

参芪降糖颗粒防治糖脂代谢紊乱性疾病研究进展

洪佳娜^{1,2,3,4}, 程国良^{5#}, 黄志伟^{1,2,3,4}, 黄文静^{1,2,3,4}, 王乐琪^{1,2,3,4}, 李冰⁵, 张贵民^{1,5*}, 肖雪^{1,2,3,4*}, 罗国安^{1,5,6}

1. 广东药科大学中医药研究院, 广东 广州 510006
2. 广东省代谢病中西医结合研究中心, 广东 广州 510006
3. 糖脂代谢病教育部重点实验室, 广东 广州 510006
4. 广东省代谢性疾病中医药防治重点实验室, 广东 广州 510006
5. 中药制药共性技术国家重点实验室, 山东 临沂 276000
6. 清华大学化学系, 北京 100084

摘要: 参芪降糖颗粒由人参(茎叶)皂苷、黄芪等 11 味中药组成, 具有降糖、抗炎、保护微血管等多种药理活性。因参芪降糖颗粒具有协同降糖, 改善糖尿病患者症状和体征, 提高生活质量的作用, 《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》推荐其应用于糖尿病防治。对参芪降糖颗粒的药理作用及临床应用等进行总结, 基于糖脂代谢病创新理论提出对参芪降糖颗粒防治疾病的认识, 以期对参芪降糖颗粒的深入研究与临床推广提供科学支持。

关键词: 参芪降糖颗粒; 糖脂代谢紊乱性疾病; 2 型糖尿病; 糖尿病并发症; 糖脂代谢病

中图分类号: R286.7 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)17-5544-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.17.032

Research progress on Shenqi Jiangtang Granules in prevention and treatment of glucolipid metabolic diseases

HONG Jia-na^{1,2,3,4}, CHENG Guo-liang⁵, HUANG Zhi-wei^{1,2,3,4}, HUANG Wen-jing^{1,2,3,4}, WANG Le-qi^{1,2,3,4}, LI Bing⁵, ZHANG Gui-min^{1,5}, XIAO Xue^{1,2,3,4}, LUO Guo-an^{1,5,6}

1. Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China
2. Guangdong Metabolic Disease Research Center of Integrated Chinese and Western Medicine, Guangzhou 510006, China
3. Key Laboratory of Glucolipid Metabolic Disorder, Ministry of Education, Guangzhou 510006, China
4. Guangdong Key Laboratory of Metabolic Disease Prevention and Treatment of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China
5. State Key Laboratory of Generic Manufacture Technology of Chinese Traditional Medicine, Linyi 276000, China
6. Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Abstract: Shenqi Jiangtang Granules (参芪降糖颗粒) is composed of eleven kinds of traditional Chinese medicines including total ginsenosides of *Panax ginseng* stems and leaves and Huangqi (*Astragali Radix*), etc. It has a variety of pharmacological effects, including hypoglycemic effects, anti-inflammation, and microvasculature protection and so on. Shenqi Jiangtang Granules has the effects of synergistically lowering glucose, improving the symptoms and signs of diabetic patients, and improving the quality of life. Therefore, Shenqi Jiangtang Granules is recommended by “Guidelines for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes in China (2020 edition)” for application in the prevention and treatment of diabetes. The pharmacological action and clinical

收稿日期: 2022-06-02

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1704200); 国家重点研发计划项目(2018YFC1704205); 广东省基础与应用基础研究重大项目(2019B030302005)

作者简介: 洪佳娜(1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中医药系统生物学。

*通信作者: 肖雪, 副研究员, 研究方向为中药分析与质量评价研究。E-mail: erxiaohappy@163.com

张贵民, 研究员, 研究方向为药物研发。E-mail: lunanzhangguimin@163.com

#共同第一作者: 程国良, 男, 博士研究生, 研究方向为中药药效物质基础与作用机制。

application of Shenqi Jiangtang Granules were summarized in this paper, and the understanding of prevention and treatment of Shenqi Jiangtang Granules was put forward based on the innovative theory of glycolipid metabolic disorders, in order to provide scientific support for further research and clinical practice.

Key words: Shenqi Jiangtang Granules; glucolipid metabolic diseases; type 2 diabetes mellitus; diabetic complication; glucolipid metabolic disorders

参芪降糖颗粒是《外台秘要》中消渴方“黄芪汤”加减化裁而得的中药复方制剂,由人参(茎叶)皂苷、黄芪、五味子、山药、地黄、覆盆子、茯苓、麦冬、天花粉、泽泻、枸杞子 11 味中药组成,具有益气养阴、滋补脾肾的功效,用于治疗 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM),临床应用效果好。因参芪降糖颗粒具有协同降糖、改善糖尿病患者症状和体征、提高生活质量的作用,《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》推荐其应用于糖尿病的防治^[1]。中华中医药学会糖尿病分会代表专家达成《参芪降糖颗粒治疗 2 型糖尿病临床应用专家共识》^[2]。目前,参芪降糖颗粒的研究多集中于 T2DM 领域的临床实践疗效观察与合理用药,也有部分学者对其进行药理学研究,发现参芪降糖颗粒不仅可以调节血糖水平,而且还具有调血脂^[3]、抗炎^[4]、保护微血管^[5]、抑制细胞凋亡^[6]等作用,这提示参芪降糖颗粒可能具有综合防治糖脂代谢紊乱性疾病的应用前景,但系统的梳理与总结缺乏。本文针对参芪降糖颗粒现有的基础研究及临床研究文献资料进行总结论述,并探讨其防治糖脂代谢紊乱性疾病的可行性,旨在为参芪降糖颗粒的进一步深入研究与临床推广应用提供参考。

