

化痰方及化痰活血方对糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响

李学军^{1*}, 杨叔禹¹, 王丽英¹, 陈 福²

(1. 福建医科大学附属厦门第一医院, 厦门市中西医结合糖尿病研究所, 福建 厦门 361003;
2. 厦门大学医学院, 福建 厦门 361003)

[摘要] 目的: 探讨化痰方及化痰活血方对改善糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响。方法: 以高热量饲料加小剂量链脲佐菌素(STZ)建立接近于人类 2 型糖尿病的糖尿病大鼠模型, 随机分为糖尿病组、化痰方组及化痰活血组, 以正常大鼠为对照组。观察化痰方和化痰活血方在降血糖、调节血脂紊乱、改善胰岛素抵抗作用等方面的影响并比较其异同。结果: 两种功效的中药复方均能显著降低血糖、调节血脂紊乱, 并能改善胰岛素抵抗, 增加胰岛素敏感性。但化痰活血组在提高胰岛素敏感性方面的疗效优于化痰方组($P < 0.05$)。结论: 具有化痰和化痰活血功效的中药复方均能改善胰岛素抵抗, 但化痰活血中药复方的作用更明显。

[关键词] 化痰方; 化痰活血方; 胰岛素抵抗; 糖尿病; 实验研究

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2006)05-0037-03

胰岛素抵抗是指机体组织或靶细胞对胰岛素作用缺乏正常反应, 其敏感性或/和反应性降低的一种病理状态。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。中医学者对中医药治疗胰岛素抵抗进行了大量的研究。近年来, 从痰瘀论治胰岛素抵抗已形成共识, 深入研究化痰法和化痰活血法改善胰岛素抵抗的作用机制具有重要的意义。笔者以高热量饲料加小剂量链脲佐菌素(STZ)建立的接近于人类 2 型糖尿病的糖尿病大鼠为模型, 研究化痰方和化痰活血方在降血糖、调节血脂紊乱、改善胰岛素抵抗作用等方面的影响并比较其异同, 为提高中医药防治糖尿病的疗效提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康 Wistar 大鼠, 雌雄各半, 体重 200~250g, 由厦门大学实验动物中心提供。

1.2 药物与试剂 链脲佐菌素(STZ)购自美国 Sigma 公司, 以 0.1mol/L, pH4.5 柠檬酸缓冲液溶解, 新鲜配制而成。血糖(BG)测定试剂盒、血甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白

胆固醇(LDL-c)测定试剂盒购自上海九强生物技术有限公司; 胰岛素(Ins)测定试剂盒购自美国 DRG 公司。化痰方由《和剂局方》之二陈汤加味而成, 由半夏、陈皮、茯苓、南星、僵蚕及甘草组成, 按比例为 1:1:1.5:1:1.5:0.5; 化痰活血方在化痰方的基础上加丹参及地龙组成, 比例为 1:1:1.5:1:1.5:0.5:1.5:1.5。上述中药购自厦门市中医院中药房。由该院药剂科制备成浓缩液: 将上述药物用冷水煎煮 0.5h 后, 滤出药汁, 药渣加入清水再煎 15min 过滤取汁, 将两次所滤药液混合后过滤并浓缩, 再用 60% 醇沉 24h 后再过滤一次, 浓缩成含生药 2g/mL。

1.3 主要仪器 全自动生化分析仪为日本 Hitachi 公司产品; 721 型分光光度计为上海精密科学仪器有限公司产品。

1.4 方法

1.4.1 糖尿病大鼠模型的建立 实验用大鼠饲养一周以适应环境, 随机抽取 12 只为正常对照组, 喂以普通饲料(其中碳水化合物 60%、蛋白质 22%、脂肪 10%、其它 8%。脂肪以豆油为主), 其余动物喂以高热量饲料(其中碳水化合物 40%、蛋白质 13%、脂肪 40%、其它 7%。脂肪以动物油脂为主)。2 个月, 正常对照组的大鼠一次性腹腔注射 0.1mol/L pH4.2 枸橼酸缓冲液, 其余则一次性腹腔注射 STZ 25mg/kg (STZ 溶于 0.1mol/L pH4.2 枸橼酸缓冲液中)。72h 后查血糖(BG) ≥ 16.7 mmol/L 为糖尿病大鼠。

