・临床研究・

健脾利湿通络方治疗2型糖尿病合并 高尿酸血症临床观察

邢俊艳! 孟 元2 李益萌! 崔家霖! 王莺洁! 高彦彬!

(1. 首都医科大学中医药学院,北京 100069; 2. 首都医科大学附属北京中医医院肾病科,北京 100010)

【摘要】目的 观察健脾利湿通络方治疗2型糖尿病合并高尿酸血症的临床疗效。方法 选择2020年1月—2021年7月于首都医科大学附属北京中医医院肾病科、内分泌科就诊的2型糖尿病合并高尿酸血症患者72例,根据随机数字表法分为治疗组、对照组各36例。2组均采用糖尿病规范化治疗,治疗组加服健脾利湿通络方,1剂/d,早晚分服;对照组加服苯溴马隆,50 mg/d,1次/d。2组疗程均为8周。对比2组中医证候疗效、尿酸(UA)疗效,比较2组治疗前后中医证候积分及空腹血糖(FBG)、餐后2小时血糖(2 h PBG)、糖化血红蛋白(HbA1C)、UA、一氧化氮(NO)、黄嘌呤氧化酶(XOD)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素6(IL-6)水平。结果 治疗组中医证候总有效率高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),UA总有效率2组差异无统计学意义(P>0.05)。治疗组治疗后中医证候积分、FBG、2 h PBG、HbA1C、UA、XOD、hs-CRP、IL-6水平低于对照组(P<0.05),NO水平高于对照组(P<0.05)。结论 与苯溴马隆相比,健脾利湿通络方治疗2型糖尿病合并高尿酸血症安全有效,其疗效机制可能与调控氧化应激和炎症反应有关。

【关键词】2型糖尿病;高尿酸血症;健脾利湿通络方;氧化应激;炎症反应

DOI: 10. 16025/j. 1674-1307. 2022. 10. 007

随着生活方式的改变,我国2型糖尿病患者数量逐年上升,且常合并其他代谢类疾病出现,其中合并高尿酸血症比例为20.93%^[1]。2型糖尿病合并高尿酸血症的发病机制复杂,有研究^[2]表明其可能与胰岛素抵抗、炎症反应、氧化应激有关。研究^[3-6]表明,高尿酸血症影响糖尿病患者的疾病进程,易导致患者出现微血管病、肾病、心脏病等。同时,糖尿病患者代谢紊乱也会诱发或加重高尿酸血症^[7]。因此,积极治疗糖尿病合并高尿酸血症,改善患者体内代谢状况,对延缓疾病进程具有重要意义。本研究观察健脾利湿通络方治疗2型糖尿病合并高尿酸血症患者的安全性、有效性,以期为临床诊治提供参考。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择2020年1月—2021年7月于首都医科大学 附属北京中医医院肾病科、内分泌科就诊的2型糖 尿病合并高尿酸血症患者72例。根据随机数字表 法分为治疗组、对照组各 36 例,治疗过程中 2 组 各 脱 落 1 例。治疗组男 20 例、女 15 例,年龄 (51.23±14.39)岁,体质指数 (27.61±2.54)kg/m²;对照组男 19 例、女 16 例,年龄 (56.08±10.07)岁,体质指数 (27.31±2.39)kg/m²。2 组基线资料比较,差异无统计学意义 (P>0.05),具有可比性。本研究经过首都医科大学伦理委员会审查(编号 Z2019SY020)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断:依据《中国2型糖尿病防治指南2017》制定2型糖尿病诊断标准^[8];依据《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南》^[9]制定高尿酸血症诊断标准:非同日2次血尿酸水平高于420 μmol/L。

1.2.2 中医辨证:参照《中药新药临床研究指导原则》[10]《中医内科学》[11],同时结合临床实际情况,制定脾虚湿热、毒瘀阻络证诊断标准。主症:形体肥胖,多食易饥,脘腹胀满;次症:咽干口苦,四肢倦怠,头身困重,大便黏滞;舌质红、

基金项目:科技部国家重点研发计划项目(2018YFC1704100,2018YFC1704102)

作者简介:邢俊艳,女,25岁,硕士研究生。研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症。

通信作者: 高彦彬, E-mail: 15911150133@163. com

引用格式:邢俊艳,孟元,李益萌,等. 健脾利湿通络方治疗2型糖尿病合并高尿酸血症临床观察[J]. 北京中医药,2022,41 (10):1110-1114.

