

扶正化痰活血方对2型糖尿病模型大鼠胰岛素抵抗的影响

冷萍^{1*}, 杨淑萍², 时萍¹, 张洁², 曹志红¹

(1. 山东青岛大学医学院附属医院, 山东 青岛 266003; 2. 山东潍坊市中医院, 山东 潍坊 261042)

[摘要] 目的: 观察扶正化痰活血方对2型糖尿病模型大鼠的降血糖作用和对胰岛素抵抗相关指标的改善作用, 并初步探讨其作用机制。方法: 以链脲佐菌素加高脂饮食造成2型糖尿病胰岛素抵抗大鼠模型, 观察扶正化痰活血方对大鼠空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HBA1C)、血胰岛素含量(FINS)以及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的影响, 并计算胰岛素敏感指数和胰岛素抵抗指数。结果: 扶正化痰活血方不仅可明显降低糖尿病大鼠FBG及HBA1C, 还可以降低FINS水平, 升高IGF-1含量, 使胰岛素敏感指数升高。结论: 扶正化痰活血方具有较好的降血糖、升高胰岛素样生长因子-1含量、改善胰岛素抵抗、防治糖尿病并发症的作用。

[关键词] 扶正化痰活血方; 2型糖尿病; 胰岛素抵抗

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2007)08-0039-03

Effects of Fuzheng Huatan Huoxue Formula on Insulin Resistance in Rat Model with Type 2 Diabetes

LENG Ping^{1*}, YANG Shu-ping², SHI Ping¹, ZHANG Jie², CAO Zhi-hong¹

(1. The Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Qingdao 266003, China;

2. Weifang Traditional Chinese Medical Hospital, Weifang 261042, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Fuzheng Huatan Huoxue Formula on lowering blood sugar and improving related index of insulin resistance (IR) of type 2 diabetic rats. **Methods:** To establish type 2 diabetic rats with IR by injecting STZ and giving fat foods. The effects of Fuzheng Huatan Huoxue Formula on blood sugar, FLNS, HBA1C, IGF-1, insulin resistant index (IRI) and index of insulin sensitivity (ISI) were observed. **Results:** The treatment group has better effects than the control group in lowering blood sugar, HBA1C, insulin and improving IGF-1 and the sensitive index of insulin ($P < 0.05$). **Conclusion:** It is verified that Fuzheng Huatan Huoxue Formula has obvious effects on lowering blood sugar, improving index of insulin resistance (IR), preventing and curing the complications of diabetes.

[Key words] Fuzheng Huatan Huoxue Formula; type 2 diabetes; insulin resistance

胰岛素抵抗是冠心病、糖尿病、高血压、高血脂等多种疾病发生的“共同土壤”。2型糖尿病的主要特征之一就是胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗又可以导

致代偿性胰岛素过多症, 从而加剧糖尿病患者的各种代谢紊乱, 加速各种并发症的发生与发展^[1]。胰岛素抵抗导致糖尿病的机制十分复杂, 目前临床上对胰岛素抵抗仍缺乏有效的防治方法。多年来, 我们应用扶正化痰活血方治疗2型糖尿病的胰岛素抵抗患者, 取得了较好疗效。在降低血糖, 改善胰岛素抵抗的同时, 尚能明显提高患者胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平。为探讨其作用机理, 我们进行了实

[收稿日期] 2007-02-01

[基金项目] 山东省中医药管理局资助课题(2005-083)

[通讯作者] * 冷萍, Tel: (0532) 82911563; E-mail: liangliang7810@sina.com

验研究, 现总结如下。

1 材料

1.1 实验动物与饲料加工 雄性 Wistar 大鼠, 体重 (200 ± 20) g, 周龄 6~8 周, 由山东大学实验动物中心提供, 动物合格证号 SCXK(鲁) 120030004。正常饲料由山东大学药学院药理教研室提供, 高脂高热量饲料由基础饲料加炼猪油、鸡蛋和蔗糖 (1:2:5) 充分混匀后, 压薄饼, 80 °C 烘干灭菌保存备用。

1.2 实验药物 扶正化痰活血方由山东潍坊市中医院药房提供, 制备工艺: 太子参 20 g, 麦冬 20 g, 生地黄 20 g, 茯苓 20 g, 半夏 12 g, 竹茹 10 g, 红花 10 g, 水蛭 6 g, 以上中药加适量水浸泡 2 h, 煎煮, 水沸后小火煎 30 min, 过滤。第 2 次加适量水煎煮, 水沸后小火煎 20 min, 过滤。合并两次滤液, 浓缩至 200% 药液, 冷却后 4 °C 保存待用。盐酸二甲双胍由北京嘉德制药有限公司生产, 批号 041101。

