

原花青素的降血糖作用及急性毒性研究

谢文利¹, 孙 静¹, 赵艳威¹, 刘岱琳^{2*}

(1. 武警医学院 药理学教研室, 天津 300162; 2. 武警医学院 生药学教研室, 天津 300162)

摘 要:目的 研究原花青素的降血糖作用及其对小鼠的急性毒性。方法 观察原花青素对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠血糖及正常大鼠糖耐量的影响;小鼠 24 h 内 4 次 ig 给药,连续观察 7 d,用 bliss 法计算原花青素的半数致死量 (LD₅₀)。结果 原花青素可明显降低糖尿病大鼠血糖,提高正常大鼠糖耐量 ($P < 0.05$);小鼠 ig 给药的 LD₅₀ 为 2.75 g/kg。结论 原花青素可降低糖尿病模型大鼠血糖,ig 给药安全。

关键词:原花青素;糖尿病模型;血糖;糖耐量

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)10-1615-02

原花青素 (proanthocyanidin, PC) 是植物中广泛存在的一大类多酚化合物的总称,属于生物类黄酮大家族中的一员,多年来人们对从众多不同植物中提取出的 PC 进行了大量研究,作为 PC 的理想来源,葡萄籽提取物中的原花青素 (grape seed proanthocyanidin extract, GSPE) 得到了最为深入和广泛的关注。GSPE 的成分较为复杂,主要是以儿茶素或表儿茶素为单体缩合而成的聚合物,其中以低聚体 (二聚、三聚、四聚体) 生物活性最强,又称为寡聚体 (oligomeric proanthocyanidin, OPC)^[1]。原花青素作为天然高效的抗氧化剂,具有清除自由基、保护心血管、抗肿瘤、抗过敏等药理学活性。近年有报道原花青素具有调节糖代谢的作用^[2],但其对血糖的影响未见报道,本研究将探讨原花青素对大鼠血糖的作用及急性毒性,为开发其广泛的用途提供依据。

1 材料与方法

1.1 动物:雄性 Wistar 大鼠 (180 ~ 200 g),SPF 级,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物合格证号:SCXK (京) 2002-0003。

1.2 试剂及药品:拜唐苹,拜耳医药保健有限公司 (批号 108579);链脲佐菌素,购自 Sigma 公司 (批号:024k1220);蔗糖试剂盒 (批号 070622),购自中生北控生物科技股份有限公司;原花青素 (质量分数 95%),天津尖峰天然产物研究开发有限公司产品 (批号 060525)。

1.3 仪器:Bio-RAD Model—680 酶标仪;SHZ82 型气浴振荡器,江苏金坛中大仪器厂生产;LDZ0.8 离心机,北京医用离心机厂产品;AT250 电子天平,

瑞士 Mettler 公司产品。

1.4 对糖尿病大鼠模型血糖的影响:取雄性 Wistar 大鼠 50 只,体质量 180 ~ 200 g,以尾 iv 链脲佐菌素 50 mg/kg (冰浴, pH 4),诱发大鼠糖尿病。注射链脲佐菌素 7 d 后,禁食 10 h,剪尾采血测定血糖。选择空腹血糖值在 11.1 mmol/L 以上的大鼠,确定为糖尿病模型大鼠,随机分为 5 组,分别为 7.5、15、30 mg/kg 原花青素组,阳性药拜唐苹组 (30 mg/kg),模型组,每组 8 只。每天上午定时 ig 给药 1 次,给药体积 10 mL/kg,连续给药 7 d。提前禁食 10 h,于末次给药后 0.5 h 同法测定各组大鼠空腹血糖。

1.5 对正常大鼠糖耐量的影响:大鼠随机分为 5 组,分别为对照组,原花青素 (7.5、15、30 mg/kg) 组,阳性药拜唐苹 (30 mg/kg) 组,给药方法与剂量同上,连续给药 7 d,末次给药前禁食 10 h,末次给药后迅速 ig 蔗糖溶液 (4 g/kg),剪尾采血,用蔗糖氧化酶-过氧化物酶法测定大鼠 ig 后 0、0.5、1.0、2.0 h 的血糖值^[3]。

1.6 急性毒性试验 (LD₅₀ 的测定):取健康小鼠 50 只,雌雄各半,随机分为 5 组,各组剂量均按等比级数设计,经预实验确定 ig 给药质量浓度分别为 133、116、101、88、76 mg/mL。24 h 内 4 次给药,连续观察 7 d,记录动物毒性反应情况及死亡动物数。死亡动物解剖肉眼观察心、肝、肺、肾、脾等重要器官。

1.7 统计学处理:数据采用 SPSS 11.0 统计软件包处理,多组间均数比较用方差分析和析因设计的方差分析,两两比较采用 q 检验。

2 结果

* 收稿日期:2009-01-25

作者简介:谢文利 (1968—),男,湖南人,副教授,医学硕士,主要从事生化药理研究。Tel: 13821660125 E-mail: xiewenli5@sohu.com

