

3 组中药复方对肥胖大鼠糖脂代谢的影响

谢芳¹, 陈长青^{2*}, 侯少贞¹, 蒋东旭¹, 吴凤玲¹, 郭建茹¹

(1. 广州中医药大学, 广州 510006;

2. 东莞广州中医药大学中医药数理工程研究院, 广东 东莞 523808)

[摘要] **目的:** 考察以化湿、清热、温阳、活血 4 组药物按照不同比例组成的 3 组中药复方对肥胖大鼠血糖血脂的影响。**方法:** 采用高糖高脂饲料饲喂 12 周的方法建立肥胖大鼠模型。造模成功后, 随机分为 5 组, 模型组(10 mL · kg⁻¹ 蒸馏水), 文迪雅组(0.3 mg · kg⁻¹), 化湿复方组(1.665 g · kg⁻¹), 清热复方组(1.565 g · kg⁻¹), 温阳复方组(1.665 g · kg⁻¹), 并设正常对照组(10 mL · kg⁻¹ 蒸馏水)连续 ig 2 个月。分别于给药前、给药 4, 8 周后测定空腹血糖(FBG), 并于给药 8 周后测定口服糖耐量(OGTT), 计算血糖曲线下面积; 测定血清甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC)。**结果:** 给药 8 周后, 各组大鼠 FBG 分别为: 正常组(5.30 ± 0.38) mmol · L⁻¹, 模型组(6.82 ± 0.87) mmol · L⁻¹, 文迪雅组(5.92 ± 0.29) mmol · L⁻¹, 化湿复方组(5.69 ± 0.36) mmol · L⁻¹, 清热复方组(5.69 ± 0.26) mmol · L⁻¹, 温阳复方组(5.35 ± 0.35) mmol · L⁻¹。各组大鼠 TC 分别为: 正常组(1.07 ± 0.08) mmol · L⁻¹, 模型组(1.48 ± 0.11) mmol · L⁻¹, 文迪雅组(1.08 ± 0.19) mmol · L⁻¹, 化湿复方组(0.98 ± 0.07) mmol · L⁻¹, 清热复方组(0.94 ± 0.16) mmol · L⁻¹, 温阳复方组(0.95 ± 0.09) mmol · L⁻¹。3 组中药复方能降低肥胖大鼠的 FBG(*P* < 0.05)、改善糖耐量、降低血清 TG 和 TC(*P* < 0.05)。尤以温阳复方(*P* < 0.01)效果最佳。**结论:** 3 组中药复方对肥胖大鼠均有较好的治疗作用, 其中温阳复方疗效最好。

[关键词] 肥胖大鼠; 化湿; 清热; 温阳; 血糖; 血脂

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)07-0194-04

Effect of Three Traditional Chinese Medical Prescription on Glycolipid Metabolism of Obesity Rats

XIE Fang-yi¹, CHEN Chang-qing^{2*}, HOU Shao-zhen¹, JIANG Dong-xu, WU Feng-ling¹, GUO Jian-ru¹

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;

2. Dongguan Mathematical Engineering Academy of Chinese Medicine, Dongguan 523808, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of 3 groups of traditional Chinese medical prescription composed by resolving dampness, reducing fever, warming Yang, promoting blood circulation according to the different proportion on obesity rats. **Method:** Obesity rats model was established by feeding high calorie-diet. The selected rats were randomly divided into six groups: normal control, model group, avandia group, resolving dampness group, reducing fever group, and warming Yang group. Fasting blood glucose of rats were detected during the drug administration on 0 week, 4th week and 8th week. After 8 weeks' drug administration, oral glucose tolerance test (OGTT), triglyceride (TG), total Cholesterol (TC) were determined. **Result:** After 8 weeks treatment, the blood sugar of each group are as follow: normal control (5.30 ± 0.38) mmol · L⁻¹, model group (6.82 ± 0.87) mmol · L⁻¹, avandia group (5.92 ± 0.29) mmol · L⁻¹, resolving dampness group (5.69 ± 0.36) mmol · L⁻¹, reducing fever group (5.69 ± 0.26) mmol · L⁻¹, warming Yang group (5.35 ± 0.35) mmol · L⁻¹, the TC of each group are as follow: normal control (1.07 ± 0.08) mmol · L⁻¹, model group (1.48

