· 临床论著 ·

芪山无糖颗粒治疗湿热困脾证初发 2 型糖尿病随机对照研究

朱 岚 魏 燕 金剑虹 叶 迅 徐新鹏 洪郁芝

摘要 目的 观察芪山无糖颗粒治疗湿热困脾证初诊 2 型糖尿病的疗效。**方法** 采用随机对照法,将湿热困脾证初诊 2 型糖尿病 60 例患者随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 30 例。对照组口服盐酸二甲双胍片 500 mg/次,每日 3 次;治疗组予芪山无糖颗粒,每次 1 小包,每日 2 次,治疗观察 6 个月。治疗前和治疗 3、6 个月时检测患者糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、空腹血浆胰岛素(FINS),计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。同时检测尿酸(UA)、低密度脂蛋白(LDL-C),测量腰围和体重及炎症因子:尿白蛋白(A)/肌酐(C)比值,C 反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(HCY)。**结果** 与本组治疗前比较,两组患者治疗 3、6 个月 HbA1c、FPG、HOMA-IR、LDL-C、UA、腰围、HCY、CRP、尿 A/C 比值降低($P < 0.05$)。与本组治疗 3 个月比较,两组 UA、LDL-C、腰围均降低($P < 0.05$),治疗组患者治疗 6 个月 CRP、HCY、尿 A/C 比值水平降低($P < 0.05$);对照组患者治疗 6 个月 HCY、尿 A/C 比值水平降低($P < 0.05$),但 CRP 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组比较,治疗组治疗 3 个月及 6 个月腰围、CRP、尿 A/C 比值降低($P < 0.05$)。**结论** 芪山无糖颗粒治疗湿热困脾证型初诊 2 型糖尿病降糖有效,并且降糖疗效与二甲双胍相当,而且在减少腰围、改善炎症因子、改善尿微量蛋白等方面具有更好作用。

关键词 2 型糖尿病; 湿热困脾证; 芪山无糖颗粒; 二甲双胍

Clinical Study of Qishan Sugar-free Granules in the Treatment of Primary Type 2 Diabetes Patients with Heat and Dampness Syndrome: A Randomized Controlled Trial ZHU Lan, WEI Yan, JIN Jian-hong, YE Xun, XU Xin-peng, and HONG Yu-zhi Department of Endocrinology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou (310007)

ABSTRACT Objective To observe the clinical curative effect of Qishan Sugar-free Granules in the treatment of primary type 2 diabetes patients with heat and dampness syndrome. **Methods** A randomized controlled study was conducted, 60 type 2 diabetes patients with heat and dampness syndrome were assigned to treatment group (30 cases) and control group (30 cases) according to random number table. The control group was given oral metformin hydrochloride 500 mg, 1 pack each time, 3 times a day. The treatment group was given Qishan Sugar-free Granules, 2 times a day. All course was 6 months. Glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), the calculation of insulin resistance index (HOMA-IR), uric acid (UA), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), waist, weight, urine protein creatinine ratio (ACR), C reactive protein (CRP) and homocysteine (HCY) were determined and recorded at baseline and after 3 and 6 months of treatment. **Results** Compared with the baseline, after the 3 and 6 months treatment, HbA1c, FBG, HOMA-IR, UA, LDL-C, waist, ACR, CRP and HCY decreased in both groups ($P < 0.05$). Compared with after 3 months treatment, UA, LDL-C, waist, ACR, and HCY levels decreased in both groups after 6 months treatment ($P < 0.05$), while CRP levels decreased only in treatment group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the difference of

基金项目: 2015 年杭州市科委引导项目 (No. 2015KJJ-018)

作者单位: 杭州市中医院内分泌科 (杭州 310007)

通讯作者: 朱 岚, Tel: 0571-85827794, E-mail: lanz66@sohu.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20191113.256

waist, CRP and ACR were statistically decreased in treatment group after 3 and 6 months treatment ($P < 0.05$). **Conclusions** The clinical curative effect of Qishan Sugar-free Granules in the treatment of primary type 2 diabetes with heat and dampness syndrome is as good as metformin in glucose control. And it improve better at the loss of waist, ACR and the inflammatory factor such as CRP.

