

二仙地黄汤联合胰岛素治疗2型糖尿病的临床研究 及对血脂和ET-1的影响

李凌云¹ 陈文辉² 吴钱红¹ 孙妍彦¹

(1 广西壮族自治区南溪山医院,桂林,541002; 2 广西中医药大学第一附属医院,南宁,530012)

摘要 目的:探讨二仙地黄汤联合胰岛素治疗2型糖尿病(T2DM)的临床效果及对患者血脂、内皮素-1(ET-1)、血糖和血流变学指标水平的影响。方法:选取2015年6月至2016年2月广西壮族自治区南溪山医院收治的T2DM患者96例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组48例。对照组采用胰岛素降糖治疗,观察组在对照组的基础上加用二仙地黄汤。2组均连续治疗4周。统计并计算2组临床疗效;比较2组患者血脂、ET-1水平、血糖和血流变学指标的变化。结果:观察组总有效率为95.83%,显著高于对照组的83.33% ($P < 0.05$);治疗后2组TC、TG、LDL-C、ET-1及FPG,2 hPG、HbA1c等指标水平,均较治疗前显著下降,HDL-C较治疗前显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗后2组全血黏度、血浆黏度、红细胞比容、红细胞刚性指数均较治疗前显著下降,红细胞变形指数较治疗前显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:二仙地黄汤联合胰岛素治疗T2DM患者的临床效果确切,可有效降控制患者血糖、血脂水平,并能缓解机体血液高凝状态,降低ET-1水平,进而更利于病情的恢复。

关键词 2型糖尿病;二仙地黄汤;胰岛素;血脂;内皮素-1;血糖;血流变学

Clinical Research of Erxian Dihuang Decoction Combined with Insulin on Type 2 Diabetes Mellitus and Its Effects on Serum Lipid, and Endothelin-1

Li Lengyun¹, Chen Wenhui², Wu Qianhong¹, Sun Yanyan¹

(1 Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin 541002, China; 2 The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530012, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical effects of Erxian Dihuang Decoction combined with insulin in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its effects on blood lipid, endothelin-1 (ET-1), blood glucose and hemorheology. **Methods:** A total of 96 patients with T2DM were selected from June 2015 to February 2016 and randomly divided into the control group ($n = 48$) and the observation group ($n = 48$) according to random number table method. The control group was treated with insulin hypoglycemic therapy, while the observation group was treated with Erxian Dihuang Decoction on the basis of the control group. Both groups received continuous treatment for 4 weeks. The clinical efficacy of the 2 groups was calculated. The changes of blood lipid, ET-1 level, blood glucose and hemorheology indexes in the 2 groups were detected and compared. **Results:** The total effective rate of the observation group was 95.83%, which was significantly higher than that of the control group (83.33%) ($P < 0.05$). After treatment, the blood lipid levels of TC, TG, LDL-C and other indicators in the 2 groups, as well as the blood glucose levels of ET-1, FPG, 2 hPG and HbA1c, were significantly decreased and HDL-C was significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The differences between the 2 groups were significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After treatment, the whole blood viscosity, plasma viscosity, erythrocyte specific volume and erythrocyte rigidity indexes of the 2 groups were significantly decreased while the erythrocyte deformation index was significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The differences between the 2 groups were significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** Erxian Dihuang Decoction combined with insulin has definite clinical effects on T2DM patients. It can effectively reduce the blood glucose and lipid levels of patients as well as relieve the hypercoagulation state of blood and reduce the levels of ET-1, contributing to the recovery of the disease.

Key Words Type 2 diabetes mellitus; Erxian Dihuang Decoction; Insulin; Blood lipid; Endothelin-1; Blood glucose; Hemorheology