苔黄腻,或紫黯、伴瘀点,脉涩或滑数。

1.3 纳入标准

①符合中西医诊断标准;②年龄18~75岁,性别不限;③近期内未接受降尿酸的相关治疗;④签署知情同意书。

1.4 排除标准

①正在参加其他临床研究者;②急慢性肾炎、泌尿系结石、高血压、糖尿病肾病、药物(噻嗪类利尿剂、阿司匹林)等引起的继发性高尿酸血症;③合并严重2型糖尿病并发症者;④合并严重心脑血管、造血系统等疾病者。

1.5 脱落与剔除标准

未能坚持服药者;不符合纳入标准而被误纳 人者;中途违背试验方案者;干预过程中,合并 使用其他疗法或药物影响有效性和安全性评价者。

2 治疗与观察方法

2.1 治疗方法

2组均参照《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[8]进行规范化的降糖治疗,配合低糖低嘌呤饮食、多饮水、适量运动的饮食及运动干预。

治疗组给予健脾利湿通络方口服,药物组成:炒白术 $30\,g$,黄连 $10\,g$,泽泻 $15\,g$,茵陈 $15\,g$,土 茯苓 $30\,g$,鸡矢藤 $15\,g$,丹参 $30\,g$ 。1 剂/d,每次 $150\,m$ L,早晚分服,疗程 8 周。

对照组给予苯溴马隆片(利加立仙,昆山龙灯瑞迪制药有限公司,国药准字J20180056)口服,50 mg,1次/d,疗程8周。

2.2 观察指标与方法

- 2.2.1 疗效相关指标: ①记录治疗前后2组中医证候积分,主要包括形体肥胖、多食易饥、脘腹胀满、咽干口苦、四肢倦怠、头身困重、小便短赤、大便黏滞,根据严重程度计为0、2、4、6分,分值越高表明患者症状越严重。②治疗前后抽取2组静脉血,使用全自动分析仪检测尿酸(UA)、空腹血糖(FBG),餐后2h血糖(2hPBG),糖化血红蛋白(HbA1C)。
- 2.2.2 作用机制相关指标:治疗前后抽取2组静脉血,采用酶联免疫吸附法检测一氧化氮(NO)、黄嘌呤氧化酶(XOD)、白细胞介素(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)等生化指标。
- 2.2.3 安全性指标:监测并记录服药过程中胃肠道反应、肝肾功能、心电图、过敏反应等。

2.3 统计学方法

运用 SPSS 21.0 软件处理数据,符合正态分布 计量资料以均数±标准差(\bar{x} ±s)表示,比较采用 t检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位数) [M (P_{25} , P_{75})]表示,比较采用 Wilcoxon 检验;正态分布计量资料与非正态分布计量比较采用非参数检验。计数资料采用率表示,比较采用卡方检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

3 疗效观察

3.1 疗效判定标准

- 3.1.1 中医证候疗效判定标准:参照《中药新药临床研究指导原则》[10]。显效:中医临床症状、体征消失或明显改善或明显改善,症状积分减少>70%;有效:中医临床症状、体征有好转,30%≤症状积分改善<70%;无效:中医临床症状、体征无明显改善,甚或加重,症状积分减少<30%。症状积分改善=[(治疗前积分—治疗后积分)/治疗前积分]×100%。总有效率=[(显效例数+有效例数)/总例数]×100%。
- 3.1.2 UA 疗效判定标准:参照《高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识》[12]。显效:临床症状、体征明显好转,UA 降幅>30%;有效:临床症状、体征明显好转,20% <UA 降幅<30%;无效:临床症状、体征未显著改善,UA 降幅<20%。总有效率=[(显效例数+有效例数)/总例数]×100%。

