

- LASEK measured by confocal microscopy[J]. Refract Surg,2007,23(7):709-715
- 6 刘畅,辛冰,万汇涓,等. LASIK 与 LASEK 术后角膜神经损伤和修复的实验研究[J]. 中国实用眼科杂志, 2010,28(12):1365-1368
 - 7 高原,彭秀军,王桂琴. LASEK 与 LASIK 治疗中度近视的临床对比研究[J]. 国际眼科杂志,2014,14(5):973-975
 - 8 Johannesson G, Hallberg P, Eklund A, *et al.* Change in intraocular pressure measurement after myopic LASEK: a study evaluating goldmann, pascal and applanation resonance tonometry[J]. Glaucoma, 2012,21(4):255-259
 - 9 Yu KM, Zhang J, Luo HH. Corneal topograph-guided laser subepithelial keratomileusis (LASEK) corrects decentered ablation after laser in situ[J]. Eye Sci,2012,27(4):202-204
 - 10 Al-Tobaigy FM. Efficacy, predictability and safety of laser-assisted subepithelial keratectomy for the treatment of myopia and myopic astigmatism[J]. Middle East Afr J Ophthalmol,2012,19(3):304-308
 - 11 蒋林志,谭少健,梁皓,等. 薄角膜中度近视 LASIK 与 LASEK 术后远期疗效比较[J]. 广西医科大学学报,2012,29(6):887-888
 - 12 Horwath-Winter J, Vidie B, Schwantzer G. Early changes in corneal sensation, ocular surface integrity, and tear-film function after laser-assisted subepithelial keratectomy[J]. J Cataract Refract Surg,2004,30(11):2316-2321
 - 13 王惕,鲍兰,褚仁远,等. 高度近视 LASIK 与 LASEK 术后角膜后表面高度临床研究[J]. 中国实用眼科杂志,2006,24(12):1261-1264
 - 14 李卫涛,魏静,王芳等. 超薄瓣 LASIK 与 LASEK 治疗临界角膜厚度高度近视的对比研究[J]. 中国激光医学杂志,2012,21(4):219-224
 - 15 余晓峰,赵平,叶秀珠. 超薄瓣 LASIK 与 LASEK 治疗薄角膜高度近视的对比研究[J]. 眼科新进展, 2013,33(11):1068-1069
- (收稿日期:2014-12-16)
(修回日期:2014-12-29)

杜仲叶水提取物对糖尿病大鼠糖脂代谢及氧化应激的影响

邢冬杰 孙永显 宿世震

摘要 目的 探讨杜仲叶水提取物对糖尿病大鼠血糖、血脂及氧化应激状态的影响。**方法** 采用高脂饲料喂养 4 周联合链脲佐菌素腹腔注射的方法复制糖尿病大鼠模型,随机分为正常对照组、模型对照组、药物对照组、杜仲叶水提取物低、高剂量(2.5、5.0g/kg)组。灌胃给药,每日 1 次,连续 30 天。检测大鼠空腹血糖(FBG)、血脂(TG、TC、LDL-C、HDL-C)、血清超氧化物歧化酶(SOD)、血清丙二醛(MDA)含量,进行统计学分析。**结果** 与正常对照组比较,模型对照组大鼠 FBG、TG、TC、LDL-C、MDA 水平升高,HDL-C、SOD 水平降低($P < 0.01$),提示模型复制成功。与模型对照组比较,杜仲叶水提取物(2.5、5.0g/kg)组 FBG、TG、TC、LDL-C、MDA 水平降低,HDL-C、SOD 水平升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。**结论** 杜仲叶水提取物对糖尿病大鼠血糖、血脂有一定调节作用,推测降低氧化应激水平是其机制之一。

关键词 杜仲叶 糖尿病 糖脂代谢 氧化应激

中图分类号 R965.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.041

Effect of Eucommia Leaf Water Extract on Diabetes Rats' Lipid Metabolism and Oxidative Stress. Xing Dongjie, Sun Yongxian, Su Shizhen. Shandong College of Traditional Chinese Medicine, Shandong 264199, China

