

交泰丸治疗糖尿病合并失眠的研究进展

朱益国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: 2025年1月18日; 录用日期: 2025年2月11日; 发布日期: 2025年2月21日

摘要

交泰丸是传统治疗心肾不交型失眠的基础方, 随着我国糖尿病患病人群的增加, 近年来在治疗糖尿病方面有所发挥。临床上糖尿病和失眠相互影响和相互关联, 使用交泰丸治疗虽却有疗效, 但缺乏系统性的理论依据, 并且由于交泰丸配伍和剂型的特殊性, 不断有新的临床研究和药理实验对其深入研究, 本文将从交泰丸的历史源流, 临床进展, 药理作用等方面对交泰丸治疗糖尿病合并失眠的研究进展进行阐述。

关键词

交泰丸, 糖尿病, 失眠

Progress in the Treatment of Diabetes Mellitus Combined with Insomnia by Jiaotai Pill

Yiguo Zhu¹, 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: Jan. 18th, 2025; accepted: Feb. 11th, 2025; published: Feb. 21st, 2025

Abstract

Jiaotai pill is the basic prescription of the traditional treatment of heart-kidney disharmony type insomnia. With the increase of diabetes patients in China, it has played a great role in the treatment of diabetes in recent years. Clinical diabetes and insomnia influence and mutual correlation, use Jiaotai pill treatment has curative effect, but the lack of systematic theoretical basis, and because of the particularity of Jiaotai pill compatibility and dosage form, constantly have new clinical research

*通讯作者。

文章引用: 朱益国, 马国庆. 交泰丸治疗糖尿病合并失眠的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 449-454.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.41067

and pharmacological experiments on the further study, this article will from the history of tai pills, clinical progress, pharmacological effect of the treatment of diabetes with insomnia.

Keywords

Jiaotai Pill, Diabetes Mellitus, Insomnia

Copyright © 2025 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

近年来我国糖尿病患病率持续上升,目前糖尿病患病率为11.9%,患者人数高达1.25亿[1]。糖尿病患者失眠的概率高于普通人,且合并失眠的2型糖尿病患者对血糖的控制更差[2]。糖尿病合并失眠是临床常见问题,而西医缺乏有效的联合治疗方案。交泰丸为治疗失眠,即中医“不寐”心肾不交型的基础方[3],而糖尿病约同于中医“消渴”病,其病机是阴虚内热,本虚标实,《儒门事亲》三消篇:“六气之中,惟火能消物……心为君火正化……消之证不同,归之火则一也。”[4]故用交泰丸使心肾相交,方中黄连使心火得降而不扰心神,津液亦得存。肉桂温肾助阳,肾水得升,阴阳相济。《本草新编》云:“凡人日夜之间,必心肾两交,而后水火始得既济,火水两分,而心肾不交矣。心不交于肾,则日不能寐;肾不交于心,则夜不能寐矣。黄连与肉桂同用,则心肾交于顷刻,又何梦之不安乎。”[5]交泰丸作为传统中药方剂,在治疗此类疾病方面展现出一定的优势,因此,对其进行系统综述有助于推广中医药疗法,并为进一步研究提供方向。

2. 交泰丸源流

宋代有以“交泰丸”所命名的方剂,但其配伍多为硫磺,硝石等药物。金元时期,李东垣在《脾胃论》中有交泰丸一方,但不相同,用治饮酒过伤,方中虽含黄连和肉桂,却非君药,因其认为脾胃是心火和肾水升降之枢机,交通心肾应从脾胃入手。期间又有诸多以“交泰丸”、“交泰丹”等命名的方剂出现,但黄连和肉桂组方,用以交通心肾,最早见于明代《韩氏医通》:“火分之病,黄连为主……生用为君,佐官桂少许,煎百沸,入蜜,空心服,能使心肾交于顷刻。”[6]用于火分之病,原文并无方剂之名和配伍比例。清代王士雄,在《四科简要方·安神》篇中:“生川连五钱,肉桂心五分,研细,白蜜丸,空心淡盐汤下,治心肾不交,怔忡无寐,名交泰丸。”确定交泰丸由黄连和肉桂两味药组成,其配伍比例为10:1,并为后世所沿用。

