

杞元膏加味对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响

吕建东, 白素芬, 张晓鹏, 刘瑞丰, 张晶, 马燕, 喇万英*

(河北联合大学, 河北 唐山 063000)

[摘要] 目的: 观察杞元膏加味对 2 型糖尿病大鼠血糖、血脂的影响。方法: Wistar 雄性大鼠 70 只, 随机抽取 10 只作为正常对照组(生理盐水), 其余以高糖高脂饲料诱导加链脲佐菌素(STZ) $35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip 建立 2 型糖尿病模型, 7 d 后选取成模大鼠 50 只, 按血糖高低分为模型对照组(生理盐水)、药物对照组(盐酸二甲双胍 $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、杞元膏加味组(低、中、高剂量组以生药计分别为 $2.5, 5, 10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), 每组 10 只。连续 ig 给药 3 周后, 观察各组大鼠血糖、血脂、血清胰岛素等变化。结果: 空腹血糖杞元膏加味低、中、高剂量组由模型组 (22.00 ± 1.30) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 降为 (16.00 ± 1.22), (14.63 ± 1.30), (13.25 ± 1.28) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.05$); 血清胰岛素杞元膏加味低、中、高剂量组由模型组 (11.86 ± 0.79) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 升为 (16.17 ± 0.99), (18.11 ± 0.75), (19.07 ± 0.77) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.05$); 杞元膏加味低、中、高剂量组均能降低大鼠甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ($P < 0.05$), 升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) ($P < 0.05$)。结论: 杞元膏加味对糖尿病大鼠有降低血糖, 改善血脂, 升高血清胰岛素的作用。

[关键词] 杞元膏加味; 2 型糖尿病大鼠; 血糖; 血脂; 血清胰岛素

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)05-0132-04

[DOI] CNKI:11-3495/R.20111226.1611.005 **[网络出版时间]** 2011-12-26 16:11

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20111226.1611.005.html>

[收稿日期] 20110704(002)

[基金项目] 国家科技部国际合作项目(2008DFA31050)

[第一作者] 吕建东, 在读硕士研究生, 从事中医药治疗代谢性疾病研究, Tel: 15833251354, E-mail: 382524676@qq.com

[通讯作者] * 喇万英, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 从事中医药治疗代谢性疾病研究, Tel: 13832873908, E-mail: LWY1948@163.com

此, 2 个模型的实验结果均说明微乳作为紫草素的载体对其在小肠的吸收有显著的促进作用。

药物质量浓度在考察范围内, 对 K_a 和 P_{app} 无显著性影响, 符合 Fick's 扩散定律, 表明紫草素微乳主要以被动扩散的方式吸收, 表现出一级动力学过程。

[参考文献]

- [1] Singh B, Sharma M K, Meghwal P R, et al. Anti-inflammatory activity of shikonin derivatives from *arnebha hispidissima* [J]. *Phytomedicine*, 2003, 10(5): 375.
- [2] 蒋英丽. 新疆紫草素诱导人大肠癌细胞的凋亡[J]. *癌症*, 2001, 20(12): 1355.
- [3] Min R, Tong J, Wenjun Y, et al. Growth inhibition and induction of apoptosis in human oral squamous cell carcinoma Tca-8113 cell lines by Shikonin was partly

through the inactivation of NF-kappa B pathway [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(3): 407.

- [4] 吴振, 吴立军, 田代真一, 等. 紫草素诱导 HeLa 细胞凋亡经过 caspase 激活的机制[J]. *中国药理学通报*, 2004, 20(5): 540.
- [5] 连文元, 李悦, 王新春, 等. 微乳对左旋紫草素增溶作用的实验研究[J]. *中成药*, 2010, 32(5): 879.
- [6] 袁泉, 李馨儒, 王会娟, 等. 水飞蓟素微乳大鼠在体小肠吸收的动力学[J]. *药学学报*, 2004, 39(8): 631.
- [7] 唐晓养, 杨祥良. 灯盏花素磷脂复合物改善大鼠小肠吸收的研究[J]. *中国中药杂志*, 2005, 30(3): 222.
- [8] 苏红, 黄川生, 陈文, 等. 单向灌流法研究紫草素的大鼠在体肠吸收[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(4): 190.
- [9] 王新春, 邢建国, 王忠, 等. 紫草素微乳剂组合物[P]. 专利号: ZL200910113220.4.