[收稿日期] 20110907(001)

[基金项目] 广州中医药大学(东莞)中医药数量工程研究院首期支撑项目(2009CCQ1001)

[第一作者] 谢芳一, 在读硕士研究生, 从事中药新药开发, Tel: 020-39356218, E-mail: xie2001000@126.com

[通讯作者] * 陈长青, 博士, 副研究员, 从事糖尿病临床及药物研究, Tel: 020-39358103, E-mail: chenchangqing888@126.com

± 0.11) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, avandia group (1.08 ± 0.19) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, resolving dampnes, group (0.98 ± 0.07) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, reducing fever, group (0.94 ± 0.16) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, warming Yang, group (0.95 ± 0.09) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. The 3 groups of traditional Chinese medical prescription could reduce the content of blood sugar ($P < 0.05$), TG, TC ($P < 0.05$) and improve OGTT in obesity rats. **Conclusion:** The 3 groups of traditional Chinese medical prescription has therapeutic effects on obesity rats especially the warming Yang group.

[**Key words**] obesity rats; resolving dampnes; reducing fever; warming Yang; blood suger; blood lipids.

个人肥胖往往是摄入的热量与消耗的热量不平衡造成的结果,常伴有怕热多汗、动作迟缓、肌肉无力、易倦、劳动效率低、以及精神和心理异常等症状,是2型糖尿病、心血管疾病、高血压、胆石症和某些癌症的重要危险因素。

历代医家认为肥胖症的病因病机多归因于痰湿、瘀血、气虚、阳虚等证,而且这些证候常常夹杂并存^[1]。针对肥胖症本虚标实的病机,其治疗原则为补虚泻实,平衡阴阳。本研究单位临床医师提出瘀血贯穿肥胖症的始终,脏腑功能虚损-痰湿热毒为标,选用8种中药:以苍术、僵蚕健脾燥湿以绝痰源,以鬼针草、黄连素清热解毒,以干姜、肉桂温补脾肾,以三七、丹参活血化瘀,按不同比例组合成以化湿为主、以清热为主及以温阳为主3个不同功效的中药复方。为研究其作用机制,本课题组采用高糖高脂饲养12周的方法建立肥胖大鼠模型,通过体重和Lee's指数的变化确定模型的建成,并观察了各组复方对肥胖大鼠空腹血糖(FBG)、口服糖耐量(OGTT)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)的影响。

1 材料

1.1 药品与试剂 僵蚕 *Bombyx Batryticatus* (产地广东,批号20100712),苍术 *Atractylodis Rhizoma* (产地湖北,批号20100620),鬼针草 *Bidentis Pilosae Herba* (产地山东,批号20100630),黄连素(广东华南药业有限公司,批号090501),丹参 *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (产地四川,批号20100710),三七 *Notoginseng Radix et Rhizoma* (产地云南,批号20100709),干姜 *Zingiberis Rhizoma* (产地四川,批号20100710),肉桂 *Cinnamomi Cortex* (产地越南,批号20100711)。以上药材由广州中医药大学中药鉴定教研室黄海波老师鉴定。文迪雅®(马来酸罗格列酮片),葛兰素史克(天津)有限公司,批号08070167。无水葡萄糖(批号20080905),购于天津市福晨化学试剂厂;葡萄糖测定试剂盒(批号20100502),购于上海科欣生物技术研究;TC测定试剂盒(批号090304),TG测定试剂盒(批号2010002),均购于长春汇力生物技术有限公司。

