

activating hepatic stellate cells by suppressing gene expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 [J]. *Lab Invest*, 2009, 89 (11): 1275-1290.

[14] Okabe H, Yang J, Sylakowski K, *et al.* Wnt signaling regulates hepatobiliary repair following cholestatic liver injury in mice [J]. *Hepatology*, 2016, 64(5): 1652-1666.

[15] Clerbaux L A, Manco R, Leclercq I. Upstream regulators of hepatic Wnt/ β -catenin activity control liver metabolic zonation, development, and regeneration [J]. *Hepatology*, 2016, 64 (4): 1361-1363.

[16] Lehwald N, Tao G Z, Jang K Y, *et al.* β -Catenin regulates hepatic mitochondrial function and energy balance in mice [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(3): 754-764.

糖脂康平颗粒对糖脂代谢紊乱大鼠血糖血脂的作用

刘媛¹, 李茹月¹, 陈玉兴^{2*}, 黄雪君², 曾晓会², 黄丹娥², 甘海宁², 唐洪梅³
(1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405; 2. 广东省中医药工程技术研究院, 广东省中医药研究开发重点实验室, 广东 广州 510095; 3. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405)

摘要: **目的** 观察糖脂康平颗粒(黄芪、女贞子、五味子,等)对糖脂代谢紊乱大鼠的降糖调脂作用。**方法** 大鼠70只,随机留取10只大鼠作为正常对照组,其余大鼠60只尾静脉注射STZ柠檬酸-柠檬酸钠溶液60 mg/kg合并灌胃高脂乳剂10 mL/kg造模。4周后,造模大鼠分为模型对照组,二甲双胍+非诺贝特组,消渴丸+血脂康组,糖脂康平颗粒高、中、低剂量组。各组按剂量灌胃给药4周后,测定各组大鼠空腹血清葡萄糖(GLU)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、胰岛素(INS)、脂联素(ADP)、瘦素(Leptin)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量,评价糖脂康平颗粒作用效果。**结果** 与模型对照组比较,糖脂康平颗粒明显降低糖脂代谢紊乱大鼠血清GLU、TG、TC含量,降低LDL-C、ADP、Leptin、IL-6、TNF- α 水平,并显著升高HDL-C、INS含量。**结论** 糖脂康平颗粒具有较好降糖调脂作用,其作用主要与提高胰岛素水平、降低脂联素和瘦素水平,以及改善体内炎症环境缓解胰岛素抵抗有关。

关键词: 糖脂康平颗粒; 糖尿病; 高脂血症
中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)02-0265-06
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.02.004

Effects of Tangzhi Kangping Granules on the blood sugar and lipid in rats with disordered glucose and lipid metabolism

LIU Yuan¹, LI Ru-yue¹, CHEN Yu-xing^{2*}, HUANG Xue-jun², ZENG Xiao-hui², HUANG Dan-e², GAN Hai-ning², TANG Hong-mei³
(1. Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Guangdong Provincial Engineering Technology Research Institute of TCM, Guangzhou 510095, China; 3. Hospital The First Affiliated to Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT: **AIM** To observe the effects of Tangzhi Kangping Granules (*Astragali Radix*, *Ligustri lucidi Fructus*, *Schisandrae chinensis Fructus*, etc.) on regulating blood sugar and lipid of rats with glucose and lipid metabolism disorders. **METHODS** Among the seventy rats for the trial, ten rats were randomly assigned to normal control group, the other 60 rats were injected with STZ citric acid-sodium citrate solution (60 mg/kg) combined with high-fat emulsion (10 mL/kg) for 4 weeks to be the models of glucose and lipid metabolism disorders. The model rats were divided into model control group, metformin + fenofibrate group, Xiaoke Pills + Xuezhikang group, and

