

六味地黄丸对糖尿病肾阴虚证患者血清脂联素和高敏 C 反应蛋白的影响

张成秋^{1*} 辛 青¹ 王秀琴²

(1. 山东大学校医院, 山东省济南市经十路 17923 号, 250061; 2. 山东大学齐鲁医院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(61174218)

* 通讯作者: zcqhuxx@sdu.edu.cn, 13791033299

[摘要] 目的 探讨六味地黄丸治疗 2 型糖尿病肾阴虚证患者的作用机理。方法 将 133 例 2 型糖尿病肾阴虚证患者随机分为治疗组(91 例)和对照组(42 例), 对照组给予基础治疗(饮食体重控制、加强运动、口服降糖药物), 治疗组在基础治疗同时加服六味地黄丸(每次 10 粒, 每日 3 次), 疗程为 12 周, 测定两组患者治疗前后血清脂联素、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂、肾功能的变化。结果 与治疗前比较, 对照组治疗后 HbA1c、FBG 及甘油三酯(TG)明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 治疗组治疗后 hs-CRP、血肌酐(SCr)、HbA1c、FBG、TG 及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)明显下降, 脂联素明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 治疗后治疗组较对照组 hs-CRP、HbA1c、FBG 及 TG 明显下降、脂联素明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 六味地黄丸能明显升高 2 型糖尿病肾阴虚证患者血清脂联素水平, 降低 hs-CRP、FBG、TG 及 LDL-C 的水平。

[关键词] 六味地黄丸; 2 型糖尿病; 肾阴虚证; 脂联素; 高敏 C 反应蛋白

Effects of Liuwei Dihuang Pill on Serum Adiponectin and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Diabetic Patients with Kidney Yin Deficiency Pattern

ZHANG Chengqiu¹, XIN Qing¹, WANG Xiuqin²

(1. Hospital of Shandong University, Shandong Province 250061; 2. Qilu Hospital of Shandong University)

ABSTRACT Objective To explore the action mechanism of Liuwei Dihuang Pill (Six-Ingredient Rehmannia Pill) for type 2 diabetic patients with kidney yin deficiency pattern. **Methods** Totally 133 type 2 diabetic patients with kidney yin deficiency pattern were randomized into the treatment group of 91 cases and control group of 42 cases. Both groups were given basic treatment including diet control, body weight control, exercise and oral hypoglycemic drugs. The treatment group was added with Liuwei Dihuang Pill, 10 pills once and 3 times daily for 12 weeks. The levels of adiponectin, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), fasting blood glucose (FBG), HbA1c, triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and serum creatinine (SCr) were detected before and after treatment. **Results** The level of HbA1c, FBG and TG was significantly decreased in the control group after treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$). The level of hs-CRP, SCr, HbA1c, FBG, TG and LDL-C were significantly decreased but adiponectin was significantly increased in the treatment group after treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$). Comparing with the control group, the level of hs-CRP, HbA1c, FBG and TG was significantly decreased but adiponectin was significantly increased in the treatment group after treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Liuwei Dihuang Pill can obviously increase the levels of serum adiponectin and reduce the levels of hs-CRP, FBG, TG and LDL-C in diabetic patients with kidney yin deficiency pattern.

Keywords Liuwei Dihuang Pill; type 2 diabetes; kidney yin deficiency pattern; adiponectin; high-sensitivity C-reactive protein

随着我国日益提高的生活水平和人口老龄化, 2 型糖尿病的发病率呈不断上升趋势。六味地黄丸是临床上治疗 2 型糖尿病的常用中成药, 具有显著的降血糖、降血压、降血脂、改善肾功能、增强免疫、抗疲劳及促进新陈代谢等功效^[1]。为了进一步探究其作用机理, 我们观察了六味地黄丸对 2 型糖尿病肾阴虚证患者血清脂联素和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的影响, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

西医诊断标准参照中华医学会糖尿病分会制定的《中国 2 型糖尿病防治指南》(2010 年版)^[2]: 糖尿病症状(多饮、多食、多尿、体重下降、皮肤瘙痒、视力模糊等表现); 同时随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L 或葡萄糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。

中医辨证标准参照中华中医药学会制定的《糖尿病中医防治指南》^[3]。肾阴虚证主症:口渴喜饮、腰膝酸软、五心烦热、咽干颧红;次症:多食易饥、潮热盗汗、心悸、失眠多梦;舌脉:舌质红、少津,少苔或无苔,脉细数。必须具备主症 2 项或以上,和次症 2 项或以上,参照舌脉即可确诊。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:符合西医诊断及中医辨证标准者;年龄 35~70 岁;签署知情同意书。

