

黄金胶囊对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响

余臣祖^{1*}, 安小平², 康学东², 崔庆荣³

(1. 甘肃中医学院内科学教研室, 兰州 730000; 2. 甘肃中医学院附属医院内分泌科, 兰州 730000; 3. 甘肃省中医药管理局, 兰州 730000)

[摘要] 目的: 探讨黄金胶囊对 2 型糖尿病(T2DM)大鼠胰岛素抵抗(IR)的影响, 并初步探讨其作用机制。方法: 采用给大鼠腹腔一次性注射小剂量链脲佐菌素(STZ), 并加饲高热量饮食(富含脂肪和蔗糖), 制备 T2DM 伴 IR 大鼠模型, 观察黄金胶囊对糖尿病大鼠体重、血糖、血清总胆固醇(TC), 甘油三酯(TG), 高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C), 血清胰岛素和胰岛素敏感性指数的影响。结果: 黄金胶囊能降低 T2DM 伴 IR 模型大鼠空腹血糖具体剂量; 黄金胶囊能降低病鼠血清 TC, TG 的水平, 并提高 HDL-C 的水平, 黄金胶囊能降低病鼠高胰岛素血症, 提高了胰岛素敏感性指数; 实验中未发现明显的不良反应。结论: 黄金胶囊对 T2DM 伴 IR 大鼠有降血糖, 调节脂代谢紊乱及改善其 IR 的作用。

[关键词] 黄金胶囊; 2 型糖尿病; 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)03-0199-03

Effects of Huangjin Capsule on Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Rats

YU Chen-zu^{1*}, AN Xiao-ping², KANG Xue-dong², CUI Qing-rong³

(1. Gansu College of Traditional Chinese Medicine Medicine Teaching and Research Section, Lanzhou 730000, China; 2. Hospital Affiliated to Gansu College of Traditional Chinese Medicine Department of Endocrinology, Lanzhou 730000, China; 3. Gansu Provincial Chinese Medicine Administration Bureau, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effects of Huangjin capsule on insulin resistance in type 2 diabetic rats and the primary pharmacological mechanism. **Method:** The model of type 2 diabetic-insulin-resistant rats (T₂DIRR) was made through intraperitonea injection of lower dosage of streptozocin(30 mg·kg⁻¹) and high caloric diet (abounded with sugar & fat), the effects of Huangjin capsule on weight, blood and serum contents of glucose, TC, TG, HDL-C, observed in the model rats. **Result:** Huang jin capsule lowered significantly fasting blood glucose (FBG) and improved HDL-C; and reduced the TC, TG in T₂DM, IR, and reduced the concentration of insulin in hyperinsulinemia, and potentiated ISI ($P < 0.01$) in T₂DM, IR. **Conclusion:** In the experiment with type 2 diabetic-insulin-resistant rats, huang jin capsule can lower fasting blood glucose (FBG) and reduce level of TC, TG, and improve HDL-C, insulin sensitivity.

[Key words] Huangjin capsule; type 2 diabetes mellitus; insulin resistance

胰岛素抵抗作为 2 型糖尿病的发病因素与 2 型糖尿病的发生、发展、预后及治疗都有着密切的联

系。近年来随着现代医学的发展, 中医药对胰岛素抵抗的治疗也有了一定的发展。黄连已经分离出来的生物碱中小檗碱含量最高(占 6.88% ~ 13.64%), 降糖作用最明显。鸡内金有降低血糖、甘油三酯和减少肝及肠系膜中脂肪堆积的作用。

本文探讨黄金胶囊调节 2 型糖尿病大鼠脂代谢紊乱及改善胰岛素抵抗的作用机制。

1 材料与方法

[收稿日期] 20100918(001)

[基金项目] 甘肃省中医药科研项目(Gzk-2007-26)

[通讯作者] * 余臣祖, 硕士, 讲师、主治医师, 研究方向: 中西医防治糖尿病, Tel: 13919288584, E-mail: www.dr-yu@qq.com

