

降糖消脂片对胰岛素抵抗大鼠的实验研究

葛争艳, 金龙, 郭宇洁, 杨斌, 董小霞, 李宏坤, 任焯, 刘建勋*

(中国中医科学院西苑医院基础医学研究所, 中药药理北京市重点实验室, 北京 100091)

[摘要] **目的:**探讨降糖消脂片改善胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)及降脂的作用。**方法:**采用高脂饲料喂养 Wistar 大鼠 1 个月, 建立 IR 大鼠模型。70 只大鼠分为模型对照组、阳性药吡格列酮组 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、阳性药辛伐他汀组 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、降糖消脂片剂量分别为生药 $8, 4, 2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 10 只/组, 连续灌胃给药(ig) 2 个月, 同时继续高脂饲料喂养, 普通饲料组为正常对照组。分批进行高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验(正糖钳实验)。实验结束后, 取血测定总胆固醇(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)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、游离脂肪酸(FFA)等指标。取肝和胰腺称重, 计算脏器指数, 并作病理切片, 观察其形态变化。**结果:**模型组葡萄糖输注率(GIR)明显低于正常组, 显示模型组大鼠存在明显的 IR; 降糖消脂片高、中剂量组的 GIR 比模型组明显增加, IR 明显改善; 降糖消脂片各剂量组 TG 下降极其明显; 高剂量组 TC 比模型组明显降低, HDL-C 明显增高、LDL-C 明显降低; 降糖消脂片各剂量组 SOD 明显升高、MDA 明显降低; 高剂量组肝脏指数与模型组比较有所下降。降糖消脂片各剂量组肝脏、胰腺的病理变化有不同程度的减轻。**结论:**降糖消脂片具有明显的改善 IR 及降脂作用。

[关键词] 降糖消脂片; 胰岛素抵抗; 高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验; 葡萄糖输注率

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)24-0218-05

[doi] 10.11653/syfy2013240218

The Mechanism Study of Jiangtang Xiaozhi Tablets on Rats with Insulin Resistance

GE Zheng-yan, JIN Long, GUO Yu-jie, YANG Bin, DONG Xiao-xia, LI Hong-kun, REN Ye, LIU Jian-xun*

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China)

[Abstract] **Objective:** To explore effects of Jiangtang Xiaozhi (JTXZ) tablets for improving insulin resistance and decreasing blood lipids. **Method:** Wistar rat model with insulin resistance was established by taken high fat feed for one month. Thereafter, seventy rats were randomly and equally assigned to 7 groups (10 rats/group), including a normal control group with common-feed, a model group with high fat feed and without any treatment, two positive control groups by treatment of Pioglitazone Hydrochloride tablets ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) and simvastatin tablets ($4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), and three JTXZ tablets groups at dose of 8, 4, 2 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, by received intragastric administration daily for 2 months concurrently continued to take high fat feed. Total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), super oxide dismutase (SOD), malonic dialdehyde (MDA) and free fatty acids (FFA) were measured following glucose infusion rate (GIR) and euglycemic clamp test. The liver and pancreas were weighted to calculate the viscera index and performed pathological slice up for observation of morphological change. **Result:** GIR was significantly decreased in model group comparing to normal control group and indicating an obvious IR in model

[收稿日期] 20130904(193)

[基金项目] 科技部重大新药创制项目(2009ZX09303-003); 科技部重大新药创制项目(2010ZX09102-213)

