

## 千金黄连片对高脂高糖致糖耐量异常模型大鼠的治疗作用

马莉<sup>1</sup>, 黄妍<sup>1</sup>, 侯衍豹<sup>1</sup>, 刘静<sup>1\*</sup>, 田成旺<sup>2\*</sup>

1. 天津天诚新药评价有限公司, 天津 300301

2. 天津药物研究院有限公司, 天津 300301

**摘要:** 目的 观察千金黄连片对高脂高糖致糖耐量异常模型大鼠的治疗作用。方法 选用4~6周龄的雄性SD大鼠90只, 随机选取10只作为对照组, 剩余大鼠喂饲高脂高糖饲料, 连续喂饲5个月, 测定对照组及模型组大鼠糖负荷(2.5 g·kg<sup>-1</sup>)后0.5 h血糖值, 挑选糖耐量异常的大鼠[0.5 h血糖值>8.5 mmol·L<sup>-1</sup>及0.5 h血糖值、血糖曲线下面积(AUC)均显著大于对照组]70只随机分为7组: 模型组、盐酸二甲双胍片(125 mg·kg<sup>-1</sup>)组、金芪降糖片(2.1 g·kg<sup>-1</sup>)组、辛伐他汀组(0.8 mg·kg<sup>-1</sup>)和千金黄连片高、中、低剂量(生药6.50、3.25、1.60 g·kg<sup>-1</sup>)组, ig给药, 给药体积10 mL·kg<sup>-1</sup>, 每天给药1次, 连续给药28 d, 对照组与模型组给予等量去离子水。观察千金黄连片给药1次对糖耐量的影响及给药多次对糖耐量、胰岛素耐量、淀粉耐量、血脂的影响: ①糖耐量: 禁食但不禁水12 h后, 各组ig给予2.5 g·kg<sup>-1</sup>的葡萄糖, 分别测定给予葡萄糖前、给予葡萄糖后30、60、120 min各组大鼠血糖水平并计算AUC; ②胰岛素耐量: 动物不禁食, 测定给胰岛素前血糖, 各组sc给予5 U·kg<sup>-1</sup>的胰岛素溶液, 测定给予胰岛素后45、90、180 min各组大鼠的血糖水平并计算AUC; ③淀粉耐量: 禁食但不禁水16 h后, 各组ig给予2.5 g·kg<sup>-1</sup>的淀粉糊, 分别测定给淀粉前、给予淀粉后30、60、120 min各组大鼠血糖水平。于连续给药4周后检测大鼠血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平。结果 与模型组比较, 千金黄连片给药1次、给药1周、给药3周能显著降低高脂高糖致糖耐量异常大鼠糖负荷后血糖水平及AUC( $P<0.05$ 、 $0.01$ 、 $0.001$ ); 给药3周能使胰岛素降血糖作用显著增强( $P<0.05$ 、 $0.01$ ); 给药4周能显著降低淀粉负荷后血糖( $P<0.05$ 、 $0.01$ ), 显著降低血清TG、LDL-C水平( $P<0.01$ 、 $0.001$ )。结论 千金黄连片能显著地改善糖耐量异常; 增强胰岛素敏感性, 改善胰岛素抵抗; 显著降低血清TG、LDL-C水平, 改善脂质代谢异常。其降血糖作用与盐酸二甲双胍片相当, 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盐酸二甲双胍片和金芪降糖片, 调节血脂的作用与盐酸二甲双胍片、辛伐他汀相当。

**关键词:** 千金黄连片; 糖耐量异常; 胰岛素抵抗; 血糖; 血脂

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)05-0878-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.05.009

## Effect of Qianjin Huanglian Pill on rat model of impaired glucose tolerance induced by high fat and high glucose

MA Li<sup>1</sup>, HUANG Yan<sup>1</sup>, HOU Yanbao<sup>1</sup>, LIU Jing<sup>1</sup>, TIAN Chengwang<sup>2</sup>

1. Tianjin Tiancheng Drug Assessment Co., Ltd., Tianjin 300301, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300301, China

**Abstract: Objective** To observe the therapeutic effect of Qianjin Huanglian Pill (QJ) on prediabetes. **Methods** Ninety male SD rats aged from 4 to 6 weeks were selected and 10 were randomly selected as control group. The remaining rats were fed with high-fat and high-sugar diet for five months continuously. The blood glucose level at 0.5 h after glucose load (2.5 g·kg<sup>-1</sup>) in control group and model group was measured. Seventy rats with abnormal glucose tolerance [0.5 h blood glucose > 8.5 mmol·L<sup>-1</sup> and 0.5 h blood glucose and AUC were significantly higher than control group] were randomly divided into seven groups: Model group, Metformin hydrochloride tablet (125 mg·kg<sup>-1</sup>) group, Jingqi Jiangtang tablet (2.1 g·kg<sup>-1</sup>) group, simvastatin group (0.8 mg·kg<sup>-1</sup>) and JQ high-

收稿日期: 2021-09-17

基金项目: 国家科技重大专项(2019ZX09201005-001-002); 国家中医药管理局中医药国际合作专项(0610-2140NF020630)

