

参芪降糖颗粒对2型糖尿病模型大鼠血糖血脂的改善作用及其量效关系研究

高慧^{1*}, 于露²(1.天津市第五中心医院药剂科, 天津 300450; 2.天津市第一中心医院器官移植中心, 天津 300192)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)13-1801-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.13.21

摘要 目的:研究参芪降糖颗粒对2型糖尿病模型大鼠血糖血脂的改善作用及其量效关系。方法:将90只大鼠随机分为正常组(12只,给予水)和实验组(78只),实验组大鼠以高脂饮食+ip链尿佐菌素复制2型糖尿病模型,造模成功后取60只大鼠随机分为模型组(水)、阳性对照组(罗格列酮片,0.04 mg/100 g)和参芪降糖颗粒低、中、高剂量组(0.025、0.05、0.1 g/100 g,分别记为SL、SM、SH组),ig给药,每天1次,连续30 d。测定大鼠体质量、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(Fins)、空腹C肽和血清中尿素氮(BUN)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。结果:与正常组比较,模型组大鼠体质量减少,BUN、FBG、Fins、TC、TG水平升高,空腹C肽、HDL-C水平降低($P<0.05$)。与模型组比较,各给药组大鼠血清中BUN、FBG、Fins、TC、TG水平降低,空腹C肽、HDL-C水平升高;阳性对照组和SM、SH组大鼠体质量增加($P<0.05$)。与SL组比较,阳性对照组及SM、SH组大鼠FBG、Fins、TC、TG、LDL-C水平降低,空腹C肽水平升高;阳性对照组和SH组大鼠BUN水平降低,HDL-C水平升高($P<0.05$)。与SM组比较,阳性对照组及SH组大鼠TG、LDL-C水平降低,HDL-C水平升高;SH组大鼠FBG、Fins、TC水平降低,空腹C肽水平升高($P<0.05$)。结论:参芪降糖颗粒对2型糖尿病大鼠血糖血脂有一定的改善作用,并呈现一定的量效关系。

关键词 参芪降糖颗粒;2型糖尿病;血糖;血脂;量效关系;大鼠

Improvement Effect of Shenqi Jiangtang Granules on Blood Glucose and Blood Lipid in Type 2 Diabetic Model Rats and Its Dose-effect Relationship Study

GAO Hui¹, YU Lu²(1.Dept. of Pharmacy, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China; 2.Organ Transplantation Center, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the improvement effect of Shenqi jiangtang granules on blood glucose and blood lipid in type 2 diabetic model rats and its dose-effect relationship. METHODS: 90 rats were randomly divided into normal group (water, 12 rats) and experimental group (78 rats). The experimental group was given high fat diet and streptozotocin intraperitoneally to induce type 2 diabetic model, and 60 model rats were randomly divided into model group (water), positive control group (Rosiglitazone tablet, 0.04 mg/100 g), Shenqi jiangtang granule low-dose, medium-dose and high-dose groups (0.025, 0.05 and 0.1 g/100 kg, SL, SM and SH groups); they were given relevant medicine intragastrically once a day for 30 days. The body weight, fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (Fins), fasting C-peptide and serum levels of blood urea nitrogen (BUN), total cholesterol (TC), glycerin trilaurate (TG), LDL-C and HDL-C were determined. RESULTS: Compared with normal group, body weight, fasting C-peptide and HDL-C decreased in model group, while BUN, FBG, Fins, TC and TG increased ($P<0.05$). Compared with model group, the levels of BUN, FBG, Fins, TC and TG decreased in treatment groups while fasting C-peptide and HDL-C increased; body weight of rats increased in positive group, SM and SH groups ($P<0.05$). Compared with SL group, the levels of FBG, Fins, TC, TG and LDL-C decreased in positive group, SM and SH groups, while the level of fasting C-peptide increased; the level of BUN decreased in positive control group and SH group, while HDL-C increased ($P<0.05$). Compared with SM group, the levels of TG and LDL-C decreased in positive control group and SH group, while HDL-C level increased; the levels of FBG, Fins and TC decreased in SH group, while the level of fasting C-peptide increased ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Shenqi jiangtang granules can improve blood glucose and lipid in type 2 diabetic model rats in a dose-dependent manner.

