

黄芪不同有效部位对糖尿病模型大鼠
血清胰岛素、脂联素的影响

李楠¹, 范颖^{1*}, 贾旭鸣¹, 马哲¹, 林庶茹²

(1. 辽宁中医药大学方剂学科, 沈阳 110032; 2. 辽宁中医药大学中医分子生物实验室, 沈阳 110032)

[摘要] 目的: 探讨黄芪黄酮、黄芪多糖、黄芪皂苷 3 种有效部位对糖尿病大鼠血糖、血清胰岛素和脂联素的影响。方法: 按 STZ 52 mg·kg⁻¹ 体重腹腔注射 SD 大鼠诱导糖尿病模型, 分别给予黄芪黄酮、黄芪多糖、黄芪皂苷进行干预, 给药剂量均相当于黄芪生药量 6.3 g·kg⁻¹。观测 30 d, 血糖仪检测血糖, ELISA 法检测血清胰岛素、血清脂联素。结果: 糖尿病模型大鼠血糖水平升高(*P* < 0.05), 血清胰岛素、脂联素水平下降(*P* < 0.05)。黄芪黄酮可明显干预上述变化(*P* < 0.05); 黄芪多糖与黄芪皂苷虽略改善糖尿病模型大鼠的血糖、血清胰岛素、血清脂联素的水平, 但未见统计学差异。结论: 黄芪有效部位可影响糖尿病模型大鼠血糖、血清胰岛素和脂联素水平的变化, 黄芪黄酮作用最为显著。

[关键词] 黄芪有效部位; 糖尿病模型; 血糖; 胰岛素; 脂联素

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)05-0144-03

Effect of Astragali Radix Active Ingredients on
Serum Insulin and Adiponectin in Diabetes Rats

LI Nan¹, FAN Ying^{1*}, JIA Xu-ming¹, MA Zhe¹, LIN Shu-ru²

(1. Prescriptions Module, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China;
2. Molecular Biology Laboratory, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

[Abstract] **Objective:** This study was designed to evaluate the effect of three active ingredients of Astragali Radix, namely a Astragalus flavonoids, polysaccharides, and astragalosides, on blood glucose, serum insulin and adiponectin in diabetes rats. **Method:** Diabetes rats were induced by STZ(52 mg·kg⁻¹, peritoneal injection). The rats were grouped for administrating with astragalus flavonoids, polysaccharides, and astragalosides accordingly for 4 weeks, then detection of blood glucose and ELISA assay of serum insulin and adiponectin were done. **Result:** The blood glucose of diabetes rats ascended(*P* < 0.05), serum insulin and adiponectin descended(*P* < 0.05), all of these changes were antagonised in various degrees by astragalus flavonoids, polysaccharides and astragalosides, specially, the effect of astragalus flavonoids was obvious(*P* < 0.05). **Conclusion:** The three active ingredients of Astragalus Radix could influence the content of blood glucose, serum insulin and adiponectin in diabetes rats, the best one was astragalus flavonoids.

[Key words] active ingredients of Astragalus Radix; diabetes model; blood glucose; insulin; adiponectin

黄芪入药历史悠久, 我国现存最古老的方书——《五十二病方》中就曾有“黄芪治疗疽病, 肉疽则倍用。黄芪、白蔹、芍药、甘草煎煮治疗疽病”的记载。表明秦汉之前对于黄芪的应用已经具有较为丰富的治疗经验。《名医别录》(简称《别录》)云其“止渴”; 这可能是后世应用黄芪治疗消渴的发端。

[收稿日期] 20100908(004)
[基金项目] 国家自然科学基金项目(30873232)
[第一作者] 李楠, 博士在读, 从事方剂配伍规律及其效用机制研究。
[通讯作者] * 范颖, 教授, 博士生导师, E-mail: lnzyfy@126.com

《日华子本草》则明确指出黄芪治疗消渴。目前, 黄芪仍为中医临床治疗糖尿病的常用药物。现代药理学研究表明, 黄芪及其提取物均有降低糖尿病大鼠血糖水平的作用^[1]。本文旨在通过研究黄芪黄酮、黄芪多糖、黄芪皂苷等有效部位对糖尿病模型大鼠血糖及胰岛素、脂联素的影响, 初步探讨黄芪黄酮、多糖、皂苷三种有效部位降低血糖的作用机制, 为临床合理应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 70 只 SPF 级 SD 大鼠, 雌雄各半, 6 ~7 周龄, 购于上海西普尔-必凯实验动物有限公司, 许可证号码 SCXK(沪) 2008-0016。体重(196 ±12) g, 血糖(6.66 ±0.84) mmol·L⁻¹。

