

中医对 2 型糖尿病胰岛素抵抗的认识及治疗进展

柯斌* 指导:秦鉴*

胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)是指胰腺分泌的胰岛素不能发挥应有的生物学效应以满足机体靶组织器官(脂肪、肌肉等)对葡萄糖的摄取和利用,外周组织对胰岛素的敏感性及其反应性降低。IR 既是 2 型糖尿病的主要发病机制,贯穿于 2 型糖尿病全过程,也是高血压、血脂异常、腹型肥胖、非酒精性脂肪肝等心脑血管疾病危险因素的共同病理基础。因此,预防和改善 IR 成为当今医学中非常重要的研究课题。近年来随着中医对 IR 的认识和治疗研究不但深入,改善 IR 已成为中医糖尿病研究领域的热点,现综述如下。

1 中医对 IR 机理的认识

1.1 病因病机

中医认为,其病理因素有痰浊、瘀血、燥热、郁滞、阴虚、气阴两虚、阴阳两虚等,涉及脏腑有心、肝、脾、肾,而痰浊脾虚为其根本。本病基本病机可概括为脾失健运,气机不畅,津液生痰,痰性黏滞,阻络成瘀,气郁化火,而生内热,久则伤肝、心、肾、痰、瘀、热、郁互结而致变证百出。

1.1.1 脾虚 第五永长等^[1]认为多种致病因素损伤脾胃,导致脾虚、脾不散精病理形成之后会产生诸多临床疾病如肥胖、高脂血症、糖尿病、动脉粥样硬化等。饮食、情志、劳欲等病因直接或间接地损伤脾胃,导致脾失健运,脾不散精,脏腑失于精微滋养,阴虚内燥,炼液成痰,血脉瘀滞。痰瘀阻络,络脉闭阻或血溢脉外可引发中风偏瘫,此即“脾不散精”,而导致糖尿病及其并发症。江南等^[2]认为,2 型糖尿病等代谢疾病的 IR 病机实质是脾气(阳)虚导致的痰湿内生,因阳虚及痰湿生瘀,因痰瘀滞留而生毒,部位重点在脾,和肝、肾密切相关。

1.1.2 肝郁 李道本^[3]等认为,胰岛素抵抗、2 型糖尿病的发生、发展,肝郁是始动因素,而后致肝郁化火、气伤津亏、痰浊和瘀血内生而产生消渴各症。周则为^[4]认为肝气郁结、肝经实热、肝血瘀滞很可能是胰岛素抵抗的另一致病因素。

1.1.3 肾虚 徐丽君等^[5]认为,糖尿病以虚为本,虽病变可累及肺、脾、肾等脏腑,但肾虚为病机中心环节,肾虚日久还可兼有气虚血瘀,而病理生理学基础为胰岛素抵抗。

1.1.4 痰湿 张永涛^[6]认为,痰湿是导致 IR 加重的实证致病因素。痰浊能引起血瘀,血瘀也可导致痰阻。方氏认为^[7],痰证是一个复杂的病理生理过程,及多器官、多系统并非单纯的某种物质。各种致病因素首先引起神经内分泌异常、植物神经功能紊乱、体液代谢及物质代谢障碍,从而导致代谢产物堆积,内环境紊乱,表现为痰证的一系列临床症状。痰湿阻滞是 IR 的主要病机,李氏^[8]认为养阴清热实难奏效,运用化痰除湿法治之,效如桴鼓,从而佐证了痰湿在糖尿病 IR 中的发病地位。

1.1.5 瘀血 姜兆顺等^[9]研究显示,2 型糖尿病血瘀证患者的血小板活化水平升高,说明对 2 型糖尿病患者进行血瘀辨证及活血化瘀治疗的重要性。同时发现 2 型糖尿病血瘀证患者的血小板活化与高血脂有关,证明了“痰瘀相关理论”的正确性。2 型糖尿病患者还广泛存在不同程度的微循环障碍,血管基底膜增厚,微血管形态发生扭曲、畸形、打结,微血管粗糙,通道狭窄,弹性减弱等。

