

# 中医防治司美格鲁肽治疗2型糖尿病引起功能性消化不良的研究进展

刘莹莹, 任延明\*

青海大学医学部, 青海 西宁

收稿日期: 2024年3月17日; 录用日期: 2024年4月15日; 发布日期: 2024年4月26日

## 摘要

司美格鲁肽作为治疗2型糖尿病的新型药物, 在其治疗过程中常引起功能性消化不良。本文通过对司美格鲁肽治疗2型糖尿病引起功能性消化不良的机制探讨, 归纳中医防治司美格鲁肽治疗2型糖尿病引起功能性消化不良的研究进展, 为司美格鲁肽治疗2型糖尿病提供帮助。

## 关键词

中医防治, 司美格鲁肽, 2型糖尿病, 功能性消化不良

## Progress of Chinese Medicine in the Prevention and Treatment of Functional Dyspepsia Caused by Type 2 Diabetes Mellitus with Semaglutide

Yingying Liu, Yanming Ren\*

Department of Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 17<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 15<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 26<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

As a new drug for the treatment of type 2 diabetes, Semaglutide often causes functional dyspepsia in the course of its treatment. This paper discusses the mechanism of functional dyspepsia caused

\*通讯作者。

文章引用: 刘莹莹, 任延明. 中医防治司美格鲁肽治疗 2 型糖尿病引起功能性消化不良的研究进展[J]. 中医学, 2024, 13(4): 787-792. DOI: 10.12677/tcm.2024.134124

by Semaglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus, summarises the research progress of Chinese medicine in the prevention and treatment of functional dyspepsia caused by Semaglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus, and provides help for the treatment of type 2 diabetes mellitus with Semaglutide.

## Keywords

Chinese Medicine Prevention and Treatment, Semaglutide, Type 2 Diabetes Mellitus, Functional Dyspepsia

Copyright © 2024 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(T2DM)是一种复杂的多因素疾病,受肥胖和运动减少的影响,患病率急速上升。给社会带来了巨大的健康负担[1]。目前,中国 T2DM 管理的重点是优化血糖控制,以降低微血管和大血管并发症的风险[2]。尽管有广泛的治疗选择,但在中国,仅有不到 20%的 T2DM 患者 HbA1c 低于 7%的参考值 [3],因此许多人有发展为糖尿病并发症(包括心血管疾病)的风险。中国人群中肥胖(体重指数[BMI]  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>)的患病率为 24.3% [4]。12 研究表明,血糖得到控制改善需要 T2DM 患者体重减轻 5%或以上,因此,减重已逐渐成为 T2DM 治疗的基石[5] [6]。因此,近些年来,具有降糖与减重双重优越作用的胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1 RA)开始成为降糖热点。

司美格鲁肽是 GLP-1 RA 周制剂,其作用机理为通过增强与白蛋白的结合和 DPP-4 的降解抑制延长了半衰期(7 天) [7]。在 SUSTAIN 系列研究中,已确定司美格鲁肽的有效性和安全性。与安慰剂相比,司美格鲁肽显示出更好的 HbA1c [8]和体重降低效果[9]。此外,在一项预先批准的心血管结果试验(CVOT)中,与安慰剂相比,司美格鲁肽还可显著降低心血管不良事件风险[10]。

司美格鲁肽被广泛用于 T2DM 治疗,并作为饮食和运动、口服药物或胰岛素的辅助药物。司美格鲁肽以葡萄糖依赖的方式刺激胰岛素释放和抑制胰高血糖素分泌,同时增加饱腹感,减缓胃排空,抑制小肠运动[11] [12]。这可能是其与功能性消化不良(FD)有相关性的原因。T2DM 患者使用司美格鲁肽治疗期间 FD 的出现,可能会在一定程度上影响治疗,因此,改善 FD 症状是非常必要的环节。

