

· 方药研究 ·

消癥通络中药对糖尿病肾病大鼠胃排空的影响

孙玉凤¹ 陈志强² 张江华² 王会青² 赵雯红² 裴国超² 尹志炜² 李玉梅²

(1. 河北医科大学第二医院消化内科, 河北省石家庄市和平西路215号, 050000; 2. 河北医科大学中西医结合研究所)

[摘要] **目的** 观察消癥通络中药对糖尿病肾病大鼠胃排空的干预作用并探讨其可能机制。**方法** 选择雄性SD大鼠50只, 随机分为空白组、模型组、中药低剂量组、中药中剂量组、中药高剂量组, 用左肾切除术加腹腔注射链脲佐菌素制作糖尿病肾病模型, 中药低、中、高剂量组分别灌服消癥通络中药5.29g/(kg·d)、10.58g/(kg·d)、21.16g/(kg·d), 空白组、模型组大鼠灌服相当剂量的生理盐水, 连续6周。实验结束测定胃排空率、血清瘦素、胰高血糖素水平。**结果** 与空白组比较, 模型组大鼠胃排空率明显下降($P < 0.05$), 血清瘦素、胰高血糖素水平明显升高; 与模型组比较, 消癥通络中药能明显改善糖尿病肾病大鼠胃排空, 明显降低大鼠血清瘦素、胰高血糖素水平($P < 0.05$); 血清瘦素、胰高血糖素水平与胃排空率呈明显负相关。**结论** 消癥通络中药能明显改善糖尿病肾病大鼠胃排空功能, 其机制可能与降低大鼠血清瘦素、胰高血糖素水平有关。

[关键词] 消癥通络中药; 糖尿病肾病; 胃排空; 瘦素; 胰高血糖素

Effect of Chinese Medicines Resolving Masses and Dredging Meridians on Gastric Emptying of Rats with Diabetic Nephropathy

SUN Yufeng¹, CHEN Zhiqiang², ZHANG Jianghua², WANG Huiqing², ZHAO Wenhong², PEI Guochao², YIN Zhiwei², LI Yumei²

(1. The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000; 2. Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, Hebei Medical University)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect and possible mechanism of the Chinese medicines resolving masses and dredging meridians on gastric emptying of rats with diabetic nephropathy. **Methods** Eighty SD male rats were randomly divided into 5 groups: control group, model group, low dose treated group, middle dose treated group, and high dose treated group. Models of diabetes were induced by removing the left kidney and injecting streptozotocin (STZ) solution into abdominal cavity. The rats in the treated groups were given Chinese medicines 5.29g/(kg·d), 10.58g/(kg·d), and 21.16g/(kg·d) respectively by intragastric administration, while the rats in the control and model groups were administered the same dose normal saline for 6 weeks. Gastric emptying rate, plasma leptin, and glucagon were detected at the end of the experiment. **Results** Compared with the control group, the gastric emptying rate in the model group was significantly lowered ($P < 0.05$), the level of leptin and glucagon was significantly increased. Compared with the model group, the Chinese medicines could significantly improve the gastric emptying rate and decrease the level of leptin and glucagon ($P < 0.05$). There was a clear negative correlation among the level of leptin, glucagon and the gastric emptying rate. **Conclusion**

The Chinese medicines could significantly improve the gastric emptying rate of the rats with diabetic nephropathy. Its possible mechanism might be related to decrease of the plasma leptin and glucagon.

Key Words Chinese medicines resolving masses and dredging meridians; Diabetic nephropathy; Gastric emptying; Leptin; Glucagon

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病常见的慢性并发症,临床上尤其是长期血糖控制不佳时发病率高,严重影响患者的生活质量。其并发胃病(糖尿病胃病, DG)的发病率约为50%^[1],以胃动力障碍、排空延迟为主要表现。DN患者DG发病率更高,目前临床上西医治疗DG多采用吗丁啉等促胃动力药,但疗效欠佳。近年来中医药治疗DG取得较好疗效,但对其作用机制尚未完全明确,且针对糖尿病肾病伴发糖尿病胃病的研究甚少。本研究旨在通过观察消癥通

络中药对糖尿病肾病大鼠胃排空及瘦素(Leptin)、胰高血糖素(Glucagon)的影响,探讨消癥通络中药对糖尿病胃病胃排空的干预作用及其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF级雄性SD大鼠50只,体重(250±20)g,由河北医科大学实验动物中心提供,实验动物许可号:SCXK(冀)2008-1-003。

1.2 药物及试剂

消癥通络中药由黄芪15g、积雪草15g、丹参15g、茯苓15g、熟地黄20g、地龙12g、水蛭3g、鳖甲6g、大黄5g、砂仁6g等组成。常规煎煮2次,合并煎液分别浓缩成每

