

· 综 述 ·

# 六味地黄丸辅助治疗 2 型糖尿病及免疫调节功能研究进展\*

周玉美<sup>1,2</sup>综述,郑源强<sup>1#</sup>,丁 枫<sup>1</sup>,徐 森<sup>1</sup>,王彩霞<sup>1</sup>,乌 兰<sup>1</sup>,韩新荣<sup>3△</sup>,石艳春<sup>1▲</sup>审校

(1. 内蒙古医科大学分子生物学自治区重点实验室,呼和浩特 010058; 2. 北京中医药大学 100029; 3. 内蒙古医科大学护理学院,呼和浩特 010058)

关键词: 2 型糖尿病; 六味地黄丸; 免疫调节

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.12.057 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)12-1728-02

糖尿病、肿瘤和心脑血管病变并称为严重威胁人类健康的三大慢性疾病。近些年,随着生活水平的提高、饮食结构的改变及生活节奏日趋紧张,糖尿病的发病率逐年迅速上升。目前,我国糖尿病患者总数超过 9 200 万人,发病率高达 10%,每年新发患者达 680 万人<sup>[1]</sup>。同时还有约 1.48 亿糖尿病前期患者。未来 50 年,糖尿病将给我国甚至全球带来严峻的挑战<sup>[2]</sup>。胰岛素、胰岛素增敏剂、促胰岛素分泌药物等药物的开发和应用极大地推动了糖尿病治疗不断进步。然而,临床上目前对糖尿病及其并发症的发生与发展仍然缺少有效的控制手段。中药六味地黄丸已在 2 型糖尿病的治疗中广泛应用并取得了良好的、确定的治疗效果。多年来,众多学者对六味地黄丸独特的药理作用、临床应用、免疫调节功能等方面开展了许多研究。本文主要对近年来六味地黄丸辅助治疗 2 型糖尿病及免疫调节功能的相关研究进展综述如下。

## 1 六味地黄丸辅助治疗 2 型糖尿病的中医理论基础

中医认为,糖尿病属于“消渴”范畴,由素体阴虚、饮食不节等导致机体阴虚燥热、气阴两伤、阴阳俱虚等病证,并以阴虚为本,燥热为标<sup>[3]</sup>。六味地黄丸是众多用于治疗糖尿病的中药复方中应用最广泛的方剂。六味地黄丸原方出自于宋代钱乙的《小儿药证直诀》,由熟地黄、山茱萸、干山药、泽泻、牡丹皮、茯苓 6 味药成方。其中熟地黄甘柔补血、滋肾填精,山茱萸滋养肝肾而固肾气,山药健脾益胃以助运化,泽泻淡泻肾浊,茯苓渗利脾湿,牡丹皮泻肝火<sup>[4]</sup>。六味地黄丸以补为主,补泄结合,补寓于泻,补而不腻。六味地黄丸为滋阴补肾之通补合剂,主治肝肾阴虚等证。六味地黄丸及其加减衍化方剂,如知柏地黄丸、麦味地黄丸、都气丸等在糖尿病治疗中应用广泛。临床应用时,辨证施治,加减变化,疗效显著。

## 2 六味地黄丸治疗 2 型糖尿病及其并发症的临床应用

多年的临床实践证实,单用六味地黄丸或者根据不同病症联合用药辅助治疗 2 型糖尿病具有显著的疗效。王红英<sup>[5]</sup>在基础治疗的基础上,采用加味六味地黄汤治疗 2 型糖尿病气阴两虚证,结果表明,用药后患者空腹血糖和餐后血糖均明显下降,并且该治疗方法总有效率显著高于消渴丸治疗组。谢娇等<sup>[6]</sup>采用六味地黄丸治疗 2 型糖尿病后发现,与二甲双胍治疗组相比,六味地黄丸治疗组治疗总有效率明显提高,患者空腹血糖下降更显著且无明显不良反应。与西药常规治疗组相比,应用六味地黄丸辅助治疗组治疗效果更好<sup>[7-8]</sup>。糖尿病模型动物的试验结果也证实,六味地黄丸具有降血糖、保护胰腺和胰岛 β 细胞、改善胰岛素抵抗、降低血浆胰岛素水平等作用<sup>[9-13]</sup>。

