

## 泥鳅多糖对实验性糖尿病小鼠血糖血脂的影响

钦传光, 黄开勋, 徐辉碧\*

(华中科技大学药物研究所, 湖北 武汉 430074)

**摘要:**目的 为了解泥鳅多糖(MAP)对链佐星或四氧嘧啶致糖尿病小鼠血糖、血脂水平的影响。方法 采用分别 ip 链佐星和四氧嘧啶, 建立两种糖尿病小鼠模型, 再分别 ig MAP 20, 60 mg·kg<sup>-1</sup>及阳性对照药苯乙双胍 35 mg·kg<sup>-1</sup> ig 治疗, 正常对照组则 ig 等体积生理盐水。连续给药 14 d 后, 分别测定各组小鼠血糖、血脂。结果 MAP 20, 60 mg·kg<sup>-1</sup>能明显降低链佐星或四氧嘧啶所致糖尿病小鼠的血糖升高; 同时, MAP 还能明显降低链佐星或四氧嘧啶所致糖尿病小鼠血清中的总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇升高。结论 MAP 具有降血糖和调节血脂的作用。

**关键词:**多糖; 泥鳅; 血糖; 血脂; 糖尿病

中图分类号: R977.6

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2002)02-0124-04

泥鳅 (*Misgurnus anguillicaudatus* Cantor) 系鳅科动物, 肉或全体入药, 收载于《中药大辞典》<sup>[1]</sup>。其主要功效为补脾益气、滋阴壮阳、清热解毒、祛湿邪、治消渴、水肿黄疸、痢疾、阳痿等症。民间常用其粘液治痈肿、中耳炎, 用活泥鳅捣碎外敷治疗乳癌、骨髓炎等, 疗效显著, 近代用于治疗传染性肝炎和糖尿病<sup>[2,3]</sup>。近年来的研究成果表明: 泥鳅中含有大量对人体有益的生物活性物质, 如蛋白质、抗菌肽<sup>[4]</sup>、糖蛋白<sup>[5]</sup>、泥鳅多糖 (*Misgurnus anguillicaudatus* polysaccharides, MAP)<sup>[6]</sup>、不饱和多烯脂肪酸、牛磺酸和赖氨酸等必需氨基酸以及锌、硒等微量元素<sup>[7]</sup>, 它们具有提高机体免疫力的作用, 对于人类防病治病、强身健体、延年益寿大有裨益。有关多糖的

化学组成、分子结构、生物活性、药理作用等已成为国内外研究的热点之一。作者从湖北产泥鳅的粘液中分离纯化出一种中性 MAP, 并发现 MAP 具有清除自由基、抗炎、调节机体免疫功能及降黄疸等作用。为研究 MAP 对糖尿病的防治作用, 本文初步观察了 MAP 对链佐星 (streptozocin, STZ) 或四氧嘧啶 (alloxan, ALX) 性糖尿病模型小鼠血糖及血脂的影响。

### 1 材料与方 法

#### 1.1 材 料

MAP, 本课题组分离纯化<sup>[6]</sup>, 在高效液相色谱仪上用 TSK G-3000 SW 凝胶渗透柱层析法测得其平均分子量为 130 ku, 硫酸-苯酚法测得 MAP 总糖含量为 95.7%, 主要由半乳糖、岩藻糖和甘露糖组成; 其他均为国产分析纯试剂。STZ, ALX, Sigma 公司; 苯乙双胍 (phenformin, PHF), 江苏金坛制药厂; 总胆固醇 (total cholesterol, TC), 甘油三酯 (triglyceride, TG) 测定试剂盒, 上海生物化学制药厂; 低密度脂蛋白胆固醇 (low-density-lipoprotein cholesterol, LDL-C) 及高密度脂蛋白胆固醇 (high-density-lipoprotein cholesterol, HDL-C) 测定试剂盒, 北京中生生物工程公司。

#### 1.2 动 物

SPF 级纯种昆明小鼠, ♂, 体重 (20 ± 2) g ( $\bar{x} \pm s$ ), 由湖北省医学实验中心动物房提供。

#### 1.3 实 验 方 法

取小鼠 100 只, 随机选择 20 只体重相近者分成 2 组, 作为 MAP 组 (ig, 60 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) 和生理盐水 (NS) 组 (ig 等体积的 NS), 其余 80 只小鼠均分为 2 大组, 每大组 40 只, 禁食 16 h 后, 分别 1 次 ip 5% ALX 注射液 5 mg·kg<sup>-1</sup> 或 1% STZ 溶液 (用 0.05 mol·L<sup>-1</sup> 柠檬酸溶液配制) 150 mg·kg<sup>-1</sup> 造模型<sup>[8,9]</sup>, 36 h 后, 动物禁食 (不禁水) 12 h。眼眶采血, 用 Boehringer Mannheim 公司 Advantage 型血糖测定仪检测血糖, 血糖大于 15.1 mmol·L<sup>-1</sup> 者确定为糖尿病模型鼠, 并将 2 大模型组再随机各分为 4 组: 2 个 MAP 治疗组 (分

