

芪蓝糖脂宁对糖尿病高脂血症大鼠 TXB₂ 与 6-Keto-PGF_{1α} 含量的影响

张德芹, 高学敏, 张建军, 王 停, 王景霞, 胡素敏, 李 伟
(北京中医药大学, 北京 100029)

摘要:目的: 探讨芪蓝糖脂宁胶囊改善实验性糖尿病合并高脂血症大鼠血液高凝状态的作用机理。方法: 采用高糖高脂饲料喂饲 2 个月, 小剂量(30mg·kg⁻¹) 一次性腹腔注射 2% 链脲佐菌素(STZ) 的方法复制糖尿病合并高脂血症大鼠模型, 造模成功后, 灌胃给药, 连续 30d, 测定各组大鼠血糖, 血清脂质和血浆血栓素 B₂(TXB₂) 与 6-酮-前列腺素 F_{1α}(6-Keto-PGF_{1α}) 的含量。结果: 芪蓝糖脂宁胶囊能明显降低实验大鼠血糖及血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C) 的含量, 升高高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C) 的含量, 降低血浆 TXB₂ 含量, 升高 6-Keto-PGF_{1α} 含量, 使 TXB₂/6-Keto-PGF_{1α} 比值下降。结论: 芪蓝糖脂宁胶囊可通过调整 TXB₂ 与 6-Keto-PGF_{1α} 平衡失调, 改善血液高凝状态, 从而为该药防治糖尿病血管病变提供实验依据。

关键词: 芪蓝糖脂宁胶囊; 糖尿病; 高脂血症; 血糖; 血脂; 血栓素 B₂; 6-酮-前列腺素 F_{1α}

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2005)02-0043-03

Effects of Qilan Tangzhi Ning on TXB₂ and 6-Keto-PGF_{1α} in Rats with Diabetes Mellitus and Hyperlipemia

ZHANG De-qin, GAO Xue-min, ZHANG Jian-jun, WANG Ting, WANG Jing-xia, HU Su-min, LI Wei
(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Objective: To study the mechanism of Qilan Tangzhi Ning capsule improving the blood stagnation in rats with diabetes mellitus and hyperlipemia. Methods: Rats were fed with high sugar and fat food for 2 months, then 2% streptozocin(STZ, 30mg·kg⁻¹) was injected intraperitoneally to induce hyperglycemia and hyperlipemia. After the model rats were administrated drugs for 30 days, the blood glucose, the serum lipids, the plasma TXB₂ and 6-Keto-PGF_{1α} were detected. Results: Qilan Tangzhi Ning capsule could decrease the FBG and the serum TC, TG, LDL-C, increase HDL-C, decrease the TXB₂, increase the 6-Keto-PGF_{1α} and decrease TXB₂/6-keto-PGF_{1α}. Conclusion: Qilan Tangzhi Ning Capsule can adjust the balance of TXB₂ and 6-Keto-PGF_{1α} to improve the blood stagnation, and prevent pathological changes of blood vessels in diabetes mellitus accordingly.

Key words: Qilan Tangzhi Ning; diabetes mellitus; hyperlipemia; blood glucose; blood lipid; TXB₂; 6-Keto-PGF_{1α}

芪蓝糖脂宁胶囊为临床治疗 2 型糖尿病合并高脂血症的经验组方, 由黄芪、绞股蓝、葛根、黄精、何首乌等药物组成, 具有益气养阴, 化瘀降浊之功, 用于 2 型糖尿病合并高脂血症疗效显著。本实验在芪蓝糖脂宁胶囊降糖、调脂实验研究的基础上, 通过观察芪蓝糖脂宁胶囊对实验性糖尿病合并高脂血症大鼠血浆 TXA₂ 和 PGI₂ 最终代谢产物 TXB₂ 和 6-Keto-PGF_{1α} 含量的影响, 旨在探讨芪蓝糖脂宁胶囊改善实验性糖尿病合并高脂血症大鼠血液高凝状态的作用

机理。现将结果报告如下:

1 实验材料

1.1 药物 芪蓝糖脂宁胶囊, 由北京中医药大学基础医学院临床中药学实验室按制剂工艺制成胶囊(批号: 040421); 盐酸二甲双胍片, 昆山双鹤药业有限责任公司(批号: 0401081); 脂必妥胶囊, 成都地奥九泓制药厂(批号: 031104)。实验时取出胶囊内容物及片剂, 用蒸馏水配制所需浓度的溶液。

