

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.  
doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2018.10.042

# 姜酮及其组合物对糖尿病小鼠降血糖作用观察

陈俊红<sup>1</sup>, 孙 敬<sup>1</sup>, 金李萍<sup>2</sup>, 顾凌锐<sup>2</sup>, 戴鼎震<sup>2</sup>

(1. 扬州大学比较医学研究院/扬州大学兽医学院/扬州大学江苏高校动物重要疫病

与人兽共患病防控协同创新中心/扬州大学农业部农业与农产品安全国际合作联合实验室, 江苏扬州 225009;

2. 金陵科技学院动物科学与技术学院, 江苏南京 211169)

**摘要:** 分别评价了姜酮及其中药成分组合物的降血糖效果。采用 STZ 选择性破坏昆明种小鼠的胰岛  $\beta$  细胞, 造成实验性糖尿病小鼠模型。将小鼠随机分成 5 组, 包括姜酮高、中、低浓度组, 并设二甲双胍组、空白组。分别测定给药后不同时间各组小鼠空腹血糖值, 分析小鼠血糖变化情况, 并测定使用姜酮后 4 周体质量数值。在此基础上, 将姜酮与鬼箭羽提取物、绞股蓝总皂苷等组分按一定比例组成组合物, 分组饲喂小鼠, 观察对自发性糖尿病模型小鼠降血糖的效果, 并测定给药后糖耐受值。结果表明: 姜酮具有显著的降血糖效果, 且随着剂量的加大, 降血糖效果越明显。姜酮、鬼箭羽及绞股蓝组合物用药组给药后 1 周即具有明显降血糖效果且在给药后 3 周血糖降到正常水平, 对自发性糖尿病模型小鼠具有显著持久的降血糖效果。糖耐受测定结果表明, 姜酮组合物组能显著改善自发性糖尿病小鼠的糖耐量。

**关键词:** 姜酮; 鬼箭羽; 绞股蓝总皂苷; 降血糖; 姜酮组合物; 糖尿病

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2018)10-0166-03

建立小鼠糖尿病动物模型, 测定中药成分及其配伍组合物降血糖的效果已成为寻找有效降糖药物及其组合的重要手段。研究表明, 生姜提取物具有抗氧化作用<sup>[1-2]</sup>, 具有降血脂<sup>[3-4]</sup>、抗炎<sup>[5]</sup>、利胆保肝<sup>[6]</sup>等药理作用。姜酮是一种取自生姜的有效成分, 对前列腺素合成、清除自由基具有重要作用<sup>[7]</sup>, 但其降血糖效果鲜有报道。鬼箭羽提取物具有破血、散瘀止痛、通经、杀虫及降血糖效果<sup>[8-9]</sup>。绞股蓝提取物除了具有抑制肿瘤、降低血脂、增强免疫等功能外, 还能降血糖及有效抑制糖尿病引发的肾小球细胞凋亡<sup>[10-11]</sup>。但国内尚未见姜酮与鬼箭羽、绞股蓝总皂苷相互配伍进行动物降血糖试验的报道。本研究拟用链脲佐菌素 (STZ) 复制小鼠糖尿病模型, 探讨姜酮对糖尿病小鼠降血糖的效果, 在此基础上, 与鬼箭羽和绞股蓝总皂苷进行组合, 测定其对自发性糖尿病小鼠的降血糖数值和糖耐受值, 评价降血糖效果, 为进一步筛选更为有效的中药成分组合提供依据。

收稿日期: 2018-01-20

基金项目: 江苏省自然科学基金青年基金 (编号: BK20150450); 教育部留学回国人员科研启动基金 (编号: 2015311); 中国博士后科学基金面上资助项目 (编号: 2015M581873); 江苏高校优势学科建设工程资助项目; 江苏高校品牌专业建设工程资助项目 (编号: PPZY2015B158); 江苏省大学生创新训练计划 (编号: 201613573065H); 金陵科技学院“创客虚拟班”立项项目 (编号: 2017CK008、2017CK009)

作者简介: 陈俊红 (1990—), 女, 安徽砀山人, 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。

