

# 参芪复方对初诊2型糖尿病气阴两虚兼血瘀证患者肠道微生态的影响

张新霞<sup>1</sup>, 刘万富<sup>2</sup>, 熊冉<sup>2</sup>, 杨铂潼<sup>2</sup>, 钟敏<sup>2</sup>, 刘雪辉<sup>1</sup>, 谢春光<sup>1\*</sup>

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072; 2. 成都中医药大学, 成都 610075)

**[摘要]** 目的: 观察参芪复方对初诊2型糖尿病(T2DM)气阴两虚兼血瘀证患者糖、脂代谢的影响, 及对肠道微生态和血清促炎因子的干预效果。方法: 将106例符合要求的患者采用随机按数字表法分为观察组54例及对照组52例, 另择同期于该院体检中心40例健康志愿者作为健康对照组。对照组参照《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》, 给予合理膳食、控制体重、适量运动、限盐、控烟、限酒和心理平衡等生活方式干预。观察组在对照组治疗的基础上加用参芪复方内服, 2次/d。两组疗程均为连续治疗8周。评价治疗前后空腹血糖(FBG), 餐后2h血糖(PBG), 糖化血红蛋白(HbA1c), 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), 总胆固醇(TC), 甘油三酯(TG), 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C); 检测治疗前后肠道菌群结构、数量; 进行治疗后中医证候评分; 检测治疗前后白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), 白细胞介素-6(IL-6), IL-8, 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平。结果: 观察组FBG, PBG, HbA1c, HOMA-IR水平均低于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组生成操作分类单元(OTU)高于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组拟杆菌属和克雷伯氏杆菌属丰度均高于对照组, 放线菌属丰度明显低于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组患者TC, TG和LDL-C水平均较对照组低, HDL-C高于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8和TNF- $\alpha$ 水平均低于对照组( $P < 0.01$ ); 经秩和检验, 治疗后观察组疾病疗效优于对照组( $Z = 2.134, P < 0.05$ )。结论: 参芪复方能调节初诊T2DM(气阴两虚兼血瘀证)患者的血糖和血脂, 改善IR, 并可改善患者肠道微生态失衡状态, 减轻非特异性炎症反应, 有着较好的临床疗效。

**[关键词]** 2型糖尿病; 气阴两虚兼血瘀证; 参芪复方; 肠道微生态; 炎症因子

**[中图分类号]** R5; R58; R587; R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)22-0072-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.20191635

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190510.1316.001.html>

**[网络出版时间]** 2019-05-13 08:53

## Effect of Shenqi Compound Recipe on Intestinal Microecology of Patients with Qi and Yin Deficiency and Blood Stasis Syndrome Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus

ZHANG Xin-xia<sup>1</sup>, LIU Wan-fu<sup>2</sup>, XIONG Ran<sup>2</sup>, YANG Bo-tong<sup>2</sup>, ZHONG Min<sup>2</sup>,  
LIU Xue-hui<sup>3</sup>, XIE Chun-guang<sup>1\*</sup>

(1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610072, China;

2. Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of Shenqi compound recipe on glucose and lipid metabolism in patients with Qi and Yin deficiency and blood stasis syndrome newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM), and its intervention effect on intestinal microecology and serum proinflammatory factors. **Method:** The 106 eligible patients were divided into the observation group (54 cases) and the control group (52 cases) by random number table method. Another 40 healthy volunteers in physical examination center of the hospital during the same period were enrolled as health control group. On the basis of *Guidelines for the Prevention and Treatment of*

