

连梅颗粒对实验性糖尿病大鼠的降糖作用及机制

郑绍琴¹, 苏颖杭², 梁媛², 刘静¹, 周玖瑶^{1,2}, 付林¹,
员月明¹, 邓长生^{1,2}, 宋健平^{1,2*}

(1. 广州中医药大学科技产业园有限公司, 广州 510445; 2. 广州中医药大学, 广州 510006)

[摘要] 目的:研究连梅颗粒降糖、降脂的作用及其机制。方法:采用高脂饮食结合小剂量链脲佐菌素(STZ)制备实验性2型糖尿病大鼠模型,以连梅颗粒进行治疗,测定模型大鼠空腹血糖、尿糖、糖化血红蛋白(GHb),总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),血清胰岛素(Ins),超氧化物歧化酶(SOD),过氧化脂质(LPO)及胰腺组织病理情况。结果:与模型组比较,连梅颗粒在低、中、高剂量能显著降低大鼠给药期间血糖($P < 0.05$, $P < 0.01$);连梅颗粒在低、中、高剂量能显著降低大鼠给药9周血糖($P < 0.01$),尿糖($P < 0.05$, $P < 0.01$),中、高剂量连梅颗粒能显著降低GHb水平($P < 0.01$),中剂量连梅颗粒能降低胰岛素抵抗指数($P < 0.05$)。低、中、高剂量连梅颗粒能显著升高SOD活性($P < 0.05$),降低血浆LPO含量($P < 0.05$)。病理结果显示连梅颗粒低、中、高剂量组大鼠胰腺组织结构评分、细胞空泡样变评分均有所下降,胰岛数量评分, β 细胞比例评分无明显差异,胰岛评分总分值均显著降低($P < 0.01$)。结论:连梅颗粒能有效降低糖尿病大鼠的血糖、尿糖、血脂及糖化血红蛋白水平,其作用机制可能是通过改善胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性,对抗氧化自由基来实现对血糖和血脂的调节作用。

[关键词] 连梅颗粒; 实验性糖尿病; 降糖; 降脂; 机制

[中图分类号] R285.5;R277.5;R289.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)05-0107-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2018050107

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171102.1923.078.html>

[网络出版时间] 2017-11-02 19:23

Hypoglycemic Effect and Mechanism of Lianmei Granule in Experimental Model of Diabetic Rats

ZHENG Shao-qin¹, SU Ying-hang², LIANG Yuan², LIU Jing¹, ZHOU Jiu-yao^{1,2},
FU Lin¹, YUAN Yue-ming¹, DENG Chang-sheng^{1,2}, SONG Jian-ping^{1,2*}

(1. Science and Technology Industry Park, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510445, China; 2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the glucose and lipid-lowering effects and mechanisms of Lianmei granule. **Method:** Experimental rat models of type 2 diabetes were induced by high-fat diets combined with small-dose streptozotocin, and treated with Lianmei granule. Fasting blood glucose (FBG), urine glucose, glycosylated hemoglobin (GHb), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), serum insulin (Ins), lactoperoxidase (LPO), superoxide dismutase (SOD) and pancreatic histopathological findings were determined. **Result:** Compared with control group, blood glucose was significantly decreased by Lianmei granule at low, middle and high doses ($P < 0.05$, $P < 0.01$). At week 9, blood glucose ($P < 0.01$) and urine glucose ($P < 0.05$, $P < 0.01$) were significantly decreased by Lianmei granule at low, middle and high doses. Middle and high doses could notably

[收稿日期] 20170816

[基金项目] 国家中医药管理局中医药国际合作专项(GJZX2016003);广州市白云区科技计划项目(2016-KJ-007);广东省省级科技计划项目(2015B020234003,2014b050502013)

[第一作者] 郑绍琴, 硕士, 中级药师, 从事中药药理药效研究, Tel:18826411682, E-mail:only1218@163.com

[通信作者] * 宋健平, 博士生导师, 研究员, 从事经方治疗重大疾病研究, Tel:020-87473318, E-mail:songjgpgz@sina.com

reduce glycosylated hemoglobin ($P < 0.01$), and the middle dose could lower the insulin resistance index ($P < 0.05$). Lianmei granule at low, mid and high doses could significantly increase the superoxide dismutase activity ($P < 0.05$), and reduce the plasma peroxidative lipid ($P < 0.05$). Pathological results showed that pancreatic tissue structure score, cell vacuolation score of rats in low, middle and high-dose Lianmei granule groups had decreased; the data of islet score and proportions of β -cell score had no significant difference; total score of islet had decreased substantially. **Conclusion:** Lianmei granule could effectively lower blood glucose, urine glucose, blood fat and glycosylated hemoglobin of diabetic rats by alleviating insulin resistance, elevating insulin susceptibility and resisting oxygen free radicals to achieve the modulating effect on blood glucose and blood lipids.

