

水飞蓟宾对 II 型糖尿病患者红细胞山梨醇含量及周围神经传导速度的影响*

第二军医大学长海医院内分泌科(上海 200433)

张家庆 毛晓明[△] 周云平

内容提要 本文报告水飞蓟宾对 14 例 II 型糖尿病(NIDDM)患者红细胞山梨醇含量及神经传导速度的影响。NIDDM 患者口服水飞蓟宾 231 mg/d 4 周后, 血糖无明显变化, 而红细胞山梨醇含量明显减少, 由 72.55 ± 21.61 降至 39.53 ± 14.94 nmol/g · Hb, $P < 0.01$ 。周围神经传导速度有一定改善, 但统计学差别不显著。本研究提示, 水飞蓟宾是一种有效的醛糖还原酶抑制剂, 有助于改善 NIDDM 患者体内多元醇代谢紊乱及防治糖尿病的一些慢性并发症。

关键词 水飞蓟宾 山梨醇 糖尿病慢性并发症 醛糖还原酶抑制剂

近年研究发现, 糖尿病慢性并发症的发生与多元醇代谢通路的异常有关。而多元醇通路的关键酶——醛糖还原酶可被高血糖激活, 致使产生的山梨醇在一些组织中大量蓄积。这是糖尿病白内障、视网膜病变、神经病变及血管病变等慢性并发症形成的主要机制之一⁽¹⁾。目前醛糖还原酶抑制剂已成为防治这些并发症的重要手段之一。国外此种抑制剂多为人工合成。国内这方面临床研究似未见报告。我们应用中药成份水飞蓟宾, 观察其对 NIDDM 患者红细胞山梨醇含量等影响, 报告如下。

资料与方法

一、临床资料 糖尿病组 NIDDM 患者 14 例, 均符合《实用内科学》诊断标准。其中男 5 例, 女 9 例; 平均年龄 58.2 岁; 糖尿病病程均 > 1 年, 平均 4.3 年。其中 6 例有手足麻木感, 3 例有下肢末梢神经痛。入院前多数患者已经胰岛素或口服磺脲类降糖药治疗。对照组 8 名, 男 3 名, 女 5 名, 平均年龄 51.3 岁。均系健康工作人员。

二、观察方法 糖尿病组入院后基本维持原用药物, 观察 1 周, 使血糖稳定。然后空腹抽血测血糖及红细胞山梨醇, 并检测右侧正中

运动、正中感觉及腓总运动神经传导速度。在维持原用降糖药的基础上, 加服水飞蓟素片, 每日 6 片(含水飞蓟宾 231 mg, 上海朝晖制药厂生产)。4 周后停药, 复查以上指标。在治疗期间, 除上述降糖药外, 未用其他药物。

三、检测项目与方法

1. 血糖 用 Backman Astra-8 自动生化分析仪测定。

2. 神经传导速度 采用日制 KOHDEN-MEB-3102 型生理记录仪测定。

3. 红细胞山梨醇含量 主要参照 Malone 等⁽²⁾方法, 用山梨醇脱氢酶, 在日立 850 型荧光分光光度计上测定 NADH 荧光强度(波长 338/460 nm, 狭缝 10/8 nm)。

结 果

一、水飞蓟宾对 NIDDM 患者红细胞山梨醇含量的影响 NIDDM 患者治前红细胞山梨醇含量较对照组明显升高, 治疗后下降, 可接近对照组。但治疗前后血糖无明显变化。见表 1。

表 1 两组血糖及红细胞山梨醇比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	例数	血糖 (mmol/L)	红细胞山梨醇 (nmol/g · Hb)
对照	8	5.05 ± 1.13	33.31 ± 7.82
糖尿病	14	8.85 ± 1.17	$72.55 \pm 21.61^*$
治后	14	8.59 ± 1.98	$39.53 \pm 14.94^{\Delta}$

注: 与对照组比* $P < 0.01$; 与治前比 $\Delta P < 0.01$

*上海市青年科学基金资助课题 Δ 现在空军南京医院

二、水飞蓟宾对 NIDDM 患者神经传导速度的影响 NIDDM 患者各种神经传导速度较对照组明显减慢, 治后较治前有所改善, 但统计学差异尚不显著。见表 2。

表 2 两组神经传导速度比较 ($\bar{x} \pm S$)

组 别	例数	神经传导速度(m/s)		
		右正中运动神经	右正中感觉神经	右腓总运动神经
对 照	8	60.31±5.32	61.94±4.22	49.54±5.62
糖 尿 病	治前 14	48.93±5.26*	46.97±6.13*	36.68±3.68*
	治后 14	52.21±4.09*	49.97±6.14*	37.74±3.11*

注: 与对照组比, * $P < 0.05$

三、水飞蓟宾对 NIDDM 患者周围神经病变症状的影响 经水飞蓟宾治疗 4 周后, 原有手足麻木感 6 例患者中, 5 例症状缓解, 1 例明显减轻。3 例有末梢神经痛的患者症状也有明显改善。

讨 论

目前国外已应用一些合成的醛糖还原酶抑制剂进行了临床实验研究, 证实它们不仅可以纠正糖尿病所造成的一些代谢紊乱, 而且可以明显改善一些组织和器官的病理改变及功能状态^(3, 4)。但因副作用大, 目前大多未批准生产。中医治疗糖尿病已有很久的历史。我们认为中医中药治疗糖尿病的机理, 不仅要从降糖作用研究, 而且要从防治慢性并发症的机理研究, 例如抑制醛糖还原酶及抑制蛋白非酶糖化等机理。而且绝大多数中药有副作用少、毒性低的优点。我们以前的工作证实水飞蓟宾在体外有较强的醛糖还原酶抑制作用⁽⁵⁾。本工作更从临床上证实它有降低 NIDDM 患者红细胞山梨醇含量的作用, 并可能改善神经并发症。

