
银杏叶提取物猴头菌转化前后降血糖作用的比较研究

张志才^{1,2*} 连宾² 崔凤杰¹ 黄达明¹ 常为众¹

¹江苏大学食品与生物工程学院 镇江 212013

²中国科学院地球化学研究所环境地球化学国家重点实验室 贵阳 550002

摘 要: 以正常对照组、模型对照组和阳性(二甲双胍)对照组为参照, 试验比较了银杏叶提取物(EGB)、猴头菌转化EGB的产物、猴头菌发酵液、猴头菌发酵液中添加EGB对链脲佐菌素诱导的2型糖尿病模型大鼠血糖和血脂代谢的调节作用以及对自由基清除作用。结果显示: 相对于其他给药组, 猴头菌转化EGB的转化产物能更加显著地降低糖尿病模型大鼠的血糖和果糖胺水平, 但是对胰岛素水平无显著的调节作用, 与模型对照组和其他给药组相比, EGB转化产物可以显著提高超氧化物歧化酶活性; 与模型对照组相比亦可显著降低丙二醛水平, 但与其他给药组相比其降丙二醛作用差异不明显。本项研究对采用微生物转化法提高植物提取物药用效果提供了参考资料。

关键词: 银杏叶提取物, 生物转化, 血糖, 调节作用, 自由基清除

Comparisons of regulating blood glucose effects of *Ginkgo biloba* leaf extract with and without biotransformation by *Hericium erinaceus*

ZHANG Zhi-Cai^{1,2*} LIAN Bin² CUI Feng-Jie¹ HUANG Da-Ming¹
CHANG Wei-Zhong¹

¹School of Food Science and Biotechnology, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China

²State Key Laboratory of Environmental Geochemistry, Institute of Geochemistry, Chinese Academy of Sciences, Guiyang 550002, China

基金项目: 江苏安惠生物科技有限公司资助项目 (No. 2006278); 江苏大学高级人才专项基金资助 (No. 1283000268)

*Corresponding author. E-mail: zhangzhicai2007@yahoo.com.cn

收稿日期: 2007-09-05, 接受日期: 2007-11-27

Abstract: The regulatory effects of blood glucose, lipid metabolism and free radical elimination were compared in streptozotocin-induced hyperglycemic rats among the following treatments: *Ginkgo biloba* leaf extract (EGB), the biotransformation of EGB by *Hericium erinaceus*, a cultural filtrate of *H.erinaceus*, and the cultural filtrate of *H.erinaceus* plus EGB, together with the normal control, the model control and the positive control (Metformin). The best results were obtained from the biotransformation treatment group, which could significantly reduce the levels of blood glucose and fructosamine. However, the treatment did not increase the blood insulin level. The EGB transformed products could obviously increase the serum superoxide dismutase activity and reduce the malondialdehyde level, but the reduction of malondialdehyde was not obvious as compared with that of the other treatment groups. This study provides a useful information on improving the medical properties of the herb extracts by biotransformation.

Key words: *Ginkgo biloba* leaf extract, biotransformation, blood glucose, regulatory effect, elimination of free radical

糖尿病 (Diabetes mellitus, DM) 是一种常见的内分泌代谢疾病, 其发病率呈明显上升趋势, 严重危害人类健康和生命安全。从植物和真菌中寻找和开发对糖尿病及其并发症具有预防和治疗功能的药物或食品逐渐受到人们的重视。近年来, 人们从中草药中寻找有效的治疗糖尿病及其并发症的药物取得了令人瞩目的研究成果 (陈国昌等 1999)。如银杏叶提取物 (*Ginkgo biloba* extract, EGB), 其主要成分为黄酮类和银杏内酯, 研究已证实EGB具有降血糖、调节血脂、清除自由基、改善血液循环和保护心肌及血管内皮细胞等功效 (李旭升等 2004; 奚涛和王玲玲 2000)。目前, 改善植物提取物的药性性质并提高其药效已成为糖尿病治疗研究中的关键问题之一, 而微生物转化法是提高植物提取物药用效果的重要手段之一。

对具有药效的一些已知结构的化合物进行生物转化和修饰是学术界研究的一个热点, 如Mandal *et al.* (2002) 利用*Fusarium oxysporum*转化环己酮产生caprolactone。南京中医药大学庄毅 (1992) 建议用中草药和营养基质为原料, 用药用真菌发酵固体原料, 发酵后基质、菌丝体和代谢产物的混合物被称为“药性菌质”, 可作为中药使用。

