

赶黄草水提物对高脂饮食联合 STZ 诱导的 II 型糖尿病大鼠的降血糖作用

胡吉蕾, 郑乐愉, 唐薇, 徐雅馨, 范茜, 谢惠波
(西南医科大学公共卫生学院, 四川泸州 646000)

摘要: 研究了赶黄草水提取物对高脂饮食联合链脲佐菌素 (STZ) 诱导的 II 型糖尿病大鼠的降血糖作用。随机选取 10 只 SD 大鼠作为正常对照组 (NC), 其余大鼠经 4 w 高脂饮食喂养后, 腹腔注射小剂量 STZ (35 mg/kg) 建立 II 型糖尿病大鼠模型。造模成功后随机分为: 模型组 (MC)、二甲双胍阳性对照组 (PC, 500 mg/kg/d)、赶黄草水提物组 (PCP, 545 mg/kg/d), 每组 10 只。干预 4 w 后, 检测各组大鼠血糖、血脂、抗氧化水平, 肝、胰 HE 染色观察组织病变。结果表明, 与模型组相比, 赶黄草水提物组空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平分别降低 43.93%、77.05% ($p < 0.05$), 血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 分别升高 80.00%、76.32%、42.75%、32.12% ($p < 0.05$), 丙二醛 (MDA) 含量降低 26.89% ($p < 0.01$)。赶黄草水提物能显著降低 II 型糖尿病大鼠血糖水平, 改善胰岛素抵抗, 其机制可能与其发挥抗氧化作用, 减少氧化应激有关。

关键词: 赶黄草; 降血糖; 胰岛素抵抗; 氧化应激

文章编号: 1673-9078(2020)02-25-31

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2020.2.005

Hypoglycemic Effects of Extracts of *Penthorum chinense* Pursh in High Fat Diet and Streptozotocin-induced Type II Diabetic Rats

HU Ji-lei, ZHENG Le-yu, TANG Wei, XU Ya-xin, FAN Xi, XIE Hui-bo
(School of Public Health, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

Abstract: The hypoglycemic effect of extract of *Penthorum chinense* Pursh (PCP) on a high fat diet and streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats was investigated. The efficacy of orally administer PCP (545 mg/kg/day) for 4 weeks were evaluated in high-fat diet and STZ (35mg/kg.) induced diabetic rats, and metformin (500 mg/kg/day) was used as a positive control. A range of parameters, including blood glucose and lipid were tested to evaluate its anti-hyperglycemic effects. Moreover, superoxide dismutase (SOD), malonaldehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px), and catalase (CAT) were performed to determinate their antioxidant activities. The fasting blood glucose and HbA1c level of PCP treatment group decreased by 43.93% and 77.05%, respectively, when compared with the diabetic rat group ($p < 0.05$). The activities of antioxidant enzymes including GSH-Px, SOD and CAT were significantly improved by 76.32%, 42.75% and 32.12% ($p < 0.05$), respectively. PCP was also found to reduce the levels of MDA ($p < 0.01$). Meanwhile, the histology results showed the extract of PCP could protect against liver and pancreas damages. This study showed that the extract of PCP modulated hyperglycemia in high-fat diet and STZ-induced diabetic rats, which might be attributed to enriching antioxidant enzymes activities.

Key words: *Penthorum chinense* Pursh, hypoglycemic, insulin resistance, oxidative stress

2017 年, 国际糖尿病联盟 (IDF) 发布了第八版全球糖尿病地图。新版地图显示, 目前全球有 4.25 亿糖尿病患者, 预计到 2045 年, 将会有近 7 亿糖尿病患者。糖尿病已经成为严重危害全球健康的重大公共卫生问题, 且呈年轻化趋势。我国是糖尿病第一大国, 据统计 20~79 岁成年糖尿病患者人数高达 1.14 亿, 其中 II 型糖尿病患者占 90% 以上^[1]。临床数据显示, 糖尿病发病后 10 年左右, 将有 90% 的患者至少会发生一种并发症。目前的治疗手段不能完全治愈糖尿病, 糖尿病患者除需要终身服药外, 而现有的降糖药均存在一定的副作用以及药物耐受的问题, 给患者造成一定的心理和生理负担^[2]。因此, 寻找安全有效的天然降血糖活性成分是目前防治糖尿病的发展新动向。

收稿日期: 2019-09-05

基金项目: 泸州市科技计划项目 (2012-S-36)

