

补肾通络法干预代谢综合征及其对 TLR4/NF- κ B 炎性信号通路影响的临床研究

庄欣 杨洁 林慧娟

(山东中医药大学附属医院, 山东济南 250014)

摘要 目的:观察补肾通络法干预代谢综合征(MS)的疗效及其对 TLR4/NF- κ B 炎性信号通路的影响。方法:将符合纳入标准的 98 例 MS 患者随机分为 2 组,在行为干预的基础上,治疗组 50 例口服补肾通络方药清眩颗粒,对照组 48 例口服二甲双胍。2 个月后观察 2 组患者体重、血压、血糖、血脂指标及 TLR4/NF- κ B 炎性信号通路(TLR4、NF- κ B p56、IL-6、TNF- α)的变化情况。结果:2 组均有减重,改善空腹血糖、胰岛素、胰岛素抵抗指数,降低胆固醇、低密度脂蛋白的作用($P<0.05$),组间比较无统计学差异($P>0.05$)。而治疗组降低血压、甘油三酯,升高高密度脂蛋白及调控 TLR4/NF- κ B 炎性信号通路的作用优于对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结论:补肾通络法能有效干预 MS,其机制可能与调控 TLR4/NF- κ B 炎性信号通路有关。

关键词 代谢综合征 补肾通络 清眩颗粒 TLR4/NF- κ B 血脂

中图分类号 R589.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2017)04-0035-03

代谢综合征(MS)是以肥胖、高血压、血脂紊乱、糖代谢异常等多种危险因素在个体聚集为特征的临床症候群,是心脑血管疾病、糖尿病、痛风、肿瘤等诸多疾病的共同病理基础。在北京、上海、武汉等大中城市,人群 MS 的粗患病率已达 14%~16%,标化患病率达 9%~12%^[1]。此外,MS 的发生呈现年轻化,其流行趋势已不容忽视。随着超重与肥胖患者的不断增加,MS 的患病率不断上升^[2]。目前研究表明,慢性低度炎症参与了 MS 的发生,抑制炎症通路的过度活化是治疗 MS 的关键,以此为靶点阻断甚或逆转 MS、动脉粥样硬化的发生发展已成为研究热点。本研究以 TLR4/NF- κ B 炎性通路为切入点,观察补肾通络方药对 Toll 样受体 4(TLR4)、核转录因子 κ B(NF- κ B)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的影响,探讨补肾通络法对于 MS 的干预作用及其作用机制。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2012 年 11 月至 2015 年 5 月就诊于山东中医药大学附属医院确诊为代谢综合征的住院患者 98 例,按照随机数字表法分为 2 组。治疗组 50 例:男 26 例,女 24 例;年龄 40~49 岁 25 例,50~59 岁 22 例,60~69 岁 3 例,平均年龄 (50.61±10.19) 岁;病程<1 年 19 例,1~5 年 20 例,>5 年 11 例。对照组 48 例:男 25 例,女 23 例;年龄 40~49 岁 24 例,50~59 岁 21 例,60~69 岁 3 例,平均年龄 (50.76±10.27) 岁;

病程<1 年 20 例,1~5 年 18 例,>5 年 10 例。2 组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照中华人民共和国卫生部心血管防治研究中心发表的 2007 年《中国成人血脂异常指南》^[3],具备以下 3 项者可诊断为成人 MS。腰围:男性 ≥ 90 cm,女性 ≥ 85 cm;血压(BP) $\geq 17.33/11.33$ kPa (130/85mmHg);甘油三酯(TG) ≥ 1.7 mmol/L;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 1.04 mmol/L;空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L,糖负荷餐后 2h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L,或有糖尿病史。

1.2.2 中医诊断标准 辨证属于肾虚痰瘀阻络者,肾虚证中医辨证参照《中医虚证辨证参考标准》^[4];血瘀证中医辨证标准参考《血瘀证研究进展》^[5];痰证中医辨证标准参考《代谢综合征中医证候群的临床研究》^[6]。主症:脘酸腰软、倦怠乏力、畏寒肢冷。次症:眩晕、健忘、胸闷、胸痛、头痛、耳鸣、夜尿频多、肢体麻木。舌脉:舌淡胖而黯,苔白腻或白滑,脉弦细尺弱。主症必须全部具备,次症具备其中的 2 项以上,舌、脉具备其中 1 项即可确诊。

