

[制 剂]

翻白草总黄酮微乳的制备及其对糖尿病小鼠的治疗作用

李蕊¹, 田心², 马斌芳³, 王少波^{1*}

(1. 西安市中医医院急诊科, 陕西 西安 710021; 2. 第四军医大学生理学教研室, 陕西 西安 710032; 3. 第四军医大学组织学与胚胎学教研室, 陕西 西安 710032)

摘要: **目的** 制备翻白草 *Potentilla discolor* Bunge 总黄酮微乳, 并评价其对糖尿病小鼠的治疗作用。**方法** 70% 乙醇和大孔树脂提取纯化翻白草总黄酮后, 制备微乳。以油相、乳化剂、助乳化剂种类和用量、总黄酮加入量为影响因素, 载药量、包封率、粒径、Zeta 电位为评价指标, 通过绘制伪三元相图优化处方。建立链脲佐菌素 (STZ) 结合高脂饲料诱导糖尿病小鼠模型, 考察所得微乳对小鼠空腹血糖、口服糖耐量 (OGT)、胰岛素、糖化血清蛋白 (GSP)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL)、高密度脂蛋白 (HDL)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 的影响。**结果** 最佳处方为肉豆蔻酸异丙酯 (油相) 用量 400 mg, Cremophor RH 40 (乳化剂) 用量 400 mg, 聚乙二醇 400 (助乳化剂) 用量 200 mg, 总黄酮加入量 80 mg。所得微乳呈类球形, 大小均一, 平均载药量 (7.28 ± 0.12)%, 包封率 (91.79 ± 1.02)%, 粒径 (36.79 ± 0.17) nm, Zeta 电位 (−15.77 ± 2.89) mV。它们能显著降低糖尿病小鼠空腹血糖水平, 促进胰岛素分泌, 调节血脂, 提高 SOD 活性, 降低 MDA 水平。**结论** 翻白草总黄酮制成微乳后, 可显著增强其降血糖的作用。

关键词: 翻白草; 总黄酮; 微乳; 糖尿病; 小鼠; 伪三元相图

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2017)07-1373-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.07.010

Preparation of microemulsions loaded with total flavonoids from *Potentilla discolor* and the therapeutic effect on diabetic mice

LI Rui¹, TIAN Xin², MA Bin-fang³, WANG Shao-bo^{1*}

(1. Department of Emergency, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710021, China; 2. Department of Physiology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; 3. Department of Histology and Embryology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare the microemulsions loaded with total flavonoids from *Potentilla discolor* Bunge and to evaluate the therapeutic effect on diabetic mice. **METHODS** Total flavonoids, the extract from *P. discolor* by 70% ethanol, were made into microemulsions after purification with macroporous resin. With types and amount of oil phase, emulsifier and co-emulsifier, and addition amount of total flavonoids as influencing factors, together with drug loading, encapsulation efficiency, particle size and Zeta potential as evaluation indices, the formulation was optimized by drawing pseudo-ternary phase diagram. By establishing diabetic mouse models induced by streptozotocin (STZ) and high fat diet, the obtained microemulsions' effects on fasting blood glucose, oral glucose tolerance (OGT), insulin, glycosylated serum protein (GSP), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in mice were investigated. **RESULTS** The optimal formulation was determined to be 400 mg for isopropyl myristate (oil phase) amount, 400 mg for Cremophor RH 40 (emulsifier) amount, 200 mg for polyethylene glycol 400 (co-emulsifier) amount, and 80 mg for addition amount of total flavonoids. The spherical-like and uniformly-sized microemulsions shared average drug loading of (7.28 ± 0.12)%, encapsulation efficiency of (91.79 ± 1.02)%,

收稿日期: 2017-03-03
作者简介: 李蕊 (1983—), 女, 主治医师, 从事糖尿病诊疗新技术研究。Tel: 13363956366, E-mail: 122207971@qq.com
* 通信作者: 王少波 (1969—), 男, 硕士, 副主任医师, 从事中药治疗糖尿病研究。Tel: 13700278337, E-mail: 1307799083@qq.com

particle size of (36.79 ± 0.17) nm and Zeta potential of (-15.77 ± 2.89) mV. They could significantly reduce fasting blood glucose level, promote insulin secretion, regulate blood lipid, increase SOD activity, and decrease MDA level in diabetic mice. **CONCLUSION** Once prepared into microemulsions, the total flavonoids from *P. discolor* demonstrate an obviously enhanced activity in reducing blood glucose.

