

黄芪葛根汤对实验性糖尿病及胰岛素抵抗的影响

王春怡¹, 陈艳芬², 李卫民¹, 高英^{1*}, 叶雪兰¹

(1. 广州中医药大学 中药学院, 广州 510405; 2. 广东药学院 中药学院, 广州 510006)

[摘要] **目的:**观察黄芪葛根汤对实验性糖尿病及胰岛素抵抗(IR)的影响。**方法:**建立链脲佐菌素(STZ) ip 所致糖尿病小鼠模型,sc 氢化可的松琥珀酸钠(HCSS)诱导的 IR 小鼠模型,以及采用给大鼠 1 次 ip 小剂量链脲佐菌素(STZ),并加饲高热量饮食(富含脂肪和蔗糖),制备 2 型糖尿病(T2DM)伴胰岛素抵抗(IR)大鼠模型,观察黄芪葛根汤对糖脂代谢以及 IR 的影响。**结果:**黄芪葛根汤降低糖尿病小鼠的空腹血糖(FBG),提高糖耐量(OGTT),改善小鼠对胰岛素的敏感性。黄芪葛根汤能显著降低 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠的 FBG,提高 OGTT,降低高胰岛素水平,提高胰岛素耐量,增加胰岛素敏感指数(ISI)和降低 IR 指数(HOMA-IR)指数。同时,黄芪葛根汤还可调节血脂、下调血清中游离脂肪酸(FFA)的水平。**结论:**黄芪葛根汤通过改善糖脂代谢、提高胰岛素的敏感性,发挥其治疗糖尿病及胰岛素抵抗的作用。

[关键词] 黄芪葛根汤;糖尿病;胰岛素抵抗

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)16-0144-06

[DOI] CNKI:11-3495/R.20110622.1306.010 **[网络出版时间]** 2011-06-22 13:06

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110622.1306.010.html>

Effect of Huangqi Gegen Decoction on Experimental Diabetes Mellitus and Insulin Resistance

WANG Chun-yi¹, CHEN Yan-fen², LI Wei-min¹, GAO Ying^{1*}, YE Xue-lan¹

(1. School of Traditional Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. School of Traditional Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To observe effect of Huangqi Gegen decoction on diabetes mellitus and insulin resistance experimentally with models of mouse and rat. **Method:** Diabetic mouse model was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ, 160 mg·kg⁻¹), insulin resistance mouse model was induced by hypodermical injection of hydrocortisone sodium succinate. Type 2 diabetes model with insulin resistance (T2DM-IR) of rat was induced by intraperitoneal injection of lower dosage of STZ (30 mg·kg⁻¹) with high fat diet. The effects of Huangqi Gegen decoction on glucose or lipid metabolism and insulin IR were investigated with these models. **Result:** Huangqi Gegen decoction obviously improved fasting blood glucose and glucose tolerance of diabetic mice induced by STZ, increased insulin sensitivity in insulin resistance mice, also it showed significant lower fasting blood glucose, improved sugar tolerance, lowered serum hyperinsulinism, increased insulin tolerance, improved ISI and lowered HOMA-IR index, and regulated blood fat, down regulated serum free fatty acids in T2DM-IR rats. **Conclusion:** Huangqi Gegen decoction can improve glycolipid metabolism, increase insulin sensitivity to cure T2DM-IR.

[Key words] Huangqi Gegen decoction; diabetes; insulin resistance

[收稿日期] 20110118(007)

[基金项目] 广东省科技计划社会发展类项目(2010B030700058);广东省中医药局科研课题(2010412)

[第一作者] 王春怡,博士,讲师,主要从事新药研究与开发, Tel:020-39358044, E-mail: vip_wangchunyi@gzhtcm.edu.cn

[通讯作者] *高英,硕士生导师,主任中药师,主要从事新药研究与开发, Tel:020-39358290, E-mail: vip_gaoying@gzhtcm.edu.cn

