

· 临床 ·

## 加味黄连温胆汤治疗新诊2型糖尿病痰(湿)热互结证 临床观察

欧璐<sup>1</sup>, 李晓琴<sup>2</sup>, 李宇<sup>1</sup>, 黎江<sup>1</sup>, 龙芙蓉<sup>1\*</sup>

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610075;

2. 成都市第八人民医院, 成都 610081)

**[摘要]** 目的:观察加味黄连温胆汤治疗新诊2型糖尿病(T2DM)痰(湿)热互结证的疗效及对胰岛 $\beta$ 细胞功能和脂肪细胞因子的影响。方法:将130例患者随机分为观察组和对照组各65例。对照组,脱落、失访3例,违背方案剔除2例,完成60例;观察组,脱落、失访3例,剔除1例,完成61例。另选20例健康志愿者作为正常组。两组进行生活方式干预和盐酸二甲双胍片内服治疗(1片/次,1次/d,随餐服用)。对照组口服化浊轻身颗粒,5g/次,2次/d,早晚2次冲服;观察组口服加味黄连温胆汤,1剂/d。疗程均为3个月。评价治疗前后空腹血糖(FBG),餐后2h血糖(PBG),糖化血红蛋白(HbA1c)和空腹胰岛素(FINS),并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),胰岛素敏感指数(InISI),胰岛 $\beta$ 细胞功能指数(HOMA- $\beta$ ),早相胰岛素分泌指数( $I_{30}/\Delta G_{30}$ )和晚相胰岛素分泌指数( $AUC_{130-1120/G30-G120}$ );检测治疗前后总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白(HDL-C),低密度脂蛋白(LDL-C),脂联素,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),抵抗素和瘦素水平,进行治疗前后痰(湿)热互结证评分;并进行安全性评价。结果:观察组疾病疗效总有效率为91.80%(56/61),高于对照组的78.33%(47/60)( $\chi^2=4.333, P<0.05$ );观察组痰(湿)热互结证评分低于对照组( $P<0.01$ ),FBG, PBG, HbA1c 低于对照组( $P<0.01$ ), FINS 高于对照组( $P<0.01$ );观察组 HOMA-IR 和  $AUC_{130-1120/G30-G120}$  低于对照组( $P<0.01$ ),  $I_{30}/\Delta G_{30}$ , HOMA- $\beta$  和 InISI 高于对照组( $P<0.01$ );观察组 TC, TG 和 LDL-C 水平低于对照组( $P<0.01$ ), HDL-C 高于对照组( $P<0.01$ );观察组患者 TNF- $\alpha$ , 瘦素和抵抗素水平低于对照组( $P<0.01$ ), 脂联素水平高于对照组( $P<0.01$ )。没有发现与加味黄连温胆汤内服相关不良反应。结论:在二甲双胍治疗的基础上,采用加味黄连温胆汤内服用于新诊 T2DM 痰(湿)热互结证患者,能进一步有效控制血糖、血脂,调节脂肪细胞因子,改善早相和晚相胰岛素分泌,提高了胰岛 $\beta$ 细胞功能和胰岛素敏感性,改善了 IR,有着较好的综合疗效,且临床使用安全。

**[关键词]** 2型糖尿病; 新诊; 黄连温胆汤; 痰(湿)热互结证; 胰岛素抵抗; 胰岛 $\beta$ 细胞; 脂肪细胞因子

**[中图分类号]** R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)01-0128-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20202125

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200820.1045.003.html>

**[网络出版日期]** 2020-8-20 14:51

### Clinical Efficacy of Modified Huanglian Wendantang in Treatment of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus with Phlegm (Dampness)-Heat Syndrome

OU Lu<sup>1</sup>, LI Xiao-qin<sup>2</sup>, LI Yu<sup>1</sup>, LI Jiang<sup>1</sup>, LONG Fu-rong<sup>1\*</sup>

(1. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;

2. Chengdu Eighth People's Hospital, Chengdu 610081, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the efficacy of modified Huanglian Wendantang in treating newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) with phlegm (dampness)-heat syndrome, in order to study the effect on islet  $\beta$  cell function and adipocytokines. **Method:** A total of 130 patients were randomly divided into

