健脾清化方联合二甲双胍治疗脾虚胃热型超重肥胖型 2 型糖尿病的研究

张 晟，张顺宵，王 华，李园园，陈 月*
（上海市宝山区中西医结合医院内分泌病科，上海 201999）

摘要：目的 观察健脾清化方联合二甲双胍对脾虚胃热型超重肥胖型 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者的疗效。**方法** 纳入 2021 年 4 月至 2022 年 9 月上海市宝山区中西医结合医院内分泌门诊收治的二甲双胍单药控制不佳的脾虚胃热型超重肥胖型 T2DM 患者 94 例，随机分为治疗组（n = 48，健脾清化方＋二甲双胍）及对照组（n = 46，健脾清化方安慰剂＋二甲双胍），均干预 12 周，比较并分析干预前后糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）、空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）、餐后 2 h 血糖（2-hour postprandial blood glucose，2hBG）、空腹胰岛素、稳态模型胰岛素抵抗指数（homeostatic model assessment of insulin resistance，HOMA-IR）、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇及三酰甘油。**结果** 治疗组及对照组 HbA1c 达标率分别为 64.58% 和 43.48%，差异有统计学意义（P < 0.05）。治疗组干预后 HbA1c、FBG、2hBG 较前降低，差异有统计学意义（P < 0.05），脂代谢指标、HOMA-IR 干预前后差异无统计学意义（P > 0.05）；对照组干预前后糖脂代谢指标、HOMA-IR 差异均无统计学意义（P > 0.05）。**结论** 健脾清化方可改善脾虚胃热型超重肥胖型 T2DM 患者糖代谢，若二甲双胍单药血糖控制不佳可考虑联合使用。

关键词： 健脾清化方；2 型糖尿病；糖脂代谢
中图分类号： R259；R587.1 **文献标志码：** A **文章编号：** 1672-9188（2023）08-0820-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.08.009

Study on Jianpi Qinghua recipe combined with metformin in the treatment of overweight and obese type 2 diabetes mellitus with spleen deficiency and stomach heat syndrome

ZHANG Sheng, ZHANG Shunxiao, WANG Hua, LI Yuanyuan, CHEN Yue*
(*Department of Endocrinology, Shanghai Baoshan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201999, China*)

Abstract: ***Objective*** To observe the clinical effects of Jianpi Qinghua recipe combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with spleen deficiency and stomach heat syndrome. ***Methods*** A total of 94 overweight obese T2DM patients with spleen deficiency and stomach heat with poor control of metformin monotherapy were included in the endocrinology clinic of Shanghai Baoshan hospital of integrated traditional Chinese and western medicine from April 2021 to September 2022, and were randomly divided into treatment group (n=48, Jianpi Qinghua recipe+metformin) and control group (n=46, Jianpi Qinghua recipe placebo+metformin). All patients were treated for 12 weeks. The glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FBG) and 2-hour postprandial blood glucose (2hBG), fasting insulin, homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, triacylglycerol were compared and analyzed before and after the intervention. ***Results*** The compliance rates of HbA1c in the treatment group and the control group were 64.58% and 43.48%, with statistical significance respectively (P<0.05). After intervention, HbA1c, FBG, and 2hBG in the treatment group were lower than before intervention, and the difference were statistically significant (P<0.05), while there was no statistically

收稿日期： 2023-02-21
作者简介： 张晟，主治医师，研究方向：中医治疗内分泌相关疾病。
通信作者： 陈月，主任医师，博士，研究方向：中医治疗内分泌相关疾病。
基金项目： 上海市卫健委临床研究专项（20204Y0356）；上海市宝山区科学技术委员会科技创新专项资金医学卫生项目（20-E-16）；宝山区区医学重点学（专）科糖尿病规范化管理专利项目（BSZK-2023-A08）

significant difference in lipid metabolism indicators and HOMA-IR before and after intervention ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in glucose and lipid metabolism indicators and HOMA-IR in control group before and after intervention ($P>0.05$). ***Conclusion*** Jianpi Qinghua recipe can improve glucose metabolism in overweight and obese T2DM patients with spleen deficiency and stomach heat. Combined use of metformin alone can be considered if the blood glucose control is not good.