KEYWORDS Shenqi jiangtang granules; Type 2 diabetes; Blood glucose; Blood lipid; Dose-effect relationship; Rats

由于2型糖尿病(T2DM)患者长期处于高血糖环境中,而高血糖环境易导致糖尿病足和糖尿病眼病、肾病等并发症发生^[1]。及时有效的治疗T2DM有助于防止并发症的发生,延长患者生命^[2]。目前,T2DM的治疗药物包括双胍类、磺脲类、噻唑烷二酮类、苯甲酸衍生物类和 α -葡萄糖苷酶抑制剂等^[3]。但

*副主任药师。研究方向:中药药理学。电话:022-65665047。
E-mail:13820020511@qq.com

大部分降糖药长期使用易引起毒副作用,治疗效果不理想^[4]。随着人们对中医药研究的不断深入,发现采取中药进行辅助治疗不仅可以促进治疗效果,还可减少不良反应。

参芪降糖颗粒的主要成分包括人参、黄芪、地黄等。研究显示其对气阴两虚、脾肾不足型糖尿病、糖尿病肾病以及糖尿病周围神经病变都有一定疗效。相关研究者就参芪降糖颗粒辅助治疗T2DM的疗效进行了观察,结果发现参芪降糖颗粒

联合二甲双胍治疗T2DM患者12周后可以明显降低患者的空腹血糖、餐后2h血糖(2hPG)以及糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平,改善临床症状^[5-6]。为进一步探究其对T2DM患者生化指标的影响,在本实验中笔者通过采用高脂饮食加ip链脲佐菌素(STZ)诱导T2DM大鼠模型,就参芪降糖颗粒对T2DM模型大鼠血糖血脂及生化指标的改善作用及其量效关系进行了研究,现将结果报告如下。

1 材料

1.1 仪器

ES-200全自动生化分析仪(南京颐兰贝生物科技有限公司);H1650-W/H1650W台式微量高速离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

罗格列酮片(成都恒瑞制药有限公司,批号:H20030569,规格:4 mg/片);参芪降糖颗粒(鲁南厚普制药有限公司,批号:0401021,规格:3 g/袋);STZ(美国Sigma公司,批号:S0130,纯度:98%);人血清胰岛素放射免疫分析试剂盒(潍坊三维生物工程集团有限公司,批号:S20083066);三酰甘油(TG)测定试剂盒(浙江泰司特生物技术有限公司,批号:59400387826);人高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(上海信然实业有限公司,批号:54214525012、54212013453);水为蒸馏水。

1.3 动物

健康Wistar大鼠,♂,90只,10周龄,体质量200~250 g,平均体质量(220±15)g,购自四川大学华西医院动物实验研究中心[许可证号为SCXK(川)2013-026],饲养于23~25℃、湿度为40%~60%、光照12h的环境中。

2 方法

2.1 动物造模、分组与给药

选取健康Wistar大鼠90只,编号后采用随机数字表法分为正常组(12只,普通饲料喂养1个月)和实验组(78只,高脂饲料喂养1个月)。实验组大鼠适应环境饲养1d后,采取自配的高脂高糖饲料(包括猪油20%、蔗糖20%、蛋黄4%、基础饲料56%)饲养60d,然后按照35 mg/kg剂量ip新配制的STZ溶液,每天1次。7d后,尾部采血测定大鼠空腹血糖浓度,若血糖浓度>16.7 mmol/L则表示建模成功。选择造模成功的大鼠60只再次随机分为模型组、阳性对照组和参芪降糖颗粒低、中、高剂量组(记为SL、SM、SH组),每组12只。正常组和模型组大鼠ig水,SL、SM、SH组大鼠分别按0.025、0.05、0.1 g/100 g [1 ml/100 g(体质量)]ig相应药液(根据体表面积法换算分别为人临床用量的5、10、20倍),阳性对照组大鼠按0.04 mg/100 g [1 ml/100 g(体质量)](换算方法同上,为人临床用药的6倍剂量)ig罗格列酮混悬液;每天给药1次,连续30d。观察不同时期大鼠体质量变化。

