

锦南复方对 2 型糖尿病大鼠血糖的辅助调节作用

尹忞强¹, 汤海莲², 姜泽昆¹, 焦宇知¹

(1. 江苏食品药品职业技术学院酒店学院, 江苏淮安 223001)

(2. 苏州旅游与财经高等职业学校酒店管理系, 江苏苏州 215104)

摘要: 本研究探讨了锦南复方对 2 型糖尿病大鼠的降糖作用。随机选取 10 只 SD 大鼠作为正常对照组, 剩余 40 只采用高脂饮食喂养联合低剂量链脲佐菌素诱导 2 型糖尿病模型。将成模大鼠随机分为 3 组: 模型组、阳性对照组 (二甲双胍, 200 mg/kg)、锦南复方组 (锦南复方, 500 mg/kg)。干预 7 周后, 检测大鼠血糖、血脂、胰岛 β 细胞中 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 表达水平、Bax 蛋白水平, RT-PCR 检测肝脏中 PPAR- α 、PPAR- γ 基因表达。电子扫描显微镜观察大鼠腹主动脉血管壁变化。结果表明, 锦南复方组大鼠空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白、血清胰岛素、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、Bax 蛋白相对表达量分别为 18.45 mmol/L、21.39 mmol/L、8.97%、26.78 mIU/L、3.35 mmol/L、2.53 mmol/L、0.46 mmol/L、0.20, 均显著低于模型组 ($p < 0.01$); GABA、PPAR- α 、PPAR- γ 相对表达量为 0.36、0.79、4.42, 均显著高于模型组 ($p < 0.05$)。锦南复方组大鼠血管内皮损伤程度低于模型组。推测降糖作用机制可能与增加胰岛 GABA 表达, 启动 PI3K/PKB 通路, 抑制胰岛 β 细胞凋亡, 上调 PPAR- α 、PPAR- γ 基因表达, 加速肝脏脂肪酸的 β 氧化, 减少脂肪酸含量有关。

关键词: 2 型糖尿病; 细胞凋亡; 磷酸肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B; 过氧化物酶体增殖物激活受体 α

文章编号: 1673-9078(2020)07-50-56

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2020.7.0040

Auxiliary Effect of Jinnan Compound on the Regulation of Blood Glucose in Type 2 Diabetic Rats

YIN Min-qiang¹, TANG Hai-lian², JIANG Ze-kun¹, JIAO Yu-zhi¹

(1. School of Hospitality, Jiangsu Food and Pharmaceutical College, Huai'an 223001, China)

(2. Department of Hospitality Management, Suzhou Tourism and Finance Institute, Suzhou 215104, China)

Abstract: This study explored the hypoglycemic effect of Jinnan compound on type 2 diabetes in a rat model. Ten SD rats were randomly selected as the normal control group, and the remaining 40 rats were fed a high-fat diet combined with a low-dose streptozotocin and established type 2 diabetes model rats. The type 2 diabetes model rats were randomly divided into three groups: model group, positive group (metformin, 200 mg/kg) and Jinnan compound treatment group (Jinnan compound, 500 mg/kg). After 7 weeks of intervention, the levels of blood sugar and lipids, and the expression levels of γ -aminobutyric acid (GABA) and Bax protein in islet β cells were determined, while the expression of PPAR- α and PPAR- γ genes were detected by RT-PCR. Electron scanning microscopy was used to examine the changes in aortic walls of abdominal rats. The results showed that the levels of fasting blood sugar (18.45 mmol/L), postprandial glucose (21.39 mmol/L), glycosylated hemoglobin (8.97%), insulin (26.78 mIU/L), triglyceride (3.35 mmol/L), total cholesterol (2.53 mmol/L), low-density lipoprotein (0.46 mmol/L) and relative expression of Bax (0.2) in the Jinnan compound treatment group significantly decreased, whilst the relative expression levels of GABA (0.36), PPAR- α (0.79) and PPAR- γ (4.42) in the Jinnan compound treatment group increased markedly ($p < 0.05$), compared with those of the model group ($p < 0.01$). The extent of injury in the Jinnan compound treatment group was lower than that of the model group. It is speculated

引文格式:

尹忞强, 汤海莲, 姜泽昆, 等. 锦南复方对 2 型糖尿病大鼠血糖的辅助调节作用[J]. 现代食品科技, 2020, 36(7): 50-56

YIN Min-qiang, TANG Hai-lian, JIANG Ze-kun, et al. Auxiliary effect of Jinnan compound on the regulation of blood glucose in type 2 diabetic rats [J]. Modern Food Science and Technology, 2020, 36(7): 50-56

收稿日期: 2020-01-12

基金项目: 淮安市科技项目[苏食院合字 (2015) 448 号]

作者简介: 尹忞强 (1989-), 男, 助教, 研究方向: 营养与食品卫生

通讯作者: 焦宇知 (1979-), 男, 教授, 研究方向: 功能性植物食品因子开发

that the mechanism underlying the hypoglycemic action of Jinnan compound might be related to the increase of islet GABA expression, activation of PI3K/PKB signal pathway, inhibition of islet β cell apoptosis, up-regulation of the expression of PPAR- α and PPAR- γ genes, acceleration of β -oxidation of liver fatty acids, and decrease of fatty acid content.

