消渴方加减联合达格列净治疗2型糖尿病临床研究

金徐燕, 童海航, 谢妙时

永康市第二人民医院, 浙江 永康 321300

[摘要] 目的: 观察消渴方加减联合达格列净治疗 2 型糖尿病(T2DM)气阴两虚夹瘀证的临床疗效,以及对白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)水平的影响。方法: 选取 102 例 T2DM 气阴两虚夹瘀证患者,依据简单随机法分为观察组与对照组各 51 例。对照组给予达格列净治疗,观察组在对照组基础上联合消渴方加减治疗,2 组均治疗 2 个月。比较 2 组临床疗效、中医证候积分、糖代谢指标 [空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(P2hBG)]、胰岛功能指标 [空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(H0MA-IR)]、炎症指标(WBC、CRP)及不良反应发生率。结果:治疗后,观察组总有效率 96.08%,高于对照组 86.27%(P<0.05)。2 组咽干口燥、倦怠乏力、多食易饥、口渴喜饮积分均较治疗前降低(P<0.05),观察组上述 4 项中医证候积分均低于对照组(P<0.05)。2 组 FBG、P2hBG、FINS 水平及 H0MA-IR 均较治疗前降低(P<0.05),观察组上述 4 项指标水平均低于对照组(P<0.05)。2 组外周血 WBC、血清 CRP 水平均较治疗前降低(P<0.05),观察组外周血 WBC、血清 CRP 水平均低于对照组(P<0.05)。治疗期间,观察组不良反应发生率 7.84%,与对照组 5.88%比较,差异无统计学意义(P>0.05)。结论:消渴方加减联合达格列净治疗 T2DM 气阴两虚夹瘀证疗效确切,可缓解患者的临床症状,改善胰岛素抵抗,降低血糖及炎症指标水平。

[关键词] 2 型糖尿病; 气阴两虚夹瘀证; 消渴方; 达格列净; 胰岛素抵抗; 白细胞计数; C-反应蛋白[中图分类号] R587.1 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2024) 02-0079-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2024.02.015

Clinical Study on Modified Xiaoke Prescription Combined with Dapagliflozin for Type 2 Diabetes Mellitus

JIN Xuyan, TONG Haihang, XIE Miaoshi

Yongkang Second People's Hospital, Yongkang Zhejiang 321300, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of modified Xiaoke Preseription combined with Dapagliflozin for type 2 diabetes mellitus (T2DM) with deficiency of both qi and yin with stasis syndrome and its effects on the levels of white blood cell count (WBC) and C-reaction protein (CRP). Methods: A total of 102 cases of T2DM patients with deficiency of both qi and yin with stasis syndrome were selected and randomly divided into the observation group and the control group, with 51 cases in each group. The control group was treated with Dapagliflozin, and the observation group was additionally treated with modified Xiaoke Preseription based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 2 months. Clinical effects, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, glucose metabolism indicators [fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (P2hBG)], pancreatic function indicators [fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR)], inflammatory indicators (WBC, CRP), and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. Results: After treatment, the

[[]收稿日期] 2023-06-14 「修回日期] 2023-09-18

total effective rate was 96.08% in the observation group, higher than that of 86.27% in the control group (P < 0.05). The scores of dry throat and mouth, fatigue and lack of strength, polyphagia with rapid hungering, and thirst with a desire to drink in the two groups were decreased when compared with those before treatment (P < 0.05), and the above four TCM syndrome scores in the observation group were lower than those in the control group (P < 0.05). The levels of FBG, P2hGB, FINS, and HOMA-IR in the two groups were decreased when compared with those before treatment (P < 0.05), and the levels of above four indicators in the observation group were lower than those in the control group (P < 0.05). The levels of WBC in peripheral blood and CRP in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment (P < 0.05), and the levels of above two indexes in the observation group were lower than those in the control group (P < 0.05). During treatment, the incidence of adverse reactions was 7.84% in the observation group and 5.88% in the control group, and there was no significant difference in the comparison (P > 0.05). Conclusion: Modified Xiaoke Preseription combined with Dapagliflozin has a definite curative effect in the treatment of T2DM with deficiency of both qi and yin with stasis syndrome, and can relieve clinical symptoms, improve insulin resistance, and reduce the levels of blood glucose and inflammatory indicators.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; Deficiency of both qi and yin with stasis syndrome; Xiaoke Preseription; Dapagliflozin; Insulin resistance; White blood cell count; C-reaction protein

