

基于益气化聚法的中西医结合治疗伴代谢综合征 2 型糖尿病的临床研究

汪天湛¹ 霍清萍¹ 傅晓东² 何燕铭³ 王文健²

摘要 **目的** 观察在常规西医治疗的基础上联合益气化聚方治疗伴代谢综合征 2 型糖尿病的临床疗效。**方法** 96 例伴代谢综合征 2 型糖尿病患者,按照随机数字表法分为治疗组(益气化聚方+常规西药)48 例与对照组(安慰剂+常规西药)48 例。两组疗程均为 12 周。治疗前后分别检测两组的体重指数(body mass index, BMI)、腰围、腰臀比、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h postprandial plasma glucose, 2 hPPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、血脂、血压、代谢综合征组分疾病的转化及组分数量的改变等。**结果** 治疗后治疗组患者的腰围、腰臀比、BMI 明显下降,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与本组治疗前比较,治疗后两组的空腹和餐后 2 h 血糖、HbA1c、HOMA-IR、收缩压(systolic pressure, SBP)、舒张压(diastolic pressure, DBP)和平均动脉压(mean artery pressure, MAP)均明显降低,但治疗组较对照组下降更明显($P < 0.05$)。两组治疗后总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和甘油三酯(triglycerides, TG)均明显降低,治疗组的 TG 下降更明显($P < 0.05$);治疗组的高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HDL-C)治疗后明显升高($P < 0.05$)。治疗后治疗组中心性肥胖、未控制的高血压病和未控制的糖尿病患者数下降,代谢综合征平均组分数明显减少,疗效优于对照组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。**结论** 在常规应用西药的基础上加用益气化聚方治疗在进一步降低血糖的同时,对 2 型糖尿病合并代谢综合征患者的中心性肥胖、血压、血脂等多种心血管危险因素起到综合治疗的作用,其机制可能与改善胰岛素抵抗,提高外周组织对胰岛素的敏感性有关。

关键词 2 型糖尿病;代谢综合征;胰岛素抵抗;益气化聚方

Treating Type 2 Diabetes Mellitus Patients Complicated with Metabolic Syndrome by Benefiting Qi Dissolving Method WANG Tian-zhan¹, HUO Qing-ping¹, FU Xiao-dong², HE Yan-ming³, and WANG Wen-jian² 1 Department of Traditional Chinese Medicine, Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai (200233); 2 Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai (200040); 3 Department of Endocrine, Yuyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200437)

ABSTRACT **Objective** To observe clinical efficacy of Yiqi Huaju Recipe (YHR) combined routine Western medical treatment on type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients complicated metabolic syndrome (MetS). **Methods** Totally 96 T2DM patients complicated MetS were assigned to the treatment group (YHR + routine Western drugs) and the control group (placebo + routine Western drugs) according to random digit table, 48 cases in each group. The therapeutic course for all was 12 weeks. Body mass in-

基金项目:上海市中医临床优势专科建设项目(No.ZYSNKG-YL-YSZK013);上海市第六人民医院院级科研基金项目(No.YNLC201430);上海市科学技术委员会医学引导类科技资助项目(No.12401905100);上海市名老中医学术经验研究工作室建设项目(No.ZYSNXD-CC-MZY034);上海市中西医结合学会科研基金项目(No.zxyQ-1245);国家自然科学基金青年基金资助项目(No.81001574)

作者单位:1.上海交通大学附属第六人民医院中医科(上海 200233);2.复旦大学附属华山医院中西医结合科(上海 200040);3.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院内分泌科(上海 200437)

