

· 基础研究 ·

糖脂平颗粒对糖尿病胰岛素抵抗大鼠
血脂及游离脂肪酸的影响金智生¹ 汝亚琴² 楚惠媛³ 于少丽³ 尚国涛³ 范玲玲³

摘要 目的 探讨糖脂平颗粒对糖尿病胰岛素抵抗大鼠血脂及游离脂肪酸的影响。方法 随机抽取正常大鼠为正常对照组, 剩余大鼠使用高脂高糖饲料和注射小剂量链脲佐菌素诱导糖尿病胰岛素抵抗大鼠模型。选取造模成功大鼠 32 只, 随机分为模型组、糖脉康颗粒组、糖脂平大、小剂量组, 每组 8 只, 分别予以等体积生理盐水、糖脉康颗粒(1.35 g/kg)、糖脂平颗粒大(2.70 g/kg)、小剂量(1.35 g/kg)灌胃治疗 4 周。检测各组大鼠体质量、血糖(FBG)、血清胰岛素(INS)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及游离脂肪酸(FFA), 并计算胰岛素敏感性指数(ISI)。结果 各治疗组治疗后体质量均低于模型组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 各治疗组治疗后 FBG 均低于模型组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其中糖脂平大剂量低于小剂量组和糖脉康组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 各治疗组与模型组比较 INS 均明显下降, 血清 ISI 值均明显升高($P < 0.01$), 糖脂平大剂量组与糖脂平小剂量组、糖脉康组比较, INS 升高、ISI 值降低更为明显($P < 0.01$); 各治疗组与模型组比较, TG、TC、LDL-C、FFA 降低, HDL-C 升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 糖脂平大剂量组疗效优于小剂量组和糖脉康组($P < 0.05$)。结论 糖脂平颗粒可降低 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠体质量、FBG、INS、TC、TG、LDL 和 FFA, 同时可升高 ISI 值和 HDL-C, 从而改善了 2 型糖尿病模型大鼠的胰岛素抵抗。

关键词 糖脂平颗粒; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 游离脂肪酸

Effect of Tangzhiping Granule on Blood Lipids and Free Fatty Acids in Rats with Insulin Resistant Diabetes JIN Zhi-sheng, RU Ya-qin, CHU Hui-yuan, et al *Gansu College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou (730000)*

ABSTRACT **Objective** To investigate the effects of Tangzhiping Granule (TZPG) on blood lipids and free fatty acids (FFA) in rats with insulin resistant diabetes (IRD). **Methods** A blank control group consisted of randomly selected normal rats was set up. The remaining rats were established to IRD model by high-fat high-sugar diet feeding and streptozotocin injection. Then the 32 successfully modeled rats were randomized into the model group (treated by saline), the Tangmaikang group (treated with Tangmaikang Granule 1.35 g/kg), and the two TZPG groups treated with high dose (2.70 g/kg) and low dose TZPG (1.35 g/kg) respectively through intra-gastric infusion for 4 weeks. The body weight (BW), fasting blood glucose (FBG), insulin (INS), blood lipids including triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and FFA were detected, and the insulin sensitivity index (ISI) calculated. **Results** Compared with the blank control group, BW, FBG and INS increased while ISI decreased in the model group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). All the above-mentioned abnormal indices were improved in the three treated groups (Tangmaikang, high and low dose TZPG group), but the improvements in the high dose TZPG group were more significant than those in the other two groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Similar outcomes were also seen in blood lipids detection, in which TG, TC, LDL-C and FFA were higher and HDL-C were lower in model rats than those in blank controls, they were improved in the three treated groups ($P < 0.05$), and the best improvements were seen in the high dose TZPG group ($P < 0.05$). **Conclusion** TZPG could reduce levels of BW, FBG, INS, TC,

基金项目:教育部重点项目(No.206150);甘肃省科技支撑计划(No.0708NKCA127)

作者单位:1. 甘肃中医学院(兰州 730000);2. 甘肃省康复中心医院;3. 甘肃中医学院基础医学实验室

通讯作者:金智生, Tel:13893305595, E-mail:jzsgsz@126.com

TG, LDL-C and FFA, and increase levels of ISI and HDL-C in rat model of insulin resistant type 2 diabetes, so as to improve the insulin resistance in them.

