

治疗糖尿病高频中药的降血糖作用研究

金祖汉¹, 王香英², 毛培江¹, 杨毅¹, 黄晶晶¹ (1. 浙江省中药研究所, 杭州 310023; 2. 浙江大学医学院, 杭州 310058)

摘要:目的 研究治疗糖尿病高频中药的降血糖作用。方法 收集和统计出治疗糖尿病的前二十味高频中药和它们的平均处方量,用四氧嘧啶致糖尿病大、小鼠模型观察它们的降血糖效果,剂量相关性及有无相互协同作用。结果 二十味高频中药中黄连、五味子、葛根、黄芪对四氧嘧啶致糖尿病小鼠模型的降血糖作用较显著,葛根、黄芪的降血糖作用在临床常用剂量附近没有剂量相关性,对四氧嘧啶致糖尿病大鼠的降血糖无相互协同作用,但对升高模型动物的血清胰岛素、降低尿微量白蛋白和肾脏系数则各有特色。结论 治疗糖尿病高频中药中黄连、五味子、葛根、黄芪的降血糖效果较好。

关键词:高频中药;糖尿病;降血糖作用;处方统计

中图分类号:R285.6 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2009)04-0267-04

Studies on Hypoglycemic Effect of High Frequency Chinese Medicines for Diabetes

JIN Zuhan¹, WANG Xiangying², MAO Peijiang¹, YANG Yi¹, HUANG Jingjing¹ (1. Zhejiang Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310023, China; 2. Zhejiang University Hospital, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study on hypoglycemic effects of high frequency Chinese medicines (HFCMs) for diabetes.

METHODS Twenty HFCMs for diabetes and their average dosage were collected by statistics. Their hypoglycemic effects, synergistic effects and dosage associations were observed on rat and mouse diabetic models induced by alloxan monohydrate. **RESULTS** *Rhizoma Coptidis*, *Fructus Schisandrae*, *Radix Astragali*, *Radix Puerariae* were more effective to lower the serum glucose levels of diabetic mouse models induced by alloxan monohydrate. There was no dosage association observed near the clinical dosage for *Radix Astragali*, *Radix Puerariae*. No synergistic effects to lower the serum glucose levels of diabetic rat model between *Rhizoma Coptidis*, *Radix Astragali* and *Radix Puerariae* were observed. **CONCLUSION** In the most frequently prescribed traditional Chinese medicines for diabetes, *Rhizoma Coptidis*, *Fructus Schisandrae*, *Radix Astragali* and *Radix Puerariae* are more effective to lower the serum glucose levels.

KEY WORDS: high frequency Chinese medicine; diabetes; hypoglycemic effect; statistics on prescriptions

高频中药是指中医治疗某一病症的处方中出现频率较高的中药。中药治疗糖尿病(消渴症)处方很多,对这些处方进行处方统计已有文献报道^[1-2]。笔者在处方统计的基础上,利用四氧嘧啶致高血糖大、小鼠糖尿病模型,对二十味高频中药进行了降血糖作用的初步试验,为中医临床用药及新药开发提供参考。

1 实验材料

1.1 试验用样品及试剂

五味子用超临界提取五味子油,以色拉油稀释;石膏超微粉后用5% CMC-Na 配制成混悬液,用前摇匀;地黄由一半生地、一半熟地组成;其它高频中药均用8倍水煎煮提取3次,每次30 min,合并滤液,浓缩至适当浓度。所有中药均购自杭州张同泰中药房。四氧嘧啶:10 g·瓶⁻¹,美国Sigma公司,批号:G-14908。用前以4℃生理盐水配制,置于冰水上使用。消渴丸:30 g·瓶⁻¹,每丸含0.25 mg 格列本脲

以及其它中药,广州中药一厂生产,批号:000802。葡萄糖测定试剂盒:由宁波市慈城生化试剂厂生产。上述试剂均在标示的有效期限内使用。

1.2 仪器

分光光度计(723型):上海光谱仪器有限公司出品。LD5-2型离心机:北京医用离心机厂。

1.3 动物

ICR小鼠,♂,体重(20±2)g。SD大鼠,♂,体重(200±20)g。均购自浙江省实验动物中心。动物生产许可证号:SCXK(浙)2003-0001。动物实验设施条件合格证号:浙实验动物设施条件准字SYXK(浙)2006-0088。