胰岛素抵抗(IR)是糖尿病重要的发病机制之一,贯穿于糖尿病的发生、发展全过程,同时也是导致糖尿病并发症的“动力”根源。增加胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗已成为预防和治疗糖尿病的关键措施。黄芪葛根汤见于《证治汇补》,该方以黄芪一两,葛根五钱,水煎服。谓之可治酒郁,内热恶寒。临床可用于气阴两虚之高血压、糖尿病、中风后遗症等^[1]。黄芪-葛根为临床常用对药,玉液消渴冲剂^[2]、气血康口服液^[3]、参芪力得康片^[4]、正心降脂片及正心泰片或胶囊^[5]等中成药均含有此对药。本课题组前期已对黄芪葛根汤物质基础及提取工艺进行了系统研究^[6-9],但对其药理药效方面的研究从未报道。本研究采用STZ所致糖尿病小鼠、HCSS所诱导的IR小鼠以及STZ加膳食诱导的2型糖尿病胰岛素抵抗(T2DM-IR)大鼠模型来探讨黄芪葛根汤对实验性糖尿病及胰岛素抵抗的影响。

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠,雄性,体重18~22 g,SPF级,批号0037722,合格证号(粤)监证字2007A006,广东省医学实验动物中心。SD大鼠,雄性,体重180~220 g,SPF级,批号0034927,合格证号(粤)监证字2008A020,广东省医学实验动物中心。动物饲养于广东药学院药理教研室动物房,室内温度(24±2)℃,湿度50%~70%,饲养环境符合医学实验动物环境设施要求,SPF级饲料由广东省医学实验动物中心提供。

1.2 仪器 RT-2100C自动酶标仪,美国RAYTO公司产品;Anke TGL-16G-A低温离心机,上海安婷科学仪器厂;unicuv-2100紫外分光光度计,尤尼柯上海仪器有限公司。冷冻离心机,美国Sigma公司;电热恒温水槽;罗康全优越型血糖仪;罗氏血糖试纸,批号450581;SN-695B型放免 γ 测量仪,上海原子核所日环仪器厂;AV5421型全自动生化分析仪,日本奥林巴斯公司。

1.3 药物与试剂 药物:黄芪葛根汤提取物,黄芪:葛根比例为2:1。采用70%乙醇提取,回收乙醇溶液,大孔树脂纯化,每1 g相当于生药1.71 g,密度1.22(50℃),由研究室自行制备;盐酸罗格列酮,贵州圣济堂制药有限公司,批号20070502;链脲佐菌素(STZ),美国Sigma公司,临用前用柠檬酸缓冲盐配制,pH 4.4;氯化可的松琥珀酸钠(HCSS),天津市生物化学制药厂,批号20070709;胰岛素注射液,沈阳

济世制药有限公司,批号10720004。甘油三酯(TG)试剂盒,批号080311;胆固醇(TC)试剂盒,批号080471,均为北京中生北控生物科技股份有限公司产品;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒,批号168RLE;低密度脂蛋白胆固醇,批号140RKE,均为日本第一化学株式会社产品;血糖试剂盒,上海科华生物工程股份有限公司,批号080222;游离脂肪酸试剂盒,批号20081025;考马斯亮蓝蛋白试剂盒,批号20081115,均为南京建成生物技术研究产品。

1.4 饲料 高脂饲料配方组成:基础饲料52%,酪蛋白12%,蔗糖10%,猪油24%,磷酸氢钙2%,复合多维0.1%,矿物质0.4%,盐0.2%,共100.7%。由广东省医学实验动物中心加工,委托加工编号20080421。SPF级大鼠基础饲料由广东省医学实验动物中心提供。

2 方法

2.1 对STZ糖尿病小鼠血糖和糖耐量的影响^[10]

昆明种小鼠,取10只作为正常对照组,其余小鼠禁食12 h,于次日ip STZ 160 mg·kg⁻¹,正常组小鼠ip柠檬酸缓冲液。72 h后(小鼠禁食12 h)用毛细玻璃管眼底静脉丛取血,并测定FBG,选择FBG≥11.1 mmol·L⁻¹的小鼠为糖尿病小鼠50只,将动物随机分为5组,每组10只,分别为模型组,阳性对照药罗格列酮组(1.3 mg·kg⁻¹),黄芪葛根汤高、中、低(10,5,2.5 g·kg⁻¹)剂量组。各组动物ig给药,每天1次,连续15 d,正常对照组灌服同体积蒸馏水。末次给药后,动物禁食12 h,检测糖耐量(OGTT)。OGTT检测方法:分别于小鼠ig葡萄糖溶液(1 g·kg⁻¹)后0,30,60,120 min,眼底静脉丛取血,测定各时间点的血糖值,并计算血糖曲线下面积(AUC)。

$$AUC(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}) = (A + B) \times 0.5/2 + (B + C) \times 0.5/2 + (C + D) \times 1/2$$

