

# 脂调康胶囊对高脂血症患者血清胰岛素样生长因子-2 的影响

杨牧祥 苏凤哲 于文涛 田元祥

**摘要 目的** 观察脂调康胶囊对高脂血症(hyperlipidemia, HLP)患者血清胰岛素样生长因子-2(insulin-like growth factor, IGF-2)的影响。**方法** 将 186 例 HLP 患者随机分为治疗组 124 例和对照组 62 例,治疗组服用脂调康胶囊,对照组服用脂必妥片,8 周为 1 个疗程,治疗前后检测血脂及血清 IGF-2 的变化。**结果** 脂调康胶囊在降低 HLP 患者血脂的同时,可显著升高血清 IGF-2 的含量。**结论** 脂调康胶囊通过升高血清 IGF-2 的含量,抑制血管内皮细胞凋亡,改善 HLP 患者胰岛素抵抗状态,阻止 HLP 的发展。

**关键词** 脂调康胶囊;高脂血症;胰岛素样生长因子-2

**Effect of Zhitiaokang Capsule on Serum Insulin-like Growth Factor-2 in Patients with Hyperlipidemia** YANG Mu-xiang, SU Feng-zhe, Yu Wen-tao, et al *College of TCM, Hebei Medical University, Shijiazhuang (050091)*

**Objective** To observe the effect of Zhitiaokang capsule (ZTK) on serum insulin-like growth factor-2 (IGF-2) in patients with hyperlipidemia (HLP). **Methods** Patients with HLP were randomly divided into the treated group ( $n = 124$ ) and the control group ( $n = 62$ ), they were treated by ZTK and Zhibituo tablet respectively for 8 weeks as one therapeutic course. The changes of blood lipids and serum IGF-2 before and after treatment were observed. **Results** ZTK could significantly reduce blood lipids and increase serum content of IGF-2. **Conclusion** ZTK could improve the insulin resistant status and inhibit the development of hyperlipidemia in patients by means of raising serum content of IGF-2 and suppressing vascular endothelial cell apoptosis.

**Key words** Zhitiaokang capsule; hyperlipidemia; insulin-like growth factor-2

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF,包括 IGF-1 和 IGF-2)是一类结构上与胰岛素部分同源并具有胰岛素样生长活性的多肽,它通过与细胞表面的特异性 IGF 受体(包括 IGF-1 受体,IGF-2 受体)及胰岛素受体作用于靶细胞,具有调节代谢和促进多种细胞分裂和增殖的作用。有研究发现<sup>[1,2]</sup>,高脂血症(hyperlipidemia, HLP)患者 IGF-1 水平与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)呈负相关,单纯高胆固醇(TC)血症及单纯高甘油三酯(TG)血症患者血清 IGF-1 水平明显低于健康对照组。但 IGF-2 与 HLP 关系的研究尚未见报道。

脂调康胶囊是根据中医学理论及多年临床实践经验研制的治疗 HLP 的中药,前期工作已证实具有调节血脂和预防动脉硬化形成作用<sup>[3,4]</sup>。本研究观察了该药对 HLP 患者血清 IGF-2 的影响,现总结报道如下。

## 资料与方法

1 诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[5]</sup>制定。在正常饮食情况下,2 周内测血脂,如两次测得 TC 均 $\geq 6.0$  mmol/L 或 TG $\geq 1.54$  mmol/L 或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)男性 $\leq 1.04$  mmol/L、女性 $\leq 1.17$  mmol/L 者,即可诊断为 HLP。

2 纳入病例标准 (1)年龄 18~65 岁。(2)符合上述 HLP 诊断标准。(3)签署知情同意书。

3 排除病例标准 (1)年龄在 18 岁以下或 65 岁以上,妊娠或哺乳期妇女,过敏体质及对本药过敏者。(2)0.5 年内曾患急性心肌梗死、脑血管意外、严重创伤或重大手术后患者。(3)因肾病综合征、甲状腺机能减退、痛风、急性或慢性肝胆疾病、糖尿病等所致的 HLP。(4)由药物(吩噻嗪类、 $\beta$ -阻滞剂、肾上腺皮质激素及某些避孕药等)引起的 HLP 及纯合子型高胆固醇症患者。(5)正在使用肝素、甲状腺素和其他影响血脂代谢药物的患者,及近两周曾采用其他降脂措施的患者。(6)合并肝、肾及造血系统等严重原发性疾病、

