

芪连汤与降糖药联合干预 2 型糖尿病胰岛素抵抗及对相关炎症细胞因子的影响

高书荣¹ 卜建宏¹ 朱良争²

摘要 目的 观察芪连汤与相应降糖药协同对 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性的作用及相关炎症细胞因子的影响。方法 选择 2 型糖尿病患者 62 例,随机分为两组,两组均常规应用西药降糖药,治疗组同时加用芪连汤口服,每日 1 剂,分 2 次服,疗程 4 周。并测定两组治疗前后空腹血糖、胰岛素、C 肽、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)含量,计算胰岛素敏感指数(ISI)。结果 两组空腹血糖治疗后均比治疗前显著下降($P < 0.01$)。治疗组胰岛素、C 肽、ISI、TNF α 、IL-6 和 CRP 含量治疗后比治疗前明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且治疗组优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 芪连汤对改善胰岛素抵抗及降低相关炎症细胞因子水平有一定作用。

关键词 芪连汤 2 型糖尿病 胰岛素抵抗 炎症细胞因子 胰岛素敏感指数

Preliminary Exploration on Effect of Qilian Decoction in Intervention Treatment of Diabetes Mellitus Type 2 with Insulin Resistance and Its Influence on Related Inflammatory Cytokines GAO Shu-rong, BU Jian-hong, ZHU Liang-zheng TCM Department, People's Hospital of Putuo District of Shanghai, Shanghai (200060)

Objective To observe the synergistic effect of Qilian decoction (QLD) with corresponding hypoglycemic agents on insulin sensitivity in patients with diabetes mellitus type 2 and its influence on related inflammatory cytokines. **Methods** Sixty-two patients with diabetes mellitus type 2 were selected and randomly divided into two groups, they were treated with hypoglycemic agent in routine, and QLD was given orally, one dose taken in twice a day. Parameters as fasting blood glucose, insulin, peptide C, tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6) were measured before and after treatment, and insulin sensitive index (ISI) was also calculated. **Results** The level of fasting blood glucose lowered after treatment in both groups ($P < 0.01$); levels of fasting insulin, peptide C, ISI, TNF- α , IL-6 and CRP significantly lowered after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the effect was better than that in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** QLD could improve the insulin resistance and lower the levels of related inflammatory cytokines.

Key words Qilian decoction; diabetes mellitus type 2; insulin resistance; inflammatory cytokine; insulin sensitive index

目前认为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是 2 型糖尿病主要的发病原因之一^[1,2]。若能减轻 IR 程度,就可相应增加胰岛素的敏感性,从而降低血糖水平,提高患者的生活质量,延缓并发症的发生时间和降低其发生率。2001 年 10 月—2003 年 6 月,我们观察了在降糖药基础治疗的同时加用中药芪连汤,观察其对 IR 的作用及对相关炎症细胞因子影响。

临床资料

1 病例选择 诊断标准参照 1999 年 WHO 糖尿病的诊断与分型标准^[3]。病例入选条件(1)应用口服降糖药治疗,空腹血糖胰岛素水平 $> 10 \mu\text{U/ml}$ (2)年龄 > 18 岁 (3)体重指数(BMI) ≥ 24 。排除:合并糖尿病足、肝、肾功能衰竭、急性严重心脑血管病(发病时间 < 1 个月)、甲状腺疾病、近期(发病时间 < 2 周)有感染、创伤、手术、酮症酸中毒、高渗性昏迷等应激情况。

2 一般资料 62 例均来源于我院中西医结合病区 2001 年 10 月—2003 年 6 月住院患者。根据病程、用药及并发症情况分层,再按数字表法随机分为两组。对照组 32 例,男 18 例,女 14 例,年龄 48~75 岁,平均

作者单位:1. 上海市普陀区人民医院中医科(上海 200060) 2. 上海龙华医院

通讯作者:高书荣;Tel:021-32274550 转 2345、2533;E-mail: fyyy1291@ctuz.net

(63.8±9.2)岁,病程 1~15 年,平均(4.8±5.1)年,基础空腹血糖水平 7.6~15.6mmol/L,平均(11.2±4.6)mmol/L,并发症:高血压 14 例,既往脑血管意外 8 例,冠心病 8 例,高脂血症 8 例,慢性肾功能不全 3 例,白内障 1 例。治疗组 30 例,男 14 例,女 16 例,年龄 52~74 岁,平均(65.6±7.3)岁,病程 2~14 年,平均(5.2±3.2)年,基础空腹血糖水平 8.1~15.1mmol/L,平均(10.9±3.9)mmol/L,并发症:高血压 12 例,冠心病 10 例,既往脑血管意外 9 例,高脂血症 6 例,慢性肾功能不全 2 例,青光眼 1 例,糖尿病周围神经病变 1 例。两组患者性别、年龄、基础空腹血糖水平、并发症的发生率及严重程度相匹配,经统计学分析差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