Key words: type 2 diabetes mellitus; apoptosis; phosphoinositide 3 kinase/ protein kinase B; peroxisome proliferator activated receptor α

糖尿病是以血糖升高为主要特征的内分泌代谢紊乱综合征,目前糖尿病的发病率逐年升高,2型糖尿病已经成为威胁人类健康的主要慢性疾病。2型糖尿病发病和发展的重要因素是肥胖、胰岛功能进行性衰退、胰岛素抵抗等。其中包括胰岛 β 细胞功能损伤以及 α 细胞胰升糖素分泌过多造成胰岛素与胰升糖素比例失调。当前治疗糖尿病的首选药物包括磺脲类药物、双胍类药物、噻唑烷二酮类药物、胰酶类药物等。糖尿病患者除终身服药外,现有的降糖药均存在一定的副作用以及药物耐受的问题,给患者造成一定的心理和生理负担。寻找有效、副作用低的天然降糖成分是当前主流的研究方向。

锦南复方是苏州太仓地区的民间验方,主要将南瓜花、枸杞、苦瓜、金银花提取物制备成复方。南瓜花、枸杞、苦瓜、金银花是卫生部批准的药食两用植物,研究表明南瓜子提取物^[1]、枸杞多糖^[2]、苦瓜皂苷^[3]、金银花^[4]对2型糖尿病动物模型有降糖作用。先期研究发现锦南复方对预防、治疗糖尿病具有较显著的作用,推测与降低血清FFA,上调肝脏中GLUT4、IRS-1蛋白水平密切相关^[5]。本研究通过高脂饮食联合小剂量链脲佐菌素建立2型糖尿病大鼠模型,给予一定剂量的锦南复方干预4周,观察糖尿病模型大鼠血糖及相关代谢指标的变化。通过测定大鼠肝脏PPAR- α 、PPAR- γ mRNA水平以及 β 细胞GABA、Bax蛋白,电子扫描显微镜观察大鼠血管内壁损伤程度探讨锦南复方对糖尿病大鼠血糖的影响,并对其作用机制提出假设,为植物提取物复方降糖功能性食品开发提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 动物

雄性SD大鼠,体重(180±10)g,清洁级,购自江苏大学实验动物中心提供,动物许可证号:SCXK(苏)2013-0011。

1.2 材料与试剂

1.2.1 材料

锦南复方:金银花30g、南瓜花15g、黄芪30g、枸杞15g、苦瓜20g,加入8倍凉蒸馏水浸泡12h后,

NaHCO₃沸水提取1.5h,不停搅拌,纱布过滤,得提取液。用脱脂棉过滤,减压浓缩至600mL,使药液质量分数达到80%,静置24h,使用旋转蒸发器蒸发并回收上清液中水分,用无菌蒸馏水配制成每mL提取液相当于5g生药量。

1.2.2 实验仪器

Synergy2酶联免疫检测仪、ELX-800V酶标仪购自美国Bio-Tek公司;TDL-3低速离心机购自美国Eppendorf公司;微量加样器,HH-420s数显恒温水箱,安稳血糖仪,ECLIPSE 80i正置荧光显微镜。

1.2.3 试剂

盐酸二甲双胍,购自深圳市中联制药有限公司;STZ购自美国Sigma公司,批号S0130;胰岛素注射液,购自江苏万邦生化医药股份有限公司,批号21508212;糖化血红蛋白测定试剂盒、胰岛素检测测定试剂盒、葡萄糖测定试剂盒,购自南京建成生物工程研究所,批号分别是20180402147、20180308135、20180120224;GABA、Bax免疫组化染色试剂盒购自江苏凯基生物技术股份有限公司,批号BA0601、BA0315;PPAR- α 、PPAR- γ 引物合成购自上海生工工程有限公司;SYBR qPCR试剂盒、逆转录试剂盒购自南京诺唯赞生物科技有限公司,批号Q331-02、R223-01。

1.3 方法

1.3.1 动物模型复制

取SD大鼠50只,随机分为正常对照组(n=10)及造模组(n=40),正常组给予基础饲料,造模组给予高脂饲料(74.5%基础饲料,10%猪油,5%蛋黄粉,10%蔗糖,0.5%胆酸盐),喂养4周,造模组大鼠禁食12h,按45mg/kg体重腹腔注射STZ,临用前以0.1mol/L、pH=4.5的枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液配制成1%的STZ溶液(注意避光保存、现配现用)。注射STZ的第3天检测大鼠空腹血糖值,选择空腹血糖值>11.1mmol/L的为2型糖尿病模型大鼠^[6]。