2 辨证分型

《实用中医内科学》将本证分为脾胃燥热、肠燥津伤、肝肾阴虚、阴阳两虚、脾胃气虚、湿热中阻 6 型。目前采用最多的是

国家药品监督管理局发布的中《中药新药临床研究指导原则》所制定的分型标准,即:阴虚热盛、湿热困脾、气阴两虚、阴阳两虚、血瘀水停、血瘀络脉 5 型。蒙杏泽等^[10]在中医辨证分型对 IR 的早期干预治疗 50 例观察中揭示中医辨证分型治疗能减轻 IR,并将其分为脾虚痰浊型、瘀血阻滞型和阴虚热盛型。阮永队等^[11]认为,2 型糖尿病 IR 多为脾胃虚寒、真火衰微、脾肾阳虚、肝胃虚寒的阳虚证。柳红芳等^[12]辨证分虚实两型,虚证包括气虚、血虚、阴虚、阳虚,实证包括气郁、痰湿、血瘀、热结,认为胰岛素抵抗组患者多实证,非胰岛素抵抗多虚证和虚实夹杂证,2 型糖尿病 IR 多表现为中医的实证。

3 中医药对 IR 的治疗研究

3.1 单味药及单味药有效成分

现代药理学研究发现许多单味中药具有降压、降糖、降脂中两种或两种以上作用,具有纠正多种代谢紊乱的功能,为中药 IR 的治疗提供了可能。这些药物大多具有滋阴清热(生地、黄、葛根、天花粉、玄参、玉竹、枸杞子、何首乌、地骨皮、菊花、桑叶、黄连、黄芩等)、化痰祛湿(泽泻、茵陈、玉米须、虎杖、刺五加、苦参)、活血化瘀(三七、丹参、川芎、桃仁、红花、益母草、水蛭、山楂、蒲黄、银杏)、补益脾肾(黄芪、山药、白术、茯苓、人参、淫羊藿、枸杞子、何首乌、冬虫夏草等)等作用^[13]。改善 IR、脂代谢等作用的,有黄芪、黄连、大黄、生地、白人参、葛根等。黄连、黄柏、黄芩、苦瓜等中药具有降糖、调脂、改善并发症等作用。清热解毒中药马齿苋、鱼腥草、桑叶、桑白皮、金银花、菊花、蒲公英、苦参等具有类似胰岛素增敏剂的功效,还有改善糖尿病肾病蛋白尿及抗慢性炎症的作用,也具有一定降血糖、改善血流变学的作用。

3.2 中药复方

3.2.1 疏肝清肝 王智明^[14]用消渴安胶囊(含柴胡、牡丹皮、赤芍、水蛭等)观察对 2 型糖尿病 IR 血脂的影响。认为从肝论治理论组方的消渴安胶囊能显著提高 2 型糖尿病患者的胰岛素敏感性,改善糖、脂代谢,降低糖化血红蛋白水平,可用以治疗 2 型糖尿病人的 IR。张一骄^[15]观察丹栀逍遥散对 2 型糖尿病患者 IR 的影响。结果在降糖效果相近的情况下,治疗组 ISI、HOMA-IR 较对照组有显著改善。认为丹栀逍遥散可显著增强 2 型糖尿病患者 INS 敏感性而降低 IR。

3.2.2 健脾化湿 王树海等^[16]认为,代谢综合征以脾虚为本,六郁为标(气、血、痰、火、湿、食),以健脾解郁汤(黄芪、山药、生蒲黄、黄连、苍术、郁金、决明子等)健脾益气、清解六郁,取得较好的临床疗效。根据 2 型糖尿病 IR 脾虚湿盛、痰瘀阻络的病机,欧阳阿娟^[17]在胰岛素治疗基础上加用胰敏汤(人参 10g、黄芪 30g、苍术 15g、大黄 6g、黄连 5g)治疗痰湿壅盛型 2 型糖尿病患者,发现血糖、高胰岛素各时相均有降低(P 均 < 0.01),胰岛素、C-肽高峰期前移至餐后 1h,胰岛素抵抗得以明显改善。尹义辉等^[18]以自拟降浊消糖饮(生黄芪、山药、茯苓、苍术、陈皮、半夏、佩兰、石菖蒲、生山楂、决明子、枸杞子、熟大黄)健脾益气、化痰降浊治疗 2 型糖尿病 IR 患者 120 例,8 周后患者血糖、血脂、胰岛素抵抗指数、胰岛素敏感指数均较治疗前明显改善,总有效率 90.9%。