KEY WORDS: *Potentilla discolor* Bunge; total flavonoids; microemulsions; diabetes; mice; pseudo-ternary phase diagram

糖尿病是以持续高血糖为特征的内分泌代谢性疾病,已成为危害公众健康的主要疾病之一,其中以 2 型糖尿病最为常见,占糖尿病患者总数的 90% 以上^[1]。目前,用于治疗糖尿病的药物主要有磺脲类、双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素增敏剂等,大多针对某个局部用药,降血糖作用强、起效快,但往往缺乏整体协调性,易引起低血糖、水肿、体重增加、 β 细胞衰竭等副作用^[2-3],不利于患者长期使用。中药治疗糖尿病具有多途径、多靶点特性,研究表明许多中药(如葛根、桑叶、黄芩等)中的黄酮类化合物在治疗糖尿病及其并发症方面疗效显著,主要是通过促使胰岛细胞恢复、降低血糖和血清胆固醇、改善糖耐量等作用来改善糖尿病症状^[4-7]。

翻白草为蔷薇科委陵菜属植物翻白草 *Potentilla discolor* Bunge 的干燥带根全草,民间长期用于治疗糖尿病^[8],其降血糖主要有效成分为翻白草总黄酮^[9-11],但其溶解性较差,口服生物利用度低。微乳作为一种载药系统,能同时增溶水溶性、脂溶性成分,提高药物生物利用度^[12-13],包载抗肿瘤药物时可显著提高其疗效^[14],但包载黄酮类化合物用于治疗糖尿病的研究较少。因此,本实验以翻白草总黄酮为模型药物,构建中药多组分微乳,以期该类成分在糖尿病治疗中的应用提供新的策略。

1 仪器、试药与动物

1.1 仪器 Multiskan spectrum 1500 全波长酶标仪(美国 Thermo Scientific 公司);Thermo Electrom Corporation 紫外可见分光光度计(上海凤凰光学仪器有限公司);Tecnai12 透射电子显微镜(荷兰 Philips 公司);Nano-ZS 激光散射粒径测定仪(英国马尔文公司);CR21G II 高速冷冻离心机(日本日立公司);85-2 恒温磁力搅拌仪(巩义市英裕予华仪器厂);Scientz-10N 冷冻干燥机(宁波新芝生物科技股份有限公司);血糖仪(美国罗氏公司);生化全自动分析仪(美国 Beckman 公司)。

1.2 试药 翻白草购自亳州药材有限公司,经第

四军医大学药学院专家鉴定为正品。链脲菌素(美国 Sigma 公司);SOD、MDA 抗氧化试剂盒(南京建成生物研究所);小鼠胰岛素检测试剂盒(上海晶抗生物工程有限公司)。盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司)。芦丁(批号 10080-201408,含量 93.6%,中国食品药品检定研究院);所用试剂均为分析纯;水为 Millipore 超纯水。

1.3 动物 ICR 小鼠 50 只,雄性,体质量 (30 ± 2) g,由第四军医大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(军)2002-005,饲养于 $(20 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ 动物房内,自由摄食和饮水,室内采取 12 h 光照/黑暗循环,分笼饲养。实验前,常规饲养 1 周。

2 方法与结果

2.1 翻白草总黄酮制备 参考文献[15],并进行适当调整。取翻白草干燥全草适量,12 倍量 70% 乙醇回流提取 3 次,每次 2 h,合并提取液浓缩,上 D101 型大孔树脂,上样质量浓度为 10.0 mg/mL,6 BV 水洗涤至无色,5 BV 30% 乙醇洗去杂质,5 BV 70% 乙醇洗脱,收集洗脱液,60 $^{\circ}\text{C}$ 减压浓缩回收乙醇,冷冻干燥,得棕褐色粉末,即为总黄酮。参照文献[16],以芦丁为对照,采用紫外分光光度法测得其含量约为 70%。

2.2 翻白草总黄酮微乳制备 精密称取 IPM 400 mg、Cremophor RH 40 400 mg、PEG400 200 mg 置于西林瓶中,加入翻白草总黄酮 80 mg,搅拌 2 h,混合均匀,水滴定法逐滴加水至形成澄清透明的溶液,搅拌均匀,即得。

