

· 临床论著 ·

金芪降糖片治疗气阴两虚火旺型 糖尿病临床及实验研究

北京协和医院中医科(北京 100730) 梁晓春 郭赛珊 王香定 孙懿珍[△] 沈 瑛* 姚富英*
中国医学科学院药物研究所 谢明智 申竹芳 刘海帆 刘 京

内容提要 本研究报告应用金芪降糖片治疗气阴两虚火旺型糖尿病患者 40 例的临床疗效及动物实验研究。结果表明金芪降糖片对糖尿病患者及实验性糖尿病动物均有明显降低血糖效果,血清胰岛素水平有下降的趋势。临床气阴两虚火旺的八个主要症状明显改善。并可提高患者 ESOD 水平,使实验性大鼠肝匀浆 MDA 水平下降,ESOD/MDA 比值升高,提示该药不仅能很好地控制血糖,还可提高机体消除自由基的能力,抑制脂质过氧化作用。

关键词 金芪降糖片 气阴两虚火旺 血糖 红细胞超氧化物歧化酶 脂质过氧化 胰岛素水平

金芪降糖片是中国医学科学院药物研究所研制的一种治疗糖尿病的纯中药制剂。经我们以往的临床试验已证实具有较好的降糖作用。为进一步探讨其作用机理,我们观察了该药对糖尿病患者及实验动物的糖代谢、脂质代谢、红细胞超氧化物歧化酶(ESOD)等指标的影响,现将结果报告如下。

临 床 研 究

一、对象选择

按照 WHO 糖尿病诊断标准,祝谌予教授对糖尿病的辨证分型标准^①在糖尿病专科门诊选择气阴两虚火旺型、非依赖胰岛素型糖尿病患者 60 例。按 2 : 1 随机分为两组。金芪降糖片组 40 例(简称金芪组),男 18 例,女 22 例;玉泉片组 20 例(简称玉泉组),男 10 例,女 10 例。两组年龄分别为 59.42 ± 8.4 岁($\bar{x} \pm S$,下同)和 56.75 ± 7.3 岁;病程分别为 10.3 ± 8.1 年和 9.4 ± 5.9 年;空腹血糖分别为 10.49 ± 3.10 和 9.75 ± 2.53 mmol/L;用口服降糖药治疗者分别为 34 例和 18 例;用胰岛素治疗者分别为 2 例和 1 例;合并高血压病者分别 18 例和 7 例;合并糖尿病视网膜病变

者分别 14 例和 7 例;合并冠心病者分别 13 例和 5 例;合并周围神经病变者分别 7 例和 4 例;合并植物神经病变者 14 例和 10 例。两组疗前均衡性检验无显著差异($P > 0.05$)。

二、方法

1. 治疗方法 所有患者控制饮食,维持原来降糖西药的用法及用量,停用一切中药 4 周以上,抽空腹静脉血测定空腹血糖;第 5 周末再查 1 次空腹血糖及其他观察指标,两次空腹血糖无明显变化者作为疗前值。金芪组给予金芪降糖片(由天津中药厂生产,由金银花、生黄芪、黄连等药物组成),每次 7 片(每片相当生药 1.0 g),每日 3 次;玉泉组给予玉泉片(由天津中药厂生产,由传统的玉泉丸改变剂型而成),每次 7 片(每片相当生药 1.0 g),每日 3 次,均为饭前 0.5 h 服用。疗程均为两个月。疗程结束后复查观察指标。

2. 观察指标及方法 (1)测定空腹血糖(FBG)、午餐后 2 h 血糖(PBG),采用真糖法。(2)胆固醇(TC)、甘油三酯(TG),采用酶学法。(3)ESOD 采用免疫彩板法(试剂盒由海军总医院生物分子研究室提供),正常值 $663.9 \pm 111.2 \mu\text{g/g} \cdot \text{Hb}$ 。(4)红细胞乙酰胆碱酯酶(AchE),采用改良法,即底物硫代碘

[△]北京协和医院内分泌科实验室,*检验科

化乙酰胆碱,受乙酰胆碱酯酶作用后,产生含巯基化合物。此化合物与二硫双硝基苯甲酸(DINS)反应后形成黄色化合物。在分光光度计一定的波长下测其酶活性。正常值 $3.95 \pm 0.6 \text{ mm}/60 \text{ Hbg}$ 。(5)血红蛋白,采用毫克分子消光系数法。正常值 $11 \sim 13 \text{ g}\%$ 。(6)血清胰岛素(Ins),采用放射免疫法。正常值 $4 \sim 16 \mu\text{u}/\text{ml}$ 。(7)气阴两虚火旺型临床主要

