

参芪降糖颗粒联合艾塞那肽治疗 2 型糖尿病的临床研究

魏兰涛, 马晓君*, 郑鑫, 李明, 肖丽勇, 郝莉

郑州大学第一附属医院 内分泌与代谢病科, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 观察参芪降糖颗粒联合艾塞那肽注射液治疗 2 型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 10 月—2020 年 8 月郑州大学第一附属医院接收的 120 例 2 型糖尿病患者, 按照随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组患者早、晚餐前 60 min 皮下注射艾塞那肽注射液, 5 μ g/次, 2 次/d。治疗组在对照组的治療基础上口服参芪降糖颗粒, 1 袋/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 4 周。观察两组临床疗效, 比较两组治疗前后的血糖波动指标、血糖、胰岛素抵抗指标。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为 88.33%, 高于对照组的 70.00%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血糖标准差 (SDBG)、全天平均血糖波动幅度 (MAGE)、全天有效血糖波动次数 (NGE) 水平均降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组 SDBG、MAGE、NGE 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平均降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组 FPG、2 h PG、HbA1c 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 较治疗前下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组 FINS、HOMA-IR 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 参芪降糖颗粒联合艾塞那肽注射液治疗 2 型糖尿病患者的效果显著, 能够降低患者血糖, 减轻胰岛素抵抗及改善血糖波动指数, 安全性较高。

关键词: 参芪降糖颗粒; 艾塞那肽注射液; 2 型糖尿病; 血糖波动指标; 血糖; 胰岛素抵抗

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)06-1212-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.022

Clinical study on Shenqi Jiangtang Granules combined with exenatide in treatment of type 2 diabetes mellitus

WEI Lan-tao, MA Xiao-jun, ZHENG Xin, LI Ming, XIAO Li-yong, HAO Li

Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of Shenqi Jiangtang Granules combined with Exenatide Injection in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** Patients (120 cases) with type 2 diabetes mellitus in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from October 2018 to August 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. Patients in the control group were sc injection administered with Exenatide Injection at 60 min before breakfast and dinner, 5 μ g/time, twice daily. Patients in the treatment group were po administered with Shenqi Jiangtang Granules on the basis of the control group, 1 bag/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and blood glucose fluctuation indexes, blood glucose and insulin resistance in two groups were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 88.33%, which was higher than that of the control group (70%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of SDBG, MAGE, and NGE in two groups were decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of SDBG, MAGE, and NGE in the treatment group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FPG, 2 h PG, and HbA1c in two groups were decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The level of blood glucose related indicators FPG, 2 h PG, and HbA1c in the treatment group was lower than that in the control group, and the difference

收稿日期: 2021-03-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81400800)

作者简介: 魏兰涛 (1983—), 女, 河南郑州人, 硕士, 研究方向: 糖尿病。E-mail: lantaowei2021@163.com

*通信作者: 马晓君 (1982—), 女, 河南商丘人, 副主任医师, 博士, 硕士研究生导师, 从事糖尿病发病机制及并发症防治。

E-mail: maxiaojun0222@163.com

was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the FINS and HOMA-IR of two groups were decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Insulin related indexes FINS and HOMA-IR of the treatment group were lower than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenqi Jiangtang Granules combined with Exenatide Injection has clinical effect in treatment of type 2 diabetes mellitus, can reduce blood glucose, reduce insulin resistance, and improve blood glucose fluctuation index, with high safety.

Key words: Shenqi Jiangtang Granules; Exenatide Injection; type 2 diabetes mellitus; blood glucose fluctuation index; blood glucose; insulin resistance

2型糖尿病是常见的内分泌和代谢性疾病。据统计^[1],全世界约有1/11的成年人患有糖尿病,其中90%为2型糖尿病患者,亚洲是2型糖尿病流行的主要地区,而中国、印度为其两大主要发病地区。2型糖尿病主要与不良的饮食习惯、久坐相关,给个人家庭、社会均造成了沉重的经济负担。2型糖尿病若控制不良,易发生糖尿病心血管、视网膜病变、糖尿病肾病等并发症,危害患者生命健康^[2]。虽然目前已有口服降糖药如二甲双胍或磺脲类等用于治疗2型糖尿病,但控制效果一般,极易出现体质量增加、低血糖、胰岛 β 细胞功能进行性衰退^[3]。艾塞那肽是一种胰高糖素样肽-1类似物,在降血糖的同时还可抑制食欲^[4]。参芪降糖颗粒来源于《外台秘要》中的“黄芪汤”,结合现代临床经验和药学研究加减化裁而成,具有益气养阴、滋脾补肾的功效^[5]。本研究选取郑州大学第一附属医院接收的120例2型糖尿病患者为研究对象,通过观察参芪降糖颗粒联合艾塞那肽注射液治疗2型糖尿病的临床疗效,以期指导临床治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年10月—2020年8月郑州大学第一附属医院接收的120例2型糖尿病患者为研究对象。120例患者中男65例,女55例;年龄43~76岁,平均年龄 (59.72 ± 1.03) 岁;病程1~8年,平均病程 (4.51 ± 0.71) 年。

