

# 加味二阴煎对 2 型糖尿病血糖波动的影响

秦扬<sup>1\*</sup>, 王勉<sup>1</sup>, 邹冬吟<sup>2</sup>

(1. 海南省中医院老年病科, 海口 570203; 2. 广东省中医院内分泌科, 广州 510120)

**[摘要]** **目的:**探讨加味二阴煎对 2 型糖尿病(T2 DM)血糖波动的影响及对氧化应激和血管内皮功能的作用。**方法:**将 86 例 T2 DM 患者随机按数字表法分为对照组和观察组各 43 例。对照组服用瑞格列奈片, 1~2 mg, 3 次/d, 餐前 15 min 口服; 甘精胰岛素注射液, 睡前皮下注射。观察组在对照组治疗的基础上服用加味二阴煎, 1 剂/d。两组疗程均为 12 周。进行治疗前后动态血糖监测, 包括血糖水平的标准差(SDBG)、平均血糖波动幅度(MAGE)、日间血糖平均绝对差(MODD)及餐后血糖波动均值(MPPGE)等指标; 检测治疗前后空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、餐后 2 h 血糖(2 hPBG)及糖化血红蛋白(HbA1c), 计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛  $\beta$  细胞分泌功能指数和胰岛素敏感指数(ISI); 检测治疗前后血丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、血清脂联素(APN)、血管性血友病因子(vWF)和一氧化氮(NO)水平。**结果:**观察组治疗后 FBG, 2 hPG, HbA1c, HOMA-IR 低于对照组, HOMA-IS 和 ISI 高于对照组( $P < 0.01$ ); 观察组治疗后 SDBG, MAGE, MODD 及 MPPGE 均低于对照组( $P < 0.01$ ); 治疗后观察组 APN 和 NO 水平高于对照组( $P < 0.01$ ), vWF 水平低于对照组( $P < 0.01$ ); 治疗后观察组 SOD 水平高于对照组( $P < 0.01$ ), MDA 水平低于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**加味二阴煎能降低 T2 DM 患者血糖, 调节日内血糖波动, 稳定血糖, 改善  $\beta$  细胞分泌功能, 提高机体胰岛素敏感性; 还能减轻氧化应激和血管内皮损伤, 延缓糖尿病及其并发症的发生。

**[关键词]** 2 型糖尿病; 血糖波动; 加味二阴煎; 胰岛素抵抗; 胰岛素敏感性; 氧化应激; 血管内皮功能

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)17-0198-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014170198

## Influence of Eryin Decoction Jiawei to Glucose Fluctuation of Patients with Type Two Diabetes Mellitus

QIN Yang<sup>1\*</sup>, WANG Mian<sup>1</sup>, ZOU Dong-yin<sup>2</sup>

(1. Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine Department of Geriatrics, Haikou 570203, China;  
2. Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine Department of Endocrinology, Guangzhou 510120, China)

**[Abstract]** **Objective:** Discuss influence of modified Eryin decoction jiawei to glucose fluctuation and impact on oxidative stress and function of vascular endothelium in treating type two diabetes mellitus (T2 DM). **Method:** Eighty-six patients with T2 DM were randomly divided into control group (43 cases) and observation group (43 cases) by random number table. Patients in control group received repaglinide tablets, 1-2 mg/time, 3 times/day, and took it at the fifteenth minute before meal. and patients got subcutaneous injection of insulin glargine injection before sleeping. Based on the treatment of control group, patients in observation group added modified Eryin decoction jiawei, 1 dose/day. Course of treatment in two groups were both 12 weeks. Before and after treatment, continuous glucoses which including standard deviation of blood glucose level (SDBG), mean amplitude of glycemic excursions (MAGE), mean of daily differences (MODD), and mean postprandial glucose excursion (MPPGE) were monitored; and fasting blood-glucose (FBG), fasting insulin (FINS), two hours' postprandial blood glucose (2h PBG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were detected, and indexes of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), secretion function of pancreas islet B cell and