症状(乏力气短、口渴喜饮、多食善饥、手足心热、烦热急躁、自汗盗汗、腰膝酸软、大便秘结)。

三、结果

1. 对FBG、PBG、TC、TG的影响 见表1。金芪组治疗后FBG、PBG、TC、TG均有下降,差异显著($P < 0.05 \sim 0.001$);玉泉组对TC有明显下降($P < 0.05$),余无变化。

表1 两组治疗后FBG、PBG、TC、TG的变化 (mmol/L , $\bar{x} \pm S$)

组别		FBG	PBG	TC	TG
金芪(40)	疗前	10.49 ± 3.10	12.92 ± 3.77	6.00 ± 2.04	3.05 ± 2.64
	疗后	$8.93 \pm 2.83 \Delta^{***}$	$11.09 \pm 3.57 \Delta^{***}$	$5.21 \pm 1.38^{**}$	$2.48 \pm 1.87^{*}$
玉泉(20)	疗前	9.75 ± 2.53	12.99 ± 3.51	5.58 ± 1.36	2.44 ± 1.69
	疗后	9.41 ± 1.92	12.83 ± 3.66	$5.08 \pm 1.02^{*}$	2.83 ± 2.13

注:与治疗前比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$;与玉泉组比, $\Delta P < 0.05$; ()内为例数

2. 对ESOD AchE、Ins、Hb的影响 见表2。金芪治疗后ESOD显著升高($P < 0.01$); AchE、Hb明显下降($P <$

$0.01 \sim 0.001$); Ins有所下降,但无统计意义。玉泉组仅对Hb有下降作用($P < 0.05$),余无改变。

表2 两组治疗后ESOD、AchE、Hb、Ins的变化 ($\bar{x} \pm S$)

组别		ESOD ($\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Hb}$)	AchE ($\text{mm}/60 \text{ Hbg}$)	Hb ($\text{g}\%$)	Ins ($\mu\text{u}/\text{ml}$)
金芪(40)	疗前	416.2 ± 47.91	5.11 ± 1.02	14.22 ± 2.41	5.21 ± 2.98
	疗后	$533.76 \pm 102.65 \Delta^{**}$	$3.96 \pm 0.95 \Delta^{**}$	$13.52 \pm 2.36^{*}$	4.60 ± 3.26
玉泉(20)	疗前	443.14 ± 79.10	4.76 ± 0.48	14.86 ± 1.46	5.55 ± 3.62
	疗后	478.78 ± 91.44	4.46 ± 1.13	14.46 ± 1.39	5.14 ± 3.64

注:与治疗前比, $*P < 0.01$, $**P < 0.001$;与玉泉组比, $\Delta P < 0.01$; ()内为例数

3. 对气阴两虚火旺型临床主要症状的改善率的比较 金芪组和玉泉组改善率:乏力气短分别为83.2%和33%;口渴喜饮分别为82.1%和5.8%;多食善饥分别为50%和10%;手足心热分别为72.7%和25%;烦热急躁分别为73.2%和30.3%;自汗盗汗分别为87.1%和62.5%;腰膝酸软分别为56.4%和5%;大便秘结分别为72%和45.5%。

实验研究

一、材料与方法

1. 昆明种小鼠,雄性,体重 $23 \sim 25 \text{ g}$;给小鼠静脉注射四氧嘧啶($90 \sim 100 \text{ mg}/\text{kg}$),72 h后预测血糖,选用血糖值在 11.10

mmol/L 以上者(血糖测定采用真糖法)为高血糖小鼠。

2. Wistar大白鼠,雄性,体重 $100 \sim 150 \text{ g}$;喂高热量(高脂、高糖)饲料,连续6天后形成高脂血症模型。

二、结果

1. 金芪降糖片与已知中西药降糖作用比较 (1)取高血糖小鼠随机分3组,每组9只,均正常喂养。对照组喂水;玉泉组,以玉泉片(研成粉状,加水调成液状) $5 \text{ g}/\text{kg}$ 灌胃;金芪组,以金芪片(调成液状,其方法同玉泉片) $2.1 \text{ g}/\text{kg}$ 灌胃,连续6天后测定血糖值。3组血糖值分别为 $22.03 \pm 8.05 \text{ mmol}/\text{L}$ 、 $18.56 \pm 2.08 \text{ mmol}/\text{L}$ 、 $15.34 \pm 2.75 \text{ mmol}/\text{L}$ 。