收稿日期: 2017-08-22
基金项目: 广东省科技计划项目(2013B060300034, 2014A070705014, 2015A040404030); 广东省中医药局重点项目(20173002)
作者简介: 刘媛(1993—),女,硕士生,研究方向为中药新药发与安全性评价。Tel: 18824190379, E-mail: liuyuan993@126.com
* 通信作者: 陈玉兴(1971—),男,主任中药师,主要从事中药药理研究工作。Tel: 13360558288, E-mail: cyx89333@qq.com

high, medium and low dose Tangzhi Kangping Granules groups. After 4-week intragastric administration, the rats had their levels of fasting serum glucose (GLU), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipids (LDL-C), insulin (INS), adiponectin (ADP), leptin (Leptin), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) measured. **RESULTS** Compared with the model control group, the rats in high, medium and low dose Tangzhi Kangping Granules groups displayed significantly decreased serum contents of GLU, TG and TC, lowered levels of LDL-C, ADP, Leptin, IL-6, TNF- α , and yet significantly increased levels of HDL-C and INS. **CONCLUSION** Tangzhi Kangping Granules, a blood sugar and lipid regulator may adjust the levels of insulin, adiponectin and leptin, and therefore improves the body's inflammatory environment to alleviate insulin resistance.

KEY WORDS: Tangzhi Kangping Granules; diabetes; hyperlipidemia

我国糖尿病患者数量已超 1.1 亿人,全世界糖尿病患者达 3.82 亿人,2 型糖尿病患者人数约占其中的 90% ~ 95%^[1-3]。2 型糖尿病的主要表现特征是糖脂代谢紊乱,血脂异常在糖尿病病人住院中有 86.7% 的发病率,2 型糖尿病又被称为“糖脂病”^[4,6]。糖尿病合并高脂血症可致并发症发生率增高,具有较高致残致死性。2 型糖尿病合并血脂代谢紊乱临床治疗需要长期用药,临床常用药物仍以西药为主,主要为对症治疗,合并用药不良反应增大,难以满足临床长期用药需要。对于糖脂代谢紊乱等慢性疾患,中医药综合调理更适合疾病长期用药,研发更为安全有效的降糖调脂创新中药新药是预防和治疗 2 型糖尿病合并血脂代谢紊乱的重要任务。糖脂康平颗粒为临床应用多年的有效方剂,具有益气补阴、凉血除浊等功效,临床主要用于 2 型糖尿病合并高脂血症的治疗,取得满意疗效。本研究采用尾静脉注射链脲佐菌素,同时给予高脂饮食诱导大鼠形成糖脂代谢紊乱模型,考察糖脂康平颗粒对模型大鼠的作用并探讨相关机制。

1 材料与仪器

1.1 药品与试剂 糖脂康平颗粒,口服,一次 1 袋,一日 3 次,每袋装 8 g 颗粒,一日 24 g 颗粒(相当于 65 g 生药),由广东省中医药工程技术研究院的中药制剂研究室提供,批号 161013;盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,批号 AAL7656);非诺贝特胶囊(Laboratoires FOURNIER SAS,批号 24429);消渴丸(广州中一药业有限公司,批号 W03073);血脂康胶囊(北京北大维信生物科技有限公司,批号 20151009);Streptozocin (BIOSHARP, Exp2019/05, Sigma S0130);葡萄糖(GLU)测定试剂盒(上海荣盛生物药业有限公司产品,批号 20161105147);甘油三酯(TG)测试盒、总胆固醇(TC)测试盒、

高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测试盒及低密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测试盒(南京建成生物工程研究所产品,批号均为 20161217);大鼠胰岛素(INS)检测试剂盒,大鼠瘦素(Leptin)检测试剂盒、大鼠白细胞介素 6(IL-6)检测试剂盒、大鼠脂联素(ADP)检测试剂盒、大鼠肿瘤坏死因子 alpha(TNF- α)检测试剂盒(天津安诺瑞康生物技术有限公司产品,批号分别为 358r1221、396r1221、385r1221、118r1221、569r1229)。

1.2 动物 SD 大鼠,广东省医学实验动物中心提供,实验动物合格证号 No44007200034234。

1.3 仪器 BS224S 电子天平(德国 SARTORIUS 产品);JJ3000 动物电子秤(G&G 公司产品);3K30 离心机(SIGMA 公司产品);HH-6 数显恒温水浴锅(金坛市富华仪器有限公司产品);-80℃超低温冰箱(美国 Thermo 公司产品);5424 型小型高速离心机(德国 Eppendorf 公司产品);Varsoskan Flash 多功能酶标仪(美国 Thermo 公司产品)。