**[收稿日期]** 20140507(157)

**[通讯作者]** \* 秦扬, 副主任中医师, 从事内分泌及代谢性疾病的研究, Tel:13976220022, E-mail:wm10270016@yeah.net

insulin sensitivity (ISI) were calculated. and Levels of methane dicarboxylic aldehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), adiponectin (APN), von willebrand factor (vWF) and nitric oxide (NO) were detected. **Result:** After treatment, indexes of FBG, 2 hPG, HbA1c and HOMA-IR in observation group were lower than those in control group, but indexes of HOMA-IS and ISI were higher than those in control group ( $P < 0.01$ ). and SDBG, MAGE, MODD and MPPGE in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). levels of APN and NO in observation group were higher than those in control group ( $P < 0.01$ ), but level of vWF was lower than in control group ( $P < 0.01$ ). And level of SOD in observation group was higher than in control group ( $P < 0.01$ ), but level of MDA was lower than in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Eryin decoction jiawei can reduce blood glucose of patients with T2 DM, Regulate intraday glucose fluctuation, keep stability of blood glucose, ameliorate secretion function of pancreas islet B cell and improve bodies' insulin sensitivity. And it can also relieve oxidative stress and damage of vascular endothelium, delay the onset of diabetes and its complications.

[**Key words**] type 2 diabetes mellitus; glucose fluctuation; Eryin decoction jiawei; insulin resistance; insulin sensitivity; oxidative stress; function of vascular endothelium

慢性持续性高血糖和波动性高血糖是糖尿病糖代谢紊乱的两种表现形式,是导致慢性并发症的重要因素。有研究表明波动性高血糖与动脉粥样硬化(AS)密切相关,血糖波动幅度大的患者发生糖尿病血管并发症的危险性高<sup>[1]</sup>,血糖水平的过度波动对糖尿病慢性并发症的作用可能超过血糖绝对水平的作用,是糖尿病慢性并发症的重要因素<sup>[2]</sup>。血糖波动通过活化氧化应激、炎症反应损失内皮细胞参与糖尿病并发症的进展<sup>[3]</sup>。针对血糖波动的危害性,近年国际上提出了“精细降糖、平稳达标”新的治疗理念,强调糖尿病血糖控制要兼顾“糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后血糖和血糖波动”四位一体的概念<sup>[4]</sup>。采取积极有效的干预方法控制血糖的波动,成为糖尿病防治工作新的方向。

二阴煎出自《景岳全书》,具有清心泻火,养阴安神之功效。正投中医渴阴虚燥热的病机,笔者发挥中医“辨证论治、整体调理”优势,以加味二阴煎论治2型糖尿病(T2 DM)收到了较好的效果,本研究观察了加味二阴煎对T2 DM血糖波动的影响,并从氧化应激和血管内皮功能方面探讨了其作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 86例T2 DM患者均来源于海南医学院附属医院2011年6月-2013年9月内分泌科门诊,随机按数字表法分为对照组和观察组各43例。对照组男性26例,女性17例;年龄38~69岁,平均(48.8±6.2)岁;病程1~10年,平均(4.1±2.2)年;血脂异常21例,合并高血压32例,糖尿病肾病6例。观察组男性24例,女性19例;年龄36~70岁,平均年龄(49.4±5.8)岁;病程1~13年,平

均(4.4±2.3)年;血脂异常23例,合并高血压30例,糖尿病肾病5例。两组年龄、性别、病程、合并症等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

**1.2 诊断标准** T2 DM诊断标准参照“中国2型糖尿病防治指南(2010年版)”<sup>[5]</sup>制定。空腹血糖(FBG)≥7.0 mmol·L<sup>-1</sup>,或餐后2 h血糖(2 hPBG)11.1 mmol·L<sup>-1</sup>。中医阴虚热盛证<sup>[6]</sup>:咽干口燥,心烦畏热;渴喜冷饮,多食易饥,尿赤便秘,舌红苔黄,脉细滑数。

