

· 临床论著 ·

西洋参茎叶总皂苷对冠心病血糖异常患者胰岛素敏感性的影响

张颖¹ 陆曙² 刘育英³ 宋希新⁴ 陈可冀¹ 殷惠军¹

摘要 **目的** 观察西洋参茎叶总皂苷(panax quinquefolius saponin, PQS)对冠心病血糖异常患者血糖、血脂及胰岛素敏感性的影响。**方法** 选择冠心病心绞痛并血糖异常患者 84 例,即:空腹血糖损害(IFG)或糖耐量异常(IGT)或 2 型糖尿病(T2DM),随机分为 PQS 组(43 例)和常规西药治疗组(简称常规组,41 例)。PQS 组在西药常规治疗的同时加口服 PQS,连续用药治疗 4 周,用药前后检测患者空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。计算胰岛素敏感指数(ISI)、稳态模型的胰岛素抵抗指数(Homa-IR)和 β 细胞功能(Homa- β)。**结果** 两组治疗后 FPG 均较治疗前显著下降($P < 0.01$),PQS 组 FPG 下降(25.80 ± 12.72)%,降低程度较常规组[(20.89 ± 12.17)%]稍高,但无统计学意义。组内比较,两组治疗前后 FINS、ISI、Homa-IR 差异无统计学意义。治疗组治疗后 Homa- β 值为 4.19 ± 0.79,较治疗前(3.48 ± 0.76)有显著增加($P < 0.01$),并显著高于常规组治疗后(3.82 ± 0.77)的水平,差异有统计学意义($P < 0.05$);而常规组治疗前后 Homa- β 值无显著变化,且治疗前两组 Homa- β 水平比较差异无统计学意义。PQS 组治疗后 TC、LDL-C 水平均较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),且治疗后 TC 水平为(1.17 ± 0.54)mmol/L,显著低于常规组(1.42 ± 0.49)mmol/L,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 在常规西药治疗的基础上加用 PQS,有进一步降低冠心病血糖异常患者血糖的作用趋势,显著降低冠心病血糖异常患者血 TC、LDL-C 水平,并可能改善冠心病血糖异常患者 β 细胞功能。但两组患者的胰岛素敏感性均无明显变化。

关键词 西洋参茎叶总皂苷;冠心病;胰岛素抵抗

Effect of Panax Quinquefolius Saponin on Insulin Sensitivity in Patients of Coronary Heart Disease with Blood Glucose Abnormality ZHANG Ying, LU Shu, LIU Yu-ying, et al *Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)*

Abstract **Objective** To investigate the effect of panax quinquefolius saponin(PQS) on blood glucose, blood lipid and insulin sensitivity in patients of coronary heart disease (CHD) with blood glucose abnormality (BGA). **Methods** Eighty-four patients of CHD with BGA, namely CHD patients with impaired fasting glucose (IFG), or impaired glucose tolerance (IGT), or type 2 diabetes mellitus (T2DM), were randomly assigned to the PQS group (43 cases) and the control group (41 cases), all were treated with routine Western medicine, but to patients in the PQS group PQS was given orally for 4 successive weeks in addition. Levels of fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were detected both before and after treatment, and insulin sensitive index (ISI) as well as the insulin resistance index and function of β cells of homeostasis model (Homa-IR and Homa- β) were calculated accordingly. **Results** After treatment, FPG decreased predominantly in both groups ($P < 0.01$), and the decrement in the PQS group showed a greater trend (25.80 ±

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(No. 7063090)

作者单位:1. 中国中医科学院西苑医院心血管病研究室(北京 100091);2. 南京中医药大学附属无锡市中医院心内科;3. 湖北省宜昌市中医院心内科;4. 吉林省集安市中医医院

通讯作者:殷惠军, Tel: 010-62874093, E-mail: huijunyin@yahoo.com.cn

12.72%) vs (20.89 ± 12.17)%, but with no statistical significance; no obvious change in levels of FINS, ISI and Homa-IR was found in two groups ($P > 0.05$). Homa- β value, which showed insignificantly difference before treatment, increased markedly in the PQS group after treatment from 3.48 ± 0.76 to 4.19 ± 0.79 ($P < 0.01$), which was higher obviously than the unchanged value of Homa- β in the control group (3.82 ± 0.77 , $P < 0.05$). There was also decreasing of TC and LDL-C levels after treatment in the PQS group ($P < 0.05$), and the TC level in the PQS group (1.17 ± 0.54) mmol/L was significantly lower than that in the control group [(1.42 ± 0.49) mmol/L, $P < 0.05$] after treatment. **Conclusion** Compared with using it alone, routine Western medicine treatment, by combining with PQS showed superiority in lowering FPG, could significantly decrease the levels of TC and LDL-C, and might improve the β -cell function in patients of CHD with BGA. It showed no effect on insulin sensitivity of patients, in spite of in combining or not with PQS.

