

桂辛通对糖尿病鼠晶体醛糖还原酶及山梨醇的影响

徐慧媛¹ 郝炜欣¹ 贾力¹ 张克俭¹ 张宏² 孙仁宇² 梁晓春¹ 郭赛珊¹

摘要 为了观察桂辛通对糖尿病大鼠晶体醛糖还原酶(AR)活性及山梨醇(SNS)含量的影响,并探讨其作用机理。我们采用链脲佐菌素(STZ)糖尿病(DM)大鼠模型,给予中药桂辛通灌胃,并以氨基胍作对照,观察了中药桂辛通对大鼠晶体 AR 活性和 SNS 含量的影响。结果,桂辛通治疗后,糖尿病大鼠晶体 AR 活性和 SNS 含量明显降低。与未治疗糖尿病大鼠比较有显著性差异($P<0.01$)。提示桂辛通能改善糖尿病大鼠晶体多元醇代谢,对糖尿病慢性并发症有一定的防治作用。

主题词 糖尿病/中医药疗法 @ 桂辛通

糖尿病的慢性并发症如白内障、神经病变、肾病及视网膜病变等与多元醇代谢途径的激活有密切关系。研究发现,中药桂辛通能够改善糖尿病大鼠坐骨神经多元醇代谢,增快神经传导速度^[1]。我们进一步观察了该药对糖尿病大鼠晶体中醛糖还原酶(AR)活性和山梨醇(SNS)含量的影响,报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物:8 周龄 Wistar 雄性大鼠,购自军事医学科学院实验动物中心,体重 210~250g。

1.2 动物造模:用 0.1mol/L 枸橼酸钠缓冲液(pH4.5)将链脲佐菌素(STZ, Siva 产品)配成 0.45% 的溶液,按 60mg/kg 体重单次腹腔注射。72 小时后取大鼠尾静脉血查空腹血糖(BG)值达 288mg/dl 即被纳入实验。

1.3 药物干预治疗:将纳入实验的 STZ-DM 大鼠平衡喂养 2 周,随机分为 3 组,每组 11 只。(1)DM+桂辛通组;(2)DM+氨基胍组;(3)DM 组。同时以体重、鼠龄相匹配的正常大鼠 11 只作为正常对照组。3 组分别以桂辛通(桂枝、细辛、葛根按 3:1:3 的比例煎水)12.5g/kg,氨基胍 50mg/kg(Sigma 产品)及自来水灌胃,每日 1 次,正常组不做任何处理。每两周查 1 次血糖。8 周末测定所有大鼠 BG、晶体 AR 活性和 SNS 含量。

1.4 观察指标及实验方法

1.4.1 AR 及 SNS 均采用荧光法:主要参照周云平

等报告的方法测定^[2]。主要试剂 NADPH、NAD 为美国 Sigma 公司产品,DL-甘油醛为美国 Aldrich Dhem Co 产品。山梨醇脱氢酶(SDH)为美国 Sigma 产品。用日立 MFP-4 荧光分光光度计测定 NADH 的荧光强度。

1.4.2 BG 采用美国宝灵曼血糖仪测定。

1.4.3 实验结束后将大鼠断头处死,立即取出晶体,冷生理盐水冲洗 3 次,加适量冷 135mmol/L KH_2PO_4 - Na_2HPO_4 缓冲液(pH7.0),剪去多余的结缔组织,在 0~4℃条件下,用中国上海出产的超声波匀浆器制成匀浆(3 分钟内完成,体积 1.5ml/只),行冷冻高速离心获得上清液,测定 AR 的活性和 SNS 含量。

2 结果

2.1 各组大鼠空腹血糖、体重比较:见表 1。治疗 8 周后,各组大鼠体重均较正常对照组减轻($P<0.05$ 或 $P<0.01$);各组间无明显差别(P 均 >0.05)。各组 BG 均明显高于正常对照组(P 均 <0.01);DM+桂辛通组、DM+氨基胍组与 DM 组比较无明显差别($P>0.05$)。

