

增液汤治疗 2 型糖尿病及其并发症研究进展

郭梦笑,王睿瑞,于宁,刘保成,张磊*

(上海中医药大学 中医健康服务协同创新中心,上海 200135)

摘要:增液汤出自《温病条辨》,由玄参、麦冬、生地黄组成,有养阴清热、增水行舟之功,主治温热病津亏肠燥之便秘及消渴、燥证、牙痛等证属阴津不足者。临床研究发现,增液汤加减及联合常规西医治疗有良好的降糖降脂效果,可以提高胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗,抑制炎症反应,能够有效缓解临床症状和降低中医证候积分,改善患者的生活质量,预防和治疗糖尿病并发症,且不良反应小。现代研究表明,增液汤亦可通过改善“脂肪-胰岛轴”,调节肠道菌群,改善慢性炎症等机制发挥降糖作用,改善胰岛素抵抗,此外还可能与氨基酸代谢、能量代谢、糖代谢等途径有关。对增液汤的药理研究和增液汤治疗 2 型糖尿病及并发症的研究进行系统归纳,并分析增液汤的作用机制,以期对增液汤的临床应用及药物开发提供参考。

关键词:增液汤;2 型糖尿病;糖尿病并发症;研究进展

DOI:10.11954/ytctyy.202402047

中图分类号:R255.4

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

文章编号:1673-2197(2024)02-0219-06



- [57] 王向杰,许青宗,宋金玲,等. PEAR1 基因多态性与冠心病 PCI 术后阿司匹林抵抗及预后的关系[J]. 中国临床研究, 2018,31(3):308-312.
- [58] 黄曼婷. 柚皮素通过 P2Y₁₂受体信号通路抑制血小板活性和动脉血栓形成[D]. 广州:广州中医药大学,2017.
- [59] 杨漾,李蕾,苏畅,等. 基于线粒体融合探讨血府逐瘀汤抗心肌缺血损伤的作用及机制[J]. 时珍国医国药,2022,33(7):1564-1568.
- [60] LESNEFSKY E, CHEN Q, HOPPEL C. Mitochondrial metabolism in aging heart[J]. Circulation Research, 2016, 118(10):1593-1611.
- [61] YANG M, BECHY S, ZHANG Y, et al. Mitophagy and mitochondrial integrity in cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. BBA-Molecular Basis of Disease, 2019, 1865(9):2293-2302.
- [62] MA C, BEYER A, DURAND M, et al. Hyperoxia Causes Mitochondrial Fragmentation in Pulmonary Endothelial Cells by Increasing Expression of Pro-Fission Proteins[J]. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, 2018, 38(3):622-635.
- [63] AGOSTINHO G, ANTONIETTA F, ANDRZEJ M, et al. MFN2 agonists reverse mitochondrial defects in preclinical models of Charcot-Marie-Tooth disease type 2A[J]. Science, 2018, 360(6386):336-341.
- [64] SHEN T, ZHENG M, CAO C, et al. Mitofusin-2 is a major determinant of oxidative stress-mediated heart muscle cell apoptosis[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2007, 282(32):23354-23361.
- [65] 李蕾,钟声,苏畅,等. 基于线粒体自噬探讨血府逐瘀汤抗心肌缺血损伤的作用机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(8):1797-1801.
- [66] 王建礼,刘秀华. 线粒体自噬与心肌保护[J]. 生理科学进展, 2016, 47(3):215-218.
- [67] 陈孟倩,姚魁武,刘张静,等. 血府逐瘀口服液对缺血心肌细胞凋亡及 SIRT1 和 FoxOs 表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(2):187-191.
- [68] 李蕾,何莉,苏畅,等. 血府逐瘀汤诱导内皮祖细胞对心肌缺血模型大鼠缺血区血管新生的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(2):69-75.

