

# 滋阴清心汤对代谢综合征患者脂联素、瘦素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 的影响

叶 子

(临海市第一人民医院, 浙江省临海市大洋西路375号, 317000)

**[摘要]** **目的** 探讨滋阴清心汤对代谢综合征患者胰岛素抵抗(IR)、脂联素、瘦素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的影响以及相关的作用机制。**方法** 将患者随机分为两组, 对照组在停用影响血糖及胰岛素功能的药物及在严格控制饮食的基础上服用罗格列酮4mg, 每日1次; 治疗组在此基础上服用滋阴清心汤。观察治疗前后血压(BP)、血脂、血糖IR指数、脂联素、瘦素及TNF- $\alpha$ 的变化。**结果** 两组治疗后疗效比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后两组代谢综合征患者血清IR指数、瘦素、TNF- $\alpha$ 脂联素与治疗前比较均有明显改善( $P < 0.05$ ), 治疗组治疗后与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 脂联素与腰围、IR指数、BP呈明显负相关( $P < 0.05$ ), 瘦素与WC、IR指数、甘油三酯(TG)呈明显正相关( $P < 0.05$ ), TNF- $\alpha$ 与BP、IR指数、瘦素呈明显正相关( $P < 0.05$ ), 与脂联素呈明显负相关( $P < 0.05$ )。**结论** 滋阴清心汤和罗格列酮治疗代谢综合征疗效肯定, 可能与改善脂肪组织所分泌脂联素、瘦素、TNF- $\alpha$ 和胰岛素抵抗有关。

**[关键词]** 代谢综合征; 脂联素; 瘦素; 肿瘤坏死因子  $\alpha$  滋阴清心汤; 罗格列酮

## Influence of Ziyin Qingxin Decoction on Adiponectin, Leptin, and TNF- $\alpha$ of Patients with Metabolic Syndrome

YE Zi

(The First People's Hospital of Linhai city, Zhejiang 317000)

**ABSTRACT** **Objective** To discuss the influence and mechanism of Ziyin Qingxin Decoction (Decoction for replenishing Yin and clearing heart) on insulin resistance (IR), adiponectin, leptin, and TNF- $\alpha$  of patients with the metabolic syndrome. **Methods** The randomly divided two groups took rosiglitazone 4mg once a day based on stopping the drugs affecting blood glucose and insulin functions and on the strict diet. In addition, the treatment group took Ziyin Qingxin Decoction. Blood pressure (BP), blood lipid, blood glucose, IR, adiponectin, leptin and TNF- $\alpha$  before were observed and after treatment. **Results** The therapeutic effect of two groups was significantly different ( $P < 0.05$ ). IR, leptin, TNF- $\alpha$  and adiponectin of the two groups were improved with a significant difference ( $P < 0.05$ ). Compared with control group, the treatment group had a significant difference after treatment ( $P < 0.05$ ). Adiponectin was negatively correlated to waist circumference, IR, and BP ( $P < 0.05$ ), while leptin positively correlated to waist circumference, IR, and TG ( $P < 0.05$ ). TNF- $\alpha$  was positively correlated to BP, IR index, and leptin ( $P < 0.05$ ), while negatively correlated to adiponectin ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The good effect of Ziyin Qingxin Decoction and rosiglitazone for metabolic syndrome may be related with the improvement of fat tissue in secreting adiponectin, leptin and TNF- $\alpha$  and the insulin resistance as well.

**Key Words** Metabolic syndrome; Adiponectin; Leptin; TNF- $\alpha$  Ziyin Qingxin Decoction (Decoction for replenishing Yin and clearing heart); Rosiglitazone

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是临床常见病、多发病,在国内发病率高达17.1%<sup>[1]</sup>,对心脑血管的危害极大,如何提高疗效,减轻对机体损害是医学界研究的重要课题。MS严重影响了患者个人的健康,也给患者及其家庭、各级政府带来了沉重的经济和社会负担<sup>[2]</sup>。我们用自拟滋阴清心汤对MS进行干预,来探讨滋阴清心汤对MS的胰岛素抵抗(IR)、脂联素、瘦素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的作用影响以及相关的作用机制,现报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 诊断及纳入标准

