

月我科门诊及住院患者,共 60 例。按就诊顺序采用随机数字表随机分为交泰丸 1 组、交泰丸 2 组和对照组,各 20 例。交泰丸 1 组中男 7 例,女 13 例;年龄最小 41 岁,最大 72 岁,平均年龄 48 岁;糖尿病病程 1.5 ~ 20 年,平均 4.5 年;糖化血红蛋白 $6.3 \% \pm 1.3 \%$;失眠病程 1.5 月 ~ 4.5 年,平均 8.0 个月;交泰丸 2 组中男 5 例,女 15 例;年龄最小 38 岁,最大 71 岁,平均年龄 47 岁;糖尿病病程 2 ~ 18 年,平均 4.7 年;糖化血红蛋白 $6.4 \% \pm 1.6 \%$;失眠病程 2.0 月 ~ 5.0 年,平均 7.5 月;对照组中男 6 例,女 14 例;年龄最小 40 岁,最大 75 岁,平均年龄 45 岁;糖尿病病程 1.8 ~ 20 年,平均 4.5 年;糖化血红蛋白 $6.3 \% \pm 1.1 \%$ 比较。两组患者的性别、年龄、病程均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照 1999 年 WHO 糖尿病专家委员会提出的诊断标准^[1]:糖尿病症状加任意时间血浆葡萄糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ (200 mg/ml),或空腹血糖 $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ (126 mg/ml) 或 OGTT 2 小时血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ (200 mg/ml)。失眠症的诊断标准参照 1995 版《中药病症诊断疗效标准》中不寐的有关诊断依据:1. 轻者入睡困难或寐而易醒,醒后不寐,重者彻夜难眠;2. 常伴有头痛、头昏、心悸、健忘、多梦等症;3. 各系统和实验室检查未见明显异常。辨证标准(心肾不交型):心烦失眠,心悸不安,眩晕,耳鸣,健忘,五心烦热,咽干口燥,腰膝酸软,遗精带下,舌红,脉细数。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合上述诊断标准;(2)年龄 30 ~ 75 岁;(3) $\text{HbA1c} \leq 7.0 \%$;(4)受试者愿意签署知情同意书;(5)对此研究有良好的依从性。排除标准:(1)不符合上述诊断标准;(2) $\text{HbA1c} > 7.0 \%$;(3)合并有心血管、肺、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者;(4)近 1 个月内有糖尿病酮症、酮症酸中毒、高渗性昏迷以及感染者;(5)精神病患者及不能配合试验者,或者参加其他临床试验者;(6)妊娠或哺乳期妇女等。

2 治疗方法

基础治疗:针对糖尿病,所有患者均采用原治疗方案,如体育运动、饮食控制、口服原降糖药物

或皮下注射胰岛素等治疗。已用镇静催眠药的患者停用 1 周进行洗脱。试验期间保持良好的生活习惯和作息规律,调畅情志,忌浓茶、咖啡等影响睡眠的食物。

试验组:基础治疗加中药免煎颗粒剂(三九药业),其中试验 1 组黄连 10 g,肉桂 5 g(黄连:肉桂 = 2 : 1),试验 2 组黄连 10 g,肉桂 1.0 g(黄连:肉桂 = 10 : 1),冲服,每日一剂,分别于晨(空腹)、晚(睡前)两次口服。对照组:采用基础治疗加睡前口服地西洋片 5 mg/日。治疗周期均为 8 周。

3 疗效判定及观察治疗

3.1 失眠疗效评价 参照《中药病症诊断疗效标准》中不寐疗效标准拟定^[2]。临床治愈:睡眠时间恢复正常或夜间睡眠时间 > 6 小时,醒后精神充沛,伴有其他症状的消失;显效:睡眠明显好转,睡眠深度增加,但总睡眠时间 < 6 小时,伴有症状的改善;有效:症状减轻,睡眠较前增加不足 3 小时;无效:治疗后睡眠无明显改善或加重。

3.2 血糖情况 分别于第 0 天、4 周及 8 周时测空腹血糖,第 8 周行糖化血红蛋白测定。

3.3 症状积分 参照卫生部制定的 2002 年《中药新药临床研究指导原则》中糖尿病的分级标准计算积分^[3]:(1)失眠:睡眠充足,计 0 分;少寐易醒或难入睡、易醒,计 2 分;彻夜难眠,记 4 分;(2)心烦:偶尔发生,计 0 分;烦躁不宁,计 1 分;烦躁不宁、难以入睡,计 2 分;(3)心悸:偶尔发生,计 0 分;常发生、持续时间短,计 1 分;常发生、持续时间长,计 2 分;(4)健忘:偶可忆起,计 0 分;难以回忆,计 1 分;转瞬即忘,计 2 分;(5)口渴喜饮:饮水量稍增,计 0 分;饮水量增加半倍以上,计 1 分;饮水量增加 1 倍以上,计 2 分。

3.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件处理。计数资料的疗效判定采用非参数等级资料秩和检验;症状积分和计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 对失眠的疗效评价 与对照组比较,交泰丸 2 组能改善 2 型糖尿病患者的睡眠质量。见表 1。

