

参葛定渴片对2型糖尿病大鼠糖代谢调节作用的实验研究

苏宏硕, 于 丹, 陈 楠, 柳辰跃, 都晓伟*

黑龙江中医药大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: **目的** 考察参葛定渴片对2型糖尿病大鼠糖代谢的调节作用。**方法** 采用ig高脂高糖脂肪乳加ip小剂量链脲佐菌素(STZ)的方法,建立2型糖尿病大鼠模型。将造模成功的大鼠随机分为模型组、阳性组和参葛定渴片高、中、低剂量组。实验各组均连续给药4周。同时取健康大鼠为对照组,观察各组大鼠行为学指标,检测其血糖、糖耐量、血清胰岛素水平。**结果** 与对照组比较,模型组体质量下降,血糖值显著升高、糖耐量能力降低以及血清胰岛素水平升高。与模型组比较,阳性组和参葛定渴片高、中剂量组可显著降低糖尿病大鼠的血糖和血清胰岛素水平($P < 0.001$ 、 0.01),且参葛定渴片高剂量组可改善糖尿病大鼠的糖耐量($P < 0.01$)。**结论** 参葛定渴片对2型糖尿病大鼠的糖代谢具有调节作用,可改善糖尿病大鼠的胰岛素抵抗状态。

关键词: 2型糖尿病;参葛定渴片;链脲佐菌素;糖代谢

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)05-0508-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.05.008

Regulating effect of Shenge Tablets on glycometabolism of type 2 diabetic rats

SU Hong-shuo, YU Dan, CHEN Nan, LIU Chen-yue, DU Xiao-wei

College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Haerbin 150040, China

Abstract : **Objective** To study the effect of Shenge Tablets on glycometabolism of type 2 diabetic rats. **Methods** Type 2 diabetic rats were established by feeding high glucose and lipoids food and injecting small dose of streptozotocin. Then the models were randomized into model group, positive control group, and low-, mid-, high-dose Shenge Tablets groups. The rats in each group was administered by ig gavage for 30 d, then, their behavior, blood glucose, sugar tolerance, and serum insulin were detected. **Results** Compared with the normal control group, the body weight and the levels of blood glucose, sugar tolerance, and serum insulin of model group showed significant differences ($P < 0.001$). Compared with the model group, the levels of blood glucose, serum insulin of positive control group, mid- and high-dose Shenge Tablets groups were significantly decreased ($P < 0.001$, 0.01); The level of sugar tolerance of large dose group was significantly decreased ($P < 0.01$). **Conclusion** Shenge Tablets can effectively regulate the glycometabolism of type 2 diabetic rats and improve their insulin resistance.

Key words: type 2 diabetes; Shenge Tablets; streptozotocin; glycometabolism

糖尿病是一种常见的内分泌代谢疾病,是因血液中的胰岛素相对不足以及靶细胞对胰岛素的敏感性降低,导致血糖过高,出现了尿糖,从而引起脂肪和蛋白质代谢紊乱。糖尿病与冠心病、癌症并称为人类生命的三大杀手^[1],是一种难以治愈的慢性系统性疾病,可累及微血管和大血管,造成眼、肾、心和神经等多个系统病变,严重地影响患者的身心健康和生活质量。其中非胰岛素依赖型糖尿病

(2型糖尿病)患病人数占90%以上,其治疗已成为全球重要的经济卫生问题^[2]。参葛定渴片源自古代治疗消渴症的经典药方,以人参、葛根及天花粉为主要组成药物,经现代工艺研制加工而成,临床上对糖尿病有较好的疗效。本研究拟探讨参葛定渴片对2型糖尿病大鼠糖代谢的影响,为该药的临床应用提供实验依据。

收稿日期: 2015-04-12

基金项目: 黑龙江省教育厅科学技术研究项目(编号 11531338)

作者简介: 苏宏硕(1990—),女,硕士研究生,研究方向为中药及天然药物开发。Tel: 0451-87266824 E-mail: 1254238209@qq.com

*通信作者: 都晓伟,教授,研究方向为中药及天然药物的质量评价与开发。Tel: 0451-87267031 E-mail: duxiaowei@hljucm.net

