DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.07.036

参苓白术散改善肥胖2型糖尿病有效部位的筛选

杨可威[1,2],朱连连[1,2],禹姗姗[1,2],陈正元[3],吴瑾[1,2],王爽[1,2],战丽彬[1,2]
(1.辽宁中医药大学中医脏象理论及应用教育部重点实验室,辽宁 沈阳 110847;
2.辽宁中医药大学辽宁省中医脾脏象现代研究重点实验室,辽宁 沈阳 110847;
3.南京中医药大学中西医结合学院,江苏 南京 210023)

摘要:目的 观察参苓白术散(Shenling Baizhu Powder,SLBZP)及其拆分组分对高脂饮食(High fat diet,HFD)结合小剂量链脲佐菌素(Streptozotocin,STZ)所致肥胖2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus,T2DM)大鼠糖脂代谢的影响,从而获得参苓白术散改善肥胖2型糖尿病的最佳有效部位,并阐明参苓白术散以"甘"治"甘"的主要物质基础。方法 采用参苓白术散及其拆分组分、利拉鲁肽治疗肥胖T2DM大鼠。定期测量大鼠的体质量、腹围、摄食量、饮水量、空腹血糖,给药结束后进行口服葡萄糖耐量试验(Oral glucose tolerance test,OGTT)、胰岛素耐量试验(Insulin tolerance test,ITT)、丙酮酸耐量试验(Pyruvate tolerance test,PTT)。计算稳态模型-胰岛素抵抗指数(Homeostasis model assessment of insulin resistance index,HOMA-IR)、稳态模型胰岛素分泌指数(Homeostasis model assessment of β-cell,HOMA-β)、胰岛素敏感指数(Insulin sensitivity index,ISI)、定量胰岛素敏感性指数(Quantitative insulin sensitivity check index,QUICKI)等参数。实验结束时,收集血清和胰腺组织进行生化、病理分析。结果 采用HFD+STZ成功构建了肥胖T2DM动物模型。参苓白术散及其拆分组分能够减轻肥胖T2DM大鼠体质量、减少腹围,缓解肥胖T2DM大鼠多饮、多食的表型,调节脂代谢。能够降低肥胖T2DM大鼠空腹血糖,改善葡萄糖耐量、胰岛素耐量及丙酮酸耐量,改善胰岛形态及功能,调节糖代谢。结论 参苓白术散及其拆分组分可有效改善肥胖T2DM,调节糖、脂代谢紊乱,修复胰腺的病理损伤。参苓白术散多糖是改善肥胖T2DM的最佳有效部位。参苓白术散多糖组分、树脂70%醇洗组分、水洗组分为参苓白术散"甘"味的主要物质基础,其共同发挥着参苓白术散改善肥胖T2DM的作用。

关键词:参苓白术散;拆分组分;肥胖2型糖尿病;糖脂代谢
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)07-0182-14

Screening of Effective Parts of Shenling Baizhu Powder(参苓白术散) for Improving Obese Type 2 Diabetes Mellitus

YANG Kewei[1,2],ZHU Lianlian[1,2],YU Shanshan[1,2],CHEN Zhengyuan[3],WU Jin[1,2],WANG Shuang[1,2],ZHAN Libin[1,2]
(1. Key Laboratory of Ministry of Education for TCM Viscera-State Theory and Applications, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;
2. Key Laboratory of Liaoning Province for TCM Spleen-Viscera-State Modern Research, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;
3. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu, China)

Abstract: *Objective* To observe the effects of Shenling Baizhu Powder(参苓白术散,SLBZP) and its separated components on glucose and lipid metabolism in obese type 2 diabetes mellitus(T2DM) rats induced by high-fat diet(HFD) combined with low-dose streptozotocin(STZ), so as to obtain the best effective part of SLBZP to improve obese T2DM, and to clarify the main material basis of SLBZP to treat T2DM with "sweet drugs". *Methods* The obese T2DM rats were treated with SLBZP, its split components and liraglutide. The body weight, abdominal circumference, food intake, water intake and fasting blood glucose of rats were measured regularly, and oral glucose tolerance test(OGTT), insulin tolerance test(ITT) and pyruvate tolerance test(PTT) were performed after administration. Homeostasis model assessment of insulin resistance index(HOMA-IR), homeostasis model assessment of β-cell(HOMA-β), insulin sensitivity index(ISI), quantitative insulin sensitivity check index(QUICKI) and other parameters were calculated. At the end of the study, the serum and pancreatic tissue were collected for biochemical and pathological analysis. *Results* The obese T2DM animal model was successfully established by HFD+STZ. SLBZP and its split

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82274377);国家自然科学基金青年科学基金项目(82305066);中华中医药学会青年人才托举工程项目(2024-QNRC2-B15);辽宁省科技厅博士科研启动基金计划项目(2023-BS-143);辽宁中医药大学中医脏象理论及应用教育部重点实验室开放基金项目(zyzx2203)

作者简介:杨可威(1998-),男,辽宁海城人,硕士在读,研究方向:脾脏象理论及其应用的现代研究。
通讯作者:战丽彬(1964-),女,辽宁大连人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:脾脏象理论及其应用的现代研究。E-mail:zlblibin2021@163.com。
朱连连(1991-),男,辽宁大连人,助理研究员,博士,研究方向:脾脏象理论及其应用的现代研究。E-mail:lianlianzhu1991@126.com。

components can reduce the weight and abdominal circumference of obese T2DM rats, alleviate the phenotype of polyphagia and polydipsia in obese T2DM rats, and regulate lipid metabolism. It can reduce fasting blood glucose, improve glucose tolerance, insulin tolerance and pyruvate tolerance, islet morphology and function, and regulate glucose metabolism in obese T2DM rats. *Conclusion* SLBZP and its separated components can effectively improve obese T2DM, regulate the disorder of glucose and lipid metabolism, and repair the pathological damage of pancreas. Polysaccharide of SLBZP is the best effective part to improve obese T2DM. The polysaccharides faction, 70% ethanol fraction and water eluted fraction of SLBZP are the main material basis of the "sweet" taste of SLBZP, which together play the role of SLBZP in improving obese T2DM.

Keywords: Shenling Baizhu Powder(参苓白术散); separated components; obese type 2 diabetes mellitus; glycolipid metabolism

2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一组常见的以胰岛素抵抗和(或)胰岛素分泌障碍为特征的代谢内分泌疾病。2021 年,全球共有 5.29 亿糖尿病患者,其中 96.0% 为 2 型糖尿病[1]。T2DM 的发生、发展与肥胖密切相关,肥胖 T2DM 的主要发病机制有胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞受损[2]。强有力的证据一致表明肥胖管理可以延缓糖尿病前期进展为 2 型糖尿病,并且对 2 型糖尿病治疗有积极意义[3]。因此,研究肥胖 T2DM 的发病机制和有效的防治方法具有重要的意义和紧迫性。

经典名方参苓白术散出自宋代《太平惠民和剂局方》,2009 年收载入《国家基本药物目录》,现收载于 2020 版《中华人民共和国药典》(一部)。全方由人参、茯苓、白术、山药、白扁豆、莲子、薏苡仁、砂仁、桔梗、甘草共 10 味药组成,全方药物以甘味为主(十味八甘),是脾虚夹湿的代表性方剂[4]。且自古便有其对消渴治疗的相关记载如《证治准绳·类方》[5]言:"消渴者尤宜";《证治汇补·消渴》[6]云:"故参苓白术散为收功神药也";《杂病广要·消渴》[7]谓:"中消初发……久则参苓白术散";《幼科发挥·脾所生病》[8]曰:"治脾胃虚弱,饮食不进,多困少气……消渴"等。国医大师周仲瑛在其临证经验糖尿病杂谈部分指出:若津虚不能化气,而致气阴两虚,津气俱伤……脾气虚弱者用参苓白术散[9]。

参苓白术散现代临床常用于治疗消化系统疾病等,近年随着疾病谱的变化,根据异病同治的原则,广泛应用于肥胖 2 型糖尿病等代谢性疾病,疗效确切[10-11]。基础研究方面,参苓白术散可降低肥胖 2 型糖尿病患者的体质量[12],通过激活 AMPK 信号通路改善肥胖型 T2DM 并促进脂质及葡萄糖代谢,从而缓解糖脂代谢紊乱[13],亦可改善肥胖小鼠肠道微生物失衡[14]。另有研究表明参苓白术散可以有效改善代谢综合征大鼠糖脂代谢障碍、胰岛素抵抗,减轻肝脏脂肪变性和炎性细胞浸润,进而减轻炎症反应[15]。本团队以战丽彬教授"脾阴"学说为指导思想,结合前期工作,通过应用经典名方参苓白术散,其体现了甘淡补脾的滋补脾阴用药规律,具有健脾气、滋脾阴、渗脾湿的功效,共奏升降相因、散收并用、补行兼施之功,尤宜于脾气阴虚夹湿的患者,即滋补脾阴理论应用之基础方[2,16-20]。现代研究发现大多数肥胖 T2DM 患者对肥甘之品表现出明显偏嗜,故干预肥胖 T2DM 患者的甘味偏嗜有利于疾病的防治。肥胖 T2DM 患者表现出的甘味偏嗜[21],乃因过食肥甘困脾生湿,影响精微物质的生成与布散,侧面反映了机体对精微物质的缺乏,而甘味药可健脾助运,故提出以甘味药物为主的参苓白术散防治甘味偏嗜为主所致的肥胖 T2DM 的"以甘治甘"的治疗策略,从顺患者所喜亦在其宜[22]。然而,相比于单味药,参苓白术散作为中药复方成分更为复杂,其真正的抗肥胖 2 型糖尿病药效物质基础,还知之甚少,且尚未见对其有效部位的研究报道[23]。因此,本研究需要对参苓白术散不同组分进行药效筛选,从而获得参苓白术散改善肥胖 2 型糖尿病的最佳有效部位,并阐明参苓白术散"以甘治甘"的主要物质基础。

对参苓白术散中发挥该作用的有效成分群或有效成分的挖掘与揭示对诠释方剂的配伍变化和应用具有积极意义,但尚缺乏系统研究,故就此方向进一步深入探索参苓白术散改善肥胖 T2DM 的药效物质基础,以期为参苓白术散的临床应用及研制开发奠定基础。

