

## 方药研究

左归降糖灵对实验性糖尿病大鼠  
脂质过氧化损伤的影响邓奕晖<sup>1</sup> 王天明<sup>2</sup> 喻 嵘<sup>1</sup> 李定祥<sup>1</sup> 陈大舜<sup>1</sup> 易法银<sup>1</sup>

**摘要** 观察了左归降糖灵对小剂量链脲佐菌素和高热量饲料诱发的糖尿病大鼠血和肾组织中丙二醛(MDA)含量、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活性、超氧化物歧化酶(SOD)活性的影响,并与愈三消、达美康组对照。结果表明,左归降糖灵有明显的降低血清MDA含量( $P<0.01$ ),提高全血及肾组织中GSH-PX活性( $P<0.05$ ),提高红细胞及肾组织中SOD活性( $P<0.05$ )的作用。提示左归降糖灵可对抗实验性糖尿病大鼠的脂质过氧化对机体的损伤。

**主题词** 糖尿病,实验性/中医药疗法 @ 左归降糖灵 脂质过氧化作用/药物作用

脂质过氧化物对机体的损伤在糖尿病的发病及其并发症中起着重要的作用<sup>[1]</sup>。近年来,中药抗脂质过氧化损伤的作用得到了广泛的研究。左归降糖灵是我室研究的一种治疗Ⅱ型糖尿病的纯中药制剂。在前期的临床和动物实验研究中证明该药对Ⅱ型糖尿病有良好的降糖效果<sup>[2,3]</sup>。本实验试图从脂质过氧化损伤及其酶保护的角度探讨左归降糖灵对链脲佐菌素(STZ)及高热量饲料所致实验性糖尿病大鼠血和肾组织中的MDA含量,GSH-PX活性和SOD活性的影响。

### 1 材料与方法

1.1 实验动物:选用健康SD大鼠,雌雄各半,3月龄,体重100~180g,由本院实验动物研究中心提供。

1.2 药物:中药材购自本院专家门诊部,鉴定后洗净药材,以10倍重蒸馏水加热提取两次,水煎液合并,过滤,浓缩至每毫升含2g生药的药液,冰箱保存,实验时用蒸馏水配成所需浓度。对照药愈三消由吉林辉南生化药业有限公司生产,卫药准字Z-31号,每片含生药0.4g;达美康由法国施维雅药厂和天津华津制药厂合作生产,卫药准字J-11号,80mg/片。造模用药链脲佐

菌素(streptozocin),美国Sigma公司产品。

1.3 主要试剂及仪器:四乙氧基丙烷(TEP),分析纯、英国Fluka公司产品;5,5'-二硫对硝基苯甲酸(DTNB),英国Fluka公司产品;硫代巴比妥酸,分析纯,上海化工厂提供;还原型谷胱甘肽(GSH),上海酵母厂提供;邻苯三酚(PPA),分析纯,遵义市第二化工厂产品,长沙生化制药厂分装。GL20A-SM型全自动高速冷冻离心机,湘西仪器仪表总厂科学仪器厂生产;UA-754分光光度计,上海第三分析仪器厂生产;YQ-3电动匀浆机,江苏江阴科研器械厂生产。

