

中药有效成分治疗

2型糖尿病胰岛素抵抗的研究进展

陈芝燕¹, 刘春红², 王府存¹, 覃诗华¹

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁, 530001;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁, 530023)

[关键词] 2型糖尿病; 胰岛素抵抗; 中药成分; 综述; 学术性

[中图分类号] R259.871 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.12.052

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种由遗传和环境因素共同作用引起的临床综合征,以持续性高血糖为主要临床特征^[1]。随着T2DM的进展会引起心、肾等多系统并发症,严重影响患者的生活质量甚至危害生命。研究发现,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是导致T2DM发病的主要生理病理机制^[2]。因此,有效改善胰岛素抵抗是治疗T2DM的关键。目前西药治疗主要采用磺脲类、双胍类改善胰岛素抵抗,但随着病程的进展以及对外源性的依赖逐渐增加,容易出现肾功能不全等并发症。

T2DM属中医学“消渴”范畴,以多饮、多食、多尿或尿有甜味、形体消瘦为主要临床症状^[3]。中医药治疗T2DM,尤其是改善IR方面,具有现代医学不可替代的优势。许多中药及中药提取物,都具有刺激 β 细胞分泌胰岛素、增强胰岛素的敏感性以及促进葡萄糖降解等作用,从而达到改善IR的效果^[4]。现将近10年来中药有效成分治疗T2DM IR的研究进展综述如下。

1 多糖类

多糖是一类广泛存在自然界生物体中的生物大分子化合物。植物类多糖,大多是从中药中提取的多糖类化合物,如黄芪、枸杞子、冬虫夏草等^[5]。现代药理研究表明,多糖类药物具有降血糖、降血脂、抗氧化、抗凝血、调节免疫等作用,且毒副作用小^[6]。

1.1 黄芪多糖(APS) APS是从豆科植物黄芪的干燥根茎提取的主要活性物质。诸多研究证明,黄芪多糖具有抗肿瘤、抗病毒、抗氧化、调节机体免疫功能、利尿等作用^[7],且对血糖具有双相调节、改善胰岛素抵抗的作用^[8]。有研究发现,APS可降低T2DM大鼠的脂肪组织Resistin蛋白表达水平,从而改善IR状态^[9]。魏学娟等^[10]通过对肥胖大鼠的实验发现,适当剂量的APS可以改善IR,其作用机制可能是通过降低FFA水平,使得其抑制APN分泌的能力减弱,提高APN水平,抑制脂肪组织内TNF- α 分泌,增加胰岛素敏感性。其改善胰岛素抵抗的疗效和西药常规胰岛素增敏剂吡格列酮的相当。APS有望成为胰岛素增敏剂,作为防治

早期糖尿病的药物。

1.2 枸杞多糖(LBP) LBP是落叶灌木植物枸杞的重要提取物,是枸杞的主要活性物,高含量的多糖也是枸杞的主要价值所在,具有增强免疫、降血脂及血糖、抗肿瘤、抗血栓、抗氧化等作用^[11]。宗灿华等^[12]通过研究发现,LBP可通过增加2-DM大鼠脂肪细胞内脂联素基因mRNA表达,增加胰岛素敏感性,进而改善IR,达到降血糖效果。赵蕊等^[13]发现LBP-4a能够降低NIDDM大鼠的血糖,升高胰岛素敏感指数,从而改善胰岛素抵抗。可能与LBP-4a具有降血脂、抗氧化、修复DNA损伤、增加机体抗氧化酶活性有关。

2 苷类

皂苷是苷元为三萜或甾体类化合物的一类糖苷,主要分布于人参、远志、三七、苦瓜、麦冬等陆地高等植物中,具有调节血脂、降血糖、改善胰岛素抵抗、防治糖尿病并发症等作用^[14]。

2.1 人参皂苷 人参皂苷是人参属植物人参的主要活性成分,具有较好的抗氧化、抗感染、抗疲劳和抑制细胞凋亡等药理作用^[15]。有研究表明,人参皂苷能有效降低糖尿病小鼠的血糖,改善糖耐量,增加胰岛素的敏感性^[16]。尚文斌等^[17]通过实验发现,人参皂苷Rb1可以改善肥胖大鼠体内糖耐量异常以及胰岛素抵抗,有效缓解糖尿病症状。其作用机制可能与人参皂苷Rb1能够激活PPAR γ 激动剂,上调组织周脂联素表达,减少肝脏三酰甘油含量,下降游离脂肪酸水平有关。郑永仁等^[18]发现经人参皂苷Rg1治疗后,大鼠体内的TRB3水平下降,其抑制AKT分子的磷酸化能力减弱,AKT的磷酸化水平升高,从而达到改善IR的效果。

