

金芪降糖片与保护血管内皮、糖尿病肾病及胰岛素抵抗相关研究进展

汪睿¹ 吴坚²

(1 蚌埠医学院, 安徽, 233000; 2 上海市中西医结合医院, 上海, 200082)

摘要 金芪降糖片是一种治疗 2 型糖尿病的中成药, 本文对近年来研究发现金芪降糖片在保护血管内皮、糖尿病肾病及胰岛素抵抗方面的作用做归纳整理, 为其治疗糖尿病相关并发症提供证据。

关键词 金芪降糖片; 肿瘤坏死因子- α ; 细胞间黏附分子-1; 内皮素-1; 糖尿病肾病; 胰岛素抵抗

Research Progress on the Effect of Jinqi Jiangtang Tablet on Protecting Vascular Endothelium, Diabetic Nephropathy and Insulin Resistance

Wang Rui¹, Wu Jian²

(1 Bengbu Medical College, Anhui 233000, China; 2 Shanghai Hospital of Integrative Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200082, China)

Abstract Jinqi Jiangtang Tablet is a patent medicine in treating type II diabetes. This paper summarized and reorganized the researches about the effect of Jinqi Jiangtang Tablet on Protecting Vascular Endothelium, Diabetic Nephropathy and Insulin Resistance, so as to provide some evidence for the use of it in the treatment of diabetes related complications.

Key Words Jinqi Jiangtang Tablet; TNF- α ; ICAM-1; ET-1; Diabetic nephropathy; Insulin resistance

中图分类号: R255.4; R287; R587.1 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.02.037

金芪降糖片是由金银花、黄芪和黄连组成的一种纯中药制剂, 具有清热益气、生津止渴之功效, 适用于糖尿病, 即中医消渴病的辅助治疗。近年来众多研究证明金芪降糖片除了具有降血糖的作用, 在保护血管内皮、延缓糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)及改善胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)等方面均有一定的作用。本文就金芪降糖片的上述 3 个方面作用进行综述。

1 金芪降糖片与保护血管内皮

已知的与血管内皮损伤有关的细胞因子有, P-选择素(P-selectin, P-SLT)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、细胞间黏附分子-1(Intercellular Adhesion molecules-1, ICAM-1)、内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)。

1.1 P-SLT 是一种主要存在于血小板 α 颗粒和内皮细胞中的糖蛋白, 当血管内皮细胞受损和血小板受到病理因子刺激发生活化时, 黏附作用增强, P-SLT 即随血小板 α 颗粒内容物释放并与质膜融合, 持久性存在于活化血小板膜表面, 释放入血则成为可溶性 P-SLT, 因此血清 P-SLT 水平增加是血小板活化的特异性标志之一^[1]。血清可溶性 P-SLT 水平升高, 致使血黏稠度升高, 形成微血栓及微循环障碍, 引起组织

缺氧, 微血管病变^[2]。

1.2 TNF- α 主要由单核细胞分泌, 是重要的炎性因子, 以增强中性粒细胞对血管内皮的黏附性、增进凝血因子及组织因子的活性, 进而损伤内皮细胞或导致血管功能紊乱, 使血管损伤和血栓形成^[3]。

1.3 ICAM-1 是一种细胞黏附分子, 大多数的血管内皮细胞上都可见 ICAM-1 的分布, 在炎症反应时, 血管内皮细胞的 ICAM-1 表达达到高峰, 它参与介导中性粒细胞与受损血管内皮细胞的黏附, 正常情况下, 血管内皮细胞表面仅表达少量的 ICAM-1, 但在炎症反应、受损、缺氧等情况下, 内皮细胞表面则大量表达 ICAM-1, 而 ICAM-1 作为重要的黏附分子之一, 参与了机体许多病理、生理反应, 如介导中性粒细胞与受损血管内皮细胞的黏附等^[4]。内皮细胞功能障碍时, 促进细胞黏附分子的表达, 使循环中的单核细胞与内皮细胞黏附, 继而在单核细胞趋化蛋白-1 的作用下, 使单核细胞与淋巴细胞在内膜下聚集, 产生一系列炎症反应、免疫反应, 从而促进动脉硬化的形成^[5]。

1.4 ET-1 是血管内皮细胞分泌的生物活性肽, 是目前已知的缩血管作用最强的多肽, 具有强烈的缩血管作用。血管内皮的损伤导致 ET-1 水平升高, 在糖尿病大血管病变组和单纯糖尿病组较正常组 ET-1 水

平明显升高,提示内皮细胞的损伤和动脉血管病变的发生,引起 ET-1 生成增加,ET-1 生成增加进一步促进了动脉血管病变的发展,ET-1 的升高对糖尿病患者大血管病变的发生发展起促进作用^[6]。Kanie 等^[7]的研究表明糖尿病时 ET-1 除了通过自身生成增多破坏了 ET-1 平衡而导致内皮依赖性血管舒张功能受损,还可能通过增加超阴离子生成而使损伤进一步加重。

