

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.02.005

❖ 临床研究 ❖

化痰温胆汤对 T2DM 患者胰岛素抵抗及氧化应激的影响

迟明洋¹, 由迪², 张健¹, 张福利¹

(1. 黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 抚远市中医医院针灸科, 黑龙江 佳木斯 156500)

【摘要】目的: 探讨化痰温胆汤对 2 型糖尿病 (T2DM) 患者胰岛素抵抗及氧化应激的影响。**方法:** 选取 136 例 T2DM 患者为研究对象, 依据治疗方式不同分为对照组和研究组, 每组各 68 例。对照组患者接受常规西药治疗; 研究组患者在对照组的基础上口服化痰温胆汤治疗, 疗程均为 8 周。比较两组患者治疗的总有效率及各胰岛素相关指标、氧化应激指标及细胞因子水平。**结果:** 研究组患者治疗总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 研究组患者血清胰岛素 (FINS)、 β 细胞胰岛素分泌功能 (HOMA- β)、胰岛素敏感指数 (HOMA-IS) 水平高于对照组 ($P < 0.05$), HOMA-IR 水平低于对照组 ($P < 0.05$); 超氧化物歧化酶 (SOD) 及还原型谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 8-异前列腺素 (8-iso-PGF2a)、丙二醛 (MDA) 及活性氧类物质 (ROS) 水平低于对照组 ($P < 0.05$); 脂联素 (ADPN) 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 瘦素 (LEP) 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 化痰温胆汤可有效抑制 T2DM 患者胰岛素抵抗及氧化应激反应, 纠正糖脂代谢紊乱, 提高血糖控制效果, 值得推广应用。

【关键词】 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 化痰温胆汤; 氧化应激; 细胞因子

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A

Effect of Huayu Wendan Decoction on insulin resistance and oxidative stress in patients with type II diabetes

CHI Ming-yang¹, YOU Di², ZHANG Jian¹, ZHANG Fu-li¹

(1. Basic Medical College, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040; 2. Department of Acupuncture and Moxibustion, Fuyuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiamusi 156500, Heilongjiang, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of HuayuWendan Decoction on insulin resistance and oxidative stress in patients with type II diabetes mellitus. **Methods:** 136 patients with type II diabetes mellitus were selected as subjects. They were divided into control group and study group according to different treatment methods, with 68 cases in each group. Patients in the control group received conventional western medicine treatment, and patients in the research group were treated with huayu Wendan decoction orally on the basis of the control group, the course of treatment was 8 weeks. The total effective rate, insulin related indexes, oxidative stress indexes and cytokine levels of two groups were compared. **Results:** The total effective rate of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FINS, HOMA- β and HOMA-IS in the study group were significantly higher than those in the control group, and the levels of HOMA-IR were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of SOD and GSH-Px in the study group were significantly higher than those in the control group, while the levels of 8-ISO-PGF2A, MDA and ROS were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The level of ADPN in the study group was significantly higher than that in the control group, and the level of LEP was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Huayu Wendan Decoction can effectively inhibit insulin resistance and oxidative stress response, correct the disorder of glucose and lipid metabolism, and improve the effect of blood glucose control, which is worthy of application and promotion in the treatment of type II diabetes.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Insulin resistance; Huayu Wendan Decoction; Oxidative stress; Cytokines

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 属特征为糖代谢紊乱, 随着病情进展, 体内氧化应激水平不断升高, 常会引发多个靶器官功能损伤及并发

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目 (LH2020H080)

