

花椒麻素改善 2 型糖尿病小鼠糖脂代谢紊乱的作用

陆敏涛, 罗婧, 任廷远

(贵州大学酿酒与食品工程学院, 贵州贵阳 550025)

摘要: 为了研究花椒麻素对 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 小鼠糖脂代谢紊乱的治疗效果, 采用高脂高糖饲料和链脲佐菌素 (Streptozotocin, STZ) 联合建立 T2DM 小鼠模型, 设置空白组、模型组、花椒麻素高剂量 (0.8 mg/kg·bw)、花椒麻素低剂量 (0.4 mg/kg·bw) 及阳性对照组, 每组 10 只。实验期间测定小鼠的采食量、饮水量、体重和空腹血糖值, 给药 28 d 后, 测定小鼠的糖耐量, 以及小鼠血清及肝脏的总胆固醇 (Total Cholesterol, TC)、甘油三酯 (Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (High-density Lipoprotein, HDL-C)、低密度脂蛋白 (Low-density Lipoprotein, LDL-C)、丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) 的含量并通过 HE 染色观察各组小鼠肝组织形态学变化。结果显示, 花椒麻素可显著 ($p < 0.05$) 降低血清中 TG、TC、LDL-C 及 MDA 含量, 且显著 ($p < 0.05$) 提高了 HDL-C 含量; 高剂量组的肝脏 TG、TC、及 MDA 含量分别比模型组显著 ($p < 0.05$) 降低了 28.31%、43.56%、52.14%, 与阳性对照组作用相当; 且形态学检测结果发现, 经过 28 d 的给药治疗, 与模型组相比, 其高、低剂量组的肝组织损伤程度明显减轻, 结果表明花椒麻素具有改善 T2DM 小鼠的糖脂代谢和氧化应激的作用。

关键词: 花椒麻素; 2 型糖尿病; 糖代谢; 脂代谢

文章编号: 1673-9078(2021)03-37-45

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2021.3.0771

Effect of *Zanthoxylum* Alkylamides on the Disorder of Glucose and Lipid Metabolism in Type 2 Diabetic Mice

LU Min-tao, LUO Jing, REN Ting-yuan

(School of Liquor and Food Engineering, Guizhou University, Guiyang 550025, China)

Abstract: To study the therapeutic effect of *Zanthoxylum* on glucose and lipid metabolism disorder in type 2 diabetes mellitus (T2DM) mice, the mouse model of T2DM was established by using high fat and high sugar feed and streptozotocin (STZ). The mice were divided into blank group, model group, high dose of *Zanthoxydim* (0.8 mg/kg bw), low dose of *Zanthoxydim* (0.4 mg/kg bw) and positive control (100 mg/kg bw) groups, with 10 mice in each group. The feed intake, water intake, body weight and fasting blood glucose of mice were measured during the experiment. Glucose tolerance (total cholesterol, TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C) and malondialdehyde (MDA) in serum and liver of mice were measured, and the morphological changes of mouse liver tissues in each group was observed by HE staining after 28 days of intragastric administration. The results showed that *Zanthoxylum* can significantly ($p < 0.05$) reduce the contents of TG, TC, LDL-C and MDA in serum, and significantly ($p < 0.05$) increase the content of HDL-C; compared with the model group, the contents of TG, TC and MDA in the liver of the high-dose group decreased significantly ($p < 0.05$) by 28.31%, 43.56% and 52.14%, respectively, which were equivalent to those of the positive control group. And the morphological test results showed that after 28 days of treatment, compared with the model group, the degree of liver tissue damage in the high and low dose groups was significantly reduced. The results indicated that *Zanthoxylum* can improve glucose and lipid metabolism and stress response in T2DM mice.

Key words: *Zanthoxylum*; type 2 diabetes mellitus; glycometabolism; lipid metabolism

引文格式:

陆敏涛, 罗婧, 任廷远. 花椒麻素改善 2 型糖尿病小鼠糖脂代谢紊乱的作用[J]. 现代食品科技, 2021, 37(3): 37-45

LU Min-tao, LUO Jing, REN Ting-yuan. Effect of *Zanthoxylum* alkylamides on the disorder of glucose and lipid metabolism in type 2 diabetic mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2021, 37(3): 37-45

收稿日期: 2020-08-17

基金项目: 贵州省科技计划项目 (黔科合基础[2020]1Y431); 贵州省科技计划项目 (黔科合平台人才[2018]5781-50); 贵州大学引进人才科研项目 [贵大人基金字 (2018) 42 号]

作者简介: 陆敏涛 (1996-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品加工与安全; 通讯作者: 任廷远 (1983-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 食品化学与营养

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是遗传因素与环境因素共同作用的一种以高血糖为特征的代谢性疾病, 主要由胰岛素作用抵抗和胰岛素分泌缺陷引起的糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱^[1,2]。除少数妊娠糖尿病和特殊类型糖尿病外, 糖尿病主要分为两型: 1-型糖尿病和 2-型糖尿病, 1-型是胰岛素分泌绝对不足引起的; 2-型是胰岛素分泌相对不足或受体受阻引起的^[3,4]。随着社会环境的发展, 糖尿病的发病几率越来越高, 在中国 20 岁以上的成人糖尿病患病率已为 9.7%, 目前已达 9240 万, 还有 1.48 亿糖尿病前期病人, 其中 90%~95% 是 2-型糖尿病^[5-7]。由此可见, 糖尿病的防治迫在眉睫, 如何预防和治疗这类慢性疾病成为了目前的研究热点。