基金项目:河北省卫生厅资助课题(No. 2001001)  
作者单位:河北医科大学中医学院(石家庄 050091)  
通讯作者:杨牧祥, Tel:0311 - 6265009, E-mail: yangmx427@163.com

精神病患者。

4 一般资料 186 例 HLP 患者按入院先后编号,以随机数字表法分为两组,治疗组 124 例,对照组 62 例。治疗组中男 79 例,女 45 例;平均年龄(51.82±5.96)岁;病程 2 个月~22 年;高胆固醇(TC)血症 39 例,高甘油三酯(TG)血症 44 例,混合型 HLP 41 例。对照组中男 40 例,女 22 例;平均年龄(50.68±6.26)岁;病程 3 个月~21 年;高 TC 血症 28 例,高 TG 血症 20 例,混合型 HLP 14 例。两组性别、年龄、病程及血脂情况经统计学处理差异无显著性( $P>0.05$ ),具有可比性。

5 治疗方法 治疗组:服用脂调康胶囊(主要由橘络、清半夏、泽泻、丹参、姜黄、虎杖、炙黄芪、炒白术等组成,由唐山市中医院制剂室提取制备,每粒相当于生药 3.5 g),3 粒/次,每天 3 次,饭后温开水送服。对照组:服用脂必妥片(成都地奥九泓制药厂生产,0.35 g/片),3 片/次,每天 3 次,饭后温开水送服。两组均在停用其他降脂药物 1 周后开始治疗,有合并动脉粥样硬化等疾病者可配合常规治疗,8 周为 1 个疗程。

6 观察指标 治疗前及治疗 1 个疗程后检测两组患者血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C、IGF-2 含量的变化情况。TC、TG、HDL-C、LDL-C 均采用酶法测定;IGF-2 采用放射免疫法测定。TC、TG 试剂盒购自北京中生生物工程高技术公司;HDL-C、LDL-C 试剂盒购自上海复星长征医学科学有限公司;IGF-2 试剂盒购自解放军总医院科技开发中心放免所。仪器采用 Beckman Clinical System 700 自动生化分析仪(美国 Beckman 公司);FJ-2021 型  $\gamma$  射线计数器(西安 262 厂产品)。

7 统计学方法 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 10.0 for Windows 统计软件,治疗前后比较采用配对  $t$  检验,两组间比较采用两组独立样本的  $t$  检验。

## 结 果

1 两组患者治疗前后血脂水平比较 见表 1。两组治疗后血清 TC、TG、LDL-C 含量均较治疗前显著降低( $P<0.01$ ),治疗组治疗后 HDL-C 显著增高( $P<0.01$ ),且 TG、HDL-C 改善与对照组比较差异有显著性( $P<0.01$ )。说明脂调康胶囊在调节 TG、HDL-C 方面优于脂必妥片。

2 两组患者治疗前后血清 IGF-2 含量比较 见表 2。治疗后两组血清 IGF-2 含量均较治疗前显著升高( $P<0.05$ ),治疗组治疗前后血清 IGF-2 含量差值与对照组比较差异无显著性( $P>0.05$ ),说明脂调康

表 1 两组患者治疗前后血脂水平比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
治疗	124	治疗前	5.52±1.17	3.59±4.36	1.36±0.39	3.93±1.33
		治疗后	4.35±1.16*	1.87±1.83* <sup>△</sup>	1.43±0.34* <sup>△</sup>	3.01±1.05*
对照	62	治疗前	6.00±0.77	2.38±0.74	1.49±0.19	3.67±1.09
		治疗后	4.78±0.92*	2.03±0.72*	1.47±0.20	2.84±0.87*