L, 和玉泉组和对照组比较差别显著($P < 0.05$, $P < 0.01$)。(2)高血糖小鼠随机分3组, 每组8只, 正常喂养, 对照组喂水; 降糖灵组以降糖灵 75 mg/kg 灌胃; 金芪组以金芪 2.1 g/kg 灌胃, 连续9天后测血糖值。3组血糖值分别为 28.65 ± 5.44 mmol/L、 14.74 ± 6.31 mmol/L; 15.33 ± 7.52 mmol/L, 金芪组与对照组比较差别非常显著($P < 0.001$); 与降糖灵组比较没有差别($P >$

0.05)。

2. 金芪降糖片对大鼠血清 TG、TC、Ins 水平的影响 取高脂血症大鼠随机分为两组, 每组8只。对照组继续喂高脂高糖饲料, 金芪组除继续喂高脂高糖饲料以外加金芪片 2.1 g/kg, 第19天测大鼠血清 TG、TC、Ins 水平(TG、TC 用酶学法、Ins 采用放射免疫法)。结果见表3。

表3 金芪降糖片对小鼠各项指标的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	TG mmol/L	TC	Ins (μ u/ml)	SOD (μ g/g 肝)	MDA	SOD/MDA
对照	4.56 ± 2.33	6.07 ± 1.31	16.4 ± 9.6	226.4 ± 19.0	129.7 ± 25.5	1.81 ± 0.38
金芪	$1.11 \pm 0.33^{**}$	7.11 ± 1.20	9.5 ± 3.8	237.3 ± 11.9	$105.7 \pm 2.04^*$	$2.32 \pm 0.48^*$

注: 与对照组比, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; 每组动物均为8只

TG, 金芪组和对照组比差别非常显著($P < 0.01$); TC、Ins 与对照组比无显著差别($P > 0.05$)。

3. 金芪降糖片对高血糖小鼠机体抗氧化作用的影响 取高血糖小鼠随机分为两组, 每组8只, 正常喂养; 对照组喂水, 金芪组以金芪片 4.2 g/kg 灌胃, 给药9天后处死动物, 取肝脏按 10 : 1 制备肝匀浆, 测定肝匀浆丙二醛(MDA, 采用 TBA 法)、SOD(采用黄嘌呤氧化酶法)。结果见表3。SOD, 金芪组与对照组比较无明显差别($P > 0.05$); MDA 及 SOD/MDA 金芪组与对照组比, 有显著性差别($P < 0.05$)。

讨 论

一、金芪降糖片的降糖及降脂作用 金芪降糖片方中生黄芪补气健脾; 金银花、黄连等药清热泻火坚阴。适用于气阴两虚火旺型非胰岛素依赖型糖尿病患者。本研究表明该药无论在临床观察还是动物实验均有显著的降糖作用, 并可降低患者血清胆固醇、甘油三酯及实验动物甘油三酯水平。此外还能很好地改善患者临床症状, 减轻患者痛苦, 且无特殊不良反应, 是安全有效的降糖新药。

二、金芪降糖片的抗氧化作用 自由基所产生的脂质过氧化损伤, 在糖尿病的发病及其并发症的病理过程中起重要的作用⁽²⁾。有文献报道糖尿病患者 SOD 水平较正常人明显下降, 脂质过氧化作用增强⁽³⁾。认为高浓度的单糖自氧化率的增高, 是糖尿病体内自由基增多的原因之一⁽²⁾。给予 SOD 等自由基消除剂, 对实验性糖尿病动物的病情进展有一定的抑制作用⁽⁴⁾。我们观察到糖尿病患者服用金芪降片糖片后红细胞内 SOD 水平升高, 实验动物肝匀浆内 MDA 显著下降, SOD/MDA 比值升高。提示该药可抑制脂质过氧化, 并使氧自由基消除能力增高。

三、金芪降糖片对红细胞内 AchE 的影响 AchE 系乙酰胆碱分解酶, 反映迷走神经的功能, 糖尿病神经病变包括周围神经病变和植物神经病变是常见的并发症。治疗组有21例患者有确诊的糖尿病神经病变, 其中14例是植物神经病变。曾有人报道糖尿病患者 AchE 水平较正常人低, 治疗后上升⁽⁵⁾, 我们研究结果与其相反, AchE 较正常人高, 用金芪降糖片治疗后显著下降, 接近正常水平, 金芪片抑制 AchE, 可能与黄连的药理作用有关, 实验报道黄连有降压作用, 主要是通过抗

