

## 濒危物种雅连及其不同炮制品对2型糖尿病大鼠的降糖调脂药效差异研究

刘睿颖<sup>1</sup>, 何雨蔓<sup>1</sup>, 任彬<sup>1</sup>, 张思远<sup>1</sup>, 任瑶瑶<sup>1\*</sup>, 谭睿<sup>2\*</sup>

1. 西南交通大学生命科学与工程学院, 四川 成都 610031

2. 西南交通大学医学院, 四川 成都 610031

**摘要:**目的 考察黄连濒危物种雅连 *Coptis deltoidea* 在传统加工前后, 对2型糖尿病大鼠血糖、血脂的作用差异。方法 采用高糖、高脂饮食复合小剂量链脲佐菌素 (STZ) 诱导的方法复制大鼠2型糖尿病模型, 考察雅连分别采用黄酒、生姜和吴茱萸炮制后, 与生品相比, 对模型大鼠空腹血糖 (FBG)、空腹血清胰岛素 (FINS)、糖化血清蛋白 (GSP)、血清三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、脂蛋白 (HDL-C/LDL-C) 水平, 以及 SCAP/SREBP-1c 固醇调节通路关键蛋白及其基因表达的药效及差异。结果 在降糖方面, 雅连及其炮制品均能降低模型大鼠 FBG 及 GSP 水平, 修复受损胰腺, 但雅连经黄酒和吴茱萸炮制后, 对 FBG 及 GSP 降低作用更为显著 ( $P < 0.01$ ), 其中以酒炙品降糖幅度最大; 在调脂方面, 雅连及其炮制品均能够降低模型大鼠血清 TG、TC、LDL-C 水平 ( $P < 0.05, 0.01$ ), 提高 HDL-C 水平 ( $P < 0.05, 0.01$ ), 并下调胰岛素靶器官肝脏 SCAP、SREBP-1c 蛋白及其基因表达 ( $P < 0.05, 0.01$ ), 但酒炙及萸炙品优于姜炙品或雅连生品。结论 用黄酒、生姜、吴茱萸对雅连进行炮制均为改善雅连本性苦寒不易久服弊端的传统方法, 但不同炮制方式对雅连药效有不同影响, 临床用药时应辨证施治, 单纯降糖选用雅连酒炙品为宜; 而降糖调脂综合药效则以酒炙及萸炙品更优。

**关键词:** 濒危物种; 雅连; 炮制品; 糖尿病; 降糖作用; 调脂作用; 药效差异

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)01-0129-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.01.020

## Difference of hypoglycemic and hypolipidemic effects of endangered species (*Coptis deltoidea*) and its processed products on T2DM rats

LIU Rui-ying<sup>1</sup>, HE Yu-man<sup>1</sup>, REN Bin<sup>1</sup>, ZHANG Si-yuan<sup>1</sup>, REN Yao-yao<sup>1</sup>, TAN Rui<sup>2</sup>

1. College of Life Science and Engineering, South-West Jiao Tong University, Chengdu 610031, China

2. Medical College, South-West Jiao Tong University, Chengdu 610031, China

**Abstract: Objective** To investigate the difference of hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Coptis deltoidea* (*Coptis chinensis*) and its processed products on T2DM rats. **Methods** Type 2 diabetes mellitus induced by high sugar, high fat diet and low dose of streptozotocin. *C. deltoidea* were processed with yellow wine, ginger, and evodia rutaecarpa, respectively. The effects of *C. deltoidea* on fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), glycosylated serum protein (GSP), pancreatic pathology, serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and lipoprotein (HDL-C or LDL-C) and key protein and gene expression of SCAP/SREBP-1c pathway in liver of model rats were investigated. **Result** *C. deltoidea* and its processed products reduced the FBG and GSP in T2DM rats. The wine products significantly reduced FBG and GSP in model rats ( $P < 0.01$ ). The hypoglycemic range was better than raw and ginger products. At hypolipidemic aspect, *C. deltoidea* and its processed products decreased the content of TG, TC, and LDL-C ( $P < 0.05, 0.01$ ), increased the content of HDL-C in serum ( $P < 0.05, 0.01$ ), and down-regulated the protein and gene expression of

