

DOI:10.16305/j.1007-1334.2016.08.026

不同比例人参皂苷 Re 与黄连素配伍对 2 型糖尿病降糖作用的研究

唐 珊,何忠梅,任 坤,尹春梅

吉林农业大学中药材学院(吉林 长春 130118)

【摘要】 目的 考察不同比例人参皂苷 Re 与黄连素对 2 型糖尿病的降血糖作用。**方法** 采用均匀设计法对人参皂苷 Re 与黄连素进行不同比例配比,通过淀粉(6 mg/g)诱导小鼠高血糖模型,STZ(150 μ g/g)和 ALX(200 μ g/g)法诱导大鼠 2 型糖尿病模型。观察人参皂苷 Re 与黄连素 6 种比例(2:0,16:1,1:2,8:4,0:8,4:16)(100 μ g/g)对血糖的影响。**结果** 人参皂苷 Re 与黄连素 1:2 组、8:4 组和 4:16 组(100 μ g/g)连续给药 15 天可显著降低淀粉(6 mg/g)诱导正常小鼠餐后血糖的升高($P<0.05$, $P<0.01$)。其中,人参皂苷 Re 与黄连素 1:2 组和 4:16 组(100 μ g/g)可显著抑制 STZ 所致糖尿病大鼠血糖水平($P<0.05$, $P<0.01$);而人参皂苷 Re 与黄连素 4:16 组(100 μ g/g)对 ALX(200 μ g/g)所致糖尿病大鼠血糖的升高也具有显著抑制作用($P<0.01$),其效果类似降糖灵(100 μ g/g)。此外,在 STZ 和 ALX 诱导大鼠高血糖模型中,人参皂苷 Re 与黄连素各比例之间进行比较发现,人参皂苷 Re 与黄连素 4:16(100 μ g/g)对血糖的抑制作用要优于其他组($P<0.05$)。**结论** 人参皂苷 Re 与黄连素 4:16(100 μ g/g)具有显著的降血糖作用。

【关键词】 人参皂苷 Re;黄连素;2 型糖尿病;降血糖作用

Anti-hyperglycemic effect of the compatibility of ginsenoside Re and berberine in different ratio on type 2 diabetes

TANG Shan, HE Zhong-mei, REN Shen, YIN Chun-mei

College of Traditional Chinese Medicine, Jilin Agricultural University, Changchun, 130118

Abstract: Objective To investigate the anti-hyperglycemic effects of the compatibility of ginsenoside Re and berberine in different ratio on type 2 diabetes. **Methods** The different ratio of ginsenoside Re and berberine (2:0, 16:1, 1:2, 8:4, 0:8, 4:16) were matched by uniform design method. The hyperglycemia model in mice was induced by starch(6 mg/g), and the type 2 diabetes model in rats was induced by STZ (150 μ g/g) and ALX (200 μ g/g). The effects of different ratio of ginsenoside Re and berberine(100 μ g/g) on blood sugar were observed. **Results** postprandial blood glucose in starch induced mice treated with the ratio of ginsenoside Re and berberine at 1:2 (100 μ g/g), 8:4 (100 μ g/g), 4:16 (100 μ g/g) significantly reduced ($P<0.05$ or $P<0.01$). the blood glucose level in STZ induced rats treated with the ratio of ginsenoside Re and berberine at 8:4 (100 μ g/g) and 4:16 (100 μ g/g) significantly inhibited ($P<0.05$ or $P<0.01$). The ratio of Ginsenoside Re and berberine at 4:16 also showed significantly reverse effect on ALX-induced hyperglycemia in rats ($P<0.01$), and its hypoglycemic effect was similar to phenformin (100 μ g/g). In addition, among the different ratio in the STZ and ALX induced models, the inhibition of blood glucose in the ratio of ginsenoside Re and berberine at 4:16 was more effective than other groups($P<0.05$). **Conclusion** The ratio of ginsenoside Re and berberine at 4:16 (100 μ g/g) showed significantly anti-hyperglycemic effect.

