

益肾调肝汤Ⅱ号方对 PCOS 模型大鼠糖、脂代谢的影响※

● 陈 芊 张 斌 孙 选 孙云松 徐慧军

摘 要 目的:观察中药益肾调肝汤Ⅱ号方对 PCOS 模型大鼠胰岛素抵抗及血糖、血脂的影响,以了解该方对 PCOS 糖脂代谢的影响,试图探求其治疗机理。方法:24 日龄 Wistar 大鼠进行皮下埋植左炔诺孕酮(左旋 18-甲基炔诺酮硅胶棒)结合皮下注射 hCG 造模,分组灌服生理盐水、二甲双胍、中药 15 天后,观察各组大鼠体重变化及血空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、甘油三脂(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的水平。结果:PCOS 模型大鼠体重增加幅度明显大于正常组,血 FBG、FINS、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、TG、TC 和 LDL 升高,HDL-C 降低,运用中药益肾调肝汤Ⅱ号方中高剂量后,模型大鼠体重增加量与正常大鼠相近,血 HDL-C 升高,其它血值明显下降。结论:益肾调肝汤Ⅱ号方可改善胰岛素抵抗和高胰岛素血症、糖脂代谢紊乱,控制肥胖,促进排卵,恢复卵巢功能。

关键词 益肾调肝汤Ⅱ号方 多囊卵巢 胰岛素抵抗 血糖 血脂

多囊卵巢综合征(Polycysticovariansyndrome, PCOS)是一组以慢性无排卵、卵巢多囊性改变等为特征的综合征候群,是育龄妇女群体高发的一种疾病,不仅涉及生殖系统,直接影响女性的生育功能,而且是一种代谢综合征,常发生高胰岛素血症(High Insulin, HI)、高血脂、糖尿病和心血管疾病,在治疗上涉及月经失调、生育问题、内膜增生、远期代谢合并征等多学科问题,因此随着研究的深入,PCOS 已经超出了妇科疾病的范畴,其病理机制涉及到遗传、内分泌、免疫、代谢等多个系统;而其给患者所造成的身心危害也更加引起人们的关注,是威胁到患者一生的疾病。至今医学界对于该病的病因未达成共识,中医药的多系统调理、多靶点作用及整体观念、辨证论治使其在治疗 PCOS 方面存在独特优势和巨大潜力,本研究旨在通过实验研究益肾调肝汤Ⅱ号方对 PCOS 模型大鼠胰岛素抵抗及血糖、血脂的影响,以了解该方对 PCOS 糖脂代谢的影响,试图探求

其治疗机理。

1 材料与方法

1.1 实验药品、仪器和试剂 益肾调肝汤Ⅰ号方:山茱萸、菟丝子、仙灵脾、当归、柴胡、白术、山药、陈皮、茯苓等,益肾调肝汤Ⅱ号方:Ⅰ号方基础上加炮山甲、鳖甲等,中药由青岛市海慈医院药剂科提供。盐酸二甲双胍片:上海信谊九福药业有限公司生产,国药准字 H31022081,规格 0.25g,批号 081113。左旋 18-甲基炔诺酮硅胶棒产自上海达华药业有限公司,国药准字 H10970174,每根硅胶棒含 75mg 左旋 18-甲基炔诺酮,规格 39mm × 2.4mm,批号 080528。注射用 hCG 购自广东丽珠医药集团股份有限公司,国药准字 H44020674,规格 1000I U/支,生产批号:081102。显微镜:日本 Olympus 公司生产(型号 CX31),分析天平:上海精科天平公司生产 TG328A 型。大鼠卵泡刺激素(FSH)、黄体生成激素(LH)、雌二醇(E2)、睾酮(T)微粒子酶联免疫测定法(MEIA)试剂均由美国 Abbott 公司(Abbott Laboratories)提供。全自动发光免疫分析仪:美国 Abbott 公司提供,仪器型号为 AXSYMPLUS。

※基金项目 山东省青岛市卫生局科研项目(No:青卫中医字 2008-zyw035)

• 作者单位 山东省青岛市海慈医院妇科(266033)

