

糖代谢异常代谢综合征大鼠中医证型的以方测证法研究(I)

姜楠¹, 张冰冰¹, 蒲纪², 张文顺¹, 马贤德¹, 石岩^{1*}

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847; 2. 中共于洪区委组织部, 沈阳 110000)

[摘要] 目的:用“以方测证法”探讨糖代谢异常的代谢综合征(MS)大鼠可能出现的中医证型。方法:在建立糖代谢异常的MS大鼠模型后,用随机对照表法按血糖高低随机分为MS组、A组、B组、C组、D组。用4个方剂:大柴胡汤(A组,9.4 g·kg⁻¹)、黄连温胆汤(B组,10.4 g·kg⁻¹)、知柏地黄丸(C组,15.1 g·kg⁻¹)、血府逐瘀汤(D组,7.8 g·kg⁻¹),于造模12周后ig给药,持续3周。于12周和15周末,检测其体重、血压、空腹血糖、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及胰岛素(FINS)水平。结果:第15周时,与模型组比较A~D组体重、血压、空腹血糖(FBG)均无显著差异,A,B,D组TG水平显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),B组HDL-C显著升高($P < 0.05$),A~D组FINS和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)显著降低($P < 0.01$)。结论:糖代谢异常的MS大鼠可能同时存在肝胃郁热证、痰热互结证、阴虚热盛证、血瘀络证4种证型。不是单独存在,而是病理因素相互夹杂,混合在一起所组成的复合证型,出现于糖代谢异常的MS大鼠中。

[关键词] 代谢综合征; 糖代谢异常; 大鼠模型; 中医证型

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)17-0211-06

[doi] 10.11653/syfy2013170211

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130625.0958.006.html>

[网络出版时间] 2013-06-25 9:58

Syndrome Identification of Abnormal Glucose Metabolism in Metabolic Syndrome Rat Based on Syndrome Detecting from Recipe Used

JIANG Nan¹, ZHANG Bing-bing¹, PU Ji², ZHANG Wen-shun¹, MA Xian-de¹, SHI Yan^{1*}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110847, China;

2. Chinese Communist Party District Yuhong Organization Department, Shenyang 110000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore TCM syndromes in abnormal glucose metabolism metabolic syndrome (MS) rats based on syndrome detecting from recipe used. **Method:** After the establishment of the MS rat model, according to blood sugar level, rats were randomly divided into MS group, group A, group B, group C, group D. Chaihu Tang, Huanglian Wendan Tang, Zhibai Dihuang Wan and Xuefu Zhuyu Tang were given. At week 12 and 15 the weight, blood pressure, fasting blood glucose (FBG), triglycerides (TG), high density lipoprotein (HDL-C) and insulin levels were measured. **Result:** Compared with the model group, in A, B, C, D group, body weight, blood pressure and FBG had no significant difference, in A, B and D groups TG level significantly decreased, and in B group HDL-C was significantly increased ($P < 0.05$), in A and D group fasting insulin (FINS) and homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR) were significantly lowered ($P < 0.01$). **Conclusion:** Abnormal glucose metabolism MS rats may exist hepatogastric stagnant heat, phlegm each node certificate, Yin Heat Syndrome and blood stasis syndrome, and the four syndromes indicated mixed signs.

[Key words] metabolic syndrome; merger abnormal glucose metabolism; model of rats; TCM syndromes

[收稿日期] 20130108(022)

[基金项目] 国家“十一五”科技支撑计划(2007BAI20B103)

[第一作者] 姜楠,讲师,硕士研究生,从事代谢综合征及糖尿病的临床与实验研究,Tel:13998264967,024-31207086,E-mail:wode191212@163.com

[通讯作者] *石岩,教授,医学博士,博士研究生导师,从事糖尿病的临床与实验研究,Tel:024-31207048,E-mail:shiyang@lnutcm.edu.cn