参照2002年美国国家胆固醇教育计划(NCEP-ATP III, 2002)提出的MS最新诊断标准<sup>[3]</sup>以及中国肥胖工作组数据汇总分析协作组公布我国成人腰围切点研究成果<sup>[4]</sup>。所有病例均符合以下标准3项以上:①腰围(WC)  $> 85\text{cm}$ (男),  $> 80\text{cm}$ (女);②甘油三酯(TG)  $\geq 1.69\text{mmol/L}$ ;③高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)  $\leq 1.04\text{mmol/L}$ (男),  $\leq 1.29\text{mmol/L}$ (女);④血压(BP)  $\geq 130/85\text{mmHg}$ ;⑤空腹血糖(FBG)  $\geq 6.1\text{mmol/L}$ 。

### 1.2 排除标准

1型糖尿病、糖尿病足、糖尿病继发感染、糖尿病

表1 自拟疗效评分标准

|    | WC                             | TG             | HDL-C                                        | BP                               | FBG                                 |
|----|--------------------------------|----------------|----------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| 2分 | WC 缩小5cm 以上或<85cm(男), <80cm(女) | TG 下降≥20%      | HDL-C 上 升 ≥<br>0.26mmol/L                    | BP 下降≥10mmHg 或 BP<br><130/85mmHg | FBG 下降≥3mmol/L,<br>或 FBG <6.1mmol/L |
| 1分 | WC 缩小≥3cm 但<5cm                | TG 下降≥10%但<20% | HDL-C 上 升 ≥<br>0.104mmol/L 但 <<br>0.26mmol/L | BP 下降≥5mmHg 但 <<br>10mmHg        | FBG 下降≥3mmol/L<br>但<1mmol/L         |
| 0分 | WC 缩小<3cm                      | TG 下降<10%      | HDL-C 上 升 <<br>0.104mmol/L                   | BP 下降<5mmHg                      | FBG 下降<1mmol/L                      |

酮症酸中毒、高血压病、心脏疾病、肝肾疾病及其他内分泌疾病。

1.3 一般资料

按上述标准选择100例患者,随机分为对照组和治疗组。治疗组50例,男27例,女23例,年龄(48±5)岁,平均病程(4.3±3.1)年。对照组50例,男26例,女24例,年龄(47±6)岁,平均病程(4.1±3.4)月,两组患者在年龄、平均病程等方面差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

由于对照组很难找到与治疗组外观相似、口味相近又不影响病情的中药颗粒。而且中药颗粒每次服药剂量较大,用双盲方法患者依从性较差。故综合考虑,本次研究不采用盲法,但让研究人员、发药人员和统计人员各自独立。所有患者均在停用影响血糖及影响胰岛素功能的药物及在严格控制饮食的基础上服用罗格列酮(葛兰素史克公司生产,国药准字H20020475)4mg,每日1次;治疗组在此基础上服用滋阴清心汤(由深圳三九药业集团供应的免煎颗粒,每剂相当于原药麦冬15g,生白芍15g,赤芍15g,玉竹15g,泽泻15g,丹参20g,黄芪20g,黄连6g),每日1剂,分3次冲服,2周为1个疗程,共观察3个疗程。

2.2 观察指标和检测方法

所有患者在治疗开始以及治疗后2周、4周、6周采取空腹、餐后、0.5h、1h、2h 采静脉血测定血糖。同时空腹抽取静脉血用放射免疫法测试脂联素、瘦素、TNF-α血浆胰岛素(FINS)以及TG、HDL-C。测定试剂均由美国DPC公司提供,操作方法严格按试剂说明书进行。BP及WC的测定在空腹安静的状态下进行。胰岛素抵抗指数采用HOMA-IR公式<sup>[5]</sup>计算。

$$\text{HOMA-IR} = (\text{FINS} \times \text{FPG}) / 22.5$$

2.3 疗效标准

参照《新药(中药)治疗消渴(糖尿病)临床研究的技术指导原则》<sup>[6]</sup>和中国肥胖工作组数据汇总分析协作组公布我国成人WC切点的研究成果<sup>[4]</sup>以及《中药

新药临床研究指导原则》(试行)制定防治高脂血症的疗效标准拟定<sup>[7]</sup>,自拟疗效评分标准见表1。显效:≥6分;有效:≥4分但<6分;无效:<4分。

2.4 统计学方法

临床试验资料经审查后,由统计学专业人员盲态输入电脑。应用SPSS10.0统计分析软件对结果进行处理,符合正态分布的数据均以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,不符合正态分布的数据,经自然对数转换正态化分析。各组间比较采用t检验,各实验室指标及血压、WC之间用简单相关分析(Spear 相关分析)和多元逐步回归分析。