通讯作者:王文健, Tel:021-52888221, E-mail:wj6518@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.09.1065

dex (BMI), waistline, waist-hip ratio (WHR), fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial plasma glucose (2 h PPG), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), blood lipids, blood pressure, disease transformation of MetS, changes of constituent numbers were detected before and after treatment. Results BMI, WHR, waistline obviously decreased in the treatment group after treatment, with statistical difference as compared with the control group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Post-treatment FPG, 2 h PPG, HbA1c, HOMA-IR, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and mean artery pressure (MAP) obviously decreased in the two groups, but more obviously in the treatment group ($P < 0.05$). Post-treatment total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triglycerides (TG) all obviously decreased in the two groups, but TG decreased more obviously in the treatment group ($P < 0.05$). High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) obviously increased in the treatment group ($P < 0.05$). Patient numbers of central obesity, uncontrolled hypertension, and uncontrolled diabetes obviously decreased and constituent numbers were obviously reduced in the treatment group after treatment, with better efficacy than those of the control group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Conclusions YHR plus routine Western drugs could further reduce blood glucose, and had comprehensive interventional effects on multiple cardiovascular risk factors such as central obesity, blood lipids, and blood pressure in T2DM patients complicated with MetS. Its mechanism might be possibly correlated with improving insulin resistance and elevating insulin sensitivity of peripheral tissues.

KEYWORDS type 2 diabetes mellitus; metabolic syndrome; insulin resistance; Yiqi Huaju Recipe

2 型糖尿病病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是冠心病的等危症, 是代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 的重要组分疾病^[1]。合并 MetS 的糖尿病患者因同时还存在中心性肥胖、高血压、血脂异常等, 其心血管系统的风险就更高^[2]。因此对合并 MetS 的 T2DM 患者, 不但要降低血糖, 还要重视其他心血管危险因子的综合防治^[3]。目前对 T2DM 合并 MetS 患者的治疗, 主要是针对性地应用降压、降糖、调脂、抗血小板凝集等药物, 但由于这些药物的作用一般是局限于单一的组分疾病, 并非是综合性的措施, 治疗后患者的血压、血糖、血脂等在一定程度上可以得到控制, 但中心性肥胖, 低高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein, HDL-C) 血症, 纤溶活性等尚缺乏针对性的治疗, 这些都是目前化学药物的薄弱环节。课题组前期在“聚证”理论的指导下, 运用益气化聚方治疗 MetS 中心性肥胖、脂肪肝等患者, 在相应的疾病取得明显疗效的同时, MetS 患者伴有的其他心血管危险因子也能得到很好控制^[4-6]。本研究在前期工作的基础上, 进一步对应用常规西药治疗的 T2DM 合并 MetS 的患者加用益气化聚方, 观察中西医结合综合干预的临床疗效。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 T2DM 的诊断标准 按照 1999 年 WHO

关于 T2DM 的诊断标准^[7], 糖尿病症状加任意时间血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L, 或空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) ≥ 7.0 mmol/L, 或 OGTT 餐后 2 h 血糖 (2 h postprandial plasma glucose, 2 h PPG) ≥ 11.1 mmol/L。

1.2 MetS 的诊断标准 按照 2007 年我国血脂防治指南联合委员会制定的代谢综合征的诊断标准^[8], 具备以下两项或更多者: (1) 中心性肥胖: 腰围男性 > 90 cm, 女性 > 85 cm; (2) 甘油三酯 (triglycerides, TG) ≥ 1.70 mmol/L; (3) HDL-C < 1.04 mmol/L; (4) 血压 $\geq 130/85$ mmHg; (5) FPG ≥ 6.1 mmol/L, 或 2 h PPG ≥ 7.8 mmol/L, 或有糖尿病史。

1.3 中医辨证分型标准 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[9] 及课题组前期研究^[10] 制定, 以脾虚不化证为主证。

2 纳入标准 (1) 符合 T2DM、MetS 的诊断标准及中医辨证分型为脾虚不化证者; (2) 年龄 18 ~ 65 岁; (3) 签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 1 型糖尿病患者; (2) 伴有严重的心脑血管疾病和肝脏疾病; (3) 继发性肥胖, 如垂体性肥胖、甲状腺功能低下性肥胖、库欣综合征等, 以及药物导致肥胖, 如口服避孕药、激素治疗等; (4) 妊娠及哺乳期妇女; (5) 精神疾病患者; (6) 肿瘤患者。

