

# 知柏地黄汤联合二甲双胍片对阴虚火旺型 2 型糖尿病患者血糖的影响

曾纪斌<sup>1</sup> 蔡常娥<sup>2</sup> 陈春远<sup>3</sup> 潘 艳<sup>1</sup> 黄寅奎<sup>1</sup>

(1 广州中医药大学附属宝安中医院, 深圳, 518101; 2 广东省韶关市始兴县人民医院, 韶关, 512500;

3 广州中医药大学 2012 级硕士研究生, 深圳, 518101)

**摘要** 目的:探讨知柏地黄汤联合二甲双胍片对阴虚火旺型 2 型糖尿病患者血糖的影响。方法:选取 2 型糖尿病属阴虚火旺型患者 100 例,采用前瞻性随机单盲对照试验方法,2 组各 50 例,其中单用二甲双胍片的为对照组,剂量随血糖结果调整;治疗组为知柏地黄汤联合二甲双胍片治疗。分别于 2 个月的观察周期前后测定空腹血糖、餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白。结果:2 组均能改善阴虚火旺型 2 型糖尿病患者的糖代谢情况。血糖疗效评定对照组总有效率为 73.91%,治疗组为 93.33%,在降糖疗效方面治疗组优于对照组。2 组均能有效降低空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PBG)及糖化血红蛋白(HbA1c),经统计学处理显示降低 FBG、2 h PBG 及 HbA1c 方面治疗组优于对照组。结论:知柏地黄汤联合二甲双胍片在改善阴虚火旺型 2 型糖尿病患者糖代谢方面有显著疗效。

**关键词** 知柏地黄汤;阴虚火旺;2 型糖尿病

## Effect of Zhibai Dihuang Decoction Combined with Metformin on Blood Glucose of Patients with Type 2 Diabetes of Yin-deficiency and Fire-Exuberance Pattern

Zeng Jibin<sup>1</sup>, Cai Chang'e<sup>2</sup>, Chen Chunyuan<sup>3</sup>, Pan Yan<sup>1</sup>, Huang Yinlun<sup>1</sup>

(1 Baoan Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518101, China; 2 People's Hospital of Shixing County, Shaoguan 512500, China; 3 Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 518101, China)

**Abstract Objective:** To explore the effect of Zhibai Dihuang Decoction combined with metformin blood glucose of patients with type 2 diabetes of yin-deficiency and fire-exuberance pattern. **Methods:** A hundred patients with type 2 diabetes belonging to yin-deficiency and fire-exuberance pattern were collected and randomly divided into two groups with 50 cases in each by single blind control test. Patients in the control group received metformin with the dose adjusted according to blood glucose, while patients in the treatment group received Zhibai Dihuang Decoction combined with metformin therapy. Fasting blood glucose, postprandial blood glucose and glycosylated hemoglobin were respectively measured before and after 2 months of the observation period. **Results:** The glucose metabolism in both groups improved. The total effective rate of the control group was 73.91%, that of the treatment group was 93.33%, and the treatment group was superior to that of the control group. Fasting blood glucose (FBG), postprandial 2 hours blood glucose (2hPBG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) in both groups effectively reduced and these indexes of the treatment group showed lower than those in the control group. **Conclusion:** Zhibai Dihuang Decoction combined with metformin has obvious curative effect in improving type 2 glucose metabolism in diabetic patients of yin-deficiency and fire-exuberance pattern.

**Key Words** Zhibai Dihuang Decoction; Yin-deficiency and fire-exuberance pattern; Type 2 diabetes

中图分类号:R255.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.01.018

糖尿病<sup>[1]</sup> (Diabetes Mellitus, DM) 是一组以慢性血葡萄糖水平增高为特征的代谢性疾病,是由于胰岛素分泌和(或)作用缺陷所引起。按照 WHO 1999 年提出的分型标准,发病率最高的为 2 型糖尿病,胰岛素抵抗和胰岛素分泌减少为 2 型糖尿病的 2 个主要病理生理学特征。最近几十年,我国糖尿病患者