1.2 实验造模^[1,2] 选 24 日龄大鼠体重(45 ~ 55g)之间 Wistar 雌性大鼠(青岛市动物研究所提供,动物许可证号 SCXK(鲁)20030010),麻醉后皮下埋植左炔诺孕酮(左旋 18 - 甲基炔诺酮硅胶棒)3mm/只,3d 后(27 日龄)实验组每天皮下注射 hCG 1.5 IU ,2 次/日,共 9 天;对照组大鼠 27 日龄始每日颈背部皮下注射与实验组等量生理盐水,共 9 天。采用阴道细胞学检查来判定是否造模成功。

1.3 分组给药 选择造模成功 60 只大鼠及未造模 10 只大鼠,分 7 组,未造模 10 只大鼠为正常对照组(Ⅰ组);造模的 60 只大鼠随机分为 6 小组,每组 10 只。依据人与各种动物以及各种动物之间用药剂量换算系数表换算实验给药剂量,灌胃给药,每天 1 次,持续 15 天。模型对照组(Ⅱ组)与正常对照组(Ⅰ组)每日一次生理盐水;西药对照组(Ⅲ组)每日一次二甲双胍按成人剂量(500mg/60kg)的 7 倍(58 mg/kg);中药对照组(Ⅳ组)每日一次益肾调肝汤 I 号方按成人剂量(2.95g/kg)的 7 倍(21.7g/kg);中药低、中、高剂量组(Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ组):每日一次益肾调肝汤 II 号方按成人剂量(3.37g/kg)的 3.5 倍(11.8g/kg)、7 倍(23.6g/kg)、14 倍(47.2g/kg)。实验全过程动物自由饮水、进食。

1.4 观察指标 灌胃完成后 1 天即第 16 天晚 20 时起禁食过夜,次日动物称重记下体重;麻醉各组大鼠,开胸心脏采血,微粒子酶联免疫测定法(MEIA)方法测定下列数值:测量血清学测定空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、甘油三脂(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL - C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL - C)水平。

1.5 统计学处理 用 SPSS 16.0 版本统计软件进行统计处理。

2 结果

2.1 各组大鼠试验前后体重情况 ①正常对照组(Ⅰ组)与其它组的差别有显著性意义($P < 0.05$),其它各组间的差别无显著性意义($P > 0.05$),表明造模成功。②经造模后 PCOS 模型大鼠体重增加,比正常组大鼠体重重($P < 0.05$),试验处理后各组大鼠体重均增加,但增加的量有差别,运用西药盐酸二甲双胍片、中药益肾调肝汤 II 号方中高剂量后,模型大鼠的体重增加量与正常大鼠相近($P > 0.05$),而用益肾调肝汤 I 号方及 II 号方低剂量后模型大鼠的体重增加量与给予生理盐水的模型大鼠相近($P > 0.05$),并明显高于正常组大鼠($P < 0.05$),即运用上两方剂的模型大鼠的体重仍增加明显。见表 1。

2.2 各组大鼠血清 FBG、FINS、HOMA - IR 及血脂的比较 经造模后 PCOS 模型大鼠血清空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA - IR)及甘油三脂(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL - C)升高($P < 0.01$),而高密度脂蛋白胆固醇(HDL - C)降低($P < 0.01$),运用西药盐酸二甲双胍片、中药益肾调肝汤 II 号方中高剂量后,模型大鼠血 HDL - C 升高($P < 0.05$),其它值的明显下降($P < 0.05$),而用益肾调肝汤 I 号方及 II 号方低剂量后模型大鼠的上述值变化不明显($P > 0.05$),并明显高于正常组大鼠($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 各组大鼠试验前后体重情况($\bar{x} \pm s$)

组别	动物总数(只)	试验前体重(g)	试验后体重(g)	差值(M ± Q)
正常对照组(Ⅰ组)	10	164.40 ± 10.21	173.70 ± 11.93	9.40 ± 4.58*
模型对照组(Ⅱ组)	10	195.30 ± 17.03 ^{▲▲}	214.10 ± 12.85	18.50 ± 7.58 ^{▲▲}
西药对照组(Ⅲ组)	10	187.10 ± 15.42 [▲]	197.50 ± 14.32	10.40 ± 6.35*
中药对照组(Ⅳ组)	10	199.70 ± 15.13 ^{▲▲}	218.70 ± 10.73	19.00 ± 6.12 ^{▲▲}
中药低剂量组(Ⅴ组)	10	188.00 ± 10.07 [▲]	206.40 ± 8.67	18.50 ± 7.03 ^{▲▲}
中药中剂量组(Ⅵ组)	10	185.20 ± 16.65 [▲]	196.90 ± 10.74	11.70 ± 10.56*
中药高剂量组(Ⅶ组)	10	185.10 ± 13.63 [▲]	194.70 ± 9.04	9.60 ± 7.23*