1 材料与方法

1.1 实验仪器

ZNHW 型智能恒温电热套(巩义市予华仪器有限责任公司);FD5-3T 冷冻干燥机(美国西蒙公司);旋转蒸发仪(巩义市予华仪器有限责任公司);XPR105DR 十万分之一电子天平(梅特勒托利多);MCA6.6S-2CCN-M 百万分之一天平(Sartorius, Germany);Agilent 1290 Infinity 超高效液相色谱仪(安捷伦);ACCU-CHE Instant S 血糖仪(罗氏);OROBOROS 线粒体功能测定系统(奥地利);SpectraMax i3 多功能全波长酶标仪(Molecular Devices);TGL-20M 台式高速冷冻离心机(湘仪实验仪器有限公司);Chemray 800 全自动生化分析仪(深圳雷杜生命科技);M8 数字扫描显微成像系统(德国 precipoint)等。

1.2 实验药物及试剂

参苓白术散药材(人参 15 g,茯苓 15 g,炒白术 15 g,山药 15 g,炒白扁豆 12 g,莲肉 9 g,炒薏苡仁 9 g,砂仁 6 g,桔梗 6 g,炙甘草 9 g)均经鉴定符合 2020 版《中华人民共和国药典》要求,购自于南通三越中药饮片有限公司。无水乙醇(批号:20221025,天津市富宇精细化工有限公司);大孔吸附树脂 D-101(批号:20221101,天津市大茂化学试剂厂);甲醇(批号:F22M7L205,美国 Fisher Chemical 公司);乙腈(批号:204127,美国 Fisher Chemical 公司);甘草素 7,4,-二葡萄糖苷(Glucoliquiritin apioside,批号:121228,成都普菲德生物技术有限公司);人参皂苷 Rg2(Ginsenoside Rg2,批号:21062301,成都普菲德生物技术有限公司);芹糖甘草苷(Liquiritin apioside,LOT:F071B206694,上海源叶生物科技有限公司);人参皂苷 Rb1(Ginsenoside Rb1,批号:110704-202028,中国食品药品检定研究院);人参皂苷 Re(Ginsenoside Re,批号:121107,成都普菲德生物技术有限公司);人参皂苷 Rg1(Ginsenoside Rg1,批号:130421,成都普菲德生物技术有限公司);人参皂苷 Rf(Ginsenoside Rf,批号:130420,成都普菲德生物技术有限公司);人参

皂苷 Rb3(Ginsenoside Rb3,批号:121112,成都普菲德生物技术有限公司);人参皂苷 Rd(Ginsenoside Rd,批号:131115,成都普菲德生物技术有限公司);人参皂苷 Ro(Ginsenoside Ro,批号:130521,成都普菲德生物技术有限公司);小剂量链脲佐菌素(Streptozotocin,STZ)(CAS - No:18883 - 66 - 4,美国 Sigma 公司);柠檬酸钠缓冲溶液(批号:2305001,Solarbio);利拉鲁肽(批号:202206BCF1,诺和力);葡萄糖(批号:20220501,吉林省华牧动物保健品有限公司);胰岛素(批号:22301209,万邦医药);丙酮酸钠(批号:20220325,国药集团化学试剂有限公司);4% 多聚甲醛(批号:23179318,biosharp);异氟烷(批号:2023032002,山东安特牧业科技有限公司);大鼠游离脂肪酸(Free fatty acid,FFA)酶联免疫吸附试验检测试剂盒(批号:202310,酶联生物);大鼠胰高血糖素样肽 1(Glucagon - like peptide - 1,GLP - 1)酶联免疫吸附测定试剂盒(批号:Oct 2023,酶联生物);大鼠糖化血红蛋白 A1c(Glycosylated hemoglobin A1c,GHbA1c)酶联免疫吸附测定试剂盒(批号:Oct 2023,酶联生物);大鼠空腹胰岛素(Fasting insulin,FINS)酶联免疫吸附测定试剂盒(批号:Oct 2023,酶联生物);酸性乙醇分化液(1%)(批号:2312003,Solarbio)、中性树胶(批号:20231120,Solarbio)、苏木素染液(批号:CR2301055,Servicebio)、伊红染液(水溶)(批号:CR2310011,Servicebio)等。

1.3 实验动物及饲料

所有程序均按照辽宁中医药大学机构动物护理和使用委员会指南(伦理批准号:21000042023072)中的建议进行。6 周龄 SPF 级健康雄性 SD 大鼠,平均体质量(200 ± 20) g,购自辽宁长生生物技术有限公司,许可证编号:SCXK(辽)2020 - 0001。空白对照组予普通饲料,其余各组予诱导饲料(货号:HF45,Dyets)。饲养于辽宁中医药大学动物实验中心,明暗 12 h 规律自然光照(12 h∶12 h),温度(21 ± 2) ℃,相对湿度 60% ±10%,自由饮食,饮水。

2 实验方法

2.1 参苓白术散化学拆分组分制备流程

根据课题组前期方法[24-26]及预实验,具体参苓白术散化学拆分组分制备流程见图 1。

2.2 参苓白术散拆分组分交叉度分析

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取适量的各对照品,加甲醇溶解,定容至容量瓶,制成一定浓度的标准品溶液,过 0.22 μm 微孔滤膜,即得。

2.2.2 供试品溶液制备 精密称取适量的参苓白术散水煎液和各拆分组分冻干粉,溶解,制成一定浓度的供试品溶液,过 0.22 μm 微孔滤膜,即得。

2.2.3 色谱条件 见表 1。Agilent ZORBAX SB - C_{18} 柱(150 mm × 4.6 mm,5 μm),柱温 40 ℃,流速 0.3 mL/min,进样量 5 μL。采用 DAD 检测器,光谱:选择“全部”的模式。

2.3 动物分组

适应性饲养 1 周后,健康雄性 SD 大鼠 90 只,随机数字表法选取 9 只大鼠设为空白对照组(C),普通饲料喂养,而其余大鼠高脂饲料喂养,均自由进食进水。经高脂饲料喂养后获得肥胖大鼠,除空白对照组外所有组按 30 mg/kg 体质量的剂量一次性快速腹腔注射 1% STZ 溶液,空白对照组腹腔注射等量柠檬酸钠缓冲液。进行进一步造模,根据随机血糖筛选后获得肥胖 T2DM 大鼠。肥胖 T2DM 大鼠(81 只)采用随机数字表法分为肥胖 T2DM 模型组(M)、阳性对照组(利拉鲁肽组,L)、参苓白术散(SLBZP)及其拆分组分组。造模分组后空白对照组继续以普通饲料喂养,其余组仍以高脂饲料喂养。造模成功次日开始灌胃处理,以 1 mL/100 g 体质量灌胃给药 4 周,根据课题组前期筛选参苓白术散水煎液最佳有效剂量结果(24 g · kg^{-1})[17],后续实验将采用此模型研究该剂量下参苓白术散水

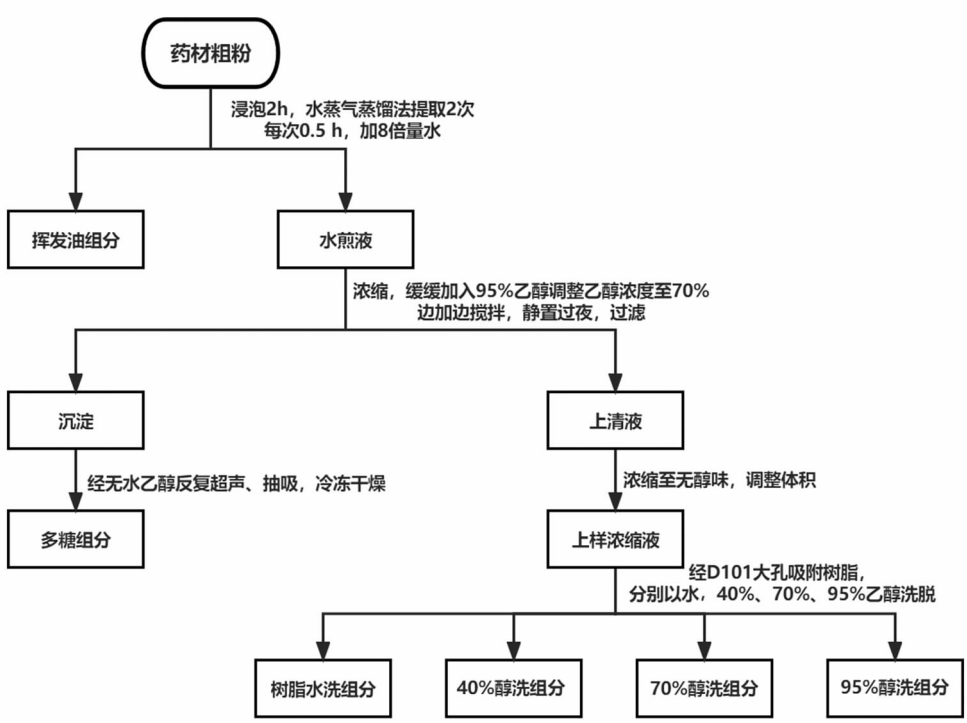


图 1 参苓白术散组分拆分工艺

表 1 梯度洗脱

时间/(min)	水(A)/(%)	乙腈/(%)
0	98	2
5	98	2
10	77	23
30	75	25
40	0	100

煎液拆分组分对肥胖 T2DM 的影响。根据不同拆分组分收率换算成相应倍数生药量;肥胖 T2DM 模型组和空白对照组同法给予超纯水灌胃 4 周。

2.4 样本收集

实验结束时,禁食不禁水 12 h 后将所有动物用异氟烷麻醉,经腹主动脉取血,收集组织,保存至 -80 ℃冰箱内直至检测。

2.5 指标检测

2.5.1 大鼠一般状态 给药期间,每周记录各组大鼠的体质量、腹围、体长、摄食量及饮水量等。

2.5.2 Lee's 指数 体质量(g)^(1/3) ×10/体长(mm),体长定义为鼻到肛门的距离。

2.5.3 脂体比测定 脂体比 =(肾周脂肪 g + 睾周脂肪 g)/体质量(g) ×100%。

2.5.4 血糖检测 给药期间,每周检测空腹血糖(Fasting blood glucose,FBG)。

2.5.5 口服葡萄糖耐量、胰岛素耐量、丙酮酸耐量试验 在治疗的第 4 周结束时进行口服葡萄糖耐量试验(Oral glucose tolerance test,OGTT)、胰岛素耐量试验(Insulin tolerance test,ITT)、丙酮酸耐量试验(Pyruvate tolerance test,PTT)。OGTT:大鼠禁食 12 h 后,用 50% 葡萄糖溶液按 2 g/kg 体质量灌胃(换算成溶液体积为 0.4 mL/100 g 体质量灌胃),在服糖前(0 min)、服糖后 30、60、90、120 min 尾静脉采血测定血糖水平。ITT:OGTT 后适应性喂养 1 d 后,大鼠禁食 6 h 后,腹腔注射普通短效胰岛素(0.5 U/kg 体质量)。于注射前(0 min)及注射后 15、30、60、90、120 min 尾静脉采血测定血糖水平。PTT:ITT 后适应性喂养 1 d 后,大鼠禁食 12 h 后,称取体质量,采用腹腔注射的方式,按丙酮酸钠的量为 2 g/kg(现用现配 2 g/10 mL,10 mL/kg),腹腔注射体积为 1 mL/100 g。于注射前(0 min)及注射后 30、60、90、120 min 尾静脉采血测定血糖水平。