收稿日期: 2018-05-16

**基金项目:** 国家自然科学基金青年基金项目“藏医名方中有效单体挖掘及其诱导 EPCs 调控脑缺血后血管再生修复的研究”(81703813); 国家自然科学基金面上项目“藏医抗脑缺血名方药效物质的神经保护机制研究”(81473337); 国家发改委/国家中医药管理局联合中药标准化行动专项“中药材饮片黄柏标准化建设”(2YB2H-Y-SC-41); 四川省中医药管理局重点项目“川产道地药材产业化发展示范县项目-黄连”(2016Z008); 国家重大专项“葛黄有效组分防治2型糖尿病候选药物研究”(2013ZX09103-002-014); 四川中医药资源普查成果转化项目“川黄连炮制品的降糖制剂产品开发研究”(2016z014); 四川省中医药管理局2016科技项目“姜黄素新型脑靶向制剂制备及评价”(2016Q038); 四川省中医药管理局2017科技项目“红景天美白会呼吸面膜的研制”(2017C001)

**作者简介:** 刘睿颖, 讲师, 研究方向为心、脑血管药理。E-mail: liuruiying1979@126.com

**\*通信作者** 谭睿, 教授, 研究方向为天然药物的化学成分及药理活性, 中药资源鉴定及品质研究, 民族药的资源保护及有效利用, 中药加工炮制和安全性问题, 中、藏药复方的药效物质及其作用机制。Tel: (028)87600993 E-mail: tanrui@swjtu.edu.cn  
任瑶瑶, 讲师, 研究方向为中药学。E-mail: 84844619@qq.com

SCAP/SREBP-1c in liver, the insulin target organ. However, wine and evodia products were better than crude drug or ginger products.

**Conclusion** *C. deltoidea* processed by yellow wine, ginger and evodia rutaecarpa is traditional method to improve the disadvantages of *C. deltoidea* with bitter cold nature and not easy to take for a long time. However, different processing methods have different effects. Clinical medication should be combined with TCM syndrome differentiation and simple hypoglycemic effect of wine product is appropriate; while wine and evodia products were better in hypoglycemic and lipid regulation aspects.

**Key words:** endangered species; *Coptis deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao; processed product; diabetes; hypoglycemic; hypolipidemic; drug efficacy difference

黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis chiensis* Franch.、三角叶黄连 *C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao 或云连 *C. teeta* Wall. 的干燥根茎, 以上3种分别习称“味连”“雅连”“云连”, 其中雅连因对地理条件要求苛刻, 故为黄连中的珍品<sup>[1-2]</sup>。尽管黄连在止消渴方面的优势广为古代医者推崇, 但既往对黄连的研究大都集中于味连, 而对雅连研究偏少, 对于雅连炮制品降糖药效更无准确记载。四川洪雅、雅安、峨眉是中药雅连的主产区, 当地政府十分重视道地药材濒危物种的保护利用, 因此药材易于获得, 研究便于开展。本研究选择3种收载于《中国药典》2015年版的黄连炮制品, 重点考察雅连加工前后在降血糖及调节脂质紊乱方面的药效差异。该研究的开展, 可为加强黄连种质资源保护, 寻找雅连可持续开发与利用途径提供基础研究资料。

## 1 材料

### 1.1 药品与试剂

雅连药材(四川省洪雅县瓦屋山药业有限公司)经西南交通大学宋良科教授鉴定为毛茛科植物三角叶黄连 *C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao 的干燥根茎; 吴茱萸药材(北京同仁堂大药房)经西南交通大学宋良科教授鉴定为芸香科植物吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth 的干燥近成熟果实; 盐酸二甲双胍肠溶片(贵州圣济堂制药有限公司, 批号 20160242); 链脲佐菌素(STZ, Rolarbio®公司, 批号 415G0316); 大鼠血清胰岛素酶联免疫试剂盒(ExCell Bio公司, 批号 21G086); 96T总胆固醇(TC)测试盒(批号 21070512)、96T糖化血清蛋白测试盒(批号 21070605)、96T三酰甘油(TG)测试盒(批号 21070513)、96T高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测试盒(批号 21070512)、96T低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)测试盒(批号 210700512)均购于南京建成生物工程研究所; 柠檬酸及柠檬酸钠(分析纯, 成都化学试剂厂); 总RNA抽提试剂(美国 Invitrogen 公司, 批号 16596-026); 焦碳酸二

