

参芪复方加味治疗脾虚型2型糖尿病及防治糖尿病大血管病变的临床观察

张愿, 谢红艳, 鄢然, 谢春光

(成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072)

摘要:目的: 观察参芪复方加味治疗初诊脾虚型2型糖尿病患者证候疗效及氧化应激指标SOD、NO的影响。方法: 将46例初诊脾虚型2型糖尿病患者按1:1随机分为治疗组和对照组, 两组各23例。两组患者均采取糖尿病基础治疗包括医学营养治疗、运动治疗、戒烟等。同时治疗组予以中药参芪复方加味治疗, 每日1剂, 对照组予以二甲双胍片治疗850 mg/d, 两组观察疗程均为12周。观察治疗前后两组患者中医证候积分、空腹(FPG)及餐后2h葡萄糖(2hPBG)、糖化血红蛋白(HbA1C)、SOD、NO变化情况, 探讨中药参芪复方加味改善糖代谢及SOD、NO水平从而早期防治糖尿病大血管病变发生。结果: 治疗组证候疗效评价总有效率为95%, 对照组为65%, 治疗组优于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后中医证候积分、FPG、2hPBG及HbA1C水平均明显降低($P < 0.05$), SOD、NO水平明显上升($P < 0.05$), 治疗组治疗后中医证候积分明显低于对照组($P < 0.05$), 两组FPG、2hPBG及HbA1C水平比较无明显差异($P > 0.05$), 治疗组治疗后SOD、NO水平均高于对照组($P < 0.05$)。结论: 参芪复方加味治疗初诊脾虚型2型糖尿病患者能明显改善证候疗效, 改善氧化应激指标, 从而抑制代谢记忆防治糖尿病大血管病变。

关键词: 初诊脾虚型2型糖尿病; 代谢记忆; 糖尿病大血管病变; 参芪复方加味

中图分类号: R587.1

文献标志码: B

文章编号: 1673-7717(2019)09-2125-03

Clinical Observation on Protection and Treatment of Diabetic Macrovascular Disease in Initial Diagnosis Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Spleen Deficiency by Modified Shenqi Compound

ZHANG Yuan, XIE Hongyan, YAN Ran, XIE Chunguang

(Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan, China)

Abstract: *Objective:* To observe the effect of Modified Shenqi Compound on the syndrome and quality of life, SOD and NO in initial diagnosis type 2 diabetes mellitus patients with spleen deficiency. *Methods:* Totally 46 patients with newly diagnosed spleen-deficiency type 2 diabetes were randomly divided into treatment group and control group by 1:1, with 23 cases in each group. The basic treatment of diabetes in both groups included medical nutrition therapy, exercise therapy and smoking cessation. At the same time, the treatment group was treated with traditional Chinese medicine Modified Shenqi Compound, 1 dose per day. The control group was treated with metformin tablets, 850 mg/day. Both groups were observed for 12 weeks. By observing the changes of TCM syndrome scores, fasting and 2h postprandial plasma glucose, glycosylated hemoglobin, SOD and NO in the two groups before and after treatment, we explored the effect of traditional Chinese medicine Modified Shenqi Compound on improving glucose metabolism, SOD and NO levels to prevent and treat diabetic macroangiopathy. *Results:* The total effective rate of the treatment group was 95%, and the control group's was 65%. The treatment group was superior to the control group ($P < 0.05$). After treatment, TCM syndrome scores, fasting and 2h postprandial blood glucose and glycosylated hemoglobin levels were significantly lower ($P < 0.05$), and SOD and NO levels were significantly increased ($P < 0.05$). The scores of TCM syndromes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in blood glucose and glycosylated hemoglobin levels between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the SOD and NO levels in the treatment group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). *Conclusion:* Modified Shenqi Compound treatment for patients with spleen deficiency type 2 diabetes mellitus with initial diagnosis can significantly improve the efficacy of syndromes and smooth oxidative stress, thereby inhibiting metabolic memory and preventing diabetic macroangiopathy.