3 结果

3.1 两组临床疗效比较

治疗组显效20例(40%),有效25例(50%),无效5例(10%),总有效率90%;对照组显效18例(36%),有效19例(38%),无效13例(26%),总有效率74%。两组疗效比较差异有统计学意义(P<0.05)。

3.2 两组患者治疗前后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、TG、HDL-C及FBG变化比较

表2示,两组MS患者治疗后SBP、DBP、TG、HDL-C及FBG与治疗前比较均有明显改善,差异有统计学意义(P<0.05),两组治疗后比较差异亦有统计学意义(P<0.05)。

3.3 两组患者治疗前后HOMA-IR、瘦素、TNF-α脂联素和WC变化比较

表3示,治疗后两组MS患者血清HOMA-IR、瘦素、TNF-α脂联素与治疗前比较均有明显改善,差异有统计学意义(P<0.05),治疗组治疗后与对照组比较差异有统计学意义(P<0.05)。

根据简单相关分析(Spear 相关分析)和多元逐步回归分析表明,脂联素与WC、HOMA-IR、BP呈明显负相关(P<0.05),瘦素与WC、HOMA-IR、TG呈明显正相关(P<0.05),TNF-α与BP、HOMA-IR、瘦素呈明显正相关(P<0.05),与脂联素呈明显负相关(P<0.05)。

表2 两组患者治疗前后 SBP、DBP、TG、HDL-C 及 FBG 变化比较(  $\bar{x} \pm s$  )

| 组别  | 时间  | 例数 | SBP( mmHg)              | DBP( mmHg)            | TG( mmol/L)                | HDL-C( mmol/L)             | FBG( mmol/L)               |
|-----|-----|----|-------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 50 | 137 $\pm$ 15            | 92 $\pm$ 9            | 2.39 $\pm$ 1.17            | 1.16 $\pm$ 0.31            | 8.34 $\pm$ 0.94            |
|     | 治疗后 | 50 | 129 $\pm$ 14 *          | 86 $\pm$ 8 *          | 1.95 $\pm$ 0.94 *          | 1.29 $\pm$ 0.24 *          | 7.96 $\pm$ 0.81 *          |
| 治疗组 | 治疗前 | 50 | 136 $\pm$ 11            | 97 $\pm$ 6            | 2.41 $\pm$ 0.74            | 1.19 $\pm$ 0.35            | 8.12 $\pm$ 1.11            |
|     | 治疗后 | 50 | 121 $\pm$ 18 * $\Delta$ | 82 $\pm$ 7 * $\Delta$ | 1.63 $\pm$ 0.75 * $\Delta$ | 1.58 $\pm$ 0.22 * $\Delta$ | 6.59 $\pm$ 1.17 * $\Delta$ |

注:与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较,  $\Delta P < 0.05$

表3 两组患者治疗前后 HOMA-IR、瘦素、TNF- $\alpha$ 脂联素和 WC 变化比较(  $\bar{x} \pm s$  )

| 组别  | 时间  | 例数 | HOMA-IR                    | 瘦素( $\mu\text{g/L}$ )      | TNF- $\alpha$ ( mmol/L)     | 脂联素( mg/L)                 | WC( cm)                   |
|-----|-----|----|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 50 | 2.51 $\pm$ 2.37            | 23.45 $\pm$ 6.55           | 44.85 $\pm$ 9.89            | 7.35 $\pm$ 2.55            | 92.2 $\pm$ 5.3            |
|     | 治疗后 | 50 | 2.21 $\pm$ 1.81 *          | 19.80 $\pm$ 7.21 *         | 39.34 $\pm$ 9.23 *          | 8.34 $\pm$ 2.22 *          | 87.4 $\pm$ 6.9 *          |
| 治疗组 | 治疗前 | 50 | 2.49 $\pm$ 1.81            | 22.35 $\pm$ 6.49           | 44.34 $\pm$ 8.99            | 7.34 $\pm$ 2.21            | 93.2 $\pm$ 6.2            |
|     | 治疗后 | 50 | 1.45 $\pm$ 1.42 * $\Delta$ | 6.78 $\pm$ 3.39 * $\Delta$ | 29.95 $\pm$ 6.71 * $\Delta$ | 9.75 $\pm$ 1.93 * $\Delta$ | 82.6 $\pm$ 5.9 * $\Delta$ |

