

温阳益气活血方治疗糖尿病腹泻的临床疗效及其对肠道菌群的影响

李吉武, 唐爱华, 郑超伟, 赵伟

广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023

[摘要] 目的: 观察温阳益气活血方加减治疗糖尿病腹泻患者的临床疗效及其对肠道菌群的影响。方法: 将 91 例糖尿病腹泻患者随机分为治疗组 45 例和对照组 46 例。2 组患者均采取糖尿病基础治疗, 控制血糖、血压和血脂。对照组在基础治疗基础上加予易蒙停, 治疗组在对照组的基础上加用温阳益气活血方加减。疗程均为 1 月。观察治疗前后 2 组患者腹泻症状、中医证候积分、空腹血浆葡萄糖 (FPG)、餐后 2h 血浆葡萄糖 (2hPG), 肠道菌群包括肠杆菌、肠球菌、酵母菌、双歧杆菌、乳杆菌及拟杆菌的变化。结果: 总有效率治疗组为 91.11%, 对照组为 71.74%, 2 组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。2 组患者治疗后中医证候积分、FPG、2hPG 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 治疗组中医证候积分、2hPG 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组双歧杆菌、拟杆菌数量均有升高 ($P < 0.05$), 且优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组肠杆菌、肠球菌、酵母菌数量均有降低 ($P < 0.05$), 且优于对照组 ($P < 0.05$)。2 组患者治疗前后血、尿常规及肝肾功能检查均无明显变化。未发现明显不良反应。结论: 温阳益气活血方加减能明显改善临床症状, 调节其肠道菌群失调。

[关键词] 糖尿病; 腹泻; 肠道菌群; 中西医结合疗法; 温阳益气活血方

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 11-0097-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.11.037

糖尿病性腹泻(DD)是糖尿病常见慢性并发症,是胃肠功能紊乱之表现,临床以反复发作顽固性、无痛性、可歇性腹泻为表现特征,常见于血糖控制不满意,且多伴发神经病变者。温阳益气活血方采用健脾益肾、调理枢机、通阳化气为主法,并重视活血化瘀,笔者自 2011 年以来,在控制血糖基础上,观察温阳益气活血方对 DD 的临床疗效,同时观察对 DD 肠道菌群的影响,现报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 西医诊断及分型标准按照 1999 年世界卫生组织(WHO)公布的诊断标准^[1]。DD 诊断标准:明确诊断的糖尿病患者,伴有顽固性、无痛性腹泻;大便呈糊状、水样便,或先干后稀无脓血,发作时以餐后、黎明前或半夜为多;每天 3~10 次不等,反复发作,缠绵难愈;大便常规检查无红细胞、白细胞,可有脂肪颗粒,大便细菌培养无致病性细菌生长;X 线钡餐检查无器质性病变,可有小肠吸收不良征象,纤维或电子结肠镜检查可见结肠黏膜充血水肿。排除其他可能引起上述症状的系统性和

精神性疾病。 自愿参加试验并能合作治疗者。 1 周内未服用影响胃肠功能方面的药物。中医辨证标准参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》脾肾阳虚,气虚血瘀证:主症:大便泄泻,畏寒肢冷;次症:脘腹痞满,纳呆食少,气短懒言,肢体麻木,腰膝酸痛;舌脉:舌质胖大、暗淡有瘀斑、或舌下脉怒张;脉细涩无力、脉弦细或脉弦涩。凡具备主症 2 项和次症 1 项或以上,结合舌脉,即可确诊。

1.2 一般资料 本研究收集 2011 年 9 月~2013 年 5 月本院内分泌科门诊和病房的 DD 患者 95 例。按随机数字表分为治疗组 48 例和对照组 47 例。治疗组脱落 3 例,完成 45 例,男 21 例,女 24 例;1 型糖尿病 11 例,2 型糖尿病 34 例;糖化血红蛋白(HbA1c)平均(8.73±2.01)%;年龄 26~75 岁,平均(63.06±9.37)岁;糖尿病平均病程(12.16±2.18)年;DD 病程 3 月~5 年 7 月,平均(2.41±0.58)年。对照组脱落 1 例,完成 46 例,男 23 例,女 23 例;1 型糖尿病 10 例,2 型糖尿病 36 例;HbA1c 平均

[收稿日期] 2014-04-30

[作者简介] 李吉武 (1975-), 男, 主治医师, 研究方向: 经方治疗糖尿病及并发症的研究。

(8.68 ± 2.30)% ; 年龄 25 ~ 73 岁, 平均(62.09 ± 10.32)岁; 糖尿病病程平均(12.13 ± 2.14)月; DD 病程 2 月 ~ 5 年 4 月, 平均(2.39 ± 0.79)年。2 组一般资料经统计学处理, 差异均无显著性意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法