3. 临床进展

3.1. 交泰丸在降糖的基础上,给失眠患者提供了新的选择。

全世建等根据消渴阴虚内热的病机,在交泰丸基础上酌加清热益气,滋肾养阴的桑叶,黄精等药,其降糖效果和对失眠的改善优于地西洋对照组[7]。苯二氮卓类药物是目前失眠一线用药,慢性失眠患者长期应用,易形成依赖,停药出现反跳失眠等反应[8],陆伟珍等分别通过交泰丸对比黄连素和艾司唑仑的降糖和治疗失眠的作用,结果显示,交泰丸的症状改善明显优于其他两组,并且停药1个月后失眠的复发率和血糖波动情况相较于其他情况要低[9],其另一项研究加入降糖方进行对比,结果表明交泰丸对

血糖血脂的控制和胰岛素抵抗均有疗效[10]。潘立民等采用交泰丸的免煎颗粒对比乌灵胶囊和舒乐安定, 结论指出交泰丸治疗糖尿病合并失眠, 疗效兼顾, 但必须符合心肾不交之证型[11]。失眠、肥胖、胰岛素抵抗这三者相互影响, 交泰丸治疗对此的获益明显优于单用西药。

3.2. 交泰丸组方的配伍比例与疗效研究

曹晓菊主任通过不同比例的黄连和肉桂配伍, 发现黄连比肉桂为 2:1 时其降糖效果更好, 10:1 时其改善睡眠效果更好[12]。周圆缘等进行的一项随机对照试验结论不仅证明交泰丸能改善睡觉和降低血糖的疗效, 而且还测得其升高血清脑源性神经营养因子与 5-羟色胺(5-HT)水平, 使其疗效有据可循[13]。5-羟色胺又称血清素, 具有促进胰岛素分泌的作用[14], 另一项研究同样提供了交泰丸提升糖尿病合并失眠患者血清 5-羟色胺水平的支持, 在降糖方面发现交泰丸对治疗组的空腹血糖和餐后 2 h 血糖均有下降[15]。黄连与肉桂不同配伍比例及其对 5-HT 水平的影响不同, 黄连: 肉桂为 10:1 时 5-HT 水平和治疗效果显著提高, 黄连: 肉桂为 1:10 时, 5-HT 水平和治疗效果明显下降[16]。另一项动物试验中黄连配伍肉桂 10:1 时, 其葡萄糖耐量实验和胰岛素耐量实验优于 10:3 和 10:6 的配伍[17]。

4. 药理作用及机制研究

4.1. 有效成分分析

交泰丸虽组方简单, 单味药物的研究也有较大进展, 但是对交泰丸组方成分的分析较少。徐亚杰等用 UPLC-MS/M 法同时测定大鼠血液中交泰丸的五种主要成分为小檗碱、黄连碱、表小檗碱、巴马汀和桂皮醛[18]。指纹图谱的建立确定了其水溶剂的主要成分为肉桂酸、桂皮醛、表小檗碱、黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱六种[19]。但不同剂型和配伍成分均有所差异, 交泰丸颗粒所得有效成分要多于饮片煎剂[20]。而共煎剂的效果优于单味药的降糖效果, 考虑黄连和肉桂饮片同煎的相互反应, 黄连和肉桂共煎小檗碱和肉桂酸均有所下降[21], 且黄连对肉桂酸的析出有抑制作用[22]。

4.2. 药动学研究

表小檗碱, 盐酸巴马汀和盐酸小檗碱属于低等结合型成分, 盐酸黄连碱属于中等结合型成分[23], 肉桂挥发油比肉桂水提取液更能提高小檗碱的吸收速率和血药浓度[24][25], 再次佐证了其原方剂型的合理性和科学性。随着研究的进一步深入, 发现交泰丸对于生理和病理状态的小鼠药动学差异明显[26], 可能与不同状态下肠道菌群环境对于其成分的吸收和体内代谢有关[27][28]。

