

基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.003012

芒果苷降糖活性及其体内药代动力学研究

魏颖¹, 伍一玮², 赵迪², 徐玉岩², 徐明杰², 徐瞰海²

(1. 内蒙古医科大学附属临床医学院研究中心(医学细胞生物学重点实验室/工程实验室), 呼和浩特 010050;

2. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029)

【摘要】目的:探究芒果苷对小鼠成肌细胞(C2C12)葡萄糖的吸收影响及其在 SD 大鼠体内的药代动力学特征。**方法:**C2C12 分化成成熟的肌管后分为正常细胞(normal C2C12 cells, Nor-C2C12)和胰岛素抵抗细胞(insulin resistance C2C12 cells, IR-C2C12)(棕榈酸造模),不同浓度芒果苷干预后分别观察各组细胞葡萄糖吸收情况。6 只 SD 大鼠灌胃 20 mg/kg 芒果苷,液质联用法检测不同时间段大鼠体内血药浓度,分析其药代动力学参数。**结果:**IR-C2C12 葡萄糖吸收明显低于 Nor-C2C12($P<0.01$)。且无论是 Nor-C2C12 还是 IR-C2C12,芒果苷在较高剂量(1 000、500、250 $\mu\text{g/mL}$)下均可以明显提高细胞的葡萄糖吸收($P<0.01$)。药代动力学结果显示,芒果苷的 $HL_{\text{Lambda}_z}=1.34\text{ h}$; $T_{\text{max}}=1.75\text{ h}$; $C_{\text{max}}=90.65\text{ ng/mL}$; $AUC_{\text{last}}=318.40\text{ h}\cdot\text{ng/mL}$; $AUC_{\text{INF}_{\text{pred}}}=327.10\text{ h}\cdot\text{ng/mL}$; $MRT_{\text{last}}=2.47\text{ h}$; $V_{z,F_{\text{pred}}}=136.42\text{ L/kg}$; $Cl_{F_{\text{pred}}}=67.48\text{ L/(h}\cdot\text{kg)}$ 。**结论:**芒果苷具有增加 C2C12 细胞葡萄糖吸收、改善细胞胰岛素抵抗状态的活性。该药物发挥作用相对较快,生物利用度较高,具有开发成良好降糖药物或保健品的潜质。

【关键词】芒果苷;降糖;药代动力学**【中图分类号】**R961**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2021-12-13Study on hypoglycemic activity of mangiferin and its pharmacokinetics *in vivo*Wei Ying¹, Wu Yiwei², Zhao Di², Xu Yuyan², Xu Mingjie², Xu Tunhai²(1. Clinical Medical Research Center of The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University/
Autonomous Region Key Laboratory of Medical Cell Biology; 2. School of Chinese Pharmacy,
Beijing University of Chinese Medicine)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of mangiferin on glucose uptake in mouse myoblasts(C2C12) and its pharmacokinetic features in SD rats. **Methods:** After C2C12 differentiated into mature myotubes, it was divided into normal C2C12 cells(Nor-C2C12) and insulin resistance C2C12 cells(IR-C2C12) (palmitic acid modeling). The glucose uptake of cells was observed after intervention with different concentrations of mangiferin. Then we administered 20 mg/kg mangiferin by gavage to 6 SD rats, and detected the blood concentration of mangiferin in the rats at different times by LC-MS, and analyzed its pharmacokinetic parameters. **Results:** The glucose uptake of IR-C2C12 was significantly lower than that of Nor-C2C12($P<0.01$). And whether it was normal cells or IR cells, mangiferin at higher doses(1 000, 500, 250 $\mu\text{g/mL}$) could significantly increase the glucose uptake of cells($P<0.01$). Pharmacokinetic study results showed: mangiferin $HL_{\text{Lambda}_z}=1.34\text{ h}$; $T_{\text{max}}=1.75\text{ h}$; $C_{\text{max}}=90.65\text{ ng/mL}$; $AUC_{\text{last}}=318.40\text{ h}\cdot\text{ng/mL}$; $AUC_{\text{INF}_{\text{pred}}}=327.10\text{ h}\cdot\text{ng/mL}$; $MRT_{\text{last}}=2.47\text{ h}$; $V_{z,F_{\text{pred}}}=136.42\text{ L/kg}$; $Cl_{F_{\text{pred}}}=67.48\text{ L/(h}\cdot\text{kg)}$. **Conclusion:** Mangiferin has the activity of increasing the glucose uptake of C2C12 cells and alleviating the IR state of cells. This drug acts relatively quickly and has high bioavailability, which has the potential to be developed into a good hypoglycemic drug or health care product.

