

青海柴达木盆地唐古特白刺果实的 降血糖作用研究

索有瑞^{1,2}, 汪汉卿²

(1.中国科学院西北高原生物研究所, 青海 西宁 810001;

2. 中国科学院兰州化学物理研究所, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 研究青海柴达木盆地唐古特白刺果实的降血糖作用。采用四氧嘧啶所致的糖尿病小鼠和大鼠模型、肾上腺素和葡萄糖引起的高血糖小鼠模型, 以及正常小鼠口服给药, 测定各模型组实验动物的血糖水平; 并进行了急性毒性试验。唐古特白刺果实1.8g/kg和3.6g/kg剂量对四氧嘧啶所致糖尿病小鼠有较好的治疗作用, 可提高四氧嘧啶所致糖尿病大鼠的糖耐量; 对肾上腺素、葡萄糖引起的高血糖小鼠亦有明显的降血糖作用, 但对正常小鼠的血糖无明显影响; 急性毒性试验表明, 其最大灌胃量为53.5g/kg。结果表明, 唐古特白刺果实对多种高血糖动物模型具有较好的降血糖作用。

关键词: 唐古特白刺果实; 降血糖; 糖耐量, 动物实验

Studies on Hypoglycemic Effect of Fruit of *Nitraria tangutorum* Bobr. from Qinghai Tsaidam Basin

SUO You-rui^{1,2}, WANG Han-qing²

(1. Northwest Plateau Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810001, China;

2. Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China)

Abstract: In the present paper, the hypoglycemic effect of fruit of *Nitraria tangutorum* Bobr. was studied from Qinghai Tsaidam Basin. The blood glucose levels in each animal group were determined after oral administration, examined with the diabetes models of Wister rat and Kunming strain mouse induced by alloxan, the hyperglycemic models of Kunming strain mouse induced by epinephrine and glucose, and the control animals. Further, the acute toxicity experiment was made. It showed that the fruit of *Nitraria tangutorum* Bobr. at the dose of 1.8g/kg and 3.6g/kg not only had better therapeutical action on the diabetes model of Kunming strain mouse induced by alloxan, but also made an increase in the glucose-toleration of Wister rat in the diabetes model induced by alloxan. It had also significant hypoglycemic function on hyperglycemic animal models induced by epinephrine and glucose. However, it had no effect on the blood glucose level in the control animals. The acute toxicity experiment showed the maximum oral dosage was 53.5g/kg. The Result showed that the fruit of *Nitraria tangutorum* Bobr. has better hypoglycemic effect on various hyperglycemic animal models.

Key words: fruit of *Nitraria tangutorum* Bobr.; hypoglycemic effect; animal experiment; glucose-toleration

中国分类号: Q949.91 文献标识码: A 文章编号: 1002-6630 (2004) 07-0164-04

唐古特白刺(*Nitraria tangutorum* Bobr.)是蒺藜科白刺属的一个品种, 是一种防风固沙的优势野生灌木, 有着很高的经济、生态和药用价值。在青海省柴达木盆地的格尔木、诺木洪、香日德、小柴旦、乌兰、德令哈等地区的沙漠绿洲边缘, 广袤的盐碱沙滩地上唐古特白刺大量分布, 生境海拔为1900~3500m, 面积约有

25万km²[1]。近年来考察表明, 盆地具有开发价值的天然白刺林50万亩, 年产鲜果5~10万吨。为了配合西部开发, 通过资源开发利用达到生态环境保护的目的, 我们对白刺资源进行了系统研究[2~4]。白刺果实民间用于治疗脾胃虚弱, 消化不良, 神经衰弱, 感冒等症[5], 其叶则作为民间药用于治疗痉挛、神经痛和心律不齐等