4.3. 交泰丸及其组分对失眠的影响

交泰丸可明显提高心肾不交失眠大鼠睡眠的质量, 主要表现为非快速动眼睡眠和快速动眼睡眠增加, 长时程非快速动眼睡眠增加, 非快速动眼睡眠与觉醒之间的转换次数减少, 诱导的睡眠类似生理性睡眠[29]。与睡眠相关的神经递质主要有 5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺、乙酰胆碱和 γ -氨基丁酸等[30][31]。经过交泰丸治疗的小鼠, 其中下丘脑和外周器官中 5-羟色胺和多巴胺含量均增加, 去甲肾上腺素含量在外周增加, 在下丘脑降低[32], 不同神经递质的水平变化共同达到治疗效果[33]-[35]。部分神经递质也可以由肠道菌群产生[36], 交泰丸可减轻肠道的损伤[37], 消除肠道的炎症[38], 进而影响神经递质的代谢[39], 调节机体能量的代谢[40], 改善失眠大鼠的症状。

4.4. 交泰丸及其组分对糖尿病的影响

交泰丸能显著降低空腹血糖水平, 提高机体的胰岛素敏感性, 其机制与增加胰岛素分泌过程中 PI3K-AKT-mTOR 通路中的底物蛋白的含量有关[41], 其中肉桂多酚激活胰岛细胞中的 AKT 通路, 从而

刺激胰岛素分泌[42]。另一方面,小檗碱在提高机体胰岛素敏感性,降低胰岛素抵抗等方面确有疗效[43],在降低血糖水平方面,其机制与激活葡萄糖转运蛋白有关[44],高葡萄糖的代谢影响细胞内ATP通道的开放比率[45],其中钾离子ATP通道被阻断所关闭时,刺激胰岛素的分泌[46],在交泰丸的不同配比当中发现,当黄连配比含量较少时效果最佳[47]。但小檗碱的口服生物利用度较低,考虑交泰丸及其组分通过抗抗氧化和调节肠道菌群发挥作用[48]。

5. 小结与展望

消渴与不寐由于存在共同的病机,且相互关联,属于中医异病同治范畴[49]。后世对于交泰丸的应用和研究层出不穷,巧合的是,综上述研究均肯定了交泰丸原方的配比和剂型为治疗糖尿病合并失眠的最优选择。但是合并病不同阶段有所侧重,临床上若根据病情需要及时调整剂型剂量,则有望延缓病程的进展。交泰丸组方虽精简,但中药成分复杂且相互影响,药物有效成分吸收后的药动学和代谢产物有所变化,以及不同通路和靶点协同作用[50],目前在证实临床疗效上取得明显进展,日后若深入研究,则有望开发更具有选择性的配比和剂型。

