

丹蛭降糖胶囊对2型糖尿病合并肥胖患者 胰岛素抵抗及脂毒性改善作用

陆瑞敏,方朝晖,忻 凌

(安徽中医药大学第一附属医院,安徽 合肥 230031)

[摘要]目的 观察具有益气活血功效中药复方制剂丹蛭降糖胶囊对2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并肥胖患者胰岛素抵抗、脂毒性相关指标的改善效果。**方法** 选取T2DM合并肥胖患者80例,随机分为对照组及治疗组各40例,均给予降低血糖、调节血脂的基础治疗,治疗组在常规治疗上加用中药复方制剂丹蛭降糖胶囊口服,疗程为4周,观察治疗前后患者空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2小时血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2hPG)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、三酰甘油(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL)、载脂蛋白(apolipoprotein, APO)、尿酸(uric acid, UA)等指标变化的情况。**结果** 治疗4周后门诊随访,两组患者FPG、2hPG、HOMA-IR、TG、APO-B、UA水平均较治疗前明显降低,HDL明显升高($P<0.05$);其中治疗组治疗后FPG、HOMA-IR、TG、UA、APO-B水平较对照组下降更为明显($P<0.05$)。**结论** 丹蛭降糖胶囊能显著降低T2DM合并肥胖患者的HOMA-IR、TG、UA水平,有效改善肥胖型T2DM患者胰岛素抵抗及脂毒性状态,从而有力防控糖尿病进展。

[关键词]2型糖尿病;肥胖;丹蛭降糖胶囊;胰岛素抵抗;脂毒性

[中图分类号]R587.1 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2021.01.008

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)已被公认为世界范围的公共卫生疾病,而肥胖引起的胰岛素抵抗以及糖脂毒性是其发病的高危因素^[1]。以往的研究证明,脂毒性的产生是由于机体葡萄糖浓度和游离脂肪酸浓度升高,诱导胞内脂质信号分子如内源性三酰甘油的堆积。这种慢性脂毒性状态,对胰岛 β 细胞功能会起到恶化作用。近年来,学者们多从中医药增加胰岛素敏感性、改善胰岛 β 细胞功能等方面入手,探讨中医药防治肥胖型T2DM的作用机制。例如从肝胃郁热、气虚痰浊论治肥胖型T2DM,或从炎症因子等方面研究其作用机制^[2]。本研究旨在探索具有益气活血作用的丹蛭降糖胶囊对T2DM伴肥胖患者的胰岛素抵抗及脂毒性改善的效果,进而为早期防控T2DM提供参考。

1 临床资料

1.1 诊断标准 T2DM西医诊断标准参照《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[3];参照中国肥胖

问题工作组的建议,将体质量指数(body mass index, BMI) ≥ 28 kg/m²定为肥胖^[4];中医证型诊断参照《糖尿病中医防治指南》^[5]中痰瘀互阻辨证分型标准。

1.2 纳入标准 符合西医诊断标准及中医辨证分型标准;年龄20~80岁;签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①年龄 <20 岁,或 >81 岁;②妊娠期、哺乳期及准备妊娠的妇女;③过敏体质或对中药成分过敏;④近1个月内有糖尿病酮症酸中毒、肾炎、心功能不全、感染、发热等原因引起的肾功能损伤;⑤患有严重心、脑、肾或造血系统疾病。

1.4 一般资料 80例来源于2016年12月至2019年6月安徽中医药大学第一附属医院内分泌科住院的T2DM且BMI ≥ 28 kg/m²的患者,被随机分成对照组和治疗组,每组40例。其中对照组男24例,女16例;年龄30~79岁,平均年龄(54.70 \pm 13.58)岁;BMI 25.51~37.88 kg/m²,平均BMI(29.85 \pm 2.63)kg/m²。治疗组男27例,女13例;年龄32~80岁,平均年龄(59.67 \pm 10.84)岁;BMI 25.64~36.78 kg/m²,平均BMI(28.76 \pm 2.86)kg/m²。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义(性别: $\chi^2=0.487, P=0.485$;年龄: $t=-1.809, P=0.074$;BMI: $Z=-2.411, P=0.016$),具有可比性。

基金项目:国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2012001);国家中医药管理局中医药重点学科项目(20091221);安徽中医药大学自然科学研究重点项目(2017fyzd008)

