

· 临床论著 ·

中药仙贞片对气阴两虚肾虚血瘀型糖尿病患者红细胞膜 Na^+-K^+ -ATP 酶等的影响

潘明政¹ 郭赛珊¹ 梁晓春¹ 陈祥银² 西品香² 王春定¹ 田国庆¹ 张克俭¹ 申涛¹

内容提要 目的：为探讨中药仙贞片改善糖尿病患者 Na^+-K^+ -ATP 酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性的作用。方法：观察 72 例气阴两虚、肾虚血瘀非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM) 患者(中药仙贞片组)治疗前后 Na^+-K^+ -ATP 酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶、全血粘度、血糖及临床症状等的变化。结果：治疗组(中药仙贞片组)疗后 Na^+-K^+ -ATP 酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性升高，有显著性意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)，全血粘度和临床症状有一定程度的改善，降低血糖的总有效率为空腹血糖 (FBG) 77.8%、餐后 2 h 血糖 (2°PBG) 69.4%；而对照组(安慰剂组)全血粘度及临床症状无显著改善，降低血糖的总有效率为 FBG 41.7%、2°PGB 38.9%。结论：仙贞片具有改善患者 Na^+-K^+ -ATP 酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性，改善全血粘度，降低血糖及改善临床症状等作用，为仙贞片治疗气阴两虚、肾虚血瘀 NIDDM 患者提供实验依据。

关键词 糖尿病 非胰岛素依赖型 红细胞膜 Na^+-K^+ -ATP 酶 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶 全血粘度

Effect of Xianzhen Tablet on Na^+-K^+ -ATPase, $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATPase, of Red Blood Cell Membrane in Patients with Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus PAN Ming-zheng, GUO Sai-shan, LIANG Xiao-chun, et al Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing (100730)

Objective: To assess the effect of Xianzhen tablet in treating non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). **Methods:** Seventy-two cases of NIDDM patients with deficiency of both Qi and Yin, deficiency of the Kidney and blood stasis were selected, and the effects of treatment on Na^+-K^+ -ATPase, $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATPase, whole blood viscosity, blood sugar and clinical symptoms were observed. **Results:** After treatment, the treated group showed increased activities that were statistically significant of Na^+-K^+ -ATPase and $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATPase ($P < 0.01$, $P < 0.02$). The whole blood viscosity and symptoms showed improvement to an extent and the total effective rate of blood sugar lowering were as follows: fasting blood glucose (FBG) 77.8%, 2hr. postprandial plasma blood glucose (2hr. postprandial PBG) 69.4%. Whereas, the placebo group showed no marked improvement in either whole blood viscosity or symptoms and the total effective rate of blood sugar lowering were FBG 41.7%, 2hr. postprandial PBG 38.9%. **Conclusion:** Xianzhen tablet is effective in improving the activities of Na^+-K^+ -ATPase and $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATPase, as well as the whole blood viscosity, blood sugar lowering and in improving clinical symptoms, it could treat effectively NIDDM patients with deficiency of both Qi and Yin, deficiency of the Kidney and blood stasis.

Key words diabetes mellitus, non-insulin dependent, red blood cell membrane, Na^+-K^+ -ATPase, $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATPase, whole blood viscosity

1. 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院中医科
(北京 100730); 2. 中国医学科学院中国协和医科大学基础医学研究所病理生理研究室

近年来的研究发现，糖尿病患者红细胞膜 Na^+-K^+ -ATP 酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性的减低在其

慢性并发症的形成中起一定作用。因此，改善这两种酶的活性对糖尿病及其慢性并发症的防治有积极意义。本研究观察了益气养阴、补肾活血中药仙贞片对气阴两虚、肾虚血瘀非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)患者红细胞膜 Na^+-K^+ -ATP酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP酶活性、全血粘度、血糖及血脂等的影响，探讨具有改善这两种酶活性的中药制剂。