**[收稿日期]** 20190408(112)

**[基金项目]** 四川省科技厅四川省重点研发项目(2017SZ0072)

**[第一作者]** 张新霞, 博士, 副教授, 从事内分泌及代谢疾病中西医结合的基础及临床研究, E-mail: 916zxx@163.com

**[通信作者]** \* 谢春光, 博士, 教授, 从事中医防治内分泌及代谢疾病的基础及临床研究, E-mail: xcg718@aliyun.com

*Type 2 Diabetes in China* (2013 edition), control group was provided lifestyle interventions, such as reasonable diet, weight control, moderate exercise, salt restriction, tobacco control, alcohol restriction and psychological balance. In addition to the therapy of the control group, the observation group was given Shengi compound for oral administration, 2 times/days. Both groups were treated for 8 weeks. The fasting blood glucose (FBG), postprandial 2 h blood glucose (PBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) before and after treatment were evaluated. The structure and quantity of intestinal flora before and after treatment were detected. The traditional Chinese medicine (TCM) symptom was scored. The levels of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), IL-8, and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were measured before and after treatment. **Result:** FBG, PBG, HbA1c and HOMA-IR levels in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). The operational taxonomy unit (OUT) of observation group was higher than that of control group ( $P < 0.05$ ). The abundances of Bacteroides and Klebsiella in observation group were higher than those in control group, while actinomyces abundance was significantly lower than that in control group ( $P < 0.05$ ). TC, TG and LDL-C levels in observation group were lower than those in control group, while HDL-C was higher than that in control group ( $P < 0.05$ ). IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). Rank-sum test showed that the efficacy on diseases of observation group was better than that of control group after treatment ( $Z = 2.134, P < 0.05$ ). **Conclusion:** Shenqi compound can regulate blood glucose and blood lipid in patients with newly diagnosed T2DM (Qi and Yin deficiency and blood stasis syndrome), improve IR, intestinal microecology imbalance, and reduce non-specific inflammatory response, with a good clinical efficacy on intestinal microecology of patients with Qi and Yin deficiency and blood stasis syndrome newly diagnosed type 2 diabetes mellitus.

[**Key words**] type 2 diabetes mellitus; Qi and Yin deficiency and blood stasis syndrome; Shenqi compound; intestinal microecology; inflammatory factor

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种由遗传、自身免疫系统和环境因素共同引起的复杂内分泌疾病,主要为胰岛素分泌相对或绝对不足伴胰岛素抵抗 (IR) 引起的代谢性疾病,但确切的机制仍然不清楚<sup>[1]</sup>。T2DM 可引起血管病变、神经病变等多种并发症,严重影响患者生存质量甚至致残致死,已成为影响我国居民健康的主要慢性非传染性疾病<sup>[2]</sup>。近来研究,肠道微生态越来越受到世界各国糖尿病研究者的关注,它可通过胆汁酸、短链脂肪酸、慢性炎症、胃肠激素、神经系统、诱导自身免疫等相关途径参与糖尿病的发生、发展<sup>[1,3]</sup>。肠道菌群紊乱与 T2DM 患者 IR,非特慢性炎症反应、肠黏膜屏障功能改变等病理过程的发生发展有密切相关,因此早期及时调控肠道菌群,降低炎症反应,成为 T2DM 防治的新的靶点<sup>[4]</sup>。

T2DM 中医学属于消渴范畴,以食、郁、痰、湿、热、瘀交织为患,初期以六郁为主,病位多在肝,在脾 (胃),继则郁久化热,以肝热、胃热为主,日久燥热可气伤津,使气阴两虚,阴虚燥热炼液成痰瘀,阻滞经脉,变生他证<sup>[5]</sup>。因此,针对初期都以益气养阴,

活血化痰清热之法。参芪复方为四川省名中医谢春光教授经验方,具有益气养阴、清热生津、活血化瘀之功,临床上用于 T2DM 及其并发症的防治均显示了较好的效果,动物实验显示,本方可促进胰岛素分泌改善糖代谢,修复胰岛  $\beta$  细胞,抑制胰岛  $\beta$  细胞凋亡,改善 IR,从而可调节血糖,改善糖代谢;还可改善糖尿病脂代谢紊乱和具有防治糖尿病大血管病变,发挥其“益气养阴”作用<sup>[6-7]</sup>。参芪复方通过抑制脂肪毒性、抗炎、抗氧化应激、调节血中尿酸、尿素的代谢异常的作用,发挥其“滋阴清热”作用;通过调节细胞因子及信号通路,抑制血管内皮损伤、动脉粥样硬化及心肌细胞纤维化形成,保持血流通畅,发挥其“化瘀”效应<sup>[8]</sup>。基于前期大量临床与试验研究,本研究进一步评价了参芪复方对于初诊 T2DM (气阴两虚兼血瘀证) 肠道微生物数量及菌群变化的影响,以进一步的揭示其治疗 T2DM 机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2017 年 10 月至 2018 年 10 月成都中医药大学附属医院内分泌科的 106 例患者作为观察对象,采用随机按数字表法分为对照组和