(编辑:陈湧涛)

收稿日期:2023-04-23

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81973730);上海市中医药传承创新发展三年行动计划(ZY(2021-2023)-0211);上海中医药慢性病防治与健康服务省部共建协同创新中心(2021科技02-37);2022年度地方院校能力建设项目建设项目(22010504300)

作者简介:郭梦笑(1993-),女,上海中医药大学硕士研究生,研究方向为中医药防治慢性病。

通讯作者:张磊(1963-),男,上海中医药大学教授,博士生导师,研究方向为中医药防治慢性病。E-mail:zhanglei37@sina.com

Research Progress of Zengye Decoction in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus and its Complications

Guo Mengxiao, Wang Ruirui, Yu Ning, Liu Baocheng, Zhang Lei*
(Innovation Center of TCM Health Service, Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 200135, China)

Abstract: Zengye Decoction (Item Differentiation of *Warm Febrile Disease*), composed of *scrophularia radix*, *ophiopogon*, and *raw rehmannia radix*, has the functions of nourishing Yin and clearing heat, increasing water, and boating. It is mainly used for warm-heat diseases, such as constipation, wasting-and-thirst syndrome, dryness syndrome, and toothache, which are insufficient Yin and fluid. Clinical studies have found that Zengye Decoction and its combination with conventional Western medicine have good hypoglycemic and lipid-lowering effects, which can improve insulin sensitivity, improve insulin resistance, inhibit the inflammatory reaction, effectively relieve clinical symptoms, and reduce TCM syndrome scores, improve the quality of life of patients, prevent and treat diabetic complications, and have the advantages of small adverse reactions. With the development of modern research, Zengye Decoction can also play a role in lowering blood glucose and improving insulin resistance by improving the "fat-islet axis", regulating intestinal flora, and improving chronic inflammation. It may be related to amino acid metabolism, energy metabolism, glucose metabolism, and other pathways. This article systematically summarizes the pharmacological research of Zengye Decoction and the research of Zengye Decoction in the treatment of type 2 diabetes and its complications, and analyzes the role of Zengye Decoction, in order to provide a scientific theoretical basis for the clinical application and drug development of Zengye Decoction.

Keywords: Zengye Decoction; Type 2 Diabetes Mellitus; Diabetic Complications; Research Progress

增液汤出自清代名医吴鞠通的《温病条辨》^[1],《中焦篇》曰:“阳明温病,无上焦证,数日不大便,当下之。若其人阴素虚,不可行承气者,增液汤主之。”该方由玄参、麦冬和生地黄按 5:4:4 的比例组成,重用清热凉血、滋阴降火之玄参为君药,以润肺养阴、益胃生津之麦冬和清热凉血、养阴生津之生地黄共为臣佐,全方药少力专,共奏养阴清热、增水行舟之功。因上述三味养阴药均为甘寒兼苦咸之品,故用量虽大,但润而不滞,吴氏谓增液汤“妙在寓泻于补,以补药之体,作泻药之用,既可攻实,又可防虚”,故常用其治疗糖尿病、干燥综合征、咽炎、喉炎、便秘等^[2]疾病,为养阴清热、增水行舟之妙方。

2 型糖尿病是因各种原因导致的以胰岛素抵抗(IR)为主要特征,或伴有胰岛素分泌相对不足的慢性疾病^[3]。我国的 2 型糖尿病患者人数占糖尿病人群的 90% 以上,且随着社会的发展,2 型糖尿病有城市化、老龄化、超重和肥胖患病率增加及遗传易感性等流行病学特点^[4]。2 型糖尿病属于中医学“消渴”范畴,基本病因为先天禀赋不足或后天饮食不节、情志失调、劳欲过度等,其基本病机是阴虚热盛,病位在肺胃肾^[5],可分为三消,上中下消分属肺胃肾,与脾有关^[6]。根据三型辨证,可分为阴虚燥热、气阴两虚和阴阳两虚^[4]。其中,阴虚燥热证患者常在多饮、多食、多尿和高血糖等糖尿病症状的基础上伴随口干口渴、夜间为甚、五心烦热、盗汗和心悸失眠等阴津不足、火热内扰的证候。糖尿病患者若未及时有效

治疗,将引起糖尿病周围神经病变、糖尿病视网膜病变、酮症酸中毒等多种并发症。目前,现代医学暂无根治手段,且现代医学降血糖药物有靶点单一,易致胃肠道反应和低血糖等副作用^[7-8]。中医药治疗糖尿病不良反应小,可多靶点降血糖,预防糖尿病并发症。