1.3 主要试剂和设备 链脲佐菌素 (STZ): 购自 Sigma 公司; 血胰岛素 (FINS) 放射免疫试剂盒: 北京海科锐生物技术中心产品; 糖化血红蛋白 (HBA1C) 测定试剂盒: 南京建成生物工程研究所产品; 大鼠胰岛素样生长因子-1 ELISA 检测试剂盒: 美国 BPB Biomedicals, Inc。血糖仪及试纸: 美国强生公司产品; RS-232C 型酶标仪, Multiskan MK3, Thermo labsystems 公司; 721 分光光度计: 上海光学仪器厂。

2 实验方法

2.1 糖尿病模型制备^[2] 取健康雄性 Wistar 大鼠 70 只, 体重 (200 ± 20) g, 其中 10 只作为正常对照组。其余大鼠给予高脂肪饲料喂养 3 周后, 禁食 12 h, 然后按 30 mg/kg 体重的剂量腹腔内注射 STZ (柠檬酸缓冲液, pH4.5), 1 次/d, 连续 3 d, 同时给予高脂高热量饲料。在末次注射 4 周后, 挑选空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L 并具有超重高血脂症及高胰岛素血症的大鼠, 确定为实验性 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠 45 只, 随机分为 5 组。

2.2 分组与给药 实验共分为 6 组: 正常对照组, 生理盐水 3 mL/只; 模型对照组, 生理盐水 3 mL/只; 扶正化痰活血方低、中、高剂量组 (剂量分别为 0.101, 0.203, 0.406 g 提取物/kg); 二甲双胍对照组, 0.1 g/kg。均灌胃给药 30 d, 1 次/d。各组均改以基础饲料喂养。

2.3 各项指标的测定 于给药第 31 d 禁食 12 h 后眼眶静脉取血检测血糖 (FBG) 后, 腹腔注射戊巴比

妥钠 (30 mg/kg) 麻醉, 腹主动脉取血, 分离血清, -20 °C 冰箱保存备用。取血清, 按各指标的说明书方法操作, 分别测定血胰岛素 (FLNS), 糖化血红蛋白 (HBA1C), 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 含量; 计算胰岛素敏感性指数^[3] (ISI) = Ln[1/(FINS × FBG)], 胰岛素抵抗指数 (IRI) = (FINS × FBG)/22.5。

2.4 统计学方法 所有计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ (均数 ± 标准差) 表示。多组均数比较用方差分析法。

3 结果

3.1 对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠血糖及糖化血红蛋白的影响 结果见表 1, 模型组大鼠其 FBG 和 HBA1C 水平均明显高于正常组大鼠 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 二甲双胍和扶正化痰活血方给药 3 个剂量均能降低 FBG 和 HBA1C 水平 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。扶正化痰活血方 3 个剂量之间有一定的量效关系。

表 1 对 2 型糖尿病胰岛素抵抗模型大鼠 FBG 及 HBA1C 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

组别	剂量 (g/kg)	FBG (mmol/L)	HBA1C (U/L)
正常对照组	—	5.67 ± 1.58 ²⁾	6.20 ± 1.60 ²⁾
模型对照组	—	15.08 ± 3.12	8.21 ± 1.78
扶正化痰活血方组	0.101	12.39 ± 2.38 ¹⁾	7.23 ± 1.39 ¹⁾
扶正化痰活血方组	0.203	11.28 ± 2.91 ²⁾	6.10 ± 1.43 ²⁾
扶正化痰活血方组	0.406	10.46 ± 2.87 ²⁾	5.66 ± 0.98 ^{2,3)}
二甲双胍组	0.1	8.22 ± 1.96 ²⁾	6.45 ± 1.26 ²⁾

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与二甲双胍组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$, 下同。

3.2 对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠血胰岛素和胰岛素样生长因子-1 含量的影响 结果见表 2, 模型组大鼠的血清 FLNS 含量明显高于正常组 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 二甲双胍和扶正化痰活血方给药 3 个剂量均能降低 FLNS 水平, 差异有显著性 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 且中、高剂量组与二甲双胍组相比作用更明显。模型组 IGF-1 含量明显低于正常组 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 扶正化痰活血方中、高剂量均能明显升高 IGF-1 含量 ($P < 0.01$)。而二甲双胍对 IGF-1 含量无明显的作用。

3.3 对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感指数和胰岛素抵抗指数的影响 结果见表 3, 与正常组比较, 模型组大鼠的胰岛素敏感指数明显降低, 而胰岛素抵抗指数明显升高。扶正化痰活血方中、高剂量组均能升高胰岛素敏感指数, 3 个剂量组均能降低胰岛素抵抗指数 ($P < 0.01$), 具有显著改善胰岛