[**Key words**] Lianmei granule; experimental diabetes; hypoglycemic effect; hypolipemic effect; mechanism

糖尿病是由遗传和环境因素相互作用所引起的糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱,以血中葡萄糖水平长期增高为疾病特征的代谢性疾病。糖尿病是常见病和多发病,其发病率正随着人们生活水平的提高,人口老龄化和生活方式的改变而显著增加。在我国,成人糖尿病患者已超过 9 200 万,糖尿病前期患者约 1.48 亿^[1]。预测 2025 年,全球糖尿病患者将达到总人口的 5.4%^[2]。目前,市场上治疗 2 型糖尿病的西药大都作用于单一的药物靶点,在降血糖的同时往往也会产生相应的不良反应。而中药不良反应小,中医药治疗糖尿病是从多靶点、多环节、多途径调节糖脂代谢。因此,寻找有效的降糖中药越来越受到中医药研究者重视。连梅颗粒是全国国医大师伍炳彩教授以《温病条辨》连梅汤为基础,结合“从肝论治消渴”,总结临床经验化裁而来。由黄连、乌梅、麦冬、地黄、阿胶、黄芪、山药、玄参和苍术 9 味中药组成,对气阴两虚兼阴血不足证的 2 型糖尿病有显著效果。本实验通过复制实验性 2 型糖尿病大鼠模型,给予连梅颗粒,观察连梅颗粒对糖尿病大鼠的影响,为连梅颗粒成为降血糖药提供参考。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 Wistar 大鼠 150 只,雄性,180 ~ 220 g,购自中山大学(大学城)实验动物中心,合格证号 SCXK(粤)2011-0029。实验动物的开展取得了广州中医药大学实验动物伦理委员会审核批准。饲养于广州中医药大学科技产业园屏障环境动物实验室,许可证号 SYXK(粤)2013-0014,动物实验设施使用证号 No. 00065522,室温 20 ~ 26 ℃,相对湿度 40% ~ 70%,照明采用 12 h/12 h 昼夜明暗交替。

1.2 药物 连梅颗粒干膏粉(广东新南方青蒿药业有限公司,批号 20130916),该药采用水煎煮提取方法,以君药黄连药材中小檫碱提取转移率为考察

指标,用正交试验考察主要因素加水量、提取时间、提取次数等对结果的影响,最终确定水煎煮工艺为处方(除阿胶)8 味药加 10 倍量水,煎煮 3 次,每次 1 h,滤过,合并滤液,80 ℃下减压浓缩成相对密度为 1.25 ~ 1.30 浸膏(60 ℃测),备用;阿胶加 1 倍量糊精粉碎成细粉,备用。将上述物加入乳糖、糊精适量,用 90% 乙醇作黏合剂,制粒,制成颗粒 1 000 g,即得^[3]。参芪降糖颗粒(鲁南厚普制药有限公司,批号 00113315);格列齐特片(广东华南药业集团有限公司,批号 131101)。

1.3 试剂 链脲佐菌素(STZ,美国 Sigma 公司,批号 101347685);胆固醇,去氧胆酸钠(广州瑞舒生物科技有限公司,批号分别为 20131106,20131109);葡萄糖,柠檬酸三钠,柠檬酸(天津市福晨化学试剂厂,批号分别为 20120602,20130305,20130122);丙基硫氧嘧啶(Aladdin 公司,批号 E1203004);聚山梨酯-80,丙二醇(广州市穗欣化工有限公司,批号分别为 20140315,20140218);水合氯醛(天津市科密欧化学试剂有限公司,批号 20130325);血糖试纸(德国罗氏诊断有限公司,批号 20705441);多项尿液检测试纸条[艾原生物技术(杭州)有限公司,批号 201210066];总胆固醇(TC)及甘油三酯(TG)试剂盒(上海执诚生物技术有限公司提供,批号分别为 ZCOCTMO11,ZCJUNMO04);总超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒和脂质过氧化物(LPO)试剂盒(南京建成生物工程研究所提供,批号分别为 20140608,20140702);大鼠胰岛素(Ins)检测试剂盒(天津博瑞康生物科技有限公司,批号 BRK-E80-817414051003);大鼠糖化血红蛋白检测试剂盒(上海丽臣生物科技有限公司,批号 07/2014)。

