

中医药多靶点干预代谢综合征机制研究概述

刘莉^{1,2}, 李卫忠¹, 王师菡³, 邹国良^{1,2}, 隋艳波^{1,2}, 金娟^{1,2}, 王晓雪¹, 吴繁¹,
樊德慧¹, 韩宇博^{1,2*}

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040;
3. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

[摘要] 代谢综合征(MS)的发病机制包括胰岛素抵抗、中心性肥胖、慢性低度炎症、氧化应激、内质网应激、游离脂肪酸水平增高、肠道菌群失调、肾素-血管紧张素系统异常、自噬活性缺陷等。多数研究者认为IR在MS病因机制中处于中心地位,而腹型肥胖是MS的重要始发因素。根据发病及临床特征,中医将MS归属于“肥胖”“脾瘕”“肥满”等疾病范畴,称其发病多与脾肾亏虚,形成痰、浊、瘀等病理产物,损害机体气血阴阳功能有关。中医药基于整体观及辨证论治理念治疗MS,彰显出独特优势,具有多层次、多靶点、多途径的治疗特点,可通过干预胰岛素信号传导、调节脂肪细胞因子分泌水平、缓解氧化应激及内质网应激反应、调控肠道菌群及肾素-血管紧张素系统、降低游离脂肪酸水平及调节自噬等途径,改善慢性低度炎症和胰岛素抵抗状态,进而全面防治MS及其并发症。但目前仍存在以下问题,缺乏高质量随机对照临床研究和大样本真实世界研究、临床统一诊疗规范尚未形成;基础研究缺乏遗传动物模型、实验研究信号通路和作用靶点相对单一、科研成果难以及时形成临床转化等问题。因此,充分利用现代科技手段,开展系统化、规范化的多中心、大样本、高质量的随机对照试验或真实世界研究;制备完善的动物模型,重点研究多条相关细胞信号通路之间的串扰关系,同时积极探索信号通路方剂配伍之间的潜在联系,积极促进基础科研成果服务临床实践,将可能是以后中医药防治MS的重点研究方向。

[关键词] 代谢综合征; 发病机制; 胰岛素抵抗; 中心性肥胖; 中医药

[中图分类号] R2-0;R289;R589 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)03-0214-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210399

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201218.1130.001.html>

[网络出版日期] 2020-12-18 11:35

Review on Mechanism of Multi-target Intervention of Traditional Chinese Medicine on Metabolic Syndrome

LIU Li^{1,2}, LI Wei-zhong¹, WANG Shi-han³, ZOU Guo-liang^{1,2}, SUI Yan-bo^{1,2}, JIN Juan^{1,2},
WANG Xiao-xue¹, WU Fan¹, FAN De-hui¹, HAN Yu-bo^{1,2*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;
2. First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;
3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] The pathogenesis of metabolic syndrome (MS) includes insulin resistance (IR), central obesity, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, elevated free fatty acid levels, intestinal flora imbalance, renin angiotensin system abnormality, and autophagy activity deficiency, etc. Most researchers believe that IR plays a central role in the pathogenesis of MS, and abdominal obesity is an important initial factor of MS. According to the incidence and clinical characteristics, MS is

[收稿日期] 20201028(020)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82074346,81873284);春晖计划项目(HLJ2019033);黑龙江中医药大学校科研基金资助项目(2019TD01,2019BS02);黑龙江中医药大学“双一流”中西医结合学科发展助力基金项目(HLJSYL1001)

[第一作者] 刘莉,博士,主任医师,从事中西医结合防治代谢综合征的临床与基础研究,E-mail:liliu429@163.com

[通信作者] *韩宇博,博士,主治医师,从事中医药防治代谢综合征机制研究,E-mail:hanyb1989@163.com

classified as "obesity" "pidan" " abdominal fullness " and other diseases. It is said that the pathogenesis of MS is related to the deficiency of spleen and kidney, the formation of phlegm, turbidity, blood stasis and other pathological products, which damage the body's functions of qi, blood, yin and yang. Traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in treating MS based on the holistic view and syndrome differentiation concept. It has multi-level, multi-target and multi-channel treatment characteristics. It can intervene insulin signal transduction, regulate adipocyte factor secretion level, relieve oxidative stress and endoplasmic reticulum stress response, regulate intestinal flora and renin angiotensin system, reduce free fatty acid level and regulation Autophagy and other ways to improve chronic low-grade inflammation and IR status, and then comprehensive prevention and treatment of MS and its complications. However, the following problems still exist: lack of high-quality randomized controlled clinical research and large sample real-world research, clinical unified diagnosis and treatment standard has not yet formed, lack of genetic animal model in basic research, relatively single signal pathway and target of experimental research, and difficulty in timely formation of clinical transformation of scientific research achievements. Therefore, we should make full use of modern scientific and technological means to carry out systematic and standardized multicenter, large sample, high-quality randomized controlled trials or real-world research, we should prepare perfect animal models, focus on the crosstalk relationship between multiple related cell signaling pathways, and actively explore the potential relationship between signaling pathways and prescription compatibility, so as to actively promote basic scientific research achievements Clinical practice may be the key research direction in the prevention and treatment of MS in TCM.