1 药理作用

1.1 降糖

T2DM 是参芪降糖颗粒主要的临床适应症。控制血糖是糖尿病治疗的重要环节,可消除患者的糖尿病症状,防止出现急性并发症,在糖尿病代谢管理中具有重要的意义^[1]。许多学者对参芪降糖颗粒调节血糖的作用进行了研究。

狄灵等^[7]通过 ip 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导 T2DM 大鼠模型,发现参芪降糖颗粒能够显著降低大鼠空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG),增加胰腺组织超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力,表明其降糖作用可能与保护胰岛 β 细胞相关。Shi 等^[4]采用高脂饮食诱导胰岛素抵抗大鼠模型,发现参芪降糖颗粒能降低大鼠 FPG 水平,同时大鼠空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数

(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 水平也显著降低,表明参芪降糖颗粒具有改善胰岛素抵抗、增加胰岛素敏感性的作用。进一步分析发现参芪降糖颗粒恢复大鼠的胰岛素敏感性的作用可能与蛋白激酶 B 磷酸化增强和葡萄糖转运蛋白 2 表达上调相关,通过促进葡萄糖摄取和糖原合成发挥降血糖作用。Zhang 等^[8]利用超滤液相色谱质谱高通量筛选模型对参芪降糖颗粒提取物中具有抑制 α -葡萄糖苷酶活性的成分进行筛选和结构鉴定。 α -葡萄糖苷酶抑制剂通过抑制膳食中的碳水化合物消化吸收降低餐后血糖,是目前 T2DM 患者血糖管理的重要策略之一。结果发现戈米辛 J、戈米辛 D、五味子醇甲、芒柄花素等 18 个化合物对 α -葡萄糖苷酶具有良好的抑制活性,是有效的 α -葡萄糖苷酶抑制剂。

1.2 调脂

血脂监测是糖尿病综合管理的重要内容,循环中的血脂水平,如总三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)与糖尿病的发生和转归密切相关,高 TG、低 HDL-C 是 T2DM 发病的危险因素^[9],研究发现参芪降糖颗粒可有效改善血脂水平。

高慧等^[3]采用高脂高糖饮食联合 STZ 诱导 T2DM 大鼠模型,发现与模型组比较,参芪降糖颗粒能降低 T2DM 大鼠 FPG、空腹胰岛素水平,同时降低总胆固醇(total cholesterol, TC)、TG、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平,升高 HDL-C 水平,且随着剂量的增加,降低/升高效果越显著。张奇峰^[10]同样采用高脂高糖饮食联合 STZ 诱导 T2DM 大鼠模型,结果表明与模型组比较,参芪降糖颗粒显著下调大鼠 FPG、TC、TG、LDL-C,并上调 HDL-C。由此可见,参芪降糖颗粒可改善 T2DM 大鼠的糖脂代谢。

而在饮食诱导的高脂血症大鼠模型中,参芪降糖颗粒调节血脂的作用也得到确认。本课题组采用 60%高脂饮食诱导高脂血症大鼠模型,同时给予参芪降糖颗粒干预 24 周,发现与模型组比较,参芪降

糖颗粒预防给药组体质量增长缓慢并接近对照组水平, FPG 下降, TC 水平显著降低、TG 和 LDL-C 有下降趋势, HDL-C 呈上升趋势^[11]。以上研究都体现了参芪降糖颗粒调节脂代谢、改善血脂水平的作用。

1.3 抑制炎症

研究发现, 糖尿病、肥胖、动脉粥样硬化等疾病均伴有慢性的低度炎症^[12]。流行病学研究表明 T2DM 患者 C-反应蛋白 (C-reaction protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等炎症因子水平升高^[13]。TNF- α 、IL-6 不仅是炎症因子, 也是一种脂肪细胞因子, TNF- α 分泌过多会降低葡萄糖转运体-4 的表达, 增加激素敏感性脂肪酶的活性, 增加脂肪细胞分解, 导致胰岛素抵抗^[14]。Shi 等^[4]研究表明参芪降糖颗粒抑制胰岛素抵抗大鼠肝脏 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子的 mRNA 表达和血清中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的浓度。此外, 还发现参芪降糖颗粒可以抑制核因子- κ B 磷酸化蛋白的过表达, 通过抗炎作用提高胰岛素敏感性。

姚红佳等^[15]发现参芪降糖颗粒可增加血清脂联素水平。脂联素是炎症反应的负性调节因子。研究表明糖尿病患者血清脂联素浓度与血清炎症因子相关, 如 TNF- α 和 CRP 水平存在显著负相关^[16]。脂联素与其受体结合后, 激活腺苷酸活化蛋白激酶信号通路与过氧化物增殖激活受体 α 信号通路, 调节脂肪酸的 β 氧化与葡萄糖的摄取^[17]; 调控多种炎症因子, 参与胰岛 β 细胞、脂肪细胞与胰岛素应答器官的串联对话, 从而使参芪降糖颗粒具有同时降低血糖和调节血脂的作用。

1.4 抗氧化应激

糖尿病状态下, 血管内皮功能受损, 一氧化氮合成减少, 活性氧及活性氮生成过量, 机体氧自由基产生与抗氧化防御功能失衡, 引起氧化应激。活性氧激活核因子- κ B, 诱导 TNF 和 IL 基因表达, 从而引起炎症反应^[18]。炎症因子的增加又进一步刺激活性氧的产生, 加剧氧化应激, 形成正反馈, 从而加重糖尿病进程。因此, 抗氧化应激对糖尿病的治疗具有积极意义。

康学等^[19]采用高糖刺激周围神经胶质细胞建立氧化应激模型, 探讨参芪降糖颗粒对高糖环境下施万细胞氧化应激的调节作用, 发现参芪降糖颗粒含药血清能显著提高细胞总抗氧化能力及 SOD 活性, 明显下调活性氧和过氧化反应产物丙二醛的含

