

千金黄连方对db/db小鼠血糖的影响

侯衍豹^{1,2}, 马莉^{1,2}, 黄妍^{1,2}, 景小龙^{1,2}, 刘静^{1,2*}, 田成旺^{3*}

1. 天津天诚新药评价有限公司, 天津 300301
2. 天津市新药非临床评价技术工程中心, 天津 300301
3. 天津药物研究院, 天津 300301

摘要: 目的 探讨千金黄连方对2型糖尿病模型动物db/db小鼠血糖的影响。方法 C57BL/6J小鼠10只(雌雄各半)作为对照组,将db/db小鼠60只(雌雄各半)按血糖值随机分为6组:模型组、二甲双胍(0.25 g·kg⁻¹)组、金芪降糖片(4.2 g·kg⁻¹)组和千金黄连方高、中、低剂量(生药13.00、6.50、3.25 g·kg⁻¹)组。每天ig给药1次,给药体积20 mL·kg⁻¹,对照组及模型组ig给予等量去离子水。血糖仪测定千金黄连方给药1次对糖耐量、空腹血糖的影响及多次给药对空腹血糖、糖耐量、混合饮食餐后血糖、淀粉耐量(碳水化合物饮食餐后血糖)的影响;连续给药12周后,试剂盒法检测血清中糖化血清蛋白(GSP)、糖化血红蛋白(GHb)、胰岛素水平;小鼠放血处死后,剪开腹部,取腹部脂肪称质量,计算脂肪系数;HE染色后对肝组织进行病理学检查。**结果** 给药1次,与模型组比较,给药后1~2 h千金黄连方高剂量能显著降低小鼠空腹血糖值和糖耐量血糖值($P<0.05,0.01$)。与模型组比较,多次给予千金黄连方能显著降低小鼠空腹血糖值、显著降低葡萄糖耐量血糖值、显著降低混合饮食餐后血糖值和淀粉耐量血糖值($P<0.05,0.01,0.01$)。与模型组比较,千金黄连方高、中、低剂量组小鼠GHb、GSP及胰岛素水平均显著下降($P<0.05,0.01,0.001$);高、中剂量组小鼠腹部脂肪系数显著下降($P<0.05,0.01$);高、低剂量对肝脏空泡变性程度有减轻作用。**结论** 千金黄连方能显著降低db/db小鼠空腹血糖,改善糖耐量异常及增强胰岛素敏感性,显著减少腹部脂肪系数,对肝细胞的损伤也有一定的改善作用;其降血糖作用与二甲双胍相当,强于金芪降糖片,其改善胰岛素抵抗、增加胰岛素敏感性的作用强于二甲双胍和金芪降糖片。

关键词: 千金黄连方; 2型糖尿病; db/db小鼠; 血糖; 糖耐量; 胰岛素抵抗; 二甲双胍; 金芪降糖片

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 03-0455-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.03.008

Effects of Qianjin Huanglian Prescription on blood glucose in db/db mice

HOU Yanbao^{1,2}, MA Li^{1,2}, HUANG Yan^{1,2}, JING Xiaolong^{1,2}, LIU Jing^{1,2}, TIAN Chengwang³

1. Tianjin Tiancheng Drug Assessment Co.Ltd., Tianjin 300301, China
2. Tianjin Engineering Research Center of Drug Preclinical Assessment Technology, Tianjin 300301, China
3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

Abstract: Objective To investigate the effects of Qianjin Huanglian Prescription on blood glucose in db/db mouse of type 2 diabetes model. **Methods** Sixty db/db mice aged 4—6 weeks (half male and half female) were selected as the experimental group. Ten C57BL/6J mice aged 4—6 weeks (half male and half female) were selected as the control group. The db/db mice were randomly divided into six groups according to the blood glucose level, which were the model group, the metformin group, the Jinqi Jiangtang Tablets group, and the Qianjin Huanglian Prescription (raw medicine 13.00, 6.50, 3.25 g/kg). The effects of Qianjin Huanglian Prescription dosing once on glucose tolerance, fasting blood and The effects of Qianjin Huanglian Prescription multiple dosing on fasting blood glucose, glucose tolerance, mixed diet postprandial blood glucose, starch tolerance (carbohydrate diet postprandial blood glucose), serum glycosylated hemoglobin, glycosylated serum protein, insulin, abdominal fat weight and abdominal fat coefficient were measured separately. Pathological examination of liver tissues was also made. **Results** Dosing once, compared with the model group, the high dose of Qianjin Huanglian Prescription after 1-2 h after drug can significantly reduce the fasting blood glucose level

收稿日期: 2021-08-03

基金项目: 天津市科技支撑计划重点项目(16YFZCSY00620)

第一作者: 侯衍豹(1990—),男,硕士,研究方向为药理毒理。Tel: (022)84845264 E-mail: houyb@tjipr.com

*共同通信作者: 刘静,女,研究员,研究方向为药理毒理。Tel: (022)84845264 E-mail: liuj@tjipr.com

田成旺,男,研究员,研究方向为中药新药研发及其基础研究。E-mail: tiancw@tjipr.com

and glucose tolerance of mice ($P < 0.05$ and 0.01). Multiple administration of Qianjin Huanglian Prescription can significantly reduce fasting blood glucose, improve glucose tolerance, improve Mixed diet postprandial blood glucose levels and carbohydrate diet postprandial blood glucose levels in mixed diets ($P < 0.05$, 0.01 and 0.001). Compared with model group, Qianjin Huanglian Prescription significantly reduce GHb and GSP levels, significantly reduce insulin level ($P < 0.05$, 0.01 and 0.001), improve insulin resistance; significantly reduce abdominal fat weight and abdominal fat coefficient in diabetic mice ($P < 0.05$ and 0.01), reduce the degree of Hepatic vacuolar degeneration. **Conclusion** Qianjin Huanglian Prescription can significantly reduce fasting blood glucose in db/db mice, improve impaired glucose tolerance and enhance insulin sensitivity, improve insulin resistance, and significantly reduce abdominal fat coefficient, There is also a certain improvement in the damage of hepatocytes in db/db mice. Its hypoglycemic effect is similar to metformin and stronger than Jinqi Jiangtang Tablets. Its effect of improving insulin resistance and increasing insulin sensitivity is stronger than that of metformin and Jinqi Jiangtang Tablets.