作者简介: 迟明洋 (1988 -), 男, 博士研究生。E-mail: chimy0924@163.com

通讯作者: 张福利, 博士。E-mail: fuli505411368@163.com

症,不利于预后改善^[1]。T2DM 目前临床尚无治愈方法,主要通过补充外源性胰岛素及口服降糖药物来控制血糖水平,但大多患者常因胰岛素抵抗而导致血糖控制效果欠佳^[2]。中医认为本病发病机制与机体痰湿、脾虚、痰热密切相关。脾主运化,运化失司则津液代谢紊乱,浊气雍滞而生痰湿,痰湿瘀浊日久而成湿热痰热,故其主要病机为脾不散精、三焦失运、痰湿痰热^[3]。化痰温胆汤以温胆汤为组方基础,在化痰降浊、祛湿清热、调整 T2DM 方面具有独特优势。本研究旨在探讨化痰温胆汤对 2 型糖尿病(T2DM)患者胰岛素抵抗及氧化应激的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 2 月至 2021 年 6 月黑龙江中医药大学收治的 136 例 T2DM 患者为研究对象,依据治疗方式不同分为对照组和研究组,每组各 68 例。对照组中,男性 35 例,女性 33 例;年龄 37~75 岁,平均(55.12±3.57)岁;体质指数(BMI)19~27 kg/m²,平均(23.25±1.42) kg/m²;病程 1~15 年,平均(8.92±2.65)年;合并症:高脂血症 36 例,高血压 32 例。研究组中,男性 36 例,女性 32 例;年龄 37~77 岁,平均(54.72±3.69)岁;BMI 19~28 kg/m²,平均(23.24±1.31) kg/m²;病程 1~17 年,平均(9.33±2.82)年;合并症:高脂血症 35 例,高血压 33 例。本研究经院伦理委员会审核批准,患者知情同意,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:(1)所有患者均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》中的诊断标准^[4];(2)伴有典型的糖尿病症状;(3)临床资料完全。排除标准:(1)伴酮症酸中毒者;(2)高血糖高渗性昏迷病史患者;(3)精神疾病;(4)血清肌酐>1.5 mg/dL;(5)继发性糖尿病;(6)认知及沟通障碍;(7)治疗依从性差及中途退出者。

1.2 方法

对照组患者接受常规西药治疗,给予 0.2 U/kg 甘精胰岛素注射液(赛诺菲安万特制药有限公司,北京)于睡前进行皮下注射,初始计量 10 U,1 次/d;盐酸二甲双胍片(安康正大制药有限公司),0.5 g/次,3 次/d;研究组患者在对照组的基础上口服化痰温胆汤治疗,组方:茯苓 75 g,陈皮、酒芍、葛根各 15 g,法半夏、竹茹、枳实各 10 g,黄芩、三七各 7.5 g,生姜、甘草、大枣各 5 g。将诸药温水浸泡 30 min 后水煎 2 次,共煎取药液 300 mL,分早晚 2 次口服,1 剂/d;疗程均为 8 周。

1.3 观察指标

(1)疗效^[5]:显效为空腹血糖与餐后 2 h 血糖分别<7 mmol/L、<10 mmol/L,糖化血红蛋白水平<8%;有效为空腹血糖 7~8 mmol/L,餐后 2 h 血糖 10~11 mmol/L,糖化血红蛋白水平在 8%~9%;无效为未达到上述标准。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%;(2)胰岛素相关指标:采集患者外周静脉血 5 mL,离心处理后分离出血清,选择日立 7171 全自动生化分析仪(购自日立高科贸易有限公司,上海),采用夹心法酶联免疫系统检测空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平,稳态模型(homeostasis model assessment, HOMA)评估 β 细胞胰岛素分泌功能(HOMA-β)水平,计算胰岛素敏感指数(HOMA-IS)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)^[6];(3)氧化应激反应及细胞因子:采集患者外周静脉血 5 mL,离心分离出血清后采用化学比色法检测超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平,采用酶联免疫法检测活性氧类物质(reactive oxygen species, ROS)、还原型谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、8-异前列腺素(8-iso-Prostaglandin F2a, 8-iso-PGF2a)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、脂联素(Adiponectin, ADPN)及瘦素(leptin, LEP)水平^[7]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS17.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以[n (%)]表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

研究组患者治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 治疗总有效率[n (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
研究组($n=68$)	40(58.82)	25(34.00)	3(4.41)	65(95.59)
对照组($n=68$)	35(51.47)	21(30.88)	12(17.65)	56(82.35)
χ^2 值				6.069
P 值				0.014

2.2 两组患者胰岛素相关指标比较

治疗前,两组患者胰岛素相关指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 FINS、HOMA-β 及 HOMA-IS 水平均升高($P<0.05$),且观察组高于对照组;HOMA-IR 水平均降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 胰岛素相关指标变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FINS (mU/L)		HOMA-IR		HOMA-IS		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
研究组 (n=68)	10.25 ± 1.61	14.72 ± 0.58 *	4.69 ± 0.89	2.22 ± 0.34 *	7.73 ± 2.26	25.88 ± 5.32 *	13.51 ± 3.54	54.22 ± 6.17 *
对照组 (n=68)	10.24 ± 1.63	12.17 ± 0.74 *	4.71 ± 0.81	3.32 ± 0.76 *	7.67 ± 2.33	20.12 ± 4.86 *	13.55 ± 3.47	43.31 ± 5.25 *
t 值	0.036	22.365	0.137	10.895	0.152	6.592	0.067	11.105
P 值	0.971	<0.001	0.891	<0.001	0.879	<0.001	0.947	<0.001

* P < 0.05, 与组内治疗前相比。

2.3 两组患者氧化应激反应指标比较

治疗前, 两组患者各氧化应激反应指标比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。治疗后, 两组患者患者 SOD 及 GSH-Px 水平均高于治疗前 (P < 0.05),