量。韩立荣等^[20]研究也发现参芪降糖颗粒联合维生素 D 可以升高妊娠期糖尿病患者 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶水平。

长期高血糖状态下, 葡萄糖的旁路代谢会被激活, 葡萄糖被醛糖还原酶还原为山梨醇的过程会大量消耗还原型辅酶 II, 导致氧化型谷胱甘肽转化为谷胱甘肽的过程受限, 使氧化应激增加^[21]。Zhang 等^[22]采用超滤-质谱技术结合体外活性验证和分子对接技术研究从参芪降糖颗粒中筛选的 17 个潜在的醛糖还原酶抑制剂, 包括人参皂苷 Rd、人参皂苷 Rg₁、黄芪甲苷等, 说明参芪降糖颗粒可能通过抑制醛糖还原酶发挥抗氧化应激作用。

1.5 糖脂代谢网络综合调控

网络药理学技术通过构建生物活性化合物、靶标分子和生物功能的相互作用网络, 系统地探究药物对疾病的干预作用, 目前已广泛应用于中药活性成分筛选、作用新靶点发现、毒性评价、作用机制研究等领域^[23]。有学者将网络药理学技术应用于参芪降糖颗粒防治疾病的作用机制研究中, 发现参芪降糖颗粒具有多靶点、多环节的作用, 综合调控代谢网络发挥防治 T2DM、脂代谢紊乱疾病等多种疾病的作用。张晶等^[24]采用网络药理学技术开展参芪降糖颗粒防治 T2DM 的作用机制研究, 发现参芪降糖颗粒通过作用于微管相关蛋白 tau、雄激素受体、雌激素受体 1、细胞色素 P450 19A1、糖皮质激素受体、酪氨酸蛋白磷酸酶非受体 1 型、肝 X 受体- β 氧化型胆固醇受体、过氧化物酶体增殖激活受体 γ 等 30 个参与神经内分泌、胰岛素抵抗、氧化应激与炎症以及血管增生的关键靶点发挥抗 T2DM 的作用。王乐琪等^[25]探讨了参芪降糖颗粒治疗脂代谢紊乱疾病 (高脂血症、非酒精性脂肪肝、动脉粥样硬化、高血压) 的潜在作用机制, 发现参芪降糖颗粒治疗脂代谢紊乱性疾病可能主要作用于低密度脂蛋白受体、溶酶体酸性脂肪酶/胆固醇酯水解酶、肝脏三酰甘油脂肪酶、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶、过氧化物酶体增殖物激活受体 α 、Toll 样受体 4、血管细胞黏附蛋白 1、血清白蛋白、IL-6 等 22 个潜在关键靶点, 发现参芪降糖颗粒具有调节神经内分泌、改善胰岛素抵抗、改善氧化应激、改善慢性炎症、调节肠道菌群等潜在生物效应。

2 临床应用

2.1 糖尿病

2.1.1 T2DM T2DM 自然病程包括 FPG 受损、糖

耐量减低以及糖尿病阶段。据 2021 年国际糖尿病联盟发表的数据显示,全球预计 5.41 亿 (10.6%) 成年人伴有糖耐量减低,预计在 2045 年上升至 7.30 亿^[26],对糖尿病前期患者进行早期干预对延迟或预防 T2DM 具有重要意义。

参芪降糖颗粒可有效控制糖尿病前期患者血糖,降低 T2DM 发生。闫冬雪等^[27]将 60 例糖耐量减低患者随机分为 2 组,治疗组与对照组各 30 例,对照组给予控制饮食、运动、改善生活方式干预,治疗组在此基础上口服参芪降糖颗粒连续治疗 3 个月,治疗组患者 FPG、餐后 2 h 血糖 (2 h postprandial plasma glucose, 2 h PG) 及糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c) 水平与治疗前比较显著下降,治疗效果优于单纯生活干预治疗。田文真等^[28]发现糖耐量减低患者采用参芪降糖颗粒治疗 6 个月后,患者 FPG、HbA1c 均显著下降;与对照组比较,糖尿病转化率下降。

对于糖尿病阶段患者,参芪降糖颗粒与西医治疗联合应用更具协同降糖效果。张艳召^[29]发现西格列汀二甲双胍片联合参芪降糖颗粒对 T2DM 患者连续治疗 3 个月后,患者 HbA1c、2 h PG、HOMA-IR 等指标均显著下降,且与单独使用西格列汀二甲双胍片相比,联合用药组治疗效果更佳。联合应用参芪降糖颗粒可实现对糖尿病患者血糖水平的有效控制,并且改善患者口燥咽干、倦怠乏力的症状。除此之外,患者空腹胰岛素水平及 HOMA-IR 均显著下降,表明参芪降糖颗粒具有提高胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗的作用。

糖尿病患者的药物治疗主要包括促胰岛素分泌剂、双胍类、 α -糖苷酶抑制剂、胰岛素等。上述药物在有效控制血糖的同时存在一定的不良反应,如二甲双胍导致的消化道反应及注射胰岛素引起的低血糖反应等,使其临床应用受限。参芪降糖颗粒可降低降糖药物的不良反应。路俊华^[30]将 86 例糖尿病患者,依据治疗方法的不同等分为盐酸二甲双胍单一治疗组和参芪降糖颗粒与盐酸二甲双胍联合治疗组,观察治疗过程中低血糖、胃肠道反应、体质量增加等不良反应的发生率,发现联合治疗组的发生率为 6.98%,比单独使用二甲双胍治疗组的不良反应发生率 (23.26%) 下降。官玲花^[31]研究发现单独使用格列美脲治疗 T2DM 过程中出现头晕、皮疹、胃肠道反应等不良反应的发生率为 11.1%,格列美脲联合参芪降糖颗粒治疗的不良反应发生率

