

· 综述 ·

胰岛素抵抗的中医研究进展

谢庆成¹ 随子云¹ 张文高²

胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR) 是指靶组织对胰岛素 (Ins) 的敏感性和 (或) 反应性降低, 使正常或超过正常水平的 Ins 只能产生低于正常的生理效应, 临床上常出现继发性高胰岛素血症。IR 一直是近年医学界的研究热点之一, 现已证实, 它不仅与糖尿病密切相关, 而且还是糖耐量减低 (IGT)、肥胖症、高血压病、动脉粥样硬化 (AS)、冠心病和脑血管病等多种疾病的共同危险因素, 但迄今为止, IR 产生的机理仍未完全阐明, 一般认为系遗传因素与环境因素共同作用的结果, 按其产生环节可人为地分为受体前抵抗、受体水平抵抗和受体后抵抗三类⁽¹⁾, 其中以后两者尤为重要。由于 IR 参与了众多疾病的形成, 并为机体带来了极为严重的损害, 因此, 寻找能使 IR 逆转的药物与方法已成为当代医学的迫切要求, 本文就近年中医有关研究概述如下。

中医辨证与 IR

陆灏等⁽²⁾对 84 例 2 型糖尿病患者进行了辨证分型, 发现各型患者均存在不同程度的 IR, 并呈阴虚热盛、气阴两虚、阴阳两虚逐渐加重的趋势。在气阴两虚型中, 兼燥热偏盛者的 IR 较非燥热偏盛者更为明显, 认为燥热偏盛可能与 IR 有一定的联系。而在黎学松⁽³⁾的研究中却发现 2 型糖尿病阴阳两虚型的 IR 较其他两型为低, 认为可能是疾病晚期, 胰岛 β 细胞数目减少或结构破坏, 分泌功能衰竭而导致 Ins 分泌减少所引起。周国英等⁽⁴⁾观察发现 2 型糖尿病气阴两虚证患者与健康人比较存在明显的 IR, 而兼血瘀证者 IR 更为严重。蒋卫民等⁽⁵⁾观察了高血压病辨证分型与 IR 的关系, 发现肝火亢盛、阴虚阳亢两证型各时点 Ins 及服糖后 1h、2h 血糖明显升高, 胰岛素敏感指数 (IAI) 明显降低, 而阴阳两虚、痰湿壅盛两型除后者服糖后 1h 血糖、Ins 有显著升高外, 其余指标与正常组比较差异均无显著性, 提示高血压病 IR 的证候特点为肝火亢盛、阴虚阳亢, 似与高血压病 IR 患者多有交感神经活性增高的特点相一致。另外, 也有研究⁽⁶⁾表明, 高血压病各证型中除肝火亢盛外, 均存在 IR, 其中以阴虚阳亢和痰湿壅盛两型最为明显, 认为肝火亢盛型的代

谢亢盛与细胞对 Ins 的敏感性增高有关, 而阴虚阳亢之能量代谢亢进, 则是通过增加 Ins 分泌量来实现的。于顾然等⁽⁷⁾研究了冠心病中医证型与 IR 的关系, 发现各证型间存在明显的差异, 在实证 (包括心血瘀阻、痰浊壅塞和阴寒凝滞证) 中均有明显的 IR, 且伴有显著的脂质代谢异常, 其中以痰浊壅塞和心血瘀阻证最为严重, 在虚证中, 除气阴两虚证外, 心肾阴虚和阳气虚衰证亦存在明显的 IR, 且阳气虚衰证伴有高胰岛素血症, 而心肾阴虚证则伴有血糖增高。孙刚等⁽⁸⁾对 61 例住院患者的研究表明, 痰浊证型存在明显的 IR, 其 Ins 敏感性仅为正常对照组的 33%, 而非痰浊证型的空腹血浆胰岛素 (FINS) 亦有增高, 但明显低于痰浊证型组, Ins 敏感性可达正常对照组的 64%。从以上的各项研究中可以看出, IR 与中医证型间存在着一定的联系, 并有望为某些疾病的中医辨证分型提供客观依据, 但在上述研究中也存在一些不同的结果, 可能与病例选择、样本大小、观察方法及辨证标准掌握的不同有关。对于 IR 在中医辨证中的地位及二者之间的关系有待今后进一步深入探讨。

