

· 论 著 ·

参芪地黄汤联合司美格鲁肽对 2 型糖尿病大鼠炎症因子的影响研究

冯庆春¹, 卢丙艳², 侯英华¹, 宋 轶^{1△}

(1. 天津市南开区中医医院内分泌科, 天津 300102; 2. 天津市红桥医院内分泌消化科, 天津 300131)

[摘要] 目的 探讨参芪地黄汤联合司美格鲁肽对 2 型糖尿病(T2DM)大鼠糖脂代谢及炎症因子的影响。方法 按照随机数字表法将 50 只雄性 SD 大鼠分为对照组、模型组、二甲双胍组、司美格鲁肽组、联合干预组(参芪地黄汤及司美格鲁肽), 每组各 10 只。除对照组外, 其他组采用高糖、高脂饲料联合注射链脲佐菌素制备 T2DM 大鼠模型。各组大鼠分别给予蒸馏水及不同药物连续干预 4 周后, 检测糖化血红蛋白(HbA1c)及空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)及甘油三酯(TG), 评价糖脂代谢水平及炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 β 水平]变化。结果 与对照组比较, 模型组大鼠 FPG、HbA1c、TG、TC、LDL、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平升高, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较, 二甲双胍组、司美格鲁肽组及联合干预组大鼠 FPG、HbA1c、TG、TC、LDL、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平均明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 联合干预组大鼠的 FPG、TG、TC、LDL、IL-6 与 TNF- α 水平均低于二甲双胍组及司美格鲁肽组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 参芪地黄汤及司美格鲁肽联合干预对 T2DM 大鼠糖脂代谢异常具有显著改善作用, 其机制可能与调控炎症因子水平有关。

[关键词] 参芪地黄汤; 司美格鲁肽; 2 型糖尿病; 糖脂代谢; 炎症因子

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.01.004

中图法分类号: R58; R25

文章编号: 1009-5519(2025)01-0018-04

文献标识码: A

Effects of Shenqi Dihuang decoction combined with smeaglutide on inflammatory factors in rats with type 2 diabetes mellitus

FENG Qingchun¹, LU Bingyan², HOU Yinghua¹, SONG Yi^{1△}

(1. Department of Endocrinology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Nankai District, Tianjin 300102, China; 2. Department of Endocrinology and Gastroenterology, Tianjin Red Bridge Hospital, Tianjin 300131, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of Shenqi Dihuang decoction combined with smeaglutide on glucose and lipid metabolism and inflammatory factors in type 2 diabetes mellitus(T2DM) rats. **Methods** Randomly divided 50 male SD rats into control group, model group, metformin group, smeaglutide group and combined intervention group(Shenqi Dihuang decoction and smeaglutide), with 10 rats in each group. Except for the control group, the T2DM model was prepared by injecting streptozotocin into a high glucose and high-fat diet. After 4 weeks of continuous intervention with distilled water and different drugs, the rats in each group was observed to detect glycosylated hemoglobin(HbA1c), fasting blood glucose(FPG), total cholesterol(TC), low density lipoprotein(LDL), and triglycerides(TG), evaluate glucose and lipid metabolism levels, and inflammatory factor [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6(IL-6), IL-1 β]. **Results** Compared with the control group, the levels of FPG, HbA1c, TG, TC, LDL, IL-1 β , IL-6 and TNF- α in model group were increased, and the differences were statistically significant($P < 0.01$). Compared with model group, FPG, HbA1c, TG, TC, LDL, IL-1 β , IL-6 and TNF- α were significantly decreased in metformin group, semiglutide group and combined intervention group, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). The contents of FPG, TG, TC, LDL, IL-6 and TNF- α in combined intervention group were lower than those in metformin group and semagluti-
de group, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** Shenqi Dihuang decoction combined with smeaglutide can significantly improve the abnormal glucose and lipid metabolism in rats with T2DM, and its mechanism may be related to regulating the level of inflammatory factors.