中图分类号: R255.4 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.03.038

2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)是一种因机体存在胰岛素分泌缺陷和(或)功能障碍而致的终身性内分泌代谢疾病,发病率逐年升高,主要表现为慢性血糖升高^[1]。若不能有效控制患者高血糖症状,而使病情持续发生发展,将会导致糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、心脑血管疾病等多种并发症,进而严重降低患者生命质量,甚者导致器官衰竭,危及生命^[2]。若对T2DM进行及早对症治疗,可明显控制病情发展,进而改善预后。现阶段,临床尚无特效药物,西医常以口服药物和胰岛素强化治疗作为主要手段,但单一使用,临床效果较为局限。中医学将T2DM归属于“消渴”范畴,病因较为复杂,多因气滞血瘀而致。临床发现采用二仙地黄汤联合胰岛素治疗T2DM,可显著改善患者血糖水平,优势突出^[3]。本研究探讨二仙地黄汤联合胰岛素治疗T2DM的临床疗效,及对患者血脂、内皮素-1(ET-1)、血糖和血流变学指标水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年6月至2016年2月广西壮族自治区南溪山医院住院及门诊收治的T2DM患者96例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为观察组和对照组,每组48例。观察组中男24例,女24例;年龄44~72岁,平均年龄(53.69±3.20)岁;病程4.5~15年,平均病程(9.67±3.22)年;平均体质量指数(25.48±3.61)kg/m²。对照组中男23例,女25例;年龄45~73岁,平均年龄(54.11±3.78)岁;病程5~15年,平均病程(9.84±3.37)年;平均体质量指数(25.59±3.74)kg/m²。2组患者性别、年龄、病程、平均体质量指数等主要一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过我院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 所有患者均符合中华医学会糖尿病学分会制定的《中国2型糖尿病防治指南》^[4]中相关诊断标准,同时符合《中药新药临床研究指导原则》^[5]中中医证型诊断标准。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准;空腹血糖(FPG)超过7.0 mmol/L;餐后2 h血糖(2 hPG)超过11.0 mmol/L;糖化血红蛋白(HbA1c)超过6.5%。患者及其家属知情同意。

1.4 排除标准 伴有心、肝、脾、肾等严重疾病者;恶性肿瘤者;存在其他代谢紊乱疾病者;造血系统异常者。

1.5 脱落与剔除标准 依从性差者;中途退出研究者。

1.6 治疗方法 2组患者均给予严格饮食控制、戒

烟戒酒。对照组采用胰岛素(诺和灵30R)皮下注射治疗,早晚餐前20~30 min。观察组在对照组的基础上加用二仙地黄汤:黄芪30 g,生地黄、山药、牡丹皮、山茱萸、赤芍各10 g,仙茅、淫羊藿、当归各9 g,黄柏、知母各6 g,辨证加减。水煎服,150 mL/次,2次/d。2组均连续治疗4周。

1.7 观察指标 采集2组患者治疗前后晨起空腹静脉血5 mL,经2 500 r/min离心分离血清,并置于-80℃保存待测。采用全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等血脂指标水平变化和FPG、2 hPG、HbA1c等血糖指标水平变化;采用放射免疫法检测并比较ET-1水平变化;检测并比较2组患者治疗前后全血黏度、血浆黏度、红细胞比容、红细胞刚性指数和红细胞变形指数等血流变学指标水平变化。

1.8 疗效判定标准 依据《中药新药临床研究指导原则》^[5]分为显效、有效和无效3个等级,显效:主要临床症状完全消失,其他临床症状改善显著,同时FPG恢复至正常水平或下降超过30%;有效:临床表现有所好转,FPG下降超过20%;无效:临床表现症状和FPG水平未得到任何改善,甚者加重。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

1.9 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件对研究数据进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,2组间比较采用独立 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 观察组总有效率为95.83%(46/48),显著高于对照组的83.33%(40/48),2组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 2组患者临床疗效比较

组别	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效 [例(%)]
观察组($n=48$)	31	15	2	46(95.83)*
对照组($n=48$)	16	24	8	40(83.33)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.2 2组患者治疗前后血脂和ET-1水平比较 治疗前2组血脂指标和ET-1水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组TC、TG、LDL-C、ET-1均较治疗前显著下降,HDL-C较治疗前显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),组间比较差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。见表2。

表2 2组患者治疗前后血脂和 ET-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	ET-1 (ng/L)
观察组 (n=48)					
治疗前	5.73 ± 1.02	2.51 ± 1.12	4.36 ± 1.14	0.71 ± 0.36	81.44 ± 8.26
治疗后	4.28 ± 0.79 ^{**△△}	1.77 ± 0.74 ^{**△}	3.10 ± 0.48 ^{**△△}	1.39 ± 0.41 ^{**△}	74.25 ± 7.32 ^{**△}
对照组 (n=48)					
治疗前	5.75 ± 1.03	2.54 ± 1.07	4.28 ± 1.17	0.72 ± 0.34	81.39 ± 8.17
治疗后	5.24 ± 0.87 [*]	2.06 ± 0.49 ^{**}	3.88 ± 0.65 [*]	1.21 ± 0.42 ^{**}	77.47 ± 7.39 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

表3 2组患者治疗前后血糖指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	HbA1c (%)
观察组 (n=44)			
治疗前	11.74 ± 2.46	15.22 ± 0.69	10.74 ± 1.23
治疗后	7.74 ± 0.43 ^{**△}	8.61 ± 0.51 ^{**△△}	7.61 ± 0.39 ^{**△}
对照组 (n=44)			
治疗前	11.75 ± 2.51	15.31 ± 0.72	10.76 ± 1.18
治疗后	7.95 ± 0.48 ^{**}	9.47 ± 0.57 ^{**}	7.82 ± 0.44 ^{**}

