

陈俊红, 孙 敬, 陆雨楠, 等. 姜酮复合微粉对肥胖型 2 型糖尿病小鼠减肥及降血糖作用[J]. 江苏农业学报, 2018, 34(5): 1095-1099.
doi: 10.3969/j.issn.1000-4440.2018.05.018

姜酮复合微粉对肥胖型 2 型糖尿病小鼠减肥及降血糖作用

陈俊红^{1,2}, 孙 敬^{1,2}, 陆雨楠³, 马平平³, 沈伟奇³, 朱秋阳³, 戴鼎震³

(1.扬州大学比较医学研究院, 江苏 扬州 225009; 2.扬州大学兽医学院, 江苏 扬州 225009; 3.金陵科技学院动物科学与技术学院, 江苏 南京 211169)

摘要: 为了解自制的姜酮复合微粉对肥胖型 2 型糖尿病小鼠的减肥及降血糖作用, 采用 db/db 小鼠为肥胖型 2 型糖尿病模型小鼠, 给予姜酮复合微粉 I 和姜酮复合微粉 II, 通过葡萄糖耐量试验、胰岛素耐量试验以及组织切片技术等, 观察姜酮复合微粉的作用。结果显示姜酮复合微粉 I 和姜酮复合微粉 II 在给药 7 d 后小鼠血糖值分别降至 (6.20 ± 1.27) mmol/L 和 (3.83 ± 1.88) mmol/L, 且用药 28 d 期间血糖维持稳定; 服用姜酮复合微粉 I 和姜酮复合微粉 II 小鼠的葡萄糖水平曲线下的面积 (AUC) 与模型对照组相比显著降低; 服用姜酮复合微粉 II 小鼠腹部脂肪质量显著降低, 服用姜酮复合微粉 I 和姜酮复合微粉 II 小鼠脂肪细胞明显缩小。说明该姜酮复合微粉具有显著降低肥胖型 2 型糖尿病小鼠血糖和减肥的作用。

关键词: 姜酮复合微粉; 2 型糖尿病; 高血糖; 肥胖

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-4440(2018)05-1095-05

Effect of zingerone compound powder on obesity and hyperglycemia in obesity type 2 diabetes

CHEN Jun-hong^{1,2}, SUN Jing^{1,2}, LU Yu-nan³, MA Ping-ping³, SHEN Wei-qi³, ZHU Qiu-yang³, DAI Ding-zhen³

(1. Institute of Comparative Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China; 2. College of Veterinary Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China; 3. Institute of Animal Science and Technology, Jinling Institute of Technology, Nanjing 211169, China)

Abstract: In order to investigate the effect of zingerone compound powder (ZCP) on hyperglycemia and obesity in obesity type 2 diabetic mice, Db/db mice were used as model mice for obesity type 2 diabetes mellitus, and the ZCP I and ZCP II were given. Glucose tolerance test, insulin tolerance test and tissue slice technique were used to observe the effect of ZCP. The results showed that the blood glucose of the mice taking ZCP I and ZCP II decreased to (6.20 ± 1.27) mmol/L and (3.83 ± 1.88) mmol/L after seven days of administration, and blood glucose remained stable for four weeks. The area under the glucose level curve (AUC) of the mice taking ZCP I and ZCP II significantly decreased compared with that of

the model control group. The weight of abdominal fat of the mice taking ZCP II was significantly decreased. The size of adipocytes of the mice taking ZCP I and ZCP II decreased significantly. The results showed that the ZCP had a significant effect on reducing blood glucose and weight loss in obesity type 2 diabetic mice.

Key words: zingerone compound powder; type 2 diabetes; high blood glucose; obesity

收稿日期: 2018-07-24

基金项目: 江苏省自然科学基金青年基金项目 (BK20150450); 金陵科技学院“创客虚拟班”立项项目 (2017CK008、2017CK009)

作者简介: 陈俊红 (1990-), 女, 安徽宿州人, 博士研究生, 主要从事中兽医、比较医学和实验动物学研究。(E-mail) 995684500@qq.com