[责任编辑 聂淑琴]

Effect of Qiyuan Cream Flavored on Blood Glucose and Blood Lipids in Rats with Type 2 Diabetes

LV Jian-dong, BAI Su-fen, ZHANG Xiao-peng, LIU Rui-feng, ZHANG Jing, MA Yan, LA Wan-ying*
(Hebei United University, Tangshan 063000, China)

[Abstract] Objective: To observe the effect of Qiyuan cream flavored (QYCF) on blood glucose and blood lipids in the diabetic rats with type 2 diabetes. **Method:** Ten of 70 Wistar male rats were selected as normal group, other rats were used to establish type 2 diabetic model by the injection of streptozotocin (STZ) of 35 mg · kg⁻¹ through intraperitoneal with high sugar and high fat for 7 days. Then, the rats were divided into model group treated with normal saline, 0.5 g · kg⁻¹ metformin hydrochloride group, 2.5 g · kg⁻¹ dosage of QYCF, 5 g · kg⁻¹ dosage group of QYCF and 10 g · kg⁻¹ dosage group QYCF. After 3 weeks of administration level of blood glucose and lipids was observed. **Result:** Compared with fasting blood glucose (FBG) level in model group (22.00 ± 1.30) mmol · L⁻¹, FBG level in low, medium and high dose QYCF group was (16.00 ± 1.22), (14.63 ± 1.30), (13.25 ± 1.28) mmol · L⁻¹, respectively ($P < 0.05$). Compared with serum insulin level of model group (11.86 ± 0.79) μg · L⁻¹, serum insulin level of QYCF groups was (16.17 ± 0.99), (18.11 ± 0.75), (19.07 ± 0.77) μg · L⁻¹, respectively ($P < 0.05$). All the three QYCF groups could reduce the serum total cholesterol, triglyceride concentration and low density lipoprotein ($P < 0.05$), raising high density lipoprotein ($P < 0.05$) in rats. **Conclusion:** QYCF has the effects of reducing blood glucose, improving blood lipids and raising serum insulin.

[Key words] Qiyuan cream flavored; type 2 diabetic rats; blood glucose; blood lipids; serum insulin

糖尿病属中医“消渴”之范畴,消渴的主要病机为阴虚燥热,阴虚为本,燥热为标,病久兼瘀。杞元膏方出自清·康命吉《济众新编》卷五,由枸杞子、黑豆、龙眼肉组成,主治阴虚火动之发渴。杞元膏加味在杞元膏基础上加黄连、沙棘。本文观察连续给2型糖尿病大鼠灌服不同剂量杞元膏加味水提物3周后,通过检测空腹血糖(FBG)、血脂[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)、血清胰岛素(Ins)等指标,评价杞元膏加味对2型糖尿病的疗效。

1 材料

1.1 动物 SPF级健康雄性Wistar大鼠,由河北联合大学实验动物中心提供,体重(180 ± 20)g,合格证号为SCXK(京)2009-004,SPF饲养环境,温度22~26℃,湿度40%~70%,12h光照,通风良好。SPF级高脂饲料及普通维持饲料(河北联合大学实验动物中心提供),单笼喂养,自由摄食、饮水。

