

# 八仙降糖药药理作用研究(Ⅱ)

中国中医研究院广安门医院基础研究室(北京 100053)

陈双厚\* 吴志奎 刘风云

崔京华 黄霞珍 陈 朝

**摘要** 八仙降糖药由制首乌、黄芪、麦冬、生地等8味中药组成。药理研究表明:该制剂能使四氧嘧啶造型大、小鼠血、肝组织脂质过氧化物含量降低,超氧化物歧化酶活性增高;能显著提高实验动物腹腔巨噬细胞的吞噬活力;对小鼠有明显的抗疲劳、耐低温、耐高温的作用;毒理试验结果表明:本品安全无毒。

**关键词** 八仙降糖药 四氧嘧啶 巨噬细胞 超氧化物歧化酶 脂质过氧化物

糖尿病是一种常见病,属于中医的消渴范畴,尤其是中老年人发病率更高,死亡率仅次于心血管和癌症。目前对糖尿病疗效确切的药物不多。我院著名老中医路志正教授在长期临床实践经验的基础上,研制出了八仙降糖药,该制剂由制首乌、黄芪、麦冬、生地等8味中药组成。已有实验结果表明:该药对四氧嘧啶诱发的大(小)鼠糖尿病,有明显的降糖作用,其降糖后效应优于西药D860<sup>[1]</sup>。在此基础上,我们对其药理作用又进行了深入的实验研究。

## 1 实验材料

1.1 动物:Wistar大鼠,雌雄兼有,体重 $200 \pm 20\text{g}$ ,由军事医学科学院动物中心提供;昆明种小鼠,雌雄兼有,由中国医学科学院动物中心提供。将动物购入后在本院动物室饲养检疫一周,均健康无病,方用于实验。

1.2 药物:八仙降糖药物为粉末状,由广东省华南制药厂提供,每克药粉相当6.5g生药。D860(甲基磺丁脲片),北京东风制药厂生产,批号:8810101。四氧嘧啶,BDHLIMIT-ED, POOLE ENGLAND。

1.3 主要测定试剂:SOD活性测定试剂盒和SOD彩色免疫板,均由海军总医院分子生物学研究室提供;LPO测定采用八木国夫改良法<sup>[2]</sup>;十二烷基硫酸钠(SDS),日本进口分装;四乙氧丙烷(TEP),Fluka出品;硫代巴比妥酸(TBA),上海试剂厂出品;正丁醇、吡啶均为北京化工厂出品。

1.4 仪器:721G型微机数显分光光度计,北京大兴分析仪器厂生产。

## 2 方法与结果

2.1 八仙降糖药对四氧嘧啶造型大、小鼠血、肝组织SOD、LPO的影响

2.1.1 昆明种雌性小鼠,体重 $25 \pm 2\text{g}$ ,由尾静脉注射四氧嘧啶 $60\text{mg/kg}$ ,造成高血糖病理模型,随机分成4组:水对照组, D860药物对照组(灌胃剂量 $0.6\text{g/kg}$ ),八仙降糖药大剂量组(灌胃剂量 $11.52\text{g/kg}$ )和小剂量组(灌胃剂量 $5.76\text{g/kg}$ )。水对照组以等体积的水灌胃,每天灌胃1次,连续25d。将小鼠断头处死,剖取肝组织,用冷( $4^{\circ}\text{C}$ )生理盐水洗去表面残血,用滤纸吸干表面水后,用组织天平准确称取一定量的组织,置玻璃匀浆器中,加入冷1.15%KCl溶液,研磨并制成1%肝组织匀浆液,按八木国夫改良法进行脂质过氧化物测定<sup>[2]</sup>。结果表明:经四氧嘧啶造型后小鼠肝组织LPO含量明显增高,对造型小鼠以D860、八仙降糖药大、小剂量组灌胃25d,各组小鼠肝组织LPO平均含量有不同程度的降低

\*Address, Chen Shuanghou, Department of Basic Medicine of Guang'anmen Hospital, China Academy of TCM, Beijing

经统计学处理结果表明：八仙降糖药大、小剂量组小鼠肝组织LPO含量明显低于水对照组 ( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ )，分别接近或低于D860药物对照组。见表1。