A,B,C,D分别为0,30,60,120 min血糖值。

2.2 对胰岛素抵抗小鼠的影响^[11-12] 取昆明种雄性小鼠60只,随机分为6组,分别为正常组,模型组,罗格列酮组,黄芪葛根汤高、中、低剂量组(剂量同2.1)。各组ig给药同时sc HCSS 70 mg·kg⁻¹·d⁻¹,正常组sc生理盐水,连续9 d。第10日给药前禁食12 h,ip胰岛素0.5 U·kg⁻¹,测定给胰岛素后0,30,120 min时的血糖值,同时以0时血糖为基础值,计算给胰岛素后各时间点血糖变化的百分率。

2.3 黄芪葛根汤对T2DM-IR大鼠的影响^[13-14] 雄性SD大鼠,体重180~220 g,在饲养观察室里适应

性饲养 7 d 后,取 10 只作为正常对照组,喂以基础饲料,其余大鼠喂以高脂饲料,连续 4 周,禁食 12 h 后给予 ip STZ 溶液 $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,于 1 周后禁食 12 h,眼眶静脉丛取血分别测定 FBG 以及糖负荷 ($1 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 后 2 h 的血糖值 (2 h BG),选择 FBG 正常且 2 h $\text{BG} \geq 7.8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的大鼠确定为模型大鼠。取模型大鼠 60 只,随机分为 5 组,每组 12 只,分别为模型对照组、阳性对照药罗格列酮组 ($1.0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),黄芪葛根汤高、中、低 ($8,4,2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 剂量组。连续给药 8 周后进行 OGTT 实验、胰岛素耐受实验 (ITT)^[15]。实验结束时,大鼠禁食 12 h,用水合氯醛麻醉,腹主动脉取血酶法测定 FBG,血脂 4 项 (TC, TG, HDL-C, LDL-C) 以及 FFA,同时放免法测定血清胰岛素 (FINS),并计算胰岛素敏感指数^[16]和 IR 指数^[17]。

$$\text{ISI} = \text{Ln} [1 / (\text{FINS} \times \text{FBG})]$$

$$\text{HOMA-IR} = (\text{FBG} \times \text{FINS}) / 22.5$$

2.4 统计方法 所有数据均用 SPSS 13.0 统计软件进行统计,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用方差分析 (One-Way ANOVA), $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对 STZ 糖尿病小鼠血糖和糖耐量的影响 口服相同剂量的葡萄糖后,所有小鼠血糖均先升高,后逐步下降,呈现葡萄糖吸收代谢的过程。各组与正常组比较,各时间点血糖值及 AUC 均具有显著性差异 ($P < 0.01$)。糖负荷后,罗格列酮组各时间点血糖值明显低于模型组 ($P < 0.05$);糖负荷后 30, 60 min 时,黄芪葛根汤高、中剂量组血糖值均明显较低 ($P < 0.05$)。计算各组 AUC,发现罗格列酮组、黄芪葛根汤高、中剂量组 AUC 明显低于模型组 ($P < 0.01$),见表 1。

表 1 黄芪葛根汤对糖尿病小鼠空腹血糖和糖耐量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	血糖/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$				AUC / $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$
		0 min	30 min	60 min	120 min	
正常	-	6.05 ± 1.02	7.93 ± 0.84	6.73 ± 0.81	6.03 ± 0.80	13.54 ± 0.98
模型	-	$20.49 \pm 1.34^{1)}$	$28.21 \pm 2.45^{1)}$	$25.50 \pm 3.22^{1)}$	$23.55 \pm 2.02^{1)}$	$50.12 \pm 3.87^{1)}$
罗格列酮	1.3×10^{-3}	$18.16 \pm 2.18^{3)}$	$23.27 \pm 1.52^{3)}$	$22.94 \pm 1.68^{2)}$	$21.46 \pm 1.89^{2)}$	$43.89 \pm 2.33^{3)}$
黄芪葛根汤	10	19.28 ± 1.87	$25.78 \pm 2.08^{2)}$	$22.23 \pm 2.30^{3)}$	22.79 ± 3.80	$45.22 \pm 3.96^{3)}$
	5	$18.59 \pm 1.79^{3)}$	$25.33 \pm 3.23^{2)}$	$22.69 \pm 2.68^{2)}$	22.03 ± 1.95	$45.34 \pm 4.19^{3)}$
	2.5	18.97 ± 2.88	27.49 ± 3.55	24.32 ± 2.70	23.12 ± 4.42	48.28 ± 4.65