[第一作者] 葛争艳, 研究员, 从事中药药理学研究工作, Tel:010-62835623, E-mail:gezhenyan1028@sohu.com

[通讯作者] * 刘建勋, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事中药药理学研究工作, Tel:010-62835601, E-mail:liujx0324@sina.com

group. In comparison with model group, GIR was significantly increased in JTXZ tablets groups at dose of 8, 4 g · kg⁻¹ and indicating a noted improvement of IR; serum TC levels were markedly decreased in JTXZ tablets group at dose of 8 g · kg⁻¹; serum TG levels were also significantly reduced in JTXZ tablets groups with all doses; serum HDL-C levels was evidently enhanced and serum LDL-C levels was significantly reduced in JTXZ tablets group at dose of 8 g · kg⁻¹; SOD activities were markedly increased and MDA were notably decreased in JTXZ tablets groups at all doses; the liver index was reduced in JTXZ tablets group at dose of 8 g · kg⁻¹. The pathological observation indicated morphological improvement of liver and pancreas at various degrees in JTXZ tablets groups at all doses compared with model group. **Conclusion:** JTXZ tablets have obvious effects on improving insulin resistance and decreasing blood lipids.

[Key words] Jiangtang Xiaozhi tablets; insulin resistance; hyperinsulinemic-euglycemic clamp test; glucose infusion rate

胰岛素抵抗(IR)作为多种疾病发病机制中的共同环节受到越来越高的重视,而正糖钳实验是目前公认的评价IR的“金标准”^[1]。前期研究发现,降糖消脂片可明显改善患者的糖尿病症状,有降糖、降脂,改善胰岛素抵抗的作用^[2];实验显示,降糖消脂片对四氧嘧啶和链脲佐菌素诱导的糖尿病动物均有降糖作用^[3-4];对糖尿病视网膜血管具有保护作用^[5-6];进一步研究发现,该药对转基因肥胖小鼠也有明显的降糖、降脂作用,并可诱导胰岛素受体及底物表达^[7];本研究建立IR大鼠模型,采用正糖钳实验对IR进行判断和评估,对降糖消脂片改善IR及降脂进行了深入研究。

1 材料

1.1 动物 Wistar 2级雄性大鼠70只,体重(113.20 ± 8.79)g;由中国医学科学院实验动物研究所/北京华阜康生物科技股份有限公司提供[许可证号SCXK(京)2009-0007]。饲养条件为2级,室温维持22℃~25℃,相对湿度45%~60%。

1.2 药物 降糖消脂片(实验用其干粉加水配制,每克粉含5.4054g生药,中国中医科学院西苑医院实验研究中心药化室,批号20100308);吡格列酮片(15mg/片,北京太洋药业有限公司,批号090901);辛伐他汀片(20mg/片,杭州默沙东制药有限公司,批号09547);胰岛素注射液(诺和灵R400U/10mL/支,丹麦诺和诺德公司,批号YVG0321,用时配成2000mU·mL⁻¹)。

1.3 试剂 拜安康血糖试纸(Bayer Health Care LLC公司,批号DWOBD3E06A),50%葡萄糖注射液(北京双鹤药业股份有限公司,批号1008172,10%,北京双鹤药业股份有限公司,批号C201101312,用时配成20%葡萄糖注射液);肝素钠注射液(江苏常州千红生化制药股份有限公司,批

号101126,用时配成50U·mL⁻¹的肝素钠溶液);总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)(中生北控生物科技股份有限公司,总胆固醇批号111221,甘油三酯,批号114751);超氧化物歧化酶,丙二醛(南京建成科技有限公司,批号20110925);游离脂肪酸(积水医疗株式会社,批号120210)。

1.4 仪器 拜安康-血糖仪(Bayer Health Care LLC公司);ALC-IP800L-微量注射泵(上海奥尔科特生物科技股份有限公司);RA1000-全自动生化分析仪(美国TECHNICON公司);7080-全自动生化分析仪(日本日立公司)。

2 方法

2.1 模型的建立 采用高脂膳食喂养法制备IR大鼠模型,实验设普通饲料组和高脂饲料组,喂养1个月后,模型组出现IR:空腹血糖(FBG)和血脂升高、胰岛素敏感性降低(因钳夹术后大鼠易死亡,故本研究未进行给药前模型组的GIR)。