[Key words] metabolic syndrome; pathogenesis; insulin resistance; central obesity; traditional Chinese medicine

代谢综合征(MS)是一组在代谢上相互关联的危险因素聚集的病理状态,主要包括高血糖、高血压、血脂异常及肥胖等,与心血管疾病及2型糖尿病(T2DM)的发生密切相关,已成为一个全球性的医学和公共卫生挑战,被学术界广泛关注^[1-2]。流行病学研究指出,随着全球肥胖症患者的日益增加,MS的发病率逐年升高,在全球人口中发病率从20%到45%不等,预计至2035年,将增加到53%^[3]。由于城市化、老龄化、超重肥胖患病率增加及中国人的遗传易感性,我国糖尿病、肥胖症及MS的患病率亦显著增加^[4]。美国胆固醇教育计划成人治疗指南Ⅲ(NCEP-ATPⅢ)评估的2010年中国非传染性疾病监测数据显示我国18岁及以上人群MS患病率为33.9%,预测我国有4.5亿人患有MS^[5]。因此,对MS进行深入研究具有重要的理论意义和实践价值。

我国传统医学并无MS病名记载,但对其多种病态现象均有描述,为当前研究奠定了理论基础。如《景岳全书·杂证谟·三焦十渴》称糖尿病为“消渴病,皆膏粱肥甘之变,酒色劳伤之过,皆富贵人病之而贫贱人少有也”,《黄帝内经·素问·通评虚实论》指出肥胖为“肥贵人,则高粱之疾也”,《黄帝内经·灵枢·血络论》描述血脂异常为“血气俱盛而阴气多

者,其血滑,刺之则射,阳气蓄积,久留而不泻者,其血黑以浊,故不能射”,《黄帝内经·素问·至真要大论篇》阐述高血压为“诸风掉眩,皆属于肝”等。当代中医学者梳理中医古籍,基于MS发病及临床特征,将其归类于“肥胖”“脾瘕”“肥满”等病证范畴。多数学者认为其病性为本虚标实,脾肾两虚为本虚,痰、浊、瘀等病理产物为标实;病始于脾肝肾三脏功能失调,导致脏腑气血阴阳功能失调,发展为虚实夹杂病症。病程日久,可出现虚劳、糖尿病视网膜病变、肢体麻木等并发症^[6]。

作为一个异质性和多因素疾病,MS的治疗涉及多靶点调控,旨在减轻体重,控制血糖、血压,改善血脂异常和胰岛素抵抗(IR)。目前西药干预MS的特点为单靶点、一对一治疗,而中医药基于整体观和辨证论治思想,在治疗MS方面具有多层次、多靶点、多途径调控的特点,彰显出独特优势^[7]。近年来关于中医药治疗MS的研究日益增多,但系统归纳中医药干预MS发病机制的报道较少。本课题组长期致力于中西医结合防治MS的临床与基础研究^[8],因此,作者通过整理国内外近几年相关研究报道,拟从中医药干预MS发病机制方面做简要综述,并对未来潜在研究方向提出一些建议,以期为后期临床及基础研究提供参考。

1 中医药干预MS的机制

1.1 干预胰岛素信号传导通路 IR是指胰岛素介导的机体对葡萄糖摄取及利用率降低的病理状态。目前,IR是描述MS发病机制最被广泛接受的假说。世界卫生组织^[2](WHO)和欧洲胰岛素抵抗研究组^[9](EGIR)均强调IR是MS发生发展的最重要原因。IR受多种机制调控,生理状态下胰岛素,胰岛素受体(InsR),胰岛素受体底物(IRS),葡萄糖转运蛋白4(GLUT4),磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)通路,促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路等密切参与机体糖脂代谢过程,任何一环节缺陷都能引起IR^[10-11]。因此,合理调控上述靶点成为药物防治MS的重点研发方向。

1.1.1 PI3K/Akt通路 胰岛素对代谢的调节主要通过PI3K/Akt途径介导。IRS蛋白的磷酸化是调节胰岛素发挥生理学效应的关键蛋白。机体胰岛β细胞分泌胰岛素后,生理状态下胰岛素与InsRα亚单位结合,引起β亚基在酪氨酸残基上自我磷酸化,β亚基激活后将磷酸化和激活IRS,诱导PI3K结合IRS,经过信号传递网络级联反应,胰岛素由GLUT4从胞内转移到胞膜,最终发挥介导脂肪细胞、肝细胞及骨骼肌细胞对葡萄糖摄取的效应^[12]。研究指出,肥胖、遗传缺陷、基因突变等诸多因素均可导致IRS1/PI3K/Akt/GLUT4途径异常,引起IR^[11]。