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

表4 2组患者治疗前后血流变学水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	全血黏度 (mPa·s)	血浆黏度 (mPa·s)	红细胞比容 (%)	红细胞刚性指数	红细胞变形指数
观察组 (n=44)					
治疗前	5.36 ± 1.22	2.31 ± 0.26	43.25 ± 3.71	7.34 ± 1.24	0.35 ± 0.08
治疗后	4.01 ± 1.33 ^{**△}	1.54 ± 0.18 ^{**△△}	37.84 ± 2.47 ^{**△△}	5.59 ± 0.91 ^{**△}	0.86 ± 0.05 ^{**△△}
对照组 (n=44)					
治疗前	5.38 ± 1.24	2.33 ± 0.27	43.27 ± 3.82	7.35 ± 1.25	0.36 ± 0.07
治疗后	4.78 ± 1.30 [*]	2.07 ± 0.16 ^{**}	41.96 ± 2.23 [*]	6.03 ± 0.87 ^{**}	0.51 ± 0.06 ^{**}

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

2.3 2组患者治疗前后血糖指标水平比较 治疗前2组血糖指标水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组FPG、2hPG、HbA1c均较治疗前显著下降($P < 0.01$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表3。

2.4 2组患者治疗前后血流变学指标水平比较 治疗前2组血流变学指标水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组全血黏度、血浆黏度、红细胞比容、红细胞刚性指数均较治疗前显著下降,红细胞变形指数较治疗前显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表4。

3 讨论

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是一种在多种致病因子共同作用下致机体胰岛功能下降,出现胰岛素抵抗而引发体内糖、脂肪、蛋白质、水及电解质等代谢紊乱综合征。DM的发病率在全球呈现升高趋势,其中T2DM占DM的80%以上^[6]。研究发现^[7],T2DM发病的病理基础为胰岛素分泌不足和

胰岛素抵抗,但其确切发病机制,医学界尚未完全清楚。西医常采用注射胰岛素进行治疗,但长期使用会使机体产生较强的依赖性,降低其生物学效应,引发胰岛素抵抗。中医理论认为,T2DM多因劳逸过度、饮食不节、劳心竭虑、禀赋不足、久病失治而致阴津亏损,燥热上扬,其主要病机为气血不畅、热瘀阻滞,故应以活血化瘀通络、清热燥湿为主要治疗原则。

二仙地黄汤方中黄芪为补气固本之要药;生地黄、当归可活血养血;仙茅、淫羊藿具有温肾阳,补肾精的功效;黄柏苦寒,联用知母可发挥泻肾火、滋肾阴的作用;山药、牡丹皮、山茱萸、赤芍具有清泻肝火、养肝肾而涩精、疏肝理气、调畅气机的功用。全方齐用,共奏疏肝活血、清热化湿、滋阴补肾之功。本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,说明二仙地黄汤联合胰岛素治疗T2DM效果优于单用胰岛素,同周月红等^[8]研究一致。临床表明^[9],血脂指标水平异常是T2DM常见的内分泌代谢紊乱症状,也是该病并发症发生的独立危险因素,其在病

情的进展中发挥关键作用。同时机体内皮功能紊乱亦是 T2DM 的重要发病机制,ET-1 属于缩血管活性物质,其与 T2DM 的严重程度呈正相关,还可降低机体对胰岛素的敏感性,加重胰岛素抵抗。本研究结果显示,治疗后 2 组 TC、TG、LDL-C、ET-1 均较治疗前显著下降,HDL-C 较治疗前显著升高,且组间比较,差异有统计学意义,说明二药联合使用可有效纠正血脂紊乱,改善机体对胰岛素的敏感性及血管内皮功能。推测是方中黄柏的有效成分小檗碱在改善胰岛素抵抗发挥重要作用;山茱萸中的有效成分可修复损伤的血管内皮功能。同时本研究结果表明,治疗后 2 组 FPG、2 hPG、HbA1c 均较治疗前显著下降,且观察组显著低于对照组。说明二仙地黄汤联合胰岛素在控制患者血糖方面优势显著。T2DM 的持续发展会进一步损伤胰岛功能,并致血流变学指标水平异常变化,使患者血液处于高凝、高黏状态,增强血小板聚集能力,降低红细胞变形能力,且过强的红细胞聚集能力会使机体出现局部微循环障碍,血液灌注异常,发生缺血、缺氧现象,致患者出现多种并发症^[10]。本研究结果表明,治疗后 2 组全血黏度、血浆黏度、红细胞比容、红细胞刚性指数均较治疗前显著下降,红细胞变形指数较治疗前显著升高,且组间差异有统计学意义。说明二仙地黄汤联合胰岛素治疗 T2DM 可有效改善患者血流变学指标水平,增强红细胞变形能力,缓解血液黏滞度,加速血

