

女贞子提取物降血糖及抗氧化活性的研究

赵 岩*, 徐 莹, 查 琳, 朱晓富, 张连学, 郜玉钢

吉林农业大学中药材学院, 吉林 长春 130118

摘要: **目的** 探讨女贞子提取物对糖尿病小鼠的降血糖作用及抗氧化活性。**方法** 以丁羟甲苯(BHT)、维生素C为阳性对照, 铁离子还原法、DPPH·自由基清除法测定女贞子提取物体外抗氧化活性; 以阿卡波糖为阳性对照, 测定女贞子提取物抑制 α -葡萄糖苷酶的活性。昆明种小鼠随机分为对照组、模型组、消渴丸(阳性药, 1.0 g/kg)组和女贞子提取物低、高剂量(200、800 mg/kg)组, 每组8只, 以链脲佐菌素(STZ)结合高脂饲料诱导糖尿病小鼠模型, 给药治疗3周。每周应用血糖仪检测1次空腹血糖水平; 进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT); 试剂盒法检测血清胰岛素、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、尿素氮(BUN)水平。**结果** 女贞子提取物对铁离子还原能力较BHT和Vc差, 对DPPH·自由基的清除能力较BHT强; 对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用强于阿卡波糖; 与模型组比较, 女贞子提取物组小鼠血糖水平显著降低, 血清TC、TG、LDL-C、HbA1c、MDA及BUN水平显著降低, 胰岛素、HDL-C、SOD和GSH水平显著升高, 且存在明显的剂量依赖性。**结论** 女贞子提取物具有显著的降血糖及抗氧化活性。

关键词: 女贞子提取物; 链脲佐菌素; 高脂饲料; 降血糖; 抗氧化

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2016)03-0382-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.03.010

Hypoglycemic and anti-oxidant activity of extracts from *Ligustrum lucidum*

ZHAO Yan, XU Ying, ZHA Lin, ZHU Xiao-fu, ZHANG Lian-xue, GAO Yu-gang

Chinese Medicine Material College of Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China

Abstract: Objective To investigate the protective effects of hypoglycemic and antioxidant activity of extracts from *Ligustrum lucidum* on experimental diabetic. **Methods** With dibutyl hydroxy toluene (BHT) and vitamin C as positive control, to determine the *in vitro* anti-oxidant activity of extracts from *L. lucidum* by iron reduction and DPPH free radical scavenging method; With acarbose as positive control, to determine the activity of extracts from *L. lucidum* to inhibit α -glucosidase. Kunming mice were randomly divided into five groups: control group, model group, Xiaoke Pill (positive drug, 1.0 g/kg) group, low- and high-dose (200 and 800 mg/kg) extracts from *L. lucidum* groups, with eight rats in each group. Use streptozocin (STZ) combined with high fat diet to establish diabetes model, then mice were treated with drug for 3 weeks. Detect the level of fasting blood glucose by the application of blood glucose meter, do oral glucose tolerance test (OGTT) and detect the levels of insulin, glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprote (HDL-C), glutathione peroxidase (GSH), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), and blood urea nitrogen (BUN) in serum using assay kit. **Result** The effect of extracts from *L. lucidum* on the iron reduction was higher than that of BHT and VC, the effect on DPPH· free radical scavenging was stronger than BHT, and the effect on alpha glucosidase inhibition was stronger than that of acarbose. Compared with model group, mice blood glucose levels of extracts from *L. lucidum* group decreased significantly, serum TC, TG, LDL-C, HbA1c, MDA, and BUN levels decreased significantly, the levels of insulin, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), SOD, and GSH were significantly increased, and there was dose dependence. **Conclusion** Extracts from *L. lucidum* has significant hypoglycemic and anti-oxidant activity.

