

大黄素降糖及改善脂质代谢的实验研究

朱红球¹ 梁丽梅¹ 王沛坚² 陈 格³

(1 广东省医学科学院广东省人民医院药学部 广东 广州 510080 2 第三军医大学大坪医院 重庆 400020 ;
3 广州白云山制药厂 广东 广州 510515)

摘要 目的 探讨大黄素对 2 型糖尿病模型 db/db 小鼠血糖及血脂水平的影响。方法 4 周龄 16 只 db/db 雄性小鼠随机分为治疗组和对对照组,每组 8 只 治疗组经灌胃每天给予 100mg/kg 大黄素 对照组灌胃给予相仿体积的生理盐水,开始 10 天每天算进食量,每周测空腹血糖及体重 1 次,连续干预 8 周,干预前及实验结束前 1 周测胰岛素耐量,干预结束后于颈动脉取血测血脂水平(HDL-C、LDL-C、TG、TC)。结果 ①大黄素干预不影响 db/db 小鼠的进食量,与对照组比较,P>0.05 ;②大黄素可显著减轻 db/db 小鼠体重,与对照组比较,P<0.05 ;③大黄素可改善 db/db 小鼠胰岛素敏感性,降低小鼠的空腹血糖水平,与对照组比较,P<0.05 或 P<0.01 ;④大黄素可降低 db/db 小鼠血 TG、TC、LDL-C 水平,P<0.01。结论 大黄素可有效地改善 db/db 小鼠的糖脂紊乱状态,其降糖及改善脂质代谢机制值得进一步深入研究。

关键词 大黄素 ;db/db 小鼠 血糖 血脂 实验研究

中图分类号 Q95-3,R285.5,R587.1 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2011) 14-2624-04

Effect of Emodin on Blood Glucose and Lipid in Mice Model with Type 2 Diabetes

ZHU Hong-qiu¹, LIANG Li-mei¹, WANG Pei-jian², CHEN Ge³

(1 Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangdong General Hospital, Department of Pharmacy, Guangzhou 510080, China;
2 Daping Hospital, Third Military Medical University, Institute of Hypertension 400020, China;
3 Guangzhou Baiyunshan Pharmaceuticals Company, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

ABSTRACT **Objective:** To study the effects of emodin to the glucose and lipid levels on type 2 diabetic model db/db mice. **Methods:** 4-week-old db/db mice were randomly divided into treatment group and control group, each group 8 mice; treatment group were given 100mg/kg per day by administration; the control group were given similar volume of saline, To start, count food intake per day for 10 days, fasting blood glucose and body weight were measured every week, all the mice were intervention for 8 weeks, before intervention and the end of the experiment the amount the insulin tolerance were tested, at the end of measurement,the mice were anesthesia with urethane, get the blood from carotid and blood lipid levels were measured(HDL-C, LDL-C, TG, TC). **Results:** ① Emodin does not affect the db/db mice's food intake, compared with control group, p> 0.05; ② emodin can significantly reduce the db/db mice's body weight, compared with control group, P<0.05; ③ emodin can improve the db/db mice's insulin sensitivity, lower fasting glucose levels, compared with control group, P<0.05 or P<0.01; ④ emodin reduced db/db mice serum TG, TC, LDL-C level, P<0.01. **Conclusion:** Emodin can effectively improve the db/db mice glycolipid disordered states and its hypoglycemic and could improve blood lipid metabolism, the emodin deserves further study.

Key words: Emodin; db/db mice; Blood glucose; Lipid; Experiment study

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3, R285.5, R587.1 **Document code:** A
Article ID:1673-6273(2011)14-2624-04

前言

目前,人类的健康面临的糖尿病威胁正日趋严重,糖尿病患病率和糖尿病患者数正在人类中快速增长。根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation,简称 IDF)统计,目前全球有糖尿病患者 2.33 亿,而且正以每年新发 700 万患者的速度猛涨,预计到 2025 年全球将有 3.80 亿人患糖尿病。目前,中国已成为世界上糖尿病人数目最多的国家。现时,糖尿病仍不能根治,控制血糖,防治慢性并发症是治疗的根本。糖尿病慢性并发症可致全身众多重要器官损害^[1,2],严重影响着患者的生活