作者简介: 胡吉蕾 (1995-), 女, 硕士研究生在读, 研究方向: 食品营养与健康

通讯作者: 谢惠波 (1961-), 男, 教授, 研究方向: 功能性食品开发与评价

赶黄草又名扯根菜,是道地出产于中国西部赤水河流域的一种天然草本植物,始载于明代朱肱《救荒本草》。在四川古蔺作为茶饮或蔬菜食用已经有上百年的历史,并致力于将其申报为新食品资源,赶黄草公告草案目前正在公示中。赶黄即赶走黄疸,赶黄草因其在民间用于治疗黄疸型肝炎有独特的疗效而得名。目前国内对其保肝护肝功效进行了大量研究,研究表明赶黄草对大鼠酒精性脂肪肝及非酒精性脂肪肝有明显的防治作用,其总黄酮提取物能显著抑制酒精性肝纤维化的形成,作用机制可能与赶黄草的抗氧化和抑制炎症因子作用有关^[3]。将赶黄草作为主要原料进行复配,发现复方赶黄草对胆汁淤积性肝损伤具有保护作用,其作用机制可能是与调节肝脏中与胆汁酸排泄及外排外源性化学物质相关基因的表达有关^[4]。本课题组前期对赶黄草是否具有慢性肾脏毒性进行了研究,经过12w连续干预后发现赶黄草对大鼠肾脏的形态结构和功能无明显损伤。近期亦有研究表明赶黄草总黄酮能够改善肾病综合征模型大鼠肾脏对蛋白的滤过,对肾病综合征大鼠肾损伤具有一定的保护作用^[5]。中医认为糖尿病是由于人体阴液、阴津亏损等原因造成,随着病程发展,会伤及胃和肾等脏器,尤其是肾,并根据前期对赶黄草民间食用情况的调查,提出了赶黄草水提物可能存在一定的降血糖活性的假设,为此进行了以下研究。

建立与人类II型糖尿病发病和病程相似的动物模型是糖尿病研究的重要前提^[6]。目前最常见的自发性II型糖尿病动物模型,即Zucker大鼠,其发病与人类相似,但病程主要由遗传因素决定^[7]。肥胖是II型糖尿病最主要的危险因素之一,长期高糖高脂饮食喂养引起大鼠糖脂代谢紊乱,导致血糖升高,产生高胰岛素血症、胰岛素抵抗^[8]。STZ对胰岛 β 细胞具有高度选择性毒性作用^[9],经高糖高脂饮食联合小剂量STZ诱导的II型糖尿病大鼠模型,其疾病发生、代谢特征和病程发展与人类相似,可以有效地应用于II型糖尿病的相关研究。本实验通过高脂饮食喂养联合链脲佐菌素(STZ)诱导建立II型糖尿病大鼠模型,通过一定剂量的赶黄草水提物干预4w,观察糖尿病模型大鼠血糖及相关代谢指标的变化,探讨赶黄草水提物对糖尿病大鼠血糖的影响,并对其作用机制提出假设,为赶黄草的深入研究及在食品、保健食品中的开发利用提供线索。

1 材料与方法

1.1 动物与饲料

45只8周龄雄性SD大鼠,SPF级,体质量(160±10)g;成都达硕生物科技有限公司,生产许可证号SCXK(川)2015-030,使用许可证号SYXK(川)2018-65。动物房温度(23±2)℃,湿度(60±5)%,换气良好,明暗交替12h。

高糖高脂饲料(%):基础饲料67,蔗糖20,猪油10,胆固醇2,胆酸钠1;成都达硕生物科技有限公司。

1.2 试剂与仪器

赶黄草,四川古蔺宏安药业有限公司;链脲佐菌素(STZ,批号S0130),美国Sigma公司;盐酸二甲双胍片(格华止,国药准字H20023370),中美上海施贵宝制药有限公司;柠檬酸、柠檬酸钠,北京索莱宝生物科技有限公司;糖化血红蛋白、胰岛素Elisa试剂盒,武汉华美生物工程有限公司;其它生化试剂盒均购于南京建成生物工程研究所。

血糖仪、血糖试纸,德国罗氏公司;5428R、5811R高速冷冻离心机,德国Eppendorf公司;Speed Mill PLUS自动匀浆机,德国耶拿分析仪器股份有限公司;Versa Max酶标仪,美国Molecular Devices公司;FE20 pH计,梅特勒-托利多仪器上海有限公司;LRH-150生化培养箱,上海齐欣科学仪器有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 赶黄草水提物的制备

取赶黄草1kg,第一次加入10倍量的水,浸泡1h,大火煮沸,小火保持微沸2h,过滤留滤渣。第二次和第三次加入8倍量的水,每次2h。合并三次滤液,浓缩至1g/mL,置于4℃冰箱中保存待用。