Keywords: *Ligustrum lucidum* Ait.; streptozocin; high fat food; hypoglycemic; anti-oxidant

收稿日期: 2016-03-01

基金项目: 国家公益性行业科研专项(201303111); 吉林省科技发展计划项(20140204013YY, 20150307012YY)

*通信作者 赵 岩(1979—), 男, 博士, 副教授, 研究方向为天然药物化学与生物活性。Tel: 13404325685 E-mail: zhyjlu79@163.com

女贞子为木犀科植物女贞的干燥成熟果实,其味甘、苦,性凉,入肝、肾经,具有滋补肝肾、明目、乌发之功效。现代药理学研究表明,女贞子具有提高机体免疫功能、抗炎抑菌、降血糖、调血脂、抗骨质疏松、保肝护肝等功效^[1-6]。女贞子中含有多种多酚类成分,多酚具有较强的清除自由基、抗氧化、抗肿瘤、抗辐射以及保护心血管系统等重要的生物活性^[7-11]。研究表明,女贞子中的多酚类有很强的抗氧化性^[12],其抗氧化与治疗糖尿病有关^[13]。

糖尿病是最常见的慢性疾病,严重威胁着人们的生命健康和生活质量,世界卫生组织估计,全球约有超过 2.2 亿人患糖尿病,这个数字到 2030 年可能会增加 1 倍以上^[14]。其中 2 型糖尿病是由于胰岛素或与其循环相关的物质不足引起的血糖水平升高^[15]。2 型糖尿病的一个治疗方案是降低餐后血糖值^[16],抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶是降低餐后高血糖的方法之一^[17]。很多现代药物可用于治疗糖尿病,但它们都有一些副作用。因此,寻找具有降血糖作用的天然植物资源,开发既具有显著降血糖效果、又没有副作用的降血糖保健食品和药品已经成为当前全球关注和研究的热点。

近年来,关于女贞子降血糖作用的报道较少。本研究建立链脲佐菌素(STZ)和高脂饲料结合诱发的糖尿病小鼠模型,评估女贞子提取物的降糖活性,探讨其药理机制,为其进一步发展为治疗产品提供理论基础。

1 材料

1.1 仪器

CGT-3.5K 超声波清洗器(江苏省张家港市港威超声电子有限公司);LD-34 流水式中药粉碎机(中国温岭市大海药材器械厂)。

1.2 药物及主要试剂

女贞子,采于吉林农业大学校内,经张连学教授鉴定为木犀科草本植物女贞 *Ligustrum lucidum* Ait.的干燥成熟果实,阴干,粉碎后经 80 目网筛筛分备用;丁羟甲苯(BHT,北京百灵威科技有限公司,批号 047-29451,规格 200 mg);维生素 C(Vc,批号 50-81-7,规格 100 mg);阿卡波糖(上海江莱生物科技有限公司,批号 56180-94-0,规格 100 mg);消渴丸(批号 京 C20140004,规格 52.5 g)。没食子酸、福林酚试剂;STZ、DPPH·(美国Sigma

公司);胰岛素、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、尿素氮(BUN)试剂盒, α -葡萄糖苷酶。

1.3 动物

昆明种雄性小鼠,体质量 20~22 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,动物生产许可证号 SCXK(京)2014-0001。

2 方法

2.1 女贞子提取物的制备

按照赵岩等^[18]的方法提取女贞子,称取女贞子 50 g,利用乙醇超声提取,乙醇体积分数为 12%,超声提取时间为 15 min,液固比为 95 mL/g,提取 3 次,过滤,合并滤液,浓缩、蒸干、备用。提取物中的主要成分为多酚类物质,质量分数约为 20%。

2.2 女贞子提取物抗氧化活性的测定

2.2.1 对照品溶液的制备 取 BHT、Vc 适量,精密称定,加 95%乙醇配制成质量分数为 1 mg/mL 的溶液,将其分别用 95%乙醇稀释成 0.500、0.100、0.050、0.010、0.005 mg/mL 备用。

2.2.2 供试品溶液的制备 取女贞子提取物 50 mg,精密称定,加 95%乙醇定容至 50 mL,其质量浓度为 1 mg/mL,将其分别用 95%乙醇稀释成 0.500、0.100、0.050、0.010、0.005 mg/mL,备用。

2.2.3 铁离子还原法 采用比色法^[19]测定女贞子提取物对三价铁离子的还原能力。每个梯度分别吸取 2.5 mL 供试品溶液,加入 2.5 mL 的磷酸盐缓冲液(0.2 mol/mL、pH 值为 6.6)和 2.5 mL 1% $K_3Fe(CN)_6$ 溶液,混合均匀,于 50 °C 反应 20 min,放凉,再加入 2.5 mL 10%三氯乙酸。从上述混合液中取出 2.5 mL 放入新刻度试管中,加入 2.5 mL 蒸馏水,0.5 mL 0.1% $FeCl_3$ 溶液,用 95%乙醇作为空白对照,在 700 nm 处测量吸光度(A)值。对照品 BHT、Vc 方法同供试品,计算 IC_{50} 值。