Key words: Qianjin Huanglian Prescription; type 2 diabetes mellitus; db/db mice; blood glucose; glucose tolerance; insulin resistance; metformin; Jinqi Jiangtang Tablets

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病,同癌症和心脑血管疾病一样,是严重危害人类健康的重大疾病之一。以胰岛素抵抗为主伴胰岛素相对性缺乏或以胰岛素分泌受损为主伴胰岛素抵抗的2型糖尿病占糖尿病患者的90%以上^[1]。相对于西医,有着几千年历史的中药及民间方药在糖尿病的治疗中有不可取代的优势,而且目前这方面的研究也越来越多。中医证型研究证实早期2型糖尿病属热盛伤津证^[2],症见口渴多饮,尿频量多,易饥多食,神疲倦怠。本实验选取千金黄连方这一经典名方,该方出自孙思邈《千金要方》,由黄连、生地黄各等份组成,方中黄连为君,生地黄为臣,相须为用,共奏滋阴清热之功效,主治消渴(相当于现代医学的糖尿病),目前已有实验研究表明其有降糖作用^[3]。本研究采用与人类2型糖尿病表现极为相似的2型糖尿病模型动物db/db小鼠,观察千金黄连方对其血糖的影响。

1 材料

1.1 药物及主要试剂

千金黄连浸膏制备方法:取鲜地黄,研碎,加25%乙醇渗漉,渗漉液浓缩并减压干燥,得鲜地黄干膏;取黄连,70%乙醇回流提取,提取液减压浓缩并干燥,得黄连干膏;将黄连与鲜地黄干膏按照处方比例混合。含小檗碱($C_{20}H_{17}NO_4$)不应少于 $22.88 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,含梓醇($C_{15}H_{22}O_{10}$)不应少于 $11.71 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。本研究所用千金黄连方为片剂,薄膜包衣, $11.93 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$,批号140401,由天津药物研究院有限公司提供。盐酸二甲双胍片(批号121209,天津太平洋制药有限公司);金芪降糖片(批号BB08848045,天津中新药业集团股份有限公司崮顺榕制药厂)。

去离子水,纯水机自制;5%葡萄糖注射液(批号1208115F,安徽双鹤药业有限责任公司);糖化血

清蛋白(GSP)试剂盒(批号20141117,南京建成生物研究所);糖化血红蛋白(GHb)测定试剂盒(批号20141117,南京建成生物研究所);Insulin(Mouse) Ultrasensitive ELISA(货号02887,美国ALPCO公司)。

1.2 主要仪器

ML104/02型电子天平(精度 0.1 mg ,最大量程 120 g),梅特勒托利多仪器(上海)有限公司;BT224S型电子天平(精度 0.1 mg ,最大量程 220 g),德国赛多利斯股份公司;ML203/02型电子天平(精度 1 mg ,最大量程 220 g),梅特勒托利多仪器(上海)有限公司;PB-203型电子天平(精度 1 mg ,最大量程 210 g),METTLER-TOLEDO GROUP生产;卓越型(ACCU-CHEK)罗氏血糖仪及检测试纸条, Roche Diagnostics GmbH; Varioskan Flash酶标仪,美国THERMO公司;BM-40纯水机,北京中盛茂源科技发展有限公司。

1.3 实验动物

SPF级C57BL/6J小鼠,雌雄各半,4~6周龄,由常州卡文斯实验动物有限公司提供,实验动物生产许可证号SCXK(苏)2011-0003。

SPF级db/db小鼠,雌雄各半,4~6周龄,由常州卡文斯实验动物有限公司提供,实验动物生产许可证号SCXK(苏)2011-0003。

动物饲养于本公司实验动物屏障系统,合格证SYXK(津)2011-0005,饲养室温度 $20 \sim 26 \text{ }^\circ\text{C}$,湿度 $40\% \sim 70\%$,每小时不少于15次全新风,12 h/12 h明暗交替。小鼠维持饲料购自北京科澳协力饲料有限公司,生产许可证号为:京饲证(2014)06054。

本公司已通过国际实验动物饲养管理评估与认证协会(AAALAC)认证,有专门的实验动物管理与使用委员会(IACUC)负责动物福利方面的监督、

审查和指导工作。本实验的动物使用方法经机构IACUC批准,IACUC批准号为2014081104。

2 方法

2.1 动物分组与给药

C57BL/6J小鼠10只(雌雄各半)作为对照组,将db/db小鼠60只(雌雄各半)按血糖值随机分为6组,分别为模型组、二甲双胍($0.25\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,临床等效剂量)组、金芪降糖片($4.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,2倍临床等效剂量,剂量根据前期试验结果确定)组和千金黄连方高、中、低剂量(生药13.00、6.50、3.25 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,高剂量为临床等效剂量)组。每天ig给药1次,给药体积 $20\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,对照组及模型组ig给予等量去离子水。

2.2 给药1次对db/db小鼠血糖的影响

于试验当天上午禁食(禁食4 h但不禁水),试验当天尾部静脉针刺取血,用血糖仪测定给药前血糖后,各组ig给予相应药液或去离子水,分别测定给药后1、2、3、4 h各组小鼠血糖水平。

2.3 给药1次对db/db小鼠糖耐量的影响

于试验前1天约20:30禁食(禁食12 h但不禁水),试验当天各组ig给予相应药液或去离子水。给药后30 min,对照组ig给予去离子水($20\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$),其余各组ig给予 $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的葡萄糖(5% 葡萄糖溶液, $20\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$),分别测定给药前、给予葡萄糖后30、60、120、180 min各组小鼠血糖水平。

