

参苓白术散加减联合二甲双胍治疗2型糖尿病的研究综述

李静亚¹, 马国庆^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院内分泌科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年9月22日; 录用日期: 2023年10月30日; 发布日期: 2023年11月10日

摘要

目的: 探讨参苓白术散加减联合二甲双胍治疗2型糖尿病的临床疗效, 为日后的使用提供方向和证据。背景: 近年来, 参苓白术散被广泛用于降血糖, 增加胰岛素的敏感性。二甲双胍作为降糖常用药, 在服用过程中存在较多副作用, 临床研究发现两者联合治疗可达到更满意的降糖效果, 从而延缓疾病进程, 提高患者的生活质量。方法: 根据关键词在知网、万方、维普等数据库检索近十年文献的研究, 并对其内容进行总结概括。结论: 参苓白术散加减联合二甲双胍可有效治疗2型糖尿病, 提高临床有效率, 降低不良反应发生率。

关键词

参苓白术散加减, 二甲双胍, 2型糖尿病, 胃肠道不良反应

A Review on the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus by the Addition and Subtraction of Shenling Baizhu Powder Combined with Metformin

Jingya Li¹, Guoqing Ma^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Sep. 22nd, 2023; accepted: Oct. 30th, 2023; published: Nov. 10th, 2023

*通讯作者。

Abstract

Objective: To investigate the clinical efficacy of the addition and subtraction of Shenling Baizhu powder combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus, and to provide direction and evidence for future use. **Background:** In recent years, Shenling Baizhu powder has been widely used to lower blood sugar and increase insulin sensitivity. Metformin, as a common drug for hypoglycemia, has many side effects in the course of taking. Clinical studies have found that the combined treatment of the two can achieve more satisfactory hypoglycemic effects, thereby delaying the disease process and improving the quality of life of patients. **Methods:** According to keywords, the literature research in recent ten years was searched in the databases of CNKI, Wanfang, VIP, etc., and the contents were summarized. **Conclusion:** The addition and subtraction of Shenling Baizhu powder combined with metformin can effectively treat type 2 diabetes mellitus, improve the clinical effective rate and reduce the incidence of adverse reactions.

Keywords

Addition and Subtraction of Shenling Baizhu Powder, Metformin, Type 2 Diabetes Mellitus, Gastrointestinal Adverse Reactions

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2型糖尿病是一种以高血糖伴胰岛素抵抗为特征的代谢紊乱性疾病。一般认为2型糖尿病自中年起病,随着生活方式及饮食结构的改变,儿童和青少年患病率也不断增加。糖尿病的早发意味着高血糖的终生暴露时间更长,若未及时给予有效治疗,可引发糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变等严重并发症,使患者身体健康、生活质量受到严重影响。二甲双胍是治疗2型糖尿病的首选药物,它可以通过减少肝葡萄糖输出、抑制肠道对葡萄糖的吸收、改善外周葡萄糖利用率,从而增强胰岛素敏感性来降低空腹和餐后血浆葡萄糖水平[1]。但不少患者服用二甲双胍后,常因出现胃肠道等不良反应而停药。中医认为2型糖尿病多体重肥胖,其病机与脾虚湿盛有关,已有大批研究证实参苓白术散加减联合二甲双胍可有效治疗2型糖尿病,中西药联合使用,优势互补,达到更好的降糖效果,为临床提供借鉴意义。

2. 参苓白术散的组方遣药

参苓白术散为健脾祛湿经典方,最早见于《太平惠民和剂局方》,旨在益气健脾,渗湿止泻。人参、茯苓、白术、山药益气补中、扶脾养胃、利水渗湿;扁豆、莲子肉、砂仁化湿止泻;桔梗载诸药上行,使药达病所;诸药合用,共达健脾化湿之功。

2型糖尿病患者往往伴有脾虚湿盛,脾虚湿盛则机体气血运行不畅,最终导致湿浊、血瘀共见,因此可在参苓白术散原方的基础上进行加减,气虚重者,可重用黄芪;血瘀重者,可酌情添加桃仁、红花;合并眼底病变加决明子、谷精草;合并心血管病变者加丹参、红景天[2]。