2.3 含量测定方法建立

2.3.1 对照品溶液制备 精密称取芦丁对照品 2.0 mg,置于 10 mL 量瓶中,甲醇溶解并定容至刻度,摇匀,即得 0.2 mg/mL 对照品溶液。

2.3.2 供试品溶液制备 取微乳适量,加 9 倍量甲醇稀释,超声(200 W、40 kHz)10 min 以破坏其结构,取上清液,0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.3.3 方法学考察 精密吸取芦丁对照品溶液 1、

2、3、4、5 mL，置于 10 mL 量瓶中，参照文献[16]进行显色。按照 2015 版《中国药典》方法测定吸光度。以芦丁质量浓度为横坐标（X），吸光度为纵坐标（A）进行回归，得回归方程为 $A = 5.48X - 0.02 (r = 0.9991)$ ，在 0.02 ~ 0.21 mg/mL 范围内呈良好的线性关系。

2.3.4 包封率及载药量测定 将所得微乳于 12 000 r/min 离心 10 min，取离心前后溶液按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液，按“2.3.3”项下方法测定总黄酮含量，计算包封率。再取适量离心后微乳上清液，冷冻干燥，称定质量，适量甲醇溶解，0.45 μm 微孔滤膜滤过，按“2.3.3”项下方法测定总黄酮含量。计算公式如下。

包封率 = $\frac{\text{离心后微乳中 PDTF 浓度} \times \text{稀释体积}}{\text{投入 PDTF} \times \text{稀释体积}} \times 100\%$

载药量 = $\frac{\text{微乳冻干物复溶后 PDTF 浓度} \times \text{冻干复溶后体积}}{\text{微乳冻干物质量}} \times 100\%$

2.4 微乳处方筛选

2.4.1 油相 选择中链三甘油酯（MCT）、肉豆蔻酸异丙酯（IPM）、橄榄油（LCT）、Labrafil M 1944 CS 作为油相，置于具塞试管中，加入过量总黄酮，37 ℃ 恒温气浴振荡（100 r/min）6 h，13 000 r/min 离心 10 min，取上清，甲醇稀释至一定浓度，测定各样品中总黄酮含量，结果见表 1。由表可知，总黄酮在 IPM 中溶解度最大，故选择其作为油相。

表 1 总黄酮溶解度测定结果		
Tab. 1 Results of solubility determination of total flavonoids		
组成	介质	总黄酮溶解度/(mg·mL ⁻¹)
油相	MCT	1.72
	IPM	2.98
	LCT	2.24
	Labrafil M 1944 CS	2.46
乳化剂	吐温 80	12.35
	Cremephor EL	14.46
	Cremephor RH 40	16.46
	OP-10	15.11
	PEG 400	14.62
助乳化剂	乙醇	9.25
	异丙醇	6.30
	丙三醇	8.84

2.4.2 乳化剂 选择吐温 80、Cremephor EL、Cremephor RH 40、OP-10 作为乳化剂，按“2.4.1”项下方法操作，结果见表 1。由表可知，总黄酮在 RH 40 中溶解度最大，故选择其作为乳化剂。

2.4.3 助乳化剂 选择 PEG 400、乙醇、异丙醇、丙三醇作为助乳化剂，按“2.4.1”项下方法操作，结果见表 1。由表可知，总黄酮在 PEG 400 中溶解度最大，故选择其作为助乳化剂。

2.4.4 伪三元相图绘制 按乳化剂和表面活性剂质量比 1 : 1、2 : 1、3 : 1 得到混合表面活性剂，将油相与混合表面活性剂按 1 : 9、2 : 8、3 : 7 ~ 9 : 1 比例混合，室温下混匀后滴加水，记录体系进入凝胶区、退出凝胶区和微乳形成临界点时的加水量，计算油相、混合表面活性剂和水相在临界点的质量分数。根据各成分比例，采用 Origin 7.5 软件绘制伪三元相图，确定微乳区，结果见图 1。由图可见，当 K_m 值为 2 : 1 和 3 : 1 时，微乳区面积大于 K_m 值 1 : 1 时，并且前者略大于后者，故本实验采用 K_m 值为 2 : 1。

