

交泰丸治疗糖尿病的理论基础及应用

张建永¹ 张 滨² 段灿灿²

(1 遵义医学院药学院,遵义,563003; 2 遵义医学院基础药理省部共建教育部重点实验室,遵义,563003)

摘要 随着我国人民生活水平的提高,II型糖尿病患者增多,与交泰丸善治的“水火未济”证候相一致,为其应用提供了理论基础。本文归纳总结了交泰丸在治疗糖尿病及其并发的视网膜病变的基础药理研究,包括降糖作用、配比及机制;综述了交泰丸在临床治疗糖尿病的应用。综上,在今后研究中,应加强方证对应研究,以期交泰丸在治疗糖尿病的基础和临床研究提供理论依据。

关键词 交泰丸;水火未济;糖尿病;药理机制;研究进展

Theoretical Basis and Application of Treating Diabetes with Jiaotai Pill

Zhang Jianyong¹, Zhang Bin², Duan Cancan²

(1 Pharmacy School, Zunyi Medical College, Zunyi 563009, China; 2 Key Laboratory of Basic Pharmacology of Ministry of Education, Zunyi Medical College, Zunyi 563009, China)

Abstract As Chinese people are living a better life, patients affected with type II diabetes gradually increase. This disease is associated with Jiaotai Pill (JTP)'s corresponding syndrome-imbalance between fire and water, which stands as the basis of the theory. This provides a theoretical basis for application of JTP to treat diabetes of the above type. This paper summarized the basis pharmacology studies of JTP in treating diabetes as well as the complicating retinopathy, including hypoglycemic effect, proportion and mechanism, and clinical application. In future research, we should strengthen the study in correspondence between prescription and syndrome, so as to provide theoretical basis of JTP in treating diabetes.

Key Words Jiaotai Pill; Imbalance between fire and water; Diabetes; Pharmacological mechanisms; Research progress

中图分类号:R587.1;R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.03.048

交泰丸出自于明朝韩懋所著的《韩氏医通》,其中对其描述为:“黄连生用为君,佐官桂少许,煎百沸,入蜜,空心服,能使心肾交于顷刻”,明确该方的药物配伍关系、使用方法及效用。清朝·王士雄著的《四科简效方》,又丰富了交泰丸的涵义,其中描述为“生川连五钱,肉桂心五分,研细,白蜜丸,空心淡盐汤下,治心肾不交,怔忡无寐,名交泰丸”,进一步明确了该方的方名、药物用法与剂量以及具体的主治。现在公认交泰丸由黄连、肉桂组成,以10:1的比例配伍,其功效为交通心肾,清火安神,主治心火偏亢,心肾不交之失眠、怔忡及遗精等。

随着交泰丸在临床中的不断实践,其主治亦由失眠、怔忡及遗精拓展至糖尿病、心律失常、胃炎及慢性咽炎等,尤其随着现代生活方式的改变,消渴病的典型症状“三多一少”,已不再“一少”,临床中常见伴有肥胖的消渴患者越来越多,在《素问·五变篇》中描述“肥者令人内热,……转为消渴”也已证

实有患消渴病的肥胖者,同时指出该患者的病机与热有密切相关。明朝何柏斋《医学管见》中提出消渴的病机是水火未济:“造化之机,水火而已,……交则为既济,不交则为未济。消渴证,不交而火偏盛也”,上述理论为交泰丸治疗糖尿病提供了坚实的理论基础,同时在糖尿病中具有较好的应用前景。近年很多学者对交泰丸治疗糖尿病进行了大量的研究,故本文将重点综述交泰丸治疗糖尿病的理论依据和基础与临床进展。

1 治疗糖尿病的理论基础

糖尿病属于中医“消渴病”的范畴,病机包括阴虚燥热学说、脾胃虚弱学说、肝郁肝火学说、瘀血学说及痰湿浊毒学说等。究其根本是水火未济,与心火肾水有着密切的关系。《灵枢·五变》中提到:“其心刚,刚则多怒……血脉不行,气转为热,热则消肌肤,故为消瘠。”表明了心气亢盛,实乃心火亢盛,亢则为害,反侮肝木,肝木气逆,肝藏血,今气火不行

