

清肝降糖片改善多代谢综合征胰岛素抵抗的研究

汪艳娟 朱文锋 王行宽 戴飞跃

摘要 目的 观察清肝降糖片对多代谢综合征(MMS)胰岛素抵抗(IR)的影响。方法 采用随机对照双盲法,将 60 例符合中西医诊断标准的 MMS 患者分为二甲双胍组及清肝降糖片组,每组 30 例,清肝降糖片组口服清肝降糖片,每次 3 片,每日 2 次;二甲双胍组口服二甲双胍每次 3 片(含 0.425g),每日 2 次。两组均以 1 个月为 1 个疗程,连续观察 2 个疗程。结果 两组均能显著降低血糖,两组治疗后空腹及餐后胰岛素、C 肽水平均较治疗前明显下降,IR 降低, β 细胞功能明显改善,两组比较差异无显著性。两组治疗前后血浆游离脂肪酸水平比较差异无显著性。结论 清肝降糖片具有降糖、降脂、降压及减轻胰岛素抵抗,改善 β 细胞功能的功效。

关键词 多代谢综合征;胰岛素抵抗;清肝降糖片;二甲双胍

Study on the Effect of Qinggan Jiangtang Tablet in Improving the Insulin Resistance in Patients with Multiple Metabolic Syndrome WANG Yan-juan, ZHU Wen-feng, WANG Xing-kuan, et al *Department of Endocrinology, the First Hospital Affiliated to Hunan College of TCM, Changsha (410007)*

Abstract Objective To observe the effect of Qinggan Jiangtang tablet(QJT) in improving the insulin resistance(IR) in patients with multiple metabolic syndrome(MMS). **Methods** Adopting randomized controlled double-blinded method, 60 patients with MMS were divided equally into two groups. The treated group was treated by oral taking of QJT 3 tabs, twice a day and the control group treated by oral taking of Glucophage 3 tabs, twice a day, the therapeutic course for both groups was 1 month, and the observation lasted for 2 successive courses. **Results** After treatment, levels of blood glucose, fasting and postprandial blood glucose, C-peptide and IR were significantly reduced with markedly improvement of β -cell function in both groups, the difference between the two groups showed no significance. Change of plasma level of free fatty acids before and after treatment in both groups was insignificant. **Conclusion** QJT has the effects on reducing blood glucose, blood lipids, blood pressure and IR and improving function of β cells.

Key words multiple metabolic syndrome; insulin resistance; Qinggan Jiangtang tablet; Glucophage

多代谢综合征(multiple metabolic syndrome, MMS)又名胰岛素抵抗综合征。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是糖尿病、高血压及冠心病的共同危险因素。其病理生理改变主要是周围组织胰岛素敏感性受损,同时导致代偿性 β -细胞分泌增加,表现为高胰岛素血症^[1,2]。本研究旨在观察清肝降糖片和二甲双胍在改善多代谢综合征患者 IR 方面的效果。

资料和方法

1 一般资料 60 例年龄在 40~65 岁的多代谢综合征患者来自我院 2002—2004 年内分泌科门诊,并符合中西医诊断标准。采用随机数字表法随机分为清

肝降糖片组和二甲双胍组。清肝降糖片组 30 例,男 13 例,女 17 例;年龄 40~65 岁,平均(49.6 $\pm$ 7.9)岁;体重指数(25.82 $\pm$ 0.27)kg/m²;糖尿病病程 5~24 个月,平均(8.1 $\pm$ 2.5)个月。二甲双胍组 30 例,男 14 例,女 16 例;年龄 41~64 岁,平均(50.6 $\pm$ 7.6)岁;体重指数(25.48 $\pm$ 0.29)kg/m²;糖尿病病程 6~22 个月,平均(8.2 $\pm$ 2.2)个月。两组入选对象的性别构成比、年龄、体重指数、糖尿病病程、血压、以及入选时空腹血糖(FBG)和餐后 2 h 血糖(2h BG)等差异无显著性,具有可比性。

2 诊断标准

2.1 西医诊断标准 符合 1997 年 7 月美国糖尿病协会、国家专家委员会(ADA)Diabetes Care 杂志糖尿病诊断标准与多代谢综合征诊断标准^[3]。以 FBG 7.0~11 mmol/L,血压 140~159/90~99 mmHg,胰岛素抵抗,高甘油三酯血症(1.7 mmol/L)或低 HDL-C

基金项目 湖南省中医管理局资助课题(No.202021)