2.4 多次给药对db/db小鼠血糖及相关指标的影响

各组ig给予相应药液或去离子水,每天给药1次,连续给药12周。

2.4.1 动物空腹血糖(给药后2 h) 分别于连续给药的2~9周给药后2 h,血糖仪测定各组动物的血糖值(给药前动物禁食4 h)。

2.4.2 动物空腹血糖(给药后约24 h) 分别于连续给药的2~9周给药后约24 h,用血糖仪测定各组动物的血糖值(测定前动物禁食4 h)。

2.4.3 空腹血糖的时效关系 于连续给药的37天,小鼠尾部静脉针刺取血,用血糖仪测定各组动物给药前及给药后0.5、1.0、2.0、3.0 h的血糖值(给药前动物禁食4 h)。观察千金黄连方多次给药后与db/db小鼠空腹血糖的时效关系。

2.4.4 糖耐量 于连续给药的31天测定各组小鼠糖耐量。于试验前1天约20:30禁食(禁食12 h但不禁水),试验当天各组ig给予相应药液或去离子水。给药后30 min,对照组ig给予去离子水($20\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$),其余各组ig给予 $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的葡萄

糖(5% 葡萄糖溶液, $20\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$),分别测定给药前、给予葡萄糖后30、60、120、180 min各组小鼠血糖水平。观察千金黄连方多次给药后对db/db小鼠糖负荷后血糖的影响、对db/db小鼠糖耐量受损的治疗作用。

2.4.5 动物正常进食血糖 于连续给药的45天,小鼠尾部静脉针刺取血,用血糖仪测定各组动物给药前及给药后0.5、1.0、2.0、3.0 h的血糖值(动物不禁食)。观察千金黄连方多次给药后对db/db小鼠正常饮食(类似于蛋白、脂肪、碳水化合物混合食物餐后)状态下血糖的控制情况。

2.4.6 淀粉耐量 于连续给药的65天测定各组小鼠淀粉耐量。于试验前1天约16:00时禁食(禁食16 h但不禁水),试验当天各组ig给予相应药液或去离子水。给药后30 min,对照组ig给予去离子水($20\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$),其余各组ig给予 $5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的淀粉糊($10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$),分别测定给药前、给予淀粉后30、60、120 min各组小鼠血糖水平。观察千金黄连方多次给药后对db/db小鼠餐后(仅碳水化合物为食物)血糖的控制情况。

2.4.7 血清GSP、GHb和胰岛素测定 于给药后第84天,眼眶静脉丛取血,分离血清,分装,于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷冻保存备用。试剂盒法测定血清GSP、GHb、胰岛素含量。

2.4.8 腹部脂肪系数测定 于给药后第84天,小鼠放血处死后,剪开腹部,取腹部脂肪称质量,计算脂肪系数。

2.4.9 组织病理学检查 于给药后第84天,小鼠放血处死后,取肝脏于12%福尔马林固定,HE染色后,进行组织病理学检查。

2.5 数据处理

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,应用SPSS 19.0软件,多组间对比用One-Way ANOVA对数据进行统计分析,方差齐,采用LSD检验;方差不齐采用Dunnnett检验。

3 结果

3.1 千金黄连方给药1次对db/db小鼠血糖的影响

结果如表1所示,与对照组比较,模型组小鼠血糖水平显著升高($P<0.001$)。与模型组比较,给药后1 h,二甲双胍组、金芪降糖片组和千金黄连方高、中剂量组小鼠血糖值均显著降低($P<0.05$ 、 0.01);给药后2 h,二甲双胍组、千金黄连方高剂量组小鼠血糖值均显著降低($P<0.001$)。其中千金黄连方高、中剂量组小鼠血糖值均显著高于二甲双胍组($P<0.01$)。结果表明千金黄连方给药1次能显著降低db/db小鼠空腹血糖,降血糖作用弱于二甲双胍。

表1 千金黄连方给药1次对db/db小鼠血糖的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 1 Effects of Qianjin Huanglian Prescription on blood glucose in db/db mice by dosing once after one dose ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	给药前	血糖/(mmol·L ⁻¹)			
			给药后1 h	给药后2 h	给药后3 h	给药后4 h
对照	—	9.1±1.6	11.6±1.9	10.2±2.2	10.1±2.5	8.2±1.5
模型	—	23.2±5.6	30.6±3.0 ^{###}	28.2±3.4 ^{###}	25.3±4.0 ^{###}	20.0±5.3 ^{###}
二甲双胍	0.25	24.0±6.0	19.4±8.4 ^{**}	16.0±6.8 ^{***}	20.2±8.9	19.5±6.8
金芪降糖片	4.2	24.6±4.9	25.3±6.5 [*]	26.5±5.7	21.7±4.6	22.1±8.1
千金黄连方	13.00	25.5±5.7	23.4±5.9 ^{**}	23.7±4.3 ^{*△△}	23.9±3.5	20.7±5.3
	6.50	23.7±7.2	25.1±5.6 [*]	24.5±5.6 ^{△△}	21.7±8.4	21.0±6.1
	3.25	25.7±7.3	27.6±5.8	26.6±5.0	25.7±7.6	24.1±6.6

与对照组比较: ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$; 与二甲双胍组比较: ^{△△} $P < 0.01$

^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group; ^{△△} $P < 0.01$ vs metformin group

3.2 千金黄连方给药1次对db/db小鼠糖耐量的影响

口服葡萄糖耐量试验是一种葡萄糖负荷试验,用以了解胰岛β细胞功能和机体对血糖的调节能力,是诊断糖尿病的确证试验。本指标测定用以考察千金黄连方对db/db小鼠胰岛β细胞功能和机体对血糖的调节能力的影响。结果如表2所示,与对照组比较,模型组小鼠ig给予葡萄糖后血糖水平显著升高($P < 0.001$)。与模型组比较,给糖后1 h,二甲双胍组、千金黄连方高剂量组小鼠血糖值均显著降低($P < 0.05$);给糖后2 h,二甲双胍组、千金黄连方高、中剂量组小鼠血糖值均显著降低($P < 0.05, 0.01, 0.001$)。其中千金黄连方高、中剂量组小鼠血糖值均显著低于金芪降糖片组($P < 0.01$)。结果表明千金黄连方给药1次能显著降低db/db小鼠糖耐量血糖,降血糖作用与二甲双胍相当,强于金芪降糖片。

