

消渴胶囊对2型糖尿病模型大鼠血糖和血脂的作用

王桂红¹, 朱璩², 吴勇², 谭永霞², 胡俊杰², 曾晶², 郑国华^{2*}

(1. 湖北中医药大学国医堂, 武汉 430061; 2. 湖北中医药大学药学院, 武汉 430065)

[摘要] **目的:**观察消渴胶囊对2型糖尿病模型大鼠的降血糖和降血脂作用。**方法:**Wistar大鼠70只,其中8只作为正常对照组。其余62只采用高脂高糖饲料喂养加小剂量ip链尿佐菌素(STZ)35 mg·kg⁻¹造大鼠2型糖尿病模型,将血糖值>7.0 mmol·L⁻¹的大鼠按照血糖浓度随机区组分为模型组,消渴胶囊高、中、低剂量组(0.4,0.2,0.1 g·kg⁻¹),阳性药组(格列本脲0.25 mg·kg⁻¹),连续ig给药36 d。给药期间每周测大鼠体质量,测量大鼠给药前1 d及给药后第8,16,24,32 d空腹血糖浓度,末次给药后12 h麻醉后断头处死大鼠。取血清测大鼠的血清胰岛素(INS)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)含量;取大鼠的胰腺组织做组织病理学检查。**结果:**与正常组比较,模型组大鼠的血糖明显升高($P < 0.01$),血清INS水平明显降低($P < 0.01$),血清TC, TG, LDL-C水平明显升高($P < 0.01$);与模型组比较,消渴胶囊低、中、高剂量组均有明显的降糖作用($P < 0.05$),消渴胶囊中剂量组可明显降低血清INS, TC, TG和LDL-C的水平($P < 0.05$)。病理检查结果显示中剂量和高剂量组大鼠胰岛数及岛内细胞数较模型组为多,形态较为规则,胰岛内分泌细胞形态接近正常组。**结论:**消渴胶囊对2型糖尿病模型大鼠有降血糖以及降血脂的作用。

[关键词] 消渴胶囊; 2型糖尿病; 血糖; 血脂

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)17-0171-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014170171

Hypoglycemic and Hypolipidemic Effects of Xiaoke Capsules on Type 2 Diabetic Rats

WANG Gui-hong¹, ZHU Huan², WU Yong², TAN Yong-xia², HU Jun-jie², ZENG Jing², ZHENG Guo-hua^{2*}

(1. Hubei University of Chinese Medicine, Guo Yi Tang, Wuhan 430061, China;

2. Faculty of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China)

[Abstract] **Objective:** To observe hypoglycemic and hypolipidemic effects of Xiaoke capsules on type 2 diabetic rats. **Method:** Except eight Wistar rats were as the normal control, the rest sixty-two type 2 diabetic rats were induced by feeding with high-fat and high-sugar diet and intraperitoneal injection of low-dose streptozotocin (STZ, 35 mg·kg⁻¹). According to the values of blood glucose concentration (>7.0 mmol·L⁻¹), the rats were randomly divided into diabetic model group, three Xiaoke capsules groups of high dose (0.4 g·kg⁻¹), medium dose (0.2 g·kg⁻¹) and low dose (0.1 g·kg⁻¹), and positive control (glibenclamide, 0.25 mg·kg⁻¹) group. During 36 d of continuous administration, body weights of the rats were measured weekly. The values of fasting blood glucose concentration were measured on 0, 8, 16, 24, 32 d of the experiment. After the last administration, 12 h latter, the rats were decapitated after anesthesia. Blood of the rats were collected for the analysis of serum insulin (INS), total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and low-density lipoprotein (LDL-C) levels. Pancreas of the rats were collected for histopathological examination. **Result:** Compared with normal group, model group, blood glucose was significantly increased ($P < 0.01$), serum INS was significantly decreased ($P < 0.01$), TC, TG, LDL-C was significantly increased ($P < 0.01$). Compared with model group, Xiaoke

[收稿日期] 20140409(006)

[第一作者] 王桂红, 副主任药师, 从事中药新制剂与新剂型的研究, Tel:18986026269, E-mail:516654434@qq.com

[通讯作者] * 郑国华, 教授, 博士生导师, 从事中药新制剂与新剂型的研究, Tel:027-62101102, E-mail:zgh1227@sina.com

capsules showed significant hypoglycemic effect ($P < 0.05$), and significant difference was observed compared to diabetic model group on serum INS, TC, TG and LDL-C levels ($P < 0.05$). Histopathological results indicated that more numbers and much more regular shape of islets and islet cells in the medium dose and high dose of treatment groups were observed with comparison to the model group, and the morphology of endocrine cells in islets were close to those of the normal group. **Conclusion:** Xiaoke capsules can decrease blood glucose, regulate blood lipids in type 2 diabetic rats.