1.3.2 分组及给药方法

将成模大鼠随机分为3组(n=8),分别为模型组、阳性对照组、锦南复方组。锦南复方组给予锦南复方500mg/kg灌胃,1次/d,阳性对照组给予二甲双胍200mg/kg灌胃,1次/d。模型组及正常对照组分别给予同

等容积的生理盐水灌胃, 1次/d^[5]。干预7周, 每周1次称量体重。第4周末次给药后禁食12h, 眼内眦取血, 分离血清。取部分血浆, 测定糖尿病大鼠糖化血红蛋白。7周后, 大鼠空腹8h, 处死后分离肝、胰腺组织, 固定于4%甲醛中, 用于免疫组化检测。

1.3.3 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT)

大鼠禁食12h (不禁水), 尾尖采血检测禁食大鼠血糖 (零时)。给药干预, 1h后按2g/kg剂量灌胃50%葡萄糖溶液, 准确记录时间、快速测定给予葡萄糖后30、60、90、120min血液葡萄糖浓度。

1.3.4 指标检测

表1 引物序列

Table 1 Primer sequence	
基因	引物序列
GAPDH	上游: GACATGCCGCTGGAGAAAC
	下游: AGCCAGGATGCCCTTTAGT
PPAR- α	上游: CGGTGTGTATGAAGCCATCT
	下游: TCTTTAGGAAGTCTCGGGTGA
PPAR- γ	上游: TCAGGTTTGGGCGAATG
	下游: TTTGGTCAGCGGAAGG

氧化酶法测定血清FBG、PBG; 免疫比浊法测定大鼠血清HbA1c; 放免法测定血清胰岛素 (FINS) 水平; 免疫组化法检测GABA、Bax蛋白表达水平, 使用Image Pro Plus图像处理软件进行半定量分析, 用平均光密度值 (Average Optical Density, AOD) 表示。RT-PCR法检测肝脏组织PPAR- α 、PPAR- γ mRNA表达: 肝脏中总RNA提取, 采用Trizol法。逆转录合成cDNA。以逆转录的cDNA为模板, 用PPAR- α 、PPAR- γ 引物进行荧光定量PCR分析 (使用GAPDH为内参), 反应过程为预变性95℃ 30s; 95℃ 10s, 60℃ 30s, 40个循环; 95℃ 15s, 60℃ 60s, 95℃ 15s。总数据采用仪器自带软件分析: qbase plus。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20统计软件, 组间比较分析采用单因素方差分析, 两组间样本均数比较采用 t 检验, 以

$p < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 锦南复方对2型糖尿病大鼠血糖、血清胰岛素的影

糖化血红蛋白是人体内血糖与血红蛋白结合产物, 是糖尿病合并冠心病风险的重要指标^[7]。通过检测血清糖化血红蛋白可以反映机体长期血糖水平^[8]。结果如表2所示, 锦南复方干预7周后, 与模型组比较, 锦南复方组大鼠FBG、PBG、HbA1c水平分别降低16.67%、24.81%、20.26%, 差异具有统计学意义 ($p < 0.01$)。

结果表明锦南复方可有效降低糖尿病大鼠血糖。糖尿病患者一般伴随胰岛素抵抗的发生, 由于机体对胰岛素敏感性降低, 机体分泌过多胰岛素维持血糖水平, 从而导致高胰岛素血症发生^[9]。与模型组比较, 锦南复方组大鼠血清胰岛素水平降低35.72%, 差异具有统计学意义 ($p < 0.05$)。

2.2 锦南复方对2型糖尿病大鼠血脂水平的影响

2型糖尿病的发生, 常伴随脂质代谢紊乱的发生^[10]。本实验中模型组大鼠血清TC、TG、LDL-C异常升高, 表明大鼠血脂代谢紊乱的发生。如表3所示, 给予4周高脂饮食喂养后, 与正常对照组比较, 模型组大鼠血清TC、TG、LDL-C显著升高 ($p < 0.01$), HDL-C水平降低。与模型组比较, 锦南复方组TC、TG、LDL-C分别降低48.63%、31.12%、74.44%, 干预7周后, 锦南复方组TC、TG、LDL-C水平显著低于模型组 ($p < 0.01$), 但作用低于阳性对照组。而与模型组比较, 锦南复方组大鼠血清HDL-C水平无显著影响。结果表明, 锦南复方能有效改善糖尿病大鼠血脂代谢紊乱, 加速TC、TG在机体内的分解代谢, 发挥调脂降糖的作用。

