

苦瓜冻干粉对动物的降血糖作用及急性毒性

杭悦宇 周义锋 陈重明 金萍

(江苏省植物研究所, 南京 210014)
中国科学院

王梦 钱红美

(江苏省药物研究所 南京 210009)

摘要: 对药食同源植物苦瓜 (*Momordica charantia* L.) 的鲜汁冻干粉对动物的降血糖作用及急性毒性进行了药理实验, 苦瓜冻干粉(生药量 20 g/kg 和 40 g/kg) 对药物性高血糖小鼠具有显著的降血糖作用, 同时对正常小鼠血糖没有影响; 苦瓜冻干粉的小鼠口服 LD₅₀ 为生药量 704.8 g/kg (95% 可信限生药量 618.4~804 g/kg), 其产生降糖药效的剂量仅为其 LD₅₀ 的 1/35~1/17。

关键词: 苦瓜; 冻干粉; 急性毒性; 降血糖

中图分类号: S642.5; R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-0978(2000)03-0019-03

Pharmacological experiments of freeze-dried powder of balsam pear (*Momordica charantia* L.) on lowering the blood glucose level to mice and its acute toxicity HANG Yue-yu, ZHOU Yi-feng, CHEN Zhong-ming, JIN Ping (Institute of Botany, Jiangsu Province and Chinese Academy of Sciences, Nanjing 210014), WANG Meng, QIAN Hong-mei (Jiangsu Institute of Materia Medica, Nanjing 210009), *J. Plant Resour. & Environ.* 2000, 9(3): 19~21

Abstract: The pharmacological experiments of freeze-dried powder of balsam pear (*Momordica charantia* L.) fresh fruit juice are carried out. The results showed that the freeze-dried powder of balsam pear (FDPBP) (crude drugs 20 g/kg and 40 g/kg) has remarkable effect on lowering blood glucose level to mice with pharmaceutical high blood glucose, but no influence to normal mice. LD₅₀ took orally in mice of FDPBP is crude drugs 704.8 g/kg (95% limit of believe; crude drugs 618.4~804 g/kg), the effective doses lowering the blood glucose level only are 1/35~1/17 to its LD₅₀.

Key words: *Momordica charantia* L.; freeze-dried powder; balsam pear; acute toxicity; lowering the blood glucose

苦瓜 (*Momordica charantia* L.) 又名锦荔枝、癞葡萄、凉瓜, 为葫芦科植物, 果实药食兼用, 在我国已有近 500 年的应用历史, 为著名的民间中草药^[1], 《本草纲目》记载苦瓜“去邪热, 解劳乏, 清心明目”, 历代临床应用治疗痈肿、痢疾、肠炎、中暑等症。近年来, 苦瓜的药用价值引起人们的广泛关注, 如香港中文大学提纯苦瓜蛋白并证实具有治疗爱滋病的功效。许多药理及实验证明苦瓜具有良好的降血糖作用, 降血糖的成分有多种, 如萜类、植物甾醇、甙类、甾体类和多肽类等, 但研究的热点集中在甙类物质和“植物胰岛素”, 同时有学者提出苦瓜降糖肽的概念, 提示了苦瓜内的一种特性类胰岛素的多肽^[2], 但此后没有进一步的药理及制剂研究。本试验选择南京地区蔬用苦瓜, 采用鲜汁冻干技术制作苦瓜冻干粉, 在初步临床应用有效的基础上, 进行急性毒性及降血糖药理实验。

1 实验材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验植物 苦瓜 (*Momordica charantia* L.), 市售鲜瓜。

1.1.2 实验生药 苦瓜鲜瓜洗净晾干, 粉碎, 榨汁, 过滤, 常规冻干(冻干加工由南京师范大学大自然初乳公司完成)成“苦瓜冻干粉”, 每克冻干粉相当于 80 g 生药, 给药剂量均以生药量计。

1.1.3 实验动物 昆明种小鼠, 雌雄各半, 体重 18~22 g, 江苏省药物研究所实验动物室提供, 动物合

收稿日期: 2000-05-08

基金项目: 江苏省科学技术委员会社会发展项目(BS96022)

