

• 临床研究 •

清肝泻心滋阴润燥法对 2 型糖尿病患者
脂肪细胞抵抗素及脂联素的影响

薛 青 王小娟 王亚南 王行宽 陈跃虹 孙 辽 鲁红云 叶礼红
(中山大学附属第五医院老年科、内分泌科, 广东省珠海市梅华东路 52 号, 519000)

[摘 要] 目的 探讨清肝泻心滋阴润燥法对 2 型糖尿病患者血清脂肪细胞抵抗素及脂联素水平变化的影响及其与胰岛素抵抗的关系。方法 入选患者随机分为治疗组 30 例, 对照组 30 例, 治疗组采用清肝泻心汤治疗, 对照组采用文迪雅治疗 2 个月。用 ELISA 法检测并比较治疗前后两组的脂肪细胞抵抗素、脂联素的血清水平及其与血糖、胰岛素抵抗水平的关系。结果 两组治疗后均能降低血糖 ($P < 0.01$), 但两组间差值比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。两组均能降低糖化血红蛋白, 且治疗组明显优于对照组 ($P < 0.01$)。在改善胰岛素抵抗相关指标方面, 两组治疗后均能降低胰岛素、C 肽及血清抵抗素水平 ($P < 0.01$), 升高胰岛素敏感性指数及脂联素水平 ($P < 0.01$), 但两组间差值比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。结论 清肝泻心滋阴润燥法及文迪雅均能降低 2 型糖尿病患者血清抵抗素水平, 升高脂联素水平, 这些脂肪细胞因子的改变直接与 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的改善相关。
[关键词] 胰岛素抵抗; 抵抗素; 脂联素; 清肝泻心法; 滋阴润燥法; 文迪雅; 2 型糖尿病

Effect of Liver-Clearing, Heart-Draining, Yin-Enriching and Dryness-Moistening Method on Adipocyte Resistin and Adiponectin in Type 2 Diabetes Patients

XUE Qing, WANG Xiao-juan, WANG Ya-nan, et al.
(The 5th Affiliated Hospital of Zhongshan University, Guangdong 519000)

ABSTRACT Objective To study the effect of liver-clearing, heart-draining, yin-enriching and dryness-moistening method on adipocyte resistin and adiponectin and their relations between insulin resistance (IR) in type 2 diabetes patients. **Methods** Totally 60 patients were randomly and equally divided into two groups. Qinggan Xiexin Decoction was given to treatment group, while Avandia to control group for 2 months. The level of adipocyte resistin and adiponectin were detected by euzymelinked immunosorbent assay and their relations between blood sugar and IR were observed. **Results** The level of blood sugar decreased in both groups ($P < 0.01$) after treatment, but there was no significant difference between two groups ($P > 0.05$). Glycosylated hemoglobin decreased in both groups, especially in treatment group ($P < 0.01$). The level of insulin, C peptide and resistin decreased, while insulin sensitivity index and adiponectin increased significantly in both groups ($P < 0.01$), but there was no significant difference between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Both Avandia and liver-clearing, heart-draining, yin-enriching and dryness-moistening method can reduce the level of resistin and raise the level of adiponectin for type 2 diabetes. The change of these cytokines is concerned with the relief from IR of type 2 diabetes patients.
Key Words Insulin resistance; Resistin; Adiponectin; Liver-clearing and heart-draining; Yin-enriching and dryness-moistening; Avandia; Type 2 Diabetes

胰岛素抵抗 (IR) 和进行性胰岛 β 细胞衰竭是 2 型糖尿病 (T₂DM) 发病的关键因素。我们对 2 型糖尿病患者给予清肝泻心滋阴润燥法或文迪雅治疗 2 个月, 以期探讨清肝泻心滋阴润燥法或文迪雅对 2 型糖尿病脂肪细胞脂联素、抵抗素血清水平的影响及其与 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的关系。

