

## 克糖特 号降血糖作用的实验研究

罗昱澜<sup>1</sup>, 吕纪华<sup>2</sup>, 邓航<sup>1</sup>, 黄仁彬<sup>2</sup> (1. 桂林医学院附属医院药剂科, 广西 桂林 541001; 2. 广西医科大学药理学教研室, 广西南宁 530021)

**摘要** 目的:研究克糖特 号对链脲霉素致糖尿病小鼠的降血糖作用并初步探讨其机制。方法:对小鼠腹腔注射链脲霉素 (STZ) 150 mg/kg建立糖尿病模型 (DM), 将建模成功的小鼠随机分为 5组:格列本脲组 (ig格列本脲 50 mg/kg·d)、克糖特 号高、中、低剂量 (ig克糖特 号分别相当于生药 25 g/kg·d, 12.5 g/kg·d, 6.25 g/kg·d)、糖尿病模型组 (ig等体积生理盐水)和空白对照组 (ig等体积生理盐水), 连续给药 15 d。并在相应时间采血测定空腹血糖 (FBG)、胰岛素、血清肌酐 (Cr)、尿酸 (UA)、白蛋白 (Alb)等指标。结果:克糖特 号具有明显的降血糖作用, 其作用与剂量呈正相关, 并能提高胰岛素水平。同时能不同程度地降低血清 Cr、UA ( $P < 0.01$ ), 升高 Alb ( $P < 0.05$ )。结论:克糖特 号能降低链脲霉素所致糖尿病小鼠的血糖, 增加胰岛素的分泌, 对糖尿病尤其并发症的治疗有潜在的应用价值。其降血糖作用机制可能与促进胰岛素分泌有关。

**关键词** 链脲霉素; 降血糖; 胰岛素

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2008)02-0117-03

### Experimental studies on hypoglycemic effect of Ketangte

LUO Yu-lan<sup>1</sup>, LU Ji-hua<sup>2</sup>, DENG Hang<sup>1</sup>, HUANG Ren-bin<sup>2</sup> (1. Department of pharmacy, Guilin Medical College Affiliated Hospital, Nanning 541001, China; 2. Department of Pharmacology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the hypoglycemic effects and its mechanism of KTT on streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice. **Methods:** Diabetic model mice is established by injecting 150 mg/kg of STZ. These mice were divided into five groups randomly: model group, glibenclamide group (50 mg/kg·d, ig), high dose group of KTT (25 g/kg·d, ig), middle dose group of KTT (12.5 g/kg·d, ig) and low dose group of KTT (6.25 g/kg·d, ig), while the control and model group were administered with the same volume of physiological saline for 15 days. During the experiment, the fasting blood glucose (FBG), insulin, creatinine (Cr), uric acid (UA), albumen (Alb) were measured at different time. **Results:** KTT could reduce the blood glucose concentration significantly in STZ-induced diabetic mice which was positively correlated with dosage-effect and time-effect. KTT could raise insulin level, and decrease Cr and UA levels in serum ( $P < 0.01$ ), increase Alb level in serum ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The results suggested that KTT could decrease blood glucose, improve insulin level in STZ-induced diabetic mice, indicating that KTT may have a potential value for the treatment of DM and DM complications. The mechanism of reducing blood glucose is probably associated with promoting insulin secretion.

**KEY WORDS** streptozotocin; hypoglycemic; insulin

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN)是糖尿病 (diabetes mellitus, DM)的并发症之一,是糖尿病患者过早死亡及生存质量下降的主要原因,其发病率约占糖尿病患者的 35%~40%<sup>[1]</sup>,而控制血糖是防治其发病的有效措施。糖尿病心血管疾病和糖尿病肾病等并发症已成为老年糖尿病病人死

亡的主要原因<sup>[2]</sup>。本研究为探明克糖特 号 (由杨桃叶等药物组成的复方制剂)在纠正糖代谢紊乱,预防或延缓糖尿病并发症的发生和发展方面的疗效,以及开发药物用于糖尿病治疗提供实验依据。