作者简介: 杭悦宇, 女, 1961年6月生, 江苏苏州人, 硕士, 研究员, 主要从事药用植物资源学的研究。

格证号:苏动质 97007 号。

1.1.4 实验药品 四氢嘧啶,商品名:Alloxan, Sigma 产品;降糖灵,批号:9506271,北京制药厂出品;优降糖,批号:9970229,天津药物研究院药业有限责任公司出品;葡萄糖酶法测定试剂,批号:970505,上海伊华临床医学科技实验室出品。

1.2 实验方法

1.2.1 苦瓜冻干粉对化学试剂诱发的高血糖小鼠的降血糖试验 称取定量的冻干粉,用 1% CMC-Na 研磨配制成浓度为 2 g/mL 的混悬液,下两个剂量依此对倍稀释;四氧嘧啶临用前用生理盐水配制成浓度为 8.5 mg/mL 的溶液;降糖灵用 1% CMC-Na 研磨配制成浓度为 5 mg/mL 混悬液。

小鼠随机分为 6 组,其中 5 组尾静脉注射 8.5 mg/kg 四氧嘧啶溶液,1 组静脉注射等容量的生理盐水。72 h 后禁食 12 h,小鼠眼眶静脉采血,离心,取血清,用葡萄糖酶法测定小鼠血糖值。选血糖大于 10 mmol/L 者重新分组,设正常组、对照组、阳性药对照组以及 3 个不同剂量冻干粉组。给药组给予小鼠口服不同浓度冻干粉混悬液 0.4 mL/只,每天 1 次,连续 7 d;正常组和对照组给等量 1% CMC-Na 溶液;阳性对照组给予降糖灵混悬液口服(100 mg/kg)。末次给药后 24 h 禁食 12 h,小鼠眼眶静脉采血,离心,取血清,同上法测定小鼠血糖值。

1.2.2 苦瓜冻干粉对正常小鼠血糖的影响试验 称取定量的苦瓜冻干粉,用 1% CMC-Na 研磨配制成 2 g/mL 混悬液,下两个剂量依此对倍稀释;优降糖用 1% CMC-Na 研磨制成 2.5 mg/mL 混悬液。

小鼠随机分为 5 组,设对照组、优降糖组以及 3 个不同剂量苦瓜冻干粉组。给药组给予小鼠口服不

同浓度的冻干粉混悬液 0.4 mL/只,每天 1 次,连续 7 d;优降糖 50 mg/kg 作为阳性药对照;对照组给等量 1% CMC-Na 溶液。末次给药后 24 h 禁食 12 h,小鼠眼眶静脉采血,离心,取血清,用葡萄糖酶法测定小鼠血糖值。

1.2.3 苦瓜冻干粉的急性毒性试验 称取苦瓜冻干粉,加 1% CMC-Na 液研磨,口服给药的药物最高剂量浓度为 36 g/mL,其他剂量组以 1:0.75 稀释,共设 5 个剂量组。每鼠给药容量为 0.8 mL。

健康小鼠 100 只,随机分为 10 组,每组 10 只,雌雄各半,药物分别灌胃,观察和记录口服苦瓜冻干粉 7 d 内小鼠的反应和死亡情况,用 Bliss 法计算口服的 LD₅₀。

2 实验结果

2.1 苦瓜冻干粉对化学试剂诱发的高血糖小鼠的降血糖作用

苦瓜冻干粉对化学试剂诱发的高血糖小鼠有一定的降糖作用(表 1)。给药前各组血糖值与正常小鼠相比,已显示极显著差异,证明用四氢嘧啶成功诱导了小鼠的高血糖。给药后,对照组血糖值不仅没有降低,甚至还略有升高;与对照组相比,降糖灵组和苦瓜冻干粉生药量 40 g/kg 和 20 g/kg 剂量组对四氧嘧啶所致糖尿病小鼠产生了显著的降血糖作用,饲喂苦瓜冻干粉生药量 40 g/kg 和 20 g/kg 的小鼠给药后的平均血糖值比给药前分别降低了 30.3% 和 25.7%,与对照相比有显著差异;苦瓜冻干粉生药量 10 g/kg 剂量组有一定的降血糖作用,但与对照相比无显著差异。从实验结果中还可看