作者简介:陆瑞敏(1984-),女,硕士,主治医师

2 方法

2.1 治疗方法 对照组:基础治疗(糖尿病健康宣教及饮食、运动干预,予以控制血糖、血压、调节血脂等基础用药,并根据患者临床症状及时对症治疗)。治疗组:在基础治疗的基础上加用丹蛭降糖胶囊(批准文号:皖药制字 Z200900006;组方:太子参、生地黄、牡丹皮、泽泻、菟丝子、水蛭;辅料为糊精;剂型为胶囊;每瓶 50 粒,每粒 0.4 g;由安徽中医药大学第一附属医院生产),每次 4 粒,每日 2 次,饭后 0.5 h 口服。疗程 4 周,门诊随访。

2.2 观察指标 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 小时血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2hPG)、三酰甘油(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL)、载脂蛋白 A(apolipoprotein A, APO-A)、载脂蛋白 B(apolipoprotein B, APO-B)、尿酸(uric acid, UA)均由安徽中医药大学第一附属医院生化实验室测定。根据 FPG、空腹胰岛素

(fasting insulin, FINS)水平计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)。 $I(\text{HOMA-IR})=c(\text{FPG})\times J(\text{FINS})/22.5$ 。

2.3 统计学方法 实验数据采用 SPSS 23.0 进行分析。连续型变量采用“均数±标准差($\bar{x}\pm s$)”表示。同组治疗前后数据比较,正态分布或偏态分布时分别采用两个独立样本 t 检验或 Wilcoxon 检验;两组差值分布比较,采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 FPG、2hPG 水平比较 两组患者治疗前 FPG、2hPG 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者 FPG、2hPG 水平均较治疗前明显下降($P<0.05$);与对照组比较,治疗组患者治疗后 FPG 水平下降程度更为明显($P<0.05$),2hPG 水平的差异无统计学意义($P>0.05$),提示加用丹蛭降糖胶囊治疗,患者 FPG 得到更好的控制。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 FPG、2hPG 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FPG/(mmol/L)			2hPG/(mmol/L)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	40	9.23±3.21	7.48±1.47*	1.75±2.43	13.75±4.27	9.64±2.37*	4.12±2.81
治疗	40	9.06±2.90	5.99±0.91*	3.07±2.40 [#]	13.66±5.09	8.25±1.80*	5.41±4.13

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

3.2 两组患者治疗前后 HOMA-IR 水平比较 治疗前两组患者 HOMA-IR 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者 HOMA-IR 水平均明显下降($P<0.05$),治疗组患者治疗前后 HOMA-IR 差值显著大于对照组($P<0.05$)。见表 2。

3.3 两组患者治疗前后血脂及 UA 水平比较 治疗前两组患者 TG、TC、LDL、HDL、APO-A、APO-B、UA 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组患者 TG、APO-B、UA 水平均明显下降,HDL 明显升高($P<0.05$),且治

疗后治疗组患者 TG、APO-B 及 UA 水平降低程度显著大于对照组($P<0.05$);两组治疗前后 TC、LDL、APO-A 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后 HOMA-IR 的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HOMA-IR		
		治疗前	治疗后	差值
对照	40	5.40±4.79	3.60±3.17*	1.80±2.02
治疗	40	5.75±5.31	2.56±3.00*	3.18±2.74 [#]

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

表 3 两组治疗前后血脂、尿酸水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TG/(mmol/L)			TC/(mmol/L)			UA/($\mu\text{mol/L}$)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	40	2.01±1.01	1.51±0.45*	0.50±1.03	4.39±1.40	4.30±1.09	0.09±0.72	386.50±86.95	314.55±70.01*	71.95±62.74
治疗	40	2.62±2.44	1.15±0.32*	1.47±2.44 [#]	4.69±1.14	4.66±1.13	0.04±0.17	351.58±100.48	229.38±42.37*	122.20±94.81 [#]

组别	n	LDL-C/(mmol/L)			HDL-C/(mmol/L)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	40	2.99±1.04	2.96±0.94	0.03±0.18	1.03±0.37	1.11±0.35*	0.09±0.18
治疗	40	3.00±0.92	2.97±0.85	0.02±0.19	1.05±0.27	1.13±0.26*	0.08±0.20

