

李敏,杨晨钰,傅超慧,等. 马齿苋/甘草/蒲公英及其复方改善2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的实验研究[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(4): 517-524.

Li M, Yang CY, Fu CH, et al. Study of purslane/licorice/dandelion compound on insulin resistance in type 2 diabetic rats[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(4): 517-524.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.04.012

# 马齿苋/甘草/蒲公英及其复方改善2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的实验研究

李敏<sup>#\*</sup>, 杨晨钰<sup>#</sup>, 傅超慧, 熊一功, 凌云

(长沙医学院医学检验学院, 长沙 410219)

**【摘要】** **目的** 探讨马齿苋、甘草、蒲公英及其复方对2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的情况。**方法** 小剂量链脲佐菌素联合高糖高脂饮食建立2型糖尿病大鼠模型,造模成功后随机分为模型组、马齿苋组、甘草组、蒲公英组、复方组及二甲双胍组并设正常组。干预4周后,测定各组大鼠FBG、TC、TG、HDL、LDL、FINS数值的变化并计算AI值、ISI值和IRI值。取胰腺组织制成切片,染色后观察胰岛细胞的形态学变化。**结果** (1)各单方和复方干预组体重与模型组比较均具有显著性差异( $P < 0.01$ ),但效果不及二甲双胍。(2)2周时,各干预组大鼠FBG值与模型组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );4周时,各干预组大鼠FBG值均显著降低( $P < 0.01$ );干预2周以及干预4周复方组与二甲双胍组比较差异不具有统计学意义( $P > 0.05$ )。(3)复方组和二甲双胍组糖负荷后0.5、1、2 h血糖值均显著降低,但2 h血糖比较有统计学差异( $P < 0.05$ )。(4)各干预组与模型组比较ISI值显著升高、IRI值显著降低( $P < 0.01$ ),复方组IRI值与二甲双胍组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。(5)复方组血清TC、TG、LDL-C值显著降低( $P < 0.01$ ),HDL-C值显著升高( $P < 0.01$ ),同时发现二甲双胍组TC、TG、HDL-C和LDL-C水平与复方组相似( $P > 0.05$ )。(6)显微镜下观察发现复方组有修复增生表现,细胞排列均匀,大小一致,与二甲双胍组相似。**结论** 马齿苋、甘草、蒲公英复方可调节糖脂代谢紊乱、修复胰岛 $\beta$ 细胞从而改善胰岛素抵抗。整体效果优于单方。

**【关键词】** 马齿苋;甘草;蒲公英;复方;降血糖;胰岛素抵抗;胰岛 $\beta$ 细胞

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020)04-0517-08

## Study of purslane/licorice/dandelion compound on insulin resistance in type 2 diabetic rats

LI Min<sup>#\*</sup>, YANG Chenyu<sup>#</sup>, FU Chaohui, XIONG Yigong, LING Yun

(College of Medical Laboratory, Changsha Medical College, Changsha 410219, China)

Corresponding author: LI Min. E-mail: 1273088185@qq.com

**【Abstract】** **Objective** To explore the effects of purslane, licorice, and dandelion compound on insulin resistance in type 2 diabetic rats. **Methods** Low-dose streptozotocin was combined with a high-sugar and high-fat diet to establish

**【基金项目】** 湖南省大学生创新创业训练计划项目(湘教通[2019]219号-2410),湖南省教育厅科研项目(17C0176),湖南省卫生计生委基金科研课题(C20180131)。

Funded by Hunan Province University Students Innovation and Entrepreneurship Training Program Project(Xiang jiao tong[2019] No.219-2410); Scientific Research Project of Hunan Provincial Department of Education(17C0176)and Scientific Research Project of Hunan Provincial Health and Family Planning Commission(C20180131)

**【作者简介】** 李敏(1987—),女,硕士,讲师,主要检验医学研究。Email: 1273088185@qq.com;

杨晨钰(1999—),女,本科。

#共同第一作者

**【通信作者】** 李敏(1987—),女,硕士,讲师,主要检验医学研究。Email: 1273088185@qq.com

type 2 diabetic rats. After successful modeling, they were randomly divided into control (normal), model, purslane, licorice, dandelion, compound, and metformin groups. After 4 weeks of intervention, Fasting blood glucose (FBG), Serum total cholesterol (TC), Triglyceride (TG), High-density lipoprotein (HDL), Low-density lipoprotein (LDL), and Fasting insulin (FINS) were measured in each group of rats. The changes in the values were calculated and Atherosclerosis index (AI), Insulin sensitivity index (ISI), and Insulin resistance index (IRI) values were calculated. The pancreatic tissue was cut into sections and the morphological changes were observed after staining. **Results** (1) The weight of each intervention group was significantly different from that of the model group ( $P < 0.01$ ), but the effect was not as good as metformin. (2) At 2 weeks, the FBG value of each intervention group was significantly lower than that of the model group ( $P < 0.05$ ); at 4 weeks, the FBG value of each intervention group was significantly lower ( $P < 0.01$ ), and there was no statistical significance between the compound group and the metformin group before and after 2 weeks and 4 weeks of intervention ( $P > 0.05$ ). (3) The 0.5, 1, and 2 h blood sugar values of the compound and metformin groups were significantly lower after the glucose load, but there was a significant difference in 2-h blood glucose ( $P < 0.05$ ). (4) The ISI and IRI values of each intervention group were significantly higher and lower than those of the model group, respectively ( $P < 0.01$ ). (5) The levels of TC, TG, HDL-C, and LDL-C in the metformin group were similar to those in the compound group ( $P > 0.05$ ). (6) Microscopic observation revealed that the compound group underwent repair and proliferation, and the cells were arranged evenly and uniformly in size, similar to those in the metformin group. **Conclusions** Purslane, licorice, and dandelion compound can regulate glucose and lipid metabolism disorders, repair islet  $\beta$  cells, and thereby improve insulin resistance. The overall effect of combination treatment is better than that achieved with single treatment.

