

开郁清热方对 2 型糖尿病肝胃郁热证患者 糖脂代谢的影响

宋 军 仝小林* 赵林华 姬航宇

(中国中医科学院广安门医院, 北京西城区广安门内大街北线阁 5 号, 100053)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81001513)

* 通讯作者: songjun02@sohu.com, (010)88001166

[摘要] **目的** 观察开郁清热方对 2 型糖尿病肝胃郁热证患者糖脂代谢的影响。**方法** 选取符合纳入标准的 116 例 2 型糖尿病患者, 给予开郁清热方治疗, 分别于治疗前、治疗后 3、6、12、18、24 个月时检测患者糖化血红蛋白(HbA_{1c})及胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等指标。**结果** 治疗后患者各阶段 HbA_{1c} 均较治疗前有明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 除治疗后 6 个月外, 其他治疗后各阶段患者 TC 均较治疗前有明显下降($P<0.05$); 治疗后 6 个月患者 LDL-C 较治疗前明显降低($P<0.05$), 随之出现反弹, 治疗后 24 个月时出现显著降低($P<0.01$); 治疗后各阶段患者 TG、HDL-C 与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 开郁清热方可以有效改善 2 型糖尿病肝胃郁热证患者糖脂代谢, 具有糖脂同调的作用。

[关键词] 2 型糖尿病; 肝胃郁热证; 糖脂毒性; 开郁清热方

Influence of Kaiyu Qingre Formula on the Glucolipide Metabolism of Type II Diabetes Mellitus Patients with Liver and Stomach Stagnated Heat Syndrome in TCM

SONG Jun, TONG Xiaolin, ZHAO Linhua, JI Hangyu

(Guan'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Kaiyu Qingre Formula (Formula for clearing stagnated heat) on improving the glucolipide metabolism of type II diabetes mellitus (T₂DM) patients with liver and stomach stagnated heat syndrome in TCM. **Methods** Totally 116 T₂DM patients were treated with Kaiyu Qingre Formula. Glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) before treatment and 3 months, 6 months, 18 months, and 2 years after treatment were observed respectively. **Results** After treatment, the level of HbA_{1c} of all patients in different periods of time was significantly decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). Except 6 months after treatment, the level of TC in other periods of time was significantly decreased than before treatment ($P<0.05$). The level of LDL-C in the 6 months after treatment was significantly decreased than before treatment ($P<0.05$), then it was increased again, but significantly decreased in the period of 2 years after treatment ($P<0.01$). The levels of TC and HDL-C in all periods of time after treatment were without statistical difference in comparing with before treatment ($P>0.05$). **Conclusion** Kaiyu Qingre Formula is effectively improving the glucolipide metabolism of T₂DM patients with liver and stomach stagnated heat syndrome. It functions to regulate both glucometabolism and lipometabolism simultaneously.

Key Words type II diabetes mellitus (T₂DM); liver and stomach stagnated heat syndrome; glucolipide toxicity; Kaiyu Qingre Formula (Formula for clearing stagnated heat)

糖尿病作为最常见的慢性非传染性疾病之一, 严重危害人类健康。2 型糖尿病(T₂DM)发生发展过程中不仅受到血糖的影响, 同时也会受到高血脂的影响, 长期的糖代谢异常和脂代谢异常共同对 β 细胞产生毒性作用, 从而引起 β 细胞功能衰竭, 故称之为糖脂毒性^[1]。开郁清热方是本课题组在多年临床经验基础上总结而成, 本研究即从临床角度研究开郁清热方对糖尿病患者糖脂代谢的作用。

1 临床资料

1.1 纳入标准

①经糖尿病饮食、运动及已用其他口服降糖药联合应用, 血糖仍不能达到理想标准, 即空腹血糖(FPG) >6.1 mmol/L, 餐后 2 小时血糖(2hPG) >7.8 mmol/L, 糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $>7.5\%$, 持续 1 个月以上者。②具有肝胃郁热症状者, 具体症状如下: 胸胁或胃脘胀满; 口干、口苦; 烦躁易怒; 多食

易饥;口渴多饮;便秘、或小便黄赤;舌红苔黄、脉弦滑数。

1.2 排除标准

①采用胰岛素治疗者。②有心、肝、肾或其他脏器严重合并症者。③正在服用噻唑烷二酮类药物如文迪雅、艾汀等。④近 2 周内服用过促泌剂及双胍类药物。

1.3 一般资料

116 例研究病例来自 2008 年 9 月至 2010 年 3 月在中国中医科学院广安门医院全小林教授门诊就诊的 T2DM 患者,其中男 56 例,女 60 例,年龄 32~75 岁,平均(60.60±7.36)岁,病程 1~18 年,平均(9.38±4.79)年。

