

参地降糖颗粒对高果糖大鼠胰岛素抵抗的影响

王 凌¹ 李秋贵¹ 浦信行² 东浦胜浩² 村上英之² 富坚信彦² 岛本和明² 李文瑞¹

摘要 目的:观察参地降糖颗粒对具有胰岛素抵抗(IR)伴高血压模型高果糖大鼠胰岛素敏感性的影响。方法:用6周龄的雄性SD大鼠,分别以标准餐(正常对照组)和高果糖(实验组)喂养6周,实验组又分为实验对照组和中药实验组;用ATPase染色法对骨骼肌纤维成分进行分析。结果:参地降糖颗粒对高果糖大鼠的收缩压无明显改善作用;对胰岛素敏感性指标有明显提高作用;对两种骨骼肌成分有显著影响,即I型骨骼肌纤维成分增加,II型骨骼肌纤维成分减少。结论:参地降糖颗粒对高果糖大鼠的胰岛素抵抗有明显改善作用,即通过改善骨骼肌纤维成分的变化而提高胰岛素的敏感性,提示胰岛素抵抗产生的机制之一可能是骨骼肌纤维成分的变化。

主题词 胰岛素抗药性 糖尿病/中药疗法 @ 参地降糖颗粒剂

胰岛素抵抗(IR)是近年世界医学界的研究热点,它不是单指某一种疾病,而是指一种异常的病理状态。现代研究已经证明,它是许多临床疾病或病症,尤其是常见的内分泌代谢疾病如糖尿病、高血压病、脂质代谢异常的共同危险因素,而且还是动脉粥样硬化、缺血性心脏病等发病的危险因素^[1]。因此,预防和改善胰岛素抵抗就成为现代医学中非常重要的研究课题。为了能深入了解胰岛素抵抗产生的机理,我们采用正常血糖高胰岛素钳夹(简称GC)法^[2]来探讨研究参地降糖颗粒对IR的影响及机理。

1 对象和方法

1.1 对象:全部实验均用6周龄SD大鼠。在实验之前,让大鼠自由饮水,并以碳水化合物60%、脂肪11%、蛋白29%的标准饲料(东京酵母工业株式会社生产),每天12小时昼夜周期(6~18时)喂养。

1.2 实验方法:先将大鼠分为正常对照组和实验组。正常对照组26只,继续以标准饲料喂养6周。实验组56只,改以果糖66%、脂肪12%、蛋白22%的高果糖饲料喂养6周,并将实验组再分为实验对照组和中药实验组,各28只。在最后2周喂养期间,通过经口投喂法,正常对照组和实验对照组继续分别投以标准饲料和高果糖饲料,而中药实验组则投以参地降糖颗粒,每日3.24g/kg体重。各组每周用tail-cuff法(东京夏

日制作所)测定收缩期血压值。GC法开始(12周)时,所有大鼠用盐酸苯妥英钠(50mg/kg体重)经腹腔麻醉下,对为测定血糖采血用的右颈动脉、为注入胰岛素及葡萄糖的左颈动脉插管。第2天,在觉醒状态下用GC法来评价胰岛素的敏感性。在GC法的实施中,血糖值每7分钟测定1次,同时以12.5%的葡萄糖液持续注入,为维持空腹血糖水平适当调节注入量。在血糖值稳定的GC法最后35分钟间,将葡萄糖注入速度的平均值作为胰岛素敏感性指标M值。GC法结束时,采取测定胰岛素浓度用的血样;随后,麻醉下取大鼠两侧的比目鱼肌,供骨骼肌纤维组成成分研究。

1.3 测定方法:血糖值以葡萄糖氧化还原法,取10μl血样测定;胰岛素浓度用RIA测定;骨骼肌纤维组成成分分析用ATPase染色法^[3],在40倍显微镜下取5个不同视野,将I型、II型纤维细胞分别占整个视野的百分比用计数器计数,取其平均值。

1.4 统计方法:所有数据用平均值±标准差表示。统计学的显著差别以多变量分散分析法,相关关系以回归分析法软件进行判定。

2 结果

2.1 3组体重、血压及空腹血糖比较:表1示,3组体重比较,实验对照组和中药实验组与正常对照组比较差异有显著性($P<0.05$),3组收缩期血压比较,实验对照组和中药实验组与正常对照组比较差异有显著性($P<0.01$)。空腹血糖3组比较差异无显著性($P>0.05$)。