猴头菌*Hericium erinaceus*属于红菇目Russulales猴头科Hericaceae猴头属*Hericium*, 是著名的药食兼用真菌, 其子实体或发酵液中含有多肽、多糖和酰胺等高分子化合物, 有“庖厨之珍”之美誉和“助消化、利五脏”的神奇功效, 并具有抗癌活性, 能增强机体免疫功能, 对消化系统癌变、溃疡及神经衰弱等疾患具有显著疗效 (Wang *et al.* 2005; Yang *et al.* 2003; 刘梅森和孙红斌 1998)。利用猴头菌进行银杏叶提取物的生物转化研究, 不仅有利于“药性菌质”的用药安全, 还有可能进一步提高两者的原有功效, 甚至产生新的药理活性。本文的前期工作采用多株药用真菌深层发酵转化EGB并研究了其转化条件, 结果表明, 猴头菌能有效转化银杏叶提取物, 而且其转化产物对1型糖尿病的作用明显增强 (黄达明等 2006)。

本文报道了经猴头菌转化的银杏叶提取物对链脲佐菌素诱导的高脂饲料胁迫的2型糖尿病模型大鼠的血糖、血脂的调节作用,通过测定模型大鼠的血液生化指标以及体重变化等情况,初步分析了猴头菌转化产物在模型大鼠体内的降糖作用机理。

1 材料与方法

1.1 材料

猴头菌种*Hericium erinaceus* CZ-2购自中国农业科学院菌种保藏中心;EGB购自徐州拓康药业有限公司,该产品质量标准为:银杏总黄酮>25%,总内酯>5%,银杏酸< 10×10^{-6} 。本试验所用EGB均为同一批次产品。

1.2 方法

1.2.1 猴头菌转化银杏提取物发酵液的制备(黄达明等 2006):将活化的猴头菌种接入麸皮固体培养基(麸皮:水=1:1),培养3-5d,转接入种子培养基(玉米粉10g/L,葡萄糖 20g/L,蛋白胨10g/L),28℃,150r/min(往复式摇床,镇江格瑞生物工程公司)培养2d,再以10%(V/V)的接种量转接入发酵培养基(麸皮 10g/L,玉米粉 10g/L,葡萄糖 20g/L,蛋白胨 4g/L, KH_2PO_4 1.2g/L, MgSO_4 0.6g/L, EGB10g/L),28℃ 150r/min培养7d,此时发酵液总黄酮含量<0.02%(NaNO_2 和 AlCl_3 显色法),体外非酶糖基化反应抑制率>93%(吴其飞等 2006)。发酵液8000×g离心(BR4冷冻离心机,法国Jouan公司)10min,取上清液进行动物实验。

1.2.2 糖尿病动物模型的建立和实验动物分组试验:二型糖尿病模型鼠采用STZ与高脂饲料相结合的方法诱导(Pidaran & Leelavinothan 2007)。正常雄性SD大鼠(体重 200 ± 20 g,购自南京江宁实验动物中心,合格证号SCXK苏20020018)实验前适应性喂养5d,随机抽取10只大鼠作为正常对照组,其余大鼠被禁食24h后,按230mg/kg体重腹腔注射烟酰胺溶液(烟酰胺浓度10%),临用前用生理盐水配置,以保护胰岛细胞免受链脲佐菌素氧化损伤;15min后以100mg/kg体重注射链脲佐菌素STZ(STZ浓度为1%,pH 4.4的柠檬酸缓冲液临用前配置)。注射结束,正常对照组喂普通饲料,造模组喂高脂饲料(15.75%熟猪油,7.79%蔗糖,2%胆固醇,0.5%胆酸,4.66%基础饲料;基础饲料组成:12%酪蛋白,60.98%玉米淀粉,15%蔗糖,7%玉米油,1%维生素糖粉,4%矿物盐,0.02%鱼肝油)1个月。1个月后禁食3-5h,尾部静脉取血测定初始血糖值,用2%葡萄糖以10mL/kg体重的剂量口服给药刺激2h后测定2h糖耐量。

根据WHO1997年糖尿病诊断标准(中华医学会糖尿病分会 2000)将空腹血糖值大于7mmol/L,服糖后2h血糖值7.0-11.1mmol/L,判断为成型鼠。造模成功的大鼠随机分为6个试验组,具体组别以及相应的样品制备方法如表1所示,分别为EGB转化组,猴头发酵液+EGB组,猴头发酵液组, EGB组,阳性药物对照组(二甲双胍,江苏智源药业有限公司,使用浓度为4g/L)以及模型对照组,实验大鼠每天按20mL/kg体重的剂量分两次给药,连续给药16d,每隔8d测定禁食尾部血糖,试验结束后,称量大鼠体重,乙醚麻醉,眼眶取血,并取肝脏和肾脏,进行理化指标分析。为防治血液凝固和溶血,血液均采用肝素抗凝

