

消渴丸对 GK 大鼠心、肾影响的研究

邹琦¹ 刘菊妍² 吴燕梅¹ 周杰¹

(1 广州白云山中一药业有限公司, 广州, 510530; 2 广州医药集团有限公司, 广州, 510530)

摘要 目的:通过比较消渴丸中药组分与消渴丸、消渴丸化药组分(格列本脲)对 GK 大鼠心、肾的影响,探索消渴丸中药组分在消渴丸中的作用。方法:消渴丸中药组分、消渴丸、格列本脲连续给药 24 周后观察心脏、肾脏的组织形态学变化以及超微结构变化。结果:消渴丸中药组分、消渴丸均能够明显改善 GK 大鼠心脏和肾脏的组织形态学以及超微结构,并具有一定的量效关系。结论:消渴丸中药组分在消渴丸处方中的作用可能与预防糖尿病心肾并发症的发生有关,值得进一步研究。

关键词 消渴丸;格列本脲;消渴丸中药组份;GK 大鼠;超微结构

Research of GK rats Heart and Kidney Impacted by Xiaoke Wan

Zou Qi¹, Liu Juyan², Wu Yanmei¹, Zhou Jie¹

(1 Baiyun Mountain in Guangzhou a pharmaceutical company limited, Guangzhou 510530, China;

2 Guangzhou Pharmaceutical Holdings Limited, Guangzhou 510530, China)

Abstract Objective: To compare the impact on GK rats' heart and kidney by TCM component of Xiaoke Wan, the chemical component (Glibenclamide) of Xiaoke Wan and Xiaoke Wan, in order to explore the role of the TCM component in Xiaoke Wan. **Methods:** After 24 weeks respective administration of the traditional component of Xiaoke Wan, the chemical component of Xiaoke Wan and Xiaoke Wan, the GK rats were sacrificed, and a series of index were measured such as the microstructure of the heart and kidney, the subcellular structure of the heart and kidney. **Results:** The microstructure of the heart and kidney, and the subcellular structure of heart and kidney were ameliorated by the TCM component of Xiaoke Wan and Xiaoke Wan, and the effect was dose-dependent. **Conclusion:** In this study, the TCM component of Xiaoke Wan plays an important role of reducing the heart and kidney complication of diabetes mellitus, the mechanism of which needs further research.

Key Words Xiaoke Wan; Glibenclamide; TCM component of Xiaoke Wan; GK rats; Subcellular structure

中图分类号:R259;R332 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.08.031

消渴丸为口服降糖药,具有益气养阴、清热生津的功效,临床主要用于 2 型糖尿病,大量研究表明消渴丸对糖尿病具有良好的控制作用^[1-3]。消渴丸由格列本脲和中药组分组成,格列本脲为磺脲类降糖药,降糖作用已被研究证实,然而中药组分在组方中发挥着何种作用却未见相关报道,为此,笔者选用自发性 2 型糖尿病大鼠 - GK 大鼠为研究对象进行了系列的研究,旨在发现消渴丸中药组分在消渴丸组方中发挥的作用。

1 材料

1.1 实验动物 Wistar 大鼠:13 只,SPF 级,雄性,180 ~ 220 g, GK 大鼠:90 只,SPF 级,雄性,180 ~ 220 g,均从上海斯莱克实验动物有限公司购入,实验动物质量合格证号:0066092,0066093。

1.2 受试品 消渴丸、消渴丸中药组分、格列本脲,广州白云山中一药业有限公司提供,批号 M01084,消渴丸由葛根、地黄、黄芪、天花粉、玉米须、南五味子、山

药、格列本脲组成,每 10 丸含格列本脲 2.5 mg。消渴丸中药组分由葛根、地黄、黄芪、天花粉、玉米须、南五味子、山药组成,不含格列本脲。

1.3 试剂 血脂测定试剂盒(购自北京利得曼生化技术有限公司 904281HY);血糖试纸(日本 ARKRAY Factory Inc 生产)。

1.4 主要仪器 GT-1640 型血糖仪(日本京都);ASP 300 全密封自动脱水机(Leica 公司);石蜡包埋机(Leica 公司);Microm HM400 平推式切片机(德国 MICROM)。JVC TK-C1381 摄像机(日本 JVC);电镜(日立 HITACHI 电子显微镜)。

