中藥降糖丸對糖尿病模型小鼠血糖影響的實驗研究

Experimental study on the hypoglycemic effect of *Jiang-Tang*-Pill in diabetic mice

朱洪民[1] 王友蘭[2] 曾宏翔[3] 張繼虹[4] 楊為民[2] 黃煒[1] 蘇小慧[3] 寧顯明[5] 黃雄[1] 戴舜珍[3]（指導）

ZHU Hongmin, WANG Youlan, ZENG Hongxiang, ZHANG Jihong, et al.

（1. 香港骨科中醫院有限公司 2. 昆明醫學院藥學院暨省天然藥物藥理重點實驗室，雲南650031

3. 全國名老中醫藥專家戴舜珍傳承工作室，福建363000 4. 昆明理工大學藥學系 5. 雲南省第一人民醫院骨科）

[摘要] 目的 研究中藥降糖丸膠囊對糖尿病模型小鼠血糖的影响。 **方法** 採用四氧嘧啶製備糖尿病小鼠模型，依據血糖值均分到各組，即分為：降糖丸高劑量組（6.1g/kg，相當於60kg人的90倍，)、低劑量組（1.4g/kg相當於60kg人的20倍），模型對照組（給予等體積蒸餾水）。另取未經造模的同批小鼠作為正常對照組（給予等體積蒸餾水），每組10隻。各組均採用灌胃給藥(ig)，每日一次。給藥降糖丸第6天後禁食12h測空腹血糖。 **結果** 與模型組比較，降糖丸高劑量組（6.1g/kg）的血糖出現下降（$P<0.05$）。 **結論** 中藥降糖丸膠囊對糖尿病模型小鼠的血糖，出現下降趨勢。

[關鍵詞] 中藥降糖丸；糖尿病；血糖

The effect of traditional Chinese medicine Jiangtang pills on the levels of blood glucose of diabetic mouse

Chu Hung Man[1], Youlan Wang[2], Hongxiang Zeng[3], Jihong Zhang[4], Weimin Yang[2], Wong Wai1, Xiaohui Su[3], Xianming Ning[5], Wong Hung[1], Shunzhen Dai[3] (Director)

1. Hong Kong Chinese Medicine Hospital Limited

2. Yunnan key laboratory of Pharmacology for natural product, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650031

3. The national Traditional Chinese Medicine expert Dai Shunzhen heritage Studio, Fujian363000

4. Faculty of Medicine, Kunming University of Science and Technology

5. Department of Orthopedics, The First People's Hospital of Yunnan Province

Abstract : ObjectTo investigate the traditional Chinese medicine Jiangtang pills on the effect of blood glucose of diabetic mouse. Methods The alloxan diabetic mouse were used and randomly grouped according to blood glucose values. The groups were high dose one (6.1g/kg, equivalent to 90 times of 60kg person), low dose group (1.4g/kg, equivalent to 20 times of 60kg person) and model control group (given equal volume of distilled water).

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved

Accordingly, other same batch normal mouse was used as control group and administered by the same volume of distilled water, 10 mouse of each group. Each group was administered orally (ig) once daily. Subsequently, values of blood glucose were tested after 12 day's administration of pills following 12 hours fasting. Results Compared to the model group, the levels of blood glucose were declined ($p<0.05$) with the high dose of pills (6.1g/kg). Conclusion The traditional Chinese medicine pills can reduce the levels of blood glucose of diabetic mouse.

Key Words：traditional Chinese medicine Jiangtang pills; diabetes; blood glucose

隨着人口老齡化的加速，生活方式的改變以及代謝性疾病的影響，糖尿病(diabetes mellitus, DM）的患病率逐年增加，影響着人們的健康和生活質量。國家級名老中醫、福建中醫藥大學教授戴舜珍主任醫師，是中醫藥防治糖尿病的專家。在臨床上，我們用中藥降糖丸（主要藥物：桑葉、黃連、人工蟲草菌絲體、武靴藤等）輔助治療糖尿病，取得了一定療效。我們在糖尿病性骨質疏鬆的研究中，做了一期糖尿病動物模型血糖影響的實驗研究，現將觀察報告如下。

1 材料

1.1 藥物：降糖丸膠囊0.35g/粒（主要藥物：桑葉、黃連、人工蟲草菌絲體、武靴藤等）由香港骨科中醫院有限公司提供，臨用前以蒸餾水配製。

1.2 動物：SPF級昆明種小白鼠，雄性，體重25-30g，購自北京維通利華實驗動物技術有限公司，合格證號為SCXK（京）2012--0001。

1.3 試劑：四氧嘧啶購自J.T.Baker Chemical co，批號：534409。葡萄糖試劑盒(GOD-POD酶比色法），上海榮盛生物藥業有限公司生產，批號:20120801。