通信作者: 戴鼎震, 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事中兽药及中西兽医结合研究。E-mail: dzdai@163.com。

## 1 材料与方法

本研究试验时间在 2017 年 8 月 2 日至 2018 年 3 月 20 日, 地点为金陵科技学院动物生物技术实验室。

### 1.1 试验动物

昆明种小白鼠, 雌雄兼用, 体质量 (25 ± 2) g, 由扬州大学实验动物研究中心提供。db/db 及 db/m 小鼠购自常州卡文斯实验动物有限公司, 大小无明显区别。

### 1.2 药物与试剂

姜酮购自 Aldrich 公司 (CAS: 122-48-5, 纯度 98%); 鬼箭羽提取物 (1:30) 购自西安圣青生物科技有限公司 (产品批号 SQHJ20151205); 绞股蓝提取物购自西安圣青生物科技有限公司 (总皂苷含量不少于 98%, 批号 SQHJ20151103); 链脲佐菌素 (STZ)、柠檬酸及柠檬酸钠 (分析纯) 购自上海实意化学有限公司产品。盐酸二甲双胍购自上海衡山药业有限公司, 用作阳性对照药物。姜酮、绞股蓝及鬼箭羽的组合物为姜酮、绞股蓝皂苷、鬼箭羽 30 倍浓缩水提取物按质量比 4:1:1 混合而成。

### 1.3 小鼠糖尿病模型的建立与姜酮降血糖试验

从 100 只昆明种小鼠中取 10 只小鼠用于空白组, 雌雄各半。其余每只按 150 mg/kg 尾静脉注射 STZ。在注射后的第 7 天, 对小鼠禁食 6 h, 不禁水, 然后测定小鼠的血糖值, 血糖值高于 10 mmol/L 的小鼠用于试验。共测得 65 只小鼠血糖值高于 10 mmol/L, 挑取数值较高、雌性各半者共得到 50 只。将 50 只小鼠随机分成 5 组, 每组 10 只。分别设姜酮低剂量组、姜酮中剂量组、姜酮高剂量组、糖尿病模型组及盐酸二甲双胍对照组。

姜酮低、中、高剂量组分别按 100、150、200 mg/kg 进行灌胃, 盐酸二甲双胍组每日按 100 mg/kg 灌胃; 模型对照组和正

常对照组每日按体质量灌胃等量生理盐水。连续进行 4 周,每周的第 7 天称质量并采血测定空腹血糖,记录数据。

1.4 姜酮组合物对自发性糖尿病小鼠的降血糖试验

随机取 10 只血糖值在 10 mmol/L 以上的 5 周龄 SPF 级 db/db 小鼠分为用药组及不用药对照组,另设 5 只 db/m 小鼠作为正常对照组,饲喂普通小鼠饲料。用药组每只每天喂服姜酮、绞股蓝及鬼箭羽成分的混合物 150 mg,分别测定 1~8 周受试小鼠空腹血糖值。

1.5 姜酮组合物对自发性糖尿病小鼠糖耐量测定

给药后 8 周,小鼠测定空腹血糖值后,每组每只按 1 g/kg 剂量腹腔注射葡萄糖溶液,分别在 0、15、45、75、120 min 测定血糖值,并计算血糖曲线下面积(AUC)。

1.6 数据处理

采用 SPSS 分析软件进行数据统计学处理,分析组间差异显著性,数据结果以均数±标准差表示。

2 结果与分析

2.1 姜酮对 STZ 诱导的实验性糖尿病小鼠空腹血糖的影响

表 1 姜酮对 STZ 诱导的小鼠空腹血糖的影响(n=10)