2 方法

2.1 模型建立^[7] 取 SD 大鼠 70 只,雌雄均用,体质量 180 ~ 220 g,禁食不禁水 24 h 后,随机留取正常对照组 10 只,尾静脉注射柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(0.1 mol/L)5 mL/kg,其余大鼠 60 只同上尾静脉注射 STZ 柠檬酸-柠檬酸钠溶液 60 mg/kg 体质量造模。造模 1 周后,造模大鼠均灌胃高脂乳剂 10 mL/kg,每日 1 次,连续 3 周。

2.2 分组给药 注射 STZ 4 周后各大鼠禁食不禁水 12 h,眼眶静脉丛采血测定血清 GLU、TC、TG。按血糖水平把造模大鼠随机分为 6 组,每组 10 只,分别为模型对照组,二甲双胍+非诺贝特组,消渴丸+血脂康组,糖脂康平颗粒 11.700 g 生药/kg 组、5.850 g 生药/kg 组、2.925 g 生药/kg 组。各给药组均按剂量灌胃给药,每天 1 次,10 mL/kg,

连续 4 周，正常对照组、模型对照组同法灌胃给予等体积蒸馏水。给药期间造模大鼠均同前述灌胃高脂乳剂 10 mL/kg。

2.3 指标检测^[8] 末次给药前 12 h 禁食不禁水，末次给药后 1 h 采集大鼠血液测定血清 GLU、TG、TC、HDL-C、LDL-C、INS、ADP、Leptin、IL-6、TNF-α 含量。

2.4 统计学处理 计量资料以均数加减标准差($\bar{x} \pm s$)表示，采用单因素方差分析(one-way

ANOVA)进行多组间均数的比较，在方差齐时用 SNK 法，在方差不齐时用Dunnett's T3 法，由 SPSS 22.0 软件完成。

3 结果

3.1 给药前各组大鼠血清 GLU、TG、TC 水平 表 1 表明，给药前，与正常对照组比较，各造模组大鼠血清 GLU、TG、TC 均显著升高($P < 0.01$)；与模型对照组比较，给药前各给药组大鼠血清 GLU、TG、TC 均无明显差异($P > 0.05$)。

表 1 给药前各组大鼠血清 GLU、TG、TC 水平 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab. 1 Serum GLU, TG and TC levels of rats in each group before administration ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量	GLU/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)
正常对照组	—	6.921 ± 0.655	2.588 ± 0.516	1.801 ± 0.470
模型对照组	—	32.023 ± 4.469 **	15.179 ± 3.574 **	6.709 ± 2.344 **
二甲双胍 + 非诺贝特组	0.360 g/kg + 0.036 g/kg	32.625 ± 5.560 **	15.809 ± 3.041 **	6.727 ± 2.634 **
消渴丸 + 血脂康组	1.350 g/kg + 0.216 g/kg	31.140 ± 4.598 **	15.931 ± 5.520 **	6.628 ± 2.098 **
糖脂康平颗粒高剂量组	11.700 g 生药/kg	31.876 ± 5.086 **	15.606 ± 2.502 **	6.226 ± 2.893 **
糖脂康平颗粒中剂量组	5.850 g 生药/kg	32.653 ± 6.514 **	15.401 ± 7.156 **	6.599 ± 2.873 **
糖脂康平颗粒低剂量组	2.925 g 生药/kg	33.488 ± 6.836 **	15.963 ± 4.302 **	6.579 ± 3.116 **

注：与正常对照组比较，** $P < 0.01$

3.2 糖脂康平颗粒对糖脂代谢紊乱大鼠血清 GLU、TG、TC 含有量的影响 表 2 表明，给药 4 周后，与正常对照组相比，模型对照组大鼠血清 GLU、TG、TC 的含有量显著升高($P < 0.01$)；与模型对照组比较，二甲双胍 + 非诺贝特组和消渴