2.2 指标检测

所有大鼠给药完成后适应性饲养1周,经眼底静脉丛穿刺取血,即刻以强生血糖仪测定血糖浓度。用干净的EP管装剩余血,以离心半径4.5 cm、12 000 r/min离心10 min,使用0.22 μm滤膜过滤,收集上清液,采用全自动生化分析仪测定血清中尿素氮(BUN)和空腹C肽水平。采用过氧化物酶法测定血清总胆固醇(TC):酶试剂与血清混匀后,37℃保温10 min,试管加3 ml水混匀,用分光光度计比色,于500 nm波长处以仅

含蒸馏水的空白管调零,读出吸光度。放射免疫分析法测定空腹胰岛素(Fins)水平,甘油酸氧化酶法测定TG水平,ELISA法测定HDL-C、LDL-C水平,均严格按照试剂盒说明书进行操作。分别于注射STZ 1周和给药3个月后检测上述指标。

2.3 统计学方法

采用SAS 9.0软件进行数据分析及统计处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK-*q*检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠体质量变化情况

入组时,6组大鼠的体质量差异无统计学意义($P > 0.05$)。喂养1个月后,STZ注射1周后模型组大鼠的体质量显著高于正常组($P < 0.05$)。给药3个月后,模型组大鼠的体质量明显低于正常组($P < 0.05$),但SL、SM、SH组及阳性对照组大鼠体质量与正常组差异无统计学意义($P > 0.05$);SM、SH组及阳性对照组大鼠体质量明显高于模型组($P < 0.05$)。SL、SM、SH组与阳性对照组大鼠在不同时期体质量差异均无统计学意义($P > 0.05$)。各组大鼠不同时期体质量测定结果见表1。

表1 各组大鼠不同时期体质量测定结果($\bar{x} \pm s, g$)

Tab 1 Body weight of rats in each group at different periods

组别	<i>n</i>	入组时	喂养1个月	STZ注射1周	给药3个月
正常组	12	234.5±11.6	344.8±17.2	362.8±19.4	440.5±21.7
模型组	12	228.5±13.5	402.9±20.3*	411.3±18.0*	422.6±19.2*
SL组	12	231.7±14.2	405.8±19.6*	414.6±20.5*	432.6±22.9
SM组	12	230.9±12.9	408.5±16.9*	413.7±21.9*	436.7±24.5*
SH组	12	227.8±13.0	407.4±15.6*	410.8±19.3*	438.0±22.1*
阳性对照组	12	236.2±13.7	410.8±16.7*	412.5±20.7*	437.4±21.5*

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. normal group, * $P < 0.05$; vs. model group, * $P < 0.05$

3.2 各组大鼠血糖、血清指标测定结果

注射STZ 1周后,模型组及各给药组大鼠血清中BUN、FBG、Fins水平明显高于正常组,空腹C肽水平明显低于正常组($P > 0.05$)。给药3个月后,SL、SM、SH组大鼠血清中BUN、FBG、Fins水平明显降低,空腹C肽水平明显升高,并且随着剂量增加,升高/降低效果越显著($P < 0.05$)。各组大鼠BUN、FBG、Fins、空腹C肽水平测定结果见表2。

3.3 各组大鼠血脂指标测定结果

注射STZ 1周后,模型组及各给药组大鼠TC、TG、LDL-C水平显著高于正常组,HDL-C水平显著低于正常组($P < 0.05$)。给药3个月后,与模型组比较,SL、SM、SH组大鼠TC、TG、LDL-C水平均降低,HDL-C水平升高,并且随着剂量的增加,降低/升高效果越显著($P < 0.05$)。各组大鼠不同时期血脂指标水平测定结果见表3。

4 讨论

T2DM的主要致病原因为胰岛β细胞分泌缺陷和胰岛素抵抗,两者共同导致患者出现高血糖^[7]。在中医研究中糖尿病属于“消渴”范畴,主要发病机制为情志失调、阴虚燥热和五脏虚弱等;初期积热伤阴,随着疾病的进展逐渐出现气阴两虚之候,气阴两虚证型也是临床上最常见的证型;治疗需以益气养阴、清热解渴、化痰活血为主^[8]。参芪降糖颗粒是一种治疗T2DM的中成药,其主要组成为黄芪、山药、五味子、地黄、天花

