

• 综述 •

中医中药治疗糖尿病高脂血症研究进展

梁晓春

(中国协和医科大学,北京协和医院,北京 100730)

【关键词】 糖尿病;脂代谢异常;中医中药

中图分类号:R242 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2007)04-0254-03

糖尿病患者糖代谢紊乱的同时,常伴有脂代谢异常。英国糖尿病前瞻性研究(UKPDS)的结果表明,严格控制血糖能够显著降低糖尿病微血管病变的危险,但不能降低大血管病变的发生率,其主要原因之一是脂代谢异常。脂代谢紊乱可导致动脉粥样硬化,累及相应组织器官而产生严重的血管并发症,是其致死和致残的主要原因。因此,改善糖尿病患者脂代谢对预防和延缓糖尿病大血管病变具有重要的意义。临床上对于 2 型糖尿病合并高脂血症患者经生活方式干预及控制血糖治疗不能达标者,应及时选择安全有效的调脂药物。

糖尿病合并高脂血症在中医为“消渴病”的兼证,属于“痰浊”、“瘀血”等范畴,其主要累及脾、肾、肝,以气阴两虚、肝郁脾虚肾亏为本,痰浊瘀血阻滞为标。其病机为消渴日久,气阴双亏;或因脾失健运,转输失司,津液不化,饮凝成痰,痰阻气机,血行不畅,痹阻脉络;或由肾阴不足,虚火灼津,清从浊化,为痰为瘀;或为肝失疏泄,影响脾胃升降,水瘀内停,终致痰瘀互阻。故临床大多是以补肾、健脾、舒肝治其本,活血、祛痰治其标的原则进行治疗,实验研究对其作用机制进行了探讨。现就近年中医中药治疗糖尿病高脂血症的研究进展综述如下。

1 临床研究

1.1 复方研究:中医对糖尿病高脂血症的治疗大都从补肾、健脾、活血、祛痰入手。高雷等^[1]报道用补肾通脉丸(由川芎、红花、丹参、当归、黄芪、葛根、玉竹、秦皮、石斛、谷精草、菊花、楮实子等药组

基金项目:国家中医药管理局科研基金资助项目(02-03LL04)

作者简介:梁晓春(1956-),女(汉族),山西省人,教授,博士生导师,主要研究方向为中西医结合治疗糖尿病及其慢性并发症临床及实验研究(Email: xcliang@vip. sin. com)。

成)治疗糖尿病合并高脂血症 368 例,先煎服,然后经加工浓缩装胶囊,每日 9~15 粒,分 3 次饭后服用,并以中药消糖宁进行对照,治疗半年后总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)达标率分别为 76.6% 和 81.0%,与对照组比较差异有显著性。林昌松等^[2]报道在口服达美康或美吡达控制血糖的基础上,用松龄血脉康(由松针、葛根、珍珠层粉等组成)每次 3 粒,每日 3 次治疗 63 例 2 型糖尿病高脂血症患者,用药 5 周后,TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均显著下降,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)显著上升,与对照组比较差异均有显著性。尹晓强等^[3]用降糖胶囊(由黄芪、生地、丹参、知母、淫羊藿、白术组成)治疗糖尿病高脂血症 30 例,每次 5 粒,每日 3 次,治疗组总有效率达 86.7%。温学红等^[4]采用以补肾活血为主的降脂抗凝冲剂(由何首乌、枸杞子、丹参、水蛭、郁金、桃仁、红花、三七、鸡血藤等组成)治疗糖尿病高脂血症患者 55 例,以 50 例多烯康治疗者作对照,治疗组治后高切和低切全血黏度、TC、TG 均有显著下降;对 HDL-C、纤维蛋白原无明显作用。李朝敏等^[5]采用随机对照试验观察安一胶囊(由黄芪、生地、黄连、桑白皮、广木香、丹参组成)对 30 例 2 型肥胖糖尿病高脂血症患者的疗效,并以 28 例二甲双胍治疗者作为对照,两组治疗后症状积分值、TG、LDL-C 等指标均较治疗前明显下降(P 均 < 0.05)。章联欢^[6]将 182 例 2 型糖尿病合并高脂血症患者随机分为治疗组(130 例)和对照组(52 例),对照组给予瑞格列奈片和地奥脂必妥片治疗,治疗组在对照组治疗基础上加用自拟中药方(生地黄、山萸肉、山药、生黄芪、茯苓、泽泻、丹参、女贞子、益母草、川芎、葛根、制大黄),每日 1 剂,连用 4 周,结果表明治疗组总有效率(90.0%)明显高于对照