3. 从“脾”论治2型糖尿病

糖尿病的中医病名为“消渴”。消渴病从字面含义理解,包含两部分,即消与渴。《广雅》[3]释:

“消, 减也”, 消为尽, 涸的意思, 为消散、消耗、消瘦之意; 《说文》[4]释: “渴, 尽也, 从水谓声。”由此可见, “消”与“渴”可能与消耗性疾病有关。《素问·奇病论》[5]首次提出消渴病名。《黄帝内经》也记载了消瘵、肺消、膈消、消中等多种名称。阴虚为本, 燥热为标是消渴病总的病机, 但根据 2 型糖尿病患者体型多伴肥胖的特征, 现代医家认为其病机往往和脾虚湿盛密切相关。脾为后天之本、气血化生之源, 负责人体内水谷精微的运化。脾失健运, 气血失和, 精气不能上荣于肺, 肺不布津, 故见多饮; 脾虚无力运化水湿, 水液郁而化热致胃火炽盛, 则多食; 脾虚致水谷精微运化障碍, 转而下注小便而出现多尿; 脾虚无法运送精微以滋润四肢百骸, 故消瘦, 此为 2 型糖尿病临床出现“三多一少”症状的病机[6]。《仁斋直指方论》[7]中记载: “消渴证候……治法总要当服真料参苓白术散, 可以养脾, 自生津液。”指出调脾胃, 补脾阴是治疗消渴病的关键, 方用参苓白术散治疗消渴。

熊莉华[8]教授认为指出三消虽病位在肺、胃、肾, 然其本皆在于脾, 从脾治疗糖尿病关键在于健脾运脾, 以助脾散精, 使精微得以正常输布, 则诸症自除。龚英[9]认为消渴病虽与肺燥、胃热、肾虚有关, 但脾虚是本病的主要病机, 脾虚湿困, 郁而发热, 湿热相搏, 损伤胃阴发为消渴, 治当以健脾、祛湿、化痰。马国庆[2]教授也认为消渴病的发生与脾虚湿困有关, 脾虚湿阻, 湿蕴化热, 致阴阳两伤, 故以健脾化湿法治之。由此可见, 治疗 2 型糖尿病当先治脾。

4. 参苓白术散加减联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床应用

4.1. 参苓白术散加减联合二甲双胍通过调节胃肠激素水平治疗 2 型糖尿病

《中医内科学》中 2 型糖尿病脾虚湿困证诊断标准为: 形体肥胖, 咽干口渴, 乏力纳呆, 头身困重, 舌红少津, 舌苔白腻, 脉细数无力。马宁宁[10]将脾虚湿困证作为辨证标准, 将符合标准的 93 例肥胖型 2 型糖尿病患者作为研究对象, 随机分为两组, 通过对比两组各项观察指标, 发现参苓白术散通过调节脂肪激素与胃肠激素等指标从而降低血糖、改善胰岛功能。曾少武[11]将符合标准的 80 例患者随机分为对照组(采用二甲双胍片), 观察组(二甲双胍片剂加上参苓白术散加减), 两组均进行 2 周的观察疗程, 最后得出结论, 在饮食控制、合理运动治疗基础上用二甲双胍联合参苓白术散能有效降低肥胖 2 型糖尿病脾虚湿困证患者的血糖及血脂水平, 并且对改善糖脂代谢状况、肥胖程度、及中医临床症状方面有积极作用。叶锦珠[12]认为 2 型糖尿病患者多体型肥胖, 脾虚湿困症状明显, 她将临床治疗效果、体质指数、腰臀比、血糖情况、糖化血红蛋白等作为观察指标, 把患者分为两组, 结果显示, 实验组治疗总有效率显著高于对照组, 参苓白术散加减联合二甲双胍能使患者脾虚湿困的症状得到改善, 延缓病情发展。高平[13]将医院的 88 例患者随机分为两组, 对照组每天晚饭后服用规格为 0.5 g 的二甲双胍, 观察组在对照组基础上服用参苓白术散加减治疗, 连续治疗 3 个月后, 对比两组血糖水平、脂肪激素水平、胃肠激素水平, 观察治疗后指标发现, 中西药联合治疗后的患者血糖更低, 瘦素、胃动素水平降低, 脂联素、生长抑素水平增高, 由此证实参苓白术散联合二甲双胍不仅可以降血糖、糖血脂, 而且改善 2 型糖尿病患者的肥胖, 使患者逐渐达到健康状态。曹云[14]谈到若糖尿病患者脾失健运, 痰浊内生, 脾气失运, 血行受阻, 形成脾虚痰瘀证, 在参苓白术散方中加入黄芪、山楂两位药, 使气行瘀化, 联合常规降糖药会增大疗效。冯绍岚[15]在参苓白术散原有的药中加入牛膝、赤芍、丹参, 三味药都具有改善循环、活血化痰、扩张血管、加速血液流动等作用, 通过降低血液黏稠度来降低患者体内血糖。