作者单位 湖南中医学院第一附属医院内分泌科(长沙 410007)

通讯作者 汪艳娟, Tel: 0731-5500056, E-mail: wyl5566@hotmail.com

万方数据

(男<0.9mmol/L,女<1.0mmol/L)的患者为观察对象。

2.2 心肝郁热证辨证标准 主证 烦渴多饮、易饥多食、尿量增多、烦躁易怒、失眠、口苦、心悸。次证：头晕目眩、胸闷气短、神疲乏力、大便秘结。舌质红，苔薄黄或黄燥或黄腻，脉弦细数。

3 纳入病例标准 (1)符合本病西医诊断标准及中医心肝郁热证诊断标准者。(2)在不影响患者生命安全的前提下，经为期 6 周的洗脱期完成后仍符合中西医诊断标准者，6 周的清洗期期间仅按照 ESC(European Society of Cardiology)和 EAS(European Atherosclerosis Society)指南^[4]给予患者饮食咨询。

4 排除标准 (1)年龄在 18 周岁以下或 70 岁以上，妊娠或哺乳期妇女，肝、肾、甲状腺功能异常的患者，对本药过敏者。(2)FBG<7.0 mmol/L 或>11 mmol/L；血压>160/100 mmHg 或<140/90 mmHg，胰岛素(INS)、C-肽水平呈低平曲线，伴有糖尿病严重并发症者。

5 治疗方法 采用双盲法。清肝降糖片处方为：柴胡 8 g 炒山栀 10 g 黄连 4 g 黄芩 8 g 生地 15 g 百合 20 g 知母 10 g 花粉 20 g 天麻 10 g 石决明 20 g，将以上药物提取有效成分，减压浓缩成稠膏，加入适量淀粉，制剂，干燥，压片，包衣，制成成品，每 3 片含生药 1 g(由湖南省中医学院第一附属医院制剂科制备)。二甲双胍(格华止，上海施贵宝厂生产)加赋形剂做成外观与清肝降糖片一致，使每 3 片药中含二甲双胍 0.425g(由湖南中医学院第一附属医院制剂科制备)。清肝降糖片组：口服清肝降糖片，每次 3 片，每日 2 次；二甲双胍组：口服二甲双胍每次 3 片(含 0.425 g)，每日 2 次。两组均以 1 个月为 1 个疗程，连续观察 2 个疗程，两组基础治疗相同，如饮食控制、运动等。

6 观察项目及方法 (1)患者均于治疗前后作标准馒头餐试验，于检测前 1 天晚餐后禁食，早餐馒头 100 g，10 min 内食完，空腹及开始服用馒头后 0.5、1、2 h 分别作血糖、胰岛素(Ins)、C-肽测定，空腹血标本送检血脂、游离脂肪酸(FFA)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})。血糖用

葡萄糖氧化法测定；INS、C-肽用放免法测定；血 FFA 用 ELISA 法测定；HbA_{1c}采用柱状层析法。(2)稳态模型胰岛素抵抗指标^[5]检测：Homa-IR 和 β 细胞功能(Homa-β)分别按下列公式计算。Homa-IR=(FBG×FIns)/22.5；Homa-β=20×F-Ins/(FBG-3.5)，血糖单位为 mmol/L，胰岛素单位换算为 mU/L。

7 统计学处理 采用 t 检验，用 SPSS 10.0 版统计软件包进行统计。

结 果

1 两组用药前后血糖、血胰岛素、C 肽水平、Homa-IR 及 Homa-β 水平变化 见表 1。两组用药后 FBG、2hBG、F-Ins、P-Ins、F-CP、P-CP、Homa-IR 均较用药前明显下降(P<0.05，P<0.01)，但两组间比较差异无显著性，两组 Homa-β 较用药前明显升高，两组间比较差异亦无显著性。

2 两组用药前后 HbA_{1c}、血脂、血游离脂肪酸水平、血压的变化 见表 2。两组治疗后 HbA_{1c}均下降(P<0.01，P<0.05)，清肝降糖片组治疗后甘油三酯、总胆固醇、LDL-C 含量、SBP、DBP 水平均较前明显下降(P<0.01，P<0.05)；二甲双胍组血脂、血压水平有所下降，与治疗前比较差异无显著性；两组 FFA 均有所下降，但与治疗前比较差异无显著性。

