

葛根交泰丸对 2 型糖尿病大鼠的治疗作用

李秋霞, 吴凝, 聂闪闪, 姜序吉, 王东生*
(中南大学湘雅医院, 长沙 410008)

[摘要] **目的:**观察不同剂量葛根交泰丸对 2 型糖尿病 (T2DM) 大鼠的治疗作用。**方法:**采用高糖高脂饲料喂养联合腹腔注射小剂量链脲佐菌素的方法建立 T2DM 大鼠模型,随机分为正常组 (N 组),模型组 (MOD 组),二甲双胍组 (MET 组),葛根交泰丸高 (GJH),中 (GJM),低 (GJL) 剂量 (12.15, 8.1, 4.05 g·kg⁻¹) 组;治疗后每周测量大鼠体质量及空腹血糖 (FBG),末次给药 24 h 后收集大鼠血清样本,比较各组大鼠血脂 [总胆固醇 (TC),甘油三酯 (TG),高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C),低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)],血清肝酶 [天门冬氨酸氨基转移酶 (AST),丙氨酸氨基转移酶 (ALT)] 活性,血尿素氮 (BUN),血肌酐 (SCr),尿酸 (UA) 的差异。**结果:**与 N 组比较,MOD 组大鼠体质量减轻,FBG, TG, TC, LDL-C, ALT, AST, BUN, SCr, UA 均升高, HDL-C 降低 ($P < 0.05$);与 MOD 组比较,各治疗组大鼠体质量均增加,FBG, TG, TC, LDL-C 下降 ($P < 0.01$), MET 组, GJH 组和 GJM 组 ALT, UA 明显下降 ($P < 0.05$);与 MET 组比较, GJH 组和 GJL 组体质量, LDL-C 下降 ($P < 0.05$), GJL 组 FBG, ALT, UA 均升高 ($P < 0.05$), GJM 组 TC, LDL-C 降低 ($P < 0.01$);与 GJM 组比较, GJH 组和 GJL 组体质量降低, FBG, TC, LDL-C 均升高 ($P < 0.05$), GJL 组 ALT, UA 升高 ($P < 0.01$)。**结论:**不同剂量的葛根交泰丸均能明显降低 T2DM 大鼠的血脂及血糖水平,增加大鼠体质量,抑制 ALT 表达,降低 UA 含量,可用于防治 T2DM 及其并发症。

[关键词] 葛根交泰丸; 不同剂量; 2 型糖尿病; 空腹血糖 (FBG); 血清肝酶

[中图分类号] R22; R24; R285.5; R289.3; R277.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)07-0133-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20180794

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171212.1828.020.html>

[网络出版时间] 2017-12-13 13:14

Effect of Gegen Jiaotaiwan on Rats with Type 2 Diabetes Mellitus

LI Qiu-xia, WU Ning, NIE Shan-shan, JIANG Xu-ji, WANG Dong-sheng*
(Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the therapeutic effect of different doses of Gegen Jiaotaiwan on rats with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Method:** T2DM models were established by high fat and high glucose feeding combined with intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ). Then the rats were randomly divided into normal group (N), model group (MOD), metformin group (MET), Gegen Jiaotaiwan high-dose group (GJH), medium-dose group (GJM) and low-dose group (GJL) (12.15, 8.1, 4.05 g·kg⁻¹). Each treatment group was treated with corresponding drug intervention. After treatment, their body weight and fasting blood glucose (FBG) were measured per week, and serum samples were taken 24 h after the last administration. Then the differences in blood lipid [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C)], serum liver enzyme activity [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)], blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), and blood uric acid (UA) were

[收稿日期] 20170924(004)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81173198, 81373554); 国家科技部国际合作计划项目(2010DFA32370); 国家科技支撑计划项目(2009BAI80B04); 湖南中医药大学中医诊断重点学科开放基金项目(2014-3)

[第一作者] 李秋霞, 硕士, 医师, 从事中西医结合治疗糖尿病的临床与基础研究, Tel: 15116399781, E-mail: 158111072@csu.edu.cn