3.3 多次给药对db/db小鼠空腹血糖的影响(给药后2 h)

结果如表3所示,与对照组比较,模型组小鼠空

腹血糖均显著升高($P < 0.001$)。与模型组比较,药后2 h,二甲双胍组和千金黄连方高、中剂量组在全部测定点小鼠血糖水平均显著降低($P < 0.05, 0.01, 0.001$)。且千金黄连方高、中剂量组于连续给药的第3~9周db/db小鼠空腹血糖值均显著低于金芪降糖片组($P < 0.05, 0.01, 0.001$)。结果表明千金黄连方能显著降低db/db小鼠空腹血糖,其降血糖作用与二甲双胍相当,强于金芪降糖片。

3.4 多次给药对db/db小鼠空腹血糖的影响(给药后24 h)

结果如表4所示,与对照组比较,模型组小鼠空腹血糖均显著升高($P < 0.001$);与模型组比较,药后24 h,千金黄连方高、中剂量组在给药13、22、41、48 d以及高剂量组在给药57、62 d小鼠血糖值均显著降低($P < 0.05, 0.01$)。且千金黄连方高剂量组在给药22、41、48、62 d小鼠空腹血糖值均显著低于金芪降糖片组($P < 0.05, 0.01$)。结果表明千金黄连方能显著改善db/db小鼠胰岛素抵抗现象,降血糖作用持久。

表2 千金黄连方给药1次对db/db小鼠糖耐量血糖的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 2 Effects of Qianjin Huanglian Prescription on glucose tolerance blood sugar in db/db mice after one dose ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	给药前	血糖/(mmol·L ⁻¹)			
			给糖后0.5 h	给糖后1 h	给糖后2 h	给糖后3 h
对照	—	3.7±0.6	7.7±0.9	7.8±0.9	7.0±2.0	4.9±1.3
模型	—	16.1±5.0	31.7±3.2 ^{###}	31.9±2.0 ^{###}	24.9±1.7 ^{###}	17.8±4.0 ^{###}
二甲双胍	0.25	18.9±2.2	29.2±6.4	28.0±5.2 [*]	16.0±5.5 ^{***}	14.4±4.7
金芪降糖片	4.2	19.2±4.9	30.5±6.4	31.6±3.9	27.1±5.0	22.0±9.0
千金黄连方	13.00	16.2±6.1	32.7±1.5	28.5±4.6 [*]	19.3±4.1 ^{**▲▲}	16.1±3.6
	6.50	18.6±6.5	33.3±1.2	30.7±4.1	19.8±5.3 ^{*▲▲}	18.5±5.6
	3.25	20.0±7.3	34.0±0.0	31.2±4.3	22.7±8.4	19.2±5.6

与对照组比较: ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$; 与金芪降糖片组比较: ^{▲▲} $P < 0.01$

^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group; ^{▲▲} $P < 0.01$ vs Jinqi Jiangtang Tablets group

表3 多次给药对db/db小鼠空腹血糖的影响(给药后2h)($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 3 Effect of multiple administration on fasting blood glucose in db/db mice (2 h after administration) ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	血糖/(mmol·L ⁻¹)						
		给药14 d	给药23 d	给药29 d	给药42 d	给药49 d	给药58 d	给药63 d
对照	—	7.6±0.7	9.2±1.3	8.7±1.8	8.7±1.2	8.9±1.4	8.5±1.7	8.4±2.3
模型	—	24.5±3.8 ^{###}	30.0±5.3 ^{###}	24.8±5.7 ^{###}	27.4±6.2 ^{###}	29.3±6.7 ^{###}	29.1±4.8 ^{###}	30.2±5.0 ^{###}
二甲双胍	0.25	18.6±5.7 [*]	23.9±6.0 [*]	20.0±8.5 ^{**}	17.8±6.3 ^{**}	22.5±5.5 [*]	22.0±6.2 [*]	21.3±5.5 ^{**}
金芪降糖片	4.2	21.4±6.8	27.7±6.3	25.1±5.8	26.9±7.9	27.8±7.2	28.6±7.3	30.0±4.2
千金黄连方	13.00	18.8±6.5 [*]	19.2±5.2 ^{***▲▲}	18.8±6.7 [▲]	16.7±3.1 ^{***▲▲}	19.0±3.5 ^{***▲▲}	21.9±3.3 ^{**▲}	22.5±3.5 ^{***▲▲▲}
	6.50	14.9±5.5 ^{***▲▲}	19.7±6.0 ^{***▲▲}	19.3±5.5 [▲]	19.9±3.2 ^{**▲}	20.5±3.7 ^{**▲}	20.3±7.3 ^{**▲}	21.5±4.5 ^{***▲▲▲}
	3.25	23.5±7.3	30.1±5.8	22.1±6.3	28.4±7.6	32.5±4.0	28.2±8.9	30.4±5.3

与对照组比较: ^{###}*P*<0.001; 与模型组比较: ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 ^{***}*P*<0.001; 与金芪降糖片组比较: [▲]*P*<0.05 ^{▲▲}*P*<0.01 ^{▲▲▲}*P*<0.001
^{###}*P*<0.001 vs control group; ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 ^{***}*P*<0.001 vs model group; [▲]*P*<0.05 ^{▲▲}*P*<0.01 ^{▲▲▲}*P*<0.001 vs Jinqi Jiangtang Tablets group