**[收稿日期]** 20200526(017)

**[基金项目]** 国家中医药管理局科研课题项目(zyje20150339)

**[第一作者]** 欧璐,住院医师,从事内分泌疾病的临床诊疗工作,E-mail:517574196@qq.com

**[通信作者]** \*龙芙蓉,主任医师,从事内分泌疾病的临床诊疗工作,E-mail:lijvn@qq.com

two groups by random number table (65 cases in each group). The 60 patients in control group completed the treatment (4 patients fell off or lost visit, 2 were eliminated because of breach of plan), and the 61 patients in observation group completed the treatment (3 patients fell off, 1 were eliminated). And 20 healthy volunteers were taken as normal control group. Both groups' patients got lifestyle interventions and metformin hydrochloride tablets (1 tablet/time, 1 time/day during the meal). In addition, patients in control group got Huazhuo Qingshen Keli in the morning and at night, 5 g/time, 2 times/day, and patients in observation group got modified Huanglian Wendantang, 1 dose/day. And the treatment was lasted for 3 months. Before and after treatment, levels of fasting blood glucose (FBG), postprandial 2 blood glucose (PBG), HbA1c and fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), insulin sensitivity index (InISI), islet  $\beta$  cell function index (HOMA- $\beta$ ), early insulin secretion index ( $I_{30}/\Delta G_{30}$ ) and late insulin secretion index ( $AUC_{130-1120/G30-G120}$ ), total cholesterol (TC) and triglycerides (TG), high-density lipoprotein (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C), adiponectin, TNF- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), resistin and leptin were detected. And syndrome of phlegm (dampness) combined with heat were scored, and the safety was discussed. **Result:** The total effective rate in observation group was 91.80% (56/61), which was higher than 78.33% (47/60) in control group ( $\chi^2=4.333$ ,  $P<0.05$ ). And the score of phlegm (dampness)-heat syndrome was lower than that in control group ( $P<0.01$ ), levels of FBG, PBG, HbA1c, HOMA-IR,  $AUC_{130-1120/G30-G120}$ , TC, TG, LDL-C, TNF- $\alpha$ , leptin and resistin were lower than those in control group ( $P<0.01$ ), while levels of  $I_{30}/\Delta G_{30}$ , HOMA- $\beta$ , InISI, HDL-C and adiponectin were higher than those in control group ( $P<0.01$ ). There was no adverse reaction related to modified Huanglian Wendantang. **Conclusion:** In addition to treatment with metformin, modified Huanglian Wendantang can effectively control blood glucose and lipid, regulate adipocyte factor, improve early and late phase insulin secretion, improve the function of  $\beta$  cell and insulin sensitivity of islet, improve IR, with a better comprehensive efficacy and a safety in clinical use.

**[Key words]** type 2 diabetes mellitus; newly diagnosed; Huanglian Wendantang; syndrome of phlegm (dampness) combined with heat; insulin resistance; islet  $\beta$  cells; adipocytokines

2型糖尿病(T2DM)在我国发病率日益增高,2013年的调查显示我国T2DM患病率达10.4%,成为我国最主要慢性非传染性疾病之一,我国肥胖和超重人群T2DM患病率升高了2倍,且未诊断糖尿病比例达63%,加上城市化、老年化、生活方式的变化,使得T2DM不断飙升,成为严重威胁健康的重大公共卫生问题<sup>[1]</sup>。早期T2DM的特点是胰岛素抵抗(IR),病理生理表现为早相胰岛素分泌不足及外周组织IR,从而引起机体对葡萄糖的转化利用和耐受性降低<sup>[2]</sup>。新诊T2DM一般是指在明确诊断1年内且没有采用过口服降糖药或接受胰岛素治疗者,其最佳治疗方案尚无定论,口服降糖药及胰岛素强化治疗均为临床广泛使用,中医药措施治疗T2DM有特色鲜明,体现出多层次、多靶点的作用优势<sup>[3]</sup>。

新诊T2DM,特别是肥胖和超重者,属于中医“脾瘕”“消渴”“肥胖”等范畴,多因先天禀赋异常、五脏柔弱,过食肥甘,且久坐少动、运动量减少,使胃纳太过,脾运不及,谷食壅滞中焦,形成中满;土壅则木郁或情志失调,肝失疏泄,木不疏土,加剧中

