

临床研究

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.14.008

半夏泻心汤治疗 2 型糖尿病寒热错杂证的随机对照临床研究

谈钰濛^{1,2}, 胡骏³, 赵晖^{1,2}, 倪青³✉

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 中国中医药循证医学中心;
3. 中国中医科学院广安门医院

[摘要] **目的** 观察半夏泻心汤治疗 2 型糖尿病寒热错杂证的临床疗效及安全性, 并探讨可能的作用机制。**方法** 82 例 2 型糖尿病寒热错杂证患者采用随机对照试验分为治疗组和对照组各 41 例, 治疗组给予半夏泻心汤配方颗粒, 每日 1 剂, 分 2 次温服; 对照组给予格列美脲片口服, 每日 1 mg。治疗 12 周后比较两组患者治疗前后中医证候积分、不同时间(餐前及餐后 0.5 h、1 h、2 h、3 h)血清胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 水平并计算餐后 3 小时 GLP-1 曲线下面积 [GLP-1_(0-3h)-AUC], 治疗前后检测糖化血红蛋白 (HbA1c)、进行口服葡萄糖耐量试验 (OGTT, 检测餐前和餐后 0.5 h、1 h、2 h、3 h 血糖水平), 并计算 OGTT 3 小时血糖曲线下面积 [OGTT_(0-3h)-AUC], 检测胃肠激素 [包括胃泌素 (Gas)、胃动素 (MLT)、生长抑素 (SS)]、血脂 [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)]、体重指数 (BMI)。治疗后判定中医证候疗效和血糖疗效, 并进行安全性评价。**结果** 最终治疗组和对照组各 36 例完成试验。治疗组中医证候疗效总有效率为 77.78%, 血糖疗效总有效率为 50.00%, 对照组分别为 44.44% 和 66.67%, 治疗组中医证候疗效总有效率显著高于对照组 ($P<0.01$), 而血糖疗效差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后 GLP-1_(0-3h)-AUC、HDL-C、SS 水平及各时间点 GLP-1 水平均升高, 中医证候积分、HbA1c、餐后 1 h 血糖、餐后 2 h 血糖、TC、LDL-C、BMI、Gas 及 MLT 水平均显著下降 ($P<0.05$)。与对照组治疗后比较, 治疗组治疗后中医证候积分、Gas、MTL、BMI、LDL-C 水平降低, GLP-1_(0-3h)-AUC、餐前血糖、餐后 0.5 h 血糖、餐后 1 h 血糖、OGTT_(0-3h)-AUC 水平显著升高 ($P<0.05$)。两组患者安全性指标均未见明显异常, 且无严重不良事件发生。**结论** 半夏泻心汤可显著改善 2 型糖尿病寒热错杂证患者中医证候, 安全有效, 其机制可能是通过促进血清 GLP-1 的分泌, 调节胃肠激素, 纠正脂代谢来发挥降糖作用。

[关键词] 2 型糖尿病; 半夏泻心汤; 寒热错杂证; 胰高血糖素样肽-1; 胃肠激素; 血糖; 血脂

现阶段我国糖尿病形势严峻, 患病率高达 11.2%^[1], 而糖尿病的控制率在 30% 左右^[2]。临床单纯用西药控制血糖存在一定局限性, 如肝肾功能损害、胃肠道反应、低血糖事件等。而中医在治疗该病时立足于整体, 标本兼顾, 在缓解症状的同时还具有保护胰岛细胞功能、改善胰岛素敏感性等优势^[3-4]。糖尿病属于中医学“消渴病”范畴, 病机以阴虚燥热为主。但在实际临床中, 我们发现很多 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者

没有多饮、多食、多尿、体重下降的典型消渴病症状, 且以中焦寒热错杂证居多, 故在治疗上首选半夏泻心汤。前期研究也证实, 半夏泻心汤具有抑制胰岛细胞凋亡、促进胰岛素分泌等作用^[4]。本研究观察半夏泻心汤治疗 T2DM 寒热错杂证患者的临床疗效和安全性, 并探究其潜在作用机制。本研究经中国中医科学院广安门医院伦理委员会批准 (批件号: 2017-054-KY-01)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《中国 2 型糖尿病防治指南