[收稿日期] 2005-08-03

[基金项目] 福建省卫生厅资助项目(No. 2002Y05); 厦门市卫生局重点科研计划项目

[通讯作者] 李学军, Tel: (0592) 2202207

1.4.2 分组及给药 模型成功后即开始分组并进行药物干预。将糖尿病大鼠随机均分为 3 组,即糖尿病组、化痰方组及化痰活血方组,每组 12 只。化痰方组及化痰活血方组均按成人(60kg)剂量的 10 倍灌胃(16g 生药/kg),正常对照组和糖尿病组则灌以等量的自来水,连续给药 16 周。

1.4.3 观察指标及检测方法

1.4.3.1 体重测量 分别于饲养前、造模前、造模后 8 周及造模后 16 周,测量各组实验动物体重。

1.4.3.2 BG 及胰岛素(INS)的测定 分别于造模前、造模后 8 周及造模后 16 周禁食 12h 后,从心脏采血检测血糖,采用氧化酶法。于实验结束时测 INS,采用 ELISA 法,按照试剂盒说明书进行操作,用 721 型分光光度计测定其吸光度。

1.4.3.3 胰岛索敏感指数(ISI)的计算 参照李光

伟等^[1]的计算方法,ISI 为空腹血糖与胰岛素乘积的倒数,取其自然对数。

1.4.3.4 血脂的测定 血清 TG、HDL-c、LDL-c 的测定均按照试剂盒说明书进行,采用全自动生化分析仪测定其吸光度。

1.5 统计学处理 应用 SPSS10.0 统计软件进行数据处理分析,所有指标均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析。

2 结果

2.1 各组动物体重变化情况(见表 1) 各组动物体重较饲养前均有明显增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。实验结束时,与正常对照组比较,糖尿病组、化痰方组及化痰活血方组动物体重均有不同程度的升高,以糖尿病组升高最为显著($P < 0.01$)。化痰方组与化痰活血方组比较无差异($P > 0.05$)。

表 1 各组动物体重的变化情况

组别	体重(g)			
	饲养前	造模前	造模后 8 周	造模后 16 周
正常对照组	237.50 ± 15.42	289.33 ± 27.27 ¹⁾	309.42 ± 30.48 ¹⁾	318.50 ± 39.74 ¹⁾
糖尿病组	240.42 ± 15.68	363.50 ± 24.44 ^{2,3)}	396.45 ± 27.08 ^{2,3)}	412.25 ± 23.58 ^{2,3)}
化痰方组	239.33 ± 12.96	357.67 ± 37.93 ^{2,3)}	329.47 ± 33.54 ^{2,3,4)}	387.50 ± 42.82 ^{2,3,4)}
化痰活血组	238.33 ± 14.56	369.33 ± 29.21 ^{2,3)}	361.48 ± 31.33 ^{2,3,4)}	389.42 ± 29.07 ^{2,3,4)}

注:与饲养前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组比较³⁾ $P < 0.01$;与糖尿病组比较⁴⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 各组动物血糖变化及胰岛素检测结果(见表 2)

造模后,除正常对照组外,各组动物血糖水平均较造模前有显著升高($P < 0.01$)。实验结束时,与正常对照组比较,各组动物血糖水平仍有显著的升高($P < 0.01$);与糖尿病组比较,化痰方组及化痰活血组

的血糖水平有所降低($P < 0.05$),同时 INS 水平显著降低($P < 0.01$),ISI 明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。说明这两种功效的中药均有一定的增加胰岛素敏感性,降低糖尿病大鼠的血糖和胰岛素水平,但化痰活血组作用更佳($P < 0.05$)。

