

大柴胡汤加减联合利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病患者糖代谢指标与炎症因子水平的影响

徐敏

(丰都县中医院内分泌科, 重庆 408299)

摘要: **目的** 研究大柴胡汤加减联合利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病患者糖代谢指标与血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-2 (IL-2)、C-反应蛋白 (CRP) 水平的影响。**方法** 按照随机数字表法将丰都县中医院 2019 年 2 月至 2020 年 2 月收治的 40 例肥胖 2 型糖尿病患者分为对照组 (20 例, 在常规治疗的基础上采用利拉鲁肽治疗) 和试验组 (20 例, 在对照组的基础上采用大柴胡汤治疗)。4 周为 1 个疗程, 两组患者均治疗 3 个疗程。比较两组患者治疗前后体质量、体质量指数 (BMI), 空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 水平, 胰岛素抵抗 (HOMA-IR)、 β -细胞功能指数 (HOMA- β) 及血清 TNF- α 、IL-6、IL-2、CRP 水平的变化。**结果** 相较于治疗前, 治疗后试验组患者体质量、BMI, 两组患者 FPG、2 h PG、HbA_{1c}、HOMA-IR 及血清 TNF- α 、IL-6、IL-2、CRP 水平均显著降低, 且试验组显著低于对照组; 治疗后两组患者 HOMA- β 水平均显著升高, 且试验组显著高于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 应用大柴胡汤加减联合利拉鲁肽治疗肥胖 2 型糖尿病, 能够减轻患者的体质量, 改善糖代谢指标与胰岛 β 细胞功能, 抑制机体炎症反应, 提高治疗效果。

关键词: 2 型糖尿病; 肥胖; 大柴胡汤; 利拉鲁肽; 糖代谢; 炎症因子

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.20.0063.03

肥胖 2 型糖尿病是一种由胰岛素分泌受损、胰岛素抵抗等原因导致的内分泌疾病, 可明显降低机体对于糖分的代谢利用率, 临床上可表现为口渴、口干、多尿等症状, 如不及时加以治疗并控制血糖水平, 严重者可引发周围神经病变, 危及患者生命健康。利拉鲁肽是一种人胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物, 其能够使胰岛细胞再生, 同时还能降低血压, 减轻体质量, 保护心血管, 但可能会造成患者低血糖或出现急性胰腺炎, 影响患者消化系统^[1]。中医认为, 肥胖 2 型糖尿病属于“消渴”范畴, 其重要病因在于“中满内热”, 因而肝脏郁结、气血不顺, 治疗应遵循清热解郁、补气祛湿等原则^[2]。大柴胡汤加减中含有柴胡、黄芩等多种中药, 有祛痰败火、疏通经脉等功效, 能够消除内热、疏郁补气, 同时减少并发症的发生, 且安全性较高, 多用于治疗高血压、胆囊炎等疾病^[3]。本研究旨在探讨大柴胡汤加减联合利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病患者糖代谢指标及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-2 (IL-2)、C-反应蛋白 (CRP) 水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将丰都县中医院 2019 年 2 月至 2020 年 2 月收治的 40 例肥胖 2 型糖尿病患者分为对照组 (20 例, 在常规治疗的基础上采用利拉鲁肽治疗) 和试验组 (20 例, 在对照组的基础上采用大柴