组别	给药剂量 (mg/kg)	给药前(0 周) 空腹血糖值(mmol/L)	给药后空腹血糖值(mmol/L)			
			1 周	2 周	3 周	4 周
正常对照组		6.4±0.7	5.8±0.2	5.0±0.6	5.5±0.3	5.8±0.3
模型对照组		14.3±0.7A	16.5±1.0A	18.5±1.3A	18.5±1.8A	18.6±1.7A
盐酸二甲双胍组	100	14.8±1.7A	11.6±1.7A	11.2±1.2Ab	11.0±1.0Ab	10.9±1.0Ab
姜酮低剂量组	100	12.0±1.7A	10.8±1.2Ab	9.3±1.4AB	9.1±1.4AB	9.1±1.5aB
姜酮中剂量组	150	12.0±1.6A	11.2±1.0Ab	9.0±1.2AB	8.6±1.4aB	8.3±1.3aB
姜酮高剂量组	200	12.0±1.6A	10.8±0.9Ab	8.0±1.2aB	7.6±1.2B	7.4±1.2B

注:a、A 分别表示与正常对照组相比差异显著( $P<0.05$ )、极显著( $P<0.01$ ),b、B 分别表示与模型对照组相比差异显著( $P<0.05$ )、极显著( $P<0.01$ )。

表 2 姜酮对 STZ 诱导的用药后 4 周小鼠体质量的影响(n=10)

组别	给药剂量 (mg/kg)	体质量(g)	
		给药前(0 周)	给药后 4 周
正常对照组		28.83±0.05	28.82±0.01
模型对照组		18.90±0.02	17.76±0.01
二甲双胍组	100	21.00±0.02	19.64±0.01
姜酮低剂量组	100	21.08±0.05	22.37±0.01
姜酮中剂量组	150	18.89±0.02	19.94±0.01
姜酮高剂量组	200	18.45±0.02	21.53±0.01

2.3 姜酮组合物对自发性糖尿病小鼠空腹血糖的影响

由表 3 可见,用药前,模型对照组及用药组 db/db 小鼠血糖值均明显高于正常对照组 db/m 小鼠的血糖值。给药后 1~2 周,姜酮组合物用药组血糖数值下降,与模型对照组相

由表 1 可见,给药前,各组小鼠除了正常对照组血糖值正常外,其余各组血糖值均在 12 mmol/L 及以上,均与正常对照组有极显著差异( $P<0.01$ )。与高血糖模型对照组相比,姜酮低、中、高剂量组在给药 1 周后血糖水平显著降低,2 周后极显著降低,而盐酸二甲双胍组在给药 2 周后血糖显著降低。用药后 2 周,姜酮低、中剂量组和盐酸二甲双胍组与正常对照组血糖值差异极显著,姜酮高剂量组则差异降为显著( $P<0.05$ ),;用药后 3 周,姜酮低剂量组与正常对照组血糖值差异极显著,中剂量组与之相比则差异降为显著,而高剂量组无差异;用药后 4 周,姜酮低、中剂量组与正常对照组血糖值差异均为显著,而高剂量组无差异,且高剂量组自用药后 2 周起血糖值就降至 8.0 及以下,进入正常值范围。由此可见,姜酮低、中、高剂量组的疗效要优于盐酸二甲双胍组,姜酮的疗效随着剂量的增大而更加显著。

2.2 姜酮对 STZ 诱导的实验性糖尿病小鼠体质量的影响

由表 2 可见,通过测定姜酮用药后 4 周 STZ 诱导的小鼠的体质量,发现用药组体质量比模型对照组体质量有所增加,但差异不显著,说明影响不大。

比差异显著;用药后 3~8 周,姜酮组合物用药组血糖数值极显著低于模型对照组,数值稳定在 7.4 mmol/L 及以下,与正常对照组相比没有明显差异,血糖恢复到正常水平。表明姜酮组合物对自发性糖尿病模型小鼠有持续而稳定的降血糖效果。

2.4 姜酮组合物对自发性糖尿病小鼠葡萄糖耐量的影响

由表 4 可以看出,给药后 8 周,盐酸二甲双胍组和姜酮组合物组均能够在给予葡萄糖后 120 min 内恢复至正常水平,其 AUC 均极显著低于模型对照组数值( $P<0.01$ ),表明姜酮组合物能显著改善自发性糖尿病小鼠的糖耐量。

3 讨论

以糖尿病小鼠模型为试验对象,从比较医学研究的角度

表 3 姜酮组合物对自发性高血糖模型小鼠空腹血糖的影响(n=5)

