

木姜叶柯总黄酮对大小鼠血糖和糖耐量的影响

韦宝伟, 刘布鸣*, 曾宪彪, 韦桂宁, 李燕婧, 李伟芳

广西中医药研究院 广西中药质量标准研究重点实验室, 广西 南宁 530022

摘要: **目的** 探讨木姜叶柯总黄酮对大小鼠血糖和糖耐量的影响。**方法** 采用遗传性高血糖小鼠、四氧嘧啶诱发高血糖小鼠模型、链脲菌素诱发大鼠高血糖模型, 观察木姜叶柯总黄酮对大小鼠血糖和糖耐量的影响。**结果** 与模型组比较, 木姜叶柯总黄酮低、中、高剂量 (50、100、200 mg/kg) 给药, 明显降低遗传性高血糖小鼠的空腹血糖 ($P<0.05$); 显著降低四氧嘧啶诱发高血糖小鼠的空腹血糖 ($P<0.05$), 同时能显著改善其糖耐量 ($P<0.05$)。木姜叶柯总黄酮低、中、高剂量 (30、60、120 mg/kg) 给药明显降低链脲菌素诱发高血糖大鼠的空腹血糖 ($P<0.05$) 并能显著改善高血糖大鼠糖耐量 ($P<0.05$)。**结论** 木姜叶柯总黄酮能显著改善高血糖大小鼠的血糖水平和糖耐量, 提示其可用于糖尿病的治疗。

关键词: 木姜叶柯; 总黄酮; 糖尿病; 高血糖

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2012)01-0019-04

Effects of total flavonoids from *Lithocarpus litseifolius* on blood sugar level and glucose tolerance in rats and mice

WEI Bao-wei, LIU Bu-ming, ZENG Xian-biao, WEI Gui-ning, LI Yan-jing, LI Wei-fang

Guangxi Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Quality Standards, Guangxi Institute of Traditional Medicine & Pharmaceutical Science, Nanning 530022, China

Abstract: **Objective** To study the effects of total flavonoids from *Lithocarpus litseifolius* on blood sugar level and glucose tolerance in rats and mice. **Methods** Hereditary hyperglycemic mice, alloxan-induced hyperglycemic mice, Streptozotocin-induced rat model with hyperglycemia were used to observe the impact of total flavonoids from *L. litseifolius* on blood sugar levels and glucose tolerance of rats and mice. **Results** Compared with the model group, the total flavonoids by administration at the low-, medium-, and high-dose (50, 100, and 200 mg/kg) could significantly lower the fasting blood sugar level of hereditary hyperglycemic and alloxan-induced hyperglycemic mice, simultaneously improve their glucose tolerance considerably ($P<0.05$); While the total flavonoids by administration at the low-, medium-, and high-dose (30, 60, and 120 mg/kg) could significantly reduce fasting blood sugar level in Streptozotocin-induced hyperglycemic rats ($P<0.05$) and improve their glucose tolerance remarkably ($P<0.05$). **Conclusion** The total flavonoids from *L. litseifolius* could significantly improve the blood sugar level and glucose tolerance in rats and mice with hyperglycemia. It suggests that the total flavonoids from *L. litseifolius* may be good for clinical treatment of diabetes.

Key Words: *Lithocarpus litseifolius* (Hance) Chun; flavonoids; diabetes; hyperglycemia

木姜叶柯为壳斗科柯属植物木姜叶柯 *Lithocarpus litseifolius* (Hance) Chun 的干燥叶, 别名多穗柯 *Lithocarpus polystachyus* Rehd.^[1], 主要分布于广东、云南、湖南和广西等地区的山地密林中, 资源丰富。其二氢查耳酮质量分数高达 12.6%, 主要是根皮苷 (phlorizin) 和三叶苷 (trilobatin)^[2-3]。Dong 等^[4]用大孔树脂等一步分离得到质量分数 99.87% 的根皮苷, 根皮苷可快速降低血糖, 对预防

和治疗糖尿病并发症具有重要意义^[5], 同时能逆转胰岛素抵抗状态^[6-7], 根皮苷的苷元 (根皮素) 可促进脂肪细胞分化和脂肪细胞因子 (adiponectin) 的表达^[8], 提高胰岛素敏感性。三叶苷对肠道根皮苷水解酶具有抑制作用^[9], 可以提高根皮苷的生物利用度。本课题制备的木姜叶柯总黄酮包含根皮苷、天然三叶苷^[10]和根皮苷异构化生成的三叶苷。因此, 该总黄酮是天然的药理学协同作用的良好降糖。

收稿日期: 2011-11-24

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划攻关项目 (桂科攻 0718002-2-13)

