

- 5 关平东,等.中国医药学报,1990,5(3):68
- 6 张梓荣,等.全国中医药动物模型研讨会论文集汇编. 1993. 129
- 7 Jean L,et al. Kidney Int,1978,13,Supple,8:s-31
- 8 Prakssh K,et al. Seminars in Nephrology,1983,3(4): 295
- 9 Bergstrom J,et al. Clinical Nephrology,1979,11(5): 229
- 10 斯建勇,等.国外医药·植物药分册,1995(5):11
- 11 Kimura Y,et al. J Nat Prod,1978,50(3):392
- 12 Gracza L,et al. Arch Pharm,1985,318(12):1090
- 13 陈可冀,等.中西医结合研究丛书.上海:上海科学技术出版社,1990. 457,170

(1995-03-16 收稿)

Effects of Shencha (*Clerodendranthus spicatus*) on the Elimination of Toxic Metabolite and Kidney Histomorphology of Rats with Chronic Renal Failure

Gao Nannan, Tian Ze, Li Lingling, et al

Aqueous extract of Shencha [*Clerodendranthus spicatus* (Thunb.) C. Y. Wu] was given to rats with chronic renal failure at doses of 8g, 4g and 2g/kg for a period of 30 days. Results showed that their elevated MMS, Cre and BUN were markedly lowered, and symptoms of anaemia improved. Histomorphological study of the kidney showed that cellular damage of renal tubules and glomerulus were alleviated and number of intact glomerulus was increased.

镇痛灵对大鼠实验性糖尿病降血糖作用及机制的研究

牡丹江医学院 (157011) 陶惠然* 苗乃全 付秀云**
佳木斯医学院 刘月霞 张桂芳

摘 要 中药制剂镇痛灵 25g/kg 腹腔注射 12d, 对正常大鼠和糖尿病大鼠均有降血糖作用。作用机制可能与其促进四氧嘧啶引起的大鼠胰岛 β 细胞损伤的修复和胰岛素的分泌, 增加肝糖元合成, 改善耐糖功能有关。

关键词 镇痛灵 四氧嘧啶 糖尿病

镇痛灵(ZTC)是由卷柏, 木贼组成的一种新型复方中药制剂。据记载卷柏、木贼可治疗闭经、跌打损伤、腹痛、哮喘并有疏风散热、解肌、退翳之功效^[1]。近来研究发现该制剂有镇痛作用^[2]。1984 年经黑龙江省卫生厅鉴定批准为植物性镇痛剂^[3]。镇痛灵临床用药观察还发现有降血糖作用。我们在观察该制剂及组成药卷柏、木贼降血糖作用时发现, 卷柏可使四氧嘧啶糖尿病大鼠血糖降低, 而木贼的作用不明显, 复方的降血糖作用得到加

强^[4]。为进一步探讨其作用机制, 本文观察其对正常及糖尿病大鼠血糖、血清胰岛素、肝糖元含量、糖耐量及胰岛组织学的影响。

1 材料和方法

1.1 药品与仪器: 卷柏 *Selaginella tamariscina* (Beauv.) Spring, 木贼 *Equisetum hiemale* L. 由佳木斯医学院药学系陈美琳教授鉴定。镇痛灵注射液由佳木斯医学院附属药厂生产, 2ml/支, 含生药 2g/ml; 四氧嘧啶 (Alloxan, AXN, 瑞典 Fluka 公司产品), 实验前用生理

* Address: Tao Huiran, Mudanjiang Medical College, Mudanjiang
** 黑龙江省宾县医院

盐水新鲜配制,浓度为 1.5%,胰岛素放射免疫测定盒,中国原子能科学院同位素研究所产品;甲苯磺酰丁脲(D860),常州制药厂生产。FT-630G 全自动放射免疫分析仪,核工业部北京仪器厂。

1.2 动物:Wistar 雄性大鼠,体重 200~300g,沈阳化工研究所提供,自由饮水进食。随机分成正常对照组,损伤对照组(AXN+NS)及治疗组(AXN+ZTL),按下述方法进行实验。