1.2 动物 健康雄性 Wistar 大鼠 68 只, 体重 180~200g, 由北京维通利华动物实验中心提供。饲养于 18~22℃ 清洁级动物实验室内, 动物合格证号为 SCXK(京)2002-0003。

1.3 饲料配方 普通饲料: 由北京科澳协力饲料有

限公司提供。高糖高脂饲料配方为: 1.5% 胆固醇、0.25% 胆酸钠、10% 猪油、5% 蔗糖、83.25% 基础饲料。由北京科澳协力饲料有限公司加工制作。

1.4 试剂 胆固醇、牛胆酸钠, 由北京奥博星生物技术责任有限公司提供; 链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ), 为美国 sigma 公司产品; 葡萄糖测定试剂盒 (批号: 240571)、血清总胆固醇 (TC) 测定试剂盒 (批号: 180251)、甘油三酯 (TG) 测定试剂盒 (批号: 220791)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 测定试剂盒 (批号: 210091)、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) 测定试剂盒 (批号: 190131) 均由北京中生生物工程高技术公司提供。TXB₂ 放射免疫测定试剂盒 (批号: 040801)、6-Keto-PGF_{1α} 放射免疫测定试剂盒 (批号: 040801) 由天津九鼎医学生物工程有限公司提供。

1.5 仪器 A-4 半自动生化分析仪 (北京松上技术有限公司), XH-6020 型 γ 射线免疫计数器 (西安二六二厂)。

2 实验方法

2.1 模型建立 糖尿病合并高脂血症大鼠模型参照文献方法^[1], 并加以改进。选择雄性 Wistar 大鼠 68 只, 体重 180~200g, 正常喂养一周后, 按体重随机区组法分为正常对照和模型两组, 其中正常对照组 8 只, 模型组 60 只。正常对照组喂饲普通饲料, 模型组喂饲高糖高脂饲料, 连续 8 周。8 周后, 禁食 (不禁水) 12h, 模型组以 30mg·kg⁻¹ 剂量一次性腹腔注射 2% STZ 溶液 (临用前, 取适量 STZ, 用 0.1mol·L⁻¹ 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液冰浴中配制, pH=4.2), 正常对照组腹腔注射同剂量柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液, 72h 后检测空腹血糖、血脂, 以空腹血糖 > 11mmol·L⁻¹, 血清 TC、TG、LDL-C 含量升高, HDL-C 含量降低, 与正常对照组存在显著差异的大鼠为成功模型纳入实验。

2.2 分组给药 2% STZ 溶液腹腔注射造模 7d, 保留正常对照组 8 只大鼠, 选择符合标准的模型组大

鼠 48 只, 根据空腹血糖值, 采用随机区组法分为 6 组, 每组 8 只。正常对照组和模型组灌胃同体积蒸馏水, 二甲双胍对照组, 每日用药剂量为 250mg·kg⁻¹, 脂必妥胶囊对照组, 每日用药剂量为 128mg·kg⁻¹, 芪蓝糖脂宁胶囊高、中、低剂量组, 每日用药剂量分别为 (生药材) 8.35, 4.17, 2.09g·kg⁻¹。各组每日灌胃 1 次, 连续 30d, 每次用药体积按每 100g 体重灌胃 1mL 计算。用药治疗期间各组大鼠日均饲以普通饲料, 自由进食、饮水。

2.3 标本制作及指标检测 用药治疗第 30d, 禁食 (不禁水) 12h, 末次给药 1h 后, 3.5% 水合氯醛腹腔注射麻醉, 腹主动脉采血, 将部分血样低温离心, 分离血清, 部分血样以消炎痛-EDTA·Na₂ 抗凝, 分离血浆。除空腹血糖立即检测外, 其余血清、血浆分装于 1.5mL 冻存管中, -20℃ 冰箱冷贮待检。空腹血糖含量采用葡萄糖氧化酶法检测。TC、TG 含量采用酶比色法测定, LDL-C 含量采用聚乙烯硫酸沉淀法测定, HDL-C 含量采用磷钨酸-镁沉淀法测定。TXB₂ 和 6-Keto-PGF_{1α} 含量均采用放射免疫法测定。

2.4 统计方法 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS10.0 统计软件, 运用单因素方差分析进行各组间比较。

3 实验结果

3.1 芪蓝糖脂宁胶囊对实验性糖尿病合并高脂血症大鼠血糖、血脂的影响 血清生化学检测结果表明: 分组给药时, 模型组血糖、血清 TC、TG、LDL-C 含量均显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), HDL-C 含量显著降低 ($P < 0.01$), 且模型组与各给药无显著性差异 ($P > 0.05$); 连续给药 30d 后, 芪蓝糖脂宁胶囊中、低剂量组和二甲双胍组血糖水平显著下降 ($P < 0.01$), 各给药组血清 TC、TG、LDL-C 含量均显著降低 ($P < 0.01$), HDL-C 含量均显著升高 ($P < 0.01$), 见表 1~2。