基金项目: 中国中医科学院基本科研业务费项目 (ZZ14-FL-011)

✉ 通讯作者: niqing669@163.com, (010)88001023

(2017年版)》中T2DM诊断标准^[5]:具有典型症状(烦渴多饮、多尿、多食、不明原因的体重下降),且随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或餐后血糖 ≥ 11.1 mmol/L。

中医诊断及辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]及中华中医药学会糖尿病分会发布的《糖尿病中医诊疗标准》^[7]拟定,消渴病寒热错杂证主症:胃脘痞满,嘈杂反酸,便溏或肠鸣下利;次症:呃逆,暖气,纳呆,恶心呕吐,肢冷,乏力,腻苔;具备2项主症或1项主症+2项次症即可诊断。

1.2 纳入标准

1)符合上述诊断及辨证标准,且为初诊者;
2)年龄18~70岁;3)近6个月内未使用任何降糖药;4)自愿参加本研究,且签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 9\%$ 或空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L;2)合并严重心、脑、肝、肾疾病及精神病者;3)出现糖尿病急性并发症;4)妊娠或哺乳期女性;5)正在大量使用糖皮质激素者。

1.4 脱落标准

1)自行要求退出者;2)无论何时因没有完成临床试验全程者。

1.5 剔除标准

1)不符合纳入标准而被误纳入者;2)未按规定用药,无法判断疗效。

1.6 一般资料

纳入2018年10月至2020年12月在中国中医科学院广安门医院门诊就诊的T2DM寒热错杂证患者。本研究为随机对照试验,按治疗组和对照组病例数1:1进行设计。根据中医证候积分进行估算,前期预试验结果显示中医证候积分标准差为7.7,事先规定治疗组较对照组中医证候平均积分降低5分以上才有临床意义。I类误差 $\alpha=0.05$,II型误差 $\beta=0.1$,把握度 $1-\beta=0.9$,参照《临床试验设计与数据处理(四)》^[8]中样本量计算公式得出两组样本量 $n_1=n_2\approx 41$,故最终确定两组共纳入82例患者。采用随机数字表法分为治疗组、对照组各41例。

治疗组41例中男21例,女20例;年龄27~70岁,平均(56.47 $\pm$ 9.89)岁;平均腰围(85.46 $\pm$ 8.56)cm;腰臀比0.84 $\pm$ 0.09。对照组41例中男22例,女19例;年龄31~70岁,平均(54.42 $\pm$ 10.87)岁;平均腰围(83.61 $\pm$ 7.53)cm;腰臀比0.85 $\pm$ 0.08。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。

2 方法

2.1 治疗方法

对所有患者开展糖尿病健康教育,为患者制定低盐低脂的糖尿病饮食方案^[5]。要求患者戒烟,并坚持每周 ≥ 150 min中等强度的有氧运动(50%~70%最大心率,运动时有点用力,心跳和呼吸加快但不急促)。

治疗组给予口服半夏泻心汤配方颗粒,处方:法半夏12g,干姜9g,黄芩9g,黄连3g,人参9g,大枣20g,炙甘草9g,每日1剂,早晚分2次温服,配方颗粒由四川新绿色制药有限公司提供。对照组给予口服格列美脲片(每片1mg,江苏万邦生化医药股份有限公司生产,国药准字H20031079),每日1mg。两组疗程均为12周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 主要疗效指标 中医证候积分依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]和临床经验拟定中医证候积分量表,将寒热错杂证的主症和次症按程度(无、轻、中、重)分别计为0、1、3、5分,治疗前后分别统计1次。

中医证候疗效判定参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6],临床痊愈:中医证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:中医证候积分减少 $\geq 70\%$ 但 $<95\%$;有效:中医证候积分减少 $\geq 30\%$ 但 $<70\%$;无效:中医证候积分减少 $<30\%$ 。中医证候积分减少 $=[(治疗前积分-治疗后积分)\div治疗前积分]\times 100\%$ 。