收稿日期: 2001-06-18 接受日期: 2001-09-04

作者简介: 钦传光 (1965 - ), 男, 湖北省随州市人, 副教授, 医学博士, 主要研究方向为化学和制药工程。

\* 联系作者 Tel: (027) 87543532, Fax: (027) 87543632, E-mail: hbxu@mail.hust.edu.cn

别 ig MAP 20, 60 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), PHF (ig, 35 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) 治疗组, 糖尿病模型对照组 (模型鼠每天 ig 等体积的 NS), 连续 14 d。在末次 ig 给药前 12 h 动物禁食, 给药后 2 h, 摘眼取血测血糖, 分离血清, 按试剂盒说明书在全自动生化分析仪上分别测定 TC, TG, LDL-C 及 HDL-C。

#### 1.4 统计学处理

实验结果以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间显著性检验采用方差分析法的 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 泥鳅多糖对链佐星所致糖尿病小鼠血糖的影响

表 1 结果表明, ig MAP 20, 60 mg·kg<sup>-1</sup> 能明显降低 STZ 所致糖尿病小鼠的血糖升高, 与糖尿病模型组相比, 其血糖降低率分别为 30.5% 与 33.2%, 差异显著。

**Tab 1. Influence of *Misgurnus anguillicaudatus* polysaccharides (MAP) on the blood glucose of diabetic mice induced by streptozocin (STZ)**

Group	Dose /mg·kg <sup>-1</sup> × d	Blood glucose /mmol·L <sup>-1</sup>	Decrease rate /%
NS	-	7.5 ± 1.8	-
MAP	60 × 14	7.9 ± 2.5	-
STZ + NS	-	29.0 ± 3.2 <sup>**</sup>	0
STZ + PHF	35 × 14	15.2 ± 2.1 <sup>##</sup>	47.5
STZ + MAP	20 × 14	20.2 ± 3.3 <sup>##</sup>	30.5
STZ + MAP	60 × 14	19.4 ± 2.4 <sup>##</sup>	33.2

Before ip STZ (150 mg·kg<sup>-1</sup>), the mice had been fasted for 16 h. Thirty-six hours after ip STZ, the mice were fasted (but water was given) for 12 h, then, the blood glucose level was determined, the mice whose blood glucose level > 15.1 mmol·L<sup>-1</sup> were taken as hyperglycemia model mice. The model mice were administrated normal saline (NS), phenformin (PHF) or MAP by ig once daily for 14 d, respectively.  $\bar{x} \pm s$ , *n* = 10. <sup>\*\*</sup> *P* < 0.01, compared with NS group; <sup>##</sup> *P* < 0.01, compared with model group (STZ + NS).

### 2.2 泥鳅多糖对四氧嘧啶所致糖尿病小鼠血糖的影响

表 2 结果表明, ig MAP 20, 60 mg·kg<sup>-1</sup> 能明显降低 ALX 所致糖尿病小鼠的血糖升高, 与糖尿病模型组相比, 其血糖降低率分别为 36.2% 与 39.6%, 差

**Tab 2. Influence of MAP on the blood glucose of diabetic mice induced by alloxan (ALX)**

Group	Dose /mg·kg <sup>-1</sup> × d	Blood glucose /mmol·L <sup>-1</sup>	Decrease rate /%
NS	-	7.5 ± 1.8	-
MAP	60 × 14	7.9 ± 2.5	-
ALX + NS	-	25.7 ± 3.8 <sup>**</sup>	0
ALX + PHF	35 × 14	13.2 ± 1.5 <sup>##</sup>	48.7
ALX + MAP	20 × 14	16.4 ± 3.2 <sup>##</sup>	36.2
ALX + MAP	60 × 14	15.5 ± 2.4 <sup>##</sup>	39.6

See Tab 1 for the treatments except ip ALX (5 mg·kg<sup>-1</sup>).  $\bar{x} \pm s$ , *n* = 10. <sup>\*\*</sup> *P* < 0.01, compared with NS group; <sup>##</sup> *P* < 0.01, compared with model group (ALX + NS).

