

黄连相关中药复方治疗糖尿病及其并发症的研究概况

马燕,袁月新,张俊梅,喇万英*
(河北联合大学,河北唐山 063000)

[摘要] 对黄连相关中药复方治疗糖尿病及其并发症的研究进行文献整理。查阅 CNKI 数据库相关文献 43 篇。对含黄连的复方治疗糖尿病,如黄连解毒汤、复方黄连降糖片、降糖胰生胶束、黄连消渴颗粒复方及对含黄连相关复方治疗糖尿病并发症如对肾的影响、对胃肠及血管的影响进行了分析,总结。认为黄连相关复方治疗糖尿病及其并发症疗效显著,而且在使用剂量范围内其安全性有保障的。

[关键词] 黄连;糖尿病;中药复方

[中图分类号] R285 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)12-0272-04

Recent Situation of Compounds Containing *Coptis chinensis* Treating Diabetes and Its Complications

MA Yan, YUAN Yue-xin, ZHANG Jun-mei, LA Wan-ying*
(Hebei United University, Tangshan 063000, China)

[Abstract] Diabetes mellitus is a common metabolism disease which can seriously destroy human's health. It is our advantage to prevent and treat diabetes mellitus with traditional chinese medicine. *Coptis chinensis* is one of the traditional chinese herbs which can treat diabetes mellitus. In recent years, its new pharmacological actions have been reported, which are antitumour, hypoglycemic response, improving the functions of cardiovascular, and so on. Hypoglycemic response is one of the important pharmacological functions of *C. chinensis*. With the deeply researching of *C. chinensis* pharmacology, and the continuous founding of pharmacological mechanism, new preparation will be widely applied in the clinic. This paper reviewed the experiments of the compounds containing *C. chinensis* treating diabetes and its complications in nearly 10 years. It provides reference for the further study and clinical application.

[Key words] *Coptis chinensis*; diabetes mellitus; compound of traditional Chinese medicine

糖尿病(diabetes mellitus)是由多种病因引起以慢性高血糖为特征的代谢综合征。由于胰岛素分泌和(或)作用的缺陷,导致糖、蛋白质、水、电解质等代谢异常,可并发眼、肾、神经和心血管等多脏器的慢性损害^[1]。该病属于中医学“消渴”范畴。

中医药治疗消渴病具有悠久的历史。黄连是一种常用的中草药,首载于《神农本草经》。《本草纲目》云:“治消渴,用酒蒸黄连”,《名医别录》亦云:黄连“止消渴”。现代药理学研究也发现其具有治疗糖尿病及其并发症的作用。现将 2001—2010 年黄连用于复方治疗糖尿病的实验研究情况做一介绍。

1 含黄连的复方治疗糖尿病

1.1 黄连解毒汤(黄连、黄芩、黄柏、栀子)具有明显的降糖、降脂作用^[2-4];能降低实验性 2 型糖尿病大鼠的血清总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),载脂蛋白 B(APOB),空腹血糖(FBG)水平,升高高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C),载脂蛋白 AI(APOA 1)水平,改善口服葡萄糖耐量试验(OGTT),减轻大鼠体重。也能拮抗四氧嘧啶诱导的小鼠高血糖,明显降低正常小鼠、四氧嘧啶糖尿病鼠的空腹血糖^[5]。还有研究表明

[收稿日期] 20110307(005)

[基金项目] 科技部国际科技合作项目(2008DFA31050)

[第一作者] 马燕,硕士,研究方向:中医药防治糖尿病, Tel: 13582910795, E-mail: mayan212002@yahoo.com.cn

[通讯作者] *喇万英,本科,教授,主任医师,硕士生导师,研究方向:应用中医药防治糖尿病, Tel: 13832873908, E-mail: lwy@ncmc.edu.cn

黄连解毒汤在镇痛、抗炎方面疗效良好^[6]。谭斌等^[7-8]以链脲佐菌素(STZ)所致的2型糖尿病大鼠为模型,用黄连解毒汤进行治疗后,大鼠血清抗炎细胞因子白细胞介素4(IL-4),白细胞介素10(IL-10)水平明显升高,白细胞介素1 β (IL-1 β),白细胞介素6(IL-6),肿瘤坏死因子 α (TNF- α),C反应蛋白(CRP)的水平明显降低,提示其具有抗炎、改善胰岛素抵抗的作用。据肖雁凌等^[9]报道黄连解毒汤还具有保护血管内皮损伤的作用,能降低空腹血清胰岛素(FINS)、血浆内皮素(ET)、血管紧张素II(Ang II)、von Willebrand因子(vWF)值,升高血清一氧化氮(NO)值。

