

三黄汤对肥胖 2 型糖尿病胰岛素抵抗和炎症因子的影响

叶丽芳^{1,2}, 王旭^{2*}, 尚文斌², 张舒¹, 高燕²

(1. 南京中医药大学附属医院, 南京 210029; 2. 南京中医药大学, 南京 210046)

[摘要] **目的:** 观察三黄汤对肥胖 2 型糖尿病胰岛素抵抗指标和炎症因子的影响。**方法:** 将符合西医诊断 2 型糖尿病, 又符合中医“痰湿热结证”患者共 69 例, 随机分为加用中药组和单用西药组, 进行了 3 个月的疗效观察。对治疗前后临床症状、糖脂代谢指标、胰岛素抵抗指标及炎症因子等进行比较分析。**结果:** 加用中药三黄汤组(黄连 3 g, 黄芩 10 g, 制大黄 6 g), 在改善患者临床症状、糖脂代谢指标(空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯, $P < 0.05$)、胰岛素抵抗指标(HOMA-胰岛素抵抗指数, $P < 0.05$)方面优于单用西药组, 并对炎症因子[白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]有一定降低作用。**结论:** 加用三黄汤组临床疗效优于单用西药组。

[关键词] 三黄汤; 肥胖; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 炎症因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)07-0289-04

[doi] 10.11653/zgsyfjxzz2013070289

Effect of Sanhuang Tang on Insulin Resistance Index and Inflammatory Factors of Obese Type-2 Diabetes

YE Li-fang^{1,2}, WANG Xu^{2*}, SHANG Wen-bin², ZHANG Shu¹, GAO Yan²

(1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;
2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of Chinese herbal formula Sanhuang tang in treating obese type-2 diabetes. **Method:** Sixty-nine patients conformed to western medicine diagnosis of type 2 diabetes and traditional Chinese medicine's phlegm hot junction card were randomly distributed into Sanhuang tang group and western medicine group. After treatment for 3 months, comparative analysis of glucose and lipid metabolism indicators, indicators of insulin resistance and inflammatory factors. **Result:** Herbal superior in improving clinical symptoms, glucose and lipid metabolism and insulin resistance index with western medicine group, and reduce the lever of inflammatory factors to some extent. **Conclusion:** Both western and herbal formula treatment has better efficacy.

[Key words] Sanhuang Tang; obesity; type 2 diabetes; insulin resistance; inflammatory factors

2 型糖尿病是由遗传因素和环境因素共同作用导致的一类代谢异常综合征, 其患病率呈逐渐增长的趋势^[1], 糖尿病及其相关并发症治疗成本巨大^[2-3]。腹型肥胖(visceral obesity)是导致多种代谢

异常疾病共同的重要病理基础, 其所致胰岛素抵抗正是 2 型糖尿病发病的重要环节^[4]。研究发现肥胖相关疾病都共同存在着一种慢性炎症状态^[5], 经由抗炎途径缓解肥胖相关胰岛素抵抗, 从而防治 2 型糖尿病也成为近年来糖尿病防治研究领域中的一个热点。笔者运用中药清热解毒方剂三黄汤治疗肥胖 2 型糖尿病患者, 取得较好疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料 2009 年 8 月至 2011 年 11 月于南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)内分泌科

[收稿日期] 20121015(008)

[第一作者] 国家自然科学基金项目(81073110); 江苏省普通高校研究生科技创新计划(2010CXJH464); 江苏高校优势学科建设工程(中西医结合)项目(20110625)

[通讯作者] * 王旭, E-mail: njzywangxu@126.com

门诊及病房就诊肥胖 2 型糖尿病患者 75 例,随机分为对照组 36 例,中药组 39 例,期间因血糖控制不佳,胃肠道反应不耐受等原因中途退出研究共 6 例,最终完成实验共 69 例。其中,三黄汤组 35 例,平均年龄(56.78 ± 9.02)岁,病程(7.45 ± 3.89)年,男性 20 例,女 15 例;单用西药组 34 例,平均年龄(52.12 ± 7.34)岁,病程(9.56 ± 3.45)年,男性 21 例,女 13 例。两组年龄、性别、病程等资料经统计学处理,无显著性差异,有可比性。

1.2 诊断标准 符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准:①糖尿病症状 + 任意时间静脉血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol · L⁻¹; ②空腹静脉血浆葡萄糖 ≥ 7.0 mmol · L⁻¹; ③口服葡萄糖耐量试验(OGTT)中,2 h 血糖水平 ≥ 11.1 mmol · L⁻¹。符合上述标准之一者,在另一日重复上述检查,若仍符合上述 3 条标准之一即诊断为糖尿病。

