

参地降糖颗粒对链脲佐菌素性糖尿病大鼠及正常大鼠胰岛 β 细胞功能的影响

李秋贵¹ 孙 蓉² 王 凌¹ 李 怡¹ 张希林² 吕丽萍²
常志彦¹ 高凤芝¹ 朱建伟² 常慧杰² 邱文升¹ 李文瑞¹

(¹ 北京医院瑞东糖尿病中西医结合研治中心 100730;

² 山东省中医药研究所 济南 250014)

摘要 参地降糖颗粒对链脲佐菌素性糖尿病大鼠的糖耐量异常有明显的改善作用,并可明显降低 AUC 区线下面积;对 STZ-DM 大鼠胰岛 β 细胞损伤有一定的修复作用;对正常大鼠的空腹血糖和血清胰岛素水平没有明显的影响,而优降糖组则影响明显。

关键词 参地降糖颗粒 链脲佐菌素 胰岛 β 细胞 糖耐量 血糖

Therapeutic Action of Shendi Jiangtang Powder on Diabetic Rats Induced by Streptozotocin

Li Qiugui¹, Sun Rong², Wang Ling¹, Li Yi¹, Zhang Xilin², Lu Liping²,

Chang Zhiyan¹, Gao Fengzhi¹, Zhu Jianwei², Chang Huijie², Qiu Wensheng¹,

Li Wenrui¹ (1 Ruidong Diabetic Research Center in Beijing Hospital, Beijing, 100730;

2 Shandong Institute of TCM, Jinan, 250014)

Abstract: Sugar tolerance abnormal diabetic rats induced by streptozotocin were dosed with shendi jiangtang powder and great improvement were achieved after administration. The lesion of pancreas cells of STZ-DM rats was also repaired after the medication, while serum insulin and the blood sugar of the normal rats were not affected; nevertheless the glyburide control group was affected by the medicine.

Key words: Shendi jiangtang powder, streptozotocin, pancreas β cell, sugar tolerance, blood sugar

参地降糖颗粒(人参、地黄、莪术等)是在大量临床实践的基础上,以中医辨证为主,结合现代医学对Ⅱ型糖尿病的认识和研究进展,以及现代药理研究,筛选出治疗气阴两虚的Ⅱ型糖尿病的有效药物。亦可用于普通糖尿病及葡萄糖耐量异常属气阴两虚者。本药具有益气养阴,清热活血之功效。现仅就参地降糖颗粒对链脲佐菌素性糖尿病大鼠及正常大鼠胰岛 β 细胞功能的影响报告如下。

1 材料

1.1 药物 参地降糖颗粒,每g颗粒含0.56g浸膏粉,每1g浸膏粉相当于3.28g生药。由山东省中医药研究所制剂一室提供,批号:971106,用时用水配成所需浓度的混悬液。降糖灵:山东省医药工业研究所制药厂出品,批号:970115,60kg人日服量为75~100mg。优降糖:山东省医药工业研究所制药厂出品,批号:970136,60kg人日服量为7.5~15mg。

1.2 试剂 胰岛素放免试剂盒由天津德普公司(DPC)提供。

1.3 仪器 美国产12孔 γ -放免测定仪;日本京都Ⅱ型GLUCOCARD血糖仪。

1.4 动物 Wistar种大鼠,购自山东省试验动物中心。合格证号:鲁动质970101。

2 方法

2.1 链脲佐菌素性糖尿病大鼠的试验 取上述Wistar种大鼠120只,雌雄兼用,体重160~200g。稳定饲养1周,其间取血测空腹血糖2次,以3.6~5.4mmol/L为入选动物标准。其中20只大鼠作为正常对照组。其余100只用链脲佐菌素(STZ)造模,造模后7~10d复测空腹血糖,以大于13.8mmol/L作为模型成功大鼠。将链脲佐菌素性糖尿病(STZ-DM)大鼠100只随机分为模型,参地降糖颗粒高、中、低剂量,降糖灵共5组。分别按3.24、1.62、0.81、0.009g/kg给药,给药体积为1.0ml/100g体重,模型组给等体积水灌胃,连续给药20d。试验前禁食8h,末次药后12h取血。其中每组各10只尾静脉取血做口服葡萄糖耐量试验(1.5g/kg),分别测空腹、口服葡萄糖后30、60、90、120min的血糖水平,计算空腹血糖及葡萄糖灌胃后60min血糖区线面积(Area Under Curve),结果经统计学处理。

$AUC = 0.5 \times 30\text{min} \times [\text{空腹血糖} + 30\text{min血糖} + 30\text{min血糖} + 60\text{min血糖}]$

