

论著·实验研究

糖脂清对实验性2型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响*

李玉红,张德芹,王茜,李俊青,张潇,曾森,刘虹,胡利民

摘要 [目的] 观察糖脂清对实验性2型糖尿病大鼠糖代谢和脂代谢紊乱的影响。[方法] 采用Wistar大鼠喂饲高脂饲料8周后,一次性腹腔注射2%链脲佐菌素30 mg/kg的方法复制2型糖尿病动物模型。按糖脂清用药剂量为3.2,1.6,0.8 g生药/kg体质量灌胃给药,以血脂康(0.25 g/kg体质量)及二甲双胍(0.25 g/kg体质量)作为阳性对照药,给药30 d后检测空腹血糖、血脂、胰岛素、糖化血红蛋白水平。[结果] 糖脂清能显著降低实验性2型糖尿病大鼠的空腹血糖水平,降低血脂含量,降低胰岛素、糖化血红蛋白水平,升高胰岛素敏感性,与模型组比较有显著性差异($P<0.05$, $P<0.01$)。[结论] 糖脂清对实验性2型糖尿病大鼠模型有降低血糖,调节血脂,改善糖脂代谢紊乱的作用。

关键词 2型糖尿病;糖脂清;糖代谢;脂代谢

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:1673-9043(2010)02-0077-03

Effect of tangzhiqing on glycolipid metabolism in rats with experimental type 2 diabetes

LI Yu-hong, ZHANG De-qin, Wang Xi, et al

(The TCM Research Institute in Tianjin University of TCM, Tianjin Key Laboratory of Chinese Medical Pharmacology, Key Laboratory of Science of TCM Formula by Ministry of Education, Tianjin China 300193)

Abstract: [Objective] To observe the effects of Tangzhiqing(TZQ) on glycolipid metabolism in experimental type 2 diabetic rats. [Methods] Wistar rats were fed with high fat diet for 8 weeks and then were injected intraperitoneally with streptozotocin (STZ, 30 mg/kg) to induce experimental type 2 diabetes. The model rats were administrated with medicine at the dose of 6, 3, 1.5g of crude drug/kg for 30 days, using metformin hydrochloride tablets(0.25 g/kg), Xuezhikang (0.25 g/kg) as the control. At the end, the fasting blood glucose, serum lipid, insulin, glycosylated hemoglobin were measured. [Results] Compared with the model group, TZQ could obviously decrease the levels of the fasting blood glucose, serum lipid, insulin, glycosylated hemoglobin ($P<0.05$, $P<0.01$), and increase insulin-sensitivity index. [Conclusion] TZQ can effectively regulate glycolipid metabolism disorder.

Key words: type 2 diabetes mellitus; Tangzhiqing; glucose metabolism; lipid metabolism

糖脂清复方(TZQ)来源于临床经验方,由桑叶、荷叶、丹参等中药组成,具有升清降浊,化痰消痞的

* 基金项目:受科技部国际合作项目资助(2009DFA 31070);
国家科技重大专项“重大新药创制”项目资助
(2009ZX09102-128)。

作者单位 300193 天津中医药大学中医药研究院,天津市
中药药理重点实验室方剂学教育部重点
实验室

作者简介:李玉红(1976-),女,助理研究员,硕士,主要从事
中药防治心血管、脂肪肝、高脂血症等药理研究。

通讯作者 张德芹。

功效,是治疗糖尿病前期糖脂代谢紊乱的有效方剂。已有实验研究表明,TZQ复方对自发性2型糖尿病模型KK-Ay小鼠有降低血糖、调节血脂的作用^[1],对高脂血症家兔有降低血脂及游离脂肪酸含量,提高脂解酶活性的作用。在此基础上,拟观察TZQ对实验性2型糖尿病大鼠模型空腹血糖(FBG)、血脂、胰岛素(INS)、糖化血红蛋白(HbA1c)的影响,为该药的研制与开发提供实验依据。