1.4 仪器 ACCU-CHEK Integra 整合型血糖仪(罗氏诊断产品有限公司);ELX800UV 型酶标仪(美国 Bio-Tec 公司);日立 7080 型全自动生化分析仪

(Hitachi 公司);T6 型新世纪紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);HH-6 型数显恒温水浴箱(江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司);HVE-50 型自动高压灭菌锅(日本 Hirayama 公司)。

2 方法

2.1 实验性糖尿病大鼠模型的建立 适应性饲养后,选取合格大鼠随机分组,其中正常组 10 只,其余大鼠 140 只灌胃给予高脂乳剂^[3](猪油 25.0 g,胆固醇 10.0 g,葡萄糖 10.0 g,聚山梨酯-80 20.0 mL,丙二醇 30.0 mL,水 30.0 mL,去氧胆酸钠 2.0 g,丙基硫氧嘧啶 1.0 g,配制成 200 mL 乳剂)4 mL/只,每天 1 次,连续 2 个月,末次灌胃后大鼠禁食不禁水 12 h,灌胃高脂乳剂的大鼠一次性腹腔注射 STZ 溶液 30 mg·kg⁻¹(STZ 临用前用 0.1 mol·L⁻¹柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液配制成 2% 溶液,调 pH 至 4.21,操作均在冰浴中进行),建立 2 型糖尿病大鼠模型^[5-8]。正常组腹腔注射等剂量柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液。注射 STZ 1 周后大鼠禁食不禁水 12 h,用刀片划破大鼠尾部,血糖仪检测空腹血糖。血糖值 ≥ 11.1 mmol·L⁻¹则造模成功,选取符合模型要求大鼠共 60 只作分组给药。

2.2 分组和给药 实验分为正常组、造模成功的大鼠 60 只按血糖、体质量随机分为模型组、连梅颗粒低、中、高剂量组,参芪降糖颗粒组、格列齐特片组,每组 10 只。灌胃给药,每天 1 次,连续 9 周。除正常组外,其余各组给药期间同时灌胃给予高脂乳剂 4 mL/只,每天 1 次。连梅颗粒 1.0 g 粉末相当于方中所有中药饮片生药 2.605 3 g,临床拟用剂量为每日生药 50.5 g,按成人 60 kg 体质量计算,则连梅颗粒拟用剂量为生药每日 0.842 g·kg⁻¹。大鼠的等效剂

量^[9-10]约为 5.26 g·kg⁻¹·d⁻¹。结合预实验结果,本实验均设低、中、高 3 个剂量组,分别等效于临床拟用剂量的 0.5,1,2 倍。即连梅颗粒 3 个剂量分别为 2.63,5.26,10.52 g·kg⁻¹·d⁻¹。阳性药参芪降糖颗粒临床拟用剂量为每日 3~9 g,取中间剂量为每日 6 g,大鼠等效剂量为 0.625 g·kg⁻¹·d⁻¹。格列齐特片为每日 80~240 mg,取中间剂量为每日 160 mg,大鼠等效剂量为 16.67 mg·kg⁻¹·d⁻¹。

2.3 检测指标 ①给药 2,4,6,8 周及末次给药后,大鼠禁食不禁水 12 h,用刀片划破大鼠尾部,血糖仪检测空腹血糖。②末次给药后,大鼠禁食不禁水 12 h,收集尿液,用多项尿液检测试纸条检测尿糖。尿糖结果按等级分为阴性,5.56,13.89,27.78,55.56,≥111.11 mmol·L⁻¹6 个级别,分别计为 0,1,2,3,4,5 分。③尿糖检测完毕后,大鼠腹主动脉取血,酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒测定血清 Ins,计算胰岛素抵抗指数(IR)与胰岛素敏感性指数(IAI)分别为^[10-11]IR = (空腹血糖 × 空腹胰岛素)/22.5;IAI = ln[1/(空腹血糖 × 空腹胰岛素)]。④ELISA 试剂盒测定血清糖化血红蛋白(GHb)。⑤全自动生化分析仪测定血清中 TC,TG。⑥邻苯三酚自氧化法检测红细胞 SOD 活性;硫代巴比妥酸法检测血浆 LPO 含量。⑦腹主动脉放血处死大鼠,解剖取胰腺组织,用 10% 中性甲醛固定,制石蜡切片,切片厚度 3~4 μm,常规苏木素-伊红(HE)染色,于 LEICA DMLB 光学正立显微镜下观察并记录每例动物胰岛组织结构规则度、胰岛数量和细胞空泡变的情况。其中胰腺组织经胰岛 β 细胞醛复红染色后,由图文分析系统 CellSens 统计胰岛 β 细胞染色面积占胰岛面积的比例,最后对胰岛 β 细胞比例作出相关评价,评分标准见表 1。