中医药治疗改善 IR 的实验研究

1 单味药、有效成分及其制剂的研究 高从容等⁽⁹⁾对高脂饮食造成的大鼠 IR 模型, 用黄连素每天 100mg/kg 灌胃, 连续 1 个月, 有与二甲双胍相似的增加 Ins 敏感性的作用, 可使肝糖原合成增加, 但对空腹血糖 (FPG)、FINS、血脂及肌肉中甘油三酯 (TG) 无明显影响。提示黄连素对 IR 的改善主要是通过葡萄糖代谢的非氧化途径, 而不是继发于血糖和 Ins 浓度的改变。王佳珍等⁽¹⁰⁾的研究发现, 月见草油每天 23mg/100g 灌胃, 连续 30 天, 可使四氧嘧啶所致糖尿病大鼠 (具有严重的 IR) 的稳态 Ins 水平显著下降, 而稳态葡萄糖浓度无明显变化, 提示两药能提高体内葡萄糖的利用, 改善大鼠的 IR。在鲁瑾等⁽¹¹⁾的研究中, 预先灌服黄芪煎剂 1 周, 可使肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 所致 IR 大鼠的 Ins 敏感性 K 值明显升高, 高胰岛素血症及降低的组织糖原得以改善, 并降低拮抗 Ins 作用的胰高血糖素及促肾上腺皮质激素水平。提示黄芪对外源性 TNF-α 所致 IR 有明显的预防作用, 机制可能与降低血中拮抗激素水平和增加组织糖原合成有关。尹

1. 河北省清河县第二医院 (河北 054800) 2. 山东中医药大学

义存等^[12]对高脂饮食诱发 IR 大鼠,用水飞蓟宾灌胃治疗 3 周,Ins 敏感性改善,组织糖原含量明显增加,提示水飞蓟宾可改善高脂饮食大鼠的 IR,其机制可能与促进糖原合成有关。另有研究^[13]表明,大黄治疗可使 2 型糖尿病大鼠的 FINS 水平回降,而红细胞 Ins 受体最大结合力提高。

2 复方研究 熊曼琪等^[14]对链脲佐菌素注射和高热量饲料喂养所致的 2 型糖尿病大鼠用加味桃核承气汤(由黄芪、大黄、桃仁、桂枝、芒硝、生地等组成)12.5mg(含生药 3g/ml)/kg 灌服,可明显降低大鼠的 FPG、FINS、摄食量和饮水量,提高 Ins 敏感性,使大鼠显著减少的肝细胞膜 Ins 受体释放量明显增加,并提高基础和 Ins 刺激的大鼠脂肪细胞葡萄糖氧化能力,疗效与美吡达相似,但尚不能使上述指标达正常水平。结果表明,本汤剂在降糖和改善高胰岛素血症的同时,能提高 2 型糖尿病大鼠靶细胞对 Ins 的敏感性和反应性,即可使受体和受体后 IR 减轻,但不能使之完全逆转。薛军等^[15]的研究发现,糖尿病大鼠合并心肌缺血时,血浆 Ins 水平明显升高,用开心胶囊(由西洋参、香附、苍术、川芎、山柰、五灵脂、蒲黄、神曲、山楂制成胶囊,每粒含生药 0.45g)15g/kg 灌胃治疗,可降低大鼠血浆 Ins 水平,有较好的改善心肌缺血的作用。认为开心胶囊对糖尿病合并心肌缺血大鼠的作用可能是改善脂质代谢和 IR,增强 Ins 效应的结果。李怡等^[16]观察发现高剂量糖肾胶囊(含人参、大黄、猪苓、黄连)对 IR 伴高血压模型大鼠虽不能降低收缩压,但可改善其 IR 状态,其机制可能与改善骨骼肌纤维组成成分,使骨骼肌葡萄糖摄取率增加有关^[17]。

3 针刺研究 许能贵等^[18]研究了针刺对自发性高血压大鼠(SHR)血压及 IR 的影响,结果发现,针刺心经(取神门、阴郄及灵道)和肺经(取太渊、经渠及列缺)均具有降压作用,并能提高心房肽水平,前者尚能降低血 Ins 和 C-肽(C-P)水平,增加 C-P/Ins 比值,但对 Ins 抗体无明显影响。提示针刺心经能改善 SHR 所存在的 IR,而且这也可能是其产生降压效应的机制之一。

2 型糖尿病 IR 的中医药治疗

朱章志等^[19]用三黄降糖方(即加味桃核承气汤,由大黄、桃仁、桂枝、芒硝、甘草、玄参、生地、麦冬、黄芪组成)治疗气阴两虚和阴虚热盛型的 2 型糖尿病患者 53 例,结果改善外周 IR 的总有效率为 79.2%,其中逆转率为 26.4%,降糖的总有效率为 80.1%,疗效与美吡达相当,但中药组的气虚证候及血瘀征象的改善较为明显。冯世良等^[20]在饮食疗法及运动疗法基础上,

