

文章编号: 1674-7054(2016)04-0466-06

姜黄素对糖尿病大鼠血糖的影响

黄山凌子¹, 李国平²

(1. 海南大学 海洋学院, 海口 570228; 2. 海南省人民医院, 海口 570311)

摘要: 以1次性腹腔注射链脲佐菌素(STZ, 65 mg·kg⁻¹)诱导制备糖尿病大鼠模型,采用随机分组(正常组、糖尿病组、姜黄素组),每组10只,给予相应的药物治疗8周。结果表明:与糖尿病组比较,姜黄素具有显著降低血糖的作用,增加肝脏肝糖原含量及Akt的磷酸化水平的表达。同时,HE染色观察结果也显示,姜黄素组的肝脏损伤较糖尿病组有所减轻。结果表明,姜黄素具有明显的纠正糖代谢紊乱的作用,其作用机理与其提高机体抗氧化活性,激活Akt信号通路,改善肝脏病理损伤相关联。

关键词: 姜黄素; 糖尿病; 肝糖原; Akt

中图分类号: R 282.71 **文献标志码:** A **DOI:** 10.15886/j.cnki.rdsxb.2016.04.010

糖尿病是全世界最主要的慢性非传染性疾病之一,随患病人数不断增加,流行程度也不断加剧,糖尿病所带来的疾病负担越来越重。根据世界卫生组织2016年《全球糖尿病人报告》,2014年有4.22亿人(或人口的8.5%)患有糖尿病,糖尿病及其并发症已严重影响了人类的生活质量,成为一项重要的公共卫生问题。因此,积极探索研究有效防治糖尿病改善其并发症的中药新药具有重要的应用价值与研究意义^[1]。姜黄素(curcumin)是从天然植物姜黄(*Curcuma longa*)根茎中提取的二酮类化合物,有良好的安全性,具有抗炎抗氧化、降低血糖、免疫调节、抗增殖等广泛的药理作用^[2-3],它的很多生物学作用均有利于改善糖尿病的病变进程,是具有极大潜力的天然药物^[4]。研究表明,姜黄素不仅能保护胰岛β细胞,增加胰岛素敏感性^[5],还对于多种糖尿病并发症都显示出了积极的治疗意义。姜黄素能通过影响糖尿病大鼠海马组织的类胰岛素一号增长因子(insulin-like growth factor 1, IGF-1)及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)从而改善糖尿病脑病大鼠的认知功能^[6-7];通过影响鞘氨醇激酶改善糖尿病大鼠肾脏病变,另有研究还发现,姜黄素能改善糖尿病大鼠的肝脏病理变化^[8-9]。然而姜黄素发挥降血糖及改善肝脏病变的具体作用机理仍不明确,有待进一步的深入研究。Akt为丝/苏氨酸蛋白激酶,又名PKB,它介导细胞的增殖、生长、存活,细胞的迁移与侵袭,细胞糖脂代谢及血管的生成^[10]。Akt是胰岛素诱导的组织糖脂代谢的重要中间信号分子。正常生理状况下,Akt介导胰岛素诱导的葡萄糖摄取,活化葡萄糖转运体,将葡萄糖跨膜转运至胞内,这一调节过程主要在肌肉和肝脏中进行^[11]。同时,胰岛素激活Akt通路,磷酸化下游的糖原合成酶激酶GSK-3并抑制其活性,阻止其对糖原合成的抑制。上述研究表明,Akt信号通路在抑制组织胰岛素敏感性降低、调节葡萄糖代谢中发挥了重要作用^[12]。目前,国内外已有多篇文献报道姜黄素对糖尿病的影响及对Akt的影响,但这些研究针对的糖尿病并发症各有不同,有的着眼于糖尿病脑病,有的着眼于糖尿病肾脏病变,侧重点各有不同。本研究专注于糖尿病状态下,肝脏在降血糖中发挥的作用,探索姜黄素调节葡萄糖代谢以及改善肝脏病理变化的作用是否与激活Akt信号通路以改善组织对葡萄糖的敏感性、进而提高肝糖原含量相关,即在糖尿病背景下研究肝脏Akt信号分子,解释其降血糖效应,旨在为姜黄素治疗糖尿病的临床运用提供实验依据。

