

乌梅丸治疗糖尿病的拆方研究

张小欢^{1*}, 胡建平², 李 瑛¹

(1. 江西中医学院, 江西 南昌 330006; 2. 江西省中医药研究院, 江西 南昌 330077)

[摘要] 目的: 以“消渴从肝论治”立论, 以乌梅丸作为治疗糖尿病的基础方, 从实验研究方面, 探讨乌梅丸的组方规律及其在糖尿病治疗中的作用和机制。方法: 取SD大鼠腹腔注射四氧嘧啶, 建立类I型糖尿病大鼠模型, 然后随机分乌梅丸全方组、酸味组、苦味组、甘味组、辛味组和消渴丸组、模型组, 并设空白对照组, 给药2周后摘眼球取血, 检测血糖、血胰岛素及血清甘油三酯和总胆固醇, 并剖取胰腺组织制备病理切片以观察药物对胰岛的影响。结果: 各拆方组中, 苦味组血糖值降低最为明显, 辛味组在一般状况的改善和血清甘油三酯和总胆固醇的降低作用方面效果最为明显。而在降血糖、降血脂、改善一般状况的综合作用上, 全方组优于其它各拆方组, 效果最佳。结论: ①乌梅丸具有降血糖作用, 其作用机理可能是促进胰岛 β 细胞再生和功能恢复、刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素、增加外周组织对葡萄糖的利用等多方面的综合作用而实现的。②乌梅丸对于糖尿病大鼠具有良好的改善一般状况的作用。③乌梅丸方各组分中, 苦味的黄连、黄柏具有较好的降血糖作用, 辛味的附子、桂枝、细辛、川椒等具有较好的降血脂和改善一般情况的作用。

[关键词] 乌梅丸; 拆方; 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)09-0041-04

Study on Separated Recipes of Dark Plum Pill in Treating Diabetes

ZHANG Xiao-huan¹, HU Jian-ping², LI Ying¹

(1. Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China

2. Jiangxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330077, China)

[Abstract] **Subject:** Based on the theory of treating polydipsia in diabetes through adjusting liver's function, choose Dark plum pill(DPP) as the basic recipe of treating polydipsia in diabetes, and study the effect and mechanism in experiment. **Method:** Take SD rats and set up hyperglycemia models induced by alloxan. Then rats were randomly divided into seven groups: DPP group, pathology group, sour flavour(SF) group, bitter flavour(BF) group, sweet flavour(SF) group, pungent flavour(PF) group and Xiaoke Wan(XKW) group, and take another 12 normal rats as normal group. After two weeks of treatment, rats were examined via routine methods for the measurements of the fasting blood sugar, insulin, triglyceride, cholesterol, and to take the pathological examination of the pancreas. **Result:** Among separated recipes groups, the BF group's BS decreased most evidently, and so did the PF group in blood lipid. But on the comprehensive effect of BS, blood lipid and general state, DPP group was better than other groups evidently. **Conclusion:** DPP can decrease blood sugar, blood lipid and ameliorate general state. The possible mechanism is as follows: DPP may facilitate the regeneration of pancreatic island β -cell and the restore of β -cell function, stimulate excretion of the β -cell, increase the sugar utilization of peripheral tissue and increase the number of glycogen in liver.

[收稿日期] 2005-12-30

[基金项目] 江西省教育厅2003年资助项目

[通讯作者] * 张小欢, Tel: (0791) 7118826; E-mail: zxh7802@sina.com

[**Key words**] Dark plum pill; Separated recipes study; Diabetes mellitus; Experiment research

近年来,有不少关于对糖尿病从肝论治的报道,效果明显。我们以厥阴主方乌梅丸为基础方加减运用于临床亦取得良好疗效。本实验即在此基础上,以乌梅丸为研究对象,通过对糖尿病大鼠治疗的实验研究,以进一步探讨乌梅丸对糖尿病的治疗机制及其组方规律。