**1.3 自拟纳入标准** ①符合T2 DM诊断标准;②年龄<75岁者;③符合中医阴虚热盛证诊断者;④患者病情稳定,近3个月无治疗方案调整和生活方式的明显改变;⑤取得患者知情同意书。

**1.4 排除标准** 合并有严重胃、肠、心、肝、肾等疾病,合并肿瘤及精神病患者;有应激、感染及其他可能影响糖代谢的疾病者;近1个月内有糖尿病酮症、酮症酸中毒、高渗性昏迷者。

**1.5 治疗方法** 对照组服用瑞格列奈片(江苏豪森药业股份有限公司,批号20120394),1~2 mg,3次/d,餐前15 min口服;甘精胰岛素注射液(德国赛诺菲制药有限公司,批号1216741),睡前皮下注射,根据血糖调整剂量。观察组在对照组治疗的基础上服用加味二阴煎,药物组成:西洋参15 g,地黄20 g,麦冬15 g,玄参15 g,丹参15 g,茯苓15 g,黄精15 g,赤芍15 g,黄连6 g,泽泻10 g,天花粉15 g,知母10 g,霜桑叶15 g。随证加减:便秘者加生大黄6~10 g<sup>(后下)</sup>;胃火甚口渴明显者加生石膏30 g,川牛膝10 g,白茅根15 g。1剂/d,常规水煎分2次服用,两组疗程均为12周。

**1.6 观察指标** ①动态血糖监测 测定治疗前后 72 h 动态血糖数据,观察血糖水平的标准差(SDBG)、平均血糖波动幅度(MAGE)、日间血糖平均绝对差(MODD)及餐后血糖波动均值(MPPGE)。②治疗前后空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、餐后 2 h 血糖(2 hPBG)及糖化血红蛋白(HbA1c),并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FPG × FINS/22.5、胰岛 B 细胞分泌功能指数(HOMA-IS) = 20 × FINS/(FPG-3.5)和胰岛素敏感指数(ISI) = 1/(FINS × FPG)。③采用硫代巴比妥酸方法检测丙二醛(MDA),采用黄嘌呤氧化酶系统检测超氧化物歧化酶(SOD),采用酶联免疫吸附法测定血清脂联素(APN)和血管性血友病因子(vWF),采用硝酸还原酶法检测一氧化氮(NO)水平。

**1.7 统计学处理** 数据采用 SPSS 15.0 统计分析

软件,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用  $t$  检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组治疗前后 FBG, 2 hPG, HbA1c, HOMA-IR, HOMA-IS 及 ISI 比较** 治疗后两组 FBG, 2 hPG, HbA1c, HOMA-IR 均比治疗前下降, HOMA-IS 和 ISI 比治疗前上升 ( $P < 0.01$ ); 观察组治疗后 FBG, 2 hPG, HbA1c, HOMA-IR 低于对照组, HOMA-IS 和 ISI 高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

**2.2 两组治疗前后 SDBG, MAGE, MODD 及 MPPGE 比较** 治疗后两组 SDBG, MAGE, MODD 及 MPPGE 均较治疗前下降 ( $P < 0.01$ ), 观察组治疗后 SDBG, MAGE, MODD 及 MPPGE 均低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 1 两组治疗前后 FBG, 2 hPG, HbA1c, HOMA-IR, HOMA-IS 及 ISI 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 43$ )

组别	时间	FBG/mmol·L <sup>-1</sup>	2 hPG/mmol·L <sup>-1</sup>	HbA1c/%	HOMA-IR	HOMA-IS	ISI
对照	治疗前	9.63 ± 1.45	13.47 ± 1.83	9.77 ± 1.18	4.86 ± 0.83	43.9 ± 4.24	-4.51 ± 0.21
	治疗后	6.65 ± 0.71 <sup>1)</sup>	9.38 ± 1.27 <sup>1)</sup>	7.25 ± 0.74 <sup>1)</sup>	2.71 ± 0.64 <sup>1)</sup>	50.6 ± 5.79 <sup>1)</sup>	-4.14 ± 0.19 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	9.72 ± 1.57	13.56 ± 1.89	9.81 ± 1.09	4.92 ± 0.87	44.2 ± 4.37	-4.52 ± 0.18
	治疗后	6.17 ± 0.55 <sup>1,2)</sup>	8.74 ± 0.95 <sup>1,2)</sup>	6.67 ± 0.71 <sup>1,2)</sup>	2.16 ± 0.58 <sup>1,2)</sup>	57.1 ± 4.89 <sup>1,2)</sup>	-3.73 ± 0.16 <sup>1,2)</sup>