4 一般资料 96 例均为 2011 年 12 月—2014 年 12 月上海交通大学附属第六人民医院中医科病房、

复旦大学附属华山医院中西医结合代谢综合征专科门诊及上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院内分泌代谢科病房的符合上述标准的患者。按照随机数字表法,分为加用中药复方治疗组(简称治疗组)与对照组。治疗组 48 例,男 28 例,女 20 例,平均年龄(50.11 ± 9.96)岁;对照组 48 例,男 27 例,女 21 例,平均年龄(51.97 ± 9.39)岁。治疗组和对照组分别有 46 例和 45 例患者在入组前已被诊断为高血压病;入选病例,包括非高血压患者在内,都已应用血管紧张素受体 II 拮抗剂治疗;部分患者根据血压控制情况,加用钙离子拮抗剂和(或)利尿剂治疗。两组基线资料比较(表 1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经向中国临床试验注册中心注册备案,注册号为 ChiCTR-TRC-11001633。

表 1 两组一般资料比较

项目	治疗组(48 例)	对照组(48 例)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	50.11 ± 9.96	51.97 ± 9.39
性别(男/女)	28/20	27/21
患病时间(年, $\bar{x} \pm s$)	11.24 ± 5.91	11.96 ± 6.06
降糖药物		
双胍类(例)	38	36
磺脲类(例)	22	20
α 糖苷酶抑制剂类(例)	37	37
高血压(例)	46	45
降压药物		
血管紧张素受体 II 拮抗剂(例)	48	48
钙离子拮抗剂(例)	38	37
利尿剂(例)	6	7
调脂药物		
他汀类(例)	32	24
贝特类(例)	10	8

5 治疗方法

5.1 基础治疗 (1)健康教育:要求两组患者控制饮食和适当运动。(2)两组患者均维持入组前的基础西药治疗。缬沙坦胶囊(代文,80 mg/片,由北京诺华制药有限公司生产),每次 80 mg,每日 1 次口服。苯磺酸氨氯地平片(络活喜,5 mg/片,由辉瑞制药有限公司生产),每次 5 mg,每日 1 次口服,疗程 12 周。

5.2 用药方法 治疗组加用益气化聚方(组成:黄芪 10 g 黄连 3 g 生蒲黄 10 g 茵陈 10 g 泽泻 10 g,由上海中医药大学附属岳阳医院制剂室制成颗粒剂,每袋 17.5 g,批号:110501)治疗。服法:以开水溶解后冲服,每次 1 袋,每天 2 次。对照组加用安慰剂,内含与益气化聚方相同成分的中药,但剂量仅为治疗用药的 1/20,加赋形剂和调味剂制成与治疗用药

色泽、口味相近的颗粒剂,(批号:110601),服法与治疗组相同。疗程均为 12 周。

6 观察项目及检测方法

6.1 血压与形体学检测 治疗前及治疗结束后,记录血压:收缩压(systolic pressure, SBP)、舒张压(diastolic pressure, DBP)和平均动脉压(mean artery pressure, MAP);测量形体学指标:身高、体重、腰围(waist circumference, WC)、臀围,计算体重指数(body mass index, BMI)、腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)。