观察组各 60 例。观察组男性 33 例,女性 27 例,年龄 41 ~ 68 岁,平均  $(49.5 \pm 7.17)$  岁;体质量指数 (BMI)  $19 \sim 33 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 平均  $(21.91 \pm 1.39) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ;病程 6 个月 ~ 5.5 年,平均  $(3.09 \pm 2.48)$  年;对照组男性 31 例,女性 29 例,年龄 44 ~ 71 岁,平均  $(47.9 \pm 6.44)$  岁;BMI  $24 \sim 33 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 平均  $(21.39 \pm 1.22) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ;病程 6 个月 ~ 6 年,平均  $(3.16 \pm 2.55)$  年。两组患者性别,年龄,BMI,病程等基线资料差异无统计学意义,具有可比性。另选择同期于本院体检中心的 40 例志愿者作为健康对照组,男性 20 例,女性 20 例,年龄 41 ~ 68 岁,平均  $(48.74 \pm 7.04)$  岁)。本研究经医院伦理委员审查批准(批号 2017KL-019)。研究期间观察组脱落、失访 6 例,完成 54 例,对照组脱落、失访 8 例,完成 52 例。

**1.2 诊断标准** ①T2DM 诊断标准参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》<sup>[9]</sup> 标准制定。可有典型糖尿病症状,加上随机血糖检测  $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ;或加上空腹血糖(FPG)  $\geq 7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ;或加上葡萄糖负荷后 2 h 血糖  $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。②中医诊断标准参照《糖尿病中医防治指南》<sup>[5]</sup> 制定。气阴两虚证见咽干口渴,口渴多饮,神疲乏力,气短懒言,形体消瘦,腰膝酸软自汗盗汗,五心烦热,心悸失眠,舌红少津,苔薄白干或少苔,脉弦细数。具备 3 项以上症状结合舌脉可确诊为“气阴两虚证”;兼血瘀见肢体麻木或疼痛,下肢紫暗,胸闷刺痛,中风偏瘫,或语言蹇涩,眼底出血,唇舌紫暗,舌有瘀斑或舌下青筋显露,苔薄白,脉弦涩。具备 1 项症状结合舌脉可确诊断为“兼血瘀”。

**1.3 纳入标准** ①符合上述西医诊断标准,且均为初诊患者,空腹血糖(FPG)  $\leq 9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,餐后 2 h 血糖(PBG)  $\leq 14 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,HbA1c  $\leq 8\%$ ;②符合气阴两虚兼血瘀证辨证者;③年龄 30 ~ 75 岁,男女不限;④BMI  $19 \sim 35 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ;⑤患者同意本方案治疗,并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①其他类型的糖尿病患者;②近 1 个月有发生糖尿病急症患者,如酮症酸中毒、高渗昏迷者;③合并严重心、脑、肾、肺等重要器官器质性病变者;合并血液系统疾病及神经功能患者;④合并糖尿病肾病、周围神经病变、下肢溃疡等其他慢性并发症者;⑤合并有急、慢性感染性疾病者;⑥合并有消化系统疾病,3 个月内有使用过抗生素、激素、免疫抑制剂和微生态制剂治疗者;⑦妊娠、哺乳期妇女,严重过敏体质者;⑧同期采用其他中医药治疗,影响疗效判断者。

