

# 丹皮酚联合丹参素对糖尿病大鼠的内皮功能及血液流变学的影响

白清

(河南省中医院, 郑州 450002)

**[摘要]** **目的:**观察丹皮酚联合丹参素对糖尿病大鼠的内皮功能及血液流变学情况的影响。**方法:**采用链脲佐菌素诱导建立大鼠的糖尿病模型,将模型成功的40只大鼠随机均分为模型组、丹皮酚组(2.5 mg·kg<sup>-1</sup>, ig)、丹参素组(5 mg·kg<sup>-1</sup>, ig)、丹皮酚和丹参素联合组(丹皮酚和丹参素 ig 剂量分别为2.5, 5 mg·kg<sup>-1</sup>),另取10只健康大鼠作为正常组,正常组和模型组 ig 给予蒸馏水,所有组均连续 ig 8周。观察大鼠体重、血糖、内皮功能及血液流变学指标变化。**结果:**①与模型组比较,丹皮酚组、丹参素组及联合组的血糖无显著性差异。②与正常组比较,模型组的一氧化氮(NO)降低,内皮素-1(ET-1)、第Ⅷ因子(vWF)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)升高( $P < 0.05$ );经过8周治疗后,与模型组比较,丹皮酚组和丹参素组的NO及vWF无明显差异,联合组NO显著升高( $P < 0.05$ ),vWF降低( $P < 0.05$ );丹皮酚组的ET-1无明显变化,而丹参素组和联合组的ET-1显著性升高( $P < 0.05$ );丹皮酚组、丹参素组和联合组的PAI-1降低均具有显著性差异( $P < 0.05$ );丹皮酚组的纤维蛋白原(Fg)无显著性差异,而丹参素组和联合组的Fg降低均具有显著性差异( $P < 0.05$ )。③与正常组比较,模型组的全血黏度、血浆黏度、红细胞压积及纤维蛋白均显著升高( $P < 0.05$ )。与模型组比较,丹皮酚组、丹参素组及联合组的全血黏度均明显降低( $P < 0.05$ ),丹皮酚组、丹参素组及联合组的红细胞压积均明显降低( $P < 0.05$ ),联合组的红细胞压积均高于丹皮酚组及丹参素组( $P < 0.05$ );丹参素组及联合组的纤维蛋白均明显低于模型组( $P < 0.05$ )。**结论:**丹皮酚和丹参素联用能改善实验性糖尿病大鼠的血液流变性,对糖尿病大鼠内皮功能具有一定的保护作用。

**[关键词]** 糖尿病; 丹皮酚; 丹参素; 内皮功能; 血液流变学

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)03-0110-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015030110

## Influence of Endothelial Function and Blood Rheology in Diabetic Rats by Paeonol and Tanshinol

BAI Qing (Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the influence of endothelial function and blood rheology in diabetic rats by paeonol and tanshinol. **Method:** Diabetic model was established by streptozotocin, the modeling 40 rats were randomly divided into model group, paeonol group (2.5 mg·kg<sup>-1</sup>, ig), tanshinol group (5 mg·kg<sup>-1</sup>, ig), paeonol combined with tanshinol group. Another 10 healthy rats were taken as normal control group, normal group and model group mice were given distilled water, the administration lasted 8 weeks. Body weight, blood sugar, the endothelial function and hemorheology index changes of rats were determined. **Result:** ① Compared with model group, there was no significant difference for the blood sugar in the phenol group, tanshinol group and combined group, compared with normal group, there was no significant difference. ② Compared with normal group, nitric oxide (NO), endothelin (ET-1), von Willebrand's factor (vWF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) were increased in model group ( $P < 0.05$ ), after 8 weeks treatment, compared with model group, there were no significant difference for vWF and NO in the phenol group, tanshinol group, NO in combined group significantly increased ( $P < 0.05$ ), vWF decreased ( $P < 0.05$ ); there were no significant for ET-1 in the phenol group, and ET-1 of tanshinol group and combined group significantly increased ( $P < 0.05$ ). There were significant difference for PAI-1 in the phenol group, tanshinol group and combined group ( $P < 0.05$ ); fibrinogen (Fg) in