作者简介: 韦宝伟 (1956—), 男, 高级实验师, 研究方向为血糖调节药物研发。E-mail: weibaowei@163.com

*通讯作者 刘布鸣, 男, 研究员, 从事中药天然药研发工作。Tel: (0771)5883405 E-mail: liubuming@yahoo.com.cn

处方。本文报道该木姜叶柯总黄酮对高血糖模型大小鼠血糖和糖耐量的影响

1 实验材料

1.1 药品与试剂

广西平果县海城乡产的木姜叶柯经广西中医药研究院植物分类学教授方鼎先生鉴定为木姜叶柯 *Lithocarpus litseifolius* (Hance) Chun 干燥叶。取木姜叶柯经乙醇回流热提, 聚酰胺吸附, 洗脱液浓缩, 真空干燥, 得到棕黄色木姜叶柯总黄酮, 质量分数 88%, 根皮苷质量分数 75%。

优降糖, 批号 20090125, 天津太平洋制药有限公司出品。血糖测定试剂盒 (葡萄糖氧化酶法), 北京利德曼生化技术有限公司产品。

1.2 实验仪器

AMS—18A 全自动生化分析仪, 张家口奥普森科技发展有限公司产品。

1.3 实验动物

KK/Upj-Ay/J 小鼠 50 只, 3 月龄, 体质量 35~45 g, 雌雄各半, 具有高血糖、高胰岛素、葡萄糖耐受不良特征, 合格证号 00080269, 北京华阜康生物科技股份有限公司提供, 许可证号 SCXK11-00-0006。

7~9 周龄雄性昆明种小鼠, 体质量 26~30 g, 合格证号 0001326。7~8 周龄 Wistar 雄性大鼠, 体质量 180~200 g, SPF 级, 合格证号 0001238, 均由广西实验动物中心提供, 许可证号: SCXK 桂 2009-0002。

2 方法

2.1 遗传性高血糖小鼠试验

取空腹血糖在 11.0 mmol/L 以上的 KK/Upj-Ay/J 小鼠 50 只, 雌雄各半, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 即模型组, 优降糖 (3 mg/kg) 阳性对照组, 木姜叶柯总黄酮低、中、高剂量 (50、100、200 mg/kg) 组。模型组每天 ig 蒸馏水 1 次, 给药组每天 ig 给药 1 次, 连续 4 周, 末次给药前 12 h 禁食, 末次给药后 1.5 h 从眼眶取血测定血糖。

2.2 四氧嘧啶诱发小鼠高血糖试验

取昆明种小鼠 70 只, 留 10 只作正常对照组, 其余按体质量一次 iv 四氧嘧啶 80 mg/kg, 造高血糖动物模型, 7 d 后测空腹血糖值。选取空腹血糖值在 12.0 mmol/L 以上的小鼠 50 只, 按血糖水平均匀分为 5 组: 模型组, 优降糖 (3 mg/kg) 阳性对照组, 木姜叶柯总黄酮低、中、高剂量 (50、100、

200 mg/kg) 组, 每组 10 只。除正常对照组和模型组 ig 蒸馏水外, 其余 4 个给药组每天给药 1 次, 给药容积均为 10 mL/kg, 连续 7 d, 末次给药后 1.5 h, 眼内眦取血, 分离血清, 用全自动生化分析仪测血清葡萄糖。

2.3 高血糖小鼠糖耐量试验

造模过程及分组同“2.2”。分组后, 各组小鼠禁食 3~5 h 后, 正常对照组和模型组 ig 蒸馏水, 4 个给药组 ig 给予相应剂量的优降糖和木姜叶柯总黄酮, 20 min 后, 各组 ig 给予葡萄糖溶液 2.0 g/kg, 然后测定 0、0.5、2 h 的血糖值, 计算各个动物血糖曲线下面积 [$AUC = 0.25 \times (0 \text{ h 血糖值} + 4 \times 0.5 \text{ h 血糖值} + 3 \times 2 \text{ h 血糖值})$]。

2.4 链脲菌素诱发大鼠高血糖试验

取 Wistar 雄性大鼠 70 只, 留 10 只作正常对照组, 其余按体质量 iv 链脲菌素 80 mg/kg, 造高血糖动物模型, 7 d 后测空腹血糖值, 选取空腹血糖值在 12.0 mmol/L 以上的大鼠 50 只, 按血糖水平均匀分为 5 组: 模型组, 优降糖 (1.5 mg/kg) 阳性对照组, 木姜叶柯总黄酮低、中、高剂量 (30、60、120 mg/kg) 组, 每组 10 只。除正常对照组和模型组 ig 蒸馏水外, 其余 4 个给药组动物分别按体质量 ig 给予相应剂量的优降糖和木姜叶柯总黄酮, 给药容积均为 10 mL/kg, 每天给药 1 次, 连续 7 d, 末次给药后 1.5 h, 眼内眦取血, 分离血清, 按照试剂盒说明书输入参数, 用全自动生化分析仪测血清葡萄糖。