者数不断增加,中医防治糖尿病的研究普遍开展。本研究目的为评价知柏地黄汤对于以阴虚火旺为主证的 2 型糖尿病患者的血糖控制治疗效果,并探讨其可能的作用途径和机制,评价滋阴降火法治疗 2 型糖尿病的有效性、安全性,并以此进一步指导临床。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 研究总病例数为 100 例,均为广州中医药大学附属宝安中医院门诊及住院患者,病例入选时间为 2014 年 1 月~2015 年 5 月。所有病例均符合中、西医诊断标准。对照组 50 例,脱落病例 4 例,有效病例 46 人;治疗组 50 例,脱落病例 5 人,有效病例 45 人。2 组患者性别、年龄、病程及 BMI 分布情况经统计学处理,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:我国目前采用 WHO(1999 年)糖尿病诊断标准<sup>[2]</sup>;2 型糖尿病诊断标准:采用 1997 年 ADA 建议的糖尿病病因学分型标准<sup>[3]</sup>;中医辨证参照 2010 年国家中医药管理局医政司制定的《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》<sup>[4]</sup>中消渴病阴虚火旺证的诊断标准制定。主症:咽干口渴,心烦失眠。次症:口渴喜饮,腰膝酸软,潮热盗汗,大便干结。舌脉:舌红,少苔,少津,脉虚细数。诊断:舌脉为必须项,再加 2 项主症或者 1 项主症及 2 项次症。

1.3 纳入标准 1)符合中西医诊断标准;2)年龄在 40~75 岁(含 40 岁、75 岁)之间,性别不限;3)自愿加入本试验者。

1.4 排除标准 1)T1DM 患者;2)严重糖尿病慢性并发症的 T2DM 患者;3)糖尿病急性并发症发病 2 个月内者;4)合并感染者;5)目前使用胰岛素控制血糖者;6)合并有其他严重原发性疾病者;7)妊娠或哺乳期妇女;8)不同意签署参加试验同意书的患者,精神病、残疾等患者;9)可能对本试验药物过敏及不能耐受者。

1.5 血糖疗效判断标准 参照《中药新药临床研究指导原则·治疗糖尿病的临床研究指导原则》制定<sup>[5]</sup>。

1.6 观察方法 将符合标准的病例随机分为 2 组,对照组 50 例,治疗组 50 例。凡入选病例自观察之日起,即配合基础治疗,包括:1)糖尿病教育;2)饮食治疗;3)运动;4)纠正内环境紊乱:包括控制血压、血脂、体重、高凝状态等治疗。对照组予基础治疗+二甲双胍片。二甲双胍片用法用量:0.25~0.75 g/次,2~3 次/d,最大用量为 2 g/d(北京京丰制药有限公司生产,药物规格:0.25 g/片,国药准字 H11021518)。治疗组予基础治疗+二甲双胍片+知柏地黄汤,知柏地黄汤隔日 1 剂,水煎服。知柏地黄汤组成:熟地黄 25 g、山茱萸 15 g、山药 15 g、泽泻 10 g、牡丹皮 10 g、茯苓 10 g、知母 10 g、黄柏 10 g、黄

连 10 g,临证加减。观察周期为 2 个月。于治疗前后各测空腹血糖、餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白 1 次。

1.7 统计学处理 研究结束后,汇总整理研究数据,并建立统计数据库。统计学分析所运用统计软件为 SPSS 17.0,检验均采用双侧检验,检验水准取  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。其中 2 组间性别、年龄层次、病程层次、BMI、有效率等计数资料采用卡方检验;血糖、糖化血红蛋白、二甲双胍平均用量等计量资料,满足正态分布及方差齐性条件,组内治疗前、后比较采用配对  $t$  检验,组间比较采用两独立样本  $t$  检验。

## 2 结果

2.1 2 组二甲双胍片日平均用量对比结果 2 组二甲双胍片日平均用量无明显差异,组间均衡性良好。见表 1。

表 1 2 组治疗中二甲双胍片日平均用量的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别          | 日平均剂量(g)    |
|-------------|-------------|
| 对照组(脱落 4 例) | 1.48 ± 0.45 |
| 治疗组(脱落 5 例) | 1.35 ± 0.41 |

注: $t$  检验: $t = 1.37, P = 0.174$ 。

2.2 2 组空腹、餐后 2 h 血糖值对比结果 治疗前经统计分析差异无统计学意义,2 组组间分布均衡,具有可比性;治疗 2 个月后 2 组血糖值差异有统计学意义,在血糖值下降幅度方面治疗组大于对照组。见表 2,表 3。

