文章编号:1000-5404(2007)07-0613-04

论著

清肝泻心汤对2型糖尿病胰岛素抵抗相关因素影响的研究

薛 青[1],谢丹红[2],卫 苓[1],王新新[1],梁玉娥[1] (中山大学附属第五医院:[1]老年科,[2]内分泌科,珠海 519000)

提 要:目的 探讨清肝泻心汤对2型糖尿病患者血清多种脂肪细胞因子水平变化的影响及其与胰岛素抵抗的关系。**方法** 按随机数字表法将60例患者分为2组并进行均衡性检测,治疗组30例采用清肝泻心汤治疗,对照组30例采用文迪雅(马来酸罗格列酮)治疗2个月。用ELISA法检测并比较治疗前后两组的抵抗素、脂联素、瘦素、肿瘤坏死因子-α、白介素-6水平。检测并比较治疗前后两组的总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、C反应蛋白、胰岛素抵抗指素。**结果** 治疗组及对照组均能降低T-Cho及TG水平,但2组治疗前后及两组间比较无差异($P>0.05$),2组治疗后能升高HDL-C水平及降低LDL-C水平($P<0.05$),但2组比较无明显差异性($P>0.05$)。在改善胰岛素抵抗疗效方面,2组治疗后均能升高胰岛素敏感性指数,胰岛素抵抗明显改善,但两组间差值比较差异不显著($P>0.05$)。2组治疗后血清抵抗素水平明显降低($P<0.01$),脂联素水平明显升高($P<0.01$),但2组间差值比较差异不显著($P>0.05$)。治疗后治疗组能明显降低瘦素、肿瘤坏死因子-α、C反应蛋白、白介素-6水平($P<0.01$),对照组能明显降低C反应蛋白、白介素-6水平($P<0.01$),治疗前后有显著差异($P<0.01$),两组间比较有显著性差异($P<0.01$)。**结论** 清肝泻心汤及文迪雅治疗2型糖尿病均能降低患者血清抵抗素水平、升高脂联素水平,这些脂肪细胞因子的改变可能与2型糖尿病患者胰岛素抵抗的改善有关。

关键词:胰岛素抵抗;脂肪细胞因子;清肝泻心汤;文迪雅;2型糖尿病
中图法分类号:R289.5;R446;R587.102 **文献标识码**:A

Effect of Clearing Liver and Purging the Heart Decoction on insulin resistance in patients with type 2 diabetes

XUE Qing[1], XIE Dan-hong[2], WEI Ling[1], WANG Xin-xin[1], LIANG Yu-e[1] ([1] Department of Gerontology, [2] Department of Endocrinology, The Fifth Hospital, SUN Yat-sen University, Zhuhai 519000, China)

Abstract: Objective To investigate the serum level of adipocytokines before and after the treatment of Clearing Liver and Purging the Heart Decoction in type 2 diabetes patients, and to explore the relationship between serum adipocytokine concentrations with insulin resistance. **Methods** Sixty patients of type 2 diabetes were randomly divided into treated group (30 cases) and control group (30 cases). The treated group were treated with Clearing Liver and Purging the Heart Decoction for 2 months, and the control were given with rosiglitazone mesylate (Avandia, 4 mg/d) for 2 months. Their serum levels of adiponectin and resistin before and after the treatment were measured with ELISA method. Their T-Cho, TG, HDL-C, LDL-C, blood sugar, C-P levels as well as insulin resistance levels were measured. **Results** The levels of T-Cho and TG, in the 2 groups were decreased, but no significant difference was observed between the before and after treatment or between the 2 groups. Levels of HDL-C and LDL-C were significantly increased and reduced respectively in 2 groups after than before treatment ($P<0.05$), and blood sugar was reduced in 2 groups ($P<0.01$), but no significant difference was observed in these 3 indexes between the 2 groups. HbA1c was reduced too in 2 groups ($P<0.01$), with the treated groups more significant ($P<0.01$). Levels of FINS and C-P were significantly reduced in 2 groups ($P<0.01$), and IAI was increased, but no significant difference was observed between the 2 groups. After treatment, serum levels of resistin was reduced and adiponectin was increased in 2 groups ($P<0.01$), no significant difference was observed between the 2 groups. **Conclusion** Serum level of resistin is decreased and that of adiponectin increased after treatment of the Clearing Liver and Purging the Heart Decoction or avandia. All these changes of adipocytokine are well correlated with insulin resistance.

