

# 自发性 2 型糖尿病动物模型 GK 大鼠的发病特征研究

胡泊洋<sup>1</sup>, 江道峰<sup>1</sup>, 王张<sup>1\*</sup>, 赖先荣<sup>1</sup>, 孟宪丽<sup>1</sup>, 张艺<sup>1</sup>, 钟振东<sup>2</sup>

(1. 成都中医药大学, 成都 611137;

2. 四川省医学科学院四川省人民医院实验动物研究所, 成都 610212)

**[摘要]** **目的:**研究自发性 2 型糖尿病动物模型(GK)大鼠的发病特征。**方法:**以 Wistar 大鼠( $n=12$ )为对照,从第 13 周龄起连续监测 GK 大鼠( $n=61$ )的基础血糖值、体重、摄食量和饮水量。第 32 周龄时,开展糖耐量试验,进行大便常规和肝肾指数检查,检测血浆中血脂、肾功能和糖化血红蛋白(HbA1c)的水平,取胰腺和肾脏进行病理检查。**结果:**GK 大鼠在第 24 周龄时开始发病,血糖稳定地维持在  $11.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  以上的高血糖水平,HbA1c 水平亦明显升高,至少可以维持到第 32 周龄;期间还出现类似于糖尿病病人“消瘦”、“多食”、“多饮”等临床症状;死亡率相对较低,仅为 11.47% 左右。GK 大鼠对糖负荷的代谢能力降低,胰腺和肝脏组织病理改变明显加重。**结论:**GK 大鼠在第 24~32 周龄期间发病,具有明显的、稳定的糖尿病发病特征,且死亡率低,有利于开展糖尿病的发病机制和药物的有效性评价研究。

**[关键词]** 2 型糖尿病; GK 大鼠; 动物模型; 特征

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)10-0203-05

**[doi]** 10.11653/syjf2013100203

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130308.1038.002.html>

**[网络出版时间]** 2013-03-08 10:38

## Study on Characteristics of Goto-kakizaki Diabetes Prone Rat-a Spontaneous Type 2 Diabetes Mellitus Rat Model

HU Bo-yang<sup>1</sup>, JIANG Dao-feng<sup>1</sup>, WANG Zhang<sup>1\*</sup>, LAI Xian-rong<sup>1</sup>,  
MENG Xian-li<sup>1</sup>, ZHANG Yi<sup>1</sup>, ZHONG Zhen-dong<sup>2</sup>

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;

2. Institute of Laboratory Animalsciences, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610212, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the characteristics of Goto-Kakizaki (GK) diabetes prone rat-a spontaneous type 2 diabetes mellitus animal model. **Method:** Twenty Wistar rats were as a control, the based glucose, body weight, food and water intake of GK rats in 61 rats were monitored continuously since thirteen weeks. At the age of thirty-second weeks, a glucose tolerance test was conducted, stool routine, liver index and kidney index were screened, the content of lipid, renal function and glycosylated hemoglobin (HbA1c) in plasma were tested as well as a pathological examination of pancreas and kidney was carried out. **Result:** At the age of twenty-four weeks, GK rats are at the start of the pathogenesis, and the plasma glucose remained steady at more than  $11.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  high blood glucose levels, and the HbA1c level were also significantly elevated. These indicators could remain at least till the age of thirty-second weeks. At the same time, GK rats also demonstrate

**[收稿日期]** 20121223(010)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81173360); 国家中医药管理局 2012 年度国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDX2012132); 成都市科技局高校院所应用成果转化项目(12DXYB294JH)

**[第一作者]** 胡泊洋, 在读硕士研究生, 从事中药药效物质基础及作用机制研究, Tel:028-87714869, E-mail: 877185516@qq.com

**[通讯作者]** \*王张, 博士, 中药学博士后, 讲师, 从事民族药的药理学研究, Tel:028-61800160, E-mail: wzcqed@163.com

symptoms similar to those of the diabetes patients such as ‘emaciation’, ‘overeating’, ‘excessive drinking of water’ and the rest. The mortality rate of GK rats was relatively low, being only about at 11.47%. GK rats to glucose load were in a reduced metabolic capacity, and the pathological changes of pancreas and liver tissue were aggravated. **Conclusion:** At the age of 24 to 32 weeks, GK rats were in the period of the pathogenesis, with the obvious and stable characteristics of diabetes, and the mortality rate is low. Therefore, GK rats can be suitable for the research of pathogenesis and drug effectiveness evaluation for diabetes.

