

(1):73-75

7 Weimar C, Ziegler A, Kfinig IR, *et al.* Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke[J]. J Neurol, 2002, 249(7):888-895

8 Kulesh SD, Kastsinevich TM, Kliatskova LA, *et al.* Long-term outcome after stroke in belarus; the grodno stroke study[J]. Stroke,

2011, 42(11):3274-3276

9 Boysen G, Marott JL, Grfinbaek M, *et al.* Long-term survival after stroke: 30 years of follow-up in a cohort, the Copenhagen City Heart Study[J]. Neuroepidemiology, 2009, 33(3):254-260

(收稿:2011-11-16)

(修回:2011-11-22)

清热祛浊胶囊对 2 型糖尿病合并代谢综合征患者胰岛素抵抗的影响

迟秀娥 李文东 贾彩霞 苏秀海 张忠勇 苏 阳 崔荣岗 王晓蕴 田凤胜 王元松

摘 要 **目的** 观察清热祛浊胶囊对 2 型糖尿病合并代谢综合征患者胰岛素抵抗的影响。**方法** 2 型糖尿病合并代谢综合征患者 80 例,在原治疗基础上加服盐酸吡格列酮 30mg,1 次/天。随机分为对照组和治疗组。对照组 30 例,仅加服盐酸吡格列酮片;治疗组 50 例,同时加服清热祛浊胶囊。3 个月后观察指标变化。**结果** 治疗后治疗组患者空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、血压、胰岛素抵抗指数明显下降,高密度脂蛋白胆固醇明显升高,且其下降或升高均优于对照组治疗后,具有统计学差异($P < 0.05$)。**结论** 自拟方清热祛浊胶囊可以改善 2 型糖尿病合并代谢综合征患者的高血糖、血脂异常、高血压等多种心血管危险因素,可改善胰岛素抵抗。

关键词 2 型糖尿病 代谢综合征 胰岛素抵抗 清热祛浊胶囊

Effect of Qingrequezhuo Capsule on Insulin Resistance with Diabetes Metabolic Type 2 Combined Metabolic Syndrome. Chi Xiue, Li Wendong, Jia Caixia, Su Xiuhai, Zhang Zhongyong, Su Yang, Cui Ronggang, Wang Xiaoyun, Tian Fengsheng, Wang Yuansong. Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Hebei Province, Hebei 061001, China

Abstract Objective To observe the effect of Qingrequezhuo capsule on insulin resistance with diabetes metabolic type 2 combined metabolic syndrome. **Methods** Based on the original treatment, 80 patients of type 2 diabetes combined metabolic syndrome took 30mg more Pioglitazone 1 time a day. All patients were randomly allocated into the treatment and the control groups. The control group ($n = 30$) took Pioglitazone only. The treatment group ($n = 50$) took more Qingrequezhuo capsule. We observed the change of indicators after 3 months. **Results** In the treatment group, the FPG, 2hPG, HbA1c, TG, HDL, SBP, HOMA-IR had decreased and HDL-C had increased apparently. The results of treatment group were better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qingrequezhuo capsule can improve heart diseases risk factors of type 2 diabetes combined metabolic syndrome patients, such as hypertension, hyperglycemia, hyperlipidemia, and so on. It also can reduce insulin resistance.

Key words Type2 diabetes mellitus; Metabolic syndrome; Insulin resistance; Qingrequezhuo capsule

胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR) 和胰岛 β 细胞功能异常是 2 型糖尿病发病的两个重要环节。所谓胰岛素抵抗即胰岛素敏感性下降,是指机体需要超过正常量的胰岛素才能在胰岛素的效应器官产生正常的生理效应,其标志为高胰岛素血症。代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是一组以肥胖、高血糖 (糖尿病或糖调节受损)、血脂异常 [高甘油三酯血症和 (或) 低高密度脂蛋白胆固醇血症] 以及高血压等聚

集发病,严重影响机体健康的临床症候群,其共同的病理生理基础为胰岛素抵抗^[1,2]。故而有效改善胰岛素抵抗是治疗 2 型糖尿病合并代谢综合征患者的重要方法。

我们遵循中西医结合的宗旨,采用辨病与辨证相结合,从痰、湿、瘀、热立论组成经验方清热祛浊胶囊治疗,选择胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 作为主要观察指标,观察其对 2 型糖尿病合并代谢综合征患者胰岛素抵抗的影响。