[Key words] Shenqi Dihuang decoction; Smeaglutide; Type 2 diabetes mellitus; Glucose and lipids metabolism; Inflammatory factors

糖尿病(DM)作为慢性糖脂代谢异常型疾病,以慢性血糖升高为临床特征表现,其中 2 型糖尿病(T2DM)作为 DM 的主要类型^[1],虽然其血糖水平的异常升高可通过服用现有的常规降糖药物得到相对平稳的控制,但药物依赖性较强。免疫炎症在 T2DM 发生及发展中发挥重要作用,即 T2DM 的“炎症学说”^[2],探讨慢性炎症在 T2DM 发病中的作用具有重要临床意义。T2DM 属于中医“消渴”范畴,其病名首见于《素问·奇病论》,根据其病位不同又分为上消、中消及下消,但其整体病机为阴津亏虚,燥热偏胜,阴津亏虚则燥热内生,燥热亢盛则阴津益损,消渴则生^[3]。参芪地黄汤是治疗 T2DM 临床常用方剂,具有益气养阴清热、健脾滋肾固涩的功效^[4-6]。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物司美格鲁肽可通过拟胰岛素样的作用,刺激胰岛素的分泌,抑制胰高血糖素的释放,从而改善血糖的调节。有研究表明,参芪地黄汤或司美格鲁肽单用均可对血糖产生良好的调控效果^[7-8],但参芪地黄汤与司美格鲁肽联合应用研究尚不深入。故本研究聚焦参芪地黄汤与司美格鲁肽的中西医结合用药方案,旨在探讨参芪地黄汤及司美格鲁肽联合干预对 T2DM 大鼠糖脂代谢及炎症因子水平的调控作用,为进一步优化本病的中西医临床治疗方案提供研究基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 雄性清洁级 SD 大鼠,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2021-0006,饲养于中国医学科学院放射医学研究所动物实验中心,自由进食及饮水,饲养环境温度维持在 20~25℃,相对湿度为 50%~60%。本研究已通过中国医学科学院放射医学研究所实验动物伦理委员会审批(审批号:IRM-DWLL-2023251)。

1.1.2 主要试剂及仪器 甘油三酯(TG)检测试剂盒(批号:BC0620,北京索莱宝科技有限公司);低密度脂蛋白(LDL)检测试剂盒(批号:A113-1-1,南京全隆生物技术有限公司);总胆固醇(TC)生化试剂盒(批号:BC1980,北京索莱宝科技有限公司);糖化血红蛋白(HbA1c)试剂盒(批号:KS18288,上海科顺生物公司);肿瘤坏死因子- α (TNF- α)试剂盒(批号:SLB30635,上海科澄维生物科技有限公司)、白细胞介素-6(IL-6)试剂盒(批号:LE-B0128,江苏莱尔生物医药科技有限公司)、IL-1 β 试剂盒(批号:RC-E107441A,广东睿创生物科技有限公司);盐酸二甲双胍片(批号:ACH5727,美国 Merck 公司);司美格鲁肽(批号:202211BEL1,丹麦 Novo Nordisk 公司);多功能酶标仪(批号:ZX21,美国 Molecular Devices 公司)。

1.2 方法

1.2.1 T2DM 模型制备 采用链脲佐菌素(STZ)联合高糖、高脂饮食制备 T2DM 大鼠模型。大鼠适应性喂养后,连续给予高糖、高脂饮食 4 周后,一次性 STZ 腹腔注射 25 mg/kg。注射完成 3 d 后检测空腹血糖(FPG) ≥ 11.0 mmol/L、餐后 2 h 血糖(2 hPG) ≥ 16.7 mmol/L 作为模型制备成功标准,可用于后续实验。对照组大鼠正常喂养普通饲料。

1.2.2 分组及干预 采用随机数字表法将大鼠分为对照组、模型组、二甲双胍组、司美格鲁肽组、联合干预组,每组各 10 只。参照前期研究^[6],并根据人与大鼠体表面积剂量换算法,确定各组大鼠用药剂量。联合干预组大鼠给予参芪地黄汤(7 g 生药/kg)联合司美格鲁肽(3.6 μ g/kg)干预;二甲双胍组大鼠按 200 mg/kg 剂量给予盐酸二甲双胍干预;司美格鲁肽组大鼠按 3.6 μ g/kg 给予司美格鲁肽干预;对照组及模型组同时给予等体积蒸馏水,每天 1 次,连续给药 4 周。

1.2.3 糖脂水平测定 各组大鼠于给药结束后采集尾静脉血,使用血糖仪检测 FPG 水平;吸取低温高速离心后大鼠血液样本的上清液,检测 HbA1c 水平;微量法检测血清 TG、TC、LDL 水平,评价大鼠糖脂代谢水平。