通讯作者: 戴鼎震, (E-mail) dzdai@163.com

随着人们生活水平的提高,生活方式的改变以及营养过剩和缺乏运动,导致能量失衡,诱发肥胖^[1]。肥胖会增加多种疾病发生的风险,尤其是 2 型糖尿病^[2]。2 型糖尿病是由于胰岛素抵抗以及胰岛 β 细胞功能障碍引起的胰岛素相对缺乏的一种长期代谢紊乱疾病^[3]。据国际糖尿病联盟(IDF)数据显示,在大多数国家 2 型糖尿病患者越来越多,目前约有 3.25×10^8 人确诊为 2 型糖尿病。不仅如此,糖尿病在犬猫疾病中也有相当高的发病率。其中,犬主要是 1 型糖尿病,而 90% 的猫主要发生 2 型糖尿病^[4]。因此,预防和治疗肥胖以及 2 型糖尿病对人类以及犬猫均具有重要的意义。

目前,用于人类降血糖的口服药物主要是双胍类,如二甲双胍^[5],而患有 2 型糖尿病的猫主要是口服脲酰类药物,如优降糖等^[6]。口服降糖药在长期使用后对药物的敏感性会降低,并且会出现低血糖等副作用,使得治疗效果降低。现代药理研究结果证明,很多单味中药具有降血糖作用^[7]。中医药治疗糖尿病不仅在于降低血糖,更重要的是注重防治糖尿病并发症,起到提高生活质量和延长寿命的作用。因此,从比较医学角度出发,筛选降血糖中药成分及其配伍组合成为现代中兽医学的重要研究方向。生姜、鬼箭羽、仙鹤草、绞股蓝及其组合都是降血糖的中药,但对其能否针对肥胖型 2 型糖尿病起到减肥降糖功效尚不知晓,且由于中药成分复杂,对于能够发挥具体药效的成分也不十分明确,基于此,本研究拟以生姜中提取的单一成分姜酮为主药,辅以绞股蓝皂苷、仙鹤草水提物、鬼箭羽水提物以及瓜片茶叶,观察并评价这几种成分制成的复合微粉对 2 型糖尿病小鼠的降血糖作用及减肥作用,为预防和治疗人类和动物的 2 型糖尿病提供依据。

1 材料与方法

1.1 试剂

姜酮复合微粉(姜酮、鬼箭羽水提物、绞股蓝皂苷、瓜片茶叶和仙鹤草水提物),血糖检测仪为三诺安稳有限公司产品。

1.2 试验动物

42 日龄雄性 db/db 小鼠 35 只和 db/m 小鼠 6 只均购自常州卡文斯实验动物研究中心。

1.3 姜酮复合微粉的制备

分别将姜酮、鬼箭羽水提物、绞股蓝皂苷、仙鹤草水提物和瓜片茶叶研磨制成微粉,微粉粒径 $< 75 \mu\text{m}$,且无完整的植物细胞,细胞破壁率达 90% 以上,然后按照 2 种比例将 5 种微粉均匀混合,得到 2 种比例组合的姜酮复合微粉,分别为姜酮复合微粉 I 和姜酮复合微粉 II。

1.4 姜酮复合微粉对 2 型糖尿病小鼠的降血糖试验

db/db 小鼠随机分为 3 组,模型对照组、用药一组和用药二组,模型对照组为 db/db 小鼠饲喂正常饲料,用药一组饲喂添加了姜酮复合微粉 I 的饲料,用药二组饲喂添加了姜酮复合微粉 II 的饲料。db/m 小鼠作为正常对照组,正常饲喂。用药组按每天每只小鼠饲喂 150 mg 2 种含药饲料,连续用药 28 d,分别在给药前及给药后第 7 d、14 d、21 d、28 d 检测小鼠空腹血糖值并记录。

1.5 姜酮复合微粉对 2 型糖尿病小鼠的葡萄糖耐量和胰岛素耐量试验

葡萄糖耐量试验:db/db 小鼠按方法 1.4 的方法给药 28 d,在最后 1 次给药后空腹 6 h,腹腔注射 1 g/kg 葡萄糖溶液,在 0 min、15 min、45 min、75 min 和 120 min 测血糖。胰岛素耐量试验:db/db 小鼠按方法 1.4 的方法给药 14 d,在最后 1 次给药后空腹 6 h,腹腔注射 0.75 IU/kg 胰岛素溶液,在 0 min、15 min、45 min、75 min 和 120 min 测血糖,绘制血糖水平曲线,并计算血糖水平曲线下的面积(AUC)。

