

· 论著 ·

## 瓜蒌子油对糖尿病小鼠降血糖作用的研究

金情政<sup>1</sup>, 李 钦<sup>2</sup>, 赵 吟<sup>2</sup> (1. 浙江衢化医院, 浙江 衢州 324004; 2. 浙江省医学科学院药物研究所, 浙江 杭州 310013)

**[摘要]** 目的 研究瓜蒌子油对糖尿病小鼠模型的降血糖作用及其可能的作用机制。方法 ICR 小鼠尾静脉注射四氧嘧啶(100 mg/kg)造成糖尿病模型, 给予不同剂量的瓜蒌子油灌胃, 另设正常对照组、模型对照组和阳性药对照组, 连续给药 4 周, 每周监测小鼠体重及血糖, 末次给药 18 h 后, 摘眼球采血, 分离血清, 用化学比色法测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、一氧化氮(NO)和一氧化氮合酶(NOS)含量, 用放射免疫法测血清胰岛素含量; 另采用四氧嘧啶糖尿病小鼠对瓜蒌子油进行单次给药的糖耐量测定。结果 给予瓜蒌子油不同剂量(5、10、20 ml/kg)的各组小鼠体重增长略有加快, 并使血糖值呈剂量依赖性下降, 能显著升高模型小鼠的血清胰岛素含量, 降低血清 TC、TG、NO 和 NOS 含量; 从糖耐量试验看, 瓜蒌子油不同剂量组小鼠喂以淀粉后各时段血糖值呈剂量依赖性降低。结论 瓜蒌子油具有降血糖以及改善糖耐量的作用, 其降血糖的作用可能与升高血清胰岛素含量、降低血清的 NO 和 NOS 水平有关。

**[关键词]** 瓜蒌子油; 降血糖; 四氧嘧啶; 糖耐量

**[中图分类号]** R285; Q946 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)04-0324-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.04.009

## Decreasing effect of semen *Trichosanthis* oil on blood glucose on diabetic mice

JIN Qingzheng<sup>1</sup>, LI Qin<sup>2</sup>, ZHAO Yin<sup>2</sup> (1. ZheJiang Quhua Hospital, Quzhou 324004, China; 2. Institute of Metaria Medica, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the hypoglycemic activity of semen *Trichosanthis* oil(STO) and the mechanism on diabetic mice. **Methods** The alloxan-induced diabetic mice were divided into different groups and given different dose of STO by gavage for 4 weeks, the changes of body weight and fasting blood glucose were investigated every week. Blood serum was drawn to determine TC, TG, NO, NOS and insulin. In addition, the effect of STO on glucose tolerance were also investigated in alloxan-induced diabetic mice. **Results** STO can dose dependently reduce the levels of blood glucose and increase the body weight when it was administrated orally at 5, 10, 20 ml · kg<sup>-1</sup>, can increase insulin and lower TC, TG, NO, NOS in blood serum, and also can improve glucose tolerance in alloxan-induced diabetic mice. **Conclusion** STO may potentiate the hypoglycemic effect, and can improve glucose tolerance. The hypoglycemic activity of STO may be related with increasing insulin and decreasing NO and NOS in blood serum.

**[Key words]** semen *Trichosanthis* oil; hypoglycemic effect; alloxan; glucose tolerance

瓜蒌子为葫芦科植物栝楼(*Trichosanthes kirilowii* Maxim)或双边栝楼(*Trichosanthes rosthornii* Harms)的干燥成熟种子。其性寒,味甘,含有皂苷、栝楼酸、草酸钙、树胶、树脂及色素等成分,其中栝楼酸为不饱和脂肪酸,具有润肺、化痰、滑肠的功效<sup>[1]</sup>。现代研究表明瓜蒌子中含有油脂、甾醇、三萜及其苷,脂肪含量为 26%,其中不饱和脂肪酸占 66.5%,以栝楼酸(trichosanic acid, C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>)为

主。浙江省的栝楼资源十分丰富,民间(湖州、嘉兴一带)有将瓜蒌子炒熟或生食治疗糖尿病的习惯。本实验采用四氧嘧啶糖尿病小鼠模型对瓜蒌子油的降血糖作用及其可能的作用机制进行了初步研究,现将结果报道如下。

### 1 材料与方法

**1.1 动物** ICR 小鼠,雌性,体重(22±2)g,由浙江省实验动物中心提供,合格证:SCXK(浙)2004-0001号,饲养于浙江省医学科学院动物房(清洁级),温度 18~24℃,相对湿度 60%~80%。全价颗粒饲料由浙江省实验动物中心提供。

