

平糖浓缩胶囊对联合糖耐量异常人群 胰岛素抵抗和血脂结构的影响

陈弼沧¹ 吴秋英¹ 向成斌² 赵能江³ 郭灵祥³ 周 艺³ 指导:杨叔禹³

(1. 福建中医学院附属泉州市中医院, 泉州市温陵南路215号, 362000;

2. 华侨大学医院; 3. 福建医科大学附属厦门市第一医院)

[摘要] **目的** 评价平糖浓缩胶囊对联合糖耐量异常(CGI)人群胰岛素抵抗和血脂结构的影响及用药的安全性。**方法** 采用随机、双盲、对照的设计方案。57例糖耐量异常患者分为试验组 and 对照组。试验组29例, 给予平糖浓缩胶囊, 对照组28例, 给予伪平糖浓缩胶囊, 两组均为每次4粒, 每日3次, 疗程8周。**结果** 试验组的症状评分、空腹血糖(FBG)、空腹血清胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、游离脂肪酸(FFA)、甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和对照组比较均有所改善, 差异有显著性意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.011$)。**结论** 平糖浓缩胶囊具有改善 CGI 人群的临床症状、胰岛素抵抗和调整血脂合理结构的作用。

[关键词] 联合糖耐量异常; 中医药疗法; 胰岛素抵抗; 血脂结构; 平糖浓缩胶囊

Effect of Pingtang Concentrated Capsule on Insulin Resistance and Structure of Blood Fat of People with Combined Glucose Intolerance

CHEN Bi-cang¹, WU Qiu-ying¹, XIANG Cheng-bin², et al.

(1. Quanzhou Municipal TCM Hospital of Fujian University of Chinese Medicine, Quanzhou 362000; 2. Affiliated Hospital of Huaqiao University)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the influence of Pingtang (Decrease Blood Sugar) Concentrated Capsule on insulin resistance and structure of blood fat of people with combined glucose intolerance (CGI) and the safety of Pingtang Concentrated Capsule. **Methods** Random, double blind and control method was adopted in the study. The 57 cases with CGI were randomized into treatment group and control group. Treatment group was given Pingtang Concentrated Capsule and the control group was given pseudo Pingtang Concentrated Capsule. Both groups took respectively 4 capsules each time and 3 times a day for 8 weeks. **Results** The symptom scores, fasting blood glucose (FBG), fasting blood insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), free fatty acid (FFA), triglyceride (TG), and high density lipoprotein C (HDL-C) of treatment group were improved in comparison with control group, the difference was significant. **Conclusion** Pingtang Concentrated Capsule improves the clinical symptoms and insulin resistance and can regulates the structure of blood fat of people with CGI.

Key Words Combined glucose intolerance (CGI); TCM therapy; Insulin resistance; Structure of blood fat; Pingtang (Decrease Blood Sugar) Concentrated Capsule

联合糖耐量异常(CGI)是糖尿病前期较晚期阶段, 具有极高的转变成糖尿病和其他合并疾病的风险^[1]。近年来的研究表明, 对 CGI 进行早期的干预能够有效地降低糖尿病及心脑血管并发症发生的危险性。本研究采用临床随机双盲对照的设计方案评价平糖胶囊对 CGI 人群胰岛素抵抗和血脂结构的影响及用药的安全性, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准

CGI 的诊断按照世界卫生组织(WHO)1999年公布的诊断标准^[2]; 空腹血糖(FBG)为5.6~6.9mmol/L, 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)服糖后2小时血糖(2hBG)为7.8~11.0mmol/L。

1.2 中医证候评分标准

根据1998年卫生部公布的《中药新药治疗老年病

临床研究指导原则·附件》中中医证的计分方法制定。主动说出症状者计4分, 问出症状显著或持续出现者计3分, 时轻时重者计2分, 轻微或偶尔出现者计1分, 无症状者计0分; 舌质和舌苔与证相符者计3分, 舌质或舌苔与证相符者计2分, 舌象与证不符者计1分, 舌象(舌质和舌苔)正常者计0分; 双手脉象与证相符者计3分, 单手脉象与证相符者计2分, 双手脉象与证不符者计1分, 脉象正常者计0分。

1.3 纳入标准

(1) 符合 CGI 诊断标准者; (2) 经询问病史、体检、血生化检测、心电图等排除冠心病者; (3) 强化生活方式干预坚持困难, 表示愿意接受药物干预者; (4) 经就诊者口头知情同意。