3.2 结果

- 3.2.12组中医证候疗效比较:治疗组显效11例、有效21例、无效3例;对照组显效8例、有效16例、无效11例。治疗组中医证候疗效总有效率为91.43%,高于对照组总有效率68.57%,差异有统计学意义(P<0.05)。
- 3.2.22组 UA 疗效比较:治疗组显效 8 例、有效 21 例、无效 6 例;对照组显效 6 例、有效 24 例、无效 5 例。治疗组临床总有效率为 82.85%,对照组总有效率85.71%,差异无统计学意义 (P>0.05)。
- 3.2.32组治疗前后中医证候积分比较:治疗前,2 组中医证候积分比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后治疗组形体肥胖、多食易饥、脘腹 胀满、咽干口苦、四肢倦怠、头身困重、小便短 赤、大便黏滞评分均低于治疗前(P<0.05),对照 组除形体肥胖评分外,其他各项评分均低于治疗 前(P<0.05);治疗后治疗组各项评分均低于对照 组(P<0.05)。见表1。

表**1** 2组治疗前后中医证候积分比较[$\mathcal{G}_{1}, M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s$]

项目	治疗组(n=35)		对照组(n=35)		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
形体肥胖	4(4,4)	4(2,4)*#	4(4,4)	4(4,4)	
多食易饥	2(2,2)	$0(0,0)^{*\#}$	2(2,4)	$2(0,2)^*$	
脘腹胀满	2(2,4)	$0(0,0)^{*\#}$	2(0,4)	$2(0,2)^*$	
咽干口苦	2(2,4)	$0(0,2)^{*\#}$	2(2,4)	$2(2,2)^*$	
四肢倦怠	2(2,4)	$0(0,2)^{*\#}$	2(2,4)	$0(0,2)^*$	
头身困重	2(2,4)	$0(0,2)^{*\#}$	2(2,4)	$2(2,2)^*$	
小便短赤	2(2,4)	$0(0,2)^{*\#}$	2(0,4)	$2(0,2)^*$	
大便黏滞	2(2,4)	$0(0,0)^{*\#}$	2(0,4)	$2(0,2)^*$	

与治疗前比较, *P<0.05; 与对照组比较, #P<0.05

3. 2. 4 2组治疗前后疗效相关指标比较:治疗前,2组 FBG、2 h PBG、HbA1C、UA比较,差异无统计学意义 (P>0.05);治疗后 2组各指标均低于治疗前 (P<0.05),且治疗组低于对照组 (P<0.05)。见表2。

3.2.52组治疗前后作用机制相关指标比较:治疗前,2组NO、XOD、hsCRP、IL-6比较,差异无统计学意义 (P>0.05);治疗后2组XOD、hsCRP、IL-6均较治疗前降低,NO较治疗前升高 (P<0.05),且治疗组优于对照组 (P<0.05)。见表3。

表2 2组治疗前后FBG、2hPBG、HbA1C、UA水平比较(x±s)

组别	例数	时间	FBG(mmol/L)	2 h PBG(mmol/L)	HbA1C(%)	UA(mmol/L)
治疗组	35	治疗前	9. 34±1. 89	12. 87±2. 08	8. 77±2. 32	483. 66±44. 48
		治疗后	6. 85±1. 08*#	8.75±1.41*#	7. 04±1. 39*#	355. 28±44. 89*#
对照组	35	治疗前	9. 97±2. 32	12. 84±1. 63	9. 15±2. 52	482. 43±44. 50
		治疗后	8. 76±1. 53*	10. 32±1. 85*	8. 12±2. 02*	385. 23±41. 69*

与治疗前比较, *P<0.05; 与对照组比较, #P<0.05

表3 2组治疗前后作用机制相关指标比较(x±s)