1.3.2 糖尿病大鼠模型制备

45只雄性SD大鼠适应性喂养1w后,按体重随机分成正常组(10只)和模型组(35只)。正常组饲喂普通饲料,模型组饲喂高糖高脂饲料。连续喂养4w后,禁食不禁水过夜,模型组用0.1M柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH=4.21)以1%的浓度溶解STZ,按空腹体重以35mg/kg剂量腹腔注射相应剂量的STZ;对照组腹腔注射等量的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液。72h后,尾静脉采血连续3次测空腹血糖(FBG),有2次及以上FBG>11.1mmol/L且有明显的“三多一少”症状即视为造模成功。

1.3.3 分组及处理

剔除造模失败的大鼠,将造模成功的糖尿病模型大鼠(30只)随机分为模型组、阳性对照组和赶黄草水提物组,每组10只。阳性对照组给予二甲双胍500

mg/(kg·d)，赶黄草水提物组给予赶黄草水提物 545 mg/(kg·d) [相当于生草 4.20 g/(kg·d)]，对照组和模型组给予等体积的蒸馏水。每天同一时间进行灌胃，记录 24 h 食物摄入量。由于糖尿病大鼠多尿多饮，保持充足的饮水并每天更换垫料。每周测定一次空腹血糖和空腹体重，连续 4 w。

1.3.4 空腹血糖与口服葡萄糖耐量试验 (OGTT)

每周最后一天，禁食不禁水过夜，尾尖采血测定 FBG。处死前一天行 OGTT，空腹 12 h，各组大鼠按 2 g/kg 剂量灌胃 50% 葡萄糖溶液，分别测定在给予葡萄糖溶液后第 0、30、60、90、120 min 的血糖水平。

1.3.5 样本采集与处理

干预 2 w 后，各组大鼠空腹 12 h，尾静脉采血 1 mL，常温下静置 2 h 后 3000 r/min 离心 10 min，取血清检测糖化血清蛋白。4 w 实验结束后，各组大鼠禁食不禁水 12 h，10% 水合氯醛按 0.35 mL/100 g 剂量腹腔注射麻醉，腹主动脉采血。取出肝脏、胰，经冰冷的 0.9% 生理盐水清洗后用滤纸吸干，称重。截取同一部位的肝、胰用 10% 福尔马林溶液固定，石蜡包埋，切片，HE 染色，光镜下观察组织病变情况。

1.3.6 胰岛素水平测定

全血于室温下放置两小时，3000 r/min 离心 15 min，取上清液进行检测。使用大鼠胰岛素 (INS) 酶联免疫试剂盒，酶标仪检测 450 nm 处吸光度值，根据标准曲线得出血清 INS 浓度，并计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。

1.4 统计分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析，数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用单因素方差分析进行统计，组间两两比较采用 LSD 法。 $p < 0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果与讨论

2.1 一般情况

整个实验期间，正常对照组饮食、饮水及活动行为为正常。糖尿病大鼠造模成功后，体重明显减轻，出现“三多一少”症状，精神萎靡、皮毛粗糙、活动减少，反应较正常对照组迟钝。经干预后，阳性对照组、赶黄草水提物组糖尿病症状得到缓解，一般状况有改善。

2.2 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 结果

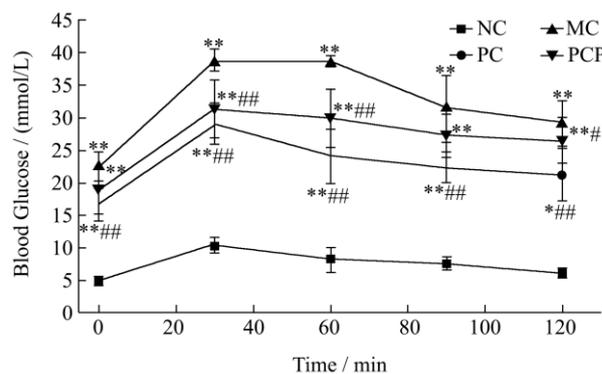


图 1 口服糖耐量测定结果

Fig.1 The results of OGTT

如图 1 所示，正常组、模型组 FBG 分别为 4.80 mmol/L、22.38 mmol/L，阳性对照组、赶黄草水提物组 FBG 分别为 16.75 mmol/L、18.70 mmol/L，显著高于正常组 ($p < 0.05$)。给予葡萄糖溶液后，各组大鼠血糖均显著上升，在第 30 min 时，各组大鼠的血糖值达到峰值，阳性对照组血糖浓度峰值为 29.15 mmol/L，赶黄草水提物组为 31.30 mmol/L，显著低于模型组血糖峰值 38.80 mmol/L ($p < 0.05$)。阳性对照组、赶黄草水提物组血糖水平在第 30 min 以后开始下降，模型组维持峰值至第 60 min，第 60 min 以后血糖值开始下降，第 120 min 时仍高于赶黄草水提物组。OGTT 结果表明，各组糖尿病大鼠的空腹糖耐量明显受损，糖尿病大鼠经赶黄草水提物干预 4 w 后，糖耐量水平可得到明显改善。