1.4 儀器：TGW16臺式微量高速離心，長沙英泰儀器有限公司生產。Multiskan GO酶標儀（美國熱電）。

2 方法

2.1 造模、分組及給藥

取昆明種小白鼠，體重25-30g，雄性。禁食8h後，於尾靜脈快速注射四氧嘧啶水溶液（生理鹽水配成0.7%，iv 0.1ml/10g），劑量為70mg/kg，72hr後禁食12h（自由飲水），於眼底靜脈叢取血，3000轉離心10分鐘分離血清，測定血糖，有關操作按血糖測定試劑盒說明書進行，血糖≥12mmol/L為糖尿病小鼠模型。然後依據血糖值均分到各組，即分為：降糖丸高劑量組（6.1g/kg，相當於60kg人的90倍，）、低劑量組（1.4g/kg相當於60kg人的20倍），模型對照組（給予等體積蒸餾水）。另取未經造模的同批小鼠作為正常對照組（給予等體積蒸餾水），每組10隻。各組均採用灌胃給藥（ig），每日一次。

2.2 觀察指標 一般情況：每天觀察動物大、小便性狀、飲食、毛色、精神狀態等，

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCM All Rights Reserved

如有異常須記錄。

3 結果

3.1 降糖丸對糖尿病小鼠體重、進食量、飲水量等一般情況的影響，與糖尿病模型組相比沒有顯著差異。

3.2 降糖丸對糖尿病小鼠血糖的影響

給藥第6天後禁食12h測空腹血糖。結果採用SigmaStat3.1軟體進行統計學處理。由表1可見，灌胃給藥第6天後，與模型組比較，降糖丸高劑量組（6.1g/kg）的血糖出現下降。

表1 降糖丸對糖尿病小鼠血糖的影響（±sd）

組別	動物數（隻）	劑量（g/kg）	給藥前（mM）	給藥後第6天（mM）
正常	10	等體積NS	5.16 ±0.22	5.13±0.16*
模型	10	等體積NS	26.31 ±7.47	23.29±10.15
降糖丸高劑量	10	6.1	26.82±8.62	18.92±9.60
降糖丸低劑量	10	1.4	27.45±6.70	26.69±11.74

備註：與模型組比較*P<0.05。

4 結論

降糖丸（6.1、1.4g/kg）灌胃給予四氧嘧啶糖尿病小鼠6天後，出現动物血糖下降趨勢。

5 討論

世界衛生組織（WHO）統計，全世界糖尿病患者已超過1.7億，到2025年預計將超過3.0億，新增患者主要為中國和印度等發展中國家。據統計2型糖尿病約佔糖尿病的95%，《中華人民共和國國民經濟和社會發展規劃》已將糖尿病作為重大疾病研究，而中醫藥防治糖尿病已有幾千年的歷史，積累了豐富經驗。糖尿病歸於中醫「消渴」範疇，消渴之名首見於2000年前的《素問·奇病論》，在治療上提出了飲食療法、體育療法及藥物治療。《靈樞·五變》篇說：「五臟皆柔弱者，善病消癉。」指出了五臟虛弱是發生消渴的重要因素。消渴病變的臟腑主要在肺、胃、腎，但腎精虧虛在消渴的發生和發展中佔主導地位。《內經》言：「腎脆，善病消癉。」張仲景在《金

香港註冊中醫學會 版權所有 (Copyright HKRCMP All Rights Reserved)

匱要略》中設專篇論消渴，並提出「男子消渴，小便反多以飲一斗，小便一斗，腎氣丸主之。」《石室秘錄》云：「消渴一證，雖會上、中、下，但腎虛以致渴，則無不同也。」《醫宗必讀》亦曰：「消渴本病在腎。」可見，腎精虧虛在消渴的發生和發展中佔主導地位。

消渴病陰虛燥熱，形成血脈空虛，津枯血燥，血滯脈絡，易形成血瘀。且消渴日久，久病入絡，也將導致瘀阻脈絡，發生血瘀。況且，因虛致瘀的病理改變，並隨虛損程度和病程的進展而進行性加重。《血證論·發渴》篇說：「瘀血發渴者，以津液之生，其根出於腎水……有瘀血，則氣為血阻，不得上升，水津因不能隨氣上佈」。消渴的諸多變證都與血瘀相關。糖尿病患者血液流變學及微循環的研究已證實血流瘀滯貫穿其始於，符合中醫關於久病入絡的理論。血瘀既是一種病理產物，同時又是並發症產生的重要因素。瘀血一旦形成，作為治病因素致經脈不暢，日久致生毒素;且瘀血加重臟腑的衰退，使水谷精微得不到佈散。瘀血不去，瘀毒互生;新血不生，血不化精，瘀毒入腎，腎精更虛，加重已形成的病變。

