

- [5] 叶任高, 陆在英. 内科学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 272-302, 543-551.
- [6] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1364-1379.
- [7] 刘力生. 2004年中国高血压防治指南(实用本)[J]. 中华心血管杂志, 2004, 32(12): 483-486.
- [8] Kannel WB, Wolf PA. Framingham Study insights on the hazards of elevated blood pressure[J]. *JAMA*, 2008, 300(21): 2545-2547.
- [9] Doumas M, Papademetriou V, Faselis G, *et al.* Gender differences in hypertension: myths and reality[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2013, 15(4): 321-330.
- [10] 勇琴歌, 陈敏芝, 崔华, 等. 年龄与老年高血压并发心力衰竭患者发生多器官功能衰竭的关系[J]. 中国应用生理学杂志, 2012, 28(3): 245-248.

## 姜黄素对大鼠糖尿病防治作用的实验研究\*

王振富<sup>1△</sup>, 钟灵<sup>2</sup>

(1. 湖北民族学院医学院, 2. 湖北民族学院附属民大医院, 恩施 445000)

**【摘要】** 目的: 探讨姜黄素对大鼠糖尿病的防治作用及其机制。方法: 用四氧嘧啶(alloxan)诱导糖尿病大鼠模型, 将SD大鼠30只随机分为3组( $n=10$ ): 即正常对照组、糖尿病组和姜黄素治疗组, 姜黄素治疗组行姜黄素(200 mg/kg)灌胃8周, 测定糖尿病大鼠血糖(BG)、血脂, 测定血清中超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性以及丙二醛(MDA)含量。结果: 与正常组比较, 糖尿病组大鼠血糖、血脂明显升高, 抗氧化酶活性降低, 丙二醛含量明显增加( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); 与糖尿病组比较, 姜黄素治疗组大鼠血糖、血脂明显降低, 抗氧化酶活性增强, 丙二醛含量明显减少( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。结论: 姜黄素可降血糖、血脂和提高机体抗氧化能力, 具有防治糖尿病的作用。

**【关键词】** 姜黄素; 糖尿病; 血糖; 血脂; 抗氧化能力

**【KEY WORDS】** curcumin; diabetes; blood glucose; blood lipid; antioxidative

**【中图分类号】** 285.5

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1000-6834(2014)01-068-03

目前, 在我国糖尿病的发病率呈逐年上升趋势, 且发病年龄日渐低龄化。糖尿病的死亡率仅次于意外死亡和肿瘤死亡, 治疗糖尿病的西药虽很多, 但大多不能根治, 且副作用大。因此, 人们现在更加注重一些中药和降糖植物的研究, 把它用于辅助治疗糖尿病。姜黄素(curcuma longa linn)来源于植物姜黄的干燥根茎, 具有破血行气、通经止痛之功效, 可用于治疗胸肋刺痛、风湿肩臂疼痛、跌打肿痛、闭经、癥瘕等多种病证。姜黄的化学成分主要为姜黄素类和姜黄挥发油, 姜黄素类主要含姜黄素(curcumin)、脱甲氧基姜黄素(demethoxycumin)和双脱甲氧基姜黄素(bisdemethoxycumin), 其中姜黄素是姜黄发挥药理作用最重要的化学成分。现代药理学研究表明姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、保护肝肾功能等广泛的药理作用<sup>[1]</sup>。印度传统医学认为姜黄可以治疗糖尿病, 但在我国很少将它用于防治糖尿病。有实验研究表明, 姜黄素对大鼠糖尿病及其并发症可能具有较好的防治作用<sup>[2]</sup>。本实验以四氧嘧啶诱导糖尿病大鼠模型进行一系列实验, 观察姜黄素对糖尿病大鼠血糖、血脂及氧化应激的影响, 旨在为该药应用于临床防治糖尿病提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂、药品与仪器

1.1.1 主要试剂和药品 四氧嘧啶由Sigma公司出品, 丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)及谷胱甘肽过氧化物酶(gutathione peroxidase, GSH-Px)试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供, 血总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇及低密度脂蛋白-胆固醇试剂盒购自北京中生物技术有限公司, 姜黄素购自上海三爱思试剂有限公司。

