

· 综述 ·

## 黄连温胆汤治疗代谢综合征研究进展

刘莉<sup>1</sup>, 李卫忠<sup>2</sup>, 邹国良<sup>1</sup>, 隋艳波<sup>1</sup>, 金娟<sup>1</sup>, 王晓雪<sup>2</sup>, 吴繁<sup>2</sup>, 韩宇博<sup>1\*</sup>

(1. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040;

2. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

**[摘要]** 代谢综合征(MS)是以中心性肥胖、胰岛素抵抗、高血压和高脂血症为特征的病理状态。随着现代社会不良饮食习惯、生活方式的增加,尤其是久坐少动的不良生活习惯,均导致MS的患病率逐年上升。据相关资料预计,2040年全球MS患者人数将达到25.68亿左右,严重危害人类生命健康。黄连温胆汤作为清热燥湿、理气化痰、和胃利胆的中医名方,已被现代药理学证实具有显著的降脂、降糖、抗炎等药理作用,被广泛用于代谢性疾病、心血管系统疾病等多个系统疾病的治疗。近年来大量研究证明黄连温胆汤治疗MS具有明显疗效,在临床疗效方面,能明显改善MS患者肥胖、血脂紊乱、糖代谢异常及高血压病理状态,同时还可干预机体中的炎症状态、前血栓状态及血管调节异常等潜在危险因素,具有安全性高,副作用少的特点;实验研究方面,能通过干预胰岛素信号转导、减轻炎症反应、抗氧化应激等途径,增强胰岛素的敏感性,改善MS动物模型及细胞模型的胰岛素抵抗程度。笔者通过检索PubMed,中国知网,维普,万方等数据库,从理论基础研究、临床疗效研究和实验机制研究3个方面,将近年来黄连温胆汤治疗MS的报道研究做一详细综述,以期为以后深入阐明黄连温胆汤治疗MS的作用机制和该方的开发及临床推广提供一定的科学参考。

**[关键词]** 黄连温胆汤; 代谢综合征; 胰岛素抵抗; 炎症反应; 氧化应激; 研究进展

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)17-0190-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201721

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200629.0949.003.html>

**[网络出版日期]** 2020-6-29 13:38

### Effect of Huanglian Wendantang in Treatment of Metabolic Syndrome

LIU Li<sup>1</sup>, LI Wei-zhong<sup>2</sup>, ZOU Guo-liang<sup>1</sup>, SUI Yan-bo<sup>1</sup>, JIN Juan<sup>1</sup>, WANG Xiao-xue<sup>2</sup>,  
WU Fan<sup>2</sup>, HAN Yu-bo<sup>1\*</sup>

(1. First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

**[Abstract]** Metabolic syndrome (MS) is a pathological condition characterized by central obesity, insulin resistance, hypertension, and hyperlipidemia. With the increase of poor dietary habits and lifestyles in modern society, especially the poor living habits of sedentariness and less movement, the prevalence of MS has increased year by year. According to relevant data, the number of MS patients worldwide will reach about 2.568 billion by 2040, which will seriously endanger human life and health. Huanglian Wendantang, as a famous traditional Chinese medicine prescription for clearing away heat and drying dampness, regulating Qi and resolving phlegm, and benefiting the stomach and gall, has been proved to have significant pharmacological effects in lowering blood fat, reducing blood sugar and resisting inflammation by modern pharmacological

**[收稿日期]** 20200619(002)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81873284,81573935);黑龙江省博士后经费项目(LBH-Z18253);黑龙江中医药大学校科研基金资助项目(2019TD01,2019BS02);黑龙江中医药大学“双一流”中西医结合学科发展助力基金项目(HLJSYL1001)

**[第一作者]** 刘莉,博士,主任医师,从事中西医结合防治代谢综合征的临床与基础研究,E-mail:liliu429@163.com

**[通信作者]** \*韩宇博,博士,主治医师,从事中医药防治代谢综合征机制研究,Tel:0451-82111401,E-mail:hanyb1989@163.com

studies, and widely used in the treatment of metabolic diseases, cardiovascular diseases and other systemic diseases. In recent years, a large number of studies have proved that Huanglian Wendantang has a significant effect on MS. In terms of clinical efficacy, it could significantly improve the pathological state of obesity, dyslipidemia, abnormal glucose metabolism and hypertension in MS patients. Meanwhile, it could also interfere with the inflammatory state, prethrombotic state, abnormal vascular regulation and other potential risk factors in the body, with a high safety and fewer side effects. In terms of experimental study, it could enhance the insulin sensitivity, and improve the insulin resistance of MS animal models and cell models through interventions in insulin signal transduction, inflammatory response, and antioxidant stress. By retrieving PubMed, CNKI, Weipu, Wanfang and other databases, the author summarized the study reports of Huanglian Wendantang on MS in recent years in three aspects: theoretical study, clinical efficacy study and experimental mechanism study, in the expectation of provide some scientific references for in-depth study of the mechanism of Huanglian Wendantang in treating MS and the development and clinical promotion of the prescription.

