

地黄与熟地黄对糖尿病小鼠血糖血脂的影响

吴金环, 顾红岩, 喇孝瑾, 吕建东, 王亚, 喇万英*
(河北联合大学中医学系, 河北唐山 063000)

[摘要] 目的:比较地黄与熟地黄对链脲佐菌素(STZ)致糖尿病小鼠降血糖及血脂作用。方法:雄性 C57 小鼠 ip 链脲佐菌素(STZ)60 mg·kg⁻¹建立糖尿病模型。地黄与熟地黄分别以 6, 4, 2 g·kg⁻¹ 剂量 ig 给药, 1 次/d, 连续 2 周, 分别观察其对糖尿病小鼠血糖血脂的影响。结果:地黄 6 g·kg⁻¹ 能降低链脲佐菌素致糖尿病小鼠的血糖及改善血脂水平, 与模型组比较, $P < 0.01$; 地黄 4 g·kg⁻¹ 与熟地黄 6 g·kg⁻¹ 降血糖作用与模型组比较, $P < 0.05$; 地黄与熟地黄降糖尿病小鼠血糖及血脂的作用与剂量呈正相关。结论:地黄比熟地黄对链脲佐菌素致糖尿病小鼠降血糖及改善血脂水平更显著。

[关键词] 地黄; 熟地黄; 糖尿病; 降血糖; 改善血脂

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)08-0161-03

Effects of Rehmanniae Radix and Rehmanniae Radix Praeparata on Blood Glucose and Lipid in Diabetic Mice

WU Jin-huan, GU Hong-yan, LA Xiao-jin, LV Jian-dong, WANG Ya, LA Wan-ying*
(Department of Traditional Chinese Medicine, Hebei United University, Tanshan 063000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Rehmanniae Radix and Rehmanniae Radix Praeparata on blood glucose and blood lipid in streptozocin-induced diabetic mice. **Method:** C57 male mice was administrated by intraperitoneal injection of STZ(60 mg·kg⁻¹) to establish diabetes model. Fresh Rehmannia root of 6, 4, 2 g·kg⁻¹ and prepared Rehmannia root of the same doses were ig administrated in grouped mice respectively once daily for a week. The effects on blood glucose and blood lipid in diabetic mice were observed accordingly. **Result:** Fresh Rehmannia root of 6 g·kg⁻¹ could reduce blood glucose and improve blood lipid in the diabetic mice, compared with the mode group $P < 0.01$. Fresh Rehmannia root of 4 g·kg⁻¹ and prepared Rehmannia root of 6 g·kg⁻¹ could reduce blood glucose, and compared with the mode group $P < 0.05$. Fresh Rehmannia root and prepared Rehmannia root showed effects of reducing blood glucose and improving blood lipid in the diabetic mice with dose-effect manner. **Conclusion:** Fresh Rehmannia root is better for hypoglycemic effect and improving blood lipid in streptozocin-induced diabetic mice than prepared Rehmannia root.

[Key words] Rehmanniae Radix; Rehmanniae Radix Praeparata; diabetes; hypoglycemic; improving blood lipid

[收稿日期] 20101102(007)

[基金项目] 国家科技部国际合作项目(2008DFA31050)

[第一作者] 吴金环, 中医内科学硕士在读, 主要研究方向: 应用中医药防治糖尿病, Tel: 15133966340, E-mail: 273807184@qq.com

[通讯作者] *喇万英, 学士, 教授, 主任医师, 主要研究方向: 应用中医药防治糖尿病, Tel: 13832873908, E-mail: LWY@nmc.edu.cn

地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 新鲜或干燥块根, 主产于河南怀庆等地, 始载于《神农本草经》, 列为上品, 临床应用较为广泛。地黄入药有鲜、生、熟之分。鲜地黄性寒, 味甘苦, 能清热生津, 凉血止血。将鲜地黄缓缓烘焙至八成干即为地黄, 其性寒, 味甘, 能清热凉血, 养阴生津。地黄进一步加工炮制即得熟地黄, 其性微温, 味甘, 能滋阴补血, 益精填髓。地黄的化学成分有环烯醚萜

