

益肾胶囊对糖尿病大鼠胰岛素、骨密度及骨生物力学的影响

毕红征, 陈锡强, 马 莉
(成都中医药大学, 四川 成都 610075)

摘要:目的: 研究益肾胶囊对糖尿病(DM)大鼠骨代谢的调节机制。方法: 四氧嘧啶腹腔注射大鼠建立糖尿病模型, 予益肾胶囊、达美康+阿法迪三灌胃治疗。对照观察药物对 DM 大鼠胰岛素水平、骨密度、骨生物力学的影响。结果: DM 模型大鼠胰岛素水平、骨密度明显下降, 骨生物力学显著降低。益肾胶囊治疗后有明显缓解, 综合疗效优于阳性对照组。结论: 糖尿病大鼠存在明显骨量减少和骨质疏松。益肾胶囊对 DM 模型大鼠骨代谢具有多途径、多环节的有效调节作用。

关键词: 益肾胶囊; 糖尿病; 骨质疏松

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2005)02-0049-03

Effect of Yishen Capsule on Insulin, Bone Density and Bone Biomechanical Property in Diabetic Rats

Bi Hong-zheng, CHENG Xi-qiang, MA Li

(Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China)

Abstract: Objective: To explore the regulating mechanism of Yi Shen capsule on bone metabolism of Diabetic rats models. Methods: DM rats models was established by intraperitoneal injection of Alloxan. The diabetes rats were treated with condensed liquor of YS and Diamicron+ Alpha D₃ respectively through tube feeding. The influence of different medicines on Insulin, bone mineral density, bone biomechanical property was observed. Results: Insulin, BMD and bone biomechanical property of the model DM rats are significantly lower than normal group. After the therapy of YS, the abnormal condition relieved markedly, and the comprehensive action of YS was better than that of positive medicine. Conclusion: These results suggested that diabetic rats had clearly osteopnia and osteoprosis. YS can modulate effectively the bone metabolism of DM rats models through many ways and many links.

Key words: Yi Shen Capsule; Diabetic; Osteoporosis

糖尿病(DM)是一种常见的内分泌代谢疾病, 糖尿病骨质疏松(DO)是糖尿病在骨骼系统的重要并发症之一, 据我们所掌握的文献资料及临床资料总结, 约 50~60% 的糖尿病患者均有不同程度的合并 DO^[1]。益肾胶囊是由熟地黄、龟板等中药组成的复方制剂, 临床用于糖尿病并发骨质疏松的治疗取得了显著疗效。本实验旨在观察益肾胶囊对四氧嘧啶造成的糖尿病大鼠并发骨质疏松的影响, 为其临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物: SD 大鼠 120 只, 雌雄各半, 180~220g, 由四川抗菌素工业研究所动物中心提供, 合格证号: 川

实动管第 6 号。

1.2 药物: 益肾胶囊是由熟地黄(Radix rehmanniae preparata)、龟甲(Carapax et plastrum testudinis)、山药(Rhizoma dioscoreae)、知母(Rhizoma anemarrhenae)、山茱萸(Fructus corni)、白芍(Radix daeoniae alba)组成, 成都军区中药研究所制备, 批号: 20020123。

达美康(Diamicron): 天津华津制药厂生产, 规格: 80mg/片, 批号: (91)卫药准字 J-11 号。阿法迪三(Alpha D₃): 以色列梯瓦制药公司制造, 规格: 0.25μg/粒, 批号: (95)卫药准字 J-10 号。四氧嘧啶(Alloxan): 美国 Sigma 公司提供, 批号: R20/21/22。

1.3 仪器 BWC-1 型单光子骨密度测定仪: 中川公司产品; LXJ-II 离心沉淀仪: 上海医用分析仪器厂; BP61 型电子分析天平: 德国 Sartorius 公司; WD-10 型电子万能试验机: 广州试验仪器厂; GZB 型力传感