3.2.3 温肾化气 吴深涛^[19]认为,糖尿病 IR 系因肾虚、少阳不利兼瘀浊产生的病理变化,治疗以益肾化瘀、疏利少阳为主。

黄冬梅等^[20]应用补肾通脉方(黄芪、何首乌、肉苁蓉、丹参、生地黄等组成)治疗造模后胰岛素抵抗大鼠,结果发现本方对大鼠 IR 有明显改善作用。

3.2.4 益气养阴 孔梅等^[21]用益气养阴活血中药探讨益气养阴活血中药改善气阴两虚血瘀型 2 型糖尿病患者 IR 的机制。结果治疗组降糖疗效和中医证候疗效显著优于对照组($P < 0.01$)。结论:益气养阴活血中药在防治和改善 2 型糖尿病患者的 IR 及血脂紊乱、血液高凝状态方面具有一定的疗效。

3.2.5 祛湿化痰 陈维铭等^[22]观察半夏白术天麻汤对单纯性肥胖患者 IR 的影响,结果发现运用祛痰化湿中药,半夏白术天麻汤能改善 IR,预防高血压病、糖尿病等相关疾病。杨辰华^[23]认为痰湿是 IR 的病机之本,虚、热、瘀为 IR 的病机之变,并针对痰湿为本的病理机制,结合临床经验,拟定由藿香、佩兰、苍术、半夏、黄芩、黄连、葛根、白僵蚕组成基本方与理气、活血、健脾、温肾、清热诸法合用,治疗 IR 收到了良效。冉颖卓^[25]拟清热燥湿健脾法,以四妙汤颗粒(苍术、黄柏、薏苡仁、黄连)治疗 2 型糖尿病属湿热困脾型 23 例,研究表明该方可减轻体质量、降低血糖、改善高胰岛素血症及血脂紊乱。

3.2.6 活血化痰 李学军等^[25]认为,痰浊内聚,注入血脉,滞塞脉络,日久必营血瘀滞,痰瘀互结。治疗上运用化痰活血法治疗 IR 的疗效要优于单纯化痰法。季聚良等^[26]通过益气养阴活血化痰法对 2 型糖尿病 IR 的临床研究,认为益气养阴活血化痰法可能通过降低血清瘦素水平,改善瘦素抵抗以及脂代谢异常起到治疗 IR 的作用。李琳等^[27]选择 71 例 2 型糖尿病患者,均服达美康,其中治疗组 35 例加服补阳还五汤加黄连、水蛭,结果显示,治疗组较对照组空腹血糖、空腹胰岛素及 IR 指数显著降低,证实益气活血法改善 2 型糖尿病 IR 的功效。

3.3 针灸治疗

针刺作为中医的一种非药物治疗手段,简便易行而且可能通过神经、免疫-内分泌网络系统作用于人体,而发挥整体调节人体代谢,从而起到改善 IR 的作用。曲齐生^[28]用针刺脊穴观察对实验性大鼠 IR 逆转作用,结果发现针刺防治组和针刺治疗组的 FBG、FINS、FINS/C-P 较模型组显著下降。表明针刺夹脊穴能改善实验性大鼠 IR 状态。防治组的治疗效果优于治疗组($P < 0.05$),说明及早进行针刺可以更有效地干预 IR。孙健^[29]观察针刺对大鼠实验性 IR 的调整作用,结果模型 1 组大鼠的 FPG、INS、C-P 和 INS/C-P 均较空白对照组升高,而 ISI 则降低(均 $P < 0.01$);模型 2 组、针刺 1 组和针刺 2 组大鼠的 FPG、INS、C-P 和 INS/C-P 均下降,而 ISI 则上升(与模型组比较,均 $P < 0.01$);其中针刺 2 组 INS 下降和 ISI 升高的效应较模型 2 组和针刺 1 组有显著性差异($P < 0.05$)。结论:针刺对 IR 具有一定的逆转效应,合理饮食可以促进这种效应。

