

自拟地芍龙牡汤方加减对阴虚热盛型 2 型糖尿病患者胰岛功能与血糖水平的影响

朱久峰, 王建君, 朱云峰, 陈黎

[苏州市吴江区中医医院(苏州市吴江区第二人民医院)治未病科, 江苏 苏州 215221]

摘要: **目的** 研究自拟地芍龙牡汤方加减对阴虚热盛型 2 型糖尿病患者胰岛功能、血糖及炎症因子水平的影响。**方法** 按随机数字表法将苏州市吴江区中医医院(苏州市吴江区第二人民医院)2018 年 10 月至 2021 年 3 月收治的 100 例阴虚热盛型 2 型糖尿病患者分为对照组和观察组, 各 50 例。对照组患者采用二甲双胍治疗, 观察组患者在对照组的基础上联合自拟地芍龙牡汤方加减治疗, 两组患者均持续治疗 4 周, 并随访 12 周。对比两组患者临床疗效, 治疗前后中医证候积分, 空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、果糖胺(FMN)、空腹胰岛素(FINS)、餐后 2 h 胰岛素(2 h INS)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), 血清白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)及白细胞介素-18(IL-18)水平。**结果** 观察组患者的临床总有效率高于对照组; 治疗后, 两组患者中医证候积分、FPG、2 h PG、HbA_{1c}、FMN、FINS、2 h INS、HOMA-IR, 血清 IL-8 及 IL-18 水平均较治疗前降低, 且观察组低于对照组; 血清 IL-10 水平均升高, 且观察组高于对照组(均 $P < 0.05$)。**结论** 通过自拟地芍龙牡汤方加减治疗阴虚热盛型 2 型糖尿病患者可以改善患者胰岛功能, 降低血糖水平, 抑制炎症反应, 促进患者恢复。

关键词: 2 型糖尿病; 阴虚热盛型; 地芍龙牡汤; 胰岛功能; 血糖

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.05.0096.04

基金项目: 苏州市科技计划发展项目(编号: SYSD2018046)

作者简介: 朱久峰, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 中医临床。

处, 如研究时间较短, 不能对补心通脉汤的长期疗效做出判断, 因此, 临床可开展长期、高质量的研究, 以提高研究结果的准确性。

参考文献

- [1] 张忠勇, 祁月英, 郭煊, 等. 新诊断 2 型糖尿病常见中医证型与非酒精性脂肪肝及其相关危险因素分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(6): 589-593.
- [2] 谢海平, 林帆, 陈彦, 等. 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(9): 2111-2114.
- [3] 何东盈, 刘天, 谷婷婷, 等. 电针联合健脾祛湿方治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的临床研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(12): 1722-1725.
- [4] 贺清珍. 养血通络汤口服联合祛腐生肌药捻换药治疗重症糖尿病足疗效及其机制研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(5): 471-473, 484.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪肝肝病专家委员会. 非酒精性脂肪肝防治指南 (2018 年更新版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2): 177-186.
- [7] 吴承玉. 中医诊断学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 127-130.
- [8] 杨玺. 糖尿病并发症的防治 [M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2002: 49-51.
- [9] 李勤, 倪青, 石白, 等. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病中医药研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(8): 141-144.
- [10] 周丽荣, 马艳. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者的胰岛功能变化 [J]. 医学综述, 2016, 22(16): 3263-3266.
- [11] 严妍, 吴新华, 黄玉杰, 等. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝功能、脂代谢及微炎症反应的影响 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(10): 1009-1012.
- [12] 史丽伟, 倪青, 冯玲, 等. 2 型糖尿病人群非酒精性脂肪肝的中西医诊疗进展 [J]. 医学综述, 2018, 24(12): 2427-2433.
- [13] 关婕婷, 刘宝珍, 呼永河, 等. 中西医结合治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病 30 例临床研究 [J]. 江苏中医药, 2018, 50(1): 32-34.
- [14] 周建英, 胡红心. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者代谢指标分析 [J]. 山东医药, 2015, 55(21): 52-53, 62.
- [15] 林浩伟, 谭行华. 黄芪及其提取物在肝病中的应用 [J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(12): 1142-1145.
- [16] 颜美玲, 杨柳, 侯阿娇, 等. 柴胡化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2018, 35(5): 103-109.

