

药治疗组抵抗素水平与治疗前明显降低。薛青等将2型糖尿病患者随机分为治疗组、对照组各30例,治疗组采用清肝泻心汤(柴胡10g,炒栀子10g,黄连4g,黄芩10g,百合15g,生地黄15g,知母10g,天花粉15g),对照组采用罗格列酮治疗,疗程均为2个月,用ELISA法检测并比较两组治疗前后脂肪细胞抵抗素、脂联素及其与血糖、胰岛素抵抗水平的关系,结果显示两组治疗后均能降低血清抵抗素水平及胰岛素,升高胰岛素敏感性指数及脂联素,两组间比较差异无统计学意义。

### 三、展 望

综上所述,胰岛素抵抗作为糖尿病等多种代谢性疾病及其慢性并发症发生发展的一个重要环节,脂肪因子通过多种途径影响胰岛素抵抗,与其关系密切。中医中药多靶点、多途径的整体治疗显现出了一定优势。较以往相比,近年实验室研究指出了中药干预脂肪因子可能的途径和靶点,对量效关系、最佳剂量等亦有所阐述,而临床研究结果不仅验证了实验研究,也为临床用药提供了循证医学依据,更新临床治疗思路。仍然存在如下问题:(1)实验室动物胰岛素抵抗造模方法不同,其血糖、胰岛素水平有显著差异,且造模成功标准不统一,使得实验结果缺乏可比性。(2)实验研究多为单体实验研究,缺乏中医理论指导,而复方研究因为成分复杂,确定其有效成分难,故开展难度大。(3)临床研究较少,且大部分临床研究未记录不良反应情况。脂联素、瘦素与胰岛素抵抗密切相关,但各细胞因子之间相关性阐述较少且机制不明,需要对各脂肪因子相互联系及其机制进行探讨;脂肪因子是否作为肥胖相关性疾病的治疗靶点的讨论已经成为热点,脂肪因子作为治疗靶点的验证将是工作重点。关于中医中药,复方主要组成药物的联合单体实验研究已经取得成果,是未来中药实验研究的趋势,中医中药对脂肪因子干预效果的临床研究是下一步的工作重点。

### 参考文献

- 李海涛. 高血压前期与胰岛素抵抗、血清脂联素水平的相关研究[J]. 中国循征心血管医学杂志, 2011, 3(2): 105-107
- 王芳, 顾鸣敏, 王铸钢, 等. 脂联素的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(8): 1549-1552
- 李小莉, 温悦. 脂联素的研究概述[J]. 药物流行病学杂志, 2011, 10(20): 547-551
- 陈燕铭, 熊肇军, 尹琼丽, 等. 2型糖尿病患者血清炎症因子和脂联素水平与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(10): 842-846
- 潘桂林, 徐达华, 高潮, 等. 脂联素: 心血管疾病新的危险预测因子[J]. 心血管病学进展, 2008, 29(4): 628-631
- Sandra G, Jon SO, Gregory RS. Adipose tissue as an endocrine organ[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2010, 316(2): 129-139
- 顾申红, 李莹. 瘦素与动脉粥样硬化的相关性研究现状[J]. 现代预防医学, 2012, 39(3): 560-563
- 赵何措, 李兴. 瘦素与胰岛素抵抗的研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(11): 1684-1687
- 孙丽静, 王运兴, 刘林辉. 胰岛素抵抗素相关因素的新进展[J]. 医学综述, 2011, 17(18): 2724-2725
- 张雅中, 房辉, 田金莉, 等. 2型糖尿病家系胰岛素抵抗与血清抵抗素水平的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(1): 42-48
- 朱良荣, 管小琴, 祁明美, 等. 胰岛素在非酒精性脂肪肝大鼠胰岛素抵抗中的作用[J]. 中国生化制品学杂志, 2012, 25(2): 185-189
- 黄华康, 杜冠华. 抵抗素在胰岛素抵抗中的作用研究进展[J]. 生理科学进展, 2011, 42(2): 108-111
- 郭煜, 朱波, 李晨钟, 等. 六味地黄丸对OLETF大鼠脂肪组织脂联素mRNA转录水平的影响[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(11): 1922-1925
- Ahn YM, Kim SK, Kang JS, et al. Platycodon grandiflorum modifies adipokines and the glucose uptake in high-fat diet in mice and L6 muscle cells[J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2012, 64(5): 697-704
- 张永鹏, 刘静, 杨洁, 等. 糖平煎对2型糖尿病大鼠炎症细胞因子的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 235-237
- 王岩, 陈莹, 王昕. 苍附导痰汤对肥胖型多囊卵巢综合征患者脂联素、瘦素及胰岛素抵抗的影响[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(11): 2556-2557
- 何春燕, 傅晓东, 何燕铭, 等. 益气散聚方对中心性肥胖男性相关脂肪细胞因子水平的影响[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(8): 16-18
- 许华强, 林媛媛, 张建武, 等. 糖脉康改善2型糖尿病胰岛素抵抗作用的研究[J]. 中华全科医学, 2009, 7(12): 1278-1279
- 金智生, 汝亚琴, 李娟娥, 等. 红芪多糖对实验性大鼠糖尿病胰岛素抵抗瘦素的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(10): 1215-1217
- 王家琳, 冀舒文, 孙刚. 中药酸甘健运对2型糖尿病胰岛素抵抗干预的实验研究[J]. 中医临床研究, 2011, 3(13): 19-22