丸 + 血脂康组大鼠血清 GLU、TG、TC 的含有量明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，糖脂康平颗粒高、中、低剂量组大鼠血清 GLU、TG、TC 的含有量明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 2 糖脂康平颗粒对糖脂代谢紊乱大鼠血清 GLU、TG、TC 含有量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab. 2 Effects of Tangzhi Kangping Granules on the serum GLU, TG, TC levels of rats with glucose and lipid metabolism disorders ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量	GLU/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)
正常对照组	—	6.809 ± 0.544	1.962 ± 0.389	0.633 ± 0.341
模型对照组	—	41.206 ± 7.994 **	12.405 ± 5.648 **	4.064 ± 1.327 **
二甲双胍 + 非诺贝特组	0.360 g/kg + 0.036 g/kg	26.239 ± 2.407 ##	6.039 ± 2.492 ##	2.381 ± 0.636 ##
消渴丸 + 血脂康组	1.350 g/kg + 0.216 g/kg	33.552 ± 4.970 ##	8.766 ± 1.601 #	2.707 ± 0.901 ##
糖脂康平颗粒高剂量组	11.700 g 生药/kg	29.429 ± 6.114 ##	2.756 ± 0.778 ##	1.254 ± 0.364 ##
糖脂康平颗粒中剂量组	5.850 g 生药/kg	30.368 ± 5.908 ##	8.491 ± 3.672 #	2.063 ± 1.072 ##
糖脂康平颗粒低剂量组	2.925 g 生药/kg	35.227 ± 7.005 #	8.031 ± 5.029 #	2.473 ± 0.538 ##

注：与正常对照组比较，** $P < 0.01$ ；与模型对照组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$

3.3 糖脂康平颗粒对糖脂代谢紊乱大鼠血清 HDL-C、LDL-C 含有量的影响 表 3 表明，给药 4 周后，与正常对照组相比，模型对照组大鼠血清 HDL-C 的含有量无显著性差异($P > 0.05$)，LDL-C 含有量则显著性升高($P < 0.01$)；与模型对照组比较，二甲双胍 + 非诺贝特组和消渴丸 + 血脂康组大鼠血清 HDL-C 含有量明显升高($P < 0.05$)，LDL-C 含有量明显降低($P < 0.01$)，糖脂康平颗粒高、中、低剂量组大鼠血清 HDL-C 含有量明显上升($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，LDL-C 含有量显著下降($P < 0.01$)。

3.4 糖脂康平颗粒对糖脂代谢紊乱大鼠血清 INS、

ADP、Leptin 含有量的影响 表 4 表明，给药 4 周后，与正常对照组相比，模型对照组大鼠血清 INS 的含有量显著降低，ADP、Leptin 的含有量均显著升高($P < 0.01$)；与模型对照组比较，二甲双胍 + 非诺贝特组和消渴丸 + 血脂康组大鼠血清 INS 含有量明显上升($P < 0.01$)，ADP、Leptin 含有量明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，糖脂康平颗粒高、中剂量组大鼠血清 INS 含有量显著升高($P < 0.01$)，Leptin 含有量显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，糖脂康平颗粒高、中、低剂量组大鼠血清 ADP 含有量明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 3 糖脂康平颗粒对糖脂代谢紊乱大鼠血清 HDL-C、LDL-C 含有量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab. 3 Effects of Tangzhi Kangping Granules on the serum HDL-C, LDL-C levels of rats with glucose and lipid metabolism disorders ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
正常对照组	—	1.541 ± 0.484	0.386 ± 0.219
模型对照组	—	1.864 ± 0.502	3.580 ± 1.093 ^{**}
二甲双胍 + 非诺贝特组	0.360 g/kg + 0.036 g/kg	2.699 ± 0.805 [#]	2.183 ± 0.648 ^{##}
消渴丸 + 血脂康组	1.350 g/kg + 0.216 g/kg	2.676 ± 0.730 [#]	2.361 ± 0.537 ^{##}
糖脂康平颗粒高剂量组	11.700 g 生药/kg	2.438 ± 0.453 [#]	1.245 ± 0.464 ^{##}
糖脂康平颗粒中剂量组	5.850 g 生药/kg	3.068 ± 0.617 ^{##}	2.163 ± 1.179 ^{##}
糖脂康平颗粒低剂量组	2.925 g 生药/kg	2.963 ± 0.622 ^{##}	2.568 ± 0.811 ^{##}