**[收稿日期]** 20140713(006)

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金项目(81001632)

**[第一作者]** 白清, 副主任医师, 从事内分泌与代谢系统疾病的治疗, Tel: 13938512888, E-mail: baiqing0013598@126.com

the phenol group had no significant differences, and Fg in tanshinol group and combined group had significant difference ( $P < 0.05$ ). ③ Compared with normal group, in model group, whole blood low shear viscosity, whole blood high shear viscosity, plasma viscosity, erythrocyte and fibrin deposition pressure had significant difference ( $P < 0.05$ ). Compared with model group, the whole blood viscosity and high and low shear in the phenol group, tanshinol group and combined group were significantly lower ( $P < 0.05$ ), red blood cells were significantly lower ( $P < 0.05$ ), red blood cells of deposited in joint group were higher than that of group ( $P < 0.05$ ). Fibrous protein in tanshinol group and combined group was significantly lower than that of model group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Paeonol combined with tanshinol can improve the blood rheology of experimental diabetic rats, has certain protective effect on endothelial function of diabetic rats.

[**Key words**] diabetes; phenol; tanshinol; endothelial function; blood rheology

糖尿病患者长期存在处于高血糖状态,会存在各种组织如眼、肾、心脏、血管、神经的慢性损害、功能障碍,其中血管并发症是糖尿病致死致残的主要原因之一<sup>[1]</sup>。内皮功能异常是糖尿病心血管并发症发生发展的重要病理生理基础,血液流变学改变导致其微血管病变发生<sup>[2-3]</sup>。近年来,研究糖尿病血管病变的机制已成为热点,反映出内皮功能和血液流变性的改变在糖尿病血管病变中的意义受重视的程度越来越大<sup>[4]</sup>。丹皮酚为牡丹皮中主要的活性成分之一,具有镇痛、抗炎、解热和抑制变态反应等作用。丹参素是丹参中主要的活性成分之一,具有抑制血小板聚集、抗凝、抗动脉粥样硬化、降血脂、抗血栓等作用。丹皮酚和丹参素具有舒张动脉血管、抗缺血再灌注损伤、保护血管内皮功能等作用<sup>[5-6]</sup>。因此,本文观察丹皮酚和丹参素对糖尿病大鼠的内皮功能及血液流变学情况的影响。

## 1 材料

**1.1 动物** 雄性 Wistar 健康大鼠,体重 180 ~ 220 g,购于河南省实验动物中心,合格证号 SCXK(豫)2012A052。

**1.2 仪器** 美国 Humalyzer 2000 型自动生化分析仪,德国罗氏 ACCU-CHEK® Mobile 血糖仪, FASCO-3010 型全自动血液流变快测仪。

**1.3 药品与试剂** 丹皮酚和丹参素(由西安清乐生物科技有限公司提供,批号分别为 071201, 090208),链脲佐菌素(streptozotocin, STZ,由美国 Sigma 公司提供,批号 040M1367),尿糖试纸(德国罗氏提供,批号 471321),乌拉坦(上海化学试剂厂,批号 030412)。其他试剂;一氧化氮(NO)试剂盒,内皮素-1(ET-1)试剂盒,血管性假血友病因子(vWF)试剂盒,纤维蛋白原(Fg)试剂盒、纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)试剂盒,均购于上海蓝基生物科技有限公司。

## 2 方法

**2.1 模型建立**<sup>[7]</sup> 大鼠适应性喂养 2 周后,禁食 12 h,单次腹腔内注射 50 mg·kg<sup>-1</sup>链脲佐菌素,72 h 后,取大鼠尾静脉血液,通过血糖仪测定血糖水平,并用尿糖试纸测大鼠尿糖,模型成功指标为①血糖浓度  $\geq 16.7$  mmol·L<sup>-1</sup>;②尿糖定性 > 卅。