正道,致血脉运行不畅,发为消渴病。明朝周之干著的《慎斋遗书·渴》载“心思过度……此心火乘脾,胃燥而肾无救。”上述表明机体耗伤心血,致心火亢盛损及子脾胃脏,甚则肾脏。其后刘河间在《三消论》中描述:“然消渴之病,本湿寒之阴气极衰,燥热之阳气太盛故也。治当补肾水阴寒之虚,泻心火阳热之实”表明消渴病的病机是心火阳热,肾水阴寒,以及泻火补水的治法。张从正在《儒门事亲》载“三消之说,当从火断,盖五脏心为君火正化,肾为君火对化,夫一身之心火,甚于上为膈膜之消……,甚于外为肌肉之消……,外甚不已则消及于筋骨,四脏皆消尽则心始自焚而死矣。”在前人的基础上提出消渴发病及并发症的关键在于心之壮火。明朝何柏斋《医学管见》曰:“水为湿为寒,火为热为燥,火性炎上,水性润下,故火宜在下,水宜在上,则易交也。交则为既济,不交则为未济。消渴证,不交而火偏盛也。观此诸论,则凡治消者,在清火壮水,二者之间。”强调了消渴病发病的病机是水火未济,治则清火壮水使水火相济,阴阳平衡。交泰丸善治水火未济,因此,对于目前病机属于成上升趋势的“水火未济”的消渴病,基于异病同治理论,交泰丸具有治疗糖尿病的理论基础。

交泰丸中黄连性苦寒,归心、脾胃、肝胆、大肠经,善泻心肝胃之火,使火降则气自和,为治心火亢盛之要药;欲使火下,水上,则需少佐性辛甘大热之肉桂,因其主入肾经,引火归元,滋补肾水,《本草经疏》载:“肉桂,辛以散之,热以行之,甘以和之,故能入血行血,润肾燥”。肉桂虽辛大热,但少佐之,一者反佐以制黄连之苦寒,使泻心火而无凉遏之弊;一者温肾阳补肾水,取“阳中求阴”之义,张景岳在《景岳全书》中载:“善补阴者,必于阳中求阴,则阴得阳升而泉源不竭”。二药配伍,使水火相济,气畅血和,百病不生。因此,交泰丸在治疗糖尿病中具有坚实的中医理论基础。

同时也有学者认为“热毒”是糖尿病的重要病因,提出运用清热解暑兼顾“补肾水阴虚之寒”的治法,交泰丸寒热配伍切合糖尿病的治法,是其发挥较好疗效的原因^[1]。

2 交泰丸治疗糖尿病的现代研究

2.1 实验药理作用的研究 现有研究发现黄连、肉桂均具有较好的降糖效果^[2-4]。新近研究发现黄连单煎剂对胰岛素抵抗大鼠的肝脏具有抗氧化作用,其机制可能与抑制氨基末端激酶(Jun Nterminal Kinase, JNK)通路有关^[5]。另外,研究发现黄连素对心

脏、肝脏及肾脏等具有抗氧化作用,且改善糖尿病肾脏的炎症反应损伤及血液氧化应激损伤等^[6-7]。另外黄连总生物碱对糖尿病大鼠血管内皮细胞具有一定的保护作用^[8]。有文献显示黄连素对在高糖、高脂等诱导人脐静脉内皮细胞(Human Umbilical Vascular Endothelial Cells, HUVECs)氧化损伤具有保护作用,但具体作用尚未清楚^[9]。而关于单味药肉桂,目前研究发现其提取物具有降糖作用,同时对单侧肾切除糖尿病大鼠肾脏具有抗氧化作用^[10-11]。因此由二者组成的交泰丸在降糖方面可能存在协同作用,在实验中也证明了交泰丸的降糖及防治其并发症的优势。有学者发现交泰丸可降低高糖高脂饲料喂养联合低剂量链脲佐菌素注射的2型糖尿病大鼠的血糖及三酰甘油^[12]。继而发现交泰丸对其上述模型的糖尿病大鼠胰岛的形态具有保护作用^[13]。随后首次提出交泰丸有治疗病因病机属于水火未济的消渴病及防治其研究开发的可行性^[14]。有学者^[15-16]发现交泰丸及其单味药对高脂高热卡饲料喂养联合低剂量链脲佐菌素注射的2型糖尿病大鼠具有改善口服葡萄糖耐量和降低胰岛素抵抗指数的效应,同时能降低血脂和游离脂肪酸,其中交泰丸均优于其单味药。有研究表明,过多的脂肪沉积与胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍密切相关,最终可能导致 β 细胞凋亡^[17],交泰丸可降低小剂量链脲佐菌素注射和高脂饮食建立的2型糖尿病大鼠的空腹胰岛素(Fasting Insulin, FINS),胰岛素抵抗指数稳态模型评估法(Homeostasis Model of Assessment for Insulin Resistance Index, HOMA-IR),游离脂肪酸(Free Fatty Acid, FFA),使胰腺组织脂肪沉积减少,继而减少胰岛细胞凋亡^[18]。

