

苦瓜总皂苷降血糖作用的研究

柴瑞华¹, 肖春莹², 赵余庆^{3*}

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110032; 2. 辽宁省医药工业研究院, 辽宁 沈阳 110015;

3. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110015)

苦瓜 *Momordica charantia* L. 为葫芦科植物苦瓜的果实, 性苦味寒、无毒。具有清热解暑、补肾阳、祛寒湿等功效。苦瓜在许多国家和地区都有入药记载。研究证明, 苦瓜中含有葫芦素烷型、齐墩果烷型皂苷, 以及甾醇类、生物碱类等多种化合物^[1~3]。近年来药理研究表明苦瓜中的多种成分共同作用, 显示出明显的降血糖作用, 因此, 一直备受国内外研究者的关注^[4~7]。为明确苦瓜的活性部位和开发利用这一丰富的药材资源, 本实验采用葡萄糖性小鼠高血糖模型和链脲霉素及四氧嘧啶所致糖尿病小鼠高血糖模型, 研究了苦瓜总皂苷的降血糖作用。结果显示, 大、小剂量苦瓜总皂苷对葡萄糖性小鼠的降糖率分别为 30.2%、28.3%; 对链脲霉素所致糖尿病小鼠的降糖率分别为 46.5%、41.4%, 作用与降糖灵 (44.1%) 相当; 对四氧嘧啶所致糖尿病小鼠的降糖率分别为 59.4%、49.3%, 作用与降糖灵 (56.7%) 相当。本研究结果可为苦瓜总皂苷用于糖尿病的防治提供理论依据。

1 材料

1.1 仪器: 7230 分光光度计 (上海分析仪器厂)、80—2 离心沉淀器 (上海手术器械厂)、可调微量移液管 (10~50 μ L), (上海亚荣生化仪器厂)、可调定量加液器 (上海求精玻璃仪器厂)、GT—1640 超级血液测试仪 (日本京都)。

1.2 药材与试剂: 苦瓜药材干品购于广州, 经辽宁中医药大学植物教研室王冰教授鉴定为葫芦科苦瓜属植物苦瓜 *M. charantia* L. 的干燥果实; 苦瓜总皂苷由上述苦瓜药材经本课题组提取、纯化制得 (含总皂苷大于 50%)。链脲霉素 (Sigma 公司, 北京分装, 规格 100 mg); 四氧嘧啶 (Fluka 公司生产); 葡萄糖试剂盒 (北京北化康泰临床试剂有限公司, 批号 050508); 降糖灵 (天津太平洋制药有限公司, 批号 030809); 葡萄糖 (沈阳化学试剂厂, 批号 20010306); 血糖试纸 (日本产) 上海易维经贸发展

有限公司总经销; 柱色谱硅胶、薄层色谱硅胶 G 为青岛海洋化工厂产品, 其他试剂均为分析纯。

1.3 动物: 健康昆明种小鼠, 体重 (23 $\pm$ 1) g, 由辽宁中医药大学动物实验中心提供, 许可证: SCX (辽) 2004-0018。各组动物均在同样环境下饮水、摄食、保持自然光照, 温度 25 $^{\circ}$ C, 湿度 60%~70%。颗粒饲料由沈阳市于洪区动物实验饲料厂提供。

2 方法

2.1 苦瓜总皂苷的制备: 取苦瓜药材, 用 70% 乙醇回流提取 3 次。合并滤液, 通过 D—101 大孔吸附树脂柱, 用水洗至无色, 然后用 70% 乙醇洗脱, 收集乙醇洗脱液, 脱色, 滤过, 滤液减压浓缩, 得苦瓜总皂苷。经比色测定, 苦瓜总皂苷的质量分数为 55.2%。

2.2 苦瓜总皂苷对葡萄糖性小鼠高血糖的影响: 取健康小鼠 50 只, 雌雄各半, 饲养 3 d 后, 随机分为 5 组, 分别为对照组、模型组、苦瓜总皂苷 (200、100 mg/kg) 组、降糖灵 (100 mg/kg) 组, 每组 10 只。于实验前禁食不禁水, 12 h 后 ig 给药, 对照组与模型组给予同体积蒸馏水。30 min 后各组分别 ig 给予葡萄糖溶液 4.0 g/kg, 对照组给予同体积的蒸馏水。在给药后 60、120 min 时, 分别从小鼠眼眶静脉窦取血, 血样离心 (3 000 r/min, 10 min), 分离血清, 按葡萄糖试剂盒说明书操作测定血糖水平。实验结果经统计学分析选用 *t* 检验法, 比较各给药组与模型组之间的差异。