离心管收集。实验过程中所有大鼠每天接受12h光照，不锈钢笼饲养，每笼2只，自由饮水。

1.3 血清和组织中理化指标的测定

血液样品经10000×g，4℃离心（BR4 冷冻离心机BR4i，法国JOUAN公司）10min得血清（John & Anne-Marie 2002），分析血清中的血糖值、果糖胺（果糖胺试剂盒，南京建成生物工程研究所）、总胆固醇（TC）和甘油三酯（TG），其中TC和TG的分析由相应试剂盒（北京中山生物技术有限公司）进行分析。

称取肝脏或肾脏0.2g，加10倍体积的冰冻生理盐水，研磨离心，上清液用于分析超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）和丙二醛（malondialdehyde，MDA）等指标。分析方法采用SOD、MDA 检测试剂盒（南京建成生物工程研究所），操作步骤按试剂盒说明进行。

表1 试验分组情况及药物制备
Table 1 Test group and preparation of test solution

组号	制备方法
Test group	Preparation
正常对照组	蒸馏水
Normal control	Distilled water
模型对照组	蒸馏水
Model control	Distilled water
转化组	添加1% EGB的猴头菌发酵液
Biotransformation	Cultural medium with 1% EGB, taking the cultural filtrate after transformation by <i>Hericium erinaceus</i>
发酵液 + EGB 组	猴头菌发酵液离心后的上清液溶解EGB，浓度1%（W/V）
Cultural filtrate + EGB	Centrifugalized cultural filtrate of <i>H. erinaceus</i> plus 1% EGB
发酵液组	猴头菌发酵液离心后的上清液
Cultural filtrate	Centrifugalized cultural filtrate of <i>H. erinaceus</i>
EGB 组	EGB溶于蒸馏水，浓度1%（W/V）
EGB	1% EGB distilled water solution
二甲双胍组	二甲双胍溶解于蒸馏水，浓度4g/L（W/V）
Metformin	Metformin distilled water solution at the concentration of 4%

1.4 统计学处理

所有数据以 $X \pm SD$ 表示，其中X为平均值，SD表示标准差，采用双侧t-检验（孙振球 2002）分析试验的显著性， $P<0.05$ 认为差异显著， $P<0.01$ 认为差异极显著。

2 结果与分析

2.1 猴头菌转化EGB发酵液对2型糖尿病大鼠血糖的调节作用

实验前后各组血糖测定值见表2。经STZ和高脂饲料诱导后，所有试验组血糖值显著高于正常组，说明模型是稳定可用的。与模型对照组相比，给药前试验各组血糖值无显著差

异 ($P>0.05$)，实验后给药组以及阳性对照组等均有不同程度的降低，其中在第8d和第16d转化组、发酵液+EGB组、EGB组和阳性对照组血糖值显著低于模型对照组的血糖值 ($P<0.01$)。同时，转化组血糖值也明显低于发酵液+EGB组、EGB组和发酵液组。该结果说明猴头菌转化EGB发酵液的降血糖作用与发酵液+EGB组、发酵液以及EGB组比较有显著的提高。

表 2 不同处理组与对照组实验前后空腹血糖含量的变化 (mmol/L)

Table 2 Changes in blood glucose level of alloxan-induced diabetic rats in different treatment groups (mmol/L)

组别 Test group	鼠数 Number of rats	血糖值 (mmol/L) Value of blood glucose (mmol/L)		
		0	8	16
正常对照组 Normal control	10	5.67±0.54	5.73±0.62	5.76±0.64
模型对照组 Model control	10	9.37±0.80	9.33±1.78	9.27±1.56
转化组 Biotransformation	10	9.36±1.14	6.94±0.69**	5.92±1.06**
发酵液+EGB组 Cultural filtrate + EGB	10	9.39±1.00	7.69±1.06***	7.21±0.91***
发酵液组 Cultural filtrate	10	9.34±0.82	8.17±0.83***	7.94±1.06**
EGB组 EGB	10	9.29±0.80	8.21±1.07**	7.84±0.86***
二甲双胍组 Metformin	10	9.33±0.94	7.17±0.91**	6.14±2.04**

