

虎杖不同配伍对糖尿病肾病大鼠糖、脂代谢及血液流变学指标的影响

王辉^{1*}, 叶同生¹, 陈素华¹, 刘永生², 苗明三¹, 熊维政³, 张冰⁴

(1. 河南中医学院药学院, 郑州 450008; 2. 河南中医学院第二附属医院, 郑州 450002;
3. 河南羚锐制药股份有限公司, 河南 新乡 465550; 4. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

[摘要] 目的: 观察虎杖分别与黄芪、益母草配伍对糖尿病肾病模型大鼠糖、脂代谢及血液流变学指标的影响, 初步探讨其对糖尿病肾病早期干预作用机制。方法: 运用链脲佐菌素诱发 SD 大鼠糖尿病肾病(DN)模型。成模大鼠随机分为模型组、开博通组、虎杖-益母草配伍组、虎杖-黄芪配伍组。空白组 10 只, 模型组 15 只, 其余 3 组每组 13 只。虎杖与益母草配伍、虎杖与黄芪配伍合煎液灌服剂量为 $3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 开博通组灌服开博通剂量为 $6.25 \times 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 模型组和空白组灌服同体积 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的生理盐水, 每天给药 1 次, 连续给药 8 周。以血糖、甘油三酯(TG)、胆固醇(Chol)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-L)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血流变学等为观察指标。结果: 虎杖-黄芪组、虎杖-益母草组在用药第 4, 8 周能明显降低 DN 模型大鼠血糖水平($P < 0.05$), 明显降低 TG 水平($P < 0.05$), 对模型大鼠全血黏度、血浆黏度有明显减轻作用, 具有显著性差异。其中, 虎杖-益母草组对血浆黏度减轻明显($P < 0.01$)。结论: 虎杖分别配伍黄芪、益母草①对糖尿病肾病糖、脂代谢及血流变具有调节作用; ②可能通过降低血糖、甘油三酯等水平, 降低全血与血浆黏度, 改善微循环, 发挥其对糖尿病肾病干预作用。

[关键词] 虎杖不同配伍; 糖尿病肾病; 糖、脂代谢; 血液流变学

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)12-0181-04

[doi] 10.11653/syjf2013120181

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130412.0940.006.html>

[网络出版时间] 2013-04-12 9:40

[收稿日期] 20121102(006)

[基金项目] 河南省博士后科研启动资金; 河南省科技攻关重点项目(102102310341); 河南中医学院博士基金

[通讯作者] * 王辉, 副教授, 医学博士, 硕士生导师, 从事糖尿病及其并发症研究, Tel: 0371-65962746, E-mail: whui3697@126.com

4 讨论

益母草原名茺蔚, 为唇形科植物, 是我国传统中药材, 始载于《神农本草经》“茺蔚子”条, 药用部位为益母草的全草或干燥地上部分, 民间广泛用于妇女调经和产后调理的传统药物, 其干燥成熟果实(茺蔚子)亦是常用中药材, 具有活血调经清肝明目的功效。近代药理研究表明益母草能够改善心血管功能、收缩子宫、抗炎镇痛等作用, 茺蔚子具有收缩子宫、降血压、调节血脂等作用, 因二者出自同一植物, 它们的药理作用亦具有一定相似之处。本文用二苯代苦味酰基自由基(DPPH·)结合分光光度法对益母草和茺蔚子进行了体外抗氧化活性测定, 结果发现茺蔚子具有较强的体外抗氧化作用, 其抗氧化活性强于益母草, 已有研究表明茺蔚子含有丰富的脂肪油、生物碱、二萜类、甾醇、黄酮类、烯炔类化合物等, 其中脂肪油成分包含大量的亚麻酸、亚油酸、棕榈酸以及其他不饱和脂肪酸^[8], 这与其较强的抗氧化活性有很大相关性。该研究结果对于指导

益母草与茺蔚子的临床合理用药有一定的参考价值。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 272, 225.
- [2] 熊莺, 杨解人. 益母草碱对大鼠急性心肌缺血损伤血管舒缩功能及抗氧化作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(7): 34.
- [3] 赵东宝. 怀山药醇提取物抗 DPPH·自由基活性研究(英文)[J]. 天然产物研究与开发, 2005, 17(3): 272.
- [4] 吴娜, 沈谦, 蔡光明, 等. 巴马火麻仁木脂素酰胺类提取物的鉴定及清除自由基活性的研究[J]. 化学学报, 2009, 67(7): 700.
- [5] 周海钧. 药品生物检定[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 11.
- [6] 代春美, 肖小河, 胡艳军, 等. 微量热法对不同产地黄连品质的评价[J]. 中成药, 2008, 30(8): 1179.
- [7] 李莲珠, 王会弟. 茺蔚子研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(5): 920.

