

开郁苦泄法治疗气郁痰阻型新诊断 超重 2 型糖尿病临床研究^{*}

张恒耀^{1,2} 纪少秀¹ 汪燕燕^{1,2} 魏彦宁^{1,2} 颜青^{1,2} 毕然² 党毓起^{1,2}

(1. 银川市中医医院, 宁夏 银川 750001; 2. 宁夏代谢性疾病(中西医结合)

临床医学研究中心, 宁夏 银川 750001)

摘要:目的 评价开郁苦泄法治疗气郁痰阻型新诊断超重 2 型糖尿病患者的临床疗效。方法 研究纳入新诊断 2 型糖尿病患者 100 例, 随机分为治疗组和对照组各 50 例, 在生活方式干预下, 治疗组口服甘松降糖颗粒 9 g/次, 3 次/日, 对照组口服二甲双胍 500 mg/次, 3 次/日, 共观察 12 周, 记录两组血糖、HbA1c、HOMA 指数及脂代谢指标等统计分析。结果 (1) 研究完成可评价样本 83 例, 治疗组 43 例, 对照组 40 例, 治疗组和对照组 HbA1c 分别下降 1.14% 和 1.34%, FBG 降低 1.93 mmol · L⁻¹ 和 2.23 mmol · L⁻¹, 2 h BG 降低 5.72 mmol · L⁻¹ 和 6.56 mmol · L⁻¹, 组内比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (2) 胰岛素释放试验结果显示两组各时段血糖均较前明显下降 ($P < 0.05$), 且 1 h PG 治疗组下降优于对照组 ($P < 0.05$), 治疗组 1 h INS 升高优于对照组 ($P < 0.05$), 两组 3 h INS 均较前降低 ($P < 0.05$), 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (3) 两组治疗后体重、腰围、BMI 下降均有统计学意义 ($P < 0.01$), 治疗组 TC 和对照组 LDL-C 下降有统计学意义 ($P < 0.05$), 组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (4) 两组 HOMA-IR 和 ISI 均明显改善 ($P < 0.01$), 组间比较无差异 ($P > 0.05$), 两组 HOMA-β 较治疗前变化无统计学意义 ($P > 0.05$), 但组间比较治疗组改善优于对照组 ($P < 0.01$)。 (5) 两组证候疗效比较治疗组总有效率 90.70%, 对照组 77.50%, 治疗组明显优于对照组 ($P < 0.01$)。结论 开郁苦泄法治疗新诊断超重 2 型糖尿病(气郁痰阻型)在控制血糖、减轻体重、改善胰岛素抵抗、调节血脂方面疗效与二甲双胍相当, 并能显著改善患者中医证候。

关键词: 开郁苦泄; 超重; 新诊断 2 型糖尿病; 气郁痰阻; 中医治疗

中图分类号: R255.4 文献标识码: A

文章编号: 2096-1340(2023)01-0048-07

DOI: 10.13424/j.cnki.jstcm.2023.01.010

Clinical Observation on Treatment of New Onset of Overweight Type 2 diabetes with Qi Stagnation and Phlegm Obstruction by Kaiyu Kuxie Method

ZHANG Hengyao^{1,2} JI Shaoxiu¹ WANG Yanyan^{1,2}

WEI Yanning^{1,2} YAN Qing^{1,2} BI Ran² DANG Yuqi^{1,2}

(1. Yinchuan Traditional Chinese Medicine Hospital, Yinchuan 750001, China; 2. Ningxia Metabolic Disease

(Integrated Traditional and Western Medicine) Clinical Medical Research Center, Yinchuan 750001, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of the method of Kaiyu Kuxie in the treatment of newly overweight type 2 diabetes patients with Qi stagnation and phlegm stagnation. **Methods** 100 newly diagnosed type 2 diabetes

