

清热解毒中药及其有效成分干预2型糖尿病的研究进展

韩慧子, 刘 婷, 俞 琦*

贵州中医药大学, 贵州 贵阳

收稿日期: 2022年11月23日; 录用日期: 2022年12月22日; 发布日期: 2022年12月29日

摘 要

2型糖尿病(T2DM)是慢性代谢性疾病之一, 中国作为糖尿病患病率增长大国, 如何有效治疗T2DM、提高患者生存质量亟待解决。中医药多靶点、副作用小的优势, 已成为T2DM临床治疗和延缓疾病进展的有效策略。清热解毒药是以解热毒、火毒、疫毒为主的一类药物, 针对临床“热毒炽盛证”的T2DM患者有效。本文对清热解毒中药及其有效成分干预T2DM的研究现状进行总结, 以期寻找防治T2DM的中药提供可行性靶点。

关键词

清热解毒中药, 有效成分, 2型糖尿病, 研究进展

Research Progress of Clearing Heat and Detoxifying Chinese Medicine and Its Active Ingredients in the Intervention of 2 Diabetes

Huizi Han, Ting Liu, Qi Yu*

Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Nov. 23rd, 2022; accepted: Dec. 22nd, 2022; published: Dec. 29th, 2022

Abstract

Type 2 Diabetes (T2DM) is one of the chronic metabolic diseases. As a large country with a growing prevalence of diabetes, how to effectively treat T2DM and improve the quality of survival in

*通讯作者。

patients needs to be resolved. The advantages of multiple targets and side effects of traditional Chinese medicine have become an effective strategy for T2DM clinical treatment and delaying disease progress. Clear heat and detoxification is a type of drug mainly based on thermal poisoning, fire poison, and epidemic poison. Patients with T2DM for clinical "thermal poisoning" are effective. This article summarizes the current status of the research status of T2DM intervention in clearing heat and detoxifying Chinese medicine and its effective ingredients, in order to provide feasible targets for finding Chinese medicines for preventing and controlling T2DM.

Keywords

Clear Heat and Detoxification Chinese Medicine, Active Ingredients, Type 2 Diabetes Mellitus, Research Progress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病是以高血糖为特征的慢性代谢性疾病。临床糖尿病主要分为1型糖尿病(Type 1 diabetes mellitus, T1DM)和2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM), T2DM占全球糖尿病发病率的90%~95%,这是由于环境的不断变化,过度肥胖,久坐的生活方式,不健康的饮食习惯和其他因素等综合作用的结果,患病群体更是趋于年轻化[1][2]。糖尿病患者常会伴随着肾脏、心血管系统、视网膜和神经系统等重要器官损坏性并发症,并且其器质性变化不可逆[3]。据估计2015年全球糖尿病患者人数有4.15亿例,2040年将有6.42亿人患有糖尿病[4]。而中国是糖尿病患病率最高的国家之一[1]。现如今糖尿病已成为中国乃至全球亟待解决的公共卫生问题,更会造成巨大的社会经济负担。西药治疗T2DM主要以口服降糖药和注射胰岛素为主,但药物副作用大,治疗方式单一,而中药具有广靶点、成本低,副作用小的特点,使得中医药辅助西医的治疗手段已然成为防治T2DM的研究热点。