第一作者: 马莉(1989—), 女, 研究方向为药理毒理学。E-mail: mal8@tjipr.com

\*共同通信作者: 刘静 E-mail: liuj@tjipr.com

田成旺 E-mail: tiancw@tjipr.com

dose, medium-dose and low-dose (crude drug 6.50, 3.25, 1.60 g·kg<sup>-1</sup>) groups, ig, 10 mL·kg<sup>-1</sup>, once a day for 28 d, control group and model group were given the same amount of deionized water. To observe the effect of QJ once administration on glucose tolerance and the effect of multiple administration on glucose tolerance, insulin tolerance, starch tolerance and blood lipid. ① Glucose tolerance: After fasting for 12 h without water restriction, each group was given 2.5 g·kg<sup>-1</sup> glucose intragastrically, and the blood glucose levels were determined before, 30, 60 and 120 min after glucose administration, and the AUC was calculated. ② Insulin tolerance: Without fasting, blood glucose was measured before insulin administration, 5 U·kg<sup>-1</sup> insulin solution was sc in each group. Blood glucose levels of rats in 45, 90 and 180 min after insulin administration were measured and AUC was calculated. ③ Starch tolerance: After fasting but without water for 16 h, each group was given starch paste 2.5 g·kg<sup>-1</sup> intragastrally, and blood glucose levels were determined before starch administration, 30, 60 and 120 min after starch administration. The levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) were detected in blood samples after four weeks of continuous administration. **Results** Compared with the model group, administration of QJ for once, one week and three weeks could significantly reduce blood glucose of rats after glucose loaded ( $P < 0.05, 0.01, \text{ and } 0.001$ ). Administration of QJ for three weeks could significantly enhance the hypoglycemic effect of insulin ( $P < 0.05 \text{ and } 0.01$ ). Administration of QJ for four weeks could significantly reduce blood glucose of rats after starch loaded ( $P < 0.05 \text{ and } 0.01$ ) and serum TG and LDL levels ( $P < 0.05 \text{ and } 0.001$ ). **Conclusion** QJ could significantly improve IGT, enhance insulin sensitivity, improve insulin resistance (IR), significantly reduce serum TG and LDL levels and improve abnormal lipid metabolism. Its hypoglycemic effect is comparable to that of metformin, which is stronger than that of Jinqi Jiangtang Tablet. Its effect of improving insulin resistance and increasing insulin sensitivity is stronger than that of metformin and Jingqi Jiangtang tablet. Its effect of regulating blood lipids is similar to that of metformin and simvastatin.

**Key words:** Qianjin Huanglian Pill; impaired glucose tolerance; insulin resistance; glucose; lipid

糖尿病是以血葡萄糖水平慢性增高为特征的代谢疾病群,典型临床表现为“三多一少”,即多饮、多尿、多食和体质量下降,病程久可引起多系统损害,导致眼、肾、神经、心脏、血管等组织器官的慢性进行性病变及衰竭,病情严重时可引起严重代谢紊乱。糖耐量异常是指口服一定量葡萄糖(75 g无水或82.5 g含水)后,血糖超过正常水平但未达到糖尿病诊断标准,是糖尿病发生、发展的中间过程,早期通过正确的干预和治疗会使胰岛B细胞部分可逆。因此,在糖耐量异常阶段进行干预是防治糖尿病及其并发症的重要环节。

目前在糖尿病前期及糖耐量异常期进行中医药干预以预防糖尿病的发生,多运用健脾祛湿、滋阴补肾、疏肝健脾、益气养阴等治疗方法。千金黄连片为治疗糖尿病的经典方,黄连为君,生地黄为臣。本研究通过高脂高糖饲养建立糖耐量异常大鼠模型,观察千金黄连片单次及多次给药对糖脂代谢的影响。

## 1 材料

### 1.1 药物与主要试剂

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<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>)不应少于

22.88 mg·g<sup>-1</sup>,含梓醇(C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub>)不应少于11.71 mg·g<sup>-1</sup>。本研究所用千金黄连方为片剂,薄膜包衣,生药11.93 g·g<sup>-1</sup>,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隆顺榕制药厂;辛伐他汀,批号1402151,济南利民制药有限责任公司。

5%葡萄糖注射液,批号1208115F,安徽双鹤药业有限责任公司;精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混30R),批号DVG0240,诺和诺德(美国)公司;高脂高糖饲料,配方为10%猪油、15%蔗糖、4%胆固醇、0.3%胆酸钠、70.7%基础饲料,由北京科澳协力饲料有限公司提供。

### 1.2 主要仪器

酶标仪, Varioskan Flash, Thermo; 卓越型(ACCU-CHEK)罗氏血糖仪及检测试纸条, Roche Diagnostics GmbH; E3000-0.5型电子天平,常熟市双杰测试仪器厂; 7180全自动生化仪,日本日立公司。

### 1.3 实验动物

雄性SPF级SD大鼠,4~6周龄,90只,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,实验动物生产许可证号SCXK(京)2021-0006。饲养在天津天诚新药评价有限公司实验动物屏障系统[合格证SYXK(津滨)2021-0008],本实验动物使用经机构

实验动物管理与使用委员会(IACUC)批准。温度、湿度、换气次数由中央系统自动控制,温度维持在20~26℃,相对湿度维持在40%~70%,通风次数为10~15次·h<sup>-1</sup>全新风,光照为12h明、12h暗。大鼠饲料由北京科澳协力饲料有限公司提供,饮水为北京凯弗隆北方水处理设备有限公司生产的KFRO-400GPD型纯水机制备的纯净水。

## 2 方法

### 2.1 阳性药选择

化学药治疗2型糖尿病的临床1线药物是二甲双胍,因而化学药阳性对照选择盐酸二甲双胍片。化学药调血脂的临床1线药物是辛伐他汀,因而化学药调血脂的阳性对照选择辛伐他汀。

治疗2型糖尿病临床常用中成药品种有金芪降糖片、参芪降糖片、天芪胶囊、糖脉康颗粒、芪蛭降糖胶囊,金芪降糖片、糖脉康颗粒、芪蛭降糖胶囊被《中国药典》收录。金芪降糖片由黄连、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,与千金黄连片治疗2型糖尿病热盛伤津证较为接近。结合功能主治及药典收录情况,选择金芪降糖片作为中药阳性对照。

