

· 综 述 ·

# 丹蛭降糖胶囊治疗 2 型糖尿病实验研究进展

方朝晖<sup>1,2</sup>, 陈 志<sup>3</sup>

(1. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031; 2. 安徽省中医药科学院中医药糖尿病防治研究所, 安徽 合肥 230031; 3. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012)

**[摘要]**丹蛭降糖胶囊治疗 2 型糖尿病及其并发症方面疗效确切。实验研究表明,丹蛭降糖胶囊主要通过调节血糖、调节血脂代谢、改善胰岛功能、改善胰岛素抵抗、抑制炎症反应、降低氧化应激及治疗糖尿病并发症,从而发挥其疗效。

**[关键词]**丹蛭降糖胶囊;糖尿病;研究进展

**[中图分类号]**R587.1 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.02.022

糖尿病属于中医学“消渴”范畴,病机为本虚标实,气虚阴亏为本,血瘀痰湿为标,治疗应针对病机,扶正祛邪。复方“丹蛭降糖胶囊”以太子参、生地黄、菟丝子补益气阴,牡丹皮、水蛭行气通瘀,泽泻清热化痰,攻补兼施,标本同治,疗效显著。现就丹蛭降糖胶囊实验研究进展作一综述。

## 1 调节血糖

徐先祥等<sup>[1]</sup>研究发现,丹蛭降糖胶囊能降低糖尿病大鼠空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)且与剂量有明显关系。丹蛭降糖胶囊可与运动发挥协同降糖作用,尤其能改善 FPG<sup>[2]</sup>。丹蛭降糖胶囊联用吡格列酮在改善糖尿病大鼠肾脏病变的同时能够降低血糖,且降糖作用优于单用吡格列酮<sup>[3]</sup>。程丽华等<sup>[4]</sup>研究发现,丹蛭降糖胶囊可明显降低糖尿病大鼠血糖及糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)。

## 2 调节血脂代谢

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)前期,一般会出现胰岛素抵抗,而相关研究发现,肥胖、血脂升高与胰岛素抵抗有密切关系。国外学者研究发现,2 型糖尿病发病过程中,血清脂联素浓度的降低与胰岛素敏感性下降相平行,与胰岛素抵抗程度呈负相关<sup>[5-6]</sup>。陈燕等<sup>[7]</sup>发现丹蛭降糖胶囊能提高骨骼肌中高分子量脂联素蛋白水平,且具有剂量依赖作用。丹蛭降糖胶囊能够明显降低糖尿病大鼠的体质量、总胆固醇(total cholestrol, TC)、三酰

甘油(triglyceride, TG)<sup>[8]</sup>。丹蛭降糖胶囊能通过改善脂肪细胞的分化功能,提高脂肪组织对胰岛素的敏感性,提高对血清中脂质的利用率,从而降低糖尿病的脂毒性<sup>[9]</sup>。丹蛭降糖胶囊具有益气养阴活血的作用,能够调控血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,从而降低血糖及 TG 水平<sup>[10]</sup>。

## 3 改善胰岛功能

郑书国等<sup>[11]</sup>将大鼠胰岛素瘤细胞(insulinoma cells, INS-1)与丹蛭降糖胶囊含药血清和对照血清预孵 24 h 后暴露于波动高糖 72 h,发现丹蛭降糖胶囊含药血清可明显减轻波动高糖诱导的 INS-1 细胞损伤、凋亡和胰岛素分泌功能障碍,上调胰十二指肠同源盒基因-1 蛋白表达水平,并能显著提高细胞内超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性和总抗氧化能力,降低细胞内活性氧水平,从而改善胰岛素细胞的分泌功能。吴元洁等<sup>[2]</sup>研究 T2DM 模型雄性大鼠,发现运动及丹蛭降糖胶囊可发挥协同作用,能明显改善糖脂代谢,提高胰腺抗氧化水平,从而减轻胰岛  $\beta$  细胞损伤。丹蛭降糖胶囊能够提高血浆瘦素水平,从而改善 T2DM 大鼠的胰岛素抵抗<sup>[12]</sup>。丹蛭降糖胶囊可下调肥胖大鼠骨骼肌细胞脂肪酶的表达,减轻骨骼肌脂质沉积,从而改善骨骼肌胰岛素抵抗<sup>[13]</sup>。