糖尿病常伴随一系列并发症,如肾病、高血压、周围神经病变及牙周病变等。有研究发现,六味地黄丸可通过减少肾小球核转录因子 NF-κB 的表达或增加足细胞 nephrin 和 podocin 的表达,对糖尿病肾病(DN)大鼠的肾脏发挥保护作用<sup>[14]</sup>。胡明财等<sup>[15]</sup>研究证实,六味地黄丸可减轻链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病大鼠坐骨神经脱髓鞘现象,降低坐骨神经组织醛糖还原酶(AR)活性,提高 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性,对周围神经病变具有保护作用。六味地黄丸或不同拆方配伍均能够显著降低 2 型糖尿病大鼠的血脂,减少内脏脂肪组织分布并升高血清脂联素水平<sup>[16]</sup>。临床实践表明,六味地黄丸或其加减方对上述糖尿病并发症具有显著的治疗效果<sup>[17]</sup>。

## 3 六味地黄丸对 2 型糖尿病患者免疫功能的作用

2 型糖尿病的发病机制尚不清楚,目前认为其发病机制与遗传因素、环境因素、胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷等多种因素有关,机体的免疫状态与糖尿病的发生、发展密切相关。近年来研究发现,六味地黄丸可通过多种方式调节 2 型糖尿病患者的免疫功能。

**3.1 对机体免疫器官的影响** 六味地黄丸能够显著增加试验小鼠脾脏、胸腺和肾上腺的重量<sup>[18]</sup>。其他研究发现,应用较低剂量的六味地黄丸能够显著提高老年小鼠骨髓中造血干细胞的数量和增殖能力。

**3.2 六味地黄丸对 2 型糖尿病患者固有免疫功能的影响** 六味地黄丸可通过以下途径对 2 型糖尿病患者免疫功能发挥重要的作用:(1)六味地黄丸可增强荷瘤小鼠单核-吞噬系统的吞噬功能,促进骨髓干细胞和淋巴细胞增生。(2)六味地黄丸可拮抗环磷酰胺的免疫抑制作用。(3)六味地黄丸能够明显提高正常大鼠腹腔巨噬细胞表面 Ia 抗原表达的阳性率,还能够促进巨噬细胞发挥抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)作用,从而增强巨噬细胞的调理作用。(4)六味地黄丸可拮抗烫伤所致的大鼠腹腔巨噬细胞和自然杀伤(NK)细胞活性抑制现象,并且可改善肝肾虚证糖尿病小鼠红细胞免疫功能。

**3.3 对 2 型糖尿病患者适应性免疫功能的调节作用** 研究表明,六味地黄丸对机体适应性免疫应答具有明显的调节作用,提高机体 Th1 型细胞因子的表达,抑制过度炎症反应。Perry 等<sup>[19]</sup>给予不同剂量的六味地黄丸治疗肥胖大鼠后发现,六味地黄丸可明显降低肥胖大鼠血清 C-反应蛋白和肿瘤坏死因子 α(TNF-α)的表达量,白细胞介素(IL)-6 表达水平也呈降低趋势,提高肝脏超氧化物歧化酶的活性,具有显著的抗炎、抗氧化和改善脂联素效应。有研究将六味地黄丸用于试验性自身免

\* 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金资助项目(2012MS1121、2012MS1126、2013MS1138)。

# 共同第一作者。 △ 通讯作者,E-mail:hxr16888@163.com。 ▲ 通讯作者,E-mail:yeshi5388@163.com。

疫性脑脊髓炎小鼠后发现,六味地黄丸可明显改善试验小鼠 CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T 比值和 NK 细胞水平,通过提高环磷酸腺苷表达水平增强小鼠 Th1 型细胞因子的表达<sup>[20-21]</sup>。杜静静等<sup>[22]</sup>研究发现,六味地黄丸可降低 DN 大鼠 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达,并提示六味地黄丸可能通过抑制 DN 大鼠肝脏中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的激活效应对肾脏发挥保护作用。

#### 4 结 语

近些年来,糖尿病等慢性疾病的持续高发严重影响了人民的生活质量。2 型糖尿病的发生和发展不仅与机体的代谢功能密切相关,而且与机体的免疫功能状态密不可分。六味地黄丸作为中药经典方剂,在糖尿病辅助治疗中已取得了确切和明显的治疗效果。应用六味地黄丸可显著降低 2 型糖尿病患者血糖水平,改善患者肝、肾等脏器功能,在糖尿病合并肾病、肝病、高血压等疾病中发挥治疗作用。多年的临床用药和试验动物研究表明,六味地黄丸具有明显的免疫调节功能,在糖尿病患者及动物模型中能够增强 Th1 型细胞因子的表达和单核-吞噬系统的功能,抑制与炎症反应相关的细胞因子分泌,大大降低因炎症反应对机体的损伤。此外,六味地黄丸具有抗氧化、抑制细胞凋亡等作用,有望在帕金森综合征等一系列老年性疾病治疗中得到应用<sup>[23]</sup>。同时应当注意,由于中药原材料来源、加工工艺等不同,各厂家的六味地黄丸临床药效、有效成分等均存在一定的差异<sup>[24]</sup>。如何使中药尤其是复方剂得到更科学的标准,并对其中生物活性成分进行更深入的研究和探讨仍需要开展大量的研究工作。

#### 参考文献

[1] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12):1090-1101.