Key words panax quinquefolius saponin; coronary heart disease; insulin resistance

胰岛素抵抗是联系多种代谢相关疾病(如冠心病、糖尿病、高血压、血脂异常、肥胖等)的共同病理生理基础,因此,寻求一种既能降糖又可调脂的药物对于冠心病合并血糖异常的防治极具意义。

前期研究证实:西洋参茎叶总皂苷(panax quinquefolius saponin, PQS)具有调脂降糖、改善心肌缺血、促血管新生、抑制炎症因子释放、降低心肌耗氧量、改善心室重构、抑制血小板聚集、抗凝等作用^[1-4]。实验研究亦表明 PQS 可通过促进脂肪细胞胰岛素受体 β 亚单位、胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrates 1, IRS-1)酪氨酸磷酸化及蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)第 473 位丝氨酸磷酸化,促进胰岛素信号传导,从而促进脂肪细胞摄取利用葡萄糖,改善胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)。那么临床上它是否能够增加冠心病血糖异常患者对胰岛素的敏感性、改善糖脂代谢,从而发挥对冠心病的治疗作用呢?本研究将对这一疗效进行验证。

临床资料

1 诊断标准 冠心病心绞痛标准符合 WHO 冠心病心绞痛(包括稳定性心绞痛和不稳定性心绞痛)诊断标准^[5,6]。中医证候诊断标准参考中国中西医结合学会心血管专业委员会制订的冠心病中医辨证标准^[7]。

2 纳入标准 (1)符合冠心病心绞痛标准及中医证候诊断标准;(2)同时为血糖异常患者,即满足下列任何一项诊断:①2 型糖尿病:空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L;或糖耐量试验(OGTT)中服 75 g 葡萄糖后 2 h 血糖(2hPG) ≥ 11.1 mmol/L;或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;症状不典型者,临床诊断必须经另一天的重复试验所证实;②空腹血糖损害: 6.1 mmol/L \leq FPG < 7.0 mmol/L,糖耐量实验中 2hPG < 7.8 mmol/L;

③糖耐量损害:FPG < 7.0 mmol/L,及糖耐量实验中 2hPG ≥ 7.8 mmol/L。以上均为静脉血浆测值;(3)年龄 18~70 岁。

3 排除标准 (1)经检查证实为冠心病急性心肌梗死及其他心脏疾病、重度神经官能症、更年期综合征、甲状腺机能亢进、颈椎病、胆源性心脏病、胃及食管返流等所致胸痛者;(2)重度心(Ⅲ度)、肺功能不全;(3)重度心律失常;(4)合并肝、肾、造血系统等严重原发性疾病者;(5)精神病患者;(6)妊娠或哺乳期妇女及过敏体质者;(7)因其他较重但又必须治疗的疾病(如血液病、恶性肿瘤等)而影响本试验的患者;(8)使用噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂,或用胰岛素控制血糖者;(9)不能按规定服药,影响疗效判断或安全性判断者。

4 一般资料 84 例为 2005 年 5 月—2006 年 4 月在中国中医科学院西苑医院心内科、湖北省宜昌市中医院心内科、南京中医药大学附属无锡市中医院心内科冠心病心绞痛并血糖异常患者。按计算机随机数字表法分为两组,西洋参茎叶总皂苷治疗组(简称 PQS 组)43 例,男 26 例,女 17 例;平均年龄(62.9 ± 12.0)岁;冠心病病程(5.0 ± 3.3)年;血糖异常病程(6.0 ± 3.9)年;其中劳力性心绞痛(31 例)分度^[8]:轻、中、重度各 7、13、11 例;非劳力性心绞痛(12 例)分度^[7]:轻、中、重度各 1、7、4 例;不稳定性心绞痛(31 例)临床危险度分层^[6]:低危、中危、高危各 4、11、16 例;合并 2 型糖尿病患者 34 例,空腹血糖损害者 7 例,糖耐量损害者 2 例。对照组(简称常规组)41 例,男 25 例,女 16 例;平均年龄(63.4 ± 10.5)岁;冠心病病程(5.0 ± 2.8)年;血糖异常病程(5.0 ± 2.9)年;其中劳力性心绞痛(26 例)分度:轻、中、重度各 7、8、11 例;非劳力性心绞痛(15 例)分度:轻、中、重度各 2、9、4 例;不稳定性心绞痛(31 例)分度:低危、中危、高危各 3、14、14 例;合并 2 型糖尿病患者 26 例,空腹血糖损害者 11

