

复方全蚕粉胶囊对 2 型糖尿病大鼠糖、脂代谢的影响

曹育^{1,2}, 黄亦琦^{2*}, 王梅兰², 杨辉², 樊希承², 黄颖², 罗友华²

(1. 福建中医药大学, 福州 350003; 2. 厦门市医药研究所, 福建 厦门 361008)

[摘要] 目的: 观察复方全蚕粉胶囊对 2 型糖尿病大鼠糖、脂代谢的影响。方法: 采用高脂饲料喂养加小剂量链脲佐菌素 (STZ) ip SD 大鼠复制实验性 2 型糖尿病模型, 按血糖值将模型大鼠随机分、模型组、复方全蚕粉胶囊低、中、高剂量组 (0.5, 1.0, 2.0 g·kg⁻¹)、阿卡波糖组 (3 mg·kg⁻¹), 另设正常对照组。给药 6 周后测定各组大鼠空腹血糖 (FPG)、血清胰岛素 (FINS)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、血清丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD), 并计算胰岛素抵抗指数 (Home-IR)。结果: 与模型组比较, 复方全蚕粉胶囊各剂量组可使 FPG, TC, TG, LDL-C 和 MDA 显著降低, 而 HDL-C 和 SOD 显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 能有效地改善高胰岛素血症状态。结论: 复方全蚕粉胶囊能有效调节 2 型糖尿病大鼠糖、脂代谢紊乱, 改善外周组织对胰岛素的敏感性, 从而减轻 2 型糖尿病大鼠的胰岛素抵抗。

[关键词] 2 型糖尿病; 复方全蚕粉胶囊; 血糖; 血清胰岛素; 血脂; 大鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)14-0189-03

Influences of Compound Prescription Capsule of Silkworm Powder on Glycometablism and Lipid Metabolism in Type 2 Diabetic Rat

CAO Yu^{1,2}, HUANG Yi-qi^{2*}, WANG Mei-lan², YANG Hui², FAN Xi-cheng², HUANG Ying², LUO You-hua²

(1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China;

2. Xiamen Institute of Medicine, Xiamen 361008, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the influences of Compound Prescription Capsule of Silkworm Powder (CCSP) on glycometablism and lipid metabolism in type 2 diabetic rat. **Method:** Male Sprague-Dawley rat model of type 2 diabetes was induced by high-fat diet and low dose streptozotocin (STZ). Seventy-two model rats were separated according to plasma glucose levels into models, normal control group, model group, low dose group, middle dose group, high dose group and Acarbose tablets group. After 6 weeks, all animals were tested respectively the levels of fasting plasma glucose (FPG) and fasting insulin (FINS), cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), malonaldehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD). **Result:** Compared with model group. Low, middle and high doses of CCSP could remarkably lower the levels of FPG, FINS, TG, TC, LDL-C and MDA, obviously improve the Home-IR, SOD and HDL-C ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). It had the amendment of high-insulin. **Conclusion:** CCSP can effectively adjust the glyco-lipid metabolim, thus to abate insulin resistance.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; Compound Prescription Capsule of Silkworm Powder; fasting plasma glucose; plasma insulin; plasma lipocy; rat

2 型糖尿病发展至并发症阶段造成多器官、多

组织的损伤, 只能选择对症治疗, 致残和致死率高。如何早期预防和治疗至今仍然是解决问题的关键。

糖尿病血脂代谢异常引起的危害日益受到重视, 全蚕粉能安全有效降糖、降脂的作用已有学者证实^[1-2], 本课题组对全蚕粉的抗 2 型糖尿病有效成分

[收稿日期] 20110118(003)

[基金项目] 厦门市卫生局科研基金项目 (WSK2004Z-1)

[第一作者] 曹育, 硕士研究生, E-mail: 54caoyu@sohu.com

[通讯作者] * 黄亦琦, 硕导, E-mail: huangyq502@sina.com.cn

加以分析研究^[3],应用全蚕粉对胰岛素抵抗大鼠模型的干预研究阐述了全蚕粉降糖作用初步机制^[4]。在此研究基础上,我们进一步研制成复方全蚕粉胶囊以增强单味全蚕粉的疗效。本试验对 2 型糖尿病大鼠糖、脂代谢的影响进行观察,为新药研究提供实验依据。

1 材料

1.1 药物和试剂 全蚕粉复方胶囊(由全蚕粉、黄芪、知母等提取精制而成),厦门市医药研究所制剂室提供;阿卡波糖片:拜耳医药保健北京有限公司,批号 B000066;链脲佐菌素(STZ):美国 Sigma 生物技术公司,批号 20100513; One Touch II 血糖试纸:美国强生公司;大鼠胰岛素 ELISA 试剂盒:Millipore 公司,(批号 1724796);丙二醛(MDA)测定试剂盒和超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒:南京建成生物工程研究所,(批号 20100618);总胆固醇(TC)用 COD-CE PAP 法检测试剂盒,批号 M807401,甘油三酯(TG)用 GPO-PAP 法检测试剂盒,批号 Z001023,均为美国 Backman Coulter 公司;高密度脂蛋白(HDL-C)试剂盒,批号 KL537,上海荣盛生物有限公司。

