

引用:张明月,邢伟,张亚萍,等.参芪地黄汤治疗气阴两虚证型 2 型糖尿病疗效及对血管内皮糖萼指标影响[J].现代中医药,2024,44(5):83-87.

参芪地黄汤治疗气阴两虚证型 2 型糖尿病 疗效及对血管内皮糖萼指标影响*

张明月¹ 邢伟¹ 张亚萍¹ 陈景平¹ 石磊²

(1. 汉中中医医院,陕西 汉中 723200;2. 富平县中医医院,陕西 渭南 711700)

摘要:目的 观察参芪地黄汤治疗气阴两虚证型 2 型糖尿病的疗效及对血管内皮糖萼指标的影响。方法 选取气阴两虚证型 2 型糖尿病患者 152 例,分为对照组及治疗组,对照组给予常规治疗,治疗组在常规治疗基础上给予参芪地黄汤加减治疗,比较两组中医证候积分,以及治疗前后空腹血糖(FPG)、血脂、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素敏感指数(ISI)、胰岛 β 细胞功能(HOMA- β)水平,比较两组治疗前后血管内皮糖萼指标[透明质酸、硫酸乙酰肝素、血清多配体聚糖 1(Syndecan-1)]。结果 治疗后治疗组口干多饮、易饥多食、气短乏力等中医证候积分明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后治疗组 FPG、HOMA-IR 水平明显低于对照组,ISI、HOMA- β 水平明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后治疗组 TC、TG、LDL-C 水平明显低于对照组,HDL-C 水平明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后治疗组透明质酸、硫酸乙酰肝素、Syndecan-1 水平明显低于对照组($P<0.01$)。结论 参芪地黄汤可有效控制气阴两虚证型 2 型糖尿病血糖水平,可通过调控糖脂代谢情况缓解患者中医症状,并保护和修复受损的糖萼层,改善患者血管内皮功能,进而降低 2 型糖尿病并发其他心血管疾病的风险,值得临床推广使用。

关键词:参芪地黄汤;气阴两虚证型;2 型糖尿病;内皮糖萼指标

中图分类号:R255.4 文献标识码:A

文章编号:1672-0571(2024)05-0083-05

DOI:10.13424/j.cnki.mtcm.2024.05.016

2 型糖尿病是指由于遗传和(或)环境因素引起胰岛素分泌不足和(或)胰岛素抵抗(机体对胰岛素敏感性下降,不能有效利用),导致血糖水平增高的一种慢性病。^[1-2]糖尿病会引起糖脂代谢紊乱,而糖脂代谢异常与心脑血管事件等不良终点事件关系密切,可诱发心脑血管疾病、动脉粥样硬化及微血管病变等,加重 2 型糖尿病患者的病情。目前西医治疗多以对症治疗为重点^[3],具有一定临床效果,但长期使用会出现不良反应。而中医处方多以汤剂为主,不良反应小,并且可发挥其“治未病”特点,减少心血管疾病、动脉粥样硬化等并发症的发生,进而改善患者生活质量。中医学认为,2 型糖尿病属于“消渴症”,气阴两虚证是 2 型糖尿病的主要病症之一^[4-5]。参芪地黄汤具有健脾滋肾、益气养阴的效果,可有效改善机体气阴两虚症状^[6-7]。本实验以中医证型为气阴两虚证型的 2 型糖尿病患者 152 例为观察对象,采用参芪地黄汤进行治疗,观察该治疗

方案对患者血糖控制、糖脂代谢指标、血管内皮糖萼的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2 型糖尿病患者 152 例,中医证型为气阴两虚证型,纳入时间为 2020 年 6 月—2021 年 6 月,纳入标准:①所有患者均符合世界卫生组织(World Health Organization, WHO)糖尿病专家咨询委员会发表的关于 2 型糖尿病的相关诊断标准^[8];②患者及家属知情并签署知情同意书;③均符合《中药新药临床研究指导原则》气阴两虚证型的中医辨证分型标准^[9]。排除标准:①患者为哺乳期或妊娠期妇女;②患者重要器官存在严重功能障碍;③患者合并恶性肿瘤;④患者 1 月内有糖尿病酮症酸中毒;⑤患者存在神经系统或精神相关疾病;⑥患者存在全身或局部严重感染;⑦患者拒绝本次实验或因其他原因终止本次实验。随机分为对照组及治疗组,对照组共 76 例,其中男 40 例,女 36 例,平