花椒 (*Zanthoxylum bungeanum* Maxim) 是芸香科 (Rutaceae) 花椒属 (*Zanthoxylum* L.) 植物的果实, 作为传统调味料和中药, 被誉为“八大调味品”之一^[8]。我国是花椒第一大生产国, 2018 年年产量约 45 万 t^[9]。花椒的药用价值早已得到认可, 现代医学研究认为花椒具有抗氧化、杀虫、麻醉、抗炎镇痛、降血脂、除皱、抗癌、祛风除湿等多种作用^[10,11]。花椒麻素是由花椒提取的一系列酰胺类化合物, 也称其为花椒酰胺^[12,13], 是产生麻味风味的主要来源^[14,15], 迄今为止, 已从花椒果皮中分离并鉴定出超过 25 种花椒麻素^[16,17]。随着分离技术及检测技术的不断发展, 花椒麻素的种类还在不断的增加。研究表明, 花椒麻素在 -20 °C 石油醚中可以结晶并析出, 呈现白色晶体, 易溶于热石油醚、微溶于水。花椒麻素在常温下极不稳定, 短暂暴露在空气中即可发生氧化或聚合反应而形成深色的黏稠膏状物质^[18]。You YM^[19]等研究表明, 花椒麻素具有降糖作用可能是通过上调肝脏中 PEPCK、GK 和 G6Pase 的表达量以及修复受损的胰腺 β 细胞从而上调胰腺中 PDX-1、GK 和 GLUT2 的 mRNA 水平和蛋白表达量而引起的。Ren TY^[20,21]等研究表明, 花椒麻素对糖尿病大鼠的降糖机制是激活 AMPK 信号通路, 介导 GLUT4 从细胞质快速转运到细胞膜, 达到降糖效果, 且发现花椒麻素能改善大鼠的蛋白质代谢紊乱。陈朝军^[22]等研究表明, 花椒素和辣椒素能使大鼠体重增加速率减慢, 减轻大鼠的脂肪肝症状, 对胆固醇代谢紊乱有一定的改善作用。游玉明^[23]等人研究发现花椒麻素有改善糖尿病导致的肠道菌群紊乱的作用, 灌胃花椒麻素后, 盲肠内容物中某些益生菌数量显著增加, 而某些条件致病菌数量显著降低。这些结果均暗示了花椒麻素极有可能在因脂代谢紊乱导致的高脂血症及糖尿病等预防和治疗方面具有显著的功效。

花椒麻素在改善糖尿病方面, 以往的研究主要集中在花椒麻素改善 1-型糖尿病、肥胖等模型糖脂代谢的效果及机制, 而对 2-型糖尿病机体糖脂代谢紊乱方面的研究较少。T2DM 是由多种因素导致的代谢性疾病^[24], 随病情的发展患者会出现肝肾损伤、坏疽、视网膜脱落等一系列的并发症^[25,26]。目前临床上治疗糖尿病的方法主要为口服化学药物 (如双胍类) 或者注射胰岛素的方法来控制血糖, 长期使用药物会对身体的正常生理功能产生严重的不良影响^[27], 中药治疗相比于化学药治疗有更好的治疗优势, 可以减轻患者毒副作用, 增强患者机体免疫功能^[28]。由于 STZ 能够选择性地破坏 β 细胞上转运蛋白的转录, 激活免疫应答和巨噬细胞抗原的改变, 进而导致 β 细胞结构的破坏及细胞的损伤^[29,30], 因此, 本研究探索花椒麻素对调节 STZ 和高脂高糖联合诱导的 2-型糖尿病小鼠体内糖脂代谢紊乱的作用效果, 旨在探索花椒麻素预防和治疗 2-型糖尿病的效果及作用机制, 为花椒麻素的开发与利用提供科技理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

花椒麻素, 实验室自制 (>98%), 提取过程参考文献^[31]的方法并略作修改; 昆明种雄性小鼠, SPF 级, 20 g, 55 只, 由辽宁长生生物技术股份有限公司提供, 生产许可证号: SCXK(辽)2015-0001。链脲佐菌素 (STZ), 美国 sigma 公司; 盐酸二甲双胍, 美国 sigma 公司; 总蛋白定量测试盒 (BCA 法)、甘油三酯测定试剂盒、总胆固醇测定试剂盒、高密度脂蛋白测定试剂盒、低密度脂蛋白测定试剂盒、丙二醛测定试剂盒, 由南京建成生物科技有限公司提供。

1.2 仪器与设备

分析天平 YH-A5003, 五星衡器有限公司; 恒温鼓风干燥箱 DHG-9070, 上海齐欣科学仪器有限公司; 恒温水浴锅 HH-4, 常州奥华仪器有限公司; 超声波清洗器 KQ5200DB, 昆山市超声仪器有限公司; 血糖仪, 三诺生物传感股份有限公司; 可调高速匀浆器 FSH-2, 江苏省金坛市环宇科学仪器厂; 紫外分光光度计 L5S, 上海仪电科学仪器有限公司; 连续波长多功能酶标仪 SpectraMax190, 美国 Molecular Devices 公司; 高速冷冻离心机 H1-16KR, 湖南可成仪器设备有限公司; 光学显微镜 Eclipse Ci-L, 日本 Nikon 公司。

1.3 动物饲养与样品采集

实验经贵州大学动物实验伦理委员会批准(编号: EAE-GZU-2020-P003),符合动物实验伦理。将 55 只体质量为 22~24 g 的 4~6 周龄健康雄性昆明小鼠饲养在通风良好,室温 23±2 °C,相对湿度 45%~65%,12 h/12 h 明暗交换的环境中,自由摄食和饮水。基础饲料适应性饲喂一周后,根据小鼠体质量随机分为空白组(n=10)和高脂高糖组(n=45),空白组喂普通饲料,高脂高糖组采用高脂高糖饲料喂养 6 周后,小鼠经过 12 h 禁食,不禁水,注射 60 mg/(kg·bw) STZ 造模,造模期间自由摄食、饮水。建模后第 7 d,禁食 12 h,然后尾尖采集血样,血糖仪测量空腹血糖值(FBG),当 FBG 值高于 11.10 mmol/L 时,则造模成功^[32,33],并筛选建模失败的小鼠。把建模成功的 40 只小鼠分为 4 组(n=10),分为空白组、模型组、花椒麻素低剂量组 0.4 mg/(kg·bw)、花椒麻素高剂量组 0.8 mg/(kg·bw)以及阳性对照组。

将实验室所制花椒麻素按照 1 mL/100 g 小鼠体重灌胃量,精密称取花椒麻素溶于食用大豆油中,分别配制成浓度为 4 mg/mL 和 8 mg/mL 的花椒麻素物质溶液。于每日上午 9:00~11:00 分别给低剂量组、高剂量组灌胃 4 mg/mL 和 8 mg/mL 的花椒麻素,空白组和模型组分别灌胃等量的大豆油,阳性组灌胃生理盐水配制的盐酸二甲胍溶液 100 mg/(kg·bw)。对照组给予基础饲料,其余各组给予高脂高糖饲料。小鼠高脂高糖饲料配方参考《保健食品功能学评价程序和检验方法》配制。实验期间,小鼠自由饮水和摄食,每周称体质量并记录采食量与饮水量,实验周期为 28 d。

