

大柴胡汤加减方治疗 2 型糖尿病肝胃郁热证对胰岛 β 细胞功能的影响分析

张燕妮, 刘 玲, 吴爱芹

(宿迁市中医院内分泌科, 江苏 宿迁 223800)

【摘要】目的 观察在 2 型糖尿病肝胃郁热证中应用大柴胡汤加减方治疗对患者血糖水平和胰岛 β 细胞功能的影响。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月期间宿迁市中医院收治的 72 例 2 型糖尿病肝胃郁热证患者, 依据随机数字表法分为常规组和试验组, 各 36 例。常规组开展常规短期胰岛素强化治疗, 试验组在常规治疗基础上予以大柴胡汤加减方治疗, 两组患者均以 14 d 为 1 个治疗周期, 均开展 2 个周期的治疗。比较两组患者治疗后临床疗效, 治疗前后中医证候积分、血糖水平、胰岛 β 细胞功能, 以及治疗期间低血糖发生情况。**结果** 试验组患者临床疗效优于常规组, 治疗总有效率高于常规组 (均 $P<0.05$) ; 与治疗前比, 治疗后两组患者中医证候积分、餐后 2 h 血糖、空腹血糖、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 均降低, 且试验组均低于常规组 (均 $P<0.05$) ; 与治疗前比, 治疗后两组患者胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA- β) 水平均升高, 且试验组高于常规组 (均 $P<0.05$) ; 试验组患者低血糖发生率低于常规组 ($P<0.05$) 。**结论** 在常规胰岛素强化治疗的基础上联合大柴胡汤加减方治疗肝胃郁热证 2 型糖尿病能够改善患者胰岛功能, 降低患者血糖水平, 改善患者临床症状, 提高治疗效果, 且能够预防低血糖的发生。

【关键词】 2 型糖尿病; 肝胃郁热证; 胰岛素抵抗; 大柴胡汤; 胰岛 β 细胞功能

【中图分类号】 R587.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.15.0113.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.15.037

2 型糖尿病是因胰岛素分泌相对不足或胰岛素抵抗引发的一种常见慢性疾病。胰岛素抵抗或胰岛 β 细胞损伤是促使 2 型糖尿病进一步发展的关键影响因素, 针对不能良好控制血糖的 2 型糖尿病患者, 予以其短期胰岛素强化治疗虽然能够尽快控制患者血糖, 对部分受损胰岛 β 细胞功能进行修复, 但存在低血糖发生率增加、血糖波动性增高反应, 部分患者治疗并不理想^[1]。中医将 2 型糖尿病纳入“消渴”“脾瘅”的范畴, 情志不畅, 肝气不疏, 脾胃运化不足, 则生郁气, 气郁生热, 则在肝、胃等部位出现热象, 致使 (肝、胃) 中焦郁而化热, 故而应疏肝解郁, 内泄热结^[2]。大柴胡汤作为传统中医药方, 其中含有柴胡、大黄等多味中药, 具有清热解毒、调理肝气等功效, 对于 2 型糖尿病患者具有一定的治疗作用^[3]。基于此, 本文旨在探讨在 2 型糖尿病肝胃郁热证患者中加用大柴胡汤加减方治疗的临床效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月期间宿迁市中医院收治的 72 例 2 型糖尿病肝胃郁热证患者, 依据随机数字表法分为常规组和试验组, 各 36 例。常规组中男性患者和女性患者均为 18 例; 年龄 34~65 岁,