Key words: Jianpi Qinghua recipe; type 2 diabetes mellitus; glycolipid metabolism

近年来，我国糖尿病（diabetes mellitus，DM）患病率急速增高，18 岁及以上人群 DM 患病率达 11.2%[1]。2 型 DM（type 2 diabetes mellitus，T2DM）常伴超重、肥胖，中国超重、肥胖人群 DM 患病率分别为 12.8% 和 18.5%，而在 DM 患者中超重、肥胖比例为 41.0% 和 24.3%，腹型肥胖患者更高达 45.4%[2—3]。二甲双胍作为 T2DM 患者控制血糖的一线用药和联合用药中的基本用药，具有降糖、减轻体质量、改善胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）等作用。若患者单独使用二甲双胍治疗而血糖仍未达标，可在二甲双胍基础上进行二联治疗，如加用胰岛素促泌剂、糖苷酶抑制剂等[4]。

健脾清化方是根据多年临床实践精心组方，具有健脾益气、清热养阴、活血降糖之效，体现“从脾论治”DM 的特色。研究显示，健脾清化方可显著改善 T2DM 大鼠 IR，减少肝脏糖异生，增加肝脏糖原合成，降低血糖水平[5—7]。健脾清化方可有效降低 T2DM 患者体质量，改善糖脂代谢指标[8]。现探索脾虚胃热型超重肥胖型 T2DM 患者二甲双胍联合健脾清化方的临床疗效，以期为中西结合二联治疗提供理论依据，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入 2021 年 4 月至 2022 年 9 月上海市宝山区中西医结合医院内分泌门诊收治的二甲双胍单药控制不佳患者 112 例，其中 94 例患者完成临床研究，18 例患者均因疫情隔离原因无法按时完成临床研究而脱落，脱落率 16.07%。本研究经所有患者均知情同意并签署知情同意书，经本院伦理委员会批准（202013）。

样本量计算：本研究设定治疗组与对照组样本量比例为 1 ∶ 1，以 HbA1c 达标率作为研究以主要观察指标，采用优效性试验设计估算公式计算样本量[9]：$n = [\pi_t \times (1 - \pi_t) + \pi_c \times (1 - \pi_c)]/(\pi_t - \pi_c - \Delta)^2 \times (\mu_{\alpha/2} + \mu_\beta)^2$，一类错误 α 取单侧 0.025，二类错误 β 取单侧 0.2，$\Delta = 5\%$，代入公式计算出 $n = 45$，按 20% 脱落率扩大样本量，两组共需 112 例。

西医诊断标准：①采用 1999 年 WHO 标准确诊 DM[4]，有 DM 典型症状者，加上空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）≥ 7.0 mmol/L 或随机血糖 / 口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖≥ 11.1 mmol/L；无 DM 典型症状者，需改日复查确认。②超重、肥胖患诊断参考 2003 年《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》[10] 诊断标准，体质量指数（body mass index，BMI）≥ 24 kg/m^2 为超重，BMI ≥ 28 kg/m^2 为肥胖。

中医诊断标准：符合《糖尿病中医药临床循证实践指南》[11] 中的诊断，且辨证分型属于“虚”阶段“脾虚胃热证”证型者。其中，主症为心下痞满，乏力纳呆，口苦；次症为水谷不消，便溏或腹泻，口干口苦，乏力，纳差，或干呕呃逆，舌淡胖苔腻或薄黄腻，舌下络瘀，脉弦滑无力。

纳入标准：① T2DM 患者。②超重肥胖患者，BMI 为 24 ～ 32 kg/m^2。③中医辨证分型符合《糖尿病中医药临床循证实践指南》[11]DM 的诊断，且辨证分型属于“虚”阶段“脾虚胃热证”证型者。④在饮食、运动等生活方式干预的基础上，正规口服二甲双胍单药 2 ～ 3 个月后，7% ≤糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）≤ 9%，FBG ≤ 11.1 mmol/L。⑤年龄 18 ～ 70 岁。⑥能接受并坚持 3 个月中药颗粒剂联合二甲双胍治疗。

排除标准：①肝脏疾病，或谷草转氨酶 / 谷丙转氨酶高于正常上限 2 倍或以上。②肾脏疾病病史，肌酐≥ 1.5 mg/dl。②严重胃肠道疾病。③心脏疾病。④慢性缺氧性疾病。⑤近 1 个月内有手术史或围手术期。⑥备孕、妊娠或哺乳期。⑦受试前 3 个月参与其他任何药物的临床研究。⑧需胰岛素治疗。