2 方法

2.1 治疗方法

给予开郁清热中药治疗。开郁清热方主要由黄连、大黄、柴胡、黄芩、枳实、(清)半夏等组成。规格:每袋 6g,由天津天士力制药股份有限公司提供(批号:20080304、2008030)。服法:口服,每次 6g,每日 3 次。

2.2 观察指标

于治疗前、治疗后 3、6、12、18、24 个月分别对患者进行 HbA_{1c} 及血脂检测,包括胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。HbA_{1c} 测定采用美国 Primus 糖化血红蛋白全自动分析仪,用 Affinity H-PLC 法测定;各血脂指标测定用 Olympus AU2700 全自动生化仪。

安全性指标:详细记录不良事件的情况,并判断与药物的相关性。进行血、尿常规、心电图、便常规加潜血、肝功能、肾功能的检查。

2.3 统计学方法

运用 SPSS 16.0 进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 患者治疗前后 HbA_{1c} 及血脂比较

表 1 示,治疗后患者各阶段 HbA_{1c} 均较治疗前有明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而治疗后各阶段间差异不明显($P>0.05$);除治疗后 6 个月外,其他治疗后各阶段患者 TC 均较治疗前有明显下降($P<0.05$);治疗后 6 个月患者 LDL-C 较治疗前明显降低($P<0.05$),随之出现反弹,治疗后 24 个月时出现显著降低($P<0.01$);治疗后各阶段患者 TG、HDL-C 虽有一定程度改善,但与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3.2 不良反应

患者服药 2 年观察未发现明显副作用,安全性指标治疗前后比较均无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

糖毒性与脂毒性在导致 T2DM 损伤中有协同作用。长期高血糖严重影响 β 细胞内脂质代谢,包括抑制脂肪酸氧化、促进 β 细胞内脂质酯化、增加代谢偶合因子丙二酸单酰辅酶 A 生成、增强活体内外 β 细胞乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)活性等。有研究表明,游离脂肪酸抑制胰岛素 mRNA 表达和胰岛素生物合成的毒性作用具有葡萄糖依赖性^[2]。

T2DM 既存在糖代谢异常,又存在不同程度的脂质代谢异常。高糖高脂首先引起外周组织的胰岛素抵抗,刺激 β 细胞分泌较多的胰岛素发挥糖代谢作用,进而引起 β 细胞自身的胰岛素受体与胰岛素的亲和力下降和 β 细胞释放胰岛素障碍。Yoshikawa 等^[3]研究显示,短期(8h)的 FFA 刺激可促进 β 细胞胰岛素分泌增加,但 β 细胞长期处于高 FFA 环境,则导致 β 细胞的胰岛素生物合成和分泌障碍。

开郁清热方由黄连、大黄、柴胡、黄芩、枳实、(清)半夏等组成,具有开郁清胃、滋阴降火、通腑泻浊的功效,主要用于治疗 T2DM 肝胃郁热证。根据我们多年的临证实践和实验研究^[4-5],发现糖尿病的发生、发展与肝及脾胃功能失调有密切的关系,即

表 1 患者治疗前和治疗后不同时间 HbA_{1c} 及血脂比较($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	HbA _{1c}		TC		TG		LDL-C		HDL-C	
		含量(%)	P 值	含量(mmol/L)	P 值	含量(mmol/L)	P 值	含量(mmol/L)	P 值	含量(mmol/L)	P 值
治疗前	116	7.72±2.30		5.36±1.10		2.27±0.23		3.17±0.83		1.67±0.21	
治疗后 3 个月	116	4.89±1.03	0.006	4.89±1.00	0.043	2.34±0.28	0.847	2.93±0.84	0.224	1.32±0.13	0.192
治疗后 6 个月	116	6.73±1.34	0.008	4.97±1.01	0.096	2.36±0.30	0.823	2.74±0.94	0.041	1.25±0.1	0.154
治疗后 12 个月	116	6.44±0.66	0.001	4.83±0.83	0.043	1.67±0.47	0.378	3.01±0.71	0.520	1.80±0.49	0.722
治疗后 18 个月	116	6.46±0.53	0.006	4.72±0.64	0.041	1.90±0.43	0.567	2.99±0.63	0.565	1.66±0.11	0.192
治疗后 24 个月	116	6.44±0.77	0.012	4.39±1.64	0.034	2.24±0.53	0.964	1.65±0.83	0.000	1.18±0.31	0.377

肝气郁滞、脾气虚弱、胃肠燥热,导致气机升降失调。开郁清热方中以柴胡、黄芩疏泄少阳郁滞,宣透邪热;枳实、黄连、大黄疏泄胃肠,清泻阳明邪热;(清)半夏与大黄配伍,辛开苦降,开畅中焦。方中辛苦合拟,寓有辛开苦降之法,用于治疗中焦脾胃升降失常、气机阻滞而致的糖尿病。辛则升清,苦则降浊,辛开苦降调畅中焦,宣泄三焦气机,全方配伍可疏肝郁,清胃热、肠热,健脾胃从而使气机升降有序,气化正常,气、血、津、液等体内物质代谢(糖、脂肪等)归于正常。