(收稿: 2012-05-17)

(修回: 2012-06-01)

年来,课题组在益髓生血颗粒治疗  $\beta$ -地中海贫血的基础上,拓展到治疗  $\alpha$ -HbH 病的规范研究,在临床上取得了肯定的疗效。并且从红细胞膜的蛋白表达、脂质过氧化以及包涵体等方面初步探讨了中药益髓生血颗粒治疗  $\alpha$ -HbH 病疗效的机制。

尽管  $\alpha$ -HbH 病和  $\beta$ -地中海贫血的发病机制完全不同,但是都是以“先天禀赋不足,肾虚髓损,精血化生无源”为核心病机的,而且都属于肝肾阴虚精血不足证,针对其相同的中医证候和核心病机用补肾益髓法的代表方——益髓生血颗粒治疗,获得了同样的明显疗效,体现了中医的异病同治、方证相应的可行性<sup>[15,16]</sup>。今后,探讨中药治疗  $\alpha$ -HbH 病临床规律和揭示其疗效机制,仍需要做更深入的研究。

#### 参考文献

- 1 赵爱玲,杨跃煌.地中海贫血的治疗进展[J].中国现代医生,2010,48(25):6-8
- 2 吴志奎,张新华,方素萍,等.基于“肾藏精生髓”理论治疗地中海贫血[J].中医杂志,2011,52(1):20-23
- 3 张锦.地中海贫血的治疗[J].中国实用儿科杂志,1999,14(5):306-308
- 4 胡发明,胡红丁.川芎嗪的实验研究及临床应用[J].中医研究,2004,17(3):57-60
- 5 刘四喜,李长钢,代冬伶,等.川芎嗪对血红蛋白 H 病患者红细胞膜 MDA、SOD 和 T-AOC 的影[J].临床和实验医学杂志,2010,11(9):804-806
- 6 刘四喜,李长钢,陈运生,等.川芎嗪改善血红蛋白 H 病患者贫血的疗效观察[J].中国热带医学,2010,10(10):1258-1259

