

## 参果消渴胶囊对糖尿病家兔的降血糖作用研究

王丽君<sup>1</sup>, 刘金平<sup>2</sup>, 赵莹<sup>2</sup>, 李平亚<sup>2\*</sup>

(1. 北华大学公共基础部, 吉林 吉林 132013; 2. 吉林大学再生医学科学研究所, 吉林 长春 130021)

**摘要:**目的 观察参果消渴胶囊对高血糖日本大耳白家兔血糖、体重、血液生化指标、血常规、血液流变学、胰岛素浓度的影响。方法 将日本大耳白家兔用四氧嘧啶造高血糖动物模型, 随机分为模型组, 消渴丸组, 参果消渴胶囊大、中、小剂量 (0.26、0.13 和 0.06 g/kg, 分别相当于成人临床等效用量的 8、4、2 倍) 组。每日口服给药 1 次, 连续给药 4 周, 每周测血糖、体重。于给药第 4 周后, 取血测血常规、血液生化指标、血液流变学和胰岛素水平, 并取胰腺进行病理组织学检查。结果 参果消渴胶囊大、中剂量可使高血糖家兔血糖水平下降, 与模型组比较差异显著 ( $P < 0.05$ )。结论 参果消渴胶囊大、中剂量可使高血糖日本大耳白家兔的血糖水平下降。

**关键词:**参果消渴胶囊; 糖尿病; 血糖

**中图分类号:**R286.72

**文献标识码:**A

**文章编号:**0253-2670(2006)12-1839-04

### Hypoglycemic effect of Shenguo Xiaoke Capsule on diabetic rabbits

WANG Li-jun<sup>1</sup>, LIU Jin-ping<sup>2</sup>, ZHAO Ying<sup>2</sup>, LI Ping-ya<sup>2</sup>

(1. The Base Department of Beihua University, Jilin 132013, China; 2. Institute of Frontier Medical Science of Jilin University, Changchun 130021, China)

**Key words:** Shenguo Xiaoke Capsule; diabetes; blood glucose

现代医学所称糖尿病, 中医文献中虽然无此病名, 但就其临床所见症状和体征, 可归属于消渴病范畴。人参是传统中药, 可治疗消渴症<sup>[1]</sup>。在许多治疗糖尿病的复方中均含有人参<sup>[2]</sup>, 其主要活性成分为人参皂苷。人参果中含有总皂苷是人参根中的 4 倍之多, 参果消渴胶囊是以五加科人参属植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 果中总皂苷粉为原料研制而成。有关参果消渴胶囊对糖尿病大鼠的影响已做报道<sup>[3]</sup>, 为了进一步观察参果消渴胶囊的降血糖作用, 本实验对糖尿病家兔血糖值等相关指标的影响进行了研究。

#### 1 材料

1.1 药品及材料: 参果消渴胶囊, 人参果总皂苷质量分数 80% 以上, 由吉林大学基础医学院天然药物研究室提供, 批号 20000708; 消渴丸, 广州中药一厂生产; 四氧嘧啶, ICN Biomedicals Inc., 批号 7588F; 血糖试条, SureStep 稳步型血糖试纸, 美国理康公司; <sup>125</sup>I-胰岛素放射免疫分析药盒, 中国原子能科学研究院。

1.2 仪器: SureStep 稳步型血糖仪, 美国理康公司; LDZ5-2 离心机, 北京医用离心机厂; 日立 7170A 型全自动生化仪, 日本日立公司出品; 全自

动 Y 免疫计数器, 西安 262 厂出品; 血液流变学仪, WPS 二型毛细血管血液黏度计, 哈尔滨医疗仪器厂出品。

1.3 动物: 日本大耳白家兔 52 只, 雌雄各半, 体重 2.0~2.7 kg, 由吉林大学实验动物部提供, 动物质量合格证号: 10-1028。实验观察室合格证号: 吉动设字: 10-1017 号。

