

螺旋藻肽对四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠作用研究

陈雨豪¹, 王峰^{2,3}, 周嘉威¹, 牛婷婷¹, 宣荣荣⁴, 吴玮¹, 陈海敏^{1*}

(1. 宁波大学 农产品质量安全危害因子与风险防控国家重点实验室, 浙江 宁波 315832; 2. 宁波市李惠利医院 检验科, 浙江 宁波 315040; 3. 台北医学大学宁波市医疗中心, 浙江 宁波 315040; 4. 宁波大学医学院附属医院, 浙江 宁波 315020)

摘要: 为了评价螺旋藻肽的降血糖活性及对糖尿病小鼠的降糖效果, 采用腹腔注射四氧嘧啶构建 2 型糖尿病小鼠模型。实验设对照组、模型组、二甲双胍阳性对照组以及低、中、高 3 种浓度螺旋藻肽组, 连续喂养糖尿病小鼠 21 d 后检测体重、食物和水消耗量、葡萄糖耐量、血糖和脂代谢相关指标、血清尿素氮、肌酐, 观察分析糖尿病小鼠胰腺组织。结果表明: 与模型组相比螺旋藻肽组有降小鼠血糖和体重作用, 可减少小鼠食物和水的消耗量, 显著改善小鼠葡萄糖耐量; 高剂量的螺旋藻肽组比模型组显著减少了小鼠血清中的总胆固醇、糖基化血清蛋白, 增加了血清胰岛素和肝脏肝糖原含量, 小鼠的胰腺组织明显好转。研究表明螺旋藻肽具有降血糖活性, 其抗糖尿病作用可能与改善胰岛素分泌功能和调节糖脂代谢有关。

关键词: 螺旋藻; 多肽; 糖尿病; 降血糖

中图分类号: R151

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2020) 03-0013-06

糖尿病因胰岛素相对或绝对缺乏引起机体物质代谢及内分泌紊乱, 严重危害人类健康^[1]。2 型糖尿病(T2DM)是最常见的糖尿病类型, 占糖尿病患者的 90%~95%^[2]。治疗 T2DM 患者的最终目标是维持适当的血糖, 避免出现并发症^[3]。目前用于治疗 T2DM 的临床用药主要有双胍类、磺脲类和 α 葡萄糖苷酶抑制剂类等, 这类药物副作用较多, 如造成肠胃功能紊乱、低血糖症等^[4]。这些常规药物仅能缓解血糖升高的临床症状, 对脂代谢紊乱、胰岛细胞损伤等并发症没有显著作用。因此, 开发安全性高、副作用小的新型 T2DM 治疗药物是新药研发的热点之一。

螺旋藻(*Spirulina*)是一种蓝藻^[5], 其蛋白含量在目前各种食物中最高, 为 60%~77%^[6], 被广泛应用于保健食品和医药等领域^[7]。近年来研究发现, 螺旋藻肽作为螺旋藻重要的活性物质, 具有多种功效。Lu 等^[8]发现螺旋藻肽能够抑制血管紧张素转换酶 I, 具有降血压的作用; Fan 等^[9]发现螺旋藻肽对胰腺脂肪酶和 3T3-L1 前脂肪细胞有抑制作用,

并能降低甘油三酯的积累。尽管国内外对螺旋藻肽的生物活性如抗氧化^[10]、抗菌^[6]、降脂^[9]等进行了广泛的研究, 但是有关螺旋藻肽在 2 型糖尿病模型的降血糖活性研究尚未见报道。

本文借助四氧嘧啶构建 2 型糖尿病小鼠模型, 对螺旋藻肽的降血糖活性进行了研究。

1 材料与方法

1.1 材料、试剂与试验动物

螺旋藻肽的制备: 将新鲜的螺旋藻在超声破碎后离心, 冷冻干燥后获得螺旋藻蛋白质。将含有 3% 复合酶的螺旋藻蛋白质溶液(蛋白质质量与纯水体积比为 1:30, pH 7.0)在 45 °C 下反应 6 h, 95 °C 灭活 5 min, 加入 6% 碱性蛋白酶在 pH 9.0, 45 °C 下反应 6 h; 随后通过 2 000 Mw 超滤膜, 冻干后得到螺旋藻肽成品。

