

丹蛭降糖胶囊对实验性糖尿病大鼠降糖作用

徐先祥^{1*}, 汪宁卿¹, 夏伦祝², 方朝晖²

(1. 华侨大学生物医学学院, 福建 泉州 362021; 2. 安徽省中医院, 合肥 230031)

[摘要] **目的:** 观察丹蛭降糖胶囊对实验性糖尿病大鼠的降糖作用。**方法:** 大鼠静脉注射链脲佐菌素致实验性糖尿病模型, 随机分为模型组、盐酸苯乙双胍组 ($75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、糖脉康组 ($1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和丹蛭降糖胶囊高、中、低剂量组 (生药 13, 6.5, $3.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), 每组 8 只, 另选 8 只正常大鼠为正常对照组, 给药 20 d 后, 观察各组大鼠体重、血糖、糖耐量、糖化血红蛋白及胰岛素水平的变化。**结果:** 丹蛭降糖胶囊高剂量组能显著降低糖尿病大鼠空腹血糖 ($P < 0.01$), 改善糖耐量 ($P < 0.01$); 各剂量组均能显著增加糖尿病大鼠的体重 ($P < 0.01, P < 0.01, P < 0.05$)、降低糖化血红蛋白水平 ($P < 0.01, P < 0.01, P < 0.01$); 而不影响胰岛素水平。**结论:** 丹蛭降糖胶囊对实验性糖尿病大鼠有显著降糖作用。

[关键词] 丹蛭降糖胶囊; 糖尿病; 空腹血糖; 糖耐量; 糖化血红蛋白; 胰岛素

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)17-0288-03

[doi] 10.11653/syfy2013170288

Anti-diabetic Effects of Danzhi Jiangtang Capsule on Experimental Diabetic Rats

XU Xian-xiang^{1*}, WANG Ning-qing¹, XIA Lun-zhu², FANG Zhao-hui²

(1. School of Biomedical Science, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China;

2. Anhui Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the anti-diabetic effect of Danzhi Jiangtang capsule (DJC) on experimental diabetic rats. **Method:** Experimental diabetic model in rats was induced by the injection of streptozocin. The models were divided randomly into 6 groups: model group (normal saline ig), phenformin hydrochloride group ($75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ig), Tangmaikang group ($1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, ig) and DJC low, middle, high dose (13, 6.5, $3.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, ig) groups ($n = 8$ each). Rats were selected as normal group (normal saline ig). After 20 days of administration, effects of body weight, blood glucose, glucose tolerance and insulin level of rats were observed. **Result:** The DJC high dose group could significantly decrease level of fasting blood glucose ($P < 0.01$) and improve glucose tolerance ($P < 0.01$). All the DJC groups could significantly increase body weight of diabetic rats ($P < 0.01, P < 0.05$) and decrease level of glycosylated serum protein ($P < 0.01$). No obvious effect of DJC on insulin level. **Conclusion:** DJC has significant anti-diabetic effect on experimental diabetic rats.

[Key words] Danzhi Jiangtang capsule; diabetes mellitus; fasting blood glucose; glucose tolerance; glycosylated serum protein; insulin

丹蛭降糖胶囊是由太子参、生地黄、牡丹皮、

菟丝子、泽泻、水蛭组成的复方制剂, 具有益气、养阴、活血等功效, 适用于辨证为“气虚阴亏血瘀”型糖尿病, 临床取得了一定疗效。前期研究表明: 丹蛭降糖胶囊对实验性 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗有一定的改善作用^[1-2]。为进一步考察其降糖作用, 本实验制备了链脲佐菌素 (STZ) 糖尿病大鼠, 观察其对糖尿病动物血糖等指标的影响。

[收稿日期] 20121109(001)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2010ZX09102-209); 国家中医药管理局新药开发专项课题 (DIX025A)

[通讯作者] * 徐先祥, 博士, 副研究员, 从事中药药理学研究, Tel: 0595-22692300, E-mail: xuxianxiang@163.com

