

加减四妙散对超重糖耐量减低患者炎症因子的影响

骆天炯¹ 张钟爱^{1*} 高 翌¹ 章金春¹ 王红柳²

(1. 南京市中医院老年科, 江苏省南京市金陵路 1 号, 210001; 2. 南京中医药大学 2010 级硕士研究生)

基金项目: 南京市医学科技发展项目(ZKX08031)

* 通讯作者: 969914725@qq.com, 13851678245

[摘要] 目的 观察加减四妙散对湿热困脾型超重葡萄糖耐量减低(IGT)患者炎症因子的作用。方法 超重 IGT 患者 67 例随机分为治疗组 35 例和对照组 32 例, 治疗组在饮食运动指导的同时给予加减四妙散口服, 对照组仅给予饮食运动指导, 共观察 1 个月。比较两组治疗前后临床症状积分、空腹血糖(FBG)、餐后 2 小时血糖(2hPG)、空腹胰岛素(FINS)、白介素-6(IL-6)、脂联素(ADP)、体重指数(BMI)、胰岛素敏感性指数(IAI)的变化。结果 两组患者在中医症状积分上较治疗前均有所改善($P<0.05$), 治疗组患者 BMI、FINS 和 IL-6 水平较治疗前降低, ADP 水平升高($P<0.05$)。治疗组改善中医症状, 降低 FBG、FINS、IL-6 水平和升高 ADP、IAI 水平均明显优于对照组($P<0.05$)。结论 加减四妙散可以通过调节炎症因子水平改善超重 IGT 患者胰岛素抵抗。

[关键词] 加减四妙散; 葡萄糖耐量减低; 炎症因子

Effect of Modified Simiao Powder on the Inflammatory Factors in Overweight Patients with Impaired Glucose Tolerance

LUO Tianjiong¹, ZHANG Zhong'ai¹, GAO Zhao¹, ZHANG Jinchun¹, WANG Hongliu²

(1. Nanjing Hospital of TCM, Jiangsu Province 210001; 2. Nanjing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Modified Simiao Powder on the inflammatory factors in impaired glucose tolerance (IGT) patients with syndrome of damp-heat encumbering the spleen. **Methods** Sixty-seven IGT patients were randomized into treatment group (35 cases) and the control group (32 cases). The control group was given diet and exercise guidance. Modified Simiao Powder was added in the treatment group. The treatment lasted for one month. The changes of the clinical symptoms, fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2h-PBG), fasting insulin (FINS), interleukin-6 (IL-6), adiponectin (ADP), body mass index (BMI) and insulin activity index (IAI) were compared before and after treatment. **Results** The scores of TCM symptoms were improved in both groups ($P<0.05$). The levels of BMI, FINS and IL-6 were significantly decreased while ADP increased in the treatment group ($P<0.05$). Comparing with the control group, Modified Simiao Powder could significantly improve the scores of TCM symptom, decrease the levels of FBG, FINS and IL-6 and increase the levels of ADP and IAI ($P<0.05$). **Conclusion** Modified Simiao Powder can improve the insulin resistance of IGT patients by modulating the inflammatory factors.

Keywords Modified Simiao Powder; impaired glucose tolerance; inflammatory factor

葡萄糖耐量减低(Impaired glucose tolerance, IGT)是指口服葡萄糖耐量试验 2 小时后的血糖水平超过 7.8mmol/L, 但尚未达到 11.1mmol/L 的糖尿病诊断标准, 是介于健康人和糖尿病患者葡萄糖内环境的中间状态^[1]。此期的血糖水平及所伴有的其他代谢异常已使器官组织发生损害, 部分患者已经出现大血管并发症, 胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)是其常见的特征。目前认为 IR 是一种慢性非特异性炎症, 这种炎症由先天免疫所介导, 由炎症因子、免疫系统及脂肪组织共同参与, 但其机制不明。本研究旨在探讨超重 IGT 患者 IR 与炎症因子的相关性及其干预作用。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集 2011 年 1—11 月南京市中医院门诊及住

