

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.10.017

温胆汤对高脂饮食诱导的糖耐量受损大鼠脂代谢的影响

马伯艳¹, 宋颖星¹, 郑慧娟¹, 李雨庭¹, 张广庆¹, 牛雯颖², 姜广坤², 肖洪彬^{2*}

(1. 黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江省哈尔滨市香坊区和平路 24 号, 150040; 2. 黑龙江中医药大学教学实验中心)

摘要 目的 观察温胆汤对高脂饮食诱导的糖耐量受损 (IGT) 大鼠血糖和脂代谢的影响。方法 采用高脂饲料连续喂养 20 周建立 IGT 大鼠模型, 将造模成功的 12 只大鼠随机分为模型对照组和温胆汤组各 6 只, 另取 6 只血糖正常大鼠作为正常对照组。正常对照组与模型对照组给予蒸馏水 10 ml/(kg·d) 灌胃, 温胆汤组给予温胆汤溶液 10 ml/(kg·d) 灌胃, 各组均连续灌胃 2 周。检测各组大鼠体重、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、肾周及附睾脂肪重量、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC), 计算脂肪与体重比重、Lee's 指数。结果 与正常对照组比较, 模型对照组体重、餐后 2 h 血糖、肾周及附睾脂肪重量、脂肪与体重比重、Lee's 指数、血清 TC 及 TG 水平均明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型对照组比较, 温胆汤组大鼠的餐后 2 h 血糖、肾周及附睾脂肪重量、脂肪与体重比重、Lee's 指数、血清 TC 及 TG 水平均明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 温胆汤改善 IGT 大鼠疾病状态, 可能与降低 IGT 大鼠餐后 2 h 血糖浓度、减少大鼠脂肪堆积、降低血脂浓度有关。

关键词 糖耐量受损; 温胆汤; 脂代谢; 血糖

糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT) 是正常糖耐量向 2 型糖尿病转化的一个中间环节。流行病学调查显示, 目前我国约有 1 亿的成年糖尿病患者, 而 IGT 患者约有 1.48 亿^[1]。我们前期研究证实, 分消走泄法可降低 IGT 大鼠的餐后 2 h 血糖、血清胰岛素、胰岛素抵抗指数等, 其代表方化痰温胆汤能明显改善高脂诱导的代谢综合征大鼠脂代谢紊乱以及胰岛素抵抗^[2-4]。本研究在前期工作基础上, 观察温胆汤对 IGT 模型大鼠脂代谢的影响。

1 材料与方法

1.1 动物及饲料

SPF 级 7 ~ 8 周龄 SD 雄性大鼠 20 只, 体重 200 ~ 220 g, 由黑龙江中医药大学动物实验中心提供, 实验动物合格证号: SCXK (黑) 2013-004。45% 脂肪热量比高脂饲料、10% 脂肪热量比普通饲料 (批号 1304006) 由江苏美迪森生物医药有限公司生产提供。

1.2 药物

温胆汤: 法半夏 10 g, 竹茹 10 g, 枳实 10 g, 陈皮 15 g, 茯苓 7.5 g, 甘草 5 g, 生姜 5 g, 大枣 5 g。购自黑龙江中医药大学附属第一医院, 上述药材浸泡 30 min, 加水 10 倍煎煮 1 h, 过滤; 药渣再加 8 倍量水煎煮 1 h, 过滤, 将两次过滤后的药液合并浓缩至稠浸膏, 减压、干燥、粉碎得干膏粉。1 g 干膏粉相当于 3.18 g 生药, 实验时将干膏粉制成浓度为 0.188 g/ml 水溶液。

1.3 试剂与仪器

甘油三酯测定试剂盒、总胆固醇测定试剂盒 (中生北控生物科技有限公司, 批号 136361、131601); Lisa300plus 全自动生化分析仪 (法国 Hycel 公司), 强生型微量血糖仪 (德国罗氏公司); TGL-46G 型高速台式离心机 (上海医用分析仪器厂)。

1.4 IGT 模型的建立

参考文献 [5-6], 大鼠适应性喂养 1 周后, 给予高脂饲料喂养, 每 4 周检测大鼠血糖, 连续喂养 20 周。若空腹血糖 < 5.6 mmol/L, 口服葡萄糖耐量试验 2 h 后血糖水平在 7.8 ~ 11.1 mmol/L 之

基金项目: 国家自然科学基金 (81102545); 黑龙江省自然科学基金 (D201263); 黑龙江中医药大学优秀创新人才支持计划

* 通讯作者: hrbxiaohongbin@126.com, (0451) 82193409

间, 即 IGT 造模成功。

1.5 动物分组及给药

将造模成功的 12 只 IGT 大鼠根据餐后血糖和体重区间随机化分组, 分为模型对照组和温胆汤组, 每组 6 只。另外取 6 只血糖正常大鼠作为正常对照组。正常对照组与模型对照组给予蒸馏水 10 ml/ (kg · d) 灌胃, 温胆汤组给予温胆汤溶液 10 ml/ (kg · d) 灌胃, 各组均连续灌胃 2 周。灌胃给药同时, 正常对照组继续喂饲 10% 脂肪热量比普通饲料, 模型对照组和温胆汤组予 45% 脂肪热量比高脂饲料。