- 7 王小平,李凤珍.补肾生血汤治疗儿童血红蛋白 H 病 38 例[J].Chinese Journal of Information on TCM,2006,13(12):66
- 8 王小超,陶丽菊,陈诗强.生血汤治疗血红蛋白 H 病 40 例[J].山东中医杂志,2001,20(9):533-534
- 9 王文娟,刘文军,吴志奎,等.中间型地中海贫血患者中医症候分布规律研究[J].中医杂志,2007,48(8):726-729
- 10 吴志奎,方素萍,张新华,等.补肾益髓法治疗  $\beta$ -地中海贫血症临床研究[J].中医杂志,2003,44(12):916-918
- 11 王文娟,吴志奎,张新华,等.益髓生血颗粒治疗血红蛋白 H 病 25 例临床观察[J].中西医结合学报,2008,6(2):153-156
- 12 王文娟,吴志奎,张新华,等.补肾益髓法治疗地中海贫血患者 58 例停药后疗效维持时间观察[J].中医杂志,2008,49(7):608-610
- 13 Wang W, Wu Z, Zhang X, et al. Effect of YiSuiShengXue granule on the oxidative damage of erythrocytes with hemoglobin H Disease[J]. CJIM,2012(待刊出)
- 14 王文娟,吴志奎,张新华,等.补肾益髓法治疗地中海贫血 197 例生存情况调查[J].中国中医药信息杂志,2008,15(3):21-22
- 15 ZengYT, Huang SZ. Disorders of haemoglobin in China[J].J Med Genet,1987,24(7):578-583
- 16 毛江洪,霍晓春. $\alpha$ -地中海贫血的研究现状[J].实用临床医学,2005,6(3):134-136
- 17 吴志奎,张新华,刘咏梅.益髓生血颗粒治疗  $\beta$ -地中海贫血患者自身对照的比较研究[J].中国中医药信息杂志,2007,14(3):9-11
- 18 吴志奎.地中海贫血症的中医病机与治则治法[J].中医杂志,2009,50(1):73-75

(收稿:2012-04-06)

(修回:2012-05-02)

## 脂肪因子与胰岛素抵抗的关系及中药对其影响的研究

周徐涛 梁晓春

随着人们生活水平提高、生活方式的改变,以代谢紊乱为特征的疾病,例如糖尿病、高脂血症等及其并发症引起的致死致残率在中国正逐年升高,给社会和家庭造成了沉重的负担,在上述疾病中,作为共生土壤的胰岛素抵抗(IR)从中扮演了重要角色。胰岛素抵抗是指胰岛素作用的靶器官对胰岛素作用的敏感性下降,即正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学

效应的一种状态。而脂肪组织作为人体最大的内分泌器官,其分泌的细胞因子如瘦素(leptin)、脂联素(ADP)、抵抗素(resistin)等,影响机体能量代谢,其功能及水平的失衡与胰岛素抵抗关系密切,中药对脂肪因子及胰岛素抵抗的影响进行了探讨,为临床治疗提供了一些客观依据。本文将近年来脂肪因子与胰岛素抵抗的关系及中药对脂肪因子的影响的研究进行综述。

### 一、脂肪因子与胰岛素抵抗

1. 脂联素与胰岛素抵抗:脂联素是脂肪组织分泌的一种细胞因子,具有提高胰岛素敏感性,促进脂肪酸的氧化,减少肝脏释放葡萄糖的作用。脂联素水平

基金项目:首都医学科技发展基金资助项目(SF-2007-Ⅲ-29)

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院中医科

通讯作者:梁晓春,电子信箱:xcliang@vip.sina.com

与胰岛素抵抗水平呈负相关,脂联素是胰岛素抵抗的保护因子<sup>[1,2]</sup>。脂联素增强胰胰岛素敏感性主要通过3种途径:①通过降低组织中甘油三酯浓度以增强胰岛素的信号传导通路;②通过活化过氧化物酶增殖因子激活受体a(PPA-Ra)途径,促进脂肪酸氧化;③通过活化AMP激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)途径,促进脂肪酸 $\beta$ 氧化及葡萄糖的摄入<sup>[3]</sup>。有学者认为,脂联素也可能通过抑制炎症分子分泌而改善胰岛素抵抗<sup>[4]</sup>。脂联素影响胰岛素抵抗的机制仍不明确。重要的是,脂联素水平的下降先于胰岛素抵抗的发生,对胰岛素抵抗具有预测作用,并有望成为干预胰岛素抵抗的靶目标<sup>[5]</sup>。

