

糖克宁颗粒的降糖降脂作用及其机理研究

袁强¹, 余永华², 汪燕红², 许成成² (1. 浙江中医药大学附属第二医院, 杭州 310005; 2. 浙江中医药大学, 杭州 310053)

摘要:目的 研究糖克宁颗粒降血糖、血脂的作用及其机理。方法 采用静脉注射链脲佐菌素, 并给以高脂饲料制备实验性糖尿病大鼠模型, 以糖克宁颗粒进行治疗, 观察模型大鼠的血糖、糖耐量、肝糖原、胰岛素、胰岛素样生长因子及肿瘤坏死因子, 高低密度脂蛋白等的变化。结果 与对照组相比, 糖克宁颗粒各剂量组均可有效降低实验性糖尿病大鼠的血糖 ($P < 0.05$), 增加肝糖原、胰岛素及胰岛素样生长因子, 升高高密度脂蛋白, 降低肿瘤坏死因子和低密度脂蛋白。结论 糖克宁颗粒能有效降低实验性糖尿病大鼠的血糖、血脂, 改善糖耐量, 其作用机制可能是通过增加肝糖原、胰岛素, 提高胰岛素敏感性及提高抗氧化性、减少脂质过氧化产物来实现对血糖和血脂的调节作用。

关键词:糖克宁颗粒; 降糖; 降脂; 作用机制

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2009)03-0184-04

The Study of Effect and Mechanism of Tangkening Granule on Rats Blood Glucose and Blood Fat

YUAN Qiang¹, YU Yonghua², WANG Yanhong², XU Chengcheng² (1. The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University of TCM, Hangzhou 310005, China; 2. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect and mechanism of Tangkening granule on rats blood glucose and blood fat. **METHODS** Rat diabetes models were made by injecting Steptozotocin ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) in intravenous followed by feeding high-lipid and high-sugar diet. Then administer the rats by Tangkening granule, and observed the change of weight and detected the contents of blood glucose, carbohydrate tolerance, hepatic glycogen, Insulin and insulin-like growth factor, tumor necrosis factor, HDL-C, LDL-C and so on. **RESULTS** Comparing with controlling group, Tangkening granule in every group can low the blood glucose obviously on experimental diabetic rats ($P < 0.05$), can raise hepatic glycogen, HDL-C, Insulin and insulin-like growth factor and can degrade tumor necrosis factor, LDL-C. **CONCLUSION** The experiment results indicate that Tangkening granule can low the blood glucose and blood fat obviously, improve carbohydrate tolerance. The mechanism of controlling blood glucose and blood fat maybe related to raise hepatic glycogen and Insulin, improve Insulin Sensitivity and the ability of antioxidation, reduce the activity of MDA in the rats.

KEY WORDS: Tangkening granule; diabetes rats; low blood glucose; low blood fat; mechanism

糖尿病是一种内分泌紊乱的代谢性疾病并可继发到多种心脑血管疾病, 肾病及其他疾病^[1]。中药在糖尿病治疗方面具有其独特的优势, 尤其在有

效治疗和干预并发症方面取得了良好的效果, 所以开发中药的降糖药物具有重要的意义。

糖克宁颗粒原为国家级名老中医的经验方, 由

基金项目: 浙江省中药现代化专项资金项目(浙财建字[2006]164号)

作者简介: 袁强, 男, 博士, 教授, 博士生导师 Tel: (0571) 86613778

E-mail: yq2002go@sina.com

绞股蓝、玉竹、山药等五味中药组成,该方剂经临床长期使用,表明其能够有效降低血糖、血脂,无明显不良反应,适合长期服用。但其降糖、降脂作用机理尚不清楚,本研究通过选用SD大鼠,静脉注射STZ造模,给予糖克宁颗粒,观测糖克宁颗粒对实验性糖尿病大鼠的治疗作用,并检测血糖、糖耐量、肝糖原、胰岛素、胰岛素样生长因子、高低密度脂蛋白、肿瘤坏死因子等指标,探讨其对血糖、血脂的调节机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