2.2.2 次要疗效指标 1)血清胰高血糖素样肽-1(GLP-1)水平:治疗前后分别检测两组患者餐前及餐后0.5h、1h、2h、3h血清GLP-1水平,同时绘制餐后3h GLP-1释放曲线,计算餐后3小时GLP-1曲线下面积 $[GLP-1_{(0-3h)}-AUC]$,该指标将GLP-1水平的变化趋势和时间累积效应相结合,数值越高代表患者GLP-1分泌水平越高。2)糖代谢指标:治疗前后两组患者进行HbA1c水平检测和口服葡萄糖耐量试验(OGTT)的检查,同时绘制OGTT 3小时血糖曲线下面积 $[OGTT_{(0-3h)}-AUC]$,该指标将血糖水平的变化趋势和时间累积效应相结合,数值越高代表患者血糖水平越高。3)胃肠激素指标:治疗前后分别检测两组患者空腹血清胃泌素(Gas)、胃动素(MLT)、生长抑素(SS)。4)其他疗效指标:治疗前后分别检测两组患者血脂[包括总胆固醇(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)]、体重指数(BMI)。5) 血糖评价疗效标准: 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中判定标准, 显效: 血糖降至正常范围, 或下降幅度 $\geq 40\%$, HbA1c 降至正常范围, 或下降幅度 $\geq 30\%$ 。有效: 血糖下降幅度 $\geq 20\%$ 但 $<40\%$, HbA1c 下降幅度 $\geq 10\%$ 但 $<30\%$ 。无效: 血糖无下降或下降幅度未达到有效标准, HbA1c 无下降或下降幅度未达到有效标准。

2.2.3 安全性指标 治疗前后分别检测呼吸、心率、血常规、尿常规、便常规、肝功能、肾功能, 并记录不良事件/反应的发生情况。

2.4 统计学方法

采用软件 SPSS 26.0 进行统计分析, 采用双侧检验, $P<0.05$ 时差异有统计意义。计量资料符合正态分布者用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)描述, 采用 t 检验。计数资料采用频数进行统计描述, 用卡方检验。重复测量数据采用方差分析。绘制统计图用软件 GraphPad Prism 8.0。

3 结果

两组各有 5 例患者因依从性差、不能按规定服用药物而脱落。最终 72 例完成本试验, 治疗组及对照组各 36 例。

3.1 两组患者中医证候疗效比较

治疗组 36 例中临床痊愈 0 例, 显效 5 例, 有效 23 例, 无效 8 例, 总有效率 77.78%; 对照组 36 例中临床痊愈 0 例, 显效 1 例, 有效 15 例, 无效 20 例, 总有效率 44.44%。治疗组总有效率显著高于对照组 ($P<0.01$)。

3.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 1 示, 两组患者治疗前中医证候积分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 两组患者的中医证候积分均较本组治疗前明显下降 ($P<0.05$)。治疗后治疗组患者中医证候积分较对照组

明显降低 ($P<0.05$)。

表 1 两组 2 型糖尿病寒热错杂证患者治疗前后中医证候积分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	36	21.47 $\pm$ 8.69	12.67 $\pm$ 6.08 ^{a)} b)
对照组	36	20.89 $\pm$ 8.57	15.97 $\pm$ 6.24 ^{a)}

注: a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

3.3 两组患者血糖疗效比较

治疗组 36 例中显效 1 例, 有效 17 例, 无效 18 例, 总有效率 50.00%; 对照组 36 例中显效 3 例, 有效 21 例, 无效 12 例, 总有效率 66.67%。两组总有效率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后不同时间 GLP-1 水平及 GLP-1_(0-3 h)-AUC 比较

表 2 示, 各时间点 GLP-1 水平采用重复测量方差检验。治疗前, 两组患者各时间点 GLP-1 水平组间比较差异无统计学意义 ($F=0.11$, $P>0.05$), 组内各时间点测量的 GLP-1 水平差异有统计学意义 ($F=104.005$, $P<0.05$)。治疗后, 两组组内不同时间测量的 GLP-1 水平差异有统计学意义 ($F=147.491$, $P<0.05$), 并且检测时间与组别存在交互作用 ($F=3.750$, $P<0.05$), 两组 GLP-1 水平各时间点组间比较差异无统计学意义 ($F=2.251$, $P>0.05$)。 t 检验结果显示, 治疗后两组患者各时间点的 GLP-1 水平均较本组治疗前明显升高 ($P<0.05$)。治疗组治疗后 0.5 h、1 h GLP-1 水平及 GLP-1_(0-3 h)-AUC 水平明显高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后两组患者 GLP-1_(0-3 h)-AUC 均较本组治疗前显著增加 ($P<0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后糖代谢指标比较