【Key words】mangiferin; hypoglycemic; pharmacokinetics

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一类严重危害人类健康、降低人们正常生活质量、给国家带来沉重

医疗负担的以机体持续高血糖为特征的慢性代谢性和全身进行性疾病。国际糖尿病联盟的数据显示,2017 年全球 DM 患病人数达 4.25 亿。如果不能采取有效的方法遏制其增长速率,估计到 2045 年 DM 患病人数将增加 48%,达到 6.29 亿^[1-2]。DM 尤其是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)已经严重影响我国人民身体健康。因此 DM 尤其是 T2DM 的防治迫在眉睫,是亟需解决的社会公共健康安全问

作者介绍:魏颖, Email: weimozhuo@163.com,

研究方向:中医药干预胰岛素抵抗抗新中药研究。

通信作者:徐瞰海, Email: Thxu@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:8210141888);内蒙古自治区自然科学基金资助项目(编号:2021BS08003)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220412.1242.010.html>
(2022-04-14)

题。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)不仅是 T2DM 的主要发病原因,还会导致多种代谢性疾病产生^[3]。肌肉作为胰岛素的三大靶器官之一,是 IR 发生发展的重要器官^[4-5]。以肌肉、肌细胞为研究对象可以更好地考察药物对 IR、降糖的活性作用。目前临床上常用的降糖药物都有或多或少的不良反应^[6],因此新的降糖药物的开发显得尤为重要。

芒果苷又称莞知母宁,结构式如图 1 所示,是一种具有多种生物活性的酮类化合物。主要来源于漆树科植物芒果 (*Mangifera indica* L.) 的果实、叶、树皮,百合科植物知母 (*Anemarrhena asphodeloides* Bge.) 的根茎、地上部分,鸢尾科植物射干 [*Belamcanda chinensis* (L.) DC.] 的花、叶等植物^[7]。近年研究发现,芒果苷还存在于龙胆科、鸢尾科、藤黄科、豆科植物中^[8-9]。芒果苷具有多种生物活性,如抗 DM、抗氧化、抗菌、抗过敏、抗癌、降胆固醇和免疫调节^[10-11]。芒果苷对癌症、心血管、免疫系统疾病尤其是代谢类疾病均具有积极的治疗效果^[12]。本文基于已有的芒果苷降糖研究^[13-15],利用胰岛素靶器官骨骼肌的体外模型——小鼠成肌细胞 C2C12 细胞同时验证芒果苷在正常细胞 (normal C2C12 cells, Nor-C2C12) 和胰岛素抵抗细胞 (insulin resistance C2C12 cells, IR-C2C12) 2 种状态下的降糖效果,结合芒果苷在大鼠体内的药代动力学,旨在为芒果苷的进一步研究与开发奠定基础。

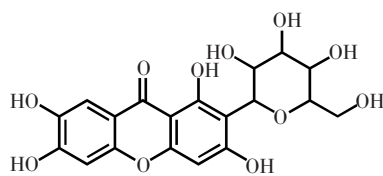


图 1 芒果苷结构式

1 材料与方法

1.1 实验仪器与试剂

XW-80A 涡旋混合器,上海青浦沪西仪器厂;MULTIFUGE 1S-R 离心机,Thermo Fisher 公司;MTS 2/4 digital 混匀仪,德国 IKA 公司;Agilent 1100 高效液相色谱仪,美国安捷伦公司;Gemini C18 色谱柱规格:50 mm × 4.6 mm,粒径:5 μm,Phenomenex 公司;API 4000 质谱仪,AB SCIEX 公司;Milli-Q 超纯水系统,美国 MILLIPORE 公司;R200D 型分析天平,德国赛多利斯集团;HERA cell 150i CO₂ 孵育箱,美国 Thermo

scientific 公司;HDL 型超净工作台,北京东联哈尔仪器制造有限公司;IX71 倒置显微镜,日本 Olympus 公司;Glomax multi 酶标仪,美国 Promega 公司;Sigma 台式高速低温冷冻离心机,Sigma-Aldrich 公司。

受试化合物:芒果苷,分子量 422.34,购于上海源叶生物技术有限公司。内标化合物:甲苯磺丁脲,批号 MKBR6717V,购自 Sigma;双氯芬酸钠,批号 BCBK6371V,购自 Sigma。其他试剂:二甲基亚砜(DMSO),批号 SHBG2064V,购自 Sigma;乙腈 (acetonitrile, CAN),批号 155757,购自 Fisher Scientific;甲酸,批号 LE80P71,购自北京百灵威科技有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞实验^[16]