1.3 辨证标准 参照 2000 年中华人民共和国卫生部制定的《中药新药临床研究指导原则》有关内容,符合中医消渴范畴,辨证属“痰湿热结”证者:主症:胸脘胀满,心烦不舒,头身困重;次症:四肢倦怠,小便黄赤,大便不爽;舌脉:舌红苔白或微黄腻,脉滑数。以上具备主症 2 项,或主症 1 项加次症 2 项即可诊断,中医证候计分方法:主症无、轻、中、重各计 0,2,4,6 分;次症及舌脉无、轻、中、重各计 0,1,2,3 分。

1.4 纳入标准 符合 2 型糖尿病诊断并符合中医痰湿热结证诊断标准;体重符合肥胖标准:体重指数 BMI(body mass index) ≥ 25 kg · m⁻²;年龄在 18 ~ 75 岁;患者知情同意。

1.5 排除标准 ①不符合上述纳入标准者;②1 型糖尿病、妊娠糖尿病及其他类型糖尿病患者;③出现糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高血糖性高渗状态等急性并发症患者;④合并心、脑、肝、肾等严重疾病;⑤已使用胰岛素或相关类似物治疗患者;⑥妊娠或哺

乳期妇女;⑦依从性差或精神疾病患者。

2 治疗方法

西药对照组:生活方式干预,血糖控制不佳者,可加用二甲双胍口服(0.5 g 每日 2 ~ 3 次);三黄汤组:生活方式干预,血糖控制不佳者,在对照组治疗基础上,加用三黄汤(由天江药业生产的颗粒剂配制,相当于生药剂量为黄连 3 g,黄芩 10 g,制大黄 6 g),每日 1 剂冲水 200 mL,分 2 次口服。两组疗程为 3 个月。

3 观察指标及统计学方法

3.1 观察指标 临床观察记录患者治疗前后的中医证候,测定治疗前后血、尿、粪规检查及肝、肾功能检查结果;观察糖脂代谢指标、胰岛素抵抗指标及炎症因子等指标。

3.2 统计方法 统计分析将采用 SPSS 17.0 统计分析软件进行计算,不同治疗组计量资料将采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述;采用配对 *t* 检验比较组内前后差异;成组 *t* 检验比较组间差异;两组治疗前后的变化采用方差分析(ANOVA)和 Wilcoxon 秩和检验进行比较。*P* < 0.05 为有统计学意义。

4 结果

经初步统计分析年龄、体重指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(P2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白介素 6(IL-6)等数值符合正态分布,HOMA 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)不符合正态分布,将其转化成对数指数(HOMA-IR)后符合正态分布,进行相关统计检验。

4.1 两组治疗前后中医证候积分比较 治疗组中医证候积分改善明显,在主症胸脘胀满、心烦不舒、头身困重和小便黄赤方面,中药组改善情况均优于对照组,其结果有统计学意义(*P* < 0.05 或 < 0.01)(表 1)。

表 1 两组治疗前后中医证候积分情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	胸脘胀满	心烦不舒	头身困重	四肢倦怠	小便黄赤	舌苔
对照	34	治疗前	5.35 ± 0.76	5.06 ± 0.23	5.65 ± 0.45	2.24 ± 0.78	2.65 ± 0.68	2.73 ± 0.34
		治疗后	4.04 ± 1.23	3.45 ± 0.87 ¹⁾	3.56 ± 1.78	2.07 ± 0.81	1.92 ± 0.23	2.16 ± 0.47
中药	35	治疗前	5.67 ± 0.52	4.93 ± 1.02	5.43 ± 0.98	2.45 ± 0.98	2.78 ± 0.87	2.21 ± 0.54
		治疗后	1.89 ± 1.32 ^{1,3)}	2.75 ± 1.02 ^{1,3)}	1.98 ± 0.65 ^{1,3)}	1.26 ± 0.49	0 ± 0 ^{2,4)}	1.01 ± 0.12 ^{1,3)}

注:与治疗前比较¹⁾*P* < 0.05,²⁾*P* < 0.01;与对照组比较³⁾*P* < 0.05,⁴⁾*P* < 0.01。

4.2 两组治疗前后糖代谢指标的比较 中药组和对照组 FPG,P2hPG,HbA1c 治疗前后相比均有明显下降,且均有统计学意义(*P* < 0.05)(表 2)。