表 1 胰腺病理学检查评分标准

Table 1 Pancreatic pathology score

| 评分 | 组织结构 | 胰岛数量 | β 细胞比例 | 细胞空泡样变 |
|----|-----------------|------|--------|--------|
| 0 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 1 | 形状不规则 | 轻度减少 | 轻度减少 | 轻度 |
| 2 | 形状不规则并有体积缩小 | 中度减少 | 中度减少 | 中度 |
| 3 | 形状不规则、体积缩小并有核密集 | 重度减少 | 重度减少 | 重度 |

2.4 统计学分析 对数据进行统计处理,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。试验数据采用 SPSS 17.0 统计分析软件包进行统计处理,定量资料组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),以 LSD 检验进行各组间两

两比较。等级资料采用非参数检验,以 Mann-Whitney 检验进行两组比较。数据前后比较采用非参数检验,以成对样本 T 检验进行前后比较。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠一般情况比较 正常组大鼠实验过程中情况良好,皮毛光滑,摄食、饮水及大便正常;造模及成模期间,糖尿病大鼠出现明显多饮多食多尿现象,大便较稀软,体质量进行性消瘦,反应迟钝,拱背蜷卧。与模型组大鼠比较,给药 2 周后,连梅颗粒低、中、高剂量组大鼠和参芪降糖颗粒组和格列齐特片组大鼠饮水量和摄食量显著减少。与模型组比较,连梅颗粒低、中、高剂量组大鼠体质量均有增加的趋

势,其中,中剂量组给药 4~9 周,高剂量组给药 3~7 周开始增加显著。

3.2 连梅颗粒对模型大鼠血糖的影响 与正常组比较,模型组大鼠空腹血糖在给药前及给药期间均显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,低、中、高剂量连梅颗粒能显著降低大鼠血糖($P < 0.05, P < 0.01$);参芪降糖颗粒、格列齐特片能显著降低大鼠血糖($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

3.3 连梅颗粒对模型大鼠尿糖及 GHb 的影响 与

表 2 连梅颗粒对实验性 2 型糖尿病大鼠血糖的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ | 给药前 | 给药 2 周 | 给药 4 周 | 给药 6 周 | 给药 8 周 | 给药 9 周 |
|--------|-----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 正常 | - | 5.91 ± 0.62 | 5.97 ± 0.49 | 5.81 ± 0.35 | 5.77 ± 0.48 | 6.01 ± 0.61 | 6.70 ± 0.90 |
| 模型 | - | 18.93 ± 5.03 ¹⁾ | 25.24 ± 4.13 ¹⁾ | 24.72 ± 5.00 ¹⁾ | 25.88 ± 4.63 ¹⁾ | 26.95 ± 1.79 ¹⁾ | 25.78 ± 2.36 ¹⁾ |
| 连梅颗粒 | 2.63 | 18.40 ± 4.66 | 22.29 ± 6.72 | 19.25 ± 6.00 ²⁾ | 22.91 ± 6.75 | 20.96 ± 7.54 ²⁾ | 20.59 ± 4.00 ³⁾ |
| | 5.26 | 18.75 ± 6.19 | 15.44 ± 7.03 ³⁾ | 16.67 ± 5.81 ³⁾ | 14.58 ± 5.58 ³⁾ | 20.08 ± 6.20 ³⁾ | 19.93 ± 2.64 ³⁾ |
| | 10.52 | 18.72 ± 5.17 | 15.50 ± 6.35 ³⁾ | 16.83 ± 7.79 ³⁾ | 17.42 ± 7.02 ³⁾ | 20.19 ± 6.48 ³⁾ | 19.98 ± 4.47 ³⁾ |
| 参芪降糖颗粒 | 0.625 | 18.19 ± 5.13 | 21.35 ± 6.03 | 19.52 ± 6.57 | 21.95 ± 5.86 | 24.40 ± 4.08 | 20.70 ± 4.92 ³⁾ |
| 格列齐特 | 0.016 67 | 18.83 ± 5.32 | 19.89 ± 6.13 ²⁾ | 18.71 ± 6.90 ²⁾ | 19.09 ± 5.90 ³⁾ | 21.81 ± 4.66 ²⁾ | 17.58 ± 3.52 ³⁾ |