1.2 仪器 全自动生化仪,美国 Backman Coulter 公司产品;One Touch 稳步型血糖仪,美国强生公司产品;紫外分光光度计,日本岛津公司产品;恒温水浴箱和高速离心机均为上海医用分析仪器厂产品。

1.3 动物及饲料 清洁级大鼠,雄性,体重(180 ± 20)g,由上海斯莱克实验动物有限公司提供:合格证号 SCXK(沪)2010-0006。基础饲料由厦门大学实验动物中心提供。高脂饲料:普通饲料 73%,加猪油 20%,蔗糖 4%,奶粉 2%,胆固醇 1% 制成,由苏州双狮实验动物饲料公司提供。

2 方法

2.1 模型制备 60 只 SD 大鼠饲养 1 周以适应环境,随机抽取 10 只大鼠为正常对照组,自由饮水,喂食普通饲料。其余大鼠为模型组,给予高脂饲料喂养。8 周后模型组大鼠禁食不禁水 12 h,乙醚麻醉,心脏取血,3 500 r·min⁻¹离心 10 min 分离血清,检测空腹血糖(FPG)与血清胰岛素(FINS)水平,计算胰岛素抵抗指数(Home-IR)。如果模型组大鼠的 IRI 大于喂饲正常组大鼠 IRI 均数加 1.96 个标准差,则判断为 IR 大鼠^[5]。共筛出 IR 模型大鼠 50 只(余者弃掉)。3 d 后 IR 大鼠禁食不禁水 12 h,1 次性 ip 链

脲佐菌素(STZ,溶于 0.1 mol·L⁻¹,pH 4.5 柠檬酸缓冲液中)25 mg·kg⁻¹,正常对照组则 1 次性 ip 0.1 mol·L⁻¹,pH 4.5 柠檬酸缓冲液。1 周后所有大鼠禁食不禁水 12 h,采血测血糖,从中选取空腹血糖 ≥ 11.1 mmol·L⁻¹的大鼠为 2 型糖尿病模型。

2.2 分组及给药 将造模成功的糖尿病大鼠分为 5 组,分别为模型组、全蚕粉复方胶囊低、中、高剂量组(0.5, 1.0, 2.0 g·kg⁻¹)、阿卡波糖 3 mg·kg⁻¹组,正常对照组与模型组每天 ig 等容量的蒸馏水。各组 10 只。正常对照组给予普通饲料,其他各组继续喂食高脂饲料。各组大鼠每天给药 1 次,连续给药 6 周。每天观察大鼠的一般情况,每周称大鼠体重 1 次,根据体重调整用量。

2.3 血液生化指标检测方法 取血后,室温静置 30 min,3 500 r·min⁻¹离心 10 min,分离血清。测定给药后 FBG,INS,TG,TC,SOD,MDA,HDL-C,并计算 Homa-IR,低密度脂蛋白(LDL-C)。

2.4 统计学方法 应用 SPSS 15.0 统计软件进行数据处理分析,各指标检测结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用方差分析法。ISI 的计算为空腹血糖与胰岛素乘积的倒数,若其呈非正常分布,则分析时取其自然对数。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对 FPG 及体重的影响 与正常组比较,模型组大鼠血清 FPG,FINS 均明显升高($P < 0.05$),表明糖尿病模型造模成功。与模型组比较,复方各剂量组、阿卡波糖组大鼠血清 FPG,FINS 均显著降低,HOMA-IR 显著升高($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 复方全蚕粉对 2 型糖尿病大鼠糖代谢指标的影响

组别	剂量/g·kg ⁻¹	$(\bar{x} \pm s, n = 10)$		
		FPG /mmol·L ⁻¹	FINS /mU·L ⁻¹	Homa-IR
正常	-	4.45 ± 0.45 ²⁾	16.40 ± 2.14 ²⁾	4.29 ± 0.33 ¹⁾
模型	-	21.09 ± 3.65	29.05 ± 2.21	6.42 ± 0.35
复方全蚕粉	0.5	16.30 ± 3.54 ¹⁾	21.09 ± 3.06 ¹⁾	5.84 ± 0.33 ¹⁾
	1.0	17.81 ± 1.52 ¹⁾	20.08 ± 5.48 ¹⁾	5.87 ± 0.35 ¹⁾
	2.0	15.57 ± 3.16 ²⁾	19.10 ± 3.69 ¹⁾	5.69 ± 0.34 ¹⁾
阿卡波糖	0.003	15.18 ± 3.90 ²⁾	18.06 ± 4.53 ¹⁾	5.61 ± 0.36 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

3.2 对血脂代谢的影响 与模型组比较,复方全蚕粉各剂量组、阳性药阿卡波糖组 TC,TG,LDL-C 均较模型组显著降低,HDL-C 较模型组显著升高($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

