

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.23.013

七味白术散对脾虚湿困型肥胖症患者 糖脂代谢及肠道菌群的影响

刘玲, 陆西宛*, 何珂, 朱丽华

无锡市中医医院/南京中医药大学无锡附属医院, 江苏省无锡市中南西路 8 号, 214000

摘要 目的 评价七味白术散治疗脾虚湿困型肥胖症的临床疗效。方法 34 例脾虚湿困型肥胖症患者随机分为治疗组 (24 例) 与对照组 (10 例)。对照组患者给予指导生活方式、控制并规律饮食、适当运动锻炼干预; 治疗组患者在对照组治疗基础上给予七味白术散口服, 每日 1 剂。两组疗程均为 3 个月。比较两组治疗前后中医证候积分、体重指数 (BMI)、血脂 [包括甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL)、高密度脂蛋白 (HDL)]、糖代谢指标 [包括空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)] 以及肠道菌群分布变化。结果 治疗组治疗后中医证候积分、BMI、FINS、HOMA-IR、FBG、TG 均较治疗前明显降低, HDL 明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而对照组治疗前后各指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。肠道菌群结果显示, 在门水平, 治疗组治疗前后拟杆菌门增幅高于对照组拟杆菌门增幅 ($P < 0.05$), 而厚壁菌门、变形杆菌门、放线菌门和梭形杆菌门两组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。在属水平, 治疗组拟杆菌属、普雷沃菌属治疗后较治疗前有明显上升, 拟普雷沃菌属较治疗前显著下降 ($P < 0.05$)。结论 七味白术散可有效调节脾虚湿困型肥胖症患者肠道菌群分布, 改善血糖、血脂代谢。

关键词 七味白术散; 肥胖症; 脾虚湿困型; 肠道菌群; 糖代谢; 脂质代谢

肥胖症目前被认为是当今世界上最严重的公共卫生问题之一, 2012 年我国 18 岁及以上成人超重率为 30.1%, 肥胖率为 11.9%, 与 2002 年相比分别增长了 32.0% 和 67.6%; 6~17 岁儿童青少年超重率为 9.6%, 肥胖率为 6.4%, 与 2002 年相比分别增加了 1 倍和 2 倍^[1]。肥胖症是心脑血管事件、高血压病、糖尿病、肿瘤等多种疾病的危险因素, 甚至与人群全因死亡相关。有研究^[2-3]显示, 肥胖人群肠道菌群在多样性上与正常人群具有差异, 提示我们可以通过调节人类肠道菌群的分布来达到预防和治疗肥胖症的目的。中医学认为, 肥胖症患者由于喜静懒动、过食肥甘厚味, 导致中焦壅塞、脾脏运化失司, 造成脂浊痰湿内聚。七味白术散记载于《小儿药证直诀》一书中, 具有健脾益气、化湿助运的功效。本研究旨在探讨七味白术散对脾虚湿困型肥胖症患者糖脂代谢及肠道菌群的影响, 评价其临床疗效, 现报告如下。

基金项目: 江苏省中医药管理局科技项目 (YB2017048)

* 通讯作者: lu_xiwan@sohu.com, 13806189543

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参考《中国成人肥胖症防治专家共识》^[4]和《中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)》^[5]肥胖症标准。

中医辨证标准参照《中医内科学》^[6]中脾虚湿困型辨证标准, 临床表现: 形体肥胖, 纳少乏力, 肢体困重, 腹胀便溏, 尿少肢肿, 舌淡胖, 边有齿印, 苔薄或腻, 脉沉或细或缓或滑。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断及辨证标准者, 男性腰围 ≥ 90 cm, 女性腰围 ≥ 85 cm; 体重指数 (BMI) ≥ 28 kg/m²; 2) 年龄 18~65 岁; 3) 治疗前 3 个月内未接受除饮食运动以外的其他任何方式的减肥治疗; 4) 治疗前 1 个月内未使用抗生素和微生态制剂; 5) 无胃肠道疾病和肝脏及胆道感染史; 6) 自愿参加本研究, 并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 继发性肥胖, 如下丘脑疾病、垂体疾病、

胰岛功能障碍、甲状腺功能减退症等；2) 已使用影响葡萄糖代谢及胰岛素分泌药物者；3) 合并严重心、脑、肝、肾疾病者；4) 合并肿瘤、免疫系统或血液系统疾病者；5) 合并精神疾病者；6) 妊娠或哺乳期妇女。