## 4 改善胰岛素抵抗

刘伟等<sup>[14]</sup>观察丹蛭降糖胶囊对高脂饮食诱导的肥胖大鼠骨骼肌脂联素、脂联素受体结合蛋白(adaptor protein containing PH domain, PTB domain and leucine zipper motif 1, APPL1)及葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)表达的影响,发现丹蛭降糖胶囊可减轻骨骼肌脂质沉积,上调骨骼肌组织中脂联素、APPL1、GLUT4 的表

**基金项目:**国家中医药管理局中医药重点学科项目(20091221);国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX201201)

**作者简介:**方朝晖(1967-),男,博士,教授,fangzhaohui9097@163.com

达,从而改善骨骼肌胰岛素抵抗。方朝晖等<sup>[15]</sup>观察丹蛭降糖胶囊对糖尿病胰岛素抵抗模型大鼠骨骼肌 GLUT4 基因表达的影响,结果发现丹蛭降糖胶囊能有效地减轻模型大鼠体质量,能明显降低大鼠的 FPG 和胰岛素水平,改善脂代谢紊乱状况,增加胰岛素抵抗大鼠骨骼肌中 GLUT4 mRNA 的表达,从而改善外周组织胰岛素敏感性。其机制可能与增加胰岛素抵抗大鼠骨骼肌中 GLUT4 mRNA 的表达有关。丹蛭降糖胶囊可减轻骨骼肌脂质沉积,调节内质网应激相关肌醇需求激酶 1 $\alpha$ -氨基末端激酶(inositol requirement enzyme 1 $\alpha$ -c-jun N-terminal kinase, IRE1 $\alpha$ -JNK)通路中 IRE1 $\alpha$ 、磷酸化 IRE1 $\alpha$ 、JNK、磷酸化 JNK,从而改善骨骼肌胰岛素抵抗<sup>[16]</sup>。

## 5 抑制炎症反应

核转录因子  $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)参与炎症反应过程,NF- $\kappa$ B 信号通路在胰岛素抵抗过程中起着重要作用<sup>[17]</sup>,丹蛭降糖胶囊可降低 T2DM 大鼠血糖和抑制肾组织 NF- $\kappa$ B 的高表达<sup>[18]</sup>,降低 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-8(interleukin-8, IL-8)表达水平<sup>[19]</sup>。此外,其能够抑制糖尿病炎症因子趋化因子 9(chemokine C-X-C motif ligand 9, CXCL9)的高表达<sup>[20]</sup>。

## 6 降低氧化应激

高血糖和氧化应激状态亢进,使体内不能正常代谢的葡萄糖被氧化,导致胰岛素抵抗,甚至启动细胞死亡信号,最终导致或加剧糖尿病及其并发症的发生<sup>[21]</sup>,而抗坏血酸-2-硫酸是 L-抗坏血酸的硫酸化代谢产物,L-抗坏血酸是机体氧化应激过程中重要的抗氧化剂。研究发现,丹蛭降糖胶囊可降低 T2DM 大鼠的尿酸、5-羟基-6-甲氧基吡啶葡萄糖醛酸、3-吡啶甲酸葡萄糖醛酸和抗坏血酸-2-硫酸<sup>[22]</sup>,通过抗氧化从而抑制酪氨酸激酶 2/信号传导及转录激活因子 3 炎症信号通路的活化,降低肾脏局部炎症因子的表达<sup>[23]</sup>。研究发现,运动及丹蛭降糖胶囊可发挥协同作用,改善胰腺匀浆中谷胱甘肽过氧化物酶、SOD、丙二醛(malondialdehyde, MDA)表达<sup>[2]</sup>。

