

参地降糖颗粒对胰岛素抵抗伴高血压模型大鼠 胰岛素敏感性的影响

王 凌 李秋贵

(卫生部北京医院中医科, 北京市东单大华路1号, 100730)

[摘要] **目的** 观察参地降糖颗粒对胰岛素抵抗伴高血压模型大鼠胰岛素敏感性的影响及其作用机制。**方法** 6周龄雄性 SD 大鼠随机分为空白组、模型组、中药组。空白组给予正常喂养, 其余大鼠给予高果糖餐喂养 (FFR) 6周建立胰岛素抵抗伴高血压模型。中药组给予4周参地降糖颗粒 ($3.24 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$); 各组每周测定血压, 12周时以正常血糖高胰岛素钳夹法 (GC 法) 对各组进行胰岛素敏感性指标 M 值的评价; 检测下肢两侧比目鱼肌和上肢两侧长指伸肌中肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的浓度。**结果** 参地降糖颗粒对 FFR 大鼠的 M 值有明显的提高作用 ($P < 0.01$); 对骨骼肌组织中 TNF- α 有明显的降低作用 ($P < 0.01$)。**结论** 参地降糖颗粒对 FFR 大鼠的胰岛素抵抗有显著的改善作用, 其机制可能与降低骨骼肌组织中 TNF- α 含量有关。

[关键词] 胰岛素抵抗; 高血压; 肿瘤坏死因子- α 参地降糖颗粒; 高果糖大鼠

Effects of the Shendi Jiangtang Granule on Insulin Sensitivity in Insulin Resistance Accompanied Hypertension Model Rats

WANG Ling, LI Qiugui

(Beijing Hospital, 100730)

ABSTRACT **Objective** To observed the effect of Shendi Jiangtang Granule (Granule for reducing glucos), on insulin sensitivity in insulin resistance accompanied hypertension model rats and its mechanism. **Methods** Six-week-old male Sprague-Dawley rats were divided into blank group, model group and Chinese medicine group. The blank group were fed with normal rat chow, and the others were fed with fructose-rich chow (FFR). The Chinese medicine group was given Shendi Jiangtang Granule (3.24 g/kg/day). Systolic blood pressure was measured weekly for 6 weeks. Then the euglycemic hyperinsulinemic glucose clamp technique was performed to estimate insulin sensitivity (M value). At the end of the glucose clamp, the soleus and extensor digitorum longus (EDL) muscles were dissected out for determination of the role of tumor necrosis factor- α (TNF- α) by an ELISA assay. **Results** Treatment with Shendi Jiangtang Granule significantly improved the M value in FFR rats ($P < 0.01$); and significantly lowered TNF- α levels in the skeletal muscles ($P < 0.01$). **Conclusion** Chinese medicine Shendi Jiangtang Granule may improve insulin resistance, the effect might be related to reducing TNF- α in the skeletal muscles in hypertensive and insulin resistant fructose-fed rats.

Key Word Insulin resistance; Hypertension; Tumor necrosis factor (TNF)- α Shendi Jiangtang Granule (Granule for reducing glucose); Fructose-fed rats

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是许多常见内分泌代谢性疾病如糖尿病、高血压、脂质代谢异常的共同危险因素, 而且还是在这些疾病的基础上同时伴动脉粥样硬化、缺血性心脏病等并发症^[1]。而具有广泛的生物活性的肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 可能是 IR 发病机制中的重要中介环节^[2-3]。故本研究采用观察 IR 相关指标和 TNF- α 来了解对2型糖尿病患者具有明显降糖作用的参地降糖颗粒^[4]的作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物

6周龄雄性 SD 大鼠43只, 重400g左右, 由日本札幌医科大学动物实验中心提供并喂养, 许可证号: HBFC(日本) 2005-008, 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

(オリエンタル东京酵母工业株式会社) 并每天12h 昼夜周期喂养。

1.2 药物

参地降糖颗粒由山东省中医药研究所制剂一室提供, 批准文号0504113。药物组成: 生晒参6g, 生地黄10g, 葛根12g, 麦冬12g, 何首乌15g, 莪术15g。按1g $\cdot$ 296的浓度制成混悬液备用。