表4 多次给药对db/db小鼠空腹血糖的影响(给药后24h)($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 4 Effect of multiple administration on fasting blood glucose in db/db mice (24 h after administration) ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	血糖/(mmol·L ⁻¹)						
		给药13 d	给药22 d	给药28 d	给药41 d	给药48 d	给药57 d	给药62 d
对照	—	7.2±0.7	8.5±1.7	8.4±1.1	8.0±1.9	8.5±1.7	7.5±1.0	7.4±1.4
模型	—	24.7±4.3 ^{###}	30.0±5.5 ^{###}	26.4±3.9 ^{###}	27.2±5.4 ^{###}	31.2±4.1 ^{###}	28.4±4.7 ^{###}	28.4±4.9 ^{###}
二甲双胍	0.25	22.4±7.2	25.0±7.0	25.8±7.5	23.9±8.6	24.0±6.8 [*]	28.1±5.8	27.2±8.8
金芪降糖片	4.2	25.8±7.3	27.6±8.6	21.7±6.2 ^{**}	27.6±7.3	29.5±7.7	28.3±5.5	29.5±7.0
千金黄连方	13.00	18.6±7.1 [▲]	18.9±7.2 ^{**▲}	22.9±5.8	17.7±5.8 ^{**▲▲}	20.9±6.5 ^{***▲}	21.4±8.8 [*]	20.2±8.4 [▲]
	6.50	17.5±8.5 [▲]	21.7±8.0 [*]	23.8±6.2	22.3±4.6 [*]	25.3±6.5 [*]	27.3±8.2	32.3±4.2
	3.25	24.3±8.4	29.4±5.2	28.5±8.7	28.9±5.6	29.4±7.8	27.8±7.8	33.1±2.0 [*]

与对照组比较: ^{###}*P*<0.001; 与模型组比较: ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 ^{***}*P*<0.001; 与金芪降糖片组比较: [▲]*P*<0.05 ^{▲▲}*P*<0.01
^{###}*P*<0.001 vs control group; ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 ^{***}*P*<0.001 vs model group; [▲]*P*<0.05 ^{▲▲}*P*<0.01 vs Jinqi Jiangtang Tablets group

3.5 千金黄连方给药37天对db/db小鼠空腹血糖的影响

结果如表5所示,与对照组比较,模型组小鼠血糖水平显著升高(*P*<0.001)。给药后1~2 h,二甲双胍组小鼠血糖值均显著低于模型组(*P*<0.05、

0.01); 给药后2 h,二甲双胍组和千金黄连方高、中、低剂量组小鼠血糖值均显著低于模型组(*P*<0.05、0.01),其中千金黄连方高、中剂量组小鼠血糖值均显著低于金芪降糖片组(*P*<0.05)。给药后3 h,千金黄连方高剂量组小鼠血糖值显著低于模型

表5 千金黄连方给药37 d对db/db小鼠血糖的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 5 Effect of Qianjin Huanglian Prescription on blood glucose in db/db mice after 37 days of administration ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	给药前	血糖/(mmol·L ⁻¹)			
			给药后0.5 h	给药后1 h	给药后2 h	给药后3 h
对照	—	7.7±1.3	11.1±1.4	9.0±1.7	9.4±2.0	9.5±2.1
模型	—	27.8±5.6 ^{###}	27.0±3.6 ^{###}	29.8±5.7 ^{###}	28.4±6.0 ^{###}	24.4±6.0 ^{###}
二甲双胍	0.25	25.2±8.9	26.4±5.9	24.1±6.2 [*]	19.9±7.1 ^{**}	18.9±7.6
金芪降糖片	4.2	26.4±8.5	28.0±6.5	28.3±6.6	26.0±6.4	23.5±6.3
千金黄连方	13.00	28.6±8.3	26.8±8.3	27.0±8.3	19.7±6.9 ^{**▲}	17.6±6.1 [*]
	6.50	27.7±7.7	25.2±7.2	26.2±6.1	20.8±3.9 ^{**▲}	22.1±5.7
	3.25	25.1±7.4	25.7±8.4	25.9±6.7	21.1±8.4 [*]	21.7±9.6

与对照组比较: ^{###}*P*<0.001; 与模型组比较: ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01; 与金芪降糖片组比较: [▲]*P*<0.05
^{###}*P*<0.001 vs control group; ^{*}*P*<0.05 ^{**}*P*<0.01 vs model group; [▲]*P*<0.05 vs Jinqi Jiangtang Tablets group

组($P < 0.05$)。结果表明千金黄连方给药37 d能显著降低db/db小鼠空腹血糖,降血糖作用强于金芪降糖片,与二甲双胍相当。

3.6 千金黄连方给药31 d对db/db小鼠糖耐量的影响

结果如表6所示,与对照组比较,模型组小鼠ig给予葡萄糖后血糖水平显著升高($P < 0.001$)。给糖后0.5 h,二甲双胍组、金芪降糖片组小鼠血糖值均显著低于模型组($P < 0.05, 0.001$);给糖后1 h,二甲双胍组、金芪降糖片组和千金黄连方高、中、低剂量组小鼠血糖值均显著低于模型组($P < 0.05, 0.001$);给糖后2 h,二甲双胍组、金芪降糖片组和千金黄连方高、中剂量组小鼠血糖值均显著低于模型组($P < 0.05, 0.01, 0.001$);给糖后3 h,二甲双胍组血糖值显著低于模型组($P < 0.001$),其中千金黄连方高、中剂量组小鼠血糖值均显著高于二甲双胍组($P < 0.05,$

0.01)。结果表明千金黄连方给药31 d能显著降低db/db小鼠糖耐量血糖,降血糖作用弱于二甲双胍,与金芪降糖片相当。

3.7 千金黄连方给药45 d对正常进食db/db小鼠血糖的影响

结果如表7所示,与对照组比较,模型组小鼠血糖水平显著升高($P < 0.001$)。给药后1 h,千金黄连方高、中剂量组小鼠血糖值均显著低于模型组、二甲双胍组和金芪降糖片组($P < 0.05, 0.01$)。结果表明千金黄连方给药45 d能显著降低蛋白、脂肪、碳水化合物混合饮食的餐后血糖,降混合饮食餐后血糖作用强于二甲双胍和金芪降糖片。