各组小鼠连续灌胃 28 d 后禁食不禁水 12 h,摘眼球取血,装于离心管中,在 0.5 h 内迅速进行离心处理(4000 r, 4 °C, 15 min),将上层血清放入-80 °C 冰箱中冷藏留待后期检测。小鼠脱颈处死后,在冰上迅速被解剖取出肝脏,用生理盐水冲洗去污血后将其分为六份并分别记录重量,装入小袋并用锡纸包裹,放入临时液氮箱中,随后转移至-80 °C 冰箱中留待后续指标检测^[34]。

1.4 指标测定

1.4.1 血糖值的测定

在灌胃试剂后的第 0、7、14、21 和 28 d,禁食不禁水 6 h,使用血糖仪剪尾采血测定空腹血糖值^[35]。

1.4.2 口服糖耐量测定

连续灌胃 28 d,禁食不禁水 12 h,根据 2.00 g/(kg·bw)灌胃葡萄糖溶液,通过剪尾取血测量 0、0.5、1 和 2 h 时的血糖水平^[36],观察各组小鼠血糖的变化情况。血糖曲线下面积(AUC)根据以下公式计算^[37]:

$$AUC / (\text{hmmol} / \text{L}) = \frac{0.5A + B + C + 0.5D}{2}$$

式中: A、B、C 和 D 是灌胃葡萄糖溶液后 0、0.5、1 和 2 h 的血糖值。

1.4.3 理化指标的测定

血清和肝脏中的甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及丙二醛(MDA)的含量测定,具体步骤见试剂盒说明书进行。

1.5 肝脏组织切片分析

解剖摘取各组小鼠肝脏,经 4%多聚甲醛固定,固定状态良好后,进行修剪、脱水、包埋、切片、染色、封片制作切片,苏木精-伊红(Hematoxylin-eosinstaining, HE)染色,光学显微镜下观察肝脏组织结构并分析。

1.6 统计学方法

本研究全部的统计学分析均由 SPSS 22.0 完成,计量数据用均数±标准差(x±s)表示,组间分析比较用单因素方差分析,并用 LSD、Duncan 法进行组间两两比较,以 p<0.05 表示差异,具有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 花椒麻素对糖尿病小鼠体重、进食量及饮

水量的影响

“三多一少”是糖尿病的典型症状,即多饮、多食、多尿和体重减轻^[38]。与空白组相比,小鼠给予 STZ 注射后,其食量和饮水量都明显增加,出现多饮、多食、多尿等典型的糖尿病症状,同时活动量减少,且体毛蓬松无光泽、精神萎靡。由表 1 看出,在试验期间,空白组小鼠体重增加了 19.65%,而模型组体重减少了 6.30%,与空白组存在显著(p<0.05)差异,说明建模的成功。两个剂量组有效的抑制了糖尿病小鼠的体重减少,其中高剂量组作用显著(p<0.05)。由此可见,体重的增量和灌胃剂量呈现一定的剂量关系。由图 1 知,进食量与饮水量的糖尿病模型组与空白组比较,都存在显著性差异,验证了糖尿病的症状;在经过花椒麻素灌胃治疗 28 d 后,高、低剂量组的进食量都比模型组降低且显著(p<0.05)差异;高剂量组的饮水量与模型组差异显著(p<0.05),低剂量的饮水量比模型组低但差异不显著(p>0.05)。花椒麻素能改善糖尿病小鼠的症状,其中,高剂量组的作用接近于阳性对

照组。这与陈小敏^[39]等人研究发现刺梨汁可改善糖尿病小鼠的“三多一少”现象，与本实验结果相一致。

表 1 花椒麻素对各组小鼠体重、进食量及饮水量的影响

Table 1 Effect of *Zanthoxylum* on body weight, food intake and water consumption of mice in each group (n=10)

项目	空白组	模型组	高剂量	低剂量	阳性对照
初重/g	38.37±3.21	38.40±3.53	38.50±3.82	38.29±3.47	38.97±3.15
末重/g	45.91±2.70	35.98±3.63*	40.06±4.12	39.29±3.29	41.69±3.59
体重增加量/(g/4 w)	7.54±1.08	-2.42±0.35* ^a	1.56±0.45 ^b	1.00±0.28 ^a	2.72±0.51 ^b

注: *表示空白组与模型组组间存在显著 ($p<0.05$) 差异; 不同字母表示糖尿病小鼠各组存在显著 ($p<0.05$) 差异, 下同。

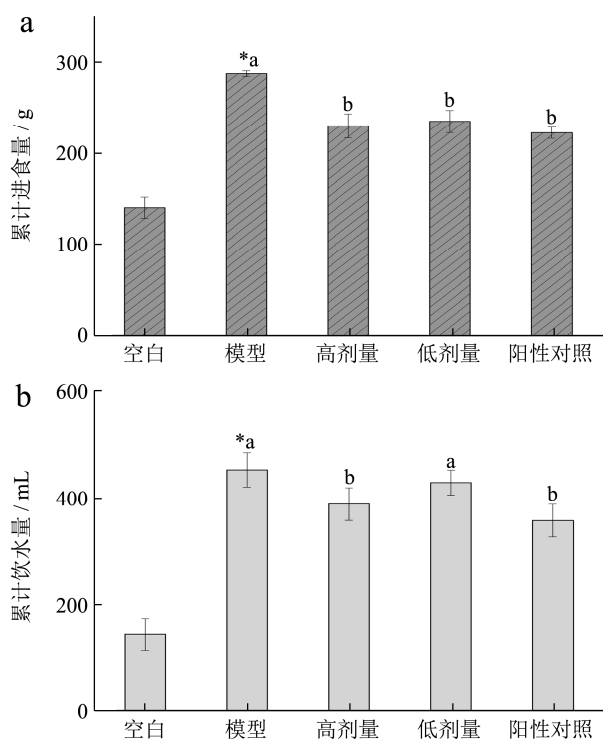


图 1 各组小鼠进食量与饮水量的变化

Fig.1 Changes of food intake and water consumption of mice in each group (n=10)