注:与治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

表 2 两组治疗前后 SDBG, MAGE, MODD 及 MPPGE 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 43$ )

组别	时间	SDBG	MAGE	MODD	MPPGE
对照	治疗前	4.26 ± 0.83	5.17 ± 0.76	2.36 ± 0.14	4.93 ± 0.81
	治疗后	3.01 ± 0.68 <sup>1)</sup>	4.36 ± 0.52 <sup>1)</sup>	1.65 ± 0.12 <sup>1)</sup>	3.75 ± 0.69 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	4.31 ± 0.79	5.23 ± 0.83	2.41 ± 0.17	5.02 ± 0.85
	治疗后	1.85 ± 0.74 <sup>1,2)</sup>	3.11 ± 0.48 <sup>1,2)</sup>	1.24 ± 0.15 <sup>1,2)</sup>	3.13 ± 0.58 <sup>1,2)</sup>

**2.3 两组治疗前后血清 APN, NO 和 vWF 水平比较**

治疗后两组 APN 和 NO 水平均比治疗前上升,观察组高于对照组 ( $P < 0.01$ ); 治疗后两组 vWF 水平治疗前下降,观察组低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 3。

表 3 两组治疗前后血 APN, NO 和 vWF 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 43$ )

组别	时间	APN/mg·L <sup>-1</sup>	NO/ $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	vWF/%
对照	治疗前	3.53 ± 0.74	45.7 ± 6.28	168.3 ± 12.8
	治疗后	6.07 ± 0.88 <sup>1)</sup>	56.9 ± 7.14 <sup>1)</sup>	151.5 ± 10.4 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	3.48 ± 0.81	44.6 ± 6.59	170.1 ± 14.7
	治疗后	6.72 ± 0.86 <sup>1,2)</sup>	70.3 ± 8.64 <sup>1,2)</sup>	138.3 ± 11.2 <sup>1,2)</sup>

**2.4 两组治疗前后 SOD 和 MDA 比较**

治疗后两组 SOD 水平比治疗前升高 ( $P < 0.01$ ), 观察组高于对照组 ( $P < 0.01$ ); 治疗后两组 MDA 水平比治疗前下降,观察组低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 SOD 和 MDA 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 43$ )

组别	时间	SOD/ $\mu$ U·L <sup>-1</sup>	MDA/ $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	98.3 ± 16.9	5.15 ± 0.63
	治疗后	114.5 ± 20.6 <sup>1)</sup>	4.03 ± 0.61 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	100.7 ± 19.5	5.23 ± 0.78
	治疗后	131.2 ± 21.4 <sup>1,2)</sup>	3.24 ± 0.67 <sup>1,2)</sup>

**3 讨论**

T2 DM 是胰岛素分泌缺陷和(或)胰岛素抵抗导致的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,胰岛素抵抗(IR)或胰岛素敏感性降低是普遍现象,机体对血糖的调节作用受损,糖尿病患者不仅空腹和餐后血糖均升高,而且存在明显的血糖波动<sup>[3]</sup>。研究显示血糖波动对血管内皮细胞损伤比持续高血糖更严重<sup>[7]</sup>,瞬时葡萄糖高峰与血糖波动引起内皮细胞结构和功能的急性损害,经氧化应激的直接毒性作用也可导致血管内皮功能失调与损伤,后者是糖尿病

大血管并发症的始动环节;血糖波动还可通过升高HbA1c和糖基化终末产物水平,引起AS<sup>[1]</sup>。可见控制血糖波动以减轻其带来的大血管病变和微血管并发症等危害越来越成为糖尿病专科医生所急需解决的问题。