3.4 其他疗法

柯斌等^[30]认为,2 型糖尿病、肥胖症、超重、脂肪肝、血脂异常、高血压病是禁食疗法的适应症,禁食疗法对机体血压、体重、血脂及神经内分泌系统有良好的调节作用,加入中药元素后,禁食疗法在治疗代谢性疾病方面可能具有良好的优势,随着国内相关医疗机构的开展,临床疗效会逐渐显示出来。

参考文献

- [1]第五永长,许建秦.胰岛素抵抗中医病机探讨[J].四川中医,2008,26(1):8.
- [2]江南,刘铜华.胰岛素抵抗的中医病机探讨[J].中国中医基础医学杂志,2006,12(9):691.
- [3]李道本,王智明.从肝论治防治胰岛素抵抗治疗 2 型糖尿病的理论探讨[J].中国中西医结合消化杂志,2001,9(3):153

-154.

- [4]周则为. II 型糖尿病发生胰岛素抵抗机理的中医探讨[J].天津中医,2002,19(4):39.
- [5]徐丽君,曾凡鹏,陆付耳,等.补肾通脉方对 2 型糖尿病大鼠骨骼肌胰岛素受体表达的影响[J].中国医院药学杂志,2003,23(4):201.
- [6]张永涛.论脾与 2 型糖尿病胰岛素抵抗的关系[J].河南中医,2001,21(6):3.
- [7]方永奇,曹建宏,方春亮.从温胆汤的方证看痰证实质[J].中国中医基础医学杂志,1998,4(1):49.
- [8]李怡,闰小光.中医药对胰岛素抵抗的研究现状[J].中草药,2005,36(5):793.
- [9]姜兆顺,张胜兰,寇天芹,等.2 型糖尿病血瘀证患者血小板 CD62p、CD63 测定意义探讨[J].中国中西医结合杂志,1999,19(9):527.
- [10]蒙杏泽,朱小晓.中医辨证分型对胰岛素抵抗的早期干预治疗 50 例观察[J].中国医药导报,2006,3(24):105.
- [11]阮永队,陈红梅,莫冰泉,等.中医温阳健脾法与降糖药合用治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗阳虚患者 70 例[J].广州中医药大学学报,2007,24(3):186.
- [12]柳红芳,李洁.2 型糖尿病胰岛素抵抗与中医辨证分型关系的临床研究[J].中国医学研究与临床,2008,6(6):5.
- [13]马毅,吴效科.糖代谢障碍与胰岛素抵抗药物治疗[J].医学前沿,2008,37(5):18.
- [14]王智明,陈淑玉,周水平.消渴安胶囊对 2 型糖尿病胰岛素敏感性指数血脂的影响[J].中医药学刊,2004,22(1):167-168.
- [15]张一骄.丹栀逍遥散对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响[J].现代中西医结合杂志,2009,18(31):3840.
- [16]王树海,王文健,汪雪峰,等.黄芪多糖和小檗碱对 3T3-L1 脂肪细胞代谢和细胞分化影响的比较[J].中国中西医结合杂志,2004,24(10):926-928.
- [17]欧阳阿娟.胰敏汤治疗痰湿壅盛型 2 型糖尿病胰岛素抵抗的临床研究[J].湖南中医学院学报,2003,23(5):52.
- [18]尹义辉,王经武.降浊消糖饮治疗胰岛素抵抗的疗效观察[J].山东中医杂志,2005,24(11):653-654.
- [19]吴深涛.对胰岛素抵抗宜用益肾化痰、疏利少阳法[J].中医杂志,2001,42(6):332.
- [20]黄冬梅,陆付耳,黄光英.补肾通脉方对胰岛素抵抗大鼠胰岛素信号转导的影响[J].中国中西医结合杂志,2003,23(9):6.
- [21]孔梅,杨广山,邝昊宇.益气养阴活血中药改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗研究[J].安徽中医学院学报,2009,28(4):8-11.
- [22]陈维铭,王馨然.半夏白术天麻汤对单纯性肥胖患者胰岛素抵抗的影响[J].现代中西医结合杂志,2004,13(2):153-154.
- [23]杨辰华.2 型糖尿病胰岛素抵抗从痰湿论治的思路[J].中医研究,2006,19(6):2-4.
- [24]冉颖卓.清热燥湿健脾法治疗 2 型糖尿病及胰岛素抵抗患者 23 例临床观察[J].中医杂志,2004,45(7):522-524.
- [25]李学军,杨叔禹,王丽英等.化痰方及化痰活血方对糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(5):37-39.
- [26]季聚良,陆源源,车志英.益气养阴活血化痰法对 2 型糖尿