1 实验材料

1.1 实验动物 SD 大鼠 130 只,雌雄各半,体重 $240\text{g} \pm 10\text{g}$,由江西医学院实验动物中心提供。

1.2 药品与试剂 消渴丸:广州中一药业有限公司生产,批号: F01076。乌梅丸水煎剂,按《伤寒论》原方比例折算,处方如下:乌梅 60g、附子 9g、干姜 12g、细辛 3g、川椒 9g、桂枝 9g、黄柏 12g、黄连 30g、党参 15g、当归 9g,由江西省中医院中药房提供。四氧嘧啶(ALZ):为 sigma 公司产品。血清胰岛素测定试剂盒:深圳拉尔文生物工程技术有限公司。葡萄糖测定试剂盒:批号: ZG4001;血清总胆固醇测定试剂盒:批号: ZG4003;血清甘油三脂测定试剂盒:批号: ZG4004;济南希森美康医用电子有限公司。

1.3 主要仪器 Sysmex Chemix-180 全自动生化仪:日本 Sysmex Corporation; γ 放射免疫计数器(FJ-2008P):西安国营二六二厂;TG328 型电光分析天平:上海天平仪器厂;显微镜成像系统:奥林巴斯 BX41。

2 实验方法

2.1 药物和试剂的配制 消渴丸:临用前加蒸馏水,研碎配成 80% 的混悬液。乌梅丸:将组成药物按性味分为乌梅丸全方组、酸味组(乌梅,白醋渍一宿)、苦味组(黄连+黄柏)、辛味组(附子+干姜+细辛+川椒+桂枝)及甘味组(人参+当归)五组,按处方药量分别加水煎煮,共 2 次,将两次水煎液混匀再减压浓缩、过滤,使全方过滤液的浓度为每 1mL 药物含量约相当于生药 2.8g,其它各拆方组浓度按乌梅丸组方比例折算,即酸味组 1.0g/mL,苦味组 0.7g/mL,甘味组 0.4g/mL,辛味组 0.7g/mL。过滤液于 4℃ 冰箱保存备用。四氧嘧啶:临用前以生理盐水配成 1% 的四氧嘧啶溶液。

2.2 造模 取大鼠 115 只,禁食不禁水 12h 后,按 120mg/kg 体重隔日腹腔注射 ALZ 溶液,第 4 天及 1 周后测空腹血糖,血糖稳定在 $11.1 \sim 25\text{mmol/L}$ 者即

视为造模成功,取其中 84 只分组实验,余淘汰。

2.3 分组及给药 将造模成功的大鼠按体重随机分为 7 组,每组 12 只,分别为乌梅丸全方组、酸味组、苦味组、甘味组、辛味组、消渴丸组及模型组,给予相应药液。另取 12 只健康大鼠作为空白组,给予生理盐水。各组均于上午 8:30~9:00 灌胃给药,给药剂量为 1mL/100g 体重,即全方组 28g/kg,酸味组 10g/kg,苦味组 7g/kg,甘味组 4g/kg,辛味组 7g/kg,消渴丸组 8g/kg,1 次/日,相当于成人用量的 10 倍,连续给药 2 周。

2.4 检测指标和方法

2.4.1 一般情况 包括毛色、活动度、饮食、尿量及尿糖等,尿量通过垫料的干湿度间接观察(每天于上午、下午及晚上各更换垫料 1 次),尿糖于早晨以尿糖试纸检测。

2.4.2 给药前血糖 禁食不禁水 6h,从球后静脉丛采血 1mL,离心、取上清液,以全自动生化仪测定含量。

2.4.3 给药后血糖、血清总胆固醇和甘油三脂 给药 2 周,于末次给药 24h 后,禁食不禁水 6h,摘眼球采血 2mL,离心,取上清液,以全自动生化仪测定含量。

2.4.4 血清胰岛素 摘眼球采血 2mL,离心,取上清液,放射免疫法测定含量。

2.4.5 病理切片 动物处死后,立即取出胰腺组织(连同脾脏一起取出)入福尔马林液固定,3 天后,切取胰尾部(近脾脏处)脱水、包埋、切片、脱腊至水,再进行 HE 染色。观察大鼠胰岛及胰岛细胞的变化,计数在低倍镜(10×10 倍)下一个视野中的胰岛个数,每样本取五个视野,计算胰岛总数。胰岛总数 > 20 个为“+”级, $10 \sim 20$ 个为“++”级, < 10 个为“+++”级。

2.5 统计学方法 各组数据均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用单因素方差分析。胰腺病理数据采用 Ridit 分析。