2. 现代医学对糖尿病的理论研究

现代研究认为T2DM发病机制主要因胰岛素抵抗或胰岛 β 细胞功能的减弱或衰退所导致。目前双生循环假说理论在T2DM病因认识中被普遍认可[5]:机体摄入过多的能量时,相较于正常个体,因遗传、生活方式、饮食习惯等因素而产生胰岛素抵抗的个体,会使脂肪在肝脏的堆积更加严重。随着肝脂肪的不断增加,肝糖分泌对胰岛素抑制作用的敏感性降低,胰岛素抑制肝脏葡萄糖生成(HGP)效应受损,血糖升高,基础胰岛素分泌率上升,形成恶性循环。另外,肝脏脂肪增多导致以极低密度脂蛋白(VLDL)-甘油三酯(TG)形式的脂肪向包括胰岛在内的各组织输送量增加[6],胰岛对于甘油三酯局部积聚尤其敏感,故胰岛内及周围脂肪酸的增加损害了摄入食物后胰岛素的急性分泌,葡萄糖调节受损,呈现餐后高血糖的病理表现,高血糖又会刺激胰岛分泌胰岛素,肝脏脂肪堆积加剧,产生更多的脂肪酸和葡萄糖,成为另一恶性循环(图1)。当脂肪酸和葡萄糖抑制胰岛作用达到临界值,临床上就会出现糖尿病。其中胰岛素抵抗(IR)不仅是诱发包括T2DM、心血管疾病、非酒精性脂肪肝等多种代谢性疾病的危险因素,同样也是T2DM发病机制中出现最早的缺陷之一[7]。肥胖、遗传易感性、早期子宫内的风险性、因饮食导致的营养过剩、缺乏锻炼以及久坐行为都将成为T2DM的潜在影响因素。除了上述病因理论外,胰岛 β 细胞功能障碍也导致T2DM临床表现的多变性。

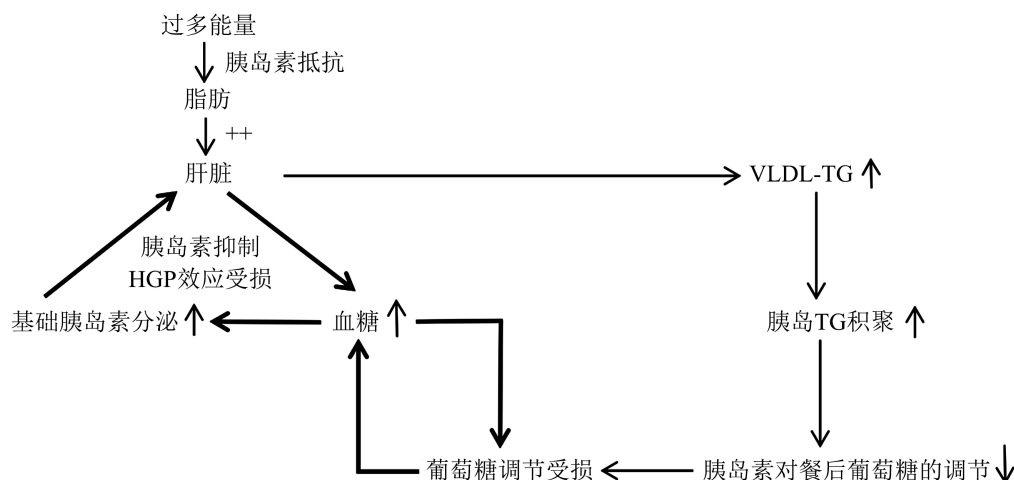


Figure 1. Sequence diagram of the twin cycle hypothesis

图 1. 双生循环假说顺序图(改编自[5])

胰岛 β 细胞是分泌胰岛素的胰岛细胞，能通过分泌胰岛素来维持血糖的平衡。换言之，胰岛素分泌量取决于胰岛 β 细胞的输出数量以及 β 细胞质量[8]。胰岛 β 细胞功能具有代偿期，然而机体在 IR 状态下，胰岛 β 细胞分泌更多胰岛素维持机体血糖平衡，当胰岛 β 细胞超负荷代偿性分泌胰岛素，将导致胰岛 β 细胞功能障碍[9]。早些年，一直将胰岛 β 细胞功能障碍归咎于胰岛细胞的凋亡但近期另有研究发现，胰岛 β 细胞去分化[10]同样导致其功能障碍。