1.2 药物 枸杞子、黑豆、龙眼肉、黄连、川芎均购自北京同仁堂药店唐山分店,经喇万英教授鉴定为正品,枸杞子为茄科植物宁夏枸杞 *Lycium barbarum*

L. 的干燥成熟果实;黑豆为豆科植物大豆 *Glycine max*(L.)Merr. 的干燥成熟种子;龙眼肉为无患子科植物龙眼 *Dimocarpus longan* Lour. 的假种皮;黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Frach. 的干燥根茎;沙棘为胡颓子科植物沙棘 *Hippophae rhamnoides* L. 的干燥成熟果实。上药,以8倍量水浸泡0.5h,煎煮1h,过滤,浓缩,干燥,粉碎。盐酸二甲双胍(格华止)购自中美上海施贵宝制药有限公司,批号1011085,研成细粉。

1.3 试剂 链脲佐菌素(streptozotocin,STZ)Sigma公司提供,批号S0130,购自北京博爱港商贸中心,-24℃保存。用柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液冰浴下配置成1%的STZ溶液,现配现用;STZ缓冲液,包括柠檬酸(FW 210.14)及柠檬酸钠(FW 294.10),天津市北方天医化学试剂厂生产,批号20090302。配法为0.1 mol · L⁻¹的柠檬酸及柠檬酸钠溶液,按1:1的比例混合,调节pH 4.2~4.5^[1],并用孔径为0.45 μm的微孔滤膜过滤。唐博士血糖试纸,北京唐博士医学科技有限公司,批号S10J14202;胰岛素放射免疫分析试剂盒,北京伊普瑞斯科技有限公司,批号

E11040902;TC 试剂盒,批号 20100907;TG 试剂盒,批号 20100728;HDL-C 试剂盒,批号 20100702;LDL-C 试剂盒,批号 20100702;均为北京北化康泰临床试剂有限公司出品。

1.4 仪器 AGM-2300 型唐博士血糖仪(北京唐博士医学科技有限公司),FDV 型原泰奇气引式粉碎机(佑崎有限公司),JM5102 型电子天平及 JM 型电子分析天平(浙江余姚纪铭称重校验设备有限公司),日立 7180 全自动生化分析仪(日本日立公司),FT-630G 微机多探头放免仪(北京核仪器厂)。

2 方法

2.1 分组与造模 正常 Wistar 大鼠 70 只,适应喂养 1 周后,随机抽取 10 只作为正常对照组(生理盐水),除正常对照组普通维持饲料喂养外,其余大鼠高糖高脂饲料喂养,第 5 周禁食不禁水 12 h^[1],ip 35 mg·kg⁻¹STZ 造模,7 d 后,尾静脉采血测血糖,其空腹血糖 ≥ 7.0 mmol·L⁻¹ 和非空腹血糖 ≥ 11.1 mmol·L⁻¹ 为造模成功^[2-3]。弃掉未成模大鼠,将成模大鼠按血糖高低分为模型对照组(同体积生理盐水)、药物对照组(盐酸二甲双胍 0.5 g·kg⁻¹)、杞元膏加味组(低、中、高剂量组以生药计分别为 2.5,5,10 g·kg⁻¹),每组 10 只。实验期间各组大鼠均自由摄食,饮水,ig 给药,每日 1 次,连续 3 周。ig 前,把称好的杞元膏加味提取物、盐酸二甲双胍分别用温开水定量溶化,每只大鼠 2 mL。

2.2 观察指标 每周称量大鼠体重,测禁食 8 h 空腹血糖;糖耐量试验,在给药 3 周后,大鼠禁食 12 h,末次给药后 1 h,剪尾取血测定空腹血糖,ig 葡萄糖 10 g·kg⁻¹后^[4],测定 0.5,1,2 h 血糖水平;实验结束时,禁食 8 h,经腹主动脉采血以测定 FBG,TC,TG,HDL-C,LDL-C 及 Ins。

2.3 数据处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示实验结果,不同实验组间差异采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对体重,FBG,Ins 的影响 表 1 显示,与模型组比较,杞元膏加味各剂量组及盐酸二甲双胍组可延缓糖尿病大鼠体重下降,降低空腹血糖,升高血清胰岛素。且高剂量组与盐酸二甲双胍组无明显差异。

