

· 临床报道 ·

金芪降糖经验汤剂联合二甲双胍对气虚内热证 2 型糖尿病患者糖脂代谢及血管内皮功能的影响

刘崇喜

【摘要】 目的 通过观察自拟金芪降糖经验汤剂联合二甲双胍治疗气虚内热证 2 型糖尿病患者的降糖效果,探究其对患者糖脂代谢及血管内皮功能的影响。**方法** 本研究共纳入 92 例气虚内热证 2 型糖尿病患者,将其随机分为对照组和观察组,每组 46 例。对照组患者给予盐酸二甲双胍片内服,观察组患者联合给予自拟金芪降糖经验汤剂内服。比较两组治疗的临床效果,评估其中医证候积分,监测治疗前后血糖、血脂水平变化,重点探究血管内皮功能相关指标的变化情况,检测炎症因子水平变化。**结果** (1)观察组患者临床疗效 91.3% 显著优于对照组患者 71.7% ($P<0.05$),且临床症状改善更明显,经治疗后中医证候积分较治疗前及对照组显著降低 ($P<0.05$);(2)观察组患者的糖脂代谢经治疗后改善明显优于对照组患者,其空腹血糖、餐后 2 小时血糖、糖化血红蛋白及血脂总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白水平均显著低于对照组患者 ($P<0.05$);(3)观察组患者的血管内皮功能经治疗后改善明显优于对照组患者,其相关指标如 6-酮-前列腺素 1α 显著高于治疗前及对照组患者,而血清内皮素、一氧化氮、血栓素 B2 水平则显著降低 ($P<0.05$);(4)观察组的炎症因子 C 反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 水平显著低于对照组患者 ($P<0.05$)。**结论** 自拟金芪降糖经验汤剂联合二甲双胍具有良好的降糖效果,其能改善气虚内热证 2 型糖尿病患者的临床症状,改善糖脂代谢及血管内皮功能,抗炎能力突出,值得临床推广运用。

【关键词】 2 型糖尿病; 气虚内热证; 糖脂代谢; 血管内皮功能; 抗炎作用

【中图分类号】 R259 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.06.029

糖尿病是临床常见的一种慢性代谢性疾病,以血糖水平呈现异常升高的状态为特征,临床以 2 型糖尿病多见,发病率高达 90% ~ 95%^[1]。近年来,因生活水平的提高、生活方式的改变等原因,中国糖尿病的患病率呈逐年增高的趋势^[2]。临床上将改善胰岛素抵抗作为现代医学治疗糖尿病的关键^[3]。笔者从事糖尿病诊治工作多年,结合其病机特点,自拟金芪降糖经验汤剂联合二甲双胍对气虚内热证 2 型糖尿病患者进行治疗,观察其降糖效果,探讨其对患者糖脂代谢及血管内皮功能的影响。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2013 年 4 月至 2015 年 7 月本院收治的经中医临床辨证为气虚内热证 2 型糖尿病患者 92 例,根据随机数字表将患者分为观察组及对照组各 46 例。对照组患者 46 例,其中男 27 例,女 19 例;年龄 30 ~ 65 岁,平均年龄 (49.4±3.5) 岁;病程 1.5 ~ 11 年,平均病程 (4.5±1.4) 年;合并冠心病者 14 例,合并高脂血症者 27 例,合并高血压者 16 例;观察组患者

46 例,其中男 25 例,女 21 例;年龄 31 ~ 65 岁,平均年龄 (50.2±3.4) 岁;病程 1 ~ 13 年,平均病程 (4.2±1.7) 年;合并冠心病者 16 例,合并高脂血症者 24 例,合并高血压者 15 例;两组患者的一般资料经统计学分析,无显著差异 ($P>0.05$),可以进行对比。