师林等^[13]利用高脂饮食联合链脲佐菌素(STZ)构建脾虚痰湿型肥胖T2DMIR大鼠模型,发现健脾化痰湿方可显著上调IR靶器官骨骼肌PI3K,p-Akt蛋白水平,降低大鼠内脏脂肪质量,改善糖脂代谢,提示该方可能通过良性调节PI3K/Akt通路,改善IR。赵帅等^[14]通过高脂喂养联合束缚刺激法制备MS肝气郁结病证大鼠模型,柴胡疏肝散治疗4周后,可显著降低大鼠血糖、胰岛素和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平,同时显著上调脂肪细胞GLUT4 mRNA表达,提示该方可能通过上调GLUT4 mRNA表达,促进GLUT4从胞内向胞膜转位,增加葡萄糖转运,改善IR。曾科学^[15]通过建立IR-HepG2细胞模型和MS大鼠模型,发现昆丹方可通过健脾补虚、化痰祛瘀、疏肝理气提高IR-HepG2细胞和肝脏组织中PI3K,p-Akt蛋白表达水平,上调GLUT2 mRNA表达水平,证实该方可能通过上调PI3K/Akt通路,增强IR-HepG2细胞的葡萄糖消耗能力,提高MS大鼠HOMA-IR,改善IR。刘紫君等^[16]指出IR-3T3-L1脂肪细胞模型PI3K/GLUT4通路传导异常,

黄连温胆汤含药血清可通过上调p-IRS1/IRS1,p-PI3K/PI3K, GLUT4蛋白及GLUT4 mRNA表达水平,调控PI3K/GLUT4通路改善IR状态,且疗效与二甲双胍组相比,差异无统计学意义。

1.1.2 MAPK通路 MAPK通路作为InsR信号传导的另一条经典通路,主要由细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2),c-Jun N-末端激酶(JNK)和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)3条分路组成。IRS1/2可与生长因子受体结合蛋白2结合,激活MAPK,调控基因转录的同时还与PI3K/Akt通路相互激活,调控细胞增殖分化。研究证实,JNK1/2激酶被认为在肥胖诱导IR发生中起着核心作用^[17];激活p38 MAPK信号通路可诱导肝脏发生IR^[18];ERK1/2与p38 MAPK通路活化可能参与了MS大鼠脂肪组织增生的病理过程^[19]等。

刘颀轩等^[20]采用高脂饮食建立IR大鼠模型,称中药津力达可能通过显著降低大鼠肝脏p-JNK/JNK及p-38 MAPK/MAPK蛋白,抑制JNK和p38 MAPK途径改善IR大鼠的胰岛素敏感性。马欢等^[21]使用高脂饮食联合STZ制备T2MD大鼠模型,证实糖通饮可降低大鼠血糖,胰岛素,总胆固醇(TC),甘油三酯(TG)表达水平,提高超氧化物歧化酶(SOD)表达,进而改善氧化应激(OS)和IR,机制可能与显著降低大鼠胰腺JNK1 mRNA及蛋白表达,抑制JNK信号通路有关。鲍陶陶等^[22]称益气活血方可通过调节p38 MAPK通路中关键蛋白表达,发挥减轻T2MD大鼠血管内皮功能损伤的作用。李津等^[23]称葛根芩连汤可能通过激活p38 MAPK通路、提升GLUT4蛋白表达,进而改善T2MD大鼠的IR状态。

1.1.3 AMPK通路 AMPK作为真核生物中重要的蛋白激酶,广泛存在脂肪组织、肝脏及骨骼肌中,参与调节糖、脂肪、蛋白质代谢。激活AMPK通路可使肝糖原转化、骨骼肌对葡萄糖的摄取增强,并通过诱导GLUT4向质膜转移,上调GLUT4基因表达,增加脂肪组织中葡萄糖的利用,最终增强机体对葡萄糖的摄取率^[24]。

贾真等^[25]采用高脂饮食建立IR大鼠模型,防己黄芪汤灌服2周后,可显著上调脂联素(ADPN)含量和AMPK蛋白表达,同时下调游离脂肪酸(FFA),瘦素(LEP),抵抗素(RETN)蛋白水平,且与吡格列酮组疗效相当,提示该方可能通过调控AMPK通路改善IR大鼠脂质代谢紊乱。尹响东等^[26]称丹蛭降糖胶囊可能通过上调自发性非肥胖糖尿病大鼠肝脏磷酸化(p)-AMPK,肝激酶B1(LKB1)蛋白水平

和下调 p-mTOR 蛋白水平,增强 AMPK 通路、抑制 mTOR 通路,从而提高 IRS1/2 蛋白表达,改善大鼠 IR 状态和肝脏脂肪病变。王昌儒^[27]采用高脂高糖饲料构建 MS 大鼠模型,证实温肾健脾方可通过显著提高肾周脂肪组织 LKB1, AMPK 蛋白表达,改善大鼠肥胖和 IR 状态。