1 临床资料

1.1 诊断及病情分级标准

西医诊断标准: 采用 1999 年 WHO 制定的糖尿病

诊断标准并根据胰岛素释放试验或 C-肽释放试验等确诊为 2 型糖尿病^[1]。中医诊断: 参照 1993 年《中药新药治疗消渴病 (糖尿病) 的临床研究指导原则》^[2] 制定中医心肝郁热证辨证标准: 主症见烦渴多饮、易饥多食、尿量增多、体重减轻、烦躁易怒、失眠、口苦、心悸; 次症见头晕目眩、胸闷、气短、神疲乏力、大便秘结; 舌脉: 舌红; 苔薄黄、黄燥、黄腻; 脉弦细数。

参照《实用内科学》^[3]、《临床糖尿病学》^[4], 接受试前血糖升高水平分为轻、中、重 3 级, 纳入病例为轻、中度者。(1) 轻度: 空腹血糖 (FPG) $\leq 11.1 \text{ mmol/L}$ 和 (或) 餐后 2 小时血糖 (2hPG) $\leq 13.9 \text{ mmol/L}$; (2) 中度: FPG $> 11.1 \text{ mmol/L}$ 且 $\leq 16.6 \text{ mmol/L}$ 和 (或)

2hPG > 13.9mmol/L 且 ≤ 19.4mmol/L; (3) 重度: FPG > 16.6mmol/L 和(或) 2hPG > 19.4mmol/L。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1) 符合西医 2 型糖尿病诊断标准;(2) 符合中医消渴病诊断标准及心肝郁热证辨证标准;(3) 病情分级属轻、中度者。

排除标准:(1) 经检查证实为 1 型糖尿病及其他原因(如甲状腺功能亢进、肝炎等)所致的高血糖者;(2) 2 型糖尿病中医辨证不属心肝郁热型消渴病者;(3) 受试前虽血糖高于正常,但通过饮食控制、增加活动量等之后 FPG < 7.0mmol/L (126mg/dl) 或 2hPG < 11.1mmol/L (200mg/dl);(4) 年龄在 18 岁以下或 70 岁以上,妊娠或哺乳期妇女,对本药过敏者;(5) 不合作者(指不能配合饮食控制或不按规定用药而影响疗效者);(6) 有严重的心、脑、肝、肾及合并有其他严重原发性疾病,精神病患者;(7) 近 1 个月内有糖尿病酮症、酮症酸中毒、高渗性非糖尿病性昏迷以及感染者;(8) 病情分级属重度者;(9) 体重指数(BMI) > 35kg/m² 或血压(BP) > 180/110mmHg 者。

1.3 一般资料

选择中山大学附属第五医院内分泌科和老年科住院患者 60 例,随机分为两组,每组 30 例。治疗组中,男 11 例,女 19 例;年龄 23~69 岁,平均(60.17±7.98)岁;病程 3~12 年,平均(5.24±4.71)年;体重 40~65kg,平均(54.17±5.00)kg;病情分级:轻度 14 例,中度 16 例。对照组中,男 13 例,女 17 例;年龄 24~70 岁,平均(59.16±8.29)岁;病程 3~11 年,平均(5.27±4.15)年;体重 42~66kg,平均(54.60±4.94)kg;病情分级:轻度 15 例,中度 15 例。经统计学分析,两组间各项参数均衡性良好,具有可比性(P>0.05)。

2 方法

2.1 治疗方法

试验前 3 日两组患者均停用任何口服降血糖药,对照组给予文迪雅(葛兰素史克天津公司生产,批号:06030083)口服,每日 4mg。治疗组给予按清肝泻心滋阴润燥法为依据组成的清肝泻心汤(组成:柴胡 10g,炒栀子 10g,黄连 4g,黄芩 10g,百合 15g,生地黄 15g,知母 10g,天花粉 15g),采用单味中药颗粒剂(江阴天江药业公司生产)混匀用温开水 300ml 冲兑充分溶解后,取冲服液每日 1 剂,分 2 次口服,不配合其他西药降糖药。均连续服用 2 个月,2 个月后均重复测定相关指标。自观察之日起,两组患者均要求控制饮食,按不同劳动强度计算每日所需总热量,并合理分配安排三大营养素,有高血压者给予洛汀新(北京诺华制药有限公司生产,批

