

# 补益方剂反证糖代谢异常代谢综合征大鼠中医证型的研究

姜楠<sup>1</sup>, 蒲纪<sup>2</sup>, 张冰冰<sup>1</sup>, 张文顺<sup>1</sup>, 马贤德<sup>1</sup>, 石岩<sup>1\*</sup>

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847; 2. 中共于洪区委组织部, 沈阳 110000)

**[摘要]** **目的:**在糖代谢异常(IGR)的代谢综合征大鼠中使用“以方测证法”研究其中医证型。**方法:**在建立糖代谢异常的代谢综合征(MS)大鼠模型后,用随机对照表法按血糖高低随机分为MS组,六君子汤(LJZ)组,参芪地黄汤(SQDH)组,肾气丸(SQ)组。用3个方剂:LJZ组 $2.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,SQDH组 $25\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,SQ组 $9.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,于造模12周后ig给药,每天1次,持续3周。于12周和15周末,检测其体重,血压,空腹血糖(FBG),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),空腹胰岛素(FIN),胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。**结果:**第15周时,与正常组比较模型组体重,血压,FBG,TG,FINS和HOMA-IR显著升高( $P<0.05$ , $P<0.01$ ),HDL-C显著降低;与模型组比较3个方剂干预各组体重,血压,FBG,TG,HDL-C均无显著差异,FINS和HOMA-IR显著降低( $P<0.01$ )。**结论:**在IGR的MS大鼠药物干预后胰岛素水平和HOMA-IR显著降低,根据以方测证法,说明脾虚痰湿证、阴阳两虚证、气阴两虚证在本模型中可同时存在,是一个虚实夹杂证型。

**[关键词]** 代谢综合征; 糖代谢异常; 中医证型

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)12-0095-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2015120095

**Syndrome Identification of Abnormal Glucose Metabolism in Metabolic Syndrome Rat Based on Syndrome Detecting from Recipe Used** JIANG Nan<sup>1</sup>, PU Ji<sup>2</sup>, ZHANG Bing-bing<sup>1</sup>, ZHANG Wen-shun<sup>1</sup>, MA Xian-de<sup>1</sup>, SHI Yan<sup>1\*</sup> (1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110847, China; 2. Chinese Communist Party District Yuhong Organization Department, Shenyang 110000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore TCM syndromes in abnormal glucose metabolism syndrome (MS) rats based on syndrome detecting from recipe used. **Method:** After the establishment of the MS rat model of abnormal, according to sugar of blood level, rats were divided into MS group, group A, group B, group C. Liujunzi Tang (A,  $2.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), Shenqi Dihuang Tang (B,  $25\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), Shenqi Wan (C,  $0.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) were given. At 12 and 15 weeks, the weight, blood pressure, fasting blood glucose (FBG), triglycerides (TG), high density lipoprotein (HDL-C) and fasting insulin (FIN) levels were measured. **Result:** Compared with the model group, in A, B, C group, body weight, blood pressure, FBG, TG, HDL-C had no significant forward difference, in A, B, C group FIN and insulin resistance index (HOMA-IR) was significantly lowered ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** Abnormal glucose metabolism with metabolic syndrome in rats after intervention significantly improved insulin levels, according to the measured in square card method, shows that the spleen with phlegm, Yin and Yang deficiency syndrome in two, two Qi and Yin deficiency syndrome can exist at the same time, which is a deficiency syndrome type.