2.3 苦瓜总皂苷对链脲霉素所致糖尿病小鼠血糖的影响: 选合格小鼠 92 只 (雄性), 饲养 3 d 后, 取 12 只作为对照组, ip 生理盐水, 其余 80 只 ip 链脲霉素 150 mg/kg, 72 h 后测试小鼠空腹血糖水平, 取血糖值在 16~24 mmol/L 小鼠, 按血糖水平高低分为 4 组: 模型组, 苦瓜总皂苷大、小剂量组, 降糖灵组, 每组 12 只。给药剂量同 2.2 项, 每日 ig 1 次, 连续给药 14 d。在给药后 3、7、14 d 时分别测试小鼠血

收稿日期: 2006-04-21

基金项目: 辽宁省中小企业创新基金资助项目 (20030213)

* 通讯作者 赵余庆 Tel: (024) 86224725 E-mail: zhaoyuqingtc@163.com

糖水平,小鼠测血糖前禁食 12 h,测试时把小鼠放入玻璃钟罩内,露出尾部,从尾尖部取微量血,用超级血糖测试仪测定血糖水平,记录血糖值。统计分析用 t 检验法比较对照组与模型组之间、各给药组与模型组之间的差异^[8]。

2.4 苦瓜总皂苷对四氧嘧啶所致糖尿病小鼠血糖的影响:选合格小鼠 92 只(雄性),饲养 3 d 后,取 12 只为对照组,ip 生理盐水,其余 80 只 ip 四氧嘧啶 220 mg/kg,72 h 后测试小鼠空腹血糖水平,取血糖值在 16~24 mmol/L 小鼠,按血糖水平高低分为 4 组:模型组,苦瓜总皂苷大、小剂量组,降糖灵组,每组 12 只。给药方法及血糖测定方法同 2.3 项。

3 结果

3.1 苦瓜总皂苷对葡萄糖性小鼠高血糖的影响:小鼠 ig 给予葡萄糖 30 min 后,模型组血糖水平明显升高,ig 给予苦瓜总皂苷大、小剂量组及降糖灵组血糖水平明显低于模型组,在药后 60 min,降糖率分别为 30.2%、28.3%、39.6%,结果见表 1。

表 1 苦瓜总皂苷对葡萄糖致高血糖小鼠血糖的影响
($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Effect of total saponins from *M. charantia* on blood sugar of hyperglycemic mice induced by glucose ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组 别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	血糖/(mmol · L ⁻¹)	
		给药后 60 min	给药后 120 min
对照	—	5.73 ± 1.10**	5.96 ± 1.04*
模型	—	23.04 ± 7.60	8.25 ± 1.44
苦瓜总皂苷	200	16.09 ± 4.11*	7.39 ± 1.33
	100	16.52 ± 5.20	7.96 ± 1.74
降糖灵	100	13.92 ± 5.40*	4.14 ± 0.72**

与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group

3.2 苦瓜总皂苷对链脲霉素所致糖尿病小鼠血糖的影响:小鼠 ip 链脲霉素 72 h 后,其血糖水平明显高于对照组。给予苦瓜总皂苷 200、100 mg/kg,连续 ig 14 d。在给药 3 d 时血糖水平稍有下降,大、小剂量组及降糖灵的降糖率分别为 18.7%、12.5%、25.4%。给药 7 d 时降糖率分别为 27.2%、29.8%、28.5%,给药 14 d 时降糖作用显著,降糖率分别为 46.5%、41.4%、44.1%。结果表明苦瓜总皂苷对链脲霉素所致糖尿病小鼠具有较好的降血糖作用,结果见表 2。

3.3 苦瓜总皂苷对四氧嘧啶所致糖尿病小鼠血糖的影响:小鼠 ip 四氧嘧啶 72 h 后,其血糖水平明显高于对照组。给予苦瓜总皂苷 200、100 mg/kg,连续 ig 14 d。在给药 3 d 时血糖水平稍有下降,给药 7 d