* 通讯作者:石磊,副主任医师。E-mail:726396283@qq.com

均年龄为 (45.15±5.10) 岁,平均病程为 (8.52±3.23) 年;治疗组共 76 例,其中男 38 例,女 38 例,平均年龄为 (46.01±7.49) 岁,平均病程为 (8.16±4.15) 年。各组患者在一般资料具有可比性 ($P>0.05$)。医院伦理委员会均批准同意本实验操作。

1.2 方法 对照组给予常规治疗:给予盐酸二甲双胍片(购于华润双鹤药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H11020541)降糖治疗,餐后或餐中口服,开始 0.25 g/次,2~3 次/d,之后根据疗效逐渐加量,最多每日不超过 2 g。连续治疗 12 周。

治疗组患者在常规治疗基础上给予参芪地黄汤加减调节:药方包括:炙黄芪 30 g,牡丹皮 15 g,党参 15 g,茯苓 15 g,山药 30 g,泽泻 10 g,生地黄 15 g,山萸肉 10 g。每日一剂,加凉水浸泡药物 30 min,保证使水高出药平面 1~2 cm,先用武火将药物煮沸,后用文火煎煮 20~25 min,倒出药液,再次加入煎煮用水煮沸 30 min,倒出药液,将两次药液混合均匀,过滤出约 200~300 mL,口服,2 次/d。连续治疗 12 周。

1.3 观察指标 血清指标检测:采集两组患者清晨空腹静脉血,采用己糖激酶法检测空腹血糖(Fasting plasma glucose,FPG)水平,采用全自动生化分析仪检测血清三酰甘油(Triglyceride,TG)、低密度脂蛋

白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、总胆固醇(Total cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol,HDL-C)水平。根据公式计算胰岛素抵抗指数(Homeostasis model assessment of insulin resistant,HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能(Homeostasis model assessment insulin secretion index,HOMA- β)、胰岛素敏感指数(Insulin sensitivity index,ISI)水平。

血管内皮糖萼指标:分别于治疗前后采用酶联免疫吸附法检测患者血管内皮糖萼指标透明质酸、硫酸乙酰肝素、血清多配体聚糖 1(Syndecan-1)水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS20.0 软件对本实验数据进行分析。以($\bar{x}\pm s$)表计量资料,组间比较采用独立样本- t 检验;以(%)表示计数资料,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示统计所得结果具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组中医证候积分变化分析 治疗前两组患者口干多饮、易饥多食、气短乏力等中医证候积分无明显差异 ($P>0.05$);治疗后两组中医证候积分均低于治疗前,其中相较于对照组,治疗组口干多饮、易饥多食、气短乏力中医证候积分明显降低 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组中医证候积分变化分析($\bar{x}\pm s$)

组别	n	口干多饮(分)		易饥多食(分)		气短乏力(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	76	2.46±0.26	1.78±0.23 ^a	2.38±0.45	1.65±0.34 ^a	2.59±0.24	1.56±0.21 ^a
治疗组	76	2.44±0.21	1.21±0.09 ^a	2.43±0.56	1.11±0.25 ^a	2.61±0.23	0.71±0.13 ^a
t		0.522	20.120	0.607	11.155	0.525	30.003
P		0.603	<0.001	0.545	<0.001	0.601	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$

2.2 两组糖代谢指标变化分析 治疗后两组 FPG、HOMA-IR 水平明显低于治疗前,ISI、HOMA- β 水平明显高于治疗前 ($P<0.05$),其中相较于对照组,治

疗组 FPG、HOMA-IR 水平明显降低,ISI、HOMA- β 水平明显升高 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组糖代谢指标变化分析($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FPG(mmol·L ⁻¹)		ISI(×10 ⁻²)		HOMA-IR		HOMA- β	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	76	10.05±2.16	7.42±0.46 ^a	1.66±0.28	2.81±0.21 ^a	10.46±6.23	5.63±2.36 ^a	35.63±5.39	56.12±2.36 ^a
治疗组	76	9.86±1.76	7.21±0.25 ^a	1.61±0.36	3.36±0.26 ^a	10.38±5.48	3.61±1.24 ^a	34.99±3.45	66.85±3.45 ^a
t		0.595	3.497	0.956	14.346	0.084	6.606	0.872	22.379
P		0.553	0.001	0.341	<0.001	0.933	<0.001	0.385	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$