**[Key words]** metabolic syndrome; merger abnormal glucose metabolism; TCM syndromes

**[收稿日期]** 20141003(002)

**[基金项目]** “十一五”国家科技支撑计划项目(2007BAI20B103)

**[第一作者]** 姜楠,在读硕士,讲师,从事代谢综合征及糖尿病的临床与实验研究,Tel:13998264967,024-31207086,E-mail:wode191212@163.com

**[通讯作者]** \*石岩,医学博士,教授,博士生导师,从事代谢综合征及糖尿病的临床与实验研究,Tel:024-31207048,E-mail:shiyang@lnutcm.edu.cn

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)指同一个体同时存在包括肥胖、胰岛素抵抗(IR)、糖代谢异常、高血压、高血脂等组成部分,这些都是多种动脉粥样硬化的危险因素<sup>[1]</sup>。MS近年来已成为医学研究的热点,其高发率、与心脑血管疾病的密切相关性,受到人们的重视<sup>[2]</sup>。世界卫生组织(WHO)将糖代谢异常作为诊断MS的必备条件,而糖代谢异常包括糖调节受损(IGR)和2型糖尿病(T2DM)2个部分。IGR包括空腹血糖调节受损(IFG)和糖耐量减低(IGT)2种状态,在临床上亦可见到IFG和IGT同时存在的状态。由于T2DM是MS的一个主要终点事件,而IFG和IGT患者患糖尿病的风险极大升高,对MS进行研究有必要单独研究合并糖代谢异常的患者。“以方测证法”广泛应用于中医证型的研究中,在中医证型的热点和难点研究中发挥了巨大作用。在前期的研究中,笔者发现肝胃郁热证、痰热互结证、阴虚热盛证和血瘀络脉证,在糖代谢异常的MS大鼠中都可能存在<sup>[3]</sup>。中医证型是不断发展变化的,虚证可以转化为实证,反之亦然,并且可以虚实并存。因此上述4个证型可能同时存在,相互影响,相互夹杂。这4种证型均为偏实证的证型,本实验进一步探讨偏虚证的证型在糖代谢异常的MS大鼠中存在的可能性。

## 1 材料

**1.1 动物** 清洁级雄性Wistar大鼠,体重(180±20)g,共65只,辽宁中医药大学动物实验中心提供,合格证号SCXK(辽)2008-0018。

**1.2 药品** 六君子汤《太平惠民和剂局方》:陈皮5g,法半夏5g,茯苓3g,甘草3g,人参3g,白术5g;参芪地黄汤(方药中经验方):黄芪30g,太子参15g,熟地黄15g,生地黄15g,山药15g,山茱萸15g,牡丹皮15g,葛根15g,泽泻15g,苍术15g,白术15g,玄参30g,丹参30g;肾气丸《金匮要略》:生地黄25g,山药15g,山茱萸15g,泽泻10g,牡丹皮10g,茯苓10g,桂枝3g,制附子3g。中药饮片一次性购于辽宁中医药大学附属医院中药局,煎煮滤取上清液后浓缩为2g·mL<sup>-1</sup>的药液,装瓶放于4℃环境保存备用。

**1.3 试剂** 葡萄糖测定试剂盒(上海荣盛生物技术有限公司,批号20080512),甘油三酯(TG)试剂盒(批号2008040001),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒(批号2008060008),温州津玛生物技术有限公司,胰岛素(FIN)试剂盒(美国ADL公司,批号RT110371),胆固醇(批号20061011),蔗糖(批号

T20080120),牛胆酸钠(批号F200708),均为国药集团化学试剂有限公司,化猪油(天津市利洪德油脂有限公司,批号20080302),蛋黄粉(浙江艾格生物,批号20080212)<sup>[3-4]</sup>。

**1.4 仪器** DS-671型电子秤(大连星海电子衡器有限公司),SHA-B型恒温振荡器(国华企业),KDC-40型低速离心机(科大创新股份有限公司中佳分公司),GL-21MC型高速离心机(湘仪设备有限公司),Anthos2010型酶标仪(丹麦,Anthos公司),动物无创血压测定仪(中日友好医院医学研究所)<sup>[3-4]</sup>。

## 2 方法

**2.1 造模方法和模型评价标准** 模型饲料组成为10%蔗糖,7%猪油,5%食盐,1%胆固醇,1%牛胆酸钠,6%蛋黄粉,70%普通饲料,饮用水为质量浓度200g·L<sup>-1</sup>的蔗糖水持续12周。肥胖大鼠体重超过对照组均数的20%;高血压为超过大鼠收缩压均数的1/6(造模前);高血糖为超过7.99mmol·L<sup>-1</sup>;高血脂为TC超过0.8mmol·L<sup>-1</sup>,HDL-C超过0.57mmol·L<sup>-1</sup>;高胰岛素水平为超过1.05(HOMA-IR);成功模型是在高血糖的基础上,符合上述3项或以上者<sup>[3-4]</sup>。