Key words: insulin resistance; adipocytokine; Clearing Liver and Purging the Heart Decoction; avandia; type 2 diabetes

基金项目:广东省中医药管理局资助项目(1050184)
Supported by the Funds of Guangdong Administration of Traditional Chinese Medicine (1050184)
作者简介:薛 青(1970-),女,湖南省长沙市人,硕士,主治医师,主要从事糖尿病方面的研究,发表论文11篇。电话:(0756)2528757,E-mail:xue123qing@sina.com
收稿日期:2006-05-12;**修回日期**:2006-08-13

胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)和进行性胰岛β细胞功能缺陷是2型糖尿病(type 2 diabetes mellutis,T2DM)的主要发病机制。而脂肪细胞因子如瘦素、脂联素、抵抗素及脂肪细胞因子产生的肿瘤坏死因子-α、C反应蛋白、白介素-6等炎症因子可通过干扰胰岛素信号及其他机制导致IR,因此在2型糖尿病的治疗和并发症的预防中,减少细胞因子的异常分泌对于胰岛素抵抗的减轻起着积极的作用。我们对2型糖尿病患者给予清肝泻心汤或文迪雅(化学通用名:马来酸罗格列酮)治疗2个月,探讨清肝泻心汤或文迪雅对2型糖尿病脂肪细胞因子脂联素(adiponectin)、抵抗素(resistin)、瘦素(leptin)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)血清水平的影响及其与2型糖尿病患者胰岛素抵抗的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院收治的内分泌科和老年科患者60例,按随机数字表法分为2组,每组30例,并进行均衡性检测。治疗组用清肝泻心汤治疗,对照组用文迪雅治疗。治疗组,男性11例,女性19例;年龄23~78(60.17±7.98)岁;病程3~12(5.24±4.71)年;体质量40~65(54.17±5.0)kg;病情分级轻度14例,中度16例。对照组,男性13例,女性17例;年龄24~75(59.16±8.29)岁;病程3~11(5.27±4.15)年;体质量42~66(54.60±4.94)kg;病情分级轻度15例,中度15例。上述一般临床资料经统计学处理,组间各项参数均衡性良好($P>0.05$),具有较好的可比性。

1.1.1 诊断标准 西医诊断标准采用1999年WHO制定的糖尿病诊断标准并根据胰岛素释放试验或C-肽释放试验等确诊为2型糖尿病[1]。中医诊断参照1993年《中药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则》[2]制定中医心肝郁热证辨证标准。主症见烦渴多饮、易饥多食、尿量增多、体质量减轻、烦躁易怒、失眠、口苦、心悸;次症见头晕目眩、胸闷、气短、神疲乏力、大便秘结;舌脉:舌红;苔薄黄、黄燥、黄腻;脉弦细数。

1.1.2 病情分级标准 参照《实用内科学》[3]、《临床糖尿病学》[4],按受试前血糖升高水平分为轻、中、重3级,纳入病例为轻、中度者。①轻度:空腹血糖(FBG)≤11.1 mmol/L和(或)餐后2 h血糖(PBG)≤13.9 mmol/L。②中度:FBG>11.1 mmol/L且≤16.6 mmol/L和(或)PBG>13.9 mmol/L,且≤19.4 mmol/L。③重度:FBG>16.6 mmol/L和(或)PBG>19.4 mmol/L。