[Key words] Xiaoke capsules; type 2 diabetics; blood glucose; blood lipid

长期以来,治疗 2 型糖尿病的药物主要集中为促进胰岛素分泌和改善胰岛素抵抗的西药,这些药物虽有显著的疗效,但是毒、副作用较大。近年来研究发现,中医中药因具有较好的降糖作用,作用温和持久,副作用小,能预防、延缓并发症的出现,因而越来越受到人们的关注。祖国医学称糖尿病为消渴病,其发病机制是燥热伤阴,结果是阴津亏耗,总的治疗大法是滋阴清热,润燥生津^[1]。消渴胶囊具有解肌退热,生津止渴,补气固表,益气养阴之功效,临床上主要用于治疗 2 型糖尿病。本研究采用链尿佐菌素(STZ)致 2 型糖尿病大鼠模型,观察消渴胶囊对实验性糖尿病大鼠的治疗效果,为临床用药提供理论依据。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 Wistar 大鼠,雄性,70 只,体重 180 ~ 220 g,由湖北省实验动物研究中心提供,合格证号 SCXK(鄂)2008-0005。

1.2 仪器 怡成超越血糖仪(北京怡成生物电子有限公司),TB-718E 型组织包埋机(湖北泰维医疗科技有限公司),RM2135 型石蜡切片机(德国 Leica 公司),TK-218 II 型摊片机(湖北泰维医疗科技有限公司),TC-1205 型组织自动脱水机(湖北泰维医疗科技有限公司)。

1.3 药品及试剂 消渴胶囊(由贵州辰宫生物制品有限公司提供,处方由葛根、生地黄、枸杞子、山茱萸、丹参、黄芪、翻白草、水蛭、苦瓜等 15 味中药组成,批号 20100508),格列本脲(天津太平洋制药有限公司,批号 100305),链尿佐菌素(STZ,美国 Sigma 公司,批号 20110212),胰岛素(INS)放射免疫试剂盒(北京北方生物技术研究所,批号 110420),总胆固醇(TC)测定试剂盒[德赛诊断系统(上海)有限公司,批号 20100419],糖化血清蛋白测定试剂盒(四川迈克生物科技股份有限公司,批号 20101123),甘油三酯(TG)检测试剂盒(宁波瑞源生物科技有限公司,批号 20100709),低密度脂蛋白(LDL-C)检测试剂盒(日本积水医疗株式会社,批号 20100924)。

2 方法

2.1 造模与分组给药 空白对照组 8 只,给予基础饲料喂养,待造模组大鼠 62 只,给予高脂高糖(67.5% 基础饲料,20% 白砂糖,10% 猪油,2.5% 蛋黄粉)饲料喂养 1 个月后,给予 ip 链尿佐菌素 STZ 35 mg·kg⁻¹[2]。STZ 临用前以 1:1.32 的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲溶液(pH 4.4)配制,ip STZ 前禁食不禁水 12 h,ip STZ 72 h 后测大鼠的空腹血糖浓度。以血糖值 > 7.0 mmol·L⁻¹[3] 作为 2 型糖尿病模型造模成功标准,共有 50 只大鼠。造模成功以后,按照大鼠空腹血糖浓度随机区组分组,分为糖尿病模型组,消渴胶囊高、中、低剂量组,阳性药组,每组 10 只,各组模型大鼠继续给予高脂高糖饲料喂养 2 周以巩固模型。造模成功后开始给药,消渴胶囊高、中、低剂量组 0.4,0.2,0.1 g·kg⁻¹,阳性药组给予格列本脲 0.25 mg·kg⁻¹[4],正常对照组、糖尿病模型组 ig 给予等体积的 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液,每天 1 次连续 36 d。末次给药后禁食 8 h,用 10% 水合氯醛 3 mL·kg⁻¹麻醉大鼠,断头取血,3 000 r·min⁻¹离心 10 min,取血清备测。