KEYWORDS type 2 diabetes; heat and dampness syndrome; Qishan Sugar-free Granules; metformin

2 型糖尿病早期的最大病理生理特点就是由于早相胰岛素分泌不足和外周组织胰岛素抵抗所导致的人体对葡萄糖的转化利用和耐受性降低^[1]。目前因为国人西化的饮食结构及缺少运动等不良生活方式的现状下,临床多见湿热困脾证型初诊 2 型糖尿病。但该阶段的初诊糖尿病患者若进行及时有效的中药干预是可以达到良好的降糖疗效及改善体质的良好效果^[2]。杭州市中医院有十年应用经验的院内制剂芪山无糖颗粒干预初诊 2 型糖尿病患者,取得了一定的疗效,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 参考 1999 年 WHO 制定的 2 型糖尿病诊断标准^[3]。中医辨证分型标准参考 2009 版《中国糖尿病中医防治指南》^[4],符合湿热困脾证型:脘腹痞塞不舒,胸膈满闷,身重困倦,呕恶纳呆,大便溏泻,或皮肤发痒,或身热起伏,汗出热不解,舌质红,苔黄腻,脉滑数或濡数。

2 纳入标准 (1)符合 2 型糖尿病诊断标准;且空腹血糖 7~10 mmol/L,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c) 7%~9%;(2)年龄 25~70 岁;(3)BMI 20~35 kg/m²;(4)初次诊断为 2 型糖尿病(未曾使用过任何降糖药物),中医辨证分型符合湿热困脾证。(5)所有患者签署知情同意书。

3 排除标准 (1)6 个月内有急性心脑血管事件或心肌梗死病史;(2)严重的肝肾功能障碍;(3)增殖型视网膜病变需激光治疗者;(4)应激状态或继发性血糖升高;(5)不愿意合作者(不能配合饮食控制,或不按规定用药而影响疗效者);(6)精神疾病者;(7)重度血脂紊乱者;(8)妊娠或哺乳期的妇女,计划妊娠或无避孕计划的妇女;(9)可能对受试药过敏者;(10)血压 SBP≥160 mmHg, DBP≥100 mmHg 及继发性高血压病者;(11)合并肾上腺皮质功能亢进甲

状腺机能亢进等其他内分泌疾病或心、肺、肝肾等器官其他严重原发性疾病者;(12)肿瘤患者。

4 一般资料 选择 2016 年 1 月—2017 年 6 月杭州市中医院内分泌科门诊及住院患者中初诊糖尿病患者 60 例,随机数字表法分为对照组和治疗组,每组 30 例。对照组 男性 16 例,女性 14 例,平均年龄(48.75±8.06)岁;治疗组男性 16 例,女性 14 例,平均年龄(49.35±8.85)岁。两组患者年龄、性别、病程、血脂、肝、肾功能、HbA1c 等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究经杭州市科委立项,通过杭州市中医院医学伦理委员会的伦理审核(No. 2016LH001)。

5 治疗方法 两组均经一般糖尿病知识宣教进行运动饮食管理。对照组口服盐酸二甲双胍片(500 mg/片,德国默克公司,生产批号:AAF3510) 500 mg,每次 1 片,每日 3 次;治疗组予芪山无糖颗粒(原糖 1 号协定方颗粒改良,由茯苓 10 g 黄芩 10 g 黄连 10 g 生黄芪 10 g 山药 10 g 苍术 10 g 枳实 6 g 山楂 10 g 葛根 10 g 川芎 10 g 提炼组成颗粒合剂,杭州市中医院制剂室制备,每包 10 g)。每次 1 小包,每日 2 次,治疗观察 6 个月。

6 观察指标及方法

6.1 血糖控制指标检测 治疗前、治疗 3、6 个月当天清晨空腹采血,采用免疫层析法检测 HbA1c(免疫层析法);采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG);采用直接化学发光法空腹胰岛素(fasting insulin, FINS);计算胰岛素抵抗指数(Homeostasis model assessment insulin resistance index, HOMA-IR)。