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ (表 2~6 同)。

3.2 对胰岛素抵抗小鼠的影响 ip 相同剂量的胰岛素后,小鼠血糖呈下降趋势,30 min 后各组动物血糖均有较大幅度的下降,120 min 时各组动物血糖值均有所回升,但下降与回升幅度有所不同。其中在 30, 120 min 时,模型组与正常对照组相比,血糖值有显著性差异 ($P < 0.01$)。与模型组相比,罗格列酮、黄芪葛根汤高、中剂量组 30, 120 min 血糖值均有显著性差异 ($P < 0.05$),见表 2。

3.3 对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠的影响

3.3.1 对糖耐量的影响 模型组与正常组相比,糖负荷后血糖明显升高,葡萄糖耐量实验血糖 AUC 也显著增加 ($P < 0.01$),表明 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠的糖耐量显著异常。与模型组相比,罗格列酮组糖负荷各时间点血糖值及 AUC 值均显著低于模

表 2 黄芪葛根汤对 IR 小鼠血糖的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	血糖/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$		
		0 min	30 min	120 min
正常	-	4.90 ± 0.31	1.95 ± 0.54	3.52 ± 0.53
模型	-	5.09 ± 0.25	$2.56 \pm 0.36^{1)}$	$4.15 \pm 0.33^{1)}$
罗格列酮	1.3×10^{-3}	5.06 ± 0.62	$1.97 \pm 0.30^{3)}$	$3.45 \pm 0.63^{3)}$
黄芪葛根汤	10	4.74 ± 0.57	$2.09 \pm 0.30^{3)}$	$3.58 \pm 0.69^{2)}$
	5	4.71 ± 1.10	$2.21 \pm 0.33^{2)}$	$3.61 \pm 0.64^{2)}$
	2.5	4.94 ± 0.58	2.34 ± 0.43	$3.81 \pm 0.38^{2)}$

型组 ($P < 0.01$)。黄芪葛根汤高、中剂量组糖负荷 30 min 血糖值均低于模型组 ($P < 0.05$), AUC 值均小于模型组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 黄芪葛根汤对 T2DM-IR 大鼠糖耐量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	OGTT/mmol·L ⁻¹				AUC /mmol·L ⁻¹ ·h ⁻¹
		0 min	30 min	60 min	120 min	
正常	-	5.29 ± 0.75	7.69 ± 0.55	6.49 ± 0.73	6.02 ± 0.38	13.05 ± 0.85
模型	-	12.08 ± 1.91 ¹⁾	18.50 ± 2.05 ¹⁾	16.41 ± 1.91 ¹⁾	13.92 ± 1.98 ¹⁾	31.54 ± 3.47 ¹⁾
罗格列酮	0.001	8.55 ± 1.25 ³⁾	12.30 ± 1.18 ³⁾	11.64 ± 1.95 ³⁾	10.14 ± 1.97 ³⁾	22.08 ± 2.43 ³⁾
黄芪葛根汤	8	9.30 ± 1.26 ³⁾	15.97 ± 1.90 ²⁾	13.83 ± 1.91 ²⁾	12.08 ± 2.01	26.72 ± 2.42 ²⁾
	4	9.86 ± 1.35 ²⁾	15.94 ± 0.97 ²⁾	15.28 ± 1.51	11.20 ± 1.64 ²⁾	27.49 ± 2.27 ²⁾
	2	10.06 ± 1.57	16.51 ± 1.54	15.31 ± 1.98	11.90 ± 1.68	28.21 ± 2.23

3.3.2 对胰岛素耐量的影响 模型组与正常组相比,注射胰岛素 40,90 min 血糖值和 AUC 值明显高于正常组 ($P < 0.001$),表明 T2DM-IR 大鼠对胰岛素的敏感性降低,具有 IR 特性。药物干预后,与模型