现已有大量关于增液汤治疗 2 型糖尿病及并发症的临床和实验研究,故本研究通过系统归纳相关研究进展,分析增液汤的作用机制,以期能为增液汤的临床应用及药物开发提供参考。

1 增液汤的药物及药理探讨

增液汤重用甘咸寒之玄参为君药,甘寒以清胃火,生津止渴;咸寒以清肾火,壮水润下,共同作用于三焦。以甘寒之麦冬和生地黄共为臣佐,与君药玄参相须为用。麦冬归肺胃二经,可润肺止咳,生津止渴,作用于上、中二焦;生地黄归肾经,可滋肾阴,清热润燥,作用于下焦。全方润肺阴,清胃火,滋肾水,药少力专,大补阴津,为养阴增液之经典方。

玄参主要含环烯醚萜苷类化合物、苯丙素苷类化合物及多糖等活性成分^[9]。实验研究发现,环烯醚萜苷类化合物及多糖均可以降低空腹血糖和糖化血红蛋白。其中,环烯醚萜苷还可以提高 C 肽水平,保护胰岛 β 细胞,改善大鼠胰脏组织^[10];玄参多糖则能活化 IRS-2/PI3K/Akt 信号通路,通过升高过氧化物酶体增殖激活受体 γ(PPARγ)和葡萄糖蛋白转运体 4(GLUT4)的表达水平降糖降脂^[11]。此外,苯丙素

昔可以上调超氧化物歧化酶(SOD),降低丙二醛(MDA),说明其是抗氧化自由基损伤的重要活性成分^[10]。

麦冬多糖是麦冬主要的活性降糖成分之一。因产地和提取分离方法不一,因此文献记载的麦冬多糖种类多达12种^[12]。麦冬多糖不仅可以降糖降脂,还可降低炎症因子TNF- α ,改善胰岛素抵抗^[13]。实验中的麦冬水提物对 α -葡萄糖苷酶和 α -淀粉酶的抑制作用,以及对糖尿病模型小鼠的降糖作用均显著高于醇提物,进一步说明了麦冬多糖的降糖作用^[14]。

地黄含有环烯醚萜苷类、多糖类、氨基酸类等多种化学成分^[15]。实验研究发现,由鲜地黄和生地黄组成的增液汤的降糖效果均显著优于熟地黄,且水提物与醇提物无明显差异^[16],结合地黄梓醇和地黄寡糖的动物实验结果和炮制学研究^[17-18],说明地黄的主要活性降血糖成分为地黄梓醇和地黄寡糖。

2 增液汤在2型糖尿病及其并发症中的临床应用

2.1 增液汤治疗2型糖尿病

增液汤治疗糖尿病的临床研究发现,其降糖降脂效果显著,可以提高胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗,抑制炎症反应,能够有效缓解阴虚证糖尿病患者的临床症状、降低中医证候积分,改善患者的生活质量,且有不良反应小。

有研究发现,用加味增液汤治疗的30例2型糖尿病阴虚热盛证患者的空腹血糖、空腹胰岛素和胰岛素敏感指数均较治疗前显著下降^[19],这表明加味增液汤可以提高胰岛素敏感性。陈万有^[20]发现,增液汤加减可以显著改善45例消渴病患者的腹胀、大便干结、多饮等躯体症状。增液汤除了可以改善血糖指标和临床症状外,还可以降低血脂和炎症因子水平。徐华^[21]运用增液汤合白虎汤治疗56例2型糖尿病患者,总有效率达92.86%,空腹血糖、餐后2h血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇和甘油三酯均明显低于吡格列酮治疗的对照组,说明两方合用既可降糖,又可降脂。向琳等^[22]通过分析增液汤加减联合瑞格列奈治疗2型糖尿病的结果发现,其不仅可以显著降低血糖类指标,还可以降低炎症因子如超敏C反应蛋白(Hs-CRP)、白细胞介素(IL)-6、IL-10的水平,改善慢性炎症。而Hs-CRP和IL-6是2型糖尿病发病的预测因子^[23],三者均与糖代谢密切相关。此外,增液汤还可以改善阴虚热盛型2型糖尿病患者的中医证候积分^[24],且不良反应率低^[25],临床应用价值较高。

