

玉女煎加减方对高血糖大鼠的实验研究

张 鸣, 孙必强*

(湖南中医药高等专科学校, 湖南 株洲 412012)

[摘要] 目的: 观察玉女煎加减方对高血糖模型大鼠相关实验指标的影响。方法: 采用链脲佐菌素(STZ)制备高血糖大鼠模型, 造模成功大鼠按血糖的高低分层随机分为 5 组: 模型组、玉女煎加减方高、中、低剂量组和二甲双胍组, 另设空白对照组。其中玉女煎高、中、低剂量组分别灌胃生药 72, 36, 18 g·kg⁻¹, 二甲双胍组灌胃 1.35 g·kg⁻¹。给药 4 周后, 观察对糖尿病大鼠空腹血糖、血脂和血液流变性等指标的影响。结果: 玉女煎加减方能明显降低高血糖模型大鼠的血糖、血脂和各项血液流变性指标, 并呈量效关系。其中在降低血糖方面, 玉高组明显优于二甲双胍组($P < 0.05$)。结论: 玉女煎加减方对糖尿病有一定的治疗作用。

[关键词] 玉女煎加减方; 糖尿病模型; 药效学; 实验研究

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2008)07-0054-03

糖尿病是一种以血糖升高及多种代谢紊乱为特征的疾病。随着研究的不断加深, 逐渐认识到瘀血也是糖尿病发病的一种重要因素^[1]。作者在临床实践中应用玉女煎加减治疗糖尿病取得不错的疗效, 本文拟通过动物实验予以佐证, 探讨其作用机制。

1 实验材料

1.1 实验动物 Wistar 大鼠, 雌性, 体重(200±20)g, 清洁级, 由湖南中医药大学动物实验中心提供。

1.2 药物与试剂 玉女煎加减方由生石膏、知母、熟地黄、麦冬、川牛膝、葛根、丹参、赤芍、桑白皮多味中药组成, 均购自湖南省药材公司, 由湖南中医药大学第一附属医院药剂科制成 7.2 g·mL⁻¹ (生药量) 的浓缩液, 冷藏备用; 盐酸二甲双胍, 湖南湘雅制药有限公司; 甘油三脂(TG)和胆固醇(T-CHO)试剂盒, 均购自武汉博士德生物技术有限公司; 链脲佐菌素(STZ), Sigma 公司产品; 柠檬酸和柠檬酸钠, 上海化工试剂有限公司。

1.3 仪器 BASIC 血糖自动生化分析仪, 美国强生产品; FA-1004 电子分析天平, 上海科学技术精密仪器厂产品; 日立 7600-010 型全自动生化分析仪; LBY-N6 型血液流变仪, 北京普利生生产; 低速离心机, 湖南凯达科学仪器有限公司。

2 实验方法

2.1 造模 将 80 只大鼠随机分出 10 只为正常对照组, 另 70 只造模。参照文献^[2], 将大鼠禁食 10 h 后, 用 STZ 溶于 0.1 mol·L⁻¹ 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液 (pH 4.5), 配成 1% 的溶液, 按 50 mg·kg⁻¹ 单次腹腔注射造模。造模 5 d 后取尾静脉血, 测定空腹血糖, 血糖 > 16.7 mmol·L⁻¹ 为造模成功大鼠。本次造模过程中, 死亡 6 只, 经过筛选后符合要求共 58 只。

2.2 分组及给药 在造模成功大鼠中按血糖的高低分层后随机分为 5 组: 模型组、玉女煎加减方高、中、低剂量组和二甲双胍组, 其中模型组 14 只, 其余各组均 11 只。玉女煎分别灌胃生药 72, 36, 18 g·kg⁻¹ (分别为临床用量的 20, 10, 5 倍), 二甲双胍组灌胃 1.35 g·kg⁻¹ (相当于临床用量的 10 倍), 模型组给予等量的蒸馏水。各组灌胃体积均为 10 mL·kg⁻¹, 连续 4 周。

2.3 观察指标 末次给药后, 禁食不禁水 12 h, 尾静脉采血测空腹血糖; 用 1% 戊巴比妥钠, 按 3 mL·kg⁻¹ 腹腔注射浅度麻醉后, 腹主动脉采血 5 mL, 3 000 r·min⁻¹, 离心 10 min, 分离血清, 测定血清中 T-CHO 和 TG; 另同时采血 4 mL, 肝素抗凝, 测各项血液流变性指标。

2.4 统计学方法 实验数据均以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 SPSS 14.0 统计软件, 运用单因素方差分析进行各组间的比较。

3 结果

[收稿日期] 2007-12-18

[通讯作者] * 孙必强, Tel: 15886317768; E-mail: qbs912@126.

