

## 黄金胶囊改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗 大鼠胰岛素敏感性研究

崔庆荣<sup>1</sup>, 安小平<sup>2</sup>, 康学东<sup>2</sup>, 余臣祖<sup>3\*</sup>

(1. 甘肃省中医药管理局, 兰州 730000; 2. 甘肃中医学院附属医院, 兰州 730000;  
3. 甘肃中医学院, 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; 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; 动物模型; 胰岛素增敏剂

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)05-0150-03

## Effects of Huangjin Capsule on Enhancing Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetic-insulin Resistant Rats

CUI Qin-rong<sup>1</sup>, AN Xiao-ping<sup>2</sup>, KANG Xue-dong<sup>2</sup>, YU Chen-zi<sup>3\*</sup>

(1. Gansu Authority of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Affiliated Hospital of Gansu College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

3. Gansu College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Huangjin capsule on insulin sensitivity in type 2 diabetic rats with insulin-resistance (IR) and the primary pharmacological mechanism. **Method:** The model for type 2 diabetic-insulin-resistant rats (T2DIRR) were performed through intraperitonea injection of lower dosage of streptozocin(30 mg/kg) and high caloric diet (abounded with sugar & fat). The effects of Huangjin on weight, blood and/or serum contents of glucose, lipids, insulin and insulin sensitive index(ISI) were observed in the model rats. **Result:** Huangjin lowered significantly fasting blood glucose (FBG) ( $P < 0.05$ ) and improved impaired glucose tolerance (IgT); and reduced the concentration of insulin in hyperinsulinemia, and potentiated ISI ( $P < 0.01$ ) in T2DIRR. **Conclusion:** In the experiment with type 2 diabetic-insulin-resistantrats, Huangjin can reduce the level of blood glucose, and improve insulin sensitivity.

[Key words] Huangjin capsule; type 2 diabetes mellitus; insulin resistance; animal model; insulin sensitivity improver

[收稿日期] 20100118(007)

[基金项目] 甘肃省中医药科研项目(Gzk-2007-26)

[第一作者] 崔庆荣, 主治医师, 从事中西医结合防治糖尿病方面; E-mail: cq166666@126.com

[通讯作者] \* 余臣祖, 主治医师, 硕士, 从事中西医结合防治糖尿病方面; Tel: 13919288584; E-mail: www.dr-yu@qq.com

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。

本课题选用 SPF 级 wistar 大鼠, 以链脲佐菌素

(STZ) 腹腔内注射并饲以高脂饲料诱导 2 型糖尿病模型, 以黄金胶囊大, 小剂量组与罗格列酮组进行对照。用药 28 d 后测定体重、空腹血糖 (FSG)、空腹胰岛素 (FINS), 并计算胰岛素敏感性指数 (ISI) 和胰岛素抵抗指数, 从而探讨黄金胶囊改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用机制。

### 1 材料与方 法

**1.1 研究对象** 选 SPF 级 wistar 大鼠 60 只, 雌雄各半, 体重约为 (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)。普通饲料适应性喂养 1 周后, 将 60 只大鼠按体重编号, 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<sup>[1]</sup> (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 IR, 第 6 周按文献<sup>[2]</sup> 造模以低剂量 (35 mg/kg) STZ (溶于 0.1 mmol/L 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 体重灌喂 20% D-葡萄糖溶液, 做口服糖耐量试验, 凡 0 min 和 120 min 血糖分别 7.0 mmol/L 及 11.1 mmol/L 的大鼠<sup>[3]</sup> 为造模成功。选择造模成功的大鼠 40 只随机分为 4 组, 分别为模型组, 罗格列酮组, 黄金胶囊高剂量组, 黄金胶囊低剂量组。除空白组外各组均继续喂以高脂饲料 5 周, 并每周称体重。

**1.2 实验方法** 对造模成功的模型组, 罗格列酮组, 黄金胶囊高剂量组, 黄金胶囊低剂量组 4 组及空白组, 在第 8 周, 各组动物分别 ig 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 ig 等剂量的生理盐水; 罗格列酮组每日 ig 罗格列酮溶液 (0.5 mg/kg); 黄金胶囊高、低剂量组分别每日 ig 等体积黄金胶囊溶液 (2.025 g/kg 和 0.675 g/kg)。ig 5 周。

**1.2.1 制备** 第 13 周, 禁食 12 h, 2% 戊巴比妥钠生理盐水溶液 (40 mg/kg) ip 麻醉, 股动脉取血加入装有 40 000 U/mL 抑肽酶 20 μL 的冰冷试管中混匀, 以 3 500 r/min 离心 10 min, 分离血清, 于 -25 冰箱内保存以检测胰岛素 (INS)。并计算 ISI (Ln [1/FIns · FSG]<sup>[4]</sup>)。