**2.2 动物分组与给药** 按照体重完全随机(数字表法)分为正常组和造模组;造模后选取成模大鼠,再次按血糖完全随机(数字表法)分为模型组(蒸馏水),六君子汤(LJZ组,2.5g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),参芪地黄汤(SQDH组,25g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),肾气丸(SQ组,9.5g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),连续3周ig<sup>[5]</sup>。

**2.3 检测项目** 体重每2周测1次;收缩压(mmHg,1mmHg=0.133kPa)2周测1次(测定尾动脉3次,取平均值);空腹血糖(FBG),TG,HDL-C和FINS在12,15周各检测1次;胰岛素抵抗指数计算公式为HOMA-IR=FBG×FINS/22.5<sup>[3-5]</sup>。

**2.4 统计分析** 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。用SPSS 17.0 for window统计软件采用单因素方差分析和配对t检验的方法进行数据分析,P<0.05为有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 模型成功情况** 造模前大鼠死亡1只,故造模共用54只大鼠,造模过程中成活率100%。造模大鼠的体重、饮水、小便量在8周后明显增加,活动减少,精神萎靡。造模后,11只大鼠因血糖、体重、血压不符合模型标准剔除,共43只大鼠成模,成模率79.5%<sup>[3-5]</sup>。

**3.2 模型组体重和血压测定** 体重和血压与正常组比较显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较及干预

各组间比较没有显著差异; 与同组 12 周比较体重和血压均无显著差异。见表 1。

表 1 大鼠体重和血压情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Body weight and blood pressure ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	体重/g		血压/mmHg	
			12 周	15 周	12 周	15 周
正常	10	-	315 ± 11	328 ± 10	119.38 ± 4.17	124.17 ± 3.92
模型	8	-	392 ± 14 <sup>2)</sup>	411 ± 9 <sup>2)</sup>	142.56 ± 5.06 <sup>2)</sup>	145.26 ± 3.73 <sup>2)</sup>
六君子汤	10	2.5	401 ± 16 <sup>2)</sup>	419 ± 12 <sup>2)</sup>	145.01 ± 5.11 <sup>2)</sup>	147.44 ± 3.64 <sup>2)</sup>
参芪地黄汤	8	25	385 ± 13 <sup>2)</sup>	406 ± 13 <sup>2)</sup>	144.26 ± 5.34 <sup>2)</sup>	148.02 ± 3.80 <sup>2)</sup>
肾气丸	9	9.5	397 ± 12 <sup>2)</sup>	413 ± 11 <sup>2)</sup>	141.96 ± 5.65 <sup>2)</sup>	145.13 ± 3.76 <sup>2)</sup>

注: 与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与模型组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ ; 与同组 12 周比较<sup>5)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>6)</sup>  $P < 0.01$  (表 2~4 同)。

**3.3 空腹血糖比较** 模型组 FBG 水平与正常组比较均显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较及干预各组间比较没有显著差异, 与同组 12 周比较 FBG 均无显著差异。见表 2。

**3.4 血脂比较** 模型组 TG 水平与正常组比较显著升高, HDL-C 显著降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 与模型组比较及干预各组间比较没有显著差异; 与同组 12 周比较 TG 和 HDL-C 水平均无显著差异。见表 3。

表 2 各组大鼠空腹血糖的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Fasting blood glucose ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	FBG/mmol·L <sup>-1</sup>	
			12 周	15 周
正常	10	-	5.83 ± 0.93	6.19 ± 0.91
模型	8	-	10.51 ± 0.89 <sup>2)</sup>	10.87 ± 1.55 <sup>2)</sup>
六君子汤	10	2.5	11.06 ± 1.74 <sup>2)</sup>	10.50 ± 2.02 <sup>2)</sup>
参芪地黄汤	8	25	11.75 ± 2.03 <sup>2)</sup>	11.41 ± 3.13 <sup>2)</sup>
肾气丸	9	9.5	11.23 ± 1.76 <sup>2)</sup>	10.73 ± 2.06 <sup>2)</sup>