2.5 高血糖大鼠糖耐量试验

造模过程及分组同“2.4”, 分组后各组大鼠禁食 3~5 h, 正常对照组和模型组 ig 给予蒸馏水, 优降糖和木姜叶柯总黄酮组分别 ig 给予相应剂量的优降糖和木姜叶柯总黄酮, 20 min 后, 各组 ig 给予葡萄糖溶液 2.0 g/kg, 然后测定 0、0.5、2 h 的血糖值, 计算各个动物血糖曲线下面积。

2.6 数据统计

采用 SPSS14.0 统计软件, 数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用方差检验, 方差齐性, 采用 LSD 法进行多组间差异的显著性分析; 方差不齐用 Tamhane 法分析。

3 结果

3.1 木姜叶柯总黄酮对遗传性高血糖小鼠空腹血糖的影响

木姜叶柯总黄酮低、中、高剂量组和优降糖组

的空腹血糖均低于模型组, 差异具有显著性 ($P < 0.05$ 、 0.001), 见表 1。

表 1 木姜叶柯总黄酮对遗传性高血糖小鼠空腹血糖的影响
($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Effects of total flavonoids from *L. litseifolius* on fasting blood sugar levels in hereditary hyperglycemic mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	药前血糖/ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	药后血糖/ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
模型	—	12.1 ± 1.1	12.7 ± 0.9
优降糖	3	12.7 ± 1.5	$10.8 \pm 0.8^{***}$
木姜叶柯总黄酮	50	12.3 ± 1.1	$11.5 \pm 1.4^*$
	100	12.6 ± 1.4	$10.9 \pm 1.3^{***}$
	200	12.8 ± 1.2	$9.9 \pm 1.5^{***}$

与模型组比较: $^*P < 0.05$ $^{***}P < 0.001$

$^*P < 0.05$ $^{***}P < 0.001$ vs model group

3.2 木姜叶柯总黄酮对四氧嘧啶型高血糖小鼠空腹血糖和糖耐量的影响

木姜叶柯总黄酮低、中、高剂量组和优降糖组

表 2 木姜叶柯总黄酮对四氧嘧啶型高血糖小鼠空腹血糖和糖耐量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 2 Effects of total flavonoids from *L. litseifolius* on fasting blood sugar levels and glucose tolerance in alloxan-induced hyperglycemic mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	药前血糖/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	药后血糖/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	AUC/($\text{h} \cdot \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
正常对照	—	5.6 ± 0.5	5.7 ± 0.4	18.6 ± 2.5
模型	—	$16.9 \pm 2.1^{\Delta\Delta\Delta}$	$17.0 \pm 2.1^{\Delta\Delta\Delta}$	$47.8 \pm 4.4^{\Delta\Delta\Delta}$
优降糖	3	16.6 ± 2.5	$11.4 \pm 2.5^{***}$	$42.1 \pm 3.9^{***}$
木姜叶柯总黄酮	50	15.8 ± 2.8	$14.8 \pm 1.4^*$	$43.5 \pm 3.1^*$
	100	16.3 ± 2.3	$14.0 \pm 1.9^{***}$	$41.8 \pm 4.0^{***}$
	200	15.9 ± 2.2	$12.1 \pm 3.2^{***}$	$38.9 \pm 3.8^{***}$

与正常对照组比较: $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$; 与模型组比较: $^*P < 0.05$ $^{***}P < 0.001$

$\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ vs normal control group; $^*P < 0.05$ $^{***}P < 0.001$ vs model group

表 3 木姜叶柯总黄酮对链脲菌素型高血糖大鼠空腹血糖和糖耐量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 3 Effects of total flavonoids from *L. litseifolius* on fasting blood sugar levels and glucose tolerance in Streptozotocin-induced hyperglycemic rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	药前血糖/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	药后血糖/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	AUC/($\text{h} \cdot \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
正常对照	—	5.8 ± 1.0	6.0 ± 0.7	16.8 ± 2.3
模型	—	$16.5 \pm 2.9^{\Delta\Delta\Delta}$	$16.8 \pm 2.0^{\Delta\Delta\Delta}$	$45.9 \pm 4.3^{\Delta\Delta\Delta}$
优降糖	1.5	16.2 ± 2.7	$11.8 \pm 2.2^{***}$	$40.4 \pm 3.9^{**}$
木姜叶柯总黄酮	30	15.8 ± 2.4	$14.0 \pm 1.6^{***}$	$41.1 \pm 4.8^*$
	60	16.1 ± 2.4	$13.6 \pm 2.5^{***}$	$40.8 \pm 4.3^*$
	120	17.1 ± 2.4	$14.2 \pm 1.8^{***}$	$38.3 \pm 4.5^{***}$