3. 中医对糖尿病病因病机的认识

中医理论体系中并没有糖尿病一词的记载，但在《黄帝内经》中对 T2DM 相关命名、病因、病机、症状、治则、预后已有系列表述，糖尿病属于“消渴”的范畴，后根据病机或症状也可称之为“消瘴”“消中”等；《古今录验方》对 T2DM 的临床症状进行了详细论述，文中提到：“一渴而饮水多，小便数，无脂似麸片甜者，皆是消渴病也……”；《金匱要略》中也有专篇对消渴的证治进行论述。中医理论中 T2DM 的病机主要为“阴虚为本，燥热为标”又或“气虚为本，血瘀为标”，当治以“益气，养阴，清热”，临床上针对 T2DM 的辨证证型中除了较为常见的气阴两虚型，还分为含有“热”“瘀”的阴虚热盛型、血瘀型等证型[11]。

在诸多致病因素中毒邪是糖尿病的发生发展重要因素，《金匱要略心典》中记载到：“毒，邪气蕴结不解之谓”，待邪气亢盛或者蕴结已久得不到疏解则化而为毒。有研究基于中医毒邪理论将糖尿病的致病因素归纳总结为“三毒”，即湿毒、火毒、糖毒，认为糖尿病是湿热及代谢产物内蕴，久滞而为毒[12]；还有研究认为过食肥甘，脾胃运化失常积而生热，阻于三焦，火热易化毒，耗气伤阴[13]。因此，糖尿病若因“热毒炽盛”所致时，需遵循治病必求于本的原则，当予以清热解毒之法，热清则气阴方得以生。

4. 清热解毒药对 T2DM 的影响

4.1. 中药复方

中药复方是指在中医理论指导下，按照“君、臣、佐、使”的组方原则，选择合适的药物酌定用量，妥善配伍而成的一组药物。充分体现传统中医辨证论治的思维方式，是临床用药经验的结晶。中药复方因多组分、多靶点、多层次、多途径的作用特点及多种药物成分结合的复杂性[14]，故运用现代化方

法研究药理作用难度颇大。

杨彬等[15]研究表明清热解毒复方凉膈散(芒硝、大黄、栀子、连翘、黄芩、甘草、薄荷、竹叶)能够有效的干预 T2DM 小鼠模型的胰岛素抵抗,显著降低血糖、血清胰岛素、总胆固醇(TC)和 TG 等指标。黄秀芳等[16]发现高剂量黄连解毒汤(黄芩、黄连、黄柏、栀子)通过调节炎症因子、氧化应激可以下调空腹血糖(FPG/FBG)、空腹胰岛素(FINS)水平,提升胰岛素敏感指数(ISI)值、超氧化物歧化酶(SOD)水平,降低丙二醛(MDA)含量和白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平来改善 IR。此外,黄连解毒汤的进一步研究表明[17]能够降低 T2DM 大鼠血脂肝脂肪变性和纤维化。刘巧等[18]发现三黄泻心汤(大黄、黄连、黄芩)可以有效的降低 T2DM 大鼠模型血糖;张益钧等[19]同样通过动物实验发现三黄汤和普济消毒饮(黄芩、黄连、橘红等 14 味)均可以减轻 FBG、TG、FINS、TNF- α 含量,降低血糖血脂,减轻 IR,减少对胰岛素信号转导的干扰。

4.2. 单味中药及其有效成分

中药及其成分的分离与合成药理学研究已成为一大热门话题,此类研究旨在以科学技术研究为基础,确定其有效成分并能够开发出规范产品以供患者服用;其次,研发中药材产品可为那些负担不起胰岛素类药物或无法达到治疗效果的患者提供可替代方案。尽管在动物实验与临床研究中,药材提取物与血糖反应存在定性及定量的差异,具有一定局限性,但以中医药理论为指导将传统经验和现代技术相结合并建立适合中药特点的提取模式,实现中药成分提取物成为用药主流的想法是可行的[20] [21]。基于清热解毒复方的研究,清热解暑中药及其有效成分治疗 T2DM 的作用机制也得到广泛研究。