组相比罗格列酮组血糖明显较低 ($P < 0.01$),黄芪葛根汤高,中剂量组注射胰岛素后 40 min 血糖和 AUC 显著低于模型组 ($P < 0.05$),且呈一定剂量依赖性,见表 4。

表 4 黄芪葛根汤对 T2DM-IR 大鼠胰岛素耐量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	ITT/mmol·L ⁻¹			AUC /mmol·L ⁻¹ ·h ⁻¹
		0 min	40 min	90 min	
正常	-	5.81 ± 0.33	2.41 ± 0.28	2.26 ± 0.21	4.69 ± 0.30
模型	-	12.07 ± 1.16 ¹⁾	7.17 ± 0.86 ¹⁾	7.94 ± 1.09 ¹⁾	12.71 ± 1.01 ¹⁾
罗格列酮	0.001	8.97 ± 0.63 ³⁾	4.33 ± 0.60 ³⁾	5.00 ± 0.85 ³⁾	8.32 ± 0.80 ³⁾
黄芪葛根汤	8	10.51 ± 0.74 ²⁾	5.16 ± 0.62 ³⁾	6.04 ± 0.57 ³⁾	9.89 ± 0.85 ³⁾
	4	10.69 ± 0.80 ²⁾	5.64 ± 0.76 ²⁾	7.00 ± 0.48	10.71 ± 0.89 ³⁾
	2	11.29 ± 1.57	6.64 ± 0.85	7.91 ± 1.15	12.04 ± 1.51

3.3.3 对 FBG, FINS, ISI 及 HOMA-IR 的影响 模型组与正常对照组相比,其 FBG, FINS 明显升高,ISI 显著下降,HOMA-IR 显著增加 ($P < 0.001$)。与模型组相比,罗格列酮具有显著降低 FBG, FINS 以及改善胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗的作用 ($P <$

0.01);黄芪葛根汤高、中剂量具有显著降低 T2DM 大鼠 FBG 以及升高 ISI 和降低 HOMA-IR 的作用 ($P < 0.05$),且呈一定剂量依赖性,黄芪葛根汤高剂量还具有显著降低 T2DM 大鼠 FINS 的作用 ($P < 0.01$)。见表 5。

表 5 黄芪葛根汤对 T2DM-IR 大鼠 FBG, FINS, ISI, HOMA-IR 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	FBG/mmol·L ⁻¹	FINS/pmol·L ⁻¹	ISI	HOMA-IR
正常	-	5.55 ± 0.58	61.5 ± 6.44	-5.82 ± 0.12	15.10 ± 1.76
模型	-	15.77 ± 4.28 ¹⁾	97.74 ± 14.99 ¹⁾	-7.23 ± 0.20 ¹⁾	62.40 ± 12.35 ¹⁾
罗格列酮	0.001	8.84 ± 0.65 ³⁾	69.65 ± 5.22 ³⁾	-6.38 ± 0.10 ³⁾	26.42 ± 2.56 ³⁾
黄芪葛根汤	8	11.38 ± 4.28 ²⁾	71.89 ± 14.99 ³⁾	-6.93 ± 0.20 ³⁾	36.69 ± 3.17 ³⁾
	4	11.52 ± 1.39 ²⁾	86.32 ± 10.69	-6.89 ± 0.15 ³⁾	43.99 ± 5.81 ³⁾
	2	14.36 ± 2.33	94.18 ± 16.39	-7.18 ± 0.25	60.33 ± 15.85

3.3.4 对血脂的影响 模型组大鼠血清 TC, TG, LDL-C 和 FFA 水平明显高于正常对照 ($P < 0.01$),而 HDL-C 水平明显低于正常对照组 ($P < 0.01$)。与模型组相比,黄芪葛根汤各剂量均可显著降低大鼠