徐军等^[8]将金芪降糖片和降糖类西药同时服用治疗糖尿病,金芪组治疗后 ET-1 和 sICAM-1 均显著降低,对照组两者水平皆无明显变化,认为金芪降糖片可通过降低糖尿病患者血浆中 ET-1 和 ICAM-1 水平来保护患者的血管内皮细胞。齐法莲^[2]等随机将糖尿病患者分别给予西药治疗和金芪降糖片加西药治疗,金芪组治疗后 P-SLT、TNF- α 水平均显著降低,得出结论,黄芪和黄连在保护血管内皮细胞、抑制或降低血小板活性、减少血栓形成、改善微循环障碍、预防血管性病变等方面以及黄芪在稳定细胞膜、改善心肌细胞线粒体功能方面具有一定作用。王滨^[9]等人的研究进一步证明金芪降糖片治疗后患者 ET-1、ICAM-1、TNF- α 、P-SLT 水平明显下降,较对照组差异有统计学意义,说明金芪降糖片能通过降低血清中 ET-1、ICAM-1、TNF- α 、P-SLT 的分泌水平,减轻血管内皮细胞的损伤,保护血管内皮细胞的功能,可以延缓炎症因子介导的动脉硬化过程。从以上结果来看,在服用西药常规降糖治疗的基础上,加用金芪降糖片,有明显降低 ET-1 及炎症因子水平,能够保护血管内皮细胞功能,有效防治糖尿病血管并发症。

2 金芪降糖片与 DN

DN 是糖尿病慢性并发症的一种,是 1 型糖尿病患者的主要死亡原因,在 2 型糖尿病,其严重性仅次于心脑血管疾病,因此对于糖尿病患者预防及延缓其肾病尤其重要。DN 的基本病理改变包括肾小球肥大、细胞外基质产生增多、肾小球硬化和间质纤维化^[10]。糖尿病患者持续高血糖促使肾小球系膜转化生长因子 $\beta 1$ 、血小板衍生的生长因子表达增强,从而使肾小球血液动力学改变、基底膜增厚、系膜细胞增生肥大及细胞外基质增多,导致肾小球硬化^[11]。磺脲类降糖药有降低血糖、降低血小板聚集、增加血纤维蛋白的溶解活性的作用,可以减轻或延缓糖尿病血管并发症发生,但没有明确的保护肾脏、降低尿蛋白的作用,而且对于肾功能不全者需要慎用^[12]。血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂类药物虽然具有肾脏保护作用,但有些患者却因不良反应或禁忌证而不应用此

类药物。有文献显示,黄芪可以抑制蛋白激酶的激活^[13]缓解糖尿病时肾小球的高滤过及肾小球内高压^[14]通过促进肝细胞生长因子的表达来抑制转化生长因子 $\beta 1$ 的表达^[12];抑制肾脏一氧化氮的产生^[15]抑制血小板的聚集、改善微循环,进一步阻止肾小球硬化。传统医学以黄芪为治疗“消渴”的主药,近代学者认为对治疗蛋白尿具有良好效果。有研究表明,早期轻中度糖尿病患者无论是西医降糖药与金芪降糖片联用^[12]还是单用^[16-17]金芪降糖片,应用金芪降糖片组尿微量白蛋白排泄率均降低。另有研究显示^[18]金芪降糖片亦可降低葡萄糖耐量异常患者尿微量白蛋白的排泄。可见应用金芪降糖片进行干预治疗,不仅可防止糖尿病前期患者向糖尿病转化还可延缓糖尿病患者肾病的发展。