1.3 分组与模型制备

6周龄雄性 SD 大鼠随机分别以空白组13只、模型组16只、中药组14只。除空白组外其他各组给予高果糖餐喂养6周建立胰岛素抵抗伴高血压模型 (简称 FFR)^[5], 高果糖餐成分为果糖66%、脂肪12%、蛋白质22%。造模成功后将非空白组30只分为模型组和中药组。空白组给予标准饲料喂养6周。中药组于第4周起给予参地降糖颗粒 (每日 3.24 g/kg)。

表1 各组大鼠体重、血压、血糖、胰岛素敏感性指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	体重(g)	空腹胰岛素(pmol/L)	空腹血糖(mmol/L)	收缩压(mmHg)	胰岛素敏感性	
						M 值($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dl}^{-1}$)	胰岛素浓度(pmol/L)
空白组	13	388 $\pm$ 10	120 $\pm$ 29	5.1 $\pm$ 0.2	133 $\pm$ 2	15.5 $\pm$ 1.0	772 $\pm$ 123
模型组	16	359 $\pm$ 9*	265 $\pm$ 57*	5.3 $\pm$ 0.2	143 $\pm$ 2*	11.5 $\pm$ 0.6*	765 $\pm$ 52
中药组	14	357 $\pm$ 7 Δ	213 $\pm$ 28	4.9 $\pm$ 0.2	142 $\pm$ 2 Δ	15.0 $\pm$ 0.7	721 $\pm$ 34

注:与空白组比较,* $P<0.01$;与模型组比较, $\Delta P<0.01$

1.4 样本采集与指标测定

各组每周用 tail-cuff 法测定大鼠收缩期血压值(SBP)。10周后,采用正常血糖高胰岛素钳夹(简称GC)法^[6]评价胰岛素的敏感性。在空腹时血糖测定后,分别以25mU/kg的初期和以4mU·kg⁻¹·min⁻¹浓度147min间的连续静脉注入胰岛素U-40,其间血糖值每7min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其注入量。GC法检测中在血糖值稳定的最后的35min间,把葡萄糖注入速度的平均值作为胰岛素敏感性的指标M值。12周后,采取测定胰岛素浓度用的血样,胰岛素浓度是用放射免疫法测定。麻醉下取大鼠两侧的比目鱼肌和长指伸肌,用ELISA法测定骨骼肌TNF- α 的含量。

1.5 统计学方法

采用SPSS 10.0统计软件,计量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数之间的比较用t检验,多样本均数之间的比较用方差分析。

2 结果

2.1 各组大鼠体重、血压、空腹血糖比较

表1示,GC开始时12周的体重:模型组、中药组与空白组比较明显偏低。模型组的SBP与空白组比较明显增高,差异有统计学意义($P<0.01$),但中药组与模型组变化无统计学差异($P>0.05$)。空腹血糖比较3组无统计学差异($P>0.05$)。

2.2 各组大鼠胰岛素敏感性指标M值比较

表1示,与空白组比较,模型组的胰岛素敏感性指标M值明显降低($P<0.01$),与模型组相比中药组明显增高($P<0.01$),与空白组比较无统计学差异($P>0.05$),说明中药组可将模型组的M值恢复到与正常组同等的程度。

2.3 各组大鼠骨骼肌中TNF- α 含量变化比较

表2 各组大鼠骨骼肌中TNF- α 含量比较($\text{pg/g}, \bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	下肢两侧比目鱼肌	上肢两侧长指伸肌
空白组	13	177 $\pm$ 34	206 $\pm$ 33
模型组	16	480 $\pm$ 46*	507 $\pm$ 45*
中药组	14	189 $\pm$ 22	239 $\pm$ 92

