

综 述

糖尿病胰岛素抵抗的中医药研究进展

尚文斌* 程海波*

主题词 糖尿病/中医药疗法 胰岛素抗药性

胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)是指机体对一定量的胰岛素的生物学反应低于预计正常水平的现象,是非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)的显著特征,同时也是肥胖症、高血压、脂质代谢异常、动脉粥样硬化等疾病的共同病理机制和联系纽带。近年来,中医药对 IR 的研究逐步开展,现综述如下。

1 IR 的中医病机特点

血循环中存在胰岛素拮抗激素,均可在周围组织对抗胰岛素的作用,是糖尿病 IR 产生的原因之一;而环核苷酸 cAMP、cGMP 作为重要的细胞内信使物质,被认为是胰岛素的第二信使,且 cAMP 与胰岛素受体量有关。早在 80 年代初就有学者对相关激素及 cAMP/cGMP 与糖尿病证候之间的关系进行研究,虽然未明确涉及 IR,但对 IR 的辨证分型有所启示。

徐鸿达通过测定糖尿病患者上午 8 时的血浆空腹总皮质醇含量,发现糖尿病患者的皮质醇含量明显高于正常人($P<0.05$);辨证分型显示阴虚型的皮质醇明显高于气阴两虚型和阴阳两虚型($P<0.05$),而阴阳两虚型的皮质醇明显高于气阴两虚型($P<0.05$)^[1]。李敬林通过对气阴两虚型 NIDDM 患者的血清胰岛素、血浆 cAMP、24 小时尿 17-羟、尿 17-酮及儿茶酚胺的代谢产物 VMA 的检测,显示 NIDDM 患者血浆 cAMP 明显低于正常组($P<0.05$),且病程越长、血糖水平越高, cAMP 含量越低; NIDDM 患者的 24 小时尿 17-羟、尿 17-酮及 VMA 则明显高于正常组($P<0.01$ 或 $P<0.001$),同时血清胰岛素水平显著地高于正常组($P<0.01$),提示了气阴两虚型 NIDDM 发生胰岛素抵抗的机理^[2]。张大荣通过对 31 例糖尿病患者和 10 例正常人的 cAMP、cGMP 的测定,发现糖尿病阴虚热盛型 cAMP 含量接近正常人, cGMP 含量低于正常人, cAMP/cGMP 比值显著升高($P<0.01$);而气阴两虚

型、阴阳两虚型的 cAMP 含量均低于正常人, cGMP 含量高于正常人, cAMP/cGMP 比值显著降低($P<0.01$),其中阴阳两虚型的比值下降更为明显,表明环核苷酸 cAMP/cGMP 比值的变化与糖尿病的病程、病情轻重、阳虚程度相关^[3]。

胰岛素受体缺陷,包括受体数目减少和亲和力下降,是 IR 发生的重要机理,朱章志将 57 例 NIDDM 患者分为阴虚热盛、气阴两虚及阴阳两虚型,观察各型红细胞胰岛素受体的差异,并与非糖尿病患者进行比较,发现 NIDDM 患者红细胞胰岛素受体存在明显的缺陷,提示 NIDDM 患者红细胞受体缺陷随证候演变表现为由阴虚热盛→气阴两虚→阴阳两虚而逐渐加重的规律性^[4]。

孙刚通过对 35 例痰浊证型和 26 例非痰浊证型患者及 20 例健康者空腹血糖、血脂、血浆胰岛素的检测,计算胰岛素敏感性指数,结果显示,痰浊证型组空腹血糖(FPG)、血浆胰岛素(FINS)、血清胆固醇(TC)及甘油三酯(TG)明显高于正常组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),胰岛素敏感性指数仅为正常组的 33%,明显低于正常组;而非痰浊组的 TG、FBG 和 FINS 亦有升高($P<0.05$),但 TC 和 FINS 明显低于痰浊组($P<0.05$), IAI 可达正常组的 64%,说明痰浊与胰岛素抵抗及其导致的糖、脂代谢紊乱有一定的相关性^[5]。蒋卫民将 69 例原发性高血压患者辨证分为肝火亢盛、阴虚阳亢、阴阳两虚和痰湿壅盛 4 组,分别观察各组的空腹及服糖 1 小时、2 小时后的血糖和血胰岛素水平,计算胰岛素敏感性指数,结果表明肝火亢盛型和阴虚阳亢型高血压患者服糖后的血糖和空腹胰岛素及服糖后的胰岛素均明显高于正常组和其他两型组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),胰岛素敏感性指数则明显低于正常组和其他两型组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),提示高血压病患者 IR 的证候特点是肝火亢盛、阴虚阳亢^[6]。

