

苍柴调中方辅助改善肝郁脾虚型肥胖 2 型糖尿病的疗效及对胰岛素抵抗、FFA、LDL-C 水平的影响^Δ

陆聆韵*, 张惟郁, 刘兴静(上海交通大学医学院附属瑞金医院中医科, 上海 200025)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)09-1090-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.09.015



摘要 目的:探讨苍柴调中方辅助改善肝郁脾虚型肥胖 2 型糖尿病(T2DM)的疗效,并分析其对胰岛素抵抗、游离脂肪酸(FFA)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的影响。方法:选取 2020 年 4 月至 2023 年 4 月该院收治的肝郁脾虚型肥胖 T2DM 患者 100 例,根据随机数字表法分为两组,各 50 例。对照组患者使用二甲双胍治疗,观察组患者在对照组基础上联合苍柴调中方辅助治疗。观察两组患者的治疗效果,比较两组患者治疗前后中医症状积分、糖代谢指标[空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]、血清 FFA、LDL-C、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平的差异,并对不良反应发生率进行统计。结果:观察组患者的治疗总有效率高于对照组,不良反应发生率低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者倦怠乏力、精神抑郁、脘腹闷胀及大便黏滞等中医症状积分均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗后的 FBG、HOMA-IR、FINS 水平均明显降低,其中观察组患者治疗后的 FINS、FBG 及 HOMA-IR 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者治疗后的血清 LDL-C、FFA、TNF- α 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:苍柴调中方辅助治疗可明显提高肝郁脾虚型肥胖 T2DM 患者的治疗效果,改善胰岛素抵抗,下调血清 FFA、LDL-C 水平。

关键词 苍柴调中方; 肥胖; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 游离脂肪酸; 低密度脂蛋白胆固醇

Efficacy of Cangchai Tiaozhong Formula in Adjuvant Treatment of Obese Type 2 Diabetes Mellitus with Liver Depression and Spleen Deficiency Syndrome and Its Effects on Insulin Resistance, FFA and LDL-C Levels^Δ

LU Lingyun, ZHANG Weiyu, LIU Xingjing (Dept. of Traditional Chinese Medicine, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of Cangchai Tiaozhong formula in adjuvant treatment of obese type 2 diabetes mellitus (T2DM) with liver depression and spleen deficiency syndrome, and to analyze the effects on insulin resistance, free fatty acids (FFA), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels. **METHODS:** Totally 100 patients with T2DM admitted into the hospital from Apr. 2020 to Apr. 2023 were extracted to be divided into two groups through the random number table method, with 50 cases in each group. The control group was treated with metformin, while the observation group received Cangchai Tiaozhong formula on the basis of the control group. Curative effect of two groups was observed. Differences of traditional Chinese medicine symptom score, glucose metabolism index [fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)], serum FFA, LDL-C and tumor necrosis factor α (TNF- α) before and after treatment were compared between two groups. The incidence of adverse drug reactions was statistically analyzed. **RESULTS:** The total effective rate of treatment in the observation group was higher than that in the control group, and the incidence of adverse reactions was lower than that in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the scores of traditional Chinese medicine symptoms in the observation group were lower than those in the control group, such as fatigue, mental depression, abdominal distension, and sticky stool, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of FBG, HOMA-IR and FINS in the two groups decreased significantly after treatment, and the levels of FINS, FBG and HOMA-IR in the observation group were lower than those in the control group after treatment, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The levels of serum LDL-C, FFA and TNF- α in the observation group were lower than those in the control group after treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS:** Adjuvant treatment with Cangchai Tiaozhong formula can significantly improve the therapeutic effect of obese T2DM patients with liver depression and spleen deficiency syndrome, improve insulin resistance, and down-regulate serum FFA and LDL-C levels.