SD大鼠(浙江中医药大学实验动物中心,清洁级),体重(200±20)g。糖克宁颗粒(浙江天一堂制药厂,批号:080225,080301,080315);链脲佐菌素(美国Sigma公司产品);金芪降糖片(天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂,批号:0705206);胰岛素试剂盒、胰岛素样生长因子试剂盒、肿瘤坏死因子试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司);血糖试剂盒(ONETOUCH),糖化血红蛋白试剂盒(挪威XIS-SHIELD);高、低密度脂蛋白胆固醇测定试剂盒(上海荣盛生物技术有限公司);糖原(杭州华东医药公司);高脂饲料、普通饲料(浙江省医学科学院)。

1.2 方法^[2]

1.2.1 实验性糖尿病大鼠模型的建立 取大鼠70只,随机取10只作为正常对照组。其余大鼠尾静脉注射链脲佐菌素30 mg·kg⁻¹,造成实验性糖尿病模型。注射7 d后大鼠尾静脉取血测空腹血糖,删除未造成糖尿病模型者(测前禁食12 h,血糖值低于11.12 mmol·L⁻¹)。

1.2.2 分组和给药 造模成功后随机(采用随机数表法)分为6组,每组10只,分别为正常对照组,糖尿病模型组,金芪降糖片组,糖克宁颗粒高、中、低剂量组(41.28,20.64,10.32 g·kg⁻¹·d⁻¹),糖克

表1 糖克宁颗粒对实验性糖尿病大鼠血糖影响(n=8)

Tab 1 Effect of TKN granules on blood glucose level in experimental diabetic rats(n=8)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	空腹血糖/mmol·L ⁻¹		餐后血糖 /mmol·L ⁻¹
		给药7 d	给药17 d	
正常对照组		6.90±0.54	6.92±0.66	7.32±0.77
糖尿病模型组		31.62±8.70 ¹⁾	28.98±3.27 ¹⁾	28.35±1.81 ¹⁾
金芪组		30.80±4.05	27.16±4.04	25.44±5.76
糖克宁低剂量组	10.32	30.15±3.58	28.18±4.19	28.35±5.39
糖克宁中剂量组	20.64	28.90±4.19	27.82±8.69 ²⁾	26.23±3.05 ²⁾
糖克宁高剂量组	41.28	25.76±7.95 ²⁾	23.69±6.58 ²⁾	24.75±4.20 ²⁾

注:与正常对照组比较,¹⁾P<0.01;与糖尿病模型组比较,²⁾P<0.05

Note:Compared with control group,¹⁾P<0.01;compared with DM group,²⁾P<0.05

宁试液按水药比1:1以生理盐水配制,相当于含糖克宁1.0 g·mL⁻¹,高、中、低各剂量组按给药剂量及动物体重灌胃给药,正常对照组及糖尿病模型组给予等量生理盐水,连续灌胃23 d,实验期间,动物自由摄食(高脂饲料)。

1.2.3 检测指标试验 给药7 d后,禁食12 h,取尾部静脉血测量空腹血糖后,再腹腔注射浓度为11.1 mol·L⁻¹的葡萄糖溶液10 mL·kg⁻¹,取血测定第30,90,120 min血糖浓度;给药17 d后,大鼠禁食12 h,再测空腹血糖;给药23 d后,禁食12 h,腹腔注射10%水合氯醛400 mg·kg⁻¹,麻醉,心脏采血,分离血清,测定胰岛素、胰岛素样生长因子、肿瘤坏死因子、高低密度脂蛋白;再剖腹取全肝,测定肝糖原含量。

1.3 统计分析

各指标检测结果均用($\bar{x} \pm s$)表示,同时用SPSS 11.5软件,对试验各组动物数据进行q检验。P<0.05,有差异且具有统计学意义,P<0.01有显著的差异且具有统计学意义。

2 结果

2.1 糖克宁颗粒对血糖的影响

给药7,17 d分别测定空腹血糖及餐后血糖,可见,给药后糖克宁颗粒各剂量组具有较好的降糖效果,血糖控制较其他组低,具有量效关系,高剂量时,糖克宁高剂量和金芪降糖片组之间具有显著性差异。见表1。