1.2 调节脂肪细胞因子分泌 中心性肥胖是 MS 最常见的临床表型,标志着脂肪组织功能失调,在 MS 临床诊断中至关重要^[28]。国际糖尿病联盟(IDF)在总结 WHO 和 NCEP-ATP III 定义的基础上称中心性肥胖是诊断 MS 的必要条件^[29]。脂肪组织作为机体重要的储能、内分泌及免疫器官,在控制全身能量稳态中起着核心作用。肥胖作为 IR,高血压和血脂紊乱的始动因素,是心血管疾病的独立危险因素。肥胖状态下脂肪组织呈现脂肪细胞数量增多、体积肥大的特点,随着疾病进展,出现巨噬细胞浸润增加及脂肪细胞因子分泌异常。ADPN, LEP, RETN, 白细胞介素-6(IL-6), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 内脂素(VF)等脂肪细胞因子^[30-32],已被证实可引起慢性炎症反应,诱导机体产生 IR, 糖脂代谢异常等多重代谢异常,是肥胖与心脑血管疾病之间的纽带^[33]。研究指出长期营养过剩,可导致机体免疫和代谢系统异常,代谢应激、促炎细胞因子激活体内各种炎症信号级联反应,诱导核转录因子- κ B(NF- κ B)及 JNK 信号通路和炎症体激活,导致 IR,反之 IR 又进一步加重炎症反应,最终导致全身慢性低度炎症和 IR^[34]。

倪靖怡等^[35]称加味苓桂术甘汤可能通过降低内脏脂肪组织 FFA, LEP, VF 表达,提高 ADPN, GLUT4 蛋白水平,发挥改善 MS 大鼠糖脂代谢紊乱及 IR 的功效。王历等^[36]称荷丹片作为一种纯中药成分的调脂药可改善高脂高盐饮食诱导的 MS 大鼠模型体重和血脂异常,机制可能与其明显降低血清 LEP, VF, C 反应蛋白(CRP)水平及上调 ADPN 水平有关。刘莉等^[37]采用高脂高糖高盐饮食构建 MS 大鼠模型,称黄连温胆汤加减干预 4 周后可下调 LEP, TNF- α , FFA 表达水平,改善 MS 大鼠 IR 状态。黄江荣等^[38]称加味苓桂术甘汤可显著降低高脂高盐饮食诱导的 MS 模型大鼠血清 RETN 含量,升高 ADPN 表达,同时降低 HOMA-IR,提示该方具有调节糖脂代谢的功效。临床试验证实,在应用降糖、降压及降脂药物基础上,加用疏肝温胆汤治疗 50 名痰瘀互结兼肝气郁结型 MS 患者,发现较单纯西医治疗,联合中药治疗时患者 hs-CRP, TNF- α 及 HOMA-IR 改

善程度更为明显,且临床总有效率上调 27.66%,提示西医常规治疗联合疏肝理气、化痰祛瘀中药,可起到调节糖脂代谢,改善 IR 的功效^[39]。傅莉萍等^[40]在常规治疗基础上治疗 48 例脾肾气虚证 MS 患者,观察糖 I 号协定方与阿托伐他汀片的疗效差异,发现糖 I 号协定方可能通过上调血清 ADPN 表达,下调 TNF- α 水平改善患者的体质量、血糖、血脂水平,且疗效优于西药组。

1.3 缓解 OS OS 是 MS 发病机制的重要学说之一,但究竟是原因还是结果仍存在争议^[41]。OS 和氧化还原失衡在与 MS 相关的心血管疾病发展中起着关键作用,肥胖、糖尿病、血脂异常、高血压和糖耐量受损均以 OS 介导的慢性炎症反应持续存在为病理特征^[42]。

赵俊坡^[43]在常规西医治疗基础上联合健脾利湿方治疗 44 例 MS 患者 2 个月后,发现 OS 相关指标 SOD, 谷胱甘肽(GSH)明显升高,丙二醛(MDA)显著降低,且 IL-6, TNF- α 及 hs-CRP 明显降低,优于单纯西药治疗,MS 患者整体状况改善明显,提示该方可能通过调控 OS 反应、减轻慢性炎症反应防治 MS。基础研究证实加味苓桂术甘汤可明显降低高脂高盐饮食建立的 MS 大鼠模型血清 MDA 含量,增加 SOD 活性,减轻 OS 反应,改善糖脂代谢紊乱,机制可能与其提高脂肪组织过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ), ADPN 的 mRNA 水平有关^[44]。杨扬等^[45]证实复方黄芪首乌合剂可增加 MS 大鼠血浆及肾脏组织 SOD 活力,降低 MDA, FFA, 血管紧张素 II (Ang II) 表达,提示该方可能通过调节 OS 反应及 FFA, Ang II 表达防治 MS 大鼠肾损伤。陶枫等^[46]在研究清化方改善 MS 患者血管内皮功能机制时,发现该方可通过降低血清 MDA, SOD 水平,发挥抗氧化作用,改善 OS 反应。