质量及寿命,并极大地增加医疗开支^[3,4]。因此,糖尿病已成为中国人亦是全球人类的生活和生存的共同威胁。

许多天然药物证实具有良好的降糖效应,大黄是常用的天然药物,实验研究证实大黄具有良好的降糖效应^[5],但其成分众多,其降糖的机制难以明确,制约其进一步的开发。目前西方发达国家也越来越多的关注传统药物的挖掘开发。大黄素是大黄中含量较多的活性成分,体外实验证实其能显著改善 FFA 引起的 IR^[6],少量整体实验研究报道其有降糖作用但未见详细报道^[7]。本研究利用目前公认的 2 型糖尿病模型 db/db 小鼠进行整体动物研究,探讨大黄素对 2 型糖尿病糖脂代谢紊乱的影响。

1 材料及方法

作者简介 朱红球(1967),女,主管药师,主要从事药理及医院药学研究
(收稿日期 2010-11-28 接受日期 2010-12-23)

1.1 实验动物及分组

6 周龄 db/db 雄性小鼠 16 只,购于南京青紫兰科技有限公司,小鼠先进行适应性饲养 1 周后随机分为 2 组,对照组 8 只,治疗组 8 只。

1.2 仪器与试剂

大黄素,购于 Sigma 公司;强生血糖计及血糖试纸购于美国强生公司;LX -20 型全自动生化分析仪 (美国 Beckman - coulter 公司)。

1.3 干预方法

治疗组:db/db 小鼠每天给予大黄素 100mg/kg, 大黄素以生理盐水溶解,一次性给药;对照组:每天给予与治疗组体积相仿的生理盐水灌胃,一次性灌胃。所有小鼠共干预 8 周。

1.4 观察指标

所有小鼠于干预前及干预结束前 1 周进行胰岛素耐量试验;开始干预前测体重,开始试验时连续记录 10 天进食量;每周同一天测 1 次鼠尾空腹血糖值;干预结束后以乌拉坦麻醉后颈动脉取血测 TC、TG、HDL-C、LDL-C。

胰岛素耐量的检测方法:不禁食,每次检测时间固定,于腹腔注射胰岛素生理盐水(将 6U 胰岛素溶于生理盐水中,临用前新鲜配制,按 0.75U/kg 给药)测 0min、15min、30min、45min、60min 鼠尾血糖值。统计比较时以 15min、30min、45min、60min 鼠尾血糖值与起始血糖值的百分比进行比较。

1.5 统计及制图方法

以 prism3.0 制图,所有计量资料以均数±标准误表示,以 SPSS11.0 进行统计分析,两组均数间比较以 t 检验比较,多组均数比较以单因素方差分析比较,以 P<0.05 为差异有显著性。

2 结果

2.1 大黄素对 db/db 小鼠进食量的影响

通过计算前 10 天的进食量,得知两组小鼠的进食量无显著性差异,P>0.05。

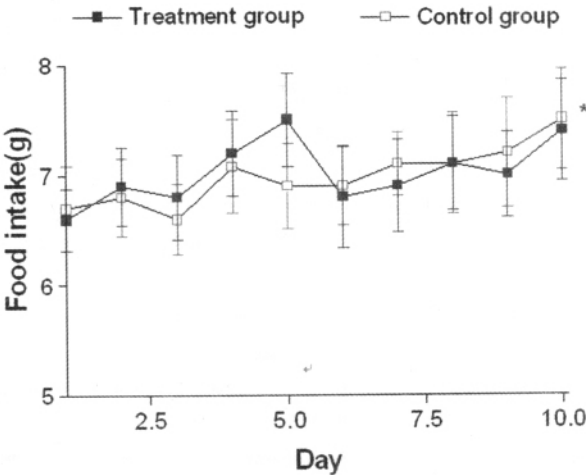


Fig.1 The effect of emodin to the food intake of db/db mice($\bar{x} \pm s$)