(4.4%) 明显下降。除此之外,张秀媛^[32]观察参芪降糖颗粒联合胰岛素治疗 T2DM 的临床疗效,发现治疗期间,单独使用胰岛素治疗患者的低血糖反应、过敏反应明显高于联合治疗组,具有统计学意义,两组患者用药前后肝肾功能均未见明显变化。

对口服磺脲类药物继发性失效的 T2DM^[33]、二甲双胍治疗失效的 T2DM^[34]、老年 T2DM 血糖控制不良患者^[35],参芪降糖颗粒亦有降低 FPG、2 h PG、HbA1c 的作用,可有效控制血糖,改善胰岛素抵抗。

2.1.2 妊娠期糖尿病 妊娠期糖尿病是指患者在妊娠期发现的糖耐量异常 (不包含孕前已存在的 1 型糖尿病或 T2DM),是妊娠期常见合并疾病之一,对妊娠结局、产妇健康及新生儿结局有重大影响^[36]。苗芸等^[37]发现参芪降糖颗粒联合二甲双胍治疗后,患者血糖得到有效控制之余,剖宫产率,胎盘早剥、产后出血、胎儿窘迫等多种围产期母、婴并发症的发病率显著下降。姚红佳等^[15]发现妊娠期糖尿病患者联合应用胰岛素与参芪降糖颗粒治疗后临床症状与血糖均得到改善,临床总有效率达 93.88%,与单独使用胰岛素治疗相比差异具有统计学意义。其作用机制可能与参芪降糖颗粒降低瘦素、CRP、TNF- α 、血管细胞黏附分子-1 和晚期氧化蛋白产物表达,提高脂联素和网膜素-1 表达,恢复机体糖脂代谢平衡有关。

2.1.3 药源性糖尿病 药源性糖尿病是药物或化学物质引起胰岛 β 细胞功能障碍而出现的血糖升高。常见药物包括糖皮质激素类药物、噻嗪类利尿药、 β 受体阻滞剂等。黄皓月等^[38]将 60 例糖皮质激素诱发糖耐量异常的患者随机分为治疗组和对照组,治疗组口服参芪降糖颗粒,对照组仅饮食控制及运动治疗,治疗 2 个月后发现治疗组血糖明显下降,与对照组比较具有显著性差异,说明参芪降糖颗粒具有治疗糖皮质激素诱发糖耐量异常的作用。

2.2 糖尿病并发症

糖尿病长期代谢紊乱将累及全身多器官,导致肾、眼、周围神经、心脏等组织器官慢性进行性病变^[39],糖尿病慢性并发症主要包括糖尿病微血管病变、糖尿病神经系统病变、糖尿病大血管病变及糖尿病足等。诸多临床研究表明参芪降糖颗粒具有防治糖尿病并发症的作用。

2.2.1 糖尿病微血管病变 糖尿病肾病是糖尿病微血管并发症之一,是终末期肾衰竭的主要原因。武柳翠^[40]将 46 例早期糖尿病肾病患者分为厄贝沙

坦组与厄贝沙坦联用参芪降糖颗粒组, 两组服用相应药物治疗 10 周后发现, 厄贝沙坦联用参芪降糖颗粒组尿白蛋白排泄率、尿素氮、尿肌酐水平较治疗前下降, 患者肾功能得到改善, 且疗效优于厄贝沙坦组, 差异具有统计学意义, 可能机制为通过降低血管内皮生长因子及 IL-6 水平, 抑制血管内皮炎症反应, 调节血管内皮通透性进一步改善肾功能^[40]。黄贤珍等^[5]从糖尿病肾病大鼠肾组织缺氧状态进行研究, 发现参芪降糖颗粒治疗糖尿病肾病的机制可能是通过逆转糖尿病肾病大鼠肾组织缺氧诱导因子-1 α 及血红素加氧酶-1 的高表达, 改善糖尿病肾脏缺氧状态, 改善肾脏广泛微血管损害及重构, 进一步延缓糖尿病肾病的发展。

糖尿病视网膜病变是糖尿病微血管病变的另一主要表现, 临床分为非增殖期视网膜病变及增殖期视网膜病变, 病情发展严重者可致视网膜脱落、失明。段俞伽等^[41]发现参芪降糖颗粒联合迈之灵可减少糖尿病视网膜病变中重度患者的血管渗漏面积、微血管瘤个数, 增加毛细血管区血流灌注, 提高治疗总有效率, 延缓非增殖期向增殖期进展。

2.2.2 糖尿病神经系统病变 糖尿病神经系统病变可累及周围神经、中枢神经、自主神经等神经系统。孙建娟等^[42]研究参芪降糖颗粒对糖尿病周围神经病变患者的临床疗效, 发现采用参芪降糖颗粒治疗 3、6、12 个月后, 患者神经传导速度逐渐提高, 并呈时间相关性。郑彬丽等^[43]将 140 例糖尿病周围神经病变患者随机分成研究组、中药组、化学药组及对照组, 对照组给予降糖、调脂、运动教育等基础治疗, 研究组在基础治疗的同时口服参芪降糖颗粒及甲钴胺片, 中药组在基础治疗的同时联用参芪降糖颗粒, 化学药组采用基础治疗联用甲钴胺片, 研究结果表明参芪降糖颗粒联用甲钴胺片可显著改善气阴两虚证糖尿病周围神经病变患者四肢麻木、感觉减退等症状, 提高感觉及运动神经传导速度, 治疗有效率达 94.44%, 同时研究发现, 参芪降糖颗粒疗效与甲钴胺片相近, 且无明显不良反应。

