

红芪多糖对改善模型大鼠胰岛素抵抗的实验研究※

● 金智生^{1*} 李娟娥² 张东鹏²

摘要 目的:观察红芪多糖(HPS)对 T2DM 大鼠胰岛素抵抗的治疗作用。方法:采用高热量饲料加低剂量注射链脲佐菌素(STZ)造模,分别予二甲双胍及红芪多糖进行干预,测定干预后血糖(FPG)、血清胰岛素(INS)、C 肽(CP)、游离脂肪酸(FFA)水平,计算胰岛素敏感指数(ISI)。结果:红芪多糖可降低高热量饲料加 STZ 所致 T2DM 大鼠 FPG,增加 ISI,降低 INS 及 CP 分泌,抑制 FFA 的产生的作用。结论:HPS 可通过多途径多环节减轻糖尿病模型大鼠的胰岛素抵抗。

关键词 红芪多糖 糖尿病模型大鼠 胰岛素抵抗 实验研究

随着我国肥胖和糖尿病发病率的不断增加,对于发病机制的研究也日益加深。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病(T2DM)的显著特征,而游离脂肪酸(FFA)升高可直接导致胰岛素抵抗(IR),在 T2DM 的发生发展中占据重要的地位^[1]。本文旨在通过观察肥胖性 T2DM 型大鼠经红芪多糖(HPS)干预后 FFA、FPG、INS 及 CP 水平,以探讨 HPS 对早期 T2DM 型大鼠 IR 的作用。

1 材料与方法

1.1 试验药物 红芪多糖(HPS):甘肃中医学院药学院提供;盐酸二甲双胍肠溶片:贵州天安药业股份有限公司,批号:20041222;链脲佐菌素(STZ):美国 Sigma 公司,批号:015K1279。

1.2 动物模型的建立与分组 SPF 级 Wistar 大鼠 60 只,雌雄各半,体重为 200 ± 20 克,由甘肃中医学院 SPF 级动物实验中心提供。基础饲料适应性喂养 1 周后,将 60 只大鼠按体重编号,以随机数字表法抽取 8 只为空白组;其余大鼠均喂以高热量饲料^[2](其中

含 10.0% 猪油,20.0% 蔗糖,2.5% 胆固醇,1.0% 胆酸盐,66.5% 常规饲料)。第 5 周以低剂量(25mg/kg) STZ(溶于 0.1mmol/L 柠檬酸缓冲液, pH4.4)一次性左侧下腹部注射,并继续高热量饮食喂养,正常饮水。第 7 周大鼠禁食 12h 后,按 2g/kg 体重灌喂 20% D-葡萄糖溶液,凡 0 和 120min 血糖分别 ≥ 7.8 和(或) ≥ 11.0 mmol/L 的大鼠为造模成功。选择造模成功的大鼠 32 只按体重编号随机分为模型对照组,西药二甲双胍治疗组,红芪多糖低剂量治疗组,红芪多糖高剂量治疗组各 8 只;第二天开始灌胃,空白组、造模组予等体积的生理盐水;二甲双胍治疗组予二甲双胍 70mg/kg $\cdot$ d⁻¹;红芪多糖高、低剂量治疗组予红芪多糖 150mg/kg $\cdot$ d⁻¹、50mg/kg $\cdot$ d⁻¹。各组均继续喂以高热量饲料。

1.3 标本采集与处理 第 11 周各组大鼠禁食 12h 后,腹腔注射 2% 戊巴比妥钠生理盐水溶液 40mg/kg 麻醉,尾静脉取血测定血糖,股动脉取血加入装有 40000U/ml 抑肽酶 20ul 的冰冷试管中混匀,以 3500rpm 离心 10min,分离血清,于 -25℃ 冰箱内保存以检测 FPG、INS、CP 及 FFA 含量。ISI 的计算参照李氏法^[3], $ISI = \ln [1 / (FIns \times FPG)]$ 。FPG:采用 One Touch II 型强生血糖仪和试纸条;血清 INS、CP 及 FFA 按放免分析试剂盒说明书测定,均购自南京建成生物制品所。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软处理。技

※基金项目 甘肃省自然基金项目(No:ZS031-A25-075-E)

* 作者简介 金智生,医学硕士,教授。研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症的发展。

• 作者单位 1. 甘肃中医学院(730000); 2. 甘肃中医学院 2004 级硕士研究生(730000)

术资料所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间均数比较采用单因素方差分析检验, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 对禁食后 FPG、血清 INS 及 CP 的影响 模型组大鼠 FPG、血清 INS 及 CP 明显升高,与空白组相比均具有显著性差异($P < 0.01$),说明大鼠经高热量饲料加腹腔注射小剂量 STZ 造模后形成高胰岛素血症,糖尿病胰岛素抵抗大鼠模型成功。二甲双胍治疗组能明显降低模型大鼠 FPG、血清 INS 及 CP,与模型组相比较具有显著性差异($P < 0.01$);HPS 高低剂量治疗组亦具有降低模型大鼠 FPG、血清 INS 及 CP 的作用,与模型组相比具有显著性差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),但其降血糖作用没有二甲双胍明显($P < 0.01$);HPS 低剂量治疗组血清 INS 高于二甲双胍治疗组($P < 0.05$)。(见表 1)。