组(61.5%);认为中西医结合治疗 2 型糖尿病合并高脂血症较单独西医疗效更好。吴国珍等^[7]将 65 例 2 型糖尿病高脂血症患者随机分为两组,其中治疗组 33 例,服用通脉降脂片(由笔管草、川芎、三七等组成),每次 4 片,每日 3 次;对照组 32 例,服用舒降之 5 mg,每日 1 次;两组均以 8 周为 1 个疗程。治疗后上述两组患者 TC、LDL、载脂蛋白 B(ApoB)水平均显著降低,两组比较差异无显著性,但治疗组 TG 降低, HDL、ApoA1 升高的作用明显优于对照组(P 均 < 0.05);此外,治疗组一氧化氮(NO)水平升高,全血低切比黏度、血浆比黏度和红细胞聚集指数降低。提示通脉降脂片对 2 型糖尿病高脂血症患者具有综合调脂作用,并能够降低血黏度,可能对保护血管内皮细胞功能有一定的作用。

1.2 单味药研究

1.2.1 血脂康:血脂康是从传统中药红曲菌中提取的含有甲基羟戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGCOA)抑制剂成分的降脂药物,其作用机制尚未完全明了,可能与抑制体内胆固醇的合成,并通过反馈调节,增加肝细胞表面 LDL 受体活性而加速 LDL 的清除有关。孙美珍等^[8]观察了血脂康对 100 例 2 型糖尿病患者糖、脂代谢的影响,将 2 型糖尿病患者在原降糖措施基础上分为 4 组,不合并(A 组)和合并(B 组)高脂血症各 30 例加服血脂康,不合并(C 组)和合并(D 组)高脂血症各 20 例不服血脂康为对照组,治疗 2 个月, A 组和 B 组空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、TC、TG 与治疗前比较差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);C 组和 D 组在观察前后各项指标无明显变化。认为血脂康对 2 型糖尿病除可调节异常血脂外,尚有一定降低血糖的作用,其降糖作用机制可能是由于血脂康中所含多种不饱和脂肪酸抑

制了 TG 和脂肪酸合成,并加速其代谢而增加了胰岛 β 细胞的胰岛素分泌或提高了周围组织对胰岛素的敏感性。林永丽等^[9]观察结果表明,血脂康对调节糖尿病高脂血症患者 TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 的总有效率分别为 95.1%、95.3%、100.0% 和 90.0%,与使用安慰剂比较差异有显著性。吕春华等^[10]发现,血脂康在改善脂代谢的同时,可降低血小板血栓素 B_2 含量,改善胰岛素敏感性。曾祥义等^[11]发现,血脂康具有保护 2 型糖尿病合并高脂血症患者血管内皮的作用。陆宗良等^[12]对中国冠心病二级预防研究中 591 例合并糖尿病的冠心病患者干预结果进行统计分析,结果表明这部分患者经血脂康胶囊治疗后,冠心病事件可减少 50.8% ($P=0.0008$),死亡事件可减少 44.1% ($P=0.0097$)。