1.2 纳入标准

(1) 患者参照《中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)》^[4]《中药新药临床研究指导原则》^[5]中有关气虚内热证消渴的诊断标准。临床多见口渴喜饮,易饥多食,气短乏力,五心烦热,心悸失眠,自汗盗汗,便秘之象,舌红少津,苔薄,脉细数;(2)口服糖耐量试验 2 小时血糖 ≥ 11.1 mmol/L,空腹血糖检测 ≥ 7.0 mmol/L,糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$;(3) 患者详细阅读知情同意书,并签字。

1.3 排除标准

(1) 依从性差、耐受性差、存在药物禁忌症患者;(2) 存在严重精神、心理疾患无法配合治疗的患者;(3) 近 1 个月内有使用糖皮质激素或其他药物等进行治疗有可能影响疗效判断者;(4) 合并肝肾功能亏损、酮症酸中毒、重度感染、周围神经病变、免疫系统、造血系统、内分泌系统严重患者;(5) 妊娠期、哺乳期妇女。

1.4 治疗方法

对照组:盐酸二甲双胍片 (购自哈药集团三精黑河药业

作者单位: 443000 宜昌,三峡大学人民医院中医科

作者简介: 刘崇喜 (1957-), 中专, 主治医师。研究方向: 中医药防治内分泌疾病研究。E-mail: lcx1124-612@qq.com

有限公司,生产批号:H20064095,规格:0.25g),0.25g/次口服,2~3次/d,餐中或餐后即刻服用,1个月为1疗程,连用2个疗程。

观察组:自拟金芪降糖经验汤剂口服,药物组成:金银花10g、黄芪20g、黄连6g、黄精15g、葛根10g、栀子8g、五味子9g、甘草5g。随症加减,口渴甚者加入天花粉6g、玄参8g、知母9g;乏力倦怠甚者加太子参12g;郁热甚者加郁金15g;少寐者加远志10g、石菖蒲6g;便秘甚者加大黄4g、瓜蒌10g;每天1剂,水煎服,1个月为疗程,连用2个疗程。

1.5 疗效评价指标

1.5.1 证候积分 治疗前、治疗2个疗程后参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]症状分级量化表对口渴喜饮、易饥多食、气短乏力等主要症状进行评价,0分(无症状)、1分(轻度,不影响工作)、2分(中度)、3分(重度,影响工作),病情随着评分降低而好转。

1.4.2 血糖、血脂 治疗前、治疗2个疗程后监测血糖、血脂指标变化,主要指标包括空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2小时血糖(2h-Postprandial Plasma Glucose, 2hPPG)、糖化血红蛋白(hemoglobinA1C, HbA1C)、血脂总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL-C)、高密度脂蛋白(hight-density lipoprotein, HDL-C)水平。

1.4.3 血管内皮功能 治疗前、治疗2个疗程后探究血管内皮功能6-酮-前列腺素1 α (6-keto-PGF1 α)、血清内皮素(endothelin, ET)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、血栓素B2(thromboxane B2, TXB2)水平变化情况,检测仪器选择全自动化学发光免疫分析仪。

1.4.4 血清炎症因子 用酶联免疫吸附法ELISA检测超敏C反应蛋白(c-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。

1.4.5 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]确诊。(1)显效:消渴症状消失, FPG<7.2mmol/L, 2hPG<8.3mmol/L;(2)有效:消渴症状明显改善, FPG<8.3mmol/L, 2hPG<10.0mmol/L;(3)无效:各方面无变化。

1.5 统计学处理

数据使用SPSS 20.0进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间数据比较采用重复测量数据的方差分析,组内比较则采用配对样本 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$,双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义的界限。

2 结果

2.1 两组气虚内热证2型糖尿病患者临床疗效

观察组患者临床疗效率为91.3%显著优于对照组患者71.7%,差异比较有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组气虚内热证2型糖尿病患者中医证候积分对比

治疗前两组患者的主要中医证候积分比较差异无统计

学意义;观察组患者临床症状改善更明显,经治疗后中医证候积分较治疗前及对照组显著降低($P<0.05$)。见表2。

表1 两组气虚内热证2型糖尿病患者临床疗效(%)