1.2.4 炎症因子测定 测定大鼠血清炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平。将试剂盒取出恢复至室温,将标品和血清 5 倍稀释液 3 000 r/min 离心 15 min,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测,在酶标仪上测定吸光度值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件对实验数据进行统计分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据同时满足正态性分布及方差齐性,则采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),组间两两比较采用 LSD- t 法;否则采用非参数 Kruskal-Walis H 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对血糖的影响 模型组大鼠 FPG 及 HbA1c 水平较对照组大鼠显著上调,糖代谢水平明显异常,差异均有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,二甲双胍组、司美格鲁肽组、联合干预组大鼠 FPG 及 HbA1c 水平均显著下调,且联合干预组 FPG 水平显著低于二甲双胍组及司美格鲁肽组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 对血脂的影响 与对照组比较,模型组大鼠血清中的 TG、TC 及 LDL 水平均明显上调,差异有统计学意义($P < 0.01$);而二甲双胍组、司美格鲁肽组及联合干预组大鼠血清 TG、TC、LDL 水平均较模型组显著下调,且联合干预组大鼠 TG、TC 及 LDL 水平下调程度较二甲双胍组及司美格鲁肽组更优,差异有统计

学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 对炎症因子的影响 模型组大鼠各炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平均较对照组显著上调,差异有统计学意义($P < 0.01$);而二甲双胍组、司美格鲁肽组

及联合干预组大鼠 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平均较模型组显著下调,其中联合干预组大鼠 IL-6、TNF- α 水平下调程度显著低于二甲双胍组及司美格鲁肽组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 各组大鼠血糖水平比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

指标	对照组	模型组	二甲双胍组	司美格鲁肽组	联合干预组
FPG(mmol/L)	5.70 \pm 1.26	14.32 \pm 1.66 ^a	10.02 \pm 0.73 ^c	9.89 \pm 0.83 ^c	8.75 \pm 1.04 ^{cd}
HbA1c(nmol/L)	852.85 \pm 45.03	950.81 \pm 65.89 ^a	889.84 \pm 56.13 ^b	880.77 \pm 50.21 ^c	873.49 \pm 49.94 ^c

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$;与二甲双胍组比较,^d $P < 0.05$,^e $P < 0.01$;与司美格鲁肽组比较,^f $P < 0.05$ 。

表 2 各组大鼠血脂水平比较($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}, n = 10$)

指标	对照组	模型组	二甲双胍组	司美格鲁肽组	联合干预组
TC	1.32 \pm 0.61	2.41 \pm 0.42 ^a	1.94 \pm 0.41 ^b	1.86 \pm 0.24 ^c	1.47 \pm 0.37 ^{cd}
TG	1.44 \pm 0.52	4.10 \pm 0.70 ^a	2.62 \pm 0.92 ^c	2.08 \pm 0.44 ^c	1.49 \pm 0.48 ^{cd}
LDL	0.55 \pm 0.09	0.78 \pm 0.10 ^a	0.68 \pm 0.13 ^b	0.66 \pm 0.12 ^b	0.56 \pm 0.09 ^{cd}

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$;与二甲双胍组比较,^d $P < 0.05$,^e $P < 0.01$;与司美格鲁肽组比较,^f $P < 0.05$ 。

表 3 各组大鼠炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}, n = 3$)

指标	对照组	模型组	二甲双胍组	司美格鲁肽组	联合干预组
IL-1 β	23.57 \pm 2.23	30.14 \pm 1.56 ^a	26.53 \pm 0.75 ^b	25.87 \pm 0.82 ^c	25.14 \pm 1.91 ^c
IL-6	17.97 \pm 2.53	24.82 \pm 1.96 ^a	20.48 \pm 1.16 ^b	19.90 \pm 1.05 ^c	16.53 \pm 2.06 ^{cd}
TNF- α	29.57 \pm 4.22	43.81 \pm 4.18 ^a	36.07 \pm 4.01 ^b	35.72 \pm 3.63 ^b	28.77 \pm 2.53 ^{cd}

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$;与二甲双胍组比较,^d $P < 0.05$,^e $P < 0.01$;与司美格鲁肽组比较,^f $P < 0.05$ 。