1.4 改善内质网应激(ERS) 内质网是一个参与脂质和蛋白质代谢的大型膜性网络,缺氧、错误折叠和/或突变的蛋白积聚、高糖均可诱发 ERS 反应。根据细胞类型不同,ERS 可触发炎症, IR, 凋亡,胰岛素分泌减少,糖异生,脂肪生成增加等多种反应。研究表明,长期 ERS 是 MS, 肥胖,动脉粥样硬化,糖尿病发病的关键因素^[47-48]。

张宏等^[49]采用高脂饮食建立 MS 大鼠模型,发现黄连素可显著降低骨骼肌 ERS 相关指标葡萄糖调节蛋白 78(GRP78), 半胱氨酸蛋白酶-12(Capase-12)及 C/EBP 同源蛋白(CHOP)的蛋白和 mRNA 水平,同时下调血糖、胰岛素及体质量水平,提示黄连

素可能通过减轻ERS反应改善MS大鼠IR状态。沈洁等^[50]通过高糖高脂饮食联合STZ构建T2MD大鼠模型,发现黄连可抑制胰腺组织蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)/活化转录因子4(ATF4)/CHOP信号通路,减少p-PERK,ATF4,CHOP及GRP78蛋白表达,降低血清TNF- α ,CRP及血糖含量,减轻炎症反应,发挥降糖作用。唐保露等^[51]通过高脂高糖饮食建立糖尿病前期大鼠模型,发现PERK/真核生物起始因子2 α (EIF2 α)/ATF4通路参与胰腺组织ERS及胰岛细胞凋亡的病理过程,四君子颗粒可显著抑制该通路激活,下调CHOP蛋白表达,减少胰岛细胞凋亡,降低空腹血糖水平,提高葡萄糖耐量,提示该方可通过抑制ERS改善机体的胰岛素分泌及糖代谢水平。

1.5 调节肠道菌群 大量人类和动物模型研究提示,肠道菌群失调是MS发生发展的潜在致病因素^[52]。肠道菌群可影响宿主代谢平衡,调节能量吸收、肠道蠕动、食欲、葡萄糖和脂肪代谢以及肝脏脂肪储存,若与宿主免疫系统之间的平衡被破坏,可导致全身性炎症和IR^[53]。

肠道菌群失调是脾主运化功能失司的病理表现,中医药治疗效果良好。郝秋红等^[54]对MS大鼠肠道菌群结构及Toll样受体4(TLR4)/NF- κ B通路的研究发现,解毒降浊颗粒可提高菌群丰度、多样性,一定程度上改善菌群结构,降低考拉杆菌属、普雷沃菌属等机会致病菌丰度,增加帕拉普氏菌属、拟杆菌属等有益细菌比例,且还可通过降低大鼠外周血内毒素(LPS),IL-6,NF- κ B,TNF- α 等炎症因子含量和结肠组织中TLR4,NF- κ B蛋白表达水平,进而改善MS大鼠结肠局部和全身炎症反应。黄侗^[55]研究称MS大鼠盲肠菌群结构较空白组显著改变,多样性降低,条件致病菌增加,肠屏障修复菌减少。而黄连煎剂组菌群多样性及菌群结构接近于空白组,且疗效优于小檗碱组。

1.6 下调FFA表达 肥胖状态下,脂肪堆积,产生大量FFA。研究证实,FFA升高与IR的产生和发展存在密切联系^[56]。病理状态下,IR加速脂肪分解产生大量FFA,反之FFA可通过产生脂质代谢产物、促炎细胞因子,OS及ERS反应加剧机体IR程度,是引起肥胖相关的IR和心血管疾病的重要原因^[57-58]。

陈俊等^[59]采用高脂饮食联合STZ制备T2MD IR大鼠模型,药物干预6周后,发现辛开苦泄方可通过降低血清FFA含量,升高ADPN浓度,同时上调肝脏IRS2蛋白表达,改善IR。临床研究证实在常规

生活方式干预基础上联合健脾清化方治疗40例MS合并糖调节受损患者时发现,健脾清化方可显著降低FFA水平,减轻脂毒性危害,改善慢性炎症反应及IR,从而有效改善患者的代谢指标^[60]。

1.7 调控自噬 自噬作为当前研究热点,是维持细胞器功能和细胞内营养环境的关键,参与全身代谢稳态,其失调可导致或加速代谢紊乱的发生发展。因此调节自噬可能是治疗与脂质超载及糖尿病相关的MS的潜在方法^[61-62]。梁丽娜等^[63]通过高脂饲料联合STZ制备T2MD大鼠模型,发现大鼠大脑皮质微管相关蛋白1轻链3(LC3)-II蛋白较正常组降低,LC3是自噬体膜上标志性蛋白质,LC3-II降低提示大鼠脑皮质自噬活性减弱,而滋补脾阴方药可上调LC3-II蛋白水平,调节自噬,改善T2MD大鼠认知功能障碍。