1.2.1.1 C2C12 细胞的培养 C2C12 细胞使用含有 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基,于 37℃、5%CO₂ 培养箱培养。细胞贴壁并生长至 90% 以上时, PBS 溶液轻轻洗涤 2 次, 0.25% 胰蛋白酶消化,每 3 天按 1:3 比例传代 1 次,取对数生长长期的细胞用于实验。

1.2.1.2 细胞的诱导和分化 将培养至对数生长期的 C2C12 细胞稀释至浓度为 5 × 10⁴ 个/mL,接种于 96 孔板,每孔体积 100 μL。培养板放置于 37℃、5%CO₂ 细胞培养箱培养 24 h,加入 2% 马血清培养液诱导,每 2 天换 1 次含有马血清的培养液,直至 60% 以上的成肌细胞化为肌管,即细胞融合、肌管形成、密度变大变长、可以见到许多有 2 个核以上像串珠似的肌管出现。

1.2.1.3 IR-C2C12 模型的建立^[17-18] 取已分化为肌管的细胞,分为 Nor-C2C12 与 IR-C2C12, Nor-C2C12 用正常培养液培养, IR-C2C12 用含 0.5 mmol/L 棕榈酸造模液培养 16 h,用葡萄糖测定试剂盒于 505 nm 处检测上清液的光密度 (optical density, OD) 值,计算其葡萄糖消耗量。

1.2.1.4 芒果苷对 C2C12 细胞增殖的影响 取对数生长期细胞,以 5 × 10³ 个/孔的细胞密度接种于 96 孔细胞培养板。细胞分为 8 组,1 个空白对照组、7 个药物干预组。样品终浓度分别为 15.625、31.25、62.5、125、250、500、1 000 μg/mL,每个浓度设 6 个复孔,加药 24 h 后,每孔加入 10 μL CCK-8 试剂,放入 37℃ 恒温箱,反应 1 h 后取出置于酶标仪中检测,波长设定为 450 nm,测定 OD 值。

1.2.1.5 C2C12 细胞葡萄糖消耗实验 实验设为 Nor-C2C12 实验: 未经过 IR 造模 Nor-C2C12 进行药物活性验证; IR-C2C12 实验: 建立 IR-C2C12 细胞模型进行药物活性验证。以上实验设置不同浓度给药组: 相应浓度药物干预下的细胞 (62.5、125、250、500、1 000 μg/mL), 以及阳性对照组 (Pio): 125 μg/mL 盐酸二甲双胍干预下的细胞, 孵育 24 h 后, 葡萄糖测定试剂盒检测培养基上清的葡萄糖含量, 计算葡萄糖消耗量 (GC), 计算公式如下: 葡萄糖含量 (mmol/L) = (各组 OD 值/校准液 OD 值) × 校准液浓度, 葡萄糖消耗量 (GC) = 未接种细胞培养液中葡萄糖含量 - 各组细胞上清液中葡萄糖

含量。

调整细胞密度为 5×10^4 个/mL,接种于 96 孔培养板,每孔加入 100 μ L 细胞悬液。待细胞单层贴壁后,用无胎牛血清的培养基溶解待测样品至不同的浓度,每个浓度 6 个复孔。给药前更换无血清培养基进行饥饿处理 12 h。

1.2.1.6 CCK-8 实验 葡萄糖消耗实验结束后,每孔加入 10 μ L CCK-8,放入 37℃ 恒温箱,反应 1 h 后取出置于酶标仪中检测,波长设定为 450 nm,测定 OD 值,记录数值并进行相应的统计学分析。

1.2.2 药代动力学

1.2.2.1 实验动物 雄性 SD 大鼠,6 只,体质量 174~192 g,购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司,生产许可证号为 SCXK(沪)2013-0016,实验动物合格证编号为 2008001671544。口服一次性灌胃 20 mg/kg 剂量的芒果苷。给药后分别于 0.25、0.5、1、2、4、6、8、24 h 尾缘静脉取血,每次取 200 μ L 血样存于塑料离心管中,离心取血浆,加肝素置于 -20℃ 冰箱中冻存。

1.2.2.2 分析方法及检测 采用液质联用法测定大鼠血浆中芒果苷的浓度。每个分析批次至少建立一条包含 6 个以上标准浓度点的标准曲线,计算该分析批样品中待测物的浓度,并随行质控样品。血浆标准曲线中 3/4 以上浓度点的准确度在 80%~120% 以内。若定量下限或定量上限超出接受范围,则剔除该点重新建立新的线性范围。每个分析批次设有高、中、低不同浓度的质控样品(QC),每个浓度至少平行双样本,质控样品数量大于等于每批样品数量的 5%。根据每一分析批次的标准曲线计算质控样品的浓度。血浆质控样品中最多允许 1/3 且为不同浓度的样品超出理论值的 $\pm 20\%$,否则此批数据不被接受,重新测定。