1.6 观察指标及方法

末次给药后禁食 12 h, 大鼠水合氯醛麻醉 (0.4 ml/100 g), 称取各组大鼠体重; 颈总动脉取血, 用微量血糖仪检测空腹血糖、餐后 2 h 血糖; 全自动生化分析仪检测血清甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC) 水平; 取大鼠肾周及附睾脂肪秤取重量, 计算脂肪与体重比重、Lee's 指数^[7]。

1.7 统计学方法

数据均用 SPSS 15.0 软件进行统计学分析, 数据用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用方差分析。

2 结果

2.1 各组大鼠体重、空腹血糖、餐后 2 h 血糖水平比较

表 1 示, 模型对照组大鼠体重、餐后 2 h 血糖与正常对照组比较均明显升高 ($P < 0.05$), 空腹血糖比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。给药后温胆汤组大鼠餐后 2 h 血糖较模型对照组明显下降 ($P < 0.01$), 体重及空腹血糖差异无统计意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠体重、空腹血糖、餐后 2 h 血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	体重 (g)	空腹血糖 (mmol/L)	餐后 2 h 血糖 (mmol/L)
正常对照组	6	409.52 ± 25.81*	5.6 ± 0.3	6.9 ± 0.9*
模型对照组	6	460.17 ± 49.71	5.5 ± 0.7	8.5 ± 1.1
温胆汤组	6	451.53 ± 52.69	4.9 ± 0.7	5.9 ± 0.7**

注: 与模型对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2 各组大鼠脂肪重量、脂肪与体重比重、Lee's 指数比较

表 2 示, 模型对照组大鼠肾周及附睾脂肪重量、脂肪与体重比重以及 Lee's 指数与正常对照组均明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 温胆汤组大鼠肾周及附睾脂肪重量、脂肪与体重比重以及 Lee's

指数均较模型对照组明显下降 ($P < 0.05$)。

表 2 各组大鼠脂肪重量、脂肪与体重比重、Lee's 指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	肾周及附睾脂肪重量 (g)	脂肪与体重比重 (%)	Lee's 指数
正常对照组	6	5.2 ± 1.8**	1.27 ± 0.40**	286.5 ± 6.62*
模型对照组	6	24.7 ± 4.4	5.39 ± 1.13	299.6 ± 9.74
温胆汤组	6	16.4 ± 4.1*	3.65 ± 0.81*	287.7 ± 11.51*

注: 与模型对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.3 各组大鼠血清 TC、TG 水平比较

表 3 示, 模型对照组血清 TC、TG 水平与正常对照组比较明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 温胆汤组较模型对照组血清 TC、TG 水平明显下降 ($P < 0.05$)。

表 3 各组大鼠血清 TC、TG 水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	TC	TG
正常对照组	6	0.66 ± 0.15**	0.50 ± 0.11*
模型对照组	6	1.05 ± 0.23	0.74 ± 0.21
温胆汤组	6	0.80 ± 0.19*	0.55 ± 0.14*

注: TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; 与模型对照组比较,

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

温胆汤是中医治疗“邪热与痰湿留连三焦, 三焦气化失司, 而致痰热阻遏之证”的代表方, 临床上常用于治疗代谢综合征、高脂血症、失眠、高血压病、肥胖等疾病^[8]。目前认为, 这类疾病除与肥胖、糖尿病家族遗传史、高血压病等有关外, 与高热量高脂肪的饮食摄入、多坐少动等不良生活习惯所导致的胰岛功能负荷过重更是密切相关^[9]。脂肪组织是胰岛素感受器官, 担当糖和脂肪代谢的重要功能。高脂食物的长期摄入易使过剩的葡萄糖和脂肪酸流入脂肪, 使细胞内氧化应激和小胞体应激增大, 激活炎症性信号通路^[10], 使炎症性免疫蛋白因子增加, 直接抑制胰岛素信号, 导致糖耐量受损和胰岛素抵抗^[11-12]。故减少 IGT 患者脂肪的堆积、抑制脂肪的分化, 可以改善胰岛素抵抗、扭转 IGT 状态^[13]。Lee's 指数是目前评价大鼠肥胖程度的指标, 广泛用于实验研究中^[7]。

