

半夏泻心汤对糖尿病大鼠糖原合成及 GLUT4 表达的影响

邱桂兰, 黄秀深*, 张丰华, 周喜芬, 杨成
(成都中医药大学, 成都 610075)

[摘要] 目的:探讨半夏泻心汤(BD)对糖尿病大鼠血糖、肝脏及骨骼肌组织糖原含量的影响并探讨其机制。方法:SD 大鼠建立糖尿病模型,将糖尿病大鼠分为模型组、二甲双胍组($0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、半夏泻心汤高、中、低剂量组($1.7, 0.85, 0.425 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),另设正常对照组,ig 1 周后测定各组大鼠空腹血糖、血清胰岛素,测糖原含量及葡萄糖转运蛋白(GLUT4)的表达。结果:在连续给药 1 周后,半夏泻心汤高、中、低剂量各组及模型组空腹血糖分别为(14.16 ± 0.94), (18.1 ± 1.12), (19.34 ± 1.09), (21.79 ± 1.08) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,前 3 组与模型组比,血糖明显下降($P < 0.01$);胰岛素水平变化差异无统计学意义;半夏泻心汤高、中、低剂量各组肝脏糖原含量分别为(15.94 ± 0.82), (11.52 ± 0.56), (10.48 ± 0.45) $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 与模型组(9.05 ± 0.44) $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 比显著提高($P < 0.01$);肝脏 GLUT4 表达分别为(47.01 ± 2.21), (43.1 ± 3.15), (42.45 ± 3.06) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 与模型组(39.72 ± 1.55) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 比明显升高($P < 0.01, P < 0.05$)。结论:半夏泻心汤能提高 GLUT4 的表达,增强组织对葡萄糖的转运合成,改善糖尿病大鼠糖代谢功能,从而降低血糖。

[关键词] 半夏泻心汤;糖尿病大鼠;糖原;葡萄糖转运蛋白 4

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2011)21-0207-03

糖尿病是一组以血液中葡萄糖水平升高为特征的代谢性疾病群,是由于胰岛素的分泌不足,致使葡萄糖不能进入细胞内进行正常代谢,导致血糖升高,病理机制复杂,贯穿糖尿病整个发生发展过程^[1]。现代实验研究证明影响糖代谢的因素繁多,如胰岛素的分泌、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的表达、糖原合酶的活性、葡萄糖苷酶的合成、葡萄糖转运蛋白等。其中葡萄糖转运蛋白(GLUT4)作为一种分布在胞浆内和质膜上,直接介导葡萄糖向细胞内转运的糖蛋白,对葡萄糖的正常运转起着关键作用。有研究认为细胞外膜 GLUT4 表达水平的下降,可直接影响细胞对葡萄糖的摄取和利用,并可诱导肝脏、肌肉和脂肪组织胰岛素抵抗,从而降低机体对胰岛素的敏感性^[2]。本实验旨在观察半夏泻心汤对糖尿病大鼠血糖、肝脏及肌肉内糖原、葡萄糖转运蛋白的影响。

1 材料

1.1 药品及试剂 半夏泻心汤由半夏:黄芩:干姜:人参:黄连:甘草:大枣4:3:3:3:1:3:3组成,药材购

于成都同仁堂药房,各药浸泡 30 min,常规煎煮 30 min,共煎 2 次,去渣、混合、浓缩配成相当于含生药 $1.7 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的煎剂。盐酸二甲双胍,中美上海施贵宝制药有限公司,批号 0912057;链脲佐菌素(STZ),美国 Sigma 公司,批号 119K1591;血清胰岛素试剂盒,上海活乐生物科技有限公司,批号 DZE30620;GLUT4 试剂盒,上海活乐生物科技有限公司,批号 DZE63772;肉糖原测定试剂盒,南京建成生物工程研究所,批号 20100830。

1.2 动物 清洁级 SD 雄性大鼠 60 只,体重 180 ~ 220 g,购于成都达硕生物有限公司,合格证号 SCXK(川)2008-24。高脂高糖饲料与普通饲料均由成都达硕生物科技股份有限公司提供。

1.3 仪器 血糖仪及血糖试纸,艾康生物技术有限公司;高速低温离心机,美国赛默飞世尔公司;全波长多功能酶标测试仪,美国 Thermo Electron 公司;数显式电热恒温水箱,上海跃进仪器厂。

2 方法

2.1 模型制备及分组 动物适应性喂养 1 周后,随机抽取 10 只设为正常对照组,给予普通饲料喂养;剩余大鼠给予高脂高糖饲料喂养 15 d 后,禁食不禁水 12 h,按 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量 ip STZ (STZ 溶于 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 柠檬酸缓冲盐溶液, pH 4.4),72 h 后测定空腹血糖(FGB),选取 $\text{FGB} > 11.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 大鼠确定为糖尿病模型,按血糖值随机分为 5 组,模型组