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ (表 3,4,6,7 同)。

与正常组比较,模型组大鼠尿糖显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,连梅颗粒低、中、高剂量能降低大鼠尿糖($P < 0.05, P < 0.01$)。与模型组比较,参芪降糖颗粒、格列齐特片能降低大鼠尿糖($P < 0.05$);与正常组比较,模型组大鼠血清 GHb 水平显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,连梅颗粒中、高剂量能显著降低大鼠血清 GHb($P < 0.01$)。与模型组比较,参芪降糖颗粒、格列齐特片能显著降低大鼠血清 GHb($P < 0.01$)。见表 3。

与正常组比较,模型组大鼠血清 Ins 水平显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,连梅颗粒能一定程度升高大鼠血清 Ins,但无统计学意义。与正常组比较,模型组对照大鼠 IR 显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,连梅颗粒能降低 IR,中剂量组降低显著($P < 0.05$)。与正常组比较,模型组大鼠 IAI 显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,连梅颗粒能一定程度升高大鼠 IAI,但无统计学意义。见表 4。

表 3 连梅颗粒对实验性 2 型糖尿病大鼠尿糖, GHb 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ | 尿糖计分/分 | GHb/ $\mu g \cdot L^{-1}$ |
|--------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|
| 正常 | - | 0.20 ± 0.42 | 29.34 ± 3.32 |
| 模型 | - | 2.80 ± 1.32 ¹⁾ | 47.99 ± 3.63 ¹⁾ |
| 连梅颗粒 | 2.63 | 1.50 ± 1.35 ²⁾ | 44.48 ± 4.47 |
| | 5.26 | 1.10 ± 0.99 ³⁾ | 34.71 ± 4.06 ³⁾ |
| | 10.52 | 1.50 ± 1.08 ²⁾ | 39.42 ± 5.96 ³⁾ |
| 参芪降糖颗粒 | 0.625 | 1.60 ± 1.17 ²⁾ | 35.23 ± 6.07 ³⁾ |
| 格列齐特 | 0.016 67 | 1.00 ± 1.25 ³⁾ | 35.47 ± 2.20 ³⁾ |

表 4 连梅颗粒对实验性 2 型糖尿病大鼠 Ins, IR, IAI 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ | Ins/ $mU \cdot L^{-1}$ | IR | IAI |
|--------|-----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 正常 | - | 23.19 ± 8.33 | 6.98 ± 3.16 | -4.98 ± 0.39 |
| 模型 | - | 15.92 ± 1.91 ¹⁾ | 18.17 ± 2.32 ¹⁾ | -6.01 ± 0.13 ¹⁾ |
| 连梅颗粒 | 2.63 | 17.91 ± 3.98 | 16.08 ± 3.75 | -5.87 ± 0.23 |
| | 5.26 | 16.27 ± 2.60 | 14.46 ± 3.15 ²⁾ | -5.76 ± 0.24 |
| | 10.52 | 18.05 ± 3.74 | 16.51 ± 6.36 | -5.84 ± 0.42 |
| 参芪降糖颗粒 | 0.625 | 16.61 ± 5.15 | 15.04 ± 4.65 | -5.78 ± 0.34 |
| 格列齐特 | 0.016 67 | 19.50 ± 2.22 | 15.30 ± 3.75 | -5.81 ± 0.26 |

3.4 连梅颗粒对模型大鼠 Ins 相关指标的影响

3.5 连梅颗粒对模型大鼠血脂的影响 与正常组

比较,模型组大鼠血清 TC 有升高趋势,但无统计学意义;与模型组比较,连梅颗粒及参芪降糖颗粒、格列齐特片对血清 TC 无明显影响。与正常组比较,模型组大鼠血清 TG 明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,中、高剂量连梅颗粒能一定程度降低 TG,但无统计学意义,参芪降糖颗粒能显著降低大鼠血清 TG ($P < 0.01$)。见表 5。

表 5 连梅颗粒对实验性 2 型糖尿病大鼠血清 TC, TG 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Effect of Lianmei granule on TC and TG in type 2 diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ | TC | TG |
|--------|-----------------------|-----------------|-------------------------------|
| 正常 | - | 2.70 \pm 0.34 | 0.62 \pm 0.20 |
| 模型 | - | 2.91 \pm 0.44 | 0.84 \pm 0.22 ¹⁾ |
| 连梅颗粒 | 2.63 | 2.97 \pm 0.52 | 0.85 \pm 0.20 |
| | 5.26 | 2.85 \pm 0.40 | 0.75 \pm 0.19 |
| | 10.52 | 2.76 \pm 0.46 | 0.70 \pm 0.25 |
| 参芪降糖颗粒 | 0.625 | 2.71 \pm 0.39 | 0.58 \pm 0.17 ²⁾ |
| 格列齐特 | 0.016 67 | 2.87 \pm 0.27 | 0.70 \pm 0.17 |