100ml 溶液含50g、100g、200g 生药,所用生药由河北医科大学附属中医院提供;链脉佐菌素(streptozotocin, STZ),购自美国Sigma 公司,批号:S01303;碘^[125I]瘦素(消脂素)放射免疫分析药盒、胰高血糖素放射免疫分析药盒(批号:20081010)均购自北京普尔伟业生物科技有限公司。

1.3 主要仪器

7230分光光度计,由上海精密科学仪器有限公司制造;GC-1200放射免疫计数器,科大创新股份有限公司中佳分公司生产。

1.4 动物造模及分组

实验动物按完全随机方法分为空白组、模型组、中药低剂量组、中药中剂量组、中药高剂量组,每组10只。适应性饲养1周后,分别测定尿蛋白阴性后行左肾摘除术。2周后除空白组外,其余组大鼠腹腔注射1%STZ 40mg/kg,72h 后测血糖 $\geq 16.7\text{mmol/L}$ 为糖尿病造模成功,约3周时间测定糖尿病大鼠24h 尿蛋白定量 $\geq 30\text{mg}$,为糖尿病肾病大鼠模型制备成功^[2]。

1.5 给药方法

造模成功后,中药低、中、高剂量组大鼠分别给予中药5.29g/(kg·d)、10.58g/(kg·d)、21.16g/(kg·d)灌胃,空白组及模型组给予等体积生理盐水灌胃(实验药物剂量换算按体表面积换算^[3]),共6周。

1.6 观察指标及方法

实验期间每天测量1次尾静脉血糖,血糖 $\geq 26.0\text{mmol/L}$ 的大鼠皮下注射适量长效胰岛素(0.5~4U),使血糖维持在16.7mmol/L 以上,并避免酮症,减少死亡。于第6周末,禁食16~24h、禁水2h 后,股动脉取血,处死动物,留取胃组织。

1.6.1 酚红灌胃法检测胃排空^[3] 于第6周末,禁食16~24h、禁水2h 后,予大鼠500mg/L 酚红溶液2ml 灌胃,15min 后处死大鼠,剖腹,结扎贲门和幽门,取出整个鼠胃,沿胃大弯切开,以蒸馏水冲洗胃内容物,定容为20ml。加入20ml 0.5mol/L 氢氧化钠搅拌均匀,静置1h。取5ml 上清液,加入0.5ml 20%三氯乙酸去蛋白,3500r/min 离心10min,取上清液,以分光光度计于560nm 波长处测定吸光度值(实测值),另取2ml 酚红溶液加入18ml 蒸馏水、20ml 0.5mol/L 氢氧化钠、4ml 20%三氯乙酸,搅拌均匀,测定吸光度值(标准酚红吸光度值)。大鼠胃排空率=(1-实测酚红吸光度值/标准酚红吸光度值)×100%。

1.6.2 血清瘦素、胰高血糖素水平测定 于第6周末,禁食16~24h、禁水2h 后,股动脉取血,离心血清,严格按照试剂盒说明书用放射免疫法检测血清瘦素、胰高血糖素水平。

1.7 统计学方法

采用SPSS 13.0统计分析软件处理,计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用单因素方差分析,组间两两比较用 q 检验(SNK 法)。方差不齐者,用秩和检验(K-WH),差别有统计学意义的,进一步采用秩转换的两两比较法。各因素之间的相关性应用直线相关分析。

2 结果

2.1 各组大鼠治疗前后血清瘦素水平比较

表1示,与空白组比较,模型组、中药高剂量组血清胰高血糖素水平升高($P<0.05$);与模型组比较,中药各剂量组血清胰高血糖素水平降低($P<0.05$)。

2.3 各组大鼠治疗前后大鼠胃排空率比较

表1示,与空白组比较,模型组、中药中、高剂量组胃排空率明显降低($P<0.05$);与模型组比较,中药各剂量组胃排空率均升高($P<0.05$)。中药中剂量组与中药高剂量组之间、中药低剂量组与空白组之间比较无统计学差异($P>0.05$)。

表1 各组大鼠血清瘦素、胰高血糖素水平、胃排空率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	瘦素 (ng/ml)	胰高血糖素 (pg/ml)	胃排空率 (%)
空白组	10	1.34±0.27	186.16±59.30	62.20±9.28
模型组	6	4.30±0.92*	407.65±100.99*	20.00±10.06*
中药低剂量组	9	2.57±0.99△	233.07±36.47△	59.22±13.63△
中药中剂量组	9	2.32±0.56*△	258.40±39.67△	46.22±8.79*△
中药高剂量组	9	3.07±1.09*△	270.31±34.79*△	44.00±8.86*△