例,糖耐量损害者 4 例。两组在性别、年龄、病程、病情轻重、病情分类及合并症方面差异无统计学意义,具有可比性。

方 法

1 治疗方法 两组患者均接受常规西药治疗,可根据病情选用降血压、降糖等药物,包括阿司匹林(阿司匹林肠溶片,每粒 0.1 g,拜耳医药保健有限公司生产)0.1 g,每日 1 次;消心痛(硝酸异山梨酯片,每粒 5 mg,北京双桥制药公司生产)10 mg,每日 3 次,和(或)合心爽(盐酸地尔硫片,每粒 30 mg,天津田边制药有限公司生产)15 mg,每日 2 次;蒙诺(福辛普利钠片,每粒 10 mg,中美上海施贵宝制药有限公司生产)5~10 mg 和(或)安搏维(厄贝沙坦片,每粒 0.15 g,赛诺菲安万特民生制药有限公司生产)0.15 g,每日 1 次;拜新同(硝苯地平控释片,每粒 30 mg,拜耳医药保健有限公司生产)30 mg,每日 1 次;盐酸二甲双胍肠溶片(盐酸二甲双胍,每粒 0.25 g,北京利龄恒泰药业有限公司生产)0.5 g,每日 3 次,和(或)拜糖平(阿卡波糖片,每粒 50 mg,拜耳医药保健有限公司生产)50~100 mg,每日 3 次,和(或)迪沙片(格列吡嗪片,2.5 mg,迪沙药业集团有限公司生产),每日 5~15 mg。PQS 组在常规西药治疗的同时加口服心悦胶囊(西洋参茎叶总皂苷,每粒 0.3 g,含西洋参茎叶总皂苷以人参皂苷-Re 计为 50 mg,吉林省集安益盛药业股份有限公司生产,批号 050506)0.6 g,3 次/日,用药 4 周;常规组仅给予常规西药治疗,疗程 4 周。

2 观察指标和方法

2.1 FPG、空腹胰岛素(FINS) 全部研究对象分别于治疗前及治疗结束后清晨无菌抽取空腹静脉血检测 FPG、FINS。FPG 用己糖激酶法检测,试剂盒为中生北控生物股份有限公司生产的葡萄糖试剂盒,正常参考值范围 3.89~6.11 mmol/L。FINS 检测应用德国产 ROCHE ELECSYS 1010 全自动电化学发光免疫分析仪测定,试剂盒为罗氏公司生产,正常参考值范围 4.03~23.46 mIU/L。

2.2 胰岛素敏感指数(ISI)、稳态模型的胰岛素抵抗指数(Homa-IR)、稳态模型的β细胞功能(Homa-β)。

$ISI = 1/(FPG \times FINS)$; $Homa-IR = (FPG \times FINS)/22.5$; $Homa-\beta = 20 \times FINS/(FPG - 3.5)$

2.3 血脂检测 全部研究对象分别于治疗前及治疗结束后清晨无菌抽取空腹静脉血检测血脂:总胆固醇(TC)、甘油三脂(TG)、低密度脂蛋白胆固醇

(LDL-C)均用酶法测定,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)用直接法测定,试剂盒均由日本第一化学药品株式会社提供。

3 统计学方法 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 软件包进行统计学处理。对各组数据进行正态性检验和方差齐性检验,其中 FINS、Homa-IR、Homa-β、TC、TG、LDL-C 均为非正态分布,进行自然对数转换后进入统计。两组间比较采用独立样本 *t* 检验;多组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。

结 果

1 两组治疗前后 FPG 及 FINS 比较(表 1) 两组治疗后 FPG 均较治疗前显著下降($P < 0.01$);虽 PQS 组 FPG 降低程度为(25.80 ± 12.72)%,较常规组[(20.89 ± 12.17)%]稍高,但无统计学意义($P = 0.065$);两组治疗前后 FINS 水平均无明显变化($P > 0.05$)。

