

## · 综述 ·

## 中药穿山龙治疗糖尿病的药理作用研究进展※

● 方 芳<sup>1,2\*</sup> 顾媛媛<sup>2</sup> 王伟明<sup>1▲</sup> 刘树民<sup>2</sup>

**摘 要** 中药在治疗糖尿病方面具有独特的优势,传统中药穿山龙具有改善心血管功能、调节免疫、抗炎镇痛、祛痰等多种药理作用,对防治糖尿病及其并发症具有较好的应用前景。本文查阅了知网、万方等数据库中近10余年以穿山龙为关键词的相关研究文献,共获得其涉及糖尿病治疗的药理及临床研究文献20余篇。通过对穿山龙防治糖尿病的相关研究进行综述,归纳、总结出穿山龙治疗糖尿病的药理作用有抗炎作用、降低血糖作用、降低血脂作用等,并据此提出穿山龙治疗糖尿病的药理及临床研究大部分处于基础研究阶段,其具体的降糖作用机制尚不十分清晰,仍需要对其进行深入研究,本文可为中药穿山龙的进一步开发利用提供参考。

**关键词** 穿山龙;糖尿病;研究进展

近年来,随着人们生活水平的提高和生活方式的改变,糖尿病(MD)的患病人数迅猛增加,发病率呈逐渐上升趋势。其并发症已成为严重威胁人民健康的世界性公共卫生问题,是继心血管疾病和恶性肿瘤的第三大严重威胁人类健康的慢性疾病。我国糖尿病患者数量位居世界第二,糖尿病患者近4000万人<sup>[1]</sup>,MD花费巨大,给国家和整个社会都带来了沉重的负担。

糖尿病的发病机制较复杂,目前尚未完全阐明,探索糖尿病的发病机制一直是研究的重点和热点。

研究表明糖尿病的发生与多种因素有关,如遗传因素和环境因素等的综合作用,并以胰岛素抵抗(IR)和胰岛B细胞功能缺陷为主要病理特征,即胰岛素分泌缺陷和胰岛素作用缺陷。对IR目前提倡用胰岛素(Ins)致敏剂,选用具有降糖、降脂作用又能改善胰岛素抵抗及其代谢紊乱的药物,如双胍类药物、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、降压药、游离脂肪酸(FFA)释放抑制剂、食欲抑制剂、Ins降解抑制剂、噻唑烷二酮衍生物等。西药治疗作用单一且多有副作用,如噻唑烷二酮

衍生物类中KRP-297是杏林制药有限公司开发的治疗2型糖尿病的口服药物,副作用有头痛、腹泻和疲劳乏力。而中药的作用机制和途径表现为多向性、多层面、多靶点的药理特点,有着化学合成物所不可比拟的优势,越来越受到业界的关注。其中,传统中药穿山龙在防治糖尿病及其并发症方面具有较好的应用前景。为此,笔者查阅了知网、万方等数据库近十余年以穿山龙为关键词的相关研究文献,共获得涉及糖尿病治疗药理及临床研究的文献20余篇,就近年来应用穿山龙治疗糖尿病及其并发症的临床及基础研究进展进行整理综述。

## 1 穿山龙应用概况

中药穿山龙(*Dioscoreae nipponicae* Rhizoma)是多年生藤本植物,为薯蓣科薯蓣属植物穿龙薯蓣的根状茎,又称地龙骨、野山药、穿

※基金项目 国家自然科学基金项目(No.81373536);黑龙江省博士后资助项目(No.LBH-Z16193);哈尔滨市科学技术局科技创新人才应用技术与开发(青年后备人才)项目(No.2016RQQXJ125)

\* 作者简介 方芳,女,副研究员,医学博士,在站博士后。主要从事中医药研究工作。

▲通讯作者 王伟明,女,博士研究生导师,研究员。研究方向:中药新产品研发。E-mail:roseboat@163.com

• 作者单位 1.黑龙江省中医药科学院(黑龙江 哈尔滨 150036);2.黑龙江中医药大学(黑龙江 哈尔滨 150040)