液流动。

综上所述,二仙地黄汤联合胰岛素治疗 T2DM 效果显著,可有效控制患者血脂、血糖水平,并能明显降低 ET-1 水平,同时能明显改善血小板聚集状态,促进局部供氧,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 卢伟昆,潘志红. 老年 2 型糖尿病发病机制与诊治的新进展[J]. 上海医药,2012,33(22):3-7.
 [2] 杨维娜,李冬民,曹三成,等. 2 型糖尿病各并发症及影响因素的临床分析[J]. 临床和实验医学杂志,2012,11(8):573-575.
 [3] 南征,孙胜君. 二仙地黄汤治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗 30 例临床研究[C]. 沈阳:全国中医糖尿病大会,2010.
 [4] 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,2014.
 [5] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
 [6] 王丽敏. 2 型糖尿病治疗现状调查分析[D]. 郑州:郑州大学,2012.
 [7] 高静,段畅,李丽娟. 2 型糖尿病发病机制的研究进展[J]. 医学综述,2015,21(21):3935-3938.
 [8] 周月红,旷惠桃,周珂. 二仙地黄汤治疗糖尿病肾病 33 例疗效观察[J]. 湖南中医杂志,2013,29(10):42-44.
 [9] 李怀山,张颖丽,赵宁宁,等. 糖脉康颗粒联合胰岛素强化治疗 2 型糖尿病的临床疗效及对患者血脂和 ET-1 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(2):152-155.
 [10] 贾凤玖,张克良,刘大成,等. 丹红注射液对 2 型糖尿病微血管病变患者血液流变学、血脂的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(9):1070-1071.

(2018-12-19 收稿 责任编辑:芮莉莉)

(上接第 708 页)

[6] Dodson CC, Kitay A, Verma NN, et al. The long-term outcome of recurrent defects after rotator cuff repair[J]. Am J Sports Med, 2010, 38(1):35-39.
 [7] 凌耀光,项征,陶日东,等. 关节镜辅助小切口治疗肩袖损伤疗效分析[J]. 安徽医学,2016,37(3):318-320.
 [8] Mihata T, McGarry M H, Ishihara Y, et al. Biomechanical Analysis of Articular-Sided Partial-Thickness Rotator Cuff Tear and Repair[J]. American Journal of Sports Medicine, 2015, 43(2):439-446.
 [9] Faulkner N D, Getelman M H, Burns J P, et al. Regarding “Meta-analysis comparing single-row and double-row repair techniques in the arthroscopic treatment of rotator cuff tears” [J]. Journal of Shoulder and Elbow Surgery, 2014, 23(9):e223-e225.
 [10] 邱志新,窦荣花,郝有志,等. 中风后肩手综合征患者应用红花化瘀汤结合针刺治疗的效果分析[J]. 陕西中医,2016,37(10):1323-1324.
 [11] 叶锐,张光彩,吴林,等. 中医综合疗法治疗慢性肩关节周围炎临床研究[J]. 中医学报,2017,32(10):1985-1988.
 [12] 杨明煜,朱红坤,胡边,等. 温针灸结合手法治疗对肩袖损伤患者血清 C 反应蛋白及肿瘤坏死因子的影响[J]. 湖北中医药大学

学报,2017,19(4):97-100.
 [13] 张玉明,张秀芳,张明,等. 肩部强化训练结合中药熏蒸在改善脑卒中患者肩痛的疗效观察[J]. 中国康复,2017,32(2):123-125.
 [14] 黄成龙,潘界恩,蔡震海,等. 关节镜下缝线桥技术治疗老年创伤性肩关节脱位合并肩袖损伤的疗效评价[J]. 中国内镜杂志,2016,22(6):35-39.
 [15] 高东梅,郝龙,田雪. 肩三针注射术配合中药熏蒸、推拿等治疗肩周炎 136 例[J]. 陕西中医,2017,38(7):965-966.
 [16] 闵重函,周瑛,荆琳,等. 手法加中药熏蒸对前交叉韧带断裂重建术后膝关节功能康复的病例对照研究[J]. 中国骨伤,2016,29(5):397-403.
 [17] 元建. 中药熏蒸治疗膝关节术后肿痛的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014:27.
 [18] 高萍,任万雷. 中药熏蒸疗法在关节疼痛性疾病中的应用概况[J]. 国际中医中药杂志,2017,39(11):1054-1056.
 [19] 任咏梅,张珩珩. 中药熏蒸疗法配合气压弹道式冲击波治疗肩周炎 30 例[J]. 陕西中医,2017,38(4):482-483.

(2018-10-29 收稿 责任编辑:芮莉莉)