2.2.4 DPPH·自由基清除能力的测定 采用比色法测定女贞子提取物对 DPPH·的清除作用,在 a 具塞试管中加入 3 mL DPPH·溶液(0.04 mg/mL)、3 mL 95%乙醇溶液;b 具塞试管中加入 3 mL DPPH·溶液、3 mL 不同浓度样品溶液;c 具塞试管中加入 3 mL 不同浓度样品溶液、3 mL 95%乙醇溶液,摇匀,在室温条件下避光静置 30 min,用 95%乙醇作为参比

溶液, 于 515 nm 处测得 A 值。对照品 BHT、Vc 方法同供试品。供试品对 DPPH• 的清除率 (E) 按如下公式计算。并计算 IC_{50} 值。

$$E\% = (A_a - A_b + A_c) / A_a$$

A_a 、 A_b 、 A_c 是 a、b、c 具塞试管的 A 值

2.3 抑制 α -葡萄糖苷酶活性的测定

2.3.1 供试品溶液的制备

取女贞子提取物 4 mg, 精密称定, 加 200 μ L 二甲基亚砜 (体积分数为 20%), 使其溶解, 其质量浓度为 20 mg/mL, 将其分别用体积分数为 20% 的二甲基亚砜稀释为 10.000、5.000、2.500、1.250、0.625 mg/mL 6 个不同质量浓度, 分别测定各浓度对 α -葡萄糖苷酶的抑制率, 并计算 IC_{50} 值。

2.3.2 α -葡萄糖苷酶抑制活性的测定

蔗糖在 α -葡萄糖苷酶的作用下分解为葡萄糖, 通过葡萄糖氧化酶法测定反应体系中葡萄糖的生成量, 计算供试品对 α -葡萄糖苷酶活性的抑制作用^[20-21]。设置女贞子提取物组, 取供试品溶液 10 μ L, 加入 0.5 U/mL α -葡萄糖苷酶溶液 10 μ L, 再加入 25 mmol/L 蔗糖 10 μ L, 在 37 $^{\circ}$ C 温育 15 min, 该反应于 96 孔培养板上完成, 酶标仪检测 490 nm 波长下的 A 值, 以葡萄糖的生成量作为指标计算抑制率; 选取阿卡波糖作为阳性对照药, 操作与女贞子提取物组相同; 同时设定空白对照组, 只加入缓冲溶液; 阴性对照组, 除不加供试品, 其余与女贞子提取物组相同; 对照组, 加入样品溶液但不加入 α -葡萄糖苷酶。酶活性抑制率 (%) 计算如下:

$$\text{酶活性抑制率} \% = [A_{\text{阴性对照}} - (A_{\text{女贞子提取物}} - A_{\text{对照}})] / (A_{\text{阴性对照}} - A_{\text{空白对照}})$$

$A_{\text{阴性对照}}$ 、 $A_{\text{女贞子提取物}}$ 、 $A_{\text{对照}}$ 、 $A_{\text{空白对照}}$ 分别为阴性对照组、女贞子提取物组、对照组、空白对照组的 A 值。

2.4 STZ 诱导糖尿病模型

昆明小鼠先适应饲养 1 周后随机分为 2 组, 对照组喂基础饲料, 模型组喂高脂饲料。依据 Huang 等^[22]的研究, 将高脂饲料的配比定为脂肪 18%、糖类 20%、鸡蛋 3% 和基本饮食 59%, 喂养 3 周后, 小鼠禁食 (不禁水) 12 h, ip 新配置的 120 mg/kg STZ (溶于 pH 值为 4.21 的 0.1 mol/L 柠檬酸缓冲液中), 对照组小鼠 ip 0.1 mol/L 柠檬酸缓冲液, 给药体积为 1 mL/kg。72 h 后, 空腹血糖水平高于 11.1 mmol/L 的选为糖尿病模型。