1.2 动物 雄性SD大鼠60只(SPF级),体重(100 ± 20)g,由广州中医药大学实验动物中心提供,合格证号SCXK(粤)2003-0001。

1.3 仪器 电子天平(美国双杰集团有限公司);BS110S电子天平(Sartorius公司);热水恒温槽(上海一恒科学仪器有限公司);TG-16W台式离心机(长沙湘智离心机有限公司);RT-2100C酶标仪(北京五洲东方科技发展有限公司);旋涡混合器(上海琪特分析仪器有限公司);-80℃超低温冰箱(Sanyo)。罗氏®优越血糖仪(ACCU-CHZK)及血糖试纸(瑞士罗氏制药公司)。

2 方法

2.1 动物模型建立 大鼠适应性喂养3d后,随机抽取10只大鼠作为正常对照组给普通饲料喂养。余下大鼠给予高脂饲料(50%普通饲料,15%干酪素,5%花生,10%蛋黄粉,12%猪油,5%蔗糖,1%麻油,2%食盐,鱼肝油10滴/50kg。由广东省医学实验动物中心加工),投食量不限。喂养12周后,将高脂饮食组大鼠体重超过正常组大鼠平均体重的50g作为肥胖大鼠模型的成模标准。

2.2 分组给药 肥胖大鼠随机分为5组,即模型组、阳性药马来酸罗格列酮片(文迪雅)组、化湿复方组、清热复方组、温阳复方组,每组10只。各组给药剂量如下:正常组10mL·kg⁻¹蒸馏水,模型组10mL·kg⁻¹蒸馏水,文迪雅组0.3mg·kg⁻¹,化湿复方组1.665g·kg⁻¹,清热复方组1.565g·kg⁻¹,温阳复方组1.665g·kg⁻¹。

根据陈长青博士的临床经验,不同复方药物的比例如下:化湿复方:40%(苍术+僵蚕)+15%(黄连素+鬼针草)+15%(干姜+肉桂)+30%(丹参+三七)。清热复方:15%(苍术+僵蚕)+40%(黄连素+鬼针草)+15%(干姜+肉桂)+30%(丹参+三七)。温阳复方:15%(苍术+僵蚕)+15%(黄连素+鬼针草)+40%(干姜+肉桂)+30%(丹参+三七)。中药复方每天煎煮,1次/d,连续ig8周。

2.3 指标测定

2.3.1 造模前、后体重和Lee's指数的变化 于造

模前、造模后分别测量大鼠的身长和体重,计算体重和肥胖指数(Lee's Index)^[2]。

$$\text{Lee's Index} = \sqrt[3]{\text{体重}(\text{g}) \times 10^3 / \text{体长}(\text{cm})}$$

2.3.2 给药前后大鼠血糖的变化 于给药前、给药后 4,8 周,动物禁食 12 h,乙醚麻醉,眼眶静脉取血,分离血清,测定各组大鼠的空腹血糖。

2.3.3 口服糖耐量实验 口服葡萄糖耐量试验:给药 8 周后,动物禁食 12 h,测空腹血糖(0'血糖),灌服葡萄糖溶液 2.0 g · kg⁻¹后 30,60,90,120 min 测定血糖。

2.3.4 血清 TG,TC 检测 给药 2 个月,动物禁食 12 h,乙醚麻醉,眼眶静脉取血,分离血清,测定各组大鼠血清 TG 和 TC,操作严格按照说明书进行。

2.4 统计方法 使用 SPSS 12.0 进行数据分析。数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示。各指标采用单因素方差分析

及 *t* 检验;对方差不齐的数据采用 Kruskal-Wallis H 检验及 *q* 检验。*P* < 0.05 有统计学意义。

3 结果

3.1 一般观察情况 正常对照组大鼠精神状态良好,被毛光泽,行动灵活,食量及大便正常。造模期间高脂饮食组(肥胖)大鼠体重增长明显大于正常组,反应迟钝,动作迟缓,被毛失去光泽。12 周,65% 高脂饮食组的大鼠体重超过正常组平均体重 50 g。给药期间,肉眼观察下,模型组的大鼠皮下脂肪多于其他组。