**2.2 分组及给药处理** 将造模成功的 40 只大鼠随机分为 DM 模型组(10 只)、丹皮酚组(10 只, 2.5 mg·kg<sup>-1</sup>, ig)、丹参素组(10 只, 5 mg·kg<sup>-1</sup>, ig)、丹皮酚和丹参素联合组(10 只,每日剂量分别为丹皮酚 2.5 mg·kg<sup>-1</sup>,丹参素 5 mg·kg<sup>-1</sup>, ig),另取 10 只体重、年龄、血糖正常大鼠作为正常组,正常组和模型组均 ig 给予每日 2 mL 蒸馏水,所有组均连续灌胃 8 周。

**2.3 观察指标** 治疗 8 周后,对所有大鼠进行禁食处理,12 h 后,称体重,再腹腔注射 20% 乌拉坦行麻醉,剂量为 6 mL·kg<sup>-1</sup>,麻醉成功后,行腹主动脉取血作为待测标本,做相应的指标测定,采用血糖仪测定血糖水平;全自动血液流变快测仪 FASCO-3010 检测全血黏度低切、全血黏度高切、血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原测定;采用硝酸还原酶法检测一氧化氮(NO),采用放射免疫法检测内皮素-1(ET-1);采用酶联免疫吸附双抗体夹心法测定血管性假血友病因子(vWF)、纤维蛋白原(Fg)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)。

**2.4 统计学方法** 采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理,计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析法,组间两两比较采用 LSD 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对体重和血糖的影响** 治疗前,各组大鼠的体重无显著性差异,具有可比性;经 8 周治疗后,正常组的体重正常增长,模型组大鼠体重下降幅度较大

( $P < 0.05$ ), 而丹皮酚组、丹参素组及联合组大鼠体重也下降, 但与模型组差异不显著。治疗前, 模型组大鼠血糖明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 提示 DM 模

型成功; 模型组、丹皮酚组、丹参素组及联合组各治疗前、经 8 周治疗后的血糖均无显著性差异, 见表 1。

表 1 各组治疗后的体重和血糖对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of body weight and blood glucose after treatment in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	例数	体重/g		血糖/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
正常	-	10	420.6 ± 19.7	448.3 ± 37.2	10.42 ± 1.05	10.34 ± 0.93
模型	-	8	428.7 ± 22.5	402.7 ± 27.6 <sup>1)</sup>	31.06 ± 8.16 <sup>1)</sup>	33.54 ± 7.35 <sup>1)</sup>
丹皮酚	2.5	7	430.2 ± 21.5	410.6 ± 18.7 <sup>1)</sup>	30.57 ± 8.28 <sup>1)</sup>	29.65 ± 6.97 <sup>1)</sup>
丹参素	5	9	416.3 ± 17.4	399.5 ± 23.3 <sup>1)</sup>	30.62 ± 4.86 <sup>1)</sup>	29.05 ± 11.58 <sup>1)</sup>
丹皮酚 + 丹参素	2.5 + 5	8	422.5 ± 25.3	396.6 ± 31.5 <sup>1)</sup>	32.34 ± 13.72 <sup>1)</sup>	28.99 ± 6.28 <sup>1)</sup>

注: 与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

**3.2 对内皮功能的影响** 与正常组比较, 模型组的 NO 降低, ET-1, vWF, PAI-1 升高 ( $P < 0.05$ ); 经过 8 周治疗后, 与模型组比较, 丹皮酚组和丹参组的 NO 及 vWF 无明显差异, 联合组 NO 显著性升高 ( $P < 0.05$ ), vWF 降低 ( $P < 0.05$ ); 与模型组对比, 丹皮酚