[通信作者] *王东生, 博士生导师, 主任医师, 从事中西医结合治疗代谢综合征的临床与基础研究, Tel: 0731-89753235, 13808481269, E-mail: wdsh66@aliyun.com

compared between groups. **Result:** As compared with N group, the body weight was decreased in rats of the MOD group, and FBG, TG, TC, LDL-C, ALT, AST, BUN, SCr and UA levels were all increased, while HDL-C level was decreased ($P < 0.05$). As compared with MOD group, the body weight was increased in various treatment groups, and the FBG, TG, TC, LDL-C levels were decreased ($P < 0.01$); meanwhile, ALT, UA levels were significantly decreased in MET group, GJH group and GJM group ($P < 0.05$). As compared with MET group, the body weight was decreased in GJH group and GJL group, and LDL-C level was significantly decreased ($P < 0.05$); meanwhile, the FBG, ALT, and UA levels were increased in GJL group ($P < 0.05$), while the TC and LDL-C levels were decreased in GJM group ($P < 0.01$). As compared with GJM group, the body weight was decreased in GJH and GJL groups, and the levels of FBG, TC, and LDL-C were increased ($P < 0.05$); meanwhile, ALT and UA levels were increased in GJL group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Different doses of Gegen Jiaotaiwan can reduce the blood lipid and blood glucose levels of T2DM rats, increase the body weight of rats, inhibit ALT expression, and reduce UA content, which could be used to control T2DM and its complications.

[Key words] Gegen Jiaotaiwan; different dose; type 2 diabetes mellitus; fasting blood glucose (FBG); serum liver enzyme

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种以胰岛素抵抗伴胰岛 β 细胞功能缺陷所导致的胰岛素分泌不足而引起的以血糖水平升高, 可伴有血脂异常等特征的代谢性疾病, 在我国糖尿病患者人群中占 90% 以上^[1]。随着经济发展及人们生活方式的改变, 糖尿病慢性并发症的发生率逐年增加, 单一降糖西药在控制血糖方面有较好的疗效, 但在防治糖尿病的慢性并发症方面效果欠佳, 常需联合用药治疗。

近年来, 中药复方以其多靶点的治疗特点越来越多地用于 T2DM 及其并发症的治疗。交泰丸一方出自明代韩懋的《韩氏医通》, 原文记载“黄连生用为君, 佐官桂少许, 煎百沸, 入蜜, 空心服, 能使心肾交于顷刻”。名见于清代王士雄的《四科简效方·安神》篇, 曰: “生川连五钱, 肉桂心五分, 研细, 白蜜丸, 空心淡盐汤下, 治心肾不交, 怔忡无寐, 名交泰丸”。全方仅有黄连、肉桂 2 味药组成, 两药用药比例为 10:1, 主要用于治疗心火亢盛于上, 而肾阴亏虚与下, 心肾不交之不寐证^[2-3]。近年来有研究表明, 交泰丸有治疗 T2DM 的作用, 且黄连、肉桂以 2:1 配伍疗效最佳^[4-6]。葛根交泰丸化裁自交泰丸, 方由黄连 10 g, 葛根 30 g, 肉桂 5 g 组成, 方中以黄连为君, 配伍葛根和肉桂, 旨在泻心火, 除脾胃湿热及补津液滋肾阴, 主要用于治疗燥热阴亏, 心肾不交之证型的 T2DM。本研究运用不同剂量的葛根交泰丸干预 T2DM 大鼠模型, 观察其疗效及最佳用药剂量, 为治疗 T2DM 临床新方剂的研发打下基础。

1 材料

1.1 动物 6 周龄 SPF 级 SD 雄性大鼠 48 只, 体质

量 180 ~ 220 g, 购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司, 合格证号 SCXK(湘)2016-0027, 实验动物的开展取得了中南大学实验动物学部伦理委员会批准。动物饲养于中南大学实验动物学部, 分笼饲养, 每笼 3 只, 温度 (22 ± 5) $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 50% ~ 60%, 明/暗周期为 12 h, 大鼠自由饮水, 进食。

1.2 药品与试剂 黄连 (湖南三湘中药饮片有限公司, 批号 2016062906), 葛根、肉桂 (湖南振兴中药饮片实业有限公司, 批号分别为 16111202, 16110209), 上述中药均经中南大学中药筛选工程技术中心主任王东生教授分别鉴定为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* 的干燥根茎, 豆科植物野葛 *Pueraria lobata* 的干燥根, 为樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* 的干燥树皮; 盐酸二甲双胍片 (中美上海施贵宝制药有限公司, 批号 H20023370, 规格 0.5 g/片); 链脲佐菌素 (STZ, 美国 Sigma 公司, 批号 415G034); 柠檬酸, 柠檬酸钠, 水合氯醛粉剂 (上海国药集团化学试剂有限公司, 批号分别为 20160406, 20151207, 20160705); NaOH 粉剂 (上海沃凯生物技术有限公司, 批号 20161212)。