Key words: newly diagnosed spleen deficiency type 2 diabetes; metabolic memory; diabetic macroangiopathy; Modified Shenqi Compound

基金项目: 国家自然科学基金项目(81774302); 国家中医药管理局科研基金项目(JDZX201521); 四川省科技厅项目(2017SZ020)

作者简介: 张愿(1993-), 女, 四川成都人, 医师, 博士研究生, 研究方向: 中医药防治内分泌代谢疾病的临床研究。

通讯作者: 谢春光(1964-), 男, 四川德阳人, 教授、主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治内分泌代谢疾病的临床与实验研究。

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)的高发病率和糖尿病大血管病变的高致死、致残率是威胁全球健康的主要原因之一。糖尿病大血管病变是糖尿病常见的一类慢性并发症,也是目前糖尿病患者医疗花费的最核心的部分^[1]。ADVANCE和ACCORD研究发现早期糖尿病患者体内持久的高血糖水平,即便运用强化方案控制血糖下降至正常水平,其造成的大血管损伤依然被机体“记忆”而持续存在,日积月累,最终出现糖尿病大血管病变,这种持续的血管损伤效应被称为“代谢记忆”。“代谢记忆”贯穿于糖尿病的发病全过程,而氧化应激学说是“代谢记忆”的核心^[2-3]。参芪复方前期研究证实能多途径、多方位、多环节、多靶点的调节糖脂代谢异常和氧化应激反应,最终表现出治疗大血管病变的优势^[4-10]。针对初诊2型糖尿病脾虚夹浊的病机,运用参芪复方加味,在原方参芪复方的基础上加重走脾经药物用量,全方以益气健脾为主,辅以化浊,通过参芪复方加味改善血糖水平、氧化应激(SOD、NO)方面的作用,探讨参芪复方加味阻断“代谢记忆”从而达到防治糖尿病大血管病变的作用,为早期干预糖尿病大血管病变及扩展临床药物治疗靶点提供新的理论思路。本研究的观察结果如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 收录的病例均来源于2017年1月—2017年12月于成都中医药大学附属医院内分泌科门诊及住院部初次诊断2型糖尿病不伴糖尿病血管病变并中医脾虚证的患者46例,参照第7版《卫生统计学》^[11]随机数字表两组各23例,因剔除、脱落等原因两组完成观察各20例。治疗组男11例,女9例,平均年龄(52.55±7.54)岁;对照组男8例,女12例,平均年龄(51.85±7.84)岁,两组平均病程2~6个月。两组患者治疗前基线数据有性别、年龄、病程、血糖、糖化血红蛋白、SOD、NO、脾虚证候积分等差异无统计学意义。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照2017版《中国2型糖尿病防治指南》^[12]提出目前国际通用的标准。具备以下条件之一,即可诊断。见表1。

表1 诊断标准

诊断标准	静脉血浆葡萄糖
典型的糖尿病症状+随机血糖	≥11.1 mmol/L(200mg/dL)
空腹血浆葡萄糖	≥7.0 mmol/L(126 mg/dL)
无典型症状,行OGTT试验2h血浆葡萄糖水平(需改日复查确认)	≥11.1 mmol/L(200 mg/dL)

中医脾虚证诊断标准参照2002年《中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则》^[13]。在参考舌脉的基础上,具备2项主症或1项主症和2项次症即可。主症:食少纳呆,食后或午后腹胀,体倦乏力,便质异常。次症:神疲懒言,面色萎黄或苍白,口淡不渴,腹痛绵绵,恶心呕吐,脘闷,肠鸣,排便觉无力感,消瘦或浮肿。舌象:舌淡胖大或边有齿印,苔薄白。脉象:脉细弱或缓弱。

1.3 纳入标准 符合初诊2型糖尿病并中医脾虚证候者;35岁<年龄<65岁;糖化血红蛋白≤7.5%;自愿参加并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①有严重严重肝肾、血液系统疾患。②近1月内出现过糖尿病急性并发症,精神疾患者。③妊娠或哺乳期者。④在1个月内出现严重感染者。⑤除二甲双胍使用其他降糖药或者使用大剂量阿司匹林(超过300 mg/d)、抗血小板聚集、贝特类、噻唑烷二酮类、他汀类。⑥高敏体质者。⑦导入期不合作者。⑧有吸毒史或酗酒史者。