**1.2 试药** 瓜蒌子油:棕褐色液体,自制,冷藏保存;制备方法:瓜蒌子药材购于浙江省长兴县,于当

**[作者简介]** 金情政,本科,主管中药师。研究方向:中药药理学评价及临床药学。Tel:(0570)3615363;E-mail:jinqingzheng111@126.com

**[通讯作者]** 赵 吟,硕士研究生。研究方向:新药临床前药理学评价及中药注射剂不良反应机制研究。Tel:(0571)88076765

地将瓜蒌子粉碎后土法压榨取油,出油率约20%。盐酸二甲双胍片(河南兴源制药有限公司,批号:20120918)。四氧嘧啶(Sigma公司,批号:045K2623)。血糖GLU测定试剂盒(宁波慈城生化试剂公司)。TG测试盒、TCH测试盒、考马斯亮蓝试剂盒、NO及NOS试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

**1.3 仪器** BA-815型半自动生化分析仪(上海三科仪器有限公司);低速台式离心机(TL80-1型,江苏天立医疗器械有限公司);紫外可见分光光度计(UV2450型,日本岛津公司)。

#### 1.4 方法

**1.4.1 瓜蒌子油对小鼠体重、血糖的影响<sup>[2,3]</sup>** 雌性ICR小鼠70只,随机留取10只作为正常对照,其余尾静脉注射四氧嘧啶(100 mg/kg),7 d后剪尾采血,按试剂盒方法测定空腹血糖值。筛选血糖含量>15 mmol/L小鼠50只(另有小鼠死亡3只,血糖不合格7只),再按血糖值搭配分组,每组10只。分别给予瓜蒌子油5、10、20 ml/kg灌胃,设为低、中、高剂量组,给药体积均为20 ml/kg,中、低剂量组用食用色拉油稀释,正常对照及模型对照组给予等体积食用色拉油;阳性药对照组(盐酸二甲双胍片研细,用蒸馏水超声溶解后灌胃给药,125 mg/kg)给予等体积食用色拉油。每天给药1次,连续4周,每周测体重、血糖1次。

**1.4.2 瓜蒌子油对小鼠生化指标的影响<sup>[4]</sup>** 给药4周,于末次给药18 h后摘除小鼠眼球取血,离心分离血清,测定血清总胆固醇(TC)、三酰甘油

(TG)、一氧化氮(NO)和一氧化氮合酶(NOS)含量。用放射免疫法测定血清胰岛素。严格按照试剂盒说明书进行操作。

**1.4.3 瓜蒌子油对小鼠糖耐量的影响<sup>[2]</sup>** 雌性ICR小鼠,尾静脉注射四氧嘧啶(100 mg/kg),常规饲养2周后剪尾采血,测定空腹血糖,小鼠筛选方法及分组同“1.4.1”项。给予瓜蒌子油30 min后,给予10%淀粉溶液20 ml/kg灌胃,给淀粉后0.5、1、2、3 h剪尾采血测定血糖,计算各组小鼠的血糖-时间曲线下面积。

**1.4.4 统计分析** 实验所得数据均以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,检验方法为 $t$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 瓜蒌子油对小鼠体重、血糖的影响** 从表1结果可见,四氧嘧啶静脉注射造模后小鼠体重增长缓慢,瓜蒌子油中、高剂量组小鼠给药4周的体重增长高于模型对照组( $P<0.05$ ),盐酸二甲双胍片组给药2周、4周的体重增长高于模型对照组( $P<0.05$ )。从表2结果可见,模型组小鼠各周次血糖值均高于正常对照组( $P<0.05$ ),瓜蒌子油给药后小鼠各周次血糖值均低于模型对照组,其中,中、高剂量组给药后各周次血糖值与模型对照组比较均有显著差异( $P<0.05$ ),盐酸二甲双胍片组给药后各周次血糖值与模型对照组比较均有显著差异( $P<0.05$ )。表明瓜蒌子油对四氧嘧啶致糖尿病模型小鼠具有降血糖作用,并可以促进该模型小鼠的体重恢复。

表1 瓜蒌子油对小鼠体重的影响( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量 (ml/kg)	体重(m/g)			
		给药前	给药1周	给药2周	给药4周
正常对照组	0	30.5±2.4	31.8±2.5	32.3±3.1	33.0±3.5
模型对照组	0	25.4±2.7	25.0±2.9	26.1±3.2	27.0±3.0
盐酸二甲双胍片组	125 mg/kg	25.3±2.4	26.8±2.5	29.0±2.5*	31.2±2.6*
低剂量组	5.0	25.3±3.1	26.1±2.9	26.6±2.7	28.1±3.1
中剂量组	10.0	25.7±2.1	26.5±2.3	27.1±2.6	30.2±2.7*
高剂量组	20.0	25.5±2.6	26.3±2.8	27.3±2.5	30.5±2.8*