### 2.2 剂量设定依据

千金黄连片:人临床拟用量为每天34.65~57.75g生药,以70kg体质量计,人临床拟用量按每天38.5g生药计算,大鼠体表等效剂量为生药3.2g·kg<sup>-1</sup>,给药剂量定为生药6.50、3.25、1.60g·kg<sup>-1</sup>。

### 2.3 动物分组、模型制备

选用4~6周龄的雄性SD大鼠90只,随机选取10只作为对照组,剩余大鼠喂饲高脂高糖饲料,连续喂饲5个月,测定对照组及模型组大鼠糖负荷(2.5g·kg<sup>-1</sup>)后0.5h血糖值,挑选糖耐量异常的大鼠[0.5h血糖值>8.5mmol·L<sup>-1</sup>及0.5h血糖值、血糖曲线下面积(AUC)均显著大于对照组]70只随机分为7组:模型组、盐酸二甲双胍片(125mg·kg<sup>-1</sup>)组、金芪降糖片(2.1g·kg<sup>-1</sup>)组、辛伐他汀(0.8mg·kg<sup>-1</sup>)组和千金黄连片高、中、低剂量(生药6.50、3.25、1.60g·kg<sup>-1</sup>)组,给药剂量均根据临床等效剂量设定,ig给药,给药体积为10mL·kg<sup>-1</sup>,每天给药1次,连续给药28d,对照组与模型组给予等量去离子水。

### 2.4 给药1次对高脂高糖致糖耐量异常大鼠糖耐量的影响

于实验前1天约20:30禁食(禁食12h但不禁

水),实验当天给药后1h,其余各组ig给予2.5g·kg<sup>-1</sup>的葡萄糖,分别于给药前及给予葡萄糖后30、60、120min,尾部静脉针刺取血,用血糖仪测定血糖水平。将各给药组血糖值与模型组进行统计学检验,并计算血糖曲线下面积(AUC)。

### 2.5 多次给药对高脂高糖致糖耐量异常大鼠的影响

**2.5.1 给药1周糖耐量血糖(测定前给药)** 于给药1周后测定各组大鼠糖耐量血糖。于实验前1天晚上约20:30禁食(禁食12h但不禁水),实验当天给药后1h,各组ig给予2.5g·kg<sup>-1</sup>的葡萄糖(10mL·kg<sup>-1</sup>),分别测定给药前及给予葡萄糖后30、60、120min各组大鼠血糖水平。

**2.5.2 给药3周糖耐量血糖(测定前未给药)** 于给药3周后测定各组大鼠糖耐量血糖。于实验前1天约20:30禁食(禁食12h但不禁水),实验当天各组ig给予2.5g·kg<sup>-1</sup>的葡萄糖(5%葡萄糖溶液,20mL·kg<sup>-1</sup>),分别测定给予葡萄糖前及给予葡萄糖后30、60、120min各组大鼠血糖水平。

**2.5.3 给药3周胰岛素耐量血糖(测定前未给药)** 于给药3周后测定各组大鼠胰岛素耐量。动物不禁食,测定各组大鼠给胰岛素前血糖,各组大鼠sc给予5U·kg<sup>-1</sup>的胰岛素溶液,测定给予胰岛素后45、90、180min各组大鼠的血糖值。

**2.5.4 给药4周淀粉耐量血糖(测定前未给药)** 于实验前1天约16:00时禁食(禁食16h但不禁水),实验当天各组ig给予2.5g·kg<sup>-1</sup>的淀粉糊(10mL·kg<sup>-1</sup>),分别测定给淀粉前、及给予淀粉后30、60、120min各组大鼠血糖水平。

**2.5.5 血脂水平检测** 于连续给药的第4周取血,3000r·min<sup>-1</sup>离心10min取上清,全自动生化仪测定三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平。

### 2.6 数据处理与分析

采用SPSS 19.0软件,组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA, LSD),数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

## 3 结果

### 3.1 千金黄连片给药1次对糖耐量异常大鼠糖耐量血糖的影响

结果如表1所示,模型组大鼠ig给予葡萄糖后血糖水平明显升高,显著高于对照组( $P < 0.001$ )。与模型组比较,给糖后0.5h,盐酸二甲双胍片、金芪降糖片和千金黄连片高、中剂量组大鼠血糖值均显

著降低( $P<0.01, 0.001$ ); 给药后1 h, 盐酸二甲双胍片组、金芪降糖片、千金黄连片高剂量组大鼠血糖值均显著降低( $P<0.01, 0.001$ ), 其中千金黄连片高剂量组血糖值显著低于金芪降糖片组( $P<0.05$ )。与对照组比较, 模型组AUC显著升高( $P<0.001$ ); 与模型组比较, 盐酸二甲双胍片组、金芪降糖片、千金黄连片高、中剂量组AUC显著降低( $P<0.05, 0.001$ )。结果表明, 千金黄连片给药1次能显著降低高脂高糖致糖耐量异常大鼠糖负荷后血糖, 降血糖作用与盐酸二甲双胍片相当, 强于金芪降糖片。

### 3.2 千金黄连片给药1周对糖耐量异常大鼠糖耐量血糖的影响

结果如表2所示, 与对照组比较, 模型组大鼠血糖水平显著升高( $P<0.01, 0.001$ )。与模型组比较, 给药后0.5 h, 盐酸二甲双胍片、金芪降糖片和千金黄连片高、中、低剂量组大鼠血糖值均显著降低( $P<0.001$ ); 给药后1 h, 盐酸二甲双胍片、金芪降