2.3 赶黄草水提物对 II 型糖尿病大鼠空腹血糖的影响

表 1 赶黄草水提物对 II 型糖尿病大鼠空腹血糖的影响 (mmol/L)

Table 1 Effect of the extracts from PCP on fasting blood glucose in type 2 diabetic rats (mmol/L)

分组	干预周数/w				
	0	1	2	3	4
正常对照组	4.66±1.95	3.94±0.98	5.40±1.12	5.33±1.61	4.20±0.96
糖尿病模型组	16.96±3.88**	17.92±3.31**	19.77±2.18**	22.60±2.56**	23.72±1.82**
阳性对照组	17.08±4.02**	17.28±2.25**	18.59±1.96**	16.73±1.89**##	14.91±0.97**##
赶黄草水提物	17.90±3.73**	17.42±3.51**	19.14±3.07**	17.29±2.23**##	16.48±1.94**##

注：*与正常组比较 $p < 0.05$ ；**与正常组比较 $p < 0.01$ ；#与正常组比较 $p < 0.05$ ；##与正常组比较 $p < 0.01$ 。

由表 1 可以看出, 各组糖尿病大鼠的空腹血糖均显著高于正常组 ($p<0.01$)。干预前 2 w, 各组糖尿病大鼠空腹血糖差异无统计学意义; 干预 3 w 后, 阳性对照组、赶黄草水提物组血糖值较模型组降低 25.97%、23.50% ($p<0.01$); 干预结束后, 与模型组相比, 阳性对照组、赶黄草提取物空腹血糖分别降低了 37.14%、30.52%。可能造模成功后短时间内糖尿病大鼠血糖水平尚未达到稳定, 加上食物相对于药物显效较慢, 因此短期干预效果不明显。

2.4 赶黄草水提物对 II 型糖尿病大鼠糖化血清蛋白、糖化血红蛋白的影响

表 2 赶黄草水提物对 II 型糖尿病大鼠糖化血清蛋白、糖化血红蛋白的影响

Table 2 Effect of the extracts from PCP on GSP and HbA1c in type 2 diabetic rats

分组	GSP/(mmol/L)	HbA1c/(mg/L)
正常对照	1.15±0.06	0.33±0.11
模型组	2.02±0.20**	4.27±1.28**
阳性对照	1.82±0.27**	1.65±0.46***
赶黄草水提物组	1.97±0.59**	0.98±0.27***

由表 2 可知, 干预 2 周后, 各组糖尿病大鼠糖化血清蛋白水平显著高于正常对照组 ($p<0.01$); 与模型组相比, 阳性对照组、赶黄草水提物组糖化血清蛋白分别下降 9.90%、2.48%。干预 4 周后, 阳性对照组、赶黄草水提物组糖化血红蛋白水平显著低于模型组 ($p<0.05$); 赶黄草水提物组糖化血红蛋白水平与阳性对照组相当, 且较阳性对照组下降 40.61%。糖化血红蛋白可有效地反映糖尿病患者过去 1~2 个月内血糖控制的情况, 血清蛋白合成速度较血红蛋白快, 可反映近 1~2 周平均血糖浓度, 在反映控制血糖效果上比糖化血红蛋白出现早^[10]。因此, 结合血清中糖化血清蛋白与糖化血红蛋白水平可监测机体短期和长期的血糖水平^[11]。研究结果显示, 干预第 2 w 结束时, 各组糖

尿病大鼠糖化血清蛋白水平差异不显著, 而在干预第 4 w 结束后, 赶黄草水提物组空腹血糖水平和糖化血红蛋白水平较模型组显著降低, 与空腹血糖水平变化趋势一致。结果提示经长期赶黄草水提物干预可以有效改善糖尿病大鼠的血糖水平。

2.5 赶黄草水提物对 II 型糖尿病大鼠胰岛素水平的影响

表 3 赶黄草水提物对 II 型糖尿病大鼠胰岛素水平的影响

Table 3 Effect of the extracts from PCP on INS in type 2 diabetic rats

分组	INS/(mIU/L)	HOMA-IR
正常对照	5.77±0.59	1.13±0.25
模型组	8.43±0.83**	8.70±1.24***
阳性对照	6.62±0.43***	4.92±0.96***
赶黄草水提物组	7.10±0.59***	5.48±1.63***