表1 3组大鼠体重、血压及血糖比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	体重(g)	血压(mmHg)	空腹血糖(mg/dl)
正常对照组	26	388±6	129±4	98±6
实验对照组	28	363±7*	139±4**	90±4
中药实验组	28	359±3*	138±4**	92±3

与正常对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

2.2 3组胰岛素敏感性指标M值比较:3组胰岛素敏感性指标值(每分钟mg/kg体重),正常对照组为 15.5 ± 1.0 ,实验对照组 11.5 ± 0.6 ,中药实验组为 14.8 ± 0.4 。实验对照组与正常对照组比较差异有非常显著性($P<0.01$),与中药实验组比较差异有显著性($P<0.05$);而中药实验组与正常对照组比较差异无显著性。也就是说,中药实验组可将实验对照组的M值恢复到接近正常对照组的水平。GC法结束时采血

1 卫生部北京医院瑞东糖尿病中西医结合研治中心,北京市东城区东单大华路1号(100730)

2 日本札幌医科大学内科学部第二讲座

收稿日期:2001-04-30;修回日期:2001-07-23

测定胰岛素浓度($\mu\text{gU/ml}$),正常对照组为 97.3 ± 2.6 ,实验对照组为 97.4 ± 2.5 ,中药实验组为 98.3 ± 2.4 ,3 组比较差异无显著性($P > 0.05$)。

2.3 3 组骨骼肌构成比率比较:表 2 示,实验对照组与正常对照组相比,I 型骨骼肌纤维比率呈显著低值,II 型骨骼肌纤维比率呈显著高值(P 均 < 0.01);中药实验组与实验对照组相比,I 型骨骼肌纤维比率呈显著高值,II 型骨骼肌纤维比率呈显著低值(P 均 < 0.05),但与正常对照组相比差异则无显著性($P > 0.05$)。其中 II 型骨骼肌纤维又分为 II a 型骨骼肌纤维和 II b 型骨骼肌纤维。实验对照组与正常对照组相比,II a 型骨骼肌纤维比率呈显著高值($P < 0.01$),而 II b 型骨骼肌纤维比率差异无显著性;中药实验组与实验对照组相比,II a 型骨骼肌纤维比率呈显著低值($P < 0.05$),II b 型骨骼肌纤维比率差异无显著性,而与正常对照组相比,II a 型骨骼肌纤维比率和 II b 型骨骼肌纤维比率差异均无显著性($P > 0.05$)。

表 2 3 组大鼠骨骼肌纤维构成比率比较(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	I 型	II 型	II a 型	II b 型
正常对照组	26	81.7 ± 1.5	18.3 ± 1.5	18.2 ± 1.3	1.3 ± 0.3
实验对照组	28	$75.0 \pm 1.7^*$	$25.1 \pm 1.7^*$	$24.1 \pm 1.6^*$	1.2 ± 0.7
中药实验组	28	$78.8 \pm 1.1^{\Delta}$	$21.2 \pm 1.1^{\Delta}$	$20.1 \pm 1.5^{\Delta}$	1.1 ± 0.4

与同型正常对照组比较,* $P < 0.01$;与同型实验对照组比较, $\Delta P < 0.05$

2.4 胰岛素敏感性指标 M 值与骨骼肌纤维组成成分的相关关系(图略):各组大鼠的胰岛素敏感性指标 M 值与 I 型骨骼肌纤维比率呈显著正相关($r = 0.57, n = 21, P < 0.01$),而与 II 型骨骼肌纤维比率呈显著负相关($r = -0.57, n = 21, P < 0.01$)。

3 讨论

关于 2 型糖尿病的发病原因到目前为时的研究已表明,与饮食习惯、运动不足、生活环境、肥胖、高龄和遗传等因素有关,但还有至今尚未阐明的因素。最近的研究认为,糖尿病、高血压病、脂质代谢异常、肥胖等疾病与 IR 有关,且明确指出,IR 是这些疾病以及动脉粥样硬化和缺血性心脏疾患的发生、发展的共同背景因子和危险因素。

IR 是亚细胞、细胞组织或机体的一种病理生理状态。“胰岛素抵抗”最早在 1970 年由 Berson 和 Yalow 提出。本意是指“需要超过正常量的胰岛素始能在胰岛素的效应器上产生正常的生理效应”,但现在 IR 的概念则泛指胰岛素在周围组织摄取和清除葡萄糖的作用减低^[4]。大量实验研究证明,机体对胰岛素介导的葡萄糖摄取和处置的抵抗不仅存在于糖尿病中(即为 2 型