纳入标准:(1)参考《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[6];(2)典型糖尿病症状,如多尿、多饮、多食、体质量下降,随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L或空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L,餐后2 h血糖(2 h PG) ≥ 11.1 mmol/L;(3)患者及其家属知情本研究且签订知情同意书;

排除标准:(1)1型糖尿病或糖尿病昏迷患者;(2)合并恶性肿瘤、重要脏器病变患者;(3)正在服用糖皮质激素等影响血糖水平药物者;(4)妊娠期或哺乳期妇女;(5)对本研究用药存在禁忌者。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各60例。对照组男31例,女29例;年龄45~76岁,平均 (59.83 ± 4.37) 岁;病程1~8年,平均 (4.59 ± 0.73) 年。治疗组女26例,男34例;年龄43~75岁,平均 (59.61 ± 5.08) 岁;病程1~7年,平均 (4.42 ± 0.68) 年。两组患者的一般资料均衡可比,无显著差异,具有临床可比性。

患者入组后均给予疾病科普、健康宣教、饮食控制、运动疗法等常规治疗。对照组早、晚餐前60 min皮下注射艾塞那肽注射液(瑞典阿斯利康制药有限公司生产,规格5 μ g:1.2 mL,产品批号20180826、20190225、20200416),5 μ g/次,2次/d。治疗组在对照组的基础上口服参芪降糖颗粒(鲁南厚普制药有限公司生产,规格3 g/袋,产品批号20180915、20190317、20200510),1袋/次,3次/d。两组患者连续治疗4周。

1.3 临床疗效评价标准^[7]

治愈:体征、症状消失,血糖、血压、血脂各项指标检查正常,原发病因得到有效控制。好转:体征、症状改善,糖尿病症状控制目标达到良好、一般。无效:症状、体征加重,在用药情况下血糖、血压、血脂、糖尿病控制目标不良或升高。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 血糖波动指标 治疗前后使用德国宝灵曼公司动态血糖仪测定两组患者血糖动态变化情况,包括血糖标准差(SDBG)、全天平均血糖波动幅度(MAGE)、全天有效血糖波动次数(NGE)。

1.4.2 血糖相关指标和胰岛素相关指标 抽取两组患者治疗前后的空腹肘静脉血8 mL,采取高效液相色谱法(欣博盛生物科技有限公司)检测糖化血红蛋白(HbA1c),使用GLUCO CARD II(京都II型)血糖检测仪检测FPG、2 h PG。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法(南京华东电子科技公司DG5033A酶标仪)测定胰岛素(FINS),计算胰岛素抵抗指

数 (HOMA-IR)。

$$\text{HOMA-IR} = \text{FPG} \times \text{FINS} / 22.5$$

1.5 不良反应观察

观察两组患者恶心呕吐、低血糖、腹泻等不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 25.0 分析数据。以 $\bar{x} \pm s$ 表示血糖、血糖波动、胰岛素指标等计量资料, 采用 t 检验。以百分数表示计数资料, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率为 88.33%, 高于对

照组的 70.00%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血糖波动指标比较

治疗后, 两组 SDBG、MAGE、NGE 水平均降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组 SDBG、MAGE、NGE 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血糖相关指标比较