2. 瘦素与胰岛素抵抗:瘦素是最早发现的脂肪细胞因子之一,因其具有刺激能量消耗、控制食物的摄入和维持正常血糖的作用,和胰岛素一起调节能量储存和释放,在机体代谢方面具有重大意义,但瘦素抵抗却限制了它的生物效应<sup>[6]</sup>。生理状态下,胰岛素可以增加肥胖基因的表达,促进脂肪组织分泌瘦素;而胰岛 $\beta$ 细胞上存在瘦素受体,瘦素可直接作用于该受体,减少前胰岛素mRNA水平的表达,抑制胰岛素的分泌,减轻高胰岛素血症。有学者发现,高瘦素血症与高胰岛素血症相一致,瘦素与空腹胰岛素之间的相关性独立于性别及体质指数的变化,提示瘦素抵抗可引起、加重胰岛素抵抗<sup>[7]</sup>。其机制可能为:瘦素可使游离脂肪酸水平升高,进而产生胰岛素抵抗;导致胰岛 $\beta$ 细胞去极化,促进胰岛素分泌,正常反馈机制被破坏,导致高胰岛素血症和胰岛素抵抗。而胰岛素抵抗可进一步加重瘦素抵抗,机制可能为胰岛素抵抗患者长期的高胰岛素血症刺激OB基因过度表达,进而产生高瘦素血症,但循环OB受体降低,导致过多的瘦素不能发挥生物学作用,从而加重胰岛素抵抗<sup>[8]</sup>。因此,胰岛素抵抗与瘦素抵抗互相影响,形成恶性循环。

3. 抵抗素与胰岛素抵抗:抵抗素在2001年由Steppan等在研究噻唑烷二酮衍生物的作用机制时在小鼠体内发现,具有促进靶器官(主要靶器官为肝脏)对葡萄糖摄取,抗胰岛素、升高血糖和抑制脂肪细胞分化的生理功能。抵抗素与胰岛素抵抗相关,抵抗素影响胰岛素抵抗的机制主要是抵抗素抑制腺苷酸活化激酶的活化及磷酸化,影响肝的糖代谢<sup>[9,10]</sup>。朱良荣等<sup>[11]</sup>检测改良高脂饲料喂养的将拥有IR现象的实验室大鼠,检测其IRS-2、resistin和核因子基因的mRNA转录水平和蛋白的表达水平,结果显示

模型组resistin和NK- $\kappa$ B的mRNA转录水平和蛋白表达水平均明显增高,resistin与NK- $\kappa$ B的表达呈正相关;IRS-2的mRNA转录水平和蛋白表达水平逐渐下降,与resistin的表达呈负相关,提示resistin不仅能抑制IRS的磷酸化而影响胰岛素上游信号的正常传导,还可能通过激活NK- $\kappa$ B抑制其下游通路的传导,而加重IR反应。高抵抗素水平与胰岛素抵抗、肥胖、2型糖尿病的相关性,故抵抗素及类抵抗素被誉为联系肥胖与2型糖尿病的新激素,并提出了阻断抵抗素作用为治疗肥胖、2型糖尿病及胰岛素抵抗的靶目标。但有流行病学研究表明在肥胖、胰岛素抵抗和2型糖尿病的情况下,抵抗素水平并没有变化甚至降低,所以抵抗素与人的胰岛素抵抗相关性及作用尚有争议<sup>[12]</sup>。