1.4 一般资料

选取 2017 年 9 月 13 日至 2018 年 12 月 4 日就诊于无锡市中医医院内分泌科的 34 例脾虚湿困型肥胖症患者为研究对象，按照随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 24 例，其中男 9 例，女 15 例；年龄 18 ~ 64 岁，平均 (35.21 ± 12.59) 岁；病程 2 ~ 38 年，平均 (10.00 ± 7.73) 年。对照组 10 例，其中男 5 例，女 5 例；年龄 19 ~ 65 岁，平均 (42.40 ± 11.46) 岁；病程 0.5 ~ 35 年，平均 (10.15 ± 8.69) 年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。本研究经无锡市中医医院伦理委员会 (批号：2018011715)。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组参照《中国成人肥胖症防治专家共识》^[4]给予指导生活方式干预，控制并规律饮食，建议患者每天进行 30 ~ 60 min 中等强度运动锻炼。有原发病用药治疗的继续原治疗方案。

治疗组在对照组基础上加服七味白术散，组成：太子参 15 g，白术 20 g，茯苓 20 g，藿香 20 g，木香 10 g，葛根 30 g，炙甘草 3 g。每日 1 剂，分早晚两次温服，饭前 30 min 服药，均采用江阴天江制药厂提供的颗粒剂。

两组患者疗程均为 3 个月。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候积分 于治疗前后采用《中医体质分类与判定》^[7]中的标准进行症状、体征评分，计算总积分。症状、体征包括体型肥胖、腹部肥满松软、面部皮肤油脂较多、多汗且黏、胸闷、痰多等 21 项，每项按 5 级评分法评分。

2.2.2 BMI 及糖脂代谢、胰岛功能指标 治疗前后计算 BMI，检测空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL)、高密度脂蛋白 (HDL)，计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。

2.2.3 肠道菌群变化 收集患者新鲜粪便 2 g，置于无菌采集管中，2 h 内保存至 -80 °C 冰箱。采用粪便基因组 DNA 提取试剂盒提取粪便样本中微生物的总 DNA，对样本行 PCR 扩增，PCR 产物采用

Illumina MiSeq 高通量测序平台进行高通量测序，对高质量序列进行提取和生物信息学分析。根据分类学对比结果，分析肠道菌群分布变化。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行处理，计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，正态分布组间比较采用 t 检验，非正态分布比较采用 Wilcoxon 秩和检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后中医证候积分、BMI 水平比较

表 1 示，两组患者治疗前中医证候积分、BMI 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗后中医证候积分、BMI 水平均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。对照组治疗前后中医证候积分、BMI 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者中医证候积分、BMI 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组脾虚湿困型肥胖症患者治疗前后中医证候积分及 BMI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	中医证候积分 (分)	BMI (kg/m ²)
治疗组	治疗前	24	75.21 ± 13.36	31.90 ± 3.07
	治疗后	24	64.53 ± 15.90 **	28.33 ± 6.43 *
对照组	治疗前	10	69.40 ± 7.25	33.83 ± 4.80
	治疗后	10	57.62 ± 8.62	27.30 ± 14.97

注：BMI，体重指数；与本组治疗前比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$

3.2 两组患者治疗前后糖代谢指标水平比较

表 2 示，两组患者治疗前 FBG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗后 FBG、FINS、HOMA-IR 水平较治疗前明显降低 ($P < 0.05$)。对照组治疗前后 FBG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者 FBG、FINS、HbA1c、HOMA-IR 水平组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后血脂水平比较

表 3 示，两组患者治疗前 TG、LDL、HDL 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗后 TG 水平较治疗前明显降低，HDL 水平升高 ($P < 0.05$)。对照组治疗前后 TG、LDL、HDL 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患者 TG、LDL、HDL 水平组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组脾虚湿困型肥胖症患者治疗前后糖代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	FINS (mU/L)	HOMA-IR
治疗组	治疗前	24	6.41 ± 1.74	6.30 ± 1.36	21.73 ± 12.26	5.68 ± 3.71
	治疗后	24	5.78 ± 1.08*	5.71 ± 0.64	16.28 ± 7.24*	4.15 ± 2.00*
对照组	治疗前	10	6.13 ± 1.84	6.74 ± 2.13	17.57 ± 10.99	3.98 ± 2.73
	治疗后	10	5.84 ± 1.15	6.20 ± 1.06	17.03 ± 13.22	3.62 ± 2.55