注：与正常对照组比较，^{**} $P < 0.01$ ；与模型对照组比较，[#] $P < 0.05$ ，^{##} $P < 0.01$

表 4 糖脂康平颗粒对糖脂代谢紊乱大鼠血清 INS、ADP、Leptin 含有量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab. 4 Effects of Tangzhi Kangping Granules on the serum INS, ADP, Leptin levels of rats with glucose and lipid metabolism disorders ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量	INS/(μg·L ⁻¹)	ADP/(μg·L ⁻¹)	Leptin/(μg·L ⁻¹)
正常对照组	—	2.362 ± 0.725	8.025 ± 1.418	7.386 ± 0.579
模型对照组	—	0.760 ± 0.424 ^{**}	12.214 ± 2.501 ^{**}	8.766 ± 0.347 ^{**}
二甲双胍 + 非诺贝特组	0.360 g/kg + 0.036 g/kg	2.096 ± 0.575 ^{##}	8.758 ± 0.896 ^{##}	8.002 ± 0.526 [#]
消渴丸 + 血脂康组	1.350 g/kg + 0.216 g/kg	1.921 ± 0.631 ^{##}	7.589 ± 1.247 ^{##}	8.114 ± 0.726 [#]
糖脂康平颗粒高剂量组	11.700 g 生药/kg	2.058 ± 0.617 ^{##}	6.554 ± 1.142 ^{##}	7.807 ± 0.678 ^{##}
糖脂康平颗粒中剂量组	5.850 g 生药/kg	1.719 ± 0.574 ^{##}	7.917 ± 2.435 ^{##}	8.045 ± 0.658 [#]
糖脂康平颗粒低剂量组	2.925 g 生药/kg	1.176 ± 0.539	10.348 ± 2.775 [#]	8.361 ± 0.640

注：与正常对照组比较，^{**} $P < 0.01$ ；与模型对照组比较，[#] $P < 0.05$ ，^{##} $P < 0.01$

3.5 糖脂康平颗粒对糖脂代谢紊乱大鼠血清 IL-6、TNF-α 含有量的影响 表 5 表明，给药后，与正常对照组相比较，模型对照组大鼠血清 IL-6、TNF-α 的含有量显著升高 ($P < 0.01$)。与模型对照组比较，二甲双胍 + 非诺贝特组和消渴丸 + 血脂康组大鼠血清 IL-6、TNF-α 的含有量明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，糖脂康平颗粒高剂量组大鼠血清 IL-6 含有量明显降低 ($P < 0.05$)，糖脂康平颗粒高、中、低剂量组大鼠血清 TNF-α 含有量显著降低 ($P < 0.01$)。

表 5 糖脂康平颗粒对糖脂代谢紊乱大鼠血清 IL-6、TNF-α 含有量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab. 5 Effects of Tangzhi Kangping Granules on the serum IL-6, TNF-α levels of rats with glucose and lipid metabolism disorders ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF-α/(ng·L ⁻¹)
正常对照组	—	26.083 ± 7.470	24.402 ± 3.457
模型对照组	—	49.177 ± 14.451 ^{**}	48.170 ± 18.433 ^{**}
二甲双胍 + 非诺贝特组	0.360 g/kg + 0.036 g/kg	24.966 ± 10.800 ^{##}	28.105 ± 3.531 ^{##}
消渴丸 + 血脂康组	1.350 g/kg + 0.216 g/kg	30.751 ± 18.692 [#]	22.870 ± 8.022 ^{##}
糖脂康平颗粒高剂量组	11.700 g 生药/kg	28.635 ± 14.693 [#]	19.990 ± 1.873 ^{##}
糖脂康平颗粒中剂量组	5.850 g 生药/kg	38.864 ± 17.831	25.815 ± 11.052 ^{##}
糖脂康平颗粒低剂量组	2.925 g 生药/kg	36.573 ± 16.100	34.188 ± 16.463 ^{##}