表 2 血糖及胰岛素检测情况

组别	BG(mmol/L)			INS(mU/L)	ISI
	造模前	造模后 8 周	造模后 16 周		
正常对照组	5.38 ± 0.96	5.46 ± 0.39	5.66 ± 0.50	30.54 ± 5.63	- 5.12 ± 0.35
糖尿病组	5.40 ± 0.37	20.52 ± 1.70 ^{2,3)}	20.66 ± 3.77 ^{2,3)}	47.49 ± 6.57 ³⁾	- 6.81 ± 0.37 ³⁾
化痰方组	5.34 ± 0.32	17.34 ± 1.60 ^{2,3,4)}	16.87 ± 1.59 ^{2,3,4)}	40.23 ± 6.76 ⁵⁾	- 6.47 ± 0.19 ⁴⁾
化痰活血组	5.27 ± 0.29	16.76 ± 2.86 ^{2,3,4)}	14.43 ± 3.17 ^{2,3,4)}	34.44 ± 4.98 ⁵⁾	- 6.19 ± 0.32 ^{5,6)}

注:与造模前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与正常对照组比较³⁾ $P < 0.01$;与糖尿病组比较⁴⁾ $P < 0.05$,⁵⁾ $P < 0.01$;与化痰方比较⁶⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 各组动物血脂检测结果(见表 3) 实验结束时,除正常对照组外,各组大鼠血清 TG 及 LDL-c 均显著升高,HDL-c 则显著降低,与正常对照组比较差异显著($P < 0.01$);经药物干预后,与糖尿病组比较,化痰方组及化痰活血方组的大鼠血清 TG 及 LDL-c 水平有所降低,HDL-c 水平则有升高($P < 0.05$),但这两组之间比较无差异。

表 3 血脂检测情况表

组别	TG(mmol/L)	LDL-c(mmol/L)	HDL-c(mmol/L)
正常对照组	5.66 ± 0.50	0.72 ± 0.24	1.64 ± 0.16
糖尿病组	20.66 ± 3.77 ¹⁾	4.87 ± 0.86 ¹⁾	1.01 ± 0.15 ¹⁾
化痰方组	11.87 ± 1.59 ^{1,2)}	2.79 ± 0.56 ^{1,2)}	1.35 ± 0.18 ^{1,2)}
化痰活血组	11.43 ± 1.17 ^{1,2)}	2.28 ± 0.30 ^{1,2)}	1.36 ± 0.17 ^{1,2)}

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$;与糖尿病组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

糖尿病的病因与发病机制尚未完全阐明。在 2 型糖尿病的发病机理和病理生理中, 环境因素如高脂高热量饮食所致的超重及肥胖在胰岛素抵抗的发生中起着至关重要的作用。胰岛素抵抗也是糖尿病患者产生多种慢性并发症的重要因素^[2]。长期高脂高热量饮食导致大鼠肥胖、胰岛素抵抗的同时, 以小剂量的 STZ 引起胰岛功能的轻度破坏, 便可造成类似人类 2 型糖尿病的动物模型^[3]。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 型糖尿病的显著特征。

本实验比较了化痰方和化痰活血方在降血糖、调节血脂紊乱、改善胰岛素抵抗作用等方面的差异, 结果表明, 这两种功效的中药均有降血糖的作用, 也能改善血脂紊乱, 即降低大鼠血清 TG 及 LDL-c 水平, 升高 HDL-c 水平。两组中药在降血糖和改善血

脂紊乱方面进行比较无差异。两组中药复方都能明显提高糖尿病大鼠的胰岛素敏感性, 改善其胰岛素抵抗状态, 但两组之间进行比较, 化痰活血方组中药的疗效要优于化痰方组。笔者认为, 由于痰浊内聚, 注入血脉, 滞塞脉络, 日久必营血瘀滞, 痰瘀互结。因此在治疗上运用化痰活血法治疗胰岛素抵抗的疗效要优于单纯化痰法。

[参考文献]

- [1] 李光伟, 潘孝仁, Lillioja, 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): 656-659.
- [2] Fujimoto WY. The importance of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. Am J Med, 2000, 108(6A): 9s-14s.
- [3] 杨架林, 李果, 刘优萍, 等. 长期高脂饮食加小剂量链脲佐菌素建立人类普通 2 型糖尿病大鼠模型的研究[J]. 中国实验动物学报, 2003, 11(9): 138-141.