

加味小陷胸汤干预湿热困脾型糖耐量受损 30 例临床研究

王亚平¹ 史立华¹ 顾江涛² 张志银¹ 朱 艳¹ 郑 昕¹ 庄敏之¹ 张 迪¹ 武 辉⁴

周 菲¹ 郭兆玮¹ 吴 瑛¹ 韩 静¹ 孙佳君³ 牛忆军¹

(1 上海交通大学附属第一人民医院分院,上海市四川北路 1878 号,200083; 2 上海市提篮桥社区卫生服务中心;

3 上海市乍浦社区卫生服务中心; 4 上海中医药大学)

摘要 目的:观察加味小陷胸汤干预湿热困脾型糖耐量受损,评价其疗效。方法:70 例湿热困脾型糖耐量受损患者随机分为治疗组($n=33$ 例)和对照组($n=37$ 例),在生活方式干预的基础上,治疗组服加味小陷胸汤,对照组服二甲双胍片,观察治疗前后 2 组患者证候、血糖、胰岛素释放及其敏感性、胰岛素抵抗指数等改善情况。结果:治疗组患者在证候积分、血糖积分、胰岛素敏感性、体重指数、腰围、臀围与对照组比较有统计学意义。结论:加味小陷胸汤能显著改善患者中医临床症状,降低患者血糖积分,提高胰岛素敏感性,减轻体重,减小腰围,且无不良反应。

关键词 糖耐量受损/中医药疗法;加味小陷胸汤;湿热困脾

Clinical Research of Modified Minor Chest Bind Decoction on IGT of Pattern of Dampness-heat Accumulating Spleen

Wang Yaping¹, Shi Lihua¹, Gu Jiangtao², et al.

(1 Branch of 1st People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Add.: No. 1878, Sichuan North Road, Shanghai, Post code: 200083; 2 Shanghai Tilanqiao community health center)

Abstract Objective: To observe and evaluate the therapeutic effects of modified Minor Chest Bind Decoction on impaired glucose tolerance (IGT) in the pattern of dampness-heat accumulating spleen. **Methods:** 60 patients of the abovementioned syndrome were randomized to treatment group ($n=30$) and control group ($n=30$), respectively treated with the decoction and metformin, besides life style intervention. Changes in syndromes, glucose, insulin releasing, insulin sensitivity, insulin resistance exponent were observed. **Results:** Treatment group was significantly different from control group in syndrome score, glucose score, insulin sensitivity, BMI, waist line, hip line. **Conclusion:** The decoction can significantly relieve the dampness-heat syndrome, lower glucose, enhance insulin sensitivity, reduce weight and waist line, while having little adverse reactions.

Key Words Impaired glucose tolerance/ Chinese medical therapy; Modified Minor Chest Bind Decoction; dampness-heat accumulating spleen

糖耐量受损是一种处于正常和糖尿病之间的异常代谢状态^[1],近年发病率逐年攀升,中国人糖耐量受损向糖尿病转化危险居世界前列^[2]。运用中医“治未病”学术思想,结合患者特点制订生活方式干预并给予中药复方治疗糖耐量受损有一定优势,我们采用加味小陷胸汤干预湿热困脾型糖耐量受损取得了较好疗效,现介绍如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 70 例患者为我院 2008 年 10 月—2010 年 3 月的门诊患者,均符合糖耐量受损诊断标准^[3]和中医辨证分型诊断标准^[4]。治疗前未经任何降糖或针对糖耐量受损治疗的药物。排除糖尿病以及其他引起糖耐量受损的疾病、应激状态或药物;排除妊娠期及哺乳期妇女。年龄 18~75 岁。其中治疗组 33 例,男 14 例,女 19 例,平均年龄 61.13 ± 14.72 岁;对照组 37 例,男 15 例,女 22 例,平均年龄 65.63 ± 10.07

岁。2 组患者性别、年龄、治疗前合并病种统计、湿热困脾证候分布情况、血糖、胰岛素值及体重指数、腰、臀围等方面无统计学差异。治疗过程中,治疗组失访 2 例,自动退出试验 1 例。对照组因二甲双胍不良反应头晕、恶心、呕吐、腹泻不能耐受而退出试验 5 例,自行退出试验 1 例,外地患者自然脱落 1 例。最后实际纳入统计病例治疗组和对照组各 30 例。