方 法

1 治疗方法 两组患者入院后均接受饮食控制和相应的运动治疗,两组治疗过程中均根据血糖水平调整降糖药(增量或加用磺酰脲类药物,选用格列齐特、格列吡嗪、格列本脲中之一)。对照组原有治疗不变,治疗组在原有用药基础上加用中药芪连汤,由黄芪、楮实子、黄连、大黄、水蛭组成,本院中药房提供生药煎煮液,每 100ml 含生药 31.5g,早晚口服各 100ml。两组疗程均为 4 周。

2 测定指标与方法 所有患者治疗前后分别检测空腹血糖、胰岛素、C 肽,肿瘤坏死因子 α (TNF α)、C 反应蛋白(CRP)和白细胞介素 6 (IL-6),并根据空腹血糖和胰岛素水平计算胰岛素敏感指数(ISI)^[4]。血糖测定按葡萄糖还原酶法(采用 DADE RXL 自动生化仪,配套葡萄糖 Flex 试剂盒);CRP 测定采用免疫浊度法(采用 BM-100 特定蛋白仪);TNF α 、IL-6 测定采用化学发光法(由 Immulite 化学发光测量仪测定);CRP、TNF α 、IL-6 测定试剂盒均由德灵诊断产品(上海)有限公司提供;胰岛素、C 肽测定采用放免法(由 SN-695B 智能放免 γ 测量仪测定,试剂盒由北京北方生物所提供)。

3 统计学方法 采用 t 检验。

结 果

1 疗效判定标准 参照卫生部《中药新药临床研究指导原则》^[5]。

症状疗效标准:症状(包括口渴、多饮、乏力、烦躁易怒、怕热、溲赤、便秘、舌红少津或舌体胖大、脉弦细或细数等)基本消失计 0 分,症状明显改善计 1 分,症状无明显改善计 2 分。显效:症状积分值下降 $>2/3$;

有效:症状积分值下降 $<1/3\sim 2/3$;无效:症状积分值下降 $\leq 1/3$ 。

2 两组患者症状疗效比较 对照组 32 例中显效 6 例(18.8%),有效 18 例(56.3%),无效 8 例(25.0%),总有效率为 75.0%;治疗组 30 例中显效 6 例(20.0%),有效 20 例(66.7%),无效 4 例(13.3%),总有效率为 86.7%。治疗组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

3 两组患者治疗前后空腹血糖、胰岛素、ISI、C 肽测定结果 见表 1。治疗后两组患者空腹血糖均显著下降($P<0.01$),胰岛素、ISI、C 肽治疗组治疗后均显著下降($P<0.05$),且优于对照组($P<0.05$);对照组上述 3 项指标治疗前后比较差异无显著性。提示以降糖药为基础加用芪连汤后对 IR 有改善。

表 1 两组患者治疗前后空腹血糖、胰岛素、ISI、C 肽测定结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别例数	血糖 (mmol/L)	胰岛素 (μ U/ml)	ISI	C 肽 (ng/ml)	
对照 32	治疗前	11.2±4.6	20.2±4.3	-4.87±0.12	3.9±1.2
	治疗后	7.8±1.2**	18.8±4.2	-4.70±0.21	3.9±1.6
治疗 30	治疗前	10.9±3.9	21.1±5.6	-4.91±0.21	3.7±1.6
	治疗后	7.4±1.5**	14.5±4.3* Δ	-4.21±0.16* Δ	2.5±1.4* Δ

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

4 两组患者治疗前后 CRP、IL-6、TNF α 测定结果 见表 2。治疗组 CRP、IL-6、TNF α 3 项指标治疗后均比治疗前显著下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);对照组上述 3 项指标治疗前后比较差异无显著性。

表 2 两组患者治疗前后 CRP、IL-6、TNF α 测定结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别例数	CRP(mg/L)	IL-6(pg/L)	TNF α (U/ml)	
对照 32	治疗前	8.5±1.2	12.3±1.1	15.8±2.3
	治疗后	8.2±1.4	12.0±1.4	15.4±3.1
治疗 30	治疗前	8.6±1.3	13.1±1.5	16.3±2.4
	治疗后	4.2±1.4** $\Delta\Delta$	9.4±1.8* Δ	10.9±2.1* Δ

