

益气养阴方对 2 型糖尿病大鼠肝脏糖代谢紊乱的调节作用

刘碧原 赵静 刘进娜 谢鸣

【摘要】 目的 探查益气养阴方对气阴两虚 2 型糖尿病大鼠肝脏糖代谢紊乱的调节机制。**方法** 雄性 SD 大鼠随机分为正常组 10 只和造模组 45 只。其中正常组给予基础饲料喂养;模型组给予高脂高糖饲料喂养。第 6 周,造模组大鼠给予一次性腹腔注射 30 mg/kg 链脲佐菌素,并于实验第 6 周末,选择空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L 的造模组大鼠随机分为模型组、中药组、西药组,每组 10 只;中药组给予益气养阴方[4.80 g/(kg·d)],西药组给予盐酸吡格列酮[1.35 g/(kg·d)],正常组和模型组分别以等量蒸馏水灌胃,连续给药两周。给药后,检测 2 型糖尿病气阴两虚证、肝脏胰岛素抵抗、肝脏糖代谢相关指标。**结果** 与正常组相比,模型组大鼠血中血糖(fasting plasma glucose, FPG)、血清胰岛素(fasting serum insulin, Fins)、胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, IRI)、环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)、肝脏磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)、葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-P)、糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3)均明显升高($P < 0.01$);大鼠血中环磷酸腺苷(Cyclic Adenosine monophosphate, cAMP)、cAMP/cGMP 和红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$),肝脏胰岛素受体(Insulin receptor, InsR)和胰岛素受体底物 2(insulin receptor substrate, IRS-2)、肝糖原含量均明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与模型组相比,中药组和西药组大鼠 FPG、IRI、肝脏 PEPCK、GSK-3 明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),并且中药组血中 Fins、cGMP、G-6-P 下降,cAMP、cAMP/cGMP、红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 、IRS-1 和肝糖原含量均明显上升($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与西药组相比,中药组大鼠血中 cGMP 降低,cAMP、cAMP/cGMP 和红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 均升高($P < 0.01$)。**结论** 益气养阴方对 2 型糖尿病气阴两虚证大鼠的肝脏糖代谢有改善作用,其机制与胰岛素受体和糖代谢相关酶的调节有关。

【关键词】 益气养阴方; 2 型糖尿病; 肝脏; 糖代谢

【中图分类号】 R254.23 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.10.006

Effects of Yiqi Yangyin formula on hepatic glucose metabolism disorder in type2 diabetes rat LIU Bi-yuan, ZHAO Jing, LIU Jin-na, et al. Formulary Department, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding author: XIE Ming, E-mail: xieming603@263.net

【Abstract】 Objective To discuss the mechanism of Yiqi Yangyin formula on regulating the disorder of liver glucose metabolism in type2 diabetes model rats. **Methods** Healthy male SD rats were randomly divided into normal group(group 1, 10 rats) and model group(45 rats). The normal group were given basic diet; the model group was given high-fat and high-sugar diet. At the 6th week of experiment, the model group were intraperitoneal injection with 30 mg/kg STZ, and then randomly divided into model group (group 2), TCM group(group 3) and western medicine group(group 4), 10 rats in each group. Group 3 were given the Yiqi Yangyin formula[4.80 g/(kg·d)], and group 4 were given pioglitazone hydrochloride [1.35 g/(kg·d)], the normal group and model group were given the same amount of

基金项目: 国家自然科学基金(81373541)

作者单位: 100029 北京中医药大学基础医学院方剂教研室

作者简介: 刘碧原(1990-), 2014 级在读硕士研究生。研究方向: 方证相关及其生物学基础的研究。E-mail: bucmeyuan@foxmail.com

通讯作者: 谢鸣(1956-), 博士, 教授。研究方向: 方证相关的研究。E-mail: xieming603@263.net

distilled water, the treatment was lasted for two weeks. The indicators associated with the deficiency of both qi and yin, hepatic insulin resistance and liver glucose metabolism on type 2 diabetes were observed.

