

- 中医, 2007, 39(3): 17-18.
- [10] 张泽渊, 冯敏. 肾衰方治疗慢性肾衰的临床研究 [J]. 河南中医学院学报, 2008, 23(136): 32-33.
- [11] 吕新华. 健脾益肾、活血泄浊法治疗慢性肾功能衰竭 42 例临床观察 [J]. 江苏中医药, 2008, 40(3): 51-52.
- [12] 宋立群, 代丽娟. 从气化学说论治慢性肾功能衰竭 [J]. 江苏中医药, 2007, 39(7): 3-4.
- [13] 傅贵平, 古容芳, 郭一民, 等. 益肾活血升清法治疗慢性肾功能衰竭临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(5): 42-43.
- [14] 邓宝华, 杨云, 尹国平, 等. 中医综合疗法治疗慢性肾功能衰竭早中期 50 例临床观察 [J]. 江中医药, 2008, 40(11): 58-59.
- [15] 刘颖, 曹景泉, 张艳宁, 等. 针药并用治疗慢性肾功能衰竭

- 48 例 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3(5): 286-287.
- [16] 吉勤, 张春艳, 王清, 等. 中医结肠透析对慢性肾功能衰竭的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(12): 726-728.
- [17] 耿军, 张丽娟. 排毒药浴液治疗慢性肾功能衰竭疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(2): 178.
- [18] 江英. 中药离子导入治疗慢性肾功能衰竭疗效观察 [J]. 护理学杂志, 2006, 21(9): 12-13.
- [19] 蔡浚远, 吴国庆, 饶晓明. 益肾祛毒药饼外敷治疗慢性肾功能衰竭 30 例 [J]. 江西中医药, 2004, 35(263): 25-26.

* 上海中医药大学附属龙华医院肾脏科 (200032)

血脂康胶囊的动物实验研究综述

毛 平* 谢雁鸣* 郭树仁* 刘兰平*

在血脂康作用机理研究的前期动物实验研究中, 分别以家兔、鹌鹑、大鼠、猪等为实验对象进行高脂血症造模, 通过观察实验动物血清总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、甘油三酯 (TG) 的变化, 以及血脂康治疗对受试对象主动脉粥样硬化斑块大小的改变、对肝脏的保护作用、对血管内皮细胞的保护作用、对血管形成术后内膜增殖的抑制作用、抗动脉粥样硬化作用以及对糖尿病模型血糖的调节作用等方面来确定血脂康的降脂作用和其他作用疗效研究。截止至 2008 年 10 月, 搜索到关于血脂康动物实验药理研究的文章 90 余篇, 对以上文章进行筛选获得 68 篇, 对文献进行研究, 总结发现血脂康的主要作用归结为以下几大方面。

1 血脂康有降低 TC 浓度、TC/HDL-C 比值、LDL-C 浓度, 以及提高 HDL-C 浓度的作用

北京医科大学药学院生化药理室朱燕等以 3 种动物模型研究了血脂康的降脂作用, 分别是内源性高胆固醇家兔模型、外源性高脂血症家兔模型和外源性高脂血症鹌鹑模型。3 种模型通过血脂康 3 种不同剂量组观察后, 均发现可以显著降低 TC 浓度、TC/HDL-C 比值以及 TG 浓度等^[1-2]。黑龙江省科学院应用微生物研究所曲晓军等人以高脂血症大鼠模型为研究对象, 用血脂康治疗和阿托伐他汀治疗进行疗效对比, 连续给药 28 天后分析比较结果: TC、TG 和 LDL-C 参数值下降, 前后比较有统计学意义, 但两组间比较 TC、LDL-C 差别不显著 ($P > 0.05$); TG 差别非常显著 ($P < 0.01$)^[3]。实验研究显示, 血脂康通过增强 LDL-C 受体基因表达, 从而加快 LDL-C 清除, 调节血脂^[4]。血脂康是羟甲基戊二酸单酰 CoA (HMG-CoA) 还原酶的抑制剂, 从而抑制 TC 的合成^[5-6]。

