

清化消痰法及其组方对代谢综合征患者炎症细胞因子的干预研究[※]

● 曾庆明^{1*} 何 泮¹ 廖蔚茜¹ 景光光¹ 张炜宁²

摘要 目的:探讨清化消痰法及其组方对代谢综合征患者炎症细胞因子:过氧化物酶体增殖物激活受体亚型 γ (PPAR γ)、瘦素(Leptin)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、I型纤溶酶原激活物抑制因子(PAI-1)、白介素-6(IL-6)及其mRNA表达的影响。方法:60例病例完全随机分为治疗组($n=30$),对照组($n=30$)。提取治疗前后人体腹部皮下脂肪组织,制片。免疫组化法、原位杂交法检测PPAR γ 、Leptin、TNF- α 、PAI-1、IL-6及其mRNA表达水平。结果:治疗组与对照组均能够促进PPAR γ 的表达,下调Leptin、TNF- α 、PAI-1、IL-6、IL-6mRNA的表达,与治疗前相比均有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$),治疗组在促进PPAR γ 的表达,下调Leptin、TNF- α 、PAI-1、IL-6、IL-6mRNA的表达方面均优于对照组,相比有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结论:清化消痰方能够通过干预代谢综合征患者炎症细胞因子(PPAR γ 、Leptin、TNF- α 、PAI-1、IL-6、IL-6mRNA)的表达,改善胰岛素抵抗,是治疗代谢综合征的有效中药复方。

关键词 代谢综合征 炎症细胞因子 清化消痰法

代谢综合征是多系统损害的疾病,严重危害人类的健康。中医药防治代谢综合征还处于起步阶段,若能发挥中药复方多环节、多靶点的作用特点以及中医整体观念、治病求本、治未病等特色,来干预这种包含多种心脑血管危险因素、多系统损害的疾病,将具有非常重要的意义,具有广阔的前景。清化消痰方是我院曾庆明院长研制的用于治疗2型糖尿病的复方中药制剂,前期临床研究发现^[1-3]该复方能明显降低2型糖尿病合并高脂血症患者血糖、调整脂质代谢紊乱、改善该类患者临床症状,同时能改善其氧化应激状态,有效降低2型糖尿病合并高脂血症患者血浆Gly-LDL、Ox-LDL、Gly-Ox-LDL含量,从而有效阻断糖化修饰进程,减少晚糖基化终产物形成。经临床用于治疗代谢综合征,收到满意的疗效,

※基金项目 深圳市科技局科技计划项目(No.440430050820)

*作者简介 曾庆明,男,主任医师,医学硕士。广州中医药大学兼职教授、深圳市中医药专家委员会委员、深圳市中医药学会老年病专业委员会筹备小组负责人。

•作者单位 1.广东省深圳市罗湖区中医院(518001);2.广东省深圳市福田区中医院(518049)

为进一步揭示其治疗代谢综合征机理,特进行以下研究。

1 临床资料

1.1 研究对象 60例病例,来源于2005年10月10日~2007年4月30日,深圳市福田区中医院、深圳市罗湖区中医院住院的代谢综合征患者。

1.2 西医诊断标准 采用2004年中华医学会糖尿病分会制定的中国人群的代谢综合征与胰岛素抵抗的诊断标准建议:符合以下4个组成成分中的3个或全部者即可诊断^[4]:(1)超重或肥胖:体重指数 $25\text{kg}/\text{m}^2$;(2)高血糖:空腹血糖 $\geq 6.1\text{mmol}/\text{L}$ 及(或)糖负荷后血糖 $\geq 7.8\text{mmol}/\text{L}$,及(或)已确诊为糖尿病并治疗者;(3)高血压:收缩压/舒张压 $\geq 140/90\text{mmHg}$,及(或)已确诊为高血压并治疗者;(4)血脂紊乱:空腹总胆固醇(TG) $\geq 1.70\text{mmol}/\text{L}$;及(或)空腹血HDL-C:男性 $< 0.9\text{mmol}/\text{L}$,女性 $< 1.0\text{mmol}/\text{L}$ 。

1.3 中医诊断标准 采用1993年国家卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则》^[5]中消渴病辩证标准及《国家标准应用-中医内科疾病诊疗常规》^[6]中

的肥胖病辨证标准:痰湿内阻证和血瘀气滞证。

1.4 病例纳入标准 (1)凡符合西医代谢综合征诊断标准及中医之肥胖病或消渴病诊断,中医辨证属痰瘀阻滞者;(2)病史6个月以上;(3)年龄在18~65岁,均纳入试验病例。