1.1.3 纳入及排除标准 纳入标准:①符合西医2型糖尿病诊断标准。②符合中医消渴病诊断标准及心肝郁热证辨证标准。③病情分级属轻、中度者。排除标准:①经检查证实为1型糖尿病及其他原因(如甲亢、肝炎等)所致的高血糖者。②2型糖尿病中医辨证不属心肝郁热型消渴病者。③受试前虽血糖高于正常,但通过饮食控制,增加活动量等后FPG <7.0 mmol/L(126 mg/dl)或2 h PG <11.1 mmol/L(200 mg/dl)。④年龄在18岁以下或70岁以上患者,妊娠或哺乳期妇女,对本药过敏者。⑤不合作者(指不能配合饮食控制或不规定用药而影响疗效者)。⑥有严重的心脑肝肾及合并有其他严重原发性疾病,精神病患者。⑦近1个月内有糖尿病酮症、酮症酸中毒、高渗性非糖尿病性昏迷以及感染者。⑧病情分级属重度者。⑨体质量指数(BMI)>35 kg/m^{2}或血压(BP)>180/110 mmHg者。

1.2 方法

1.2.1 测定指标 受试对象均隔夜空腹10 h以上取肘静脉血,空腹抽血测定空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇(T-Cho)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、抽抗凝血5 ml,3 500 r/min离心6 min后获血清,即分装置于-80 ℃冰箱备检,同批测定抵抗素、脂联素、瘦素、肿瘤坏死因子-α、C反应蛋白、白介素-6。每一受试对象测定体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)、血压(BP)。

1.2.2 测定方法 FBG测定用葡萄糖氧化酶法,FINS测定用放免法(中国原子能科学研究院药盒),血脂分析用全自动生化分析仪,抵抗素、脂联素、瘦素、肿瘤坏死因子-α、白介素-6用ELISA(试剂盒购于美国Biovendor医学实验公司、B-Brige公司),胰岛素敏感性指数(IAI)=1/FPG(mmol/L)×FINS(mU/L)。IAI为非正态分布,进行自然对数转换后进行统计学分析。

1.2.3 治疗方法 对照组给予文迪雅(葛兰素史克公司生产)4 mg/d口服,治疗组给予按清肝泻心、滋阴润燥法为依据组成的清肝泻心汤(柴胡10 g、炒山栀10 g、黄连4 g、黄芩10 g、百合15 g、生地15 g、知母10 g、花粉15 g等)均采用单味中药颗粒剂(由江阴天江药业公司生产)混匀用温开水300 ml冲兑充分溶解后,取冲服液每日1剂,分2次服。均连续服用2个月,2个月后均重复测定上述指标。以上2组患者自观察之日起,均要求控制饮食,按不同劳动强度,计算每日所需总热量,并合理分配安排三大营养素,有高血压者给予洛汀新(诺华公司生产)10 mg口服,每日1次。

1.3 统计学处理

数据以$\bar{x}\pm s$表示,应用SPSS 10.0统计软件。计量资料方差齐时用t检验或配对t检验,组间比较用q检验,方差不齐时用t'检验或秩和检验;计数资料用χ^2检验。

2 结果

2.1 2组治疗前后体质量指数、胰岛素敏感性指数、血脂相关指标变化的比较

治疗组及对照组均能降低BMI水平,但两组治疗前后及两组间比较无差异($P>0.05$),治疗组及对照组均能升高胰岛素敏感性指数($P<0.01$),但两组比较无明显差异性($P>0.05$)。治疗组及对照组均能降低T-Cho及TG水平,但两组治疗前后及两组间比较无显著性差异($P>0.05$),两组治疗后能升高HDL-C水平及降低LDL-C水平($P<0.05$),但两组间比较无显著性差异($P>0.05$),见表1。

2.2 2组治疗前后体质量指数、胰岛素抵抗相关指标变化比较

两组在治疗后血清抵抗素均明显下降($P<0.01$)、血清脂联素水平均有升高($P<0.01$),但两组间比较无差异性差异(P

>0.05)。治疗组在治疗后瘦素、肿瘤坏死因子-α、C反应蛋白、白介素-6水平明显下降($P<0.01$)，对照组C反应蛋白、白介素-6水平明显下降($P<0.01$)，但瘦素、肿瘤坏死因子-α水平治疗前后无差异($P>0.05$)，两组间比较有显著性差异($P<0.01$)，见表2。