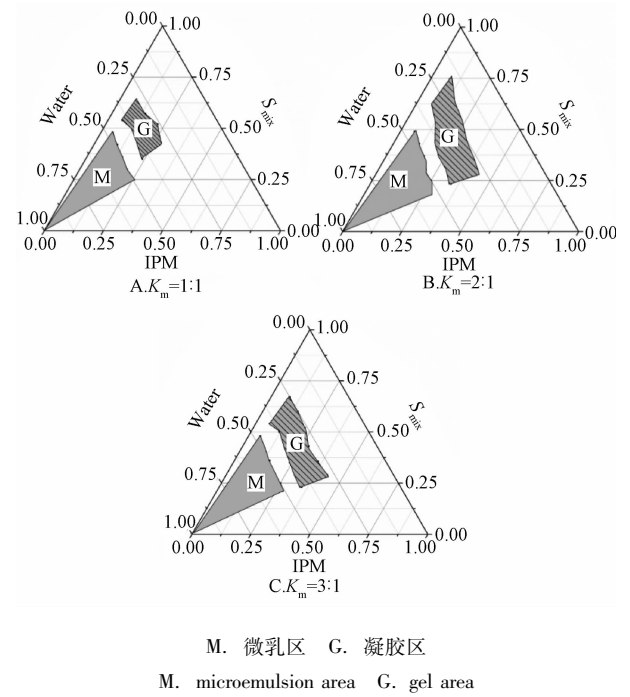


图 1 微乳伪三元相图

Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagrams of microemulsions

2.4.5 处方确定 取 IPM 400 mg、RH40 400 mg、PEG400 200 mg，纯化水滴定，即可得到澄清透明的微乳。

2.4.6 药载比优化 精密称取 IPM 400 mg、Cremephor RH 40 400 mg、PEG400 200 mg 置于西林瓶中，加入总黄酮 20、40、80、100 mg（2% ~ 10%），每份重复 3 次，在磁力搅拌器下搅拌 1 h，混合均匀，即得非水相。采用水滴定法逐滴加水至非水相中，直至形成澄清透明的溶液，搅拌均匀，

于量瓶中加水定容至 4 mL，即得微乳。对其载药量、包封率、粒径及 Zeta 电位进行测定，结果见表 2，可知随着药物质量增加，包封率呈减小趋势，当质量大于 80 mg 时低于 90%；在 80 mg 时，

包封率与载药量均较高，而且微乳粒径较小，25 ℃ 下放置 30 d 后仍澄清透明，粒径大小无显著变化，稳定性较好。因此，最终选择总黄酮加入量为 80 mg (8%)。

表 2 微乳粒径、Zeta 电位、包封率、载药量测定结果 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Tab. 2 Results of particle size, Zeta potential, encapsulation efficiency and drug loading determination of microemulsions ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

总黄酮/mg	粒径/nm	PDI	Zeta 电位/mV	包封率/%	载药量/%
20	35.22 ± 0.16	0.09 ± 0.01	-13.29 ± 0.89	94.36 ± 1.28	1.85 ± 0.06
40	36.48 ± 0.24	0.07 ± 0.01	-14.18 ± 1.24	92.98 ± 2.04	3.82 ± 0.07
80	36.79 ± 0.17	0.09 ± 0.02	-15.77 ± 2.89	91.79 ± 1.02	7.28 ± 0.12
100	37.45 ± 0.42	0.10 ± 0.01	-15.98 ± 0.96	84.10 ± 1.68	8.25 ± 0.24

2.4.7 最优工艺确定 精密称取 IPM 400 mg、Cremophor RH 40 400 mg、PEG400 200 mg 置于西林瓶中，加入翻白草总黄酮 80 mg，搅拌 2 h，混合均匀，采用水滴定法逐滴加水，直至形成澄清透明的溶液，搅拌均匀，于容量瓶中加水定容至 4 mL，即得微乳。其平均粒径为 (36.79 ± 0.17) nm，包封率为 (91.79 ± 1.02)%，Zeta 电位为 (-15.77 ± 2.89) mV，载药量为 (7.28 ± 0.12)%。

2.5 形态学研究 将所得微乳滴于覆有支持膜的铜网上，1% 磷钨酸染色剂染色，滤纸吸走多余的液体，自然晾干后，通过透射电子显微镜观察，结果见图 2。由图可知，其粒径在 30 ~ 40 nm 左右，呈类球形，大小均一。

