

补阳还五汤干预代谢综合征血管性血友病因子的研究

崔翰博¹, 韩涛^{2*}, 张东钰¹, 鞠翡翠¹

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 山东中医药大学教学实验中心, 济南 250355)

[摘要] 目的: 观察补阳还五汤干预代谢综合征(MetS)模型血管性血友病因子(vWF)的作用和初步探讨其机制。方法: 52 只雄性 Wistar 大鼠随机分为正常、模型对照、补阳还五汤、补阳还五汤去黄芪方 4 组, 采用高糖脂餐加链脲佐菌素建立 MetS 模型, 补阳还五汤组按 7.02 g·kg⁻¹ ig, 1 次/d 给药, 补阳还五汤去黄芪方组按 1.07 g·kg⁻¹ ig, 1 次/d 给药, 造模和给药同时进行并持续 8 周, 观察补阳还五汤及其去黄芪方对空腹血糖(FBG), 血清胰岛素(Ins), 稳态模型评价胰岛素抵抗(HOMA-IR)和血清 vWF 水平的影响。结果: 模型组 Ins, HOMA-IR, vWF 较正常组明显升高($P < 0.05$); 与模型组比较, 补阳还五汤组的 Ins, HOMA-IR, vWF 明显降低($P < 0.05$); 补阳还五汤去黄芪方组 Ins, HOMA-IR 与模型组比较无统计学差异, FBG 明显升高($P < 0.01$), vWF 明显降低($P < 0.05$)。结论: 补阳还五汤能够改善 MetS 模型的胰岛素抵抗和降低 vWF 水平; 方中黄芪是改善胰岛素抵抗的有效成分, 6 味活血药是降低 vWF 的有效成分。

[关键词] 补阳还五汤; 代谢综合征; 血管性血友病因子

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)07-0173-03

Experimental Study of Intervention of Buyang Huanwu Decoction on Metabolic Syndrome and von willebrand Factor

CUI Han-bo¹, HAN Tao^{2*}, ZHANG Dong-yu¹, JU Fei-fei¹

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China;

2. Teaching Experimental Center, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

[Abstract] **Objective:** To study the interventive affect and mechanism of Buyang Huanwu decoction (BYHW decoction) on von Willebrand factor (vWF) of animal with metabolic syndrome (MetS). **Method:** Rats

[收稿日期] 20100909(006)

[第一作者] 崔翰博, 博士研究生, 从事中医药防治内分泌与代谢性疾病的临床研究, Tel: 13210550463, E-mail: pantheri@163.com

[通讯作者] * 韩涛, 博士, 教授, 博士生导师, 从事方剂临床应用与疗效客观化研究, Tel: 0531-89628567, E-mail: ht526@sina.com

- [7] Harada Y, Ogata Y, Shirouzu K. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor KDR (kinase domain-containing rreceptor)/Fek-1 fetal liver kinase-1) as prognostic factors in human colorectal cancer[J]. In J Clin Oncol, 2001, 6(5): 221.
- [8] Dong E, Han Y, Sui L N. Diabetic retinopathy: VEGF, bFGF and retinal vascular pathology[J]. Song Chin Med J(Engl), 2004, 117(2): 247.
- [9] Ehrlich M, Rao J, Pabby A, et al. Improvement in the appearance of wrinkles with topical transforming growth factor beta and 1-ascorbic acid [J]. Dermatol Surg, 2006, 32(5): 618.
- [10] 黄晨, 张春蕾, 李源, 等. 老年大鼠心肌缺血后心脏 VEGFR-1 和 VEGFR-2 表达的研究[J]. 中国老年医学杂志, 2007, 27: 113.
- [11] 尹瑞兴, 冯建章, 姚震. 急性心肌梗死大鼠血清血管内皮生长因子含量的变化[J]. 中国病理生理杂志, 2000, 16(1): 30.

[责任编辑 何伟]

were distributed randomly into 4 groups: empty control, model control, BYHW decoction group, BYHW decoction without Astragali Radix group. To set up pathological modal of MetS, rats were given streptozotocin (STZ) and feed with high-fat and high-carbohydrate diet. Dose: BYHW decoction group $7.02 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ ig}$, BYHW decoction without Astragali Radix group $1.07 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ ig}$. Both were once a day. Experiment lasts for 8 weeks. Fasting blood glucose (FBG), insulin (Ins), homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) and vWF in serum were observed. **Result:** Compared with blank control, Ins, HOMA-IR and vWF were higher in model group ($P < 0.05$). Compared with model, BYHW decoction group was lower in Ins, HOMA-IR and vWF ($P < 0.05$); BYHW decoction without Astragali Radix group was higher in FBG ($P < 0.01$), no evident differences in Ins, HOMA-IR, and lower in vWF. **Conclusion:** BYHW decoction might prevent IR and reduce vWF. Astragali Radix is the effective part in preventing IR and six other drugs may reduce vWF.