参考文献

- [1] 中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)[J]. 营养学报, 2020, 42(6): 521.
- [2] Koopman, A.D.M., Beulens, J.W., Dijkstra, T., Pouwer, F., Bremmer, M.A., van Straten, A., et al. (2019) Prevalence of Insomnia (Symptoms) in T2D and Association with Metabolic Parameters and Glycemic Control: Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, 614-643. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz065>
- [3] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(24): 1844-1856.
- [4] 张子和. 儒门事亲[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 79.
- [5] 陈士铎. 本草新编[M]. 柳长华, 徐春波, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 1-2.
- [6] 韩懋. 韩氏医通[M]. 丁光迪, 点校. 北京: 人民卫生出版社, 1989.
- [7] 全世建, 黑黄燕, 钱莉莉. 加味交泰丸治疗2型糖尿病伴失眠70例临床观察[J]. 新中医, 2012, 44(12): 85-86.
- [8] Pottie, K., Thompson, W., Davies, S., et al. (2018) Deprescribing Benzodiazepine Receptor Agonists: Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Canadian Family Physician*, **64**, 339-351.
- [9] 陆伟珍, 徐东丽, 王翹楚. 交泰丸对糖尿病伴失眠治疗的临床研究[J]. 河北中医药学报, 2015, 30(2): 35-37.
- [10] 陆伟珍, 张雯静, 王余民, 等. 交泰丸治疗失眠症的疗效研究[J]. 世界睡眠医学杂志, 2018, 5(9): 1018-1021.
- [11] 潘立民, 孙媛梅, 谢梁震, 等. 交泰丸治疗2型糖尿病伴失眠的疗效分析[J]. 中医药学报, 2020, 48(10): 39-42.
- [12] 南晓强, 李娟娥, 姜小帆, 等. 交泰丸治疗2型糖尿病合并失眠的疗效观察[J]. 陕西中医学院学报, 2015, 38(2): 43-46.
- [13] 周圆缘, 冯亚淑. 交泰丸加减对2型糖尿病伴失眠患者血清脑源性神经营养因子及5-羟色胺水平的影响[J]. 中医学报, 2016, 31(12): 1900-1903.
- [14] Yabut, J.M., Crane, J.D., Green, A.E., Keating, D.J., Khan, W.I. and Steinberg, G.R. (2019) Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. *Endocrine Reviews*, **40**, 1092-1107. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00283>
- [15] 赵一璟, 张婧婧, 范尧夫, 等. 交泰丸治疗2型糖尿病伴失眠症58例临床研究[J]. 江苏中医药, 2021, 53(10): 30-33.
- [16] 全世建, 林杏娥, 刘妮. 交泰丸不同配伍比例的药效学研究[J]. 中药材, 2006(2): 164-166.
- [17] 袁琳, 李慧姣, 胡娜, 等. 交泰丸不同配比组方降糖作用及相关机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(8): 130-137.
- [18] 徐亚杰, 刘彤. UPLC-MS/MS法同时测定大鼠血浆中交泰丸主要成分的含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(6): 659-665+702.
- [19] 曹英杰, 原双兴, 高原, 等. 交泰丸指纹图谱研究[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(10): 920-922.