Abstract Objective To explore the effect of Eucommia leaf water extract on diabetes rats' blood sugar, blood lipids and oxidative stress. **Methods** The rats have been fed with high-fat diet and have been conducted with combined intraperitoneal injection of streptozotocin for four weeks to copy diabetic rat model. They were randomly divided into normal control group, model control group, drug group, Eucommia leaf water extract low and high dose (2.5, 5.0g/kg) group. The rats were given medicine in gavage once daily for 30 consecutive days. The experimenter observes and detects the contents of fasting glucose (FBG), lipid (TG, TC, LDL-C, HDL-C), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) of diabetes rats for statistical analysis. **Results** Compared with normal control group, model control group rats' FBG, TG, TC, LDL-C, and MDA have risen, and HDL-C as well as SOD has decreased ($P < 0.01$), suggesting that the model has been successfully copied. Compared with the model group, Eucommia leaf extract (2.5, 5.0g/kg) group's

作者单位:264199 烟台,山东中医药高等专科学校

通讯作者:邢冬杰,电子信箱:sddjdyx@163.com

FBG, TG, TC, LDL - C, MDA have decreased, and HDL - C as well as SOD has risen ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusion** Eucommia leaf water extract plays a regulatory role on the blood glucose, blood lipids of the diabetes rats. The experimenter speculates that lowering oxidative stress is part of the mechanism of the Eucommia leaf water extract.

Key words Eucommia ulmoides leaves; Diabetes; Glucose and lipid metabolism; Oxidative stress

随着生活水平的提高,糖尿病发生率逐年升高,糖尿病的并发症遍及全身各个系统,严重威胁着人们的健康。杜仲叶为杜仲科植物杜仲 (*Eucommia ulmoides* Oliv.) 的干燥叶,主要成分有木脂素类、黄酮类、氨基酸、矿物质等,具有降压、抗衰老、调节血脂等作用^[1,2]。民间流传用杜仲叶泡水治疗糖尿病,故拟采用动物实验的方法,探讨杜仲叶水提取物对其糖脂代谢及氧化应激水平的影响,为进一步开发利用杜仲叶提供实验基础。

材料与方法

1. 实验材料:(1)实验动物:Wistar 大鼠,SPF 级,雌雄各半,体质量 182 ~ 210g,由山东大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(鲁)20090001。于室温 20 ~ 25℃、湿度 50% ~ 60%、12h/12h 明暗交替的条件下喂养,摄食饮水自由。普通饲料购于山东大学实验动物中心;高脂饲料^{〔12.0% 猪油、21.2% 淀粉、20% 酪蛋白、10% 蛋黄粉、8.0% 蔗糖、7% 糊精等〕}由中国医学科学院医学实验动物研究所提供。(2)实验药物:杜仲叶水提取物,杜仲叶购自笔者学校药房,阴干后粉碎过筛,加水煎煮 3 次,加水量分别为生药量的 5 倍(1.5h)、5 倍(1.5h)、3 倍(1.5h),合并提取液,过滤,浓缩、真空干燥,备用。1g 提取物相当于生药 50g,实验前用生理盐水溶解为浓度 10mg/ml (相当于生药 0.5g/ml)、复温至 20 ~ 30℃ 灌胃。链脲佐菌素(STZ),购于 Sigma 公司。(3)实验仪器:罗康全血糖仪及配套试纸购自德国罗氏诊断公司;MINDRAY BS - 200 生化分析仪购自深圳迈瑞医疗公司;L - 530 多管架自动平衡离心机购自湖南湘仪离心机仪器有限公司;721 分光光度计购自上海第三分析仪器厂;旋转蒸发仪购自上海雅荣生化设备仪器有限公司。(4)实验试剂:超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

2. 实验方法:(1)模型制备、分组及给药:60 只大鼠,实验前适应性喂养 1 周,随机抽取 10 只作为实验的正常对照组,喂以普通饲料。50 只大鼠给以高脂饲料喂养,4 周后禁食 12h,1% 的 STZ(临用现配、避光,溶于 pH 值为 4.4、0.1mmol/L 柠檬酸 - 柠檬酸钠缓冲液中)溶液按照大鼠体质量 35mg/kg 进行腹腔注射,正常对照组腹腔注射等剂量的柠檬酸 - 柠檬酸钠缓冲液。72h 后测定空腹血糖(FBG),若 FBG $\geq$ 11.1mmol/L 则为成模大鼠^[3],最终成模 44 只。随机选取成模大鼠 40 只,随机分为模型对照组、药物对照组(优降糖,1mg/kg)、杜仲叶水提取物低、高剂量组(以生药计,2.5g/kg、5.0g/kg,分别为人用量的 5 倍、10 倍),灌胃给药。模型对照组和正常对照组按体质量 10ml/kg 灌服生理盐水,每日 1 次,