2 血脂康可以抑制脂质在肝脏的沉积

张曼等在血脂康对家兔血脂及脂肪肝形成影响的研究中, 以家兔为研究对象, 造脂肪肝模型, 同时用血脂康进行治疗, 动态检测血清脂质含量, 实验 12 周末进行肝脏病理组织学观察, 发现血脂康组明显降低血清 TC、LDL-C 的含量, 中度降低血清 HDL-C、TG 含量 ($P < 0.05$), 轻度增加血清含量 ($P > 0.05$)。光镜下血脂康治疗组家兔肝脏脂肪病变明显减轻, 肝细胞脂变率明显下降 ($P < 0.05$)。说明血脂康具有调整脂质代谢、抑制高

胆固醇饮食所致的家兔脂肪肝形成的作用。此实验中高脂组肝脏体积增大, 质软, 切面油腻, 肝细胞内出现大量脂肪染色阳性物质, 肝细胞脂变以中度为主, 其次为轻度; 与高脂组相比, 血脂康治疗组肝脏脂肪病变明显减轻, 肝细胞脂变以轻度为主, 脂变率明显下降 ($P < 0.05$), 明显减少肝细胞内脂肪染色阳性物质的沉积^[7]。其作用机理可能是通过血脂康竞争性抑制合成胆固醇的限速酶, 即催化 β 甲基- β 羟戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 转变为 β 甲基- β 羟戊酸的 HMG-CoA 还原酶活性, 从而减少肝脏胆固醇的合成, 同时刺激肝细胞表面 LDL-C 受体活性增加, 促进血浆 LDL-C 的清除, 影响 TC 和 TG 体内的代谢, 从而降低血清 TC、LDL-C、TG 含量以及肝脏的脂肪沉积, 抑制脂肪肝的形成。

3 血脂康对血管平滑肌细胞 (VSMC) 增殖迁移的抑制作用

曾定尹等关于血脂康对家兔血管平滑肌细胞增殖迁移抑制作用的研究中, 以纯种新西兰白兔为实验对象高脂血症造模, 实验 12 周后放血处死动物, 取家兔胸主动脉平滑肌细胞 (SMC) 进行体外实验, 发现血脂康具有显著的抑制血管平滑肌细胞增殖迁移的作用^[8-9]。其可能通过抑制甲羟戊酸代谢直接抑制 SMC 的增殖迁移及表型转换, 或通过调整脂质代谢、改善血管内皮细胞功能, 降低血浆内皮素、血栓素含量, 提高血浆前列环素、一氧化氮水平, 减少血小板源性生长因子的释放, 从而间接抑制 VSMC 的增殖迁移, 这可能是其预防动脉粥样硬化形成及血管成形术和血管内膜切除术后狭窄发生发展的重要机制之一。

4 血脂康可抑制家兔血管成形术后内膜增殖及 C-myc 基因的表达

血管成形术后血管中膜 SMC 增生, 向内膜下迁移, 分泌大量细胞外基质是引起新生内膜增厚发生再狭窄的主要机制。血脂康具有他汀类药物的调血脂作用, 并有明显的抗家兔动脉粥样硬化和抑制血管中膜增生的作用。齐国先等研究血脂康对家兔血管成形术后内膜增殖及 C-myc 基因表达的影响中以大白兔为研究对象, 用球囊导管剥脱腹主动脉内皮 4 周后, 对局部动脉粥样硬化狭窄部位行球囊成形术后随机分组 4 周后采集局部血管行病理形态、反转录 PCR 法 C-myc 基因半定量及其 C-myc 蛋白免疫组化分析, 发现血脂康组内膜面积小于对照

组,明显抑制病变部位血管内膜增生,使血管内管腔面积增大,而对血管中膜面积无明显影响。Cmyc基因水平及其蛋白阳性细胞百分比低于后两组,可见血脂康可抑制家兔血管成形术后内膜增殖及Cmyc基因的表达^[10]。

