

治疗 II型糖尿病中药制剂的研究进展

王黎霞¹,施顺清²

(1. 浙江省青田县人民医院,浙江 青田 323900; 2. 浙江维康药业有限公司,浙江 杭州 310012)

糖尿病是一种常见的、多发的慢性病,可归属中医消渴症范畴。糖尿病与癌症、心血管疾病并称为世界三大疾病,至今尚缺可根治的药物。在临床上,可分为胰岛素依赖型糖尿病与非胰岛素依赖型糖尿病(II型糖尿病)。II型糖尿病是因 β 胰岛素细胞功能障碍或因胰岛素抵抗而导致患者体内胰岛素相对减少引起人体内的糖、蛋白、脂肪和水、电解质代谢紊乱,使肝糖原和肌糖原不能合成。临床表现为血糖升高,尿糖阳性及糖耐量降低,随着病情和时间的延长,容易并发全身微血管、大血管病变,从而导致心、脑、肾、神经及眼等组织器官的慢性病变,严重时会引起酮症酸中毒,甚至危及生命。中医学认为,糖尿病(消渴症)的主要病机是阴津亏耗,燥热偏胜。肾亏为本,肺胃燥热为标,久则气阴两伤,阴阳两虚,从而引发糖尿病的诸多症状;治疗上以益气养阴为主,兼以活血清热。近年来,以中医药理论为指导,采用现代科学技术,研制大量治疗 II型糖尿病的中药制剂。《中华人民共和国药典》与《部颁标准》中已记载的治疗 II型糖尿病的中药制剂有:消渴灵片、渴乐宁(胶囊)、金芪降糖片、玉液消渴冲剂、养阴降糖片、降糖甲片、降糖舒胶囊、消渴降糖片、降糖胶囊、消渴降糖胶囊、消渴丸等。近年来新的中药制剂在药效学、临床疗效以及作用机制研究上均取得一定成果。

1 降糖安脉胶囊

用 1% STZ(链脲佐菌素)给大鼠腹腔注射,造成糖尿病动物模型,观察降糖安脉胶囊的治疗作用。结果表明,该药可显著降低 STZ 模型大鼠的空腹血糖,改善坐骨神经传导功能,显著降低红细胞山梨醇含量,改变血液流变性和坐骨神经内微血管状态。提示降糖安脉胶囊可通过修复损伤的胰岛 β 细胞,促进胰岛素分泌,改善血液流变性和微循环,增加周围神经组织的血液供应和营养,抑制醛糖还原酶活性,阻断多元醇代谢通路等多种途径,实现对 II型糖尿病的治疗作用。

2 苦荞麦复方

为观察苦荞麦复方对 II型糖尿病大鼠胰岛素抵抗(IR)及血症相关指标(TG、TCh)的影响,给大鼠 iv 一定量 STZ 并配合高热量饮食的方法造成 II型糖尿病模型。实验结果,苦荞麦复方在减轻症状、防止肥胖、降低血糖及提高胰岛素敏感性、改善血症相关指标等方面效果优于或接近优降糖;且对糖尿病慢性并发症发生、发展有防治作用。未发现有任何不良反应。

3 世良降糖散

为考察世良降糖散对 II型糖尿病患者胰岛素敏感性的

影响,检测人群胰岛素敏感性指数——空腹血浆胰岛素(PINS)与空腹血糖(FBG)乘积的倒数,结果显示,治疗后较治疗前胰岛素敏感性增加($P < 0.05$),说明该药能降低 II型糖尿病患者的胰岛素抵抗。

4 复方丹参注射液

为探讨复方丹参注射液对 II型糖尿病患者的临床治疗意义,观察加用与未用复方丹参注射液治疗 II型糖尿病患者各 26 例,观察治疗前后患者血清超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)含量的变化,并分别与 20 名健康人作比较。结果:II型糖尿病患者 SOD 明显低于健康人($P < 0.05$),MDA 明显高于健康人($P < 0.01$)。加复方丹参注射液治疗后均接近于正常,未用复方丹参注射液虽有 SOD 升高与 MDA 下降,但与健康人比较仍有显著差异($P < 0.05$, 0.01)。前者抗脂质过氧化损伤总有效率为 90%,明显高于后者的总有效率 60%($P < 0.01$)。总之,II型糖尿病患者存在脂质过氧化损伤,复方丹参注射液能有效对抗这种损伤,因而对控制糖尿病并发症具有重要意义。

5 糖克丸

为探讨糖克丸治疗 II型糖尿病的作用机制,考察其对四氧嘧啶所致高血糖小鼠降血糖作用、治疗作用以及预防保护作用及对较大剂量四氧嘧啶致高血糖大鼠中毒死亡的对抗保护作用。结果表明,糖克丸对四氧嘧啶致高血糖小鼠有明显降血糖作用,能有效降低四氧嘧啶所致糖尿病大鼠的高血糖,预先给药对四氧嘧啶所致大鼠的高血糖有预防保护作用,并能降低高血糖大鼠的死亡率,且无毒性反应。