组别	给药前 空腹血糖值 (mmol/L)	给药后空腹血糖值(mmol/L)							
		1 周	2 周	3 周	4 周	5 周	6 周	7 周	8 周
正常对照组	7.0±0.5	6.8±0.5	7.2±0.6	6.8±0.4	7.1±0.4	7.0±0.7	6.8±0.6	7.1±0.5	7.0±0.7
模型对照组	12.6±1.2	12.6±1.3	13.9±1.3	12.2±1.2	12.6±0.6	13.8±1.1	11.3±0.6	13.5±1.0	11.2±0.4
组合物用药组	12.5±1.4	10.9±0.7*	10.1±1.1*	6.5±0.9**	6.5±0.8**	6.9±0.8**	7.4±0.8**	7.1±1.1**	6.7±1.1**

注:与模型对照组相比,\*表示差异显著( $P<0.05$ ),\*\*表示差异极显著( $P<0.01$ )。表 4 同。

表 4 姜酮组合物对自发性糖尿病小鼠糖耐量的影响( $n=7$ )

组别	给药剂量 (mg/kg)	给药后血糖浓度(mmol/L)					AUC
		0 min	15 min	45 min	75 min	120 min	
正常对照组		7.0±0.2	12.6±0.8	9.5±0.9	8.6±0.6	7.2±0.2	37.72±1.56
模型对照组		13.3±0.5	20.2±0.6	17.1±1.1	15.8±1.2	14.6±1.4	67.00±3.83
盐酸二甲双胍组	100	10.6±0.4 *	19.4±0.7	14.5±0.9 *	11.0±0.5 **	10.0±0.3 **	55.20±0.67 **
姜酮组合物组	100	7.6±0.6 **	17.7±0.7 *	12.1±0.7 **	9.9±0.6 **	8.0±0.4 **	47.58±2.53 **

出发,探索人类糖尿病发病机理及筛选控制高血糖的中草药复合成分,是现代中兽医学的重要研究方向。通过现代药理研究,可以发现和证实许多中药成分及其组合物降血糖作用的机理。王文君等证实了青钱柳醇具有明显降低糖尿病小鼠血糖的效果<sup>[12]</sup>。吴万征等发现麦冬寡糖对自发性糖尿病小鼠也有较好的降血糖效果,并能有效改善肥胖、血脂异常等病症<sup>[13]</sup>。本试验涉及到的生姜提取物含有姜酮醇、姜酮等多种活性成分,其中姜酮醇就具有明显的降血糖效果<sup>[14]</sup>,但少有姜酮用于降血糖的报道。从本试验结果看,姜酮降血糖的效果非常明显,具体表现在用药后 2~3 周中高剂量均能稳定地将血糖降至正常值。

黄晓飞等研究发现,绞股蓝不同组分能降低糖尿病小鼠餐后的血糖值,改善糖尿病小鼠的糖耐受量,同时还具有抗炎、改善肾功能等功效<sup>[15]</sup>。鬼箭羽提取物对健康小鼠血糖水平无明显影响,但能显著降低四氧嘧啶所致糖尿病小鼠血糖水平,其中水提取部位降糖作用最好<sup>[9]</sup>。在中药配伍方中,生姜、绞股蓝、鬼箭羽的配伍是可以用来治疗糖尿病的,但由于中药本身成分多样、组合以后更为复杂,因此评价降血糖效果也只能解释为全部成分引起的降糖作用。本试验研究先使用生姜单体成分姜酮作为主要成分,通过建立 STZ 诱导的糖尿病小鼠模型评价姜酮的降血糖效果,姜酮降血糖效果得到证实,这在中文文献中尚未见报道。有报道发现姜酮醇具有延缓模型小鼠血糖升高的效果,且随着浓度的升高,延缓血糖浓度上升的效果越好<sup>[14]</sup>。姜酮与姜酮醇均是属于生姜中姜辣素混合物中的不同成分,从试验结果看,姜酮的降糖效果要优于姜酮醇。姜酮是一种具有镇痛、解热、抗炎作用的成分,降血糖作用是否与此有关尚不知晓,其降血糖的机制尚有待于进一步研究。