讨 论

多代谢综合征(MMS)发病率高。20~40 岁的人群中约 1/6 患 MMS，65~69 岁患病达到高峰^[6]。本综合征属中医学“消渴”、“风眩”、“血浊”范畴。消渴从心肝论治始于《内经》《灵枢·五变篇》“其心刚则多怒，故为消瘴”；《素问·气厥论篇》“心移热于肺，传为鬲消”；《素问·奇病论篇》“肥者令人内热，甘者令人中满，其气上溢，转为消渴”。笔者认为肝失疏泄，脾失健运，心肝火旺，消灼阴津为消渴病的病机关键之一。赵春霞等^[7]用果糖或高脂饮食诱导成功大鼠胰岛素抵抗和高血压模型，张世筠等^[8]研究表明，糖尿病肝证积分均高于非糖尿病组，积分越高越易患糖尿病。王智明等

表 1 两组用药前后血糖、血胰岛素、C 肽水平、Homa-IR 及 Homa-β 的变化 (x±s)

组别	例数	时间	FBG (mmol/L)	2hBG (mmol/L)	F-Ins (mU/L)	P-Ins (mU/L)	F-CP (nmol/L)	P-CP (nmol/L)	Homa-IR	Homa-β
二甲双胍	30	用药前	9.0±1.6	15.7±4.6	26.7±7.2	57.5±24.7	1.37±0.61	4.7±2.1	8.1±4.3	67.1±25.2
		用药后 4 周	7.4±1.2**	12.8±4.1*	22.6±7.1*	45.8±23.6*	1.27±0.52	3.9±2.2	6.2±3.4*	112.3±60.7**
		用药后 8 周	7.5±1.3**	13.0±4.2*	20.1±8.5**	46.8±25.6*	1.05±0.46*	3.7±2.0*	6.5±3.2	117.0±58.3**
清肝降糖片	30	用药前	8.8±1.7	15.2±4.7	26.2±7.0	56.8±23.6	1.34±0.70	4.6±2.2	8.2±4.5	68.3±24.6
		用药后 4 周	7.3±1.3**	13.8±4.8	21.0±7.1**	46.1±22.1*	1.15±0.58	3.8±2.1	6.1±3.1*	109.8±58.6**
		用药后 8 周	7.2±1.4**	12.3±5.1*	19.8±7.6**	44.1±20.2*	0.98±0.43**	3.6±1.9*	5.9±3.3*	123.5±56.9**

注：与本组数据比较，*P<0.05，**P<0.01

表 2 两组用药前后血 HbA_{1c}、FFA、血脂、血压的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	HbA _{1c} (%)	TG	TC	HDL-C	LDL-C	FFA ($\mu\text{mol/L}$)	SBP	DBP
				(mmol/L)					(mmHg)	
二甲双胍	30	用药前	8.1 $\pm$ 1.1	1.82 $\pm$ 0.31	6.01 $\pm$ 0.89	0.87 $\pm$ 0.21	3.04 $\pm$ 0.83	464 $\pm$ 159	145.2 $\pm$ 7.8	93.6 $\pm$ 4.1
		用药后 4 周	7.6 $\pm$ 0.8*	1.73 $\pm$ 0.28	5.90 $\pm$ 0.81	0.91 $\pm$ 0.19	2.84 $\pm$ 0.69	453 $\pm$ 155	141.5 $\pm$ 6.9	92.8 $\pm$ 5.0
		用药后 8 周	7.5 $\pm$ 0.9*	1.75 $\pm$ 0.30	5.87 $\pm$ 0.82	0.96 $\pm$ 0.20	2.81 $\pm$ 0.71	449 $\pm$ 160	140.6 $\pm$ 5.7	92.6 $\pm$ 4.5
清肝降糖片	30	用药前	8.2 $\pm$ 1.0	1.84 $\pm$ 0.29	6.13 $\pm$ 0.91	0.86 $\pm$ 0.20	3.12 $\pm$ 0.79	472 $\pm$ 162	146.0 $\pm$ 8.1	94.0 $\pm$ 5.1
		用药后 4 周	7.5 $\pm$ 0.9**	1.72 $\pm$ 0.31	5.84 $\pm$ 0.73	0.91 $\pm$ 0.21	2.79 $\pm$ 0.76	448 $\pm$ 131	138.3 $\pm$ 9.1	91.8 $\pm$ 4.8
		用药后 8 周	7.2 $\pm$ 0.8**	1.70 $\pm$ 0.30*	5.72 $\pm$ 0.71*	0.93 $\pm$ 0.22	2.76 $\pm$ 0.75*	441 $\pm$ 137	138.5 $\pm$ 8.5**	91.1 $\pm$ 4.7*

