

益气养阴活血通腑法治疗 2 型糖尿病磺脲类药继发性失效的临床观察

陈 苹¹ 朱章志² 郎江明¹ 魏爱生¹ 陈发胜¹

摘要 目的 观察益气养阴活血通腑法治疗 2 型糖尿病磺脲类药继发性失效(SFS)的疗效。方法 40 例患者随机分为两组,两组均在原磺脲类药剂量不变的情况下,中药组加服益气养阴活血通腑汤剂治疗,西药组加服罗格列酮治疗。观察治疗前后外周血胰岛素敏感度(SI)、胰岛素释放率(IRG)、胰岛素敏感性指数(ISI)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、内皮素-1(ET-1)、6-酮-前列腺素 F_{1 α} (6-keto-PGF_{1 α})和血栓素 B₂(TXB₂)等指标的变化。结果 (1)中药组降糖的总有效率为 71.4%,改善外周胰岛素抵抗的总有效率为 76.2%,与西药组相仿。(2)中药组 SI 与 ISI 显著改善($P<0.05$),IRG 无明显改善。(3)中药组 TNF α 、ET-1、TXB₂ 明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论 益气养阴活血通腑法可减轻 SFS 患者的外周胰岛素抵抗,抑制 TNF α ,保护血管内皮细胞。

关键词 益气养阴活血通腑法 2 型糖尿病 磺脲类药继发性失效 外周胰岛素敏感度 肿瘤坏死因子 α ; 内皮素-1

Clinical Observation on Effect of Yiqi Yangyin Huoxue Tongfu Principle in Treating Diabetes Mellitus Type 2 of Secondary Failure to Sulfonylurea Agents CHEN Ping, ZHU Zhang-zhi, LANG Jiang-ming, et al *Foshan TCM Hospital, Guangdong (528000)*

Objective To observe the effect of Yiqi Yangyin Huoxue Tongfu (YYHT) principle in treating diabetes mellitus type 2 of secondary failure to sulfonylurea agents. **Methods** Forty patients were randomly divided into two groups, based on the unchanged previous treatment of sulfonylurea agents, Chinese decoction prescribed according to YYHT principle was given to the treated group and rosiglitazone was given to the control group. Changes of insulin sensitivity (SI), insulin response to glucose (IRG), insulin sensitive index (ISI), tumor necrosis factor- α (TNF- α), endothelin-1 (ET-1), 6-keto-prostaglandin F_{1 α} (6-keto-PGF_{1 α}) and thromboxane B₂ (TXB₂) were observed. **Results** The total effective rate in the treated group was 71.4%, that on improving peripheral insulin resistance was 76.2%, the two parameters were similar to those in the control group. In the treated group, SI, ISI were significantly improved, and TNF- α , ET-1 and TXB₂ significantly lowered, but no change of IRR was found. **Conclusion** Application of YYHT principle in treating patients with diabetes mellitus type 2 of secondary failure to sulfonylurea agents could alleviate the peripheral resistance to insulin, inhibit TNF- α , and protect the vascular endothelial cells.

Key words Yiqi Yangyin Huoxue Tongfu Principle; diabetes mellitus type 2; secondary failure to sulfonylurea agents; peripheral insulin sensitivity; tumor necrosis factor- α ; endothelin-1

磺脲类药继发性失效(secondary failure to sulfonylureas, SFS)是 2 型糖尿病治疗过程中的难题之一,其发生率每年约为该病患者的 5%~10%。我们在原磺脲类药物不变的情况下,给予益气养阴活血通腑方药治疗 21 例 SFS 患者,并与罗格列酮治疗的 19 例作对

照,现报道如下。

临 床 资 料

1 病例选择 2 型糖尿病诊断按照 1999 年 WHO 标准执行,选择:最初用磺脲类药有效 1 年以上的时间,以后疗效逐渐下降,在没有其他引起血糖升高的原因下,服用足量某种磺脲类药(6 片/d),治疗 3 个月以上,空腹血糖仍 $\geq 10\text{mmol/L}$,糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $>9.5\%$ 。中医辨证(参照 1993 年卫生部颁

作者单位:1. 广东省佛山市中医院糖尿病强化治疗中心(广东 528000) 2. 广州中医药大学第一附属医院糖尿病研究所

通讯作者 陈 苹 Tel: 13016608483 E-mail: cp609@tom.com

发的《中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则》,辨证为气阴两虚、瘀血燥结型。排除病例(1)年龄在 35 岁以下或 70 岁以上患者,妊娠或哺乳期患者。(2)有严重心、肝、肾、脑等并发症或合并其它原发性疾病、精神病患者。(3)近 1 个月有糖尿病酮症、酮症酸中毒等急性并发症以及感染者。(4)不合作者(指不能配合饮食控制或不按规定用药者)。