#### 1 材料和方法

**1.1 实验动物** 清洁级昆明种小鼠,雄性,体重 18~25g,由广西医科大学实验动物中心提供,合格证号为: SCXK桂 2003-0003。

**1.2 药品与试剂** 克糖特 号:由本课题组制备克

基金项目: 广西自然科学基金项目 (桂科自 0447039)。

作者简介: 罗昱澜 (1975-),女,硕士,主管药师。Tel: (0773) 2882506, E-mail: l\_ylan@163.com。

通讯作者: 黄仁彬。Tel: (0771) 5358272, E-mail: huangrenbin518@163.com。

糖特号:克糖特号为杨桃根水提取物,以适量的水煎煮提取3次,每次1h,过滤,合并滤液后浓缩至含生药量8g/mL。链脲霉素(STZ),由深圳晶美公司进口分装;格列本脲由天津太平洋制药有限公司生产(批号为050207);葡萄糖、肌酐、尿酸试剂盒购自四川迈克科技股份有限责任公司;胰岛素试剂盒购自北京北方生物技术研究所;白蛋白试剂盒购自南京建成生物工程公司。

1.3 实验仪器 722S紫外分光光度计(上海精密科学仪器有限公司);XW-80A旋涡混合器(上海医科大学仪器厂);CENTRIFUGE TDL-5型离心机(上海安亭科学仪器厂)。

1.4 动物模型的建立与分组 雄性小鼠70只,适应性喂养3天。随机选其中的10只作为正常对照组,其余50只参照文献<sup>[3]</sup>的方法一次性腹腔注射150mg/kg体重的链脲霉素(STZ,溶于pH4.2,0.1mmol/L的柠檬酸盐缓冲溶液)建立糖尿病模型。72h后取血测空腹血糖,凡血糖浓度大于11.1mmol/L作为糖尿病小鼠(DM)<sup>[4]</sup>。将建模成功小鼠随机分为以下5组:模型组,格列本脲组(50mg/kg),克糖特2号高、中、低剂量组(分别相当于生药25g/kg,12.5g/kg,6.25g/kg)。正常对照组和模型组均给予等剂量生理盐水(0.1mL/10g),每

天灌胃给药一次,连续给药15d。试验结束时,禁食12h后拔眼球取血,检测有关生化指标。

## 1.5 检测方法

1.5.1 空腹血糖(FBG):分离血清,用葡萄糖试剂盒测定。

1.5.2 胰岛素:分离血清,用胰岛素放射免疫试剂盒测定。

1.5.3 肌酐(Cr):分离血清,用肌酐试剂盒测定。

1.5.4 尿酸(UA):分离血清,用尿酸试剂盒测定。

1.5.5 白蛋白(Alb):分离血清,用白蛋白试剂盒测定。

1.6 数据处理 实验数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用SPSS10.0统计软件进行t检验、方差分析等。

## 2 结果

2.1 克糖特号对链脲霉素所致糖尿病小鼠血糖的影响 克糖特号高、中剂量组用药15d后FBG与同期糖尿病模型组FBG比较有显著性差异( $P < 0.01$ )。此外,克糖特号高、中、低各剂量组FBG随着给药时间的变化而逐步降低,有一定时效性。克糖特号高、中、低各剂量组降糖率分别为:20.41%、19.35%、7.35%,呈现一定量效关系。结果见表1。

表1 克糖特号对链脲霉素致糖尿病小鼠血糖的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量	血糖(mmol/L)				降糖率 <sup>a</sup> (%)
		给药前	第5d	第10d	第15d	
正常对照组	-	3.95 ± 0.76 <sup>3)</sup>	4.52 ± 0.84 <sup>3)</sup>	4.51 ± 0.82 <sup>3)</sup>	3.84 ± 0.90 <sup>3)</sup>	
模型组	-	17.36 ± 2.00 <sup>1)</sup>	17.95 ± 1.64 <sup>1)</sup>	18.91 ± 2.44 <sup>1)</sup>	18.98 ± 2.92 <sup>1)</sup>	
格列本脲组	50mg/kg	17.72 ± 2.95 <sup>1)</sup>	15.87 ± 2.41 <sup>1)</sup>	14.49 ± 3.53 <sup>1) 3)</sup>	12.96 ± 3.13 <sup>1) 3)</sup>	26.86
克糖特号高组	25g/kg	18.15 ± 3.30 <sup>1)</sup>	15.15 ± 3.04 <sup>1)</sup>	15.62 ± 2.89 <sup>1) 2)</sup>	14.44 ± 3.69 <sup>1) 3)</sup>	20.41
克糖特号中组	12.5g/kg	18.24 ± 3.72 <sup>1)</sup>	16.16 ± 3.77 <sup>1)</sup>	15.98 ± 3.11 <sup>1) 2)</sup>	14.71 ± 2.82 <sup>1) 3)</sup>	19.35
克糖特号低组	6.25g/kg	18.27 ± 4.42 <sup>1)</sup>	18.18 ± 2.16 <sup>1)</sup>	17.67 ± 3.22 <sup>1)</sup>	16.93 ± 3.45 <sup>1)</sup>	7.35