4.2. 参苓白术散加减联合二甲双胍通过调节肠道菌群治疗 2 型糖尿病

肠道微生物在糖尿病发病机制越来越受到关注, 许多研究发现肠道微生物参与了糖尿病的免疫病理过程。李汉静[16]等人通过双样本孟德尔随机化(MR)的分析方法, 阐明了肠道微生物群与 T2DM 之间的因果关系, 研究显示波螺旋体、瘤胃球菌 UCG003 和瘤胃球菌 UCG010 被确定与 2 型糖尿病风

险呈负相关, 乳酸梭菌、玫瑰花和链球菌可能对 T2DM 具有抗保护作用。此项研究中也提到了肠道微生物群可以通过重塑宿主代谢、信号通路和肠道屏障功能, 改善胰岛素抵抗, 进一步降低血糖。李永振[17]在对调控血糖的机制的深入研究中, 认为益生菌通过调节肠道菌群平衡、肠道免疫、微生物-肠-脑轴、微生物-肠-肝轴等调控血糖。这些为重建肠道微生物群的稳态来为治疗 2 型糖尿病提供细菌靶标。岳仁宋[18]教授认为胃强是导致 2 型糖尿病患者肠道菌群紊乱的重要前提。从中医角度来说, 胃强则脾弱, 脾弱则湿盛, 因此中医可通过健脾化湿法调节肠道菌群, 维持血糖稳定。蒋海燕[19]认为中医的“脾”可能与肠道菌群失调相关, 故将肠道菌群作为治疗糖尿病的潜在靶点, 将符合标准的患者分为两组, 持续用药 6 个月后, 结果分析显示, 2 型糖尿病肥胖患者血红蛋白水平与大便中双歧杆菌和拟杆菌的 DNA 数量呈负相关、与肠球菌的 DNA 数量呈正相关, 且参苓白术散联合二甲双胍其治疗效果优于单用西药, 进一步证明参苓白术散通过调节肠道菌群-宿主相互作用来治疗 2 型糖尿病。覃琴[20]根据临床观察, 发现部分 2 型糖尿病患者在服用二甲双胍后会引发腹泻, 将服药腹泻的患者分为对照组和实验组, 通过对比两组患者大便次数及性状、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、中医证候积分等方面, 得出结论, 实验组使用参苓白术散在改善患者因服用二甲双胍引起的腹泻效果显著。侯杏桃[21]也认为常规降糖药联合中药不仅可以通过调节肠道菌群显著改善患者血糖水平, 而且对缓解降糖药物带来的胃肠道等不良反应也有很好疗效。