1.2.2 灯盏细辛:灯盏细辛为菊科短葶飞蓬植物,又名灯盏花,始载于明代《滇南本草》,是云南民间广为流传的常用草药;多用于治疗感冒头痛、跌扑损伤、风湿筋骨疼痛及胃痛、牙痛、疮毒等。近年来研究证实,灯盏花含有二甲啡酰奎宁酸、进袂康酸、原儿茶酸、对羟基苯甲酸、丁酸及灯盏花素、芹菜素、高黄芩素黄酮,具有舒张血管、改善微循环、提高心脑血管供血、调节血脂、改善血液流变性、抗脂质过氧化及缺血/再灌注损伤。有报道用灯盏细辛注射液(云南生物谷灯盏花药业有限公司生产)20 ml 加质量分数为 0.9% 的生理盐水 250 ml 静脉滴注,每日 1 次,14 d 为 1 个疗程,对于糖尿病高脂血症的 TC、TG 有改善作用^[13]。

1.2.3 水蛭:水蛭破血瘀、通经脉、利水道,张锡纯谓其“破瘀血而不伤新血,专入血分而不伤气分”。现代药理研究表明,水蛭素及多种微量元素和氨基酸具有抗血小板聚集和血栓形成,降低 TC、TG 的作用。史伟等^[14]报道用水蛭注射液能够降低糖尿病肾病患者血清 TC、TG,并能改善血液黏稠度。

1.2.4 余甘果:余甘果系大戟科叶下球属落叶小乔木或灌木,它既是一种食物,又可入药,具有清热解毒、消炎、止泻、消食化痰等功效,用于治疗高血压、高血脂等疾病。蔡敦保等^[15]将其取汁用于治疗糖尿病高脂血症有一定的疗效。

1.2.5 三七总皂苷:路路通注射液是从中药三七中提取的,主要成分是人参皂甙 Rg1、Rb1,临床观察发现它可以降低

血脂和血黏度。廉水清等^[16]观察路路通注射液对 22 例糖尿病合并高脂及高黏血症患者的临床疗效,并以低分子右旋糖酐注射液作为对照,结果显示路路通组降血脂的总有效率为 80%,而对照组则无明显改善,两组比较差异有显著性 ($P<0.05$);对高黏血症的有效率也显著高于对照组 ($P<0.05$)。

2 实验研究

2.1 复方研究:张德芹等^[17-19]以益气养阴、化痰降浊立法,探讨芪蓝糖脂宁胶囊(由黄芪、绞股蓝、葛根、黄精、何首乌等药物组成)的降糖、调脂作用,并探讨其作用机制。采用高糖、高脂饲料喂饲大鼠 2 个月,用小剂量(30 mg/kg)一次性腹腔注射质量分数为 2% 的链脲佐菌素(STZ)的方法复制糖尿病合并高脂血症大鼠模型。制模成功后给予芪蓝糖脂宁胶囊灌胃,每日 1 次,分为高、中、低不同剂量组,每日用药剂量(生药量)分别为 8.35、4.17 和 2.09 g/kg,连续 30 d。结果发现,该药能明显降低实验大鼠血糖、TC、TG 及 LDL-C 水平,升高 HDL-C 的含量,改善肝脏、胰腺的病理损害,其作用机制与降低血浆血栓素 B_2 、升高 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$)含量、调整肝细胞凋亡及相关调控基因 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达有关。王海松等^[20]采用四氧嘧啶诱导糖尿病模型大鼠,6 周后模型大鼠一般状态、血糖、TG、TC、HDL、LDL 等指标均明显异常,经补肾活血颗粒(由枸杞、淫羊藿、太子参、泽泻、山楂、红花等组成)干预后上述情况得到明显改善。乔雪峰等^[21]报道,益肾化浊注射液(由人参、黄精、川芎、白花蛇舌草等组成)可使 STZ 糖尿病模型大鼠尿蛋白排泄率、血糖、胆固醇、TG、血肌酐、尿素氮等有所下降。刘亚明等^[22]研究发现:使用中药葛根的提取物葛根素以及酵母生物提取物葡萄糖耐量因子组成的复方葛根胶囊,对四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠及高脂饲料喂养形成的高脂血症大鼠具有良好的降糖及降脂作用。

2.2 有效成分研究

2.2.1 荞麦种子、荞麦花及荞麦叶黄酮:荞麦为蓼科本草植物,荞麦种子、荞麦花及荞麦叶均含有黄酮类化合物,荞麦叶总黄酮主要含有芦丁、槲皮素。荞麦叶的总黄酮和纯度均明显高于其种子。荞麦花总黄酮对体内外蛋白质非酶糖基