2.5.6 糖、脂代谢相关指标 应用酶联免疫吸附法测定大鼠血清中 HbA1c、FINS、GLP-1、FFA 水平,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

采用全自动生化仪自动测定血清中总胆固醇(Total cholesterol,TC)、甘油三酯(Triglyceride,TG)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)水平。

2.5.7 胰岛形态、功能指标 稳态模型-胰岛素抵抗指数(Homeostasis model assessment of insulin resistance index,HOMA-IR) = FBG × FINS/22.5;稳态模型胰岛素分泌指数(Homeostasis model assessment of β-cell,HOMA-β) = 20 × FINS/(FBG-3.5);胰岛素敏感指数(Insulin sensitivity index,ISI) = 1/(FBG × FINS);定量胰岛素敏感性指数(Quantitative insulin sensitivity check index,QUICKI) = 1/(Log FBG + Log FINS);胰腺组织 HE 染色。

2.5.8 高分辨率呼吸测量仪(Oxygraph 2k,O2k)检测胰腺组织匀浆液耗氧率 (1)制备组织匀浆液:①冰上取材后,立刻称量,一般 5~10 mg/仓(离体处理要迅速),其余未称量组织置于冰 PBS 备用;②剪碎;③将细碎组织 +1 mL MIR05 放入手动玻璃匀浆器中匀浆,至得到无碎块的混悬液即可;④匀浆后过滤较大残渣(若无较大残渣,可忽略过滤),即可得到组织匀浆液。(2)O2k 上样量:每仓 5~10 mg 组织 +1 mL MIR05 呼吸介质,制备 1 mL 组织匀浆液。(3)加样并关仓:取下塞子,吸走仓内 1 mL BUFFER,用移液器将 1 mL 组织匀浆液加入到仓室中,即仓内总体积为 2 mL,封闭仓室进行检测。滴定方案:G + M + P + ADP(D) + CYTC + SCC(S) + U + ROT + AMA。

2.6 统计学方法

数据均采用 Prsim 9.0 软件作统计分析,数值以均数 ± 标准差表示,多组均数的比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 参苓白术散化学组分拆分研究

将参苓白术散化学成分拆分成挥发油组分(Volatile oil faction,VOF)、多糖组分(polysaccharides faction,PF)、树脂水洗组分(water eluted fraction,WEF)、树脂 40% 醇洗组分(40% ethanol fraction,40% EF)、树脂 70% 醇洗组分(70% ethanol fraction,70% EF)、树脂 95% 醇洗组分(95% ethanol fraction,95% EF)。参苓白术散各拆分组分收率见表 2。遵循化学组分拆分原则,即以中药的理化特性等为依据拆分复方中的全部化学成分,不改变化学成分的化学性质,并且各拆分组分均具有较小的交叉性。采用生药峰面积交叉分析方法[27-28],经计算树脂水洗组分与树脂 40% 醇洗组分交叉度为 0.372 7;树脂 40% 醇洗组分与树脂 70% 醇洗组分交叉度为 0.063 8;树脂 70% 醇洗组分与树脂 95% 醇洗组分交叉度为 0.079 4。结合收率以及交叉度分析结果,可知参苓白术散各拆分组分有较好的分离度,工艺成熟。见插页Ⅱ图 2。

表 2 参苓白术散各拆分组分收率

样品	净重/(g)	收率/(%)
VOF	0.300 0	0.07
PF	77.414 5	17.44
WEF	65.117 6	14.67
40% EF	3.051 6	0.69
70% EF	1.801 9	0.41
95% EF	0.211 8	0.05

3.2 参苓白术散及其拆分组分对肥胖 T2DM 大鼠体质量、腹围的影响

实验期间各组大鼠的体质量、腹围变化如插页Ⅱ图 3 所示。喂食高脂饲料的大鼠的体质量较空白对照组增加,高脂饲料喂养 4 周后,高脂饲喂大鼠体质量有升高趋势。腹腔注射 1% STZ 溶液后,M 组、L 组、SLBZP 及其拆分组分组大鼠的体质量下降。给药后,与 M 组相比各组大鼠体质量有所降低;给药第 4 周时,L 组($P<0.01$)、SLBZP 组($P<0.05$)、PF 组($P<0.05$)、40% EF 组($P<0.05$)的大鼠体质量减少更为显著。

高脂饲料喂养 4 周后,发现高脂饲喂大鼠腹围高于 C 组;给药后,相比于 M 组各给药组大鼠腹围有降低的趋势。给药第 4 周时,L 组($P<0.001$)、SLBZP 组($P<0.01$)、PF 组($P<0.05$)、40% EF 组($P<0.05$)、70% EF 组($P<0.05$)的大鼠腹围减少更为显著。

与 C 组相比,M 组的 Lee's 指数有升高的趋势,给药后有降低的趋势,而无统计学意义($P>0.05$);与 C 组相比,M 组的脂体比显著升高($P<0.05$),给药后有降低的趋势。

3.3 参苓白术散及其拆分组分对肥胖 T2DM 大鼠食水量的影响

实验中各组大鼠的摄食量和饮水量变化如插页Ⅲ图 4 所示。在肥胖阶段的摄食过程中,前 3 周喂食高脂饲料的大鼠进食量较喂食普通饲料的 C 组大鼠减少,在第 4 周摄食量高于 C 组。腹腔注射 1% STZ 溶液后,给药前 M 组及各给药组大鼠摄食量有所降低。M 组在没有药物治疗的情况下,进食量较 C 组有所增加。给药 1 周后,M 组及各给药组大鼠摄食量有所回升。在给药第 2 周开始,各给药组的进食量较 M 组有所减少。

根据饮水量结果可知,在喂养前 4 周,C 组的饮水量在刚开始较喂养高脂饲料的大鼠有增加的趋势,而后两周喂养高脂饲料的大鼠饮水量较 C 组有增加的趋势。在第 4 周后腹腔注射 1% STZ 溶液后,M 组、L 组、SLBZP 及其拆分组分组大鼠的饮水量较 C 组升高,表现出明显的 T2DM 多饮的特征。与 M 组大鼠相比,L 组、SLBZP 及拆分组分组大鼠的饮水量显著下降,L 组、SLBZP 组、VOF 组、PF 组、70% EF 组疗效更为显著。

3.4 参苓白术散及其拆分组分对肥胖 T2DM 大鼠糖代谢的影响

3.4.1 参苓白术散及其拆分组分对肥胖 T2DM 大鼠空腹血糖的影响 与 C 组相比,注射 1% STZ 溶液的 T2DM 大鼠 FBG 显著升高。T2DM 大鼠的 FBG 显示,所有大鼠 FBG 均大于 11.1 mmol/L,T2DM 成模率良好。随着给药,与 M 组相比,给药组显著降低肥胖 T2DM 大鼠 FBG,其中 L 组、PF 组、SLBZP 组、VOF 组、70% EF 组治疗可显著降低 FBG。

3.4.2 参苓白术散及其拆分组分对肥胖 T2DM 大鼠糖代谢常规生化指标的影响 本研究比较了实验结束时各组大鼠 FINS、GHbA1c 及 GLP-1 的表达情况,结果可见,给药结束后,与 C 组相比,M 组的大鼠空腹胰岛素明显增加($P<0.0001$),与 M 组相比,各给药组 FINS 明显降低,与 M 组相比差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

3.4.3 参苓白术散及其拆分组分对肥胖 T2DM 大鼠 OGTT、ITT 及 PTT 的影响 给药 1 周后 OGTT、ITT,与 C 组相比,肥胖 T2DM 大鼠在一定程度上出现糖调节受损,葡萄糖耐量、胰岛素耐量出现异常。在各给药干预 1 周后,T2DM 大鼠的葡萄糖耐量受损和胰岛素不耐受状况尚未得到显著改善。在给药结束后,T2DM 大鼠的葡萄糖耐量、胰岛素耐量及丙酮酸耐量状况得到改善。见插页Ⅲ图 5。

3.5 参苓白术散及其拆分组分对肥胖 T2DM 大鼠脂代谢的影响

与 C 组比较,M 组大鼠血清中 TC、TG、LDL-C、FFA 含量升高,HDL-C 含量则降低。给药结束后,与 M 组比较,各给药组降低了 TC、TG、LDL-C 及 FFA 水平,并提高了 HDL-C 水平。肥胖 T2DM 大鼠的 TC、TG、LDL-C 情况获得了改善,VOF 组、PF 组及醇洗组分组显著降低了大鼠血清中 FFA 的含量($P<0.05$,$P<0.01$,$P<0.001$,$P<0.0001$),PF 组、WEF 组、醇洗组分组显著增加了大鼠血清中 HDL-C 的含量($P<0.0001$)。这些结果表明,SLBZP 及其拆分组分可以改善肥胖 T2DM 大鼠脂质代谢。见插页Ⅳ图 6。

3.6 参苓白术散及其拆分组分对肥胖 T2DM 大鼠胰岛形态、功能指标的影响

3.6.1 HOMA-IR、HOMA-β、ISI、QUICKI 与 C 组相比,M 组大鼠 HOMA-IR 明显高于 C 组($P<0.0001$),说明建立的肥胖 T2DM 大鼠模型出现了胰岛素抵抗症状。药物干预结束后,各给药组 HOMA-IR 下降明显,与 M 组相比差异均具有统计学意义($P<0.01$,$P<0.001$,$P<0.0001$)。与 C 组相比,M 组大鼠 HOMA-β 指数显著降低($P<0.0001$),给药干预结束后,各给药组胰岛 β 细胞功能指数有升高的趋势,L 组较 M 组 HOMA-β 显著升高($P<0.001$)。与 C 组相比,M 组大鼠 ISI 显著降低($P<0.0001$),药物干预结束后,各给药组 ISI 显著升高($P<0.01$,$P<0.001$,$P<0.0001$)。M 组 QUICKI 值较 C 组明显降低($P<0.0001$),药物干预结束后,QUICKI 值显著升高($P<0.01$,$P<0.001$,$P<0.0001$),说明参苓白术散及其拆分组分能够显著改善胰岛素抵抗大鼠的胰岛素敏感性。见插页Ⅳ图 7。

