

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.17.017

半夏泻心汤对糖尿病胃轻瘫大鼠胰岛素抵抗的影响

徐 萌¹, 王吉娥², 陈继兰², 黄秀深^{2*}, 邱桂兰², 周喜芬²

(1. 成都中医药大学临床医学院, 四川省成都市温江区柳台大道东段 1166 号, 610075; 2. 成都中医药大学基础医学院)

摘要 目的 探讨半夏泻心汤对糖尿病胃轻瘫大鼠胰岛素抵抗的影响及可能作用机制。方法 将 120 只大鼠随机分为空白组 10 只和造模组 110 只。造模组建立糖尿病胃轻瘫大鼠模型, 造模成功的 60 只大鼠随机分为模型组、二甲双胍组 [0.3 g/(kg·d)]、吗叮啉组 [0.005 g/(kg·d)] 及半夏泻心汤高 [1.7 g/(kg·d)]、中 [0.85 g/kg]、低 [0.425 g/(kg·d)] 剂量组各 10 只。连续灌胃 1 周, 测定各组大鼠胃残留率、肠推进率, 胃窦组织胃动素 (MOT)、血管活性肽 (VIP)、生成抑素 (SS) 和 P 物质 (SP) 含量, 空腹血糖 (FGB)、血清胰岛素 (FINS) 及胰岛素抵抗指数 (IRI)。结果 与空白组比较, 模型组大鼠胃残留率及肠推进率, 胃窦组织 VIP、SS、MOT、SP 水平, FGB、IRI 及 FINS 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较, 半夏泻心汤高、中剂量组胃残留率和胃窦组织 VIP 水平明显下降; 半夏泻心汤高、中、低剂量组胃窦组织 SS 水平和给药前后 FGB 水平、IRI 明显下降, 胃窦组织 MOT、SP 水平明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 半夏泻心汤中剂量组肠推进率明显升高 ($P < 0.05$)。结论 半夏泻心汤能缓解糖尿病胃轻瘫大鼠症状, 促进胃肠吸收功能, 降低血糖, 从而改善胰岛素抵抗。

关键词 糖尿病胃轻瘫; 半夏泻心汤; 胰岛素抵抗

糖尿病是一种以高血糖为特征的全身性内分泌疾病, 严重影响患者的健康和生命。糖尿病胃轻瘫是诸多糖尿病并发症中常见的一种。据相关资料显示, 糖尿病胃并发症高达 30% ~ 50%^[1], 其中糖尿病胃轻瘫的发病率就占到 50% ~ 76%^[2], 且症状容易反复, 不易治愈, 其出现的时间往往早于其他并发症, 多数患者因其临床症状较轻而忽视, 持续的胃轻瘫症状会导致消化、吸收不良, 血糖波动性较大, 能加速糖尿病进程的发展。有研究表明, 高血糖是胃轻瘫发生的基础^[3], 血糖的升高又与胰岛素抵抗关系密切。前期研究发现, 半夏泻心汤能缓解胃轻瘫症状, 促进胃肠运动^[4]。本研究主要探讨糖尿病胃轻瘫与胰岛素抵抗之间的关系, 以为临床优化解决胰岛素抵抗问题提供新思路。

1 材料

1.1 实验动物

清洁级 SD 雄性大鼠 120 只, 体重 (200 ± 20) g, 实验动物许可证号: SCXK (川) 2008-24。将大

鼠饲养于 20 ~ 25℃, 相对湿度为 40% ~ 50% 的成都中医药大学动物房, 适应性饲养 1 周。

1.2 药品及试剂

高脂高糖饲料与普通饲料均由成都达硕生物科技有限公司提供。半夏泻心汤组成: 法半夏 12 g, 黄芩 9 g, 干姜 9 g, 人参 9 g, 黄连 3 g, 甘草 9 g, 大枣 4 枚。以上药物加水浸泡 1 h 后煎煮, 最后浓缩成生药浓度为 1 g/ml 的药液, 冷藏备用。链脲佐菌素 (STZ, 溶于 0.1 mol/L 柠檬酸缓冲盐溶液, pH = 4.4), 美国 Sigma 公司, 批号: 119K1591。盐酸二甲双胍, 中美上海施贵宝制药有限公司, 批号: 0912057。吗叮啉片, 西安杨森制药有限公司, 批号: 100303975。半固定营养碳糊, 配制方法: 羧甲基纤维素钠 (国药集团化学试剂有限公司, 批号: F20090302) 10 g 溶于 250 ml 蒸馏水中, 加热搅拌均匀后加入活性碳末 (成都市科龙化工试剂厂, 批号: 20131030) 2 g, 溶解后加蒸馏水配成 300 ml 黑色碳糊。胃动素 (MOT) 试剂盒 (批号: DZE30387)、血管活性肽 (VIP) 试剂盒 (批号: DZE30053)、生成抑素 (SS) 试剂盒 (批号: DZE30042)、P 物质 (SP) 试剂盒 (批号:

基金项目: 四川省教育厅重点资助项目 (2010JY0037)

* 通讯作者: jcb17747@sina.com; (028) 61800225

DZE30621)、血清胰岛素 (FINS) 试剂盒 (批号: DZE30620) 均由上海活乐生物科技有限公司提供。

1.3 实验仪器

血糖仪, 艾科生物技术 (杭州) 有限责任公司; 电子天平, 赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司, 型号: BSA124S; 高速低温离心机, 美国赛默飞世尔公司, 型号: TGL-46G; 全波长多功能酶标测试仪, 美国 Thermo Electron 公司, 型号: 550Microplate Reader; 数显式电热恒温水箱, 上海跃进仪器厂, 型号: GNP-9082。

1.4 动物分组及处理方法

将 120 例 SD 大鼠按照体重分为 10 个区组, 按随机数字表法从 10 个区组里分别选出 1 只, 共 10 只作为空白组, 其余 110 只作为糖尿病胃轻瘫造模组。空白组给予普通颗粒饲料和饮用水喂养; 糖尿病造模组参照文献 [5] 以高脂高糖饲养 2 周后, 禁食 12 h, 称重后按 40 mg/kg 剂量腹腔注射 STZ, 建立 2 型糖尿病胃轻瘫模型。将 60 只造模成功的大鼠按随机数字表分为模型组、二甲双胍组、吗叮啉组及半夏泻心汤高、中、低剂量组各 10 只。分组后第 2 天开始模型组给予生理盐水 10 ml/kg, 二甲双胍组给予盐酸二甲双胍 0.3 g/(kg·d); 吗叮啉组给予吗叮啉片 0.005 g/(kg·d); 半夏泻心汤高、中、低剂量组分别给予生药 1.7、0.85、0.425 g/(kg·d) 半夏泻心汤, 各组均灌胃 1 周。

1.5 观察指标及方法

1.5.1 胃残留率及肠推进率的测定 取材前 12 h 各组动物禁食不禁水, 正式取材时灌入半固体营养糊 30 min 后处死, 剖开腹部, 结扎胃贲门和幽门, 取胃, 用滤纸擦拭干净后称胃全重和胃净重。将幽门至直肠末端完整取出, 不加牵引平铺, 测量肠全长和碳末推进长度, 按下列公式 [6] 计算大鼠胃残留率和肠推进率。胃残留率 (%) = (胃全重 - 胃净重) / 半固体营养糊重量 × 100%; 肠推进率 (%) = 碳末推进长度 / 肠全长 × 100%。

1.5.2 胃窦组织 MOT、VIP、SS 和 SP 含量测定

将取出的胃沿胃大弯解剖, 剪取 1.0 cm × 1.0 cm 组织, 用生理盐水清洗后, 采用酶联免疫法, 严格按照试剂盒要求测定 MOT、VIP、SS、SP 含量。

1.5.3 空腹血糖 (FGB) 测定及降糖率计算 给药前后用剪尾法取血, 利用血糖仪测定 FGB。降糖率 (%) = (给药前 FGB - 给药后 FGB) / 给药前 FGB × 100%。

1.5.4 血清胰岛素 (FINS) 测定及胰岛素抵抗指

数 (IRI) 计算 股动脉取血 5 ml, 静置离心后提取上清液, -80℃ 冰箱保存备用, 严格按试剂盒要求测定。IRI = FGB × FINS / 22.5。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较用 t 检验。