注：与正常对照组比较，^{**} $P < 0.01$ ；与模型对照组比较，[#] $P < 0.05$ ，^{##} $P < 0.01$

4 讨论

我国是当今世界上糖尿病人数最多的国家，《Journal of the American Medical Association》2013 年报道，中国糖尿病患病率 11.6%，美国 11.3%，2 型糖尿病患病人数约占其中的 90% ~ 95%。继心血管病和肿瘤之后 2 型糖尿病已成为第 3 位威胁人们健康和生命的非传染性疾病。高发的 2 型糖尿病并发症是造成糖尿病病患伤残率和死亡率显著升高的主要原因，包括糖尿病脂肪肝、糖尿病周围神经病变和糖尿病足等，其中在糖尿病患者中占大多数合并血脂异常，Udawat 等观察了 500 例糖尿病病人，有高血脂症的患者占 89%^[9]。

糖尿病常伴脂代谢异常，脂代谢异常同时促进糖尿病发展，两者相互存在因果关系。当前人们日益关注神经内分泌免疫网络 (NEIN) 在糖脂代谢紊乱中的作用，NEIN 调节相关研究显示，机体糖代谢和脂代谢的调节功能障碍是导致糖尿病血糖、血脂代谢异常的本质，机体胰岛素水平及其反调激

素水平等是其代谢异常的表现指标之一，NEIN 失调，就会造成糖脂代谢失调，加速加重糖尿病及其并发症发生发展。这是目前探讨最多的神经内分泌调节作用通路^[10]。

临床用药方面，常用的口服降糖药主要有双胍类、磺脲类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、DPP-4 抑制剂以及噻唑烷二酮类等，口服调血脂药主要有他汀类、贝特类、烟酸及其衍生物等，临床用药经常是 2 种联用，甚至是 3、4 种联用，虽然取得一定临床效果，但是毒副反应也成倍增加，对于糖尿病合并高脂血症这种需要长期用药甚至是终身用药的疾病来说，西药长期联用病人难以承受，病人都寄希望于能够选择较为安全有效的中药方剂或中成药。

中医认为，机体糖脂代谢紊乱归属于中医的消渴、脾瘕、痰浊、瘀血、症瘕、积聚等范畴。《内经》中关于脾瘕、痰浊等理论认为，机体脏腑功能失调、津液失于输化失常会造成糖脂代谢紊乱及其相关疾病。脾失健运、肝失疏泄，造成机体气血津液输布及运化失常，导致气滞、痰阻、血瘀产生并发展成为本病。痰湿及瘀血是病理产物，同时又成为致病因素，不断影响气血津液的正常运行，脏腑经络中出现痰湿瘀血，脏腑气血阴阳虚损，最终导致虚实夹杂的糖脂代谢综合征。治法应为健脾益气生津、清肝化浊祛瘀^[11]。

糖脂康平颗粒为临床应用多年的有效验方，来源于《太平惠民和剂局方》黄芪六一汤和《医醇胜义》女贞汤加减，由黄芪 12 g、女贞子 9 g、醋五味子 5 g、桔梗 9 g、石斛 9 g、紫草 9 g、神曲 6 g、红曲 3 g、炙甘草 3 g 组成，方中黄芪补气、女贞子补阴为君，五味子、紫草、石斛生津凉血滋阴为臣，配以神曲、红曲、桔梗健脾消食祛浊为佐药，炙甘草调和诸药为使，全方合用，共奏益气补阴，凉血除浊之功。制剂时按比例取所述黄芪、女贞子、醋五味子、桔梗、石斛、紫草、神曲、红曲、炙甘草，用水提取，提取液滤过，合并，浓缩得清膏，干燥并粉碎成干浸膏粉，加入颗粒剂适用的填充剂，制粒，干燥，即得糖脂康平中药颗粒剂。糖脂康平颗粒组方和功能主治与气血津液病因论相吻合，动物实验表明，糖脂康平颗粒明显降低糖脂代谢紊乱大鼠血清 GLU、TG、TC 含有量，升高 HDL-C 含有量，降低 LDL-C 含有量，升高胰岛素水平，说明其有较好的降血糖调血脂作用，与临床应用效应基本一致。

