

珍芪降糖胶囊对糖尿病大鼠的药效学研究

潘育方¹ 邹 燕²

(1 广东药学院 广东 广州 510224 2 广州新海医院 广东 广州 510303)

摘要 目的: 研究珍芪降糖胶囊对实验性糖尿病大鼠的治疗效果。方法: 采用腹腔注射链脲佐菌素(STZ)制备糖尿病大鼠模型, 观察珍芪降糖胶囊对大鼠血糖、胰岛素、血脂、尿素氮、肌酐、血小板聚集及肾小球形态的影响。结果: 珍芪降糖胶囊能明显降低糖尿病大鼠的血糖、胰岛素含量, 降低糖尿病大鼠低密度脂蛋白胆固醇、尿素氮、肌酐, 提高高密度脂蛋白胆固醇含量, 对二磷酸腺苷(ADP)诱导的大鼠血小板聚集有明显的抑制作用, 并有减轻肾小球病变的作用。结论: 珍芪降糖胶囊在降低血糖、调节脂质代谢紊乱、改善肾小球功能等多方面发挥较好的作用。

关键词: 珍芪降糖胶囊; 糖尿病大鼠模型; 血糖; 肌酐; 血小板聚集

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A

Study on pharmacodynamics effect of ZhenQijiangtang Capsule on diabetic rats

PAN Yu-fang¹, ZOU Yan²

(1 GuangDong College of Pharmacy, GuangZhou 510224 Guangdong, China

2 Xinhai Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510303, Guangdong, China)

ABSTRACT Objective: To study the therapeutic effect of ZhenQijiangtang Capsule on the diabetic rats. **Methods:** The models of 40 mice with diabetes were made by injecting Streptozotocin(STZ), the effect of ZhenQijiangtang Capsule on the blood glucose, insulin, blood fat, bun, creatinine, platelet aggregation(PA) and glomerular morphology of the mice were observed. **Results:** ZhenQijiangtang Capsule can obviously reduce the mouse's blood glucose, insulin and Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-c), bun, creatinine, improve high-density Lipoprotein cholesterol (HDL-C), restrain platelet aggregation caused by adenosine diphosphate (ADP), and lighten pathological changes of glomerulosclerosis. **Conclusion:** ZhenQijiangtang Capsule does better function in many ways, such as reducing blood glucose, adjusting lipid metabolic disturbance, and improving the function of glomerulosclerosis.

Key words: ZhenQijiangtang Capsule; Diabetic rats; Blood glucose; Creatinine; Platelet aggregation

珍芪降糖胶囊由珍珠、黄芪、黄精、黄芩、生地黄、天花粉、麦冬、石斛、蝉蜕、鸡内金、山药、沙苑子、青皮、葛根组成, 具有滋阴补肾、益气养阴、清热生津之功效。用于气血两虚、肺胃有热之消渴症。本研究采用链脲佐菌素(STZ)致糖尿病大鼠模型, 观察珍芪降糖胶囊对实验性糖尿病大鼠的治疗效果。