1.4 排除标准

(1) 合并有继发性高血压者; (2) 合并有急性心脑血管、严重感染、肿瘤、严重水电解质紊乱、甲状腺、胰

腺、免疫系统和血液系统疾病者;(3)既往使用过减肥药和影响血糖、血脂代谢的药物者;(4)有明显肝肾功能不全或肝炎者;(5)绝经期妇女使用过雌激素者;(6)孕妇及哺乳期妇女;(7)近1个月内有外伤手术史者;(8)过敏体质者;(9)合并有精神疾患者,如抑郁症、躁狂症及无法长期合作者;(10)酗酒及吸毒者。

1.5 一般资料

57例 CGI 者均选自2005年1月~12月福建医科大学附属厦门市第一医院和福建中医学院附属厦门市中医院门诊及体检中心就诊者。试验组29例中男18例,女11例,平均年龄(54.72±3.13)岁;对照组28例中男16例,女12例,平均年龄(55.20±3.46)岁。两组性别和年龄差异无显著性意义($P>0.05$)。

2 治疗及观察方法

2.1 随机化方案及双盲观察方法

取连续数字1~57,在统计用 Casio fx-180 计算器上取随机数字57次,依次与连续数字1~57相对应,凡随机数字尾数为奇数者归为试验组,尾数为偶数者归为对照组,并续查随机数字表,调整后试验组29例,对照组28例。临床观察医生在收集完所需的临床资料后,按入组顺序将所纳入的受试者按1~57进行编号。

2.2 治疗方法

试验组用平糖浓缩胶囊(药物组成:太子参15g,黄精15g,知母10g,苍术10g,僵蚕10g,虎杖10g,焦山楂15g,白芍12g,为一日量。生药均购于厦门市医药公司,由福建中医学院附属厦门市中医院制剂室浓缩后装入胶囊,每粒0.5g)。对照组用伪平糖浓缩胶囊(填充剂为糊精,每例受试者每日剂量不超过1g)。两种胶囊均装瓶,每瓶48粒,每12瓶为1个疗程,由福建医科大学附属厦门市第一医院科教科按与受试者入组相对应的顺序,分别贴上1~57的编号标签,每组药物除连续编号不同外,外观完全一样。盲底由科教负责人独立保管,临床观察医生和患者均不知道受试者和药物号码所在的组别。在收集完受试者的临床资料、电话号码及家庭住址后,按编号一次性发给受试者1个疗程的药物,两组均每日3次,每次4粒,餐前半小时服用,连用8周。合并高血压者采用圣通平(主要成分为硝苯地平,广东环球制药有限公司生产)控制血压。通过每周门诊复诊或电话检查受试者的执行情况。同时为每位受试者准备应急信封,其内注明该受试者的用药方案,并规定应急信封只能在受试者发生严重不良反应和急性并发症时拆阅,揭盲后的受试者按脱落病例处理。统计时分两次揭盲,第1次揭盲组别划分,第2次揭盲每组的用药情况。

2.3 观察指标检测方法

(1)安全性指标:血尿便常规、大便隐血、肝肾功能、心电图、胸透以及相关不良反应的临床表现;(2)中医证候评分:采用统一表格于试验前后分别记录受试者的症状、舌象和脉象并进行评分;(3)体重指数(BMI):受检者采血前脱鞋、免冠、穿内衣裤,测量体重和身高, $BMI = \text{体重(kg)} / \text{身高(m}^2\text{)}$;(4)FBG、游离脂肪酸(FFA)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C):采用 Beckman coulter synchron LX-20全自动生化仪测定,FFA 试剂盒购自日本和光制药株式会社,FBG 和 TG 试剂盒购自美国贝克曼库尔特公司,TC 和 HDL 试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司;(5)空腹血清胰岛素(FINS):采用 Beckman coulter Assess Immunoassay System 2002/217245全自动发光免疫仪测定,FINS 试剂盒购自美国贝克曼库尔特公司;(6)低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C): $LDL-C(\text{mmol/L}) = (TC - HDL-C - TG) / 2.2$ (当 $TG < 4.5\text{mmol/L}$)^[3]。以上均在禁烟酒及激烈运动24小时以上,过夜空腹12小时以上,次日清晨8点取坐位,肘静脉采血5ml进行检测。(7)2hBG:抽取空腹血标本后,将75g 无水葡萄糖溶于250ml 水内,受试者于5分钟内喝下,2小时后取坐位,肘静脉采血5ml 测定血糖,测定方法同空腹血糖;(8)胰岛素抵抗指数(HOMA-IR): $HOMA-IR = (FBG \times FINS) / 22.5$ ^[4]。