的血清 TC, LDL-C, FFA 水平 ($P < 0.05$),黄芪葛根汤高、中剂量可降低血清 TG 水平 ($P < 0.05$),其中黄芪葛根汤中剂量可升高 HDL-C 水平 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 黄芪葛根汤对 T2DM-IR 大鼠血脂的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	TC /mmol·L ⁻¹	TG /mmol·L ⁻¹	HDL-C /mmol·L ⁻¹	LDL-C /mmol·L ⁻¹	FFA /mmo·L ⁻¹
正常	-	1.05 ± 0.17	0.65 ± 0.11	0.58 ± 0.03	0.20 ± 0.04	0.44 ± 0.15
模型	-	1.50 ± 0.10 ¹⁾	1.50 ± 0.37 ¹⁾	0.50 ± 0.07 ¹⁾	0.27 ± 0.04 ¹⁾	1.07 ± 0.34 ¹⁾
罗格列酮	0.001	1.37 ± 0.12 ³⁾	0.91 ± 0.16 ³⁾	0.57 ± 0.04 ²⁾	0.22 ± 0.05 ²⁾	0.53 ± 0.20 ³⁾
黄芪葛根汤	8	1.24 ± 0.22 ³⁾	1.16 ± 0.22 ²⁾	0.53 ± 0.16	0.19 ± 0.05 ³⁾	0.61 ± 0.13 ³⁾
	4	1.13 ± 0.16 ³⁾	1.19 ± 0.31 ²⁾	0.59 ± 0.13 ²⁾	0.18 ± 0.03 ³⁾	0.50 ± 0.11 ³⁾
	2	1.38 ± 0.09 ²⁾	1.22 ± 0.31	0.51 ± 0.13	0.17 ± 0.03 ³⁾	0.74 ± 0.26 ²⁾

4 讨论

STZ 加特殊膳食诱导^[18]的动物模型是目前最常用的 T2DM-IR 模型。在 T2DM 的发病环节中,β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗是共同存在的。有研究者^[19]对大鼠进行高脂高糖喂养 1~3 月后,即引起糖耐量异常、高胰岛素血症,注射 STZ(25~30 mg·kg⁻¹)后,48~72 h 内即可引起高血糖。说明进行高脂高糖饮食足够时间后,大鼠可出现糖耐量异常,但胰岛 β 细胞可代偿分泌大量胰岛素以纠正糖代谢异常,此时注射少量的 STZ 后,造成胰岛 β 细胞轻度破坏,使多数动物产生糖耐量异常,在此基础上给动物喂以高脂肪饲料,造成外周组织对胰岛素不敏感,引起动物肥胖,同时伴有高血脂、高胰岛素血症及 IR,该模型较好的模拟了人类的疾病特点,即利用“过食肥甘”、“药石伤人”因素叠加诱发大鼠产生肥胖、胰岛 β 细胞损伤及 IR 等症状。

本研究中,大鼠采用先行喂养高脂高糖饲料 30 d,ip 低剂量的 STZ(30 mg·kg⁻¹),选择空腹血糖正常,而糖负荷 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol·L⁻¹ 大鼠再进行高脂饲料喂养 8 周模拟 T2DM-IR 的大鼠模型。经过高脂饲料喂养 4 周,模型组大鼠体重明显升高,体毛油光发亮,嗜睡少动,粪便稀软。注射 STZ 1 周后,模型组大鼠出现体重减轻现象,与正常组相比略高但无显著性差异,表明 STZ 可影响大鼠的一般状态,同时,空腹血糖有升高趋势,但无显著性差异,且糖负荷 2 h 后血糖显著高于正常动物,表明模型组大鼠出现糖耐量明显异常。在此基础上,继续喂以高脂饲料 8 周,在给药 8 周期间,模型组动物进食量、饮水量均有所增加,且尿量明显增多,体重逐渐增加,并显著高于其他各组,同时观察中发现模型大鼠大便稀软、精神萎靡、反应迟钝、动作迟缓以及皮毛失去光泽。另外,各项指标检测均表明,至第 8 周,T2DM-IR 大鼠模型形成,动物出现高血糖、糖耐