[责任编辑 聂淑琴]

Effect of Different Compatibility of *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix* on Glucose, Lipid Metabolism and Blood Rheology in Diabetic Nephropathy Rats

WANG Hui^{1*}, YE Tong-sheng¹, CHEN Su-hua¹, LIU Yong-sheng², MIAO Ming-san¹,
XIONG Wei-zheng³, ZHANG Bing⁴

1. Pharmacy College, Henan University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Zhengzhou 450008, China;
2. the Second Hospital, Henan University of TCM, Zhengzhou 450002, China;
3. Henan Lingrui Pharmaceutical Co., Ltd., Xinxian 465550, China;
4. Pharmacy College Beijing University of TCM, Beijing 100102, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of the compatibility of *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix* and *Astragali Radix*, *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix* and *Leonuri Herba* on glucose, lipid metabolism and blood rheology in diabetic nephropathy rats. **Method:** Diabetic nephropathy was induced by streptozotocin (STZ) peritoneal injection with a dose of 60 mg·kg⁻¹ (the normal control group was excluded). Based on fasting blood-glucose (FBG) the rats were randomly divided into 4 groups: model group, *Kaibotong* group, *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix* and *Astragali Radix* group, *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix* and *Leonuri Herba* group. The drugs were given to rats daily for 8 consecutive weeks. At the end of the 2 nd, 4 th, 8 th week, the rats were fasted after the last administration and then collected the blood samples, glucose oxidase (GOD) was used to examine the fasting blood glucose, triglyceride (TG), cholesterol (CHO), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were also tested, the blood rheology indexes were detected. **Result:** Compared with the model group, the treatment group could effectively restore the condition of diabetic nephropathy rat, the compatibility of *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix* and *Astragali Radix*, *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix* and *Leonuri Herba* could significantly reduce the levels of blood sugar and blood lipid, the difference was statistically significant ($P < 0.05$ and $P < 0.01$), and could change the whole blood viscosity and plasma viscosity of the diabetic nephropathy rats, the difference was statistically significant ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). **Conclusion:** Different compatibility of *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix* demonstrates hypoglycemic and hypolipidemic effects, and can reduce the whole blood viscosity and plasma viscosity.

[Key words] different combinations of *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix*; diabetic nephropathy; hypoglycemic activity; hypolipidemic activity; blood rheology

糖尿病肾病为糖尿病常见微血管并发症之一,除机体糖代谢异常外,还常伴有血脂代谢紊乱及血流变学改变。虎杖性寒味苦,归肝、肺、胆经。具有活血化瘀等作用。临床常用于糖尿病肾病的防治,并与黄芪、益母草等补气、活血药物同用。研究表明^[1-3],虎杖总蒽醌能够通过多种途径发挥对糖尿病肾病肾脏保护作用。本实验观察虎杖分别与黄芪、益母草配伍对糖尿病肾病模型糖、脂代谢及血流变性影响,初步探讨虎杖不同配伍对糖尿病肾病作用机制,挖掘能够有效干预早期糖尿病肾病的“药对”,为“药对”的临床应用及新药开发提供实验研究基础。

1 材料

1.1 药物与试剂 虎杖、益母草、黄芪由河南省药材公司提供,经河南中医学院中药鉴定教研室鉴定。虎杖为蓼科植物虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. 的干燥根茎及根。黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的根。益母草为唇形科植物益母草 *Leonurus heterophyllus* Sweet 的地上部分。上述药材按药典方法^[4]炮制。虎杖分别与益母草、黄芪配伍水煎液的制备:根据药典将虎杖、益母草、黄芪炮制成一定规格饮片。称取虎杖饮片 300 g,分别称取益母草、黄芪饮

片各 150 g,分别将虎杖(150 g)配伍益母草(150 g),虎杖(150 g)配伍黄芪(150 g)浸泡 1 h,各加水至 2 000 mL,煮沸 60 min,双层纱布过滤;二煎加水 1 000 mL,煮沸 60 min,双层纱布过滤;合并滤液,浓缩至 300 mL(相当于含生药 1 g·mL⁻¹)放至冰箱 4 ℃ 冷藏备用。开博通(常州制药厂,批号 120306),生理盐水(郑州永和制药有限公司),链脲佐菌素(Sigma 公司);葡萄糖、胆固醇(CHO)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)试剂盒,均由上海复兴长征医学科学有限公司提供。

1.2 仪器 AU400 型全自动生化仪(日本奥林巴斯),离心机(北京医疗仪器修理厂),FA(N)/JA(N)系列电子天平(上海民桥精密仪器有限公司),LGR80A 血流变仪(北京中勤公司),超低温冰箱(Sanyo)。