由表 3 可知, 与正常对照组相比, 各组糖尿病大鼠空腹血清胰岛素水平显著高于正常对照组 ($p<0.01$), 与模型组相比, 赶黄草水提物组胰岛素水平降低了 15.78% ($p<0.01$)。模型组 HOMA-IR 显著高于阳性对照组和赶黄草水提物组; 赶黄草水提物降低空腹血清胰岛素抵抗水平效果与阳性对照组相近 ($p>0.05$), 但仍未恢复到正常组水平 ($p<0.01$)。胰岛素抵抗是 II 型糖尿病早期的典型症状, 由于胰岛素抵抗, 机体将分泌更多的胰岛素以维持血糖平衡, 造成高胰岛素血症, 导致机体对胰岛素敏感性降低, 胰岛素在体内富集而不用来降低血糖^[12], 因此临床上许多糖尿病人早期可能出现餐后血糖极高, 空腹血糖正常甚至低血糖的症状。本研究结果显示, 经赶黄草水提物干预后, 赶黄草水提物可显著改善 II 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗, 提高胰岛素对葡萄糖的吸收、利用率。

2.6 赶黄草水提物对 II 型糖尿病大鼠血脂的影响

表 4 赶黄草水提物对 II 型糖尿病大鼠血脂的影响 (mmol/L)

Table 4 Effect of the extracts from PCP on blood lipid in type 2 diabetic rats (mmol/L)

分组	TG	TC	LDL-C	HDL-C
正常对照	0.20±0.07	0.49±0.21	0.68±0.12	1.45±0.17
模型组	1.94±0.54**	24.67±2.81**	1.28±0.28**	0.40±0.07**
阳性对照	1.54±0.23**	17.09±3.82***	0.99±0.13**	1.38±0.26***
赶黄草水提物组	1.71±0.38**	18.15±6.45**	1.19±0.22**	0.72±0.20***

由表 4 可知, 各组糖尿病大鼠的血脂水平显著高于正常对照组 ($p<0.01$); 与模型组相比, 赶黄草水提物组 HDL-C 较模型组升高 80.00% ($p<0.05$), TG、

TC 水平分别下降了 11.86%、26.43%, 这与肖丽萍等^[3]的研究结果相似, 赶黄草能显著改善酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝大鼠的血清 TG 水平, 其中非酒精

性脂肪肝大鼠经赶黄草中剂量干预后, 血清 HDL-C 水平显著升高。血脂异常通常与 II 型糖尿病密切相关^[13-15], 本研究表明赶黄草水提物可改善糖尿病大鼠的血脂水平, 尤其是提高 HDL-C 含量。HDL-C 可以促进 TC 和 TG 从外周组织转运到肝脏, 以便在循环过

程中分解代谢。

2.7 赶黄草水提物对 II 型糖尿病大鼠血清抗氧化水平的影响

表 5 赶黄草水提物对 II 型糖尿病大鼠血清抗氧化水平的影响

Table 5 Effect of the extracts from PCP on serum antioxidant activities in type 2 diabetic rats

分组	CAT/(U/mL)	GSH-Px/(U/mL)	SOD/(U/mL)	MDA/(nmol/mL)
正常对照	5.98±1.05	3.09±0.65	220.95±5.77	2.46±0.64
模型组	3.30±0.58**	0.76±0.30**	84.95±9.81**	5.17±1.06**
阳性对照	5.20±0.94###	1.29±0.18***	123.74±11.39***	3.06±1.27###
赶黄草水提物组	4.36±0.70**#	1.34±0.24***	121.27±8.13***	3.78±1.36**#

表 6 赶黄草水提物对 II 型糖尿病大鼠肝脏抗氧化酶及 MDA 水平的影响

Table 6 Effect of the extracts from PCP on liver antioxidant enzymes activities and MDA in type 2 diabetic rats

分组	CAT/(U/mg)	GSH-Px/(U/mg)	SOD/(U/mg)	MDA/(nmol/mg)
正常对照	91.43±11.09	291.61±5.45	645.02±17.34	4.45±0.96
模型组	37.87±9.70**	186.61±16.93	142.08±14.52**	19.37±4.63**
阳性对照	56.84±10.74***	236.59±5.08###	565.18±35.41***	9.61±0.95***
赶黄草水提物组	45.08±6.91**	219.89±22.00###	313.61±34.07***	11.53±2.68**#