1 材料

1.1 药品与试剂 丹蛭降糖胶囊:成人每日用量为 6 g,相当于生药 55.5 g,安徽省中医院制剂中心提供,批号 021203。确定大鼠高、中、低剂量分别为生药 13,6.5,3.2 g·kg⁻¹(分别相当于 60 kg 成人剂量的 14,7,3.5 倍),临用时胶囊内容物以纯化水配成所需浓度的混悬液;降糖灵片(盐酸苯乙双胍,苏中制药厂,批号 000413);糖脉康颗粒(成都中汇制药公司,批号 000303);STZ(Sigma 公司);糖化血清蛋白测定试剂盒(浙江东瓯生物工程有限公司,批号 2002110554);I¹²⁵-胰岛素测定试剂盒(中国原子能科学研究院同位素研究所,批号 20030405)。

1.2 动物 雄性 Wistar 大鼠,体重 150~180 g,购自安徽省医学科学研究所实验动物中心,许可证号 SYXK(皖)2007-004。

1.3 仪器 II 型 GLUCOTREND 血糖仪(美国 Roche 公司),BS200S 电子天平(德国赛多利斯公司),8543E 紫外-可见分光光度计(美国安捷伦公司),GC-911 γ 放射免疫计数器(中国科技大学科技实业总公司中佳光电仪器分公司)。

2 方法

2.1 造模、分组与给药 大鼠 100 只,稳定饲养 1 周,其间自大鼠眼球后静脉取血,于血糖仪上测定空腹血糖(FPG),以 3.6~5.4 mmol·L⁻¹为血糖正常大鼠。禁食 24 h 后,以新鲜配制 10 g·L⁻¹的 STZ 溶液,50 mg·kg⁻¹,iv,造模后 3 d 复测 FPG,以 >13.8 mmol·L⁻¹作为糖尿病模型大鼠^[3]。将 STZ-糖尿病大鼠 48 只随机分为模型组(生理盐水)、高、中、低剂量组(生药 13,6.5,3.2 g·kg⁻¹)、降糖灵组(75 mg·kg⁻¹)、糖脉康组(1.5 g·kg⁻¹),每组 8 只。另选 8 只未造模大鼠为正常对照组,各组按 10 mL·kg⁻¹灌胃给药(或生理盐水)1 次/d,连续 20 d,实验前禁食 12 h,末次药后 1 h,称重,测血糖。

2.2 糖代谢的测定 STZ-糖尿病大鼠给药同 2.1,末次给药后 12 h,测口服葡萄糖耐量(1.5 g·kg⁻¹葡萄糖灌胃,分别在口服葡萄糖 0,30,60,90,120 min 复测血糖水平),计算空腹及葡萄糖灌胃后 60 min 血糖曲线下面积(AUC)^[4]。

$$AUC = 0.5 \times 30 \text{ min} \times [\text{空腹血糖} + 30 \text{ min 血糖} + 30 \text{ min 血糖} + 60 \text{ min 血糖}]$$

2.3 大鼠糖化血红蛋白(HbA1c)测定 STZ-糖尿病大鼠给药同 2.1,于末次给药后 1 h,乌拉坦 10 g·kg⁻¹ ip 麻醉,从腹主动脉抽血,置不加抗凝剂的洁