[收稿日期] 20110308(008)

[基金项目] 四川省科技厅课题(2010JY0037)

[第一作者] 邱桂兰, Tel: 13684088755, E-mail: yeshuang006@163.com

[通讯作者] * 黄秀深, Tel: 028-61800225, E-mail: jeb17747@sina.com

(等量 NS)、二甲双胍组(0.3 g·kg⁻¹)、半夏泻心汤高、中、低剂量组(按生药量计为 1.7,0.85,0.425 g·kg⁻¹),ig 1 周后,禁食不禁水 12 h 称重,剪尾法测定空腹血糖,股动脉取血,离心后用酶联免疫法检测血清胰岛素,脱颈处死大鼠,迅速于冰上分离肝脏及后肢骨骼肌组织,匀浆后用蒽酮比色法检测肝及肌肉糖原含量,酶联免疫法检测肝脏 GLUT4。

2.2 统计方法 统计学处理采用 SPSS 17.0 统计软件进行,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 *t* 检验,*P* < 0.05 有显著性差异。

3 结果

3.1 对各组糖尿病模型大鼠血糖及胰岛素的影响
实验末,模型组血糖水平明显高于正常组(*P* < 0.01),二甲双胍组较模型组的血糖明显降低(*P* < 0.01),半夏泻心汤各治疗组与模型组相比血糖水平明显下降(*P* < 0.01),其降糖效果与剂量呈正相关性。除二甲双胍组胰岛素水平明显提高外(*P* < 0.01),各半夏泻心汤治疗组大鼠胰岛素水平有提高但无统计学意义。见表 1。

表 1 各组大鼠空腹血糖及血清胰岛素水平比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	空腹血糖 /mmol·L ⁻¹	血清胰岛素 /U·mL ⁻¹
正常对照	-	4.30 ± 0.26 ³⁾	5.81 ± 0.11 ³⁾
模型	-	21.79 ± 1.08 ¹⁾	5.56 ± 0.12 ¹⁾
二甲双胍	0.3	12.91 ± 0.77 ³⁾	5.84 ± 0.18 ³⁾
半夏泻心汤	1.7	14.16 ± 0.94 ³⁾	5.60 ± 0.09
	0.85	18.10 ± 1.12 ²⁾	5.65 ± 0.10
	0.425	19.34 ± 1.09 ³⁾	5.67 ± 0.11

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

3.2 对各组糖尿病大鼠的糖原合成及 GLUT4 表达的影响
模型组肝脏及肌肉中糖原含量较正常对照组明显降低(*P* < 0.01),半夏泻心汤高、中剂量组与模型组比较组织中糖原含量都明显提高(*P* < 0.01);模型组肝脏中 GLUT4 的表达较正常组明显降低(*P* < 0.01),半夏泻心汤各治疗组与模型组比较 GLUT4 表达则明显提高(*P* < 0.01 或 *P* < 0.05)。见表 2。

表 2 各组大鼠的糖原合成及 GLUT4 表达水平的比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	肝糖原/ mg·g ⁻¹	肌糖原/ mg·g ⁻¹	GLUT4/ μg·L ⁻¹
正常对照	-	11.85 ± 0.98 ³⁾	1.91 ± 0.07 ³⁾	49.20 ± 2.78 ³⁾
模型	-	9.05 ± 0.44 ¹⁾	1.56 ± 0.05 ¹⁾	39.72 ± 1.55 ¹⁾
二甲双胍	0.3	13.40 ± 0.52 ³⁾	1.92 ± 0.09 ³⁾	43.87 ± 2.08 ³⁾
半夏泻心汤	1.7	15.94 ± 0.82 ³⁾	1.96 ± 0.11 ³⁾	47.01 ± 2.21 ³⁾
	0.85	11.52 ± 0.56 ³⁾	1.80 ± 0.07 ³⁾	43.10 ± 3.15 ³⁾
	0.425	10.48 ± 0.45 ³⁾	1.62 ± 0.05	42.45 ± 3.06 ²⁾

4 讨论

糖尿病作为一组代谢性疾病,与脏腑代谢功能的强弱密切相关。流行病学调查报告显示:糖尿病的患病率随年龄增长而加速递增,发病具有明显的年龄依赖性,并且与城市发达程度呈正相关^[3]。有关中老年脏器功能生理病理变化的研究也充分证明:在衰老过程中,作为生命活动的具体形式——代谢功能普遍下降。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,长期恣嗜肥甘厚味等高脂高热量食品使脾胃的升降、运化功能失常,影响食物消化吸收,机体不能有效利用各种营养物质,转化为能量储存,濡养自身。