连续 30 天。

3. 指标检测:剪尾取血用罗康全血糖仪测定 FBG;大鼠麻醉后,腹主动脉取血,离心取血清,利用全自动生化分析仪测定 TC、TG、TCL - C、HDL - C,黄嘌呤氧化酶法测定血清 SOD 水平,硫代巴比妥酸法测定血清 MDA 水平。

4. 统计学方法:计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据采用 SPSS 12.0 统计软件分析,各项指标多组间比较采用方差分析,两两比较采用 SNK 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 杜仲叶提取物对 FBG 的影响:与正常对照组比较,治疗前各组大鼠 FBG 水平显著升高($P < 0.01$);与模型对照组比较,治疗 4 周后,杜仲叶水提取物 2.5g/kg 及 5.0g/kg 组的 FBG 水平下降($P < 0.01$),差异有统计学意义,但作用不及药物对照组(优降糖)(表 1)。

表 1 各组大鼠 FBG 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	剂量 (g/kg)	治疗前 (mmol/L)	治疗后 (mmol/L)
正常对照组	10	-	5.61 $\pm$ 0.58	6.02 $\pm$ 1.04
模型对照组	10	-	20.52 $\pm$ 2.56 [△]	19.53 $\pm$ 2.21 [△]
药物对照组	10	0.001	19.25 $\pm$ 1.71 [△]	8.02 $\pm$ 1.36 [▲]
低剂量组	10	2.5	18.86 $\pm$ 1.92 [△]	14.26 $\pm$ 1.01 [▲]
高剂量组	10	5.0	19.89 $\pm$ 1.89 [△]	12.25 $\pm$ 1.25 [▲]

与正常对照组比较,[△] $P < 0.01$;与模型对照组比较,[▲] $P < 0.01$

2. 杜仲叶提取物对血脂的影响:与正常组比较,模型对照组大鼠 TG、TC、LDL - C 升高、HDL - C 水平明显下降($P < 0.01$),差异有统计学意义,提示大鼠体内存在脂质代谢紊乱,符合糖尿病特征;与模型对照组比较,治疗 4 周后,杜仲叶水提取物 2.5g/kg 及 5.0g/kg 组的 TG、TC、LDL - C 水平下降,同时 HDL - C 水平升高($P < 0.01$),差异有统计学意义(表 2)。

3. 杜仲叶提取物对 SOD、MDA 的影响:与正常对照组比较,模型对照组大鼠血液中 SOD 水平下降、MDA 水平升高($P < 0.01$),差异有统计学意义,表明糖尿病大鼠体内的抗氧化能力下降;与模型对照组比较,治疗 4 周后,杜仲叶水提取物 2.5g/kg 及 5.0g/kg 组的 SOD 水平升高、MDA 水平下降($P < 0.01$),差异有统计学意义(表 3)。

表 2 各组大鼠血脂的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	剂量 (g/kg)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL - C (mmol/L)	HDL - C (mmol/L)
正常对照组	10	—	0.58 ± 0.09	1.52 ± 0.11	0.47 ± 0.15	2.93 ± 0.10
模型对照组	10	—	1.57 ± 0.21 [△]	2.38 ± 0.09 [△]	0.81 ± 0.09 [△]	1.41 ± 0.12 [△]
药物对照组	10	0.001	1.52 ± 0.07	2.30 ± 0.16	0.76 ± 0.09	1.37 ± 0.08
低剂量组	10	2.5	1.29 ± 0.21 [▲]	2.16 ± 0.12 [▲]	0.61 ± 0.09 [▲]	1.83 ± 0.14 [▲]
高剂量组	10	5.0	0.93 ± 0.10 ^{▲▲}	1.88 ± 0.10 ^{▲▲}	0.52 ± 0.08 ^{▲▲}	2.37 ± 0.11 ^{▲▲}

与正常对照组比较, [△] $P < 0.01$; 与模型对照组比较, [▲] $P < 0.05$, ^{▲▲} $P < 0.01$

表 3 各组大鼠 SOD、MDA 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	剂量 (g/kg)	SOD (U/ml)	MDA (nmol/ml)
正常对照组	10	—	110.28 ± 2.35	4.92 ± 0.21
模型对照组	10	—	60.31 ± 3.05 [△]	14.23 ± 1.07 [△]
药物对照组	10	0.001	62.20 ± 2.98	13.11 ± 1.51
低剂量组	10	2.5	80.17 ± 2.69 ^{▲▲}	10.38 ± 2.15 ^{▲▲}
高剂量组	10	5.0	90.28 ± 3.12 ^{▲▲}	8.22 ± 2.09 ^{▲▲}