**[Key words]** Huanglian Wendantang; metabolic syndrome; insulin resistance; inflammatory response; oxidative stress; study progress

代谢综合征(MS)是一组复杂的代谢紊乱证候群,以中心性肥胖、高血压、糖代谢异常、血脂紊乱为主要临床特征<sup>[1-2]</sup>,其发病机制复杂,目前尚未充分了解,胰岛素抵抗(IR)和中心性肥胖是被公认的重要致病因素<sup>[3-4]</sup>。随着生活方式和饮食模式的改变,MS患病率逐年上升,据相关资料报道,MS发生在全世界20%~40%的成年人中<sup>[5-6]</sup>,预计2040年全球MS患者将达到25.68亿左右<sup>[7]</sup>。根据美国胆固醇教育计划成人治疗指南Ⅲ(NCEP-ATPⅢ)评估的2010年中国非传染性疾病监测数据,提示我国18岁及以上人群MS患病率为33.9%<sup>[8]</sup>。目前研究显示,MS及其代谢危险因素是发生心脑血管疾病,2型糖尿病(T2DM)的高危因素,严重危害人类健康,已成为一个全球性的医学和公共卫生挑战<sup>[9-11]</sup>。目前针对MS的防治,现代医学仅限于针对各个组分采取相应的药物治疗,而中医学依据辨证论治和整体观念,个体化调整机体气血津液代谢平衡,在改善MS患者临床症状和防治并发症方面彰显出独特优势,应用前景广阔<sup>[12]</sup>。黄连温胆汤作为清热燥湿、理气化痰、和胃利胆的中医名方,已被证实具有显著的降脂、降糖、抗炎等药理作用,广泛用于代谢性疾病和心血管系统疾病的治疗<sup>[13]</sup>。课题组前期研究证实黄连温胆汤可从多环节、多途径、多靶点协同改善IR,治疗MS疗效显著,但其具体疗效机制尚未完全阐述清楚。现通过检索PubMed,中国知网等数据库,从理论基础研究、临床疗效研究和实验机制研究3个方面,将近年来黄连温胆汤治疗MS的研究做一详细综述,以期为以后深入阐明黄连温胆汤治疗MS的作用机制和该方的开发及临床推广

提供一定的科学参考。

## 1 理论基础研究

**1.1 理法** 根据MS的起源及研究进展<sup>[14]</sup>,中医学对其认识和研究仍处于初步阶段,仅限于近20余年。中医古籍虽无MS病名记载,但对其各组分,如肥胖、高脂血症、高血压、糖尿病等均有相关记载。如《黄帝内经·素问·通评虚实论》描述肥胖为“肥贵人,则高粱之疾也”,《丹溪治法心要·卷一》则言“肥白人多痰湿”;《黄帝内经·素问·至真要大论篇》指出眩晕的病因为“诸风掉眩,皆属于肝”,而《丹溪心法·头眩》中强调“无痰则不作眩”;《景岳全书·杂证谟·痰饮》强调胸痹发病责于“无处不到而化为痰者,凡五脏之伤,皆能致之”;《黄帝内经·素问·奇病论》阐述脾瘕为“夫五味入口,藏于胃,脾为之行其精气,津液在脾,故令人口甘也,此肥美之所发也,此人必数食甘美而多肥也,肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴”,清晰描述了由过食肥甘-肥胖-脾瘕-消渴的发展过程;《黄帝内经·素问·通评虚实论》则描述了肥胖后发生相关大血管病变的发展过程,指出“凡治消瘕仆击、偏枯痿厥、气满发逆,甘肥贵人,则高粱之疾也”;《景岳全书》强调消渴病为“皆膏粱肥甘之变”等。

当代中医各家基于临床实践,参于中医古籍,将MS归属于“消渴”“肥胖”“眩晕”“胸痹”“脾瘕”等范畴,对其病机特点认识亦莫衷一是,诸如“脾虚湿盛论”“郁热论”“脾肾虚论”“肝阳虚论”等。如本课题组<sup>[15]</sup>认为脾肾亏虚为MS的根本病机,痰湿为其病理基础,三焦为其病理变化场所,提倡以健脾补肾,通畅三焦为治则,对MS进行分期辨证施治。

