

· 临床论著 ·

知柏地黄丸对糖尿病前期阴虚燥热证人群干预的临床研究

龚 敏 刘 蔚 邹丽妍 白春英 周淑君

摘要 目的 观察知柏地黄丸干预糖尿病前期人群(阴虚燥热证)的临床效果。**方法** 260 例辨证为阴虚燥热证糖尿病前期患者,随机分为知柏地黄丸治疗组(130 例)及对照组(130 例)。观察结束共脱落及剔除病例 39 例,纳入统计治疗组 108 例,对照组 113 例。两组均进行健康教育及一般生活方式干预,治疗组在此基础上给予知柏地黄丸 8 粒,每日 2 次口服;共治疗 12 个月后,观察两组患者体重(Wt)、体重指数(BMI)、腰围(Wc)、空腹血糖(FPG)、口服 75 g 葡萄糖后 2 h 血糖(2h PG)、糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)、TG、TC、中医症状积分,计算糖尿病转化率、转正常率及糖调节受损(IGR)稳定率。**结果** 与对照组比较,治疗组糖尿病转化率降低($P < 0.01$),IGR 稳定率升高($P < 0.05$)。两组转正常率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较,两组 FPG、2h PG、HbA1c、TG、TC、Wt、BMI、Wc 水平及中医症状积分均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与对照组同期比较,治疗后治疗组 FPG、2h PG、HbA1c、TG、Wc 水平及中医症状积分降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗前后两组患者的肝肾功能、心电图指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 知柏地黄丸能降低糖尿病前期人群(阴虚燥热证)的 FPG、2 h PG、HbA1c、TG、WC,减轻临床症状,延缓糖尿病的发生。

关键词 糖尿病前期;知柏地黄丸;生活方式干预;阴虚燥热证

Clinical Study on Intervention of Zhibai Dihuang Pill on Pre-diabetic Patients with Yin Deficiency and Dryness-heat Syndrome GONG Min, LIU Wei, ZOU Li-yan, BAI Chun-ying, and ZHOU Shu-jun Department of Endocrinology, Qingdao Hiser Medical Center, Qingdao (266033)

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect of Zhibai Dihuang Pill (ZBDHP) on pre-diabetic with yin deficiency and dryness-heat syndrome. **Methods** Totally 260 cases diagnosed as pre-diabetic patients with yin deficiency and dryness-heat syndrome were randomly assigned to the treatment group with ZBDHP (130 cases) and the control group (130 cases). After observation, 39 cases were dropped out or rejected, 108 cases in the treatment group and 113 cases in the control group were counted. The patients in the two groups were involved in healthy education and general lifestyle intervention, meanwhile the treatment group additionally took ZBDHP, 8 pills, 2 times per day. After 12 months treatment, the weight (Wt), body mass index (BMI), waist circumference (Wc), fasting plasma glucose (FPG), 75 g oral glucose after 2 hours blood glucose (2h PG), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), traditional Chinese medicine (TCM) symptom score were detected. The diabetic conversion rate, normal blood glucose conversion rate and impaired glucose regulation (IGR) stable rate were calculated. **Results** Compared with the control group, the diabetic conversion rate of the treatment group decreased ($P < 0.01$), and the IGR stable rate increased ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in the normal blood glucose conversion rate ($P > 0.05$). The levels of FPG, 2h PG, HbA1c, TG, TC, Wt, BMI, Wc and TCM symptom score of the two

基金项目: 青岛市卫生局 2012 年度中医科研计划项目(No. 2012 - zyz002)

作者单位: 山东省青岛市海慈医疗集团内分泌科(青岛 266033)

通讯作者: 周淑君, Tel: 13854211709, E-mail: haicizhoushujun@126.com

DOI: 10. 7661/j.cjim. 20170925. 225

groups were decreased after treatment than those before treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the control group, the levels of FPG, 2h PG, HbA1c, TG, Wc and TCM symptom score of the treatment group decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). There were no significant difference in liver and kidney function and electrocardiogram between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). Conclusions ZBDHP can reduce the levels of FPG, 2h PG, HbA1c, TG, Wc, and relieve the clinical symptoms in the pre-diabetic patients with yin deficiency and dryness-heat syndrome, delay the onset of diabetes.