^{*} 基金项目: 宁夏自然科学基金项目(2019AAC03280); 宁夏青年科技人才托举工程项目(TJGC2019097); 银川市科技创新重点专项(2021-SF-002)

patients were enrolled in the study, and randomly divided into the treatment group and the control group, 50 patients in each group. Under the intervention of lifestyle, the treatment group took orally the Gansong Jiangtang Granules 9 g/time, 3 times/day, and the control group took orally the metformin 500 mg/time, 3 times/day. A total of 12 weeks were observed, and the blood glucose, HbA1c, HOMA index and lipid metabolism indexes of the two groups were recorded for statistical analysis. **Results** (1) There were 83 evaluable samples after the study, 43 in the treatment group and 40 in the control group. HbA1c in the treatment group and the control group decreased by 1.14% and 1.34%, FBG decreased by 1.93 mmol · L⁻¹ and 2.23 mmol · L⁻¹, and BG decreased by 5.72 mmol · L⁻¹ and 6.56 mmol/L at 2h. There were significant differences within the group ($P < 0.01$), but no significant differences between the groups ($P > 0.05$). (2) The results of insulin release test showed that the blood glucose of the two groups in each period was significantly lower than before ($P < 0.05$), and the decrease in the 1h PG treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$), the increase in the 1h INS of the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$), and the 3h INS of the two groups was lower than before ($P < 0.05$), and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). (3) The weight, waist circumference and BMI of the two groups decreased significantly after treatment ($P < 0.01$). The decrease of LDL-C in the treatment group and the control group was statistically significant ($P < 0.05$), and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). (4) HOMA-IR and ISI in the two groups were significantly improved ($P < 0.01$), and there was no difference between the two groups ($P > 0.05$). HOMA-β in the two groups had no significant change compared with that before treatment ($P > 0.05$), but the improvement in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.01$). (5) The total effective rate of the treatment group was 90.70%, while that of the control group was 77.50%. The treatment group was significantly better than the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** The method of Kaiyu Kuxie in the treatment of newly diagnosed overweight type 2 diabetes (type of Qi stagnation and phlegm stagnation) is equivalent to metformin in controlling blood sugar, reducing weight, improving insulin resistance, and regulating blood lipids, and can significantly improve the TCM syndromes of patients.

Key words: Kaiku Kuxie; Overweight; New type 2 diabetes; Qi stagnation and phlegm obstruction; TCM treatment

近年来我国成人 2 型糖尿病患病率不断攀升, 2017 年全国 31 个省糖尿病的流行病学调查显示, 18 岁及以上人群糖尿病患病率为 11.2%, 其中新诊断的糖尿病患者占总糖尿病人数的 54%, 且糖尿病患病率随着人群体重指数增加明显上升, 因此新诊断的超重型 2 型糖尿病患者是我国糖尿病防治的重点人群^[1]。2 型糖尿病起病较隐匿, 初发 2 型糖尿病多无典型“三多一少”症状, 传统辨证中的阴虚燥热和气阴两虚型并非其主要证型, 课题组基于脾瘴和消瘴“气郁痰阻, 中满内热”病机特点的认识和对糖尿病前期和新诊断 2 型糖尿病的临床诊疗实践, 通过结合《回回药方》甘松丸子辛香开郁治疗 2 型糖尿病的实验和临床研究, 2019 年 12 月—2021 年 6 月课题组以开郁苦泄为治则, 运用院内制剂甘松降糖颗粒治疗新诊断超重 2 型糖尿病(气郁痰阻型)临床疗效显著, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入 2019 年 12 月—2021 年 6 月在宁夏银川市中医医院内分泌科门诊及住

院部就诊的 100 例新诊断超重型 2 型糖尿病患者, 采用随机数字表法随机分为试验组和对照组, 每组各 50 例, 用药观察期间治疗组脱落 7 例, 对照组脱落 10 例。研究完成可评价样本 83 例, 治疗组 43 例, 对照组 40 例, 两组患者性别、年龄、血糖、HbA1c、BMI、腰围、血脂、中医证候积分等指标具有可比性, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具体见表 1。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照中华医学会糖尿病分会 2017 年《中国 2 型糖尿病防治指南》^[2]。中医证候诊断标准依据《中药新药临床研究指导原则》2002 版中“中药新药治疗消渴病(糖尿病)临床研究指导原则”部分和中华中医药学会 2011 年《糖尿病中医防治指南》相关内容制定^[3]。主症: 腹型肥胖, 脘腹胀满, 肢体困重, 乏力倦怠; 次症: 口干口苦, 多饮多尿, 腰膝酸软, 大便不实; 舌脉: 舌质胖大或有齿痕, 苔腻, 脉弦滑或沉滑。满足主症 3 项及次症 2 项以上, 并符合舌脉即可纳入。