收稿日期: 2016-11-16

作者简介: 黄山凌子(1989-),女,海南大学2012级硕士研究生. E-mail: katherinehs@163.com

通信作者: 李国平(1983-),男,主治医师,硕士. 研究方向: 泌尿及内分泌系统治疗. E-mail: lzuligp@163.com

1 材料与方法

1.1 实验动物和药物 健康 Wistar 雄性大鼠,SPF 级,40 只,每只的体质量为 (120 ± 15) g。姜黄素(纯度 95%,HPLC,购自南京泽朗医药科技有限公司)。0.15 g·kg⁻¹ 剂量姜黄素的配制方法:将 0.6 g 姜黄素溶解于 20 mL 0.5% 的醋酸纤维素钠溶液中,充分研磨至分散均匀,现配现用。灌胃剂量为 200 g·mL⁻¹。

1.2 造模方法与分组 雄性 SD 大鼠 40 只,随机取 10 只作为正常对照组,其余 30 只大鼠腹腔 16 h 以后以 65 mg·kg⁻¹ 的剂量一次性腹腔注射链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)以枸橼酸钠溶液稀释,pH 4.0,冰盒中新鲜配置。注射 STZ 1 d 后出现多饮、多尿等糖尿病症状,1 周后用 ONE TOUCH(美国强生公司)测定血糖,以禁食 6 h 血糖 ≥ 16.7 mmol·L⁻¹者,为糖尿病大鼠模型。选取模型动物 20 只,随机分为:姜黄素组(150mg·kg⁻¹·d⁻¹),模型对照组,每组 10 只。每天灌胃给药,给药时间为 8:00~9:00,每周给药 6 d,共 8 周。实验期间大鼠自由进食、饮水。

1.3 标本收集 各组大鼠空腹 8 h 后,检测空腹血糖(FBG)。下腔静脉取血,4℃,3 000 r·min⁻¹离心 10 min,分离血清检测糖化血清蛋白(GSP)、超氧化物歧化酶活性(SOD)、丙二醛含量(MDA);肝脏组织的相同部位(厚度不超过 0.5 cm)于 10% 中性福尔马林液浸泡固定,石蜡包埋,待做 HE 染色,剩余的肝脏组织迅速装入冻存管放入液氮中速冻,后转移到 -80℃ 保存,供后续实验研究检测肝糖原含量及 Akt 的蛋白表达等指标。

1.4 检测指标

1.4.1 生化指标的检测 FBG 使用酶法由 Beck-manCX-5 全自动生化分析仪进行检测。用 WST-4 法检测血清 SOD 活性;用硫代巴比妥酸法(TBA)检测血清 MDA 含量。

1.4.2 肝脏组织肝糖原含量的检测 切取保存于 -80℃ 冰箱的肝脏组织块,用生理盐水漂洗后,滤纸吸干,称重约 75 mg,按质量体积比为 1:3 的比例加入相应体积的碱溶液,沸水浴煮 20 min,流水冷却,使其组织块完全破碎。加入蒸馏水,制成 1% 的肝糖原检测液,加入一定量的氯仿,漩涡混匀,4 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清用于检测。上清与显色液混匀后煮沸 5 min,冷却后于 620 nm 波长,1 cm 光径,空白管调零,测各管 OD 值,并以 0.01 g·L⁻¹ 标准葡萄糖应用液为基准对照,计算肝脏组织中糖原含量。