应用世良降糖散(由穿心莲、天花粉、西洋参、藏红花、黄芪、山药、枸杞子、生地、葛根、麦冬、虎杖、人参、番石榴等组成)治疗 2 型糖尿病患者 11 例,结果服药 4 周后,Ins 敏感性显著增加,FINS 虽有下降,但无显著差异,提示该方能改善 2 型糖尿病患者的 IR。李建夫等^[21]对符合气阴两虚型的 18 例有外周 IR 的继发性磺脲类失效之糖尿病患者,在原饮食疗法和原降糖药(优降糖)基础上加服补气养阴中药散剂(黄芪 5g 人参 0.5g 白术 2g 生地 3g 枸杞子 5g 黄连 0.5g),每次餐前 16g,每天 3 次,治疗 12 周后,FPG、FINS 均明显下降。提示此中药对外周 IR 有一定程度的改善作用。杨凯杰等^[22]应用蝮蛇抗栓酶治疗具有 IR 的 2 型糖尿病患者 24 例,结果 FPG、FINS 均显著下降,C-P 变化与 FINS 有一致性。表明蝮蛇抗栓酶对于治疗糖尿病及改善 IR 具有较好的疗效。

胰岛素抵抗综合征的治疗

1 专方专药 梁兴伦等^[23]对中医辨证属肝火亢盛、痰瘀互结型的 33 例胰岛素抵抗综合征患者给予四安胶囊(含黄连、水蛭、夏枯草等)口服,每次 4 粒,每天 3 次,治疗 4 周可显著降低患者的肝火亢盛、痰瘀互结型证候积分,改善相关临床症状,降低血压,与巯甲丙脯酸降压疗效相当,明显降低血糖和 Ins 水平,调整脂质比例,作用优于巯甲丙脯酸。提示四安胶囊治疗本综合征可从根本上改善 IR,纠正继之发生的多种代谢紊乱,具有很好的应用前景。

2 中西医结合治疗 徐云生等^[24]以滋肾平肝、健脾益气、化痰行瘀之法,自拟调平方加减(川牛膝、女贞子、制何首乌、钩藤、党参、茯苓、泽泻、葛根、丹参、山楂、草决明、陈皮),并给予巯甲丙脯酸 12.5mg,每天 3 次口服,共治疗胰岛素抵抗综合征患者 30 例,结果除血压明显降低外,FPG、FINS、IAI、总胆固醇(TC)、TG 等指标亦得以明显改善,疗效明显优于单纯服用巯甲丙脯酸组。陆智慧等^[25]采用益气养阴、活血化瘀、清热解毒之中药(天麻、决明子、炒白术、黄柏、丹参、生地、生大黄、黄连、鬼箭羽、黄芪、炒山楂),配合低脂饮食,口服硝苯地平、美迪康、舒降之等治疗胰岛素抵抗综合征患者 34 例,结果显效率为 61.6%,总有效率为 97.1%,血压、FPG、FINS、TC、TG 均明显下降,疗效优于单纯西药组。

综上所述,中医对 IR 的研究已涉及到 2 型糖尿病、高血压病和冠心病等多个病种,其中尤以前者研究较多,从目前的资料来看,IR 与中医证型间可能存在一定的联系,若进一步结合其他指标,有望为中医辨证分型提供更为客观的依据。在改善 IR 方面,黄连素、

黄芪、水飞蓟宾、大黄、月见草油、加味桃核承气汤、开心胶囊及针刺等治疗均有一定作用,临床上用中药及中西医结合的方法治疗 2 型糖尿病的 IR 和胰岛素抵抗综合征也取得了肯定的疗效,并显示出较单用西药更大的优越性。但在当前的研究中也存在不少问题:(1)IR 与中医证型的关系研究结论不统一,尚须进一步明确(2)有关药物或针刺作用的机制研究不够深入,对具体作用环节(受体前、受体水平或受体后)或途径的研究不多(3)临床缺乏大样本及关于远期疗效和预后的追踪观察。今后应加强 IR 与辨证论治的研究,明确证型与 IR 关系,同时,运用各种实验手段合理地进行改善 IR 的药物筛选,并深入探讨其作用机制,充分发挥中医整体综合治疗的优势,加大临床研究力度,尤其是心脑血管病方面,开展大样本的药物或非药物干预对改善 IR 远期疗效及其预后的观察。相信随着对 IR 研究的深入,中医药在本领域内的前景会更加广阔。