满,致积久化火,形成内热,波及脏腑,从而形成脾瘕,其核心病机是中满内热,并不同于广义的“阴虚为本,燥热为标”消渴特点,针对其病特点应给予消中满、清内热与清胃健脾等治法<sup>[3-5]</sup>。黄连温胆汤载于清《六因条辨》,具有疏理气机,通利三焦,清热化湿,调和脾胃,化痰清火之功,实验研究显示具有调节糖脂代谢、改善胰岛素敏感性和IR及抗炎等效应<sup>[6]</sup>。陈亚昕等<sup>[7]</sup>的实验显示黄连温胆汤通过调控肠道菌群、提高胰岛素含量、降低血糖,起到改善T2DM的效果。现代临床将本方用于痰湿郁热型T2DM及其并发症的防治,也收到了较好效果<sup>[8]</sup>。黄连温胆汤正投T2DM中满内热、痰湿壅盛的病机特点,基于前期研究基础,笔者以本方加味治疗新诊T2DM痰(湿)热互结证患者,探讨其作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究经成都中医药大学附属医院伦理委员会审查通过,批号2017CDZYKL03024-02。共筛选了226例T2DM患者,经3个月的生活方式干预后,有130例患者符合研究条件,均来源于

2017年4月至2019年12月成都中医药大学附属医院,采用SAS软件生成的随机数字表,按1:1分为对照组和观察组。试验期间对照组脱落、失访4例,违背方案剔除1例,完成60例;观察组,脱落、失访3例,剔除1例,完成61例。两组患者性别、年龄、病

程、身体质量指数、腰臀比和合并疾病等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性,见表1。另选本院健康体检中心20例志愿者作为正常组,其中男性11例,女性9例,平均(47.82±5.06)岁,身体质量指数(24.12±2.25)kg·m<sup>-2</sup>。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between two groups

组别	性别 /男/女	年龄 ( $\bar{x}\pm s$ )/岁	病程 ( $\bar{x}\pm s$ )/月	身体质量指数 ( $\bar{x}\pm s$ )/kg·m <sup>-2</sup>	腰臀比( $\bar{x}\pm s$ )	合并疾病/例	
						高血压	高血脂
对照	36/29	49.76±5.18	4.64±0.48	26.49±2.41	0.94±0.12	16	58
观察	34/31	49.91±5.13	4.59±0.44	26.52±2.46	0.95±0.11	15	60

**1.2 诊断标准** ①T2DM诊断标准依据1999年世界卫生组织制定的标准,典型糖尿病症状,加上随机血糖检测 $\geq 11.1$  mmol·L<sup>-1</sup>或空腹血糖(FPG) $\geq 7.0$  mmol·L<sup>-1</sup>,或加上葡萄糖负荷后2 h血糖 $\geq 11.1$  mmol·L<sup>-1</sup>,无典型糖尿病症状者,需改日复查确认<sup>[1]</sup>。②痰(湿)热互结证诊断标准依据《糖尿病中医防治指南》<sup>[5]</sup>制定,形体肥胖,腹部胀大,口干口渴,喜冷饮,饮水量多,脘腹胀满,易饥多食,心烦口苦,大便干结,小便色黄,舌质淡红,苔黄腻,脉弦滑。或见五心烦热,盗汗,腰膝酸软,倦怠乏力,舌质红,苔少,脉弦细数。

**1.3 纳入标准** ①经3个月生活方式干预仍符合T2DM诊断标准;②新诊为T2DM病程在1年内,且没有采用过口服降糖药或接受胰岛素治疗者;③FPG 7.0~9.0 mmol·L<sup>-1</sup>,餐后2 h血糖(PBG) 11.1~14.0 mmol·L<sup>-1</sup>,糖化血红蛋白(HbA1c) HbA1c 7.0%~9.0%;④符合痰(湿)热互结证辨证标准;⑤身体质量指数20.0~35.0 kg·m<sup>-2</sup>;⑥年龄18~75岁,性别不限;⑦患者知晓研究方案,同意配合治疗,并签署书面知情同意书者。

**1.4 排除标准** ①I型糖尿病患者、妊娠期糖尿病患者;②合并急性心、脑血管事件者;③发生过糖尿病急症(酮症酸中毒、高渗昏迷)者;④合并糖尿病慢性并发症者;⑤近2个月采用过调节脂代谢药物治疗者;⑥合并肝、肾、心、肺功能不全者,凝血功能障碍者;⑦合并其他内分泌疾病,免疫系统疾病,正在使用激素、免疫抑制剂等治疗者;⑧妊娠、哺乳期妇女;⑨肿瘤患者,精神病患者,沟通、认知功能障碍者;⑩严重过敏体质,对已经干预药物过敏或有使用禁忌者。

**1.5 治疗方法** 基础治疗措施<sup>[1,5]</sup>,进行糖尿病的认知教育,进行饮食、运动等生活方式干预。盐酸

二甲双胍片(0.85 g/片,中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20023371),1片/次,1次/d,随餐服用。