## 7 治疗糖尿病并发症

7.1 治疗糖尿病血管病变 鲍陶陶等<sup>[24]</sup>观察发现,丹蛭降糖胶囊通过调节 p38 丝裂原活化的蛋白激酶(p38-kDa mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)信号通路蛋白表达水平,从而达到降低血管内皮功能损伤的作用。不同强度运动联合

丹蛭降糖胶囊可使葡萄糖耐量减退大鼠一氧化氮、一氧化氮合酶、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$  水平升高,血管性假血友病因子、内皮微粒水平降低,且与运动量有关<sup>[25]</sup>。丹蛭降糖胶囊通过修复胰岛细胞和血管内皮细胞,调控糖尿病合并血管病变的大鼠血浆糖化血红蛋白、胰岛素、一氧化氮、内皮素 1、纤溶酶激活物抑制物、纤溶酶原激活物、前列腺环素和血栓素 A2<sup>[26]</sup>,修复糖尿病大鼠血管内皮<sup>[27]</sup>。

7.2 治疗糖尿病肾脏病 张帆等<sup>[28]</sup>发现,丹蛭降糖胶囊可有效逆转糖尿病大鼠早期肾脏病理损伤,减少尿微量白蛋白漏出,减轻糖尿病肾脏病早期肾损伤。李艳等<sup>[23]</sup>研究发现,丹蛭降糖胶囊能改善糖尿病大鼠肾功能,其机制可能是通过抗氧化从而抑制酪氨酸激酶 2/信号传导及转录激活因子 3 炎症信号通路的活化,而降低肾脏局部炎症因子表达。李中南等<sup>[3]</sup>发现,丹蛭降糖胶囊可明显改善糖尿病大鼠肾脏病变程度,其机制可能与下调肾组织骨桥蛋白的高表达有关。

7.3 治疗糖尿病视网膜病变 糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病常见的微血管并发症之一。临床总结发现气阴两虚夹瘀是该病的主要证型<sup>[29]</sup>。侍磊<sup>[30]</sup>研究发现,丹蛭降糖胶囊通过调控视网膜组织缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)、VEGF、血管内皮生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)的表达,改善内皮细胞功能障碍,减轻糖尿病视网膜损害。

7.4 治疗糖尿病足病 糖尿病足是糖尿病患者由于周围血管病变、周围神经病变和(或)感染等因素而导致损伤的疾病。凌含鹏等<sup>[31]</sup>采用足浴方配合丹蛭降糖胶囊治疗大鼠糖尿病足,结果发现大鼠患肢肌肉组织中胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor, IGF-1)和血清 IGF-1 表达量均有改善。

7.5 治疗糖尿病心肌病 糖尿病心肌病是糖尿病最严重并发症之一,临床表现为心脏收缩、舒张功能进行性减退并逐渐发展为心力衰竭。郑书国等<sup>[32]</sup>运用丹蛭降糖胶囊对糖尿病血糖波动模型大鼠进行治疗,发现其能够改善大鼠心肌细胞及肌纤维的排列,且能够改善大鼠心肌组织血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)、Ang II mRNA、p38 MAPK2 蛋白及超敏 C 反应蛋白水平<sup>[33]</sup>。

