

# 复方南瓜粉对糖尿病模型小鼠药理作用的实验研究

张雪萍,白学敏(温州市医药科学研究所,浙江 温州 325003)

**摘要:**目的 研究复方南瓜粉对糖尿病小鼠的药理作用。方法 以四氧嘧啶法制病理模型,观察空腹血糖(FBG)、餐后血糖(PBG)、胰岛素水平、体重变化及肾脏病理改变等项指标,综合评价复方南瓜粉的药理作用。结果 实验组 FBG、PBG 显著降低( $P < 0.01$ ),胰岛素水平提高( $P < 0.01$ ),对肾脏有积极的保护作用。结论 复方南瓜粉能显著降低糖尿病小鼠的血糖水平,抑制糖尿病肾病的发生。

**关键词:**复方南瓜粉;糖尿病;糖尿病肾病

中图分类号:R285.5 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2004)04-0278-03

## Effect of compound pumpkin powder on diabetic mice

ZHANG Xue-ping, BAI Xue-min (Wenzhou Research Institute of Medical Science; Wenzhou 325003, China)

**ABSTRACT:OBJECTIVE** To study the effect of compound pumpkin powder on diabetic mice. **METHOD** Diabetic model was induced by alloxan in mice. FBG, PBG, insulin level, body weight and indexes of nephropathy were determined. **RESULTS** Compared with the model group, compound pumpkin powder decreased FBG and PBG, increased the insulin level and protected the diabetic nephropathy significantly. **CONCLUSION** Compound pumpkin powder can decrease the blood sugar and inhibit diabetic nephropathy in mice.

**KEY WORDS:** compound pumpkin powder; diabetic mellitus; diabetic nephropathy

目前,糖尿病已成为威胁人类健康的危险杀手。据报道,我国糖尿病患者约4000多万,90%以上是由于生活方式和饮食结构不当引起的2型糖尿病。国内外同仁一致认为,改变传统的膳食结构对于预防和治疗糖尿病的发生和发展有着重要的作用。我们选择南瓜粉为主料辅以药食同用的物质组成复方,详尽研究了对四氧嘧啶致糖尿病模型小鼠的血糖、胰岛素水平、肾脏并发症的影响。结果提示,复方南瓜粉在降低糖尿病小鼠血糖水平,保护肾脏功能方面有积极的作用。现报告如下:

### 1 材料与仪器

南瓜粉为葫芦科植物南瓜 *Cucurbita moschata* Duch 的果实经加工制成的粉末,购自齐齐哈尔市南瓜粉研究所。药食共用物质(山药、茯苓、薏苡仁等)均购自温州市药材公司,符合《中国药典》2000版一部规定。实验用小鼠温州医学院实验动物中心提供。四氧嘧啶为 SIGMA CHEMICAL CO 产品。血糖测定仪为 Accur-CHEK Advantage Made in USA 产品,检验范围 0.6~33.3 mmol/La。透射电子显微镜。日立-600。XH-6010r 放射免疫计数器。2 实验方法

### 2.1 模型制造

预选 ICR 雄性小鼠 68 只(18~24g)。其中 10 只作空白对照,其余 58 只禁食 16h 后,经腹腔注射 2% 四氧嘧啶(190 mg/kg),在低血糖时相给 20% 葡萄糖作饮用水。72h 后选用空腹血糖  $\geq 13.0$  mmol/L30 只。随机分成模型对照及复方南瓜粉实验组(高低剂量)3 组,每组 10 只。

### 2.2 复方南瓜粉制备

将药食两用物质用水浸泡 30 min,水煎煮两次,过滤。将滤液与南瓜粉、鼠料混合制成颗粒,80℃烘干。简称 FNF。

### 2.3 实验设计

实验组(1,2)分别按南瓜粉量 10g/kg 及 20g/kg 投放饲料,每日一次,不足部分喂鼠料,空白对照组按常规饲养。分别测定空腹血糖、餐后血糖;考察给药时间与降糖作用的关系;观察饮水量与排尿量、排便量变化等项目。50d 后解剖,取眼眶血测胰岛素水平,取肾脏称重、切片做电子显微镜检查。另设实验组观察抗  $\beta$  细胞损伤作用。同时观察南瓜粉对正常小鼠的作用。

### 2.4 统计学处理

实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间数据用  $t$  检验比较; 计数资料用  $\chi^2$  检验。

### 3 实验结果

#### 3.1 血糖变化

用复方南瓜粉饲料喂养 18d 后测空腹及餐后血糖。空腹血糖测定前禁食 12h, 与 0d 比较, 计算下降百分率, 数据如表 1。餐后血糖测定在给饲料 3h 后进行。其结果空白对照组

表 1 空腹血糖变化情况 ( $\bar{x} \pm s, n = 9$ )