①对照组,化浊轻身颗粒(合肥华润神鹿药业有限公司,国药准字Z34020280),5 g/次,2次/d,早晚2次冲服。②观察组,加味黄连温胆汤内服,处方组成:黄连片10 g,姜半夏10 g,枳实15 g,陈皮15 g,竹茹10 g,甘草片5 g,生姜10 g,茯苓20 g,瓜蒌20 g,泽泻15 g,荷叶20 g,知母10 g。加减变化:口渴喜饮加生石膏30 g,葛根10 g,天花粉15 g;脘腹胀满加厚朴,炒莱菔子,焦槟榔各10 g;大便干结加大黄3~5 g<sup>(后下)</sup>;心烦口苦加山栀子15 g,牡丹皮10 g;五心烦热,盗汗加西洋参15 g,生地黄20 g,葛根10 g;腰膝酸软,倦怠乏力加黄芪20 g,山药15 g,山茱萸10 g;形体肥胖,腹部胀大加丹参20 g,姜黄10 g,僵蚕10 g。饮片由成都中医药大学附属医院中药房提供,经该院盛蓉主任中药师鉴定均为正品。1剂/d。常规水煎2次,取药液400 mL,分早、晚2次服用。疗程均为3个月。

### 1.6 观察指标

**1.6.1 主要疗效指标** ①对血糖的影响,测量治疗前后FBG, PBG, HbA1c和空腹胰岛素(FINS)水平。②对胰岛功能的影响,进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)<sup>[1]</sup>,记录空腹血糖( $G_0$ ),空腹胰岛素( $I_0$ )和餐后30, 60, 120 min的血糖( $G_{30}$ ,  $G_{60}$ ,  $G_{120}$ )及餐后30, 60, 120 min的胰岛素( $I_{30}$ ,  $I_{60}$ ,  $I_{120}$ ),血糖单位为mmol·L<sup>-1</sup>,胰岛素单位为mU·L<sup>-1</sup>;以稳态模型评估如下指标,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=( $G_0 \times I_0$ )/22.5,胰岛素敏感指数(lnISI)=1/(log $I_0$ +log $G_0$ )和胰岛 $\beta$ 细胞功能指数(HOMA- $\beta$ )=20 $\times I_0$ /( $G_0-3.5$ )<sup>[9]</sup>;早相胰岛素分泌指数即OGTT后30 min内胰岛素增值( $\Delta I_{30}$ )与血浆葡萄糖浓度增值( $\Delta G_{30}$ )之比

$[\Delta I_{30}/\Delta G_{30}=(I_{30}-I_0)/(G_{30}-G_0)]^{[9]}$ ;晚相胰岛素分泌指数,即为OGTT后30~120 min胰岛素曲线下面积与血糖曲线下面积比值( $AUC_{130-1120/G30-G120}$ )<sup>[9]</sup>。

**1.6.2 次要疗效指标** ①对脂代谢的影响,检测治疗前后总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白胆固醇酯(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇酯(LDL-C)水平。②对临床症状的影响,参照《中药新药临床研究指导原则》,对痰(湿)热互结证症状进行评分,按无、轻、中、重分别记0,1,2,3分,治疗前后各评价1次。③对脂肪细胞因子的影响,检测治疗前后外周血脂联素,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),抵抗素和瘦素水平,均以酶联免疫吸附法检测,试剂盒由上海通蔚生物公司提供,批号分别为201905417,201905283,201903076,201903526。

**1.6.3 安全性评价** 记录治疗期间的不良反应,检测治疗前后肝、肾、心电图和尿常规等安全性指标,并与药物相关性进行分析。

表2 两组患者疾病疗效比较

Table 2 Comparison of disease efficacy between two groups

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照	60	25(41.67)	22(36.67)	13(21.67)	47(78.33)
观察	61	35(57.38)	21(34.43)	5(8.20)	56(91.80) <sup>1)</sup>

注:与治疗前比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

**2.2 两组患者治疗前后痰(湿)热互结证积分,FBG,PBG,HbA1c和FINS水平比较** 两组患者治疗前痰(湿)热互结证积分和各因子差异无统计学意义。与本组治疗前比较,两组患者痰(湿)热互结

**1.7 疾病疗效标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》制定疾病疗效标准。显效,中医临床症状、体征明显改善,痰(湿)热互结证积分减少 $\geq 70\%$ ,FPG,PBG下降至正常或下降40%以上,HbA1c $<6.2\%$ 或下降30%以上。有效,中医临床症状、体征好转,痰(湿)热互结证积分减少 $\geq 30\%$ ,FPG,PBG下降超过治疗前的20%,但未达到正常,HbA1c下降10%以上,但未达到正常。无效,FPG,PBG和HbA1c均无下降或下降幅度 $<10\%$ 。