3 讨论

DM 作为一种代谢性疾病,其发病机制涉及多种因素,包括遗传、环境和生活方式等,其中 T2DM 的发病机制主要涉及胰岛素抵抗(IR)和胰岛素分泌缺陷。糖脂代谢异常与 T2DM 密切相关,高血糖状态会刺激胰岛素的分泌,促进脂肪酸的合成和储存,同时胰岛素抵抗也会影响脂质的代谢,使得脂肪酸释放增加,进一步加剧脂肪堆积。糖脂代谢异常会促进炎症因子的释放,形成慢性炎症反应,进而影响胰岛素信号通路,形成恶性循环。炎症因子可以影响胰岛素信号传导途径,导致 IR 和胰岛素分泌功能受损,促进 T2DM 的发生^[9-11]。此外,炎症还可以引起组织内脂肪堆积、胰岛素抵抗和胰岛素分泌异常,进一步加剧糖脂代谢紊乱。已有研究表明,T2DM 患者多同时伴有炎症因子水平的异常改变,提示慢性炎症与 T2DM 发病关系密切^[12]。

炎症因子可调节胰岛素敏感性、胰岛素分泌和 IR,影响 T2DM 的发生及发展^[13-15]。IL-1 β 通过直接和间接途径参与了胰岛 β 细胞的损伤,导致胰岛 β 细胞数量减少和功能障碍^[16];通过 caspase 信号通路及线粒体途径,诱导细胞凋亡。此外,IL-6 通过 JAK/

STAT3 信号途径,促进胰岛素受体底物-1(IRS-1)的磷酸化,加剧 IR。TNF- α 通过激活核因子- κ B(NF- κ B)信号通路干扰胰岛素信号传导^[17]。

中医认为 T2DM 多由于三焦功能不凋、情志失常等因素,导致气机阻滞、津液耗损,进而三焦阴虚火旺^[18-20]。参芪地黄汤出自《杂病源流犀烛》,方中人参甘苦、微温,可大补元气、益气生津,调补上、中二焦,《本草经集注》言其可“止消渴”,《雷公炮制药性解》言其可“补气活血,至渴生津”,针对糖尿病气阴两虚的病机具有显著的改善效果,故为君药;黄芪甘温,善补中焦脾土之虚,为补中益气要药,茯苓甘淡,既可驱邪又可扶正,二药配伍,辅助君药人参益气生津,共为臣药;山药益气养阴,补脾肺肾,善调上中下三焦之气阴且兼具收涩之性,《神农本草经集注》言其能“不虚羸,益气力,强阴”,《雷公炮制药性解》言其“入脾肺肾三经,补阴虚,健脾气”,山茱萸补益下焦,涩精益气,《名医别录》曰“强阴益精”,配伍可入上、下二焦之生地黄,滋阴清热,清热凉血之牡丹皮,四药共兼佐助之功;诸药共奏益气养阴清热,调补三焦之效。有研究结果表明,参芪地黄汤对糖尿病炎症水平具有显著的改善作用,可通过调节免疫球蛋白水平,抑制 TNF- α 、

C 反应蛋白、IL-6 等促炎因子释放^[21], 并参与调节过氧化脂质、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽水平, 抑制 T2DM 氧化应激水平^[22], 调控 T2DM 患者血糖稳定。

综上所述, 本研究通过参芪地黄汤及司美格鲁肽联合干预 T2DM 模型大鼠, 结果提示两药联合干预可显著下调 FPG、HbA1c、TG、TC 及 LDL 水平, 改善糖脂代谢水平, 降低炎症因子 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平, 其对 T2DM 的调控机制可能与改善免疫炎症水平相关。