全小林教授将MS列入“脾瘴”范畴,称其病机关键为中满内热,提出态靶因果理念,提倡肥、糖、脂、压、酸同步调理<sup>[16]</sup>。蒋小敏教授认为肝、脾、肾功能失调,气化不利,痰浊瘀血阻滞为MS发病机制,治疗应以痰瘀同治为核心,坚持以通为用,以通为补,通补兼施<sup>[17]</sup>。金洪元教授称MS病机以肝郁脾困为本,痰瘀、湿热、浊毒为标,提倡标本兼顾,疏肝达郁、运脾和胃、利湿化痰应同时应用<sup>[18]</sup>。刘喜明教授称MS病机多为中满内热或中满脾(内)虚,病位于中焦,可涉及肝胆等脏器,发病特点为膏、浊、痰、瘀四者并存<sup>[19]</sup>。辨证以痰湿中阻、痰热互结、脾虚湿胜4种基本类型为主等。

综上所述,中医学认为由于过食肥甘、缺乏运动、情志所伤等多种因素叠加,诱发肝、脾、肾等脏腑气化、气机功能失调,导致机体气血津液代谢失常,形成痰湿,阻碍气机,日久产生瘀热、瘀血、痰浊等病理产物,损伤脏腑功能,久之机体阴阳失调,发生发展为MS,临床表现为虚实夹杂之证<sup>[20]</sup>。各医家对MS病因、病机、治则虽未形成统一认识,但痰湿瘀热是被公认的重要致病因素。因此,健脾祛湿、清热化痰应贯穿MS的治疗始终。

**1.2 方药** 黄连温胆汤属于中医名方,出自清代陆廷珍所撰写的《六因条辨》。该方由温胆汤(宋代陈言所著《三因极一病症方论》)化裁而来。《六因条辨·中暑》关于黄连温胆汤的论述有“中暑吐泻并作,吐既止而泻不止者,宜胃苓汤泄之,若泻止而吐不止者,宜黄连温胆汤和之”及“伤暑汗出,身不大热,而舌黄腻,烦闷欲呕,此邪踞肺胃,留恋不解。宜用黄连温胆汤,苦降辛通,为流动之品,仍冀汗解也”。由此可见,该方为和解之剂,主要治疗中焦湿热病症,具有化痰和胃、清热去湿、解郁除烦的功效。随着后世演变,黄连温胆汤已成为临床异病同治常选经方,被广泛用于治疗舌苔黄腻、脉弦滑或滑数之痰瘀互结证,痰热为其中心证候。

该方共8味组方:黄连、半夏、茯苓、陈皮、枳实、竹茹、甘草、生姜。其中黄连苦寒沉降,半夏辛温升散,二者共为君药,奏辛开苦降之功。调畅中焦脾胃气机、以杜绝生痰之源,中焦气机通畅,则上焦肺脏宣发、肃降有序,以清贮痰之器;竹茹甘寒质润,清热降逆止呕吐、化痰定喘平咳逆、除阳明营血之火热。作为臣药,配伍半夏,使胃和痰除,呕止烦消;陈皮辛苦性温,理气健脾、燥湿化痰止肺咳、温通行气通郁滞;枳实酸温苦辛,破气除痞消积食、化痰祛滞止疼痛;陈皮配枳实,温凉相应,使理气化痰

之功倍增;茯苓作为佐药,甘淡平,健脾利水、渗湿除痰饮,以平生痰之源;配伍适量生姜抑制半夏毒性的同时,可兼顾调和脾胃;甘草为使药,可调和诸药。

纵观全方,温凉搭配,配伍精妙,不寒不燥,将清热燥湿、理气化痰之功效发挥到最大化。故临床上该方被广泛用于治疗痰瘀/热互结之证,亦切合MS的中医病理机制。

## 2 临床疗效

根据国际糖尿病联盟(IDF)新定义<sup>[1]</sup>,确认一个个体是否为MS,必须具备中心性肥胖:中国人定义为男性腰围 $\geq 90$  cm,女性腰围 $\geq 80$  cm。另加下列4因素中任意两项:①甘油三酯(TG)水平升高, $> 1.7$  mmol·L<sup>-1</sup>,或已接受针对此脂质异常的特殊治疗;②高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低,男性 $< 1.03$  mmol·L<sup>-1</sup>,女性 $< 1.29$  mmol·L<sup>-1</sup>或已接受针对此脂质异常的特殊治疗;③血压(BP)升高,收缩压 $\geq 130$  mmHg(1 mmHg $\approx 0.133$  kPa)或舒张压 $\geq 85$  mmHg,或此前已被诊断为高血压而接受治疗;④空腹血糖(FBG)升高,FBG $\geq 5.6$  mmol·L<sup>-1</sup>,或已被诊断为2型糖尿病。如果FBG $\geq 5.6$  mmol·L<sup>-1</sup>,则强烈推荐行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),但是OGTT在诊断MS时并非必需条件。