\*  $P<0.05$ ,与模型对照组比较

**2.2 瓜蒌子油对小鼠血清胰岛素、TC、TG、NO及NOS含量的影响<sup>[5,6]</sup>** 从表3结果可见,与正常对照组比较,模型组小鼠血清胰岛素、TC、TG、NO及NOS含量均有显著差异( $P<0.05$ );与模型对照组比较,瓜蒌子油中、高剂量组和盐酸二甲双胍片组小鼠血清胰岛素含量均显著提高( $P<0.05$ ),而血清

TC、TG、NO和NOS含量均显著降低( $P<0.05$ )。

**2.3 瓜蒌子油对小鼠糖耐量的影响** 从表4结果可见,不同剂量瓜蒌子油使糖尿病模型小鼠口服淀粉后各时段的血糖值均有不同程度的降低,其中,中、高剂量组给淀粉后0.5~1 h时段血糖值与模型对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示瓜

表2 瓜蒌子油对小鼠血糖的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (ml/kg)	血糖值( $c_B/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )			
		给药前	给药1周	给药2周	给药4周
正常对照组	0	5.8±0.5	6.3±0.9	5.9±0.7	6.1±0.6
模型对照组	0	24.3±3.8*	26.9±4.2*	25.2±4.6*	27.3±5.1*
盐酸二甲双胍片组	125 mg/kg	24.3±3.3 <sup>#</sup>	21.6±3.1 <sup>#</sup>	19.9±4.5 <sup>#</sup>	19.8±4.1 <sup>#</sup>
低剂量组	5.0	24.5±4.0	23.7±4.9	23.8±4.5	24.9±3.8
中剂量组	10.0	24.4±3.1	23.1±5.2 <sup>#</sup>	21.4±4.3 <sup>#</sup>	22.0±4.0 <sup>#</sup>
高剂量组	20.0	24.5±4.1	21.8±3.4 <sup>#</sup>	20.6±3.8 <sup>#</sup>	21.9±4.4 <sup>#</sup>

\*  $P < 0.05$ , 与正常对照组比较; <sup>#</sup>  $P < 0.05$ , 与模型对照组比较表3 瓜蒌子油对小鼠生化指标的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (ml/kg)	胰岛素 ( $z_B/\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	TC ( $c_B/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	TG ( $c_B/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	NO ( $c_B/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	NOS ( $c_B/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )
模型对照组	0	19.30±2.83*	7.91±0.42*	2.75±0.23*	9.13±3.12*	23.05±3.85*
盐酸二甲双胍片组	125 mg/kg	22.73±3.03 <sup>#</sup>	3.62±0.25 <sup>#</sup>	1.29±0.15 <sup>#</sup>	5.56±1.88 <sup>#</sup>	20.19±3.55 <sup>#</sup>
低剂量组	5.0	20.01±2.36	6.17±0.49	2.01±0.16	8.22±3.80	22.11±2.55
中剂量组	10.0	21.44±3.12 <sup>#</sup>	4.15±0.42 <sup>#</sup>	1.54±0.22 <sup>#</sup>	6.32±2.24 <sup>#</sup>	19.56±1.89 <sup>#</sup>
高剂量组	20.0	22.58±2.12 <sup>#</sup>	3.89±0.34 <sup>#</sup>	1.36±0.15 <sup>#</sup>	5.89±1.93 <sup>#</sup>	19.33±2.13 <sup>#</sup>

\*  $P < 0.05$ , 与正常对照组比较; <sup>#</sup>  $P < 0.05$ , 与模型对照组比较表4 瓜蒌子油对小鼠糖耐量的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (ml/kg)	初始血糖 ( $c_B/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	给淀粉后血糖( $c_B/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )				曲线下面积 ( $c_B/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )
			0.5 h	1.0 h	2 h	3 h	
模型对照组	0	22.8±3.9	42.5±5.4	44.1±5.8	38.3±5.0	35.6±4.9	93.9±11.2
低剂量组	5.0	22.4±5.3	40.3±5.8	42.7±4.9	37.2±5.6	35.5±5.0	91.1±10.0
中剂量组	10.0	23.0±3.5	35.9±4.7*	38.5±5.3*	36.4±5.7	33.6±4.1	87.4±9.3
高剂量组	20.0	22.5±4.1	31.5±5.3*	36.8±6.4*	34.2±4.6	32.9±3.7	86.1±5.8

