

茴香提取液对糖尿病大鼠血清 NO、MDA 和 SOD 的影响^①

黄丽娟, 黄彦峰, 王映^②, 罗莹, 王彩冰, 何显教

(右江民族医学院应用生理学研究室, 广西 百色 533000 E-mail: huangli36@163.com)

摘要: **目的** 观察茴香提取液干预治疗糖尿病大鼠后血清 NO、MDA 和 SOD 的变化, 探讨茴香提取液对糖尿病大鼠氧化应激作用的影响。 **方法** 采用链脲佐菌素(STZ)诱导制备 40 只糖尿病大鼠模型, 造模后分成模型组、二甲双胍组、茴香低剂量组、茴香高剂量组, 每组 8 只, 分别给予蒸馏水、二甲双胍($0.15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、茴香提取液($1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、茴香提取液($3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)灌胃治疗 30 d, 另设正常对照组($n=8$)。治疗结束后, 取血清检测 NO 含量、MDA 含量和 SOD 活性。 **结果** 与对照组相比, 模型组的 NO 和 MDA 含量增加, SOD 活性下降。与模型组相比, 茴香低剂量组和茴香高剂量组的 NO、MDA 含量下降, SOD 活性上升。 **结论** 茴香提取液能够降低糖尿病大鼠氧化应激的水平, 减轻氧化应激损伤, 有利于改善胰岛素抵抗。

关键词: 茴香; 氧化应激; 糖尿病

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2016)01-0014-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.01.005

Effects of *Foenicullum vulgare* extract on serum nitric oxygen, malondialdehyde and superoxide dismutase in diabetic rats

Huang Lijuan, Huang Yanfeng, Wang Ying, Luo Ying, Wang Caibing, He Xianjiao

(Institute of Applied Physiology, Youjiang Medical University for Nationalities,
Baise 533000, Guangxi, China E-mail: huangli36@163.com)

Abstract: **Objective** The study was designed to observe the changes of nitric oxygen (NO), malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) in diabetic rats after being administered with *Foenicullum vulgare* extract and to investigate the effects of *Foenicullum vulgare* (*F. vulgar*) extract on oxidative stress of diabetic rats. **Methods** The diabetic rat models were induced by streptozotocin (STZ). After the models were established, the diabetic rats were randomly divided into a model group, a metformin group, a low-dose *F. vulgare* group and a high-dose *F. vulgare* group, eight diabetic rats in each group. The distilled water, metformin $0.15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, *F. vulgare* $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, *F. vulgare* $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ perfused the stomach in the corresponding group for 30 days. And 8 rats were chosen as normal group. After the last dose, NO contents, MDA contents and SOD activity in all rats serum were measured. **Results** Comparing the control group with the model group, NO and MDA contents in the model group were increased and SOD activity was decreased. Compared with the model group, SOD activity was increased in high- and low-dose *F. vulgare* groups, the MDA contents and NO contents were decreased. **Conclusion** *F. vulgar* treatment can downregulate oxidative stress in diabetic rats, relieve oxidative stress injury and benefit for improving insulin resistance.

Key words: *Foenicullum vulgare*; oxidative stress; diabetes mellitus

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)为糖尿病发病机制的主要环节之一,是指靶组织(肝脏、肌肉、脂肪组织以及胰岛)细胞对胰岛素敏感性降低。对胰岛素

抵抗进行干预和治疗,对于防治糖尿病有重要意义。伞形科茴香属植物茴香(*Foenicullum vulgare*)是我国传统中药。茴香的果实、根、茎和叶均可供药用,主要

① 基金项目:广西教育厅高校科研项目基金资助(2013YB190;YB2014300),2012~2013年度右江民族医学院科研项目

② 通讯作者,E-mail:vio402let@sohu.com

含脂肪油、挥发油、甾醇、糖苷、三萜、鞣质、黄酮、强心苷、生物碱、皂苷、香豆素、挥发性碱、葱醌等多种类型的化合物,成分比较复杂^[1]。课题组前期研究发现^[2],茴香提取液(生草本茴香)可降低糖尿病大鼠模型空腹血糖,提高糖尿病大鼠的胰岛素敏感性,但作用机制尚未明确。本研究旨在探讨茴香提取液是否能增强机体抗氧化能力,有利于改善胰岛素抵抗。

1 材料和方法

1.1 材料和仪器

1.1.1 实验动物 SPF级雄性Wistar大鼠40只,每只重(200±20)g,右江民族医学院实验动物中心提供(动物生产许可证号:SCXK桂2012—0003)。饲养环境温度26~27℃,相对湿度40%~70%。

1.1.2 主要仪器 日立全自动生化分析仪(株式会社日立高新技术公司产品);罗康全TM活力型血糖检测仪和罗康全活力型血糖测试纸(德国罗氏诊断有限公司,试纸批号23472033);722型分光光度计(上海精密科学仪器有限公司)。