KEYWORDS Tangzhiping granule; type 2 diabetes mellitus; insulin resistance; free fatty acids

胰岛素抵抗 (insulin resistant, IR) 被认为是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的重要机制, 贯穿于 T2DM 的整个发生发展过程中^[1]。因此改善 IR 对 T2DM 防治有着重大的意义。糖脂平颗粒具有益肾健脾、气阴并补、化痰祛瘀、益脑明目之功。初步研究表明, 方中主要药物红芪和六味地黄丸均能降低糖尿病胰岛素抵抗大鼠模型血糖、减低 IR^[2,3]。本研究观察糖脂平颗粒对模型大鼠体重、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、空腹血清胰岛素 (serum insulin, INS)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 和游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 的影响, 探讨其防治 T2DM IR 的作用及其机制, 为其临床应用提供理论依据。

材料与方法

1 动物 SPF 级 Wistar 大鼠 90 只, 雌雄各半, 体质量为 (200 ± 20) g, 由甘肃中医学院 SPF 级动物实验中心提供。

2 药物及试剂 糖脂平颗粒 (组成: 生地、山药、山萸肉、茯苓、丹皮、泽泻、红芪、西洋参、水蛭、僵蚕、羌蔚子, 每袋 5 g, 每克含生药 2.61 g, 批号: 20081028), 甘肃中医学院药理学系和科研中心联合提供。糖脉康颗粒: 成都中汇制药有限公司生产 (批号: 080811), 每袋 5 g, 由黄芪、生地、丹参、赤芍、牛膝、黄连、黄精、麦冬、桑叶、葛根、淫羊藿组成。链脉佐菌素 (STZ): Sigma 公司提供 (批号: S8050)。血糖试纸 (稳豪型): LifeScan Inc USA 公司提供。游离脂肪酸测试盒 [Free Fatty Acid Kit], 南京建成科技有限公司提供 (批号: 20081125)。胰岛素 (INS) 放射免疫分析试剂盒: 北京普尔伟生物科技有限公司提供, 批号: 20081201。总胆固醇测定试剂盒 (批号: 20080709)、甘油三酯测定试剂盒 (批号: 20080903)、低密度脂蛋白胆固醇试剂盒 (批号: 20081016)、高密度脂蛋白胆固醇试剂盒 (批号: 20080908): 均由北京北化康泰临床试剂有限公司提供。SPF 大、小鼠繁殖颗粒饲料 (高脂高糖): 北京科澳协力饲料有限公司提供 (批号: 08062105)。

3 仪器 721 分光光度仪: 北京第二光学仪器厂 (型号: VIS-7220)。低速离心机: 北京医疗仪器修理厂

生产 (型号: KDC-2044)。血糖仪: ONE TOUCH Ultra 血糖仪, 美国强生生理康公司生产, 型号: AW06156202B。

4 造模及分组 基础饲料适应性喂养 1 周后, 将 90 只大鼠按体重编号, 以随机数字表法抽取 8 只作为空白组, 全程普通饲料喂养。其余为造模大鼠, 均喂以高脂高糖饲料 (含 10.0% 猪油, 15.0% 蔗糖, 8.0% 蛋黄粉, 67.0% 基础饲料)^[4] 5 周, 第 6 周末按文献 [5] 造模: 以低剂量 (40 mg/kg) STZ (溶于 0.1 mmol/L 柠檬酸缓冲液, pH4.4) 一次性左侧下腹部注射, 诱发胰岛素分泌障碍, 使之产生高血糖症。高脂高糖饮食继续喂养 2 周, 制备发病过程类似人 T2DM IR 的大鼠模型。第 8 周末, 大鼠禁食 12 h 后, 按 2 g/kg 体质量 20% 葡萄糖溶液灌胃, 做口服糖耐量试验, 0、120 min FBG 分别 ≥ 7.8 mmol/L 和 11.0 mmol/L 的大鼠^[6] 为造模成功。选择造模成功的大鼠 32 只, 按体重编号并依照随机数字表法分为 4 组, 每组 8 只, 分别为模型组、糖脉康组、糖脂平大、小剂量组, 各组大鼠继续喂以高脂高糖饲料; 空白组、模型组分别每日灌胃等体积生理盐水; 糖脉康组每日灌胃糖脉康溶液 (1.35 g/kg); 糖脂平大、小剂量组分别每日灌胃等体积糖脂平溶液 (2.70、1.35 g/kg)。灌胃治疗 4 周。