\*  $P < 0.05$ , 与模型对照组比较

蒌子油对糖尿病小鼠糖耐量有一定的改善作用。

### 3 讨论

目前,从天然药物中发现的降糖成分有黄酮类、生物碱、多糖、皂苷、萜类和不饱和脂肪酸等<sup>[7-9]</sup>。瓜蒌子油中不饱和脂肪酸占总脂肪含量的93.3%~94.98%,含量最高的3种脂肪酸分别是:油酸(15.76%~25.46%)、牒酸(33.09%~39.15%)和亚油酸(33.77%~38.66%)<sup>[10]</sup>。其中,不饱和脂肪酸如海狗油 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸,能有效改善因高三酰甘油血症引起的胰岛素抵抗综合征,提高机体对胰岛素的敏感性<sup>[11]</sup>。有临床试验表明,糖尿病患者服用月见草油乳后空腹血糖显著下降,总有效率可达77.76%<sup>[12]</sup>。因此,不饱和脂肪酸类成分可能是一类值得开发的重要的降血糖天然活性成分。

本实验结果也显示,中、高剂量瓜蒌子油能明显降低糖尿病模型小鼠血糖及血清TC、TG、NO和NOS含量,明显提高小鼠血清胰岛素水平,并改善

小鼠的糖耐量。由于瓜蒌子油是以牒酸为主的不饱和脂肪酸,因此推测其为起降血糖作用的主要成分。

有证据表明,糖尿病及其并发症对机体造成的损害中NO起了重要作用<sup>[13]</sup>。在病理状态下,炎症刺激激活诱生型NOS表达和促进NO持续大量释放,由此途径产生的NO往往表现有细胞毒作用,四氧嘧啶产生的自由基直接损伤胰腺,破坏胰岛 $\beta$ 细胞,使体内胰岛素水平降低,血糖升高。本实验显示,四氧嘧啶致糖尿病小鼠血清的NO及NOS含量均显著高于正常对照组( $P < 0.05$ ),提示四氧嘧啶损伤胰岛 $\beta$ 细胞的途径可能与生成过量的NO、NOS有关。瓜蒌子油(特别是高、中剂量组)给药4周后,小鼠的胰岛素水平显著提高,血清TC、TG、NO及NOS含量显著降低,提示瓜蒌子油对糖尿病小鼠有一定的保护作用,作用机制可能与其促进胰岛素的释放及降低血清NO和NOS含量有关。有关瓜蒌子油的降血糖作用研究国内外迄今少有报

道。本实验结果可为瓜蒌子这一传统中药的二次开发和临床新用提供实验依据。

### 【参考文献】

[1] 钟鑫.《药性赋》释义[J].开卷有益:求医问药,2011,4:36.  
[2] 张信岳,李钦,陈爱君,等.活性糖元保降血糖作用实验研究[J].中国临床药理学与治疗学,2008,13(8):847-851.  
[3] Talukder FZ, Khan KA, Uddin R, et al. *In vitro* free radical scavenging and anti-hyperglycemic activities of *Achyranthes aspera* extract in alloxan-induced diabetic mice[J]. Drug Discov Ther, 2012, 6(6):298-305.  
[4] Robertson RP. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes[J]. J Biol Chem, 2004, 279(41):2351-2354.  
[5] 王煜,李秀钧,邬云红,等.二甲双胍对糖脂中毒的大鼠胰岛β细胞胰岛素分泌功能的保护作用[J].华西医学,2009,24(4):920-922.  
[6] 黄先菊,王文英,王贵林,等.蛇葡萄素对2型糖尿病大鼠NO/NOS水平及抗氧化能力的影响[J].中国现代应用药学,

2008,25(2):95-98.

[7] 王玉梅,胡燕芬,肖怀.天然药物中降血糖成分及作用机理的研究进展[J].中国民族民间医药杂志,2008,17(7):15-17.  
[8] 卢威,秦晓改,王跃虎,等.二氢杨梅素对四氧嘧啶性糖尿病小鼠的降糖作用研究[J].中药药理与临床,2011,27(4):15-17.  
[9] 周燕文,时雪峰.柚皮苷对四氧嘧啶致糖尿病小鼠的降糖与抗氧化作用[J].中国药师,2012,15(3):293-296.  
[10] 周赐琴.可食用栝楼籽营养成分分析与栝楼籽油O/W微乳液的制备[D].杭州:浙江大学,2010.  
[11] 乐嘉静,李湛君,徐康森.海狗油ω-3多不饱和脂肪酸对胰岛素抵抗型糖尿病大鼠的降糖作用研究[J].中国临床药理学与治疗学,2005,10(3):321.  
[12] 李国栋,范伟,陆国浩,等.月见草油的研究概况[J].药学实践杂志,2003,21(3):171.  
[13] 董凤芹,李红.一氧化氮和糖尿病血管病变[J].中华内分泌代谢杂志,1999,15(3):175.