表 3 示, 治疗前后 HbA1c 水平组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 组内比较, 两组患者治疗后 HbA1c 水平均较本组治疗前降低 ($P<0.05$)。OGTT 各时间点血糖水平采用重复测量方差检验,

表 2 两组 2 型糖尿病寒热错杂证患者不同时间点 GLP-1 水平及 GLP-1_(0-3 h)-AUC 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	GLP-1/pmol·L ⁻¹					GLP-1 _(0-3 h) -AUC /h·pmol ⁻¹ ·L ⁻¹
			餐前	餐后 0.5 h	餐后 1 h	餐后 2 h	餐后 3 h	
治疗组	治疗前	36	14.21 $\pm$ 6.52	20.42 $\pm$ 6.49	27.88 $\pm$ 9.00	36.32 $\pm$ 12.45	33.11 $\pm$ 13.56	87.55 $\pm$ 12.52
	治疗后	36	19.47 $\pm$ 6.48 ^{a)}	33.82 $\pm$ 10.16 ^{a)} b)	48.83 $\pm$ 13.3 ^{a)} b)	44.74 $\pm$ 15.54 ^{a)}	40.61 $\pm$ 11.04 ^{a)}	123.4 $\pm$ 14.90 ^{a)} b)
对照组	治疗前	36	14.24 $\pm$ 6.89	21.17 $\pm$ 6.56	28.49 $\pm$ 8.75	35.47 $\pm$ 11.23	31.67 $\pm$ 13.28	86.82 $\pm$ 11.81
	治疗后	36	20.75 $\pm$ 6.83 ^{a)}	28.34 $\pm$ 7.54 ^{a)}	42.06 $\pm$ 11.66 ^{a)}	41.39 $\pm$ 10.97 ^{a)}	39.92 $\pm$ 9.98 ^{a)}	112.3 $\pm$ 11.73 ^{a)}

注: GLP-1, 胰高血糖素样肽-1; GLP-1_(0-3 h)-AUC, 餐后 3 小时 GLP-1 曲线下面积。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

表3 两组2型糖尿病寒热错杂证患者治疗前后糖代谢指标比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	HbA1c/%	OGTT 检测 (血糖) /mmol·L ⁻¹					OGTT _(0-3h) -AUC /h·mmol ⁻¹ ·L ⁻¹
				餐前	餐后0.5h	餐后1h	餐后2h	餐后3h	
治疗组	治疗前	36	7.62±0.70	7.52±1.46	13.03±1.59	16.55±2.05	15.48±2.92	11.31±3.57	41.95±5.98
	治疗后	36	6.99±0.64 ^{a)}	6.93±1.03 ^{b)}	12.93±1.40 ^{b)}	15.32±1.48 ^{a) b)}	13.36±1.48 ^{a)}	10.01±2.09	37.38±4.32 ^{a) b)}
对照组	治疗前	36	7.76±0.54	7.75±1.32	12.90±1.45	16.44±1.68	15.81±2.66	11.61±3.18	42.33±5.1
	治疗后	36	6.92±0.55 ^{a)}	6.37±0.69 ^{a)}	12.01±1.39 ^{a)}	14.37±1.16 ^{a)}	13.32±1.61 ^{a)}	9.87±1.81 ^{a)}	35.47±3.58 ^{a)}

注: HbA1c, 糖化血红蛋白; OGTT, 口服葡萄糖耐量试验; OGTT_(0-3h)-AUC, 餐后3小时血糖曲线下面积。a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组同时间比较, $P<0.05$ 。