2型糖尿病(T2DM)以多尿、多饮、乏力和血糖 升高为主要临床症状[1-2]。研究显示,本病与胰岛素 抵抗、遗传易感性和炎症反应等因素有关門。积极控 制血糖、减轻炎症反应对降低大血管病变,控制病 情发展有积极意义。达格列净可在不增加胰岛素分 泌的情况下降低血糖, 且患者耐受性较好, 临床常 用于治疗 T2DM^[4]。研究表明,中药用于防治 T2DM 取得了较好的疗效[5-6]。T2DM 归属于中医学消渴范 畴,多由饮食失节、劳逸失度、外感六淫等耗伤 肺、胃、肾之阴,导致阴虚燥热而发病。消渴日 久, 燥热损伤阴液, 渐现气阴两虚证候, 久病入 络,气虚推动血行无力,易致血瘀。治疗应以养阴 清热、益气生津、祛瘀通络为主。消渴方由笔者参 考于秀辰教授的诊疗经验四自拟,具有益气养阴、调 肝活血之效。本研究观察消渴方加减联合达格列净 治疗 T2DM 气阴两虚夹瘀证的临床疗效,以及对胰 岛素抵抗和炎症指标的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合文献[8]中 T2DM 的诊断标准。空 腹血糖(FBG)≥7.0 mmol/L,或餐后 2 h 血糖(P2hBG)≥ 11.1 mmol/L。

- 1.2 辨证标准 参考文献[9]辨为气阴两虚夹瘀证。 主症:咽干口燥,倦怠乏力,多食易饥,口渴喜饮;次症:形体消瘦,气短懒言,肢体麻木,面色晦暗;舌脉象:舌红、苔薄,脉细弦。
- 1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准;年龄 18~80岁;认知、交流情况正常;患者及家属签署知情同意书。
- 1.4 排除标准 精神疾病患者;存在心、脑等器官 严重疾病者;对本研究所用药物过敏者;恶性肿瘤 或免疫缺陷患者。
- 1.5 **剔除标准** 依从性差者;主动退出研究者;不能耐受治疗方案,无法完成研究者。
- 1.6 一般资料 选取 2019 年 12 月—2022 年 12 月在永康市第二人民医院治疗的 102 例 T2DM 气阴两虚夹瘀证患者,依据简单随机法分为观察组与对照组各 51 例。2 组研究过程中均无剔除。观察组男 29 例,女 22 例;平均年龄(54.38±4.52)岁;平均病程(4.13±0.67)年;平均体质量指数 22.94±1.32。对照组男 31 例,女 20 例;平均年龄(54.65±4.37)岁;平均病程(4.27±0.51)年;平均体质量指数 22.72±1.24。2 组一般资料比较,差异均无统计学意义(P>

0.05),具有可比性。本研究经永康市第二人民医院 医学伦理委员会审批通过(2021LK0340)。

2 治疗方法

- 2.1 对照组 采用达格列净片(AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 国药准字 HJ20170119, 规格: 10 mg/片)口服治疗,起始剂量为 5 mg,每天 1 次,对于需要加强血糖控制且耐受起始剂量者,可将剂量增加至每次 10 mg,每天 1 次。
- 2.2 观察组 在对照组基础上给予消渴方加减治疗。处方: 黄芪、葛根、鸡内金各 30 g, 生地黄、山 萸肉各 20 g, 玄参、丹参、山药、五味子、三棱、莪 术各 10 g。随证加减: 气虚明显者黄芪加量至 60 g; 头晕胀痛、血压偏高者加夏枯草、菊花、钩藤各 10 g; 肾阴亏虚者加熟地黄、枸杞子各 10 g; 夜尿频多、尿中有泡沫者山萸肉增量至 30 g; 急躁易怒、口干口苦,有郁而化热之象者加郁金、川芎、连翘、栀子各 10 g; 肢体疼痛严重者加乳香、没药各 15 g。每天 1 剂,以水煎煮,取 400 mL 药汁,早晚分服,每次 200 mL。每 2 周复查 1 次,根据患者中医证候改善情况调整处方。

2组均治疗2个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②中医证候积分。治疗前后,主症咽干口燥、倦怠乏力、多食易饥、口渴喜饮分别计为 0 分(无)、2 分(轻度)、4 分(中度)、6 分(重度)。③糖代谢及胰岛功能指标。治疗前后,采用葡萄糖氧化酶法检测 FBG、P2hBG 水平,采用化学发光免疫法检测空腹胰岛素(FINS)水平,根据稳定模型计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),HOMA-IR=FBG×FINS/22.5。④炎症指标。治疗前后,采用 SYSMEX-XE-2100D 全自动血细胞分析仪检测外周血白细胞计数(WBC),采用酶联免疫吸附试验法检测血清 C-反应蛋白(CRP)水平。⑤不良反