注:与治疗组比较,*P>0.05

Note: Compared to the treatment group, *P>0.05

2.2 大黄素对 db/db 小鼠体重的影响

经大黄素干预 3 周后,两组小鼠的体重开始出现较显著差异,P<0.05,说明大黄素干预可减轻 db/db 小鼠的体重。

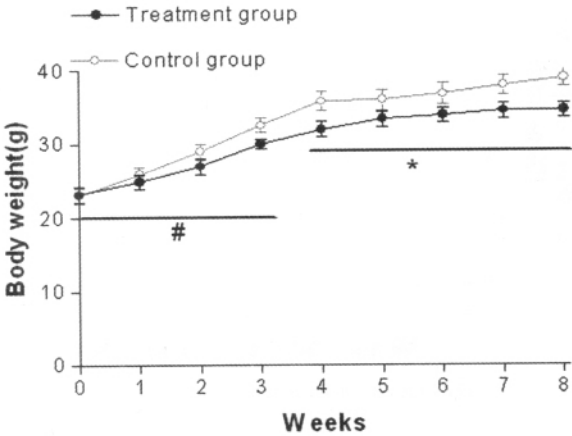


Fig.2 The effect of emodin to the body weight of db/db mice($\bar{x} \pm s$)

注:与治疗组比,#P>0.05;*P<0.05

Note: Compared to the treatment group, #P>0.05; *P<0.05

2.3 大黄素对小鼠空腹血糖的影响

从图 3 可知,大黄素干预前两组 db/db 小鼠的空腹血糖值均明显升高,但两组间无显著性差异,于第 5 周开始,治疗组小鼠空腹血糖值下降较明显,与对照组比较,差异显著,P<0.05,且随着时间的延长,差异有进一步增加的趋势。

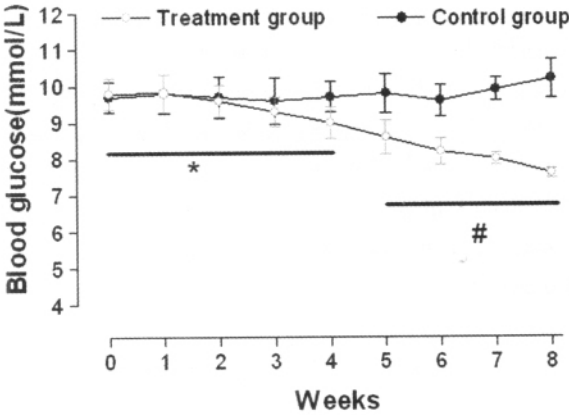


Fig.3 The effect of emodin to the Fasting blood glucose of db/db mice($\bar{x} \pm s$)

注:与治疗组比,#P>0.05;*P<0.05

Note: Compared to the treatment group, #P>0.05; *P<0.05

2.4 大黄素对小鼠胰岛素耐量的影响

从图 4 可知,干预前两组小鼠的胰岛素耐量曲线基本一致,并体现了 db/db 小鼠胰岛素敏感性较差的状态,两组小鼠的相关数值无显著性差异,P>0.05;经大黄素干预后,小鼠的胰岛素敏感性得到明显改善,差异显著,P<0.05。