分 组	剂量 (g/kg)	零天 (mmol/L)	28d (mmol/L)	下降 (mmol/L)	变化 (%)
空白对照组		4.06 ± 0.538	4.37 ± 0.61	+ 0.31	+ 8.34 ± 16.94
模型对照组		20.71 ± 1.832	13.02 ± 2.145	- 7.69	- 37.13 ± 15.20
FNF1 组	10	21.35 ± 2.020	6.72 ± 1.624	- 14.63	- 69.55 ± 6.01
FNF2 组	20	20.08 ± 2.907	8.30 ± 3.931	- 11.78	- 58.67 ± 11.30

#### 3.2 胰岛素水平测定

实验进行 50d 后, 禁食 12h, 眼眶取血, 用放免法测定胰岛素水平, 空白对照组, 模型对照组, FNF1 组, FNF2 组分别为 19.37 ± 13.46, 15.21 ± 2.59, 23.02 ± 5.20, 25.00 ± 13.62 mmol/L。FNF 组胰岛素水平与模型组相比有显著性差别,  $P < 0.01$ 。提示复方南瓜粉有刺激胰岛素分泌功能。但 FNF 组之间没有显著差别, 推论与南瓜粉含量无关。

#### 3.3 肾脏切片电子显微镜检查及解剖所见

电镜所见模型对照组肾小球毛细血管基底膜弥漫性增厚, 局部增厚明显处达 300 ~ 500nm, 部分肾小管上皮细胞轻度水肿, 少数上皮细胞有糖原沉着。线粒体轻度扩张, 系膜基质增多, 部分器官腔狭窄。FNF 组肾小球毛细血管基底膜大多正常, 有局灶性增厚, 肾小管上皮细胞水肿不明显, 线粒体未见明显水肿, 未见糖原沉积现象。空白组基底膜厚约 100 ~ 120nm。解剖中还发现模型对照组腹腔脏器粘连严重, 肾脏严重水肿, 与空白对照组比较肾重量有明显差异。

#### 3.4 服用复方南瓜粉时间与降血糖作用考察

测定 FNF1 组动物服用本处方饲料第 7, 17, 28 天的空腹血糖, 给药前, 给药后 7, 17, 28 天的平均血糖值分别为 23.07 ± 1.78, 5.59 ± 3.69, 7.90 ± 2.39, 6.72 ± 1.62, 6.75 ± 1.03 mmol/L, 基本上保持在 6.75 mmol/L 之间, 作用平稳。

#### 3.5 抗 $\beta$ 细胞损伤实验

取雄性小鼠 (18 ~ 23g) 若干只, 用 2% 四氧嘧啶按 200 mg/kg 腹腔注射, 不给任何抢救措施。72h 后测空腹血糖, 将入选小鼠随机分成 2 组, 每组 14 只。用复方南瓜粉喂养 14d, 记录存活及体重变化情况。结果如表 2。

表 2 实验动物存活及体重变化情况

Tab 2 Animal live and weight change caused by compound pumpkin powder

分组	存活数量 (只)		平均体重 (g)	
	0	14	0	14
模型对照组	14	5	20.14 ± 1.460	18.60 ± 3.130
FNF 组	14	10	20.14 ± 1.657	17.50 ± 2.273

14d 存活情况经  $\chi^2$  检验,  $\chi^2 = 11.45 > 6.635, P < 0.01$ 。结果显示 FNF 组存活率显著提高, 体重增长速度低于模型

组, 模型对照组, FNF1 组, FNF2 组分别为 5.26 ± 0.76, > 33.3, 29.4 ± 4.31, 26.8 ± 2.97 mmol/L。FNF1 组与模型组对照  $P < 0.01$ , 结果显示本方在降低空腹血糖方面有显著作用。但南瓜粉的增加没有显示出量效关系。与模型组对照, FNF1 组餐后血糖相对降低 11.7%,  $P < 0.05$ ; FNF2 组相对降低 19.52%。提示南瓜粉的增加更有利于餐后血糖的改善。

对照组。提示复方南瓜粉能抵抗细胞毒剂的损伤, 可能与迅速调整机体功能有关。

#### 3.6 其他

实验中观察到 FNF 组小鼠毛色光泽柔顺, 活泼喜动; 饮水量, 尿量随治疗时间延续而减少; 粪便量多色暗松软; 尾部静脉血色泽鲜红, 流动性好; 尸检中未见异常。模型对照组小鼠毛色灰暗杂乱, 呆滞嗜睡; 饮水量, 尿量持续增多; 粪便与正常组无异; 尾部静脉血色泽暗红, 黏滞, 很难采集; 尸检中发现腹腔胰腺侧普遍存在严重粘连现象, 个别肾脏出现明显脓肿, 肾脏重量明显大于空白对照组。

#### 3.7 南瓜粉对正常小鼠血糖的影响

空白组小鼠给含南瓜粉饲料 10g/kg 12d 后, 测定 FBG、PBG。其中 PBG 测定是在饲料 3h 后进行, 比较给南瓜粉前后的血糖的变化。统计结果显示, 南瓜粉对正常小鼠 FBG、PBG 的影响无显著意义 ( $P > 0.01$ )。结果如表 3。

表 3 南瓜粉对正常小鼠血糖的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab 3 Effect of pumpkin powder on blood sugar of normal mice ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