乙酯(美国 Sigma, 批号 D575810132); Prime Script RT reagent Kit(货号 RR047A)、SYBR Premix Ex Taq II Kit(货号 RR820A)购于大连宝生物工程有限公司; BCA蛋白浓度测定试剂盒(南京凯基生物公司, 批号 KGP903); 预染蛋白 Marker(美国 NEB 公司, 批号 00215343); ECL 发光试剂盒(美国 Thermo 公司, 批号 BL520A); 兔克隆抗体 SCAP 抗体(英国 Abcam-上海艾博抗贸易有限公司, 批号 ab190103); SREBP-1C 抗体(兔克隆抗体, Affinity 公司, 批号 AF6283); 鼠单克隆抗体  $\beta$ -actin 抗体(英国 Abcam-上海艾博抗贸易有限公司, 批号 ab8226); 生物素化山羊抗鼠 IgG (H+L)(英国 Abcam-上海艾博抗贸易有限公司, 批号 ab6789); 生物素化山羊抗兔 IgG (H+L)(英国 Abcam-上海艾博抗贸易有限公司, 批号 ab6721)。

### 1.2 仪器

ACCU-CHEK® Active 活力型罗氏血糖仪(德国罗氏诊断有限公司); 垂直电泳槽、DYY-6C 电泳仪、UV Transilluminator 化学发光凝胶成像仪、Image Lab 凝胶分析系统(美国 Bio-RAD 公司); TS-2 水平脱色摇床(海门 Kylin-Bell 仪器制造有限公司); TGL-16G-A 高速低温离心机(上海安亭科学仪器厂); ChemiDoc XRS+Systems 凝胶扫描成像仪; MK3 型多功能酶标仪、PIKORed 96 实时荧光定量仪、TCA0096 热循环仪(美国 ThermoFisher 仪器有限公司)。

### 1.3 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠(6 周龄), 体质量 180~200 g, 由四川省医学科学院动物研究所提供, 动物许可证号 SCXK(川)2013-15。

## 2 方法

### 2.1 雅连不同炮制品的制备

依照《中国药典》2010 年版及本课题组前期实验研究结果<sup>[3]</sup>制备雅连的不同炮制品。

#### 2.1.1 酒炙雅连 取净雅连, 加黄酒拌匀(100 g

雅连用黄酒 12.5 g), 闷润 2 h, 置炒制容器内, 文火 100 °C 清炒 12.5 min, 取出, 放凉。成品色泽加深且略有酒香气。

**2.1.2 姜炙雅连** 将生姜洗净, 捣烂, 加水适量, 压榨取汁, 姜渣再加水适量重复压榨 1 次, 合并汁液, 即为姜汁, 姜汁与生姜的比例为 1:1。取净雅连, 加姜汁拌匀 (100 g 雅连用生姜 12.5 g), 闷润 3 h, 130 °C 清炒 5 min 取出, 晾干。成品表面棕黄色, 有姜的辛辣味。

**2.1.3 萸炙雅连:** 取吴茱萸加适量水煎煮, 煎液与净雅连拌匀 (100 g 雅连用吴茱萸 10 g), 闷润 1 h, 160 °C 清炒 5 min, 待液吸尽, 炒干。成品表面棕黄色, 有吴茱萸的辛辣香气。

## 2.2 雅连生品及不同炮制品水煎液的制备

称取适量药材, 加水浸泡 30 min, 小火煎煮至沸, 滤过, 药渣再加水适量继续煎煮, 合并 2 次滤液, 浓缩至适当体积, 使水煎液生药质量浓度为 1.58 g/mL。

## 2.3 2 型糖尿病大鼠模型制备<sup>[4]</sup>

实验条件下, 所有动物适应性喂养 3 d, 随机取出 10 只作为对照组, 给予基础饲料正常喂养。其余 72 只大鼠均以高糖高脂饲料 (20%蔗糖、10%猪油、2.5%胆固醇、1%胆酸钠、66.5%基础饲料) 进行饮食诱导, 4 周后, 禁食不禁水 12 h, 而大鼠 ip 给予 32.5 mg/kg STZ, 药物诱导 72 h 后禁食不禁水 6~8 h, 取尾尖静脉血测血糖, 以空腹血糖 (FBG) 值  $\geq$  11.1 mmol/L 视为模型成功<sup>[5]</sup>。

