

中药有效成分治疗糖尿病实验研究进展

王云卿 吴君平 梁秋芳
(杭州市余杭区第五人民医院, 浙江杭州 311100)

摘 要 糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种严重危害人类健康的慢性疾病,发病率越来越高。近年来,中药及其有效成分通过改善胰岛素抵抗、降糖、降脂等多环节、多靶点发挥治疗 DM 及其并发症的作用,研究前景广阔。但目前对 DM 的实验研究还存在诸多问题与不足,今后应从如下几方面加强研究:(1)应用生物芯片、生物色谱等现代分子生物学手段,深入探讨中药有效成分作用机制、作用环节、作用靶点。(2)以中医辨证论治、整体观念为指导,探索不同中药有效成分的配伍疗效、规律及作用机制等。(3)注重临床研究与实验研究相结合,开发病证相结合的实验模型,进行有效性优化和多药比较与筛选研究。

关键词 中药有效成分 糖尿病 综述

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

文章编号 1672-397X(2015)05-0083-03

糖尿病(diabetes mellitus, DM)发病率逐年增高,已经成为 21 世纪全球范围的一个重要的公众健康问题。DM 可导致脑、眼、肾等靶器官损害以及感染等并发症,不仅严重危害人类健康,而且占用很大部分的医疗资源,增加社会经济负担。WHO 预测,在未来 10 年内,如不采取紧急行动,DM 的死亡率将增加 50%以上^[1]。寻找更有效的治疗措施迫在眉睫。本病可归属于中医“消渴”范畴,中药有效成分治疗 DM 有明显的降血糖作用。现将近年来中药有效成分(组分)治疗 DM 的研究现状概述如下。

1 多糖类

陈远寿等^[2]研究发现黄芪多糖(APS)干预能显著削弱糖尿病大鼠血糖、UAER 和肾重/体重的增加,APS 干预后显著降低糖尿病大鼠血浆和肾皮质 NPY 水平。提示 APS 对糖尿病肾病的保护作用机制可能与下调肾脏 NPY 及其 Y2R 的表达有关。张峰等^[3]采用腹腔注射四氧嘧啶制备糖尿病大鼠模型研究四叶参多糖对糖尿病大鼠血糖及免疫功能的影响,结果表明中药组大鼠空腹血糖显著降低,胸腺指数显著提高,高剂量组大鼠脾淋巴细胞转化能力增强,刺激指数明显升高。徐先祥等^[4]观察菟丝子多糖对链脲佐菌素致糖尿病大鼠糖脂代谢的影响,结果表明菟丝子多糖能改善实验性糖尿病大鼠糖脂代谢。金智生等^[5]研究发现红芪多糖可明显改善实验性大鼠糖尿病胰岛素抵抗,降低肿瘤坏死因子- α 水平。

2 黄酮类

张再超等^[6]采用尾静脉注射四氧嘧啶(50mg/kg

体重)建立糖尿病小鼠模型,结果表明葛根黄酮能明显改善糖尿病小鼠的病理症状,降低血糖水平,降低血液中果糖胺、山梨醇、醛糖还原酶和 AGEs 的含量,升高血液中山梨醇脱氢酶的含量,同时还能降低肝脏、肾脏、大脑、心脏和皮肤组织中 AGEs 和山梨醇的含量。提示葛根黄酮除具有明显降血糖作用外,还对糖尿病并发症有一定的预防和治疗效果。陈玲玲等^[7]观察桑叶黄酮(中药桑叶中降血糖作用的主要成分)降血糖的作用机制,结果发现桑叶黄酮能明显降低糖尿病小鼠糖化血清蛋白,促进其血清胰岛素、肝已糖激酶的分泌和肝糖元的合成,提高肝 SOD 活力、降低肝 MDA 含量和促进体质量恢复。孙玉秀等^[8]发现糖尿病大鼠经豹皮樟总黄酮治疗后葡萄糖耐量明显改善,空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素(FINS)、游离脂肪酸(FFA)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)显著下降,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)明显增加,肝匀浆 MDA 含量下降,SOD 活性升高,其降糖机制可能与其降低 T2DM 大鼠肝脏中 PTP1B 的表达,增强胰岛素信号通路有关。赵海燕等^[9]研究发现甘草黄酮具有降低糖尿病大鼠血糖、调节脂代谢紊乱的作用,并可显著改善胰岛素抵抗。何佳奇等^[10]采用四氧嘧啶腹腔注射建立糖尿病小鼠模型,并灌胃给不同剂量的紫苏总黄酮提取物,结果发现对四氧嘧啶导致的糖尿病小鼠有明显的治疗作用,其降糖机制可能与其提高糖尿病小鼠抗氧化能力及改善血脂、血糖水平有关。薄海美等^[11]研究发现荷叶总黄酮能有效地