1 材料

1.1 药物 TZQ为复方中药提取物,出膏率为

8.8%，由天津中医药大学中医药研究院药学部提供，实验前用0.5%羟甲基纤维素钠(CMC)配成生药0.6、0.3、0.15 kg/L的药液；盐酸二甲双胍片，由天津中新药业集团股份有限公司生产(批号P0906042)，实验前用0.5%CMC配成0.025 kg/L的药液；血脂康胶囊，北京北大维信生物科技有限公司生产(批号20060611)，实验前用0.5%CMC配成25 g/L的药液。

1.2 动物 健康雄性wistar大鼠100只，体质量(180±10)g，北京维通利华实验动物技术有限公司提供，合格证编号SCXK(京)2002-0003。饲养于天津中医药大学实验动物中心，温度19~24℃，相对湿度为40~70%。

1.3 试剂 胆固醇，批号061023，天津市英博生化试剂有限公司提供；牛胆酸钠，批号20050213，北京奥博星生物技术责任有限公司提供；链脲佐菌素(STZ)，美国sigma公司提供。葡萄糖(GLU)试剂盒，批号060651；胆固醇(TC)试剂盒，批号:060261；甘油三酯(TG)试剂盒，批号:060901；低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)试剂盒，批号:060081；高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒，批号060072，均由中生北控生物科技股份有限公司提供。INS放射免疫试剂盒，批号061215，由北京华英生物技术研究所提供；HbA_{1c}试剂盒，批号20060928，由南京建成生物工程研究所提供。

1.4 仪器 半自动生化分析仪(95版200型，荷兰威图)；快速血糖测定仪(Nycocard Reader，挪威Nycocard公司)；放射免疫计数器(GC-911-γ，中国科技大学实业总公司)；离心机(LD5-2A，北京医用离心机厂)；精密电子天平(JA1003，上海天平仪器厂)。

2 实验方法

2.1 模型建立^[2] 选取wistar大鼠100只，适应性饲养1周后，按体质量随机区组法分为空白组和模型组2组，其中空白组12只，模型组88只。空白组喂饲普通饲料，模型组喂饲高脂饲料，连续8周。8周后，禁食(不禁水)24h，模型组一次性腹腔注射2%STZ溶液30 mg/kg(临用前，取适量STZ，用0.1 mol/L柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液冰浴中配制，pH=4.4)，空白组腹腔注射等剂量柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液，72h后检测空腹血糖、血脂，以FBG大于11 mmol/L，血清TC、TG、LDL-C含量升高的大鼠为成功模型纳入实验。

2.2 饲料配方 10%猪油，1.5%胆固醇，0.5%胆盐，88%基础饲料。高脂饲料由天津市武清区科达养殖中心加工制作而成。

2.3 分组给药 保留空白组大鼠12只，选择符合标准的模型组大鼠72只，根据空腹血糖浓度，采用随机区组法分为模型组、二甲双胍对照组、血脂康对照组、TZQ高、中、低剂量组，每组12只。二甲双胍对照组每日用药剂量为0.25 g/kg；血脂康对照组每日用药剂量为0.25 g/kg；TZQ高、中、低剂量组每日用药剂量分别为生药6、3、1.5 g/kg；各组均灌胃给药，给药体积为1 mL/100 g，空白组和模型组给予等体积的0.5%CMC，每周称质量1次，根据体质量调整用药剂量，连续30 d。用药期间空白组饲以普通饲料，模型组和各给药组仍给予少量高脂饲料以维持模型，自由饮水。

2.4 标本采集 用药治疗30 d后，禁食(不禁水)10 h，末次灌胃给药1 h后，3.5%水合氯醛280 mg/kg腹腔注射麻醉大鼠，腹主动脉取血，将6 mL全血注入洁净试管中静置3 500 r/min，离心10 min，分离血清，检测空腹血糖、血脂、INS。另取2 mL全血注入乙二胺四乙酸二钠(EDTA-Na₂)抗凝的试管中，混匀，1 000 r/min，离心10 min，弃上清留沉淀的红细胞，用生理盐水洗涤，1 000 r/min，离心10 min，共洗涤3次，取压积红细胞1 mL，加冷蒸馏水1.5 mL，用旋涡混合器充分振荡混匀1 min，制得溶血液，检测HbA_{1c}含量。