1.3 仪器 瑞特 GM-300 型血糖仪 (台湾华广生物技术有限公司); 5804R 型冷冻高速离心机 (德国 Eppendorf 公司); QL-901 型涡旋混合器 (海市门其林贝尔公司); pl303 型电子分析天平 (瑞士 Mettler Toledo 公司); BCD-231W 型 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱 (Haier 公司); DW-HL388 型 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱 (深圳中科美菱低温科技有限责任公司); PH-100 型笔式酸度计 (浙江立辰仪器科技有限公司); BS-QT-013 型 0.22 μm 一次性有机针筒式过滤器 (Biosharp 公

司);Buchi-R3 型旋转蒸发仪(瑞士 Buchi 公司)。

2 方法

2.1 实验药物制备 ①葛根交泰丸汤剂制备:取黄连 10 g,葛根 30 g,肉桂 5 g,加适量水煎煮 2 次,煎煮过程中用挥发油提取器提取挥发油,浓缩水煎液,合并挥发油至含生药 $1.215 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (高剂量),加双蒸水稀释 1.5 倍(中剂量)和 3 倍(低剂量), $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,制备过程在中南大学湘雅医院中心实验室完成。②盐酸二甲双胍水溶液:将 5 粒盐酸二甲双胍片研成粉末后,加双蒸水 185 mL 配成质量浓度为 $13.5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 溶液,放入 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。③柠檬酸缓冲液:取柠檬酸($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7\cdot\text{H}_2\text{O}$) 2.1 g 溶于 100 mL 蒸馏水中,取柠檬酸三钠($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\cdot 2\text{H}_2\text{O}$) 2.94 g 溶于 100 mL 蒸馏水中,分别取柠檬酸溶液 28 mL 和柠檬酸三钠溶液 22 mL,配成 pH 4.4, $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的柠檬酸缓冲液 50 mL, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。④STZ 柠檬酸缓冲液:临用前按柠檬酸缓冲液 1 mL 中加入 STZ 20 mg 的比例配制成 2% 的溶液,以一次性针头过滤器过滤除菌后置于冰浴下使用。

2.2 造模和分组 普通饲料适应性喂养 1 周后,按照随机数字表法将大鼠分为 6 组:正常组(N 组),T2DM 模型组(MOD 组),二甲双胍组(MET 组),葛根交泰丸高剂量组(GJH 组),葛根交泰丸中剂量组(GJM 组),葛根交泰丸低剂量组(GJL 组),每组 8 只。N 组普通饲料喂养,其余组高糖高脂饲料喂养(高糖高脂饲料组成:基础料 66.5%,猪油 10%,蔗糖 20%,胆固醇 2.5%,胆酸钠 1%,购于北京科奥协力有限公司)。喂养 8 周后,禁食不禁水 12 h,N 组予以 $40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 柠檬酸缓冲液腹腔注射,其余组按照 $40 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 腹腔注射新配制的 STZ 柠檬酸缓冲液,3 d 后,尾尖采血测大鼠空腹血糖(FBG)持续 3 d 高于 $16.7 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 视为造模成功^[7-8]。

2.3 给药 造模成功后 48 h 开始给药,每日 1 次。根据“人和动物体表面积折算的等效剂量比率表”^[9],以大鼠 6.3 倍于成人剂量(以 70 kg 成人每日 1 剂计算)换算后得葛根交泰丸低剂量 $4.05 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (人等效剂量),葛根交泰丸中剂量 $8.1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (2 倍人等效剂量),葛根交泰丸高剂量 $12.15 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (3 倍人等效剂量)。GJL 组,GJM 组,GJH 组分别予以上述剂量灌胃,MET 组予 $135 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 二甲双胍水溶液灌胃(以 70 kg 成人每日 1.5 g 剂量计算),N 组和 MOD 组予以 0.9% 的生理盐水灌胃,灌胃体积为 $10 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,连续灌胃

8 周。

2.4 样本采集 治疗 8 周后,禁食不禁水 12 h,用 10% 的水合氯醛($4 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)腹腔麻醉,心脏取血 6 ~ 8 mL 装入抗凝管中,混匀, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, $3\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,离心 15 min,分离血浆,分装在离心管中, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存,用于检测各项指标,实验过程中有 5 只动物意外死亡。