1.5 脱落标准 ①无论何种原因,受试者要求主动退出。②出现不良反应及不良反应,难以耐受要求退出。③出现严重不良事件。④试验过程中并发其他疾病。⑤原因不明或外出失访者。

2 方法

2.1 治疗方法 两组均采用2017版《中国2型糖尿病防治指南》^[12]推荐的糖尿病基础治疗。治疗组除基础治疗外,采用中药汤剂参芪复方加味,为保证药效的稳定,排除煎药方法、药材产地等影响因素,药物来源于成都中医药大学附属医院药剂科,统一配制成中药免煎颗粒,中药每次1格,温水150 mL冲服,3次/d,饭前半小时温服。参芪复方药物组成:人参20 g,黄芪20 g,山药15 g,山萸肉10 g,生地黄10 g,天花粉10 g,丹参10 g,制大黄6 g。参芪复方加味在原方基础上,加大走脾经药物(人参、黄芪、山药)剂量,兼痰浊加陈皮、茯苓、半夏以健脾化痰;兼瘀血加当归、川芎以活血化痰。对照组:除基础治疗外,采用盐酸二甲双胍片(格华止,中美上海施贵宝制药公司,850 mg/片),晚饭后服1片,1次/d。总疗程均为12周。

2.2 观察指标和方法 观察两组治疗前后的临床证候、空腹及餐后2h血糖、糖化血红蛋白、SOD、NO变化情况。

中医证候变化使用中医证候积分表观察并记录。空腹及餐后2h血糖应用葡萄糖氧化酶法检测。糖化血红蛋白运用比色法检测。超氧化物歧化酶(SOD, Super Oxide Dismutase)使用超氧化物歧化酶试剂盒(货号:F16742,用于血清标本检测)采用比色法测定。一氧化氮(NO, Nitrogen monoxide)购买人一氧化氮试剂盒(货号:F02072,用于血清标本检测)采用双抗体夹心ABC-ELISA法。

2.3 疗效评定标准 证候积分法参照2002年《中药新药临床研究指导原则》^[14]。证候积分减少率=(治疗前证候积分-治疗后证候积分)/治疗前证候积分×100%。①临床痊愈:中医证候积分减少≥95%,表示临床证候、体征消失或基本消失。②临床显效:70%≤中医证候积分减少<95%,表示临床证候、体征明显改善。③临床有效:30%≤中医证候积分减少<70%,表示临床证候、体征均有好转。④临床无效:中医证候积分减少<30%,表示临床证候、体征无明显改善甚或加重。

2.4 统计学方法 统计软件采用SPSS 21.0,计量资料采用t检验,结果以“均数±标准差”表示,计数资料加权后用卡方检验,计量资料在符合正态分布前提下,同组试验前后比较采用配对设计t检验,两组间进行比较采用独立样本t检验,若不符正态分布用秩和检验,同组试验前后比较使用非参数检验中的相关样本的配对检验,两组间进行比较用非参数检验中的独立样本检验,得出P值,P<0.05有统计学差异,P<0.01表示有显著差异。

3 结果

3.1 两组中医证候疗效比较 表2所示,经治疗后两组中医证候疗效比较,差异有统计学意义(P<0.05),试验组的疗效明显优于对照组。

表2 两组证候疗效比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	显效	有效	无效	显效率(%)	总有效率(%)	P值
治疗组	20	9	10	1	45	95	0.034
对照组	20	4	9	7	20	65	

3.2 两组治疗前后中医证候积分、FPG、2hPBG、HbA1c比较 表3所示,治疗后两组患者中医证候积分、FPG、

2hPBG、HbA1c 水平均有所降低 ($P < 0.05$) ,治疗组中医证候积分降低程度大于对照组 ($P < 0.05$) ,而 FPG、2hPBG、HbA1c 治疗后组间比较无明显差异 ($P > 0.05$) 。