排除标准:使用胰岛素控制血糖者,并发糖尿病肾病者或出现其他严重并发症者;合并高血压病、肝肾功损害和慢性炎性反应病史者;过敏体质和对多种药物过敏者、精神疾病者;妊娠及哺乳期妇女。

1.3 一般资料

133 例患者均为 2011 年 2 月至 2012 年 11 月山东大学校医院和齐鲁医院的门诊 2 型糖尿病肾阴虚证患者,按照随机数字表分为治疗组和对照组。治疗组 91 例,男 42 例,女 49 例,年龄 39~70 岁,平均年龄(53.23±14.54)岁,病程 1~12 年,平均(4.97±3.65)年;对照组 42 例,男 19 例,女 23 例,年龄 35~68 岁,平均年龄(55.74±13.87)岁,病程 1.5~11 年,平均(5.29±4.56)年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

所有患者在受试前半个月及受试期间均未用胰岛素增敏剂和他汀类降脂药治疗,且在确诊为 2 型糖尿病后会接受过 3 个月的基础治疗:制定饮食体重控制计划、运动计划并使用口服降糖药物瑞格列奈(丹麦诺和诺德公司生产,批号:BM70012)和迪化唐锭(澳大利亚艾华大药厂生产,批号:8004126)调节血糖。治疗组除以上基础治疗外,加用六味地黄丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司生产,批号:10092067),每次 10 粒,每日 3 次,连续服药 12 周。

2.2 观察指标和方法

全部患者于治疗前后,过夜禁食 12~14 h,抽取空腹静脉血液 6 ml,其中 2 ml 离心后吸取上层血清,−20℃ 冰箱保存,用酶联免疫吸附法测定血清脂联素,试剂盒购自北京岳泰科技有限公司,由美国 B-Bridge 公司生产的试剂盒。另 4 ml 放入抗凝试管,1 h 内用 COBAS8000 全自动生化分析仪(德国罗氏公司生产)测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、FBG、糖化血红蛋白(HbA1c)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、尿酸(UA),用乳胶增强免疫透射比浊法测定 hs-CRP 的含量。常规测量血压、腰围、体质量(kg)、身高(m),计算体重指数(BMI)=体质量(kg)/身高(m²)。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较用配对 t 检验;组间比较用独立样本 t 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后血清 hs-CRP、脂联素及肾功能指标比较

表 1 示,与本组治疗前比较,治疗组患者治疗后 hs-CRP 及 Scr 有明显下降,而脂联素则有明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),对照组患者治疗后各指标差异均无统计学意义;与对照组治疗后比较,治疗组 hs-CRP 降低、脂联素升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后血脂和血糖相关指标比较

表 2 示,与本组治疗前比较,对照组治疗后 HbA1c、FBG 及 TG 明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),TC、LDL-C 及 HDL-C 变化差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组治疗后 HbA1c、FBG、TG 及 LDL-C 较前均有明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与对照组治疗后比较,治疗组 HbA1c、FBG 及 TG 较对照组下降明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后肾功能指标、脂联素、hs-CRP 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	脂联素(mg/L)	hs-CRP(mg/L)	Scr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	UA(μ mol/L)
对照组	治疗前	42	2.41±1.11	6.28±1.72	89.67±13.56	5.84±1.07	310.27±61.78
	治疗后	42	2.87±1.06	5.89±1.81	88.45±12.62	5.63±1.12	299.11±57.21
治疗组	治疗前	91	2.37±1.13	6.47±1.36	91.02±11.31	5.69±1.16	307.12±67.23
	治疗后	91	4.09±1.94**△	4.07±1.02**△	71.81±10.33*	5.75±1.20	233.14±63.48

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

表 2 两组患者治疗前后血糖、血脂相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	HbA1c(%)	FBG(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
对照组	治疗前	42	7.03±1.07	7.37±1.14	5.77±0.76	3.11±0.89	2.81±0.82	1.33±0.37
	治疗后	42	5.81±0.73*	5.62±0.87**	5.53±0.87	2.46±1.01*	2.57±0.74	1.32±0.31
治疗组	治疗前	91	7.11±1.13	7.31±1.10	5.80±0.93	3.09±0.92	2.86±0.75	1.35±0.33
	治疗后	91	5.02±0.95*** Δ	5.28±0.95*** Δ	5.61±1.02	2.01±1.03* Δ	2.24±0.83*	1.40±0.41