2 一般资料 40 例病例来源于 2001 年 10 月—2003 年 1 月广东省佛山市中医院糖尿病专科住院和门诊患者,根据空腹血糖水平 10.1~11.1mmol/L、11.2~13.9mmol/L、>13.9mmol/L 的不同,按数字表法进行分层随机分配分为两组。中药组 21 例,男性 10 例,女性 11 例;年龄 35~70 岁,平均(52.0±4.8)岁,病程 3~13 年,平均(5.2±1.2)年;发生药物失效时间为 3~13 个月,平均(8.9±2.9)个月;空腹血糖 10.1~11.1mmol/L 者 5 例,11.2~13.9mmol/L 者 10 例,>13.9mmol/L 者 6 例。西药组 19 例,男性 8 例,女性 11 例;年龄 38~69 岁,平均(51.0±5.6)岁,病程 2~15 年,平均(4.8±2.2)年;发生药物失效时间为 3~15 个月,平均(9.8±2.2)个月;空腹血糖 10.1~11.1mmol/L 者 4 例,11.2~13.9mmol/L 者 10 例,>13.9mmol/L 者 5 例。两组患者资料比较,差异均无显著性($P>0.05$),具有可比性。另选择本院查体健康者 21 例做为健康对照组,其中男性 10 名,女性 11 名,年龄 30~70 岁,平均(46.0±10.9)岁。

方 法

1 治疗方法 两组均在原磺脲类药剂量不变的情况下,中药组加用益气养阴活血通腑汤剂,方以加味桃核承气汤为基础:大黄 6~12g 桃仁 9~12g 桂枝 6~12g 玄明粉 3~6g 甘草 3~6g 玄参 6~12g 生或熟地黄 12~15g 麦冬 12g 黄芪 30~45g。随症加减:便秘严重者,大黄、玄明粉后下;大便正常或次数多者,大黄同煎,去玄明粉;气虚甚者重用黄芪,阴虚重者,重用生熟地黄;有虚热者,去桂枝,加知母、地骨皮;脾虚者加苍术、山药;尿多者加山茱萸、金樱子;四肢麻木者加鸡血藤、威灵仙;皮肤痒者加白鲜皮、地肤子。每日 1 剂,水煎 2 次,药汁混匀约 400ml,分早晚 2 次餐后服。西药组加用罗格列酮马来酸盐片(每片 4mg,葛兰素史克天津有限公司生产)1 片,每天 1 次,早餐前服。两组疗程均为 8 周,观察 1 个疗程。观察期间指导两组患者控制饮食和体育锻炼,不使用其他影响血糖的药物。

2 观察指标 治疗前后作标准馒头餐试验,即

于前 1 天晚餐后禁食,试验当天清晨空腹抽取静脉血后进食馒头 2 个(富强面粉 100g,含糖 75g),10min 内食完。并于开始食馒头后 0.5、1、2h 分别抽取静脉血作血糖、胰岛素测定。治疗前后测定糖化血红蛋白(HbA_{1c})、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、内皮素-1(ET-1)、血栓素 B₂(TXB₂)、6-酮-前列腺素 F_{1 α} (6-keto-PGF_{1 α})水平。

2.1 血糖、胰岛素和 HbA_{1c} 测定 血糖测定采用葡萄糖氧化酶法,胰岛素测定采用 Immulite 化学发光分析仪测定(药盒购自美国 DPC 公司),并计算血糖面积^[1];HbA_{1c} 测定采用德国拜耳 DCA2000⁺ 糖化血红蛋白仪测定。