2.2 增液汤治疗糖尿病便秘

糖尿病便秘是糖尿病常见并发症之一,其主

要由于阴虚热盛伤津,肠失濡养,导致肠道传导失司,阴虚肠燥,“无水舟停”或“水少舟停”,发为便秘。然临床上或有“水涨而舟仍不能行者”,多为气虚运肠无力,若在增液汤基础上加用益气之品,则可显著改善便秘症状。成杰辉^[26]发现,服用益气增液汤加减14d的48例糖尿病便秘患者,便秘症状指标和空腹血糖均有明显改善,优于服用莫沙必利片的对照组,且未见不良反应。

2.3 增液汤治疗糖尿病泌汗异常

糖尿病泌汗异常作为糖尿病的慢性并发症之一,主要表现为上半身面部及胸部大量汗出,下肢皮肤干凉、出汗减少甚至无汗,运动或紧张时自汗或夜间盗汗^[27]。《伤寒论》曰:“阴虚者汗自出,阳浮者热自发。”阴虚热盛致津液亏虚,汗为津液所化,故糖尿病患者可有汗出减少、皮肤干燥等临床表现。糖尿病泌汗异常患者,若使用常规敛汗药,常不能取得良好的治疗效果,需辨证论治。因此,在《糖尿病泌汗异常中医诊疗标准》^[27]的辨证论治中,将滋阴润燥的增液汤化裁方作为治疗糖尿病泌汗异常阴津亏虚证的代表方。

2.4 增液汤治疗糖尿病周围神经病变

糖尿病周围神经病变是排除其他原因导致的糖尿病患者出现周围神经功能障碍相关的症状或体征,其主要表现为对称性肢体麻木、疼痛、灼热或其他异常感觉^[28]。刘桂伶等^[29]在西医常规干预的基础上,使用补阳还五汤合增液汤加减治疗糖尿病周围神经病变气阴两虚夹瘀证患者(60例)后,临床有效率为96.67%,中医证候评分、神经症状评分、神经反射评分和感觉功能评分均显著降低,正中神经和腓总神经的运动和感觉神经传导速度均明显优于治疗前和对照组。通过检测血清总抗氧化能力(TAOC)、SOD、还原型谷胱甘肽(GSH)及MDA发现,补阳还五汤合增液汤加减的作用机制可能与减轻氧化应激损伤有关。

2.5 增液汤治疗糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(Diabetic retinopathy, DR)是糖尿病微血管并发症之一,是最常见的视网膜血管病,糖尿病人群中30%~50%伴有该病^[30]。《儒门事亲》曰:“夫消渴者,多变为聋盲。”何文清^[31]以芪黄增液汤治疗30例气阴两虚血络瘀阻证DR发现,患者的视力、眼底病变、空腹血糖和中医临床证候均有显著改善。

2.6 增液汤治疗糖尿病酮症酸中毒

糖尿病酮症酸中毒(Diabetic ketoacidosis, DKA)是糖尿病最常见的急性并发症,是由于体内胰岛素极度缺乏所引起的高血糖、高血酮、酸中毒等一组临

床综合征^[32],归属于糖尿病并发症范畴,发病率呈逐年上升趋势^[33]。联合运用玉女煎加增液汤化裁方^[34]可以在胰岛素等西医常规对症治疗的基础上改善气阴两虚型DKA患者的症状,控制空腹血糖、降低尿酮和C反应蛋白,提高血清脂联素水平,缩短纠正酸中毒所需时间,疗效显著。

3 增液汤改善2型糖尿病的机制研究

现有实验研究发现,增液汤可以通过改善“脂肪—胰岛轴”,调节肠道菌群,改善慢性炎症等机制发挥降糖作用,改善胰岛素抵抗。此外,还可能与氨基酸代谢、能量代谢、糖代谢等途径有关。