2.2 糖克宁颗粒对糖耐量的影响 糖克宁各剂量组糖耐量值均低于其他任何一组,与模型对照组和金芪组相比具有显著性差异。见表2。

2.3 糖克宁颗粒对肝糖原的影响

糖克宁颗粒各剂量组能显著增加肝糖原的含量,与其他各组具有显著性差异,糖克宁高剂量组与金芪组具有显著性差异。见表3。

表2 糖克宁颗粒对实验性糖尿病大鼠糖耐量影响(n=8)

Tab 2 Effect of TKN granules on carbohydrate tolerance level in experimental diabetic rats(n=8)

组别	剂量 /g · kg ⁻¹	糖耐量/mmol · L ⁻¹			
		0	30 min	90 min	120 min
正常对照组		6.90 ± 0.54	8.15 ± 0.89	8.21 ± 0.92	8.33 ± 0.67
糖尿病模型组		28.18 ± 4.19	31.95 ± 1.62	32.55 ± 1.68	31.38 ± 1.72
金芪组		27.16 ± 4.05 ¹⁾	25.41 ± 1.34 ¹⁾	28.91 ± 3.31 ¹⁾	25.56 ± 5.54 ¹⁾
糖克宁低剂量组	10.32	28.98 ± 3.27	27.60 ± 1.17 ²⁾	30.08 ± 1.46 ²⁾	25.03 ± 3.08 ²⁾
糖克宁中剂量组	20.64	27.82 ± 8.70	22.87 ± 1.12 ²⁾	27.95 ± 1.11 ²⁾	18.68 ± 2.67 ²⁾³⁾
糖克宁高剂量组	41.28	25.76 ± 7.95 ²⁾	19.01 ± 1.04 ²⁾³⁾	25.62 ± 4.26 ²⁾³⁾	18.17 ± 1.81 ²⁾³⁾

注:与正常对照组比较,¹⁾P < 0.05;与糖尿病模型组比较,²⁾P < 0.01;与金芪组比较,³⁾P < 0.01

Note:Compared with control group,¹⁾P < 0.01;compared with DM group,²⁾P < 0.01;compared with Jinqi group,³⁾P < 0.01

表3 糖克宁颗粒对实验性糖尿病大鼠肝糖原影响(n=8)

Tab 3 Effect of TKN granules on hepatic glycogen level in experimental diabetic rats (n=8)

组别	剂量 /g · kg ⁻¹	肝糖原 /mg · mL ⁻¹
正常对照组		0.099 ± 0.005
糖尿病模型组		0.011 ± 0.001 ¹⁾
金芪组		0.037 ± 0.006 ²⁾
糖克宁低剂量组	10.32	0.033 ± 0.008 ²⁾
糖克宁中剂量组	20.64	0.049 ± 0.006 ²⁾
糖克宁高剂量组	41.28	0.060 ± 0.006 ²⁾³⁾

注:与正常对照组比较,¹⁾P < 0.05;与糖尿病模型组比较,²⁾P < 0.01;与金芪组比较,³⁾P < 0.01

Note:Compared with control group,¹⁾P < 0.05; compared with DM group,²⁾P < 0.01;compared with Jinqi group,³⁾P < 0.01

2.4 糖克宁颗粒对胰岛素的影响

与正常对照组相比,糖克宁颗粒各剂量组能显著增加大鼠胰岛素的含量,但较金芪降糖片组低。见表4。

2.5 糖克宁颗粒对胰岛素样生长因子的影响

与正常对照组相比,糖克宁颗粒各剂量组能显著增加胰岛素样生长因子的含量,糖克宁高、中剂量组与金芪降糖片组具有显著性差异、呈量效关系。见表4。

表4 糖克宁颗粒对实验性糖尿病大鼠胰岛素影响(n=8)

Tab 4 Effect of TKN granules on insulin level in experimental diabetic rats (n=8)