- 病胰岛素抵抗的临床研究[J]. 山东中医杂志, 2007, 40(1): 8.
- [27] 李琳, 陈百先. 加味补阳还五汤治疗 2 型糖尿病[J]. 上海铁道大学学报, 1999, 20(11): 10.
- [28] 曲齐生, 逢金彩. 针刺夹脊穴对实验性大鼠胰岛素抵抗逆转作用的研究[J]. 中国中医药科技, 2009, 16(2): 111.
- [29] 孙健, 许能贵. 针刺对大鼠实验性胰岛素抵抗的调整作用

- [J]. 广州中医药大学学报, 2007, 24(2): 123.
- [30] 柯斌, 秦鉴, 孟君, 等. 禁食疗法及其研究进展[J]. 深圳中西医结合杂志, 2009, 19(1): 50-53.

* 中山大学附属第一医院中医科(510080)

中医药治疗胚泡着床障碍的研究进展

刘 丽* 胡喜姣* 吴效科* 吴春芳*

胚泡着床是成功妊娠的一个关键。IVF-ET 中胚泡着床的成功率很低, 大多数发育良好的胚胎在移植入子宫后即被吸收, 其原因在于胚泡“植入窗期”子宫内膜发育与胚泡发育不一致, 内膜容受性差, 胚泡不能成功着床从而导致移植成功而妊娠失败。因此, 改善子宫内膜容受性是提高辅助生殖技术临床妊娠率的关键之一。中医学博大精深, 寻求能有效改善胚胎着床质量而又无胚胎毒性的中医药学治疗方法是现代中医工作者研究的一个重要方向。以下内容从中医辨证论治、针药合治等方面对中医药在胚胎着床障碍的治疗进行综述。

1 中医辨证论治

肾为先天之本, 主生殖, 女性生殖生理全过程主要是以“肾—天癸—冲任—胞宫”为中心, 肾在生殖方面具有主导作用。冲为血海, 为十二经之要冲, 任主胞胎。肾精、气血、冲任直接参与孕育的生理活动。“种子必先调经, 血足则子宫易于容物”精辟地指出了床须与子宫内膜反应性同步。随着人类辅助生殖技术(ART)的开展, 众多研究结果显示, 胚胎着床存在一个暂时性窗口期, 有着床能力的胚胎和具有接受胚胎能力的子宫内膜发育同步是着床成功的关键。中医学认为, 肾主生殖, 女子生殖生理全过程主要是以“肾”为中心, 诸多中药配方从整体辨证施治, 选补肾活血之品使精血充足, 冲任有养, 促进机体阴阳平衡, 改善子宫内膜血液循环, 增加局部血液灌流量, 改善子宫内膜容受性, 从而提高妊娠率, 达到标本兼治的作用。补肾调经中药可明显促进子宫内膜分泌功能、内膜腺体和间质的同步化、改善内膜局部微循环状态, 使内膜组织形态向有利于植入方向发展, 为妊娠提供组织形态学基础。现代研究中, 许多学者对不同方剂治疗胚泡着床障碍的机理进行研究, 现将具有代表性方剂概述如下。

