

中药治疗胰岛素抵抗分子生物学机制研究现状

□ 王春华^{1*} 姜桂芝² 王丽娟¹

(1. 山东文登中心医院 山东 文登 264400

2. 山东文登正骨医院 山东 文登 264400)

摘要 胰岛素抵抗与高血压、冠心病、糖尿病有着密切的关系,其发病机制复杂,中药在防治胰岛素抵抗有自身优势。本文就近年中药治疗胰岛素抵抗分子生物学机制进行了简要综述。

关键词 中药 胰岛素抵抗 生物学机制 综述

2 型糖尿病 (2-DM) 发病的重要基础之一是胰岛素抵抗 (IR), 即靶细胞对胰岛素的敏感性下降, 需要更多的胰岛素才能维持正常的血糖浓度。发病早期胰岛 β 细胞可以代偿性地增加胰岛素的分泌量, 但随着代偿机制的丧失, 就会表现出 IR、高胰岛素血症、高血糖而发生糖尿病。中医药对糖尿病的治疗经验丰富, 疗效显著, 近年来对糖尿病的研究, 已从降血糖作用向降血糖分子生物学机制方

面深入。目前已发现一些中药可以通过如下途径改善胰岛素抵抗, 增加胰岛素的敏感性。

1 增加胰岛素受体数目

胰岛素与其受体的结合是其发挥降血糖作用的第一步。如果胰岛素受体缺陷, 包括受体数目减少和亲和力下降, 是发生 IR 的重要机制之一。加味桃核承气汤^[1]可以通过增加靶细胞胰岛素受体数目, 增强外周组织对胰岛素的敏感性。

经加味桃核承气汤治疗的 STZ 糖尿病大鼠, 在血糖下降 36% 的同时, 其肝细胞膜高亲和力胰岛素受体数目明显增加并接近正常, 低亲和力受体数目亦有所上升。三消治^[2] (人参、黄芪、生地黄、茯苓等) 对肾上腺素高血糖大鼠和四氧嘧啶糖尿病小鼠都有明显降血糖作用, 能增加 18 月龄小鼠骨髓细胞的胰岛素受体数目, 通过降低大鼠脑肾上腺皮质激素受体的最大亲和力 (Bmax) 和受体亲和常数以达到改善 IR。黄献平^[3] 等通过 67 例胰岛素抵抗综合征 (IRS) 病人随机分为养心通脉片组和二甲双

* 作者简介 王春华, 女, 副主任医师。主要从事中医内科、中西医结合治疗糖尿病的临床工作。

胍组治疗,观察比较高亲和红细胞受体的结合胰岛素位点数(EIR-H)和低亲和力红细胞受体的结合胰岛素位点数(EIR-L),结果显示:治疗后养心通脉片组 IRS 病人 EIR-H 和 EIR-L 均有显著提高($P < 0.01$),二甲双胍片组 EIR-H 显著提高($P < 0.01$),而 EIR-L 有所增高,但无统计学意义。两组的差值比较,养心通脉片组的 EIR-L 显著高于二甲双胍组($P < 0.01$)。说明两药均能有效地增加胰岛素受体数目及胰岛素受体亲和力,养心通脉片组对 IRS 病人 EIR 的调节明显优于二甲双胍组。常风云^[4]用 Wistar 大鼠 60 只,采用腹腔注射 STZ30mg/kg,加高脂高糖高热量饲料喂养造模,随机分为正常组、模型组、消渴康高剂量组、消渴康低剂量组、美吡达组,治疗 8 周后处死,检测红细胞膜高亲和胰岛素受体数目及亲和力。结果显示:消渴康高剂量组、低剂量组、美吡达组在通过调整脂质代谢的同时,红细胞膜高亲和胰岛素受体数目及亲和力,明显优于模型组, ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$) 说明消渴康改善 IR 的作用是通过调整脂质代谢和增加红细胞膜高亲和胰岛素受体数目及亲和力来实现的。

2 改善胰岛素信号传导

胰岛素受体和胰岛素受体底物 I (IRS-1) 作为胰岛素受体信号传导的两个起始而重要的信号分子,其酪氨酸磷酸化水平和激酶活性降低可引起胰岛素生物效应的减弱,并最终导致 IR。黄冬梅等采用补肾通脉方^[5] (黄芪、何首乌、