文献报道脂联素和瘦素均为脂肪组织分泌的激

素，与 IR 密切相关^[12]。脂联素是一种由脂肪细胞特异性分泌脂源性蛋白质，有增强胰岛素敏感性、抗炎、抗高血糖及改善脂质代谢等多种作用^[13-14]。瘦素通过影响中枢调节系统反馈调节食欲和能量消耗^[15]。本实验表明，糖脂代谢紊乱大鼠模型脂联素水平与正常大鼠相比显著上升，与文献报道有所不同，可能与糖脂代谢紊乱大鼠模型短时间高糖高脂状态促进脂联素反馈性升高所致；瘦素水平显著升高，与文献报道基本一致；糖脂康平颗粒可调节脂联素水平和瘦素水平向正常水平方向发展，这可能是糖脂康平颗粒调节糖脂代谢的作用机制之一。

相关研究表明，IL-6、TNF- α 与 2 型糖尿病发生发展密切相关^[16]。IL-6 促进 B 淋巴细胞分化，可与其他细胞因子以及效应分子产生细胞毒作用引起胰岛 β 细胞死亡。TNF- α 参与慢性炎症和多种代谢紊乱，TNF- α 过度表达在胰岛素抵抗中起到重要作用，可造成胰岛素抵抗和高胰岛素血症，TNF- α 水平持续升高伴随着糖尿病的整个发生和发展过程^[17-18]。本实验表明，糖脂康平颗粒明显降低糖脂代谢紊乱大鼠模型血清 IL-6、TNF- α 含有量，提示糖脂康平颗粒可能通过降低 IL-6、TNF- α 含有量这一作用机理而起到改善胰岛素抵抗作用，进而调节机体糖脂代谢。

本实验开展了糖脂康平颗粒降糖调脂效应的初步研究，对更多作用和靶点的探讨还有待进行。

参考文献：

[1] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications[J]. *Nature*, 2001, 414(6865): 813-820.

[2] 徐迎秋. 糖脂平汤颗粒治疗 2 型糖尿病并脂代谢紊乱患者的临床效果[J]. *医疗装备*, 2017, 30(5): 126-127.

[3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版) [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2011, 3(6): 54-109.

[4] McGarry J D. Banting lecture 2001: Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2002, 51(1): 7-18.

[5] 韩丽蓓, 李小玲, 刘金凤. 原发性血脂异常与 2 型糖尿病合并血脂异常中医证素及血脂指标对照研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2007, 18(4): 1-4.

[6] 李建卿, 高齐健. 110 例非肥胖型 II 型糖尿病患者证型与脂代谢紊乱关系[J]. *内蒙古中医药*, 2008, 27(6): 1-2.

[7] 丁云录, 成光宇, 朱光泽, 等. 消渴脂平胶囊治疗 2 型糖尿病高脂血症实验研究[J]. *长春中医药大学学报*, 2016, 32(4): 692-694.

[8] 田 刚, 付雯雯, 周小涵, 等. 心悦胶囊对 2 型糖尿病大鼠血糖及血脂代谢的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32

(15): 3236-3238.

[9] Udawat H, Goyal R K, Maheshwari S. Coronary risk and dyslipidemia in type 2 diabetic patients[J]. *J Assoc Physicians India*, 2001, 49: 970-973.

[10] Besedovsky H, Sorkin E. Network of immune-neuroendocrine interactions[J]. *Clin Exp Immunol*, 1977, 27(1): 1-12.

[11] 刘 立, 庞皓龙, 李站立, 等. 糖脂代谢紊乱相关疾病的中医系列治疗[J]. *内蒙古中医药*, 2009, 21(12): 67-68.

[12] 倪一虹, 庄向华, 黄建安. 不同血糖水平老年人脂联素、瘦素水平及其比值与胰岛素抵抗的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(10): 2008-2010.

[13] 李 远, 章 秋, 刘安诺, 等. 血清瘦素/脂联素比值与 2 型糖尿病患者轻度认知功能障碍相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(8): 928-934.

[14] Une K, Takei Y A, Tomita N, *et al.* Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neuro*, 2011, 18(7): 1006-1009.