应发生率。

3.2 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

- **4.1 疗效标准** 治疗 2 个月后,参考文献[10]评估疗效。显效:中医证候积分减少 70% ~ 95%;有效:中医证候积分减少 30% ~ 69%;无效:中医证候积分减少 < 30%。
- **4.2 2组临床疗效比较** 见表 1。治疗后,观察组总有效率 96.08%,高于对照组 86.27%,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

	效比较	例			
组 别	例数	显效	有效	无效	总有效[例(%)]
观察组	51	36	13	2	49(96.08)
对照组	51	12	32	7	44(86.27)
χ²值					3.991
P值					0.046

- 4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表 2。治疗前,2组咽干口燥、倦怠乏力、多食易饥、口渴喜饮积分比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。治疗后,2组咽干口燥、倦怠乏力、多食易饥、口渴喜饮积分均较治疗前降低,观察组上述4项中医证候积分均低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。
- 4.4 2组治疗前后糖代谢及胰岛功能指标比较 见表 3。治疗前,2组 FBG、P2hBG、FINS 水平及HOMA-IR 比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。治疗后,2组 FBG、P2hBG、FINS 水平及 HOMA-IR 均较治疗前降低,观察组上述4项指标水平均低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。

表 2	2 组治疗前后中医证候积分比较 $(x \pm s)$
-----	-------------------------------

分

组 别 例数	咽干口燥		倦怠乏力		多食易饥		口渴喜饮		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
观察组	. 51	3.89 ± 0.43	$1.35 \pm 0.42^{\odot}$	4.01 ± 0.31	$1.75 \pm 0.29^{\odot}$	4.53 ± 0.27	$1.14 \pm 0.22^{\odot}$	4.32 ± 0.26	1.19 ± 0.24 ^①
对照组	. 51	3.92 ± 0.36	$2.53 \pm 0.51^{\odot}$	4.06 ± 0.36	$2.59 \pm 0.48^{\odot}$	4.56 ± 0.28	$2.52 \pm 0.41^{\odot}$	4.33 ± 0.21	$2.48 \pm 0.42^{\odot}$
t 值		0.382	12.755	0.752	10.697	0.551	21.180	0.214	19.044
P 值		0.703	< 0.001	0.454	< 0.001	0.583	< 0.001	0.831	< 0.001

注: ①与本组治疗前比较, P<0.05

NEW CHINESE MEDICINE January 2024 Vol.56 No.2

表3 2 组治疗削后糖代谢及胰岛切能指标比较(x±s)										
组 别 例	例数	FBG(mmol/L)		P2hBG(mmol/L)		FINS(mU/L)		HOMA-IR		
	沙门安义	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
观察	组	51	10.26 ± 2.33	$6.67 \pm 1.16^{\odot}$	16.42 ± 3.51	$11.63 \pm 1.28^{\odot}$	11.36 ± 2.48	$8.52 \pm 1.07^{\odot}$	5.18 ± 1.14	$2.53 \pm 0.42^{\odot}$
对照	组	51	10.37 ± 2.39	$7.35 \pm 1.28^{\odot}$	16.48 ± 3.46	$12.57 \pm 2.24^{\odot}$	11.44 ± 2.50	$9.86 \pm 1.16^{\odot}$	5.27 ± 1.31	$3.21 \pm 0.27^{\odot}$
t 值			0.235	2.811	0.087	2.602	0.162	6.064	0.370	9.011
P值			0.814	0.006	0.931	0.011	0.871	< 0.001	0.712	< 0.001

注: ①与本组治疗前比较, P<0.05

4.5 2 组治疗前后外周血 WBC、血清 CRP 水平比 较 见表 4。治疗前, 2 组外周血 WBC、血清 CRP 水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。治疗 后,2组外周血WBC、血清CRP水平均较治疗前降 低,观察组上述2项炎症指标水平均低于对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05)。

表 4 2 组治疗前后外周血 WBC、血清 CRP 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	WBC(:	×10 ⁹ /L)	CRP(mg/L)		
	沙リ女人	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
观察	 紧组	51	12.36 ± 2.13	5.06 ± 1.43 ^①	15.36 ± 3.25	$4.67 \pm 1.06^{\circ}$
对具	对照组 51		12.42 ± 2.29	$8.48 \pm 1.62^{\odot}$	15.42 ± 3.36	$6.41 \pm 1.28^{\odot}$
t 值			0.137	11.303	0.092	7.582
P值	Ī		0.891	< 0.001	0.927	< 0.001