1.3 动物 SD 大鼠,雄性,体重 180~200 g,由河南省实验动物中心提供,许可证号 SCXK(豫)2010-0002。

2 方法

2.1 糖尿病肾病模型建立 根据文献[5-6],所有大鼠适应性喂养 1 周,禁食 12 h 后,选取 80 只,除空白组 10 只外,其余 70 只以 60 mg·kg⁻¹体重 1 次 ip,链脲佐菌素溶于 0.1 mol·L⁻¹枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液(pH 4.2)中配成 1% 的溶液,72 h 后尾静脉采血测血糖,以血糖浓度 ≥16.7 mmol·L⁻¹作为糖尿病模型建立标准,共成模 54 只,未成模的排除实验。

2.2 分组与给药 成模大鼠随机分为 4 组:模型组、开博通组、虎杖-益母草配伍组、虎杖-黄芪配伍组。空白组 10 只,模型组 15 只,其余 3 组每组 13

只。虎杖-益母草配伍、虎杖-黄芪配伍合煎液 ig 剂量为 3 g·kg⁻¹(配成 300 g·L⁻¹的药液,给药容积 10 mL·100 g⁻¹),开博通组 ig 6.25 × 10⁻³ g·kg⁻¹(配成 0.625 g·L⁻¹的药液,给药容积 10 mL·kg⁻¹),模型组和空白组 ig 同体积生理盐水,1 次/d。

2.3 标本采集及处理 在给药后第 2,4,8 周观察各组动物血糖值。第 2,4 周剪尾取血测血糖值,第 8 周末,眼球静脉取血 1 mL 左右,所取血液以 3 000 r·min⁻¹离心 10 min,留取血清 -80 ℃ 保存备用。另外眼球静脉取血 5 mL,肝素抗凝,供血流变检测。

2.4 检测指标和测定方法 分别运用 LGR80A 血流变仪,AU400 全自动生化仪检测全血黏度,CHO,HDL-C,TG,LDL-C 等指标。

2.5 统计学处理 数据分析用 SPSS 12.0 软件统计软件,计量资料用单因素方差分析,等级资料采用 Ridit 分析。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对糖代谢影响 表 1 所示,与模型组比较,虎杖-黄芪组、虎杖-益母草组在用药第 4,8 周能明显降低 DN 模型大鼠血糖水平($P < 0.05$)。虎杖-黄芪组、虎杖-益母草组无显著差异。

3.2 对脂代谢影响 表 2 所示,与模型组比较,虎杖-黄芪组、虎杖-益母草组能明显降低 TG 水平($P < 0.05$)。虎杖-黄芪组、虎杖-益母草组无显著差异。

3.3 对血液流变学指标的影响 表 3 所示,与模型组比较,虎杖-黄芪组、虎杖-益母草组对模型大鼠全血黏度有明显减轻作用,具有显著性差异($P < 0.05$)。虎杖-益母草对血浆黏度减轻明显($P < 0.01$)。

表 1 虎杖不同配伍对 DN 大鼠不同时间血糖代谢的影响($\bar{x} \pm s$)

mmol·L⁻¹

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	血糖		
			2 周	4 周	8 周
空白	10	-	4.99 ± 0.72	5.17 ± 0.67	5.41 ± 0.96
模型	12	-	24.78 ± 4.25	23.12 ± 3.35	22.99 ± 3.83
开博通	10	6.25 × 10 ⁻³	23.89 ± 4.72	22.23 ± 3.12	21.00 ± 3.23
虎杖-黄芪	11	3	24.18 ± 4.13	19.32 ± 3.75 ¹⁾	17.39 ± 2.38 ¹⁾
虎杖-益母草	11	3	23.17 ± 4.53	22.31 ± 2.43 ¹⁾	18.54 ± 2.50 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

4 讨论

血液流变性改变是糖尿病时微循环障碍的主要表现,在糖尿病微血管并发症的发展过程中起重要作用,甚至在微血管并发症出现之前就已存在而促

进并发症的发生。现代医学研究认为糖尿病患者存在明显血液流变性异常变化^[7],以全血黏度,血浆黏度,纤维蛋白原改变最为突出,致血液黏稠度增高,易于凝聚,并且糖尿病患者多合并高脂血症,加

表 2 虎杖不同配伍对 DN 大鼠 CHOL, TG, HDL-C, LDL-C 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

mmol·L⁻¹

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	CHOL	TG	HDL-C	LDL-C
空白	10	-	2.16 ± 0.28	1.23 ± 0.27	1.29 ± 0.17	1.88 ± 0.67
模型	12	-	2.64 ± 0.53	2.11 ± 0.54	1.16 ± 1.63	2.38 ± 0.34
开搏通	10	6.25 × 10 ⁻³	2.39 ± 0.49	1.66 ± 0.37	1.15 ± 0.22	2.15 ± 0.45
虎杖-黄芪	11	3	2.38 ± 0.48	1.58 ± 0.28 ¹⁾	1.07 ± 0.13	2.00 ± 0.19
虎杖-益母草	11	3	2.39 ± 0.47	1.68 ± 0.22 ¹⁾	1.08 ± 0.25	2.14 ± 0.22