2.2 分组与给药 普通饲料组为正常对照组,高脂饲料组分为模型组、吡格列酮组5mg·kg⁻¹、辛伐他汀组4mg·kg⁻¹、降糖消脂片剂量分别为生药8,4,2g·kg⁻¹,10只/组,用药前各组间无差异。除对照组和模型组外,其他各组连续给药ig2个月,同时继续高脂饲料喂养。

2.3 实验方法 高脂饲料喂养1个月后形成IR模型,除对照和模型组外,各组连续给药2个月,末次药后1h各组分批进行正糖钳实验。具体实验方法参照尚敬等^[8]的方法加以改进,实验前对大鼠进行禁食(不禁水)12h,实验当天早晨将大鼠置于特制固定器内(露出鼠尾)。尾静脉用于穿刺插管,尾动脉末端取血。正糖钳实验开始前先测定FBG并记录,用乙醇纱布擦洗鼠尾,去角质层并使血管扩张后尾静脉清晰可见,用20G的一次性静脉输液针吸取

少量肝素钠 ($50 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$), 防止凝血后堵塞针管。输液针插入尾根部静脉留置, 其软管与三通管出口端相连。三通管的两个进口端分别与双通道微量输液泵(可独立控制调节流速)相接, 用于输注胰岛素(INS)和葡萄糖注射液(GS)溶液, 用胶布将鼠尾固定于手术台上。钳夹实验开始, 用微量输液泵的一道以 $12 \text{ mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速率, 从静脉恒速输注 INS, 使其水平迅速升高, 引起血糖下降。当血糖值低于 $\text{FBG} \pm 0.5 \text{ mmol}$ 以上时, 再以 $4 \text{ mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速率持续输注 INS, 并用微量输液泵的另一道输注 20% GS 溶液。5 min 测定 1 次血糖, 不断调整葡萄糖输注率, 使血糖达稳态 $\text{FBG} \pm 0.5 \text{ mmol}$ 。记录稳态下连续 30 min 的 6 次 GIR, 其均值即为此大鼠的 GIR。GIR 越小, IR 越严重。

2.4 指标检测 正糖钳实验全部结束后, 麻醉动物, 腹主动脉取血测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化脂质(MDA)、游离脂肪酸(FFA)等指标。取肝和胰腺称重, 计算脏器指数并作病理切片, 观察形态变化。

2.5 统计学方法 采用 SPSS 11.5 统计软件分析, 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 有序分类资料之间比较采用 Ridit 分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 造模后大鼠血糖、血脂的改变 结果见表 1。

表 1 造模 4 周后大鼠血糖和血脂的改变 ($\bar{x} \pm s$)

$\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$				
组别	<i>n</i>	FBG	TC	TG
对照	10	5.77 ± 0.79	0.90 ± 0.11	0.84 ± 0.37
高脂	62	$7.99 \pm 2.69^{1)}$	$8.70 \pm 1.93^{2)}$	$0.36 \pm 0.07^{2)}$

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.001$ 。

造模 4 周后血糖、血脂与对照组比较, 模型组的 FBG 有所升高 ($P < 0.05$), 处于糖调节受损状态; TC 比对照组明显升高 ($P < 0.001$); 但模型组 TG 出现下降 ($P < 0.001$), 这与前期实验结果相吻合^[4], 均为造模后 TG 先降低后升高, 其机制有待进一步研究。

3.2 降糖消脂片对 IR 大鼠体重的影响 以普通饲料喂养的对照组大鼠体重增长正常 (367.80 ± 17.20), 而用高脂饲料造模后, 大鼠的体重增长缓慢, 模型组 (120.60 ± 11.02), 辛伐他汀组 (123.30 ± 8.78), 降糖消脂高、中、低组分别为 (115.55 ± 7.79)、(120.40 ± 5.06)、($123.40 \pm$