糖尿病损伤中枢神经系统可引起患者脑功能减退, 临床表现主要为进行性的认知功能障碍及记忆力损伤, 脑诱发电位中的晚期波幅低平及早中期波潜伏期延迟等。吴迪等^[44]对 98 例 T2DM 脑功能减退的患者进行研究, 在降糖及营养神经治疗的基础上使用参芪降糖颗粒能够有效改善临床多食易饥、健忘等症状, 缩短脑干听觉诱发电位各波峰间

期及潜伏期, 改善脑功能。武俊华等^[45]选取 48 例老年 T2DM 自主神经病变患者, 观察参芪降糖颗粒对心血管自主神经功能的影响, 对照组给予阿卡波糖加地奥心血康, 治疗组给予阿卡波糖加参芪降糖颗粒, 结果显示治疗组患者心慌、胸闷、胸痛等心脏自主神经病变的主要症状改善, 与对照组比较, 临床有效率显著提高, 心率变异性各时域分析指标均较对照组明显提高, 表明参芪降糖颗粒可有效改善自主神经对心脏的调节。

2.2.3 糖尿病大血管病变 糖尿病大血管病变以血管动脉粥样硬化为基本病理改变, 主要侵犯心主动脉、冠状动脉、肢体动脉等大中动脉。陈斌^[46]将 78 例 T2DM 患者随机分成对照组与治疗组, 对照组给予双胍类降糖药物, 同时配合饮食及运动进行降糖治疗, 治疗组在对照组基础上加用参芪降糖颗粒, 治疗 4 周, 结果表明参芪降糖颗粒可明显改善患者血脂 (TG、LDL-C)、血液流变学 (全血高切黏度、低切黏度、血浆黏度、纤维蛋白原) 等与大血管并发症相关的危险因素, 延缓动脉粥样硬化发展。何涛等^[47]选取 164 例胰岛素控制不佳的 T2DM 伴亚临床大血管病变患者, 观察利拉鲁肽联合参芪降糖颗粒对患者血管重塑的影响, 结果表明利拉鲁肽联合参芪降糖颗粒可以有效降低颈动脉血管内膜中层厚度和稳定斑块厚度, 减少不稳定斑块, 改善血管重构和血流参数, 改善情况优于单独使用利拉鲁肽治疗。周益伟等^[48]研究发现参芪降糖颗粒可明显改善 T2DM 下肢动脉粥样硬化性病变患者足背动脉、胫前动脉和胫后动脉内中膜厚度, 改善内膜增生, 且无不良反应, 其作用可能是通过降低血清 IL-6、抑制炎症反应实现的。

2.3 体质量及血脂异常

全国肥胖和代谢综合征调查结果显示, 我国超质量与肥胖症人群的 T2DM 患病率分别为 12.8%、18.5%, 所有 T2DM 患者平均体质量指数 (body mass index, BMI) 为 25.0^[49]。宋长虹^[50]对 72 例 T2DM 肥胖患者进行临床观察, 对照组仅予以利拉鲁肽, 观察组在此基础上联合应用参芪降糖颗粒, 治疗 12 周, 两组患者 BMI 均显著下降, 观察组患者 BMI 从 $(31.81 \pm 2.54) \text{ kg/m}^2$ 下降至 $(29.16 \pm 1.89) \text{ kg/m}^2$, 且观察组患者 BMI 水平低于对照组, 差异具有统计学意义。王宜杰等^[51]选取 64 例 T2DM 伴肥胖的患者, 观察参芪降糖颗粒联合二甲双胍片治疗 T2DM 肥胖患者的疗效, 结果表明参芪降糖颗粒联合二甲

双胍可显著降低患者 BMI。杨华等^[52]选择 T2DM 合并代谢综合征的患者 80 例,分为对照组与观察组,两组均采用二甲双胍降糖治疗,对照组在此基础上给予阿托伐他汀钙片,观察组在对照组基础上服用参芪降糖颗粒,治疗周期为 12 个月,给药后,两组患者的 TG、TC、LDL-C、HDL-C 水平均显著改善,观察组改善情况优于对照组。

在参芪降糖颗粒对糖耐量减低、T2DM、妊娠期糖尿病、糖尿病肾病等的疗效观察过程中,研究者除了监测患者的血糖变化,同时还测定了患者的血脂四项,发现与单独使用相应的西医治疗比较,西医治疗联合使用参芪降糖颗粒对患者 TC、TG 等指标的改善更加显著。

综上,参芪降糖颗粒除具有防治 T2DM 及并发症等适应症的作用外,在妊娠期糖尿病、药源性糖尿病、体质量及血脂异常等多种疾病中辅助使用均可增强疗效,改善临床症状。参芪降糖颗粒对延缓糖尿病病情、降低患者慢性并发症及心血管事件发生具有显著优势,并对血脂异常疾病有潜在作用。

3 基于糖脂代谢病创新理论对参芪降糖颗粒防治疾病的认识

糖代谢异常、脂代谢异常会引发常见的糖脂代谢紊乱性疾病或并发症。临床上对于糖尿病、高脂血症、肥胖等疾病患病人群的诊治指南已逐渐注重对血糖、血压、血脂的综合控制,但是目前仍采用单科、单病种的治疗策略。治疗药物的研发及应用仍多针对单一病种进行研究,综合达标率较低,临床疗效有待进一步提升。