2 方法

2.1 剂量设计 消渴丸高、中、低剂量分别设定为 2.8、1.4、0.7 g(11.2、5.6、2.8 丸)/kg,相当于成人临床使用量[7.5 g/(人·d)]的 4、2、1 倍。消渴丸中药组分高、中剂量组分别设定为 2.8、1.4 g(11.2、5.6、

基金项目:2006 年粤港关键领域重点突破项目“华南创新中药研究开发与技术服务中心(平台)(编号:2006A35003001)

作者简介:邹琦,广州白云山中一药业有限公司, E-mail:1061881846@qq.com

通信作者:刘菊妍,广州医药集团有限公司, E-mail:liujy@gcp.com.cn

致谢:感谢广州军区陆军总医院唐庚云主任对本文电镜观察的指导

2.8 丸)/kg、格列本脲高、中剂量组分别设定为 2.8、1.4 mg/kg,相当于成人临床使用量[7.5 mg/(人·d)]的 4.2 倍。为便于表述消渴丸中药组分在以下叙述中称之为“消渴丸 A”。

2.2 分组、实验 选取检疫合格的 Wistar 大鼠 13 只, GK 大鼠 90 只, 8~10 周龄。GK 大鼠先用高脂饲料饲养 2 周诱发高血糖, 挑选随机血糖高于 11.1 mmol/L 的 GK 大鼠 80 只用于本实验, 剩余 10 只 GK 大鼠淘汰; Wistar 大鼠常规饲养。2 周后选取 Wistar 大鼠为空白组, GK 大鼠根据随机血糖浓度分为 8 组, 即模型组、消渴丸高、中、低剂量组, 消渴丸 A 高、中剂量组、格列本脲高、中剂量组, 每组 10 只 GK 大鼠。分组后各试验组按设定剂量每天灌胃给药 1 次, 连续 24 周, 给药容积 10 mL/kg, 空白组、模型组按相同条件灌服等容积的 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)。于给药第 24 周末所有大鼠处死后取大鼠心脏、肾脏, 取出的心脏、肾脏用于组织形态学检查和电镜超微结构观察^[4-6]。

3 结果

3.1 消渴丸、消渴丸 A、格列本脲对 GK 大鼠心脏、肾脏组织形态学的影响 试验结果表明: 1) 空白组及模型组各动物心肌纤维排列整齐, 结构清晰完整, 染色均匀, 闰盘和横纹清晰可见, 核呈卵圆形居中, 间质血管未见扩张, 亦未见炎细胞浸润及间质纤维组织增生。各药物组心肌结构与空白组、模型组相比均未见明显异常。2) 空白组各动物肾脏被膜完整, 肾小球未见增大或缩小及渗出等变化, 肾小管上皮细胞未见水肿性变化, 管腔内未见渗出物及管型。肾间质血管未见扩张及炎细胞浸润。模型组各动物肾脏被膜稍增厚, 被膜下疏松, 肾小球体积略增大, 肾小囊未见明显扩张或萎缩; 其他各组动物肾脏均有不同程度的改变, 主要表现为透明管型的形成、被膜增厚, 个别动物肾小球及肾小管间少量炎细胞浸润等变化。与模型组比较, 除格列本脲组外其他各给药组试验动物病变程度均有一定程度减轻, 其中消渴丸中剂量组、消渴丸低剂量组、消渴丸 A 高剂量组肾脏的变化程度稍轻, 消渴丸高剂量组稍明显。

3.2 消渴丸、消渴丸 A、格列本脲对 GK 大鼠心脏、肾脏超微结构的影响 实验结果表明: 1) 各给药组动物的心肌细胞结构与模型对照组比较, 心肌超微结构的异常变化都有不同程度地减轻; 而消渴丸高剂量组、消渴丸 A 高剂量组减轻的程度比较明显。2) 与模型组相比, 各药物组除格列本脲组外均有不同程度的保护作用; 而消渴丸高剂量组、消渴丸 A 高剂量组、消渴丸中剂量组较明显, 消渴丸高剂量组尤为显著。见图 1、