资料与方法

1. 研究对象:笔者医院糖尿病科门诊患者 80 例,按 1999

基金项目:河北省中医药管理局科研计划课题 (2009183)

作者单位:061001 河北省沧州市中西医结合医院内分泌科

年 WHO 糖尿病诊断标准确诊为 2 型糖尿病患者;同时符合国际糖尿病联盟 (IDF) 2005 年代谢综合征诊断标准:中心性肥胖合并以下 4 项中任何两项即可:①甘油三酯水平升高: $>1.7\text{mmol/L}$,或已接受相应治疗;②HDL-C 水平降低:男性 $<0.9\text{mmol/L}$ 女性 $<1.1\text{mmol/L}$,或已接受相应治疗;③血压升高:收缩压 $\geq 130\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$) 或舒张压 $\geq 85\text{mmHg}$,或已接受相应治疗或此前已诊断高血压;④空腹血糖升高:空腹血糖 $\geq 5.6\text{mmol/L}$,或已接受相应治疗或此前已诊断 2 型糖尿病;排除正在使用胰岛素者、严重心肝肾疾病者、严重慢性并发症者及有消化吸收障碍者。入组前均经过了为期 1 周的筛选期后,选择 FBG 在 $7.0\sim 13.0\text{mmol/L}$ 之间、两次 FBG 差值 $<2.5\text{mmol/L}$ 的患者随机入组,并且签订知情同意书。

2. 分组:入选患者均进行严格饮食控制;32 人仅服用二甲双胍,用量 $0.5\sim 1.5\text{g}$;48 人同时应用二甲双胍及一种磺脲类降糖药;28 人正服用一种或两种降压药物;16 人正服用他汀类调脂药。入选前 2 周患者未进行药量的调整。入选患者随机分为治疗组和对照组。其中:治疗组 50 例,男性 28 人,女性 22 人;年龄: $33\sim 75$ 岁 (51.9 ± 10.0 岁);病程:1 个月 ~ 20 年 (5.1 ± 4.2 年);对照组 30 例,男性 17 人,女性 13 人;年龄: $35\sim 75$ 岁 (52.8 ± 9.9 岁);病程:1 个月 ~ 23 年 (6.3 ± 4.3 年);两组患者性别、年龄、病程无明显差异,入组前 FPG、2hPG、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹胰岛素 (INS)、SBP/DBP 等无明显差异,具有良好的可比性 (表 1、表 2)。

3. 治疗方法:入组患者在原治疗基础上加服盐酸吡格列酮片 30mg ,1 次/天;治疗组另外加服清热祛浊胶囊 (河北省药物注册批准文号:冀药制字 Z20070040),5 粒,3 次/天;疗程 3 个月。其间不加用其他影响本病疗效的药物,不增加原有的降糖、降压、调脂药物的用量。清热祛浊胶囊药物组成:桑白

皮、黄连、知母、枳实、泽泻、茯苓、大黄、红花、川牛膝、山药。

4. 观察指标:测定治疗前后患者空腹血糖 (FPG)、餐后 2h 血糖 (2hPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹胰岛素 (INS)、血脂、肝功能、肾功能、血压、体重、腰围、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 等指标。比较两组患者治疗前后各指标的变化和分析对患者 HOMA-IR 的影响,以及两组间的差别。 $\text{HOMA-IR}=\text{FPG}\times\text{Fins}/22.5$, 体重指数 (BMI)= 体重 (kg)/身高² (m^2)^[3]。

5. 统计学方法:所有数据均以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, HOMA-IR 因成偏态分布先进行自然对数转换后统计。应用 SPSS 17.0 统计软件,自身前后比较采用配对 t 检验,组间显著性差异采用方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗前后一般指标的变化 (表 1、表 2):治疗后治疗组患者 FPG、2hPG、HbA1c、TG、SBP、DBP、TC、LDL-C 均明显下降, HDL-C、BMI 明显增加,治疗后对照组患者 FPG、2hPG、HbA1c、TG、SBP 均明显下降, HDL-C、BMI 明显增加。治疗组治疗后 FPG、2hPG、HbA1c、TG、SBP、DBP 下降及 HDL-C 上升优于对照组治疗后。治疗前后两组患者肝功能、尿素 (BUN)、肌酐 (Cr) 比较无统计学意义。