4.3 两组治疗前后脂代谢指标的比较 中药组治

疗后 TG 明显改善,其和治疗前相比有统计学差异,TG 下降数值和对照组相比也有统计学差异,*P* < 0.05(表 3)。

4.4 两组治疗前后胰岛素抵抗相关指标的比较

表2 两组治疗前后糖代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FPG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	P2 hPG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	HbA1c/%
对照	34	治疗前	8.03 ± 2.05	13.67 ± 1.76	8.68 ± 2.07
		治疗后	6.34 ± 1.02 ¹⁾	9.67 ± 2.07 ¹⁾	7.06 ± 1.32 ¹⁾
中药	35	治疗前	7.89 ± 1.78	13.93 ± 2.02	8.96 ± 1.86
		治疗后	6.51 ± 1.13 ¹⁾	10.75 ± 2.33 ¹⁾	7.23 ± 0.97 ¹⁾

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

表3 两组治疗前后脂代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TG	TC	LDL-C	HDL-C
对照	34	治疗前	2.76 ± 0.86	4.95 ± 1.01	3.85 ± 0.68	1.01 ± 0.23
		治疗后	2.32 ± 1.01	4.45 ± 1.21	3.25 ± 1.21	0.99 ± 0.12
中药	35	治疗前	2.53 ± 1.01	5.02 ± 0.87	3.95 ± 0.61	1.11 ± 0.21
		治疗后	1.89 ± 0.98 ^{1,2)}	4.52 ± 0.98	3.58 ± 1.54	1.08 ± 0.23

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

中药组治疗后 BMI 显著下降, HOMA-IR 改善明显, 和治疗前相比有显著性差异, 同时, 结果和对照组相比也有统计学意义 ($P < 0.05$); 空腹胰岛素水平

(Fins) 治疗后两组较治疗前略有下降, 但结果无统计学差异 (表 4)。

表4 两组治疗前后胰岛素抵抗相关指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	BMI/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	HOMA-IR	Fins/ $\text{mU} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	34	治疗前	26.76 ± 3.87	3.08 ± 2.81	8.31 ± 6.79
		治疗后	25.32 ± 4.01	2.82 ± 1.34	7.67 ± 4.87
中药	35	治疗前	26.49 ± 4.01	3.32 ± 1.98	8.87 ± 5.17
		治疗后	24.89 ± 2.98 ^{1,2)}	2.23 ± 0.97 ¹⁾	7.65 ± 4.12

注:与治疗前后比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

4.5 两组治疗前后炎症因子的比较 对照组治疗前后炎症因子无明显改变, 中药组 IL-6 治疗前后也未见明显变化, 中药组治疗后炎症因子 TNF- α 有一定下降趋势, 但结果和治疗前相比无统计学意义 (表 5)。

表5 两组治疗前后炎症因子的比较 $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	IL-6	TNF- α
对照	34	治疗前	6.19 ± 5.02	16.87 ± 10.85
		治疗后	6.32 ± 4.12	15.82 ± 10.34
中药	35	治疗前	7.52 ± 6.13	15.25 ± 11.96
		治疗后	6.97 ± 5.98	12.34 ± 9.07

5 讨论

腹型肥胖是导致多种代谢异常疾病共同的重要病理基础, 包括糖代谢异常所致 2 型糖尿病、脂代谢异常所致高脂血症、动脉粥样硬化、脂肪肝等, 过去十余年的研究已经证实, 慢性炎症反应在肥胖胰岛素抵抗过程中所起的作用。但抗炎治疗对这类疾病

效果如何呢? 基于这一设想, 研究者们进行了相关方向的研究, 有如下发现: ① TNF- α 拮抗剂: 动物实验发现, 中和炎症因子 TNF- α 的活性能改善肥胖啮齿类动物的胰岛素抵抗状况^[6], 但运用 TNF- α 拮抗剂 (1 种二聚重组体) 虽能阻断人的 TNF- α 激活, 降低 C 反应蛋白水平, 却并不能改善代谢综合征患者的胰岛素敏感性^[7]。② 白介素受体阻滞剂: IL-1 的表达可引起胰岛 β 细胞增殖减少和凋亡增加, 从而导致胰岛素分泌功能受损, 最近的一项关于 2 型糖尿病患者的研究发现白介素受体阻滞剂或可降低全身炎症标志物, 改善高血糖和 β 细胞分泌功能^[8]。③ 水杨酸: 高剂量水杨酸治疗, 能抑制核因子 κB 抑制激酶 β (IKK β), 改善啮齿类动物模型的糖耐量损伤和胰岛素抵抗^[9]; 双水杨酸 (1 种水杨酸前体), 能降低空腹和餐后血糖水平, 并且在正糖高胰岛素钳夹研究中发现其能增加葡萄糖利用^[10]。此类西药抗炎药物临床使用具有局限性, 因此, 我们试图从中医中药角度开拓思路。