表1　2组治疗前后体质量指数、胰岛素敏感性指数、血脂相关指标变化的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	T-Cho(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	BMI(kg/m^2)	IAI(mmol/L)
对照组						
治疗前	5.31±1.03	1.80±1.30	1.02±0.32	3.64±1.13	24.60±2.00	−5.22±0.41
治疗后	5.01±1.11	1.56±1.99	1.57±0.47[a]	2.66±0.94[a]	24.10±1.70	−5.04±0.44[b]
差值	0.29±0.03	0.25±0.02	−0.56±0.48	0.97±0.05	0.05±0.03	−0.17±0.46
治疗组						
治疗前	5.30±1.01	1.82±1.21	0.99±0.31	3.61±1.07	24.70±2.40	−5.21±0.44
治疗后	5.01±0.92	1.47±1.03	1.59±0.91[a]	2.55±0.51[a]	24.50±2.20	−4.97±0.39[b]
差值	0.32±0.11	0.35±0.06	−0.60±0.41	1.09±0.09	0.04±0.20	−0.23±0.34

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与治疗前比较；c：$P<0.01$，与对照组比较

表2　2组治疗前后脂肪细胞因子相关指标变化的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	瘦素(μg/L)	TNF-α(ng/L)	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	血清抵抗素(ng/ml)	血液脂联素(ng/ml)
对照组						
治疗前	14.01±5.59	13.66±2.30	8.84±2.53	14.63±3.43	7.98±3.20	8.39±3.82
治疗后	13.22±4.12	13.27±2.21	7.66±2.54[b]	12.56±3.39[b]	6.08±2.56[b]	15.41±8.87[b]
差值	1.01±5.01	0.31±0..92	1.20±0.71	2.06±1.00	1.91±0.89	−7.03±6.57
治疗组						
治疗前	16.10±7.14	13.61±2.31	9.19±2.64	15.17±3.44	8.94±2.71	8.50±3.64
治疗后	6.23±3.02[b]	12.76±2.24[b]	5.20±1.88[b]	9.80±2.10[b]	6.20±2.11[b]	16.39±9.82[b]
差值	10.06±6.00[c]	0.79±0.59[c]	3.97±2.01[c]	5.36±1.40[c]	2.73±0.99[c]	−7.88±6.89[c]

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与治疗前比较；c：$P<0.01$，与对照组比较

3　讨论

目前的观点认为糖尿病是一种糖脂代谢疾病，胰岛素抵抗是其发病的中心环节。有研究表明脂联素是一种脂肪组织表达最丰富的蛋白质之一，在血循环中大量存在，具有调节能量平衡和糖、脂代谢的作用，可改善机体的胰岛素抵抗[5,6]。给正常个体，肥胖伴糖耐量减低的患者以及2型糖尿病患者，用胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类(Thiazolidinediones，TZDs)治疗后均使循环脂联素水平升高[7,8]。抵抗素则具有拮抗胰岛素的功能，Steppan等[9]发现，饮食诱发的及遗传型肥胖小鼠的血清抵抗素水平升高，后者在TZDs药物治疗后可降低，而有助于胰岛素抵抗的改善。TZDs可使特定组织恢复对胰岛素的敏感性[10]，它通过与肝脏组织的PPARγ结合而抑制肝糖产生和输出，通过阻断脂肪组织胰岛素抵抗调控物—抵抗素、游离脂肪酸等的表达和释放改善胰岛素抵抗，而且可直接对骨骼肌产生分子效应。瘦素则通过抑制胰岛素的分泌来减少脂肪合成。因此，降低瘦素水平对改善胰岛素抵抗有积极的作用[11]。糖尿病还被认为是一种低度炎症性的疾病，炎症在糖尿病的发病机制中起媒介作用。肿瘤坏死因子-α、白介素-6来源于巨噬细胞、脂肪细胞，参与机体免疫和炎症反应。C反应蛋白是机体组织受到各种损伤或炎症刺激后肝脏产生的一种急性期蛋白，被认为是预测2型糖尿病发病的危险因子。