**1.5 治疗方法** 对照组参照指南<sup>[9]</sup> 给予基础干预措施,每天至少进行 30 min 有氧运动和阻力锻炼;体质量减少 5%,脂肪摄入量 < 总热量的 30%;增加蔬菜摄入量,减少乙醇和单糖的摄入量;每日饮食总热量至少减少 400 ~ 500 kCal。研究期间避免使用抗生素、免疫调节剂、微生态制剂及影响胃肠动力的药物。观察组西医治疗同对照组,并内服参芪复方,药物(南京新绿叶实业有限公司的免煎颗粒),人参颗粒(批号 17010056) 10 g,黄芪颗粒(批号 17070038) 30 g,山茱萸颗粒(批号 17060026) 15 g,山药颗粒(批号 17060214) 15 g,天花粉颗粒(批号 17050118) 10 g,生地黄颗粒(批号 17070026) 15 g,丹参颗粒(批号 17070147) 15 g,熟大黄颗粒(批号 17070130) 6 g。每次 1 格,3 次/d,分别于餐前 30 min 温开水冲服。两组疗程均连续治疗 8 周。

### 1.6 观察指标

**1.6.1 主要疗效指标** ①血糖包括 FBG,PBG,糖化血红蛋白(HbA1c)和空腹胰岛素(FINS),计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。于治疗前后各评价 1 次。②肠道菌群结构、数量变化检测,测定健康对照组及两组患者干预前、干预后肠道菌群结构、数量变化。具体操作方法,样本收集,于排便后 2 h 内收集粪便标本,储存在密闭粪便储存盒,迅速储存于  $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 。粪便菌群 DNA 提取、扩增及测序,采用粪便细菌基因组 DNA 提取试剂盒提取菌株 16S rRNA 基因,设计不同菌属 16S rRNA 序列特异性引物,进行 PCR 扩增;扩增产物进行高通量测序。生物信息学分析,将测序得到的原始数据进行筛选,将筛选出的有效序列去除引物及 Barcode,生成操作分类单元(OTU),采用 RDP classifier 贝叶斯算法对 97% 相似水平的 OTU 代表序列进行分类并统计每个样本的群落组成。于治疗前后各评价 1 次。

**1.6.2 次要疗效指标** ①血脂检测,测定总胆固醇(TC),甘油三脂(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)指标。于治疗前后各评价 1 次。②炎症指标检测,测定血清白细胞介素- $1\beta$ (IL- $1\beta$ ),IL-6,IL-8,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(南京建成生物科技公司,批号分别为 201811503,201811036,201810205,2018112041)。于治疗前后各评价 1 次。③中医证候评分,参照《中药新药临床研究指导原则》制定。按无、轻、中、重分别记 0,1,2,3 分。于治疗前后各评价 1 次。

**1.7 疾病疗效标准** 参照《中药新药临床研究指

导原则》制定。显效见中医证候积分减少  $\geq 70\%$  , FPG, PBG 下降至正常或 FPG, PBG 下降超过治疗前的 30%。有效见中医证候积分减少  $\geq 30\%$  , FPG, PBG 下降超过治疗前的 20%。无效见中医证候积分减少  $< 30\%$  , FPG, PBG 和 HbA1c 均无下降或下降幅度  $< 10\%$ 。

**1.8 统计学分析** 数据采用 SPSS 19.0 软件进行分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 等级资料采用秩和检验, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, 多组间比较行单因