**3.5 胰岛素水平、胰岛素敏感指数 (HOMA-IR) 比较** 模型组 FINS 和 HOMA-IR 与正常组比较显著升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 干预各组的 HOMA-IR 水平显著降低 ( $P < 0.01$ ); 与同组 12 周比较, 六君子汤组, 肾气丸组的 FINS 和 HOMA-IR 水平显著降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 模型组的 HOMA-IR 水平显著升高 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 3 各组大鼠血脂的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Blood lipid ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	TG/mmol·L <sup>-1</sup>		HDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	
			12 周	15 周	12 周	15 周
正常	10	-	0.55 ± 0.15	0.59 ± 0.11	0.70 ± 0.08	0.76 ± 0.06
模型	8	-	1.63 ± 0.23 <sup>2)</sup>	1.79 ± 0.14 <sup>2)</sup>	0.54 ± 0.07 <sup>1)</sup>	0.52 ± 0.06 <sup>2)</sup>
六君子汤	10	2.5	1.79 ± 0.32 <sup>2)</sup>	1.65 ± 0.23 <sup>2)</sup>	0.54 ± 0.16 <sup>1)</sup>	0.56 ± 0.17 <sup>2)</sup>
参芪地黄汤	8	25	1.75 ± 0.38 <sup>2)</sup>	1.58 ± 0.30 <sup>2)</sup>	0.54 ± 0.17 <sup>1)</sup>	0.57 ± 0.15 <sup>2)</sup>
肾气丸	9	9.5	1.72 ± 0.35 <sup>2)</sup>	1.54 ± 0.38 <sup>2)</sup>	0.56 ± 0.15 <sup>1)</sup>	0.56 ± 0.15 <sup>2)</sup>

表 4 各组大鼠血胰岛素和胰岛素敏感指数的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Fasting insulin and HOMA-IR ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	FINS/ng·L <sup>-1</sup>		HOMA-IR	
			12 周	15 周	12 周	15 周
正常	10	-	2.56 ± 0.87	2.66 ± 0.92	0.66 ± 0.24	0.74 ± 0.29
模型	8	-	4.15 ± 1.97 <sup>1)</sup>	5.39 ± 0.98 <sup>2)</sup>	1.97 ± 1.07 <sup>2)</sup>	2.64 ± 0.76 <sup>2,5)</sup>
六君子汤	10	2.5	4.32 ± 1.09 <sup>2)</sup>	3.17 ± 1.20 <sup>1,4,6)</sup>	2.13 ± 0.62 <sup>2)</sup>	1.52 ± 0.75 <sup>1,4,5)</sup>
参芪地黄汤	8	25	4.27 ± 1.37 <sup>1)</sup>	3.56 ± 1.11 <sup>1,4)</sup>	2.19 ± 0.65 <sup>2)</sup>	1.80 ± 0.65 <sup>2,3)</sup>
肾气丸	9	9.5	4.33 ± 1.46 <sup>2)</sup>	3.36 ± 1.51 <sup>1,4,5)</sup>	2.21 ± 1.01 <sup>2)</sup>	1.63 ± 0.91 <sup>2,4,5)</sup>

## 4 讨论

在T2DM和MS者中,心血管病事件的患病率、发病率及死亡率明显升高<sup>[6]</sup>;而中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组对MS所分的2种亚型都伴有糖代谢异常,对于糖尿病和心血管病的发病,此类糖代谢异常MS患者会显著升高。

**4.1 祖国医学对MS病因病机的认识** 代谢综合征这一病名属于现代医学,祖国医学将其归为“肥胖”“消渴”“眩晕”“胸痹”“胁痛”等范畴<sup>[7]</sup>。《素问·奇病论》篇在论述“脾瘕”时认为多食肥甘厚味者,内热从中而生,伤阴耗液转为消渴。中焦脾胃受损,因“数食甘美”而致“肥”,由于“厚味”积滞体内,导致“陈气”化热(肥者令人内热),加之脾胃受损,水谷精微、水湿不能布散(津液在脾),故转而上溢发为消渴。