1.1.3 试剂和药品 二甲双胍片(北京四环制药有限公司生产);链脲佐菌素(美国Sigma公司产品);NO、SOD、MDA检测试剂盒(南京建成生物工程研究所);茴香(*Foeniculum vulgare* Mill),广西省百色市市售,取茴香的地上部分,晒干备用。

1.2 方法

1.2.1 茴香提取液的制备 用微波萃取法制备茴香提取液^[3]。取茴香茎叶干品100g粉碎,按水料比4:1浸泡40min,分次盛于1000ml的玻璃烧杯中,加盖置于微波炉中微波处理5次,每次30s。处理后取出,用10倍体积蒸馏水分2次浸提,每次30min,合并2次滤液,抽滤后浓缩至100ml,每ml含生药1g,即1000g·L⁻¹。

1.2.2 糖尿病模型建立 适应性饲养动物一周,造模前12h禁食不禁水,尾尖采静脉血测定空腹血糖值(FBG)。选取血糖值正常的大鼠40只随机分为正常对照组、二甲双胍组、茴香低剂量组、茴香高剂量组、模型对照组,共5组,每组8只。正常对照组单次腹腔注射等体积柠檬酸缓冲液,其余各组单次腹腔注射60mg·kg⁻¹链脲佐菌素(STZ)。注射STZ48h后测大鼠FBG,以血糖值≥11.1mmol·L⁻¹判断为成模标准^[4-5]。

1.2.3 干预治疗 二甲双胍组大鼠给予二甲双胍(0.15g·kg⁻¹),茴香低剂量组(1.5g·kg⁻¹)和高剂量组(3.0g·kg⁻¹)分别给予茴香提取液灌胃,模型组和对照组给同等体积蒸馏水灌胃,每天1次,共30d。

1.2.4 指标测定 于给药后第10d、20d和30d尾尖采静脉血测禁食不禁水12h空腹血糖值。第30d血糖检测结束后,用20%乌拉坦溶液行腹腔注射麻醉,于腹主动脉采血,收集血液标本,超速冷冻离心机分离血清,按说明书测定超氧化物歧化酶(SOD)活力、丙二醛(MDA)和NO含量。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计分析,各组数据以($\bar{x} \pm s$)表示,各组之间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD法;各组之间前后对比采用配对t检验,以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 给药后空腹血糖值变化 与造模前相比,模型组和其它干预治疗组大鼠0d的空腹血糖值显著升高(P<0.01),说明造模成功。干预治疗30d后,与0d相比,茴香高剂量组、茴香低剂量组及二甲双胍组的空腹血糖值均显著降低(P<0.01),而模型组无明显变化。

表1 茴香提取液对糖尿病大鼠空腹血糖值的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	空腹血糖值(mmol·L ⁻¹)			造模前与 0d比较		造模前与 30d比较		0d与 30d比较	
	造模前	0d	30d	t	P	t	P	t	P
模型组	5.71±0.63	17.95±1.99 ^b	17.83±2.41 ^b	16.443	0.000	13.314	0.000	0.201	0.846
茴香高剂量组	5.73±0.71	17.51±3.01 ^b	9.46±1.61 ^{ac}	12.598	0.000	4.700	0.002	5.680	0.001
茴香低剂量组	5.63±0.83	18.24±2.90 ^b	11.39±2.42 ^{bc}	11.112	0.000	6.523	0.000	11.333	0.000
二甲双胍组	5.68±1.02	17.66±3.14 ^b	11.08±2.55 ^{bc}	9.570	0.000	5.815	0.001	3.590	0.009
正常对照组	5.60±0.89	5.53±0.93	5.62±0.60	0.203	0.845	0.059	0.955	0.224	0.829

注:与对照组相比,a:P<0.05,b:P<0.01;与模型组相比,c:P<0.01

2.2 茴香提取液对糖尿病大鼠血清NO、MDA和SOD的影响 与对照组相比,模型组的NO和MDA含量增加(P<0.01),SOD活性降低(P<0.01)。与

模型组相比,茴香高剂量组的血清NO(P<0.05)和MDA含量(P<0.01)降低,SOD活性上升(P<0.05);而茴香低剂量组的血清NO含量和SOD活性

无明显差异,MDA含量降低($P < 0.05$),见表2。

表2 茴香提取液对糖尿病大鼠血清NO、MDA和SOD的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	NO ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	MDA ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	SOD ($\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$)
模型组	77.22±14.34 ^b	7.45±0.88 ^b	163.50±27.71 ^b
茴香高剂量组	62.09±14.65 ^c	5.87±1.06 ^d	198.54±30.22 ^{ac}
茴香低剂量组	69.17±10.85 ^a	6.42±0.99 ^{bc}	185.03±32.57 ^b
二甲双胍组	68.75±14.94 ^a	6.76±0.84 ^a	178.96±22.86 ^b
正常对照组	54.35±7.66	5.41±1.13	228.95±26.91
F	3.585	5.137	6.102
P	0.015	0.002	0.001