2 方法与结果

2.1 处方收集

收集古籍医书《景岳全书》、《医部全录》、《外台秘要方》、《千金方》;现代中医药专著《中医大辞典》、《中国名医名著方》、《方剂大成》、《中国古

今秘方验方精选》、《中国秘单偏验方妙用大全》；1990 年以来公开发行的部分医刊《中医杂志》、《中西医结合杂志》、《上海中医药杂志》、《新中医》、《国外医学·中医中药分册》等文献资料中的中医药治疗糖尿病处方共 251 个。

2.2 处方统计

将收集的处方及处方量输入计算机。计量单位

表 1 糖尿病处方统计结果

Tab 1 Results of statistics on diabetic prescriptions

序号	中药名称	频数	平均用量 ¹⁾ /g	标准差 ¹⁾ /g	平均用量 ²⁾ /g	标准差 ²⁾ /g	最大用量/g	最少用量/g
1	地黄	70	48.8	105.8	24.4	13.9	500	0.9
2	天花粉	61	32.2	36.9	22.3	15.8	150	0.2
3	甘草	53	16.7	24.7	15.4	14.5	120	0.9
4	麦冬	49	39.5	74.7	24.3	20.3	500	1.5
5	知母	46	24.3	34.1	16.3	7.5	150	1.5
6	黄连	37	47.9	67.1	23.8	17.9	300	0.3
7	五味子	37	21.6	44.2	9.1	5.5	210	1.5
8	人参	37	20.4	22.1	19.2	14.1	94	1.5
9	山药	34	38.8	30.7	31.4	16.2	125	4.7
10	黄芪	32	32.8	35.8	25.1	13.6	180	3.0
11	石膏	31	42.0	90.0	24.7	17.4	500	1.2
12	茯苓	28	25.2	33.7	14.3	9.0	150	1.5
13	葛根	27	27.5	26.9	15.4	12.4	94	3.0
14	山茱萸	15	28.8	38.9	14.2	7.2	125	1.5
15	泽泻	15	26.2	30.3	14.3	12.6	94	3.0
16	乌梅	14	40.9	70.1	14.5	6.7	250	1.6
17	天门冬	12	18.9	20	14.6	9.1	78	1.5
18	玉竹	12	22.6	10.5	20.1	6.8	50	12.0
19	当归	11	5.9	5.9	3.0	0.9	20	1.3
20	黄芩	11	5.5	3.7	4.4	2.1	15	3.0

注：¹⁾平均用量、标准差为全部用量的统计结果；²⁾平均用量、标准差为用 Grubbs 离群数据检验($\sigma=0.05$)，剔除离群数据后的统计结果

Note: ¹⁾ Average dosage, SD are results of statistics on all doses; ²⁾ average dosage, SD are results of statistics on doses without deviation data

统计结果显示,中药的使用量差别很大,如地黄,最大用量 500 g,最小用量 0.9 g,相差 500 倍,标准差是平均数的 2 倍多,为此我们用 Grubbs 离群数据检验方法排除了偏离标准差较大的处方用量后重新计算平均数,用于降糖试验的剂量换算。

2.3 高频中药降糖作用试验

ICR 小鼠 450 只,♂,体重(20±2)g,其中 12 只作为正常对照组,其余小鼠禁食不禁水 6 h 后尾静脉注射四氧嘧啶 60 mg·kg⁻¹,4 d 后眼眶取血,4 000 r·min⁻¹ 离心 20 min,分离血清,测定血糖。

参考中药辞海有关古代计量单位与现代计量单位的转换方法^[3],统一折算为 g,中药的不同名称统一转换为中国药典 2005 版的名称。用 Microsoft Exell 2000 进行处方统计,用 Grubbs 离群数据检验方法排除离群数据^[4],统计出出现频率最高的前二十位中药及它们的平均处方量,结果见表 1。

选取血糖值在 15 mmol·L⁻¹ 以上的小鼠随机分为 23 组,对照组和模型组灌胃等体积生理盐水(NS),阳性组给予消渴丸 2.5 g·kg⁻¹,另外 20 组分别给予表 3 所示的二十味中药及剂量,每天 ig 1 次,给药体积 0.2 mL·(10 g)⁻¹。剂量确定参照徐叔云等主编的《药理实验方法学》中有关不同种属的动物体型系数与剂量之间的关系,将表 1 的平均用量²⁾转换为小鼠剂量,转换公式如下:

小鼠一天的剂量 = 3 × 平均用量²⁾ ÷ 50 × $\frac{59}{100}$ ×

$$\sqrt[3]{\frac{50}{0.02}}$$

天花粉煎液浓缩至 0.53 g 生药 · mL⁻¹后会冻结,只能浓缩到 0.25 g 生药 · mL⁻¹,故用 5 g 生药 · kg⁻¹。连续给药 30 d 后眼眶取血,4 000 r · min⁻¹离心 20 min,分离血清,测定血糖。结果见表 2。

表 2 二十味高频中药对四氧嘧啶致高血糖小鼠的降糖作用
Tab 2 The hypoglycemic effects of 20 HFCMs on diabetic mouse models induced by alloxan monohydrate

中药名称 序号 ¹⁾		动物数	剂量	血糖值	t 值 ²⁾
对照组		12	等体积 NS	6.64 ± 0.98	16.30
消渴丸		12	2.5 g · kg ⁻¹	21.53 ± 5.73	2.59
模型组		12	等体积 GS	26.84 ± 4.18	
黄连	6	12	11.4 g 生药 · kg ⁻¹	19.70 ± 6.39	3.24
五味子	7	12	4.4 g 生药 · kg ⁻¹	19.74 ± 8.05	2.71
葛根	13	12	7.4 g 生药 · kg ⁻¹	20.99 ± 6.79	2.54
黄芪	10	12	12.1 g 生药 · kg ⁻¹	22.75 ± 4.29	2.37
天花粉	2	12	5.0 g 生药 · kg ⁻¹	23.01 ± 5.93	1.83
泽泻	15	12	15.1 g 生药 · kg ⁻¹	24.11 ± 3.89	1.66
地黄	1	12	6.9 g 生药 · kg ⁻¹	24.61 ± 3.89	1.35
人参	8	12	11.7 g 生药 · kg ⁻¹	24.82 ± 6.06	0.95
麦冬	4	12	7.0 g 生药 · kg ⁻¹	25.02 ± 5.10	0.96
乌梅	16	12	11.7 g 生药 · kg ⁻¹	25.16 ± 4.22	0.98
天门冬	17	12	9.2 g 生药 · kg ⁻¹	25.53 ± 4.63	0.73
当归	19	12	7.0 g 生药 · kg ⁻¹	26.01 ± 6.66	0.37
山茱萸	14	12	7.4 g 生药 · kg ⁻¹	26.09 ± 6.07	0.35
玉竹	18	12	6.9 g 生药 · kg ⁻¹	26.29 ± 7.01	0.23
黄芩	20	12	1.4 g 生药 · kg ⁻¹	26.29 ± 4.51	0.31
石膏	11	12	6.8 g 生药 · kg ⁻¹	26.53 ± 8.61	0.11
知母	5	12	2.1 g 生药 · kg ⁻¹	27.02 ± 4.25	0.10
茯苓	12	12	9.7 g 生药 · kg ⁻¹	27.99 ± 4.83	0.62
甘草	3	12	11.9 g 生药 · kg ⁻¹	28.27 ± 5.77	0.70
山药	9	12	7.8 g 生药 · kg ⁻¹	28.73 ± 6.34	0.77

注: ¹⁾指表 1 的序号; ²⁾t 值为与模型组比较
Note: ¹⁾Refer to the Nos. in Tab 1; ²⁾compared with model group

表 2 结果表明:二十味高频中药中黄连、五味子、葛根、黄芪有显著的降血糖作用。降糖效果好坏与治疗糖尿病处方中出现的频率高低并不一致,如甘草,在治疗糖尿病的处方经常见到,但并没有降糖效果,这可能与中药组方中常用它做为调和药有关。因此降糖中药治疗糖尿病效果并不能以出现频率的高低来确定。

2.4 黄连、五味子、葛根、黄芪不同剂量降糖作用比较
将黄连、五味子、葛根、黄芪按表 3 所示剂量,同“2.3”项下方法进行降糖试验,结果见表 3。

表 3 黄连、五味子、葛根、黄芪不同剂量降糖作用比较
Tab 3 The hypoglycemic effects of HFCMs on diabetic mice in two levels of dosage near clinical