3 金芪降糖片与 IR

IR 是糖尿病、高血压、高血脂及肥胖等代谢性疾病的共同危险因素。预防和改善 IR 已成为现代医学中非常重要的研究内容。目前国内外都在寻找能改善 IR 的药物。噻唑烷二酮类药物是当前较为公认的改善 IR 的西药,但是其仍有增加体重、损害肝功能的不良反应。近年来,有不少学者对金芪降糖片进行研究,发现其有较好的改善 IR 作用。姚定国等^[19]的研究提示金芪降糖片能降低阴虚热盛型、湿热困脾型、气阴两虚型患者的 IR 程度,且能改善此 3 型患者的胰岛素敏感性,但对阴阳两虚型患者的 IR 及胰岛素敏感性没有改善,认为可能与此类患者病程较长,病情重有关。李世辉^[20]的研究显示金芪降糖片合二甲双胍较单纯用二甲双胍更有利于提高胰岛素敏感性,分析认为金芪降糖片能够通过增加胰岛素敏感性的作用达到降糖的目的,或者金芪降糖片能协调二甲双胍改善胰岛素受体敏感性。林东平^[21]将使用口服降糖药而血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者分为 2 组,分别给以继续原治疗方案,及在原治疗方案基础上再加用金芪降糖片,12 周后试验组空腹胰岛素、C 肽无明显变化,餐后 2 h 胰岛素、C 肽升高($P < 0.01$),且 2 组差异有非常显著统计学意义($P < 0.01$),得出结论:金芪降糖片对 2 型糖尿病患者在降血糖同时,亦能改善胰岛 β 细胞功能,此研究进一步说明金芪降糖片在有效降低气阴两虚火旺型的 2 型糖尿病患者的血糖同时,亦能改善胰岛 β 细胞功能,降低 IR。金芪降糖片中黄连的主要成分为小檗碱,其改善 IR 的机制有以下几点:1)小檗碱对脂肪源性细胞因子的影响。脂肪细胞能分泌脂肪细胞因子或脂肪激素,其分泌的多数脂肪因子均可引起、介导或参与炎症反应,它们在 IR 的发生和发展过程中起着重

要的作用。而小檗碱能够明显减少 3T3-L1 脂肪细胞瘦素的分泌,这可能是小檗碱改善 IR 的分子作用机制之一^[22]。脂联素可增加周围组织的胰岛素敏感性^[23],而小檗碱能使脂肪细胞脂联素的表达增加^[24]。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是机体组织受到各种损伤或炎性反应刺激后肝脏产生的一种急性时相蛋白。通常脂肪细胞分泌的细胞因子白细胞介素-6 和 TNF- α 刺激肝脏合成 CRP。CRP 被认为是 2 型糖尿病发病的危险因子,其与 IR 程度呈正相关。而研究表明,小檗碱能够显著降低 IR 动物模型血浆中的 CRP^[25]。2)小檗碱对肝细胞的影响。肝脏细胞的 IR 是 2 型糖尿病患者血糖升高的重要原因之一。在 IR 大鼠及肝细胞培养的研究显示小檗碱可以减轻肝细胞 IR^[26-28]。3)小檗碱可通过直接和间接的方式减少胰岛素的分泌。高胰岛素血症是 IR 的伴随症状,长此以往会导致胰岛 β 细胞衰竭,研究表明小檗碱可以部分抑制胰岛 β 细胞分泌和直接对抗糖毒性、脂毒性来保护胰岛 β 细胞,减轻高胰岛素血症,改善 IR^[29] 小檗碱可以通过多种途径改善外周组织 IR,增加葡萄糖的摄取利用,降低血糖,使相应的胰岛素分泌也下降,也可以直接作用于胰岛 β 细胞,急性抑制胰岛素分泌,主要表现在抑制葡萄糖刺激引起胰岛素分泌^[30-31]。

综上所述,金芪降糖片除了具有降血糖的作用,在保护血管内皮、延缓 DN 及改善 IR 等方面的作用已经有了理论及实验依据,对于轻中度 2 型糖尿病患者,应用金芪降糖片辅助降糖治疗,在控制血糖的同时,亦可延缓其相关并发症,且不良反应少,在经济学上也有一定的优势,为糖尿病患者提供了又一控制血糖及其并发症的武器。

参考文献

- [1]杜同信,王自正,周鹏. 糖尿病肾病患者血小板 GMP-140 水平变化及其相关因素的分析[J]. 放射免疫学杂志,2000,13(3):154.
- [2]齐法莲,徐军,王滨,等. 金芪降糖片对 2 型糖尿病患者血清 P-SLT、TNF- α 、血糖及 HbA1C 的作用探讨[J]. 放射免疫学杂志,2007,20(1):40-42.
- [3]潘志国,耿焱,张剑明,等. 热刺激对体外培养的血管内皮细胞损伤及 IL-6、TNF- α 释放的影响[J]. 山东医药,2012,52(3):32-35.
- [4]成业东,方平,蔡雨萍,等. 抗细胞间黏附分子-1 单克隆抗体对大鼠血管重塑的影响[J]. 河北医学,2011,17(12):1586-1589.
- [5]吴宝庆,王蕊,徐京育,等. 复方丹参对胰岛素抵抗大鼠血管内皮细胞 ICAM-1、VCAM-1 表达的研究[J]. 中华中医药学刊,2011,29(7):1617-1618.
- [6]王兴木,官莉莉. DM2 大血管病变与血管内皮标志物相关性分析[J]. 放射免疫学杂志,2009,22(4):322-324.
- [7]Kanie N, Kamata K, Effects of chronic administration of the novel endothelin antagonist J-104132 on endothelial dysfunction in streptozotocin induced rat[J]. Br J Pharmacol,2002,135(8):1935-1942.
- [8]徐军,齐法莲,王滨,等. 金芪降糖片联合西药治疗糖尿病对患者血浆 ET-1 和 sICAM-1 水平的影响[J]. 放射免疫学杂志,2006,19