**1.8 统计学分析** 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,等级资料采用秩和检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者疾病疗效比较** 观察组疾病疗效总有效率为91.80%(56/61)高于对照组的78.33%(47/60)( $\chi^2=4.333,P<0.05$ ),见表2。

表3 两组患者痰(湿)热互结证积分,FBG,PBG,HbA1c和FINS水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of scores of phlegm (dampness)-heat syndrome and levels of FBG, PBG, HbA1c and FINS between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	例数	痰(湿)热互结证积分/分	FPG /mmol·L <sup>-1</sup>	PBG /mmol·L <sup>-1</sup>	HbA1c /%	FINS /mU·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	60	19.35 $\pm$ 2.46	8.46 $\pm$ 0.79	12.78 $\pm$ 1.36	8.37 $\pm$ 0.69	10.48 $\pm$ 1.25
	治疗后		8.93 $\pm$ 0.95 <sup>1)</sup>	6.53 $\pm$ 0.62 <sup>1)</sup>	8.69 $\pm$ 0.71 <sup>1)</sup>	7.14 $\pm$ 0.53 <sup>1)</sup>	14.31 $\pm$ 1.77 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	61	19.47 $\pm$ 2.38	8.51 $\pm$ 0.82	12.69 $\pm$ 1.27	8.42 $\pm$ 0.71	10.22 $\pm$ 1.23
	治疗后		5.26 $\pm$ 0.89 <sup>1,2)</sup>	5.74 $\pm$ 0.54 <sup>1,2)</sup>	7.98 $\pm$ 0.64 <sup>1,2)</sup>	6.36 $\pm$ 0.51 <sup>1,2)</sup>	17.18 $\pm$ 1.85 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P<0.01$ (表4~6同)。

**2.3 两组患者治疗前后lnISI,HOMA-IR,HOMA- $\beta$ , $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 和 $AUC_{130-1120/G30-G120}$ 变化比较** 与本组治疗前比较,两组患者HOMA-IR和 $AUC_{130-1120/G30-G120}$ 降低, $I_{30}/\Delta G_{30}$ ,HOMA- $\beta$ ,lnISI升高( $P<0.01$ );治疗后观察组HOMA-IR和 $AUC_{130-1120/G30-G120}$ 低于对照组, $I_{30}/\Delta G_{30}$ ,HOMA- $\beta$ 和lnISI高于对照组( $P<0.01$ )。见表4。

证积分下降,FBG,PBG,HbA1c水平降低,FINS水平升高( $P<0.01$ ),治疗后观察组痰(湿)热互结证积分,FBG,PBG,HbA1c水平低于对照组,FINS水平高于对照组( $P<0.01$ )。见表3。

**2.4 两组患者治疗前后血脂变化比较** 与本组治疗前比较,两组患者TC,TG和LDL-C水平明显降低( $P<0.01$ ),HDL-C明显升高( $P<0.01$ );治疗后观察组以上血脂各项指标改善均优于对照组( $P<0.01$ )。见表5。

**2.5 两组患者治疗前后TNF- $\alpha$ ,脂联素,瘦素和抵抗素变化比较** 与正常组相比较,T2DM患者外周

表 4 两组患者 lnISI, HOMA-IR, HOMA-β, ΔI<sub>30</sub>/ΔG<sub>30</sub> 和 AUC<sub>I30-1120/G30-G120</sub> 变化比较 (x̄±s)

Table 4 Comparison of change of levels of lnISI, HOMA-IR, HOMA-β, ΔI<sub>30</sub>/ΔG<sub>30</sub> and AUC<sub>I30-1120/G30-G120</sub> between two groups (x̄±s)

组别	例数	时间	HOMA-IR	lnISI	HOMA-β	ΔI <sub>30</sub> /ΔG <sub>30</sub>	AUC <sub>I30-1120/G30-G120</sub>
对照	60	治疗前	6.41±0.49	-5.93±0.55	52.78±5.97	3.53±0.42	27.61±3.15
		治疗后	4.03±0.35 <sup>1)</sup>	-3.38±0.32 <sup>1)</sup>	108.31±10.26 <sup>1)</sup>	5.25±0.74 <sup>1)</sup>	14.51±1.63 <sup>1)</sup>
观察	61	治疗前	6.48±0.51	-5.91±0.58	54.02±7.13	3.61±0.35	27.85±3.29
		治疗后	2.97±0.28 <sup>1,2)</sup>	-2.64±0.25 <sup>1,2)</sup>	132.26±14.09 <sup>1,2)</sup>	6.77±0.78 <sup>1,2)</sup>	10.96±1.12 <sup>1,2)</sup>