临床资料

72例气阴两虚、肾虚血瘀NIDDM患者均为北京协和医院门诊患者，均符合1980年WHO糖尿病的诊断标准⁽¹⁾及血瘀证研究国际会议制定的血瘀证诊断标准⁽²⁾，糖尿病眼底病变按1983年我国制定的糖尿病眼底病变的分期标准⁽¹⁾。中医辨证标准为具有气阴两虚、肾虚血瘀证的症状：口干多饮，倦怠乏力，自汗，盗汗，大使秘结，腰酸腰痛，跟膝酸痛，肢麻肢痛，胸前疼痛，舌暗瘀斑等。其中腰酸腰痛，跟膝酸痛二者必有其一，舌暗或舌有瘀斑为必有症状。72例患者中男28例，女44例，年龄39~70岁(58.0±8.7岁， $\bar{x}\pm s$ ，下同)，病程1~26年(7.8±5.7年)，体重指数19.7~28.9(24.2±2.4)。所有患者心、肺、肝、肾等功能均正常。采用配对随机分组法，即按性别相同，年龄差不大于10岁，病程差不大于5年的标准进行配对，随机分治疗组与对照组各36例。两组单纯饮食控制者分别为3例、6例，口服降糖药并饮食控制者33例、28例，应用胰岛素者0例、2例，合并眼底并发症者10例、13例，合并冠心病者4例、1例，糖尿病外周神经病变者2例、4例，糖尿病肾病者1例、0例。两组患者年龄(分别为58.2±8.9岁，57.8±8.7岁)、病程(7.7±5.5年，7.9±5.9年)、体重指数(23.9±2.3，24.5±2.5)、治疗前空腹血糖(9.7±2.7 mmol/L，9.2±3.0 mmol/L)及血糖分布情况等方面经齐同性检验无显著性差别，具有可比性。

健康人40名均系本院体检健康职工(含离退休人员)，男女各20名，年龄40~70岁(55.1±8.0岁)，体重指数18.7~29.4(23.8±2.4)。健康人和病例组的年龄、性别、体重指数等经齐同性检验无显著差别，具有可比性。病情轻重程度的判定标准：眼底病变按其分期数计分，两只眼病变程度不同时按病变程度重者计分。症状以有或无两个层次判断。

治疗方法

受试者自进入观察组后停用一切中药4周，保持

原来的饮食控制及降糖药物的用法、用量，于第2~3周之间测定空腹血糖1次，第4周末测定各项指标，之后开始单盲给药，治疗组给予仙贞片，对照组给予安慰剂片，治疗结束时再一次分别测定各项指标。

1 给药方法 仙贞片(北京东升制药厂制作)主要药物及用量比例：黄芪15、丹参10、生地12、女贞子15、仙灵脾10、菟丝子15、枸杞子15、决明子15、知母12、黄连10、黄芩10、水蛭10等，每片含生药1.0 g，每次服10片，每日3次于饭后0.5 h服用。安慰剂(北京东升制药厂制)用赋型剂淀粉制成，每片含淀粉0.75 g，每次服3片，每日3次于饭后0.5 h服用。治疗组及对照组疗程均为8周。

观察项目

2.1 红细胞膜 Na^+-K^+ -ATP酶活性测定 (1)红细胞膜的制备：参照潘华珍等人的方法⁽³⁾分离肘静脉血红细胞，洗涤3次后加破膜液，以12000 rpm离心10 min，洗涤后得到乳白色细胞膜，用少量破膜液悬浮备用。(2)定蛋白：将红细胞膜悬液以改良的Lowry法定蛋白，将浓度调至1 mg/ml备用。(3)酶活性测定：反应体系为30 mmol/L ATP· Na^+ 0.1 ml，基质液为0.8~0.9 ml 20 μg/20 ml的膜蛋白，参照管加入20 mmol/L的Ouabain 0.1 ml以5 mmol/L的 NaH_2PO_4 为标准，37°C温育20 min，加入终止液2.5 ml，以721型分光光度计比色，结果以 $\mu\text{mol Pi}^{-1} \cdot \text{mg 膜蛋白}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 表示。

2.2 红细胞膜 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP酶活性测定 方法同 Na^+-K^+ -ATP酶，只是测定过程中试剂以30 mmol/L ATP·Tris换30 mmol/L ATP· Na^+ 。