1.2.2.3 溶液的配制 称取 2.97 mg 甲苯磺丁脲,溶于 2.97 mL DMSO 中,涡旋至充分溶解,配制成浓度为 1.0 mg/mL 的内标储备溶液。称取 2.12 mg 双氯芬酸钠盐(折算钠盐后)溶于 1.97 mL DMSO,涡旋至充分溶解,配制成浓度为 1.0 mg/mL 的内标储备溶液。分别称取对照品 1.99 mg 芒果苷溶于 1.99 mL DMSO 中,涡旋至充分溶解,配制成浓度为 1.0 mg/mL 的储备液。取 80 μ L 上述储备液加到 920 μ L 70% ACN/水中得到浓度为 80 μ g/mL 的标曲工作溶液,再用 70% ACN/水序列稀释至浓度分别为 40、20、10、2、1、0.2 及 0.04 μ g/mL,即得到芒果苷标曲工作溶液;取 64 μ L 上述储备液加到 936 μ L 70% ACN/水中得到浓度为 64 μ g/mL 的质控工作液,再用 70% ACN/水序列稀释至浓度分别为 32、16、0.6 及 0.12 μ g/mL,即得到芒果苷质控工作溶液。

1.2.2.4 标准曲线和质控样品的制备 分别取空白 SD 大鼠血浆 57 μ L,分别加入 3 μ L 上述配制好的标曲工作溶液及质控工作液,涡旋混匀,得到各个化合物相应的标准曲线及质控样品。

标准曲线、质控样品及待测血浆样品处理流程如下:样

品处理方法:分别取 20 μ L 上述配制好的标准曲线样品和质控样品以及自冷冻冰箱中取出并溶化至室温的待测血浆样品或处理好的待测稀释样品到 EP 管中,加入 60 μ L 上述配制好的内标工作溶液,涡旋混匀 1 min 后在 13 000 r/min、4℃ 条件下离心 10 min,取 60 μ L 上清液至 96 孔板内,经氮气吹干后加入 120 μ L 20% ACN/水溶液复溶,再经混匀仪上混合 10 min,将处理好的样品放置于自动进样器中,20 μ L 进样检测。

1.2.2.5 液质条件 高效液相系统:Agilent 1100;色谱柱:Gemini C18 规格:50 mm $\times$ 4.6 mm;粒径:5 μ m;柱温:室温;流速:1.0 mL/min;流动相:A 相:含 0.1% 甲酸的水溶液,B 相:含 0.1% 甲酸的乙腈溶液。液相梯度条件见表 1,质谱条件采用大气压电喷雾电离源(ESI),离子化温度(TEM)设定为 400℃,离子源喷雾电压(IS)为 -4 500 V,碰撞气(CAD)为 6 psi,摄入电压(EP)为 -8 V,碰撞室射出电压(CXP)为 -16 V,选择负离子扫描方式。其他特征参数见表 2。

表 1 液相梯度条件

时间/min	比例/A%	比例/B%
0.01	80	20
0.30	80	20
1.40	5	95
2.09	5	95
2.10	80	20
2.60	80	20

表 2 质谱条件

分析物	母离子	子离子	DP 电压/V	CE 电压/eV
芒果苷	421.1	301.1	-80	-29
双氯芬酸	294.0	250.1	-46	-14

注:DP,正离子模式优化去簇电压;CE:碰撞电压

1.3 统计学处理

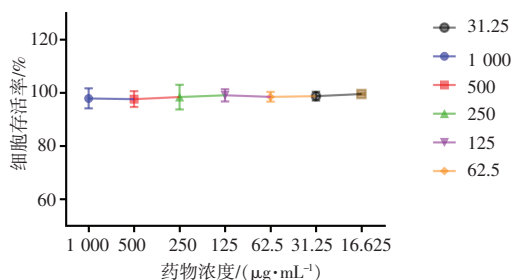
细胞实验中,数据处理使用 Graph-Pad 9.0 统计学软件。结果均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多样本均数比较用单因素方差分析,其两两比较采用 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

药代动力学实验中,原始数据由 AB Sciex 公司质谱仪软件 Analyst 1.6.1 采集和计算,标准曲线用线性回归,权重系数均为 $1/\lambda^2$ 。使用计算机程序 Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, USA)处理数据和制图。采用 WinNolin 6.4 处理软件统计矩方法计算药动学参数。