1.3 实验性糖尿病动物模型制备^[5]:大鼠禁食 14~16h,在乙醚麻醉下经尾静脉一次性注射 AXN,剂量为 50mg/kg,48h 后形成糖尿病模型。

1.4 观察指标:a)血糖测定采用邻甲苯胺法。b)血清胰岛素浓度放射免疫测定按药盒说明书要求完成。c)糖耐量试验:动物禁食 14~16h,测空腹血糖及血清胰岛素后,按 5g/kg 葡萄糖灌胃后 30、60、150min 测定血糖和血清胰岛素浓度,分别计算糖负荷后糖耐量曲线下血糖和血清胰岛素面积。d)肝糖元含量测定采用碘试剂法。e)糖异生作用:正常大鼠测定空腹血糖后,ZTL 组大鼠 ip ZTL (25g/kg×d)连续 5d,对照组 ip 同体积的生理盐水,在末次给药后 3h 两组大鼠分别 ip DL-a 丙氨酸(1.5g/kg),1h 后测定血糖比较两组间血糖浓度的变化。f)胰岛组织学观察:动物脱颈处死后,立即取胰脏,Bouin 氏液中固定,采用 Gomori 醛复红染色,光镜下对照观察正常组,损伤组及 ZTL 治疗组大鼠的胰岛组织学改变并拍照。

表 2 ZTL 对糖尿病大鼠血糖、血清胰岛素浓度的影响

组别	n	血糖(mmol/L)			血清胰岛素(μu/ml)		
		药前	药后		药前	药后	
			6d	12d		6d	12d
正常组	10	6.68±0.62			15.09±1.65		
AXN+NS	8	25.56±0.60△	22.36±1.76△	19.66±1.92△	2.63±0.48△	3.37±0.96△	4.38±0.53△
AXN+D860	7	24.45±0.80△	7.07±0.88	7.51±0.93			
AXN+ZTL	8	25.36±0.51△	10.21±1.04**	9.43±1.49**	2.45±0.60△	8.73±1.84*	8.60±1.14*

与正常组比较 △P<0.001,与 AXN+NS 组比较 *P<0.01 **P<0.001

1.5 统计学处理:实验数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$),组间差异显著性检验用 t 检验。

2 结果

2.1 ZTL 对正常大鼠血糖、血清胰岛素、肝糖元含量及糖异生作用的影响:正常大鼠测空腹血糖、血清胰岛素及肝糖元含量做正常对照值,然后 ip ZTL(25g/kg·d)连续 5d,于末次给药后的 0.5、2、3、5、7h 采血,结果见表 1。ZTL 对正常大鼠以 DL-a 丙氨酸为底物的糖异生作用无明显影响(P>0.05)。

表 1 ZTL 对正常大鼠血糖、血清胰岛素、肝糖元含量的影响

组别	血糖 (mmol/L)	血清胰岛素 (μu/ml)	肝糖元 (mg/g 湿重)
对照组	7.54±0.47	13.70±1.03	18.63±4.47
ZTL 0.5h	7.33±1.13	14.25±0.85	19.84±3.96
2h	5.72±0.51*	17.81±0.95*	27.56±4.24*
3h	5.44±0.43*	16.30±0.82*	28.67±4.83*
5h	7.19±0.85	13.01±0.77	24.67±3.34
7h	6.33±0.61	14.56±0.93	19.32±4.23

与正常组比较 *P<0.05

2.2 ZTL 对糖尿病大鼠血糖及血清胰岛素浓度的影响:取正常大鼠测空腹血糖、血清胰岛素浓度后,均复制成糖尿病动物模型。选血糖浓度超过正常值 100%者用于实验,随机分成 ZTL 治疗组(AXN+ZTL)ip ZTL (25g/kg·d);损伤对照组(AXN+NS)ip 等量的生理盐水;阳性对照组(AXN+D860)饮用 D860 混悬液(1g/kg·d);各组连续给药 12d,分别于给药前及给药后的第 6、12 天测定血糖及血清胰岛素浓度,结果见表 2。

2.3 不同剂量的 ZTL 对糖尿病大鼠血糖浓度的影响:糖尿病大鼠 ip 不同剂量的 ZTL (12.5、25、50g/kg·d)降血糖作用效应,在

一定范围内有明显的剂量依赖性关系,见表 3。

表 3 不同剂量 ZTL 对糖尿病大鼠高血糖的影响

组别	剂量 (g/kg·d)	血糖(mmol/L)			
		药前	药后		
			3d	5d	7d
AXN+NS		26.92±0.88	25.10±0.72	23.06±1.68	22.64±1.85
AXN+ZTL	1265	25.33±0.66	18.67±0.97*	16.02±1.28*	14.80±1.25*
	25.0	27.42±0.41	12.50±1.79**	11.87±1.11**	10.21±1.88**
	50.0	27.04±0.74	11.19±1.50**	10.12±1.15**	9.48±1.75**