组别	n	APO-A/(g/L)			APO-B/(g/L)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	40	1.25±0.21	1.22±0.19	0.03±0.14	0.94±0.31	0.81±0.32*	0.13±0.17
治疗	40	1.21±0.21	1.18±0.20	0.03±0.12	0.98±0.26	0.72±0.16*	0.26±0.22 [#]

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

4 讨论

T2DM 发展至今,肥胖已成为其鲜明的现代发病特点。据统计,超重($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$)人群的糖尿病患病率是体质量正常者($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$)的 2 倍^[6]。肥胖诱发的脂毒性以及胰岛素抵抗,成为加速 T2DM 发病及其并发症进展的重要因素。近年来,热门降糖药物胰高血糖素样肽-1 及二肽基肽酶 4 抑制剂均是控制血糖、减轻体质量为治疗靶点。而关于肥胖与消渴,早在我国古代便有记载。《素问·通评虚实论》:“凡治消瘵……甘肥贵人,则膏粱之疾。”《素问·奇病论》:“肥者令人内热……故其气上逆,转为消渴。”明代《类经·藏象类·老壮少小脂膏肉瘦之别》曰:“膏者即肥之脂膏,谓如豕肉之红白相间……凝者曰脂,泽者曰膏。”膏脂,既指肥厚油腻的食物,也指过度堆积的脂肪组织,可见肥胖与消渴的关系由来已久。现代人安逸少劳、营养过剩的生活方式成为 T2DM 发病的关键因素,长期高热量、高脂肪型食物的过度摄入给机体正常代谢带来沉重负担,导致脾胃超负荷运作,久则不堪重负,运化失司,膏粱之气不得转化,积聚成痰,阻遏气血运行,致瘀血内生。消渴病机为阴虚燥热,日久燥热则消谷耗液,灼津生痰,亦致痰浊中阻、血行不畅。可见,“脂”“膏”与“瘀”,共同作用,相互交结,逐渐累及周身经络脏腑,发展为 T2DM 及其诸多并发症。本研究采用具有益气活血作用的中药复方制剂丹蛭降糖胶囊,观察用药前后与脂毒性密切相关的胰岛素抵抗、TG 等指标的变化,以了解益气活血中药对于肥胖型 T2DM 患者脂毒性的改善作用。本制剂核心中药为牡丹皮、水蛭、太子参、泽泻、生地黄、菟丝子。其中太子参益气健脾助运;泽泻化痰利湿浊;牡丹皮、水蛭活血化瘀力强,可推行气血,以化瘀浊;生地黄、菟丝子滋肾养阴,顾护消渴阴虚燥热之根本。全方通补兼施,补不碍邪,攻不伤正。

现代药理学研究证明:牡丹皮、太子参、泽泻均有较好的调脂作用,牡丹皮水提物可有效降低 T2DM 小鼠的血糖、血清胆固醇水平,提高超氧化物歧化酶活性,发挥抗氧化作用^[7];太子参多糖可有效降低链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠血清 TC、TG、LDL 水平,增高 HDL 水平^[8-9];泽泻能够有效降低健康人血液中 TG、APO-B、LDL 等含量^[10];水蛭素通过结合凝血酶,抑制血小板聚集,具有抗凝、抗血栓作用^[11];生地黄梓醇则是通过改善葡萄糖转运蛋白表达,减少胰岛素抵抗^[12];菟丝子黄酮能显著降低 T2DM 大鼠 TG 水平,其水提物被证实可促进大鼠体外脂肪组织释放游离脂肪酸,促进脂肪分

解^[13]。由此可见,组方中药物对脂质代谢均发挥积极作用。与其他调节血脂中药相比,丹蛭降糖胶囊中水蛭还发挥虫类药物活血化瘀、疏利经络的优势。本课题组既往研究^[14-16]也证明其具有血管内皮保护作用。

本研究结果初步表明,具有益气活血作用的丹蛭降糖胶囊可明显降低 T2DM 伴肥胖患者的 TG、APO-B 等水平,升高 HDL 水平,促进脂肪分解,增强胰岛素敏感性,缓解胰岛素抵抗,同时也可明显降低患者 UA 水平,提示丹蛭降糖胶囊对降低患者 UA 也有较好疗效。丹蛭降糖胶囊具有益气血、化瘀浊、通经络之效,可解决肥胖之“膏”“脂”凝结致瘀病理状态,可有效地减少患者脂毒性早期产物,快速纠正糖、脂代谢紊乱,明显改善肥胖型 T2DM 患者胰岛素抵抗及脂毒性状态。本研究为早期防治糖尿病,抑制并发症进展提供新的治疗方法与思路。