2 结果

2.1 芒果苷对 C2C12 细胞增殖的影响

整个实验设置浓度下,均未见芒果苷对 C2C12 细胞增殖有明显的抑制或促进作用,故根据实际情况,设置实验终浓度为 1 000、500、250、125、62.5 μ g/mL(图 2)。

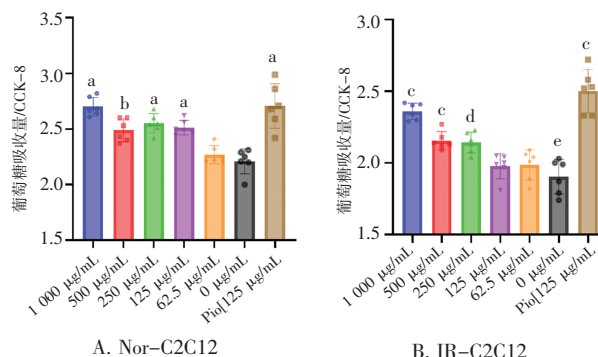
图2 芒果苷对 C2C12 细胞增殖的影响 ($n=6$)

2.2 芒果苷 C2C12 细胞葡萄糖消耗的影响

为全面考察芒果苷的降糖作用,同时验证 Nor-C2C12 与 IR-C2C12 在芒果苷处理下的葡萄糖吸收情况,分别考察芒果苷预防与治疗效果。IR-C2C12 的葡萄糖吸收明显低于 Nor-C2C12,表明 IR 模型建立成功($P<0.01$)。在 Nor-C2C12 实验中,与药物未给药组($0 \mu\text{g/mL}$)相比,芒果苷 1 000、500、250 $\mu\text{g/mL}$ 3 个浓度干预组的细胞葡萄糖吸收明显增加($P<0.01$),但效果不及 Pio 组。在 IR-C2C12 实验中,与药物未给药组($0 \mu\text{g/mL}$)相比,芒果苷 1 000、500、250、125 $\mu\text{g/mL}$ 4 个浓度干预组的细胞葡萄糖吸收明显增加($P<0.01$)。无论是 Nor-C2C12 还是 IR-C2C12,芒果苷均显示出较好的提高葡萄糖吸收的作用(表 3、图 3)。

表 3 芒果苷对 C2C12 细胞葡萄糖吸收的影响 ($\bar{x} \pm s$)

实验	剂量/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	葡萄糖吸收 GC/ CCK-8/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	P 值
Nor-C2C12	0	2.21 ± 0.11	
	Pio	2.71 ± 0.20	0.000
	1 000	2.70 ± 0.09	0.000
	500	2.49 ± 0.10	0.001
	250	2.55 ± 0.09	0.000
	125	2.51 ± 0.07	0.000
IR-C2C12	0	1.90 ± 0.12	0.001
	Pio	2.50 ± 0.15	0.000
	1 000	2.36 ± 0.06	0.000
	500	2.16 ± 0.06	0.000
	250	2.14 ± 0.07	0.002
	125	1.98 ± 0.09	0.257
	62.5	1.99 ± 0.11	0.243
F 值		37.950	
P 值		<0.001	



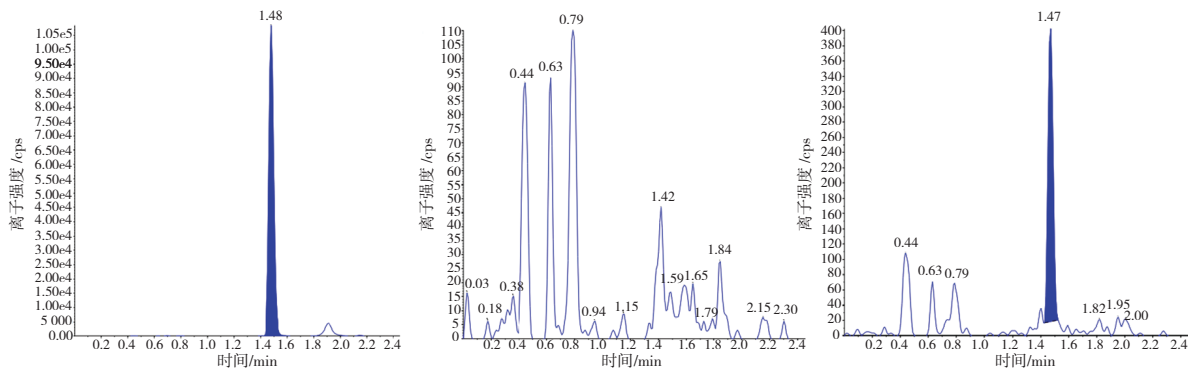
注:a, Nor-C2C12 细胞实验中与未给药组($0 \mu\text{g/mL}$)比较, $P=0.000$; b: Nor-C2C12 细胞实验中与未给药组($0 \mu\text{g/mL}$)比较, $P=0.001$; c: IR-C2C12 细胞实验中与未给药组($0 \mu\text{g/mL}$)比较, $P=0.000$; d: IR-C2C12 细胞实验中与未给药组($0 \mu\text{g/mL}$)比较, $P=0.002$; e: IR-C2C12 未给药组($0 \mu\text{g/mL}$)与 Nor-C2C12 未给药组($0 \mu\text{g/mL}$)比较, $P=0.001$