## 8 结语

气虚阴亏、血瘀痰浊是 T2DM 的主要病机特点,气虚阴亏为本,血瘀痰浊贯穿整个病理环

节<sup>[34]</sup>。益气养阴、活血化瘀等是中医药治疗糖尿病及其并发症的重要治则<sup>[35]</sup>，丹蛭降糖胶囊中太子参补益脾肾之气，生地黄滋养脾肾之阴，菟丝子补肾固精；牡丹皮、水蛭行气活血、化瘀通络，使肾络通畅；泽泻清热祛痰浊。全方阴阳互济，补通兼施，寒温并调，补不碍邪，攻不伤正。丹蛭降糖胶囊治疗糖尿病及其并发症具有确切的疗效<sup>[36-37]</sup>。其对血糖、血脂代谢，血管内皮功能，胰岛 $\beta$ 细胞分泌功能和胰岛素抵抗均具有调节作用。丹蛭降糖胶囊治疗 T2DM 及其并发症的机制尚未完全阐明，今后将着重从 T2DM 的易感基因方面探究丹蛭降糖胶囊的作用机制。

#### 参考文献：

[1] 徐先祥,汪宁卿,夏伦祝,等.丹蛭降糖胶囊对实验性糖尿病大鼠降糖作用[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(17):288-290.

[2] 吴元洁,方朝晖,郑书国,等.丹蛭降糖胶囊联合运动对糖尿病大鼠胰腺氧化应激及胰岛功能的影响[J].中国中西医结合杂志,2012,32(11):1531-1534.

[3] 李中南,方朝晖,张帆,等.丹蛭降糖胶囊对糖尿病大鼠肾组织骨桥蛋白的影响[J].中医杂志,2015,56(9):788-791.

[4] 程丽华,李中南,马超,等.益气养阴活血法对糖尿病大鼠肝脏 P450 的影响及其与血糖血脂的关系[J].中国临床保健杂志,2016,19(6):630-633,680.

[5] KRASNODEBSKI P, OPOLSKI G, KARNAFEL W. Plasma adiponectin levels in acute myocardial infarction and during the postinfarction recovery period in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Kardiol Pol, 2011, 69(9):924-930.

[6] OUCHI N, WALSH K. Cardiovascular and metabolic regulation by the adiponectin/C1q/tumor necrosis factor-related protein family of proteins[J]. Circulation, 2012, 125(25):3066-3068.

[7] 陈燕,陈明卫,方朝晖,等.丹蛭降糖胶囊对高脂饲养大鼠骨骼肌脂联素蛋白构成的影响[J].中国中医基础医学杂志,2015,21(11):1447-1449.

[8] 贾会玉,那莎,李莉,等.丹蛭降糖胶囊对大鼠糖尿病肾病防治作用的研究[J].中华中医药杂志,2016,31(12):5244-5247.

[9] 程丽华,李中南,马超,等.丹蛭降糖胶囊对糖尿病大鼠血清 SDF-1 $\alpha$  及 P27 的影响[J].上海中医药杂志,2017,51(6):84-87.

[10] 李中南,张培培,陈光亮,等.丹蛭降糖胶囊对糖尿病模型大鼠 VEGF 及血小板参数的影响[J].浙江中医药大学学报,2014,38(1):64-67.

[11] 郑书国,赵梦秋,吴元洁,等.丹蛭降糖胶囊对波动高糖诱导的 INS-1 细胞凋亡和胰岛素分泌的影响[J].中成药,2015,37(4):722-727.

[12] 方朝晖,王开成,郭彦.丹蛭降糖胶囊对 2 型糖尿病大鼠瘦素的影响[J].中国全科医学,2008,11(9B):1645-1648.

[13] 陈明卫,夏同佳,方朝晖,等.丹蛭降糖胶囊改善高脂饮食诱导的肥胖大鼠骨骼肌胰岛素抵抗机制的初步研究[J].中华临床医师杂志(电子版),2014,8(9):1697-1702.

[14] 刘伟,陈明卫,童俊露,等.丹蛭降糖胶囊改善肥胖大鼠骨骼肌胰岛素抵抗机制的初步研究[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(22):151-156.

[15] 方朝晖,鲍陶陶,王开成,等.丹蛭降糖胶囊对糖尿病胰岛胰岛素抵抗大鼠骨骼肌葡萄糖转运体 IV 基因表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(6):32-35.