结果显示治疗前两组患者各时间点血糖水平组内比较差异有统计学意义 ($F=274.106$, $P<0.05$), 并且血糖测量时间与组别不存在交互作用 ($F=0.275$, $P>0.05$), 两组患者在各时间点血糖水平组间比较差异无统计学意义 ($F=0.093$, $P>0.05$)。治疗后, 两组患者各时间点血糖水平组内比较差异有统计学意义 ($F=371.746$, $P<0.05$), 且血糖测量时间与组别存在交互作用 ($F=0.365$, $P<0.05$), 两组患者各时间点血糖水平组间比较差异有统计学意义 ($F=5.472$, $P<0.05$)。

t 检验结果显示, 治疗后对照组各时间点血糖水平均明显低于治疗前 ($P<0.05$), 而治疗组仅餐后1h和餐后2h血糖水平低于治疗前 ($P<0.05$)。两组治疗后组间比较, 餐前、餐后0.5h、餐后1h血糖水平比较治疗组高于对照组 ($P<0.05$), 而餐后2h、餐后3h血糖水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组患者OGTT_(0-3h)-AUC均较本组治疗前显著减少 ($P<0.05$), 且治疗后对照组OGTT_(0-3h)-AUC明显低于

治疗组 ($P<0.05$)。

3.6 两组患者治疗前后胃肠激素水平比较

表4示, 治疗前两组患者Gas、MLT及SS水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗后两组Gas及MLT水平均明显下降, SS水平显著上升 ($P<0.05$)。治疗后组间比较, 治疗组Gas及MLT水平低于对照组 ($P<0.05$), 而SS水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.7 两组患者治疗前后BMI、血脂水平比较

表5示, 两组患者治疗前BMI和血脂各指标比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后BMI、TC、LDL-C水平显著降低, HDL-C显著升高 ($P<0.05$); 对照组BMI及血脂各项水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后组间比较, 治疗组BMI、LDL-C水平低于对照组 ($P<0.05$)。两组患者治疗前后TG水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.8 安全性结果

研究期间未出现严重不良事件。两组患者治疗

表4 两组2型糖尿病寒热错杂证患者治疗前后空腹Gas、MTL及SS水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	Gas/pmol·L ⁻¹	MTL/ng·ml ⁻¹	SS/ng·ml ⁻¹
治疗组	治疗前	36	120.14±9.33	422.28±42.68	33.94±5.70
	治疗后	36	84.78±12.01 ^{a) b)}	303.89±56.12 ^{a) b)}	47.06±10.04 ^{a)}
对照组	治疗前	36	119.64±11.25	409.08±48.57	32.61±6.17
	治疗后	36	96.64±9.09 ^{a)}	343.00±51.87 ^{a)}	43.61±10.96 ^{a)}

注: Gas, 胃泌素; MTL, 胃动素; SS, 生长抑素。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

表5 两组2型糖尿病寒热错杂证患者治疗前后BMI、血脂水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	BMI /kg·m ⁻²	TC /mmol·L ⁻¹	TG /mmol·L ⁻¹	HDL-C /mmol·L ⁻¹	LDL-C /mmol·L ⁻¹
治疗组	治疗前	36	24.86±4.12	5.03±0.88	1.61±0.50	1.15±0.20	2.92±0.77
	治疗后	36	22.77±2.90 ^{a) b)}	4.50±0.75 ^{a)}	1.51±0.42	1.23±0.18 ^{a)}	2.57±0.56 ^{a) b)}
对照组	治疗前	36	24.40±3.52	5.06±0.86	1.72±0.60	1.16±0.25	2.87±0.81
	治疗后	36	24.28±3.40	4.69±0.75	1.69±0.60	1.27±0.20	2.85±0.60