2 中医药对 IR 的治疗作用

2.1 单味药及有效成分:临床和实验研究表明黄连素具有显著的降血糖效果^[7],并能改善糖耐量,降低血清胆固醇^[8],高从容采用葡萄糖—胰岛素耐量试验,以 3

* 南京中医药大学中医药研究院,江苏省南京市汉中路 282 号(210029)

收稿日期:1999-03-28;修回日期:1999-05-25

~15 分钟血糖下降速度计算 K 值测量大鼠的胰岛素敏感性,观察了黄连素对高脂饮食胰岛素抵抗大鼠模型胰岛素敏感性的影响,结果显示,黄连素能够显著增强大鼠的胰岛素敏感性,K 值明显高于高脂对照组($P < 0.05$),其作用强度与二甲双胍相似($P > 0.05$),同时黄连素能升高 IR 大鼠的肝糖原含量^[9];进一步阐明了黄连素治疗糖尿病的作用机理。张淑玲用根皮甙皮下注射治疗部分切除胰腺的糖尿病大鼠模型,手术治疗组口服葡萄糖耐量实验 60 分钟的血糖低于手术对照组,与假手术组相当,而 60 分钟胰岛素含量与手术对照组相当,明显低于假手术组,可见根皮甙能使糖尿病大鼠的葡萄糖耐量异常恢复正常,胰岛素水平并未显著上升,而是通过恢复机体对胰岛素的敏感性产生作用,从而改善 IR^[10]。王佳珍采用胰岛素抑制实验测定四氧嘧啶糖尿病大鼠稳态胰岛素水平(sssI)和稳态葡萄糖浓度(sssG),评估 IR 程度,发现月见草油治疗后的糖尿病大鼠 sssG 水平与糖尿病对照组比较差异无显著性($P > 0.05$),但 sssI 水平显著低于后者($P < 0.01$),IR 程度明显改善,作用强度与多烯康相当($P > 0.05$)^[11]。方朝晖用真菌降脂素(经生物工程技术处理天然丝状真菌制成)治疗四氧嘧啶糖尿病大鼠,发现真菌降脂素能显著降低糖尿病大鼠的血糖及血总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白,升高高密度脂蛋白($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),同时能明显降低血清胰岛素和 C 肽(CP)的水平($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),考虑其调节脂质代谢作用与对抗高胰岛素血症,改善胰岛素抵抗有关^[12]。刘永玉用注射链脲霉素和高热量饲料喂养的方法,造成 NIDDM 大鼠模型,存在明显的 IR,红细胞胰岛素受体最大结合力(IRMB)显著下降,运用中药大黄治疗 4 周后,治疗组的胰岛素水平明显低于 NIDDM 组($P < 0.01$),而 IRMB 明显高于 NIDDM 组($P < 0.01$),说明大黄可以通过对胰岛素受体的作用改善 IR^[13]。

2.2 中药复方:熊曼琪等经过临床和实验研究表明,加味桃仁承气汤(即三黄降糖方,黄芪、大黄、桃仁、桂枝、芒硝、生地黄等)对于 NIDDM 具有良好治疗作用,可以改善症状、降低血糖和血脂^[14]。进一步研究表明加味桃仁承气汤能明显改善 NIDDM 患者 IR,使空腹血糖和胰岛素水平下降($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),作用与西药美吡达组相当,而外周胰岛素敏感度和胰岛素敏感性指数升高($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)^[15];动物实验发现,该药在使 NIDDM 大鼠的血糖和胰岛素下降($P < 0.05$)、胰岛素敏感性指数上升($P < 0.05$)的同时,治疗组糖尿病大鼠的肝细胞胰岛素介体释放量明显高于空