在确定交泰丸具有降糖及保护胰岛形态作用下,深入研究其分子机制,发现交泰丸可降低2型糖尿病db/db小鼠的血糖及体重,且改善胰岛素,其机制可能通过上调葡萄糖蛋白转运4(Glucose Transporter Type 4, GLUT4)蛋白表达和激活肝脏内磷酸腺苷活化蛋白激酶(Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase, AMPK)从而抑制糖质新生^[19]。在此基础上,研究发现交泰丸中主要成分小檗碱和肉桂酸可协同增加由棕榈酸诱导的细胞内三酰甘油蓄积中AMPK蛋白表达且减少其下游脂肪生成基因如胆固醇调节元件结合蛋白1(Sterol Regulatory Element Binding Protein 1, SREBP-1c)^[20]。也有研究经过交泰丸治疗后的糖尿病大鼠,其骨骼肌可通过磷脂酰肌醇3-激酶(Phosphatidylinositol 3-kinase,

PI3K) 通路增强胰岛素信号^[21]。从药代动力学分析发现,肉桂与黄连协同作用,可能与肉桂促进小檗碱在小鼠体内的吸收;可能小檗碱又有参与肉桂中某些成分的药代动力学^[22]。

交泰丸公认的配伍比例 10:1 主要是针对失眠,在不断的临床实践过程中,对配伍比例有不同的见解,如 1:1,2:1,4:1 等不同的用法,其是否在糖尿病中是最优配伍比例尚未确定。因此有学者对不同配伍比例的交泰丸对高脂高热卡饲料喂养联合低剂量链脲佐菌素注射的 2 型糖尿病大鼠的治疗作用进行研究,发现黄连与肉桂用量比例为 2:1 时,在降血糖和血脂作用方面均优于 4:1 和 10:1^[23]。也有学者将黄连与肉桂 10:1 配伍比例的交泰丸,用其不同剂量治疗 2 型糖尿病 db/db 小鼠研究,发现以浓度为 0.84 g/mL 的交泰丸水煎剂具有较好的降糖作用,且有保护胰岛细胞的作用^[24]。虽然有学者对交泰丸配伍比例进行研究,但是具体配伍比例还有待深入研究。

在临床中,大多数糖尿病患者都伴随有其并发症。因此,交泰丸在糖尿病并发症上是否具有一定的防治作用呢?有学者研究表明交泰丸可有效抑制链脲佐菌素注射建立糖尿病大鼠视网膜血管内皮细胞凋亡,以及可有效减轻其视网膜无细胞毛细血管的发生^[25]。这在一定程度上延缓了糖尿病大鼠视网膜微血管病变的发生发展,为预防糖尿病慢性微血管病变提供有利的实验理论依据。陈广等人参考临床经验和文献,在交泰丸的基础增加黄芪、葛根等药物组成加味交泰丸,其可通过抗氧化作用减少视网膜毛细血管基底膜的增厚和神经节细胞的凋亡^[26]。体外研究表明,含交泰丸组方的糖目宁可调节高糖诱导的牛视网膜微血管内皮细胞中的凋亡调节蛋白 Bax、半胱天冬酶 3、半胱天冬酶 9 等凋亡因子的表达,继而影响细胞色素 C 凋亡信号传导系统,抑制血管内皮细胞的凋亡,防治糖尿病慢性血管病变^[27]。对于糖尿病的其他并发症尚无研究,上述实验体现了交泰丸在防治糖尿病的微血管病变中起到了重要作用。