时苦瓜总皂苷大、小剂量组及降糖灵降糖率分别为 53.5%、33.9%、56.7%,给药 14 d 时降糖作用更为明显,降糖率分别为 59.4%、49.3%、60.2%。结果表明苦瓜总皂苷对四氧嘧啶所致糖尿病小鼠具有较好的降血糖作用,结果见表 3。

表 2 苦瓜总皂苷对链脲霉素致糖尿病小鼠血糖的影响
($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Table 2 Effect of total saponins from *M. charantia* on blood sugar of diabetic mice induced by streptozotocin ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

组 别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	血糖/(mmol · L ⁻¹)			
		给药前	给药后 3 d	给药后 7 d	给药后 14 d
对照	—	5.37 ± 0.42	5.33 ± 0.53	5.21 ± 0.61	4.89 ± 0.42
模型	—	22.80 ± 4.03△△	21.76 ± 4.29△△	20.40 ± 7.07△△	17.22 ± 3.60△△
苦瓜总皂苷	200	22.80 ± 4.30	17.69 ± 6.15	16.62 ± 5.25	9.54 ± 5.25*
	100	22.56 ± 5.02	19.05 ± 5.02	16.00 ± 4.72	10.02 ± 5.99*
降糖灵	100	22.76 ± 3.54	18.33 ± 7.22	16.31 ± 2.43*	9.60 ± 3.84**

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 3 苦瓜总皂苷对四氧嘧啶致糖尿病小鼠血糖的影响
($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Table 3 Effect of total saponins from *M. charantia* on blood sugar of diabetic mice induced by streptozotocin ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

组 别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	血糖/(mmol · L ⁻¹)			
		给药前	给药后 3 d	给药后 7 d	给药后 14 d
对照	—	6.42 ± 2.31	6.31 ± 2.05	6.00 ± 3.24	5.86 ± 2.41
模型	—	18.30 ± 4.09△△	20.40 ± 3.51△△	21.52 ± 4.20△△	20.34 ± 3.01△△
苦瓜总皂苷	200	18.53 ± 4.02	18.00 ± 3.21	10.34 ± 2.99**	8.25 ± 2.16**
	100	17.93 ± 4.00	19.45 ± 2.85	14.27 ± 2.20**	10.33 ± 2.67**
降糖灵	100	17.52 ± 3.67	17.40 ± 3.05	9.32 ± 2.45**	8.08 ± 2.31**

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

4 讨论

本实验观察采用乙醇提取、大孔树脂纯化的苦瓜总皂苷对葡萄糖性及链脲霉素和四氧嘧啶所致糖尿病小鼠的降血糖作用。结果表明,小鼠 ig 葡萄糖及 ip 链脲霉素或四氧嘧啶造模后,血糖明显上升,与对照组比较血糖提高了 4 倍,给药后各给药组与模型组比较,血糖均有不同程度的下降。在小鼠 ig 葡萄糖 30 min 时血糖明显降低,与模型组比较,苦瓜总皂苷大、小剂量及降糖灵的降糖率分别为 30.2%、28.3%、39.6%。在小鼠连续 ig 给药 14 d 后,对链脲霉素所致糖尿病小鼠的降糖作用尤为明显,苦瓜总皂苷大、小剂量及降糖灵的降糖率分别为 46.5%、41.4%、44.1%。对四氧嘧啶所致糖尿病小

鼠的降糖作用明显, 苦瓜总皂苷大、小剂量和降糖灵的降糖率分别为 59.4%、49.3%、60.2%。结果表明苦瓜总皂苷具有较好的降血糖作用。

苦瓜是应用历史悠久的药食两用植物, 且资源丰富、价格低廉、无明显的不良反应。本研究结果证明, 树脂纯化技术制得的苦瓜总皂苷具有显著的降血糖作用, 可为将其开发成安全有效的药物和健康产品提供可靠依据。

References:

- [1] Murakami T, Emoto A, Matsuda H, *et al.* Structures of new cucurbitacin-type triterpene glycosides goyaglycosides-a, b, c, d, e, f, g and h, and new oleanane-type triterpene saponions, goyasaponions I, II and III from the fresh fruits of Japanese *Momordica charantia* L. [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(1): 54-63.
- [2] Husain J, Tickle I J, Wood S P. Crystal structure of momordin, a type I ribosome inactivating protein from the

seeds of *Momordica charantia* L. [J]. *EFBS Lett*, 1994, 342: 154-158.