**【Keywords】** purslane; glycyrrhiza; dandelion; compound; hypoglycemic; insulin resistance; islet  $\beta$  cell

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 本质是胰岛素敏感性降低导致的葡萄糖代谢异常, 一般存在于肝、脂肪和骨骼组织中, 是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 发病的主要机制之一。IR 以肥胖、糖脂代谢紊乱、糖耐量异常和高胰岛素血症为特征。改善 IR 对防治 T2DM 具有重要作用。天然植物可多靶点、多途径、多环节地改善 IR 且副作用小<sup>[1-2]</sup>。研究发现马齿苋包含多糖、黄酮、生物碱等多种化学成分, 多糖能通过保护胰岛  $\beta$  细胞降低血糖<sup>[3-5]</sup>。甘草的主要成分是黄酮类、甘草酸和多糖, 其中黄酮发挥的抗氧化作用有效改善了糖脂代谢紊乱<sup>[4-6]</sup>。蒲公英中黄酮类具有抗氧化效果, 三萜类可降低胆固醇, 多糖抗氧化和糖苷酶抑制活性显著<sup>[7-9]</sup>。目前没有关于三种植物制成复方作用于糖尿病动物的实验研究报导。因此, 本研究通过链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 建立 2 型糖尿病大鼠模型, 采用马齿苋、蒲公英、甘草复方进行干预, 同时与临床抗高血糖药物盐酸二甲双胍比较, 评价单方及复方对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠的作用效果。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物

8 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠 42 只, 体重 210 ~ 230 g, 购自长沙市天勤生物技术有限公司【SCXK

(湘)2019-0014】, 饲养于长沙医学院动物实验中心【SYXK(湘)2017-0003】, 温度 22 ~ 25°C, 昼夜 12 h 自动切换。所有实验均符合实验动物伦理学要求。

#### 1.1.2 药材

马齿苋、蒲公英、甘草干品各 1 kg, 购于安徽亳州康美中药有限公司, 经长沙医学院药学院中药学教研室鉴定为 *Protulaca oleracea* L. (全草)、*Taraxacum mongolicum* Hand.-Mazz. (全草)、*Glycyrrhiza uralensis* Fisch (根及根状茎)。

#### 1.1.3 试剂与仪器

链脲佐菌素 (Streptozotocin, STZ) (批号 S0130, 美国 Sigma 公司); 盐酸二甲双胍 (中美上海施贵宝制药有限公司, 批号 190509); 胰岛素、TC、TG、HDL-C、LDL-C 检测试剂盒 (南京建成生物工程研究所); 血糖测试仪及配套血糖试纸 (三诺, 中国); 全自动生化分析仪 (日立 7180, 日本); 酶标仪 (迈瑞 CL-1000i, 中国); 紫外可见分光光度计 (津岛 UV-1240, 日本)。

## 1.2 方法

### 1.2.1 马齿苋、甘草、蒲公英提取液的制备

马齿苋、蒲公英、甘草干品粉碎得粗粉。马齿苋提取液: 马齿苋粗粉 100 g 按 1:10 料液比加入蒸馏水, 浸泡 30 min, 煮沸后小火煎 20 min, 重复三次后过滤离心, 合并上清液于旋转蒸发器蒸发浓缩至生药浓度 1 g/mL (生药浓度 = 生药重量/汤剂体

积)。蒲公英提取液、甘草提取液:分别取粗粉 100 g 按 1:10 料液比加入蒸馏水,浸泡 30 min,煮沸后小火煎 30 min,重复三次后过滤离心,合并上清液于旋转蒸发器蒸发浓缩至生药浓度 1 g/mL。马齿苋、蒲公英、甘草复方:马齿苋、蒲公英、甘草粗粉各 100 g 按 1:10 料液比加入蒸馏水,浸泡 30 min,煮沸后小火煎 30 min,重复三次后过滤离心,合并上清液于旋转蒸发器蒸发浓缩至生药浓度 1 g/mL。提取液保存在 4℃ 冰箱备用,临用时水浴加热。

### 1.2.2 马齿苋、蒲公英、甘草提取液总黄酮、多糖含量测定

精密称取 120℃ 下干燥至恒重的芦丁标准品 10 mg,用 60% 乙醇溶解、定容至 100 mL 容量瓶中,即得到 0.1 mg/mL 的芦丁标准品溶液。精密吸取芦丁标准品溶液 0.0、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL,分别置于 10 mL 容量瓶中,加入 5% 硝酸钠溶液 0.4 mL,摇匀后静置 6 min,加入 10% 硝酸铝溶液 0.4 mL,摇匀后静置 6 min,加入 4% 氢氧化钠溶液 4 mL,用 60% 乙醇定容至刻度处,静置 15 min 后在 510 nm 处测定吸光度,以标准品浓度  $C$  (mg/mL) 为横坐标,吸光度  $A$  为纵坐标,绘制标准曲线,得回归方程:  $A = 3.44C + 0.002$  ( $R^2 = 0.9995$ )。按 1.2.1 方法配置各提取液三份,分别精密吸取各提取液 1 mL,置于 10 mL 容量瓶中,按上述方法进行吸光度测定,带入回归方程,计算得出各提取液总黄酮质量浓度。按公式计算各提取液多糖含量:含量 (%) = 质量浓度 (mg/mL) × 稀释倍数 × 体积 (mL) / 粗粉质量 (g) × 100%,取平均值。马齿苋提取液、蒲公英提取液、甘草提取液、复方提取液总黄酮含量分别为:1.34%、1.83%、0.61%、1.44%。