糖尿病并发症与血管功能受损密切相关。NO是内皮细胞源性舒张因子,具有维持血管张力的作用,研究显示波动性高血糖较恒定性高血糖对血管内皮细胞(如前列环素、NO)具有更强的损伤效应<sup>[8]</sup>。APN具有抗糖尿病、抗炎和保护血管的作用,能抑制胰岛素抵抗、抑制内皮细胞黏附分子的表达,调节脂肪酸氧化和糖吸收,降低甘油三酯和血糖水平,保护心血管内皮功能和抑制动脉粥样硬化形成等作用<sup>[9]</sup>。vWF是血管内皮细胞损伤的标志物,当血管内皮受损时,内皮细胞中的vWF释放入血液,并介导血小板黏附进而聚集于受损的血管内皮下启动血栓形成。

血糖波动参与了氧化应激损伤的发生,血糖波动是产生氧化应激损伤的重要危险因素。血糖波动可以增加蛋白激酶C活性,激活氧化应激反应;波动性血糖减弱了高葡萄糖浓度状态下,细胞通过改变某些代谢状态或进行调节性反馈来部分拮抗葡萄糖毒性作用,加重了体内氧化应激系统的失衡<sup>[10]</sup>。

中医在糖尿病及其并发症的防治中在降低血糖的绝对数值上不及西药,其对糖尿病患者的整体调节效应是符合现代医学。加味二阴煎中以地黄、玄参清热凉血、滋阴生津;麦冬清热养阴;黄精养阴润肺,补脾益气,滋肾填精;丹参、赤芍凉血活血通络;黄连泻火解毒;知母清热泻火,生津润燥;茯苓、泽泻健脾利水;天花粉清热泻火,生津止渴;霜桑叶清肺润燥、凉血明目;西洋参补气养阴,清热生津。全方补肺、肾之阴,益肺、脾之气,清心、胃、肝及下焦之火,共奏养阴润燥泻火之功。

本组资料显示治疗后观察组FBG,2hPG,HbA1c,HOMA-IR低于对照组,HOMA-IS和ISI高于对照组,提示了在西医治疗的基础上,加味二阴煎能进一步的降低患者血糖水平,并对 $\beta$ 细胞分泌功能具有改善作用,提高机体胰岛素敏感性。

动态血糖监测能较直观地反映血糖波动情况,是目前国际公认血糖波动观察指标,本研究显示治疗后观察组SDBG,MAGE,MODD及MPPGE均低于对照组,提示了加味二阴煎能调节T2DM患者日内血糖波动,对血糖具有稳定作用。进一步的研究显

示治疗后观察组SOD,APN和NO水平高于对照组,vWF和MDA水平低于对照组,提示了加味二阴煎能改善氧化应激系统和血管内皮系统的失衡,从而有利于减缓糖尿病慢性并发症发生和进展。

综上,加味二阴煎具有一定的降糖作用,并能调节T2DM患者日内血糖波动,稳定血糖,其作用机制可能与改善 $\beta$ 细胞分泌功能,提高机体胰岛素敏感性有关。血糖波动减少,还能减轻氧化应激和血管内皮损伤,从而延缓了糖尿病及其并发症的发生或发展。

## [参考文献]

- [1] 申虎威,李燕,邢莉,等. 血糖波动与糖尿病大血管病变的相关研究[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(7):1311.
- [2] Zhang X, Xu X, Jiao X, et al. The effects of glucose fluctuation on the severity of coronary artery disease in Type 2 diabetes mellitus [J]. J Diabetes Res, 2013;576916.
- [3] 贾伟平. 血糖波动与靶器官损害[J]. 中华医学杂志, 2006,86(36):2524.
- [4] Monnier L, Colette C, Owens D R. Integrating glycaemic variability in the glycaemic disorders of type 2 diabetes: a move towards a unified glucose tetrad concept [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2009,25(5):393.
- [5] 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)[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1):S1.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002;233.
- [7] Khaw K T, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk) [J]. Bmj, 2001, 322(7277):15.
- [8] 刘江华,宓宝斌,廖二元,等. 波动性高糖对内皮细胞血管舒张因子合成的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006,14(1):55.
- [9] Tanida M, Shen J, Horii Y, et al. Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats[J]. Exp Biol Med,2007,232(3):390.
- [10] 彭朝胜,曹悦鞍,丁海燕,等. 2型糖尿病患者血糖波动与血清丙二醛,超氧化物歧化酶的关系[J]. 海军总医院学报,2011,24(3):156.

[责任编辑 何希荣]