

白虎汤联合中药石蜡疗法治疗2型糖尿病患者的临床疗效及对IRS-1/PI3K/Akt信号通路的影响

李媛媛¹, 罗琴², 文静娴², 柯友娇^{1△}

(1. 华中科技大学同济医学院附属梨园医院, 湖北 武汉 430077; 2. 荆门市中医医院, 湖北 荆门 448000)

摘要: 目的: 探究白虎汤联合中药石蜡疗法对2型糖尿病患者的临床疗效及对胰岛素受体底物-1 (IRS-1) /磷脂酰肌醇-3 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路的影响。方法: 选取2021年9月~2022年12月在我院内分泌科接受治疗的132例2型糖尿病患者的临床资料进行回顾性分析, 根据治疗方式分为对照组 ($n=64$) 和观察组 ($n=68$), 在基础治疗后对照组给予中药石蜡疗法, 观察组给予白虎汤联合中药石蜡疗法。连续治疗8周, 比较两组治疗疗效、糖代谢 [空腹血糖 (FBG)、餐后2小时血糖 (2hPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)]、氧化应激水平 [超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX)、丙二醛 (MDA)]、IRS-1/PI3K/Akt信号通路相关 mRNA 表达情况及不良反应发生率。结果: 观察组治疗疗效高于对照组 (85.29% vs 65.63%, $P<0.05$)。治疗后, 两组 FBG、HbA1c、OGTT、MDA 含量较治疗前降低, 且观察组显著低于对照组 ($P<0.05$)。两组 SOD、GSH 及 IRS-1、PI3K、Akt mRNA 相对表达量较治疗前升高, 且观察组显著高于对照组 ($P<0.05$)。治疗过程中观察组不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义 (3.13% vs 7.35%, $P>0.05$)。结论: 白虎汤联合中药石蜡疗法能调节2型糖尿病患者糖代谢失衡, 降低氧化应激水平, 其作用机制可能与激活 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路有关。

关键词: 白虎汤; 中药石蜡疗法; 2型糖尿病; IRS-1/PI3K/Akt 信号通路; 氧化应激

中图分类号: R 587.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2024) 06-0099-04

2型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是由胰岛素分泌相对缺乏和胰岛素抵抗造成的代谢性疾病, 其发病机制受年龄、遗传、生活方式等多种因素的影响^[1]。血糖长期处于异常水平会导致糖尿病病情的恶化, 甚至会出现心血管疾病、周围神经病变、肾脏疾病等并发症, 对患者身体健康造成严重影响。T2DM 的治疗目标是帮助患者控制血糖水平, 预防并减少糖尿病相关的并发症, 提高患者的生活质量。胰岛素相关的信号通路是胰岛素调节代谢的分子基础, 胰岛素受体底物-1 (Insulin receptor substrate-1, IRS-1) /磷脂酰肌醇-3 (Phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (Protein kinase B, Akt) 信号通路对于机体改善葡萄糖代谢转化方面起着关键作用^[2-3]。中药治疗 T2DM 强调辨证施治, 具有多靶点协同作用的特点, 不仅可以调节血糖平衡, 还可以改善相关的合并症和症状^[4]。白虎汤出自《伤寒杂病论》, 主要用于治疗由热病引起的热毒症状, 如口渴、咽干等。研究表明, 白虎汤能够调节血糖、血脂代谢平衡, 对 T2DM 患者有显著疗效^[5]。中药石蜡疗法属外敷局部用药, 其利用热效应促进中药释放并向组织传递, 可显著增加中药活性成分的疗效^[6]。本研究旨在探究白虎汤联合中药石蜡疗法对 T2DM 患者的临床疗效及对 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年9月~2022年12月在我院内分泌科接受治疗的132例T2DM患者的临床资料进行回顾性分析, 根据治疗方式分为对照组 ($n=64$) 和观察组 ($n=68$)。对照组男35例, 女29例, 年龄35~69岁, 平均 (55.20±5.34) 岁, 病程时间2~5年, 平均 (3.02±1.23) 年; 观察组男37例, 女31例, 年龄34~66岁, 平均 (53.87±5.69) 岁, 病程时间2~6年, 平均 (3.16±1.53) 年。两组患者性别、年龄、病程时间等一般资料差异不显著, 具有均衡可比性 ($P>0.05$)。纳入标准: ①T2DM 诊断符合《中国2型糖尿病防治指南 (2020版)》^[7] 中提出的诊断准则; ②患者对所用药物的成分无过敏反应; ③自愿签署知情同意书。排除标准: ①1型糖尿病患者或其他原因所致血糖升高者; ②妊娠、哺乳期妇女。③合并酮症酸中毒、高血糖高渗状态等严重糖尿病并发症者; ④合并恶性肿瘤或严重心、肝、肾等重要脏器器质性病变者;