3.6.2 胰腺组织 HE 染色 胰岛形态学变化如插页Ⅳ图 8 所示,C 组大鼠胰岛形态正常,呈椭圆形,胰岛细胞排列紧密,细胞核大小基本一致。M 组大鼠胰岛形态破坏严重,呈不规则形状,边缘不整,胰岛细胞排列不均,细胞核形态改变。SLBZP 及其拆分组分组大鼠胰岛形态大体完整,多呈椭圆形,边界较为清楚,少数细胞核代偿性增大,较 M 组改善明显。L 组大鼠胰岛形态基本完整,细胞排列相对均匀,细胞核可见代偿性增大,未见明显损伤。

3.6.3 O2k 测胰腺匀浆液耗氧率 与 C 组相比,M 组胰腺匀浆液耗氧率降低;与 M 组相比,L 组、SLBZP 组、PF 组、VOF 组、70% EF 组胰腺匀浆液耗氧率均有升高的趋势,提示参苓白术散及其拆分组分在肥胖 T2DM 的胰腺功能障碍和损伤中发挥重要作用。见插页Ⅳ图 9。

3.7 多指标综合评价

通过研究文献中参苓白术散治疗肥胖 2 型糖尿病的相关指标,确定参苓白术散治疗肥胖 2 型糖尿病的评价指标中各指标的重要程度[29]。根据均值化法[30],对参苓白术散各拆分组分的不同指标数据进行归一化处理(表 3、表 4),公式为:

$$Xi' = Xi/\overline{X}$$

研究结果表明参苓白术散及其拆分组分能够下调体质量、腹围、摄食量、饮水量、空腹血糖、OGTT、ITT、PTT、FINS、GHbA1C、HOMA-IR、Lee's 指数、脂体比、TG、TC、LDL-C、FFA,由表 3 结果可知,参苓白术散多糖组分和水洗组分综合评分最高,其次是树脂 70% 醇洗组分;研究结果表明参苓白术散及其拆分组分能够上调 GLP-1、HOMA-β、ISI、QUICKI、胰腺匀浆液耗氧率、HDL-C,由表 4 结果可知,参苓白术散水洗组分和多糖组分综合评分最高,其次是70% 醇洗组分。综上,参苓白

表 3 参苓白术散各拆分组分对肥胖 2 型糖尿病治疗效果的综合评分(↓)

组别	体质量	腹围	摄食量	饮水量	空腹血糖	OGTT	ITT	PTT	FINS	GHbA1C	HOMA-IR	Lee's 指数	脂体比	TG	TC	LDL-C	FFA	综合评分
C	1.105 4	1.057 9	1.151 9	0.704 4	0.425 3	0.407 1	0.455 4	0.411 0	0.926 4	0.663 6	0.375 8	0.990 3	0.798 1	0.895 0	0.864 7	0.759 5	1.063 4	0.564 1
M	1.098 9	1.063 2	1.517 3	2.345 6	1.927 9	1.387 2	1.382 3	1.990 2	1.442 0	1.406 4	2.683 2	1.004 6	1.205 3	2.555 9	1.107 8	1.437 5	1.123 5	1.497 7
L	0.936 8	0.951 2	0.883 0	0.914 8	0.667 1	0.856 1	0.749 9	0.860 8	0.942 8	0.758 3	0.405 7	0.965 3	1.072 0	0.972 7	1.066 2	1.003 7	1.062 4	0.757 7
SLBZP	0.961 4	0.967 2	0.741 6	0.684 8	0.885 1	0.942 9	0.792 3	0.838 9	0.962 5	0.842 5	0.732 9	0.991 5	0.971 7	0.470 5	1.016 3	0.852 2	1.032 0	0.804 5
VOF	0.977 8	0.993 2	0.913 2	0.811 7	0.922 9	1.151 5	1.151 8	1.002 3	0.9099	0.986 8	0.783 1	1.018 4	1.109 8	1.023 6	1.124 4	1.045 1	0.933 8	0.931 2
PF	0.963 8	0.987 9	0.860 9	0.757 3	0.751 6	1.151 5	0.897 1	0.925 3	0.927 4	0.944 2	0.696 4	0.998 6	0.990 0	0.892 9	1.031 0	0.846 5	0.978 0	0.858 1
WEF	0.984 6	0.993 2	0.923 6	1.014 3	0.999 4	1.027 4	0.997 8	0.958 1	0.922 6	0.962 3	0.849 7	1.014 1	1.019 5	0.538 0	1.046 9	0.886 5	1.021 4	0.877 8
40% EF	0.960 5	0.981 2	0.977 2	1.019 0	1.181 9	0.920 8	1.185 5	0.966 8	0.957 8	1.032 6	1.301 5	1.010 3	1.007 8	0.910 3	1.019 1	1.166 5	0.961 8	0.958 3
70% EF	1.004 1	0.987 2	0.901 0	0.647 1	0.937 3	0.959 3	1.101 4	0.941 7	0.986 6	1.219 0	0.781 1	1.015 0	0.912 8	0.751 4	0.855 5	0.968 4	0.914 7	0.879 0
95% EF	1.006 6	1.017 9	1.130 4	1.100 9	1.301 5	1.196 2	1.286 6	1.104 9	1.021 9	1.184 3	1.390 3	0.991 7	0.915 0	0.989 8	0.867 9	1.035 2	0.908 9	1.061 6

表 4 苓白术散各拆分组分对肥胖 2 型糖尿病治疗效果的综合评分(↑)

组别	GLP-1	HOMA-β	ISI	QUICKI	O2k	HDL-C	综合评分
C	0.999 5	2.594 1	1.814 4	1.307 2	1.351 4	0.775 3	0.096 7
M	0.759 2	0.444 6	0.298 3	0.690 3	0.911 6	0.525 3	0.042 1
L	1.542 9	1.964 8	1.633 4	1.244 3	1.190 0	0.835 4	0.094 9
SLBZP	1.068 4	0.816 4	0.995 4	1.008 8	0.997 3	0.707 0	0.068 4
VOF	1.034 7	0.642 7	0.944 2	0.989 0	1.043 0	0.704 0	0.066 6
PF	1.068 1	0.917 2	1.222 2	1.093 8	0.994 1	1.324 6	0.103 1
WEF	0.839 5	0.739 4	0.896 1	0.968 4	0.871 8	1.532 5	0.104 3
40% EF	1.021 8	0.440 5	0.632 7	0.855 0	0.771 2	1.260 8	0.084 9
70% EF	0.968 3	0.819 9	0.905 3	0.975 7	0.988 9	1.160 4	0.087 9
95% EF	0.697 7	0.620 3	0.656 4	0.867 9	0.880 5	1.174 4	0.081 1

术散多糖是改善肥胖 T2DM 的最佳有效组分,参苓白术散多糖组分、树脂 70% 醇洗组分、水洗组分是参苓白术散中改善肥胖 T2DM 的主要物质基础。

4 讨论

既往的实验研究证实,参苓白术散能够改善肥胖 T2DM;但是该组方发挥作用的部位尚不明确,因而,在此次研究中,采用科学的提取分离方法制备参苓白术散不同拆分组分,以改善肥胖 T2DM 作用作为评价指标,通过观察大鼠一般状态,进行药效筛选,明确该方改善肥胖 T2DM 的有效部位。

随着中药及复方的不断开发利用,中药及复方的药理活性及活性部位的筛选与研究受到人们的关注。中药多采用水提取,若要进行药效物质研究,首先需要对这"一锅汤"进行组分拆分,并对拆分组分进行差异度的科学分析研究[27]。参苓白术散源自宋《太平惠民合剂局方》:人参 15 g,茯苓 15 g,炒白术 15 g,山药 15 g,莲子 9 g,炒薏苡仁 9 g,炒白扁豆 12 g,砂仁 6 g,桔梗 6 g,炙甘草 9 g。根据文献报道,一般认为皂苷类和多糖类等是人参的有效物质基础[31];倍半萜类和三萜类等是白术的有效物质基础[32];三萜类等是茯苓的有效物质基础[33];皂苷类、多糖类、黄酮类和山药素类是山药的有效物质基础[34];生物碱类、黄酮类是莲子的有效物质基础[35];多糖类、皂苷类、氨基酸等是白扁豆的有效物质基础[36];脂肪酸及其脂类是薏苡仁的有效物质基础[37];挥发油类是砂仁的有效物质基础[38];皂苷类和黄酮类是桔梗的有效物质基础[39];三萜皂苷类和黄酮类是甘草的有效物质基础[40]。因此,本研究遵循化学组分拆分原则,以中药的理化特性等为根据拆分复方。利用水蒸气蒸馏法与水提醇沉法,通过大孔吸附树脂柱色谱法,对参苓白术散化学组分进行拆分,并通过超高效液相色谱法对各拆分组分进行表征。旨在对参苓白术散化学组分拆分进行研究,并分别利用定性分析与半定量分析从组分间的不交叉性角度研究参苓白术散化学拆分组分的不交叉性的程度,为进一步评价各拆分组分的药效物质基础提供科学依据。本研究将参苓白术散化学成分拆分成挥发油组分、多糖组分、树脂水洗组分、树脂 40% 醇洗组分、树脂 70% 醇洗组分、树脂 95% 醇洗组分。由于多糖、挥发油组分与小分子部分交叉度很小,因此本研究仅对小分子的树脂水洗组分和树脂醇洗组分进行不交叉性分析。通过对参苓白术散各拆分组分所含化学成分交叉度的考察,各组交叉度较小,各成分得到了较好分离,可作为代表性组分用于后续物质基础研究。

采用 HFD + STZ 成功构建了肥胖 T2DM 动物模型。高脂高糖饮食阶段,饲喂高脂高糖饲料的大鼠体质量较空白对照组显著增加,以"高脂高糖饲养大鼠体质量≥空白对照组大鼠体质量 20%"为标准筛选肥胖大鼠。腹腔注射 STZ 后,模型大鼠消瘦,摄食量饮水量增加,尿量增多,为典型 T2DM 三多一少的症状。同时被毛枯槁、毛色发黄,与 C 组大鼠有明显不同,此外,成模大鼠 3 次随机血糖都高于 16.7 mmol/L,以上均提示肥胖 T2DM 大鼠造模成功。研究结果表明,参苓白术散及其拆分组分能够减轻肥胖 T2DM 大鼠体质量、减少腹围,缓解肥胖 T2DM 大鼠多食、多饮的表现,调节脂代谢;能够降低肥胖 T2DM 大鼠空腹血糖,改善葡萄糖耐量、胰岛素耐量及丙酮酸耐量,改善胰岛形态及功能,调节糖代谢。多指标综合评价分析结果表明,参苓白术散多糖组分和水洗组分综合评分最高,其次是树脂 70% 醇洗组分,而挥发油组分、树脂 40% 醇洗组分、树脂 95% 醇洗组分的有效作用较弱,参苓白术散多糖组分、树脂 70% 醇洗组分、水洗组分是参苓白术散中改善肥胖 T2DM 的主要物质基础。然而,有效部位的具体化学成分及其作用机制有待于进一步研究。