注:与空白同骨骼肌组比较,* $P<0.01$

表2示,与空白组相比模型组骨骼肌中TNF- α 含量明显增高($P<0.01$),与模型组比较中药组骨骼肌

中TNF- α 含量明显降低($P<0.01$),但与空白组比较则无统计学差异。

3 讨论

代谢综合征(metabolic syndrome)与代谢性心血管疾病,即高血压、脂代谢异常、糖代谢障碍、冠心病、向心性肥胖等密切相关,IR在代谢综合征发病机制中处于中心地位。体内及体外试验均证明TNF- α 可干扰周围组织胰岛素作用致IR。在糖尿病患者及糖尿病小鼠模型的骨骼肌组织,无论是肌肉组织活检标本还是肌细胞培养,TNF-mRNA表达水平及TNF- α 蛋白水平均明显高于正常对照组,而且细胞对葡萄糖的摄取能力也大大减低,其可能机制为TNF- α 可降低葡萄糖T4的mRNA及其蛋白产物的水平。另外,TNF- α 可抑制胰岛素受体及其信息传递下游物质胰岛素受体底物-1(IRS-1)的磷酸化,从而影响信息传递导致IR^[7]。

现代研究表明,TNF- α 在肥胖2型糖尿病胰岛素抵抗中起关键的作用^[8-9]。鲁瑾的研究结果表明,在高脂饮食导致的胰岛素抵抗动物模型中存在TNF- α 合成和(或)分泌的升高,并与IR相关^[10]。脂源性TNF- α 主要来自于脂肪组织,在IR中的作用近年来备受瞩目。肥胖者TNF- α 在脂肪组织中的mRNA和蛋白质水平、循环浓度均有所增加,造成脂肪组织尤其是内脏脂肪的IR,使其分解增加,循环游离脂肪酸显著升高,引发包括肝脏和肌肉在内的大范围IR。IR在糖尿病血管并发症的产生中亦具有重要意义。有研究表明,伴有血管病变的2型糖尿病患者血清TNF- α 含量明显高于无血管并发症的2型糖尿病患者,提示TNF- α 可能参与或影响2型糖尿病血管并发症的形成^[11]。总之,TNF- α 作为一种作用广泛的细胞因子网络成员,在IR的发生和发展过程中发挥着不容忽视的作用^[12]。

高果糖大鼠FFR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。模型组的胰岛素敏感性指标M值明显降低,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^[13]。本研究结果显示,参地降糖颗粒能明显提高FFR的胰岛素感受性指标M值,达到空白组水平,提示其可以明确改善FFR的胰岛素抵抗性。但对FFR高值收缩期血压无明显改善作用,提示其改善胰岛素抵抗的机制不是通过降压作用。模型组上、下

肢骨骼肌中 TNF- α 含量均明显高于空白组,而参地降糖颗粒能将模型组中升高的 TNF- α 含量降低至空白组的水平,从而提示该药改善 FFR 胰岛素抵抗的机制与降低骨骼肌中 TNF- α 的含量有关。

参地降糖颗粒以生晒参为君药,大补阴阳,益气生津;以生地黄为臣药,滋阴补肾,养血补肝;辅以葛根、麦冬,养阴生津止渴;何首乌滋养肝肾,补益精血,莪术辛温,活血化痰,行气止痛。六药配合,共奏滋补肝肾、益气养阴、活血化痰之效。现代药理研究表明,生晒参、何首乌、生地黄等具有降糖、降血脂,预防和改善动脉粥样硬化的作用,参地降糖颗粒临床多年应用证实具有明显的降糖、降血脂效果。以上的研究提示参地降糖颗粒可能是通过改善胰岛素抵抗而起到降糖、降血脂作用。

参考文献

- [1] Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease [J]. Diabetes, 1988, 37(12): 1595-1607.
- [2] Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link [J]. Diabetes, 1994, 43(11): 1271-1278.
- [3] Peraldi P, Xu M, Spiegelman BM. Thiazolidinediones block tumor necrosis factor- α -induced inhibition of insulin signaling [J]. J Clin Invest, 1997, 100(7): 1863-1869.
- [4] 李秋贵, 孙蓉, 高凤芝, 等. 参地降糖颗粒主要药效学的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2001, 26(7): 488-490.