[**Key words**] Buyang Huanwu decoction; metabolic syndrome; von willebrand factor

补阳还五汤出自清代王清任所撰《医林改错》，可补气行血，化瘀通络，为主治气虚血瘀之中风后遗症的经典方剂。该方常用于治疗缺血性脑血管病^[1]、冠心病^[2]等严重疾病，但其预防代谢综合征胰岛素抵抗和血栓前状态的作用仍需进一步研究。本实验通过观察补阳还五汤及其拆方干预胰岛素抵抗和血清血管性血友病因子水平的作用，研究该方对代谢综合征及其严重并发症的预防作用，并初步探讨其机制，从而为临床治疗提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 雄性 Wistar 大鼠 52 只，SPF 级，3 至 4 周龄，体重 (110 ± 10) g，购自山东中医药大学实验动物中心，动物许可证号 SCXK(鲁)20050015。室温 (22 ± 2) °C，保持安静。

1.2 试剂 链尿佐菌素 (STZ) Sigma-S0130，(批号 B57218)；柠檬酸钠，国药集团化学制剂有限公司 10009492(批号 20090814)；柠檬酸，北京旭日化工厂(批号 060706)；大鼠胰岛素 (Insulin) 酶联免疫法 (EISA) 试剂盒，大鼠血管性血友病因子 (vWF) EISA 试剂盒，以上均为美国 ADL (批号 2009092403)。

1.3 仪器 快速血糖仪及配套试纸，欧姆龙 HEA-214；酶标仪，SpectraMax M5 多功能酶标仪。

1.4 药物的制备 补阳还五汤组成：黄芪 125 g，当归尾 6 g，赤芍 4.5 g，地龙、川芎、红花、桃仁各 3 g。中药饮片经山东中医药大学中药教研室鉴定均为真品。黄芪为豆科多年生草本蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *monghlicus* (Bge.) Hsiao 的干燥根茎；当归尾为伞形科多年生草本当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根；赤芍为毛

茛科多年生草本芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根；地龙为钜蚓科动物通俗环毛蚓 *Pheretima vulgaris* Chen 的干燥体；川芎为伞形科多年生草本川芎 *Ligusticum chuangxiang* Hort. 的干燥根茎；红花为菊科二年生草本红花 *Carthamus tinctorius* L. 的干燥花；桃仁为蔷薇科落叶小乔木桃 *Prunus persica* (L.) Batsch 的干燥成熟种子。所有饮片凉水浸泡 60 min，水煎 2 次混合， $65 \sim 75$ °C 温水浴浓缩至 210 mL，相当于生药 $0.702 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。去黄芪补阳还五汤组成为：当归尾 6 g，赤芍 4.5 g，地龙、川芎、红花、桃仁各 3 g，煎煮方法同上，同法浓缩至 210 mL，相当于生药 $0.107 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2 方法

2.1 造模方法 动物适应性喂养 1 周后，按 $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 一次性 ip STZ，并喂以高糖高脂饲料和 5% 蔗糖水，自由取食，不限饮水，持续 8 周。高糖高脂餐配方：普通饲料 70%，猪油 18%，蔗糖 10%，食盐 2%。STZ 以柠檬酸缓冲液 (pH 4.2 ~ 4.5) 溶解至 1%，30 min 内注射完毕，注意避光。除正常组外其他各组均采用此方法进行造模，造模持续至处死动物的前 1 天。

2.2 分组及给药 动物抽签法随机分为正常组、模型对照组、补阳还五汤组、补阳还五汤去黄芪方组，每组 13 只。分组后进行造模并同时施加相应处理因素，并持续到动物处死的前 1 天。补阳还五汤组以补阳还五汤 $7.02 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ ig}$ ，1 次/d；补阳还五汤去黄芪方组以补阳还五汤去黄芪方 $1.07 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ ig}$ ，1 次/d；正常组和模型对照组以等体积蒸馏水 ig，持续 8 周。

2.3 观测指标 动物造模 8 周后，处死动物并检测

相关指标。于空腹 8 h 后检测空腹血糖 (FBG);酶联免疫法测定血清胰岛素 (Ins),血管性血友病因子 (vWF);稳态模型评价胰岛素抵抗 (HOMA-IR) 公式为 $(Ins \times FBG) / 22.5$,统计时取自然对数使其符合正态性,再进行统计。