白组($P < 0.05$),脂肪细胞葡萄糖氧化能力高于空白组($P < 0.05$)^[16];该药还可使糖尿病大鼠的肝细胞膜高亲和力胰岛素受体数目明显增加并接近正常,低亲和力受体数目亦有所上升^[17],可见加味桃仁承气汤通过纠正胰岛素受体缺陷,增强外周组织对胰岛素的敏感性,对糖尿病 IR 产生治疗作用。申竹芳通过分别观察金芪降糖片(金银花、黄芪等)对自发性糖尿病 KK 小鼠和氢化可的松模型小鼠胰岛素耐量的影响,发现两种模型的小鼠经金芪降糖片治疗后,胰岛素耐量虽未恢复正常,但均有所改善,不同时间点的血糖值较模型组均明显下降,治疗后 KK 小鼠的血清胰岛素也有降低趋势($P > 0.05$),说明金芪降糖片能恢复机体对胰岛素的敏感性,改善小鼠的 IR^[18]。冯世良用世良降糖散(穿心莲、天花粉、西洋参、红花、黄芪、生地黄、葛根、麦冬、番石榴等)治疗 11 例 NIDDM 患者,结果显示,患者空腹血糖显著下降($P < 0.01$),血浆胰岛素水平下降未见显著性,但胰岛素敏感性指数明显升高($P < 0.05$),说明糖尿病患者对胰岛素敏感性增加,IR 减轻^[19]。陈少华用降糖康(杭白菊、甜菊甙)治疗 96 例 NIDDM 患者,发现降糖康可以明显降低糖尿病患者的空腹血糖和餐后血糖($P < 0.01$)及甘油三酯($P < 0.05$),而胰岛素水平无明显变化,但胰岛素耐量实验各时限的血糖值较治疗前均显著下降($P < 0.01$),可见降糖康通过增强机体对胰岛素的敏感性,降低血糖和调节脂质代谢紊乱^[20]。徐云生以健脾益气、祛痰化痰法为治则,用基本方(黄芪、山药、鸡内金、白术、生地黄、山茱萸、黄连、枳实、瓜蒌、葛根、丹参、虎杖、泽兰等)加减治疗对磺脲类降糖药失效的 NIDDM 21 例、中药合用磺脲类降糖药 20 例,治疗后两组空腹血糖(GS)明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),胰岛素(IRI)和 CP 水平无明显变化,IRI/GS、CP/GS 显著增加,说明中药增强了机体对胰岛素的敏感性;葡萄糖耐量实验和胰岛素、CP 释放实验显示糖耐量明显改善,60 分钟和 120 分钟 IRI、CP 分泌量较治疗前明显增加($P < 0.01$),提示此治法能提高 β 细胞对糖的反应性,促进糖负荷下的 β 细胞分泌胰岛素,增加 β 细胞的储备功能^[21]。徐云生自拟调平方(川牛膝、女贞子、何首乌、钩藤、党参、茯苓、泽泻、葛根、丹参、山楂、草决明、陈皮)合用疏甲丙脯酸治疗 X 综合征 30 例,结果表明治疗后患者的血压下降($P < 0.01$),血糖和胰岛素、胆固醇和甘油三酯降低($P < 0.05$),胰岛素敏感性指数升高($P < 0.05$),除血压外,各项指标的改善均优于单用疏甲丙脯酸治疗($P < 0.05$)^[22]。周鹏用渴乐宁胶囊(黄芪、黄精、生地、天花粉、太子参)与优降糖联合治疗 NIDDM 33 例,结果显

示,联合疗法减少了优降糖的用量,空腹血糖下降幅度与单用优降糖差异无显著性($P>0.05$),而餐后血糖下降幅度明显优于后者($P<0.05$),同时空腹和餐后血清胰岛素和CP的上升幅度明显低于后者($P<0.05$),说明联合疗法使胰岛素的生物效应得到增强,外周组织对胰岛素的敏感性增加,改善了机体对胰岛素的抵抗^[23]。

2.3 针灸:谌剑飞取穴以脾俞、膈俞、足三里为主,按辨证酌加穴位,针刺治疗糖尿病26例,其中21例有效病例的空腹血糖和餐后血糖非常显著地下降($P<0.001$);葡萄糖耐量-胰岛素释放实验中,18例的各时限的血糖显著下降($P<0.01$),血浆胰岛素水平空腹和30分钟稍有增加外,其余时限都有不同程度的下降,其中3例高胰岛素分泌型病人各时限的血糖和胰岛素降低更为显著,可见针刺可以增强外周组织对胰岛素的敏感性,从而起到降糖效果^[24]。许能贵以自发性高血压大鼠为模型,针刺心经和肺经经穴进行治疗,与对照组比较,针刺治疗能降低大鼠的血压($P<0.05$ 或 $P<0.01$),升高心房肽($P<0.05$),其中针刺心经组血清胰岛素(INS)和CP明显低于对照组($P<0.05$),CP/INS显著高于对照组($P<0.05$),提示改善IR是针刺治疗高血压的作用机理之一^[25]。

3 评述与展望

中医药研究IR尚处于起步阶段,许多学者开始把胰岛素和相关疾病的研究重点转移到IR上,IR现代医学的发病机理,尚无对其中医证候特点、治法方药的系统认识,目前的研究对IR与不同证型的关系、治疗IR的方药进行了有益的探讨,结果表明中医药可以通过不同的途径和环节增加胰岛素的敏感性,对IR有一定的改善作用,显示中医药研究IR有着广阔的前景,但也存在一些不足和待改进之处。