1.2 治疗方法 基础治疗给予盐酸二甲双胍片 (中美上海施贵宝制药有限公司, 国药准字: H20023371, 规格: 0.85g/片), 每日3次, 随三餐口服。对照组患者在基础治疗上给予中药石蜡疗法, 中药组成成分为: 黄芪15g, 党参10g, 麦冬10g, 当归10g, 香附8g, 五味子6g。将上述药材粉碎过80

第一作者: 李媛媛, 本科, 中级职称, 研究方向: 质量管理、中医康复, Tel: 13545054829。△通讯作者: 柯友娇, 本科, 护师, 研究方向: 康复医学, Tel: 13026308291。

目筛，用蜂蜜调和封包备用。将石蜡制成3cm~4cm厚的蜡饼（45~55℃）待用。治疗时将中药封包贴敷于三阴交、手三里、足三里、然谷穴、太溪穴，蜡饼敷于封包外侧，随后用保温棉布将蜡饼包裹，并用弹力绷带绑紧即可。蜡疗40min/次，每日1次，治疗时间为4周。

观察组患者在对照组的基础上给予白虎汤治疗，具体的中药配方：生石膏30g，牡蛎30g，麦冬20g，黄芩20g，党参15g，知母15g，天花粉15g，山药15g，炙甘草6g。用水煎服，等分两份早、晚餐后服用，一周1个疗程，共治疗四周。

1.3 观察指标 (1) 临床疗效：疗程结束后，所有患者按《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[8]进行疗效评价：①显效：空腹血糖（Fasting blood glucose, FBG）和餐后2小时血糖（2-Hour postprandial blood glucose, 2hPG）水平恢复正常，糖化血红蛋白（Glycated hemoglobin, HbA1c）水平低于6.2%；有效：FBG和2hPG降低≥20%，HbA1c降低，但未降至6.2%以下。无效：以上指标均无缓解。治疗有效率=（显效例数+有效例数）/病例总数×100%。(2) 血糖测定：分别于治疗前后采集两组患者静脉血5mL，离心10min（3500r/min，离心半径5cm），留取血清待检。采用迈瑞BS-800型全自动生化分析仪检测FBG、2hPG、HbA1c。(3) 氧化应激指标测定：采用比色法（试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司）测定血清丙二醛（Malondialdehyde, MDA）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-PX）、超氧化物歧化酶（Superoxide dismutase, SOD）表达水平。所有步骤严格按说明书进行操作。(4) IRS-1/PI3K/Akt通路测定：采用荧光实时定量聚合酶链反应检测IRS-1、PI3K、Akt mRNA相对表达量；利用Trizol试剂（赛默飞世尔科技有限公司）提取血清总RNA，利用反

转录试剂盒（上海酶联生物科技有限公司）反转录为cDNA，并利用PCR扩增仪进行扩增。以GAPDH作为内参，根据 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算IRS-1、PI3K、Akt的相对表达量。引物序列：IRS-1引物序列：上游引物5'-CTGCATAATCGGGCAAAGGC-3'，下游引物5'-TGAAGGTCGGAGTCAACGGATTTGGT-3'。PI3K引物序列：上游引物5'-ACCACATGAAGGAGCCGAAG-3'，下游引物5'-GAAGCCGAGGAAGTACACCA-3'。Akt引物序列：上游引物5'-TTTCAAACGTGCGCTCATGG-3'，下游引物5'-GGTACTCGCGTGCAAACCTT-3'。GAPDH引物序列：上游引物5'-TGAAGGTCGGAGTCAACGGATTTGGT-3'，下游引物5'-CATGTGGCCATGAGGTCCACCAC-3'。(5) 安全性评价：治疗过程中密切观察患者出现的不良反应症状，并及时采取处理措施。

1.4 统计学处理 研究数据采用SPSS 23.0软件进行分析。计量资料用均值±标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，以t检验进行分析；计数资料用n（%）表示，以 χ^2 检验分析，以P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组疗效明显高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05），见表1。

表1 两组疗效比较 [n(%)，例]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	64	12(18.75)	30(46.88)	22(34.38)	42(65.63)
观察组	68	23(33.82)	35(51.47)	10(14.71)	58(85.29)