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 指的是同一个体同时存在多种动脉粥样硬化的危险因子——肥胖、高血压、胰岛素抵抗 (IR)/高胰岛素血症、糖调节受损 (IGR)/2 型糖尿病 (T2DM) 和血脂异常等^[1]。由于 MS 的高发生率及其与心脑血管疾病的密切相关性使 MS 成为医学研究的热点^[2]。在 MS 的各组成成分中,糖代谢异常 (包括 IGR 和 T2DM) 是非常重要的,WHO 就将其作为诊断 MS 的必备条件,并且 T2DM 作为 MS 的一个主要终点事件,显示对并有糖代谢异常的 MS 的研究是非常必要的。疾病中医证型的研究一直是一个热点和难点,“以方测证法”作为研究中医证型的主要手段,现已广泛应用。本实验以合并糖代谢异常的 MS 大鼠为研究对象,即在已出现 MS 的基础上,出现 IGR 或糖尿病 (DM) 的 MS 大鼠;使用公认的治疗不同证候的方剂对其进行干预,探讨糖代谢异常的 MS 大鼠可能出现的中医证型,为进一步深入研究奠定基础,并为临床辨证分型提供实验基础。

1 材料

1.1 动物 清洁级 Wistar 雄性大鼠共 65 只,体重 (180 ± 10) g,由辽宁中医药大学动物实验中心提供,动物合格证号辽实动 2008-0018。

1.2 药品及制备方法 本次实验所需的生药饮片购于辽宁中医药大学附属医院门诊药局,经辽宁中医药大学中药教研室鉴定为正品。应用 4 个经典名方,组成及剂量分列如下:

大柴胡汤 (金匮要略):柴胡 25 g,黄芩 10 g,芍药 10 g,清半夏 10 g,枳实 10 g,大黄 5 g,生姜 15 g,大枣 5 个。

黄连温胆汤 (六因条辨):清半夏 10 g,竹茹 10 g,枳实 10 g,陈皮 15 g,炙甘草 10 g,茯苓 15 g,黄连 15 g,大枣 1 个,生姜 10 g。

知柏地黄丸 (医方考):熟地黄 40 g,山萸肉 20 g,山药 20 g,泽泻 15 g,丹皮 15 g,茯苓 15 g,盐知母 10 g,盐黄柏 10 g。

血府逐瘀汤 (医林改错):桃仁 12 g,红花 9 g,当归 9 g,生地黄 9 g,川芎 5 g,赤芍 6 g,牛膝 9 g,桔梗 5 g,柴胡 3 g,枳壳 6 g,甘草 3 g。

以上 4 个方剂均为进行专家共识后得到的方剂。

中药采用水煎液,将 4 组中药饮片各自先浸泡 30 min,分别煎煮 3 次,各自混匀后,按照 200% 质量浓度浓缩,过滤取上清液,装瓶备用,放入冰箱于 4℃ 保存。

1.3 试剂及仪器 葡萄糖测定试剂盒 (葡萄糖氧化酶-过氧化酶法,上海荣盛生物技术有限公司,批号 20080512);甘油三酯 (TG) 测定试剂盒 (PTA-Mg²⁺,批号 2008040001);高密度脂蛋白 (HDL-C) 试剂盒 (单试剂型,批号 2008060008) 均为温州津玛生物科技有限公司;大鼠胰岛素 (FINS) 试剂盒 (ELISA 法,美国 ADL 公司,批号 RT 110371);胆固醇 (TC,批号 F20061011),蔗糖 (批号 T20080120),牛胆酸钠 (批号 F2000708) 均为国药集团化学试剂有限公司。化猪油 (天津市利洪德油脂有限公司,批号 20080302),蛋黄粉 (浙江艾格生物,批号 20080212)。

SHA-B 型恒温振荡器 (国华企业),GL-21MC 高速离心机 (湘仪设备有限公司),DS-671 型电子秤 (大连星海电子衡器有限公司),KDC-40 型低速离心机 (科大创新股份有限公司中佳分公司),Anthos2010 型酶标仪 (丹麦,Anthos 公司),动物无创血压测定仪 (中日友好医院医学研究所)。

2 方法

2.1 造模方法和模型评价标准 本实验所采用的造模及评价模型建立的方法,完全按照前期的实验方法建立^[3]。模型采用食用化猪油 7%,蔗糖 10%,食用盐 5%,胆固醇 1%,牛胆酸钠 1%,蛋黄粉 6%,其余 70% 为普通饲料加工而成的饲料喂养,并且使用 20% 的蔗糖水取代饮用自来水,持续 12 周。将大于正常对照组体重均数的 20% 确定为肥胖大鼠;血压纳入标准值为超过造模之前大鼠收缩压均数的 1/6;血糖标准为超过 8.2 mmol·L⁻¹;血脂标准为 TC > 0.8 mmol·L⁻¹,HDL-C < 0.57 mmol·L⁻¹;空腹胰岛素 (FINS) 水平为 FINS > 1.05 (HOMA-IR)。在血糖达标的基础上,具有以上 3 项或 3 项以上者为成功模型。