5 标本采集与处理 第 12 周末, 各组大鼠均禁食不禁水 12 h, 尾静脉取血测血糖后, 腹腔注射 2% 戊巴比妥钠生理盐水溶液 40 mg/kg 麻醉, 行股动脉取血后处死大鼠。将血迅速加入装有 40 000 U/mL 抑肽酶 20 mL 的冰冷试管中混匀, 以 3 500 r/min 离心 10 min, 分离血清, 于 -25 °C 冰箱内保存。

6 观测指标及检测方法 各组大鼠在喂药前和处死前测定体质量; FBG 采用血糖仪和试纸条取大鼠尾静脉血测定; FINS、FFA 水平用放免分析试剂盒测定; TC、TG、HDL-C、LDL-C 用酶比色法测定。均按照相关试剂盒说明书操作。并计算出胰岛素敏感性指数 (ISI) = $\ln (1 / \text{FINS} \times \text{FPG})$ 。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件处理。所有数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间均数比较采用单因素方差分析及配对 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠血清 INS 及 ISI 比较(表 1) 模型组与空白组比较,大鼠血清 INS 升高,ISI 值降低($P < 0.01$)。各给药组与模型组比较 INS 均明显下降,血清 ISI 值均明显升高($P < 0.01$)。糖脂平大剂量组与其余两个给药组比较,INS 升高、ISI 值降低更为明显($P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠 INS 及 ISI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量	n	INS(mIU/L)	ISI
空白	—	8	1.1613 ± 0.0419	0.1438 ± 0.0019
模型	—	8	2.2500 ± 0.0370*	0.0155 ± 0.0009*
糖脉康	1.35 g/kg	8	1.7913 ± 0.0253 Δ	0.0275 ± 0.0011 Δ
糖脂平大剂量	2.70 g/kg	8	1.4038 ± 0.02615 Δ	0.0474 ± 0.0015 Δ
糖脂平小剂量	1.35 g/kg	8	1.8013 ± 0.02997 Δ	0.0280 ± 0.0009 Δ

注:与空白组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$;与糖脂平大剂量组比较, $\Delta P < 0.01$

2 各组治疗前后体质量、FBG 比较(表 2) 与空白组比较,模型组治疗前后体质量及 FBG 均升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);各给药组治疗前各指标与模型组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),而给药后各指标均低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);糖脂平大剂量组 FBG 低于其余两个给药组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3 各组大鼠 TG、TC、HDL-C、LDL-C、FFA 比较(表 3) 模型组大鼠各指标与空白组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);各治疗组与模型组比较,TG、TC、LDL-C、FFA 降低,HDL-C 升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。糖脂平大剂量组各指标与糖脉康组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),与糖脉康组比较,糖脂平小剂量组 TG 降低,TC 升高,差异有统

计学意义($P < 0.05$),LDL-C、HDL-C、FFA 差异无统计学意义($P > 0.05$)。糖脂平两组各指标比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

T2DM IR 患者往往存在体内葡萄糖和脂质代谢的紊乱,良好的 T2DM IR 动物模型应具备这些特性。研究表明,高脂饲料喂养可以引起大鼠广泛的 IR^[7],小剂量多次注射链脲佐菌素造成胰岛 B 细胞轻度损伤,再喂以高热量饲料引起动物肥胖,可以制作出 T2DM IR 大鼠模型^[8]。本研究制作的 T2DM IR 大鼠模型,具有肥胖、高血糖伴有高血脂、高胰岛素血症等特征,与人 T2DM IR 的特征相似。

糖脂平颗粒是吴立文教授在治疗糖尿病著名经方六味地黄丸的基础上,加用红芪、西洋参、水蛭、僵蚕、菟蔚子组成的复方制剂。方中六味地黄丸滋阴补肾,对糖尿病患者免疫有调节作用^[9]。红芪补气固表,敛疮生肌。红芪多糖能显著改善模型大鼠血糖、血脂,并有保护肾脏组织的作用^[10]。水蛭破血逐瘀,其主要成分水蛭素有抗凝抗栓、抗血小板聚集及降脂、抗炎、抗细胞凋亡等功能,对糖尿病性神经病变有一定治疗作用^[11]。菟蔚子活血调经,清肝明目。僵蚕祛风定惊,化痰散结,研究表明僵蚕粉有较好的降糖作用^[12]。