10.11) 与对照组比较有显著性差异 ($P < 0.001$)。

3.3 降糖消脂片对 IR 大鼠 GIR 的影响 见表 2。

给药 8 周后, 阳性药吡格列酮、辛伐他汀及降糖消脂片高、中剂量组的 GIR 明显增加 (与模型组比较 $P < 0.05 \sim P < 0.001$), 提示降糖消脂片与阳性药作用相当, 可改善 IR, 且有一定的量效关系。

表 2 降糖消脂片对 IR 大鼠 GIR 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	GIR/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
对照	-	10	14.80 ± 3.36
模型	-	9	$7.41 \pm 1.79^{6)}$
吡格列酮	5×10^{-3}	10	$11.20 \pm 2.28^{3,4)}$
辛伐他汀	4×10^{-3}	10	$9.34 \pm 1.67^{1,6)}$
降糖消脂	8	10	$10.30 \pm 1.99^{2,5)}$
	4	10	$9.46 \pm 2.02^{1,6)}$
	2	10	$8.01 \pm 1.39^{6)}$

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$; 与对照组比较⁴⁾ $P < 0.05$, ⁵⁾ $P < 0.01$, ⁶⁾ $P < 0.001$ 。

3.4 降糖消脂片对 IR 大鼠脏器指数的影响 解剖后, 肉眼观察模型组肝脏呈灰白色, 有明显的脂肪变性。连续 ig 2 个月, 肉眼观察 2 个阳性药组及降糖消脂片高剂量组肝脏脂肪变性有所减轻。各组脏器指数的变化见表 3。

表 3 降糖消脂片对 IR 大鼠脏器指数的影响 ($\bar{x} \pm s$) %

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	肝脏指数	胰腺指数
对照	-	10	2.240 ± 0.143	0.217 ± 0.044
模型	-	9	$4.372 \pm 0.313^{3)}$	0.245 ± 0.025
吡格列酮	5×10^{-3}	10	$3.422 \pm 0.142^{2,3)}$	0.235 ± 0.032
辛伐他汀	4×10^{-3}	10	$3.701 \pm 0.214^{2,3)}$	0.236 ± 0.013
降糖消脂	8	10	$3.942 \pm 0.451^{1,3)}$	0.237 ± 0.032
	4	10	$4.136 \pm 0.296^{3)}$	0.243 ± 0.026
	2	10	$4.175 \pm 0.223^{3)}$	0.238 ± 0.017

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.001$; 与对照组比较³⁾ $P < 0.001$ 。

表 3 显示: 模型组肝脏指数明显增加 (与对照组比较 $P < 0.001$); 阳性药吡格列酮、辛伐他汀组肝脏指数明显降低 (与模型组比较 $P < 0.001$); 降糖消脂片高剂量组肝脏指数有所下降 (与模型组比较 $P < 0.05$); 作用比阳性药稍弱, 中、小剂量组肝脏指数有降低的趋势; 各组间胰腺指数无显著差异。

3.5 降糖消脂片对 IR 大鼠血脂的影响 见表 4。模型组 TC, TG, LDL-C, VLDL 及 TC/HDL 均明显升高, HDL 明显降低, 提示造模后大鼠血脂明显升高,

模型成功。连续 ig 2 个月后,2 个阳性药组和降糖消脂片高剂量组 TC 明显降低(与模型组比较 $P < 0.05$, $P < 0.01$);降糖消脂片各剂量组 TG 下降极其明显(与模型组比较 $P < 0.001$),比阳性药辛伐他汀作用更加明显;降糖消脂片高剂量组 HDL-C 明显增高(与模型组比较 $P < 0.01$),与阳性药吡格列酮作

用相当;LDL-C 明显降低(与模型组比较 $P < 0.05$),比阳性药辛伐他汀作用稍弱;VLDL 与模型组比较无显著差异;降糖消脂片高剂量组 TC/HDL 明显下降(与模型组比较 $P < 0.001$),比阳性药作用稍强;结果提示降糖消脂片具有明显的降脂作用,呈现一定的量效关系。