糖尿病发病的重要机理之一),而且是存在于多种生理及病理状态之中的一种普遍现象,是多种疾病发病的“共同土壤”和危险因素,且可能成为独立于遗传因素的危险因素^[5]。对于 IR 产生的原因,一部分 2 型糖尿病的发病原因已经证明,是由于遗传导致骨骼肌的摄取和贮藏功能下降;而现代社会由于生活水平的不断提高,营养过剩和运动不足导致肥胖、高血压病、糖尿病等。对于 IR 的治疗包括基本治疗和药物治疗两个方面。作为 IR 改善的代表药物 Troglitazone,通过与多种组织的过氧化酶增殖体激活的受体结合而抑制肝糖的产生和输出,从而达到降血糖和改善高胰岛素血症的作用,但因对肝脏有较大毒副作用,美国和日本对此药的临床应用有非常严格的规定。此外,2 型糖尿病的治疗药物如双胍类、葡萄糖苷酶抑制剂,以及降血压药物如血管紧张素转换酶抑制剂、钙拮抗剂等,还有部分降血脂药物都具有 IR 改善作用。然而,作用机理尚未完全明了,尤其是长期大量应用,其毒副作用相继出现,故不能作为 IR 改善剂而被广泛应用。因此,日本开展了中药对 IR 改善的研究,清心莲子饮、牛车肾气丸在链尿佐菌素糖尿病大鼠及 2 型糖尿病患者的 IR 改善作用已被证明,但机理有待进一步探讨^[6,7]。

本研究是用 IR 的高果糖动物模型,探讨参地降糖颗粒(临床对 2 型糖尿病患者有明确降血糖作用)对 IR 的影响及其作用机理。高果糖大鼠作为具有轻度高血压同时伴有 IR 和高胰岛素血症的模型被广泛应用于实验研究中。实验对照组的胰岛素敏感性指标 M 值呈显著低值,其机制可能与骨骼肌糖摄取功能低下、肝脏糖利用减少、脂质代谢异常的影响等有关^[8],首先实验对照组与正常对照组比较,实验对照组的收缩期血压呈显著性增高,胰岛素敏感性指标 M 值呈显著性低值,与以上所述相吻合。体重方面,实验对照组和中药实验组比正常对照组呈显著性低值,提示实验对照组的 IR 和高血压不是由于肥胖所致。中药实验组能明显提高胰岛素敏感性指标 M 值,与正常对照组比较差异无显著性,提示参地降糖颗粒可以改善 IR;但对实验对照组高值收缩期血压无明显改善作用,说明不是通过降血压而实现的。为了探讨其改善机理,从骨骼肌组成成分进行研究。骨骼肌组织由不同类型的肌肉纤维组成,其中 I 型骨骼肌纤维含肌球蛋白,具有高氧化、低酵解的代谢特点,含有丰富的毛细血管,与胰岛素结合力强,因而具有较强的糖摄取利用能力;II 型骨骼肌纤维与 I 型骨骼肌纤维相反,具有高酵解、低氧化的代谢特点;相对缺乏毛细血管,糖摄取利用能力差。

II 型骨骼肌纤维又分为 II a 型骨骼肌纤维和 II b 型骨

骨骼肌纤维两个亚型,Ⅱa型骨骼肌纤维代谢特点和毛细血管密度相对要好于Ⅱb型骨骼肌纤维。实验结果显示,实验对照组Ⅰ型骨骼肌纤维显著减少,Ⅱ型骨骼肌纤维显著增加,而且胰岛素敏感性指标M值与各组Ⅰ型骨骼肌纤维比率呈显著正相关,与Ⅱ型骨骼肌纤维比率呈显著负相关。参地降糖颗粒能改善骨骼肌纤维组成,显著提高Ⅰ型骨骼肌纤维和减少Ⅱ型骨骼肌纤维,但未恢复至正常。提示参地降糖颗粒对IR的改善,可能是通过对骨骼肌纤维组成成分的改变而发挥作用的。

参考文献

- 1 Reaven GM, Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37(12):1595-1607.
- 2 DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991, 14(3):173-194.
- 3 Armstrong RB, Phelps RO. Muscle fiber composition of the rat hindlimb. *Am J Anat*, 1984, 171(3):259-272.
- 4 Reaven GM, Ho H, Hoffman BB. Attenuation of fructose-induced hypertension in rats by exercise training. *Hypertension*, 1988, 12(2):129-132.
- 5 Tomiyama H, Kushiro T, Abeta H. Kinins contribute to the improvement of insulin sensitivity during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor. *Hypertension*, 1994, 23(4):450-455.
- 6 Tominaga M, Kimura M, Sugiyama K, et al. Effect of seishin-renshi in and *Gymnema sylvestre* on insulin resistance in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Res Clin Prac*, 1995, 29(1):11-17.
- 7 Suzuki Y, Goto K, Ishige A, et al. Effect of gosha-jinki-gan, a kampo medicine, on peripheral tissue blood flow in streptozotocin-induced diabetic rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1998, 20(4):321-328.
- 8 Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, et al. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension*, 1987, 10(5):512-516.

