

化痰活血法治疗 2 型糖尿病 30 例临床研究

冯建华¹ 徐云生²

摘要 目的:观察化痰活血法为主的中药复方胰苏灵对 2 型糖尿病的临床疗效。方法:将 60 例 2 型糖尿病患者随机分为治疗组和对照组各 30 例,治疗组服用胰苏灵,对照组服用盐酸二甲双胍。治疗前后分别检测空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、餐后 2h 血糖(P2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、血液流变学,计算胰岛素敏感指数(IAI)和胰岛素抵抗指数(IR)等,并详细观察患者症状、体征的变化以及药物的毒副作用。结果:两组治疗前后比较各项检测指标均有显著改善($P < 0.01$),治疗前后临床症状、体征的变化治疗组疗效明显优于对照组($P < 0.01$),且未发现明显毒副作用。结论:以化痰活血为主要功能的中药复方胰苏灵方对 2 型糖尿病有显著的临床疗效,而且能明显改善患者的胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感指数。

关键词 糖尿病,非胰岛素依赖型/中医药疗法 @ 化痰活血法

我们运用化痰活血法对中医辨证属痰瘀互结证的 2 型糖尿病胰岛素抵抗患者进行了系统的临床研究,取得满意疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:本组病例共 60 例,全部来源于山东中医药大学附属医院糖尿病科门诊。将 60 例患者按随机表的方法分为治疗组(胰苏灵组)和对照组(盐酸二甲双胍组)。治疗组 30 例,其中男 13 例,女 17 例;年龄 < 40 岁 2 例,40~50 岁 7 例,51~60 岁 14 例,61~70 岁 5 例, > 70 岁 2 例,平均年龄 56.75 ± 9.36 岁;病程 < 2 年 2 例,2~5 年 10 例,6~10 年 16 例, > 10 年 2 例,平均 7.93 ± 2.36 年。对照组 30 例,其中男 16 例,女 14 例;年龄 < 40 岁 1 例,40~50 岁 8 例,51~60 岁 15 例,61~70 岁 5 例, > 70 岁 1 例,平均年龄 55.64 ± 9.75 岁;病程 < 2 年 2 例,2~5 年 12 例,6~10 年 15 例, > 10 年 1 例,平均 6.89 ± 2.42 年。两组病例的性别、年龄、病程分布比较,经统计学处理差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 病例选择标准

1.2.1 糖尿病诊断标准:按照 1999 年 WHO 糖尿病专家咨询委员会正式公布的糖尿病诊断标准,凡具有

糖尿病症状(有多尿、烦渴及无法用其他理由解释的体重减轻),并符合下列条件之一者,即可诊断为糖尿病。

(1)空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl); (2)随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl); (3)口服糖耐量试验(OGTT, 75g 葡萄糖)中 2 小时血糖 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl)。

1.2.2 胰岛素抵抗的诊断标准:参照李秀钧主编的《胰岛素抵抗综合征》^[1]中的有关内容制定,即符合以上糖尿病诊断标准,对胰岛素治疗不敏感,以及血清胰岛素浓度或 C 肽正常或增高者。

1.2.3 中医辨证标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]及《实用中医内科学》^[3]的有关内容,制定如下标准:形体偏胖,口粘或口干不欲饮,胸闷气短,腹胀纳呆,倦怠乏力,面色晦滞,舌暗体胖或有瘀点、瘀斑,苔厚腻,舌下静脉迂曲青紫,脉沉或沉涩。凡符合上述 2 型糖尿病胰岛素抵抗的西医诊断标准,又符合中医辨证标准者为入选病例。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:治疗组予以化痰活血为主要功效之胰苏灵方。组成:瓜蒌 30g,茯苓 15g,制半夏 9g,佩兰 9g,益母草 30g,丹参 15g,红花 9g,黄芪 30g,炒白术 15g,荔枝核 30g。舌苔黄厚者加黄连 9g,大便秘结者加大黄 6g。上药按 1:5 容积比浸泡 30min,加热煎煮 40min,滤取煎液,复渣煎煮时间同前,两次煎液合并,浓缩至约 300ml,早晚饭前温服,每日 1 剂。对照组给予盐酸二甲双胍 0.5g,每日 3 次,餐时口服。疗程均为 8 周。