组别	剂量/g 生药 · kg ⁻¹	动物数/只	血糖/mmol · L ⁻¹
模型组	等体积 GS	10	23.26 ± 5.621
五味子油	6.0	10	16.02 ± 6.063 ¹⁾
	3.0	10	15.16 ± 6.697 ¹⁾
黄连	15.0	10 ³⁾	15.40 ± 5.609 ²⁾
	7.0	10	15.47 ± 5.734 ²⁾
黄芪	15.0	10	17.08 ± 5.835 ¹⁾
	7.0	10	20.51 ± 5.461
葛根	12.0	10	17.45 ± 5.307 ¹⁾
	6.0	10	20.80 ± 4.118

注:与模型组比较, ¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.01; ³⁾给药过程中,动物出现死亡,最后测血糖时仅有 7 只
Note: Compared with model group, ¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.01; ³⁾Three mice died in the experiment

结果表明黄连、五味子油降糖作用显著,在相当于人临床常用剂量附近降糖作用并不随剂量的增加而加强。黄连 15 g 生药 · kg⁻¹的剂量出现小鼠死亡,说明这一剂量黄连还有一定毒性。葛根、黄芪则有一定的剂量相关性。

2.5 五味子、黄连、葛根、黄芪不同配方对四氧嘧啶致糖尿病大鼠的治疗作用比较

2.5.1 五味子、黄连、葛根、黄芪不同配方样品制备

五味子主要含有挥发油、木脂素类、和较多的脂肪油,以超临界提取方法较好。提取的成分极性较低,水溶性差,与其它几味水煎提取成份不易混合,故单用。黄连、葛根、黄芪的不同配比样品制备见表 4。

表 4 治疗糖尿病处方

Formula for diabete	
五味子	超临界提取五味子油,用色拉油稀释至 0.4 g 生药 · mL ⁻¹ 。
黄连 + 葛根	黄连、葛根各等份,用 8 倍水煎煮提取 3 次,合并滤液,浓缩至 1 g 生药 · mL ⁻¹ 。
黄连 + 黄芪	黄连、黄芪各等份,用 8 倍水煎煮提取 3 次,合并滤液,浓缩至 1 g 生药 · mL ⁻¹ 。
葛根 + 黄芪	葛根、黄芪各等份,用 8 倍水煎煮提取 3 次,合并滤液,浓缩至 1 g 生药 · mL ⁻¹ 。
黄连 + 葛根 + 黄芪	黄连、葛根、黄芪各等份,用 8 倍水煎煮提取 3 次,合并滤液,浓缩至 1 g 生药 · mL ⁻¹ 。

2.5.2 五味子、黄连、葛根、黄芪不同配方对四氧嘧啶致糖尿病大鼠的影响^[5]

SD 大鼠 100 只, ♂, 尾静脉注射四氧嘧啶 40 mg · kg⁻¹, 注射后 5 d 断尾取血测定血糖, 选择血糖值在 20 ~ 33 mmol · L⁻¹ 之间的大鼠, 按血糖值随机分组。每组 10 只, 按表 5 所示剂量灌胃给药, 给药体积 1 mL · (100 g)⁻¹, 连续给药 30 d 后收集 24 h 尿液, 处死动物, 解剖, 测定血糖、血清胰岛素、尿微量白蛋白、肾脏系数。结果见表 5、6。

表 5、6 结果表明不同配方均有降糖作用, 各配方降糖效果相当, 没有表现出相互促进的影响; 五味子油能升高血清胰岛素; 葛根 + 黄芪能降低尿微量白蛋白; 黄连 + 黄芪和黄连 + 葛根 + 黄芪对降低肾脏系数有显著效果。

表 6 不同处方对糖尿病大鼠血清胰岛素、尿微量白蛋白、肾脏系数的影响

Tab 6 The effects of the formula on serum insulin, urine microalbumin, kidney organ coefficient