素方差分析, 组间比较采用  $t$  检验, 以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后 FBG, PBG, HOMA-IR, HbA1c 水平变化情况比较** 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 FBG, PBG, HbA1c, HOMA-IR 均明显下降 ( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组患者 FBG, PBG, HbA1c, HOMA-IR 水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 FBG, PBG, HbA1c 和 HOMA-IR 水平变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of changes in FBG, PBG, HbA1c and HOMA-IR between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	FPG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	PBG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	HbA1c/%	HOMA-IR
对照	治疗前	52	7.78 $\pm$ 0.82	10.70 $\pm$ 1.0	8.26 $\pm$ 0.64	3.94 $\pm$ 0.78
	治疗后		7.20 $\pm$ 0.67 <sup>1)</sup>	8.82 $\pm$ 0.50 <sup>1)</sup>	7.30 $\pm$ 0.49 <sup>1)</sup>	2.30 $\pm$ 0.57 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	54	7.88 $\pm$ 0.72	11.04 $\pm$ 0.98	8.12 $\pm$ 0.76	3.91 $\pm$ 0.75
	治疗后		6.18 $\pm$ 0.48 <sup>1,2)</sup>	8.00 $\pm$ 0.86 <sup>1,2)</sup>	6.18 $\pm$ 0.48 <sup>1,2)</sup>	1.79 $\pm$ 0.43 <sup>1,2)</sup>

注: 与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$  (表 5 同)。

**2.2 两组患者治疗前后肠道菌群 OUT 变化比较** 与健康组比较, 两组患者治疗前 OUT 均低于健康组 ( $P < 0.05$ ); 与治疗前相比较, 两组患者 OUT 均较治疗前显著增加 ( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组 OUT 高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肠道菌群 OUT 变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of changes in intestinal flora OUT before and after treatment between two groups of patients ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	OUT
健康	-	40	1 246.70 $\pm$ 381.50
对照	治疗前	52	714.68 $\pm$ 397.67 <sup>1)</sup>
	治疗后		854.08 $\pm$ 197.62 <sup>1,2)</sup>
观察	治疗前	54	648.72 $\pm$ 226.10 <sup>1)</sup>
	治疗后		961.38 $\pm$ 387.46 <sup>1,2,3)</sup>

注: 与健康组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与本组治疗前比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$  (表 4 同)。

**2.3 两组患者前后肠道菌群门值比较** 与健康组比较, 治疗前后两组患者厚壁菌门、放线菌门、疣微菌门丰度均低于健康组 ( $P < 0.05$ ); 与本组治疗前相比较, 两组患者治疗后厚壁菌门、放线菌门、疣微菌门拟杆菌门, 变形菌门, 梭杆菌门丰度变化均无统计学意义; 治疗后两组患者厚壁菌门、放线菌门、疣微菌门丰度均低于健康组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

**2.4 两组患者前后肠道菌群属值比较** 与健康组比较, 治疗前后两组患者链球菌属、粪球菌属、肠球

菌属、拟杆菌属、克雷伯杆菌属丰度均低于健康组 ( $P < 0.05$ ), 放线菌属高于健康组 ( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组拟杆菌属及克雷伯氏杆菌属丰度较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), 放线菌属丰度下降 ( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组拟杆菌属和克雷伯氏杆菌属丰度均高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 放线菌属丰度明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 两组患者治疗前后链球菌属、粪球菌属、肠球菌属均无统计学差异, 见表 4。

**2.5 两组患者治疗前后血脂变化情况比较** 与治疗前相比较, 治疗后两组患者 TC, TG 和 LDL-C 水平均明显降低, HDL-C 显著升高 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 观察组患者 TC, TG 和 LDL-C 水平均较对照组低, HDL-C 高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

**2.6 两组患者治疗前后血清 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平变化情况比较** 与治疗前相比较, 两组患者 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平均明显降低 ( $P < 0.01$ ); 治疗后, 观察组 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平均低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 6。