1 实验材料

1.1 仪器

PHB-5 笔式酸度计 (上海伟业仪器厂); 离心机 (上海手术器械厂); AB204-N 电子分析天平 (梅特勒-托利多上海有限公司); 低温冰箱 (瑞典 Elektrolux 有限公司)。

1.2 药品

参葛定渴片 (黑龙江中医药大学生药理学实验室自制, 批号 131001, 规格 0.45 g/片, 每片含人参皂苷 Rb₁ 0.59 mg、人参皂苷 Re 0.33 mg、人参皂苷 Rg₁ 0.88 mg、葛根素 24.59 mg); 格列本脲片 (山西云鹏制药有限公司, 规格 2.5 mg/片, 批号 14020780)。

1.3 试剂

丙硫氧嘧啶 (精华制药集团股份有限公司); 胆固醇 (分析纯, 上海惠世生化试剂有限公司); 谷氨酸钠 (上海惠世生化试剂有限公司); 蔗糖 (分析纯, 天津市凯通化学试剂有限公司); 果糖 (上海晶纯实业有限公司); 聚山梨酯 80 (化学纯, 天津市瑞金特化学品有限公司); 1,2-丙二醇 (分析纯, 天津市富宇精细化工有限公司); 生理盐水 (哈药集团制药六厂); 葡萄糖测定试剂盒、放射免疫试剂盒 (北京市福瑞生物工程公司)。

1.4 实验动物

健康 Wistar 大鼠 100 只, SPF 级, 体质量 180~220g, 雌雄各半, 购于长春市亿斯实验动物技术有限公司, 使用许可证号 SCXK(吉)-2011-0004。

2 实验方法

2.1 药品及试剂配制方法

2.1.1 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲溶液的配制 精密称取柠檬酸 2.100 g 溶于 100 mL 重蒸馏水中, 精密称取柠檬酸钠约 2.940 g, 溶于 100 mL 重蒸馏水中, 将柠檬酸溶液和柠檬酸钠溶液按 1:1 配成 pH 值为 4.34 的溶液 (现用现配并用酸度计准确测定), 调节 pH=4.2~4.5 即为所需的链脲佐菌素 (STZ) 柠檬酸缓冲液。

2.1.2 1% STZ 溶液的配制 精确称取链脲佐菌素 100 mg, 溶于 10 mL 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲溶液中, 摇匀 (此操作在冰盒上进行, 并且避光, 所配溶液在 30 min 内用完) 按空腹体质量注射相应的 STZ。

2.1.3 高脂高糖脂肪乳的制备 猪油 20 g, 丙硫氧嘧啶 1 g, 胆固醇 5 g, 谷氨酸钠 1 g, 蔗糖 5 g, 果糖 5 g, 聚山梨酯 80 20 mL, 1,2-丙二醇 30 mL, 加

水定容至 100 mL, 配成脂肪乳。

2.2 2型糖尿病大鼠模型的制备与分组

采用 ig 高脂高糖脂肪乳加 ip 小剂量 STZ 的方法制备 2 型糖尿病大鼠模型: 将 100 只 Wistar 大鼠适应饲养 1 周后, 随机分为 2 组, 空白组 10 只给予基础饲料, 模型组 90 只连续 ig 高脂高糖脂肪乳 4 周, 剂量为 10 mL/(kg·d), 于实验前禁食不禁水 12 h, 模型组一次性 ip 1% 的 STZ 溶液 45 mg/kg, 正常组给予同体积的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲溶液。1 周后断尾采血测空腹血糖, 选择血糖值大于 11.1 mmol/L 的大鼠作为实验性糖尿病动物模型, 除对照组 10 只外, 共有 50 只大鼠成模。将其随机分为模型组、阳性组和参葛定渴片高、中、低剂量组, 每组 10 只。

2.3 实验给药方案

对照组和模型组大鼠 ig 给予生理盐水 2 mL/d。阳性组大鼠 ig 给予 600 μg/(kg·d) 格列本脲片溶液; 参葛定渴片高、中、低剂量组分别 ig 给予 2.14、1.07、0.54 g/(kg·d), 实验各组均连续给药 4 周。