5 血脂康具有抗动脉粥样硬化(AS)的作用

动脉粥样硬化的形成是由于众多冠心病危险因素损伤内皮而发生的一系列炎症反应,其中内皮细胞功能障碍,即内皮细胞产生和释放的一氧化氮、内皮素、前列环素、血栓素A、白细胞介素-6(IL-6)平衡失调,被认为是这一过程的始动因素和中心环节。如果可以从保护内皮细胞、保障其功能的正常运行、提高一氧化氮浓度和控制内皮素、血栓素等环节切入进行治疗,可以对抗动脉粥样硬化起到关键性的作用。而在以往动物实验研究相关文献中,可以找到血脂康在实验期间观察发现具有一下几大作用:①血脂康对血管内皮细胞的保护作用^[11-13];②通过影响C反应蛋白(CRP)和IL-6的浓度的抗炎机制来发挥抑制AS^[14-15]。③通过升高血清一氧化氮和内皮素-1浓度,保护血管内皮功能来抑制AS^[16]。④通过影响巨噬细胞摄取氧化低密度脂蛋白能力^[17]。⑤血脂康降低血浆过氧化脂质作用^[18]。

6 血脂康对颈动脉斑块的影响

刘小青等在血脂康对颈动脉斑块影响的研究中,选取长期头晕、头痛患者30例进行颈动脉彩超测定,记录颈总动脉内一中膜厚度、有无动脉粥样硬化斑块及血流阻力指数等,给予血脂康治疗,3~6个月后再次复查颈动脉彩超和血脂等指标。结果3个月后颈总动脉内一中膜厚度及血流阻力指数明显降低($P<0.01$),治疗6个月颈动脉粥样硬化软斑明显缩小,混合性斑块有所缩小,硬斑块无治疗效果;血脂康治疗1个月30例患者临床症状开始改善,治疗3个月症状消失,且治疗期间未发现不良反应。可见血脂康有降脂作用及减轻颈动脉内一中膜厚度,还有清除动脉粥样斑块作用。研究认为可能与软斑块以脂质成分为主,混合性斑块含有一定量的脂质成分,硬斑块以纤维、钙化成分为主有关,提示血脂康能够稳定颈动脉粥样硬化斑块,阻止动脉粥样硬化的发展,甚至逆转动脉粥样硬化斑块。主要通过以下几个途径稳定动脉粥样硬化斑块:①缩小斑块脂质核心,增加其坚固性。②保护血管内皮从而减少斑块内炎症细胞浸润,减轻炎症反应,使斑块内基质合成增加,降解减少。③清除自由基,抑制LDL-C氧化修饰,从而减少泡沫细胞的形成,减轻LDL-C对内皮细胞的损伤。④抑制平滑肌细胞增殖迁移,减少泡沫细胞形成。研究可见血脂康对软斑块的治疗较好,但停药后是否病情反复,因观察时间有限需在以往的研究基础上进一步探讨和研究^[19-20]。

7 血脂康对四氧嘧啶性糖尿病小鼠降糖作用

陈红宾等以昆明种小鼠为实验对象,观察血脂康的降血糖作用,发现其对四氧嘧啶性糖尿病小鼠有显著的降糖作用。其中中剂量组(40mg/kg)降糖效果最明显($P<0.01$)。研究表明该药对正常小鼠的葡萄糖耐量无增强作用,揭示血脂康的降糖作用可能是通过增加机体对糖的利用而实现的。

综上所述,动物实验表明血脂康在降脂功效方面有一定的数据基础,其通过降低LDL-C受体基因表达、通过对HMG-CoA还原酶的竞争性抑制剂等方式调节血脂具有一定的疗效。除此之外还可以抑制脂质在肝脏中沉积,抑制血管平滑肌细胞的增殖迁移以及抗动脉粥样硬化,减少颈动脉软斑块,对特定的四氧嘧啶性糖尿病有显著的治疗效果等作用。