2.3 两组脂代谢指标变化分析 治疗后两组 TC、TG、LDL-C 水平明显降低,HDL-C 水平明显升高 ($P<0.05$)。见表 2。

高于治疗前($P<0.05$),其中相较于对照组,治疗组

表 3 两组脂代谢指标变化分析($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TC($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)		TG($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)		HDL-C($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)		LDL-C($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	76	6.85±0.87	4.56±0.25 ^a	3.51±0.26	2.63±0.25 ^a	1.25±0.18	1.46±0.12 ^a	4.59±0.65	3.69±0.25 ^a
治疗组	76	6.78±0.56	3.71±0.16 ^a	3.53±0.12	1.79±0.45 ^a	1.29±0.15	1.58±0.15 ^a	4.48±0.52	3.18±0.43 ^a
t		0.590	24.965	0.609	14.225	1.488	5.446	1.152	8.939
P		0.556	<0.001	0.544	<0.001	0.139	<0.001	0.251	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$

2.4 两组患者血管内皮糖萼指标比较 治疗前两组患者透明质酸、硫酸乙酰肝素、Syndecan-1 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组透明质酸、硫酸乙酰肝素、Syndecan-1 水平明显低于治疗前

($P<0.05$),相较于对照组,治疗组透明质酸、硫酸乙酰肝素、Syndecan-1 水平明显降低($P<0.01$),见表 4。

表 4 两组患者血管内皮糖萼指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	透明质酸($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)		硫酸乙酰肝素($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)		Syndecan-1($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	76	316.52±40.25	168.04±14.25 ^a	188.82±20.67	167.52±16.52 ^a	252.03±22.25	142.50±12.23 ^a
治疗组	76	318.42±39.74	112.25±11.61 ^a	189.73±22.49	123.74±11.23 ^a	253.56±21.38	70.26±7.85 ^a
t		0.293	26.461	0.260	19.107	0.432	43.335
P		0.770	<0.001	0.795	<0.001	0.666	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$

3 讨论

中医认为 2 型糖尿病属于中医学“消渴病”范畴,认为糖尿病与五脏联系密切,其中以肺、脾胃、肾为主,常常互相影响。如肺燥津伤,津液失于敷布,则脾胃不得濡养,肾精不得资助;脾胃燥热偏盛,上可灼伤肺津,下可耗伤肾阴,肾阴不足则阴虚火旺,上灼肺胃。终致肺燥胃热肾虚,故出现“三多”之症^[10-11]。气阴两虚症是目前临床上最常见的一种 2 型糖尿病病型,对于这类病型,中医认为应以滋阴补气为治疗原则^[12]。参芪地黄汤出自清代沈金鳌《杂病源流犀浊》,方中包含炙黄芪、牡丹皮、党参、茯苓、山药、泽泻、生地黄、山萸肉 8 味药材,其中炙黄芪具有益气养阴,敛汗固脱之效;生地黄可滋阴补肾、养血补血;牡丹皮清泄相火,并制山萸肉之温涩,茯苓淡渗脾湿,并助山药之健运;党参具有补中益气、健脾益肺之效。诸药合用具有益气养阴,滋肾健脾之功效,主治脾肾不足,气阴两虚^[13-14]。现代药理学研究显示^[15],生地黄及山药还具有降血

糖等效果,可直接或间接提高糖代谢或关键酶活性,可能有助于改善糖脂代谢紊乱情况。本研究发现,治疗后治疗组口干多饮、易饥多食、气短乏力等中医证候积分水平明显低于对照组。提示,参芪地黄汤治疗 2 型糖尿病气阴两虚证,可有效患者临床症状。

罗诗韵等^[16]研究认为,不同中医证型的 2 型糖尿病患者具有不同的理化指标特征,其中糖脂代谢可能与中医证型存在一定联系。中医学对“糖脂代谢紊乱”无确切的病名,但有关于膏脂的说法,膏脂来源于中焦脾胃,水谷精微所化生,为津血的组成成分^[17-18],血脂异常为膏脂的病理状态,属中医学中的“虚”“淤”“痰”等范畴,2 型糖尿病血脂异常是本虚标实之症,气阴两虚既是 2 型糖尿病发病的病因病机,也是糖脂代谢紊乱的病理表现^[19-20]。本实验中,治疗后治疗组 FPG、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 水平明显低于对照组,ISI、HOMA- β 、HDL-C 水平明显高于对照组。提示,参芪地黄汤可改善 2 型糖尿