表 1 实验性糖尿病合并高脂血症大鼠分组给药时血糖、血脂水平 ($\bar{x} \pm s, n = 8, \text{mmol/L}$)

组别	剂量	血糖	TC	TG	LDL-C	HDL-C
正常对照	—	6.35 ± 0.50 ²⁾	1.59 ± 0.16 ¹⁾	1.17 ± 0.37 ²⁾	1.16 ± 0.10 ¹⁾	0.60 ± 0.09 ²⁾
模型对照	—	19.28 ± 3.95	9.21 ± 4.67	2.16 ± 0.95	4.39 ± 1.73	0.33 ± 0.12
二甲双胍	250mg/kg	19.51 ± 3.97	8.29 ± 2.74	2.17 ± 0.35	4.81 ± 1.95	0.31 ± 0.06
脂必妥胶囊	128mg/kg	19.25 ± 3.29	10.01 ± 4.19	2.52 ± 0.98	5.68 ± 2.40	0.32 ± 0.13
芪蓝糖脂宁高剂量	8.35g/kg	19.13 ± 3.51	9.10 ± 3.64	2.20 ± 0.92	5.56 ± 2.17	0.36 ± 0.11
芪蓝糖脂宁中剂量	4.17g/kg	19.16 ± 3.89	7.37 ± 2.24	2.21 ± 0.48	4.69 ± 1.38	0.36 ± 0.09
芪蓝糖脂宁低剂量	2.09g/kg	19.41 ± 3.26	9.45 ± 3.33	2.39 ± 0.63	4.91 ± 1.69	0.36 ± 0.13

注: 与模型对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (下同)。

表 2 芪蓝糖脂宁胶囊对实验性糖尿病合并高脂血症大鼠血糖、血脂的影响($\bar{x} \pm s, n = 8, \text{mmol/L}$)

组别	剂量	血糖	TC	TG	LDL-C	HDL-C
正常对照	—	6.01 ± 0.50 ²⁾	1.44 ± 0.12 ²⁾	0.90 ± 0.22 ²⁾	1.03 ± 0.12 ²⁾	0.70 ± 0.05 ²⁾
模型对照	—	25.50 ± 3.84	9.23 ± 1.70	4.87 ± 1.30	4.81 ± 1.22	0.38 ± 0.06
二甲双胍	250mg/kg	10.54 ± 2.63 ²⁾	2.94 ± 0.04 ²⁾	1.47 ± 0.72 ²⁾	1.79 ± 0.95 ²⁾	0.70 ± 0.06 ²⁾
脂必妥胶囊	128mg/kg	21.48 ± 4.73	2.33 ± 0.62 ²⁾	1.30 ± 0.47 ²⁾	1.47 ± 0.39 ²⁾	0.68 ± 0.06 ²⁾
芪蓝糖脂宁高剂量	8.35g/kg	20.86 ± 7.09	1.91 ± 0.28 ²⁾	1.19 ± 0.29 ²⁾	1.30 ± 0.09 ²⁾	0.72 ± 0.09 ²⁾
芪蓝糖脂宁中剂量	4.17g/kg	14.73 ± 5.18 ²⁾	2.65 ± 0.93 ²⁾	1.37 ± 0.58 ²⁾	1.73 ± 0.62 ²⁾	0.69 ± 0.11 ²⁾
芪蓝糖脂宁低剂量	2.09g/kg	11.38 ± 6.13 ²⁾	2.67 ± 0.75 ²⁾	1.36 ± 0.54 ²⁾	1.66 ± 0.48 ²⁾	0.68 ± 0.12 ²⁾