苷类、非苷环烯醚萜类、糖类、紫罗兰酮类、地黄脑苷类、黄酮类、甾醇类、氨基酸类、挥发油类等多种类型化合物。本实验在实验性糖尿病动物模型上观察了地黄与熟地黄降糖效果及改善血脂水平的情况。

1 材料

1.1 药品 地黄颗粒剂,规格 2 g / 袋,相当于 10 g 饮片,批号 0907072;熟地黄颗粒剂,规格 2.5 g / 袋,相当于 10 g 饮片,批号 0904082,生、熟地黄颗粒剂均购买于广东一方制药有限公司;盐酸二甲双胍,规格 0.5 g / 片,20 片 / 盒,由中美上海施贵宝制药有限公司提供,批号 1007000。

1.2 动物 C57 小鼠 100 只,雄性,4 ~ 6 周龄,体重 (20 ± 2) g,清洁级,由中国医学科学院中国协和医科大学实验动物研究所北京康兰生物技术有限公司提供,合格证号 SCXK(京) 2010-0004。

1.3 饲养饲料 普通饲料(配方:玉米、面粉、豆粕、麸皮、豆粉、鱼粉、苜蓿草粉、小鼠专用维生素、矿物质预混料);高脂饲料(配方:10% 猪油、15% 蔗糖、10.5% 胆酸盐、1% 胆固醇、66.5% 常规饲料),均由河北联合大学(原华北煤炭医学院)动物中心提供。

1.4 试剂 链脲佐菌素为美国 Sigma 公司产品,使用前用 0.1 mol·L⁻¹ 柠檬酸缓冲(pH 4.2 ~ 4.5)配成 1% 的浓度。0.1 mmol·L⁻¹ (pH 4.2 ~ 4.5) 的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液配制:柠檬酸(FW:210.14)2.1 g 加入双蒸水 100 mL 中配成 A 液,柠檬酸钠(FW:294.10)2.94 g 加入双蒸水 100 mL 中配成 B 液,将 A、B 液按比例混合,调 pH 值为 4.2 ~ 4.5,混合后过滤,取滤液即成。0.3% 戊巴比妥钠,购自北京北实纵横科技发展有限公司;胆固醇试剂盒(南京波音特生物科技有限公司,批号 1014101);甘油三酯试剂盒(南京波音特生物科技有限公司,批号 1008401);高密度脂蛋白胆固醇试剂盒(南京波音特生物科技有限公司,批号 1010101)。

1.5 仪器 唐博士血糖仪,附加血糖试纸;JM 系列电子计数天平,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。

2 方法

2.1 链脲佐菌素致糖尿病小鼠模型的制备 将 100 只健康 C57 小鼠,适应性普通饲料喂养 1 周后,随机分出 10 只为正常组动物,继续给予普通饲料喂养。其余 90 只小鼠高脂饲料喂养,4 周后诱导胰岛

配制的链脲佐菌素(STZ)溶液,剂量为 60 mg·kg⁻¹。正常对照组小鼠在禁食 16 h 后 ip 相应体积的生理盐水。上述小鼠经过 72 h 的自由饮食后,于尾静脉取血用血糖仪测定血糖值,挑选血糖值大于 16.7 mmol·L⁻¹ 的小鼠 80 只作为糖尿病小鼠。

2.2 动物分组与给药 将 80 只造模成功的糖尿病小鼠按血糖值随机分为模型组,盐酸二甲双胍阳性对照组,地黄高、中、低剂量组,熟地黄高、中、低剂量组,共 8 组,每组 10 只。盐酸二甲双胍组是按成人(体重 60 kg)每天剂量 0.3 g·kg⁻¹ 的 15 倍给药,即 0.5 g·kg⁻¹,地黄组与熟地黄组是按成人每天用量 0.2 g·kg⁻¹,通过人与小鼠剂量转化系数得出饮片剂量,分别按人的 30, 20, 10 倍给药,即高、中、低 3 个剂量组 6, 4, 2 g·kg⁻¹,在 ig 治疗时根据颗粒剂的规格把饮片剂量换算成相应的颗粒剂剂量,每组用 5 mL 纯净水溶药,即每只小鼠 ig 0.5 mL。从造模第 7 天开始给药,治疗组小鼠分别 ig 给予地黄、熟地黄及盐酸二甲双胍,正常组和模型组小鼠 ig 给予相应体积的蒸馏水,1 次/d,连续 2 周。