表 5 两组患者血脂变化比较 (x̄±s)

Table 5 Comparison of change of blood fat between two groups (x̄±s)

mmol·L<sup>-1</sup>

组别	时间点	例数	TG	TC	LDL-C	HDL-C
对照	治疗前	60	2.21±0.25	5.51±0.49	3.79±0.36	1.03±0.15
	治疗后		1.86±0.17 <sup>1)</sup>	4.26±0.38 <sup>1)</sup>	2.64±0.21 <sup>1)</sup>	1.21±0.17 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	61	2.19±0.23	5.47±0.50	3.82±0.39	1.05±0.13
	治疗后		1.61±0.15 <sup>1,2)</sup>	3.82±0.35 <sup>1,2)</sup>	2.22±0.25 <sup>1,2)</sup>	1.39±0.16 <sup>1,2)</sup>

血脂联素水平下降( $P<0.01$ ), TNF-α, 瘦素和抵抗素均显著升高( $P<0.01$ )。与本组治疗前比较, 两组患者后 TNF-α, 瘦素和抵抗素下降( $P<0.01$ ), 脂联素水

平升高( $P<0.01$ ); 治疗后观察组患者 TNF-α, 瘦素和抵抗素水平低于对照组( $P<0.01$ ), 脂联素水平高于对照组( $P<0.01$ )。见表 6。

表 6 两组患者 TNF-α, 脂联素, 瘦素和抵抗素变化比较 (x̄±s)

Table 6 Comparison of change of TNF-α, adiponectin, leptin and resistin between two groups (x̄±s)

组别	时间	例数	脂联素/pg·L <sup>-1</sup>	瘦素/μg·L <sup>-1</sup>		TNF-α/ng·L <sup>-1</sup>	抵抗素/μg·L <sup>-1</sup>
				男性	女性		
正常	-	20	42.79±5.38	5.02±0.79	8.75±1.03	15.15±1.56	5.16±0.83
对照	治疗前	60	20.83±2.44 <sup>1)</sup>	20.56±2.48 <sup>1)</sup>	26.48±2.91 <sup>1)</sup>	32.46±4.15 <sup>1)</sup>	12.71±1.36 <sup>1)</sup>
	治疗后		33.65±3.81 <sup>2)</sup>	10.72±1.36 <sup>2)</sup>	14.36±2.05 <sup>2)</sup>	22.88±2.57 <sup>2)</sup>	8.96±1.02 <sup>2)</sup>
观察	治疗前	61	20.47±2.32 <sup>1)</sup>	20.46±2.39 <sup>1)</sup>	26.82±2.79 <sup>1)</sup>	31.93±4.04 <sup>1)</sup>	12.83±1.34 <sup>1)</sup>
	治疗后		38.70±4.45 <sup>2,3)</sup>	6.25±1.03 <sup>2,3)</sup>	10.19±1.46 <sup>2,3)</sup>	18.39±2.16 <sup>2,3)</sup>	6.24±0.87 <sup>2,3)</sup>

注: 与正常组比较<sup>1)</sup> $P<0.01$ ; 同组治疗前比较<sup>2)</sup> $P<0.01$ ; 与治疗对照组比较<sup>3)</sup> $P<0.01$ 。

2.6 安全性分析 两组试验期间均无严重不良事件, 没有发现与加味黄连温胆汤内服相关不良反应。

### 3 讨论

糖毒性和脂毒性是导致 IR, 使胰岛素敏感性降低, 胰岛 β 细胞功能受损的主要病理机制, 是 T2DM 发生的病理生理基础, 肥胖也是公认影响 IR 的因素, 而糖脂代谢紊乱, 炎症反应, 氧化应激, DNA 甲基化, 脂肪细胞因子紊乱等多种因素之间相互影响, 关系密切, 共同推动了 T2DM 发生、发展, IR 为 T2DM 主要病理特征, 胰岛 β 细胞功能受损贯穿了 T2DM 的始终, 因此改善 IR, 保护胰岛功能是治疗糖尿病的重要组成部分<sup>[10-11]</sup>。现代医学给予降糖为主的治疗措施, 并给予生活方式调整, 但仅注重血糖的控制, 忽略患者症状的改善, 也不能完全治愈