注：与模型对照组比较：* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与转化组比较* $P<0.05$ ，** $P<0.01$

Notes: In contrast with the model control group: * $P<0.05$, ** $P<0.01$; In contrast with the biotransformation group: * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

2.2 猴头菌转化 EGB 对 2 型糖尿病体内果糖胺的影响

糖与组织细胞中的蛋白质结合而发生非酶糖基化反应，使蛋白质发生不可逆变化，最后形成终末糖基化产物 (Advanced Glycation End-products, AGEs)。该反应在糖尿病体内由于高血糖而加速，它可使血管产生生化变化，影响巨噬细胞、内皮细胞和肾小球细胞的基因表达。晚期 AGEs 在内皮细胞、周细胞及基底膜沉积，从而活化白细胞，后者在视网膜毛细血管的异常粘附和浸润，可阻塞视网膜毛细血管，引起视觉降低、视盲等多种并发症 (程丽霞和隋国良 1999)。血清中的果糖胺是血清中葡萄糖与蛋白质经非酶促反应所形成的物质降解后的产物。血清中果糖胺浓度的高低可反映患者体内 2 周内血糖水平，因此测定血清中果糖胺浓度对预防和治疗糖尿病及其并发症具有重要意义。试验结果 (图 1) 显示诱导后模型对照组果糖胺浓度显著高于正常对照组 ($P<0.01$)，说明该模型是稳定可用的。给药后，所有给药组果糖胺浓度都显著低于模型对照组 ($P<0.01$)，并且转化组显著低于发酵液+EGB 组、发酵液组、EGB 组和二甲双胍组 ($P<0.01$)。该结果进一步说明猴头菌转化 EGB 后发酵液的降血糖作用明显增强。

2.3 猴头菌转化 EGB 对 2 型糖尿病胰腺分泌胰岛素作用的影响

胰岛素是胰腺的 β -胰岛细胞分泌的激素，在调节血糖和蛋白质代谢方面具有重要作用。它能促进糖在组织中有氧代谢以及葡萄糖转变成糖原和脂肪，抑制糖原异生和脂肪分解，加速蛋白质和核酸的合成，进一步增加与糖和脂肪代谢相关的酶的合成（何戎华 2000）。因此检测了试验药物对模型鼠血清中胰岛素浓度的影响（图 1）。结果显示，模型对照组胰岛素浓度（ $59.3\mu\text{U/mL}$ ）显著低于正常对照组（ $79.3\mu\text{U/mL}$ ）说明模型是可以使用的。然而给药后，转化组（ $60.1\mu\text{U/mL}$ ）、发酵液+EGB 组（ $61.4\mu\text{U/mL}$ ）、发酵液组（ $58.6\mu\text{U/mL}$ ）和 EGB 组（ $60\mu\text{U/mL}$ ）胰岛素水平与模型对照组相比无显著差异（ $P>0.05$ ），而显著低于二甲双胍（ $P<0.01$ ），说明猴头转化 EGB 后对血清中胰岛素浓度无显著影响。

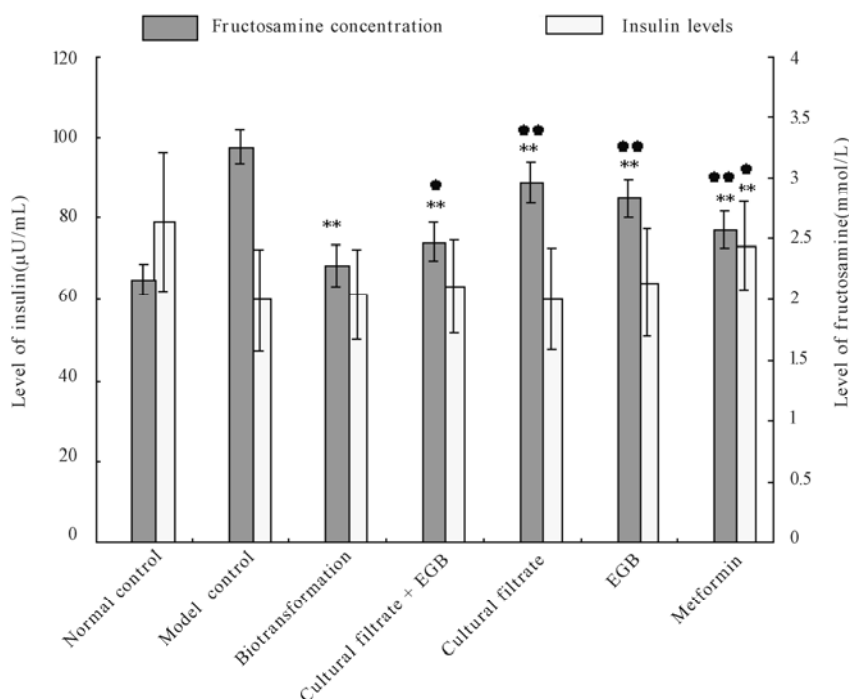


图 1 各组样品对血清中胰岛素和果糖胺含量的影响 与模型对照组比较* $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与转化组比较* $P<0.05$, ** $P<0.01$.