两组自观察之日起,即配合基础治疗。(1)饮食:按不同劳动强度和体形大致规定不同的主食摄入量。轻度体力劳动或超过标准体重者,每日主食控制在 250~300g,一般劳动者每日 300~350g,中度体力劳动者 350~450g;主食以外所需热量酌情由副食补充。(2)运动:合理运动,包括日常休息、活动和工作。

2.2 观察方法:治疗前后分别观察体重[计算体重指数(BMI)]、发育、营养、血压、肝功能、肾功能、心电图及血、尿、便常规等,并详细观察用药后有无不良反应,结合血、尿、便常规和肝功能、肾功能、心电图检查,观察本药有无毒副作用。

2.3 疗效性观察指标:临床症状、体征的变化(采用中

基金项目:山东省中医管理局攻关项目(2000K-35)

1 山东中医药大学科研处,济南市经十路 53 号(250014)

2 山东中医药大学附属医院内分泌科

收稿日期:2003-05-12;修回日期:2003-06-30

表 1 中医证候计分法

证 候	轻	中	重
口 腻	偶觉口腻(2)	有时觉口中粘腻(4)	持续口中粘腻(6)
口干口渴	口干但不需饮水(2)	口干渴饮水稍增(4)	饮水量较以往增加 1 倍以上(6)
多食易饥	餐前饥饿感明显(1)	餐前饥饿难以忍耐(2)	饥饿难忍,易出现低血糖反应(3)
形体肥胖	体重超过标准体重 20%~29%(2)	体重超过标准体重 30%~39%(4)	体重超过标准体重 40%以上(6)
腹胀纳呆	餐后腹胀,食欲减退(2)	平时时感腹胀,餐后加重,饭量减少 1/3 (4)	素有腹胀,惧食纳少,饭量减少 2/3(6)
尿频量多	尿量 2~2.5L/d(2)	尿量 2.5~3L/d(4)	尿量 1 日 3L 以上(6)
胸闷气短	劳累后感胸闷气短(2)	一般活动即胸闷气短(4)	不活动也感胸闷气短(6)
倦怠乏力	不耐劳累(2)	可坚持轻体力劳动(4)	勉强支持日常活动(6)
面色晦暗	面部干燥缺乏光泽(2)	面部干涩,面色偏暗(4)	面部粗糙,面色晦暗(6)
舌暗有斑	舌暗红或淡紫(2)	舌紫暗,有瘀点、瘀斑(4)	舌青紫,或舌下静脉怒张(6)
苔 厚 腻	薄腻(1)	舌根部厚腻(2)	整个舌面厚腻(3)
脉 沉 涩	脉涩(1)	脉沉(2)	脉沉涩或结代(3)

表 2 两组治疗前后症状、体征疗效比较

症 状	治疗组(30 例)					对照组(30 例)				
	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
口 腻	30	12	18	0	100.0*	30	3	6	21	30.00
口干口渴	11	4	6	1	90.91	11	3	6	2	81.82
多食易饥	9	3	5	1	88.89	10	3	5	2	80.00
形体肥胖	30	8	15	7	76.67	30	7	15	8	73.33
腹胀纳呆	15	6	8	1	93.33*	17	0	2	15	11.76
尿频量多	11	4	5	2	81.82	13	3	7	3	76.92
胸闷气短	30	11	17	2	93.33*	30	4	11	15	50.00
倦怠乏力	30	11	17	2	93.33*	30	5	12	13	56.67
面色晦暗	26	8	12	6	72.92*	25	2	9	14	44.00
舌暗有斑	28	6	13	9	67.86	29	0	13	16	44.83
苔 厚 腻	30	12	16	2	93.33*	30	1	4	25	16.67
脉 沉 涩	24	5	9	10	58.33*	21	0	4	17	19.05

与对照组比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$ 表 3 两组治疗前后血糖、HbA1C 疗效比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG (mmol/L)	P2hPG (mmol/L)	HbA1C(%)
治疗组	治疗前	30 12.36 $\pm$ 2.63	18.85 $\pm$ 3.36	11.83 $\pm$ 2.25
	治疗后	30 8.17 $\pm$ 1.72*	12.05 $\pm$ 2.64*	7.24 $\pm$ 2.65*
对照组	治疗前	30 11.81 $\pm$ 2.08	18.59 $\pm$ 3.40	11.55 $\pm$ 2.81
	治疗后	30 8.04 $\pm$ 1.25*	11.85 $\pm$ 2.47*	7.16 $\pm$ 2.73*