T2DM, 且长期用药副反应多, 也不能完全预防 T2DM 并发症<sup>[10]</sup>。控制血糖, 解除高糖状态, 以恢复胰岛 β 细胞功能是新诊 T2DM 治疗目的, 短期胰岛素强化治疗, 控制了血糖水平, 可诱导出血糖控制长期良好且不需服用任何降糖药物的“蜜月期”<sup>[12]</sup>。但我国 T2DM 患者对胰岛素治疗有极大顾虑, 实际控制效果并不理想, 并且目前临床并无公认的早期最佳治疗方案<sup>[3]</sup>。

中医认为新诊 T2DM 内因在于先天禀赋不足、五脏柔弱, 正如《黄帝内经·灵枢·五变》所言: “五脏皆柔弱者善病消瘵”<sup>[13]</sup>; 后天在于饮食不节, 如《黄帝内经·素问·奇病论》所云: “此肥美之所发也。此人必数食甘美而多肥也。肥者令人内热, 甘者令人中满, 故其气上溢。转为消渴”, 嗜食肥甘厚味, 损伤中焦脾胃, 脾之运化失司, 肥甘厚味停于中焦, 壅

滞气机,食滞于中,反伤脾气,津液不化壅滞于脾,久积化热,故生内热,从而发为“脾瘕”<sup>[3,14]</sup>,可见此期“内热中满”“脾虚胃热”为病机核心,因此治以消中满、清内热与清胃健脾之法。

本组加味黄连温胆汤内服方中黄连清热燥湿、泻火解毒,姜半夏降逆和胃、燥湿化痰,枳实破气消积,化痰散痞,陈皮理气健脾、燥湿化痰,茯苓健脾渗湿,生姜、甘草益脾和胃,以绝生痰之源,瓜蒌清热涤痰、宽胸散结,泽泻利水渗湿、泄热、化浊降脂,荷叶清化湿浊,知母清热泻火、滋阴润燥。全方共奏清热燥湿、理气化痰、健脾清胃之功。本组资料显示治疗后观察组痰(湿)热互结证积分低于对照组,疾病疗效优于对照组,提示了加味黄连温胆汤内服减轻了新诊T2DM的中医症状,提高了综合治疗效果。

新诊T2DM胰岛 $\beta$ 细胞功能受损,胰岛素分泌缺陷和胰岛素敏感性降低,特别是胰岛素分泌的不足更明显,还表现在早相胰岛素分泌消失和晚相胰岛素分泌的失代偿等<sup>[2]</sup>,研究还显示我国新诊T2DM胰岛素分泌缺陷伴IR比例相当高,IR的持续存在,胰岛 $\beta$ 细胞分泌功能的失代偿,使T2DM患者糖代谢失衡更为严重,加重了糖毒性,进一步损害胰岛 $\beta$ 细胞功能,因此其治疗的关键在于有效控制血糖,改善IR,恢复胰岛素敏感性,从而使胰岛 $\beta$ 细胞功能恢复,改善胰岛素分泌<sup>[9-10]</sup>。本组资料显示治疗后观察组FBG, PBG, HbA1c, HOMA-IR和AUC<sub>I30-1120/G30-G120</sub>均低于对照组, FINS, I<sub>30</sub>/ $\Delta$  G<sub>30</sub>, HOMA- $\beta$ , lnISI高于对照组, 观察组TC, TG, HDL-C, LDL-C等血脂指标的改善均优于对照组, 以上结果提示了加味黄连温胆汤内服用于新诊T2DM患者,可调节糖脂代谢,减轻了糖毒性和脂毒性,有效控制了血糖水平,减轻了胰岛 $\beta$ 细胞受损程度,提高了胰岛素敏感性,改善了早相和晚相胰岛素的分泌,从而有利于血糖的平稳控制。

脂肪组织是胰岛素作用的靶器官之一,脂肪细胞可分泌诸多细胞因子,参与了糖、脂代谢,在调节IR,炎症反应,胰岛素敏感性等方面起着重要的作用,如瘦素可控制食欲,增加能量代谢,负反馈调节胰岛素和脂肪组织,T2DM存在高瘦素水平、瘦素抵抗现象,瘦素还与肥胖程度、糖耐受程度密切相关<sup>[15]</sup>。脂联素是一种胰岛素增敏性激素,有类胰岛素作用,能减轻体质量,促进糖、脂代谢,还具有抗炎(拮抗TNF- $\alpha$ ),抗氧化应激,抗脂肪变等作用<sup>[16]</sup>。抵抗素参与了IR,使靶器官对胰岛素敏感性降低,