6 仙人掌浸膏片

为考察仙人掌浸膏片对 II型糖尿病患者血脂及过氧化脂质的影响,选本药治疗组 30 例,对照组(口服美吡哒、达美康、优降糖等)16 例,健康人组 24 例。分别测定血浆过氧化脂质(LPO)、超氧化物歧化酶(SOD)活性、糖化血红蛋白(H_{A1C})、胆固醇(Tch)、甘油三酯(TG)、空腹血糖(FBG)。结果治疗组患者 FBG 与 H_{A1C} 水平显著高于健康人组,且 H_{A1C} 的升高与 FBG 呈显著正相关。由于红细胞的半衰期为 20 d, H_{A1C} 反映了 2~3 个月血糖升高平均水平。

7 朱氏降糖丸

观察了朱氏降糖丸对四氧嘧啶致高血糖小鼠血糖;对肾上腺素致高血糖小鼠血糖,对四氧嘧啶诱发高血糖大鼠空腹血糖,对链佐霉素致糖尿病大鼠空腹血糖,以及对正常小鼠空腹血糖的影响。结果:该药可降低四氧嘧啶致高血糖小鼠

血糖;可对抗肾上腺素所引起的小鼠血糖升高;与生理盐水对照组比较差异有显著性 ($P < 0.01$);对链佐霉素所致高血糖大鼠有显著的降糖作用,与生理盐水组比较差异有显著性 ($P < 0.05, 0.01$);亦可降低正常小鼠血糖,与生理盐水组比较差异有显著性 ($P < 0.05$);说明该药有益气滋阴、生津止渴功效,具有明显的降糖作用。

8 糖瘀平

为探讨糖瘀平药理效应,用四氧嘧啶制造糖尿病动物模型,以西药降糖灵和中药芪蛭降糖胶囊作为对照组进行实验研究。结果表明:糖瘀平(黄芪、山药、熟地黄、枸杞子、麦冬、天花粉、黄连、赤芍、水蛭、桃仁、大黄等)具有持久、稳定的降血糖作用。能明显改善 Alloxan 糖尿病大鼠血液流变学指标,并显著降低其糖化红细胞蛋白含量,此药优于降糖灵和芪蛭降糖胶囊^[8]。

9 扶胰康

实验结果表明本品降血糖剂量不产生明显的心血管效应,不影响动物的呼吸功能和中枢神经系统功能。急性和长期毒性试验未见任何毒性反应或动物死亡。胰高血糖素与胰岛素水平呈负相关 ($P < 0.01$),而与空腹血糖呈正相关 ($P < 0.01$)。本品对兔肾上腺素性高血糖和胰高血糖素及血脂均有降低作用 ($P < 0.01$),与对照组比较本品大、小剂量组降低血糖差异均有显著性 ($P < 0.05, 0.01$)。说明本品益气养阴、清热化瘀,具有明显降低血糖、血脂作用。

10 花芪降糖胶囊

花芪降糖胶囊对正常小鼠、四氧嘧啶诱发糖尿病小鼠和自发糖尿病小鼠均有明显降血糖作用,并使血清胰岛素升高,对正常和糖尿病模型小鼠的糖耐量均有明显改善作用。

11 参芪愈消汤

为观察参芪愈消汤(人参、山萸肉、太子参、山药、北沙参、玄参、黄精、生地、五味子、玉竹、黄芪)治疗 II 型糖尿病的疗效,随机分为治疗组 60 例与对照组(达美康)30 例。1 个月为 1 个疗程,治疗 3 个疗程。结果:显效两组分别为 33 例、11 例。无效为 3 例和 7 例。总有效率 95%, 76.67% ($P < 0.05$)。

12 冬灵降糖胶囊

为观察冬灵降糖胶囊治疗 II 型糖尿病的疗效,随机分选 60 例为治疗组,用冬灵降糖胶囊(含冬虫夏草、灵芝、人参、怀山药、枸杞子、僵蚕、丹参、桑椹子、荔枝核等)治疗;对照组 32 例,服用二甲双胍。两组均用药 30 d。结果:两组分别显效 25、5 例,有效 33、21 例,无效 2、6 例,显效率 41.7%, 15.3% ($P < 0.05$)。FBG 餐后 2 h 血糖下降率,症状体倦乏力改善率,治疗组均优于对照组 ($P < 0.01$)。