2.2 TNF α 测定 采用 Immulite 化学发光分析仪测定(药盒由美国 DPC 公司提供)。

2.3 ET-1、TXB₂、6-keto-PGF_{1 α} 测定 采用 SN-682 型放射免疫 γ 计数器测定,药盒购自北京美迪科生物技术有限公司。

2.4 外周血胰岛素敏感度(SI)和胰岛素释放率(insulin response to glucose, IRG)的计算 参照 Cederholm J 等的方法^[2]。SI 水平是以一定胰岛素浓度条件下葡萄糖代谢的清除率(MCR)来反映,计算公式:SI=MCR/logMBI=M/MBG/logMBI,单位为 mg·L²/(mmol·mU·min)。M 表示外周组织对葡萄糖的摄取,在馒头餐中糖负荷量(75000mg)与 2h 后仍存在于血糖池中糖量之差就是 M 值,即 M=糖负荷/120+(0min 血糖-120min 血糖)×180×0.19×体重(kg)/120,其中 0.19×体重为血糖池总容积,180 是将血糖由 mmol/L 转化为 mg/L,120 为将 2h 转化为分钟数。MBG 为馒头餐中 4 次血糖的均值,校正后即 MCR。MSI 为馒头餐中 4 次胰岛素的均值。IRG 表示胰岛素对糖负荷的反应性,由馒头餐前 30min 胰岛素曲线下面积的增值与葡萄糖曲线下面积的增值之比表示,即 IRG=(I₃₀-I₀)(G₃₀-G₀),单位为 mU/mmol。

2.5 胰岛素敏感性指数(insulin sensitive index, ISI) 采用李光伟等方法^[3]。

3 统计学方法 采用 SPSS 10.0 软件,所得数据进行 t 检验、 χ^2 检验。

结 果

1 疗效标准

1.1 降糖疗效评定标准 参照 1993 年卫生部颁发的《中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则》。即以空腹血糖为标准,将降糖疗效分为 4 级,即优等:空腹血糖<7.2mmol/L;良好:空腹血糖

表 1 两组患者治疗前后空腹血糖、血糖面积、空腹胰岛素及 HbA1c 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		空腹血糖 (mmol/L)	血糖面积 (mmol/L·h/L)	空腹胰岛素 (pmol/L)	HbA1c (%)
对照	22		4.58±0.16	16.83±4.05	79.56±34.10	5.20±1.45
中药	21	治疗前	12.96±2.21**	52.23±13.53**	146.52±50.21*	11.28±2.31**
		治疗后	9.15±2.36△	36.86±12.12△	116.36±45.23△	10.86±2.25
西药	19	治疗前	13.75±2.68**	53.78±14.92**	150.60±48.86*	11.68±2.62**
		治疗后	9.35±2.44△	37.12±12.08△	118.05±49.65△	11.36±2.51

注 :与对照组比较 ,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组治疗前比较 ,△ $P<0.05$

7.2~8.3mmol/L ;中等 :空腹血糖 8.4~10.0mmol/L ;
无效 :空腹血糖 >10.0mmol/L。

1.2 外周血胰岛素抵抗疗效评定标准 由于国内外尚无具体的评定标准 ,本研究以 SI、ISI 作为改善外周胰岛素抵抗的疗效评定标准 ,显效(逆转) :SI、ISI 分别提高 >50% ;有效 :SI、ISI 分别提高 20%~50% ;无效 :SI、ISI 两者分别提高 <20%。

2 两组降糖疗效 中药组 21 例 ,优等 4 例 ,良好 5 例 ,中等 6 例 ,无效 6 例 ,总有效率为 71.4% ;西药组 19 例 ,优等 4 例 ,良好 6 例 ,中等 4 例 ,无效 5 例 ,总有效率为 73.7%。两组降糖疗效比较差异无显著性。

3 两组患者外周血胰岛素抵抗疗效 中药组 21 例 ,显效 5 例(23.8%) ,有效 11 例 ,无效 5 例 ,总有效率为 76.2%。西药组 19 例 ,显效 5 例(26.3%) ,有效 10 例 ,无效 4 例 ,总有效率为 78.9% ,两组改善外周血胰岛素抵抗的疗效差异亦无显著性。两组均只能部分逆转 SFS 患者的外周血胰岛素抵抗。

4 两组患者治疗前后空腹血糖、血糖面积、空腹胰岛素及 HbA1c 测定结果 见表 1。治疗前两组上述 4 项指标均高于健康对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$) ;治疗后两组患者的血糖、空腹胰岛素水平得到了一定程度的改善 ,但仍未能控制至正常水平。治疗后两组 HbA1c 无明显降低 ,考虑与疗程短有关。

5 两组患者治疗前后外周血胰岛素抵抗有关指标测定结果 见表 2。治疗前两组患者 SI、ISI、IRG 均低于对照组($P<0.01$) ;治疗后两组患者 SI 与 ISI 比治疗前均显著下降($P<0.05$) ;两组患者治疗前后 IRG 无明显变化。说明中药治疗后血糖下降是由于机体对胰岛素敏感性增强所致 ,并非依赖刺激胰岛 β 细胞增加胰岛素分泌的结果。

表 3 两组患者治疗前后 ET-1、6-keto-PGF_{1 α} 、TXB₂ 和 TNF α 水平测定结果比较 (ng/L $\bar{x} \pm s$)