平均 (46.32 \pm 5.33) 岁; 病程 2~11 年, 平均 (6.38 \pm 1.48) 年。试验组中男性患者 19 例, 女性患者 17 例; 年龄 33~66 岁, 平均 (46.54 \pm 4.32) 岁; 病程 1~10 年, 平均 (6.66 \pm 1.58) 年。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间可比。纳入标准: (1) 符合西医《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[4] 中 2 型糖尿病的诊断标准; (2) 符合中医《糖尿病中医药临床循证实践指南 (2016 版)》^[5] 中“肝胃郁热证”的诊断标准: 主症为多食易饥、心烦易怒、面色红赤、口干口苦; 次症为胸胁胀闷、脘腹痞满、小便色黄、腹部胀大; 舌质红、脉弦数。(3) 符合短期胰岛素强化治疗指征: 空腹血糖 \geq 11.1 mmol/L 或糖化血红蛋白 \geq 9.0% 的新诊断 2 型糖尿病患者, 或具有一定病程, 已经使用两种或两种以上口服降糖药联合治疗但血糖仍然明显升高 (糖化血红蛋白 \geq 9.0%)。排除标准: (1) 合并严重急性心功能不全; (2) 合并脑血管疾病; (3) 合并糖尿病急性并发症。宿迁市中医院医学伦理委员会已对本研究予以批准, 所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 常规组实施常规治疗, 具体方案: 每日 20:00 皮下注射甘精胰岛素注射液 (甘李药业股份有限公司, 国药准字 S20194001, 规格: 3 mL:300 单位)、三餐前皮下注射门冬胰岛素注射液 [诺和诺德 (中国)

制药有限公司，国药准字 S20217012，规格：3 mL：300 单位]。每日胰岛素初始总量 (U)= 体质量 (kg)× (0.4~0.5) (U/kg)；全天总量一半为甘精胰岛素、一半为门冬胰岛素，将门冬胰岛素分 3 次进行平均注射，治疗中依据血糖水平对胰岛素剂量进行动态调整，每次减少或者增加 2~4 U 胰岛素量，等到稳定血糖后维持不变的胰岛素剂量进行皮下注射持续治疗。试验组在常规组患者治疗基础上实施大柴胡汤加减方治疗，组方包括葛根 20 g，地骨皮 15 g，柴胡、枳实、黄芩、白芍各 10 g，黄连 9 g，大黄、半夏、甘草各 6 g。气短则增加党参 15 g，湿热增加白术 15 g、龙胆草 10 g，血压高则增加菊花 15 g；每日水煎 1 剂取 400 mL，分早晚 2 次口服。两组患者均以 14 d 为 1 个治疗周期，均开展 2 个周期的治疗。

1.3 观察指标 (1)临床疗效：参考《糖尿病中医药临床循证实践指南 (2016 版)》^[5] 中诊断标准进行疗效判定，治疗后患者多饮、多食、多尿、疲劳等临床各项症状均消失，且中医证候积分减少程度超过 70% 即为显效；经治疗之后患者临床各项症状改善相对明显，且中医证候积分减少程度处于 30%~70% 之间即为有效；经治疗之后患者临床各项症状未发生改变，且中医证候积分减少程度低于 30% 即为无效。总有效率 = 显效率 + 有效率。(2)中医证候积分：治疗前后参考《糖尿病中医药临床循证实践指南 (2016 版)》^[5] 中诊断标准评估患者中医证候积分，主症包括头重如裹、倦怠乏力、腹胀等，以 0 分 (无)、2 分 (轻度)、4 分 (中度)、6 分 (重度) 进行评估，次症包括心悸、气短、口淡、四肢沉重、健忘，以 0 分 (无)、1 分 (轻度)、2 分 (中度)、3 分 (重度) 进行评估，总分为 0~33 分。(3)血糖水平、胰岛 β 细胞功能：分别采集两组患者空腹时和餐后 2 h 静脉血 5 mL，以全自动化学发光免疫分析仪 [贝克曼库尔特 (中国) 有限公司，型号：AU5800] 检测餐后 2 h 血糖、空腹血糖、空腹胰岛素水平。胰岛 β 细胞功能指标包括胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA-β)。HOMA-β=20× 空腹胰岛素 / (空腹血糖 - 3.5)；HOMA-IR= 空腹胰岛素 × 空腹血糖 / 22.5。(4)低血糖发生情况：观察两组患者治疗期间低血糖情况，血糖低于 3.9 mmol/L 即判断为低血糖。

