

白虎加人参汤

对气阴两虚型糖尿病模型大鼠肺功能的影响*

任 燕¹ 李 娟¹ 樊文煜¹ 牛兴晨¹ 吴 江² 郑 红^{2※}

(1.山东中医药大学针灸推拿学院,山东 济南 250355;2.山东中医药大学中医院,山东 济南 250355)

摘要:目的 探讨白虎加人参汤对气阴两虚型糖尿病(DM)大鼠肺功能的影响。方法 将60只SPF级SD系6周龄雄性大鼠随机抽取6只为对照组,余54只通过高脂高糖饲养联合一次性腹腔注射链脲佐菌素(STZ)30 mg/kg溶解于0.1 mol/L灭菌枸橼酸缓冲液(pH 4.0)制备DM大鼠模型。筛选符合气阴两虚型的糖尿病模型大鼠30只,随机分为5组,即模型组、白虎加人参汤高、中、低剂量组、二甲双胍组,每组6只。白虎加人参汤高、中、低剂量组分别予27.5 g·kg⁻¹·d⁻¹、13.8 g·kg⁻¹·d⁻¹、6.9 g·kg⁻¹·d⁻¹的白虎加人参汤煎液进行灌胃,连续给药3周。干预3周后,观察不同剂量的白虎加人参汤对气阴两虚型DM模型大鼠的血糖、体质量、一般情况及肺功能参数的影响。结果 与模型组比较,白虎加人参汤高、中、低剂量均可改善DM模型大鼠的用力肺活量(FVC),呼吸后期间隙流速(FEF25%或V25),吸气峰流速(PIF)等肺功能参数。结论 白虎加人参汤可降低DM模型大鼠的血糖,对气阴两虚型DM大鼠的肺功能有显著的改善作用,以高剂量效果最为显著。

关键词:白虎加人参汤;气阴两虚;糖尿病;肺功能;动物实验;消渴

doi:10.3969/j.issn.1672-2779.2020.06.043 文章编号:1672-2779(2020)-06-0108-03

Effects of Baihu Renshen Decoction on Lung Function of Rats with Deficiency of Qi and Yin Type Diabetes Mellitus

REN Yan¹, LI Juan¹, FAN Wenyu¹, NIU Xingchen¹, WU Jiang², ZHENG Hong²

1. College of Acupuncture and Massage, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong Province, Jinan 250355, China;
 2. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong Province, Jinan 250355, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Baihu Renshen decoction on lung function of diabetic rats with deficiency of qi and yin. Methods Six male rats of SPF grade SD at 6 weeks old were randomly selected as the control group, and the remaining 54 rats were prepared by high-fat and high-sugar feeding combined with one-time intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) 30mg/kg dissolved in 0.1mol /L sterile sodium citrate buffer (pH 4.0). 30 diabetic rats with deficiency of qi and yin were randomly divided into 5 groups: model group, Baihu Renshen decoction high dose group, medium dose group, low dose group, metformin group, 6 rats in each group. High-dose, medium-dose and low-dose groups were given 27.5g·kg⁻¹·d⁻¹, 13.8g·kg⁻¹·d⁻¹ and 6.9g·kg⁻¹·d⁻¹ Baihu Renshen decoction respectively for gavage, and continuous administration was conducted for 3 weeks. After 3 weeks of treatment, the effects of different doses of Baihu Renshen decoction on blood glucose, body weight, general condition and pulmonary function parameters of DM rats were observed. Results Compared with the model group, high, medium and low doses of Baihu Renshen decoction can improve the pulmonary function parameters of DM rats, such as forced vital capacity (FVC), instantaneous velocity of late respiration (FEF25% or V25) and peak inspiratory velocity (PIF). Conclusion Baihu Renshen decoction can reduce the blood glucose of DM rats, and significantly improve the pulmonary function of DM rats with deficiency of qi and yin, especially with high dose.

Keywords: Baihu Renshen decoction; deficiency of qi and yin; diabetes mellitus; lung function; animal experiment; consumptive thirst

国内外研究证实,肺亦是糖尿病(Diabetes mellitus, DM)的靶器官^[1],临床多表现为不同程度的肺通气功能和弥散功能下降^[2],但其发病机制尚未明确,亦未提出明确的治疗方法,严重危害了人们的生命健康。DM肺损伤大致类似于中医学“上消”“消渴”“肺消”等范畴,明代医家孙志宏在《简明医彀·三消》明确提出“上焦受病,多饮而少食,小便多利而不禁,甚至舌干白苔或裂,属肺,名消渴,亦名膈消。”其基本病机是