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P<0.01$

胶囊与脂必妥均能升高 HLP 患者血清 IGF-2 含量,二者疗效相当。

表 2 两组患者治疗前后血清 IGF-2 含量比较 ( $\mu\text{g/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
治疗	124	0.340±0.141	0.398±0.255*	0.058±0.277
对照	62	0.347±0.097	0.375±0.110*	0.028±0.088

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$

## 讨 论

1 组方依据 HLP 是由于体内脂质代谢紊乱,导致血脂水平异常增高的一种病症,是动脉粥样硬化和心脑血管疾病的重要危险因素。属中医学“痰浊”、“瘀血”等范畴。本课题组经多年临床研究认为,该病的主要病因为饮食不节,嗜食肥甘厚味,并与体质因素有关。其主要病机是脾失健运,湿浊内生,气血不畅以致痰瘀互结,酿生浊脂。因此,HLP 的治法应当化痰降浊,活血化瘀为主,辅以健脾益气,强本清源。脂调康胶囊是根据中医学气血津液相关理论,在临床实践基础上总结出来的有效方剂,方中橘络具有化痰通络,行气活血等功效,故为主药;半夏功善燥湿消痰,泽泻渗湿降浊,以乏生痰之源;丹参活血化瘀,姜黄活血行气,虎杖活血散瘀兼能清热利湿,三药以助橘络顺气活血之力;黄芪、白术益气健脾化湿,以助化痰降浊行气祛瘀之力。诸药合用,共奏化痰降浊,活血化瘀,健脾益气,标本兼治之效。

现代药理学研究表明,脂调康胶囊组方中的半夏、泽泻、丹参、姜黄、虎杖等有较好的降低 TC、TG、LDL-C 的作用。本研究结果亦显示,脂调康胶囊具有良好的调节血脂作用,临床应用中未发现不良反应。

2 脂调康胶囊能显著升高血清 IGF-2 含量,改善 HLP 患者胰岛素抵抗状态,抑制细胞凋亡,阻止 HLP 的发展 IGF-2 是由 67 个氨基酸组成的多肽,在肌肉和脂肪中表现出胰岛素相似的作用,主要生物学效应为促进细胞的有丝分裂,促进蛋白质、糖原、脂肪的合成,并能抑制细胞的凋亡。有研究显示<sup>[6,7]</sup>:冠心病患者血清 IGF-2 水平高于非冠心病者;而高血压患者血清 IGF-2 水平较健康人群明显升高,但其在心脑血管系统生理、病理中的确切作用尚不明了。

HLP 是血管内皮受损及功能异常的主要病因,对  
 内皮细胞有毒性作用,它可破坏细胞的结构和功能,导  
 致内皮细胞凋亡或坏死<sup>[8,9]</sup>。IGF-2 可刺激细胞的增  
 长,抑制细胞凋亡,从而减轻 HLP 时血管内皮的损伤;  
 在 IGF 的生物活性中,其特异性低血糖作用最引人关  
 注。1985 年,Froesch 等<sup>[10]</sup>证实用纯化的 IGF-2 制剂  
 给小鼠静脉注射后,发现小鼠血糖急剧降低,在用抗胰  
 岛素血清阻断内源性胰岛素效应后,IGF-2 仍可降低  
 小鼠血糖;曾云先等<sup>[11]</sup>研究发现,与健康人群相比,糖  
 尿病患者血清 IGF-2 浓度明显降低,显示 IGF-2 有类  
 似于胰岛素的降糖作用。近年来发现<sup>[12]</sup>,HLP、高血  
 压、糖尿病、肥胖等病具有共同的发病基础,而胰岛素  
 抵抗可能为其重要纽带,胰岛素抵抗可以导致脂类代  
 谢异常,形成 HLP,而高血脂患者中普遍存在胰岛素  
 抵抗现象。因此,推测 IGF-2 的类胰岛素作用可以改  
 善 HLP 患者胰岛素抵抗,阻止 HLP 的发展。

本研究结果显示,经脂调康胶囊治疗后,随着血脂  
 的下降,HLP 患者血清 IGF-2 水平明显升高,二者呈  
 负相关。脂调康胶囊可通过升高血清 IGF-2 的含量,  
 抑制血管内皮细胞凋亡,从而改善 HLP 患者胰岛素抵  
 抗状态,阻止 HLP 的发展。