## 2. 中西医对 FD 的认识

FD 是一种临床常见功能性胃肠疾病,通常经内镜等检查并无异常发现。其是肠脑相互作用的障碍所致[13]。是一组按胃肠道症状分类的紊乱反应,与以下因素任何组合有关:运动障碍、内脏超敏反应、粘膜和免疫功能改变、肠道微生物群改变和中枢神经系统(CNS)处理改变等。从结构上讲,中枢神经系统和肌间神经丛与内脏肌肉和其他末端器官结构之间存在直接联系,这些结构影响感觉、运动、内分泌、自主神经、免疫和炎症功能。使用司美格鲁肽导致的 FD,这类延迟胃排空和肠道运输的原因较为突出。其还可刺激胃肠道运动功能,表现为胃肠道运动时间减少、收缩活性增加、排便诱导和腹泻症状。因此使用司美格鲁肽造成的 FD 与普通 FD 症状相同,主要症状是腹痛、烧灼感、饱胀甚至腹泻、便秘等。

FD 对应传统医学病名应为“胃脘痛”与“胃痞”。传统中医学认为,本类病的发生发展,常与饮食劳逸不节、外感诸邪、内伤七情等多种原因有关,造成脾胃虚弱,胃失和降,脾胃升降不畅[14]。感受外

邪是本病最常见的病因。感受外邪,尤其是风、寒、湿、热等邪气,可以诱发本病。饮食不节、情志失调、劳倦过度等因素,均可影响脾胃的运化功能,从而导致本病的发生。本病的病位在脾与胃,并且与肝和心相关。“脾”是后天之本,是气血之源,司美格鲁肽应属于外感诸邪,很容易对脾胃造成伤害,从而造成脾胃失常,腐熟接纳水谷功能出现障碍;脾失健运、气机壅滞,肝气失于调达,而致肝脾不调;脾气失常、气郁化火反之又易损伤脾气,气血生化无源,运化无力,进而导致胃肠功能紊乱,出现FD。

### 3. 西医对FD的治疗

西医对于FD的治疗,在应用促胃肠动力药的基础上,可以结合H<sub>2</sub>受体抑制剂和质子泵抑制剂进行治疗[15],还可以在FD的辅助治疗中应用消化酶类药物。除此之外,有研究表明,焦虑和抑郁可能发生在FD(脑-肠/肠-脑疾病)之前或之后[16],目前大多数西医FD的治疗是不够的,但潜在的病理可能导致靶向治疗成为一个可实现的目标,因此认为还可进行一定程度的精神心理治疗[17]。除此之外,西医基本没有其他特殊有效的治疗方法。

## 4. 中医学对司美格鲁肽引起FD的治疗

### 4.1. 中药汤剂治疗

现代中医学研究认为,FD的临床辨证多以虚实夹杂、本虚标实为主,本为脾虚,标为痰湿、气滞、食积等邪实[18],治疗上以健脾和胃为本,结合使用司美格鲁肽药物治疗T2DM这一特殊病史,辨证施治。

1) 和胃理气:升脾气,降胃气,主胃肠运动平衡。因此,胃肠道运动障碍的发生与脾胃气虚有密切关系。然而,肝主疏泄,肺气宣降,是脾胃升降的关键。气血的升降,需要五脏的配合,才能达到平衡。治疗过程中升降相因,切忌太过或不及。如脾虚而致气壅,可选香砂六君子汤加减[19];若肝气不舒,可用逍遥散加减[20];肺失宣降,则加用桔梗、苏子等药,以治疗恶心、嗝气等症状。

2) 祛瘀散痞:血者为气之母也,气者为血之帅也。久病气虚,气无法推动血的运行,使血瘀滞于胃,而致脾胃运行失常[21],引发FD。加之消渴病热损气阴,久而入络,因虚致瘀的核心病机,均可指导此类患者使用祛瘀并兼散痞功效之药。现代药理研究证实活血化瘀药能够改善胃肠道血液供应、改善微循环、加强胃粘膜屏障功能、预防幽门螺杆菌感染、减轻炎性渗出等[22]。使用司美格鲁肽治疗T2DM引起FD的患者,加入活血祛瘀药,如生黄芪、白术、木香、砂仁之品[23],以行祛瘀散痞之功。

3) 泻火利湿:肝火犯脾胃,则“曲直作酸”,若伴有胁肋胀痛、反酸等症状,可用左金丸以清泄肝火、制酸止痛、健脾和胃[24];若兼有湿邪,导致胃痛明显,可加用白芍、白芷等[25]。