4.3. 参苓白术散加减联合二甲双胍通过降低炎症因子治疗 2 型糖尿病

2 型糖尿病存在不同程度的慢性低度炎症反应, 炎症因子的释放过多会损害胰岛 β 细胞及内皮细胞结构和功能, 导致胰岛素分泌和转运障碍。已有研究表明, 可通过缓解机体炎症反应来降低血糖水平[22]。王阿芳等人[23]认为, 2 型糖尿病易感人群存在白细胞介素-12 (IL-12) 分泌增多, 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 降低, 血清 miR-146a 降低及血脂水平失衡等情况, 通过随机对照实验, 得出结论: 参苓白术散联合二甲双胍能够降低 2 型糖尿病患者 IL-12 水平, 提高体内血清 miR-146a 及 GLP-1 水平, 从而进一步表明, 参苓白术散联合二甲双胍通过减轻 2 型糖尿病患者机体炎症反应, 从而降低体内血脂、血糖。彭俊华[24]按照随机数字表法将 86 例 2 型糖尿病患者分为两组, 观察 6 个月实验数据, 发现参苓白术散联合二甲双胍可以通过提高 miR-146a 和 GLP-1 水平、降低炎症因子 IL-12 来改善 2 型糖尿病肥胖患者的甘油三酯和总胆固醇水平。张淑芹[25]基于 AMPK 信号通路探讨参苓白术散改善肥胖型 2 型糖尿病小鼠的作用机制, 研究结果发现, 参苓白术散显著改善 STZ 诱导的糖尿病小鼠肝组织中 p-LKB1、p-AMPK α 1、ACC1 蛋白表达, 上调 LKB1、AMPK α 1 mRNA 表达, 下调 ACC1 mRNA 表达水平, 认为其降糖控脂的内在机制与 AMPK 信号通路有关。孙露阳[26]等人将“菌群-黏膜免疫-炎症-糖尿病”轴作为中药治疗糖尿病新的关注点, 从“miR-221-炎症因子-胰岛素耐受”的方面阐述参苓白术散联合二甲双胍治疗糖尿病的机理, 通过随机对照实验表明参苓白术散联合二甲双胍治疗可以增加 miR-221 的表达, 降低炎症因子(MCP-1, TNF- α)的表达, 从而逐步调控血糖达到健康状态。

5. 讨论

现代药理学研究表明, 人参、白术、山药等均有降低血糖的作用, 改善胰岛素敏感性或发挥细胞保护作用[22]; 茯苓含有水溶性粗多糖, 有降血糖功效, 并能在一定程度上改善糖尿病引起的脂代谢紊乱[27]; 薏苡仁多糖可以提高体内 SOD 活性, 减少氧化应激对胰岛细胞的损伤, 从而抑制肝糖原分解、肌糖原酵解以及糖异生作用[28]。中医药治疗糖尿病可以通过调理脏腑, 改善机体代谢, 达到降糖效果, 但治疗过程相对缓慢。

综上所述, 参苓白术散加减合用二甲双胍可有效治疗 2 型糖尿病脾虚湿困证, 也可通过调节肠道菌

群,降低炎症因子来改善2型糖尿病的血糖水平,进而延缓2型糖尿病进程,提高患者生活质量。另外,参苓白术散也适用于糖尿病性胃轻瘫及部分糖尿病肾病,但对于其治疗2型糖尿病相关并发症的研究较少,因此可作进一步研究,为临床使用提供依据。