3.1 研究IR大多数局限于糖尿病的降糖效应:治疗糖尿病不仅仅在于降血糖,更需消除慢性并发症产生的病理基础。NIDDM与肥胖症、脂质代谢紊乱、高血压、动脉粥样硬化等疾病称为IR综合征,IR是其最基本的病理机制^[26],而糖尿病及其慢性并发症与高脂血症、高血压、动脉硬化等有着密切的关系。在中医药研究糖尿病胰岛素抵抗综合征中,不仅要研究IR对糖代谢的影响,更应重视中医药通过改善IR对慢性并发症的防治作用。中医药对于胰岛素抵抗综合征中相关疾病已有较为深入和广泛的研究。许多中药或复方具有降血压、降血脂,改善糖代谢,抗动脉硬化的复合作用,在此基础上,应加强针对IR的中医药研究工作,建立恰当合理的IR动物模型以及进行临床病例的观察,探

明IR的中医病机本质,为治疗糖尿病IR选药组方提供依据。

3.2 对于IR的检测和评价标准尚不统一和规范:有些研究仅以胰岛素和CP水平的高低来评价IR,或仅依据单一的指标如胰岛素受体、胰岛素拮抗激素、肝糖原等的测定来推断改善IR的作用,缺乏能更准确反映胰岛素敏感性的指标,其结果多为主观推测,结论是不严谨的,包括在众多研究中使用的胰岛素敏感性指数^[27],亦有其使用范围和局限性。目前IR的体内检测方法有10余种,各有优缺点,研究者可以根据自身的条件、研究目的和研究对象加以选择,其中正常血糖胰岛素钳技术(Euglycemic insulin clamp technique)^[28]是目前公认的评估和检测IR的最可靠方法,国外已普遍运用于IR的研究中,是提高中医药研究IR的水平和可靠性的重要手段和方法。

3.3 缺乏改善IR机理的探讨:产生IR的机理十分复杂,是多环节的,包括受体前、受体和受体后的抵抗。中医方药对疾病的治疗作用往往是综合作用的体现,所以中医药治疗IR有其优势和特点。目前的研究也表明,许多方药对于IR有显著的治疗作用,但大多数仅限于对改善IR作用的观察,机理研究未能开展和深入,尤其是对IR的分子生物学机理尚未涉及。应用新技术、新方法,多方面探明中医方药改善IR的作用机理,可以为进一步研究和筛选增强胰岛素敏感性的方药提供实验依据。

4 参考文献

- 徐鸿达,吴伟,高林,等.糖尿病中医辨证分型与血浆皮质醇水平的关系.中西医结合杂志,1981,1(1):27.
- 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.中西医结合杂志,1984,4(3):166.
- 张大荣.糖尿病辨证与环核苷酸关系初探.浙江中医杂志,1982,4(3):100.
- 朱章志,熊曼琪.Ⅱ型糖尿病患者不同证型红细胞胰岛素受体缺陷的观察.中国中西医结合杂志,1995,15(5):266.
- 孙刚,李晓玲.痰浊证型患者糖、脂等代谢指标检测及其临床意义.贵阳中医学院学报,1997,19(3):60.
- 蒋卫民,唐蜀华,陈晓虎.高血压病辨证分型与胰岛素抵抗关系的初步研究.中医杂志,1999,40(1):45.
- 倪艳霞,刘安强,高云峰,等.黄连素治疗Ⅱ型糖尿病60例疗效观察及实验研究.中西医结合杂志,1988,8(12):711.
- 陈其明,谢明智.黄连及小檗碱降血糖的研究.药学报,1986,21(6):401.
- 高从容,张家庆,黄庆玲.黄连素增加胰岛素抵抗大鼠模型胰岛素敏感性的实验研究.中国中西医结合杂志,1997,17