注: BMI, 体重指数; TC, 胆固醇; TG, 甘油三酯; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇。

a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

前后血、尿、便常规,肝功能、肾功能检测均未出现明显异常。

4 讨论

中医学认为,外感毒邪、饮食不节、情志内伤等原因均可导致消渴病的发生。“消渴一证,皆起于中焦而及于上下”^[9],从脏腑而言,与中焦脾胃的关系最为密切。脾胃斡旋气机,化生气血。就功能而言现代医学的胰腺可归属于中医的脾胃,不仅参与饮食消化,还涉及能量代谢^[10]。脾胃功能失调是T2DM中医病机的关键,赵献可曰:“脾胃既虚,则不能敷布津液故渴,其间有能食者,亦是胃虚引谷自救”^[11]。胃火炽盛,脾阴不足,则多食、口渴;上灼肺津,肺失宣降,则渴而多饮多尿;下耗肾液,肾失固摄,则饮一溲一,尿甜、尿浊如膏脂。脾胃功能失调可导致寒热错杂证,寒为脾虚肠寒,热为胃火炽盛。脾为阴土,得阳则运,脾虚肠寒,则运化失调,脾不升清,见肠鸣下利,便溏肢冷;胃属阳土,得阴则安,阳气有余则多食易饥,胃气上逆则呕恶嘈杂;气机壅滞,则心下痞满。

调和胃肠法是中医治疗脾胃失和引起寒热错杂证的常用法则,以辛开苦降斡旋气机,恢复中焦气机枢纽之升降;以寒热并用调整脏腑阴阳失衡,使阴阳相济,纳运和合^[12]。半夏泻心汤是调和胃肠法的代表方剂,方中半夏为君,“以启一阴之气”,配以干姜,形成辛味药对以散虚满之痞,同时辛者助地气上升。“苦入心而泄热”,方中以黄芩、黄连为臣,苦以清痞热,又因苦者降气,两者助天气下降。一辛一苦,恢复气机升降。甘者缓之、补之、调之,人参、甘草、大枣则补养中气,“以为交阴阳、通上下之用”^[13],三者为佐,助其正气,又防止辛开药物过当,调和寒热。全方辛开苦降,恢复脾胃气机升降,平调寒热,调整脏腑阴阳。本研究结果显示,治疗组患者经半夏泻心汤治疗后中医证候积分明显下降,中医证候总有效率达到77.8%,与格列美脲比较优势显著,症状的改善也能增加患者对治疗的依从性。但从治疗前后的整体差异来看,治疗组与对照组相比中医证候积分未达到预期的下降5分,一方面考虑疗程过短,另一方面考虑自拟的中医证候积分量表的在制定过程中的严谨性、科学性仍有待提高。

现代医学研究也证实,T2DM与胃肠动力、胃肠激素、肠道菌群的紊乱均存在密切关系,如梁申菊^[14]利用核素显像法观察到T2DM患者在临床出

现胃肠症状之前,已存在胃肠动力障碍,且与糖脂代谢紊乱相关。另有研究^[15]发现,T2DM患者GLP-1分泌明显受损,餐后总GLP-1水平和曲线下面积显著低于糖耐量异常组和健康组。本研究结果显示,半夏泻心汤和格列美脲片均能改善患者的血糖水平,半夏泻心汤治疗后患者的HbA1c水平和OGTT_(0-3h)-AUC都较治疗前明显下降,OGTT检测各时间点的血糖水平也呈现下降趋势,但半夏泻心汤的血糖疗效总有效率略弱于格列美脲片,提示半夏泻心汤降糖作用可能较为平缓。另外,在调节胃肠激素方面,虽然治疗后两组间各时间点的GLP-1分泌水平差异无统计学意义,但治疗后治疗组患者的GLP-1_(0-3h)-AUC显著大于对照组,提示半夏泻心汤在促进GLP-1分泌方面仍具有一定优势。有研究^[16]表明,GLP-1的半数有效治疗浓度(EC₅₀)为10 pmol/L左右时,GLP-1就可以改善胰腺中β细胞的功能,半夏泻心汤使患者糖负荷后的GLP-1水平在33.82~48.83 pmol/L之间,通过促进GLP-1分泌来发挥降糖作用。同时,我们也考虑GLP-1半衰期短,检测难度大,而且本研究检测结果为体内总GLP-1水平,与体内活性GLP-1水平仍有差距。