表 2 2 组治疗前、治疗 2 个月后血糖谱( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

| 观察时间     | 空腹血糖值                    |                          | 餐后 2 h 血糖值                |                           |
|----------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
|          | 对照组                      | 治疗组                      | 对照组                       | 治疗组                       |
| 治疗前      | 9.14 ± 1.04              | 9.27 ± 1.16 <sup>*</sup> | 14.23 ± 2.06              | 14.41 ± 2.17 <sup>□</sup> |
| 治疗 2 个月后 | 6.88 ± 1.36 <sup>△</sup> | 6.45 ± 1.15 <sup>▲</sup> | 10.35 ± 2.48 <sup>■</sup> | 9.87 ± 2.11 <sup>#</sup>  |

注: $t$  检验:FBG2 组治疗前组间对比:<sup>\*</sup> $t = 0.59, P = 0.56$ ;对照组治疗前后对比:<sup>△</sup> $t = 16.17, P < 0.01$ ;治疗组治疗前后对比:<sup>▲</sup> $t = 19.76, P < 0.01$ 。2 h PBG2 组治疗前组间对比:<sup>□</sup> $t = 0.41, P = 0.68$ ;对照组治疗前后对比:<sup>■</sup> $t = 17.07, P < 0.01$ ;治疗组治疗前后对比:<sup>#</sup> $t = 19.67, P < 0.01$ 。

表 3 2 组 FBG 治疗前后差值比较( $\bar{x} \pm s$ ) mmol/L

| 组别  | 例数 | 均值 ± 标准差    |
|-----|----|-------------|
| 对照组 | 46 | 2.27 ± 0.95 |
| 治疗组 | 45 | 2.91 ± 0.99 |

注: $t$  检验: $t = 3.19, P = 0.002 2$ 。

2.3 2 组治疗前后糖化血红蛋白值对比结果 2 组病例治疗前 HbA1c 水平经统计分析显示差异无统计学意义,具有可比性。2 组病例治疗前、后 HbA1c 水平组内比较,统计分析显示差异具有统计学意义,可以认为 2 种治疗方案均可不同程度降低 HbA1c

水平。2 组病例治疗前、后 HbA1c 差值比较,差异具有统计学意义,可认为治疗组降低 HbA1c 程度大于对照组,即在降低 HbA1c 效果方面治疗组优于对照组。见表 4。

表 4 2 组治疗前后糖化血红蛋白值( $\bar{x} \pm s$ ) %

| 组别          | 例数(n) | 治疗前                      | 治疗后                      | 治疗前后差值                   |
|-------------|-------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 对照组(脱落 4 例) | 46    | 8.65 ± 1.02              | 6.88 ± 1.15 <sup>△</sup> | 1.74 ± 0.89              |
| 治疗组(脱落 5 例) | 45    | 8.92 ± 1.16 <sup>*</sup> | 6.46 ± 0.85 <sup>▲</sup> | 2.56 ± 0.84 <sup>□</sup> |

注: t 检验:治疗前组间对比: \* $t = 1.22$ , \* $P = 0.23$ ; 对照组治疗前后对比:  $\Delta t = 13.24$ ,  $\Delta P < 0.01$ ; 治疗组治疗前后对比:  $\Delta t = 20.46$ ,  $\Delta P < 0.01$ 。2 组治疗前后差值对比  $\square t = 4.48$ ,  $\square P < 0.01$ 。

2.4 2 组血糖疗效评定结果 除去脱落病例,对照组总例数 46 例,总有效 34 例,无效 12 例,总有效率 73.91%,治疗组总例数 45 例,总有效 41 例,无效 4 例,总有效率 91.11%。2 组血糖疗效总有效率经卡方检验显示差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),可以认为在血糖控制疗效方面治疗组优于对照组。见表 4。

表 4 2 组治疗前后血糖疗效评定

| 组别              | 无效 | 有效 | 显效 | 总有效率   |
|-----------------|----|----|----|--------|
| 对照组( $n = 46$ ) | 12 | 21 | 13 | 73.91% |
| 治疗组( $n = 45$ ) | 4  | 19 | 22 | 91.11% |

注: 卡方检验:  $\chi^2$  值 = 4.64,  $P = 0.03$ 。

3 讨论

笔者基于多年来对消渴病防治的研究,认为消渴病发病病机关键为真阴不足,燥热火毒为疾病之标,间杂气郁、血瘀、气虚、痰浊等,至疾病后期气血阴阳俱虚,络损脉损,变证百出。消渴病主要证型之一为阴虚火旺证。笔者结合多年临床经验及相关学者防治 2 型糖尿病的文献研究<sup>[6-18]</sup>,在阴虚火旺型 2 型糖尿病的治疗上采取滋阴降火法,应用知柏地黄丸加减取得肯定疗效。