2型糖尿病的发生与胰岛素分泌量和靶细胞敏感度有直接关系。临床上对于2型糖尿病的治疗多采用西药,二甲双胍是治疗该疾病最常用的药物,其可通过减少肝糖原异生,促进肌肉组织分解葡萄糖,起到降糖作用,但是大剂量使用会使患者出现厌食、腹泻、乳酸中毒等不良反应^[1]。中医认为2型糖尿病属于“消渴”范畴,其发病机制为阴液亏虚、虚热内生等,治疗应遵循滋阴润燥、养阴治本的原则^[2]。地芍龙牡汤方加减方中含有熟地黄、白芍等药材,具有滋阴清热、敛津止汗等功效,可有效降低患者血糖水平,减少对患者心血管的影响,且药性温和,不良反应较少^[3]。本研究旨在探讨自拟地芍龙牡汤方加减对阴虚热盛型2型糖尿病患者胰岛功能与炎症因子水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按随机数字表法将苏州市吴江区中医医院(苏州市吴江区第二人民医院)2018年10月至2021年3月收治的100例阴虚热盛型2型糖尿病患者分为对照组和观察组,各50例。对照组中男、女患者分别33、17例;年龄25~76岁,平均 (42.21 ± 8.97) 岁;病程3~10个月,平均 (7.42 ± 2.03) 个月。观察组中男、女患者分别32、18例;年龄27~75岁,平均 (43.21 ± 9.54) 岁;病程5~11个月,平均 (7.38 ± 2.12) 个月。两组患者一般资料经比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),可比。诊断标准:西医参照《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[4]中的相关诊断标准;中医参照《消渴病(糖尿病)中医诊疗方案》^[5]中阴虚热盛型的诊断标准。纳入标准:与上述诊断标准相符,且经临床医师检查确诊者;确诊为2型糖尿病12个月以内者;近期末服用降糖药物或使用的降糖药物只有一种者;依从性好,愿意接受中药治疗者等。排除标准:患有其他类型糖尿病者;存在严重内分泌系统疾病者;近1个月内有糖尿病酮症酸中毒等急性代谢紊乱,以及合并感染者;过敏体质及对受试药物处方中药物过敏者等。本研究经院内医学伦理委员会审核批准,患者签订知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均实施糖尿病基础治疗,普及糖尿病基础知识,并进行饮食控制、心理调整等^[6]。同时给予对照组患者盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20023370,规格:0.5 g/片)口服治疗,0.5 g/次,3次/d,随餐服用。观察组患者在对照组的基础上联合自拟地芍龙牡汤方治疗,药方组成:熟地黄60 g,生白芍、山茱萸、煅龙骨、麦冬、煅牡蛎、浮小麦各30 g,川牛膝15 g,伴有气虚者加太子参15 g,血虚者加全当归15 g,眠差者加酸枣仁15 g,纳呆者加焦三仙g,湿盛者加以薏仁、茯苓各15 g,水煎服,取汁

400 mL,早晚饭后服用。两组患者均治疗4周,并进行12周的随访。

1.3 观察指标 ①临床疗效。治疗前后评估两组患者中医证候积分变化,主要分为渴喜冷饮、咽干口燥、心烦畏热、多食易饥、大便秘结、小便频数、多汗7项,每项症状分值范围均为0~3分,无症状为0分,轻度为1分,中度为2分,重度为3分^[7]。参照《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[4]判定两组患者临床疗效,显效:临床症状显著改善,证候积分减少 $>70\%$;空腹血糖(FPG)与餐后2 h血糖(2 h PG)恢复正常范围,或FPG与2 h PG值下降 $>40\%$,糖化血红蛋白(HbA_{1c})下降 $>30\%$ 。有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $30\% \sim 70\%$;FPG与2 h PG值下降 $20\% \sim 40\%$,HbA_{1c}值下降 $10\% \sim 30\%$ 。无效:临床症状、体征均未改善,甚至加重,证候积分减少 $<30\%$;FPG与2 h PG未下降,或下降 $<20\%$,HbA_{1c}值未下降,或下降 $<10\%$ 。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。②糖脂代谢指标与胰岛素指标。取两组患者治疗前后空腹、餐后2 h静脉血各2 mL,以3 500 r/min的转速,离心10 min分离血清,FPG、2 h PG、HbA_{1c}及果糖胺(FMN)水平采用全自动分析仪检测;空腹胰岛素(FINS)、餐后2 h胰岛素(2 h INS)水平使用生物检定法检测,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ 。③炎症因子。血液采集与血清制备同②,血清白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-8(IL-8)及白细胞介素-18(IL-18)水平使用酶联免疫吸附实验法测定。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件分析处理数据,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;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 临床总有效率、中医证候积分 观察组患者临床总有效率高于对照组;治疗后两组患者的中医证候积分较治疗前均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表1。

2.2 糖脂代谢指标与胰岛素指标 与治疗前比,治疗后两组患者FPG、2 h PG、HbA_{1c}、FMN、FINS、2 h INS及HOMA-IR水平均降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表2。

2.3 炎症因子水平 治疗后两组患者血清IL-8、IL-18水平较治疗前均降低,且观察组低于对照组;血清IL-10水平均升高,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表3。