**[Key words]** type 2 diabetes mellitus; Goto-Kakizaki diabetes prone rat (GK rat); animal model; characteristics

2 型糖尿病又称非胰岛素依赖型糖尿病 (non insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM), 其特点为胰岛素抵抗、胰岛素分泌受损、空腹高血糖或餐后 2 h 高血糖<sup>[1]</sup>。由于 2 型糖尿病发病机制复杂, 一旦罹患须终身服药, 且近些年儿童及青少年发病率也有升高的趋势。为探寻能有效防治糖尿病及其并发症的药物及方法, 相关动物模型必不可少。GK 大鼠是一种自发性 II 型糖尿病模型, 具有血糖轻度升高、葡萄糖刺激的胰岛素分泌能力受损、胰腺  $\beta$  细胞团块量减少等特点<sup>[2]</sup>。本实验以 Wistar 正常大鼠为对照, 对 GK 大鼠的相关生物学特性进行研究, 以期为利用该种动物模型进行糖尿病病因或治疗研究提供数据。

## 1 材料

**1.1 试剂** 尿素 (Urea) 检测试剂盒, 批号为 0210221; 肌酐 (Crea) 检测试剂盒, 批号为 0310161; 甘油三酯 (TG) 检测试剂盒, 批号为 0110111; 胆固醇 (TC) 检测试剂盒, 批号为 0110071; 血糖 (Glu) 检测试剂盒, 批号为 0110131; 糖化血红蛋白 (HbA1c) 检测试剂盒, 批号为 1009062, 上述试剂盒均由四川省新成生物科技有限责任公司生产。

**1.2 仪器** Accu-Chek Active 简易血糖仪, 德国罗氏诊断有限公司; CS-800B 型全自动生化分析仪, 长春迪瑞实业有限公司; BS600L 型电子天平, 上海友声衡器有限公司; TL80-2 型离心沉淀机, 江苏姜堰市天力医疗器械有限公司。

**1.3 动物** SPF 级 GK 大鼠, 雄性, 61 只, 购进时为 13 周龄, 250 ~ 300 g, 《实验动物质量合格证》号为 0068351, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供, 生产许可证号为 SCXK(沪)2007-0005。SPF 级 Wistar 大鼠 12 只, 雄性, 220 ~ 250 g 左右, 《实验动物质量合格证》号为 0022569, 由成都达硕生物科技有限公司提供, 生产许可证号为 SCXK(川)2008-24。动物分笼饲养, 自由进食进水, 室温为 18 ~ 22 °C, 相对湿度为 40% ~ 60%, 明暗周期 12 h。

## 2 方法

**2.1 指标测定** 从 13 周龄起每周连续测定 GK 大鼠 ( $n = 61$ ) 和 Wistar 大鼠 ( $n = 12$ ) 的基础血糖值, 每次查血糖前禁食 8 h, 应用罗氏简易血糖仪测定大鼠尾中下部血糖<sup>[3]</sup>。13 周龄起连续监测动物的体重、摄食量 (每笼动物的单位体重的摄食量,  $g \cdot kg^{-1}$ ) 和饮水量 (每笼动物的单位体重的饮水量,  $mL \cdot kg^{-1}$ )。32 周龄时收集每只大鼠粪便, 进行大便常规检查, 股动脉采血 3 mL 左右, 应用全自动生化分析仪检测血浆中血糖、血脂 (TG、TC)、肾功 (Urea、Crea) 和 HbA1c 的浓度<sup>[4]</sup>。

**2.2 糖耐量试验** GK 大鼠和 Wistar 大鼠于 32 周龄时进行糖耐量试验。试验前禁食 4 h, 次日晨测定体重、空腹血糖。ig 给予  $0.2 g \cdot mL^{-1}$  葡萄糖溶液  $2 g \cdot kg^{-1}$ <sup>[5]</sup>, 于 ig 后 5, 30, 60, 120 min 尾静脉采血, 使用罗氏简易血糖仪测定血糖值。