净干燥试管中,待血液自然凝固后,3 000 r·min⁻¹离心 10 min,分离血清。按试剂盒说明书操作,分光光度计 498 nm 处测吸光度(A)。

2.4 胰岛素(Ins)水平的测定 吸取大鼠血清 100 μ L,加入相应试剂依法操作,于 γ 放射免疫计数器上测 Ins 含量。

2.5 数据统计 采用 SPSS 10.5 软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对 STZ-糖尿病大鼠体重及 FPG 的影响 模型组大鼠 FPG 显著升高($P < 0.01$),体重显著下降($P < 0.01$)。丹蛭降糖胶囊高、中、低剂量组对 STZ-糖尿病大鼠的体重下降有显著改善作用($P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$);高剂量对 STZ-糖尿病大鼠 FPG 有显著的降低作用($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 丹蛭降糖胶囊对 STZ-糖尿病大鼠体重和 FPG 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	体重/g	FPG/mmol·L ⁻¹
正常对照	-	250.0 \pm 11.2 ²⁾	4.34 \pm 0.77 ²⁾
模型	-	203.0 \pm 9.3	19.24 \pm 4.14
丹蛭降糖	13.0	226.8 \pm 14.9 ²⁾	10.26 \pm 4.62 ²⁾
	6.5	224.4 \pm 15.1 ²⁾	17.09 \pm 4.18
	3.2	216.1 \pm 13.2 ¹⁾	17.53 \pm 2.94
降糖灵	0.075	225.0 \pm 19.8 ²⁾	10.71 \pm 5.46 ²⁾
糖脉康	1.5	216.6 \pm 6.6 ²⁾	15.41 \pm 1.74 ²⁾

注:与模型对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

3.2 对 STZ-糖尿病大鼠糖代谢的影响 模型组大鼠糖耐量曲线下面积显著升高($P < 0.01$);丹蛭降糖胶囊高剂量组能显著降低 STZ-糖尿病大鼠糖耐量曲线下面积($P < 0.01$)。见表 2。

3.3 对 STZ-糖尿病大鼠 HbA1c 水平的影响 模型组大鼠血清 HbA1c 水平与正常对照组比较显著升高($P < 0.01$),丹蛭降糖胶囊各剂量组均能明显降低 STZ-糖尿病大鼠 HbA1c 水平($P < 0.01$)。见表 3。

3.4 对 STZ-糖尿病大鼠 Ins 水平的影响 如表 4 所示,模型组大鼠血清 Ins 水平与正常对照组比较显著降低($P < 0.05$),丹蛭降糖胶囊各剂量组对 STZ-糖尿病大鼠 Ins 水平无明显影响。见表 4。

4 讨论

益气养阴、活血化痰等是中医药治疗糖尿病及其并发症的重要治则^[5],丹蛭降糖胶囊中太子参补益脾肾之气,生地黄滋养脾肾之阴,菟丝子补肾固精;牡丹皮、水蛭行气活血、化痰通络,使肾络通畅;

表 2 丹蛭降糖胶囊对 STZ-糖尿病大鼠糖耐量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	PG/mmole·L ⁻¹					AUC
		0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	
正常对照	-	4.34 ± 0.77 ²⁾	8.46 ± 1.25 ²⁾	15.15 ± 1.93 ²⁾	12.46 ± 1.79 ²⁾	10.03 ± 1.78 ²⁾	546.19 ± 72.73 ²⁾
模型	-	19.24 ± 4.14	22.23 ± 4.26	25.3 ± 4.14	21.88 ± 4.47	19.09 ± 4.85	1 334.81 ± 250.54 ²⁾
丹蛭降糖	13.0	10.26 ± 4.62 ²⁾	13.8 ± 3.99 ²⁾	15.84 ± 3.7 ⁴⁾	12.95 ± 3.78 ²⁾	9.59 ± 2.73 ²⁾	805.5 ± 242.7 ²⁾
	6.5	17.09 ± 4.18	21.29 ± 4.06	23.3 ± 4.06	19.08 ± 3.68	15.64 ± 3.7	1 244.44 ± 244.33
	3.2	17.53 ± 2.94	20.89 ± 2.72	23.13 ± 2.13	19.84 ± 2.57	16.61 ± 1.99	1 236.38 ± 155.57
降糖灵	0.075	10.71 ± 2.94 ²⁾	12.36 ± 5.37 ²⁾	14.74 ± 5.58 ²⁾	11.96 ± 5.68 ²⁾	10.29 ± 4.77 ²⁾	717.56 ± 292.77 ⁴⁾
糖脉康	1.5	15.41 ± 1.74 ¹⁾	17.73 ± 1.59 ¹⁾	20.39 ± 1.08 ²⁾	16.93 ± 2.19 ²⁾	15.75 ± 1.4	1 068.75 ± 88.1 ¹⁾