- [3] Zhu Z J, Zhong C C, Luo Z Y, *et al.* Studies on the active constituents of *Momordica charantia* L. [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1990, 25(12): 898-903.
- [4] Chang F G. Studies on the active constituents of *Momordica charantia* L. (II) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1995, 26(10): 507-510.
- [5] Zhang P P. Empirical study on hypoglycemic activity of elaterin [J]. *Jiangsu Chin Med* (江苏中医), 1992(7): 318.
- [6] Xiao Z Y, Chen D H, Si J Y, *et al.* Studies on the active constituents of *Momordica charantia* L. [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2000, 31(8): 571-573.
- [7] Tuo J, Wang Y K, Wang J, *et al.* Hypoglycemic activity of alcohol extract from *Momordica charantia* L. [J]. *Pharmacol Clin Tradit Chin Med* (中药药理与临床), 1999, 15(5): 31-33.
- [8] Chen Q. *Methodology in Pharmacological Study on Chinese Materia Medica* (中药药理研究方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1993.

郁心效的抗抑郁作用研究

刘 卫, 杨志华, 武 磊, 钱令嘉*, 战 锐, 冯 红, 赵 云

(军事医学科学院卫生学环境医学研究所, 天津 300050)

抑郁症是一种常见的情感性精神障碍, 主要临床表现是情绪低下、思维迟缓和意志减退, 12%~17% 的人一生中曾有过抑郁的体验, 患病率为 2%~9%^[1,2]。随着人们生活压力的加大和工作节奏的加快, 该病的发病一直呈上升的趋势。中医认为该病属“郁症”范畴, 《内经》就已提出了情志内郁致病思想, 其病理机制为气机失调, 内气及血, 导致肝气郁结, 心神失养^[3,4]。现代医学研究证实, 应激是除遗传因素外致抑郁发生的重要病因学机制, 抑郁患者存在着神经、内分泌、免疫系统紊乱。根据上述理论和前期本实验室在药物研究方面的发现, 研制了一种治疗抑郁症的中药复方制剂, 命名为郁心效, 本实验初步探讨了该药的抗抑郁作用及有关机制。

1 材料与方法

1.1 药物: 郁心效颗粒是由丹参、石菖蒲、五味子等 5 味药材按一定工艺制备而成, 郁心效颗粒含丹参酮 II_A 不少于 1.8 mg/kg。药物在实验时加入蒸馏水配成混悬液备用。氟西汀片 (常州华生制药有限

公司, 批号 80703011); 阿米替林片 (天津中央药业有限公司, 批号 030417); 利血平注射液 (上海复旦复华药业有限公司, 批号 040701)。

1.2 实验动物: 雄性 Babl/c 小鼠, 体重 20~22 g; 雄性昆明种小鼠, 体重 20~22 g, 军事医学科学院动物中心提供。

1.3 实验方法

1.3.1 强迫小鼠游泳试验^[5~7]: 选用雄性 Babl/c 小鼠 50 只, 按体重将小鼠随机分为 5 组, 每组 10 只, 分别为空白对照组, 郁心效高、中、低剂量组 (640、320、160 mg/kg), 阳性对照组 (氟西汀 20 mg/kg), 各组 ig 给药或给予等容量蒸馏水, 每日 1 次, 连续 7 d, 末次给药 1 h 后, 将动物置于水深 10 cm 的玻璃皿 (高 30 cm, 直径 14 cm) 中, 水温 25 ℃, 观察 6 min, 记录各组小鼠在后 4 min 内漂浮不动时间。

1.3.2 小鼠悬尾试验^[5~7]: 选用雄性 Babl/c 小鼠 50 只, 分组、给药方式同 1.3.1 项。小鼠末次给药 1

收稿日期: 2006-09-27

基金项目: 天津市科技攻关课题 (043180711)

作者简介: 刘 卫 (1968—), 女, 山东威海人, 副研究员, 医学博士, 目前从事应激对心脑血管损伤及防护方面的研究。

Tel: (022) 84655331 E-mail: LiuWei6868@tom.com

* 通讯作者 钱令嘉 E-mail: newjia@vip.sina.com