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

3.6 连梅颗粒大鼠对氧自由基的影响 与正常组比较,模型组造模后大鼠血浆 LPO 水平显著升高,红细胞 SOD 活性显著下降($P < 0.01$)。给药 9 周后,与模型组比较,低、中、高剂量连梅颗粒能显著降低大鼠血浆 LPO 水平($P < 0.05$),能显著升高大鼠红细胞 SOD 活性($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 连梅颗粒对实验性 2 型糖尿病大鼠氧自由基的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 6 Effect of Lianmei granule on LPO and SOD in type 2 diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ | LPO / $nmol \cdot L^{-1}$ | SOD/ $U \cdot g^{-1}$ |
|--------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| 正常 | - | 1.40 \pm 0.21 | 4 615.12 \pm 160.23 |
| 模型 | - | 2.76 \pm 0.45 ¹⁾ | 3 658.43 \pm 189.12 ¹⁾ |
| 连梅颗粒 | 2.63 | 1.96 \pm 0.32 ²⁾ | 4 012.83 \pm 156.49 ²⁾ |
| | 5.26 | 1.89 \pm 0.45 ²⁾ | 4 056.27 \pm 125.38 ²⁾ |
| | 10.52 | 1.76 \pm 0.29 ²⁾ | 4 057.89 \pm 129.57 ²⁾ |
| 参芪降糖颗粒 | 0.625 | 1.71 \pm 0.35 ²⁾ | 4 102.31 \pm 158.32 ²⁾ |
| 格列齐特 | 0.016 67 | 1.87 \pm 0.25 ²⁾ | 4 087.21 \pm 173.65 ²⁾ |

3.7 连梅颗粒对模型大鼠胰腺病理的影响 与正常组比较,模型组大鼠出现胰岛组织结构不规则并边缘不整齐,胰岛体积缩小, β 细胞数量显著减少并分布不均匀、胰岛内分泌细胞空泡样变等现象,胰岛评分总分值显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,

连梅颗粒低、中、高剂量组大鼠胰腺组织结构评分、细胞空泡样变评分均有所下降;胰岛数量评分, β 细胞比例评分无明显差异;胰岛评分总分值均显著降低($P < 0.01$)。参芪降糖颗粒组和格列齐特片组病理评分总分值降低($P < 0.01$)。见表 7,图 1,2。

表 7 连梅颗粒对实验性 2 型糖尿病大鼠胰腺病理学形态改变的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

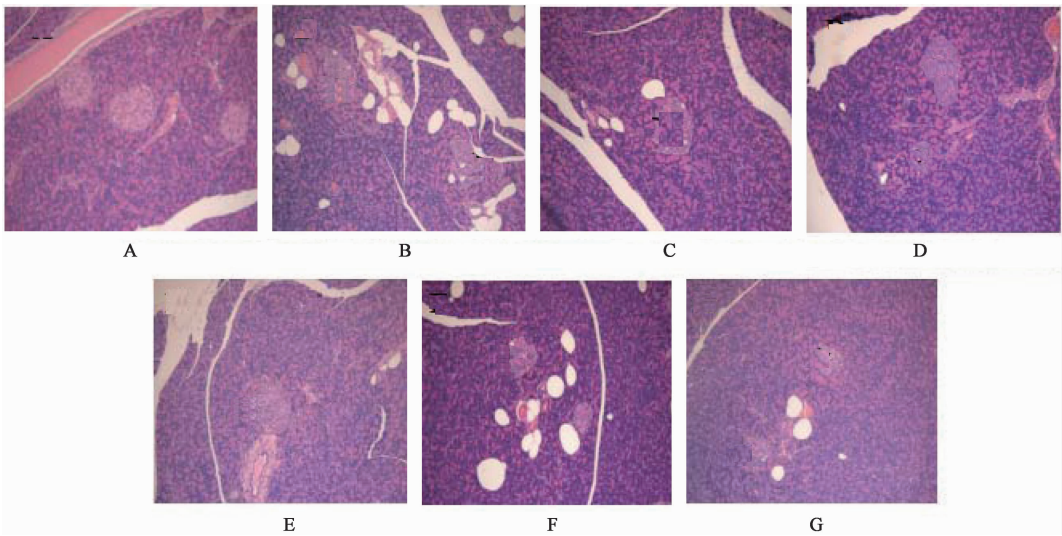
Table 7 Effect of Lianmei granule on morphological changes of pancreas in type 2 diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ | 病理评分/分 |
|--------|-----------------------|-------------------------------|
| 正常 | - | 0.00 \pm 0.00 |
| 模型 | - | 9.10 \pm 1.20 ¹⁾ |
| 连梅颗粒 | 2.63 | 7.20 \pm 1.69 ³⁾ |
| | 5.26 | 5.80 \pm 1.32 ³⁾ |
| | 10.52 | 5.60 \pm 1.58 ³⁾ |
| 参芪降糖颗粒 | 0.625 | 6.20 \pm 1.14 ³⁾ |
| 格列齐特 | 0.016 67 | 5.10 \pm 1.29 ³⁾ |