糖片和千金黄连片高、中剂量组大鼠血糖值均显著降低( $P<0.05, 0.01$ )。与对照组比较, 模型组AUC显著升高( $P<0.001$ ); 与模型组比较, 盐酸二甲双胍片组、金芪降糖片、千金黄连片高、中、低剂量组AUC显著降低( $P<0.05, 0.01, 0.001$ )。结果表明千金黄连片给药1周即能显著降低高脂高糖致糖耐量异常大鼠糖负荷后血糖, 降血糖作用与盐酸二甲双胍片、金芪降糖片相当。

### 3.3 千金黄连片给药3周对糖耐量异常大鼠糖耐量血糖的影响(测定前未给药)

结果如表3所示, 与对照组比较, 模型组大鼠血糖水平显著升高( $P<0.001$ )。与模型组比较, 给药后0.5 h, 金芪降糖片和千金黄连片高、中、低剂量组大鼠血糖值均显著降低( $P<0.05, 0.01$ ); 给药后2 h, 千金黄连片高剂量组大鼠血糖值显著降低( $P<0.01$ ), 且显著低于盐酸二甲双胍片组及金芪降糖片组( $P<0.01$ )。与对照组比较, 模型组AUC显著升

表1 千金黄连片给药1次对糖耐量异常大鼠糖耐量血糖的影响( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

**Table 1 Effect of QJ once administration on glucose tolerance blood glucose in rats with abnormal glucose tolerance ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )**

组别	剂量/ (生药 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	给药前血糖/ ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	糖耐量血糖/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )			AUC/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$ )
			给药后0.5 h	给药后1.0 h	给药后2.0 h	
对照	—	5.4±0.5	7.1±0.8	7.3±0.5	6.1±0.5	13.4±0.7
模型	—	5.3±0.5	9.2±0.6 <sup>###</sup>	8.7±0.7 <sup>###</sup>	7.5±0.7 <sup>###</sup>	16.2±1.0 <sup>###</sup>
盐酸二甲双胍片	0.125	5.2±0.4	7.2±0.8 <sup>###</sup>	7.5±0.6 <sup>###</sup>	7.3±0.5	14.1±1.0 <sup>###</sup>
金芪降糖片	2.10	5.5±0.7	7.6±0.3 <sup>###</sup>	7.8±0.6 <sup>**</sup>	7.2±0.2	14.6±0.7 <sup>###</sup>
辛伐他汀	$8\times 10^{-4}$	5.3±0.6	8.8±0.7	8.5±0.9	7.4±0.7	15.8±0.9
千金黄连片	6.50	5.5±0.3	7.4±0.6 <sup>###</sup>	7.3±0.4 <sup>###&amp;</sup>	7.0±0.6	14.0±0.8 <sup>###</sup>
	3.25	5.3±0.3	8.1±0.7 <sup>**</sup>	8.0±1.2	7.3±0.7	15.0±1.0 <sup>*</sup>
	1.60	5.1±0.5	8.6±1.1	8.4±0.5	7.5±0.5	15.6±0.7

与对照组比较: <sup>###</sup> $P<0.001$ ; 与模型组比较: <sup>\*</sup> $P<0.05$  <sup>\*\*</sup> $P<0.01$  <sup>###</sup> $P<0.001$ ; 与金芪降糖片组比较: <sup>&</sup> $P<0.05$   
<sup>###</sup> $P<0.001$  vs control group; <sup>\*</sup> $P<0.05$  <sup>\*\*</sup> $P<0.01$  <sup>###</sup> $P<0.001$  vs model group; <sup>&</sup> $P<0.05$  vs Jinqi Jiangtang Pill group

表2 千金黄连片给药1周对糖耐量异常大鼠糖耐量血糖的影响( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

**Table 2 Effect of QJ for one week's administration on glucose tolerance blood glucose in rat with abnormal glucose tolerance ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )**

组别	剂量/ (生药 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )	给药前血糖/ ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	糖耐量血糖/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )			AUC/ ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$ )
			给药后0.5 h	给药后1.0 h	给药后2.0 h	
对照	—	4.8±0.3	7.3±0.5	7.6±0.3	6.7±0.6	13.9±0.4
模型	—	4.8±0.3	9.0±0.4 <sup>###</sup>	8.6±0.6 <sup>###</sup>	7.5±0.4 <sup>###</sup>	15.8±0.6 <sup>###</sup>
盐酸二甲双胍片	0.125	4.6±0.2	7.2±0.3 <sup>###</sup>	7.7±0.5 <sup>**</sup>	7.7±1.4	14.4±1.1 <sup>**</sup>
金芪降糖片	2.10	4.7±0.4	7.8±0.4 <sup>###</sup>	7.8±0.6 <sup>*</sup>	7.1±0.6	14.5±0.8 <sup>**</sup>
辛伐他汀	$8\times 10^{-4}$	4.9±0.3	8.4±0.7	8.4±0.7	7.6±0.4	15.5±1.0
千金黄连片	6.50	4.9±0.4	7.5±0.5 <sup>###</sup>	7.7±0.6 <sup>**</sup>	7.4±0.3	14.5±0.6 <sup>###</sup>
	3.25	5.1±0.2 <sup>*</sup>	7.7±0.4 <sup>###</sup>	7.8±0.7 <sup>*</sup>	7.6±0.3	14.7±0.7 <sup>**</sup>
	1.60	4.9±0.5	7.7±0.6 <sup>###</sup>	8.3±1.0	7.4±0.5	15.0±0.9 <sup>*</sup>

与对照组比较: <sup>###</sup> $P<0.01$  <sup>###</sup> $P<0.001$ ; 与模型组比较: <sup>\*</sup> $P<0.05$  <sup>\*\*</sup> $P<0.01$  <sup>###</sup> $P<0.001$   
<sup>###</sup> $P<0.01$  <sup>###</sup> $P<0.001$  vs control group; <sup>\*</sup> $P<0.05$  <sup>\*\*</sup> $P<0.01$  <sup>###</sup> $P<0.001$  vs model group