#### 2 实验方法

2.1 模型建立: 日本大耳白家兔 52 只, 雌雄各半, 在实验动物室适应 1 周, 室温 22~25 °C, 湿度 30%~60%。1 周后, 禁食不禁水 4 h, 之后测血糖、称体重。选择血糖值在正常范围内, 状态好的 50 只雌雄各半的日本大耳白家兔做实验。取 5 只作为正常对照组, 将剩余 45 只日本大耳白家兔按 0.08 g/kg 剂量的四氧嘧啶造高血糖模型, 四氧嘧啶用 0.05 mol/L 枸橼酸缓冲液 (pH 4.5) 配成 16.6% 的溶液<sup>[4]</sup> (现用现配)。45 只家兔禁食不禁水 20 h 后, 按体重将药液从家兔耳缘 iv 一次注入, 并按住针口以防药液外溢。10 d 后给动物禁食不禁水 4 h 后, 测血糖及称体重。其中有 30 只家兔的血糖值大于 11.0 mmol/L, 为高血糖模型成立<sup>[5~7]</sup>。与正常对照组比较差异有显著性 ( $P < 0.001$ )。

收稿日期: 2006-03-09

作者简介: 王丽君 (1964—), 女, 吉林省长春市人, 副教授, 主要从事天然药物化学成分及生物活性的研究工作。

\* 通讯作者 李平亚 Tel: (0431) 5619803 E-mail: lipy@jlu.edu.cn

2.2 药物配制:参果消渴胶囊药粉配成 52、26、13 mg/mL 大、中、小 3 个剂量的供试药液。消渴丸配成 0.20 g/mL 供试液。

2.3 分组及给药:将 30 只高血糖模型家兔随机分为 5 组,每组 6 只,雌雄各组均分。即:模型组,消渴丸 1.00 g/kg (相当于人临床等效用量的 4 倍)组,参果消渴胶囊大、中、小剂量 (0.26、0.13、0.06 g/kg,分别相当于成人临床等效用量 8、4、2 倍)组。模型组给水 5.0 mL/kg,消渴丸组给予 5.0 mL/kg 阳性对照药,各给药组给予 5.0 mL/kg 供试液。各组均于每日 9:00 时按每只动物的体重将药液混合在食物中投入,在保证全部食入后,再给正常饲料。连续口服给药 4 周,给药后每周于家兔耳缘静脉采血,以 SureStep 稳步型血糖仪测血糖,并称体重,按新体重计算药量 1 次。第 4 周结束时于家兔颈总动脉取血,用 EDTA-K<sub>2</sub>抗凝,AC-900 型血液计数仪测定红细胞 (RBC)、血小板 (PLT)、白细胞 (WBC),常规方法涂血片、染色,计数中性粒细胞 (GRAN)、淋巴细胞 (LYM)、血红蛋白 (HGB)。血液流变学仪测定全血高切比黏度、全血低切比黏度、血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白元。用日立 7020 型全自动生化分析仪测定血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)、总胆红素 (TBIL)、碱性磷酸酶 (ALP)、血糖 (GLU)、尿素氮 (BUN)、总胆固醇

(TC)、肌酸 (CRE)。<sup>125</sup>I-胰岛素放射免疫分析药盒测定血清胰岛素水平,并取胰腺进行病理组织学检查。

2.4 统计学处理:各组所得结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,进行组间 *t* 检验。

3 结果

3.1 对血糖的影响:实验结果表明,与正常对照组家兔比较,模型组家兔血糖值明显升高 ( $P < 0.001$ ),说明高血糖模型建立成功。给药后第 4 周时,参果消渴胶囊大、中剂量组及消渴丸组家兔血糖值下降,与模型组比较,差异显著 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

3.2 对体重的影响:参果消渴胶囊各给药组及消渴丸组家兔体重均较模型组有所增加,但与模型组比较,无明显统计学意义 ( $P > 0.05$ ),结果见表 2。

3.3 对血液生化指标的影响:与模型组比较,参果消渴胶囊大、中剂量组及消渴丸组家兔血糖值均明显下降,具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),其余各项血液生化指标与模型组比较无明显差异 ( $P > 0.05$ ),结果见表 3。