3.8 千金黄连方给药65 d对db/db小鼠淀粉耐量血糖的影响

结果如表8所示,与对照组比较,模型组小鼠ig

表6 千金黄连方给药31 d对db/db小鼠糖耐量血糖的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 6 Effect of Qianjin Huanglian Prescription on glucose tolerance blood sugar in db/db mice after 31 d of administration ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	给药前	血糖/(mmol·L ⁻¹)			
			给糖后0.5 h	给糖后1 h	给糖后2 h	给糖后3 h
对照	—	5.5±1.0	7.3±2.7	8.3±1.2	5.2±0.7	6.0±0.9
模型	—	21.0±6.1	31.7±2.9 ^{###}	30.4±4.3 ^{###}	27.9±7.6 ^{###}	22.3±5.8 ^{###}
二甲双胍	0.25	20.2±7.7 ^{***}	20.0±5.5 ^{***}	19.9±6.6 ^{***}	14.9±6.4 ^{***}	12.1±5.8 ^{***}
金芪降糖片	4.2	24.8±6.4	26.6±5.9 [*]	22.9±8.4 [*]	18.4±5.2 ^{**}	20.3±8.1
千金黄连方	13.00	25.2±8.3	28.6±6.6	24.7±5.0 [*]	19.9±3.6 [*]	22.7±7.2 ^{△△}
	6.50	25.3±9.1	31.0±3.5	24.4±7.3 [*]	19.2±4.2 ^{**}	19.9±7.0 [△]
	3.25	24.9±6.2	26.9±5.2	25.0±5.4 [*]	22.1±8.2	21.1±7.2

与对照组比较: ^{###} $P < 0.001$;与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$;与二甲双胍组比较: [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$
^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group; [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ vs metformin group

表7 千金黄连方给药45 d对正常进食db/db小鼠血糖的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 7 Effect of Qianjin Huanglian Prescription on blood glucose in db/db mice with normal food after 45 d of administration ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	给药前	血糖/(mmol·L ⁻¹)			
			给药后0.5 h	给药后1 h	给药后2 h	给药后3 h
对照	—	9.5±0.8	9.8±1.2	9.2±1.0	8.8±1.5	9.8±1.5
模型	—	29.9±4.7	29.9±5.1 ^{###}	29.7±4.9 ^{###}	23.6±6.3 ^{###}	23.0±6.7 ^{###}
二甲双胍	0.25	28.5±5.2	26.9±6.7	29.7±4.6	23.1±5.8	18.4±5.9
金芪降糖片	4.2	30.5±5.6	28.8±7.8	29.6±3.8	25.4±7.8	22.5±6.6
千金黄连方	13.00	28.3±5.3	28.2±6.3	21.6±7.3 ^{*△△▲▲}	23.1±7.9	23.0±6.9
	6.50	27.6±4.1	26.1±4.9	24.9±4.2 ^{*△▲}	23.7±6.1	23.0±4.7
	3.25	33.4±1.3	33.1±2.3	28.8±6.6	29.4±6.2	29.0±6.3

与对照组比较: ^{###} $P < 0.001$;与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$;与二甲双胍组比较: [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$;与金芪降糖片组比较: [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$
^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ vs model group; [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ vs metformin group; [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$ vs Jinqi Jiangtang

给予淀粉后血糖水平显著升高($P < 0.001$)。与模型组比较,给淀粉后0.5~2.0 h,二甲双胍组小鼠血糖值均显著降低($P < 0.05, 0.001$)。给淀粉后1 h,千金黄连方高剂量组小鼠血糖值均显著低于模型组($P < 0.05$),且显著低于金芪降糖片组($P < 0.01$)。结果表明千金黄连方给药65 d能显著降低db/db小鼠淀粉耐量血糖,降碳水化合物饮食的餐后血糖作用弱于二甲双胍,强于金芪降糖片。

表8 千金黄连方给药65天对db/db小鼠淀粉耐量血糖的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 8 Effect of Qianjin Huanglian Prescription on starch tolerates blood sugar in db/db mice after 65 days of administration ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	给药前	血糖/(mmol·L ⁻¹)		
			给淀粉后0.5 h	给淀粉后1 h	给淀粉后2 h
对照	—	4.3±0.9	19.2±2.9	14.6±3.0	9.0±2.6
模型	—	23.5±10.9	28.9±3.8 ^{###}	30.9±3.5 ^{###}	24.2±7.0 ^{###}
二甲双胍	0.25	12.1±4.5 ^{**}	22.0±3.9 ^{***}	25.0±6.3 [*]	17.4±4.9 [*]
金芪降糖片	4.2	18.3±8.4	32.1±3.5	32.7±2.4	27.0±7.5
千金黄连方	13.00	14.0±7.6 [*]	29.5±4.1	27.2±3.8 ^{*▲▲}	24.8±4.9 ^{△△}
	6.50	20.4±7.7	30.9±3.8	31.1±3.4	26.0±4.3
	3.25	19.7±4.6	31.9±2.9	30.6±5.4	28.0±8.2

与对照组比较:^{###} $P < 0.001$;与模型组比较:^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$;与二甲双胍组比较:^{△△} $P < 0.01$;与金芪降糖片组比较:^{▲▲} $P < 0.01$

^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group; ^{△△} $P < 0.01$ vs metformin group; ^{▲▲} $P < 0.01$ vs Jinqi Jiangtang tablets group

表9 多次给药对db/db小鼠GHb、GSP、胰岛素含量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 9 Effect of multiple administration on GHb, GSP, and insulin content in db/db mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	GHb/(mmol·L ⁻¹)	GSP/(mmol·L ⁻¹)	胰岛素/(ng·mL ⁻¹)
对照	—	16.046±5.937	4.298±0.287	2.895±1.812
模型	—	20.717±3.119 [#]	5.316±0.345 ^{###}	5.924±1.514 ^{###}
二甲双胍	0.25	14.855±3.060 ^{***}	5.046±0.523	4.449±1.475 [*]
金芪降糖片	4.2	11.241±1.644 ^{***}	5.017±0.673	4.269±1.962 [*]
千金黄连方	13.00	14.425±1.540 ^{***}	4.103±0.355 ^{***}	4.277±1.669 [*]
	6.50	14.701±1.512 ^{***}	4.600±0.795 [*]	3.128±2.014 ^{**}
	3.25	15.171±1.301 ^{***}	4.816±0.612 [*]	4.664±1.023 [*]

与对照组比较:[#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.001$;与模型组比较:^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$