2.2 对 FFA 及 ISI 的影响 模型组 ISI 降低,FFA 升高,与空白组相比均有显著性差异($P < 0.01$);二甲双胍组有明显升高 ISI,降低 FFA 的作用,与模型组相比有显著性差异($P < 0.01$);HPS 高低剂量组亦有升高 ISI,降低 FFA 的作用,与模型组相比有显著性差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);HPS 高剂量组与二甲双胍组作用相仿,两组比较无显著性差异,HPS 低剂量组升高 ISI、降低 FFA 的作用无二甲双胍明显,两组比较有显著性差异($P < 0.01$)。HPS 高剂量组作用优于低剂量组,两组相比较具有显著性差异($P < 0.05$)。

表 1 红芪多糖对血糖、胰岛素及 C 肽的影响($\bar{x} \pm s$)

组 别	FPG (mmol/L)	INS (mU/L)	CP (pmol/ml)
空白组	2.21 ± 0.68	72.99 ± 11.05	0.0818 ± 0.006
模型组	18.60 ± 2.00 ^①	129.06 ± 20.66 ^①	0.0987 ± 0.005 ^①
二甲双胍组	4.41 ± 3.05 ^②	87.03 ± 15.85 ^②	0.0859 ± 0.008 ^②
HPS 低剂量组	14.61 ± 4.03 ^{②④}	102.86 ± 15.24 ^{③⑤}	0.0890 ± 0.005 ^③
HPS 高剂量组	10.81 ± 6.73 ^{②④}	96.14 ± 12.41 ^{②⑥}	0.0873 ± 0.005 ^②

注:与空白组相比较^① $P < 0.01$;与模型组相比较^② $P < 0.01$,
^③ $P < 0.05$;与二甲双胍组比较^④ $P < 0.01$,^⑤ $P < 0.05$;与红芪低剂量组^⑥ $P < 0.05$

表 2 红芪多糖对胰岛素敏感性指数及 FFA 的影响($\bar{x} \pm s$)

组 别	ISI (Ulu/ml)	FFA (mmol/L)
空白对照组	-3.97 ± 0.20	205.19 ± 24.76
模型对照组	-4.90 ± 0.33 ^①	575.27 ± 54.28 ^①
二甲双胍组	-4.16 ± 0.24 ^②	376.88 ± 25.22 ^②
HPS 低剂量组	-4.55 ± 0.19 ^{③④}	493.16 ± 42.54 ^{③④}
HPS 高剂量组	-4.24 ± 0.44 ^{②⑤}	414.44 ± 38.65 ^{②⑤}

注:与空白组相比较^① $P < 0.01$;与模型组相比较^② $P < 0.01$,
^③ $P < 0.05$;与二甲双胍组比较^④ $P < 0.01$;与红芪低剂量组^⑤ $P < 0.05$

3 讨论

红芪(Radixhedysari)最早记载于《神农本草经》黄芪项下,列为上品。为豆科植物多序岩黄芪(Hedysaryum polbotrys)的干燥根,是西北地区特产,甘肃药源充足,价格低廉,质量为最佳。红芪作为传统中药,在中医临床上主要用于益气固表、利尿、托毒排脓、敛疮生肌。在现代研究中还发现红芪降血压、降血糖、降血脂的效果^[4]。利用其这些功效,开发出质优价廉的治疗胰岛素抵抗的药物,具有重要的社会与经济价值。

胰岛素抵抗(Insulinresistance, IR)^[5]是指一定量的胰岛素产生的生物学效应低于预计正常水平,它是糖尿病、肥胖、高血压、冠心病等疾病的共同发病基础。本文结果显示,经高热量饲料加腹腔注射小剂量 STZ 模型大鼠,尽管胰岛素和 C 肽水平升高,但血糖不降低,ISI 明显下降,FFA 升高,说明已诱发出高胰岛素血症和 IR^[6]。该方法所诱发模型是成功的,类似于人类的 T2DM。

血中 FFA 主要由皮下和内脏脂肪脂解产生,脂肪细胞在脂解过程中将细胞内甘油三酯(TG)水解为 FFA 和甘油,FFA 与白蛋白结合进入血循环并转运到肝脏和骨骼肌。在肝脏 FFA 作为 TG 的合成底物,而在骨骼肌则被氧化释放能量。FFA 是目前已鉴定出来的肥胖相关性胰岛素抵抗的有关因素之一^[7],FFA 引起胰岛素抵抗有两个机制:一是底物竞争,FFA 的氧化通过抑制糖酵解反应中的几个关键的限速步骤可抑制肌肉中葡萄糖的氧化;二是葡萄糖转运的抑制,血浆 FFA 的增加通过抑制葡萄糖转运活性诱发人胰岛素抵抗。FFA 对肌肉葡萄糖代谢可能有直接作用,这可能是通过旁分泌甚至自分泌的方式起作用,而不是通过内分泌作用于肌组织。