表 3 虎杖不同配伍对 DN 大鼠血液流变性的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	全血黏度/mPa·s			血浆黏度 /mPa·s
			高切	中切	低切	
空白	10	-	6.50 ± 0.85	7.26 ± 1.31	14.32 ± 1.56	1.62 ± 0.18
模型	12	-	8.83 ± 1.23	10.33 ± 1.92	21.86 ± 2.55	2.80 ± 0.32
开搏通	10	6.25 × 10 ⁻³	7.78 ± 0.77	9.23 ± 1.20	19.69 ± 1.54	2.49 ± 0.32
虎杖-黄芪	11	3	7.88 ± 0.85 ¹⁾	8.32 ± 0.88 ¹⁾	18.83 ± 1.28 ¹⁾	2.51 ± 0.13
虎杖-益母草	11	3	7.64 ± 0.81 ¹⁾	8.15 ± 0.41 ¹⁾	19.17 ± 1.58 ¹⁾	2.31 ± 0.37 ¹⁾

重了血黏度。文献报道糖尿病患者血黏度增高, 尤以糖尿病肾病者为著^[8-11]。因此, 控制高血糖降低血液黏度是防止糖尿病肾病恶化的关键。糖尿病人存在明显的血脂及血液流变学指标的异常, 是导致糖尿病并发肾病的机制之一。

微血管病变是各种并发症出现典型临床期表现的病变基础, DN 组患者由于微血管病变导致微循环障碍, 引起肾脏血流动力学及血液性状的改变, 使血黏度增加, 血流速度缓慢, 血小板凝聚力增加, 易致肾小血管中微血栓形成, 降低向组织的供氧、供血, 从而加重肾脏缺血、缺氧, 进而加重肾损害^[5]。

中医认为糖尿病及其并发症发展到一定阶段, 气虚、阴虚、血瘀同时存在。黄芪功效重在补气, 具有补气生津作用, 因此笔者认为虎杖与黄芪配伍能够明显改善糖尿病气虚血瘀的病理状态, 并能缓解糖尿病口渴症状。糖尿病肾病常出现津液代谢失常, 引起水肿, 黄芪补气利水作用, 又能够一定程度地改善糖尿病水肿症状。因此, 虎杖、黄芪配伍能够更好地发挥对糖尿病及其并发症的防治。益母草能够利水消肿, 活血化痰, 在防治糖尿病肾病方面, 与虎杖配伍同样能够相须增效。

本实验结果显示, 虎杖分别与黄芪、益母草配伍有明显减轻糖尿病肾病模型大鼠全血黏度、血浆黏度作用, 同时对脂代谢紊乱具有一定调节作用。其中, 虎杖配益母草对血浆黏度减轻明显。基于本实验, 可以推测虎杖分别与黄芪、益母草配伍可能通过改善糖尿病肾病模型大鼠血流变及调节脂代谢作用, 发挥其对糖尿病肾病肾脏的保护作用。虎杖分

别与黄芪、益母草配伍对糖尿病肾病肾脏的保护作用机制及物质基础有待于进一步深入研究。

[参考文献]

[1] 王辉, 刘永生. 虎杖总萜醌对糖尿病肾病模型小鼠肾皮质 TGF-β1, Smad3 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18 (4): 158.

[2] 王辉, 陈清江. 虎杖总萜醌对糖尿病肾病模型小鼠肾皮质 AGEs 与 RAGE 水平的影响[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2010, 45 (6): 931.

[3] 王辉, 李伟, 等. 虎杖总萜醌对糖尿病肾病早期大鼠肾脏的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (4): 169.

[4] 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 化学工业出版社, 2000: 145.

[5] 刘学政, 萧鸿. 链脉佐菌素致糖尿病大鼠模型的研究[J]. 锦州医学院学报, 2001, 22 (4): 11.

[6] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 1274.

[7] Wahab N A, Weston B S, Mason R M. Modulation of the TGFbeta/Smad signaling pathway in mesangial cells by CTGF/CCN2[J]. Exp Cell Res, 2005, 15 (2): 305.

[8] 付小蕾, 刘岚, 刘剑丽. 糖尿病肾病的血流变结果分析[J]. 实用医技杂志, 2003, 10 (2): 106.

[9] 祝倩. 活血化痰法治疗糖尿病的作用和地位[J]. 陕西中医, 2006, 27 (4): 451.

[10] 陈灏珠. 实用内科学. 上册[M]. 12 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1015.

[11] Buyukkokcak S. Erythrocyte oxidant/antioxidant status of diabetic Patients [J]. J Endocrinol Invest, 2002 (23): 228.

[责任编辑 聂淑琴]