表 1 两组治疗前后 FPG 及 FINS 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FPG(mmol/L)	ΔFPG(%)	FINS(mIU/L)
PQS	43	治疗前	8.01 ± 1.92	25.80 ± 12.72	1.99 ± 0.72(9.40 ± 6.94)
		治疗后	5.83 ± 1.27**		2.02 ± 0.65(9.15 ± 5.74)
常规	41	治疗前	7.65 ± 1.91	20.89 ± 12.17	1.82 ± 0.74(8.46 ± 8.26)
		治疗后	6.27 ± 1.46**		1.80 ± 0.68(7.84 ± 6.68)

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与常规组治疗后比较,Δ $P < 0.05$;表内数值为取对数后的值,括号内的数值为原始数值;下表同

2 两组治疗前后 ISI、Homa-IR 及 Homa-β 比较(表 2) 两组治疗后 ISI 水平虽均较治疗前有所增高、Homa-IR 有轻度降低,但均无统计学意义($P > 0.05$)。且两组组间 ISI、Homa-IR 差异均无统计学意义。PQS 组治疗后 Homa-β 值较治疗前有显著增加($P < 0.01$),并显著高于常规组治疗后的水平($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后 ISI、Homa-IR 及 Homa-β 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ISI	Homa-IR	Homa-β
PQS	43	治疗前	0.0223 ± 0.0139	1.03 ± 0.49 (3.14 ± 1.56)	3.48 ± 0.76 (41.80 ± 27.69)
		治疗后	0.0286 ± 0.0173	0.86 ± 0.39 (2.52 ± 0.85)	4.19 ± 0.79 ** Δ (88.41 ± 75.19)
常规	41	治疗前	0.0287 ± 0.0179	1.05 ± 0.57 (3.31 ± 1.77)	3.48 ± 0.81 (45.73 ± 41.73)
		治疗后	0.0337 ± 0.0209	1.02 ± 0.41 (3.02 ± 1.32)	3.82 ± 0.77 (60.31 ± 45.14)

3 两组治疗前后血脂指标比较(表 3) PQS 组治疗后 TC、LDL-C 水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且治疗后 TC 水平显著低于常规组($P < 0.05$);PQS 组治疗前后 TG 和 HDL-C 差异均无统计学意义($P > 0.05$);常规组治疗前后 TC、LDL-C、TG 和 HDL-C 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组比

较, 治疗前后 TG、LDL-C、HDL-C 差异均无统计学意义。

表 3 两组治疗前后血脂指标比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
PQS	43	治疗前	1.42 ± 0.46 (4.47 ± 1.60)	0.57 ± 0.22 (1.81 ± 0.39)	1.07 ± 0.30 (3.07 ± 1.17)	1.20 ± 0.60
		治疗后	1.17 ± 0.54* △ (3.63 ± 1.44)	0.47 ± 0.08 (1.61 ± 0.14)	0.93 ± 0.28* (2.63 ± 0.66)	1.19 ± 0.38
常规	41	治疗前	1.41 ± 0.44 (4.42 ± 1.31)	0.54 ± 0.25 (1.78 ± 0.53)	1.10 ± 0.35 (3.20 ± 1.22)	1.38 ± 0.55
		治疗后	1.42 ± 0.49 (4.51 ± 1.51)	0.58 ± 0.24 (1.85 ± 0.51)	1.05 ± 0.40 (3.08 ± 1.29)	1.35 ± 0.59

讨 论

西洋参味厚气薄, 苦微甘寒。气薄轻浮入肺, 性甘入脾, 味厚入肾。具有益气养阴、生津除烦之效, 常用于气阴两虚证的治疗。PQS 是研究组从国产西洋参茎叶中提取的活性成分, 其茎叶部总皂苷、氨基酸、无机元素含量明显高于根部。通过理化常数、衍生物制备、紫外、红外、核磁、质谱等光谱测定, 确定了 8 种单体皂苷的化学结构, 即人参皂苷-Rb₂、-Rb₃、-Rd、-Re、-Rg₁、-F₂、拟人参皂苷-F₁₁ 和 RT₅。本研究提示: 在西药常规治疗的基础上加用 PQS 有可能改善冠心病血糖异常患者 β 细胞功能, 但此结论尚需大样本观察以进一步验证。此外在常规西药治疗的基础上加用 PQS, 可显著降低冠心病血糖异常患者血 TC、LDL-C 水平, 效果优于单纯西药治疗组。我们推测以上结果可能与西洋参“益气健脾、脾气健则痰湿去、气旺则血脉通和”的功效有关。