2.3 全血粘度的测定 采用日产锥板式回旋粘度计(BIORHEOLIZER BRL-500)，由本科血液流变学实验室测定。

2.4 空腹血糖(FBG)及餐后2 h血糖(2^hPBG) 采用葡萄糖氧化酶法，胆固醇(TC)，甘油三脂(TG)采用酶学法测定，均由本院生化室测定。

3 数据处理 计量资料均用平均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，显著性检验为t检验(方差不齐时用t检验)，计数资料直接用个数及百分率表示，显著性检验用 χ^2 检验及U检验。上述数据处理均用本院实验数据处理系统FOX Base软件系统。

结 果

1 疗效评定标准 (1)血糖下降程度的疗效判断标准：参照卫生部药政局的糖尿病疗效判定标准

(1988年), FBG 降至 7.2 mmol/L 以下, 2°PBG 降至 8.3 mmol/L 以下, 或血糖较治疗前下降30%以上为显效; FBG 降至 $7.2\sim8.3 \text{ mmol/L}$, 2°PBG 降至 $8.3\sim10.0 \text{ mmol/L}$, 或血糖较治疗前下降10%~29%者为有效; 经治疗1个疗程后血糖下降未达有效标准者为无效。(2)临床症状的疗效判定标准: 采用症状消失的百分率表示。

2 仙贞片对血糖的影响 FBG: 治疗组治疗后($8.4\pm1.9 \text{ mmol/L}$)较治疗前($9.7\pm2.7 \text{ mmol/L}$)降低, 有非常显著性差异($P<0.001$); 对照组治疗后($8.9\pm3.0 \text{ mmol/L}$)较治疗前($9.2\pm3.0 \text{ mmol/L}$)略有降低, 但无统计学意义, 两组间比较差异显著($P<0.05$)。 2°PBG : 治疗组治疗后($12.2\pm3.7 \text{ mmol/L}$)较治疗前($13.7\pm4.3 \text{ mmol/L}$)降低, 有显著性差异($P<0.01$); 对照组治疗后($13.9\pm4.9 \text{ mmol/L}$)较治疗前($12.5\pm4.8 \text{ mmol/L}$)反而升高, 但无统计学意义, 两组间比较有显著性差异($P<$

0.01)。

FBG治疗组显效15例(41.7%), 有效13例(36.1%), 无效8例(22.2%), 总有效率77.8%; 对照组显效8例(22.2%), 有效7例(19.4%), 无效11例(30.6%), 总有效率41.7%; 两组显效率和总有效率比较均有显著性差异($P<0.05$, $P<0.001$)。 2°PBG 治疗组显效15例(41.7%), 有效10例(27.8%), 无效11例(30.6%), 总有效率为69.4%; 对照组显效7例(19.4%), 有效7例(19.4%), 无效22例(61.2%), 总有效率38.9%; 两组显效率和总有效率比较均有显著性差异($P<0.05$, $P<0.01$)。

3 仙贞片对临床症状的改善 见表1。治疗组疗后气阴两虚、肾虚血瘀证的症状多有明显改善, 尤其口干多饮, 盗汗, 腰酸腰痛, 肢麻肢痛和舌暗瘀斑等症状改善较为显著; 而对照组症状改善不明显。两组的有效率比较, 有显著性差异。

表1 仙贞片对临床症状的影响 (例(%))

组别	口干多饮	倦怠乏力	自汗	盗汗	大便秘结	腰酸腰痛	跟膝酸痛	肢麻肢痛	胸前疼痛	舌暗瘀斑
疗 前	14	32	22	20	20	33	17	31	17	36
治疗 疗 后	7	21	20	7	6	22	6	16	10	25
症 状 消 失	7(50)*△△	11(34)**	2(9)	13(65)**△△	14(70)**	11(33)**△	11(65)**	15(48)**△△	7(41)*	11(31)**△△
疗 前	13	35	26	18	15	33	16	32	13	35
对 照 疗 后	14	30	26	17	10	28	8	27	5	35
症 状 消 失	-1(0)	5(14)	0(0)	1(6)	5(33)	5(15)	8(50)*	5(16)	8(62)*	0(0)

注: 与本组疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与对照组比较, △ $P<0.05$, △△ $P<0.01$