**1.2.2 检测** 空腹血糖: 采用强生稳捷基础倍加型血糖监测仪和试纸条取大鼠尾静脉血测定; FINS, 按

放免分析试剂盒说明书测定。

**1.2.3 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,  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  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  $P < 0.05$ )。模型对照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	n	体重 /g	
		给药前	给药后
空白	10	203.5 ±17.1	205.8 ±29.7
模型对照	9	232.0 ±16.6 <sup>1)</sup>	229.9 ±9.2 <sup>1)</sup>
罗格列酮	8	229.2 ±22.7 <sup>1)</sup>	213.1 ±16.6 <sup>2, 3)</sup>
黄金胶囊高剂量	8	228.6 ±1.1 <sup>1)</sup>	218.1 ±8.6 <sup>3, 4)</sup>
黄金胶囊低剂量	8	229.7 ±1.3 <sup>1)</sup>	223.7 ±2.3 <sup>5)</sup>

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

**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。见表 2。

**2.3 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** 与空白组相比大鼠血清 INS 值升高, ISI 值降低 ( $P < 0.01$ )。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 值, 提高 ISI 值 ( $P < 0.01$  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 3。

表 2 治疗前后各组大鼠血糖比较(  $\bar{x} \pm s$  )

组别	<i>n</i>	剂量 /mg/kg	治疗前空腹血糖 /mmol/L	治疗后空腹血糖 /mmol/L
空白	10	等体积 NS	3.46 ±0.89	4.39 ±0.92
模型对照	9	等体积 NS	17.75 ±2.48 <sup>1)</sup>	12.78 ±2.45
罗格列酮	8	0.5	18.16 ±2.23 <sup>1)</sup>	9.09 ±2.53 <sup>2)</sup>
黄金高剂量	8	20.25	17.81 ±3.25 <sup>1)</sup>	9.51 ±2.97 <sup>2, 3, 4)</sup>
黄金低剂量	8	6.75	17.86 ±2.77 <sup>1)</sup>	10.82 ±0.63 <sup>2, 3)</sup>

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

表 3 各组大鼠间 INS 和 ISI 的比较(  $\bar{x} \pm s$  )

组别	<i>n</i>	剂量 /mg/kg	血清胰岛素 /mIU/L	胰岛素敏感性指数
空白	10	等体积 NS	12.08 ±2.06	-3.94 ±0.28
模型对照	9	等体积 NS	23.94 ±5.29 <sup>1)</sup>	-5.68 ±0.30 <sup>1)</sup>
罗格列酮	8	0.5	15.56 ±2.31 <sup>2)</sup>	-4.91 ±0.38
黄金高剂量	8	20.25	17.93 ±0.65 <sup>2)</sup>	-5.01 ±1.00 <sup>3)</sup>
黄金低剂量	8	6.75	20.45 ±1.11 <sup>3)</sup>	-5.13 ±0.59 <sup>3)</sup>

注:与空白组相比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组相比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ,<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

本实验结果显示,造模动物出现高血糖、高胰岛素血症、IGT 和 IR,符合 T2DM 的诊断标准<sup>[5]</sup>,说明 T2DM 模型成立。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,改善高胰岛素血症,IGT 和增强胰岛素敏感性;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,还与其胰岛素增敏剂效应有关。

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  $\beta$  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  $\beta$  细胞凋亡。研究发现小檗碱有抗氧化,清除自由基的功能。付燕等通过动物实验发现药根碱也有降糖作用,由此提示了药根碱也是黄连治疗糖尿病的有效成分之一。黄连中包含的其他几种生物碱的降糖作用,目前还没有相关报道,但是付燕等通过动物实验对黄连、药根碱,小檗碱的降糖作用作了比较,结果发现黄连的作用比单用小檗碱与药根碱都强,这恰好向笔者提示了黄连中治疗糖尿病的有效成分除了小檗碱与药根碱,可能还有其他重要的生物碱。马云等研究发现鸡内金与金樱子组方有降低血糖、甘油三酯和减少肝及肠系膜中脂肪堆积的作用。

2 型糖尿病系特异性体质的人群长期饮食失常(如过食肥甘等)与体力活动减少等共同作用使人体气化失常、浊毒积聚,进而阻碍气血运行,影响脏腑功能所致。主张从毒浊论治,解毒化浊、调气活血。所以选用具有清热燥湿,泻火解毒的黄连与消积化浊,健运脾胃的鸡内金组方。

综合本实验表明:黄金胶囊降低血糖、体重及胰岛素增敏剂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,潘竞强,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.
- [5] Harris MI, Flegal KM, Eastman RC, et al. Comparison of diabetes diagnostic categories in US population according to 1997 American Diabetes Association and 1980 - 1985 World Health Organization Criteria [J]. Diabetes care, 1997, 20: 1859.