2.5 观察指标与检测

2.5.1 一般情况 造模成功后给药前 1 天测量大鼠体质量及 FBG(记录为治疗 0 周),给药后连续 8 周测量大鼠体质量和 FBG,每次测量时间相隔 1 周。

2.5.2 血浆各指标的检测 血糖用葡萄糖氧化酶法测定;总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C),血尿素氮(BUN),血肌酐(SCr),尿酸(UA)采用酶学方法检测;天门冬氨酸氨基转移酶(AST),丙氨酸氨基转移酶(ALT)采用赖氏法测定,上述指标均由中南大学湘雅医院检验科检测。

2.6 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)和多因素方差分析(MANOVA),重复测量数据采用重复测量资料方差分析(SPSS/GLM)^[10-11],以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 葛根交泰丸对 T2DM 大鼠体质量的影响 与 N 组比较,给药前其余组大鼠体质量均明显增加($P < 0.01$),符合高脂高糖饲料喂养模型;与 MOD 组比较,GJM 组在治疗 3 周后,MET 组和 GJH 组在治疗 4 周后,GJL 组在治疗 5 周后体质量均明显增加($P < 0.05$);与 MET 组比较,GJM 组体质量无明显差异,GJL 组和 GJH 组在治疗 7 周后体质量明显轻于 MET 组($P < 0.05$);与 GJM 组比较,GJL 组和 GJH 组在分别治疗 7 周和 8 周后体质量轻于 GJM 组($P < 0.05$);GJL 组和 GJH 组体质量无明显差异。见表 1。

3.2 葛根交泰丸对 T2DM 大鼠 FBG 的影响 与 N 组比较,给药前其余各组大鼠血糖明显升高($P < 0.01$),提示 T2DM 大鼠模型制备成功;与 MOD 组比较,GJM 组和 GJL 组分别在治疗 1 周和 4 周后血糖明显下降($P < 0.05$),MET 组和 GJH 组在治疗 3 周后血糖明显下降($P < 0.01$);与 MET 组比较,GJM 组和 GJH 组血糖无明显差异,GJL 组在治疗 5 周后血糖明显高于 MET 组($P < 0.05$);与 GJM 组比较,GJL 组和 GJH 组分别在治疗 1 周和 6 周后血糖明显高于 GJM 组($P < 0.05$);GJL 组和 GJH 组血糖无明显差异。见表 2。

表 1 葛根交泰丸对 T2DM 大鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

Table 1 Effect of Gegen Jiaotaiwan on weight levels in T2DM rats ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

| 组别 | 剂量 /g·kg ⁻¹ | 治疗 0 周 (给药前) | 治疗 1 周 | 治疗 2 周 | 治疗 3 周 | 治疗 4 周 | 治疗 5 周 | 治疗 6 周 | 治疗 7 周 | 治疗 8 周 |
|-----|---------------------------|----------------------------|--------------|--------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| N | - | 342.8 ± 5.1 | 348.7 ± 8.2 | 356.3 ± 11.0 | 367.0 ± 11.0 | 377.6 ± 15.2 | 386.3 ± 17.9 | 395.2 ± 17.3 | 404.7 ± 17.3 | 411.4 ± 17.3 |
| MOD | - | 384.6 ± 16.8 ¹⁾ | 375.1 ± 19.1 | 370.9 ± 15.3 | 356.7 ± 14.5 | 352.0 ± 18.7 | 350.9 ± 16.0 | 348.0 ± 12.8 | 345.5 ± 10.7 | 342.9 ± 13.3 |
| MET | 0.135 | 382.6 ± 16.0 ¹⁾ | 372.3 ± 16.5 | 368.5 ± 14.5 | 369.8 ± 12.7 | 370.7 ± 14.4 ²⁾ | 379.5 ± 21.8 ³⁾ | 388.2 ± 17.1 ³⁾ | 411.9 ± 14.8 ³⁾ | 425.4 ± 10.6 ³⁾ |
| GJH | 12.15 | 389.6 ± 15.5 ¹⁾ | 373.7 ± 14.2 | 369.5 ± 11.9 | 370.2 ± 14.7 | 371.2 ± 13.1 ²⁾ | 375.6 ± 12.7 ³⁾ | 381.4 ± 13.6 ³⁾ | 393.5 ± 19.7 ^{3,4)} | 400.0 ± 19.9 ^{3,5,6)} |
| GJM | 8.10 | 384.9 ± 14.4 ¹⁾ | 378.5 ± 15.7 | 372.3 ± 14.4 | 373.5 ± 18.2 ²⁾ | 376.6 ± 16.7 ²⁾ | 381.3 ± 16.2 ³⁾ | 388.0 ± 17.2 ³⁾ | 405.9 ± 19.3 ³⁾ | 419.4 ± 12.4 ³⁾ |
| GJL | 4.05 | 385.2 ± 19.7 ¹⁾ | 373.5 ± 13.2 | 362.7 ± 14.2 | 363.7 ± 13.2 | 366.8 ± 12.4 | 370.4 ± 12.9 ²⁾ | 374.5 ± 20.4 ³⁾ | 385.7 ± 13.5 ^{3,5,6)} | 390.9 ± 14.8 ^{3,5,7)} |