**2.1 对MS患者腰围、体质量及身体质量指数的影响** 中心性肥胖是与MS联系最为紧密的一种肥胖形式,是诊断MS的先决危险因素,且与MS其他组分关系密切,腰围增加是其主要临床特征。因此,腰围变化是判定MS患者临床疗效的直观条件之一。隋艳波等<sup>[21]</sup>报道称黄连温胆汤联合常规治疗能显著改善痰热蕴结型MS患者的身体质量指数(BMI),疗效显著优于常规治疗组,提示黄连温胆汤可显著改善MS患者的BMI。刘洪双等<sup>[22]</sup>研究指出黄连温胆汤与常规治疗均能改善痰湿蕴结型MS患者的腰围,BMI,二者疗效相当。此外,白晓寒<sup>[23]</sup>研究称黄连温胆汤虽能改善MS患者腰围及体质量状况,但在短期内减轻体质量方面的疗效有待进一步研究。

**2.2 对MS患者血脂紊乱、高血压及糖代谢异常的影响** 由IDF新定义可知血脂紊乱、高血压及糖代谢异常均为MS的重要组分,而且与心血管疾病的发生发展密切相关。其中,血脂紊乱表现为HDL-C水平降低及TG,血清总胆固醇(TC),游离脂肪酸(FFA),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高。糖代谢异常体现为IR,糖尿病和糖调节受损。作为

一种血管疾病综合征,高血压常同时合并一种或多种代谢异常(如血脂异常、糖代谢异常等)。近年来大量研究证实黄连温胆汤对MS患者的血脂异常、糖代谢异常及高血压均有一定的正向调节作用。彭鹏等<sup>[24]</sup>报道称黄连温胆汤联合常规治疗可明显降低痰热互结型MS合并H型高血压患者的BP,血浆同型半胱氨酸(Hcy),FBG,餐后2h血糖,糖化血红蛋白,LDL-C,TG,TC的表达水平和升高HDL-C的表达水平,且显著优于常规治疗组。兰希仁<sup>[25]</sup>称采用黄连温胆汤加减治疗126例老年MS患者6周,检测并对比治疗前后患者体质量,血脂,BP,FBG,血清胰岛素(INS)水平,发现治疗后TC,TG,FBG,INS及胰岛素抵抗指数(IRI)均低于治疗前,而HDL-C则高于治疗前,且上述差异均具有统计学意义,再次证实黄连温胆汤能显著改善MS患者的血脂,血糖,IR状态等。关慧波等<sup>[26]</sup>将68例MS患者随机分为对照组32人(予二甲双胍治疗),治疗组36人(予祛湿化痰、理气健脾、活血化毒法辨证施治),8周后发现黄连温胆汤降脂、降压效果优于二甲双胍,在降糖、降低体质量方面则与二甲双胍疗效相当。

**2.3 对MS患者炎症状态、前血栓状态及血管调节异常的影响** 此外,黄连温胆汤还能改善IDF共识专家组着重推荐的其他一些很可能与MS相关的指标<sup>[1]</sup>(如促炎状态、促凝血状态、血管调节异常等)表达状态。当前研究表明MS是一种血栓前状态和炎症前状态<sup>[27-28]</sup>,脂肪组织是其病理生理学核心<sup>[3]</sup>。脂肪组织是IR的重要靶器官,MS患者脂肪细胞因营养过剩发生肥大、增生,导致细胞在缺氧状态生长,进而出现细胞坏死、巨噬细胞浸润产生白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),血清瘦素(LEP)等脂肪细胞因子<sup>[29]</sup>。血栓前状态的病理生理过程主要表现为凝血因子活化、血管内皮功能受损,血小板(PLT)被激活和抗凝与纤溶系统动态平衡失调<sup>[30]</sup>。娄宏君等<sup>[31]</sup>研究发现黄连温胆汤能显著降低MS患者纤维蛋白原(FIB), $\beta$ -血小板球蛋白( $\beta$ -TG)表达水平,通过改善MS患者凝血功能,降低血小板释放活性,减轻氧化应激反应,抑制血栓形成。同时,黄连温胆汤还能通过影响MS患者血小板参数<sup>[32]</sup>,抑制血小板聚集功能,降低血浆FIB水平,抑制血栓形成<sup>[33]</sup>。炎症与肥胖,MS的发生发展密切相关<sup>[34]</sup>,肥胖与炎症标记物呈正相关关系<sup>[35]</sup>。C反应蛋白(CRP)是炎症反应的重要标记物。白晓寒<sup>[23]</sup>研究指出黄连温胆汤能显著降低MS患者CRP