Keywords: ginsenoside Re; berberine; type 2 diabetes; anti-hyperglycemic effect

近年来,糖尿病一直是严重危害人类身心健康的疾病之一。据 WHO 最新统计结果显示,2014 年全球有超过 3.87 亿糖尿病患者,占成年人比例的 9.5%,并预测到 2030 年左右糖尿病患者人数将增加一倍^[1],其中 2 型糖尿病为最常见类型,占糖尿病患者的 90% 以

上。临床以高血糖为主要特点,出现烦渴、多饮、多食、多尿、头晕及消瘦等症状。我国对糖尿病的中药治疗早有文献记载^[2-6],因其副作用小、不易产生耐受性及依赖性而广受患者的青睐。

《内经》认为,糖尿病是由五脏虚弱、过食肥甘、情志失调所引起,内热是其主要病机。因此寻找合适的中药治疗糖尿病是最关键的一步。人参和黄连药对治疗糖尿病的记载最早出自于《万病回春》。其中人参味甘性温,大补元气、益气生津,为峻补气阴之上品,以补虚为主;黄连清热燥湿、清胃止呕,以祛邪为主。二药

[基金项目] 吉林农业大学科研启动基金资助项目(201426)

[作者简介] 唐珊,女,硕士,实验师,主要从事天然产物研究与开发工作

[通讯作者] 尹春梅,教授,硕士生导师。

E-mail: 18943009604@163.com

合用,一攻一补、补清并用、相济相佐,有补气养阴、清热燥湿之功。人参皂苷 Re 和黄连素又分别为人参和黄连治疗糖尿病的主要药效成分。本文首次采用均匀设计法对人参皂苷 Re 和黄连素进行平均配比,通过淀粉(6 mg/g)诱导正常小鼠高血糖模型,STZ(150 μ g/g)和 ALX(200 μ g/g)法诱导大鼠 2 型糖尿病模型观察人参皂苷 Re 与黄连素的降血糖作用,旨在为人参皂苷 Re 和黄连素的临床合理配伍提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF 级 KM 小鼠 90 只,雌雄各半,体质量 20~22 g;SPF 级 Wistar 雄性大鼠 108 只,体质量 200~220 g,均由长春市亿斯实验动物技术有限责任公司提供。动物许可证号:SCXK(吉)-2011-0004。

1.1.2 药物与试剂 人参皂苷 Re(批号:20121034),天津一方科技有限公司;黄连素(批号:201212),中国食品药品检定研究院;链脲霉素(STZ,批号:S0130),美国 Sigma 公司;四氧嘧啶(ALX,批号:05758),美国 Sigma 公司;阿卡波糖(批号:YA0425BA14),上海源叶生物科技有限公司;降糖灵(批号:S51080),上海源叶生物科技有限公司;淀粉(批号:20130222),国药集团化学试剂有限公司;羧甲基纤维素钠(批号:20130713),北京惠康源生物科技有限公司;0.9% NaCl 溶液(批号:H20033847),吉林省都邦药业股份有限公司。

1.1.3 仪器 酶标分析仪(DNM-9602),北京普朗新技术有限公司;血糖仪(WS-820),三诺生物传感股份有限公司;血糖试纸(2520ND),三诺生物传感股份有限公司。

1.2 实验方法 人参皂苷 Re、黄连素按照均匀设计法分为 6 组^[7-8],且各组总剂量一致。人参皂苷 Re 和黄连素二者配比如表 1,且各组总剂量一致。人参皂苷 Re 和黄连素二者配比如表 1,且各组总剂量一致。人参皂苷 Re 和黄连素二者配比如表 1,且各组总剂量一致。灌胃给药(0.2 ml/10 g):人参皂苷 Re、黄连素、阿卡波糖、淀粉均混悬于 0.5% CMC-Na/0.9% NaCl 溶液中。腹腔注射给药(0.1 ml/10 g):STZ 和 ALX 均溶解于 0.9% NaCl 溶液中。