^Δ 基金项目:上海市嘉定区卫生健康委员会中医药科研项目(No. 2019-KY-ZYY-17)

* 副主任医师,博士。研究方向:2 型糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗。E-mail:lulingyun123456@126.com

近年来,随着人们生活水平的提高,我国糖尿病患者的数量不断增加,我国糖尿病患病率为 12.8%^[1]。其中,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者占糖尿病患者的 85%~90%^[2]。临床研究结果提示,肥胖已成为我国糖尿病最为重要的危险因素,胰岛素抵抗是其主要发病机制。目前,临床治疗 T2DM 合并肥胖的药物种类较多,其中以改善胰岛素敏感性的药物为主,虽能在一定程度上改善患者的血糖水平,但药品不良反应较多,病情极易反复,致使患者的接受度较低^[3]。中医在治疗内分泌和代谢疾病方面已有十分久远的历史,认为脾不散精、痰瘀互结是胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)合并肥胖的主要病机,并指出应将健脾益气、化痰除湿作为该病的基本治则^[4]。苍柴调中方是在宋代《太平惠民和剂局方》中平胃散“升阳益胃汤”的基础上,根据肥胖 T2DM 患者的特点化裁而来的药物组方,具有化痰除湿、清热活血和益气健脾之效^[5]。本研究通过病例对照的研究方法观察了苍柴调中方辅助治疗对肝郁脾虚型肥胖 T2DM 的疗效,并分析其对患者 IR、血清游离脂肪酸(FFA)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2022 年 4 月至 2023 年 4 月我院收治 100 例肝郁脾虚型肥胖 T2DM 患者作为观察对象。(1)纳入标准:①明确诊断为单纯性肥胖,体重指数(BMI)≥28 kg/m²,诊断标准参照《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》^[6];②合并 T2DM,诊断标准参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[7];③中医辨证分型符合肝郁脾虚证型^[8];④年龄>18 岁,性别不限;⑤临床资料完整,充分知情同意。(2)排除标准:①继发性肥胖者;②合并心、肝、肾等严重并发症者;③存在凝血功能异常者;④妊娠期、哺乳期妇女;⑤对本研究使用药物过敏者。

根据随机数字表法将患者分为两组,各 50 例。观察组患者中,男性患者 26 例,女性患者 24 例;年龄为 22~66 岁,平均(40.51±9.21)岁;病程为 5.5~10 年,平均(6.51±1.45)年;心电图异常者 8 例,血压异常者 15 例。对照组患者中,男女各 25 例;年龄为 25~67 岁,平均(41.24±8.37)岁;病程为 5~11 年,平均(6.36±2.04)年;心电图异常者 10 例,血压异常者 18 例。两组患者的一般资料可比。

1.2 方法

所有患者收治入院后均接受常规治疗,包括饮食指导、运动指导等。对照组患者在此基础上使用盐酸二甲双胍缓释片(规格:0.5 g)治疗,餐前口服,1 次 500 mg,1 日 2 次。观察组患者在对照组的基础上加用苍柴调中方辅助治疗,组方为柴胡、苍术、厚朴、黄芪、陈皮、薏苡仁、山楂、荷叶等,以水煎煮,浓缩至 200 mL,1 日 1 剂,早晚 2 次分服。两组患者均持续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

(1)中医症状积分:参照《中药新药临床研究指导原则(试

行)》^[9]相关内容结合临床辨证,对两组患者治疗前后的中医症状积分进行评估,包括倦怠乏力、精神抑郁、脘腹胀及大便黏滞等,积分范围为 0~3 分,得分与临床症状的严重程度呈正相关。(2)IR 指标:分别于治疗前后采集两组患者的肘静脉血 5 mL,离心处理,保留上层血清,置于低温环境中,采用放射免疫法检测空腹血糖(FBG)水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测空腹胰岛素(FINS)水平,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = (FBG \times FINS) / 22.5$ 。(3)血清因子水平:采用 ELISA 法检测血清 FFA、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及 LDL-C 水平。(4)不良反应:对两组患者的不良反应发生情况进行观察统计。

1.4 疗效评定标准

根据《中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016 年版)》^[10]制定疗效评价标准:显效,患者的 BMI 降幅>4 kg/m²;有效: BMI 降幅范围为 2~4 kg/m²;无效: BMI 降幅<2 kg/m²。治疗总有效率为显效率和有效率之和。