2.2 两组糖代谢情况比较 治疗前，两组糖代谢情况比较差异无统计学意义（P>0.05）；治疗后，两组患者FBG、2hPG、HbA1c均较治疗前降低，且观察组显著低于对照组（P<0.05），见表2。

表2 两组糖代谢情况比较（ $\bar{x}\pm s$ ）

组别	n	FBG (mmol/L)		2hPG (mmol/L)		HbA1c (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	64	8.65±1.56	7.43±1.12 ^a	13.97±2.43	10.23±1.02 ^a	9.45±1.76	7.23±0.59 ^a
观察组	68	8.69±1.51	6.13±0.89 ^a	13.82±2.33	8.79±0.78 ^a	9.39±1.54	6.53±0.43 ^a

注：a为与同组患者治疗前比较，^aP<0.05

2.3 两组氧化应激指标比较 治疗前，两组患者氧化应激水平比较无差异（P>0.05）。治疗后，两组患者SOD、GSH均较治疗前升高，且观察组显著高于

对照组（P<0.05）；两组患者MDA较治疗前降低，且观察组显著低于对照组（P<0.05），见表3。

表3 两组氧化应激指标比较（ $\bar{x}\pm s$ ）

组别	n	SOD (U/mL)		GSH-PX (U/L)		MDA (mmol/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	64	85.34±9.37	102.77±12.34 ^a	64.28±6.21	73.43±7.48 ^a	19.73±3.32	13.74±2.12 ^a
观察组	68	84.86±9.62	121.43±13.12 ^a	65.89±6.54	82.35±7.90 ^a	19.15±3.98	10.28±2.02 ^a

注：a为与同组患者治疗前比较，^aP<0.05

2.4 两组 IRS-1、PI3K、Akt mRNA 表达水平比较
治疗前, 两组 IRS-1、PI3K、Akt mRNA 表达水平比较无显著差异 ($P > 0.05$), 治疗后两组 IRS-1、

PI3K、Akt mRNA 表达水平均较治疗前升高, 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组 IRS-1、PI3K、Akt mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IRS-1		PI3K		Akt	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	64	0.44±0.08	0.65±0.22 ^a	0.39±0.07	0.55±0.18 ^a	0.27±0.06	0.66±0.10 ^a
观察组	68	0.46±0.09	0.98±0.25 ^a	0.40±0.09	0.78±0.15 ^a	0.28±0.02	0.84±0.08 ^a

注: a 为与同组患者治疗前比较, ^a $P < 0.05$

2.5 比较两组不良反应发生情况 治疗过程中, 对照组出现皮肤瘙痒 2 例, 不良反应发生率为 3.13%, 观察组出现皮肤瘙痒 3 例, 皮疹 2 例不良反应发生率为 7.35%。两组不良反应发生率对比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

IRS-1/PI3K/Akt 信号通路在胰岛素的信号转导及血糖调节方面发挥关键作用。胰岛素是一种重要的降血糖激素, 可以与细胞表面的特定受体结合从而激活 IRS-1, 激活的 IRS-1 会与下游的 PI3K 结合, 促使 PI3K 的活化, PI3K 被活化后进一步磷酸化 Akt, 从而促进细胞膜上的葡萄糖转运体加速对葡萄糖的摄取和利用能力, 这一过程对于维持血糖的正常范围至关重要^[9-10]。邓锦满等^[11]研究表明黄芪甲苷能激活 PI3K/Akt 通路, 促进 PI3K、Akt 基因及蛋白的表达, 从而改善糖尿病大鼠的血糖代谢紊乱。本研究旨在探究白虎汤联合中药石蜡疗法对 T2DM 患者的临床疗效及对 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路的影响。

本研究中, 观察组患者治疗后的 FBG、2hPG、HbA1c 较对照组低, 而观察组疗效明显高于对照组, 说明白虎汤联合中药石蜡疗法表现出良好的血糖控制作用, 对 T2DM 患者糖代谢具有较好的改善效果。其原因可能是: 中药石蜡疗法通过刺激穴位, 持续作用于经络, 使药物成分通过皮肤进入体内, 从而发挥平衡阴阳、调理内脏功能。白虎汤中知母可清热滋阴, 润燥生津, 可治疗消渴症状; 生石膏、炙甘草、天花粉可清热解毒、补脾益肾; 山药中含薯蓣皂苷, 有助于促进胰岛素的分泌和提高胰岛素敏感性^[12]; 党参常用于调节体质, 增强机体抵抗力。诸药共奏配合蜡疗热敷, 利用药物与热力的协同作用, 促进体内血液循环, 有效发挥清热消渴、生津养阴、补气活血之功效, 从而改善体内糖代谢^[13]。