3.4 对血常规的影响:参果消渴胶囊各剂量组及消渴丸组家兔血常规与模型组比较,无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),结果见表 4。

3.5 对血液流变学的影响:参果消渴胶囊大剂量组及消渴丸组的全血高切比黏度与模型组比较明显降低 ( $P < 0.05$ ),结果见表 5。

表 1 参果消渴胶囊对四氧嘧啶高血糖模型家兔血糖的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Effect of Shenguo Xiaoke Capsule on blood glucose of diabetic rabbits caused by alloxan ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物/只	剂量/ (g · kg <sup>-1</sup> )	给药前血糖/ (mmol · L <sup>-1</sup> )	给药后血糖/(mmol · L <sup>-1</sup> )			
				1 周	2 周	3 周	4 周
正常对照	5	—	5.48 ± 0.56	5.58 ± 0.49	5.78 ± 0.38	5.50 ± 0.62	5.74 ± 0.43
模型	6	—	16.30 ± 4.36	14.66 ± 4.36	15.23 ± 4.46	14.95 ± 5.23	15.58 ± 6.18
消渴丸	6	1.00	16.32 ± 3.06	14.40 ± 2.60	12.37 ± 2.61	10.18 ± 2.75	8.56 ± 1.86*
参果消渴胶囊	6	0.26	16.25 ± 3.10	14.07 ± 3.46	13.17 ± 3.31	10.73 ± 3.71	8.26 ± 2.79*
	6	0.13	16.67 ± 2.72	16.68 ± 2.26	15.43 ± 2.27	12.27 ± 2.09	8.64 ± 2.07*
	6	0.06	16.27 ± 3.81	14.32 ± 3.82	12.83 ± 3.38	11.05 ± 2.79	9.22 ± 2.83

与模型组比较: \*  $P < 0.05$

\*  $P < 0.05$  vs model group

表 2 参果消渴胶囊对四氧嘧啶高血糖模型家兔体重的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Effect of Shenguo Xiaoke Capsule on body weight of diabetic rabbits caused by alloxan ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物/只	剂量/ (g · kg <sup>-1</sup> )	给药前体重/ kg	给药后体重/kg			
				1 周	2 周	3 周	4 周
正常对照	5	—	2.16 ± 0.11	2.34 ± 0.09	2.52 ± 0.08	2.72 ± 0.08	2.90 ± 0.16
模型	6	—	2.01 ± 0.20	1.96 ± 0.24	1.86 ± 0.29	1.78 ± 0.35	1.86 ± 0.21
消渴丸	6	1.00	2.03 ± 0.15	2.05 ± 0.18	2.08 ± 0.22	2.05 ± 0.30	2.10 ± 0.12
参果消渴胶囊	6	0.26	1.98 ± 0.08	1.97 ± 0.15	1.97 ± 0.21	1.97 ± 0.23	2.04 ± 0.18
	6	0.13	2.00 ± 0.09	1.97 ± 0.10	1.93 ± 0.12	1.92 ± 0.12	2.00 ± 0.10
	6	0.06	2.05 ± 0.29	2.07 ± 0.29	2.05 ± 0.36	2.08 ± 0.38	2.18 ± 0.33