引起糖脂代谢紊乱,抵抗素还是肥胖与IR连接的纽带,能使胰岛素信号转导通路抵制,起到对抗胰岛素的效应<sup>[17]</sup>。脂肪组织也可分泌TNF- $\alpha$ 等促炎因子,TNF- $\alpha$ 可加重IR,可抑制葡萄糖诱导的胰岛素分泌,还可使胰岛素受体减少,降低其活性,上调胰岛素拮抗激素分泌水平等,使糖脂代谢紊乱<sup>[18]</sup>。本组资料显示,治疗后观察组患者TNF- $\alpha$ ,瘦素和抵抗素水平低于对照组,脂联素水平高于对照组,提示了加味黄连温胆汤内服对新诊T2DM患者脂肪细胞因子有调节作用,起到了改善IR,减轻糖脂代谢异常,从而控制了T2DM的发展。

综上,在二甲双胍治疗的基础上,给予加味黄连温胆汤内服用于新诊T2DM痰(湿)热互结证患者,能进一步有效控制血糖、血脂,调节脂肪细胞因子,改善早相和晚相胰岛素的分泌,提高了胰岛 $\beta$ 细胞功能和胰岛素敏感性,改善了IR,减轻了中医证候,有着较好的综合疗效,且临床使用安全。但本研究为单中心随机对照试验,未对患者进行长期随访,需要多中心、大样本的数据支持研究结果,也需要长期随访,以提供远期疗效的证据。

#### [参考文献]

- [1] 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.
- [2] ABDUL-GHNNI M A, JAYYOUSI A, DEFPRONZO R A, et al. Insulin resistance the link between T2DM and CVD: basic mechanisms and clinical implications [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2019, 17(2):153-163.
- [3] 王丹玮, 柏力菊, 赵静, 等. 中医药治疗新诊断2型糖尿病研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(1):86-90.
- [4] 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, 38(1): 3-6.
- [5] 中华中医药学会. 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.
- [6] 李雨庭, 范琳琳, 袁茵, 等. 黄连温胆汤药理作用及临床应用研究进展[J]. 中医药学报, 2018, 46(2): 115-119.
- [7] 陈亚昕, 万红娇, 朱金华, 等. 黄连温胆汤对2型糖尿病模型鼠空腹血糖、INS及肠道菌群变化的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(3):2-7.
- [8] 马伯艳, 李云凤, 张凤丽, 等. 近20年黄连温胆汤防治糖尿病及其并发症研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(3):660-663.

- [ 9 ] 张倩, 李际敏, 李琳娜, 等. 不同糖化血红蛋白水平的新诊断2型糖尿病患者胰岛功能的临床观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(2):108-112.
- [10] 孙天赐, 李雯, 刘芬, 等. 并提汤加减治疗2型糖尿病临床疗效及对胰岛功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(24):60-64.
- [11] FEX M, NICHOLAS L M, VISHNU N, et al. The pathogenetic role of  $\beta$ -cell mitochondria in type 2 diabetes [J]. J Endocrinol, 2018, 236 (3) : R145-R159.
- [12] 温滨红, 赵璐, 杨硕, 等. 短期强化降糖序贯胰升血糖素样肽1对新诊断2型糖尿病患者胰岛 $\beta$ 细胞功能第一时相分泌的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(6):474-478.
- [13] 牛小娟, 吴海娟, 王春雨, 等. 中西医结合诊治新诊2型糖尿病的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(26):2961-2964.
- [14] 龙泓竹, 田文杨, 杨晓晖. 吕仁和教授分期诊治消渴病探源[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(6): 508-510.
- [15] FARIMANI A R, HARIRI M, AZIMI-NEZHAD M, et al. The effect of n-3 PUFAs on circulating adiponectin and leptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Acta Diabetol, 2018, 55(7):641-652.
- [16] DIWAN A G, KUVALEKAR A A, DHARAMSI S, et al. Correlation of serum adiponectin and leptin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2018, 22(1):93-99.
- [17] GOKHALE N H, ACHARYA A B, PATIL V S, et al. Resistin levels in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus [J]. J Periodontol, 2014, 85(4):610-617.
- [18] 孟祥云, 郭树明, 杨丽霞. 中药植物多糖对2型糖尿病胰岛素抵抗的作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(8):220-225.

[责任编辑 张丰丰]