胡汤治疗)。对照组中男、女患者分别为 12、8 例; 年龄 34~69 岁, 平均 (50.87 \pm 6.41) 岁; 病程 1~12 年, 平均 (7.48 \pm 2.13) 年。试验组中男、女患者分别为 11、9 例; 年龄 35~69 岁, 平均 (51.56 \pm 5.91) 岁; 病程 1~11 年, 平均 (8.11 \pm 1.97) 年。对比两组患者一般资料, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可实施组间对比。诊断标准: 符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》^[4] 与《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[5] 中关于“消渴病”的诊断标准。纳入标准: 符合上述中西医诊断标准, 且经临床医师检查确诊者; 年龄 30~70 岁者; 对本研究所用药物无过敏反应者等。排除标准: 1 型糖尿病患者; 并发恶性肿瘤、肝肾功能不全及严重贫血者; 临床治疗依从性较差无法配合研究者等。本研究经丰都县中医院医学伦理委员会批准, 且患者签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均进行常规治疗: 控制饮食、口服常规降糖药物等。同时给予对照组患者利拉鲁肽注射液 (Novo Nordisk A/S, 注册证号 J20160037, 规格: 3 mL : 18 mg) 皮下注射治疗, 起始剂量为 0.5 mg/次, 1 次/d; 当空腹血糖 (FPG) 水平 > 7.5 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 (2hPG) 水平 > 11.5 mmol/L 时, 将剂量调至 1.2 mg/次, 1 次/d; 剂量调整周期为 1 次/2 周, 但最大剂量不超过 1.8 mg/d。试验组患者在对照组的基础上联合大柴胡汤加减进行治疗。大柴胡汤方剂: 柴胡、黄芩各 18 g, 大黄、

黄连、枳实、全瓜蒌各 16 g, 半夏、白芍各 9 g, 甘草 7 g。将药材水煎去渣滓至 200 mL, 1 剂/d, 早晚 2 次分别温服。两组患者均以 4 周为 1 个疗程, 共治疗 3 个疗程。

1.3 观察指标 ①对比两组患者治疗前后体质量、体质量指数 (BMI), BMI=体质量 (kg)/身高² (m²)。②对比两组患者治疗前后的 FPG、2 h PG 及糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 水平。分别于治疗前后抽取两组患者空腹静脉血 5 mL 与餐后 2 h 静脉血 5 mL, 离心 (3 000 r/min, 10 min), 取血清, 采用葡萄糖氧化酶法测定 FPG、2 h PG 水平, 采用高效液相离子交换层析法测定 HbA_{1c} 水平。③使用放射免疫分析法检测并对比两组患者治疗前后空腹胰岛素水平 (FINS), 并计算胰岛素抵抗 (HOMA-IR) 与 β-细胞功能指数 (HOMA-β), HOMA-IR=FPG×FINS/22.5, HOMA-β=20×FINS/(FPG-3.5)。④对比两组患者治疗前后的血清炎症因子水平。血液采集与血清制备同方法②, 使用酶联免疫吸附实验法测定。

1.4 统计学方法 通过 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体质量、BMI 水平 相较于治疗前, 治疗后试验组患者体质量、BMI 水平均显著降低, 且试验组显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 *P*<0.05), 见表 1。

2.2 FPG、2 h PG 及 HbA_{1c} 水平 相较于治疗前, 治疗后两组患者 FPG、2 h PG 及 HbA_{1c} 水平均显著降低, 且试验组显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 *P*<0.05), 见表 2。

2.3 HOMA-IR、HOMA-β 水平 相较于治疗前, 治疗

后两组患者 HOMA-IR 水平均显著降低, 且试验组显著低于对照组; 治疗后两组患者 HOMA-β 水平均显著升高, 且试验组显著高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 *P*<0.05), 见表 3。

表 3 两组患者 HOMA-IR 和 HOMA-β 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HOMA-IR		HOMA-β	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	11.13±0.63	4.97±0.35*	94.26±11.03	120.26±11.29*
试验组	20	11.21±0.89	2.89±0.44*	95.19±10.98	151.04±12.57*
<i>t</i> 值		0.328	16.545	0.267	8.147
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, **P*<0.05。HOMA-IR: 胰岛素抵抗; HOMA-β: β-细胞功能指数。

2.4 炎症因子水平 相较于治疗前, 治疗后两组患者血清 TNF-α、IL-6、IL-2 及 CRP 水平均显著降低, 且试验组显著低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 *P*<0.05), 见表 4。