2.5 大黄素对 db/db 小鼠血脂水平的影响

从表 1 结果可知,经大黄素连续 8 周干预后两组 db/db 小鼠的血脂水平差异显著,对照组小鼠的 TG、TC、LDL-C 的血浆

水平显著高于治疗组, $P<0.01$ 。说明大黄素有降低 db/db 小鼠血脂的作用。

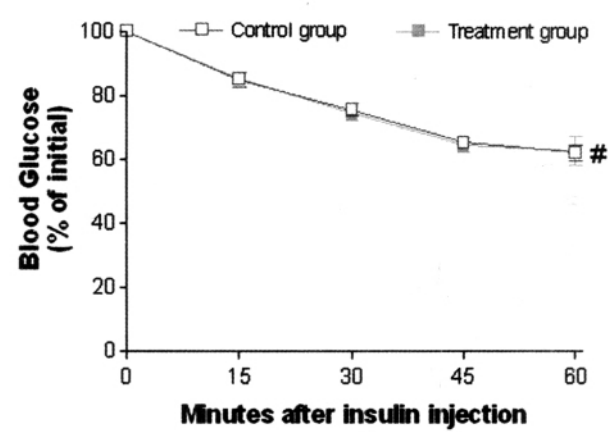


Fig.4 Insulin tolerance test at the beginning

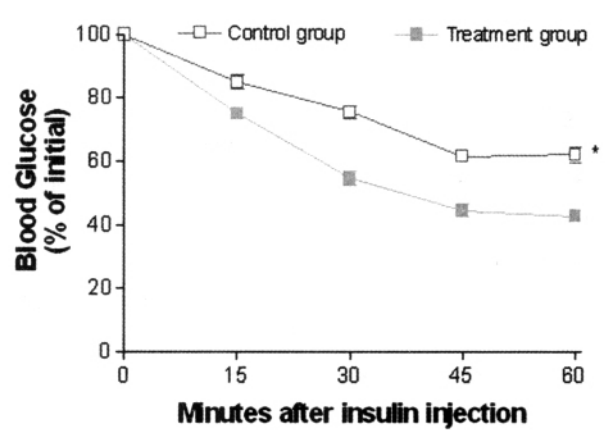


Fig.5 Insulin tolerance test after 7 weeks

注:与治疗组比较, # $P>0.05$, * $P<0.05$

Note: Compared to the treatment group, # $P>0.05$, * $P<0.05$

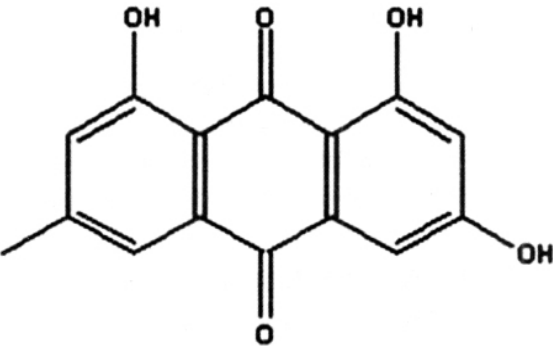
Table 1 Effect of emodin on lipid levels of db/db mice($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Groups	N	TG	TC	HDL-C	LDL-C
Treatment	8	1.86± 0.11	22.86± 5.51	2.34± 0.28	3.86± 0.62
Control	8	3.09± 0.38 ^{###}	38.14± 6.26 ^{###}	2.28± 0.18*	5.69± 1.01 ^{###}

Note: Compared to the treatment group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$, * $P>0.05$

3 讨论

肥胖、脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、糖尿病四者之间关系密切^[8]。肥胖导致脂代谢紊乱, IR 是 2 型糖尿病的先兆表现, 其结果使糖尿病发展和加重, 过氧化脂质与糖基化血红蛋白导致血管的损伤, 使血管极易形成动脉粥样硬化斑块, 导致后期的脑卒中、心肌梗死、肾功能衰竭等的发生, 严重影响机体的健康和寿命^[9,10]。db/db 小鼠是目前公认的 2 型糖尿病模型。本实验研究进一步证实, db/db 小鼠血糖显著升高, 存在脂质代谢紊乱, 胰岛素敏感性下降。



Schematic structure of emodin

在我国, 大黄素(6 - 甲基 - 1, 3, 8 - 三羟基蒽醌)是一种可自大黄、虎杖等多种中草药之中提取的天然产物。古代中医理论中大黄、虎杖等中药具有清热通便的作用, 现代药理研究表明, 大黄、虎杖等中药具有抗菌、抗炎、降血脂、降血糖、抗肿瘤^[11-12]

等药理作用, 但中草药中的成分复杂, 仅大黄中目前研究的活性成分就有多种, 如大黄多糖、大黄酸、大黄酚、芦荟大黄素、大黄素、大黄素甲醚等, 影响对这些作用机制的进一步探讨及开发利用。大黄素是大黄、虎杖中含量较多的成分, 由于其属游离型的蒽醌类物质, 因此其泻下通便的作用较弱, 关于大黄素的药理作用, 目前研究资料也极其丰富, 如心血管药理作用、胃肠道药理作用、抗菌、降脂、抗肿瘤、抗纤维化^[13-16]等, 有研究表明大黄素体外可改善胰岛素抵抗, 但无整体实验研究证据, 我们以 db/db 小鼠模型进行考察后表明, 大黄素确有显著的降糖效果, 并可降低 db/db 小鼠的体重, 降低血脂水平, 改善胰岛素抵抗, 值得进一步深入研究。

参考文献 (Reference)

[1] Diabetes Control and Complications Trial /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2005, 353 (25):2643-2653

[2] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 28, Suppl 1: S37-S42, 2005

[3] American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2008. Diabetes Care, 2008; 31(Suppl. 1)

[4] Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002. Diabetes Care, 2003; 26: 917-932.