2.2 动物分组与给药 在适应性饲养之后,用随机数字表法按照体重大小随机选取 10 只作为正常对照组 (NC 组)。在造模结束后,筛选出符合成模标准的大鼠,用随机对照表法按血糖高低随机分为 5 组,分别是:模型组 (MS 组) 予蒸馏水灌胃,A 组予大柴胡汤 9.4 g·kg⁻¹·d⁻¹,B 组予黄连温胆汤 10.4 g·kg⁻¹·d⁻¹,C 组予知柏地黄丸 15.1 g·kg⁻¹·d⁻¹,D 组予血府逐瘀汤 7.8 g·kg⁻¹·d⁻¹。大鼠 ig 量 (g·kg⁻¹·d) = 6.25 × x/60, x 为人的给药剂量,中药水煎液为 200% 浓度,连续 ig 3 周。

2.3 检测项目与方法 记录各组动物的精神状态、饮水量、食量和毛发光亮程度等情况。于造模开始后

每两周测1次大鼠体重;采用动物无创血压测定仪,尾动脉无创血压容积测定。在动物安静状态下测定3次,取其平均值为收缩压(mmHg,1 mmHg=0.133 kPa),2周测1次,直至12周。造模12周末及药物干预3周后,禁食12 h,眼眶后静脉采血眼眶后静脉采血,以3 000 r·min⁻¹,4 ℃离心10 min分离血清,送辽宁中医药大学实验中心检测空腹血糖(FBG),TG,HDL-C,FINS。其中FBG采用葡萄糖氧化物-过氧化酶法,TG采用GPO-PAP法,HDL-C采用PTA-Mg²⁺沉淀法,FINS采用ELISA法。胰岛素抵抗指数用稳态模式评估法(HOMA)的HOMA-IR公式计算,即HOMA-IR=FBG×FINS/22.5。

2.4 统计分析 所有数据均用SPSS 10.0 for window 统计分析软件处理。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用单因素方差分析和两组间采用配对 t 检验

的方法进行统计分析。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 模型成功情况 适应性饲养时大鼠死亡1只,除去正常对照组10只大鼠,造模共用54只大鼠,成活率100%。造模的大鼠在8周后体重明显增加,饮水和小便量均明显增多,排泄物异味重,体毛光亮程度减退,活动减少,精神出现不同程度的萎靡。根据模型成功标准,因血糖、体重、血压不达标而剔除11只,其余大鼠均符合成模标准,成模大鼠总共43只,成模率79.5%。

3.2 体重和血压测定 12,15周时,与NC组比较各组体重和血压均显著升高($P < 0.01$);与MS组比较A~D组体重和血压均无显著差异;A~D组之间比较没有显著差异。12周和15周运用配对 t 检验,各组进行自身前后比较,均无差异。见表1。

表1 4个方剂对MS大鼠体重和血压的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	BW/g		BP/mmHg	
			12周	15周	12周	15周
正常对照(NC)	10	-	315 ± 11	328 ± 10	119.38 ± 4.17	124.17 ± 3.92
模型(MS)	8	-	392 ± 14 ¹⁾	411 ± 9 ¹⁾	142.56 ± 5.06 ¹⁾	145.26 ± 3.73 ¹⁾
大柴胡汤(A)	9	9.4	387 ± 12 ¹⁾	408 ± 19 ¹⁾	143.27 ± 6.27 ¹⁾	145.73 ± 7.75 ¹⁾
黄连温胆汤(B)	9	10.4	396 ± 10 ¹⁾	417 ± 22 ¹⁾	142.88 ± 3.58 ¹⁾	144.63 ± 6.94 ¹⁾
知柏地黄丸(C)	9	15.1	383 ± 12 ¹⁾	409 ± 20 ¹⁾	145.16 ± 2.19 ¹⁾	146.25 ± 5.68 ¹⁾
血府逐瘀汤(D)	8	7.8	393 ± 15 ¹⁾	410 ± 23 ¹⁾	143.36 ± 7.31 ¹⁾	144.00 ± 8.48 ¹⁾