多糖由多个单糖单元通过糖苷键连接而成,是自然界最丰富、最重要的生物聚合物之一。自 1969 年《Nature》杂志首次报道香菇多糖的抗肿瘤作用以来,多糖作为药物的研究和应用引起了国内外学者的广泛关注。中药多糖在免疫调节、抗肿瘤、抗糖尿病、抗氧化、抗病毒、心血管保护和神经保护活性等方面具有突出的药理活性,是近年来中药活性成分研究领域的热点。与单味药多糖相比,复方多糖可结合各单味药多糖的生物活性,起到协同增效的作用[41]。参苓白术散中多糖含量与药效存在着相关性,去除多糖的参苓白术散药效降低,多糖对于主药吸收、转化可能具有重要的催化作用[42]。舒青龙团队

研究发现拟杆菌体外利用参苓白术散多糖具竞争优势,中药多糖可作为竞争性碳源调节肠道菌群[43-45]。“拟杆菌/厚壁菌”产丁酸菌组合有利于对中药多糖的降解利用和丁酸生产[46]。根据以参苓白术散多糖为唯一碳源的体外实验提示参苓白术散调节肠道产丁酸菌菌群的机制可能是参苓白术散多糖成分被肠道多糖降解菌先降解为单糖/丙酮酸,再由产丁酸菌将单糖/丙酮酸分解代谢成丁酸,调节肠道菌群与肠道丁酸浓度,达到治疗效果[47]。另外,舒青龙团队研究发现参苓白术散多糖是调节脾气虚证大鼠肠道菌群最重要的活性成分。有研究发现参苓白术散多糖可以改善结肠炎[48]、缓解腹泻[49]。参苓白术散由人参、茯苓、白术等 10 味药组成,其中人参多糖、茯苓多糖、白术多糖、山药多糖、白扁豆多糖、莲子多糖、薏苡仁多糖、桔梗多糖及甘草多糖均具有降血糖的作用[50-58]。因此,参苓白术散多糖是改善肥胖 T2DM 的最佳有效部位。

葡萄糖苷酶抑制剂是目前国内广泛应用的一种口服降糖药物,目前有阿卡波糖、伏格列波糖两种,最常使用的是阿卡波糖。阿卡波糖可抑制小肠壁细胞的糖苷酶活性,从而延长对寡糖、双糖和多糖的降解,延缓葡萄糖和果糖的吸收,具有降低餐后血糖和血浆胰岛素浓度的作用。本研究推测参苓白术散水洗组分含有葡萄糖苷酶抑制剂类似作用的化学成分,能够有效改善肥胖 T2DM。另外,可能体内的肠道中没有水解“参苓白术散水洗组分”(即某种糖)的酶解系统,因此,它们不被消化吸收,而直接进入肠道内为肠道菌群所利用。所以,糖尿病人食用它们是不影响血糖的。而且,具有此类的功能性低聚糖,由于不影响血糖,同时具有甜味和一定的保健功能,今后可成为糖尿病患者的优选甜味添加剂。树脂醇洗组分中含有大量皂苷。大量研究表明,中药皂苷在降糖[59-60]以及抗肥胖[61-62]方面效果显著。

据报道长期补充膳食纤维会影响大鼠的体质量和某些代谢参数,本研究发现参苓白术散多糖是改善肥胖 T2DM 的最佳有效部位,这一结果与膳食纤维对一些胃肠疾病有影响作用,能够防止肥胖和改善血糖控制的假设相一致[63]。参苓白术散全方由人参、茯苓、白术、山药、白扁豆、莲子、薏苡仁、砂仁、桔梗、甘草共 10 味药组成,均为药食同源的物质。上述研究结果让我们看到了参苓白术散多糖对于肥胖 T2DM 的帮助,既突显出参苓白术散和参苓白术散多糖并用的可能性,也透露出参苓白术散和参苓白术散多糖在个别应用时的实力差距。提供糖尿病患者在药物治疗之外,以食疗稳定血糖的另类思考。提示参苓白术散多糖可作为新型抗肥胖 T2DM 药物和营养制剂的来源,改善肥胖 T2DM 状态。参苓白术散多糖作为具有一定开发潜力和研究价值的天然降糖物质,在糖尿病治疗中的应用具有广泛前景。

参考文献

[1] 2021 DIABETES COLLABORATORS GBD. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet, 2023, 402(10397): 203-234.

[2] 罗金童, 张栎婧, 战丽彬, 等. 参苓白术散对肥胖 2 型糖尿病 ZDF 大鼠胰岛 β 细胞去分化的作用[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(12): 6034-6039.

[3] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: standards of care in diabetes-2024[J]. Diabetes Care, 2024, 47(Suppl 1): S145-S157.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:三部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[5] 王肯堂,著. 吴唯,校注. 证治准绳[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997: 6.

[6] 李用粹,编清. 竹剑平,整理. 中医临床必读丛书重刊 证治汇补[M]. 北京: 人民卫生出版社,2023: 4.

[7] 丹波元坚. 杂病广要[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 3.

[8] 万全. 幼科发挥[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1959.

[9] 周仲瑛. 中医病机辨证学[M]. 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.

[10] 金小琴, 刘晓敏, 陈辉, 等. 参苓白术散对 2 型糖尿病患者血糖及其相关指标影响的系统评价[J]. 世界中医药, 2023, 18(8): 1106-1114.

[11] 曾少武. 参苓白术散联合二甲双胍治疗超重/肥胖 2 型糖尿病脾虚湿困证患者的临床疗效观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.

[12] 张晓枝. 参苓白术散对肥胖 2 型糖尿病体质量的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24(5): 93-94.

[13] 张淑芹, 李彦杰, 秦合伟, 等. 基于 AMPK 信号通路探讨参苓白术散改善肥胖型 2 型糖尿病小鼠的作用机制[J]. 中药材, 2022, 45(11): 2737-2742.

[14] 金小琴, 刘斌, 刘昊源, 等. 基于肠道菌群探讨参苓白术散治疗肥胖的作用机制[J]. 中医学报, 2023, 38(8): 1732-1738.

[15] 李怡, 蔡惠铃, 招敏虹, 等. 参苓白术散对代谢综合征大鼠胰岛素抵抗、炎症状态的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(8): 2026-2032.

[16] 杭天怡, 战丽彬, 孙铁锋, 等. 参苓白术散对2 型糖尿病 Zucker 大鼠甜味觉受体的影响[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(2): 185-190, 291.

[17] 张栎婧, 战丽彬, 杭天怡, 等. 基于肠道菌群探讨参苓白术散改善慢性炎症防治 ZDF 大鼠肥胖 2 型糖尿病[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(4): 988-1000.

[18] 晏樱豪. 基于“脾-肠”相关探讨参苓白术散靶向肠道 G6pc 改善糖脂代谢性疾病的作用机制[D]. 南京:南京中医药大学,2023.

[19] 臧凝子, 王世文, 李品, 等. 基于文献及计量学方法研究脾阴学说古今发展及参苓白术散滋补脾阴作用阐释[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(3): 210-214.

[20] 张栎婧, 战丽彬. 基于整合药理学平台探究参苓白术散治疗 2 型糖尿病的物质基础和作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(21): 157-162.

[21] GAO M, JEBB S A, AVEYARD P, et al. Associations between dietary patterns and incident type 2 diabetes: prospective cohort study of 120, 343 UK biobank participants[J]. Diabetes Care, 2022, 45(6): 1315-1325.

[22] 陈源, 李振华, 岳仁宋, 等. 基于“从顺其宜”论甘味药在糖尿病中的应用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(12): 1739-1740.

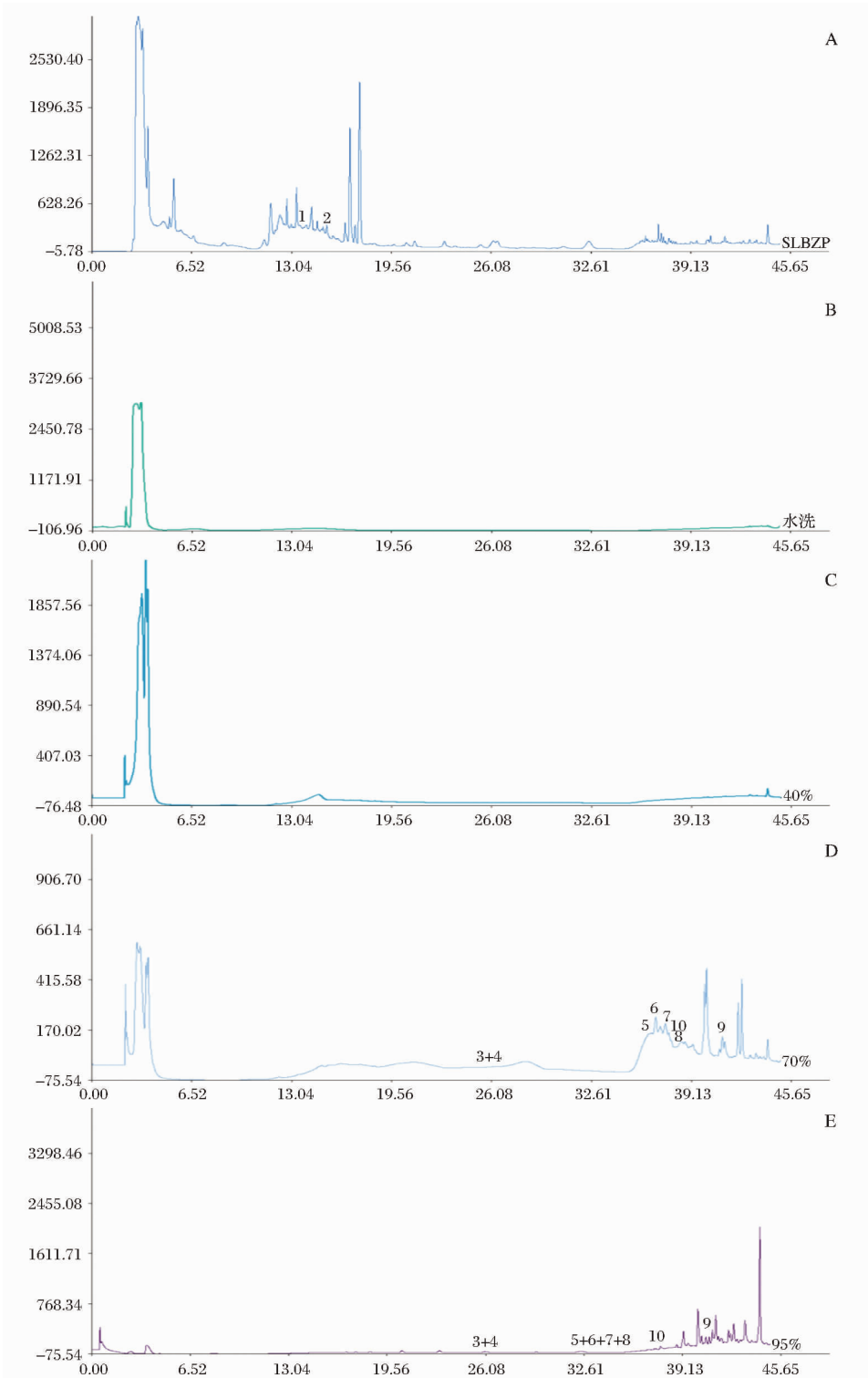
[23] 卢广英, 邢训颜, 王嘉昀, 等. 经典名方参苓白术散的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5171-5181.

