

新工艺金芪降糖片降糖和调脂作用研究

袁雪海¹, 吕楠², 靳学海^{1*}, 郝迪²

1. 天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂, 天津 300457

2. 天津市医药科学研究所, 天津 300070

摘要: **目的** 考察新工艺金芪降糖片对 2 型糖尿病大鼠的降血糖作用及其对 2 型糖尿病大鼠血脂的影响。**方法** 采用高脂饲料合并链脲佐菌素 (STZ) 尾 iv 制备大鼠 2 型糖尿病模型, 造模后给药 4 周, 测定大鼠空腹血糖、糖化血红蛋白、血清胰岛素、胰岛素抵抗指数、糖耐量指标, 观察新工艺金芪降糖片对 2 型糖尿病大鼠的降血糖作用。测定血清胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 观察新工艺金芪降糖片对 2 型糖尿病大鼠血脂的调节作用。**结果** 新工艺金芪降糖片在改善空腹血糖及糖耐量、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗等方面均有明显效果。新工艺金芪降糖片能明显改善 2 型糖尿病大鼠 TC 和 HDL-C 水平。**结论** 新工艺金芪降糖片能有效改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗, 同时金芪降糖片兼具调血脂作用。

关键词: 糖尿病; 金芪降糖片; 血糖; 胰岛素抵抗; 血脂

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2015)21-3219-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.21.017

Hypoglycemic effect of Jinqijiangtang Tablet prepared by new technology

YUAN Xue-hai¹, LU Nan², JIN Xue-hai¹, HAO Di²

1. Tianjin Longshunrong Pharmaceutical Factory, Tianjin 300457, China

2. Tianjin Institute of Medical and Pharmaceutical Science, Tianjin 300070, China

Abstract: **Objective** To evaluate the effect of Jinqijiangtang Tablet prepared by new technology on blood glucose and lipids in rats with type 2 diabetes. **Methods** Type 2 diabetic rat model was established by high fat diet combined with STZ injection. Metformin was used for a positive drug in the present study. Fasting blood glucose, glycosylated serum protein, serum insulin, and insulin resistance index were determined to evaluate the hypoglycemic effect of Jinqijiangtang Tablet prepared by new technology. And serum triglyceride, cholesterol, high density and low density lipoprotein were observed to evaluate the lipid-lowering effect of Jinqijiangtang Tablet prepared by new technology. **Results** Jinqijiangtang Tablet prepared by new technology and metformin both could reduce the fasting blood glucose and glycosylated serum protein, and improve glucose tolerance and insulin resistance. Jinqijiangtang Tablet could reduce the levels of cholesterol and HDL. **Conclusion** Jinqijiangtang Tablet prepared by new technology can effectively improve insulin resistance, and it has a lipid-lowering effect.

Key words: diabetes; Jinqijiangtang Tablet; blood glucose; insulin resistance; blood lipids

金芪降糖片是天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂同中国医学科学院药物研究所依据传统古方, 用现代科学技术共同研制而成的治疗 2 型糖尿病的新型中成药。于 1992 年获得新药证书, 目前为企业独家品种, 有很好的疗效和经济效益。金芪降糖片既可单独使用, 又可与其他药物联合使用^[1-2], 但其服用剂量偏大, 给长期服药的患者带来一定困难。为此企业进一步深入研究, 改进

了金芪降糖片的生产工艺, 新工艺金芪降糖片通过对各味药材的精制提取将原有的生药粉入药部分改为浸膏入药, 降低了服用剂量, 由每次 7~10 片缩减为 2~3 片。该项研究已通过国家食品药品监督管理局的审批, 获得生产批件。本实验根据金芪降糖片临床适应症, 通过检测各种相关药效学指标, 考察新工艺金芪降糖片的药效, 为其临床应用提供依据。

收稿日期: 2015-05-21

作者简介: 袁雪海 (1962—), 男, 副主任中药师, 天津中新药业隆顺榕制药厂总工程师。

*通信作者 靳学海, 男, 工程师。Tel: 13502098274 E-mail: jinxuehai66@126.com

1 材料

1.1 药品与试剂

新工艺金芪降糖片(粉状,为黄连提取物、黄芪提取物、金银花提取物的混合粉),天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂提供,批号 CA87014;盐酸二甲双胍片(规格 0.25 g),批号 130317,天津太平洋制药有限公司;链脲佐菌素(STZ),Sigma-S0130;无水葡萄糖,天津化学试剂批发公司;总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)试剂盒,长春汇力生物技术有限公司;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,上海荣盛生物药业有限公司。

