

◆方药研究◆

胰肾康丸对胰岛素抵抗大鼠空腹血糖和胰岛素的影响

段正富, 陈明达, 王紫阳

荆门市中医医院老年病科, 湖北 荆门 448000

[摘要] 目的: 研究胰肾康丸对胰岛素抵抗大鼠空腹血糖和空腹胰岛素含量的影响。方法: 60只SD雄性大鼠, 随机取10只设为空白组以基础饲料, 余50只饲以高脂高糖饲料联合腹腔注射链脲佐菌素(STZ)以构建胰岛素抵抗模型, 并于8周后选取造模成功的大鼠随机分为模型组、胰肾康丸高、中、低剂量组和二甲双胍组, 胰肾康丸低、中、高剂量组分别给予胰肾康丸悬液150 mg/(kg·d)、300 mg/(kg·d)、600 mg/(kg·d)灌胃, 二甲双胍组给予二甲双胍悬液250 mg/(kg·d)灌胃, 模型组灌胃等量生理盐水, 持续给药4周。测定治疗前后各组大鼠空腹血糖(FBG)和空腹胰岛素(FINS)水平。结果: 与空白组比较, 造模组大鼠体质量、FBG和FINS水平显著升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 说明模型成立。药物处理4周后, 与治疗前比较, 胰肾康丸中、高剂量组和二甲双胍组大鼠FBG、FINS水平显著降低, 胰肾康丸低剂量组大鼠FINS水平显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 与模型组比较, 胰肾康丸低、中、高剂量组和二甲双胍组大鼠FBG、FINS水平显著降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与二甲双胍组比较, 胰肾康丸低剂量组大鼠FBG、FINS水平较高($P < 0.05$), 胰肾康丸高、中剂量组大鼠无显著差异($P > 0.05$)。结论: 胰肾康丸能显著降低胰岛素抵抗大鼠空腹血糖和空腹胰岛素的水平, 对2型糖尿病胰岛素抵抗有一定疗效。

[关键词] 胰岛素抵抗; 胰肾康丸; 空腹血糖; 空腹胰岛素; 动物实验; 大鼠

[中图分类号] R578 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 12-0001-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.12.001

Yishenkang Pills Can Downregulate Fasting Blood Glucose and Insulin in Rats with Insulin Resistance

DUAN Zhengfu, CHEN Mingda, Wang Ziyang

Abstract: **Objectives:** To study the effect of Yishenkang pills on the content of fasting blood glucose and fasting insulin in rats with insulin resistance. **Methods:** Among 60 SD male rats, 10 rats were given the basic feed randomly as the blank group, 50 rats were fed with high fat and high carbohydrate diet combined with intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) to establish insulin resistance model. After eight weeks, divided successful modeling rats randomly into model group, Yishenkang pill high dose group, Yishenkang pill medium dose group, Yishenkang pill low dose group, and metformin group. Yishenkang pill high, medium, low dose groups were respectively given 150 mg/(kg·d), 300 mg/(kg·d) and 600 mg/(kg·d) of Yishenkang suspension by gavage. Metformin group was given 250 mg/(kg·d) of metformin suspension by gavage. The model group was given equivalent dose of normal saline by gavage. All groups continued medication for 4 weeks. Determined levels of fasting blood glucose (FBG) and fasting insulin (FINS) in these groups before and after medication. **Results:** In comparison with the blank group, body mass as well as levels of FBG and FINS in the model group were remarkably increased, differences being significant ($P < 0.05$), which indicated that the model was valid. After four weeks of medication, in comparison to those before treatment, levels of FBG and FINS in Yishenkang pill medium and high dose groups as well as metformin group were remarkably decreased, while FINS levels in Yishenkang pill low dose group were remarkably decreased ($P < 0.05$). After medication, in comparison to the model group, levels of FBG and FINS in Yishenkang pill high, medium,

[收稿日期] 2017-05-19

[基金项目] 湖北省自然科学基金面上项目 (2015CFC830)

[作者简介] 段正富 (1969-), 男, 副主任医师, 研究方向: 中医药治疗肝胆、脾胃及糖尿病。

[通信作者] 陈明达, E-mail: doctorcmd@163.com.

low dose group and metform group were remarkably decreased($P < 0.05$). In comparison to metform group, levels of FBG and FINS in Yishenkang pill low dose group were higher($P < 0.05$), while levels of FBG and FINS in Yishenkang pill high dose group and medium dose group showed no significant difference($P > 0.05$). **Conclusion:** Yishenkang pills can significantly decrease the level of insulin resistance to FBG and FINS, having a certain curative effect on insulin resistance of type 2 diabetes.