基金项目:杭州市医药卫生科技计划项目(2013B64)

降低 T2DM 模型大鼠的血糖,增加胰岛素敏感性,纠正脂代谢紊乱,调节血脂。

3 苷类

章超群等^[12]利用链脲佐菌素诱导的大鼠糖尿病模型探讨白芍总苷(TGP)对糖尿病大鼠肾组织 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)信号通路的影响,结果显示 TGP 给药肾组织 TLR 信号通路相关蛋白表达明显低于糖尿病组肾组织,其机制可能与抑制糖尿病大鼠肾组织中 TLR 信号通路有关。张家瑞^[13]研究发现槲皮苷能够有效地降低小鼠的血糖 BG、TG、TC 和 MDA 水平,对增加血清 SOD、GSH-Px 活性也有明显促进作用。林华等^[14]观察多酚类化合物芒果苷对四氧嘧啶性糖尿病小鼠糖脂代谢的调节作用,发现芒果苷通过促进糖尿病小鼠肌、肝糖原的合成和胰岛素的分泌,降低血清甘油三酯和总胆固醇含量来调节糖尿病小鼠的糖脂代谢。张园等^[15]发现二苯乙烯苷对 T2DM 大鼠有抗氧化、抗炎作用,并能抑制主动脉细胞凋亡相关基因的表达。孙玉红等^[16]发现积雪草苷能明显抑制糖尿病 VSMC 中 NF- κ B 从胞浆转移到胞核,推测其抑制糖尿病 VSMC 增殖可能与 NF- κ B 核转移有关。刘冬恋等^[17]研究表明牛蒡子苷能改善 DM 大鼠视网膜的形态结构,增加视网膜的内核层细胞数和视网膜各层的厚度。常景芝等^[18]研究提示雷公藤多苷对降低链脲佐菌素大鼠肾病的血糖、尿素氮、血肌酐均有显著作用。

4 生物碱类

东野圣伊等^[19]观察盐酸小檗碱对 2 型糖尿病 db/db 小鼠胰岛 β 细胞增殖和凋亡的影响,结果表明小檗碱干预 db/db 组小鼠的血糖、葡萄糖曲线下面积显著降低,胰岛素分泌显著改善。Bcl-2 阳性表达率显著升高,Fas 及 Fas-L 阳性率表达水平显著降低, β 细胞凋亡率下降。其作用可能通过提高 Bcl-2、降低 Fas 和 Fas-L 的表达来抑制凋亡,从而保护胰岛 β 细胞。王会玲等^[20]研究发现小檗碱具有明显的降糖、降脂、改善胰岛素抵抗作用,其降糖作用与刺激胰岛素释放水平无关,而与激活 AMPK/PGC-1 α 信号途径,提高线粒体能量代谢有关。小檗碱亦可通过下调肾脏组织 FN 与 CTGF 的表达,延缓糖尿病大鼠肾脏损伤^[21]。陈艳华等^[22]发现槟榔碱能显著性降低大鼠的空腹血糖水平,明显改善凝血功能指标和血液流变学指标的异常变化。尹金凤等^[23]探讨青藤碱对糖尿病大鼠肾脏保护作用,发现青藤碱治疗组大鼠 24h 尿蛋白排泄量及 MCP-1mRNA 的表达水平明显改善,血肌酐及光镜下病理改变有所好转,其机制可能与降低 MCP-1 的表达有关。

5 内酯类

李珍珠等^[24]发现穿心莲内酯衍生物 AL-1 能显著降低 2 型糖尿病大鼠 FBG 水平,其降糖作用及对

胰岛形态的保护作用比 NDS、穿心莲内酯(Andro)、硫辛酸(LA)及格列本脲(Gli)更好;并且 AL-1 可显著降低血清 MDA 水平,上调血清 SOD 和 NOS 水平。推测二硫键是 AL-1 起疗效的活性部位之一,且 AL-1 可消除自由基,抗氧化应激作用是 AL-1 发挥抗糖尿病作用的机制之一。闵志雪等^[25]发现银杏内酯 B 具有降低血浆血小板活化因子水平,从而改善实验性糖尿病大鼠血管张力的作用,其机制可能通过 NOS-GC-NO 途径而实现。