1.4 实验方法:将SD大鼠60只,随机分为正常组(10只),药物造模组(50只),造模方法参考刘永玉的方法<sup>[4]</sup>,并加以改进。模型组以高热量饲料(10%花生油、10%猪油、15%炼乳、65%普通饲料)喂养6周以后,禁食不禁水14小时,然后腹腔注射STZ40mg/kg(STZ溶于0.05mol/L柠檬酸缓冲液中,配成浓度为10%,pH为4.4的溶液,用时新鲜配制)。正常组喂普通饲料6周后,禁食14小时,然后腹腔注射一定量生理盐水。造模大鼠腹腔注射1%STZ72小时后,做空腹血糖及葡萄糖耐量试验,将空腹血糖值 $>10\text{mmol/L}$ 或葡萄糖2小时后血糖值 $>15\text{mmol/L}$ 的大鼠纳入实验,按体重及血糖值分组,随机分为模型组,左归降糖灵治疗组,愈三消组,达美康组。正常组同时测空腹血糖及葡萄糖耐量试验,之后继续喂以普通饲料,其余四组喂以高热量饲料,同时正常组及模型组以一定量蒸馏水灌胃,左归降糖灵组以1.206g/ml浓度的左归降糖灵药液灌胃,愈三消组以0.086g/ml浓度的愈三消药液灌胃,达美康组以0.72mg/ml浓度的达美康药液灌胃,每组灌胃容量均为10ml/kg,每日灌1次,连续30天。灌胃第15天及30天时,分别作空腹血糖及糖耐量检测。末次给药后禁食12小时,然后用戊巴比妥钠腹腔注射麻醉动物,颈动脉插管取血,取血后处死。分别将血液注入肝素抗凝管和不加抗凝剂的试管中,将前者以0.9%生理盐水洗涤3次,3000rpm离心10分钟,弃上清,分离出红细胞,置离心管中,低温保存,待测;后

1 湖南中医学院,湖南省长沙市韶山路119号(410007)

2 湖南省中医药管理局

收稿日期:1998-02-12

附表 各组血、肾组织中MDA含量、GSH-PX活性及SOD活性的比较( $\bar{X} \pm S$ )

| 组别     | 鼠数 | MDA含量                     |                  | GSH-PX活性     |               | SOD活性                         |                            |
|--------|----|---------------------------|------------------|--------------|---------------|-------------------------------|----------------------------|
|        |    | 血清<br>(nmol/ml)           | 肾组织<br>(nmol/mg) | 全血<br>(u/ml) | 肾组织<br>(u/mg) | 红细胞<br>(u/ml)                 | 肾组织<br>(u/mg)              |
| 正常对照组  | 10 | 6.48±1.71                 | 20.53±11.87      | 20.76±7.29   | 0.29±0.14     | 3577.45±83.09                 | 247.46±82.43               |
| 模型组    | 9  | 15.32±7.77 $\Delta\Delta$ | 29.89±13.41      | 21.76±6.17   | 0.28±0.08     | 2583.73±445.52 $\Delta\Delta$ | 97.23±22.26 $\Delta\Delta$ |
| 左归降糖灵组 | 10 | 7.06±1.14**               | 16.33±4.51       | 31.99±10.9*  | 0.49±0.14**   | 3588.48±620.27**              | 234.87±65.05**             |
| 愈三消组   | 9  | 7.41±1.51**               | 19.66±11.79      | 31.56±9.17*  | 0.42±0.13     | 3533.32±652.26**              | 233.16±87.24               |
| 达美康组   | 10 | 9.13±3.41*                | 25.13±14.12      | 25.89±6.71   | 0.39±0.05     | 3487.50±582.10                | 211.59±65.88**             |

与正常对照组比较,  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$ ; 与模型组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

者以 3000rpm 离心 10 分钟后分离出血清, 吸入离心管低温保存, 待测。处死后迅速取下肾脏, 用冰冷生理盐水洗净残血, 滤纸吸干, 称重, 用 0.85% 的生理盐水按 1 : 9 (W : V) 在冰浴下制成约 10% 的组织匀浆 (电动匀浆器, 在最大功率 300W 的条件下, 间断匀浆 10 分钟, 将匀浆液置低温冷冻离心机中, 以 20000rpm 离心 10 分钟, 取上清液, 置离心管中, 低温保存, 待测。上述过程在较短时间内完成。

1.5 检测项目: 血清及肾组织中 MDA 测定: 采用齐凤菊等改良的八木国夫法<sup>[5]</sup>。全血及肾组织中 GSH-PX 活性的测定: 采用夏奕平等的 DTNB 直接法<sup>[6]</sup>。红细胞及肾组织中 SOD 活性的测定: 方法均采用邻苯三酚自氧化法<sup>[7,8]</sup>。全部实验数据按方差分析进行显著性检验, 并作两两比较, 进行 q 检验。

