

论著·基础研究

# 滋脾通脉饮对2型糖尿病大鼠糖脂代谢和胰岛素抵抗的影响<sup>▲</sup>

吴刚强 毛叶 温小凤 谭军 卜献春

(湖南省中医药研究院附属医院内分泌老年病科,长沙市 410006,电子邮箱:wugq2011@126.com)

**【摘要】** **目的** 探讨滋脾通脉饮对2型糖尿病大鼠糖脂代谢和胰岛素抵抗的影响。**方法** 取45只SD大鼠,随机抽取10只作为空白对照组,剩余35只采用高脂高糖饲料喂养+腹腔注射链脲佐菌素的方法构建2型糖尿病大鼠模型。将造模成功的30只2型糖尿病大鼠随机分模型组、滋脾通脉饮组和罗格列酮组,每组10只。于实验第7周开始,滋脾通脉饮组大鼠灌服滋脾通脉饮(生药量为17.6 g/kg),罗格列酮组大鼠灌服罗格列酮混悬液[0.42 mg/(kg·d)],其他两组大鼠均灌服同等体积的蒸馏水。4周后检测4组大鼠血清胆固醇、三酰甘油、LDL、空腹血糖、空腹胰岛素水平,计算稳态模型胰岛素抵抗(HOMA-IR)指数。**结果** 与空白对照组比较,其余各组空腹血糖、空腹胰岛素和HOMA-IR指数,总胆固醇、三酰甘油和LDL水平均升高(均 $P < 0.05$ )。滋脾通脉饮组和罗格列酮组空腹血糖、空腹胰岛素和HOMA-IR指数均低于模型组(均 $P < 0.05$ ),但两组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。滋脾通脉饮组胆固醇、三酰甘油和LDL水平低于模型组,且三酰甘油水平低于罗格列酮组(均 $P < 0.05$ );而罗格列酮组和模型组之间以上血脂指标水平差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。**结论** 滋脾通脉饮能降低2型糖尿病大鼠血糖、改善胰岛素抵抗,效果与罗格列酮相当,同时其还能调节血脂紊乱。

**【关键词】** 2型糖尿病;滋脾通脉饮;血脂;血糖;胰岛素抵抗;大鼠**【中图分类号】** R 587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2020)23-3085-04**DOI:**10.11675/j.issn.0253-4304.2020.23.19

## Effect of Zicui Tongmai Decoction on glycolipid metabolism and insulin resistance in rats with type 2 diabetes mellitus

WU Gang-qiang, MAO Ye, WEN Xiao-feng, TAN Jun, BU Xian-chun

(Department of Endocrinology and Geriatrics, Affiliated Hospital of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410006, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of Zicui Tongmai Decoction on glycolipid metabolism and insulin resistance in rats with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** Among 45 SD rats, 10 rats were randomly selected as blank control group, and the remaining 35 rats were modeled as T2DM rats by high-fat and high-glucose diet and intraperitoneal injection with streptozotocin. Then the 30 T2DM rats with successful modeling were randomized to model group, Zicui Tongmai Decoction group or rosiglitazone group, with 10 rats in each group. At the 7th week of the experiment, rats in the Zicui Tongmai Decoction and rosiglitazone groups were treated with Zicui Tongmai Decoction(with a crude drug amount of 17.6 g/kg) and rosiglitazone(0.42 mg/(kg·d)) by gavage, respectively, rats in the other two groups were administered isometric distilled water by gavage. After four weeks, the levels of serum cholesterol, TG, LDL, FBG and fasting insulin of rats were determined in the four groups, and homeostasis model assessment for insulin resistance(HOMA-IR) index was calculated. **Results** By comparison with the blank control group, the remaining groups yielded increased levels of FBG, fasting insulin, HOMA-IR index, TC, TG and LDL(all  $P < 0.05$ ). FBG, fasting insulin and HOMA-IR index in the Zicui Tongmai Decoction and rosiglitazone groups were lower than those in the model group(all  $P < 0.05$ ), but no statistically significant difference was found between the former two groups(all  $P > 0.05$ ). The Zicui Tongmai Decoction group obtained lower cholesterol, TG and LDL levels as compared with the

<sup>▲</sup>基金项目:湖南省自然科学基金(2016JJ6087);湖南省中医药科研计划(201659)