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。现代医学研究表明,在糖代谢方面,胃肠道是重要的调节器官,它可吸收葡萄糖入血和分泌多种血糖调节激素,维持血糖的稳定^[4]。中医认为脾胃虚弱、饮食壅滞是诱发糖尿病的重要因素,临床上多使用半夏泻心汤加减治疗糖尿病胃轻瘫并且取得良好效果。半夏泻心汤用于寒热错杂之痞证,其辛开苦降的配伍思想顺应了脾胃的生理特性,通过调节脾胃气机升降而恢复脾胃功能,使机体的物质代谢恢复正常。该实验利用半夏泻心汤对肠胃功能的重建,从而实现对机体糖代谢水平的调控。

本研究结果表明,模型组有明显高血糖及胰岛素抵抗等特点,半夏泻心汤能提高糖尿病大鼠胰岛

香青兰不同部位提取物对大鼠实验性高脂血症的影响

谭梦晖¹, 于波², 谷颖敏³, 祝洁¹, 毕美琼¹, 沈旭华¹

(1. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203; 2. 上海中医药大学基础医学院, 上海 201203;
3. 上海中医药大学药物安全评价中心, 上海 201203)

【摘要】 目的:建立大鼠实验性高脂血症模型,观察香青兰石油醚提取物、乙酸乙酯提取物对高脂血症大鼠血脂水平的影响。**方法:**采用脂肪乳剂 ig 制备高脂血症大鼠模型,给药 10 周后观察香青兰不同提取物对高脂血症大鼠血清总胆固醇(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)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)以及肝组织内 SOD,MDA 水平的影响;光镜观察大鼠肝组织脂肪变性程度。**结果:**与模型组比较,香青兰石油醚提取物显著降低高脂血症大鼠血清 TG,LDL-C,ALT,AST,MDA ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),显著升高血清 HDL-C, SOD ($P < 0.01$),显著升高肝匀浆 SOD ($P < 0.05$),显著降低肝匀浆 MDA ($P < 0.01$);香青兰乙酸乙酯提取物显著降低高脂血症大鼠血清 TC,LDL-C,ALT,AST,MDA ($P < 0.01$),显著升高血清 SOD ($P < 0.05$),显著升高肝匀浆 SOD ($P < 0.01$),显著降低肝匀浆 MDA ($P < 0.01$)。**结论:**香青兰石油醚与乙酸乙酯提取物能调节高脂血症大鼠脂质代谢紊乱,其调节血脂机制可能与抗氧化有关。

【关键词】 香青兰石油醚提取物;香青兰乙酸乙酯提取物;高脂血症;大鼠;抗氧化

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2011)21-0209-05

【收稿日期】 20110524(001)

【基金项目】 上海市教委科研项目(08cz010)

【第一作者】 谭梦晖,讲师,博士,主要从事中药药理药效学与毒理学研究,Tel:021-51322212,E-mail:mimidiandian@yahoo.com.cn

素分泌但无统计学意义,说明半夏泻心汤改善糖尿病代谢并不是通过提高胰岛素水平来降低血糖。肝脏是人体糖原合成和糖异生的重要器官,作为葡萄糖代谢的重要场所,它也是胰岛素抵抗发生的重要靶器官^[5]。本实验通过对肝脏、肌肉糖原含量的比较,发现二甲双胍组、半夏泻心汤组都能明显的提高糖原在各肝脏、肌肉中的含量,并且半夏泻心汤高剂量组对糖原调节优于二甲双胍组;二甲双胍组与半夏泻心汤组对糖尿病大鼠肝脏的 GLUT4 的表达显著增强。说明半夏泻心汤通过上调 GLUT4 的表达水平,促进组织对葡萄糖的吸收利用,降低糖原的分解和异生,从而改善机体胰岛素抵抗的现象。因此,改善脾胃的消化吸收功可能是提高葡萄糖代谢水平的作用途径之一,可对糖尿病防治工作提出一条新的思路。

[参考文献]

- [1] 魏军平. 糖尿病治疗调养全书[M]. 北京:化学工业出版社,2009:12.
- [2] Karlsson M, Thorn H, Parpal S, et al. Insulin induces translocation of glucose transporter GLUT4 to plasma membrane caveolae in adipocytes [J]. FASEB J,2002,16(3):249.
- [3] 潘长玉,金文胜. 2 型糖尿病流行病学[J]. 中华内分泌代谢杂志,2005,10(21):5.
- [4] Maggs D, MacDonald, Nauck M A. Glucose homeostasis and the gastrointestinal tract; insights into the treatment of diabetes Diabetes [J]. Obesity Metabolism, 2008, 10(1):18.
- [5] Valverde A M, Burks D J, Fabregat I, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance in IRS-2-deficient hepatocytes [J]. Diabetes,2003,52(9):2239.

[责任编辑] 聂淑琴