## 二、中药对脂肪因子的影响

1. 中药对脂联素及胰岛素抵抗的影响:(1)实验研究:郭煜等<sup>[13]</sup>将OLETF鼠(自发性2型糖尿病大鼠)40只分为干预组和对照组,正常大鼠10只作为正常对照组。干预组在8周龄以六味地黄丸灌胃给药,分别于8、32、40周分批宰杀大鼠,检测其脂肪组织脂联素mRNA,结果示32周时OLETF鼠脂肪组织脂联素水平显著低于LETO鼠。六味地黄丸可显著提高32、40周时OLETF鼠脂肪组织脂联素水平,并可显著增高其胰岛素敏感指数。Ahn等<sup>[14]</sup>进行体内及体外研究,运用桔梗提取物(PGE)评估对脂肪因子及葡萄糖的摄取的影响,将高糖培养下对葡萄糖摄取量减少的骨骼肌L6细胞予桔梗提取物干预,结果示PGE能提高L6骨骼肌细胞在胰岛素刺激条件下对葡萄糖的摄取;动物研究发现PGE明显抑制高脂饲料饲养的肥胖小鼠进食,减轻体重及附睾脂肪重量,能上调脂联素的表达,下调瘦素的表达,提示PGE可能通过修饰细胞因子来增加L6骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取,改善胰岛素抵抗。张永鹏等<sup>[15]</sup>观察糖平煎(黄芪、黄连、荔枝核、牡丹皮、桑叶、僵蚕、山药、玄参、苍术)对2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗和血清脂联素的影响,结果示糖平煎大、小剂量均能明显降低T2DM大鼠的FBG、血清胰岛素、leptin和TNF- $\alpha$ 水平,提高脂联素活性和IAI,与模型对照组比较有显著差异,提示糖平煎可以减轻T2DM大鼠的高胰岛素血症,提高胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗。(2)临床研究:王岩等<sup>[16]</sup>观察中药苍附导痰汤对肥胖型多囊卵巢综合征患者的瘦素、脂联素及胰岛素抵抗的影响,比较肥胖型多囊卵巢综合征患者与健康者体重指

数(BMI)、空腹血糖、空腹胰岛素以及胰岛抵抗指数、瘦素、脂联素。结果示肥胖型多囊卵巢综合征患者瘦素高、脂联素水平低,胰岛素抵抗指数高,而试验组经苍附导痰汤治疗后 BMI、瘦素水平下降、脂联素水平上升、胰岛素抵抗指数下降,与治疗前比较有显著性差异。何春燕等<sup>[17]</sup>以 30 例健康志愿者为参照,将 45 例中心性肥胖患者随机分为中药组和安慰剂组,分别予益气散聚方和安慰剂治疗 10 周,观察治疗前后胰岛素抵抗、相关脂肪细胞因子的水平。结果示中药组胰岛素抵抗明显减轻,脂联素水平上升,提示益气聚散方可降低中心性肥胖男性胰岛素抵抗程度,调节相关脂肪细胞因子。许华强等<sup>[18]</sup>将 2 型糖尿病患者分为两组:糖脉康治疗组和基础治疗组,观测两组治疗前后脂联素、C 反应蛋白的变化情况,结果显示,治疗组脂联素水平较治疗前明显升高,CRP 显著下降,对照组无明显变化,提示中药糖脉康可升高 2 型糖尿病患者脂联素水平,降低 CRP 水平,具有改善胰岛素抵抗作用。

2. 中药对瘦素及胰岛素抵抗的影响:(1) 实验研究:金智生等<sup>[19]</sup>运用红芪多糖(序岩黄芪的干燥根提取物)干预胰岛素抵抗大鼠血清瘦素水平,结果示胰岛素抵抗大鼠血清、脂肪中瘦素水平降低,其途径可能通过“瘦素-脂肪-胰岛素”轴,也可能改善了神经内分泌系统,加强瘦素的利用,减轻瘦素抵抗,使瘦素水平下降,无论何种途径,均通过改善胰岛素抵抗达到目的。王家琳等<sup>[20]</sup>以甘酸健运中药(山芋、灵芝等组成)干预 2 型糖尿病胰岛素抵抗模型,结果示中药能降低血清瘦素水平,较中西结合组及二甲双胍组明显。赵文霞等运用化痰祛浊方、疏肝健脾方、凉血活血方、补肾浓缩方干预高质饮食联合四环素腹腔注射致大鼠脂肪变性时血清胰岛素抵抗指数、瘦素指标的影响,结果示 4 种治法方药均有不同程度的改善瘦素及胰岛素抵抗作用。(2) 临床研究:吴凌康等以养阴益气活血为治则,组方中重用黄芪为君药,麦冬、当归为臣,佐以山药、桑白皮、桑叶、桑枝对 2 型糖尿病合并脂肪肝患者进行药物干预,治疗气阴两虚伴血瘀之糖尿病并发脂肪肝病例,治疗后胰岛素抵抗程度有所减轻,瘦素水平显著下降,而可溶性瘦素受体水平显著上升,提示益气养阴活血治则对 2 型糖尿病并发脂肪肝患者体内的胰岛素抵抗和瘦素异常有显著地改善作用。郑颖俊等将 60 例肝硬化伴肝源性糖尿病患者随机分为治疗组和对照组各 30 例,两组均采用常规护肝降酶治疗,对照组加用阿卡波糖片口服,