本文显示,T2DM 型胰岛素抵抗大鼠经药物干预后,各治疗组 FPG,INS,CP 均降低,HPS 治疗组血糖明显下降,虽未能降至正常,但血清 INS、CP 均降低;提示 HPS 可能是提高外周组织对胰岛素的利用来降低血糖,从而进一步保护胰岛 β 细胞。HPS 还可以降低血清中 FFA 及 ISI,增加胰岛素的敏感性。以上的实验表明 HPS 可能通过多途径、多环节增强 T2DM 肥胖型大鼠的胰岛素敏感性,改善 IR。

参考文献

[1] Paul Zimmet,KGMM Alberti,Jonathan shaw. Global and societal implication of the diabetes epidemic[J]. Nature,2001,414:782-787.

[2]郭啸华,刘志红,李恒,等.实验性 2 型糖尿病大鼠模型的建立肾脏病与透析[J]. 肾移植杂志,2000,9(4):351-355.

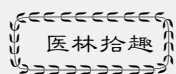
[3]李光伟,潘孝仁,Limioja,等.检测人群胰岛素敏感性的一项新指标[J]. 中华内科杂志,1993,32(10):655-659.

[4]黄兆胜. 中药学[M]. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社,2002:49.

[5]EbaraT, XuY, KraemerFB, etal. Hyperglycemia and hyper triglyceridemia in hormone-sensitive Lipase-over expressing transgenic mice[J]. Diabetes,1998,47(suppl):32.

[6]RodenM,StinglH, ChandramouliV, etal. Effects of free fatty acid elevation on post absorptive endogenous glucose production and gluconeogenesis in humans[J]. Diabetes,2000,49:701.

[7]胡绍文,郭瑞林,童光焕.实用糖尿病学[M]. 北京:人民军医出版社,2003:50.



二十八星宿与中草药

我国古代在天文学上的一项重要发现是从满天星斗中划分出二十八星宿,即东方青龙七宿:角、亢、氐、房、心、尾、箕;北方玄武七宿:斗、牛、女、虚、危、室、壁;西方白虎七宿:奎、娄、胃、昂、毕、觜、参;南方朱雀七宿:井、鬼、柳、星、张、翼、轸。二十八星宿的用途是可以辨别方向和时间(每年的季节,以及夜间的时辰),还可以帮助观测月亮、土星的运行位置。

有趣的是,古代军医还将二十八星宿与 28 种中草药一一对应起来。《武备志略》记述的二十八星宿与草药的关系如下:角宿,(已无);亢宿,良姜;氐宿,半夏;房宿,商陆;心宿,藜芦;尾宿,钩吻;箕宿,(已无);斗宿,(已无);牛宿,(已无);女宿,(已无);虚宿,芫花;危宿,神仙草;室宿,皂角;壁宿,鬼箭草;奎宿,宣姜草;娄宿,断肠草;胃宿,鬼臼草;昂宿,胡荽草;毕宿,川乌;觜宿,将军草;参宿,川红细辛;井宿,雷公藤;鬼宿,踯躅;柳宿,大戟红牙草;星宿,雷丸;张宿,紫玉金丝草;翼宿,蟠不食草(蛇梦草);轸宿,鱼(缺字)。

遗憾的是,在北京图书馆普通古籍室查阅的《武备志略》一书,其中涉及二十八星宿与中草药关系的内容,已不知被何人割去数页,以致上面介绍的内容多有缺字。

趣话医匾

匾,或称匾额,是为题有颂扬或命名内容文字的横额,一般挂在厅堂或门亭上,是中国传统文化中颇具特色的一种形式。说起来,扁额与名医常常有着不解之缘。医生治好了病,尤其是大病重病,患者为表谢意,最隆重者莫过于送一块金字牌匾了,古来如此。“妙手回春”、“悬壶济世”、“杏林春暖”等等匾额,着实可令厅堂蓬壁生辉。如果牌匾出自名家或权贵之手,其份量自然非同一般,常常寓含着一段历史,彰扬着医者的美名……

民国年间,上海某富商患病,群医束手,以为不治。独有一位中医认为可救,处方数剂,竟告痊愈。富商很感激,出千元求章太炎先生为题一匾,借重以扬其名。太炎手书四字,曰“第三扁鹊”。富商大惑不解,请教于他人,都认为“第三扁鹊”显含贬义,可能是“第二扁鹊”笔误。富商婉求太炎改写,章氏大发脾气,说:“所书无误,医之誉,无过于此者。彼果为名医,必知其义。”且补署落款“章炳麟”(太炎之名),以坚其信。富商不得已,将书法制匾奉送。医者收到后,喜出望外,高悬于厅堂。原来《史记》中的扁鹊,姓秦名越人,《史记正义》引《黄帝八十一难序》云:“秦越人与轩辕时扁鹊相类,仍号之为扁鹊”,已经是“第二扁鹊”了,故誉某医为“第三扁鹊”并没有错。章太炎满腹经纶,焉能不知此等学问。