且观察组高于对照组 (P < 0.05); MDA、8-iso-PGF2a 及 ROS 水平均低于治疗前 (P < 0.05), 且观察组低于对照组 (P < 0.05)。见表 3。

表 3 氧化应激反应指标变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD (U/L)		MDA (U/mL)		GSH-Px (mol/L)		8-iso-PGF2a (ng/mL)		ROS (U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 (n=68)	65.05 ± 10.23	98.76 ± 15.72 *	5.73 ± 0.42	3.81 ± 0.27 *	24.26 ± 4.37	29.12 ± 3.75 *	18.46 ± 2.03	13.02 ± 1.46 *	653.17 ± 33.76	534.46 ± 21.28 *
对照组 (n=68)	64.52 ± 10.18	86.24 ± 14.36 *	5.71 ± 0.42	4.10 ± 0.31 *	24.31 ± 4.29	26.89 ± 4.11 *	18.52 ± 1.76	15.13 ± 1.08 *	646.76 ± 32.68	593.75 ± 25.12 *
t 值	0.303	2.897	0.278	5.817	0.067	3.305	0.184	9.581	1.125	14.851
P 值	0.762	0.004	0.782	<0.001	0.946	0.001	0.854	<0.001	0.263	<0.001

* P < 0.05, 与组内治疗前相比。

2.4 两组患者血清细胞因子水平比较

治疗前, 两组患者 ADPN 及 LEP 水平比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。治疗后, 两组患者 ADPN 水平均高于治疗前 (P < 0.05), 且观察组高于对照组 (P < 0.05); LEP 水平均低于治疗前 (P < 0.05), 且观察组对照组 (P < 0.05)。见表 4。

表 4 血清细胞因子水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ADPN (ng/L)		LEP (mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组 (n=68)	5.15 ± 0.47	7.02 ± 0.38 *	4.32 ± 0.42	2.16 ± 0.35 *
对照组 (n=68)	5.07 ± 0.53	6.52 ± 0.44	4.31 ± 0.35	3.02 ± 0.46
t 值	0.931	7.092	0.151	12.269
P 值	0.353	<0.001	0.880	<0.001

* P < 0.05, 与组内治疗前相比。

3 讨论

近年来随着全球社会经济的发展和人们生活方式变化, T2DM 的发病率呈现急剧上升趋势。据 WHO 统计数据, 现阶段全球糖尿病患者已达 1.63 亿, 且预计 5 年后可翻倍^[8]。T2DM 以胰岛 β 细胞损伤及胰岛素抵抗为主, 目前临床上常通过给予甘精胰岛素皮下注射补充外源性胰岛素, 口服二甲双胍可降低血糖, 但易出现胃肠道反应, 具有一定局限

性^[9]。

胰岛素抵抗与脂代谢异常、细胞因子、氧化应激等多种因素有关。氧化应激可影响胰岛 β 细胞的正常功能及多个胰岛素信号传导通路功能, 从而抑制胰岛素基因转录, 使胰岛素分泌减少^[10]。SOD、GSH-Px 均为线粒体上的抗氧化酶, 可直接清除氧自由基, 避免组织遭受侵害。MDA、8-iso-PGF2a 及 ROS 则会促使氧化应激的形成, 引发机体氧化应激反应^[11]。ADPN 与 LEP 相互配合可维持机体代谢稳态及能量调节, 其中 LEP 可活化 AMPK 通道以增加葡萄糖利用, 同时还可抑制脂肪酸合成而抑制氧化效能。ADPN 可激活 AMPK, 缓解脂质代谢紊乱, 增强外周组织代谢, 改善胰岛素抵抗^[12]。脂质沉积则可造成胰岛 β 细胞损伤, 还可能干扰胰岛素信号通路而加重糖代谢紊乱。

中医认为, T2DM 的主要病因为长期饮食不洁、高粱厚味、酗酒、吸烟等导致脾胃内伤, 脾主气, 布散水谷精微, 脾气不足则水谷精微化生之气不畅, 浊气雍滞而生湿浊、痰湿, 痰湿瘀浊蕴蒸日久而成湿热瘀热, 因而应与以“分消走泄”法为治疗原则^[13]。本方以“杏、朴、苓”相合利导三焦湿热, 促使湿热之邪外出^[13]。化痰温胆汤是治疗现代不良生活方式所致“痰湿瘀热”型代谢类疾病的临证精华。方中法半夏燥湿化痰、降逆和胃; 枳实破气消积、化痰消痞、