com

3.1 玉女煎加减方对高血糖大鼠空腹血糖的影响

从表 1 中可知,与正常组相比,模型组大鼠血糖明显升高($P < 0.01$),提示造模成功;给药后,各给药组动物血糖与模型相比都有显著性降低,其中玉高组、玉中组和二甲双胍组($P < 0.01$),玉低组($P < 0.05$)。另玉高组优于二甲双胍组($P < 0.05$)。

表 1 玉女煎加减方对高血糖大鼠空腹血糖值的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 ($g \cdot kg^{-1}$)	血糖值($mmol \cdot L^{-1}$)	
		治疗前	治疗后
正常组	—	6.24 ± 1.87(10) ²⁾	6.23 ± 1.89(10) ²⁾
模型组	—	25.36 ± 6.28(14)	28.96 ± 3.92(10)
玉女煎组	72	24.99 ± 6.07(11)	15.36 ± 7.59(11) ^{2,3)}
	36	25.56 ± 6.45(11)	21.09 ± 5.57(11) ²⁾
	18	26.92 ± 7.04(11)	23.99 ± 8.67(10) ¹⁾
二甲双胍组	1.35	25.97 ± 6.58(11)	21.17 ± 6.49(11) ²⁾

注:与模型组相比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与二甲双胍组相比较³⁾ $P < 0.05$ (下同)

3.2 玉女煎加减方对高血糖大鼠血脂的影响 表 2 结果表明,玉女煎各剂量组和二甲双胍组都能显著降低模型动物的血脂($P < 0.01, P < 0.05$)。

表 2 复方玉女煎对高血糖大鼠血脂的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 ($g \cdot kg^{-1}$)	TC ($mmol \cdot L^{-1}$)	TG ($mmol \cdot L^{-1}$)
正常组	—	1.19 ± 0.34(10) ²⁾	1.11 ± 0.37(10) ²⁾
模型组	—	1.78 ± 0.27(14)	1.71 ± 0.46(10)
玉女煎组	72	1.31 ± 0.13(11) ²⁾	1.19 ± 0.16(11) ²⁾
	36	1.38 ± 0.11(11) ²⁾	1.25 ± 0.23(11) ²⁾
	18	1.55 ± 0.19(11) ¹⁾	1.47 ± 0.29(10) ¹⁾
二甲双胍组	1.35	1.41 ± 0.25(11) ²⁾	1.23 ± 0.31(11) ²⁾

3.3 玉女煎加减方对高血糖大鼠血液流变性的影响 表 3 表明,给药后,药物组大鼠血液流变性均有改善。玉女煎的以上药效作用均呈现一定的量效关系。

表 3 复方玉女煎对高血糖大鼠血液流变性的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 ($g \cdot kg^{-1}$)	高切($mPa \cdot s$) ($10 s^{-1}$)	中切($mPa \cdot s$) ($60 s^{-1}$)	低切($mPa \cdot s$) ($200 s^{-1}$)	还原黏度 ($mPa \cdot s$)	血浆黏度 ($mPa \cdot s$)	红细胞压积
正常组	—	4.79 ± 0.23	5.36 ± 0.37	9.89 ± 1.19	8.01 ± 0.81	1.27 ± 0.11	0.42 ± 0.07
模型组	—	7.58 ± 0.88	8.01 ± 0.55	14.35 ± 1.76	13.42 ± 1.59	1.82 ± 0.12	0.60 ± 0.08
玉女煎组	72	5.20 ± 0.55 ²⁾	5.96 ± 0.42 ²⁾	10.56 ± 0.99 ²⁾	9.55 ± 0.73 ²⁾	1.36 ± 0.18 ²⁾	0.45 ± 0.06 ²⁾
	36	4.76 ± 0.49 ²⁾	5.84 ± 0.44 ²⁾	12.69 ± 1.28 ¹⁾	11.24 ± 1.03 ¹⁾	1.53 ± 0.12 ²⁾	0.48 ± 0.06 ¹⁾
	18	5.04 ± 0.43 ²⁾	7.37 ± 0.49 ¹⁾	12.83 ± 1.28 ¹⁾	11.79 ± 1.09 ¹⁾	1.59 ± 0.14 ¹⁾	0.51 ± 0.07 ¹⁾
二甲双胍组	1.35	5.18 ± 0.54 ²⁾	5.82 ± 0.43 ²⁾	11.44 ± 1.07 ²⁾	11.38 ± 1.14 ¹⁾	1.49 ± 0.12 ²⁾	0.49 ± 0.07 ¹⁾