精密称取 100 mg 葡萄糖标准品,用蒸馏水配成浓度 1 mg/mL 溶液。取上述样液 10 mL 配制成 0.1 mg/mL 葡萄糖标准品溶液,备用。精密吸取葡萄糖标准品溶液 0、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mL,全部用蒸馏水补足至 2 mL,以 2 mL 水作空白对照。再添加 6% 苯酚溶液 1.0 mL 混匀,迅速加入 5.0 mL 浓硫酸摇匀,静置 10 min 后在 70℃ 水浴中加热 20 min,取出冷却至室温,在 490 nm 处测定吸光度。以葡萄糖质量浓度  $C$  (mg/mL) 为横坐标,吸光度  $A$  为纵坐标,得回归方程:  $A = 1.415C + 0.010$  ( $R^2 = 0.993$ )。按 1.2.1 方法配置各提取液三份,分别精密量取各提取液 500 mL,Sevag 法去蛋白,离心分离后再取 95% 乙醇沉淀,离心取沉淀物,无水乙醇洗涤数次,干燥得粗多糖。精密称取 10 mg 粗多糖,置于 100 mL 容量瓶中,蒸馏水定容。用苯酚-硫酸

法测吸光度,带入回归方程,计算得出各提取液总多糖质量浓度。根据 1.2.2 中公式计算各提取液多糖含量。马齿苋提取液、蒲公英提取液、甘草提取液、复方提取液总多糖含量分别为:2.97%、2.38%、1.75%、2.55%。

### 1.2.3 糖尿病模型的建立

大鼠适应性喂养 3 d 后随机分为正常组 (5 只) 和造模组 (37 只),正常组喂以普通饲料,造模组喂以高糖高脂饲料 (59% 普通饲料、20% 蔗糖、18% 猪油、3% 蛋黄粉)。喂养两周后,正常组不予处理,挑选造模组体重达到 260 ~ 290 g 的大鼠,禁食不禁水 18 h,一次性腹腔注射 STZ 35 mg/kg (0.1 mol/L, pH = 4.22, 避光冰浴)。注射 1 周后尾静脉针刺采血,血糖仪测定血糖。以空腹血糖值大于 7.0 mmol/L,随机血糖值大于 11.1 mmol/L 作为造模成功标准。本实验共 30 只大鼠符合上述标准,被纳入观察。

### 1.2.4 分组

普通饲料喂养的正常组 (N 组);成模大鼠随机分为 6 组:模型组 (M 组)、马齿苋组 (P 组)、蒲公英组 (D 组)、甘草组 (L 组)、复方组 (C 组) 和二甲双胍组 (MH 组),每组 5 只。P 组、D 组、L 组、C 组和 MH 组统称为治疗组。

### 1.2.5 干预措施

造模后,P 组、D 组、L 组、C 组分别给予 10 g/kg 马齿苋提取液、蒲公英提取液、甘草提取液以及复方液灌胃 (提取液浓度为 1 g/mL,此处 10 g/kg 相当于 1 kg 大鼠灌胃 10 mL 提取液);N 组、M 组给予 10 mL/kg 蒸馏水灌胃;MH 组给予 0.1 g/kg 盐酸二甲双胍 (按大鼠与人体每公斤体重剂量折算系数计算<sup>[6]</sup>) 灌胃,同时干预期间 N 组给予普通饲料喂养,M 组、P 组、D 组、L 组、C 组和 MH 组给予高糖高脂饲料喂养。

### 1.2.6 体重

所有大鼠均于造模前、造模成功后 1 周、干预 2 周和干预 4 周测定体重。

### 1.2.7 空腹血糖 (FBG) 测定

各组大鼠均于造模成功后 1 周、干预 2 周和干预 4 周,禁食 12 h,乙醇棉球涂擦鼠尾远端 1/3 段,使尾静脉充盈,待乙醇干燥后使用采血针刺破尾静脉,待血液流出,血糖仪测定血糖值,观察单方及复方对大鼠 FBG 的影响。

### 1.2.8 葡萄糖耐量 (OGTT) 实验

干预 4 周后进行 OGTT 试验,禁食 20 h 后,以 2 g/kg 的葡萄糖溶液灌胃,测定灌胃后 0、0.5、1 及 2 h 的血糖水平以及血糖曲线下面积变化,血糖曲线

下面积 = (0 h 血糖 + 0.5 h 血糖) × 0.5/2 + (0.5 h 血糖 + 2 h 血糖) × 1.5/2。

### 1.2.9 血清胰岛素、超氧化物歧化酶和血脂指标测定

干预 4 周后, 各组大鼠禁食不禁水 12 h, 腹腔注射 2% 戊巴比妥钠麻醉, 腹主动脉取血, 静置 60 min, 3000 r/min 离心 15 min 分离血清, 送至长沙医学院附属医院检验科, 7180 型全自动生化分析仪 (日立) 测定总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 含量, 酶标仪测定空腹胰岛素 (FINS), 所有操作步骤均按照检测试剂盒说明书进行。

根据空腹血糖和空腹胰岛素计算胰岛素敏感指数和抵抗指数, 计算公式为: 胰岛素敏感指数 (ISI) =  $\ln[1/(\text{空腹血糖} \times \text{空腹胰岛素})]$ ; 胰岛素抵抗指数 (IRI) =  $(\text{空腹血糖} \times \text{空腹胰岛素})/22.5$ 。