表2 复方全蚕粉对2型糖尿病大鼠血脂的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹	HDL-C/mmol·L ⁻¹
正常	-	0.58 ± 0.13 ²⁾	0.79 ± 0.36 ¹⁾	0.03 ± 0.03 ²⁾	1.18 ± 0.94 ¹⁾
模型	-	2.42 ± 0.46	1.83 ± 0.17	1.01 ± 0.29	0.43 ± 0.21
复方全蚕粉	0.5	1.64 ± 0.52 ¹⁾	0.69 ± 0.17 ¹⁾	0.72 ± 0.37	0.60 ± 0.16
	1.0	1.83 ± 0.13 ¹⁾	0.77 ± 0.25 ¹⁾	0.88 ± 0.25 ¹⁾	1.67 ± 0.15 ¹⁾
	2.0	1.47 ± 0.50 ¹⁾	0.57 ± 0.73 ¹⁾	0.53 ± 0.46 ¹⁾	1.71 ± 0.08 ¹⁾
阿卡波糖	0.003	1.15 ± 0.47 ¹⁾	0.65 ± 0.16 ¹⁾	0.32 ± 0.37 ¹⁾	1.60 ± 0.16 ¹⁾

3.3 对MDA和SOD的影响 经药物治疗后,复方全蚕粉各组大鼠MDA均较模型组显著降低,SOD显著升高($P < 0.05$)。见表3。

表3 复方全蚕粉对2型糖尿病大鼠MDA和SOD的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	MDA/mmol·mL ⁻¹	SOD/U·mL ⁻¹
正常	-	3.24 ± 1.14 ¹⁾	67.43 ± 2.79 ¹⁾
模型	-	6.95 ± 1.98	51.86 ± 2.92
复方全蚕粉	0.5	4.02 ± 1.07 ¹⁾	61.01 ± 3.06 ¹⁾
	1.0	3.90 ± 1.65 ¹⁾	60.32 ± 3.61 ¹⁾
	2.0	3.80 ± 1.33 ¹⁾	67.22 ± 2.05 ¹⁾
阿卡波糖	0.003	3.80 ± 1.52 ¹⁾	64.97 ± 3.08 ¹⁾

4 讨论

我们从2004年开始进行全蚕粉对2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞的影响^[2]及全蚕粉抗糖尿病活性成分的分析研究^[3],结果提示:全蚕粉有调节模型大鼠糖、脂代谢紊乱,改善胰岛素抵抗、保护胰岛 β 细胞功能的作用。本试验在上述研究基础上,进一步观察了以全蚕粉为主药的全蚕粉复方胶囊的药理作用。其中复方全蚕粉胶囊高剂量组降糖效果最为显著。复方全蚕粉胶囊治疗后胰岛素分泌显著增加,LDL-C, TG, TC, MDA均有降低,而HDL-C, SOD升高。证实了复方全蚕粉胶囊对2型糖尿病大鼠糖、脂代谢的影响,为该复方制剂的进一步开发提供了实验数据。

糖尿病的发病因素较为复杂,祖国医学将其归为消渴病范畴,因肺、胃、肾三脏燥热阴虚、水谷输布失常所致^[6]。认为阴虚为本,气虚为难愈之症结所在,日久必兼血瘀^[7]。针对糖尿病不同证型和发展阶段的中药复方开发较为多见,但以虫类药全蚕粉

为主开发的复方制剂尚鲜见报道。复方全蚕粉胶囊以补益活血通络之全蚕粉为君药,黄芪益气升清阳而促转输,知母等滋阴清热、生津养液,全方既有《医学衷中参西录》之玉液汤的益气滋阴、固肾止渴的功效,又可以活血化瘀,解决日久致瘀的兼证。

本实验前期主要从整体水平研究了全蚕粉及复方制剂对2型糖尿病大鼠胰岛素敏感性的影响,但其作用机制尚不清楚,有待今后进一步从细胞、基因层次对其分子作用机制进行研究,阐明其逆转胰岛素抵抗的作用机制。

[参考文献]

- [1] Kang Sun Ryu, Heui Sam Lee, Sung Hyun Chung, et al. An activity of lowering blood-glucose level according to preparative condition of silkworm powder [J]. Koeran J Sericsci, 1997, 39(1): 79.
- [2] 桂仲争, 陈杰, 陈伟华, 等. 全蚕粉降血糖的作用效果及其机理的研究 [J]. 蚕业科学, 2001, 27(2): 11.
- [3] 康小红, 黄亦琦, 王梅兰, 等. 全蚕粉对2型糖尿病大鼠胰岛素敏感性的影响 [J]. 福建中医药, 2008, 39(2): 49.
- [4] 赵艳丽, 黄亦琦. 家蚕抗糖尿病有效成分及其药理研究进展 [J]. 中医药通报, 2009, 8(2): 63.
- [5] 陈世伟, 张立实, 张红敏, 等. 大豆异黄酮对胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感性及瘦素基因表达的影响 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2006, 4(2): 38.
- [6] 南征. 糖尿病中西医结合治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1.
- [7] 周鲁, 周晓芳, 付超. 271首治疗糖尿病中药复方用药规律研究 [J]. 新中医, 2004, 36(11): 40.

[责任编辑 聂淑琴]