- [5] DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Diabetes Care, 1991, 14(3): 173-194.
- [6] 李秋贵, 孙蓉, 王凌, 等. 参地降糖颗粒对链脲佐菌素性糖尿病大鼠及正常大鼠胰岛 β 细胞功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, 5(3): 32-35.
- [7] 蒋丽珍. 肿瘤坏死因子- α 诱发胰岛素抵抗的机理 [J]. 国外医学免疫学分册, 1997, 20(5): 311-313.
- [8] 夏邦顺. TNF- α 在伴有血管病变的 NIDDM 患者胰岛素抵抗的意义 [J]. 中国免疫学杂志, 1998, 14(2): 46.
- [9] 王战建, 周亚茹, 王隽, 等. 2型糖尿病血清肿瘤坏死因子 α 水平与胰岛素抵抗的关系 [J]. 临床内科杂志, 2005, 22(8): 558-559.
- [10] 鲁瑾. 高脂饮食诱发胰岛素抵抗后肿瘤坏死因子- α 的改变 [J]. 中国糖尿病杂志, 1999, 7(5): 284-286.
- [11] Walder K, Kantham L, McMillan JS, et al. Tains: a link between type 2 diabetes and inflammation [J]. Diabetes, 2002, 51(6): 1859-1866.
- [12] 张山佳, 丁树哲. 2型糖尿病发病机制研究: 肿瘤坏死因子 α 与胰岛素抵抗的关系 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(7): 114-115.
- [13] Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension [J]. N Engl J Med, 1987, 317(6): 350-357.

(收稿日期: 2009-07-09; 修回日期: 2009-09-21)

[编辑: 行之]

《中医杂志》第四届编辑委员会名单

主任委员 胡熙明

名誉主编 费开扬

主 编 曹洪欣

副主任委员 王永炎 王文中 吕玉波 张大宁 李俊德 李大鹏 费开扬 陈啸宏 杨明会 房书亭 郑守曾
施 杞 徐镜人 曹洪欣 谢阳谷

委员(以姓名笔画为序)

于生龙	于淑芳	马有度	王永炎	王文中	王炳岐	王东生	王 琦	王乃平	王之虹	王 玲	王国庆	王忠和
王喜军	王书臣	王承德	王鱼门	王振邦	邓大学	包文辉	龙致贤	龙济瀛	刘保延	刘红星	向方远	吕玉波
吕志平	孙万珍	孙耀志	孙树椿	阮诗玮	闫希军	吴以岭	吴坤平	张大宁	张之君	张世臣	张孝娟	张承烈
张炳厚	李连达	李大鹏	李俊德	李沈明	李天太	李怀荣	李乾构	肖小河	肖燕军	陈可冀	陈克正	陈贵廷
陈 桦	陈抗生	陈金甫	陈保华	陈啸宏	苏荣彪	杨殿兴	杨世兴	杨卓欣	杨明会	邹节明	林日初	林天东
林立军	拉蒙(西班牙)	房书亭	周岱翰	周宜强	周 然	周超凡	周绍明	周铭心	郑守曾	姚乃礼	施 杞	高思华
胡熙明	费开扬	胡晓军	晁恩祥	赵 松	赵步长	赵树森	徐志伟	徐镜人	索天仁	梁菊生	袁长津	
高文柱	曹洪欣	曹正逵	梅国强	傅世垣	彭 炜	程兆盛	谢阳谷	詹文涛	翟胜利	戴锡孟		

顾问(以姓名笔画为序)

刁跃池	万有生	王绪鳌	王荣和	王绵之	王雪苔	王其飞	王玉川	王一章	韦贵康	邓铁涛	田景福	冯天有
任继学	刘志明	许锦柏	李任先	李炳文	李惠治	李顺成	李振华	何 任	张学文	张奇文	张 琪	吴炳新
吴咸中	沈自尹	陈佑邦	陈彤云	金树滋	庞春生	周仲瑛	赵藕善	胡志祥	姜正谦	贺志光	高 德	殷顺海
唐由之	黄春源	蔡剑前	费淳璐	程莘农	路志正	魏福凯						