Results Compared with group 1, FPG, Fins, IRI, blood cGMP, liver PEPCK, G-6-P, GSK-3 of group 2 were significantly increased ($P < 0.01$); the cAMP, cAMP/cGMP and $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ in blood, the liver InsR, IRS-2 and glycogen content was significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the group 2, the FPG, IRI in blood and PEPCK, GSK-3 in liver of group 3 and group 4 were significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); the Fins, cGMP in blood and G-6-P in liver of group 3 was decreased, but the level of cAMP, cAMP / cGMP and $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ in blood, IRS-1, glycogen in liver were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); Compared with group 4, the cGMP was decreased, but the cAMP, cAMP/cGMP and $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ were increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$) of the group 3.

Conclusion The *Yiqi Yangyin* formula can regulate the disorder of liver glucose metabolism in type 2 diabetes model rats, the mechanism is to regulate both the insulin receptors and the enzymes related to glucose metabolism.

【Keywords】 *Yiqi Yangyin* formula; Type2 diabetes; Liver; Glucose metabolism

“方证相关”是方剂学中的重要原理,方剂的功效或作用与其所作用对象密切相关^[1],因此在中医方剂的药理探查中,应充分考虑到其适宜病证模型的选择。前期的研究曾发现,采用高脂高糖喂养联合链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)注射复制的2型糖尿病大鼠模型在早期表现为中医气阴两虚证^[2],中医益气养阴方对该模型具有一定防治作用^[3-4]。2型糖尿病的主要病理生理基础是胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),并贯穿疾病始终,其中肝脏作为胰岛素抵抗的主要靶器官之一,在胰岛素抵抗中发挥了重要作用^[5]。本文基于“方证相关”的理论,选择2型糖尿病气阴两虚证大鼠模型,进一步探查益气养阴方对该模型大鼠肝脏糖代谢紊乱的调节作用。

1 材料和方法

1.1 实验动物

选取 SPF 级健康雄性 SD 大鼠 55 只,体质量(190 ± 10) g,动物许可证号为:SCXK(京)2011-0004,由斯贝福(北京)实验动物科技有限公司提供。所有动物提前 1 周购入,6 只/笼。光照节律,室温及湿度正常,并保持安静。

普通饲料许可证号:SCXK(京)2009-0012(生产批号:13103212);高脂高糖饲料由 2% 胆固醇、0.5% 牛胆酸钠、10% 猪油、5% 蔗糖、5% 蛋黄粉、77.5% 基础饲料复合而成,等级:A 级,许可证号:SCXK(京)2014-0010。以上饲料均由北京科澳协力饲料有限公司加工提供。

1.2 实验药物

益气养阴方及其颗粒制备:处方由黄芪 15 g、生地 12 g、山药 10 g、山茱萸 10 g、麦冬 10 g 组成。

方中山药打成细粉,余药加水浸泡 2 小时,煎煮提取 3 次,每次 1 小时,加水量分别为 10 倍、8 倍、8 倍,滤过;合并 3 次滤液,减压浓缩(温度 $\leq 70^\circ\text{C}$),干燥(温度 $\leq 70^\circ\text{C}$),得干膏(出膏率为 65.76%);加入山药粉,混匀,加 95% 乙醇制成软材,14 目筛制粒,干燥(温度 $\leq 70^\circ\text{C}$),12 目筛整粒,得干颗粒(1.578 g 生药/g 颗粒)。制剂制备在北京中医药大学中试车间完成。

西药盐酸吡格列酮片(15 mg \times 7/板/盒,日本武田药品工业株式会社生产,天津武田药品有限公司分装,生产批号:130406)。

1.3 实验试剂和仪器

链脲佐菌素(批号:WXBB2432V),购自西格玛奥德里奇贸易有限公司;柠檬酸三钠(批号:1307202、1303262),购自西陇化工股份有限公司;大鼠环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)酶联免疫试剂盒(批号:20150420.60320R)、大鼠环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)酶联免疫试剂盒(批号:20150420.60161R)、超微量 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 酶($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$)测定试剂盒(批号:20150115.40041R)、大鼠肝脏胰岛素受体(insulin receptor, InsR)数量酶联免疫试剂盒(批号:20150422)、大鼠胰岛素受体底物 1(IRS-1)酶联免疫试剂盒(批号:20150920.60386R)、IRS-2 酶联免疫试剂盒(批号:20150928.60387R)、大鼠磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)酶联免疫试剂盒(批号:20150920.60435R)、大鼠葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-P)酶联免疫试剂盒(批号:20150420.60328R)、大鼠肝糖原酶联免疫试剂盒(批号:20150420.60354R)、