[5] Li Dao-zhong. Effect of rhubarb polysaccharides on blood sugar in normal and experimental diabetic mice[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2007,03(8):309-310

[6] Wang Qi, Yin Chunmei, Wang Huilian. Prevention effect of emodin

- and berberine on insulin resistance in HepG2 cells [J]. World Science and Technology, 2009,04(11):555-558
- [7] Lu-Hong Yang, Fu-Er Lu, Hui Dong, et al. Effect of emodin and berberine on gastrointestinal motility in type 2 diabetic rats [J]. WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY, 2005,13 (5): 608-611
- [8] De Vegt F, Dekker JM, Ruh'e HG, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. Diabetologia, 1999, 42(8):926-931
- [9] Tritos NA, Mantzoros. Syndrome of severe insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83:3025
- [10] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ, 2000; 321 (7258): 405-412
- [11] Tong Hongfei, Lin Shengzhang, Zhang Wei, et al. The effects of emodin on pancreatic cancer cells: an experimental study [J]. Zhejiang Journal of Traumatic Surgery, 2010, 03(15):273-275
- [12] Su YT, Chang HL, Shyue SK, et al. Emodin induces apoptosis in human lung adenocarcinoma cells through a reactive oxygen species-dependent mitochondrial signaling pathway [J]. Biochem Pharmacol, 2005, 70 (2):229-241
- [13] LI Yu-hua, XU Xian-rong, PAN Qing, et al. The Impact of Emodin on Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1) and smad $_{3/7}$ Signaling Pathway of Pulmonary Fibrosis in Rats [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2010,02(28):346-347
- [14] Lv Min, Zhou Yuan-yuan, Ma Xiang-hua, et al. Effects of rhein on proliferation of vascular smooth muscle cells induced by Interleukin-6 [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009,16(24):3075-3080
- [15] Zhang Yanliang, Ni Haibin, Yang Daming, et al. A cytological study on antihepatic fibrosis [J]. Jiangsu Medical Journal, 2009,6 (34): 691-693
- [16] Wu Zhi-xuan, Yu Bao-ping, Xu Long, et al. Regulation of calcium current by emodin in guinea pig gallbladder smooth muscle [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2009,03(27):382-385

·重要信息·

《分子影像学》第二版已正式出版发行

卜丽红¹ 戴薇薇²

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院医学影像科 150001; 2 人民卫生出版社医药教育出版中心第四编辑室)

由哈尔滨医科大学附属第四医院申宝忠教授主编的《分子影像学》第二版(ISBN 978-7-117-13344-9/R·13345)一书已于2010年9月14日由人民卫生出版社出版发行。《分子影像学》是国内第一部分子影像学大型专著。对于分子影像学的基本概念、基本原理、基本方法和应用概况都有精彩而详细的论述,充分体现了国际分子影像学的最新进展。

《分子影像学》第二版由著名医学影像学家、中国工程院院士刘玉清教授和美国分子影像学专家、美国医学科学院院士 Sanjiv Sam Gambhir 教授亲自作序。编委会包括美国哈佛大学、斯坦福大学等国外知名院校7名专家作为国外编委,国内多家知名大学、研究中心学术带头人13名作为国内编委,还包括国内外共40名专家参与编写。

全书共计130余万字,收录图片378幅,共分基础篇和应用篇。

基础篇共分10章,主要介绍了分子影像学的发展简史,分子成像的相关概念、基本原理、基本技术和设备等,内容较第一版更为精准、完善,覆盖面更加宽泛。着重针对探针合成这一当前分子成像研究的技术瓶颈,纳入了材料学、生物学和化学等相关技术内容。

应用篇共分7章,着重介绍了分子影像学技术的最新进展和应用情况,并详细介绍了分子成像在肿瘤、中枢神经系统和心血管系统疾病诊断中的应用情况,重点阐述了分子成像在监测基因治疗、活体细胞示踪以及新药研发等方面的最新研究进展,并就分子影像学向临床转化所面临的问题进行了深入剖析。

本书内容系统详实,深入浅出,图文并茂,可读性强。可供医学影像学专业、临床专业学生使用,并可为临床各学科研究生、临床医师及其他相关生命科学的研究人员提供参考。

《分子影像学》精装本定价260元,全国各大书店有售。