1.8 调控肾素-血管紧张素系统(RAS) RAS在脂肪组织中的异常激活不仅会增加血压,还会引起葡萄糖不耐受,IR,脂肪细胞肥大和炎症等病理反应^[64-65]。沈飞海等^[66]用高脂高糖饮食制备IR大鼠模型,发现茵陈蒿提取物具有降低大鼠血糖和血压的功效,机制可能与其明显降低血清肾素,Ang-II,降低RAS过度活动有关。

2 思考与展望

MS作为一个异质性和多因素疾病,发病机制复杂,由环境、营养及遗传因素相互作用引起,其确切病因尚未完全阐明。IR,中心性肥胖,慢性低度炎症,OS,ERS,肠道菌群失调,RAS异常活动,自噬缺陷等通过损害机体胰岛素敏感组织的脂质和葡萄糖稳态,在MS发生发展中起到重要作用^[67]。目前,尽管WHO,NCEP-ATP III, IDF, EGIR等权威组织关于MS定义和病理生理特征的认识仍存在一些争议^[2],但MS疾病本身的客观存在及其带来的危害性是不容忽视的,有效防治MS及其并发症已成为临床迫切需要解决的问题。令人鼓舞的是,大量临床及基础研究已证实中医药在整体观和辨证论治理论指导下,立足补脾肾之虚,清机体痰、瘀、湿、热等病理产物,可有效干预MS上述发病机制,在防治MS及其并发症方面彰显出巨大潜力。

鉴于MS发病机制的复杂性和中医药药理作用的特殊性,中医药治疗MS必然会同时涉及多个潜在靶点和信号途径。然而,纵观当前研究,虽然中医药干预MS发病机制取得了大量科研成果,但仍存在以下问题,缺乏高质量的随机对照试验或大样本真实世界研究,临床研究主要以小样本单中心队

列研究为主,循证医学级别较低且缺乏随访记录;缺乏统一的MS中医诊疗规范,治疗药物多为专家经验方或院内制剂,不利于临床大规模推广;MS动物模型制备方法多以饮食或饮食联合化学药物诱导为主,忽略了遗传因素对MS发病的影响;机制研究方面主要以基础实验为主,研究通路较为单一,对信号途径之间的串扰关系研究较少。同时研究报告缺乏方剂配伍组成与信号通路之间潜在关系的探讨,一定程度上阻碍了基础科研成果向临床转化的进程。

因此,未来中医药治疗MS可从以下方面开展深入研究,充分利用现代科技手段,有序开展系统化、规范化的多中心、大样本、高质量的随机对照试验或真实世界研究,促进MS统一诊疗规范的形成;基础研究应建立完善的动物模型体系,立足IR和中心性肥胖两大核心成分,设计多条信号通路的研究方案,重点关注胰岛素信号转导通路、炎症信号通路等信号途径之间的串扰关系,同时积极探索方剂配伍组成与细胞信号通路之间的潜在联系,促进基础科研成果服务临床实践,将可能是以后中医药防治MS的重要研究方向。

[参考文献]

[1] SAKLAYEN M G. The global epidemic of the metabolic syndrome [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(2):12.

[2] ALBERTI K G, ECKEL R H, GRUNDY S M, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention, national heart, lung, and blood institute, american heart association, world heart federation; international atherosclerosis society, and international association for the study of obesity [J]. *Circulation*, 2009, 120(16):1640-1645.

[3] ENGIN A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960:1-17.

[4] 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.

[5] LU J L, WANG L M, LI M, et al. Metabolic syndrome among adults in China: the 2010 China noncommunicable disease surveillance [J]. *J Clin Endocr Metab*, 2017, 102(2):507-515.

[6] 杨宇峰,陈红瑾,石岩. 代谢综合征中医病因病机理论框架结构研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(1):259-261.

[7] WU H R, TIAN J X, DAI D, et al. Efficacy and safety assessment of traditional Chinese medicine for metabolic syndrome [J]. *BMJ Open Diab Res Ca*, 2020, 8(1):e001181.

[8] 刘莉,李卫忠,邹国良,等. 黄连温胆汤治疗代谢综合征研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(17):190-196.

[9] BALKAU B, CHARLES M A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European group for the study of insulin resistance (EGIR) [J]. *Diabetic Med*, 1999, 16(5):442-443.

[10] COPPS K D, WHITE M F. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2 [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(10):2565-2582.

[11] YARIBEYGI H, FARROKHI F R, BUTLER A E, et al. Insulin resistance: review of the underlying molecular mechanisms [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6):8152-8161.