大鼠糖原合成酶激酶-3 (glycogensynthasekinase-3, GSK-3) 酶联免疫试剂盒 (批号: 20150420. 60366R), 均由北京瑞格科技发展有限公司提供。血糖试纸: Ultra 稳豪 (批号: 3569812), 购自强生 (中国) 医疗器材有限公司。

采血针 (注式 soft2 型, 批号: 01-121276), 购自苏州施莱医疗器械有限公司; 血糖仪 (Ultra Easy 型, 批号: R1288052X), 购自强生 (中国) 医疗器材有限公司; 电子天平 (PL6001-S 型), 购自梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司; 离心机 (Sigma3K30 型), 购自 Sigma 公司; 生化仪 (UniCel Dx C 600 Synchron 型), 购自 Beckman Coulter 公司; 酶标仪 (Thermo Multiskan MK3 型), 购自 Thermo Scientific 芬兰雷勃公司。

1.4 试剂制备

0.1 mol/L 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液: 称取 2.1 g 柠檬酸, 溶于 100 mL 去离子水中, 配成 0.1 mol/L 柠檬酸溶液 A; 称取 2.94 g 柠檬酸三钠, 溶于 100 mL 去离子水中, 配成 0.1 mol/L 柠檬酸三钠溶液 B; 按 A 液: B 液 = 1: 1.2 比例混合配成柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液, 高温高压灭菌 15 分钟, 4℃ 冷藏备用。

STZ 溶液: 称取一定量的 STZ, 用 0.1 mol/L 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液配制成 1% 的浓度, 调 pH 值至 4.20, 避光在冰浴中操作。

1.5 造模方法

参考文献^[6], 给予造模大鼠高脂高糖饲料, 连续 5 周。第 6 周时, 造模组大鼠给予一次性腹腔注射 30 mg/kg STZ, 正常组注射同剂量 0.1 mol/L 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲液, 注射第三天, 尾静脉采血检测大鼠空腹血糖, 以空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L 为成模标准。

1.6 给药方法

大鼠适应性喂养 1 周后, 随机分为正常组 10 只和造模组 45 只。其中正常组大鼠给予基础饲料喂养, 造模组按上述方法造模, 剔除空腹血糖 < 11.1 mmol/L 的大鼠, 将符合模型标准的大鼠继续给予高脂高糖饲料喂养至实验第 8 周末。于实验第 6 周末开始, 将造模组成模大鼠随机分为模型组、中药组、西药组, 共 3 组, 每组 10 只, 其中中药组和西药组分别予以益气养阴方, 浓度为 4.80 g/(kg·d) 和盐酸吡格列酮, 浓度为 1.35 g/(kg·d) 灌胃, 正常组和模型组给予等量蒸

馏水灌胃, 连续给药两周。于第 8 周末, 大鼠禁食 12 小时后, 乙醚麻醉, 腹主动脉采血, 抗凝管中的全血立即用 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶试剂盒进行检测; 非抗凝管中血样于室温静置 1 小时后, 3000 rpm 离心 15 分钟, 取血清; 新鲜肝脏组织液氮迅速冷冻后, 放入 -80°C 冰箱中保存待测。

1.7 观测指标

(1) 病证模型: 血糖 (fasting plasma glucose, FPG), 试纸测定; (2) 血清胰岛素 (fasting serum insulin, Fins), cAMP、cGMP, ELISA 法; (3) 红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$, 生化法; (4) 胰岛素抵抗指数 (IRI): $\text{IRI} = \text{FPG} \times \text{Fins} / 22.5$; (5) 胰岛素受体及底物: 肝脏 InsR、IRS-1、IRS-2, ELISA 法; (5) 肝糖代谢: PEPCK、G-6-P、GSK-3、糖原, ELISA 法。

1.8 统计学处理

数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 计量数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 数据均符合正态分布且方差齐, 故采用单因素方差分析中的 SNK 法检验, 以 $P < 0.05$ 为有统计学意义, 以 $P < 0.01$ 为有显著性统计学差异。