注:同一时相各组之间两两比较,与 N 组比较¹⁾ $P < 0.01$;与 MOD 组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$;与 MET 组比较⁴⁾ $P < 0.05$,⁵⁾ $P < 0.01$;与 GJM 组比较⁶⁾ $P < 0.05$,⁷⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

表 2 葛根交泰丸对 T2DM 大鼠 FBG 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

Table 2 Effect of Gegen Jiaotaiwan on fasting blood glucose levels in T2DM rats ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

| 组别 | 剂量 /g·kg ⁻¹ | 治疗 0 周 (给药前) | 治疗 1 周 | 治疗 2 周 | 治疗 3 周 | 治疗 4 周 | 治疗 5 周 | 治疗 6 周 | 治疗 7 周 | 治疗 8 周 |
|-----|---------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| N | - | 6.4 ± 0.5 | 6.8 ± 0.6 | 6.4 ± 1.0 | 7.1 ± 0.9 | 7.8 ± 0.5 | 6.9 ± 1.0 | 7.2 ± 0.7 | 6.9 ± 1.1 | 7.4 ± 1.4 |
| MOD | - | 23.3 ± 1.3 ¹⁾ | 23.4 ± 2.1 ¹⁾ | 23.7 ± 2.3 ¹⁾ | 24.3 ± 1.4 ¹⁾ | 24.7 ± 2.1 ¹⁾ | 25.1 ± 1.9 ¹⁾ | 25.8 ± 1.6 ¹⁾ | 27.0 ± 1.7 ¹⁾ | 27.8 ± 1.8 ¹⁾ |
| MET | 0.135 | 23.3 ± 1.7 ¹⁾ | 22.5 ± 1.7 ¹⁾ | 22.4 ± 2.1 ¹⁾ | 21.9 ± 1.9 ^{1,3)} | 21.4 ± 2.1 ^{1,3)} | 20.3 ± 1.7 ^{1,3)} | 19.6 ± 2.1 ^{1,3)} | 19.3 ± 2.1 ^{1,3)} | 18.2 ± 1.8 ^{1,3)} |
| GJH | 12.15 | 23.1 ± 1.1 ¹⁾ | 22.4 ± 1.9 ¹⁾ | 22.2 ± 2.3 ¹⁾ | 21.6 ± 1.6 ^{1,3)} | 21.4 ± 1.8 ^{1,3)} | 21.1 ± 2.1 ^{1,3)} | 20.9 ± 1.6 ^{1,2,4)} | 20.7 ± 1.6 ^{1,3,6)} | 19.8 ± 1.6 ^{1,3,6)} |
| GJM | 8.10 | 23.5 ± 1.4 ¹⁾ | 21.3 ± 1.6 ^{1,2)} | 21.2 ± 1.5 ^{1,2)} | 20.5 ± 1.3 ^{1,3)} | 20.2 ± 2.0 ^{1,3)} | 19.4 ± 2.1 ^{1,3)} | 19.0 ± 2.0 ^{1,3)} | 18.6 ± 1.5 ^{1,3)} | 17.6 ± 1.7 ^{1,3)} |
| GJL | 4.05 | 23.7 ± 1.1 ¹⁾ | 23.3 ± 2.0 ^{1,6)} | 23.1 ± 2.0 ^{1,6)} | 22.7 ± 2.2 ^{1,7)} | 22.6 ± 2.4 ^{1,2,6)} | 22.4 ± 1.9 ^{1,2,5,7)} | 21.8 ± 2.3 ^{1,3,5,7)} | 21.5 ± 1.8 ^{1,3,5,7)} | 20.1 ± 1.9 ^{1,3,5,7)} |