2 治疗方法

2.1 治疗组 在行为干预(戒烟、合理膳食、适当运动、减少精神压力)的基础上口服补肾通络方药清眩颗粒(由黄芪、肉桂、天麻、泽泻、厚朴、川芎、海风藤、

基金项目:2011 年度山东中医药管理局山东省中医药科技发展计划课题(2011-059)

天麻、沙苑子、三七粉组成),该药由山东中医药大学附属医院林慧娟教授处方,制剂室优选工艺制成。批号:120103。规格:每包 3g。每次 2 包,每日 3 次。

2.2 对照组 在行为干预的基础上口服二甲双胍,齐鲁制药有限公司生产,批号:37020561,规格:每片 250mg。每次 250mg,每日 3 次。

2 组均以治疗 1 个月为 1 个疗程,2 个疗程后观察疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标 2 组均于治疗前后测血压、体重,并计算体重指数。清晨抽取空腹静脉血测定以下指标:血脂(液相酶法测定);血糖(葡萄糖氧化酶法测定);胰岛素(时间分辨免疫荧光法);白介素 6(酶联免疫吸附法测定);肿瘤坏死因子- α (酶联免疫吸附法测定);Toll 样受体 4(免疫印迹法测定单核细胞 Toll 样受体 4 表达)、核转录因子 κ B(免疫印迹法测定核转录因子 κ B 蛋白表达)。计算胰岛素抵抗(IR)指数,IR 指数=(空腹血糖 $\times$ 空腹胰岛素)/22.5。

3.2 统计学方法 资料输入计算机数据库,统计分析采用 SAS 8.0 软件。计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 分析。

3.3 治疗结果

3.3.1 2 组治疗前后体重、体重指数比较 见表 1。

表 1 治疗组与对照组治疗前后体重、体重指数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	体重(kg)		体重指数(kg/m ²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50	81.09 $\pm$ 8.93	77.01 $\pm$ 8.45*	27.71 $\pm$ 2.27	23.65 $\pm$ 2.01*
对照组	48	81.01 $\pm$ 8.88	77.19 $\pm$ 8.03*	27.73 $\pm$ 2.26	23.68 $\pm$ 2.05*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3.3.2 2 组治疗前后血压比较 见表 2。

表 2 治疗组与对照组治疗前后血压比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	收缩压(mmHg)		舒张压(mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50	155.01 $\pm$ 3.99	131.07 $\pm$ 6.68***	95.56 $\pm$ 3.44	82.45 $\pm$ 3.95**
对照组	48	154.81 $\pm$ 4.19	143.38 $\pm$ 6.04*	95.51 $\pm$ 3.49	93.78 $\pm$ 4.12

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,## $P<0.05$,### $P<0.01$ 。

3.3.3 2 组治疗前后空腹血糖、空腹胰岛素、IR 指数比较 见表 3。

表 3 治疗组与对照组治疗前后空腹血糖、空腹胰岛素、IR 指数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	空腹血糖(mmol/L)	空腹胰岛素(μ mL)	IR 指数
治疗组 ($n=50$)	治疗前	6.71 $\pm$ 0.79	18.01 $\pm$ 6.04	2.79 $\pm$ 0.48
	治疗后	6.18 $\pm$ 0.66*	13.22 $\pm$ 4.18*	2.58 $\pm$ 0.43*
对照组 ($n=48$)	治疗前	6.69 $\pm$ 0.83	17.99 $\pm$ 6.01	2.77 $\pm$ 0.49
	治疗后	6.15 $\pm$ 0.77*	13.19 $\pm$ 4.20*	2.56 $\pm$ 0.44*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3.3.4 2 组治疗前后血浆脂蛋白水平比较 见表 4。