注: *表示空白组与模型组组间存在显著 ($p<0.05$) 差异; 不同字母表示糖尿病小鼠各组存在显著 ($p<0.05$) 差异, 下同。

2.2 花椒麻素对 2-型糖尿病小鼠空腹血糖的影响

空腹血糖是糖尿病的基础数据, 表示糖尿病患者的即时血糖水平, 反映了基础胰岛功能, 是判断糖尿病的主要依据^[40], 根据国际通用的糖尿病诊断标准, 正常人空腹血糖在 3.3~6.1 mmol/L 之内, 高于 11.1 mmol/L 则被诊断为糖尿病^[41], 王祖哲^[42]等人研究发现刺参低聚肽可降低糖尿病小鼠的高血糖。由图 2 可知, 给药处理前 (0 d), 糖尿病小鼠空腹血糖值均大于 11.1 mmol/L, 且显著 ($p<0.05$) 高于正常对照组, 提示糖尿病模型造模成功, 各组糖尿病小鼠间给药前空腹血糖值无显著差异。然而, 随着花椒麻味物质灌

胃时间的延长, 各组小鼠空腹血糖值发生了变化; 空白组一直保持在正常范围内, 而模型组血糖越来越上升, 证明病情越来越严重, 经灌胃治疗 28 d 后, 高、低剂量组小鼠空腹血糖分别降低了 6.23%和 3.32%, 呈现出一定的剂量效应。

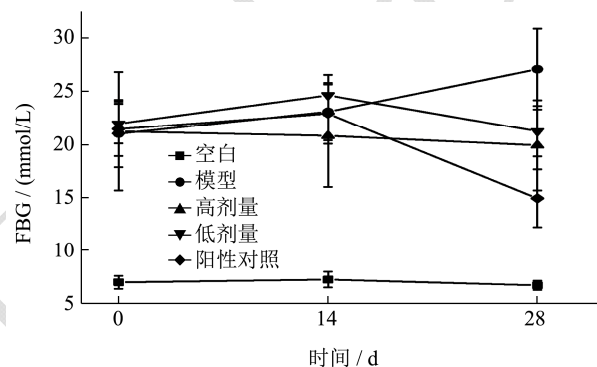


图 2 各组小鼠空腹血糖的变化

Fig.2 Changes of fasting blood glucose in mice of each group (n=10)

2.3 花椒麻素对糖尿病小鼠口服糖耐量的影响

糖耐量是指机体对葡萄糖的耐受能力^[43], 在正常机体中, 当葡萄糖含量突然增加时, 机体会迅速反应, 分泌出更多的胰岛素; 从而使体内葡萄糖水平始终维持在正常范围内。因此, 葡萄糖耐量实验可以很好地反映出机体对体内糖含量的调控能力和体内胰岛 β 细胞的功能状况^[44,45]。由图 3a 可以看出, 正常空白对照组小鼠在灌胃葡萄糖后体内血糖水平很快就上升到最高水平, 随后也迅速降低, 2 h 后即可回到正常水平。而模型组小鼠在灌胃葡萄糖后体内血糖水平很快就上升到最高水平后居高不下。与模型组相比, 阳性对照组小鼠在灌胃葡萄糖后血糖水平在 0.5 h 时即达到最高水平, 随后快速下降, 虽然在 2 h 后未能回到初始状态, 但仍可体现出阳性对照组小鼠的病情已有明显好转。高、低剂量组在 0.5 h 时也到达最高水平, 随后快速下降, 虽不能回到初始水平, 但能证明花椒麻素可以改善小鼠的糖耐量, 且高剂量比低剂量效果更好。

分析图 3b, 模型组的糖耐量曲线下面积比空白组显著 ($p<0.05$) 增高, 高剂量、阳性对照组与模型组存在显著 ($p<0.05$) 差异, 低剂量组有降低趋势但未达到显著。

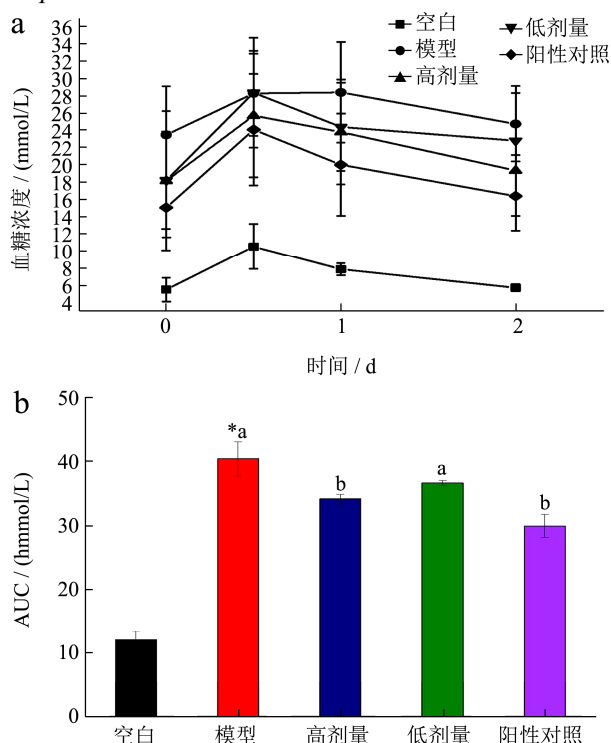


图 3 各组小鼠糖耐量及曲线下面积的变化

Fig.3 Changes of glucose tolerance and area under curve in mice of each group (n=10)

2.4 花椒麻素对糖尿病小鼠血清 TG、TC、

表 2 各组小鼠血清相关指标的变化

Table 2 Changes of serum related indexes of mice in each group (n=10)

指标/(mmol/L)	空白	模型	高剂量	低剂量	阳性对照
TG	0.101±0.022	0.169±0.027 ^{*a}	0.146±0.029 ^b	0.151±0.024 ^b	0.132±0.019 ^b
TC	0.131±0.019	0.191±0.012 ^{*a}	0.149±0.025 ^b	0.157±0.005 ^b	0.144±0.005 ^b
HDL-C	0.082±0.003	0.066±0.001 ^{*a}	0.073±0.002 ^b	0.074±0.001 ^b	0.078±0.001 ^b
LDL-C	0.031±0.001	0.052±0.001 [*]	0.050±0.000	0.050±0.000	0.039±0.001

2.5 花椒麻素对糖尿病小鼠肝脏 TG、TC 的影响

花椒麻素对 2-型糖尿病小鼠肝脏 TG、TC 的影响如图 4 所示, 模型组小鼠 TG、TC 含量比空白组分别显著 ($p<0.05$) 增加了 79.56%、310.44%。与模型组相比, 经过 28 d 的灌胃后, 高、低剂量组的肝脏 TG 值均比模型组降低了 28.31%; 高、低剂量组的肝脏 TC 值分别比模型组降低了 43.53%和 28.94%。