注:与空白组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,△ $P<0.05$

2.4 各组大鼠治疗前后瘦素、胰高血糖素与胃排空率的相关性分析

对于瘦素与胃排空率、胰高血糖素与胃排空率的相关性分析显示,瘦素与胃排空率呈负相关($r=-0.637, P<0.01$);胰高血糖素与胃排空率亦呈负相关($r=-0.534, P<0.01$)。提示大鼠胃排空率随血清瘦素、胰高血糖素水平的升高而降低,呈负相关。

3 讨论

糖尿病是临床常见病、多发病,病情缠绵难愈,日久可发生多种并发症,其中糖尿病肾病与糖尿病胃病较为常见。糖尿病肾病临床主要表现为蛋白尿,常与糖尿病胃病合并存在;糖尿病胃病以胃动力低下、排空延迟为特点,表现为早饱、饱胀、恶心、呕吐、暖气等症状,临床发病率约为50%^[1]。临床实践发现,一旦发生糖尿病肾病,糖尿病胃病的程度更加严重,目前针对糖尿病肾病伴发糖尿病胃病的病因病机及治疗的研究甚少。

中医学根据糖尿病胃病临床特点,将其归属于“消渴”、“胃胀”、“痞满”、“胃缓”等范畴,临床多从肝气郁结、肝胃不和、肝郁脾虚、痰湿中阻、饮食积滞、脾胃虚

弱、胃阴不足等论治^[5-7]，另有医家从痰瘀辨证应用降浊化痰、活血通络等方法进行治疗^[8-9]。我们根据糖尿病胃病临床表现，依据中医学“久病必虚”、“久病必瘀”、“久病入络”的理论，认为本病病情缠绵，耗气伤阴，气阴两虚为本病基本病机，贯穿整个病程，而病情缠绵日久，瘀血癥积内生，阻于胃络，临床应用消癥通络中药治疗，取得良好疗效。方中黄芪、熟地黄、鳖甲益气养阴，丹参、积雪草、大黄、地龙活血化痰通络，茯苓、砂仁助黄芪健脾益气。诸药配合，标本兼治，共奏益气养阴消癥通络之功。本研究发现，糖尿病肾病模型组大鼠胃排空率与空白组相比明显下降，提示糖尿病肾病大鼠普遍存在胃排空率减低；经消癥通络中药干预后，各组大鼠胃排空率均有明显升高；其中中药低剂量组疗效最佳，明显优于中药中、高剂量组。

糖尿病胃病与多种因素有关，如高血糖、胃肠激素分泌异常、自主神经病变、胃肠平滑肌变性等，胰高血糖素、瘦素是与消化道运动功能有关的胃肠激素，既往研究表明，二者可以通过不同的机制对胃排空起到抑制作用。胰高血糖素是一种经典胃肠激素，可以抑制胃排空^[10]，脑内也有胰高血糖素，对胃排空的影响可能也是抑制性的^[11]，在2型糖尿病中出现胰高血糖素分泌的异常升高，导致餐后血糖的升高^[12]。瘦素是近年来新发现的一种主要由脂肪分泌的脑肠肽，广泛分布于胃、肝等全身各组织器官，具有调节能量平衡和代谢水平等多种生物学作用，许多研究表明，瘦素与糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗均有密切的关系，并可通过中枢和外周作用抑制胃排空，具有促进近端胃舒张和远端胃收缩的双重作用^[10,13]。本研究结果与文献报道相似，糖尿病肾病模型组大鼠与空白组比较，血清胰高血糖素、瘦素水平明显升高，而胃排空明显下降，消癥通络中药各剂量组大鼠血清胰高血糖素、瘦素水平均有明显降低，胃排空率则明显上升；其中，中药低剂量组对血清胰高血糖素疗效最佳。经相关性分析显示血清胰高血糖素、瘦素水平与胃排空功能均呈明显负相关。提示消癥通络中药可以明显改善糖尿病肾病模型大鼠的胃排空功能，其作用机制可能与降低糖尿病肾病模型大鼠血清胰高血糖素、瘦素水平有关。

糖尿病性胃病发病机制复杂，胃肠激素如胰高血糖素、瘦素等在其中起一定作用，消癥通络中药可以明显改善糖尿病胃病大鼠胃动力障碍，其作用机制可能与降低血清胰高血糖素、瘦素水平有关。但其对胃肠激素尤其是对血清胰高血糖素、瘦素的影响是否为其改善胃排空的主要作用机制，有待进一步研究。