表 1 失眠改善情况 (n)

组别	治愈	显效	有效	无效	Z 值	P 值
交泰丸 1 组	1	4	12	3	-0.551	0.581
交泰丸 2 组	4	8	7	1	-1.992	0.046
对照组	0	2	12	6		

注:Z 值与 P 值为交泰丸组分别与对照组相比。

4.2 对空腹血糖及 HbA1c 的影响 与对照组比较,交泰丸 1、2 组均能降低 2 型糖尿病患者的空腹

表 2 空腹血糖及 HbA1c (x±s)

组别	0 周 (mmol/L)	4 周 (mmol/L)	8 周 (mmol/L)	HbA1c%
交泰丸 1 组	6.90±0.96	6.71±0.91	6.11±0.92 *	5.50±0.70 *
交泰丸 2 组	7.16±1.05	6.50±1.12	6.38±0.81	5.70±0.61
对照组	7.05±1.07	6.94±0.94	6.91±1.05	6.20±0.59
F 值	0.172	0.459	2.133	2.751

注:* 代表交泰丸组与对照组相比 P<0.05。

表 3 症状积分(分,x±s)

组别	失眠	心烦	心悸	健忘	口渴
交泰丸 1 组	2.20±0.69	1.15±0.48	1.15±0.60	1.00±0.54	0.90±0.46 *
交泰丸 2 组	1.70±0.67 *	0.90±0.40 *	1.05±0.58	0.95±0.50	1.00±0.64
对照组	2.60±0.74	1.30±0.50	1.30±0.57	1.30±0.66	1.30±0.63
F 值	4.618	2.813	1.182	1.765	1.573

注:* 代表交泰丸组与对照组相比 P<0.05。

5 讨论

心肾不交证是因心肾既济失调所致的病证。生理情况下心火下温于肾,肾水上奉于心。若心火亢于上,肾水亏于下,水不济火则出现心肾不交,如失眠、怔忡、健忘及郁证等症状。交泰丸一方,出自《韩氏医通》一书,在《四科简效方》中命名为“交泰丸”由黄连、肉桂两味药组成,药味虽简,但配伍独特,其一冷一热、一阴一阳,使水火相济,心肾交通,临床常用于心肾不交病症^[4]。现代研究发现该方具有多种药理作用,如下:①抗糖尿病:国内外已有大量文献报道黄连、肉桂是具有改善 2 型糖尿病作用的天然药物^[5-6],因此,在此研究思路下,有不少药理研究发现由其组成的小复方交泰丸具有比单味药更明显的改善糖脂代谢紊乱的作用^[7-8],且能更好的改善 2 型糖尿病患者的症状,尤其对伴失眠的患者而言^[9]。针对该复方,目前大部分研究仅停留在药效学方面,对相关机制研究较少,可能与增加胰岛素的敏感性^[10-11]及保护胰岛细胞^[12-14]。②抗血管性痴呆(Vascular

血糖水平及 HbA1c,其中与交泰丸 1 组效果明显,具有统计学差异(P<0.05)。见表 2。

4.3 症状积分比较 交泰丸均能改善 2 型糖尿病伴失眠患者等症状积分,与对照组相比,其中交泰丸 1 组对口渴效果明显(P<0.05),而交泰丸 2 组对失眠、心烦的改善作用具有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

Dementia,VD);有研究报道称交泰丸能改善血管性痴呆大鼠学习记忆能力,可能通过抑制乙酰胆碱酯酶(AchE)活性,修复及保护缺血再灌注 VD 大鼠海马区神经元^[15]。③镇静催眠及抗抑郁:近 20 余年,已经大量研究发现交泰丸具有镇静、安神和抗抑郁的作用^[16-18],但至今相关机制研究甚少。有研究发现可增加中枢神经递质 5-HT、NE 水平^[19]以及下丘脑 γ-氨基丁酸(GABA)含量及其 Ra1 受体表达^[20],可能与下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的分泌活动有关^[21]。目前小檗碱的抗抑郁活性已有报道,如 Kulkarni 研究表明是通过 NO-cGMP 信号转导通路发挥作用^[22]。

黄连与肉桂的配伍比例方面:交泰丸原方以黄连:肉桂=10:1 相配,能使“心肾交于顷刻”,但后世医家在临床运用及药理研究中对黄连、肉桂比例运用较为丰富,分别有 1:1、2:1、4:1、5:1 等不同比例。目前研究发现药理作用的不同,其最佳配伍比例不一,如黄连:肉桂=2:1 时具有较好的降血糖作用^[23-24],而黄连:肉桂=:10:1 时镇

静催眠的效果最为理想^[25-26]。也有报道称黄连提取物:肉桂提取物=4:1为最佳有效配比^[27]。

本研究通过临床观察表明,交泰丸对2型糖尿病伴失眠患者具有降血糖、改善睡眠的双重疗效,其中黄连:肉桂=2:1具有较好的降血糖作用,而10:1配伍具有较好的改善睡眠、心烦的症状的作用。交泰丸适用于伴失眠或更年期综合征等心肾不交的2型糖尿病患者,本研究进一步丰富与发展了中药配伍理论,为中医药治疗2型糖尿病及古方新用奠定一定的理论及临床基础。