表 4 降糖消脂片对 IR 大鼠血脂的影响($\bar{x} \pm s$)mmol·L⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TC	TG	HDL-C	LDL-C	VLDL	TC/HDL
对照		1.30 ± 0.08	0.99 ± 0.14	0.39 ± 0.04	0.65 ± 0.06	0.26 ± 0.04	3.37 ± 0.28
模型		2.80 ± 0.54 ⁵⁾	1.32 ± 0.25 ⁴⁾	0.27 ± 0.05	1.46 ± 0.29 ⁵⁾	1.07 ± 0.31 ⁵⁾	10.59 ± 3.14 ⁵⁾
吡格列酮	5 × 10 ⁻³	2.22 ± 0.36 ^{1,5)}	1.12 ± 0.22	0.35 ± 0.03 ³⁾	1.26 ± 0.26 ⁵⁾	0.61 ± 0.14 ^{3,5)}	6.40 ± 1.24 ^{2,5)}
辛伐他汀	4 × 10 ⁻³	2.15 ± 0.16 ^{2,5)}	1.04 ± 0.21 ¹⁾	0.30 ± 0.05	1.14 ± 0.09 ^{2,5)}	0.72 ± 0.10 ^{2,5)}	7.45 ± 1.29 ^{2,5)}
降糖消脂	8	2.21 ± 0.35 ^{2,5)}	0.58 ± 0.15 ^{3,5)}	0.36 ± 0.04 ²⁾	1.17 ± 0.24 ^{1,5)}	0.68 ± 0.17 ⁵⁾	6.28 ± 1.52 ^{3,5)}
	4	2.54 ± 0.16 ⁵⁾	0.68 ± 0.10 ^{3,5)}	0.28 ± 0.05	1.49 ± 0.15 ⁵⁾	0.77 ± 0.16 ⁵⁾	9.33 ± 1.60 ⁵⁾
	2	2.52 ± 0.29 ⁵⁾	0.68 ± 0.09 ^{3,5)}	0.24 ± 0.04	1.44 ± 0.19 ⁵⁾	0.84 ± 0.12 ⁵⁾	11.03 ± 2.45 ⁵⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$,³⁾ $P < 0.001$;与对照组比较⁴⁾ $P < 0.01$,⁵⁾ $P < 0.001$ (表 5~6 同)。

3.6 降糖消脂片对 IR 大鼠 SOD,MDA 的影响 结果见表 5。模型组 SOD 明显降低、MDA 明显升高(与对照组比较 $P < 0.01$, $P < 0.001$)。连续 ig2 个月后,降糖消脂片各剂量组 SOD 明显升高(与模型组比较 $P < 0.001$),与阳性药作用相当;MDA 明显降低(与模型组比较 $P < 0.001$),比阳性药作用稍强。

表 5 降糖消脂片对 IR 大鼠 SOD,MDA 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	<i>n</i>	SOD /U·mL ⁻¹	MDA /nmol·mL ⁻¹
对照	-	10	166.57 ± 11.23	6.73 ± 0.89
模型	-	9	142.02 ± 8.71 ⁵⁾	7.97 ± 0.65 ⁴⁾
吡格列酮	5 × 10 ⁻³	10	156.00 ± 14.46 ¹⁾	6.73 ± 1.06 ²⁾
辛伐他汀	4 × 10 ⁻³	10	161.04 ± 6.09 ³⁾	7.16 ± 0.69 ¹⁾
降糖消脂	8	10	167.23 ± 5.00 ³⁾	6.24 ± 0.93 ³⁾
	4	10	165.88 ± 12.29 ³⁾	6.01 ± 1.29 ³⁾
	2	10	159.99 ± 5.59 ³⁾	6.01 ± 0.74 ³⁾

3.7 降糖消脂片对 IR 大鼠 FFA 的影响 结果见表 6。模型组 FFA 比对照组升高,降糖消脂片各剂量组 FFA 明显降低(与模型组比较 $P < 0.05$, $P < 0.001$),与阳性药作用相当。