3 讨论

2型糖尿病的病因主要为患者机体对胰岛素的敏感性

表 1 两组患者临床疗效、中医证候积分比较

组别	例数	临床疗效 [例 (%)]				中医证候积分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	
		显效	有效	无效	总有效	治疗前	治疗后
对照组	50	16(32.00)	18(36.00)	16(32.00)	34(68.00)	17.87±2.78	14.35±3.47*
观察组	50	28(56.00)	19(38.00)	3(6.00)	47(94.00)	18.12±2.49	9.21±2.68*
χ^2/t 值					10.981	0.474	8.290
P 值					<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。

表 2 两组患者糖脂代谢指标与胰岛素指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG(mmol/L)		2 h PG(mmol/L)		HbA _{1c} (%)		FMN(mmol/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	50	8.68±1.19	7.21±1.08*	14.78±2.69	11.46±1.52*	8.54±2.21	7.72±1.91*	3.87±1.06	3.07±0.78*
观察组	50	8.57±1.12	6.14±0.89*	14.31±2.64	8.17±1.21*	8.68±2.24	6.12±1.12*	3.62±1.03	2.17±0.72*
t 值		0.476	5.406	0.882	11.974	0.315	5.110	1.196	5.995
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	FINS(mU/L)		2 h INS(mU/L)		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	14.32±3.49	12.25±4.47*	49.36±4.47	46.21±4.24*	5.28±1.61	4.14±1.57*
观察组	50	13.31±3.21	9.52±4.21*	48.21±3.74	43.18±4.03*	5.09±1.41	3.09±1.48*
t 值		1.506	3.144	1.395	3.663	0.628	3.441
P 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；FMN：果糖胺；FINS：空腹胰岛素；2 h INS：餐后 2 h 胰岛素；HOMA-IR：胰岛素抵抗指数。

表 3 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	IL-8		IL-10		IL-18	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	7.96±2.79	5.65±2.67*	9.85±2.42	14.74±1.30*	206.20±14.38	125.55±12.21*
观察组	50	7.95±2.80	2.86±1.12*	9.84±2.51	16.58±1.26*	207.08±14.25	100.02±12.42*
t 值		0.018	6.814	0.020	7.187	0.307	10.365
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。IL-8：白细胞介素-8；IL-10：白细胞介素-10；IL-18：白细胞介素-18。

下降，或所产生的胰岛素不足以弥补胰岛素抵抗的影响，从而影响糖代谢功能^[8]。临床上通常采用二甲双胍进行治疗，其可降低肝脏产生葡萄糖和胃肠道吸收葡萄糖的效率，提升肌肉中葡萄糖的吸收代谢效率与胰岛素的敏感性，促进周围组织对葡萄糖的无氧酵解，提升葡萄糖的利用率，进而降低患者血糖，但患者易出现胃肠道反应，且不建议肝肾功能不良患者使用，以免药物蓄积导致肝肾损伤加重^[9-10]。

中医认为，2 型糖尿病主要由阴津亏损、燥热偏盛所

致，阴虚为本，燥热为标，与肺、胃、肾三脏密切相关，以肾的病变最为关键。糖尿病可分为脾瘴和消瘴，脾瘴多与过食肥甘，久坐少动为始动因素，以中满内热为核心病机；消瘴多以腑脏柔弱，情志怫郁或卫分郁热为始动因素，以气分热盛为核心病机^[11]。地芍龙牡汤方加减方中，熟地黄补血滋阴、益精填髓；白芍养心柔肝、敛阴收汗；麦冬养阴生津、润肺清心；山茱萸补益肝肾、收敛固涩；煅龙骨平肝潜阳、收敛固涩；煅牡蛎收敛固涩、制酸止痛；浮小麦固表止汗、益气除热；川牛膝活血祛瘀、祛风利湿，

诸药合奏滋阴清热、敛津止汗之功；太子参以益气生津；全当归养血补血；酸枣仁养心安神；焦三仙消积化滞；薏仁、茯苓利湿去水。地芍龙牡汤方加减可有效降低患者血糖，调节胰岛素水平，且药效较为温和，不会对患者的肝肾造成不良影响，能够弥补西药的局限性，对于糖尿病的长期控制有较好的效果。本研究中，观察组患者临床总有效率高于对照组，中医证候积分低于对照组，提示自拟地芍龙牡汤方加减治疗阴虚热盛型2型糖尿病患者可有效提高临床疗效，缓解患者临床症状。

自拟地芍龙牡汤方加减汤方所包含的地黄中含有的梓醇和地黄寡糖都具备降糖作用；黄连中的黄连素能够降低体内胰岛血糖素水平，避免肝脏糖原异生，加快外周组织对葡萄糖的酵解，降糖作用与二甲双胍相似，可提高患者周围组织对胰岛素的敏感性，并促进机体摄取和利用葡萄糖，达到降低血糖的目的^[12-13]。本研究结果显示，治疗后观察组患者FPG、2 h PG、HbA_{1c}、FMN、FINS、2 h INS及HOMA-IR水平均低于对照组，提示自拟地芍龙牡汤方加减治疗阴虚热盛型2型糖尿病患者可有效改善患者胰岛素功能，进而降低血糖水平。