2.2.2 Wistar大鼠36只，雌雄兼有，体重  $200\pm20\text{g}$ 。由大鼠尾静脉注射四氧嘧啶  $35\text{mg/kg}$ ，将大鼠造成高血糖病理模型，如有血糖不高者可重复造型1次。将造型后大鼠随机分成4组：灌胃给药、空白水对照组、D860药物对照组 ( $0.5\text{g/kg}$ ) 八仙降糖药大剂量组、( $5.0\text{g/kg}$ )、小剂量组 ( $2.5\text{g/kg}$ )。水对照组以等体积的水灌胃，每天灌胃1次，连续40d，在处死大鼠前1d，由大鼠尾静脉取血，用SOD彩色免疫板进行SOD含量测定。具体方法如下：取尾静脉取血  $20\mu\text{l}$ ，加入  $40\mu\text{l}$ 蒸馏水，立即摇匀制成溶液（同时取血测定血红蛋白含量），取其溶血液  $10\mu\text{l}$ 加入彩色免疫板孔内，将板放入保湿盒中，盒内衬纱布，用蒸馏水（含1%叠氮钠） $5\text{ml}$ 将纱布沾湿，在室温下放置24h，测量沉淀环的直径，以各点SOD标准浓度为横座标，沉淀环直径为纵座标，绘制标准曲线。血溶液SOD浓度可从取线上查出，SOD含量计算公式如下：

$$\text{SOD}\mu\text{g/g.Hb} = \frac{10\mu\text{l溶血液SOD}\mu\text{g} \times 3 \times 100}{\text{每毫升血血红蛋白克数 (Hb g/ml)}}$$

测定结果表明：八仙降糖药大剂量组同D860药物对照组一样，能够使四氧嘧啶造型后大鼠尾静脉血SOD含量升高，明显高于水对照组；而小剂量组则与水对照组差别不大。见表2。

在大鼠灌胃结束后，将大鼠断头处死，收集血液，制备血清，按照SOD活性测定试剂盒测试方法进行测定；同时剖取肝组织，用2.1.1法进行肝组织LPO含量测定。结果表明：八仙降糖药大剂量组的SOD活性同D860药组一样明显高于水对照组 ( $P<0.001$ ,  $P<0.001$ )，而小剂量组和水对照组相比较，无统计学差异。与此同时八仙降糖药大剂量组肝组织LPO平均含量同D860药组一样明显低于水对照组 ( $P<0.02$ ,  $P<0.01$ )，小剂量组肝组织LPO含量也有降低，但与水对照组比较则无统计学差异。见表3。

从上述结果看出：八仙降糖药在一定的剂量条件下，有降低脂质过氧化物和增强超氧化物歧化酶活性的作用，能有效地清除机体内超氧化物自由基的损伤，这对延缓机体组织细胞的衰老，保护细胞膜的结构和功能

表1 八仙降糖药对四氧嘧啶造型小鼠肝组织LPO含量的影响

| 组别      | 动物数<br>(只) | 灌胃剂量<br>(g/kg) | LPO (nmol MDA/g<br>组织湿重 ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ )) |
|---------|------------|----------------|------------------------------------------------------|
| 水对照组    | 14         | —              | $567.02 \pm 164.68$                                  |
| D860组   | 11         | 0.60           | $409.75 \pm 71.41^{**}$                              |
| 八仙降糖药   |            |                |                                                      |
| 大剂量组    | 10         | 11.52          | $357.42 \pm 130.36^{**}$                             |
| 小剂量组    | 14         | 5.76           | $454.66 \pm 89.01^*$                                 |
| 与水对照组比较 |            |                | * $P<0.05$ ** $P<0.01$                               |

表2 八仙降糖药对四氧嘧啶造型小鼠尾静脉血SOD含量的影响

| 组别      | 动物数<br>(只) | 灌胃剂量<br>(g/kg) | SOD $\mu\text{g/g.Hb}$<br>( $\bar{x} \pm \text{SD}$ ) |
|---------|------------|----------------|-------------------------------------------------------|
| 水对照组    | 9          | —              | $933.56 \pm 90.11$                                    |
| D860组   | 8          | 0.5            | $1141.63 \pm 96.26^{***}$                             |
| 八仙降糖药   |            |                |                                                       |
| 大剂量组    | 9          | 5.0            | $1180.67 \pm 65.48^{**}$                              |
| 小剂量组    | 10         | 2.5            | $915.60 \pm 111.96$                                   |
| 与水对照组比较 |            |                | *** $P<0.001$                                         |