组别	例数	时间	hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)	NO(µmol/L)	XOD(pg/mL)
治疗组	35	治疗前	2. 68±0. 48	164. 60±32. 14	26. 05±2. 77	60. 09±4. 62
		治疗后	1. 59±0. 49*#	88. 71±18. 58*#	34. 97±2. 37*#	15. 58±1. 53*#
对照组	35	治疗前	2. 62±0. 48	176. 60±33. 35	26. 97±2. 70	59. 33±3. 93
		治疗后	2. 03±0. 45*	122. 94±29. 68*	29. 68±2. 72*	39. 33±1. 63*

与治疗前比较, *P<0.05; 与对照组比较, #P<0.05

3.2.62组安全性比较:治疗过程中,2组心电图、 肝肾功能、血常规均未见异常。治疗组未出现异常反应,对照组出现腹泻1例、消化不良1例。

4 讨论

目前中医学界对2型糖尿病合并高尿酸血症并 无统一的辨证分型和治疗准则。全小林教授善用 经方治疗肥胖型糖尿病合并高尿酸血症患者,常 用药物为秦皮、威灵仙等[13];南征教授认为本病 基本病机为络虚毒瘀,自拟消渴痛风安汤治疗^[14], 汪悦教授从湿、热、瘀着手,以白虎二地汤治疗 湿热血瘀证患者,达到标本兼治的作用^[15]。高彦 彬教授临床观察到,2型糖尿病合并高尿酸血症患 者多体胖,嗜食厚腻肥甘之物,致脾运受损,津 液无以正化,助湿生痰;痰湿内蕴影响气血周流, 导致气血瘀滞,痰湿日久化热蕴毒,致湿、热、 痰、瘀、毒内生互结。湿浊瘀贯穿疾病的始终, 为发病的关键因素。患者病性多虚实夹杂,基本 病机为脾虚湿热、毒瘀阻络。自拟健脾利湿通络 方以健脾利湿、解毒通络。本方中泽泻、白术健 脾燥湿, 茵陈、黄连清利湿热, 土茯苓、鸡矢藤 解毒通络, 丹参化瘀通络。现代药理研究表明, 白术含有的挥发油可降低胰岛素抵抗,改善胰岛 素敏感性从而降低血糖[16];泽泻有可能通过抑制 黄嘌呤氧化酶的活性来降低 UA 水平 [17]。 动物实验 发现, 土茯苓降 UA 的机制可能是通过调节 URAT1 基因的表达,加速 UA 在体内的排泄 [18]。而丹参中 的丹参酮成分具有抗氧化、抗炎、保护血管内皮 的作用[19-20],减缓糖尿病合并高尿酸血症的疾病 进程,对2型糖尿病合并高尿酸血症患者的心脏、 肾脏、肝脏、胰腺、视网膜都能起到保护作用。 鸡矢藤能降低内质网应激,从而保护胰腺,降低 血糖[21]。鸡矢藤提取物能通过抑制次黄嘌呤从而 降低 UA,通过调低 NO 水平起到抗氧化作用 [22]。本研究结果显示,2组治疗后各指标均有所改善,治疗组在中医证候积分、疗效指标等方面改善明显优于对照组,表明健脾利湿通络方临床疗效确切,能明显改善脾虚湿热、毒瘀阻络患者的临床症状。2组在改善 UA 水平方面疗效相当,均可改善患者 UA 代谢状况。

有研究 [2] 表明,2型糖尿病合并高尿酸血症的 发生可能与胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应密 切相关。糖尿病与高尿酸血症患者长期处于高血 糖高尿酸状态,机体存在一定的氧化应激和炎症状态,慢性低度炎症刺激机体发生过度氧化,进一步加重疾病 [23]。本研究发现,健脾利湿通络方组在 hs-CRP、IL-6、NO 水平方面明显改善,优于苯溴马隆组,提示健脾利湿通络方作用机制可能与改善体内炎症状态有关,但其确切机制仍待进一步研究。