注: FBG, 空腹血糖; HbA1c, 糖化血红蛋白; FINS, 空腹胰岛素; HOMA-IR, 胰岛素抵抗指数; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

表 3 两组脾虚湿困型肥胖症患者治疗前后血脂水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	TG	LDL	HDL
治疗组	治疗前	24	1.85 ± 0.81	3.08 ± 0.49	1.04 ± 0.15
	治疗后	24	1.46 ± 0.52*	2.97 ± 0.63	1.13 ± 0.19*
对照组	治疗前	10	1.99 ± 1.35	3.04 ± 0.54	1.22 ± 0.28
	治疗后	10	1.40 ± 0.84	2.92 ± 0.52	1.18 ± 0.19

注: TG, 甘油三酯; LDL, 低密度脂蛋白; HDL, 高密度脂蛋白; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

3.4 两组患者治疗前后肠道菌群群落结构分析

通过序列分析, 在菌门水平上治疗组和对照组样本主要包含 5 个菌门, 其中厚壁菌门与拟杆菌门之和约占 80%, 变形杆菌门、放线菌门和梭形杆菌门各占 2% ~ 11%。采用 Illumina MiSeq 高通量测序平台进行高通量测序, 对高质量序列进行提取和生物信息学分析。图 1 示, 在门水平, 治疗组治疗后拟杆菌门较治疗前有明显上升 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组的拟杆菌门与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组治疗前后拟杆菌门增幅高于对照组拟杆菌门的增幅 ($P < 0.05$), 而厚壁菌门、变形杆菌门、放线菌门和梭形杆菌门组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

由于对照组治疗前后属水平肠道菌群差异无统计学意义, 故仅分析治疗组肠道菌群属水平分布结果。图 2 示, 治疗组拟杆菌属、普雷沃菌属较治疗前明显上升 ($P < 0.05$)、拟普雷沃菌属较治疗前明显下降 ($P < 0.05$)。

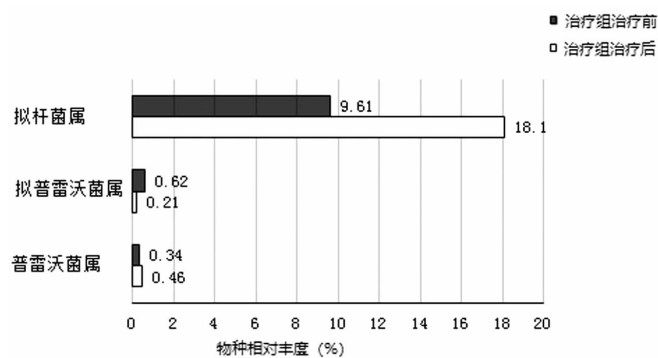


图 2 治疗组脾虚湿困型肥胖症患者治疗前后肠道菌群属水平分布结果比较

4 讨论

中医学认为, 肥胖症的病机主要是阳虚痰湿, 病位主要在脾与肌肉, 与肾虚关系密切。肥胖症患者多长期饮食不节, 损伤脾胃, 致脾虚不运, 而脾虚日久, 可致运化失常, 然湿浊内生, 易致水湿内