从表 5 可以看出, 与正常组相比, 模型组的血清抗氧化酶 CAT、GSH-Px、SOD 水平显著降低, MDA 含量升高 ($p<0.01$)。与模型组相比, 赶黄草水提物组血清 CAT、GSH-Px、SOD 活性分别提高 32.12%、76.32%、42.75% ($p<0.05$), MDA 含量降低 26.89% ($p<0.01$)。与刘中飞等^[16]研究结果相似, 赶黄草水提浓缩液通过提高血清中 SOD 的活性, 降低血清中 MDA 含量增强机体免疫功能、清除自由基能力发挥抗衰老作用。机体长期处于过度的氧化应激水平会导致机体糖脂代谢异常, 持续性高血糖也会导致体内氧化应激增加, 加速糖尿病病程发展。因此, 抑制或减少氧化应激可能是对预防糖尿病或延迟其并发症具有重要意义^[17,18]。结果表明, 赶黄草水提物可显著提高机体抗氧化酶 CAT、GSH-Px、SOD 活力, 并降低 MDA 含量。

2.8 赶黄草水提物对 II 型糖尿病大鼠肝脏抗氧化酶及 MDA 水平的影响

从表 6 可以看出, 与正常对照组相比, 糖尿病模型组肝 CAT、SOD、GSH-Px 活性显著降低, MDA 含量升高 ($p<0.01$)。黄酮类化合物是赶黄草的重要组成成分, 能清除生物体内自由基, 具有抗氧化作用。杨彦哲等^[19]发现赶黄草总黄酮能升高疲劳小鼠肝组织中 SOD 水平, 降低 MDA 含量, 具有明显的缓解体力疲劳作用, 其机制可能与促进 PGC-1 α 蛋白表达和抗

氧化作用有关, 这与我们的研究结果相似。经干预后, 与模型组相比, 赶黄草水提物组肝 GSH-Px、SOD 活性明显增强, MDA 含量下降 ($p<0.01$); 阳性对照组肝 CAT 活性较模型组升高 50.09% ($p<0.01$), 赶黄草水提物组肝 CAT 活性较模型组升高 19.04%。

2.9 肝、胰组织病理切片形态学观察

解剖后, 肉眼可见正常组肝脏组织色鲜红, 质韧富有弹性。模型组肝脏肿大, 颜色泛白, 质地呈泥沙状病变。经过二甲双胍和赶黄草水提物干预后, 两组大鼠肝脏颜色微黄, 质稍韧。显微镜下观察肝脏组织 HE 染色病理切片, 病变情况如图 2 所示。正常组肝细胞形态正常, 肝窦结构完整, 未见明显病理变化。模型组所有肝细胞发生空泡变性、脂肪变性; 肝窦内可见炎细胞浸润; 多个肝细胞呈多发性小灶状坏死。赶黄草水提物组肝细胞部分发生脂肪变性, 偶见局部肝窦内少量炎细胞浸润, 未见肝细胞灶状坏死。结果表明, 给予赶黄草水提物组干预后病变程度较模型组明显减轻。

显微镜下观察胰腺组织病变情况如图 3 所示, 正常组胰腺组织薄层纤维组织被膜完整, 胰岛内各类细胞形态正常, 腺泡上皮细胞呈单层紧密排列, 未见明显病理变化。模型组全部发生胰岛细胞变性坏死, 部分胰岛毛细血管扩张充血, 偶见少量上皮细胞变性坏死。赶黄草水提物组虽均可见胰岛细胞变性坏死, 但程度较模型组轻微, 偶见少量腺泡上皮细胞变性坏死,

未见胰岛毛细血管扩张充血。胰岛 β 细胞是分泌胰岛素的唯一场所,位于胰腺中央,因此胰腺组织的状态对于胰岛素的分泌尤其重要^[20]。病理切片结果显示,各组糖尿病大鼠胰腺组织出现不同程度的损伤,赶黄草水提物对糖尿病大鼠胰岛细胞变性坏死、腺泡细胞变性坏死、毛细血管充血症状有明显改善,提示赶黄草水提物可能具有修复胰腺损伤,改善胰岛 β 细胞功能,可能与提高机体抗氧化酶的活性抑制氧化应激有关。

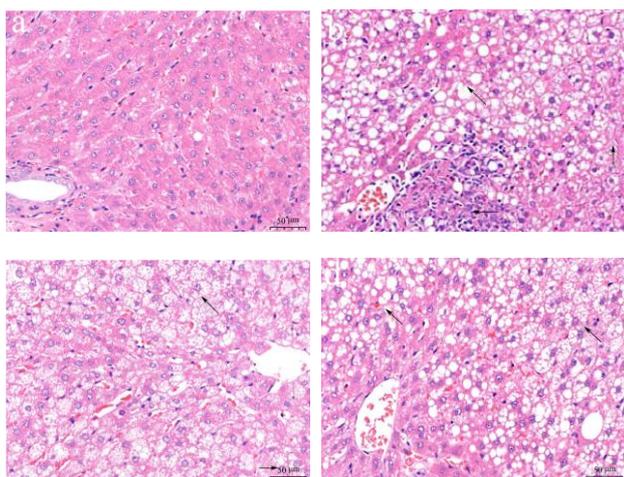


图2 显微镜下各组大鼠肝脏病变组织学变化(HE染色,×400)