图3 芒果苷对 C2C12 细胞葡萄糖吸收的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

2.3 芒果苷 SD 大鼠体内药代动力学分析

2.3.1 方法学检测 从图 4 可以看出,待测药物峰分离良好,且血浆中的内源物质不干扰待测成分的测定,方法具有良好的专属性。以待测物质量浓度(ng/mL)为横坐标 X,待测物峰面积与内标峰面积比值为纵坐标 Y 进行线性回归,求得回归方程,标准曲线最低点即为定量下限。得到芒果苷的线性方程为: $Y=0.000138X+0.0000212$ ($r^2=0.9924$),在 2.00~2 000.00 ng/mL 范围内线性关系良好,定量下限为 2.00 ng/mL 。准确度为 85.70%~106.80%,表明该方法准确、可靠,且重复性好,符合生物样品分析方法要求。

2.3.2 芒果苷药代动力学分析 大鼠口服芒果苷后,不同时间点的血浆药物浓度见表 4,非房室药代动力学参数见表 5,药-时曲线见图 5。由表 5 可知,芒果苷口服后可在 (1.75 ± 0.61) h 左右迅速达到峰浓度,表示该药物发挥作用相对较快。与此同时,由峰浓度和药-时曲线下面积可知,该药物在体内吸收利用较为充分,生物利用度较高, $\text{AUC}_{\text{last}}/\text{AUC}_{\text{INF}_{\text{pred}}}= (97.52 \pm 2.34)\%$ 。此外,由芒果苷的达峰时间和药物平均滞留时间可知,该药达峰不久后便消除,在 10 h 时血药浓度几乎为 0,表明该药在体内代谢、排泄速度较快。



注:浓度 2 000 ng/mL ,纵坐标最大值为 1.05×10^5 注:纵坐标最大值为 110

A. 血浆标准添加样品

B. 空白血浆

C. 实测血样

图4 芒果苷测定 LC-MS 图谱

表 4 大鼠单次口服 20 mg/kg 芒果苷后不同时间点血浆中芒果苷的浓度 (ng/mL)

时间/h	动物编号						平均值	标准差
	301	302	303	304	305	306		
0.25	36.4	27.5	28.4	25.5	26.6	50.1	32.4	9.5
0.5	38.8	37.5	45.8	36.2	87.6	112.6	59.8	32.4
1	66.5	45.1	71.4	45.7	71.4	139.2	73.2	34.5
2	73.3	81.6	95.6	50.6	83.4	155.2	90.0	35.3
4	26.6	37.0	31.1	21.9	30.5	76.7	37.3	19.9
6	10.7	4.7	13.2	10.3	7.6	15.7	10.4	3.9
8	5.3	BLQ	3.9	4.9	2.8	4.2	4.2	1.0
24	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NA	NA

注:BLQ 表示低于最低检测限,NA 表示不适用

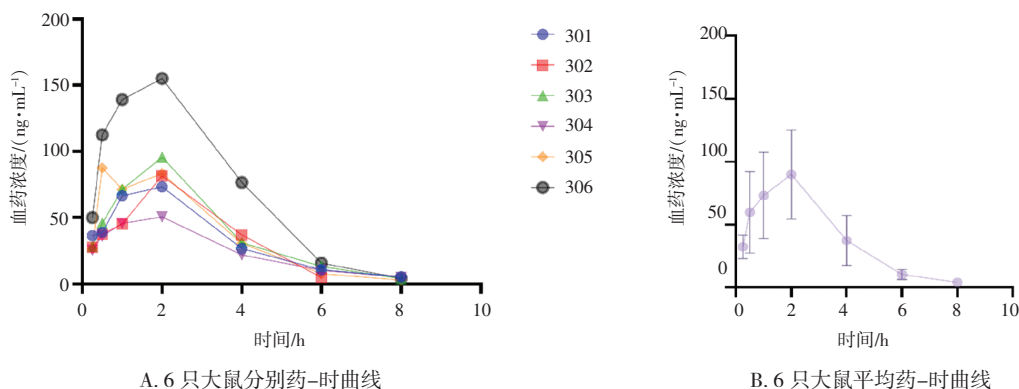


图 5 芒果苷大鼠体内药-时曲线

表 5 大鼠口服芒果苷后的非房室模型药代动力学参数 ($\bar{x} \pm s$)