异显著。

### 2.3 泥鳅多糖对链佐星所致糖尿病小鼠血脂的影响

表 3 结果表明, 小鼠 ip STZ 后, 与正常对照组相比, 血清 TC, TG 与 LDL-C 显著升高, HDL-C 降低。而给予 MAP 治疗后, 可明显对抗 STZ 所致小鼠血脂代谢紊乱, MAP 20, 60 mg·kg<sup>-1</sup> 均能使糖尿病小鼠血清 TC, TG, LDL-C 明显下降。

### 2.4 泥鳅多糖对四氧嘧啶所致糖尿病小鼠血脂的影响

表 4 结果表明, 小鼠 ip ALX 后, 与正常对照组相比。血清 TC, TG 与 LDL-C 显著升高, HDL-C 降低, 而给予 MAP 治疗后, 可明显对抗 ALX 所致小鼠血脂代谢紊乱, MAP 20, 60 mg·kg<sup>-1</sup> 均能使糖尿病小鼠血清 TC, TG, LDL-C 明显下降。

## 3 讨论

STZ 和 ALX 在体内可选择性地迅速被胰腺 β 细胞吸收, 所产生的超氧阴离子等自由基能直接破坏 β 细胞的膜结构, 损伤 β 细胞的 DNA, 大量的 β 细胞损伤与坏死导致胰岛素原合成障碍, 引起糖尿病<sup>[10,11]</sup>。MAP 的降血糖作用可能是通过增强机体清除活性氧自由基的能力<sup>[6]</sup>, 从而抑制自由基对胰岛 β 细胞的损伤, 促进胰岛 β 细胞的修复, 与再生而实现的。另外, 动物给予大剂量的 STZ 或 ALX 后由

**Tab 3. Influence of MAP on the serum lipid of diabetic mice induced by streptozocin**

Group	Dose /mg·kg <sup>-1</sup> × d	TC /mmol·L <sup>-1</sup>	TG /mmol·L <sup>-1</sup>	LDL-C /mmol·L <sup>-1</sup>	HDL-C /mmol·L <sup>-1</sup>
NS	-	2.19 ± 0.68	0.96 ± 0.55	0.68 ± 0.19	1.02 ± 0.22
STZ + NS	-	3.43 ± 0.72 <sup>**</sup>	3.82 ± 0.75 <sup>*</sup>	1.39 ± 0.34 <sup>*</sup>	0.65 ± 0.31 <sup>*</sup>
STZ + PHF	35 × 14	2.54 ± 0.69 <sup>#</sup>	2.63 ± 0.51 <sup>#</sup>	0.83 ± 0.27 <sup>#</sup>	0.78 ± 0.23 <sup>#</sup>
STZ + MAP	20 × 14	2.72 ± 0.64 <sup>#</sup>	2.77 ± 0.62 <sup>#</sup>	0.89 ± 0.31 <sup>#</sup>	0.69 ± 0.25
STZ + MAP	60 × 14	2.42 ± 0.67 <sup># #</sup>	2.61 ± 0.74 <sup># #</sup>	0.77 ± 0.29 <sup># #</sup>	0.75 ± 0.26 <sup>#</sup>

TC: total cholesterol, TG: triglyceride, LDL-C: low-density-lipoprotein cholesterol, HDL-C: high-density-lipoprotein cholesterol. See Tab 1 for the treatments.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ . \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , compared with NS group; #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ , compared with model group(STZ + NS).

**Tab 4. Influence of MAP on the serum lipid of diabetic mice induced by alloxan**

Group	Dose /mg·kg <sup>-1</sup> × d	TC /mmol·L <sup>-1</sup>	TG /mmol·L <sup>-1</sup>	LDL-C /mmol·L <sup>-1</sup>	HDL-C /mmol·L <sup>-1</sup>
NS	-	2.19 ± 0.68	0.96 ± 0.55	0.68 ± 0.19	1.02 ± 0.22
ALX + NS	-	3.26 ± 0.73 <sup>**</sup>	3.68 ± 0.82 <sup>**</sup>	1.34 ± 0.32 <sup>**</sup>	0.59 ± 0.30 <sup>**</sup>
ALX + PHF	35 × 14	2.15 ± 0.65 <sup># #</sup>	2.47 ± 0.49 <sup># #</sup>	0.76 ± 0.25 <sup># #</sup>	0.68 ± 0.27 <sup>#</sup>
ALX + MAP	20 × 14	2.63 ± 0.59 <sup>#</sup>	2.67 ± 0.67 <sup># #</sup>	0.83 ± 0.29 <sup>#</sup>	0.61 ± 0.25
ALX + MAP	60 × 14	2.28 ± 0.64 <sup># #</sup>	2.51 ± 0.72 <sup># #</sup>	0.71 ± 0.31 <sup># #</sup>	0.65 ± 0.28 <sup>#</sup>

See Tab 1 and Tab 2 for the treatments.  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ . \*\*  $P < 0.01$ , compared with NS group; #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ , compared with model group(ALX + NS).