本临床研究目的在于观察知柏地黄汤对阴虚火旺型 2 型糖尿病患者血糖的影响,并探讨其可能的作用机制。二甲双胍片为各种指南推荐的治疗 2 型糖尿病的一线用药,据相关循证医学证据,其单用可将糖化血红蛋白下降 1.0% ~ 2%<sup>[19]</sup>。研究结果显示知柏地黄汤联合二甲双胍片在改善糖代谢方面优于单用二甲双胍片。知柏地黄汤有助于降血糖的可能作用机制一方面为组方中不少中药成分经现代药理学研究<sup>[20-27]</sup>证实具有直接降糖作用;另一方面中药汤剂能通过改善中医症状、心理情绪因素等有效改善机体内环境,可能有助于通过改善胰岛素抵抗、改善胰岛细胞功能等途径发挥降血糖的作用。同时,多年临床发现,高血糖与火毒燥热症候存在一

定的相关性,阴虚型消渴病患者血糖高时,多表现火毒燥热症候,呈现出局部燥热、虚火之征象。总体病理状态呈现出全身处于不足或虚损状态,而局部表现火毒亢奋状态。从西医学的角度认为 2 型糖尿病是由于胰岛素作用缺陷或者胰岛细胞功能障碍致全身组织细胞葡萄糖利用障碍所致,即全身组织细胞缺糖,血液局部高糖。而血糖作为机体重要供能物质,中医认为其性质为甘温,聚多则生火,火甚则毒生。这就提示泻火清热解毒治疗可能有助于降低糖尿病患者血糖。汤剂中的牡丹皮、泽泻、知母、黄柏等降火清热药物有助于改善火毒燥热症状,从而有助于降低血糖。

参考文献

[1] 王吉耀,廖二元,胡品津. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010:330.

[2] Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus[J]. Diabetes Care,1997,20(7):1183-1197.

[3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南[S]. 北京: 北京大学医学出版社,2011:42.

[4] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医诊疗方案 [S]. 北京:中国中医药出版社,2010:168.

[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:236-237.

[6] 张岷珥. 从三焦论消渴[J]. 甘肃中医,2005,18(5):1-2.

[7] 王玲芝. 论脾气下陷是消渴病的重要病机[J]. 山东中医杂志, 2006,25(9):585-586.

[8] 熊曼琪,李惠林. 脾虚是消渴病的重要病机[J]. 广州中医学院学报,1991,8(1):1.

[9] 张国华. 从脾阴虚论治消渴[J]. 中医研究,1999,12(4):29-31.

[10] 陶枫. 脾与糖尿病探微[A]. 第八次全国中医糖尿病学术大会论文汇编[C]. 2005.

[11] 黄佳娜,程汉桥. 肾阳不足与消渴病关系的探讨[J]. 中医研究, 1997,10(5):8.

[12] 刘学,王镁. 消渴病的病机与五脏关系探析[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(7):775-776.

[13] 公培强. 疏肝化痰法在糖尿病治疗中的运用初探[J]. 中医学报,2012,40(2):52-53.

[14] 叶天士. 临证指南医案[M]. 北京:学苑出版社,2005:58.

[15] 张延群,韩清. 2080 例糖尿病患者证候与血糖关系分析[J]. 中医杂志,1996,37(10):617-619.

[16] 祝湛予. 用活血化痰法为主治疗糖尿病病例报告[J]. 新医学杂志,1978,12(5):8-9.

[17] 王旭,朱垚,陆明. 周仲瑛“瘀热致消”学术思想探究[J]. 中医杂志,2009,50(3):206-207.