[16] 赵晓彤,陈明卫,方朝晖,等.丹蛭降糖胶囊对肥胖大鼠骨骼肌 IRE1 $\alpha$ -JNK 信号通路的干预效应[J].中国医药导报,2014,11(36):9-12.

[17] 王水秀,马云青. NF- $\kappa$ B 在 2 型糖尿病中的发病机制[J].赤峰学院学报(自然科学版),2012,28(1):49-51.

[18] 马超,李中南,程丽华.丹蛭降糖胶囊对糖尿病大鼠血清 B2R 及 Angptl 2 的影响[J].中医临床杂志,2017,29(3):439-442.

[19] 李中南,程丽华,马超,等.丹蛭降糖胶囊对糖尿病大鼠心肌组织 TLR4、TNF- $\alpha$ 、IL-8 表达和心脏病理影响[J].世界科学技术:中医药现代化,2017,19(2):325-331.

[20] 李中南,熊园园,李莉,等.丹蛭降糖胶囊对糖尿病模型大鼠趋化因子 9 和白细胞介素-8 的影响[J].中国中医药信息杂志,2014,21(12):45-47.

[21] KANETO H, NAKATANI Y, KAWAMORI D, et al. Role of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and c-Jun N-terminal kinase in pancreatic beta-cell dysfunction and insulin resistance[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2006, 38 (5-6):782-793.

[22] 高家荣,庄星星,魏良兵,等.基于 UPLC/QTOF-MS 技术的丹蛭降糖胶囊在 2 型糖尿病大鼠体内尿液代谢组学研究[J].中草药,2015,46(14):2096-2103.

[23] 李艳,卜文婕,朱建梁,等.丹蛭降糖胶囊对糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J].中国药学杂志,2015,50(10):857-862.

[24] 鲍陶陶,杨晓春,储全根,等.益气活血方对糖尿病大鼠 p38MAPK 通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(8):148-152.

[25] 倪英群,方朝晖.不同强度运动联合中药对葡萄糖耐受减退大鼠血管内皮功能的影响[J].中国中医药信息杂志,2016,23(4):54-57.

[26] 高家荣,庄星星,魏良兵,等.丹蛭降糖胶囊治疗 2 型糖尿病血管病变的作用机制研究[J].中药药理与临床,2014,30(6):143-145.

[27] 王婷,庄星星,魏良兵,等.丹蛭降糖胶囊对 2 型糖尿病大鼠血管内皮细胞功能的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(10):3694-3697.

# 益气活血法治疗慢性心力衰竭研究进展

谢娜<sup>1</sup>,戴小华<sup>2,3</sup>

(1. 安徽中医药大学研究生院,安徽合肥 230012;2. 安徽中医药大学第一附属医院,安徽合肥 230031;3. 安徽省中医药科学院心血管病研究所,安徽合肥 230031)

**[摘要]**慢性心力衰竭是心内科常见疾病之一,多种心血管疾病终末期会进展为慢性心力衰竭。气虚血瘀是慢性心力衰竭的主要病机,并贯穿心力衰竭疾病的全过程,益气活血法治疗慢性心力衰竭临床疗效显著。

**[关键词]**慢性心力衰竭;益气活血法;气虚血瘀

**[中图分类号]**R541.6 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.02.023

中医学并无“心力衰竭”病名,多根据患者的症状,将其归纳为“喘证”“心悸”“痰饮”“水肿”等范畴。近年来,“心力衰竭”病名被多数学者们认可,并编入“十三五”规划第10版《中医内科学》<sup>[1]</sup>教材。目前对心力衰竭的病理认识基本趋于一致,认为心力衰竭的始动因素是心气虚衰,发病的中心环节是瘀血。气虚血瘀不仅是慢性心力衰竭发生发展过程中的一个阶段、一个证型,而是贯穿于心力衰竭全过程,益气活血法对心力衰竭的治疗和预后具有重要作用。