观察 INS、ISI 的变化,是评价 IR 的重要方法。糖尿病 IR 患者,体内 INS 明显升高,ISI 明显下降^[13]。本实验结果表明,糖脉康颗粒与糖脂平颗粒均能够降低 INS,升高 ISI,说明两药均可提高胰岛素敏感性。但糖脂平颗粒大剂量组优于小剂量组,具有剂量依

表 2 各组给药前后体质量、FBG 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量	n	体质量(g)		FBG(mmol/L)	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
空白	—	8	231.6 ± 7.8	236.5 ± 3.9	5.9 ± 0.2	6.2 ± 0.2
模型	—	8	255.3 ± 4.5 Δ	272.8 ± 2.1 Δ	30.1 ± 1.3 Δ	28.3 ± 0.5 Δ
糖脉康	1.35 g/kg	8	259.6 ± 5.1	248.5 ± 1.9 Δ	30.5 ± 1.2	20.1 ± 0.6* Δ ^o
糖脂平大剂量	2.70 g/kg	8	256.8 ± 3.7	243.3 ± 3.3 Δ	30.6 ± 1.7	15.1 ± 0.4* Δ ^o
小剂量	1.35 g/kg	8	257.6 ± 6.1	247.3 ± 3.4 Δ	30.9 ± 1.2	20.2 ± 0.5* Δ ^o

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与空白组比较, $\Delta P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$;与糖脂平大剂量组比较,^o $P < 0.01$

表 3 各组大鼠 TG、TC、HDL-C、LDL-C、FFA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量	n	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FFA (μ mol/L)
空白	—	8	0.86 ± 0.26	2.62 ± 0.29	1.13 ± 0.14	2.28 ± 0.30	0.67 ± 0.05
模型	—	8	7.23 ± 0.58*	10.45 ± 0.90*	0.34 ± 0.11*	5.32 ± 0.22*	1.70 ± 0.04*
糖脉康	1.35 g/kg	8	5.30 ± 0.55 Δ	6.02 ± 0.91 Δ	0.56 ± 0.07 Δ	4.56 ± 0.22 Δ	1.15 ± 0.06 Δ
糖脂平大剂量	2.70 g/kg	8	2.07 ± 0.31 Δ ^o	4.08 ± 0.37 Δ ^o	0.99 ± 0.10 Δ ^o	3.36 ± 0.45 Δ ^o	1.01 ± 0.06 Δ ^o
小剂量	1.35 g/kg	8	4.69 ± 0.47 Δ ^o	7.38 ± 0.48 Δ ^o	0.54 ± 0.07 Δ ^o	4.55 ± 0.15 Δ ^o	1.18 ± 0.05 Δ ^o

注:与空白组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$;与糖脉康组比较, $\Delta P < 0.05$;与糖脂平大剂量组比较,^o $P < 0.05$