既往研究指出, 机体持续高血糖状态会增加细胞自由基的数量, 并降低抗氧化防御系统的功能, 从而导致氧化应激的加剧。SOD 是一种抗氧化酶, 能够清除体内产生的自由基^[14]; GSH-PX 是一种重要的内源性抗氧化物质, 而 MDA 是脂质过氧化产物, 可作为判断细胞氧化应激损伤程度的指标^[15]。本研究结果表明, 观察组患者 SOD、GSH-PX 水平

显著高于对照组, MDA 水平显著低于对照组。其原因可能是, 白虎汤中黄芪、党参具有免疫调节作用, 能够清除活性氧和自由基, 同时血糖水平的降低可恢复细胞内抗氧化酶的活性, 从而提高机体的抗氧化作用^[16]。此外, 研究发现观察组患者血清中 IRS-1、PI3K、Akt mRNA 表达水平明显升高, 表明白虎汤治疗能够增强 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路活性, 有助于改善胰岛素敏感性和糖代谢的正常化。郭杨志等^[17]研究指出, 白虎汤能够激活 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路, 改善 T2DM 大鼠糖脂代谢, 同时有利于血管组织重构。邓锦满等^[18]发现黄芪甲苷治疗 T2DM 大鼠通过上调 PI3K、Akt 的表达, 抑制转化生长因子 TGF- β 1 活性, 发挥降糖作用。由此可以得到, IRS-1/PI3K/Akt 信号通路的激活, 有助于增强胰岛素信号传导和细胞对葡萄糖的代谢利用, 从而发挥调节血糖平衡的作用。

综上所述, 白虎汤联合中药石蜡疗法能调节 2 型糖尿病患者糖代谢失衡, 降低氧化应激水平, 其作用机制可能与激活 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路有关。

参考文献

- [1] 郭婉容, 刘维, 黄莉吉, 等. 中医药基于炎症信号通路调控防治 2 型糖尿病的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28 (22): 249-256.
- [2] Liu J, Wang X, Zhu Y, et al. Theabrownin from Dark Tea Ameliorates Insulin Resistance via Attenuating Oxidative Stress and Modulating IRS-1/PI3K/Akt Pathway in HepG2 Cells [J]. Nutrients, 2023, 15 (18): 3862.
- [3] Babu S, Krishnan M, Rajagopal P, et al. Betasitosterol attenuates insulin resistance in adipose tissue via IRS-1/Akt mediated insulin signaling in high fat diet and sucrose induced type-2 diabetic rats [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 873 (1): 173004.
- [4] 翟兴英, 李洋, 涂珺, 等. 基于多靶点协同作用中药药效物质评价指数构建及其在葛根治疗糖尿病药效物质基础分析中应用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37 (S1): 33.
- [5] 康学东, 高攀, 吕娟, 等. 加味小白虎汤治疗对肺胃燥热型 2 型糖尿病胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能的影响 [J]. 中医临床研究, 2020, 12 (21): 57-60+65.
- [6] 方容瑜. 子午流注低频治疗联合蜡疗对糖尿病周围神经病变的康复治疗效果分析 [J]. 中医临床研究, 2020, 12 (31): 103-105.

自拟补肺抗癆方合地黄饮子加减联合隔蒜灸及 标准抗结核方案治疗耐多药肺结核阴阳 两虚证的临床研究*

许淑君, 李继翰, 国美峰, 倪磊磊

(沧州市第三医院中西医结合肝病科, 河北 沧州 061000)