3.2 造模前、后体重和 Lee's 指数的变化 12 周高脂饲料造模结束后,模型组大鼠的体重和 Lee's 指数与正常组大鼠相比,结果有显著性差异(*P* < 0.01)。见表 1。

表 1 造模前后大鼠体重和 Lee's 指数的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体重/g		Lee's 指数	
		造模前	造模后	造模前	造模后
正常	10	117.91 ± 7.60	409.74 ± 8.72	19.07 ± 0.28	24.49 ± 0.67
模型	120	111.16 ± 17.80	463.03 ± 11.00 ¹⁾	19.05 ± 0.45	25.41 ± 0.25 ¹⁾

注:与正常组比较¹⁾*P* < 0.01。

3.3 大鼠的血糖变化 模型组在治疗的 8 周内,血糖持续上升,且在 8 周时与正常组比较,有非常显著差异(*P* < 0.01),与自身 4 周比,有显著性差异(*P* < 0.05)。各治疗组的空腹血糖在给药 8 周均有显著性降低,其中,尤以温阳复方组能保持血糖的基本稳定。见表 2。

表 2 3 组中药复方治疗前后肥胖大鼠空腹血糖水平($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	血糖/mmol · L ⁻¹		
		0 周	4 周	8 周
正常	-	5.14 ± 0.21	5.17 ± 0.96	5.30 ± 0.38
模型	-	5.57 ± 0.28	5.83 ± 1.03	6.82 ± 0.87 ^{1,4)}
文迪雅	0.3	5.49 ± 0.29	5.06 ± 0.99	5.92 ± 0.29 ²⁾
化湿复方	1 665	5.45 ± 0.36	5.65 ± 1.43	5.69 ± 0.36 ²⁾
清热复方	1 565	5.51 ± 0.43	5.57 ± 0.77	5.69 ± 0.26 ³⁾
温阳复方	1 665	5.58 ± 0.31	5.34 ± 0.97	5.35 ± 0.35 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾*P* < 0.01;与模型组比较²⁾*P* < 0.05,³⁾*P* < 0.01;与给药 0 周比⁴⁾*P* < 0.05(表 3 同)。

3.4 口服葡萄糖耐量试验(OGTT) 正常组及各中药复方组大鼠灌服葡萄糖水后在 60 min 时血糖达到峰值,模型组和文迪雅组大鼠则于 90 min 时血糖水平最高;在 120 min 时,与正常组大鼠比较,模

型组大鼠的糖负荷有非常显著差异(*P* < 0.01);与模型组大鼠比较,温阳复方组大鼠有显著性差异(*P* < 0.05)。见表 3。

3.5 对血清 TG,TC 的影响 与正常组 TG,TC 相比,模型组 TG,TC 升高有显著性差异(*P* < 0.05,*P* < 0.01);化湿复方组和温阳复方组与模型组比较均有显著差异(*P* < 0.01)。见表 4。

4 讨论

中医对肥胖症的病机认识向有“肥人多痰”、“肥人多湿”之说。祖国医学认为脾胃乃后天之本,在物质代谢过程中发挥着枢纽作用,《内经》谓:“人以胃气为本”。脾胃功能随着年龄的增长逐渐下降,而另一方面随着生活水平的提升,饮食结构不平衡,长期食肥甘厚味等高脂高热量食物使脾胃的升降、运化功能失常,体内葡萄糖得不到合理利用,反而转变为致病因素重复损伤脾胃,导致恶性循环,加重疾病的发展^[3]。现代研究已经发现,痰、湿与体内血脂、血糖等物质相关。痰湿证患者大多存在糖、脂质代谢紊乱等病理生理现象,而这些现象也较集中地发生于胰岛素抵抗的病人。因此有理由认为痰湿证是胰岛素抵抗的主要致病因素之一^[4]。糖尿病患者体内糖毒性和脂毒性并存,相互依赖相互促

