.90	14.02±4.64	30.81±6.70
ZT高剂量组	31.6	9.71±3.52**	19.06±3.25	12.02±4.38**	11.81±5.24	26.87±7.71*

注:与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

Note: vs. normal group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; vs. model group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表7 YT和ZT对2型糖尿病小鼠血脂4项的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab 7 Effects of YT and ZT on four items of blood lipid in type 2 diabetes mellitus mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量, g/kg	TC, mmol/L	TG, mmol/L	HDL-C, mmol/L	LDL-C, mmol/L
正常组		4.21±0.50	1.12±0.13	3.35±0.38	0.66±0.16
模型组		6.73±1.01**	1.43±0.14**	1.89±0.58**	1.70±0.46**
阳性对照组	0.1	4.34±0.51**	1.14±0.12**	2.95±0.49**	1.02±0.20*
YT低剂量组	10.7	5.06±0.42*	1.24±0.09	2.49±0.30*	1.27±0.16
YT中剂量组	16	4.98±0.93*	1.22±0.09*	2.78±1.04**	1.21±0.44
YT高剂量组	32	4.47±0.58**	1.15±0.11**	2.84±0.84**	1.09±0.14*
ZT低剂量组	10.5	5.94±0.52	1.27±0.06	2.20±0.49	1.33±0.22
ZT中剂量组	15.8	6.12±0.98	1.23±0.17	2.70±0.83*	1.26±0.31
ZT高剂量组	31.6	5.21±0.65*	1.17±0.11**	2.79±0.62**	1.10±0.23*

注:与正常组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

Note: vs. normal group, ** $P<0.01$; vs. model group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

4 讨论

前期急性毒性实验^[11]研究结果显示,WT对小鼠具有明显毒性,采用改良寇氏法计算其半数致死量(LD₅₀)为740 g/kg(以生药计,下同),在本研究中将其LD₅₀的1/20、1/30、1/40分别设置为WT的高、中、低给药剂量。龙眼叶总提取物、ST、YT和ZT均未见明显毒性,根据各

部位最大耐受量(MTD)确定给药剂量,龙眼叶总提取物的MTD为101.4 g/kg,将其MTD的1/2、1/4、1/8分别设置为高、中、低给药剂量;ST的MTD为888.8 g/kg,将其MTD的1/20、1/30、1/40分别设置为高、中、低给药剂量;YT的MTD为320 g/kg,ZT的MTD为316 g/kg,皆将其MTD的1/10、1/20、1/30分别设置为高、中、低给药剂量。

本研究结果显示,龙眼叶总提取物能降低2型糖尿病模型小鼠的血糖并能增强葡萄糖耐受能力,对小鼠体质量的影响不大。YT能较好地降低2型糖尿病模型小鼠的血糖,改善其体质量变化,增强小鼠的葡萄糖耐受能力,并对小鼠的血脂紊乱具有较好的调节作用;ZT对小鼠具有降血糖作用,但其效果不如YT明显;ST和WT未见有明显的降血糖作用。研究表明,龙眼叶对2型糖尿病小鼠降血糖的活性部位为龙眼叶乙酸乙酯部位和正丁醇部位,但有关其发挥降糖作用的具体化学成分及降糖的相关机制仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] 张婉珠,梁斌鑫,王维.降糖药的研究现状及新进展[J].医药导报,2013,32(11):1455-1458.
- [2] OSAMA M, MOHAMED A, SANAA M, et al. Navel orange peel hydroethanolic extract, naringin and naringenin have anti-diabetic potentials in type 2 diabetic rats[J]. Biomed Pharmacother, 2017. Doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.094.
- [3] 冉先德.中华药海(上册)[M].哈尔滨:哈尔滨出版社,1993:502.
- [4] 江苏新医学院.中药大辞典(上册)[M].2版.上海:上海科学技术出版社,2006:879.
- [5] 国家中医药管理局《中华本草》编委会.中华本草:第13卷[M].上海:上海科学技术出版社,1999:112.
- [6] 中国科学院中国植物志编委会.中国植物志:第47卷:第一分册[M].北京:科学出版社.1985:28-30.
- [7] 梁洁,余靓,柳贤福,等.龙眼叶不同提取物降血糖的实验研究[J].时珍国医国药,2013,24(8):2057-2058.
- [8] 周琼花,黎入炎,青增济,等.龙眼叶黄酮的体外抗氧化活性[J].食品研究与开发,2013,34(9):16-19.
- [9] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2001:1274.
- [10] 高慧,于露.参芪降糖颗粒对2型糖尿病模型大鼠血糖血脂的改善作用及其量效关系研究[J].中国药房,2016,27(13):1801-1803.
- [11] 陈奇.中药药理研究方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2011:109-120.

(收稿日期:2017-10-28 修回日期:2018-01-08)

(编辑:林静)