2.2 苦瓜总皂苷 苦瓜总皂苷是葫芦科植物苦瓜的主要粗提物。现代药理研究发现,其具有降血糖、抗病毒、降胆固醇、降压、抗氧化等作用^[19]。近年来,苦瓜总皂苷的降血糖作用备受医学研究者的关注,并通过动物实验来证明这一观点。国外广泛将苦瓜制剂应用于糖尿病及预防其并发症的治疗^[20]。马春宇等^[21]通过实验发现,苦瓜总皂苷可以减少T2DM大鼠体内TNF- α 含量,减少JNK的mRNA和蛋白

表达量,减轻对胰岛素信号传导的拮抗作用,从而改善 IR。在前期相关研究的基础上,马春宇等^[22]进一步发现,苦瓜总皂苷可有效改善 T2DM 大鼠 IR 的作用机制可能是通过增加 AMPK 的 mRNA 和磷酸化 AMPK 的蛋白表达量,进一步激活 AKT-2,促进胰岛素信号转导通路的作用,增加胰岛素敏感性来实现的。

3 黄酮类

黄酮类化合物是存在于水果和蔬菜中的低分子量酚类化合物中的一种,是许多中草药的有效成分,具有降血脂、镇痛、增加免疫力、降血糖、改善胰岛素抵抗、纠正糖脂紊乱、防治糖尿病并发症等作用^[23-24]。

3.1 葛根素 葛根素是从豆科植物甘葛藤或野葛中提取分离出的一种单体,属异黄酮类化合物,是中药葛根的主要有效成分^[25]。现代药理学研究表明,葛根素具有降血脂、降血糖、抗氧化、抗肿瘤等作用,临床治疗冠心病、高脂血症及糖尿病肾病等已取得了一定的疗效^[26]。罗新新等^[27]发现葛根素可以通过活化 PPAR γ ,促进 ADPN 释放,激活体内组织的腺苷酸活化 AMPK,增加胰岛素敏感性,从而改善 IR。还能通过对 GLUT4、LPL、FABP4、FASn 等脂代谢基因的作用,减轻脂毒素,改善 IR。李文平等^[28]发现葛根素可以改善 T2DM 患者的 IR,其可能与通过降低血糖和血清胰岛素水平,保护肝细胞和胰岛 β 细胞功能,增加外周组织及肝脏对胰岛素的敏感性有关。目前临床应用葛根素治疗糖尿病的时间尚短,仍需要不断地进行临床实践和研究。

3.2 黄芩素 黄芩是常用中药,来源于植物黄芩的干燥根,其药用价值很大,在我国临床应用历史悠久。黄芩素是黄芩中含有含量最高的黄酮类化合物之一,具有降压、抗氧化、抗肿瘤、改善胰岛素抵抗、防治糖尿病及其并发症等作用^[29]。沈红燕等^[30]通过大鼠实验发现黄芩素改善 IR 的作用机制可能与黄芩素能活化 PPAR γ ,增加体内脂联素含量,促进大脂肪细胞转换为对胰岛素敏感的小脂肪细胞,导致大脂肪细胞的凋亡,降低具有损伤胰岛素敏感性的抵抗素水平相关。刘长山等^[31]发现黄芩苷改善 IR 的作用机制可能是通过提高脂联素水平,增强 IRS-1 酪氨酸磷酸化,抑制 TNF- α 信号传导,增强胰岛素信号转导能力。

4 其他类

白藜芦醇(RES)是一种仅存在于植物组织中的多酚类化合物,具有抗肿瘤、抗心血管疾病、降血糖、改善胰岛素抵抗等作用^[32]。吕秀萍^[33]发现白藜芦醇可以通过调节机体糖脂代谢紊乱,从而预防和改善糖尿病并发症。方方喜等^[34]通过高脂大鼠实验发现,白藜芦醇可以增加小脂肪细胞,降低 TNF- α ,减弱对能增强胰岛素敏感性的 APN 的抑制作用,进而改善 IR。

5 小结

综上所述,中药的有效成分如多糖类、皂苷类、黄酮类等,均能够通过降低血脂水平、增强胰岛素敏感性、保护胰岛 β 细胞等方面来改善 IR,且中药具有价格低廉、毒副作

用小、容易取材等优势,更适合需要长期用药的糖尿病患者。中医药治疗 IR 的前景广阔,未来我们应该更深入地去探究并明确其作用机制,使中药有效成分能更好地运用于临床,真正地造福糖尿病患者。