**2.3 肝肾组织病理学** GK 大鼠及 Wistar 大鼠于 32 周龄时处死, 分离肝脏、左右肾脏, 剔除脏器表面脂肪、筋膜后用电子天平称重, 计算脏器指数 (脏器指数 = 脏器质量/体重)。另取胰岛 (胰腺) 和左侧肾脏进行病理检查, 参考文献 [6] 方法进行组织病理评分。

**2.4 统计学分析** 使用 SPSS 10.0 进行数据分析。数据均用  $\bar{x} \pm s$  表示。组间差异比较采用单因素方差分析方法。  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 动物状态** Wistar 大鼠毛色较白、干净, 精神和状态比 GK 大鼠活跃, 粪便和尿液较 GK 大鼠为少。GK 大鼠毛色稍黄, 精神和状态在未发病前稍活跃, 粪便和尿液不多, 但在发病后其状态稍差、嗜睡, 毛发耸立, 粪便和尿液增多, 粪便变软。

**3.2 死亡情况** 从接到动物到处死动物的 138 d 期间, Wistar 大鼠无死亡。61 只 GK 大鼠经过自身糖尿病发作 (内因) 和饲养、尾静脉采血、给药等处理 (外界刺激因素) 后, 共死亡 7 只动物, 死亡率仅

为 11.47%,与其他糖尿病动物模型的死亡率比较低。

动物死亡时可见高血糖、体重进行性减低、鼻部溃疡出血等现象,故主要的死亡原因可能为糖尿病的并发症。另外,亦不排除药物的一过性降血糖作用,导致大鼠死亡的可能。

**3.3 基础血糖值** 13~32 周龄期间,GK 大鼠的血糖值(无论禁食、禁水与否)持续升高,稳定在 7~14 mmol·L<sup>-1</sup>的高血糖状态,与 Wistar 大鼠比较均明显升高( $P < 0.01$ );其中,24~32 周龄期间血糖稳定维持在 11.0 mmol·L<sup>-1</sup>以上的高血糖水平。见表 1。

**3.4 GK 大鼠的体重、摄食量和饮水量变化** 13~32 周龄期间 Wistar 大鼠体重增速明显大于 GK 大鼠。25~32 周龄期间 GK 明显发病,其体重略有增长但几近停滞,明显低于同期 Wistar 大鼠者( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见表 2。

16~22 周龄期间,Wistar 大鼠和 GK 大鼠的摄食量均自然增长,23~31 周龄期间摄食量逐渐降低。且 GK 大鼠在第 22,29 周龄时的摄食量均明显

表 1 GK 大鼠血糖变化情况( $\bar{x} \pm s$ ) mmol·L<sup>-1</sup>

鼠龄/周	Wistar 大鼠	GK 大鼠
13	-	5.08 ± 0.74 (n = 61)
14	3.71 ± 0.64 (n = 12)	5.35 ± 0.43 (n = 61) <sup>2)</sup>
19	3.52 ± 0.64 (n = 12)	6.43 ± 2.33 (n = 61) <sup>2)</sup>
22	4.77 ± 0.57 (n = 12)	13.70 ± 4.74 (n = 61) <sup>2)</sup>
23	4.22 ± 0.88 (n = 12)	8.60 ± 2.82 (n = 61) <sup>2)</sup>
24	3.98 ± 0.41 (n = 12)	11.16 ± 1.54 (n = 61) <sup>2)</sup>
25	4.50 ± 0.51 (n = 12)	12.30 ± 2.81 (n = 59) <sup>2)</sup>
27	5.15 ± 0.62 (n = 12)	11.64 ± 4.54 (n = 58) <sup>2)</sup>
29	4.74 ± 0.49 (n = 12)	10.09 ± 3.25 (n = 57) <sup>2)</sup>
30	4.70 ± 0.57 (n = 12)	13.52 ± 5.09 (n = 56) <sup>2)</sup>
32	6.21 ± 0.77 (n = 12)	13.84 ± 3.77 (n = 54) <sup>2)</sup>