3.1 改善脂肪—胰岛轴

脂肪组织与胰岛细胞共同组成的“脂肪—胰岛轴”对于维持机体的糖脂代谢和能量平衡具有重要意义。脂肪组织除可通过脂毒性和糖毒性机制损伤胰岛 β 细胞功能^[35-36]外,还是胰岛素信号高度应答细胞之一。胰岛素可以作用于脂肪细胞上的胰岛素受体促进瘦素分泌,瘦素则发挥负反馈调节机制作用于胰岛细胞,抑制胰岛素分泌,导致胰岛素抵抗和高胰岛素血症。在糖尿病的“脂肪—胰岛轴”失衡条件下,胰岛素抵抗和高胰岛素血症除由肥胖引起外,还可能导致肥胖进一步发展^[37]。

付丽媛等^[38]实验发现,增液汤可以减轻肥胖2型糖尿病大鼠的体质量,升高血清高密度脂蛋白(HDL),降低游离脂肪酸(FFA)、瘦素和胰岛素,改善胰岛素和瘦素抵抗,从而改善脂肪—胰岛轴的功能。这表明,增液汤可在脂肪和胰岛素两个方面均发挥降糖降脂作用。在增液汤降脂机制研究中,邓龙飞等^[39]发现增液汤可降低血清中IL-1 β 和CD68的含量表达,提高IL-10,降低TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c),提高高密度脂蛋白胆固醇,减少脂肪细胞体积,保护肠道完整性,改善肝细胞能量代谢,下调肝组织中PPAR γ 和乙酰辅酶A羧化酶(ACC-1)的mRNA表达,而PPAR γ 和ACC-1在调节脂肪代谢和能量平衡中则起到关键作用。LIU Z等^[40]在经增液汤治疗后的IR-HepG2细胞中发现,细胞质中的脂滴显著减小,脂肪生成的相关关键酶磷酸化的ACC-1显著上调,这表明增液汤具有抑制细胞内脂肪酸合成的能力。此外,肉碱棕榈酰转移酶1A(CPT1A)表达升高,说明增液汤提高了细胞脂肪酸氧化。从胰岛素方面看,研究发现,用增液汤水提物(50 μ g/mL和100 μ g/mL)能明显促进高糖(16.7 mmol/L)环境下的MIN6胰岛细胞分泌胰岛素^[19,41]。WANG M等^[42]发现,增液汤可以激活蛋白激酶B(Akt),上调GLUT4的表达,通过胰岛素信号通路降糖。胰岛素信号通路被认为是参与调节血

糖代谢的主要机制之一,Akt是通路中的重要靶蛋白,其被磷酸化激活后可以调控葡萄糖转运、糖酵解、蛋白质合成、脂肪生成、糖原合成等^[43],GLUT4是对胰岛素敏感的葡萄糖主要转运体^[44]。

综上所述,增液汤既可降血脂、瘦素及脂肪相关炎症指标,抑制脂肪合成,又可降血糖、胰岛素,激活胰岛素信号通路参与调节血糖代谢,从而改善脂肪—胰岛轴,降糖降脂。

3.2 调节肠道菌群

正常成人肠道内细菌总质量可达1~1.5 kg,包含的细菌数量可达 10^{14} 个^[45],95%以上的细菌属于厚壁菌门和拟杆菌门,前者被称为“胖菌”,后者被称为“瘦菌”。研究表明,细菌中既有促糖尿病发生作用的粪拟杆菌、变异梭状芽孢杆菌、大肠埃希菌等菌,也有抗糖尿病作用的梭状芽孢杆菌、直肠真杆菌、罗斯氏菌等^[46-47]。现有研究表明,肠道菌群失调与糖尿病的发生密切相关,但其诱发机制尚未明确,主要流行的有短链脂肪酸学说、胆汁酸学说、内毒素学说和生长因子学说等^[48]。

邓龙飞等^[39]发现,增液汤可以改善由高脂饮食引起的脂质代谢紊乱,但增液汤加抗生素组和抗生素组则无此变化,这表明增液汤可能通过调节肠道菌群来发挥其药理作用。进一步研究发现,增液汤方中的地麦活性糖可以提高肠道L细胞的胰高血糖素样肽(GLP-1)的阳性表达和考拉杆菌属的丰度,该菌属可以产生短链脂肪酸(SCFAs),维持肠道屏障功能,改善肠道慢性炎症^[49]。王晓莉等^[50]使用地黄提取物地黄寡糖治疗四氧嘧啶糖尿病大鼠,发现了肠道菌群中的双歧杆菌类杆菌、乳杆菌等优势菌群,说明地黄寡糖可以调节机体微生态平衡。在体外发酵模型中,贾丽娜等^[51]发现玄参多糖可以提高拟杆菌和罗斯氏菌的丰度,降低大肠埃希菌的丰度,调节气体介质含量,改变2型糖尿病患者肠道菌群的氨基酸和短链脂肪酸代谢途径。上述研究表明,增液汤可通过调节菌群来发挥降糖作用,并发现了相关的优势菌属,但分子层面的机制尚未阐明,还需深入研究。