1.4.3 Western blot 方法检测 Akt 的蛋白表达 取每组肝脏组织约 20~30 mg,加入 400 μL 的蛋白裂解液并加入蛋白酶抑制(cocktail, Pierce),冰上放置,用匀浆器间歇匀浆组织块,待组织完全破碎,静置于冰上裂解 15 min。匀浆液置于 4℃ 离心机中,12 000 r·min⁻¹,20 min 离心,取蛋白上清液分装于 1.5 mL 离心管中,BCA 蛋白定量法测定各组蛋白质质量。经 5% 浓缩胶、12% 分离胶,SDS-PAGE 电泳分离蛋白质,每孔上样量 50 μg 总蛋白。用 Bio-Rad 电转仪将凝胶中的蛋白转移至 PVDF 膜上,转膜电压 10V/250 mA,4℃ 电转 70 min。TBS-T 洗膜 3 次,每次 10 min,5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h,一抗 4℃ 孵育过夜。实验中所孵育的一抗为 p-Akt 兔单抗、Akt 羊多抗(1:800 或 1:1 000 一抗稀释液稀释)。次日 TBS-T 洗膜 3 次,每次 10 min,加入化学发光剂,X 线胶片曝光,采用美国 UVP 公司 GDS 8000 系统摄取图像,LABWORK 4.0 凝胶蛋白分析软件对条带进行灰度分析。

1.4.4 肝脏病理检测 将 10% 福尔马林液固定的肝脏组织,进行脱水、包埋、常规石蜡制片,切片厚度约 3~4 μm,苏木素-伊红(HE)染色,用 OLYMPUS CH-2 型光学显微镜进行组织学观察。光镜 200 倍视野下观察肝细胞形态变化,每例观察 5 个视野。

1.5 统计分析 实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS11.6 统计软件分析比较。两组组间、组内比较用 *t* 检验;多组比较用单因素方差分析(One-way ANOVA, LSD 法)。

2 结果与分析

2.1 姜黄素对血糖水平的影响 如表 1 所示,糖尿病大鼠与正常组大鼠相比,出现糖尿病典型的“三多一少”症状,空腹血糖、糖化血清蛋白明显升高($P < 0.05$),给药治疗 8 周后,各给药组糖尿病大鼠“三多一少”症状均有所改善,并能显著降低空腹血糖值、糖化血清蛋白含量($P < 0.05$),结果提示,姜黄素具有显著降低血糖的效应。

表 1 姜黄素对糖尿病大鼠血糖水平的影响

Tab. 1 Fasting blood glucose level and glycosylated serum protein content of diabetic rats after 8 weeks of curcumin treatment

组别 Group	空腹血糖值 / (mmol · L ⁻¹) Fasting blood glucose	糖化血清蛋白含量 / (μmol · L ⁻¹) Glycosylated serum protein
正常组 Normal	4.83 ± 0.64	1.23 ± 0.19
糖尿病组 Diabetic	25.62 ± 2.31*	4.51 ± 1.10*
姜黄素组 Curcumin	15.43 ± 3.42* #	2.26 ± 0.39* #

* $P < 0.05$, # $P < 0.05$

2.2 姜黄素对肝糖原含量的影响 从图 1 可知,糖尿病组肝脏与正常组相比,肝糖原含量明显降低($P < 0.05$)。姜黄素组与糖尿病组比较,肝糖原含量显著增加($P < 0.05$),提示姜黄素具有显著提高肝糖原含量的作用,促进机体糖原的储存,促进血糖利用。

2.3 姜黄素对抗氧化指标的影响 从图 2 看出,糖尿病组大鼠与正常组相比 SOD 活力降低,MDA 含量增加($P < 0.05$),姜黄素组与糖尿病组相比,SOD 的活性明显增加($P < 0.05$),MDA 的含量显著减少($P < 0.05$)。姜黄素组作用具有明显改善机体氧化应激水平。