表 1 各组大鼠空腹血糖、体重的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	体重(g)	血糖(mmol/L)
DM+桂辛通组	11	349.8±30.3**	21.12±5.88**
DM+氨基胍组	11	348.6±46.3*	23.95±6.06**
DM 组	10	325.8±26.3**	21.98±5.35**
正常对照组	11	391.3±11.1	7.24±0.45

与正常对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 2 各组 STZ-DM 大鼠晶体 AR 活性、

SNS 含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NADPH(u/g, Hb)	SNS(nmol/g, Hb)
DM+桂辛通组	10	1.79±0.59△△	3.97±1.72△△
DM+氨基胍组	10	2.09±0.85△	4.38±1.85△△
DM 组	10	3.40±1.07**	8.99±3.69**
正常对照组	11	1.55±0.48	3.10±0.80

与正常对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与 DM 组比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

2.2 各组 STZ-DM 大鼠晶体 AR 活性及 SNS 含量比较:见表 2。晶体测定剩余还原型辅酶 I (NADPH) 表示 AR 活性。结果表明糖尿病对照组大鼠晶体 AR 活性、SNS 含量较正常对照组明显升高(P 均 <0.01)。治疗 8 周后,各组大鼠晶体 AR 活性及 SNS 含量均较 DM 组为低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);DM+桂

基金项目:国家中医药管理局基金资助课题(95B141)

1 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院,北京市东城区帅府园 1 号(100730)

2 中国医学科学院中国协和医科大学基础医学研究所

收稿日期:1999-04-02;修回日期:2000-03-20

辛通组和 DM + 氨基胍组比较无显著差异 ($P > 0.05$); 两组与正常对照组比较无显著差异 ($P > 0.05$)。

3 讨论

醛糖还原酶存在于人体神经、红细胞、晶状体、视网膜等组织器官中,高糖状态下,多元醇通路被激活,醛糖还原酶活性增高,导致上述组织细胞中大量山梨醇蓄积,影响细胞正常的功能和结构。有人通过糖尿病患者尸解证实晶体上皮细胞中多元醇含量高于正常人 60 倍^[3],有实验证明白内障空泡期的出现与醛糖还原酶活力升高有关^[4]。在培养基中加入 SOrbinil (醛糖还原酶抑制剂),可以阻止木糖导致白内障。如果在晶状体皮质混浊阶段时,加入 SOrbinil 可使木糖引起的白内障逆转,而且恢复速率与 SOrbinil 剂量有关^[5]。这些现象都提示醛糖还原酶活性升高,山梨醇的蓄积参与白内障的形成,用醛糖还原酶抑制剂可以起到防治山梨醇蓄积的作用。目前国外已有 10 余种醛糖还原酶抑制剂用于实验研究,部分进行了临床研究,证实有改善多元醇代谢作用,但因副作用太大而无法在临床推广使用。因此,从中药中寻找醛糖还原酶抑制剂防治糖尿病并发症成为研究热点。笔者研制的桂辛通在临床治疗糖尿病神经病变取得较好的疗效,并且实验研究证实有抑制糖尿病鼠醛糖还原酶活性及降低山梨醇含量的作用^[1]。为进一步探讨该药对糖尿病鼠晶体多元醇代谢的影响,我们观察了糖尿病大鼠用其治疗后晶体醛糖还原酶活性和山梨醇水平的变化。结果表明,用桂辛通治疗 8 周后,晶体中醛糖还原酶活性和山梨醇水平下降,并且对血糖无明显影响。提示大鼠晶体醛糖还原酶活性和山梨醇含量的改变并非由于血糖的降低,很可能与桂辛通直接抑制醛糖还原酶和降低山梨醇含量有关。