1.6 姜酮复合微粉对 2 型糖尿病小鼠的减肥试验

1.6.1 小鼠体质量和采食量的测定 按方法 1.4 的方法给药,测定给药前后小鼠的体质量,并记录。同时称量给药前后 7 d 小鼠的平均日采食量,并记录。

1.6.2 小鼠腹部脂肪和脂肪系数的测定 试验结束后,杀死小鼠,取小鼠腹部脂肪称质量,并计算脂肪系数(脂肪系数=腹部脂肪质量/小鼠体质量)。

1.6.3 小鼠脂肪细胞观察 取各组小鼠腹部脂肪组织一小块,用 10% 甲醛溶液固定,石蜡切片,HE 染色^[8],在光学显微镜下($\times 10$)观察脂肪细胞大小并拍照。

1.7 数据处理

试验结果以平均数 \pm 标准差表示。采用 SPSS 分析软件进行统计学处理,分析组间差异性。

2 结果

2.1 姜酮复合微粉对 2 型糖尿病小鼠的降血糖作用

由表 1 可以看出,给药后第 7 d,与模型对照组相比,用药组小鼠血糖值极显著降低,且用药二组血糖水平显著低于用药一组;用药后第 14 d,用药一组小鼠血糖水平显著低于模型对照组,而用药二组极显著低于模型对照组;用药后第 21 d 至第 28 d,用

药一组和用药二组小鼠血糖值极显著低于模型对照组,小鼠血糖值趋于稳定,表明姜酮复合微粉对 2 型糖尿病小鼠有持续而稳定的降血糖效果。并且用药二组降血糖的作用显著强于用药一组。与正常对照组小鼠血糖水平相比,用药一组在用药后第 7 d 至第 28 d 无差异;用药二组在给药后第 7 d 血糖水平显著降低,第 21 d 至第 28 d 血糖水平极显著降低,说明姜酮复合微粉 II 可能会引起小鼠出现低血糖。

表 1 姜酮复合微粉对小鼠空腹血糖的影响

Table 1 Effects of zingerone compound powder on fasting blood glucose in mice

| 组别 | 空腹血糖值 (mmol/L) | | | | |
|-------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 给药前 0 d | 给药后 7 d | 给药后 14 d | 给药后 21 d | 给药后 28 d |
| 正常对照组 | 6.96±0.53 | 6.75±0.54 | 7.18±0.62 | 6.81±0.41 | 7.12±0.36 |
| 模型对照组 | 14.35±0.58 | 13.25±1.58 | 13.60±1.13 | 14.65±0.77 | 14.38±0.73 |
| 用药一组 | 13.45±0.60 | 6.20±1.27 ** | 5.93±1.90 * | 6.77±1.09 ** | 7.00±1.13 ** |
| 用药二组 | 13.80±0.80 | 3.83±1.88 ** | 5.30±2.05 ** | 3.93±0.74 ** | 3.90±1.40 ** |

* 表示与模型对照组相比差异显著 ($P<0.05$); ** 表示与模型对照组相比差异极显著 ($P<0.01$)。

2.2 姜酮复合微粉对 2 型糖尿病小鼠葡萄糖耐量的作用

从表 2 可以看出,给药 28 d 后,用药一组小鼠血糖在给予葡萄糖后 120 min 内降至 (8.10 ± 1.47) mmol/L,接近正常水平 5.00~8.00 mmol/L;用药二

组小鼠血糖低于正常水平,可能出现低血糖,两组 AUC 均极显著低于模型对照组 ($P<0.01$),表明该姜酮复合微粉可改善 2 型糖尿病小鼠的葡萄糖耐受能力,并且姜酮复合微粉 II 比姜酮复合微粉 I 的作用更强。