表达水平,发挥抗炎作用,从而改善IR。黄连温胆汤还能通过降低促炎因子IL-6表达水平,升高抗炎因子IL-10水平,减轻炎症反应,改善IR<sup>[36]</sup>。此外,黄连温胆汤还可通过下调内皮素(ET)水平和上调一氧化氮(NO),前列环素(PGI<sub>2</sub>)水平,一定程度上恢复受损的血管内皮功能,从而保护MS患者的血管内皮功能<sup>[37]</sup>。Hcy和MS的相互作用是冠心病的危险因素<sup>[38]</sup>。加味黄连温胆汤可降低MS合并H型高血压患者Hcy水平,改善IR,减轻血管损伤和内皮功能障碍<sup>[24]</sup>。微量白蛋白尿是全身血管内皮细胞受损的重要指标,也是肾脏病变的早期表现。刘莉等<sup>[39]</sup>观察到加味黄连温胆汤能显著降低MS患者的尿微量白蛋白系列水平,从而预防早期肾损害、保护全身血管内皮细胞功能,改善临床症状。

**2.4 对MS患者临床症状的影响及不良反应** MS患者临床常见神疲乏力、头重胸闷、形体肥胖、口干口渴等症状,病程缠绵,严重影响机体生活质量。中医通过整体观念和辨证论治治疗MS,具有显著的临床疗效。黄连温胆汤加减联合常规治疗防治MS,总有效率可达到90.48%<sup>[22]</sup>,86.84%<sup>[21]</sup>,96.67%<sup>[23]</sup>等,且临床不良反应较少<sup>[36]</sup>。

### 3 实验机制

由IDF,WHO,NCEP-ATP III及中国糖尿病学会关于MS的认识<sup>[1,40]</sup>可知,IR是MS发生发展的重要致病因素,主要表现为机体对胰岛素敏感性下降的病理状态,由遗传和环境因素共同作用而成。其作用机制复杂,具体机制尚未完全阐述清楚。慢性炎症和氧化应激是导致IR两种常见的机制<sup>[41]</sup>。当前研究表明,IR主要由营养过剩、脂肪组织炎症、氧化应激、系统性脂肪酸过剩、内质网应激等导致胰岛素及其受体信号转导通路异常引起。众多实验通过高脂高糖饮食构建MS大鼠模型研究发现黄连温胆汤可能通过以下几种途径,改善MS大鼠IR状态。

**3.1 干预胰岛素信号转导** 正常情况下胰岛素、胰岛素受体底物(IRS)及其信号传导级联通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)来影响糖脂代谢和控制细胞的生长、代谢、存活<sup>[42-43]</sup>。该过程任一环节若出现异常,均可能诱发机体出现IR。因此,纠正该过程的异常表达可能是治疗人类MS的潜在机制之一<sup>[44]</sup>。葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)是最重要的葡萄糖转运蛋白之一,亦是胰岛素受体后信号通路PI3K/蛋白激酶B(Akt)通路下游的关键蛋白,由胰岛素调节。刘紫君等<sup>[45]</sup>通过构建3T3-L1脂肪细胞IR模型,发现模型组

GLUT4 mRNA及蛋白表达低于正常组,而黄连温胆汤能通过上调GLUT4 mRNA及蛋白表达水平,加强胰岛素信号转导,改善3T3-L1脂肪细胞IR程度。庞琳蓉等<sup>[46]</sup>则指出通过高脂高糖饮食构建的MS大鼠模型的GLUT4蛋白表达水平明显低于正常组,经黄连温胆汤干预后,可显著提升其表达水平,改善MS大鼠IR程度。骨骼肌亦是IR的重要靶器官之一。仲维莉等<sup>[47]</sup>亦指出黄连温胆汤可能通过上调MS大鼠骨骼肌细胞GLUT4蛋白表达水平,改善骨骼肌细胞IR程度。邓晓威<sup>[48]</sup>研究MS大鼠骨骼肌IRS-1,PI3K, GLUT4蛋白水平低于正常组,经黄连温胆汤治疗后可显著提升,从而达到加强胰岛素信号转导、改善IR的目的。