- (2):122-124.
- [9]王滨,赵红艳,张涌,等. 金芪降糖片对糖尿病大血管并发症患者内皮细胞功能及炎症因子的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(7):15-17.
- [10]Dalla VM, Arboit M, Bruseghin M, et al. The kidney in type2 diabetesfocus on renal structure[J]. Endocrinol Nutr,2009,56(Suppl4):18-20.
- [11]钱桐荪. 糖尿病肾病治疗的新认识[J]. 中国中西医结合杂志,2002,3(4):191-193.
- [12]马绍杰,吕永恒,陈冬金,等. 芪降糖片对早期糖尿病肾病肾脏的保护作用[J]. 四川中药,2004,22(9):39-40.
- [13]Benigni A, colosio V, Brenna C, et al. Unselective inhibition of endothelin receptors reduces renal dysfunction in experimental Diabetes[J]. diabetes,1998,47(3):450-456.
- [14]Alello S, Remuzzi G, Noris M, Nitir oxide/endothelin Balance after nephron reduction[J]. Kidney Int,1998,65(4):S63-67.
- [15]李红,董凤芹,童钟. 2 型糖尿病患者血尿一氧化氮和 cGMP 水平的变化[J]. 中华内分泌代谢杂志,2000,16(4):262-263.
- [16]张美琴. 金芪降糖胶囊对轻中度 2 型糖尿病尿微量白蛋白排泄率的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2010,34(3):342-343.
- [17]施莹,韩春生. 金芪降糖片对 2 型糖尿病尿微量白蛋白排泄率的影响[J]. 中国实用医药,2008,3(36):55-56.
- [18]张榕榕,刘艳. 金芪降糖片对 IGT 患者尿微量白蛋白排泄率的影响[J]. 天津医药,2005,33(5):301-302.
- [19]姚定国,魏佳平,倪海祥,等. 金芪降糖片改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗的研究[J]. 天津医药,2005,33(5):296-298.
- [20]李生辉. 金芪降糖片合二甲双胍对 2 型糖尿病胰岛素敏感性的影响[J]. 云南中医中药杂志,2010,31(5):36-37.
- [21]林东平. 金芪降糖片对 60 例 2 型糖尿病血糖及胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 中国新药与临床杂志,2006,25(1):5-7.
- [22]Choi BH, Ahn IS, Kim YH, et al. Berberine reduces the expression of adipogenic enzymes and inflammatory molecules of 3T3-L1 adipocyte[J]. ExpMolMed.2006,38(6):599-605.
- [23]曹黎,马静. 脂联素在胰岛素抵抗中的作用[J]. 国外医学卫生学分册,2007,34(5):301-304.
- [24]谷卫,曾文衡,胡海英. 小檗碱对 3T3-L1 脂肪细胞脂联素表达的影响[J]. 中国中药杂志,2005,30(4):682.
- [25]PingY, i Fu - Er Lu, Li - Jun Xu, et al. Berberine reverses free - fatty - acid induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes through targeting IKK β [J]. World Journal of Gastroenterology,2008,14(6):876-883.
- [26]Lee YS, Kim WS, Kim KH, et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states[J]. Diabetes,2006,55(8):2256-2264.
- [27]Brusq JM, Ancellin N, Grondin P, et al. Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine[J]. J Lipid Res,2006,47(6):1281-1288.
- [28]Kong WJ, Zhang H, Song DQ, et al. Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin receptor expression[J]. Metabolism,2009,58(1):109-119.
- [29]Zhou LB, Wang X, Shao L, et al. Berberine acutely inhibits insulin secretion from beta-cells through 3',5'-cyclic adenosine[J]. Endocrinology, September 2008,149(9):4510-4518.
- [30]Zhang Y, Li X, Zou D, et al. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine[J]. J Clin Endocrinol Metab,2008,93(7):2559-2565.
- [31]王红,尹建梅. 小檗碱改善胰岛素抵抗机制的研究进展[J]. 医药前沿,2012,02(19):56-58.