

山菊降糖胶囊降血糖作用的实验研究

张亚军, 高云艳

(北京中医药大学, 北京 100029)

摘要: 观察山菊降糖胶囊对实验性糖尿病模型动物的作用。结果显示, 山菊降糖胶囊对四氧嘧啶、链脲佐菌素诱导的动物高血糖有降低作用, 能显著减少动物饮水量; 并可对抗肾上腺素引起的动物血糖升高, 而对正常小鼠血糖无明显作用。

关键词: 山菊降糖胶囊; 血糖; 实验性糖尿病

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** D **文章编号:** 1005-9903(2001)03-0038-03

山菊降糖胶囊主要成份为山茱萸(*fructus corni*)和菊苣(*herba cichorii*) (由北京中医药大学沈连生教授鉴定), 具有清热养阴, 补益肝肾, 生津止渴的作用。我们以实验性高血糖动物为模型, 观察了药物对动物血糖的影响。

收稿日期: 2000-09-28

1 材料

1.1 动物 雄性昆明种小鼠, 体重 18~ 22g, 雄性 Wistar 大鼠, 体重 180~ 220g。购自中国医学科学院动物研究中心, 合格证号为医动字第 01-3001 号和医动字第 01-3008 号。

1.2 药品 山菊降糖胶囊: 北京中医药大学制剂教研室提供。优降糖: 批号: 990915, 山东博山制药厂

生产。苯乙双胍片:批号:990862,江苏金坛制药厂生产。盐酸二甲双胍片:北京双鹤药业股份有限公司,批号:990825。四氧嘧啶:北京西中化工厂生产,批号:971201。肾上腺素注射液:西安制药厂生产,批号:990709。链尿佐菌素:美国 Sigma 公司产品。葡萄糖试剂盒:北京北化精细化学品有限责任公司生产,批号 991006。

2 方法和结果

2.1 对正常小鼠血糖的影响 正常小鼠分为 4 组,正常对照组,大、小剂量组,优降糖组。给药组分别灌胃给予山菊降糖胶囊 32g/kg, 16g/kg, 优降糖 15mg/kg, 正常对照组给予同体积蒸馏水,连续 7d。末次给药后 2h,自小鼠眼眶取血,采用葡萄糖氧化酶法测定血糖值^[1](下同)。结果表明,阳性对照药优降糖可显著降低正常小鼠血糖($P < 0.05$),山菊降糖胶囊对其无明显作用(表 1)。

表 1 对正常小鼠血糖的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量(g/kg)	血糖(mmol/L)
正 常	11	—	7.03 ± 1.16
优降糖	11	0.015	5.84 ± 0.87 [#]
大剂量	12	32	7.61 ± 0.98
小剂量	12	16	7.40 ± 1.40

注:与正常组比较[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$ (下同)

2.2 对四氧嘧啶高血糖小鼠血糖和饮水量的影响
模型的建立^[2]:正常小鼠 60 只,禁食不禁水 14h,腹腔注射四氧嘧啶生理盐水液 190mg/kg。另将 10 只小鼠腹腔注射生理盐水,做为正常对照组。72h 后,眼眶取血,测定小鼠血糖值。从 60 只四氧嘧啶诱导的高血糖小鼠中选择血糖值大于 11.1mmol/L,小于 26.0mmol/L 者随机分为四组:模型组,受试药大、小剂量组,降糖灵组。各组动物平均血糖值相差不超过 1.12mmol/L。

给药组分别给予山菊降糖胶囊 32g/kg, 16g/kg, 降糖灵 0.1g/kg, 正常对照组和模型组给等容积的蒸馏水,给药期间每日记录各组动物饮水量,连续 7d。最后一次给药后 2h,自小鼠眼眶取血,测定血糖值。结果显示,造型小鼠血糖值明显升高,模型成立;给药 7d 后,与模型组比较,给药组血糖显著降低,同时动物饮水量明显减少(表 2,表 3)。

