

茱萸丸对大鼠实验性 2 型糖尿病的治疗作用

刘瑞丰, 吕建东, 张晓鹏, 喇孝瑾, 王亚, 陈贵良, 殷华, 喇万英*

(河北联合大学中医学院, 河北唐山 063000)

[摘要] 目的: 观察茱萸丸对实验性 2 型糖尿病大鼠降糖、降脂等作用的影响。方法: Wistar 大鼠 110 只, 随机抽取 50 只作为正常大鼠实验组, 其余 60 只为糖尿病大鼠组。糖尿病组以高脂饲料诱导加链脲佐菌素 (STZ) $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip 建立 2 型糖尿病模型, 7 d 后选取成模大鼠 50 只。50 只正常大鼠和 50 只糖尿病大鼠各自按随机数字表法分为正常组 (0.9% 生理盐水)、模型组 (0.9% 生理盐水)、药物组 (盐酸二甲双胍 $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、茱萸丸组 (低、中、高剂量组分别为 $0.75, 1.5, 3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), 每组 10 只。连续 ig 给药 2 周后, 观察各组大鼠体重、血糖、血脂的变化。结果: 茱萸丸对实验性 2 型糖尿病大鼠血糖有明显降低作用 ($P < 0.01$), 对正常大鼠血糖无明显变化; 能明显改善糖尿病大鼠的血脂 ($P < 0.01$), 明显降低大鼠 TC, TG, 对糖尿病大鼠治疗后期的体重减轻起到延缓的作用 ($P < 0.01$)。结论: 茱萸丸能降低糖尿病大鼠的血糖, 改善糖尿病大鼠的血脂和体重。

[关键词] 茱萸丸; 实验性 2 型糖尿病; 大鼠; 降糖; 降脂; 二甲双胍

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2011)17-0154-04

Therapeutical Effect of Zhuyu Wan on Type 2 Diabetes in Rats

LIU Rui-feng, LV Jian-dong, ZHANG Xiao-peng, LA Xiao-jin,

WANG Ya, CHEN Gui-liang, YIN Hua, LA Wan-ying*

(College of Traditional Chinese Medicine, Hebei United University, Tangshan 063000, China)

[收稿日期] 20110313(001)

[基金项目] 国家科技部国际合作项目(2008DFA31050)

[第一作者] 刘瑞丰, 在读硕士研究生, 从事中医药治疗代谢性疾病研究, Tel: 15176739023, E-mail: 602763962@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

作用较弱。大黄经不同工艺炮制后, 蒽醌苷类成分的含量均有不同程度的变化^[7]。本实验采用 75% 乙醇提取物作为试验研究对象, 乙醇提取部位成分的变化可能是导致大黄不同炮制品泻下作用变化的物质基础, 但大黄各炮制品提取物之间化学成分组成和含量以及炮制后化学物质基础与其生物学机制的内在联系尚有待深入研究。

[参考文献]

- [1] 龚千峰. 中药炮制学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 170.
- [2] 李丽, 张村, 肖永庆, 等. 大黄 5 种饮片指纹图谱色谱峰的归属与比较[J]. 中国中药杂志, 2009, 34

(13): 1668.

- [3] 吴连英, 江文君, 毛淑杰, 等. 中药大黄炮制 II —— 炮制对大黄泻下作用与泻下成分的影响[J]. 中药通报, 1983, 8(2): 20.
- [4] 高晓山, 王旭华. 配伍对大黄致泻作用的影响[J]. 冶金医学情报, 1999, 7(3): 113.
- [5] 钟华玉, 张勉, 戴岳, 等. 大黄和生首乌鞣质含量对小鼠小肠推进的影响[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(12): 2478.
- [6] 王家葵, 李傲, 王慧, 等. 正品大黄不同品种间泻下效价强度比较研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(23): 1987.
- [7] 周现军. 不同炮制工艺对大黄中蒽醌成分含量的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(10): 130.