KEYWORDS pre-diabetic; Zhibai Dihuang Pill; lifestyle intervention; yin deficiency and dryness-heat syndrome

近年来我国糖尿病的患病率快速上升,且存在大量糖尿病前期人群,而最新的流行病学研究表明,我国 18 岁以上成人糖尿病发病率达 11.6%,糖尿病前期人群发病率高达 50.1%^[1],即全国有近一半成年人为糖尿病前期人群。如何逆转糖尿病前期人群进展为 2 型糖尿病是防治糖尿病的关键,也是目前研究的热点。而国内外多项研究均提示生活方式及药物干预能有效地降低糖尿病前期人群的糖尿病发生率^[2-4]。中医学认为糖尿病属于“消渴”范畴,其基本病机为“阴虚燥热”,临床观察发现,糖尿病前期及早期阶段亦多表现为阴虚燥热症候,应用滋阴清热的方法能改善患者的血糖水平及临床症状^[5]。笔者应用知柏地黄丸结合生活方式指导,对辨证为阴虚燥热的糖尿病前期患者进行 1 年的临床干预,现将结果报告如下。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准:参照中华医学会糖尿病学分会《中国 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)防治指南》(2010 年)^[6]:空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG):空腹静脉血糖 ≥ 6.1 mmol/L 且 < 7.0 mmol/L;糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT):2 h PG ≥ 7.8 mmol/L 且 < 11.1 mmol/L;T2DM:2 h PG ≥ 11.1 mmol/L。中医证候诊断标准:参照《糖尿病前期中医诊疗标准》^[7]和 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》^[8],并结合临床实际,糖尿病前期(阴虚燥热型)中医证候诊断标准:主症:咽干口燥、五心烦热;次症:口渴喜饮、溲赤便秘、潮热盗汗、口苦、心悸失眠、头晕耳鸣、腰膝酸软,具备 2 项主症,7 项次症中 2 项及以上,结合舌红、苔薄黄或少苔、脉细数,即可辨证阴虚燥热证。根据症状严重程度 0~3 级评分为 0~3 分,将各项计分相加即为症状的总积分。

2 纳入标准 符合以上西医诊断标准及中医证候诊断标准;年龄 20~70 岁之间,以往未使用过针对血糖治疗药物者;自愿参加本试验,并签署知情同意书者纳入研究。

3 排除标准 (1)伴有严重的心、脑、肝、肾等各系统疾病;(2)3 个月内服用过糖皮质激素、利尿剂等可能影响血糖代谢的药物者;(3)精神疾病;(4)妊娠或哺乳期的妇女;(5)可能对研究药物过敏者;(6)同时服用其他降糖药者。

4 剔除标准 (1)不符合纳入标准者;(2)按规定用药影响疗效者。

5 脱落标准 (1)发生严重不良反应或合并其他疾病不宜继续受试者;(2)自动退出者;(3)非规定范围内联合用药,影响有效性及安全性评价者。

6 一般资料 2014 年 6 月—2015 年 6 月青岛市海慈医疗集团内分泌门诊、查体中心筛查出符合入组条件的病例共 260 例,以简单随机化方法,采用随机数字表法分为知柏地黄丸治疗组(130 例)及对照组(130 例),治疗组男性 64 例,女性 66 例,平均年龄 (46.1 ± 8.8) 岁;对照组男性 61 例,女性 69 例,平均年龄 (45.9 ± 8.6) 岁,两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过海慈医疗集团伦理委员会批准(No. 2012HC02L002)。