1 实验材料

1.1 药物

珍芪降糖胶囊, 为哈尔滨同一药业有限公司产品, 批号为20051203, 临用时用生理盐水配成50%的混悬液。

1.2 试剂

链脲佐菌素(STZ)美国SIGMA公司产品。血糖仪与试纸为强生(中国)有限公司产品, 胰岛素测定试剂盒由北京401研究所产品。

1.3 动物

Wistar大鼠, 雌雄各半, 体重180~200g, 由南方医科大学实验动物中心提供, 合格证号: 200051003。

1.4 仪器 PAT 4A 型血小板聚集仪

7060日立全自动生化分析仪。

2 方法

2.1 珍芪降糖胶囊对链脲佐菌素所致大鼠血糖、胰岛素的影响

取Wistar大鼠50只, 雌雄各半, 10只作为正常对照组, 其余大鼠禁食24小时后腹腔注射链脲佐菌素50mg/kg(链脲佐菌素的配制: 用0.1mmol/L pH4.5的枸橼酸缓冲液将STZ配成2%的溶液备用), 72小时后, 取静脉空腹血, 选择血糖值高于16.7mmol/L者视为造模成功^[1], 共36只, 取30只用于实验, 分为珍芪降糖胶囊高剂量组、珍芪降糖胶囊低剂量组及模型对照组, 珍芪降糖胶囊高剂量组每天给予珍芪降糖胶囊2.0g/kg体重, 珍芪降糖胶囊低剂量组每天给予珍芪降糖胶囊1.0g/kg体重, 正常组及模型组每天灌胃给蒸馏水1ml/100g, 每天一次, 连续30天。于末次给药(水)1小时后取静脉血测血糖(BG)、胰岛素(INS)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)。血糖的测定用血糖仪, 胰岛素的测定用试剂盒按操作方法进行; 用全自动生化分析仪测定尿素氮、肌酐、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇。

2.2 肾脏结构形态改变的观察

处死上述动物取肾脏, 常规石蜡切片, 染色, 光镜下观察肾脏组织形态学的变化。

2.3 珍芪降糖胶囊对大鼠血小板聚集的影响

取Wistar大鼠30只, 雌雄各半, 随机分为3组, 珍芪降糖胶囊高剂量组、珍芪降糖胶囊低剂量组及正常对照组。珍芪降糖胶囊高剂量组每天给予珍芪降糖胶囊2.0g/kg体重, 珍芪降糖胶囊低剂量组每天给予珍芪降糖胶囊1.0g/kg体重, 正常

作者简介: 潘育方, (1966-), 男, 副教授

主要从事药物新剂型与药效学的研究。

(收稿日期: 2006-05-10 接受日期: 2006-06-13)

对照组灌胃给蒸馏水 1ml/ 100g 2 小时后用注射针(3. 8% 枸橼酸钠溶液抗凝)自大鼠颈静脉取血, 1600rpm 离心 10min 制备富血小板血浆(PRP), 3000rpm 离心 10min 制备贫血小板血浆(PPP), 用 PAT 4A 型血小板聚集仪分别测定由 ADP 及胶原诱导的血小板聚集率(ADP 终浓度为 11. 7⁺mol/ ml、胶原终浓度为 2. 5ug/ml), 计算血小板最大聚集率。

2. 4 统计学处理:
采用 SPSS10. 0 软件进行数据处理分析, 所有指标均以均数±标准差(x±s)表示, 组间比较采用方差分析。

3 结果

3. 1 珍芪降糖胶囊对 STZ 致糖尿病大鼠血糖、胰岛素的影响
给药 30 天珍芪降糖胶囊高、低剂量组的空腹血糖、胰岛素与模型组比较均显著下降, 有显著性差异, 珍芪降糖胶囊高、低剂量组间的空腹血糖、胰岛素无显著性差异。结果见表 1。

表 2 珍芪降糖胶囊对 STZ 致糖尿病大鼠尿素氮、肌酐、胆固醇的影响(X±S, n= 10)

组别	BUN (mmol/ L)	Cr (umol/ L)	LDL- c (mmol/ L)	HDL- c (mmol/ L)
正常对照组	8. 68±1. 57	67. 47±14. 87	4. 87±0. 36	1. 98±0. 16
模型对照组	13. 97±2. 89	128. 66±13. 68	6. 98±0. 15	1. 06±0. 16
珍芪降糖胶囊高剂量组	7. 23±0. 96 *	82. 41±23. 01 *	4. 59±0. 58 *	1. 65±0. 23 *
珍芪降糖胶囊低剂量组	9. 88±1. 95 *	98. 29±31. 11 *	4. 92±0. 59 *	1. 48±0. 19 *