### 1.2.10 病理切片观察

大鼠腹主动脉采血后摘取胰, 4% 多聚甲醛溶液固定 12 h, 石蜡包埋切片后进行苏木素-伊红 (HE) 染色, 光学显微镜下观察胰岛组织病理变化。

### 1.3 统计学分析

SPSS 24.0 软件处理所有数据, 结果用平均值 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较使用单因素方差分析, 两组间差异比较方差齐时采用 LSD 法, 方差不齐时采用  $T_2$  检验。  $P < 0.05$  表示差异具有显著性。

## 2 结果

### 2.1 马齿苋、蒲公英、甘草及其复方对 2 型糖尿病大鼠体重的影响

由表 1 所示, 干预前各组大鼠体重差异不具有

显著性 ( $P > 0.05$ )。从干预 2 周开始, M 组较 N 组体重下降 ( $P < 0.05$ ), 二甲双胍组体重与模型组比较显著增加 ( $P < 0.01$ )。干预 2 周时, P 组、D 组、C 组和 M 组体重虽有所降低, 但与 M 组比较差异具有显著性 ( $P < 0.05$ ), 复方组与二甲双胍组比较, 差异不具有显著性 ( $P > 0.05$ ); 干预 4 周时, 各干预组与 M 组比较差异均具有显著性 ( $P < 0.01$ )。表明单方和复方均能有效抑制 2 型糖尿病大鼠体重下降的趋势, 其中马齿苋、蒲公英、和复方在起效速度上具有优势, 但效果不及二甲双胍。

### 2.2 马齿苋、蒲公英、甘草及其复方对 2 型糖尿病大鼠 FBG 的影响

如表 2 所示, 干预前成模大鼠 FBG 均  $> 16.7$  mmol/L, 明显高于正常组 ( $P < 0.01$ )。干预 2 周开始, 各干预组大鼠 FBG 值与 M 组比较均有所降低 ( $P < 0.05$ )。干预 2 周时, P 组、D 组和 L 组大鼠 FBG 值与 M 组、MH 组比较差异具有显著性 ( $P < 0.05$ ), C 组大鼠 FBG 值显著降低 ( $P < 0.01$ )。干预 4 周时, 各治疗组大鼠 FBG 值均显著降低 ( $P < 0.01$ )。干预前、干预 2 周及干预 4 周复方组与二甲双胍组比较差异不具有显著性 ( $P > 0.05$ )。

### 2.3 马齿苋、蒲公英、甘草及其复方对 2 型糖尿病大鼠 OGTT 的影响

如表 3 所示, 干预 4 周后 M 组大鼠血糖与 N 组比较 0.5, 1, 2 h 均显著升高 ( $P < 0.01$ )。与 M 组比较, P 组糖负荷后 2 h 血糖显著降低 ( $P < 0.01$ ); D 组与 L 组糖负荷后 1, 2 h 血糖显著降低 ( $P < 0.01$ ), C 组和 MH 组糖负荷后 0.5, 1, 2 h 血糖均显著降低 ( $P < 0.01$ ), 在 0.5, 1 h C 组与 MH 组血糖无差别 ( $P > 0.05$ ), C 组糖负荷后 0.5, 1, 2 h 血糖显

表 1 马齿苋、蒲公英、甘草及其联合制剂对 2 型糖尿病大鼠体重的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

Table 1 Effects of purslane, dandelion, licorice and their combined preparations on the body weight in type 2 diabetic rats ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

组别 Groups	体重 (g) Body weight (g)		
	干预前 Before intervention	干预 2 周 Intervene 2 weeks	干预 4 周 Intervene 4 weeks
正常组 Normal group	251.68 ± 11.18	272.02 ± 10.14	292.96 ± 12.08
模型组 Model group	258.36 ± 14.10	240.58 ± 15.28 <sup>a</sup>	225.10 ± 14.56 <sup>a</sup>
马齿苋组 Purslane group	265.78 ± 6.93	259.66 ± 6.59 <sup>cd</sup>	254.56 ± 6.04 <sup>ce</sup>
蒲公英组 Dandelion group	260.38 ± 9.80	255.46 ± 11.07 <sup>bc</sup>	253.34 ± 8.69 <sup>ce</sup>
甘草组 Licorice group	259.06 ± 11.28	249.80 ± 11.84 <sup>c</sup>	243.20 ± 11.38 <sup>ce</sup>
复方组 Compound group	267.56 ± 7.08	263.20 ± 7.99 <sup>c</sup>	257.42 ± 8.23 <sup>ce</sup>
二甲双胍组 Metformin group	263.90 ± 11.95	275.04 ± 7.92 <sup>c</sup>	282.44 ± 8.68 <sup>c</sup>

注: 与正常组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; <sup>c</sup> $P < 0.01$ ; 与二甲双胍组比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$ , <sup>e</sup> $P < 0.01$ 。

Note. Compared with normal group, <sup>a</sup> $P < 0.01$ . Compared with model group, <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$ . Compared with metformin group, <sup>d</sup> $P < 0.05$ , <sup>e</sup> $P < 0.01$ .

著降低 ( $P < 0.01$ ), 在 0.5, 1 h 复方组与二甲双胍组血糖无差别 ( $P > 0.05$ )。但 0, 0.5, 1 h 时, 马齿苋、蒲公英、甘草与二甲双胍比较差异具有显著性 ( $P < 0.05$ ), 2 h 时单方和复方与二甲双胍组比较差异均具有显著性 ( $P < 0.01$ ), 各干预组血糖曲线下面积与 M 组比较均降低, 差异具有显著性 ( $P < 0.05$ ), C 组与 MH 组之间差异不具有显著性 ( $P > 0.05$ )。

**2.4 马齿苋、蒲公英、甘草复方对 2 型糖尿病大鼠 FINS、SOD、ISI 和 IRI 的影响**

干预 4 周后, M 组大鼠 FINS 值和 IRI 值明显高于 N 组, 而 ISI 值水平则明显低于 N 组 ( $P < 0.01$ ); P 组、C 组大鼠 FINS 与 M 组相比显著降低 ( $P <$