表 1 两组患者符合方案集基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄 (岁)	证候积分 (分)	体重 (kg)	腰围 (cm)	BMI (kg/m ²)	HbA1c (%)	FBG (mmol·L ⁻¹)	2 hBG (mmol·L ⁻¹)
治疗组	43	28/15	56.58 ±9.83	16.12 ±3.93	71.57 ±8.13	91.88 ±5.83	26.14 ±1.66	8.17 ±0.61	8.92 ±2.15	14.78 ±3.63
对照组	40	23/17	57.03 ±8.98	15.30 ±3.74	72.03 ±6.99	92.93 ±6.31	26.15 ±1.64	8.24 ±0.69	9.36 ±2.24	15.39 ±3.97
<i>P</i> 值		0.476	0.682	0.469	0.065	0.478	0.688	0.800	0.076	0.197

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	Ln (HOMA-IR)	Ln (ISI)	Ln (HOMA-β)	TG (mmol·L ⁻¹)	TC (mmol·L ⁻¹)	HDL (mmol·L ⁻¹)	LDL (mmol·L ⁻¹)
对照组	43	28/15	1.36 ±0.75	-4.47 ±0.75	3.74 ±0.87	2.17 ±1.30	5.18 ±1.22	1.25 ±0.35	2.94 ±1.16
对照组	40	23/17	1.24 ±0.51	-4.36 ±0.51	3.44 ±0.57	2.85 ±2.46	5.01 ±1.33	1.28 ±0.44	3.01 ±0.99
<i>P</i> 值			0.246	0.357	0.079	0.083	0.404	0.102	0.226

1.3 纳入标准 ①年龄 30 ~ 70 岁;②符合 2 型糖尿病诊断标准和中医证候诊断标准;③ $24\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2} \leq \text{BMI} \leq 30\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$;④患者 $7.0\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.0\%$;⑤确诊糖尿病时间 ≤ 1 年,且未使用药物治疗者;⑥自愿参加临床试验,签署知情同意书。

1.4 排除标准与脱落标准 ①伴有糖尿病急性并发症者;②哺乳及妊娠期妇女;③合并感染及心、脑、肝、肾等系统严重疾病者;④试验中发生严重不良事件者,或自行退出临床试验;⑤依从性不足,影响试验结果者。

1.5 研究方法 筛选新诊断 2 型糖尿病患者经 2 周生活方式干预指导,将入组前检查符合纳入标准的患者采用随机数字表法随机分为试验组和对照组,每组各 50 例。所有患者均行糖尿病健康教育,指导生活方式干预,其中治疗组:口服甘松降糖颗粒(主要由甘松、黄连、山药、生地黄、黄精、肉苁蓉、三七等中药组成,9 g/袋,由银川市中医医院制剂中心生产),每次 1 袋,三餐前 20 分钟开水冲服。对照组:口服盐酸二甲双胍片(中美上海施贵

宝制药有限公司,0.5 g × 20 片/盒,国药准字 H20023370,生产批号:ABM2994),每次 1 片,一天三次,三餐前服用,如有消化道不适,可改为餐中或餐后服用。共用药观察 12 周。