2.6 花椒麻素对糖尿病小鼠血清和肝脏中

HDL-C 及 LDL-C 的影响

T2DM 是一种由于体内胰岛素分泌不足或出现胰岛素抵抗而引发的慢性代谢性疾病。T2DM 患者普遍伴随着不同程度的脂代谢紊乱, 高血脂又会引起胰岛素抵抗^[46]。脂质代谢异常是糖尿病的常见的并发症之一。与正常对照组小鼠相比, 糖尿病模型对照组小鼠血清中甘油三酯 (TG)、胆固醇 (TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平显著上升, 而高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平显著 ($p<0.05$) 下降, 说明糖尿病病变导致了小鼠血脂代谢的紊乱。当采用不同剂量的花椒麻素灌胃 28 d 后, 由图表 2 可分析出, 与模型组小鼠相比, 高、低剂量组小鼠的血清 TG 水平分别下降了 13.64%、10.71%; 高、低剂量组小鼠的血清 TC 水平分别下降了 21.98%、17.83%。HDL-C 水平显著 ($p<0.05$) 上升; LDL-C 水平有降低趋势, 但未达到显著 ($p>0.05$) 水平, 说明花椒麻素可以在一定程度上改善因 2-型糖尿病引起的血清 TG、TC 和 HDL-C、LDL-C 代谢紊乱, 且有剂量效应。

本研究结果显示, 模型组的 TG、TC、HDL-C、LDL-C 均与模型组存在显著差异, 证明 T2DM 小鼠存在脂代谢紊乱, 花椒麻素干预后能够显著降低 T2DM 小鼠 TC、TG 水平, 升高 HDL-C 水平; LDL-C 虽未达到显著水平, 但存在降低的趋势, 这与陈萍^[47]等人研究结果相一致, 进一步证明了花椒麻素对 T2DM 小鼠糖脂代谢的回调作用。

MDA 的影响

氧化应激是糖尿病及其并发症发生、发展的因素之一^[48], 氧化应激是指活性分子和活性氧簇等的过度生成和 (或) 清除减少, 从而造成体内自由基的生成和抗氧化防御系统之间的严重失衡^[49]。MDA 水平可反映机体内脂质过氧化程度, 是氧自由基攻击生物膜中不饱和脂肪酸而形成的脂质过氧化物, 从而反映出细胞损伤的程度^[50]。MDA 含量是反映机体抗氧化潜在能力的重要参数, 测试 MDA 的量可反映机体脂质过氧化的程度, 间接的反应出细胞损伤的程度。由图 5 可知, 与空白组相比, 模型组的血清、肝脏 MDA

含量分别升高了 356.67%、251.24%。在经过 28 d 的花椒麻素灌胃后，与模型组相比，高、低剂量的血清 MDA 分别显著 ($p < 0.05$) 降低了 39.43% 和 39.56%，高、低剂量组的肝脏 MDA 值分别比模型组降低了 52.12% 和 47.45%，与药物治疗的阳性对照组已无显著差异 ($p > 0.05$)。本研究结果显示，经花椒麻素灌胃 28 d 后，能够显著降低 T2DM 小鼠体内的 MDA 水平，这与高雪婧^[51]等人实验结果相一致，表明花椒麻素能够有效降低 T2DM 小鼠的氧化应激水平，增强其抗氧化能力。

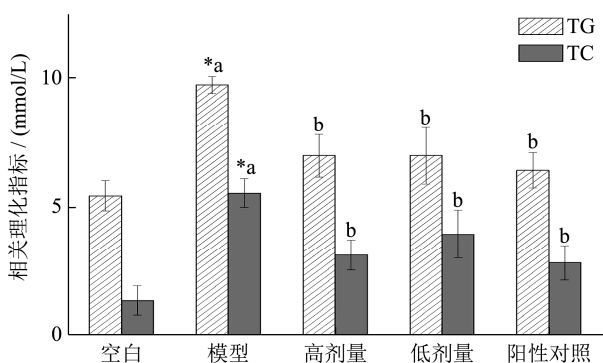


图 4 各组小鼠肝脏相关指标的变化

Fig.4 Changes of liver related indexes of mice in each group

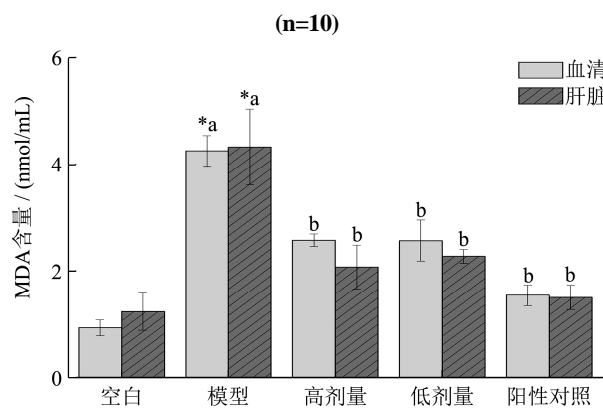


图 5 各组小鼠 MDA 含量的变化

Fig.5 Changes of MDA content in mice of each group

2.7 肝脏病理学分析

如图 6 所示，空白组小鼠肝细胞结构清晰，细胞核形态正常。模型组小鼠肝细胞排列松散，大量脂肪空泡变性，胞体肿胀，胞质疏松淡染。与模型组相比，二甲双胍组的肝细胞排列整齐，无明显脂肪空泡，形态得到改善；经过 28 d 的花椒麻素治疗，高、低剂量组的肝细胞比模型组排列较整齐，有少量空泡变性，形态有所改善。