1.2 实验动物

Wistar 大鼠,雌雄各半,体质量 120~140 g,由中国军事医学科学院卫生学环境医学研究所实验动物中心提供,许可证号 SCXK(军)2009-0003。

1.3 仪器

GLAMOUR 3000 全自动生化分析仪(阿根廷 UV-VIS METROLAB S.A.公司)、SN697 全自动双探头放射免疫 γ 计数器(上海核所日环光电仪器有限公司)、测利得血糖仪及试纸(优越型,北京雅思联合医疗科技发展中心)。

2 方法

2.1 大鼠 2 型糖尿病模型的制备

大鼠适应性喂养 1 周后,分别取雌雄各 5 只为对照组,给予正常基础饲料喂养。剩余 102 只给予高脂饲料(配方为基础饲料加蔗糖 20%、猪油 15%、胆固醇 2%、胆盐 0.3%),持续喂养 8 周。8 周后,随机取对照组和高脂饲料喂养组各 2 只大鼠测定血清 TG、TC、LDL-C 水平,以确定大鼠高脂血症是否形成。将高血脂大鼠禁食 12 h,单次尾 iv STZ(STZ 溶解于 pH 4.4 的 0.1 mol/L 柠檬酸缓冲液中,现配现用,质量分数为 1%) 30 mg/kg,对照组尾 iv 等体积柠檬酸缓冲液;4 h 后 ig 补充 20%葡萄糖,10 mL/kg,防止大鼠低血糖死亡。注射 STZ 3 d 后,测定空腹血糖,空腹血糖大于 11.1 mmol/L 为模型成功大鼠。

2.2 分组及给药

将各模型大鼠按血糖值随机分为 7 组:模型组,新工艺金芪降糖片生药量 2.34、3.90、4.68、6.24 g/kg 剂量组,二甲双胍 0.1、0.2 g/kg 剂量组。各组均 ig 给药,每天 2 次,给药体积 10 mL/kg,对照组和模型组 ig 等体积纯净水,连续给药 4 周。给药期间停止高脂饲料喂养,改为基础饲料常规喂养。

2.3 指标检测

2.3.1 空腹血糖 各组大鼠禁食不禁水 16 h,末次给药 0.5 h 后,眼内眦静脉取血,血糖仪测定大鼠空腹血糖。

2.3.2 糖耐量实验 各组大鼠禁食不禁水 16 h,末次给药 1 h 后,各组大鼠 ig 给予葡萄糖 2.0 g/kg,分别于给葡萄糖后 0、0.5、1、2 h 眼内眦静脉取血,测定血糖值,计算模型组和各给药组血糖曲线下面积。血糖曲线下面积=(a+2b+3c+2d)/4(a、b、c、d 分别代表给糖后 0、0.5、1、2 h 血糖值)。

2.3.3 血清胰岛素 将大鼠禁食不禁水 16 h,末次给药 1 h 后,经 4.5%戊巴比妥钠麻醉后,腹主动脉取血,将全血 2 500 r/min 离心 10 min,吸取上清液进行放射免疫法测定。

2.3.4 胰岛素抵抗指数 按公式(胰岛素抵抗指数=空腹胰岛素 $\times$ 空腹血糖/22.5)计算胰岛素抵抗指数。

2.3.5 糖化血红蛋白 取“2.3.3”项制备血清,全自动生化分析仪测定血清糖化血红蛋白水平。

2.3.6 TG、TC、HDL-C 及 LDL-C 取血及血清分离操作同“2.3.3”项,检测步骤严格按照相关试剂盒说明书操作。

2.4 统计方法

实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 大鼠高脂血症模型制备

高脂饲料喂养 8 周,大鼠血清 TG、TC、LDL-C 可明显升高($P < 0.05$ 、 0.01),表明高脂血症形成。结果见表 1。

表 1 高脂饲料喂养 8 周大鼠血脂水平($\bar{x} \pm s$, $n = 2$)
Table 1 Blood lipids of rats fed with high fat diet for 8 weeks ($\bar{x} \pm s$, $n = 2$)

组别	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	1.46 $\pm$ 0.20	2.64 $\pm$ 0.27	0.74 $\pm$ 0.08
模型	2.14 $\pm$ 0.04 [#]	4.68 $\pm$ 0.39 [#]	1.88 $\pm$ 0.05 ^{##}