2 结果

2.1 益气养阴方对模型病证关联指标的影响

与正常组相比, 模型组大鼠 FPG、Fins 及 IRI 均明显升高 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 中药组和西药组大鼠 FPG、IRI 均明显下降 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 并且中药组 Fins 下降明显 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 益气养阴方对模型大鼠 2 型糖尿病相关指标的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG (mmol/L)	Fins (uIU/L)	IRI
正常组	10	5.06 \pm 0.24	11.70 \pm 0.47	2.60 \pm 0.31
模型组	10	23.48 \pm 0.71 ^a	15.85 \pm 1.09 ^a	16.45 \pm 3.35 ^a
中药组	10	19.34 \pm 0.42 ^b	12.97 \pm 0.51 ^b	11.13 \pm 1.35 ^b
西药组	10	21.68 \pm 0.76 ^c	14.24 \pm 0.56	13.64 \pm 1.59 ^b

注: 与正常组比较, ^a $P < 0.01$; 与模型组比较, ^b $P < 0.01$, ^c $P < 0.05$ 。

与正常组相比, 模型组大鼠血中 cAMP 下降, cGMP 升高, cAMP/cGMP 和红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 均明显下降 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 中药组大鼠血中 cAMP 升高, cGMP 降低, cAMP/cGMP、红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 均明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 西药组 cAMP、cGMP、cAMP/cGMP、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 均未见明显差异。与中药组相比, 西药组大鼠血中 cAMP 下降、cGMP 升高、cAMP/cGMP 和红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 均降

低,差异具有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

表 2 益气养阴方对模型大鼠气阴两虚证相关指标的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	cAMP(nmol/L)	cGMP(nmol/L)	cAMP/cGMP	Na ⁺ -K ⁺ -ATP(U/mL)
正常组	10	2.55±0.27	5.61±0.84	0.46±0.03	9.76±3.42
模型组	10	1.36±0.22 ^a	10.51±1.50 ^a	0.13±0.01 ^a	2.94±1.12 ^a
中药组	10	2.00±0.49 ^b	6.64±0.79 ^b	0.30±0.02 ^b	7.78±2.51 ^b
西药组	10	1.53±0.32 ^c	9.79±1.67 ^c	0.16±0.01 ^c	3.13±1.36 ^c

注:与正常组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$;与中药组比较,^c $P<0.01$ 。

表 3 益气养阴方对模型大鼠肝脏胰岛素受体关联指标的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	InsR(ng/mg)	IRS-1(ng/mg)	IRS-2(ng/mg)
正常组	10	0.26±0.09	0.242±0.091	0.383±0.178
模型组	10	0.12±0.02 ^a	0.189±0.043	0.220±0.058 ^b
中药组	10	0.14±0.02	0.291±0.126 ^c	0.303±0.133
西药组	10	0.14±0.03	0.276±0.074	0.283±0.061

注:与正常组比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$ 。

表 4 益气养阴方对模型大鼠肝脏糖代谢相关指标的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PEPCK(U/mL)	G-6-P(U/mL)	GSK-3(U/mL)	糖原(mg/g)
正常组	8	0.385±0.063	0.98±0.24	0.19±0.04	1.06±0.11
模型组	8	0.589±0.175 ^a	1.36±0.56 ^a	0.26±0.05 ^a	0.60±0.27 ^a
中药组	8	0.444±0.130 ^c	1.08±0.31 ^c	0.20±0.03 ^b	0.89±0.30 ^b
西药组	8	0.410±0.090 ^b	1.26±0.25	0.21±0.04 ^c	0.74±0.12

注:与正常组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$,^c $P<0.05$;剔除了离散度较大的数据,故每组只有 8 只。

2.2 益气养阴方对模型大鼠肝脏胰岛素受体相关指标的影响

与正常组相比,模型大鼠肝脏 InsR 和 IRS-2 均明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$ 、 $P<0.01$);IRS-1 未见明显变化($P>0.05$)。与模型组相比,中药组和西药组大鼠的 InsR 和 IRS-2 均呈不同程度的增加,但差异均无统计学意义($P>0.05$);中药组 IRS-1 有所增加($P<0.05$);与中药组相比,西药组大鼠的 InsR、IRS-1 和 IRS-2 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.3 益气养阴方对模型大鼠肝脏糖代谢相关指标的影响

