

· 综述 ·

黄连素治疗 2 型糖尿病临床及实验研究进展

冷三华 陆付耳

早在魏晋时代已有用黄连、黄柏治疗消渴(基本上属于现代医学的糖尿病)的记载。《名医别录》载“黄连止消渴”,“黄柏主消渴”;《肘后方》治消渴尿多用黄连作蜜丸服;《本草纲目》载“黄连主消渴尿多”,“治消渴用酒煮黄连”等。在治疗消渴的方剂中,不少含有黄连。20 世纪初,日本、德国学者分别从黄连、黄柏中提纯有效成分小檗碱,现商品名为黄连素。此后,国内外学者对小檗碱进行了广泛研究,特别是在其抗菌、抗病毒、抗真菌、抗内毒素等方面研究较多,黄连素现已作为治疗胃肠炎,细菌性痢疾等胃肠道感染的常用药物,疗效确切。近十余年来,发现黄连素不仅具有降糖、降脂、降压、抗氧化等药理活性,而且还是较强的醛糖还原酶抑制剂。这些研究展示了黄连素作为温和的口服降糖药,作为防治糖尿病并发症用药,都具有相当的应用前景。现综述如下。

1 临床研究

1.1 降糖作用 在临床研究中,倪艳霞等^[1]于 1988 年首先报道口服黄连素治疗 2 型糖尿病(T2DM) 60 例,给予黄连素 0.3~0.5g,每天 3 次;与治疗前相比,患者空腹血糖明显下降,血清胰岛素升高,总有效率达 90%。王敬先^[2]报道,在严格饮食控制条件下治疗 T2DM 30 例,口服黄连素 0.4g,每天 3 次;血糖 1 周内下降者 4 例,2 周内下降者 14 例,5 例效果不显著,共有 25 例“三多”症状(多饮、多食、多尿)消失。作者认为,黄连素对轻、中型 T2DM 疗效更显著。王强^[3]将黄连素剂量增加至 0.5g,每日 3 次,其余与王敬先报道方法相同,共治疗了 37 例,结果理想控制(症状消失,尿糖“-”或“+”,血糖 3 次正常)17 例,好转(主要症状及有关检查结果均明显改善,血糖 3 次均下降达到或超过高于正常值部分的 70%)16 例,总有效率达 89.19%。洪松等^[4]以黄连素治疗 32 例,其方法与倪艳霞等报道相似,疗程为 1~3 个月,总有效率为 90.6%,作者的治疗体会是患者病程越短,疗效越好。董金花^[5]用黄连素治疗 T2DM 49 例,其体会是黄连素对农村的 T2DM 患者较城镇患者效果更好。

崔星来等^[6]用黄连素、黄连素加小剂量达美康治

疗老年 T2DM 58 例,并与单用达美康组对照;黄连素组 18 例为近期诊断的 T2DM,经饮食控制 1 个月后血糖仍不能控制,以黄连素 0.3~0.5g 口服,每天 3 次,以后按每周血糖值调整剂量,每次按 0.1g 递进,最大量 2g/d,待见效后维持 1 周,再按血糖值递减剂量,以 0.6g/d 维持治疗;黄连素加小剂量达美康组 40 例,为既往用过多种磺脲或双胍类降糖药治疗而血糖控制不满意者,黄连素用法同上,另加达美康 80mg/d;达美康组 20 例,患者情况同黄连素组,单用达美康 80~160mg/d,最大量 320mg/d,16 天为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程后评价。疗效评价标准:显效:临床症状基本控制,空腹血糖下降 $\geq 50\%$;有效:临床症状减轻,空腹血糖下降 30%~49%;无效:达不到以上标准。结果,黄连素组显效 4 例,有效 9 例,总有效率 72.3%;达美康组显效 4 例,有效 10 例,总有效率 70%;黄连素加小剂量达美康组显效 20 例,有效 18 例,总有效率 95%。王玉凤^[7]采用类似设计方案治疗老年 T2DM 30 例,以优降糖代替达美康,结果黄连素组有效率为 75%,优降糖组为 70%,黄连素加小剂量优降糖组为 94.4%。以上临床研究资料显示,经统计学处理,黄连素与小剂量达美康、优降糖对新近诊断的 T2DM 降糖效果无显著差异;其不足之处是观察样本不够大,若有多中心大样本临床报告,则更具说服力;用黄连素配合磺脲或双胍类降糖药,一则提高了降糖效果,二则减少了因增加磺脲类降糖药物用量而导致低血糖发生的风险,无疑是目前值得推荐的临床用药方案。值得指出的是以上黄连素用量已超过中国药典规定之剂量(0.3~0.9g/d)。