我們認為，糖尿病病機的根本是「肺燥胃熱、腎虛毒瘀」;消渴病的三消症狀往往同時存在，但根據其表現程度的輕重不同，有上、中、下消之分，而又有肺燥、胃熱、腎虛之別。因此多靶點的「潤肺清胃、補腎活血、解毒化瘀」的及早干預，是重要的治療手段。

降糖丸藥物中，桑葉為桑科植物桑的葉，味苦、甘，性寒，歸肺、肝經。能疏散風熱，清肺，明目。《食療本草》：「止渴。」《本草從新》：「滋燥，凉血，止血。」《藥性切用》：「入肺而清肅氣化，除煩退熱，為肺虛挾熱專藥。」《本草求真》：「清肺瀉胃，凉血燥濕。」其化學成份為甾體及三萜類化合物，黃酮及其甙類，氨基酸及小肽。降血糖作用[1]：桑葉和蛻皮甾酮對四氧嘧啶引起的大鼠糖尿病，或腎上腺素、胰高血糖素、抗胰島素血清引起的小鼠高血糖症均有降血糖作用。蛻皮甾酮促進葡萄糖轉變為糖原，但對正常動物的血糖水平無明顯影響。有人認為桑葉中所含某些氨基酸能刺激胰島素分泌，為體內胰島素分泌和釋放的調節因素。桑葉提取物降低血糖的機制並不唯一，可能通過抑制糖苷酶，進而抑制雙糖的分解和吸收，也可能直接提高了胰島素的敏感性，抑制了葡糖糖在腸道的吸收[2]。

黃連為毛茛科植物黃連、三角葉黃連或雲南黃連的根莖。根莖含小檗碱（berberine），其作為抗炎、抑菌藥物在臨床應用多年，具有有效性和安全性。其味苦，性寒。歸心、肝、胃、大腸經。具清熱瀉火，燥濕，解毒。《別錄》：「主五臟冷熱，久下泄澼、膿血，止消渴，大驚，除水，利骨，調胃，厚腸，益膽，治口瘡。」《本草拾遺》：「主贏瘦氣急。」論黃連治消渴，張樹生：「《別錄》云黃連『止消渴』，今每認為其味苦燥，對《別錄》此言有所忽視，實有誤，當知苦味之燥是燥濕邪也，非損津液，反原腸胃以堅陰也。」「黃連苦寒，善清心火，火去則不吸爍真陰，腎水得复，況黃連苦寒亦可厚腸胃以堅陰，故消渴者，黃連何畏？」降血糖作用[1]：黃連水煎劑1g/kg或小檗碱40mg/kg給小鼠灌胃均可降低正常小鼠血糖，並呈一定量效關系。小檗碱可降低四氧嘧啶糖尿病小鼠及自發性糖尿病KK小鼠的血糖，可改善KK小鼠的葡萄糖耐量，並能對抗外源葡萄糖或腎上腺素引起的小鼠血糖升高。小檗碱能抑制以丙氨酸為底物的糖原異生。小檗碱降血糖作用伴有血乳酸升高，故認為其降血糖作用可能通過抑制糖原異生和（或）促進糖酵解所致。胰高血糖素樣肽-1（GLP-1）是一種內源性的促胰島素肽，有研究發現[3]黃連素能提高鏈脲霉素誘導的糖尿病模型鼠體內GLP-1的分泌，並且能調控GLP-1在體內外的分佈。Kong等[4]證實了口服規定劑量的黃連素能有效減少高脂血症小鼠血清膽固醇的水平，亦可通過基因轉錄後水平上調低密度脂蛋白受體（LDLR）的表達。