与正常组相比,模型组大鼠肝脏 PEPCK、G-6-P、GSK-3 均升高,肝糖原降低,差异具有统计学意义($P<0.01$)。与模型组相比,中药组和西药组大鼠肝脏 PEPCK、GSK-3 均见降低,中药组 G-6-P 降低、糖原升高($P<0.05$ 、 $P<0.01$);与中药组相比,西药组大鼠肝脏 PEPCK、G-6-P、GSK-3 及糖原水平未见明显差异($P>0.05$)。见表 4。

3 讨论

2 型糖尿病是一种多基因遗传、环境因素综合

作用的内分泌代谢疾病,其确切的病因和发病机制尚未完全明了,临床表现常以多饮、多食、多尿、高血糖及高胰岛素血症为主要特征,胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷是 2 型糖尿病发病的两个重要病理环节^[7]。

气阴两虚证是 2 型糖尿病中医临床辨证的重要证型之一^[8],研究提示中医阴阳失调主要表现在 cAMP/cGMP 比值的变化^[9],2 型糖尿病阴虚内热证模型大鼠 cAMP/cGMP 比值明显升高^[10],临床 2 型糖尿病气阴两虚证患者红细胞膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶含量降低^[11]和血浆 cAMP 的升高^[12],提示 cAMP/cGMP 和 Na⁺-K⁺-ATP 酶的异常是 2 型糖尿病气阴两虚证的重要指标。本实验再次观察到该模型大鼠不仅出现血糖、血清胰岛素及 IR 指数的明显升高,而且还伴有血中 cAMP/cGMP 和红细胞膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶含量的减低,结合之前观察到的该模型大鼠出现食量、饮水量及尿量增多、体重减轻、少动及抓握力减低等外观表征^[13],判断该模型是一个 2 型糖尿病中医气阴两虚证模型。实验中的益气养阴方可以明显降低模型大鼠血糖、血清胰岛素水平,并能升高血中 cAMP/cGMP 比值及红细胞膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶的含量,显示其对 2 型糖尿病气阴

两虚证的综合治疗作用。

IR 是指组织对胰岛素的敏感性下降,表现为胰岛素所介导的相关生物学功能的异常。IRS 作为一种船坞蛋白,为胰岛素的信号转导蛋白提供了高亲和力的结合位点,是胰岛素发挥作用的重要环节。其中 IRS-1 在脂肪、肝脏、骨骼肌等均有分布,IRS-2 则主要在肝脏中表达^[14]。肝脏在胰岛素抵抗状态下,胰岛素受体与 IRS-1/2 的数量减少,结合能力下降,IRS 下游的磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)磷酸化水平减低,胰岛素信号经 PI3K 通路转导减弱,进而引起肝脏糖代谢紊乱而致血糖升高^[15]。

肝脏糖原异生和糖原合成/分解是维持机体血糖水平的两个主要代谢途径,其中一些关键限速酶发挥了重要的调节作用。GSK-3 通过使糖原合成酶磷酸化而抑制其活性,使糖原合成减少;PEPCK 是肝糖异生的限速酶,其活性升高使糖异生增强;G-6-P 则是糖原分解和糖异生最后一步反应的酶,其活性升高可使肝脏糖异生增强和葡萄糖输出增加。肝脏糖原合成减少和糖异生增强被认为是导致 2 型糖尿病血糖升高的主因^[16]。研究发现,2 型糖尿病模型大鼠肝脏 GSK-3 增多^[17],PEPCK 和 G-6-P 的 mRNA 的表达增加^[18]。