注:与NC组比较¹⁾ $P < 0.01$,²⁾ $P < 0.05$;与MS组比较³⁾ $P < 0.01$,⁴⁾ $P < 0.05$;与C组比较⁵⁾ $P < 0.01$,⁶⁾ $P < 0.05$ (表2~4同)。

3.3 空腹血糖比较 12周和15周时,与NC组比较各组FBG水平均显著升高($P < 0.01$);与MS组比较A~D组FPG水平没有显著变化;A~D组之间比较没有显著差异。12周和15周进行配对 t 检验,各组自身前后比较FBG都没有差异。见表2。

表2 4个方剂对MS大鼠空腹血糖的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	mmol·L ⁻¹	
			12周	15周
NC	10	-	5.83 ± 0.93	6.19 ± 0.91
MS	8	-	10.51 ± 0.89 ¹⁾	10.87 ± 1.55 ¹⁾
A	9	9.4	11.09 ± 1.41 ¹⁾	10.44 ± 1.39 ¹⁾
B	9	10.4	10.91 ± 1.51 ¹⁾	10.08 ± 1.05 ¹⁾
C	9	15.1	10.76 ± 1.54 ¹⁾	10.99 ± 1.58 ¹⁾
D	8	7.8	11.44 ± 2.14 ¹⁾	10.69 ± 2.39 ¹⁾

3.4 血脂比较 12周时与NC组比较各组TG水

平显著升高,HDL-C显著降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),MS组、A~D组组间比较TG和HDL-C水平没有显著差异。15周时与NC组比较各组TG水平显著升高,HDL-C显著降低($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$);与MS组比较A、B、D组TG水平显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),B组HDL-C显著升高($P < 0.05$);A~D组进行组间比较,C组TG水平显著高于A、D组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),HDL-C显著低于B组($P < 0.05$),其余两两比较无差异。12周和15周进行配对 t 检验,D组TG于15周时显著降低($P < 0.05$),A、B组HDL-C于15周时显著升高($P < 0.05$),其余各组自身前后比较没有差异。见表3。

3.5 胰岛素水平、胰岛素敏感指数(HOMA-IR)比较 12周时,与NC组比较各组FINS显著升高($P < 0.05$),MS组、A~D组进行组间比较没有显著差异。15周时,与NC组比较,MS、B、C、D组FINS显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),所有组的HOMA-IR

显著升高 ($P < 0.01$); 与 MS 组比较, A ~ D 组 FINS 和 HOMA-IR 显著降低 ($P < 0.01$); A ~ D 组进行组

间比较没有显著差异。12 周和 15 周进行配对 t 检验, 各组自身前后比较无显著差异。见表 4。

表 3 4 个方剂对糖代谢异常 MS 大鼠血脂的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别 (n)	剂量 /g·kg ⁻¹	TG		HDL-C	
		12 周	15 周	12 周	15 周
NC (10)	-	0.55 ± 0.15	0.59 ± 0.11	0.70 ± 0.08	0.76 ± 0.06
MS (8)	-	1.63 ± 0.23 ¹⁾	1.79 ± 0.14 ¹⁾	0.54 ± 0.07 ¹⁾	0.52 ± 0.06 ¹⁾
A (9)	9.4	1.70 ± 0.45 ¹⁾	1.48 ± 0.31 ^{1, 4, 6)}	0.49 ± 0.11 ¹⁾	0.62 ± 0.11 ²⁾
B (9)	10.4	1.69 ± 0.43 ¹⁾	1.49 ± 0.24 ^{1, 4)}	0.51 ± 0.14 ¹⁾	0.65 ± 0.14 ^{4, 6)}
C (9)	15.1	1.74 ± 0.44 ¹⁾	1.71 ± 0.28 ¹⁾	0.54 ± 0.10 ¹⁾	0.52 ± 0.19 ¹⁾
D (8)	7.8	1.69 ± 0.41 ¹⁾	1.39 ± 0.27 ^{1, 3, 5)}	0.56 ± 0.15 ²⁾	0.58 ± 0.14 ¹⁾