7 治疗方法 两组患者均进行一般生活方式干预,包括常规健康教育、饮食治疗、运动治疗,由糖尿病主治以上医师及专科护士专人负责,每月进行电话回访 1 次,每 3 个月进行一次专题科普讲座。治疗组在以上常规干预基础上,口服知柏地黄丸[药物组成:知母、黄柏、熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、泽泻、牡丹皮,河南省宛西制药股份有限公司生产(生产批号:20130612, 240 粒/瓶),治疗组用药知柏地黄丸由课题组统一负责购买、保存、发放及回收,对每一环节做详细记录],1 次 8 粒,1 天 2 次,餐后即刻服用。两组共治疗 12 个月。在此期间,血糖恢复正常者,治疗组减量知柏地黄丸,每天 1 次 8 粒口服,随访观察至实验结束;血糖升高达糖尿病标准者,则按照西医糖尿病控制的程序和方案,加用西药口服降糖药治疗,退出试验。

8 观察指标及方法

8.1 糖尿病转化率、转正常率及稳定糖调节受

损(impaired glucose regulation, IGR)比率计算糖尿病转化率(%) = 转糖尿病例数/总例数 × 100%; 转正常率(%) = 转正常例数/总例数 × 100%; 稳定 IGR 比率(%) = 试验后 IGR/总例数 × 100%。

8.2 血糖、血脂、体重(weight, Wt)、体重指数(body mass index, BMI)、腰围(waist circumference, Wc)及中医症状积分 受试者空腹 8 h 以上, 脱鞋脱外套后测量身高、体重, 经专业培训的工作人员测量腰围和臀围, 并计算 BMI = 体重(kg)/身高平方(m²)。晨起 7:30 - 9:00 行 OGTT, 服用标准 75 g 无水葡萄糖溶液, 在试验前及试验后 120 min 分别采血测血糖(己糖激酶法), 试验前同时采血测 HbA1c (HPLC 法, 美国 BioRad D10 测定仪)、TG、TC 及肝肾功能等(全自动生化仪测定, 日本日立 7600 - 210)。同时由统一培训的中医师根据症候诊断标准问诊并分级评分, 计算总积分。

8.3 不良反应 观察患者肝、肾功能及心电图。
9 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 先进行正态性分布检验及方差齐性检验, 若呈正态分布, 方差齐, 则行 t 检验, 否则行 t' 检验或秩和检验。计数资料用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 观察结束共脱落及剔除病例 39 例。治疗组 22 例, 其中 11 例不能坚持服用药物自动退出, 4 例同时服用减肥保健品, 2 例出现腹痛、腹泻等不良反应, 停药后症状消失; 3 例失去联系, 2 例合并其他疾病; 对照组 17 例, 8 例服用减肥保健品, 4 例失去联系, 5 例合并其他疾病。最终共纳入统计 221 例, 治疗组 108 例, 男性 50 例, 女性 58 例, 平均年龄(45.2 ± 8.6)岁; 对照组 113 例, 男性 53 例, 女性 60 例, 平均年龄(45.5 ± 8.2)岁。

2 两组患者糖尿病转化率、转正常率及 IGR 稳定比率比较(表 1) 与对照组比较, 治疗组糖尿病转化率降低(P < 0.01), 稳定 IGR 比率升高(P < 0.05)。两组转正常率比较, 差异无统计学意义(P > 0.05)。

表 1 两组患者糖尿病转化率、转正常率及 IGR 稳定率比较[例(%)]

组别	例数	转糖尿病	转正常	IGR 稳定
治疗	108	15(14.2)	50(46.3)	43(39.8)
对照	113	36(31.9)	47(41.6)	30(26.5)
P		0.002	0.48	0.036

3 两组患者治疗前后血糖、血脂、Wt、BMI、Wc 及中医症状积分比较(表 2) 与本组治疗前比较, 两组 FPG、2h PG、HbA1c、TG、TC、Wt、BMI、Wc 水平及中医症状积分均降低(P < 0.05, P < 0.01); 与对照组同期比较, 治疗后治疗组 FPG、2h PG、HbA1c、TG、Wc 水平及中医症状积分降低(P < 0.05, P < 0.01)。