6.2 血液样品采集与检测 所有受试者禁食 12 h,次日凌晨 8:00 采集空腹静脉血,测定 FPG、空腹胰岛素(fasting plasma insulin, FPI)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)和血清脂质谱,包括胆固醇(total cholesterol, TC)、TG、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein, LDL-C)。并根据公式稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR) = $FPG(\text{mmol/L}) \times FPI(\text{mU/L}) / 22.5$ 计算 HOMA-IR。空腹采血后进食 75 g 葡萄糖,2 h 后采取餐后静脉血测定 2 hPPG。FPG、2 hPPG、TG、TC 试剂盒由上海景源公司提供,采用酶法测定;HDL-C 试剂盒由日本积水化学工业株式会社提供,采用酶法测定;LDL-C 试剂盒由日本积水化学工业株式会社提供,采用清除法测定。以上全部采用日立公司 7600 型全自动生化分析仪检测。HbA1c 试剂盒由希森美康公司提供,采用高效液相色谱法测定。胰岛素采用化学发光法,用德国西门子公司 CEN-TAUR XP 全自动化学发光免疫分析仪检测。

6.3 代谢综合征组分数 参照 2007 年中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会的代谢综合征诊断标准^[8]中各组分的量化标准确定每一患者的组分数。

6.4 安全性指标 血、尿常规,肝、肾功能,电解质,心电图,于治疗前后各测定 1 次。

7 组分疾病的控制标准 凡满足以下要求者为相应的组分疾病已被控制:血脂: $TG < 1.7 \text{ mmol/L}$; $HDL-C \geq 1.04 \text{ mmol/L}$; 血压: 血压 $< 140/90 \text{ mm-Hg}$; 血糖: $FPG < 7.0 \text{ mmol/L}$ 且餐后 2 h PPG $< 11.1 \text{ mmol/L}$, 或 $HbA1c < 7\%$ 。

8 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计分析软件进行分析,计数资料采用构成比表示,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。正态分布的计量资料采用成组 t 检验,非正态分布的计量资料用非参数分析。组内前后比较采

用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后 BMI、WC 及 WHR 比较(表 2) 与治疗前比较,治疗组治疗后 BMI、WC 及 WHR 有明显下降($P < 0.01$),两组治疗后比较,BMI、WC 及 WHR 差异亦有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2 两组治疗前后 FPG、2 hPPG、HbA1c 及 HOMA-IR 比较(表 3) 两组治疗后 FPG、2 hPPG、HbA1c 及 HOMA-IR 均比治疗前有所下降($P < 0.01$, $P < 0.05$);两组治疗后比较,治疗组比对照组能更显著地降低 FPG、2 h PPG、HbA1c 及 HOMA-IR,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 两组治疗前后 SBP、DBP 及 MAP 比较(表 4) 与治疗前比较,两组治疗后 SBP、DBP、

MAP 均有所下降,差异有统计学意义($P < 0.01$),两组治疗后比较,治疗组 SBP、DBP、MAP 下降更加显著,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。

4 两组治疗前后 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 比较(表 5) 两组治疗后 TC、TG、LDL-C 均较治疗前下降($P < 0.01$),且治疗组较对照组治疗后 TG 下降更显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组治疗后 HDL-C 有明显上升($P < 0.01$),对照组治疗前后 HDL-C 无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后 HDL-C 比较,差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。

5 两组患者治疗前后各组分疾病未控制病例比较(表 6) 与对照组治疗后比较,治疗组中心性肥胖、高 TG、低 HDL-C、高血压病及糖尿病的未控制病例数都低于对照组,其中中心性肥胖及高血压病和糖尿病的未控制例数差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 2 两组治疗前后 BMI、WC 及 WHR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	BMI	WC (cm)	WHR
治疗	48	治疗前	27.78 $\pm$ 2.41	95.32 $\pm$ 8.09	0.95 $\pm$ 0.06
		治疗后	25.36 $\pm$ 2.32 * Δ	88.89 $\pm$ 8.83 * $\Delta\Delta$	0.88 $\pm$ 0.06 * $\Delta\Delta$
对照	48	治疗前	27.74 $\pm$ 2.19	96.96 $\pm$ 11.29	0.95 $\pm$ 0.06
		治疗后	27.66 $\pm$ 2.21	97.10 $\pm$ 11.00	0.94 $\pm$ 0.05