此外,尚有研究报道 T2DM 患者停用其他降糖药,单用黄连素分别治疗 30 例^[8]和 20 例^[9],有效率分别为 90%和 100%。杨世春等^[10]单用黄连煎剂治疗 T2DM 18 例,以黄连 20~40g 水煎取汁 30ml,凉后分 3 次口服,连续治疗 1 个月。结果显效率为 55.5%,总有效率为 88.8%。

1.2 降血压与降血脂作用 在治疗 T2DM 的过程中,部分学者观察到黄连素对 T2DM 合并高血压、高脂血症患者有显著的降血压、降血脂作用^[2,8,11],这对于进一步扩大黄连素治疗 T2DM 的适应症展示了更加广阔的应用前景,但这些报道结果还有待多中心

大样本临床观察为基础的循证医学研究资料的肯定。

2 实验研究

2.1 降低血糖、改善胰岛素抵抗 在实验研究中陈其明等^[12]首次报道黄连素有降血糖作用,能降低正常小鼠、四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠和自发性糖尿病小鼠的血糖,并能改善自发性糖尿病 KK 小鼠的糖耐量。宋菊敏等^[13]用黄连素治疗链脲佐菌素诱发的 T2DM 大鼠,发现用黄连素 30, 60, 120min 后,大鼠血糖水平降低,血清胰岛素水平也降低。高从容等^[14]采用葡萄糖-胰岛素耐量试验测量大鼠胰岛素敏感性,观察黄连素对高脂饮食诱发的胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感性的影响,结果显示黄连素能增强其胰岛素敏感性,其作用与二甲双胍无显著性差异;此外,黄连素还能提高其肝糖原含量。关于其降糖机理,倪艳霞等^[11]通过实验动物的病理学检查,观察黄连素对糖尿病大鼠胰岛 β 细胞的影响,结果提示黄连素有促进胰岛 β 细胞修复的作用。也有学者认为其降糖作用与其降低交感神经张力,抑制肾上腺皮质功能,从而抑制糖原异生等有关。目前对黄连素降糖作用机理的认识尚十分肤浅,须深入研究。

2.2 抑制醛糖还原酶 醛糖还原酶(AR)是多元醇糖代谢途径的关键限速酶,它的活性升高导致多种糖尿病并发症的发生。近年来实验研究表明,AR 抑制剂如 Sorbinil、tolrestat 等可减轻糖尿病并发症。刘长山等^[15,16]应用体外酶动力学实验,证明了黄连素对从牛睾丸提取纯化的 AR 有较强抑制作用;研究提示黄连素为混合性 AR 抑制剂,其抑制常数 K_i 为 $2.7\mu\text{g}/\text{ml}$, K_i' 为 $2.2\mu\text{g}/\text{ml}$, 抑制作用较黄芩甙强。刘长山等^[17]还在整体动物实验上进行了研究,观察到用黄连素治疗糖尿病大鼠 16 周后,大鼠眼球晶体、肾脏 RA 活性均显著下降,尿蛋白呈下降趋势,肾小球病理变化明显改善。