表 4 4 个方剂对糖代谢异常 MS 大鼠血胰岛素和胰岛素敏感指数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别 (n)	剂量 /g·kg ⁻¹	FINS/ng·L ⁻¹		HOMA-IR	
		12 周	15 周	12 周	15 周
NC (10)	-	2.56 ± 0.87	2.66 ± 0.92	0.66 ± 0.24	0.74 ± 0.29
MS (8)	-	4.15 ± 1.97 ²⁾	5.39 ± 0.98 ¹⁾	1.97 ± 1.07 ¹⁾	2.64 ± 0.76 ¹⁾
A (9)	9.4	4.16 ± 1.35 ²⁾	3.69 ± 0.94 ³⁾	1.79 ± 0.63 ¹⁾	1.73 ± 0.52 ^{1, 3)}
B (9)	10.4	3.78 ± 0.97 ²⁾	3.82 ± 1.14 ^{2, 3)}	1.58 ± 0.37 ¹⁾	1.73 ± 0.61 ^{1, 3)}
C (9)	15.1	3.96 ± 1.32 ²⁾	3.73 ± 0.99 ^{2, 3)}	1.82 ± 0.72 ¹⁾	1.81 ± 0.48 ^{1, 3)}
D (8)	7.8	4.25 ± 1.51 ²⁾	3.83 ± 1.68 ^{2, 3)}	2.16 ± 0.78 ¹⁾	1.81 ± 0.78 ^{1, 3)}

4 讨论

MS 可分为两种亚型, 一是没有糖尿病但可有 IR 及 (或) 糖调节受损的 MS, 二是伴糖尿病的 MS; 而 IGR 是糖尿病发病的必经阶段, 有 T2DM 和 MS 者的心血管病事件的患病率、发病率及死亡率明显高于非 T2DM 和 MS 者^[4]。故并有糖代谢异常的 MS 患者具有发生心血管病事件的双重危险因素, 研究意义重大。祖国医学并无代谢综合征这一病名, 但根据其证候, 可归属于中医之“肥胖”“消渴”“眩晕”“胸痹”“胁痛”等范畴^[5]。对于这一严重危害生命的疾病, 在中医治疗时对于其辨证分型并没有较统一的认识。现阶段各医家都是根据自己的临床经验, 提出对本病的辨证认识。如仝小林^[6]论述较为周详, 按照疾病的发展过程将其分为“郁、热、虚、损”4 个阶段, 每一阶段都存在着相应的证型; 其他文献^[7-10]亦有提出脾虚痰湿证、肝胃郁热证、痰热互结证、阴虚燥热证、气阴两虚证、阴阳两虚证、痰浊郁阻证、痰瘀互阻证、气滞血瘀证等证候类型。本实验采用“以方测证法”探讨了糖代谢异常的 MS 大鼠的中医证候类型。

4.1 以方测证法 以方测证又称以药测证, 药物反证, 当建立稳定的证候的动物模型后, 再用该模型相

对应的基本方药进行观察治疗, 如果治疗能改善或消除模型的症状和某些检测指标, 则佐证了此模型成立, 否则, 不成立。

“以方测证”的逻辑学基础是“方证相应”, 方证相应是指每一具体方剂都有其适应的病证, 临床特定病证要求有特定方剂治疗, 临证当方剂的功效与其所治疗的病证病机相对应时, 方剂才能显现疗效。“方证对应”源于《伤寒论》, 其强调有是证用是方, 方为证立, 方随证转, 后历代医家不断发挥, 成为中医辨证论治及临床处方用药的重要原则之一^[11]。宋代医家朱肱对“方证相应”说作了更为明确的阐述, 他将方证简称为药证: “所一谓药证者, 方前有证也, 如某方治某病是也”, 并且指出, “须是将病对药, 将药合病, 乃可服之”。^[12]清代以后, 仲景方证相应说越来越受到医家的重视, 如喻嘉言将方证相应说通俗地解释为“有是病即用是药, 病千变药亦千变”。

以往“以方测证”法在中医“证”实验研究中的应用, 大多用于证的动物模型的反证, 即预先建立某一个确定的证的动物模型, 再用此法反证此模型是否成立。本实验拓展了“以方测证”法的应用, 先确定某一疾病的动物模型, 在预先不知道该病具有何