生理状态下MLT和Gas能刺激胃酸分泌和胃肠运动,但高剂量的Gas、MTL则会抑制胃的运动,特别是糖尿病胃轻瘫患者可能因为胃潴留食物刺激、自主神经损害等因素,引起血浆Gas和MTL水平升高^[17-18]。SS可抑制胃肠运动和胃酸分泌,既往有研究显示T2DM患者出现的胃排空延迟与Gas和MLT分泌水平升高、SS分泌水平下降相关^[19]。本研究结果证明,半夏泻心汤可调节这三种胃肠激素,促进胃肠运动,可预防和改善糖尿病胃轻瘫。此外,本研究还显示半夏泻心汤可以调节降低血脂水平和体重,且优于格列美脲片。

综上,半夏泻心汤治疗T2DM寒热错杂证安全有效,尤其在改善中医证候和GLP-1、Gas、MLT、LDL-C、BMI水平方面优势显著,其机制可能与促进GLP-1的分泌,调节胃肠激素、增强胃动力、纠正脂代谢密切相关,充分发挥了中医药多靶点、多途径干预T2DM的特点。本研究也存在一定局限性,所纳入的病例数量有限,并未进行盲法设计,较随机双盲试验在严谨性上仍有差距;另外,本研究仅设计了格列美脲片作为对照药物,在条件允许的情况下若增加健康人群、GLP-1受体激动剂或二肽基肽酶4(DPP4)抑制剂进行对照研究,可以更好地进一步验证其机制。

参考文献

- [1] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. BMJ, 2020, 369:m997. doi: 10.1136/bmj.m997.
- [2] 张丹义, 韦华. 中国糖尿病“知晓率、治疗率、控制率”研究现状[J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(58): 107-109, 118.
- [3] 杜丽坤, 马建. 益气养阴、化痰涤痰法改善 2 型糖尿病胰岛功能的临床研究[J]. 中国实用医药, 2012, 7(3): 142-143.
- [4] DU LJ, PANG B, TAN YM, et al. Banxia Xiexin decoction ameliorates t-BHP-induced apoptosis in pancreatic beta cells by activating the PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway[J]. J Diabetes Res, 2020: 3695689. doi: 10.1155/2020/3695689.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 236-237.
- [7] 仝小林, 倪青, 魏军平, 等. 糖尿病中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(6): 540-547.
- [8] 刘勘. 临床试验设计与数据处理(四)[J]. 疑难病杂志, 2003, 2(1): 55-57.
- [9] 张锡纯. 医学衷中参西录(上册)[M]. 石家庄: 河北人民出版社, 1974: 158.
- [10] 胡梅芳. 糖尿病从脾论治分析[J]. 安徽中医临床杂志, 2003, 15(4): 351-352.
- [11] 赵献可. 医贯[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 94-95.
- [12] 张锡驹. 伤寒论直解[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 158.
- [13] 尤怡. 金匱要略心典[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1992: 122.
- [14] 梁申菊. 2 型糖尿病患者胃肠动力变化及胃转流术对其影响的研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
- [15] TOFT-NIELSEN MB, DAMHOLT MB, MADSBAD S, et al. Determinants of the impaired secretion of Glucagon-Like Peptide-1 in type 2 diabetic patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(8): 3717-3723.
- [16] ANDLAUER W, KOLB J, FÜRSTP. Phloridzin improves absorption of genistin in isolated rat small intestine[J]. Clin Nutr, 2004, 23(5): 989-995.
- [17] 罗金燕. 胃排空功能的研究[J]. 中华内科杂志, 1991, 30(6): 340-342.
- [18] 刘晓娜, 吴兴全, 王富春. 胃肠激素与糖尿病胃轻瘫发病机制的关系研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(1): 209-212.
- [19] 朱瑞平, 邓长生, 朱尤庆. 老年 2 型糖尿病患者胃液体排空与胃泌素、胃动素、生长抑素的关系[J]. 武汉大学学报(医学版), 2003, 24(3): 268-270.