2.4 指标检测与方法

从灌胃脂肪乳开始每周记录大鼠的体质量、饮水量及饮水量, 详细记录以便观测糖尿病大鼠三多一少的表现体征。经参葛定渴片治疗 4 周后, 大鼠于末次给药后, 禁食不禁水 12 h, 断尾取血, 4 000 r/min 离心分离血清, 分装于 1.5 mL 离心管中, -80℃ 冻存备用。按照试剂盒说明书, 采用葡萄糖氧化酶法测定各鼠血糖含量。检测空腹血糖值作为零时血糖值, 随后按 2.0 g/kg 剂量 ip 给予各组大鼠 20% 葡萄糖注射液, 分别在注射后 0.5 h 及 2 h 测定大鼠血糖值, 观察各实验组大鼠血糖变化情况, 计算 2 h 与零时血糖值的差值, 即糖耐量。采用放射免疫分析法测定血清胰岛素水平。

2.5 数据处理

数据经 SPSS17.0 统计软件处理, 组间均数比较采用单因素方差分析检验。

3 结果

3.1 参葛定渴片对糖尿病大鼠行为学指标的影响

行为学指标观察结果: 正常组大鼠状态良好, 实验过程中自主活动正常, 呼吸正常, 饮食量及饮水量无明显变化, 体质量逐渐增加。造模后, 糖尿病模型大鼠精神萎靡, 行动迟缓, 呼吸无明显异常, 饮食量及饮水量明显增加, 体质量明显减轻。给药 4 周后, 模型组大鼠病情日渐加剧, 精神萎靡不振,

行动迟缓且步态不稳,呼吸无明显异常,饮食量及饮水量明显增加,皮肤不同程度溃烂,尿量明显增多,体质量明显减轻。各治疗组与模型组相比,大鼠的一般情况逐渐好转,精神状态良好,行动尚可,呼吸无明显异常,饮食量及饮水量明显减少,体质量有明显增加的趋势。

3.2 对糖尿病大鼠血糖水平的影响

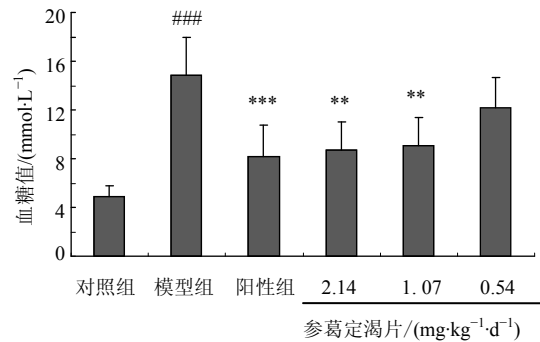
实验结果见图 1。结果表明,糖尿病模型组空腹血糖值显著高于对照组 ($P<0.001$);治疗 4 周后,阳性组的空腹血糖值显著低于模型组 ($P<0.001$)、参葛高、中剂量组的空腹血糖值显著低于模型组 ($P<0.01$)。参葛低剂量组与模型组相比较没有统计学意义。

3.3 对糖尿病大鼠糖耐量的影响

实验结果见表 1。结果表明,糖尿病模型组与对照组比较糖耐量差异有显著性 ($P<0.001$);治疗 4 周后,阳性组及参葛定渴片高剂量组与模型组比较糖耐量差异有显著性 ($P<0.01$);参葛中、低剂量组与模型组糖耐量比较差异无统计学意义。

3.4 对糖尿病大鼠血清胰岛素水平的影响

实验结果见图 2。结果表明,糖尿病模型组血清胰岛素水平显著高于对照组 ($P<0.001$);治疗 4 周后,阳性组及参葛高、中、低剂量组血清胰岛素水平显著低于模型组 ($P<0.01$)。



与对照组比较: ### $P<0.001$; 与模型组比较: *** $P<0.001$, ** $P<0.01$
$P<0.001$ vs control group; *** $P<0.001$, ** $P<0.01$ vs model group

图 1 大鼠血糖值变化结果 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 1 Changes in blood glucose of rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