4 两组不良反应比较 治疗前后两组患者的肝肾功能、心电图指标比较, 差异无统计学意义(P > 0.05)。

讨 论

糖尿病前期也称作 IGR, 是介于健康人和糖尿病之间的一种异常糖代谢状态, 分为 IGT 和 IFG, 二者也可同时存在。糖尿病前期作为糖尿病进展的必经阶段, 是整个糖尿病病程中最为关键的一环, 因此逆转糖尿病前期患者为正常糖耐量是防治 T2DM 的关键。此外, 不同种族的糖尿病前期人群进展为 T2DM 的机制可能存在差别, 对同一种药物干预的疗效可能也存在差异。如大庆糖尿病预防研究表明, 中国 IGT 人群向 T2DM 转变时, BMI 正常或超重, 糖尿病发病率在 BMI 为 22.4 和 27.5 者中分别为 13.3% 和 17.2%, 有别于欧美人群, 存在种族差异^[4]。

糖尿病属于中医消渴范畴, 中医学认为其基本病机为阴虚燥热之本虚标实证, 其中以肺胃肾阴虚为主。糖尿病前期也属中医学消瘴范畴, 临床观察发现部分糖尿病前期患者亦多表现为阴虚燥热症候, 主要原因是先天禀赋不足, 后天贪食肥甘厚味, 日久阴液耗伤, 不能制约阳气, 虚热又复灼伤阴液, 反复积累而成^[9,10]。此外, 情志失调, 肝郁化火, 耗伤津液, 也是导致阴虚燥热的原因之一, 如《灵枢·五变》云:“怒气上逆, 胸中蓄积, 血气逆留……转而为热, 热则消肌肤, 故

表 2 两组治疗前后患者血糖、血脂、Wt、BMI、Wc、中医症状积分的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	HbA1c (%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	Wt (kg)	BMI (kg/m ²)	Wc (cm)	中医症状积分 (分)
治疗	治疗前	108	6.58 ± 0.34	9.41 ± 0.46	6.44 ± 0.34	2.11 ± 0.30	5.88 ± 0.96	73.81 ± 10.7	25.88 ± 3.17	90.87 ± 7.82	15.23 ± 3.62
	治疗后	93	6.01 ± 0.31** ^{△△}	8.03 ± 0.42** ^{△△}	6.14 ± 0.30** [△]	1.42 ± 0.25* [△]	5.42 ± 0.93**	69.82 ± 9.78**	24.28 ± 3.01**	86.46 ± 6.43** [△]	6.79 ± 3.16** ^{△△}
对照	治疗前	113	6.57 ± 0.37	9.45 ± 0.42	6.43 ± 0.38	2.12 ± 0.34	5.86 ± 0.88	73.62 ± 10.8	25.89 ± 3.05	90.91 ± 7.83	15.41 ± 3.75
	治疗后	77	6.23 ± 0.35**	8.35 ± 0.49**	6.24 ± 0.31**	1.51 ± 0.22**	5.38 ± 0.83**	70.26 ± 9.45**	24.65 ± 3.23**	88.59 ± 7.01**	9.34 ± 3.25**

注: 与本组治疗前比较, * P < 0.05, ** P < 0.01; 与对照组同期比较, [△] P < 0.05, ^{△△} P < 0.01

为脾瘕。”说明情志失调,可以导致脾瘕的发生。吕仁和^[10]根据《黄帝内经》关于“脾瘕”的论述提出:“脾瘕主要病机特点是“阴虚”,临床分为阴虚肝旺、阴虚阳亢、气阴两虚 3 型。霍达等^[11]采用频数分布、层次聚类的方法整理糖尿病前期中医证型的文献,发现糖尿病前期主要证型为气虚证、阴虚证、血瘀证及湿热困脾证。类似的研究如万阳等^[12]统计出 T2DM 前期证型多达 12 种,虚证以阴虚、气虚为主,实证中以湿热和血瘀为主,兼证中虚实夹杂占有很大的比重。因此糖尿病前期患者,临床阴虚燥热证,或以阴虚燥热为主,兼有气虚、湿热、肝郁者并不少见。应用滋阴清热法能有效改善患者的血糖水平及临床症状,如胡成玉等^[13]、田锦鹰等^[14]应用二冬汤滋阴清热,能改善 IGR 胰岛功能,临床总有效率达 95.45%。