3.8 降糖消脂片对 IR 大鼠肝脏的影响

3.8.1 外观及镜下观察 对照组大鼠的肝脏外观呈暗红色,体积正常,被膜光滑。模型组肝脏体积明显增大,韧性差,呈灰白色,为典型脂肪肝外观。阳性药和降糖消脂片各剂量组肝脏体积、质地均较模型组有所改善,脂肪变性明显减轻。肝脏 HE 病理

表 6 降糖消脂片对 IR 大鼠 FFA 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	<i>n</i>	FFA/mmol·L ⁻¹
对照	-	10	1.44 ± 0.28
模型	-	9	1.56 ± 0.31
吡格列酮	5 × 10 ⁻³	10	0.99 ± 0.37 ^{2,4)}
辛伐他汀	4 × 10 ⁻³	10	1.23 ± 0.27 ¹⁾
降糖消脂	8	10	0.74 ± 0.18 ^{3,5)}
	4	10	1.22 ± 0.24 ¹⁾
	2	10	1.12 ± 0.16 ^{2,4)}

结果显示:对照组肝细胞呈放射状排列,肝细胞形态如常,汇管区无异常。模型组肝细胞大片脂肪变性,受累面积大,肝细胞呈灶状萎缩、坏死,见多量大脂滴,汇管区有炎细胞浸润。阳性药及降糖消脂片大剂量组肝细胞轻度脂肪变性,受累面积减少,见少量的大脂滴,汇管区有炎细胞浸润;中、小剂量组肝细胞中度脂肪变性,受累面积略减少,见大脂滴,汇管区有炎细胞浸润。

3.8.2 肝脏脂肪变性分级 正常:无肝细胞脂肪变性;轻度:肝细胞脂肪变性累及肝组织的 1/3 以下的肝小叶或仅见个别肝细胞脂肪变性;中度:肝细胞脂肪变性累及肝组织的 2/3 至 1/3 的肝小叶;重度:肝细胞脂肪变性累及肝组织的 2/3 以上的肝小叶并且脂变程度较重。结果见表 7。

模型组与对照组比较有显著差异($P < 0.001$);阳性药和降糖消脂片各剂量组与模型组比较有明显差异($P < 0.05$, $P < 0.001$),肝脂肪变性有明显改善,且有一定的量效关系。

表 7 降糖消脂片对 IR 大鼠肝脏组织的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	肝脂肪变性程度/例				平均 Ridit 值
		正常	轻度	中度	重度	
对照	-	10	0	0	0	0.928 6
模型	-	0	0	4	6	0.198 6 ³⁾
吡格列酮	5 × 10 ⁻³	0	8	2	0	0.658 6 ²⁾
辛伐他汀	4 × 10 ⁻³	0	4	6	0	0.518 6 ²⁾
降糖消脂	8	0	3	6	1	0.453 6 ²⁾
	4	0	2	6	2	0.388 6 ¹⁾
	2	0	1	7	2	0.353 6 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.001; 与对照组比较³⁾ P < 0.001。

4 讨论

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的重要病理生理变化。该实验传统使用颈动、静脉插管术,导管留置 1 周再进行正糖钳实验,是经典的方法^[9]。但其具有插管难度高、实验周期长、死亡率高等缺陷。有研究者采用全麻进行颈动、静脉或者股动、静脉插管,再进行正糖钳实验,但麻醉状态下的钳夹结果存在争议^[10,11]。又有研究者采用局麻下尾动、静脉插管,使大鼠在清醒状态下行正糖钳实验,采用尾静脉输入药物,尾动脉抽吸待测血样^[8]。本实验参照此法进行研究。吡格列酮是胰岛素增敏剂,可减少外周组织的胰岛素抵抗^[1],辛伐他汀可抑制内源性胆固醇的合成,为血脂调节剂,故选用二者作为阳性对照药,以利于和受试药进行比较。