化有抑制作用。流行病学研究表明,荞麦产区人群血糖、血脂水平低于非荞麦产区。文献报道,荞麦的种子、花、叶均具有调节脂、糖等代谢的作用,用提取的荞麦叶总黄酮、荞麦种子黄酮类化合物干预糖尿病高脂血症大鼠,在降低血糖、血脂的同时,能够降低血清丙二醛(MDA)含量,具有抗脂质过氧化、降低血黏度及抑制血小板聚集,改善胰岛素抵抗(IR)等作用^[23-27]。

2.2.2 姜黄素:姜黄素是姜黄属中药姜黄、郁金、莪术块茎中提取出来的一种酚性色素,近年来研究发现其具有改善糖尿病大鼠脂代谢的作用。文献报道姜黄素能显著降低四氧嘧啶诱导的 SD 糖尿病大鼠的血糖和糖化血红蛋白。于冬青等^[28,29]报道给予 STZ 诱导糖尿病模型大鼠姜黄素以 200 mg·kg⁻¹·d⁻¹灌胃,8 周后未治疗的糖尿病组大鼠血 TC、TG 和 LDL-C 均明显增高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$),HDL-C 明显降低 ($P<0.05$),血清超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶活性均显著降低,MDA 含量明显增加 (P 均 <0.01);姜黄素治疗组上述指标异常均明显减轻。糖尿病组大鼠血糖和糖化血红蛋白明显高于正常组 (P 均 <0.01),姜黄素治疗组较糖尿病组虽有所下降,但差异均无显著性。

2.2.3 小檗碱:小檗碱是黄连根茎中提取的一种季铵类化合物,属异喹啉生物碱。近年来许多临床和实验研究证实,它能显著降低 TG、TC 和 ApoB 水平。还可改善糖耐量、降低血糖。陆付耳和何明坤等^[30,31]采用小剂量 STZ 加高脂、高热量饲料喂养的方法建立 Wistar 大鼠 2 型糖尿病模型,分别以黄连解毒汤和黄连素片干预性治疗 8 周,结果表明黄连解毒汤组和黄连素组大鼠 TC、TG、ApoB、空腹血糖水平均比模型组明显降低,而 HDL-C、ApoA 水平显著升高,口服糖耐量试验改善,大鼠体重减轻,但黄连解毒汤和黄连素两组之间各指标比较差异无显著性,含等量盐酸小檗碱的黄连解毒汤与黄连素片降血糖和调血脂作用强度相近,提示盐酸小檗碱是黄连解毒汤降血糖和调血脂的主要有效成分;再次实验证实小檗碱对高脂血症伴 IR 大鼠糖脂代谢、胰岛素水平和血脂蛋白脂酶(LPL)活性有明显的改善。

2.2.4 槲皮素:槲皮素是广泛存在于植

物中的黄酮类化合物之一,大量的研究表明槲皮素具有扩张冠状动脉、降血脂、抗氧化等多种生物活性及药理作用。李红辉等^[32]用槲皮素 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 干预 STZ 诱发的实验性糖尿病大鼠,结果发现,槲皮素能明显降低糖尿病大鼠的血清 TC、脂蛋白(α) [LP(α)], 升高 HDL-C, 同时伴有 ApoA1 含量升高和 ApoB 含量降低,对改善糖尿病大鼠的脂代谢紊乱具有有益的作用,其作用机制与降低糖尿病大鼠血清脂质氧化物的代谢产物 MDA 含量、提高抗氧化能力有关。