<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ 与正常对照组比较, <sup>2)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.01$ ,与模型组比较,第15天降糖率。

2.2 对血清胰岛素水平影响 结果显示糖尿病模型组小鼠胰岛素分泌水平低下,克糖特号组胰岛素分泌显著提高(克糖特号高、中、低各剂量组提高率分别为:51.85%、38.99%、34.05%),克糖特号对糖尿病小鼠胰岛素的分泌有一定的促进作用,克糖特号高剂量组胰岛素提高率优于格列本脲组。结果见表2。

2.3 对糖尿病小鼠血清UA、Cr和Alb的影响 糖尿病小鼠15d时血清UA和Cr均升高,而血清Alb降低。用药后,克糖特号高、中、低各剂量组均显著降低糖尿病小鼠血清UA( $P < 0.01$ )和Cr( $P < 0.01$ ),并明显升高Alb( $P < 0.05$ )。结果见表3。

表2 克糖特号对链脲霉素致糖尿病小鼠血清胰岛素水平的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量	血清胰岛素(mIU/L)	提高率(%)
正常对照组	-	10.42 ± 1.75 <sup>1)</sup>	
模型组	-	4.67 ± 1.53 <sup>3)</sup>	
格列本脲组	50mg/kg	6.55 ± 0.93 <sup>1) 3)</sup>	40.30
克糖特号高组	25g/kg	7.09 ± 1.37 <sup>1) 3)</sup>	51.85
克糖特号中组	12.5g/kg	6.49 ± 1.72 <sup>1) 3)</sup>	38.99
克糖特号低组	6.25g/kg	6.26 ± 0.49 <sup>1) 2)</sup>	34.05

<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ 与正常对照组比较, <sup>2)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.01$ ,与模型组比较。

表 3 克糖特 号对链脲霉素致糖尿病小鼠 UA、Cr和 Alb的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

组别	剂量	UA ( $\mu\text{mol/L}$ )	Cr( $\mu\text{mol/L}$ )	Alb (g/L)
正常对照组	-	108.95 $\pm$ 23.77 <sup>4)</sup>	163.53 $\pm$ 38.92 <sup>4)</sup>	29.81 $\pm$ 4.37 <sup>4)</sup>
模型组	-	228.09 $\pm$ 37.75	287.06 $\pm$ 39.83 <sup>2)</sup>	24.21 $\pm$ 3.03 <sup>2)</sup>
格列本脲组	50 mg/kg	108.72 $\pm$ 23.17 <sup>4)</sup>	200.05 $\pm$ 29.52 <sup>1) 4)</sup>	27.81 $\pm$ 3.37 <sup>3)</sup>
克糖特 号高组	25 g/kg	150.07 $\pm$ 22.98 <sup>2) 4)</sup>	224.66 $\pm$ 46.08 <sup>2) 4)</sup>	28.93 $\pm$ 4.67 <sup>3)</sup>
克糖特 号中组	12.5 g/kg	118.62 $\pm$ 39.12 <sup>4)</sup>	225.24 $\pm$ 42.42 <sup>2) 4)</sup>	27.67 $\pm$ 3.40 <sup>3)</sup>
克糖特 号低组	6.25 g/kg	110.16 $\pm$ 13.59 <sup>4)</sup>	207.00 $\pm$ 22.69 <sup>1) 4)</sup>	27.51 $\pm$ 3.62 <sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 与正常对照组比较; <sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ ,与模型组比较。

### 3 讨论

目前所知,糖尿病的发生与胰岛组织细胞功能障碍,尤其是胰岛  $\beta$  细胞的功能不足有很大关系<sup>[6]</sup>。胰岛素是胰岛  $\beta$  细胞分泌的体内唯一负性调整的激素,是维持血糖稳态最重要的因素。实验结果表明,STZ对小鼠的胰岛  $\beta$  细胞高选择性的破坏后,给药 15天后克糖特 号对 STZ所致的小鼠高血糖有明显的抑制作用,其作用有一定时效性,同时血清胰岛素水平与模型组相比明显升高,且有量效依赖关系,从而提示克糖特 号能够促进胰岛素的生成、分泌和释放,说明调节性地促进胰岛素分泌是克糖特 号主要的降糖机理之一。