3.3 葛根交泰丸对 T2DM 大鼠血脂水平的影响
与 N 组比较,MOD 组大鼠 TG,TC,LDL-C 均升高, HDL-C 明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$),符合糖尿病高脂血症动物模型;与 MOD 组比较,各治疗组 TG, TC,LDL-C 均明显降低 ($P < 0.01$),HDL-C 差异不

显著;与 MET 组比较,葛根交泰丸高、中、低剂量组 LDL-C 明显降低 ($P < 0.01$),GJM 组 TC 明显降低 ($P < 0.01$),各组 TG, HDL-C 差异不显著;与 GJM 组比较,GJL 组和 GJH 组 TC,LDL-C 均升高 ($P < 0.05$);与 GJH 组比较,GJL 组无明显差异。见表 3。

表 3 葛根交泰丸对 T2DM 大鼠血脂水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

Table 3 Effect of Gegen Jiaotaiwan on blood lipid levels in T2DM rats ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | TG | TC | HDL-C | LDL-C |
|-----|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| N | - | 0.58 ± 0.24 | 1.72 ± 0.47 | 1.45 ± 0.21 | 0.39 ± 0.09 |
| MOD | - | 4.11 ± 0.80 ²⁾ | 19.90 ± 2.34 ²⁾ | 1.03 ± 0.27 ¹⁾ | 10.61 ± 0.82 ²⁾ |
| MET | 0.135 | 1.48 ± 0.25 ^{2,4)} | 5.55 ± 0.97 ^{2,4)} | 1.29 ± 0.42 | 2.28 ± 0.52 ^{2,4)} |
| GJH | 12.15 | 1.17 ± 0.48 ^{1,4)} | 4.42 ± 0.83 ^{2,4,7)} | 1.16 ± 0.25 | 1.61 ± 0.28 ^{2,4,6,8)} |
| GJM | 8.10 | 1.06 ± 0.30 ^{1,4)} | 2.94 ± 0.40 ^{4,6)} | 1.26 ± 0.47 | 0.79 ± 0.15 ^{4,6)} |
| GJL | 4.05 | 1.45 ± 0.23 ^{2,4)} | 4.71 ± 0.84 ^{2,4,8)} | 1.12 ± 0.30 | 1.46 ± 0.41 ^{2,4,6,8)} |

注:与 N 组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与 MOD 组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$;与 MET 组比较⁵⁾ $P < 0.05$,⁶⁾ $P < 0.01$;与 GJM 组比较⁷⁾ $P < 0.05$,⁸⁾ $P < 0.01$;与 GJH 组比较⁹⁾ $P < 0.05$ (表 4 同)。

3.4 葛根交泰丸对大鼠血浆肝酶及 BUN,SCr, UA 水平的影响
与 N 组比较,MOD 组大鼠 ALT,AST,BUN,SCr,UA 明显升高 ($P < 0.05$,

$P < 0.01$),提示 T2DM 可能伴有肝肾功能异常;与 MOD 组比较,MET 组,GJM 组和 GJH 组 ALT,UA 明显降低 ($P < 0.05$),MET 组 AST 明显降低

($P < 0.05$), 各治疗组 BUN, SCr 差异无统计学意义; 与 MET 组比较, GJL 组 ALT, UA 明显升高 ($P < 0.05$); 与 GJM 组比较, GJL 组 ALT, UA 明

显升高 ($P < 0.01$), GJH 组 ALT 明显升高 ($P < 0.01$); 与 GJH 组比较, GJL 组 UA 明显升高 ($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 葛根交泰丸对大鼠血浆肝酶及 BUN, SCr, UA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