与 AXN+NS 组比较 * $P<0.05$ ** $P<0.001$

2.4 ZTL 对糖尿病大鼠糖耐量的影响:治疗组大鼠 ip ZTL(25g/kg·d)12d,损伤对照组 ip 同体积的生理盐水,与正常对照组大鼠同步进行糖耐量实验,结果如图 1。正常对照组大鼠血糖于灌胃后 30min 升高,60min 达高峰($11.15\pm0.71\text{mmol/L}$),以后逐渐回降,150min 时降至 $10.53\pm0.62\text{mmol/L}$,接近正常空腹血糖水平。损伤对照组大鼠血糖于糖负荷后持续升高,150min 时高达 $50.19\pm2.13\text{mmol/L}$,较糖负荷前($20.14\pm0.62\text{mmol/L}$)明显升高($P<0.001$)。ZTL 治疗组大鼠糖负荷后 60min 达高峰($18.99\pm2.41\text{mmol/L}$),150min 时降至 $15.04\pm1.76\text{mmol/L}$ 。糖耐量曲线下面积($\text{mmol}\cdot\text{h/L}$):正常对照组为 22.20 ± 3.98 ,损伤对照组为 101.49 ± 6.71 ,治疗组为 39.92 ± 4.40 。损伤对照组血糖面积高于正常对照组($P<0.001$);治疗组血糖面积明显低于损伤对照组($P<0.001$),但仍高于正常对照组($P<0.01$)。表明治疗后大鼠耐糖功能有明显改善。

2.5 ZTL 对糖尿病大鼠胰岛素释放反应的影响:各组实验动物糖负荷后血清胰岛素浓度测定的采血,与糖耐量实验血糖测定同步进行,结果见图 2。正常大鼠糖负荷后 30min 出现胰岛素分泌高峰,明显高于负荷前水平($P<0.001$)。损伤对照组糖负荷后未出现胰岛素分泌峰,较负荷前无明显改变($P>0.05$)。ZTL 治疗组在糖负荷后 30min 分泌

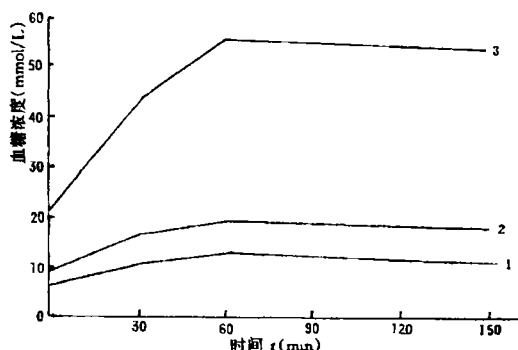


图 1 ZTL 对糖尿病大鼠异常糖耐量的影响($n=8$)

1-正常组 2-治疗组 3-损伤组

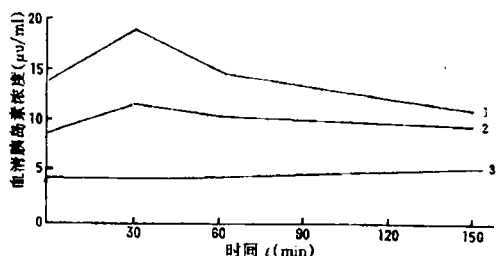


图 2 ZTL 对糖尿病大鼠胰岛素释放反应的影响($n=8$)

1-正常组 2-治疗组 3-损伤组

明显增加,从基础水平的 $7.80\pm1.18\mu\text{U/ml}$ 升高到 $11.70\pm0.54\mu\text{U/ml}$ ($P<0.05$)。糖耐量曲线下胰岛素面积($\mu\text{U}\cdot\text{h/ml}$):正常对照组、损伤对照组及治疗组分别为 56.73 ± 4.08 、 12.72 ± 2.06 、 23.40 ± 3.04 ,治疗组明显高于损伤对照组($P<0.05$)。