表3 千金黄连片给药3周对糖耐量异常大鼠糖耐量血糖的影响( $\bar{x}\pm s, n=10$ )Table 3 Effect of QJ for three-week's administration on glucose tolerance in rat with abnormal glucose tolerance ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量/ (生药 g·kg <sup>-1</sup> )	给药前血糖/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	糖耐量血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )			AUC/(mmol·L <sup>-1</sup> ·h)
			0.5 h	1.0 h	2.0 h	
对照	—	5.0±0.3	6.4±0.5	7.0±0.4	6.8±0.5	13.1±0.6
模型	—	5.2±0.4	8.4±0.7 <sup>###</sup>	8.3±0.7 <sup>###</sup>	8.0±0.5 <sup>###</sup>	15.7±1.1 <sup>###</sup>
盐酸二甲双胍片	0.125	5.0±0.3	7.7±0.9	8.5±0.8	8.0±0.5	15.4±1.0
金芪降糖片	2.10	4.8±0.5	7.4±0.5 <sup>**</sup>	7.9±0.6	7.9±0.6	14.8±0.7 <sup>*</sup>
辛伐他汀	8×10 <sup>-4</sup>	5.1±0.4	8.1±0.5	8.4±0.7	8.3±0.8	15.8±1.0
千金黄连片	6.50	5.0±0.3	7.5±0.7 <sup>*</sup>	7.9±0.8	7.2±0.5 <sup>###&amp;&amp;</sup>	14.5±0.8 <sup>s</sup>
	3.25	5.1±0.4	7.5±0.8 <sup>*</sup>	8.3±0.4	7.5±0.7	14.9±0.4
	1.60	5.2±0.4	7.4±0.6 <sup>**</sup>	8.5±0.7	7.7±1.0	15.2±1.0

与对照组比较:<sup>###</sup> $P<0.001$ ;与模型组比较:<sup>\*</sup> $P<0.05$  <sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ;与盐酸二甲双胍片组比较:<sup>s</sup> $P<0.05$  <sup>ss</sup> $P<0.01$ ;与金芪降糖片组比较:<sup>&&</sup> $P<0.01$

<sup>###</sup> $P<0.001$  vs control group; <sup>\*</sup> $P<0.05$  <sup>\*\*</sup> $P<0.01$  <sup>###</sup> $P<0.001$  vs model group; <sup>s</sup> $P<0.05$  <sup>ss</sup> $P<0.01$  vs metformin hydrochloride tablets group; <sup>&&</sup> $P<0.01$  vs Jinqi Jiangtang Pill group

高( $P<0.001$ );与模型组比较,金芪降糖片和千金黄连片高剂量组AUC显著降低( $P<0.05$ )。结果表明千金黄连片给药3周能显著降低高脂高糖致糖耐量异常大鼠糖负荷后血糖,其改善糖耐量异常的作用显著强于盐酸二甲双胍片、金芪降糖片。

### 3.4 千金黄连片给药3周对糖耐量异常大鼠胰岛素耐量的影响(测定前未给药)

结果如表4所示,与对照组比较,模型组大鼠给胰岛素后45和90 min血糖水平显著升高( $P<0.05$ 、0.01)。给胰岛素后90和180 min,千金黄连片高剂量组大鼠血糖值显著低于模型组及盐酸二甲双胍片组( $P<0.05$ 、0.01)。与对照组比较,模型组AUC显著升高( $P<0.001$ );与模型组比较,金芪降糖片和千金黄连片高剂量组AUC显著降低( $P<0.05$ 、0.01),且千金黄连片高剂量组AUC显著低于

盐酸二甲双胍片组( $P<0.05$ )。结果表明千金黄连片给药3周能使胰岛素降血糖作用显著增强,其增强胰岛素降血糖的作用强于盐酸二甲双胍片。

### 3.5 千金黄连片给药4周对糖耐量异常大鼠淀粉耐量的影响(测定前未给药)

结果如表5所示,给淀粉前千金黄连片高剂量组血糖值显著低于模型组、盐酸二甲双胍片组及金芪降糖片组( $P<0.05$ )。给淀粉后,与对照组比较,模型组大鼠血糖水平显著升高( $P<0.05$ 、0.001);给淀粉后0.5 h,盐酸二甲双胍片、金芪降糖片、千金黄连片3个剂量组大鼠血糖值均显著低于模型组( $P<0.05$ 、0.01、0.001)。给淀粉后1 h,千金黄连片高剂量组大鼠血糖值显著低于模型组( $P<0.05$ )。给淀粉后2 h,千金黄连片低剂量组大鼠血糖值显著低于模型组( $P<0.05$ )。与对照组比较,

表4 千金黄连片给药3周对糖耐量异常大鼠胰岛素耐量的影响( $\bar{x}\pm s, n=10$ )Table 4 Effect of QJ for three-week's administration on insulin tolerance in rat with abnormal glucose tolerance ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量/ (生药 g·kg <sup>-1</sup> )	给胰岛素前血糖/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	给胰岛素后血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )			AUC/ (mmol·L <sup>-1</sup> ·h)
			45 min	90 min	180 min	
对照	—	5.8±0.4	2.8±0.3	2.5±0.4	4.5±1.2	6.9±0.9
模型	—	7.6±2.5 <sup>#</sup>	3.8±1.2 <sup>#</sup>	3.6±1.1 <sup>##</sup>	4.9±1.1	9.0±1.2 <sup>###</sup>
盐酸二甲双胍片	0.125	7.2±1.6	3.9±0.6	3.7±0.5	4.4±0.9	8.7±1.0
金芪降糖片	2.10	6.5±0.5	3.6±0.6	3.2±0.7	4.1±1.0	7.9±1.0 <sup>*</sup>
辛伐他汀	8×10 <sup>-4</sup>	7.8±1.8	3.8±0.7	2.9±0.7	4.6±2.2	8.4±1.8
千金黄连片	6.50	6.7±0.6	3.6±1.3	2.9±0.6 <sup>###</sup>	3.5±0.9 <sup>###</sup>	7.4±1.2 <sup>###</sup>
	3.25	7.3±0.9	4.0±1.4	3.1±1.5	4.3±1.5	8.3±2.2
	1.60	7.0±0.4	4.4±1.7	3.5±0.7	4.9±1.8	9.0±1.0