在姜酮降糖基础上尝试配以绞股蓝总皂苷及鬼箭羽浓缩水提物制成组合物,通过 db/db 自发性糖尿病小鼠模型来验证其降血糖效果及糖耐量,结果表明,给予中等剂量(150 mg/kg)的组合物就能起到显著的降糖效果,而且糖耐量效果测定也显示具有较好的快速降糖效果。

姜酮、绞股蓝、鬼箭羽混合物降糖试验选用的模型动物是 db/db 小鼠,属于等位基因突变形成的自发性糖尿病小鼠,更符合人类 2 型糖尿病发病模式。单纯姜酮降糖的试验动物是人造糖尿病昆明小鼠,通过 STZ 激活产生大量自由基来破坏胰岛  $\beta$  细胞,使胰腺分泌胰岛素减少,从而引起血糖升高,属于实验性糖尿病动物模型。与之相比,db/db 小鼠更具有自

然、合理之处,姜酮、绞股蓝、鬼箭羽混合物被证实更适合于 2 型糖尿病病人选择治疗,不过还需要通过最佳剂量的筛选、抗氧化及对肝肾功能的影响等多方面的研究观察,方可试用于人体。因此,本试验的结果为进一步筛选研制治疗糖尿病的药物提供了前期基础。

参考文献:

[1] 刘步云,王永丽,张健,等. 不同品种生姜的抗氧化及抗炎活性[J]. 食品与发酵工业,2015,41(11):81-86.

[2] 刘焕云,黄天娥,田少然. 生姜提取物抗氧化性能的研究[J]. 食品工业科技,2006,27(7):96-98.

[3] 游剑,范玫玫,王跃生,等. 生姜降血脂作用研究进展[J]. 江西中医药,2007,38(2):57-59.

[4] 顾兵,李玉萍. 生姜的血脂调节作用[C]. 植物提取物与营养及应用技术交流研讨会论文集. 北京:国家饲料工程研究中心,2010:36-39.

[5] 李锋. 生姜化合物诱导 II 相酶及抗炎活性研究[D]. 南京:南京农业大学,2011.

[6] 姜卫星,王海燕,索成云,等. 生姜醇提取物对肝脏缺血再灌注大鼠氧化应激损伤的保护作用[J]. 中医药信息,2017,34(2):9-13.

[7] 柳乃奎,黄雪松. 姜酮、脱氢姜酮、姜酚酞对两种自由基的清除作用[J]. 食品科学,2004,25(6):169-172.

[8] 李娟娥,王磊,秦灵灵,等. 鬼箭羽对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及脂肪细胞因子的影响[J]. 中医药导报,2010,16(11):1-3.

[9] 郎素梅,朱丹妮,余伯阳,等. 中药鬼箭羽降糖有效部位的药理学和化学研究[J]. 中国药科大学学报,2003,34(2):128-131.

[10] 阮丹,雷婧. 绞股蓝总皂苷对非酒精性脂肪肝大鼠 Treg/Th17 免疫功能的影响[J]. 中国现代应用药学,2017,(12).

[11] 赵璐,孙俊波,魏桂梅. 绞股蓝皂苷 XLIX 改善糖尿病大鼠肾小球功能的机制研究[J]. 现代预防医学,2017,44(11).

[12] 王文君,蒋艳,吴少福,等. 青钱柳醇提取物对糖尿病小鼠降血糖作用的研究[J]. 畜牧兽医学报,2003,34(6):562-566.

[13] 吴万征,苏薇薇,王永刚,等. 麦冬寡糖对自发性 2 型糖尿病 db/db 小鼠降血糖的作用[J]. 中山大学学报(自然科学版),2017,(6).

[14] 陈伟虹,沈小芳,林鸿清,等. 姜酮醇延缓小鼠血糖升高作用的观察[J]. 辽宁医学院学报,2014(3):8-9.

[15] 黄晓飞,宋烨,宋成武,等. 绞股蓝不同组分的降血糖活性研究[J]. 湖北中医杂志,2013,35(6):67-69.