2.4 统计学方法

使用 SPSS 10.0 统计软件进行分析和检验。计量资料以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;对所检测的指标均进行正态性检验,偏态分布的 HOMA-IR 在分析时取其自然对数值;组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用非参数检验;相关趋势变量采用双变量相关性分析,有相关性指标作逐步回归分析,计算回归方程。

3 治疗结果

3.1 CGI 人群的 HOMA-IR 和中医证候评分的相关性分析

CGI 人群的 HOMA-IR 和神疲乏力、少气懒言、脘腹胀闷、食少纳呆、口干喜饮、胸胁胀闷、胸闷、眩晕、腰酸腿软、头痛、急躁易怒、大便秘结等12个症状的评分呈正相关关系。

3.2 两组治疗前后症状评分比较

对上述12个症状进行比较。表1示,试验组治疗后各症状积分均有所改善,差异有显著性意义($P<0.01$),和对照组比较,各症状积分均有所改善,差异有显著性意义($P<0.01$)。

表1 两组患者治疗前后症状变化比较(分, $\bar{x} \pm s$)

证候	试验组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
神疲乏力	3.61±0.23(27)	1.24±0.37(27)△△*	3.58±0.32(26)	3.61±0.27(26)
少气懒言	3.25±0.12(26)	1.15±0.26(26)△△*	3.23±0.15(26)	3.25±0.13(26)
脘腹胀闷	2.63±0.54(25)	1.12±0.24(25)△△*	2.65±0.51(24)	2.68±0.47(24)
食少纳呆	2.57±0.26(23)	1.29±0.17(23)△△*	2.56±0.25(24)	2.61±0.20(24)
口干喜饮	2.61±0.37(20)	1.04±0.12(20)△△*	2.62±0.39(19)	2.65±0.42(19)
胸胁胀闷	2.36±0.16(18)	0.97±0.21(18)△△*	2.34±0.19(17)	2.45±0.23(17)△
胸闷	1.84±0.31(16)	1.01±0.19(16)△△*	1.86±0.29(16)	1.90±0.26(16)
眩晕	1.78±0.26(14)	1.04±0.13(14)△△*	1.77±0.25(13)	1.75±0.27(13)
腰酸腿软	1.66±0.41(14)	0.70±0.22(14)△△*	1.65±0.42(15)	1.64±0.44(15)
头痛	1.50±0.36(13)	0.77±0.13(13)△△*	1.51±0.35(13)	1.52±0.33(13)
急躁易怒	1.46±0.25(11)	0.62±0.20(11)△△*	1.45±0.24(11)	1.44±0.22(11)
大便秘结	1.30±0.12(9)	0.79±0.14(9)△△*	1.29±0.11(8)	1.28±0.13(8)

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

表2 两组患者治疗前后 BMI、FBG、2hBG、FINS 和 HOMA-IR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	BMI(kg/m ²)	FBG(mmol/L)	2hBG(mmol/L)	FINS(mU/L)	HOMA-IR
试验组	治疗前	29	22.89±1.64	6.28±0.33	9.36±0.68	22.41±4.87	1.81±0.27
	治疗后	29	22.89±1.64	6.20±0.21△△	9.20±0.27△	21.40±4.03△△*	1.76±0.22△△*
对照组	治疗前	28	23.11±1.61	6.22±0.30	9.24±0.65	21.74±5.16	1.76±0.29
	治疗后	28	23.21±0.56	6.22±0.34	9.25±0.28	23.14±4.31△△	1.84±0.24△

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

表3 两组患者治疗前后 FFA、TG、TC、HDL-C 和 LDL-C 比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FFA	TG	TC	HDL-C	LDL-C
试验组	治疗前	29	0.63±0.10	2.00±0.78	4.93±0.81	1.15±0.35	2.88±0.88
	治疗后	29	0.53±0.06△△	0.91±0.11△△*	4.85±0.66	1.79±0.26△△	2.68±0.72
对照组	治疗前	28	0.62±0.11	1.96±0.79	4.64±0.65	1.23±0.29	2.56±0.78
	治疗后	28	0.63±0.06	2.20±0.25△	4.78±0.26	1.19±0.15	2.59±0.32