龙骨、穿山薯蓣等,主要分布于我国北方各地,主要功效为舒筋活络、祛风止痛,民间多用于浸酒或煎服<sup>[2]</sup>。穿山龙主要含有薯蓣皂苷、纤细皂苷等,现已成为抗冠心病皂苷类药物和甾体激素药物的重要工业原料<sup>[3]</sup>。近年来研究发现,穿山龙对糖尿病及其并发症的研究取得了较大的进展,如唐春颖等<sup>[4]</sup>进行了穿山龙薯蓣皂苷对痛性糖尿病周围神经病变大鼠电压门控  $\text{Ca}^{2+}$  通道基因表达影响的研究等。本课题组对穿山龙降糖制剂的研制亦正处于探索阶段。因此深入研究东北道地药材穿山龙降糖作用机制意义重大。

## 2 穿山龙治疗糖尿病的药理作用

穿山龙的药理作用较为广泛,包括对机体免疫功能的影响、对心血管的作用、镇咳祛痰平喘作用、抗变态反应等<sup>[3,5]</sup>,临床用于治疗冠心病心绞痛、慢性布鲁菌病、类风湿性关节炎、慢性支气管炎等。此外,有研究证实穿山龙还有降低糖尿病大鼠血糖的作用,故临床也可用于治疗糖尿病。

**2.1 抗炎作用** 在胰岛素抵抗的发生及发展中,大量的炎症因子参与了这一过程<sup>[6]</sup>,许多治疗糖尿病的中药通过抑制炎症因子而起到降血糖的作用<sup>[7]</sup>。穿山龙有明显的抗炎作用。刘玉玲等<sup>[8]</sup>在穿山龙地上部分水提取物抗炎作用研究中,采用同时采收的穿山龙地上部分和地下部分的水提物进行抗炎作用的观察,发现穿山龙地上部分的水提物可以减少小鼠腹腔液的流出,还可以降低肉芽肿的重量,有明显的抗炎作用。陈新焰等<sup>[9]</sup>研究发现,穿山龙可增强 GLUT 4 基因

的表达,抑制 NF- $\kappa$ B 的活性,进而抑制其下游炎症介质的释放, NF- $\kappa$ B 又抑制了它下游的炎症介质的释放,从而改善糖尿病患者的炎症反应,起到改善胰岛素抵抗和降低血糖的作用。陈欢等<sup>[10]</sup>在从“湿热伤血理论”论治糖尿病肾病的研究中提及糖尿病肾病的发病机制与代谢水平、免疫介导、炎症反应、遗传、环境等多种因素有关,提出应佐以清利湿热即有抗炎作用的中药如穿山龙等进行治疗,进一步验证了穿山龙通过抗炎作用对糖尿病起到了积极的影响。

**2.2 降低血糖作用** 目前,降糖药和胰岛素在糖尿病的治疗控制过程中仍然起着至关重要的作用。由于中药治疗和控制糖尿病的不确定性及其重现性差,故相关报道也很少。陈新焰等<sup>[11]</sup>在穿山龙对胰岛素抵抗糖尿病大鼠血糖改善作用及机制研究中,发现穿山龙和文迪雅均有降血糖的作用,且穿山龙效果优于文迪雅。研究结果提示穿山龙降低血糖源于改善胰岛素抵抗所致,其作用靶点正在进行深入研究。冷锦红等<sup>[12]</sup>在穿山龙提取物薯蓣皂苷对糖尿病模型大鼠血清 HA 和 5-HT 的影响研究中,发现穿山龙的提取物薯蓣皂苷可有效的改善糖尿病大鼠血清中的致痛物质的表达,疗效优于强的松龙。许凤<sup>[13]</sup>对生芪降糖颗粒和穿山龙对糖尿病大鼠的疗效进行观察,发现穿山龙可降低血糖,且对胰岛素有增敏的作用,并能通过减少血清血管紧张素 II、内皮素-1 和蛋白激酶 C 的表达,保护和改善糖尿病大鼠主动脉内皮的功能。亦有研究发现穿山龙及其总皂苷均可降低 2 型糖尿病大鼠以及由 L-谷氨酸钠引起肥胖大鼠的胰岛