肉苁蓉、丹参、三七、生地等)对高脂饲料诱导的大鼠肌肉和脂肪组织在胰岛素刺激后的胰岛素受体和 IRS-1 的酪氨酸磷酸化水平及其变化进行检测,结果显示,该方能有效改善胰岛素受体和 IRS-1 的酪氨酸磷酸化水平,从而改善肌肉和脂肪组织中胰岛素受体信号的转达,防治 IR。白红艳^[6]等的实验显示,葛根提取物对糖尿病大鼠的 IR 有明显改善作用,推测其作用机制亦可能是通过上调 IRS-1 的表达来实现。

3 增加靶组织葡萄糖转运体-4 的含量

葡萄糖转运蛋白是细胞转运葡萄糖的载体。葡萄糖转运体-4 (GLUT-4) 主要存在于脂肪和肌组织,其主要功能是负责胰岛素增高条件下使葡萄糖摄入迅速增加,对维持血糖内稳态有着重要作用。GLUT-4 的表达减少可以产生胰岛素抵抗。研究显示^[14-15]: IR 和糖尿病模型大鼠骨骼肌 GLUT4mRNA 表达显著减少,骨骼肌细胞膜 GLUT-4 蛋白表达显著减少。后者与正常对照组相比,减少约 31%。采用葛根素 100mg·kg⁻¹·d⁻¹ 腹腔注射 4 周,显示 GLUT-4 转位至细胞膜增加,上调约 1.18 倍。用山茱萸乙醇提取液给糖尿病模型大鼠灌胃,连续给药一个月。显示 DM 大鼠骨骼肌 GLUT4mRNA 表达明显上调; GLUT4 蛋白的表达变化与其 mRNA 表达变化一致,提示其有改善胰岛素抵抗的作用。

4 降低肿瘤坏死因子的表达

胰岛素抵抗的发生与多种因素有关。研究表明^[7-10,13], 2-DM 患者血浆肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平与胰岛素敏感性 (ISI) 呈显著负相关,与空腹甘油三酯水平呈正相关。说明 TNF- α 在胰岛素抵抗时表达增强,血浆中 TNF- α 含量能加重 2-DM 患者的胰岛素抵抗。王智明等^[11]将大鼠随机分为模型组、中药组和正常组,以高脂饮食复制 IR 模型,中药组予高脂饮食的同时予中药调肝泻火汤灌胃,正常组给予基础饲料喂养,共观察 8 周。结果显示调肝泻火汤能提高 IR 大鼠 ISI,在改善糖耐量的同时降低空腹血胰岛素与 TNF- α 水平 (与模型组比较 $P < 0.01$, $P < 0.05$)。推测调肝泻火汤有效预防高脂饮食所致大鼠 IR,其机制可能是通过受体后环节,下调 TNF- α 而起作用。李进等^[12]实验显示:活血化痰利湿法能降低脂肪细胞 TNF- α 的表达,提高肥胖性脂肪肝大鼠 ISI,改善 IR 状态,并有改善肝细胞的病理损伤状况。陆灏^[13]应用 4% 果糖水喂养大鼠制作胰岛素抵抗的动物模型,观察黄连素有明显改善实验大鼠的胰岛素抵抗作用,其机理可能与抑制 TNF- α 的分泌、降低血清游离脂肪酸的水平有关,其效果与二甲双胍相似。

5 对基因表达的影响

任敏等^[16]研究发现糖尿病模型小鼠基因位点变化,表达丰度差

异在2倍以上者,肝组织有339个,肾组织有187个,可见众多基因参与了2-DM的发病。经过糖肾平浸膏粉治疗15天后,有变化的基因部分恢复到正常水平。实验中还发现恢复到正常水平的基因多与免疫反应的因子或细胞有关,有效逆转的基因多为膜上受体,尤其与能量代谢的受体有关。卢芳国等^[17]通过探讨养心通脉片防治胰岛素抵抗综合征(IRS)的分子生物学机制,显示IRS病人外周血单核细胞C-myc基因和血小板衍生生长因子-A(PDGF-A)mRNA表达水平升高。服养心通脉片10天后,用半定量RT-PCR法检测外周血单核细胞C-myc基因和PDGF-AmRNA的表达水平。与服药前比较,其FPG、FINS明显下降($P < 0.01$),ISI明显上升($P < 0.01$),外周血单核细胞C-myc基因、PDGF-A mRNA的表达水平与服药前比较明显下降($P < 0.01$),其中C-myc基因mRNA表达下降的幅度大于二甲双胍片组($P < 0.01$)。表明养心通脉片能通过改善机体胰岛素敏感性,抑制C-myc基因mRNA的表达,而下调PDGF-A mRNA的表达水平,有利于进一步抑制血管平滑肌细胞的过度增殖,防止IRS的发生、发展。