2.2 检测指标

2.2.1 大鼠体质量的测定 给药后每周称量大鼠的体质量。

2.2.2 大鼠空腹血糖 给药前,给药后 8,16,24,32 d 取大鼠末梢尾静脉血,采用怡成血糖仪测定大鼠空腹血糖。

2.2.3 大鼠血清 INS、血脂含量的测定 按照说明书检测 INS 含量。酶比色法测定血清 TG,TC,表面活性剂清除法(SUR 法)测定低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

2.2.4 病理检查 取大鼠的胰腺组织,做组织病理学分析。

2.3 数据统计 实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两组间 *t* 检验检测有效性。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 消渴胶囊对2型糖尿病大鼠生理形态和体质量的影响 空白组大鼠饮食、二便正常,毛色光滑,精神状态良好;模型大鼠饮食、二便明显增多,毛色枯黄,精神状态较差;消渴胶囊治疗组大鼠状态较前有所改善。在实验过程中,模型组、高剂量组和阳性药组各死亡2只老鼠,低剂量和中剂量组各死亡1只老鼠,死亡大鼠尸体解剖观察发现肺部有炎症,其余器官无明显肉眼可见的病变,可能是ig不当引起

的肺炎造成动物死亡。

与模型组比较,中剂量组大鼠的体质量第1周至第5周均明显升高($P < 0.05$)。见表1。

3.2 对2型糖尿病模型大鼠空腹血糖的影响 与空白组相比,模型大鼠的血糖明显升高,给药前各模型大鼠的空腹血糖无显著性差异,给药24 d后中剂量组空腹血糖比模型组明显降低($P < 0.05$),给药32 d后,低、中、高剂量组,阳性药组均比模型组明显降低($P < 0.05$)。见表2。

表1 消渴胶囊对2型糖尿病大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	体质量/g				
			第1周	第2周	第3周	第4周	第5周
空白	8	-	429 ± 31	435 ± 34	440 ± 35	435.3 ± 33.2	421.3 ± 30.0
模型	8	-	314 ± 50 ¹⁾	294 ± 49 ¹⁾	284 ± 41 ¹⁾	261.9 ± 33.5 ¹⁾	241.4 ± 31.6 ¹⁾
消渴胶囊	9	0.1	305 ± 51	297 ± 50	303 ± 37	292.9 ± 44.5	285.3 ± 39.9
	9	0.2	353 ± 31 ^{1,2)}	342 ± 37 ^{1,2)}	328 ± 28 ^{1,2)}	300.8 ± 39.1 ^{1,2)}	289.7 ± 44.5 ^{1,2)}
	8	0.4	333 ± 41	299 ± 95	317 ± 46.9	290.8 ± 45.5	268.0 ± 45.5
	8	0.25 × 10 ⁻³	320 ± 43	299 ± 42	284 ± 31.2	263.3 ± 26.9	254.5 ± 26.6

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ (表2~3同)。

表2 消渴胶囊对2型糖尿病模型大鼠空腹血糖和血清INS的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	空腹血糖/mmol·L ⁻¹					INS /mU·L ⁻¹
			第0天	第8天	第16天	第24天	第32天	
空白	8	-		4.47 ± 1.8	5.87 ± 1.0	7.07 ± 1.7	6.22 ± 0.72	359.7 ± 134.5
模型	8	-	11.54 ± 3.37	11.33 ± 3.64 ¹⁾	20.16 ± 3.36 ¹⁾	18.95 ± 2.97 ¹⁾	18.04 ± 2.34 ¹⁾	116.3 ± 22.6 ¹⁾
消渴胶囊	9	0.1	11.78 ± 4.31	10.19 ± 4.31	18.36 ± 4.74	13.72 ± 3.64	14.04 ± 4.18 ^{1,2)}	126.5 ± 21.8
	9	0.2	11.22 ± 3.44	9.31 ± 2.61	18.29 ± 4.22	13.58 ± 5.83 ^{1,2)}	13.24 ± 5.07 ^{1,2)}	153.9 ± 40.3 ^{1,2)}
	8	0.4	9.98 ± 1.68	11.15 ± 3.29	19.28 ± 1.93	17.51 ± 6.37	12.34 ± 6.12 ^{1,2)}	154.5 ± 69.0
	8	0.25 × 10 ⁻³	11.47 ± 2.71	10.88 ± 1.9	21.82 ± 3.95	15.63 ± 4.47	13.25 ± 2.66 ^{1,2)}	132.9 ± 31.6