表 4 治疗组与对照组治疗前后血浆脂蛋白比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	胆固醇(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)	低密度脂蛋白(mmol/L)	高密度脂蛋白(mmol/L)
治疗组 ($n=50$)	治疗前	6.41 $\pm$ 1.72	1.89 $\pm$ 0.89	4.11 $\pm$ 1.43	1.19 $\pm$ 0.51
	治疗后	5.26 $\pm$ 1.29*	1.54 $\pm$ 0.48**	3.48 $\pm$ 1.41*	1.26 $\pm$ 0.49**
对照组 ($n=48$)	治疗前	6.39 $\pm$ 1.78	1.87 $\pm$ 0.87	4.09 $\pm$ 1.47	1.15 $\pm$ 0.53
	治疗后	5.28 $\pm$ 1.27*	1.80 $\pm$ 0.76	3.50 $\pm$ 1.39*	1.17 $\pm$ 0.44

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,## $P<0.05$ 。

3.3.5 2 组治疗前后 TLR4/NF- κ B 通路变化比较

3.3.5.1 2 组治疗前后 TLR4 蛋白水平比较 见表 5。

表 5 治疗组与对照组治疗前后 TLR4 蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	50	2.73 $\pm$ 0.41	1.01 $\pm$ 0.21**
对照组	48	2.71 $\pm$ 0.38	2.42 $\pm$ 0.22

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,## $P<0.05$ 。

3.3.5.2 TLR4 与 β -actin 比较 见图 1。

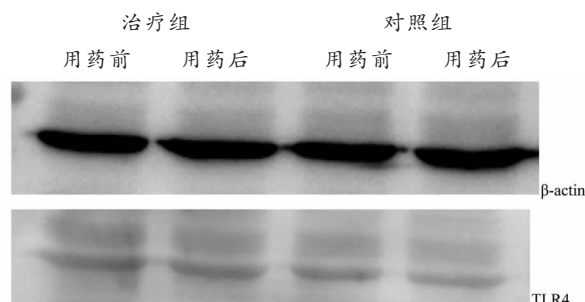


图 1 TLR4 与 β -actin 比较图谱

3.3.5.3 2 组治疗前后 NF- κ B p56 蛋白水平比较 见表 6。

表 6 治疗组与对照组治疗前后 NF- κ B p56 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	50	2.80 $\pm$ 0.45	1.03 $\pm$ 0.29**
对照组	48	2.79 $\pm$ 0.41	2.48 $\pm$ 0.25

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,## $P<0.05$ 。

3.3.5.4 NF- κ B 与 β -actin 比较 见图 2。

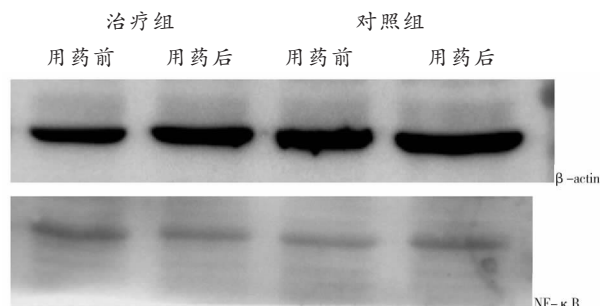


图 2 NF- κ B 与 β -actin 比较图谱

3.3.6 2组治疗前后白介素-6水平比较 见表7。

表7 治疗组与对照组治疗前后白介素-6水平比较($\bar{x} \pm s$) pg/mL

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	50	28.11±4.24	19.52±6.11 [*]
对照组	48	27.99±5.42	25.21±5.35

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,
$P < 0.05$ 。

3.3.7 2组治疗前后肿瘤坏死因子 α 水平比较 见表8。

表8 治疗组与对照组治疗前后肿瘤坏死因子 α 水平比较($\bar{x} \pm s$) pg/mL

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	50	40.43±12.47	33.96±14.12 [*]
对照组	48	39.91±13.11	37.62±13.96

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,
$P < 0.05$ 。

4 讨论

MS是一种慢性炎症性疾病,低度的系统性慢性炎症反应是代谢综合征各组分之间相互联系的枢纽。炎症过程主要由炎症信号通路如TLR4/NF- κ B炎性信号通路所介导,从而导致IR的发生。TLR4/NF- κ B炎性信号通路为MS的重要通路。有研究表明,TLR4/NF- κ B炎性信号通路可能作为桥梁把天然免疫、胰岛素抵抗、脂肪代谢以及血管炎症和动脉硬化联系起来^[7-11]。因此,以调控TLR4/NF- κ B炎性信号通路为切入点干预MS具有重要意义。