6 展 望

Reaven于1988年率先提出IR是MS的病理基础,并认为是一种普遍现象。Stern也提出了“共同土壤”学说,认为IR及其继发的

代谢紊乱是产生糖尿病、冠心病和高血压的共同土壤^[19,20]。IR产生的机理十分复杂,是多环节的。中医对IR的认识虽然缺乏,但对胰岛素抵抗综合征中相关疾病的诊治有着系统的理论知识和丰富的临床经验,很早就认识到肥胖容易引起消渴、中风、胸痹心痛等类病症,甚至影响人的寿命。目前中医药对IR的研究,已从单纯改善IR作用方面向探求改善IR作用机制方面深入,相信大量的循证医学资料会为探明IR的中医病机本质,为治疗IR选药组方提供依据。

参考文献

- [1] 李惠林,熊曼琪,邓尚平,等.加味桃核承气汤对实验性糖尿病大鼠胰岛素受体的影响[J].中国中西医结合杂志,1995,15:338-340.
- [2] 宋丽晶,周丹,母英术,等.三消治治疗糖尿病的药理研究[J].中成药,1993,15(4):29-31.
- [3] 黄献平,袁肇凯,卢芳国,等.养心通脉片对胰岛素抵抗综合征病人红细胞胰岛素受体的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2003,1(7):373-375.
- [4] 常风云,赵玉庸,张建新,等.消渴康对胰岛素抵抗大鼠血脂及胰岛素受体的影响[J].中华实用中西医结合杂志,2003,16(12):1699-1700.
- [5] 黄冬梅,陆付耳,黄光英.补肾通脉方对胰岛素抵抗大鼠胰岛素信号传导的影响[J].中国中西医结合杂志,2003,23(9):684-687.
- [6] 白红艳,邹文俊,高小平.葛根素对DSMS诱导的胰岛素抵抗的影响[J].中国中药杂志,2004,29(4):356-359.
- [7] 卢芳国,袁肇凯,黄献平,等.肥胖的2型糖尿病患者血浆TNF- α 含量与胰岛素抵抗[J].中国老年学杂志,2002,22(2):107-

108.

- [8] 周迎生.肿瘤坏死因子 α 在胰岛素抵抗发病机制中的作用[J].国外医学·内科学分册,2000,27(3):115-118.
- [9] 李伟民,徐魁,周云等.肥胖的2型糖尿病患者血浆TNF- α 含量与胰岛素抵抗[J].中国老年学杂志,2002,22(2):107-108.
- [10] 陈慧玲,谢志东,雷闽湘,等.2型糖尿病患者血浆TNF- α 水平与胰岛素抵抗的关系[J].中国医师杂志,2003,5(10):1358-1359.
- [11] 王智明,李道本,陈璐璐等.调肝泻火汤防治大鼠胰岛素抵抗的实验研究[J].中国中西医结合消化杂志,2002,10(2):81-83.
- [12] 李进,盛国光.活血化痰化痰利湿法对肥胖性脂肪肝大鼠胰岛素敏感指数和肿瘤坏死因子的影响[J].中西医结合肝病杂志,2003,13(5):289-291.
- [13] 陆灏,叶伟成,丁学屏.黄连素对实验大鼠胰岛素抵抗的影响[J].辽宁中医学院学报,2002,4(4):259-260.
- [14] 宋春宇,毕会民.葛根素对大鼠胰岛素刺激下骨骼肌细胞膜GLUT4蛋白含量的影响[J].中国中药杂志,2004,29(2):172-175.
- [15] 钱东生,朱毅芳,朱清,等.山茱萸乙醇提取液对NIDDM大鼠骨骼肌GLUT4表达影响的实验研究[J].中国中药杂志,2001,26(12):859-862.
- [16] 任敏,王兴,徐思,等.糖肾平对糖尿病小鼠基因表达的调控作用[J].中草药,2004,35(10):1157-1160.
- [17] 卢芳国,袁肇凯,黄献平,等.养心通脉片对胰岛素抵抗综合征外周血单核细胞C-myc和PDGF-A mRNA表达的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2003,1(8):442-444.
- [18] Isomaa B. A major health hazard: the metabolic syndrome. Life Sci, 2003, 73: 2395-2411.
- [19] 林福禧,任树生.认识了解代谢综合征,更新心脑血管病防治观念[J].中国慢性病预防与控制,2003,11:145-146.