本次实验结果显示,该模型大鼠血糖和胰岛素水平升高,肝脏胰岛素受体数量及 IRS-2 水平下降,同时肝脏糖原含量减少,且伴有 GSK-3、PEPCK 和 G-6-P 水平的明显升高,表明该模型大鼠的肝脏出现胰岛素抵抗和糖代谢调节紊乱。益气养阴方能降低肝脏 GSK-3、PEPCK 和 G-6-P 水平,并增加肝脏糖原的合成,表明其对肝脏糖代谢中关键酶具有调节作用。同时,实验中模型大鼠肝脏胰岛素受体数量及 IRS-2 明显减少,而中药和西药两组对其仅显示升高作用趋势,其中中药组对大鼠肝脏 IRS-1 却有明显升高作用,提示西药的干预效应与其胰岛素受体作用关系不大,而益气养阴方则可能通过增加胰岛素受体及 IRS-1 的水平及调节糖代谢关键酶等多种途径,改善胰岛素抵抗而发挥其防治作用。

益气养阴方对于 2 型糖尿病模型中医气阴两虚证具有显著的治疗作用,较之于西药吡格列酮,其对于血糖、血清胰岛素及胰岛素抵抗指数、血中 cAMP/cGMP 和红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 酶等指标具有更明显的改善作用,提示其治疗 2 型糖尿病气阴两虚证方面具有某种优势。上述结果为中医

辨证(因证选方)防治 2 型糖尿病的经验提供了一定的实验证据。

参 考 文 献

- [1] 谢鸣.“方证相关”逻辑命题及其意义[J].北京中医药大学学报,2003,26(2):11.
- [2] 刘玥,谢鸣,张业. 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠模型中医外观表征的变化[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(14):127-131.
- [3] 张业,谢鸣,刘玥.不同治法方药对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠细胞因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(5):210-212.
- [4] 张业,谢鸣,刘玥.3 种治法方药对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠血液流变学和内皮素的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(9):247-250.
- [5] 张智慧,张梅.胰岛素抵抗的研究进展[J].医学综述,2007,13(24):1997-1999.
- [6] Reed MJ, Meszaros K, Entes LJ, et al. A new rat model of Type 2 diabetes: the fat-fed, Streptozotocin-treated rat [J]. Metabolism, 2000, 49(11): 1390-1394.
- [7] Mohan V, Yang W, Son HY, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India and Korea [J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2009, 83(1):106-116.
- [8] 赵灵燕,毕力夫,赵慧辉,等.147 例 2 型糖尿病患者中医辨证分型及临床指标相关性分析[J].北京中医药大学学报,2013,36(7):480-483.
- [9] 张翠珍,王天芳. cAMP、cGMP 拮抗性代谢调节与中医证候关系研究进展[J].北京中医药大学学报,1999,22(6):51-53.
- [10] 吴晏,韩静,黄黎明,等.2 型糖尿病病证结合大鼠模型的证候演变与实验室指标变化的相关性[J].中华中医药杂志,2013,(9):2726-2729.
- [11] 潘明政,郭赛珊,梁晓春,等.中药仙贞片对气阴两虚肾虚血瘀型糖尿病患者红细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 酶等的影响[J].中国中西医结合杂志,1997,1:13-16.
- [12] 李敬林,王铁楣,郑殿军,等.气阴两虚非胰岛素依赖型糖尿病的临床实验指标观察[J].中国中西医结合杂志,1984,4(3):166-168.
- [13] Zhao J, Liu JN, Wang BZ, et al. Efficacy of integrative medicine in attenuating deficiency of both qi and yin in the rat model of type 2 diabetes [J]. Journal of Traditional Chinese Medical Science, 2016,2(4):258-263.
- [14] 范慧.胰岛素受体底物与信号转导[J].国外医学(生理、病理科学与临床分册),2002,22(5):481-484.
- [15] 李士颖,朱铁虹.肝胰岛素抵抗的研究进展[J].中国慢性病预防与控制,2008,16(2):206-208.
- [16] Roden M, Bernroider E. Hepatic glucose metabolism in humans——its role in health and disease [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2003, 17(3):365-383.
- [17] 张利众,赵瑞景,刘建坤,等.吡咯烷二硫代氨基酸酯对 2 型糖尿病大鼠肝糖原合成的影响[J].中国病理生理杂志,2010,26(12):2442-2446.
- [18] 姚起鑫,仝竹青,王光,等.槟榔碱改善 2 型糖尿病大鼠糖、脂代谢紊乱[J].中国药理学通报,2009,25(11):1477-1481.