与模型组比较 *p< 0. 01
Compared with model group: *p< 0. 01

3. 3 肾脏形态学检查结果:
与正常对照组比较, 模型组大鼠肾小球横截面积明显增大, 肾小球系膜细胞增生, 基质增生、硬化, 肾小球基底膜弥漫性增厚, 肾小球硬化明显, 个别肾小球毛细血管襻周缘部分出现嗜伊红的蛋白质沉积, 肾小管上皮细胞内有糖原沉积。管腔可见蛋白管性。珍芪降糖胶囊高、低剂量组肾脏病理形态学改变均明显轻于模型组, 表明该药有通过降低血糖调节脂代谢紊乱, 改善肾功能的作用。

3. 4 珍芪降糖胶囊对大鼠血小板聚集的影响
珍芪降糖胶囊高、低剂量组对 ADP 诱导的大鼠血小板聚集有明显的抑制作用, 与正常组比较有显著性差异, 但对胶原诱导的大鼠血小板聚集大、小剂量组与正常组比较均无明显差异。结果见表 3。

表 3 珍芪降糖胶囊对大鼠血小板聚集的影响(X±S, n=10)

Table 3 The effect of ZhenQijiangtang Capsule on platelet aggregation (X±S, n= 10)

组别	剂量(g/kg)	血小板最大聚集率(%)	
		ADP 诱导	胶原诱导
正常对照组		51. 50±10. 46	54. 80±12. 55
珍芪降糖胶囊组	2. 0	42. 10±9. 41 *	50. 20±6. 89
珍芪降糖胶囊组	1. 0	43. 00±12. 02 *	52. 90±8. 10

与正常对照组比较 *P< 0. 01; Compared with normal control group: *P< 0. 01.

表 1 珍芪降糖胶囊对 STZ 致糖尿病大鼠血糖、胰岛素的影响(X±S, n=10)
Table 1. The effect of ZhenQijiangtang Capsule on blood glucose insulin of diabetic rats induced by Streptozotocin (X±S, n= 10)

组别	剂量(g/kg)	血糖 (mmol/ L)	胰岛素 (mmol/ L)
正常对照		5. 88±1. 02	75. 89±2. 06
模型对照		17. 98±1. 91	127. 32±3. 01
珍芪降糖胶囊	2. 0	7. 99±1. 21 *	98. 97±2. 07 *
珍芪降糖胶囊	1. 0	10. 82±1. 87 *	101. 21±2. 03 *

与模型组比较 *p< 0. 01
Compared with model group *p< 0. 01

3. 2 珍芪降糖胶囊对 STZ 致糖尿病大鼠尿素氮、肌酐、血脂的影响
给药 30 天后珍芪降糖胶囊高、低剂量组空腹血尿素氮、低密度脂蛋白胆固醇、肌酐较模型组均显著下降, 与模型组比较有显著性差异, 而高密度脂蛋白胆固醇显著升高, 珍芪降糖胶囊高、低剂量组间无显著性差异。见表 2。

4 讨论

糖尿病的发病机制较复杂, 包括血流动力学异常、肾脏肥大、代谢紊乱、免疫功能紊乱和遗传因素。在糖尿病的治疗过程中, 控制血糖水平是治疗糖尿病的首要目标, 持续性的高血糖会殃及全身组织、器官和细胞, 并引发慢性并发症^[2]。大量的基础和临床资料表明: 脂代谢紊乱是糖尿病血管和肾脏病变的一个独立损伤因素。糖尿病患者除了高血糖外, 常同时存在脂代谢紊乱。高血糖可引起肾小球高灌注、高滤过、高血压及血流动力学改变, 进一步导致肾小球硬化, 还可引起循环蛋白及组织蛋白发生非酶糖基化, 使细胞外基质合成增加, 促进细胞外基质的堆积^[3]。在病理组织学方面, 早期可见肾单位肥大和肾小球高灌注的改变, 以后随病程进展逐渐出现肾小球、肾小管、间质和血管的病变^[4]。糖尿病病人相关的危险因素除高血糖外, 还与血脂异常有关^[5]。近年来高脂血症介导和加重肾损害的研究已引起广泛关注。血清胆固醇特别是低密度脂蛋白胆固醇水平是糖尿病肾病进展的独立高危因素。因此, 降低血糖、血脂在预防和治疗糖尿病中极为重要。
本实验糖尿病组大鼠在实验结束时变出现了明显的脂代谢紊乱, 即低密度脂蛋白胆固醇升高, 高密度脂蛋白胆固醇降低。经珍芪降糖胶囊治疗, 上述脂代谢明显趋于正常。

