

## 知柏地黄汤对阴虚火旺型 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗指数的影响<sup>\*</sup>

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, 广东 深圳 518101; 2. 广东省韶关市始兴县人民医院, 广东 韶关 512500;  
3. 广州中医药大学, 广东 深圳 518101)

**摘要:** **目的** 探讨知柏地黄汤对阴虚火旺型 2 型糖尿病患者稳态模型的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的影响, 进而评估对胰岛素抵抗的影响。**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, 其中对照组 50 例给予二甲双胍片口服; 治疗组 50 例, 给予知柏地黄汤联合二甲双胍片口服, 隔日 1 剂, 2 组观察周期为 2 个月。测定 2 组治疗前后的空腹血糖(FPG)和空腹胰岛素(FIns), 按照公式  $HOMA-IR = FIns \times FPG / 22.5$  (其中 FIns 单位为  $\mu U/mL$ , FPG 单位为  $mmol/L$ ) 计算出 HOMA-IR。**结果** 2 组均可不同程度降低 HOMA-IR 水平。经统计学处理, 治疗组降低 HOMA-IR 程度大于对照组, 即在改善胰岛素抵抗方面基础治疗+二甲双胍片+知柏地黄汤优于基础治疗+二甲双胍片。**结论** 知柏地黄汤能有效改善阴虚火旺型 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗。

**关键词:** 知柏地黄汤; 阴虚火旺; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗

**中图分类号:** R259 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2016)02-0070-03

**DOI:** 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.02.019

糖尿病<sup>[1]</sup>(Diabetes Mellitus, DM)是一组以慢性血糖葡萄糖水平增高为特征的代谢性疾病, 胰岛素抵抗和胰岛素分泌减少为 2 型糖尿病的两个主要病理生理学特征。胰岛素抵抗是指效应器官或者部位对胰岛素介导的葡萄糖代谢作用敏感性降低或丧失。近年来, 随着糖尿病患病率及病死率的逐年上升, 中医药对胰岛素抵抗的前瞻性研究也普遍开展<sup>[2-13]</sup>。空腹血糖及血浆胰岛素水平是在整体水平上评价胰岛素抵抗的常用指标, 目前在检测胰岛素敏感性的标准方面, 高胰岛素正糖钳夹被认为是“金标准”。稳态模型的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)与高胰岛素正糖钳夹试验检测结果相关性良好 ( $r=0.88$ )<sup>[14]</sup>且简单易操作, 使其在研究胰岛素抵抗中最为常用。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 HOMA-IR 的影响, 结果报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

本研究观察病例 100 例, 均来自广州中医药大学附属宝安中医院 2014 年 1 月-2015 年 5 月门诊

及住院患者, 所有病例均确诊为消渴病(2 型糖尿病), 中医辨证为阴虚火旺证。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>[15]</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>[16]</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>[17]</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, 性别不限; ③自愿加入本试验者。

<sup>\*</sup> 基金项目: 深圳市科技计划项目(JCY20140411115728021)

收稿日期: 2016-02-29

作者简介: 曾纪斌(1967-), 男, 江西赣州人, 主任中医师, 研究方向: 糖尿病及其并发症的防治。E-mail: zjibin@tom.com

### 1.4 排除标准

①T1DM(1型糖尿病)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 观察方法

将符合纳入标准的100例消渴病(2型糖尿病)患者随机分为对照组与治疗组各50例。凡入选病例自观察之日起,进行基础治疗:①糖尿病教育;②饮食治疗;③运动;④纠正内环境紊乱:包括血压、血脂、体重、高凝状态控制等治疗措施。对照组予基础治疗+二甲双胍片。二甲双胍片用法用量:每次0.25~0.75g,每日2~3次,最大用量为每日2g(齐鲁制药有限公司生产,药物规格:0.25g/片,批准文号:国药准字H37020561)。治疗组给予基础治疗+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25g,山萸肉15g,山药15g,泽泻10g,牡丹皮10g,茯苓10g,知母10g,黄柏10g,黄连10g,临证加减。测定2组治疗前后的空腹血糖(FPG)和空腹胰岛素(FIns),按照公式  $Homa-IR = FIns \times FPG / 22.5$  (其中FIns单位为 $\mu U/mL$ ,FPG单位为 $mmol/L$ )计算出Homa-IR。