Cui X、Xiao S 等[22] [23]研究证明黄连、黄芩对 T2DM 模型大鼠血糖血脂起到调节作用,炎症和 IR 得到改善,其联合提取物作用效果较单味药效果更显著。小檗碱作为黄连主要成分之一在 T2DM 模型大鼠中发现小檗碱可能通过调节炎症反应和糖代谢相关蛋白表达来影响 IR 进展,郭志利等[24]同样发现小檗碱降低 T2DM 大鼠血糖,上调血清胰岛素水平,其机制与上调 CD4⁺、CD25⁺调节性 T 细胞表达和下调炎症因子 TNF- α 、干扰素- γ (INF- γ)和白介素-1 β (IL-1 β)的作用相关。Yu M 等[25]在体内研究中发现黄芩苷能上调 PPAR γ 辅激活因子 1 α (PGC-1 α),葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4),磷酸化 - 丝裂原活化蛋白激酶 p38 (p-p38MAPK),磷酸化蛋白激酶 B (p-AKT)等水平。在体外,黄芩苷激活 p38MAPK 和 AKT 途径后能显著增加 PGC1 α -GLUT4 轴的葡萄糖消耗和活性,而 GALR2 拮抗剂能抑制黄芩苷诱导的葡萄糖消耗相关基因的升高,起到改善 T2DM 的作用。闫爽等[26]研究发现蒲公英提取物能够提高机体抗氧化水平,改善脂质代谢水平,从而发挥降血糖功效。王成祥等[27]从马齿苋中提取了马齿苋多糖作用于幼年糖尿病大鼠中,发现马齿苋多糖不仅能改善幼年糖尿病大鼠的糖脂代谢,还能降低尿蛋白水平。鱼晓敏等[28]发现在高剂量桑叶水提物和醇提物协同作用下,能够提高抗氧化能力,修复氧化损伤,改善胰岛素效应细胞的抵抗效应,达到降血糖目的。

4.3. 中成药

中成药是经国家药品监督管理部门批准的商品化的一类中药制剂。在 T2DM 致病阶段,中成药既能降低前期或早期糖尿病血糖,还能降低发生率,协同西医共同预防、缓解和治疗糖尿病并发症[29]。目前《中国药典》内收录的中成药大多源于中国古代经典方剂,尽管降糖中药种类繁多,现代对中药复方的药理学研究较多,但对于中成药的研究却较少[30]。根据 2020 版《中华人民共和国药典》及药智网“中成药处方数据库”筛选糖尿病中成药药物使用类别发现,清热药累计使用频率占到 35.44% [31]。

王芳玲等[32]发现三黄片(大黄、黄芩、盐酸小檗碱)对糖尿病模型大鼠具有升高 SOD 水平,降低 MDA 水平,通过抗氧化应激作用,预防糖尿病血管病变,动脉硬化,保护肾组织。周金芳等[33]发现复方黄连

降糖片(大黄、黄连、肉桂等)能显著降低 GK 大鼠的血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂水平,改善糖脂代谢紊乱。魏萍[34]对金芪降糖片进行网络 meta 分析,并通过细胞实验验证了金芪降糖片可增强 InSR-PI3K-Akt 信号通路中关键靶点蛋白的表达,从而增强细胞的信号转导,起到改善胰岛素抵抗的作用。

5. 小结与展望

现如今, T2DM 早期干预治疗能够极大地缓解病情发展。由于西医在 T2DM 方面预防能力差,药物作用靶点相对单一,且加重肝肾代谢负担[35],而中医药则弥补了西医的不足,在传统中医理论的指导下,能够辨证论治,对症下药。清热解毒药正是基于 T2DM “热毒炽盛证”这一证型开出的对症药,但需要注意的是并不是所有的 T2DM 患者都适合清热解毒药物的治疗,清热解毒药为苦寒之药,脾胃虚弱、虚寒以及孕妇均不宜服用,所以还需结合患者个体差异进一步辨证治疗。总之,中医药在临床治疗 T2DM 有一定特色和优势,尤其是在前中期干预明显,中医药辅助不仅能减轻口服西药降糖药的副作用,而且能改善患者的代谢状态,调节机体稳态,缓解 T2DM 症状[36]。因此当前形势要求不仅要汲取西方研究方法的优点,还要结合中医自身特点,摸索出一条更适合中医药防治糖尿病研究和发展的道路。