胰岛素受体的信号通路与炎症因子的信号传导存在交叉作用，炎症因子会干扰胰岛素IRS/PI3-K信号传导通路，因此炎症因子可介导胰岛素抵抗发生^[14]；血清IL-8可刺激中性粒细胞，促进肾小球系膜的增殖，可引起氧化应激反应，改善血管的通透性，提高内皮促凝能力，使血管舒张功能下降，从而造成血流调节异常，导致糖尿病的发生；血清IL-18可增强巨噬细胞、NK细胞介导炎症反应的作用，促进糖尿病的发展。IL-10通过抑制炎症反应，调节机体组织糖脂代谢^[15-16]。自拟地芍龙牡汤方加减汤方所包含的麦冬中的鲁斯可皂苷元可有效抑制细胞间的黏附作用，白芍中的白芍总苷能够调节白细胞介素-1、干扰素的水平，均可发挥对炎症反应的抑制作用^[17-18]。本研究中，治疗后观察组患者血清IL-8、IL-18水平均低于对照组，血清IL-10水平高于对照组，提示自拟地芍龙牡汤方加减治疗阴虚热盛型2型糖尿病患者可有效缓解炎症反应，控制病情发展。

综上，通过自拟地芍龙牡汤方加减治疗阴虚热盛型2型糖尿病患者可以有效提高患者临床疗效，调节胰岛素与血糖水平，降低胰岛素抵抗，并可有效减轻机体炎症反应，加快患者的康复，建议临床进一步推广。

参考文献

[1] 韩秀平, 孙涛, 贺钰梅, 等. 磷酸西格列汀联合二甲双胍治疗初发2型糖尿病的临床效果[J]. 中国医药导报, 2016, 13(12): 165-168.

[2] 田佳星, 赵林华, 连凤梅, 等. 中医药防治糖尿病研究进展述评[J]. 中医杂志, 2015, 56(24): 2093-2097.

[3] 麦健, 刘燕霞, 雷宇, 等. 自拟中药方剂联合二甲双胍治疗肝治疗肝肾阴虚型早期2型糖尿病肾病患者的临床效果[J]. 世界中医药, 2018, 13(11): 2811-2814.

[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]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 893-942.

[5] 方朝晖, 陈晓雯, 牛云飞, 等. 消渴病(糖尿病)中医诊疗方案[J]. 中医药临床杂志, 2013(9): 826-828.

[6] 刘海立, 连书光. 补肾化瘀散结方联合西医常规治疗2型糖尿病肾病IV期临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(6): 34-38.

[7] 郑筱萸. 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: 163-165.

[8] 苏秀海, 吕树泉, 于文霞, 等. 糖维胶囊联合二甲双胍治疗2型糖尿病胰岛素抵抗患者疗效分析[J]. 微循环学杂志, 2017, 27(4): 56-59, 67.

[9] 杜顺锦, 任平, 张凌, 等. 双降汤配合西药治疗对糖尿病合并高血压患者中医临床症候积分、血糖代谢、血压控制的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(9): 53-56.

[10] 张四青, 习燕华, 钟树妹, 等. 格列美脲联合二甲双胍对新诊断2型糖尿病伴非酒精性脂肪肝病患者胰岛素抵抗和胰岛β细胞功能的影响[J]. 中国全科医学, 2016, 19(5): 525-528.

[11] 许邃, 朱凌云. 2型糖尿病并发症的中西医结合治疗研究进展[J]. 中医药导报, 2015, 21(3): 44-46.

[12] 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.

[13] 刘艺芬, 刘远超, 林惠京, 等. 柴枣龙牡汤联合耳穴贴压治疗2型糖尿病周围神经病变伴抑郁状态临床研究[J]. 河北中医, 2018, 40(6): 852-846.

[14] 马丽芬, 徐晶, 高琳, 等. 磷酸西格列汀联合二甲双胍治疗肥胖2型糖尿病合并心力衰竭的疗效及其对患者炎症因子的影响[J]. 海南医学, 2017, 28(5): 708-711.

[15] 孙钧, 郑继伟, 贾凡, 等. 2型糖尿病患者血清IL-10水平与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(5): 548-551, 554.

[16] 季美霞, 曾志复, 官常荣, 等. 血清血管内皮生长因子及白介素8在2型糖尿病视网膜病变患者中的水平及其临床意义[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(7): 622-625.

[17] 彭婉, 马骁, 王建, 等. 麦冬化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(2): 477-488.

[18] 吴玲芳, 王晓晴, 陈香茗, 等. 白芍化学成分及药理作用研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(3): 175-187.