6 挥发油类及其他

李唯佳等^[26]发现肉桂挥发油能抑制高脂饮食所致雄性糖尿病模型大鼠的体重增加,肉桂挥发油大、小剂量组光镜下可见大鼠肝脏脂肪细胞浸润明显减少。以成人常用剂量 65 倍量连续给药 7 天,实验小鼠无死亡。提示肉桂挥发油具有一定降低血糖作用,且呈现剂量依赖性,并能够减少肝细胞脂肪沉积,对血脂的影响有待进一步观察,未见明显毒副作用。Diaz-Flores 等^[27]发现黑子南瓜水提物有降糖作用,其降糖作用机制与谷胱甘肽有关。

7 问题与展望

综上所述,中药有效成分通过改善胰岛素抵抗、降糖、降脂等多环节、多靶点发挥治疗 DM 及其并发症的作用,具有广阔的研究前景。但目前对 DM 的实验研究还存在诸多问题和不足,今后应从如下几方面加强研究:(1)应用生物芯片、生物色谱等现代分子生物学手段,深入探讨中药有效成分作用机制、作用环节、作用靶点。(2)以中医辨证论治、整体观念为指导,探索不同中药有效成分的配伍疗效、规律及作用机制等。(3)注重临床研究,进行有效性优化和多药比较与筛选研究。

参考文献

- [1] Inzucchi S E, Bergenstal R M, Buse J B, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2012, 35(6):1364
- [2] 陈远寿,刘华庆,秦伟,等.黄芪多糖对糖尿病大鼠神经肽 Y 及其 Y₂ 受体表达的影响. *辽宁中医药大学学报*, 2011, 13(1):48
- [3] 张峰,高永峰,张继国.四叶参多糖对糖尿病大鼠血糖及免疫功能的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(2):184
- [4] 徐先祥,李道中,彭代银,等.菟丝子多糖改善糖尿病大鼠糖脂代谢作用. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(18):232
- [5] 金智生,孙丹凤,汝亚琴,等.红芪多糖对实验性糖尿病胰岛素抵抗大鼠 TNF- α 的影响. *上海中医药杂志*, 2010, 44(9):61
- [6] 张再超,叶希韵,徐敏华,等.葛根黄酮降血糖防治糖尿病并发症的实验研究. *华东师范大学学报(自然科学版)*, 2010(2):77

- [7] 陈玲玲,刘炜,陈建国,等.桑叶黄酮对糖尿病小鼠调节血糖的作用机制研究.中国临床药理学杂志,2010,26(11):835
- [8] 孙玉秀,鲁云霞,汪凌云,等.豹皮樟总黄酮降低2型糖尿病大鼠血糖的可能机制研究.中国中西医结合杂志,2010,30(6):617
- [9] 赵海燕,王勇,吴力武,等.甘草黄酮对2型糖尿病大鼠血糖、血脂等生化指标的影响.中国糖尿病杂志,2012,20(1):65
- [10] 何佳奇,李效贤,熊耀康.紫苏总黄酮提取物对四氧嘧啶致糖尿病小鼠糖脂代谢及抗氧化水平的影响.中华中医药学刊,2011,29(7):1667
- [11] 薄海美,田春雨,魏勃,等.唐山产荷叶中荷叶总黄酮对2型糖尿病大鼠糖、脂代谢作用研究.辽宁中医药大学学报,2014,16(4):41
- [12] 章超群,武晓旭,吴永贵,等.白芍总苷对糖尿病大鼠肾组织 Toll 样受体信号通路调节的研究.中国药理学通报,2014,30(3):354
- [13] 张家瑞.槲皮苷和山奈酚对糖尿病小鼠血糖及血脂水平的影响.现代食品科技,2013,29(3):459
- [14] 林华,牛艳芬,王芳,等.芒果苷对糖尿病小鼠糖脂代谢的影响.中药药理与临床,2012,28(6):41
- [15] 张园,董林,许晓乐,等.二苯乙烯苷对2型糖尿病大鼠氧化应激、炎症反应及主动脉细胞凋亡相关基因的影响.中国糖尿病杂志,2012,20(10):775
- [16] 孙玉红,姜鲜,张红,等.积雪草苷通过抑制 NF- κ B 核转移影响糖尿病大鼠血管平滑肌细胞增殖.四川生理科学杂志,2013,35(2):49
- [17] 刘冬恋,马松涛.牛蒡子苷对糖尿病大鼠视网膜和视神经病变的治疗作用.中华中医药杂志,2013,28(12):3732
- [18] 常景芝,王琛,陈剑.雷公藤多苷对糖尿病大鼠肾脏病变的疗效观察.中华中医药学刊,2013,31(4):839
- [19] 东野圣伊,张惠杰,张志国,等.盐酸小檗碱对糖尿病小鼠胰岛 β 细胞增殖与凋亡的影响.内科理论与实践,2012,7(3):169
- [20] 王会玲,李燕,胡伟锋,等.小檗碱影响 AMPK/PGC-1 信号途径改善糖尿病胰岛素抵抗和线粒体功能的研究.中华临床医师杂志(电子版),2014,8(5):896
- [21] 王凤玲,唐丽琴,杨峰,等.小檗碱对高脂合并 STZ 诱导的糖尿病肾病大鼠肾脏 FN 与 CTGF 表达的影响.安徽医药,2013,17(4):549
- [22] 陈艳华,蒋丽琴,王柏琦.槟榔碱对2型糖尿病大鼠凝血功能和血液流变学的影响.中国动脉硬化杂志,2011,19(4):319
- [23] 尹金凤,周阳,沈江山.青藤碱对糖尿病肾病大鼠肾脏 MCP-1 表达的影响.江西医药,2012,47(3):195
- [24] 李珍珠,燕军,张高小,等.穿心莲内酯衍生物对2型糖尿病大鼠的降糖作用及机制研究.中南药学,2014,12(1):10
- [25] 闵志雪,包鹏举,崔凤娟,等.银杏内酯 B 对实验性糖尿病血管病变的保护作用.医学理论与实践,2012,25(21):2616
- [26] 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.中国中医药科技,2012,19(1):37
- [27] Diaz-Flores M, Angeles-Mejia S, Baiza-Gutman L A, et al. Effect of an aqueous extract of Cucurbita ficifolia Bouche on the glutathione redox cycle in mice with STZ-induced diabetes. J Ethnopharmacol, 2012,144(1):101