参考文献:

- [1] 王超. 中国成人超重和肥胖及主要危险因素对糖尿病发病的影响[D]. 北京:北京协和医学院,2014.
- [2] 唐咸玉,曾慧妍,何柳,等. 近 20 年中医药防治肥胖 2 型糖尿病研究趋势可视化分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2018,25(4):96-101.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2014,6(7):447-498.
- [4] 翟凤英,张李伟,王春荣,等. 国际生命科学学会中国肥胖问题工作组推荐体重指数分类标准的血脂谱验证[J]. 中华流行病学杂志,2004,25(2):117-119.
- [5] 中华中医药学会. 糖尿病中医防治指南[J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(4):148-151.
- [6] WANG L, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and preidiabetes in China in 2013 [J]. JAMA,2017,317(24):2515-2523.
- [7] 胡云飞,徐国兵. 牡丹皮及其主要成分丹皮酚的药理作用研究进展[J]. 安徽医药,2014,18(4):589-592.
- [8] 姚先梅,段贤春,吴健,等. 太子参多糖对实验性糖尿病大鼠血糖、血脂代谢和肾脏病理的影响[J]. 安徽医药, 2014,18(1):23-26.
- [9] 宋叶,林东,梅全喜,等. 太子参化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国药师,2019,22(8):1506-1510.
- [10] 邢增智,陈旺,曾宇. 泽泻的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中医药导报,2017,23(15):75-78.
- [11] 郭晓庆,孙佳明,张辉. 水蛭的化学成分与药理作用[J]. 吉林中医药,2015,35(1):47-50.
- [12] 黄传君,赵方正,张才擎. 生地黄有效成分梓醇药理作用机制研究进展[J]. 上海中医药杂志,2017,51(2):93-97.
- [13] 张伟,陈素红,吕圭源. 菟丝子功效性味归经与现代药理学的相关性研究[J]. 时珍国医国药,2010,21(4):

808-811.

(4):735-737.

[14] 陆瑞敏,方朝晖.益气养阴活血法对新诊断2型糖尿病患者血管内皮钙黏蛋白水平的影响[J].中医药临床杂志,2012,24(2):111-113.

[16] 倪英群,谢峰涛,方朝晖.基于Wnt/ β -链蛋白表达评价丹蛭降糖胶囊对2型糖尿病患者血管的保护作用[J].中国临床药理学与治疗学,2017,22(5):531-537.

[15] 吴吉萍,方朝晖,倪英群.益气养阴活血中药对2型糖尿病合并血管病变的干预研究[J].安徽医药,2014,18

(收稿日期:2020-05-08)

Effect of Danzhi Jiangtang Capsule in Improving Insulin Resistance and Lipotoxicity in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity

LU Rui-min, FANG Zhao-hui, XIN Ling

(The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230031, China)

[Abstract] Objective To investigate the effect of Danzhi Jiangtang Capsule, a traditional Chinese medicine (TCM) compound formulation with Qi-tonifying and blood-activating functions, in improving related indices of insulin resistance and lipotoxicity in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity.

Methods A total of 80 patients with T2DM and obesity were randomly divided into treatment group and control group, with 40 patients in each group. The patients in the control group were given conventional hypoglycemic and lipid-lowering therapy, and those in the treatment group were given oral administration of the TCM compound formulation Danzhi Jiangtang Capsule in addition to the treatment in the control group; the course of treatment was 4 weeks for both groups. The two groups were compared in terms of the changes in fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), triglyceride (TG), total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B (APO-B), and uric acid (UA) after treatment. **Results** During follow-up at the outpatient service after 4 weeks of treatment, both groups had significant reductions in FPG, 2hPG, HOMA-IR, TG, APO-B, and UA and a significant increase in HDL-C ($P < 0.05$), and compared with the control group, the treatment group had significantly greater reductions in FPG, HOMA-IR, TG, UA, and APO-B ($P < 0.05$). **Conclusion** In patients with T2DM and obesity, Danzhi Jiangtang Capsule can significantly reduce HOMA-IR, TG, and UA, effectively improve insulin resistance and lipotoxicity, and thus prevent and control the progression of diabetes.

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Obesity; Danzhi Jiangtang Capsule; Insulin resistance; Lipotoxicity