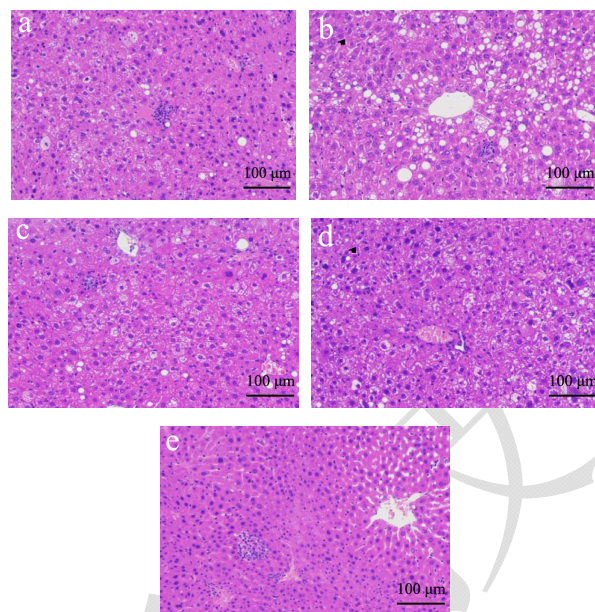


图 6 肝脏病理学分析

Fig.6 Liver patholog

注：HE 染色，比例尺：100 μm；a：空白；b：模型；c：高剂量组；d：低剂量组；e：阳性对照组。

3 结论

本实验采用高脂高糖饲料联合链脲佐菌素诱导的 2-糖尿病小鼠为模型，研究花椒麻素对糖尿病小鼠的影响。结果显示花椒麻素能缓解糖尿病小鼠的“三多一少”症状，高、低剂量组的空腹血糖值分别比模型组降低了 6.23% 和 3.32%，并提高了糖耐量，降低糖尿病小鼠体内的 TG、TC、LDL-C 及 MDA 含量，升高 HDL-C 含量，使糖尿病小鼠的血脂和肝脂得到有效改善，且 HE 染色结果显示花椒麻素能降低肝组织的病理损伤。表明了花椒麻素能够从糖代谢、脂代谢及氧化应激方面对 2-型糖尿病具有治疗效果，并呈现出了一定的剂量关系。为日后更深入的研究和利用花椒麻素预防和治疗 2-型糖尿病提供了一定的理论依据。但其具体的作用机制，仍待进一步研究。

参考文献

[1] Richard P, Shin P, Beeson T, et al. Quality and cost of diabetes mellitus care in community health centers in the United States [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0144075

[2] Zimmet P, Alberti K G, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic [J]. Nature, 2001, 414(6865): 782-787

- [3] 朱芳莹,董正伟,朱文渊,等.糖尿病治疗药物及其合成进展[J].发酵科技通讯,2016,45(3):175-181
ZHU Fang-ying, DONG Zheng-wei, ZHU Wen-yuan, et al. Advances in diabetes drugs and their synthesis [J]. Journal of Fermentation Technology, 2016, 45(3): 175-181
- [4] XU Yu, WANG Li-min, HE Jiang, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959
- [5] IDF 全球糖尿病概览(第8版)发布[J].糖尿病文摘,2017,23: 1-5
IDF global diabetes survey (8th edition) released [J]. Diabetes Digest, 2017, 23: 1-5
- [6] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[J].中国糖尿病杂志,2012,20(1):S1-S37
Diabetes branch of Chinese medical association. Guidelines for prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2010 edition) [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2012, 20(1): S1-S37
- [7] 莫一菲,周健,贾伟平.国际糖尿病联盟2011-2021年全球糖尿病计划解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2012,9:20-23
MO Yi-fei, ZHOU Jian, JIA Wei-ping. Interpretation of the global diabetes plan of the international diabetes federation from 2011 to 2021 [J]. Chinese Journal of Frontier Medicine (Electronic Edition), 2012, 9: 20-23
- [8] 宋丽雅,倪正,樊琳娜,等.花椒抑菌成分提取方法及抑菌机理研究[J].中国食品学报,2016,16(3):125-130
SONG Li-ya, NI Zheng, FAN Lin-na, et al. Study on the extraction method and antibacterial mechanism of antibacterial components from *Zanthoxylum bungeanum* [J]. Chinese Journal of Food Science, 2016, 16(3): 125-130
- [9] 张建龙.中国林业和草原统计年鉴[M].北京:中国林业出版社,2018:77
ZHANG Jian-long. China Forestry and Grassland Statistical Yearbook [M]. Beijing: China Forestry Press, 2018: 77
- [10] 周孟焦,史芳芳,陈凯,等.花椒药用价值研究进展[J].农产品加工,2020,1:65-67,72
ZHOU Meng-jiao, SHI Fang-fang, CHEN Kai, et al. Research progress on medicinal value of *Zanthoxylum bungeanum* [J]. Agricultural Products Processing, 2020, 1: 65-67, 72
- [11] 熊汝琴,陈必雄,王锐,等.昭通青花椒挥发油成分提取分析[J].湖北农业科学,2018,57(24):139-142
XIONG Ru-qin, CHEN Bi-xiong, WANG Rui, et al. Extraction and analysis of volatile oil from Zhaotong green pepper [J]. Hubei Agricultural Sciences, 2018, 57(24): 139-142
- [12] XIANG Li, LIU Yue, XIE Cai-xiang, et al. The chemical and genetic characteristics of Szechuan pepper (*Zanthoxylum bungeanum* and *Z. Armatum*) cultivars and their suitable habitat [J]. Frontiers in Plant Science, 2016, 7
- [13] ZHANG Meng-meng, WANG Jiao-long, ZHU Lei, et al. *Zanthoxylum bungeanum* Maxim. (Rutaceae): a systematic review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and toxicology [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(10): 2172
- [14] 王宇,巨勇,王钊.花椒属植物中生物活性成分研究近况[J].中草药,2002,33(7):666-670
WANG Yu, JU Yong, WANG Zhao. Recent research on bioactive components in *Zanthoxylum L.* [J]. Chinese Herbal Medicine, 2002, 33(7): 666-670
- [15] 张惠民.花椒呈香呈味物质的研究[D].重庆:西南农业大学,1996:23-24
ZHANG Hui-min. Studies on the aroma and taste of *Zanthoxylum bungeanum* [D]. Chongqing: Southwest Agricultural University, 1996: 23-24
- [16] Manuel Marcos, Carlos Jiménez, M C Villaverde, et al. Lignans and other constituents from south and central American *Zanthoxylum* species [J]. Planta Medica, 1990, 56(1): 89-91
- [17] Sutomu Hatano, Kazutoshi Inada, Tomo-omi Ogawa, et al. Aliphatic acid amides of the fruits of *Zanthoxylum piperitum* [J]. Phytochemistry, 2004, 65(18): 2599-2604
- [18] 牛博,庞广昌,鲁丁强.花椒麻素的生物功能研究进展[J/OL].食品科学:1-9[2020-07-29].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20200514.0940.016.html>
NIU Bo, PANG Guang-chang, LU Ding-qiang. Research progress on biological function of *Zanthoxylum bungeanum* [J/OL]. Food Science: 1-9[2020-07-29]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20200514.0940.016.html>
- [19] You Y M, Ren T Y, Zhang S Q, et al. Hypoglycemic effects of *Zanthoxylum* alkylamides by enhancing glucose metabolism and ameliorating pancreatic dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Food Funct, 2015, 6: 3144-3154
- [20] Ren T Y, Zhu Y P, Xia X J, et al. *Zanthoxylum* alkylamides ameliorate protein metabolism disorder in STZ-induced diabetic rats [J]. J Mol Endocrinol, 2017, 58(3): 113-125
- [21] Ren T Y, Zhu Y P, Kan J Q. *Zanthoxylum* alkylamides