(下转第 50 页)

2.2 不良反应

2 组均未发现有肝、肾功能及血、尿常规异常。

2.3 成本(C)的确定

药物经济学的成本由直接成本、间接成本和隐性成本组成,它不仅指药物的成本,还包括治疗成本、检查成本、给药成本、ADR 治疗费用、时间成本等。因本资料中接受治疗的皆为门诊患者,患者的其它成本基本是一致的,将间接成本及隐性成本忽略不计。

为了使分析结果具有一定的参考意义,所有费用均按 2005 年 5 月的价格计算,同时去除各种不确定的费用因素,仅提出以下费用概念:①检查费用:患者在治疗前及治疗期间所做的各种检查费用,结合治疗方案,每例患者于治疗前后所做的血常规检查为本研究所设计,故不计入费用。除此之外无其它检查项目,故认为检查费用为零。②药品费用:病人所使用的药品,特比萘芬,规格:0.25g×7 粒,140.0 元/盒,每粒 20.0 元;氟康唑,规格:0.05g×3 粒,34.8 元/盒,每粒 11.6 元。③其他费用:因为患者均在门诊治疗,药品为口服,治疗费、住院费均可认为为零。经计算得到 2 种治疗方案,每位受试者服用药的总成本:

$$C_{A\text{指甲癣}}=20.0\text{元}\times(8g\div0.25g)=640.0\text{元}$$
$$C_{A\text{指、趾甲癣}}=20.0\text{元}\times(11.5g\div0.25g)=920.0\text{元}$$
$$C_{B\text{指甲癣}}=8\times34.8\text{元}=278.4\text{元}$$
$$C_{B\text{指、趾甲癣}}=12\times34.8\text{元}=417.6\text{元}$$

2.4 成本—效果分析

成本—效果分析的目地在于寻找达到某一治疗效果时成本最低的治疗方案。成本—效果比(C/E)将二者有机联系在一起,它是采用单位效果所花费的成本表示,比值越小,方案越经济^[1-3]。本研究 2 组治疗方案的效果 E 之间比较无统计学差异,因此采用最小成本分析,结果见表 2。

表 2 两种治疗方案成本—效果分析
Tab. 2 Cost—effectiveness analysis of treating with terbinafine and fluconazole

组别	患部	C(元)	E(%)	C/E
A	指甲	640.00	100.0	6.4
	趾甲	920.00	93.8	9.8
B	指甲	278.00	92.3	3.0
	趾甲	417.60	82.4	5.1

2.5 敏感度分析

药物经济学研究中所用的变量通常不易准确测量出来,而数据的不确定性可能使分析结果产生偏倚。敏感度分析的目的就是要了解与分析的数据在一定限度内的改变并不影响

分析的结论,就可以认为目前的分析是可信的。这里假设其它费用不变,药价下降 10%,所得结果同前面是一致的,详见表 3。

表 3 两种治疗方案敏感度分析
Tab. 3 Comparison of sensitivities of treating with terbinafine and fluconazole

组别	患部	C(元)	E(%)	C/E
A	指甲	576.00	100.0	5.8
	趾甲	828.00	93.8	8.8
B	指甲	250.60	92.3	2.7
	趾甲	375.80	82.4	4.6