器:长沙红旗仪器厂;TS3865 型电阻应变仪:扬州唐城仪器厂。

1.4 方法 取三月龄大鼠,禁食 12h,四氧嘧啶配制成 2.5% 生理盐水溶液以 120mg/kg 体重隔日两次腹腔注射,5 天后从眶静脉取血测血糖,血糖值 16.7-25mmol/L 者入选。合格入选的 DM 大鼠按血糖值高低,性别不同,随机分为 5 组,即糖尿病模型对照组、益肾胶囊高剂量(16g 生药/kg)、中剂量组(8g 生药/kg)、低剂量组(4g 生药/kg)和阳性药对照组(达美康 13.3mg/kg+阿法迪三 0.04mg/kg),另设正常对照组,每组 8 只。除正常对照组、模型对照组实验全程以蒸馏水(10mL/kg)灌胃,其余给药各组均以蒸馏水配成混悬液后灌胃,每日 1 次,共 7 周。

测试方法:

血清胰岛素 实验结束时从大鼠股动脉取 2mL 血,放免法测定。

骨密度 大鼠处死后,完整剥离右胫骨,剔除筋膜及软组织,以胫骨长度 1/2 交界处为测试点,单光子骨密度仪测试。

骨生物力学 大鼠处死后,剥离左股骨,剔除筋膜及软组织,置于电子万能实验机上,做三点弯曲试验。测定条件:最大载荷 2 万牛顿(N),跨距 15mm,加载速度 1mm/min,得出应力-应变曲线图,计算相关指标。

1.5 数据处理 所有数据均采用统计软件 10.0 进行统计学处理,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

2 结果

表 2 益肾胶囊对糖尿病大鼠骨生物力学的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量(g/kg)	弹性极限(Mpa)	弹性模量(Gpa)	最大挠度(mm)	极限强度(Mpa)	弯曲破坏载荷(N)
正常组	—	156.2 ± 15.31 ⁴⁾	11.08 ± 0.07 ⁴⁾	0.68 ± 0.10 ⁴⁾	186.01 ± 12.16 ⁴⁾	129.41 ± 17.51 ⁴⁾
模型组	—	119.01 ± 22.30 ²⁾	7.79 ± 0.10 ²⁾	0.39 ± 0.12 ²⁾	120.31 ± 21.33 ²⁾	69.35 ± 11.30 ²⁾
益肾胶囊	4	140.79 ± 23.32 ⁵⁾	8.65 ± 0.11 ^{2,4)}	0.52 ± 0.11 ^{1,3,5)}	158.89 ± 15.50 ^{1,4)}	88.48 ± 15.25 ^{2,3)}
益肾胶囊	8	145.29 ± 15.35 ^{3,5)}	9.89 ± 0.06 ^{2,4)}	0.65 ± 0.09 ^{4,5)}	178.29 ± 20.21 ^{4,6)}	108.83 ± 10.32 ^{1,4,6)}
益肾胶囊	16	152.36 ± 20.28 ^{2,6)}	10.95 ± 0.06 ^{1,4)}	0.71 ± 0.07 ^{4,6)}	188.96 ± 16.08 ^{4,6)}	127.05 ± 23.11 ^{4,6)}
达美康组	1.33 × 10 ⁻² + 4 × 10 ⁻⁵	132.87 ± 13.50	13.03 ± 0.11 ^{2,4)}	0.45 ± 0.13 ²⁾	169.01 ± 19.93 ⁴⁾	99.03 ± 12.21 ^{2,4)}

3 讨论

机体在糖尿病情况下,常易并发骨质疏松。患者常感到周身乏力、酸软,关节肿痛,腰、背部疼痛,全身骨痛,肌肉萎缩或出现持续性肌肉钝痛,行动迟缓或受限。糖尿病属中医学中“消渴”范畴,其病机在于肾精不足。肾主骨生髓,消渴日久,肾精虚衰,骨失所养,发为“骨痿”,即骨质疏松。针对此病机,

2.1 对胰岛素和骨密度的影响 由表 1 可知,与正常组相比,模型组、阳性对照组血 INS 水平显著降低($P < 0.01$),与模型组比益肾胶囊各组血 INS 水平明显回升($P < 0.01$),以益肾胶囊高剂量组升高最明显。与正常组相比,模型组 BMD 有显著降低($P < 0.01$),用药后各组 BMD 较模型组均有显著升高($P < 0.01$),以阳性药对照组和益肾胶囊高剂量组升高最明显,接近正常组。