[24] ZHU L L, LIU X, KUANG H X, et al. *Poria* ameliorates the side

effects of rhubarb in pair treatment[J]. Pak J Pharm Sci, 2020, 33(3): 977 - 986.
[25] ZHU L Y, ZHANG L, ZHAN L B, et al. The effects of Zibu Piyin Recipe components on scopolamine - induced learning and memory impairment in the mouse[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(1): 576 - 582.
[26] 朱丽颖. 滋补脾阴方药抗老年性痴呆作用有效部位筛选[D]. 大连: 大连医科大学, 2012.
[27] 林喆, 徐煜彬, 冉小库, 等. 茯苓化学组分拆分及不交叉性研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(24): 4340 - 4346.
[28] 李玲辉, 冉小库, 徐煜彬, 等. 白术组分拆分及组间差异度评价方法的建立[J]. 分析化学, 2014, 42(3): 343 - 348.
[29] 任威铭, 战丽彬. 基于文献研究探讨 2 型糖尿病节律 - 自主神经功能紊乱与阴虚证关系[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(1): 75 - 83.
[30] 邹纯才, 洪国君, 鄢海燕. 不同数据标准化方法对瓜蒌滴丸抗凝血作用谱效关系的影响[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(9): 1864 - 1870.
[31] 贺梦媛, 丛竹凤, 张兵, 等. 经典名方大建中汤的研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中药材, 2021, 44(10): 2470 - 2475.
[32] 姚兆敏, 陈卫东, 仰忠华, 等. 白术研究进展及其质量标志物(Q - marker)的预测分析[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4796 - 4807.
[33] 张莉野, 田成旺, 刘素香, 等. 桂枝茯苓方的化学成分、药理作用及质量标志物(Q - marker)的预测分析[J]. 中草药, 2019, 50(2): 265 - 272.
[34] 陈梦雨, 刘伟, 俞桂新, 等. 山药化学成分与药理活性研究进展[J]. 中医药学报, 2020, 48(2): 62 - 66.
[35] 黄秀琼, 卿志星, 曾建国. 莲不同部位化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(24): 6162 - 6180.
[36] 李海洋, 李若存, 陈丹, 等. 白扁豆研究进展[J]. 中医药导报, 2018, 24(10): 117 - 120.
[37] 喻巧容, 黄锁义. 薏苡化学成分与药理作用研究概况[J]. 中国医药导报, 2019, 16(15): 21 - 24.
[38] 李丽丽, 田文仓, 刘茵, 等. 砂仁中化学成分及其药理作用的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(22): 4390 - 4396.
[39] 许伟辰, 罗子宸, 谢彤, 等. 中药桔梗研究进展及其质量标志物预测初步分析[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(2): 294 - 302.
[40] 邓桃妹, 彭灿, 彭代银, 等. 甘草化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的探讨[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2660 - 2676.
[41] 刘文娟, 马善波, 鹿纹菲, 等. 芪归多糖的分离纯化及体外抑制肿瘤细胞增殖研究[J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(10): 1651 - 1658.
[42] 姜华, 杨景明. 参苓白术散组方中多糖含量对药效的影响[J]. 吉林中医药, 2016, 36(8): 822 - 824.
[43] 辜沅, 邱超, 唐芳瑞, 等. 基于"碳源竞争"的参苓白术散多糖对拟杆菌和厚壁菌体外混合生长的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(11): 2617 - 2620.
[44] 张丽萍, 伍荷洁, 舒青龙. 基于"碳源"研究参苓白术散中药多糖对二株肠道拟杆菌体外生长的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(1): 73 - 78.
[45] 辜沅. 基于 PULs 研究两个中药复方多糖竞争性调节拟杆菌生长的分子机制[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
[46] 林萍, 邱超, 舒青龙, 等. 基于产丁酸菌组合研究参苓白术散多糖体外降解的微生态机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(2): 620 - 625.
[47] 林萍. 基于"中药多糖 - 产丁酸菌"研究健脾方参苓白术散的微生态机制[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
[48] LV W J, MA Y M, HUANG J Y, et al. Polysaccharides derived from Shenling Baizhu San improve colitis *via* modulating tryptophan metabolism in mice[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 222(Pt A): 1127 - 1136.
[49] XUE H, MA J X, WANG Y T, et al. Shen - Ling - Bai - Zhu - San (SL) and SL derived - polysaccharide (PL) ameliorate the severity of diarrhea - induced by high lactose *via* modification of colonic fermentation[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 883355.
[50] ZHAO X Y, ZHANG F, PAN W, et al. Clinical potentials of ginseng polysaccharide for treating gestational diabetes mellitus[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(19): 4959 - 4979.
[51] 韩思婕, 潘翔, 朱芊芊, 等. 茯苓多糖调节 2 型糖尿病模型大鼠肝脏糖异生的机制研究[J]. 中国药房, 2022, 33(13): 1581 - 1587.
[52] 李燕, 陈素红, 吉星, 等. 白术多糖对自发性 2 型糖尿病小鼠血糖及相关指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(10): 162 - 165.
[53] 管琦, 易恒炜, 吕碧君, 等. 山药多糖对 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗的影响及作用机制[J]. 食品科学技术学报, 2023, 41(3): 64 - 71.
[54] CHEN S M, ZENG F S, FU W W, et al. White hyacinth bean polysaccharide ameliorates diabetes *via* microbiota - gut - brain axis in type 2 diabetes mellitus rats[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 253: 127307.
[55] 梁天, 李静, 王奕斐, 等. 莲不同部位多糖提取纯化、结构特征与生物活性研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(11): 317 - 328.
[56] 王春霞. 薏苡仁多糖的提取及其降血糖活性研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
[57] 赵凯迪, 王秋丹, 林长青. 桔梗多糖抗氧化特性及对 2 型糖尿病大鼠降血糖作用[J]. 食品与机械, 2022, 38(7): 186 - 190, 198.
[58] 王晴, 洪叶, 柳振宇, 等. 甘草多糖的抗氧化及降血糖作用研究[J]. 食品工业科技, 2023, 44(1): 398 - 404.
[59] 高洋. 人参不同活性组分抗气虚型糖尿病的作用及潜在机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
[60] 高丽园, 陈文斌, 贾宁, 等. 皂苷改善胰岛素抵抗研究进展[J]. 光明中医, 2023, 38(7): 1271 - 1274.
[61] 刘嘉琪. 应用代谢组学技术探讨人参总皂苷抑制高脂饮食小鼠肥胖的作用机制[D]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
[62] 叶紫梦玮, 徐冰蕊, 赵祎, 等. 人参皂苷 Rb_1、小檗碱及其联合应用对肥胖小鼠肠道菌群的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(11): 1541 - 1553.
[63] RAMIREZ M R, MANUALE D, YORI J C. Assessment of effectiveness of oral supplementation of isolated fiber of carrot on metabolic parameters in mature rats[J]. Food Sci Hum Wellness, 2023, 12(6): 2022 - 2028.

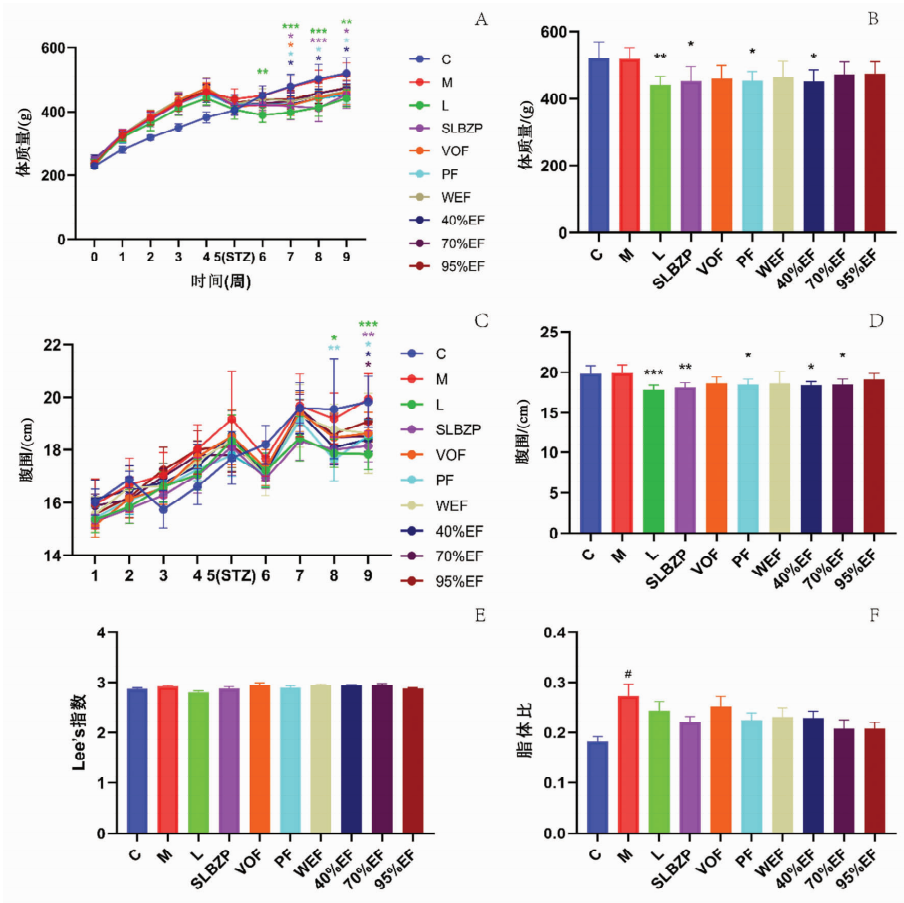
参苓白术散改善肥胖 2 型糖尿病有效部位的筛选

(正文见 182 – 189 页)