### 1.6 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。采用统计软件SPSS17.0进行统计学分析,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2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

表1 2组治疗过程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   | $t$ 值 | $P$ 值 |
|-----------|-----------|-------|-------|
| 对照组(脱落4例) | 1.48±0.45 | 1.37  | 0.174 |
| 治疗组(脱落5例) | 1.35±0.41 |       |       |

注: $t$ 检验: $t=1.37, P=0.174$

治疗组二甲双胍片日平均用量少于对照组,且治疗组与对照组组间均衡性良好,见表1。

### 2.2 2组体重指数(BMI)对比

其中对照组BMI最大为29.5,最小为19.4;治疗组BMI最大为31.7,最小为18.5。经卡方检验 $P>0.05$ ,差异无统计学意义,2组体重指数具有可比性。见表2。

表2 2组患者BMI对比

| 组别  | 例数/ $n$ | BMI |       |     | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|-----|---------|-----|-------|-----|------------|-------|
|     |         | <24 | 24~28 | >28 |            |       |
| 对照组 | 50      | 23  | 21    | 6   | 1.10       | 0.58  |
| 治疗组 | 50      | 18  | 24    | 8   |            |       |

### 2.3 2组血糖疗效评定结果

对照组总有效率73.91%,治疗组总有效率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3。

表3 2组治疗前后血糖疗效评定

| 组别  | $n$ | 无效 | 有效 | 显效 | 总有效率/% | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|-----|-----|----|----|----|--------|------------|-------|
| 对照组 | 46  | 12 | 21 | 13 | 73.91  | 4.64       | 0.03  |
| 治疗组 | 45  | 4  | 19 | 22 | 91.11  |            |       |

注:卡方检验: $\chi^2$ 值=4.64, $P=0.03$

### 2.4 2组治疗前后稳态模型的胰岛素抵抗指数(Homa-IR)对比结果

2组病例治疗前Homa-IR水平经 $t$ 检验得具有可比性。2组病例治疗前、后Homa-IR采用符号秩和检验(Wilcoxon配对法)进行比较显示治疗方案均可不同程度降低Homa-IR水平;2组病例Homa-IR治疗前后差值经 $t$ 检验,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),可认为治疗组降低Homa-IR程度大于对照组,即在改善胰岛素抵抗方面治疗组优于对照组。见表4、表5。

表4 2组治疗前、后Homa-IR( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数( $n$ ) | 治疗前                    | 治疗后                    |
|-----|-----------|------------------------|------------------------|
| 对照组 | 50(脱落4例)  | 3.80±2.20              | 3.02±1.77 <sup>△</sup> |
| 治疗组 | 50(脱落5例)  | 3.72±1.92 <sup>▲</sup> | 2.53±1.21 <sup>#</sup> |

注: $t$ 检验,治疗前组间对比:<sup>△</sup> $t=0.19, P=0.85$ ;符号秩和检验(Wilcoxon配对法):对照组治疗前后对比:<sup>△</sup> $P<0.01$ ;治疗组治疗前后对比:<sup>#</sup> $P<0.01$ 。

表 5 2 组 Homa-IR 治疗前后差值比较( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

| 组别  | 例数 | 均值±标准差    | t 值   | P 值   |
|-----|----|-----------|-------|-------|
| 对照组 | 46 | 0.85±0.89 | 2.477 | 0.015 |
| 治疗组 | 45 | 1.36±1.05 |       |       |

注:t 检验,2 组治疗前后差值对比  $t=2.477, P=0.015$

### 3 讨论

根据糖尿病典型的“三多一少”的临床症状,可归于祖国医学“消渴病”的范畴。五脏虚损柔弱,是消渴病发生发展的内因,正如《灵枢·五变》中指出:“五脏皆柔弱,善病消瘵。”肾为先天之本,肾阴肾阳为五脏阴阳之根,因此消渴病病机关键在于肾之精气、阴阳亏虚。笔者认为消渴病病机关键在于真阴不足,真阴不足与燥热相生相随,真阴不足为病机的根本所在,燥热火毒为疾病之标。两者相互为因,都会因对方病理状况的恶化而恶化。正如清·汪文绮所著《杂症会心录》中所云:“消渴一症,责于下,肾水亏虚,则龙火无所留恋,而游行于中上,在胃则善食易饥,在肺则口渴喜饮。”同时据相关研究显示<sup>[18-21]</sup>,阴虚火旺证为与 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗情况相关最密切的证型之一。笔者根据消渴病真阴不足,相火偏亢的基本病机、证候特点及不同阶段的病机变化,结合多年临床经验,采取滋阴降火发法,应用知柏地黄丸加减治疗阴虚火旺型 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗取得肯定疗效。