[#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group

3.10 多次给药对db/db小鼠体质量、腹部脂肪质量、腹部脂肪系数的影响

结果如表10所示,与对照组比较,模型组小鼠体质量、腹部脂肪质量、腹部脂肪系数显著增加($P < 0.001$);与模型组比较,千金黄连方高、中、低剂量组小鼠腹部脂肪质量均显著下降($P < 0.05$),高、中剂量组小鼠腹部脂肪系数显著下降($P < 0.05, 0.01$),给剂量组小鼠体质量无显著性变化。

3.11 组织病理学检查

结果如图1所示,对照组肝脏、肝细胞索排列整

3.9 多次给药对db/db小鼠血清GHb、GSP及胰岛素含量的影响

结果如表9所示,与对照组比较,模型组小鼠GHb、GSP及胰岛素水平均显著增加($P < 0.05, 0.001$);与模型组比较,千金黄连方高、中、低剂量组小鼠GHb、GSP及胰岛素水平均显著下降($P < 0.05, 0.01, 0.001$)。结果表明千金黄连方能显著减少db/db小鼠的胰岛素抵抗。

齐,细胞形态清晰,间质未见明显异常;模型组肝细胞重度空泡变性;千金黄连方低和高剂量组对于db/db小鼠肝细胞空泡变性的病变程度有减轻作用。

4 讨论

糖尿病是当今医学界亟待解决的严重危害人类健康的重大疾病,随着病情的持续发展,常会引起肾脏、视网膜及心血管等部位脏器的损伤^[4],据全球数据统计我国糖尿病患者人数约为全球糖尿病患者人数的1/3^[5]。世界卫生组织将糖尿病分为4个类

表10 多次给药对db/db小鼠体重、腹部脂肪质量、腹部脂肪系数的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 10 Effect of multiple administration on bodyweight, abdominal fat weight and abdominal fat coefficient in db/db mice ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	给药7周体重/g	腹部脂肪质量/g	腹部脂肪系数/(g·g ⁻¹)
对照	—	25.9±2.8	0.485±0.201	18.882±7.807
模型	—	50.6±5.5 ^{###}	5.042±0.723 ^{###}	100.404±14.565 ^{###}
二甲双胍	0.25	49.2±6.9	4.861±0.924	99.467±17.096
金芪降糖片	4.2	49.6±5.7	4.820±0.773	97.541±13.087
千金黄连方	13.00	49.3±8.1	4.223±0.960 [*]	86.007±15.299 [*]
	6.50	51.8±7.8	4.170±0.904 [*]	80.830±12.958 ^{**}
	3.25	45.1±6.4	4.031±0.946 [*]	89.093±15.500

与对照组比较: ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

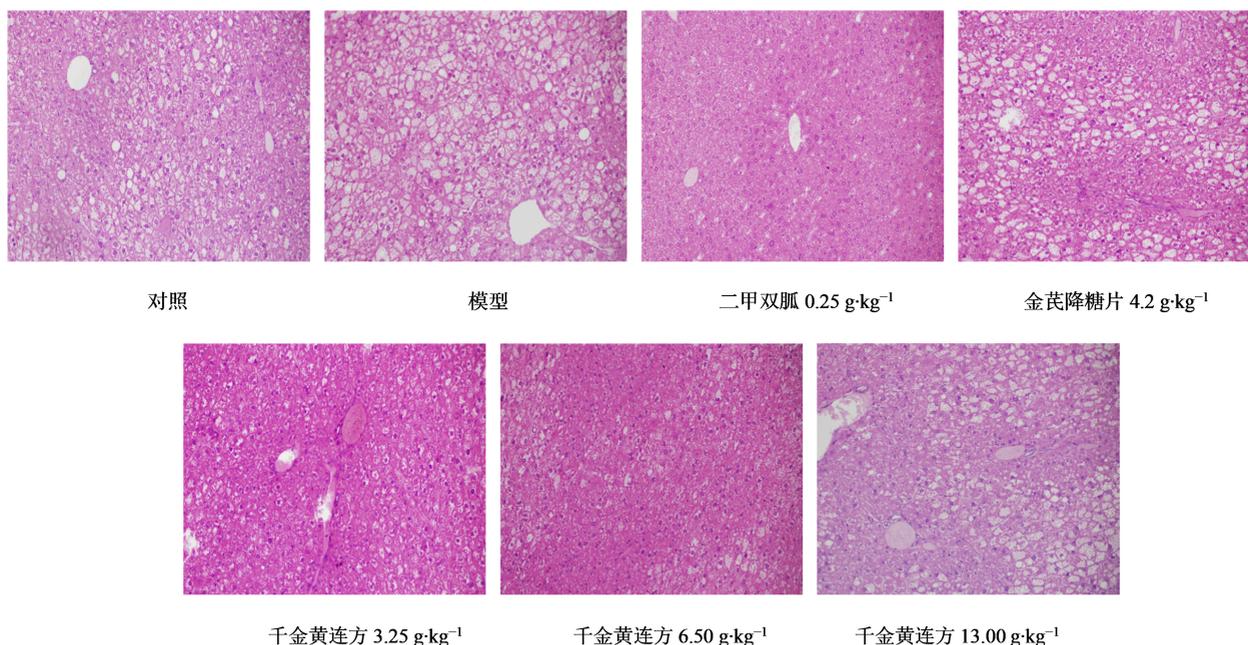


图1 千金黄连方多次给药对db/db小鼠肝细胞的影响

Fig. 1 Effect of Qianjin Huanglian Prescription on hepatocyte of db/db mice after multiple administration

型^[6],其中2型糖尿病患者占糖尿病总发病率的90%以上。中医治疗糖尿病有悠久的历史,众多研究^[7-10]表明中药对糖尿病的治疗起到了重要的作用。中医与西医不同之处在于,中医认为糖尿病是一种复合疾病的综合征,并认为2型糖尿病早期的中医证型属肺热津伤型^[2],病机以积热伤阴、阴虚燥热为主。