素抵抗的作用。在高剂量时其改善作用明显优于二甲双胍组。

表 2 对 2 型糖尿病胰岛素抵抗模型大鼠
FLNS 及 IGF-1 的影响($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	剂量(g/kg)	FLNS(mol/L)	IGF-1(ng/mL)
正常对照组	—	22.30 ± 6.23 ²⁾	278.57 ± 25.99 ²⁾
模型对照组	—	54.81 ± 14.73	198.16 ± 20.06
扶正化痰活血方组	0.101	46.59 ± 10.55 ¹⁾	200.26 ± 23.00
扶正化痰活血方组	0.203	39.86 ± 9.41 ^{2,3)}	277.30 ± 26.61 ^{2,4)}
扶正化痰活血方组	0.406	30.58 ± 7.23 ^{2,3)}	297.35 ± 27.09 ^{2,4)}
二甲双胍组	0.1	46.70 ± 9.06 ¹⁾	202.74 ± 17.13

表 3 对 2 型糖尿病胰岛素抵抗模型大鼠
ISI 及 IRI 的影响($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	剂量(g/kg)	ISI	IRI
正常对照组	—	- 4.84 ± 0.32 ²⁾	5.62 ± 1.69 ²⁾
模型对照组	—	- 6.72 ± 0.47	36.73 ± 4.52
扶正化痰活血方组	0.101	- 6.36 ± 0.28	25.65 ± 5.11 ²⁾
扶正化痰活血方组	0.203	- 6.11 ± 0.39 ¹⁾	19.98 ± 3.56 ²⁾
扶正化痰活血方组	0.406	- 5.75 ± 0.27 ^{2,3)}	14.22 ± 3.18 ^{2,4)}
二甲双胍组	0.1	- 5.97 ± 0.41 ²⁾	17.06 ± 3.72 ²⁾

4 讨论

在临床上, 2 型糖尿病胰岛素抵抗病人辨证多以气阴两虚为本, 痰浊瘀血为标, 故提出固本调肝、化痰活血为基本治疗大法^[4]。在此基本理论指导下, 立足于整体调节, 辨证施治, 并结合多年临床实践, 精心选用中药制成的益气养阴、化痰去瘀之扶正化痰活血方在临床取得了较好的疗效。

在本实验中, 大鼠注射 STZ 后, 再喂饲高糖高脂饲料诱导 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠模型, 出现高血糖, 高胰岛素血症, 胰岛素抵抗和糖脂代谢紊乱, 以及抗氧化能力降低等病理生理的改变, 与文献所述一致^[5], 说明以高胰岛素血症和胰岛素抵抗为特征的 2 型糖尿病动物模型建立成功。

研究表明, 扶正化痰活血方对糖尿病大鼠的血糖有显著的降低作用, 在血糖下降的同时, 血胰岛素水平也明显下降, 胰岛素敏感性显著上升, 同时还具有降低糖化血红蛋白的作用, 大剂量组更为明

显。扶正化痰活血方大剂量组在除血糖值以外的各项指标上均优于阳性对照药二甲双胍组。值得一提的是, 扶正化痰活血方能提高 IGF-1 含量水平。IGF-1 与胰岛素结构相似, 由肝脏和多个其它组织分泌, 它具有胰岛素样作用, 有实验表明 2 型糖尿病患者血清 IGF-1 降低是由于胰岛素抵抗所引起^[6]的。虽然 IGF-1 的降糖能力仅是胰岛素的 1/13, 但它可改善糖尿病患者的血糖状态, 且能抑制肝糖释出, 增加葡萄糖转化^[7], 从而有效的改善胰岛素抵抗^[8]。扶正化痰活血方能增加胰岛素敏感性, 其机理可能与本药物能提高 IGF-1 水平有关。

临床实践证明改善胰岛素抵抗不仅可以有效地降低血糖, 而且可以预防并发症的发生。本研究结果证实扶正化痰活血方不仅有较好地降血糖作用, 还有显著地降低糖化血红蛋白、提高胰岛素样生长因子-1 含量、改善胰岛素敏感性的作用, 值得进一步研究和推广。

[参考文献]

[1] 沈稚舟, 吴松华, 邵福源, 等. 糖尿病慢性并发症[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999. 13-17.

[2] 于德, 吴锐, 尹潍, 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] 李秀均. 胰岛素抵抗综合征[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 44-57.

[4] 庆方, 潘竞镛, 肖柳英, 等. 葛根素对胰岛素抵抗-高血压大鼠胰岛素敏感性的增强作用和降糖降脂作用[J]. 中医研究, 2006, 19(3): 14-17.

[5] 刘永玉, 毛良, 莫启忠, 等. 实验性 NIDDM 大鼠的胰岛素抗性[J]. 中国病理生理杂志, 1991, 7(4): 422-424.

[6] Hopkins K D, Holdantay I M. Insulin secretion and insulin-like growth factor-1 levels in active and controlled acromegaly [J]. Clin Endocrinol, 1992, 36(1): 53-57.

[7] Cotterill A M. The therapeutic potential of recombinant human insulin-like growth factor-1 [J]. Clin Endocrinol, 1992, 37(1): 11-16.

[8] Hsu F L, Liu IM, Kuo D H, et al. Anti-hyperglycemic effect of puerarin in streptozotocin induced diabetic rats [J]. J Nat Prod, 2003, 66(6): 788-792.