种证型的情况下,运用“以方测证”法来确定该模型可能存在何种证型。即用实验的方法初步确立 MS 存在哪种或哪几种证型。

4.2 方剂的选择 以方测证法在使用时,最主要的便是确定用何种方剂进行实验反证,而选择方剂的前提是明确可能存在的证型。在确定可能存在的证型后,选择有针对性的方剂,进行反证研究,以确定这个证型是否存在。因为本实验建立了糖代谢异常的 MS 大鼠模型,并不知道这一模型会存在哪些证型,为了缩小研究范围,以及使实验更具有针对性,首先进行了文献统计,以确定 MS 可能会有哪些证型。

统计公开发表的有关代谢综合征证型的文献,结果出现频率超过 40% 的证型为肝胃郁热证,痰热互结证,阴虚热盛证、血瘀络脉证、脾虚痰湿证、气阴两虚证、阴阳两虚证这 7 个证型。这说明他们是最有可能存在的证型。本实验选取了其中 4 个偏实证的证型进行研究。

每个证型选出相应的治疗方剂 4~5 个,方剂的力争在“经方”和公认有治疗作用的方剂中选择。征询 15 位专家(教授且博士生导师)的意见,由专家独立确认,最终形成了专家共识:即肝胃郁热证以大柴胡汤为反证方剂、痰热互结证以黄连温胆汤为反证方剂、阴虚热盛证以知柏地黄丸为反证方剂、血瘀络脉证以血府逐瘀汤为反证方剂,并依此进行实验研究。

4.3 存在的证型 现代医学认为胰岛素抵抗是代谢综合征的中心环节,而肥胖,特别是中心性肥胖与胰岛素抵抗的发生密切相关。即一方面胰岛素抵抗和高胰岛素血症与代谢综合征多种疾病的发生机制有关;另一方面胰岛素抵抗的发生机制与肥胖及代谢综合征的内分泌异常有关,互为因果。总体上存在这样一个病变模式:肥胖(腹型)-胰岛素抵抗(IR)-高胰岛素血症-多种代谢和生理紊乱-动脉粥样硬化-心血管疾病。现代医学对代谢综合征的防治以改善胰岛素敏感性为基础,全面防治心血管并发症危险因素,阻断恶性循环,降低相关病死率。

本实验各项指标的变化显示,4 个方剂对 MS 的不同的组成部分的指标具有改善作用,但没有一个方剂能够改善 MS 的所有组成部分。其中体重、血压、血糖在干预后都没有改善。黄连温胆汤能够同时显著改善甘油三酯和高密度脂蛋白的水平,大柴胡汤和血府逐瘀汤仅能显著改善甘油三酯的水平。对于胰岛素水平,4 个方剂都能够显著改善,说明都

具有改善胰岛素抵抗的作用。

现代医学研究表明:血脂增高和脂蛋白异常与中医学之“痰”有关,血脂和脂蛋白异常,又常发生血液流变学异常。孙建芝等^[13]发现痰浊证患者血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)含量均明显高于非痰浊证组和正常人组,即高血脂为血中之痰浊。黄连温胆汤主要作用为清热化痰,实验结果表明其能够显著降低 TG 和 HDL-C 的水平,说明 MS 确实具有痰浊内阻的证候。

血液流变学异常是血瘀证的重要生化基础。而血脂的异常,又常发生血液流变学异常,使血液呈高黏、高凝、血淤状态。俞亚琴等^[14]从血液流变学探讨高脂血症的痰湿改变,验证了痰阻必致血瘀的理论。可以认为,高脂血症首先是痰浊,由痰浊进而而血瘀,瘀血内阻而使痰浊更易生成,二者相互影响,往往同时出现在人体内。血府逐瘀汤是治疗血瘀的著名方剂,实验结果表明其可以显著的降低 TG 水平,说明 MS 具有血瘀络脉证。黄连温胆汤和血府逐瘀汤都能改善糖代谢异常的 MS 大鼠的血脂,说明痰浊内阻和血瘀络脉证二者往往同时出现,相互夹杂。

导致 MS 的原因主要为两方面^[6]:一是饮食,二是情致。致使脾胃升降失常,肝失疏泄,水液停滞为痰湿。肝脾郁滞日久进而化热,热与痰结则为痰热。可以认为,郁热与痰浊也是可以相互影响的病理产物。本实验结果表明具有清热泻火,条畅气机作用的大柴胡汤也可以有显著的降低 TG 水平说明,而黄连温胆汤也具有清热化痰的作用,说明郁热的存在是必然的,并且是与痰浊同时存在,相互夹杂,相互影响。