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

医症状计分法)每周记录 1 次。治疗前后分别检测 FPG、餐后 2 小时血糖(P2hPG, 静脉血浆葡萄糖氧化酶法)、糖基化血红蛋白(HbA1C, 比浊法)、空腹胰岛素(FINS, 放射免疫法)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG, HUMAN 酶法)、血液流变学(LBY-N6A 型旋转式全血粘度计)、胰岛素敏感指数(IAI)及胰岛素抵抗指数(IR)。IAI 采用李光伟^[4]等引进方法, 即: $IAI = \ln(FINS \cdot FPG)^{-1}$; IR 采用 Haffner^[5]等在 Homa 模型中计算 IR 的公式, 即 $IR = FPG \times FINS / 22.5$ 。

2.4 统计学方法: 采用两样本均数 t 检验和配对 t 检

验、 $Ridit$ 检验、 χ^2 检验及直线相关分析。

3 疗效评定标准

3.1 糖尿病疗效评定标准: 参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]有关内容拟定。分显效、有效、无效 3 级评价。(1)显效: 治疗后症状基本消失, $FPG < 7.0 \text{ mmol/L}$, $P2hPG < 8.3 \text{ mmol/L}$, 或血糖较治疗前下降 30%。(2)有效: 治疗后症状明显改善, $FPG < 8.3 \text{ mmol/L}$, $P2hPG < 10.0 \text{ mmol/L}$, 或血糖较治疗前下降 10%~29%。(3)无效: 治疗后症状无明显改善, 血糖下降未达上述标准。

3.2 改善外周胰岛素抵抗的疗效评定标准: 由于目前国内尚无统一的评定标准, 本研究制定以 IAI、IR 作为改善胰岛素抵抗的疗效评定标准, 分为显效(逆转)、有效、无效 3 级评价。(1)显效: IAI、IR 分别提高 $\geq 50\%$; (2)有效: IAI、IR 分别提高 $> 10\%$ 但 $< 50\%$; (3)无效: IAI、IR 分别提高 $< 10\%$ 。

3.3 中医证候疗效评定标准: 根据中医证候积分法判

表 4 对两组 FINS、IAI、IR 影响的比较($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	FINS	IAI	IR	BMI
治疗组	治疗前	30	24.18±9.53	-5.62±0.49	13.69±3.40	28.15±4.62
	治疗后	30	16.36±2.62 [*]	-4.21±0.17 [*]	5.16±0.61 [*]	26.23±3.75
对照组	治疗前	30	23.59±9.34	-5.56±0.33	13.78±3.34	27.53±4.46
	治疗后	30	16.72±5.29 [*]	-4.67±0.81 [*]	6.35±2.04 [*]	25.67±3.32

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

表 5 对两组血液流变学指标影响的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	全血比粘度(mPa·s)				血浆比粘度(mPa·s)	纤维蛋白原(g/L)	
		高切	低切	还原高切	还原低切			
治疗组	治疗前	30	6.51±1.48	11.48±1.71	10.90±1.27	24.83±2.26	1.85±0.19	4.93±0.26
	治疗后	30	4.24±1.65*	8.27±1.64*△△	7.35±1.64*△△	17.14±2.8*△△	1.22±0.65*△	2.58±0.41*△△
对照组	治疗前	30	6.47±1.42	11.50±1.47	10.75±1.28	24.56±2.75	1.79±0.20	4.90±0.16
	治疗后	30	5.01±1.86*	9.93±1.26*	9.55±1.46*	21.19±2.80*	1.50±0.32*	3.97±0.22*

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$

表 6 两组治疗前后血脂变化比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TG	TC	
治疗组	治疗前	30	3.68±0.51	7.41±0.37
	治疗后	30	1.71±0.15*	5.06±0.23*
对照组	治疗前	30	3.59±0.36	6.94±0.17
	治疗后	30	1.90±0.24*	5.23±0.53*

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$

定(见表 1), 疗效指数 $n = (1 - \text{治疗后积分} / \text{治疗前积分}) \times 100\%$ 。分显效、有效、无效 3 级评价。(1)显效: $n \geq 70\%$; (2)有效: $33\% \leq n < 70\%$; (3)无效: $n < 33\%$ 。

4 治疗结果

4.1 两组总体疗效比较: 治疗组 30 例, 显效 11 例(36.7%), 有效 15 例(50.0%), 无效 4 例(13.3%), 总有效率 86.7%; 对照组 30 例, 显效 7 例(23.3%), 有效 14 例(46.7%), 无效 9 例(30.0%), 总有效率 70%, 两组比较, 差异有显著性($P < 0.05$)。