2.6 胰岛组织学观察:4只正常大鼠胰岛内细胞排列规整, β 细胞的胞浆内充满分布均匀的胰岛素分泌颗粒。8只损伤组大鼠胰岛,在注Alloxan后12d大部分 β 细胞核固缩坏死,胞浆内胰岛素分泌颗粒缺。8只治疗组大鼠ip ZTL 12d胰岛内的细胞排列趋于规整,着色的 β 细胞数量及脑浆内分泌颗粒含量较损伤对照组明显增多。结果显示ZTL可促进四氧嘧啶所致胰岛素 β 细胞损伤的修复。

3 讨论

本实验观察到ZTL具有明显的降低四氧嘧啶糖尿病大鼠高血糖作用,其降血糖的作用效应接近D860,在一定范围内呈剂量依赖性。

为探讨ZTL的降血糖作用机制,我们观察其对正常大鼠血糖、血清胰岛素及肝糖元含量的影响。结果表明:ip ZTL(25g/kg·d)后2~3h正常大鼠血糖降低、血清胰岛素浓度及肝糖元含量呈同步性升高。说明其降血糖作用与促进胰岛素分泌,增加肝糖元的合成有关。糖耐量实验是检测胰岛 β 细胞功能的重要手段,实验表明,损伤组大鼠的耐糖曲线较正常大鼠明显升高,糖负荷后150min仍无显著性下降。糖负荷后血清胰岛素浓度也无反应性增高,始终处于较低水平,无明显的分泌高峰。而治疗组大鼠糖负荷后30min出现胰岛素分泌峰,胰岛素的释放性反应较损伤对照组明显改善。胰岛组织学观察可见,

四氧嘧啶选择性损伤大鼠胰岛 β 细胞,使大部分 β 细胞凝固性坏死,脑浆内分泌颗粒消失。而ZTL治疗后12d,胰岛内细胞的排列趋于规整, β 细胞数量及胞浆内胰岛素分泌颗粒数目均较损伤,对照组明显增多。据文献报道,四氧嘧啶所致大鼠胰岛 β 细胞特异性损伤的机制,是由于四氧嘧啶进入体内后可迅速被 β 细胞摄取,产生氧自由基,破坏 β 细胞的膜结构,导致细胞的损伤及坏死^[6,7],中药成分中的黄酮和酚类等,具有清除自由基,抑制脂质过氧化的作用。中药卷柏富含黄酮和酚类,我们的前期工作发现,ZTL可降低糖尿病大鼠血清过氧化脂质含量,增强谷胱甘肽过氧化物酶的活力^[9]。由此说明ZTL降血糖治疗实验性糖尿病的作用机制,与其清除自由基,抑制脂质过氧化反应,对抗四氧嘧啶所致 β 细胞的损伤,促进 β 细胞的修复与再生密切相关。

参考文献

- 1 江苏新医学院编.中药大辞典.上海:上海人民出版社,1977.356、1472
- 2 陈美琳,等.中成药研究,1986(6):25
- 3 汤玉福,等.佳木斯医学院学报,1990(2):145
- 4 陶惠然,等.佳木斯医学院学报,1993(4):1
- 5 魏英杰,等.生理学报,1992(2):209
- 6 Heikkila R E, et al. Life Sci, 1980(27):659
- 7 Mordes J P, et al. York Medical Books, 1981. 56
- 8 郑兵.佳木斯医学院学报,1986.18
- 9 陶惠然,等.哈尔滨医科大学学报,1994(4):49

(1995-05-18 收稿)

Studies on Hypoglycemic Action of Zhentongling in Experimental Diabetic Rats and Its Mechanism of Action

Tao Huiran, Liu Yuexia, et al

Zhentongling(ZTL)25g/kg injected intraperitoneally for 12 days could decrease blood sugar levels of normal and diabetic rats induced by alloxan. Concentrations of serum insulin and hepatic glycogen were increased, and function of glucose tolerance improved. Histologic observation showed that ZTL could repair structure of pancreatic inlet β cells injured by alloxan.

安徽高校联合培训部中医、兽医函授班招生

经省教委批准,第六期兽医、第十一期中医函授班继续向全国常年招生,使用全国高等院校统编教材,由专家教授辅导,详情见招生简章。中学以上文化程度免试入学,报名费三元,邮至安徽合肥市五里墩邮政9-901信箱于毅江收。款到寄给招生简章和入学登记表。邮编230031 电话:(0551)5562566-626