ICR 小鼠(SCXK 2018-0004 上海杰思捷实验动物有限公司), 清洁级, 雄性, 体重 30~35 g。饲养环境温度 23~25 °C(空调控制), 12 h:12 h 明暗轮

收稿日期: 2020-01-12。

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 国家自然科学基金(31872540); 浙江省自然科学基金(LY19H030001, LY18C190004)。

第一作者: 陈雨豪(1995-), 男, 浙江宁波人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 海洋生物。E-mail: 467899653@qq.com

*通信作者: 陈海敏(1975-), 女, 浙江瑞安人, 研究员, 主要研究方向: 海洋生物。E-mail: chenhaiamin@nbu.edu.cn

换,通风,自由摄食和饮水。

新鲜螺旋藻(丽江程海保尔生物开发有限公司);复合酶(中国诺维信生物技术有限公司);碱性蛋白酶(北京索莱宝生物科技有限公司);小鼠血清琥珀酸脱氢酶(Succinate Dehydrogenase, SDH)、胰岛素(Insulin, INS)、游离脂肪酸(Free Fatty Acid, FFA)和小鼠肝脏肝糖原 ELISA 试剂盒(上海科兴生物科技有限公司)。

1.2 2 型糖尿病小鼠模型的建立

小鼠适应性喂养 7 d, 禁食 12 h 后尾尖取血, 用血糖仪和血糖试纸测定小鼠空腹血糖。随机取 10 只小鼠作为正常对照组(NC), 正常饲养。将另外 70 只小鼠禁食 18 h 后, 向小鼠腹腔内注射 2% 四氧嘧啶溶液($200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。正常饲养 7 d, 禁食 12 h, 测空腹血糖水平。小鼠空腹血糖值大于 $13 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 认定建模成功。

1.3 实验动物分组和治疗处理

选取血糖值接近的高血糖小鼠, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 分别为模型组(MC)、二甲双胍阳性对照组(PC)和螺旋藻肽低(SL)、中(SM)和高(SH)剂量组。PC 组小鼠每天灌胃二甲双胍 $0.15 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。SL 组、SM 组和 SH 组每天分别灌胃螺旋藻肽 0.125 、 0.500 、 $2.000 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$; NC 组和 MC 组灌胃等量的无菌水($0.01 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$)。

在用药第 0、7、14、21 天测各组体重、当日食物与水消耗量。禁食 12 h 后使用罗氏血糖仪(罗氏诊断产品(上海)有限公司)测定小鼠血糖。

1.4 葡萄糖耐量的测试

在第 21 天小鼠禁食 12 h 后, 将各组小鼠随机均分为 2 组, 分别进行口服葡萄糖耐量测试和胰岛素耐量测试。其中 1 组小鼠按每千克体重 2 g 葡萄糖灌胃, 随后在 0、30、60、90、120 min 时测定小鼠血糖水平, 观察各时间点血糖值, 并计算血糖曲线下面积(Area Under the Curve, AUC)。

1.5 生理和生化指标的测定

第 21 天取小鼠眼球血, 随后用颈脱位法处死。将全血以转速 $3200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取血清于 -80°C 保存。采集肝脏, 根据 ELISA 试剂盒使用说明测定肝糖原及血清中的琥珀酸脱氢酶、胰岛素、游离脂肪酸含量。用生化分析仪 ADVIA 2400(德国西门子公司)检测血清中血清尿素氮(Serum Urea

Nitrogen, BUN)、肌酸酐(Creatinine, CR)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、总胆固醇(Total Cholesterol, TC)和糖基化血清蛋白(Glycation Serum Protein, GSP)含量。取小鼠胰腺进行 HE 染色。