**3.2 减轻炎症反应** 慢性炎症反应贯穿于IR发生发展的始终,一定程度上降低了机体胰岛素敏感性和糖耐量的改变<sup>[49-51]</sup>。过量的脂肪组织释放的IL-6, TNF- $\alpha$ , LEP,单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),脂联素(ADPN)等蛋白,均可能导致MS大鼠出现炎症反应,通过影响胰岛素受体磷酸化,降低GLUT4基因水平,影响血脂代谢,升高FFA水平,从而干扰胰岛素及葡萄糖水平,导致IR<sup>[50-52]</sup>。刘莉等<sup>[53]</sup>证实MS模型大鼠血清IL-6, TNF- $\alpha$ 表达水平高于正常组,经黄连温胆汤干预后IRI水平显著降低,提示黄连温胆汤改善IR的机制,可能与降低IL-6, TNF- $\alpha$ 表达水平有关。刘莉等<sup>[54]</sup>称黄连温胆汤改善MS大鼠代谢紊乱和IR状态,与其可能通过降低TNF- $\alpha$ , FFA, LEP水平有关。其中LEP可通过作用于胰岛 $\beta$ 细胞上的LEP受体,抑制胰岛素分泌,达到改善高胰岛素血症的效果。TNF- $\alpha$ 还可通过激活核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路和c-Jun氨基末端激酶(JNK)信号通路,改变胰岛素敏感性,诱导IR<sup>[50]</sup>。刘莉等<sup>[55]</sup>发现黄连温胆汤可能通过降低MS大鼠血清TNF- $\alpha$ 水平,消弱NF- $\kappa$ B活性,干预NF- $\kappa$ B信号通路,改善IR。作为能增强胰岛素敏感性的脂肪细胞因子,ANPN在糖脂代谢、炎症和氧化应激中起着重要作用。其水平变化可直接影响脂质和葡萄糖代谢,增加脂质,FFA和炎性细胞因子的合成,诱发IR,肥胖,心血管疾病和T2DM<sup>[56]</sup>。研究表明,高脂高糖饮食构建的MS大鼠模型的血浆ADPN水平及肾周脂肪组织ADPN mRNA表达水平均低于正常组,而黄连温胆汤可提升二者表达水平,改善IR,但具体作用机制有待进一步研究<sup>[57]</sup>。

**3.3 抗氧化应激** 氧化能力的增强和抗氧化能力的减弱导致了MS大鼠氧化应激增强,对其细胞及

组织产生毒性作用<sup>[58]</sup>。彭鹏等<sup>[59]</sup>通过对黄连温胆汤含药血清改善3T3-L1-IR模型的蛋白组学研究发现,差异表达下调蛋白富集于25条通路中,其中过氧化物酶体、脂肪酸降解、脂肪酸代谢等通路为富集较显著的通路,提示黄连温胆汤可能通过减轻氧化应激,改善IR。李雨庭<sup>[60]</sup>研究发现黄连温胆汤能显著增强T2DM大鼠肝组织中的超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶的活力,提高谷胱甘肽(GSH)的含量,减少丙二醛的含量,进而抑制高氧化应激状态,提高抗氧化能力,达到减轻T2DM大鼠肝脏损伤的疗效。

#### 4 结语

综上所述,黄连温胆汤治疗MS疗效明显,在临床疗效方面,能明显改善MS患者肥胖、血脂紊乱、糖代谢异常及高血压病理状态,同时还可干预机体中潜在的炎症状态、前血栓状态及血管调节异常等潜在危险因素,具有安全性高,副作用少的特点;实验研究方面,能通过干预胰岛素信号转导、减轻炎症反应、抗氧化应激等途径,增强机体对胰岛素的敏感性,改善MS动物模型及细胞模型的IR程度。但也存在一些问题,首先,临床研究样本量较小,无大规模样本量研究,论证力度较小;其次,MS模型大鼠造模方法单一,以膳食诱导为主,无法顾及遗传因素对MS发病的影响;此外,IR的病理机制复杂,而实验设计通路较为简单,以单一通路为主等。因此,基于完善的大鼠模型,从大样本、多中心、多通路、多靶点等方向研究黄连温胆汤治疗MS的作用机制,将是以后的研究重点。

#### [参考文献]

- [1] 宋秀霞.国际糖尿病联盟代谢综合征全球共识定义[J].中华糖尿病杂志,2005,13(3):178-180.
- [2] ALBERTI K G M M, ECKEL R H, GRUNDY S M, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity [J]. Circulation, 2009, 120(16):1640-1645.
- [3] MCCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome [J]. Clin Dermatol, 2018, 36(1):14-20.
- [4] XU H, LI X, ADAMS H, et al. Etiology of metabolic