注:与本组用药前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

用调肝泻火汤预防高脂饮食所致大鼠肥胖,改善胰岛素抵抗^[9]。为 MMS 从心肝论治提供了理论依据。清肝泻心汤由具有清心肝之热功效的黄连、黄芩、炒山栀、柴胡,与具有滋阴润燥作用的生地、百合、知母、花粉两部分药物组成,清肝降糖片由清肝泻心汤加天麻、石决明组成。全方以山栀、黄连为君药,清泄肝心火热;“气郁疏之”,故用柴胡辛散疏泄肝郁,黄芩苦寒,清泄郁火,共为臣药;心肝之火既泄,则肺胃燥热可清,肾脏阴精可保;生地、百合、知母、天花粉共为佐使,滋阴润燥以复阴精。天麻、石决明平肝熄风。本方苦寒、甘寒并用,清火滋阴兼顾,苦而不燥,滋而不腻,共奏清肝泻心、滋阴润燥、平肝熄风之功效。

本研究采用随机双盲法,以二甲双胍为对照组,观察清肝降糖片对多代谢综合征心肝郁热证胰岛素抵抗的影响。研究结果表明:二甲双胍与清肝降糖片两组用药后 FBG、2hBG、F-Ins、P-Ins、F-CP、P-CP、HbA_{1c}均较用药前明显下降,但两组间比较差异无显著性,两组 Homa-IR 均较用药前明显下降,Homa- β 明显升高,两组间比较差异无显著性。两者均有降血糖、减轻胰岛素抵抗,改善 β 细胞分泌功能的作用。4 周与 8 周差异无显著性。与李延兵等报道一致^[10]。清肝降糖片有调节血脂与血压的作用,治疗后甘油三酯、总胆固醇、LDL-C 含量、SBP、DBP 水平均较前明显下降。现代药理研究表明,栀子、黄芩、生地、柴胡、石决明有降胆固醇、甘油三酯的作用,柴胡和黄连能降低血糖,陈其明等报道^[11],黄连素有降血糖作用,能降低正常小鼠、四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠和自发性糖尿病 KK 鼠的血糖,并能改善自发性糖尿病 KK 鼠的糖耐量,高从容等报道^[12],黄连素能改善高脂饮食大鼠的胰岛素抵抗,使肝糖原合成增加,知母降低血糖的功效主要对四氧嘧啶的作用显著,能促进横膈、脂肪组织对葡萄糖的摄取,生地降血糖作用显著而持久。王行宽等^[13]研究表明清肝泻心汤具有抑制交感肾上腺髓质、皮质活动,降低尿儿茶酚胺、尿 17-OHCS 水平以调节血压。

高 FFA 引起细胞甘油三酯含量增加是引起 IR 的关键,人体和动物实验已经证实,血 FFA 长期持续升

高可抑制基础状态和胰岛素刺激的组织对葡萄糖利用,降低周围组织、肝脏对胰岛素的敏感性。本研究揭示清肝降糖片与二甲双胍均可使 FFA 有所下降,但与治疗前比较差异无显著性,此结果与李延兵等报道结果相同^[10]。可能与病例数较少有关,以后有待于扩大样本进一步深入研究。一些研究结果显示二甲双胍可增加周围组织对胰岛素敏感性,并可降低血中 FFA 含量^[1]。本研究结果示:二甲双胍能降低空腹及餐后血中胰岛素水平,降低 Homa-IR,改善 Homa- β 分泌功能,与其报道一致。清肝降糖片具有降糖、降脂、降压及减轻胰岛素抵抗,改善 β 细胞功能的功效,是治疗 MMS 的有效方药,其作用是多环节的,作用机理有待进一步深入研究。

参 考 文 献

- 1 Reaven GM. Syndrome X: 6 years later. J Intern Med Suppl 1994;736:13—22.
- 2 Sowers JR. Insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia, hypertension and accelerated atherosclerosis. F Clin Pharmacol 1992;33(6):529—535.
- 3 World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication: report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization 1999.
- 4 Pyorala K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Atherosclerosis 1994;110(2):121—161.
- 5 Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, et al. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City diabetes study. Diabetes Care 1996;19(10):1138—1141.
- 6 陈蕾,贾伟平,陆俊高,等.上海市成人代谢综合征流行病学调查.中华心血管病杂志 2003;31(12):909—912.
Chen L, Jia WP, Lu JG, et al. Prevalence of metabolic syndrome among Shanghai adults in China. Chin J Card 2003;31(12):909—912.
- 7 赵春霞,汪培华,李宏伟,等.果糖诱导大鼠胰岛素抵抗和高

血压机制及人组织型激肽释放酶基因的治疗作用. 中华心血管病杂志 2003 ;31(10):756—761.