第一作者:王云卿(1985—),男,医师,硕士,研究方向:中西医结合诊治内分泌疾病的临床及实验研究。

通讯作者:吴君平,本科学历,主任医师。
wjw86207@163.com

收稿日期:2014-12-20

编辑:傅如海

(上接第82页)

参考文献

- [1] Guarino A,Lo Vecchio A,Canani RB.Chronic diarrhoea in children. Best Pract Res Clin Gastroenter,2012,26(5):649
- [2] Zella G C,Israel E J.Chronic diarrhea in children. Pediatr Rev,2012,33(5):207
- [3] 宋惠凤,金火星.参苓白术散的现代临床应用概述.中成药,2013,35(2):379
- [4] 聂小丽,尚清.参苓白术散口服加脐贴治疗小儿秋季腹泻46例疗效观察.中国中西医结合儿科学,2014,6(2):178
- [5] 郭鹏,唐斌,梁勇.参苓白术散辅助西药治疗小儿秋季腹泻疗效的 Meta 分析.现代药物与临床,2014,29(10):1173
- [6] 韩海荣,宋观礼,胡中.参苓白术散对大黄引起的脾虚泄泻作用机制的研究.现代中西医结合杂志,2008,17(1):15
- [7] 黄小流,阮征,张梅英,等.低聚乳果糖对断奶大鼠肠道发育的影响.食品科学,2012,33(9):226
- [8] 刘晓昌,梅俏,许建明.肠黏膜屏障功能检测研究进展.山东医药,2009,49(16):106
- [9] 刘小琴.谷氨酰胺对肝硬化患者肠黏膜屏障保护功能及机体免疫功能的影响.胃肠病学和肝病学杂志,2014,23(4):449
- [10] 瞿平,胡燕,黎海芪.高效液相色谱法检测尿样中甘露醇和乳果糖浓度.儿科学杂志,2005,11(2):1
- [11] 宋卫兵,张振书,肖冰,等.姜黄素对肠黏膜损伤保护作用的研究.南方医科大学学报,2008,(1):119
- [12] 夏阳,秦环龙.肠道屏障功能临床评估方法.中国实用外科杂志,2008,28(11):1006

第一作者:诸葛远莉(1981—),女,本科学历,主治医师,研究方向:儿童消化系统疾病。

通讯作者:刘万里,医学博士,副主任医师,硕士生导师。Liutianwu2001@163.com

收稿日期:2015-03-04

编辑:吴宁