- syndrome and dietary intervention [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1):128.
- [ 5 ] GRUNDY S M. Metabolic syndrome pandemic [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(4):629-636.
- [ 6 ] ENGIN A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 1-17.
- [ 7 ] SAKLAYEN M G. The global epidemic of the metabolic syndrome [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(2):12.
- [ 8 ] LU J, WANG L, LI M, et al. Metabolic syndrome among adults in china: the 2010 China noncommunicable disease surveillance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(2):507-515.
- [ 9 ] MOTTILLO S, FILION KB, GENEST J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(14):1113-1132.
- [ 10 ] HOSSEINI Z, WHITING S J, VATANPARAST H. Current evidence on the association of the metabolic syndrome and dietary patterns in a global perspective [J]. *Nutr Res Rev*, 2016, 29(2):152-162.
- [ 11 ] 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4):292-344.
- [ 12 ] 姜雯, 梁晓春. 中医药防治代谢综合征胰岛素抵抗的研究进展 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2019, 14(7): 1028-1032.
- [ 13 ] 李雨庭, 范琳琳, 袁茵, 等. 黄连温胆汤药理作用及临床应用研究进展 [J]. *中医药学报*, 2018, 46(2): 115-119.
- [ 14 ] SARAFIDIS P A, NILSSON P M. The metabolic syndrome: a glance at its history [J]. *J Hypertens*, 2006, 24(4):621-626.
- [ 15 ] 李卫忠, 刘莉, 韩宇博, 等. 刘莉教授诊疗代谢综合征经验 [J]. *四川中医*, 2019, 37(9):1-4.
- [ 16 ] 杨映映, 李青伟, 高泽正, 等. 诸糖脂酸上溢中满皆属于浊——全小林从浊论治代谢综合征 [J]. *吉林中医药*, 2018, 38(3):274-278.
- [ 17 ] 胡子毅, 叶菁, 蒋小敏. 蒋小敏辨治代谢综合征经验 [J]. *河南中医*, 2018, 38(10):1491-1494.
- [ 18 ] 马丽, 吕东, 藏登, 等. 金洪元从肝郁脾困论治代谢综合征经验探析 [J]. *新疆中医药*, 2018, 36(4):36-38.
- [ 19 ] 王春霞. 刘喜明教授辨治代谢综合征思路及经验 [J]. *环球中医药*, 2014, 7(6):462-464.
- [ 20 ] 杨宇峰, 陈红瑾, 石岩. 代谢综合征中医病因病机理论框架结构研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(1): 259-261.
- [ 21 ] 隋艳波, 刘莉. 黄连温胆汤治疗代谢综合征的临床疗效观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(5):581-582.
- [ 22 ] 刘洪双, 刘莉, 隋艳波. 加减黄连温胆汤治疗代谢综合征(痰湿蕴结证)的临床研究 [J]. *中国中医急症*, 2016, 25(10):1837-1839, 1850.
- [ 23 ] 白晓寒. 黄连温胆汤治疗代谢综合征的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [ 24 ] 彭鹏, 韩宇博, 徐慧荣, 等. 加味黄连温胆汤治疗痰热互结型代谢综合征合并H型高血压临床研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(4):149-152.
- [ 25 ] 兰希仁. 黄连温胆汤加减对老年代谢综合征胰岛素抵抗及血清瘦素的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(21):313-315.
- [ 26 ] 关慧波, 袁晓霞, 于淼, 等. 黄连温胆汤治疗代谢综合征临床观察 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14(2): 88-89.
- [ 27 ] ANON. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) [J]. *JAMA*, 2001, 285(19):2486-2497.
- [ 28 ] GRUNDY S M, CLEEMAN J I, DANIELS S R, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [J]. *Circulation*, 2005, 112(17):2735-2752.
- [ 29 ] THOMAS S, SURESH S, SUDHEESH M, et al. Association of insulin resistance with adipocytokine levels in patients with metabolic syndrome [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2015, 30(2):155-160.
- [ 30 ] LIP G Y H, BLANN A D. Endothelium and fibrinolysis in hypertension: important facets of a prothrombotic state? [J]. *Hypertension*, 2008, 52(2):218-219.
- [ 31 ] 娄宏君, 王磊, 彭鹏, 等. 黄连温胆汤对代谢综合征患者凝血功能、 $\beta$ -TG及PAI-1影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(1):104-106.
- [ 32 ] 赵娜, 刘莉, 隋艳波, 等. 黄连温胆汤加减对代谢综合征患者血小板参数的影响 [J]. *现代中药研究与实践*, 2015, 29(6):66-69.
- [ 33 ] 娄宏君, 吴茜, 韩宇博, 等. 接受常规治疗的代谢综合征患者口服黄连温胆汤后血小板聚集率及血浆纤维蛋白原水平变化 [J]. *山东医药*, 2019, 59(15):70-72.
- [ 34 ] 闫美玲, 夏丽莎, 胡长平. 代谢炎症与肥胖相关研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(6):634-638.
- [ 35 ] 鲍双振, 王保芝. 慢性炎症在肥胖和代谢综合征中的重要意义 [J]. *临床荟萃*, 2011, 26(20):1834-1838.
- [ 36 ] 姜月蓬, 刘建超, 李之豪, 等. 加味黄连温胆汤对痰热互结型代谢综合征的临床疗效观察 [J]. *天津中医药*