注:与 Wistar 大鼠比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 2~4 同)。  
增加( $P < 0.01$ )。见表 2。

17~22 周龄和第 31 周龄时 GK 大鼠与 Wistar 大鼠比较饮水量明显增加( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),提示出现糖尿病“多饮”的临床症状。但从 23~30 周龄时,两组动物的饮水量没有明显差异。见表 2。

表 2 GK 大鼠的体重、摄食量和饮水量变化情况( $\bar{x} \pm s$ )

鼠龄 /周	体重/g(n 为只数)		摄食量/g·kg <sup>-1</sup> (n 为笼数)		饮水量/mL·kg <sup>-1</sup> (n 为笼数)	
	Wistar 大鼠	GK 大鼠	Wistar 大鼠	GK 大鼠	Wistar 大鼠	GK 大鼠
13	-	285 ± 19 (n = 61)	-	-	-	-
14	246 ± 21 (n = 12)	295 ± 17 (n = 61) <sup>2)</sup>	-	-	-	-
16	324 ± 41 (n = 12)	341 ± 17 (n = 61)	114.8 ± 12.9 (n = 2)	90.4 ± 19.7 (n = 10)	74.5 ± 2.8 (n = 2)	79.7 ± 8.8 (n = 10)
17	349 ± 44 (n = 12)	347 ± 21 (n = 61)	127.8 ± 6.1 (n = 2)	109.0 ± 19.4 (n = 10)	113.5 ± 2.6 (n = 2)	136.5 ± 14.6 (n = 10) <sup>1)</sup>
19	340 ± 48 (n = 12)	338 ± 19 (n = 61)	135.7 ± 17.9 (n = 2)	115.3 ± 14.0 (n = 10)	104.3 ± 0.4 (n = 2)	167.4 ± 21.1 (n = 10) <sup>2)</sup>
21	372 ± 53 (n = 12)	360 ± 18 (n = 61)	101.4 ± 5.4 (n = 2)	127.6 ± 19.1 (n = 10)	83.2 ± 0.7 (n = 2)	154.2 ± 19.8 (n = 10) <sup>2)</sup>
22	385 ± 63 (n = 12)	373 ± 18 (n = 61)	90.9 ± 0.3 (n = 2)	125.2 ± 15.6 (n = 10) <sup>2)</sup>	76.2 ± 14.0 (n = 2)	153.7 ± 16.2 (n = 10) <sup>2)</sup>
23	404 ± 64 (n = 12)	367 ± 19 (n = 61)	68.7 ± 11.6 (n = 2)	79.3 ± 11.7 (n = 10)	86.3 ± 51.6 (n = 2)	156.0 ± 54.3 (n = 10)
25	416 ± 63 (n = 12)	369 ± 14 (n = 59) <sup>2)</sup>	81.1 ± 5.9 (n = 2)	80.6 ± 8.0 (n = 10)	109.4 ± 30.3 (n = 2)	115.7 ± 28.9 (n = 10)
26	441 ± 57 (n = 12)	382 ± 13 (n = 59)	69.7 ± 12.2 (n = 2)	63.6 ± 1.0 (n = 10)	109.8 ± 13.3 (n = 2)	98.5 ± 33.1 (n = 10)
27	438 ± 56 (n = 12)	370 ± 22 (n = 58) <sup>1)</sup>	62.6 ± 3.1 (n = 2)	54.4 ± 0.2 (n = 10)	129.8 ± 19.4 (n = 2)	92.3 ± 3.2 (n = 10)
28	450 ± 53 (n = 12)	382 ± 19 (n = 58) <sup>1)</sup>	67.6 ± 8.9 (n = 2)	77.6 ± 16.3 (n = 10)	99.0 ± 0.7 (n = 2)	128.2 ± 18.3 (n = 10)
29	456 ± 55 (n = 12)	386 ± 17 (n = 57) <sup>1)</sup>	52.2 ± 2.9 (n = 2)	68.3 ± 0.2 (n = 10) <sup>2)</sup>	90.1 ± 10.0 (n = 2)	121.8 ± 10.5 (n = 10)
30	465 ± 60 (n = 12)	392 ± 19 (n = 56) <sup>1)</sup>	58.0 ± 2.0 (n = 2)	71.4 ± 3.2 (n = 10)	132.8 ± 37.5 (n = 2)	130.0 ± 24.7 (n = 10)
31	476 ± 59 (n = 12)	392 ± 21 (n = 56) <sup>2)</sup>	56.0 ± 4.4 (n = 2)	70.1 ± 0.3 (n = 10)	93.9 ± 11.8 (n = 2)	156.5 ± 1.6 (n = 10) <sup>1)</sup>
32	485 ± 58 (n = 12)	391 ± 23 (n = 54) <sup>2)</sup>	-	-	-	-