组别	例数		ET-1	6-keto-PGF _{1α}	TXB ₂	TNF α
对照	22		51.98±13.62	90.45±16.08	86.42±12.51	4.62±1.74
中药	21	治疗前	80.63±16.31*	86.43±15.10	158.15±13.58*	9.59±1.72*
		治疗后	58.58±15.45△▲	89.33±14.23	105.70±12.30△▲	6.16±1.60△
西药	19	治疗前	80.82±15.92*	86.13±14.96	157.21±13.12*	9.60±1.86*
		治疗后	70.12±15.50△	87.88±14.21	118.32±13.65△	6.25±1.63△

注 :与对照组比较 ,* $P<0.01$;与本组治疗前比较 ,△ $P<0.01$;与西药组治疗后比较 ,▲ $P<0.05$

表 2 两组患者治疗前后 SI、ISI 和 IRG 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别例数	ISI	SI[$\text{mg} \cdot \text{L}^2 / (\text{mol} \cdot \text{L} \cdot \text{mU} \cdot \text{min})$]	IRG (mIU/mol)
对照 22	-1.68±0.26	63.58±15.68	32.68±11.68
中药 21	治疗前 -2.32±0.18*	24.56±9.18*	6.52±5.65*
	治疗后 -2.15±0.23△	38.12±10.31△	7.23±6.21
西药 19	治疗前 -2.36±0.26*	23.52±8.63*	5.62±4.87*
	治疗后 -2.18±0.27△	36.35±9.67△	7.21±5.18

注 :与对照组比较 ,* $P<0.01$;与本组治疗前比较 ,△ $P<0.05$

6 两组患者治疗前后 ET-1、6-keto-PGF_{1 α} 、TXB₂、TNF α 测定结果 见表 3。治疗前两组患者的 ET-1、TXB₂、TNF α 水平较对照组明显增高($P<0.01$) ,说明 SFS 患者存在明显的内皮细胞功能紊乱及 TNF α 异常。治疗后两组 ET-1、TXB₂、和 TNF α 水平明显下降($P<0.01$) ,且中药组 ET-1、TXB₂ 下降幅度大于西药组($P<0.05$) ;6-keto-PGF_{1 α} 两组治疗前后比较差异均无显著性。

7 随访结果 随访 3 个月 ,治疗后空腹血糖 <10.0mmol/L 者中药组 15 例中有 12 例仍维持在此范围内 ,西药组 14 例中有 13 例仍维持在此范围内。

8 不良反应情况 中药组有 3 例出现轻度腹泻 ,大黄减量后腹泻停止 ;西药组有 1 例出现轻度浮肿 ,两组均未见肝肾功能损害 ,未发现低血糖反应。

讨 论

中医学认为气阴亏损 ,瘀血燥结是 2 型糖尿病的主要病机^[4]。临床见磺脲类药继发性失效患者病程较长 ,气阴两虚 ,瘀血燥结更为明显。既往的研究表明 ,运用益气养阴、活血通腑功效的加味桃核承气汤治疗 2 型糖尿病可取得较好的临床疗效 ,并可提高 2 型糖尿病大鼠靶细胞对胰岛素的敏感性和反应性 ,可减轻

受体和受体后胰岛素抵抗^[5]。加味桃核承气汤是在《伤寒论》桃核承气汤基础上加黄芪、麦冬、生地、玄参组成。方中桃仁活血化瘀、滑利下行；大黄荡涤实热，凉血化瘀，气血双调；二药并用能活血破瘀泻热；桂枝辛温通达，助桃仁活血化瘀，芒硝咸寒软坚，润燥清热，助大黄下瘀泄热；甘草益胃护中，缓和诸药峻烈之性；黄芪、麦冬、生地、玄参益气养阴；八药合用，具有益气养阴、活血通腑之效。