3 评价与展望

糖尿病脂代谢紊乱是促使动脉粥样硬化发生的主要因素之一,有效治疗糖尿病高脂血症对于预防或延缓糖尿病合并大血管并发症的发生发展具有重要意义。中药具有多靶点调节的优势,上述文献说明中药复方大都是通过补益脾肾、祛痰活血取得降糖、调脂的综合作用,起到改善 IR、减轻高血黏滞状态、抗脂质过氧化、保护血管内皮细胞等多重作用。但是存在以下问题:①临床研究中随机化对照不够严密,对与脂代谢紊乱密切相关的指标未加以分层或控制,如血糖、血压、体重、有无并发症等。②许多研究对所用降糖、降压等药物是否使用,如何调整未加说明,还有饮食因素、运动因素亦未能交待,可能存在着干扰,严重影响了结果的可信程度。③纠正糖尿病脂代谢异常的目的是要降低糖尿病大血管病变的发生率,但几乎全部文献都是仅以 TC、TG 等中间指标作为研究目的,是否能够影响终点事件不得而知。④实验研究的动物模型多数是以 STZ 加高脂饲料诱导而成,与 2 型糖尿病脂代谢紊乱的发病机制不尽相同。⑤几乎所有的文献都是在“辨病用药”,没能体现中医“辨证施治”的特点,低水平重复性研究较多,缺乏大规模、多中心、盲法、安慰剂对照等前瞻性研究。

今后的临床研究应遵循循证结合、方证关联、理法方药统一的整体研究思路,按照循证医学的要求,依据统计学中“分层抽样”的原则,把与血脂关系明确的体重、血压、血糖等情况进行分层,还要排除饮食、运动、降糖、降压等因素的影响,严格进行随机对照试验,以此提高中医药治疗糖尿病高脂血症的水平。还应研究糖尿病高脂血症的中医病因、病

机特点,总结其证候特征。另外,对于糖尿病高脂血症的实验方法学也有待于继续探索,在揭示药效物质基础变化与配伍、药效学间的内在联系研究基础上,充分利用化学和生物学理论与技术,发挥出中医治疗糖尿病高脂血症的优势。

参考文献:

- [1]高雷,林海平,王超.补肾通脉丸治疗糖尿病并发高脂血症 368 例[J].辽宁中医杂志,2003,30(8):616.
- [2]林昌松,冯灼灵,吴浩祥,等.松龄血脉康治疗 I 型糖尿病高脂血症的疗效观察[J].中药新药与临床药理,1999,10(1):16-17.
- [3]尹晓强,张素芬,孔颖伦,等.降糖胶囊治疗 2 型糖尿病高脂血症的疗效观察[J].中国中西医结合杂志,2000,20(8):616-617.
- [4]温学红,曹志春,王德惠.降脂抗凝剂治疗糖尿病伴高脂血症临床观察[J].天津中医学院学报,2003,22(2):46-47.
- [5]李朝敏,文俊.安一胶囊治疗 2 型糖尿病合并高脂血症及肥胖的临床观察[J].中药药理与临床,2003,19(4):45-46.
- [6]章联欢.中西医结合治疗 2 型糖尿病合并高脂血症[J].浙江中西医结合杂志,2006,16(1):15-16.
- [7]吴国珍,刘红健,叶莘,等.通脉降脂片对 I 型糖尿病高脂血症患者血脂和 NO 的影响[J].中药材,2002,25(9):690-692.
- [8]孙美珍,田林华,迟家敏.血脂康对 I 型糖尿病糖、脂代谢的影响.中华内科杂志,1998,37(6):374-376.
- [9]林永丽,左晶,王虹,等.血脂康治疗 2 型糖尿病合并高脂血症 80 例临床观察[J].中国老年学杂志,2000,20(4):243-244.
- [10]吕春华,黄锦欢,孙鹏飞,等.血脂康对 2 型糖尿病糖、脂代谢及血小板活化功能的影响[J].广西医学,2003,25(1):16-18.
- [11]曾祥义,赵志刚,潘婕.血脂康对 2 型糖尿病合并高脂血症血管内皮细胞保护作用的临床观察[J].第三军医大学学报,2001,23(6):726-728.
- [12]陆宗良,杜保民,陈祚,等.北京中国冠心病二级预防研究——对合并糖尿病患者的干预结果分析[J].中华心血管病杂志,2005,33(12):1067-1070.
- [13]赵文胜.灯盏细辛治疗糖尿病高脂血症的临床观察[J].哈尔滨医药,2004,24(1):24.
- [14]史伟,刘春红,吴金玉.水蛭注射液对糖尿病肾病脂质异常及高凝状态的影响——附常规治疗 55 例对照[J].浙江中医杂志,2002,37(6):267-268.
- [15]蔡敦保,陈一农,黄松春,等.余甘果治疗糖尿病高脂血症临床观察[J].福建医药杂志,1994,16(4):41-42.
- [16]廉水清,程栋,王芳.路路通治疗糖尿病高脂及高黏血症[J].河南医药信息,2003,24(2):4,6.
- [17]张德芹,张建军,王景霞,等.芪蓝糖脂宁胶囊对实验性糖尿病合并高脂血症大鼠