注: ①与本组治疗前比较, P<0.05

4.6 2 组不良反应发生率比较 治疗期间,观察组 不良反应发生率 7.84%(4/51),包括低血糖、恶心呕 吐各1例,腹泻2例。对照组不良反应发生率 5.88%(3/51),包括尿路感染1例,低血糖2例。 2 组比较, 差异无统计学意义(χ^2 =0.153, P=0.695 > $0.05)_{0}$

5 讨论

T2DM 易并发各种血管性疾病, 达格列净是目前 临床治疗 T2DM 的常用药物,可有效控制血糖,但 易增加尿路感染和低血糖发生风险。T2DM 归属于中 医学消渴范畴,中医学认为,消渴的病机主要为阴 津亏损,燥热偏胜,以阴虚为本,燥热为标,两者 互为因果, 阴愈虚则燥热愈盛, 燥热愈盛则阴愈 虚。又因阴虚日久伤及元气,气虚则血行不畅,津 液亏虚则血液黏滞,瘀血内生。治疗应以益气养 阴、清热生津、活血祛瘀为主。消渴方中黄芪补益 脾肺、益气生津; 丹参活血化瘀; 山萸肉滋补肝 肾;生地黄、玄参养阴生津润燥;山药、葛根增液 生津,可防消渴气虚日久耗伤阴液;鸡内金健脾助 运,防补益药滋腻碍胃;三棱、莪术行气止痛、活 血化瘀,与黄芪合用可避免破气。诸药合用,共奏 生津止渴、益气养阴、活血化瘀的功效。气虚明显 者加大黄芪用量以补气,若气虚证候缓解则黄芪减 量。夜尿频多、尿中有泡沫者为肝肾亏虚所致,增 加山萸肉用量以加强补益肝肾、收敛固涩之效。头 晕胀痛、血压偏高者加夏枯草、菊花、钩藤以清热 平肝。肾阴虚者加枸杞子、熟地黄滋肾填精。郁 金、川芎行气解郁、疏肝利气,连翘、栀子清解肝 热,四药合用可治疗急躁易怒、口干口苦等郁而化 热之象。乳香、没药活血行气、祛瘀止痛, 对缓解 肢体疼痛有显著作用。药理学研究表明,葛根中的 葛根总黄酮具有明显的降糖、降脂效果,可促进糖 代谢四; 生地黄的有效成分地黄寡糖可通过重建内分 泌调节网, 实现血糖稳态, 具有明显的降糖、抗炎 和降压作用,可纠正糖代谢紊乱,改善胰岛素抵 抗四; 黄芪中的有效成分黄芪多糖具有双向调节血糖 的作用,可有效改善机体糖耐量,发挥降糖作用[13]; 丹参中的丹参酮 II A 和丹参素可活血化瘀, 改善血流 动力学[14];鸡内金中的多酚和黄酮类物质具有抗氧化 作用,有助于保护胰岛细胞,提高胰岛素的敏感 性[15]; 山萸肉总萜可抑制葡萄糖在体内的吸收, 促进 葡萄糖利用,发挥降糖作用[16]。

本研究结果显示,治疗后,观察组总有效率高 于对照组(P < 0.05),中医证候积分低于对照组(P <0.05)。提示消渴方加减联合达格列净治疗 T2DM 气 阴两虚夹瘀证可提高临床疗效,缓解临床症状。 HOMA-IR 是评价胰岛素抵抗的重要指标,当其异常 高表达时,说明机体胰岛素抵抗程度较为严重,当 其水平下降时, 表明胰岛素的敏感性升高, 此时总 体的血糖水平也随之下降117。治疗后,观察组 FINS、FBG、P2hBG 水平及 HOMA-IR 均低于对照 组(P<0.05)。提示消渴方加减联合达格列净治疗 T2DM 气阴两虚夹瘀证对糖代谢指标和胰岛素抵抗的 改善效果更明显。T2DM 是一种慢性炎症性疾病。炎 症反应不仅可抑制胰岛β细胞凋亡,还可通过介导 氧化应激反应诱导 T2DM 患者发生多种并发症[18]。研 究显示, CRP 可刺激胰岛素分泌, 降低组织对胰岛 素的敏感度,使全身胰岛素抵抗,诱发 T2DM^[19]。研 究表明, WBC 水平与糖化血红蛋白呈正相关, 其可 参与 T2DM 的发生、发展[20]。治疗后,观察组外周血 WBC、血清 CRP 水平均低于对照组(P<0.05)。提示 消渴方加减联合达格列净治疗 T2DM 气阴两虚夹瘀 证可减轻炎症反应。研究表明,血糖指标和胰岛素 抵抗的改善可在一定程度上抑制炎症因子释放,减 轻炎症反应四。治疗期间,2组不良反应发生率比 较,差异无统计学意义(P>0.05)。提示联合用药安 全性好。