2.3 对肾上腺素模型小鼠血糖的影响 取正常小鼠 55 只,随机分为 5 组,正常对照组,肾上腺素模型组,受试药大、小剂量组,优降糖组。给药组分别给

予山菊降糖胶囊 32g/kg, 16g/kg, 优降糖 10mg/kg, 正常对照组和模型组给予等容积的蒸馏水,连续 7d。第 7d 给药 2h 后,除正常对照给外,各组小鼠腹腔注射肾上腺素生理盐水液 30μg/kg, 30min 后自小鼠眼眶取血,测定血糖值。实验表明,小鼠腹腔注射肾上腺素后,血糖显著升高,与正常对照组比较差异非常显著($P < 0.01$)。药物大、小剂量,阳性对照药优降糖均可对抗肾上腺素引起的血糖升高,与模型组比较,差异极显著($P < 0.01$)(表 4)。

表 2 对四氧嘧啶高血糖小鼠血糖的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	n	血糖(mmol/L)	
			给药前	给药后
正 常	—	10	—	6.44 ± 0.78
模 型	—	9	18.04 ± 5.06	25.75 ± 3.11 ^{##}
大剂量	32	9	17.49 ± 4.97	20.15 ± 4.69 [*]
小剂量	16	9	17.49 ± 4.08	22.01 ± 4.22 [*]
降糖灵	0.1	9	17.37 ± 4.71	20.65 ± 5.49 [*]

注:与模型组比较^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ (下同)

表 3 对四氧嘧啶小鼠饮水量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	n	饮水量(毫升/天·只)
			给药期间
正 常	—	10	6.3 ± 0.9
模 型	—	9	33.9 ± 3.8 ^{##}
大剂量	32	9	22.8 ± 3.2 ^{**}
小剂量	16	9	24.5 ± 2.9 ^{**}
降糖灵	0.1	9	27.0 ± 3.6 ^{**}

表 4 对肾上腺素小鼠血糖的影响($\bar{x} \pm s$, n = 11)

组别	剂量(g/kg)	血糖(mmol/L)
正 常	—	5.78 ± 1.33
模 型	—	16.18 ± 1.85 ^{##}
大剂量	32	10.20 ± 1.47 [*]
小剂量	16	11.50 ± 1.10 [*]
优降糖	0.01	8.01 ± 2.28 [*]

2.4 对链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)高血糖大鼠作用的动态观察 模型的建立^[2]:正常大鼠 60 只,禁食不禁水 16h,腹腔注射链脲佐菌素柠檬酸缓冲液(pH= 4.3, 0.1mol/L) 60mg/kg, 一次造成血糖升高,另将 10 只大鼠腹腔注射柠檬酸缓冲液,做为正常对照组。72h 后球后静脉取血,测定血糖值,选取血糖值大于 11.1mmol/L 者分为 4 组:模型组,受试药大、小剂量组,二甲双胍组。各组动物平均血糖值相差不超过 1.12mmol/L。

受试药大、小剂量,二甲双胍组分别灌胃给予山菊降糖胶囊大、大剂量 26g/kg、13g/kg, 盐酸二甲双胍 0.5g/kg, 正常对照组和模型组给等容积的蒸馏水。给药后,每隔 5d 自大鼠球后静脉取血一次,测定血

糖值。待受试药组动物血糖值降到最低后,停药,于停药2d和4d后各取血测血糖一次,直至受试药组动物血糖值恢复。给药期间记录饮水量。

结果表明,造模大鼠始终保持较高的血糖水平,与正常对照组比较有显著性差异($P < 0.01$)。给药15d,受试药大、小剂量组动物血糖水平已显著降低,

与模型组比较有显著性差异,给药20d后,山菊降糖胶囊达到最大降糖效力;停药4d,受试药大剂量组动物血糖值上升到原来水平,与模型组比较,无显著性差异($P > 0.05$)。给药期间,受试药动物饮水量明显减少(表5,表6)。