每组各10只眼眶静脉取血,分别测空腹、口服葡萄糖后30、60、120min的胰岛素水平,之后立即将动物处死,迅速取胰腺固定,进行病理学检查。

2.2 正常大鼠的试验 取 Wistar 大鼠 50 只,雌雄各半,体重 160~200g。稳定饲养 1 周,其间取血测空腹血糖 2 次,以 3.6~5.4mmol/L 为入选动物标准。然后随机分为对照,参地降糖颗粒药物高、中、低剂量,优降糖共 5 组。分别按 3.24、1.62、0.81g/kg、1.35mg/kg 给药,给药体积为 1.0ml/100g 体重,对照组给等体积水灌胃,连续给药 20d。试验前禁食 8h,末次药后 12h,尾静脉取血,测空腹血糖和血清胰岛素水平,结果经统计学处理。

3 结果与分析

3.1 参地降糖颗粒对 STZ-DM 大鼠糖代谢的影响 见表 1、2。表 1 结果表明:参地降糖颗粒对 STZ-DM 大鼠的血糖升高有明显的降低作用,高、中、低剂量组与模型组比较均

有极显著的差异。表 2 结果表明:参地降糖颗粒对 STZ-DM 大鼠糖代谢有明显的改善作用,对葡萄糖引起的血糖升高有明显的降低作用,并明显降低血糖区线下面积。

表 1 参地降糖颗粒对 STZ-DM 大鼠空腹血糖的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	试验前血糖 (mmol/L)	造模后血糖 (mmol/L)	给药后血糖 (mmol/L)
正常组	4.6±0.5	4.3±0.7	4.6±0.7
造模组	4.7±0.6	22.7±6.7 ^{####}	20.5±8.2 ^{####}
高剂量组	4.3±0.9	21.9±5.7 ^{###}	6.8±2.9 ^{***#}
中剂量组	4.5±0.8	22.3±5.7 ^{###}	7.2±3.8 ^{***#}
低剂量组	4.4±0.7	22.4±6.9 ^{###}	7.9±3.7 ^{***#}
降糖灵组	4.5±0.8	22.1±5.9 ^{###}	6.9±1.9 ^{***#}

与正常组比[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$,^{###} $P<0.001$;
与造模组比^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$,^{***} $P<0.001$ (以下同)

表 2 参地降糖颗粒对 STZ-DM 大鼠葡萄糖耐量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	给葡萄糖灌胃后不同时间的血糖值(mmol/L)					AUC (mmol/L/h)
	0min	30min	60min	90min	120min	
正常组	4.6±0.7	8.6±1.9	14.7±2.9	12.6±2.3	7.8±1.6	547.5±44.0
造模组	16.4±2.8 ^{####}	21.4±3.5 ^{####}	22.0±4.0 ^{####}	19.4±3.9 ^{###}	15.0±4.2 ^{###}	1217.0±150.7 ^{####}
高剂量组	6.9±1.6 ^{***}	10.6±2.5 ^{***}	11.3±3.4 ^{***}	11.6±3.1 ^{**}	9.6±2.2 ^{**}	621.3±135.6 ^{***}
中剂量组	7.7±1.2 ^{***}	12.7±2.2 ^{***}	12.1±1.6 ^{***}	11.6±2.5 ^{**}	10.6±2.1 ^{**}	678.5±94.3 ^{***}
低剂量组	7.9±1.4 ^{***}	13.3±1.2 ^{***}	12.9±3.3 ^{***}	11.5±1.8 ^{***}	9.3±1.6 ^{***}	709.8±59.4 ^{***}
降糖灵组	6.6±1.6 ^{***}	11.5±4.2 ^{***}	16.7±7.2 ^{**}	12.1±2.4 ^{***}	12.0±4.4 [*]	695.4±232.0 ^{***}

3.2 参地降糖颗粒对 STZ-DM 大鼠胰岛 β 细胞功能的影响 表 3 结果表明:给糖负荷前模型组血清胰岛素水平明显低于正常组,说明链脲佐菌素对胰岛 β 细胞造成一定损伤。参地降糖颗粒高、中剂量组胰岛素水平明显高于造模组,说明参地降糖颗粒对链脲菌素造成的胰岛 β 细胞损伤有一定的修复作用。正常大鼠给糖负荷后 30min 胰岛素分泌增多,60min 出现胰岛素分泌高峰,其后逐渐下降。参地降糖颗粒高、中剂量组在给糖负荷后 30min 血清胰岛素水平迅速升高且明显高于造模组,对于改善 STZ-DM 大鼠糖代谢有一定的作用。