乙酰胆碱酶而增强乙酰胆碱作用及扩张血管所致, 同时具有抗血脂及抗肾上腺素样作用⁽⁶⁾。乙酰胆碱分解酶水平降低, 使乙酰胆碱分解减慢, 可能有利于神经传导及神经病变症状的改善。

四、金芪降糖片对 Ins 的影响 金芪降糖片对实验性大鼠的血清胰岛素水平有下降的趋势, 这可能会对改善胰岛素抵抗有一定的作用。推测该药, 是否通过促进周围组织对葡萄糖的利用或抑制肠道对葡萄糖的吸收等机制来实现的, 有待进一步研究。

五、金芪降糖片对 Hb 的影响 红细胞的内粘度是影响红细胞变形的主要因素之一, 而红细胞的内粘度主要取决于血红蛋白的浓度和其理化性质。当血红蛋白浓度升高时, 红细胞内粘度升高使红细胞变形能力下降⁽⁷⁾。血红蛋白浓度在 110~120 g/L 时为最佳状态。用金芪治疗后 Hb 下降, 这可能将有利于红细胞变

形及微循环的灌注, 对改善糖尿病患者血液流变性异常有一定的作用。

参 考 文 献

1. Wolff SP. The potential role of oxidation stress in diabetes and its complications: Novel implications for theory and therapy. *Diabetic Complications: Scientific and Clinical Aspects*. Crabbe MJC Ed. New York: Churchill-Livingston, 1987: 167-220.
2. Nath N, et al. Superoxide dismutase in diabetic polymorphonuclear leukocytes. *Diabetes* 1984;33: 586.
3. 祝谦予, 等. 对糖尿病中医辨证指标及施治方药的探讨. *上海中医药杂志* 1982; 6: 5.
4. Grankvist K, et al. Superoxide dismutase is a prophylactic against alloxan diabetes. *Nature* 1981; 294: 158.
5. 鲁祖基, 等. 糖尿病患者血中组胺, 5-羟色胺及乙酰胆碱脂酶变化. *中华内分泌杂志* 1988; 3: 177.
6. 江苏新医学院. *中药大辞典*. 第1版. 上海: 人民出版社, 1977: 2023.
7. Monhandas N, et al. Analysis of factor regulating erythrocyte deformation. *J Chin Invest* 1980;66: 565.

中西医结合治疗痛风性关节炎 10 例

广东汕头中心医院(广东 515031) 吴夏棉

广东潮阳市人民医院 刘礼乐

1991年9月~1993年3月我们在门诊中以中西医结合治疗痛风性关节炎 10 例。疗效满意。

临床资料 本组 10 例患者中, 男 9 例, 女 1 例; 年龄 37~64 岁, 平均 46.2 岁。病程 14 天~12 年, 平均 2.4 年。均符合 1981 年美国风湿病协会制定的诊断标准。血清尿酸全部高于正常。X 线拍片检查, 3 例有骨软骨缘邻近关节的骨质缺损, 1 例有肾结石阴影。10 例均为急性发作期, 有关节红肿热痛。侵犯第一跖趾关节 6 例, 踝、腕、膝、肘关节各 1 例。兼发热 5 例, 头痛 3 例, 有痛风结节 3 例, 关节畸形 1 例。

治疗方法 基本方以白虎加桂枝汤合四妙散加味: 石膏 20 g 知母 10 g 甘草 5 g 桂枝 8 g 苍术 10 g 黄柏 10 g 苡仁 20 g 怀牛膝 15 g 桑枝 20 g 忍冬藤 20 g 秦艽 15 g 车前草 20 g。兼头痛加青蒿 10 g, 菊花 10 g; 便秘加大黄 10 g, 关节肿痛甚加桃仁 10 g、延胡 10 g; 反复发作, 日久不愈加穿山甲 10 g、地龙 10 g。每天 1 剂, 内服外洗并用

(药渣加水煮后浸泡受累关节)。用药 10 天为 1 个疗程。配合服秋水仙碱 0.5 mg, 每天 3 次, 不超过 3 天。别嘌醇 0.1 g/次, 每天 3 次。

结 果 本组病例参照卫生部药政局颁布的“新药(中药)治疗痹病的临床研究指导原则”有关疗效判断标准, 结果临床治愈 4 例, 显效 4 例, 有效 2 例。治疗前 10 例血尿酸平均 $582.87 \pm 102.09 \mu\text{mol/L}$ ($\bar{x} \pm S$), 治疗后血尿酸平均 $258.53 \pm 108.12 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.01$)。