1.2 药物及试剂 黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge var *mongholicus* (Bge.) Hsiao, 产地内蒙, 一次性购于沈阳天益堂药店, 经辽宁中医药大学中药鉴定教研室翟彦君教授鉴定; 黄芪多糖、黄芪黄酮、黄芪皂苷的提取由辽宁中医药大学方剂分析与代谢实验室完成; 链脲佐菌素 (Streptozocin, STZ, Sigma 公司); 0.1 mol·L⁻¹, pH 4.2 柠檬酸钠缓冲液; 胰岛素、脂联素 ELISA 试剂盒 (美国 GBD 公司)。

1.3 仪器设备 稳豪型血糖检测仪 (强生公司); 电子天平 (北京赛多利斯仪器系统有限公司, 型号 BL610、BL1500); 电热恒温水温箱 (北京长安科学仪器厂, 型号 HHW21. Cr600); 微孔板酶标仪 (美国伯乐公司, 型号 550); 微量加样器等。

2 方法

2.1 造模方法 按 52 mg·kg⁻¹ 对大鼠进行 1 次性 ip STZ, 注射前禁食、不禁水 12 ~16 h。用 0.1 mol·L⁻¹, pH 4.2 的柠檬酸钠缓冲液 (冷藏) 配制成 2% 的 STZ 溶液 (新鲜配制)。于造模 7 d 检测血糖, 随机血糖 > 16.7 mmol·L⁻¹ 为模型成功, 统计处理时剔除未成模的样本。造模后观测 30 d, 麻醉大鼠, 腹主动脉取血, 制备血清备用。

2.2 分组处理 以体重、血糖作为分层因素, 采用分层随机法, 对所有大鼠进行分组处理, 试分配为 5 组: 即正常组、模型空白组、黄芪黄酮组、黄芪多糖组、黄芪皂苷组。各组大鼠体重、血糖水平无统计学差异。分组后除正常组外, 其他各种均给予造模处理。

2.3 给药剂量及方法 造模同日 ig 给药, 按成人日服黄芪生药量 60 g (成人按 60 kg 体重) 计算, 根

据体表面积换算大鼠的等效剂量为成人 6.3 倍。ig 药物浓度为 1 mL 药物溶液含黄芪生药量 1 g, 给药剂量相当于黄芪生药量 6.3 g·kg⁻¹, 具体给药量黄芪黄酮 2.17 mL·kg⁻¹, 黄芪多糖 0.28 g·kg⁻¹, 黄芪皂苷 1.04 mL·kg⁻¹。黄芪各有效部位组分别给予相应黄芪有效部位, 模型空白组给予等量蒸馏水 6.3 g·kg⁻¹。连续 ig 30 d。

2.4 观测指标及检测方法 观测 30 d 结束后用血糖仪检测随机血糖; ELISA 法检测血清胰岛素、血清脂联素, 按照试剂盒说明书操作步骤进行。

2.5 统计学方法 应用统计学软件 SPSS10.0 进行数据分析, 多样本差别性比较方法采用方差分析, 两两比较采用 LSD 法, 数据结果以 ̄x±s 表示。P < 0.05 有统计学意义。

3 结果

3.1 体重和血糖 体重与正常组比较, 模型组及黄芪有效部位各组体重减轻, 有统计学意义 (P < 0.05); 与模型组比较, 黄芪黄酮组体重明显升高, 有统计学意义 (P < 0.05); 各给药组之间比较, 差异无统计学意义 (表 1)。

血糖与正常组比较, 模型组及黄芪有效部位各组血糖均升高, 有统计学意义 (P < 0.05); 与模型组比较, 黄芪黄酮组血糖明显下降, 有统计学意义 (P < 0.05); 各给药组之间无统计学意义。

表 1 黄芪不同有效部位对糖尿病模型大鼠体重、血糖的影响 (̄x±s)

组别	剂量	n	体重 /g	血糖 / mmol·L ⁻¹
正常	-	14	320.14 ±75.26	6.74 ±0.77
模型	-	12	225.64 ±18.27 ¹⁾	28.47 ±2.28 ¹⁾
黄芪黄酮	2.17 mL·kg ⁻¹	13	254.86 ±45.78 ^{1,2)}	25.33 ±4.25 ^{1,2)}
黄芪多糖	0.28 g·kg ⁻¹	14	232.64 ±29.58 ¹⁾	27.04 ±2.90 ¹⁾
黄芪皂苷	1.04 mL·kg ⁻¹	13	249.58 ±41.44 ¹⁾	27.44 ±4.01 ¹⁾

注: 与正常组比较¹⁾ P < 0.05; 与模型组比较²⁾ P < 0.05, 黄芪不同有效部位均相当于黄芪生药量 6.3 g·kg⁻¹ ig 给药 30 d (表 2 同)。

3.2 血清胰岛素和脂联素 与正常组比较, 模型组大鼠血清胰岛素、血清脂联素含量均显著降低, 有统计学意义 (P < 0.05); 与模型组比较, 黄芪黄酮、黄芪多糖、黄芪皂苷各组含量均升高, 黄芪黄酮组明显升高, 有统计学意义 (P < 0.05); 各给药组之间比较, 黄芪黄酮组提高血清胰岛素、血清脂联素含量最为显著, 优于黄芪皂苷组, 有统计学意义 (P < 0.05, 表 2)。