4 仙贞片对 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP 酶}$ 、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP 酶}$ 的影响 见表2。 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP 酶}$ 活性治疗组疗后较疗前升高($P<0.01$); 与对照组治疗前后差值比较差异非常显著($P<0.001$)。 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP 酶}$ 活性治疗组疗后较疗前升高($P<0.05$), 但与对照组比较无统计学意义。治疗组疗后 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP 酶}$ 、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP 酶}$ 活性仍低于健康对照组($P<0.001$)。

表2 仙贞片对 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP 酶}$ 、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP 酶}$ 的影响 ($\mu\text{mol Pi}^{-1} \cdot \text{mg 膜蛋白}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, $\bar{x}\pm s$)

组 别	$\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP 酶}$	$\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP 酶}$
治 疗 疗 前	$0.26\pm0.38(36)\Delta$	$0.28\pm0.15(13)\Delta$
疗 后	$0.34\pm0.15(36)**\Delta\Delta$	$0.41\pm0.20(13)*\Delta$
对 照 疗 前	$0.38\pm0.17(36)$	$0.39\pm0.17(13)$
疗 后	$0.34\pm0.14(36)$	$0.42\pm0.14(13)$
健 康 人	$0.45\pm0.11(40)$	$0.70\pm0.16(20)$

注: 与本组疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与对照组治疗前后差值比较, △ $P<0.001$; 与健康人组比较, ▲ $P<0.001$; ()内为例数

5 仙贞片对全血粘度的影响 见表3。低切变率时的全血粘度治疗组疗后较疗前降低($P<0.001$); 与对照组疗后比较有非常显著的差异($P<0.01$)。中、高切变率时的全血粘度治疗前后两组比较均无显著差异。

表3 仙贞片对全血粘度的影响 (cp, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	低切变率	中切变率	高切变率
治疗 疗 前	36	14.9 ± 3.3	5.49 ± 0.80	4.37 ± 0.58
疗 后	36	$12.3\pm2.6*\Delta$	5.34 ± 0.92	4.22 ± 0.49
对 照 疗 前	36	14.0 ± 2.5	5.46 ± 0.58	4.31 ± 0.41
疗 后	36	14.3 ± 3.6	5.46 ± 0.77	4.28 ± 0.47

注: 与本组疗前比较, * $P<0.001$; 与对照组疗后比较, △ $P<0.01$

6 仙贞片对血脂的影响 TC治疗组疗后($197\pm40 \text{ mg\%}$)较疗前($208\pm44 \text{ mg\%}$)有所降低, 经统计学处理有显著性差异($P<0.05$), 对照组疗后($204\pm47 \text{ mg\%}$)较疗前($208\pm45 \text{ mg\%}$)略有降低,

但无统计学意义，两组间疗效亦无统计学意义。TG治疗组及对照组疗后分别为 153 ± 69 mg%， 203 ± 133 mg%，较疗前(分别为 137 ± 71 mg%， 179 ± 150 mg%)均有升高且有显著性差异($P<0.05$, $P<0.01$)，但两组间比较无显著性差别。

7 仙贞片的不良反应 所有患者服药期间无不不良反应发生，治疗前后肝肾功能正常，其远期不良反应有待进一步观察。

讨 论

Na^+-K^+ -ATP酶和 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP酶是镶嵌在细胞膜脂质双分子层中的一种特殊蛋白质，其活性分别与细胞能量代谢、生理过程的信息传导及细胞的寿命有密切的关系⁽⁴⁾，文献报道 NIDDM 患者红细胞膜 Na^+-K^+ -ATP酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP酶活性降低，推测与蛋白质的非酶促糖基化反应及肌醇代谢和蛋白激酶 C(PK-C)调节功能异常有关。

糖尿病患者红细胞膜这两种酶活性降低，则主动转运 Na^+ 、 Ca^{2+} 到细胞外的能力降低，导致细胞内这两种离子滞留，水含量增高，细胞膜张力增大，使红细胞的变形性及膜的流动性减小，红细胞对氧的释放量下降，全血粘度增高⁽⁵⁾，直接影响到毛细血管的血液循环以及组织细胞氧的供给，致使血流瘀滞，组织损伤，发生微血管并发症。治疗组疗后 Na^+-K^+ -ATP酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP酶活性升高，有利于机体细胞结构和功能的恢复及全血粘度趋于正常，提示补肾活血中药仙贞片可能在一定程度上具有防治糖尿病微血管病变的作用。