1.6 疗效性指标 ①实验室指标:指尖空腹血糖(FBG)、餐后 2 小时血糖(2 h BG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素释放试验血糖(FPG、1 h PG、2 h PG、3 h PG)、胰岛素(FINS、1 h INS、2 h INS、3 h INS)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。②稳态模型评估(HOMA):HOMA 胰岛素抵抗指数($\text{HOMA} - \text{IR} = (\text{FPG} \times \text{FINS}) / 22.5$),HOMA 胰岛 β 细胞功能指数($\text{HOMA} - \beta = (20 \times \text{FINS}) / (\text{FPG} - 3.5)$),胰岛素敏感指数($\text{ISI} = 1 / (\text{FPG} \times \text{FINS})$)。③空腹排便后脱鞋测量身高、体重、腰围,计算体重指数($\text{BMI} = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}^2(\text{m}^2)$)。④中医证候疗效评分:证候按照无、轻度、中度、重度分为 4 级,主症分别记 0、2、4、6 分,次症记 0、1、2、3 分,具体见表 2、表 3。

表 2 中医证候评分标准(主症)

症状	无(0 分)	轻(2 分)	中(4 分)	重(6 分)
腹型肥胖	男性腰围 <90 cm 女性腰围 <85 cm	男性腰围 90 ~ 95 cm 女性腰围 85 ~ 90 cm	男性腰围 95 ~ 100 cm 女性腰围 90 ~ 95 cm	男性腰围 ≥100 cm 女性腰围 ≥95 cm
脘腹胀满	无此症状	偶有脘腹胀满	餐后即有脘腹胀满	全天均感脘腹胀满
肢体困重	无此症状	久行有下肢困重感	活动时下肢沉重发软	常觉四肢困重无力,坐卧懒动
乏力倦怠	无此症状	精力减退,但无碍日常生活	轻体力活动即感乏力	全身无力,休息后不能缓解

1.7 疗效评价标准 按照 $\text{HbA1c} < 6.5\%$ 为控制达标计算达标率,同时比较两组 FBG、2h BG、血脂、BMI、胰岛素释放曲线、HOMA-IR、ISI 及 HOMA-β 的变化进行差异性检验。中医证候疗效判定:①临床控制:中医证候积分减少 $\geq 90\%$;②显

效:中医证候积分减少 $\geq 70\%$;③有效:中医证候积分减少 $\geq 30\%$;④无效:中医证候积分减少 $< 30\%$ 。注:疗效指数 = $[(\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分}] \times 100\%$ 。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计学软件进

行数据处理,计量资料符合正态分布采用 t 检验,采用卡方检验,等级资料用秩和检验,以 $P < 0.05$ HOMA 指数取其自然对数后进行分析,分类资料为差异有统计学意义。

表 3 中医证候评分标准(次症)

症状	无(0 分)	轻(1 分)	中(2 分)	重(3 分)
口干口苦	无此症状	餐后口干、晨起口苦	餐后及夜间口干、经常口苦	全天口干欲饮、口苦持续不解
多饮多尿	日饮水量和(或)尿量 $< 2.5\text{ L}$	日饮水量和(或)尿量 $2.5 \sim 3\text{ L}$	日饮水量和(或)尿量 $3 \sim 4\text{ L}$	日饮水量和(或)尿量 $\geq 4\text{ L}$
腰膝酸软	无此症状	劳累后出现腰膝酸软	持续腰膝酸软,不影响日常活动	腰膝酸软明显,影响日常活动
大便不实	无此症状	偶有大便不成形	经常大便不成形	长期大便稀溏

2 结果

2.1 糖化血红蛋白达标率 治疗组 HbA1c 均值下降 1.14%,对照组下降 1.34%,较基线水平差异均有统计学意义($P < 0.01$),组间比较差异无统计

学意义($P > 0.05$)。以 HbA1c $< 6.5\%$ 为控制达标,治疗组共 34 人控制达标,达标率 79.07%,对照组控制达标 29 人,达标率 72.50%,两组达标率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 两组 HbA1c 控制达标情况($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	治疗前	治疗后	控制达标(n)	未达标(n)	治疗达标率($\%$)
治疗组	43	8.17 ± 0.61	$7.03 \pm 0.68^*$	34	9	79.07
对照组	40	8.24 ± 0.69	$6.90 \pm 0.75^*$	29	11	72.50