参考文献

- [1] ELLIOTT P J M. The prevention of diabetes mellitus[J]. JAMA, 2021, 325(2): 190.
- [2] ROHM T V, MEIER D T, OLEFSKY J M, et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders[J]. Immunity, 2022, 55(1): 31-55.
- [3] 杨叔禹. 国家糖尿病基层中医防治管理指南(2022)[J]. 中医杂志, 2022, 63(24): 2397-2414.
- [4] 马辉, 王松, 黄宁川. 连续性血液净化联合参芪地黄汤治疗急性肾损伤临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(9): 1782-1784.
- [5] 吴睿轩, 程锦国, 刘张红, 等. 参芪地黄汤对糖尿病性肾病 IV~V 期患者肾功能及微炎症状态的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(6): 157-160.
- [6] 冯庆春, 卢丙艳, 宋轶. 参芪地黄汤联合司美格鲁肽对 2 型糖尿病大鼠氧化应激水平的影响[J]. 中国疗养医学, 2024, 33(2): 31-36.
- [7] 江艳英, 刘全芳, 赖晓琴. 司美格鲁肽注射液对糖尿病患者血糖控制效果及炎症介质水平的影响[J]. 糖尿病新世界, 2023, 26(22): 1-4.
- [8] 王智槟, 邹晓玲, 邹译娴, 等. 基于 Nrf2/HO-1/GPX4 信号轴探讨参芪地黄汤抑制高糖诱导人肾小管上皮细胞铁死亡的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(19): 5337-5344.
- [9] NAIR A T N, WESOLOWSKA-ANDERSEN A, BRORSSON C, et al. Heterogeneity in phenotype, disease progression and drug response in type 2 diabetes[J]. Nat Med, 2022, 28(5): 982-988.
- [10] WANG G D. Aerobic exercise ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury and thrombosis of diabetic rats via activation of AMPK/Sirt1/PGC-1 α pathway[J]. Gen Physiol Biophys, 2022, 41(4): 319-328.
- [11] SADANA P, EDLER M, AGHAYEV M, et al. Metabolic labeling unveils alterations in the turnover of HDL-associated proteins during diabetes progression in mice[J].

Am J Physiol Endocrinol Metab, 2022, 323(6): E480-E491.

- [12] AKBARI M, HASSAN-ZADEH V. The inflammatory effect of epigenetic factors and modifications in type 2 diabetes[J]. Inflammopharmacology, 2020, 28(2): 345-362.
- [13] CHEN X, ZHANG D X, LI Y P, et al. NLRP3 inflammasome and IL-1 β pathway in type 2 diabetes and atherosclerosis: friend or foe? [J]. Pharmacol Res, 2021, 173: 105885.
- [14] LI N, YAO Y R, AN E H. Clinical efficacy of bolus of six drugs including rehmannia as an adjunct to metformin in the treatment of senile type-2 diabetes mellitus and its influence on insulin resistance, inflammatory factors and blood glucose-related indicators[J]. Pak J Med Sci, 2023, 39(5): 1429-1433.
- [15] NAZARI M, SHABANI R, HASSANZADE-HRAD A, et al. Effect of concurrent resistance-aerobic training on inflammatory factors and growth hormones in children with type 1 diabetes: a randomized controlled clinical trial[J]. Trials, 2023, 24(1): 519.
- [16] CANO-CANO F, GÓMEZ-JARAMILLO L, RAMOS-GARCÍA P, et al. IL-1 β implications in type 1 diabetes mellitus progression: systematic review and Meta-Analysis[J]. J Clin Med, 2022, 11(5): 1303.
- [17] ALROUJI M, AL-KURAI SHY H M, ALG-AREEB A I, et al. NF- κ B/NLRP3 inflammasome axis and risk of Parkinson's disease in type 2 diabetes mellitus: a narrative review and new perspective[J]. J Cell Mol Med, 2023, 27(13): 1775-1789.
- [18] 闫雷雷, 樊宝卿, 闫强强, 等. 基于伏邪新识探析糖尿病肾病的病因病机[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(18): 3095-3096, 3094.
- [19] 赵红磊. 消渴丸联合加味黄芪乌梅汤对 2 型糖尿病患者血糖控制及生活质量的影响[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(14): 2215-2217.
- [20] 张耀夫, 赵进喜, 朱荔炜, 等. 论消渴病火热病机[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(7): 3198-3202.
- [21] 邓煌堃, 吴强, 陈达芳. 参芪地黄汤加减治疗 T2DM 气阴两虚证的疗效及对患者炎症指标与免疫功能的影响分析[J]. 糖尿病新世界, 2023, 26(13): 68-71.
- [22] 李莲花, 程楚楚, 张佩青, 等. 加味参芪地黄汤对糖尿病肾病大鼠足细胞自噬的影响[J]. 中国中医药科技, 2023, 30(5): 854-857.

(收稿日期: 2024-04-15 修回日期: 2024-09-28)