1.2 复方黄连降糖片 宋菊敏等^[10]对复方黄连降糖片(主药:大黄、黄连、肉桂)经过一系列研究得出结论:复方黄连降糖片能够提高胰岛素受体-mRNA(IR-mRNA)的表达,增加肝细胞膜的胰岛素受体(IR)数量,可能是其治疗糖尿病的机制之一;可增强2型糖尿病大鼠肝脏低密度脂蛋白受体(LDLR)的基因表达,其防治糖尿病高脂血症的作用可能与增加LDLR的基因表达有关^[11];能上调靶组织胰岛素受体基因表达水平,改善胰岛素的信号传导,促进葡萄糖在靶组织的摄取与利用,提示该方改善IR的机制在受体水平可能与增加肝组织的胰岛素受体mRNA(InsR mRNA)和蛋白表达有关^[12];能调节STZ诱导2型糖尿病模型大鼠的糖脂代谢^[13-14],对糖尿病的长期控制和调节脂代谢异常比二甲双胍更具有意义^[15]。

1.3 降糖胰生胶囊 具有益气养阴、健脾除湿、活血化痰功效的降糖胰生胶囊(含人参、生地黄、黄连等)能降低葡萄糖负荷大鼠的血糖,改善糖耐量,促进血清胰岛素的释放^[16];对STZ所致的实验性糖尿病大鼠不仅有明显降低血糖、改善糖耐量、提高血清胰岛素含量的作用,而且能降低血浆胰高血糖素的含量,并能促进肝糖原、肌糖原的合成^[17-18];对肾上腺素引起的小鼠高血糖也能明显降低^[19]。

1.4 黄连消渴颗粒 黄连消渴颗粒^[20](含黄连、黄芪、天花粉等)能有效缓解肾上腺素引起的高血糖小鼠的“三多一少”症状,有一定的降血糖作用;对四氧嘧啶引起的高血糖小鼠,具有一定的降血糖及尿糖作用,并能改善糖尿病小鼠糖耐量异常,且与剂量成一定的量效关系。黄连消渴颗粒还能提高糖尿病小鼠机体抗氧化功能;能提高肝糖原含量,保护糖代谢过程;能促进胸腺的生长发育,恢复脾脏功能,增强免疫力。但不会影响正常小鼠的糖代谢过程,且无明显毒副作用。

1.5 黄连丸、乌梅丸、降糖调脂丸 夏旋^[21]的研究表明,古方黄连丸(黄连、生地黄)能改善STZ所致的糖尿病大鼠的糖脂代谢和胰腺的病理损害,以黄连-生地黄(1:8)比例配伍的综合药理效应为优。张小欢等^[22]以乌梅丸(含黄连、黄柏、附子等)治疗四氧嘧啶诱导的糖尿病模型大鼠后,大鼠的一般状况改善,血糖降低,其作用机制可能是促进胰岛 β 细胞再生和功能恢复、刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素、增加外周组织对葡萄糖的利用等多方面的综合作用而实现的。实验

证明,降糖调脂丸^[23](含黄芪、山药、黄连等)对脾虚痰湿型2型糖尿病胰岛素抵抗动物模型具有较好的降血糖、降血脂、降低胰岛素并提高机体对胰岛素敏感性的作用。

1.6 复方降糖剂、金连降糖胶囊、连甘蓉冲剂 唐泽耀^[24]研究表明复方降糖剂(含知母、天花粉、黄连等)大剂量组(4 g·kg⁻¹)对肾上腺素致高血糖大鼠在0.5 h有明显降低作用,大、小剂量(2,4 g·kg⁻¹)对四氧嘧啶致高血糖小鼠有明显降糖作用。李海芳等^[25]研究发现,使用金连降糖胶囊(含人参、黄连、麦冬等)2.0,4.0 g·kg⁻¹时,均能降低正常小鼠血糖和四氧嘧啶引起的高血糖;使用4.0 g·kg⁻¹时,能降低外源性葡萄糖所致小鼠高血糖。该药的降糖机制与其促进胰岛素释放,促进周围组织对糖的利用与改善胰岛 β 细胞功能有关。连甘蓉冲剂^[26](含黄连、芡实、瓜蒌等)对四氧嘧啶诱发的大鼠高血糖症有明显的降糖作用,大剂量组(0.5 g·kg⁻¹)降糖疗效与同条件下降糖灵组无明显差异。造模后的糖尿病大鼠其肝脏过氧化脂质(LPO)含量较正常大鼠明显升高,给予0.5 g·kg⁻¹连甘蓉10 d后,全血LPO含量明显下降($P < 0.01$)。