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

3.3 两组治疗前后 BMI、FBG、2hBG、FINS 和 HOMA-IR 比较

表2示,试验组治疗前后比较,FBG、2hBG、FINS 和 HOMA-IR 降低,均有显著性意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);对照组治疗前后比较,FINS 和 HOMA-IR 升高,均有显著性意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),BMI、FBG 和 2hBG 有所升高,但均无显著性意义。

3.4 两组治疗前后 FFA、TG、TC、HDL-C、LDL-C 比较

表3示,试验组治疗前后比较,FFA 和 TG 降低,HDL-C 升高,差异均有显著性意义($P<0.01$);对照组治疗前后比较,TG 升高,差异有显著性意义($P<0.05$)。

3.5 试验组 HOMA-IR 改善值和各项指标改善值的相关性分析

以 HOMA-IR 改善值为因变量,以 BMI、2hBG、FFA、TG、TC、HDL-C 和 LDL-C 的改善值为自变量,采用多元逐步回归法建立方程,自变量 HOMA-IR 和 TG 进入方程,回归方程为:△HOMA-IR = -0.00987 + 0.490△FFA + 0.01769△TG。

3.6 试验组 HOMA-IR 与各项指标改善值的相关性分析

试验组 HOMA-IR 与 FBG、FINS、FFA、HOMA-IR、TG、TC 改善值呈正相关关系。

3.7 安全性分析

本研究共完成57例,整个试验过程中无一例出现不良反应,试验结束后两组受试者的血尿便常规、大便隐血、肝肾功能、心电图和胸透检查均未见异常。

4 讨论

目前普遍认为,CGI 的病因是在遗传和环境因素的相互作用下,引发胰岛素抵抗,随之发生的葡萄糖毒性,导致胰岛分泌胰岛素障碍,即β细胞功能缺陷,由此导致了一系列的代谢紊乱。采用药物改善 CGI 人群胰岛素抵抗和调整血脂合理结构就成为目前研究的热点。然而现代中医各家对 CGI 病因病机的认识历来多不统一。杨叔禹教授根据《素问·奇病论》“(消渴)发病有三:一曰过食肥甘,二曰情志失调,三曰脏腑柔弱”的传统理论认为,厦门地处中国东南沿海,经济发达,当地居民多嗜食海鲜等膏粱厚味,且该地区气候温暖多

湿,均易导致患者湿热内蕴,日久必影响中焦脾胃的正常运化功能,加上生活节奏紧张,工作压力较大,易导致患者肝气郁结,日久横逆犯脾,也会影响到脾胃的正常运化功能,另外,部分 CGI 者属于先天脾气亏虚,而脾虚运化无权亦会变生湿热。同时,脾虚无力运血则导致瘀血阻滞,气虚日久则导致阴虚。同时本研究也表明,CGI 人群的 HOMA-IR 和神疲乏力、少气懒言、脘腹胀闷、食少纳呆、口干喜饮、胸胁胀闷、胸闷、眩晕、腰酸腿软、头痛、急躁易怒、大便秘结等等12个症状的评分呈正相关关系。从而说明,该地区 CGI 人群的主要病机可能是以脾气亏虚为本,兼挟阴虚、痰湿、肝郁。所以治疗应以健脾益气治本为主,佐以养阴、化湿、柔肝治标。据此,平糖浓缩胶囊以太子参和黄精为君药,健脾益气、养阴生津,配合知母清热泻火、滋阴润燥,虎杖利湿、化痰、清热,苍术燥湿健脾,僵蚕化痰除湿,焦山楂助脾健胃,白芍养血敛阴、祛邪而不伤正之功效。如果以中药现代药理研究角度审视该方,则该方至少具有降糖和调整血脂合理结构等作用^[5~8]。