热盛伤津,导致气阴两虚^[3],古今医家临床多选用清热养阴益气的白虎加人参汤辨证治疗气阴两虚型消渴,效果显著,但该方对于DM肺功能的影响仍处于空白阶段。本研究通过复制DM模型大鼠,探讨白虎加人参汤对DM肺功能的影响,以期为临床防治DM肺损伤提供理论支撑和研究基础。

1 材料与方法

1.1 动物 SPF级SD系6周龄雄性大鼠60只,体质量(180±20)g,山东朋悦实验动物繁育有限公司提供,许可证号:SCXK(鲁)20140007。

1.2 药物及试剂 白虎加人参汤:取石膏30 g,知母9 g,甘草3 g,粳米9 g,人参10 g。加10倍水煎煮1 h,滤

*基金项目:山东省中医药科技发展计划项目【No. 2015-005】;山东省高校科技计划项目【No. J14LK60】;大学生研究训练计划项目【No. 2018083】;山东中医药大学校级课题【No. 2018ZK17】

※通讯作者:zhads@163.com

过,滤渣再加8倍的水煎煮1 h,滤过,合并以上煎液,浓缩至2 g·mL⁻¹,置于4 ℃恒温冰箱备用;链脲佐菌素(Streptozocin, STZ),美国Sigma公司,批号:S0130;二甲双胍,天津中新药业集团股份有限公司,批号:H12020587。

1.3 仪器 Accu-Chek Performa 血糖仪(德国罗氏公司);BS 110S型电子天平;动物肺功能检测仪,北京贝兰博科技有限公司生产(Ani Res2005)。

1.4 实验方法

1.4.1 建模及分组 取健康雄性SD大鼠60只,普通饲料适应性喂养3天。随机抽取6只为对照组,以普通饲料喂养,余54只以高脂高糖饲料(66.5%常规饲料、10%猪油、2.5%胆固醇、1%胆酸盐、20%蔗糖)喂养4周,将大鼠禁食不禁水12 h后,一次性左下腹腔注射链脲佐菌素30 mg/kg。STZ注射5 d后,测尾静脉随机血糖,凡随机血糖值≥16.7 mmol/L者为2型DM模型复制成功。根据DM大鼠表征属性判断量表^[4],逐一观察大鼠的精神状态、运动、毛色、尾色、粪色、舌象、饮水摄食量、尿量、体质量、拉尾等表现,选择符合DM“气阴两虚”证的30只大鼠纳入实验。随机分为5组,模型组,白虎加人参汤高、中、低剂量组,二甲双胍组。并用马克笔在大鼠尾端标记序号。

1.4.2 饲养及给药 建模成功后,对照组使用普通饲料饲养;模型组、二甲双胍组,白虎加人参汤高、中、低剂量组继续以高脂高糖饲料喂养。中药高、中、低剂量组大鼠分别以27.5 g·kg⁻¹·d⁻¹、13.8 g·kg⁻¹·d⁻¹、6.9 g·kg⁻¹·d⁻¹的白虎加人参汤煎液进行灌胃。二甲双胍组大鼠以104.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹的二甲双胍进行灌喂。对照组和模型组予0.9%氯化钠注射液18 mL·kg⁻¹·d⁻¹灌胃。持续灌胃3周。记录每日体质量变化。饲养过程中白虎加人参汤中剂量组大鼠死亡2只。

1.4.3 指标的记录与测定 每日8:00—10:00时对大鼠进行一般状态观察。每周记录1次体质量。剪尾取血,用血糖仪和试纸测定实验第5日,以及治疗后第5、10、15、20日的大鼠随机血糖。以70 mg·kg⁻¹戊巴比妥钠腹腔注射麻醉大鼠,进行气管插管,连接小动物肺功能仪进行肺功能测定,选择用力肺活量(FVC),呼吸后期瞬间流速(FEF25%或V25),最大呼气中期流量(MMF),

吸气峰流速(PIF),肺动态顺应性(Cdyn),每分钟通气量(MVV)指标进行检测。

1.5 统计学方法 采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组均数比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖变化