号:X0139) 10mg 口服,每日 1 次。

2.2 观察指标及方法

所有受试对象试验前 3 日均停用任何口服降血糖药,然后隔夜空腹 10 小时以上取肘静脉血,空腹抽血测定 FPG、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA_{1c}),抽抗凝血 5ml,3500 转/分钟离心 6 分钟后获血清,即分装置于-80℃冰箱备检,同批测定抵抗素、脂联素。每一受试对象测定 BMI、腰臀比(WHR)、BP。

FPG 测定用葡萄糖氧化酶法,FINS 测定用放射免疫法(中国原子能科学研究院药盒),HbA_{1c} 用高压液相法,抵抗素、脂联素用 ELISA 法(试剂盒购于美国 BioVendor 医学实验公司、B-Brige 公司),胰岛素敏感性指数(IAI) = 1/FPG (mmol/L) × FINS (mU/L)。IAI 为非正态分布,进行自然对数转换后进行统计学分析。

2.3 统计学方法

数据结果应用 SPSS 10.0 软件包进行统计学处理,各变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料方差齐时用 *t* 检验或配对 *t* 检验,组间比较用 *q* 检验,方差不齐时用 *t* 检验或秩和检验,计数资料用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 疗效评定标准

参照《中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则》^[2]制定。显效:FPG < 7.2mmol/L, 2hPG < 8.3mmol/L,或治疗后血糖较治疗前下降 > 30%;有效:FPG < 8.3mmol/L, 2hPG < 10.0mmol/L,或治疗后血糖较治疗前下降 > 10%;无效:血糖下降未达到上述标准,或较治疗前反而上升。

3.2 两组治疗前后 FPG、HbA_{1c} 变化比较

表 1 示,治疗组与对照组均能显著降低患者的 FPG、2hPG 水平(P<0.01),但两组间比较差异无显著性意义(P>0.05)。两组均能显著降低患者的 HbA_{1c} 水平(P<0.01),且治疗组明显优于对照组(P<0.01)。

表 1 两组治疗前后 FPG、HbA_{1c} 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)
治疗组	治疗前	30	12.84±3.54	17.45±2.49	7.91±1.24
	治疗后	30	9.82±1.76*	12.65±2.63*	6.93±1.03*△
对照组	治疗前	30	13.30±3.02	18.16±2.25	7.84±1.13
	治疗后	30	10.17±1.85*	12.83±2.29*	7.50±0.82*

与本组治疗前比较,*P<0.01;与对照组治疗后比较,△P<0.01;

下表同

3.3 两组治疗前后胰岛素抵抗相关指标变化比较

表 2 示,治疗组及对照组均能明显降低胰岛素及

表 2 两组治疗前后胰岛素抵抗相关指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FINS(μ U/ml)	IAI	C-P(ng/ml)	抵抗素(ng/ml)	脂联素(ng/ml)
治疗组	治疗前	30	15.26 $\pm$ 4.10	-5.21 $\pm$ 0.44	2.49 $\pm$ 0.60	8.94 $\pm$ 2.71	8.50 $\pm$ 3.64
	治疗后	30	11.51 $\pm$ 2.80*	-4.97 $\pm$ 0.39*	1.90 $\pm$ 0.31*	6.20 $\pm$ 2.11*	16.39 $\pm$ 9.82*
对照组	治疗前	30	15.27 $\pm$ 4.39	-5.22 $\pm$ 0.41	2.52 $\pm$ 0.73	7.98 $\pm$ 3.20	8.39 $\pm$ 3.82
	治疗后	30	11.71 $\pm$ 4.00*	-5.04 $\pm$ 0.44*	2.02 $\pm$ 0.54*	6.08 $\pm$ 2.56*	15.41 $\pm$ 8.87*

C 肽水平($P < 0.01$), 升高 IAI, 但两组间比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 说明清肝泻心汤和文迪雅均能显著改善 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗。两组在治疗后血清抵抗素均明显下降($P < 0.01$), 血清脂联素水平均明显升高($P < 0.01$), 但两组间比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。