$0.01$ ), 接近二甲双胍组 FINS 水平 ( $P > 0.05$ ), 各干预组与 M 组比较 ISI 值显著升高, IRI 值显著降低 ( $P < 0.01$ ), C 组 IRI 值与 MH 组比较无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 提示复方在改善高胰岛素血症以及 IR 方面效果与二甲双胍类似。(见表 4)

**2.5 马齿苋、蒲公英、甘草复方对 2 型糖尿病大鼠血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 的影响**

如图 1 所示, 与 N 组相比, M 组大鼠血清 TC、TG、LDL-C 均显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与 M 组相比, P 组和 L 组血清 TC、TG 和 LDL-C 显著降低 ( $P < 0.01$ ), HDL-C 显著升高 ( $P < 0.05$ ); D 组血清 TG 显著降低 ( $P < 0.01$ ), HDL-C 显著升高 ( $P < 0.05$ ); C 组血清 TC 显著降低 ( $P < 0.01$ ), 接近

表 2 马齿苋、蒲公英、甘草及其复方对 2 型糖尿病大鼠 FBG 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Table 2 Effects of purslane, dandelion, licorice and their combined preparations on FBG in type 2 diabetic rats ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别 Groups	空腹血糖 (mmol/L) FBG (mmol/L)		
	干预前 Before intervention	干预 2 周 Intervene 2 weeks	干预 4 周 Intervene 4 weeks
正常组 Normal group	5.42 ± 0.95	5.40 ± 0.87	5.20 ± 0.48
模型组 Model group	17.54 ± 2.23 <sup>a</sup>	21.20 ± 2.70 <sup>a</sup>	23.06 ± 2.96 <sup>a</sup>
马齿苋组 Purslane group	19.32 ± 2.23	17.36 ± 2.78 <sup>b</sup>	16.48 ± 1.86 <sup>cd</sup>
蒲公英组 Dandelion group	18.64 ± 2.12	16.94 ± 2.16 <sup>b</sup>	15.66 ± 2.15 <sup>cd</sup>
甘草组 Licorice group	18.52 ± 2.89	17.66 ± 3.04 <sup>b</sup>	16.50 ± 2.86 <sup>cd</sup>
复方组 Compound group	17.17 ± 3.19	14.52 ± 2.30 <sup>c</sup>	11.08 ± 0.76 <sup>c</sup>
二甲双胍组 Metformin group	19.10 ± 2.38	15.46 ± 1.96 <sup>c</sup>	10.26 ± 1.67 <sup>c</sup>

注: 与正常组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$ ; 与二甲双胍组比较, <sup>d</sup> $P < 0.01$ 。

Note. Compared with normal group, <sup>a</sup> $P < 0.01$ . Compared with model group, <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$ . Compared with metformin group, <sup>d</sup> $P < 0.05$ .

表 3 马齿苋、蒲公英、甘草及其联合制剂对 2 型糖尿病大鼠 OGTT 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Table 3 Effects of purslane, dandelion, licorice and their combined preparations on OGTT in type 2 diabetic rats ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别 Groups	血糖 (mmol/L) BG (mmol/L)				曲线下面积 AUC
	0 h	0.5 h	1 h	2 h	
正常组 Normal group	5.50 ± 0.85	12.58 ± 2.39	8.54 ± 2.34	5.68 ± 0.82	16.91 ± 3.50
模型组 Model group	21.48 ± 2.23 <sup>a</sup>	30.60 ± 1.54 <sup>a</sup>	28.54 ± 2.37 <sup>a</sup>	24.46 ± 2.45 <sup>a</sup>	54.31 ± 3.90 <sup>a</sup>
马齿苋组 Purslane group	15.66 ± 1.25 <sup>c</sup>	30.08 ± 2.00	26.54 ± 1.78	20.26 ± 3.07 <sup>c</sup>	48.99 ± 4.02 <sup>bd</sup>
蒲公英组 Dandelion group	17.18 ± 1.40 <sup>cd</sup>	28.58 ± 1.65	24.68 ± 1.30 <sup>c</sup>	19.38 ± 3.14 <sup>cd</sup>	46.69 ± 3.40 <sup>cd</sup>
甘草组 Licorice group	16.22 ± 2.56 <sup>cd</sup>	28.80 ± 2.32	24.10 ± 1.99 <sup>c</sup>	20.18 ± 2.00 <sup>cd</sup>	46.62 ± 3.86 <sup>cd</sup>
复方组 Compound group	12.36 ± 1.77 <sup>c</sup>	26.56 ± 1.74 <sup>c</sup>	22.20 ± 1.71 <sup>c</sup>	16.10 ± 1.37 <sup>c</sup>	41.07 ± 3.07 <sup>c</sup>
二甲双胍组 Metformin group	11.76 ± 1.26 <sup>c</sup>	24.24 ± 1.14 <sup>c</sup>	19.88 ± 1.63 <sup>c</sup>	11.48 ± 1.16 <sup>c</sup>	35.71 ± 2.54 <sup>c</sup>

注: 与正常组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$ ; 与二甲双胍组比较, <sup>d</sup> $P < 0.01$ 。

Note. Compared with normal group, <sup>a</sup> $P < 0.01$ . Compared with model group, <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$ . Compared with metformin group, <sup>d</sup> $P < 0.05$ .