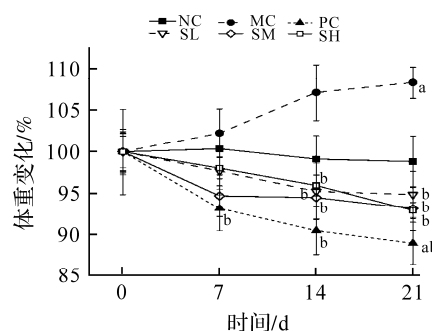
1.6 数据分析

采用 SPSS 25.0 软件, 结果以均数 $\pm$ 标准误差表示。不同时间的体重组间差异采用重复测量方差分析, 组间比较采用单因素方差分析, 使用 ANOVA 或 LSD 法评估两组结果差异, $P < 0.05$ 被认为有统计学差异。

2 结果

2.1 螺旋藻肽对糖尿病小鼠体重的影响

图 1 为不同实验组小鼠体重的变化。从图 1 可以发现, NC 组小鼠体重未随时间发生明显变化。MC 组小鼠体重始终高于其他组。与 MC 组相比, PC 组、SL 组、SM 组和 SH 组小鼠体重均有显著下降($P < 0.05$), 在 21 d 时分别为 MC 组小鼠体重的 82.1%、87.6%、86.0%和 85.8%。与 0 d 时小鼠体重相比, 21 d 时 PC 组和 SH 组小鼠体重分别下降了 11.4%和 7.1%。



a 为与 NC 组比较 $P < 0.05$; b 为与 MC 组比较 $P < 0.05$ 。下图和表同。

图 1 螺旋藻肽对小鼠体重的影响

2.2 螺旋藻肽对糖尿病小鼠食物和水消耗量的影响

图 2 为不同实验组小鼠食物和水消耗量的变化。从图 2 可知, 与 NC 组相比 MC 组小鼠的食物消耗量增加至 2.3 倍($P < 0.05$), 水消耗量为 NC 组近 5 倍($P < 0.05$)。与 MC 组小鼠的食物和水消耗量相比, PC 组、SL 组、SM 组和 SH 组均有显著下降($P < 0.05$), 其中食物消耗量分别下降 24.1%、10.4%、16.9%和 19.0%, 水消耗量分别下降 35.9%、18.1%、24.6%和 35.9%。食物消耗量的降幅 PC 组比 SH 组大, 而水消耗量 PC 组与 SH 组降幅相同。

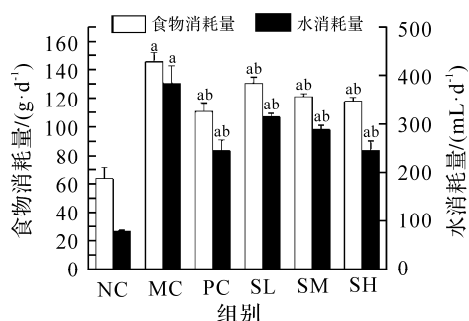


图2 螺旋藻肽对小鼠食物和水消耗量的影响

2.3 螺旋藻肽对糖尿病小鼠脂代谢的影响

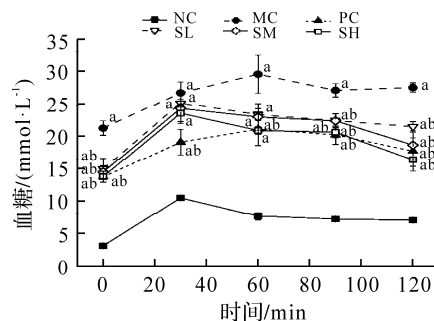
表1为不同实验组中糖尿病小鼠脂代谢的变化。从表1可知, MC组小鼠血清TC、TG和FFA含量明显高于NC组($P<0.05$)。SL组、SM组和SH组小鼠血清TC、TG和FFA含量有所降低。与MC组相比, SL组、SM组和SH组小鼠血清TC含量下降显著($P<0.05$), 分别降低了26.7%、27.0%和36.2%。SH组小鼠血清TG含量显著降低($P<0.05$), 与MC组比较, 下降了46.4%; 而SL组和SM组也有下降趋势, 但无统计学意义($P>0.05$)。SM组和SH组小鼠血清FFA含量相比MC组下降明显, 分别下降27.4%和33.0%。另外, SH组小鼠血清TC、TG和FFA含量与NC组无显著性差异($P>0.05$)。