3.3 对2型糖尿病模型大鼠血清INS的影响

与空白组相比,模型组大鼠的血清INS水平明显降低($P < 0.01$),与模型组相比消渴胶囊中剂量组血清INS水平明显升高($P < 0.05$)。见表2。

3.4 对2型糖尿病模型大鼠TC,TG,LDL-C的影响

与空白组相比,模型组大鼠的TC,TG,LDL-C水平明显升高($P < 0.01$),与模型组比较,消渴胶囊中剂量组大鼠的TC,TG水平明显降低($P < 0.01$),LDL-C水平显著降低($P < 0.05$)。见表3。

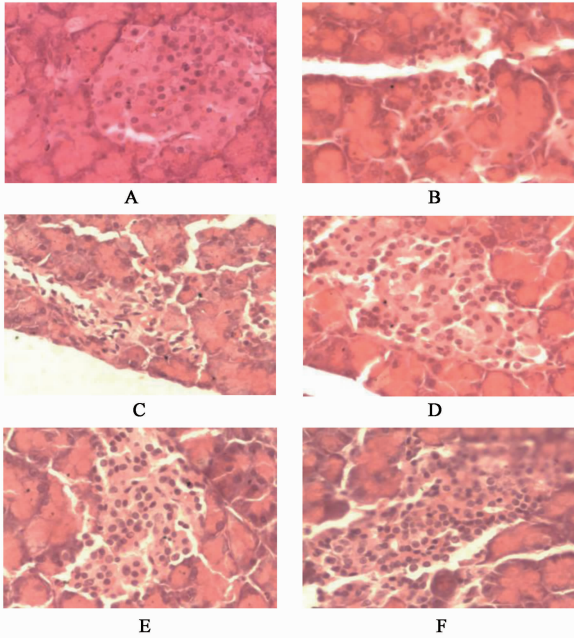
表3 消渴胶囊对2型糖尿病模型大鼠TC,TG,LDL-C的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	TC/mmole·L ⁻¹	TG/mmole·L ⁻¹	LDL-C/mmole·L ⁻¹
空白	8	-	1.51 ± 0.14	0.67 ± 0.14	0.65 ± 0.11
模型	8	-	2.16 ± 0.11 ¹⁾	1.64 ± 0.45 ¹⁾	1.07 ± 0.18 ¹⁾
消渴胶囊	9	0.1	2.02 ± 0.48	1.16 ± 0.40	1.03 ± 0.28
	9	0.2	1.7 ± 0.35 ³⁾	0.86 ± 0.44 ³⁾	0.87 ± 0.18 ²⁾
	8	0.4	2.06 ± 0.47	1.12 ± 0.46	1.03 ± 0.21
	8	0.25 × 10 ⁻³	1.02 ± 0.22	1.07 ± 0.35 ^{1,2)}	1.02 ± 0.22

3.5 胰腺病理切片观察分析 正常组大鼠胰岛呈着色淡浅的细胞团,边界清楚,形态规则,胰岛岛内细胞排列整齐,胰岛细胞数较多,大小一致分布均匀,细胞核呈紫蓝色,大而圆,核清晰,核仁明显,胞浆丰富呈淡粉色;模型组大鼠胰岛内细胞结构紊乱,胰

岛萎缩,胰岛数及岛内细胞数减少,细胞形态不规则,多数细胞核变形,固缩,大小不等,出现空泡变性,胰岛组织纤维增生,胰腺组织脂肪变;中剂量组和高剂量组大鼠胰岛数及岛内细胞数较模型组为多,形态较为规则,部分核固缩,胰岛内分泌细胞形态接近正常组,