组别	例数	显效	有效	无效	有效率(%)
对照组	46	22(47.8)	11(23.9)	13(28.3)	71.7
观察组	46	35(76.1)	7(15.2)	4(8.7)	91.3 ^a

注:与对照组比较, $\chi^2=5.845$,^a $P<0.05$ 。

表2 两组气虚内热证2型糖尿病患者中医证候积分对比(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	口渴喜饮	易饥多食	气短乏力
对照组	46			
治疗前		2.52 \pm 0.35	2.47 \pm 0.41	2.60 \pm 0.27
治疗后		1.74 \pm 0.31 ^a	1.52 \pm 0.36 ^a	1.48 \pm 0.27 ^a
观察组	46			
治疗前		2.60 \pm 0.33	2.50 \pm 0.43	2.63 \pm 0.28
治疗后		1.25 \pm 0.24 ^{ab}	1.14 \pm 0.16 ^{ab}	0.74 \pm 0.20 ^{ab}

注:与同组治疗前对比,^a $P<0.05$;组间对比,^b $P<0.05$ 。

2.3 两组气虚内热证2型糖尿病患者糖脂代谢指标对比

观察组患者的糖脂代谢经治疗后改善明显优于对照组患者,其FPG、2hPG、HbA1C及TC、TG、LDL-C水平均显著低于对照组患者($P<0.05$)。见表3、表4。

2.4 两组气虚内热证2型糖尿病患者血管内皮功能比较

观察组患者的血管内皮功能经治疗后改善明显优于对照组患者,其相关指标如6-keto-PGF1 α 显著高于治疗前及对照组患者,而ET、NO、TXB2水平则显著降低($P<0.05$)。见表5。

2.5 两组气虚内热证2型糖尿病患者炎症因子水平对比

治疗前两组患者hs-CRP、IL-6、TNF- α 炎症因子水平对比差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组的抗炎效果优于对照组患者,其炎症因子水平低于对照组($P<0.05$)。见表6。

表3 两组气虚内热证2型糖尿病患者血糖指标对比($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FPG (mmol/L)	2h PG (mmol/L)	HbA1c (%)
对照组	46			
治疗前		9.68 \pm 2.20	13.74 \pm 2.50	8.40 \pm 1.13
治疗后		7.34 \pm 1.14 ^a	9.32 \pm 2.26 ^a	7.12 \pm 1.10 ^a
观察组	46			
治疗前		9.70 \pm 2.23	13.77 \pm 2.54	8.42 \pm 1.12
治疗后		6.65 \pm 1.07 ^{ab}	6.46 \pm 2.15 ^{ab}	6.30 \pm 1.02 ^{ab}

注:与同组治疗前对比,^a $P<0.05$;组间对比,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

2型糖尿病是因胰岛素抵抗而产生的葡萄糖和脂肪代谢紊乱综合征,糖脂代谢紊乱能加重胰岛分泌负担,加重胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞的衰竭,是糖尿病发病的重要危

表 4 两组气虚内热证 2 型糖尿病患者血脂指标对比($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	例数	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	46				
治疗前		6.82±1.94	2.13±0.62	3.02±0.74	1.23±0.32
治疗后		5.04±1.32 ^a	1.80±0.54 ^a	2.41±0.37 ^a	1.31±0.45 ^a
观察组	46				
治疗前		7.03±1.96	2.15±0.73	3.11±0.68	1.22±0.30
治疗后		4.55±1.25 ^{ab}	1.45±0.27 ^{ab}	1.30±0.26 ^{ab}	1.48±0.53 ^{ab}