注: * 组内对比 $P < 0.01$

2.2 血糖控制情况 两组患者指尖血糖监测情况如表 5 所示,在用药 2 周后,FBG 和 2h BG 均显著下降($P < 0.01$),12 周后治疗组和对照组 FBG

分别降低 $1.93\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $2.23\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,2h BG 分别降低 $5.72\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $6.56\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 5 两组指尖血糖监测情况($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

组别	n	项目	0 周	2 周	4 周	6 周	8 周	10 周	12 周
治疗组	43	FBG	8.92 ± 2.15	$7.65 \pm 1.35^*$	7.13 ± 1.23	7.28 ± 1.36	7.17 ± 1.12	7.07 ± 0.98	6.99 ± 1.01
		2h BG	14.78 ± 3.63	$11.08 \pm 2.36^*$	10.23 ± 1.87	9.59 ± 2.14	9.37 ± 1.98	9.30 ± 1.64	9.06 ± 1.74
对照组	40	FBG	9.36 ± 2.24	$7.54 \pm 1.29^*$	7.18 ± 1.14	7.15 ± 1.34	7.04 ± 1.26	6.95 ± 1.11	7.13 ± 1.43
		2h BG	15.39 ± 3.97	$11.32 \pm 3.10^*$	9.92 ± 2.67	9.71 ± 2.39	9.80 ± 2.50	9.15 ± 2.40	8.83 ± 2.23

注: * 与治疗前对比 $P < 0.01$ 。

2.3 胰岛素释放试验 胰岛素释放试验结果显示(见表 6),12 周后两组各时段血糖均较前明显下降($P < 0.05$),且 1h PG 治疗组下降优于对照组($P < 0.05$)。两组 FINS 和 2h INS 变化均无统计

学意义($P > 0.05$),治疗组 1h INS 明显升高,且优于对照组($P < 0.05$),两组 3h INS 均较前降低($P < 0.05$),组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 6 两组治疗前后胰岛素释放试验变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n		FPG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1h PG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2h PG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	3h PG ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	FINS ($\text{mIU} \cdot \text{L}^{-1}$)	1h INS ($\text{mIU} \cdot \text{L}^{-1}$)	2h INS ($\text{mIU} \cdot \text{L}^{-1}$)	3h INS ($\text{mIU} \cdot \text{L}^{-1}$)
治疗组	43	治疗前	8.85 ± 2.08	15.08 ± 2.75	14.67 ± 3.60	12.02 ± 3.85	12.39 ± 10.44	41.50 ± 20.30	44.37 ± 25.11	27.53 ± 18.03
		治疗后	$7.07 \pm 1.32^*$	$11.56 \pm 2.58^{* \#}$	$10.95 \pm 2.74^*$	$9.06 \pm 2.53^*$	9.84 ± 9.34	$45.35 \pm 18.79^{* \#}$	42.58 ± 20.60	$22.77 \pm 16.34^*$
对照组	40	治疗前	9.24 ± 1.98	15.01 ± 2.99	15.26 ± 4.02	12.47 ± 4.27	10.48 ± 10.23	38.09 ± 17.24	41.21 ± 20.70	29.48 ± 16.64
		治疗后	$7.57 \pm 1.86^*$	$12.65 \pm 2.72^*$	$11.26 \pm 4.56^*$	$9.77 \pm 3.15^*$	8.28 ± 9.07	40.47 ± 15.66	38.09 ± 17.14	$20.98 \pm 11.73^*$

注: * 组内对比 $P < 0.05$, # 组间对比 $P < 0.05$

2.4 其他疗效性指标 表 7 可知,两组治疗后体重、腰围、BMI 下降均有统计学意义($P < 0.01$),组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组 HOMA-IR 和 ISI 均明显改善($P < 0.01$),组间比较无差异($P > 0.05$),两组 HOMA- β 较治疗前变化