1.7 黄连散、黄连人参对药、降糖合剂、清热解毒饮 喇孝瑾等^[27]证实,黄连散(含黄连、淡竹叶、麦冬等)对STZ所致的2型糖尿病小鼠有降低血糖和体重,增加血清胰岛素含量的作用,降糖效果较参芪降糖颗粒显著,与二甲双胍接近,但其对胰岛 β 细胞具有更好修复作用。姜森等^[28]对STZ所致的2型糖尿病胰岛素抵抗大鼠模型分别予以黄连人参对药对和吡格列酮治疗后,黄连人参组与吡格列酮组之间各项指标比较,差异无显著性意义。提示:黄连人参对药可能通过调节模型动物FBG,胰岛素(INS),血游离脂肪酸(FFA),TNF- α ,改善胰岛素抵抗,从而在形态和功能上保护了胰岛 β 细胞,与胰岛素增敏剂吡格列酮的作用机制相似。王莉珍等^[29]分别用自制降糖合剂(含黄芪、生地黄、黄连等)和金芪降糖片治疗糖尿病模型大鼠,发现两药均能降低模型鼠的血糖、糖化血红蛋白、胰高糖素和血清丙二醛(MDA),升高胰岛素含量和超氧化物歧化酶(SOD)活性,其主要机制可能是改善胰腺的内分泌功能、降低血液黏稠度。术红燕^[30]对2型糖尿病大鼠分别给予二甲双胍和清热解毒饮(含黄连、黄芩、麦冬等)灌胃干预8周,结果两药均可降低2型糖尿病大鼠血中的炎症因子,清热解毒饮更为显著,而且可改善2型糖尿病大鼠的胰岛素抵抗状态。

2 含黄连的复方治疗糖尿病并发症

2.1 对肾的影响 郭赛珊教授治疗糖尿病的经验方仙贞片(含仙灵脾、黄连、知母等)具有益气养阴补肾活血功用。实验结果表明,仙贞片对STZ所致的糖尿病大鼠具有降低血糖及糖化血红蛋白、改善肾功能、减轻肾小球病理损害、降低组织蛋白非酶糖基化终产物含量及调节蛋白非酶糖基化终产物受体mRNA的异常表达的作用,是其治疗糖尿病及其并发症的依据^[31-32]。魏瑜^[33]的研究表明,复方黄连胶囊(含黄连、葛根、麦冬等)通过降低糖尿病肾病(DN)大鼠的FBG,升

高 Ins、血浆 C-肽 (C-P),降低 DN 大鼠肌酐 (Scr),尿素氮 (BUN), α_1 微球蛋白 (α_1 -MG), β_2 微球蛋白 (β_2 -MG) 和肾重体/重比值水平,改善肾功能,促进 DN 大鼠肾小球结构逐步恢复和改善,保护肾脏超微结构,抑制肾皮质 B 细胞淋巴瘤/白血病 2 基因相关蛋白 X (Bax),血管内皮生长因子 (VEGF) 蛋白, mRNA 表达,促进 B 细胞淋巴瘤/白血病 2 基因 (Bcl-2) 蛋白和 mRNA 表达,达到防治早期 DN 的作用。四黄汤 (含黄芪、黄连、大黄等)^[34] 能降低糖尿病大鼠的肾重/体重比值,降低血糖、血清甘油三脂、胆固醇含量,降低尿微量白蛋白、血栓素、内皮素水平,提高血清胰岛素,具有治疗糖尿病并保护肾脏的作用。

2.2 对胃肠及血管的影响 戎士玲^[35] 以凉润通络方 (含生地、花粉、黄连等) 治疗糖尿病大鼠 12 周,发现该方能够改善糖尿病大鼠的胃排空和小肠传输功能;能够增加胃黏膜血流量、改善血流变指标、减少胃黏膜微血管内皮损伤;能够促进 NO 合成,减轻 NO 灭活因素和或增强一氧化氮合酶 (NOS) 的活性。改善糖尿病胃肠功能障碍的作用与西沙必利相当。黄芪、黄精、黄连配伍^[36] 能够提高大鼠红细胞 SOD 活性,降低血清 MDA 含量,从而减小了高血糖状态下自由基对生物膜的损害,对预防糖尿病的血管并发症具有重要意义。