目前确定 IR 的金标准是正常血糖胰岛素钳夹技术, 但该实验技术复杂、费用昂贵, 不适用于大规模的临床研究, 为此, 国内外学者提出以简易的参数来估算机体 IR 状态, 其中应用最为普遍的是 Homa-IR, 国外研究表明, Homa-IR 与应用正常血糖胰岛素钳夹技术测定的胰岛素敏感指数的相关性达 0.79, 国内学者的研究也证实 Homa-IR 与金标准测定的胰岛素敏感符合率达 83%。ISI 采用李光伟等引进的方法, 为空腹血糖与空腹胰岛素乘积的倒数(1/FPG × FINS), 此指标与钳夹技术亦显著相关。故本研究采用后两种方法。然而我们的研究发现: 在增加胰岛素敏感性、改善 IR 方面, 无论是常规西药治疗还是加用 PQS 均未得到阳性结果。考虑可能与以下因素有关: (1) 样本量不够大; (2) 不同中医证型患者 IR 程度不同, 且多种证型常相互掺杂, 彼此可能存在相互影响; 在冠心病血糖异常患者中, IFG、IGT 及 T2DM 三类患者 IR 的程度也不尽相同, 以上因素均易致 ISI、Homa-IR、Homa-β

数值离散度偏大或呈非正态分布, 最终影响统计结果。推测若增加样本量, 针对某一中医证型、并限定观察对象 IR 程度, 将会使观察结果更为均匀、便于统计; (3) 用药时间偏短。IR 的形成是一个缓慢而长期的过程, 国内外大量临床研究表明, 许多冠心病在发病前就已存在相当长时间的 IR, 本研究仅观察用药治疗 1 个月疗效, 推测若延长用药时间, 观察其远期疗效, 则有可能得到阳性结果; (4) 干扰因素太多, 观察对象大多合并高血压、糖尿病, 而许多降压药、降糖药均能间接影响机体对胰岛素的敏感性, 研究中我们只能适当限定用药种类及用药剂量, 选用不影响胰岛素敏感性或影响较小的药物, 并限定用药剂量范围, 排除使用具有明确胰岛素增敏作用的噻唑烷二酮类制剂和使用胰岛素患者。

总之, IR 是联系多种代谢相关疾病(如冠心病、糖尿病、高血压、血脂异常、肥胖等)的共同病理生理基础。故而在上述疾病的治疗中, 仅仅象以往那样单一防治是不够的, 应该摒弃头痛医头、脚痛医脚的医学模式, 从多方面入手, 如减肥、控制饮食、降低血糖、纠正脂代谢紊乱和高胰岛素血症等, 抓住其共同的危险因素——改善胰岛素抵抗, 一病多防, 才能达到事半功倍的效果, 降低疾病的发生率和病死率。

参 考 文 献

- 1 殷惠军, 张颖, 蒋跃斌, 等. 西洋参叶总皂苷对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡及凋亡相关基因表达的影响. 中国中西医结合杂志 2005; 25(3): 232—235.
- 2 丁涛, 徐惠波, 孙晓波, 等. 西洋参茎叶总皂苷对心肌缺血的保护作用. 中药药理与临床 2002; 18(4): 4—6.
- 3 睢大员, 于晓风, 曲绍春, 等. 西洋参叶 20s-原人参二醇组皂苷对犬急性心肌梗死的保护作用. 中国中医药杂志 2001; 26(6): 416—419.
- 4 李浩, 崔玲, 周文泉, 等. 舒心素胶囊治疗冠心病心绞痛临床观察. 中国中西医结合杂志 1999; 19(11): 656—659.
- 5 国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组报告. 缺血性心脏病的命名及诊断标准. 中华内科杂志 1981; 20(4): 254.
- 6 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议. 中华心血管病杂志 2000; 28(6): 409—412.
- 7 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 57—61.
- 8 高润霖, 吴宁, 胡大一, 等. 心血管病治疗指南和建议. 北京: 人民军医出版社, 2005: 2.