[12] YANG Q, VIJAYAKUMAR A, KAHN B B. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(10):654-672.

[13] 师林,杨玉彬,黄颖娟,等. 健脾化湿方对脾虚痰湿型肥胖2型糖尿病胰岛素抵抗大鼠骨骼肌PI3K/Akt通路的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(2):530-534.

[14] 赵帅,蔡海荣,林黄果,等. 柴胡疏肝散对代谢综合征肝气郁结证大鼠胰岛素抵抗及GLUT-4的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(7):1567-1569.

[15] 曾科学. 昆丹方对代谢综合征糖脂代谢的调控机制研究 [D]. 广州:广州中医药大学, 2018.

[16] 刘紫君,韩宇博,彭鹏,等. 黄连温胆汤含药血清改善小鼠脂肪细胞胰岛素抵抗的机制探讨 [J]. *山东医药*, 2018, 58(30):14-18.

[17] SOLINAS G, BECATTINI B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response [J]. *Mol Metab*, 2017, 6(2):174-184.

[18] TANG Z Q, XIA N N, YUAN X L, et al. PRDX1 is involved in palmitate induced insulin resistance via regulating the activity of p38 MAPK in HepG2 cells [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2015, 465(4):670-677.

[19] 张雅萍,祝之明,闫振成,等. 代谢综合征大鼠肥胖特征及ERK1/2和p38 MAPK的作用研究 [J]. *解放军医学志*, 2006, 31(8):794-797.

[20] 刘颀轩,臧莎莎,宋光耀,等. 中药津力达对高脂喂养大鼠肝脏氧化应激及JNK、p38 MAPK通路的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(6):2156-2159.

- [21] 马欢,高楠楠,陈俞如,等. 糖通饮对2型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J]. 中成药, 2019, doi: 31. 1368. R. 20191119. 0942. 002. html.
- [22] 鲍陶陶,杨晓春,储全根,等. 益气活血方对糖尿病大鼠p38 MAPK通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8):148-152.
- [23] 李津,宋强,杜晨晖,等. 基于p38 MAPK信号转导通路探讨葛根芩连汤发酵液对T2DM大鼠的降糖机理[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(10):2343-2345.
- [24] TOWLER M C, HARDIE D G. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling[J]. *Circ Res*, 2007, 100(3):328-341.
- [25] 贾真,李知行,孙健,等. 防己黄芪汤对胰岛素抵抗大鼠骨骼肌腺苷活化蛋白激酶信号通路的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(7):587-591.
- [26] 尹昀东,方朝晖,尤良震. 丹蛭降糖胶囊对糖尿病GK大鼠肝脏胰岛素受体底物的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9):4033-4037.
- [27] 王昌儒. 温肾健脾法对代谢综合征大鼠LKB1/AMPK信号通路的影响及机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(3):338-340.
- [28] DESPRES J P, LEMIEUX I. Abdominal obesity and metabolic syndrome [J]. *Nature*, 2006, 444 (7121) : 881-887.
- [29] ALBERTI K G, ZIMMET P, SHAW J, et al. The metabolic syndrome-a new worldwide definition [J]. *Lancet*, 2005, 366(9491):1059-1062.
- [30] SRIKANTHAN K, FEYH A, VISWESHWAR H, et al. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the west virginian population [J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13(1):25-38.
- [31] MOSTAFAZADEH M, HAIATY S, RASTQAR A, et al. Correlation between resistin level and metabolic syndrome component: a review [J]. *Horm Metab Res*, 2018, 50(7):521-536.
- [32] KUMARI B, YADAV U C S. Adipokine Visfatin's role in pathogenesis of diabetes and related metabolic derangements [J]. *Curr Mol Med*, 2018, 18 (2) : 116-125.
- [33] VAN GAAL L F, MERTENS I L, DE BLOCK C E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2006, 444(7121):875-880.
- [34] CATRYSSSE L, VAN LOO G. Inflammation and the metabolic syndrome: the tissue-specific functions of NF- κ B [J]. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(6):417-429.
- [35] 倪靖怡,李旷怡,张英俭,等. 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠脂肪细胞因子和骨骼肌葡萄糖转运蛋白表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(9):1769-1774.
- [36] 王历,王峰,陆凯,等. 荷丹片对代谢综合征大鼠脂肪细胞因子与炎症因子表达的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(8):925-928.
- [37] 刘莉,隋艳波. 黄连温胆汤加减对代谢综合征大鼠胰岛素抵抗及脂肪细胞因子的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(3):385-387.
- [38] 黄江荣,杜亚明,鄢进,等. 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠血清抵抗素、脂联素、胰岛素、胰岛素抵抗的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(6):227-230.
- [39] 郭永宁. 疏肝温胆汤治疗代谢综合征的临床疗效观察[D]. 广州:广州中医药大学, 2019.
- [40] 傅莉萍,王保法,朱岚. 糖I号协定方对2型糖尿病合并代谢综合征脾肾气虚证的疗效以及血清脂联素和肿瘤坏死因子- α 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, doi:21. 1546. R. 20200817. 1137. 126. html.
- [41] CARRIER A. Metabolic syndrome and oxidative stress: a complex relationship [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2017, 26(9):429-431.
- [42] VONA R, GAMBARELLA L, CITTADINI C, et al. Biomarkers of oxidative stress in metabolic syndrome and associated diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, doi:10. 1155/2019/8267234.
- [43] 赵俊坡. 健脾利湿方对代谢综合征患者炎症因子水平及氧化应激的影响[J]. 河北中医, 2016, 38(5):666-670.
- [44] 卢文艺,刘莲,黄蔚,等. 加味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠抗氧化作用及脂联素表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10):97-101.
- [45] 杨扬,王军,程晓霞,等. 复方黄芪首乌合剂对MS大鼠Ang II、FFA分泌及氧化应激反应的作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(1):6-8.
- [46] 陶枫,徐夏婷,姚政,等. 清化方改善代谢综合征人群氧化应激水平的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(3):680-681.
- [47] SHAN B, WANG X X, WU Y, et al. The metabolic ER stress sensor IRE1 α suppresses alternative activation of macrophages and impairs energy expenditure in obesity [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(5):519-529.
- [48] GHEMRAWI R, BATTAGLIA-HSU S F, ARNOLD C. Endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders [J]. *Cells*, 2018, 7(6):63.
- [49] 张宏,方涛,田凤石,等. 小檗碱改善代谢综合征大鼠骨骼肌内质网应激及胰岛素抵抗的作用及其机制探讨[J]. 中华老年医学杂志, 2019(8):924-928.
- [50] 沈洁,周珊珊,晓刚. 黄连对2型糖尿病大鼠胰腺内