6.2 代谢指标检测 治疗前、治疗 3、6 个月清晨空腹采血,检测 UA(尿酸酶过氧化物酶偶联法)、LDL-C(直接法)、腰围、体重;同时检测炎症因子:尿 A/C 比值(尿白蛋白为散色比浊法,尿肌酐为肌氨酸氧

表 1 两组患者治疗前一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	UA(μ mol/L)	Cr(μ mol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HbA1c(%)	LDL-C(mmol/L)
对照	21.57±7.23	19.61±6.69	367.70±74.93	61.65±23.61	1.74±1.04	4.42±1.78	7.62±0.59	3.59±0.79
治疗	20.62±6.73	19.94±5.78	398.03±104.55	62.39±21.92	1.71±1.11	4.50±1.91	7.63±0.50	3.64±0.78
t 值	0.42	-0.35	-1.25	-1.06	0.32	-0.27	-0.09	-0.21
P 值	0.43	0.45	0.22	0.31	0.76	0.76	0.93	0.84

化酶法)、CRP(乳胶增强免疫比浊法)、HCY(酶循环法)。

7 统计学方法 统计分析用 SPSS 20.0 统计分析系统进行。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 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 试验完成情况 两组患者治疗观察 6 个月,治疗后肝、肾功能均正常,两组均无病例脱落。中药治疗组未发现任何不良反应,二甲双胍组有 5 例出现轻度恶心腹泻胃肠道反应,2 周后缓解。

2 两组 HbA1c、FPG、FINS 及 HOMA-IR 水平比较(表 2) 与本组治疗前比较,两组患者治疗 3、6 个月 HbA1c、FPG 及 HOMA-IR 水平降低($P < 0.05$),对照组治疗 3 个月 FINS 水平降低,对照组治疗 6 个月及治疗组治疗 3、6 个月 FINS 水平升高($P < 0.05$)。两组治疗 6 个月指标改善均优于治疗 3 个月($P < 0.05$)。两组间 HbA1c、FPG、FINS 及 HOMA-IR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 两组 UA、LDL-C、腰围及体重比较(表 3) 与本组治疗前比较,两组患者治疗 3、6 个月 UA、LDL-C、腰围均降低($P < 0.05$),且治疗 6 个月优于治疗 3 个月($P < 0.05$)。两组间 UA、LDL-C、体重比较差异无统计学意义($P > 0.05$),与对照组比较,治疗组腰围治疗 3、6 个月降低($P < 0.05$)。

4 两组 CRP、HCY、尿 A/C 比值比较(表 4) 与本组治疗前比较,两组患者治疗 3、6 个月 CRP、HCY、尿 A/C 比值水平降低($P < 0.05$)。与本组治疗 3 个月

比较,治疗组患者治疗 6 个月 CRP、HCY、尿 A/C 比值水平降低($P < 0.05$);对照组患者治疗 6 个月 HCY、尿 A/C 比值水平降低($P < 0.05$),但 CRP 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组间 HCY 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),与对照组比较,中药组 CRP、尿 A/C 比值治疗 3 个月及 6 个月降低($P < 0.05$)。

表 4 两组 CRP、HCY、尿 A/C 比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CRP (mg/L)	HCY (umol/L)	尿 A/C 比值 (mg/mmol)
对照	30	治疗前	3.16 ± 1.12	16.87 ± 3.78	0.045 ± 0.023
		3 个月	2.42 ± 0.77*	13.93 ± 3.22*	0.034 ± 0.010*
		6 个月	2.40 ± 1.17*	11.68 ± 3.57* [△]	0.030 ± 0.015* [△]
治疗	30	治疗前	2.61 ± 2.09	18.55 ± 4.55	0.046 ± 0.017
		3 个月	1.83 ± 1.00* [▲]	13.59 ± 3.46*	0.030 ± 0.011* [▲]
		6 个月	1.43 ± 0.79* ^{△▲}	10.50 ± 2.97* [△]	0.021 ± 0.008* ^{△▲}

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与本组治疗 3 个月比较,[△] $P < 0.05$;与对照组同时间比较,[▲] $P < 0.05$