3.2 对 TC,TG,HDL-C 及 LDL-C 的影响 表 2 显示,与正常组比较,模型组大鼠的 TC,TG,LDL-C 均明显升高,HDL-C 降低,差异显著;与模型组比较,杞元膏加味各剂量组及盐酸二甲双胍组均能降低糖尿病大鼠 TG,TC,LDL-C,升高 HDL-C,差异显著。

3.3 对糖耐量的影响 表 3 显示,糖尿病大鼠于口服葡萄糖后 1 h 血糖水平升至高峰,与模型组相比,杞元膏加味各剂量组及盐酸二甲双胍组血糖值、血糖升高峰值明显降低,血糖降低时间缩短,差异显著。

表 1 杞元膏加味对各实验组大鼠体重,FBG,Ins 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	体重/g	FBG/mmol·L ⁻¹	Ins/μg·L ⁻¹
正常	-	441.00 ± 11.04 ²⁾	5.37 ± 0.65 ²⁾	26.55 ± 1.74 ²⁾
模型	-	360.00 ± 19.62 ¹⁾	22.00 ± 1.30 ¹⁾	11.86 ± 0.79 ¹⁾
杞元膏加味	2.5	374.75 ± 12.71 ¹⁾	16.00 ± 1.22 ^{1,2)}	16.17 ± 0.99 ^{1,2)}
	5	376.37 ± 17.22 ^{1,2)}	14.63 ± 1.30 ^{1,2)}	18.11 ± 0.75 ^{1,2)}
	10	381.62 ± 20.98 ^{1,2)}	13.25 ± 1.28 ^{1,2)}	19.07 ± 0.77 ^{1,2)}
盐酸二甲双胍	0.5	406.37 ± 8.58 ^{1,2)}	12.50 ± 1.51 ^{1,2)}	20.91 ± 1.42 ^{1,2)}

注:与正常组相比¹⁾ $P < 0.05$;与模型组相比²⁾ $P < 0.05$ (表 2~3 同)。

表 2 杞元膏加味对糖尿病大鼠 TC,TG,HDL-C 及 LDL-C 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TC	TG	HDL-C	LDL-C
正常	-	1.60 ± 0.23 ²⁾	0.77 ± 0.27 ²⁾	0.82 ± 0.14 ²⁾	0.73 ± 0.11 ²⁾
模型	-	4.13 ± 0.31 ¹⁾	2.06 ± 0.26 ¹⁾	0.42 ± 0.10 ¹⁾	1.8 ± 0.21 ¹⁾
杞元膏加味	2.5	2.68 ± 0.46 ^{1,2)}	0.97 ± 0.20 ²⁾	0.57 ± 0.10	0.68 ± 0.21 ²⁾
	5	2.32 ± 0.31 ^{1,2)}	0.76 ± 0.15 ²⁾	0.76 ± 0.15 ²⁾	0.65 ± 0.14 ²⁾
	10	1.80 ± 0.91 ²⁾	0.68 ± 0.09 ²⁾	0.95 ± 0.32 ²⁾	0.50 ± 0.16 ^{1,2)}
盐酸二甲双胍	0.5	1.83 ± 0.20 ²⁾	1.06 ± 0.30 ^{1,2)}	0.86 ± 0.10 ²⁾	0.76 ± 0.13 ²⁾

表3 杞元膏加味对糖尿病大鼠糖耐量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)mmol·L⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	第0 h	第0.5 h	第1 h	第2 h
正常	-	5.55 ± 0.32 ²⁾	7.58 ± 1.02 ²⁾	8.08 ± 1.54 ²⁾	6.58 ± 0.96 ²⁾
模型	-	21.75 ± 1.48	30.50 ± 3.58	35.75 ± 4.20	34.00 ± 4.62
杞元膏加味	2.5	16.19 ± 1.16 ²⁾	24.25 ± 2.60 ²⁾	28.25 ± 2.71 ²⁾	23.50 ± 2.33 ²⁾
	5	14.75 ± 1.28 ²⁾	22.25 ± 1.66 ²⁾	24.75 ± 2.81 ²⁾	19.88 ± 2.47 ²⁾
	10	13.38 ± 1.18 ²⁾	19.88 ± 1.62 ²⁾	21.88 ± 2.53 ²⁾	18.88 ± 1.62 ²⁾
盐酸二甲双胍	0.5	12.63 ± 1.59 ²⁾	19.38 ± 1.68 ²⁾	22.75 ± 2.12 ²⁾	19.75 ± 1.48 ²⁾