表2 各组大鼠不同时期BUN、FBG、Fins、空腹C肽水平测定结果($\bar{x} \pm s, n=12$)

Tab 2 Levels of BUN, FBG, Fins and fasting C-peptide of rats in each group at different periods($\bar{x} \pm s, n=12$)

测定时间	组别	BUN, mmol/L	FBG, mmol/L	Fins, mIU/L	空腹C肽, mmol/L
STZ注射1周	正常组	6.13±0.72	6.59±0.64	31.62±4.28	0.68±0.04
	模型组	7.64±1.13*	19.26±1.99*	34.26±4.09*	0.29±0.05*
	SL组	7.83±1.22*	20.37±1.85*	35.12±4.89*	0.31±0.06*
	SM组	7.44±1.29*	20.36±1.92*	34.91±5.07*	0.28±0.04*
	SH组	7.59±1.34*	19.96±2.05*	35.29±5.16*	0.30±0.06*
	阳性对照组	7.60±1.37*	20.34±1.86*	35.30±5.52*	0.29±0.05*
给药3个月	正常组	6.20±0.75	6.61±0.70	31.22±4.30	0.69±0.07
	模型组	8.85±1.39*	20.81±2.05*	9.83±2.13*	0.30±0.06*
	SL组	7.20±1.30**	16.24±1.90**	17.05±3.18**	0.37±0.07**
	SM组	6.84±0.95**	14.22±1.83** ^Δ	19.26±3.35** ^Δ	0.41±0.06** ^Δ
	SH组	6.31±0.84** ^Δ	11.58±2.14** ^Δ [□]	22.64±4.03** ^Δ [□]	0.49±0.08** ^Δ [□]
	阳性对照组	6.42±0.97** ^Δ	14.00±1.77** ^Δ	21.37±4.11** ^Δ	0.47±0.07** ^Δ

注:与同期正常组比较,* $P<0.05$;与同期模型组比较,* $P<0.05$;与同期SL组比较,^Δ $P<0.05$;与同期SM组比较,[□] $P<0.05$

Note: vs. normal group at same period, * $P<0.05$; vs. model group at same period, * $P<0.05$; vs. SL group at same period, ^Δ $P<0.05$; vs. SM group at same period, [□] $P<0.05$

表3 各组大鼠不同时期血脂指标水平测定结果($\bar{x} \pm s, n=12$)

Tab 3 Levels of blood lipids of rats in each group at different periods($\bar{x} \pm s, n=12$)

测定时间	组别	TC, mmol/L	TG, mmol/L	HDL-C, mmol/L	LDL-C, mmol/L
STZ注射1周	正常组	1.35±0.32	0.81±0.26	0.74±0.13	0.27±0.06
	模型组	2.18±0.34*	2.32±0.57*	0.43±0.08*	0.69±0.17*
	SL组	2.16±0.33*	2.30±0.60*	0.41±0.11*	0.68±0.15*
	SM组	2.10±0.31*	2.28±0.59*	0.42±0.10*	0.67±0.16*
	SH组	2.12±0.32*	2.29±0.55*	0.39±0.09*	0.67±0.15*
	阳性对照组	2.14±0.30*	2.30±0.51*	0.41±0.10*	0.68±0.14*
给药3个月	正常组	1.36±0.33	0.80±0.27	0.75±0.14	0.28±0.07
	模型组	2.18±0.34*	2.32±0.57*	0.43±0.08*	0.69±0.15*
	SL组	1.92±0.35**	1.86±0.55**	0.49±0.06**	0.59±0.12**
	SM组	1.71±0.28** ^Δ	1.61±0.42** ^Δ	0.54±0.07**	0.50±0.10** ^Δ
	SH组	1.55±0.22** ^Δ [□]	1.20±0.39** ^Δ [□]	0.61±0.08** ^Δ [□]	0.39±0.09** ^Δ [□]
	阳性对照组	1.60±0.27** ^Δ	1.33±0.35** ^Δ [□]	0.59±0.07** ^Δ [□]	0.41±0.10** ^Δ [□]