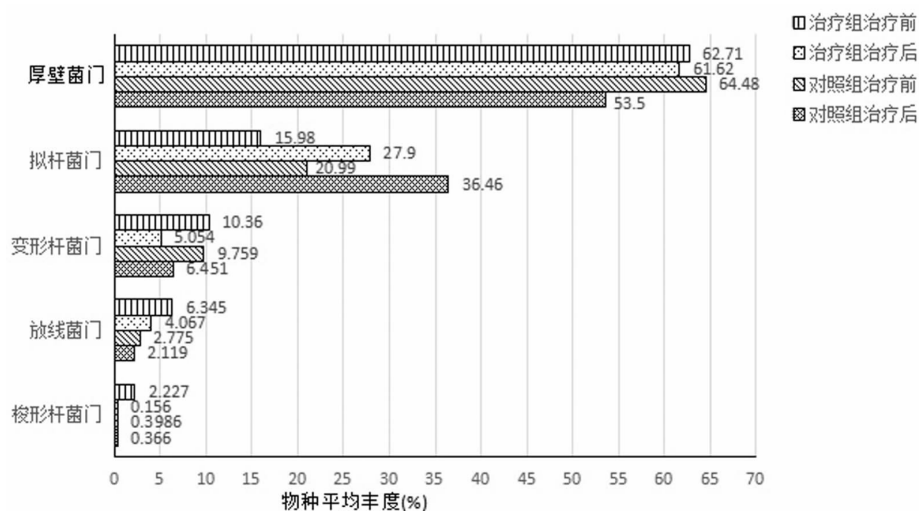


图 1 两组脾虚湿困型肥胖症患者治疗前后肠道菌群分布门水平结果比较

停, 泛滥于肌肤, 阻滞经络, 使肥胖加重。七味白术散原方中白术有健脾益气、燥湿利水功效, 人参与茯苓分别补中益气、利湿生津, 葛根生津止渴, 藿香和中止呕, 木香调气解郁, 炙甘草可益气养阴, 诸药合用共奏健脾益气、化湿助运之功。本研究用太子参替代人参, 因为有研究发现太子参多糖能降低糖尿病大鼠的空腹血糖、甘油三酯和总胆固醇水平, 但不影响胰岛素水平^[8]。既往研究^[9]表明, 七味白术散对肠道酵母菌有促进作用, 而肠道酵母菌主要是通过其代谢产物来进行肠道内的微生态调节。

肥胖症患者常伴有腹部体脂积聚, 内脏脂肪的增多则降低胰岛素敏感性, 造成胰岛素抵抗。胰岛素抵抗则是糖耐量异常、糖尿病、血脂紊乱、高血压等发生的根本原因。本研究观察了七味白术散对脾虚湿困型肥胖症患者中医证候和糖脂代谢的影响, 结果显示, 治疗组治疗后中医证候积分、BMI、FBG、FINS、HOMA-IR、TG、HDL 均有明显改善, 说明七味白术散可以改善脾虚湿困型肥胖症患者的糖脂代谢水平。

现代研究^[10-11]表明, 肥胖症的发生发展与肠道菌群直接相关, 其中拟杆菌和厚壁菌的比例变化与肥胖的发生和发展关系最为密切。Turnbaugh 等^[12]发现, 在肥胖症患者的粪便中, 厚壁菌门数量相对较多, 而拟杆菌门数量相对较少。也有研究^[13]发现在肥胖者的肠道菌群中, 厚壁菌门与拟杆菌门比例较低, 且肥胖者在减重过程中并没有出现拟杆菌门的改变。本研究结果显示, 在门水平, 治疗组的拟杆菌门与对照组比较, 差异有统计学意义, 而且在治疗组中治疗后拟杆菌门明显上升, 提示七味白术散可以调节脾虚湿困型肥胖症患者肠道中拟杆菌门的分布。另有研究^[14-15]显示, 肠道菌群可促进糖类及蛋白质的吸收, 把难吸收的多糖转变为单糖参与胆固醇的代谢等, 对肠道内营养物质的代谢具有重要的干预作用。比如普雷沃菌属及拟杆菌属可以通过产生短链脂肪酸来影响葡萄糖和脂质代谢^[16]。这些短链脂肪酸并不能合成黏蛋白, 反而能导致肠道黏膜的通透性增加, 促进炎症的形成^[17]。普雷沃菌属擅长消化肠道中的糖蛋白, 可以充当肠道上皮特殊营养和能量组分, 保护肠道黏膜屏障, 降低人体炎症水平和增强胃肠道运动机能^[18]。本研究结果显示, 在属水平, 治疗组治疗后拟杆菌属及普雷沃菌属有显著上升, 拟普沃菌属下降, 提示七味白术散可以在一定程度上调节脾虚

湿困型肥胖症患者肠道中拟杆菌属、普雷沃菌属及拟普沃菌属的分布。

综上所述, 七味白术散可以改善脾虚湿困型肥胖症患者症状, 有效减轻胰岛素抵抗, 调节糖脂代谢, 一定程度上可调节肠道菌群的分布。由于本研究采集样本量尚有限, 我们还需更多的临床验证, 后期临床研究中将扩大样本量进一步探索, 同时进一步探究七味白术散对肠道菌群的具体作用机制, 为肥胖症患者提供更多个体化治疗的客观依据。