(收稿: 2007-05-30 修回: 2007-09-20)

响

作者: 张颖, 陆曙, 刘育英, 宋希新, 陈可冀, 殷惠军

作者单位: 张颖, 陈可冀, 殷惠军(中国中医科学院西苑医院心血管病研究室, 北京, 100091), 陆曙(南京中医药大学附属无锡市中医院心内科), 刘育英(湖北省宜昌市中医医院心内科), 宋希新(吉林省集安市中医院)

刊名: 中国中西医结合杂志 **ISTIC PKU**

英文刊名: CHINESE JOURNAL OF INTEGRATED TRADITIONAL AND WESTERN MEDICINE

年, 卷(期): 2007, 27(12)

引用次数: 1次

参考文献(8条)

1. 殷惠军, 张颖, 蒋跃斌, 罗兰, 刘颖, 史大卓, 陈可冀. 西洋参叶总皂苷对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡及凋亡相关基因表达的影响[期刊论文]-中国中西医结合杂志 2005(3)
2. 丁涛, 徐惠波, 孙晓波, 温富春, 周继胡, 孙利雯, 魏菲, 叶豆丹. 西洋参茎叶总皂苷对心肌缺血的保护作用[期刊论文]-中药药理与临床 2002(4)
3. 睢大员, 于晓凤, 曲绍春. 西洋参叶20s-原人参二醇组皂苷对犬急性心肌梗死的保护作用 2001(6)
4. 李浩, 崔玲, 周文泉. 舒心素胶囊治疗冠心病心绞痛临床观察[期刊论文]-中国中西医结合杂志 1999(11)
5. 国际心脏病学会和协会, 世界卫生组织临床命名标准化联合专题组. 缺血性心脏病的命名及诊断标准 1981(4)
6. 中华医学会心血管病学分会, 《中华心血管病杂志》编辑委员会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议 2000(6)
7. 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) 2002
8. 高润霖, 吴宁, 胡大一. 心血管病治疗指南和建议 2005

相似文献(1条)

1. 学位论文 张颖. 西洋参茎叶总皂苷对冠心病胰岛素敏感性影响及其作用机制研究 2006

研究背景: IR是联系冠心病、糖尿病、高血压、血脂异常等多种代谢相关疾病的共同病理生理基础, 大量研究表明, IR可通过继发高胰岛素血症、脂质代谢异常、高血压、血管内皮细胞功能紊乱、SMC增生、血小板活化、凝血/纤溶系统异常等途径, 参与CHD的发病, 是CHD的重要危险因素之一。重视胰岛素抵抗的处理, 增加机体胰岛素敏感性有助于改善代谢异常并减轻血管病变。冠心病的防治思想不仅在于改善血管壁的病变, 增强斑块的稳定性, 还应注意早期干预, 改善胰岛素抵抗。西洋参茎叶总皂苷(Panaxquinquefoliussaponin, PQS)是从国产西洋参茎叶中提取的活性成分, 其茎叶总皂苷、氨基酸、无机元素含量明显高于根部。1999年卫生组织全国十家三甲医院进行西洋参茎叶皂苷制剂治疗冠心病和糖尿病的多中心双盲对照的临床观察, 证明PQS确实同时具有调整脂质代谢、降低血糖和改善心肌缺血的作用, 这在现代西医学的治疗药物中尚不多见。那么, 该药调脂降糖机制是什么?是否存在共同机制?其作用是否是通过增加胰岛素敏感性、改善胰岛素抵抗而实现的?为此, 本课题实验研究将从糖-脂代谢的密切联系出发, 以胰岛素抵抗为中心, 以脂肪细胞为模型来研究PQS调控的糖脂代谢, 从脂肪细胞分化、脂肪分解以及对葡萄糖消耗和胰岛素信号转导等不同环节寻找西洋参茎叶总皂苷调脂降糖的作用靶点和作用途径, 将该药防治冠心病、糖尿病等代谢相关疾病提供可参考的实验依据。临床研究将对其是否能够增加冠心病血糖异常患者对胰岛素的敏感性、改善其IR状态和糖脂代谢, 从而发挥对冠心病的治疗作用进行验证; 并初步探讨冠心病血糖异常患者胰岛素敏感性变化与中医证型的关系。