表2 各组大鼠血清 FBG、FINS、HOMA-IR 及血脂的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	空腹血糖(FBG) (mmol/L)	空腹胰岛素(FINS) (mIU/ml)	胰岛素抵抗指数 HOMA-IR	甘油三脂 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白 胆固醇(mmol/L)	高密度脂蛋白 胆固醇(mmol/L)
正常对照组(I组)	5.273 ± 0.812	25.006 ± 3.840	5.911 ± 1.648	1.11 ± 0.28	3.61 ± 0.38	2.37 ± 0.46	1.12 ± 0.21
模型对照组(II组)	7.720 ± 1.030 ^{▲▲}	32.926 ± 4.122 ^{▲▲}	11.417 ± 2.752 ^{▲▲}	1.92 ± 0.34 ^{▲▲}	4.19 ± 0.31 ^{▲▲}	3.10 ± 0.44 ^{▲▲}	0.73 ± 0.17 ^{▲▲}
西药对照组(III组)	6.059 ± 1.032 ^{★★}	27.464 ± 4.357 [★]	7.522 ± 2.233 ^{★★}	1.39 ± 0.42 [★]	3.71 ± 0.43 [★]	2.68 ± 0.43 [★]	0.98 ± 0.22 [★]
中药对照组(IV组)	6.734 ± 1.134 [▲]	31.106 ± 2.197 ^{▲▲}	9.382 ± 2.116 ^{▲▲}	1.74 ± 0.22 ^{▲▲}	4.09 ± 0.26 ^{▲▲}	3.09 ± 0.37 ^{▲▲}	0.74 ± 0.10 ^{▲▲}
中药低剂量组(V组)	6.918 ± 0.813 ^{▲▲}	30.826 ± 2.798 ^{▲▲}	9.401 ± 1.302 ^{▲▲}	1.75 ± 0.19 ^{▲▲}	4.07 ± 0.24 [▲]	2.99 ± 0.30 ^{▲▲}	0.78 ± 0.08 ^{▲▲}
中药中剂量组(VI组)	6.058 ± 1.097 ^{★★}	27.901 ± 2.161 ^{★★}	7.531 ± 1.558 ^{★★}	1.41 ± 0.30 ^{★★}	3.72 ± 0.34 [★]	2.52 ± 0.35 ^{★★}	1.02 ± 0.14 ^{★★}
中药高剂量组(VII组)	5.937 ± 1.225 ^{★★}	27.646 ± 4.177 [★]	7.142 ± 1.009 ^{★★}	1.30 ± 0.31 ^{★★}	3.67 ± 0.27 ^{★★}	2.49 ± 0.37 ^{★★}	1.04 ± 0.16 ^{★★}

注:★与模型对照组比较, $P < 0.05$;★★与模型对照组比较, $P < 0.01$;▲与正常对照组比较, $P < 0.05$;▲▲与正常对照组比较, $P < 0.01$ 。

3 讨论

PCOS 患者中有 30% 伴有糖耐量受损(IGT), 7.5% 合并糖尿病。PCOS 患者与体重相当的女性对照组比较,高胰岛素血症(HI)和胰岛素抵抗(IR)的发生率更高,程度更严重。超过 40% 的 PCOS 患者伴有肥胖,伴有肥胖的患者与体重相当的对照组及低体重的 PCOS 患者比较,IR 更为明显。PCOS-IR 患者空腹胰岛素(FT)和糖耐量试验(OGTT)后胰岛素水平均高,而 HI 可引起卵巢和肾上腺分泌雄激素增多,过高的雄激素又反过来影响胰岛素的功能,加重胰岛素抵抗,造成 PCOS 在发病机制上的恶性循环^[1]。研究发现 HI 因胰岛素(INS)受体后的磷酸化异常进而刺激卵巢和肾上腺的细胞色素 P450C17 α -羟化酶 mRNA 的表达和活性而使雄激素合成增多^[2]。P450C17 α 具有 17 α -羟化酶和 17,20 裂解酶的双重活性,使卵巢分泌的睾酮(T)增多和肾上腺的硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)增多。另外一些研究发现 HI 加重垂体促性腺激素的不协调作用,LH 升高,HLH 刺激 P450C17 α 活性使卵巢 T 合成及分泌增多^[3];HI 还能抑制肝脏合成性激素结合球蛋白(SHBG)使游离 T 升高,致雄激素的活性增加^[4]。由此可见 INS 对卵巢源及肾上腺源雄激素的增加发挥着促进作用,提示 HI 在 IR 的 PCOS 高雄激素的形成中有不可忽视的作用。