关。在中医学里,“脓毒症”是一个全新的概念,尚无现成的辨证体系可供套用。从中医阴阳理论分析,脓毒性休克的病机特点为本虚标实,表现为“邪毒炽盛,正气已虚”。参芪扶正注射液主药为党参、黄芪,两药配伍共奏升阳益气、甘温除热之效。现代药理学研究表明它有加强吞噬细胞吞噬作用,能提高淋巴细胞转化能力和免疫球蛋白,提高患者细胞免疫和体液免疫,从而有效地加强了抗生素的杀灭作用,是中药制剂中的扶正增效剂之一。罗晓红等<sup>[3]</sup>研究发现,参芪扶正注射液能够改善老年“多脏器功能不全综合征”患者的免疫功能低下的状态。血必净注射液具有活血化瘀、疏通经络、溃散毒邪的作用。研究表明,血必净对脓毒症具有抑制炎症反应、器官保护、免疫调节、改善凝血功能及降低死亡率的作用<sup>[4]</sup>。

本研究发现,应用参芪扶正注射液联合血必净注射液治疗脓毒性休克患者 Lac 较治疗前明显降低,可以提高 CI 水平和改善 EVWLI 和 ITBVI,与对照组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时,中医干预组患者缩血管药物使用时间明显缩短,治疗后 APACHEII 评分的亦较对照组降低,比较统计学意义。考虑其机制为:中成药参芪扶正注射液通过益气温阳的作用增强心脏收缩,从而提升 CI 指数和改善血压,这与其心肌保护药理作用相关<sup>[5]</sup>。同时,通过参芪扶正注射液的固摄作用和血必净注射液的活血及抗炎作用,减少液体渗漏,从而降低 EVWLI 和提高 ITBVI,最终起到加快血流动力学稳定和改善病情。周刚等<sup>[6]</sup>运用“扶正祛邪、平衡阴

阳”的方法运用于脓毒症的治疗取得了显著疗效,认为调整 SIRS/CARS 失衡的有效方法可能是平衡阴阳。本研究在死亡率统计方面,中医干预未显示出明显优势,考虑与样本量偏小、脓毒症患者病情复杂和转出 ICU 后治疗方案不统一等因素有关。

通过联合应用参芪扶正注射液和血必净注射液治疗脓毒性休克患者的临床研究,证实了中医扶正祛邪法可改善脓毒性休克患者血流动力学和病情,其作用机制考虑与免疫调理和抗炎有关,需进一步临床研究。

#### 参考文献

- [1] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. “Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008” [J]. Intensive care medicine, 2008, 34 (1): 17-60.
- [2] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (2): 165-228.
- [3] 罗晓红, 万东君, 张新宇, 等. 参芪扶正注射液对老年多脏器功能不全综合征的临床疗效研究 [J]. 西北国防医学杂志, 2005, 26 (2): 117-119.
- [4] 李银平, 乔佑杰, 武子霞, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠组织肿瘤坏死因子- $\alpha$  及凝血功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14 (2): 104-107.
- [5] 田影, 尤胜义, 李楠, 等. 参芪扶正注射液对重症急性胰腺炎大鼠心肌保护的作用 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2012, 18 (6): 577-580.
- [6] 周刚, 张朝晖, 龚勋, 等. 衡炎方对脓毒症患者炎症反应及免疫调控的影响 [J]. 中国中医急症, 2011, 20 (5): 701-702.

(2016-01-11 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 827 页)

- [18] 崔晓峰. 石鹤峰教授从痰瘀论治消渴病经验 [J]. 中医研究, 2010, 23 (3): 57-58.
- [19] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 [S]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011, 5: 3-4.
- [20] 陈光娟. 知柏地黄丸对小鼠血糖的影响 [J]. 中药药理与临床, 1993, 9 (4): 2.
- [21] 符德学, 侯艳. 熟地黄、枸杞子和甜叶菊降糖作用的研究进展 [J]. 焦作大学学报, 2014 (2): 83-85.
- [22] 韩璟超, 李晖, 薛城锋, 等. 山茱萸总萜的降血糖作用 [J]. 中国天然药物, 2006, 4 (2): 125-129.

- [23] 王松笛. 牡丹皮降血糖的活性成分研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [24] 殷莉, 乐智勇, 陈桂林. 道地丹皮与非道地丹皮对 2 型糖尿病小鼠的作用研究 [J]. 数理医药学杂志, 2012, 25 (5): 292-295.
- [25] 游昕, 熊大国, 郭志斌, 等. 茯苓多种化学成分及药理作用的研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2015 (2): 106-109.
- [26] 许文, 罗奋熔, 赵万里, 等. 泽泻降糖活性提取物化学成分研究 [J]. 中草药, 2014, 45 (22): 3238-3245.
- [27] 李春梅, 高永林, 李敏, 等. 知母皂苷对小鼠血糖的影响 [J]. 中药药理与临床, 2005, 21 (4): 22-23.

(2015-10-08 收稿 责任编辑:王明)