- [20] 黄召谊, 陆付耳, 董慧, 等. 交泰丸中药配方颗粒剂与传统汤剂中盐酸小檗碱溶出率的比较[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(20): 1661-1664.
- [21] 龚艳琳, 陆付耳, 董慧, 等. 交泰丸及其单味药对大鼠 2 型糖尿病的治疗作用[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(5): 356-360.
- [22] 陈广, 陆付耳, 徐丽君, 等. 不同肉桂与黄连配伍比例对交泰丸中肉桂酸含量的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(4): 267-269.
- [23] 朱立静, 何书芬, 宗阳, 等. 交泰丸中 4 种生物碱与人血浆蛋白结合率的测定[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(22): 2222-2225+2235.
- [24] 白妮, 李江英, 陈烨丹, 等. 交泰丸中肉桂对黄连小檗碱在大鼠体内药动学的影响[J]. 中成药, 2012, 34(3): 442-445.
- [25] 杨欣怡, 戴国梁, 陈闪闪, 等. 交泰丸水提液中小檗碱及其单体在大鼠体内药动学比较[J]. 中成药, 2022, 44(10): 3275-3278.
- [26] 朱立静, 白永涛, 张卫东, 等. 交泰丸在正常大鼠及抑郁大鼠体内的药代动力学比较研究[J]. 药学报, 2018, 53(3): 425-431.
- [27] Chen, F., Wen, Q., Jiang, J., Li, H., Tan, Y., Li, Y., et al. (2016) Could the Gut Microbiota Reconcile the Oral Bioavailability Conundrum of Traditional Herbs? *Journal of Ethnopharmacology*, **179**, 253-264. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.12.031>
- [28] 唐冰洁, 王庆伟, 魏喜红, 等. 交泰丸自微乳对失眠大鼠神经递质及肠道菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(6): 647-656.
- [29] 曾雪爱, 周春权, 郭昕子, 等. 交泰丸对心肾不交失眠模型大鼠睡眠时相和睡眠质量的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(11): 1080-1087.
- [30] 闫冰, 蒋海琳, 马天姝, 等. 针刺治疗失眠的神经-内分泌-免疫网络机制[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7): 1696-1698.
- [31] 姜海洲, 韦姗姗, 胡金, 等. 睡眠-觉醒相关神经递质的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(7): 1310-1317.
- [32] Li, Z., Ma, P., Huang, Y., Zhang, Z., Zheng, W., Chen, J., et al. (2021) Jiaotai Pill (交泰丸) Alleviates Insomnia through Regulating Monoamine and Organic Cation Transporters in Rats. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **27**, 183-191. <https://doi.org/10.1007/s11655-021-3284-y>
- [33] 韩洪翠, 张艳玲, 路芳, 等. 基于分子对接结合靶标 mRNA 表达的交泰丸镇静催眠药效物质及机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(3): 57-62.
- [34] 余运龙, 全世建. 交泰丸对 PCPA 大鼠下丘脑 5-HT、NE 的影响[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(11): 2803-2804.
- [35] 余运龙, 全世建. 交泰丸对 PCPA 失眠大鼠大脑 r-氨基丁酸及受体的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(6): 1417-1418.
- [36] Strandwitz, P. (2018) Neurotransmitter Modulation by the Gut Microbiota. *Brain Research*, **1693**, 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>
- [37] Huang, W., Zou, X., Lu, F., Zhang, C., Ren, Y., Xu, L., et al. (2017) Effect of Jiaotai Pill (交泰丸) on Intestinal Damage in Partially Sleep Deprived Rats. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **23**, 901-907. <https://doi.org/10.1007/s11655-017-2969-8>
- [38] Yang, Y., Liu, J., Ou, H., Ma, X., Li, J., Shao, B., et al. (2023) Study on the Mechanism of Jiaotai Pill Intervention on Insomnia Animal Model Based on Gut Microbiome and Metabolomics. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2023**, 2442505. <https://doi.org/10.1155/2023/2442505>
- [39] 岳贺, 周祥羽, 李春苑, 等. 交泰丸干预对氯苯丙氨酸致大鼠失眠的代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3451-3456.
- [40] 龚梦鹃, 岳贺, 周祥羽, 等. 基于尿液代谢组学的交泰丸治疗失眠的作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(5): 654-658.
- [41] Chen, X., Yang, Z., Du, L., Guan, Y., Li, Y. and Liu, C. (2023) Study on the Active Ingredients and Mechanism of Action of Jiaotai Pill in the Treatment of Type 2 Diabetes Based on Network Pharmacology: A Review. *Medicine*, **102**, e33317. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000033317>
- [42] 廖作庄, 徐灵源, 王金妮, 等. 肉桂多酚对链脲佐菌素致糖尿病小鼠的保护作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(1): 162-166.
- [43] 张日东, 魏敬. 黄连素降糖作用机制的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(17): 3350-3352.

-
- [44] Cok, A., Plaisier, C., Salie, M.J., Oram, D.S., Chenge, J. and Louters, L.L. (2011) Berberine Acutely Activates the Glucose Transport Activity of GLUT1. *Biochimie*, **93**, 1187-1192. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2011.04.013>
- [45] Zhao, M., Lu, J., Li, S., Wang, H., Cao, X., Li, Q., *et al.* (2021) Berberine Is an Insulin Secretagogue Targeting the KCNH6 Potassium Channel. *Nature Communications*, **12**, Article No. 5616. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25952-2>
- [46] 邵丽静, 赵伟, 陈渊. ATP 敏感性钾通道的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2021, 34(8): 994-1001.
- [47] Dong, H., Wang, J., Lu, F., Xu, L., Gong, Y. and Zou, X. (2013) Jiaotai Pill (交泰丸) Enhances Insulin Signaling through Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway in Skeletal Muscle of Diabetic Rats. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **19**, 668-674. <https://doi.org/10.1007/s11655-013-1560-1>
- [48] 李骋, 何金枝, 周学东, 等. 黄连素调控胰岛素抵抗相关 2 型糖尿病的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(12): 2254-2260.
- [49] 朱虹宇, 李红品, 高兴, 等. 交泰丸对糖尿病、抑郁和失眠症“异病同治”的网络药理学机制分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(3): 460-467.
- [50] 杨释岑, 刘志强, 刘和波, 等. 利用网络药理学方法研究交泰丸治疗糖尿病的作用机制[J]. 中国药房, 2018, 29(19): 2656-2661.