Table 4 Effect of Gegen Jiaotaiwan on ALT, AST, BUN, SCr and UA in rats ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

| 组别 | 剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ | ALT/ $U \cdot L^{-1}$ | AST/ $U \cdot L^{-1}$ | BUN/ $mol \cdot L^{-1}$ | SCr/ $\mu mol \cdot L^{-1}$ | UA/ $\mu mol \cdot L^{-1}$ |
|-----|-----------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| N | - | 42.2 ± 8.1 | 138.1 ± 14.3 | 6.2 ± 0.7 | 49.6 ± 6.6 | 84.6 ± 9.7 |
| MOD | - | 94.5 ± 7.4 ²⁾ | 162.7 ± 21.5 ¹⁾ | 19.1 ± 4.0 ²⁾ | 55.8 ± 3.9 ¹⁾ | 129.8 ± 15.3 ²⁾ |
| MET | 0.135 | 76.3 ± 13.9 ^{2,4)} | 140.6 ± 14.7 ³⁾ | 15.4 ± 3.2 ²⁾ | 52.8 ± 3.9 | 104.3 ± 13.0 ^{1,3)} |
| GJH | 12.15 | 80.0 ± 13.8 ^{2,3,7)} | 152.8 ± 18.5 | 18.7 ± 4.1 ²⁾ | 54.0 ± 5.2 | 95.6 ± 25.5 ⁴⁾ |
| GJM | 8.10 | 68.0 ± 12.8 ^{2,4)} | 160.7 ± 26.6 ¹⁾ | 16.2 ± 4.7 ²⁾ | 52.9 ± 5.9 | 95.4 ± 24.7 ⁴⁾ |
| GJL | 4.05 | 89.5 ± 11.1 ^{2,5,8)} | 152.4 ± 21.9 | 18.8 ± 5.0 ²⁾ | 53.8 ± 4.9 | 126.7 ± 17.8 ^{2,5,8,9)} |

4 讨论

糖尿病属于中医“消渴”，“肥胖”等范畴，其主要病机为“阴液亏虚，燥热为盛”，其中阴虚为标，燥热为本^[12]。葛根交泰丸由黄连、葛根、肉桂组成。刘完素《河间六书·三消论》曰：“故治消渴者，补肾水阴寒之虚，而泻心火阳热之实，除肠胃燥热之甚，济身中津液之衰，使道路散而不结，津液生而不枯，气血利而不涩，则病日已矣。”说明泻心火，除脾胃湿热及补津液滋肾阴是治疗消渴的方法之一，这也正是葛根交泰丸的组方思想。

葛根交泰丸方中以黄连为君药，《神农本草经读》曰：“黄连气寒，味苦，气水而味水，一物同俱，故能除水火相乱，而为湿热之病。”是以苦寒泄热，对应消渴症热盛阴伤之病机；葛根《本草经疏》曰：“解散阳明温病热邪主要药也，故主消渴”，主治燥热阴伤所致之阴虚消渴，可除阳明内热，升津润燥，为方中黄连清心肺胃实热之对药，能解血中糖毒；肉桂，味辛，性大热，归心脾肾肝经，以引火归元，滋补肾水。现代研究发现，黄连的主要有效成分黄连素能增加人体周围组织中胰岛素受体 (InsR) 的表达，降低 T2DM 患者的 FBG；也可直接抑制肝糖元的生成，改善 T2DM 大鼠的 FBG^[13-14]。肉桂的有效成分肉桂酸可激活 LKB1-AMPK-ACC 信号通路，增强 3T3-L1 脂肪细胞和 C2C12 肌细胞中葡萄糖的吸收；也可通过提高 T2DM 大鼠的糖耐量和体外刺激胰岛素分泌来降血糖^[15-16]。葛根的主要有效成分葛根素通过增加骨骼肌 InsR 和过氧化物酶活性受体 α (PPAR α) 的内源性 mRNA 水平，促进胰岛素的分泌和改善代谢功能；也可通过抑制蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 和 α -葡糖苷酶

的表达发挥降糖作用^[17-18]。黄连清热燥湿，泻火解毒，早在金元时期即被刘河间誉为治消渴病的圣药，但黄连用量过多易苦寒伤中，耗伤津液，方中葛根与黄连配伍可制约黄连之燥性，而肉桂为温药可制约葛根和黄连的寒凉之性。张景岳在《景岳全书》中载：“善补阴者，必于阳中求阴，则阴得阳升而泉源不竭。”方中黄连，肉桂配伍，一寒一温，一清一补，水火既济，优势互补，相得益彰，正好切中糖尿病患者久病及肾，阴损及阳，虚实夹杂，寒热交错的证候特点。全方总体而言为阴阳寒热平调之方。中医的不传之密在于剂量，方中黄连为君，量却不及葛根，是以减少苦燥挽留阴液，而黄连肉桂比例为 2:1，不似交泰丸之中 10:1 的配法，只因方中另有葛根，亦为凉药，肉桂剂量太少不能制约葛根黄连之性，是临证最为贴切适用之剂量。