表1 螺旋藻肽对糖尿病小鼠脂代谢的影响

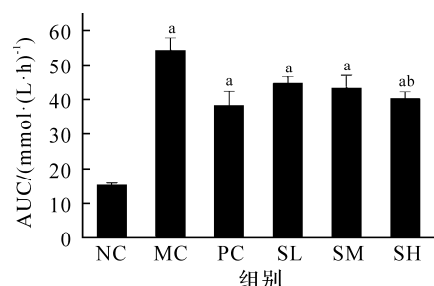
组别	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	FFA/(μmol·L ⁻¹)
NC	2.07±0.21	0.86±0.35	93.58±6.16
MC	3.86±0.29 ^a	2.41±0.15 ^a	166.90±12.37 ^a
PC	2.66±0.02 ^{ab}	1.12±0.15 ^b	125.84±11.89 ^{ab}
SL	2.83±0.13 ^{ab}	1.88±0.23 ^a	147.93±16.14 ^a
SM	2.82±0.10 ^{ab}	1.37±0.23 ^a	121.15±12.90 ^b
SH	2.46±0.16 ^b	1.29±0.07 ^b	111.84±14.19 ^b

2.4 螺旋藻肽对糖尿病小鼠葡萄糖耐量的影响

图3为不同组小鼠口服葡萄糖后其血糖的变化。从图3可知, 灌胃葡萄糖后NC组和螺旋藻组小鼠在30 min时血糖快速升高达到峰值, MC组和PC组在60 min时血糖达到峰值。到120 min时, MC组、SL组和SM组小鼠的血糖未恢复至餐前水平, 而PC组和SH组小鼠血糖在90 min后逐渐下降至餐前水平。与NC组相比, MC组小鼠血糖AUC显著增加($P<0.05$)。与MC组相比, SL组、SM组和SH组血糖AUC均有所降低, SH组下降显著, 降幅达25.9%。



(a) 血糖曲线



(b) AUC

图3 口服葡萄糖后小鼠的血糖曲线及AUC

2.5 螺旋藻肽对糖尿病小鼠空腹血糖的影响

图4为不同实验组中小鼠空腹血糖的变化。从图4可知, 21 d时PC组、SL组、SM组、SH组小鼠血糖与MC组相比均显著降低($P<0.05$), 分别下降了35.4%、29.6%、31.8%和35.1%。各组21 d时的血糖与0 d相比, MC组、PC组和SH组出现显著差异($P<0.05$), 其中MC组血糖上升了25.2%, 而PC组和SH组分别下降了19.6%和18.7%。

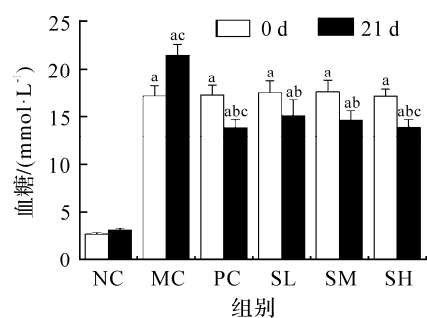


图4 螺旋藻肽对小鼠空腹血糖的影响

2.6 螺旋藻肽对糖尿病小鼠血糖代谢的影响

螺旋藻肽对糖尿病小鼠血糖代谢的影响结果见表2。从表2可知, 与MC组相比SH组能使糖尿病小鼠血清GSP含量显著降低($P<0.05$), 下降幅度达12.9%。而用不同浓度螺旋藻处理后小鼠血清中SDH活性和INS含量均有所增加, 且显著高于MC组($P<0.05$), 其中SH组SDH活性和INS含量分别