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

4 讨论

糖尿病属于中医学“消渴”范畴,以多饮、多食、多尿、消瘦为特征。中医学认为,本证是由于素体阴虚、饮食不节、情志失调、劳欲过度所致。消渴的病机有肾虚、胃热、肺燥,其中以阴虚为本,燥热为标^[4]。中医认为,肾藏有“先天之精”,为脏腑阴阳之本,生命之源,被称为“先天之本”,故补肾养阴法历来受到重视^[5]。六味地黄丸由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、白茯苓 6 味中药组成,具有滋阴、补肝肾、健脾胃、利脾湿、泻肾浊肝火等作用,是补肾阴的经典方剂。全方补泻结合,开合相济,以补为主,以泻为次,有开有合,三阴并治。

近年来研究发现,2 型糖尿病可能是细胞因子介导的炎症反应,巨噬细胞、脂肪细胞和内皮细胞分泌的炎症因子,由于长期过度分泌,导致胰岛 β 细胞分泌胰岛素功能受损并产生胰岛素抵抗^[6],同时这些炎症因子均可导致 hs-CRP 合成增加,进一步发挥免疫调节功能。hs-CRP 作为血管炎性标志物是未来发生心脑血管事件的预测因子之一,糖尿病患者 hs-CRP 水平异常升高,其原因还与糖尿病患者长期急性相反应、慢性炎症刺激以及高血糖导致血管内皮功能障碍有关^[7]。hs-CRP 刺激血管内膜增生以及平滑肌增殖,产生各种细胞因子并诱导基质的降解,参与糖尿病患者动脉粥样硬化的进程,其浓度的改变不但对 2 型糖尿病及大血管病变的预后和临床治疗的评估有一定的价值,而且也防治糖尿病并发症提供了新的研究方向^[8]。

脂联素是由脂肪细胞分泌并释放入循环对远端组织起作用的一种肽类激素,具有胰岛素增敏、抗炎、抗动脉粥样硬化、改善内皮细胞功能、调节微循环及促血管新生等多种作用。研究显示,脂联素不仅是 2 型糖尿病发生胰岛素抵抗程度的一个重要生物标记物,也是调控胰岛素抵抗的重要因素^[9]。通过用六味地黄丸对自发性 2 型糖尿病大鼠模型的干预研究发现,六味地黄丸早期干预能显著增加大鼠脂肪组织脂联素 mRNA 表达水平,增加脂联素的含量,增加脂肪组织胰岛素的敏感性,从而改善外周组

织的胰岛素抵抗,改善糖脂代谢紊乱^[10-11],这可能是六味地黄丸防治糖尿病作用的重要机制之一。本研究结果显示,治疗组患者血清脂联素水平明显升高,hs-CRP、HbA1c、FBG、TG 及 LDL-C 均有明显下降,表明六味地黄丸可能通过升高血清脂联素水平,降低 hs-CRP 水平,来改善糖尿病患者的胰岛素抵抗程度及糖脂代谢的紊乱,改善糖尿病炎症反应,从而能有效防治糖尿病及其并发症的发生和发展。本试验为六味地黄丸治疗糖尿病的作用机理研究提供了重要的临床依据。

参考文献

- [1]王燕,刘建文,王倩.六味地黄丸的药理研究与临床应用[J].临床合理用药,2011,4(1B):45-46.
- [2]中华医学会糖尿病分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J].中国糖尿病杂志,2012,20(1):81-117.
- [3]中华中医药学会.糖尿病中医防治指南[M].北京:中国中医药出版社,2007:8.
- [4]黄苏萍,林妙娴,陈龙辉,等.糖尿病血管病变当重痰瘀[J].中医杂志,2010,51(11):968-970.
- [5]黄巧智,畅金剑.补肾养阴益气活血法治疗 2 型糖尿病临床观察[J].中医临床研究,2012,4(9):19-20.
- [6]Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) - Potsdam Study [J]. Diabetes, 2003,52(3):812-817.
- [7]王慧,陈福琴.载脂蛋白 C 反应蛋白与老年糖尿病患者并发脑梗死的相关性[J].山东大学学报,2011,49(3):4-8.
- [8]陈思娇,都镇先,张海燕,等.2 型糖尿病患者血清抵抗素水平与血糖和炎症因子的关系[J].中华内分泌代谢杂志,2006,22(2):151-153.
- [9]Cook JR, Semple RK. Hypoadiponectinemia-cause or consequence of human "insulin resistance"? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010,95(4):1544-1554.
- [10]钱毅,薛耀明,李佳,等.六味地黄丸对 OLETF 鼠糖尿病发病的干预研究[J].南方医科大学学报,2010,30(1):21-24.
- [11]郭煜,朱波,李晨钟,等.六味地黄丸对 OLETF 大鼠脂肪组织脂联素 mRNA 转录水平的影响[J].实验医学杂志,2011,27(11):1922-1925.

(收稿日期:2013-05-10;修回日期:2013-08-05)

[编辑:洪涛]