高血糖和血脂异常为糖尿病合并胰岛素抵抗的重要特征。FFA 升高是 T2DM 发病的独立危险因素, 且与 FPG、TG 等均呈正相关关系^[14]。FFA 是联系肥胖和胰岛素抵抗或高胰岛素血症的重要环节, 肥胖患者脂肪分解合成代谢旺盛, 血液 FFA 浓度升高, 而高浓度的 FFA 与胰岛素抵抗的发生密切相关^[15]。本实验表明: 糖脂平颗粒可降低模型大鼠 FBG、TC、TG、LDL-C、FFA, 升高 HDL-C。糖脂平颗粒调节血糖、脂代谢改善 IR 的机制可能为: 通过化痰活血等整体调节作用, 降低血液黏稠度, 加快脂质分解, 降低血中游离脂肪酸的浓度, 减轻其对胰岛素分泌的抑制(脂毒性), 改善胰岛素分泌缺陷和 IR, 降低血糖; 同时糖脂平可能通过其益气养阴、祛痰化瘀而促进胰腺功能的恢复, 改善胰岛 B 细胞功能而降低血糖。其深层机制有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 丁少川, 张瑞珍, 刘成桂. 2 型糖尿病与胰岛素抵抗和代谢综合征[J]. 现代预防医学, 2009, 36(3):564.
Ding SC, Zhang RZ, Liu CG. Type 2 diabetes and insulin resistance and metabolic syndrome[J]. Modern Prev Med, 2009, 36(3):564.
- [2] 金智生, 李娟娥, 张东鹏, 等. 红芪多糖对改善 2 型糖尿病模型大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(5):27-28.
Jin ZS, Li JE, Zhang DP, et al. Effect of hedysarum polybotys saccharide on insulin resistance of experimental NIDDM rats[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2007, 14(5):27-28.
- [3] 金智生, 杨世勤, 潘宇清, 等. 六味地黄丸对实验性糖尿病大鼠胰岛素敏感性影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2008, 25(2):9-11.
Jin ZS, Yang SQ, Pan YQ, et al. Study of Liuweidihuang Pill on the effect of insulin sensitivity in fat rats with type 2 diabetes mellitus[J]. J Gansu Coll Tradit Chin Med, 2008, 25(2):9-11.
- [4] 郭洁文, 潘竞镗, 邱光清, 等. 荔枝核增强 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感性作用[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(7):527.
Guo JW, Pan JQ, Qiu GQ, et al. Effects of Litchi seed on enhancing insulin sensitivity in type 2 diabetic-insulin resistant rats[J]. Chin J New Drugs, 2003, 12(7):527.
- [5] 赵宝珍, 白秀平, 荣青峰. 实验性 2 型糖尿病大鼠模型的研究[J]. 中国药物与临床, 2002, 2(6):383.
Zhao BZ, Bai XP, Rong QF. An experimental rat model of type 2 diabetes mellitus[J]. Chin Remed Clin, 2002, 2(6):383.
- [6] 张亚非. II 型糖尿病实验模型[J]. 国外医学卫生学分册, 2000, 27(6):328.
- [7] 田爱平, 郭赛珊, 申竹芳. 高脂饲料与胰岛素抵抗动物模型[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(3):267-269.
Tian AP, Guo SS, Shen ZF. Insulin resistant animal model established by high fat diet[J]. Chin Pharmacol Bull, 2006, 22(3):267-269.
- [8] 蔡文就, 熊曼琪, 朱章志, 等. 实验性 NIDDM 大鼠模型及其胰岛素抵抗的初步研究[J]. 广州中医药大学学报, 1997, 14(2):87-91.
Cai WJ, Xiong MQ, Zhu ZZ, et al. Experimental rat model of NIDDM and insulin resistance in the initial study[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 1997, 14(2):87-91.
- [9] 曹建恒. 六味地黄丸对 2 型糖尿病患者红细胞免疫功能调节的影响[J]. 新中医, 2005, 36(3):45-46.
Cao JH. Effect of Liuweidihuangwan on red blood cell immune function in type 2 diabetes patients[J]. New J Tradit Chin Med, 2005, 36(3):45-46.
- [10] 金智生, 张东鹏. 红芪多糖对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠 IL-6 的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2006, 10(5):6-8.
Jin ZS, Zhang DP. Effects of *Radix Hedysari* on the contents of IL-6 in rats with insulin resistance of type 2 diabetes mellitus[J]. J Gansu Coll Tradit Chin Med, 2006, 10(5):6-8.
- [11] 莫可元, 张桂英, 莫志江. 水蛭的药理研究进展[J]. 中成药, 2003, 25(5):408-410.
Mo KY, Zhang GY, Mo ZJ. Study advance of leech of pharmacological actions[J]. Chin Tradit Patent Med, 2003, 25(5):408-410.
- [12] 马凤友. 僵蚕粉治疗糖尿病 52 例[J]. 湖南中医杂志, 1990, 6(5):37.
Ma FY. Effect of Silkworm powder in treating 52 cases of diabetes[J]. Hunan J Tradit Chin Med, 1990, 6(5):37.
- [13] 迟家敏主编. 实用糖尿病学[M]. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2009:269.
Chi JM, editor. Practical diabetes study[M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009:269.
- [14] 杨治芳, 毛季萍, 汤佳珍. 2 型糖尿病患者游离脂肪酸与大血管病变的相关性研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(2):100-102.
Yang ZF, Mao JP, Tang JZ. The relationship between free fatty acids and diabetic macrovascular complications[J]. Chin J Diabetes, 2004, 12(2):100-102.
- [15] 郭启煜. 游离脂肪酸导致胰岛素抵抗的机制[J]. 国外医学·生理、病理科学与临床分册, 2002, 22(1):80-83.
Guo QY. Free fatty acids causes insulin resistance mechanism[J]. Foreign Med Sci (Section Pathophysiol Clin Med), 2002, 22(1):80-83.

(收稿:2010-01-13 修回:2010-06-08)