注:与同期正常组比较,* $P<0.05$;与同期模型组比较,* $P<0.05$;与同期SL组比较,^Δ $P<0.05$;与同期SM组比较,[□] $P<0.05$

Note: vs. normal group at same period, * $P<0.05$; vs. model group at same period, * $P<0.05$; vs. SL group at same period, ^Δ $P<0.05$; vs. SM group at same period, [□] $P<0.05$

粉、泽泻和枸杞子等^[9]。研究显示,参芪降糖颗粒一方面可以通过增强胰岛素敏感性而减弱胰岛素抵抗,另一方面可以促进胰岛β细胞释放胰岛素^[10]。

在本项研究中,笔者就参芪降糖颗粒影响糖尿病模型大鼠生化指标的剂量关系进行了研究,并采用高脂饮食联合STZ诱导2型糖尿病大鼠模型。该模型是目前国际上公认的用于研究糖尿病的大鼠模型,STZ属于DNA烷基化试剂,对动物的胰岛β细胞有选择性破坏作用,小剂量STZ可以诱发T2DM大鼠模型^[11]。但是需要注意的是,大鼠经高脂饲料喂养到规定

体质量后,在禁食12 h的条件下ip小剂量STZ才有可能造模成功。

罗格列酮属噻唑烷二酮类抗糖尿病药,可通过提高胰岛素的敏感性而有效地控制血糖。动物研究证实,其能够增强肝脏、肌肉和脂肪组织对胰岛素的敏感性,并在脂肪组织内利用胰岛素调控的葡萄糖转运因子GLUT-4的基因表达增加,从而实现降糖作用,故笔者选其作为阳性对照药物。

本研究结果显示,给药3个月后,模型组、参芪降糖颗粒各剂量组大鼠BUN、FBG、Fins水平均呈降低的趋势,且随着剂量的增加,降低效果越显著;而空腹C肽水平逐渐升高,并且随着剂量增加,升高效果越显著。这表明参芪降糖颗粒可呈剂量依赖性地降低血糖、改善胰岛β细胞功能。给药3个月后,模型组和参芪降糖颗粒各剂量组大鼠TC、TG、LDL-C水平均呈现出降低的趋势,并且随着剂量增加,降低效果越显著;而HDL-C水平逐渐升高,并且随着剂量增加,降低效果越显著。这表明参芪降糖颗粒在降低血糖的同时还能发挥改善脂质紊乱的作用。

综上所述,参芪降糖颗粒对T2DM大鼠血糖血脂有一定的改善作用,并呈现一定的量效关系。

参考文献

- [1] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14):1 317.
- [2] Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12):33.
- [3] 孟艳秋,刘文虎,刘凤鑫,等.抗2型糖尿病药物研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(3):461.
- [4] 王建华.如何远离降糖药物的副作用[J]. *药物与人*, 2012, 28(3):18.
- [5] 李鸿涛,马晓北,龚燕冰.2型糖尿病中医辨证论治思路与方法[J]. *中医杂志*, 2013, 54(9):740.
- [6] 曾誌復,季美霞.参芪降糖颗粒联合胰岛素对磺脲类降糖药物继发性失效的2型糖尿病患者糖脂代谢及低血糖发作的影响[J]. *中国药房*, 2015, 26(15):2 065.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南:2013年版[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(8):1 227.
- [8] 裴智梅.参芪降糖颗粒辅助治疗2型糖尿病的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(16):4 461.
- [9] 汪晓妹.参芪降糖颗粒联合银杏叶胶囊治疗糖尿病周围神经病变52例[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(5):123.
- [10] 方朝晖,赵进东,舒仪琼,等.参芪降糖颗粒对2型糖尿病患者临床有效性的系统评价[J]. *江西中医药大学学报*, 2014, 26(5):32.
- [11] 吴晏,韩静,黄黎明,等.高脂喂养合并小剂量链脲佐菌素建立2型糖尿病大鼠模型[J]. *中国实验动物学报*, 2012, 20(2):11.

(收稿日期:2015-10-04 修回日期:2016-01-09)

(编辑:林 静)