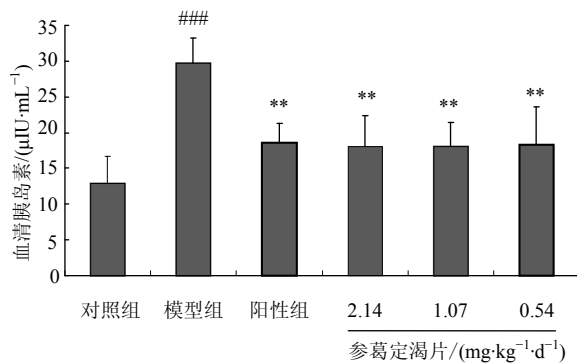
表 1 大鼠糖耐量的实验结果 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Results of sugar tolerance test ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	血糖/(mmol·L ⁻¹)			糖耐量/(mmol·L ⁻¹)
		空腹	注射后 0.5 h	注射后 2 h	
对照	—	4.93±0.86	6.95±1.43	5.53±1.01	0.59±0.45
模型	—	14.88±3.08	19.38±2.71	18.38±2.55	3.50±0.83###
格列本脲片	6×10 ⁻⁴	8.15±2.61	11.92±1.87	10.21±2.50	2.00±0.82***
参葛定渴片	2.14	8.69±2.30	11.57±2.59	10.57±2.86	1.87±0.56**
	1.07	9.11±2.24	12.91±1.98	11.58±1.65	2.47±0.81##
	0.54	12.14±2.57	16.04±2.67	15.06±2.40	2.90±0.93###

与对照组比较: ### $P<0.001$; 与模型组比较: ** $P<0.01$

$P<0.001$ vs control group; ** $P<0.01$ vs model group



与对照组比较: ### $P<0.001$; 与模型组比较: ** $P<0.01$

$P<0.001$ vs control group; ** $P<0.01$ vs model group

图 2 大鼠血清胰岛素变化结果 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 2 Changes in serum insulin of rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

4 讨论

本实验采用 ig 高脂高糖脂肪乳加 ip 小剂量 STZ 的方法,建立糖尿病大鼠模型。其饮食饮水量增加,排尿量增加,体质量明显下降,血糖水平和血清胰岛素水平显著增高,糖耐量明显降低,造模成功。在此基础上进行参葛定渴片对糖尿病的实验研究。

研究结果表明,参葛定渴片能够有效改善 2 型糖尿病大鼠的体瘦情况,降低空腹血糖和血清胰岛素水平,改善糖耐量,且治疗效果与给药量呈正相关。糖尿病最主要的特征是高血糖,高血糖不仅能损伤胰岛 β 细胞内分泌功能,而且能使 β 细胞数目减少。该药可有效降低血糖值,减轻对 β 细胞的伤害。正常人的血糖水平是相对恒定的,即使在进食

大量葡萄糖后,血中葡萄糖仍能在一定时间内进入各外周器官代谢,并使血糖水平保持稳定,波动的范围比较小。而对于2型糖尿病患者,由于胰岛素分泌缺陷和胰岛素抵抗,糖负荷后血糖在肝脏和外周组织的代谢发生障碍,血糖持续升高,波动加剧^[3-4]。血糖波动的评价指标可以较好地反映糖代谢紊乱的程度^[5]。该药可改善模型组大鼠对葡萄糖的耐受力,降低糖代谢的紊乱程度。血清胰岛素水平的降低,也可增强机体自身对糖代谢的调控能力,抑制胰岛素抵抗的形成^[6]。

综上所述,参葛定渴片能够促进糖尿病大鼠糖代谢的良性循环,为其治疗糖尿病的临床应用提供实验依据。

参考文献

- [1] 阮殿清,裴 峪,刘旭红,等.复方益肾胶囊对糖尿病大鼠肾组织中 TNF- α 表达的实验研究 [J]. 中医药信

息, 2011, 28(1): 47-49.

- [2] Zimmet P, Shaw J. Global and societal implication of the diabetes epidemic [J]. *Nature*, 2001, 414 (6865): 782-787.
- [3] Abdul-Ghani M A, Jenkinson C P, Richardson D K, *et al.* Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucosetolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study [J]. *Diabetes*, 2006, 55(5):1430-1435.
- [4] Sehofield C J, Sutherland C. Disordered insulin secretion in the development of insulin resistance and type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2012, 29(8):972-979.
- [5] Johnson E L. Glycemic variability: too often overlooked in type 2 diabetes [J]. *J Fam Pract*, 2010, 59(8): 1-8.
- [6] Gavin J R, Freeman J S. Type 2 diabetes mellitus: practical approaches for primary care physicians [J]. *J Am Osteopath Assoc*, 2011, 111(5): 3-12.