50mg,3 次/天;治疗组加服复肝降糖方,每日 1 剂,分 2 次服,疗程均为 3 个月,观察其前后肝功、空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数级瘦素指标变化,结果示两组治疗后瘦素均较治疗前明显降低,治疗组治疗后瘦素水平较对照组下降更显著,胰岛素抵抗指数降低。陆西苑等将 64 例代谢综合征患者随机分为观察组及对照组,观察组应用五苓散治疗,对照组予以基础治疗,比较治疗前后患者的瘦素、脂联素等血清水平,结果示治疗后两组瘦素明显降低,观察组较对照组下降明显。

3. 中药对抵抗素及胰岛素抵抗的影响:(1) 实验研究:方朝晖等将雄性大鼠随即分为空白组、模型组、中药低剂量组、中药高剂量组,空白组喂以普通饲料,模型组与各治疗组注射小剂量链尿佐菌素并喂以高热量饲料,治疗组予以丹蛭降糖胶囊干预胰岛素抵抗模型大鼠,结果示丹蛭降糖胶囊能有效地减轻模型大鼠体重,明显降低大鼠的空腹血糖和空腹胰岛素水平,改善脂代谢紊乱状况,提高胰岛素敏感指数,降低血清抵抗素水平( $P < 0.05$ ),提示丹蛭降糖胶囊对胰岛素抵抗大鼠有明显的改善作用,其机制可能与降低血清抵抗素水平有关。吕秀芳等将 2 型糖尿病大鼠模型,随机分为正常对照组、2 型糖尿病模型组、地黄高、中、低剂量治疗组,8 周后检测脂肪组织 resistin 基因 mRNA 的表达,同时观察 FBG、FINS、血脂和胰岛素抵抗指数变化,结果示地黄治疗组大鼠较模型组大鼠 resistin 基因 mRNA 和蛋白表达显著降低,地黄水提液通过抑制脂肪组织抵抗素基因的表达,可降低胰岛素抵抗水平。刘洪凤等将健康大鼠予高脂高糖饮食 8 周后,筛选出 IR 模型大鼠,予小剂量链尿佐菌素注射,2 天后,将造模成功的 56 只大鼠随机分为 4 组:模型对照组和黄芪多糖高、中、低组,治疗组予黄芪多糖溶液灌胃,12 周后空腹取材测定 resistin 蛋白表达水平,结果示高、中剂量治疗组 resistin 蛋白表达低于模型组水平,空腹胰岛素水平下降,胰岛素敏感性增加,提示黄芪多糖可下调 2 型糖尿病大鼠 resistin 蛋白表达,改善胰岛素抵抗。(2) 临床研究:林寒梅等将 90 例多囊卵巢综合征患者随机分为 3 组,中药治疗组 30 例,采用补肾活血化痰法中药治疗;中西药组 30 例,采用补肾活血法中药+西药(达英-35+二甲双胍)治疗,阳性对照组 30 例,采用达英-35+二甲双胍治疗,连续治疗 3 个月经周期,观察治疗前后患者血清脂联素、抵抗素变化,结果示治疗后 3 组抵抗素水平均较治疗前降低,差异有统计学意义,中西