Cr是由肾脏排泄的代谢产物,如果代谢旺盛或肾功能受损均会导致 Cr排出减少,血中浓度增高。糖尿病由于胰岛素缺乏导致糖、脂代谢紊乱,受高血糖、高血脂等因素的影响,可致尿蛋白排出量增加<sup>[7]</sup>,使血浆白蛋白减少。据葛惠男等<sup>[8]</sup>的回顾性调查,提示血清白蛋白 (Alb)可能作为一个条件因素或合并因素与高血糖呈等级负相关,Alb的下降可能是糖尿病及其并发症发生和发展相关的危险因素之一。英国前瞻性糖尿病研究显示严格控制血糖可显著降低发生糖尿病肾病的危险性<sup>[9]</sup>。克糖特 号在抑制血糖升高同时降低 DM小鼠血清 Cr,并减少血清白蛋白的丢失,提示克糖特 号对 STZ诱导的糖尿病小鼠肾脏有一定保护作用,对 DN的治疗有一定参考价值,其作用机制有待进一步研究。

尿酸是嘌呤代谢的终末产物,因此尿酸测定可反映嘌呤代谢情况。糖尿病分解代谢较强,嘌呤代谢旺盛,导致血尿酸增加;而尿酸血症是冠心病和脑梗塞的相关危险因素,因此,克糖特 号能显著降低血尿酸水平,对预防糖尿病并发心脑血管疾病有重要意义。

### 参考文献:

- [1] 林善琰. 糖尿病肾病研究的几个关键 [J]. 中华肾脏病杂志, 2000, 16(2): 69.
- [2] 苏俊,田慧. 老年糖尿病患者死亡分析 [J]. 中国慢性病预防与控制. 2005, 01: 45.
- [3] 赵爱农,罗红. 魔芋葡甘聚糖降血糖作用的实验研究 [J]. 中华实用中西医杂志 2005, 18(13): 241.
- [4] 王庭欣,赵文,秦淑贞,等. 糖可舒片对糖尿病小鼠血糖的调节作用 [J]. 毒理学杂志, 2003(19): 78.
- [5] 张均田. 药理实验方法 (上) [M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 2000: 981.
- [6] 杨钢. 内分泌生理与病理生理学 [M]. 天津:天津科学技术出版社, 1996: 416.
- [7] 夏雪培,欧小红,陈芳. 2型糖尿病不同水平白蛋白尿与血脂并发症关系的研究 [J]. 辽宁实用糖尿病杂志. 2004, 12(3): 33.
- [8] 葛惠男,江国荣,徐德颐. 血清白蛋白水平与高血糖的相关性研究 [J]. 苏州大学学报 (医学版), 2003, 23(6): 699.
- [9] U K Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [J]. Lancet, 1998, 352.

收稿日期: 2007-03-06

(上接第 116页)

该文中采用柚皮苷为指标成分测定总黄酮的含量,方法稳定重复性好,可作为枳壳药材的质控方法。

### 参考文献:

- [1] 肖培根主编. 新编中药志第 2卷 [M]. 化学工业出版社,北京, 2001, 443~447.
- [2] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典 [M]. 化学工业出版社, 2005, 171.
- [3] 林启寿. 中草药成分化学. 科学出版社 [M], 1977: 311.

- [4] 杨书斌,王琦,张典瑞,等. 薄层层析-分光光度法测定枳壳中的橙皮苷和柚苷 [J]. 中国中药杂志 1994, 19(6): 359.
- [5] 陈磊,康鲁平,秦路平等. 中药枳壳的质量标准研究概况 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(2): 106.
- [6] 贾东英,姚开,谭敏,等. 柚皮中柚皮苷的乙醇提取工艺研究. 中草药, 2002, 33(9): 801.
- [7] 盛骤,谢式千,潘承毅. 概率论与数理统计 [M]. 高等教育出版社, 2001.
- [8] 梁宝英. 紫外分光光度法测定枳壳中柚皮苷含量 [J]. 中华综合临床医学杂志, 2004, 6(3): 63.

收稿日期: 2007-04-02