本研究显示,普通饲料喂养的对照组大鼠体重增长正常,而用高脂饲料造模后,大鼠的体重增长缓慢,可能由于高脂饲料中添加了促进胆固醇吸收的丙基硫氧嘧啶,其抑制了甲状腺激素的合成,使大鼠的活动量减少,基础代谢率降低,体重下降。研究结果显示,降糖消脂片大、中剂量组的 GIR 明显增加,与阳性药作用相当,可改善 IR,且呈现一定量效关系。

降糖消脂片各剂量组 TG 下降极其明显,比阳性药辛伐他汀作用更为显著;大剂量组 TC 明显降低,HDL 明显增高,LDL 明显降低;大剂量组肝脏指数与模型组比较有所下降;病理结果显示降糖消脂片各剂量组肝脏的脂肪变性明显减轻,Ridit 分析结果显示,降糖消脂片各剂量组肝脂肪变性有明显改善。FFA 是脂肪代谢的中间产物,IR 时由于脂肪的脂解作用增强,导致血中的 FFA 水平明显升高,FFA 增多又使胰岛素敏感性降低,从而加重 IR。FFA 的增高使胰岛 β 细胞功能受损,产生“脂毒性”。本研

究显示,降糖消脂片各剂量组 FFA 明显降低,与阳性药作用相当。以上均提示该药有明显的降脂及减轻肝脂肪变性作用。

造模后大鼠脂质过氧化产物增加,引起细胞损伤,同时清除氧自由基的能力下降。ig 2 个月后,降糖消脂片各剂量组 SOD 明显升高、MDA 明显降低,提示该药还有提高大鼠清除氧自由基的能力和减轻细胞损伤的作用。

综上所述,降糖消脂片有改善 IR 及明显的降脂作用,并有提高大鼠清除氧自由基的能力和减轻细胞损伤的作用,这为降糖消脂片的临床应用提供了更多的实验依据。

[参考文献]

- [1] 迟家敏,汪耀,周迎生. 实用糖尿病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:11.
- [2] 陈筑红,夏城东,魏子孝,等. 降糖消脂胶囊治疗 2 型糖尿病患者的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012,32(7):910.
- [3] 闫爱国,葛争艳,刘建勋,等. 降糖消脂胶囊对 2 型糖尿病大鼠模型的胰岛及肝脏形态学改变的影响[J]. 中国中药杂志,2008,33(9):1067.
- [4] 葛争艳,金龙,闫爱国,等. 降糖消脂片对糖尿病动物降糖作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(16):143.
- [5] 金龙,葛争艳,郭宇法,等. 降糖消脂片对 II 型糖尿病大鼠降糖降脂作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(21):161.
- [6] 许扬,葛争艳,李琳,等. 降糖消脂片对糖尿病大鼠视网膜血管的保护作用[J]. 中国中医药信息杂志, 2012,19(11):36.
- [7] 葛争艳,金龙,郭宇洁,等. 降糖消脂片对转基因小鼠降糖降脂作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(8):1095.
- [8] 尚敬,孙晖,肖方喜,等. 清醒状态下大鼠尾动静脉插管高胰岛素-正糖钳夹实验[J]. 上海交通大学学报:医学版,2006,26(9):968.
- [9] Monzillo L U, Hamdy O. Evaluation of insulin sensitivity in clinical practice and in research settings [J]. Nutr Rev,2003,61(12):397.
- [10] 罗四川,李启富,刘红梅,等. 清醒状态下大鼠高胰岛素-正常血糖钳夹术的建立及其意义[J]. 重庆医科大学学报,2004,29(3):334.
- [11] 李玲. 大鼠清醒和麻醉状态下胰岛素钳夹实验结果的比较[J]. 中国糖尿病杂志,2003,11(1):51.

[责任编辑 蔡仲德]