本临床研究目的在于观察知柏地黄汤对改善阴虚火旺型 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗状况的影响,并探讨其可能的作用机制。对照药物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,其降糖的同时可改善糖尿病患者的胰岛素抵抗。研究结果显示,在 2 组年龄、病程、体质量指数、二甲双胍用量等方面具有可比性的前提下,知柏地黄汤联合二甲双胍片在降低 Homa-IR 水平、改善胰岛素抵抗、降糖方面优于单用二甲双胍片。知柏地黄汤有助于改善胰岛素抵抗的可能的作用机制,一方面为知柏地黄汤对阴虚火旺型 2 型糖尿病患者具有降糖作用,缓解葡萄糖毒性,进而改善机体胰岛素抵抗状态;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,可能有助于改善胰岛素抵抗。本研究中知柏地黄汤改善胰岛素抵抗的确切作用机理仍不明确,后续研究可通过动物实验、从分子水平进一步了解知柏地黄汤降

糖及改善胰岛素抵抗的确切作用机理及安全性,并采用多样本、多中心研究增强研究结论的可信度,为滋阴降火法治疗糖尿病及胰岛素抵抗提供可靠的循证医学证据。

### 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,2010:331.
- [2] 马新英. 胰岛素抵抗及其治疗 [A]. 首届国际中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病论坛论文集 [C]. 2008: 407-409.
- [3] 王永业,李若福,王成燎. 2 型糖尿病痰瘀辨证与胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. 山东中医药大学学报,2010,34(6):494-495.
- [4] 阮永对,马春玲,陈红梅,等. 温阳健脾法治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗 70 例临床研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2011,28(2):113-116.
- [5] 王志明. 从 2 型糖尿病肝脏胰岛素抵抗的分子病因学谈中医从肝论治糖尿病[A]. 首届国际中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病论坛论文集[C]. 2008:548-549.
- [6] 朱志章,赵英英,罗礼达. 温脏扶正祛邪方药对 2 型糖尿病虚寒证患者胰岛素抵抗的影响 [J]. 新中医,2009,41(5):19-21.
- [7] 薛青,谢丹红,卫苓,等. 清肝泻心汤对 2 型糖尿病胰岛素抵抗相关因素影响的研究 [J]. 第三军医大学学报, 2007,29(7):613-616.
- [8] 冯建华,姜健国,徐云生,等. 化痰活血法改善 2 型糖尿病模型大鼠胰岛素抵抗的作用机制研究 [J]. 中华中医药杂志,2009,24(8):1014-1018.
- [9] 迟家敏. 实用糖尿病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2009:277.
- [10] 陈广,陆付耳,王增四,等. 小檗碱改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗与 PI-3K、GLUT4 蛋白相关性的研究 [J]. 中国药理学通报,2008,24(8):1007-1010.
- [11] 乔琳琳,黄飞,闫小光,等. 黄连煎剂对代谢综合征大鼠模型骨骼肌 AMPK 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2010,25(1):145-148.
- [12] 陈世伟,张立实,张红敏,等. 大豆异黄酮对胰岛素抵抗大鼠低度炎症因子水平的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2006,26(10):1484-1486.
- [13] 朱玉霞,邹德平. 桑叶黄酮对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗影响的研究[J]. 四川医学,2008,29(9):1114-1115.
- [14] 谢云,李宝毅. 评价胰岛素敏感性和分泌功能的新数学模型[J]. 中华糖尿病杂志,2005,13(4):250-252.
- [15] American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification diabetes mellitus [J]. Diabetes Care,1997, 20(7):1183-1197.