2.4 数据处理 各组数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 for Windows 统计软件处理,两组之间的比较用单因素方差分析 (One-way Anova),多组之间两两比较用 q 检验 (SNK 法), $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对空腹血糖、血清胰岛素和稳态模型评价胰岛

表 1 补阳还五汤及其拆方对糖代谢, HOMA-IR 及 vWF 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / $g \cdot kg^{-1}$	n	FBG / $mmol \cdot L^{-1}$	Ins / $mU \cdot L^{-1}$	HOMA-IR	vWF / $\mu g \cdot L^{-1}$
正常	-	13	5.25 ± 0.15	$2.41 \pm 0.49^{1)}$	$0.56 \pm 0.12^{1)}$	$2.45 \pm 0.85^{2)}$
模型对照	-	12	4.26 ± 0.40	6.38 ± 2.75	1.28 ± 0.54	9.03 ± 3.02
补阳还五汤	7.02	11	4.97 ± 0.39	$2.58 \pm 0.42^{1)}$	$0.33 \pm 0.10^{1)}$	$2.07 \pm 0.83^{2)}$
补阳还五汤去黄芪方	1.07	10	$8.62 \pm 1.96^{2)}$	$4.81 \pm 1.16^{3)}$	$1.76 \pm 0.40^{3)}$	$2.48 \pm 0.82^{2)}$

注:与模型对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与补阳还五汤组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

4 讨论

代谢综合征 (MetS) 是以胰岛素抵抗 (IR) 为病理基础的涉及多种代谢异常的病理状态。血栓前状态 (PTS) 是其重要的病理状态之一,而 vWF 则是常见的反映 PTS 的重要指标之一。有研究显示,冠心病患者血浆 vWF 水平与胰岛素敏感性呈显著负相关,说明 IR 与 vWF 有密切关系,提示胰岛素与 vWF 的分泌可能存在内在联系^[3]。积极改善 PTS 对于有效地防治 MetS,减少糖尿病和高血压等疾病的发病率具有重要意义。

由结果可知,模型对照组 Ins, HOMA-IR 明显高于正常组,说明模型对照组存在 IR,即发生了 MetS。模型对照组 FBG 较正常组稍低但无显著差异,可能是由于胰岛素分泌高峰的延迟与禁食所致,即由所谓的“反应性低血糖”导致。补阳还五汤可明显降低 Ins, HOMA-IR, 改善 IR。补阳还五汤去黄芪方组 FBG 水平较高,可能是补阳还五汤去黄芪方对胰岛素的分泌峰的影响,但其具体机制仍有待进一步研究;加之该组 Ins 无显著改善,以至于计算出的 HOMA-IR 也较高。由此可知去黄芪补阳还五汤则

素抵抗结果的影响 与正常组比较,模型对照组 FBG 无明显改变 ($P > 0.05$), Ins, HOMA-IR 值显著升高 ($P < 0.05$);与模型对照组对比,补阳还五汤组 Ins, HOMA-IR 值显著降低 ($P < 0.05$);与模型对照组对比,补阳还五汤去黄芪方组 FBG 显著升高 ($P < 0.01$), Ins, HOMA-IR 值无明显改变;补阳还五汤去黄芪方组 Ins, HOMA-IR 值明显高于补阳还五汤组 ($P < 0.05$)。见表 1。

3.2 对血管性血友病因子的影响 模型对照组 vWF 较正常组显著升高 ($P < 0.05$);补阳还五汤组、补阳还五汤去黄芪方组 vWF 均较模型对照组显著降低 ($P < 0.05$) 见表 1。

失去改善糖代谢和 IR 作用。模型对照组 vWF 明显升高,可知该模型同时伴随发生 PTS。补阳还五汤及其去黄芪的拆方均可降低 vWF 水平,两者其作用相似,故认为该方的降低 vWF,改善 PTS 作用与黄芪无明显联系,而是因为配伍活血药的作用。比较全方和拆方可知,降低血糖、改善糖代谢和 IR 的作用在黄芪,说明益气作用是改善糖代谢和 IR 的关键;而 6 味活血药则是改善血栓前状态降低 vWF 的有效成分。提示益气与活血并用临床防治 MetS 和改善 PTS 中具有重要意义。

[参考文献]

- [1] 张美莲. 补阳还五汤治疗脑血管意外 30 例 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(6): 548.
- [2] 韩文宝. 补阳还五汤治疗冠心病心绞痛 60 例疗效观察 [J]. 实用中医内科杂志, 2007, 21(5): 48.
- [3] Lip Gregory Y H, Alann A. von Willebrand factor: A marker of endothelial dysfunction in vascular disorders [J]. Cardiovascular Res, 1997, 34: 255.

[责任编辑 聂淑琴]