注:与对照组相比,a: $P < 0.05$,b: $P < 0.01$;与模型组相比,c: $P < 0.05$,d: $P < 0.01$

3 讨论

本研究通过注射链脲佐菌素制造糖尿病大鼠模型,模型组大鼠空腹血糖值稳定,造模成功。糖尿病是一种常见代谢性疾病,表现为胰岛素分泌绝对或相对不足,以及靶组织细胞对胰岛素敏感性降低(胰岛素抵抗)引起糖类、蛋白质、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是糖尿病发病机制的主要环节之一。IR是一个涉及许多细胞活动的复杂过程,不仅在肝脏、肌肉及脂肪组织存在IR,而且胰岛 β 与 α 细胞同样也存在IR^[6]。有文献报道糖尿病大鼠的口服葡萄糖耐量试验结果表明,糖尿病大鼠的胰岛素敏感性下降,出现了高胰岛素血症、胰岛素抵抗和血糖升高^[2]。

氧化应激是指机体因遭受各种伤害刺激,体内活性氧族(reactive oxygen species, ROS)产生过多,体内氧化系统和抗氧化系统失衡,最终产生细胞脂质过氧化,导致溶酶体、线粒体损伤,进而导致组织损伤,与IR产生密切相关。活性氧族主要通过激发细胞内的炎症传导路径和c-Jun氨基末端激酶(c-jun N-terminal kinase, JNK)通路,阻断胰岛素的信号转导通路,从而引发IR,而胰岛素抵抗引起的糖代谢紊乱能够加重活性氧族的产生与抗氧化防御之间失衡,引起恶性循环^[7-10]。

MDA作为脂质过氧化产物之一,可以反映体内脂质过氧化的程度,间接地反映细胞氧化损伤程度。本研究显示,与对照组相比,模型组的MDA含量增加和SOD活性下降,提示在糖尿病大鼠出现了氧化应激损伤,与文献^[11]所报道的糖尿病患者SOD活性下降,MDA含量显著性增高的研究结果相似。而茴香高剂

量组与模型组相比,MDA含量降低而SOD活性上升,提示茴香提取液能通过增强抗氧化系统中SOD活性来有效减低氧化应激损伤。NO作为细胞内和细胞间的信号转导分子,已被证实可通过介导高血糖、脂质及细胞因子所致的胰岛 β 细胞功能障碍,成为2型糖尿病发生的重要介质^[12]。本研究中模型组血清NO含量显著高于对照组,而茴香高剂量组的血清NO低于模型组,提示茴香提取液可降低NO含量,有利于改善胰岛素抵抗。茴香高剂量组的作用优于茴香低剂量组。

本研究表明,茴香提取液在降低血糖的同时可增强机体抗氧化能力,减轻糖尿病大鼠氧化应激损伤,修正糖尿病发病时活性氧的产生与抗氧化防御之间失衡,有利于改善胰岛素抵抗。

参考文献:

- [1] 柯永建. 小茴香的药物现代研究[J]. 海峡药学, 2009, 21(11): 101-103.
- [2] 王彩冰, 黄彦峰, 黄丽娟, 等. 茴香提取液对地塞米松诱导大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(3): 224-228.
- [3] 王威, 刘传斌, 修志龙. 高山红景天苷提取新工艺[J]. 中草药, 1999, 30(11): 824-826.
- [4] 刘晓云, 杨涛. 2011年美国糖尿病学会糖尿病医学诊治标准解读[J]. 中国医学前沿杂志, 2011, 3(4): 9-14.
- [5] 金英锦, 金奎龙. 链脲佐菌素糖尿病大鼠肝脏超微结构的变化[J]. 延边大学医学学报, 2000, 23(1): 8-10.
- [6] 辛欢欢, 郝光霞. 2型糖尿病胰岛细胞胰岛素抵抗的机制[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2012, 32(1): 47-49.
- [7] Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome [J]. Life Sci, 2009, 84(21-22): 705-712.
- [8] 王锦支, 程姗姗, 冯琳琳, 等. 52例2型糖尿病患者氧化应激状况分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(18): 1850-1851.
- [9] 邹德平, 许志忠, 曹灵, 等. 蜕皮甾酮对2型糖尿病大鼠肾组织氧化应激的影响[J]. 山东医药, 2012, 52(17): 25-27.
- [10] Fardoun RZ. The use of vitamin E in type 2 diabetes mellitus [J]. Clin Exp Hypertens, 2007, 29(3): 135-148.
- [11] 张爱琴, 徐莉军, 王明臣. 2型糖尿病患者血清氧化及抗氧化状态的研究[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(18): 43-44.
- [12] 宋春红, 李瑞峰. 一氧化氮在2型糖尿病发病机制中的作用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(1): 88-90.

收稿日期: 2015-11-02; 修回日期: 2015-11-23