Zhao CX, Wang PH, Li HW, et al. Mechanisms of hypertension and insulin resistance in fructose-induced hypertensive rat model and therapeutic effects of human tissue kallikrein gene on them. Chin J Card 2003 ;31(10):756—761.

8 张世筠, 杜宝俊, 周群清, 等. 中医肝证与糖尿病患病关系的研究. 中国中医药信息杂志 2003 ;10(7):90—91.

Zhang SJ, Du BJ, Zhou QQ, et al. Study on the relationship between Gan Syndrome and diabetes of traditional Chinese medicine. Chin J Inf Tradit Chinese Med 2003 ;10(7):90—91.

9 王智明, 陈璐璐, 李道本. 调肝泻火汤预防高脂饮食所致大鼠胰岛素抵抗的实验研究. 中医药学刊 2003 ;21(6):900—901.

Wang ZM, Chen LL, Li DB, et al. Experimental study of Tiaogan Xiehuo decoction in preventing and treating insulin resistance in rats. J Chin Med 2003 ;21(6):900—901.

10 李延兵, 廖志红, 黄知敏, 等. 吡格列酮和二甲双胍对 2 型糖尿病胰岛素抵抗的影响. 中华内分泌代谢杂志 2004 ;20(1):30—32.

Li YB, Liao ZH, Huang ZM, et al. Influence of pioglitazone metformin on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. Chin J Endocrinol Metab 2004 ;20(1):30—32.

11 陈其明, 黄连及小檗碱降血糖作用的研究. 药学报 1986 ;21:401—406.

Chen QM. The study on reducing blood-sugar action of coptis chinensis and berberine. Acta Pharmaceutical Sinica 2004 ;20(1):30—32.

12 高从容, 张家庆, 黄庆玲, 等. 黄连素增加胰岛素抵抗大鼠模型胰岛素敏感性的实验研究. 中国中西医结合杂志 1997 ;17(3):162—164.

Gao CR, Zhang JQ, Huang QL, et al. Experimental study on berberin raised insulin sensitivity in insulin resistance rat models. Chin J Integr Tradit West Med 1997 ;17(3):162—164.

13 王行宽, 王美香, 汪艳娟. 清肝泻心汤治疗 2 型糖尿病心肝郁热证的临床研究. 中国中医药科技 1997 ;4(4):204—205.

Wang XK, Wang MX, Wang YJ. Clinical study on NIDDM treated with clearing liver and purging the heart decoction. Chin Tradit Med Sci Technol 1997 ;4(4):204—205.

(收稿 2004 - 08 - 09 修回 2004 - 10 - 14)

《中国中西医结合杂志》第六届编委会名单

名誉总编	季钟朴								
总编辑	陈可冀								
副总编辑	沈自尹	肖培根	陈维养(常务)						
顾问	吴咸中	辛育龄	关幼波	邓铁涛	尚天裕	王永炎	侯 灿		
编辑委员	马必生	王一涛	王书臣	王今达	王宁生	王 阶	王学美	王 佩	王宝恩
	王硕仁	王雪苔	尹光耀	史大卓	史载祥	刘干中	刘建勋	刘耕陶	刘猷枋
	危北海	匡调元	朱 兵	吕爱平	吕维柏	齐清会	孙 燕	李 恩	李乃卿
	李大金	李玉光	李连达	李廷谦	李国贤	李国栋	李鸣真	李顺成	李恩宽
	杨任民	杨秀伟	时毓民	陈士奎	陈小野	陈冬燕	陈香美	吴伟康	陆付耳
	张大钊	张之南	张永祥	张伯礼	张国玺	张亭栋	张荣华	张家庆	张梓荆
	林求诚	林志彬	林瑞超	郁仁存	周文泉	周 俊	周霭祥	金益强	赵伟康
	唐由之	顾振纶	郭赛珊	徐治鸿	梁晓春	黄晓愚	曹小定	葛秦生	谢宗万
	谢竹藩	董福慧	曾晓春	雷 燕	蔡定芳	裴正学	黎磊石	廖家桢	廖福龙
	戴瑞鸿								