本组 NIDDM 患者经降糖治疗后, 血糖已近正常, 但其红细胞山梨醇含量仍较健康人明显升高。经水飞蓟宾治疗 4 周后, 血糖无明显变化而红细胞山梨醇含量却明显下降。因此可以认为, 水飞蓟宾降低红细胞山梨醇的作用

不是通过降血糖, 而是可能通过抑制醛糖还原酶实现的。

红细胞中山梨醇含量是否能等于神经中山梨醇含量呢? 根据文献报告和我们的动物实验研究, 认为两者有良好的相关性, 因此可以用红细胞山梨醇含量作为观察醛糖还原酶抑制剂疗效的指标。但是红细胞中山梨醇即使接近正常, 晶体和神经中的山梨醇仍可高出正常许多倍, 可能因这些组织中代谢不如红细胞那样迅速。不过作为临床研究还是要采用红细胞作指标, 因为容易得到。

本组 NIDDM 患者的神经传导速度较对照组明显减慢, 说明已有神经病变。水飞蓟宾可改善神经传导速度, 但统计学上差异显著。不过临床症状及红细胞山梨醇却有好转。其原因可能是: 上述的神经中山梨醇含量并未恢复正常; 病程长, 神经组织的结构已遭破坏, 很难恢复; 本组病例年龄偏大、病程较长, 而用药仅 4 周。因此我们主张对糖尿病患者应尽早、长期地应用毒性低的醛糖还原酶抑制剂, 以防治糖尿病的慢性并发症。中药在这方面是大有前途的。

参 考 文 献

1. Greene DA. Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987; 316: 599.
2. Malone JJ, et al. Red cell sorbitol, an indicator of diabetic control. *Diabetes* 1980; 29: 861.
3. Sima AAF, et al. Regeneration and repair of myelinated fibers in sural nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil. *N Engl J Med* 1988; 319: 548.
4. Boulton AJM, et al. The efficacy and safety of the aldose reductase inhibitor tolrestat in the treatment of chronic sensori motor diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1989; 32: 469 A.
5. 张家庆, 等. 部分中药或其成分对大鼠晶体醛糖还原酶的抑制作用. *中国中药杂志* 1989; 4: 577.

· 本刊启事 ·

自 1994 年起, 本刊对来稿的回执处理将有所变动。凡投至本刊的稿件, 若在 3 个月内未收到回执, 可另投他刊。

Inductive Differentiation Effect of Ginsenosides on Human Acute Non-lymphocytic Leukemic Cells in 58 Patients

Yi Rong-lin (易永林), Li Wei (李 薇), Hao Xiu-zhi (郝秀智)
*First Teaching Hospital, Norman Bathune Medical University
of Medical Sciences, Changchun (130021)*

Ginsenosides are the main active component of *Panax ginseng*. It has been shown that ginsenosides have antineoplastic, antiaging, immunologic function enhancing and other pharmacological actions. In this article, result of experimental studies showed ginsenosides extracted from stem and leaf of *Panax ginseng* (GSL) has inductive differentiation effect on all types of acute non-lymphocytic leukemia cells in primary culture. The effect on M₅, M₄ was most potent, followed by M₁, M₂ and the least, on M₃. Through analysis, it was considered that the inductive differentiation effect of ginsenosides might be due to the comprehensive effect of increasing intracellular cAMP and inducing interferon. Since GSL have some other important actions, therefore, if it could be used as a differentiation inducer in clinical practice or combined with other antineoplastic drugs, it would show co-antineoplastic actions in many aspect.

Key word ginsenosides, acute non-lymphocytic leukemia, inductive differentiation, primary culture

(Original article on page 722)

Effects of Silybin on Red Blood Cell Sorbitol and Nerve Conduction Velocity in Diabetic Patients

Zhang Jia-qing (张家庆), Mao Xiao-ming (毛晓明), Zhou Yun-ping (周云平)
Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai (200433)

The effects of silybin on red blood cell (RBC) sorbitol and nerve conduction velocity in 14 non-insulin dependent diabetic patients (female 9, male 5; average age 58.2 years) were reported. Their RBC sorbitol levels averaged 72.55 ± 21.61 nmol/g.Hb, a value almost two times of non-diabetic controls (33.31 ± 7.82 nmol/g.Hb). After 4 weeks of silybin (231mg/d) therapy, RBC sorbitol dropped to 39.53 ± 14.94 nmol/g.Hb, a highly significant reduction than that before silybin therapy. Silybin treatment had no effect on fasting blood glucose. In addition, silybin treatment slightly improved nerve conduction velocity, but statistically not significant. This report suggests that silybin may be a potent aldose reductase inhibitor, and valuable in the prophylaxis and treatment of diabetic complications.

Key word silybin, sorbitol, aldose reductase inhibitor

(Original article on page 725)

Effects of Guan-Mai-Shu (冠脉舒) on Tissue-Type Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor in the Plasma of Patients with Coronary Heart Disease

Xiong Xiao-zhong (熊小忠), Mo Shu-song (莫树松), et al
The Second Teaching Hospital, Hunan Medical University, Changsha (410011)