3 展望

黄连药效作用广泛,已在国内外用于多种疾病的治疗,其抗癌、降糖、改善心血管功能等新的药理作用已被报道,其中降糖作用是药理研究的重点之一。近年有实验研究表明,黄连煎剂不但能降低血糖^[37],而且对胰岛素抵抗的改善作用优于盐酸小檗碱^[38] 和盐酸二甲双胍^[39]。黄连相关中药复方治疗糖尿病及其并发症疗效显著。然而,黄连大苦大寒,过量或服用时间过长易致胃,故不宜单用。但黄连与其他中药如黄芩^[40]、甘草^[41] 或吴茱萸^[42] 等配伍应用,能减少黄连的急性毒性和不良反应。黄连作为一味重要的中药材,使用历史较长,在使用剂量范围内其安全性应该是有保障的^[43]。

黄连的分布地区较广,栽培简便,资源丰富,具有广泛的开发前景。随着药理研究的不断深入,黄连治疗糖尿病及其并发症的新配方和新制剂也将在临床中得到广泛的应用,产生良好的社会效益。

[参考文献]

[1] 余绍源,刘茂才,罗云坚. 中西医结合内科学[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 2008: 249.
[2] 陆付耳,冷三华,屠庆年,等. 黄连解毒汤与黄连素对 2 型糖尿病大鼠葡萄糖和脂质代谢影响的比较研究[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2002, 31(6): 662.
[3] 冷三华,陆付耳,屠庆年,等. 黄连解毒汤对 2 型糖尿病大鼠血糖和血脂代谢的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(4): 43.

[4] 冷三华,陆付耳,屠庆年,等. 黄连解毒汤对 2 型糖尿病大鼠血糖和血脂代谢的影响[J]. 中国临床康复, 2004, 8(21): 4388.
[5] 代培良,于得海. 黄连解毒汤降血糖作用的实验研究[J]. 河南中医学院学报, 2004, 19(2): 36.
[6] 王利津,徐强. 黄连解毒汤的抗氧化作用研究[J]. 中国药科大学学报, 2001, 32(1): 51.
[7] 谭焱,陆付耳,徐丽君,等. 黄连解毒汤对 2 型糖尿病大鼠细胞因子 IL-4 和 IL-10 水平的影响[J]. 微循环学杂志, 2005, 15(3): 44, 49.
[8] 谭焱,陆付耳,徐丽君,等. 黄连解毒汤对 2 型糖尿病大鼠血清炎性介质和标志物水平的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(12): 1113.
[9] 肖雁凌,陆付耳,徐丽君,等. 黄连解毒汤对 2 型糖尿病大鼠血管内皮功能的影响[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(22): 1767.
[10] 宋菊敏,王伟,叶福媛,等. 复方黄连降糖片对 KK-ay 小鼠肝胰岛素受体及其基因表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2004, 18(1): 46.
[11] 刘小美,宋菊敏,刘丽琼,等. 复方黄连降糖片对 2 型糖尿病模型大鼠肝脏低密度脂蛋白受体基因表达的影响[J]. 山东中医杂志, 2006, 25(12): 838.
[12] 宋菊敏,刘丽琼,刘小美,等. 复方黄连降糖片对 2 型糖尿病大鼠肝组织胰岛素受体基因表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(7): 509.
[13] 刘小美,宋菊敏,刘丽琼. 复方黄连降糖片与小檗碱调节糖脂代谢的药效学研究[J]. 山西中医, 2008, 24(3): 38.
[14] 刘小美,宋菊敏,刘丽琼,等. 复方黄连降糖片对 2 型糖尿病大鼠血糖影响的量-效及时-效关系研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(3): 601.
[15] 宋菊敏,刘小美,刘丽琼. 复方黄连降糖片与二甲双胍调节糖脂代谢的药效学对比研究[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(1): 64.
[16] 李广远,张中新,张延英,等. 降糖胰生胶囊对葡萄糖负荷大鼠血糖和血清胰岛素释放的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2003, 20(3): 22.
[17] 张延英,李广远,张中新,等. 降糖胰生胶囊对实验性糖尿病动物模型的影响[J]. 中医药学刊, 2004, 22(6): 1081.
[18] 马宇鹏,张中新,张延英,等. 中药降糖胰生胶囊对实验性糖尿病动物模型的影响[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(13): 1160.
[19] 马宇鹏,张中新,李继霞,等. 降糖胰生胶囊对肾上腺素性小鼠高血糖的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2004, 21(3): 16.
[20] 邓月婷. 黄连消渴颗粒的提取工艺及其降血糖的实验

