

黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病配伍规律的研究※

● 高厚明* 陈建平 刘志承

摘 要 目的:本研究旨在阐明黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病小鼠的配伍规律。方法:采用高脂饲料喂养,并通过注射链脲佐菌素(STZ)构建小鼠糖尿病模型,根据 L16(215)设计实验,观察黄芪桂枝五物汤各味药材对糖尿病小鼠血糖值、血清甘油三酯(TG)和胆固醇(TC)的影响,并分析其交互作用。结果:单用君药黄芪可降低小鼠血糖、血清 TG 和 TC 含量。黄芪桂枝君臣配伍具有降低血糖、血清 TG 和 TC 的协同作用,黄芪芍药君臣配伍可协同降低小鼠血糖值,黄芪生姜君佐配伍对降低小鼠血清 TG 含量也具有协同作用。结论:黄芪桂枝五物汤以黄芪为君药,配以臣药桂枝芍药,辅佐使药生姜大枣治疗糖尿病的配伍规律具有其内在的科学内涵。

关键词 黄芪桂枝五物汤;糖尿病;配伍规律;血糖

糖尿病是一组代谢性疾病,以长时间高血糖水平为主要特征。高血糖的症状包括尿频、口渴增加和饥饿增加。糖尿病如果不及时治疗,会导致很多糖尿病并发症。急性并发症可能包括糖尿病酮症酸中毒、高渗性高血糖状态等^[1]。严重的长期并发症包括心血管疾病、慢性肾脏疾病、足部溃疡等。目前认为糖尿病的病因主要是由于胰腺不能产生足够的胰岛素,或者身体的细胞对所产生的胰岛素没有适当的反应所导致^[2]。

中医理论将糖尿病归为“消渴病”范畴。《内经》认为五脏虚弱、过食肥甘厚味、情志失调是引起消渴的主要原因,对其病机主要责之于阴虚内热。《金匮要略》则将其病机责之于肺胃热盛、津气两伤和肾气亏虚。故此后世医家皆宗《内经》《金匮要略》所论,从“阴津亏损,燥热偏胜”入手论治。典型患者虽表现为口渴多饮、消谷善饥、形体消瘦等一派“阴虚热淫”症候,但“血属阴”“津血同源”。阴虚津亏液少,不能充盈脉络,则致脉络涸涩,血液涩滞不畅可

至瘀血内停;且阴虚生燥热,津亏血燥,血液黏滞,运行不畅,燥热耗津灼液,血液枯涩,加重瘀血内生,可见其“阴虚热淫”与血瘀当并存^[3]。现代医家虽对血瘀可产生消渴有所认识,但仅限于将具有典型血瘀症候者作为一个证型来辨治,而少有人认识到各型各期患者均具有血瘀征象。根据现代医学理论从高血糖到产生典型消渴症状需历经数年时间,而对于前期没有或少有症状者如何辨治鲜有论及。

基于上述中医理论,本研究选择黄芪桂枝五物汤对糖尿病进行干预治疗。黄芪桂枝五物汤源于张仲景《金匮要略》,由黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣组成,为治疗血痹证的经典名方。主要功效为益气温经,和血通痹。临床常用于治疗诸如糖尿病周围神经病变、手足综合征等病症^[4]。但是到目前为止,黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病配伍规律的研究还未见报道。因此,为阐明黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病的配伍规律,笔者提出以正交实验设计结合方差分析探索其配伍规律,为方剂配伍规律的研究提供借鉴。

1 材料

1.1 动物 SPF 级健康昆明种小鼠,体质量 22 ~ 26g,雄性,购自上海斯莱克实验动物有限公司,动物合格证号:SCXK(沪)2012-0005。

※基金项目 全国中药特色技术传承人才培养项目

* 作者简介 高厚明,男,副主任中药师。主要研究方向:中药药理、中药制剂中药鉴定、中药炮制等。

• 作者单位 深圳市中医院(广东 深圳 518033)

1.2 处方 黄芪桂枝五物汤组成:黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣购自广东省中医院门诊大药房。按照黄芪桂枝五物汤处方,根据正交实验表头设计分别进行(黄芪 18g、桂枝 9g、芍药 9g、生姜 9g、大枣 9g)配药,加入 10 倍的水煎煮,浓缩至各剂量组所需要的体积,保存备用。选取两水平(剂量),采用具有交互作用的 L16(215)正交表,考察药材降糖的显著性以及任意两个药材配伍之间是否存在有降糖的交互作用。

1.3 试剂盒 链脲佐菌素(STZ)购买自 Sigma 公司。血糖试纸购买自罗氏诊断产品上海有限公司。甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)测定试剂盒购买自南京建成生物工程研究所。