收稿日期: 2003-11-06

基金项目: 国家财政部西部高新技术成果转化专项基金资助

作者简介: 索有瑞(1960-), 男, 研究员, 博士, 研究方向为青藏高原生物资源持续利用与保健食品科学。

症^[6]。我们发现以白刺果实为原料的果酱和果蜜对高血糖人群的血糖有显著的降低作用,可以明显改善糖尿病患者多饮、多食、多尿和消瘦、乏力等症状。因此为了明确唐古特白刺果实的降血糖作用,同时寻找新的多功能药食两用的降血糖药物和保健食品,对唐古特白刺进行了降血糖作用的实验研究。

1 实验材料

1.1 唐古特白刺果实

在青海省柴达木盆地腹地德令哈、都兰等地采集新鲜唐古特白刺(*Nitraria tangutorum* Bobr.)果实,压榨分离果核和果汁,果汁低温浓缩后冷冻干燥成冻干粉,果核磨成细粉。试验时果汁冻干粉和果核细粉按原始比例混合,用蒸馏水稀释成所需浓度。

1.2 药品和试剂

葡萄糖(分析纯) 上海浦明中学化工厂出品;盐酸肾上腺素注射液 上海禾丰制药有限公司出品,批号980502,用前加生理盐水稀释50倍,成20 μ g/ml;四氧嘧啶 美国Sigma公司产品,用前加生理盐水配成所需浓度;血糖测定试剂盒(葡萄糖氧化酶法) 保定长城临床试剂公司产品,批号990205。

1.3 实验动物

Wistar大白鼠和昆明种小白鼠 由青海省实验动物中心提供。

1.4 仪器

紫外可见分光光度计;电子显微镜等。

2 方法与结果

2.1 对正常小鼠血糖的影响

健康小白鼠40只,雌雄各半,体重21.8 \pm 1.9g,禁食3h,眼眶采血,测定正常小鼠血糖值,依据血糖值和体重分为4组:空白对照组、唐古特白刺低、中、高剂量组(相当于拟推荐成人每日食用量的5、15和30倍)。每日灌胃(ig)给药1次,对照组ig蒸馏水,连续7d,末次给药前禁食2h,给药后1.5h摘眼球取血,分离血清测定血糖值。结果见表1。结果可见,连续给药7d,唐古特白刺三个剂量对正常小鼠血糖值均未见显著影响。

表1 唐古特白刺对正常小鼠血糖的影响

组别	剂量(g/kg)	动物数(只)	血糖(mmol/L)	
			受试前	受试7d
空白对照组	0	10	7.32 \pm 1.27	7.47 \pm 1.11
唐古特白刺果实组	3.6	10	7.29 \pm 1.25	6.69 \pm 0.82
唐古特白刺果实组	1.8	10	7.41 \pm 1.29	6.89 \pm 1.49
唐古特白刺果实组	0.6	10	7.13 \pm 1.20	7.22 \pm 1.25

2.2 对四氧嘧啶性糖尿病小鼠的影响

健康小白鼠70只,雌雄各半,体重23.1 \pm 2.0g,随机分为对照组10只、四氧嘧啶模型组60只。模型组鼠尾静脉注射四氧嘧啶生理盐水液75mg/kg,对照组注射同体积生理盐水,72h后禁食3h,眼眶采血分离血清,测定血糖水平,选用血糖值11mmol/L以上的小鼠,按血糖值和体重分为四氧嘧啶模型组、四氧嘧啶+唐古特白刺果实0.6、1.8和3.6g/kg组。每天ig给药1次,对照组和四氧嘧啶模型组给予同体积蒸馏水,连续7d。末次给药前2h禁食,给药后1.5h摘眼球取血,分离血

表2 唐古特白刺果实对四氧嘧啶性糖尿病小鼠的影响

组别	剂量(g/kg)	动物数(只)	血糖(mmol/L)	
			服用前	服用7d
对照组	0	10	6.61 \pm 1.31	6.94 \pm 1.21**
四氧嘧啶模型组	0	12	22.23 \pm 3.49	24.34 \pm 3.99
四氧嘧啶+唐古特白刺组	3.6	12	22.08 \pm 2.68	19.43 \pm 3.96*
四氧嘧啶+唐古特白刺组	1.8	12	21.63 \pm 2.93	20.25 \pm 3.53*
四氧嘧啶+唐古特白刺组	0.6	12	21.69 \pm 2.98	23.32 \pm 3.82