3.3 改善慢性炎症

炎症学说认为糖尿病是一种自然免疫和低度炎症性疾病,炎症因子不但引起胰岛素抵抗和糖耐量受损,还可导致胰岛 β 细胞结构与功能障碍^[52]。内皮功能紊乱和内皮通透性降低是发生胰岛素抵抗的重要原因,而炎症是导致内皮功能异常的关键所在^[53]。此外,脂肪细胞过量分泌的TNF- α 、FFA、IL-6等也与胰岛素抵抗有关^[54],各种炎症因子还可触发氧化应激过程,导致 β 细胞凋亡^[52]。

王胜娟等^[55]发现,地黄可以降低糖尿病大鼠的

血糖和炎症因子 Hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 的水平,显著改善糖尿病大鼠的微炎症状态。唐小利^[56]发现,麦冬提取物麦冬皂苷 D 可以降低炎症因子 TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的水平,剂量依赖性地改善肥胖小鼠的葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗和葡萄糖产量增加。此外,增液汤还可降低脂肪细胞分泌的 IL-1 β 等炎症因子,改善胰岛素抵抗^[39]。综上,不论是增液汤全方还是方中的单药,均可改善炎症,从而降糖降脂,改善胰岛素抵抗。

3.4 其他机制研究

有学者从其他方面探讨了增液汤治疗糖尿病的相关机制。LIU Z 等^[40]发现,增液汤显著上调了糖酵解关键酶腺苷酸活化蛋白激酶 α (AMPK α)、己糖激酶 I(HKI)、己糖激酶 II(HKII)、磷酸果糖激酶(PFKP),这可能与 AMPK 的激活有关,而 AMPK 是参与肝葡萄糖代谢通路的关键调节因子。邓龙飞^[49]通过代谢组学和宏基因组学分析发现,地麦活性糖治疗糖尿病可能与氨基酸代谢、能量代谢、糖代谢等途径有关。

4 总结与展望

糖尿病作为常见的代谢性疾病,严重威胁公众健康。《中国 2 型糖尿病防治指南》从 2017 年版^[57]的“糖尿病与中医药”至 2020 年版^[4]的“糖尿病的中医药治疗”,充分体现了中医药在防治糖尿病中的重要作用。增液汤是养阴增液、清热润燥的经典方,临床研究表明其降糖降脂效果显著,可以提高胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗,抑制炎症反应,能够有效缓解阴虚证糖尿病患者的临床症状,降低中医证候积分,改善患者的生活质量,防治糖尿病并发症,不良反应小。相关实验研究表明,增液汤有改善“脂肪-胰岛轴”、调节肠道菌群和改善慢性炎症等作用,还可能与氨基酸代谢、能量代谢、糖代谢等途径有关。

但目前学界对于增液汤治疗糖尿病的研究还有许多不足之处。首先,由于多种条件限制,导致增液汤的临床研究多为小样本、单中心。后续研究需参考并符合相关临床研究标准,加大样本量。其次,增液汤的药理作用及机制尚未完全明确,分子层面的作用机制和各个通路的代谢调控机制需体内、体外及临床研究证实。随着科学技术的不断发展,以及增液汤研究的不断深入,增液汤必将更大发挥中医药优势,更有效治疗 2 型糖尿病及并发症,服务于临床。

参考文献:

[1] 吴璐. 温病条辨[M]. 北京:人民卫生出版社,2017.

[2] 刘鸣昊,段卫娜,张振凌. 增液汤临床研究进展[J]. 中医学报, 2016, 31(10):1525-1528.