图 2。

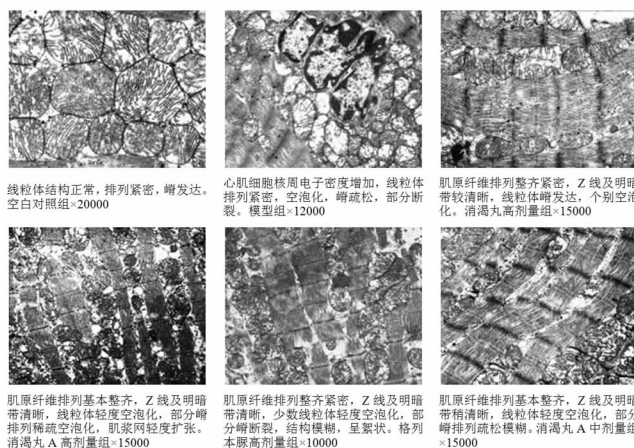


图 1 消渴丸、消渴丸 A、格列本脲对 GK 大鼠心脏超微结构的影响

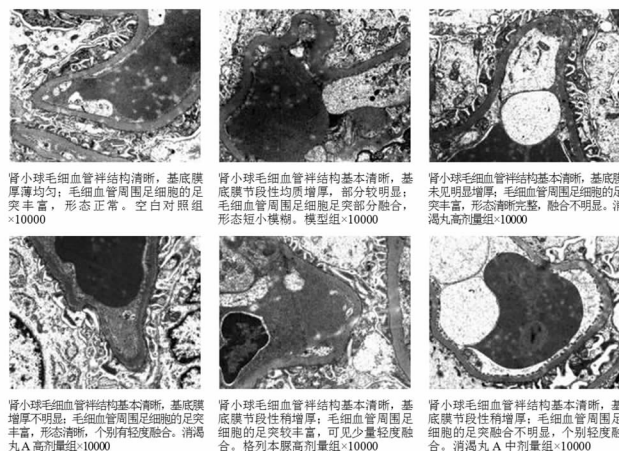


图 2 消渴丸、消渴丸 A、格列本脲对 GK 大鼠肾脏超微结构的影响

4 讨论

GK 大鼠是 1975 年 Goto 等人^[5]从 211 个 Wistar 大鼠中经口服糖耐量实验选出 18 个轻度糖耐量减退的大鼠, 经反复筛选培养形成的与人类 2 型糖尿病相似的自发性非肥胖 2 型糖尿病大鼠。该鼠主要表现为葡萄糖刺激的胰岛素分泌受损、 β 细胞功能受损等, 长期患病后, 出现各种并发症和神经系统疾病。Willa Hsueh 研究表明^[7] GK 大鼠是研究 2 型糖尿病的一种较为理想的国际公认的动物模型。本研究对消渴丸进行了初步的拆方研究, 主要考察消渴丸、消渴丸中药组分(消渴丸 A)、消渴丸化药组分(格列本脲)对 2 型糖尿病 GK 大鼠心脏和肾脏的影响。

本研究结果表明光镜观察各实验组心肌细胞未见明显差别; 光镜观察肾脏被膜增厚, 肾小球体积略增大, 皮质部小灶性肾小管变性, 肾小管间炎细胞浸润; 电镜观察心肌细胞发现肌纤维明显减少, 模糊、排列疏松, Z 线模糊; 线粒体聚集, 嵴断裂、消失或不发达; 电

镜观察肾小球毛细血管祥结构基本清晰,基底膜节段性均质增厚,部分较明显;毛细血管周围足细胞足突部分融合,形态短小模糊,表明 2 型糖尿病大鼠诱发成功,并且还并发了心、肾并发症。

心、肾组织形态和超微结构研究结果表明,消渴丸中药组分、消渴丸对 GK 大鼠心肾超微结构和肾脏的组织形态均具有明显的保护作用,而格列本脲对上述脏器的保护作用不明显,早有研究表明糖尿病患者久病并发糖尿病心肌病和糖尿病肾病的比例非常高^[8],因此,根据本研究结果可判断,消渴丸中药组分在消渴丸组方中发挥着预防糖尿病心、肾并发症发生的作用。

综上所述,消渴丸中药组分、消渴丸均具有改善 GK 大鼠心脏、肾脏超微结构的作用,而格列本脲对上述测定指标的影响不明显。根据本研究结果可推断,消渴丸中药组分在消渴丸组方中主要发挥着预防糖尿病心、肾并发症的作用,但其具体的作用机制尚不清晰,值得深入研究。

参考文献

[1]方琦,胡顺金.消渴丸对优降糖继发性失效的 2 型糖尿病的疗效观

察及机理探讨[J].安徽中医临床杂志,2008,12(4):280-281.