PCOS 患者的胰岛素抵抗不仅影响血脂的代谢,而且影响血脂的吸收利用。HI、IR 促进肝脏分泌 VLDL,引起胆固醇从 HDL 到 VLDL 的转化加速,导致血中 HDL 浓度降低;胰岛素依赖性抗脂解作用减弱;PCOS 卵巢分泌性激素异常,表现为雄激素过多和雌激素相对不足,而雄激素(主要是 T)降低腹部脂肪细

胞的脂蛋白脂酶活性。本实验结果证实经造模后 PCOS 模型大鼠体重增重,血清 FBG、FINS 及 HOMA-IR 升高($P < 0.01$),血清 TG、TC、LDL-C 明显升高,而 HDL-C 降低($P < 0.01$),给予西药盐酸二甲双胍片后体重减轻,血 FBG、FINS、HOMA-IR、TG、TC、LDL-C 明显下降($P < 0.05$),HDL-C 升高($P < 0.05$),表明二甲双胍能改善 PCOS 大鼠 IR 以及血糖和血脂代谢,控制体重,可成为治疗 PCOS 重要的药,上述结果与一些报道相符^[5,6]。本研究以二甲双胍作为实验的阳性对照药,中高剂量益肾调肝汤 II 号方的效应与二甲双胍作用基本一致,而用益肾调肝汤 I 号方及 II 号方低剂量后模型大鼠的上述值变化不明显,说明益肾调肝汤 II 号方能用于临床 PCOS 患者的胰岛素抵抗、血糖血脂代谢异常治疗。但二甲双胍常有胃肠不适及头痛头晕不良反应,还可出现潮热、心悸,减少维生素 B₁₂ 吸收引起贫血,剂量控制不当易引起乳酸性酸中毒,中药无此副作用,可见益肾调肝汤 II 号方较二甲双胍更有治疗优势。

我们通过临床观察研究认为 PCOS 以肾虚为本、肝失调畅为要,瘀血、痰浊阻滞为标。肝肾亏虚,肝郁克脾,气血津液运行失常,气滞血瘀,痰湿内停,脉络受阻,故经血调畅失常。补肾调肝为治疗 PCOS 的根本大法,活血化瘀、健脾燥湿是必要手段。益肾调肝汤 I 号方全方以补益肝肾为主,兼以理气活血、调经疏肝,能改善卵巢功能,促进排卵^[7]。由于 PCOS 发病机理复杂,虚实错杂,多种病机集于一身或相互转化,脉络瘀阻血脉不畅,肾阴、肾阳的化生受阻,惟瘀去而新生,因此加大行血破坚之力,方能有助于正本清源。益肾调肝汤 II 号方源于此在 I 号方基础上加穿山甲、鳖甲等破坚消癥之品,能入肝而调气血、散瘀

结,助药达病所,使全方肝肾同补,破血化癥,除湿祛痰,补中有行,标本兼治,甚合 PCOS 本虚标实的病机,能取得较 I 号方更好的疗效,不过需要达到一定剂量即常量或更高剂量才能有效。临床验证益肾调肝汤 II 号方根据月经周期不同阶段阴阳气血的变化加减,治疗多囊卵巢综合征有满意疗效^[8]。

参考文献

- [1] 吴效科,周珊英,苏延华. 多囊卵巢综合征患者的胰岛素抵抗[J]. 中华妇产科学杂志,1999,34:698-700.
- [2] Dale PO, Tanbo T, et al. Fertil steril,1992, 58:487-491.
- [3] Barberi RL, Makris A, et al. J clin Endocrinol metab, 1986, 62:904.
- [4] Zhang L, Rodriguex H, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1995, 92:10619-10623.
- [5] 姚 军译,钱荣立校. 多囊卵巢综合征与代谢综合征[J]. 中华糖尿病杂志,2005,13(2):151.
- [6] Seli E, Duleba AJ. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin [J]. Hum Reprod, 2002, 17(9): 2230-2236.
- [7] 陈 芊,张 华,颜建敏,等. 益肾调肝汤对排卵障碍卵巢功能的免疫调节[J]. 中国自然医学杂志,2007,9(4):336-339.
- [8] 益肾调肝 II 号方治疗多囊卵巢综合征疗效观察[J]. 中国中医药信息,2008 年,(9):61-62.