本研究结果显示, 温胆汤组大鼠餐后 2 h 血糖与模型对照组比较显著降低, 且给药后的温胆汤组大鼠餐后 2 h 血糖已接近正常对照组大鼠, 说明温胆汤可降低已升高的餐后血糖, 其降糖效果明显。温胆汤组 Lee's 指数、肾周及附睾脂肪重量以及脂肪与体重比重较模型对照组明显下降, 说明温胆汤

具有改善中心性肥胖的作用。并且温胆汤可降低模型大鼠血清 TC、TG 水平,说明该方对于模型大鼠血清血脂紊乱具有改善作用。由上述结果综合分析,推测温胆汤可能通过减少 IGT 大鼠腹部脂肪的堆积,降低 IGT 大鼠损伤脂肪靶点的敏感性,改善其糖脂代谢。综上所述,温胆汤改善 IGT 大鼠疾病状态,可能与降低 IGT 大鼠餐后 2 h 血糖浓度、减少大鼠脂肪堆积、降低血脂浓度有关。

参考文献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [2] 马伯艳,张福利,宋琳,等. 化痰温胆汤对代谢综合征大鼠胰岛素抵抗干预作用的实验研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 28(1): 58-60.
- [3] 马伯艳,张吉芳,张福利,等. 化痰温胆汤治疗代谢综合征 48 例疗效观察 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(1): 72-74.
- [4] 张福利,曹味,马伯艳,等. 化痰温胆汤对代谢综合征大鼠血脂、血压及脂肪细胞因子的干预作用 [J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 28(6): 58-60.
- [5] 夏晓英,陈慎仁,李冬虹,等. 实验性糖耐量异常动物模型的建立 [J]. 汕头大学医学院学报, 2004, 17(3): 161-162.
- [6] 卜石,杨文英,王昕. 长期高脂饲养对大鼠葡萄糖刺激的胰岛素分泌的影响 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(1): 25-28.
- [7] 王艳莉,翟成凯,陈晗,等. 高脂饲料喂养大鼠诱导的脂代谢紊乱对糖代谢及炎症因子的影响 [J]. 卫生研究, 2008, 37(2): 190-193.
- [8] 马伯艳,张福利,田旭升,等. 从脾胃内伤、痰湿瘀热论治代谢综合征 [J]. 中医药学报, 2010, 38(6): 1.
- [9] Ershow AG. Environmental influences on development of type 2 diabetes and obesity: challenges in personalizing prevention and management [J]. J Diabetes Sci Technol, 2009, 3(4): 727-734.
- [10] Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome [J]. J Clin Invest, 2004, 114(12): 1752-1761.
- [11] Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance [J]. Mol Med, 2008, 14(3): 222-231.
- [12] Kamei N, Tobe K, Suzuki R, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance [J]. J Biol Chem, 2006, 281(36): 26602-26614.
- [13] Fleischman A, Shoelson SE, Bernier R, et al. Salsalate improves glycemia and inflammatory parameters in obese young adults [J]. Diabetes Care, 2008, 31(2): 289-294.

Effect of Wendan Decoction (温胆汤) on Lipid Metabolism of Rats with Impaired Glucose Tolerance Induced by High Fat Diet

MA Boyan¹, SONG Yingxing¹, ZHENG Huijuan¹, LI Yuting¹, ZHANG Guangqing¹, NIU Wenying², JIANG Guangkun², XIAO Hongbin²

(1. School Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang province, 150040; 2. Educational Research Center, Heilongjiang University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the effect of *Wendan Decoction* (WDD) on blood glucose of rats with impaired glucose tolerance (IGT) induced by high fat diet and to discuss the possible mechanism. **Methods** The rats were fed for 20 weeks with high fat diet to establish IGT rat models. Then 12 successful models were randomly divided into model control group and WDD group, with 6 rats in each. Another 6 rats with normal blood glucose levels were assigned in normal control group. The normal control group and model control group were given distilled water 10 ml/(kg·d) by gavage, while WDD group was given WDD solution 1.88 g/(kg·d), all for 2 weeks. The body weight, fasting blood glucose, postprandial 2 h blood glucose, perirenal and epididymal fat weight, triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) were tested, and the proportion of fat and weight, as well as Lee's index were calculated for each group. **Results** Compared with those of the normal control group, the weight, postprandial 2 h blood glucose, perirenal and epididymal fat weight, the proportion of fat and weight, Lee's index, serum TG and TC in the model control group were significantly lower ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with those in the model control group, the postprandial 2 h blood glucose, perirenal and epididymal fat weight, the proportion of fat and weight, Lee's index, serum TG and TC in the WDD group were significantly lower ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** WDD could improve the diseased conditions of IGT rats, which may be related to reducing the postprandial 2 h blood glucose, fat accumulation and blood lipid levels.

Keywords impaired glucose tolerance; *Wendan Decoction*; lipid metabolism; blood glucose

(收稿日期: 2014-04-25; 修回日期: 2014-10-07)

编辑: 邓 媛