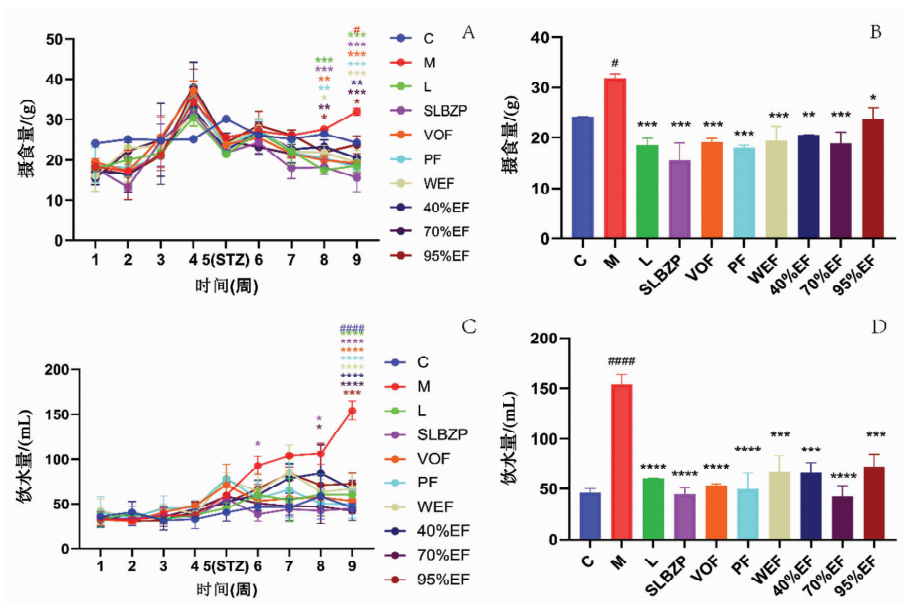
注:1. Glucoliquiritin apioside,2. Rg2,3. Re,4. Rg1,5. Rf,6. Rb1,7. Rb3,8. Rd,9. Liquiritin apioside,10. Ro;A. SLBZP,B. WEF,C. 40% EF,D. 70% EF,E. 95% EF。

图 2 参苓白术散及其拆分组分色谱图



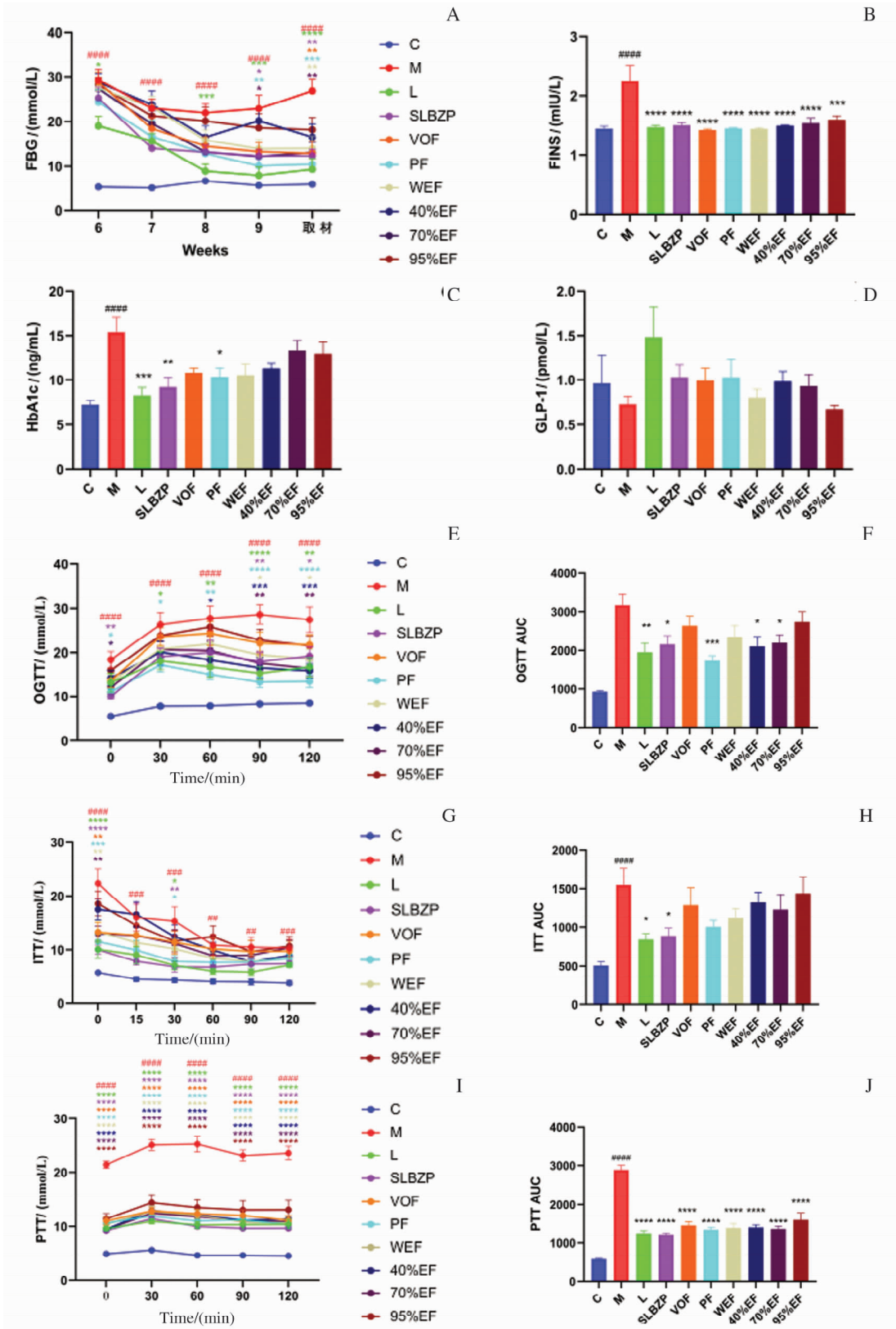
注：A. 实验开始至结束各组大鼠体质量；B. 给药结束时各组大鼠体质量；C. 实验开始至结束各组大鼠腹围；D. 给药结束时各组大鼠腹围；#与 C 组比较，$P<0.05$；＊与 M 组比较，$P<0.05$；＊＊与 M 组比较，$P<0.01$；＊＊＊与 M 组比较，$P<0.001$。

图 3　参苓白术散及其拆分组分散对肥胖 T2DM 大鼠体质量、腹围的影响



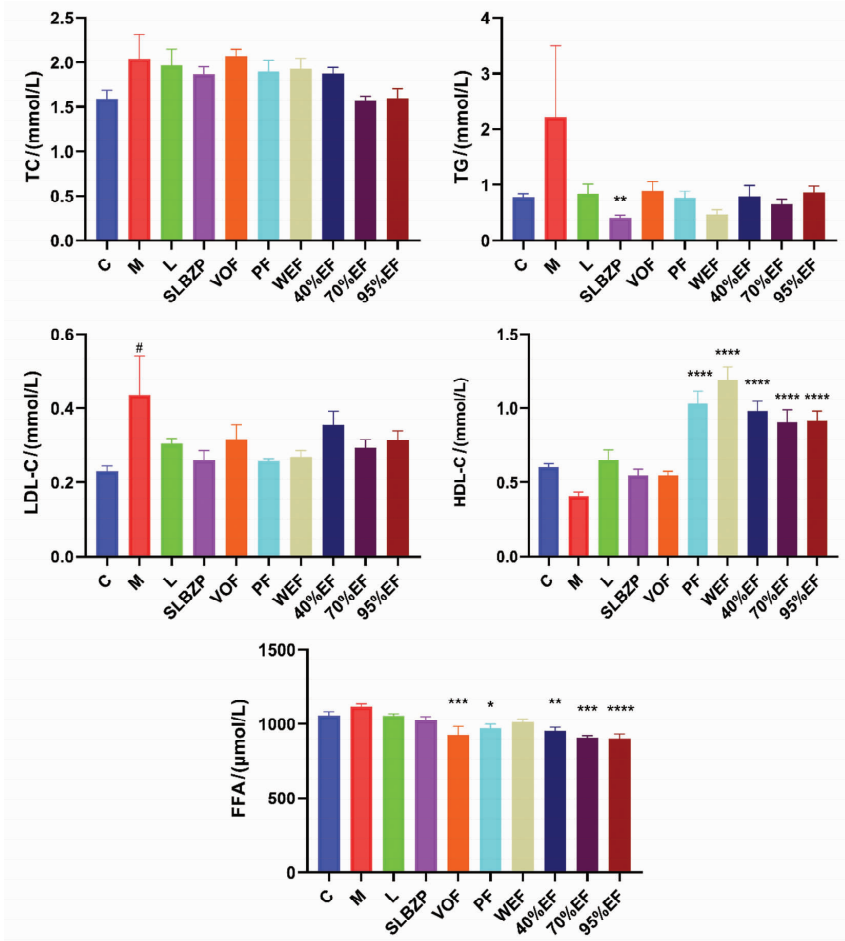
注：A. 实验开始至结束各组大鼠摄食量；B. 给药结束时各组平均每只大鼠摄食量；C. 实验开始至结束各组大鼠饮水量；D. 给药结束时各组平均每只大鼠饮水量；#与 C 组比较，$P<0.05$；##与 C 组比较，$P<0.01$；###与 C 组比较，$P<0.001$；####与 C 组比较，$P<0.0001$；＊与 M 组比较，$P<0.05$；＊＊与 M 组比较，$P<0.01$；＊＊＊与 M 组比较，$P<0.001$；＊＊＊＊与 M 组比较，$P<0.0001$。