中医认为,糖尿病慢性并发症发病机理多因消渴日久生瘀,瘀血阻滞气血运行,机体组织器官失于精血濡养而导致各种并发症发生,包括糖尿病眼病。根据上述病机特点,我们以活血散瘀,畅通气血为法,组拟了桂辛通。方中桂枝温通阳气,畅流血脉;细辛芳香走窜,散瘀力强;葛根生津增液,可防止细辛、桂枝辛散太过而损及津液,三药合用,使脉通瘀祛,气血土荣,增精养目。药理研究证实,桂枝挥发油能扩张末梢血管,改善微循环,提高微血管供血,桂皮在体外能抑制醛糖还原酶活性;葛根素对大鼠晶体醛糖还原酶有明显的抑制作用^[7],并能改善糖代谢。实验结果证实桂辛通能够改善糖尿病大鼠晶体多元醇代谢,可能对糖尿病慢性并发症糖尿病眼病也有一定的防治作用。

我们选择氨基胍作为阳性对照药,因有报道该药既属于蛋白非酶化抑制剂,同时也能够抑制醛糖还原酶^[6],本实验结果与之一致,而桂辛通组与之比较降低更为明显,但无统计学意义,可能与例数少有关。

参考文献

- 1 梁晓春,郝炜欣,贾力,等. 桂辛通对糖尿病大鼠山梨醇及神经传导速度的影响. 中国中药杂志,1999,24(12):749-751.
- 2 周云平,张家庆. 醛糖还原酶(AR)的荧光光度法测定及其在糖尿病大鼠晶体 AR 测定中的应用. 中华内分泌代谢杂志,1989,5,(3):159-161.
- 3 Gabbay KH. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. N Engl J Med,1973,288(16):831-836.
- 4 Zenon GJ 3d, Abobo CV, Carter BL, et al. Potential use of aldose reductase inhibitors to prevent diabetic complications. Clin Pharm, 1990,9(6):446-457.
- 5 Williamson JR, Chang K, Rowold E, et al. Diabetes - induced increases in vascular permeability and changes in granulation tissue levels of sorbitol, myo - inositol, chiro - inositol, and scyllo - inositol are prevented by sorbinil. Metabolism,1986,35(4 Suppl 1):41-45.
- 6 Williamson JR, Chang K, Frangos M, et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. Diabetes, 1993,42(6):801-813.
- 7 张家庆,周云平. 部分中药或其成分对大鼠晶体醛糖还原酶的抑制作用. 中国中药杂志,1989,14(9):45-47.

小针刀 VCD 光盘出版

小针刀疗法因其有简、便、廉、验的特点而被广泛用于颈椎病、肩周炎、腱鞘炎、四肢疼痛等多种疾病的治疗。由北京北影录音录像公司出版、傅式小针刀发明者付新生主讲的《实用医学技术——小针刀》VCD 光盘(每套两盘)对这一疗法进行了全面系统的介绍。并有具体手法和典型病例的操作演示。为掌握、应用该项技术的临床医务工作者提供了一个直观、便捷的学习途径。该光盘每套 380.00 元。

欲购者请汇款至北京安外大羊坊 2 号红楼 605 室。邮编:100012,联系人:何厚芳。电话:(010)64905820 转 8616 或 8605,13701237225,13801053820。

河北省巨鹿县风湿病专科学校招生

为弘扬祖国传统医学,让更多的医生掌握一技之长,更好地为患者服务,决定面向国内外推广治疗风湿病的新技术。本校研治风湿病多年,在民间秘方的基础上研制出了纯中药制剂追风散、追风丸。本校主要学习类风湿、强直性脊柱炎、无菌性骨坏死、骨质增生、椎间盘突出、妇女产后风等常见疾病的发病机理,辨证论治。重点学习以上丸散的组方。期满发颁印证书,为方便在职医师与边远地区医师学习,特编函授教材,好学易懂,常年函授。并诚寻合作者,详情简章备索。

联系地址:河北省巨鹿县风湿病专科学校,联系人:赵双兴
邮政编码:055250,电话:0319-4338563。

广告批准号:G03 冀 0019 (广告编号:200007-14)