现代药理也证实,开郁清热方中多味药物均有明显的降糖、降脂作用。从黄连分离出来的生物碱中,小檗碱含量最高(占6.88%~13.64%),降糖作用最明显^[6]。研究表明,黄连生物碱对于影响细胞糖消耗有着类似于胰岛素的直接作用。小檗碱不但可以增加脂肪细胞的葡萄糖消耗量,还能明显提高脂肪细胞对于外源葡萄糖的转运能力^[7]。针对小檗碱或含小檗碱中药复方的药效研究都观察到了小檗碱有助于改善糖尿病大鼠模型或患者的脂质代谢紊乱,降低血清TC、TG的含量^[8-9]。而大黄、大黄醇能降低高胆固醇血症大鼠的血清TC、TG、载脂蛋白B(ApoB)、主动脉TC的含量及动脉硬化指数,升高HDL-C和载脂蛋白A(ApoA)的水平^[10]。

总之,本研究结果显示了开郁清热方的降糖作用和降脂作用,与糖脂毒性导致T2DM的机理相吻

合,即具有糖脂同调的作用。

参考文献

- [1] 鲍陶陶. 2型糖尿病胰岛 β 细胞功能受损的中西医病机探讨[J]. 安徽中医学院学报, 2006, 25(3): 63-64.
- [2] 吴方来. 葡萄糖毒性损害 β 细胞功能的作用机制[J]. 国际内科学杂志, 2008, 35(6): 342-343.
- [3] Yoshikawa H, Tajiri Y, Sako Y, et al. Effect of free fatty acid on beta-cell functions: a possible involvement of peroxisome proliferator-activated receptors alpha or pancreatic/duodenal homeobox [J]. Metabolism, 2001, 50(5): 613-618.
- [4] 赵昱, 全小林, 刘素宾, 等. 开郁清胃颗粒对不同血糖水平患者 β 细胞功能的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(9): 639.
- [5] 孙鑫, 全小林. 泻心汤类方在糖尿病治疗中的应用[J]. 中医杂志, 2010, 51(2): 114-116.
- [6] 匡海学. 中药化学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 75.
- [7] 周丽斌, 杨颖, 唐金凤, 等. 小檗碱对脂肪细胞糖代谢的影响[J]. 上海第二医科大学学报, 2002, 22(5): 412-414.
- [8] 申竹芳, 谢明智, 刘海帆. 金芪降糖片对实验动物糖代谢的影响[J]. 中药新药与临床药理, 1996, 7(2): 24-26.
- [9] 申竹芳, 谢明智, 刘海帆. 金芪降糖片对实验动物血脂、胰岛素抗性 & 免疫功能的影响[J]. 中药新药与临床药理, 1997, 8(1): 23-25.
- [10] 哈斯其美格. 中药大黄的临床应用与药理浅析[J]. 安徽农学通报, 2006, 12(1): 29-31.

(收稿日期: 2010-12-14; 修回日期: 2010-03-07)

[编辑: 崔京艳]

欢迎邮购《中国现代名中医医案精粹》

《中国现代名中医医案精粹》(1-6集), 由董建华、王永炎两位院士牵头, 组织全国第一批、第二批、第三批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师编写, 共收录434位名老中医的5172例医案。这些医案是现代中医名家灵活运用中医理法方药治病活人的真实记录。通过阅读这些医案, 读者如同在名老中医的带领下一步一步走近患者, 进行思考分析, 对于广大的中医医生临床诊治、深入研究及成长发展具有重要的指导作用。医案中的按语或为名医本人所撰, 或由后人、门徒所加; 编者评注由丛书主编、副主编所撰。第1、2集主要收录146位名老中医的1850例医案, 第3、4集主要收录142位名老中医的1884例医案, 第5、6集主要收录146位名老中医的1438例医案。本丛书特点: ①所选名中医在全国有广泛的影响, 极具权威性。②各集内对名中医均按行政区划和军队分类编排。③每则医案均由名老中医亲自选定, 真实、可靠。其中一部分名老中医已谢世, 因此所收医案尤为珍贵。④每集正文后均有该集的病名病证索引, 第6集书末附有丛书的总病名病证索引, 方便读者查阅。

本书为精装16开本, 已由人民卫生出版社于2010年12月出版。第1集694页, 定价95元; 第2集669页, 定价92元; 第3集720页, 定价96元; 第4集820页, 定价108元; 第5集619页, 定价85元; 第6集558页, 定价75元。单购一集每本加邮挂号费5元, 全套购买免邮费。款到寄书。汇款地址: 北京市东直门南小街16号中医杂志北京医海林音像书店; 邮政编码: 100700; 联系电话: (010)64131620 (010)64131633。All rights reserved. <http://www.cnki.net>