2.5 检测方法 血清生化检测：应用半自动生化分析仪(购买相应试剂盒)采用终点法检测FBG、TC、TG、LDL-C、HDL-C含量。

空腹胰岛素、糖化血红蛋白含量测定：应用放射免疫计数器、快速血糖测定仪(购买相应试剂盒)检测INS、HbA_{1c}。INS采用放射免疫分析法，HbA_{1c}采用比色法。

胰岛素敏感指数(ISI) $ISI=1/(FBG \times INS)$ 。

2.6 统计方法 用SPSS11.5软件包进行统计学处理，数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，计量资料多组间比较用单因素方差分析，显著性水平以0.05和0.01为标准。

3 结果

3.1 TZQ对实验性2型糖尿病大鼠糖代谢的影响 实验结果表明：模型组与空白组比较，FBG、HbA_{1c}、INS水平显著升高($P < 0.01$)，ISI显著降低($P < 0.01$)，给药组与模型组比较，TZQ 3个剂量组及

二甲双胍组 FBG、HbA_{1c}、INS 水平均较模型组显著降低($P<0.05$ $P<0.01$) ;血脂康组 INS 水平较模型组显著降低($P<0.01$) ;TZQ 3 个剂量组对 ISI 有升高趋势($P>0.05$) ,二甲双胍组能显著升高 ISI($P<0.01$)。见表 1。

表 1 TZQ 对实验性 2 型糖尿病大鼠 FBG、HbA_{1c}、INS、ISI 的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量(g/kg) n	FBG (mmol/L)	HbA _{1c} (g/L)	INS (uIU/mL)	ISI
空白组	-	12 6.85±1.56**	4.53±0.45**	18.26±7.59**	0.010 1±0.006 0**
模型组	-	11 23.15±8.06	10.36±3.42	60.11±28.70	0.001 0±0.000 5
二甲双胍组	0.25	11 8.23±2.96**	4.43±0.75**	17.53±13.01**	0.015 0±0.014 9**
血脂康组	0.25	12 22.50±6.34	8.91±3.13	19.10±9.09**	0.003 2±0.002 4
TZQ 组	6	11 12.33±3.31**	7.72±2.48*	23.35±8.74**	0.004 2±0.002 2
	3	12 13.90±5.82**	6.66±3.37**	21.45±6.88**	0.004 2±0.002 2
	1.5	11 16.96±5.12**	7.63±2.95*	22.26±8.80**	0.003 4±0.001 8

注 :与模型组比 ,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

3.2 TZQ 对实验性 2 型糖尿病大鼠脂代谢的影响
实验结果表明 :模型组与空白组比较 ,血清 TC、TG、LDL-C、TC-HDL/HDL 显著升高($P<0.01$) ,TZQ 6 g、3 g/kg 组、二甲双胍组、血脂康组大鼠血清 TC、TG、TC-HDL/HDL 较模型组显著降低($P<0.01$)。各给药组均可降低血清 LDL-C 水平($P<0.01$)。见表 2。

表 2 TZQ 对实验性 2 型糖尿病大鼠血清 TC、TG、LDL-C、TC-HDL/HDL 的影响($\bar{x}\pm s$) mmol/L

组别	剂量(g/kg) n	TC	TG	LDL	TC-HDL/HDL
空白组	-	12 1.86±0.25**	1.09±0.41**	0.68±0.07**	1.96±0.21**
模型组	-	11 5.03±0.66	2.53±0.41	1.92±0.46	2.68±0.71
二甲双胍组	0.25	11 3.40±1.07**	1.50±0.35**	0.95±0.28**	1.86±0.25**
血脂康组	0.25	12 3.59±0.95**	1.27±0.55**	0.85±0.22**	1.21±0.27**
TZQ 组	6	11 3.24±0.70**	1.30±0.58**	0.81±0.12**	1.24±0.32**
	3	12 3.50±0.71**	1.37±0.29**	0.88±0.27**	1.37±0.32**
	1.5	11 4.62±0.82	2.27±0.43	1.52±0.31**	3.11±1.25