13 南瓜多糖颗粒剂

临床验证以南瓜多糖颗粒剂为治疗组 30 例,以消渴丸为对照组 20 例。结果:治疗组总有效率 87.13%,其中显效 16 例,有效 10 例,无效 4 例,对照组总有效率为 70.00%,两组疗效比较治疗组优于对照组 ($P < 0.01$)。

14 糖渴清

用糖渴清治疗 II 型糖尿病 46 例,总有效率与优降糖组相当。糖渴清可降低 FBG 与餐后 2 h 血糖,降低 TCH 与 TG,升高血清胰岛素 (INS),揭示了糖渴清具有通过多途径降低血糖,改善糖耐量异常及调节脂质代谢紊乱的作用。

15 糖复康

将 200 例 II 型糖尿病患者随机分成两组,观察组用糖复康治疗,对照组用达美康治疗。结果观察组的总有效率 89%,与达美康对照组相当。糖复康的疗效以气阴两虚(兼瘀)型最好,阴虚热盛(兼瘀)型次之,阴阳两虚(兼瘀)型较差。糖复康还可显著降低患者的 FBG, PBG, GHb, 24 h 尿糖定量水平,升高空腹 IRI 水平,改善异常的血液流变性。

16 降糖解毒胶囊

由大黄、黄连、玄参、生地、人参、苍术、鸡血藤、暴马丁香叶等组成的降糖解毒胶囊治疗 II 型糖尿病 60 例。结果:显效 34 例,有效 22 例,无效 4 例,总有效率 93.33%。

17 抗糖灵

用抗糖灵防治 II 型糖尿病血管并发症作观察组,另用优降糖和金芪降糖片作为对照组,分别测定治疗前后患者空腹血糖及血清 TXB₂/6-K-PGF₁ 比值。结果:抗糖灵不仅有一定降糖、改善临床血瘀症作用,且有明显的降 T/P 比值作用。与两个对照组相比,差异均有显著性 ($P < 0.01$)。抗糖灵口服液 (28 g/kg) 有明显改善肾上腺素致高血糖小鼠糖耐量 ($P < 0.01$) 及提高正常小鼠肝糖原含量 ($P < 0.01$) 的作用。同等剂量对小鼠 iv 胶原蛋白——肾上腺素诱发的小鼠体内血栓形成有一定抑制作用 ($P < 0.05$)。由此提示,抗糖灵对 II 型糖尿病有一定降糖、防栓作用。

18 百草降糖片

对百草降糖片的实验研究表明,中剂量和大剂量的百草降糖片对正常小鼠餐后血糖、四氧嘧啶引起的糖尿病小鼠以及外源性葡萄糖引起的高血糖小鼠、由肾上腺引起的高血糖小鼠均有明显的降血糖作用,表明百草降糖片对多种原因引起的糖尿病均有治疗作用。为探讨百草降糖片的降血糖作用机制,观察了对正常小鼠各指标的影响。结果:该药对正常小鼠在降血糖的同时能刺激胰岛素的分泌,降低胰高血糖素的含量,增加肝糖原、肌糖原的含量;而对糖尿病大鼠在降血糖的同时也能增加胰岛素、C 肽水平,且能显著增加血清 SOD 活性,降低 LPO 含量。说明百草降糖片的降血糖作用机制是既能影响糖代谢又可改善胰岛功能,促进胰岛素分泌。

19 通络糖泰颗粒剂

通络糖泰颗粒剂(水蛭、白芥子、冰片、延胡索等)具有活血祛瘀、通络止痛、养阴清热之功效,治疗 II 型糖尿病周围神经病变 64 例,并以达美康加肌醇作对照 65 例,疗程 2 个月。结果:对于改善症状,提高振动觉及加快右腓总神经感觉传导速度,治疗组都优于对照组;但降低血糖则对照组优于治疗组。综合疗效显效率治疗组为 34.4%,对照组为 12.3%;总有效率治疗组为 68.8%,对照组为 33.8%。

20 糖宁片

糖宁片(黄芪、丹参、麦冬、地骨皮、山药等)具有健脑温

肾、益气养阴、活血祛浊之功效。糖宁片治疗组 55例,优降糖对照组 49例。用药 3个月。结果:两组显效率分别为 58% , 44. 9% ,两组比较差异显著 ($P < 0. 05$);有效率分别为 96. 0% , 91. 0%。治疗后两组 FBG均下降,治疗组的 PBG、H₁A₁C下降优于对照组 ($P < 0. 05$)