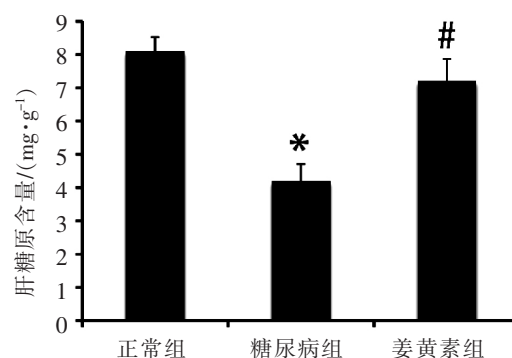


图 1 肝脏组织中肝糖原含量的影响

* $P < 0.05$; # $P < 0.05$

Fig.1 Effect of curcumin on liver glycogen content in liver

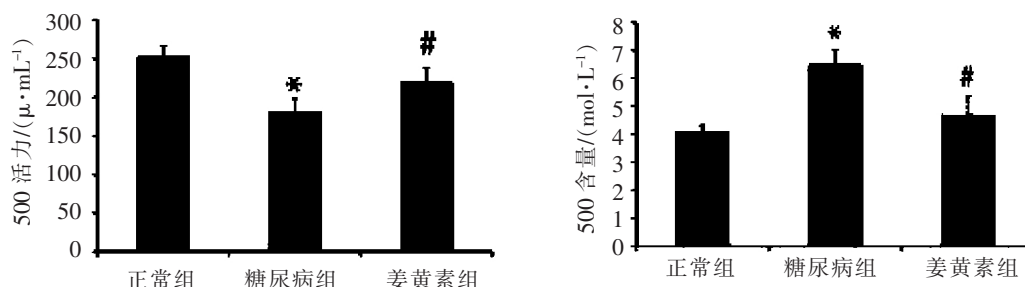


图 2 姜黄素对糖尿病大鼠血清中 SOD 活力和 MDA 含量的影响

* $P < 0.05$; # $P < 0.05$

Fig.2 The effect of curcumin on the superoxide dismutase activity and malondialdehyde content in the serum of diabetic rats

2.4 姜黄素对 Akt 蛋白表达的影响 如图 3 所示,糖尿病组大鼠体内 phosphorylated Akt 相对于 total Akt 的蛋白表达显著降低,Akt 蛋白的磷酸化表达被抑制,而姜黄素可有效提高模型动物肝脏 Akt 蛋白的磷酸化表达水平。

2.5 肝脏组织 HE 染色 从图 4 可知,正常组:肝细胞索以中央静脉为中心呈放射状整齐排列,肝细胞核结构清晰,形态正常。肝窦正常,并连接成网状。糖尿病组:肝细胞轻微肿大,胞浆染色不均,部分肝细胞浆内可见脂肪空泡。姜黄素组:肝细胞形态正常,胞核结构清晰。肝细胞索排列整齐、呈放射状,肝窦正常,部分肝索排列紊乱,与高血脂糖尿病大鼠模型组比较肝脏损伤程度减轻。

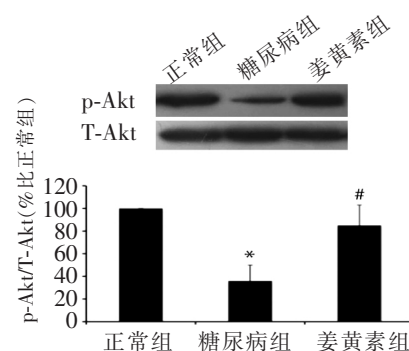


图 3 姜黄素对糖尿病大鼠肝脏 Akt 磷酸化水平的影响

Fig. 3 The effect of curcumin on liver p-Akt protein expression in diabetic rats by western-blotting assay

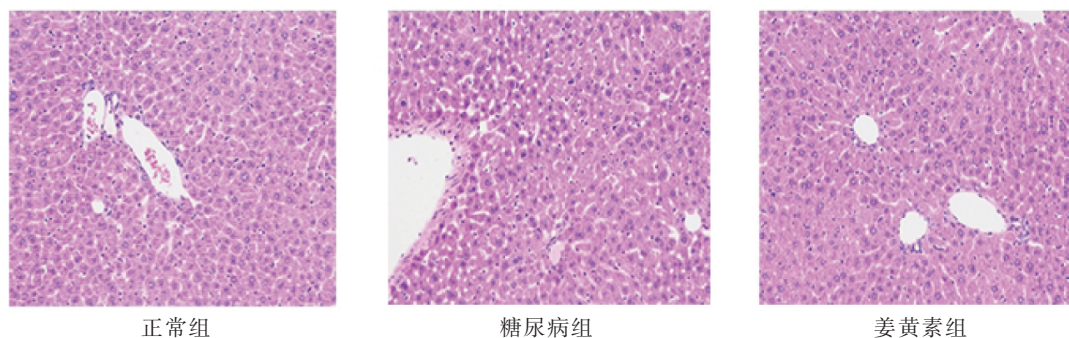
图4 各组大鼠肝脏组织 HE 染色($\times 200$)