知柏地黄丸源于明·张景岳《景岳全书》,是由六味地黄丸加知母、黄柏而成,为滋阴清热的代表方剂,其中,六味地黄丸滋补肝肾之阴以治阴虚之本,知母、黄柏清虚热而坚阴治燥热之标。本研究发现,在生活方式干预的基础上,经知柏地黄丸临床 12 个月干预,两组患者肝肾功能及心电图等比较无统计学差异,治疗组糖尿病发病率为 13.9%,对照组为 31.9%;稳定在 IGR 状态者,治疗组 43 例,占比 39.8%,对照组占比 26.5%,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$);转正常血糖者两组相似。表明单纯生活方式干预能部分逆转 IGR 患者为正常血糖,知柏地黄丸短期内能降低 IGR 向糖尿病的转化率,且能稳定 IGR 患者向糖尿病的转化,延长糖尿病发病时间。本研究结果治疗组糖尿病发病率同既往的一些研究结果类似,如 STOP-NIDDM 研究^[2],阿卡波糖组糖尿病发病率为 15%~17%。而对照组糖尿病发病率高于既往的研究结果,可能与入组患者仅为中医学阴虚燥热这一证型有关,本证型患者临床多有工作紧张、心理压力较大、睡眠不佳等表现,临床干预忽略了舒缓压力、心理疏导等而导致对照组糖尿病发病率较高。

知柏地黄丸对 FPG、2h PG、HbA1c、TC、Wc 及中医症状积分的改善较基线水平及对照组有显著差异,但 Wt、BMI 也较基线差异显著,较对照组改善,但未达显著差异,表明知柏地黄丸能降低糖尿病前期患者的血糖、血脂及 Wc,改善糖尿病前期患者的临床症状。本课题既往研究显示,知柏地黄丸能够减轻 IGR 患者的胰岛素抵抗,改善胰岛 β 细胞功能和 β 细胞早期分泌功能^[15],这也可能是知柏地黄丸降低 IGR 糖

尿病转化率,稳定 IGR 病情,延缓糖尿病发生的原因之一。

参 考 文 献

- [1] Yu X, Limin W, Jiang H, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [2] Chiasson JL, Josse RG, Comis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial [J]. Lancet, 2002, 359(9323): 2072-2077.
- [3] Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, et al. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program [J]. Diabetes, 2005, 54(4): 1150-1156.
- [4] Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study [J]. Diabetes Care, 1997, 20(4): 537-544.
- [5] 龚敏,白春英,赵英英,等.知柏地黄丸对葡萄糖耐量受损患者的干预作用[J].中国中医药信息杂志,2013,20(8):72-73.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南 2010 年版[M].北京:中国中医药出版社,2010:2-8.
- [7] 中华中医药学会.糖尿病前期中医诊疗标准[J].世界中西医结合杂志,2011,6(5):446-449.
- [8] 郑筱萸主编.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:233-234.
- [9] 罗源,方朝晖,舒仪琼.糖尿病前期“从脾论治”的理论探讨[J].中医药临床杂志,2014,26(3):322-324.
- [10] 吕仁和主编.糖尿病及其并发症中西医诊治学[M].北京:人民卫生出版社,1997:129.
- [11] 霍达,任明,翟静波,等.糖尿病前期证型分类的文献研究及系统评价[J].辽宁中医杂志,2015,42(1):1-4.
- [12] 万阳,徐俊彩,赵峰,等.糖尿病前期中医证候及症状的文献分析[J].中医药临床杂志,2016,28(1):105-107.
- [13] 胡成玉,张红霞.二冬汤对糖尿病前期胰岛素敏感性影响随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2013,27(9):14-15.
- [14] 田锦鹰,马祖,陈国姿,等.二冬汤对糖尿病前期胰岛 β 细胞功能的影响[J].河北中医,2014,36(5):694-696.
- [15] 龚敏,白春英,宋林宏,等.知柏地黄丸治疗糖调节受损患者的临床研究[J].世界中西医结合杂志,2014,9(8):856-858.

(收稿:2017-03-23 修回:2017-09-20)

责任编辑:汤 静