表2 锦南复方对2型糖尿病大鼠血糖、血清胰岛素的影响

Table 2 Effect of Jinnan Compound on blood glucose level and serum insulin in type 2 diabetic rats ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)				
组别	FBG/(mmol/L)	PBG/(mmol/L)	HbA1c/%	FINS/(mIU/L)
正常对照组	6.42±0.58	13.79±1.45	4.68±0.34	15.35±4.68
模型组	22.14±2.34**	28.45±2.32**	11.25±2.25**	33.45±5.67**
阳性对照组	17.36±3.14 ^{##}	19.42±2.08 ^{##}	8.05±1.16 ^{##}	21.50±5.60 ^{##}
锦南复方组	18.45±5.68 ^{##}	21.39±3.45 ^{##}	8.97±2.51 [#]	26.78±1.83 [#]

注: 与正常对照组比较, ** $p < 0.01$; 与模型组比较, [#] $p < 0.05$, ^{##} $p < 0.01$ 。

表3 锦南复方对2型糖尿病大鼠血脂水平的影响

Table 3 Effect of Jinnan Compound on serum lipid level in type 2 diabetic rats

组别	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)
正常对照组	1.95±0.26	1.23±0.34	1.55±0.04	0.27±0.12
模型组	4.93±2.07*	4.86±1.42**	1.65±0.08	1.80±1.06**
阳性对照组	2.96±0.98 ^{##}	3.29±1.72 ^{##}	1.69±0.05*	0.62±0.76 ^{##}
锦南复方组	2.53±0.57 ^{##}	3.35±1.78 ^{##}	1.66±0.08	0.46±0.25 ^{##}

注: 与正常对照组比较, ** $p<0.01$; 与模型组比较, # $p<0.05$, ^{##} $p<0.01$ 。

2.3 口服葡萄糖耐量测定

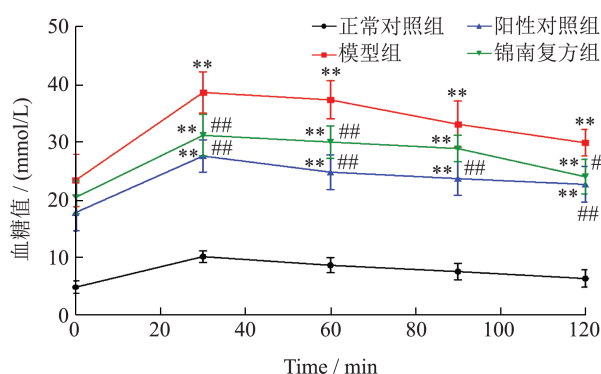


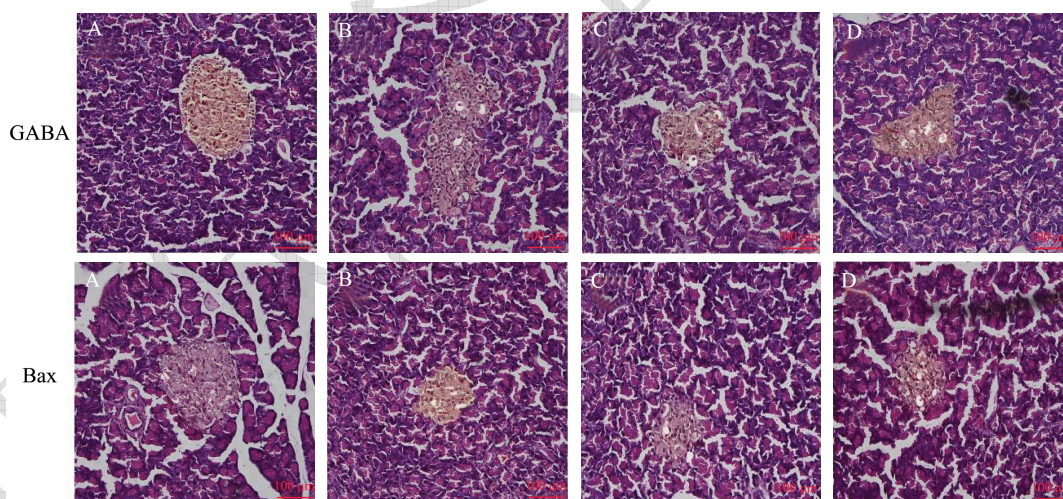
图1 口服糖耐量试验结果

Fig.1 The results of OGTT

如图1所示, 正常对照组、模型组大鼠空腹血糖值分别为 5.20 mmol/L、23.30 mmol/L, 阳性对照组、

锦南复方组空腹血糖值分别为 18.45 mmol/L、20.85 mmol/L, 空腹血糖值均显著高于正常对照组 ($p<0.05$)。经口给予葡萄糖溶液后, 各组大鼠血糖值在 30 min 达到峰值, 其中阳性对照组、锦南复方组空腹血糖值分别为 27.61 mmol/L、30.88 mmol/L, 显著低于模型组大鼠血糖值 39.11 mmol/L。锦南复方组大鼠血糖值在 30~90 min 血糖值下降趋势不显著, 与模型组大鼠血糖值比较, 在 90 min 血糖值无显著性差异。口服糖耐量试验表明, 糖尿病大鼠空腹糖耐量受损, 给予锦南复方干预 7 周后, 糖耐量水平达到显著改善。