**2.7 两组患者疾病疗效比较** 经秩和检验, 治疗后观察组疾病疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ( $Z = 2.134, P < 0.05$ ), 见表 7。

## 3 讨论

阴虚燥热为消渴基本病机, “五脏柔弱”则是其内在根本, 故临床有“口干、多饮、多食”等津液亏虚等“阴虚”表现, 同时也伴随乏力、疲倦等一定程度

表 3 两组患者治疗前后肠道菌群门值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of changes in intestinal flora before and after treatment between two groups of patients ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间点	例数	拟杆菌门	厚壁菌门	变形菌门	放线菌门	疣微菌门	梭杆菌门
健康	-	40	56.71 ± 5.19	0.42 ± 0.05	2.31 ± 0.71	0.10 ± 0.03	1.72 ± 1.00	0.33 ± 0.07
对照	治疗前	52	55.41 ± 5.96	0.27 ± 0.05 <sup>1)</sup>	2.19 ± 0.68	0.08 ± 0.02 <sup>1)</sup>	0.12 ± 0.08 <sup>1)</sup>	0.30 ± 0.04
	治疗后		55.01 ± 5.71	0.27 ± 0.04 <sup>1)</sup>	2.09 ± 0.53	0.08 ± 0.01 <sup>1)</sup>	0.11 ± 0.08 <sup>1)</sup>	0.31 ± 0.05
观察	治疗前	54	55.24 ± 5.11	0.26 ± 0.04 <sup>1)</sup>	2.22 ± 0.75	0.08 ± 0.02 <sup>1)</sup>	0.11 ± 0.07 <sup>1)</sup>	0.29 ± 0.04
	治疗后		54.63 ± 4.98	0.27 ± 0.05 <sup>1)</sup>	2.04 ± 0.69	0.09 ± 0.02 <sup>1)</sup>	0.12 ± 0.05 <sup>1)</sup>	0.31 ± 0.05

注:与健康组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后肠道菌群属值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of the values of intestinal flora between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间点	例数	拟杆菌属	链球菌属	粪球菌属	肠球菌属	放线菌属	克雷伯氏杆菌属
健康	-	40	0.52 ± 0.04	1.02 ± 0.37	0.56 ± 0.20	0.070 ± 0.040	0.01 ± 0.004	0.040 ± 0.010
对照	治疗前	52	0.31 ± 0.07 <sup>1)</sup>	0.24 ± 0.09 <sup>1)</sup>	0.15 ± 0.04 <sup>1)</sup>	0.030 ± 0.004 <sup>1)</sup>	0.05 ± 0.010 <sup>1)</sup>	0.020 ± 0.009 <sup>1)</sup>
	治疗后		0.37 ± 0.11 <sup>1)</sup>	0.27 ± 0.14 <sup>1)</sup>	0.15 ± 0.06 <sup>1)</sup>	0.025 ± 0.006 <sup>1)</sup>	0.04 ± 0.010 <sup>1)</sup>	0.020 ± 0.010 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	54	0.31 ± 0.08 <sup>1)</sup>	0.25 ± 0.08 <sup>1)</sup>	0.15 ± 0.06 <sup>1)</sup>	0.030 ± 0.001 <sup>1)</sup>	0.05 ± 0.011 <sup>1)</sup>	0.021 ± 0.009 <sup>1)</sup>
	治疗后		0.45 ± 0.07 <sup>1,2,3)</sup>	0.28 ± 0.13 <sup>1)</sup>	0.16 ± 0.07 <sup>1)</sup>	0.010 ± 0.005 <sup>1)</sup>	0.02 ± 0.010 <sup>1,2,3)</sup>	0.040 ± 0.010 <sup>1,2,3)</sup>

表 5 两组患者治疗前后血脂变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of blood lipid changes before and after treatment between two groups of patients ( $\bar{x} \pm s$ )

mmol·L<sup>-1</sup>

组别	时间点	例数	TC	TG	HDL-C	LDL-C
对照	治疗前	52	5.67 ± 0.53	2.24 ± 0.32	1.01 ± 0.23	3.95 ± 0.34
	治疗后		5.15 ± 0.41 <sup>1)</sup>	1.93 ± 0.18 <sup>1)</sup>	1.18 ± 0.27	2.78 ± 0.33 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	54	5.67 ± 0.65	2.18 ± 0.28	1.03 ± 0.23	3.78 ± 0.38
	治疗后		4.60 ± 0.50 <sup>1,2)</sup>	1.64 ± 0.18 <sup>1,2)</sup>	1.35 ± 0.24 <sup>1,2)</sup>	2.26 ± 0.30 <sup>1,2)</sup>