代谢综合征是由于先天禀赋不足、过食、少动、年老、情志、体弱正虚等多因素,导致肺、脾、肾、肝、膀胱、三焦等脏腑功能失常,痰、湿、火、瘀等病理产物内生。首当其冲的是脾胃受损,导致痰浊水湿内停;精微不布,气运不畅,久则郁而化热,热盛而阴伤,可见气阴两虚;气虚日久而致阳虚,阴伤日久可见阴虚,且阴阳互根,相互影响,最终必然导致阴阳两虚。虽然在初始阶段可见郁热较重、痰与热结,但随着疾病的发展,必然会出现虚实夹杂,以致以“虚”为主的状态。可见代谢综合征是一个以过食肥甘厚味(“数食甘美”)为始动因素,然后损伤脾阳,出现阳虚阴盛,水液运化异常,痰湿内蕴,导致肥胖;亦可出现阳损及阴或火热伤阴,阴虚燥热,形成消渴,最终都会波及五脏,形成阴阳两虚的病机。

**4.2 存在的证型** 实验研究表明<sup>[8-9]</sup>MS中发生的脾虚痰湿证,气阴两虚证,阴阳两虚证都与胰岛素抵抗有着密切的关系。本实验各项指标的变化显示,LJZ组,SQDH组和SQ组的体重、收缩压、空腹血糖和血脂没有明显变化,但FINS,HOMA-IR均显著改善,说明对模型大鼠的胰岛素抵抗都有显著的改善作用,这就证明在糖代谢异常MS大鼠模型中有可能存在这3个证型。

血脂增高和脂蛋白异常与中医学之“痰、瘀”有关<sup>[10-12]</sup>。本实验3个方剂并没有改善这些指标,其原因可能有2个:一是大鼠模型成模时间较短,处于实证向虚证的中医疾病发展过程中,虚损程度较轻;二是处于疾病的急性期,病情发展迅速,药物治

疗虽有作用,但不能完全扭转其趋势;而随着疾病的发展变化,中医病机也会不断地转化,随着时间的延长虚证越来越明显,可能会使补益方剂对指标改善更加明显。

前期研究发现糖代谢异常MS大鼠可以存在4个偏实证的证型,而本实验干预各组都对糖代谢异常MS大鼠的胰岛素水平具有改善作用,并且LJZ和SQ组15周时改善更显著,因此据“以方测证”法,在糖代谢异常的MS大鼠中这3个证型都可能存在,而脾虚痰湿证和阴阳两虚证可能性更大。其原因可能是疾病存在着由实转虚和因虚致实的变化,亦有可能是虚实夹杂的证型。

### [参考文献]

- [1] 祝之明. 代谢综合征: 病因探索与临床实践[M]. 北京: 人民军医出版社, 2005: 32.
- [2] 脑卒中、冠心病发病危险因素进一步研究协作组. 中国11个省的MS的流行病学调查[J]. 中华预防医学杂志, 2002, 36(50): 298-300.
- [3] 姜楠, 张冰冰, 蒲纪, 等. 糖代谢异常代谢综合征大鼠中医证型的以方测证法研究(I)[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(10): 211-216.
- [4] 姜楠, 石岩, 蒲纪, 等. 糖代谢异常的代谢综合征大鼠模型的建立及评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13): 141-144.
- [5] 蒲纪. 药物反证法对合并糖代谢异常代谢综合征证型研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2009.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3): 156-161.
- [7] 徐远. 中医治疗代谢综合征的思路与方法[J]. 中医杂志, 2005, 44(4): 301-302.
- [8] 孙建芝, 牛晓亚, 韩丽华, 等. 痰浊证微观辨证指标的实验研究[J]. 河南中医, 1996, 16(2): 21-23.
- [9] 俞亚琴, 郭兮华. 从血液流变学探讨高脂血症的痰湿改变[J]. 辽宁中医杂志, 1995, 22(6): 241-243.
- [10] 王师菡, 王阶, 李霁, 等. 代谢综合征不同中医证型中胰岛素抵抗的比较性研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(10): 2045-2046.
- [11] 王师菡, 王阶, 李霁, 等. 代谢综合征的中医辨证客观化研究[J]. 新中医, 2007, 39(11): 14-16.
- [12] 朱黎霞, 梁东辉. 微透析技术进行痰瘀互结型冠心病大鼠的证治药动学研究探索[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(16): 119-123.

[责任编辑 聂淑琴]