2 方法

2.1 糖尿病模型的建立

首先给小鼠喂高脂饮食 4

周,然后腹腔内注射 STZ 溶液(80mg/kg,溶于 0.1M 柠檬酸钠缓冲液)。注射后,小鼠继续接受高脂饮食再 2 周。通过尾静脉测量小鼠的血糖水平。当血糖水平大于 11.1mmol/L 时,表明糖尿病模型造模成功。在此过程中,正常动物以正常饮食喂养,并注射 0.1M 柠檬酸钠缓冲液。

2.2 分组 根据表 1 进行试验分组。持续给药 4 周。

2.3 血糖检测 实验结束之前,通过尾静脉采血,采用血糖仪测量小鼠的血糖水平。

2.4 TG 和 TC 检测 在实验结束时测量 TG 和 TC。从眶窦收集血液样品,然后在 4℃ 以 3000r/min 离心 10 分钟后收集血清。根据试剂盒的说明检测 TC 和 TG。

2.5 统计学方法 所有的数据以平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示。采用单因素或双因素方差分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 1 黄芪桂枝五物汤配伍正交实验分组给药表(n=10)

分组	A	B	A×B	C	A×C	B×C	D×E	D	A×D	B×D	C×E	C×D	B×E	A×E	E
1 模型组	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2 生姜+大枣	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2
3 芍药+大枣	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2
4 芍药+生姜	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
5 桂枝+大枣	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2
6 桂枝+生姜	1	2	2	1	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1
7 桂枝+芍药	1	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1
8 桂枝+芍药+生姜+大枣	1	2	2	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2
9 黄芪+大枣	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
10 黄芪+生姜	2	1	2	1	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	1
11 黄芪+芍药	2	1	2	2	1	2	1	1	2	1	2	2	1	2	1
12 黄芪+芍药+生姜+大枣	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	1	1	2	1	2
13 黄芪+桂枝	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1
14 黄芪+桂枝+生姜+大枣	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2
15 黄芪+桂枝+芍药+大枣	2	2	1	2	1	1	2	1	2	2	1	2	1	1	2
16 黄芪+桂枝+芍药+生姜	2	2	1	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	2	1

注:A=黄芪;B=桂枝;C=芍药;D=生姜;E=大枣

3 结果

3.1 黄芪桂枝五物汤对糖尿病小鼠血糖值的影响

高脂喂养并采用 STZ 诱导后,小鼠血糖值显著上升($P < 0.01$)。单因素方差分析表明,君药黄芪配伍臣药桂枝和佐药生姜均能降低小鼠血糖值($P < 0.01$; $P < 0.01$)。臣药桂枝和臣药芍药配伍亦可降低糖尿病小鼠血糖值($P < 0.01$)。生姜虽然黄芪配伍芍药、黄芪配伍大枣不能改善血糖值,但是四药配伍(桂枝

+芍药+生姜+大枣、黄芪+芍药+生姜+大枣、黄芪+桂枝+生姜+大枣、黄芪+桂枝+芍药+大枣、黄芪+桂枝+芍药+生姜)均能降低糖尿病小鼠的血糖值($P < 0.01$; $P < 0.01$; $P < 0.01$; $P < 0.01$)。此外,佐使药生姜和大枣配伍不能改善糖尿病小鼠的血糖值。通过双因素方差分析,表明单用君药黄芪和单用臣药桂枝均可降低小鼠血糖值($P < 0.01$; $P < 0.01$),单用臣药芍药有降低血糖值的倾向($P = 0.086$)。且黄芪桂枝配伍、黄芪芍药配伍均具有协同作用($P <$

0.05; $P < 0.05$)。桂枝生姜配伍对降低小鼠血糖值也均有协同作用($P < 0.01$)。

3.2 黄芪桂枝五物汤对糖尿病小鼠血清 TG 含量的影响 高脂喂养并采用 STZ 诱导后,小鼠血清 TG 含量显著上升($P < 0.01$)。单因素方差分析表明,君药黄芪配伍臣药芍药和佐使药生姜大枣均能降低小鼠血清 TG 含量($P < 0.05$; $P < 0.01$; $P < 0.01$)。臣药桂枝和使药大枣配伍亦可降低糖尿病小鼠血清 TG 含量($P < 0.01$)。四药配伍(桂枝 + 芍药 + 生姜 + 大枣、黄芪 + 桂枝 + 芍药 + 大枣)也可降低糖尿病小鼠血清 TG 含量($P < 0.05$; $P < 0.01$)。双因素方差分析,表明单用君药黄芪可降低小鼠血清 TG 含量($P < 0.01$),且黄芪桂枝配伍具有协同作用