表 2 姜酮复合微粉对小鼠糖耐量的影响

Table 2 Effects of zingerone compound powder on glucose tolerance in mice

| 组别 | 血糖浓度 (mmol/L) | | | | | AUC |
|-------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| | 注射葡萄糖后 0 min | 注射葡萄糖后 15 min | 注射葡萄糖后 45 min | 注射葡萄糖后 75 min | 注射葡萄糖后 120 min | |
| 模型对照组 | 13.97±1.24 | 30.5±1.07 | 29.67±1.98 | 25.27±2.09 | 19.9±1.80 | 102.38±5.22 |
| 用药一组 | 7.00±1.13 ** | 20.8±2.13 ** | 15.97±1.64 ** | 12.07±0.84 ** | 8.10±1.47 ** | 56.38±5.24 ** |
| 用药二组 | 2.97±0.29 ** | 6.10±1.20 ** | 3.83±0.58 ** | 4.17±0.82 ** | 3.50±0.80 ** | 17.33±1.31 ** |

** 表示与模型对照组相比差异极显著 ($P<0.01$)。AUC 表示血糖水平曲线图中血糖水平曲线下的面积。

2.3 姜酮复合微粉对 2 型糖尿病小鼠胰岛素耐量的作用

从表 3 可以看出,给药 14 d 后,用药一组和用药二组小鼠血糖均能够在给予胰岛素后 120 min 内恢复至正常水平 ($5\sim8$ mmol/L),其 AUC 均极显著低于模型对照组数值 ($P<0.01$),表明该姜酮复合微粉 2 种组方均可有效改善 2 型糖尿病小鼠的胰岛素

耐量。

2.4 姜酮复合微粉对 2 型糖尿病小鼠体质量的影响

表 4 显示,给予姜酮复合微粉前,用药一组和用药二组与模型对照组相比,小鼠体质量及采食量无差异。给药 28 d 后,用药一组和用药二组小鼠体质量极显著低于模型对照组,而小鼠采食量无差异,说明该姜酮复合微粉具有抵抗肥胖的作用。

表 3 姜酮复合微粉对小鼠胰岛素耐量的影响

Table 3 Effects of zingerone compound powder on insulin tolerance in mice

| 组别 | 血糖浓度 (mmol/L) | | | | | AUC |
|-------|-----------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|---------------|
| | 注射胰岛素后 0 min | 注射胰岛素后 15 min | 注射胰岛素后 45 min | 注射胰岛素后 75 min | 注射胰岛素后 120 min | |
| 模型对照组 | 19.97±2.71 | 17.23±3.11 | 9.47±1.84 | 12.27±3.36 | 13.53±1.42 | 55.72±7.98 |
| 用药一组 | 8.85±1.55 ** | 7.25±0.90 ** | 7.40±1.25 | 6.20±1.45 ** | 5.33±0.98 ** | 27.94±3.29 ** |
| 用药二组 | 7.23±1.26 ** | 6.95±1.43 ** | 4.70±0.45 * | 4.33±0.83 ** | 6.05±0.63 ** | 22.61±2.73 ** |

* 表示与模型对照组相比差异显著 ($P<0.05$); ** 表示与模型对照组相比差异极显著 ($P<0.01$)。AUC 表示血糖水平曲线图中血糖水平曲线下的面积。

表 4 姜酮复合微粉对小鼠体质量和采食量的影响

Table 4 Effects of zingerone compound powder on weight and food intake of mice

| 组别 | 体质量 (g) | | 采食量 (g) | |
|-------|------------|---------------|-----------|------------|
| | 给药前 (0 d) | 给药后 (28 d) | 给药前 (0 d) | 给药后 (28 d) |
| 模型对照组 | 18.00±1.20 | 47.09±1.76 | 4.01±0.16 | 8.11±0.14 |
| 用药一组 | 18.32±1.14 | 25.90±3.27 ** | 4.06±0.15 | 8.05±0.15 |
| 用药二组 | 17.50±1.00 | 22.74±2.85 ** | 3.96±0.14 | 8.36±0.18 |

** 表示与模型对照组相比差异极显著 ($P<0.01$)。

2.5 姜酮复合微粉对 2 型糖尿病小鼠腹部脂肪的影响

由表 5 可知,连续用药 28 d 后用药一组能显著减少小鼠的腹部脂肪 ($P<0.05$),用药二组能极显著减少小鼠的腹部脂肪 ($P<0.01$),同时用药二组小鼠的腹部脂肪系数显著降低。