中医认为糖尿病(消渴病)其病机主要在于阴精亏损，燥热偏胜，故临床上治疗多从滋阴润燥法着手。但现代也有研究从肝论治，发现调肝泻火法能有效预防大鼠的IR发生，而且其机制可能系经降低TNF-α水平起作用，认为T2DM IR与中医肝功能失调密切相关[12]。而作为一种慢性病，2型糖尿病病程长、并发症多，患者易产生忧虑、焦急、抑郁的心理因素，肝气郁结日久易伤及心神，故心肝郁热可能也是糖尿病(消渴病)的病机。

本研究运用按清肝泻心、滋阴润燥法为依据组成的中药清肝泻心汤治疗2型糖尿病，观察到8周后在患者体质量没有明显改变的情况下，患者的血脂指标明显改善、血清抵抗素、肿瘤坏死因子-α、白介素-6、C反应蛋白水平降低，血清脂联素水平升高，胰岛素敏感性指数改善，表明中药清肝泻心汤在一定程度上能改善2型糖尿病的胰岛素抵抗，而胰岛素抵抗的改善又可能与抵抗素、脂联素这些脂肪细胞因子的血清水平改变有关，其治疗的作用机制可能是通过中药清肝泻心汤所具有的清心火、泻肝火、滋阴润燥的整体治疗优势调节了炎症因子的产生，从而抑制了炎症反应有关，其具体内在机制有待进一步研究。

另对血脂相关指标的改变情况也提示清肝泻心汤与文迪雅一样也具有调脂的作用。至于为什么治疗后血糖下降两组比较无差异而糖化血红蛋白下降中药清肝泻心汤组较文迪雅组有明显差异，考虑可能与血糖监测次数少（仅空腹和早餐后2 h）有关，在以后的研究中可同时监测多点血糖（如三餐前、中晚餐后2 h、睡前等），如有条件的话可用24 h血糖仪监测，这样能使结果更有说服力。

本研究观察了心肝并治治疗糖尿病的疗效并探讨了其改善胰岛素抵抗的可能机制，为寻求中医药改善胰岛素抵抗的新途径提供了一定的临床研究基础。但脂联素等脂肪细胞因子对血糖控制及对代谢综合征能否发挥干预作用尚需作进一步的探讨。

参考文献：

[1] 叶任高. 内科学[M]. 第6版. 北京：人民卫生出版社，2005：797.

[2] 中华人民共和国卫生部药政局. 中药新药治疗消渴病（糖尿病）的临床研究指导原则[S]. 第1辑. 北京：中华人民共和国卫生部药政局颁布，1993：215－218.

[3] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 第11版. 北京：人民卫生出版社，2001：1958.

[4] 钟学礼. 临床糖尿病学[M]. 上海：上海科技出版社，1989：233.

[5] Diez J J, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease[J]. Eur J Endocrinol, 2003, 148(3): 293－300.

[6] Havel P J. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism[J]. Diabetes, 2004, 53(Suppl 1): S143－S151.

[7] Combs T P, Wagner J A, Berger J, *et al*. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization[J]. Endocrinology, 2002, 143(3): 998－1007.

[8] Yang W S, Jeng C Y, Wu T J, *et al*. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2002, 25(2): 376－380.

[9] Steppan C M, Bailey S T, Bhat S, *et al*. The hormone resistin links obesity to diabetes[J]. Nature, 2001, 409(6818): 307－312.

[10] Stumvoll M, Haring H U. Glitazones: clinical effects and molecular mechanisms[J]. Ann Med, 2002, 34(3): 217－224.