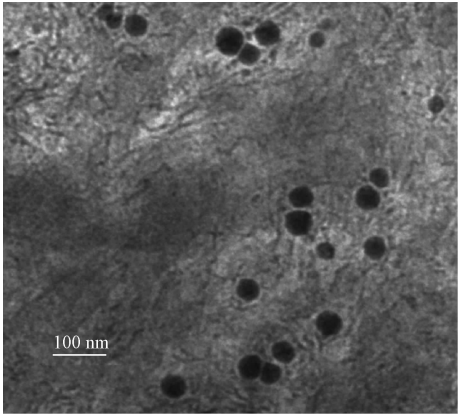


图 2 微乳透射电镜 (TEM) 照片

Fig. 2 TEM image of microemulsions

2.6 降血糖活性评价

2.6.1 动物分组、造模和给药 将 50 只小鼠按体质量随机分成 2 组，即空白组 (8 只，给予基础饲料) 和模型组 (42 只，给予高脂饲料^[17])，自由饮食 4 周后，禁食不禁水 12 h，空白组腹腔注射 0.1 mL/10 g 生理盐水，模型组腹腔注射同体积现

配 100 mg/kg 链脲佐菌素 (STZ，溶于 4 ℃ 0.1 mol/L 无菌柠檬酸缓冲液，pH 4.2)，5 d 后测定其空腹血糖 (FBG)，以 FBG > 11.1 mol/L 为造模成功。再取 32 只高血糖模型组小鼠，随机分成 4 组，即模型组、总黄酮组、微乳组 and 二甲双胍组，模型组每天灌胃给予 0.1 mL/10 g 生理盐水，总黄酮组灌胃给予 0.1 mL/10 g 相应 CMC-Na 溶液 (20 mg/mL)，微乳组给予同剂量相应溶液 (20 mg/mL)，二甲双胍组给予同剂量相应溶液 (20 mg/mL)。连续给药 6 周，最后一次给药 2 h 后测定其空腹血糖。

2.6.2 对糖尿病小鼠空腹血糖水平的影响 小鼠饲养期间，每隔 2 周测定其空腹血糖，结果见表 3。由表可知，模型组小鼠血糖水平明显升高，与空白组比较有显著差异 ($P < 0.001$)；经总黄酮和微乳治疗后，小鼠血糖水平在第 4、6 周时与模型组比较均有显著差异 ($P < 0.05$)，同时后者显著优于前者 ($P < 0.05$)，并略优于二甲双胍。

2.6.3 对糖尿病小鼠口服糖耐量 (OGTT) 的影响 给药结束前 1 d 小鼠禁食 12 h，按 2 g/kg 剂量灌胃 40% 葡萄糖溶液，灌胃前后 30、60、120 min 从小鼠尾静脉丛取血 50 μ L，测定血糖水平，结果见表 4。由表可知，口服葡萄糖后各组血糖均有一定程度升高，在 60 min 达到最高，微乳组和二甲双胍组在 60 ~ 120 min 时能显著抑制血糖水平升高，与 0 min 时比较无显著差异 ($P > 0.05$)。

2.6.4 对糖尿病小鼠胰岛素和糖化血清蛋白 (GSP) 的影响 给药 6 周后，从小鼠尾静脉丛取血，3 000 r/min 离心 10 min，分离血清，按照试剂盒说明书测定血清中胰岛素和 GSP 水平，结果见图 3。由图可知，与模型组比较，总黄酮组和微乳组小鼠胰岛素水平均显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，表明微乳可促进胰岛素分泌，并可调节其接近正常水平。同时，与模型组比较，微乳组小鼠

表 3 空腹血糖水平测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab. 3 Results of fasting blood glucose level determination ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	空腹血糖/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)			
		0 周	2 周	4 周	6 周
空白组	—	4.42 ± 0.61	4.62 ± 0.46	4.58 ± 0.80	4.74 ± 0.71
模型组	—	20.45 ± 1.40 ^{***}	22.74 ± 0.92 ^{***}	22.94 ± 1.21 ^{***}	23.82 ± 1.42 ^{***}
二甲双胍组	100	21.28 ± 1.12	17.45 ± 2.01 [#]	16.86 ± 1.83 ^{##}	14.96 ± 1.66 ^{###}
总黄酮组	100	19.92 ± 1.24	18.67 ± 1.74	17.24 ± 0.92 ^{##}	15.47 ± 1.32 ^{###}
微乳组	100	20.24 ± 1.40	17.24 ± 1.28 [#]	15.85 ± 0.96 ^{###}	13.19 ± 1.64 ^{###}