注:与本组治疗前比较, \*  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较,  $\Delta P < 0.05$

4 讨论

MS 的主要病理生理为胰岛素抵抗( insulin resistance, IR), IR 是指一定量的胰岛素产生的生物效应低于正常水平, 表现为外周组织尤其是肌肉组织、脂肪组织对葡萄糖利用的障碍。脂肪细胞因子作为内源性信号分子除了作用于能量代谢器官, 维持机体内能量和代谢的稳态以外, 还参与细胞凋亡、肿瘤的发生、血管再生、神经免疫、炎症反应等生理和病理生理调节<sup>[8]</sup>。作为脂肪细胞所分泌的瘦素与 MS 之间有密切的相关性, 是导致 IR 的分子机制之一<sup>[9]</sup>。在 IR 患者中, 瘦素与胰岛素水平均增高并呈正相关<sup>[10]</sup>, Shintoni 证实<sup>[11]</sup>瘦素与胰岛素抵抗之间存在着一种独立与肥胖、高胰岛素血症的相关源素。瘦素在治疗胰岛素缺陷的糖尿病大鼠可使其血糖恢复正常<sup>[12]</sup>, 这表明瘦素能抑制食欲, 减轻体重从而改善餐后葡萄糖代谢, 恢复肝脏及外周组织对胰岛素的敏感性, 本实验结果与之相符。有研究显示, TNF- $\alpha$ 作用于胰岛素转导系统, 干扰胰岛素受体后信号转导而改变胰岛素的敏感性<sup>[13]</sup>。研究证明, 在 IR 患者中, 瘦素与胰岛素水平均增高, 并呈正相关<sup>[10]</sup>。脂联素通过降低脂肪酸和 TG 可以改善胰岛素对骨骼肌的作用从而改善 IR<sup>[14]</sup>。故脂联素、瘦素、TNF- $\alpha$ 可作为预测胰岛素敏感性的重要指标之一<sup>[15]</sup>。

罗格列酮是一种高选择性过氧化物酶体增殖活化受体 r( PPARr) 激动剂。人体内胰岛素的主要靶组织如肝脏、脂肪和肌肉组织中, 均存在 PPARr。罗格列酮通过与 PPARr 结合, 激活脂肪、骨骼肌和肝脏等胰岛素所作用组织的 PPARr, 可对参与葡萄糖生成、转运和利用的胰岛素反应基因的转录进行调控。此外, 通过对 PPARr 反应基因的调节可减少游离脂肪酸的生成, 提高组织对胰岛素的敏感性, 改善胰岛素抵抗, 从而能够持久稳定地控制血糖<sup>[15]</sup>。

近年来, 国内学者开展了中医药防治 MS 的研究, 大量资料表明<sup>[16-19]</sup>, MS 的病位在肝、脾、肾三脏。三脏病久均可导致脏腑阴阳气血亏虚, 调摄功能失调, 行血化津祛浊无力, 从而变生血瘀痰浊, 郁阻血脉络道, 而呈本虚标实之证。故提示益气养阴, 祛痰化瘀为 MS 治疗原则, 我们还发现<sup>[20]</sup>, IR 越明显阴阳气血越亏虚, 血瘀痰浊越明显。因此我们通过对相关药物的筛选, 对其配伍关系、用量、比例进行了研究, 并结合我院多位省级、市级名老中医的经验用自行研究的滋阴清心汤对 MS 进行治疗, 发现能明显改善 MS 患者的 IR、血压、血脂、WC、血糖, 且优于单纯西药治疗<sup>[21]</sup>。我们还发现滋阴清心汤治疗代谢综合征有较好的疗效, 能改善患者空腹血糖、餐后 2h 血糖、糖化血红蛋白、血浆胰岛素, 可能与提高其胰岛素敏感, 改善胰岛素抵抗有关<sup>[22]</sup>。本研究结果表明, 治疗后两组 MS 患者血清 HOMA-IR, 瘦素水平与治疗前比均有明显改善, 治疗组治疗后优于对照组; 脂联素与 WC、HOMA-IR、BP 呈明显负相关(  $P < 0.05$  ), 瘦素与 WC、HOMA-IR、TG 呈明显正相关(  $P < 0.05$  ), TNF- $\alpha$ 与 BP、HOMA-IR、瘦素呈明显正相关(  $P < 0.05$  ), 与脂联素呈明显负相关(  $P < 0.05$  )。进一步证明滋阴清心汤和罗格列酮治疗代谢综合征的较好疗效, 可能与改善脂肪组织所分泌脂联素、瘦素以及 TNF- $\alpha$ 改善胰岛素抵抗有关, 其机理有待深入研究。

参考文献

[1]杜娟, 张素华, 任伟, 等. 重庆市人群的微量蛋白尿与代谢综合征的关系调查[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19( 6) : 439-441.