1.2.1 对淀粉诱导正常小鼠血糖的影响 KM 小鼠 90 只,雌雄各半,随机分为 9 组(每组 10 只),分别为空白组、淀粉组、阿卡波糖组(100 μ g/g)、人参皂苷 Re 与黄连素 2:0(100 μ g/g)、人参皂苷 Re 与黄连素 16:1(100 μ g/g)、人参皂苷 Re 与黄连素 1:2(100 μ g/g)、人参皂苷 Re 与黄连素 8:4(100 μ g/g)、人参皂苷 Re 与黄连素 0:8(100 μ g/g)、人参皂苷 Re 与黄连素 4:16(100 μ g/g)。各组小鼠连续灌胃给药 15 天,其中空白对照组与淀粉组给予相同体积的 CMC-Na/0.9%

NaCl 溶液,各组小鼠于检测前 12 h 禁食不禁水,末次给药 30 min 后立即灌胃给予淀粉(6 mg/g),空白对照组仅以相同方式给予 CMC-Na/0.9% NaCl 溶液。于进食淀粉 60 min 后眼眶后静脉丛取血,测定血糖浓度。

1.2.2 对 STZ 所致糖尿病大鼠血糖的影响 54 只大鼠随机分成 9 组(每组 6 只),分别为空白组、STZ 组、降糖灵组(100 μ g/g)及人参皂苷 Re 与黄连素不同配比组(配比方法同“1.2.1”)。模型组大鼠在造模前 12 h 禁食不禁水,分别腹腔注射 STZ(150 μ g/g),60 min 后灌胃给予相应药物治疗,其中空白组与 STZ 组给予 CMC-Na/0.9% NaCl 溶液。于造模第 3 天检测大鼠血糖,若血糖升高说明造模成功。各组大鼠连续灌胃给药 15 天,末次给药 60 min 后眼眶后静脉丛取血测定大鼠血糖水平,大鼠在末次检测前 12 h 禁食不禁水。

1.2.3 对 ALX 所致糖尿病大鼠血糖的影响 54 只大鼠分组方法同“1.2.2”项下要求。模型组大鼠在造模前 12 h 禁食不禁水,分别腹腔注射 ALX(200 μ g/g),60 min 后灌胃给予相应药物治疗,其中空白组与 ALX 组给予 CMC-Na/0.9% NaCl 溶液。于造模第 3 天检测大鼠血糖,若血糖升高说明造模成功。各组大鼠连续灌胃给药 15 天,末次给药 60 min 后眼眶后静脉丛取血测定大鼠血糖水平,大鼠在末次检测前 12 h 禁食不禁水。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件分析处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间数据比较采用单因素方差分析, t 检验法检验组间差异显著性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同比例人参皂苷 Re、黄连素对正常小鼠餐后血糖的影响 空白对照组与淀粉组比较发现,小鼠在给予淀粉(6 mg/g)60 min 后可显著升高正常小鼠体内血糖水平($P < 0.01$),而通过给予不同比例人参皂苷 Re 与黄连素可显著逆转上述现象,其中 1:2,8:4,4:16(100 μ g/g)效果明显($P < 0.05$, $P < 0.01$)。且 4:16 效果优于 1:2 和 8:4,其降糖作用类似于阳性药阿卡波糖。见表 1。

表 1 各组小鼠餐后血糖水平比较($n=10$, $\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	餐后血糖
空白对照组	7.41 $\pm$ 0.81 **
淀粉组	11.80 $\pm$ 0.75
阿卡波糖组	8.48 $\pm$ 0.74 **
人参皂苷 Re:黄连素(2:0)	11.04 $\pm$ 0.74
人参皂苷 Re:黄连素(16:1)	10.53 $\pm$ 0.59
人参皂苷 Re:黄连素(1:2)	10.21 $\pm$ 0.80 *
人参皂苷 Re:黄连素(8:4)	10.38 $\pm$ 0.78 *
人参皂苷 Re:黄连素(0:8)	11.44 $\pm$ 0.59
人参皂苷 Re:黄连素(4:16)	9.68 $\pm$ 0.52 **