3 讨论

从成本效果和实用性而言,A 组成本较高,B 组成本较低,所以,B 组为治疗甲癣真菌病的最佳方案。从表 1 看出,2 种药物对指甲癣病的疗效均高于趾甲癣病的疗效,可能是因为趾甲比指甲厚,生长又缓慢,且长期处于潮湿、温热的环境中的缘故。两种药物中特比萘芬疗效稍优,与盛桂芬等^[3]报道相近。特比萘芬是丙烯胺类的新型广谱抗菌药物,对皮肤癣菌、霉菌和双相真菌均有明显的抑杀作用。在服用特比萘芬 2h 内,药物在角质层的浓度就可接近血浆浓度,在指甲中的浓度尤其高,高于血浆浓度 53 倍^[4-5]。氟康唑是双三唑类新型广谱抗真菌药物,治疗效果较好,通过敏感度分析显示,药价在一定范围内波动不影响分析结果,故认为氟康唑是具有成本效果的,是治疗甲癣真菌病的最佳方案。

本试验采用一个疗程结束 6 个月来判断临床疗效,是因为对甲癣真菌病而言,在停药 6 个月后将达到最理想的临床效果^[6]。

参考文献

[1] 宋秉鹏,丁玉峰. 药物经济学概述[J]. 药物流行病学杂志,1996, 5 (3): 179—183

[2] 蒯丽萍,张钧. 药物经济学的成本—效果分析[J]. 药学实践杂志, 2005, 23(4): 251—255

[3] 盛桂芬,于月明,殷文浩. 特比萘芬治疗甲癣病疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志,1998 12(5): 284—285

[4] Birnbaum JE. Phamcology of the allylamines [J]. J Am Acad Dema- tol. 1990, 23: 782—782

[5] 闫军,陈声利,周文,等. 特比萘芬和伊曲康唑治疗甲真菌病的成本—效果分析[J]. 中国药学杂志,2006, 41(4): 316—319

[6] 唐亚娟. 三种抗真菌药治疗甲真菌病疗效对比观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2000, 29(4): 216—218

(上接第 43 页)

本研究表明,珍芪降糖胶囊通过降低血糖,可以纠正实验性糖尿病大鼠肾脏的高滤过状态,从而减轻肾小球的病理变化。珍芪降糖胶囊能降低实验性糖尿病大鼠的高水平肌酐,从而减轻高滤过状态而保护肾功能。经珍芪降糖胶囊治疗的糖尿病大鼠,肾小球系膜基质增生、硬化程度比模型明显减轻,说明珍芪降糖胶囊可减轻糖尿病肾病病理改变,延缓糖尿病肾病的病变进程。珍芪降糖胶囊对 ADP 诱导的大鼠血小板聚集也有明显的抑制作用,提示珍芪降糖胶囊的药效是通过多环节、多层次而发挥作用,有文献报道其降血脂作用是通过减少外源性脂质的吸收和增加排泄而降低血脂^[9],但具体的作用环节和靶点有待于进一步研究。

参考文献

[1] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理学实验方法学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1519—1522

[2] 黄崇刚,徐嘉红,刘剑毅,等. 糖尿心宁对 2 型糖尿病大鼠模型的作用[J]. 重庆中草药研究,2005, 52(2): 23—26

[3] 秦贵军,郭长江,翟绍忠,等. 糖化血清蛋白对肾小球系膜细胞增殖和分泌型胶原的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8(1): 40—41

[4] 巴建明. 糖尿病肾病及其防治[M]. 1994, 12: 554

[5] 牟艳玲,解砚英,胡志力,等. 通脉降糖保肾胶囊对糖尿病大鼠降糖保肾作用研究[J]. 中药药理与临床,2006, 22(1): 53—55

[6] 吴红,孙艳,吴琦,等. 决明子对糖尿病大鼠糖代谢脂代谢的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2006, 27(2): 6—8