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

表 3 两组治疗前后 FPG、2 hPPG、HbA1C 及 HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FPG (mmol/L)	2 hPPG (mmol/L)	HbA1c (%)	HOMA-IR
治疗	48	治疗前	8.18 $\pm$ 2.48	12.14 $\pm$ 3.57	8.05 $\pm$ 1.46	4.37 $\pm$ 1.23
		治疗后	6.24 $\pm$ 1.31 ** Δ	8.68 $\pm$ 2.61 ** Δ	7.04 $\pm$ 1.25 ** Δ	2.39 $\pm$ 1.92 ** Δ
对照	48	治疗前	8.22 $\pm$ 2.73	12.42 $\pm$ 3.90	8.03 $\pm$ 1.53	4.37 $\pm$ 1.84
		治疗后	7.06 $\pm$ 2.08 **	10.66 $\pm$ 3.24 **	7.54 $\pm$ 1.17 *	3.54 $\pm$ 1.87 *

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

表 4 两组治疗前后 SBP、DBP 及 MAP 比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SBP	DBP	MAP
治疗	48	治疗前	139.95 $\pm$ 10.91	85.66 $\pm$ 8.56	103.76 $\pm$ 8.15
		治疗后	125.50 $\pm$ 5.83 * Δ	78.61 $\pm$ 5.40 * Δ	94.71 $\pm$ 4.61 * Δ
对照	48	治疗前	140.71 $\pm$ 11.40	85.08 $\pm$ 7.94	103.69 $\pm$ 8.92
		治疗后	130.00 $\pm$ 9.03 *	81.64 $\pm$ 6.22 *	98.41 $\pm$ 6.13 *

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

表 5 两组治疗前后 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
治疗	48	治疗前	4.74 $\pm$ 0.72	2.26 $\pm$ 0.73	3.10 $\pm$ 0.81	1.05 $\pm$ 0.27
		治疗后	4.25 $\pm$ 0.96 *	1.60 $\pm$ 0.70 * Δ	2.55 $\pm$ 0.70 *	1.16 $\pm$ 0.28 *
对照	48	治疗前	4.67 $\pm$ 0.52	2.13 $\pm$ 0.61	3.07 $\pm$ 0.68	1.07 $\pm$ 0.31
		治疗后	4.22 $\pm$ 0.67 *	1.92 $\pm$ 0.68 *	2.58 $\pm$ 0.52 *	1.10 $\pm$ 0.22

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

表 6 两组患者治疗前后各组疾病未控制病例比较 (例)

组别	例数	时间	中心性肥胖	高 TG	低 HDL-C	未控制的高血压病	未控制的糖尿病
治疗	48	治疗前	48	38	30	34	34
		治疗后	28**	20	20	8*	21*
对照	48	治疗前	48	39	34	33	35
		治疗后	43	28	23	16	30

注:与对照组治疗后比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

6 两组患者治疗前后 MetS 组分数比较(表 7) 两组患者治疗后 MetS 的组分数均有明显下降,但治疗组患者组分数的下降更为显著。治疗组治疗后无患者具有 5 种组分,且有 2 例患者组分为 0;而对照组治疗后有 5 个组分患者 5 例,无 0 组分患者。两组患者的平均组分值治疗前后比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),两组治疗后的平均组分数比较,差异亦有统计学意义($P < 0.01$)。

表 7 两组患者治疗前后 MetS 组分数及平均组分数比较

组别	例数	时间	MetS 组分数(例)						平均组分数 ($\bar{x} \pm s$)
			5	4	3	2	1	0	
治疗	48	治疗前	15	19	14	0	0	0	4.06 ± 0.78
		治疗后	0 Δ	10 Δ	19	12	5 Δ	2	2.63 ± 1.06* $\Delta\Delta$
对照	48	治疗前	17	21	10	0	0	0	4.15 ± 0.74
		治疗后	5	18	19	6	0	0	3.46 ± 0.85*