注：与同组治疗前对比，^a $P<0.05$ ；组间对比，^b $P<0.05$ 。

表 5 两组气虚内热证 2 型糖尿病患者血管内皮功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	6-keto-PGF1 α (μ g/L)	ET(ng/L)	NO(μ mol/L)	TXB2(μ g/L)
对照组	46				
治疗前		82.55±21.14	90.31±20.32	118.15±1.42	100.37±21.44
治疗后		93.02±19.65 ^a	75.62±17.24 ^a	95.36±1.37 ^a	86.22±19.30 ^a
观察组	46				
治疗前		80.42±20.37	90.77±22.10	118.23±1.45	101.45±23.29
治疗后		117.89±21.05 ^{ab}	62.45±15.35 ^{ab}	86.21±1.14 ^{ab}	72.34±18.26 ^{ab}

注：与同组治疗前对比，^a $P<0.05$ ；组间对比，^b $P<0.05$ 。

表 6 两组气虚内热证 2 型糖尿病患者
炎症因子水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	hs-CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (μ g/L)
对照组	46			
治疗前		6.62±0.41	37.65±3.74	3.35±0.45
治疗后		5.23±0.37 ^a	29.92±3.31	2.77±0.29 ^a
观察组	46			
治疗前		6.74±0.40	38.21±3.66	3.37±0.52
治疗后		3.41±0.33 ^{ab}	20.52±3.20 ^{ab}	1.95±0.21 ^{ab}

注：与同组治疗前对比，^a $P<0.05$ ；组间对比，^b $P<0.05$ 。

险因素^[6]。近年来部分学者认为,糖尿病是由细胞因子介导的慢性炎症反应。炎症因子不仅会导致胰岛素抵抗,从而降低糖耐量,引起体内热毒堆积,进一步加重炎症反应;还可以直接或间接引起胰岛 β 细胞结构和功能障碍,加速糖尿病及其并发症的发生^[7]。不仅如此,血管内皮功能异常作为糖尿病心血管等并发症发生、发展的基础,近年来亦成为临床研究的重要靶点。临床报道显示,糖调节受损的患者较正常人群的血管内皮功能减低,血管内皮功能是葡萄糖耐量异常人群动脉硬化的早期监测指标^[8-9]。因此,本次研究将脂质代谢及血管内皮功能、炎症因子水平改善情况作为判定疗效及病情转归的主要观察指标。近年来,2 型糖尿病的治疗方向已经从单纯控制血糖向降糖、降脂、降压、改善胰岛素抵抗等多环节、多靶点作用方向转变。盐酸二甲双胍是治疗 2 型糖尿病一线用药,其有良好的降糖和改善胰岛素抵抗、调节脂肪代谢的作用。二甲双胍且具有明显的减轻血糖波动糖尿病大鼠血管内皮损伤的作用,其保护作用可能与其减少脂质过氧化产物的产生,增强机体的抗氧化能力,减轻炎症反应,减少细胞黏附因子表达及糖基化终末产物的蓄积

有关^[10]。

糖尿病属于中医“消渴”“脾瘅”“消中”等范畴,临床以气虚内热证为多。素体禀赋不足、饮食不节等原因伤及脾胃,失于健运,气血生化不足,虚而生热,热火内盛,怫郁结滞,耗伤阴津,导致津液亏损,发为消渴。临床多见口渴喜饮,易饥多食,气短乏力,五心烦热等征象。消渴为本虚标实之证,“脏腑亏虚”为其发病的根本病机,“热毒”是其主要病机之一,治宜益气养阴、清热解毒。笔者自拟金芪降糖经验方剂中金银花长于清热解毒,其甘寒清热而不伤胃,芳香透达又可祛邪,善治热病消渴证。黄芪降血糖作用具有多成分和多靶点的特点,其中黄芪多糖可以降低 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠血糖和改善体内脂代谢紊乱^[12]。黄连性味苦寒,重在清热解毒、利湿消浊,有效成分黄连素能有效改善胰岛素抵抗情况,控制血糖,从而能有效治疗糖尿病带来的各种并发症,具有显著地改善胰岛素抵抗、降血糖、降血脂、降血压等功效^[13];黄精可补脾润肺、生津止渴,现代研究发现其含有多糖、甾体皂苷、萜醌、生物碱等化学成分,具有降血糖、降血脂、抗炎、抗肿瘤、调节免疫等作用^[14];葛根重在解肌退热、生津止渴,善解阳明温病热邪^[15];栀子可清热泻火^[16];五味子可益气生津、收敛固涩、补肾宁心,善治内热消渴证^[17];甘草健脾益气、调和诸药。全方配伍,组方精炼,谨守病机,共奏益气养阴、生津除热之功。