注：与空白组比较，^{***} $P < 0.001$ ；与模型组比较，[#] $P < 0.05$ ，^{##} $P < 0.01$ ，^{###} $P < 0.001$

表 4 OGTT 测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab. 4 Results of OGTT determination ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	OGTT/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)			
		0 min	30 min	60 min	120 min
空白组	—	4.72 ± 0.72	5.50 ± 0.61 [*]	6.11 ± 0.40 ^{**}	4.89 ± 0.32
模型组	—	23.83 ± 1.45	25.24 ± 1.34 [*]	27.42 ± 1.93 ^{**}	26.20 ± 1.25 ^{**}
二甲双胍组	100	14.96 ± 1.60	16.28 ± 1.40	16.97 ± 1.16 [*]	15.25 ± 1.63
总黄酮组	100	15.43 ± 1.33	16.96 ± 1.27 [*]	17.69 ± 1.40 ^{**}	16.72 ± 1.01 [*]
微乳组	100	13.10 ± 1.64	14.74 ± 1.26 [*]	15.34 ± 1.45 [*]	13.90 ± 2.10

注：与 0 min 时比较，^{*} $P < 0.05$ ，^{**} $P < 0.01$

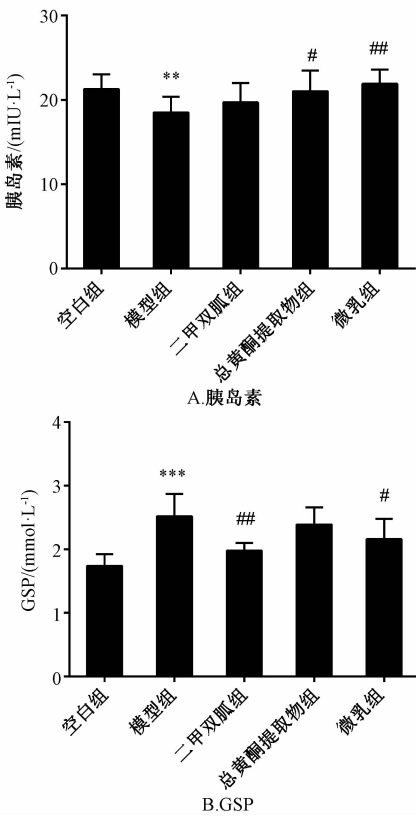
GSP 水平显著降低 ($P < 0.05$)，而总黄酮组无显著差异 ($P > 0.05$)。

2.6.5 对糖尿病小鼠各血脂指标的影响 给药 30 d 后，小鼠禁食 12 h，去眼球取血，按试剂盒说明书方法测定甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL)、高密度脂蛋白 (HDL) 水平，结果见图 4，由图可知，与模型组比较，总黄酮组和微乳组小鼠 TG、TC、LDL 水平均显著降低 ($P < 0.05$ ， $P < 0.01$ ， $P < 0.001$)，同时后者 HDL 水平显著提高 ($P < 0.05$)，但前者无显著差异 ($P > 0.05$)。

2.6.6 对糖尿病小鼠 SOD、MDA 的影响 SOD 作为清除自由基的一种酶，可以保护机体免受自由基及脂质过氧化的侵害^[18]；MDA 是由细胞膜磷脂受到氧自由基的毒性而产生，可反映体内氧化水平的高低^[19]。图 5 显示，与模型组比较，各给药组小鼠 SOD 含有量均显著增加，而 MDA 含有量均显著降低，其中微乳组作用最为明显 ($P < 0.05$ ， $P < 0.01$ ， $P < 0.001$)。总黄酮中含有大量羟基结构，故具有较强的抗氧化能力，可以清除体内多余自由基，并降低 MDA 水平，表明总黄酮及其微乳可能是通过促进糖尿病小鼠胰岛 β 细胞的修复来刺激胰岛素分泌，从而发挥降血糖的作用。