糖、脂代谢的影响[J].中国中药杂志,2005,30(10):773-777.

- [18]张德芹,高学敏,张建军,等.芪蓝糖脂宁对糖尿病高脂血症大鼠 TXB₂、6-keto-PGF_{1 α} 含量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2005,11(2):43-45.
- [19]张德芹,张建军,钟赣生,等.芪蓝糖脂宁胶囊对糖尿病合并高脂血症大鼠肝细胞凋亡及 Bax、Bcl-2 蛋白表达的影响[J].中华中医药杂志,2005,20(4):211-213.
- [20]王海松,段华,程斌.补肾活血颗粒对糖尿病大鼠血糖、血脂的影响[J].成都中医药大学学报,2005,28(2):45-48.
- [21]乔雪峰,李晓苗,拓步雄,等.益肾化浊注射液对糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J].成都中医药大学学报,2000,23(4):27-28.
- [22]刘亚明,牛欣,刘光珍,等.复方葛根胶囊对实验性糖尿病、高脂血症模型血糖和血脂作用的实验研究[J].中国医药学报,2003,18(6):344-346.
- [23]刘淑梅,韩淑英,崔国金,等.甜荞麦叶总黄酮降糖、降脂作用及机制[J].第四军医大学学报,2003,24(19):1815-1817.
- [24]刘淑梅,韩淑英,张宝忠.荞麦种子总黄酮对糖尿病高脂血症大鼠血脂、血糖及脂质过氧化的影响[J].中成药,2003,25(8):662-663.
- [25]韩淑英,张宝忠,朱丽莎,等.荞麦花总黄酮对实验性大鼠 I 型糖尿病高脂血症的防治作用[J].中国药理学通报,2003,19(4):477-478.
- [26]石峻,唐福美,常玉荣,等.荞麦叶总黄酮对糖尿病并高脂血症大鼠血糖、血脂及血液流变性的影响[J].微循环学杂志,2003,13(3):30-31.
- [27]韩淑英,陈晓玉,王志路,等.荞麦花总黄酮对体内外蛋白质非酶糖基化的抑制作用[J].中国药理学通报,2004,20(11):1242-1244.
- [28]于冬青,邓华聪.姜黄素对糖尿病大鼠糖、脂代谢及氧化应激的影响[J].重庆医学,2005,34(1):37-39.
- [29]于冬青,邓华聪.姜黄素对糖尿病大鼠抗氧化酶和丙二醛含量的影响[J].中药药理与临床,2004,20(6):6-8.
- [30]陆付耳,冷三华,屠庆年,等.黄连解毒汤与黄连素对 2 型糖尿病大鼠葡萄糖和脂质代谢影响的比较研究[J].华中科技大学学报(医学版),2002,31(6):662-665.
- [31]何明坤,陆付耳,王开富,等.小檗碱对高脂血症伴胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢的影响[J].中国医院药学杂志,2004,24(7):389-391.
- [32]李红辉,朱建华,李家富,等.槲皮素对实验性糖尿病大鼠脂质异常的作用[J].中国糖尿病杂志,2001,9(2):75.

(收稿日期:2006-12-15
修回日期:2007-06-10)

(本文编辑:李银平)