[3] ASSOCIATION, AMERICAN DIABETES. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2013, 36 Suppl 1 (Suppl 1):S67-S74.

[4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5):482-548.

[5] 张伯礼,吴勉华,田金洲,等. 中医内科学[M]. 4 版. 北京:中国中医药出版社,2017.

[6] 徐鹏,石岩. 从脾虚探讨糖尿病(消渴)的病因病机[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(9):1841-1844.

[7] BAYE A M, FANTA T G, SIDDIQUI M K, et al. The genetics of adverse drug outcomes in type 2 diabetes: a systematic review [J]. Front Genet, 2021, 12:675053.

[8] KAUR P, BEHERA B S, SINGH S, et al. The pharmacological profile of SGLT2 inhibitors: focus on mechanistic aspects and pharmacogenomics[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 904:174169.

[9] 谢小艳,夏春森. 中药玄参的化学成分及药理研究进展[J]. 亚太传统医药, 2010, 6(5):121-125.

[10] 张宁,李自辉,于卉,等. 玄参及其各组分的降血糖作用[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(5):55-60.

[11] 郑园园,王健,蒋剑平,等. 玄参多糖对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及肝胰岛素信号通路的影响[J]. 中草药, 2020, 51(6):1586-1592.

[12] 张璐欣,周学谦,李德坤,等. 麦冬多糖的化学组成、分析方法和药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2017, 40(2):279-284.

[13] 陈莉,何立英,金鑫. 麦冬多糖对脂肪细胞胰岛素敏感性的作用机制[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2013, 22(1):5-8.

[14] 张杰,陈逢佳,于文博,等. 麦冬不同部位降血糖作用实验研究[J]. 食品与药品, 2022, 24(6):556-559.

[15] 付国辉,杜鑫. 地黄化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国医药科学, 2015, 5(15):39-41.

[16] 段卫娜,张振凌,孔莹莹,等. 地黄不同炮制品组成的增液汤降低糖尿病大鼠血糖血脂作用的对比研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(6):187-191.

[17] 赵素容,卢充伟,陈金龙,等. 地黄梓醇降糖作用的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(1):171-172.

[18] 曾艳,贾正平,张汝学,等. 地黄寡糖在 2 型糖尿病大鼠模型上的降血糖作用及机制[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(4):411-415.

[19] 何威,杨洁. 加味增液汤对 2 型糖尿病胰岛素抵抗的影响[J]. 中医药学刊, 2003, 21(2):234-235.

[20] 陈万有. 增液汤加减治疗消渴病 45 例临床观察[J]. 中医临床研究, 2013, 5(13):12-13.

[21] 徐华. 白虎汤合增液汤对 2 型糖尿病患者糖脂代谢指标的影响[J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(4):118-119.

[22] 向琳,袁丽娟. 增液汤联合瑞格列奈治疗 2 型糖尿病的有效性分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(20):65-67.

[23] PRADHAN A D, MANSON J E, RIFAI N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus[J]. JAMA, 2001, 286(3):327-334.

[24] 吕正鑫. 人参白虎汤合增液汤在阴虚热盛型 2 型糖尿病患者中的应用效果[J]. 中国民康医学, 2021, 33(2):91-93.

[25] 卓龙,曹贤溪,杨松茂. 生脉散合增液汤加减治疗 2 型糖尿病患者的临床价值研究[J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(24):83-86.