增加了 106.7%和 18.1%。SM 组和 SH 组相较 MC 组小鼠肝脏中肝糖原含量显著增加($P<0.05$), 分别达到 31.4%和 56.9%。另外, SH 组小鼠血清中 SDH 活性和 INS 含量及肝脏中肝糖原水平与 NC 组比较无显著性差异($P>0.05$)。

表 2 螺旋藻肽对糖尿病小鼠血糖代谢的影响

组别	GSP/ (mmol·L ⁻¹)	SDH/ (IU·L ⁻¹)	INS/ (mIU·L ⁻¹)	肝糖原/ (ng·mL ⁻¹)
NC	1.25±0.10	336.72±34.61	25.34±0.38	78.23±7.45
MC	2.72±0.09 ^a	143.29±11.50 ^a	20.37±0.49 ^a	42.59±4.36 ^a
PC	2.32±0.11 ^{ab}	298.91±28.99 ^b	23.65±0.76 ^b	66.20±0.98 ^b
SL	2.57±0.12 ^a	275.98±31.26 ^b	21.98±0.52 ^{ab}	50.59±7.46 ^a
SM	2.56±0.05 ^a	285.44±35.27 ^b	22.46±0.71 ^{ab}	55.97±1.85 ^{ab}
SH	2.37±0.10 ^{ab}	296.12±25.90 ^b	24.06±0.50 ^b	66.80±1.55 ^b

2.7 螺旋藻肽对糖尿病小鼠血清 BUN 和 CR 的影响

螺旋藻肽对糖尿病小鼠血清 BUN 和 CR 的影响结果见表 3。从表 3 可知, MC 组小鼠血清 BUN 和 CR 含量明显高于 NC 组($P<0.05$)。与 MC 组相比, SL 组、SM 组、SH 组小鼠血清 BUN 水平显著下降($P<0.05$), 降幅分别为 25.3%、28.5%和 32.8%。SH 组小鼠血清 CR 含量相比 MC 组有显著性差异($P<0.05$), 降低了 26.5%, 而 SL 组和 SM 组小鼠血清 CR 含量也有小幅下降, 但无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 螺旋藻肽对糖尿病小鼠血清 BUN 和 CR 的影响

组别	BUN/(mmol·L ⁻¹)	CR/(μmol·L ⁻¹)
NC	13.84±0.43	11.35±0.95
MC	52.89±0.91 ^a	22.08±0.85 ^a
PC	34.18±3.97 ^{ab}	14.80±0.84 ^{ab}
SL	39.52±4.75 ^{ab}	19.76±2.06 ^a
SM	37.83±4.43 ^{ab}	19.74±1.49 ^a
SH	35.55±2.97 ^{ab}	16.22±1.43 ^{ab}

2.8 小鼠胰腺组织病理学分析

图 5 为显微镜下 HE 染色的小鼠胰腺组织。从图 5 可看出, NC 组小鼠胰岛形状规则, 大小正常, 与外分泌腺泡边界清楚, 胞质丰富浅染。MC 组小鼠胰岛萎缩, 形状不规则, 与外分泌腺泡边界不清, 胰岛 B 细胞数量减少, 腺泡间纤维细胞增生, 表明 MC 组胰岛损伤严重。PC 组小鼠胰岛萎缩现象有所改善, 但胰岛形状不规则, 胰岛细胞部分空泡变性, 腺泡腔出现扩张趋势, 可见 PC 对改善小鼠胰腺组织病变效果不显著。SL 组胰岛萎缩稍有改

善, 胰岛形状不规则, B 细胞数量相对 MC 组增加, 胰岛细胞部分空泡变性, 部分腺泡细胞胞质内含微小脂滴; SM 组胰岛形状不规则, 大小正常, 边界较为清楚, 胰岛细胞部分空泡和腺泡细胞胞质内含微小脂滴数量减少; SH 组小鼠胰岛大小正常, 形状不规则, 胰岛细胞空泡和腺泡细胞胞质的脂滴数量明显减少, 腺泡细胞排列紧密; 表明螺旋藻肽 SM 组和 SH 组均能改善小鼠胰腺组织的病理状态, SH 组改善效果更为显著, 但未能使小鼠胰腺病理组织完全恢复。