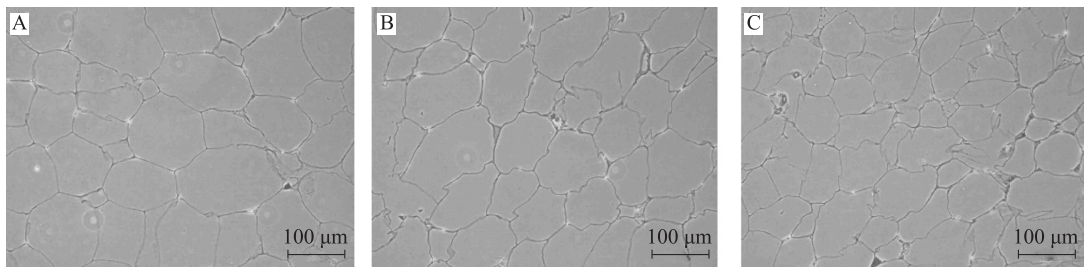
由图 1 可以看出,用药一组小鼠腹部脂肪细胞明显小于模型对照组,且用药二组小鼠腹部脂肪细胞明显小于用药一组。

表 5 姜酮复合微粉对小鼠脂肪组织质量的影响

Table 5 Effect of zingerone compound powder on the weight of adipose tissue in mice

| 组别 | 给药后 28 d | |
|-------|--------------|-------------|
| | 腹部脂肪质量 (g) | 脂肪系数 (%) |
| 模型对照组 | 5.98±0.46 | 12.48±1.11 |
| 用药一组 | 3.63±0.39 * | 11.09±0.75 |
| 用药二组 | 2.51±0.31 ** | 8.73±0.72 * |

* 表示与模型对照组相比差异显著 ($P<0.05$); ** 表示与模型对照组相比差异极显著 ($P<0.01$)。



A:模型对照组;B:用药一组;C:用药二组。

图 1 姜酮复合微粉对小鼠脂肪细胞的影响 ($\times 10$)

Fig.1 Effect of zingerone compound powder on the adipocytes in mice

3 讨论

葡萄糖耐量是指机体对血糖浓度的调节能力,临床上用做糖尿病的诊断。在正常情况下,机体对

葡萄糖有很强的耐受能力,而在发生 2 型糖尿病时,由于机体的胰岛素受体不敏感,使得机体对于葡萄糖的耐受能力降低,即葡萄糖耐量降低。胰岛素耐量是指机体对胰岛素的调节能力,胰岛素耐量试验

是一种测量胰岛素含量的试验。正常机体在注射胰岛素后血糖浓度会下降,并在一定时间内恢复至正常水平,而在 2 型糖尿病患者中,注射胰岛素后血糖下降迟缓或下降很少。本研究采用单隐性基因突变的 db/db 小鼠为肥胖型 2 型糖尿病模型小鼠,给予不同比例的姜酮复合微粉后,发现姜酮复合微粉能够改善葡萄糖耐量和胰岛素耐量,说明该姜酮复合微粉具有显著的降血糖作用。

本研究的姜酮复合微粉能够减轻肥胖型 2 型糖尿病小鼠的体质量,降低脂肪系数,说明该姜酮复合微粉具有减肥作用。从对脂肪细胞的影响结果来看,该姜酮复合微粉可能是通过减少脂肪细胞内脂肪滴的数量,缩小脂肪细胞,从而达到减肥的目的。

本研究采用的姜酮复合微粉中,姜酮是从生姜根茎中提取的一种稳定的活性成分^[9],具有抗炎、抗凋亡、抗氧化、抗癌以及分解脂肪和防辐射的作用^[10-14]。我们最近的研究结果表明,姜酮能够显著降低链脲佐菌素诱导的糖尿病模型小鼠的血糖,但其作用机制仍需进一步研究^[15]。鬼箭羽味苦、性寒,具有多种临床功效,如降糖、降脂、降压、抑菌抗炎以及抗氧化等^[16],黄谨等^[17]研究发现鬼箭羽降血糖的作用机制可能是通过增加胰岛素受体的敏感性,改善葡萄糖耐量,增加胰岛素耐量,从而降低胰岛素抵抗作用,使血糖恢复正常。贺琴等^[18]研究发现绞股蓝皂苷能够降低 2 型糖尿病并非酒精性脂肪肝大鼠的血糖和血脂。瓜片茶叶中含有大量的茶碱和咖啡因成分,有活化蛋白质激酶及三酸甘油酯解脂酶的作用,长期饮用有助于减少脂肪细胞堆积,从而起到良好的减肥作用。黄双双等^[19]研究发现仙鹤草能降低链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的血糖值。本中药复方选用具有降血糖和降血脂作用的中药微粉,能够显著改善肥胖型 2 型糖尿病小鼠的高血糖病征,具有明显的降血糖和减肥作用。