均给予糖尿病基础治疗, 包括糖尿病教育、饮食、运动、降糖治疗, 血糖控制在空腹血浆葡萄糖(FPG)5 ~ 7 mmol/L, 餐后 2 h 血浆葡萄糖(2hPG)6 ~ 9 mmol/L。同时降压、降脂治疗, 根据病情调整用量。

2.1 对照组 服用易蒙停(西安杨森制药有限公司, 国药准字 H10910085), 首剂 4 mg, 然后每次 2 mg, 每天 3 次, 餐后 30 min 口服, 此后根据大便次数和性状调整剂量, 每天最大总量不超过 12 mg, 症状控制后每天 2 ~ 6 mg 维持治疗。

2.2 治疗组 在对照组的基础上服用温阳益气活血方, 处方: 制附子(先煎)、炙甘草、人参各 10 g, 干姜、桂枝、柴胡各 8 g, 白术、山茱萸、茯苓、枳壳、赤芍各 15 g, 丹参 20 g。加减: 阳虚较甚者, 加巴戟天、淫羊藿各 10 g; 气虚较甚者, 加黄芪 15 g, 山药 10 g; 血瘀较明显者, 加鸡血藤 15 g, 三七片 6 g; 兼郁热者, 加黄芩 8 g, 黄连 6 g; 气郁较甚者, 加香附 8 g, 郁金 6 g; 痰湿明显者, 加法半夏 8 g, 瓜蒌壳 10 g。所有中药由本医院药剂科采购, 煎药房统一熬制。每天 1 剂, 先冷水浸泡药物 30 min, 水煎 2 次混合约 400 mL, 分两袋真空包装, 每袋 200 mL, 分早晚 2 次温服, 饭前 0.5 h 服药。

疗程均为 1 月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 观察治疗前后 2 组患者腹泻等症状变化情况, 采用中医证候积分表, 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》将各项症状按正常、轻、中、重度分别记 0 ~ 3 分。检测粪便中肠道菌群的变化: 留取观察对象新鲜粪便标本 2 ~ 5 g, 0.5 h 以内送检。称取 0.5 g 粪便放入匀浆瓶, 按连续稀释法, 释成 $10^{-1} \sim 10^{-7}$ 7 个稀释度。根据不同细菌的正常菌数范围, 选择不同的稀释度进行培养。需氧平板置于有氧条件, 至恒温箱 37℃ 孵育 24 h 后观察。厌氧菌所用平板放入厌氧 37℃ 孵育培养 72 h 后观察结果。

计数培养基上生长的菌落数, 用对数值表示其优势菌数量(LogN/g 湿便)。需氧菌包括肠杆菌、肠球菌、酵母菌; 厌氧菌包括双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌。治疗前后各观察记录 1 次。观察 2 组 FPG、2hPG 变化。采用静脉血浆葡萄糖氧化酶学法, 治疗前后各检测 1 次。不良反应检测: 治疗前后肝、肾功能及血常规。观察治疗不良事件的发生。

3.2 统计学方法 采用 SPSS16.0 软件进行数据处理。计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用成组 t 检验, 组内采用配对 t 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 临床治愈: 腹泻症状消失, 舌脉好转, 每天排便 1 次, 粪便性质正常, 停药后 2 月内无复发。显效: 腹泻症状明显改善, 舌脉好转, 排便次数显著减少, 粪质变稠。有效: 腹泻症状略有好转, 舌脉好转, 排便次数减少, 粪质略变稠, 或腹泻消失, 但停药后 2 月以内又出现腹泻, 再用药又可控制者。无效: 用药 1 月腹泻症状无明显改善, 舌脉无明显好转, 大便不成形, 大便次数减少不到原来 2/3 者, 或服用药物期间腹泻次数尚能减少, 但停止服药后立即复发者。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。总有效率治疗组为 91.11%, 对照组为 71.74%, 2 组比较, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。

组别	n	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	45	13	22	6	4	91.11
对照组	46	10	16	7	13	71.74

与对照组比较, ① $P < 0.05$

4.3 2 组治疗前后中医证候积分、FPG、2hPG 水平比较 见表 2。2 组患者治疗后中医证候积分、FPG、2hPG 水平均明显降低($P < 0.05$), 治疗组中医证候积分、2hPG 水平均低于对照组($P < 0.05$)。

组别	n	时间	中医证候积分(分)	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)
治疗组	45	治疗前	16.29 ± 3.67	9.7 ± 0.6	15.87 ± 3.86
		治疗后	6.72 ± 2.58	5.5 ± 0.4	6.67 ± 2.14
对照组	45	治疗前	15.32 ± 3.89	9.8 ± 0.3	14.31 ± 3.94
		治疗后	8.97 ± 2.73	5.6 ± 0.2	8.78 ± 2.31

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后肠道菌群变化比较 见表 3、表 4。治疗后治疗组双歧杆菌、拟杆菌数量均有升高 ($P < 0.05$), 且优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组肠杆菌、肠球菌、酵母菌数量均有降低 ($P < 0.05$), 且优于对照组 ($P < 0.05$)。