素水平,从而降低空腹血糖水平,改善体内脂肪代谢紊乱状态<sup>[14]</sup>。

**2.3 降低血脂作用** 糖尿病能导致高血糖和脂质代谢异常,引起严重的代谢紊乱,最终导致糖尿病并发症的发生。而肥胖是发生胰岛素抵抗的关键因素,胰岛素抵抗可引起脂质代谢的紊乱,其特征是总胆固醇、甘油三酯以及高、低密度脂蛋白胆固醇水平的异常。陈帅等<sup>[15]</sup>首次对穿山龙茎叶总皂苷和水提取物进行降血脂活性研究,发现穿山龙茎叶总皂苷可显著降低高脂模型小鼠血清中 LDL-cho、TC 并升高血清中 HDL-cho 含量。韩晓娟等<sup>[16]</sup>对穿山龙地上植株、根茎多糖的药理活性进行了初步研究,结果发现穿山龙地上植株和根茎多糖均能降低高脂模型小鼠血清中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平,而且能够提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的水平,具有降血脂的作用。Wang TJ 等<sup>[17]</sup>通过研究发现,穿山龙提取物中的延龄草苷能将高脂血症模型大鼠血清中的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)降低至正常水平,说明穿山龙提取物具有降血脂作用和抗脂质过氧化的作用。郝爽等<sup>[18]</sup>研究发现,薯蓣皂苷对糖尿病大鼠心脑血管脂质沉积有治疗作用,可降低糖尿病模型大鼠血清中胆固醇、甘油三酯、磷脂和自由脂肪酸的浓度,使之接近正常大鼠水平。

**2.4 其它作用** 唐春颖等<sup>[19]</sup>研究发现穿山龙提取物中的薯蓣皂苷对痛性糖尿病周围神经病变具有有效的治疗作用,其作用机制可能是通过下调痛性糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经钙离子通道

mRNA 的表达,从而减少钙离子内流,减缓神经元的过度兴奋,进而减轻痛性糖尿病周围神经病变的症状。

### 3 穿山龙治疗糖尿病临床研究

陈硕等<sup>[20]</sup>应用胰岛素联合薯蓣皂苷治疗老年2型糖尿病患者,研究其对糖化血红蛋白的影响,发现胰岛素联合薯蓣皂苷可有效降低老年2型糖尿病患者的血糖,安全性较好,其降血糖机理可能与通过降低糖化血红蛋白形成有关。赵通洲等<sup>[21]</sup>通过应用薯蓣皂苷对糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者脑血流动力学影响研究,发现穿山龙对糖尿病有一定的治疗作用,且可延缓2型糖尿病患者的颈动脉粥样硬化,有效改善大脑血流量。

### 4 小结与展望

糖尿病是由遗传、环境等多因素共同导致的慢性代谢性疾病。中医对糖尿病的记载始于《黄帝内经》,糖尿病在中医学中归属于“消渴”范畴,中医药防治糖尿病临床实践积累了丰富的经验,形成了相应的理论体系。

穿山龙在我国多地都有广泛分布,资源丰富,且具有较高的保健和药用价值,是合成薯蓣皂苷元(可合成多种甾体激素类药物和避孕药类药物)的重要原料之一<sup>[22]</sup>。对穿山龙的药理作用研究较多的是镇痛、抗炎、降尿酸、抗肿瘤等,近年来,有学者发现其对糖尿病的

作用也很明显,且具有较好的应用前景。但有关穿山龙治疗糖尿病临床应用的报道较少,大部分研究处于基础研究阶段,且其具体的降糖作用机制尚不十分清晰,未来仍需要不断的对其具体的作用机制进行深入研究,结合临床应用,以开发出作用机制明确、靶点清晰、疗效确切的降糖制剂,丰富临床用药,同时为穿山龙的新药开发开拓了新思路。