3 讨论和结论

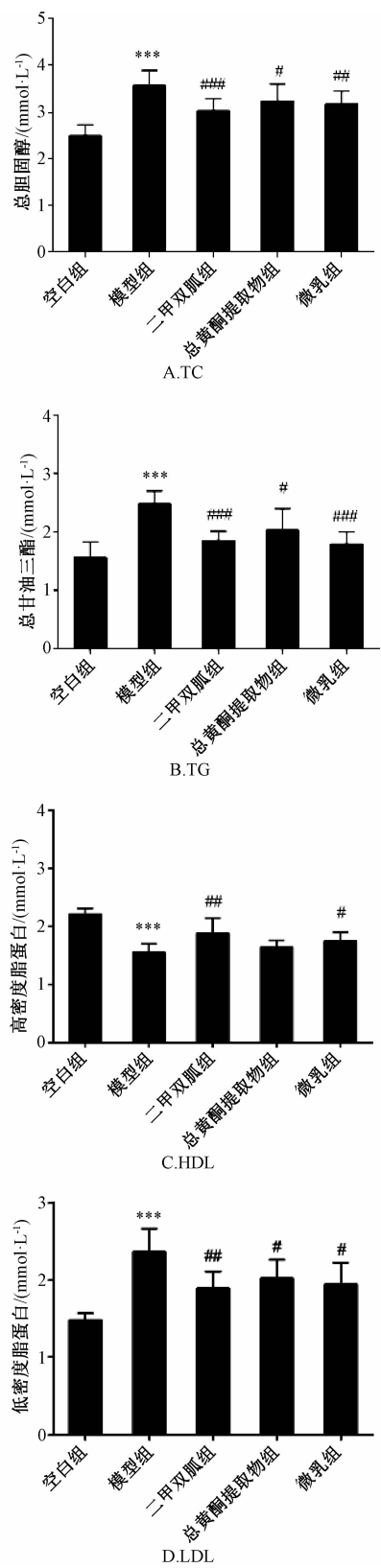
本实验以民间常用的糖尿病治疗药物翻白草为研究对象，采用 D101 大孔树脂得到纯度为 70% 左



注：与空白组比较，^{**} $P < 0.01$ ，^{***} $P < 0.001$ ；与模型组比较，[#] $P < 0.05$ ，^{##} $P < 0.01$

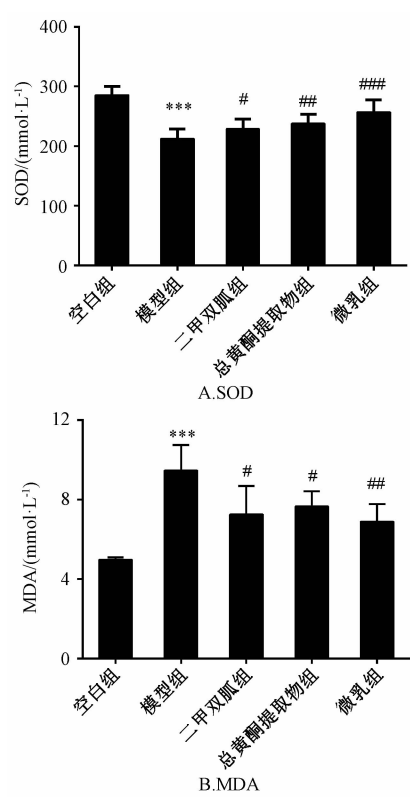
图 3 微乳对糖尿病小鼠胰岛素和 GSP 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig. 3 Effects of microemulsions on insulin and GSP levels in diabetic mice ($\bar{x} \pm s, n=8$)



注：与空白组比较，****P* < 0.001；与模型组比较，#*P* < 0.05，##*P* < 0.01，###*P* < 0.001

图 4 微乳对糖尿病小鼠血脂指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)
Fig. 4 Effects of microemulsions on blood lipid indices in diabetic mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)



注：与空白组比较，****P* < 0.001；与模型组比较，#*P* < 0.05，##*P* < 0.01，###*P* < 0.001

图 5 微乳对糖尿病小鼠 SOD 和 MDA 含有量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)
Fig. 5 Effects of microemulsions on SOD and MDA contents in diabetic mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

右的总黄酮，进而以其为模型药物构建中药多组分微乳，筛选最佳处方，该方法简单，所得微乳大小均一、稳定性好、载药量高。药效学实验结果表明，其能显著降低糖尿病小鼠空腹血糖水平，改善其糖耐量，促进胰岛素分泌，提高 SOD 活性，降低 MDA 水平，增强机体抗氧化能力，有利于保护和修复胰岛 β 细胞，从而进一步增强胰岛素的分泌。