MS多归属于中医学“眩晕”“消渴”“痰湿”等范畴。中医学认为本病的发生多因瘀血痰湿积聚体内,而肾虚为其根本。肾虚无力充养心阳、心气,血脉失于温养,鼓动无力,滞而为瘀;肾虚膏脂布化失职,酿生痰湿,同时肾虚无力温养脾脏,脾失健运,输化失职,致痰湿内生;痰湿久留,浸淫脉道,血运不畅,瘀血内生,痰瘀互结,痹阻血络,发为本病。肾虚血瘀、湿痰阻络为MS的基本病机,补肾通络为根本治疗大法,据此研制成清眩颗粒。

清眩颗粒组方严谨,方中黄芪补气升阳、益卫固表,肉桂补火助阳、散寒止痛、温通经脉,二者合用补肾助阳、健脾化痰、温经通脉为君;川芎辛、温,为血中之风药,叶天士言:“络以辛为泄”,“辛香可入络通血”,邪结络中隐曲之处,一般补益活血药“不能入络”,而辛药走窜,无处不到,不但可以走窜经络,还能够引诸药入络而发挥作用,在此使用川芎可取一举两得之效。海风藤辛、苦、平,祛风湿、通经络。《本草便读》云:“凡藤类之属,皆可通经入络”,盖藤类缠绕蔓延,犹如网络,纵横交错,无所不至,根据取类比象的原则,对于久病不愈,邪气入络,络脉瘀阻者,加用海风藤以通络散结。川芎和海风藤二药相配,通阳气,祛瘀血,使络脉通畅。泽泻性寒,味甘、淡,寒能清热,淡能渗利,既能入脾健脾

利水,又能入肾泻肾浊而升清气。泽泻配厚朴化痰湿、健脾脏、泻肾浊。四药合用既能活血又能化痰,共奏通络之效,而为臣药。沙苑子助肉桂温肾治本,天麻助阳气的同时尚能通血脉定眩晕,二药合用共为佐药。三七粉活血化痰为使。

本研究结果表明,清眩颗粒具有降压、调脂、降糖、减重及调控TLR4/NF- κ B炎性信号通路的作用。其对于MS的干预作用可能与其调控TLR4/NF- κ B炎性信号通路的作用有关。由于经费、结题时间所限,研究样本量不够大,随访时间不够长。今后将进一步组织开展多中心、大样本、随机对照的临床研究,进行长期随访、长疗程的观察和疗效评价,同时还须深入补肾通络法治疗MS作用机理的临床和实验研究,力求更好地指导临床,充分发挥中医药治疗本病的优势。

参考文献

- [1] 袁明霞.代谢综合征研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2013,15(1):2.
- [2] 于冬梅,赵丽云,朴建华,等.8省市儿童青少年代谢综合征流行现况及其主要影响因素.中国健康教育,2012,28(6):431.
- [3] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(5):390.
- [4] 沈自尹.中医虚证辨证参考标准[J].临床荟萃,1983,3(2):117.
- [5] 郭强中,李云英.血瘀证研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2012,14(8):45.
- [6] 李俊.代谢综合征中医证候群的临床研究[D].广州:广州中医药大学,2008.
- [7] SONG M J, KIM K H, YOON J M, et al. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 346(3): 739.
- [8] ZHANG H M, CHEN L L, WANG L, et al. Macrophage infiltrates with high levels of Toll-like receptor 4 expression in white adipose tissues of male Chinese [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, 19(10): 736.
- [9] REYNA S M, GHOSH S, TANTI WONG P, et al. Elevated toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulin-resistant subjects [J]. Diabetes, 2008, 57(10): 2595.
- [10] KIM F, PHAM M, LUTTRELL I, et al. Toll-like receptor-4 mediates vascular inflammation and insulin resistance in diet-induced obesity [J]. Circ Res, 2007, 100(11): 1589.
- [11] VITSEVA O I, TAN RIVERDI K, TCHKONIA T T, et al. Inducible Toll-like receptor and NF- κ B regulatory pathway expression in human adipose tissue [J]. Obesity (Silver Spring), 2008, 16(5): 932.

第一作者:庄欣(1972—),女,博士,副主任医师,从事心血管疾病的研究。zhuangxin1972@126.com

收稿日期:2016-12-14

编辑:王沁凯 强雨叶(助理)