**3.5 GK 大鼠的糖耐量试验** 与 Wistar 大鼠比较,GK 大鼠的血糖值(餐后 4 h)在糖负荷后第 30、60、120 min 时均明显升高( $P < 0.01$ ),在第 30、60 min 时达到高峰血糖。结果表明,GK 大鼠对糖负荷的代谢能力降低,存在糖耐量受损现象。见表 3。

**3.6 GK 大鼠的糖脂代谢指标** 与 Wistar 大鼠比

较,GK 大鼠的 HbA1c 水平明显升高( $P < 0.01$ );TG 含量明显降低( $P < 0.01$ ),而 TC,Urea,Crea 均没有明显变化;大便中脂肪滴的检出率为 54.54%,亦没有明显差异;肝肾指数均明显升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。见表 4。

**3.7 GK 大鼠胰腺组织形态学观察** 与 Wistar 大鼠比较,GK 大鼠的胰腺组织病理评分明显增加

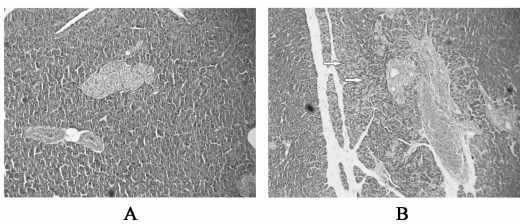
表 3 GK 大鼠的糖耐量试验 ( $\bar{x} \pm s$ )  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$

时间点 /min	血糖	
	Wistar 大鼠 ( $n = 12$ )	GK 大鼠 ( $n = 54$ )
-5	5.18 ± 1.02	13.78 ± 5.21 <sup>2)</sup>
30	7.01 ± 0.84	19.71 ± 4.52 <sup>2)</sup>
60	7.08 ± 0.50	22.20 ± 2.10 <sup>2)</sup>
120	5.67 ± 1.02	16.18 ± 4.48 <sup>2)</sup>

( $P < 0.01$ )。见表 4。Wistar 大鼠对照组胰腺被膜由薄层纤维组织构成,无增厚及炎细胞浸润、黏液性和浆液性腺泡未见增生增多,以及萎缩、变性、坏死,腺泡实质内未见出血,炎细胞浸润。GK 大鼠胰腺可见胰岛形态不规则,胰岛数及岛内细胞数目明显减少,胰岛细胞颗粒脱失,核大小不等,胰岛细胞被增生血管纤维所分隔。见图 1。

表 4 GK 大鼠的糖脂代谢指标和肝肾组织病理学评分 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	Wistar 大鼠 ( $n = 12$ )	GK 大鼠 ( $n = 54$ )
HbA1c/%	1.96 ± 0.35	4.36 ± 1.83 <sup>2)</sup>
TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	1.76 ± 0.63	1.23 ± 0.40 <sup>2)</sup>
TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	1.71 ± 0.81	1.93 ± 0.26
Urea/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	7.18 ± 0.80	8.63 ± 6.88
Crea/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	26.33 ± 13.50	51.83 ± 80.89
脂肪滴检出率/%	45.45	54.54
肝脏指数/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	30.56 ± 2.32	33.11 ± 3.38 <sup>1)</sup>
肾脏指数/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	5.55 ± 0.75	7.59 ± 0.84 <sup>2)</sup>
胰腺组织病理评分/分	0.18 ± 0.40	3.45 ± 0.52 <sup>2)</sup>
肾脏组织病理评分/分	0.64 ± 0.50	2.82 ± 0.60 <sup>2)</sup>