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCM All Rights Reserved

冬蟲夏草為麥角菌科植物冬蟲夏草菌寄生在蝙蝠蛾科昆蟲幼蟲上的子座及幼蟲的复合體。其味甘，性溫，歸肺、腎經，溫和滋補，具有補肺氣、益腎精的功效。有學者研究其降糖作用[5]，方法：用正常小鼠和四氧嘧啶糖尿病小鼠模型，以血糖、糖化血清蛋白、糖耐量等為指標研究人工蟲草多糖的降糖作用；用高濃度葡萄糖和胰島素誘導脂肪細胞胰島素抵抗模型，觀察人工蟲草多糖對葡萄糖攝取的影響。結果：人工蟲草多糖對正常小鼠血糖水平無明顯影響，但能顯著降低四氧嘧啶糖尿病小鼠的血糖水平和糖基化血清蛋白含量，明顯改善糖尿病小鼠的糖耐量，提高胰島素抵抗脂肪細胞的葡萄糖攝取水平。結論：人工蟲草多糖對糖尿病小鼠有較好的降糖作用，促進胰島素抵抗脂肪組織的葡萄糖攝取可能是其降糖作用機制之一。有實驗研究發現[6]蟲草絲體對化學方法造成的大鼠1型糖尿病有防治作用。預防組的動物在造成糖尿病模型前已開始服用蟲草菌絲體，而實驗期間亦一直服用，其血糖水平明顯低於沒有作預防的動物，而且胰臟細胞炎症明顯減少，治療組的動物則在造成糖尿病模型後方開始服用蟲草菌絲體，其血糖水平略低於沒有服用蟲草菌絲體的組別，而胰臟細胞炎症未見明顯改變，但超氧化歧化酶（SOD）活性明顯提高。可見蟲草菌絲體對早期糖尿病具一定防治作用。實驗結果提示蟲草菌絲體能調節免疫功能，藉此保護胰島素細胞，減少1型糖尿病的發生，但對已患糖尿病的動物，單用蟲草菌絲體的降血糖作用並不明顯。一項針對老年早期糖尿病腎病患者的臨床試驗顯示[7]，蟲草菌絲體配合厄貝沙坦（Irbesartan）能更有效控制血糖及保護腎臟功能，服用蟲草菌絲體的組別，經治療後的空腹血糖、餐後2小時血糖、24小時尿蛋白、血肌酐水平下降比沒有服用的組別的更明顯。

武靴藤又名匙羹藤，別名金剛藤、蛇天角、飯杓藤。為蘿藦科匙羹藤属植物匙羹藤Gymnemasylvestre （Retz.）Schult.〔G. alterniflorum（Lour.） Merr.〕，以根及全株入藥。性味功能，苦、平，清熱解毒，祛風止痛[8]。在外傷科臨床，我們經常用以活血化瘀、解毒消腫。匙羹藤分佈於印度、越南、印度尼西亞、澳大利亞、熱帶非洲以及我國的廣東、廣西、雲南、福建、浙江和台灣等地[9,10]。匙羹藤總皂苷是匙羹藤的有效成分，它由多種皂苷類化會物組成，其中含量最多的是匙羹藤酸（Gymnemic acid），匙羹藤酸為三萜類及各種酰化物與葡萄糖醛酸化合所形成的糖苷，句括18個帶酰基的齊墩果烷皂苷匙羹藤酸和5個不帶酰基Cymnemasaponin[11,12]。匙羹藤總皂苷大多具有降血糖、降血脂和抗齲齒等作用，研究還發現酰基的存在對其抑制甜味反應有重要作用[13]。匙羹藤藥理作用：降糖[14]。研究表明，匙羹藤降血糖的主要活性成分為匙羹藤酸，匙羹藤酸能夠提高胰島素敏感性，促進胰島素分泌，抑制糖異生，從而發揮降血糖作用[15]。國內學者王定勇等[16]發現匙羹藤總皂苷均能明顯降低糖尿病大鼠的血糖水平，且大劑量（0.12g/kg）的匙羹藤總皂苷與降糖靈的降糖能力相當，而匙羹藤總皂苷對正常小鼠血糖均未見顯著性的影響。匙羹藤對高血脂症具有一定的抑制作用。朱家谷等[17]研究發現，匙羹藤的複方製劑能明顯降低高脂血症大鼠血清總膽固醇和甘油三酯的濃度，並推斷該作用可能與抑制內源性膽固醇合成、促進膽固醇逆轉運和抑制肝臟攝取脂蛋白有關。Reddy等[18]對高脂飲食模型大鼠的後續研究中發現，匙羹藤提取物能夠有效降低模型大鼠的體質量，甘油三酯和總膽固醇水平，致動脈粥樣硬化指數，葡萄糖水平以及增加高密度服蛋白的水平。並認為匙羹藤提取物可以用作天然的減肥藥。