参考文献

- [1] Sun, R., Yuan, L., Shen, Y., *et al.* (2023) Impact of Fixed Combination of Metformin and Pioglitazone on Insulin Resistance of Patients with Type 2 Diabetes: Results of a Randomized Open-Label Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **16**, 2911-2919. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S423322>
- [2] 樊蓉, 孙玉奇, 郑爽, 等. 马国庆治疗消渴病脾虚湿困证的临床经验探析[J]. 中国民间疗法, 2022(19): 48-51.
- [3] 王念孙. 广雅疏证[M]. 北京: 中华书局出版社, 2004: 115-116.
- [4] 许慎. 说文解字[M]. 北京: 中国书店出版社, 1989: 20-21.
- [5] 田代华. 黄帝内经[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 93.
- [6] 黄国庆. 浅论中医脾脏与糖尿病[J]. 江苏中医药, 2016(5): 10-11.
- [7] 杨士瀛. 仁斋直指方论[M]. 福州: 福建科学技术出版社, 1989: 436.
- [8] 潘宗妃, 熊莉华. 熊莉华教授从脾论治糖尿病经验[J]. 陕西中医, 2020(10): 1464-1467.
- [9] 龚英, 沈玉国, 李凯利, 等. 参苓白术散加减联合二甲双胍治疗脾虚痰瘀型2型糖尿病临床观察[J]. 新疆中医药, 2012(6): 19-21.
- [10] 马宁宁. 参苓白术散加减治疗肥胖型2型糖尿病脾虚湿困证的疗效观察[J]. 中医药导报, 2017(12): 74-76.
- [11] 曾少武. 参苓白术散联合二甲双胍治疗超重/肥胖2型糖尿病脾虚湿困证患者的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [12] 叶锦珠. 参苓白术散加减医治肥胖型2型糖尿病脾虚湿困证的疗效观察[J]. 北方药学, 2021(5): 52-53.
- [13] 高平, 涂杰辉. 参苓白术散加减治疗肥胖型2型糖尿病脾虚湿困证的效果及对患者脂肪激素与胃肠激素的调节效果观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020(23): 164-165.
- [14] 曹云, 高黎明. 参苓白术散加减联合二甲双胍治疗脾虚痰瘀型2型糖尿病效果观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017(32): 161-162.
- [15] 冯召岚. 参苓白术散加减联合二甲双胍治疗脾虚痰瘀型2型糖尿病临床观察[J]. 亚太传统医药, 2017(21): 160-161.
- [16] Sun, K.W., Gao, Y., Wu, H.Q., *et al.* (2023) The Causal Relationship between Gut Microbiota and Type 2 Diabetes: A Two-Sample Mendelian Randomized Study. *Front Public Health*, **11**, Article ID: 1255059. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1255059>
- [17] 李永振, 张甜甜, 王俊贤, 等. 益生菌在血糖调控中的作用[J/OL]. 微生物学通报: 1-25. <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotal-WSWT20230918003.htm>
- [18] 陈源, 李振华, 张博荀, 等. 岳仁宋教授基于中医胃强-肠道菌群交互视角的2型糖尿病论治探微[J]. 四川中医, 2022, 40(3): 1-3.
- [19] 蒋海燕, 葛锁华, 于雪冰, 等. 参苓白术散联合二甲双胍对糖尿病肥胖患者肠道菌群的影响及不良反应观察[J]. 甘肃科学学报, 2020(6): 9-13+77.
- [20] 覃琴. 参苓白术散治疗二甲双胍所致2型糖尿病患者腹泻的临床观察研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [21] 侯杏桃. 参苓白术散加减方在脾虚夹湿型2型糖尿病患者中的临床疗效[J]. 中医临床研究, 2018(34): 76-78.
- [22] 张栋婧, 战丽彬. 基于整合药理学平台探究参苓白术散治疗2型糖尿病的物质基础和作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018(21): 157-162.
- [23] 王阿芳, 魏淑凤, 张媛. 参苓白术散联合二甲双胍对2型糖尿病(T2DM)肥胖患者的miR-146a、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)及血脂的影响[J]. 糖尿病新世界, 2022(6): 15-18.
- [24] 彭俊华, 葛锁华, 张欢妍, 等. 参苓白术散联合二甲双胍对2型糖尿病肥胖者miR-146a、GLP-1及血脂的影响[J]. 天津医药, 2021(2): 203-207.
- [25] 张淑芹, 李彦杰, 秦合伟. 基于AMPK信号通路探讨参苓白术散改善肥胖型2型糖尿病小鼠的作用机制[J]. 中

药材, 2022(11): 2737-2742.

- [26] 孙露阳, 张欢妍, 于雪冰, 等. 参苓白术散联合二甲双胍治疗对 2 型糖尿病肥胖患者 miR-221、MCP-1、TNF- α 的影响[J]. 临床检验杂志, 2020(9): 710-713.
- [27] 王悦, 田双双, 刘晓谦, 等. 茯苓多糖的提取、结构及药理作用研究进展[J]. 世界中医药, 2021(17): 2548-2555.
- [28] 蒋星月, 张喻惠, 高嵩. 薏苡仁多糖的药理作用及应用研究进展[J]. 中药与临床, 2022(5): 135-139.