作者简介:吴刚强(1980~),男,博士,副主任医师,研究方向:糖尿病的中医药防治。

通信作者:卜献春(1958~),男,硕士,主任医师、教授,研究方向:糖尿病的中医药防治,电子邮箱:bxcl68@126.com。

model group, and also exhibited declined TG level as compared with the rosiglitazone group (all  $P < 0.05$ ); but there was no statistically significant difference in aforementioned blood lipid indicators levels between the rosiglitazone group and the model group (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** *Zicui Tongmai* Decoction can not only exert a similar effect on reducing blood glucose and improving insulin resistance as rosiglitazone, but also regulate blood lipid disorder in T2DM rats.

**【Key words】** Type 2 diabetes mellitus, *Zicui Tongmai* Decoction, Blood lipid, Blood glucose, Insulin resistance, Rat

近年来,随着人们生活水平的提高和饮食结构的改变,糖尿病的发病率呈现逐年上升的趋势<sup>[1]</sup>。目前现代医学对糖尿病的研究取得了较大进展,胰岛素抵抗仍然被认为是2型糖尿病发病的中心环节。近年来,西医的新药物的不断研发使得2型糖尿病的治疗出现了新的转机,但由于其副作用大、价格昂贵、容易引起低血糖反应、不易操作等特点,限制了其广泛应用。最近研究表明<sup>[2]</sup>,中医药治疗2型糖尿病取得了较好的成果,在增强疗效、缓解症状、改善患者的生活质量、延长寿命、减少不良反应等方面显示了较大的优势。滋脾通脉饮为本院卜献春主任医师经验方,前期临床研究显示<sup>[3]</sup>,该方治疗糖尿病患者疗效确切,不仅能降低血糖和超敏C反应蛋白水平,而且还能改善胰岛素抵抗。本研究采用高脂饲料饮食加注射链脲佐菌素的方法建立2型糖尿病大鼠模型,探讨滋脾通脉饮降低血脂血糖和改善胰岛素抵抗的效果,为临床研究提供依据。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 45只清洁级SD大鼠,体重200~220g,由湖南中医药大学实验动物中心提供,许可证号SCXK(湘)2016-0002~2019-0004,常规条件饲养,室温20℃~27℃,湿度50%~60%。

**1.2 动物造模** 45只大鼠适应性喂养1周后按体重编号,采用随机数字表法随机抽取10只作为空白对照组,给予普通饲料喂养。剩余35只给予高脂饲料饮食(猪油10%、胆固醇2%、胆酸盐0.5%、蔗糖20%、普通饲料67.5%),连续喂养4周,建立胰岛素抵抗模型。随后给予大鼠隔夜禁食(不禁水)12h以上,将链脲佐菌素(上海阿拉丁生化科技股份有限公司)溶入配好的0.1mmol/L柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液(pH=4.3)中,将其以30mg/kg注入大鼠腹腔内,单次注射,建立2型糖尿病大鼠模型,而空白对照组给予腹腔注射等量(0.1mmol/L)柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液。造模3d后大鼠禁食(不禁水)8h以上,检测空腹血糖,若空腹血糖>11.1mmol/L为模型制备成功<sup>[4]</sup>。造模过程中大鼠死亡4只,最终造模

成功31只。造模成功后再继续给予大鼠高脂饲养2周以强化胰岛素抵抗模型<sup>[5]</sup>。

**1.3 药物** (1)滋脾通脉饮:由湖南省中医药研究院附属医院药剂科生产,主要由黄芪、生地、麦冬、玄参、山茱萸、天花粉、地龙、生蒲黄、丹参、川芎、鬼箭羽、全蝎、水蛭、僵蚕、山楂等药物组成。将上述药物按照适当比例配置,加水提取2次。一煎加8倍量水提取1.5h;二煎加6倍量水提取1h;合并提取液,过滤,浓缩,微波真空干燥制成干浸膏,粉碎制粒,加适量糊精,制成颗粒剂,60℃以下干燥整粒成成品,4℃冰箱中保存备用。(2)罗格列酮片:生产企业为葛兰素史克(天津)有限公司,国药准字20H450072,规格4mg/片。