血脂康通过多种形式起到降低LDL-C、调节血脂水平、减

轻动脉粥样硬化和降低血糖的作用。其中降脂部分分别通过本身的还原酶竞争性抑制作用和促进巨噬细胞吞噬氧化LDL-C通过合成体讲解后产生的游离胆固醇来再次抑制还原酶的作用,形成两条途径来抑制羟甲基戊二酸单酰CoA还原酶,从而起到调节血脂的作用;另外在通过刺激加强LDL-C表面受体的敏感性来促进对LDL-C的清除作用来调节血脂。动脉粥样硬化的保护与改善方面主要是通过保护血管内膜、抑制IL-6从而减少CRP效应、提高内源性和本身一氧化氮的含量、提高血浆前列环素含量、以及降低内皮素和血栓素的含量来起到保护和减轻的作用,其中预防血管内膜增生,保护血管内皮细胞作用至关重要,直接关系到主动脉斑块的形成和大小的变化,具有重要的临床价值。另外其针对四氧嘧啶性糖尿病的降糖效果和对脂肪肝的治疗等方面实验报道不多,少数几例能出现显效结果,但具体原因需要后期继续研究和相关的试验数据支持。

参考文献

- [1]朱燕,李长龄,王银,等.血脂康对高脂家兔、鹌鹑模型的作用[J].中国药学杂志,1995,11(11):656-659.
- [2]沃兴德,洪行球,高承贤,等.三种降血脂药对大鼠食饵性高脂血症脂代谢影响的对比分析[J].中国动脉硬化杂志,1998,6(2):153.
- [3]曲晓军,夏海华,孙建华,等.血脂康与阿托伐他汀降脂作用的比较[J].生物技术,2003,6(3):34.
- [4]唐可欣,王金光,王凤斌,等.通痹胶囊对高脂血症大鼠肝低密度脂蛋白受体基因表达的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2004,8(8):465-465.
- [5]李鹏,陈兰英.血脂康抑制猪肝HMG-CoA还原酶的活力[J].基础医学与临床,2003,2(5):531-534.
- [6]李鹏,陈兰美.血脂康与洛伐他汀、辛伐他汀对HMG-CoA还原酶抑制作用的比较[J].中华医学信息导报,16(3):63.
- [7]张曼,佟英,郑晓伟,等.血脂康对家兔血脂及脂肪肝形成的影响[J].中华肝病杂志,2001,7(增刊):34-36.
- [8]曾定尹,于波,郑晓伟,等.血脂康对家兔血管平滑肌细胞增殖迁移的抑制作用[J].中华肝脏病杂志,1998,(6):400.
- [9]于波,王世越,张月兰,等.血脂康对培养的家兔主动脉平滑肌细胞增殖的影响[J].中国医科大学学报,2001,8(4):264-265.
- [10]齐先国,曾定尹,刘利,等.血脂康对家兔血管成形术后内膜增殖及Cmyc基因表达的影响[J].中华内科杂志,1999,8(8):514-516.
- [11]郑晓伟,曾定尹,王晓静,等.血脂康对高脂饮食家兔血管内皮细胞功能的保护作用[J].中华内科杂志,1998,6(6):367-370.
- [12]庞剑,车洪柱,周静,等.脂脉康对家兔动脉粥样硬化的血管保护作用及其机制[J].中国老年学杂志,2006,2(2):213-215.
- [13]邵卫,黄蓓,付霆,等.复方调脂饮对实验性高脂血症大鼠血脂及血管内皮细胞功能的影响[J].湖北中医杂志,2008,3(6):5-6.
- [14]刘春玲,唐蜀华,孙云霞,等.苡黄颗粒对实验性动脉粥样硬化家兔C反应蛋白和白细胞介素-6水平的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2005,11(6):366-368.