本次研究通过自拟金芪降糖经验汤剂联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者,观察证候积分、血糖、血脂、血管内皮因子、血清炎症因子水平的检测可见其具有良好的降糖效果,能改善气虚内热证 2 型糖尿病患者的临床症状,调节糖脂代谢及血管内皮功能,其机制多是通过降低炎症因子 hs-CRP、IL-6、TNF- α 的水平而增强胰岛素敏感性,从而利于胰岛素

分泌的增加,使糖耐量得到改善,进而降低 2 型糖尿病患者的血脂和血糖,改善糖脂代谢,值得临床推广运用。

参 考 文 献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362 (12): 1090-1101.
- [2] Napolitano A, Miller S, Nicholls A W, et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. PLoS One, 2014, 9(7): e100778.
- [3] Mayeda ER, Haan MN, Neuhaus J, et al. Type 2 Diabetes and Cognitive Decline Over 14 Years in Middle-Aged African Americans and Whites; The ARIC Brain MRI Study [J]. Neuroepidemiology, 2014, 43(3-4): 220-227.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 448.
- [5] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 215.
- [6] 乔媛. 天麦消渴片联合盐酸二甲双胍片治疗 2 型糖尿病临床研究 [J]. 河南中医, 2015, 35(8): 1922-1923.
- [7] 冯建华. 清热解毒方对 2 型糖尿病患者血清炎症因子干预的临床研究 [J]. 中国医药科学, 2013, 3(8): 9-14.
- [8] 胡雨叶, 朱旅云, 宋光耀, 等. 高血糖人群血清脂联素、胰岛素抵抗指数和血管内皮功能变化及相关性研究 [J]. 华北国防医药, 2010, 22(2): 101.
- [9] 李雷, 杨荣礼, 李平静, 等. 空腹血糖受损与糖耐量受损患者血管内皮功能的对比研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2012, 28(7): 546-548.
- [10] 王景尚, 殷惠军, 黄烨, 等. 盐酸二甲双胍对 2 型糖尿病大鼠波动性高血糖状态下血管内皮功能的影响 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(5): 686-690.
- [11] 洪金妮, 杨金霞, 王学美. 清热解毒中药降糖作用及机制研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(17): 2656-2659.
- [12] 翟西峰, 张存劳, 冯锁民, 等. 黄芪中降血糖成分计算机虚拟筛选 [J]. 陕西中医, 2015, 36(2): 235-237.
- [13] 张丽, 张淑芬, 王瑞霞, 等. 黄连素治疗胰岛素抵抗相关疾病的研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(2): 281-283.
- [14] 王婷, 苗明三. 黄精的化学、药理及临床应用特点分析 [J]. 中医学报, 2015, 30(5): 714-715.
- [15] 陈秀芳, 董敏, 雷康福, 等. 葛根素对高血糖模型大鼠降糖作用的机制研究 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(16): 1242.
- [16] 肖小华, 徐丽瑛, 王丽华, 等. 梔子降血糖有效成分及机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(11): 2614.
- [17] 徐月, 高慧, 贾天柱. 五味子“生熟异用”之降血糖作用 [J]. 中药材, 2014, 37(11): 1977.

(收稿日期: 2015-12-08)

(本文编辑: 韩虹娟)