- 研究[D].西南交通大学,2008:49.
- [21] 夏旋.古方黄连丸方剂配伍的药效学及物质基础研究[D].华中科技大学,2006:3.
- [22] 张小欢,胡建平,李瑛.乌梅丸治疗糖尿病的拆方研究[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(9):41.
- [23] 齐迅,沈欣,陈马力,等.降糖调脂丸对脾虚痰湿型2型糖尿病胰岛素抵抗的影响实验研究[J].中国中医基础医学杂志,2004,10(4):28.
- [24] 唐泽耀.复方降糖剂降糖作用的实验研究[J].中国中医药科技,2004,11(6):370.
- [25] 李海芳,朱毅忠,叶青,等.金连降糖胶囊降糖作用的实验研究[J].中成药,2008,30(6):913.
- [26] 邵红,史美龙,孙亚东.连甘蓉冲剂降糖作用的实验研究[J].中国老年学杂志,2005,25(11):1423.
- [27] 喇孝瑾,梁静,丰兆勇,等.黄连散、二甲双胍及参芪降糖颗粒降糖作用的对比实验研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2010,13(5):769.
- [28] 姜森,王世东,黄允瑜,等.黄连人参对药治疗2型糖尿病胰岛素抵抗机制的实验研究[J].新中医,2006,38(5):89.
- [29] 王莉珍,沈晓燕,胡艳,等.降糖合剂治疗2型糖尿病的临床与实验研究[J].上海中医药杂志,2002,36(10):16.
- [30] 术红燕.清热解毒饮对糖尿病大鼠炎症因子水平的干预研究[D].山东大学,2007:1.
- [31] 唐代屹,郭赛珊,梁晓春,等.中药仙贞片对STZ DM大鼠血糖、糖化血红蛋白及肾脏功能的影响[J].中国中西医结合杂志,2001,21(增刊):97.
- [32] 唐代屹,郭赛珊,孙仁宇,等.仙贞片对糖尿病大鼠肾皮质终末期糖化终产物及其受体 mRNA 表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2005,25(1):60.
- [33] 魏瑜.复方黄连胶囊对早期糖尿病肾病大鼠肾病变的防治作用研究[D].安徽医科大学,2008:13.
- [34] 李占林.四黄汤对实验性糖尿病大鼠肾脏保护作用的研究[D].河北医科大学,2004:3.
- [35] 戎士玲.凉润通络方防治糖尿病胃肠功能障碍干预研究[D].河北医科大学,2005:2.
- [36] 宋永刚.黄芪黄精黄连配伍降血糖作用的实验研究[D].山东中医药大学,2002:27.
- [37] 付燕,胡本容,汤强,等.药根碱、小檗碱、黄连煎剂及模拟方对小鼠血糖的影响[J].中草药,2005,36(4):548.
- [38] 乔琳琳,黄飞,闫小光,等.黄连煎剂对代谢综合征大鼠模型骨骼肌 AMPK 表达的影响[C].第六次全国中西医结合中青年学术研讨会论文集,2008:335.
- [39] 李怡.从复方中药糖肾胶囊干预 IR 大鼠的研究浅谈实验动模型及方法[C].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,2008:59.
- [40] 李建荣,高晓山,林娜,等.黄连及黄连、黄芩配伍对大鼠离体血红细胞渗透脆性的影响[J].中国实验方剂学杂志,1999,5(2):31.
- [41] 李建荣,高晓山,刘岱.配伍对黄连急性毒性和小檗碱含量的影响[J].中国中医药信息杂志,1999,6(10):32.
- [42] 沈涛,蒋通荣,吴施国.黄连配伍吴茱萸对大鼠红细胞内谷胱甘肽含量的影响[J].四川中医,2006,24(6):16.
- [43] 雷志英.黄连及黄连素的药用安全性[J].中国药业,2010,19(9):84.

[责任编辑 邹晓翠]