表 2 黄芪不同有效部位对糖尿病模型大鼠血清
胰岛素、脂联素的影响(柳±s, n = 8)

组别	剂量	胰 岛 素 / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	脂 联 素 / $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$
正 常	-	3. 97 ±0. 39	69. 19 ±3. 47
模 型	-	1. 27 ±0. 22 ¹⁾	41. 55 ±4. 35 ¹⁾
黄 芪 黄 酮	2. 17 mL·kg ⁻¹	1. 72 ±0. 20 ^{1, 2, 5)}	49. 80 ±4. 14 ^{1, 2, 4, 5)}
黄 芪 多 糖	0. 28 g·kg ⁻¹	1. 47 ±0. 25 ¹⁾	43. 72 ±1. 72 ¹⁾
黄 芪 皂 苷	1. 04 mL·kg ⁻¹	1. 24 ±0. 11 ^{1, 3)}	44. 46 ±3. 64 ^{1, 3)}

注: 与黄芪黄酮组比较³⁾ $P < 0. 05$; 与黄芪多糖组比较⁴⁾ $P < 0. 05$; 与黄芪皂苷组比较⁵⁾ $P < 0. 05$ 。

4 讨论

中药黄芪含有多种活性成分, 如黄酮类、多糖类、皂苷类、氨基酸、微量元素等^[2]。黄芪调节血糖, 治疗糖尿病的研究已多有报道^[3], 黄芪水煎液可以降低糖尿病模型大鼠的血糖水平^[4], 亦有报道黄芪提取物降低糖尿病大鼠的血糖水平^[1]。本文对黄芪黄酮、多糖、皂苷三种有效部位降血糖作用进行了比较研究。

采用链脲佐菌素(Streptozocin, STZ) 诱导糖尿病模型, 目前认为 STZ 可能通过 NO 和(或) 甲基化损伤 DNA, 诱导 B 细胞凋亡, DNA 损伤使多聚 ADP 核糖聚合酶(PARP) 过度激活从而使 B 细胞能量衰竭导致死亡, 影响胰岛素释放^[5]。胰岛素分泌的减少, 导致血糖水平升高, 引起进一步的代谢紊乱, 从而诱发糖尿病。

本研究结果显示, 糖尿病模型大鼠血糖水平较正常组显著升高, 而黄芪黄酮、黄芪多糖、黄芪皂苷在降低糖尿病模型大鼠血糖水平方面呈现了不同的作用强度, 以黄芪黄酮效果最佳。尽管黄芪黄酮尚未能够使血糖水平达于正常水平, 但已显示出了其改善糖尿病血糖的作用。研究结果还显示, 糖尿病模型大鼠血清胰岛素、脂联素水平明显降低, 黄芪黄

酮在改善血清胰岛素水平方面优于黄芪皂苷, 在改善血清脂联素水平方面优于黄芪多糖、黄芪皂苷。现代药理研究已经证实, 大量存在于血浆中的脂联素通过脂肪酸氧化增加胰岛素敏感性, 改善葡萄糖的代谢^[6]。本研究提示黄芪黄酮通过升高血清胰岛素水平, 增加脂联素活性, 降低血糖水平而发挥防治糖尿病的作用, 这为临床应用黄芪黄酮防治糖尿病提供实验依据。

目前, 临床应用黄芪组方辨证治疗消渴或糖尿病以及黄芪多糖应用于糖尿病的研究多有报道, 而本实验研究发现黄芪提取物黄芪黄酮通过提升血清胰岛素、脂联素干预糖尿病方面优于黄芪多糖与黄芪皂苷, 关于黄芪有效部位防治糖尿病的作用机制有待于今后进一步深入研究。

[参考文献]

[1] 王光浩, 张敬芳. 黄芪提取物对糖尿病大鼠骨骼肌组织胰岛素信号转导的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(13) : 1058.

[2] 于海瑶, 肖秋生, 洪建飞. 黄芪有效部位不同提取分离方法的比较[J]. 药学实践杂志, 2008, 26(1) : 2.

[3] 党海霞. 黄芪治疗糖尿病的 药理研究近况[J]. 中医药学报, 2002, 30(3) : 69.

[4] 郝玉美, 刘洪琪. 苦瓜、黄芪、黄芩苷对 2 型糖尿病模型大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5) : 145.

[5] 夏旋. 链脲佐菌素在糖尿病模型中的应用研究[J]. 国际内科学杂志, 2009, 36(9) : 540.

[6] J. NEDV ĎKOV á K. SMITKA, V. KOPSKY, et al. Adiponectin, an Adipocyte-Derived Protein[J]. Physiological Research, 2005, 54(2) : 133.

[责任编辑 聂淑琴]