1.2 治疗方法 治疗组口服加味小陷胸汤(全瓜蒌 30g,黄连 10g,半夏 10g,苍术 15g,佩兰 30g,泽泻 12g,柴胡 10g,桃仁 10g),每日 1 剂,水煎服。对照组口服盐酸二甲双胍肠溶片(规格 0.25g;国药准字 H31021359;上海衡山药业生产),每日 3 次,每次 0.25g,疗程均为 8 周。2 组患者接受合理饮食、适量运动及情志疏导。

1.3 疗效判定标准 参照卫生部《中药新药临床研究指导原则》(2002 版)^[2]和 1999 年 WHO 与国际糖尿病联盟(IDF)公布的糖耐量受损诊断标准^[1]制定。

基金项目:上海市虹口区医学科研重大课题(0801-01)

1.4 统计学方法 统计采用 SPSS13.0 统计软件进行分析。

2 结果

2.1 2 组治疗前后证候积分、血糖积分比较 表 1 显示,治疗前 2 组证候积分、血糖积分组间分布均衡,具有可比性;治疗后 2 组证候积分下降均具有显著性 ($P < 0.01$);治疗后治疗组血糖积分显著下降 ($P < 0.01$),对照组血糖积分下降无统计学意义;治疗后 2 组间比较,治疗组证候积分下降幅度明显高于对照组 ($P < 0.01$)。

表 1 2 组证候积分、血糖积分比较

组别	例数	证候积分	血糖积分
治疗组	治疗前 30	21.67 ± 8.30	6.00 (3.00, 11.25)
	治疗后 30	8.00 (4.75, 13.00) ** $\Delta\Delta$	4.00 (0.00, 9.50) **
对照组	治疗前 30	21.70 ± 6.00	6.00 (3.00, 9.25)
	治疗后 30	6.33 ± 5.13 **	6.00 (3.00, 9.00)

注:组内前后比较, ** $P < 0.01$; 组间比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

2.2 2 组治疗前后胰岛素释放比较 表 2 显示,治疗前 2 组患者各时段胰岛素释放均具有可比性 ($P > 0.05$);治疗后治疗组空腹胰岛素明显下降 ($P < 0.05$),对照组空腹胰岛素下降不具有统计学意义,2 组餐后 30min 胰岛素改变均无统计学意义,2 组餐后 2h 胰岛素释放均明显下降 ($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后胰岛素释放比较

组别	例数	FINS	P30mINS	P2hINS
治疗组	前 30	11.70 (7.25, 19.03)	51.90 (24.48, 96.35)	91.80 (51.55, 141.52)
	后 30	8.60 (5.18, 15.50) *	47.90 (16.45, 76.18)	54.45 (32.80, 101.90) *
对照组	前 30	10.15 (5.78, 15.10)	45.85 (22.70, 68.13)	100.30 (46.33, 208.10)
	后 30	8.95 (6.68, 18.28)	40.30 (21.48, 61.50)	76.15 (36.35, 109.50) *

注:组内前后比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 2 组治疗前后胰岛素敏感指数 (ISI)^[6]、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)^[7] 比较 表 3 显示,治疗前 2 组 ISI、HOMA-IR 组间分布均衡,均具有可比性 ($P > 0.05$);治疗后治疗组可明显提高胰岛素敏感性 ($P < 0.05$),对照组胰岛素敏感性有所提高,但无统计学意义,治疗组可明显降低胰岛素抵抗 ($P < 0.05$),对照组降低胰岛素抵抗无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 2 组治疗前后 ISI、HOMA-IR 比较

组别	例数	ISI	HOMA-IR
治疗组	前 30	-4.18 (-4.69, -3.68)	2.89 (1.77, 4.87)
	后 30	-3.89 (-4.56, -3.29) *	2.17 (1.20, 4.26) *
对照组	前 30	-4.02 (-4.37, -3.43)	2.48 (1.37, 3.53)
	后 30	-3.95 (-4.56, -3.52)	2.31 (1.51, 4.28)

注:组内前后比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 2 组治疗前后体重、体重指数、腰围、臀围^[5] 比较 表 4 显示,治疗前 2 组体重、体重指数、腰围、臀围组间分布均衡,具有可比性;治疗前后 2 组体重、体重指数、腰围、臀围均有下降,且有显著性统计学意义 ($P < 0.01$),治疗组臀围下降有显著性统计学意义 ($P < 0.01$),对照组臀围下降不明显。