A. Wistar 大鼠; B. GK 大鼠(图 2 同)

图 1 大鼠胰腺组织的病理形态(HE 染色,  $\times 200$ )

**3.8 GK 大鼠肾脏组织形态学观察** 与 Wistar 大鼠比较, GK 大鼠的肾脏组织病理评分明显增加 ( $P < 0.01$ )。见表 4。Wistar 大鼠对照组肾脏被膜完整,未见结缔组织增生及炎性渗出;皮质内肾小球未见血管增生及萎缩纤维化,亦无变性、坏死;肾曲小管无浊肿变性、玻璃样变和坏死,髓袢及集合小管内未见细胞及蛋白管型;间质无充血及各类炎细胞浸润;肾盂黏膜完整,未见变性、坏死、脱落。GK 大鼠

肾脏弥漫性肾小管上皮细胞肿胀,管型,小管细胞灶状脱落。见图 2。

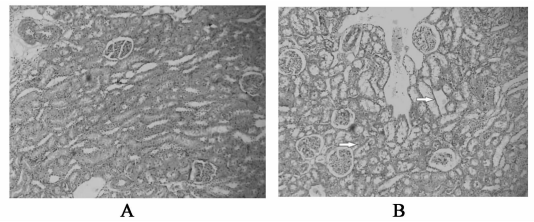


图 2 大鼠肾脏组织的病理形态(HE 染色,  $\times 200$ )

#### 4 讨论

自发性糖尿病动物模型 GK 大鼠是 1973 年在日本仙台由 Goto 及 Kakizaki 等人通过选择糖耐量处于上限的 Wistar 大鼠近交繁殖重复数代而来<sup>[7]</sup>。从本试验结果来看, GK 大鼠在第 24 周龄时开始发病,血糖稳定地维持在  $11.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  以上的高血糖水平, HbA1c 水平亦表明其可稳定维持在高血糖状态,至少可以维持到第 32 周龄。GK 大鼠在发病后其状态稍差、嗜睡,毛发耸立,粪便和尿液增多,粪便变软,同时根据生长曲线及饮食摄水量曲线, GK 大鼠明显出现类似于糖尿病病人“三多一少”的临床症状<sup>[8]</sup>。GK 大鼠对糖负荷的代谢能力降低,存在糖耐量受损现象。GK 大鼠的血 TC, Urea, Crea 含量升高,而血 TG 含量明显降低。

有报道提示 2 型糖尿病胰岛  $\beta$  细胞凋亡是造成胰岛  $\beta$  细胞功能受损的重要原因,最终引起血糖控制上的恶化。本研究中, GK 大鼠胰岛组织的形态学变化与 2 型糖尿病发病机制相近,另外 GK 大鼠在 32 周龄时已出现肾脏病变,提示 GK 大鼠更适于 2 型糖尿病发病机制及其并发症的研究。

GK 大鼠死亡率低,提高了研究效率,节约了经济成本和时间成本。近年来,国内研究人员多采用高热量饮食联合链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)注射的方法诱导 2 型糖尿病模型。有研究资料<sup>[9]</sup>显示,  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  剂量的 STZ 即可造成大鼠各阶段血糖均大于  $33.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 这与作者前期的研究结果类似<sup>[10]</sup>。

但是与大多数文献报道的不一致在于,作者的研究结果显示该模型的动物死亡率高达 50%, 其可能原因是糖尿病继发的感染。据此在药物有效性评价时需设置每组 20 只以上的动物数,才能保证研究结束时有足够的样本量,这无疑增加了研究成本和劳动量。目前, GK 大鼠的单价虽然是 Wistar 大鼠的 10 倍左右,但是其死亡率较低(11.47%),血糖维持在  $11.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  与临床病人接近的水平,动

# 基于尿液生成排泄探讨缩泉丸配伍机制

邱琼华<sup>1</sup>, 吴君<sup>2</sup>, 赖焕玲<sup>1</sup>, 黄萍<sup>1\*</sup>, 操红缨<sup>1</sup>, 吴清和<sup>1</sup>