基金项目

贵州省科技计划项目,项目编号:黔科合基础-ZK [2021]一般 542。

参考文献

- [1] Cho, N.H., Shaw, J.E., Karuranga, S., et al. (2018) IDF Diabetes Atlas: Global Estimates of Diabetes Prevalence for 2017 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **138**, 271-281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
- [2] Grøndahl, M.F.G., Johannesen, J., Kristensen, K., et al. (2021) Treatment of Type 2 Diabetes in Children: What Are the Specific Considerations. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **22**, 2127-2141. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1954160>
- [3] Demir, S., Nawroth, P.P., Herzig, S., et al. (2021) Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Advanced Science (Weinh)*, **8**, e2100275. <https://doi.org/10.1002/advs.202100275>
- [4] Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J.D., Huang, Y., et al. (2017) IDF Diabetes Atlas: Global Estimates for the Prevalence of Diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **128**, 40-50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
- [5] Taylor, R. (2008) Pathogenesis of Type 2 Diabetes: Tracing the Reverse Route from Cure to Cause. *Diabetologia*, **51**, 1781-1789. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1116-7>
- [6] Taylor, R. (2021) Type 2 Diabetes and Remission: Practical Management Guided by Pathophysiology. *Journal of Internal Medicine*, **289**, 754-770. <https://doi.org/10.1111/joim.13214>
- [7] Batista, T.M., Haider, N. and Kahn, C.R. (2021) Defining the Underlying Defect in Insulin Action in Type 2 Diabetes. *Diabetologia*, **64**, 994-1006. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05415-5>
- [8] Costes, S., Bertrand, G. and Ravier, M.A. (2021) Mechanisms of Beta-Cell Apoptosis in Type 2 Diabetes-Prone Situations and Potential Protection by GLP-1-Based Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 5303. <https://doi.org/10.3390/ijms22105303>
- [9] Halban, P.A., Polonsky, K.S., Bowden, D.W., et al. (2014) β -Cell Failure in Type 2 Diabetes: Postulated Mechanisms and Prospects for Prevention and Treatment. *Diabetes Care*, **37**, 1751-1758. <https://doi.org/10.2337/dc14-0396>
- [10] Moin, A.S.M. and Butler, A.E. (2019) Alterations in Beta Cell Identity in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports*, **19**, 83. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1194-6>
- [11] Wang, J., Ma, Q., Li, Y., et al. (2020) Research Progress on Traditional Chinese Medicine Syndromes of Diabetes Mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **121**, Article ID: 109565. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109565>
- [12] 郭小舟, 陶夏平, 王斌. 从湿热瘀毒论治糖尿病[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(6): 1017-1018+1021.
- [13] 杨梦依, 倪海祥. 从湿热论治新诊断 2 型糖尿病[J]. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31(11): 1071-1074.