针对糖脂代谢紊乱性疾病复杂的病因病机,以及临床防治所需,广东药科大学郭姣教授团队创新性地提出了糖脂代谢病(glucolipid metabolic disorders, GLMD)瘴浊理论,该理论认为 GLMD 是一种以糖、脂代谢紊乱为特征,以单一或合并出现高血糖、血脂失调、非酒精性脂肪肝、超质量、高血压及动脉粥样硬化等为主要临床表现特点,由遗传、环境、精神等多种因素共同参与的疾病,需要综合一体化治疗。GLMD 发病机制复杂,但是存在共同的病理过程,胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应、肠道菌群及神经内分泌失调等核心病理环节形成多重打击,共同参与 GLMD 的发生发展^[54-55]。

《糖脂代谢病(瘴浊)中西医结合诊疗技术规范》明确 GLMD 的治疗目标是针对西医发病机制及中医病因病机进行综合防治,改善糖脂代谢异常,减

少或延缓慢性并发症的发生,提高 GLMD 有效防控率和临床痊愈水平^[56]。在此基础上,《国际中医临床实践指南糖脂代谢病》(2021 年版)由世界中医药学会联合会发布,为糖脂代谢紊乱性疾病的综合防控提供了指导意见^[57]。参芪降糖颗粒对临床疾病的综合调控终点与 GLMD 的诊疗目标一致,调脂、降糖的作用与 GLMD 核心病理机制的高度契合,这提示参芪降糖颗粒可能具有防治 GLMD 的良好应用前景。而从疾病诊疗的角度,又一定程度上证明了 GLMD 理论的科学性与创新性,为调脂、降糖中药复方的临床新应用提供了可靠的理论指导。

在 GLMD 理论的指导下,本课题组以炎症为切入点,采用超高效液相色谱-三重四极杆串联质谱系统和多反应监测技术,建立了一种定量分析 87 个小分子炎症介质的方法,并将其应用于探索参芪降糖颗粒治疗糖脂代谢紊乱性疾病的作用机制。研究发现参芪降糖颗粒治疗糖脂代谢紊乱性疾病潜在的作用机制主要包括:(1)通过抑制脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)的活性,阻断 5-LOX/15-LOX 代谢通路中 5-羟二十碳四烯酸、15-羟二十碳四烯酸等过氧化物的形成,减少机体炎症;(2)通过激动过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ,抑制可溶性环氧化物水解酶的活性,提高机体内环氧二十碳三烯酸的水平,减少氧化应激^[11]。后续将以差异炎症介质相关作用酶为重点研究对象,进一步开展参芪降糖颗粒通过抑制炎症防控糖脂代谢紊乱性疾病的作用机制。

4 结语与展望

参芪降糖颗粒防治 T2DM 疗效稳定,是受市场广泛关注的一款中药降糖品种。目前,参芪降糖颗粒的研究与应用多集中在 T2DM 及其并发症的防治方面。通过对文献及相关研究进行分析,发现参芪降糖颗粒降糖、调脂的临床表现与其药理作用高度契合,可能通过改善胰岛素抵抗、炎症及氧化应激等机制发挥降糖、调脂的综合作用(图 1),可见参芪降糖颗粒在调节脂质代谢异常领域也具有良好的应用前景。然而,要将参芪降糖颗粒应用于高脂血症、非酒精性脂肪肝、动脉粥样硬化等糖脂代谢紊乱性疾病,仍需要开展深入的药效学研究及规范的临床研究。今后可在 GLMD 创新理论指导下开展进一步的药效学研究,阐明其功效与作用机制,从而更好地助力参芪降糖颗粒综合防控糖脂代谢紊乱性疾病。

此外,参芪降糖颗粒组成药味多,成分复杂,

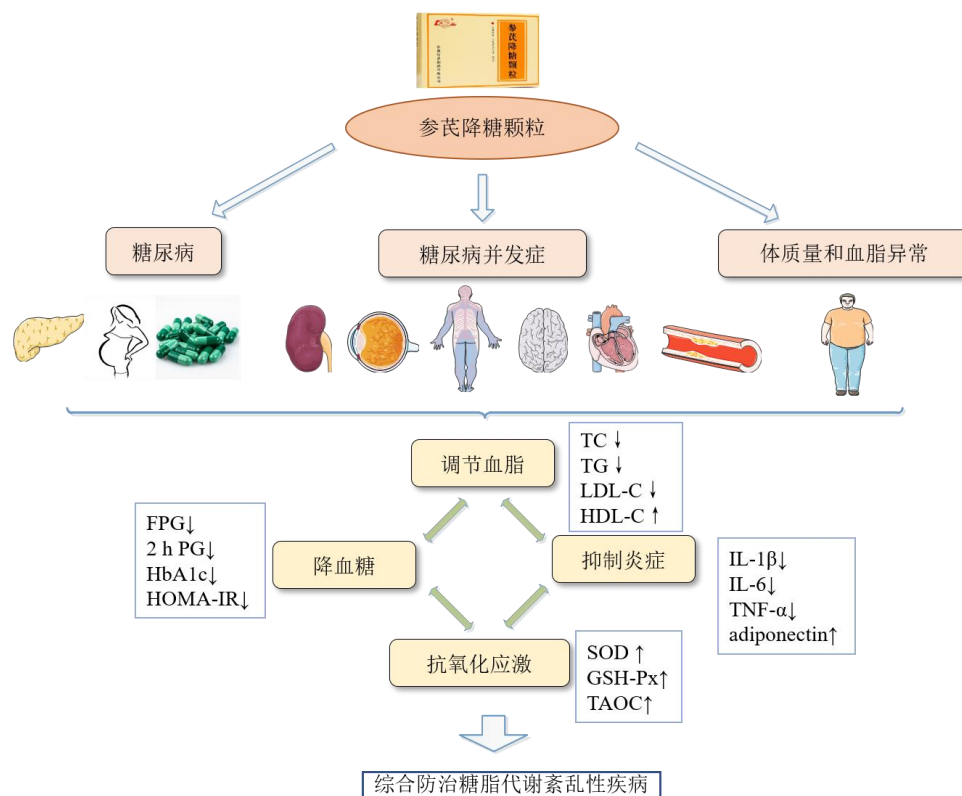


图 1 参芪降糖颗粒防治糖脂代谢紊乱性疾病的临床应用与药理作用

Fig. 1 Clinical application and pharmacologic action of Shenqi Jiangtang Granules in prevention and treatment of glucolipid metabolic diseases