($P < 0.05$)。此外,黄芪生姜配伍对降低小鼠血清 TG 含量也具有协同作用($P < 0.05$)。

3.3 黄芪桂枝五物汤对糖尿病小鼠血清 TC 含量的影响 高脂喂养并采用 STZ 诱导后,小鼠血清 TC 含量显著上升($P < 0.01$)。单因素方差分析表明,除生姜大枣配伍和芍药生姜配伍外,其余药物组合均能降低小鼠血清 TC 含量。双因素方差分析,表明单用君药黄芪、单用臣药桂枝可降低小鼠血清 TC 含量($P < 0.01$; $P < 0.01$),且黄芪桂枝配伍具有协同作用($P < 0.01$)。此外,黄芪生姜配伍、桂枝芍药配伍、芍药生姜配伍对降低小鼠血清 TC 含量也均有协同作用($P < 0.05$; $P < 0.01$; $P < 0.05$)。

表 2 黄芪桂枝五物汤配伍对糖尿病小鼠血糖、TG 和 TC 的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

分组	血糖 (nmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
1 模型组	21.9 ± 2.7	2.46 ± 0.77	4.20 ± 1.00
2 生姜 + 大枣	18.0 ± 5.5	1.91 ± 0.68	2.98 ± 0.38
3 芍药 + 大枣	15.2 ± 2.9	1.90 ± 0.45	2.75 ± 0.52 **
4 芍药 + 生姜	13.9 ± 5.6 **	1.96 ± 0.75	2.97 ± 0.73
5 桂枝 + 大枣	12.0 ± 4.0 **	1.53 ± 0.73 *	2.37 ± 0.77 **
6 桂枝 + 生姜	14.8 ± 4.1 *	2.17 ± 0.81	2.00 ± 0.88 **
7 桂枝 + 芍药	12.8 ± 4.4 **	2.15 ± 0.52	2.18 ± 1.24 **
8 桂枝 + 芍药 + 生姜 + 大枣	14.0 ± 4.1 **	1.88 ± 0.84	2.24 ± 0.56 **
9 黄芪 + 大枣	15.2 ± 4.1	1.38 ± 0.56 **	1.97 ± 0.50 **
10 黄芪 + 生姜	11.8 ± 3.7 **	1.20 ± 0.47 **	2.28 ± 0.58 **
11 黄芪 + 芍药	15.2 ± 3.6	1.59 ± 0.59 *	1.68 ± 0.60 **
12 黄芪 + 芍药 + 生姜 + 大枣	12.7 ± 5.4 **	1.54 ± 0.63 *	2.08 ± 0.76 **
13 黄芪 + 桂枝	13.2 ± 3.6 **	1.77 ± 0.76	1.97 ± 0.88 **
14 黄芪 + 桂枝 + 生姜 + 大枣	12.7 ± 3.3 **	1.94 ± 0.67	1.99 ± 0.77 **
15 黄芪 + 桂枝 + 芍药 + 大枣	13.4 ± 4.5 **	1.39 ± 0.56 **	2.22 ± 0.78 **
16 黄芪 + 桂枝 + 芍药 + 生姜	13.1 ± 4.2 **	1.90 ± 0.75	2.42 ± 0.91 **

注:与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 3 黄芪桂枝五物汤配伍方差结果分析

分组	血糖 P 值	TGP 值	TCP 值
黄芪	0.005	0.000	0.000
桂枝	0.001	0.360	0.000
芍药	0.086	0.951	0.209
生姜	0.139	0.706	0.703
大枣	0.532	0.044	0.267
黄芪 × 桂枝	0.017	0.036	0.000
黄芪 × 芍药	0.025	0.720	0.105
黄芪 × 生姜	0.300	0.523	0.024

(续表 3)

分组	血糖 P 值	TGP 值	TCP 值
黄芪 × 大枣	0.360	0.127	0.346
桂枝 × 芍药	0.054	0.876	0.007
桂枝 × 生姜	0.008	0.038	0.843
桂枝 × 大枣	0.978	0.356	0.101
芍药 × 生姜	0.668	0.838	0.031
芍药 × 大枣	0.435	0.956	0.227
生姜 × 大枣	0.040	0.037	0.733

4 讨论

黄芪桂枝五物汤以黄芪为君药,众所周知黄芪为补气之经典药,民国时期上海名医陆仲安人称“陆大黄芪”,因擅长用黄芪为人治病而得名。黄芪补益脾肺之气,固表实卫,是为君药;桂枝温经通痹,辅助君药温阳强卫,是为臣药。二者合用合用,相得益彰,使益气温经之功效大增;芍药亦为臣药,养阴敛营,养血和血,和桂枝配伍作为桂枝汤之经典药对,主攻调和营卫;生姜具有助桂枝发散外邪的功效,大枣能辅助芍药调和营阴,且生姜大枣同用,亦能调和脾胃,故此二味药又共为佐使。此方五药合用,改善气血亏虚,疏通经脉,故可使体液消痰致痰、口渴等症状消除。