2.3 实验观测指标 分别于给药的第 0 天、第 14 天于尾静脉取血用血糖仪测小鼠的血糖值。14 d 后小鼠摘眼球取血,离心分离血清,用自动生化分析仪测定血清中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的含量。

2.4 统计学处理定量指标 用 Excel 建立数据库,用 SPSS 17.0 统计分析软件进行数据分析,定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组之间资料比较用 One-way ANOVA 方差分析,两组资料的比较用配对 *t* 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 地黄与熟地黄对链脲佐菌素致糖尿病小鼠血糖的影响 与正常组相比,模型组小鼠的血糖值显著升高,说明造模成功。与模型组比较,盐酸二甲双胍组与地黄 6 g·kg⁻¹ 组有显著的统计意义, $P < 0.01$,地黄 4 g·kg⁻¹ 组与熟地黄 6 g·kg⁻¹ 组和模型组有统计学意义 $P < 0.05$,其中地黄 6 g·kg⁻¹ 组与盐酸二甲双胍阳性对照组比较降糖作用相当(表 1)。

3.2 地黄与熟地黄对链脲佐菌素对糖尿病小鼠血脂的影响 地黄 6, 4 g·kg⁻¹、熟地黄 6 g·kg⁻¹ 治疗组与模型组比较,TC, TG 水平明显下降, HDL-C 水平明显升高。其中地黄在 6 g·kg⁻¹ 剂量时对各项指标的影响优于盐酸二甲双胍的作用,并且地黄各剂

表1 地黄与熟地黄对链脲佐菌素致糖尿病小鼠血糖的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

| 组别 | 剂量 / $g \cdot kg^{-1}$ | 血糖 / $mmol \cdot L^{-1}$ | |
|------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | 0 d | 14 d |
| 正常 | - | 5.2 ± 1.4 | 5.1 ± 1.4 |
| 模型 | - | 23.3 ± 5.1 | 24.8 ± 5.2 |
| 二甲双胍 | 0.5 | 23.3 ± 5.2 | 17.4 ± 2.9 ²⁾ |
| 地黄 | 6 | 22.9 ± 4.2 | 18.2 ± 3.4 ²⁾ |
| | 4 | 23.3 ± 5.1 | 18.7 ± 5.3 ¹⁾ |
| | 2 | 23.3 ± 5.2 | 19.9 ± 4.0 |
| 熟地黄 | 6 | 23.3 ± 5.2 | 19.3 ± 4.1 ¹⁾ |
| | 4 | 23.4 ± 4.9 | 20.9 ± 4.9 |
| | 2 | 23.1 ± 4.9 | 21.6 ± 4.8 |

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

量组的治疗效果都优于等剂量熟地黄组的治疗效果,见表2。

表2 地黄与熟地黄对链脲佐菌素致糖尿病小鼠TC, TG, HDL-C的影响($\bar{x} \pm s, n=10$) $mmol \cdot L^{-1}$

| 组别 | 剂量 / $g \cdot kg^{-1}$ | TC | TG | HDL-C |
|------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 正常 | - | 2.56 ± 0.07 | 1.25 ± 0.14 | 1.23 ± 0.06 |
| 模型 | - | 4.06 ± 0.14 | 2.86 ± 0.40 | 0.56 ± 0.02 |
| 二甲双胍 | 0.5 | 2.99 ± 0.74 ²⁾ | 2.37 ± 0.13 ²⁾ | 0.82 ± 0.02 ²⁾ |
| 地黄 | 6 | 2.92 ± 0.12 ²⁾ | 2.14 ± 0.18 ²⁾ | 1.03 ± 0.01 ²⁾ |
| | 4 | 3.20 ± 0.16 ¹⁾ | 2.40 ± 0.12 ²⁾ | 0.78 ± 0.07 ²⁾ |
| | 2 | 3.97 ± 0.32 | 2.79 ± 0.04 | 0.58 ± 0.07 |
| 熟地黄 | 6 | 2.97 ± 0.83 ²⁾ | 2.38 ± 0.60 ²⁾ | 0.73 ± 0.06 ²⁾ |
| | 4 | 3.90 ± 0.60 | 2.81 ± 0.51 | 0.57 ± 0.04 |
| | 2 | 4.08 ± 0.29 | 2.81 ± 0.47 | 0.57 ± 0.04 |