见图1。

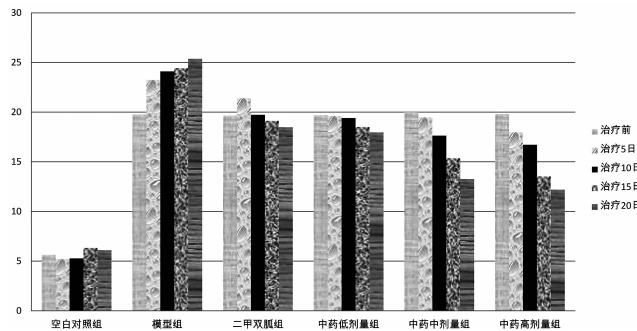


图1 治疗期间各组大鼠的血糖变化

2.2 平均体质量的变化

见图2。

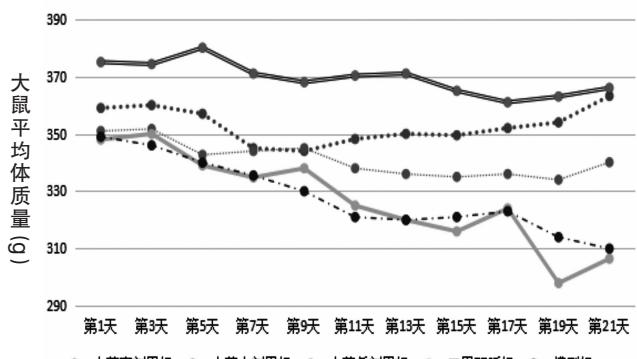


图2 治疗期间各组大鼠平均体质量的变化

图2的结果显示,中药高剂量组大鼠在治疗期间体重波动幅度最小,治疗后呈略微上升趋势。中药中剂量和低剂量组大鼠在治疗期间体重波幅较小,治疗后体质量下降幅度较小。二甲双胍组和模型组大鼠用药期间体质量波动幅度较大,均呈下降趋势,用药结束后体质量下降幅度较中药组明显增大。因此,对于降低DM大鼠的体质量方面,白虎加人参汤高剂量组优于中低两个剂量和二甲双胍组。

2.3 一般状态的变化

见表1。

表1 治疗期间各组大鼠的一般状态变化

组别	鼠数	毛色	毛态	精神	体型	饮水	排尿	粪质	粪色	运动	呼吸频率	舌质	舌津	尾色	尾温
空白对照组	6	光泽	柔顺	正常	正常	正常	正常	正常	黄	灵活	平稳	淡红	润泽	粉红	温
中药高剂量组	6	色常无泽	柔顺	倦怠	正常	略增多	略增多	正常	褐	懒动	平稳	偏红	较润	花黄	温
中药中剂量组	4	色常无泽	柔顺	倦怠	正常	略增多	略增多	正常	褐	懒动	平稳	红	少津	花黄	凉
中药低剂量组	6	色常无泽	柔顺	倦怠	消瘦	增多	增多	增多	偏干	褐	平稳	深红	少津	花黄	凉
二甲双胍组	6	枯黄	竖立	萎靡	消瘦	增多	增多	增多	干燥	黑褐	略促	深红	少津	花黄	凉
模型组	6	枯黄	竖立	萎靡	消瘦	增多	增多	干燥	黑褐	懒动	略促	深红	少津	花黄	凉

表2 大鼠肺通气及肺顺应性指标

(x±s)

组别	鼠数	FEF25%	FVC(L)	MMF(L/s)	MVV(L/min)	PIF(L/s)	Cdyn(mL/cmH ₂ O)
空白对照组	6	16.4±8.9	8.6±2.0	15.2±5.0	193.2±48.0	13.6±2.3	1.60±0.27
中药低剂量组	6	25.1±5.3 ^{**}	8.4±1.3 [#]	20.3±3.8 [*]	169.4±14.1 ^{**}	10.3±0.7 [#]	1.56±0.33 [#]
中药中剂量组	4	18.9±11.9 [#]	7.3±3.7 [#]	18.8±5.9	186.6±36.1 ^{**}	12.0±1.5 ^{**}	1.36±0.47
中药高剂量组	6	30.2±4.4 ^{**△}	8.7±1.6 [#]	21.2±3.8 [*]	183.3±21.7 ^{**△}	11.1±1.4 ^{**}	1.57±0.37 [#]
模型组	6	12.11±4.2 [#]	6.6±2.5 [#]	14.6±6.9	129.6±21.9 [#]	10.3±3.1 [#]	1.39±0.23
二甲双胍组	6	21.2±5.9 [#]	8.2±1.6 [#]	18.0±4.8	171.4±11.4 ^{**}	10.5±0.7 [#]	1.59±0.40 [#]

注:与空白组相比较,^{**}P<0.05;与模型组相比较,^{*}P<0.05;与二甲双胍组相比较,^{△P<0.05}

2.4 肺通气及肺顺应性变化结果 PIF 反映了大鼠的吸气能力。表 2 的数据显示,白虎加人参汤中高剂量组的 PIF 值明显高于模型组,且有统计学意义,表明白虎加人参汤能够提升 DM 大鼠的吸气能力。FEF25% 的下降常见于阻塞性障碍和限制性障碍以及小气道的某些病变。与二甲双胍组相比,白虎加人参汤治疗组对于 FEF25% 具有改善作用,其中以高剂量组效果更加显著,由此表明白虎加人参汤对于小气道某些病变具有一定改善作用。MVV 反映了大鼠呼吸系统的整体效能(包括呼吸神经肌肉功能、胸肺顺应性、气道阻力等),用力依赖性强,阻塞性及限制性障碍均可使其下降。本研究结果显示,白虎加人参汤高剂量组较二甲双胍组对于改善 DM 大鼠呼吸系统整体效能具有更显著的效果。用力肺活量 FVC 是衡量肺通气功能的指标之一,本研究中药组对于糖尿病模型大鼠的用力肺活量指标具有一定改善作用。Cdyn 是大鼠肺动态顺应性,反映了肺弹性回缩力和气道阻力。本研究结果表明白虎加人参汤高低剂量对于 DM 大鼠肺弹性回缩力及气道阻力有改善的作用。