讨 论

糖尿病是一种严重危害人类健康的慢性、非传染性、代谢性疾病,中国是糖尿病大国^[5],尤其令人关注的是,2 型糖尿病诊断早期部分患者已同时合并大血管病变和微血管病变^[6]。因此,防治 2 型糖尿病及其并发症的关键环节在于对早期糖尿病患者实施适合中国人群的有效干预,由此可望糖代谢异常得到控制甚至得到纠正,并发症的发生发展得到改善或控制^[7]。

随着经济条件的日益改善,生活方式的日益西化,目前临床上的初诊 2 型糖尿病的中医证型多见湿热困脾证型^[8]。因脾为后天之本,气血生化之源,与胃一同完成人体对饮食的消化和吸收过程,即胃主受纳腐熟,

表 2 两组 HbA1c、FPG、FINS 及 HOMA-IR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	HbA1c (%)	FPG (mmol/L)	FINS (mmol/L)	HOMA-IR
对照	30	治疗前	7.62 ± 0.59	8.65 ± 1.68	12.91 ± 4.74	4.96 ± 1.04
		3 个月	7.11 ± 0.51*	6.79 ± 1.24*	12.25 ± 3.60*	3.90 ± 1.32*
		6 个月	6.67 ± 0.43* [△]	6.62 ± 1.72* [△]	12.97 ± 3.82* [△]	3.81 ± 0.98*
治疗	30	治疗前	7.63 ± 0.50	8.39 ± 1.98	13.81 ± 5.80	5.14 ± 1.12
		3 个月	7.01 ± 0.35*	6.74 ± 1.12*	14.15 ± 4.76*	4.23 ± 1.21*
		6 个月	6.76 ± 0.38* [△]	6.40 ± 1.61* [△]	14.39 ± 4.76* [△]	4.09 ± 1.14*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与本组治疗 3 个月比较,[△] $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后 UA、LDL-C、腰围及体重比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	UA (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	腰围 (cm)	体重 (kg)
对照	30	治疗前	367.77 ± 74.93	3.59 ± 0.79	85.37 ± 7.89	75.37 ± 17.89
		3 个月	334.53 ± 67.08*	3.42 ± 0.79*	83.43 ± 7.33*	74.97 ± 16.43
		6 个月	316.07 ± 61.21* [△]	3.21 ± 0.85* [△]	82.43 ± 6.30* [△]	75.19 ± 17.33
治疗	30	治疗前	398.03 ± 104.55	3.64 ± 0.78	83.60 ± 5.21	76.99 ± 18.81
		3 个月	339.77 ± 74.74*	3.17 ± 0.54*	80.83 ± 5.79* [▲]	75.31 ± 18.19
		6 个月	304.73 ± 62.03* [△]	2.93 ± 0.46* [△]	78.77 ± 7.16* ^{△▲}	75.37 ± 19.89

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与本组治疗 3 个月比较,[△] $P < 0.05$;与对照组同时间比较,[▲] $P < 0.05$

脾主运化输布。水谷精微的吸收输布必须依附于脾气的运化,只有脾气健运,才能“受气取汁”,将饮食中的水谷变成气血精微(包括血糖等)布散至五脏九窍,四肢百骸,使气血得以充分利用、濡养而精力旺盛。当人体先天不足,脾气素虚而运化之力弱,或思虑或劳倦过度,脾气滞结,或脾气内耗,可致脾虚不运;或饮食失节,长期饮食肥甘,醇酒厚味,又乏运动,食热内积,化火而耗水谷伤阴津。《素问·奇病论》曰“肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴。”治疗重在消导,直击其本,清理肠胃,健运脾气^[9]。根据 2009 年《糖尿病中医防治指南》中所指出的糖尿病分型特点^[4],结合本科临床实践,初诊糖尿病患者中最常见是湿热困脾证型。结合上述中医学理论,以及糖尿病早期往往合并高血脂、高血压、高尿酸、肥胖等多种代谢紊乱的特点,临床上应用中药组方具有多系统、多器官、多靶点调节机体功能紊乱的疗效^[10],且具有不良反应少等优势。芪山无糖颗粒(原糖 I 号协定方)由黄芩、黄连、生黄芪、山药、苍术、枳实、山楂、葛根、川芎等药物而成。生黄芪、山药补气健脾;黄芩、黄连清中焦之湿热;苍术芳香化湿;枳实、山楂理气消食、化痰消积;葛根、川芎清热生津、行气活血。上方共奏益气健脾、清热化湿去浊之效。使脾气健运而水津四布,痰浊内热清而肥甘中满消。现代药理研究表明:黄芪对血糖具有双向调节作用,黄芪、黄连、葛根可以改善胰岛素抵抗、提高周围组织对胰岛素的敏感性^[10-12];山药、苍术、茯苓、葛根等药物能促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素或改善胰高血糖素样肽-1 而具有不同程度的降血糖作用^[9-12];枳实、山楂、苍术、葛根兼有抗氧化、降血压作用^[10,11,13]。芪山无糖颗粒对肥胖糖尿病前期大鼠的动物实验证实其能明显改善糖脂代谢及胰岛素抵抗^[14]。