注:与四氧嘧啶模型组比较 *p<0.05, **p<0.01。

表3 唐古特白刺果实对四氧嘧啶性糖尿病大鼠糖耐量的影响

组别	剂量(g/kg)	鼠数(只)	ig糖后不同时间(h)的血糖(mmol/L)				曲线下面积(mmol \cdot h/L)
			0	0.5	1	2	
对照组	0	10	5.93 \pm 1.32**	8.24 \pm 1.10**	9.73 \pm 2.69**	8.85 \pm 1.65**	17.31 \pm 2.83**
四氧嘧啶模型组	0	12	32.64 \pm 9.34	46.27 \pm 10.44	52.75 \pm 9.45	50.77 \pm 11.04	96.24 \pm 17.65
唐古特白刺组	1.8	10	26.93 \pm 9.45	35.06 \pm 11.15*	40.61 \pm 13.08*	38.47 \pm 10.88*	73.95 \pm 22.07*

注:与四氧嘧啶模型组相比 *p<0.05, **p<0.01。

表4 唐古特白刺果实对肾上腺素性高血糖小鼠血糖的影响

组别	剂量(g/kg)	动物数(只)	血糖(mmol/L)	
			受试前	受试7d后
对照组	0	14	6.63 ± 1.45	7.72 ± 1.09**
肾上腺素模型组	0	16	6.47 ± 1.29	17.74 ± 4.75
肾上腺素+唐古特白刺组	3.6	14	6.57 ± 1.11	13.50 ± 3.85*
肾上腺素+唐古特白刺组	1.8	14	6.95 ± 1.21	14.20 ± 3.58*
肾上腺素+唐古特白刺组	0.6	14	6.85 ± 1.01	17.15 ± 3.38

注:与肾上腺素模型组比较 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

表5 唐古特白刺果实对葡萄糖性高血糖小鼠血糖的影响

组别	剂量(g/kg)	动物数(只)	血糖(mmol/L)	
			受试前	受试7d
对照组	0	14	6.89 ± 1.24	6.82 ± 0.97**
葡萄糖模型组	0	14	7.11 ± 1.39	17.83 ± 2.55
葡萄糖+唐古特白刺组	3.6	14	7.07 ± 1.49	14.46 ± 3.88**
葡萄糖+唐古特白刺组	1.8	14	6.99 ± 1.19	15.73 ± 1.93*
葡萄糖+唐古特白刺组	0.6	14	6.78 ± 1.31	18.08 ± 3.21

注:与葡萄糖模型组比较 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

清,测定血糖水平。结果见表2。

唐古特白刺果实 1.8g/kg 和 3.6g/kg 对四氧嘧啶性糖尿病小鼠的血糖,具有明显的抑制作用。提示唐古特白刺对四氧嘧啶性糖尿病具有一定治疗作用。

2.3 对四氧嘧啶性糖尿病大鼠糖耐量的影响

健康雄性大白鼠 32 只,体重 206 ± 23 g。随机分为对照组、四氧嘧啶模型组、四氧嘧啶+唐古特白刺 1.8g/kg 组。每天 ig 给药 1 次,前 2 组 ig 同体积蒸馏水,连续 14d。给药第 12d 禁食 16h,在戊巴比妥钠麻醉下,经股静脉注射四氧嘧啶生理盐水液 50mg/kg,对照组注射同体积生理盐水,48h 后形成四氧嘧啶糖尿病模型。大鼠再禁食 16h,然后尾部采血,测定大鼠空腹血清血糖,即 0 时血糖,随后 ig 50% 葡萄糖注射液 5g/kg,并分别于给糖后 0.5、1 和 2h 尾部采血,测定血清血糖,并计算糖耐量曲线下面积($\text{mmol} \cdot \text{h/L}$)。结果见表 3。