三黄汤组方源自《伤寒论》泻心汤方,由“黄芩、黄连、大黄”3 味药物组成,早在经方典籍《金匱要略》记载中,此方能清热解毒、凉血止血,治疗“吐血、衄血”;《千金要方》记载其能治疗“男子五劳七伤,消渴不生肌肉”。方中黄芩清泻肺热,黄连清热除烦,大黄泻腑通浊,三药同用可共清三焦之热,其组方中辛苦微寒、化湿散瘀之品与甘寒微苦、润燥凉泄之品同方共用,相辅相成。由此可见三黄汤辨治组方思路与改善慢性炎症的治疗研究思路不谋而合。现代药理研究发现:三黄汤可抑制多种炎症介质水平的升高,在炎症反应中能全面降解内毒素,对急性炎症有良好的抑制作用^[11-13];三黄汤能降低动脉粥样硬化大鼠血清胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白水平^[14],相关研究也报道了三黄汤成分单体大黄酸、黄连素可以明显改善肥胖 db/db 小鼠的葡萄糖耐量,恢复早期相胰岛素分泌的功能^[15-16]。

本研究中三黄汤所治疗的对象为肥胖 2 型糖尿病患者,辨证属“痰湿热结证”。在临床观察中,我们发现加用三黄汤治疗后:①中医症候积分方面:治疗前后患者症状改善明显,其中,在症状胸脘胀满、心烦不舒、头身困重和舌苔方面,与治疗前相比差异有统计学意义。②在糖脂代谢指标方面:治疗前后空腹血糖、餐后 2 h 血糖和糖化血红蛋白均有明显下降;中药组治疗后甘油三酯明显改善,其和治疗前以及对照组相比均有统计学差异。③胰岛素抵抗和炎症因子方面:中药组治疗后患者体重指数显著下降,HOMA 胰岛素抵抗指数改善明显,和治疗前相比有显著性差异;同时,中药组对升高的炎症因子 TNF- α 有一定降低作用。提示清热解毒中药方剂—三黄汤对肥胖 2 型糖尿病患者,在胰岛素抵抗和炎症方面有一定改善作用。

[参考文献]

[1] Yang Wenying, Lu Juming, Weng Jiangping, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362:1090.
[2] 唐玲,陈兴宝,陈慧云,等. 中国城市 2 型糖尿病及其并发症的经济负担[J]. *中国卫生经济*, 2003, 22(12):21.3.

[3] 张震巍,陈洁,腐智柳,等. 中国糖尿病直接卫生费用研究[J]. *中国卫生资源*, 2007, 10(3):162.
[4] 杨凌辉,邹大进. 肥胖致胰岛素抵抗的机制[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, 28(3):244.
[5] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation[J]. *Nature*, 2008;454, 42.
[6] Hotamisligil G S, Shargill N S, Spiegelman B M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : irect role in obesity-linked insulin resistance[J]. *Science*, 1993, 259:87.
[7] Bernstein L E, Berry J, Kim S, et al. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166:902.
[8] Larsen C M, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356:1517.
[9] Hundal R S, Petersen K F, Mayerson A B, et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes [J]. *J Clin Investig*, 2002, 109:1321.
[10] Goldfine A B, Silver R, Aldhahi W, et al. Use of salsalate to target inflammation in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Clin Transl Sci*, 2008, 1:36.
[11] 蔡巧玲,崔波,王莹,等. 半夏泻心汤及不同配伍组对大鼠肝脏 CYP450 酶活性的影响[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(14):2164.
[12] 王平,熊玉霞,孟宪丽,等. 大黄黄芩药对抗内毒素有效部位的筛选[J]. *成都中医药大学学报*, 2006, 29(3):56.
[13] 熊玉霞,孟宪丽,杨娜,等. 泻心汤有效组分及其配伍对比对大鼠腹腔巨噬细胞释放一氧化氮的影响[J]. *中药材*, 2007, 30(1):66.
[14] 胥保生,叶顺英,钱贯华,等. 三黄泻心片对大鼠血清胆固醇含量的影响[J]. *中成药研究*, 1981, 5(5):34.
[15] 舒适,刘小美,宋丽娜,等. 小檗碱对 2 型糖尿病大鼠 IRS21/22 p85 基因表达的影响[J]. *浙江中医杂志*, 2009, 44(4):254.
[16] 杜宏,邵加庆. 早期大黄酸干预对 db/db 小鼠胰岛功能的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(9):1526.

[责任编辑 邹晓翠]