3 结果

3.1 各组一般状况的比较 模型组和各治疗组在腹腔注射 ALZ 后,3~4d 即相继出现明显多饮、多尿症状,尿糖阳性,活动减少,精神倦怠,弓背,毛直立枯槁,部分大鼠出现腹泻,食量变化不大;治疗 2~3d

后, 全方组及苦味组即可见尿量减少, 全方组与辛味组较为活跃; 治疗两周后, 各治疗组饮水量与尿量均有不同程度改善, 其中全方组、苦味组、消渴丸组减少最为明显, 部分大鼠尿糖转阴, 酸味组、辛味组其次, 甘味组改变不明显; 活动度以全方组和辛味组为优, 消渴丸组与甘味组较差。

3.2 各组空腹血糖的比较 见表 1。

表 1 乌梅丸对糖尿病大鼠血糖的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	n	给药前	给药 14d 后
			空腹血糖值 (mmol/L)	空腹血糖值 (mmol/L)
空白组	—	11	3.56 ± 0.41	3.69 ± 0.68
模型组	—	9	17.43 ± 1.62 ¹⁾	19.82 ± 3.75 ¹⁾
酸味组	10	10	18.22 ± 2.49 ¹⁾	15.56 ± 2.81 ^{1,3,5,7)}
苦味组	7	11	19.25 ± 2.41 ¹⁾	9.38 ± 2.11 ^{1,3,6)}
甘味组	4	9	18.31 ± 1.69 ¹⁾	16.89 ± 1.89 ^{1,2,5,7)}
辛味组	7	10	17.89 ± 2.77 ¹⁾	12.01 ± 1.86 ^{1,3,5,7)}
全方组	28	11	18.40 ± 2.43 ¹⁾	7.57 ± 2.54 ^{1,3)}
消渴丸组	8	9	19.41 ± 2.15 ¹⁾	6.86 ± 3.08 ^{1,3)}

注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$; 与乌梅丸全方组比较⁴⁾ $P < 0.05$, ⁵⁾ $P < 0.01$; 与消渴丸组比较⁶⁾ $P < 0.05$, ⁷⁾ $P < 0.01$ (下同)。

3.3 各组血清胰岛素的比较 见表 2。

表 2 乌梅丸给药 14d 后对糖尿病大鼠血清胰岛素的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	n	血清胰岛素(mmol/L)
空白组	—	11	28.39 ± 2.66
模型组	—	9	14.83 ± 2.91 ¹⁾
酸味组	10	10	18.01 ± 2.04 ^{1,3,5,7)}
苦味组	7	11	20.99 ± 2.26 ^{1,3,5,6)}
甘味组	4	9	18.01 ± 2.17 ^{1,3,5,7)}
辛味组	7	10	19.74 ± 1.75 ^{1,3,5,7)}
全方组	28	11	24.99 ± 3.51 ^{1,3,5)}
消渴丸组	8	9	23.53 ± 1.64 ^{1,3)}

3.4 各组血清 TC、TG 的比较 见表 3。

表 3 乌梅丸给药 14d 后对糖尿病大鼠血清 TC、TG 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	n	血清 TG(mmol/L)	血清 TC(mmol/L)
空白组	—	11	0.45 ± 0.036	4.22 ± 0.88
模型组	—	9	1.03 ± 0.066 ¹⁾	5.17 ± 0.96 ¹⁾
酸味组	10	10	0.67 ± 0.044 ^{1,3,5,7)}	4.78 ± 0.92 ⁴⁾
甘味组	7	11	0.70 ± 0.052 ^{1,3,5,7)}	5.25 ± 0.60 ^{1,4)}
甘味组	4	9	0.66 ± 0.064 ^{1,3,5,7)}	5.21 ± 0.98 ^{1,4)}
辛味组	7	10	0.56 ± 0.069 ^{1,3,4,7)}	4.38 ± 0.86 ²⁾
全方组	28	11	0.51 ± 0.047 ^{1,3)}	4.34 ± 0.76 ²⁾
消渴丸组	8	9	0.63 ± 0.046 ^{1,3,5)}	4.53 ± 0.82