2.5 动物分组及处理

为了确定女贞子提取物对正常小鼠的血糖水

平是否有影响, 实验前予以正常小鼠提取物 (500 mg/kg) ig 1 周。结果表明, 提取物对小鼠血糖水平基本无影响。将小鼠分成 5 组, 对照组、模型组、消渴丸组 (阳性药, 1.0 g/kg) 和女贞子提取物低、高剂量 (200、800 mg/kg) 组, 每组 8 只。将药物溶于蒸馏水, 按所需剂量 ig 给药, 每天 1 次, 对照组和模型组均给予相同体积的蒸馏水。实验动物每周于早晨未进食前称重 1 次, 根据其体质量变化来调整给药剂量。实验期间自由饮水并继续摄取高脂饲料 (对照组除外), 连续给药 3 周, 每周应用血糖仪检测 1 次空腹血糖水平。

2.6 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT)

处死小鼠的前一天, 将小鼠禁食一晚, 之后进行 OGTT。按先前分组 ig 给药, 60 min 后 ig 葡萄糖 (2.0 g/kg)。在给予葡萄糖 0、30、60、120 min 后从各组各组小鼠尾部收集血液, 利用血糖仪测定血糖水平。

2.7 指标检测

对小鼠眼球取血, 收集血液样本, 3000 r/min 离心 10 min, 取血清备用。按照试剂盒说明书分别测定血清中胰岛素、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HDL-C、GSH、SOD、MDA、BUN 水平。

2.8 统计学分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 Excel 97 进行 t 检验及方差分析。

3 结果

3.1 女贞子提取物的活性测定

女贞子提取物对铁离子还原能力较 BHT 和 Vc 差, 对 DPPH• 自由基的清除能力好于 BHT, 说明女贞子提取物有较强的抗氧化能力。女贞子提取物对 α -葡萄糖苷酶的 IC_{50} 值较阳性药阿卡波糖低很多, 说明抑制 α -葡萄糖苷酶的活性很强。结果见表 1。

表 1 女贞子提取物的活性测定结果 ($n=3$)

Table 1 Activity of *L. lucidum* extract ($n=3$)

组别	$IC_{50}/(\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1})$		
	铁离子还原	DPPH	α -葡萄糖苷酶
女贞子提取物	1.0529	0.0301	0.0395
BHT	0.0069	0.1259	—
Vc	0.0071	1.7778×10^{-6}	—
阿卡波糖	—	—	0.8320

3.2 对糖尿病小鼠血糖水平的影响

小鼠饲养的 3 周里, 模型组血糖水平明显升高, 与对照组比较, 差异显著 ($P < 0.001$); 经女贞子提

取物低、高剂量治疗后,小鼠血糖水平显著降低,第 2、3 周与模型组比较,差异显著 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001)。结果见表 2。

3.3 对小鼠 OGTT 的影响

模型组在口服葡萄糖 60 min 后血糖水平达到

最高值,且持续到 120 min。女贞子提取物低、高剂量组在 60~120 min 能显著抑制血糖水平升高 ($P<0.01$),高剂量组效果更明显。消渴丸从 60~120 min 也可显著降低血糖水平 ($P<0.01$)。结果见表 3。

表 2 女贞子提取物对糖尿病小鼠血糖水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 2 Effect of *L. lucidum* extract on glucose levels in diabetic mice ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	血糖水平/(mmol·L ⁻¹)			
		0 周	1 周	2 周	3 周
对照	—	4.20±0.36	4.50±0.33	4.44±0.29	4.79±0.50
模型	—	11.35±1.23 ^{***}	12.40±0.83 ^{***}	13.74±1.52 ^{***}	15.63±2.69 ^{***}
消渴丸	1 000	12.00±1.55	12.05±1.36	10.98±1.02 ^{##}	10.31±0.88 ^{##}
女贞子提取物	200	11.86±0.72	12.86±0.91	12.56±0.99 [#]	11.89±1.29 ^{##}
	800	11.46±0.64	12.48±0.95	11.80±0.77 ^{##}	11.11±0.99 ^{###}

与对照组比较: ^{***} $P<0.001$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ ^{###} $P<0.001$

^{***} $P<0.001$ vs control group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ ^{###} $P<0.001$ vs model group