表 3 丹蛭降糖胶囊对 STZ-糖尿病大鼠

HbA1c 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

A

组别	剂量/g·kg ⁻¹	HbA1c
正常对照	-	0.151 9 ± 0.090 5 ²⁾
模型	-	0.321 6 ± 0.008 9
丹蛭降糖	13	0.183 7 ± 0.039 0 ²⁾
	6.5	0.155 9 ± 0.051 4 ²⁾
	4.2	0.134 3 ± 0.025 8 ²⁾
降糖灵	0.075	0.161 7 ± 0.030 1 ²⁾
糖脉康	1.5	0.226 8 ± 0.031 4 ¹⁾

表 4 丹蛭降糖胶囊对 STZ-糖尿病大鼠

Ins 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	Ins/mU·L ⁻¹
正常对照	-	26.51 ± 3.43 ¹⁾
模型	-	20.47 ± 6.30 ¹⁾
丹蛭降糖	13.0	23.03 ± 5.91
	6.5	24.48 ± 4.36
	3.2	24.86 ± 7.91
降糖灵	0.075	20.58 ± 4.36
糖脉康	1.5	20.53 ± 2.74

泽泻清热泻痰浊。全方阴阳互济,补通兼施,寒温并调,补不碍邪,攻不伤正。丹蛭降糖胶囊方中太子参、生地黄、牡丹皮、菟丝子、泽泻等单味药降糖作用研究已有报道^[6-10]。本实验中,丹蛭降糖胶囊能明显改善 STZ-糖尿病大鼠糖代谢,改善体重降低状况,减轻胰岛损伤,显示出良好的抗糖尿病作用。

蛋白质在高糖环境中发生非酶糖基化形成糖化蛋白,继而引起一系列病理改变,这是糖尿病某些慢性并发症发生发展的主要环节之一。HbA1c 的含量与血糖浓度成正比,可反映近 2 周左右的血糖水平^[11],丹蛭降糖胶囊能够降低 STZ-糖尿病大鼠 HbA1c 含量,可能是其治疗糖尿病并发症的机制之一。多糖是中药主要的降血糖活性成分之一^[12],丹蛭降糖胶囊的提取工艺为水提取,制剂中含有较多的多糖成分,推测丹蛭降糖胶囊降糖作用的物质基

础可能与其中的多糖有关。

[参考文献]

- [1] 方朝晖,王开成,郭彦. 丹蛭降糖胶囊对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗相关指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(34):5271.
- [2] 方朝晖,夏长青,苏晓燕,等. 丹蛭降糖胶囊对实验性糖尿病模型大鼠 pref-1 mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(3):64.
- [3] 农慧,盛庆寿,梁健,等. STZ 诱导糖尿病大鼠模型的研究[J]. 广西医科大学学报,2010,27(1):69.
- [4] 高壮,周鑫,胡晓倩,等. 海参脑苷脂及其长链碱基对肥胖小鼠脂代谢和糖代谢的影响[J]. 浙江大学学报:医学版,2012,41(1):60.
- [5] 陈吉生,郑聪. 中药治疗糖尿病及其并发症的应用分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(23):276.
- [6] 夏伦祝,徐先祥,张睿. 太子参多糖对糖尿病大鼠糖、脂代谢的影响[J]. 中国药业,2009,18(9):17.
- [7] 徐先祥,李道中,彭代银,等. 菟丝子多糖改善糖尿病大鼠糖脂代谢作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(18):232.
- [8] 王钦茂,刘超,赵帜平,等. 丹皮多糖降血糖有效成分的筛选及其作用研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2001,7(5):338.
- [9] 杨新波,黄正明,陈红艳,等. 泽泻不同溶剂提取物对糖尿病小鼠血糖及血液生化指标的影响[J]. 解放军药学报,2006,22(6):419.
- [10] 吴金环,顾红岩,喇孝瑾,等. 地黄与熟地黄对糖尿病小鼠血糖血脂的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(8):161.
- [11] Guerin-Dubourg A, Catan A, Bourdon E, et al. Structural modifications of human albumin in diabetes[J]. Diabetes Metab, 2012, 38(2):171.
- [12] 梁雷,边宝林,王宏洁. 中药降血糖活性成分研究近况[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(7):227.

[责任编辑 李玉洁]