注:与淀粉组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.2 不同比例人参皂苷 Re、黄连素对 STZ 所致糖尿病大鼠血糖的影响 与空白对照组比较,STZ 组大鼠腹腔注射 STZ 后,显著诱导大鼠血糖的升高($P<0.01$)。连续给予 6 种比例人参皂苷 Re 与黄连素 15 天后发现,与 STZ 组比较,人参皂苷 Re 与黄连素 1:2、4:16 可显著逆转上述现象($P<0.05$, $P<0.01$),并且 4:16 对 STZ 所致高血糖具有一定的治疗作用($P<0.01$),其效果近似于降糖灵阳性药组。而人参皂苷 Re 与黄连素各比例之间比较,4:16 对血糖的抑制作用较佳,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠(STZ 造模)血糖比较($n=6$, $\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	血糖
空白对照组	6.86±0.67**
STZ 组	22.58±1.32
降糖灵组	14.23±1.03**
人参皂苷 Re:黄连素(2:0)	19.88±2.11
人参皂苷 Re:黄连素(16:1)	19.04±2.04
人参皂苷 Re:黄连素(1:2)	16.32±1.45*
人参皂苷 Re:黄连素(8:4)	18.58±2.03
人参皂苷 Re:黄连素(0:8)	20.12±2.23
人参皂苷 Re:黄连素(4:16)	15.02±1.30***

注:与 STZ 组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与人参皂苷 Re 与黄连素其他比例比较,# $P<0.05$

2.3 不同比例人参皂苷 Re、黄连素对 ALX 所致糖尿病小鼠血糖的影响 腹腔注射高剂量 ALX (200 μg/g) 后,与空白对照组比较,ALX 组大鼠血糖水平显著升高($P<0.01$)。连续给药 15 天,与 ALX 组比较,人参皂苷 Re 与黄连素 4:16 显著抑制了大鼠血糖的升高($P<0.01$)。而人参皂苷 Re 与黄连素各比例之间比较发现,人参皂苷 Re 与黄连素 4:16 对血糖的抑制效果要优于其他组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 各组大鼠(ALX 造模)血糖比较($n=6$, $\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	血糖
空白对照组	6.58±0.88**
ALX 组	16.77±1.43
降糖灵组	8.23±1.12**
人参皂苷 Re:黄连素(2:0)	14.32±2.13
人参皂苷 Re:黄连素(16:1)	15.99±2.13
人参皂苷 Re:黄连素(1:2)	14.25±1.56
人参皂苷 Re:黄连素(8:4)	14.39±2.13
人参皂苷 Re:黄连素(0:8)	15.09±2.22
人参皂苷 Re:黄连素(4:16)	10.78±1.31***

注:与 ALX 组比较,** $P<0.01$;与人参皂苷 Re 与黄连素其他比例比较,# $P<0.05$

3 讨论

糖尿病是最常见的内分泌代谢紊乱性疾病之一,已成为仅次于肿瘤、心脑血管疾病,严重威胁人类健康的世界第三大疾病。随着病程的延长,其慢性并发症已成为患者致残致死的主要原因。2 型糖尿病的发病率占糖尿病发病率的 90% 以上,高血糖为其主要特征。因此,预防 2 型糖尿病及延缓并发症的发生是本世纪预防医学工作的重要课题。关于人参和黄连药对治疗糖尿病早有文献报道。中医认为,人参具有补气生津之功,黄连具有清热解毒之效,二者配合使用可达益气清热作用^[9-10]。人参皂苷 Re^[11]与黄连素^[12-15]分别为人参和黄连治疗糖尿病的主要有效成分;其中小檗碱不仅毒性低、作用广泛,而且除了降糖作用外,还可辅助治疗糖尿病肾病、糖尿病性腹泻及糖尿病神经病变等症。若将二者单体按均匀设计法进行不同比例配伍来治疗糖尿病,可为糖尿病的中药单体临床治疗提供一条新思路。