2.2 对骨生物力学的影响 由表 2 可知,与正常组相比,模型组弹性极限、弹性模量、最大挠度、极限强度及弯曲破坏载荷均显著降低($P < 0.01$),各用药组均有不同程度的回升,弹性极限、最大挠度益肾胶囊各组优于阳性对照组,三个剂量组间量效关系明显,以益肾胶囊高剂量组为最好($P < 0.01$),极限强度及弯曲破坏载荷益肾胶囊中、高剂量组优于阳性对照组,弹性模量阳性对照组显著上升($P < 0.01$),超出正常组。

表 1 益肾胶囊对糖尿病大鼠骨生物力学的影响:($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量(g/kg)	INS(mU/L)	BMD(g/cm ²)
正常组	—	23.26 ± 3.22	0.240 ± 0.024 ⁴⁾
模型组	—	4.25 ± 3.97 ²⁾	0.123 ± 0.010 ²⁾
益肾胶囊	4	18.05 ± 2.61 ⁴⁾	0.158 ± 0.011 ^{2,4)}
益肾胶囊	8	20.02 ± 1.74 ⁴⁾	0.211 ± 0.014 ^{1,4)}
益肾胶囊	16	22.81 ± 2.05 ⁴⁾	0.235 ± 0.042 ⁴⁾
达美康组	1.33 × 10 ⁻² + 4 × 10 ⁻⁵	5.01 ± 1.32 ²⁾	0.229 ± 0.046 ³⁾

注:与正常组相比¹⁾ $P < 0.05$; ²⁾ $P < 0.01$;与模型组相比³⁾ $P < 0.05$; ⁴⁾ $P < 0.01$ 。与阳性组比⁵⁾ $P < 0.05$; ⁶⁾ $P < 0.01$ 。下同。

确立补肾益精的治疗大法,组成益肾胶囊,在临床上有上佳的疗效。本实验表明,益肾胶囊可通过以下途径来防治骨质疏松。1. 提高胰岛素水平。糖尿病人胰岛素缺乏及其高血糖状态下的代谢紊乱是造成的始发因素之一^[2]。国内外大量研究资料均显示,胰岛素缺乏与 DO 的发生发展有显著相关性,目前认为胰岛素缺乏可通过多种途径而引起 DO^[3-9]。

2. 改善骨密度。对于骨质疏松的骨骼, 评价骨脆性和预测骨折危险性, 常常依靠骨密度测定, 骨密度下降, 骨折危险性增加。3. 提高骨生物力学特性。骨生物力学是研究骨组织在外力作用下的力学特性及受力后的生物学效应, 是骨量、骨结构及骨质量的综合反映^[10]。骨质疏松后, 骨的结构力学和材料力学性能均有不同程度的下降, 骨抵抗外力的能力下降, 骨脆性增加, 轻微外力即可引起骨折, 因此力学性能参数是反映和评价骨的最直接指标。而益肾胶囊对模型动物上述敏感指标均有良好的改善和治疗作用。这说明益肾胶囊对糖尿病及骨代谢具有多途径的、整体的疗效。

参考文献:

- [1] 苏友新. 糖尿病骨质疏松发病机制的研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 1999, 12(7): 59-62.
- [2] Raisz GL. Local and systemic factors in the Pathogenesis of osteoporosis[M]. N Engl Jmed, 1998, 318-322.
- [3] 张菱, 文世林, 梁秋蓉. 糖尿病人胰岛素分泌功能差异

对骨代谢的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(3): 47.

- [4] 郭常辉, 张万钟, 沈鼎明, 等. 糖尿病性骨量减少及其影响因素探讨[J]. 中国骨质疏松杂志, 1996, 2(1): 6.
- [5] Lvey JR. Demonstration of insulin receptors and modulation of alkaline phosphatase activity by insulin in rat osteoblasts cells[J]. Endocrinology, 1986, 119(4): 1786.
- [6] Einbom TA. The mineral and mechanical properties of bone in chronic experimental diabetes [J]. J. Orthopedics Research, 1998, 6: 317.
- [7] 郑少华. 环核苷酸与临床[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1986. 1: 141.
- [8] 廖二元, 伍汉文, 超楚生, 等. 51 例糖尿病患者治疗前后钙磷平衡结果分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1986, 2(2): 95.
- [9] 陈宇, 钱荣立. 非酶糖化在糖尿病慢性合并症中的作用[J]. 中国糖尿病杂志, 1997, 5(3): 168.
- [10] 秦岭, 梁国穗. 骨生物力学在防止骨质疏松药物开发中的应用基础(一) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2000, 6(1): 23.