表 1 苦瓜冻干粉对四氢嘧啶致糖尿病小鼠的降血糖作用¹⁾
Table 1 Hypoglycemic effect of freeze-dried powder of balsam pear on hyperglycemia mice¹⁾

| 组别 Group | 剂量 ²⁾ Dose ²⁾ (g/kg) | 血糖 Blood glucose(mmol/L)($\bar{X} \pm SD$) | | | |
|--|--|--|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
| | | 给药前 Before administer | 小鼠数(只) No. of mice | 给药后 After administer | 小鼠数(只) No. of mice |
| 正常组 Normal | - | 6.53 ± 1.33 | 10 | 7.84 ± 2.36 | 10 |
| 对照组 Control | - | 17.29 ± 5.65 ^a | 12 | 19.23 ± 6.33 ^a | 10 |
| 降糖灵 Phenf | 0.1 | 16.86 ± 7.38 ^a | 10 | 11.81 ± 4.68 ^b | 9 |
| 苦瓜冻干粉 Freeze-dried powder of balsam pear | 40 | 17.54 ± 5.51 ^a | 11 | 12.23 ± 7.72 ^b | 10 |
| | 20 | 17.45 ± 5.81 ^a | 12 | 12.97 ± 4.38 ^b | 10 |
| | 10 | 17.17 ± 6.03 ^a | 10 | 15.09 ± 6.72 | 9 |

¹⁾ a: $P < 0.01$ 与正常组比较 $P < 0.01$ compare with normal; b: $P < 0.05$ 与对照组比较 $P < 0.05$ compare with control; ²⁾ 苦瓜冻干粉剂量以生药量计,1 g 苦瓜冻干粉相当于 80 g 生药。Dose of freeze-dried powder of balsam pear (FDPBP) is dose of crude drugs, 1 g FDPBP is equal to 80 g crude drugs.

出, 本实验所设苦瓜冻干粉有效剂量组的降糖效果不如降糖灵。

2.2 苦瓜冻干粉对正常小鼠血糖的影响

苦瓜冻干粉对正常小鼠血糖的作用结果见表2。

表2 苦瓜冻干粉对正常小鼠血糖的影响¹⁾

Table 2 Influence on blood glucose of normal mice of freeze-dried powder of balsam pear²⁾

| 组别 Group | 剂量 ²⁾ Dose ²⁾ (g/kg) | 动物数 No. of mice (n) | 血糖值 Blood glucose (mmol/L)($\bar{X} \pm SD$) |
|------------------|--|---------------------------|--|
| 对照 Control | - | 10 | 6.67 ± 0.92 |
| 优降糖 Glyburide | 0.05 | 10 | 5.62 ± 1.15* |
| 冻干粉 Freeze-dried | 40 | 10 | 5.88 ± 1.14 |
| powder of | 20 | 10 | 6.05 ± 0.94 |
| balsam pear | 10 | 10 | 5.98 ± 0.65 |

¹⁾ * : $P < 0.05$ 与对照组比较 $P < 0.05$ compare with control; ²⁾ 苦瓜冻干粉剂量以生药量计, 1 g 苦瓜冻干粉相当于 80 g 生药。Dose of freeze-dried powder of balsam pear (FDPBP) is dose of crude drugs, 1 g FDPBP is equal to 80 g crude drugs.

优降糖对正常小鼠血糖值有显著的影响, 而苦瓜冻干粉3个剂量(生药量为 40 g/kg、20 g/kg 和 10 g/kg)对正常小鼠的血糖值均没有明显的影响; 说明苦瓜冻干粉是一个安全有效的降血糖制剂。

2.3 苦瓜冻干粉的急性毒性试验

小鼠口服给药数分钟后, 活动减少; 死亡时间较慢, 死亡前表现为消瘦、双目紧闭, 活动减少; 第3或第4天出现死亡。死亡鼠经大体解剖肺部未见异常, 也未见消化系统出血、缺血等与药物有关的明显变化。

口服苦瓜冻干粉后动物死亡情况和 LD_{50} 的计算结果见表3。苦瓜冻干粉的 LD_{50} 为生药量 704.8 g/kg (95% 置信限为生药量 618.4~804 g/kg), 而