边界较清楚,细胞排列较整齐,细胞分布较均匀。显示消渴胶囊对 2 型糖尿病模型大鼠的胰岛结构具有一定的改善、保护作用。组织病理切片见图 1。



A. 正常组;B. 模型组;C. 消渴胶囊 0.1 g·kg⁻¹组;
D. 消渴胶囊 0.2 g·kg⁻¹组;E. 消渴胶囊 0.4 g·kg⁻¹组;
F. 格列本脲 0.25 mg·kg⁻¹组

图 1 消渴胶囊对 2 型糖尿病模型大鼠胰腺的影响(HE 染色, ×400)

4 讨论

随着当代社会生活水平的提高,2 型糖尿病的发病率越来越高,2 型糖尿病的发病机制和其治疗受到了人们的热切关注,医学界对其也在进行着深入的研究。2 型糖尿病是以血糖水平升高及胰岛素抵抗为主要特征的一种代谢紊乱性疾病。2 型糖尿病的病因和发病机制尚未完全认识,目前认为其发病机制主要是胰岛素抵抗与胰岛素分泌不足^[5],而胰岛素分泌缺陷对糖尿病的发生、发展起关键作用,是引起 2 型糖尿病的主要原因。造 2 型糖尿病模型的化学药物 STZ 主要损伤胰岛细胞,特别是胰岛 B 细胞,可引起 B 细胞胰岛素分泌功能下降、胰岛素分泌减少^[6]。

糖尿病患者主要的症状为“三多一少”现象,即多食,多饮,多尿,体重下降,同时伴有高血糖等表现。改善糖代谢、控制血糖至理想水平是糖尿病治疗的主要目的之一^[7]。脂代谢紊乱也是 2 型糖尿病病程中最常见的病理生理改变之一^[8]。脂代谢紊乱不仅是构成胰岛素抵抗的组分,也是引起 B 细胞功能紊乱的因素之一^[9]。胰岛素是由胰岛 B 细

胞分泌的一种酸性蛋白质,胰岛素通过与胰岛素受体结合而启动磷酸化级联反应,同时,胰岛素可使葡萄糖转运蛋白从细胞内重新分布到细胞膜,而加速葡萄糖的转运,从而引起血糖的下降^[10]。胰岛素作用不足可引起脂蛋白脂酶活性下降、极低密度脂蛋白合成和清除障碍、肝脏甘油三酯酶活性下降,低密度脂蛋白受体活性下降,从而导致血中甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白升高^[11]。

本实验结果显示消渴胶囊能够降低 2 型糖尿病模型大鼠血糖,减轻 STZ 对大鼠胰岛 B 细胞分泌功能的损害的作用,还可明显改善 2 型糖尿病模型大鼠的脂代谢紊乱,此作用还有助于预防糖尿病心血管疾病并发症的发生。

[参考文献]

[1] 李小娟,王昕. 中医治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗的思路与方法[J]. 中医药学刊, 2005, 23(4):660.
[2] 陈永欣,韦锦斌. 链尿佐菌素诱导大鼠 2 型糖尿病并发症模型研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(3):63.
[3] 奚苗苗. 中药皂苷的抗糖尿病活性筛选和药效学研究[D]. 西安:第四军医大学, 2008.
[4] 马正东,陈磊,宋洪涛,等. 白背三七水提取物对 2 型糖尿病大鼠的降血糖作用及其机制[J]. 中草药, 2010, 41(4):623
[5] 王彦,杨静,阴津华. 初发 2 型糖尿病患者血脂联素和瘦素与胰岛素抵抗的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(7):838.
[6] 杨娜,孟宪丽,董光新,等. 链尿佐菌素加膳食诱导的小鼠 2 型糖尿病模型研究[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(1):74.
[7] 吉柳,汤新强,彭金咏. 基于糖代谢酶调节作用的中药抗糖尿病研究进展[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(23):3519.
[8] 段炼,李会军,闻晓东,等. 黄芪治疗糖尿病研究进展[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(7):776.
[9] 谷成英,王爱华,曾艺鹏,等. 脂代谢紊乱对 2 型糖尿病患者并发症合并症的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(8):1253.
[10] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity[J]. Nature Medicine, 2001, 7(8):941.
[11] 吴润生,范世锦,梅赞,等. 胰岛素小鼠皮下注射的降血糖作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(5):852.

[责任编辑 聂淑琴]