4 讨论

糖尿病在中医病名中称之为“消渴病”,其以阴虚为主,燥热为标,两者互为因果,故清热润燥、养阴生津为治疗大法。目前西药是治疗糖尿病的主要药物,有磺酰脲类、噻唑烷酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂等^[1]。由于化学药物的毒副作用和高昂的医疗费用,人们不断从中药中寻找降血糖的有效药物,用中药治疗糖尿病疗效稳定、副作用少,并且得到广泛应用。本文系统观察了地黄与熟地黄对链脲佐菌素(STZ)致糖尿病小鼠血糖、血脂的影响,结果表明地黄与熟地黄在降低链脲佐菌素致糖尿病小鼠血糖及调节血脂方面是有区别的,与熟地黄相比,地黄更能明显降低糖尿病小鼠的高血糖水平、降低血清TC和

TG水平并提高血清中HDL-C含量,对糖尿病及其并发症具有治疗和预防作用。为什么地黄和熟地黄降血糖和调节血脂的效果有较大的差异呢,从地黄的功用看侧重清热凉血生津而熟地黄侧重滋阴补血,地黄较熟地黄接近中医治疗消渴病的治法。据文献介绍,地黄中含有几种降血糖的化学成分:梓醇^[2]、地黄低聚糖^[3]、地黄寡糖^[4]、地黄苷D^[5]等。有报道显示^[6],运用薄层扫描法发现地黄不同炮制品梓醇的含量差异很大,含量依次为鲜地黄 $5.5 mg \cdot g^{-1}$,生地黄 $2.2 mg \cdot g^{-1}$,熟地黄 $1.3 mg \cdot g^{-1}$,说明在鲜地黄加工炮制成地黄和熟地黄的过程中,梓醇有不同程度的降解,并且在地黄炮制成熟地黄时,低聚糖类及寡糖类物质^[7]大部分水解,游离出果糖,所以可能导致地黄所含降糖化学成分减少,直接影响了降糖及调脂效果,而地黄在炮制熟地黄时地黄苷D几乎不变化^[8]。

综上所述,熟地黄降血糖及调脂的效果不如地黄明显,主要原因是由于地黄的炮制导致了降糖成分的损失,希望通过本实验的研究为地黄以后的开发应用提供有益的信息。

[参考文献]

- [1] 林兰.现代中医糖尿病学[M].北京:人民卫生出版社,2007;231.
- [2] 赵素容,卢究伟,陈金龙,等.地黄梓醇降糖作用的实验研究[J].时珍国医国药,2009,20(1):172.
- [3] 张汝学,顾国明,张永祥,等.地黄低聚糖对实验性糖尿病与高血糖大鼠糖代谢的调节作用[J].中药药理与临床,1996,12(1):14.
- [4] 曾艳,贾正平,张汝学,等.地黄寡糖在2型糖尿病大鼠模型上的降血糖作用及机制[J].中国药理学通报,2006,22(4):411.
- [5] 于震,王军,李更生,等.地黄苷D滋阴补血和降血糖作用的实验研究[J].辽宁中医杂志,2001,28(4):240.
- [6] 杜红光.地黄不同炮制品中梓醇的含量测定研究[J].时珍国医国药,2004,15(9):582.
- [7] 李庆华.熟地黄炮制工艺初探[J].中成药研究,1980,3(3):29.
- [8] 大盐春治,松本宪亲,佐伯任志.地黄的梓醇、二氢梓醇及地黄甙的定量分析[J].日本生药学杂志,1981,35(4):291.

[责任编辑 聂淑琴]