1.5 统计学方法

统计学分析软件选用 SPSS 20.0 软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,行 *t* 检验;以率表示计数资料,行 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

与对照组(74.00%)比较,观察组的患者的总有效率(96.00%)更高,治疗效果更佳,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.490, P = 0.002$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=50)	39(78.00)	9(18.00)	2(4.00)	48(96.00)
对照组(n=50)	25(50.00)	12(24.00)	13(26.00)	37(74.00)

2.2 两组患者治疗前后中医症状积分比较

治疗后,观察组患者倦怠乏力、精神抑郁、脘腹胀及大便黏滞等中医症状积分均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 IR 指标比较

与治疗前比较,两组患者治疗后的 FBG、HOMA-IR 及 FINS 水平均明显降低,其中观察组患者治疗后的 FINS、FBG 及 HOMA-IR 低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后血清 FFA、LDL-C 水平比较

治疗后,观察组患者的血清 LDL-C、FFA 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组患者治疗前后血清 TNF- α 水平对比

治疗后,观察组患者的血清 TNF- α 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

观察组患者的不良反应发生率为 4.00%,明显低于对照组的 22.00%,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.162, P = 0.008$),见表 6。

表 2 两组患者治疗前后中医症状积分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	倦怠乏力积分				精神抑郁积分			
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组 (<i>n</i> =50)	1.95±0.58	0.58±0.18	15.952	0.000	1.73±0.51	0.52±0.19	15.721	0.000
对照组 (<i>n</i> =50)	1.84±0.52	0.94±0.22	11.271	0.000	1.82±0.49	0.95±0.24	11.275	0.000
<i>t</i>	0.999	8.955			0.900	9.933		
<i>P</i>	0.321	0.000			0.370	0.000		

组别	脘腹闷胀积分				大便黏滞积分			
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组 (<i>n</i> =50)	2.09±0.54	0.92±0.21	14.279	0.000	1.95±0.51	1.08±0.15	11.572	0.000
对照组 (<i>n</i> =50)	1.98±0.71	1.31±0.34	6.018	0.000	1.87±0.54	1.58±0.22	3.517	0.000
<i>t</i>	0.872	6.370			0.762	13.278		
<i>P</i>	0.385	0.000			0.448	0.000		

表 3 两组患者治疗前后 IR 指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	FINS/($\mu\text{U/mL}$)				HOMA-IR				FBG/(mmol/L)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组 (<i>n</i> =50)	9.15±1.31	7.11±1.25	7.966	0.000	3.74±0.82	2.48±0.39	9.812	0.000	9.23±0.78	7.84±0.24	12.043	0.000
对照组 (<i>n</i> =50)	9.08±1.45	8.08±1.32	3.606	0.000	3.81±0.73	3.21±0.56	4.611	0.000	9.44±0.81	8.94±0.48	3.775	0.000
<i>t</i>	0.253	3.772			0.451	7.564			1.320	3.755		
<i>P</i>	0.800	0.000			0.653	0.000			0.189	0.000		

表 4 两组患者治疗前后血清 FFA、LDL-C 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

组别	FFA				LDL-C			
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组 (<i>n</i> =50)	1.84±0.41	0.83±0.21	15.504	0.000	3.41±0.84	2.31±0.42	8.282	0.000
对照组 (<i>n</i> =50)	1.83±0.52	1.42±0.28	4.909	0.000	3.62±0.78	3.08±0.59	3.904	0.000
<i>t</i>	0.107	11.920			1.295	7.518		
<i>P</i>	0.915	0.000			0.198	0.000		

表 5 两组患者治疗前后血清 TNF- α 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组 (<i>n</i> =50)	11.38±3.02	6.04±2.42	9.757	0.000
对照组 (<i>n</i> =50)	11.21±3.24	8.84±2.19	4.285	0.000
<i>t</i>	0.271	6.066		
<i>P</i>	0.786	0.000		