表 3 参果消渴胶囊对四氧嘧啶高血糖模型家兔血液生化指标的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Effect of Shenguo Xiaoke Capsule on blood biochemical index of diabetic rabbits caused by alloxan ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物/只	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	AST/(U·L <sup>-1</sup> )	ALP/(U·L <sup>-1</sup> )	TP/(g·L <sup>-1</sup> )	ALB/(g·L <sup>-1</sup> )	TBIL/(μmol·L <sup>-1</sup> )	BUN/(mmol·L <sup>-1</sup> )	CRE/(μmol·L <sup>-1</sup> )	GLU/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )
正常对照	5	—	43.2±8.5	28.2±12.9	61.0±22.4	58.9±3.4	39.6±2.1	0.18±0.18	7.6±1.6	113.4±12.3	7.94±1.48	1.9±0.8
模型	6	—	60.4±17.9	28.2±11.9	75.4±47.4	60.0±7.5	39.5±5.1	0.04±0.09	8.7±1.1	129.1±29.4	21.20±8.80	1.9±0.5
消渴丸	6	1.00	58.8±24.0	41.2±12.3	73.6±27.4	57.6±5.1	38.7±1.9	0.04±0.05	6.8±0.8	126.5±16.1	10.60±1.18*	1.7±1.0
参果消渴胶囊	6	0.26	45.8±3.4	22.6±6.2	67.2±17.3	58.6±6.5	39.6±3.2	0.76±0.57	8.1±2.0	109.9±14.3	9.02±5.09*	1.9±0.2
	6	0.13	42.4±7.7	21.0±5.5	69.2±10.1	51.9±3.8	41.2±8.1	0.46±0.53	8.4±2.0	106.7±13.0	8.54±2.19*	1.8±0.2
	6	0.06	57.4±24.7	30.2±19.6	57.0±15.2	60.1±4.8	39.2±1.9	0.14±0.19	7.5±0.9	112.5±16.4	11.60±3.49	1.5±0.2

与模型组比较: \*P<0.05

\*P<0.05 vs model group

表 4 参果消渴胶囊对四氧嘧啶高血糖模型家兔血常规的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Effect of Shenguo Xiaoke Capsule on blood routine index of diabetic rabbits caused by alloxan ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物/只	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	WBC/(×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	LYM/%	GRAN/%	RBC/(×10 <sup>12</sup> ·L <sup>-1</sup> )	HGB/(×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )	PLT/(×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )
正常对照	5	—	6.1±3.3	53.9±9.5	33.6±15.0	5.1±1.5	103.8±48.3	380.8±197.3
模型	6	—	5.2±3.3	50.1±8.2	35.1±10.7	4.3±2.4	94.8±33.7	415.2±229.5
消渴丸	6	1.00	5.0±1.7	53.8±11.2	30.2±16.6	5.2±0.6	119.0±16.7	259.2±106.6
参果消渴胶囊	6	0.26	5.2±0.8	48.4±7.8	38.9±13.8	6.4±0.7	135.0±11.9	348.8±65.4
	6	0.13	4.2±0.5	45.6±5.3	43.1±7.0	5.2±0.8	125.8±11.9	407.6±48.8
	6	0.06	4.3±2.0	51.2±9.8	37.3±13.3	5.7±1.2	122.6±27.1	376.8±167.2

表 5 参果消渴胶囊对四氧嘧啶高血糖模型家兔血液流变学的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Effect of Shenguo Xiaoke Capsule on haemorrhheology of diabetic rabbits caused by alloxan ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物/只	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	全血高切比黏度/(mPa·s)	全血低切比黏度/(mPa·s)	血浆黏度/(mPa·s)	血沉/(mm·h <sup>-1</sup> )	红细胞压积/%	纤维蛋白元/%
正常对照	5	—	3.8±0.3	5.4±1.0	1.6±0.1	1.4±0.5	41.0±3.5	2.2±0.5
模型	6	—	4.9±1.2	5.8±0.7	1.6±0.1	2.7±0.5	43.0±1.4	2.4±0.1
消渴丸	6	1.00	3.5±0.4*	5.6±1.0	1.5±0.2	2.6±1.3	41.6±5.1	2.1±0.3
参果消渴胶囊	6	0.26	3.5±0.4*	5.4±0.9	1.5±0.1	2.4±0.4	39.8±4.2	2.2±0.3
	6	0.13	3.8±0.5	5.3±0.6	1.4±0.2	2.2±0.3	39.0±3.7	2.2±0.6
	6	0.06	3.6±0.3	5.5±0.4	1.5±0.1	2.6±0.5	42.0±3.4	2.1±0.5