4.2 两组治疗前后症状、体征疗效比较: 表 2 示, 经胰苏灵方治疗 8 周后, 患者临床症状、体征有显著改善, 治疗组多数症状有效率明显优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 提示胰苏灵方药能显著改善患者的症状、体征。

4.3 两组治疗前后血糖、HbA1C 的疗效比较: 表 3 示, 两组治疗后血糖、HbA1C 均明显下降, 差异有显著性意义(P 均 < 0.01), 而两组间治疗后效果比较, 差异无显著性($P > 0.05$), 说明中药胰苏灵方与西药盐酸二甲双胍有近似的降糖作用。

4.4 对两组患者空腹胰岛素(FINS)、IAI、IR、体重指数的影响: 表 4 示, 两组治疗 8 周后患者的 FINS、IR 显著降低, IAI 显著升高, 治疗前后比较差异均有非

常显著性($P < 0.01$); 而两组治疗后比较差异无显著性($P > 0.05$)。提示中药胰苏灵方与盐酸二甲双胍均具有显著改善 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的作用, 且疗效相同。治疗 8 周后两组患者 BMI 有所下降, 但组内比较, 差异均无显著性($P > 0.05$), 提示中药胰苏灵方与盐酸二甲双胍改善 2 型糖尿病患者 BMI 的作用相当。

4.5 对两组患者血液流变学指标影响的比较: 表 5 示, 两组治疗后血液流变学指标均有显著改善, 自身治疗前后比较, 经统计学处理, 差异具有非常显著性($P < 0.01$); 除高切全血粘度外, 其余各项两组间治疗后比较, 经统计学处理, 差异具有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。提示中药胰苏灵方具有显著改善患者血液流变学指标的作用, 且较盐酸二甲双胍作用明显。

4.6 对两组血脂变化的比较: 表 6 示, 两组治疗后 TG、TC 均下降显著, 自身治疗前后比较差异均有非常显著性($P < 0.01$); 而两组治疗后的结果比较差异无显著性($P > 0.05$)。提示中药胰苏灵方与盐酸二甲双胍均具有显著改善患者 TG、TC 的作用, 其疗效相同。

4.7 不良反应: 治疗组患者在服药期间未发现任何不良反应, 而且治疗前后通过肝、肾、心脏功能及血液和大、小便常规检测, 未发现明显毒副作用, 说明该方药服用安全。

5 讨论

2 型糖尿病患者虽然是胰岛素分泌不正常, 存在胰岛素严重缺乏的问题, 但多数检测血清胰岛素第一时相的胰岛素分泌是增加而不是减少, 胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的重要特征^[7]。胰岛素抵抗在 2 型糖尿病的发生、发展中起着重要作用, 已被医学界所公认。近 10 年来, 中医药在防治 2 型糖尿病胰岛素抵抗的研究

方面取得了可喜成果,展现出较强劲的优势。我们通过长期的临床研究认为,2型糖尿病胰岛素抵抗多见于痰瘀互结者。中医学素有“肥人多痰”、“久病多瘀”之说,而肥胖是2型糖尿病主要诱发因素,积年缠绵又是2型糖尿病的临床特点,从而成为滋生痰瘀的病理基础。《素问·奇病论》说:“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。”《灵枢·五变篇》曰:“怒则气上逆,胸中积热,血气溢留,腠皮充肌,血脉不行,转而为热,热则消肌肤,故为消瘠。”唐容川在《血证论》中记述:“瘀血在里则渴,所以然者,血与气本不相离,内有瘀血,故气不得通,不能载水津上升,是以为渴,名曰血渴,瘀去则不渴矣。”说明了消渴病与肥胖痰瘀的关系。就本病的病因与发病而言,嗜食肥甘膏粱,可损伤脾胃,水谷失于运化,积湿蕴热,则气血不畅,而生痰停瘀。劳倦与情志失调,则伤阴耗气,阴虚燥热,可致血滞脉涩,炼液成痰;而气虚则帅血无力,津液失于输布,而致痰瘀聚生。且病变过程中,痰瘀还可互生,痰停体内,瘀阻则气血运行不畅,久必成瘀;瘀血内阻,津血凝聚则痰浊易生,久必成痰。痰瘀可互为因果,导致本病本虚标实,虚实相兼,病证错综复杂,缠绵难愈。我们通过长期的临床观察和大量的文献调研发现,2型糖尿病患者大多有嗜食肥甘、体态偏胖、口粘或口干不欲饮、面色晦滞、舌暗体胖、苔厚腻、舌下静脉迂曲青紫、脉涩等痰瘀阻滞之象,概括其病机特点则主要为痰浊血瘀。现代研究表明,2型糖尿病多伴有高脂血症、血液呈高粘高凝聚状态、微循环障碍等。因此,我们从中医学的角度提出痰瘀阻滞应是2型糖尿病的基本环节和显著特征,是2型糖尿病胰岛素抵抗的主要病机所在,并以化痰活血法为主要治则,优选中药组成胰苏灵方。方中重用瓜蒌燥湿化痰为君药;制半夏、茯苓、佩兰助瓜蒌燥湿化痰共为臣药;益母草、丹参、红花活血化瘀为佐药;黄芪、炒白术、荔枝核健脾益气、降低血糖为使药,重在扶正,脾健得以正常运化水谷,使痰浊无从化生,脾健则气旺,气血畅通,瘀