表 4 2 组体重、体重指数、腰围、臀围比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体重	体重指数	腰围	臀围
治疗组	前 30	67.28 ± 11.74	25.04 ± 3.04	88.48 ± 9.04	97.45 ± 7.60
	后 30	64.83 ± 11.27 **	24.15 ± 3.11 **	86.94 ± 9.03 **	95.25 ± 6.58 **
对照组	前 30	67.88 ± 11.80	25.65 ± 3.62	93.07 ± 11.17	97.73 ± 8.82
	后 30	66.15 ± 11.39 **	24.99 ± 3.49 **	91.63 ± 10.83 **	96.97 ± 8.71

注:组内前后比较, ** 表示 $P < 0.01$ 。

2.5 2 组综合疗效比较 表 5 显示,治疗组 30 例,临床痊愈 1 例,显效 9 例,有效 10 例,无效 10 例,总有效率 66.7%;对照组 30 例,临床痊愈 0 例,显效 1 例,有效 13 例,无效 16 例,总有效率 46.7%。2 组综合疗效有效率比较无显著差异 ($P > 0.05$)。

表 5 2 组综合疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)
治疗组	30	1 (3.3%)	9 (30.0%)	10 (33.3%)	10 (33.3%)	20 (66.7%)
对照组	30	0 (0.0%)	1 (3.3%)	13 (43.3%)	16 (53.3%)	14 (46.7%)

3 讨论

糖耐量受损,未见有中医文献明确论述,《黄帝内经》中有关“消渴”“脾消”“消瘴”的记载与糖耐量受损类似。糖耐量受损的发生与禀赋不足、过食肥甘、情志失调等有关。《灵枢·五变》认为:“五脏皆柔弱,善病消瘴。”《素问·奇病论》亦指出“此肥美之所发也,此人数食而多肥也,肥者令人内热,甘者令人中满,故其上溢,转为消渴”,说明了糖耐量受损发病的体制和饮食因素。临床观察,糖耐量受损患者多形体肥胖^[8],而肥胖糖耐量受损患者多表现出痰、湿、郁、瘀、热的特点^[9],故采用“小陷胸汤”治疗糖耐量受损方证对应,符合临床实际。60 例糖耐量受损患者,形体肥胖者占 42 例,我们通过统计分析发现,肥胖者与湿热困脾证候积分具有显著的相关性且多伴有代谢性疾病,如高脂血症、脂肪肝等。小陷胸汤出自《伤寒论·辨太阳脉证并治》,由“黄连一两、半夏半升、栝楼实大者一个”组成,主治“痰热互结心下或胸膈者,胸脘痞闷,按之则痛,舌苔黄腻,脉滑数等”,有显著的清热涤痰,宽胸散结功能。加味小陷胸汤是在“小陷胸汤”基础上,佐以苍术、佩兰、泽泻,使以柴胡、桃仁共同组成。方中以瓜蒌化痰清热、理气开结;半夏、黄连两者合用,辛开苦降,寒温并用;苍术燥湿健脾;佩兰芳香化湿,悦脾醒神,泽泻利湿行痰,与苍术、佩兰相伍,三者共为佐药;柴胡疏肝解郁,主除诸痰热结实;桃仁功能活血祛瘀,润肠通便。全方具有辛开苦降,痰瘀并治,健脾疏肝,

泄热通腑的功效。

观察结果显示加味小陷胸汤可显著改善患者临床症状,减轻体重,降低体重指数,减小腰围和腹围,降低患者的血糖积分,改善胰岛素分泌水平,提高胰岛素敏感性,减轻胰岛素抵抗,而且无明显不良反应,值得更深入的基础和临床研究。对照组治疗本病效果与以往研究有差异,可能与二甲双胍片服用剂量偏小,未达到最佳药效浓度,科研时间所限,观察疗程相对较短有关,今后需要在临床研究中设立中、远期疗效目标。

参考文献

- [1] 吴建华,俞冰. 糖耐量受损的流行病学研究进展. 中国慢性病预防与控制, 2007, 15(1): 76-77.
- [2] Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KGMM, 等. 糖耐量减低和空腹血糖受损: 定义及干预的现状. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(1): 附

录 1-8.

- [3] 钱荣立译. WHO 专家咨询报告. 关于糖尿病的新诊断标准与分型. 中国糖尿病杂志, 2000, 8(1): 5-6.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [5] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜成人体重指数和腰围切点的研究. 中华流行病学杂志, 2002, 23(1): 5-10.
- [6] 李光伟, 潘孝仁, Lilliojas, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数. 中华内科杂志, 1993, 32: 656.
- [7] Haffner SM, Gonzalez C, Miettinen H, et al. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. Diabetes Care, 1996, 19(10): 1138-1141.
- [8] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南. 中国中医药出版社, 2007.
- [9] 杨叔禹. 治疗糖耐量受损的组方策略. 糖尿病之友, 2006, 9: 42-43.