(1. 广州中医药大学, 广州 510006; 2. 山东中医药高等专科学校, 山东烟台 264100)

**[摘要]** 目的:探讨缩泉丸配伍的机制,确定各味药物在方中的作用。方法:对缩泉丸进行全拆方研究,正常对照组、模型对照组、缩泉丸组(3.9 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、益智组、乌药组、山药组(均为 1.3 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、益智+乌药组、益智+山药组、乌药+山药组(均为 2.6 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)。除正常对照组外各组用 D-半乳糖诱导亚急性衰老模型,造模给药后各组用尿动力仪检测膀胱功能,用 ELISA 法测定与尿液生成相关的水通道蛋白(AQP2),血清中神经内分泌激素醛固酮(ALD)、抗利尿激素(ADH)的含量。结果:与正常组比较,模型组 AQP2, ADH, ALD 含量显著降低(P<0.01),尿动力检测中膀胱漏尿点压(BLPP)、腹压漏尿点压(ALPP)、最大膀胱排尿压(MVP)显著升高(P<0.01),顺应性(BC)显著下降(P<0.01)。缩泉丸全方对所测指标都有显著影响(与模型组比较 P<0.01),且与各拆方组比较作用最强。单味药比较益智作用最强,乌药对尿液生成方面作用显著,与益智配伍后增效;山药能显著改善衰老膀胱功能,与乌药配伍后药效显著增强,对所测指标均有显著作用(与模型组比较 P<0.01~0.05)。结论:本研究结果与缩泉丸益智仁为君,乌药为臣,山药为佐的传统配伍诠释相符。

**[关键词]** 缩泉丸; 配伍机制; 尿液生成; 膀胱功能

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)10-0207-04

**[doi]** 10.11653/syfyj2013100207

## Study on Compatibility of Suoquan Pill based on Excretion of Urine

QIU Qiong-hua<sup>1</sup>, WU Jun<sup>2</sup>, LAI Huan-ling<sup>1</sup>, HUANG Ping<sup>1\*</sup>, CAO Hong-ying<sup>1</sup>, WU Qing-he<sup>1</sup>

(1. School of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;  
2. Shandong College of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264100, China)

**[收稿日期]** 20121231(013)

**[基金项目]** 广东省科技计划项目(2010B030700025)

**[第一作者]** 邱琼华, 硕士研究生, 从事缩泉丸药效物质基础研究, Tel:13430310433, E-mail: qionghua\_qiu@126.com

**[通讯作者]** \* 黄萍, 教授, 博士生导师, 从事新药与保健品开发, E-mail: hping331@126.com

物的感染症状不明显,这些都十分有利于试验的开展。

### [参考文献]

- [1] 赵保胜,董淑云,霍海如,等. 2型糖尿病动物模型的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(5):62.
- [2] 顾迁,高鑫,徐平,等. GK大鼠生物学特性观察[J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(12):688.
- [3] 李海英,唐爱存,梁丽英,等. 葫芦茶不同提取物对链脲佐菌素致糖尿病小鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20):251.
- [4] 邓棋卫,徐步海,陈文,等. 白羽连玉合剂对糖尿病小鼠的治疗作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20):278.

- [5] 郭建茹,李焕彬,梁楚燕,等. 3个活血化瘀复方治疗2型糖尿病大鼠的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20):220.
- [6] 石永兵,钱桐荪. 强力宁对被动型 Heymann 肾炎的疗效研究[J]. 南通医学院学报, 1994, 14(4):434.
- [7] 师长宏,张海,赵勇,等. sGLP-1对GK大鼠治疗效果的研究[J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(10):31.
- [8] 孙焕,陈广,陆付耳. 介绍几种诱发性糖尿病动物模型[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(2):65.
- [9] 李桂云,吴正治. STZ建立2型糖尿病大鼠模型的剂量探讨[J]. 深圳中西医结合杂志, 2007, 17(2):74.
- [10] 张雯,庄秀园,逢秀凤. 几种实验性2型糖尿病动物模型制备方法的比较[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(23):4576.

[责任编辑 聂淑琴]