本研究受试药千金黄连方是一个治疗糖尿病的经典方,源自于孙思邈《备急千金药方》,书中提到“治渴,黄连丸方:黄连1斤,生地黄1斤,上两味,绞地黄取汁,浸黄连,出曝之燥,复纳之,令汁浸之,捣末,蜜丸如桐子大,服二十丸,日三食前后无在,亦可为散,以酒服方寸匕”。方中黄连为君,生地为臣,相须为用,共奏滋阴清热之功效,主治消渴,该

方经长期临床应用,证实用于治疗糖尿病符合中医治病辨证选方、辨病用药的特点。

目前,临床常用中成药品种有:①金芪降糖片:处方由黄连、黄芪、金银花组成。清热益气,用于消渴病气虚内热证,症见口渴喜饮,易饥多食,气短乏力。轻、中度型非胰岛素依赖型糖尿病见上述证候者。②参芪降糖片:处方由人参茎叶皂苷、五味子、黄芪、山药、地黄、覆盆子、麦冬、茯苓、天花粉、泽泻、枸杞子组成,功能为益气养阴,滋脾补肾。主治消渴病,用于2型糖尿病。③天芪胶囊:处方由黄芪、天花粉、女贞子、石斛、人参、地骨皮、黄连(酒蒸)、山茱萸、墨旱莲、五倍子组成,功能为益气养阴、清热生津。用于2型糖尿病气阴两虚证,症见倦怠乏力,口渴喜饮,五心烦热,自汗,盗汗,气短懒

言,心悸失眠。④糖脉康颗粒:处方由黄芩、地黄、赤芍、葛根、桑叶、淫羊藿组成,功能为养阴清热,活血化瘀,益气固肾。用于气虚血瘀所致2型糖尿病及并发症者。⑤降糖胶囊:处方由人参、知母、三颗针、干姜、五味子、人参茎叶皂苷组成,功能为清热生津,滋阴润燥。用于消渴病,多饮,多尿,多食,消瘦,体倦无力及全身综合症。⑥芪蛭降糖胶囊:处方由黄芪、地黄、黄精、水蛭组成,功能为益气养阴,活血化瘀。用于2型糖尿病症属气阴两虚兼瘀者,症见口渴多饮,多尿易饥,体瘦乏力等。不难看出,这些药物均未能明确辨证施治用于2型糖尿病热盛伤津证者。金芪降糖片、糖脉康颗粒、芪蛭降糖胶囊均为药典收录,结合功能主治及药典收录情况,本研究选择了金芪降糖片作为中药阳性对照药。

本研究结果表明,千金黄连方1次及多次给药均能显著降低db/db小鼠空腹血糖,改善糖耐量异常及增强胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗,能降低血清GHb、GSP、胰岛素水平,减少腹部脂肪系数,对db/db小鼠肝细胞的损伤也有一定的改善作用。

本研究通过自发2型糖尿病db/db小鼠实验表明千金黄连方降血糖作用与二甲双胍相当,强于金芪降糖片,其改善胰岛素抵抗、增加胰岛素敏感性的作用强于二甲双胍和金芪降糖片,表明千金黄连方有较大的研究开发价值,对于指导临床用药、开发治疗糖尿病疗效显著的中药制剂具有重大意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xu Y, Wang L M, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [2] 冷雪,谷丽艳,朱芳. 2型糖尿病中医证型流行病学调查及其中医病因病机初探 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3): 732-735.
Leng X, Gu L Y, Zhu F. Initial exploration on traditional Chinese medicine syndrome type epidemiological investigation and etiology and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2015, 30(3): 732-735.
- [3] 李真,马高峰. 生地黄连液对四氧嘧啶小鼠影响的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2000, 27(12): 573-574.
Li Z, Ma G F. Experimental study on decoction of *Radix rehmanniae* and *Coptis* affecting fasting blood-glucose, serum insulin in mice with alloxan diabetes [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2000, 27(12): 573-574.
- [4] 林媛媛. 2型糖尿病临床诊断和治疗的研究进展 [J]. 中国医学创新, 2021, 18(16): 185-188.
Lin Y Y. Progress in the clinical diagnosis and treatment of type 2 diabetes [J]. Med Innov China, 2021, 18(16): 185-188.
- [5] 岳佳音,苏光悦,赵余庆. 作用于2型糖尿病新靶点的天然产物研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(21): 3272-3278.
Yue J Y, Su G Y, Zhao Y Q. Research progress on natural products on new targets of type 2 diabetes [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2015, 46(21): 3272-3278.
- [6] Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation [R]. 1998.
- [7] 陈芝燕,刘春红,王府存,等. 中药有效成分治疗2型糖尿病胰岛素抵抗的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(12): 127-129.
Chen Z Y, Liu C H, Wang F C, et al. Research progress on the treatment of insulin resistance of type 2 diabetes mellitus with active ingredients of traditional Chinese medicine [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2019, 35(12): 127-129.
- [8] 李林忆,吴欣莉,秦灵灵,等. 基于能量限制效应考察中药复方糖耐康干预db/db小鼠胰岛素抵抗作用机制 [J]. 中国科学: 生命科学, 2016, 46(8): 949-958.
Li L Y, Wu X L, Qin L L, et al. Tang-Nai-Kang mimics calorie restriction effects and alleviates insulin resistance in diabetic db/db mice [J]. Sci Sin Vitae, 2016, 46(8): 949-958.
- [9] 戚子云,魏爱生,张树昌,等. 沙参麦冬汤加味对糖尿病大鼠胰岛素抵抗、炎症反应和氧化应激反应的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(5): 724-728.
Qi Z Y, Wei A S, Zhang S C, et al. Effect of modified Shashen Maidong Decoction on insulin resistance, inflammatory reaction and oxidative stress in diabetic rats [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2019, 36(5): 724-728.
- [10] 谭青蓝. 玉屏风汤联合西药治疗老年2型糖尿病多汗症(卫表不固)随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(3): 17-19.
Tan Q L. Yupingfeng Decoction combined with western medicine in the treatment of hyperhidrosis of senile type 2 diabetes mellitus (Weibiao Bugu) randomized parallel controlled study [J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2019, 33(3): 17-19.

[责任编辑 兰新新]