**1.4 动物分组和给药** 采用随机数字表,从造模成功的大鼠中随机抽取30只,并分为模型组、滋脾通脉饮组和罗格列酮组,每组10只。于实验第7周开始灌胃给药,滋脾通脉饮组灌服滋脾通脉饮,生药量为17.6g/kg;罗格列酮组灌服罗格列酮混悬液(灌胃前将其碾碎,用生理盐水配置成罗格列酮混悬液)按0.42mg/(kg·d)给药;空白对照组和模型组均灌服同等体积的蒸馏水。各组均每天上午灌胃,1次/d,共用药4周。以上计量均按60kg成人体表面积换算,灌胃容量为10mL/kg体重。

**1.5 观察指标** 用药4周后,大鼠尾静脉采血1mL,室温血液自然凝固10~20min后,离心20min左右(2000~3000r/min),收集上清。检测血清胆固醇、三酰甘油、LDL水平,以及空腹血糖、空腹胰岛素,计算稳态模型胰岛素抵抗(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)指数[(空腹血糖×空腹胰岛素)/22.5]。血清胆固醇、三酰甘油酶联免疫分析检测试剂盒均由Sigma公司生产(商品编号:M3128、T740-5g),LDL酶联免疫分析检测试剂盒由Abcam公司生产(商品编号:Ab3107),大鼠胰岛素酶联免疫分析试剂盒购自上海信帆生物科技有限公司(规格96T),血糖仪购自三诺生物传感股份有限公司。

**1.6 统计学分析** 采用SPSS 16.0软件进行统计分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用方差分析,

两两比较采用 LSD-*t* 法或 Dunnett 法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 4组大鼠空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 指数比较 与空白对照组比较,其他各组空腹血糖、空腹胰岛素水平和 HOMA-IR 指数均升高(均  $P < 0.05$ );与模型组比较,滋脾通脉饮组和罗格列酮组空腹血糖、空腹胰岛素水平和 HOMA-IR 指数降低(均  $P < 0.05$ );而滋脾通脉饮组和罗格列酮组之间以上指标差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 4组大鼠空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 指数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	空腹血糖 (mmol/L)	空腹胰岛素 (mIU/L)	HOMA-IR 指数
空白对照组	10	4.94 ± 0.88	13.37 ± 2.47	2.90 ± 0.62
模型组	10	13.68 ± 1.65 <sup>a</sup>	21.81 ± 2.74 <sup>a</sup>	13.38 ± 2.38 <sup>a</sup>
滋脾通脉饮组	10	9.41 ± 1.32 <sup>ab</sup>	17.05 ± 2.08 <sup>ab</sup>	7.17 ± 1.53 <sup>ab</sup>
罗格列酮组	10	8.56 ± 1.33 <sup>ab</sup>	16.05 ± 2.18 <sup>ab</sup>	6.18 ± 1.61 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		73.426	21.846	69.885
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与空白对照组比较, a  $P < 0.05$ ;与模型组比较, b  $P < 0.05$ 。

2.2 4组大鼠血脂水平比较 与空白对照组比较,其他各组胆固醇、三酰甘油和 LDL 水平升高(均  $P < 0.05$ );滋脾通脉饮组胆固醇、三酰甘油和 LDL 水平均低于模型组(均  $P < 0.05$ ),而罗格列酮组和模型组以上指标差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );滋脾通脉饮组三酰甘油水平低于罗格列酮组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 4组大鼠血脂水平比较( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	<i>n</i>	胆固醇	三酰甘油	LDL
空白对照组	10	2.82 ± 0.36	0.59 ± 0.20	1.92 ± 0.22
模型组	10	3.46 ± 0.32 <sup>a</sup>	1.55 ± 0.28 <sup>a</sup>	2.63 ± 0.27 <sup>a</sup>
滋脾通脉饮组	10	3.08 ± 0.36 <sup>ab</sup>	0.90 ± 0.30 <sup>ab</sup>	2.35 ± 0.26 <sup>ab</sup>
罗格列酮组	10	3.39 ± 0.32 <sup>a</sup>	1.49 ± 0.22 <sup>ac</sup>	2.57 ± 0.30 <sup>a</sup>
<i>F</i> 值		7.522	34.110	14.775
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与空白对照组比较, a  $P < 0.05$ ;与模型组比较, b  $P < 0.05$ ;与滋脾通脉饮组比较, c  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