清热化痰;陈皮理气健脾,燥湿化痰;竹茹清热化痰;葛根解热生津;茯苓利水渗湿、促邪外出、健脾;黄芩健脾祛湿;酒芍、三七活血化痰;生姜清热温肺;大枣健脾益气;甘草温脾和胃、调和诸药。全方共奏健脾理气、清热化痰、祛痰除湿之功效^[14]。现代药理研究表明,化痰温胆汤可有效提高胰岛素敏感性,减轻氧化应激水平,参与调控胰岛素抵抗相关信号转导通路,减轻胰岛素抵抗^[15]。

本研究结果表明,研究组患者治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$),提示化痰温胆汤联合常规西药可协同提高血糖控制效果。治疗后,研究组患者 FINS、HOMA- β 、HOMA-IS、ADPN 水平高于对照组($P < 0.05$),HOMA-IR、LEP 水平低于对照组($P < 0.05$),提示化痰温胆汤可协助二甲双胍增强机体对胰岛素的敏感性,促进胰岛 β 细胞功能恢复,另外还可调节 ADPN 与 LEP 水平,通过参与调控胰岛素抵抗相关信号转导通路,改善来缓解胰岛素抵抗。研究组患者 SOD 及 GSH-Px 水平高于对照组($P < 0.05$),MDA、8-iso-PGF_{2a} 及 ROS 水平低于对照组($P < 0.05$),原因可能是化痰温胆可通过移植线粒体氧化应激反应,从而缓解氧化应激诱发的胰岛素抵抗。

综上所述,化痰温胆汤可有效抑制 T2DM 患者胰岛素抵抗及氧化应激反应,纠正糖脂代谢紊乱,提高血糖控制效果,值得推广应用。

参考文献

[1] 杨晶凡,杨静伟,韩佳瑞. 自拟消渴汤对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗及血液流变学的影响[J]. 中药材,2016,39(6):1422-1424.

[2] 陈亮,姚志灵,刘文浩. 甘精胰岛素联合二甲双胍对老年 2 型糖尿病患者氧化应激的影响[J]. 重庆医学,2016,45(11):1502-1504,1507.

[3] 吴晓晔. 双歧杆菌四联活菌片辅助治疗对新诊断 2 型糖尿病患者血清炎症因子及氧化应激指标水平的调节作用[J]. 中国微生态学杂志,2020,32(6):66-69.

[4] 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]. 中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.

[5] 李会柏,魏亚超,王振贤,等. 格列美脲与沙格列汀对 2 型糖尿病患者氧化应激和胰岛素抵抗的影响[J]. 河北医药,2020,42(14):2100-2103,2108.

[6] Liu Y, Jie X, Guo Y, et al. Green Synthesis of Oxovanadium(IV)/chitosan Nanocomposites and Its Ameliorative Effect on Hyperglycemia, Insulin Resistance, and Oxidative Stress [J]. Biological Trace Element Research, 2016, 169(2):310-319.

[7] 李华君,金倩倩,牛跃龙,等. 参黄降糖胶囊对气阴两虚证 2 型糖尿病糖脂代谢、胰岛 β 细胞功能、氧化应激指标的影响[J]. 中华中医药学刊,2019,37(1):223-226.

[8] Samadi A, Gurlek A, Sendur SN, et al. Oxysterol species: reliable markers of oxidative stress in diabetes mellitus [J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2019, 42(1):7-17.

[9] Asbaghi O, Fouladvand F, Gonzalez MJ, et al. The effect of green tea on C-reactive protein and biomarkers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [J]. Complementary Therapies in Medicine, 2019, 46(10):210-216.

[10] 田苗,马伯艳,张贺,等. 化痰温胆汤对糖耐量减低大鼠肝细胞线粒体 SOD 及 MDA 水平的影响[J]. 中医药学报,2018,46(2):33-35.

[11] Seyyedebrahimi S, Khodabandehloo H, Nasli Esfahani E, et al. The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. Acta Diabetologica, 2018, 55(4):341-353.

[12] Ježek P, Jabůrek P, lečić-Hlavatá L, et al. Contribution of oxidative stress and impaired biogenesis of pancreatic β -cells to type 2 diabetes [J]. Antioxidants & redox signaling, 2019, 31(10):722-751.

[13] Haxhi J, Leto G, Palumbo AS, et al. Exercise at lunchtime: effect on glycemic control and oxidative stress in middle-aged men with type 2 diabetes [J]. European Journal of Applied Physiology, 2016, 116(3):573-582.

[14] 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.

[15] 赖钰,许健,华艳刚,等. 温胆汤加减方治疗代谢综合征的疗效及安全性 Meta 分析[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(8):1750-1758.

(收稿日期:2021-08-31

修回日期:2021-10-05)