4 讨论

连梅颗粒由连梅汤化裁而来,具有滋阴泄热、益气生津之功效,用于 2 型糖尿病气阴两虚证,即消渴。黄连善清胃火,火去则不吸烁真阴,肾水得复,苦寒亦可厚肠胃以坚阴,其主要成分小檗碱,有降糖以及改善 IR 的作用。乌梅气寒味酸,生津液,止烦渴,敛气阴,与黄连相伍为君药,起到“苦酸制甜”降血糖的功效。且研究证实麦冬多糖能提高糖尿病动物血清 Ins 水平^[12],降低血糖改善糖耐量,促进脂肪细胞高表达瘦素、脂联素,抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α),抵抗素的表达,增加胰岛素的敏感性^[13]。消渴伤中,而致脾胃之中气不足,下焦之元气不固,表现出尿糖增多的现象,治以健脾阴并固肾精。玄参、麦冬二药配用,气阴兼顾,补肾涩精止遗,相得益彰,使脾气健旺,下元固壮,漏泄自止,共奏消除尿糖之功。黄芪、苍术、山药 3 药合用,益气健脾,则心火清,肾水复,肝阴充,消渴、麻痹均可愈。

研究发现 2 型糖尿病患者因高血糖高血脂等原因有明显氧化应激功能失调,氧化应激增强可直接损伤胰岛 β 细胞降低外周组织对胰岛素的敏感性,导致胰岛素抵抗,从而加重病情及并发症的发生。在 ST2 诱导的糖尿病发病过程中和 β 细胞损伤方面,氧自由基起着重要的作用。长期高血糖高血脂可导致血流异常,糖基化反应增强,体内诸多蛋白质发生变化,糖尿病患者进入恶性循环。而多项研究表明蛋白质糖基化反应过程中脂质过氧化反应



A. 正常组; B. 模型组; C. 连梅颗粒低剂量组; D. 连梅颗粒中剂量组; E. 连梅颗粒高剂量组; F. 参芪降糖颗粒组; G. 格列齐特片组(图 2 同)
图 1 连梅颗粒对实验性 2 型糖尿病大鼠胰腺病理形态改变的影响(HE, $\times 100$)

Fig. 1 Effect of Lianmei granule on morphological changes of pancreas in type 2 diabetic rats(HE, $\times 100$)

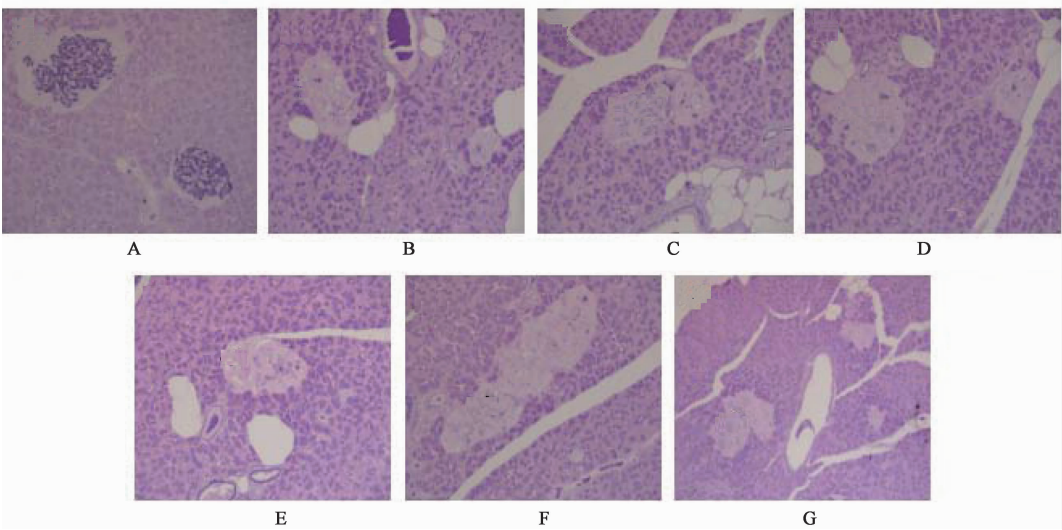


图 2 连梅颗粒对实验性 2 型糖尿病大鼠胰腺病理形态改变的影响(醛复红, $\times 200$)