4 讨论

脂联素是新近发现的由脂肪细胞特异性分泌的一种脂源性的血浆蛋白, 研究表明, 血浆脂联素水平越高, 患者脂肪组织的胰岛素的敏感性越好, 发生 2 型糖尿病等疾病的危险性越低^[5]。抵抗素是由白色脂肪组织特异性分泌的一种促胰岛素抵抗的信号分子, 最初的研究表明, 给小鼠注射纯化重组抵抗素后, 小鼠血糖较对照组升高 28%, 且血胰岛素水平也提高, 提示抵抗素导致的糖耐量损害与 IR 有关^[6]。噻唑烷二酮(TZD) 是一类新型的糖尿病治疗药物, 已证明 TZD 类药物能促进人体内脂联素的表达与分泌, 明显升高血浆脂联素水平^[7], 使脂肪组织中抵抗素的 mRNA 含量大大降低, 抑制鼠脂肪细胞抵抗素的基因表达^[6]。

传统中医治疗消渴病(糖尿病) 是按上、中、下三消分治, 其病机主要在于阴精亏损、燥热偏胜, 滋阴润燥法通过了大量临床证实其疗效肯定^[8]。然《灵枢·五变》中早已言明: “其心刚, 刚则多怒, 怒则气上逆, 胸中蓄积, 血气逆留, 髓皮充肌, 血脉不行, 转而为热, 热则消肌肤, 故为消瘠。”现代研究亦发现调肝泻火法能有效预防大鼠 IR 的发生, 认为 T2DM IR 与中医肝功能失调密切相关^[9]。

本研究结果显示, 使用按清肝泻心、滋阴润燥法为依据组成的中药清肝泻心汤与文迪雅均能改善 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗, 这些脂肪细胞因子的改变直接与组织胰岛素敏感性的改善相关。全方以栀子、黄连为君药, 清泄肝心火热; 用柴胡辛散疏泄肝郁, 黄芩苦寒清泄郁火, 共为臣药; 心肝之火既泄, 则肺胃燥热可清, 肾脏阴精可葆; 生地黄、百合、知母、天花粉共为佐使, 滋阴润燥以复阴精。现代药理研究表明, 栀子、黄芩、生地黄、柴胡有降胆固醇、甘油三酯的作用^[10]; 柴胡能降血糖; 而从黄连中提炼出来的黄连素则能改善

高饮食大鼠的胰岛素抵抗^[11]; 知母能促进横膈、脂肪组织对葡萄糖的摄取; 生地黄降血糖作用显著而持久。

总之, 作为中医治法的临床研究, 本研究倡导及探讨了心肝并治治疗糖尿病的疗效, 为丰富消渴病的治疗方法、弥补中医药改善胰岛素抵抗机制的研究方面的不足以及寻求中医药改善胰岛素抵抗的新途径提供了一定的临床研究基础。

参考文献

[1]叶任高. 内科学. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 797.
[2]中华人民共和国卫生部药政局. 中药新药治疗消渴病(糖尿病) 的临床研究指导原则. 第 1 辑. 1993: 215~218.
[3]陈灏珠. 实用内科学. 11 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1958.
[4]钟学礼. 临床糖尿病学. 上海: 上海科学技术出版社, 1989: 233.
[5] Comuzzie AG, Funahashi T, Sonnenberg G, et al. The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(9) : 4321~4325.
[6]Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature, 2001, 409(6818) : 307~312.
[7]Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. Diabetes, 2001, 50(9) : 2094~2099.
[8]王永炎, 李明富, 戴锡孟, 等. 中医内科学. 上海: 上海科学技术出版社, 1997: 305~307.
[9]李道本, 王智明. 从肝论防治胰岛素抵抗治疗 2 型糖尿病的理论探讨. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(3) : 153~154.
[10]王筠默. 中药药理学. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 28~36.
[11]高从容, 张家庆, 黄庆玲, 等. 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) : 162~164.

(收稿日期: 2006-05-11; 修回日期: 2006-08-15)

更正: 本刊 2007 年第 1 期 53 页“讨论”部分中有关“白扁豆”、“葛根”、“补骨脂”、“肉豆蔻”的论述应予删除; 第 3 期 246 页“讨论”部分“紫苏子”应予删除; 252 页“茯苓”“土茯苓”“苓”误为“芩”以上一并更正。