与正常对照组比较: $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$; 与模型组比较: $^*P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$ $^{***}P < 0.001$

$\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ vs normal control group; $^*P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$ $^{***}P < 0.001$ vs model group

的血糖均低于模型组, 差异具有显著性 ($P < 0.05$ 、 0.001); 木姜叶柯总黄酮低、中、高剂量组和优降糖组的血糖曲线下面积均低于模型组, 差异具有显著性 ($P < 0.05$ 、 0.001), 见表 2。

3.3 木姜叶柯总黄酮对链脲菌素型高血糖大鼠空腹血糖和糖耐量的影响

木姜叶柯总黄酮低、中、高剂量组和优降糖组的血糖均低于模型组, 差异具有显著性 ($P < 0.001$); 木姜叶柯总黄酮低、中、高剂量组和优降糖组的血糖曲线下面积均低于模型组, 差异具有显著性 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 见表 3。

4 讨论

胰岛素抵抗和糖尿病并发症与长期的高血糖有关, 根皮苷一方面可以阻断肠道葡萄糖转运蛋白, 抑制葡萄糖的吸收, 减少血糖来源; 另一方面又可阻断肾小管葡萄糖转运蛋白, 抑制肾小管对葡萄糖的重吸收, 促进糖排泄, 降低血糖, 从而减少高血糖的毒性反应(糖尿病并发症), 使胰岛素抵抗大鼠模型的糖耐量和胰岛素敏感性恢复正常^[5-7]。本课

题制备的木姜叶柯总黄酮对遗传性小鼠高血糖、四氧嘧啶诱发的小鼠高血糖均显示出降低空腹血糖的作用,也可提高高血糖小鼠的糖耐量;对链脲菌素诱发的大鼠高血糖模型显示出降低空腹血糖作用,对高血糖大鼠糖耐量亦有提高作用。这种作用可能与其根皮苷有关,根皮苷水解产生的根皮素(其苷元)具有增强脂肪细胞的分化和脂肪细胞因子(adiponectin)的表达,同时可以降低胰岛素抵抗作用^[8],可能对 II 型糖尿病的治疗有利。该总黄酮中除了根皮苷作为调节血糖的有效成分外,还含有三叶苷,后者对肠道根皮苷水解酶具有良好的抑制作用^[9],从而保护根皮苷免受肠道根皮苷水解酶的水解,提高其生物利用度。因此,木姜叶柯总黄酮是一种具有药动学协同作用的天然降血糖配方。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 第 22 卷. 北京: 科学出版社, 1998.
- [2] 杨大坚, 钟焜昌, 肖倬殷. 甜茶化学成分研究 I. 甜味成分研究 [J]. 中草药, 1991, 22(3): 99-101.
- [3] 周文华, 水谷健二, 田中治. 湖南甜茶的甜味成分研究 [J]. 食品科学, 1992(4): 17-19.
- [4] Dong H Q, Ning Z X, Yu L J, et al. Preparative separation and identification of the flavonoid phlorhizin from the crude extract of *Lithocarpus polystachyus* Rehd. [J]. *Molecules*, 2007, 12(3): 552-562.
- [5] Ehrenkranz J R, Lewis N G, Kahn C R, et al. Phlorizin: a review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005, 21(1): 31-38.
- [6] Barbara B K, Gerald I S, Ralph A D, et al. Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin-resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression [J]. *J Clin Invest*, 1991, 87(2): 561-570.
- [7] Kim Y W, Kim J Y, Lee S K. Effects of phlorizin and acipimox on insulin resistance in STZ-diabetic rats [J]. *J Korean Med Sci*, 1995, 10(1): 24-30.
- [8] Hassan M, El Yazidi C, Landrier J F, et al. Phloretin enhances adipocyte differentiation and adiponectin expression in 3T3-L1 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361(1): 208-213.
- [9] Evans J O, Diedrich D F. The affinity of phlorizin-like compounds for a β -glucosidase in intestinal brush borders: comparison with the glucose transport system [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1980, 199(2): 342-348.
- [10] 廖晓峰, 于 荣, 肖坤福. 天然野生植物多穗柯甜茶的化学成分分析 [J]. 林产化工通讯, 2003, 37(6): 32.