1.1 调经孕育方

陈秋梅^[1]等以《傅青主女科》中“养精种玉汤”为基础, 由菟丝子、怀地黄、覆盆子、山茱萸、肉苁蓉、枸杞子、当归、黄芪、淮山药、白术、鸡血藤、香附等 16 味中药(临床据症辨证加减≤2 味药)组成的“调经孕育”方药, 功能为补肾填精、养血活血、调经助孕。此方药对子宫内膜感受态的调整具有很好的整体一致性。服用方药后促进了内膜血管生成和蜕膜化反应。体现了调经孕育方可以对与妊娠相关的多个环节生理功能产生综合协调促进作用, 而这正是提高妊娠率的关键和基础保证。服用补肾填精养血活血的调经孕育方药后, 血液流变学指标的明显改善和排卵侧子宫、卵巢组织中血流量的明显增加, 使血流畅通, 血供充足, 组织血量充盈, 有助于卵泡和内膜的生长发育和局部组织微环境状态的调整, 有利于卵母细胞的成熟、排放, 有利于血管生成, 使“血瘀”表现得到改善, 是达到助孕作用的综合体现。此中药可使 19 种早孕相关因子中的 18 种其表达强度均有不同程度的增强, 表明子宫内膜感受态明显改善, 促

进内膜中活性物质活跃和活性显著增加, 认为内膜感受态的协调改善是实现助孕作用的重要基础, 体现了方药所具有的肾气样作用, 是中医肾“精、气、血”的综合体现。^[2]

1.2 补肾益气活血方

补肾益气活血方组成: 桑寄生 18g, 丹参 14g, 黄芪 9g, 当归 9g, 川芎 9g。黄冬梅^[3]等研究结果表明, 在胚泡着床窗期, 腺上皮中大量表达 bax 和活化型 Caspase23, 腺上皮细胞出现凋亡。腺上皮中 bax 和活化型 Caspase23 表达的降低可能是米非司酮导致腺体细胞凋亡不足、增殖亢进的机制之一, 而补肾益气活血方可通过促进腺体中 bax 和活化型 Caspase23 的表达, 调节腺体细胞凋亡和增殖的紊乱, 从而有助于子宫内膜接受性的建立, 最终改善胚泡着床障碍。补肾益气活血方改善胚泡着床障碍的作用与其对子宫内膜 PCNA 和 p21 表达的调节密切相关。^[4]

1.3 补肾安胎方

补肾安胎方由黄芪、丹参、当归、桑寄生、续断、菟丝子组成, 集补肾、养血、活血于一体, 大量的实验证实, 该方可以提高白血病抑制因子(LIF)和类肝素表皮生长因子(HB-EGF)的表达^[5], 调节 COX22 的表达^[6]。活血中药丹参、当归、黄芪可以调整 TXA2/PGI2 间的平衡, 减少 TXA2 的生成, 增加 PGI2 的含量, PGI2 通过与核受体 PPAR 结合识别靶基因启动子上的 PPAR 反应元件(PPRE)负反馈调节 COX22 转录。补肾药菟丝子、桑寄生、续断则具有类雌激素活性, 能增强人绒毛膜促性腺激素和黄体生成素的功能^[7-9], PonYL 等^[10]研究发现促性腺激素能够通过增强 β 连环蛋白/T 细胞因子的转录活性, 从而增强 COX22 的表达。LIF 通过与靶细胞膜上的二聚体 LIF 受体(LIFR)结合而发生作用, 主要存在于妊娠母体的子宫内膜和胚胎种植区域的蜕膜组织中。研究表明, 正常时 LIF 和 LIFR 在分泌中晚及妊娠早期达到峰值, 与胚胎着床时间一致; 但对不明原因不孕妇女而言, “种植窗”期 LIF 表达量却很低。张明敏等^[11]观察补肾安胎方对吲哚美辛引起的着床障碍小鼠妊娠率和着床点数的影响, 结果显示中药组血清雌、孕激素及其受体表达水平均较模型组显著增高, 小鼠妊娠率和着床点数显著增加。合适的雌、孕激素水平可促进胚胎和内膜发育同步性, 提高种植率。张明敏等^[12]还观察补肾安胎方及其构方中补肾组分、益气活血组分对胚泡着床障碍小鼠胚泡着床位点数的影响, 结果显示单独使用补肾或益气活血的方法在治疗胚泡着床障碍方面有一定作用, 但尚不能显著提高模型小鼠着床位点数, 而将补肾法和益气活血法集为一体, 能明显提高小鼠着床位点数, 体现了中医复方协同作用的优势。

1.4 补肾活血方

补肾活血方由菟丝子、巴戟天、黄精、淫羊藿、紫石英、丹参、鸡血藤等药物按一定比例组成补肾活血方中药能明显改善