参考文献:

- [1] FØLLING I S, KULSENG B, HELVIK A S. Overweight, obesity and related conditions; a cross-sectional study of adult inpatients at a Norwegian hospital [J]. BMC Research Notes, 2014, 7(1):1-6.
- [2] HASLAM D W, JAMES W P. Obesity [J]. Lancet, 2005, 366(9492):1197.
- [3] CHATTERJEE S, KHUNTI K, DAVIES M J. Type 2 diabetes [J]. The Lancet, 2017, 389(10085):2239-2251.
- [4] 孙璐. 犬猫糖尿病的诊断治疗研究[J]. 今日畜牧兽医, 2018(1):64-65.
- [5] 王涛,印晓星. 2 型糖尿病治疗药物研究进展[J]. 药学进展, 2016(5):323-330.
- [6] 张亦弛,姚学军,王天坤. 犬猫糖尿病的诊断治疗研究[J]. 当代畜牧, 2015(35):75-76.
- [7] 陈薇薇,郑勇军,何俊. 单味中药治疗糖尿病的研究概述[J]. 糖尿病新世界, 2017(24):190-191.
- [8] 王万云. 脂肪组织制片方法探讨[J]. 中国当代医药, 2010, 17(4):134.
- [9] SAFHI M M. Nephroprotective effect of zingerone against CCl₄-Induced renal toxicity in swiss albino mice; molecular mechanism [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018(2):1-7.
- [10] MIKYUNG K, SANGWOON C, DAEHYUN K, et al. Modulation of age-related NF-κB activation by dietary zingerone via MAPK pathway [J]. Experimental Gerontology, 2010, 45(6):419-426.
- [11] HEMALATHA K L, PRINCE P S M. Preventive effects of zingerone on altered lipid peroxides and nonenzymatic antioxidants in the circulation of isoproterenol - induced myocardial infarcted rats [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2015, 29(2):63-69.
- [12] KABUTO H, NISHIZAWA M, TADA M, et al. Zingerone [4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone] prevents 6-hydroxydopamine-induced dopamine depression in mouse striatum and increases superoxide scavenging activity in serum [J]. Neurochemical Research, 2005, 30(3):325.
- [13] SANGWOON C, MIKYUNG K, JAEHEUN C, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activation by a short-term feeding of zingerone in aged rats [J]. Journal of Medicinal Food, 2009, 12(2):345.
- [14] RAO B N, RAO B S, AITHAL B K. Radiomodifying and anticlastogenic effect of Zingerone on Swiss albino mice exposed to whole body gamma radiation [J]. Mutation Research, 2009, 677(1):33-41.
- [15] 陈俊红,孙敬,金李萍,等. 姜酮及其组合物对糖尿病小鼠降血糖作用观察[J]. 江苏农业科学, 2018, 46(10):166-168.
- [16] 周丽霞,王继革,张娜娜. 鬼箭羽药效学研究概况[J]. 中医临床研究, 2016, 8(12):134-136.
- [17] 黄谨,黄德斌. 鬼箭羽药理作用的研究进展[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2017, 34(4):48-51.
- [18] 贺琴,雷飞飞,李儒贵,等. 绞股蓝皂苷降低 2 型糖尿病并非酒精性脂肪肝大鼠血糖、血脂的机理研究[J]. 湖北医药学院学报, 2013, 32(1):39-43.
- [19] 黄双双,冉孟婷,吕艳春. 仙鹤草对糖尿病小鼠血糖的影响研究[J]. 遵义医学院学报, 2017, 40(4):378-382.

(责任编辑:陈海霞)