组的 ET-1 无明显变化, 而丹参组和联合组的 ET-1 显著性升高 ( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 丹皮酚组、丹参组和联合组的 PAI-1 降低均具有显著性差异; 与模型组对比, 丹皮酚组的 Fg 无显著性差异, 而丹参组和联合组的 Fg 降低 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 对糖尿病大鼠内皮功能的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Effect on endothelial function of diabetic rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	NO/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ET-1/ $\text{pg} \cdot \text{L}^{-1}$	vWF/%	PAI-1/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	Fg/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
正常	-	10	48.32 ± 3.16	55.33 ± 10.61	180.31 ± 32.53	1.38 ± 0.05	2.16 ± 0.46
模型	-	8	18.87 ± 4.35 <sup>1)</sup>	85.31 ± 15.92 <sup>1)</sup>	281.47 ± 42.14 <sup>1)</sup>	2.04 ± 0.20 <sup>1)</sup>	3.25 ± 0.55 <sup>1)</sup>
丹皮酚	2.5	7	21.42 ± 3.43	79.37 ± 17.37	267.66 ± 31.78	1.87 ± 0.41 <sup>2)</sup>	3.11 ± 0.76
丹参素	5	9	23.27 ± 8.27	65.18 ± 12.27	258.05 ± 38.57	1.64 ± 0.27 <sup>2)</sup>	2.99 ± 0.83 <sup>2)</sup>
丹皮酚 + 丹参素	2.5 + 5	8	30.69 ± 0.58 <sup>2)</sup>	62.78 ± 14.57 <sup>2)</sup>	237.62 ± 45.16 <sup>2)</sup>	1.52 ± 0.23 <sup>2)</sup>	2.44 ± 0.96 <sup>2)</sup>

注: 与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

**3.3 对血液流变学的影响** 与正常组对比, 模型组的低切、高切全血黏度、血浆黏度、红细胞压积及纤维蛋白原均升高, 具有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。丹皮酚组、丹参素组及联合组的高切和低切全血黏度均明显低于模型组 ( $P < 0.05$ ), 联合组的高切和低切全血黏度均低于丹皮酚组及丹参素组的 ( $P < 0.05$ )。丹皮酚组、丹参素组及联合组的血浆黏度

均明显低于模型组的 ( $P < 0.05$ ), 联合组的血浆黏度均低于丹皮酚组及丹参素组的 ( $P < 0.05$ )。丹皮酚组、丹参素组及联合组的红细胞压积均明显低于模型组的 ( $P < 0.05$ ), 联合组的红细胞压积均高于丹皮酚组及丹参素组的 ( $P < 0.05$ )。丹参素组及联合组的纤维蛋白原均明显低于模型组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 对糖尿病大鼠的血液流变学指标的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Effect on hemorheology of diabetic rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	全血黏度/ $\text{mPa} \cdot \text{s}$		血浆黏度/ $\text{mPa} \cdot \text{s}$	红细胞压积/%	纤维蛋白原/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
			30 $\text{s}^{-1}$	150 $\text{s}^{-1}$			
正常	-	10	12.26 ± 0.43	5.33 ± 0.61	2.21 ± 0.36	50.82 ± 0.21	2.52 ± 0.27
模型	-	8	18.87 ± 0.74 <sup>1)</sup>	8.94 ± 0.48 <sup>1)</sup>	4.33 ± 0.84 <sup>1)</sup>	68.04 ± 0.23 <sup>1)</sup>	3.31 ± 0.82 <sup>1)</sup>
丹皮酚	2.5	7	16.42 ± 0.43 <sup>2,3)</sup>	7.37 ± 0.37 <sup>2,3)</sup>	3.25 ± 0.91 <sup>2,3)</sup>	60.12 ± 1.63 <sup>2,3)</sup>	3.00 ± 0.68
丹参素	5	9	16.27 ± 0.27 <sup>2,3)</sup>	7.05 ± 0.41 <sup>2,3)</sup>	3.05 ± 0.69 <sup>2,3)</sup>	58.34 ± 1.42 <sup>2)</sup>	2.69 ± 0.34 <sup>2)</sup>
丹皮酚 + 丹参素	2.5 + 5	8	12.69 ± 0.58 <sup>2)</sup>	5.78 ± 0.57 <sup>2)</sup>	2.58 ± 0.73 <sup>2)</sup>	52.12 ± 2.34 <sup>2)</sup>	2.61 ± 0.52 <sup>2)</sup>

注: 与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ; 与丹皮酚 + 丹参素组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