随着糖尿病时间的进程和病情的复杂化,目前主流的治疗选择是在指南的指导下遵循个体化的降糖方案。二甲双胍是目前临床上应用最广泛的口服降糖药物之一,国内外众多的糖尿病指南将二甲双胍提升到降糖治疗的第一步^[3]。本研究中药颗粒剂与二甲双胍作对照,观察结果表明:芪山无糖颗粒能够明显改善糖尿病患者的糖代谢紊乱,控制血糖不劣于经典的一线降糖药物二甲双胍片,并能调节血脂、改善腰围,同时芪山无糖颗粒可能通过降低炎症因子改善内环境,降低尿 A/C 比值,改善微循环,具有保护微血管的作用。但是中医药在糖尿病早期治疗方面所起的作用仍需要大规模循证医学证据。

或者其他利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Abdul-Ghani MA, Jayyousi A, DeFronzo RA, et al. Insulin resistance the link between T2DM and CVD: basic mechanisms and clinical implications[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2019, 17(2): 153-163.
- [2] 赵进喜,冯兴中,仝小林,等.论糖尿病的中医核心病机与基本治法[J].*北京中医药*, 2019, 25(4): 567-570.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].*中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
- [4] 韩学杰,连智华,刘孟宇,等.《糖尿病中医防治指南》适用性评价与修订建议[J].*中华中医药杂志*, 2016, 31(1): 169-171.
- [5] IDF. IDF diabetes atlas-8th edition [EB/OL]. <http://www.diabetesatlas.org/resource/2017-atlas.html>.
- [6] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(12): 2669-2701.
- [7] Ahlqvist E, Storm P, Karajamäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(5): 361-369.
- [8] 郑玉娇,逢冰,刘文科,等.脾瘵理论与肥胖刍议[J].*北京中医药*, 2016, 36(6): 528-531.
- [9] 李敏,仝小林.仝小林运用清热药物治疗 2 型糖尿病经验[J].*北京中医药*, 2016, 36(6): 508-510.
- [10] 师林,杨玉彬,黄颖娟,等.健脾化湿方对脾虚痰湿型肥胖 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠骨骼肌 PI3K/Akt 通路的影响[J].*中华中医药杂志*, 2018, 33(2): 530-534.
- [11] 田佳星,李敏,仝小林,等.中药保护胰岛功能机制研究近三年进展[J].*中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(4): 567-570.
- [12] 陈雪,楚淑芳,李惠林,等.基于 GLP-1 的中药降糖作用研究进展[J].*现代中药研究与实践*, 2019, 33(4): 79-82.
- [13] 周琦,朱向东,仝小林,等.葛根芩连汤对 2 型糖尿病模型大鼠胰岛细胞 IRS-2/PI3K-Akt 通路的影响[J].*中医杂志*, 2018, 59(11): 973-977.
- [14] 魏燕,洪郁芝,徐新鹏,等.健脾化湿法对糖尿病前期大鼠糖脂代谢和胰岛素抵抗的影响[J].*中国中医药科技*, 2018, 25(2): 176-179.

(收稿:2018-08-09 在线:2019-12-18)

责任编辑:汤静

利益冲突:本试验不存在研究者的经济利益冲突