2 结果

2.1 各组大鼠胃残留率及肠推进率比较

表 1 示, 与空白组比较, 模型组胃残留率明显升高, 肠推进率明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与模型组比较, 半夏泻心汤高、中剂量组胃残留率明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 二甲双胍组、半夏泻心汤中剂量组肠推进率明显增加 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠胃残留率及肠推进率比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	胃残留率	肠推进率
空白组	10	24.91 ± 1.06	55.21 ± 1.48
模型组	10	46.63 ± 2.27**	31.32 ± 0.64*
二甲双胍组	10	35.92 ± 1.62	51.57 ± 1.27 ^{△△}
吗叮啉组	10	38.42 ± 2.65	37.64 ± 0.74
半夏泻心汤高剂量组	10	30.21 ± 2.17 ^{△△}	35.82 ± 0.11
半夏泻心汤中剂量组	10	31.49 ± 2.36 [△]	40.33 ± 1.20 [△]
半夏泻心汤低剂量组	10	32.91 ± 2.26	34.06 ± 0.62

注: 与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

2.2 各组大鼠胃窦组织 MOT、VIP、SS 和 SP 水平比较

表 2 示, 与空白组比较, 模型组 SS 及 VIP 水平显著升高, MOT 和 SP 水平显著下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与模型组比较, 各治疗组 SS 水平显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 二甲双胍组、吗叮啉组和半夏泻心汤高、中剂量组 VIP 水平显著降低 ($P < 0.01$), 二甲双胍组及半夏泻心汤高、中、低剂量组胃窦组织中 MOT 和 SP 含量明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.3 各组大鼠 FBG、FINS 和 IRI 比较

表 3 示, 与空白组比较, 模型组给药前后 FGB、IRI 显著升高, FINS 显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 二甲双胍组和半夏泻心汤高、中、低剂量组给药前后 FGB、IRI 显著下降 ($P < 0.01$)。

3 讨论

糖尿病胃轻瘫是糖尿病胃并发症中最常见的一种胃动力障碍表现, 以胃蠕动降低、胃排空延迟、

表 2 各组大鼠胃窦组织 MOT、VIP、SS 和 SP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	SS (pg/L)	VIP (μg/ml)	MOT (μg/ml)	SP (μg/ml)
空白组	10	23.93 ± 7.24	0.48 ± 0.08	0.53 ± 0.04	0.61 ± 0.08
模型组	10	59.20 ± 25.14 ^{**}	0.65 ± 0.16 ^{**}	0.40 ± 0.08 [*]	0.52 ± 0.09 ^{**}
二甲双胍组	10	31.41 ± 8.51 ^{△△}	0.48 ± 0.11 ^{△△}	0.50 ± 0.08 ^{△△}	0.60 ± 0.04 ^{△△}
吗丁啉组	10	39.80 ± 6.62 ^{△△}	0.51 ± 0.08 ^{△△}	0.46 ± 0.07	0.57 ± 0.07
半夏泻心汤高剂量组	10	27.79 ± 7.97 ^{△△}	0.49 ± 0.05 ^{△△}	0.49 ± 0.08 [△]	0.61 ± 0.08 ^{△△}
半夏泻心汤中剂量组	10	33.46 ± 19.85 ^{△△}	0.49 ± 0.11 ^{△△}	0.49 ± 0.09 [△]	0.61 ± 0.08 ^{△△}
半夏泻心汤低剂量组	10	35.56 ± 17.33 [△]	0.58 ± 0.05	0.53 ± 0.09 ^{△△}	0.60 ± 0.04 ^{△△}

注: SS, 生成抑素; VIP, 血管活性肽; MOT, 胃动素; SP, P 物质; 与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 3 各组大鼠 FBG、FINS 和 IRI 比较

组别	鼠数	FBG (mmol/L)		降糖率 (%)	FINS (U/ml)	IRI
		给药前	给药后			
空白组	10	4.47 ± 0.21	4.30 ± 0.26	3.80	5.81 ± 0.04	1.11 ± 0.02
模型组	10	24.20 ± 0.74 [*]	21.79 ± 1.08 [*]	10.42	5.56 ± 0.36 [*]	5.35 ± 0.10 [*]
二甲双胍组	10	23.15 ± 1.01 [△]	12.91 ± 0.77 [△]	44.23	5.74 ± 0.06	3.43 ± 0.06 [△]
吗丁啉组	10	23.54 ± 1.08 [△]	21.11 ± 0.46	10.13	5.64 ± 0.03	5.39 ± 0.14
半夏泻心汤高剂量组	10	24.78 ± 0.83 [△]	14.16 ± 0.94 [△]	42.85	5.60 ± 0.09	3.49 ± 0.90 [△]
半夏泻心汤中剂量组	10	22.63 ± 1.18 [△]	18.10 ± 1.12 [△]	20.17	5.65 ± 0.03	4.53 ± 0.07 [△]
半夏泻心汤低剂量组	10	22.69 ± 0.78 [△]	19.34 ± 1.09 [△]	14.76	5.67 ± 0.03	4.99 ± 0.10 [△]