与对照组比较:<sup>#</sup> $P<0.05$  <sup>##</sup> $P<0.01$  <sup>###</sup> $P<0.001$ ;与模型组比较:<sup>\*</sup> $P<0.05$  <sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ;与盐酸二甲双胍片组比较:<sup>s</sup> $P<0.05$  <sup>ss</sup> $P<0.01$

<sup>#</sup> $P<0.05$  <sup>##</sup> $P<0.01$  <sup>###</sup> $P<0.001$  vs control group; <sup>\*</sup> $P<0.05$  <sup>\*\*</sup> $P<0.01$  vs model group; <sup>s</sup> $P<0.05$  <sup>ss</sup> $P<0.01$  vs metformin hydrochloride tablets group

表5 千金黄连片给药4周对糖耐量异常大鼠淀粉耐量的影响( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Table 5 Effect of QJ for four-week's administration on starch tolerance in rat with abnormal glucose tolerance ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量/ (生药 g·kg <sup>-1</sup> )	给淀粉前血糖/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	给淀粉后血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )			AUC/ (mmol·L <sup>-1</sup> ·h)
			0.5 h	1.0 h	2.0 h	
对照	—	5.3±0.5	6.4±0.3	7.2±0.8	6.6±0.3	13.2±0.7
模型	—	5.1±0.3	8.5±0.9 <sup>###</sup>	9.0±1.2 <sup>###</sup>	7.0±0.6 <sup>#</sup>	15.8±1.2 <sup>###</sup>
盐酸二甲双胍片	0.125	5.5±0.7	7.7±0.6 <sup>*</sup>	8.5±0.8	7.2±0.6	15.2±0.9
金芪降糖片	2.10	5.4±0.6	7.1±0.7 <sup>***</sup>	8.1±0.8	7.3±0.9	14.6±1.0 <sup>*</sup>
辛伐他汀	8×10 <sup>-4</sup>	5.0±0.6	7.8±0.6	8.5±0.6	7.3±0.3	15.2±0.5
千金黄连片	6.50	4.8±0.4 <sup>*s&amp;</sup>	7.4±0.7 <sup>**</sup>	7.9±0.4 <sup>*</sup>	7.1±0.8	14.3±0.9 <sup>***</sup>
	3.25	4.9±0.5	7.4±0.8 <sup>*</sup>	8.3±0.8	7.0±0.9	14.7±0.8 <sup>*</sup>
	1.60	5.0±0.5	7.3±0.6 <sup>**</sup>	8.2±0.4	6.1±1.0 <sup>*</sup>	14.1±0.7 <sup>**</sup>

与对照组比较:<sup>#</sup>*P*<0.05 <sup>###</sup>*P*<0.001;与模型组比较:<sup>\*</sup>*P*<0.05 <sup>\*\*</sup>*P*<0.01 <sup>\*\*\*</sup>*P*<0.001;与盐酸二甲双胍片组比较:<sup>§</sup>*P*<0.05;与金芪降糖片组比较:<sup>&</sup>*P*<0.05

<sup>#</sup>*P*<0.05 <sup>###</sup>*P*<0.001 vs control group; <sup>\*</sup>*P*<0.05 <sup>\*\*</sup>*P*<0.01 <sup>\*\*\*</sup>*P*<0.001 vs model group; <sup>§</sup>*P*<0.05 vs metformin hydrochloride tablets group; <sup>&</sup>*P*<0.05 vs Jinqi Jiangtang Pill group

模型组 AUC 显著升高(*P*<0.001);与模型组比较,金芪降糖片和千金黄连片 3 个剂量组 AUC 显著降低(*P*<0.05、0.01),且千金黄连片高剂量组 AUC 显著低于盐酸二甲双胍片组(*P*<0.05)。结果表明千金黄连片给药 4 周能显著降低高脂高糖致糖耐量异常大鼠淀粉负荷后血糖,其改善淀粉耐量的作用强于盐酸二甲双胍片,与金芪降糖片相当。

### 3.6 千金黄连片给药4周对糖耐量异常大鼠血脂的影响

结果如表 6 所示,与对照组比较,模型组大鼠 TG、TC、LDL-C 水平显著升高(*P*<0.001);盐酸二甲双胍片、辛伐他汀、千金黄连片 3 个剂量组 TG、LDL-C 水平显著低于模型组(*P*<0.01、0.001);金芪降糖片组 TC 水平显著低于模型组(*P*<0.05)。结果表明千金黄连片给药 4 周能显著降低高脂高糖致糖耐量异常大鼠 TG、LDL 水平,其调节血脂的作用与盐酸二甲双胍片、辛伐他汀相当。