Fig. 4 Representative light micrograph of HE-stained sections of livers of the rats of each group ($\times 200$)

3 讨论

3.1 姜黄素对糖尿病大鼠糖代谢的影响 糖化血清蛋白 (Glycosylated serum protein, GSP) 是血浆中的蛋白质与葡萄糖非酶糖化过程中形成的一种高分子酮胺结构,类似果糖胺的物质,由于血浆蛋白的半衰期为 17 ~ 20 d,所以糖化血清蛋白测定可有效反映糖尿病患者检测前 1 ~ 3 周内的平均血糖水平;而且不受当时的血糖浓度、进食、运动等状况的影响,日间变异小,作为糖尿病近期内控制的一个灵敏指标,对糖尿病的诊断及治疗均有重要意义^[13-14]。本实验通过同时检测空腹血糖和 GSP 2 个指标,更加客观地反映模型动物血糖水平的变化。肝糖原是体内葡萄糖贮存的主要形式,机体将血液中过量的葡萄糖经过一系列酶促反应和信号通路的介导转化成糖原存于体内,从而降低血糖浓度。因此肝糖原合成增多,有利于减少肝糖原的输出,达到降低血糖的目的。检测肝糖原的含量可判断姜黄素是否通过增加肝糖原的合成从而降低血糖^[15]。本研究发现,糖尿病大鼠模型组的 FBG、GSP 均明显高于正常组,姜黄素能显著降低模型大鼠上述指标的升高,提示姜黄素对糖尿病大鼠具有明显降低血糖的作用。姜黄素调节血糖紊乱的作用可能与增加肝糖原合成,减少肝糖原的输出有关。Arun 等^[16]亦曾经报道过姜黄素能显著降低四氧嘧啶诱导的糖尿病 SD 大鼠的血糖和糖化血红蛋白,本研究结果也证实了姜黄素具有降低血糖的作用。

3.2 姜黄素对氧化应激的影响 糖尿病人群发病时,由于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,使得反映氧化应激水平的物质,如脂质过氧化的终末产物丙二醛 (MDA) 含量明显升高。因此糖尿病发病时机体氧化应激水平明显升高。SOD 活力的高低反应了机体清除氧自由基的能力,而 MDA 含量的高低又反应了机体细胞受自由基攻击的严重程度,通过 SOD 活力与 MDA 含量的结果分析机体抗氧化能力。本实验糖尿病组大鼠血清 SOD 活性显著降低,而 MDA 含量显著升高。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 β -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^[17]。本实验姜黄素治疗组大鼠血清 SOD 活性较糖尿病组明显升高,而 MDA 含量明显下降,表明姜黄素能增加糖尿病大鼠抗氧化酶活性,从而起到有效地清除自由基的作用。Palma 等^[18]在糖尿病大鼠模型中也发现姜黄素可增强肝脏中过氧化氢酶 (CAT) 及 SOD 的活性。Cerny 等^[19]在脂多糖/半乳糖胺诱导的肝损伤模型中证实,姜黄素预处理可以增加血红素氧化酶-1 (HO-1) 和减少一氧化氮合成酶-2 (NOS-2) mRNA 在肝脏组织中的表达。上述研究都提示姜黄素能够通过抗氧化改善肝脏病变。