## 2.4 动物分组及给药

将造模成功大鼠随机分为模型组、阳性药二甲双胍组、雅连生品组、姜炙雅连组、酒炙雅连组、萸炙雅连组 (每组 12 只)。对照组及模型组大鼠均 ig 生理盐水; 二甲双胍组 ig 200 mg/kg 二甲双胍溶液; 雅连生品组、姜炙雅连组、酒炙雅连组、萸炙雅连组大鼠分别 ig 给予相应的水煎液 7.88 g/kg (生药剂量, 黄连用于降血糖的人体常用剂量为生药 30~45 g/d, 本实验按平均值 37.5 g/d, 首先折算成大鼠等效剂量, 该剂量 2 倍即为本实验中雅连各组的生药剂量), 给药体积为 5 mL/kg, 每天 1 次, 连续给药 30 d。

## 2.5 血糖相关指标检测

**2.5.1 FBG 检测** 于给药第 0、30 天, 各组动物禁食不禁水 6~8 h, 取尾尖静脉血, 采用罗氏血糖仪测定 FBG 水平。

**2.5.2 空腹血清胰岛素 (FINS)、糖化血清蛋白 (GSP) 检测** 给药 30 d 后, 所有大鼠禁食 12 h, 采用 7%水合氯醛 (3.5 mL/kg) ip 实施浅麻醉, 股动脉采血, 室温静置 20 min 后, 4 °C、3 000 r/min 离心 10 min, 取上清, 严格按照试剂盒说明采用 ELISA 法测定 FINS, 果糖胺法测定 GSP 水平。

## 2.6 血脂相关指标检测

**2.6.1 血清 TG、TC、HDL-C、LDL-C 检测** 依照“2.5.2”项方法取各组动物血清, 严格按试剂盒说明测定血清 TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平。

**2.6.2 肝组织 SCAP、SREBP-1c 蛋白表达检测** 取液氮冻存的各组大鼠肝脏样本, 37 °C 水浴解冻, 加入 RIPA 裂解液裂解 10 min, 4 °C、12 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 采用 BCA 蛋白法测定蛋白质量浓度; 各组吸取 80  $\mu$ L, 按 4:1 比例加入 5 $\times$  Loding buffer, 混匀后 95 °C 热循环 15 min; 根据目的蛋白相对分子质量配制分离胶和浓缩胶, 各种蛋白分别加样, 进行 PAGE-SDS 电泳; 之后将凝胶上的蛋白电转移至 PVDF 膜上, 根据目的蛋白位置留取所需 PVDF 膜, 用含 5% BSA 的 TBST 缓冲液封闭; 分别向 PVDF 膜中加入相应的一抗 (SCAP 1:1 000、SREBP-1C 1:1 000、 $\beta$ -actin 1:5 000), 4 °C 孵育 24 h。次日, 用 TBST 洗膜, 二抗 (1:5 000) 室温孵育 2~3 h, 洗膜; 用凝胶图像分析成像系统进行扫描分析, 结果以目的蛋白相对表达量 (目的蛋白积分吸光度值/内参积分吸光度值) 表示。

**2.6.3 肝组织 SCAP、SREBP-1c mRNA 表达检测** 参照 Trizol 试剂盒说明检测大鼠肝脏组织总 RNA,  $A_{260}/A_{280}$  鉴定 RNA 纯度, 取  $A_{260}/A_{280} > 1.8$  的样品; 变性琼脂糖凝胶电泳鉴定 RNA 有无降解。RT-PCR 反应按照试剂盒说明加样, 按照 95 °C 预变性 30 s, 95 °C 变性 5 s, 55 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 30 s, 40 个循环的反应条件, 在 PCR 仪进行逆转录后, 再取反应产物进行琼脂糖凝胶电泳, 得出特异性基因相对与内参基因的相对表达量。引物序列如下:  $\beta$ -actin 上游引物 5'-GAAGATCAAGATCATTGCTCCT-3', 下游引物 5'-TACTCCTGCTTGCTGATCC-3'; SCAP 上游引物 5'-ATTGCTCTAGTGCTGCTGCTGCTCTG-3', 下游引物 5'-TATCTCCGTC TCAGGCGGTGCGTAG-3'; SREBP-1C 上游引物 5'-TGGCAGTGGAGGAGGCACAGATGT-3', 下游引物 5'-CCGCTGGGCTTTCACCTGGTTATCC-3'。