表3 八仙降糖药对四氧嘧啶造型小鼠血清SOD对肝组织LPO含量的影响 ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ )

| 组别      | 动物数<br>(只) | SOD亚硝酸单位<br>(NU)/ml血清    | LPO (nmol MDA<br>/g肝组织湿重)            |
|---------|------------|--------------------------|--------------------------------------|
| 水对照组    | 9          | $152.89 \pm 36.91$       | $493.08 \pm 180.18$                  |
| D860组   | 8          | $234.38 \pm 34.44^{***}$ | $266.43 \pm 115.95^*$                |
| 八仙降糖药   |            |                          |                                      |
| 大剂量组    | 9          | $260.43 \pm 40.58^{***}$ | $269.47 \pm 108.49^{**}$             |
| 小剂量组    | 10         | $165.75 \pm 37.63$       | $393.70 \pm 120.54$                  |
| 与水对照组比较 |            |                          | * $P<0.02$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ |

是十分有益的。

2.2 八仙降糖药对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响<sup>[3]</sup>: 体重 $36 \pm 3\text{g}$ 雄性小鼠30只, 随机分成2组, 每组15只, 药物组每天灌胃给药剂量为 $7.5\text{g/kg}$ , 对照组给以等体积的水, 连续给药6d, 在最后1次灌胃同时给每只小鼠腹腔注射新鲜制备的5%鸡红细胞液 $0.5\text{ml}$ , 4h后处死小鼠, 并于小鼠腹腔注射 $\text{pH}7.2$ 生理盐水 $2\text{ml}$ , 轻轻按摩, 使腹腔内的液体混匀, 剪开腹壁, 吸取腹腔内洗液制片(取腹腔液 $1\text{ml}$ , 平均分滴于2载玻片上), 每只玻片滴涂洗液 $0.5\text{ml}$ , 于 $37^\circ\text{C}$ 水浴箱中孵育30min后, 用生理盐水冲洗玻片, 待自然凉干后以甲醇固定, Giemsa液染色, 用水漂洗, 自然干燥, 将涂片在显微镜计数200个巨噬细胞吞噬鸡红细胞的吞噬百分率和吞噬指数, 实验结果表明: 给药组的巨噬细胞吞噬百分率和吞噬指数均明显高于对照组。经统计学处理 $P$ 值分别小于0.001和0.01, 说明八仙降糖药有增强机体免疫的作用。见表4。

2.3 八仙降糖药对小鼠抗疲劳作用的影响<sup>[4]</sup>: 雄性小鼠80只, 体重 $24 \pm 2\text{g}$ , 随机分成2组, 每组15只, 给药组灌胃剂量为 $7.2\text{g/kg}$ , 对照组灌胃给以等体积的水, 每日灌胃给药1次, 连续7d。最后1次于实验前1h灌胃给药, 并分别在每只小鼠尾部栓挂上1/15体重的负荷物(铁丝), 将小鼠放入玻璃水槽中(水位深 $24\text{cm}$ , 水温 $27 \pm 1^\circ\text{C}$ )进行游泳实验, 以小鼠沉于水底为指标, 记录小鼠负重游泳沉溺水下死亡的时间。结果表明: 给药组和对照组小鼠平均负重游泳时间分别为 $3.88 \pm 0.80$ 和 $2.90 \pm 0.54\text{min}$ , 经统计学处理, 给药组明显高于水对照组( $P < 0.001$ ), 说明八仙降糖药有明显的增强小鼠抗疲劳的作用。

2.4 八仙降糖药对小鼠机体适应能力的影响

2.4.1 对小鼠耐寒能力的影响: 雄性小鼠24只, 体重 $20 \pm 2\text{g}$ , 随机分成2组, 每组12只, 给药组每天灌胃剂量为 $9.0\text{g/kg}$ , 对照组灌胃给以等体积的水。每日灌胃给药1次, 连续给药9d。在最后1次灌胃30min后, 将2组小鼠同时放置于低温冷柜中( $-18 \pm 1^\circ\text{C}$ )进行耐寒实验, 每间隔15min观察1次各组动物存活情况, 记录小鼠死亡时间, 观察到各组小鼠全部死亡为止。结果小鼠平均耐寒时间(h), 对照组 $3.50 \pm 0.79$ , 给药组为 $4.42 \pm 1.17$ ( $P > 0.05$ )。可见八仙降糖药在提高小鼠机体的耐寒能力方面有明显的作用。