体 会 痛风及高尿酸血症患者无特效疗法, 秋水仙碱虽疗效显著, 但毒性较大, 且停药后常可出现反复。本病属中医风湿热痹, 用白虎加桂枝汤清热通络, 调和营卫, 四妙散清热利湿, 秦艽、桑枝、忍冬藤祛风通络止痛, 中西药合用镇痛抗炎, 对降低血尿酸浓度和消除症状起协同作用。配合药汁外洗, 加强局部消肿止痛, 通利关节, 笔者体会患者平时可用车前草 30 g、金钱草 30 g 煎水代茶频服, 有利于尿酸排出, 防止复发和并发症发生。

Abstract of Original Articles

Clinical and Experimental Study on Effect of Jin-Qi-Jiang-Tang-Pian (金芪降糖片) on Qi-Yin Deficiency and Hyperactivity of Fire Type of Diabetes Mellitus

Liang Xiao-chun (梁晓春), Xie Ming-zhi (谢明智)*, Guo Sai-shan (郭赛珊), et al
Peking Union Medical College Hospital, Beijing (100730)
* *Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing*

The purpose of this study was to verify the effect of Jin-Qi-Jiang-Tang-Pian (JQJTP) on fasting blood glucose (FBG), postcibal blood glucose (PBG), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), acetylcholine esterase (AChE), insulin, RBC-superoxide dismutase (RBC-SOD) and malondealdehyde (MDA). Efficacy was observed in 40 cases of diabetes mellitus, 20 cases administered with Yu-Quan Pian (玉泉片 YQP) were taken as control. Each group took drugs for two months. After treatment with Jin-Pi-Jiang-Tang-Pian, FBG, PBG, AChE were apparently dropped and RBC-SOD increased, as compared with patients of the YQP group ($P < 0.05 - 0.01$), and major symptoms of diabetes were improved. In experimental study, model rats suffering from diabetes induced by alloxan were observed, the rats' blood sugar level above 11.1 mmol/L were chosen for observation. These rats were divided into JQJTP group, YQP group and control group. It was found that JQJTP was able to lower blood sugar, TG and MDA ($P < 0.05 - 0.001$) significantly, with a increase of the SOD/MDA, as compared with those of patients of the control groups.

Key words Jin-Qi-Jiang-Tang-Pian, blood sugar, diabetes mellitus

(Original article on Page 587)

Clinical and Experimental Studies of Effects of Huayu Decoction (化瘀汤) on Scavenging Free Radicals

Zong Ping-ping (宗平平), Yan Tian-yu (阎田玉), Gong Ming-min (龚明敏), et al
The Beijing Friendship Hospital, Beijing (100050)

Infantile pneumonia has been treated successfully with Huayu decoction (HYD) in our department for more than ten years. According to the principles of Huoxue Huayu of TCM, the composition of Huayu decoction is as follows: *Angelica sinensis*, *Paeonia lactiflora*, *Ligusticum wallichii*, *Spatholobus suberectus*, *Hirudo nipponica*, *Tabanus bivittatus*, *Paeonia suffruticosa*, *Astragalus membranaceus*. 49 cases of infantile pneumonia were treated with HYD. The activity of erythrocyte superoxide dismutases (ESOD) was measured in these patients. The results showed that the activity of ESOD reduced in the acute stage and returned to normal in convalescence. There was significant statistical difference in activity of ESOD between the patient's group. In experimental studies, the producing of free radicals was induced by inhaling ozone in mice. It was found that HYD had the effect of scavenging free radicals in these animal models. The action of anti-oxidate of HYD was also detected in vitro. The mechanism of HYD in treating infantile pneumonia might be elucidated in some respects by these clinical and experimental studies.

Key words Huayu Decoction, infantile pneumonia

(Original article on page 591)

Effects of the Jianpi Yiqi Prescription (健脾益气方) in Treating Infantile Repetitive Respiratory Infection

Li Jun-fang (李君芳), Zou Zhi-wen (邹治文)*
Capital Institute of Pediatrics, Beijing (100020)
* *Guangannmen Hospital, China Academy of TCM, Beijing*

A clinical and experimental study to evaluate effects of the Jianpi Yiqi (JPYQ, Invigorate the spleen and supplement the Qi) prescription was conducted, in contrast to 51 cases treated with transfer factor. The results showed that there were statistically significant differences between two groups for therapeutical effects ($P < 0.005$). In the experimental group, the effective rate and the total