正常水平 ( $P > 0.05$ ), TG、LDL-C 显著降低 ( $P < 0.01$ ), HDL-C 显著升高 ( $P < 0.01$ ), 接近正常水平 ( $P > 0.05$ ); 同时发现 MH 组 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平与 C 组效果相似 ( $P > 0.05$ ), 表明马齿苋、蒲公英、甘草及其复方可降低 2 型糖尿病大鼠血清 TC、TG、LDL-C, 升高 HDL-C, 改善脂代谢, 但复方作用效果与二甲双胍相当。

## 2.6 马齿苋、蒲公英、甘草复方对 HE 染色下 2 型糖尿病大鼠胰岛形态的影响

N 组胰岛  $\beta$  细胞排列紧密, 大小一致, 核染色

质清晰, 胞浆界线清楚 (图 2A); M 组胰岛  $\beta$  细胞排列疏松, 细胞大小不一, 胞浆空泡化严重 (图 2B); 与 M 组相比较, P 组 (图 2C)、D 组 (图 2D) 以及 L 组 (图 2E) 胰岛  $\beta$  细胞排列松散程度较轻, 胞浆空泡化程度较轻。C 组 (图 2F) 与 MH 组 (图 2G) 胰岛  $\beta$  细胞形态结构大致与 N 组相似, 细胞大小较一致, 排列较均匀, 胞浆较均匀。表明马齿苋、蒲公英、甘草及复方对 2 型糖尿病大鼠胰岛  $\beta$  细胞具有不同程度的保护作用, 但复方组与二甲双胍组作用效果更优。

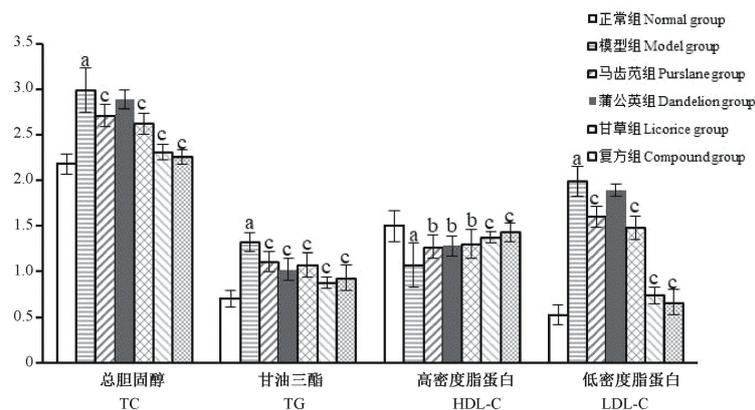
表 4 马齿苋、蒲公英、甘草及其复方对 2 型糖尿病大鼠 FINS、ISI 和 IRI 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Table 4 Effects of purslane, dandelion, licorice and their combined preparations on FINS, ISI and IRI in type 2 diabetic rats ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别 Groups	FINS ( $\mu\text{u/L}$ )	HOMA-ISI	HOMA-IRI
正常组 Normal group	23.66 $\pm$ 1.93	-4.81 $\pm$ 0.11	5.50 $\pm$ 0.61
模型组 Model group	29.76 $\pm$ 1.99 <sup>a</sup>	-6.52 $\pm$ 0.19 <sup>a</sup>	30.70 $\pm$ 5.90 <sup>a</sup>
马齿苋组 Purslane group	26.58 $\pm$ 1.51 <sup>c</sup>	-6.12 $\pm$ 0.22 <sup>bc</sup>	19.56 $\pm$ 3.28 <sup>bc</sup>
蒲公英组 Dandelion group	27.84 $\pm$ 1.28 <sup>d</sup>	-6.07 $\pm$ 0.18 <sup>bc</sup>	19.47 $\pm$ 3.53 <sup>bc</sup>
甘草组 Licorice group	28.10 $\pm$ 1.44 <sup>c</sup>	-6.13 $\pm$ 0.24 <sup>bc</sup>	20.75 $\pm$ 4.49 <sup>bc</sup>
复方组 Compound group	26.36 $\pm$ 1.05 <sup>c</sup>	-5.67 $\pm$ 0.19 <sup>bc</sup>	13.04 $\pm$ 2.55 <sup>c</sup>
二甲双胍组 Metformin group	25.16 $\pm$ 1.44 <sup>c</sup>	-5.54 $\pm$ 0.21 <sup>c</sup>	11.55 $\pm$ 2.56 <sup>c</sup>

注: 与正常组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$ ; 与二甲双胍组比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$ , <sup>e</sup> $P < 0.01$ 。

Note. Compared with normal group, <sup>a</sup> $P < 0.01$ . Compared with model group, <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$ . Compared with metformin group, <sup>d</sup> $P < 0.05$ , <sup>e</sup> $P < 0.01$ .



注: 与正常组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$ 。

图 1 马齿苋、蒲公英、甘草及其复方对 2 型糖尿病大鼠血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 的影响

Note. Compared with normal group, <sup>a</sup> $P < 0.01$ . Compared with model group, <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$ .

Figure 1 Effect of purslane, dandelion, licorice and its compound on serum TC, TG, HDL-C, LDL-C in type 2 diabetic rats