抗溃疡汤治疗消化性溃疡 59 例

黄 英 伟*

消化性溃疡是临床常见病和多发病之一。笔者自拟中药抗溃疡汤治疗消化性溃疡 59 例,并设对照组进行观察比较,现总结如下。

1 临床资料

共 116 例患者随机分为 2 组。治疗组 59 例,男 38 例,女 21 例,年龄 37.40±13.30 岁,胃镜确诊者 19 例,其中胃溃疡 7 例,十二指肠溃疡 12 例;胃钡透确诊者 30 例,其中胃溃疡 12 例,十二指肠溃疡 28 例。对照组 57 例,男 39 例,女 18 例,年龄 32.20±11.32 岁,胃镜确诊 19 例,其中胃溃疡 7 例,十二指肠溃疡 12 例;胃钡透确诊者 38 例,其中胃溃疡 11 例,十二指肠溃疡 27 例。两组临床资料有可比性($P>0.05$)。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗组:抗溃疡汤:黄芪、丹参、白芍、延胡索、枳实、白术、甘草组成。偏热者加蒲公英、连翘;偏寒者加陈皮、砂仁、木香;疼痛加白芍、川楝子;泛酸加海螵蛸、瓦楞子、浙贝母;偏气虚加党参;肾阳虚加巴戟天;阴虚加石斛、百合、沙参,每日 1 剂,水煎服,疗程 4 周。

2.2 对照组:雷尼替丁 0.15g,早晚各 1 次。硫糖铝片 0.75g,每日 3 次,疗程 4 周。

3 疗效标准及结果

治愈:临床症状消失,溃疡病灶由活动期转为疤痕期;好转:临床症状明显减轻,溃疡面积缩小 1/2 以上;无效:临床症状无改善,溃疡无愈合。结果:治疗组 59 例,治愈 28 例(47.

45%),好转 23 例(38.98%),无效 8 例(13.57%),总有效率为 86.43%。对照组 57 例,治愈 23 例(40.35%),好转 22 例(38.6%),无效 12 例(21.05%),总有效率为 78.95%。两组比较疗效差异有显著性($P<0.05$),治疗组为优。

4 典型病例

刘某,男,48 岁,农民,1999 年 11 月 8 日初诊。主诉:胃脘疼痛反复发作已 8 年之久,曾服过雷尼替丁和中药,病状未见明显好转。每因遇寒冷或劳累,胃脘疼痛加剧,喜温喜按,进食则胀,时呕吐清水,时带酸水,暖气时作,大便溏,每日 2~3 次,夜尿频多,四肢欠温,时有腰酸腿软。舌淡边有齿印,苔薄白。脉沉细无力。胃钡透提示,胃小弯有 1 处 0.5cm×0.7cm 溃疡。辨证:脾胃虚寒,脾失健运,胃失和降。治宜健脾补肾,温胃止痛。药用:炙黄芪 20g,党参 15g,丹参 12g,木香 6g,白芍 20g,延胡索 12g,炙甘草 5g,白术 10g,白芍 15g,海螵蛸 12g。5 剂,水煎服,每日 1 剂。11 月 14 日二诊,胃脘疼痛缓解,大便成形,每日 1 次,夜尿减少,食欲增加。守方治疗,再服 5 剂。症状减轻较为明显,胃脘疼痛未见发作,饮食正常,大小便正常,体重增加,体力恢复正常,劳动正常。2000 年 2 月 18 日胃镜复查提示,胃、十二指肠未见异常。随访 1 年,未见复发。

5 讨论

治疗消化性溃疡,在注意到制酸理气外,不可忽视理血,溃疡周围会出现血败瘀阻,治疗时加以活血化瘀,丹参、延胡索可改善微循环,对溃疡愈合有促进作用。运用中医中药辨证治疗消化性溃疡,疗效比西药组佳,显示出中药治疗消化性溃疡具有十分良好的前景。

* 福建省惠安县中医院(362100)

收稿日期:2001-05-06