药动学参数	数值
HL_Lambda_z/h	1.34 ± 0.38
T _{max} /h	1.75 ± 0.61
C _{max} /(ng·mL ⁻¹)	90.65 ± 35.18
AUC _{last} /(h·ng·mL ⁻¹)	318.40 ± 134.54
AUC _{INF_{pred}} /(h·ng·mL ⁻¹)	327.10 ± 132.41
MRT _{last} /h	2.47 ± 0.13
V _{z,F_{pred}} /(L·kg ⁻¹)	136.42 ± 70.39
Cl _{F_{pred}} /(L·h ⁻¹ ·kg ⁻¹)	67.48 ± 19.73

注:n=6;HL_Lambda_z 表示消除相的半衰期;T_{max} 表示达峰时间;C_{max} 表示达峰浓度;AUC_{last} 表示从给药时间开始到最后一点这段时间的曲线下面积;AUC_{INF_{pred}} 表示从给药开始到理论外推无穷远的时间的曲线下面积;MRT_{last} 表示平均滞留时间;V_{z,F_{pred}} 表示表观分布容积;Cl_{F_{pred}} 表示清除率

3 讨论

目前对芒果苷降糖活性的研究已有多篇报道^[19-22]。基于此,本研究同时验证了芒果苷在正常小鼠成肌细胞与 IR 小鼠成肌细胞上的降糖活性,并结合其在体内的药代动力学研究,从不同角度探

讨芒果苷作为降糖药物开发的潜能。本次细胞降糖活性实验结果显示,无论是 Nor-C2C12 还是 IR-C2C12,芒果苷均显示出较好的提高葡萄糖吸收的作用,并呈现一定的浓度依赖性。值得注意的是,芒果苷不仅可以提高 IR-C2C12 的葡萄糖吸收,对 Nor-C2C12 的葡萄糖吸收也有一定的促进作用。这个结果说明芒果苷不仅可以改善已经具有 IR 状态疾病细胞的葡萄糖吸收,对正常细胞也具有促进葡萄糖吸收的效果,也就是说芒果苷不仅具有治疗效果,还具有一定的预防效果。故其有望开发成为一个全面的降糖新药或降糖保健品。

芒果苷的药代动力学研究结果显示,芒果苷在体内吸收较快且生物利用度较高,代谢较快。因此,芒果苷口服后起效迅速,但同时芒果苷作为口服药物,其给药次数相对频繁。众所周知,DM 是一种慢性疾病,患者需要长期服药。患者长期服用芒果苷既有优点也存在缺点。优点是代谢较快,可减轻患者服药的胃肠道不良反应;缺点就是相比其他药物,可能需要加大剂量或增加服药频次。因此,后续对芒果苷的深入研究可以通过对化合物进行结构修饰或优化药物剂型,使其具有更强降糖活性的同时

保持较为持久的药效。本研究仅用一种体外细胞模型进行验证,具有一定的局限性。基于芒果苷良好的成药性,后续将使用多平台多模型对其活性及作用机制进行进一步研究,并期望通过对其进行结构修饰、优化药物剂型,在增强其降糖活性的同时延长活性作用时间。