无统计学意义($P > 0.05$),但组间比较治疗组优于对照组($P < 0.01$)。两组血脂变化如表 8 所示,治疗组 TC 和对照组 LDL-C 下降有统计学意义($P < 0.05$),组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 7 两组治疗前后体重及 HOMA 指数变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>		体重 (kg)	BMI (kg · m ⁻²)	腰围 (cm)	Ln(HOMA- β)	Ln(HOMA-IR)	Ln(ISI)
治疗组	43	治疗前	71.57 \pm 8.13	26.14 \pm 1.66	91.88 \pm 5.83	3.74 \pm 0.87	1.36 \pm 0.75	-4.47 \pm 0.75
		治疗后	69.19 \pm 7.21 *	25.28 \pm 1.29 *	89.30 \pm 5.08 *	3.96 \pm 0.56 [#]	0.99 \pm 0.60 *	-4.10 \pm 0.59 *
对照组	40	治疗前	72.03 \pm 6.99	26.15 \pm 1.64	92.93 \pm 6.31	3.44 \pm 0.57	1.24 \pm 0.51	-4.36 \pm 0.51
		治疗后	69.99 \pm 6.22 *	25.44 \pm 1.40 *	90.43 \pm 5.85 *	3.58 \pm 0.54	0.78 \pm 0.55 *	-3.90 \pm 0.55 *

注: * 组内对比 $P < 0.01$,[#]组间对比 $P < 0.01$

表 8 两组血脂和中医证候积分变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>		TG (mmol · L ⁻¹)	TC (mmol · L ⁻¹)	LDL-C (mmol · L ⁻¹)	HDL-C (mmol · L ⁻¹)	证候积分 (分)
治疗组	43	治疗前	2.17 \pm 1.30	5.18 \pm 1.22	2.94 \pm 1.16	1.25 \pm 0.35	16.12 \pm 3.93
		治疗后	1.95 \pm 0.97	4.65 \pm 0.90 *	2.82 \pm 0.86	1.27 \pm 0.44	4.68 \pm 2.66 * [#]
对照组	40	治疗前	2.85 \pm 2.46	5.01 \pm 1.33	3.01 \pm 0.99	1.28 \pm 0.44	15.30 \pm 3.74
		治疗后	2.32 \pm 1.64	4.74 \pm 0.87	2.78 \pm 0.79 *	1.24 \pm 0.35	8.57 \pm 2.78 *

注: * 组内对比, $P < 0.05$ (证候积分组内对比 $P < 0.01$),[#]组间对比, $P < 0.01$

2.5 中医证候有效率 12 周后,两组证候积分均明显下降($P < 0.01$),组间比较治疗组优于对照组($P < 0.01$),证候疗效比较如表 9 所示,治疗组总

有效率 90.70%,对照组 77.50%,治疗组证候疗效明显优于对照组($P < 0.01$)。

表 9 中医证候疗效比较 [n (%)]

组别	<i>n</i>	临床控制	显效	有效	无效	总有效率 (%)	统计值
治疗组	43	5(11.63)	23(53.49)	11(25.58)	4(9.30)	90.70	$P = 0.001$
对照组	40	2(5.00)	8(20.00)	21(52.50)	9(22.50)	77.50	

2.6 安全性指标 治疗组未出现严重药物不良反应,对照组有 3 例患者因不能耐受消化道症状退出试验,两组均未出现肝肾功能等实验室指标异常。

3 讨论

新诊断 2 型糖尿病是脾瘴向消渴病进展的关键阶段,《素问·奇病论》曰:“病有口甘者,此五气之溢也,名曰脾瘴。夫五味入口,藏于胃,脾为之行其精气,津液在脾,故令人口甘也,此肥美之所发,此人必数食甘美而多肥,肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴。”可以看出脾散精功能失调,五味蕴积,气机郁滞,痰热中阻,从而发为脾瘴,痰热久积,壮火食气,则转为消渴。肥胖是 2 型糖尿病的主要危险因素之一,体重指数超