滞难成;荔枝核侧重于降低血糖。诸药合用共奏燥湿化痰、活血化瘀,佐以健脾益气之功效。而且方中黄芪、佩兰、荔枝核、白术经药理研究证实均有降低血糖的作用,瓜蒌、白术、茯苓、半夏、丹参、红花、益母草具有降脂、改善血液粘稠度的作用。所以本方用于治疗属痰瘀互结证的2型糖尿病胰岛素抵抗患者疗效显著;特别是在改善胰岛素抵抗方面,取得了显著的疗效。

临床观察结果表明,以化痰活血为主要功效的胰苏灵方不仅能够明显改善2型糖尿病胰岛素抵抗患者临床症状,而且还能显著降低血糖,改善血脂和血液流变学指标,还可明显改善胰岛素抵抗,提高IAI,降低IR。通过两组总疗效分析,治疗组明显优于对照组,而且在服药过程中未发现明显毒副反应,提示该方药服用安全,疗效确切。经研究发现,服用胰苏灵方治疗后,患者空腹血糖和餐后2h血糖的下降与空腹FINS水平和IR的下降、IAI的升高成明显正相关,提示该方具有明显提高胰岛素敏感性和生物效应的作用,从而达到降低血糖、调整血脂的治疗效果,其疗效与盐酸二甲双胍相同,且在改善临床症状方面优于盐酸二甲双胍。本研究结果表明,胰苏灵方能有效改善2型糖尿病痰瘀互结证患者的胰岛素抵抗,同时也进一步证实痰瘀互结是2型糖尿病胰岛素抵抗的主要证型之一。

参考文献

- 1 李秀钧. 胰岛素抵抗综合征. 北京:人民卫生出版社,2001:58-59.
- 2 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京:中国医药科技出版社,2002:233-237.
- 3 方药中,邓铁涛,李克光. 实用中医内科学. 上海:上海科学技术出版社,1997:475-486.
- 4 李光伟,潘孝仁,Stephen Liujia,等. 测人群胰岛素敏感性的一项新指标. 中华内科杂志,1993,32(10):656-660.
- 4 Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, et al. A prospective analysis of the HOMA model: The Mexico City Diabetes Study. Diabetes Care, 1996,19(10):1138-1141.
- 5 Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. Diabetes Care, 1997,20(7):1087-1092.
- 5 Goldhaber JJ, Kin KH, Natterson PD, et al. Effect of TNF- α on $[Ca^{2+}]_i$ and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes. Am J Physiol, 1996,271(4 Pt 2):H1449-1455.
- 6 Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, et al. Tumor necrosis factor- α provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. Circulation, 1997,95(5):1247-1252.
- 7 Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. Circulation, 1998,97(14):1382-1391.
- 8 杨丽霞. 细胞因子网络与心力衰竭研究进展. 心血管病学进展, 2002,23(1):16.

(上接第187页)

参考文献

- 1 陈国伟,郑宗博. 现代心脏内科学. 第2版. 长沙:湖南科学技术出版社,2002:735,744-767.
- 2 高东升,董殿阶. 临床心血管疾病. 济南:山东科学技术出版社,2000:8.
- 3 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第1辑. 1993:57.
- 4 赵金铎,张镜人,张震. 中医证候鉴别诊断学. 北京:人民卫生出版社,1987:35-38.