综上所述,健脾利湿通络方在改善2型糖尿病 合并高尿酸血症的中医症状、降低血糖等方面明 显优于单纯苯溴马隆片治疗,且安全性高。

参考文献

- [1] 钱远宇, 孟庆义, 杨晓秋,等. 老年2型糖尿病合并高尿酸与心室重构的关系[J]. 天津医药, 2007, 35(4): 288-289.
- [2] MORTADA I. Hyperuricemia, type 2 diabetes mellitus, and hypertension: an emerging association[J]. Curr hypertens Rep,2017,19(9):1-5.
- [3] 周凯伦. 参苓二术汤治疗2型糖尿病合并高尿酸血症的临床观察[D]. 南京:南京中医药大学,2018.
- [4] REN Y, GAO L, GUO X, et al. Interactive effect of serum uric acid and total bilirubin for micro-vascular disease of type 2 diabetes in China[J]. J Diabetes Compl, 2018, 32 (11):1000-1005.
- [5] 曹雪霞,王立,血尿酸对2型糖尿病血管并发症的影响及相关因子分析[J]. 中国糖尿病杂志,2006,14(3): 182-184.
- [6] LI Q, LI X, WANG J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements[J]. BMJ Open,2019,9(8):026677.
- [7] 陈蕾, 伍成凯, 康峻鸣, 等, 我国 45 岁及以上中老年人群 高尿酸血症与常见慢性病的关联研究[J]. 中国全科医

- 学,2021,24(4):447-452.
- [8] 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] 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌 代谢杂志,2020,36(1):1-13.
- [10] 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,2002:233-237.
- [11] 田德禄.中医内科学[M].北京:人民卫生出版,2002: 322-329.
- [12] 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志,2013,29(11):913-920.
- [13] 中华中医药学会.第十二届全国中医糖尿病大会论文 汇编[C]. 北京:中华中医药学会糖尿病分会,2010: 65-68.
- [14] 韩笑,朴春丽,南征.南征教授诊治消渴痛风经验探讨 [J].国医论坛,2015,30(2):31-32.
- [15] 娄妍.白虎二地汤加减治疗2型糖尿病合并高尿酸血症的临床疗效观察[D].南京:南京中医药大学,2017.
- [16] 苏祖清,曾科学,孙朝跃,等,白术挥发油对代谢综合征 大鼠糖脂代谢的影响[J].亚太传统医药,2018,14(10): 4-7
- [17] 汪锦飘,刘永茂,何志超,等,泽泻乙醇提取物对氧嗪酸钾盐致大鼠高尿酸血症模型的影响[J].中成药,2017,39 (3):605-608.
- [18] 孙红,王少明,庄捷,等,土茯苓等中药抑制 URAT1 表达 及降尿酸作用筛选研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012,17(4):403-407.
- [19] WANG P, XU S, LI W, et al. Salvianolic acid B inhibited PPARγ expression and attenuated weight gain in mice with high-fat diet-induced obesity[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(2):288–298.
- [20] JIA S, MA WD, ZHANG CY, et al. Tanshinone IIA attenuates high glucose induced human VSMC proliferation and migration through miR-21-5p-mediated tropomyosin 1 downregulation[J]. Arch Biochem Biophys, 2019, 677:108154.
- [21] 徐锦,梁志敏,刘智君,等,鸡矢藤提取物对2型糖尿病大鼠胰腺β细胞内质网应激的影响[J]. 中成药,2019,41 (7):1694-1697.
- [22] 毛长智,李冬梅,陆国寿,等,基于抗高尿酸血症活性的鸡 矢藤物质基础研究[J]. 中国现代应用药学,2019,36(20): 2502-2507.
- [23] 魏书瑶,冯珊珊,马菲菲,等.氧化应激在2型糖尿病发生发展中的作用机制[J].西北国防医学杂志,2021,42(6):557-562.