表3 小鼠口服苦瓜冻干粉的 LD_{50} 试验¹⁾

Table 3 The experimental result on LD_{50} of administering orally freeze dried powder of balsam pear to mice¹⁾

| 剂量 ²⁾ Dose ²⁾ (g/kg) | 对数剂量 Logarithm (X) | 动物数 No. of mice (No.) | 死亡数 No. of dead mice (No.) | 死亡率 Mortality (%) | 机率单位 Probability (Y) |
|--|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 1 440 | 100.44 | 10 | 10 | 100 | 7.400 |
| 1 080 | 90.40 | 10 | 9 | 90 | 6.282 |
| 808 | 80.40 | 10 | 7 | 70 | 5.524 |
| 608 | 70.40 | 10 | 4 | 40 | 4.747 |
| 456 | 60.40 | 10 | 0 | 0 | 2.600 |

¹⁾ LD_{50} (95% 置信限): 生药量 704.8 (618.4~804) g/kg LD_{50} (95% limit of believe): crude drugs 704.8 (618.4~804) g/kg;

²⁾ 苦瓜冻干粉剂量以生药量计, 1 g 苦瓜冻干粉相当于 80 g 生药。Dose of freeze-dried powder of balsam pear (FDPBP) is dose of crude drugs, 1 g FDPBP is equal to 80 g crude drugs.

其降血糖的有效剂量仅为生药量 20~40 g/kg, 因此仅为 LD_{50} 的 1/35~1/17, 证明苦瓜冻干粉的降血糖有效剂量是非常安全的。

3 讨论

苦瓜的降血糖作用一直受到人们的关注, 这是苦瓜最重要的药理作用, 临床使用治疗糖尿病以苦瓜所含苦瓜甙为主。早在 1966 年, 对苦瓜果实提取物苦瓜甙的降血糖作用就进行了研究; 1981 年科学家发现了苦瓜内降血糖活性物质包括一种生物碱和一种类似胰岛素样化合物, 口服即有效^[3]; 1991 年权建新等实验证明, 用醇、醚、酸、碱等从新鲜苦瓜中提取, 并分离纯化、冷冻干燥得到了白色“植物胰岛素”^[4]; 1992 年张萍萍等观察了苦瓜甙对糖尿病模型兔的降血糖作用, 同时急性毒性试验表明苦瓜甙无毒无害。因此, 苦瓜的降血糖成分研究主要是集中在苦瓜的次生代谢成分。

以往对苦瓜原生代谢成分的研究, 主要对象为种子和种仁, 研究较多的是 2 种糖蛋白; 有作者从苦瓜种子中得到一种胰岛素类多肽, 但研究仅注重结构的确定, 而未能从药理上进行研究和证实^[3]。

鲜汁冻干制剂具有良好的保鲜和回复功能, 能最大程度地保存植物体内的活性成分, 尤其是肽类、蛋白质、酶等原生代谢物质。本实验结果表明, 苦瓜冻干制剂对实验性高血糖小鼠具有良好的降血糖作用, 提示苦瓜的原生代谢物质可能协同其他降糖有效成分共同发挥作用。苦瓜冻干粉产生降糖药效的剂量仅为其 LD_{50} 的 1/35~1/17, 而且, 对正常小鼠的血糖值无影响, 说明苦瓜冻干粉毒性低。由于冻干制剂能最大程度地保存苦瓜的有效成分, 毒性低, 安全性较大, 无副作用, 不但能作药用, 也能作为保健品, 因此, 苦瓜冻干制剂的开发具有良好的前景。

参考文献

- [1] 江苏新医学院编. 中药大辞典(上册)[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985. 1281.
- [2] 张世荣. 苦瓜降糖肽 I 分离纯化和特性[J]. 生物化学和生物物理学报, 1980, 12: 391.
- [3] 郝红艳, 郭济贤. 苦瓜的研究进展[J]. 国外医药植物药分册, 1997, 12(5): 195~199.
- [4] 权建新, 蒿兴厚, 张振强, 等. 苦瓜果实中植物胰岛素降血糖研究[J]. 陕西医学杂志, 1991, 20(11): 691~693.

(责任编辑: 惠 红)