4 讨论

本实验过程中,糖尿病大鼠均有多饮、多食、多尿、消瘦、毛色杂乱无光、反应迟钝等表现,但相比模型组,杞元膏加味治疗组上述症状明显减轻。实验结果表明,杞元膏加味对2型糖尿病大鼠有延缓体重下降,降低FBG, TG, TC, LDL-C, 升高Ins, HDL-C的作用,且存在量效关系,其中以高剂量效果最为明显。

处方中枸杞子具有滋补肝肾、益精明目之功,用于虚劳精亏、内热消渴等证;黑豆具有益精养血、利水解毒之功,用于阴虚烦渴、体虚多汗等证;龙眼肉具有补益心脾、养血安神之功,用于气血不足等证;佐以清热泻火之黄连、益气活血之沙棘,共奏滋阴降火、生津止渴、益气活血之功效。实验研究发现,枸杞多糖能够降低糖尿病大、小鼠血糖及血脂水平,升高Ins水平,增加组织的胰岛素敏感性,改善糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗^[5-6]。张继曼^[7]研究证实,黑豆红花色苷具有降低糖尿病小鼠高血糖的作用,提高Ins的含量。李晓冰等^[8]用黄连素治疗2型糖尿病大鼠4周后,表明黄连素能降低空腹血糖、血脂,升高Ins。汤喜兰等^[9]实验显示,黄连总生物碱对糖尿病大鼠有降血糖的作用。有人^[10]实验表明,沙棘果对高血糖模型小鼠具有很好的降糖和降脂作用。

综上所述,杞元膏加味能够改善糖尿病大鼠糖脂代谢,但其作用机制还需进一步探讨。

[参考文献]

- [1] 杨金晶,杨秋萍. 链脲佐菌素诱导糖尿病动物模型的体会[J]. 昆明医学院学报,2008,29(2B):164.
- [2] 孙桂菊,王少康,张小强,等. II型糖尿病大鼠模型的建立及糖尿病并发症相关指标测定[J]. 上海实验动物科学,2003,23(2):79.
- [3] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2009.
- [4] 玉从容,吕俊华,王丹. 葛根素对胰岛素抵抗综合征大鼠血压、血脂及糖耐量的影响[J]. 山东中医杂志,2005,24(6):367.
- [5] 侯庆宁,何兰杰. 枸杞多糖对2型糖尿病大鼠血糖、血脂及TNF- α 水平的影响[J]. 宁夏医学杂志,2009,31(3):201.
- [6] 赵蕊,李青旺,高大威,等. 枸杞多糖对II型糖尿病小鼠胰岛细胞形态与功能的影响[J]. 燕山大学学报,2007,31(4):344.
- [7] 张继曼. 黑豆红花色苷的优化提取及其降血糖作用的研究[D]. 合肥:安徽农业大学硕士学位论文,2010:59.
- [8] 李晓冰,吴章怀,顾立,等. 黄连素对2型糖尿病大鼠的治疗作用[J]. 时珍国医国药,2010,21(12):3220.
- [9] 汤喜兰,唐剑彬,张启云,等. 黄连总生物碱对糖尿病大鼠降血糖作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2010,15(9):967.
- [10] 艾木拉古丽·阿布拉,张迎春. 沙棘果对小鼠血糖及血脂的影响[J]. 新疆师范大学学报,2008,27(4):39.

[责任编辑 聂淑琴]