### 2.7 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多样本均数间比较采用 One-Way ANOVA 检验, 方差齐则采用 LSD 检验, 方差不齐则采用 Tamhane's T2 检验。

## 3 结果

### 3.1 对血糖相关指标的影响

连续给药 30 d 后, 各组大鼠 FINS、GSP 及给药前后 FBG 变化见表 1。与对照组相比, 模型组大鼠 FINS 显著降低 ( $P < 0.01$ ), 而 FBG (第 0 天和第 30 天 FBG 基本持平) 显著升高 ( $P < 0.01$ ), GSP 显著增加 ( $P < 0.01$ ), 表明模型组大鼠在接受高糖高脂饮食合并 STZ 攻击后, 胰腺  $\beta$  细胞分泌不足导致机体 FINS 降低, FBG 及 GSP 维持高水平状态。与模型组相比, 二甲双胍及雅连各给药组大鼠 FINS

均有不同程度升高, 表明各药物对机体 FINS 水平均有一定恢复作用; 各给药组大鼠 FBG、GSP 水平均有不同程度下降, 且变化较为显著 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 比较酒炙雅连、姜炙雅连、萸炙雅连的降糖疗效, 以酒炙雅连作用最为明显 (FBG 水平降低幅度最大)。

### 3.2 对血脂相关指标的影响

连续给药 30 d 后, 各组大鼠空腹血清 TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平测定结果见表 2。与对照组相比, 模型组大鼠血清 TG、TC、LDL-C 水平均显著升高 ( $P < 0.01$ ), 而 HDL-C 水平显著降低 ( $P < 0.01$ ), 表明 2 型糖尿病大鼠机体发生脂质代谢障碍。与模型组相比, 二甲双胍及雅连各给药组大鼠血清 TG、TC、LDL-C 水平均有不同程度下降 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 而 HDL-C 水平显著升高 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 从变化幅度上来看, 酒炙和萸炙雅连的调脂效果稍强一些。

表 1 雅连及其不同炮制品对 2 型糖尿病大鼠 FINS、FBG 和 GSP 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Effect of *C. deltoidea* and its processed products on levels of FINS, FBG, and GSP of T2DM rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/只	剂量/ (g·kg <sup>-1</sup> )	FINS/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	FBG/(mmol·L <sup>-1</sup> )			GSP/(mmol·L <sup>-1</sup> )
				第 0 天	第 30 天	降低幅度	
对照	10	—	0.289±0.051	6.00±0.50	5.10±0.59	0.9	0.283±0.054
模型	12	—	0.178±0.027**	23.10±1.37**	22.70±1.51**	0.4	0.473±0.113**
二甲双胍	12	0.20	0.199±0.058	23.30±1.28	7.80±1.22 <sup>△△</sup>	15.5	0.358±0.094 <sup>△</sup>
雅连生品	12	7.88	0.190±0.054	24.60±3.79	13.10±1.23 <sup>△△</sup>	11.5	0.174±0.147 <sup>△△</sup>
酒炙雅连	12	7.88	0.180±0.056	26.50±3.87	9.38±2.67 <sup>△△</sup>	17.1	0.150±0.060 <sup>△△</sup>
姜炙雅连	12	7.88	0.207±0.056	25.10±2.97	15.38±1.55 <sup>△△</sup>	9.7	0.230±0.030 <sup>△△</sup>
萸炙雅连	12	7.88	0.179±0.024	23.40±1.51	11.80±2.25 <sup>△△</sup>	11.6	0.150±0.040 <sup>△△</sup>

与对照组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>△</sup> $P < 0.05$  <sup>△△</sup> $P < 0.01$ , 下同

\*\* $P < 0.01$  vs control group; <sup>△</sup> $P < 0.05$  <sup>△△</sup> $P < 0.01$  vs model group, same as below