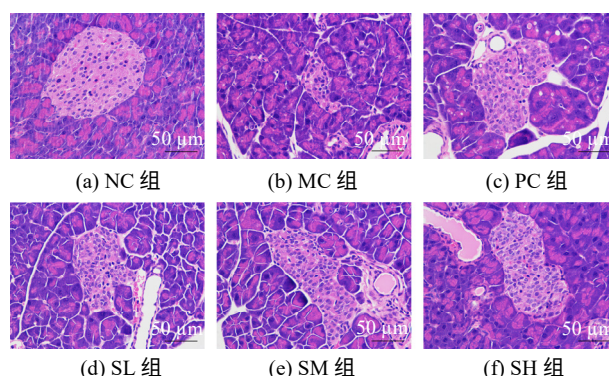


图 5 显微镜下不同组小鼠的胰腺组织

3 讨论和结论

螺旋藻肽能够有效控制 2 型糖尿病小鼠体重, 并大幅下调小鼠的食物和水的消耗量。MC 组小鼠体重升高的原因可能与四氧嘧啶导致的糖尿病性高脂血症有关^[11]。SL 组、SM 组、SH 组小鼠食物和水消耗量相比 MC 组均有显著降低($P<0.05$), 这可能是螺旋藻肽处理组小鼠体重相较于 MC 组有显著降低的原因之一。

脂质在糖尿病的发病机理中起着至关重要的作用。糖尿病中最常见的脂质异常是高甘油三酯血症和高胆固醇血症。临床研究表明^[12], 血糖异常伴有脂质水平异常, 这与 MC 组小鼠血清指标中 TC、TG 和 FFA 含量相较 NC 组显著上升($P<0.05$)一致。据报道^[13], 当肝脏发生胰岛素抵抗时胰岛素抑制血浆 FFA 浓度的作用下降, 导致血浆 FFA 浓度上升, 进入肝脏的 FFA 随之增多, 导致 TG 加速合成。实验发现, MC 组小鼠的血脂水平明显升高。SL 组、SM 组、SH 组相对于 MC 组小鼠的 TC、TG 和 FFA 显著降低($P<0.05$), 其中 SH 组的降幅较大。表明螺旋藻肽对小鼠血清 TG 和 TC 的异常升

高有改善作用,能够有效控制高脂血症,使机体血脂水平趋向正常,防止糖尿病导致的脂类代谢紊乱,对糖尿病并发症有防治作用。

口服葡萄糖耐量测试是临床及实验研究中检测胰岛 β 细胞分泌功能的常用手段^[14]。实验中螺旋藻肽能够有效改善糖尿病小鼠的葡萄糖耐量,表明受损的胰岛 β 细胞合成分泌胰岛素功能改善。

空腹血糖是糖尿病症状的主要指标, GSP 是血清中各蛋白质与葡萄糖发生非酶促反应的产物,其半衰期为 17~20 d, 因此可反映血糖在一段时期内的控制水平^[15], 被广泛用于表征血糖水平的变化^[16]。实验数据显示, 高剂量的螺旋藻肽能够有效降低糖尿病小鼠的空腹血糖, 相比 0 d 时血糖出现显著下降($P<0.05$)。相对于 MC 组, SH 组还能够显著降低糖尿病小鼠 GSP 含量($P<0.05$), 其效果优于 SL 组和 SM 组, 表明服用螺旋藻肽可以有效降低糖尿病小鼠血液中的葡萄糖含量, 使非酶促反应得到了抑制。SDH 作为三羧酸循环的关键酶, 其活性高低在糖分解过程中发挥关键作用^[17]。不同剂量的螺旋藻肽相较于 MC 组可显著提高 SDH 的活性($P<0.05$), 促使葡萄糖分解, 有效降低血糖。