2.2 临床研究 交泰丸在临床上常被用于中医“水火未济”证型的糖尿病患者,毛大鹏^[28]主任医师运用交泰丸治疗属于水火未济证型的糖尿病患者,疗效明显。同时交泰丸也被用于糖尿病并发症中的治疗^[29],如交泰丸加减方可提高早期糖尿病视网膜病变患者的视力,改善视网膜循环和眼底病变^[30]。交泰丸加味复方对糖尿病并发高血脂症患者可降低血

糖、胆固醇及三酰甘油,同时可以通过升高一氧化氮(Nitric Oxide, NO)和超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD),降低丙二醛(Malondialdehyde, MDA)和血浆内皮素(Endothelin, ET),改善机体抗氧化状态,以保护血管内皮细胞,延缓疾病的进展^[31]。同时发现交泰丸联合西洛他唑可通过改善血黏度及促进肢体血流以防治糖尿病周围血管病变,使病变组织逐渐修复^[32]。另有学者发现肉桂与黄连在降糖方面具有协同作用,通过药代动力学阐释交泰丸对健康男性志愿者中肉桂可促进黄连中小檗碱的吸收以及延长其在体内的停留时间以发挥降糖作用,但具体机制尚未清楚^[33]。另外新近研究发现,交泰丸可改善 2 型糖尿病伴失眠患者的血糖水平和睡眠质量,显示出双重功效^[34]。

3 结语

交泰丸最初创制是治疗失眠,但是随着不断的临床实践,并与中医异病同治的理论结合,拓展了交泰丸的治疗疾病范围,从失眠、心悸到消渴。交泰丸治疗糖尿病的研究无论是在临床,还是在基础研究方面都取得了不少的进展,但仍存在一些问题,如在临床方面,收集患者应该对应中医的辨证论治,应尽可能的使统一标准化,且结合西医的诊断标准,参考检查项目。在药理研究方面,应进一步加强其方证相关性研究,通过现代技术手段阐释交泰丸治疗糖尿病及其并发症的机制,继而推动交泰丸在糖尿病中的应用。

参考文献

- [1] 丁一,鲍娟. 交泰丸在糖尿病治疗中的应用[J]. 临床医药文献电子杂志,2015,2(11):2233-2235.
- [2] 安小平,崔庆荣. 黄连治疗糖尿病的研究进展[J]. 甘肃中医,2008,21(1):57-58.
- [3] 于峰,王厚伟,李兆明,等. 肉桂多糖对四氧嘧啶致实验性糖尿病小鼠降糖作用的研究[J]. 食品与药品,2009,11(6):1-3.
- [4] 李唯佳,王绪平,俞忠明,等. 肉桂挥发油对糖尿病大鼠血糖、血脂的影响[J]. 中国中医药科技,2012,19(1):37-38.
- [5] 杨小玉,陆付耳,黄琳,等. 黄连解毒汤和黄连单煎剂对胰岛素抵抗大鼠氧化应激和内质网应激的影响[J]. 中国医院药学杂志,2008,28(17):1433-1437.
- [6] Li Z, Geng YN, Jiang JD, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine in the treatment of diabetes mellitus[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2014(2014):289264.
- [7] Zhao L, Sun LN, Nie HB, et al. Berberine improves kidney function in diabetic mice via AMPK activation[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e113398.
- [8] 张家富,高家荣,姜辉,等. 黄连总生物碱对糖尿病大鼠血管内皮