Fig. 1 Effects of various treatment on the insulin levels and fructosamine concentration in type 2-diabetic rats. In contrast with the model control group: * $P<0.05$, ** $P<0.01$; In contrast with the biotransformation group: * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

2.4 猴头菌转化EGB发酵液对大鼠体重的影响

糖尿病最显著的特征是“三多一少”，即多尿、多饮、多食和体重减少，因此体重指标可以相对的反应糖尿病治愈的程度。实验前各组实验动物体重间均无显著性差异（ $P>0.05$ ），说明各组动物具有可比性（表3）。但是给药后，与模型对照组相比，EGB组和二甲双胍组体重显著增加，而转化组和发酵液组的体重与模型对照组没有统计学差异。这说明猴头菌转化EGB发酵液对2型糖尿病大鼠体重没有显著性影响。

表 3 各组实验大鼠体重变化 (g)

Table 3 Effects of various treatment groups on the body weight of rats (g)

组号 Test group	体重 Weight of rat body (g)		
	0 (day)	8 (day)	16 (day)
正常对照组 Normal control	191.2±21.9	194.5±18.9	220±20.4
模型对照组 Model control	205.9±21.8	194.5±18.1	193.2±14.3
转化组 Biotransformation	214.2±15.4	208.1±16.8	204.6±15.1
发酵液+EGB组 Cultural filtrate + EGB	203.5±18.3	202.5±17.7	198.4±16.1
发酵液组 Cultural filtrate	207.3±16.7	207.4±16.1	201.3±15.1
EGB组 EGB	208.6±15.4	214.5±17.2*	215.3±18.3**
二甲双胍组 Metformin	212.4±17.1	213.4±16.8*	219.6±17.9**

注：与对照组比较* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与转化组比较* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

Note: In contrast with the model control group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; In contrast with the biotransformation group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

2.5 猴头菌转化 EGB 对血清中脂代谢的影响

Carley & Severson (2005) 认为, 2 型糖尿病人群较非糖尿病人群更易发生脂代谢紊乱, 脂代谢紊乱不仅是 2 型糖尿病发生的结果, 也是糖尿病发生和发展过程中一个重要的影响因素。糖尿病患者心血管疾病等的发生率和死亡率均较非糖尿病病人显著增高, 其重要原因之一是合并有血脂代谢异常所致 (杨文英 2004)。不同处理组糖尿病大鼠的血脂值如表 4 所示。

表 4 各组样品对模型大鼠血清中甘油三酯和总胆固醇的影响 (mmol/L)

Table 4 Influences of different samples on the serum TG and TC levels in the model rats (mmol/L)

组别 Test group	甘油三酯 (TG) Triglycerides (mmol/L)	总胆固醇 (TC) Total cholesterol (mmol/L)
正常对照组 Normal control	2.01±1.11	7.57±2.09
模型对照组 Model control	3.18±1.16*	9.83±1.68*
转化组 Biotransformation	2.37±1.05	8.25±1.54
发酵液+EGB组 Cultural filtrate+ EGB	2.88±0.93	8.82±1.42
发酵液组 Cultural filtrate	3.16±1.16	9.31±1.82
EGB组 EGB	2.73±0.98	8.66±1.56
二甲双胍组 Metformin	2.52±1.34	8.49±1.15

注：与正常对照组比较* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与模型对照组比较* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

Note: In contrast with the normal control group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; In contrast with the model control group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表4结果表明,与正常对照组比较,模型对照组的TC和TG含量显著升高($P<0.05$)。但是给药后,各给药组及其与模型对照组之间无显著差异($P>0.05$)。