肝脏中的胰岛素能够诱导糖原合成以降低血糖^[18], 而糖原是禁食初期血糖的主要来源^[19]。螺旋藻肽能够显著促进 2 型糖尿病小鼠体内肝糖原的合成, 继而改善血糖上升趋势。此外, 螺旋藻肽还能够显著提高血清 INS 含量, 证明螺旋藻肽可增强小鼠肝脏组织对葡萄糖的转化能力, 促进胰岛细胞对 INS 的合成和分泌^[20]。其中 SH 组的治疗效果在 3 组螺旋藻肽处理组中较佳, 其肝脏胰岛素含量显著低于 SL 组($P<0.05$)。因此认为螺旋藻肽可有效改善糖尿病小鼠的血糖代谢, 降低血糖。

在正常情况下, 糖尿病高血糖还会引起 BUN 和 CR 水平升高, 这被认为是肾功能不全和肾损伤的重要标志^[21-22]。实验发现, MC 组的 BUN 升高至正常组的 3.8 倍, CR 升高至 1.9 倍; 而用高剂量螺旋藻肽干预后, 糖尿病小鼠血清中 BUN 和 CR 水平相对 MC 组小鼠显著降低约 32.8%和 26.5% ($P<0.05$), 效果同样优于 SM 组和 SL 组, 表明螺旋藻肽能改善糖尿病肾功能受损。

综上所述, 螺旋藻肽具有控制糖尿病小鼠高脂血症、肝脂肪变性和降低血糖的活性。此外, 螺

旋藻肽还能有效改善高血糖小鼠胰腺组织的病变, 并能有效缓解小鼠的糖尿病症状, 改善葡萄糖耐量, 逆转胰腺组织损伤。因此, 螺旋藻肽有望成为天然口服降血糖候选药物, 在 T2DM 中具有潜在的临床实用性。但螺旋藻降血糖肽潜在的细胞和分子作用机制仍有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 刘盈盈, 蔡云汐, 王淑娥, 等. 藜麦对糖尿病模型小鼠降糖效果研究[J]. 营养学报, 2019, 41(3):261-264.
- [2] Patil P, Mandal S, Tomar S K, et al. Food protein-derived bioactive peptides in management of type 2 diabetes[J]. European Journal of Nutrition, 2015, 54(6):863-880.
- [3] Ou Y, Lin L, Yang X G, et al. Antidiabetic potential of phycocyanin: Effects on KKAY mice[J]. Pharmaceutical Biology, 2013, 51(5):539-544.
- [4] Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi V S, et al. Clinical review of antidiabetic drugs: Implications for type 2 diabetes mellitus management[EB/OL]. [2019-12-10]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2017.00006/full>.
- [5] Wang Z J, Zhang X W. Isolation and identification of anti-proliferative peptides from *Spirulina platensis* using three-step hydrolysis[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2017, 97(3):918-922.
- [6] Sun Y J, Chang R, Li Q Y, et al. Isolation and characterization of an antibacterial peptide from protein hydrolysates of *Spirulina platensis*[J]. European Food Research and Technology, 2016, 242(5):685-692.
- [7] 余颀, 董秋燕. 螺旋藻在饲料中的应用研究进展[J]. 绿色科技, 2018(23):51-53.
- [8] Lu J, Ren D F, Xue Y L, et al. Isolation of an antihypertensive peptide from alcalase digest of *Spirulina platensis*[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(12):7166-7171.
- [9] Fan X D, Cui Y J, Zhang R L, et al. Purification and identification of anti-obesity peptides derived from *Spirulina platensis*[J]. Journal of Functional Foods, 2018, 47:350-360.
- [10] Yu J, Hu Y, Xue M, et al. Purification and identification of antioxidant peptides from enzymatic hydrolysate of *Spirulina platensis*[J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2016, 26(7):1216-1223.
- [11] 淤泽涛, 林青, 孙创斌, 等. 去脂软肝丸对四氧嘧啶所致小鼠糖尿病性高脂血症的影响[J]. 中国药理通讯, 2003(2):44.
- [12] Shin S O, Seo H J, Park H, et al. Effects of mulberry leaf