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

7 安全性评价 本研究过程中除治疗组有 2 例患者出现轻度腹泻,胃肠不适,症状缓解后仍能坚持完成治疗,其余未见明显不良反应。两组治疗前后血、尿常规,肝、肾功能,电解质,心电图等安全性指标均无明显异常。

讨 论

随着生活方式的改变,肥胖尤其是中心性肥胖的人数不断增加, MetS 和 T2DM 的发病率也迅速上升,且两者合并发生的比例很高。有资料表明 80% 的 T2DM 患者合并 MetS;而 MetS 患者常常合并糖尿病或处于糖尿病的前期^[11]。糖尿病本身是冠心病的等危症,而 MetS 中的每一项组分又都是严重的致动脉粥样硬化危险因素^[12]。本研究的观察对象除中心性肥胖外,大多合并有高血压和血脂异常。个体并存的 MetS 组分越多,心血管风险就越大^[13]。因此,对 MetS 合并 T2DM 患者的干预,控制血糖水平固然非常重要,但同时要重视对其他危险因素的综合防治。

本研究的纳入对象在入组前已常规应用降压、降

糖、调脂等多种药物,尽管治疗后血压、血糖、TG 等 MetS 组分有所控制,但中心性肥胖、HDL-C 等的改善并不明显,这一点与另外几项前瞻性临床研究结果相一致,提示目前应用的化学药物对 T2DM 合并 MetS 患者伴有的多种心血管风险因子的干预作用并不完善^[14,15]。如何有效控制“剩余风险”,进一步提高对 T2DM,尤其是合并 MetS 的 T2DM 的临床疗效,这是需要我们认真对待的。

胰岛素抵抗是 T2DM 的发病机制之一,也是 MetS 的重要病理基础^[16]。有研究表明,伴有 MetS 的 T2DM 比不伴有 MetS 的 T2DM 患者胰岛素抵抗更加严重,且随着 MetS 组分的增多,胰岛素抵抗程度亦随之加重^[17]。因此,提高胰岛素的敏感性对合并 MetS 的 T2DM 患者,应该是重中之重。目前胰岛素增敏剂的代表药物是罗格列酮,但因有增加心血管疾病的风险(包括心肌梗死、卒中、心力衰竭、死亡等),其使用受到严格限制^[18]。

全国名老中医继承人指导老师王文健教授结合现代医学对 MetS 的认识,从中医学理论分析了 MetS 的病因和病机,认为胰岛素抵抗相当于中医学的“脾虚不化”,即因“脾气”的推动作用不足而不能把吸收的糖分和脂肪等营养物质转化成精气(能量),糖分和脂肪等蓄积在体内,不但引起血脂、血糖、血压升高和内脏的脂肪浸润,还会转化成邪热、湿浊、瘀血等病理因子损伤靶器官^[19]。在这一理论指导下,本课题组创制了益气化聚方防治 MetS 及相关组分疾病,取得了良好的疗效^[4-6]。所谓“益气”,就是推动“脾气”的转化作用,提高胰岛素的敏感性,促进吸收的营养物质转化成精气,而“化聚”就是要消散由于胰岛素抵抗而积累的病理产物,包括高血糖、高血脂和各种炎症因子等。

本研究以合并 MetS 的 T2DM 患者为研究对象,加用中药治疗 12 周后,虽然两组的 HOMA-IR 均有降低,但治疗组的 HOMA-IR 改善更加明显,两组治疗后的形体学差异更加明显,治疗组的 BMI、WC 和 WHR 均显著地降低,治疗组中心性肥胖患者从治疗前的 48 例减至治疗后的 28 例,而对照组从 48 例仅减至 43 例。因为中心性肥胖是胰岛素抵抗的外在标志之一,结合 HOMA-IR 的改变及课题组前期研究结果可得出,益气化聚方能有效改善伴 MetS 的 T2DM 患者中心性肥胖及胰岛素抵抗。