表 6 两组患者治疗前后血清 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Comparison of changes of serum IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

ng·L<sup>-1</sup>

组别	时间	例数	IL-1 $\beta$	IL-6	TNF- $\alpha$	IL-8
对照	治疗前	52	46.72 ± 5.14	50.36 ± 7.55	30.65 ± 5.82	28.47 ± 5.06
	治疗后		22.45 ± 4.53 <sup>1)</sup>	37.18 ± 5.84 <sup>1)</sup>	23.51 ± 4.64 <sup>1)</sup>	19.26 ± 3.75 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	54	45.57 ± 5.65	51.74 ± 7.93	31.25 ± 6.27	29.18 ± 5.24
	治疗后		18.67 ± 3.99 <sup>1,2)</sup>	30.49 ± 5.68 <sup>1,2)</sup>	18.72 ± 3.95 <sup>1,2)</sup>	16.04 ± 2.87 <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 7 两组患者疾病疗效比较

Table 7 Comparison of disease effects between two groups of patients

组别	例数	显效	有效	无效
对照	52	19	26	7
观察	54	34	18	2

的“气虚”;阴虚生内热,煎熬营血或随病程日久则热邪耗气,气虚鼓动无力,血行迟缓,故多兼血瘀之证<sup>[10]</sup>。消渴病血瘀之证乃气阴两虚所致,气为血之帅,气行则血行,气虚则血滞而发为血瘀,因此消渴之为病,当首益气养阴,兼以化瘀活血<sup>[11]</sup>。

参芪复方中人参补气生津,为大补元气之上品,现代药理学证实,人参中人参多糖、人参多肽、人参

非皂苷等多种水提物均具有降低血糖的作用,其机制为促进糖原分解、抑制乳酸合成糖原及促进糖的有氧氧化作用等<sup>[12]</sup>;黄芪具有健脾益中、益卫固表、利尿等作用,动物实验表明其提取物黄芪多糖对小鼠血糖具有双向调节作用<sup>[13]</sup>;山药具有健脾养胃、生津益肺之效,临床研究证实,山药可通过促进胰岛素分泌及改善胰岛 B 细胞功能达到调节血糖的作用<sup>[14]</sup>;山茱萸有补益肝肾、收敛固涩之效;生地黄提取物梓醇、地黄寡糖、地黄苷等成分均有明显的降糖、调节效果;天花粉具有清热去火,生津止渴之效,《本草汇言》中曰:“其善能治渴、乃治渴之要药也。”丹参、熟地黄,两药均有活血化瘀之效。全方以益气健脾为本,兼顾活血化瘀、养阴生津,直达消渴病根。

本组资料显示治疗后观察组疾病疗效优于对照组,观察组患者 TC, TG 和 LDL-C 水平均较对照组低, HDL-C 高于对照组, FBG, PBG, HbA1c, HOMA-IR 水平均低于对照组, 可见, 参芪复方治疗气阴两虚兼血瘀证 T2DM 患者, 具有调节糖、脂代谢, 改善 IR, 减轻临床症状, 提高临床疗效。

T2DM 患者普遍存在肠道微生物失调, 其中产丁酸盐细菌数量减少, 机会病原性增多, 这些研究均证实肠道微生态在糖尿病发生及发展过程中的重要作用<sup>[15]</sup>。肠道菌群影响糖尿病的机制主要集中于以下几个方面, 肠道菌可通过调节胆汁酸的分泌, 调节全身代谢, 从而影响糖尿病的发病; 肠道菌群可产生短链脂肪酸, 部分短链脂肪酸如乙酸、丁酸及丙酸均可预防胰岛素抵抗, 同时也可诱导肠道激素的释放进而影响食物摄入; 肠道菌群可改变肠道黏膜功能, 使肠道通透性改变, 内毒素吸收入血引起机体炎症反应, 促进糖尿病的发生<sup>[4,16]</sup>。本研究显示 T2DM 患者菌群 OUT 及厚壁菌门、疣微菌门、放线菌门、链球菌属、粪球菌属、肠球菌属、拟杆菌属、放线菌属、克雷伯杆菌属丰度均存在明显差异, 提示 T2DM 与肠道菌群微生态的密切关系。本研究结果显示, 观察组患者拟杆菌属及克雷伯氏杆菌属丰度明显升高, 而放线菌属丰度明显减少, 提示参芪复方可一定程度改善糖尿病患者肠道微生物平衡。