探讨仙贞片升高 Na^+-K^+ -ATP酶及 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP酶活性的机制，治疗组疗后血糖下降，但与两种酶之间均无相关性。提示血糖下降不是酶活性升高的直接原因。

经用仙贞片治疗后，随着低切变率全血粘度的降低，这两种酶的活性也同时得到了一定程度的改善。全血粘度的降低是否系这两种酶活性改善的直接原因尚待于进一步的探讨。

治疗组疗后全血粘度中低切变率显著降低，肢麻肢痛及舌暗瘀斑等均有改善，说明仙贞片有改善血瘀证的作用。其一是因为改善了两种酶的活性，从而降低全血粘度。另外方中黄芪、丹参可促进血液循环，改善微循环状态^(6, 7)。水蛭凉血破瘀，通经活络；有抑制血液凝固，扩张血管，促进血液循环等作用⁽⁸⁾。这些都是本方改善血瘀征象的理论依据。

治疗组疗后FBG、2^hPBG均显著下降，与既往

研究中仙贞片的降糖效果相似⁽⁹⁾；但 TC、TG 与对照组比较无显著改善。已知仙贞片能改善红细胞膜 Na^+-K^+ -ATP酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP酶活性，从而维持细胞膜内外离子浓度梯度，使葡萄糖主动转移到细胞内供利用，故使血糖降低；另外仙贞片中黄芪、生地、黄连、知母等都是治疗消渴(主要指糖尿病)的常用药物，现代研究认为^(10, 11)，这些药对实验性高血糖鼠具有降血糖作用，说明仙贞片的降血糖作用是有其理论基础的。

糖尿病的病机特点是阴虚燥热，日久阴损及阳，久病入络，多见气阴两虚，肾虚血瘀之证。仙贞片中黄芪、生地益气养阴，补肺胃之虚，兼以滋肾；配知母、黄芩、黄连益阴清火，防燥热亢盛；女贞子、枸杞子滋补真阴，壮水之主；仙灵脾、菟丝子补益肾气，阳中求阴；水蛭凉血逐瘀，通经活络，既防久病入络，又治消渴血瘀，且脉络得通，诸药畅达，气血调和，阴平阳秘，故能收效。

总之，仙贞片能够改善 NIDDM 患者的气阴两虚、肾虚血瘀证候，提高其 Na^+-K^+ -ATP酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATP酶的活性，降低血糖和全血粘度，且无不良反应，因此，对防治糖尿病微血管并发症等有积极意义。

参 考 文 献

- 钟学礼. 临床糖尿病学. 第1版. 上海：上海科学技术出版社，1991：262.
- 血瘀证研究国际会议. 血瘀证诊断参考标准. 中西医结合杂志 1989; 9(2)：111.
- 张之南，殷德厚. 贫血. 第1版. 重庆：科技文献出版社重庆分社，1989：364—369.
- Douglas AG, Sarah AL, Anders AF Sima. Are disturbance of sorbitol phospho inositide, and Na^+-K^+ -ATPase regulation involved in pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetes 1988; 37：688.
- 蒋国彦. 实用糖尿病学. 第1版. 北京：人民卫生出版社，1992：216—219.
- 金惠铭，陈达信，阎友珍，等. 丹参素对微循环障碍家兔微血管和血浆乳酸含量的影响. 中西医结合杂志 1985; 5(5)：270—272.
- 朱伯卿，戴瑞鸿，查娟娟，等. 气血相关理论的研究：补气药治疗气虚血瘀心力衰竭. 中西医结合杂志 1986; 6(2)：75—77.
- 江苏新医学院. 中药大辞典. 第1版. 上海：上海人民出版社，1986：518.
- 郭赛珊，陈玉碧，梁晓春，等. 仙贞片对肾虚血瘀 NIDDM 患者红细胞 SOD、LPO、血糖及血脂等的影响. 中医杂志 1995; 36(5)：291—293.
- 陈其明，谢明智. 黄连及小檗碱降血糖作用的研究. 药学学报 1986; 21(6)：401.
- 林丹红. 台湾地区糖尿病的研究概况. 福建中医药 1990; 21(4)：51—52.

(收稿：1996-07-09 修回：1996-09-12)