表 2 两组患者中医证候积分和血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	中医证候积分 (分)		餐后 2 h 血糖 (mmol/L)		空腹血糖 (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	36	29.38±2.97	25.32±2.35*	18.31±3.18	7.89±0.69*	11.35±1.59	6.98±0.72*
试验组	36	29.24±2.69	20.52±6.15*	18.32±3.28	6.44±0.99*	11.52±1.28	5.99±0.78*
<i>t</i> 值		0.210	4.374	0.013	7.210	0.500	5.596
<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。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计学软件处理数据，计数资料以 [例 (%)] 表示，采用 χ^2 检验，等级资料使用秩和检验；计量资料首先采用 S-W 法检验符合正态分布，以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间比较采取独立样本 *t* 检验，治疗前后比较采用配对 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 试验组患者临床疗效优于常规组，治疗总有效率高于常规组，差异均有统计学意义 (均 *P*<0.05)，见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
常规组	36	16(44.44)	11(30.56)	9(25.00)	27(75.00)
试验组	36	23(63.89)	12(33.33)	1(2.78)	35(97.22)
<i>Z</i> / χ^2 值			2.189		7.432
<i>P</i> 值			<0.05		<0.05

2.2 两组患者中医证候积分和血糖水平比较 与治疗前比，治疗后两组患者中医证候积分、餐后 2 h 血糖、空腹血糖水平均降低，且试验组均低于常规组，差异均有统计学意义 (均 *P*<0.05)，见表 2。

2.3 两组患者胰岛 β 细胞功能比较 与治疗前比，治疗后两组患者 HOMA-IR 均降低，且试验组低于常规组，两组患者 HOMA-β 水平均升高，且试验组高于常规组，差异均有统计学意义 (均 *P*<0.05)，见表 3。

表 3 两组患者胰岛 β 细胞功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HOMA-IR		HOMA-β	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	36	3.55±0.25	3.32±0.12*	32.74±5.11	40.28±6.85*
试验组	36	3.45±0.62	2.28±0.11*	32.54±4.69	51.32±7.35*
<i>t</i> 值		0.898	38.332	0.173	6.593
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

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

2.4 两组患者低血糖发生情况比较 治疗期间试验组低血糖发生例数为 1 例，发生率为 2.78% (1/36)，常

规组低血糖发生例数为 8 例, 发生率为 22.22% (8/36), 试验组低血糖发生率低于常规组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.571, P<0.05$)。

3 讨论

胰岛 β 细胞功能进行性减退是 2 型糖尿病发生和发展的决定性因素。罹患 2 型糖尿病之后患者需要终身用药, 对于血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者, 临床上常予以短期胰岛素强化治疗, 通过补充外源性胰岛素增加机体对血液中葡萄糖的利用, 并抑制机体内糖原的分解, 降低血糖, 但长期高血糖可导致胰岛细胞功能退化及衰竭, 并引起不同程度的胰岛素抵抗, 常规西药治疗方案对存在胰岛素抵抗者的效果不是十分理想, 存在血糖控制欠佳的情况, 同时容易诱发低血糖^[6]。

中医认为, 糖尿病患者多由于过食肥甘厚腻, 引发脾胃枢机不利, 食物壅滞中焦, 进而导致中满, 满而不化, 郁久化热, 导致胃热; 脏腑长期处于脾气不运、胃气阻滞、肠道壅塞状态, 则易生痰、毒、瘀等病理产物, 阻滞于中焦, 中焦气滞, 肝疏泄功能失调, 内热上扰肝胆, 形成肝胃郁热证, 因此, 应采取开郁清热、疏肝调气的治疗原则^[7]。大柴胡汤中柴胡具有清热解郁的作用; 黄芩可清少阳热; 枳实主除寒热结、利五脏; 大黄泻下攻积、清热泻火; 半夏和胃止呕; 芍药柔肝止痛、平肝抑阳; 黄连清热燥湿, 泻火解毒; 葛根退热生津止渴; 地骨皮具有清肺降火的作用; 甘草调和药物的功效, 诸药联合共奏疏肝和胃、开郁清热的作用^[8]。现代药理学研究表明, 地骨皮中含有一种生物碱、有机酸等能激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 途径提高胰岛素敏感性, 增强对葡萄糖的摄取能力, 从而降低患者体内血糖水平^[9]。本研究中, 试验组患者临床疗效优于常规组, 治疗总有效率高于常规组, 与治疗前比, 治疗后两组患者中医证候积分、餐后 2 h 血糖、空腹血糖水平均降低, 且试验组均低于常规组, 这表明大柴胡汤加减治疗 2 型糖尿病能够降低患者血糖水平, 改善患者临床症状, 提高治疗效果。