3 讨论

DM 是一组以高血糖为特征的代谢性疾病,近年来的研究发现 DM 患者多伴随肺功能损伤,其机制可能与高糖引起的肺部炎症反应及纤维化改变有关^[5]。

DM 肺损伤类似于中医学“上消”“消渴”“肺消”等范畴。其临床表现以“气喘痰嗽,面红虚浮,口舌腐烂,咽喉肿痛,得水则解,每日饮水约一斗”(《辨证录·消渴门》)。在《临证指南医案·三消》中提出“三消之证……其实不越阴亏阳亢,津涸热淫而已。”明确了消渴病阴虚为本、燥热为标的病机。张景岳有言“上消者……病多在肺者,人参白虎汤主之”^[6],后世医家多用该方治疗肺消,刘敏教授^[7]运用白虎加人参汤治疗消渴肺胃热盛,疗效显著。临床研究结果显示,白虎加人参汤可以改善 DM 患者的空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白以及中医证候积分,并有效降低血清三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白水平^[8-9]。但白虎加人参汤对于 DM 肺功能的作用研究仍处于空白阶段,故本研究重在探讨不同剂量的白虎加人参汤对气阴两虚

型 DM 大鼠肺功能的改善作用。

本次实验中,模型组大鼠出现了舌质红而少津、呼吸急促、渴而多饮、小便偏多、大便质干色深、眼角出血、鼻燥出血等阴津亏虚而燥热内生的表现;同时又伴有倦怠乏力、精神萎靡之气虚之态,正体现了气阴两虚型 DM 模型大鼠的典型证候特征。白虎加人参汤中重用辛甘大寒质重之石膏,配伍苦寒质润之知母,甘温质润之人参,共奏清热泻肺,益气生津之功效,可显著改善 DM 大鼠的气阴两虚之症状。此外,本实验的结果表明,白虎加人参汤可降低 DM 模型大鼠的血糖,改善肺通气功能,尤以高剂量组效果为最佳。今后我们将对白虎加人参汤改善 DM 肺功能的机理进行进一步的深入研究,以便为中医临床防治 DM 肺损伤提供数据支持。

参考文献

- [1] Ali MO: Pulmonary complications in diabetes mellitus.
- [2] Mekov E V,Slavova Y G,Genova M P,Tsakova A D,Kostadinov D T,Minchev D D,Marinova D M,Boyanov MA: Diabetes Mellitus Type 2 in Hospitalized COPD Patients: Impact on Quality of Life and Lung Function. *Folia medica*,2016,58(1):36-41.
- [3] 麻德韧.2型糖尿病患者中医证型分析及其与糖尿病慢性并发症关系的探讨[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(77):76-78.
- [4] 吴晏,韩静,黄黎明,等.2型糖尿病模型大鼠表征及其证候动态演变[J].中华中医药杂志,2011,26(11):2533-2537.
- [5] Girish Talakatta,Mohsen Sarikhani,Jaseer Muhammed,K. Dhanya,Bagganahalli S.Somashekar,Padukudru Anand Mahesh,Nagalingam Sundaresan, P. V. Ravindra. Diabetes induces fibrotic changes in the lung through the activation of TGF-β signaling pathways. *Scientific Reports*,2018,8 (1): 11920.
- [6] 明·张介宾.景岳全书[M].上海:上海卫生出版社,1958:182-190.
- [7] 武志娟,刘敏.刘敏运用经方治疗糖尿病经验[J].广州中医药大学学报,2019,36(2):281-284.
- [8] 刘剑文.白虎人参汤加减治疗2型糖尿病的临床观察[J].中国医药科学,2018,8(23):48-50.
- [9] 董永升.白虎加人参汤加味联合二甲双胍缓释胶囊治疗消渴病的临床效果分析[J].河南医学研究,2018,27(18):3341-3342.
- [10] 母义明,贾伟平.中国糖尿病研究进展专辑简介[J].中国科学:生命科学,2018(8):807-809.

(本文编辑:李海燕 本文校对:王玉芳 收稿日期:2019-09-27)