3.3 姜黄素对 Akt 信号通路的影响 Akt (Serine/threonine kinase B) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是胰岛素调节糖脂代谢的一个关键激酶介质。许多研究都发现,Akt 在糖尿病胰岛素抵抗中占有重要地位。Akt 是胰岛素诱导的组织糖脂代谢的重要中间信号分子^[9]。正常生理状况下,Akt 介导胰岛素诱导的葡萄糖摄取,活化 GLUT 与胰岛素相关负责将葡萄糖转运至胞内的转运体的膜转位过程。同时,胰岛素激活 Akt 通路,磷酸化下游的糖原合成酶激酶 GSK-3 并抑制其活性,阻止其对糖原合成的抑制。病理状态下,Akt 途径发生紊乱,导致葡萄糖在体内的代谢紊乱^[20]。本研究结果表明,糖尿病状态下,模型动物肝脏 Akt 磷酸化被抑制,给予姜黄素治疗后,肝脏 Akt 磷酸化上调,可能通过抑制其下游调控肝脏糖异生关键限速酶基因表达并抑制肝脏糖异生,继而降低血糖。但姜黄素对 Akt 通路下游相关蛋白,如 GSK-3 等是否也具有调控作用,尚未在本研究中进行探讨,仍需进一步确认。

3.4 姜黄素对肝脏组织病变的影响 糖尿病是一种代谢性疾病, 糖脂代谢紊乱可导致肝细胞 脂肪浸润, 最终形成脂肪肝。糖尿病性脂肪肝是糖尿病发生、发展和治疗过程中所出现的一种严重危害 糖尿病患者身体健康的常见、多发的慢性并发症。肝功能发生异常, 影响正常的糖代谢功能, 不能将过多的血糖转化为肝糖原储存, 就会造成血糖持续处于高水平, 加重糖尿病^[12-23]。本实验采用 HE 染色方法对糖尿病大鼠肝脏组织的形态进行观察, 便于直接了解肝细胞的损伤情况。研究结果表明, 姜黄素具有保护受损的肝脏细胞的修复功能, 并能减轻高血糖对肝脏组织及细胞的毒性作用。提示姜黄素有可能通过改善肝损伤, 使肝细胞维持体内正常糖脂代谢的功能, 进而改善糖尿病的糖脂代谢异常, 这与已有报道中观察到姜黄素对肝脏病理变化的改善作用一致^[9]。

研究显示, 姜黄素能够显著地纠正机体糖代谢紊乱、提高机体抗氧化活性、延缓肝脏损伤, 改善糖尿病并发症的形成与发展, 这一作用可能与其激活 Akt 磷酸化相关。姜黄素具有明显的抗氧化应激作用, 可避免高糖诱导的氧化应激损伤, 从而在糖尿病及其慢性并发症的防治中发挥重要作用。但在本研究中, 笔者对 Akt 通路的探讨尚不完整, 还有待进一步研究。如本实验未设计阳性对照, 但笔者根据与模型动物的比较, 对数据进行统计分析, 结果表明姜黄素能有效降低模型动物的血糖水平, 增加磷酸化 Akt 的表达, 实验结果具有一定的研究意义。对于姜黄素的剂量选择, 本实验主要是综合已有文献报道, 选择在糖尿病模型大鼠上能观察到具有治疗效应, 同时没有明显毒副作用的实验剂量^[1-3]。在后续研究中, 笔者将完善实验设计。在已有的文献报道中, 显示姜黄素可以通过上调肝脏 Akt 磷酸化, 抑制 GSK-3 的磷酸化、上调 GSK-3 蛋白与活性水平, 从而促进肝糖元合成、降低血糖^[9], 笔者只检测了肝脏 Akt 的磷酸化变化。在后续研究中, 笔者将进一步检测 GSK-3 的磷酸化以及 GSK-3 的蛋白变化, 以确认对 Akt 的信号通路的影响。笔者现有的研究数据提示姜黄素能够纠正机体糖代谢紊乱、提高机体抗氧化活性、延缓肝脏损伤。同时姜黄素能够提高 Akt 磷酸化水平。进而笔者推测姜黄素可能通过激活 Akt 磷酸化, 达到降低血糖等效应。但现有的研究仍不够深入, 下一步研究中, 笔者将对姜黄素的降糖机理进行深入研究, 并将在细胞水平上对 Akt 信号通路的下游相关蛋白的 GSK-3, GSK-3 等的表达变化进行探讨, 同时对姜黄素如何调控 Akt 的磷酸化机理也将进一步研究, 以更加完善地明确姜黄素的降糖机理。本实验所测的“FBG, GSP”主要反应糖尿病动物的血糖水平, “肝糖原含量”主要反应的是肝脏对葡萄糖代谢的影响, 肝功能发生异常, 影响正常的糖代谢功能, 不能将过多的血糖转化为肝糖原储存, 从而导致血糖持续处于高水平, “SOD, MDA”反应体内抗氧化应激能力, 高血糖诱导过多活性氧的产生, 过多的活性氧会产生肝脏损伤作用, 笔者通过检测机体的抗氧化应激的能力来阐述姜黄素对肝脏的保护效应, 进而发挥对血糖调控作用。而“Akt”是胰岛素诱导的组织糖脂代谢的重要中间信号分子。正常生理状况下, Akt 介导胰岛素诱导的葡萄糖摄取, 活化葡萄糖转运体, 将葡萄糖跨膜转运至胞内, 这一调节过程主要在肌肉和肝脏中进行, 所以笔者在本研究中检测了“Akt”磷酸化变化, 用来阐明姜黄素上调肝糖原含量, 降血糖的具体机理, 但对“Akt”信号通路的研究尚不完善, 笔者在后续研究中将深入探讨姜黄素对 Akt 下游蛋白 GSK-3 和 GSK-3 的影响, 以进一步明确姜黄素降血糖的机理。“肝脏病理切片”则主要从肝脏形态的变化反应姜黄素对糖尿病状态下肝脏的保护效应, 正常的肝脏形态才能维持肝脏的正常生理功能, 发挥肝脏对血糖的调控效应。