趣味中药

胡椒生姜与饮茶

李时珍对生活知识不仅善于观察、善于思考,更善于积累、善于总结。使《本草纲目》源于生活又高于生活,充满魅力。

李时珍小时候,每年春夏之交时,就会患眼疾,药物往往不起作用。后跟父亲学医,随着知识的积累和增长,他觉得自己的眼疾是外在因素引起的。李时珍认真地思索自己的起居饮食和生活习惯:家紧靠湖边,食用鲜鱼、水菜较多。母亲煮蒸鱼虾时总爱用胡椒调味,久而久之,自己就养成了嗜食胡椒的习惯。胡椒性热,宜生火。我的眼疾难道与嗜食胡椒有关系吗?李时珍想到这里,决定不再食胡椒,并吩咐妻子做菜时也不要再用胡椒做佐料。一年后,李时珍的眼疾果然不再复发了。

胡椒性热,有祛寒、发汗、解表的功用,但过量或久服,有伤元气。有什么办法制约胡椒的辛热呢?李时珍发现,有些医生在给病人用胡椒时,同时又用绿豆,在治疗中起到了很好的效果。因为绿豆性寒,与辛热的胡椒同用,寒热相互抑制,阴阳配合得当,自然会取得理想的疗效。李时珍把这些亲身体会都在《本草纲目》中作了详细的叙述。

民间素有“朝含三片姜,不用开药方”、“冬吃萝卜夏吃姜”、“冬有生姜,不怕风霜”的说法。

生姜是蕲州的特产,辛温而主开发。有温中止血,出汗,趋风之功,更是止呕吐的圣药。李时珍对生姜特别爱好。他说:“姜辛而不荤,去邪避恶,生啖熟食、醋、酱、糟、盐、蜜煎调和,无不宜之,可蔬可和,可果可药。”但李时珍也尝到了食姜的害处,他说:“食姜久,积热患目,珍屡试有准。”姜,不但食疗广泛,也是灸治所用之物,如中医用隔姜灸以引郁毒,透通疮窍,使内毒外发,也可作为外敷剂,藉药性而行气血,使气血运行旺盛而驱散毒气。

姜能治病,又能养生,是极好的保健良品,姜含有人体所需的氨基酸、淀粉、钙、铁、磷等养分,有促进人体血液循环,加快新陈代谢,促进消化排泄及抗菌、抗原虫、解毒等诸多功能。

自神农尝百草,日遇七十二毒,于茶树而解。人们逐渐认识到茶不仅可以治病、清热解渴,且清香宜人,《神农本草》认为茶有使人益思、少卧、轻身、明目等功效。

对茶的性味,《新修本草》作“味甘、苦、微寒、无毒”解;《本草纲目》改为“味苦、甘、微寒、无毒”。虽然只调换了两个字的位置,但却符合了茶先苦后甘的实际味道。中医理论一般论为,甘者补,而苦者泻,可见茶是兼顾了补与泻的良药。

李时珍认为饮茶要因人而异,因时而宜,因季而变,切不可乱饮之。他在《本草纲目》中介绍其作用时,特别强调“茶苦而寒,阴中之阴。沉也,降也,明能降火。火为百病,火降则上清矣。”又进一步解释说:“若少壮胃健之人,心肺脾胃之火多盛,故与茶相宜。温饮则火因寒气而下降,热饮则茶借火气而升散,又兼解酒食之毒,使人神思清爽不昏不睡,此茶之功也。若虚寒及血弱之人,饮之既久,则脾胃恶寒,元气暗损,饮之即觉为害,不痞闷呕恶,即腹内洞泄。故备储说,以警同好。”

李时珍还十分重视茶叶的治病作用,在《本草纲目》中附方 20 余首。