量异常、高血脂、胰岛素抵抗指数增加、敏感指数降低,FFA 水平升高等。

糖脂毒性是引起在 2 型糖尿病及胰岛素抵抗的重要因素。长期高血糖对机体造成一种病理的、持续的、不可逆的状态,成为“葡萄糖毒性作用”,从而加重糖尿病的发生,同时也是导致糖尿病血管病变的主要危险因素^[12]。脂质代谢紊乱一方面加重了糖代谢紊乱,另一方面使糖尿病大血管并发症发生率及病死率显著增高。积极地采取降糖、降脂措施有利于改善胰岛 β 细胞功能,减少胰岛素抵抗,从而预防和延缓糖尿病的发生^[20]。本研究中,黄芪葛根汤可降低 STZ 所致糖尿病小鼠的血糖,增加糖耐量,提高小鼠机体胰岛素的敏感性,改善 HCSS 诱导的小鼠的胰岛素抵抗。同时,黄芪葛根汤可降低实验性 T2DM-IR 大鼠的高血糖,改善糖耐量,降低胰岛素抵抗所形成的高胰岛素水平,提高胰岛素耐量,增加胰岛素的敏感性和降低胰岛素抵抗,且调节血脂、降低血中 FFA 的水平,降低脂质代谢异常所引起的肥胖风险,减轻脂毒性对 IR 的影响。

综上所述,本研究利用多个实验及动物模型证实了黄芪葛根汤具有改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗的作用。该研究为黄芪葛根汤的后续研究,以及在防治糖尿病和代谢综合征方面提供实验依据。

[参考文献]

- [1] 赵进喜,李成卫. 糖尿病临床药对新用[M]. 北京:中国医药科技出版社,2006: 93.
- [2] 中华人民共和国卫生部药品标准. 中药成方制剂[S]. 1991,5:40.
- [3] 中华人民共和国卫生部药品标准. 中药成方制剂[S]. 1997,13:141.
- [4] 中华人民共和国卫生部药品标准. 中药成方制剂[S]. 1998,19:94.
- [5] 中国药典. 一部[S]. 2010:619.

- [6] 王治平,李卫民,高英,等. HPLC 同时测定黄芪葛根汤中9种异黄酮类有效成分[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(20):2689.
- [7] 王治平,高英,李卫民,等. 大孔吸附树脂纯化黄芪总黄酮和总皂苷的研究[J]. 中药材, 2010, 33(7):1163.
- [8] 王春怡,李卫民,等. HPLC-ELSD 法测定不同产地黄芪中黄芪甲苷的含量[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008,10(10):144.
- [9] 王春怡,杨方明,李卫民,等. 不同来源的粉葛中总黄酮和葛根素的含量测定[J]. 时珍国医国药, 2008,19(11):2772.
- [10] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 2版. 上海:上海科学技术出版社, 2006: 603.
- [11] Moller D E, Flier J S. Insulin resistance mechanism, syndromes, and implications [J]. N Eng J Med, 1991, 325(13):928.
- [12] 曹莉,顾振纶,茅彩萍. 葛根素对糖尿病小鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中草药, 2006, 37(6):901.
- [13] 郝玉美,刘洪琪. 苦瓜 黄芪 黄芩苷对2型糖尿病大鼠模型胰岛素抵抗的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007,9(5):6.
- [14] 李勇,刘孟宇,王颜刚. 生芪降糖颗粒对胰岛素抵抗鼠的作用及机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(5):449.
- [15] 陈奇. 中药药效研究思路与方法[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:611.
- [16] 李秀钧. 胰岛素抵抗综合征:胰岛素敏感性评估及应用[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001:44.
- [17] Hanley A J, Williams K, Gonzalez C, et al. Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance; combined results from the san antonio heart study, the mexico city diabetes study, and the insulin resistance atherosclerosis study [J]. Diabetes, 2003, 52:463.
- [18] 张亚非. II型糖尿病实验模型[J]. 国外医学:卫生学分册, 2000,27(6): 328.
- [19] 郭啸华,刘志红,李恒,等. 实验性2型糖尿病大鼠模型的建立[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2000,9(4):351.
- [20] Wu Jian, Lei Moxian. New consideration on the relation of insulin resistance and type 2 diabetic[J]. Med Philos, 2004,25(2):4.

[责任编辑 聂淑琴]

简 讯

据中国高等学校自然科学学报研究会、中国科学技术期刊编辑学会 2009 年统计结果报道,2008 年《中国实验方剂学杂志》登载的学术论文中,有 224 篇被美国化学文摘(CA)收录,标志着《中国实验方剂学杂志》已成为 CA 在国内的主要统计源期刊之一,也标志着该杂志的学术水平又迈上了一个新台阶。在此,谨向热心于《中国实验方剂学杂志》审稿、组稿工作的人员表示衷心感谢,向各学术论文作者对《中国实验方剂学杂志》工作支持表示诚挚谢意!