糖尿病是一种以慢性高血糖为特点的代谢紊乱。近年来,胰岛素抵抗是 2 型糖尿病及多种代谢性疾病发生和发展的中心环节。而胰岛素在体内对血糖起着负向调节作用,在正常情况下其随着血糖的波动而

有一定的起伏。胰岛素增敏剂罗格列酮是治疗糖尿病的一种药物,它通过增加胰岛素的敏感性而降低血糖,对于胰岛素抵抗的 2 型糖尿病患者有一定疗效。本研究结果显示,罗格列酮组大鼠空腹血糖、空腹胰岛素水平和 HOMA-IR 指数均低于模型组(均  $P < 0.05$ ),说明其对血糖和胰岛素的调节均有一定的作用。但该药副作用大,易导致水钠潴留、骨折、增加体重、加重心衰,限制了其临床的广泛应用。最近研究表明,中医药治疗 2 型糖尿病疗效确切,不仅能降低血糖、改善胰岛素抵抗,而且还能减少炎症反应,调节血脂代谢紊乱,且副作用少,疗效确切<sup>[6-8]</sup>。

滋脾通脉饮方系《医学衷中参西录》“滋脾饮”加活血通络药物组成。方中生地、麦冬、玄参、山茱萸、天花粉可以滋养五脏之阴,生津润燥,现代药理研究显示,山茱萸的有效成分山茱萸总萜能调节糖尿病小鼠体内脂代谢过程,对糖尿病有治疗作用<sup>[9]</sup>。玄参的有效成分玄参多糖对糖尿病大鼠有明显的降低血糖作用<sup>[10]</sup>。方中丹参、川芎、生蒲黄、地龙、水蛭、鬼箭羽均可活血化瘀,其中鬼箭羽具有降糖、降脂、保护心脑血管作用<sup>[11]</sup>;丹参提取物丹参多酚酸盐能降低糖尿病患者血糖,发挥血管保护作用,改善血管内皮功能<sup>[12]</sup>。黄芪可以益气升阳,助主药活血通络;佐以僵蚕、全蝎息风通络,山楂消食活血,同时防止滋阴活血药物碍胃。研究显示,山楂的有效成分山楂叶总黄酮有明显降低糖尿病大鼠血脂血糖的作用,而且还能改善糖尿病大鼠的抗氧化能力<sup>[13]</sup>。全方具有益气养阴、活血通络之效。前期临床研究表明,滋脾通脉饮不仅有明显的降糖、降脂作用,而且治疗糖尿病性冠心病疗效显著,能降低患者血液黏稠度、改善胰岛素抵抗和临床症状<sup>[14-15]</sup>。本研究结果显示,滋脾通脉饮组的空腹血糖、空腹胰岛素和 HOMA-IR 指数均低于模型组( $P < 0.05$ ),但与罗格列酮组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示中药滋脾通脉饮能降低血糖、改善胰岛素抵抗,且疗效与罗格列酮相当。此外,滋脾通脉饮组胆固醇、三酰甘油和 LDL 水平均低于模型组(均  $P < 0.05$ ),且三酰甘油水平均低于罗格列酮组( $P < 0.05$ ),这与上述研究结果<sup>[14-15]</sup>相似,表明滋脾通脉饮还能降低糖尿病大鼠血脂水平,调节血脂代谢紊乱,且其疗效明显优于罗格列酮。