肠道微生物群改变肠道通透性, 引起代谢性内毒素血症, 从而导致慢性低水平炎症, 这是糖代谢异常的关键<sup>[17]</sup>。肠道菌群可通过脂多糖 (LPS) 激活非特异性炎症反应, 激活核转录因子信号转导通路, 刺激多种促炎症因子 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  的产生及 IR 的发生, 同时会使破坏肠上皮细胞屏障, 加重代谢性内毒素血症, 形成恶性循环<sup>[4,18]</sup>。本组资料显示, 治疗后观察组 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平均低于对照组, 提示了参芪复方可抑制 T2DM 慢性促炎因子的表达, 减轻了非特异性炎症反应, 从而改善了 IR。

综上, 参芪复方能调节初诊气阴两虚兼血瘀证 T2DM 患者的血糖和血脂, 改善 IR, 减轻临床症状, 并可改善患者肠道微生态失衡状态, 减轻非特异性炎症反应, 有着较好的临床疗效。

#### [参考文献]

[1] 李琳琳, 王焯. 肠道微生态与 2 型糖尿病的发生和发展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(5): 483-490.

[2] 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.

[3] 廖孝枫, 刘合利. 肠道微生态与糖尿病的关系及研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(4): 506-513.

[4] 田佳星, 李敏, 仝小林. 肠道微生态与 2 型糖尿病关系的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(8): 688-691.

[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] 刘雪辉, 富晓旭, 谢春光. 参芪复方治疗糖尿病及其并发症的动物实验研究[J]. 西部中医药, 2016, 29(11): 135-139.

[7] 富晓旭, 谢春光. 参芪复方加减治疗 2 型糖尿病大血管病变患者 57 例临床观察[J]. 中医杂志, 2013, 54(15): 1297-1300.

[8] 杨启悦, 张帅, 谢春光, 等. 参芪复方防治糖尿病大血管病变机制研究[J]. 中草药, 2014, 45(8): 1179-1183.

[9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 893-942.

[10] 单亮亮, 邓小敏, 郭超峰, 等. 五味消渴方治疗气阴两虚证 2 型糖尿病患者临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(24): 170-174.

[11] 孙玉霞, 李屹, 李林, 等. 益气活血汤对糖尿病肾病者血清 CRP, IL-8 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13): 164-168.

[12] 盖鑫, 弓晓杰, 鲁明明, 等. 人参治疗糖尿病有效成分研究[J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(3): 539-540.

[13] 汪佳佳, 毕会民, 刘敏, 等. 黄芪多糖对 KKAY 小鼠血糖和肝脏抗氧化能力的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 7(5): 5-7.

[14] 张忠泉, 陈百泉, 许启泰. 山药多糖对大鼠血糖及胰岛释放影响的研究[J]. 上海中医药杂志, 2003, 37(10): 52-53.

[15] 张春霞, 杨云梅. 产丁酸菌与老年代谢性疾病的相关研究[J]. 中华保健医学杂志, 2016, 18(1): 49-50.

[16] 张静, 吕毅. 肠道菌群失调诱发 2 型糖尿病的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(1): 113-116.

[17] Roopchand D E, Carmody R N, Kuhn P, et al. Dietary polyphenols promote growth of the gut bacterium *Akkermansia muciniphila* and attenuate high-fat diet-induced metabolic syndrome [J]. *Diabetes*, 2015, 64(8): 2847-2858.

[18] 田慧, 杨琳, 王娜. 肠道微生态与代谢性疾病[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(19): 239-242.

[责任编辑 何希荣]