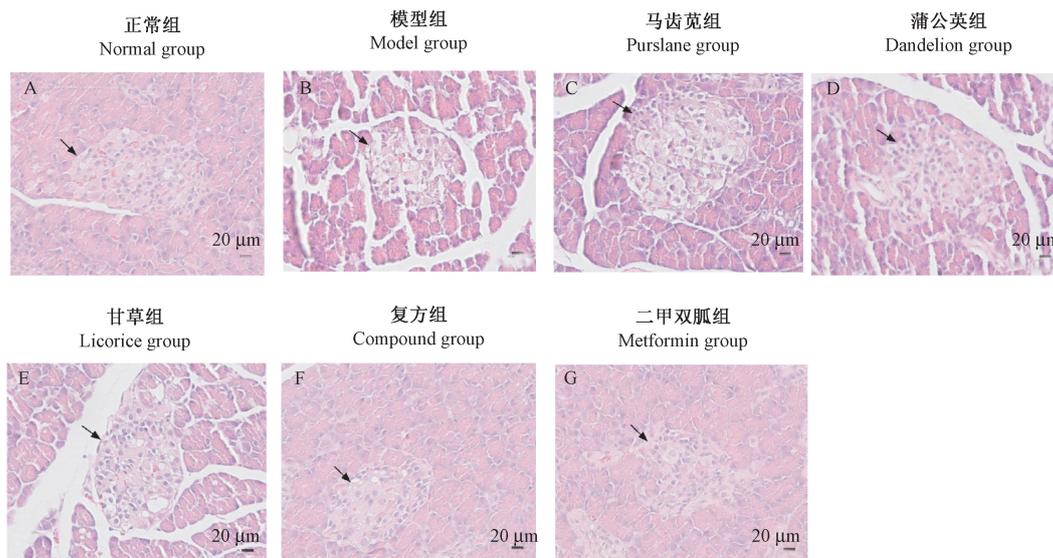


图 2 马齿苋、蒲公英、甘草及其复方对 2 型糖尿病大鼠胰岛病理形态的影响 (HE 染色,  $\times 400$ )

Figure 2 Effect of purslane, dandelion, licorice and its compound on the pathological morphology of islets in type 2 diabetic rats (HE staining,  $\times 400$ )

### 3 讨论

糖尿病是与遗传、环境因素相关的慢性全身代谢性疾病。全球 11 个成年人中约有 1 个患有糖尿病,其中 T2DM 占总发病率的 90% 以上<sup>[10-11]</sup>。对 T2DM 的治疗通常采用胰岛素或西药,目前用于治疗 T2DM 的临床一线药物二甲双胍可能产生胃肠道反应,降低患者生活质量。近年研究发现更安全低成本的天然植物具有良好降糖效果。

王天宁等<sup>[12]</sup>报道马齿苋对 STZ 糖尿病大鼠有降糖作用、可改善糖代谢,还能调节血脂和降低肝细胞受损。本实验通过 STZ 诱导建立 2 型糖尿病大鼠模型验证了马齿苋的降血糖作用和改善糖脂代谢能力,但与二甲双胍比较存在显著差异,与复方比较起效慢作用弱。此外 C 组大鼠胰岛细胞也有损伤修复,这与马齿苋多糖保护  $\beta$  细胞的机制相关。

甘草有效成分甘草黄酮类化合物能降低血糖血脂、发挥抗氧化作用<sup>[13]</sup>。从实验结果可知,甘草组较模型组具有降血糖、降血脂作用 ( $P < 0.01$ ),但次于复方和二甲双胍。与模型组比较,甘草组表现出显著抗胰岛素抵抗效果 ( $P < 0.01$ ),虽不如二甲双胍显著但与复方效果相似。

蒲公英具有抗氧化、调节血脂等药理作用<sup>[14]</sup>。在本实验中蒲公英组大鼠除 TG 显著降低外 FINS 及 IRI 值也显著降低,这提示蒲公英具有降低 T2DM

大鼠血脂、增加胰岛素分泌和改善胰岛素抵抗的作用,但不如马齿苋、甘草及复方作用显著。

改善 IR 一直是治疗 T2DM 的关键,而增强胰岛素敏感性和促进胰岛素分泌能有效控制 IR<sup>[15]</sup>,糖脂代谢紊乱则会加重 IR<sup>[16-18]</sup>。实验结果显示,复方比各单方降血糖作用都好,起效快作用强。在血脂方面,复方降低了 T2DM 大鼠血清中 TC、TG 和 LDL-C 含量,对 HDL-C 的升高作用最为显著。在调节糖代谢上复方优势明显且与二甲双胍效果类似。复方能显著降低 T2DM 大鼠的 FINS 和 IRI,升高 ISI。OGTT 试验中复方组糖耐量显著增加,0.5 h 时与 M 组相比糖耐量已有较大改善,与 MH 组相比无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。提示复方除直接降糖作用外还能通过改善胰岛素的分泌、胰岛素增敏以及改善胰岛素抵抗缓解高胰岛素血症,同时复方还具有纠正脂质代谢紊乱的作用,在 T2DM 并发症的预防上小有成效。

此外实验观察到复方对 T2DM 大鼠的体重具有调节作用,表明复方可以增加外周组织对葡萄糖的利用,这可能与促进胰岛素与受体的结合作用有关,其中涉及到的通路机制有待进一步的研究。实验结果表明,复方在体重调节上效果不及二甲双胍。在病理学方面,复方的胰岛  $\beta$  细胞形态趋于正常,这与其保护  $\beta$  细胞和抗氧化减少细胞损伤有关。