于大量胰岛β细胞急性坏死,胰岛素水平降低,机体利用葡萄糖受阻,导致脂肪动员加强,血脂异常升高,脂蛋白代谢紊乱。MAP能对抗自由基损伤<sup>[6]</sup>,从而改善胰岛素相对不足及脂质过氧化所致的脂代谢紊乱,这可能是MAP降血脂的机理之一。MAP对正常动物血糖无明显影响,但能显著降低实验性糖尿病动物的高血糖,其降血糖作用在受试剂量未发现明显的剂量效应关系。同时,MAP还能明显降低实验性糖尿病动物的高血脂,但在受试剂量中亦未发现明显的剂量效应关系。

#### 4 参考文献:

- [1] Jiangsu New Medical College. *The Dictionary of Chinese Traditional Medicine*(中药大辞典)[M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1992. 1457 - 1458.
- [2] Jia YH. *Blue herbs - Chinese Ocean Pharmaceutics*(蓝色本草——中国海洋药理学)[M]. Beijing: Xueyuan Press, 1996. 186 - 187.
- [3] Qin CG, Huang KX, Xu HB. Experimental study on anti-inflammatory effects of loach and its mucus [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2000, **35**(12):846 - 847.
- [4] Park CB, Lee JH, Park IY, Kim MS, Kim SC. A novel antimicrobial peptide from the loach, *Misgurnus anguillicaudatus*[J]. *FEBS Lett*, 1997, **411**(2-3):173 - 178.
- [5] Kimura M, Hama Y, Sumi T, Asakawa M, Rao BN, Home AP, et al. Characterization of a deaminated neuraminic acid-containing glycoprotein from the skin mucus of the loach, *Misgurnus anguillicaudatus* [J]. *J Biol Chem*, 1994, **269**(51):32138 - 32143.
- [6] Qin CG, Zhou J, Zhao W, Huang KX, Xu HB. Effects of the loach polysaccharide on removal of reactive oxygen species and protection of DNA chains [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*(生物化学与生物物理学报), 2001, **33**(2):215 - 218.
- [7] Qin CG, Chen ZX, Zhou J, Huang KX, Xu HB. Analysis of trace elements in the loach, *Misgurnus anguillicaudatus* and its extractives [J]. *Trace Elements Health Res*(微量元素与健康研究), 2001, **18**(1):49 - 50.
- [8] Chen Q. *Methodology of Pharmacological Study on Chinese Traditional Medicine*(中药药理研究方法学)[M]. Bei-

- jing: People's Medical Publishing House, 1993. 813 - 815.
- [9] Zuo SY, Qian JF, Wan SK, Di Y, Zhou JH. Research of polysaccharide from *Spirulina platensis* on hypoglycemic and hypolipidemic effect in experimental diabetic rats[J]. *Chin J Biochem Pharm* (中国生化药物杂志), 2000, **21**(6): 289 - 291.
- [10] Junod A, Lambert AE, Stauffacher W, Renold AE. Diabetogenic action of streptozotocin: relationship of dose to metabolic response[J]. *J Clin Invest*, 1969, **48**(11): 2129 - 2139.
- [11] Asayama K, Nyfeler F, Eenglish D, Pllkis SJ, Burr IM. Alloxan-induced free radical production in isolated cells. Selective effect on islets cells [J]. *Diabetes*, 1984, **33**(10): 1008 - 1011.

## Effects of *Misgurnus anguillicaudatus* polysaccharides on glycemia and lipidemia in experimental diabetic mice

QIN Chuan-Guang, HUANG Kai-Xun, XU Hui-Bi

(Pharmaceutical Institute, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China)

**Abstract: AIM** To investigate the effects of *Misgurnus anguillicaudatus* polysaccharides (MAP) on hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice induced by streptozocin or alloxan.

**METHODS** The living diabetic mice were divided into four groups. Among them, two groups were treated with MAP 20, 60 mg·kg<sup>-1</sup>, respectively by ig administration, and one group was given phenformin 35 mg·kg<sup>-1</sup> by ig administration as the positive control, and another group was given normal saline as the diabetic model control. After 14 d of treatment, the blood glucose and the serum lipids content of each group were detected.

**RESULTS** Compared with the diabetic model control group, MAP 20 and 60 mg·kg<sup>-1</sup> could significantly decrease the blood glucose in diabetic mice ( $P < 0.01$ ). At the same time, the results also shown that MAP could remarkably decrease the level of serum total cholesterol, triglyceride, low-density-lipoprotein cholesterol in diabetic mice. **CONCLUSION** MAP has modulation effects on the blood glucose and the blood lipids.

**Key words:** polysaccharides; *Misgurnus anguillicaudatus*; blood glucose; blood lipids; diabetes

(本文编辑 乔虹)