4) 清热燥湿:传统中医学认为,脾的生理功能决定了其较易受湿邪侵袭,使脾失健运,继而胃之降浊功能易失调,湿浊内陷,壅滞于气,郁积于内,湿热遂见。因此胃痞或胃脘痛见有湿热者,则用连朴饮加减[26]。

### 4.2. 中成药

中成药较之汤剂,具有便捷、经济、方便贮藏等优势,临床常见缓解FD的中成药种类繁多,但因此类FD是由司美格鲁肽治疗T2DM所导致的,故应注意部分中成药T2DM患者需要慎用,如具有疏肝解郁止痛功效的中成药中,胃苏颗粒、金胃泰胶囊[27]效果较好,同类药品中的达立通颗粒[28]、气滞胃痛颗粒[29]则因制作过程中使用蔗糖等辅料,应对T2DM患者慎用;研究表明,枳术宽中胶囊可用于脾虚气滞证型的患者[30];脾胃虚弱需温中和胃的T2DM患者,可服用温胃舒胶囊,临床疗效较好[31];荆花胃康胶丸也被证实在清热化瘀方面有较为显著的作用[32]。

### 4.3. 中医外治

近些年来, 中医外治法因相较于口服制剂起效迅速而受到患者越来越多的关注, 许多患者更加倾向于选择可随治随走的中医外治, 或联合口服用药治疗。常见中医外治法包括针灸、穴位贴敷、埋线、中药热敷等。

针灸治疗本病取穴主穴为胃肠道疾病常用有效穴位中脘、足三里、内关[33]。除普通针刺外, 揠针、头针等在临床的疗效也十分显著。揠针为穴位埋针于皮部, 继而传往经络到达脏腑, 体现了“百病始生于皮毛”这一治则[34]。有学者研究, 头针刺颞额部宁神、情感区治疗 FD, 结果显示有效[35]。

穴位贴敷法是根据不同患者的病情, 选用具有相应功效的药物, 经皮肤直接给药, 给药位置一般选择神阙、中脘、天枢等腧穴使药物通过皮肤渗透入皮下, 直达病所, 从而发挥药物的治疗作用[36]。穴位贴敷的作用是通过穴位的刺激来调节人体脏腑功能, 从而达到治疗疾病的目的。

中药热敷疗法是将盐、吴茱萸、麦麸等炒熟后, 装入布囊, 加热熨烫患处[37]。区别于穴位贴敷, 其加热后助阳行气疏畅气机作用更加, 但对热象明显的患者不适用[38]。

除上述治疗外, 推拿[39]、艾灸[40]、穴位注射[41]等也被证实治疗有效。

## 5. 结语

综上所述, 中医防治司美格鲁肽治疗 T2DM 引起 FD 较之西医, 副作用更低、安全性更高。研究发现, 越来越多的患者青睐中医治疗, 加之近些年来国家对中医药事业的大力支持, 在此基础上, 未来如何利用这一优势, 发展中医相关技术, 还需深入探究。