本研究中，经高糖高脂饲料喂养 8 周联合小剂量 STZ 诱导的 T2DM 大鼠模型成功，模型组大鼠表现为肥胖，高血糖，高血脂并伴肝肾功能异常；经不同剂量葛根交泰丸治疗后 8 周后，各治疗组大鼠体质量均增加，FBG, TG, TC, LDL-C 均明显降低，GJM 组和 GJH 组 ALT, UA 也明显降低；由上可知，不同剂量的葛根交泰丸均可改善 T2DM 大鼠的糖脂代谢，且对肝肾功能有一定的保护作用，可用于防治 T2DM 及其慢性并发症，以 GJM 组效果最佳。本实验初步观察了不同剂量的葛根交泰丸对 T2DM 的治疗作用，确定了最佳用药剂量，为下一步的机制探讨打下基础。

[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):2-42.
- [2] ZOU X, HUANG W, LU F, et al. The effects of Jiao-Tai-Wan on sleep, inflammation and insulin resistance in obesity-resistant rats with chronic partial sleep deprivation[J]. *Bmc Complem Altern M*,2017,17(1):165-165.
- [3] 全世建,何树茂,钱莉莉. 交泰丸交通心肾治疗失眠作用机理研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2011,13(8):12-14.
- [4] 汪健红,陆付耳,董慧,等. 不同配伍比例交泰丸对2型糖尿病大鼠的治疗作用[J]. 中国中药杂志,2011,36(16):2271-2276.
- [5] 黄召谊. 交泰丸的药代动力学及其治疗2型糖尿病的代谢组学研究[D]. 武汉:华中科技大学,2011.
- [6] HU N, YUAN L, LI H, et al. Anti-diabetic activities of jiaotaiwan in db/db mice by augmentation of AMPK protein activity and upregulation of GLUT4 expression [J]. *Evid-Based Compl Alt*,2013,2013(27):1-9.
- [7] Skovs S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin [J]. *J Diabetes Invest*,2014,5(4):349-358.
- [8] King A J F. The use of animal models in diabetes research [J]. *Brit J Pharmacol*,2012,166(3):877-894.
- [9] 魏伟,吴希美,李元建. 药理实验方法学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2010:70-73.
- [10] MA Y, Mazumdar M, Memtsoudis S G. Beyond repeated-measures analysis of variance advanced statistical methods for the analysis of longitudinal data in anesthesia research [J]. *Region Anesth Pain M*,2012,37(1):99-105.
- [11] 邱宏,金国琴,金如锋,等. 水迷宫重复测量数据的方差分析及其在 SPSS 中的实现 [J]. 中西医结合学报,2007,5(1):101-105.
- [12] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南 [J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(4):148-151.
- [13] ZHANG H, WEI J, XUE R, et al. Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression [J]. *Metabolism*,2010,59(2):285-292.
- [14] XIA X, YAN J, SHEN Y, et al. Berberine improves glucose metabolism in diabetic rats by inhibition of hepatic gluconeogenesis [J]. *PLoS One*,2011,6(2):16556-16556.
- [15] Hafizur R M, Hameed A, Shukrana M, et al. Cinnamic acid exerts anti-diabetic activity by improving glucose tolerance *in vivo* and by stimulating insulin secretion *in vitro* [J]. *Phytomedicine*,2015,22(2):297-300.
- [16] SHEN Y, Honma N, Kobayashi K, et al. Cinnamon extract enhances glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes and C₂Cl₂ myocytes by inducing LKB1-AMP-Activated protein kinase signaling [J]. *PLoS One*,2014,9(2):87894-87894.
- [17] Seong S H, Roy A, Jung H A, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B and alpha-glucosidase inhibitory activities of *Pueraria lobata* root and its constituents [J]. *J Ethnopharmacol*,2016,194(4):706-716.
- [18] WU K, LIANG T, DUAN X, et al. Anti-diabetic effects of puerarin, isolated from *Pueraria lobata* (Willd.), on streptozotocin-diabetogenic mice through promoting insulin expression and ameliorating metabolic function [J]. *Food Chem Toxicol*,2013,60(10):341-347.

[责任编辑 邹晓翠]