院 IGT 患者 80 例。采用随机数字表法将患者分为 2 组。因患者失访及未能完成观察项目脱落 13 例, 最后纳入 67 例。其中治疗组 35 例, 男 21 例, 女 14 例; 年龄 35~75 岁, 平均年龄(51.87±14.62)岁; 病程 1~12 个月, 平均病程(7.63±3.55)个月; 血脂异常者 18 例, 高血压者 22 例。对照组 32 例, 男 18 例, 女 14 例; 年龄 31~74 岁, 平均年龄(49.36±16.17)岁; 病程 2~15 个月, 平均病程(8.05±4.11)个月; 血脂异常者 16 例, 高血压者 20 例。两组在性别、年龄、病程和合并症等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断及辨证标准

西医诊断标准: 参照 1999 年世界卫生组织(WHO) IGT 诊断标准^[2]制定: 空腹血糖<7.0mmol/L, 餐后 2 小时血糖≥7.8mmol/L 且<

11. 1mmol/L。(注:若无特殊说明,本研究报告中所提到的血糖均为静脉血浆葡萄糖值)

中医辨证标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]中消渴病属湿热困脾证型(至少符合以下主症 2 项及次症 3 项者)。主症:①胸脘腹胀;②食后饱满;③头身困重。次症:①体形肥胖;②心胸烦闷;③四肢倦怠;④小便黄赤;⑤大便不爽;⑥舌红苔黄腻;⑦脉滑而数。

1.3 纳入标准

①符合上述西医诊断标准;②中医辨证属湿热困脾证;③体重指数(BMI) $\geq 25\text{kg/m}^2$;④年龄 30~75 岁;⑤签署知情同意书。

1.4 排除标准

①血糖高于正常,但试验导入阶段通过饮食控制、增加活动量等,血糖检测下降至诊断值以下者;②不能配合饮食控制或不能按规定用药而影响疗效者及精神病患者;③合并有其他严重原发性或继发性疾病者如重度贫血、恶性肿瘤、肝肾功能不全等;④近 1 个月内发生急性代谢紊乱以及合并感染者;⑤妊娠或哺乳期妇女。

2 方法

2.1 治疗方法

两组采用相同的基础治疗:严格执行饮食、运动治疗,改善生活方式。治疗组给予加减四妙散(黄连 3g,黄柏 6g,苍术 15g,薏苡仁 30g,颗粒剂由江阴天江药业生产,批号 1106199),用 100ml 温开水冲服,每日 2 次。对照组:仅给予基础治疗。两组疗程均为 1 个月,在研究期间停止使用影响糖代谢的其他药物。

2.2 观察指标和方法

安全性指标:包括治疗前后血、尿、便常规及肝、肾功能。疗效性指标:包括治疗前后患者临床症状积分(采用中医证候分级评分^[2]变化);空腹血糖

(FBG)及餐后 2 小时血糖(2hPG);空腹胰岛素(FINS);白细胞介素-6(IL-6,罗氏 E170 电化学发光仪,电化学发光法,试剂批号:16152801),脂联素(ADP,酶标仪:Bio-Rad680,酶联免疫吸附法,试剂批号:12191101);BMI[BMI=体重(kg)/身高(m)的平方(kg/m^2)];胰岛素敏感性指数 IAI= $-\log(\text{FINS} \times \text{FBG})$ ^[3]。