#### 4 讨论

糖尿病患者长期的血糖异常会引起内皮功能和血液流变性的异常,而糖尿病血液流变学异常主要体现在高黏滞综合征的出现,直接引起机体血细胞相应的形态和性质发生变化,如红细胞聚集性增强、比积增加、变形能力降低等,也会使红细胞膜血红蛋白糖基化,携氧能力下降,内皮细胞缺氧损伤,引起微血管持久收缩、痉挛,血管平滑肌增生,血管狭窄,加速糖尿病血管并发症的发生发展<sup>[8-10]</sup>。高血黏度导致低灌注状态以及内皮功能损伤,从而导致循环障碍使血管并发症发生,因此,改善血液流变学对糖尿病并发症的防治、预后具有深远的影响。以往研究证实<sup>[11-12]</sup>,丹皮酚和丹参素对内皮功能和血液流变学具有一定的调节作用,包括改善糖尿病大鼠血液流变学、降低血小板聚集、改善血流、增加周围神经的供血和营养、提高传导速度、降低血浆黏度,使内皮功能和血管的液流变性普遍趋于正常。

本文实验结果显示,与正常组对比,模型组的内皮功能均出现明显的异常变化,提示糖尿病大鼠的确存在着内皮功能紊乱,而药物干预后,NO, ET-1, vWF, Fg, PAI-1 均得到了一定的改善。3组药物组的内皮功能有所改善,联合组最明显,其中联合组的内皮功能各指标均较模型组有显著性差异,这提示丹皮酚和丹参素分别对糖尿病大鼠的内皮功能有一定的调节作用,而联用时这种作用更加明显。另外,模型组的血液流变学各个指标较正常组均具有显著性差异,同样证实糖尿病大鼠的血液流变学存在着异常,丹皮酚组和丹参素组的血液流变学各个指标较模型组改善具有显著性差异,而联合组的血液流变学各个指标较正常组无显著性差异,这提示联合组血液流变学各个指标趋向于正常水平。与模型组对比,丹皮酚组的纤维蛋白原无显著性差异,而联合组的血液流变学各个指标较模型组均具有显著性差异,这进一步说明联合组较丹皮酚组对糖尿病大鼠的血液流变学改善作用更加明显。

综上所述,丹皮酚和丹参素联用能改善实验性糖尿病大鼠的血液流变性,对糖尿病大鼠内皮功能具有一定的保护作用。

#### [参考文献]

- [1] Archambault C, Arel R, Filion K B. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease: a scoping review[J]. *Open Med*, 2014, 8(1): e1-9.
- [2] Wu S, Li X, Zhang H. Effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5): 1349-1353.
- [3] Krasnicki P, Dmuchowska D A, Proniewska-Skrettek E, et al. Ocular haemodynamics in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease [J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98(5): 675-678.
- [4] Tasyurek H M, Altunbas H A, Balci M K, et al. Incretins: Their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(5): 354-371.
- [5] Liu J, Wang S, Feng L, et al. Hypoglycemic and antioxidant activities of paeonol and its beneficial effect on diabetic encephalopathy in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Med Food*, 2013, 16(7): 577-586.
- [6] Zhang Y, Wei L, Sun D, et al. Tanshinone IIA pretreatment protects myocardium against ischaemia/reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway in diabetic rats [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(4): 316-322.
- [7] 王璐璐, 逢曙光, 黄仙萍, 等. 辛伐他汀对链脲佐菌素诱导2型糖尿病大鼠血糖的影响[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2013, 34(4): 521-525.
- [8] 姜彤伟, 张文凤. 糖尿病大鼠血液流变学与血管内皮功能的相关性及益气活血通络方药的干预作用[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(23): 3513-3514.
- [9] 于长青, 刘宗智, 蹇华胜, 等. 氦-氖激光照射对2型糖尿病合并高血压患者血管内皮功能及血液流变学指标的影响[J]. *中国临床康复*, 2005, 39(9): 56-57.
- [10] 王忠丹, 张红玲. 不同降脂药物对糖尿病患者血流变、血脂及内皮功能的影响[J]. *中国血液流变学杂志*, 2007, 17(2): 257-258.
- [11] 杨正生, 彭振辉, 姚青海, 等. 丹皮酚的药理作用研究进展[J]. *中国药物与临床*, 2011, 11(5): 545-547.
- [12] 汪旻晖, 单娇娇, 李浣钧, 等. 丹参素对异丙肾上腺素损伤大鼠内皮血管活性的保护作用及机制研究[J]. *中草药*, 2013, 44(1): 59-64.

[责任编辑 聂淑琴]