与对照组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$, 下同

[#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs control group, same as below

3.2 大鼠 2 型糖尿病模型制备

经 STZ 造模 3 d 后,测定大鼠空腹血糖值,模型组较对照组空腹血糖明显升高($P < 0.001$),模型成立。各组给药前空腹血糖值见表 2。

3.3 各组大鼠空腹血糖及糖耐量比较

各组取前 10 号动物进行空腹血糖和糖耐量测定。与对照组比较,模型组大鼠空腹血糖值显著升

高 ($P<0.001$), 糖耐量实验各时间点血糖显著升高 ($P<0.001$)。与模型组比较, 各给药组空腹血糖值均显著降低 ($P<0.01$ 、 0.001), 糖耐量实验各时间点血糖和血糖曲线下面积显著降低 ($P<0.001$)。新工艺金芪降糖片 4.68、6.24 g/kg 组与二甲双胍 0.2 g/kg 组效果相当 ($P>0.05$); 新工艺金芪降糖片 3.90 g/kg 组与二甲双胍 0.1 g/kg 组效果相当 ($P>0.05$)。结果见表 3。

表 2 各组大鼠给药前空腹血糖水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Fasting blood glucose of rats in each group before administration ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	n	空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)
对照	—	10	5.25±0.64
模型	—	14	24.85±3.06 ^{###}
二甲双胍	0.2	14	25.28±3.49 ^{###}
	0.1	13	25.47±2.64 ^{###}
金芪降糖片	2.34	12	22.47±2.28 ^{###}
	3.90	13	25.03±2.94 ^{###}
	4.68	14	24.11±1.73 ^{###}
	6.24	14	24.81±3.07 ^{###}

与对照组比较: ^{###} $P<0.001$, 下同

^{###} $P<0.001$ vs control group, same as below

表 3 新工艺金芪降糖片对 2 型糖尿病大鼠空腹血糖及糖耐量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 3 Effect of Jinqijiangtang Tablet prepared by new technology on fasting blood glucose and glucose tolerance in type 2 diabetic rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	糖耐量实验血糖/(mmol·L ⁻¹)			血糖曲线下面积/(mmol·L ⁻¹)
			0.5 h	1 h	2 h	
对照	—	5.51±0.82	8.44±0.76	10.84±0.78	6.61±0.59	16.70±1.52
模型	—	19.19±2.06 ^{###}	29.07±1.40 ^{###}	33.16±0.24 ^{###}	27.44±1.37 ^{###}	57.92±1.82 ^{###}
二甲双胍	0.2	8.77±2.76 ^{***}	12.56±2.80 ^{***}	15.16±2.20 ^{***}	10.69±2.49 ^{***}	25.19±4.94 ^{***}
	0.1	10.78±2.40 ^{***}	15.94±2.06 ^{***}	18.97±1.81 ^{***}	13.55±2.25 ^{***}	31.62±4.30 ^{***}
新工艺金芪降糖片	2.34	15.77±1.77 ^{**}	21.34±2.62 ^{***}	26.44±2.47 ^{***}	19.29±2.56 ^{***}	44.09±4.79 ^{***}
	3.90	11.84±2.04 ^{***}	16.89±1.80 ^{***}	20.36±2.00 ^{***}	14.49±1.78 ^{***}	33.92±3.69 ^{***}
	4.68	9.82±2.56 ^{***}	14.10±2.77 ^{***}	17.06±2.62 ^{***}	11.42±2.38 ^{***}	27.45±5.63 ^{***}
	6.24	9.54±2.04 ^{***}	13.77±5.82 ^{***}	16.41±2.00 ^{***}	11.15±2.18 ^{***}	27.00±4.30 ^{***}

与模型组比较: ^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$, 下同

^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$ vs model group, same as below

表 4 新工艺金芪降糖片对 2 型糖尿病大鼠血清糖化血红蛋白、胰岛素及胰岛素抵抗指数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 4 Effect of Jinqijiangtang Tablet prepared by new technology on serum glycosylated hemoglobin, insulin, and insulin resistance index in type 2 diabetic rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	糖化血红蛋白/(μmol·L ⁻¹)	胰岛素/(mmol·L ⁻¹)	胰岛素抵抗指数
正常	—	196.68±66.42	27.91±7.32	6.89±2.36
模型	—	408.62±33.42 ^{###}	21.89±6.04	18.73±5.78 ^{###}
二甲双胍	0.2	334.82±25.99 ^{**}	21.78±6.02	8.42±3.54 ^{***}
	0.1	338.64±45.55 ^{**}	22.61±6.19	11.08±4.52 ^{***}
新工艺金芪降糖片	2.34	382.69±57.35	20.93±5.81	14.80±4.91
	3.90	383.00±59.65	20.92±6.88	11.13±4.20 ^{***}
	4.68	376.44±35.63	18.58±3.41	7.99±2.09 ^{***}
	6.24	344.14±46.03 [*]	23.37±6.54	9.88±3.52 ^{***}