综上所述,滋脾通脉饮不仅能降低 2 型糖尿病大

鼠空腹血糖、改善胰岛素抵抗,还能调节血脂紊乱,至于其改善胰岛素抵抗的具体机理还需要进一步探讨。

## 参 考 文 献

- [1] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:725.
- [2] 肖明珠.益气滋阴活血方治疗糖尿病的效果研究[J].中医临床研究,2020,12(28):123-125.
- [3] 吴刚强,温小凤,谭军,等.滋脾通脉饮对2型糖尿病患者胰岛素抵抗和超敏C反应蛋白的影响[J].中医药导报,2017,23(4):101-103.
- [4] Gao Y, Zhang M, Wu T, et al. Effects of D-pinitol on insulin resistance through the PI3K/Akt signaling pathway in type 2 diabetes mellitus rats[J]. J Agric Food Chem, 2015, 63(26):6 019-6 026.
- [5] 陆梓华,吕雄,曹明满,等.舒正颗粒对2型糖尿病大鼠糖脂代谢异常 PI3K/AKT 信号通路的影响[J].广州中医药大学学报,2020,37(1):128-134.
- [6] 李岩,刘春龙,邱昌龙.参黄降糖汤对气阴两虚型2型糖尿病患者的相关代谢指标及炎症指标的影响[J].中医药通报,2019,18(3):42-44,41.
- [7] 沈孝伦,杨林.益气养阴活血法治疗2型糖尿病的临床效果及对患者血糖、血脂的影响[J].中医临床研究,2018,10(2):74-75.

- [8] 刘剑明.中医温阳健脾法联合降糖药治疗2型糖尿病胰岛素抵抗患者的效果分析[J].中国实用医药,2016,11(8):180-181.
- [9] 徐志猛,朱晶晶,江振洲,等.山茱萸总萜对db/db糖尿病小鼠的降血糖作用[J].中国药科大学学报,2016,47(3):337-341.
- [10] 赵洪伟,张宁,李自辉,等.玄参多糖对2型糖尿病大鼠降糖作用的研究[J].中医药信息,2017,34(5):8-12.
- [11] 张艳霞.鬼箭羽在糖尿病中的实验研究及临床应用概况[J].全科口腔医学电子杂志,2018,5(32):31-32.
- [12] 许艳玲,赵玉珠.丹参多酚酸盐对糖尿病患者的血管保护作用及血浆ET-1、VEGF、PIGF水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(16):1 778-1 780.
- [13] 周少英,苏静,阚敏宸,等.山楂叶总黄酮对2型糖尿病大鼠血糖血脂和抗氧化能力的影响[J].江苏中医药,2016,48(5):79-82.
- [14] 卜献春,李佑生,宁泽璞,等.滋脾通脉饮治疗糖尿病高粘血症并脑循环障碍104例[J].湖南中医药导报,1995,1(1):18-21.
- [15] 黄建强,卜献春.滋脾通脉饮治疗糖尿病性冠心病65例疗效观察[J].湖南中医杂志,2010,26(3):8-9,39.

(收稿日期:2020-07-27 修回日期:2020-11-03)

(上接第3063页)

- [2] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会,中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会.儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南草案(乌鲁木齐)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,42(2):83-84.
- [3] 张倩,张丙芳.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与高血压的相关分析[J].心脏杂志,2015,27(4):486-489.
- [4] Maeder MT, Schoch OD, Rickli H. A clinical approach to obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular disease[J]. Vasc Health Risk Manag, 2016, 12:85-103.
- [5] 李丹,李晓惠.儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与心血管系统疾病的关系[J].心肺血管病杂志,2017,36(12):1 042-1 045.
- [6] 吴献懿,王晓,范婧尧,等.阻塞性睡眠呼吸暂停严重程度与冠状动脉粥样硬化性心脏病患者冠状动脉病变的相关性[J].中国医药,2018,13(3):321-325.
- [7] 朱佩强,刘德中,潘崇平.儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与部分血清生化指标的相关性分析[J].中国呼吸与危重监护杂志,2018,17(2):169-171.

- [8] 徐靖,丁宁,陈亮,等.重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征夜间血压波动特点及其继发高血压病的相关因素[J].中华老年多器官疾病杂志,2018,17(9):682-686.
- [9] Bhat TA, Panzica L, Kalathil SG, et al. Immune dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(Suppl 2):S169-S175.
- [10] 张政,洪斌,罗溶,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者病情严重程度与血清脂联素水平的关系[J].内科急危重症杂志,2018,24(5):367-369.
- [11] 王晓蕊,郑志君,邱涛,等.原发性高血压伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对患者左心室功能及结构的影响[J].河北医学,2018,24(4):685-688.
- [12] 韩丽丽,杨松青,刘攀,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者心脏结构和功能的观察[J].中华医学杂志,2009,89(42):2 980-2 982.
- [13] 曹玮,王岳恒.重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者心脏结构及左心室功能变化研究[J].临床和实验医学杂志,2017,16(5):474-477.

(收稿日期:2020-04-17 修回日期:2020-07-22)