2.4.2. 八仙降糖药对小鼠耐热能力的影响: 雄性小鼠48只, 体重 $20 \pm 2\text{g}$ , 随机分成2组, 每组24只, 给药组每天灌胃剂量为 $9.0\text{g/kg}$ , 对照组灌胃给以等体积的水, 每日灌胃给药1次, 连续给药10d。在最后1次灌胃30min后, 将各组小鼠同时放置于电热鼓风恒温干燥箱中( $46 \pm 1^\circ\text{C}$ )进行耐热实验, 每间隔5min观察1次, 记录小鼠死亡时间, 观察至各组小鼠全部死亡为止。结果表明: 八仙降糖药组小鼠平均耐热时间(h) $0.75 \pm 0.31$ , 对照组 $0.58 \pm 0.24$ ,  $P < 0.05$ 。

表4 八仙降糖药对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响( $\bar{x} \pm \text{SD}$ )

| 组别  | 动物数(只) | 吞噬百分率(%)               | 吞噬指数                   |
|-----|--------|------------------------|------------------------|
| 对照组 | 15     | $33.43 \pm 4.46$       | $0.277 \pm 0.068$      |
| 给药组 | 15     | $44.14 \pm 7.98^{***}$ | $0.350 \pm 0.069^{**}$ |

与对照组比较     $^{**}P < 0.01$      $^{***}P < 0.001$

参 考 文 献

1 陈双厚, 等. 中药药理与临床, 1992, 8(特集): 113

2 八木国夫. ヒタミソ, 1975, 49: 403

3 徐叔云, 等. 药理实验方法学. 北京: 人民卫生出版社. 1982. 936

4 王筠默, 等. 中草药, 1989, 17(2): 19 (1993-07-17收稿)

## Pharmacological Studies on "Baxianjiangtang" ( II )

Chen Shuanghou, Wu Zhikui, Liu Fengyun, et al

The ingredients of compound "Baxianjiangtang" are *Radix Rehmanniae*, *Radix Polygoni Multiflori* prepare, *Radix Astragali*, *Radix Ophiopogonis* etc. Pharmacological tests showed that it can decrease LPO and increase the activity of SOD in blood and liver of Alloxan induced diabetic rats and mice. It also increased that phagocytosis of phagocytes of experimental animals. It can increase tolerance to fatigue at low and high temperature conditions. According to the above results, it can be considered as safe and effective.

( Original article on page 366 )

## Studies on the Original Plant and Pharmacognosy of Aiye from Gansu Province

Song Pingshun, Wei Yuling, Zhang Bochong

Investigation on the plant origin and Pharmacognosy of Aiye grown in Gansu revealed that 12 species of the *Artemisia* genus were used either as or adulterated with Aiye, instead of the genuine drug. Morphological and histological identifications were presented to distinguish the faked drug.

( Original article on page 372 )

## Study on the Identification of Bile-Cyst of Bear by Disc Gel Electrophoresis

Zhong Zhaoqing, Qian Zhongzhi

Disc polyacrylamide gel electrophoresis was performed to detect water soluble proteins of the bile-cysts of bear, pig, cow and sheep. The bands of electrophoresis were analysed by means of gel electrophoresis scan. The results showed that different bile-cysts have different bands. Thus, this method can be used to identify the bile-cyst of bear.

( Original article on page 377 )

---

## 《药代动力学数据库—临床部分》征订启事

临床药学的最新工具书和参考书《药代动力学数据库—临床部分》一书由刘昌孝主编，中国医药科技出版社出版，书号：ISBN7-5067-1141-9/R·1023。

编辑者从大量国内外药代动力学文献中选择了临床上使用的480多种药物，将其药代动力学参数以表的形式印刷成书，一种药物制剂列一个表，总计480个表，每个表包括药名(中文名、外文名)、试验对象(健康人、病人)、药物剂型、剂量、给药途径、测定方法、药代参数和资料来源(作者、书刊名、年、卷、页)八个栏目。目录按通用分类法分类列出中文、外文药名。书末附有外文索引，均便于读者查阅。本书另备软盘，可供读者在计算机上查找、演示和打印(软盘另行订购)。书前论述了药代动力学参数的基本知识和基本计算方法，可供读者计算试验数据用。

本书为临床药学的工具书和参考书，可供医生、药师、医药研究人员和医药生产的技术人员参阅，也可作为医药院校师生的参考书。

全书40万字，500页，胶版纸印刷，塑料压膜(加厚)装订，定价每本42.00元，邮购不另加费，1994年4月出版，现在开始征订，印刷有限(仅1500本)欲购从速。

凡订购者请汇款至天津鞍山西道308号 邮码300193 《中草药》杂志编辑部黄永谦收