2.6 猴头菌转化 EGB 对机体氧化应激状态的影响

生物体通过有氧代谢会不断地产生自由基,其中90%为氧自由基。在正常生物体内,氧自由基的产生与清除可维持低水平的、有利无害的平衡。一方面,氧自由基在正常细胞新陈代谢中不断地产生,并参与了正常机体内各种有益的作用如机体防卫作用、解毒作用、清除体内的病原微生物和免疫复合物以及参与某些生理活性物质的合成等;另一方面在机体内即使某种氧自由基的产生多了一些,也会被机体内的各种氧自由基清除剂(如SOD、过氧化氢酶CAT、谷胱甘肽过氧化物酶GSH-PX、维生素A、维生素E等)所清除而不至于损害机体。糖尿病患者体内自由基产生过多,机体抗氧化防御作用减弱,体内自由基则不能被完全清除而积累。自由基性质活泼,又极易与其他物质发生反应而形成新的自由基或活性氧类(reactive oxygen species, ROS)氧化物,而且反应往往呈连锁性。自由基的这种强氧化作用使其所参与的反应直接或间接地对机体造成危害,其主要损伤反应包括蛋白质氧化、DNA突变甚至断裂、脂质氧化、细胞膜起泡等一系列糖尿病并发症。链脲佐菌素具有产生氧自由基的能力,低剂量链脲佐菌素可以导致胰岛素分泌不足或作用缺陷。

2.6.1 对超氧化物歧化酶活性的影响:超氧化物歧化酶(SOD)是自由基清除酶,其主要作用是清除体内自由基,保护组织免受自由基和脂质的损伤。实验结果(图2)显示,相对于正常对照组(204.4NU/mL),模型鼠体内SOD酶活性(137.8NU/mL)显著降低,但服药后,这种降低的趋势得到了显著恢复($P<0.01$)。同时转化组SOD酶活性(187.2NU/mL)增加显著高于EGB组(155.6NU/mL)、发酵液组(150NU/mL)、发酵液+EGB组(156.1NU/mL)和二甲双胍组(163.3NU/mL) ($P<0.01$)。

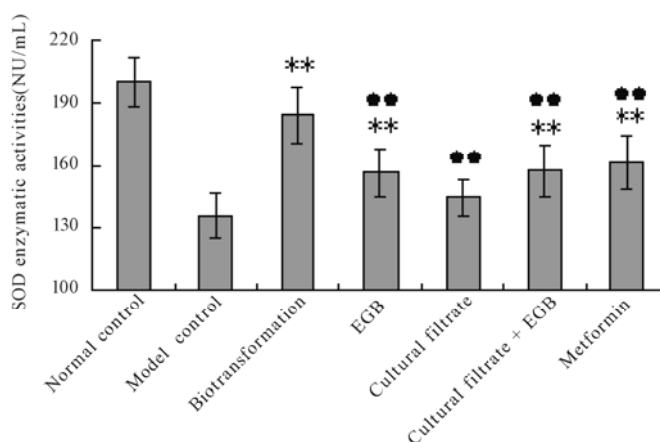


图2 各组样品对血清中超氧化物歧化酶活性的影响 与模型对照组比较* $P<0.05$, ** $P<0.01$;与转化组比较* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

Fig. 2 Effects of various treatment on the activities of serum SOD in alloxan-diabetic rats. In contrast with the model control group: * $P<0.05$, ** $P<0.01$; In contrast with the biotransformation group: * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

2.6.2 对丙二醛的影响：氧自由基作为机体酶和非酶系统的一类产物，又对生物膜中的多不饱和脂肪酸具有攻击作用，并能引发脂质过氧化反应，生成脂质过氧化物，如醛基（丙二醛 MDA）、酮基以及一些新的氧自由基等等。MDA 作为生物膜系统脂质过氧化损伤反应的一种产物，是反映机体氧化损伤程度的最经典也是最有效的指标之一。许多报告显示在糖尿病患者体内禁食血糖和脂质过氧化水平之间存在着相关性（Aydin *et al.* 2001；段有金 1999）。因而检测出机体 MDA 的含量，可以反映体内脂质过氧化的程度，并可间接了解机体的氧化与抗氧化系统情况。试验结果（表 5）与上述结论相同，糖尿病模型大鼠体内 MDA（11.25nmol/mL）显著高于正常对照组（5.84nmol/mL）。给药组除发酵液组（10.65nmol/mL）与模型鼠无显著差异外，其它各组血清中丙二醛含量显著低于模型对照组丙二醛含量（ $P<0.01$ ）。但转化组（7.86nmol/mL）、发酵液+EGB 组（8.92nmol/mL）、EGB 组（9.32nmol/mL）与二甲双胍组（8.80nmol/mL）之间无显著差异（ $P>0.05$ ）。这些结果说明转化组、EGB 和发酵液+EGB 可以显著降低体内自由基造成的机体氧化损伤程度，但转化 EGB 后的发酵液与原 EGB 相比作用没有显著增强。