组别	剂量 /g · kg ⁻¹	胰岛素 /mg · mL ⁻¹	胰岛素样生长因子 /mg · mL ⁻¹
正常对照组		12.98 ± 3.18	34.53 ± 3.61
糖尿病模型组		1.85 ± 0.40 ¹⁾	21.88 ± 2.49 ¹⁾
金芪组		13.29 ± 1.29 ²⁾	25.61 ± 1.76 ²⁾
糖克宁低剂量组	10.32	3.28 ± 1.21	25.83 ± 1.21 ²⁾
糖克宁中剂量组	20.64	8.47 ± 4.19 ²⁾	27.41 ± 0.76 ²⁾
糖克宁高剂量组	41.28	8.43 ± 1.37 ²⁾	31.53 ± 0.82 ²⁾³⁾

注:与正常对照组比较,¹⁾P < 0.01;与糖尿病模型组比较,²⁾P < 0.01;与金芪组比较,³⁾P < 0.01

Note:Compared with control group,¹⁾P < 0.01; compared with DM group,²⁾P < 0.01;compared with Jinqi group,³⁾P < 0.01

2.6 糖克宁颗粒对肿瘤坏死因子的影响

与正常对照组相比,糖克宁颗粒各剂量组能显著降低肿瘤坏死因子的含量,糖克宁颗粒高剂量组与金芪降糖片组具有显著性差异。见表5。

表5 糖克宁颗粒对实验性糖尿病大鼠肿瘤坏死因子影响(n=8)

Tab 5 Effect of TKN granules on tumor necrosis factor level in experimental diabetic rats(n=8)

组别	剂量 /g · kg ⁻¹	肿瘤坏死因子 /mg · mL ⁻¹
正常对照组		32.67 ± 7.53
糖尿病模型组		66.01 ± 5.48 ¹⁾
金芪组		41.02 ± 8.94 ²⁾
糖克宁低剂量组	10.32	59.33 ± 7.53
糖克宁中剂量组	20.64	44.33 ± 5.16 ²⁾
糖克宁高剂量组	41.28	32.51 ± 5.13 ²⁾³⁾

注:与正常对照组比较,¹⁾P < 0.01;与糖尿病模型组比较,²⁾P < 0.01;与金芪组比较,³⁾P < 0.01

Note:Compared with control group,¹⁾P < 0.01; compared with DM group,²⁾P < 0.01;compared with Jinqi group,³⁾P < 0.01

2.7 糖克宁颗粒对高、低密度脂蛋白的影响

与对照组相比,糖克宁颗粒各剂量组能够升高糖尿病大鼠高密度脂蛋白胆固醇,降低低密度脂蛋白胆固醇,并呈量效关系,能够改善脂代谢,效果优于金芪组。见表6。

表6 糖克宁颗粒对实验性糖尿病大鼠 HDL-C、LDL-C 影响(n=8)

Tab 6 Effect of TKN granules on HDL-C、LDL-C level in experimental diabetic rats (n=8)

组别	剂量 /g · kg ⁻¹	HDL-C /mmol · L ⁻¹	LDL-C /mmol · L ⁻¹
正常对照组		0.46 ± 0.05	1.24 ± 0.23
糖尿病模型组		6.47 ± 0.41	14.43 ± 0.66
金芪组		9.89 ± 0.59 ¹⁾	10.55 ± 0.58 ¹⁾
糖克宁低剂量组	10.32	8.25 ± 0.49 ²⁾	6.47 ± 0.42 ²⁾³⁾
糖克宁中剂量组	20.64	10.61 ± 0.49 ²⁾	6.51 ± 0.77 ²⁾³⁾
糖克宁高剂量组	41.28	11.63 ± 1.03 ²⁾³⁾	6.61 ± 0.33 ²⁾³⁾

注:与正常对照组比较,¹⁾P < 0.01,与糖尿病模型组比较,²⁾P < 0.01;与金芪组比较,³⁾P < 0.01

Note:Compared control group,¹⁾P < 0.01;compared with DM group,²⁾P < 0.01;compared Jinqi group,³⁾P < 0.01

3 讨论

3.1 从血糖及糖耐量的测定结果来看,糖克宁颗粒各剂量组能显著降低血糖、改变糖耐量峰值,尤其是糖克宁颗粒高、中剂量组效果优于金芪组,呈量效关系,证明糖克宁颗粒能有效降低血糖。