[2]中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南[M]. 北京, 北京大学医学出版社, 2004: 8.

[3]National Cholesterol Education Program ( NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High

- Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report[J]. Circulation, 2002, 106(25):3143-3421.
- [4]中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组.我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值:适宜体重指数腰围切点的研究[J].中华流行病学杂志, 2002, 1(1):5.
- [5] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. Diabetologia, 1985, 28(7):412-419.
- [6]中华人民共和国卫生部药政司.新药(中药)治疗消渴(糖尿病)临床研究的技术指导原则[J].中国医药学报, 1990, 5(4):76.
- [7]郑筱萸主编.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社, 2002:85-89.
- [8] Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ Trend Endocrinol Metab, 2000, 11(8):327-332.
- [9]叶子,包祖晓.代谢综合征胰岛素抵抗研究进展[J].浙江中西医结合杂志, 2004, 14(10):659-660.
- [10] Fischer S, Hanefeld M, Haffner SM, et al. Insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus have higher serum leptin levels independently of body fat mass [J]. Acta Diabetol, 2002, 39(3):105-110.
- [11] Shintani M, Ogawa Y, Nakao K, et al. Insulin resistance, role of leptin and leptin receptor. Nippon Rinsho, 2000, 58(2):327-332.
- [12] Houseknecht KL, Baile CA, Matteri KL, et al. The biology of leptin: a review [J]. J Anim Sci, 1998, 76(5):1405-1420.
- [13] Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes [J]. Trends Endocrinol Metab, 2000, 11(6):212-217.
- [14] Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in wholebody insulin sensitivity in humans [J]. Diabetes, 2002, 51(6):1884-1888.
- [15] Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population [J]. Lancet, 2002, 360(9326):57-58.
- [16] Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2002, 18(Suppl 2):10-15.
- [17] 全小林, 张志远. 中医对代谢综合征的认识和治疗 [J]. 中医杂志, 2002, 43(9):708-709.
- [18] 徐远中. 中医治疗代谢综合征的思路和方法 [J]. 中医杂志, 2003, 44(4):301-302.
- [19] 全小林, 段军. 代谢综合征的中医认识和治疗 [J]. 中日友好医院学报, 2002, 16(5~6):347-348, 350.
- [20] 叶子, 钟达锦. 代谢综合征患者瘦素脂联素 TNF-α 与中医辨证分型及兼症的关系 [J]. 中医药学刊, 2006, 24(12):3-5.
- [21] 叶子. 滋阴清心汤治疗代谢综合征38例 [J]. 浙江中医杂志, 2004, 39(5):207.
- [22] 卢立广, 叶子. 滋阴清心汤对代谢综合征胰岛素敏感性的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2005, 40(7):200.
- (收稿日期:2008-06-23;修回日期:2008-11-10)
- [编辑:叶晨]



## 招聘医师公告

我公司在马来西亚多个城市开办三九中医诊所,因业务拓展需要,现面向社会招聘有丰富经验的中医医师,前往马来西亚坐诊行医(离退休人员亦可)。具体要求如下:大学本科或本科以上学历。要有25年以上中大型医院中医临床工作经验,具有副教授或副主任医师以上资格职称,擅长针灸并结合中药诊治。身体状况良好,思想行为端正,年龄在50到65岁之间,能吃苦耐劳,能够适应长期国外居住工作者。

薪酬:底薪加提成,公司提供住宿。

有意者请准备以下个人资料:

1. 大学本科毕业证。2. 职称证书。3. 中医资格证书。4. 个人工作简历及详细联系方式

邮寄地址:深圳市北环大道1028号三九南方药厂3栋508海外部王燕女士收

电话:0755-83360999-3468 传真:0821180531 E-MAIL: wangyan@999-house.com.cn

Copyright © 2009 CNKI. All rights reserved. http://www.cnki.net