[11] Patel N G, Holder J C, Smith S A, *et al*. Differential regulation of lipogenesis and leptin production by independent signaling pathways and rosiglitazone during human adipocyte differentiation[J]. Diabetes, 2003, 52(1): 43－50.

[12] 李道本，王智明. 从肝论治防治胰岛素抵抗治疗2型糖尿病的理论探讨[J]. 中国中西医结合消化杂志，2001，9(3)：153-154.

（编辑 汪勤俭）

（上接609页）

3 讨论

半肢骨骺发育异常（dysplasia epiphysealis hemimelica, DEH）是一种罕见病，也叫Trevor病，良性骨骺骨软骨瘤等，发病率为10万分之一，男女比例为3∶1，多发生在一侧肢体，且骨骺内侧多见，双侧发病也有报道，多见于下肢，罕见于上肢，发病年龄多见于2－14岁，主要是由于骺软骨生长发育紊乱造成病变，临床表现主要为：畸形，肢体不等长，膝内翻或外翻，关节肿胀，活动受限，萎缩等一系列问题，合并创伤可有疼痛，分型：国外Azouz等[1]分为局部型，经典型，全身型，国内分为膝关节型，踝骨周围型，真性多发型

病理改变为一侧肢体骨骺或跗骨，腕骨的骨软骨瘤样异常过度增殖，骨及软骨组织呈肿瘤性增生，类似骨软骨瘤，伴有异的软骨过度增生区，活跃的软骨化骨，骨化中心大小，形状不规则，一般有其"半肢"特征，病变是一个突出的有软骨帽和松质骨核心的肿块，肿物表面软骨帽构成关节面的一部分，与正常关节面相延续[2-4]。

X线表现：正常累及单个肢体，尤其股骨，胫骨远端和距骨，多发生在未愈合的骨骺或跗骨，腕骨，且骨骺内侧多见[2]X线片可见病变部位骨骺偏侧过度增厚，增大骨骺在早期可有数个骨化中心，其中有些似乎在关节周围组织内，以后骨化中心逐渐融合呈不规则，多中心的不透光区伴有斑片状钙化，骨化，如发生在跗骨或腕骨，可表现为不规则分叶状骨性降突，或不规则的骨增大，有块状钙化，骨化阴影，少数孤立的骨化中心可形成额外骨骺，病变的基底多与关节面相延续，一次骨化中心较对侧出现早[2-4]

CT表现：可见骨骺增厚，不规则，内可见钙化、骨化，CT对显示钙化骨化有很大的优势，可观察到病变的范围和周边软组织无明显异常

MRI表现：Ge, Se, Fse序列：T1WI加权像，病变显示为中等信号，T2WI上显示为高信号，特征性改变钙化或骨化在T1WI与T2WI都显示为低信号，通常病变与正常之间分界清晰，邻近软组织在无创伤时多无明显异常，Gd增强病变无明显强化，可清楚显示关节的变形

鉴别诊断：主要与关节滑膜骨软骨瘤，外生性骨疣，创伤后骨软骨炎，多发性骨软骨瘤病，骨骺缺血坏死，多发骨骺发育不全等鉴别

关键词：半肢骨骺发育异常（DEH）；唐氏病（Trevor's disease）；X线；CT；MRI

中图法分类号：R681.4 文献标识码：B

参考文献：

[1] Azouz E M, Shomie A M, Marton D, *et al*. The variable manifestations of dysplasia epiphysealis hemimelica[J]. Pediatr Radiol, 1985, 15(1): 44－49.

[2] 李增宏，张英泽，王金成，等. 半肢骨骺发育异常的鉴别诊断与治疗进展[J]. 河北医科大学学报，2004，25(4)：243－244.

[3] 梁 非，庞革雄，曾道敏，等. 半肢骨骺发育异常伴短视1例[J]. 实用小儿疾病杂志，2003，10(1)：57－58.

[4] 韦 平，周永辉，王和平. 典型半肢骨骺发育异常病1例[J]. 现代中西结合杂志，2003，12(18)：1988.

（编辑 张大春）