病气阴两虚病症患者糖脂代谢紊乱,进而缓解患者临床症状。分析相关原因可能为,黄芪甲苷是黄芪总的有效成分之一,其可抑制 HepG2 细胞中的蛋白酪氨酸磷酸酶 1β ,因此患者的胰岛素抵抗减少,TG 的积累也减少^[21]。此外有研究证实^[22],黄芪有利于调节内皮素,改善血小板活化和聚集,进而改善血脂紊乱情况。生地黄的提取物、水溶性物质等可以改善胰腺 β 细胞的功能,还可以调节胰岛素抵抗,有助于调节脂质代谢紊乱。

血管内皮糖萼是一种覆盖血管内皮细胞表面并面向血管腔的多分子结构,是血管内皮与血浆之间的天然屏障,在维持冠状动脉完整性方面起着重要作用^[23-24]。内皮糖萼主要由多种膜蛋白组成,如 syndecan-1、硫酸乙酰肝素,其功能依赖于结构完整性。已有研究证实^[25],糖萼脱落与糖尿病、动脉粥样硬化、缺血再灌注等疾病生理过程相关。当内皮糖萼受损和脱落时,血清中糖萼损伤标志物水平升高,并伴有炎症反应的发生,炎症因子可加剧内皮细胞糖萼损伤,引起恶性循环,导致内皮环境失衡^[26-27]。本研究结果显示,治疗组治疗后透明质酸、硫酸乙酰肝素、Syndecan-1 水平均低于对照组,由此可见参芪地黄汤治疗可减轻 2 型糖尿病患者血管内皮糖萼的损伤,对其结构具有良好的稳定和修复作用,从而改善血管内皮功能,增进临床治疗效果。分析相关原因可能为,黄芪可通过降低血糖血脂水平,改善胰岛素抵抗,在其抗过氧化功能发挥后,患者机体的炎症反应也会逐渐减轻,进而减轻血管内皮糖萼的损伤^[28]。研究表明^[29],地黄中的主要成分环烯醚萜类化合物具有明显抗炎生血的药理作用,能够缓解炎症反应。此外还有研究表明^[30],山萸肉中含有多种天然的抗炎成分,能防止人体内炎症发生,另外它含有的药用成分对人体内的金黄色葡萄球菌、大肠杆菌以及痢疾杆菌都有很明显的抑制作用。应用参芪地黄汤治疗 2 型糖尿病气阴两虚,除了具有卓越的降血糖作用外,还可以改善患者的炎症反应及血管内皮功能。

综上所述,参芪地黄汤可有效控制气阴两虚证型 2 型糖尿病血糖水平,并通过调控糖脂代谢情况缓解患者中医症状,可保护和修复受损的糖萼层,改善患者血管内皮功能,进而降低 2 型糖尿病并发症其他心血管疾病的风险,值得临床推广使用。但由