## 1 慢性心力衰竭的病因病机

中医认为,心力衰竭病因包括先天不足、外邪侵袭、劳累过度、他脏疾病累及于心等。各种病因致心之气、血、阴、阳失调,脏腑功能受损,瘀血、痰饮、水湿等病理产物堆积而发病。其中心气虚为心力衰竭

的始动因素。“心主身之血脉”(《素问·痿论》),心气是推动血液运行的主要动力,在心气的推动下,血液循环管到达全身,维持人体正常的生理功能。“手少阴气绝则脉不通,脉不通则血不流”(《灵枢·经脉》),明确指出心气虚导致血脉瘀阻、血流不畅。气虚无力推动血液在脉道内运行,日久成瘀,阻塞脉道。气虚亦可逐渐发展为阳虚,若心之气阳耗损,鼓动无力,则血行迟缓,血脉瘀阻,血液不能通达全身,从而出现心力衰竭。“血不利则为水”,心主血脉,气虚则血行乏力,瘀滞于下,血水互化,日久则为痰、为饮,水湿作为病理产物,困厄脉道,又作为致病因素,反过来加重血瘀,耗损阳气。心力衰竭的阴虚往往出现在疾病进程中的中后期,临床上长期且大剂量使用利尿剂,则耗伤阴液,病人出现口干口渴、舌红少苔等阴虚症状。

总之,气虚血瘀是慢性心力衰竭的主要病机,并贯穿心力衰竭疾病的全过程。

## 2 近代学者对慢性心力衰竭病因病机及辨证的概述

李彬等<sup>[2]</sup>认为在心力衰竭的发病中,心气虚是

**基金项目:**安徽省中医药科研项目(2016zy01)

**作者简介:**谢娜(1991-),女,硕士研究生

**通信作者:**戴小华(1963-),男,主任医师,硕士研究生导师,  
xin\_d3980@163.com

[28] 张帆,李中南,熊园园,等.丹蛭降糖胶囊对糖尿病大鼠肾脏病理组织的影响[J].江西中医药大学学报,2015,27(1):72-75.

[29] 江婷,方朝晖,凌含鹏,等.糖尿病视网膜病变的中医药防治[J].中医药临床杂志,2014,26(3):324-326.

[30] 侍磊.益气养阴活血法对早期DR视网膜中央动脉血流动力性及血管损伤改变探究[D].合肥:安徽中医药大学,2016:35-41.

[31] 凌含鹏,方朝晖.自拟足浴1号配合丹蛭降糖胶囊对糖尿病足大鼠IGF-1、IL-6表达水平的实验研究[J].中医药临床杂志,2014,26(8):840-841.

[32] 郑书国,陶善珺,赵梦秋,等.丹蛭降糖胶囊对糖尿病血糖波动模型大鼠心肌纤维化的影响[J].中药材,2015,38(10):2120-2124.

[33] 陶廷丽.丹蛭降糖胶囊治疗糖尿病心肌微血管病变的

临床观察及实验研究[D].合肥:安徽中医药大学,2014:18-35.

[34] 赵进东,丁雷,鲍陶陶,等.丹蛭降糖胶囊对2型糖尿病患者血脂作用有效性的系统评价[J].中华中医药学刊,2015,33(3):570-573.

[35] 陈吉生,郑聪.中药治疗糖尿病及其并发症的应用分析[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(23):276-278.

[36] 方朝晖,赵进东,刘怀珍,等.丹蛭降糖胶囊对T2DM气阴两虚夹瘀证患者降糖作用有效性的系统评价[J].浙江中医药大学学报,2014,38(12):1400-1403.

[37] 方朝晖,赵进东,王金萍,等.丹蛭降糖胶囊联合阿托伐他汀钙对糖尿病不伴有高血压患者颈动脉内膜中层厚度的影响[J].世界科学技术:中医药现代化,2013,15(5):884-890.