Type 2 Diabetes Mellitus of Cold and Heat in Complexity Syndrome Treated with *Banxia Xiexin Decoction*: a Randomized Controlled Trial

TAN Yumeng^{1,2}, HU Jun³, ZHAO Hui^{1,2}, NI Qing³

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700; 2. China Center for Evidence-Based Traditional Chinese Medicine; 3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect and safety of *Banxia Xiexin Decoction* (半夏泻心汤) in treating type 2 diabetes mellitus (T2DM) and to explore the possible mechanism. **Methods** Eighty-two T2DM patients with cold and heat in complexity syndrome were randomly divided into treatment group (*Banxia Xiexin Decoction* prepared granules, one dose, twice a day) and control group (oral glimepiride tablets, 1mg per day), with 41 cases in each group. After 12 weeks of treatment, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, and levels of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) before meals and 0.5 h, 1 h, 2 h and 3 h after meals were compared between the two groups before and after treatment, and the area under the curve of GLP-1 from 0 to 3 h after the meal (GLP-1_(0-3h)-AUC) was calculated. The glycated hemoglobin (HbA1c) was tested before and after treatment. The oral glucose tolerance test (OGTT) was used to test the blood glucose levels before the meal and 0.5 h, 1 h, 2 h, and 3 h after the meal, and the area under the curve of glucose from 0 to 3 h after the meal (OGTT_(0-3h)-AUC) was calculated to test the gastrointestinal hormones including gastrin (Gas), motilin (MLT), somatostatin (SS), blood lipids including cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and body mass index (BMI) in two groups before and after treatment. The effects regarding TCM syndromes and blood glucose were determined, and the safety was evaluated. **Results** Finally, thirty-six cases in each

group completed the trial. The total effective rate regarding TCM syndromes in the treatment group was 77.78%, significantly higher than 44.44% in the control group ($P<0.01$); the total effective rate regarding blood glucose was 50.00% and 66.67% in the treatment and control group, respectively, with no significant difference between groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of $\text{GLP-1}_{(0-3\text{h})}$ -AUC, HDL-C, SS and GLP-1 at each time point in the treatment group significantly increased, while the TCM syndrome score and the levels of HbA1c, glucose (1h and 2 h after the meal), TC, LDL-C, BMI, Gas and MLT were significantly reduced ($P<0.05$). Compared to those in the control group, the TCM syndrome score and the levels of Gas, MTL, BMI and LDL-C in the treatment group significantly decreased after treatment, while the levels of $\text{GLP-1}_{(0-3\text{h})}$ -AUC, glucose (before the meal and 0.5 h, 1 h after the meal), and OGTT $_{(0-3\text{h})}$ -AUC significantly increased ($P<0.05$). There were no abnormalities of the safety indicators in both groups, and no serious adverse events occurred. **Conclusion** *Banxia Xiexin Decoction* can improve the TCM syndromes of T2DM patients with cold and heat in complexity syndrome, and is safe. It can reduce blood glucose possibly by promoting the secretion of serum GLP-1, regulating gastrointestinal hormones, and correcting lipid metabolism.

Keywords type2 diabetes mellitus; *Banxia Xiexin Decoction* (半夏泻心汤); cold and heat in complexity syndrome; glucagon-like peptide-1; gastrointestinal hormones; glucose; blood lipid

(收稿日期: 2021-12-13; 修回日期: 2022-04-20)

[编辑: 叶 晨]

珍贵文献 临床科研必备 《中医杂志》光盘合订本

《中医杂志》光盘检索系统收录了1951—2013年出版发行的《中医杂志》所有期刊(繁体字已转为简体字)。您可借助计算机阅读收录的任意一篇文章,而且可对光盘进行任意词或多组合条件检索,检索结果可以打印或下载保存。您可以在几秒钟内就能检索到某种疾病、某种疗法或某种药的相关文章,本光盘可按自然年、期排序,方便阅读与保存。1951—1986年光盘还收录了扫描的原文版面图像。

邮购地址：北京东直门内南小街16号中医杂志社，邮政编码：100700

电话: (010) 64035632 联系人: 杨秋雷 (请在汇款单附言栏写明购买者的电话)

1951—1986 年光盘合订本每套 (4 张光盘) 480 元。

1987—1994 年光盘合订本每套 (1 张光盘) 260 元

1995—2004 年光盘合订本每套 (1 张光盘) 280 元

2005—2013 年光盘合订本每套 (1 张光盘) 300 元



欢迎关注《中医杂志》公众号