表3 两组证候积分、FPG、2hPBG、HbA1c 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	中医证候积分	FPG (mmol/L)	2hPBG (mmol/L)	HbA1c (%)
治疗组	20	治疗前	14.15 ± 1.67	8.40 ± 2.04	12.86 ± 2.01	6.54 ± 0.94
		治疗后	6.35 ± 2.76* #	7.20 ± 1.47* #	11.11 ± 1.82* #	5.55 ± 0.85* #
对照组	20	治疗前	14.00 ± 1.21	7.88 ± 1.84	12.41 ± 1.65	6.38 ± 0.87
		治疗后	9.05 ± 3.59 Δ	6.60 ± 1.25 Δ	10.65 ± 1.51 Δ	5.53 ± 0.79 Δ

注: * 为治疗组治疗前后比较, Δ 为对照组治疗前后比较, # 为治疗后两组间比较

3.3 两组治疗前后 SOD、NO 比较 表4 所示, 治疗前后两组 SOD、NO 水平有所上升 ($P < 0.05$) ,治疗后组间 SOD、NO 比较有明显差异 ($P < 0.05$) 。

表4 两组治疗前后 SOD、NO 比较

组别	例数	时间	SOD	NO
治疗组	20	治疗前	63.06 ± 6.93	4.46 ± 0.94
		治疗后	79.91 ± 5.57* #	5.64 ± 1.42* #
对照组	20	治疗前	62.24 ± 4.12	4.53 ± 0.73
		治疗后	73.15 ± 3.86 Δ	5.81 ± 1.27 Δ

注: * 为治疗组治疗前后比较, Δ 为对照组治疗前后比较, # 为治疗后两组间比较

4 讨论

当今糖尿病发病的主要原因与饮食失调、作息不规律等不良的生活习惯有关, 临床初诊 2 型糖尿病患者大多无典型“三多一少”症状, 反而多见形体肥胖、面色少华、气虚神疲乏力、四肢沉重或有脘腹痞满、纳呆等一派“脾气亏虚”之象。血糖是饮食所化生的精微物质, 当脾气不足, 气机升降紊乱, 输布水谷精微失调, 精微物质不能各安其所, 就停聚积蓄形成为高血糖状态而发病。随着病情进展, 脾失运化, 浊邪内生, 痰瘀阻滞, 日久形成糖尿病大血管病变。从早期正气不足, 到痰瘀等有形浊邪的逐渐形成积累, 由少到多, 程度加重, 后期发生质变, 由起初的浊邪不显到血脉阻塞的过程, 与现代医学提出的“代谢记忆”现象异曲同工。运用中医的理论解释“代谢记忆”现象, 并从脾虚浊生主要病机出发, 早期从脾论治, 使脾气充盛, 脏腑协调, 阴阳平和, 精微物质得以正常分布, 调节糖代谢, 并通过健脾化浊, 从根本上抑制有形浊邪生成, 从而进一步阻断“代谢记忆”在根源上达到防治大血管病变的目的。

参芪复方以人参、黄芪共为君药, 各补其长, 发挥补气健脾, 生津养血, 进而元气得振, 邪气自消。山药、生地黄、天花粉、山茱萸共为臣药, 酸甘化阴, 共奏补益肺、脾、肾之效。方中芪、药配伍, 益气健脾补肾, 先后天互资相得益彰。丹参、大黄同为佐药, 益气活血化痰, 使全方补而不滞, 行而不衰。参芪复方加味在参芪复方原方基础上加重走脾经之药量, 突出初诊 2 型糖尿病脾虚为主的病机特点, 通过益气健脾化浊法, 调节体内精微、浊邪, 改善代谢紊乱及氧化应激损伤, 进而抑制代谢记忆引发的大血管病变。该方的现代药理研究也可证实, 在改善糖代谢、抗氧化应激等方面有着显著作用^[15-22]。

本研究结果显示, 治疗组患者在生活方式调整的基础上采用中药参芪复方加味, 其证候疗效评价明显优于二甲双胍治疗的对照组。参芪复方加味治疗后患者的中医证候积分、FPG、2hPBG、HbA1c 水平得以平稳下降, 同时还使氧化应激指标 SOD、NO 提高, 说明益气健脾化浊法可以明显