1.1 动物 选 SPF 级 Wistar 大鼠 60 只, 雌雄各半, 体重为(200 ±20) g, 由甘肃中医学院动物实验中心提供, 合格证号 SCXK(甘) 2004-0006-0000305。

1.2 药物与试剂 链脲佐菌素(STZ) (美国 Sigma 公司, 批号 046K1206); 罗格列酮(成都恒瑞制药有限公司, 批号 20070422, 规格 4 mg); 黄金胶囊(黄连、鸡内金, 属院内制剂, 由甘肃中医学院附属医院制剂中心提供); 强生稳捷基础倍加型血糖监测仪; 碘[¹²⁵I]-胰岛素(INS) 放射免疫分析药盒, [I¹²⁵-insulin radioimmunoassay kit] (北京科美东雅生物技术有限公司, 批号 20070725); 总胆固醇测定试剂盒-CHOD-PAP 法 100 mL(四川省迈克科技有限公司, 批号 20070521); 甘油三酯测定试剂盒-GPO-PAP 法(四川省迈克科技有限公司, 批号 20070521)。

1.3 方法 60 只大鼠普通饲料适应性喂养 1 周后, 将其按体重编号, 以随机数字表法抽取 10 只为空白组(普通饲料喂养); 其余 50 只均喂以高脂饲料^[1] (其中含 10.0% 猪油, 20.0% 蔗糖, 2.5% 胆固醇, 1.0% 胆酸盐, 66.5% 常规饲料) 以使其诱发出胰岛素抵抗(IR), 第 6 周按文献[2]造模以低剂量(35 mg·kg⁻¹) STZ (溶于 0.1 mmol·L⁻¹ 柠檬酸缓冲液, pH 4.4), 一次性左侧下腹部注射, 诱发胰岛素代偿性分泌障碍, 使之产生高血糖症。高糖高脂饮食继续喂养, 大鼠出现高胰岛素血症和 IR。第 8 周, 大鼠禁食 12 h 后, 按 2 g·kg⁻¹ 体重灌喂 20% D-葡萄糖溶液, 做口服糖耐量试验, 凡 0, 120 min 血糖分别 7.0, 11.1 mmol·L⁻¹ 的大鼠^[3] 为造模成功。选择造模成功的大鼠 40 只随机分为 4 组: 模型组, 罗格列酮组, 黄金胶囊高、低剂量组。除空白组外各组均继续喂以高脂饲料 5 周, 并每周称体重。

各组动物分别灌胃药物或生理盐水, 每日 1 次, 给药按人与大鼠体表面积比折算成等效剂量。空白组、模型组分别每日灌胃等量的生理盐水; 罗格列酮组每日灌胃罗格列酮溶液(0.5 mg·kg⁻¹); 黄金胶囊高、低剂量组分别每日灌胃等体积黄金胶囊溶液(2.025, 0.675 g·kg⁻¹)。连续 5 周。由于灌胃技术掌握不当及造模时血糖过高导致 7 只大鼠死亡。

第 13 周, 禁食 12 h, 腹腔注射 2% 戊巴比妥钠生理盐水溶液(40 mg·kg⁻¹) 麻醉, 股动脉取血加入装有 4 万 U·mL⁻¹ 抑肽酶 20 μL 的冰冷却试管中混匀, 以 3 500 r·min⁻¹ 离心 10 min, 分离血清, 于 -25℃ 冰箱内保存以检测大鼠血清胰岛素(INS)。并计算 ISI

($\ln[1/FINS \times FSG]$ ^[4])。

1.4 检测 空腹血糖: 采用强血糖监测仪和试纸条取大鼠尾静脉血测定; TC, TG, HDL-C 用酶比色法, 均按照试剂盒说明书测定。FINS 按放免分析试剂盒说明书测定。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 15.0 统计软件处理。技术资料所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间均数比较采用单因素方差分析及配对 *t* 检验, *P* < 0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 黄金胶囊对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠体重的影响 除空白组外, 其余各组给药后与给药前相比体重均降低, 罗格列酮组及黄金胶囊高剂量组均具有显著性差异(*P* < 0.01 或 *P* < 0.05)。模型组给药后体重与空白组、罗格列酮及黄金胶囊高剂量组相比均有统计学意义(*P* < 0.01 或 *P* < 0.05), 见表 1。