(2010-06-30 收稿)◎

天士力复方丹参滴丸圆满完成美国 FDA II 期临床试验现代中药 国际化产学研联盟舰队启航

2010 年 8 月 7 日,“现代中药国际化产学研联盟启动暨复方丹参滴丸 FDA II 期临床试验结果报告会”在北京钓鱼台国宾馆隆重开幕, 本届大会由天津市人民政府、国家卫生部主办。全国人大常委会副委员长桑国卫出席报告会, 国家卫生部和天津市政府领导分别讲话, 中国科学院和工程院部分院士、各省市医药卫生部门负责人、中医药业专家、“联盟”成员单位负责人以及新闻媒体记者等 400 余人与会。会议宣布:“复方丹参滴丸成为我国第一例圆满完成美国食品与药品监督管理局(FDA) II 期临床试验确证其安全、有效, 并即将进入 FDA III 期临床试验的中成药”; 会议同时宣布,“现代中药国际化产学研联盟正式启动”。

现代中药复方丹参滴丸于 1997 年获得美国食品与药品监督管理局(FDA) IND 临床试验批件, 之后, 通过在国内进行大量的深入基础研究, 于 2007 年启动 FDA II 期临床试验, 临床试验在美国纽约、佛罗里达、德克萨斯和加利福尼亚等分布于美国东南西北中地区的 15 个临床中心, 完全按照国际公认的 GCP 临床试验标准严格进行, 全部研究于 2010 年初顺利结束。结果显示, 对国际公认的治疗心绞痛的黄金疗效指标(即最大运动耐受时间)既有统计学意义又有临床意义的显著改善。天士力集团董事长闫希军介绍, 历时 3 年的复方丹参滴丸 II 期试验圆满完成, 世界最严格的临床研究证明了其安全性及有效性。FDA 表示, 复方丹参滴丸 II 期临床试验结果很好, 同意开展 III 期临床研究。

未来, 天士力将在 2 年内, 在全球建立 50 至 70 个临床试验中心, 完成 FDA III 期临床试验。预计 3 年后, 复方丹参滴丸将以药品身份在美国及全球上市。

在当前医药竞争不断加剧、新技术、新标准不断出现的背景下, 少数几家企业、少数品种、游兵散勇式的作战模式, 难以

实现中药产业整体走向国际化的历史使命。目前, 政府通过“重大新药创制”科技重大专项等方式加大了对中药国际化的政策引导和资金支持。作为国家科技重大专项支持并列入国家十一五规划的项目, 在本届大会上, 现代中药国际化产学研联盟正式启动, 该项目是唯一一个关于中医药国际化的产学研联盟课题, 表明国家对这一战略性新兴产业发展的高度重视。

“现代中药国际化产学研联盟”, 是由天士力牵头实施的““重大新药创制”科技重大专项”——“现代中药国际化产学研联盟建设”项目。该“联盟”由天士力与北京大学、天津大学、北京中医药大学、天津中医药大学以及扬子江药业、修正药业等 17 家校企共同组建, 是一个政府推动、企业为主、院所支持、市场化运作的实体。

“联盟”主旨是集成产学研各方面研发、技术、人才、资金等要素资源, 以要素合力突破制约瓶颈, 打破中医药国际化进展缓慢的僵局。“联盟”将通过机制的作用, 把复方丹参滴丸 FDA 临床试验转化成的资源, 服务于更多的企业, 使中医药进入国际医药主流市场少走弯路、规避风险。“联盟”投入运行后, 将筛选国内具有代表性的优秀中成药品种, 按照国际标准进行全面系统的研发与开发, 将突破质量、安全性和临床疗效评价等各项关键技术障碍, 与国际标准接轨, 以创新药物进入国际医药主流市场。

让中医药文化唱响世界、让中医药走向世界, 为全球人民的健康服务, 是中医药产业先驱们萦绕百年的梦想, 更是全国人民与我国历届领导人的期盼。随着“现代中药国际化产学研联盟”的全面启动, 在不远的将来, 以天士力复方丹参滴丸为代表, 更多的优势中药品种将以药品身份进入欧美主流医药市场, 让中医药文明之花开遍世界各地、千家万户!

(2010-08-19 收稿)◎