综上所述,消渴方加减联合达格列净治疗 T2DM 气阴两虚夹瘀证可提高临床疗效,缓解临床症状,降低血糖指标和 WBC、CRP 水平,改善胰岛素抵抗,值得临床推广和应用。

「参考文献]

- ARTASENSI A, PEDRETTI A, VISTOLI G, et al. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs[J]. Molecules, 2020, 25(8): 1987.
- [2] 符淑霞,王荣兰,邓春紫,等.人巨细胞病毒感染对2型糖尿病糖代谢的影响[J].中华医院感染学杂志,2022,32(14):2112-2115
- [3] 张军, 邵蔚, 韩瑞. 消渴丸联合达格列净治疗2型糖尿病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(9): 2069-2074.
- [4] 刘玉萍, 刘烨, 邱小玉, 等. 新型降糖药达格列净的临床研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(18): 1896-1899.
- [5] 许成群,徐添,刘芙莉,等. 健脾化浊方结合西医常规疗法治疗 2型糖尿病肾病痰湿证临床研究[J]. 国际中医中药杂志,2021,43(9):863-867.
- [6] 韩晓梅,王旭. 黄连荷叶方联合二甲双胍治疗肥胖型2型糖尿病湿热中阻证的临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2022,

- 45(11): 1182-1188.
- [7] 畅亚茹,于秀辰,廖丽珊.于秀辰从气阴两虚、肝郁气滞、血瘀 论治糖尿病临证经验[J].中医药导报,2022,28(10):115-118.
- [8] 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.
- [9] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病中医诊疗标准[J]. 世界中西 医结合杂志, 2011, 6(6): 540-547.
- [10] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,1994:25.
- [11] 王茹,袁雅倩,曾敏,等. 葛根总黄酮对胰岛素抵抗模型HepG2 细胞糖代谢的改善作用及机制研究[J]. 华中科技大学学报(医学版),2023,52(1):43-47.
- [12] 张璇,姜睿斌,薛松研,等. 生地黄及其配伍防治糖尿病肾病微炎症状态的药效机制分析[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(35):3975-3977,3982.
- [13] 靳贺超,张冠文,梁胜然,等. 黄芪及黄芪药对有效成分对早期糖尿病肾脏疾病的肾保护作用研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2021,22(12):1125-1127.
- [14] 吴筱霓,刘伟,何玉华,等. 丹参酮 II ₄药理作用研究进展[J]. 中国药业,2020,29(21):93-97.
- [15] 王会,金平,梁新合,等.鸡内金化学成分和药理作用研究[J]. 吉林中医药,2018,38(9):1071-1073.
- [16] 周迎春,张廉洁,张燕丽. 山茱萸化学成分及药理作用研究新进展[J]. 中医药信息,2020,37(1):114-120.
- [17] 郭泽慧,吴深涛,石礼静,等. 化浊解毒方对2型糖尿病胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢及肝脏脂素-2表达水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(32):3540-3544.
- [18] KOZAKOVA M, MORIZZO C, GONCALVES I, et al. Cardiovascular organ damage in type 2 diabetes mellitus: the role of lipids and inflammation[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 61.
- [19] 聂璐婷,魏丹丹,柳鹏领,等.河南农村人群C反应蛋白在血清 黄体酮与2型糖尿病关联中的中介效应[J].郑州大学学报(医学 版),2022,57(1):45-50.
- [20] KLISIC A, SCEPANOVIC A, KOTUR-STEVULJEVIC J, et al. Novel leukocyte and thrombocyte indexes in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(8): 2775-2781.
- [21] 罗思聪,郭永宁,蔡海荣,等. 疏肝温胆汤对胰岛素抵抗肥胖大鼠糖脂代谢和炎症因子的影响[J]. 广州中医药大学学报,2021,38(4):773-778.

(责任编辑: 刘迪成, 蒋维超)