2.3 疗效标准

参照文献^[2]。显效:中医证候积分减少 $\geq 70\%$ 且 $< 90\%$,2hPG 下降至正常范围或下降超过治疗前的 40%,BMI 下降至 25 以下,或下降超过治疗前的 20%。有效:中医证候积分减少 $\geq 30\%$ 且 $< 70\%$,2hPG 下降超过治疗前的 20%,但未达到显效标准,BMI 下降超过治疗前的 10%,但未达到显效标准。无效:中医证候积分减少不足 30%,2hPG 无下降,或下降未达到有效标准,BMI 无下降,或下降未达到有效标准。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计分析软件对资料进行分析,计数资料采用 χ^2 检验;计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布者,自身前后比较采用配对 t 检验,组间比较进行单因素方差分析;未满足正态分布者比较用 Wilcoxon 秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组 35 例,显效 10 例,有效 21 例,无效 4 例,总有效率 88.6%;对照组 32 例,显效 6 例,有效 16 例,无效 10 例,总有效率 68.8%。治疗组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 1 示,治疗组患者治疗后胸脘腹胀、头身困重、心烦、四肢倦怠、大便不爽、小便黄赤、舌红苔黄腻、脉滑数较治疗前均有明显改善($P < 0.05$)。对

表 1 两组患者治疗前后中医证候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
胸脘腹胀	5.68 $\pm$ 0.63	1.74 $\pm$ 1.43* Δ	5.71 $\pm$ 0.53	5.63 $\pm$ 0.58
头身困重	5.92 $\pm$ 0.72	1.57 $\pm$ 1.24*	5.83 $\pm$ 0.64	1.87 $\pm$ 0.76*
心烦	2.94 $\pm$ 0.42	1.28 $\pm$ 0.95*	2.72 $\pm$ 0.57	1.26 $\pm$ 0.63*
四肢倦怠	2.81 $\pm$ 0.65	1.06 $\pm$ 0.58*	2.48 $\pm$ 0.62	1.17 $\pm$ 0.81*
大便不爽	2.16 $\pm$ 0.59	0.88 $\pm$ 0.66* Δ	1.96 $\pm$ 0.91	1.74 $\pm$ 0.59
小便黄赤	2.93 $\pm$ 0.51	0* Δ	2.57 $\pm$ 0.81	1.87 $\pm$ 0.72
舌红苔黄腻	2.88 $\pm$ 0.48	1.32 $\pm$ 0.46*	2.70 $\pm$ 0.32	2.47 $\pm$ 0.65
脉滑数	2.39 $\pm$ 0.61	1.32 $\pm$ 0.46*	2.70 $\pm$ 0.32	2.47 $\pm$ 0.65
总积分	24.68 $\pm$ 5.73	6.98 $\pm$ 3.75* Δ	26.95 $\pm$ 6.17	13.28 $\pm$ 4.62*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表 2 两组患者治疗前后 FBG、2hPG、BMI、FINS、IAI、IL-6、ADP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FBG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	BMI (kg/m ²)	FINS (mIU/ml)	IAI	IL-6 (pg/ml)	ADP (mg/L)
治疗组	治疗前	35	5.68±0.83	8.38±1.56	27.55±2.06	9.84±6.04	-3.80±0.71	8.37±10.99	5.60±9.98
	治疗后	35	5.58±0.78	7.72±1.54	27.27±2.34*	6.85±2.95*△	-3.19±0.61△	4.14±4.26*△	15.63±8.03*△
对照组	治疗前	32	5.46±0.62	8.43±1.35	27.35±2.04	10.15±4.83	-3.93±0.59	10.87±16.31	8.08±10.51
	治疗后	32	6.05±1.18	8.05±1.76	27.33±2.00	9.28±4.76	-3.86±0.66	7.48±5.18	10.63±9.86

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

照组患者治疗后头身困重、心烦、四肢倦怠较治疗前均有明显改善($P<0.05$),而胸脘腹胀、大便不爽、小便黄赤、舌红苔黄腻、脉滑数较治疗前无明显变化($P>0.05$)。两组治疗后比较,治疗组胸脘腹胀、大便不爽、小便黄赤、舌红苔黄腻及总积分的改善情况明显优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后 FBG、2hPG、BMI、FINS、IAI、IL-6、ADP 比较