表 3 女贞子提取物对小鼠 OGTT 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 3 Effect of *L. lucidum* extract on glucose tolerance in diabetic mice ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	OGTT/(mmol·L ⁻¹)			
		0 min	30 min	60 min	120 min
对照	—	4.79±0.50	5.74±0.74	6.24±0.79	4.91±0.78
模型	—	15.63±2.69 ^{**}	16.74±2.60 ^{**}	18.08±2.24 ^{**}	16.15±1.92 ^{**}
消渴丸	1000	10.31±0.88 ^{##}	11.63±1.17 ^{##}	13.14±0.71 ^{##}	11.96±0.96 ^{##}
女贞子提取物	200	11.89±1.29 ^{##}	12.64±1.22 ^{##}	13.65±1.18 ^{##}	11.75±1.24 ^{##}
	800	11.11±1.00 ^{##}	12.68±0.89 ^{##}	13.55±1.34 ^{##}	11.49±1.78 ^{##}

与对照组比较: ^{**} $P<0.01$; 与模型组比较: ^{##} $P<0.01$

^{**} $P<0.01$ vs control group; ^{##} $P<0.01$ vs model group

3.4 对糖尿病鼠 HbA1c 和胰岛素水平的影响

模型组的胰岛素水平呈明显的下降趋势,与对照组比较,差异显著 ($P<0.01$); 女贞子提取物组糖尿病小鼠的胰岛素水平显著升高,与模型组比较,差异显著 ($P<0.01$); 模型组糖化血红蛋白显著高于对照组,差异显著 ($P<0.01$); 治疗 3 周后,女贞子提取物低、高剂量组 HbA1c 降低,低剂量组差异不显著,结果见表 4。

3.5 对糖尿病鼠脂质和脂蛋白的影响

与对照组比较,模型组小鼠血清中的 TG、TC、HDL-C 和 LDL-C 的水平差异显著 ($P<0.01$); 与模型组比较,女贞子提取物治疗的糖尿病小鼠血清中的 TG、TC、LDL-C 水平明显降低,LDL-C 显著升高 ($P<0.01$),结果见表 5。

3.6 对 SOD、GSH、MDA 和 BUN 水平的影响

与对照组比较,模型组小鼠的 MDA、BUN 水平显著升高,GSH 活力显著降低 ($P<0.01$),SOD

表 4 女贞子提取物对糖尿病大鼠 HbA1c 和胰岛素水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 4 Effect of *L. lucidum* extract on HbA1c and insulin in diabetic mice ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	胰岛素/ (mU·L ⁻¹)	HbA1c/ (μg·mL ⁻¹)
对照	—	1.67±0.15	3.76±0.37
模型	—	1.32±0.14 ^{**}	4.33±0.42 ^{**}
消渴丸	1000	1.81±0.14 ^{##}	4.60±0.39
女贞子提取物	200	1.65±0.18 ^{##}	4.07±0.43
	800	1.91±0.19 ^{##}	3.97±0.30 [#]

与对照组比较: ^{**} $P<0.01$ 与模型组比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$

^{**} $P<0.01$ vs control group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs model group

活力降低,但差异不显著。低、高剂量女贞子提取物治疗的小鼠与模型组比较,血清中的 SOD 和 GSH 活力显著升高,BUN、MDA 水平则显著降低 ($P<0.01$)。结果见表 6。

表5 女贞子提取物对糖尿病鼠脂质和脂蛋白的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)Table 5 Effect of *L. lucidum* extract on lipids and lipoprotein in diabetic mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	—	2.77±0.26	1.69±0.09	2.17±0.31	1.58±0.15
模型	—	4.23±0.47**	2.27±0.31**	1.50±0.09**	2.65±0.19**
消渴丸	1000	4.19±0.49	2.66±0.19 [#]	2.04±0.18 [#]	2.83±0.27
女贞子提取物	200	3.14±0.38 [#]	1.37±0.14 [#]	1.96±0.19 [#]	1.83±0.15 [#]
	800	2.84±0.29 [#]	1.29±0.14 [#]	2.40±0.21 [#]	1.69±0.15 [#]