表 3 芪蓝糖脂宁胶囊对实验性糖尿病合并高脂血症大鼠血浆 TXB₂、 $\text{6-Keto-PGF}_{1\alpha}$ 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量	TXB ₂ (pg/ml)	$\text{6-Keto-PGF}_{1\alpha}$ (pg/ml)	TXB ₂ / $\text{6-Keto-PGF}_{1\alpha}$
正常对照	—	563.65 ± 124.38 ²⁾	375.99 ± 67.09 ²⁾	1.52 ± 0.34 ²⁾
模型对照	—	1082.93 ± 357.11	204.24 ± 17.87	5.25 ± 1.44
二甲双胍	250mg/kg	988.82 ± 307.38	232.18 ± 40.64	4.34 ± 1.40
脂必妥胶囊	128mg/kg	780.94 ± 298.21 ¹⁾	219.69 ± 40.39	3.63 ± 1.40
芪蓝糖脂宁高剂量	8.35g/kg	757.90 ± 217.51 ¹⁾	310.28 ± 82.27 ²⁾	2.57 ± 0.87 ¹⁾
芪蓝糖脂宁中剂量	4.17g/kg	635.47 ± 294.59 ²⁾	366.95 ± 91.02 ²⁾	1.75 ± 0.72 ²⁾
芪蓝糖脂宁低剂量	2.09g/kg	603.56 ± 284.10 ²⁾	342.86 ± 71.96 ²⁾	1.71 ± 0.51 ²⁾

3.2 芪蓝糖脂宁胶囊对实验性糖尿病合并高脂血症大鼠血浆 TXB₂、 $\text{6-Keto-PGF}_{1\alpha}$ 含量的影响 放射免疫检测结果表明:芪蓝糖脂宁胶囊高、中、低剂量组血浆 TXB₂ 含量均显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), $\text{6-Keto-PGF}_{1\alpha}$ 含量均显著升高 ($P < 0.01$), TXB₂ 与 $\text{6-Keto-PGF}_{1\alpha}$ 比值均显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 3。

4 讨论

痰瘀互阻与糖尿病合并高脂血症的发生发展关系密切。大量临床和实验研究证实^[2-3], 糖尿病患者的血液多伴有高凝、高粘滞等瘀血表现, 尤其是在合并高脂血症时瘀血表现更为突出。近年来研究表明^[4-5], 血小板内血栓素 A₂(TXA₂) 生成增加, 血管壁内皮细胞前列环素(PGI₂) 合成下降, 及 TXA₂/PGI₂ 比例失衡, 在糖尿病瘀血症的发生发展中有十分重要的作用。糖尿病合并高脂血症时, 由于糖、脂代谢紊乱, 引起 TXA₂ 和 PGI₂ 平衡失调, 表现出血小板聚集、血管痉挛、血栓形成或微循环障碍。由于 TXA₂ 和 PGI₂ 的不稳定性, 目前难以直接测定, 故国内外均以测定血浆中 TXB₂ 和 $\text{6-Keto-PGF}_{1\alpha}$ 的含量作为判断体内 TXA₂、PGI₂ 含量的指标。

结果显示, 芪蓝糖脂宁胶囊能显著降低血浆 TXB₂ 含量, 升高 $\text{6-Keto-PGF}_{1\alpha}$ 含量, 使 TXB₂/ $\text{6-Keto-PGF}_{1\alpha}$

PGF_{1 α} 比值下降, 说明芪蓝糖脂宁胶囊可通过影响 TXB₂ 与 $\text{6-Keto-PGF}_{1\alpha}$ 这些参与周围循环的生物活性物质, 调节由 TXB₂/ $\text{6-Keto-PGF}_{1\alpha}$ 平衡失调引起的血小板聚集、血管痉挛收缩、血栓形成和微循环障碍等改变, 以促进血行, 改善微循环, 恢复组织的正常功能状态, 进而达到治疗糖尿病合并高脂血症痰瘀内阻的作用, 这可能是芪蓝糖脂宁胶囊改善实验性糖尿病合并高脂血症大鼠血液高凝状态的作用机理之一。

参考文献:

- [1] 杨架林, 李果, 刘优萍, 等. 长期高脂饮食加小剂量链脲佐霉素建立人类普通 2 型糖尿病大鼠模型的研究[J]. 中国实验动物学报, 2003, 11(3): 138-141.
- [2] Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state[J]. J Diabetes Complications. 2001, 15(1): 44-54.
- [3] 陈亚锋, 韩其蔚, 刘昌慧, 等. 2 型糖尿病患者凝血纤溶指标变化与糖尿病微血管病变的关系[J]. 中国老年学杂志, 2003, 23(12): 814-815.
- [4] 刘成玉, 万秀霞, 徐丽园. 糖尿病微血管病变与血小板脂质过氧化损伤及 TXB₂/PGF_{1 α} 平衡关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 1996, 4(1): 52.
- [5] 宁英远, 任建功, 朱香贞, 等. 糖尿病微血管病变血浆 ET、TXB₂、 $\text{6-Keto-PGF}_{1\alpha}$ 的变化[J]. 中国糖尿病杂志, 1999, 4(7): 234.