表 5 各组样品对糖尿病鼠丙二醛含量的影响（nmol/mL）

Table 5 Effects of various treatment on the malondialdehyde levels in alloxan-induced diabetic mice

组别	鼠数	丙二醛
Test group	Number of rats	Malondialdehyde (nmol/mL)
正常组 Normal control	10	5.84±1.32
模型对照组 Model control	10	11.25±1.58
转化组 Biotransformation	10	7.86±1.83**
发酵液 + EGB 组 Cultural filtrate + EGB	10	8.92±1.64**
发酵液组 Cultural filtrate	10	10.65±1.87
EGB 组 EGB	10	9.32±1.53**
二甲双胍组 Metformin	10	8.80±1.57**

注：与模型对照组比较* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与转化组比较* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

Note: In contrast with the model control group * $P<0.05$, ** $P<0.01$; In contrast with the biotransformation group * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

3 讨论

糖尿病的病因尚未阐明，目前尚缺乏针对病因的有效治疗手段，糖尿病的预防与治疗中最关键的环节还是通过饮食和药物控制血糖。我国利用中医药在糖尿病的预防和治疗上已经积累了丰富的经验，而中医现代化则主要集中在对有关天然产物降血糖活性组分的研究以及从中医角度对糖尿病机理的研究、降糖中药及其复方的改进等方面，随着化学分析

方法和药理学实验技术的快速发展,传统中医药理论与现代医学技术的结合将大大推进中药防治糖尿病的应用进程。

本文采用猴头菌对银杏叶粗提物 EGB 进行转化,初步评估转化产物的降血糖活性。结果说明 EGB 对 2 型糖尿病具有较强的血糖调节作用,这与已有的多数研究结果基本一致;而与 EGB 组、猴头菌发酵液、猴头菌发酵液中添加相同浓度的 EGB 相比,转化 EGB 发酵液调节血糖功能显著增强;但后者与其他试验组一样均未显示其提高动物血清中胰岛素水平的作用。该结果说明猴头转化 EGB 发酵液可能存在其它降血糖机理,如调节糖代谢,促进糖异生和肝糖原合成等等。

猴头菌转化 EGB 发酵液能够调节 2 型糖尿病的血脂代谢,但与未转化的 EGB 相比差异不大;此次试验同时证明猴头转化 EGB 发酵液显著提高体内自由基清除能力,降低自由基浓度,保护组织免收自由基的损伤,但其降低脂质过氧化物丙二醛的作用没有得到明显地增强。鉴于 EGB 转化后黄酮含量从 25% 以上降低到 0.02%, 不难预见,其降血糖作用的物质基础可能发生了很大改变,深入开展 EGB 转化产物的研究意义重大。

[REFERENCES]

- Aydin A, Orhan H, Sayal A, Ozata M, Sahin G, Isimer A, 2001. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control. *Clinical Biochemistry*, **34**: 65-70
- Carley AN, Severson DL, 2005. Fatty acid metabolism is enhanced in type 2 diabetic hearts. *Biochemical Biophysical Acta*, **1734**: 112-126
- Chen GC, Mei BS, Wang Xin, Li SQ, 1999. Experimental survey of diabetic animals cured by traditional Chinese medicine. *Hubei Journal of Traditional Chinese Medicine*, **21**(3): 142-144 (in Chinese)
- Cheng LX, Sui GL, 1999. Advance in studies of diabetic retina pathological changes. *Foreign Medical Sciences Endocrine Section*, **19**(2): 73-75 (in Chinese)
- Diabetic branch of Chinese Institute of Medicine, 2000. New diagnostic code and grouping of diabetes mellitus. *Chinese Journal of Diabetes*, **8**(1): 5-7 (in Chinese)
- Duan YJ, 1999. Oxygen free radical and diabetes. *Progress Japanese Medicine*, **20**(7): 33-39 (in Chinese)
- He RH, 2000. Diabetic modern diagnosis. Jiangsu Science and Technology Publishing Company, Nanjing. 1-198 (in Chinese)
- Huang DM, Lian B, Zhao JW, Xiao X, Zhang ZC, Cui FJ, Qian JY, Han XM, 2006. Hypoglycemic effect of the transformation products from the extract of *Ginkgo biloba* leaf by *Hericium erinaceus*. *Food Science*, **27**(12): 718-722 (in Chinese)
- John CC, Anne-Marie LS, 2002. Cardiac carbohydrate metabolism in Zucker diabetic fatty rats. *Cardiovasc Research*, **55**(1): 104-112
- Li XS, Huang BL, Chen GR, Chen XF, 2004. Effect of extract *Ginkgo biloba* on the metabolism of blood glucose in Diabetic Rats. *Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, **14**(7): 403-404 (in Chinese)
- Liu MS, Sun HB, 1998. Advance in studies on submerged fermentation of *Hericium erinaceus*. *Food Science*, **19**(6): 11-14 (in Chinese)
- Mandal D, Ahmad A, Khan MI, Kumar R, 2002. Biocatalytic transformation of cyclohexanone by *Fusarium* sp. *Journal of*

