

玉参降糖片治疗 2 型糖尿病临床与实验研究*

夏代宇 曾奕新 廖志航

内容提要 目的:对玉参降糖片治疗 2 型糖尿病气阴两虚证患者的疗效及安全性作出评价。方法:临床验证玉参降糖片治疗 2 型糖尿病气阴两虚证患者 101 例,另随机设参芪降糖片对照组 60 例,并进行毒理学和药效学试验。结果:治疗组总有效率为 87.13%,显效率为 44.55%,对照组分别为 70.00%、18.33%,两组比较,治疗组疗效优于对照组($P < 0.01$)。动物急性和长期毒性试验,未发现明显毒性作用。玉参降糖片可使四氧嘧啶引起的实验性糖尿病大鼠的血糖降低,并使实验性糖尿病大鼠的血清甘油三酯下降。结论:玉参降糖片治疗 2 型糖尿病气阴两虚证疗效确切,未发现明显毒副作用。

关键词 玉参降糖片 2 型糖尿病 临床观察 药效学试验

Clinical and Experimental Study of Yushen Jiangtang Tablet in Treating Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus Xia Daiyu, Zeng Yixin, Liao Zhihang *Institute of TCM, Sichuan Academy of TCM, Chengdu (610031)*

Objective: To evaluate the therapeutic effect and safety of Yushen Jiangtang Tablet (YSJTT) in treating non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) of Qi-Yin Deficiency Syndrome (QYD). **Methods:** One hundred and one patients of NIDDM with QYD were treated with YSJTT and compared with 60 patients of the control group treated with Shenqi Jiangtang Tablet. The experimental study on pharmacologic effect and toxicity of YSJTT was also conducted. **Results:** The total effective rate of the YSJTT group was 87.12% and the markedly effective rate 44.55%, while those of the control group were 70.00% and 18.33% respectively, comparison between the two groups showed that the effect of the YSJTT group was superior to that of the control group, $P < 0.01$. No acute or chronic toxic or side effect was found in animal experiment. Pharmacologic study showed that YSJTT had obvious effect in decreasing blood glucose and serum triglyceride levels in rats with alloxan induced diabetes. **Conclusion:** YSJTT is effective in treating NIDDM, and apparent toxic-side effect of it was not found.

Key words Yushen Jiangtang Tablet, non-insulin dependent diabetes mellitus, clinical observation, pharmacological study

1992 年 8 月~1995 年 11 月,我们选用玉竹、人参须等纯中药研制成具有益气养阴之功效的玉参降糖片,对 2 型糖尿病气阴两虚证患者 101 例进行治疗,另随机设参芪降糖片对照组 60 例;并进行了动物急性和长期毒性试验及对实验性糖尿病大鼠模型血糖和血清甘油三酯(TG)的影响等主要药效学试验。现将结果报告如下。

临床 研究

1 临床资料 于 1994 年 10 月起,由成都中医药

大学附属医院、乐山市人民医院和攀枝花市第五人民医院组成协作组进行临床验证。选择病例均符合 WHO 糖尿病诊断标准⁽¹⁾的 2 型糖尿病患者,且符合《中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则》中气阴两虚证辨证标准⁽²⁾。3 所医院共收治患者 161 例,随机分为治疗组和对照组。治疗组 101 例,其中男 54 例,女 47 例;年龄 42~69 岁,平均 (58.20 ± 7.80) 岁;病程 0.5 个月~13 年,平均 (3.78 ± 3.42) 年;病情程度:轻度 9 例,中度 52 例,重度 40 例。对照组 60 例,其中男 30 例,女 30 例;年龄 41~68 岁,平均 (58.37 ± 8.68) 岁;病程 0.5 个月~12 年,平均 (3.60 ± 3.41) 年;病情程度:轻度 6 例,中度 32 例,重度 22 例。

* 四川省中医管理局科研基金资助课题;获得 1996 年度四川省中医药科技进步三等奖及 1997 年度四川省科技进步三等奖

四川省中医药研究院中医研究所(成都 610031)

2 方法

2.1 治疗方法 两组均按要求控制饮食,停止其他糖尿病用药和所有的中药,治疗组口服玉参降糖片(由人参须、玉竹各 150g,益母草、桑叶各 300g,淫羊藿 200g,黄柏 120g 等制成 1000 片,每片含生药 1.22g,本所中药制剂室提供,批号:940208),每次 5 片,1 日 3 次,早、中、晚餐前 0.5h 口服。对照组口服参芪降糖片(由人参皂甙、黄芪、五味子、山药、麦冬、天花粉、生地、枸杞子等组成,每片 0.35g,广东汕头制药厂生产,批号:931205),每次 5 片,1 日 3 次,早、中、晚餐前 0.5h 口服。两组用药疗程均为 30 天。

2.2 观察指标 空腹血糖和餐后 2h 血糖、尿糖、总胆固醇(TC)、TG、临床症状、血尿便常规、肝肾功能等。

2.3 统计学方法 同组治疗前后比较用配对 t 检验,两组间比较用两样本均数 t 检验,率的比较用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 疗效标准 参照卫生部制定发布的《中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则》中的疗效判定标准^[2]。