- 质网应激 PERK/ATF4/CHOP 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 50-55.
- [51] 唐保露, 张旭, 袁萍, 等. 四君子颗粒对大鼠糖尿病前期的改善作用[J]. 中成药, 2020, 42(3): 610-615.
- [52] LIM M Y, YOU H J, YOON H S, et al. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome[J]. Gut, 2017, 66(6): 1031-1038.
- [53] FESTI D, SCHIUMERINI R, EUSEBI L H, et al. Gut microbiota and metabolic syndrome [J]. World J Gastroentero, 2014, 20(43): 16079-16094.
- [54] 郝秋红, 杨晞, 杨艳萍, 等. 解毒降浊颗粒对代谢综合征 SD 大鼠肠道菌群结构及 TLR-4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(8): 595-603.
- [55] 黄侗. 黄连煎剂对代谢综合征 SD 大鼠肠道菌群及 GPR43 通路 glp-1 和 pyy 的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [56] 曹荟哲, 哈小琴, 李雪雁, 等. 游离脂肪酸致胰岛素抵抗的分子机制[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(1): 81-85.
- [57] BODEN G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids [J]. Curr Opin Endocrinol, 2011, 18(2): 139-143.
- [58] CAPURSO C, CAPURSO A. From excess adiposity to insulin resistance: the role of free fatty acids[J]. Vasc Pharmacol, 2012, 57(2/4): 91-97.
- [59] 陈俊, 刘津津, 陈聪, 等. 辛润苦泄方对胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢影响的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(12): 2859-2862.
- [60] 张妍, 舒祥兵, 陈淑雯, 等. 健脾清化方对代谢综合征合并糖调节受损患者代谢指标及超敏 C 反应蛋白、游离脂肪酸的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(4): 34-38.
- [61] LIM H, LIM Y M, KIM K H, et al. A novel autophagy enhancer as a therapeutic agent against metabolic syndrome and diabetes[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1438.
- [62] KIM J, LIM Y M, LEE M S. The role of autophagy in systemic metabolism and human-type diabetes[J]. Mol Cells, 2018, 41(1): 11-17.
- [63] 梁丽娜, 战丽彬, 胡守玉, 等. 滋补脾阴方药调节自噬增加内质网应激改善脾阴虚糖尿病认知功能障碍机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(10): 3205-3207.
- [64] JAHANDIDEH F, WU J P. Perspectives on the potential benefits of antihypertensive peptides towards metabolic syndrome[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6): 2192.
- [65] MENIKDIWELA K R, RAMALINGAM L, RASHA F, et al. Autophagy in metabolic syndrome: breaking the wheel by targeting the renin-angiotensin system [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 87.
- [66] 沈飞海, 葛文涛, 潘竞镛, 等. 茵陈蒿提取物对胰岛素抵抗大鼠调脂降压作用及其机制研究[J]. 中药材, 2007(12): 1573-1576.
- [67] ZAFAR U, KHALIQ S, AHMAD H U, et al. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links [J]. Hormones (Athens), 2018, 17(3): 299-313.

[责任编辑 孙丛丛]