- activate phosphorylated AMPK and ameliorate glycolipid metabolism in the streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Clin Exp Hypertens, 2017, 5(17): 330-338
- [22] 陈朝军,刘芸,陆红佳,等.花椒麻素与辣椒素的不同质量比
对大鼠降血脂的协同作用[J].食品科学,2014,35(19):231-
235
CHEN Chao-jun, LIU Yun, LU hong-jia, et al. Synergistic
effect of different mass ratios of capsaicin and capsaicin on
reducing blood lipid in rats [J]. Food Science, 2014, 35(19):
231-235
- [23] 游玉明,任亭,张世奇,等.花椒麻味物质对糖尿病大鼠肠道
微生态的影响[J].营养学报,2017,39(2):170-176
YOU Yu-ming, REN Ting, ZHANG Shi-qi, et al. Effects of
Zanthoxylum bungeanum on intestinal microecology in
diabetic rats [J]. Acta Nutritionis Sinica, 2017, 39(2): 170-176
- [24] 苏卓,郭诚,梁韬.杜仲多糖对链脲佐菌素致糖尿病小鼠的
作用[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(14):159-162
SU Zhuo, GUO Cheng, LIANG Tao. Effect of *Eucommia*
ulmoides polysaccharide on streptozotocin-induced diabetic
mice [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional
Medical Formulae, 2016, 22(14): 159-162
- [25] 桑小溪.糖尿病肾病发病机制的研究进展[J].当代医学,
2019,25(17):193-194
SANG Xiao-xi. Research progress of pathogenesis of
diabetic nephropathy [J]. Journal of Contemporary Medicine,
2019, 25(17): 193-194
- [26] 郭静,孟庆海,殷秋忆,等.通塞脉片对实验性糖尿病足模型
大鼠的作用研究[J].中国中药杂志,2014,39(11):2091-2096
GUO Jing, MENG Qing-hai, YIN Qiu-yi, et al. Effect of
Tongsaimai tablet on experimental diabetic foot model rats
[J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014,
39(11): 2091-2096
- [27] 杨娜,张化冰,许岭翎.1 型糖尿病的非胰岛素降糖药物治疗
[J].中国医刊,2019,54(4):352-355
YANG Na, ZHANG Hua-bing, XU Ling-ling. Non-insulin
hypoglycemic drug therapy for type 1 diabetes mellitus [J].
Chinese Journal of Medical Sciences, 2019, 54(4): 352-355
- [28] 徐红.浅谈治疗糖尿病中药的研究与开[J].糖尿病新世界,
2019,22(12):194-195
XU Hong. On the research and development of traditional
Chinese medicine for treating diabetes [J]. Diabetes New
World, 2019, 22(12): 194-195
- [29] 宓文佳,陈素红,吕圭源,等.铁皮石斛根提取物对 2 型糖尿
病模型小鼠的降糖作用研究[J].中药药理与临床,2015,
31(1):125-129
MI Wen-jia, CHEN Su-hong, LV Gui-yuan, et al. Study on
hypoglycemic effect of *Dendrobium candidum* root extract
on type 2 diabetes model mice [J]. Pharmacology and
Clinical of Traditional Chinese Medicine, 2015, 31(1):
125-129
- [30] 鞠霖杰,温小花,舒雯.红景天苷对胰岛 β 细胞保护作用研究
及机制探讨[J].南京中医药大学学报,2016,32(5):456-460
JU Lin-jie, WEN Xiao-hua, SHU Luan. Protective effect of
salidroside on islet β cells and its mechanism [J]. Journal of
Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2016,
32(5): 456-460
- [31] 任文瑾.花椒精调节体内脂质代谢机理的研究[D].重庆:西
南大学,2014
REN Wen-jin. Study on the regulation mechanism of
Zanthoxylum bungeanum on lipid metabolism *in vivo* [D].
Chongqing: Southwest University, 2014
- [32] Begorre M A, Dib A, Habchi K, et al. Microvascular
vasodilator properties of the angiotensin II type 2 receptor in
a mouse model of type 1 diabetes [J]. Scientific Reports,
2017, 7: 45625
- [33] 闫爽,李光耀,戴丛书,等.蒲公英提取物对 2 型糖尿病大鼠
降血糖作用研究[J].食品与机械,2020,36(11):138-142
YAN Shuang, LI Guang-yao, DAI Cong-shu, et al. Study on
the hypoglycemic effect of dandelion extract on type 2
diabetic rats [J]. Food and Machinery, 2020, 36(11): 138-142
- [34] 陈小敏,谭书明,黄颖,等.刺梨、桑叶、苦瓜饮料对糖尿病小
鼠的降糖作用[J].中国酿造,2019,38(6):123-127
CHEN Xiao-min, TAN Shu-ming, HUANG Ying, et al.
Hypoglycemic effect of *Rosa roxburghii*, mulberry leaves
and balsam pear drinks on diabetic mice [J]. Chinese
Brewing, 2019, 38(6): 123-127
- [35] 史得君,严欢,崔清美,等.人参茎叶提取物对 I 型糖尿病小
鼠模型的影响[J].食品与机械,2017,33(7):165-169
SHI De-jun, YAN Huan, CUI Qing-mei, et al. Effect of
ginseng stem and leaf extract on type I diabetes mouse model
[J]. Food and Machinery, 2017, 33(7): 165-169
- [36] 吴冀坦,吴晓露,陈煜沛,等.经培养基优化所得牛樟芝及其
功能饮料的护肝和降血糖作用[J].现代食品科技,2018,
34(6):24-31, 121
WU Hong-tan, WU Xiao-lu, CHEN Yu-pei, et al. Effects of
Antrodia camphorata and its functional drinks on liver
protection and blood sugar reduction [J]. Modern Food
Science and Technology, 2018, 34(6): 24-31, 121
- [37] 张世奇.辣椒素对 I 型糖尿病大鼠糖代谢的影响及其降糖
机制的研究[D].重庆:西南大学,2017