表5 对链脲佐菌素高血糖大鼠血糖的影响($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	血糖(mmol/L)							
	给药前	给药5d	给药10d	给药15d	给药20d	给药25d	停药2d	停药4d
正常	—	6.8±1.5	7.0±1.9	7.0±1.5	6.7±1.6	6.2±1.6	6.6±1.5	6.8±1.7
模型	19.1±3.6	20.6±3.6 [#]	23.0±3.5 [#]	22.3±2.8 [#]	21.9±3.2 [#]	21.4±4.2 [#]	21.8±3.2 [#]	22.0±3.7 [#]
大剂量	19.2±3.1	22.2±2.3	21.9±3.3	17.0±3.8 [*]	15.2±4.0 [*]	15.1±4.4 [*]	18.5±3.7 [*]	21.8±3.4
小剂量	19.5±3.1	22.3±1.7	22.6±2.9	18.4±4.2 [*]	17.0±5.1 [*]	16.6±5.0 [*]	20.1±3.9	21.0±3.4
二甲双胍	19.4±3.7	21.0±3.0	19.7±3.7 [*]	15.9±3.6 [*]	14.0±3.6 [*]	13.1±3.2 [*]	22.2±3.4	22.6±4.0

表6 对链脲佐菌素高血糖大鼠饮水量的影响($\bar{x} \pm s; n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	饮水量(毫升/天·只)				
		5d	5~10d	10~15d	15~20d	20~25d
正常	—	37±6	38±6	35±3	32±7	25±10
模型	—	118±14 [#]	110±6 [#]	115±7 [#]	109±4 [#]	105±3 [#]
大剂量	26	106±6	98±8	93±5 [*]	85±6 [*]	74±8 [*]
小剂量	13	111±6	108±8	104±4 [*]	98±4 [*]	90±6 [*]
二甲双胍	0.5	105±11	99±12	92±7 [*]	89±6 [*]	83±5 [*]

3 讨论

山茱萸甘酸性温,为补肝肾、生津止渴之要药,名医别录曰“强阴益精,安五脏,通九窍,止小便利”,现代研究证实^[3-4],山茱萸有显著的降糖作用。菊苣性凉,味苦咸,可清热解毒,健胃消食^[5],近年来研究发现有一定的降血糖作用^[6]。两药配伍,一苦一酸,一补一清,一收一泄,共奏清热养阴,滋补肝肾,固摄肾气,敛水生津的作用。

实验证明,山菊降糖胶囊对四氧嘧啶、肾上腺素、链脲佐菌素高血糖动物模型有显著的降血糖作用,但对正常小鼠血糖无明显影响,提示山菊降糖胶囊可能有双胍类降糖药物的作用特点。本实验观察到,山菊降糖胶囊在降低模型动物饮水量方面比较突出,虽然山菊降糖胶囊作用强度弱于二甲双胍,但在停药后,它的作用维持时间较长。这体现了本药在改善症状、增强糖自稳方面可能具有一定优势。至于山菊降糖胶囊的其他作用及降糖作用的机理,

有待于进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 周序开.葡萄糖氧化酶法测定血糖含量[J].中华医学检验杂志.1983,5(1):56.
- [2] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,1991.1276.
- [3] 山原条二. Antidiabetic Principle of Corna fructus in Experimental diabetes induced by Streptozotocin[J]. 药理学杂志. 1981,101(1):86.
- [4] 刘保林,朱丹妮,禹志领,等.山茱萸醇提物对实验动物血糖、血脂和血小板聚集的影响[J].中国药科大学学报,1992,23(1):19-21.
- [5] 国家中医药管理局中华本草编委会.中华本草7[M].上海:上海科学技术出版社,1999.774-775.
- [6] 张冰,高云艳,江佩芬,等.菊苣胶囊对小鼠血糖水平的影响[J].北京中医药大学学报,1999,22(1):28-30.