3.4 各组大鼠糖化血红蛋白、血清胰岛素、胰岛素抵抗指数比较

与对照组比较, 模型组大鼠糖化血红蛋白和胰岛素抵抗指数均显著升高 ($P<0.001$), 糖尿病模型成立。二甲双胍 0.1、0.2 g/kg 均有显著降低糖化血红蛋白作用 ($P<0.01$)。对胰岛素抵抗的影响, 除新工艺金芪降糖片 2.34 g/kg 组无显著差异 ($P>0.05$) 外, 其余各组药物均有改善胰岛素抵抗作用 ($P<0.001$), 且新工艺金芪降糖片 4.68、6.24 g/kg 组与二甲双胍 0.2 g/kg 组作用相当 ($P>0.05$); 新工艺金芪降糖片 3.90 g/kg 与二甲双胍 0.1 g/kg 组作用相当 ($P>0.05$)。结果见表 4。

3.5 各组大鼠血脂水平比较

与对照组比较, 模型组大鼠 TC 显著升高 ($P<0.001$), HDL-C 显著降低 ($P<0.001$), 但 TG 和 LDL-C 水平无显著性变化 ($P>0.05$)。新工艺金芪降糖片 4.68、6.24 g/kg 能明显改善大鼠 TC 和 HDL-C 水平 ($P<0.01$ 、 0.001), 但二甲双胍 2 个剂量对大鼠血脂指标均无显著性影响 ($P>0.05$)。结果见表 5。

表 5 金芪降糖片对 2 型糖尿病大鼠血脂的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 5 Effect of Jinqijiangtang Tablet prepared by new technology on blood lipids of type 2 diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
正常	—	0.75±0.20	1.47±0.28	1.25±0.05	0.34±0.09
模型	—	1.18±0.54	2.51±0.31 ^{###}	0.83±0.23 ^{###}	0.23±0.09
二甲双胍	0.2	0.99±0.33	2.27±0.47	1.02±0.16	0.36±0.09
	0.1	0.97±0.24	2.38±0.67	1.00±0.20	0.35±0.09
新工艺金芪降糖片	2.34	1.06±0.51	2.37±0.42	1.12±0.21 ^{**}	0.40±0.09
	3.90	0.89±0.50	1.77±0.23 ^{**}	1.02±0.20	0.30±0.05
	4.68	0.74±0.44	1.88±0.35 ^{**}	1.17±0.10 ^{***}	0.34±0.05
	6.24	0.90±0.40	1.85±0.45 ^{**}	1.18±0.10 ^{***}	0.31±0.07

4 讨论

本实验采用 2 型糖尿病大鼠模型, 大鼠体内维持血糖平衡的能力显著降低, 与 2 型糖尿病病人高血糖情况相似^[3]。本实验结果表明新工艺金芪降糖片对高脂饮食联合 STZ 诱导的 2 型糖尿病模型大鼠具有显著的降血糖作用, 改善模型大鼠的各项血糖相关指标, 同时新工艺金芪降糖片降低 TC 和升高 HDL-C 作用较显著。

本实验结果表明新工艺金芪降糖片能够显著降低模型大鼠胰岛素抵抗指数, 推测新工艺金芪降糖片可能是通过上调胰岛素受体或增加胰岛素效应器

官对其敏感性来改善胰岛素抵抗, 具体机制尚需进一步研究证实。

参考文献

- [1] 姚庆春. 金芪降糖片联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(7): 786-790.
- [2] 周旦阳, 陈慧萍. 金芪降糖片对非肥胖型糖耐量减退的疗效观察 [J]. 中草药, 2003, 34(5): 449-450.
- [3] Reaven G M, Chen Y D, Hollenbeck C B, *et al.* Plasma insulin, C-peptide, and pro-insulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance [J]. *J Chin Endocrinol Metab*, 1993, 76(1): 44-48.