- ZHANG Shi-qi. Effect of capsaicin on glucose metabolism and hypoglycemic mechanism in type I diabetic rats [D]. Chongqing: Southwest University, 2017
- [38] 贾兆通,田凯华.1 型糖尿病并发代谢综合症的患病特点及其原因分析[J].中国现代医学杂志,2007,22:2770-2772, 2776
- JIA Zhao-tong, TIAN Kai-hua. Prevalence characteristics and causes of metabolic syndrome in type 1 diabetes mellitus [J]. China Journal of Modern Medicine, 2007, 22: 2770-2772, 2776
- [39] 陈小敏,谭书明,黄颖,等.刺梨汁对 I 型糖尿病小鼠的降糖作用[J].现代食品科技,2019,35(8):13-20
- CHEN Xiao-min, TAN Shu-ming, HUANG Ying, et al. Hypoglycemic effect of *Rosa roxburghii* juice on type I diabetic mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2019, 35(8): 13-20
- [40] 杨跃杰,梁颜玲.血糖测定的意义[J].实用糖尿病杂志,2006, 4:61-61
- YANG Yue-jie, LIANG Yan-ling. Significance of blood glucose measurement [J]. Journal of Practical Diabetes, 2006, 4: 61-61
- [41] 向红丁.糖尿病的流行病学、诊断分型及防治原则[J].继续医学教育,2005,1:28-29
- XIANG Hong-ding. Epidemiology, diagnosis, classification and prevention of diabetes mellitus [J]. Continuing Medical Education, 2005, 1: 28-29
- [42] 王祖哲,马普,左爱华,等.刺参低聚肽对糖尿病小鼠降血糖作用的研究[J].食品研究与开发,2019,40(8):85-90
- WANG Zu-zhe, MA Pu, ZUO Ai-hua, et al. Study on hypoglycemic effect of *Stichopus japonicus* oligopeptide on diabetic mice [J]. Food Research and Development, 2019, 40(8): 85-90
- [43] 孙卫芬.二甲双胍治疗糖耐量降低的临床效果和机制[J].中国实用医药,2015,10(2):142-143
- SUN Wei-fen. Clinical effect and mechanism of metformin in the treatment of impaired glucose tolerance [J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2015, 10(2): 142-143
- [44] 李耀冬,叶静,肖美添.复方海藻膳食纤维对糖尿病小鼠降血糖作用的研究[J].食品工业科技,2014,35(10):341-345
- LI Yao-dong, YE Jing, XIAO Mei-tian. Study on hypoglycemic effect of compound seaweed dietary fiber on diabetic mice [J]. Food Industry Science and Technology, 2014, 35(10): 341-345
- [45] 白冰瑶,周茜,董小涵,等.红枣浓缩汁对小鼠糖代谢的影响研究[J].食品科技,2017,42(7):86-90
- BAI Bing-yao, ZHOU Qian, DONG Xiao-han, et al. Effect of concentrated juice of red dates on glucose metabolism in mice [J]. Food Science and Technology, 2017, 42(7): 86-90
- [46] 李晓冰,裴兰英,陈玉龙,等.山药多糖对链脲菌素糖尿病大鼠糖脂代谢及氧化应激的影响[J].中国老年学杂志,2014, 34(2):420-422
- LI Xiao-bing, PEI Lan-ying, CHEN Yu-long, et al. Effects of yam polysaccharide on glucose and lipid metabolism and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2014, 34(2): 420-422
- [47] 陈萍,谭书明,黄颖,等.刺梨、山楂、绿豆饮料的降血脂作用研究[J].食品研究与开发,2019,40(14):57-61
- CHEN Ping, TAN Shu-ming, HUANG Ying, et al. Study on the hypolipidemic effect of *Rosa roxburghii*, hawthorn and mung bean beverage [J]. Food Research and Development, 2019, 40(14): 57-61
- [48] 李晓冰,任玉梅,张立赟,等.当归芍药散对糖尿病早期肾损伤大鼠氧化应激的影响[J].时珍国医国药,2019,30(9):2082-2084
- LI Xiao-bing, REN Yu-mei, ZHANG Li-yun, et al. Effect of Danggui Shaoyao powder on oxidative stress in rats with early diabetic renal injury [J]. Shizhen Traditional Chinese Medicine, 2019, 30(9): 2082-2084
- [49] 何勤,贾睿,曹丽萍,等.氧化应激对鲤抗氧化状态和免疫功能的影响[J/OL].水产学报,1-10[2020-08-12].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1283.S.20200810.1544.002.html>
- HE Qin, JIA Rui, CAO Li-ping, et al. Effects of oxidative stress on antioxidant status and immune function of carp [J/OL]. Journal of Fisheries of China, 1-10 [August 12, 2020]
- [50] 张绪东,蒋伟哲,焦阳,等.龙眼参黄酮抗心肌缺血再灌注引起的脂质过氧化损伤的研究[J].时珍国医国药,2008,19(3): 607-609
- ZHANG Xu-dong, JIANG Wei-zhe, JIAO Yang, et al. Study on Longan Ginseng flavonoids against lipid peroxidation injury induced by myocardial ischemia-reperfusion [J]. Shi Zhen National Physician Characters, 2008, 19(3): 607-609
- [51] 高雪婧,罗思奕,汤凯洁,等.山楂粗糖蛋白对高脂小鼠降脂及抗氧化作用的初步研究[J/OL].食品与发酵工业,1-6 [2020-08-12].<https://doi.org/10.13995/j.cnki.11-1802/ts.024873>
- Gao Xue-jing, Luo Si-yi, Tang Kai-jie, et al. preliminary study on lipid-lowering and antioxidant effects of hawthorn crude glycoprotein on high-fat mice [J/OL]. Food and Fermentation Industry: 1-6 [2020-08-12]. <https://doi.org/10.13995/j.cnki.11-1802/ts.024873>