参考文献

- [1] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社,2011:778-777.
- [2] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[M], 南京:南京大学出版社,1994:19.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M], 北京:中国医药科技出版社,2002:234-235.
- [4] 彭怀仁. 中医方剂大辞典第四分册[M]. 北京:人民卫生出版社,1995:669-670.
- [5] Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Metabolism. 2008, 57(5):712-717.
- [6] Ranasinghe P, Perera S, Gunatilake M, Abeywardene E, Gunapala N, Premakumara S, Perera K, Lokuhetty D, Katulanda P. Effects of Cinnamomum zeylanicum (Ceylon cinnamon) on blood glucose and lipids in a diabetic and healthy rat model[J]. Pharmacognosy Res, 2012, 4(2): 73-79.
- [7] 陆雄,袁琳,陆灏,等. 交泰丸降糖作用的实验研究[J]. 辽宁中医杂志,2007,34(9):1327-1328.
- [8] 龚艳琳,陆付耳,董慧,等. 交泰丸及其单味药对大鼠2型糖尿病的治疗作用[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(5):356-360.
- [9] 全世建,黑赏燕. 加味交泰丸治疗2型糖尿病伴失眠70例临床观察[J]. 新中医,2012,44(12):85-87.
- [10] Dong H, Wang JH, Lu FE, Xu LJ, Gong YL, Zou X. Jiaotai pill enhances insulin signaling through phosphatidylinositol 3-kinase pathway in skeletal muscle of diabetic rats[J]. Chin J Integr Med. 2013, 19(9):668-674.
- [11] 全世建,桂菲,黑赏燕,等. 加味交泰丸对2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗作用的研究[J]. 广州中医药大学学报,2013,30(1):51-53.
- [12] 胡娜,袁琳,刘志强. 交泰丸对2型糖尿病大鼠胰岛形态的影响[J]. 中国中医药科技. 2011, 18(5):387

-388.

- [13] 李慧姣,胡娜,袁琳,等. 不同剂量交泰丸对STZ诱导糖尿病大鼠的影响[J]. 河南中医,2013,33(5):678-680.
- [14] 胡娜,袁琳,林敏,等. 不同剂量交泰丸对2型糖尿病db/db小鼠治疗作用的比较研究[J]. 中国中医药科技,2013,20(5):474-476.
- [15] 胡玉英,刘泰,张青萍,等. 交泰丸对血管性痴呆模型大鼠学习记忆能力及脑组织胆碱能机制的影响[J]. 重庆医学,2012,41(1):209-210.
- [16] 全世建,何树茂,钱莉莉. 交泰丸交通心肾治疗失眠作用机理研究[J]. 辽宁中医药大学学报. 2011;13(8):12-14.
- [17] 于春泉,王怡,高杉,等. 交泰丸不同配比抗抑郁作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志. 2012;18(6):225-227.
- [18] 吴琨,时京珍,曲莉莎,等. 交泰丸抗抑郁作用的药理实验研究[J]. 贵阳中医学院学报,2009,31(5):29-30.
- [19] 余运龙,全世建. 交泰丸对PCPA大鼠下丘脑5-HT、NE的影响[J]. 时珍国医国药,2011,22(11):2803-2804.
- [20] 余运龙,全世建. 交泰丸对PCPA失眠大鼠大脑r-氨基丁酸及受体的影响[J]. 时珍国医国药,2010,21(6):1417-1419.
- [21] 王红丹,全世建,盛亚男. 交泰丸对对氯苯丙胺酸致失眠大鼠血清细胞因子的影响[J]. 广州中医药大学学报,2008,25(6):525-527.
- [22] Kulkarni S K, Dhir A. Possible involvement of Larginine-nitric oxide (NO)-cyclic guanosinemonophosphate (cGMP) signaling pathway in theantide pressant activity of berberine chloride [J]. Eur JPharmacol, 2007, 569(2):77.
- [23] 黄召谊. 交泰丸的药代动力学及其治疗2型糖尿病的代谢组学研究博士论文[D]. 华中科技大学,2011:98.
- [24] 全世建,张丽君,林杏娥,等. 交泰丸最优配伍比例研究[J]. 河南中医学院学报,2008,23(2):28-32.
- [25] 全世建,林杏娥,刘妮. 交泰丸不同配伍比例的药效学研究[J]. 中药材,2006,29(2):164-166.
- [26] 王秋,方志军. 不同比例交泰丸镇静催眠作用的药效学研究[J]. 中医临床研究,2011,3(11):16-18.
- [27] 李莉,曾艺玲. 古方交泰丸镇静催眠有效部位配比研究[J]. 亚太传统医药,2008,4(10):28-29.

(收稿日期:2014-08-22 编辑:王益平)