3.2 肝是糖代谢最主要的器官之一,肝糖原合成减少,糖异生增多以及脂肪合成减少,分解增多是血糖增高的主要原因之一^[3]。与正常对照组相比,糖克宁颗粒各剂量组能显著增加肝糖原的含量,糖克宁颗粒高剂量组与金芪降糖片组具有显著性差异,各剂量组间呈量效关系,提示糖尿病大鼠经糖克宁颗粒治疗后,能改善肝糖代谢紊乱,增加肝糖原合成,从而降低血糖,这可能与糖原合成酶和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶活性,或刺激糖原合成酶的特异性蛋白激酶而发挥作用有关。

3.3 实验中糖克宁颗粒各剂量组能显著增加胰岛素的含量,与其他各组具有显著性差异,糖克宁颗粒高剂量组与金芪降糖片组具有显著性差异。可能与糖克宁颗粒能保护链尿佐菌素对大鼠胰岛 β 细胞的破坏有关。说明金芪降糖片、糖克宁颗粒可能在一定程度上刺激模型大鼠胰岛 β 细胞,促进胰岛细胞的再生而释放胰岛素,从而降低血糖,有可能与药物能逆转链尿佐菌素对胰岛的破坏作用有关。

3.4 糖克宁颗粒各剂量组能显著增加胰岛素样生长因子的含量,与其他各组具有显著性差异,糖克宁颗粒高剂量组与金芪降糖片组具有显著性差异。有研究显示:IGF-1产生增加胰岛素敏感性是通过IGF-1受体和/或胰岛素/IGF-1杂合受体介导的^[4]。IGF-1除与受体高度亲和发挥效应外,还与胰岛素/IGF-1杂合受体结合,此杂合受体广泛分布于人体组织,包括骨骼和脂肪组织,此杂合受体比例增加会

降低胰岛素敏感性。

3.5 高低密度脂蛋白紊乱是糖尿病患者血脂紊乱的重要表现,是糖尿病患者并发血管粥样硬化的重要病理基础,近年来发现肿瘤坏死因子TNF- α 是导致胰岛素抵抗的重要因素之一,TNF- α 可直接抑制刺激葡萄糖转运,抑制脂肪细胞的分化过程,加速脂肪分解,导致血清脂肪酸水平升高,从而诱导胰岛素抵抗。糖克宁颗粒能增加血清胰岛素,降低低密度脂蛋白的水平,调节体内代谢,能有效预防糖尿病患者并发症的发生。

综上所述,糖克宁颗粒降血糖的机制主要通过改善肝糖代谢紊乱,增加肝糖原合成,对大鼠胰岛 β 细胞具有保护作用,增加胰岛素,增加胰岛素样生长因子,增加胰岛素敏感性,降低肿瘤坏死因子,减少胰岛素抵抗,稳定血糖调节。其降脂机制可能是通过提高抗氧化作用,减少脂质过氧化产物来实现对血脂的调节作用。

REFERENCES

- [1] MUSTAFA C, DEMET C, ALPTEKIN G, et al. Comparison of glycemic effects of glimepiride, repaglinide, and insulin glargine in type 2 diabetes mellitus during Ramadan fasting[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 75: 141-147.
- [2] LI C J, ZHANG Y Z, MENG W F. The hypoglycemic mechanism of angelica polysaccharide in type 2 diabetes' rats[J]. *J Qiqihar Med Coll* (齐齐哈尔医学院学报), 2007, 28(12): 1422-1424.
- [3] SHU S J, SHU L, GAN Y X, et al. Effects of Zhi Tang Shu on the Contents of Glucose, Insulin and Glucagon in Plasma of Rats with Type 2 Diabetes' Mellitus[J]. *J Xianning Coll (Med Sci)* (咸宁学院学报:医学版), 2003, 17(3): 171-173.
- [4] ZHANG J. The study on insulin-like factor-1 in type 2 diabetic patients[J]. *Acta Acad Med Weifang* (潍坊医学院学报), 2007, 29(4): 356-357.