与对照组比较: ** $P < 0.01$ 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ ** $P < 0.01$ vs control group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs model group表6 女贞子提取物对SOD、GSH、MDA和BUN活性和水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)Table 6 Effect of *L. lucidum* extract on SOD, GSH, MDA, and BUN levels and activities in diabetic mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)	GSH/(μmol·L ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)	BUN/(nmol·L ⁻¹)
对照	—	19.62±1.56	785.83±30.61	5.23±0.87	1.31±0.17
模型	—	17.45±2.25	568.33±50.62**	10.13±0.84**	1.99±0.19**
消渴丸	1000	19.89±2.31 [#]	624.16±66.34 [#]	6.05±0.82 [#]	1.79±0.24 [#]
女贞子提取物	200	21.72±1.18 [#]	783.38±57.78 [#]	6.71±0.69 [#]	1.41±0.24 [#]
	800	23.10±1.12 [#]	993.00±93.89 [#]	5.00±0.95 [#]	1.23±0.11 [#]

与对照组比较: ** $P < 0.01$ 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ ** $P < 0.01$ vs control group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs model group

4 讨论

对于研究降糖药物的活性, STZ 诱发的糖尿病模型是一个很实用的实验模型^[23]。目前, 有研究报道, 高脂饲料喂养使分泌胰岛素的胰岛β细胞长期处于高负荷状态, 最终导致胰岛素抵抗^[24]。但这种方法诱导小鼠出现高血糖需要很长的时间。以 STZ 注射诱导对组织的毒性作用小, 造模成功率高, STZ 是糖尿病动物模型最常用的药物诱导剂。高脂饮食联合 STZ 诱导 2 型糖尿病动物模型, 高脂饮食可以诱导胰岛素抵抗, 随后给予 STZ 破坏胰岛β细胞诱导高血糖, 该方法明显缩短了单纯高脂饮食诱导所需的时间, 提高了单纯 STZ 诱导模型的成模率和稳定性^[25]。因此本研究选择此方法建立模型来评估女贞子提取物对 2 型糖尿病的影响。

从第 1 周到第 3 周, 给药组与模型组比较, 血糖水平显著降低。女贞子提取物的 2 个剂量都使 HbA1c 显著降低, 表明女贞子提取物对于长期控制血糖水平更有益。从 OGTT 数据可以看出, 从 60 min 到 120 min, 女贞子提取物高、低剂量都可以抑制血糖水平升高。

糖尿病与血浆中的脂质和脂蛋白形态的改变有很大联系, 导致 TC、LDL-C 和 TG 的水平都升高, HDL-C 水平降低^[26]。在本研究中, 血糖升高引起脂

类代谢产物的紊乱, 观察到糖尿病小鼠的血脂和脂蛋白水平显著升高。通过有规律的 ig 给药 3 周, TC、TG、LDL-C 都降低, 而 HDL-C 升高。结果提示, 女贞子提取物可以有效地降脂和降糖。

本研究观察了糖尿病小鼠的氧化应激标记 MDA^[27], 由于自由基不断增加以及抗氧化防御系统受损, 氧化应激在糖尿病和由其引发的并发症中被视为关键的调节因素^[28]。抗氧化剂对预防糖尿病十分重要, 血浆中低水平的抗氧化剂对于疾病的发生是一个危险的因素, 在糖尿病的整个过程中需要记录高水平的自由基捕获剂^[15]。在抗氧化防御系统中, SOD 是第 1 个保护组织结构免受自由基破坏的催化酶^[29]。因此, 本研究测定了糖尿病小鼠的 GSH、SOD、MDA 和 BUN 水平, 在糖尿病鼠中观察到 MDA 和 BUN 水平升高, GSH 和 SOD 水平降低, 给药治疗后, GSH 和 SOD 水平显著升高。

糖尿病是一个由多种因素引起的慢性疾病, 不断研究植物提取物的降糖作用具有重要意义。本研究结果表明, 女贞子提取物具有明显的降糖作用, 其作用机制可能与抗氧化活性相关。

参考文献

- [1] 张明发, 沈雅琴. 红景天苷及其苷元酪醇的抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(3):