益气化聚方的胰岛素增敏作用也从治疗前后血糖的变化得到验证。两组患者都应用了降糖药物治疗,在治疗后空腹、餐后 2 h 血糖、HbA1c 都有降低,但加

用了益气化聚方的治疗组下降的幅度更大,未控制的糖尿病例数从 34 例降为 21 例,而对照组从 35 例仅降为 30 例,在糖尿病的转阴方面,两组差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。

MetS 血脂异常的特点是 TG 和低 HDL-C 水平,入组前血脂异常患者都已按照指南要求接受相应的调脂治疗。在治疗 12 周后,两组患者的 TC、TG、HDL-C 都有明显下降,但在治疗组组和对照组之间存在差异,尤其是与代谢综合征密切相关的 TG 和 HDL-C 两项。治疗组高 TG 患者从治疗前的 38 例降为 20 例,而对照组则从 39 例降为 28 例;治疗后治疗组的 TG 均值均明显低于对照组,治疗组治疗后的 HDL-C 显著上升,而对照组在治疗后则无显著改变。说明加用益气化聚方的中西医结合治疗伴 MetS 的 T2DM 的血清脂质谱较常规现代医学治疗优势更加明显。

对 T2DM 患者的血压要求 $<130/80$ mmHg 甚至更低,本次观察的两组患者入组时都已应用血管紧张素受体 II 拮抗剂作为基础治疗,部分患者根据血压控制情况,还加用了钙离子拮抗剂及利尿剂,但在入组时大部分患者血压仍然高于 $140/90$ mmHg 的高血压诊断标准,远未达到目标。在经过 12 周的治疗后,两组患者的 SBP、DBP 和 MAP 都有明显下降,而加用了益气化聚方的治疗组的降压幅度更大,与对照组比较,差异均有统计学意义。按高血压的诊断标准衡量,治疗组未控制的高血压患者从治疗前的 34 例降为 8 例,而对照组则从治疗前的 33 例降为 16 例,差异亦有统计学意义。在 MetS 患者中,高血压与胰岛素抵抗有重要联系,课题组的另一项研究证实患者的多项血压参数与胰岛素抵抗之间存在正相关^[20]。由此推测,加用益气化聚方对 T2DM 患者的血压控制更为有效,可能与该方的胰岛素增敏作用有关。

对汇集了多种心血管风险因子的 MetS,治疗上需要综合干预;特别是对作为冠心病等危症的糖尿病患者,要更加重视对伴有的其他心血管风险的综合干预。降压、降糖、调脂等化学药物分子结构清楚,作用靶点明确,起效较快,疗效也确切,这是它们的优势;但化学药物的作用一般局限于某一组分疾病,对其他组分的影响较小,单一药物的综合干预的作用有限;而且对 MetS 最为突出的代谢源性的心血管风险,即脂肪的异常分布和胰岛素抵抗,目前还缺乏安全而有效的化学药物。以植物药组成的成分较为复杂,前期的研究发现,益气化聚方中一些中药的有效成分,如黄芪多糖、小檗碱、蒲黄总黄酮等都能增加胰岛素的敏感性,

通过改善胰岛素抵抗发挥多靶点的调节作用^[21-25]。这在伴代谢综合征 T2DM 患者加用益气化聚方的治疗中得到了充分体现。

T2DM 伴代谢综合征的组分越多,其心血管风险就越大,因此组分的改变最能反映综合干预的疗效。本文两组患者在治疗后的组分数都有明显下降,但加用益气化聚方的治疗组减少的组分数量更多,组分疾病的达标率也更高,与对照组比较,差异有统计学意义。故基于益气化聚法的中西医结合治疗对于伴代谢综合征 T2DM 患者具有相当的优势。