胰岛素抵抗 (IR) 贯穿于 2 型糖尿病发生、发展的全过程，是 2 型糖尿病的重要发病因素和特征。IR 是 2 型糖尿病 SFS 的主要原因^[6]，减轻 IR 是治疗 SFS 的方法之一。TNF- α 是具有多种生物活性的细胞因子，它与糖尿病及其慢性并发症的发生发展具有一定的关系，在 2 型糖尿病 IR 中起关键的作用，糖尿病时 TNF- α 水平增高，且与 HbA_{1c} 呈明显正相关。升高的 TNF 通过介导 IR 对血脂代谢、凝血和纤溶以及血管内皮功能的影响而参与糖尿病血管并发症的形成^[7]。ET 为反映血管内皮细胞损伤的特异性指标之一，是迄今所发现作用最强、持续最久的缩血管多肽。ET 与糖尿病及其慢性并发症关系密切。糖尿病及糖尿病血管并发症患者 ET 水平明显增高，且与 HbA_{1c} 呈显著正相关^[8]。TXB₂ 为 TXA₂ 的稳定水解物，6-keto-PGF_{1 α} 为 PGI₂ 的稳定代谢产物，TXA₂ 具有较强的促血小板聚集和收缩血管的作用，PGI₂ 具有抗血小板聚集和舒张血管的作用，二者平衡失调是造成血小板聚集、血管痉挛收缩或血栓形成的原因之一。测定 TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1 α} 能较好地反映 TXA₂ 和 PGI₂ 比例关系，糖尿病患者二者比例常失衡^[9]。

本研究表明，益气养阴、活血通腑法治疗 SFS 疗效与罗格列酮相仿。罗格列酮是第二代噻唑烷二酮类药物，直接针对 IR。对原使用磺脲类药治疗血糖控制不佳的糖尿病患者，文迪雅与磺脲类药合用能明显降低血糖和 HbA_{1c}^[10]。本研究显示，益气养阴、活血通腑法使 SFS 患者血糖下降，是通过增强机体对胰岛素敏感性，减轻 SFS 的外周胰岛素抵抗，抑制 TNF- α ，改善血管内皮细胞功能等多靶点、多环节作用起效的。

参 考 文 献

- 1 胰岛 β 细胞功能研究协作组. 正常人馒头餐试验过程中血糖、胰岛素、C 肽的观察. 中华医学杂志 1982;62(11): 643—647.

The group of studying β -cell function. The investigation on blood glucose, insulin and C-peptide on steamed bread meal test in healthy subjects. Natl Med J Chin 1982;62(11): 643—

647.

- 2 Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. Diabetes Res Clin Pract 1990;10:167.
- 3 李光伟, 潘孝仁, Stephen L, 等. 检验人群胰岛素敏感性的一项新指数. 中华内科杂志 1993;33(10):656—659.
Li GW, Pan XR, Stephen L. A new insulin-sensitivity index for the population-based study. Chin J Intern Med 1993;32(10):656—659.
- 4 熊曼琪, 梁柳文, 林安钟, 等. 加味桃核承气汤治疗 II 型糖尿病的临床和实验研究. 中国中西医结合杂志 1992;12(2): 74—76.
Xiong MQ, Liang LW, Lin AZ, et al. Clinical and experimental research on supplemented Taohe Chengqi decoction in treating non-insulin dependent diabetes mellitus. Chin J Integr Tradit West Med 1992;12(2):74—76.
- 5 朱章志, 熊曼琪, 林安钟, 等. 加味桃核承气汤对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响. 中国中西医结合杂志 1997;17(3):165—167.
Zhu ZZ, Xiong MQ, Lin AZ, et al. Effect of supplemented Taohe Chengqi decoction in treating insulin resistance in rats with non-insulin dependent diabetes mellitus. Chin J Integr Tradit West Med 1997;17(3):165—167.
- 6 Groop L, Schalin C, Franssila-kallunki A, et al. Characteristics of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary failure to oral antidiabetic therapy. Am J Med 1989;87: 183—190.
- 7 朱妍, 施结兴, 程真英, 等. 糖尿病患者血清肿瘤坏死因子的变化. 江苏医药 1997;23(9):614—616.
Zhu Y, Shi JX, Cheng ZY, et al. Alteration of tumor necrosis factor in diabetic patients. Jiangsu Med 1997;23(9): 614—616.
- 8 黄敬泽, 张珍. 血管内皮细胞、血浆内皮素值与糖尿病患者微血管病变的相关性及评估. 中国糖尿病杂志 1999;7(2):70—72.
Huang JZ, Zhang KZ. Relationship between circulating endothelial cell number, plasma endothelin level and diabetic microangiopathy. Chin J Diabetes 1999;7(2):70—72.
- 9 王尧. 糖尿病患者血浆 TXB₂、6-keto-PGF_{1 α} 含量的变化及临床意义. 中华肾脏病杂志 1992;8(5):275—277.
Wang Y. Alteration of TXB₂, 6-keto-PGF_{1 α} contents in diabetic patients and its clinical significance. Chin J Nephrol 1992;8(5):275—277.
- 10 Wolffenbuttel BHR, Gomis R, Squatrito S, et al. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. Diabetic Med 2000;17:40—47.

(收稿 2003-08-07 修回 2004-03-01)