表3 3组中药复方对肥胖大鼠葡萄糖耐量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	血糖/mmol · L ⁻¹				
		0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
正常	-	4.71 ± 0.38	7.29 ± 0.25	8.13 ± 1.88	6.78 ± 0.83	5.27 ± 1.02
模型	-	4.10 ± 0.43	6.82 ± 0.91	7.47 ± 0.39	8.03 ± 0.56	7.69 ± 0.67 ¹⁾
文迪雅	0.3	4.52 ± 0.36	7.03 ± 0.75	7.52 ± 0.56	7.68 ± 0.56	6.48 ± 0.79
化湿复方	1 665	4.52 ± 0.56	6.67 ± 0.44	8.33 ± 0.23	7.35 ± 0.68	6.27 ± 0.45
清热复方	1 565	4.68 ± 0.42	8.09 ± 1.12	8.91 ± 1.07	7.32 ± 0.07	6.34 ± 0.18
温阳复方	1 665	5.03 ± 0.12	7.10 ± 0.72	7.58 ± 0.50	7.13 ± 0.80	5.59 ± 0.21 ²⁾

表4 3组中药复方对肥胖大鼠血清TG、TC的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg · kg ⁻¹	mmol · L ⁻¹	
		TG	TC
正常	-	0.26 ± 0.11	1.07 ± 0.08
模型	-	0.54 ± 0.19 ¹⁾	1.48 ± 0.11 ²⁾
文迪雅	0.3	0.38 ± 0.09	1.08 ± 0.19 ⁴⁾
化湿复方	1 665	0.25 ± 0.08 ³⁾	0.98 ± 0.07 ⁴⁾
清热复方	1 565	0.30 ± 0.03	0.94 ± 0.16 ⁴⁾
温阳复方	1 665	0.27 ± 0.10 ³⁾	0.95 ± 0.09 ⁴⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

进。长时间高血脂水平会对胰岛细胞产生脂毒性作用,加重脂代谢紊乱^[5]。

本课题组认为,肥胖发生过程中的中医病因病机主要是湿浊、热毒、阳虚,而瘀血贯穿始终,故用化湿、清热、温阳、化瘀药组方,为分析哪种病机在肥胖中起主导作用,在处方中根据中药配伍的君臣佐使的关系,调整各类药的比例,分别组成了以化湿药为君,活血化瘀药为臣,清热药、温阳药为佐的化湿复方;以清热药为君,活血化瘀药为臣,化湿药、温阳药为佐的清热复方和以温阳药为君,活血化瘀药为臣,化湿药、清热药为佐的温阳复方。

本实验结果显示,3组中药复方对肥胖大鼠的血糖血脂都有一定的改善,而温阳复方组在治疗过

程中的优势更为明显,提示,肥胖病人体内可能同时存在有痰湿、热毒、阳虚、瘀血等多种病因,药物的组成相同,而温阳复方的降糖优势稍明显,提示阳虚可能在肥胖的各项病因病机中占主导地位,特别是在抑制血糖升高方面,温阳复方有着其一定的优势。阳虚无力运化,导致痰湿、瘀血的产生也许是糖尿病产生最本质的原因。其作用机制和作用原理还有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 蔡昕华.对肥胖病症病因病机及治疗方向的探讨[J].中国中医药现代远程教育,2009,7(9):2.
- [2] 何明,涂长春,黄起壬,等. Lee's 指数用于评价成年大鼠肥胖程度的探讨[J].中国临床药理学与治疗学杂志,1997,14(3):171.
- [3] 邱桂兰,黄秀深,张丰华,等.半夏泻心汤对糖尿病大鼠糖原合成及 GLUT4 表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(21):207.
- [4] 杨世琴.2型糖尿病胰岛素抵抗从痰湿论治的机理初探[J].河南中医,2008,28(2):83.
- [5] 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.
- [6] Hirohito Sone, Sachiko Mizuno, Yasushi Ohashi, et al. Type 2 diabetes prevalence in asian subjects response to McNeely and Boyko [J]. Diabetes Care, 2004, 27(5):1251.

[责任编辑 聂淑琴]