表 2 雅连及其不同炮制品对 2 型糖尿病大鼠血清 TG、TC、LDL-C、HDL-C 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Effect of *C. deltoidea* and its processed products on TG, TC, HDL-C, and LDL-C in serum of T2DM rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/只	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )
对照	10	—	1.23±0.33	1.43±0.31	0.43±0.18	1.48±0.12
模型	12	—	2.60±0.20**	4.23±0.39**	1.59±0.30**	0.70±0.11**
二甲双胍	12	0.20	1.30±0.49 <sup>△</sup>	2.26±0.18 <sup>△△</sup>	0.79±0.15 <sup>△</sup>	1.39±0.12 <sup>△</sup>
雅连生品	12	7.88	1.25±0.16 <sup>△△</sup>	2.73±0.68 <sup>△</sup>	0.56±0.10 <sup>△△</sup>	1.46±0.07 <sup>△△</sup>
酒炙雅连	12	7.88	1.11±0.14 <sup>△△</sup>	2.63±0.78 <sup>△</sup>	0.51±0.08 <sup>△△</sup>	1.58±0.18 <sup>△△</sup>
姜炙雅连	12	7.88	1.30±0.09 <sup>△</sup>	2.71±0.38 <sup>△</sup>	0.59±0.13 <sup>△</sup>	1.35±0.08 <sup>△</sup>
萸炙雅连	12	7.88	1.01±0.13 <sup>△△</sup>	2.73±0.24 <sup>△</sup>	0.50±0.09 <sup>△△</sup>	1.51±0.12 <sup>△△</sup>

连续给药 30 d 后, 各组大鼠肝脏 SCAP、SREBP-1c 蛋白及 mRNA 表达测定结果见表 3 和图 1。与对照组相比, 模型组大鼠肝脏中 SCAP、SREBP-1c 蛋白及 mRNA 呈显著高表达状态 ( $P < 0.01$ ), 雅连及其 3 种炮制品均能够下调上述基因蛋白及 mRNA 的表达 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 且与阳性药物二甲双胍趋势一致。从 3 种炮制品的具体数据来

看, 酒炙及萸炙雅连下调 SCAP、SREBP-1c 蛋白及 mRNA 表达的作用更为显著。

## 4 讨论

关于中药黄连治消渴的研究已经较为透彻, 但这些研究多聚焦于黄连习用品味连, 而对黄连中的珍品雅连研究甚少。课题组前期针对血糖、血脂几项常规指标, 将味连与黄连濒危物种雅连进行了系

表 3 雅连及其不同炮制品对 2 型糖尿病大鼠肝脏中 SCAP、SREBP-1c 蛋白及 mRNA 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Effect of *C. deltoidea* and its processed products on protein and mRNA expression of SCAP, SREBP-1c in liver of T2DM rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/只	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	蛋白相对表达量		mRNA 相对表达量	
			SCAP	SREBP-1C	SCAP	SREBP-1C
对照	10	—	1.000 0±0.000 0	1.000 0±0.000 0	1.07±0.41	1.03±0.28
模型	12	—	1.740 1±0.230 7**	2.164 9±0.308 7**	2.56±1.04**	3.27±1.10**
二甲双胍	12	0.20	1.373 8±0.391 3 <sup>△</sup>	1.157 9±0.246 5 <sup>△△</sup>	1.48±0.42 <sup>△</sup>	1.60±0.24 <sup>△△</sup>
雅连生品	12	7.88	1.279 0±0.325 5 <sup>△</sup>	1.345 2±0.155 3 <sup>△</sup>	1.30±0.64 <sup>△△</sup>	1.92±0.79 <sup>△</sup>
酒炙雅连	12	7.88	1.322 1±0.359 2 <sup>△</sup>	1.400 9±0.381 9	1.43±0.62 <sup>△</sup>	1.93±1.43 <sup>△</sup>
姜炙雅连	12	7.88	1.599 9±0.321 2	1.429 1±0.384 2	1.83±0.89	2.28±1.28
萸炙雅连	12	7.88	1.326 5±0.333 2 <sup>△</sup>	1.388 1±0.338 5 <sup>△</sup>	1.43±0.75 <sup>△</sup>	1.77±1.13 <sup>△</sup>