表6 千金黄连片给药4周对糖耐量异常大鼠血脂的影响( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Table 6 Effect of QJ for four-week's administration on lipid contents in rat with abnormal glucose tolerance ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量/(生药 g·kg <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )
对照	—	1.85±0.39	0.74±0.35	1.27±0.25	0.47±0.16
模型	—	2.95±0.40 <sup>###</sup>	1.49±0.21 <sup>###</sup>	1.44±0.14	0.87±0.15 <sup>###</sup>
盐酸二甲双胍片	0.125	2.44±0.36 <sup>**</sup>	1.62±0.35	1.34±0.18	0.66±0.15 <sup>**</sup>
金芪降糖片	2.10	2.62±0.30	1.15±0.19 <sup>*</sup>	1.40±0.13	0.79±0.15
辛伐他汀	8×10 <sup>-4</sup>	2.50±0.26 <sup>**</sup>	1.48±0.43	1.31±0.16	0.69±0.11 <sup>**</sup>
千金黄连片	6.50	2.42±0.32 <sup>**</sup>	1.29±0.34	1.33±0.20	0.66±0.08 <sup>***</sup>
	3.25	2.35±0.45 <sup>**</sup>	1.22±0.32	1.31±0.17	0.65±0.15 <sup>**</sup>
	1.60	2.33±0.49 <sup>**</sup>	1.41±0.48	1.18±0.25 <sup>*</sup>	0.65±0.17 <sup>**</sup>

与对照组比较:<sup>###</sup>*P*<0.001;与模型组比较:<sup>\*</sup>*P*<0.05 <sup>\*\*</sup>*P*<0.01 <sup>\*\*\*</sup>*P*<0.001

<sup>###</sup>*P*<0.001 vs control group; <sup>\*</sup>*P*<0.05 <sup>\*\*</sup>*P*<0.01 <sup>\*\*\*</sup>*P*<0.001 vs model group

## 4 讨论

糖尿病是目前全球范围内的公共问题,是一种严重威胁人类健康的慢性非传染性疾病<sup>[1]</sup>。糖耐量异常属于糖尿病前期,是正常葡萄糖耐量和 2 型糖尿病之间的过渡阶段<sup>[2]</sup>,胰岛素抵抗和胰岛素分泌功能低下是糖耐量异常发生发展的主要原因,其诊

断标准为:空腹血糖<7.0 mmol·L<sup>-1</sup>;口服葡萄糖耐量试验后 2 h 血糖为 7.8~11.1 mmol·L<sup>-1</sup><sup>[3]</sup>。糖耐量异常与血脂异常、大血管病变密切相关<sup>[4]</sup>,是乙型肝炎肝硬化预后的影响因素之一<sup>[5]</sup>,因此在糖耐量异常阶段加以重视对糖尿病的防治具有重要意义。有研究显示<sup>[6]</sup>,高脂联合高糖饮食诱导糖耐量异常

效果显著,且更接近人类糖耐量受损发生过程,本研究采用高脂高糖饲料饲喂的方法建立大鼠糖耐量异常模型。

盐酸二甲双胍片是糖尿病治疗的一线用药,2010年美国糖尿病协会(ADA)糖尿病诊疗标准中明确其为糖尿病前期可考虑使用的唯一药物,盐酸二甲双胍片作为治疗糖尿病前期的药物已被越来越多的循证医学证实<sup>[7]</sup>。金芪降糖片是由黄连、黄芪及金银花组成的复方制剂,具有养阴清热、活血化瘀、益气固肾的功效,其药效温和持久<sup>[8]</sup>,在改善胰岛素抵抗、调节血脂等方面具有明显优势<sup>[9]</sup>。辛伐他汀是羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,抑制内源性胆固醇合成、调节血脂,多应用于高血脂及2型糖尿病合并血脂异常患者的临床治疗<sup>[10]</sup>。

从中医理论来看糖尿病属于消渴症,《黄帝内经》中阐释其发病机制为胃肠结热,《金匱要略》中阐述其病机为阴津亏损,燥热偏盛,其以阴虚为本,燥热为标,以清热润燥、养阴生津为治疗方法<sup>[11]</sup>。黄连泻火解毒,清热燥湿;生地清热凉血,养阴生津,二者合用为相须配对,亦为润燥、补泻配对<sup>[12]</sup>。千金黄连片为治疗糖尿病的经典方,源自孙思邈《备急千金药方》,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,该方经长期临床验证疗效确切<sup>[13]</sup>。研究表明,黄连的定性指标小檗碱与生地的定性指标梓醇均可降低血糖、增加胰岛素敏感性、改善糖耐量,千金黄连片参与糖脂代谢、抗氧化剂免疫调节等多个环节通过整体、细胞、分子等不同水平的作用改善胰岛素抵抗<sup>[14-15]</sup>。本研究中千金黄连片给药1次对糖耐量异常大鼠具有与盐酸二甲双胍片相当的降血糖作用,降糖效果优于金芪降糖片;给药1、3周可显著降低糖耐量异常大鼠糖负荷后血糖,其改善糖耐量异常的作用显著强于盐酸二甲双胍片、金芪降糖片;给药3周能使胰岛素降血糖作用显著增强,改善胰岛素抵抗作用,增强胰岛素敏感性,其作用强于盐酸二甲双胍片;给药4周能显著降低淀粉负荷后血糖,其改善淀粉耐量的作用强于盐酸二甲双胍片,与金芪降糖片相当;给药4周能显著降低TG、LDL水平,其改善血脂异常的作用与盐酸二甲双胍片、辛伐他汀相当。结果表明,千金黄连片在调节糖脂代谢、改善胰岛素抵抗、降低餐后血糖方面均具有一定疗效。