既往的研究表明,体重指数与胰岛素抵抗关系密切^[9],通过降低 CGI 人群的体重就有望改善 CGI 人群的胰岛素抵抗状态。但本研究表明,试验组治疗后 BMI 较治疗前有所降低,但差异无显著性意义;两组比较,试验组的 BMI 改善差异无显著性意义。分析其原因,一方面可能是由于疗程较短,平糖浓缩胶囊对试验组的 BMI 的影响不明显;另一方面可能是平糖浓缩胶囊改善 CGI 者胰岛素抵抗的机理与降低体重无关。高胰岛素血症促进动脉壁脂质的合成与摄取,阻止胆固醇的清除以及促进动脉壁平滑肌细胞的增殖,从而诱发和加剧动脉粥样硬化。平糖浓缩胶囊在降糖的同时还能改善 CGI 者的高胰岛素血症,从而推测其可能还具有防心脑血管疾病的作用。除胰岛素外,参与血糖调节的激素还有很多,其中以皮质醇、肾上腺素和胰高糖素的作用最为突出。我们推测,平糖浓缩胶囊的降糖作用可能不是主要通过改善胰岛素抵抗来实现的,而是通过调节其他激素的分泌来实现的,其具体的作用机制有待今后作进一步的研究。本研究还表明,平糖浓缩胶囊能有效改善 CGI 人群的胰岛素抵抗和血脂结构异常之间的恶性循环,至于改善胰岛素抵抗和降低 CGI 人群 FFA、TG 水平的作用的先后关系以及其具体的作用机制,需在今后作进一步的研究,但既往研究结论似乎更加倾向于平糖浓缩胶囊系通过调整血脂合理结构,改善“脂毒性”而改善胰岛素抵抗^[10]。同时本研究还表明,平糖浓缩胶囊具有确切全面的调脂作用,可能对 CGI 人群心脑血管疾病发挥一定预防作用。而

试验组治疗后 TC 和 LDL-C 虽有所降低,但无显著性意义;两组比较,试验组 TC 虽有所改善,但无显著性意义,推测可能是因为受试者未配合进行严格的饮食疗法和(或)疗程不足所导致。同时,相关性分析表明,试验组的 HOMA-IR 改善值和 TC、HDL-C 改善值无相关关系,推测平糖浓缩胶囊降低 TC、升高 HDL-C 可能和改善 CGI 人群的胰岛素抵抗无关,其作用机制有待今后作进一步研究。

(致谢:本研究还得到邱英明、柯明远、吴耀南、李学军、管昌益教授的指导和帮助,在此表示感谢。)

参考文献

- [1] Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 868~874.
- [2] WHO Dept. of Noncommunicable Surveillance. 关于糖尿病的新诊断标准与分型. *中国糖尿病杂志*, 2000, 8(1): 5~6.
- [3] Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the precipitative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 1972, 18(6): 499~502.
- [4] Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2000, 23(1): 57~63.
- [5] 陈仁寿. 降糖中药的性效探析. *中国中药杂志*, 2005, 30(12): 959~960.
- [6] 孙欣峰, 吴立明, 郝芬兰. 降脂中药研究现状及展望. *中国中医药信息杂志*, 2001, 8(1): 25~27.
- [7] 楼锦英. 中药降脂研究现状. *浙江中医学院学报*, 2002, 26(5): 79~80.
- [8] 伍晓春, 陆豫. 虎杖的药理作用及临床应用研究进展. *中医药信息*, 2005, 22(2): 22~25.
- [9] 马慧娟, 宋光耀, 王智华, 等. 不同糖耐量者血清游离脂肪酸与胰岛素抵抗的关系. *中华内分泌代谢杂志*, 2003, 19(3): 228~229.
- [10] 刘宪俊, 杨叔禹, 陈弼沧, 等. 平糖胶囊对气阴两虚型2型糖尿病患者胰岛素抵抗干预的研究. *福建中医药*, 2006, 37(4): 3~5.

(收稿日期:2006-07-27;修回日期:2006-10-30)

《人人健康》杂志征稿通知

本刊是经国家新闻出版署批准,由山西省健康教育所主办,面向国内外发行的医学期刊,现为月刊,“中医药研究与创新版”是以发表中医药论文为主的专版,征稿如下:中医药理论探讨、名医经验、临证心得、临床研究、针灸推拿、方药运用、单方验方;中医管理、中医教育、中医药发展研究等方面的论文,要求打印,邮寄或用 E-mail。本刊刊号为:ISSN 1004-397X, CN 14-1033/R。邮发代号 22-17,来稿请寄:北京市 100073 信箱 77 分箱医学导刊采编部收,邮编 100073, E-mail: almer920@sohu.com, 联系电话:010-80693336、87013859、51226038