* 通讯作者 刘岱琳

2.1 对糖尿病大鼠模型血糖的影响:大鼠注射链脲佐菌素后 7 d,空腹血糖值显著升高,造模成功。用药 1 周后,不同剂量给药组及拜唐苹组大鼠血糖值与模型组比较均显著下降 ($P < 0.05$),并且给药组降血糖作用与剂量呈正相关 ($r = 0.995$),见表 1。

表 1 原花青素对糖尿病大鼠血糖的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 1 Effect of proanthocyanidin on blood sugar of diabetic rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	血糖/(mmol·L ⁻¹)
模型	-	16.45 ± 4.39
原花青素	7.5	14.82 ± 4.52 *
	15	12.04 ± 2.38 **
	30	9.37 ± 3.52 **
拜唐苹	30	8.85 ± 3.83 **

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

2.2 对正常大鼠糖耐量的影响:各组动物 ig 蔗糖 0.5 h 后血糖值达峰值,在 ig 蔗糖后 0.5~2.0 h,3 个剂量给药组与同时点模型组比较血糖值有显著性降低 ($P < 0.05$),说明本实验条件下原花青素可提高正常大鼠的蔗糖耐量,结果见表 2。

表 2 原花青素对正常大鼠糖耐量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 2 Effect of proanthocyanidin on glucose tolerance of normal rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	血糖/(mmol·L ⁻¹)			
		0 h	0.5 h	1 h	2 h
对照	-	5.03 ± 0.04	21.16 ± 3.36	18.26 ± 4.24	15.60 ± 3.92
原花青素	7.5	5.69 ± 0.51	16.13 ± 3.77 *	13.94 ± 3.51 **	12.49 ± 3.20 *
	15	5.54 ± 0.53	14.07 ± 3.98 **	13.38 ± 4.30 **	11.20 ± 3.08 **
	30	5.07 ± 0.95	13.43 ± 5.95 **	13.49 ± 3.72 **	11.50 ± 2.81 **
拜唐苹	30	5.71 ± 0.32	15.25 ± 4.99 *	13.85 ± 3.66 **	12.42 ± 3.56 *

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

2.3 毒性试验 (LD₅₀ 的测定):结果表明,小鼠 ig 133、116、101、88、76 mg/mL 的原花青素后,动物多在 2 d 内中毒死亡。死亡动物解剖肉眼观察未见心、肝、肺、肾、脾等重要器官出血、坏死等异常表现。用 Bliss 法计算出小鼠 ig 原花青素的 LD₅₀ 为 2.75

g/kg。因此原花青素在一定剂量范围内应用是非常安全的。

3 讨论

葡萄籽为葡萄科葡萄属葡萄 *Vitis vinifera* L. 的种子,是生产葡萄鲜食、榨汁和葡萄酒业的废弃部分。但近些年来,随着研究的不断深入,发现葡萄籽具有很高的营养价值和药用价值,其所含的有效成分原花青素具有抗氧化、清除自由基、调血脂、抗肿瘤等作用^[4,5]。有研究采用雄性昆明种小鼠,每天经口给予葡萄籽提取物,30 d 后测定运动后血乳酸和肝糖元的量,结果发现各剂量组小鼠运动后肝糖元的量均高于对照组^[6],提示原花青素可能具有调节糖代谢、降血糖作用。本实验研究原花青素对链脲佐菌素诱导的糖尿病模型大鼠、血糖及对正常大鼠糖耐量的影响,结果显示,连续给药 1 周后 3 个剂量的原花青素在负荷蔗糖后 0.5 h,均可以显著提高大鼠蔗糖耐量 ($P < 0.05$),降低负荷蔗糖后机体的血糖值;同时,原花青素还可以显著降低链脲佐菌素诱发糖尿病模型大鼠的血糖值 ($P < 0.05$),且该作用呈剂量依赖性。同时急性毒性试验结果表明小鼠 ig 给药原花青素的半数致死量 (LD₅₀) 高达 2.75 g/kg,说明原花青素安全性非常高,由此可见,原花青素具有明显的降血糖作用,作为葡萄籽的有效成分,其治疗糖尿病的开发和深入研究非常值得期待。

参考文献:

- [1] 袁敏,韩莉,裴俊俊.葡萄籽提取物原花青素药理作用研究进展[J].中药材,2005,28(7):632-634.
- [2] 常徽,蒋宝泉.葡萄籽提取物原花青素生物药理活性研究进展[J].国外医学卫生学分册,2005,32(2):72-76.
- [3] 徐叔云.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,2002.
- [4] 赵万洲,陆茵,闫新琦,等.葡萄籽原花青素抗促癌作用的实验研究[J].中草药,2000,31(12):917-920.
- [5] 韩炯,李莹,刘新平,等.葡萄籽提取物原花青素诱导乳腺癌 MCF-7 细胞脱落凋亡[J].中草药,2003,34(8):722-725.
- [6] 田云,卢向阳,易克,等.天然植物抗氧化剂研究进展[J].中草药,2005,36(3):468-470.