参 考 文 献

- [1] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: A new worldwide definition [J]. Lancet, 2005, 366(9491): 1059-1062.
- [2] Costa LA, Canani LH, Lisbôa HR, et al. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in type 2 diabetes [J]. Diabetes Med, 2004, 21(3): 252-255.
- [3] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2008, 358(6): 580-591.
- [4] 何春燕, 王文健, 李玢, 等. 益气散聚方治疗代谢综合征肥胖高危人群的临床研究 [J]. 中西医结合学报, 2007, 5(3): 263-267.
- [5] 娄少颖, 刘毅, 马宇滢, 等. 益气散聚方治疗非酒精性脂肪性肝病随机对照临床试验 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6(8): 793-798.
- [6] 汪天湛, 霍清萍, 傅晓东, 等. 益气化聚颗粒联合西药治疗代谢综合征微量白蛋白尿的随机、双盲、安慰剂对照研究 [J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(5): 36-40.
- [7] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. Diabetes Med, 1998, 15(7): 539-553.
- [8] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-419.
- [9] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 156-162.
- [10] 刘毅, 王文健. 加强胰岛素抵抗时脾虚不化证的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(3): 834-836.
- [11] Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovas-

- cular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(4): 683–689.
- [12] Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, et al. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinemia predict death from coronary heart disease in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2000, 43(2): 148–155.
- [13] Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, et al. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(2): 159–164.
- [14] 陈小燕,周智广,唐炜立,等. 多因素干预对新诊断 2 型糖尿病患者代谢综合征的影响[J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12(3): 173–176.
- [15] 胡予,高鑫,林寰东. 强化治疗对新诊断 2 型糖尿病患者代谢综合征的影响[J]. *上海医学*, 2005, 28(1): 13–15.
- [16] Reusch JE. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and the metabolic syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(5A): 19G–26G.
- [17] Hsu CH. Different impacts of metabolic syndrome components on insulin resistance in type 2 diabetes[J]. *Int J Endocrinol*, 2013: 740419.
- [18] Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011, 11(2): 115–128.
- [19] 王文健. 聚证学说的建立和应用[J]. *中西医结合学报*, 2007, 5(2): 111–114.
- [20] Chen Y, Fu DY, Chen Y, et al. Effects of Chinese herbal medicine Yiqi Huaju Formula on hypertensive patients with metabolic syndrome: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Integr Med*, 2013, 11(3): 184–194.
- [21] 王树海,王文健,汪雪峰,等. 黄芪多糖和小檗碱对 3T3-L1 脂肪细胞糖代谢及细胞分化的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24(10): 926–928.
- [22] 刘毅,娄少颖,何燕铭,等. 小檗碱对 3T3-L1 前脂肪细胞增殖及分化相关基因 PPAR(α)/C/EBP(α) mRNA 和蛋白表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(11): 1005–1009.
- [23] 何燕铭,王文健,陈伟华,等. 蒲黄总黄酮对 3T3-L1 脂肪细胞过氧化物酶体增生物激活受体家族 mRNA 基因表达的影响[J]. *中西医结合学报*, 2008, 6(9): 939–941.
- [24] Feng XT, Wang TZ, Leng J, et al. Palmitate contributes to insulin resistance through down-regulation of the Src-mediated phosphorylation of Akt in C2C12 myotubes[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2012, 76(7): 1356–1361.
- [25] Feng XT, Wang TZ, Chen Y, et al. *Pollen Typhae* total flavone improves insulin-induced glucose uptake through the β -arrestin-2-mediated signaling in C2C12 myotubes[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(4): 914–922.

(收稿:2014-12-07 修回:2015-12-20)

《中国中西医结合杂志》荣获中国科协精品科技期刊项目

按照《中国科协精品科技期刊工程项目实施方案(2015—2017)》,通过项目申报,资格审查及专家评审,分别评选出精品科技期刊 TOP50 项目 50 项,学术质量提升项目 120 项,数字出版建设项目 11 项,集群(联盟)建设项目 11 项,出版人才培养项目 2 项,精品科普期刊项目 5 项,共 199 项。《中国中西医结合杂志》进入 TOP50 项目。