血糖值是糖尿病最核心、也是最基本的检测指标,通常通过血糖的监测来控制糖尿病患者服用药物的疗程和剂量。本实验发现单用黄芪和单用桂枝均可降低小鼠血糖值,表明黄芪和桂枝在本方中的核心地位。此外,单用芍药有降低血糖值的倾向,说明芍药在本方中作为臣药有其合理之处。黄芪桂枝配伍、黄芪芍药配伍均具有协同作用,表明君臣合用产生了降血糖的协同作用。大量的前期研究发现黄芪及其提取物具有降血糖作用^[5,6],这种降血糖作用与抑制炎症因子的产生有关^[7]。本研究通过正交实验也发现在黄芪桂枝五物汤中,单用黄芪效果最好。

TG 占储存在我们体内脂肪的 99%。由于比淀粉或蛋白质以更密集的形式储存,这些富含 TG 的脂肪作为人体长期能量的最重要来源。脂肪的形成需要胰岛素的存在。当禁食或胰岛素水平较低时,脂肪中的 TG 可转化为能量。但脂肪细胞具有巨大的储存能力,这将可能导致肥胖^[8]。随着绝对胰岛素缺乏,肝脏将脂肪分解产物转化成酮。临床发现,80% 的 II 型糖尿病患者存在高 TG 的症状^[9]。本研究发现只有单用黄芪才能降低糖尿病小鼠血清 TG 含量,体现了黄芪在本方中的中心地位,即君药。黄芪桂枝配伍、黄芪生姜配伍具有协同降低血清 TG 的作用,说明本方臣药桂枝和佐药生姜辅助君药黄芪发挥其降血清 TG 的作用。

胆固醇是一种蜡质的脂肪样物质,存在于体内所有细胞中。除了饮食会为身体提供胆固醇外,肝脏会

产生胆固醇。临床发现血液中含有过多的胆固醇,那么患糖尿病的风险就会增加^[10]。本研究发现单用君药黄芪或单用臣药桂枝可降低小鼠血清 TC 含量,佐证了黄芪和桂枝在本方中的核心地位,且黄芪桂枝配伍具有协同降低血清 TC 含量作用,证明君药、臣药单独起效,但相互配合则效果更佳的组方思路。

本研究结果表明在黄芪桂枝五物汤中,臣药桂枝和芍药、佐使药生姜和大枣在不同方面可以协同促进黄芪的降血糖、降血清 TG 和 TC 作用,从而佐证了黄芪桂枝五物汤选药组方的科学性与合理性,为临床应用提供了科学依据。

参考文献

- [1] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32 (7): 1335 - 1343.
- [2] Brunstr M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta - analyses [J]. *BMJ*, 2016; 352: i717.
- [3] 郑姜钦, 马 坤, 吕绍光. 2 型糖尿病中医辨证与胰岛素抵抗的关系 [J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25 (8): 1318 - 1320.
- [4] 陈 玉, 孙德昱. 黄芪桂枝五物汤在糖尿病慢性并发症领域中的应用 [J]. *新疆中医药*, 2016, 34 (4): 118 - 119.
- [5] Zhang K, Pugliese M, Pugliese A, Passantino A. Biological active ingredients of traditional Chinese herb *Astragalus membranaceus* on treatment of diabetes: a systematic review [J]. *Mini Rev Med Chem*. 2015, 15 (4): 315 - 329.
- [6] Kim J, Moon E, Kwon S. Effect of *Astragalus membranaceus* extract on diabetic nephropathy [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2014, 2014: 140063.
- [7] Qin Q, Niu J, Wang Z, Xu W, Qiao Z, Gu Y. *Astragalus membranaceus* inhibits inflammation via phospho - P38 mitogen - activated protein kinase (MAPK) and nuclear factor (NF) - κ B pathways in advanced glycation end product - stimulated macrophages [J]. *Int J Mol Sci*. 2012, 13 (7): 8379 - 8387.
- [8] Kelly MS, Beavers C, Bucheit JD, Sisson EM, Dixon DL. Pharmacologic approaches for the management of patients with moderately elevated triglycerides (150 - 499 mg/dL) [J]. *J Clin Lipidol*. 2017, 11 (4): 872 - 879.
- [9] Seghier M, Tricò D, Natali A. The impact of triglycerides on glucose tolerance; Lipotoxicity revisited [J]. *Diabetes Metab*. 2017, 43 (4): 314 - 322.
- [10] Chen Y, Zhi Y, Li C, Liu Y, Zhang L, Wang Y, Che K. HDL cholesterol and risk of diabetic nephropathy in patient with type 1 diabetes: A meta - analysis of cohort studies [J]. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016, 122: 84 - 91.

(收稿日期: 2018 - 04 - 10)

(本文编辑: 金冠羽)