1.2 研究药物

健脾清化方（由党参 30 g、黄芪 30 g、山药 30 g、黄精 30 g、黄连 6 g、黄芩 9 g、葛根 30 g、鬼箭羽 15 g 组成，210702，雷允上药业）；安慰剂（1/10 健脾清化方＋糊精）；盐酸二甲双胍片（0.5 g/ 粒，ABY4025，中美上海施贵宝制药有限公司）。

1.3 治疗方案

对符合纳排标准的研究对象采用组间平行对照随机法，以 SPSS 软件产生随机号，按 1 ∶ 1 随机分组，分别纳入治疗组和对照组。

干预方法：①生活方式干预：由专人进行饮食、运动等指导。②分组治疗：治疗组及对照组均给予二甲双胍早、中、晚各 1 粒，或最大可耐受剂量，同时治疗组给予健脾清化方颗粒剂，一日 2 次，每次 1 包；对照组给予包装相同的中药安慰剂，一日 2 次，每次 1 包，两组疗程均为 12 周。③入组患者均进行生活方式宣教，包括控制饮食、合理运动，并在医生指导下用药。④合并高血脂、高血压者根据具体情况给予相应降血脂、降压药物，使其控制在适当范围内。

1.4 观察指标

主要观察指标为治疗前后 HbA1c 变化及 HbA1c 达标率。取受试者晨起空腹静脉血 5 ml，采用 HbA1c 分析仪（MQ-6000，上海惠中生物）检测 HbA1c，以治疗后 HbA1c ＜ 7% 认为 HbA1c 达标。HbA1c 达标率＝ HbA1c 达标例数 / 总例数 ×100%。

其他观察指标：①糖代谢指标：取受试者晨起空腹静脉血 5 ml 及早餐后 2 h 静脉血 5 ml，利用全自动生化分析仪（AU5800，贝克曼库尔特公司）分别检测 FBG 及餐后 2 h 血糖（2-hour postprandial blood glucose，2hBG）。②脂代谢指标：取受试者晨起空腹静脉血 5 ml，利用全自动生化分析仪检测总胆固醇（total cholesterol，TC）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol，LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol，HDL-C）及三酰甘油（triacylglycerol，TG）。③胰岛素敏感性及胰岛 β 细胞功能评估：取受试者晨起空腹静脉血 5 ml，利用全自动化学发光分析仪（MAGLUMI 8000，深圳市新产业生物医学工程股份有限公司）测定空腹胰岛素（fasting insulin，FINS）。④采用稳态模型，计算稳态模型 IR 指数（homeostasis model assessment of insulin resistance，HOMA-IR）。

1.5 统计学方法

采用 SPSS18.0 软件处理分析数据。本研究数据连续性变量经 Kolmogorov-Smirnov 检验均符合正态分布，采用（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；分类变量采用表示 n(%)，组间比较采用 Pearson χ^2 检验。以 P ＜ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本次研究共纳入 94 例患者，其中治疗组 48 例，对照组 46 例。两组患者性别、年龄及病程等一般资料比较，差异均无统计学意义（P ＞ 0.05），具有可比性，见表 1。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目	治疗组（n＝48）	对照组（n＝46）	P值	χ^2/t值
性别（男/女）/ n(%)	26（54.17）/ 22（45.83）	29（63.04）/ 17（36.96）	0.383	0.762
年龄/岁	54.70±12.54	55.47±12.10	0.869	0.165
病程/年	3.94±1.23	4.13±1.41	0.480	0.709

2.2 糖脂代谢指标、HOMA-IR、BMI 比较

治疗前，两组 FBG 及 BMI 差异具有统计学意义（P ＜ 0.05），两组 HbA1c、2hBG、HOMA-IR、TC、TG、LDL 及 HDL 等糖脂代谢指标比较，差

异均无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，治疗组 FBG、2hBG、HbA1c 较前降低，差异有统计学意义（$P < 0.05$），对照组糖脂代谢指标、HOMA-IR 及 BMI 在治疗前后差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 2。治疗组 HbA1c 达标率 64.58%(31/48)，对照组 HbA1c 达标率 43.48%(20/46)，差异具有统计学意义（$\chi^2 = 4.216$，$P < 0.05$）。

表 2 两组糖脂代谢、HOMA-IR 及 BMI 比较

Table 2 Comparison of glucose and lipid metabolism, HOMA-IR and BMI between the two groups