参 考 文 献

1. 李秀钧. 代谢相关疾病(胰岛素抵抗综合征)防治新进展. 医师进修杂志 1998;21(5):235—237.
2. 陆 灏,丁学屏,蔡 淦. 84 例 NIDDM 辨证分型与 IR Glucagon 的关系. 辽宁中医杂志 1998;25(9):387—389.
3. 黎雪松,岑永庄,梁干雄,等. 2 型糖尿病中医分型与胰岛素抵抗相关性分析. 辽宁中医杂志 1998;25(8):345.
4. 周国英,武雪萍,衡先培,等. 2 型糖尿病气阴两虚证与胰岛素抵抗的相关性研究. 福建中医药 2000;31(2):7—8.
5. 蒋卫民,唐蜀华,陈晓虎. 高血压病辨证分型与胰岛素抵抗关系的初步研究. 中国中医基础医学杂志 1998;4(11):37—39.
6. 贺燕勤,于顾然,范德荣,等. 高血压病中医证型与胰岛素抵抗、脂质及红细胞膜 ATP 酶活性的关系. 中医研究 1999;12(5):18—20.
7. 于顾然,贺燕勤,郭云庚,等. 冠心病中医证型与胰岛素抵抗、脂质及红细胞膜 ATP 酶关系的临床研究. 中医杂志 2000;41(2):111—112.
8. 孙 刚,李晓玲. 痰浊证型患者糖、脂等指标检测及其临床意义. 贵阳中医学院学报 1997;19(3):59—60.
9. 高从容,张家庆,黄庆玲. 黄连素增加胰岛素抵抗大鼠模型

- 胰岛素敏感性的实验研究. 中国中西医结合杂志 1997;17(3):162—164.
10. 王佳珍,黄小明,陈秀芳,等. 月见草油和多烯康对糖尿病大鼠胰岛素抵抗的治疗作用. 浙江医学 1998;20(1):24—25.
11. 鲁 瑾,邹大进,张家庆,黄芪预防肿瘤坏死因子-α 所致胰岛素抵抗. 中国中西医结合杂志 1999;19(7):420—422.
12. 尹义存,邹大进,鲁 瑾. 水飞蓟宾对高脂饮食大鼠胰岛素敏感性的影响. 第二军医大学学报 1999;20(4):231—233.
13. 刘永玉,毛 良,莫启忠,等. 实验性 NIDDM 大鼠的胰岛素抗性. 中国病理生理杂志 1991;7(4):422—424.
14. 熊曼琪,林安钟,朱章志. 加味桃核承气汤对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响. 中国中西医结合杂志 1997;17(3):165—168.
15. 薛 军,罗小星,陈镜合. 中药对糖尿病大鼠心肌缺血及胰岛素水平的影响. 中国中医急症 1998;7(6):269—271.
16. 李 怡,李秋贵,常志彦,等. 不同剂量糖肾胶囊对 FFR 胰岛素敏感性的影响. 中国医药学报 1999;14(3):15—17.
17. 李 怡,李秋贵,浦信行,等. 从骨骼肌纤维组成成分变化探讨糖肾胶囊对胰岛素抵抗改善的机制. 中国医药学报 2000;15(1):20—22.
18. 许能贵,梁兴伦. 针刺对自发性高血压大鼠血压及胰岛素抵抗的效应研究. 中国针灸 1997;17(8):493—496.
19. 朱章志,熊曼琪,林安钟. 三黄降糖方对 2 型糖尿病患者外周胰岛素抵抗的影响. 中国中西医结合杂志 1997;17(10):590—593.
20. 冯世良,高 斌,白淑英. 应用胰岛素敏感性指数研究中中药对 2 型糖尿病人胰岛素抵抗的作用. 中医杂志 1997;38(2):100—101.
21. 李建夫,魏 玮. 继发性磺脲类失效糖尿病人中药处理的观察. 中医药研究 1995(3):24—25,28.
22. 杨凯杰,郝宝云,石旭光,等. 蝮蛇抗栓酶治疗糖尿病及改善胰岛素抵抗的临床观察. 中国冶金工业杂志 1998;15(2):67—68.
23. 梁兴伦,韩明向,徐兆芳. 四安胶囊治疗胰岛素抵抗综合征的临床研究. 安徽中医学院学报 1997;16(1):16—20.
24. 徐云生,杜炳会. 中西医结合治疗 X 综合征 30 例. 山东中医杂志 1998;17(5):224—225.
25. 陆智慧,王 勇,毛秉环. 中西医结合治疗胰岛素抵抗综合征 34 例临床观察. 湖北中医杂志 2000;22(2):18—19.

(收稿 2000-04-19 修回 2001-07-15)