Fig.2 Histological changes of liver in rats under microscope(HE staining, ×400)

注: a、b、c、d分别为正常组、模型组、阳性对照组、赶黄草水提物组。↑表示肝细胞脂肪变性,↖表示肝细胞空泡变性,←表示肝细胞灶状坏死。

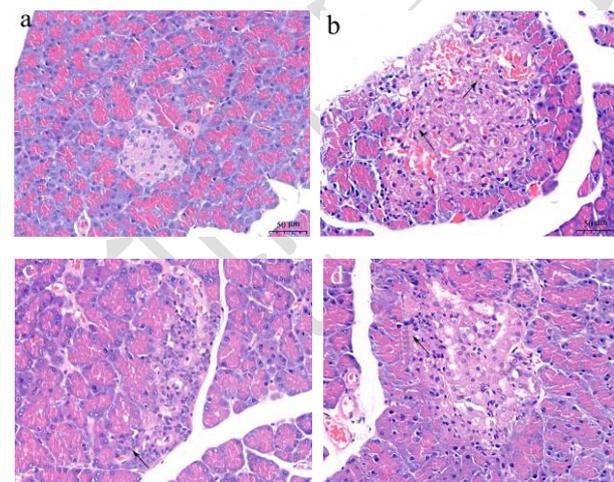


图3 显微镜下各组大鼠胰腺病变组织学变化(HE染色,×400)

Fig.3 Histological changes of pancreas in rats under microscope (HE staining, ×400)

注: a、b、c、d分别为正常组、模型组、阳性对照组、赶黄草水提物组。↗表示胰岛细胞变性坏死,↖表示毛细血管扩张充血。

3 结论

II型糖尿病通过胰岛素治疗和口服降糖药可取得直接的降血糖效果,但在临床应用过程中往往容易出现低血糖、肝脏受损、乳酸中毒等副作用^[21],因此通过天然、无毒的植物化学物改善糖尿病症状具有重要意义。仇菊等^[9]发现葡萄籽多酚、王芳等^[22]发现葡萄籽原花青素提取物、Chen C等^[23]发现桑葚多糖提取物通过改善糖尿病动物模型机体抗氧化系统的功能,清除自由基、减少氧化应激、修复组织损伤发挥降血糖作用。本研究结果表明,赶黄草水提物对高脂饮食联合小剂量STZ诱导的II型糖尿病模型大鼠血清和肝脏抗氧化酶活性显著提高、MDA含量显著降低,具有明显的降血糖作用,可能与其抗氧化功效有关,通过抑制氧化应激改善糖脂代谢紊乱、减轻胰腺组织损伤、提高糖耐量水平、降低空腹血糖。目前对于赶黄草的研究多集中在保肝护肾作用及其机制方面,赶黄草降血糖作用的相关研究甚少。对于赶黄草降血糖作用的研究,有助于其在食药两用产品开发中得到更广泛的应用,但其发挥降血糖作用的有效成分、分子生物机制和信号通路还需要更深层次的研究。

参考文献

- [1] Zheng J S, Lin M, Fang L. Effects of n-3 fatty acid supplements on glycaemic traits in Chinese type 2 diabetic patients: A doubleblind randomized controlled trial [J]. *Molecular Nutrition and Food Research*, 2016, 60(10): 2176-2184
- [2] P K Prabhakar, R Prasad, S Ali, et al. Synergistic interaction of ferulic acid with commercial hypoglycemic drugs in streptozotocin induced diabetic rats [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20: 488-494
- [3] 肖丽萍. 苗药赶黄草抗脂肪肝的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015
XIAO Li-ping. Experimental study on the traditional Miao medicine of *Penthorum chinense* pursh in treatment of fatty liver [D]. Chengdu: Chengdu University of Tcm, 2015
- [4] 孙晓梅. 复方赶黄草对胆汁淤积性肝病的影响及机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2018
SUN Xiao-mei. Study on the effect and mechanism of compound preparations of *Penthorum chinense* pursh on cholestatic liver disease [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2018
- [5] 白雪, 姚吉强, 袁叶飞. 赶黄草总黄酮对肾病综合征大鼠的保护作用[J]. *现代食品科技*, 2019, 35(9): 126-131