- 228-234.
- [2] 高大威, 李青旺. 女贞子中齐墩果酸抗糖尿病效果研究 [J]. 中成药, 2009, 31(10): 1619-1621.
- [3] 张明发, 沈雅琴. 女贞子抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(5): 536-542.
- [4] 蔡曦光, 张振明, 许爱霞, 等. 女贞子多糖与菟丝子多糖清除氧自由基及抗衰协同作用实验研究 [J]. 医药研究杂志, 2007, 8(36): 74-75.
- [5] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其有效成分的保肝作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(3): 280-284.
- [6] 张明发, 沈雅琴. 女贞子及其活性成分抗骨质疏松症的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 566-571.
- [7] 郭新竹, 宁正祥. 天然酚类化合物及其保健作用 [J]. 食品工业, 2002(3): 28-29.
- [8] 段玉清, 张海晖, 唐 瑛, 等. 莲房原花青素对 60 Co- γ 射线致亚急性辐射损伤防护的研究 [J]. 营养学报, 2005, 27(6): 491-493.
- [9] Tomaino A, Cristani M, Cimino F, *et al.* In vitro protective effect of a Jacques grapes wine extract on UVB-induced skin damage [J]. *Toxicol in Vitro*, 2006, 20(8): 1395-1402.
- [10] Sano T, Oda E, Yamashita T, *et al.* Anti-thrombotic effect of proanthocyanidin, a purified ingredient of grape seed [J]. *Thromb Res*, 2005, 115(1-2): 115-121.
- [11] 郭鱼波, 马如风, 王丽丽, 等. 女贞子治疗骨质疏松作用及其机制的研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(5): 851-856.
- [12] Wu C R, Lin W H, Hseu Y C, *et al.* Evaluation of the antioxidant activity of five endemic Ligustrum species leaves from Taiwan flora *in vitro* [J]. *Food Chem*, 2011, 127(2): 564-571.
- [13] McCune L M, Johns T. Antioxidant activity in medicinal plant associated with the symptoms of diabetes mellitus used by the Indigenous peoples of the North American boreal forest [J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 82(2-3): 197-205.
- [14] Aragão D M, Guarize L, Lanini J, *et al.* Hypoglycemic effects of Cecropiapa chystachya in normal and alloxan-induced diabetic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128(3): 629-633.
- [15] Venkatesh S, Reddy G D, Reddy B M, *et al.* Anti-hyperglycemic activity of Caralluma attenuata [J]. *Fitoterapia*, 2003, 74(3): 274-279.
- [16] Mitra A. Some salient points in dietary and life-style survey of rural Bengal particularly tribal populace in relation to rural diabetes prevalence [J]. *Ethno Med*, 2008, 2(1): 51-56.
- [17] Tiwari A K, Rao J M. Diabetes mellitus and multiple therapeutic approaches of phytochemicals: Present status and future prospects [J]. *Cur Sci*, 2002, 83(1): 30-88.
- [18] 赵 岩, 徐 莹, 徐殿文, 等. 响应面法优化女贞子多酚的超声提取工艺 [J]. 食品安全质量检测学报, 2015, 6(8): 2903-2910.
- [19] Liu Y, Wei S L, Liao M C. Optimization of ultrasonic extraction of phenolic compounds from *Euryale ferox* seed shells using response surface methodology [J]. *Ind Crop Prod*, 2013, 49: 837-843.
- [20] Li T, Zhang X D, Song Y W, *et al.* A microplate-based screening metha for alpha-glucosidase inhibitors [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2005, 10(10): 1129.
- [21] 张晓英, 张致英, 王鹏翔, 等. 绿萝花提取物对 α -葡萄糖苷酶的抑制及降血糖作用 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(3): 107-111.
- [22] Huang D D, Jiang Y, Chen W S, *et al.* Evaluation of hypoglycemic effects of polyphenols and extracts from *Penthorum chinense* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 163: 256-263.
- [23] Jouad H, Haloui M, Rhiauani H, *et al.* Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez-Boulemane) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2001, 77(2-3): 175-182.
- [24] Schrauwen P. High-fat diet, muscular lipotoxicity and insulin resistance [J]. *Proc Nutr Soc*, 2007, 66(1): 33-41.
- [25] 刘倩李, 李霞辉, 张学梅. 2 型糖尿病小鼠模型的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(10): 1966-1200.
- [26] Arvind K, Pradeepa R, Deepa R, *et al.* Diabetes & coronary artery disease [J]. *Indian J Med Res*, 2002, 116: 163-176.
- [27] Scott J A, King G L. Oxidative stress and antioxidant treatment in diabetes [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1031: 204-213.
- [28] Anabela P R, Carlos M P. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006, 212(2): 167-178.
- [29] Arivazhagan P, Thilagavathy T, Pannerselvam C. Antioxidant lipoate and tissue antioxidants in aged rats [J]. *J Nutr Biochem*, 2000, 11(3): 122-127.