综上所述,复方虽然整体的作用强度不及二甲双胍,但在改善糖脂代谢、提高糖耐量、促进胰岛素

分泌和增加胰岛素敏感性上都有较好效果,其中各组分的作用机制、多途径的协同作用以及复方的有效成分和安全性还有待进一步研究。

#### 参 考 文 献(References)

- [ 1 ] 赵晓晴. 中医治疗糖尿病用药规律及效果分析[J]. 中外女性健康研究, 2018(4): 65-66.  
Zhang XJ. Analysis of the drugs used in traditional Chinese medicine for diabetes[J]. Women's Health Res, 2018(4): 65-66.
- [ 2 ] 扈本荃, 廉江平, 徐玥, 等. 甘草酸脂质体的制备及小鼠体内肝靶向效率的评价[J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(4): 402-405.  
Hu BQ, Lian JP, Xu Y, et al. Preparation of glycyrrhizic acid liposomes and evaluation its liver targeting property in mice[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2015, 23(4): 402-405.
- [ 3 ] 孟祥云, 郭树明, 杨丽霞. 中药植物多糖对 2 型糖尿病胰岛素抵抗的作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(8): 220-225.  
Meng XY, Guo SM, Yang LX. Effect of traditional Chinese medicine polysaccharides in resisting type 2 diabetes insulin[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2017, 23(8): 220-225.
- [ 4 ] 王璐, 张锐虎, 王晨阳, 等. 中国仓鼠自发性 2 型糖尿病基础代谢特征及相关基因的表达差异[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(4): 508-515.  
Wang L, Zhang RH, Wang CY, et al. Characteristics of basal metabolism and expression of related genes in spontaneous type 2 diabetic Chinese hamster [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(4): 508-515.
- [ 5 ] 雷少青, 王雅枫, 周璐, 等. N-乙酰半胱氨酸对 2 型糖尿病大鼠肝氧化应激及 FoxO1 活性的影响[J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(6): 734-738.  
Lie SQ, Wang YF, Zhou L, et al. Effects of N-acetylcysteine on oxidative stress and FoxO1 activity of the liver in type 2 diabetic rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2018, 26(6): 734-738.
- [ 6 ] 朱子博, 樊金玲, 程源斌, 等. 光果甘草提酸废渣萃取物降血糖活性的研究[J]. 食品科技, 2019, 44(6): 233-241.  
Zhu ZB, Fan JL, Cheng YB, et al. The hypoglycemic activities of waste extracts from glycyrrhiza glabra L[J]. Food Sci Technol, 2019, 44(6): 233-241.
- [ 7 ] 王一婷. 蒲公英根化学成分及其抗氧化活性研究[D]. 延边: 延边大学, 2018.  
Wang YT. Study on chemical constituents and antioxidant activity of taraxacum mongolicum root[D]. Yanbian: Yanbian University, 2018.
- [ 8 ] 郭慧静. 蒲公英多糖的提取、分离纯化、鉴定及其生物活性的初步研究[D]. 石河子: 石河子大学, 2019.  
Guo HJ. Extraction, isolation, purification, characterization and its biological activity of polysaccharide from taraxacum mongolicum[D]. Shihezi: Shihezi University, 2019.
- [ 9 ] 赵伟, 孙国志. 不同种实验动物间用量换算[J]. 畜牧兽医科技信息, 2010(05): 52-53.  
Zhao W, Sun GZ. Conversion of dosage between different kinds of experimental animals [J]. Chin J Anim Husbandry Vet Med, 2010(5): 52-53.
- [ 10 ] 蒲瑞阳, 史典, 刘莎, 等. 2 型糖尿病小鼠模型血糖干预评价点的实验观察[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(2): 224-229.  
Pu RY, Shi D, Liu S, et al. Observation of evaluation points for blood glucose intervention in a mouse model of type 2 diabetes mellitus [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(2): 224-229.
- [ 11 ] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. [J]. Nat Rev Endocrinol, 2018; 14(2): 88-98.
- [ 12 ] 王天宁, 刘玉婷, 肖凤琴, 等. 马齿苋化学成分及药理活性的现代研究整理[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(6): 224-234.  
Wang TN, Liu YT, Xiao FQ, et al. Chemical composition and pharmacological activity of portulaca olerace [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2018, 24(6): 224-234.
- [ 13 ] 冯亚娟, 胡滨青, 周建华. 甘草黄酮对糖尿病大鼠血糖、血脂水平及抗氧化能力的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(3): 23-25.  
Feng YJ, Hu BQ, Zhou JH. Effects of licorice flavonoids on blood glucose, blood lipid levels and antioxidant capacity in diabetic rats[J]. Shandong Med J, 2016, 56(3): 23-25.
- [ 14 ] 侯荣荣, 杜峰涛, 邹星月, 等. 蒲公英的活性物质及其应用研究进展[J]. 安徽农学通报, 2019, 25(22): 27-28, 53.  
Hou RR, Du FT, Zou XY, et al. Advances in the application of taraxacum active substances[J]. Anhui Agr Sci Bull, 2019, 25(22): 27-28, 53.
- [ 15 ] 方玲, 张琪. 中药复方改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗研究进展[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(12): 2974-2976.  
Fang L, Zhang Q. Progress in research on the improvement of insulin resistance in type 2 diabetes by Chinese herbal compound [J]. Lishizhen Med Mat Med Res, 2017, 28(12): 2974-2976.
- [ 16 ] 张继媛. 三种植物提取物联合改善 2 型糖尿病小鼠糖脂代谢效果及对肠道菌群的影响研究[D]. 天津: 天津农学院, 2017.  
Zhang JY. Three plant extracts combined to improve the effect of glucose and lipid metabolism in type 2 diabetic mice and its impact on intestinal flora [D]. Tianjin: Tianjin Agricultural College, 2017.
- [ 17 ] 刘红媛, 马南希, 马瑞, 等. Roux-En-Y 胃旁路术对 2 型糖尿病大鼠肝及外周胰岛素敏感性的影响[J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(3): 271-274.  
Liu HY, Ma NX, Ma R, et al. Roux-en-Y gastric bypass increases hepatic and peripheral insulin sensitivity in rats with type 2 diabetes mellitus [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2017, 25(3): 271-274.
- [ 18 ] 寿升芸, 魏骏骏, 何晓芬, 等. 低频电针对 2 型糖尿病神经痛大鼠 DRG P2X3 受体的抑制作用[J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(1): 54-59.  
Shou SY, Wei JJ, He XF, et al. Inhibitory effect of low frequency electroacupuncture on the P2X3 receptor in dorsal root ganglion of rats suffering from type II diabetic neuropathic pain [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2017, 25(1): 54-59.

[ 收稿日期 ] 2020-03-15