[15] Trakhtenbroit M A, Leichman J G, Algahim M F, *et al.* Body weight, insulin resistance, and serum adipokine levels 2 years after 2 types of bariatric surgery[J]. *Am J Med*, 2009, 122(5): 435-442.

[16] 翁 捷, 顿文亮. 黄连苍薏四味方及其配伍对 2 型糖尿病大鼠血糖、血脂及血清炎症因子水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(1): 18-20, 78.

[17] 刘润华, 刘 聪, 刘英敏, 等. 糖尿病患者血清肿瘤坏死因子 α 的水平及临床意义[J]. *中国实用内科杂志*, 1997, 17(5): 2881.

[18] 陈 实, 李承红, 孟庆华. OSAHS 患者胰岛素抵抗指数变化及其与血清炎症因子水平的相关性[J]. *山东医药*, 2017, 57(7): 66-68.

舒胃汤对 FD 肝郁脾虚证模型大鼠胃肠平滑肌 Beclin-1、mTOR、Cx43 蛋白与 mRNA 表达的影响

郭 璇¹, 阳松威¹, 姜苏南¹, 徐 寅², 王小娟^{2*}, 黄琳桂¹, 朱 洁¹
(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007)

摘要: **目的** 通过研究舒胃汤(柴胡、香附、白术, 等)对功能性消化不良(FD)肝郁脾虚证模型大鼠胃窦和幽门区平滑肌中自噬调控基因 Beclin-1、雷帕霉素靶蛋白 mTOR、连接蛋白 Cx43 蛋白与 mRNA 表达的影响, 从自噬与细胞间缝隙连接通道探讨舒胃汤对功能性消化不良的治疗作用及机制。**方法** 取 60 只 Wistar 大鼠随机分为空白组, 模型组, 莫沙必利组(1.37 mg/kg), 舒胃汤低、中、高剂量组(7.67、15.34、30.68 g/kg)。除空白组外, 各组大鼠按复合病因造模法造模 21 d 复制 FD 肝郁脾虚证大鼠模型。于造模结束后第 1 天开始给药, 空白组与模型组大鼠给予等量蒸馏水, 其余各组大鼠按剂量要求灌胃给药, 每天 1 次, 连续给药 14 d。末次给药 2 h 后, 颈静脉放血处死大鼠, 摘取各组大鼠胃窦与幽门组织, Western blot 法检测 Beclin-1、mTOR、Cx43 蛋白表达, RT-qPCR 法检测 *Beclin-1*、*mTOR*、*Cx43* mRNA 表达。**结果** Western blot 结果显示, 舒胃汤低、中、高剂量组 Beclin-1 表达明显降低($P<0.01$), 舒胃汤高剂量组 Cx43 表达明显升高($P<0.05$); RT-qPCR 结果显示, 舒胃汤中、高剂量组 *Beclin-1* 表达明显降低($P<0.01$), *mTOR* 表达明显升高($P<0.01$), 舒胃汤低、中、高剂量组 *Cx43* 表达明显升高($P<0.01$)。**结论** 舒胃汤可通过上调 FD 模型大鼠胃肠平滑肌细胞 *mTOR* mRNA、Cx43 蛋白及 mRNA 表达, 下调 Beclin-1 蛋白及 mRNA 表达, 抑制细胞自噬及增强细胞间缝隙连接治疗功能性消化不良。

关键词: 舒胃汤; 功能性消化不良(FD); 自噬; 缝隙连接; Beclin-1; mTOR; Cx43

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)02-0270-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.02.005

收稿日期: 2017-10-11
基金项目: 国家自然科学基金项目(81373577); 国家自然科学基金青年项目(81403384); 湖南中医药大学青年教师科研基金课题; 湖南省教育厅优秀青年项目(15B181); 湖南省自然科学基金项目(2017JJ3248)
作者简介: 郭 璇(1983—), 讲师, 从事中医内科脾胃病研究。E-mail: 158581042@qq.com
* 通信作者: 王小娟(1955—), 主任医师, 硕士生导师, 从事消化病的研究与治疗。E-mail: 1047610399@qq.com