[责任编辑 聂淑琴]

[Abstract] Objective: To observe the hypoglycemic and hypolipemic effects of Zhuyu Wan on experimental type 2 diabetes in rats. **Method:** One hundred and ten Wistar rats were divided randomly into normal experimental group (50 rats), and diabetes experimental group (60 rats). The type 2 diabetic model was established through high fat diet and administration of Streptozotocin ($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip). After 7 days, 50 rats were selected from the diabetes group. The selected 50 diabetic rats were randomly divided into the following groups: model group (ig normal saline), metformin group (ig metformin hydrochloride $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), three Zhuyu Wan groups (ig 0.75, 1.5, $3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ accordingly). Another 50 normal rats were divided similarly as the above diabetic rats, except the model group was replaced by a normal control group. All the rats were treated accordingly for two weeks. Then, effectiveness was evaluated by determinations of body weight, blood glucose and blood lipid. **Result:** Zhuyu Wan showed an obvious effect on lowering the blood glucose level in type 2 diabetes rats ($P < 0.01$), but it had no distinct effect on the blood glucose level for the normal rats. Zhuyu Wan could improve glucose obviously ($P < 0.01$), decrease the index on TC and TG, and delay the weight loss in diabetic rats ($P < 0.01$). **Conclusion:** Zhuyu Wan can lower blood glucose, and regulate blood lipid and weight loss in type 2 diabetic rats.

[Key words] Zhuyu Wan; experimental type 2 diabetes; rats; hypoglycemic effect; hypolipemic effect; metformin

糖尿病(diabets mellitus, DM)是由胰岛素分泌绝对不足或相对不足、胰岛素抵抗或者两者皆有而引起的以高血糖为特征的一种代谢性疾病^[1]。目前,治疗2型糖尿病的主要有磺酰脲类、双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素增敏药和非磺酰脲类促胰岛素分泌药,但是他们大都作用于单一的药物靶点,而且常常伴有不同程度的副作用产生。因此,寻求有效的降糖中药,越来越受到一些中医药研究者的重视。中医药治疗糖尿病是从多靶点、多环节、多途径调节糖脂代谢。茱萸丸记载于《全生指迷方》卷三,由肉苁蓉、五味子、山茱萸、干山药(各等分)组成。主治“消中、肾气败。其人素渴饮水,一旦不饮不渴,小便日夜数十行,气乏肉消脱”。茱萸丸历来被中医学者用来治疗糖尿病,但是关于茱萸丸降糖治疗的研究报道却很少。本研究采用正常大鼠和糖尿病大鼠为模型,观察茱萸丸水提物对正常大鼠和糖尿病大鼠的降糖作用,并观察其对大鼠血糖、血脂等生化指标的影响。

1 材料

1.1 动物 SPF级健康雄性Wistar大鼠,在河北联合大学实验动物中心饲养(由北京华卓康生物科技股份有限公司,中国医学科学院中国协和医科大学实验动物研究所提供),体重(180 ± 20)g,合格证号SCXK(京)2009-004,SPF饲养环境,温度 $20 \sim 25$ ℃,湿度40%~70%,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 茱萸丸:山茱萸、肉苁蓉、干山药、五味子均购自北京同仁堂医药有限公司,并经喇万英教授鉴定均为正品。山茱萸为山茱萸科植物山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc 的干燥成熟果实,产地浙江;山药为薯蓣科植物薯蓣 *Dioscorea opposita* Thunb. 的干燥根茎,产地河南;五味子为木兰科植物五味子 *Schisandra chinensis* Baill. 的干燥成熟果实,产地辽宁;肉苁蓉为列当科植物肉苁蓉 *Cistanche deserticola* Y. C. Ma 的干燥带鳞叶的肉质茎,产地内蒙古。取山茱萸、肉苁蓉、干山药、五味子共200g(各等分),洗净后加8倍量水浸泡0.5h,煎煮2次,每次0.5h,合并滤液,离心。将离心液低温浓缩、干燥,干燥后用超微粉碎机进行处理;盐酸二甲双胍,购自中美上海施贵宝制药有限公司,批号1007060,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。配制 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的柠檬酸及柠檬酸钠溶液,按1:1混合,调节pH $4.2 \sim 4.5$,并用孔径为 $0.45 \mu\text{m}$ 的微孔滤膜过滤^[2];甘油三酯试剂盒(批号1008401);胆固醇试剂盒(批号1014101);高密度脂蛋白胆固醇试剂

盒(批号 1010101)均由南京波音特生物科技有限公司提供。

1.4 仪器 AGM-2300 型唐博士血糖仪及配套试纸(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)。

2 方法

2.1 造模^[2] 大鼠适应喂养 1 周后,给予高脂饲料喂养 4 周,禁食 12 h 后,ip 30 mg·kg⁻¹ STZ 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^[3]。