中医理论认为,热久可以伤阴;痰邪停于体内,阻碍脾胃运化,水液代谢异常,也可伤阴;且瘀血日久亦可伤阴;最终导致阴不制阳,出现阴虚热盛之证。实验结果表明知柏地黄丸能够改善模型大鼠的胰岛素抵抗,证明可能存在阴虚热盛证,与中医证候发展理论相符。

另一方面,现代医学认为 IR 是 MS 的中心环节,实验研究表明^[15-16]MS 中发生的痰热互结证,阴虚热盛证,血瘀络脉证都与胰岛素抵抗有着密切的关系。本实验 A~D 组都显著的改善了作为 MS 中心环节的胰岛素抵抗,而方剂相对应的四个证型与胰岛素抵抗的关系又极为密切,这就证明在糖代谢异常 MS 大鼠模型中确实存在这四个证型。

综上 A~D 组都对糖代谢异常 MS 大鼠模型的一个或几个指标具有改善作用,根据以方测证法的

原理,可以认为这四个证型都存在于并有糖代谢异常的 MS 大鼠模型中。但这四个证型并不是单独存在,而是病理因素相互夹杂,混合在一起的复合证型,这也与 MS 具有多种组成部分的特点相一致。

在自身前后对照比较后,模型组的各指标在 15 周时都比 12 周恶化,而 A~D 组普遍都有好转的趋势。这表明在造模成功后我们继续用造模饲料喂养大鼠,使得大鼠的病程进一步向前发展,大鼠病程的发展说明中医证型存在着发展变化,并不是一成不变的,这符合中医理论。

A~D 组普遍都有好转的趋势,表明各方剂都能够阻止疾病的发展,证明四个证型都是存在的,并且由于证型的发展转化,四个证型可能是相互夹杂,相互影响,同时存在的。配对 t 检验后没有意义的原因可能是药物干预时间太短,不足以使前后对照比较产生统计学上的意义。

[参考文献]

[1] 祝之明. 代谢综合征:病因探索与临床实践[M]. 北京:人民军医出版社,2005,32.
[2] 脑卒中、冠心病发病危险因素进一步研究协作组. 中国 11 个省的 MS 的流行病学调查[J]. 中华预防医学杂志,2002,36(50):298.
[3] 姜楠,石岩,蒲纪,等. 糖代谢异常的代谢综合征大鼠模型的建立及评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(13):141.
[4] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议

[J]. 中华糖尿病杂志,2004,12(3):156.
[5] 徐远. 中医治疗代谢综合征的思路与方法[J]. 中医杂志,2005,44(4):301.
[6] 仝小林,段军. 代谢综合征的中医认识和治疗[J]. 中日友好医院学报,2002,16(5/6):347.
[7] 吕崇山,杨叔禹,杜建. 代谢综合征中医病机及证候学的研究思路[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(9):799
[8] 王琦,李英帅. 中医对代谢综合征的认识及辨治探讨(下)[J]. 浙江中医杂志,2006,41(11):623.
[9] 张京春,陈可冀. 代谢综合征与中西医结合综合干预[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(11):1029.
[10] 梁兴伦. 胰岛素抵抗综合征中医药治疗研究进展[J]. 安徽中医学院学报,2000,19(5):60.
[11] 林坚. 试论中医学方证相应观[J]. 中国中医基础医学杂志,2000,6(7):9.
[12] 黄煌. 论方证相应说及其意义[J]. 中国中医基础医学杂志,1998,4(6):11
[13] 孙建芝,牛晓亚,韩丽华,等. 痰浊证微观辨证指标的实验研究[J]. 河南中医,1996,16(2):21.
[14] 俞亚琴,郭兮华. 从血液流变学探讨高脂血症的痰湿改变[J]. 辽宁中医杂志,1995,22(6):241.
[15] 王师蔷,王阶,李霁,等. 代谢综合征不同中医证型中胰岛素抵抗的比较性研究[J]. 中华中医药学刊,2007,25(10):2045.
[16] 魏爱生,麦伟华,叶建红,等. 2 型糖尿病痰(湿)热互结证与抵抗素的相关性研究[J]. 新中医,2008,40(10):29.

[责任编辑 聂淑琴]