1.1.2 主要仪器 微量血糖仪(One Touch II型, 美国强生公司), 糖化血红蛋白测定仪(德国拜耳公司), 722光栅分光光度计(重庆川仪九厂)。

### 1.2 糖尿病模型的建立及实验动物分组

SD大鼠, 雄性, 8周龄, 体重180~200 g(由湖北省实验动物中心提供)。将大鼠平衡喂养2周, 禁食12 h后, 经腹腔一次性注射四氧嘧啶, 剂量为150 mg/kg·bw, 3 d后在禁食条件下尾静脉取血测血糖值、用糖尿病试纸检测鼠尿, 选择空腹血糖在12.00 mmol/L以上、尿糖呈强阳性(+++)的大鼠为糖尿病模型大鼠, 正常对照组的空腹血糖值均在6.00 mmol/L以下。将大鼠分为3组( $n=10$ ), 即正常对照组、糖尿病模型

**【收稿日期】** 2012-01-23 **【修回日期】** 2013-10-28

**【通讯作者】** Tel: 13257268806; E-mail: wangzhongjie@163.com

组、姜黄素组。姜黄素组每日以姜黄素 200 mg/kg 灌胃, 正常对照组和糖尿病模型组同时灌胃等容量蒸馏水。8 周末, 尾静脉采血测血糖, 然后以 7 ml/kg 的剂量腹腔注射 20% 乌拉坦麻醉大鼠, 心脏穿刺抽血, 取 0.5 ml 血 EDTA 抗凝待测糖化血红蛋白, 其余血清分离血清后, -20℃ 保存待测。

### 1.3 观察指标及其测定方法

微量血糖仪测血糖 (blood glucose, BG), 亲和层析微柱法测糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c), HOD-PAP 法测血总胆固醇 (total cholesterol, TC), GPO-PAP 法测血甘油三酯 (serum triglyceride, TG), 直接法测血高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 及低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 比色法测血清 SOD、CAT 和 GSH-Px 活性以及 MDA 含量。

### 1.4 数据分析

实验数据以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用 SPSS 15.0 软件进行 *t* 检验统计处理

## 2 结果

### 2.1 姜黄素对血糖及糖化血红蛋白的影响

糖尿病模型组和姜黄素组 BG 及 HbA1c 水平, 与对照组

比较显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与糖尿病模型组比较, 姜黄素组 BG 及 HbA1c 水平明显降低 ( $P < 0.05$ , 表 1)

**Tab. 1** Effect of curcumin on BG and HbA1c of diabetic rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

Group	BG (mmol/L)	HbA1c (%)
Control	5.13 ± 0.17	4.42 ± 0.20
Diabetes	28.66 ± 3.64**	14.26 ± 0.78**
Curcumin	21.53 ± 3.52**#	10.45 ± 0.42**#

BG: Blood glucose; HbA1c: Glycated hemoglobin

\*\* $P < 0.01$  vs control group; # $P < 0.05$  vs diabetes group

### 2.2 姜黄素对糖尿病模型大鼠血脂的影响

与对照组比较, 糖尿病组大鼠 TC、TG 和 LDL-C 均升高 ( $P < 0.01$ ), 而 HDL-C 降低 ( $P < 0.05$ ); 与糖尿病模型组比较, 姜黄素组大鼠 TC、TG 和 LDL-C 降低, HDL-C 升高 ( $P < 0.05$ , 表 2)。

### 2.3 姜黄素对糖尿病模型大鼠 SOD、CAT、GSH-Px 活性及 MAD 含量的影响

与对照组比较, 糖尿病组大鼠 SOD、GSH-Px 和 CAT 的活性明显降低, 而 MAD 的含量明显增加 ( $P < 0.01$ ); 与糖尿病组比较, 姜黄素组 SOD、GSH-Px 和 CAT 的活性明显的提高, MAD 的含量明显减少 ( $P < 0.01$ , 表 3)。

**Tab. 2** Effect of curcumin on blood lipid of diabetic rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

Group	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
Control	2.13 ± 0.15	1.05 ± 0.40	0.50 ± 0.28	1.45 ± 0.23
Diabetes	2.91 ± 0.44**	1.49 ± 0.43**	1.73 ± 0.32**	0.74 ± 0.22*
Curcumin	2.34 ± 0.25#	1.10 ± 0.36#	1.17 ± 0.34#	1.07 ± 0.35#

TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs control group; # $P < 0.05$  vs diabetes group

**Tab. 3** Effect of curcumin on SOD, CAT, GSH-Px and MAD of diabetic rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

Group	MAD (nmol/ml)	SOD (NU/ml)	GSH-Px (U/ml)	CAT (U/ml)
Control	4.26 ± 0.79	361.81 ± 57.11	92.20 ± 20.45	28.42 ± 1.49
Diabetes	7.64 ± 0.94**	211.13 ± 49.25**	47.35 ± 19.30**	19.40 ± 2.52**
Curcumin	5.03 ± 0.59##	309.68 ± 58.63##	79.87 ± 14.48##	24.31 ± 2.29##

SOD: Superoxide dismutase; MDA: Malondialdehyde; GSH-Px: Glutathione peroxidase; CAT: Catalase

\*\* $P < 0.01$  vs control group; ## $P < 0.01$  vs diabetes group

## 3 讨论

糖尿病是一种常见的内分泌代谢疾病, 主要分为 I 型和 II 型糖尿病。前者由胰岛  $\beta$  细胞破坏而导致胰岛素绝对缺乏所引起, 后者为胰岛素相对不足所致。糖、脂代谢紊乱是其主要的病理特点, 也是各种并发症的基础。自由基代谢异常、氧化应激也与糖尿病本身及其并发症关系密切。有研究表明: 姜黄素可显著改善以链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠的脂代谢紊乱, 增加机体抗氧化酶活性, 减轻脂质过氧化<sup>[2]</sup>。本实验采用四氧嘧啶建模糖尿病大鼠, 结果模型大鼠在无任何干预措施的情况下病情呈进行性恶化, 空腹血糖显著升高, 说明模型的建立成功。血糖稳态是保证器官组织生理功能正常的关键, 高血糖环境往往伴随肝、肾、脾等多种器官功能的减退。实验结果表明, 糖尿病大鼠血糖、血脂明显升高, 抗氧化酶活性降低, 丙二醛含量明显增加; 姜黄素具有降低四氧嘧啶糖尿病模型大鼠的血糖、血脂和增加抗氧化酶活性的

作用。其降糖机制可能与增强机体抗氧化能力、免疫力及肝葡萄糖激酶活性有关<sup>[3]</sup>。其降血脂机制可能是增加载脂蛋白 A (apoA) 含量, 促进 HDL 的代谢和降低载脂蛋白 B (apoB), 进而降低 LDL-C 水平。肖小华等<sup>[4]</sup>认为其降脂作用可能与促进胆囊对胆固醇的排泄和抑制脂肪酸合成有关; 姜黄素可能通过增加羟甲基戊二酸-单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶活性, 进而增加肝 LDL 受体的数目, 从而清除组织中的胆固醇而发挥降脂作用。但其降糖、降脂机制尚需做进一步的研究。糖尿病时, 由于糖代谢紊乱导致机体葡萄糖自身氧化、蛋白非酶糖化、肾素-血管紧张素系统激活及代谢应激等, 从而使机体产生大量活性氧<sup>[5]</sup>; 同时抗氧化酶发生糖化或氧化, 导致机体抗氧化酶活性下降, 清除自由基的能力下降。姜黄素是一多环酚类化合物, 它的化学结构是由两个邻甲基化的酚以及一个 B-二酮组成, 其结构上的酚性羟基可以直接捕获或清除自由基, 是一种新型的天然抗氧化剂。姜黄素

(下转第 73 页)

而活化 caspase-9、3 或者裂解抑凋亡 Bcl-xl 分子的“loop”环使之成为促凋亡蛋白导致细胞凋亡。本实验发现,大鼠心肌 I/R 后, calpain 活性增加,而再灌注早期给予 calpain 抑制剂确实可以减少细胞凋亡的发生,缩小心肌梗死面积,促进心功能的恢复。