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

5 不良反应情况 两组患者治疗中各有 1 例出现低血糖反应,发现后均及时予以纠正,无中途退出者。

讨 论

大量研究证实 2 型糖尿病涉及糖、脂等多种代谢紊乱,可导致多种严重并发症,目前尚不能完全阻断并发症的发生。IR 在 2 型糖尿病中发生率很高,目前认为 IR 可能是并发症发生的核心原因之一,控制 IR

可延缓 2 型糖尿病并发症的发生与发展。动脉粥样硬化是 IR 的重要体现,有研究认为动脉粥样硬化与内皮细胞炎症反应可能密切相关。TNF α 、CRP、IL-6 都是与炎症反应相关的细胞因子。TNF α 是一种主要由单核巨噬细胞产生的具有广泛生物活性因子,对糖代谢的影响十分广泛和复杂,目前还没有完全阐明。主要认为通过这几个途径来实现^[6]:抑制葡萄糖诱导的胰岛素分泌,抑制葡萄糖转运因子(GLUT4)mRNA 的表达,减少胰岛素受体数目及降低其活性,上调胰岛素拮抗激素分泌水平,加速脂肪分解代谢过程等数个环节导致 IR,使血糖升高。IL-6 主要由辅助型 T 淋巴细胞(χ Th2)分泌,参与体液免疫。正常情况下,IL-6 可以保护胰岛 B 细胞的功能,促进胰岛素的分泌来拮抗胰高血糖素的升高,参与维持血糖平衡的生理活动。病理状态下 IL-6 升高,导致高胰岛素血症和 IR^[7]。CRP 主要经肝脏合成的炎症反应细胞,有研究证实:无动脉粥样硬化的 2 型糖尿病患者 CRP 含量已升高,而降低 CRP 含量可能减少 2 型糖尿病患者冠心病的发生率^[8]。

2 型糖尿病在中医学中属于消渴病范畴,证型可分为阴虚燥热、气阴两虚和阴阳两虚,其中又以气阴两虚证为多见^[5]。中药芪连汤由黄芪、楮实子、黄连、大黄、水蛭数味药物组成,黄芪功效以益气为主,楮实子养阴,配合黄连、大黄、水蛭泻热毒、化瘀血,助津液来复,共奏养阴益气之效。研究认为绝大多数中药对降血糖的作用不显著,但大量的古籍记载着数以百首有效治疗消渴病及并发症的方剂,涉及单味中药数十种。这些药物疗效的发挥,可能不是从单一降糖途径起效,而是可能同时通过影响代谢的其他途径发挥作用。我们的临床观察也证实了芪连汤对改善 2 型糖尿病相关炎症细胞因子有效,从而改善 IR,延缓了 2 型糖尿病大血管并发症的产生,其具体内在机制有待进

一步研究。

参 考 文 献

- 1 Haffner SM, Agostino R, Mykkanen L. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999 ;22: 562—568.
- 2 Bloomgarden ZT. American diabetes association annual meeting, insulin resistance, exercise and obesity. *Diabetes Care* 1999 22:517—522.
- 3 World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO conclusion. Geneva: World Health Organization, 1999: 18.
- 4 李光伟, 潘孝仁, Lillioja S, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数. *中华内科杂志* 1993 ;32:656—658.
Li GW, Pan XR, Lillioja S, et al. A new insulin-sensitivity index for the population-based study. *Chin J Intern Med* 1993 ;32:656—658.
- 5 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 1993: 82—84.
Ministry of Health, People's Republic of China. Guideline to clinical research of Chinese traditional medicine and new drug. 1993:82—84.
- 6 Gokhan SH, Sruce MS. Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994 ;43(1): 271—279.
- 7 Bastard JP, Maachi M, van Nhieu JT, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ;87(5): 2084—2089.
- 8 Van de Ree MA, Huisman MV, Princen HM, et al. Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atheroscler* 2003 ;116(1): 129—135.

(收稿 2003-11-24 修回 2004-03-12)

中国中医研究院西苑医院承担国家级继续教育项目(2 项)开始招生

中国中医研究院西苑医院承担的 2004 年度国家中医药管理局继续教育项目,即风湿免疫病中医、中西医结合诊治提高班(项目编号:320202002,授予国家级 I 类学分 17 分)将于 2004 年 9 月 3—8 日;中西医结合急诊诊治提高班(项目编号:320302001,授予国家级 I 类学分 20 分)将于 2004 年 9 月 11—18 日分别在西苑医院授课。该继续教育项目由国内相应专业的知名专家,针对临床需要讲授有关临床诊治进展及临证经验。现面向国内从事临床的人员招生,意欲参加上述两项提高班学习者,请与中国中医研究院西苑医院教育处联系。欢迎来函或网上查询,索取相关授课简章和报名表。

联系人:张艳玲 薛庆山 电话:010-62887973 网址:www.xyhospital.com