与正常对照组比较, [△] $P < 0.01$; 与模型对照组比较, ^{▲▲} $P < 0.01$

讨 论

目前认为氧化应激是糖尿病及其并发症发生、发展的因素之一^[4]。氧化应激是指活性分子和活性氮簇等的过度生成和(或)清除减少,从而造成体内自由基的生成和抗氧化防御系统之间的严重失衡。糖尿病患者体内高糖状态下,活性氧簇(ROS)生成过多,超过了清除速度,继而在体内蓄积引起脂质、蛋白质和 DNA 的氧化损伤,导致组织损伤。SOD 是机体主要的清除氧自由基的抗氧化酶之一,可反映机体或细胞抗氧化的能力;MDA 是氧自由基攻击生物膜中的不饱和脂肪酸而形成的脂质过氧化物,其含量的测定可反映机体内脂质过氧化程度,从而间接地反映出细胞损伤的程度,因此通过测定体内 SOD、MDA 水平,能够反映机体的氧化-抗氧化的状态^[5,6]。实验结果显示,糖尿病模型大鼠血清 SOD 水平下降,MDA 水平升高,表明糖尿病模型大鼠体内存在氧化应激状态。杜仲叶水提取物 2.5g/kg 及 5.0g/kg 给药组的血清 SOD 水平升高,MDA 水平下降,表明杜仲叶水提取物可以降低糖尿病模型大鼠体内的氧化应激水平,抑制脂质过氧化物的形成,提高大鼠体内的自由基清除能力,增强其抗氧化能力。

糖尿病是以慢性血糖增高为特征的代谢系统疾病,常合并脂质代谢紊乱。脂代谢紊乱既可加重糖代谢紊乱,又可促进糖尿病并发症的发生、发展,因此,积极降糖降脂治疗有利于糖尿病的病情控制及生活质量的提高。杜仲叶是杜仲的干燥叶,近年来,针对杜仲叶的抗氧化研究较多^[1],而对其降糖、降脂等作用报道甚少,故本实验通过建立糖尿病大鼠模型,观察杜仲叶水提取物对糖尿病大鼠血糖、血脂及氧化应激水平的影响^[7]。实验结果显示,杜仲叶水提取物 2.5g/kg 及 5.0g/kg 治疗组能明显降低大鼠的 FBG,而且具有良好的调节血脂的作用,推测其降糖、调脂作用与减轻大鼠体内氧化应激水平,提高大鼠的抗氧化能力有关,今后将开展深入研究,从细胞水平及分子水平探讨其作用机制。

参考文献

1 袁天翊,方莲花,吕扬,等. 杜仲叶的药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2013,38(6):781-785

2 邱果,包旭,李颖,等. 杜仲叶醇提取物对小鼠免疫功能的影响[J]. 中药药理与临床,2008,24(4):41-43

3 魏占英,沈丽,冯晓慧,等. 高脂饲料喂养时间和 STZ 剂量对建立 2 型糖尿病大鼠模型的影响[J]. 医学研究杂志,2014,43(2):42-46

4 Stanton RC. Oxidative stress and diabetic kidney disease[J]. Curr Diab Rep,2011,11(4):330-336

5 杨升华,尹卫东. 氧化应激与糖尿病研究进展[J]. 微量元素与健康研究,2011,(3):54-57

6 戴青原. 氧化应激与糖尿病及动脉粥样硬化研究进展[J]. 心血管病学进展,2013,34(5):664-668

7 刘庆,王汉敏,谭婕,等. 2 型糖尿病中医证型与血脂及总抗氧化活性关系研究[J]. 实用中医药杂志,2014,30(2):93-94

(收稿日期:2014-11-05)

(修回日期:2014-11-17)

欢迎订阅 2015 年《医学研究杂志》

《医学研究杂志》每册定价 10 元,全年 120 元(含邮费)。每月 25 日出版,国内外公开发行人。邮发代号:2-590。全国各地邮局均可订阅,也可通过编辑部订阅。