3 讨论

肥胖 2 型糖尿病的主要病理在于胰岛 β 细胞功能衰竭, 同时胰岛素对葡萄糖的刺激效应有所减弱, 进而引发患者血糖波动。由于肥胖患者体内脂肪细胞增大, 脂肪细胞表面的胰岛素受体密度变小, 导致机体对胰岛素的敏感性明显降低, 进而可产生胰岛素抵抗, 长期可发展成为 2 型糖尿病, 因此肥胖与 2 型糖尿病的发病相互影响且有密切联系。利拉鲁肽通过激活 GLP-1 受体, 从而促进胰岛素的释放, 对胰高血糖素的分泌起到抑制作用, 减轻饥饿感并减少能量摄入, 从而降低体质量, 达到降低血糖、增强胰岛素敏感性的效果, 但是使用过程中患者易产生胃肠不适、

表 1 两组患者体质量、BMI 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体质量 (kg)		BMI(kg/m ²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	81.05±8.54	79.52±8.44	31.05±4.08	30.68±3.26
试验组	20	81.98±8.21	73.99±8.19*	31.52±4.01	28.35±3.84*
<i>t</i> 值		0.351	2.103	0.367	2.069
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, **P*<0.05。BMI: 体质量指数。

表 2 两组患者 FPG、2 h PG 及 HbA_{1c} 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG(mmol/L)		2 h PG(mmol/L)		HbA _{1c} (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	10.35±1.16	8.06±0.65*	16.03±1.45	7.88±0.68*	9.04±0.53	8.49±0.31*
试验组	20	10.03±1.27	7.01±0.56*	16.16±1.26	6.67±0.41*	9.02±0.51	6.51±0.45*
<i>t</i> 值		0.832	5.473	0.303	6.815	0.122	16.204
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, **P*<0.05。FPG: 空腹血糖; 2 h PG: 餐后 2 h 血糖; HbA_{1c}: 糖化血红蛋白。

表4 两组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-2 及 CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α (ng/L)		IL-6(ng/L)		IL-2(ng/L)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	52.01 \pm 6.11	36.59 \pm 4.79*	15.20 \pm 1.65	12.28 \pm 1.31*	8.16 \pm 1.64	5.84 \pm 0.73*	18.33 \pm 6.61	11.08 \pm 2.45*
试验组	20	51.72 \pm 6.14	28.99 \pm 4.01*	15.29 \pm 1.63	9.25 \pm 0.87*	8.22 \pm 1.49	2.76 \pm 0.55*	18.42 \pm 6.52	7.14 \pm 2.13*
t 值		0.150	5.441	0.174	8.617	0.121	15.070	0.043	5.428
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。TNF- α ：肿瘤坏死因子- α ；IL-6：白细胞介素-6；IL-2：白细胞介素-2；CRP：C-反应蛋白。

腹痛等不良反应^[6]。

中医认为，肥胖 2 型糖尿病属于“消渴”范畴，消渴亦包括甲状腺功能亢进、尿崩症等有消渴证候的疾病，可由情志、饮食、劳伤、外感等方面因素诱发，阴虚与燥热是消渴病（糖尿病）的主要病机，两者互为因果，因此临床上可表现出肺燥、胃热、肾虚的病理变化。大柴胡汤加减方中柴胡解表退热、疏气缓阳；大黄驱热解毒、舒络消滞；甘草清热顺气、败火燥湿；瓜蒌润燥卸热、清热涤痰；黄芩泻火解毒、消炎抗菌；半夏止咳化痰、去肺热；白芍养血调脾；枳实破气散痞；黄连清热燥湿、泻火解毒，多种药物相辅相成，共同发挥内泻热结、行气活血的功效^[7]。糖尿病的重要病理环节就是胰岛素抵抗，柴胡可抑制肠道对脂质的吸收，促进脂质的排泄，从而缓解患者机体出现的胰岛素抵抗；大黄可促进葡萄糖耐量的改善，进而有助于恢复胰岛素的分泌功能，对胰岛功能起到保护作用；枳实可促进脂质代谢，降低患者的血糖水平，同时具有减肥的功效^[8]。本研究结果显示，治疗后，试验组患者的体质量、BMI、FPG、2 h PG、HbA_{1c} 及 HOMA-IR 水平均显著低于对照组；试验组患者 HOMA- β 水平显著高于对照组，表明大柴胡汤加减联合利拉鲁肽能够减轻肥胖 2 型糖尿病的体质量，优化糖代谢指标，改善糖代谢紊乱，提高治疗效果。