参考文献

- [1] 谢利芳,许志华,郭凯霞. 2 型糖尿病胰岛素抵抗研究进展[J]. 科学技术与工程,2010,10(15):3664-3669,3672.
- [2] Brinnmark C, Nyman E, Fagerholm S, et al. Insulin signaling in type 2 diabetes; Experimental and modeling analyses reveal mechanisms of insulin resistance in human adipocytes[J]. J Biol Chem, 2013, 288(14):9867-9880.
- [3] 庞洁. “运脾津、通脾络”治疗消渴(2 型糖尿病)理论及实验研究[D]. 南京:南京中医药大学,2014.
- [4] 朱友文,宋灿,霍海如,等. 中药在 2 型糖尿病中的治疗和胰岛素抵抗中的研究进展[J]. 世界中医药,2015,10(1):135-137.
- [5] 隋玉荣. 多糖类药物的研究进展[J]. 天津药学,2013,25(2):41-43.
- [6] 汪志好. 植物多糖的研究进展(综述)[J]. 安徽卫生职业技术学院学报,2007,6(2):86-88.
- [7] 吴梅,谭睿. 黄芪多糖研究进展[J]. 川北医学院学报,2013,28(1):17-22.
- [8] 向盈,魏军平. 黄芪多糖防治糖尿病及其并发症的作用机理研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(4):555-557.
- [9] 刘洪凤,陈宏娟,王桂云,等. 黄芪多糖对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠 Resistin 蛋白表达的影响[J]. 中国食物与营养,2012,18(1):69-71.
- [10] 魏学娟,翁孝刚,张一平,等. 黄芪多糖对大鼠胰岛素抵抗的治疗作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(11):238-242.
- [11] 王琦,张晓丹,张静蕾. 枸杞多糖研究进展[J]. 食品研究与开发,2009,30(10):150-152.
- [12] 宗灿华,田丽梅. 枸杞多糖对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及脂联素基因表达的影响[J]. 中国康复理论与实践,2008,14(6):531-532.
- [13] 赵蕊,李青旺,张冰梅. 枸杞多糖-4a 改善糖尿病大鼠胰岛素抵抗作用的研究[J]. 中国畜牧兽医,2009,36(9):37-42.
- [14] 管越,周洋,史记,等. 皂苷类药物的制剂研究进展[J]. 中国野生植物资源,2013,32(1):15-17,41.
- [15] 何道同,王兵,陈碧明. 人参皂苷药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2012,14(7):118-121.
- [16] 薛涛,夏朝霞,郭丽莎,等. 人参降糖作用的研究进展[J]. 中国现代中药,2014,16(5):428-432.
- [17] 尚文斌,于希忠,王国强,等. 人参皂苷 Rb-1 改善高脂喂养肥胖小鼠胰岛素抵抗和脂肪异位沉积[J]. 中国中药杂志,2013,38(23):4119-4123.
- [18] 郑永仁,王礪,刘传凤,等. 人参皂苷 Rg1 通过调控骨骼肌 TRB3/AKT 信号通路改善大鼠胰岛素抵抗的分子机制研究[J]. 中国民族民间医药,2017,26(13):33-37,40.
- [19] 张建梅,李瓦里. 苦瓜的药理作用[J]. 国外医药(植物药分册),2006,21(5):195-198.
- [20] 柴瑞华,肖春莹,关键,等. 苦瓜总皂苷降血糖作用的研究[J]. 中草药,2008,39(5):746-747,751.

结直肠癌肝转移的中医研究进展

郝力争

(北京汇安中西医结合医院,北京,100067)

[关键词] 结直肠癌;肝转移;中医药研究;综述;学术性

[中图分类号] R273.53⁺7 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.12.053

结直肠癌是临床常见的恶性肿瘤之一,其发病率位居恶性肿瘤第三位^[1],肝脏是结直肠癌血行转移的最主要器官,所以结直肠癌肝转移是结直肠癌治疗的重点^[2-3]。结直肠癌患者中15%~25%在确诊时即合并肝转移,而另15%~25%将在结直肠癌原发灶根治术后发生肝转移^[1,4-8]。如何在根治术后有效防止肝转移的发生是术后辅助治疗的重点和难点。随着中医肿瘤学的发展以及多学科综合治疗理念的确立,中医在结直肠癌肝转移的辅助治疗作用日渐突出。本文对近15年中医辅助治疗结直肠癌肝转移的研究进展进行整理和分析,以期对结直肠癌的研究提供借鉴和帮助。