参考文献

- [1] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动(2019—2030 年): 总体要求、重大行动及主要指标 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(9): 846—858.
- [2] LEY RE, TURNBAUGH PJ, KLEIN S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity [J]. Nature, 2006, 444 (7122): 1022—1023.
- [3] TREMAROLI V, BACKHED F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism [J]. Nature, 2012, 489 (7415): 242—249.
- [4] 中华医学会内分泌学分会肥胖学组. 中国成人肥胖症防治专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 9(27): 711—717.
- [5] 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]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2—42.
- [6] 周仲瑛, 金实, 李明富, 等. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 459—466.
- [7] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 1—7.
- [8] 夏伦祝, 徐先祥, 张睿, 等. 太子参多糖对糖尿病大鼠糖、脂代谢的影响 [J]. 药物研究, 2008, 18(9): 17—18.
- [9] 郭抗萧, 周赛男, 谭周进, 等. 七味白术散对肠道酵母菌的抑促作用研究 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(27): 5259—5263.
- [10] 陈卫红, 苑晓琳, 汪云, 等. 肠道菌群与肥胖关系的研究进展 [J]. 中国食品卫生杂志, 2015, 27(4): 472—475.
- [11] BACKHED F, DING H, WANG T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(44): 15718—15723.
- [12] TURNBAUGH PJ, LEY RE, MAHOWALD MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J]. Nature, 2006, 444 (7122): 1027—1031.
- [13] SCHWIERTZ A, TARAS D, SCHÄFER K, et al. Micro-

- biota and SCFA in lean and overweight healthy subjects [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, 18(1): 190–195.
- [14] TREMAROLI V, BACKHED F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism [J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 242–249.
- [15] TONUCCI LB, OLBRICH DOS SANTOS KM, LICURSI DE OLIVEIRA L, et al. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(1): 85–92.
- [16] FENG S, ZHENG RD, SUN XQ, et al. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017, 16(4): 375–381.
- [17] BROWN CT, DAVIS-RICHARDSON AG, GIONGO A, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): 25792–25793.
- [18] ZHANG JC, GUO Z, XUE ZS, et al. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles geography and ethnicities [J]. *ISME J*, 2015, 9(9): 1979–1990.

Effects of *Qiwei Baizhu Powder* (七味白术散) on Glucose and Lipid Metabolism and Intestinal Flora in Obesity Patients of Spleen Deficiency and Dampness Disturbing Type

LIU Ling, LU Xiyuan, HE Ke, ZHU Lihua

Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine/Wuxi Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi, 214000

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy of *Qiwei Baizhu Powder* (七味白术散) in the treatment of obesity of spleen deficiency and dampness disturbing. **Methods** A total of 34 obese patients with spleen deficiency and dampness disturbing were randomly divided into a treatment group (24 cases) and a control group (10 cases). Patients in the control group were given guidance on lifestyle, controlled and regular diet, and appropriate exercise intervention; patients in the treatment group were additionally given *Qiwei Baizhu Powder* orally, 1 dose per day. The course of treatment for both groups was 3 months. The scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, body mass index (BMI), blood lipids including triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL), glucose metabolism indicators including fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), insulin resistance index (HOMA-IR) and changes in the distribution of intestinal flora before and after treatment were compared. **Results** The scores of TCM syndromes, BMI, FINS, HOMA-IR, FBG, and TG in the treatment group were significantly lower than before treatment, and HDL was significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no statistical difference in all indicators in the control group before and after treatment ($P > 0.05$). The results of intestinal flora showed that at the phylum level, the increase of Bacteroides in the treatment group after treatment was higher than the that in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between groups in Bacillus phylum Firmicutes, Proteobacteria, Actinomycetes and Fusiform ($P > 0.05$). At the genus level, the Bacteroides and Prevotella in the treatment group increased significantly after treatment. Prevotella spp. was significantly decreased after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** *Qiwei Baizhu Powder* can effectively regulate the distribution of intestinal flora in obese patients with spleen deficiency and dampness disturbing, and can improve blood sugar and blood lipid metabolism.

Keywords *Qiwei Baizhu Powder* (七味白术散); obesity; syndrome of spleen deficiency and dampness disturbing; intestinal flora; glucose metabolism; lipid metabolism

(收稿日期: 2020-03-06; 修回日期: 2020-05-10)

编辑: 叶晨