2.4 锦南复方对2型糖尿病大鼠 GABA、Bax 蛋白表达的影响

图2 大鼠胰岛 β 细胞 GABA、Bax 免疫组化结果 (400 $\times$)Fig.2 Immunohistochemical staining analysis of GABA and Bax in rat islet β cells (400 $\times$)

注: A: 正常对照组; B: 模型组; C: 阳性对照组; D: 锦南复方组。

GABA 是中枢神经系统中一种主要的抑制性神经递质, 能显著降低炎症因子水平, 对抑制胰岛 β 细胞凋亡发挥着重要作用^[11]。Bax 蛋白作为促凋亡因子, 通过释放细胞色素 C 自线粒体释放入胞质, 激活 Caspase 家族的凋亡活化因子^[12]。有研究表明, 通过抑制促凋亡基因 Bax mRNA 的表达, 促进抗凋亡基因 Bcl-2 mRNA 的表达, 能抑制胰岛 β 细胞凋亡, 从而

发挥延缓糖尿病进程的作用^[13]。而 GABA 能与胰岛 β 细胞表面 GABA 受体相结合, 激活 PI3K/PKB 信号通路, 抑制 β 细胞凋亡, 发挥降糖作用^[14]。Tian Jide 等发现在不同的动物模型中, GABA 能抑制胰岛 β 细胞凋亡, 促进细胞增殖, 对糖尿病的发展具有较好的抑制作用^[15]。研究表明, DPP-4 抑制剂通过上调 Bcl-2 基因表达水平, 抑制 Bax 基因表达, 从而抑制细胞凋

亡,降低糖尿病患者的血糖水平^[16]。如图2所示,正常对照组大鼠胰岛 β 细胞胞浆中有大量棕黄色阳性染色物质,为高表达。锦南复方组(d组)与模型组(b组)比较,大鼠胰岛 β 细胞GABA表达升高50%,差异具有显著性($p<0.05$),作用优于阳性对照组。与模型组(b组)比较,锦南复方组大鼠胰岛 β 细胞Bax蛋白表达降低31.12%,显著抑制了Bax蛋白表达($p<0.05$),作用优于阳性对照组。结果提示,锦南复方通过增加GABA表达,抑制Bax蛋白表达,从而抑制 β 细胞凋亡,保护胰岛 β 细胞。

表4 大鼠胰岛 β 细胞中GABA、Bax平均光密度值

Table 4 Average optical densities of GABA and Bax in Pancreatic β Cell of Rats ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	GABA	Bax
正常对照组	0.46 $\pm$ 0.02	0.22 $\pm$ 0.01
模型组	0.24 $\pm$ 0.02**	0.29 $\pm$ 0.01**
阳性对照组	0.30 $\pm$ 0.04 [#]	0.24 $\pm$ 0.01 [#]
锦南复方组	0.36 $\pm$ 0.05 [#]	0.20 $\pm$ 0.02 [#]