涉及渗漉、煎煮、浸渍等多种工艺。明确参芪降糖颗粒的物质基础，探索其调节糖脂代谢紊乱的化学物质群，进而形成与药效相匹配的质量控制体系是后续研究的重要方向。因此，开展参芪降糖颗粒的质量标志物研究^[58]，进一步密切其药效作用与质量控制成分的关联度；加强“原料-中间体-成品”的全程质量评价与控制，有利于实现对参芪降糖颗粒安全性与有效性的系统把控，对参芪降糖颗粒临床的进一步推广应用具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398.
- [2] 赵能江, 杨叔禹, 李博. 参芪降糖颗粒治疗 2 型糖尿病临床应用专家共识 [J]. 中草药, 2020, 51(17): 4383-4387.
- [3] 高慧, 于露. 参芪降糖颗粒对 2 型糖尿病模型大鼠血糖血脂的改善作用及其量效关系研究 [J]. 中国药房, 2016, 27(13): 1801-1803.
- [4] Shi S L, Sun M L, Liu Y P, *et al.* Insight into Shenqi Jiangtang Granule on the improved insulin sensitivity by integrating *in silico* and *in vivo* approaches [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114672.
- [5] 黄贤珍, 杨亦彬. 参芪降糖颗粒对糖尿病肾病大鼠肾组织缺氧诱导因子-1α 表达的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(1): 61-62.
- [6] Zhang Q, Xiao X H, Zheng J, *et al.* Shenqi Jiangtang Granule ameliorates kidney function by inhibiting apoptosis in a diabetic rat model [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 3240618.
- [7] 狄灵, 杨成志, 刘润侠, 杨海侠. 参芪降糖颗粒对实验性糖尿病大鼠胰岛 β 细胞的保护作用 [J]. 实用中医内科杂志, 2004, 18(6): 505-506.
- [8] Zhang H, Zhang X J, Jiang H J, *et al.* Screening and identification of α-glucosidase inhibitors from Shenqi Jiangtang Granule by ultrafiltration liquid chromatography and mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2018, 41(3): 797-805.
- [9] Bhowmik B, Siddiquee T, Mujumder A, *et al.* Serum lipid profile and its association with diabetes and prediabetes in a rural Bangladeshi population [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(9): 1944.

- [10] 张奇峰. 参芪降糖颗粒对糖尿病大鼠氧化应激反应的影响 [J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(2): 251-253.
- [11] 王乐琪. 炎症介质特征谱的构建及在 2 型糖尿病和高脂血症中应用 [D]. 广州: 广东药科大学, 2020.
- [12] Saltiel A R, Olefsky J M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 1-4.
- [13] Liu C X, Feng X, Li Q, et al. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cytokine*, 2016, 86: 100-109.
- [14] Akash M S H, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor- α : Role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 105-110.
- [15] 姚红佳, 高金艳. 参芪降糖颗粒联合胰岛素对妊娠期糖尿病患者瘦素、脂联素、CRP、TNF- α 、VCAM-1、Omentin-1 及 AOPP 表达的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(7): 1510-1512.
- [16] 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.
- [17] Fang H, Judd R L. Adiponectin regulation and function [J]. *Compr Physiol*, 2018, 8(3): 1031-1063.
- [18] Ahmad W, Ijaz B, Shabbiri K, et al. Oxidative toxicity in diabetes and Alzheimer's disease: Mechanisms behind ROS/RNS generation [J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 76.
- [19] 康学, 许保海. 参芪降糖颗粒对高糖环境下施万细胞氧化应激的调节作用 [J]. 环球中医药, 2017, 10(11): 1294-1297.
- [20] 韩立荣, 李晓慧, 王丹彤. 参芪降糖颗粒联合 VD 治疗对妊娠期糖尿病患者血糖控制的影响 [J]. 贵州医药, 2019, 43(5): 795-797.
- [21] 杨秀颖, 张莉, 陈熙, 等. 2 型糖尿病周围神经病变机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(5): 598-602.
- [22] Zhang H, Xu C, Tian Q H, et al. Screening and characterization of aldose reductase inhibitors from traditional Chinese medicine based on ultrafiltration-liquid chromatography mass spectrometry and *in silico* molecular docking [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113282.
- [23] Luo T T, Lu Y, Yan S K, et al. Network pharmacology in research of Chinese medicine formula: Methodology, application and prospective [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(1): 72-80.
- [24] 张晶, 李冰冰, 黄敏仪, 等. 基于网络药理学的参芪降糖颗粒治疗 2 型糖尿病机制探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(19): 4873-4883.
- [25] 王乐琪, 肖雪, 关永霞, 等. 基于糖脂代谢病创新理论探讨参芪降糖颗粒调节血脂异常分子机制 [J]. 中草药, 2020, 51(19): 4846-4860.
- [26] International diabetes federation. *IDF Diabetes Atlas* [M]. 10th ed. Belgium: International Diabetes Federation, 2021: 33.
- [27] 闫冬雪, 杨振华, 李艳颖, 等. 参芪降糖颗粒干预糖耐量减低临床研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(5): 786-787.
- [28] 田文真, 李红梅. 参芪降糖颗粒治疗糖耐量减低的疗效观察 [J]. 宁夏医学杂志, 2012, 34(9): 917-918.
- [29] 张艳召. 参芪降糖颗粒联合西格列汀二甲双胍片治疗 2 型糖尿病患者 [J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(4): 19-21.
- [30] 路俊华. 参芪降糖颗粒联合盐酸二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效分析 [J]. 中国药业, 2017, 26(24): 50-52.
- [31] 官玲花. 参芪降糖颗粒+格列美脲治疗糖尿病门诊患者效果及对其血糖水平、临床症状的影响观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(29): 9-10.
- [32] 张秀媛. 参芪降糖颗粒联合胰岛素治疗 2 型糖尿病疗效观察 [J]. 中国药业, 2016, 25(22): 95-97.
- [33] 曾誌復, 季美霞. 参芪降糖颗粒联合胰岛素对磺脲类降糖药物继发性失效的 2 型糖尿病患者糖脂代谢及低血糖发作的影响 [J]. 中国药房, 2015, 26(15): 2065-2067.
- [34] 蒙绪标, 刘婷婷, 符兰芳, 等. 参芪降糖颗粒联合利拉鲁肽用于二甲双胍治疗失效的 2 型糖尿病患者的应用价值 [J]. 实用医学杂志, 2021, 37(11): 1489-1493.
- [35] 肖记平. 参芪降糖颗粒与降血糖西药联合治疗老年 2 型糖尿病血糖控制不良 52 例 [J]. 中国乡村医药, 2011, 18(8): 45-46.
- [36] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会, 中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会. 妊娠期高血糖诊治指南 (2022) [第一部分] [J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(1): 3-12.
- [37] 苗芸, 孙婷, 李俊玲. 参芪降糖颗粒联合二甲双胍对妊娠期糖尿病患者妊娠结局和胰岛 β 细胞功能的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(9): 1806-1809.
- [38] 黄皓月, 何晓红, 陈琪. 参芪降糖颗粒治疗糖皮质激素诱发糖耐量异常 30 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2008, 6(6): 614.
- [39] DeFronzo R A, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15019.
- [40] 武柳翠. 参芪降糖颗粒联合厄贝沙坦片治疗早期糖尿病肾病的效果、安全性分析和机制研究 [J]. 海峡药学, 2016, 28(10): 108-110.
- [41] 段俞伽, 崔硕, 刘旭. 参芪降糖颗粒联合迈之灵治疗非增殖期 2 型糖尿病视网膜病变气阴两虚、络脉瘀阻证疗效研究 [J]. 陕西中医, 2020, 41(3): 334-337.