参 考 文 献

- 1 刘 鹏,韩琴琴,杨 毅,等.胰岛素样生长因子-1 在高脂血症发病中的意义.中国实用内科杂志 2002;22(4):206—208.  
Liu P, Han QQ, Yang Y, et al. The significance of insulin-like growth factor-1 in the attack of hyperlipidemia. Chin J Pract Int Med 2002;22(4):206—208.
- 2 黄贵南,吕汉文,马伟东.胰岛素样生长因子-1 与动脉硬化和高脂血症关系的探讨.中国现代医学杂志 2000;10(7):77.  
Huang GN, Lu HW, Ma WD. Explore the relationship of insulin growth factor 1 with atherosclerosis and Lipomatosis. Chin J Mod Med 2000;10(7):77.
- 3 杨牧祥,田元祥,刘建东,等.脂调康胶囊治疗高脂血症多中心临床观察.河北中医药学报 2003;18(4):6—9.  
Yang MX, Tian YX, Liu JD, et al. Clinical observation on hyperlipidemia with Zhitiaokang Capsule. J Hebei TCM Pharmacol 2003;18(4):6—9.
- 4 杨牧祥,李 莉,田元祥,等.脂调康胶囊对高脂血症大鼠血脂的调节作用观察.河北中医 2000;22(11):871—873.

- Yang MX, Li L, Tian YX, et al. Function observation on regulating the blood fat of hyperlipimia rat by Zhitiaokang capsule. Hebei J TCM 2000;22(11):871—873.
- 5 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(试行).第二辑.1995:171—174.  
Ministry of Health, P. R. China. Guidance on principle of clinical research on new drug. Volume 2 1995:171—174.
- 6 樊必夫,季乃军,梅益斌,等.冠心病患者胰胰岛素样生长因子-2 测定及其意义.放射免疫学杂志 2002;15(5):265—266.  
Fan BF, Ji NJ, Mei YB, et al. Determination of serum insulin like growth factor II levels in coronary heart disease patients and its significance. J Radioimmunol 2002;15(5):265—266.
- 7 魏友平,赵 健,万建国.高血压病患者血清胰岛素样生长因子-2 的变化.放射免疫学杂志 2003;16(5):257—258.  
Wei YP, Zhao J, Wan JG. Changes of serum insulin-like growth factor II (IGF II) levels in patients with essential hypertension. J Radioimmunol 2003;16(5):257—258.
- 8 Hastie LE, Patton WF, Hechtman HB, et al. Metabolites of the phospholipase D pathway regulate H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced filam in redistribution in endothelial cells. J Cell Biochem 1998;68(4):511—524.
- 9 Aliev G, Bodin P, Burnstock G. Free radical generators cause changes in endothelial and inducible nitric oxide synthases and endothelial-1 immunoreactivity in endothelial cells from hyperlipidemic rabbits. Mol Genet Metab 1998;63(3):191—197.
- 10 方秀斌.神经肽与神经营养因子.北京:人民卫生出版社,2002:335.  
Fang XB. Neuropeptides and neurotropic factors. Beijing: People's Medical Publishing House,2002:335.
- 11 曾云先,钟宇华,卢振环,等.2 型糖尿病患者治疗前后血清胰岛素样生长因子-2 浓度改变及相关因素的研究.广西医科大学学报 2002;19(1):76—77.  
Ceng YX, Zhong YH, Lu ZH, et al. Research on changes of insulin-like growth factor- II between before treatment and after treatment in diabetes II patients and its relative factors. J Guangxi Med Univ 2002;19(1):76—77.
- 12 程云慧,魏 茗.正常肥胖、单纯高脂血症及 2 型糖尿病病人血浆中胰岛素抵抗水平的研究.中国医科大学学报 2003;32(5):458—459.  
Cheng YH, Wei M. Levels of resistance in patients with obesity, or pure hypercholesterolemia, or type 2 diabetes. J Chin Med Univ 2003;32(5):458—459.

(收稿:2004-06-23 修回:2004-09-20)