2.2 分组 正常大鼠 50 只按随机数字表法分为正常组(0.9%生理盐水)、药物组(盐酸二甲双胍 0.2 g·kg⁻¹)、茛菪丸组(低、中、高剂量组分别为 0.75, 1.5, 3 g·kg⁻¹),每组 10 只。末次给药后禁食 8 h,检测空腹血糖。糖尿病大鼠 50 只。按随机数字表法将糖尿病大鼠分为模型组(0.9%生理盐水)、药物组(盐酸二甲双胍 0.2 g·kg⁻¹)、茛菪丸组(低、中、高剂量组分别为 0.75, 1.5, 3 g·kg⁻¹),每组 10 只。另取正常大鼠 10 只作为正常对照组。末次给药后禁食 8 h,以 0.3%戊巴比妥钠麻醉(剂量 10 mL·kg⁻¹)后腹主动脉采血,检测空腹血糖、血脂。

实验期间各组大鼠均予普通饲料喂养,自由饮水。ig 给药,每日 1 次,连续 2 周。给药前把称好的茛菪丸提取物、盐酸二甲双胍片分别用温开水定量溶化,每只大鼠 ig 2 mL。实验期间每天称量大鼠体重。

2.3 统计学处理 根据 SPSS 13.0 数据软件进行数据统计,实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。以 *P* < 0.05 表示显著性差异。

3 结果

3.1 一般情况观察 适应性喂养期间大鼠精神状态良好,高脂高糖饮食喂养 4 周后,大鼠体重较前明显增加。实验过程中模型组大鼠进水量、尿量增加明显,身体进行性消瘦,反应迟钝,拱背蜷卧,毛枯黄稀少,大便稀软。茛菪丸组大鼠经治疗后糖尿病症状大有改善,大鼠体重下降不明显,较前活跃,皮毛光泽度增加。

3.2 茛菪丸对正常大鼠体重和血糖的影响 二甲双胍能减轻正常大鼠的体重和血糖(*P* < 0.01),而茛菪丸组对正常大鼠体重和血糖无显著影响。见表 1。

3.3 茛菪丸对糖尿病大鼠体重和血糖的影响 二甲双胍和茛菪丸对糖尿病大鼠体重的减轻有一定的延缓作用;茛菪丸和二甲双胍都能显著降低糖尿病大鼠的血糖,而且茛菪丸高剂量组优于中剂量和低剂量组。见表 2。

表 1 茛菪丸对正常大鼠体重及血糖的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	体重/g		血糖/mmol·L ⁻¹	
		给药前	给药后	给药前	给药后
正常对照	-	304.90 ± 15.78	310.59 ± 15.90	4.99 ± 0.53	4.87 ± 0.48
二甲双胍	0.2	310.68 ± 11.15	279.41 ± 24.98 ¹⁾	4.94 ± 0.33	3.47 ± 0.25 ¹⁾
茛菪丸	0.75	301.61 ± 25.26	294.07 ± 18.43	5.06 ± 0.49	4.63 ± 0.68
	1.5	302.50 ± 12.89	295.59 ± 10.08	5.07 ± 0.49	4.92 ± 0.35
	3	302.27 ± 28.29	300.13 ± 23.34	4.96 ± 0.34	4.94 ± 0.34

注:与正常组比较¹⁾ *P* < 0.01;与模型组比较²⁾ *P* < 0.01;与二甲双胍组比较³⁾ *P* < 0.05 (表 2~3 同)。

表 2 茛菪丸对糖尿病大鼠体重及血糖的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	体重/g		血糖/mmol·L ⁻¹	
		给药前	给药后	给药前	给药后
正常对照	-	303.26 ± 16.91	355.24 ± 12.43	4.68 ± 0.49	4.59 ± 0.61
模型	-	402.35 ± 14.84	355.19 ± 12.40	21.06 ± 1.05	19.96 ± 1.06 ¹⁾
二甲双胍	0.2	402.63 ± 7.82	383.11 ± 9.36 ²⁾	19.37 ± 1.27	14.58 ± 0.75 ²⁾
茛菪丸	0.75	402.3 ± 8.44	394.05 ± 8.67 ³⁾	20.14 ± 2.53	16.95 ± 1.64 ³⁾
	1.5	401.26 ± 10.96	393.12 ± 8.14 ³⁾	20.32 ± 1.96	16.22 ± 1.28 ³⁾
	3	399.86 ± 8.00	397.35 ± 17.89 ²⁾	19.89 ± 2.16	14.99 ± 0.63 ²⁾