参考文献

[1] 韩刚, 李秀钧, 田浩明, 等. 2型糖尿病患者的胃动力学变化及相关因素探讨[J]. 华西医科大学学报, 2001, 32(2): 296—

299.
[2] 邢淑丽, 郑君芙, 黄文政. 单侧肾切除 STZ 诱导糖尿病肾病大鼠动物模型研究[J]. 中国中医急症, 2006, 15(6): 643—644.
[3] 孙敬方. 动物实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 116—125.
[4] Miyamoto Y, Yoneda M, Morikawa A, et al. Gastric neuropeptides and gastric motor abnormality in streptozotocin-induced diabetic rats: observation for four weeks after streptozotocin[J]. Dig Dis Sci, 2001, 46(8): 1596—1603.
[5] 韩兴成. 糖尿病胃轻瘫的中医辨证治疗及体会[J]. 青海医药杂志, 2005, 35(2): 13.
[6] 李玲, 陈文培. 糖尿病的脾胃病因病机探讨[J]. 中医研究, 2007, 20(4): 3—5.
[7] 于丰彦, 周福生, 牛丽华, 等. 糖尿病胃轻瘫中医征候的胃动力相关研究[J]. 国际医药卫生导报, 2009, 15(4): 81—83.
[8] 戎士玲, 李佃贵, 范红梅, 等. 凉润通络中药对糖尿病胃轻瘫患者血清胃泌素及体表胃电图的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(11): 976—978.
[9] 曾娟, 张荣华, 魏春山. 从痰瘀入手治疗糖尿病胃轻瘫机理探讨[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(3): 723—724.
[10] 周吕. 胃肠激素与胃肠动力[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(10): 733—736.
[11] 莫剑忠, 王承党. 胃肠激素对胃运动的调节作用[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(6): 379—381.
[12] 杨蓬, 韩玉麒, 程晓芸, 等. 胰高血糖素与2型糖尿病的相关性研究[J]. 同济大学学报(医学版), 2005, 26(6): 50—53.
[13] 于卫星, 魏良洲. 瘦素与胃排空[J]. 国际消化病杂志, 2007, 27(6): 428—430.

(收稿日期: 2009-07-30; 修回日期: 2009-10-10)

[编辑: 行之]

·来信摘登·

《中医杂志》是我的良师益友

从1983年起, 我开始订阅《中医杂志》, 至今已二三十个年头。因工作和业务的需要, 每期《中医杂志》, 除通读一遍外, 其中的重点或和我近期临床遇到的病例相关部分, 反复学习, 并将其中的内容, 应用于临床, 取得了明显疗效。

2002年, 本地有一老妪, 年逾花甲, 患阳虚恶风症, 炎夏都不敢摘掉头巾, 稍一活动就遍身出汗, 日常越是出汗越怕风, 连续数年, 苦不堪言。诊脉弦大无力, 舌质淡红苔白腻, 口中有淡、酸、苦的感觉, 全身乏力, 眼差, 痛苦面容, 不觉多言, 语音低微, 是一位典型的阳虚重症患者。正当笔者对此病一筹莫展之际, 拜读了《中医杂志》1991年第12期陈瑞春“验方临床运用的体会一文”, 疏方: 黄芪15g, 白术10g, 桂枝10g, 白芍10g, 防风10g, 葛根10g, 炙甘草5g, 生姜3片, 大枣3枚的玉屏风散方加减。先服5剂, 恶风减轻, 情绪好转。先后加减服药20余剂, 病体痊愈, 如今除偶尔胃脘不舒外, 再未发生恶风症状。

一位山区的妇女, 患全身关节疼痛多年, 因少医缺药没有及时治疗, 日常全靠服去痛片止痛, 后来关节逐渐肿大变形, 举步为艰。刻诊: 痛苦面容, 舌苔白腻, 脉弦紧微数, 风湿体征。参考《中医杂志》1983年第6期“当归拈痛汤的外科应用”, 拟方: 当归10g, 羌活10g, 独活10g, 白术10g, 白芍10g, 桂枝6g, 苦参9g, 稀莪草15g, 泽泻10g, 茵陈10g, 没药9g, 甘草6g, 生姜3片, 大枣3枚。7剂水煎服。另用稀莪草20g, 威灵仙15g, 忍冬藤15g, 桑枝20g, 延胡索10g, 用食醋连煎3次, 浓缩药汁500ml, 用口罩浸其药汁, 从肿大的关节处轮流热敷, 每日2~3次。7天后, 症状大为缓和, 能正常活动, 后来以此方加减, 再服10余剂, 基本痊愈。

该证明明学习《中医杂志》, 不仅丰富了笔者们的中医知识, 也给了广大患者带来实惠。

山西省孟县长池镇中兴道村卫生所(045100) 张海旗