1.5 病例排除标准 (1)患者在新药用前虽然血糖高于正常,但通过饮食控制、增加活动量后空腹血糖 $<7.8\text{mmol/L}$ 或餐后2小时血糖 $<11.1\text{mmol/L}$;(2)年龄在18岁以下,65岁以上,妊娠或哺乳期妇女,过敏体质及对本药过敏者;(3)不合作者(指不能配合控制饮食或不按规定用药而影响疗效者);(4)有严重心肝肾等并发症,或合并有其他严重原发性疾病,精神病患者,半年内曾患急性心肌梗死、脑血管意外、严重创伤或重大手术后者;(5)近一个月有糖尿病酮症、酮症酸中毒及感染者;(6)未规定观察期而中断治疗,无法判断疗效或资料不全者。

2 方法

2.1 分组 入选病例共60例,按随机表法将病例随机分为治疗组和对照组。治疗组30例,男16例,女14例;年龄35~65岁,平均为 (47.7 ± 4.2) 岁,对照组30例,男15例,女15例,年龄35~65岁,平均为 (46.4 ± 5.1) 岁。两组治疗前均衡性检验,入选对象的性别、构成比、年龄、病程、体重指数等差异无显著性意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 治法 对照组:常规西药治疗。糖尿病:格华止,500mg,每次一片,每日三次;脂质代谢紊乱者按不同类型分别给予不同调节脂质代谢药物;高血压患者按要求给予降压治疗;有其他情况者按临床常规处理。治疗组:在西药常规治疗同时服用清化消痰方,每剂水煎至100ml,早晚分两次口服,每日一剂。治疗均以一个月为1疗程。

清化消痰方药物组成:黄芪20g,党参15g,山楂10g,黄芩10g,马齿苋15g,虎杖10g,生首乌15g,泽泻

10g,青蒿10g,酒制大黄5g,丹参8g,白术10g。每日1剂,水煎,分两次内服。格华止由中美上海施贵宝制药有限公司生产。

3 疗效标准及观察指标

3.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》拟定。结果见表1。

3.2 临床观察指标 主要相关症状、体征及中医相关证候,体重指数。结果见表2。

3.3 实验室检测指标 免疫组化法、原位杂交法检测过氧化物酶体增殖物激活受体亚型 γ (PPAR γ)、瘦素(Leptin)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、I型纤溶酶原激活物抑制因子(PAI-1)、白介素-6(IL-6)及其mRNA表达水平。免疫组化、原位杂交试剂盒购于武汉博士德生物工程有限公司和北京鼎国生物技术有限责任公司,免疫组化、原位杂交按照试剂说明书进行试验操作。结果见表3、4。

3.4 标本取材 提取治疗前后人体腹部皮下脂肪组织,严格无菌操作。取组织后用含1%的DEPC,PH为7.2~7.4的3%多聚甲醛固定,石蜡包埋,切片待检。原位杂交做冰冻切片。

3.5 统计学处理 前后比较采用ANOVA方差分析并进行方差齐性检验,方差齐采用配对 t 检验,否则采用 t' 检验;多组比较采用方差分析。计算 P 值, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 结果

表1 两组治疗结果及疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	30	19	10	1	96.7 [▲]
对照组	30	16	9	5	83.3

注:与对照组比较,▲ $P < 0.05$ 。

表2 两组治疗前后证候改善情况及体重指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	证候		体重指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	30	36.8 \pm 5.7	13.5 \pm 2.6 ^{●■}	27.8 \pm 2.4	24.8 \pm 2.6 ^{●■}
对照组	30	37.4 \pm 5.2	19.4 \pm 3.3 ^{●■}	27.5 \pm 2.7	25.2 \pm 2.8 [■]

注:与对照组比较,● $P < 0.05$;治疗前后比较,■ $P < 0.01$ 。

桂枝加大黄汤。

1.7 七味组方 《伤寒论》七味药物组方的17方,占全书方剂的15%。如桂枝加葛根汤、桂枝加厚朴杏子汤、桂枝麻黄各半汤、桂枝二麻黄一汤、桂枝二越婢一汤、葛根汤、小柴胡汤、大青龙汤、大柴胡汤、桂枝去芍药加蜀漆龙骨牡蛎救逆汤、柴胡桂枝干姜汤、半夏泻心汤、旋复代赭石汤、黄连汤、当归四逆汤、牡蛎泽泻散、竹叶石膏汤。