于本实验研究时间较短,未对实验患者进行远期随访,评估不良反应及糖尿病并发症发生情况,未来将扩大研究时间及样本深入进行探究。

参考文献

- [1] TINAJERO MG, MALIK VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2021, 50(3): 337-355.
- [2] MRANIN T, NIKOLI O, MOLNAR U, et al. Diffusion-weighted imaging in the assessment of renal function in patients with diabetes mellitus type 2[J]. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 2021, 34(2): 273-283.
- [3] ALI A, NAWAZ R, GHUMAN F D, et al. Frequency and pattern of dyslipidemia in diabetes mellitus type 2[J]. The Professional Medical Journal, 2021, 28(6): 828-832.
- [4] 匡文轩, 钟卫军, 晏峻峰. 898 例 2 型糖尿病中医证型分布规律及其相关因素回顾性研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(16): 2345-2350.
- [5] 李小会, 陈丽名, 谭颖颖. 2022 年版糖尿病肾病病证结合诊疗指南解读[J]. 现代中医药, 2022, 42(5): 6-10.
- [6] 王之心, 陈清光, 陆灏, 等. 糖尿病中医证候与中药复方的代谢组学研究进展[J]. 中国药学报, 2020, 48(6): 73-77.
- [7] 吕翠岩, 贾晓蕾, 张岩, 等. 参芪地黄汤化裁方治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 北京中医药, 2020, 39(4): 306-310.
- [8] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2 Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021[J]. Diabetes Care, 2021, 44(1): S15-S33.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 中国医药科技出版社, 2002.
- [10] 高钰, 廖晓颖, 张植锴, 等. 李惠林教授从肥胖论治糖尿病经验[J]. 陕西中医药大学学报, 2023, 46(1): 44-47.
- [11] 刘轶凡, 张则业, 孟繁章, 等. 2 型糖尿病肝郁气滞证腹证特点及相关性研究[J]. 山东中医杂志, 2021, 40(8): 834-839.
- [12] 彭思涵, 谢子妍, 谢春光, 等. 谢春光教授以气阴两虚为糖尿病核心病机的学术思想探析[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 83-85.
- [13] 吴睿轩, 程锦国, 刘张红, 等. 参芪地黄汤对糖尿病性肾病 IV-V 期患者肾功能及微炎症状态的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(6): 157-160.
- [14] 李冀, 苑通, 付强, 等. 参芪地黄汤加减在肾脏疾病中的临床应用[J]. 中国医药导报, 2020, 17(6): 136-139.
- [15] 孙蕊, 范颖. 基于数据挖掘和网络药理学技术的古代治疗消渴方剂的组方规律及其机制分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(2): 73-78.
- [16] 罗诗韵, 伊娜. 2 型糖尿病中医证型与临床生化指标相关性分析[J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(1): 62-65.

[17] 彭宝林,姜丽红. 姜丽红教授治疗糖尿病合并冠心病经验撷英[J]. 现代中医医药,2022(003):042.

[18] 闫浩,刘潇潇,于春雪,等. 基于网络药理和分子对接探究黄芪葛根汤治疗糖尿病的作用机制[J]. 陕西中医药大学学报,2022,45(4):127-133.

[19] 李明珠,陈谦峰,陶文娟,等. 基于“膏脂”生理特点与病理变化探析慢性代谢性疾病的防治[J]. 中医杂志,2022,63(4):307-311.

[20] 赵能江,代春美,孙文杰,等. 《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》糖尿病的中医药治疗部分解读[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):309-311.

[21] 唐文静,卢敏,唐标. 基于药效团和分子对接的黄芪甲苷改善 HepG2 细胞胰岛素抵抗作用及机制研究[J]. 中草药,2020,51(1):163-168.

[22] 李天梅,温远平,罗培,等. 黄芪及其活性成分通过调节脂质代谢防治动脉粥样硬化的作用机制研究进展[J]. 山东医药,2023,63(5):85-87.

[23] JEDLICKA J,BECKER BF,CHAPPELL D. Endothelial Glycocalyx[J]. Crit Care Clin,2020,36(2):217-232.

[24] DOGNÉ S,FLAMION B. Endothelial Glycocalyx Impairment in Disease;Focus on Hyaluronan Shedding[J]. Am J Pathol. 2020,190(4):768-780.

[25] 宋长亮. 金银花水煎液对放射性食管炎患者血管内皮糖萼标志物水平的影响[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(24):4271-4276.

[26] 陈加弟,龚迪,易玉虎,等. 血管内皮糖萼在脓毒症急性肺损伤病理机制及诊断治疗中的作用[J]. 解放军医学杂志,2021,046(4):398-403.

[27] WEINBAUM S,CANCEL LM,FU BM,et al. The Glycocalyx and Its Role in Vascular Physiology and Vascular Related Diseases[J]. Cardiovasc Eng Technol. 2021,12(1):37-71.

[28] 崔海燕,纪龙翔,朱宇晴,等. 黄芪多糖对脂多糖诱导肠上皮细胞 IPEC-J2 氧化应激和炎症反应的缓解作用[J]. 河南师范大学学报(自然科学版),2022,50(4):101-106.

[29] 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.

[30] 姜文凤,张宁,布天杰. 中药山茱萸治疗糖尿病肾脏疾病的作用机制探讨[J]. 临床肾脏病杂志,2021,21(10):819-825.

(修回日期:2024-05-30 编辑:巩振东)