据报道,淀粉负荷可诱导小鼠餐后血糖的升高^[16-18],而 ALX 和 STZ 高剂量可一次性有效破坏胰岛 β 细胞,使胰岛素分泌功能丧失,造成内分泌功能紊乱,使糖、脂肪、蛋白质等代谢失调,诱发血糖升高^[19-21]。本文采用淀粉(6 mg/g)诱导正常小鼠高血糖模型,STZ(150 μg/g)和 ALX(200 μg/g)法诱导大鼠 2 型糖尿病模型来观察不同比例人参皂苷 Re 与黄连素的降血糖作用。结果发现:人参皂苷 Re 与黄连素 1:2、8:4 和 4:16 可显著降低淀粉诱导正常小鼠餐后血糖的升高($P<0.05$, $P<0.01$);其中,人参皂苷 Re 与黄连素 1:2 和 4:16 连续给药 15 天显著降低 STZ 所致糖尿病大鼠血糖水平的升高($P<0.05$, $P<0.01$);而人参皂苷 Re 与黄连素 4:16 对 ALX 所致糖尿病大鼠血糖的升高也具有显著抑制作用($P<0.01$),且效果类似于降糖灵。此外,在 STZ 和 ALX 诱导的高血糖模型中,人参皂苷 Re 与黄连素各比例之间比较发现,人参皂苷 Re 与黄连素 4:16 对血糖的抑制作用要优于其他组($P<0.05$)。

本研究结果还显示,人参皂苷 Re 与黄连素 2:0 和 0:8 并不能逆转正常小鼠餐后血糖及 STZ、ALX 两种化学试剂所致大鼠血糖的升高,说明二者需适当配伍后才能逆转上述现象,且最佳比例为 4:16。由此说明,人参皂苷 Re 与黄连素不同比例的配伍对 2 型糖尿病的高血糖具有一定的抑制作用,但其分子机制尚有待在后期的工作中进一步探究。

参考文献:

- [1] Shrestha R, Jha SC, Khanal M, *et al.* Association of cardiovascular risk factors in hypertensive subjects with metabolic syndrome defined by three different definitions[J]. JNMA J Nepal Med Assoc, 2011, 51(184):157-163.
- [2] Zhang TT, Jiang JG. Active ingredients of traditional Chinese medicine in the treatment of diabetes and diabetic complications[J]. Expert Opin on Investig Drugs, 2012, 21(11):1625-1642.
- [3] Li WL, Zheng HC, Bukuru J, *et al.* Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus[J]. J Ethnopharmacol, 2004, 92(1):1-21.
- [4] Jia W, Gaoz WY, Tang LD. Antidiabetic herbal drugs officially approved in China[J]. Phytother Res, 2003, 17(10):1127-1134.
- [5] Chen XH, Bai X, Liu YH, *et al.* Anti-diabetic effects of water extract and crude polysaccharides from tuberous root of *Liriope spicata* var. *prolifera* in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 122(2):205-209.
- [6] Lau CH, Chan CM, Chan YW, *et al.* Pharmacological investigations of the anti-diabetic effect of Cortex Moutan and its active component paeonol[J]. Phytomedicine, 2007, 14(11):778-784.
- [7] 唐姗, 孙佳明, 张辉. 人參降糖活性的体外评价方法研究进展[J]. 吉林中医药, 2011, 31(12):1246-1248.
- [8] 唐姗, 孙佳明, 张辉. 单因素考察人參黃連對有效組分配伍對 α -葡萄糖苷酶的影響[J]. 吉林中醫藥, 2012, 32(2):192-194.
- [9] 尚文斌, 郭超, 于希忠, 等. 人參皂甙 Rb1 与小檗碱配伍对糖尿病小鼠糖脂代谢的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(3):518-521.
- [10] 张红霞, 赵娟, 于希忠, 等. 小檗碱和人參皂甙 Rb-1 合用对脂肪细胞炎症因子表达和炎症信号通路的影响[J]. 食品与生物技术学报, 2014, 33(6):597-603.
- [11] Attele AS, Zhou YP, Xie JT, *et al.* Antidiabetic effects of *Panax ginseng* berry extract and the identification of an effective component[J].