表 2 示,治疗组治疗后患者 BMI、FINS、IL-6、ADP 较治疗前有明显改善($P<0.05$),而 FBG、2hPG、IAI 与治疗前比较无明显变化($P>0.05$);对照组治疗后患者各项指标与治疗组比较无明显变化($P>0.05$)。治疗后治疗组 FINS、IAI、IL-6、ADP 改善情况明显优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3.4 治疗前后安全性指标分析

本研究中无严重低血糖发生(有低血糖症状,测血糖值小于 2.8mmol/L,补充糖分后症状迅速缓解),血、尿、便常规无显著异常。

4 讨论

IGT 作为糖尿病前期阶段已经存在 IR,在此阶段进行干预对延缓或阻止糖尿病的进程具有重要意义。IR 患者由于胰岛素难以发挥促进血糖进入细胞内的作用,血糖不能有效被利用。肥胖作为一种全身内分泌代谢疾病,与 2 型糖尿病密切相关,在 2 型糖尿病中,80%是肥胖者,其根本原因在于肥胖患者存在 IR^[4]。中医对肥胖症的病机认识素有“肥人多痰”、“肥人多湿”之说。《素问·奇病论》曰:“此肥美之所发也,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。”将“数食甘美”、“肥”、“内热”、“中满”联系在一起,湿与热是导致“肥人”疾病发生的根本原因,因此 IR 的病机实质是脾气虚导致的湿热内生,湿热型体质是肥胖人群的主要体质类型,肝脏、脂肪组织和骨骼肌是产生 IR 的主要部位,而炎症因子如前炎性细胞因子 IL-6、脂肪细胞因子 ADP 是刺激 IR 产生的重要因素。

根据脾气不足、湿热内蕴的病机认识,我们确立了清热燥湿健脾的治疗方法,并组成了加减四妙散(由黄连、苍术、黄柏、薏苡仁组成)。四妙散(丸)出自《成方便读》,由二妙散(苍术、黄柏)加牛膝(三妙散)再加薏苡仁组成,具有清热利湿之功,主治湿热痿症。加减四妙散在四妙散的基础上去牛膝加黄连而成,使全方重点从下焦上移至中焦,重在清中焦脾胃之湿热而健脾,四药合用,以黄连除中焦湿热,黄柏清下焦湿热,薏苡仁健脾除湿护胃,制约黄连和黄柏的苦寒,苍术燥湿健脾,清补结合,标本兼顾。

选择 IL-6 和 ADP 这两个炎症因子进行观察是基于它们均由脂肪细胞分泌,IL-6 主要通过影响胰岛素信号转导和促进脂解作用参与 IR 的发生,IL-6 和 ADP 这两个炎症因子,其与 IR 的关系一正一反^[5]。研究结果提示,改善生活方式可以有效控制糖尿病的进程,在此基础上加用中药加减四妙散则在降糖、降脂、减轻体重、改善胰岛素敏感性及抗炎活性上表现出更大的优势。治疗组血糖下降的水平与 IR 改善的水平并不平行,提示治疗药物改善 IR 的作用是来自降糖以外的作用,此作用亦可能与中药复方多途径、多环节来逆转机体病理状态的特点有关。

本研究样本量较小,时间较短,仅初步探讨了中药对于某些炎症因子的作用,没有阐明作用途径及分子靶点,尚有待进一步研究。

参考文献

[1] 钱荣立. 2004 年中国糖尿病防治指南[M]. 北京:北京大学医学出版社,2004:9.
[2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:233.
[3] 李光伟,潘孝仁,Stephen lilioga,等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数[J]. 中华内科杂志,1992,31(1):42.
[4] Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM[J]. Diabetes,1997,46(1):3-10.
[5] 周莹,张丽娟. 胰岛素抵抗与炎症因子及其相关信号传导通路[J]. 心血管康复医学杂志,2010,19(1):107-109.

(收稿日期:2012-04-13;修回日期:2012-06-28)

[编辑:王利芬]