综上所述,本项目研究成果为研究芒果苷的降糖活性及体内代谢运动特征提供了参考,为芒果苷进一步开发成为一种新的降糖药物或保健品奠定了理论基础。

参 考 文 献

- [1] Hodgson S, Cheema S, Rani Z, et al. Population stratification in type 2 diabetes mellitus: a systematic review[J]. Diabet Med, 2022, 39(1): e14688.
- [2] Kaul K, Tarr JM, Ahmad SI, et al. Introduction to diabetes mellitus[J]. Adv Exp Med Biol, 2012, 771: 1–11.
- [3] Gluvic Z, Zaric B, Resanovic I, et al. Link between metabolic syndrome and insulin resistance[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2017, 15(1): 30–39.
- [4] da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, et al. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue[J]. Physiol Rep, 2020, 8(19): e14607.
- [5] di Meo S, Iossa S, Venditti P. Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources[J]. J Endocrinol, 2017, 233(1): R15–R42.
- [6] 史洪波, 蔡强. 降糖药临床不良反应综述[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(3): 159–162.
- [7] Shi HB, Cai Q. Summary on adverse reactions of antidiabetic drugs[J]. Chin J Pharmacovigil, 2013, 10(3): 159–162.
- [8] Imran M, Arshad MS, Butt MS, et al. Mangiferin: a natural miracle bioactive compound against lifestyle related disorders[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 84.
- [9] 张闯, 陈世雨, 周伟伟, 等. 一测多评法同时测定尖叶假龙胆中龙胆苦苷、芒果苷、当药醇苷、木犀草素、去甲基雏菊叶龙胆酮及雏菊叶龙胆酮[J]. 中草药, 2021, 52(15): 4675–4680.
- [10] Zhang C, Chen SY, Zhou WW, et al. Simultaneous determination of gentiopicroside, mangiferin, swertianolin, luteolin, demethylbellidifolin and bellidifolin in *Gentiana Acuta* by QAMS method[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(15): 4675–4680.
- [11] 张幸福, 骆桂法, 王燕. HPLC 同时测定抱茎獐牙菜中獐牙菜苦苷、龙胆苦苷和芒果苷含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(12): 61–64.
- [12] Zhang XF, Luo GF, Wang Y. Simultaneous determination of swertianolin, gentiopicroside and mangiferin in *Swertia franchetiana* by HPLC[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2014, 20(12): 61–64.
- [13] 孙晨瑜, 谢国勇, 秦民坚. 芒果苷在植物界的分布及药理活性研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2017, 36(4): 39–45, 49.
- [14] Sun CY, Xie GY, Qin MJ. Distribution of mangiferin in plant kingdom and its pharmacological research progress[J]. Chin Wild Plant Resour, 2017, 36(4): 39–45, 49.
- [15] Vyas A, Syeda K, Ahmad A, et al. Perspectives on medicinal properties of mangiferin[J]. Mini Rev Med Chem, 2012, 12(5): 412–425.
- [16] Du SY, Liu HR, Lei TT, et al. Mangiferin: an effective therapeutic agent against several disorders (review)[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(6): 4775–4786.
- [17] Zhang Q, Kong XJ, Yuan H, et al. Mangiferin improved palmitate-induced insulin resistance by promoting free fatty acid metabolism in HepG2 and C2C12 cells via PPAR α ; mangiferin improved insulin resistance[J]. J Diabetes Res, 2019, 2019: 2052675.
- [18] Apontes P, Liu ZB, Su K, et al. Mangiferin stimulates carbohydrate oxidation and protects against metabolic disorders induced by high-fat diets[J]. Diabetes, 2014, 63(11): 3626–3636.
- [19] Aswal S, Kumar A, Chauhan A, et al. A molecular approach on the protective effects of mangiferin against diabetes and diabetes-related complications[J]. Curr Diabetes Rev, 2020, 16(7): 690–698.
- [20] 魏颖, 苏秀兰, 徐瞰海. 蒙药诃子水提物成分分析及改善胰岛素抵抗作用机制研究[J]. 生命的化学, 2021, 41(3): 585–594.
- [21] Wei Y, Su XL, Xu TH. Composition analysis of water extract of Mongolian medicine *Terminalia chebula* and mechanism in improving insulin resistance[J]. Chem Life, 2021, 41(3): 585–594.
- [22] Chen XB, Zhao XY, Lan FZ, et al. Hydrogen sulphide treatment increases insulin sensitivity and improves oxidant metabolism through the CaMKK β -AMPK pathway in PA-induced IR C2C12 cells[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13248.
- [23] 李可, 吴丽丽, 秦灵灵, 等. 藤茶总黄酮调节 C2C12 细胞胰岛素抵抗的作用和机制研究[J]. 世界中医药, 2021, 16(19): 2885–2890.
- [24] Li K, Wu LL, Qin LL, et al. Study on effects and mechanisms of regulation of total flavonoids from *Ampelopsis grossedentata* on insulin resistance of C2C12 cells[J]. World Chin Med, 2021, 16(19): 2885–2890.
- [25] Munhoz ACM, Frode TS. Isolated compounds from natural products with potential antidiabetic activity: a systematic review[J]. Curr Diabetes Rev, 2018, 14(1): 36–106.
- [26] Li XJ, Du ZC, Huang Y, et al. Synthesis and hypoglycemic activity of esterified derivatives of mangiferin[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(3): 296–301.
- [27] Sekar V, Mani S, Malarvizhi R, et al. Positive interaction of mangiferin with selected oral hypoglycemic drugs: a therapeutic strategy to alleviate diabetic nephropathy in experimental rats[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(6): 4465–4475.
- [28] Sekar V, Mani S, Malarvizhi R, et al. Antidiabetic effect of mangiferin in combination with oral hypoglycemic agents metformin and gliclazide[J]. Phytomedicine, 2019, 59: 152901.

(责任编辑: 冉明会)