[2] Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, et al. Diabetes: a 21st century challenge[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(1):56-64.

[3] 张思志. 糖尿病(消渴)的辨治体会[J]. 新中医, 1997, 29(7):62-63.

[4] 徐速,梅春燕. 六味地黄方实验研究进展[J]. 时珍国医国药, 2003, 14(5):312-314.

[5] 王红英. 加味六味地黄汤治疗 2 型糖尿病气阴两虚证 30 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(19):34-35.

[6] 谢娇,肖律. 六味地黄丸治疗 II 型糖尿病 60 例[J]. 江西中医药大学学报, 2014, 26(5):42-43.

[7] 李征锋,陈乔,何红. 六味地黄丸辅助 2 型糖尿病的疗效观察及对神经内分泌免疫网络的影响[J]. 江西医药, 2014, 49(9):860-861.

[8] Pu R, Geng XN, Yu F, et al. Liuwei dihuang pills enhance the effect of western medicine in treating type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(10):783-791.

[9] 任雅瑾,马红英,陈晓文,等. 六味地黄丸对糖尿病大鼠胰岛  $\beta$  细胞的保护作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(9):475-478.

[10] 金劲松,邵朝弟,王小琴,等. 六味地黄丸对糖尿病肾病大鼠的影响[J]. 医学新知杂志, 2010, 20(6):550-552.

[11] 李佳,薛耀明,钱毅,等. 六味地黄丸对自发性糖尿病大鼠胰腺的保护作用[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(6):1407-1409.

[12] 钱毅,薛耀明,李佳,等. 六味地黄丸对 OLETF 鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 广东医学, 2008, 29(3):371-373.

[13] 杜亚明,李祥华,张家均. 六味地黄丸对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(6):6-9.

[14] 李志杰,张悦,刘煜敏,等. 六味地黄丸防治大鼠糖尿病肾病的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(8):1728-1731.

[15] 胡明财,何建华,章卓,等. 六味地黄丸对 2 型糖尿病大鼠周围神经病变的影响[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(3):351-355.

[16] 黄栋,杨旭佳,姚允怀,等. 六味地黄丸不同拆方配伍对 2 型糖尿病大鼠血脂的调节作用[J]. 中医药信息, 2014, 31(5):79-82.

[17] 楼娟亚,董凤芹,张哲,等. 六味地黄丸对 2 型糖尿病患者血管内皮功能的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(12):1392-1396.

[18] 宋宇,宋颖,段聆昕,等. 六味地黄丸及其不同工艺提取物对小鼠免疫功能的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(6):385-388.

[19] Perry B, Zhang J, Saleh T, et al. Liuwei dihuang, a traditional Chinese herbal formula, suppresses chronic inflammation and oxidative stress in obese rats[J]. J Integr Med, 2014, 12(5):447-454.

[20] 刘妍,王蕾,赵晖,等. 六味地黄和金匱肾气丸对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠淋巴细胞亚群和 NK 细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(4):42-47.

[21] Liu Y, Zhao H, Zhang J, et al. The regulatory effect of liuwei dihuang pills on cytokines in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Am J Chin Med, 2012, 40(2):295-308.

[22] 杜静静,黄平. 六味地黄丸对 TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达水平的影响及糖尿病肾病大鼠肾脏的保护机制研究[J]. 现代中医药, 2014, 34(1):74-77.

[23] Tseng YT, Chang FR, Lo YC. The Chinese herbal formula Liuwei dihuang protects dopaminergic neurons against Parkinson's toxin through enhancing antioxidative defense and preventing apoptotic death[J]. Phytomedicine, 2014, 21(5):724-733.

[24] Cheng X, Su X, Chen X, et al. Biological ingredient analysis of traditional Chinese medicine preparation based on high-throughput sequencing: the story for Liuwei Dihuang Wan[J]. Sci Rep, 2014, 6(4):5147-5155.