1 结直肠癌肝转移的中医理论基础

中医学对结直肠癌的论述一般认为属于“锁肛痔”“肠覃”“脏毒”“癰疽”等范畴。《外科大成》载:“肛门内外如竹节锁紧,形如海蜃,里急后重,便粪细而带扁,时流臭水”;隋代巢元方《诸病源候论》载:“癰者,寒温失节,致脏腑气血虚弱而饮食不消,聚结在内,逐渐生长块段而成”;《外科正宗》载:“夫脏毒者,醇酒厚味,勤劳辛苦,蕴毒流注肛门结成肿块”。对于疾病的转移早在《灵枢·百病始生论》就已有相关描述:“虚邪之中人也……留而不出,传舍于肠胃之外,募原之间,留着于脉,稽留而不去,息而成积,或着孙脉,或着

络脉,或着经脉,或着输脉,或着于伏冲之脉,或着于膂筋,或着于肠胃之募原,上连于缓筋,邪气淫,不可胜论。”而肝脏“体阴而用阳”,肝为“血之府”,《素问·五脏生成》曰:“故人卧血归于肝”。王冰注释曰:“肝藏血,心行之,人动则血运于诸经,人静则血归于肝藏。何者?肝主血海故也。”血藏于肝,肝内血行必缓,血行缓则有利于癌毒“留著于脉,稽留而不去,息而成积”,这是肝转移癌灶发生的重要原因^[9]。

2 结直肠癌肝转移的证型分析

正气虚损是肿瘤转移的基础因素,热毒瘀结为决定因素,气血亏耗、脏腑失养则癌毒流窜从而产生转移^[10],而各类证型中正气虚损及瘀毒内阻者发生结直肠癌肝转移的患者居多。卢静^[11]对181例明确诊断为结直肠癌的患者进行中医证型分布规律、年龄等因素的统计分析,发现66~85岁年龄段易发生肝转移,且肝转移患者中脾气不足证最多,其次为肝肾阴虚证。朱慧娟^[12]对54例原发性大肠癌术后患者进行回归分析发现,年龄>60岁易发生肝转移,低及未分化腺癌是最易导致肝转移的肿瘤病理类型,中医证型中脾胃两虚证最易发生肝转移,肝脾不和证也有导致肝转移的可能。王颖飞^[13]通过对IV期大肠癌患者转移部位与中医证型的分析发现,脾虚气滞证的患者更容易发生肝转移。

作者简介:郝力争,女,医学硕士,主治医师,研究方向:肿瘤的中医诊治

- [21] 马春宇,王慧娇,于洪宇,等. 苦瓜总皂苷对2型糖尿病大鼠胰岛素信号转导通路的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2015,26(3):289-294.
- [22] 马春宇,于洪宇,王慧娇,等. 苦瓜总皂苷对改善2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗关键因子的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2015,31(15):1522-1525.
- [23] 马锐,吴胜本. 中药黄酮类化合物药理作用及作用机制研究进展[J]. 中国药物警戒, 2013,10(5):286-290.
- [24] 李丹,彭成,谢晓芳. 黄酮类化合物治疗糖尿病及其并发症的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014,20(11):239-242.
- [25] 钟保恒. 葛根素药理研究现状[J]. 中国民族民间医药, 2009,18(5):16-18.
- [26] 韩春妍. 葛根素治疗相关疾病的研究[J]. 实用药物与临床, 2012,15(3):178-180.
- [27] 罗新新,徐国良,黎宇,等. 葛根调节脂肪细胞糖脂代谢改善胰岛素抵抗的研究[J]. 中国中药杂志, 2016,41(14):2687-2694.
- [28] 李文平,石京山,陈修平. 葛根素对糖尿病及其并发症的治疗

- 作用和机制研究进展[J]. 山东医药, 2015,55(15):90-92.
- [29] 辛文好,宋俊科,何国荣,等. 黄芩素和黄芩苷的药理作用及机制研究进展[J]. 中国新药杂志, 2013,22(6):647-653,659.
- [30] 沈红燕,吴晓冬. 黄芩苷对大鼠脂肪细胞胰岛素抵抗的改善作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011,16(3):263-269.
- [31] 刘长山,王秀军,孙丽萍,等. 黄芩苷对2型糖尿病大鼠模型胰岛素抵抗的影响[J]. 中国老年学杂志, 2010,30(23):3541-3542.
- [32] 孙治刚,李志娜,李敏. 白藜芦醇的药理作用研究进展[J]. 淮海工学院学报:自然科学版, 2017,26(2):40-43.
- [33] 吕秀萍. 白藜芦醇改善糖尿病大鼠糖脂代谢的作用及机制的初步探讨[J]. 海南医学院学报, 2014,20(6):721-725,728.
- [34] 肖方喜,陈璐璐,孙晖,等. 白藜芦醇改善高脂喂养大鼠胰岛素抵抗的机制[J]. 中国医院药学杂志, 2011,31(15):1245-1248.

(收稿日期:2018-12-28)