改善患者的中医证候和糖代谢紊乱, 还能改善氧化应激指标, 有效阻断“代谢记忆”, 起到远期防治糖尿病大血管病变的作用。

参考文献

- [1] 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版) [S]. 中国糖尿病杂志 2012, 20(1): S2-S3.
- [2] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of Diabetic complications [J]. Nature zool 414(6865): 813-820.
- [3] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism [J]. Diabetes, 2005, 54(6): 1615-1625.
- [4] 殷丽平, 谢春光, 张红敏, 等. 参芪复方对自发性糖尿病大鼠心肌表达的影响 [J]. 福建中医药 2009, 40(3): 38-40.
- [5] 张红敏, 陈世伟, 谢春光, 等. 参芪复方抗自发性糖尿病 GK 大鼠早期动脉粥样硬化的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(15): 1272-1276.
- [6] 马晖, 谢春光. 参芪复方降血糖实验研究 [J]. 四川省卫生管理干部学院学报 2006, 25(2): 87-89.
- [7] 殷丽平, 谢春光, 刘桢, 等. GTGFmRNA 在自发性糖尿病 GK 大鼠心肌的表达及参芪复方保护作用的研究 [J]. 甘肃中医, 2009, 22(5): 65-67.
- [8] 康健, 刘桢, 殷丽平, 等. 参芪复方对 GK 大鼠心肌细胞凋亡相关因子 Bcl-2, Bax 及 NO 的影响 [J]. 天津中医药 2009, 24(6): 489-492.
- [9] 殷丽平, 谢春光, 刘桢, 等. 参芪复方对自发性糖尿病 GK 大鼠心肌 TGF- β 表达的影响 [J]. 福建中医药 2009, 40(3): 38-40.
- [10] 谢毅强, 李军茹, 张红敏. 参芪复方治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗的临床研究 [J]. 中华实用中西医杂志 2005, 18(17): 844-846.
- [11] 韩乐飞, 杜旭东, 李吉杰, 等. 预防医学专业《卫生统计学》 [J]. 现代预防医学, 2017, 44(7): 1340-1344.
- [12] 中国 2 型糖尿病防治指南 [S]. 中国糖尿病杂志 2017, 20(1): 81-117.
- [13] 李旋珠. 对《中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则》的思考 [J]. 光明中医, 2009, 24(5): 801-803.
- [14] 郑筱英. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 中医药科技出版社 2002, 5: 233-237.
- [15] Jia L, Zhao Y, Liang XJ. Current evaluation of the millennium phytochemistry - ginseng (II): Collected chemical entities, modern pharmacology, and clinical applications emanated from traditional Chinese medicine [J]. CnrrMed Chem, 2009, 16(22): 2924-2942.
- [16] 陈晓春, 薛茜. 大脑缺血再灌注损伤及黄芪对脑细胞保护作用的实验研究 [J]. 陕西医学杂志 2004, 33(11): 974-976.
- [17] 魏涛, 何培新, 郑俊丽. 铁棍山药水溶性多糖的超声波提取工艺及体外抗氧化活性的研究 [J]. 河南工业大学学报(自然科学版) 2010, 31(6): 25-28.
- [18] 皮文霞. 中药山茱萸及其治疗糖尿病微血管并发症有效部位的药学研究 [D]. 南京: 南京中医药大学 2003.
- [19] 袁保刚, 何全磊, 尹丹丹, 等. 生地黄提取物的抗氧化活性研究 [J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2011, 39(3): 137-140, 145.
- [20] 李琼, 张鹏, 郭晨, 等. 天花粉凝集素对糖尿病大鼠血糖及氧化应激的影响 [J]. 食品工业科技 2015, 36(10): 356-359.
- [21] 赵娜, 郭治昕, 赵雪, 等. 丹参的化学成分与药理作用 [J]. 国外医药·植物药分册 2007(4): 155-160.
- [22] 田凤胜, 李振彬, 王元松, 等. 大黄对糖尿病大鼠血管病保护机制的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志 2008, 14(2): 63-66.