3.2 结果 玉参降糖片组 101 例中显效 45 例(44.55%),有效 43 例(42.57%),无效 13 例(12.87%),总有效率 87.13%。对照组 60 例中显效 11 例(18.33%),有效 31 例(51.67%),无效 18 例(30.00%),总有效率 70.00%。两组间显效率和总有效率比较,均有显著性差异($P < 0.01$)。对改善口渴多饮、消谷善饥、多尿、心烦、身倦、乏力、汗出等临床症状的总有效率治疗组优于对照组($P < 0.05$)。提示玉参降糖片的疗效优于对照药。

3.3 两组患者治疗前后血糖和餐后 2h 血糖的比较 见表 1。对空腹血糖和餐后 2h 血糖的疗效两组都比较好,与治疗前比较均有显著性差异($P < 0.01$),组间比较无显著性差异($P > 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后空腹血糖和餐后 2h 血糖比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	空腹血糖		餐后 2h 血糖	
		(mmol/L)			
治疗	101	治疗前	11.58 ± 3.00	15.68 ± 3.84	
		治疗后	8.54 ± 3.10 *	11.62 ± 4.48 *	
对照	60	治疗前	10.59 ± 2.42	15.27 ± 3.61	
		治疗后	7.44 ± 2.14 *	11.11 ± 2.62 *	

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$

3.4 两组患者治疗前后血 TC 和 TG 含量比较 见表 2。治疗组血 TC 和 TG 治疗后与治疗前比较

表 2 两组患者治疗前后血 TC 和 TG 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		TC	TG
			(mmol/L)	
治疗	51	治疗前	6.54 ± 0.96	3.12 ± 2.24
		治疗后	5.68 ± 1.31 **	2.27 ± 0.88 *
对照	36	治疗前	6.43 ± 0.75	2.49 ± 1.19
		治疗后	5.67 ± 0.70 **	2.32 ± 1.43

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

有显著性差异($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$);对照组仅血胆固醇治疗后较治疗前有显著性差异($P < 0.01$)。治疗后两项指标两组间比较无显著性差异。

3.5 不良反应 对 92 例患者进行了肝、肾功能检查,均未发现毒性反应;对部分患者血、尿、便常规的检测,亦未见异常。四川省乐山市人民医院观察到 2 例患者在服药第 1 周内头昏,另 1 例有轻度腹泻,均未停药,症状自行消失。

实验研究

1 材料

1.1 药物 玉参降糖片(来源同前)用蒸馏水配成含生药 0.75g/ml。玉泉丸由天花粉、生地、五味子、葛根等中药组成,制成粉剂,成都中药厂生产,批号 910820。四氧嘧啶由 BDH Chemicals Ltel Pools England 生产,临用时用冷生理盐水配制成 5% 的浓度供皮下注射用。

1.2 动物 昆明种小鼠,体重 18~22g,雌雄各半;Wistar 大鼠,体重为 80~120g,雌雄各半;Wistar 大鼠,体重为 200~220g,雌性,均由简阳医学科学院四川省实验动物中心提供。

2 方法与结果

2.1 急性毒性试验 先按改良寇氏法,用昆明种小鼠进行急性毒性剂量预试,结果无法测出玉参降糖片的 LD_{50} 。根据《新药审批办法》^[3]的技术要求,进行最大耐受量测定,方法如下:选用健康昆明种小鼠 20 只,以小鼠能耐受的最大浓度 0.75g/ml,最大给药体积 0.8ml/20g,1 次灌胃予小鼠,观察给药后 7 天内小鼠的活动、摄食、排泄以及死亡等情况,7 天后处死小鼠,肉眼观察小鼠各脏器有无异常变化。结果:小鼠在给药后 7 日内无一死亡,体重增加(1.80 $\pm$ 1.34)g,其毛色光泽,反应灵敏,活动、摄食、排泄等均正常。处死后肉眼观察小鼠心、肝、脾、肺、肾等主要脏器均未见异常。因此测定出玉参降糖片的最大耐受量为 30g/kg,是临床剂量的 245 倍以上。

2.2 长期毒性试验 取体重为 80~120g 的健康大鼠 80 只,雌雄各半。实验室饲养 1 周后,随机分为

4 组, 每组 20 只, 玉参降糖片高剂量组灌服玉参降糖片混悬液 30g/kg (相当于临床用药量的 245 倍); 中剂量组灌服玉参降糖片混悬液 10g/kg (相当于临床用药量的 82 倍); 小剂量组灌服玉参降糖片混悬液 3.3g/kg (相当于临床用药量的 27 倍)。对照组灌服同体积蒸馏水, 于每日上午灌服 1 次, 连续给药 3 个月, 将各组动物处死一半, 取血测定血液生化指标, 并取心、肝、肾、脾、肾上腺、胰腺、胃、小肠、脑等组织作病理切片观察。结果: 除血清尿素氮 (BUN) 一项玉参降糖片高剂量组有明显降低 ($P < 0.05$) 外, 其余各剂量组的大鼠血清 BUN、ALT、TTT、ZnTT、Hb 值和 WBC 计数及其分类计数、体重增长值等均无明显影响 ($P > 0.05$)。病理切片观察, 4 组大鼠的心、肝、肾、脾、肾上腺、胰腺、胃、小肠、脑等组织没有炎症、萎缩、坏死等病理改变。