## 参考文献

- [1] Ji, L., Hu, D., Pan, C., Weng, J., Huo, Y., Ma, C., Mu, Y., Hao, C., Ji, Q., Ran, X., Su, B., Zhuo, H., Fox, K.A., Weber, M., Zhang, D., CCMR Advisory Board and CCMR-3B STUDY Investigators (2013) Primacy of the 3B Approach to Control Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Patients. *The American Journal of Medicine*, **126**, 925.E11-925.E22. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.02.035>
- [2] Garber, A.J., Abrahamson, M.J., Barzilay, J.I., Blonde, L., Bloomgarden, Z.T., Bush, M.A., Dagogo-Jack, S., DeFronzo, R.A., Einhorn, D., Fonseca, V.A., Garber, J.R., Garvey, W.T., Grunberger, G., Handelsman, Y., Hirsch, I.B., Jellinger, P.S., McGill, J.B., Mechanick, J.I., Rosenblit, P.D. and Umpierrez, G.E. (2018) Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm—2018 Executive Summary. *Endocrine Practice*, **24**, 91-120. <https://doi.org/10.4158/CS-2017-0153>
- [3] ElSayed, N.A., Aleppo, G., Aroda, V.R., Bannuru, R.R., Brown, F.M., Bruemmer, D., Collins, B.S., Hilliard, M.E., Isaacs, D., Johnson, E.L., Kahan, S., Khunti, K., Leon, J., Lyons, S.K., Perry, M.L., Prahalad, P., Pratley, R.E., Seley, J.J., Stanton, R.C., Gabbay, R.A. and on Behalf of the American Diabetes Association (2023) 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, **46**, S97-S110. <https://doi.org/10.2337/dc23-S006>
- [4] Hou, X., Lu, J., Weng, J., Ji, L., Shan, Z., Liu, J., Tian, H., Ji, Q., Zhu, D., Ge, J., Lin, L., Chen, L., Guo, X., Zhao, Z., Li, Q., Zhou, Z., Shan, G., Yang, Z., Yang, W., Jia, W. and China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group (2013) 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. *PLOS ONE*, **8**, e57319. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057319>
- [5] Jia, W., Weng, J., Zhu, D., et al. (2019) Standards of Medical Care for Type 2 Diabetes in China 2019. *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews*, **35**, e3158. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3158>
- [6] Look AHEAD Research Group and Wing, R.R. (2010) Long-Term Effects of a Lifestyle Intervention on Weight and Cardiovascular Risk Factors in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus: Four-Year Results of the Look ahead Trial. *Archives of Internal Medicine*, **170**, 1566-1575. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.334>
- [7] Lau, J., Bloch, P., Schäffer, L., Pettersson, I., Spetzler, J., Kofoed, J., Madsen, K., Knudsen, L.B., McGuire, J., Steensgaard, D.B., Strauss, H.M., Gram, D.X., Knudsen, S.M., Nielsen, F.S., Thygesen, P., Reedtz-Runge, S. and Kruse, T. (2015) Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *Journal of Medicinal Chemistry*, **58**, 7370-7380. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726>