标也是新诊断 2 型糖尿病的主要特征之一,由于过食五味,脾运失调,精微浊化,痰浊膏脂沉积,而成肥胖。中医理论认为肥胖症或代谢综合征主要咎于“六郁”致病,而气郁为六郁之首是诸病的先机,更是促成血郁、痰郁、食郁、湿郁、火郁的内在因素^[46]。因此,糖尿病前期和新诊断 2 型糖尿病主要是以气郁痰阻,中满内热为核心病机的实证阶段,脾肾不足之本虚尚未深入,临床中早期当以开郁除满、清泄痰热的治法来截断和延缓病情发展^[7]。

甘松降糖颗粒处方由甘松、黄连、山药、黄精、肉苁蓉、地黄、三七等组成,其中甘松开郁醒脾,黄连苦泄痰热,共为君药,山药、黄精、肉苁蓉、地黄健脾益肾固本为臣药,佐三七祛瘀通络,牛蒡子辛

散泄热。君药甘松,味辛甘,性温,归脾、胃经,用于治疗消渴病始见于《回回药方》记载的甘松丸子,是辛香药治疗消渴病的代表^[8]。《本草纲目》记载:“甘松,芳香能开脾郁,少加入脾胃药中,甚醒脾气。”《素问·奇病论》云:“治之以兰,除陈气也。”提出“以兰除陈”的脾瘕和消渴病基本治则,这是运用辛香药开郁醒脾、燥化湿浊的理论依据^[9]。痰浊内蕴化热者,当苦泄直折,方中黄连苦寒,直折火热,燥化痰湿,清热坚阴,与甘松开泄之法合用,兼顾标本,既能开郁醒脾,助脾散精,又能清热燥湿,化痰除满。

通过临床试验观察,以开郁苦泄法为基本治则,运用甘松降糖颗粒可以有效控制新诊断 2 型糖尿病患者血糖,同时对体重、血脂、胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能均有改善,对患者临床症状的改善显著优于二甲双胍。君药甘松主要化学成分为萜类、黄酮类、香豆素类、木脂素类等,具有调节血糖,改善胰岛 β 功能及胰岛素抵抗,以及保护肾脏的药理作用^[10-12]。动物实验研究表明^[13],甘松丸子对糖尿病大鼠具有降低血糖和胰高血糖素的作用。黄连中生物碱类为主要有效成分,其中黄连素可以通过抗氧化应激、抗炎、促外周组织葡萄糖利用、抑制肝脏糖异生、提升肠促胰岛素水平、调节肠道菌群等作用来调节糖脂代谢,改善胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能^[14-16]。

通过本次研究证明了以辛香药和苦寒药为代表的中医开泄和苦泄治法在调节糖脂代谢方面的临床应用价值,对中医药防治代谢性疾病的药物筛选和基础研究具有指导意义。国内一项基于互联网大数据有关饮食偏好和糖尿病风险的研究也发现辛辣食物偏好的比例分布与糖尿病患病率呈负相关,再次印证了辛香开泄法干预糖尿病等代谢病的有效性^[17]。以往临床研究中运用辛开苦泄法联合胰岛素强化治疗新诊断 2 型糖尿病能够加强降糖疗效和改善胰岛素抵抗^[18],而辛开苦泄法治疗肥胖 2 型糖尿病的减重降脂疗效明显优于传统滋阴清热治法^[19],因此辛开苦泄治法更加符合新诊断超重或肥胖 2 型糖尿病的病机特点。辛开苦泄法治疗新诊断肥胖 2 型糖尿病与改善患者胰岛素抵抗密切相关,其机制可能与调节肝脏细胞内胰岛素受体底物蛋白的平衡、肠道菌群失调、肠

道内分泌等相关^[20-22]。在甘松降糖颗粒制剂配方中君药甘松和黄连均为常规剂量,单日处方量中黄连素等有效成分含量远不及临床使用黄连素单药降糖所需的有效剂量^[23],但临床试验中甘松降糖颗粒的降糖疗效仍与二甲双胍相当,因此中药复方作用机制将不限于已知的单药或单体成分的药理机制,后期课题组将针对开郁苦泄法对抗炎抗氧化、肠道内分泌、肠道菌群、线粒体代谢、细胞自噬、胰岛素 β 细胞去分化等多方面进一步深入机制研究。