- 细胞的影响[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(4): 24-26.
- [9] 邵明柏, 郭玉双, 李杰. 黄连素对高糖、高脂损伤内皮细胞素、超氧化物歧化酶的干预作用[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(17): 4190-4191.
- [10] 吴凡, 龚超, 陈志远, 等. 肉桂提取物甲基查尔酮对单侧肾切除糖尿病大鼠肾脏损害的保护作用[J]. 中华实验外科杂志, 2009, 26(11): 1515-1518.
- [11] 董志超, 何际婵, 王天群, 等. 肉桂提取物对 α -葡萄糖苷酶活性剂糖尿病模型大鼠餐后高血糖的抑制作用[J]. 中国药房, 2013, 24(47): 4421-4424.
- [12] 陆雄, 袁琳, 陆灏, 等. 交泰丸降糖作用的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(9): 1327-1328.
- [13] 胡娜, 袁琳, 刘志强, 等. 交泰丸对2型糖尿病大鼠胰岛形态的影响[J]. 中国中医药科技, 2011, 18(5): 387-389.
- [14] 白永生, 袁琳, 陆雄. 交泰丸治疗糖尿病琐议[J]. 河南中医, 2009, 29(3): 296-297.
- [15] 龚艳琳, 陆付耳, 董慧, 等. 交泰丸及其单味药对大鼠2型糖尿病的治疗作用[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(5): 356-360.
- [16] 龚艳琳, 陆付耳, 董慧, 等. 交泰丸及其单味药对2型糖尿病大鼠异位脂肪沉积的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(12): 1297-1301.
- [17] McGarry J D. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2002, 51(1): 7-18.
- [18] 邹欣, 刘德亮, 陆付耳, 等. 交泰丸对2型糖尿病大鼠胰腺脂肪沉积和胰岛细胞凋亡的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(11): 2106-2111.
- [19] Hu N, Yuan L, Li HJ, et al. Anti-Diabetic Activities of Jiaotaiwan in db/db Mice by Augmentation of AMPK Protein Activity and Upregulation of GLUT4 Expression[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013(2013): 180721.
- [20] Zhao L, Jiang SJ, Lu FE, et al. Effects of berberine and cinnamic acid on palmitic acid-induced intracellular triglyceride accumulation in NIT-1 pancreatic beta cells[J]. Chin J Integr Med, 2014; 1-6.
- [21] DONG H, Wang JH, Lu FE, et al. Jiaotai Pill Enhances Insulin Signaling through Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway in Skelatal Muscle of Diabetic Rats[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(9): 668-674.
- [22] Chen G, Lu FE, Xu L, et al. The anti-diabetic effects and pharmacokinetic profiles of berberine in mice treated with Jiao-Tai-Wan and its compatibility[J]. Phytomedicine, 2013, 20(10): 780-786.
- [23] 汪健红, 陆付耳, 董慧, 等. 不同配伍比例交泰丸对2型糖尿病大鼠的治疗作用[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(16): 2271-2276.
- [24] 胡娜, 袁琳, 林敏, 等. 不同剂量交泰丸2型糖尿病 db/db 小鼠治疗作用的比较研究[J]. 中国中医药科技, 2013, 20(5): 474-476.
- [25] 罗旭昇, 高健生, 潘琳. 交泰丸对链脲佐菌素性糖尿病大鼠视网膜血管病理改变的作用[J]. 中国中医眼科杂志, 2007, 17(1): 27-31.
- [26] 陈广, 陆付耳, 杨华静, 等. 加味交泰丸对大鼠糖尿病视网膜病变的防治作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(6): 183-187.
- [27] 陈晨. 交泰丸组方对牛视网膜微血管内皮细胞凋亡因子表达的影响[J]. 山东中医杂志, 2009, 28(7): 487-488.
- [28] 余娴, 毛大鹏, 方小霞. 毛大鹏主任医师运用交泰丸临证验案录[J]. 光明中医, 2011, 26(2): 364-365.
- [29] 伦中恩. 糖尿病(消渴病)临床常见慢性并发症的中医文献研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2010.
- [30] 陈晨, 高健生. 交泰丸为主治疗早期糖尿病视网膜病变[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(8): 114-115.
- [31] 黄河清, 黄骏, 麦韵屏. 交泰丸加味复方治疗2型糖尿病并发高脂血症的临床研究[J]. 中国中医药科技, 2006, 13(3): 141-142.
- [32] 黄召谊, 董慧, 陆付耳, 等. 交泰丸联合西洛他唑治疗糖尿病周围血管病变的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(7): 781-783.
- [33] Huang Z, Lu FE, Dong H, et al. Effects of cinnamon granules on pharmacokinetics of berberine in Rhizoma Coptidis granules in healthy male volunteers[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2011, 31(3): 379-383.
- [34] 南晓强, 李娟娥, 姜小帆, 等. 交泰丸治疗2型糖尿病合并失眠的疗效观察[J]. 陕西中医学院学报, 2015, 38(2): 43-46.

(2015-05-20 收稿 责任编辑: 张文婷)