Keywords: Insulin resistance; Yishenkang pills; Fasting blood glucose; Fasting insulin; Animal experiment; Rats

糖尿病是临床上常见的内分泌代谢性疾病,随着经济的发展,人们生活方式的改变及老龄化社会的到来,糖尿病已成为当今世界继心脑血管疾病及肿瘤之后严重威胁人类健康的第三大疾病^[1]。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)主要表现为体内肝脏、脂肪和肌肉等靶组织对胰岛素的敏感性降低和胰岛素促进葡萄糖利用障碍,是肥胖和 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的主要发病机制^[2]。胰肾康丸是荆门市中医医院的自主研发制剂,主要由黄芪、生地黄、黄精、山楂、泽泻、大黄等二十余味中药组成,具有益气养阴、补肾活血的功效,主要用于糖尿病前期及糖尿病的预防及糖尿病并发症的干预,目前在临床应用中取得良好的疗效^[3-4]。本研究拟从动物水平探讨胰肾康丸对高脂高糖饮食联合链脲佐菌素(STZ)诱导的 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠胰岛素抵抗状态有无改善作用,明确胰肾康丸在改善胰岛素抵抗中的作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物 雄性 SD 大鼠 6 周龄 60 只,体质量 175 ~ 220 g,清洁级,由华中科技大学实验动物中心提供。动物合格证号: 42000600012004、42009800001656。SPF 级动物实验室: 华中科技大学实验动物中心,许可证号: SYXK(鄂)2010-0057。适应性喂养 2 周开始实验。动物实验通过动物伦理委员会的审批。

1.2 药物和试剂 基础饲料由 23%蛋白质、72%碳水化合物和 5%脂肪配制。高糖高脂饲料由 5%蔗糖、15%花生、10%猪油、15%蛋黄粉、1%胆盐和 54%碳水化合物配制。胰肾康丸由荆门市中医医院提供,溶于蒸馏水配制成低、中、高剂量的胰肾康丸悬液。盐酸二甲双胍胶囊由江西汇仁药业有限公司提供,溶于蒸馏水配制成二甲双胍悬液。STZ 购于 Sigma 公司。

1.3 动物造模 60 只 SD 雄性大鼠用普通饲料适应性喂养 2 周后随机取其中 10 只设为空白组给予普通饲料喂养,余 50 只设为造模组,给予高脂高糖饲料喂养 8 周后禁食 12 h,按 30 mg/kg 一次性腹腔注射 STZ 并继续饲以高脂高糖饲料。3 天后对造模组大鼠采用眼眶采血验血糖,以血糖 ≥ 11.1 mmol/L 作为成模标准。50 只造模组大鼠建模成功 35 只,空白组大鼠死亡 1 只。

1.4 实验分组及处理 将造模成功的大鼠随机分为 5 组,即模型组、胰肾康丸低、中、高剂量组和二甲双胍组,每组 7 只,胰肾康丸低、中、高剂量组分别给予胰肾康丸悬液 150 mg/(kg·d)、300 mg/(kg·d)、600 mg/(kg·d)灌胃,二甲双胍组

给予二甲双胍悬液 250 mg/(kg·d)灌胃,模型组灌胃等量生理盐水,持续灌服 4 周。

1.5 检测指标 给药前及给药 4 周后,大鼠禁食 12 h,眼眶静脉丛取血 5 mL,用 37℃恒温离心,取血清,放入冰箱冷冻保存。采用血糖仪及试纸检测药物治疗前后大鼠空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),应用酶联免疫吸附法检测药物治疗前后大鼠空腹血清胰岛素(fasting serum insulin, FINS)。

1.6 统计学方法 应用 SPSS21.0 软件对实验所得数据进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间数据比较采用 t 检验,多组间数据比较采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 造模结束后各项指标比较 见表 1。与空白组比较,造模组大鼠体质量、FBG 和 FINS 水平显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明模型成立。

表 1 造模结束后各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	大鼠体质量(g)		FBG(mmol/L)	FINS(mU/L)
		2周	10周		
空白组	9	195.92±12.92	377.44±6.68	5.21±0.49	8.02±0.92
造模组	35	195.16±9.38	420.85±17.88 ^①	15.70±1.09 ^①	33.93±3.93 ^①

与空白组比较, ① $P < 0.05$

2.2 各组大鼠治疗前后各指标比较 见表 2。药物处理 4 周后,与治疗前比较,胰肾康丸中、高剂量组和二甲双胍组大鼠 FBG、FINS 水平显著降低,胰肾康丸低剂量组大鼠 FINS 水平显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,与模型组比较,胰肾康丸低、中、高剂量组和二甲双胍组大鼠 FBG、FINS 水平显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与二甲双胍组比较,胰肾康丸低剂量组大鼠 FBG、FINS 水平较高($P < 0.05$),胰肾康丸高、中剂量组大鼠无显著差异($P > 0.05$)。