(下转第 87 页)

- 与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(4): 241-247.
- [3] 中国抗癌协会食管癌专业委员会. 食管癌规范化诊治指南[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2011: 5-6.
- [4] 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: 208.
- [5] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 34.
- [6] 万崇华. 生命质量测定与评价方法[M]. 昆明: 云南大学出版社, 1999: 74-90.
- [7] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE V3. 0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3): 176-181.
- [8] 郭虹秀, 张梅, 李平, 等. 明清医家对噎膈的认识[J]. 中医药临床杂志, 2010, 22(5): 377-379.
- [9] 朱建华. 朱良春疑难医案选析[J]. 江苏中医, 1994, 15(6): 3-4.
- [10] 宛春雷, 金哲雄. 仙鹤草鞣质成分的抗肿瘤作用研究[J]. 黑龙江医药, 2011, 24(1): 29-31.
- [11] 邹丹, 全宏勋, 胡群员, 等. 黄芪水煎液对肿瘤患者放疗所致骨髓抑制的作用 [J]. 郑州大学学报 (医学版), 2003, 38(2): 218-220.
- [12] 陈玉龙, 司富春. 中医药治疗食道癌方药分析[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(2): 401-402.
- [13] 王晓兰, 王淑英, 王建刚. 壁虎醇提物对人食管鳞癌细胞 EC9706 的作用和体内抗肿瘤活性 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(16): 2175-2179.
- [14] 张坤, 魏金荣, 关一夫. 蜂房提取物中抗肿瘤成分的活性研究[J]. 中医杂志, 2010, 50(S): 246-248.
- [15] 兰立群, 唐晓玲, 耿蕾. 薏苡仁油乳剂辅助治疗食管癌晚期的临床观察[J]. 实用中西医结合临床, 2009, 9(5): 29-30.
- (编辑: 徐建平)

(上接第 72 页)

- [16] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 45.
- [17] 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》[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 168.
- [18] 郑姜钦, 马坤, 吕绍光. 2 型糖尿病中医辨证与胰岛素抵抗的关系[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(8): 1318-1320.
- [19] 徐成兴, 叶伟成, 胡蕴刚. 120 例 2 型糖尿病患者的中医辨证分型及相关分析[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(6): 34-36.
- [20] 肖燕倩, 杨志新, 郭美珠. 2 型糖尿病胰岛素抵抗 (IR) 与中医辨证分型的相关性研究 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(4): 743-745.
- [21] 丁学屏, 陆灏, 虞芳华, 等. 非胰岛素依赖型糖尿病中医辨证分型与胰高糖素、胰岛素敏感性的相关研究[J]. 上海中医药杂志, 1999, 33(9): 18-20.
- (编辑: 徐建平)

### Effect of Zhibai Dihuang Decoction on Yin-deficiency and Fire-excess in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus HOMA-IR

ZENG Jibin<sup>1</sup>, CAI Changer<sup>2</sup>, CHEN Chunyuan<sup>3</sup>, PAN Yan<sup>1</sup>, HUANG Yinluan<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 City, Guangdong Province, Shaoguan 512500 China;

3. Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518101, China)

**ABSTRACT:** **Objective** Effect of Zhibai Dihuang decoction of type of hyperactivity of fire due to yin deficiency and hyperactivity in type 2 diabetic patients with homeostasis model insulin resistance index (HOMA-IR) and evaluate the effect on insulin resistance. **Methods** Selected type 2 diabetes belongs to Yin-deficiency and Fire-excess, 100 cases of patients with type, using prospective, randomized, single blind control test method. In the control group (50 cases) was given metformin tablets; treatment group (50 cases), treated with Zhibai Dihuang decoction, every other day 1 agent, combined with metformin hydrochloride tablets and cycle in the two groups for 2 months. Fasting blood glucose (FPG) and fasting insulin (FIns) were measured before and after treatment in two groups, according to the formula  $HOMA-IR = FIns * FPG / 22.5$  (which is FIns units of U/ml, FPG units for mmol/L) to calculate the Homa-IR. **Results** The two groups can reduce the level of HOMA-IR in different degree. The statistical data indicated that the treatment group decreased HOMA-IR than in the control group, that is, in the aspects basic treatment plus metformin+Zhibai Dihuang decoction are better than basic treatment+metformin tablets of improving insulin resistance. **Conclusion** Zhibai Dihuang decoction can effectively improve Yin-deficiency and Fire-excess type 2 diabetic patients with insulin resistance.

**KEY WORDS:** Zhibai Dihuang decoction; Yin-deficiency and Fire-excess; type 2 diabetes; insulin resistance