3.4 茛菪丸对糖尿病大鼠血脂的影响 茛菪丸组能明显降低糖尿病大鼠的血脂。见表 3。

表3 茱萸丸对糖尿病大鼠血脂的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)mmol·L⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TC	TG	HDLC	LDLC
正常对照	-	1.95 ± 0.09	1.67 ± 0.05	0.76 ± 0.08	0.52 ± 0.03
模型	-	5.08 ± 0.13	4.90 ± 0.08	0.41 ± 0.06	2.12 ± 0.08
二甲双胍	0.2	1.72 ± 0.10 ²⁾	0.79 ± 0.07 ²⁾	0.80 ± 0.03	0.75 ± 0.05 ²⁾
茱萸丸	0.75	1.83 ± 0.05 ³⁾	0.75 ± 0.07	0.82 ± 0.05	0.59 ± 0.04 ²⁾
	1.5	1.72 ± 0.08	0.71 ± 0.06 ³⁾	0.87 ± 0.04 ²⁾	0.52 ± 0.04 ²⁾
	3	1.82 ± 0.13 ³⁾	0.79 ± 0.13	0.85 ± 0.05 ³⁾	0.51 ± 0.04 ²⁾

4 讨论

茱萸丸具有健脾补肾,益气生津之功效,用于中消。方中山茱萸具有补益肝肾,涩精固脱之功效,临床用于内热消渴。山药具有健脾养胃、生津益肺、补肾涩精之功效,是中医治疗“消渴证”的主要药物之一^[4]。五味子具有收敛固涩、益气生津、补肾宁心的功效,用于津伤口渴、短气脉虚、内热消渴^[5]。研究表明,山茱萸醇提取物对STZ诱发的糖尿病大鼠有降血糖作用,但对正常大鼠的血糖无明显作用,可能是山茱萸醇提取物中所含的山茱萸总萜通过保护胰岛β细胞或促进受损β细胞的修复而提高血清胰岛素水平,以促进糖原合成而增加肝糖原含量^[6-7]。山药多糖为山药的有效成分之一,具有降血糖功效^[8]。何云等观察了山药多糖对四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠胰岛素以及血小板的影响,也发现山药多糖可以使四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠血清胰岛素水平明显增高,说明山药多糖具有保护胰岛细胞免受破坏或修复受损胰岛细胞的作用,且这种保护作用优于二甲双胍^[9]。

同时,茱萸丸能降低糖尿病大鼠的血脂水平,对STZ诱导的糖尿病大鼠体重的减轻起到延缓的作用。有文献报道,山茱萸能明显改善STZ大鼠糖尿病的症状,降低血清总胆固醇和甘油三酯,抑制血小板聚集和降低血液黏稠度^[10]。在给药期间,茱萸丸组大鼠毛色鲜艳,有光泽,“三多一少”症状较轻,体重减轻速度明显变缓,其可能与肉苁蓉的健脾作用有关^[11]。

综上所述,茱萸丸对实验性2型糖尿病大鼠有

明显降血糖作用,而且能够改善糖尿病大鼠的高血脂症状,其作用机制正在进一步研究中。

[参考文献]

- [1] Kahn S E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2003, 46: 3.
- [2] 杨金晶,杨秋萍. 链脉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.
- [3] 孙桂菊,王少康,张小强,等. 2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.
- [4] 石坚. 消渴汤治疗非胰岛素依赖性糖尿病40例临床观察[J]. 天津中医药, 1993, 28(2): 20.
- [5] 中国药典. 一部[S]. 2005: 44.
- [6] 李渊何. 单味中药治疗糖尿病的研究进展[J]. 天津中医学院学报, 2004, 23(2): 102.
- [7] 韩超,季晖,薛城锋,等. 山茱萸总萜的降糖作用[J]. 中国天然药物, 2006, 3(4): 2.
- [8] 郜红利,肖本见,梁文梅. 山药多糖对糖尿病小鼠降血糖作用[J]. 中国公共卫生, 2006, 22(7): 804.
- [9] 何云,戚玉敏,刘景升. 山药多糖对糖尿病大鼠胰岛素及血小板的影响[J]. 河北北方学院学报, 2009, 26(1): 29.
- [10] 周京华,李春生,李电东. 山茱萸有效化学成分的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2001, 10(11): 808.
- [11] 石惠芳,林安平,张洪泉. 肉苁蓉多糖对大黄脾虚模型大鼠的影响[J]. 中国野生植物资源, 2000, 19(6): 49.

[责任编辑 聂淑琴]