图 4　参苓白术散及其拆分组分散对肥胖 T2DM 大鼠食水量的影响



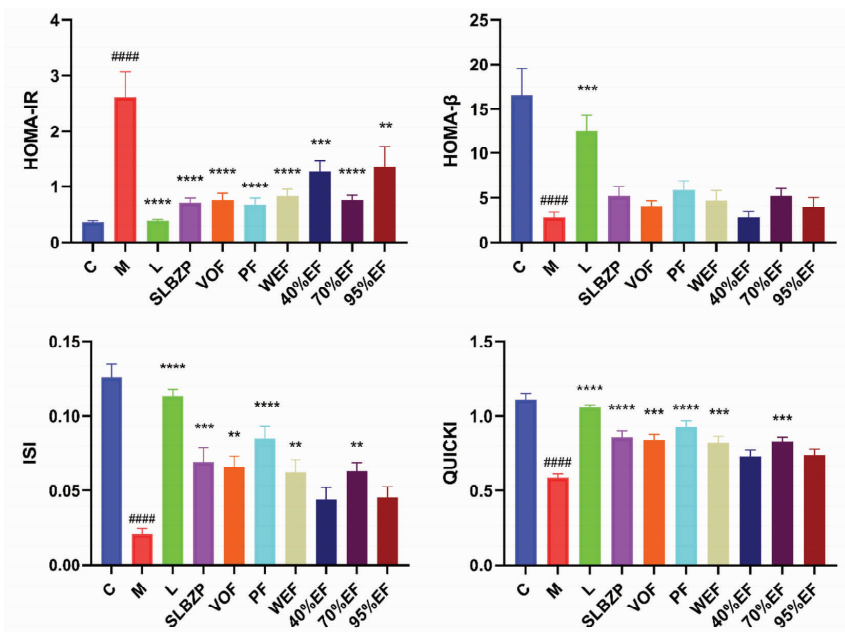
注：A. 给药后每周空腹血糖；B ~ D. FINS、GHbA1c、GLP - 1；E ~ F. 给药结束各组大鼠 OGTT 值及其曲线下面积比较；G ~ H. 给药结束各组大鼠 ITT 值及其曲线下面积比较；I ~ J. 给药结束各组大鼠 PTT 值及其曲线下面积比较；#与 C 组比较，$P<0.05$；##与 C 组比较，$P<0.01$；###与 C 组比较，$P<0.001$；####与 C 组比较，$P<0.0001$；*与 M 组比较，$P<0.05$；**与 M 组比较，$P<0.01$；***与 M 组比较，$P<0.001$；****与 M 组比较，$P<0.0001$。

图 5　参苓白术散及其拆分组分对肥胖 T2DM 大鼠糖代谢的影响



注:#与 C 组比较,$P<0.05$;*与 M 组比较,$P<0.05$;**与 M 组比较,$P<0.01$;***与 M 组比较,$P<0.001$;;****与 M 组比较,$P<0.0001$。

图 6 参苓白术散及其拆分组分对肥胖 T2DM 大鼠脂代谢的影响



注:#与 C 组比较,$P<0.05$;##与 C 组比较,$P<0.01$;###与 C 组比较,$P<0.001$;####与 C 组比较,$P<0.0001$;*与 M 组比较,$P<0.05$;**与 M 组比较,$P<0.01$;***与 M 组比较,$P<0.001$;****与 M 组比较,$P<0.0001$。

图 7 参苓白术散及其拆分组分对肥胖 T2DM 大鼠 HOMA-IR、HOMA-β、ISI、QUICKI 的影响

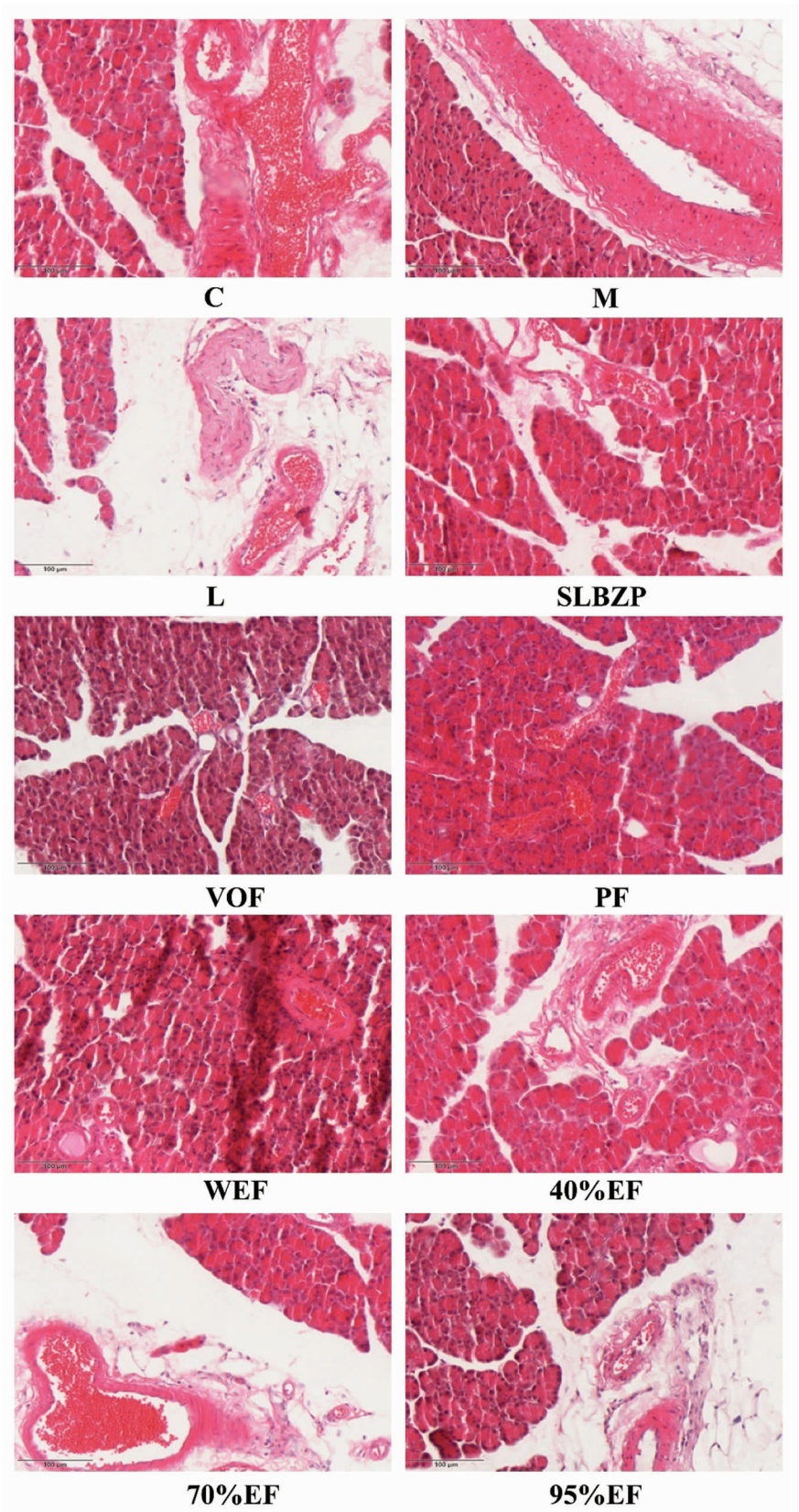


图 8 各组大鼠胰腺组织 HE 染色(100 μm)

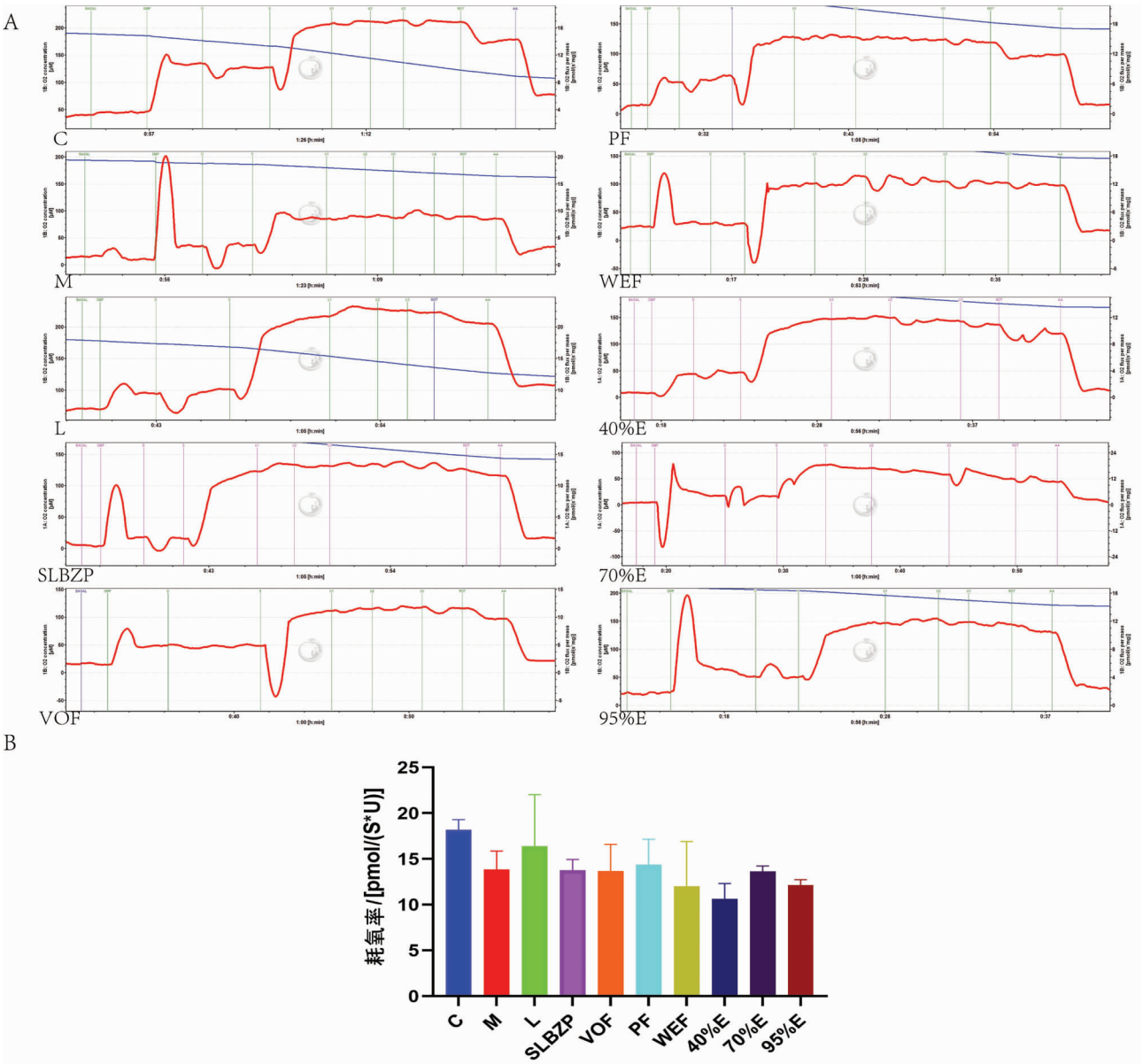


图 9　各组大鼠胰腺匀浆液耗氧率比较