摘要: 目的: 探讨自拟补肺抗癆方合地黄饮子加减联合隔蒜灸及标准抗结核方案治疗耐多药肺结核 (MDR-PTB) 阴阳两虚证的临床疗效。方法: 选择我院 2021 年 1 月~2023 年 1 月收治的 124 例 MDR-PTB 阴阳两虚证患者作为研究对象, 按随机数字表法分为观察组和对照组各 62 例。对照组采用标准抗结核方案 [6Lfx (Mfx) -Bdq (Lzd) -Cfz-Cs-Z (E, Pto) /12~14Lfx (Mfx) -Cfz-Cs-Z (E, Pto); Lfx: 左氧氟沙星, Mfx: 莫西沙星, Bdq: 贝达喹啉, Lzd: 利奈唑胺, Cfz: 氯法齐明, Cs: 环丝氨酸, Z: 吡嗪酰胺, E: 乙胺丁醇, Pto: 丙硫异烟胺] 治疗, 观察组在对照组基础上联合采用自拟补肺抗癆方合地黄饮子加减及隔蒜灸治疗, 连续治疗 12 周后对两组疗效进行评价。比较两组治疗前后中医证候积分以及治疗后痰菌转阴率、病灶吸收率、空洞缩小率。治疗前后检测患者血清炎症标志物 [可溶性髓系细胞触发受体-1 (sTREM-1)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、白细胞介素-18 (IL-18)] 和外周血细胞免疫功能指标 [CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞百分比以及 CD4⁺/CD8⁺ 比值]。统计两组不良反应情况。结果: 观察组总有效率为 93.55%, 与对照组的 75.81% 相比显著升高 (P<0.05)。治疗后, 两组形寒肢冷、盗汗、自汗、潮热、面浮肢肿、咳逆喘促少气积分均较治疗前显著降低 (P<0.05), 均以观察组为著 (P<0.05)。治疗 12 周后, 观察组痰菌转阴率、病灶吸收率、空洞缩小率分别为 53.23%、64.52%、59.68%, 较对照组 (35.48%、45.16%、40.32%) 均有明显升高 (P<0.05)。治疗后, 观察组血清 sTREM-1、MMP-9、IL-18 水平和外周血 CD8⁺ 水平均显著低于对照组 (P<0.05), 外周血 CD3⁺、CD4⁺ 水平和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著高于对照组 (P<0.05)。观察组不良反应发生率 (33.87%) 显著低于对照组 (58.06%, P<0.05)。结论: 自拟补肺抗癆方合地黄饮子加减联合隔蒜灸及标准

* 基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (编号: 2023272)。第一作者: 许淑君, 本科, 主治医师, 研究方向: 中西医治疗肝病, E-mail: xxr_843@163.com。

[7] 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.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 349-353.

[9] Liu X, Cai S, Yi J, et al. Chinese Sumac Fruits (Rhus chinensis-Mill.) alleviate type 2 diabetes in C57BL/6 mice through repairing islet cell functions, regulating IRS-1/PI3K/AKT pathways and promoting the entry of Nrf2 into the nucleus [J]. Nutrients, 2023, 15 (18): 4080.

[10] Feng M, Liu F, Xing J, et al. Anemarrhena saponins attenuate insulin resistance in rats with high-fat diet-induced obesity via the IRS-1/PI3K/AKT pathway [J]. Journal of ethnopharmacology, 2021, 277 (4): 114251.

[11] 邓锦满, 胡润凯, 韩伟超等. 黄芪甲苷联合西格列汀对糖尿病大鼠糖脂代谢、氧化应激及 TGF-β1/PI3K/Akt 信号通路的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42 (18): 4522-4526.

[12] 魏桂梅, 任锬, 赵璐, 等. 薯蓣皂苷通过调控 SIRT1-FoxO1-自噬通路减轻糖尿病大鼠胰岛素抵抗 [J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38 (02): 303-310.

[13] 叶正华, 高明松, 胡亚耘. 大柴胡汤合白虎汤化裁联合胰岛素治疗糖尿病酮症酸中毒的疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2023, 32 (11): 1974-1976.

[14] Sincihu Y, Lusno MFD, Mulyasari TM. Wistar rats hippocampal neurons response to blood low-density polyethylene microplastics: a pathway analysis of SOD, CAT, MDA, 8-OHdG expression in hippocampal neurons and blood serum Aβ42 levels [J]. Neuropsychiatric disease and treatment, 2023, 19 (2023): 73-83.

[15] Abdul-Hadi M, Naji M, Shams H, et al. Oxidative stress injury and glucolipototoxicity in type 2 diabetes mellitus: The potential role of metformin and sitagliptin [J]. Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ), 2020, 4 (2): 166-172.

[16] 刘正平, 曹钊, 钟剑, 等. 基于网络药理学探究黄芪-党参药对治疗糖尿病肾病的作用机制 [J]. 中国医药报, 2021, 18 (34): 121-125+197.

[17] 郭杨志, 杜娟, 姜敏. 白虎汤调节 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路对 2 型糖尿病大鼠血糖、血脂代谢及血管重构的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27 (01): 23-30.

[18] 邓锦满, 胡润凯, 韩伟超, 等. 黄芪甲苷联合西格列汀对糖尿病大鼠糖脂代谢、氧化应激及 TGF-β1/PI3K/Akt 信号通路的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42 (18): 4522-4526.

(收稿日期 2024-02-28)