与模型组比较: \*P<0.05

\*P<0.05 vs model group

3.6 对胰岛素水平的影响:参果消渴胶囊各剂量组及消渴丸组家兔胰岛素水平与模型组比较,无明显差异(P>0.05),结果见表 6。

表 6 参果消渴胶囊对四氧嘧啶高血糖模型家兔胰岛素水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Effect of Shenguo Xiaoke Capsule on insulin level of diabetic rabbits caused by alloxan ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物/只	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	胰岛素/(μg·L <sup>-1</sup> )
正常对照	5	—	18.73±11.08
模型	6	—	10.70±4.65
消渴丸	6	1.00	13.80±2.29
参果消渴胶囊	6	0.26	12.20±7.02
	6	0.13	14.01±5.21
	6	0.06	12.00±4.49

3.7 胰腺病理检查结果:正常对照组家兔胰岛易见,醛复红染色β细胞数量较多。四氧嘧啶导致家兔胰岛破坏,使其数目减少,体积变小,分泌胰岛素之

β细胞明显减少。实验组动物胰岛均表现数目减少、体积变小、胰岛内细胞数目少、胞浆略发空,醛复红染色显示胰岛β细胞较少,各组间差异不显著。

#### 4 讨论

本实验结果表明,参果消渴胶囊大、中剂量可使家兔高血糖模型血糖水平下降,与模型组比较,差异显著(P<0.05),表明参果消渴胶囊具有降低高血糖家兔血糖水平的作用,该药的降血糖作用与消渴丸相似。参果消渴胶囊大剂量组家兔的全血高切比黏度与模型组比较明显降低(P<0.05),对其他血液流变学指标无明显影响,结果表明该药可改善高血糖家兔血液流变学。本实验结果表明参果消渴胶囊对除血糖值外的其他血液生化指标、血常规、体重、血清中胰岛素水平等指标均无明显影响。

#### References:

[1] Xu C S, Zhang X P. The influence of red ginseng (P. schin-

- seng Nees.) on blood sugar in rat [J]. *J Taishan Univ* (泰山学院学报), 2003, 25(3): 75-76.
- [2] Su W L, Gao F, Yu S L, et al. The pharmacological research of Renshen Jiangtang Capsule [J]. *Ginseng Res* (人参研究), 1994 (2): 16-18.
- [3] Liu J P, Lu D, Li P Y, et al. Effect of Shenguo Xiaoke Capsule on diabetic rats [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36(2): 248-251.
- [4] Liu J P, Lu D, Li P Y, et al. Effect of Yangshenguo Xiaoke Capsule on diabetic rabbits [J]. *Chin J Comp Med* (中国比较医学杂志), 2005, 15(1): 25-28.
- [5] Xu S Y, Bian R L, Chen X. *Methodology in Pharmacological Experiment* (药理实验方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1991.
- [6] Huang C Y, Xie S R, Huang S Y. Effect of anemam on rabbit blood glucose [J]. *J Dalian Univ* (大连大学学报), 2004, 25(4): 98-99.
- [7] Chen Q. *Methodology in Pharmacological Study on Chinese Materia Medica* (中药药理研究方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1996.

## 静脉应用川芎嗪对 P2X 受体激动剂引起足底伤害性反应的影响

梁尚栋<sup>1</sup>, 高云<sup>1</sup>, 徐昌水<sup>1</sup>, 徐文苑<sup>2</sup>, 李桂林<sup>1</sup>, 张爱霞<sup>1</sup>, 王云霞<sup>1</sup>

(1. 南昌大学医学院 生理学教研室, 江西南昌 330006; 2. 南昌大学医学院第一附属医院 神经内科, 江西南昌 330006)