- [8] Sorli, C., Harashima, S.I., Tsoukas, G.M., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Once-weekly Semaglutide Monotherapy versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes (SUSTAIN 1): A Double-Blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-Group, Multinational, Multicentre Phase 3a Trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, **5**, 251-260. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X)
- [9] Seino, Y., Terauchi, Y., Osonoi, T., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly vs Sitagliptin Once Daily, Both as Monotherapy in Japanese People with Type 2 Diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **20**, 378-388. <https://doi.org/10.1111/dom.13082>
- [10] Marso, S.P., Bain, S.C., Consoli, A., *et al.* (2016) Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1834-1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
- [11] Nielsen, L.L., Young, A.A. and Parkes, D.G. (2004) Pharmacology of Exenatide (Synthetic Exendin-4): A Potential Therapeutic for Improved Glycemic Control of Type 2 Diabetes. *Regulatory Peptides*, **117**, 77-88. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2003.10.028>
- [12] Thazhath, S.S., Marathe, C.S., Wu, T., Chang, J., Khoo, J., Kuo, P., Checklin, H.L., Bound, M.J., Rigda, R.S., Crouch, B., Jones, K.L., Horowitz, M. and Rayner, C.K. (2016) The Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Exenatide Inhibits Small Intestinal Motility, Flow, Transit, and Absorption of Glucose in Healthy Subjects and Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes*, **65**, 269-275. <https://doi.org/10.2337/db15-0893>
- [13] Wauters, L., Talley, N.J., Walker, M.M., Tack, J. and Vanuytsel, T. (2020) Novel Concepts in the Pathophysiology and Treatment of Functional Dyspepsia. *Gut*, **69**, 591-600. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318536>
- [14] 龚自坤, 郑秋惠, 梅凯雁. 肿瘤化疗后恶心呕吐的中医治疗研究进展[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(9): 200-205.
- [15] 杨天华. 功能性消化不良的诊疗策略[J]. 中国实用医药, 2010, 5(10): 59-60. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2010.10.115>
- [16] Wood, J.D., Alpers, D.H. and Andrews, P.L. (1999) Fundamentals of Neurogastroenterology. *Gut*, **45**, II6-II16. <https://doi.org/10.1136/gut.45.2008.ii6>
- [17] Walker, M.M., Potter, M.D. and Talley, N.J. (2019) Tangible Pathologies in Functional Dyspepsia. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **40-41**, Article ID: 101650. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2019.101650>
- [18] 张声生, 钦丹萍, 周强, 纪云西, 李军祥, 唐旭东, 卢小芳, 赵鲁卿, 孟梦, 温艳东, 王凤云, 吕林. 消化系统常见病功能性消化不良中医诊疗指南(基层医生版)[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3619-3625.
- [19] 曾光, 陈国忠, 莫喜晶, 等. 香砂六君子汤治疗功能性消化不良的 Meta 分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(5): 123-125.
- [20] 吴界呈. 逍遥散对功能性消化不良的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [21] 林立志, 郑涛, 冯志刚. 当归活血汤联合针刺治疗气虚血瘀型糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2023, 25(6): 74-76.
- [22] 陈金香. 运用活血化瘀药治疗难治性溃疡机理探析[J]. 实用中医内科杂志, 2002, 16(3): 123-124.
- [23] 黄凤文. 通络法与化瘀法关系临床浅谈[J]. 黑龙江中医药, 2007, 36(2): 2.
- [24] 沈祥春, 张贵林, 任光友. 左金丸总生物碱对胃肠功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(6): 34-36.
- [25] 郑金粟, 赵鲁卿, 周强, 等. 张声生运用祛湿药治疗脾胃病的经验[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2505-2507.
- [26] 温佩仪, 赖勇. 加味连朴饮治疗功能性消化不良餐后不适综合征(脾胃湿热证)临床观察[J]. 广西中医药, 2014, 37(2): 39-41.
- [27] 黄清, 曹桂芳. 金胃泰胶囊治疗脾胃湿热型胃脘痛的临床研究[J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39(6): 94-95. <https://doi.org/10.16254/j.cnki.53-1120/r.2018.06.040>
- [28] 王蕾, 李廷谦, 张瑞明, 等. 达立通颗粒治疗痞满证(功能性消化不良)的随机对照双盲试验[J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(4): 239-243, 266.
- [29] 苏青, 涂蕾, 贾小红, 等. 气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良患者随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. 临床消化病杂志, 2016, 28(4): 216-219.
- [30] 许翠萍, 徐大毅, 寇秋爱, 等. 枳术宽中胶囊治疗功能性消化不良 403 例的 II 期临床试验[J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(8): 493-497.
- [31] 张鑫. 香砂养胃丸与温胃舒胶囊辨证论治慢性胃炎的疗效对比[J]. 中国药业, 2014, 23(20): 109-110.
- [32] 夏文阳. 荆花胃康胶丸治疗寒热错杂型功能性消化不良疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2017, 39(11): 23-24.
- [33] 冷雪峰. 针刺治疗功能性消化不良的系统评价[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2013.
- [34] 卢焕章, 李嘉怡, 吴瑞兰, 等. 揸针埋针联合中药热奄包对肠癌围化疗期胃肠道反应及生活质量的影响[J]. 现代

- 中西医结合杂志, 2022, 31(13): 1828-1832.
- [35] 张禹, 孙申田. 头针联合经颅重复针刺法治疗肝郁脾虚型功能性消化不良的临床观察[J]. 中国中医药科技, 2021, 28(2): 325-328.
- [36] 李学军, 江应露, 刘礼梅, 陈亮亮, 金月萍, 吴婧. 脾胃培源散穴位外敷治疗脾胃虚寒型功能性消化不良疗效及对血清 MTL 的影响[J]. 国医论坛, 2016, 31(5): 30-33.
- [37] Hong, S.H., Ding, S.S., Wu, F., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Manual Acupuncture Manipulations with Different Frequencies on Epigastric Pain Syndrome (EPS) in Functional Dyspepsia (FD) Patients: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Trials*, **18**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1845-3>
- [38] 曾秀娣. 中药热敷治疗脑卒中偏瘫并发膝关节骨性关节炎疼痛的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2020, 15(20): 173-175. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.20.074>
- [39] 何愉涛. “运腹通经”推拿法治疗功能性消化不良的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
- [40] 潘燕, 李杰, 徐丽萍, 等. 引火归元灸治疗功能性消化不良脾肾阳虚型临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(7): 1414-1416.
- [41] 苏清敏, 苏凌瑞. 伊托必利联合穴位注射治疗功能性消化不良重叠便秘型肠易激综合征的临床观察[J]. 医学综述, 2015, 21(23): 4411-4413.