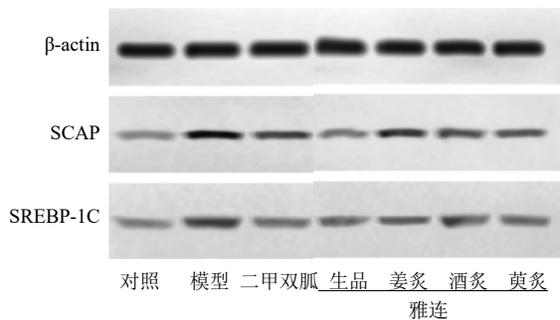


图 1 各组大鼠肝脏中 SCAP、SREBP-1c 蛋白表达

Fig. 1 Protein expression of SCAP and SREBP-1c in liver of rats in each group

统对比,发现两者在降糖方面并无显著性差异,但在调脂方面,雅连生品降低血清 TG 水平及下调胰岛素靶器官肝脏的固醇调节通路关键蛋白及基因的作用明显优于味连生品<sup>[6-7]</sup>。如若选用辛温热之品(生姜、黄酒或吴茱萸)对雅连进行炮制加工,能够很大程度地抑制黄连苦寒之性<sup>[8]</sup>,但这些传统加工是否会对雅连降糖、调脂药效产生影响,是本研究主要探讨的科学问题。

通过本实验对雅连常用炮制品的药效比较分析,发现雅连酒炙品和萸炙品降糖作用较好,其中酒炙品的降糖幅度更大,其原因可能是雅连经黄酒闷润和加热使药材饮片膨胀促进细胞通透性,吴茱萸中的有机酸可与雅连中的生物碱成分结合,而使生物碱溶出度有所增加<sup>[9]</sup>。

有研究表明,胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的特征之一,由于脂肪细胞对胰岛素的抵抗作用,使胰岛素的脂肪分解效应受到抑制,游离脂肪酸生成增多,进入肝脏,导致三酰甘油生成增加<sup>[10-11]</sup>。本研究也证实了模型大鼠与正常大鼠相比,机体 TG、TC 及 LDL-C 明显呈现高水平状态,研究涉及的 3 种雅连炮制品均能不同程度地改善 2 型糖尿病大鼠机体脂

质紊乱现象,但酒炙及萸炙品效果更为突出,其调脂机制可能与下调胰岛素靶器官 SCAP、SREBP-1c 蛋白及 mRNA 表达有关。

从本研究总体结果来看,萸炙雅连显示出较好的应用前景,据研究分析,黄连与吴茱萸配伍后,并无新化合物产生<sup>[12]</sup>,究竟是哪种化学成分起到降糖、调脂作用有待于后续进行更为深入的研究。

参考文献

- [1] 耿 耘, 蒋合众, 林 琳, 等. 峨眉产黄连质量控制的研究 [J]. 河北医药, 2009, 31(23): 3298-3299.
- [2] 曾 军. 行将消失的瑰宝——亟待拯救的峨眉雅连情况调查报告 [J]. 中国食品药品监管, 2013, 10(15): 56-57.
- [3] 时晓缙. 川产黄连及其炮制品降糖化学成分与药效研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2017.
- [4] 穆松牛, 高 云, 万福生, 等. 链尿佐菌素加高糖高脂饮食复制大鼠 2 型糖尿病模型 [J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(2): 19-21.
- [5] 穆松牛, 康路妹, 谢彦海. 大鼠 2 型糖尿病动物模型的建立 [J]. 江西医学院学报, 2009, 49(8): 16-19.
- [6] 刘睿颖, 任瑶瑶, 张思远, 等. 味连与濒危物种雅连改善 T2DM 大鼠糖、脂代谢紊乱的研究 [J]. 华西药学杂志, 2018, 33(4): 368-372.
- [7] 刘睿颖, 张思远, 任 彬, 等. 从 SCAP/SREBP-1c 通路探究味连及雅连对 2 型糖尿病大鼠的降脂作用 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(9): 36-40.
- [8] 廖庆文, 樊冬丽, 肖小河, 等. 不同黄连炮制品 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(2): 210-214.
- [9] 降 雪, 张 凡, 赵佳丽, 等. 黄连酒炙过程中 5 种生物碱的变化研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(4): 51-53.
- [10] 彭 绵, 马艳芬, 陈 澍. 脂质代谢紊乱与胰岛素抵抗相关性研究进展 [J]. 国外医学, 2004, 25(6): 278-280.
- [11] 吕继宏. 脂代谢紊乱与 T2DM 胰岛素分泌及胰岛素抵抗的关系探讨 [D]. 延安: 延安大学, 2014.
- [12] 邓雅婷, 廖琼峰, 毕开顺, 等. 黄连-吴茱萸药对化学成分的高压液相色谱-质谱分析 [J]. 药学学报, 2008, 43(3): 299-302.