表 3 参地降糖颗粒对 STZ-DM 大鼠胰岛素水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	给葡萄糖灌胃后不同时间血清胰岛素(μU/ml)			
	0min	30min	60min	120min
正常组	29.4±4.3	41.4±6.5	47.0±8.6	37.5±6.8
造模组	18.6±1.9 ^{####}	26.0±4.1 ^{####}	24.6±4.0 ^{###}	21.7±4.2 ^{####}
高剂量组	25.0±4.7 ^{***}	42.1±10.1 ^{***}	45.5±20.4 ^{**}	30.1±9.5 [*]
中剂量组	26.4±6.8 ^{**}	40.0±14.8 ^{**}	29.7±4.0 [*]	25.5±6.1
低剂量组	18.4±5.5	28.0±6.6	28.7±11.9	22.7±10.7
降糖灵组	24.2±7.0 [*]	39.3±10.2 ^{**}	31.9±6.7 ^{**}	24.9±6.6

胰岛组织学观察 各组胰岛组织中,胰岛均有不同程度的损伤,即胰岛细胞数目及胰岛直径的减小。为便于评价,将胰岛破坏情

况按“+”~“++++”进行分级评分。即“+”:胰岛细胞减少不明显,多数视野中可找到胰岛,胰岛直径大于1/10低倍镜视野;“++”:胰岛细胞轻度减少,每个胰岛直径1/10~1/15低倍镜视野;“+++”:胰岛细胞明显减少,寻找多个视野偶可查见胰岛,每个胰岛直径小于1/20低倍镜视野;“++++”:几乎所有视野都找不到胰岛细胞。根据以上评分标准,并进行Ridit分析,具体见表4。与模型组相比,各用药组胰岛结构均有不同程度的改善,尤以高剂量为明显。

表4 参地降糖颗粒对STZ-DM大鼠胰岛组织病理学的影响

组别	n	+	++	+++	++++	P值
正常组	5	5	0	0	0	
造模组	5	0	0	0	5	**
降糖灵组	5	0	5	0	0	***
高剂量组	5	3	2	0	0	**
中剂量组	5	3	1	1	0	**
低剂量组	5	2	2	1	0	*

表5 参地降糖颗粒对正常大鼠空腹血糖及胰岛素的影响

($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	试验前血糖 (mmol/L)	给药后血糖 (mmol/L)	给药后胰岛素 (μ U/ml)
正常组	4.53 \pm 0.43	4.37 \pm 0.63	22.83 \pm 6.54
高剂量组	4.58 \pm 0.69	4.25 \pm 0.58	26.91 \pm 5.52
中剂量组	4.34 \pm 0.46	4.18 \pm 0.59	23.33 \pm 8.16
低剂量组	4.37 \pm 0.31	4.19 \pm 0.46	24.31 \pm 12.70
优降糖组	4.87 \pm 0.98	3.53 \pm 0.46	33.20 \pm 10.42 ^{††}

3.3 参地降糖颗粒对正常大鼠空腹血糖和血清胰岛素水平的影响 表5结果表明:参地降糖颗粒对正常大鼠的空腹血糖没有明显的降低作用,对正常大鼠的空腹血清胰岛素水平没有明显的影响,而优降糖组则明显升高。

4 结论

4.1 参地降糖颗粒对STZ-DM大鼠的糖耐量异常有明显的改善作用,并可明显降低AUC区线下面积;参地降糖颗粒对STZ-DM大鼠胰岛 β 细胞损伤有一定的修复作用,表现在给糖负荷前、后血清胰岛素水平明显高于造模组,以及对STZ-DM大鼠胰岛 β 细胞损伤有一定的修复作用。说明参地降糖颗粒在临床上治疗气阴两虚的Ⅱ型糖尿病获得良效,是通过修复被损伤的胰岛 β 细胞而发挥作用的,还可能与改善胰岛素抵抗或提高胰岛素生物效应有关。

4.2 参地降糖颗粒对正常大鼠的空腹血糖和血清胰岛素水平没有明显的影响,而优降糖组则影响明显。揭示参地降糖颗粒用于治疗葡萄糖耐量异常患者时,既可阻止其发展成糖尿病,又无发生低血糖之副反应。说明参地降糖颗粒具有治疗和预防糖尿病的双重功能,可能是由于服用本药后,患者体内胰岛素抵抗的改善或胰岛素生物效应的提高而发挥作用的。

(收稿:1998-10-27)