【收稿日期】 2014-09-14 【修回日期】 2015-03-26

【本文编辑】 李睿旻

(上接第292页)

[22] Araújo F, Sarmiento B. Towards the characterization of an *in vitro* triple co-culture intestine cell model for permeability studies[J]. Int J Pharm, 2013, 458(1):128-134.  
[23] Han HK, Oh DM, Amidon GL. Cellular uptake mechanism of amino acid ester prodrugs in Caco-2/hPepT1 cells overexpressing a human peptide transporter[J]. Pharm Res, 1998, 15(9):1382-1386.  
[24] Annette B, Sibylle H, Kayoshi S, et al. Cell cultures as tools in biopharmacy[J]. Eur J Pharm Sci, 2000, 11 (Suppl2): S51-S60.  
[25] Tang F, Horie K, Borchardt RT. Are MDCK cells transfected with MRP2 gene a good model of the human intestinal mucosa? [J]. Pharm Res, 2002, 19(6):773-779.  
[26] Cummins CL, Jacobsen W, Christians U, et al. CYP3A4-transfected Caco-2 cells as a tool for understanding biochemical absorption barriers: studies with sirolimus and midazolam [J]. J Pharmacol Exper Therap, 2004, 308(1):143-155.  
[27] Korjamo T, Monkkonen J, Uusitalo J, et al. Metabolic and efflux properties of Caco-2 cells stably transfected with nuclear receptors[J]. Pharm Res, 2006, 23(9):1991-2001.  
[28] Agarwal S, Jain R, Pal D, et al. Functional characterization of peptide transporters in MDCKII-MDR1 cell line as a model for oral absorption studies[J]. Int J Pharm, 2007, 332(1-2):147-152.  
[29] Xiaokui H, Qi L, Changyuan W, et al. Enhancement effect of P-gp inhibitors on the intestinal absorption and antiproliferative activity of bestatin[J]. Eur J Pharm Sci, 2013, 50(3-4):420-428.  
[30] Hellinger E, Bakk ML, Pócsa P, et al. Drug penetration model of vinblastine-treated Caco-2 cultures[J]. Eur J Pharmaceut Sci, 2010, 41(1):96-106.  
[31] Brayden DJ, Griffin J. Avermectin transepithelial transport

in MDR1- and MRP-transfected canine kidney monolayers [J]. Vet Res Commun, 2008, 32(1):93-106.

[32] Darwich AS, Neuhoff S, Jamei M, et al. Interplay of metabolism and transport in determining oral drug absorption and gut wall metabolism: a simulation assessment using the "advanced dissolution, absorption, metabolism (ADAM)" model [J]. Curr Drug Metabol, 2010, 11(9):716-729.  
[33] Schmohl M, Schneiderhan-Marra N, Baur N, et al. Characterization of immunologically active drugs in a novel organotypic co-culture model of the human gut and whole blood [J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(4):722-728.  
[34] Clayburgh DR, Shen L, Turner JR. A porous defense: the leaky epithelial barrier in intestinal disease [J]. Lab Invest, 2004, 84(3):282-291.  
[35] Yasuda M, Furuyashiki T, Nakamura T, et al. Immunomodulatory activity of enzymatically synthesized glycogen and its digested metabolite in a co-culture system consisting of differentiated Caco-2 cells and RAW264.7 macrophages [J]. Food Funct, 2013, 4(9):1387-1393.  
[36] Leonard F, Collnot EM, Lehr CM. A three-dimensional coculture of enterocytes, monocytes and dendritic cells to model inflamed intestinal mucosa *in vitro* [J]. Mol Pharm, 2013, 7(6):2103-2119.  
[37] 陈晓清,焦红,程树军,等.Caco-2细胞与肠道菌共培养初建体外肠道共生模型[J].中山大学学报(医学科学版),2012,33(1):121-126.  
[38] Le Hégarat L, Huet S, Fessard V. A co-culture system of human intestinal Caco-2 cells and lymphoblastoid TK6 cells for investigating the genotoxicity of oral compounds [J]. Mutagenesis, 2012, 27(6):631-636.

【收稿日期】 2014-09-21 【修回日期】 2015-03-05

【本文编辑】 李睿旻