组别	治疗组（n=48）		对照组（n=46）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HbA1c/%	7.45±0.39	6.89±0.58$^{\#\#}$	7.46±0.32	7.20±0.88
FBG/mmol·L^{-1}	7.01±0.58*	6.49±1.02$^{\#\#}$	7.49±0.67	7.05±1.33
2hBG/mmol·L^{-1}	10.19±1.86	9.24±1.74$^{\#}$	10.10±1.08	10.61±3.43
HOMA-IR	4.02±3.26	3.72±3.45	4.34±2.29	3.96±2.52
TC/mmol·L^{-1}	5.21±1.03	4.98±1.06	4.97±1.05	4.95±0.79
TG/mmol·L^{-1}	1.58±0.51	1.52±0.59	1.62±0.74	1.64±0.82
LDL-C/mmol·L^{-1}	3.29±0.84	3.10±0.86	3.01±0.95	3.08±0.70
HDL-C/mmol·L^{-1}	1.29±0.30	1.26±0.32	1.45±1.35	1.23±0.28
BMI/kg·m^{-2}	26.84±1.85*	26.66±1.73	26.02±1.48	25.90±1.29

注：较对照组，*P<0.05；较治疗前，$^{\#}P$<0.05，$^{\#\#}P$<0.01。

Note: *vs* the control group, *P<0.05; *vs* before treatment, $^{\#}P$<0.05, $^{\#\#}P$<0.01.

治疗组 HbA1c、2hBG、LDL-C 治疗前后差值高于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

表 3 两组糖脂代谢、HOMA-IR 及 BMI 治疗前后差值比较

Table 3 Comparison of differences before and after treatment in glucose and lipid metabolism, HOMA-IR and BMI between the two groups

组别	治疗组（n=48）	对照组（n=46）
HbA1c/%	0.56±0.55*	0.26±0.73
FBG/mmol·L^{-1}	0.52±0.95	0.43±1.14
2hBG/mmol·L^{-1}	0.95±2.28*	−0.50±3.17
HOMA-IR	0.30±1.75	0.38±2.02
TC/mmol·L^{-1}	0.23±0.44	0.02±0.63
TG/mmol·L^{-1}	0.05±0.32	−0.02±0.43
LDL-C/mmol·L^{-1}	0.19±0.35*	−0.07±0.61
HDL-C/mmol·L^{-1}	0.03±0.14	0.22±1.35
BMI/kg·m^{-2}	0.18±0.27	0.12±0.31

注：较对照组，*$P < 0.05$。

Note: *vs* the control group, *$P < 0.05$.

2.3 不良反应情况

94 例完成临床研究的患者均未出现白细胞减少、肝功能异常，亦未报告药物不良反应。

3 讨论

中国超重、肥胖人群 DM 患病率高，较单纯性肥胖者，T2DM 合并超重、肥胖者减轻并维持体质量更困难[12]。IR 是 T2DM 及超重、肥胖的始动因素及共病机制[13]。超重、肥胖型 T2DM 治疗原则应为减轻体质量、降糖、增加胰岛素敏感性及控制 DM 和肥胖相关并发症[14]。目前，临床改善 IR 的药物主要包括二甲双胍、噻唑烷二酮及胰高血糖素样肽（glucagon-like peptide，GLP）-1 受体激动剂等，但需注意胃肠道反应、肝功能损伤、骨质疏松及心力衰竭等不良反应[4]。

DM 多以“三多一少”为主要表现，以阴虚为本，燥热为标，采用上、中、下三消辨证。现代中医学将 DM 分为脾瘅（肥胖型）和消瘅（消瘦型），其中脾瘅多以过食肥甘、久坐少动为始动因素，以中满内热为核心病机，涵盖大部分 T2DM[4]。若“脾主运化”功能失调，则会导致葡萄糖等“精微物质”无法被人体正常利用，即现代医学所述的 IR，“从脾论治”DM 能有效改善 IR，控制血糖[15—17]。健脾清化方具有健脾益气、清热养阴、活血降糖之效，可体现“从脾论治”DM 的特色。

虽然目前中药复方降糖疗效已取得一定成果，但仍缺乏高质量的安慰剂随机对照试验证明疗效。课题组通过前期临床研究发现，健脾清化方可改善初发气阴两虚型 T2DM 患者的糖代谢及血糖波动[18]，并通过提高总 GLP-1 及总葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽水平，降低二肽基肽酶 -4 活性，改善肠促胰岛素效应[19]。