2. 治疗前后及组间空腹 INS 及 IR 的比较 (表 3):治疗后对照组及治疗组空腹 INS 水平及 HOMA-IR 较治疗前均有明显下降,治疗后治疗组 HOMA-IR 改善明显优于对照组治疗后。治疗后治疗组空腹 INS 水平下降大与对照组,但治疗后比较无统计学意义。

表 1 两组患者一般指标的比较

	组别	<i>n</i>	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA1c (%)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)
对照组	治疗前	30	9.04 ± 1.63	13.35 ± 2.91	7.28 ± 1.51	4.92 ± 1.03	3.04 ± 1.25	2.87 ± 0.72	1.03 ± 0.34
	治疗后	30	7.35 ± 2.02 ^{##}	11.28 ± 3.74 [#]	6.32 ± 1.46 ^{##}	4.89 ± 0.82	2.57 ± 0.68 [#]	2.63 ± 0.98	1.28 ± 0.51 [#]
治疗组	治疗前	50	8.95 ± 1.69 [△]	12.96 ± 3.84 [△]	7.13 ± 0.98 [△]	5.02 ± 1.01 [△]	2.85 ± 1.47 [△]	2.88 ± 0.87 [△]	1.01 ± 0.26 [△]
	治疗后	50	6.94 ± 1.83 ^{###}	10.03 ± 2.97 ^{###}	5.96 ± 1.27 ^{###}	4.86 ± 0.83 [#]	2.04 ± 1.01 ^{**}	2.59 ± 0.81 [#]	1.31 ± 0.48 ^{**}

与对照组治疗前比较, $\Delta P>0.05$;与本组治疗前比较, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$;与对照组治疗后比较, ^{*} $P<0.05$

表 2 两组患者一般指标的比较

	组别	<i>n</i>	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	BMI(kg/m ²)	ALT(U/L)	AST(U/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)
对照组	治疗前	30	138.25 ± 14.57	88.63 ± 10.12	27.16 ± 2.04	23.61 ± 12.84	20.18 ± 9.63	6.02 ± 1.23	71.56 ± 14.58
	治疗后	30	132.42 ± 11.34 [#]	85.72 ± 11.05	28.01 ± 2.63 ^{##}	22.31 ± 12.12	20.02 ± 9.21	6.14 ± 1.52	773.48 ± 12.94
治疗组	治疗前	50	137.61 ± 18.60 [△]	87.53 ± 10.14 [△]	26.95 ± 3.68 [△]	26.02 ± 11.43 [△]	21.05 ± 9.35 [△]	5.74 ± 1.33 [△]	69.83 ± 13.76 [△]
	治疗后	50	127.31 ± 10.03 ^{***}	80.24 ± 7.60 ^{***}	27.84 ± 3.14 ^{##}	25.01 ± 10.02	20.14 ± 9.03	5.78 ± 1.09	66.02 ± 10.15 [*]

与对照组治疗前比较, $\Delta P>0.05$;与本组治疗前比较, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$;与对照组治疗后比较, ^{*} $P<0.05$; $1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$

表3 两组患者治疗前后 INS 及 HOMA-IR 的变化

组别		n	INS(IU/ml)	HOMA-IR
对照组	治疗前	30	16.80 ± 8.76	1.87 ± 0.76
	治疗后	30	14.13 ± 5.58 ^{##}	1.38 ± 0.79 [#]
治疗组	治疗前	50	18.69 ± 7.46 [△]	1.61 ± 0.80 [△]
	治疗后	50	12.26 ± 7.82 ^{##}	0.94 ± 0.83 ^{**}

与对照组治疗前比较, [△] $P > 0.05$; 与本组治疗前比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, ^{*} $P < 0.05$

讨 论

2型糖尿病合并代谢综合征患者以高胰岛素血症及 IR 为主,改善 IR 对此类患者存在的高血糖、高血压、高血脂及高胰岛素血症均有非常重要的意义。目前常用的改善 IR 的药物噻唑烷二酮类、二甲双胍,因各自不同的不良反应限制了部分人群的应用。近年来,随着中医药对 IR 研究的不断深入,中医药改善 IR 成为研究的热点。2型糖尿病合并 MS 患者肥胖者居多,以多食、少动为特点。中医认为肥胖者多为痰湿体质,如过食醇甘厚味,酿生痰湿,蕴久化热,耗伤阴液,则血行迟滞而为瘀,故往往呈现为痰、湿、瘀、热的错杂征象^[4]。有学者提出 MS 患者:肝胆火盛则发眩晕;胃肠热盛则生消渴;浊入血脉则血脂异常^[5];膏聚脏腑则生脂肪肝;湿热下注则引发痛风。当然脾主运化、肺主治节、肾主水的功能异常也是影响发病的重要因素。赵莉娟等^[6]认为脾虚是胰岛素抵抗之本,痰湿是胰岛素抵抗发生的实质,胃热湿阻是胰岛素抵抗不愈之症结,瘀血内生成为胰岛素抵抗的一个重要因素。