表 6 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	低血糖	恶心呕吐	腹泻	急性胰腺炎	合计
观察组 (<i>n</i> =50)	1 (2.00)	1 (2.00)	0 (0)	0 (0)	2 (4.00)
对照组 (<i>n</i> =50)	2 (4.00)	5 (10.00)	3 (6.00)	1 (2.00)	11 (22.00)

3 讨论

T2DM 的病理机制主要包括胰岛素分泌不足和 IR 两个方面,随着人们生活水平的提高和饮食习惯的改变,肥胖成为导致我国 T2DM 患者增加的主要原因。研究发现,肥胖与 IR 之间存在密切联系,二者之间彼此影响,共同作用,致使内分泌代谢异常,进而威胁人们的身体健康^[11-13]。IR 合并肥胖的病因较为复杂,其中饮食、环境及遗传等因素是主要影响因素。大量临床证据显示,脂肪组织的功能障碍与肥胖患者 IR 的发生存在密切联系^[14-15]。与健康人群相比,肥胖人群的胰岛素敏感度较低,受体减少 10 倍。运动和减肥是目前临床针对 IR 的初步处理措施,但患者不宜坚持,治疗效果较差,且反弹后控制难度较大。现代医学多采用药物对其进行治疗,虽可在一定程度上减轻患者的临床症状,延缓疾病进展,但长期使用药物的不良反应难以避免。由此可见,积极寻找一种更为科学、有效的治疗方案仍具有重要意义。糖尿病在中医古籍中也可称为“脾瘕”,脾主运化水湿,脾虚则致痰湿内停,且肥胖者大多伴有乏力、痰多和舌苔厚腻等病理表现,与“脾虚痰湿证”相符合,故中医认为,气阴两虚和脾胃失调是其病本,而脾不散精和

痰瘀互结则是其主要病机,应从健脾化痰、疏肝理气的角度对该病进行治疗^[16]。研究发现,改善糖脂代谢是治疗肥胖糖尿病患者的关键所在。有报道指出,苍柴调中方在治疗 IR 和肥胖患者的糖代谢异常方面具有显著效果,这一发现为中医治疗糖代谢异常提供了有力的科学依据^[17]。本研究中,观察组患者的治疗效果优于对照组,观察组患者治疗后的 FBG、FINS 及 HOMA-IR 均低于对照组,提示在常规治疗的基础上联合苍柴调中方辅助治疗可起到增强疗效的作用,可更好地调节患者的糖脂代谢异常情况。此外,观察组患者治疗后的中医症状积分均低于对照组,提示苍柴调中方辅助治疗可明显减轻患者的临床症状。可能是因为药物组方中的厚朴、陈皮和苍术可起到行气祛痰、燥湿健脾的功效;白芍、柴胡可疏肝理气,利于气机运行;薏苡仁和黄芪具有利水渗湿、健脾益气之功;荷叶和山楂起到消食健胃的作用;诸药合用,共奏燥湿化痰、健脾益气之功。

研究发现,肥胖是导致 IR 发生的重要原因,IR 是 T2DM 发病的基础,肥胖人群的脂肪氧化水平较高,致使非酯化的 FFA 水平明显升高^[18]。FFA 主要由三酰甘油水解产生,与相应的转运蛋白结合后可通过循环系统输送至全身各处,研究结果证实,FFA 的表达水平在 IR 早期便已升高,并发挥相应的作用^[19-20]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的血清 FFA、LDL-C 水平较对照组明显降低,提示苍柴调中方辅助治疗对脂代谢具有较好的调节作用。

随着临床对肥胖和 T2DM 机制研究的深入,发现脂肪组织不仅是储存能量的场所,同时也是重要的内分泌器官,可分泌多种脂肪细胞因子,共同参与脂肪的储存、代谢过程。肥胖与 TNF- α 之间存在密切联系,研究发现,与正常者相比,肥胖者脂肪组织中的 TNF- α 表达水平明显偏高,当体重控制后, TNF- α

(下转第 1096 页)