FBG (mmol/L)		PBG (mmol/L)	
给药前	给药后	给药前	给药后
4.06 ± 0.538	4.37 ± 0.631	5.26 ± 0.762	5.36 ± 0.542

## 4 结果与讨论

4.1 中医学认为消渴症(糖尿病)在临床多见阴虚、气虚、阳虚、燥热、血淤、气滞、痰湿、热毒等症, 医家有各种辩证施治方案。我们根据益气养阴的理念, 选择药食同用的南瓜粉、山药、薏苡仁等组方, 力求达到补中益气、补脾滋肾、清热健脾、化气行水之功效, 改善整体功能, 提高生命质量。现代研究成果表明复方南瓜粉中含有丰富的酸性多糖、氨基酸、尼克酸、微量元素及果胶等成分, 在糖尿病的防治中有重要的生理活性<sup>[1, 2]</sup>。

4.2 研究结果表明该方能迅速平稳降低四氧嘧啶致糖尿病小鼠模型的空腹血糖、餐后血糖, 其作用机制可能是多方面的。其一, 复方南瓜粉有刺激胰岛素分泌功能。数据显示 FNF 组胰岛素水平显著高于模型对照组。资料记载山药多糖能使正常小鼠血糖下降<sup>[3]</sup>, 微量元素锌能促进免疫功能、

胰岛素活性及合成与分泌<sup>[4]</sup>,这些因素应视为该功能的重要依据;其二,有抵抗四氧嘧啶对 $\beta$ 细胞的损伤,修复 $\beta$ 细胞功能作用。已证明薏苡仁多糖抗氧化,提高免疫力的功能对 $\beta$ 细胞有保护作用<sup>[5]</sup>。复方中具有相似功能的山药多糖、茯苓多糖有可能强化这一功能。实验中小鼠生存率的显著提高充分证明这一点;其三,提高受体敏感性,改善糖耐量。实验结果显示南瓜粉对正常小鼠的FBG、PBG无显著影响而有利于糖尿病小鼠PBG的降低,说明其降血糖功能并非是刺激胰岛素分泌,可能是与提高受体敏感性有关。而复方中含有的氨基酸、尼克酸及微量元素铬是糖耐量因子(GTF)的三要素<sup>[6]</sup>,有可能发挥GTF样作用,进一步改善糖耐量;其四,促进组织利用。薏苡仁多糖在抑制肝糖元分解、肌糖元分解、抑制糖元异生方面有独到的功能<sup>[7]</sup>,可能也是复方降糖作用又一途径;其五,调节胃肠道功能。由酸性杂多糖构成的半纤维素及大量的果胶同样有着积极的生理活性,抑制肠道厌氧菌促进嗜氧菌生长,使大肠中胆酸生成减少,粪便变软;可促进肠蠕动,降低餐后血糖水平;延缓胃排空时间,饱满感减轻体重等。实验中观察到小鼠的体重下降,排便色黑松软等现象证实了这一理论。

4.3 实验结果显示的对肾脏的保护作用在糖尿病并发症的防治方面具有特别重要的意义。糖尿病肾病的特异性改变包括肾小球基底膜增厚,系膜基质扩张,基膜样物质聚集,出入球小动脉玻璃样变,与糖尿病病情轻重和病情长短等因素有关<sup>[8]</sup>。实验证明模型对照组基底膜厚度是FNF组的2~5倍,基质增多,管腔狭窄,已基本上具备上述特征;FNF组各项指标接近正常组。说明对糖尿病肾病的防治是卓有成效

的。其作用机制应该与快速平稳的降血糖、强有力的抗氧化、全面提高免疫力有必然的联系,深层次的机制还在研究之中。

综上所述,复方南瓜粉对糖尿病实验小鼠各项病理指标的明显改善是一个综合性的整体调理作用,是各种作用的有机整合和发展,突出了复方制剂多成分、多靶点、多层次、多渠道、多方位、多机制的药理作用优势,是祖国医学的杰出贡献。

#### 参考文献

- [1] 苗明三. 食疗中药药理学[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 39, 349, 379, 625.
- [2] 熊学敏, 曹珏. 南瓜多糖有效部位的提取分离及降糖作用的研究[J]. 中国现代应用药学, 2001, 18(4): 266.
- [3] 郝志奇. 山药水煎液对实验小鼠的降糖作用[J]. 中国药科大学学报, 1991, 22(3): 158.
- [4] 吕仁和. 糖尿病及其并发症中西医诊疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997, 578~580.
- [5] 徐梓辉, 周世文, 黄林青. 薏苡仁多糖对四氧嘧啶致大鼠胰岛B细胞损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2000, 16(6): 639.
- [6] 吕仁和. 糖尿病及其并发症中西医诊疗学[M]. 北京: 人民出版社, 1997, 83, 471.
- [7] 徐梓辉, 周世文, 黄林清. 薏苡仁多糖的分离提取及其降血糖作用的研究[J]. 第三军医大学学报, 2000, 2(6): 639.
- [8] 丁学屏. 糖尿病的中医治疗[M]. 上海: 上海中医药大学出版, 1998, 211.