2.3 其他作用 宋菊敏等^[13]用黄连素治疗链脲佐菌素诱发的 T2DM 大鼠 6 周后,检测到其甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)及肝脏过氧化脂质(LPO)均显著低于对照组,而肝脏超氧化物歧化酶(SOD)活性显著高于对照组,说明黄连素尚能提高机体抗氧化能力,促进脂类分

解代谢,从而起到治疗 T2DM 和防治动脉粥样硬化的作用。

参 考 文 献

- 倪艳霞,刘安强,高云峰,等.黄连素治疗 II 型糖尿病 60 例疗效观察及实验研究.中西医结合杂志 1988;8(12):711—712.
- 王敬先.黄连素治疗糖尿病临床观察.河北中医 1990;12(3):10.
- 王 强.黄连素片治疗糖尿病体会.中医药信息 1998;15(2):35.
- 洪 松,杨春华,夏本植,等.黄连素治疗 II 型糖尿病 32 例报告.临床荟萃 1992;7(4):185—186.
- 童金花.黄连素片治疗 II 型糖尿病 49 例临床观察.新中医 1997;29(3):33—34.
- 崔星来,陶 永.黄连素加小剂量达美康治疗老年性糖尿病的临床观察.中国中西医结合杂志 1993;13(10):620—621.
- 王玉凤.黄连素加小剂量优降糖治疗老年性糖尿病 30 例疗效观察.中原医刊 1997;24(12):9.
- 乔秀丽.黄连素治疗 II 型糖尿病 30 例报告.中医药信息 2000;17(1):36.
- 张云飞.黄连素片降低 II 型糖尿病患者空腹血糖的疗效观察.中国中西医结合杂志 1999;19(9):567.
- 杨世春,刘淑云.单味黄连治疗 T2DM 18 例.黑龙江中医药 1999;11(6):42.
- 胡发光,杜丙信.黄连素治疗 II 型糖尿病 60 例临床疗效观察.实用中西医结合杂志 1995;8(6):358—359.
- 陈其明,谢明智.黄连及小檗碱降血糖作用的研究.药理学报 1986;21(6):401—406.
- 宋菊敏,毛 良,施建玲,等.黄连素对非胰岛素依赖性糖尿病大鼠的抗氧化作用.中草药 1992;23(11):590—591.
- 高从容,张家庆,黄庆玲,等.黄连素增加胰岛素抵抗大鼠模型敏感性的实验研究.中国中西医结合杂志 1997;17(3):162—164.
- 刘长山,朱禧星.7 种药物对醛糖还原酶的抑制作用.中国中药杂志 1997;22(6):372.
- 刘长山,陈惠黎,查锡良,等.4 种药物对醛糖还原酶的抑制作用.上海医科大学学报 1992;24(6):433—434.
- 刘长山,董砚虎,逢力男,等.中药黄芩甙与黄连素对糖尿病鼠醛糖还原酶活性作用的研究.中国糖尿病杂志 1996;4(3):163—166.

(收稿:2001-11-07 修回:2002-06-26)

《山西中医》2003 年征订启事

《山西中医》是由山西省卫生厅主管、山西省中医药学会主办,国内外公开发行的中医药、中西医结合综合性学术期刊,为中国生物医学核心期刊、全国中医药优秀期刊、山西省一级期刊,荣获《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》执行优秀奖、山西省科协系统优秀科技期刊奖。本刊主要栏目有老中医经验、学术探讨、专题笔谈、傅山医学

研究、临床报道、中西医结合园地、专家论坛、名家访谈、实验研究、针灸推拿、文献综述等。本刊为大 16 开本,64 页,双月刊,逢双月 15 日出版。2002 年每册定价仍为 3.50 元,全年 21.00 元。国内统一刊号为 CN14-1110/R,国内邮发代号:22-30,国外代号:BM977。国外读者请向中国国际图书贸易总公司订购。本刊编辑部代办邮购,地址:太原市东华门 23 号,邮政编码:030013,电话:0351-4173499。