TNF- α 主要通过阻碍脂肪细胞中葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 基因转录，使得 mRNA 降解的方式抑制胰岛素，从而引发 HOMA-IR，影响患者糖代谢指标，加重患者的病情严重程度。GLUT4 在细胞层的水平可对血清 IL-6 浓度造成一定影响，对由胰岛素参与的脂肪和葡萄糖运输过程起到显著的阻碍作用，最终引起糖尿病^[9]。现代药理学研究显示，柴胡中的皂苷可使炎性组胺的释放与白细胞游走被抑制，减轻炎症反应对机体造成的损伤；黄芩中的黄芩素可促进花生四烯酸的代谢，从而抑制炎性介质的生成；大黄中的蒽类衍生物等成分可刺激肾上腺皮质激素增加，促进炎症机体抗炎抗毒的应激反应；甘草的甘草甜素能使得肥大细胞的释放能力得到控制，有明显的抗炎作用^[10]。本研究结果显示，相较于对照组，治疗后试验组患者炎性因子水平显著下降，说明大柴胡汤加减联合利拉

鲁肽可有效抑制机体炎症反应，提高对肥胖 2 型糖尿病患者患者的治疗效果，与李书文^[11] 研究结果基本一致。

综上，大柴胡汤加减联合利拉鲁肽可明显减轻肥胖 2 型糖尿病患者的体质量，改善糖代谢紊乱和胰岛 β 细胞功能，抑制机体炎症反应，但目前本研究样本量较少，临床上可通过增加样本量进行深入研究。

参考文献

- [1] 孙晓方, 王越, 赵文娟, 等. 利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病患者胰高血糖素分泌功能的影响 [J]. 中华内科杂志, 2019, 58(1): 33-38.
- [2] 杨晶凡, 杨静伟, 韩佳瑞. 自拟消渴汤对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗及血液流变学的影响 [J]. 中药材, 2016, 39(6): 1422-1424.
- [3] 袁虹, 陈凌云, 方先英, 等. 大柴胡汤类方治疗初发肥胖 2 型糖尿病临床研究 [J]. 四川中医, 2019, 37(10): 110-112.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-237.
- [6] 钟兴, 杨丽娜, 叶勇健, 等. 利拉鲁肽和达格列净对绝经后超重/肥胖 2 型糖尿病患者骨密度和骨转换标志物临床作用影响的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(11): 848-851.
- [7] 张舒文, 张文华, 李红典, 等. 基于网络药理学的大柴胡汤治疗 2 型糖尿病机制探讨 [J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(7): 1256-1264.
- [8] 张卫欢, 李秋云, 杨春伟, 等. 大柴胡汤加减联合利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗、 β - 细胞功能和低度炎症反应的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(1): 23-26, 30.
- [9] 李钰艳, 吴艳, 喻荷淋, 等. 依那普利联合苯磺酸氨氯地平对糖尿病肾病伴高血压患者血清炎性因子及肾功能的影响 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20(8): 761-764.
- [10] 魏秀秀, 苟筱雯, 赵林华, 等. 态靶辨证在肝胃郁热型肥胖 2 型糖尿病中的运用: 大柴胡汤加黄连, 知母, 赤芍 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(3): 1-3.
- [11] 李书文. 大柴胡汤加味联合利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病的胰岛素抵抗、 β - 细胞功能和低度炎症反应的影响 [J]. 哈尔滨医药, 2019, 39(2): 185-186.