另外，翻白草总黄酮微乳在降血糖、调节血脂、促胰岛素分泌方面的作用均强于总黄酮，表明将该成分剂型改造后，有利于提高其口服吸收及生物利用度，进而更好地调节血糖血脂代谢。本实验为翻白草总黄酮用于糖尿病治疗提供研究基础，有利于开发疗效好、副作用小的相关制剂。今后，将对翻白草总黄酮微乳在细胞及体内水平的作用靶点进行考察，进一步探索其降血糖功能的机制。

参考文献：

[1] 郑 丽，徐 涛. 糖尿病研究进展[J]. 生命科学，2012，

- 24(7): 606-610.
- [2] 李 丹, 彭 成, 谢晓芳. 黄酮类化合物治疗糖尿病及其并发症的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(11): 239-242.
- [3] Wu K, Liang T, Duan X, *et al.* Anti-diabetic effects of puerarin, isolated from *Pueraria lobata* (Willd.), on streptozotocin-diabetogenic mice through promoting insulin expression and ameliorating metabolic function[J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 60: 341-347.
- [4] Hunyadi A, Martins A, Hsieh T J, *et al.* Chlorogenic acid and rutin play a major role in the *in vivo* antidiabetic activity of *Morus alba* leaf extract on type II diabetic rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50619.
- [5] 刘 智, 周晓霞, 苏佩清, 等. 黄芩茎叶总黄酮治疗 2 型糖尿病性高脂血症大鼠的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(1): 5-7.
- [6] Li Z, Yang J, Chen X Q, *et al.* Antidiabetic and antioxidant effects of extracts from *Potentilla discolor* Bunge on diabetic rats induced by high fat diet and streptozotocin[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 132(2): 518-524.
- [7] Huang D D, Jiang Y, Chen W S, *et al.* Evaluation of hypoglycemic effects of polyphenols and extracts from *Penthorum chinense*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 163: 256-263.
- [8] Song C, Huang L, Rong L, *et al.* Anti-hyperglycemic effect of *Potentilla discolor* decoction on obese-diabetic (*Ob-db*) mice and its chemical composition[J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(8): 1474-1483.
- [9] Li Y, Li J J, Wen X D, *et al.* Metabonomic analysis of the therapeutic effect of *Potentilla discolor* in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Mol Biosyst*, 2014, 10(11): 2898-2906.
- [10] 马 瑛, 温少珍. 翻白草治疗 II 型糖尿病 50 例疗效观察[J]. 中草药, 2002, 33(7): 644.
- [11] 孙 琛, 翟西峰, 王 力, 等. 翻白草总黄酮和芦丁组合物的降血糖作用研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2015, 23(9): 695-697.
- [12] 党明抄, 扈本荃. 微乳在中药制剂中的研究进展[J]. 广州化工, 2016, 44(21): 4-6.
- [13] Li H, Pan T, Cui Y, *et al.* Improved oral bioavailability of poorly water-soluble glimepiride by utilizing microemulsion technique[J]. *Int J Nanomed*, 2016, 11: 3777-3788.
- [14] 施昕磊, 戴建锋, 曹巧巧. 抗肿瘤药物微乳给药系统研究进展[J]. 中国药业, 2012, 21(12): 13-14.
- [15] 李胜华, 伍贤进, 刘惠君. 大孔树脂分离纯化翻白草中总黄酮优化工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(6): 1301-1303.
- [16] 金 泉, 廉丽花, 罗惠善. 紫外分光光度法测定翻白草中总黄酮的含量[J]. 延边大学医学学报, 2007, 30(4): 262-263.
- [17] 安 宏, 赵丹丹, 于 娜, 等. 降糖消渴颗粒联合二甲双胍对 2 型糖尿病小鼠糖脂代谢的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(3): 486-489.
- [18] Fuliang H U, Hepburn H R, Xuan H, *et al.* Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicals in rats with diabetes mellitus[J]. *Pharmacol Res*, 2005, 51(2): 147-152.
- [19] Chen Y Y, Lee P C, Wu Y L, *et al.* *In vivo* effects of free form astaxanthin powder on anti-oxidation and lipid metabolism with high-cholesterol diet[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134733.