Diabetes, 2002, 51(6):1851-1858.

- [12] Leng SH, Lu FE, Xu LJ. Therapeutic effects of berberine in impaired glucose tolerance rats and its influence on insulins secretion[J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25(4):496-502.
- [13] Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, *et al.* Insulin-independent induction of sterol regulatory element-binding protein-1c expression in the livers of streptozotocin-treated mice[J]. Diabetes, 2004, 53(3):560-569.
- [14] 邓晓威, 谢宁. 黄连素治疗 2 型糖尿病研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8):1374-1378.
- [15] 张青, 李琰, 陈磊. 黄连素对 2 型糖尿病及其并发症的治疗作用及相关机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(9):1660-1665.
- [16] 赵清波. 蚕蛹蛋白肠内营养制剂干预 II 型糖尿病小鼠代谢特性的研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2015.
- [17] 肖小华, 徐丽瑛, 王丽华, 等. 栀子降血糖有效成分及机制研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(11):2614-2616.
- [18] 夏星, 钟振国, 刘慧娟, 等. 不同生长期罗汉果提取物对小鼠餐后血糖生成的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(18):166-170.
- [19] 柴瑞华, 肖春莹, 赵余庆. 苦瓜总皂苷降血糖作用的研究[J]. 中草药, 2007, 38(2):248-250.
- [20] Diab RAH, Fares M, Abedi-Valugerdi M, *et al.* Immunotoxicological effects of streptozotocin and alloxan: in vitro and in vivo studies[J]. Immunology Letters, 2015, 163(2):193-198.
- [21] Zhai T, Wang J, Sun L, *et al.* The effect of streptozotocin and alloxan on the mRNA expression of rat hepatic transporters in vivo[J]. Aaps Pharma Sci Tech, 2015, 16(4):767-770.

编辑:季春来

收稿日期:2016-02-24

(上接第 77 页)

本实验证实,白金丸水溶剂对高脂血症小鼠具有调节血脂的作用,为临床应用白金丸治疗高脂血症及相关疾病提供了充分的实验依据,其深层次机制有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 王吉耀, 廖二元, 胡品津, 等. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007:1001-1010.
- [2] 石晶, 陶沂, 宋洪杰, 等. 姜黄素降血脂及抗动脉粥样硬化作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(6):18-20.
- [3] 陈志飞. 高脂血症动物模型的建立和植物甾醇酯降胆固醇作用的动物实验研究[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2009:1-54.
- [4] 曹学斌. 中西医结合治疗高脂血症[J]. 现代医药卫生, 2004, 20(11):1016.
- [5] 郑贵力, 王煦, 王绵之. 王绵之教授治疗高脂血症的学术思想及经验[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(2):48-50

- [6] 刘华钢, 刘俊英, 赖茂祥, 等. 郁金化学成分及药理作用的研究进展[J]. 广西中医学院学报, 2008, 11(2):81-83.
- [7] 王舒然, 陈炳卿, 王朝旭, 等. 姜黄素降血脂及抗氧化作用的研究[J]. 中国公共卫生学报, 1999, 18(5):263-264.
- [8] 刘挺榕. 姜黄素对巨噬细胞中单核细胞趋化蛋白表达及逆胆固醇转运的影响及其机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [9] 车海蓝, 张素荣, 曾光. 姜黄素对高脂血症大鼠血脂和血管内皮生长因子水平的影响[J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(11):874-876.
- [10] 李慧, 王永钧, 柴可夫, 等. 姜黄素防治大鼠高脂血症致肾脏损害的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(9):1878-1881.
- [11] 窦晓兵. 姜黄素对肝细胞 LDLR 表达作用的分子机理研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2007.
- [12] 支晓丽. 白矾保肝降脂方对非酒精性脂肪肝大鼠疗效机理的实验研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2012.

编辑:季春来

收稿日期:2016-03-19