注: FBG, 空腹血糖; FINS, 血清胰岛素; IRI, 胰岛素抵抗指数; 与空白组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.01$

胃节律紊乱等为主要特点, 以上腹部饱胀、恶心、呕吐和全身症状为主要表现的临床证候群, 属于中医学“消渴”“痞满”的范畴。糖尿病胃轻瘫的发病机制目前尚不清楚, 现代研究认为主要与神经病变、高血糖、胃肠激素变化、Cajal 间质细胞(ICCs)病变等因素有关^[8], 其中高血糖是其主要的基础病因, 而高血糖的发生又与胰岛素抵抗密切相关。

MOT 与 SP 分别是促进胃肠蠕动的重要胃肠肽类激素, VIP 与 SS 分别是抑制胃肠运动及平滑肌运动的重要胃肠肽类激素。VIP 和 SS 能够抑制胃蛋白酶胃泌素等释放, 从而引起胃蠕动功能减弱^[9]。本研究结果显示, 模型组大鼠胃残留率增加, 肠推进时间延长, 表明糖尿病胃轻瘫模型造模是成功的。与空白组比较, 模型组 MOT 和 SP 含量降低, 给药后二甲双胍组和半夏泻心汤各剂量组均有不同程度上升, 提示半夏泻心汤改善糖尿病胃轻瘫的作用可能与调控 MOT 和 SP 有关。与空白组比较, 模型组 VIP 和 SS 增加, 给药后半夏泻心汤各剂量组 SS 水平及半夏泻心汤高、中剂量组 VIP 水平均显著下降, 提示半夏泻心汤能通过降低 VIP 和 SS 水平, 从而改善胃肠运动功能, 减轻糖尿病胃轻瘫症状。

糖尿病病理机制复杂, 有研究发现其最重要发病机制就是胰岛素抵抗和分泌相对不足, 导致体内葡萄糖不能进入细胞进行正常代谢, 从而引起血糖

升高^[8]。本研究结果显示, 与空白组相比, 模型组 FBG、IRI 升高, 二甲双胍组及半夏泻心汤各剂量组 FBG、IRI 明显降低, 以二甲双胍组和半夏泻心汤高剂量组降糖效果最好。另外, 与空白组相比, 模型组 FINS 含量明显降低, 而各治疗组间与模型组比较差异无统计学意义, 说明半夏泻心汤可能不是通过升高胰岛素水平来降低血糖的。

半夏泻心汤辛开苦降, 升清降浊, 可能通过调节脾胃升降功能, 改善胃肠激素水平和血糖水平, 降低胰岛素抵抗。其机制可能有以下几方面: 第一, 胃肠运动减弱导致胃肠吸收功能障碍, 糖类物质不能充分吸收利用, 糖原、蛋白质、脂肪合成减少, 导致体内血糖浓度升高, 使胰岛抵抗增强, 半夏泻心汤干预后, 胃肠运动增强, 胰岛抵抗指数降低。第二, 吗丁啉对 VIP 和 SS 有调节作用, 但对 MOT 和 SP 调节无效, 而二甲双胍和半夏泻心汤对其有较大影响。研究发现, SS 除可抑制胃蛋白酶、多种胃肠道激素的分泌以及胃肠道运动和吸收功能^[9], 并通过抑制胃窦自发性和胃动素介导的胃运动^[9]。SS 还可以抑制生长激素、促进胰岛素、胰高血糖素的分泌, 对胰岛细胞起到保护作用^[10]。

综上所述, 糖尿病胃轻瘫的产生可能是导致胰岛素抵抗发生的因素之一, 也可能是对胰岛细胞的反馈性保护。本研究结果显示, 半夏泻心汤能改善胃肠运动, 缓解糖尿病胃轻瘫症状, 促进胃肠吸收