降糖丸以桑葉潤肺燥止上消，以黃連清胃熱去中消，以人工蟲草菌絲體補腎精治下消，並以武靴藤活血化瘀、解毒，從而達到治療目的。

我們在觀察降糖丸對糖尿病模型小鼠血糖的影响實驗中，發現降糖丸灌胃糖尿病小鼠出現

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKPCMP All Rights Reserved

动物血糖下降趨勢。真所謂「尺有所短，寸有所長」，中醫治療糖尿病，抓住其主要病機，多靶點治療，在改善臨床症狀有明顯的優勢。但不可回避的是中藥降血糖作用起效緩慢、幅度較小；口服降糖西藥療效肯定，作用迅速，但隨病程延長，常出現原發或繼發性失效，血糖頑固不降，臨床頗為棘手。因此，我們認為，中西醫結合治療糖尿病及其併發症，具有其優越性。

本研究初步發現「潤肺清胃、補腎活血、解毒化瘀」中藥「降糖丸」能使糖尿病小鼠出現血糖下降趨勢，提升了進一步開展後續工作的必要性。本研究亦存在不足之處，如更合理的實驗動物的選擇、具體的降糖機理等。下一步準備改進不足之處，再進一步進行觀察胰島β細胞功能、抑制脂肪毒性、抗炎、改善微循環、抑制血管內皮損傷、保護腎臟功能等多靶點更深入的研究，以闡明其作用機制，從中醫理論、實驗研究、臨床療效等多方面入手，為糖尿病臨床合理用藥提供科學依據。

參考文獻

[1] 國家中醫藥管理局. 中華本草[M]. 上海: 上海科學技術出版社，1998: 302-537.

[2] 孟慶海，殷秋憶，郭靜，等. 4種不同桑葉提取物降血糖作用的篩選[J]. 中成藥, 2014, 36(6): 1291.

[3] Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins [J]. Nat Med, 2004,10(12):1344-1351.

[4] Lu S S, Yu L Y, Zhu H J, et al. Berberine promotes glucagon-like peptide-1 (7-36) amide secretion in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. J Endocrinol, 2009, 200(2): 159-165.

[5] 蔡永敏，楊辰華，王振濤主編. 糖尿病臨床診療學[M]. 上海：第二軍醫大學出版社，2006: 424.

[6] 向明，湯靜，儲潼，等. 人工蟲草對鏈脲佐菌素所致小鼠1型糖尿病的降糖作用及機制[J]. 中國醫院藥學雜誌，2006，26(5)：556-559.

[7] 張義奎. 厄貝沙坦聯合金水寶膠囊治療老年2型糖尿病腎病的臨床療效觀察[J]. 吉林醫學，2011，32(12)：2342.

[8] 謝宗萬主編. 全國中草藥滙編[M]. 北京: 人民衛生出版社，1996:564.

[9] 江蘇新醫學院. 中藥大辭典（上冊）[M].上海: 上海人民出版社, 1977:1246.

[10] 王英葉，文才，劉欣，等. 匙羹藤中三萜皂苷類成分及其藥理活性[J]. 國外醫藥·植物藥分冊，2003, 18(4): 146-151.

[11] 仰榴青，侯會絨，吳向陽，等. 匙羹藤的最新研究進展[J]. 江蘇大學學報: 醫學版, 2004, 14(6): 544-549.

[12] 張雲峰，魏東，鄧雁如，等. 三萜皂苷的生物活性研究新進展[J]. 中成藥，2006, 28(9): 1349-1353.

[13] 江海燕. 匙羹藤降血糖成分研究進展[J]. 中藥材，2003, 26(4): 305-307.

[14] 香港浸會大學中醫藥學院藥用植物圖像數據庫

[15] Thakurm G S, Sharma R, Sanodiya B S, et al. Gymnemasylves-tre: An alternative therapeutic agent for management of diabetes[J]. J Appl Pharm Sci, 2012, 2(12): 001-006.

[16] 王定勇，馮玉靜，陳銘祥. 廣東匙羹藤總皂苷降血糖作用的實驗研究[J].中醫藥導報，2008, 14(2):16-17.

[17] 朱家谷，陳有根，李慧，等. 匙羹藤複方冲劑降糖降脂作用研究[J]. 中成藥, 1997, 19(8):38-39.

[18] Reddy R M I, Latha P B, Vijaya T, et al. The saponin rich fraction of a Gymnemasylvestre R Br aqueous leaf extract reduces cafeteria and high-fat diet-induced obesity[J]. Z Naturforsch C, 2012,67(1-2):39-46.

（編委：朱洪民審校 2014.12.15）

香港註冊中醫學會 版權所有 (Copyright HKCMP All Rights Reserved)