参考文献

- [1] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association; national cross sectional study[J]. BMJ, 2020, 369: 997.
- [2] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [3] 仝小林, 刘喜明, 魏军平, 等. 糖尿病中医防治指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(4): 148-151.
- [4] 王静, 张进军, 金虹, 等. “六郁”论治肥胖[J]. 陕西中医药大学学报, 2021, 44(3): 45-48.
- [5] 纪少秀, 张恒耀, 刘永家. 从气病论治代谢综合征探讨[J]. 山西中医, 2014, 30(3): 1-3.
- [6] 杨晓燕, 宋宗良, 杨伟钦. 黄连越鞠丸联合生活方式干预糖尿病前期的临床研究[J]. 现代中医药, 2011, 31(2): 25-27.
- [7] 王明坤, 张珊珊. 结合辨体论治谈 2 型糖尿病从湿热论治[J]. 现代中医药, 2012, 32(1): 71-72.
- [8] 牛阳. 《回回药方》研究[M]. 银川: 阳光出版社, 2010: 311.
- [9] 王震, 崔刚, 孙理军. 谈痰湿体质糖尿病的发病机理及治疗思路[J]. 现代中医药, 2010, 30(4): 57-58.
- [10] Rehman T, Ahmad S. Nardostachys chinensis Batalin: A review of traditional uses, phytochemistry, and pharmacology[J]. Phytother Res, 2019, 33(10): 2622-2648.
- [11] 胡明娟, 唐榆, 冯盖盖, 等. 甘松化学成分的研究[J]. 中成药, 2019, 41(7): 1597-1601.
- [12] 袁玲, 李静远, 黄秀兰. 回回甘松饮对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用的实验研究[J]. 北京中医药, 2013, 32(11): 873-875.
- [13] 张义伟, 董琳. 回药甘松丸子对糖尿病治疗作用的实验研究[J]. 宁夏医学杂志, 2011, 33(12): 1141-1142.
- [14] Ashrafizadeh M, Fekri HS, Ahmadi Z, et al. Therapeutic and biological activities of berberine: The involvement of

Nrf2signaling pathway[J]. Cell Biochem,2020,121(2): 1575-1585.

[15]Feng R,Zhao ZX,Ma SR,et al. Gut Microbiota-regulated pharmacokinetics of berberine and active Metabolites in Beagle dogs after oral administration[J]. Front Pharmacol,2018,9:214.

[16]赵亚丽. 黄连素通过 miR-204/SIRT1 改善糖尿病胰岛β 细胞功能损伤的作用机制研究[D]. 长春: 吉林大学,2019.

[17]Zhao Z,Li M,Li C,et al. Dietary preferences and diabetic risk in China: A large-scale nationwide Internet data-based study[J]. J Diabetes,2020,12(4):270-278.

[18]柳红芳,郭清华,盛益华,等. 胰岛素短期强化联合辛开苦降方治疗初发 2 型糖尿病的临床研究[J]. 中国医药导报,2010,7(8):18-20.

[19]赵昱,周丽波,董柳,等. 辛开苦降法治疗肥胖 2 型糖尿病的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2007,25(12): 2575-2578.

[20]张艳红,张先慧,胡照娟,等. 辛开苦降方对初发 2 型糖尿病 KKay 小鼠肝脏 IRS-2/PI3K 通路的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2013,8(11):1099-1102,1106.

[21]陈彦旭,金智生,何流,等. 基于肠道菌群失调探讨辛开苦降法治疗糖尿病胃轻瘫[J]. 中国中医药信息杂志,2021,28(5):8-11.

[22]倪青,杜立娟,孟祥,等. 半夏泻心汤对初诊 2 型糖尿病患者血浆 GLP-1 的影响初探[J]. 北京中医药,2017, 36(6):549-551.

[23]闫镛,庞国明,苗明三,等. 黄连降糖片治疗 2 型糖尿病模型大鼠的量效关系研究[J]. 时珍国医国药, 2018,29(3):562-565.

(修回日期:2022-09-09 编辑:杨芳艳)