Clinical observation of Jianpi Lishi Tongluo Decoction in treating type 2 diabetes mellitus with hyperuricemia

XING Jun-yan¹, MENG Yuan², LI Yi-meng¹, CUI Jia-lin¹, WANG Ying-jie¹, GAO Yan-bin¹

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Department of Nephrology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Affiliated to the Capital Medical University, Beijing 100010)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy of Jianpi Lishi Tongluo Decoction in the treatment of type 2 diabetes patients with hyperuricemia. Methods According to the random number table method, 72 patients with type 2 diabetes patients complicated with hyperuricemia, who visited Outpatients and wards of Department of Nephrology and Endocrinology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, affiliated to the Capital Medical University, were selected and divided into treatment group and control group, 36 patients in each group. The two groups of patients were treated with standardized diabetes treatment, the treatment group plus Jianpi Lishi Tongluo Decoction, one pachage per day, once in the morning and once in the evening; the control group was given benzbromarone, 50 mg/day, once a day. The curative effects of TCM syndromes and uric acid (UA) were compared between the two groups. Fasting blood glucose (FBG), 2 h PBG, HbA1C, UA, NO, Xanthine oxidase (XOD), hs-CRP, IL-6 and TCM symptom score in treatment group and control group before and after treatment were observed and compared. Results The total effective rate of TCM syndromes in the treatment group was higher than that in the control group, there was no statistically significant difference in UA total effective rate (P>0.05). After treatment, the indexes of FBG, 2 h PBG, HbA1C, UA, XOD, hs-CRP and IL-6 and the TCM syndrome scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group (P<0.05), and the content of NO was significantly higher than that in the control group (P<0.05). Conclusion Compared with benbromarone group, Jianpi Lishi Tongluo Decoction is safe and effective in the treatment of type 2 diabetes patients with hyperuricemia, and its therapeutic mechanism may be related to oxidative stress and inflammatory response.

Keywords Type 2 diabetes; hyperuricemia; Jianpi Lishi Tongluo Decoction; oxidative stress; inflammatory reaction

(收稿日期: 2021-12-06)

《北京中医药》杂志投稿须知

- 1.来稿须经单位主管部门审核,并在"论文投送介绍信及授权书"相应位置加盖公章,注明稿件内容真实,无一稿两投,署名无争议,未涉及保密等。
- 2.来稿作者须按顺序署名,顺序应在投稿前予以确定,并在"论文投送介绍信及授权书"上按要求亲笔签名。每位作者需提供真实姓名、工作单位、联系电话、通讯地址、邮政编码、E-mail 地址等;第一作者还需提供最高学历、职称(职务)、身份证号码。作者工作单位须写全称(包括具体科室、部门)并注明所在省份、城市。
- 3. 凡基金资助或攻关项目的相关论文,请于文题下方注明,如:本文为××基金资助课题(项目编号××××),在线上传基金项目证明文件,此类稿件经审定后予以优先刊登。如本刊所发文稿及相关项目获奖,请作者及时将获奖证书复印件邮寄本刊编辑部。
- 4. 凡来稿在接到本刊收稿回执后3个月内未接到稿件处理通知者,为稿件仍在审阅中,作者可通过网上查稿系统或电话查询稿件处理状态。若作者欲投他刊,请务必事先与编辑部联系协商。
- 5. 依照《著作权法》的有关规定,稿件的文责由作者自负,本刊对来稿有删改权。凡涉及作者原意的修改,将征得作者同意。修改稿超过30天仍未返回者,视为自动撤稿。
- 6.本刊收稿后,作者需在官网自行下载《<北京中医药>杂志论文投送介绍信及授权书》,签字、盖章后上传至投稿系统,以上工作请在投稿后1个月内完成。稿件决定刊用后,需按通知数额交付版面费。稿件一经刊用,酌致稿酬并根据作者数量赠送当期杂志1~2册。本刊录用的所有稿件,均以纸载、电子期刊形式同时出版,其使用权为本刊所有。
 - 7.因条件有限,凡投寄本刊的稿件均不退原稿,请作者自留底稿。
 - 8. 请登陆北京中医药网址: http://www.bjtcm.net 在线投稿,本刊不接收邮箱投稿。

(本刊编辑部)