注:与正常对照组比较,** $p<0.01$;与模型组比较,[#] $p<0.05$ 。

2.5 锦南复方对2型糖尿病大鼠肝脏PPAR- α 、PPAR- γ mRNA表达的影响

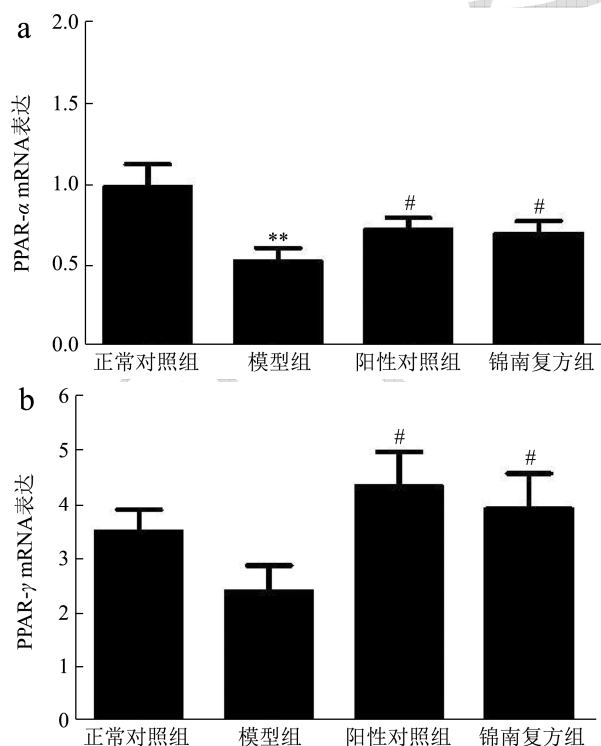


图3 各组大鼠PPAR- α 、PPAR- γ mRNA表达

Fig.3 PPAR- α and PPAR- γ mRNA expression in rats of each group

注:与正常对照组比较,** $p<0.01$;与模型组比较,[#] $p<0.05$ 。

PPAR- α 作为一类由配体激活的核转录因子,能抑制促炎症因子表达,调节脂肪生成途径中关键酶的转录^[17]。有研究表明,上调PPAR- α 基因及下游脂肪酸转运蛋白表达,能有效改善糖尿病患者的糖脂代谢紊乱^[18]。PPAR- γ 是胰岛素细胞间信号传导的调节器,是糖代谢的重要靶点,在葡萄糖代谢及能量代谢中发挥重要作用^[19]。PPAR- γ 主要调节与脂肪酸代谢有关基因的表达,促进脂肪生成^[20]。PPAR- γ 的激活可促进前脂肪细胞分化,可激活与糖、脂肪代谢有关的多个基因的转录,调节体内糖、脂肪代谢^[21]。PPAR- γ 可通过增加GLUT-4蛋白表达,提高葡萄糖进入肌肉组织,改善胰岛素抵抗,降低血糖^[22]。如图3所示,与正常对照组比较,模型组大鼠PPAR- α mRNA表达降低47.04%,差异具有统计学意义($p<0.01$),但PPAR- γ mRNA表达无显著性差异。与模型组比较,锦南复方组大鼠PPAR- α 、PPAR- γ mRNA表达水平分别上调33.01%、58.92%,差异具有统计学意义($p<0.05$)。推测锦南复方中有效成分具有上调PPAR- α 、PPAR- γ 的作用,从而增加GLUT-4蛋白表达,抑制脂肪细胞分化,减少脂肪酸的形成,发挥调脂降糖的作用。

2.6 锦南复方对2型糖尿病大鼠腹主动脉血管的影响

高脂血症可使血管内皮细胞受损,血小板聚集,导致心血管疾病的发生。持续的高血糖状态会引起蛋白质非酶糖基化反应并形成AGEs,加速动脉粥样硬化的形成^[23]。研究发现,具有PPAR- γ 激动作用的吡格列酮能影响动脉粥样硬化的发展,降低动脉粥样硬化斑块面积^[24]。

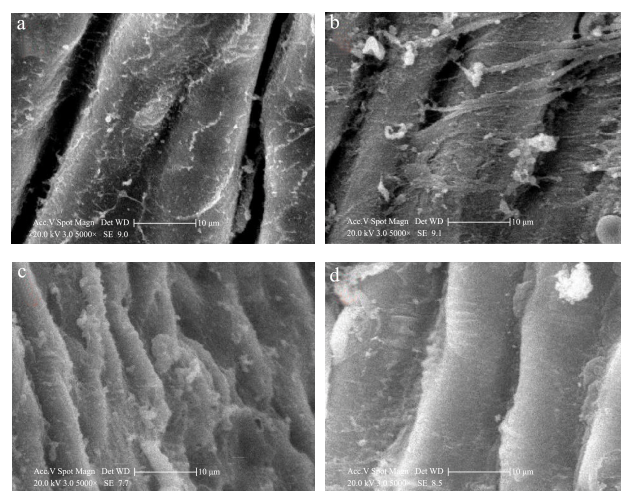


图4 各组大鼠腹主动脉血管电子显微镜扫描(5000 $\times$)

Fig.4 Electron microscope scanning of abdominal aorta vessels in each group (5000 $\times$)

如图4所示,正常对照组(a)大鼠动脉血管壁光滑,无明显损伤,纵行皱襞明显。与正常对照组比较,发现模型组(b)及给药组(c、d)大鼠动脉血管壁均出现了不同程度的损伤、脱落现象,血管内壁附着纤维状物质,内膜层破损。与模型组比较,阳性对照组(c)、锦南复方组(d)大鼠动脉血管内壁损伤区域小于模型组,程度较轻。通过电子扫描显微镜观察锦南复方对糖尿病大鼠腹主动脉血管内壁损伤的保护作用,发现锦南复方组大鼠血管内壁出现少量纤维状物质,斑块面积减少。推测锦南复方能激活PPAR- γ 从而抑制糖尿病大鼠动脉粥样硬化的发展,发挥降糖调脂的作用。