表 1 黄金胶囊对 2 型糖尿病 IR 大鼠体重的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	n	体重/g	
			给药前	给药后
空白	-	10	203.46 ±17.08	205.81 ±29.69
模型	-	9	231.99 ±16.57 ¹⁾	229.94 ±9.19 ¹⁾
罗格列酮	0.000 5	8	229.23 ±22.66 ¹⁾	213.05 ±16.57 ^{2, 4)}
黄金胶囊	2.025	8	228.64 ±1.06 ¹⁾	218.12 ±8.56 ^{3, 4)}
	0.675	8	229.71 ±1.32 ¹⁾	223.73 ±2.31 ⁵⁾

注: 与空白组比较¹⁾ *P* < 0.01; 与模型组比较²⁾ *P* < 0.01, ³⁾ *P* < 0.05; 与给药前相比较⁴⁾ *P* < 0.01, ⁵⁾ *P* < 0.05。

2.2 黄金胶囊对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠血糖的影响 大鼠经造模后空白组与其余各组血糖相比均有显著性差异(*P* < 0.01), 经过药物治疗后, 模型组血糖与其他各组相比均有显著性差异(*P* < 0.01), 各药物组均治疗有效。罗格列酮治疗组与黄金胶囊治疗组相比有显著性差异(*P* < 0.05), 罗格列酮降糖效果明显。黄金胶囊高剂量组与低剂量组血糖相比有显著性差异(*P* < 0.05), 高剂量组降糖效果优于低剂量组。模型组血糖治疗前后相比较有显著性差异(*P* < 0.01), 可能存在部分胰岛功能恢复, 见表 2。

2.3 黄金胶囊对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠 TC, TG, HDL-C 的影响 由表 3 可以看出, 模型组 TC, TG, HDL-C 与空白组相比较(*P* < 0.01) 有显著差异, 提示模型组存在脂代谢紊乱。用药后罗格列酮组、黄金高、低剂量组与模型组相比, HDL-C, TC, TG 均

有显著性差异 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 说明药物对升高大鼠 HDL-C 含量, 降低大鼠 TC, TG 效果显著, 黄金低剂量组与罗格列酮组相比有显著性差异 ($P < 0.05$), 黄金胶囊高剂量组与罗格列酮比较无统计学意义, 黄金高剂量组与黄金低剂量组相比 ($P < 0.05$) 有显著差异, 说明黄金胶囊高剂量对大鼠 HDL-C, TC, TG 的治疗作用与罗格列酮相似, 而黄金胶囊低剂量的作用较差。

表 2 黄金胶囊对大鼠血糖的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	HbG/mmol·L ⁻¹	
			治疗前	治疗后
空白	10	-	3.46 ± 0.89	4.39 ± 0.92
模型	9	-	17.75 ± 2.48 ¹⁾	12.78 ± 2.45 ¹⁾
罗格列酮	8	0.0005	18.16 ± 2.23 ¹⁾	9.09 ± 2.53 ²⁾
黄金胶囊	8	2.025	17.81 ± 3.25 ¹⁾	9.51 ± 2.97 ^{2, 3, 4)}
	8	0.675 g·kg ⁻¹	17.86 ± 2.77 ¹⁾	10.82 ± 0.63 ^{2, 3)}

注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.01$; 与罗格列酮比较³⁾ $P < 0.05$, 与黄金低剂量组比较⁴⁾ $P < 0.05$; 与治疗前比较⁵⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 黄金胶囊对大鼠血脂的影响($\bar{x} \pm s$) mmol·L⁻¹