实验研究[实验一]目的: 观察西洋参茎叶总皂苷(PQS)对3T3-L1前脂肪细胞诱导分化过程中过氧化物酶体增殖体激活受体- γ (PPAR- γ) 基因表达的影响。方法: 培养3T3-L1前脂肪细胞, 用含胰岛素、异丁基-甲基-黄嘌呤(IMX)和地塞米松的培养液诱导分化, 采用相差显微镜观察活细胞形态, 用油红O染色法进行细胞鉴定、检测脂肪细胞分化过程中脂肪的堆积, 采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法检测培养细胞中PPAR- γ mRNA的表达。结果未诱导组在0、5、7、9天均未检测到PPAR- γ mRNA, 诱导组及各药物处理组则在5、7、9天均可见PPAR- γ mRNA, 且与单纯诱导组相比, 二甲双胍及PQS三个剂量均有促进PPAR- γ 基因转录的趋势, 但统计分析未达明显差异($P>0.05$)。诱导组和各药物处理组第9天PPAR- γ mRNA量比第5、7天低。

[实验二]目的: 观察西洋参茎叶总皂苷(PQS)对脂肪细胞胰岛素抵抗状态下葡萄糖转运、葡萄糖转运子-4 (GLUT-4) 转位和c-cbl1结合蛋白(CAP)基因表达的影响。方法: 将3T3-L1前脂肪细胞诱导分化为成熟脂肪细胞, 用游离脂肪酸(FFA)制备胰岛素抵抗(IR)模型, 用荧光仪测定3H标记的葡萄糖的摄取率, 用免疫荧光法检测GLUT-4转位, 用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法检测培养细胞中CAPmRNA的表达。结果模型组胰岛素刺激下的葡萄糖转运率为 2.143 ± 0.472 , 显著低于正常对照组 4.993 ± 0.917 ($P<0.01$), 二甲双胍组、PQS大/中剂量组葡萄糖转运率分别为 4.180 ± 0.717 、 3.942 ± 0.492 、 3.160 ± 0.450 , 与模型组相比差异显著($P<0.01$) ($P<0.01$) ($P<0.05$), PQS小剂量组作用不明显。模型组在胰岛素刺激前后, GLUT-4在细胞内的分布无明显变化; 而正常对照组在胰岛素刺激前, GLUT-4大部分位于胞浆, 胰岛素刺激30min后, 胞浆内的分布较刺激前明显减少, 胞膜上分布相对增加。二甲双胍组和PQS三个剂量组的结果与正常组相近。与正常组相比, 模型组CAPmRNA水平明显下降($P<0.05$), 经二甲双胍或PQS大、中剂量处理后, CAPmRNA水平明显上升, 与模型组相比差异显著($P<0.01$), PQS小剂量未见明显效果。结论PQS能够促进脂肪细胞CAP基因转录、GLUT-4转位和葡萄糖转运, 这可能与改善脂肪细胞IR的作用有关, 但PQS“促进GLUT-4转位和葡萄糖转运”这一作用是药物的直接效应还是通过影响FFA而发挥的间接效应还有待进一步的研究证实。

[实验三]目的: 观察西洋参茎叶总皂苷(PQS)对脂肪细胞胰岛素抵抗状态下胰岛素信号转导及糖脂代谢的影响。方法将3T3-L1前脂肪细胞诱导分化为成熟脂肪细胞, 用游离脂肪酸(FFA)诱导制备胰岛素抵抗(IR)模型, 再加入相应药物作用, 最后用western-blot法检测胰岛素刺激后信号蛋白磷酸化水平, 用葡萄糖氧化酶法检测药物作用后脂肪细胞培养液中葡萄糖消耗量, 用比色法检测药物对肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的脂解作用的影响。结果模型组胰岛素受体 β 亚单位酪氨酸磷酸化水平、IRS-1酪氨酸磷酸化水平、PKB的Ser473磷酸化水平均较正常对照组减低; PQS小剂量组与模型组相比, 信号蛋白磷酸化水平无明显差异; 但与模型组相比, PQS中、大剂量和二二甲双胍组信号蛋白磷酸化水平均有不同程度地增高。模型组葡萄糖消耗量为 5.250 ± 2.671 , 显著低于正常对照组 14.133 ± 1.305 ($P<0.01$), 二甲双胍组、PQS大/中/小剂量组葡萄糖消耗量分别为 11.807 ± 1.358 、 10.784 ± 2.373 、 10.217 ± 1.237 、 9.984 ± 2.006 , 与模型组相比均差异显著($P<0.01$), 且随着PQS用剂量的增加, 葡萄糖消耗量也逐渐增加。TNF- α 组培养液中FFA浓度(2.479 ± 0.597)显著高于对照组(1.320 ± 0.538) ($P<0.01$), 予二甲双胍和西洋参茎叶总皂苷大/中/小三个剂量处理后, 培养液中FFA浓度均显著低于TNF- α 组($P<0.01$), 分别为 1.210 ± 0.566 、 1.105 ± 0.631 、 1.108 ± 0.260 、 1.201 ± 0.593 , 但各药物治疗组间相比FFA无显著差异