3.5 对胰腺组织病理变化的影响 见表 4。

表 4 乌梅丸给药 14d 后对糖尿病大鼠胰岛病理改变的影响

组别	剂量 (g/kg)	n	级别(例数)			R 值	U 值
			+	++	+++		
空白组	—	11	10	1		0.217	3.437 ²⁾
模型组	—	9	0	1	8	0.709	-3.189
酸味组	10	10	3	3	4	0.540	-0.463
苦味组	7	11	5	4	2	0.422	0.952
甘味组	4	9	1	2	6	0.685	-2.029 ¹⁾
辛味组	7	10	3	5	2	0.477	0.261
全方组	28	11	7	3	1	0.334	2.015 ¹⁾
消渴丸组	8	9	2	3	4	0.650	-1.648

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

病理结果显示: 全方组胰岛细胞形态、数量、密度相对于模型组有明显改善, 接近于空白组; 乌梅丸方内比较, 苦味组优于酸味组、辛味组、甘味组, 但与全方组相比仍有较大差距; 甘味组、消渴丸组与模型组比较改善不明显。

4 讨论

乌梅丸出自《伤寒论》厥阴篇, 笔者认为糖尿病的发病与厥阴肝的功能失调有着密切的关系, 正如郑钦安在《医理真传》中指出: “消证生于厥阴风木主气, 盖以厥阴下水而上火, 风火相煽, 故生消渴诸症。”^[1] 治病求本, 因此选择了乌梅丸作为治疗糖尿病的基础方。

乌梅丸是以中药性味组方的代表方, 诚如《金匱要略》所述: “见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾; ……(不可) 惟治肝也”, 用药则当“补用酸, 助用焦苦, 益用甘味之药调之”, 而“其法悉备于乌梅丸之中”(《金匱要略浅注》)。乌梅丸为寒热并用、攻补兼施之剂, 且悉备酸苦甘辛之味。方中重用醋渍乌梅为君, 具酸敛、生津之效以敛泄肝木, 助厥阴春生之气, 而风消火灼之虑消于无形。臣以甘味而补虚, 人参益气以扶脾, 当归补血而柔肝。同时, 配以辛温之干姜、附子、蜀椒、细辛、桂枝温补肾阳, 暖脾和中为佐使, 而桂枝又可蒸化膀胱而强其气化功能。更佐黄连、黄柏味苦性寒以清其郁火。此外, 辛甘合用可化阳, 酸甘相合可坚阴。如此, 阴阳得以调和, 寒热更可平定。诸药合用, 三阴并治, 可使水暖、土和、木达, 以成温脏、泄热、条肝、补肝之功。正因乌梅丸以性味而组方, 故本实验采用以性味为依据, 将其分为酸、苦、甘、辛四味而进行实验研究。

本实验过程和各项指标的变化显示,乌梅丸在降血糖、血脂及胰岛的保护作用等方面均有着确切疗效。从全方组与苦味组的血糖检测结果比较来看,两组并无显著差异,推测乌梅丸的降糖作用可能主要来自于苦味的黄连、黄柏。但苦味组在一般状况的改善及胰岛的保护作用等方面却远不及乌梅丸全方。在一般状况和血脂的改善上,辛味组较其它拆方组更为明显,但其降糖效果却较差。而在胰岛保护作用方面,各组分都有一定的改善趋势,但均不及乌梅丸全方。因此,乌梅丸对糖尿病的作用应为各组分的综合协同结果。

结合各指标可以推测,消渴丸的作用主要在于刺激胰岛 β 细胞的分泌,而乌梅丸除此之外,尚对受损的胰岛 β 细胞有修复和再生作用,且其作用以苦味组黄连、黄柏的效果为主。辛味组药物可能主要还存于外周作用。纠正糖、脂代谢紊乱。提高免

疫力,从而改善一般状况。另外,甘味组在整个实验过程中效果并不理想,与相关报导不相符合,有待于进一步研究、探讨。而作为方中君药的酸味组在各指标的改善中,亦有一定的作用,但不如苦味和辛味两组的效果突出,尚不能判断其作用趋向。

综上,乌梅丸在糖尿病的治疗中有很好的整体疗效,其作用较之各拆方组,疗效最佳,是各组药物综合治疗的结果,充分体现了乌梅丸配伍的合理性和科学性。此外,从乌梅丸对一般状况的改善和胰岛的保护作用来看,推测其在2型糖尿病及其并发症的治疗上将会发挥更为理想的治疗效果,这也是目前中医药在治疗糖尿病上的一个主要突破点。

[参考文献]

- [1] 郑钦安. 医理真传[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998. 93.