- BAI Xue, YAO Ji-qiang, YUAN Ye-fei. Protective effect of total flavonoids from *Penthorum Chinense* Pursh on rats with nephrotic syndrome [J]. *Modern Food Science and Technology*: 2019, 35(9): 126-131
- [6] K Srinivasan, B Viswanad, Lydia Asrat, et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening [J]. *Pharmacological Research*, 2005, 52: 313-320
- [7] Porte D, Sherwin R S, Baron A Shafir E. Diabetes in animals: Contribution to the understanding of diabetes by study of its etiopathology in animal models [J]. *Diabetes Mellitus*, 2003, 231-255
- [8] M Fizeleva, M Miilunpohja, A J Kangas, et al. Associations of multiple lipoprotein and apolipoprotein measures with worsening of glycemia and incident type 2 diabetes in 6607 non-diabetic Finnish men [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240: 272-277
- [9] 仇菊,朱宏,卢林纲.葡萄籽多酚对糖尿病大鼠的降血糖作用及其机制[J].*食品科学*,2018,39(1):226-231
QIU Ju, ZHU Hong, LU Lin-gang. The hypoglycemic effect and mechanism of grape seed polyphenols in diabetic rats [J]. *Food Science*, 2018, 39(1): 226-231
- [10] 孙建斌.糖化血清白蛋白检验诊断糖尿病的临床价值研究[J].*临床检验杂志(电子版)*,2017,6(4):728-729
SUN Jian-bin. Clinical value of glycosylated serum albumin in the diagnosis of diabetes mellitus [J]. *Journal of Clinical Laboratory Medicine (Electronic)*, 2017, 6(4): 728-729
- [11] 黎洋,米永华.糖尿病患者 1,5-脱水葡萄糖醇、糖化血清蛋白、血糖、糖化血红蛋白与胰岛素水平相关性及其诊断价值[J].*中国老年学志*,2017,37(18):4515-4516
LI Yang, MI Yong-hua. Correlation and diagnostic value of 1,5-anhydroglucitol, glycosylated serum protein, blood glucose, glycated hemoglobin and insulin level in diabetes patients [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2017, 37(18): 4515
- [12] Zhongqin Chen, Cong Wang, Yuxiang Pan, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of anthocyanin extract from black soybean seed coat in high fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Food Funct.*, 2018, 9: 426-439
- [13] W Liu, Y Zheng, Z Zhang, et al. Hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant effects of *Sarcandra glabra* polysaccharide in type 2 diabetic mice [J]. *Food Funct*, 2014, 5: 2850-2860
- [14] A J Akindede, E Otuguor, D Singh, et al. Hypoglycemic, antilipidemic and antioxidant effects of valproic acid in alloxan-induced diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 762: 174-183.
- [15] C Guo, C Zhang, L Li, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of oxymatrine in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21: 807-814
- [16] 刘中飞,刘明华,孙琴,等.赶黄草水提浓缩液抗衰老作用及其机制研究[J].*中草药*,2016,47(13):2319-2323
LIU Zhong-fei, LIU Ming-hua, SUN Qin, et al. Study on anti-aging effect and mechanism of *Penthorum Chinense* pursh water concentrate [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2016, 47(13): 2319-2323
- [17] L A Pham-Huy, H He, C Pham-Huy. Free radicals, antioxidants in disease and health [J]. *Biomed. Sci.*, 2008, 4: 89-96
- [18] A Saha, S Mazumder. An aqueous extract of *Murraya koenigii* leaves induces paraoxonase 1 activity in streptozotocin induced diabetic mice [J]. *Food Funct*, 2013, 4: 420-425
- [19] 杨彦哲,张红,张丹,等.赶黄草总黄酮缓解体力疲劳的作用研究[J].*中国医院药学杂志*,2017,37(5):430-434
YANG Yan-zhe, ZHANG Hong, ZHANG Dan, et al. Study on the effect of total flavonoids of *Penthorum Chinense* Pursh on relieving physical fatigue [J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2017, 37(5):430-434
- [20] Kitabchi A E, Temprosa M, Knowler W C, et al. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin [J]. *Diabetes*, 2005, 54(8): 2404- 2414
- [21] Raz I, Eldor R. Rational therapy for diabetes: early recognition of adverse effects and avoidance of disruptive false alarms [J]. *Diabetes-Metabolism Research and Reviews*, 2012, 28(4): 321-324
- [22] 王芳,王俊,胡博,等.葡萄籽原花青素提取物对糖尿病小鼠的保护作用[J].*食品研究与开发*,2017,38(9):183-187
WANG Fang, WANG Jun, HU Bo, et al. Protective effect of grape seed proanthocyanidin extract on diabetic mice induced by streptozotocin [J]. *Food Research and Development*, 2017, 38(9): 183-187
- [23] Chen C, You L, Huang Q, et al. Modulation of gut microbiota by mulberry fruit polysaccharide treatment of obese diabetic db/db mice [J]. *Food Funct*, 2018, 9(7): 3732-3742