目前临床上针对糖尿病及糖耐量异常阶段的药物干预多以化学药为主,中药多作为辅助治疗手

段<sup>[16]</sup>,化学药降糖效果明显,作用机制较明确,但常见低血糖等不良反应;中药在作用机制上具有多途径、多靶点的优势,注重整体调节,减缓并发症的发生。目前,中医中药干预糖耐量异常的研究有一定的进展,干预糖耐量异常具有重大意义,不仅利于降低糖尿病的发生率,同时符合中医“治未病”的思想<sup>[17]</sup>。但中药成分复杂,作用机制不明确,其作用靶点、作用机制、评价标准和安全性等方面仍需深入研究,以期更好地服务于糖耐量异常阶段中药及中西药联用的临床应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 李天罡. 多手段早期干预糖耐量异常, 阻断糖尿病发生疗效观察 [J]. 健康之路, 2018, 17(1): 60.  
Li T G. Effect of early intervention on abnormal glucose tolerance and prevention of diabetes mellitus by multiple means [J]. Heal Way, 2018, 17(1): 60.
- [2] 姚博. 糖耐量异常患者的社区干预治疗 [J]. 中国社区医师, 2019, 35(3): 188-189.  
Yao B. Community intervention for patients with abnormal glucose tolerance [J]. Chin Community Dr, 2019, 35(3): 188-189.
- [3] 庄玲玲. 夏枯草提取物对葡萄糖耐量缺损干预研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.  
Zhuang L L. Study on *Prunella vulgaris* L. Extraction intervening impair glucose tolerance [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2010.
- [4] 兰嘉琦, 朱传江. 糖尿病预防药物的研究进展 [J]. 药理学学报, 2015, 50(12): 1565-1572.  
Lan J Q, Zhu C J. Recent advances in pharmacological intervention for prediabetes [J]. Acta Pharm Sin, 2015, 50(12): 1565-1572.
- [5] 傅熙玲, 田玉岭, 臧志栋, 等. 2型糖尿病或糖耐量异常与乙型肝炎肝硬化发生肝癌的相关性研究 [J]. 癌症进展, 2017, 15(5): 540-543.  
Fu X L, Tian Y L, Zang Z D, et al. Clinical study on correlation between type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B cirrhosis [J]. Oncol Prog, 2017, 15(5): 540-543.
- [6] 陈珊珊, 梁芳芳, 王泓午, 等. 高脂低糖和高脂高糖饲料建立糖耐量受损大鼠模型 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(8): 1930-1932.  
Chen S S, Liang F F, Wang H W, et al. Rat models of impaired glucose tolerance were established by high-fat and low-sugar diets and high-fat and high-sugar diets [J].

- Chin J Gerontol, 2018, 38(8): 1930-1932.
- [7] 董静莲, 张会敏. 糖尿病前期药物治疗现状 [J]. 天津药学, 2016, 28(1): 70-73.
- Dong J L, Zhang H M. Current status of drug therapy for prediabetes [J]. Tianjin Pharm, 2016, 28(1): 70-73.
- [8] 谭鹏. 金芪降糖片对2型糖尿病前期的干预试验 [J]. 新乡医学院学报, 2010, 27(1): 69-71.
- Tan P. Interference test of Jinqijiangtang for patients with prediabetic state [J]. J Xinxiang Med Coll, 2010, 27(1): 69-71.
- [9] 彭金兰, 邓红艳, 印 嫔, 等. 中药金芪降糖片治疗糖调节受损的系统评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(12): 991-996.
- Peng J L, Deng H Y, Yin P, et al. Clinical effectiveness of Jinqi Jiangtang Tablet in treatment of impaired glucose resistance: A systematic review [J]. Chin J Hosp Pharm, 2013, 33(12): 991-996.
- [10] 黄 映. 辛伐他汀药理作用及临床新应用 [J]. 当代医学, 2016, 22(2): 131-132.
- Huang Y. Pharmacological action and new clinical application of simvastatin [J]. Contemp Med, 2016, 22(2): 131-132.
- [11] 贺梦云. 基于药代动力学研究黄连丸治疗2型糖尿病的配伍 [D]. 长沙: 湖南师范大学, 2016.
- He M Y. Investigation on compatibility of Huang-Lian-wan in treatment of type 2 diabetes mellitus based on pharmacokinetics [D]. Changsha: Hunan Normal University, 2016.
- [12] 冶岱蔚. 清热药对黄连、生地黄的临床运用经验探讨 [J]. 新疆中医药, 2010, 28(1): 16-18.
- Ye D W. Clinical application of heat-clearing medicine to *Rhizoma coptidis* and *Rehmannia glutinosa* [J]. Xinjiang J Tradit Chin Med, 2010, 28(1): 16-18.
- [13] 孙 琰, 马玉侠. 中医药防治糖尿病及其并发症的研究进展 [J]. 光明中医, 2019, 34(5): 696-698.
- Sun Y, Ma Y X. Research progress of TCM prevention and treatment of diabetes and its complications [J]. Guangming J Chin Med, 2019, 34(5): 696-698.
- [14] 杜樱洁, 冶岱蔚. 千金黄连丸及其拆方治疗2型糖尿病胰岛素抵抗的实验研究 [J]. 新疆中医药, 2012, 30(4): 6-9.
- Du Y J, Ye D W. An experimental study of Qianjin Huanglian Pill and its prescription for treatment of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus [J]. Xinjiang J Tradit Chin Med, 2012, 30(4): 6-9.
- [15] 李 冰. 中医药治疗2型糖尿病胰岛素抵抗的研究进展 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(19): 52-53.
- Li B. Research progress of TCM in the treatment of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus [J]. Guide China Med, 2015, 13(19): 52-53.
- [16] 宋保兰. 抗2型糖尿病中药活性成分研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(5): 1193-1195.
- Song B L. Research progress of active components of Traditional Chinese medicine against type 2 diabetes mellitus [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2017, 28(5): 1193-1195.
- [17] 杨丽丽, 郭俊杰. 糖耐量异常的中医药研究进展 [J]. 健康之路, 2017, 16(6): 24.
- Yang L L, Guo J J. Research progress of abnormal glucose tolerance in Traditional Chinese medicine [J]. Heal Way, 2017, 16(6): 24.

[责任编辑 兰新新]