[2]刘崧,谢雁鸣.消渴丸上市后临床再评价文献综述[J].中国中药杂志,2011,36(20):2851.

[3]张惠珍.消渴丸治疗 2 型糖尿病 86 例临床观察[J].中医药研究,1999,15(4):19-20.

[4]Goto Y,Kakizaki M,Masaki N. Spontaneous diabetes produced by selective breeding of normal Wistar rats[J]. Proc Japan Acad,1975,51:80-85.

[5]Janssen U,Phillips AO. Rodent models of nephropathy associated with type II diabetes[J]. Nephrol,1999,12(3):159-172.

[6]Golfman LS,Wilson CR. Activation of PPAR gamma enhances myocardial glucose oxidation and improves contractile function in isolated working hearts of ZDF rats[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab,2005,289(2):328-336.

[7]Willa Hsueh,E. Dale Abel,Maeda N,et al. Recipes for Creating Animal Models of Diabetic Cardiovascular Disease[J]. Circulation Research,2007,100:1415-1427.

[8]Garcia MJ,McNamara PM,Gordon T,et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen-year follow-up study[J]. Diabetes,1974,23(2):105-111.

(2014-01-13 收稿 责任编辑:曹柏)

世界中医药学会联合会方药量效研究专业委员会成立大会 暨第二届国际方药量效关系与合理应用研讨会 会议通知

中医方药剂量与疗效的关系是中医药学术的关键问题,为促进世界各国(地区)在方药量效研究学术领域的交流与合作,整合境内外相关领域的学术资源,搭建方药量效国际学术交流平台,引领和推动该领域学术发展,世界中医药学会联合会批复成立“世界中医药学会联合会方药量效研究专业委员会”。成立大会将于 2014 年 10 月 19 日在中国北京召开,同期召开“第二届国际方药量效关系与合理应用研讨会”。

大会主题:深入探讨方药量效关系、指导方药合理用量、提高临床疗效。由世界中医药学会联合会、中华中医药学会方药量效研究分会联合主办,中国中医科学院广安门医院承办,《世界中医药》杂志社与北京同仁堂亳州饮片有限责任公司协办。大会以特邀报告、专题讲座、论文分享等多种形式进行学术交流。届时拟邀请来自海内外从事方药量效研究及临床工作的知名专家进行专题报告,如中国中医科学院广安门医院全小林教授、广州中医药大学李赛美教授、香港中文大学沈剑刚教授、北京中医药大学傅延龄教授、解放军全军中药研究所所长肖小河教授等。同时欢迎各位同仁与大家分享临床经验或研究成果。

在国内外刊物上公开发表过的有关于中医药方药量效关系研究,方药合理用量研究等方面的论文,涉及中医临床、文献、中药学、现代药理学、生物化学等相关学科。研究类论文内容包括目的、方法、结果、结论;临床病案类论文包括病案、解析、总结等。论文 word 格式排版,宋体、小四号字,1.5 倍行距,标准字间距,需包括 400 字左右中文摘要,注明论文题目、作者、工作单位、通讯地址、联系电话、邮政编码、邮箱。论文以附件形式发送至 szllx2014@sina.com,无条件上网提交论文者,请将论文用软盘邮寄至大会组委会秘书处。截稿时间 2014 年 9 月 30 日。投稿论文将收录入大会论文集,择优推荐在《世界中医药》杂志刊登。参会代表将授予国家级继续教育学分。

联系人:王松 郭敬(论文负责人)

手机:13366248490;18600426388

地址:北京市西城区北线阁 5 号广安门医院老门诊楼 210 诊室

E-mail:szllx2014@sina.com

世界中医药学会联合会方药量效研究专业委员会筹委会

2014 年 6 月 3 日