- [15]曾儒欣·血脂康与普伐他汀对不稳定型心绞痛患者血清C反应蛋白影响的比较[J]·中国乡村医药杂志, 2007, 4(4): 13.
- [16]刘春玲,唐蜀华,孙云霞·芦黄颗粒对实验性动脉粥样硬化家兔 NO 和 ET-1的影响[J]·中国中医急症, 2005, 12(12): 1206—1217.
- [17]徐伯平,程蕴林,鲁翔·血脂康对鼠巨噬细胞摄取氧化低密度脂蛋白能力影响的观察[J]·江苏预防医学, 2004, 3(1): 9—11.
- [18]王晓静,曾定尹,郑晓伟,等·血脂康对实验性家兔动脉粥

样硬化形成及其脂质过氧化损伤的影响[J]·中国循环杂志, 1998, (5): 305—307.

- [19]刘小青,刘永忠,游润德·血脂康对颈动脉斑块的影响[J]·中国基层医药, 2006, 11(11): 1846, 1847.
- [20]黄政德,张玉生,葛金文·加味丹参饮对家兔动脉粥样硬化形成影响的研究[J]·湖南中医学院学报, 2002, 12(4): 4—6, 20.

* 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 (100700)

中医药治疗糖尿病性周围神经病变研究进展

张忠勇* 祁月英* 苏秀海* 李文东*

目前对于糖尿病性周围神经病变(DPN)临床上尚无特异性药物及疗法,仍以控制饮食、合理应用降糖药物、良好控制血糖、改善病情为基本原则,并针对不同发病机制辅以各种药物对症治疗。中医药对本病的治疗有其独特的优势,并取得了一定的进展,现就近年来 DPN 的中医中药治疗进展综述如下。

1 辨证分型

对于 DPN 的辨证分型,中医学界仍然没有统一的标准,各家多根据自身在临床中的经验和体会而辨证分型。乔萍等^[1]将 DPN 分为 2 型:①气阴两虚、瘀阻经络型,治疗可予以益气养阴、活血通络之法。②阴阳两虚、瘀血阻滞型,治疗可予以阴阳双补、活血化瘀之法。方弟晋^[2]将 31 例 DPN 患者分为 3 型进行辨证治疗:①脾肾阳虚型:治以金匱肾气汤加減;②气血不足型:治以黄芪桂枝五物汤加減;③阴虚血瘀型:治以血府逐瘀汤加減。倪青^[3]总结林兰教授经验,将本病分 4 型论治:①气血两虚、气虚血痹:方选黄芪桂枝五物汤加減;②肝肾两虚、血不荣筋:方选虎潜丸合芍药甘草汤加減;③脾胃虚弱、痰浊阻络:方选指迷茯苓丸合补中益气汤加減;④气滞血瘀、脉络瘀阻:方选桃红四物汤加減。于秀辰等^[4]认为在 DPN 形成及发展的过程中,痰、瘀是 2 个重要的发病因素,因此,在分型论治时,多配合活血化痰通络法。其在基础治疗及降糖治疗的同时进行辨证论治,分为 4 型:①气血两虚型:治宜益气养阴,活血化痰通络;②肝肾阴虚型:治宜补肝肾,活血化痰通络;③脾肾阳虚型:治宜温补脾肾,活血化痰通络;④精亏髓乏型:治宜填精补髓,活血化痰通络。陈雪梅^[5]对本病亦分为 4 型进行治疗:①阴虚血燥、瘀血痹阻型:治以养阴清热、活血通络;②湿热互结、痰瘀错杂型:治以健脾化湿、开郁通痹;③气阴两虚、脉络不通型:治以益气健脾、养阴通络;④脾肾阳虚、血滞痰痹型:治以温补脾肾、助阳通痹。邹如政^[6]强调气阴亏虚、痰瘀阻络、肾阳不足,将本病分为 5 个证型:气虚血瘀型、阴虚血瘀型、肾虚血瘀型、肝郁血瘀型、脾虚血瘀型进行治疗。