注 :与模型组比 ,** $P<0.01$ 。

4 讨论

现代研究显示 2 型糖尿病患者绝大多数伴有脂代谢异常 ,且肥胖患者居多。古人已经认识到消渴病的发生发展与嗜食肥甘厚味密切相关 ,如《素问·奇病论》载 :“有病口甘者 ,病名为何 ?何以得之 ,歧伯曰 :名为脾瘴。夫五味入口藏于胃 ,脾为之行其精气 ,津液在脾 ,故口甘也。此肥美之所发也 ,此人

必数食甘美而多肥也 ,肥者令人内热 ,甘者令人中满 ,故其气上溢 ,转为消渴。”张景岳也注曰 :“肥者 ,味厚助阳 ,故能生热 ;甘者 ,性缓不散 ,故能留中。热留不去 ,久必伤阴 ,其气上溢 ,故转变为消渴之病。”通过对古代医书的考证及大量临床求证 ,多数学者认为糖尿病血脂异常属中医学气血津液病范畴 ,主要因饮食不节 ,过食肥甘 ,损伤脾胃 ,加之情志少动 ,令中焦气机壅滞 ,脾胃运化失司所致 ,以痰浊、瘀血为病理基础。TZQ 具有升清降浊 ,化痰消痞的功效 ,用于痰浊内蕴 ,痞满不畅所致的脾瘴 ,症见身重倦怠 ,脘腹痞满 ,纳呆烦渴 ,大便不爽 ,舌暗苔腻 ,脉沉缓 2 型糖尿病前期合并高脂血症见上述证候者。本实验采用小剂量 STZ 加高热量饮食诱发的 2 型糖尿病模型研究 TZQ 的降糖调脂作用 ,为其临床应用提供实验依据。结果显示 TZQ 可以降低实验性 2 型糖尿病大鼠 FBG、INS 水平及 HbA_{1c} 含量 ,提高 ISI ,同时降低 TC、TG、LDL-C 含量及 TC-HDL/HDL。临床上通常用 FBG 和 HbA_{1c} 的水平来诊断糖尿病 ,前者反映体内一个时间点的基础糖代谢情况 ,后者反映体内一个时间段糖代谢的平均水平 ,这两个指标升高 ,提示出现糖代谢异常。现代研究证实 ,胰岛素抵抗是 2 型糖尿病糖脂代谢紊乱的主要原因 ,胰岛素抵抗或敏感性降低可抑制葡萄糖转化为脂肪 ,使脂肪动员及分解加速 ,同时外周组织脂肪酸的利用减少 ,以及葡萄糖毒性抑制脂肪酶活性等因素均可导致脂肪代谢紊乱^[3] ,因此改善机体对胰岛素的敏感性是治疗糖尿病糖脂代谢紊乱的重要环节。实验结果提示 2 型糖尿病动物模型 INS 水平较正常组明显升高 ,ISI 显著降低 ,说明具有胰岛素抵抗。TZQ 具有降低血糖、调节血脂的作用 ,其作用机制可能是通过提高 ISI 来实现的。

参考文献 :

- [1] 王 威 ,三浦俊宏 ,史 红 ,等.复方中药糖脂清对 KK-Ay 小鼠糖脂代谢影响的机制探讨[J].天津中医药 ,2008 25 (3):223-224.
- [2] 张德芹 ,张建军 ,王景霞 ,等.芪蓝糖脂宁胶囊对实验性糖尿病合并高脂血症大鼠糖、脂代谢的影响[J].中国中药杂志 ,2005 30(10) :773-777.
- [3] 陈芳建 ,胡朝晖 ,胡雅国 ,等.2 型糖尿病肾病与胰岛素抵抗及血脂和血压等指标的相关性探讨[J].浙江检验医学 ,2008 6(1) :39-40.

(收稿日期 2010-03-01)