- [26] 成杰辉. 益气增液汤治疗糖尿病便秘疗效观察[J]. 山西中医, 2009, 25(4): 11-12.
- [27] 李显筑, 郭力, 王丹, 等. 糖尿病泌汗异常中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(3): 274-276.
- [28] 方朝晖, 吴以岭, 赵进东. 糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016年版)[J]. 中医杂志, 2017, 58(7): 625-630.
- [29] 刘桂伶, 商建军, 彭正发. 补阳还五汤合增液汤加减对糖尿病周围神经病变神经功能和氧化应激反应的影响[J]. 中医学报, 2016, 31(7): 968-971.
- [30] 段俊国, 金明, 接传红. 糖尿病视网膜病变中医防治指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(4): 154-155.
- [31] 何文清. 芪黄增液汤治疗糖尿病视网膜病变(非增殖期)气阴两虚血络瘀阻证的临床观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2011.
- [32] 向盈, 魏军平. 糖尿病酮症酸中毒的中西医结合治疗研究进展[J]. 中国中医急症, 2013, 22(10): 1752-1754.
- [33] MA R. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China[J]. Diabetologia, 2018, 61(6): 1249-1260.
- [34] 陈丽娟, 洪兵, 于一江. 玉女煎加增液汤化裁方治疗糖尿病酮症酸中毒临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(5): 1235-1237.
- [35] MORAN A, ZHANG H J, OLSON L K, et al. Differentiation of glucose toxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15[J]. J Clin Invest, 1997, 99(3): 534-539.
- [36] YKI-JARVINEN H. Toxicity of hyperglycaemia in type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Rev, 1998, 14 Suppl 1: S45-S50.
- [37] KAHN B B, FLIER J S. Obesity and insulin resistance[J]. J Clin Invest, 2000, 106(4): 473-481.
- [38] 付丽媛, 杨进, 王灿晖, 等. 健脾增液汤对肥胖 2 型糖尿病大鼠脂肪-胰岛素轴的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 141-143.
- [39] 邓龙飞, 张建伟, 刘海燕, 等. 基于“肝-肠”轴的增液汤改善高脂饮食诱导小鼠脂质代谢紊乱的作用机制研究[J]. 现代中药研究与实践, 2020, 34(3): 27-32.
- [40] LIU Z, KUANG W, XU X, et al. Putative identification of components in zengye decoction and their effects on glucose consumption and lipogenesis in insulin-induced insulin-resistant HepG2 cells[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2018, 1073: 145-153.
- [41] 杨帆, 戚进, 朱丹妮. 增液汤降糖作用实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8): 98-102.
- [42] WANG M, CHANG S Q, TIAN Y S, et al. Zengye decoction ameliorates insulin resistance by promoting glucose uptake[J]. Rejuvenation Res, 2020, 23(5): 367-376.
- [43] WHITEMAN E L, CHO H, BIRNBAUM M J. Role of Akt/protein kinase B in metabolism[J]. Trends Endocrinol Metab, 2002, 13(10): 444-451.
- [44] LETO D, SALTIEL A R. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(6): 383-396.
- [45] HOOPER L V, GORDON J I. Commensal host-bacterial relationships in the gut[J]. Science, 2001, 292(5519): 1115-1118.
- [46] QIN J, LI Y, CAI Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. Nature, 2012, 490(7418): 55-60.
- [47] HARTSTRA A V, BOUTER K E, BACKHED F, et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(1): 159-165.
- [48] 张静, 吕毅. 肠道菌群失调诱发 2 型糖尿病的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(1): 113-116.
- [49] 邓龙飞. 基于代谢组学和宏基因组学的地麦活性糖改善 II 型糖尿病的药效及肠道菌群研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [50] 王晓莉, 张汝学, 贾正平. 地黄寡糖灌胃对糖尿病大鼠的降糖作用及对肠道菌群的影响[J]. 西北国防医学杂志, 2003, 24(2): 121-123.
- [51] 贾丽娜, 马倩, 王新月, 等. 基于体外发酵模型分析植物多糖对 T2DM 患者肠道菌群及代谢的影响[J]. 食品科学, 2023, 44(2): 248-261.
- [52] 李秀钧, 邹云红. 糖尿病是一种炎症性疾病? [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(4): 251-253.
- [53] PINKNEY J H, STEHOUEWER C D, COPPACK S W, et al. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome[J]. Diabetes, 1997, 46 Suppl 2: S9-S13.
- [54] SHOELSON S E, LEE J, GOLDFINE A B. Inflammation and insulin resistance[J]. J Clin Invest, 2006, 116(7): 1793-1801.
- [55] 王胜娟, 陈瑶, 李朝玲, 等. 地黄对于糖尿病大鼠微炎症状态的作用[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(15): 2828-2830.
- [56] 唐小利. 麦冬皂苷 D 治疗高脂饮食诱导的小鼠肥胖及其相关病症的效用研究[D]. 南京: 南京师范大学, 2016.
- [57] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.

(编辑: 赵 可)