Holton 发现在刺激外周神经引起逆行性血管扩张时感觉末梢有三磷酸腺苷 (ATP) 释放, 首次提示 ATP 参与感觉神经的信息传递。“嘌呤能神经”学说创立者英国科学家 Burnstock 于 1996 年提出, 不同类型细胞释放的 ATP 作用于感觉神经末梢的嘌呤受体引发疼痛<sup>[1]</sup>。分子克隆技术显示 ATP 作用的 P2X<sub>3</sub> 受体选择性表达于与伤害性感受有关的小直径背根神经节 (DRG) 细胞<sup>[2]</sup>; 清醒鼠足底注射 ATP 等 P2X 受体激动剂引起急性伤害性反应 (缩足反应)<sup>[3,4]</sup>; 用电离子透入法将 ATP 注入到健康志愿者的皮肤内引发痛反应<sup>[5]</sup>。这些实验结果均支持 Burnstock 提出的假设。嘌呤受体分为 P1 (腺苷) 和 P2 (腺嘌呤核苷酸) 受体两大类。目前又将 P2 受体分为 P2X (配体门控性离子通道受体) 和 P2Y (G 蛋白耦联受体)。

川芎具有活血化瘀、消肿止痛的作用。川芎嗪 (tetramethylpyrazine, TMP) 是川芎所含的一种生物碱, 对心、脑血管疾病有广泛的药理作用。文献报道 TMP 有抗炎作用<sup>[6]</sup>, 明显抑制白细胞和小胶质细胞的浸润及激活<sup>[7]</sup>, 由此提示它可能具有抗伤害性作用。本实验室以前的工作观察到 TMP 可抑制 ATP 兴奋交感神经节细胞 P2X 受体诱发的去极化电位<sup>[8]</sup>。本实验观察静脉应用 TMP 对 ATP 等 P2X 受体激动剂引起大鼠足底伤害性反应的影响, 从而了解 TMP 的抗伤害性作用及其可能机制。

### 1 材料与方法

1.1 药物与试剂: TMP, 批号 971102, 质量分数 99%, 无锡第七制药有限公司产品; ATP、 $\alpha, \beta$ -亚甲三磷酸腺苷 ( $\alpha, \beta$ -methylene ATP,  $\alpha, \beta$ -me ATP)、前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 均为 Sigma 公司产品。

1.2 动物: 雄性 SD 大鼠, 200~220 g, 江西医学院实验动物科学部提供。

1.3 行为学实验<sup>[3]</sup>: 实验前 1 周大鼠置于实验室饲养, 保证水和饲料供应, 实验室温度保持在 19~25 °C。实验时将大鼠放在透明有机玻璃盒 (20 cm × 30 cm × 30 cm) 内, 用一支架使透明有机玻璃盒高于实验台便于清楚观察大鼠足底。用小儿头皮静脉注射针进行大鼠尾静脉 iv 给药。大鼠随机分组: 对照组, 大鼠尾静脉 iv 生理盐水, 大鼠左足底 sc 注入 P2X 受体激动剂 (ATP 或  $\alpha, \beta$ -meATP); 实验组, 大鼠尾静脉 iv TMP (20、40、80 mmol/L), 大鼠左足底 sc 注入 P2X 受体激动剂 (ATP 或  $\alpha, \beta$ -meTAP) 或  $\alpha, \beta$ -meTAP 加 PGE<sub>2</sub>。各组实验药物取较高浓度药液折算后 (保持为各组所需用药浓度) 混为 100  $\mu$ L 剂量 1 次注射, 所有药物用生理盐水配制。大鼠足底急性伤害性反应的观察指标为每 5 min 内的缩足反应次数或抬足和舔足时间, 连续观察 30 min, 每只大鼠仅做 1 次实验。

1.4 全细胞膜片钳实验: 有关大鼠 DRG 神经元标本的急性分离方法见文献方法<sup>[9]</sup>。将大鼠击昏、断头

收稿日期: 2006-04-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30260030)

作者简介: 梁尚栋 (1957—), 男, 江苏镇江人, 教授, 博士生导师, 曾赴英国伦敦大学及匈牙利科学院实验医学研究所研修, 主要从事神经生理和神经药理研究。Tel: (0791) 6360552 E-mail: liangsd@hotmail.com