参考文献:

- [1] 世界卫生组织. 全球糖尿病人报告 [R]. 日内瓦: WHO, 2016.
- [2] Srinivasan M. Effect of curcumin on blood sugar as seen in a diabetic subject [J]. Indian MedSci, 1972, 26(4): 269 - 270.
- [3] Arun N, Nalini N. Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetical binorats [J]. Plant Foods HumNutr, 2002, 57(1): 41 - 52.
- [4] Shome S, Talukdar A D, Choudhury M D, et al. Curcumin as potential therapeutic natural product: a nanobiotechnological perspective [J]. J. Pharm Pharmacol, 2016; 68(12): 1481 - 1500.
- [5] Weisberg S, Leibel R, Tortoriello D V. Proteasome inhibitors, including curcumin, improve pancreatic β -cell function and insulin sensitivity in diabetic mice [J]. Nutr Diabetes, 2016, 25(6): e205.
- [6] 胡义平, 魏倩萍, 陈艳瑜. 姜黄素对糖尿病脑病大鼠海马 IGF-1 表达及认知功能影响 [J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(3): 282 - 285.
- [7] 陈艳瑜, 魏倩萍, 胡义平. 姜黄素对糖尿病脑病大鼠氧化应激及海马 iNOS 表达的影响 [J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(12): 1300 - 1304.
- [8] 郝洁, 黄娟, 陈诚, 等. 姜黄素通过鞘氨醇激酶 1 - 磷酸鞘氨醇信号通路抗糖尿病大鼠肾脏纤维化的研究 [J]. 中药药理