结果表明,对照组大鼠血糖 ig 葡萄糖 0.5h 时已升高,1h 时达峰值,之后下降;四氧嘧啶模型组大鼠血糖在 0 时已处于较高水平,给糖后又不断升高,1h 后也有所回落,整个期间血糖均显著高于对照组($p < 0.01$);唐古特白刺果实 1.8g/kg 组大鼠血糖在 0.5~2h 期间,均明显低于四氧嘧啶模型组($p < 0.05$)。另外,唐古特白刺组的糖耐量曲线下面积亦明显低于四氧嘧啶模型组($p < 0.05$)。提示,唐古特白刺 1.8g/kg 可明显改善四氧嘧啶所致的大鼠糖耐量异常,即提高耐糖功能。

2.4 唐古特白刺果实对四氧嘧啶糖尿病大鼠胰岛组织形态的作用

上述大鼠脱颈处死后,立即取胰脏,于 Bouin 氏

液中固定,HE 染色,光镜观察。结果可见,对照组大鼠胰岛形态规则,周边清晰, β 细胞胞浆内胰岛素分泌颗粒呈深紫色,而且分布均匀、质细,无异常现象。模型组大鼠胰岛 β 细胞萎缩,数目减少,结构不清,排列紊乱,有脱颗粒现象,有些胰岛细胞肥大,胞浆内分泌颗粒稀疏,分泌反应低下。唐古特白刺组大鼠胰岛数目较对照组为少,且有一定程度的萎缩,但较模型组体积增大, β 细胞分泌颗粒增多,有返回现象,生长活跃,周边毛细血管丰富,可见粉染粗颗粒的分泌物。组织形态观察结果提示,唐古特白刺果实对四氧嘧啶所致大鼠胰岛 β 细胞的损伤有保护与修复的功能。

2.5 对肾上腺素性高血糖模型小鼠血糖的影响

健康小白鼠 72 只,雌雄各半,体重 21.2 ± 1.7 g,禁食 3h,眼眶采血,测定正常小鼠血糖值,依据血糖值及体重随机分为 5 组:对照组、肾上腺素模型组、肾上腺素+唐古特白刺高、中、低剂量组。每天 ig 给药 1 次,前 2 组给予蒸馏水,连续 7d,末次给药前 2h 禁食,给药后 1h,正常对照组腹腔注射(ip)生理盐水,其余各组均 ip 肾上腺素 0.2mg/kg,30min 摘眼球取血,用葡萄糖氧化酶法测定血清血糖值。结果见表 4。

结果可见,唐古特白刺果实高、中剂量在 0.5h 时均具有明显对抗肾上腺素的升血糖作用,即对肾上腺素性高血糖小鼠具有明显的降血糖作用。

2.6 对葡萄糖性高血糖模型小鼠血糖的影响

健康小白鼠 70 只,雌雄各半,体重 20.7 ± 1.9 g,禁食 3h,眼眶采血,测定正常小鼠血糖值,依其值及

体重随机分为5组,对照组、葡萄糖模型组、葡萄糖+唐古特白刺0.6、1.8和3.6g/kg组。对照组和葡萄糖组ig给予等体积的蒸馏水,各组每天给药或水1次,连续7d,末次给药前2h禁食,给药后1h ip葡萄糖注射液2g/kg,对照组ip等体积的生理盐水,30min后摘眼球取血,用葡萄糖氧化酶法测定血清血糖值。结果见表5。