清热祛浊胶囊方解:桑白皮归肺经;清泻肺火。黄连归心脾胃胆大肠经;清中焦湿热^[7]。现代研究表明黄连可以通过多种途径有效缓解 IR^[8]。知母归肺胃肾经;泻胃火滋胃阴,泻肾火滋肾阴。三药合用共为主药可泻三焦实热、湿热、虚火。枳实归脾胃大肠经;化痰消积。泽泻归肾膀胱经;泻水湿,行痰饮。茯苓归心脾肾经;利水消肿渗湿,健脾宁心。三药合用为臣可健脾渗湿,化痰消积。大黄归脾胃大肠肝经;可下瘀血,又清瘀热。红花归心肝经;活血通脉,可用于瘀热郁滞。山药归脾肺肾经;补脾肺肾之气,又补脾肺肾之阴而兼顾本虚。川牛膝归肝肾经;补益肝肾,活血祛瘀;能导热下泄,引血下行;为使药。全方共奏清热利湿、涤痰祛瘀之功效。

吡格列酮通过活化过氧化物酶增殖体激活受体 γ 而起药理作用,提高胰岛素敏感性,加强胰岛素信号系统的传导作用、增强外周组织对葡萄糖的转运、改善胰岛 B 细胞功能及调控脂肪细胞以影响脂源性细胞因子的表达和分泌而达到改善胰岛素抵抗和降低血糖的作用。而清热祛浊胶囊则从中医的理论出发以痰、湿、瘀、热论治以改善胰岛素抵抗。本研究显示清热祛浊胶囊与吡格列酮中医药合用较单用吡格列酮疗效显著,能明显降低血糖、血压、HOMA-IR 及调节血脂,这些作用可能均通过改善胰岛素抵抗而实现。研究中还发现治疗组及对照组体重均有不同程度增加,考虑体重增加与血糖控制及吡格列酮不良反应有关。中医对 MS 的认识还处于起步状态,至今尚无相对应的中医病名,在辨证分型上也多是个人经验的总结,没有达成统一标准;治疗上多局限于疗效观察,缺乏深入的机制探讨。从痰湿瘀热理论治疗 MS 无疑是一种有意的探讨。但是,除了痰湿瘀热等标实存在以外还存在本虚,所以如何探讨其内在相关的病机和起动因素,以指导中医临床、提高疗效,还是今后需要解决和完善的课题。

参考文献

- 1 Reaven GM. Banting lecture 1998. Role of insulin resistance in human disease[J]. Diabetes, 1998, 37: 1595-1607
- 2 DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Diabetes Care, 1991, 14: 173-194
- 3 洪洁, 宁光, 王笑微, 等. 减少样本数的 Bergman 最小模型技术在胰岛素抵抗综合征中的应用[J]. 中华内分泌代谢病杂志. 2000, 16: 358-362
- 4 李文东, 苏阳, 崔荣岗. 从痰湿瘀热论治代谢综合征的研究近况[J]. 国际中医中药杂志, 2009, 31(4): 376-377
- 5 全小林, 姬航宇, 李敏, 等. 脾瘕新论[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(8): 988-991
- 6 赵莉娟, 冯俊俐. 2型糖尿病胰岛素抵抗的中医治疗思路[J]. 世界中西医结合杂志, 2008, 3(2): 111-112
- 7 李文东, 王元松, 苏秀海, 等. 从痰湿瘀热论治 2 型糖尿病代谢综合征 52 例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9: 797-798
- 8 易屏, 陆付耳, 陈广, 等. 小柴碱抑制 IKK β Ser181 磷酸化改善高糖有道德 3T3L1 脂肪细胞胰岛素抵抗的分子机制[J]. 中草药, 2008, 39(5): 724-729

(收稿: 2012-03-19)

(修回: 2012-04-27)