### 参考文献

- [1]张青,李琰,陈磊.黄连素对2型糖尿病及其并发症的治疗作用及相关机制研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(9):1660-1665.
- [2]中国药材公司.中国中药资源志要[M].北京:科学出版社,1994:1414-1420.
- [3]路芳.穿山龙药理作用研究进展[J].长春医学,2008,6(2):66-67.
- [4]唐春颖,冷锦红.穿山龙薯蓣皂苷对痛性糖尿病周围神经病变大鼠电压门控Ca<sup>2+</sup>通道基因表达的影响[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(3):25-27.
- [5]张宁,于栋华,周琦,等.穿山龙药理作用的研究进展[J].中国药房,2015,26(4):547-550.
- [6]何隆孟,黄芳,刘保林,等.炎症与胰岛素抵抗的相关研究[J].药学与临床研究,2010,18(3):282-285.
- [7]蓝星莲,潘龙瑞,兰鸿,等.小檗碱对2型糖尿病周围神经病变大鼠IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的影响[J].陕西医学杂志,2009,4(38):392-395.
- [8]刘玉玲,俘继铭,陈光晖.穿山龙地上部分水提取物抗炎作用研究[J].承德医学院学报,2008,25(4):349-351.
- [9]陈新焰.穿山龙对糖尿病大鼠肾脏核转录因子- $\kappa$ BP65活性的影响[J].陕西医学杂志,2011,40(3):273-275.
- [10]陈欢,马晓燕.从“湿热伤血理论”论治糖尿病肾病[J].中医药临床杂志,2019,31(7):

1279-1282.

- [11]陈新焰,许凤,赵世华,等.穿山龙对胰岛素抵抗糖尿病大鼠血糖改善作用及机制[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(9):156.
- [12]冷锦红,邱狮,董佳妮,等.穿山龙提取物薯蓣皂苷对糖尿病模型大鼠血清HA和5-HT的影响[J].江苏中医药,2015,47(8):76-77.
- [13]许凤.生芪降糖颗粒和穿山龙对糖尿病大鼠的疗效及对内皮功能的影响的观察[D].青岛:青岛大学,2006.
- [14]王颜刚,许凤,陈新焰,等.穿山龙抗糖尿病大鼠疗效的研究[C]//中国中西医结合学会.首届国际中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病论坛论文集.中国中西医结合学会,2008:107.
- [15]陈帅.穿龙薯蓣茎叶化学成分及其生物活性研究[D].长春:吉林大学,2008.
- [16]韩晓娟.穿龙薯蓣多糖提取工艺及药理活性初步研究[D].沈阳:东北师范大学,2012.
- [17]Wang TJ,Choi RC,Li J,et al.Trillin, a steroidal saponin isolated from the rhizomes of Dioscorea nipponica, exerts protective effects against hyperlipidemia and oxidative stress[J]. Journal of Ethnopharmacology,2012,139(1): 214.
- [18]郝爽.薯蓣皂苷对抗糖尿病心脑血管脂质沉积和HMG-CoA还原酶mRNA表达升高的实验研究[D].长春:吉林大学,2015.
- [19]唐春颖,冷锦红.穿山龙薯蓣皂苷对痛性糖尿病周围神经病变大鼠电压门控Ca<sup>2+</sup>通道基因表达的影响[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(3):1-3.
- [20]陈硕,冯耀辉.中效胰岛素联合薯蓣皂苷治疗老年2型糖尿病对于糖化血红蛋白的影响[J].成都中医药大学学报,2015,38(4):59-61.
- [21]赵通洲,王雪梅,郑军.薯蓣皂苷对糖尿病合并颈动脉粥样硬化者脑血流动力学影响[J].实用糖尿病杂志,2007,4(2):18-19.
- [22]杨太新,陈凯,杜艳华,等.穿龙薯蓣研究进展与发展前景[J].邯郸农业高等专科学校学报,2003,20(4):14-15.

(收稿日期:2020-02-25)

(本文编辑:金冠羽)