Molecular Catalysis a-Chemical, **181**: 237-241

Pidaran M, Leelavinothan P, 2007. Influence of tetrahydrocurcumin on erythrocyte membrane bound enzymes and antioxidant status in experimental type 2 diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **113**: 479-486

Sun ZQ, 2002. Medical statistic. People's Medical Publishing House, Beijing. 30-36 (in Chinese)

Wang JC, Hu SH, Wang JT, 2005. Hypoglycemic effect of extract of *Heridium erinaceus*. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **85**: 641-646

Wu QF, Huang DM, Guan GQ, Zhang ZC, Cui FJ, Zhao JW, 2006. Optimization of the culture conditions of the biotransformation of *Ginkgo biloba* L. extract (EGB) by *Heridium erinaceus*. *Food and Fermentation Industry*, **32**(9): 160-163 (in Chinese)

Xi T, Wang LL, 2000. The pharmacodynamic studies of *Ginkgo biloba* extract on diabetes mellitus. *Journal of China Pharmaceutical University*, **31**(4): 285-288 (in Chinese)

Yang BK, Park JB, Song CH, 2003. Hypolipidemic effect of an exobiopolymer produced from a submerged mycelial culture of *Heridium erinaceus*. *Bioscience Biotechnology Biochemistry*, **67**: 1292-1298

Yang WY, 2004. From lipid toxin to diabetes to abnormal blood lipid. *Foreign Medical Sciences Endocrine Section*, **24**(4): 287-288 (in Chinese)

Zhuang Y, 1992. Fungal substance - a new field of Chinese medicine. *Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology*, **3**(2): 49-51 (in Chinese)

[附中文参考文献]

中华医学会糖尿病分会, 2000. 关于糖尿病的新诊断标准及分型. 中国糖尿病杂志, **8**(1): 5-7

刘梅森, 孙红斌, 1998. 猴头菌液态发酵研究进展. 食品科学, **19**(6): 11-14

何戎华, 2000. 糖尿病现代诊疗. 南京: 江苏科技出版社. 1-198

黄达明, 连宾, 赵杰文, 肖香, 张志才, 崔凤杰, 钱静亚, 韩晓明, 2006. 银杏叶提取物的猴头菌转化产物降血糖作用的研究. 食品科学, **27**(12): 718-722

陈国昌, 梅柏松, 王欣, 李素琴, 1999. 中医药治疗糖尿病动物实验概况. 湖北中医杂志, **21**(3): 142-144

孙振球, 2002. 医学统计学. 北京: 人民卫生出版社. 30-36

吴其飞, 黄达明, 管国强, 张志才, 崔凤杰, 赵杰文, 2006. 猴头菌转化银杏叶提取物 (EGB) 条件的研究. 食品与发酵工业, **32**(9): 160-163

庄毅, 1992. 菌质-中药的一个新领域. 中药新药与临床药理, **3**(2): 49-51

杨文英, 2004. 从脂毒性到糖尿病再到血脂异常. 国外医学·内分泌学分册, **24**(4): 287-288

李旭升, 黄斌伦, 陈国荣, 陈筱菲, 2004. 银杏提取物对糖尿病大鼠血糖代谢的影响. 浙江中西医结合杂志, **14**(7): 403-404

奚涛, 王玲玲, 2000. 银杏提取物对糖尿病的药效学研究. 中国药科大学学报, **31**(4): 285-288

段有金, 1999. 氧自由基与糖尿病. 日本医学介绍, **20**(7): 33-39

程丽霞, 隋国良, 1999. 糖尿病视网膜病变的研究进展. 国外医学·内分泌学分册, **19**(2): 73-75