- 与临床, 2013, 29(6): 10–14.
- [9] 孙永, 彭明利. 姜黄素及其衍生物在肝脏相关疾病中防治作用的研究进展 [J]. 药理学报, 2014, 49(11): 1483–1490.
- [10] Hung S C, Pochampally R R, Chen S C, et al. Angiogenic effects of human multipotent stromal cell conditioned medium activate the PI3K–Akt pathway in hypoxic endothelial cells to inhibit apoptosis, increase survival, and stimulate angiogenesis [J]. Stem Cells, 2007, 25: 2363–2370.
- [11] Li X, Monks B, Ge Q, et al. Akt/PKB regulates hepatic metabolism by directly inhibiting PGC-1 α transcription coactivator [J]. Nature, 2007, 447: 1012–1016.
- [12] Hung S C, Pochampally R R, Chen S, et al. Angiogenic effects of human multipotent stromal cell conditioned medium activate the PI3K–Akt pathway in hypoxic endothelial cells to inhibit apoptosis, increase survival, and stimulate angiogenesis [J]. Stem Cells, 2007, 25: 2363–2370.
- [13] Ou Y, Ren Z, Wang J, et al. Phycocyanin ameliorates alloxan-induced diabetes mellitus in mice: Involved in insulin signaling pathway and GK expression [J]. Chem Biol Interact, 2016(4): 247: 49–54.
- [14] Katahira M, Hanakita M, Ito T, et al. The ratio of glycosylated albumin to glycosylated hemoglobin differs between type 2 diabetic patients with low normoalbuminuria and those with high normoalbuminuria or microalbuminuria [J]. Diabetes Care, 2013, 36(12): 207–208.
- [15] Rines A K, Sharabi K, Tavares C D, et al. Targeting hepatic glucose metabolism in the treatment of type 2 diabetes [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(11): 786–804.
- [16] Arun N, Nalini N. Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats [J]. Plant Foods Hum Nutr, 2002, 57(1): 41.
- [17] Miao M, Guo L, Tian S, et al. Effects of curcumin on antioxidation in diabetic rats [J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28(1 Suppl): 371–373.
- [18] Palma H E, Wolkmer P, Gallio M, et al. Oxidative stress parameters in blood, liver, and kidney of diabetic rats treated with curcumin and/or insulin [J]. Mol Cell Biochem, 2014, 386: 199–210.
- [19] Cerny D, Lekic N, Vanova K, et al. Hepatoprotective effect of curcumin in lipopolysaccharide–galactosamine model of liver injury in rats: relationship to HO-1/CO antioxidant system [J]. Fitoterapia, 2011, 82: 786–791.
- [20] Sarbassov D D, Guertin D A, Ali S M, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor–mTOR complex [J]. Science, 2005, 307(5712): 1098–1101.
- [21] Krook A, Kawano Y C, Song X M, et al. Improved glucose tolerance restores insulin-stimulated Akt kinase activity and glucose transport skeletal muscle from diabetic Goto-Kakizaki rats [J]. Diabetes, 1997, 46: 2110–2114.
- [22] Kuo J J, Chang H H, Tsai T H, et al. Curcumin ameliorates mitochondrial dysfunction associated with inhibition of gluconeogenesis in free fatty acid-mediated hepatic lipoapoptosis [J]. Int J Mol Med, 2012, 30: 643–649.
- [23] Messner D J, Rhieu B H, Kowdley K V. Iron overload causes oxidative stress and impaired insulin signaling in AML-12 hepatocytes [J]. Dig Dis Sci, 2013, 58: 1899–1908.

Effects of Curcumin on Blood Glucose of Diabetic Rats

HUANG Shanling¹, LI Guoping²

(1. College of Ocean, Hainan University, Haikou, Hainan 570228, China; 2. Hainan People's Hospital, Haikou, Hainan 570311, China)

Abstract: The diabetic rats were induced by streptozotocin (STZ) at a dose of 65 mg · kg⁻¹. The rats were randomly divided into normal group, diabetic group and curcumin treatment group (n = 10). The rats of each group were treated for 8 weeks. The results showed that curcumin treatment significantly lowered the blood glucose level and increased the expression of hepatic glycogen and the phosphorylation of Akt in the diabetic rats as compared with the diabetic group. Moreover, HE staining results also showed that the curcumin treatment group had a reduced liver injury when compared with the diabetic group. These results suggest that curcumin has an obvious role in regulating the disturbance of glucose metabolism in diabetic rats. This function of curcumin is associated with its role in upregulating the activity of Akt signaling pathway, and improving the antioxidative activity and reducing hepatic injury.

Keywords: Curcumin; diabetic; liver glycogen; serine/threonine kinase B (Akt)