Fig. 2 Effect of Lianmei granule on morphological changes of pancreas in type 2 diabetic rats(Aldehyde complex red, $\times 200$)

增加,超氧化反应通过一系列机制作用与内皮等,增加低密度脂蛋白过氧化形成和血小板及白细胞激活。这些作用是糖尿病患者病情加重及并发症发生的主要机制。SOD 是对抗氧自由基的主要因素,该实验结果显示长期高血糖高血脂作用,模型组的 LPO 水平明显升高而 SOD 水平显著下降。而该糖尿病模型大鼠血清总胆固醇含量没有明显升高,仅甘油三酯升高显著,也符合临床糖尿病患者血脂异常表现之一,也可能是本研究样本相对不足导致,需要进一步研究证实。

同时,实验研究发现连梅颗粒对实验性 2 型糖尿病大鼠具有良好的增加氧化物歧化酶水平,提高

机体清楚氧自由基的能力。连梅颗粒通过提高机体氧自由基清除酶的活力,提高抗氧自由基的作用。黄芪总黄酮对细胞具有不同程度保护作用,可降低细胞脂质过氧化物的生成,维持细胞正常代谢,有效改善微循环,消除自由基,提高超氧化酶活性。梁萍茂等^[14]利用连梅汤治疗阴虚热盛证 2 型糖尿病,发现连梅汤治疗后糖代谢改善,同时血清 C 反应蛋白(CRP),白细胞介素-6(IL-6)的水平明显下降,提示连梅汤可缓解体内炎症反应,并具有潜在的心血管保护作用,这对于防治糖尿病血管并发症具有重要意义。韩笑等^[15]临床应用连梅汤治疗肥胖 2 型糖尿病 40 例,疗效满意。

本研究结果显示连梅颗粒具有降糖作用,且能改善糖尿病大鼠的高脂血症,升高胰岛素水平,改善 IR,保护胰岛细胞分泌胰岛素功能;同时具有对抗氧自由基的作用,给药后 LPO 水平下降,SOD 活性增加,这可能是防治糖尿病及并发症的机制之一。

[参考文献]

[1] 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):2.
[2] Shaw J E, Sicree R A, Zimmet P Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. Diabet Res Clin Pract,2010,87(1):4-14.
[3] 肖飞,李其凤,王振华,等. 正交试验法优选连梅颗粒提取工艺[J]. 中国处方药,2016,14(9):1-2.
[4] 贾伟平. 胰岛素抵抗在 2 型糖尿病发病机制中的作用[J]. 诊断学理论与实践,2009,8(3):233-236.
[5] 邓航,贺敏,李江,等. 柿叶多糖对糖尿病小鼠降血糖作用及机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(4):114-117.
[6] 吴范武,王雪,李继安,等. 三清降糖方对实验性 2 型糖尿病大鼠血糖和血脂的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(8):164-167.

[7] 江明金,周吉银,曾圣雅,等. 紫茉莉根醇提物对实验性 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(7):217-220.
[8] 杨晓春,鲍陶陶,储全根. 基于 p38 MAPK 通路探讨丹蛭降糖胶囊对 2 型糖尿病模型大鼠血管病变的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(3):116-120.
[9] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:1261-1263.
[10] 王四旺,施新猷,黄传贵,等. 中药药效学研究与评价[M]. 西安:陕西科学技术出版社,2005:620.
[11] 耿春贤,刘菊妍,邹琦,等. 消渴丸中药组分对 GK 大鼠血脂胰岛素和胰腺影响的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志,2014,9(8):822-825.
[12] 张克英,杨琴,勾宗蓉,等. 川麦冬多糖降血糖实验研究[J]. 四川中医,2012,30(2):58-60.
[13] 陈莉,何立英,金鑫. 麦冬多糖对脂肪细胞胰岛素敏感性的作用机制[J]. 武警后勤学院学报:医学版,2013,22(1):5-8.
[14] 梁萍茂,范春来,王学文. 连梅汤对阴虚热盛证 2 型糖尿病患者血清 C 反应蛋白和白细胞介素 6 的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2006,13(5):13-14.
[15] 韩笑,朴春丽,仝小林. 连梅汤治疗肥胖 2 型糖尿病 40 例[J]. 中医研究,2010,23(6):26-27.

[责任编辑 邹晓翠]