- (3):162.
- 10 张淑玲,朱闽,沈迪.根皮甙治疗糖尿病的实验研究.中国中西医结合脾胃杂志,1996,4(3):151.
- 11 王佳珍,黄小明,陈秀芳.月见草油和多烯康对糖尿病大鼠胰岛素抵抗的治疗作用.浙江医学,1998,20(1):24.
- 12 方朝晖,陶文,杨升杰,等.真菌降脂素对糖尿病模型大鼠血脂质、胰岛素、C 肽及血液流变学的影响.中医药研究,1997,13(1):42.
- 13 刘永玉,毛良,莫启忠,等.实验性 NIDDM 大鼠的胰岛素抗性.中国病理生理杂志,1991,7(4):422.
- 14 熊曼琪,梁柳文,林安钟,等.加味桃仁承气汤治疗Ⅱ型糖尿病的临床和实验研究.中国中西医结合杂志,1992,12(2):74.
- 15 朱章志,熊曼琪,林安钟,等.三黄降糖方对Ⅱ型糖尿病患者外周胰岛素抵抗的影响.中国中西医结合杂志,1997,17(10):590.
- 16 熊曼琪,林安钟,朱章志,等.加味桃仁承气汤对Ⅱ型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响.中国中西医结合杂志,1997,17(3):165.
- 17 李惠林,熊曼琪,邓尚平,等.加味桃仁承气汤对实验性糖尿病大鼠胰岛素受体的影响.中国中西医结合杂志,1995,15(基础理论研究特集):388.
- 18 申竹芳,谢明智,刘海帆.金芪降糖片对实验动物血脂、胰岛素抗性 & 免疫功能的影响.中药新药与临床药理,1997,8(1):23.
- 19 冯世良,高斌,白淑英,等.应用胰岛素敏感性指数研究中药对Ⅱ型糖尿病人胰岛素抵抗的作用.中医杂志,1997,38(2):100.
- 20 陈少华,孙玉萍,陈秀杉,等.降糖康对Ⅱ型糖尿病患者血糖、血液粘度、胰岛素敏感性等指标的影响.中国中西医结合杂志,1997,17(11):666.
- 21 徐云生.中药对磺脲类降糖药治疗失效的Ⅱ型糖尿病作用观察.中医杂志,1997,38(3):167.
- 22 徐云生,杜丙会.中西医结合治疗 X 综合征 30 例.山东中医杂志,1998,17(5):224.
- 23 周鹏.优降糖和中成药渴乐宁胶囊联合治疗Ⅱ型糖尿病的临床观察.中国中西医结合杂志,1997,17(1):29.
- 24 谌剑飞.针治糖尿病的血浆胰岛素含量变化研究.中医杂志,1986,(6):42.
- 25 许能贵,梁兴伦.针刺对自发性高血压大鼠血压及胰岛素抵抗的效应研究.中国针灸,1997,(8):493.
- 26 DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care, 1991,14(3):173.
- 27 李光伟,潘孝仁,Stephen Lillioja,等.检测人群胰岛素敏感性的一项新指标.中华内科杂志,1993,32(10):656.
- 28 DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol, 1979,237(3):E214.

巨髎穴透刺法治疗双侧面瘫 12 例

吕 小 桃*

双侧面瘫临床罕见,表现为双侧面部表情肌运动丧失,不能作蹙额、皱眉、露齿、吹哨、鼓腮等动作,上下眼睑不能闭合,流泪、流涎、不能张嘴,只可进流食。给患者生活美容方面造成极大痛苦。经临床观察发现巨髎穴透刺法治疗双侧面瘫疗效满意,现报告如下。

1 临床资料

12 例患者均来源于门诊及住院病人。男性 8 例,女性 4 例;病程最短 3 天,最长 18 个月,年龄最小 16 岁,最大 73 岁,平均 43 岁。

2 治疗方法

巨髎穴透刺法:取巨髎为中心向四白、颧髎、地仓透刺,或反透刺亦可。配穴法:风寒者加外关,肝阳上亢加太冲,肝肾阴虚加太溪,耳后疼痛加翳风,味觉障碍加廉泉,听觉过敏加听官,合谷善治头面诸疾。旋提旋

插手法使巨髎穴行针得气,大指向后,食指向前,针下出现阻力,由深而浅向上提为泻,大指向前,食指向后,针下出现阻力,由浅而深向下插为补。5~10 分钟重复手法。

3 治疗结果

疗效标准:痊愈:临床症状及体征全部消失。显效:临床症状及体征基本消失。好转:临床症状减轻,体征部分恢复。无效:治疗前后症状体征无改变。12 例中,痊愈 9 例,占 75%,显效 2 例,占 15%,好转 1 例,占 10%,总有效率 100%。12 例患者治疗日最少 15 天,最多 45 天,平均 28 天。

4 讨论

巨髎穴属足阳明胃经,与足太阳、足少阳经相交。穴位于鼻旁颧骨内下缘。而手足三阳经脉循行均与颧部有密切关系。面瘫病多因外风侵袭使筋肉弛缓不收,故取巨髎穴为临床最有效之选择。

* 山西省人民医院,太原市双塔东街 17 号(030012)

收稿日期:1998-08-19