功能,降低血糖,从而改善胰岛素抵抗。因此,半夏泻心汤改善胰岛素抵抗的作用机制可能与降低 VIP、SS 水平和升高 MOT、SP 水平,改善胃轻瘫症状有关。

参考文献

- [1] Horowitz M, Donovan D, Jones KL, et al. Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment [J]. Diabet Med, 2002, 19(3): 177-194.
- [2] 顾凯时. 糖尿病学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 502-514.
- [3] 蓝宇, 柯美云, 朱朝晖, 等. 糖尿病不同阶段胃运动功能的临床研究 [J]. 中华消化杂志, 2001, 21(12): 716-719.
- [4] 邱桂兰, 黄秀深, 张丰华, 等. 半夏泻心汤对糖尿病大鼠糖原合成及 GLUT4 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 207-209.

- [5] 张丰华, 孙香娟, 邱桂兰, 等. 半夏泻心汤对糖尿病胃轻瘫大鼠胃动力调控机制的研究 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 4-6.
- [6] 姚东英, 刘菲. 糖尿病胃轻瘫发病机制的研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2011(1): 16-17, 47.
- [7] 钱家鸣, 李景南. 加深与拓展对胃肠肽类激素的研究—钱家鸣 [J]. 中华消化杂志, 2005, 25(4): 193-194.
- [8] 承云鹰, 李爱民, 崔世高. 半夏泻心汤调节小鼠小肠运动功能的实验研究 [J]. 湖北中医学院学报, 1999, 1(1): 49-50.
- [9] Farthing MJ. The role of somatostatin analogues in the treatment of refractory diarrhea [J]. J Digestion, 1996, 57(1): 107-113.
- [10] Pan Q, Li DG, Lu HM, et al. Relationship between somatostatin receptors and activation of hepatic stellate cells [J]. Chinese Medical Journal, 2004, 117(11): 1665-1669.

Impact of *Banxia Xiexin Tang* (半夏泻心汤) on Insulin Resistance in Diabetic Gastric Paralysis Rats

XU Meng¹, WANG Ji'e², CHEN Jilan², HUANG Xiushen², QIU Guilan², ZHOU Xifen²

(1. Clinical Medical College of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan Province, 610075; 2. Basic Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To discuss the impact of *Banxia Xiexin Tang* on insulin resistance in diabetic gastric paralysis rats and the possible mechanism. **Methods** Totally 120 rats were randomly divided into blank group (n = 10) and DM modeled group (n = 110). In DM model group, DM models were established by intraperitoneal injection of streptozotocin (40 mg/kg). Sixty successfully modeled rats were randomly divided into model group, metformin group (0.3 g/kg), domperidone group (0.005 g/kg), *Banxia Xiexin Tang* high dose group (1.7 g/kg), middle dose group (0.85 g/kg) and low dose group (0.425 g/kg), 10 rats in each group, by gavage continuously for 1 week. Detected gastric residual rate, alvine pushing rate, content of motilin (MOT), vasoactive peptide (VIP), somatostatin (SS) and substance P (SP) in gastric antrum, fasting blood glucose (FGB), serum insulin (FINS) and insulin resistance index (IRI). **Results** Comparing with blank group, gastric residual rate, alvine pushing rate, content of VIP, SS, MOT and SP in gastric antrum, FGB, IRI and FINS of rats in model group had significant difference ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Comparing with model group, gastric residual rate and content of VIP in gastric antrum in *Banxia Xiexin Tang* high and middle dose groups decreased obviously; SS in gastric antrum, FGB and IRI in *Banxia Xiexin Tang* high, middle and low dose groups decreased obviously while content of MOT and SP in gastric antrum increased obviously ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); alvine pushing rate in *Banxia Xiexin Tang* middle dose group increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** *Banxia Xiexin Tang* could promote the recovery of gastrointestinal motility of DM rats, which may related to decreasing blood glucose, improving insulin resistance and gastrointestinal hormones.

Keywords diabetic gastric paralysis; *Banxia Xiexin Tang*; insulin resistance

(收稿日期: 2014-10-21; 修回日期: 2015-01-07)

编辑: 王利芬