3 讨论

已有研究结果显示, T2DM 患者不管是非肥胖或肥胖者均存在不同程度的胰岛素敏感性降低,而肥胖和超重的 T2DM 患者以胰岛素抵抗为主^[5]。因此,改善胰岛素抵抗是治疗 T2DM 的关键。目前研究认为,中医药可以从多系统、多器官、多靶点有效调节机体的功能紊乱,发挥治疗作用,主要通过下列途径来改善 T2DM 胰岛素抵抗:调节糖代谢,改善胰岛素抵抗;提高机体对胰岛素的反应性,促进葡萄糖的降解;促进糖元合成,抑制糖元分解;促进外周组织对葡萄糖的利用;增加胰岛素受体数目,改善胰岛素抵抗状态^[6]。现代研究

表 2 各组大鼠治疗前后各指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FBG(mmol/L)		FINS(mU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
空白组	9	5.21±0.49	5.33±0.54	8.02±0.92	8.10±0.94
模型组	7	15.71±1.14	17.38±1.22	34.95±3.45	34.24±2.97
胰肾康丸低剂量组	7	15.96±1.10	15.90±0.98 ^{2③}	34.71±3.16	30.70±3.89 ^{1②③}
胰肾康丸中剂量组	7	15.79±0.81	14.12±0.98 ^{1②}	34.47±5.61	28.70±5.98 ^{1②}
胰肾康丸高剂量组	7	15.72±1.16	13.10±1.05 ^{1②}	34.44±2.58	24.60±3.25 ^{1②}
二甲双胍组	7	15.33±1.01	12.72±1.11 ^{1②}	34.09±4.86	26.68±3.64 ^{1②}

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 治疗后, 与模型组比较, ② $P < 0.05$; 与二甲双胍组比较, ③ $P < 0.05$

认为胰岛素抵抗与肝、脾、肾等功能失调相关, 多项研究发现中医药在治疗 T2DM, 尤其在针对胰岛素抵抗方面有不可替代的优势。目前已发现的具有降糖作用的中药制剂高达 70 余种, 主要通过刺激胰岛 β 细胞分泌、增强胰岛素敏感性、抑制胰岛素拮抗物等途径发挥调节 IR 的作用^[7]。

课题组前期应用胰肾康丸治疗糖耐量减低患者, 发现治疗 12 周后患者血糖明显降低, 且脂质代谢相关指标血清总胆固醇和甘油三酯下降, 由此推测胰肾康丸在治疗糖耐量减低患者时具有增强胰岛素敏感性的作用^[3]。在本实验中, 我们通过建立 IR 大鼠模型, 从动物水平研究胰肾康丸在改善胰岛素抵抗中的作用。造模 10 周后小鼠血清 FBG 和 FINS 较空白组明显升高, 说明 IR 大鼠造模成功。以二甲双胍治疗组为阳性对照组, 给造模成功大鼠不同剂量胰肾康丸处理后, 胰肾康丸各剂量组大鼠血清中 FBG 和 FINS 含量明显下降, 其中胰肾康丸高剂量组大鼠血清中 FBG 和 FINS 含量降低作用最为明显,

由此说明胰肾康丸可通过降低血清中 FBG 和 FINS 含量改善 IR 抵抗大鼠体内胰岛素抵抗状况, 且随着剂量加大而作用增强。

[参考文献]

- [1] Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis[J]. Wien Klin Wochenschr, 2016, 128 (Suppl 2): S37-40.
- [2] Altaf QA, Barnett AH, Tahrani AA. Novel therapeutics for type 2 diabetes: insulin resistance [J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(4): 319-334.
- [3] 唐俊江, 陈明达. 胰肾康丸对糖耐量减低干预的临床研究[J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(6): 10-11.
- [4] 谢长宏, 段正富, 陈红, 等. 胰肾康丸的制备及临床应用[J]. 湖北中医杂志, 2012, 34(5): 76-77.
- [5] 牟晓华, 王家琳. 肥胖型 2 型糖尿病胰岛素抵抗机制及治疗研究[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(8): 1063-1066.
- [6] 王家琳, 陶存武, 冀舒文, 等. 2 型糖尿病胰岛素抵抗的中医药治疗与研究[J]. 中医药临床杂志, 2010, 22(1): 28-31.
- [7] 朱友文, 宋灿, 霍海如, 等. 中药在 2 型糖尿病中的治疗和胰岛素抵抗中的研究进展[J]. 世界中医药, 2015, 10(1): 135-137.

(责任编辑: 冯天保, 郑锋玲)