21 茶色素

茶色素是一种从茶叶提取的包括茶黄素、茶红素和茶褐素等水溶性色素,主要成分为多元酚类物质。临床用茶色素治疗高血脂症、高血压和心脑血管疾病。现用于治疗 II型糖尿病,治疗组在服用优降糖加茶色素胶囊,共 84例,对照组 78例只服用优降糖,疗程 6周。结果表明,茶色素能改善 II型糖尿病患者血糖控制状况,降低全血黏度、血浆黏度和纤维蛋白原,降低血小板黏附率和聚集率;有效降低血糖、血脂,改变血液流变性,缓解微循环障碍。茶色素是 II型糖尿病一种辅助治疗药物。

22 参地降糖颗粒

由人参、生地、莪术等药材制成参地降糖颗粒具有益气养阴,清热活血之功效。用链脲佐菌素性糖尿病 (STZ-DM) 大鼠模型和正常大鼠,观察参地降糖颗粒对血糖、血脂、MDA及胰岛素的影响。结果:该药对葡萄糖引起的血糖升高有明显的拮抗作用;对 STZ-DM 大鼠血脂代谢障碍有明显改善作用;对 STZ-DM 大鼠的 MDA有明显降低作用,表明有一定的抗氧化作用;对 STZ-DM 大鼠细胞损伤有一定

修复作用。对正常大鼠的 FBG和 INS没有明显影响;而优降糖组则明显升高;对正常大鼠的血脂代谢亦没有明显影响。提示参地降糖颗粒用于治疗葡萄糖耐量异常患者时,既可阻止其发展成糖尿病,又无发生低血糖的不良反应。

23 血栓心脉宁胶囊

用血栓心脉宁胶囊治疗糖尿病周围神经病变 60例,另用肌注弥可保针治疗 52例作为对照组。结果:治疗组与对照组分别总有效率为 93. 3% , 51. 9% ,两组比较差异显著 ($P < 0. 01$)。治疗组治疗前后空腹及餐后 2 h血糖值比较均有显著差异 ($P < 0. 05$);对照组治疗前后以上指标比值也均有显著性差异 ($P < 0. 05$)。治疗组治疗前后比较,其血浆黏度、血液比黏度、红细胞压积及纤维蛋白原差异均有显著性 ($P < 0. 01, 0. 05$);而对照组治疗前后比较,以上各指标均无显著性差别。治疗组与对照组治疗前比较,以上指标均无显著性差异,而两组治疗后相比较,差异有显著性 ($P < 0. 01, 0. 05$)。提示由人参、川芎、丹参、水蛭、牛黄、毛冬青等药制成的血栓心脉宁胶囊具有益气养阴、活血通络、清热解毒的功效,可使气足、血畅、热清、末梢神经得以濡养,故疗效显著。

24 结语

另外尚有糖复康、消渴康、消渴愈胶囊、桑枝颗粒、双降丸、糖肾康、仙贞片、糖尿停、复方降糖乐、消渴平胶囊、消糖止渴胶囊、三黄煎等研究报道。研究防治 II型糖尿病中药制剂工作正向纵深发展,预期取得突破性成果。

(上接第 1103页)

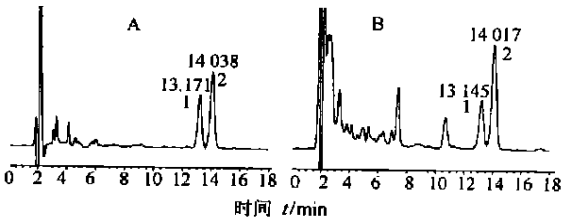
2. 8 样品测定:吸取上述供试品溶液 10 μ L进样,按上述 HPLC色谱条件测定峰面积值,按标准曲线法计算样品中熊果酸和齐墩果酸的含量,结果见表 1,色谱图见图 1

表 1 山茱萸胶囊中熊果酸和齐墩果酸的含量测定结果 ($n= 3$)

批号	含量 / (mg $\cdot$ g $^{-1}$)	
	熊果酸	齐墩果酸
020612	453	146
020615	445	138
020618	456	147

3 讨论

本试验结果表明,本法使结构性质极相似的熊果酸与齐墩果酸两成分达到了基线分离,从而为山茱萸及其制剂的定量分析提供了准确的测定方法。山茱萸胶囊中两酸的含量达 59. 5%。



1-齐墩果酸 2-熊果酸
1-oleanolic acid 2-ursolic acid

图 1 混合对照品 (A) 和山茱萸胶囊 (B) 的 HPLC 图谱
Fig. 1 HPLC chromatograms of mixed reference substances (A) and Shanzhuyu Capsule (B)

References

[1] Yuan K, Li G L, Li J Z. Determination of ursolic acid and oleanolic acid in Cheqiancao by HPLC [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1999, 30(12): 901-903.
[2] Yang X T, Cheng L L, Mi K. Determination of ursolic acid in Shanzha by HPLC [J]. *J Shanghai Tradit Chin Med Univ* (上海中医药大学学报), 2001, 15(1): 53-55.