- extract on blood glucose and serum lipid profiles in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review[J]. *European Journal of Integrative Medicine*, 2016, 8(5):602-608.
- [13] 吴晓瑜. 二甲双胍治疗高脂血症临床观察[J]. *现代医药卫生*, 2009, 25(14):2131.
- [14] 王波, 刘衡川, 洪君蓉, 等. 番石榴叶水提取物对糖尿病小鼠小肠 α -葡萄糖苷酶活性的影响[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2007, 38(2):298-301.
- [15] 唐健元, 马莉. 糖化血红蛋白和糖化血清蛋白在糖尿病中药新药临床研究设计中的作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2007, 18(2):162-164.
- [16] Fernández-Millán E, Cordero-Herrera I, Ramos S, et al. Cocoa-rich diet attenuates beta cell mass loss and function in young Zucker diabetic fatty rats by preventing oxidative stress and beta cell apoptosis[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2015, 59(4):820-824.
- [17] 吕娟, 魏鹏飞, 白甫. 山药多糖对2型糖尿病大鼠血小板及酶活性的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(13):3186-3187.
- [18] Adeva-Andany M M, González-Lucán M, Donapetry-García C, et al. Glycogen metabolism in humans[J]. *BBA Clinical*, 2016, 5:85-100.
- [19] Saravanan G, Ponmurugan P, Deepa M A, et al. Modulatory effects of diosgenin on attenuating the key enzymes activities of carbohydrate metabolism and glycogen content in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Canadian Journal of Diabetes*, 2014, 38(6):409-414.
- [20] 王茵, 吴成业, 刘淑集, 等. 坛紫菜酶解产物对糖尿病模型小鼠的血糖调节作用[J]. *渔业科学进展*, 2013, 34(4):118-124.
- [21] Almdal T P, Vilstrup H. Strict insulin therapy normalises organ nitrogen contents and the capacity of urea nitrogen synthesis in experimental diabetes in rats[J]. *Diabetologia*, 1988, 31(2):114-118.
- [22] Alam M M, Meerza D, Naseem I. Protective effect of quercetin on hyperglycemia, oxidative stress and DNA damage in alloxan induced type 2 diabetic mice[J]. *Life Sciences*, 2014, 109(1):8-14.

The effects of *Spirulina* peptides on alloxan-induced diabetic mice

CHEN Yuhao¹, WANG Feng^{2,3}, ZHOU Jiawei¹, NIU Tingting¹, XUAN Rongrong⁴, WU Wei¹, CHEN Haimin^{1*}

(1.State Key Laboratory for Managing Biotic and Chemical Threats to the Quality and Safety of Agro-products, Ningbo University, Ningbo 315832, China; 2.Department of Laboratory Medicine, Ningbo Lihuili Hospital, Ningbo 315040, China;

3.Taipei Medical University Ningbo Medical Center, Ningbo 315040, China;

4.Affiliated Hospital of Medical School, Ningbo University, Ningbo 315020, China)

Abstract: To evaluate the hypoglycemic activity of *spirulina* and its effect on diabetes, intraperitoneal injection of alloxan was used to construct a mouse model of type 2 diabetes. The control group, metformin group, low-, medium-, and high-dose *spirulina* peptides groups were used in the current studies. Following 21 days of feeding, body weight, food and water consumption, glucose tolerance, blood glucose metabolism and lipid metabolism related indicators, serum urea nitrogen, and creatinine were measured. In addition, pancreatic tissues were collected and pathological analysis was performed. Compared with the control group, *spirulina* peptides showed a hypoglycemic effect and significantly reduced the body weight of diabetic mice, food and water consumption. Compared with the control group, the treatment of *spirulina* peptides significantly improved the glucose tolerance. In contrast to the control group, high-dose *spirulina* peptides significantly reduced total cholesterol and glycosylated serum protein, increased serum insulin and liver glycogen content, and significantly improved the pancreatic morphology of diabetic mice. The present studies showed that *spirulina* peptides have hypoglycemic activity which may be related to improving insulin secretion and glucose/lipid metabolism.

Key words: *Spirulina*; peptides; diabetes; hypoglycemic

(责任编辑 史小丽)