3 结论

2型糖尿病是由多病因引发的以慢性高血糖为特征的终身性代谢性疾病,胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能减退是导致血糖长期增高的主要原因。2型糖尿病患者通过口服降糖药能取得较好的降糖效果,但化学类药物在降糖的同时有较多的副作用,包括低血糖、胃肠道不良反应、溶血性贫血、白细胞减少等。中药降糖药物特别是复方制剂,具有多成分作用、副作用轻微的优势,重视患者的个体差异性,复方的使用有利于糖尿病的治疗。本研究通过测定糖尿病大鼠血糖、血脂等相关指标,表明锦南复方对2型糖尿病大鼠糖脂代谢具有改善作用。PPAR(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)是核受体超家族成员,包括PPAR- α 、PPAR- γ 、PPAR- β/δ 。PPAR- α 主要通过激活线粒体和过氧化物酶体中脂肪酸 β 氧化调节脂质转运和代谢过程。在锦南复方干预下,能增加糖尿病大鼠胰岛GABA表达,促进胰岛素分泌。Bax蛋白水平、PPAR- α 、PPAR- γ mRNA表达受到明显调控。通过电子扫描显微镜观察锦南复方对糖尿病大鼠腹主动脉血管内壁损伤的保护作用,发现锦南复方组大鼠血管内壁出现少量纤维状物质,斑块面积减少。综上推测锦南复方降糖作用途径:1、锦南复方能有效上调胰岛 β 细胞GABA蛋白表达,抑制Bax蛋白表达,从而发挥抗凋亡作用,保护胰岛 β 细胞。GABA对胰岛 β 细胞的作用是去极化,启动PI3k/PKB通路来增加胰岛素的分泌。2、锦南复方通过上调PPAR- α 、PPAR- γ mRNA表达,调解糖、脂肪代谢,加速肝脏脂肪酸的 β 氧化,减少脂肪酸含量,从而发挥降糖作用。锦南复方发挥降糖作用的其他途径有待进一步研究。

参考文献

[1] Ghahremanloo A, Hajipour R, Hemmati M, et al. The

beneficial effects of pumpkin extract on atherogenic lipid, insulin resistance and oxidative stress status in high-fat diet-induced obese rats [J]. Journal of Complementary and Integrative Medicine, 2017

[2] 宋旺,袁媛,葛争艳,等.单味中药及复方对实验性糖尿病视网膜病变防治作用的研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(3):224-231

SONG Wang, YUAN Yuan, GE Zheng-yan, et al. Research progress on the prevention and treatment of experimental diabetic retinopathy with single traditional Chinese medicine and compound prescription [J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2019, 33(3): 224-231

[3] 李毅腾,王晓闻,何庆峰,等.苦瓜皂苷与南瓜多糖或苦荞黄酮联合作用改善2型糖尿病大鼠糖脂代谢的研究[J].现代食品科技,2015,31(9):14-19

LI Yi-teng, WANG Xiao-wen, HE Qin-feng, et al. Study on the combined effect of *Momordica charantia* saponin and pumpkin polysaccharide or tartary buckwheat flavone on the improvement of glycolipid metabolism in type 2 diabetic rats [J]. Modern Food Technology, 2015, 31(9): 14-19

[4] 吴娇,王聪,于海川.金银花中的化学成分及其药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(4):232-241

WU Jiao, WANG Cong, YU Hai-chuan. Research progress on chemical constituents and pharmacological action of honeysuckle [J]. Chinese Journal of Experimental Pharmacology, 2019, 25(4): 232-241

[5] 尹志强,沈彦君,时行,等.锦南复方对2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及相关蛋白表达的影响[J].中药材,2016,39(6):1403-1407

YIN Min-qiang, SHEN Yan-jun, SHI Hang, et al. The effect of Jinnan compound on insulin resistance and related protein expression in type 2 diabetic rats [J]. Chinese Materia Medica, 2016, 39(6): 1403-1407

[6] 马春宇,于洪宇,王慧娇,等.苦瓜总皂苷对2型糖尿病大鼠降血糖作用机制的研究[J].天津医药,2014,42(4):321-324

MA Chun-yu, YU Hong-yu, WANG Hui-jiao, et al. Study on the hypoglycemic mechanism of *Momordica saponins* in type 2 diabetic rats [J]. Tianjin Medical Journal, 2014, 42(4): 321-324

[7] 崔静,魏春娟,王斌,等.血清胆红素、糖化血红蛋白与血脂联合检验在2型糖尿病合并冠心病患者诊断中的意义[J].临床医学研究与实践,2019,4(35):119-121

CUI Jing, WEI Chun-juan, WANG Bin, et al. The significance of the combined test of serum bilirubin, glycosylated hemoglobin and lipids in the diagnosis of type 2