## 2 实验结果

各组血、肾组织中 MDA 含量、GSH-PX 活性及 SOD 活性比较: 附表表示, 用 STZ 造模后的大鼠血清及肾组织中 MDA 含量增高, 与正常对照组比较, 有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。与模型组比较, 左归降糖灵组大鼠血清中 MDA 含量差异亦有显著性, 达美康与愈三消组亦有同样作用 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。与模型组比较, 左归降糖灵组大鼠 GSH-PX 活性明显升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 愈三消组大鼠全血 GSH-PX 活性亦有明显提高 ( $P < 0.05$ )。与正常对照组比较, 模型组大鼠红细胞及肾组织中 SOD 活性明显下降 ( $P < 0.01$ ), 与模型组比较左归降糖灵组大鼠红细胞及肾组织中 SOD 活性明显增强 ( $P < 0.01$ ), 愈三消亦可显著提高红细胞中 SOD 活性, 达美康对肾组织中 SOD 活性亦有明显提高 ( $P < 0.01$ )。

## 3 讨论

自由基与糖尿病的关系日益受到人们的重视, 脂质过氧化物水平的升高及机体自由基清除酶活性下降可促进病情的发展及并发症的出现。资料表明, II 型糖尿

病患者 MDA 水平明显升高, 经降糖及综合治疗其水平明显下降。MDA 系脂质过氧化物的代谢毒性产物, 其值可反映脂质过氧化水平。II 型糖尿病患者红细胞 SOD 及全血 GSH-PX 活性下降, 机体抗氧化损伤能力减弱。本实验中以 STZ 及高热量饲料诱发的糖尿病大鼠模型其发病状况类似于人类 II 型糖尿病, 造模后的大鼠血清 MDA 含量较正常组明显升高, 红细胞和肾组织中 SOD 活性亦较正常组明显升高, 而红细胞和肾组织中 SOD 活性则较正常组明显降低, 说明糖尿病大鼠可能存在着脂质过氧化对机体的损害。用左归降糖灵治疗后, 能显著降低血清 MDA 的含量, 提高血及肾组织中 GSH-PX 和 SOD 的活性, 愈三消和达美康亦有类似结果, 左归降糖灵与后二者之间没有显著性差异。考虑左归降糖灵治疗 II 型糖尿病在降糖的同时, 还能降低脂质过氧化对机体的损伤。故可望将左归降糖灵运用于糖尿病血管并发症的治疗。

## 4 参考文献

- 唐兰, 朱宜莲, 杨香玖, 等. 非胰岛素依赖型糖尿病血过氧化脂质和抗氧化酶的检测及其临床意义. 临床内科杂志, 1993, 10(2): 19.
- 易法银, 陈大舜, 葛金文, 等. 左归降糖灵对实验性糖尿病的防治作用. 湖南中医学院学报, 1995, 15(2): 44.
- 陈大舜, 易法银, 葛金文, 等. 左归降糖灵治疗糖尿病 33 例. 湖南中医学院学报, 1996, 16(2): 21.
- 刘永玉, 毛良, 莫启忠. 实验性 NIDDM 大鼠模型. 中华内分泌代谢杂志, 1990, 6(2): 115.
- 齐凤菊, 周玖, 陈媛, 等. 血浆丙二醛含量的测定方法——改良的八木国夫法. 第一军医大学学报, 1986, 6(2): 152.
- 夏奕平, 朱莲珍. 血和组织中谷胱甘肽过氧化物酶的测定方法—DTNB 直接法. 卫生研究, 1987, 16(4): 29.
- 徐叔云. 药理实验方法学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 502.
- 陈奇. 中药药理研究方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 951.

注: 本课题为湖南省教委科研课题基金资助 (95) 22 号 107