HO 在哺乳动物体内有 2 种亚型,其中 HO-2 是原生型的酶,而 HO-1 主要由诱导产生。诱导 HO-1 活性增加,被认为具有强大的对抗氧化应激的作用,在不同的组织器官中均表现出强大的细胞保护作用<sup>[6]</sup>。近年来的研究表明,HO-1 的抗细胞损伤作用与 calpain 活性的抑制有一定的关系。如 Chen 等人在人脐静脉内皮细胞高糖模型上的证实,高糖环境可诱导细胞发生 calpain 依赖性凋亡,而葛根素可通过诱导 HO-1 表达,抑制高糖诱导的 calpain 激活,减少细胞凋亡的发生<sup>[7]</sup>。钙蛋白酶抑素 calpastatin 是目前最为明确的一种内源性 calpain 抑制蛋白。糖尿病小鼠模型上的研究也表明,calpastatin 过表达可通过抑制 calpain 激活,减轻糖尿病小鼠心肌 I/R 损伤,促进再灌注期心功能的恢复<sup>[8]</sup>。我们的实验发现,大鼠心肌 I/R 后 calpastatin 表达明显下降。此现象与早期 Pedrozo 等人在新生乳鼠心肌细胞缺氧再复氧模型上的报道一致<sup>[9]</sup>。高铁血红素预处理后 I/R 心肌 calpastatin 表达增加,calpain 活性明显受抑制,而 HO-1 抑制剂可取消此作用。提示,高铁血红素可能通过抑制 I/R 心肌 calpastatin 表达的下降,减少 calpain 的激活,从而对抗心肌损伤。

综上所述,高铁血红素预处理可减轻大鼠心肌 I/R 损伤,其机制可能与诱导 HO-1,增加 calpastatin 蛋白表达,抑制 calpain 的激活有关。

## 【参考文献】

[1] 朱甫祥,刘炜,王孝铭,等. 缺氧再给氧对心肌细胞

内游离钙浓度的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2000, 16(4): 25-26.

- [2] Hemando V, Inerte J, Sartorio CL, et al. Calpain translocation and activation as pharmacological targets during myocardial ischemia/reperfusion [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(2): 271-279.
- [3] Yeh CH, Chen TP, Wang YC, et al. HO-1 activation can attenuate cardiomyocyte apoptosis via inhibition of NF-kappaB and AP-1 translocation following cardiac global ischemia and reperfusion [J]. *J Surg Res*, 2009, 155(1): 147-156.
- [4] 朱立,陈莹莹,郭炜,等. 血红素加氧酶-1 在对抗过氧化氢引起的血管低反应性中的作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2006, 22(4): 464-468.
- [5] 邱晓晓,李剑敏,赵竞,等. ACEI 对 Calpain 介导的糖尿病大鼠心肌细胞凋亡及心功能的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2013, 29(4): 359-336.
- [6] Haines DD, Lekli L, Teissier P, et al. Role of haeme oxygenase-1 in resolution of oxidative stress-related pathologies: focus on cardiovascular, lung, neurological and kidney disorders [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2012, 204(4): 487-501.
- [7] Chen YY, Chen J, Zhou XM, et al. Puerarin protects human umbilical vein endothelial cells against high glucose-induced apoptosis by upregulating heme oxygenase-1 and inhibiting calpain activation [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2012, 26(3): 322-331.
- [8] Shan L, Li J, Wei M, et al. Disruption of Rac1 signaling reduces ischemia-reperfusion injury in the diabetic heart by inhibiting calpain [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(11): 1804-1814.
- [9] Pedrozo Z, Sanchez G, Torrealba N, et al. Calpains and proteasomes mediate degradation of ryanodine receptors in a model of cardiac ischemic reperfusion [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(3): 356-362.

(上接第 69 页)

很早就作为一种天然色素被用到食品工业中,如今其药理作用亦不断有新的发现。

## 【参考文献】

- [1] 汪海慧,成扬. 姜黄素药理作用的研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2007, 2(6): 73-76.
- [2] 于冬青,邓华聪. 姜黄素对糖尿病大鼠糖、脂代谢及氧化应激的影响[J]. 重庆医学, 2005, 34(1): 37-39.

- [3] 钟灵,王振富,李玉山. 恩施绿茶茶多糖对糖尿病模型大鼠血糖的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2013, 29(1): 11-14.
- [4] 肖小河,苏中武,乔传卓,等. 姜黄属药用植物研究进展[J]. 中草药, 1997, 28(2): 114.
- [5] Onozato ML, Tojo A, Goto A, et al. Oxidative stress and nitric oxide synthase in rat diabetic nephropathy: effect of ACEI and ARB [J]. *Kidney Int*, 2002, 61(1): 186-194.