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	HDL	TC	TG
模型	9	-	0.69 ± 0.16 ¹⁾	8.83 ± 2.55 ¹⁾	4.02 ± 1.13 ¹⁾
罗格列酮	8	0.0005	1.53 ± 0.35 ⁵⁾	5.91 ± 1.55 ⁵⁾	2.74 ± 0.64 ⁵⁾
黄金胶囊	8	2.025	1.23 ± 0.16 ^{3, 5)}	6.87 ± 0.82 ^{3, 4)}	2.88 ± 0.80 ^{2, 4)}
	8	0.675	0.87 ± 0.10 ²⁾	7.81 ± 0.30 ²⁾	3.17 ± 0.68 ²⁾

注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.05$; 与罗格列酮比较⁴⁾ $P < 0.01$; 与黄金低剂量组比较⁵⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 黄金胶囊对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠血清胰岛素及胰岛素敏感性指数的影响 与空白组相比大鼠 INS 升高, ISI 降低 ($P < 0.01$)。黄金胶囊治疗组及罗格列酮治疗组均能降低 IR 大鼠血清 INS, 提高 ISI ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。对于改善大鼠血清高胰岛素血症及改善胰岛功能黄金治疗组与罗格列酮有相似的治疗效果, 见表 4。

表 4 黄金胶囊对大鼠 INS 和 ISI 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	INS/mU·L ⁻¹	ISI
模型	9	-	23.94 ± 5.29 ¹⁾	- 5.68 ± 0.30 ¹⁾
罗格列酮	8	0.0005	15.56 ± 2.31 ²⁾	- 4.91 ± 0.38 ²⁾
黄金胶囊	8	2.025	17.93 ± 0.65 ²⁾	- 5.01 ± 1.00 ³⁾
	8	0.675	20.45 ± 1.11 ³⁾	- 5.13 ± 0.59 ³⁾

注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

本实验中糖尿病组大鼠明显表现有高血糖、血脂紊乱、肥胖、高胰岛素血症和胰岛素敏感性下降, 具有 2 型糖尿病的特征。黄金胶囊高、低剂量组能不同程度地降低糖尿病大鼠的高血糖及血清 TC, TG 的水平, 并提高 HDL-C 的水平, 改善高胰岛素血症, 增强胰岛素敏感性; 表明黄金胶囊用于治疗 T2DM 的临床疗效除与其直接降糖作用外, 还与其调节脂代谢紊乱及增加胰岛素敏感性有关。

目前动物实验和临床研究表明, 黄连及其有效成分生物碱对于改善糖尿病及其并发症的各种症状具有明显效果。黄连已经分离出来的生物碱中小檗碱含量最高(占 6.88% ~ 13.64%), 降糖作用最明显。研究证实 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞持续的分泌胰岛素产生了大量的活性氧化基, 这些自由基如果得不到清除会逐渐损伤线粒体, 进一步诱导 β 细胞凋亡。研究发现小檗碱有抗氧化, 清除自由基的功能。

综合本实验表明: 黄金胶囊降低血糖、体重、血清 TC, TG 的水平, 并提高 HDL-C 的水平, 改善高胰岛素血症, 增强胰岛素敏感性, 效应基本与罗格列酮一致, 推测可能为抗炎、抗氧化应激、促进脂肪组织 InsR 和 IRS-1 酪氨酸磷酸化水平的表达, 达到改善胰岛素的敏感性而产生降低血糖的作用。

[参考文献]

- [1] 郭啸华, 刘志红, 李恒, 等. 高糖高脂饮食诱导的 2 型糖尿病大鼠模型及其肾病特点 [J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10(5): 290.
- [2] 郭洁文, 潘竞疆, 邱光清, 等. 荔枝核增强 2 型糖尿病 IR 大鼠胰岛素敏感性作用 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12(7): 527.
- [3] 赵宝珍, 白秀平, 荣青峰. 实验性 2 型糖尿病大鼠模型的研究 [J]. 中国药物与临床, 2002, 2(6): 383.
- [4] 李光伟, 潘素仁, Lillija S, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指标 [J]. 中华内科杂志, 1993, 32(10): 656.

[责任编辑 邹晓翠]