- [42] 孙建娟, 燕华, 曾秋蓉, 等. 参芪降糖颗粒联合甲钴胺对糖尿病周围神经病变患者血清 Cys-C、IGF-1、C 肽水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(4): 794-798.
- [43] 郑彬丽, 倪青, 李素那, 等. 参芪降糖颗粒联合甲钴胺片治疗气阴两虚型糖尿病周围神经病变的 I 临床研究 [J]. 感染、炎症、修复, 2013, 14(4): 195-200.
- [44] 吴迪, 李敏, 张伟, 等. 参芪降糖颗粒对糖尿病患者脑功能减退的影响 [J]. 中医药导报, 2015, 21(16): 25-28.
- [45] 武俊华, 晏英. 参芪降糖颗粒对老年 2 型糖尿病患者心率变异性的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(22): 2428-2429.
- [46] 陈斌. 参芪降糖颗粒对 2 型糖尿病大血管并发症的预防研究 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(28): 3-4.
- [47] 何涛, 易桂文, 徐玲文. 利拉鲁肽联合参芪降糖颗粒对胰岛素控制不佳的 2 型糖尿病伴亚临床大血管病变患者血糖及血管重塑的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(16): 1736-1740.
- [48] 周益伟, 郭建华, 马长松, 等. 参芪降糖颗粒对 2 型糖尿病早期下肢动脉粥样硬化性病变的影响 [J]. 国际中医中药杂志, 2010, 32(2): 142-143.
- [49] 中华医学会内分泌学分会. 中国 2 型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识 [J]. 药品评价, 2016, 13(17): 5-10.
- [50] 宋长虹. 利拉鲁肽联合参芪降糖颗粒对 2 型糖尿病肥胖患者血清糖化血红蛋白、急性时相血清淀粉样蛋白 A 水平变化及体重指数的影响 [J]. 中国药物经济学, 2018, 13(4): 86-88.
- [51] 王宜杰, 雷英. 参芪降糖颗粒联合二甲双胍片治疗 II 型肥胖型糖尿病疗效研究 [J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(27): 124-125.
- [52] 杨华, 王述进, 左红, 等. 参芪降糖颗粒联合阿托伐他汀对 2 型糖尿病合并代谢综合征患者胰岛 β 细胞功能、血管内皮细胞功能及靶器官损伤的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(35): 3920-3923.
- [53] 余卫吉, 刘继彰, 巩慧. 参芪降糖颗粒治疗 2 型糖尿病的临床研究 [J]. 世界中医药, 2019, 14(12): 3294-3297.
- [54] 郭姣, 肖雪, 荣向路, 等. 糖脂代谢病与精准医学 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(1): 50-54.
- [55] 李敏谦, 林育, 项磊, 等. 痒浊与糖脂代谢病 [J]. 世界中医药, 2019, 14(3): 652-655.
- [56] 郭姣. 糖脂代谢病(痒浊)中西医结合诊疗技术规范 [J]. 世界中医药, 2019, 14(3): 771-782.
- [57] 世界中医药学会联合会. 国际中医临床实践指南 糖脂代谢病 (2021-10-14) [J]. 世界中医药, 2021, 16(22): 3278-3284.
- [58] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.

[责任编辑 崔艳丽]