本研究结果表明，治疗前两组 FBG、BMI 差异具有统计学意义（$P < 0.05$），治疗后治疗组 FBG、2hBG 及 HbA1c 较前降低（$P < 0.05$）。治疗组 HbA1c 达标率 64.58%，对照组 HbA1c 达标

率 43.48%，差异显著。治疗组 HbA1c、2hBG 及 LDL-C 治疗前后差值高于对照组（$P < 0.05$），提示在二甲双胍单药控制不佳时联合使用健脾清化方，可有效改善 T2DM 患者的糖代谢。然而，在改善脂代谢、IR 和减轻体质量方面，虽然前期基础研究及回顾性研究表明健脾清化方具有一定作用，但本研究仅体现出治疗组具有一定改善趋势，但差异无统计学意义（$P > 0.05$）。推测这个结果可能与本研究样本量较小有关，也可能与二甲双胍本身对脂代谢、IR 和体质量有一定改善作用有关，健脾清化方联合二甲双胍后并未得到额外获益。

本研究是完全随机分组，故统计分析时发现两组 FBG、BMI 基线并不一致，需在统计分析时进行校正。未来也希望通过区组随机、组间均衡的方式保证两组基线一致，以得到相对更可靠的结果。

4 结论

健脾清化方可改善脾虚胃热型超重肥胖型 T2DM 患者糖代谢，若二甲双胍单药血糖控制不佳可考虑联合使用。

参考文献：

[1] Li Y, Teng D, Shi X, *et al*. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. Br Med J, 2020, 369: m997.

[2] Yang W, Lu J, Weng J, *et al*. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.

[3] Hou X, Lu J, Weng J, *et al*. Impact of waist circumference and body mass index on risk of cardiometabolic disorder and cardiovascular disease in Chinese adults: a national diabetes and metabolic disorders survey[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57319.

[4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-384.

[5] 韩煦, 姚政, 李俊燕, 等. 健脾清化方改善2型糖尿病大鼠肠道胰岛素抵抗[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 2973-2977.

[6] 邱艳, 陈清光, 李俊燕, 等. 健脾清化方对2型糖尿病模型大鼠肝脏糖原合成的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(2): 594-597.

[7] 邱艳, 谭凌婕, 陈清光, 等. 健脾清化方对2型糖尿病大鼠肝脏糖异生的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(4): 82-88.

[8] 龚凡, 陈清光, 韩煦, 等. 健脾清化方对2型糖尿病气阴两虚型患者糖脂代谢指标和体质量的影响[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(S1): 55-56.

[9] 王瑞平. 随机对照临床试验设计中的样本量估算方法[J]. 上海医药, 2023, 44(1): 48-52.

[10] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J]. 营养学报, 2004, 26(1): 1-4.

[11] 仝小林. 糖尿病中医药临床循证实践指南[M]. 北京: 科学出版社, 2016: 19-22.

[12] 中华医学会内分泌学分会. 中国2型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(8): 623-627.

[13] Das P, Biswas S, Mukherjee S, *et al*. Association of oxidative stress and obesity with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus[J]. Mymensingh Med J, 2016, 25(1): 148-152.

[14] 朱翠玲, 曲伸. 以疾病为中心的肥胖伴2型糖尿病的联合治疗及中心化建设[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(10): 850-853.

[15] 方玲, 张琪. 中药复方改善2型糖尿病胰岛素抵抗研究进展[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(12): 2974-2976.

[16] 程玲, 黄冬梅, 黄艳, 等. 秦亮甫教授“从脾论治”针刺治疗中心型肥胖伴高脂血症的临床研究[J]. 世界中医药, 2018, 13(5): 1233-1237.

[17] 张立志, 许能贵, 杨小林, 等. 基于“脾气散精”理论探讨从脾论治胰岛素抵抗[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(6): 875-877.

[18] 陆立群, 金燊懿, 闫子惠, 等. 健脾清化方对气阴两虚型初发2型糖尿病患者TIR及四肢骨骼肌的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2023, 37(3): 19-24.

[19] 闫子惠, 徐舒雨, 刘亚华, 等. 健脾清化方改善气阴两虚型2型糖尿病患者肠促胰岛素效应的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7059-7063.

（编辑：虞 瑛）