2.3 玉参降糖片对实验性糖尿病模型大鼠的降糖及降脂作用 按文献^[4]方法: 取健康 Wistar 雌性大鼠 80 只, 在本实验室适应性喂养 1 周后, 每只大鼠皮下注射 5% 四氧嘧啶 (冷生理盐水配制) 0.34ml/100g。2 周后, 用 2% 戊巴比妥 0.2ml/100g 腹腔注射使动物麻醉, 断尾取血, 用葡萄糖氧化酶法测定各大鼠血清葡萄糖 (Glu) 含量, 用 GPO 酶法测定血清 TG。选择其中血糖在 22.2mmol/L 以上者作为四氧嘧啶糖尿病大鼠模型。将糖尿病模型大鼠随机分为 4 组: 玉参降糖片大剂量组、玉参降糖片小剂量组、玉泉丸组和对照组。玉参降糖片大剂量组和玉泉丸组以 25g/kg 的药量, 玉参降糖片小剂量组以 10g/kg 的药量混入饲料中喂饲, 对照组不用药, 饮水均不加限制。2 周后, 麻醉断尾取血, 用葡萄糖氧化酶法测定血中 Glu 含量, 用 GPO 酶法测定血清 TG 含量。结果见表 3。用药后, 玉参降

糖片大、小剂量组及玉泉丸组血糖均有显著下降 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 玉参降糖片大、小剂量组 TG 均有显著下降 ($P < 0.01$), 玉泉丸组无明显降低 TG 的作用。与对照组比较玉参降糖片大小剂量组及玉泉丸组降低血糖均有显著性差异 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

讨 论

玉参降糖片是在中医理论指导下, 结合长期临床观察总结研制而成的纯中药制剂。根据 2 型糖尿病患者中气阴两虚证较多的特点, 采用益气养阴之法组方。方中人参须大补元气, 补脾益肺、生津止渴, 气足则津液盈润而口不渴, 为君药; 辅以桑叶清肺润燥, 其治在上; 玉竹滋阴生津养胃, 其治在中; 黄柏坚阴清虚热, 淫羊藿补肾益阳, 其治在下, 4 味药共为臣药。针对糖尿病患者“久病有瘀”的特点, 佐以益母草活血化瘀, 诸药合用, 以益气养阴为主, 兼以清热, 化瘀, 补肺、脾、肾, 上中下三消并治, 使气足津充, 阴液得生, 邪热瘀血被除, 则诸症自愈。现代药理研究证明, 方中人参、桑叶、玉竹、淫羊藿具有降血糖和降血脂的作用, 黄柏有降血糖的作用^[5]。2 型糖尿病患者常合并有脂肪代谢紊乱, 伴有高脂血症。临床研究显示: 玉参降糖片对 2 型糖尿病气阴两虚证具有改善临床症状、降低空腹血糖和餐后 2h 血糖、降低血 TC 和 TG 的明显效果。动物实验提示: 急性和长期毒性试验未发现毒性反应, 能明显降低四氧嘧啶所致糖尿病大鼠的血糖和血清 TG 的含量。玉参降糖片治疗 2 型糖尿病气阴两虚证疗效确切, 未发现明显毒副作用。

参 考 文 献

1. 钟学礼. 临床糖尿病学. 上海: 上海科学技术出版社, 1989: 145.
2. 中药新药临床研究指导原则. 第 1 辑. 北京: 中华人民共和国卫生部制定发布, 1993: 215—217.
3. 新药审批办法. 北京: 中华人民共和国卫生部制定发布, 1992: 18—20.
4. 徐叔云, 卞如濂, 陈 修. 药理实验方法学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 1269—1285.
5. 李广勋. 中药药理毒理与临床. 天津: 天津科学技术翻译出版公司, 1992: 12—377.

(收稿: 1998-01-10 修回: 1998-11-08)

表 3 各组大鼠给药前后 Glu 和 TG 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	GLu		TG	
		(mmol/L)			
玉参降糖片(大)	10	给药前	28.90±0.87		0.35±0.07
		给药后	21.87±1.54**△△		0.10±0.04**△△
玉参降糖片(小)	12	给药前	28.61±0.96		0.30±0.03
		给药后	23.29±1.27*△△		0.16±0.08**△△
玉泉丸	11	给药前	28.86±1.03		0.37±0.01
		给药后	22.63±1.19*△		0.35±0.09**△
对照	10	给药前	28.77±1.06		0.33±0.08
		给药后	28.61±1.70		0.33±0.05

注: 与本组给药前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组给药后比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$