- [14] 严龙. 中药仙茅在大鼠体内的 PK-PD 模型初探[D]: [硕士学位论文]. 曲阜: 曲阜师范大学, 2014.
- [15] 杨彬, 马景, 俞恒桑, 等. 凉膈散与黄连解毒汤对 2 型糖尿病小鼠血糖、血脂及胰岛素水平的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(6): 337-338.
- [16] 黄秀芳, 陶彦谷, 张茹兰, 等. 黄连解毒汤对胰岛素抵抗大鼠炎症因子和氧化应激水平的影响[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(5): 572-574+583.
- [17] 苟芳, 张红军, 王洁, 等. 黄连解毒汤通过抑制 TGF- β 信号通路减轻 2 型糖尿病大鼠肝脂肪变性和纤维化研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(2): 170-176.
- [18] 刘巧, 胡慧玲, 岳青, 等. 三黄泻心汤对 II 型糖尿病大鼠的降血糖作用研究[J]. 中药与临床, 2018, 9(2): 43-47.
- [19] 张益钧, 沈利水, 戴盛锋, 等. 三黄汤与普济消毒饮干预 2 型糖尿病小鼠胰岛素信号错误转导的机理研究[J]. 中医学报, 2009, 37(2): 25-28.
- [20] Furman, B.L., Candasamy, M., Bhattamisra, S.K., *et al.* (2020) Reduction of Blood Glucose by Plant Extracts and Their Use in the Treatment of Diabetes Mellitus: Discrepancies in Effectiveness between Animal and Human Studies. *Journal of Ethnopharmacology*, **247**, Article ID: 112264. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112264>
- [21] 黄永亮, 吴纯洁, 何晓燕. 中药提取工艺评价指标的研究进展[J]. 中药与临床, 2012, 3(5): 49-52.
- [22] Cui, X., Qian, D.W., Jiang, S., *et al.* (2018) Scutellariae Radix and Coptidis Rhizoma Improve Glucose and Lipid Metabolism in T2DM Rats via Regulation of the Metabolic Profiling and MAPK/PI3K/Akt Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, 3634. <https://doi.org/10.3390/ijms19113634>
- [23] Xiao, S., Liu, C., Chen, M., *et al.* (2020) Scutellariae Radix and Coptidisrhizoma Ameliorate Glyeolipid Metabolism of Type 2 Diabetic Rats by Modulating Gut Microbiota and Its Metabolites. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **104**, 303-317. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10174-w>
- [24] 郭志利, 左晓琦, 张梅, 等. 黄连对 2 型糖尿病大鼠调节性 T 细胞及相关炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(5): 619-623+717.
- [25] Yu, M., Han, S., Wang, M., *et al.* (2022) Baicalin Protects against Insulin Resistance and Metabolic Dysfunction through Activation of GALR2/GLUT4 Signaling. *Phytomedicine*, **95**, Article ID: 153869. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153869>
- [26] 闫爽, 李光耀, 戴丛书, 等. 蒲公英提取物对 2 型糖尿病大鼠降血糖的作用[J]. 食品与机械, 2020, 36(11): 138-142.
- [27] 王成祥, 刘玉霞, 常绍鸿, 等. 马齿苋多糖对幼年糖尿病大鼠糖脂代谢、肾功能的影响及其作用机制[J]. 中国医科大学学报, 2021, 50(1): 46-50+56.
- [28] 鱼晓敏, 安馨, 鲁慧, 王兴婷, 江岩. 桑叶水提物与醇提物对糖尿病小鼠的协同降血糖效应[J]. 卫生研究, 2018, 47(3): 432-436
- [29] 孙文杰, 赵能江, 李博, 等. 《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》推荐中成药品种述评[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(3): 1-5.
- [30] 马明华, 戴媛媛, 汪晓河, 等. 2015 年版中国药典记载的治疗糖尿病的中成药组方药味特点研究[J]. 上海医药, 2020, 41(3): 31-34.
- [31] 杨亚男, 李艳杰, 陈玉鹏, 等. 已上市中成药治疗糖尿病的用药规律及核心处方挖掘[J]. 世界中医药, 2022, 17(3): 418-423.
- [32] 王芳玲, 田凤胜, 王元松, 等. 三黄片对糖尿病模型大鼠氧化应激水平的影响实验[J]. 河北中医, 2015, 37(7): 1031-1034.
- [33] 周金芳, 宋菊敏, 刘小美, 等. 复方黄连降糖片对 GK 大鼠糖脂代谢紊乱的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(4): 110-112.
- [34] 魏萍. 基于 InsR-PI3K-Akt 信号通路探讨金芪降糖片改善细胞胰岛素抵抗的机制[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [35] 唐程, 朴春丽, 王丽, 等. 糖尿病前期中西医结合治疗进展[J]. 吉林中医药, 2021, 41(3): 416-420.
- [36] 路建刚. 中西医结合治疗 2 型糖尿病的临床效果观察[J]. 黑龙江科学, 2022, 13(4): 132-133.