表 3 2 组治疗前后厌氧菌数量变化比较($\bar{x} \pm s$) logN/g 湿便

组别	n	时间	双歧杆菌	拟杆菌	乳杆菌
治疗组	45	治疗前	7.8 ± 1.3	8.7 ± 1.1	15.87 ± 3.86
		治疗后	8.9 ± 1.5	9.6 ± 1.3	6.67 ± 2.14
对照组	46	治疗前	7.7 ± 1.6	8.9 ± 0.9	14.31 ± 3.94
		治疗后	8.1 ± 1.4	8.6 ± 1.2	8.78 ± 2.31

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

表 4 2 组治疗前后需氧菌数量变化比较($\bar{x} \pm s$) logN/g 湿便

组别	n	时间	肠杆菌	肠球菌	酵母菌
治疗组	45	治疗前	9.5 ± 0.6	8.7 ± 1.4	5.6 ± 0.6
		治疗后	8.8 ± 0.5	7.2 ± 1.2	4.7 ± 0.8
对照组	46	治疗前	9.6 ± 0.7	8.6 ± 1.5	5.8 ± 0.7
		治疗后	9.3 ± 0.8	8.4 ± 1.3	5.4 ± 0.9

与本组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.5 安全性检测 2 组患者治疗前后血、尿常规及肝肾功能检查均无明显变化。未发现明显不良反应。

5 讨论

近年来的研究数据显示, 肠道菌群与 2 型糖尿病密切相关, 产生了许多新的研究思路和突破性的研究成果^[2]。DD 多认为是由于糖代谢紊乱, 自主神经病变所致小肠异常运动, 造成肠道菌群失调, 影响吸收而形成的腹泻。调整肠道菌群在一定程度上影响糖尿病及并发症的发生、发展。

糖尿病属于中医学消渴范畴, DD 属于中医学泄泻范畴, 但因泄泻发生在消渴之后, 为消渴兼证。清阳不升, 浊阴不化是 DD 的病机关键。人体肠道微生态系统可理解为人体正气的一部分。由于机体内外环境的改变, 导致机体局部条件变化, 引起生态系统的失调, 产生疾病状态, 是阴阳失衡的临床表现之一。2 型糖尿病的发病多与饮食不节, 过食肥甘, 损伤脾胃; 情志不畅或精神刺激, 郁怒伤肝; 素体亏虚

又过劳伤肾有关。脾肾阳气不足, 运化水谷无力, 清阳失升, 则导致消渴。气虚无力行血, 痰湿阻塞脉络, 日久易形成瘀血。故认为阳虚血瘀是 2 型糖尿病的基本病机^[3]。消渴久病迁延不愈, 失治误治、调养不当等进一步损伤脾肾阳气, 从而加重瘀血, 共同导致腹泻的发生。

温阳益气活血方以真武汤、理中汤、四逆汤、四君子汤、四逆散为基本方。四逆汤、真武汤主温助肾阳, 理中汤、四君子汤主温补脾阳, 共奏补益先后天之本; 四逆散宣调少阴枢机, 畅运真阳之气, 疏解少阴阳郁, 调和肝脾以使阴阳平衡。四逆汤主“下利清谷”, 真武汤治水气“下利”, 太阴病之理中汤治脾虚湿盛的“自利不渴”, 《太平惠民和剂局方》中载四君子汤治脾胃虚弱之“肠鸣泄泻”。熟附子、干姜温补脾肾之阳, 人参、白术、茯苓健脾益气, 以助扶先后天一身阳气, 可化除已形成之痰湿浊饮, 且杜绝痰、湿、瘀生成之源; 桂枝通阳化气行水, 温经通脉活血; 柴胡、枳壳疏肝解郁行气, 宣畅三焦阳气, 以助气运化, 使痰瘀之邪得以祛除。丹参、赤芍性温燥, 活血养血化瘀, 而防耗伤气血; 山茱萸补益肝肾, 酸涩固脱, 且可防温阳通散之过。全方具有温补脾肾之阳气, 疏肝调枢解郁, 行气血化瘀湿的作用。

本研究结果显示, 温阳益气活血方可明显改善患者症状及体征, 纠正肠道菌群失调。同时, 这也表明在整体观和辨证论治的原则指导下, 中医药治疗 DD 可充分发挥多途径、多靶点、副作用小的优势。

[参考文献]

- [1] World Health Organization . Definition , diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication , report of a WHO consultation [R] . Geneva , World Health Organization , 1999 : 1 .
- [2] Canipd , Delzennenm . The role of gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease [J].Current Pharma - ceutical Design , 2009 , 15(13) : 1546 - 1558 .
- [3] 丁爱国 , 江翠红 . 论阳虚血瘀是 2 型糖尿病的基本病机[J] . 江苏中医药 , 2003 , 24(6) : 13 - 16 .

(责任编辑: 骆欢欢)