1.8 八味以上组方 《伤寒论》中八味药物组方的5方,占全书方剂的4%。如葛根加半夏汤、小青龙汤、柴胡加芒硝汤、生姜泻心汤、麻黄连轺赤小豆汤。九

味药物组方的3方,占2%。如柴胡桂枝汤、炙甘草汤、当归四逆汤加吴茱萸生姜汤。十味药组方的1方,如乌梅丸。十二味药物组方的1方,如柴胡加龙骨牡蛎汤。十四味药物组方的1方,如麻黄升麻汤。分别占全书方剂比例极小。

从方剂药物组成数看,4味药最多,共24首方,占总方的21%;3味药20方,占总方的17%;5味药、7味药各17方,各占总方的15%;8味药以上仅占4%。充分显示伤寒论具有药味少、药量大、效力专的组方特点。

2 《五十二病方》与《伤寒论》方剂用药数比较^[1]

	总方数	1味药	2味药	3味药	4味药	5味药	6味药	7味药	8味以上药
《五十二病方》	189	110	45	21	4	4	3	2	无
《伤寒论》	113	6	11	20	24	17	8	17	11

从上表可见《五十二病方》189方用1、2味药组方的155方,占全部医方的82%,《伤寒论》113方用1、2味药物组方的17方,占全部医方的15%。其次是3味药组方,《五十二病方》是21方,占11%,《伤寒论》20方,占17%,是极少数。《伤寒论》四味至七味药物组方66方,占全书的58%。《五十二病方》无八味以上组方。《伤寒论》八味以上组方8方,占全书的7%。以上可以明显看出,《五十二病方》所载方剂,绝大部分是用单味药。《伤寒论》用单味二味药仅占15%。绝大部分是三味以上组方。由单味发展到多味药物配伍,不仅是数量的简单增多,实属药物配伍理论的形成和治疗效果的提高,以及治疗病证的扩大,是一个质的飞跃,是方剂应用理论形成以至成熟的标志。

早期方剂的使用以单味药为主,《伤寒论》已有明显发展,从方剂用药数看,具有药味少,配伍简,实用淳朴的特点,《伤寒论》确具方剂发展的奠基作用。

3 《伤寒论》方药气味配伍的特点及规律

药物都具有一定的性和味。所谓性是指药物的寒、热、温、凉四种药性,古代也称四气。气(性)是从药物作用于机体所发生的反应概括出来的,是与所治疾病的性质相对而言。味是指药物的辛、甘、酸、苦、咸、淡等,是药物的最基本滋味。每一种药物都具有气和味,药物气味配伍是组方之本,也是张仲景制方

的核心和关键所在。^[2]

3.1 据气(性)配伍 《素问·至真要大论》曰:“寒者热之,热者寒之”;“治寒以热,治热以寒,而方土不能废绳墨而更其道也。”这是中医的治疗原则,也是张仲景制方的原则及特点。

3.1.1 治寒以热 运用温性或热性药物减轻或消除寒证的方药,即“疗寒以热药,疗热以寒药”。(《神农本草经》)如《伤寒论》中的四逆汤、干姜附子汤,用干姜、附子回阳救逆逐寒。甘草干姜汤专复胸肺之阳。半夏汤散寒逐痰涎。白通汤葱白、干姜、附子疗脾肾阳虚,阴寒内盛。当归四逆汤、当归四逆加吴茱萸生姜汤治血虚久寒。理中汤温中散寒,健脾胜湿。附子汤大温大补,治阳虚寒盛的身体痛,手足寒,骨节痛,背恶寒。麻黄细辛附子汤温经发汗,既解太阳表寒,又散少阴里寒的太少两感证。吴茱萸汤温暖中焦,降逆止呕。甘草附子汤、桂枝附子汤去风湿温经散寒。

3.1.2 治热以寒 能减轻或消除热证的方药,一般属于寒性或凉性,即所谓“治热以寒”,“热者寒之”。如《伤寒论》中大黄黄连泻心汤,清热泄痞,治心下痞属于热证。白头翁汤治脓血相杂的热痢。栀子柏皮汤清解湿热治阳黄,栀子豉汤治热扰胸膈而见的心胸烦热证。治热证多用辛凉苦寒的大黄、黄连、黄芩、秦皮、黄柏、石膏、知母、栀子等药物,方药组成很少配有温热之药,白虎汤中为顾护胃气,配有甘草、