，且随着PQS用药剂量的加大，其抗脂解作用有逐渐增强的趋势。结论FFA诱导脂肪细胞发生胰岛素抵抗，此时，胰岛素刺激下的胰岛素受体 β 亚单位酪氨酸磷酸化水平、信号蛋白IRS-1酪氨酸磷酸化水平和PKB的Ser473磷酸化水平降低，信号转导通路受阻，脂肪细胞摄取利用葡萄糖障碍，葡萄糖消耗量减少，PQS中、大剂量和二甲基胍均可不同程度地升高信号蛋白磷酸化水平，促进脂肪细胞利用葡萄糖，但PQS所致的胰岛素受体后改变是药物的直接效应还是通过影响FFA而发挥的间接效应?还有进一步的实验研究来证实。

临床研究：目的：观察PQS对冠心病糖异常患者血糖、血脂及胰岛素敏感性的影响，初步探讨冠心病糖异常患者胰岛素敏感性变化与中医证型的关系。方法：选择冠心病心绞痛并血糖异常(IFG/IGT/T2DM)患者84例，随机分为PQS组(43例)和常规西药治疗组(41例)。PQS组在西药常规治疗的同时加口服PQS，连续用药治疗4周，用药前后检测患者FPG、FINS、TC、TG、HDL、LDL，胰岛素敏感指数(ISI)=1/(FPG·FINS)；稳态模型(Homamod1)的胰岛素抵抗指数(Homa-IR)和 β 细胞功能(Homa- β)分别为：Homa-IR=(FPG×FINS)/22.5，Homa- β =20×FINS/(FPG-3.5)。结果：两组病例在心绞痛疗效、心电图疗效及中医证候疗效比较，无显著差异。两组治疗后FPG均较治疗前显著下降($P<0.01$)，且PQS组FPG降低程度(25.80±12.72%)较常规西药治疗组(20.89±12.17%)稍高，但统计分析未达显著差异($P>0.05$)。提示：在西药常规治疗的基础上加用PQS，有进一步降低冠心病糖异常患者血糖的作用趋势。两组治疗后ISI水平虽均较治疗前有所增高、Homa-IR有轻度降低，但统计分析均未达明显差异($P>0.05$)；组间ISI、Homa-IR无差异。治疗组治疗后Homa- β 值(4.19±0.79)较治疗前(3.48±0.76)有显著增加($P<0.01$)，并显著高于常规西药治疗组治疗后的水平(3.82±0.77)($P<0.05$)；而常规西药治疗组治疗前后Homa- β 值无显著变化，且治疗前两组组间比较Homa- β 水平无显著差异。PQS组治疗后TC、LDL水平均较治疗前显著降低($P<0.05$)，且治疗后TC水平(1.17±0.54)显著低于常规西药治疗组(1.42±0.49)($P<0.05$)；PQS组治疗前后TG和HDL水平无明显变化($P>0.05$)；常规西药治疗组治疗前后TC、LDL、TG和HDL水平均无显著差异($P>0.05$)。两组间相比，治疗前后TG、LDL、HDL水平均无显著差异；提示：在常规西药治疗的基础上加用PQS，可显著降低冠心病糖异常患者血TC、LDL水平，效果优于单纯西药治疗组。中医证型分析表明：冠心病糖异常患者标实证中，ISI由气滞血瘀→寒凝血瘀→痰浊血瘀依次下降，痰浊血瘀组ISI最低，与气滞血瘀组相比差异显著($P<0.05$)；Homa-IR由气滞血瘀→寒凝血瘀→痰浊血瘀渐次升高，其中痰浊血瘀组Homa-IR最高，与气滞血瘀组相比差异显著($P<0.05$)；本虚证中，ISI由气虚→阴虚→气阴两虚、阳虚有逐渐下降的趋势，但统计分析各组间未达显著差异($P>0.05$)；本虚证内各组间Homa-IR、Homa- β 亦无显著差异($P>0.05$)。

引证文献(1条)

1. 张蓉. 张华敏. 鞠萍. 李建波. 抗糖平对2型糖尿病胰岛素抵抗相关指标的影响[期刊论文]-光明中医 2008(09)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zxyjh200712002.aspx

下载时间：2010年3月29日