- diabetes mellitus with coronary heart disease [J]. Clinical Medicine Research and Practice, 2019, 4(35): 119-121
- [8] 胡吉蕾,郑乐愉,唐薇,等.赶黄草水提物对高脂饮食联合STZ诱导的2型糖尿病大鼠的降血糖作用[J].现代食品科技,2020,36(2):1-8
- HU Ji-lei, ZHENG Le-yu, TANG Wei, et al. Hypoglycemic effect of Huangcao water extract on type 2 diabetic rats induced by high fat diet combined with STZ [J]. Modern Food Science and Technology, 2020, 36(2): 1-8
- [9] Zhongqin Chen, Cong Wang, Yuxiang Pan, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of anthocyanins extract from black soybean seed coat in high fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice [J]. Food Funct, 2018, 9, 426-439
- [10] 李志民.二甲双胍联合格列齐特缓释片对2型糖尿病合并高脂血症患者糖脂代谢、胰岛功能水平的影响[J].北方药学,2019,16(7):90
- LI Zhi-min. The effect of metformin combined with Gliclazide Sustained Release Tablets on glucose and lipid metabolism and islet function in patients with type 2 diabetes mellitus and hyperlipidemia [J]. North Pharmaceutical, 2019, 16(7): 90
- [11] 谢爽,何磊,梁旭方,等. γ -氨基丁酸-A型受体拮抗剂对翘嘴鲃摄食及糖代谢的影响[J].华中农业大学学报,2018,37(5): 104-109
- XIE Shuang, HE Lei, LIANG Xu-fang, et al. Effects of GABA-A receptor antagonists on food intake and sugar metabolism of *Siniperca chuatsi* [J]. Journal of Huazhong Agricultural University, 2018, 37(5): 104-109
- [12] 张润,王建民.肠愈灌肠方对溃疡性结肠炎大鼠细胞凋亡因子 Bcl-2, Bax 蛋白表达影响[J].江西中医药大学学报,2019, 31(4):74-76
- ZHANG Run, WANG Jian-min. The effect of Changyu enema on the expression of Bcl-2 and Bax protein in rats with ulcerative colitis [J]. Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2019, 31(4): 74-76
- [13] 董莹,李强,陈静芳,等.二肽基肽酶4抑制剂通过胰岛 γ 氨基丁酸影响 Bcl-2 及 Bax 蛋白的表达[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32:227-231
- DONG Yin, LI Qiang, CHEN Jing-fang, et al. The effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on the expression of Bcl-2 and Bax protein through GABA [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2016, 32: 227-231
- [14] Amanda M Furness, Ranu Pal, Elias K Michealis, et al. Neurochemical investigation of multiple locally induced seizures using microdialysis sampling: epilepsy effects on glutamate release [J]. Brain Research, 2019, 1722: 146360
- [15] 褚剑轲,曾茂,陈晓芳,等.PPAR α 在雅安藏茶水提物降脂活性中的功能研究[J].四川大学学报(自然科学版),2019,56(6): 1177-1181
- CHU Jian-ke, ZENG Mao, CHEN Xiao-fang, et al. Study on the function of PPAR α in the lipid-lowering activity of Ya'an Tibetan tea water extract [J]. Journal of Sichuan University (Natural Science Edition), 2019, 56(6): 1177-1181
- [16] Tian J, Dang HN, Yong J, et al. Oral treatment with γ -aminobutyric acid improves glucose tolerance and insulin sensitivity by inhibiting inflammation in high fat diet-fed mice [J]. PLoS One, 2011, 6(9): e25338
- [17] Shirakawa J, Amo K, Ohminami H, et al. Protective effects of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor against increased β cell apoptosis induced by dietary sucrose and linoleic acid in mice with diabetes [J]. J Biol Chem, 2011, 286(29): 25467-25476
- [18] 刘可琢,余广彤,王慧艳,等.一般性和中心性肥胖妊娠期糖尿病患者皮下脂肪组织中 PPAR γ 的表达及意义[J].临床和实验医学杂志,2019,18(7):752-756
- LIU Ke-zhuo, SHE Guang-tong, WANG Hui-yan, et al. Expression and significance of PPAR γ in subcutaneous adipose tissue of patients with general and central obesity and gestational diabetes [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2019, 18(7): 752-756
- [19] 商敏.妊娠期糖尿病患者脂肪细胞因子和氧化应激的相互作用[J].临床和实验医学杂志,2017,16(10):981-983
- SHANG Min. Interaction between adipocytokines and oxidative stress in gestational diabetes [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2017, 16(10): 981-983
- [20] 何毓玺,白华,张笑栩,等.糖肾清 2 号有效成分对糖尿病肾病小鼠 PPAR γ 信号通路的影响[J].世界中西医结合杂志, 2019,14(5):639-643
- HE Yu-xi, BAI Hua, ZHANG Xiao-xu, et al. Effect of tangshenqing 2 on PPAR γ signal pathway in diabetic nephropathy mice [J]. World Journal of Integrated Chinese and Western Medicine, 2019, 14(5): 639-643
- [21] Standaert ML, Kanoh Y, Sajan MP, et al. IRS -1 and IRS-2 mediate effects of rosiglitazone on PI3K, PKC- λ , and glucose transport in 3T3 /L1 adipocytes[J]. Endocrinology, 2002, 143(5): 1705-1716