2 古方化裁治疗

临床有一些医家巧妙地将古方进行加減用于 DPN 的治疗,同样取得不错的效果。刘春红等^[7]将 DPN 68 例患者随机分为两组,对照组 26 例仅给予饮食控制,适当体育锻炼,降糖药物治疗;治疗组 42 例在常规治疗的基础上,加用补阳还五汤加味口服,每日 1 剂,早晚分 2 次服,连服 8 周。治疗组显效率 31%,总有效率 88%,对照组显效率 0,总有效率 31%;治疗组与对照组显效率、总有效率比较均有统计学差异($P < 0.05$)。

秦玖刚等^[8]采用黄芪桂枝五物汤加味配合常规降糖药治疗 DPN 40 例,同时与用维生素 B₁、谷维素配合常规降糖药治疗的 30 例进行对照观察。治疗组总有效率 95%,对照组总有效率 75%,有显著性差异($P < 0.05$)。王爱军^[9]将 100 例患者随机分为治疗组和对照组,治疗组在对照组治疗基础上加用血府逐瘀汤,治疗组总有效率 73.3%,对照组 51.3%,有明显差异($P < 0.05$)。

3 自拟方加減治疗

另有一些医家在总结前人经验的基础上,结合自己的临床治疗经验,自创了一些有效方药。刘冰^[10]用益气养阴、活血通络法(党参、黄芪各 15~30g,葛根、女贞子各 15~20g,当归 15g,川芎 12g,地龙 12g,海风藤 20g,木瓜 10g,水蛭 12g,生甘草 6g)治疗 DPN 120 例,显效 37 例,有效 77 例,无效 6 例,总有效率 95.0%。治疗后临床症状、空腹血糖、血液流变学、肢体运动神经传导速度明显改善($P < 0.01$)。邹丽红等^[11]以活血化痰法(丹参 30g,川芎 15g,益母草 20g,当归 15g,水蛭 15g,赤芍 15g,鸡血藤 15g,木香 15g)治疗 DPN 30 例,显效 16 例,总有效率 90%;对照组显效 6 例,总有效率 77%,治疗组优于对照组。在改善神经传导速度和血液流变学方面,治疗组亦优于对照组。李素琴等^[12]采用益气活血方(黄芪、太子参、当归、鸡血藤、葛根、川芎、牛膝、地龙、桃仁、水蛭、甘草)加味治疗 DPN 61 例,显效 30 例,有效 28 例,无效 3 例,总有效率达 95.08%,本方能有效的改善运动神经传导功能,缓解临床症状。张效科等^[13]在常规治疗基础上治疗组 36 例服用消渴通痹颗粒(由黄芪、当归、葛根、桑白皮、威灵仙、祖师麻组成),对照组 18 例服用糖脉康。2 组均能改善血液流变学指标,其中消渴通痹颗粒能明显改善全血高血黏度及红细胞压积($P < 0.01$),治疗组治疗后糖化血红蛋白及红细胞山梨醇含量降低($P < 0.05$);在改善感觉神经传导速度方面疗效更佳($P < 0.01$)。

4 中药针剂治疗

由于单味药简便廉验,易于提取有效成分,近年来被广泛用于临床治疗 DPN。张英来等^[14]用川芎嗪注射液治疗 DPN,将 96 例患者分为大剂量、小剂量组,分别予川芎嗪注射液 80mg 及 200mg 每日 1 次静脉滴注。结果表明,川芎嗪可明显改善患者症状及体征,加快神经传导速度,改善血液流变学指标,并指出大剂量效果更加明显。黄庆仪^[15]等用葛根素注射液治疗 DPN 患者 37 例与山莨菪碱对照,结果治疗组总有效率 83.8%,对照组 61.8%,2 组比较有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组血液流变学及血脂各项指标在治疗后均有明显改善($P <$