结果可见,唐古特白刺1.8g/kg和3.6g/kg对0.5h血糖升高有显著的抑制作用,即对葡萄糖性高血糖小鼠具有明显的降血糖作用,且呈现量效应关系。

2.7 急性毒性试验

经预试无法测出小鼠半数致死量(LD₅₀),因此对唐古特白刺果实的小鼠最大灌胃量进行了实验。

取健康昆明种小鼠20只,雌雄各半,体重22.3±2.1g,以最大浓度和最大体积给小鼠灌胃给药,24h给药3次,连续观察7d,期间可见小鼠行为、活动、粪便、饮食正常,毛色白而光滑,也未见其它异常现象,体重增长正常,解剖观察心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、肠等脏器,均无异常。计算其最大灌胃量为53.5g/kg,可见小鼠对唐古特白刺果实的耐受量极大,毒性极小。

3 讨论

高血糖和糖尿病是一种常见的慢性内分泌代谢性疾病,随着生活水平的提高,其发病率逐年增加,已成为危害人类健康的常见病和多发病。其发病机理主要是胰岛β细胞分泌胰岛素绝对或相对不足,导致了糖代谢紊乱。用不同的化学物质,所导致的糖尿病动物模型的致病机理不同。四氧嘧啶造成胰岛β细胞特异性损伤,使胰岛素分泌减少,造成拟似糖尿病的动物模型^[7,8];肾上腺素是促进肝脏和肌糖原分解使血糖升高^[9];葡萄糖可直接迅速地升高血糖。本实验采用多种糖尿病和高血糖动物模型,实验结果表明,唐古特白刺果实对各

种糖尿病动物模型有效,对四氧嘧啶所导致的小鼠高血糖具有明显抑制作用,可提高四氧嘧啶所致糖尿病大鼠的耐糖功能;可明显降低肾上腺素性和葡萄糖性高血糖小鼠的血糖,且呈剂量效应关系;而对正常小鼠血糖无显著影响,同时毒性极小。因此药理学实验结果与民间食用用于改善糖尿病的结果一致,即唐古特白刺果实确实有明显的降血糖作用,以此可进行以白刺果实为主要原料的药品、保健食品和营养食品的开发,为糖尿病和高血糖人群提供安全、无毒副作用的天然绿色产品,同时为规模化开发唐古特白刺资源提供科学依据。

参考文献:

- [1] 王宁. 白刺资源及开发前景[J]. 陕西林业科技, 2000, (1): 17.
- [2] 索有瑞,李天才. 红珍珠降糖胶囊的开发研究[J]. 青海科技, 2001, (1):23.
- [3] 高航,索有瑞. 柴达木盆地地区西伯利亚白刺和唐古特白刺的氨基酸含量及其营养评价[J]. 氨基酸和生物资源, 2002, 24(4):4.
- [4] 高航,李天才,索有瑞. 柴达木地区唐古特白刺和西伯利亚白刺中矿物质元素的分析[J]. 广东微量元素科学, 2002, 9(8):52.
- [5] 贾忠建,朱广军,王继和. 唐古特白刺黄酮类化合物的研究[J]. 植物学报, 1989, 31(3):241.
- [6] Duan J A, Williams I D, Che C T, et al. Tangutorine: A Novel β-Carboline Alkaloid from *Nitraria tangutorum*[J]. *Tetrahedron Letters*, 1999, 40:2591.
- [7] Heikila R E, Maldonoto A, Clatrs C R. The prevention of alloxan-induced diabetes by amygdalin[J]. *Life Sci*. 1980, 27: 659.
- [8] 周庆伟,宗瑞义,谢湘林,等. 天芪胶囊降糖作用的实验研究[J]. 中草药, 1997, 28(2):95.
- [9] 章灵华,肖培根. 灵芝孢子粉提取物对实验性糖尿病的防治作用[J]. 中草药, 1993, 24(5):246.

会议征稿

我杂志社将于2004年10月24~27日在天津举办“第三届食品科学国际年会”。欢迎食品专家、学者参加此次高级论坛,并踊跃投稿。会议论文发表在《食品科学》2004年第10期。