组 别	剂量 /g 生药 · kg ⁻¹	动物数 /只	血清胰岛素 /mIU · L ⁻¹	尿微量白蛋白 /mg · d ⁻¹	肾脏系数 /%
模型组	等体积 GS	10	19.4 ± 6.2	1.14 ± 0.48	1.25 ± 0.08
五味子油	4.0	10	29.1 ± 8.8 ¹⁾	0.97 ± 0.36	1.29 ± 0.11
黄连 + 葛根	10.0	10	20.1 ± 7.1	1.05 ± 0.41	1.36 ± 0.12
黄连 + 黄芪	10.0	10	20.2 ± 6.2	0.87 ± 0.34	1.17 ± 0.09 ¹⁾
葛根 + 黄芪	10.0	10	19.7 ± 6.8	0.72 ± 0.33 ¹⁾	1.19 ± 0.10
黄连 + 葛根 + 黄芪	10.0	10	18.9 ± 7.4	0.75 ± 0.36	1.18 ± 0.07 ¹⁾

注: 与模型组比较, ¹⁾ P < 0.05

Note: Compared with model group, ¹⁾ P < 0.05

3 讨论

在 251 个中医药治疗糖尿病处方中出现频率最高的是地黄(包括生地和熟地), 共出现 70 次, 其次是天花粉(61 次)和甘草(53 次)。黄连(37)、五味子(37)、黄芪(32)、葛根(27)按出现频率高低排序依次位于第 6、7、10、13 位, 在降血糖试验中它们的降血糖效果却是最好的。因此降血糖效果与出现频率并不完全一致。这可能与中医的对症治疗和用药习惯有关, 如糖尿病患者久病虚弱, 而人参有强身健体作用, 因此人参虽然降血糖作用不显著, 也被中医经常加入治疗糖尿病处方; 甘草虽然降血糖作用很弱, 由于甘草常用作调和药, 也被中医经常加入治疗糖尿病处方。

黄连、五味子降血糖作用在临床常用剂量附近没有随剂量加大作用增强, 黄连 15 g 生药 · kg⁻¹ 还出现动物死亡, 说明这一剂量已接近降血糖药效学高剂量, 黄芪、葛根的降血糖作用则随剂量加大作用加强。黄连、黄芪、葛根的降血糖作用是相互独立的, 没有相互促进作用, 但对升高模型动物的血清胰

表 5 不同治疗糖尿病处方对四氧嘧啶致糖尿病大鼠降血糖作用比较

Tab 5 The hypoglycemic effects of the formula on rat model induced by alloxan monohydrate

组 别	剂量/ g 生药 · kg ⁻¹	动物数/ 只	血糖值/ mmol · L ⁻¹
模型组	等体积 NS	10	25.03 ± 3.75
五味子油	4.0	10	18.25 ± 5.94 ²⁾
黄连 + 葛根	10.0	10	19.83 ± 5.27 ¹⁾
黄连 + 黄芪	10.0	10	20.06 ± 5.88 ¹⁾
葛根 + 黄芪	10.0	10	20.83 ± 5.55 ¹⁾
黄连 + 葛根 + 黄芪	10.0	10	19.76 ± 5.27 ¹⁾

注: 与模型组比较, ¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01

Note: Compared with model group, ¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01

岛素、降低尿微量白蛋白和肾脏系数则各有特色。

综上所述, 临床上可适当考虑黄连、五味子、黄芪、葛根结合对症治疗处方治疗糖尿病; 在中药新药开发上以含有黄连、五味子、黄芪、葛根的处方为首选。

REFERENCES

[1] WU T, REN Y X. Statistical analysis on diabete prescriptions of Chinese medicine [J]. Acta Chin Med Pharm(中医学报), 2002, 30(6): 47.

[2] ZHAO R H, YI Y Q, LI Y Q, et al. Statistical analysis on 518 diabete prescriptions [J]. J Yunnan Coll Tradit Chin Med(云南中医学院学报), 1997, 20(2): 20-23.

[3] ZHAO S X, HUANG T K, DING Z Z, et al. What's What of Tradit Chin Mater Med(中药辞海)[M]. Vol 2. 1st ed. Beijing: China Medical & Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, 1996: 5.

[4] FU Y B, YANG L, YU F B. Application of Microsoft excel in data process of environmental monitoring — standard of grubbs [J]. Sichuan Environment(四川环境), 2004, 23(6): 107.

[5] YANG M H, CHAI K F, YANG S B. Observation on the stability of blood glucose level in diabetic rat models induced by alloxan monohydrate [J]. Chin J Comp Med(中国比较医学杂志), 2006, 16(8): 482-484.

收稿日期: 2008-06-30