4 讨论

糖尿病属中医“消渴”之范畴。现代医学研究表明,糖尿病大多存在脂质代谢紊乱,高脂与高糖的共同作用,使微循环阻力增加,氧供应减少,血管内皮损伤,从而使血呈现浓、黏、凝、聚的状态,说明糖尿病和瘀血有一定的相关性^[3]。2型糖尿病患者与正常对照组相比较,血液流变学的多项指标存在差异,且有显著性。可见瘀血贯穿整个糖尿病的过程^[4,5]。综上所述,消渴病机实为热盛、阴伤、血瘀。而玉女煎加减方具有清胃热,滋肾阴和活血化瘀的功效,对本病有很好的针对性。方中生石膏,知母清阳明有余之火为君;熟地黄补少阴不足之水,为臣;麦冬滋阴生津为佐;川牛膝导热引血下行,以降炎上之火,而止上溢之血为使,同时方中又加入大量活血化瘀之品,共凑其效。现代药理研究表明:知母多糖具有显著的降糖作用^[6]。生石膏和知母配伍使用时,可增强其降血糖作用。熟地黄中地黄素可明显抑制实

验性高血糖。麦冬多糖灌胃对葡萄糖、四氧嘧啶及肾上腺素引起的小鼠高血糖均有抑制作用,对正常小鼠的血糖亦有降低作用^[7]。葛根素能扩张痉挛的血管,降低血液黏度,稳定血糖代谢,降低心肌氧耗,改善组织缺氧状态,减少自由基的形成,促进超氧化物作用^[8]和有抑制蛋白质糖基化^[9]的作用。丹参素可改善血液流变性、微循环障碍,抑制血小板聚集,促进纤溶活性,具有“流通血脉”和消除“内结血瘀”的作用^[10]。赤芍总苷可以显著改善机体微循环状态和血液流变性,且有一定的降血糖作用。桑白皮的 75% 乙醇提取液有降血糖作用^[11],川牛膝多糖能显著降低四氧嘧啶和肾上腺素模型小鼠的血糖并具有活血作用^[11]。桑白皮的丙酮提取物能够使豚鼠肠系膜毛细血管交叉数目明显增加,改善血流状态,增加血流速度^[12];桑白皮非丙酮提取物能促进血管 CNOS 的合成,明显增加血管内 NO 含量,引起血管扩张^[13]。

从本实验结果中可以看出, 玉女煎加减方可显著降低糖尿病动物模型的血糖和血脂, 以及改善血液流变性。与目前有关血瘀与糖尿病之间的关系研究进展有一致性。

[参考文献]

- [1] 卜丽霞, 张羽邻. 活血化瘀法在治疗糖尿病中的重要性[J]. 医学创新研究, 2006, 11 (3): 121.
- [2] 于德民, 吴 锐, 尹 淮, 等. 实验性链脲佐菌素糖尿病动物模型的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 1995, 3(2): 105-109.
- [3] 闻智明. 糖尿病中医血证相关因素探讨[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(1): 136-137.
- [4] 褚 伟, 刑燕玲, 祁友松. 微血管动力学异常与糖尿病血瘀症, 气阴两虚证的关系[J]. 中国全科医学, 2004, 7 (10): 756-758.
- [5] 张永杰, 邱晓堂, 吴中虎. 糖尿病中医征候与血流变, 血脂及微量 蛋白尿相关性研究[J]. 中医药学刊, 2004. 22(11): 2048-2049.

- [6] 王 靖, 葛盛芳, 陈 琦, 等. 知母多糖降血糖活性研究[J]. 中草药, 1996, 27(10): 605.
- [7] 王智杰, 苟小林. 麦冬降血糖作用的药效学研究[J]. 中医药学刊, 2003, 21(6): 898-899.
- [8] 李 妮. 葛根素对糖尿病患者糖化血红蛋白、丙二醛及超氧化物歧化酶的影响[J]. 广西医药, 1997, 19(6): 963.
- [9] 王 坚, 陈 敏, 曹 宜, 等. 葛根素、银杏黄酮对蛋白质非酶糖基化的影响[J]. 中药药理与临床, 2000, 16: 13.
- [10] 金惠铭. 丹参素对微循环障碍家兔血管和血浆乳酸含量的影响[J]. 中西医结合杂志, 1985, 5(5): 270.
- [11] 李海泉. 牛膝多糖降糖作用实验研究[J]. 安徽医药, 2004. 8(5): 326-327.
- [12] 冯冰虹, 苏浩冲, 杨俊杰. 桑白皮丙酮提取物舒张血管作用机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2005, 4(16): 247-250.
- [13] 冯冰虹, 苏浩冲, 杨俊杰. 桑白皮非丙酮提取物的药效学研究[J]. 中药材, 2005, 4(28): 322-355.