- 大学学报, 2018, 37(4): 287-291.
- [37] 徐丽红. 黄连温胆汤对代谢综合征患者内皮功能保护的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [38] ESTEGHAMATI A, HAFEZI-NEJAD N, ZANDIEH A, et al. Homocysteine and metabolic syndrome: from clustering to additional utility in prediction of coronary heart disease[J]. *J Cardiol*, 2014, 64(4): 290-296.
- [39] 刘莉, 樊德慧, 金强, 等. 加味黄连温胆汤治疗代谢综合征早期肾损害的临床疗效观察[J]. *中医药信息*, 2018, 35(2): 94-97.
- [40] GRUNDY S M, BREWER H B J R, CLEEMAN J I, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition [J]. *Circulation*, 2004, 109(3): 433-438.
- [41] PETERSEN M C, SHULMAN G I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4): 2133-2223.
- [42] LANN D, LEROITH D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome [J]. *Med Clin North Am*, 2007, 91(6): 1063-1077.
- [43] GALLAGHER E J, LEROITH D, KARNIELI E. Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome [J]. *Mt Sinai J Med*, 2010, 77(5): 511-523.
- [44] GUO S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms [J]. *J Endocrinol*, 2014, 220(2): T1-T23.
- [45] 刘紫君, 韩宇博, 彭鹏, 等. 黄连温胆汤含药血清改善小鼠脂肪细胞胰岛素抵抗的机制探讨 [J]. *山东医药*, 2018, 58(30): 14-18.
- [46] 庞琳蓉, 李赛美. 黄连温胆汤改善代谢综合征大鼠糖脂代谢的作用及机制研究 [J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(5): 714-718.
- [47] 仲维莉, 邹国良, 刘莉, 等. 黄连温胆汤加减对代谢综合征大鼠骨骼肌细胞葡萄糖转运子-4的影响 [J]. *中医药学报*, 2014, 42(4): 66-68.
- [48] 邓晓威. 加味黄连温胆汤调控 PI3K 通路改善代谢综合征大鼠胰岛素抵抗的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [49] MAKINEN S, SKROBUK P, NGUYEN Y H, et al. Mechanisms of insulin resistance [J]. *Duodecim*, 2013, 129(20): 2115-2122.
- [50] ZAND H, MORSHEDZADEH N, NAGHASHIAN F. Signaling pathways linking inflammation to insulin resistance [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(Suppl 1): S307-S309.
- [51] HIRABARA S M, GORJÃO R, VINOLO M A, et al. Molecular targets related to inflammation and insulin resistance and potential interventions [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 379024.
- [52] 杨丽娜, 曹媛. 炎症和自噬及其交互作用在胰岛素抵抗中作用机制的研究进展 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2019, 45(3): 742-746.
- [53] 刘莉, 许锋锐, 芦晔. 黄连温胆汤加减对代谢综合征大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白介素-6的影响 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2012, 14(3): 11-13.
- [54] 刘莉, 隋艳波. 黄连温胆汤加减对代谢综合征大鼠胰岛素抵抗及脂肪细胞因子的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(3): 385-387.
- [55] 刘莉, 邓晓威, 金娟. 黄连温胆汤对代谢综合征大鼠核转录因子及肿瘤坏死因子的影响 [J]. *中医药信息*, 2012, 29(4): 67-70.
- [56] GHADGE A A, KHAIRE A A, KUVALEKAR A A. Adiponectin: a potential therapeutic target for metabolic syndrome [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 39: 151-158.
- [57] 刘莉, 刘丰, 田淇元, 等. 黄连温胆汤加减对膳食诱导代谢综合征大鼠脂联素 mRNA 表达的影响 [J]. *中医药学报*, 2009, 37(6): 32-35.
- [58] 张崇林, 王前进, 刘绍生, 等. 有氧运动对代谢综合征大鼠氧化应激及心肌 PPAR $\alpha$  表达的影响 [J]. *卫生研究*, 2018, 47(5): 789-797.
- [59] 彭鹏, 韩宇博, 娄宏君, 等. 黄连温胆汤含药血清对胰岛素抵抗脂肪细胞改善作用的蛋白质组学研究 [J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(8): 566-571.
- [60] 李雨庭. 黄连温胆汤中黄连最佳剂量对 T2DM 大鼠肝脏脂代谢 PPAR $\alpha$ -LXR $\alpha$ -ABCA1 信号通路的影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.

[责任编辑 张丰丰]