胰岛素抵抗的本质是糖代谢能力降低, 机体对葡萄糖的摄取率和利用率降低, 机体通过代偿性地分泌更多胰岛素来维持血糖稳定, 大多 2 型糖尿病患者体内存在明显的胰岛素抵抗, 故患者体内 HOMA-IR 水平较高。HOMA- β 通过测量胰岛素和血糖水平评价机体的胰岛 β 细胞功能, 在长期高血糖水平下, 胰岛 β 细胞功能因葡萄糖毒性而产生损伤, 凋亡增多而增殖减少, 以致正常功能的胰岛 β 细胞数量减少, HOMA- β 数值越高表明胰岛 β 细胞功能越好, 能够产生更多的胰岛素来调节血糖水平。本研究中, 治疗后试验组患者 HOMA-IR 低于常规组, HOMA- β 高于常规

组, 治疗期间试验组低血糖发生率低于常规组, 这表明大柴胡汤加减治疗 2 型糖尿病能改善患者胰岛功能, 避免低血糖的发生。现代药理学研究表明, 黄连中富含小檗碱、黄连素能下调促炎症因子及促凋亡因子在胰岛中的表达, 上调脂联素受体在胰岛中的表达, 可以抵抗胰岛 β 细胞的损伤, 促进胰岛 β 细胞的再生与修复, 提高胰岛 β 细胞功能^[10]。葛根中的主要成分为多糖类、三萜类、异黄酮类、皂苷类, 可提升胰岛素受体的敏感性, 抑制蛋白质糖基化, 降低胰岛素抵抗, 预防进餐后胰岛素分泌高峰明显滞后于餐后血糖高峰, 避免体内胰岛 β 细胞发生损害而引发过度分泌胰岛素或者胰岛素释放延迟引发的低血糖症状, 进而能够预防低血糖的发生^[11]。

综上, 在常规基础上联合大柴胡汤加减方治疗肝胃郁热证 2 型糖尿病能够改善患者胰岛功能, 降低患者血糖水平, 改善患者临床症状, 提高治疗效果, 且能够预防低血糖的发生, 值得临床推广。

参考文献

- [1] 刘晓庆. 大柴胡汤加减联合胰岛素强化治疗青年 2 型糖尿病肝胃郁热证的临床观察 [J]. 中国民间疗法, 2023, 31(6): 84-86, 93.
- [2] 于洪洁, 王泉蓉. 大柴胡汤加减联合利拉鲁肽注射液治疗 2 型糖尿病肥胖肝胃郁热证临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(7): 1349-1351.
- [3] 康学东, 魏月茹, 舒兴彤, 等. 大柴胡汤加减方对 2 型糖尿病肝胃郁热证胰岛 β 细胞功能影响的临床观察 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(7): 87-91.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [5] 仝小林. 糖尿病中医临床循证实践指南 (2016 版) [M]. 北京: 科学出版社, 2016: 19-22.
- [6] 张海生, 刘晓琦, 韩昕, 等. 大柴胡汤对胰岛素强化治疗的初发肝胃郁热型 2 型糖尿病患者降糖疗效及血糖波动性的影响 [J]. 湖北中医杂志, 2019, 41(11): 7-9.
- [7] 张秋菊, 吴瑞, 王竹风, 等. 加减大柴胡汤干预肝胃郁热型 2 型糖尿病合并高尿酸血症的临床研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(5): 478-482.
- [8] 曾庆伟, 徐波, 戚筱妹, 等. 大柴胡汤辅助治疗肝胃郁热型 2 型糖尿病的临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(5): 168-172.
- [9] 陈靖枝, 卢星, 胡运琪, 等. 传统中药地骨皮化学成分和药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(12): 3066-3075.
- [10] 刘晓龙, 李春燕, 肖先, 等. 黄连主要活性成分及药理作用研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(8): 784-790.
- [11] 郭丽娜, 王单单, 裴媛, 等. 葛根主要活性成分及作用机制的网络药理学研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(9): 1741-1748.