治疗后, 两组 FPG、2 h PG、HbA1c 水平均降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组 FPG、2 h PG、HbA1c 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	15	27	18	70.00
治疗	60	21	32	7	88.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血糖波动指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 2 Comparison on blood glucose fluctuation indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	SDBG/(mmol·L ⁻¹)	MAGE/(mmol·L ⁻¹)	NGE/(次·d ⁻¹)
对照	治疗前	2.98 ± 0.21	7.02 ± 0.98	4.73 ± 0.47
	治疗后	1.82 ± 0.24*	4.36 ± 0.81*	2.98 ± 0.36*
治疗	治疗前	2.94 ± 0.28	6.98 ± 1.02	4.76 ± 0.59
	治疗后	1.39 ± 0.33*▲	2.41 ± 0.89*▲	1.51 ± 0.27*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血糖相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 3 Comparison of blood glucose related indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	FPG/(mmol·L ⁻¹)	2 h PG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%
对照	治疗前	9.52 ± 1.57	13.07 ± 1.39	10.39 ± 0.84
	治疗后	7.35 ± 1.46*	9.38 ± 1.73*	7.27 ± 0.71*
治疗	治疗前	9.48 ± 1.51	12.92 ± 1.27	10.44 ± 0.68
	治疗后	6.42 ± 1.32*▲	7.23 ± 1.14*▲	6.57 ± 0.73*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组胰岛素相关指标比较

治疗后, 两组 FINS、HOMA-IR 较治疗前下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组 FINS、HOMA-IR 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P <$

0.05), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组发生恶心呕吐 2 例、低血糖 2 例、腹泻 3 例, 不良反应发生率为 11.67%; 治疗

表4 两组胰岛素相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)
Table 4 Comparison on insulin related indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	FINS/($\mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	HOMA-IR
对照	治疗前	15.85 $\pm$ 2.59	4.71 $\pm$ 0.87
	治疗后	9.16 $\pm$ 2.74*	2.99 $\pm$ 0.32*
治疗	治疗前	15.79 $\pm$ 3.22	4.65 $\pm$ 0.66
	治疗后	5.29 $\pm$ 1.87*▲	1.81 $\pm$ 0.27*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

组发生恶心呕吐3例、低血糖2例、腹泻4例, 不良反应发生率为15.00%。两组不良反应发生率组间对比无统计学差异。

3 讨论

2型糖尿病的主要特征为血糖升高, 临床多认为其发病机制与机体胰岛素分泌不足引起的胰岛抵抗有关, 从而导致胰岛素在机体内调控葡萄糖代谢能力的下降, 伴随着疾病进展, 胰岛抵抗程度加深, 血糖因此而逐渐升高^[8]。因此现代医学治疗该疾病多以改善胰岛素抵抗、降糖为关键。既往研究表明, 线粒体功能障碍、肥胖状态、氧化应激等是引起胰岛素抵抗的主要因素^[9]。2型糖尿病患者的血糖长期处于高位状态, 而过高且持续的血糖又可使脏器、组织失去正常功能, 威胁人类的生命健康。

目前2型糖尿病患者的治疗尚无特异性方案, 多以降糖、降脂为主。二甲双胍或磺脲类均为临床常见的口服降糖药物, 虽能改善症状, 但尚不能根治。因胰岛 β 细胞膜上磺脲类药物的受体数量逐渐减少, 导致受体结合敏感性降低, 胰岛 β 细胞功能趋于失效, 从而导致二甲双胍或磺脲类药物产生继发性失效^[10]。艾塞那肽是用于改善2型糖尿病患者血糖的人工合成药物, 可通过葡萄糖依赖性促胰岛素分泌、抑制胰高血糖素等方式降血糖^[11]。艾塞那肽还可促进胰岛素从 β 细胞中释放, 发挥良好的降糖作用^[12]。参芪降糖颗粒也是治疗2型糖尿病的常用药物, 主要组分包括五味子、山药、黄芪、人参、枸杞子、地黄等, 其中五味子养阴护精, 山药补中益气、消津止渴, 黄芪补肝益气, 人参滋阴安神、补脾益肺, 枸杞子补益精血、抗衰老, 地黄清热凉血、养阴、生津, 整方具有益气养阴、滋脾补肾的功效, 已被纳入《中成药临床应用指南—糖尿病分册》^[13]。本研究结果显示, 参芪降糖颗粒联合艾塞

那肽治疗2型糖尿病的总有效率更高, 可更好地控制患者血糖, 改善血糖波动和胰岛素抵抗, 临床疗效可靠。

临床已有不少研究证实^[14-15], 艾塞那肽治疗肥胖型2型糖尿病患者时, 可有效控制血糖和患者体质质量。此外艾塞那肽注射液可减慢胃排空, 发挥抑制食欲的作用^[16]。参芪降糖颗粒可有效抑制2型糖尿病患者HOMA-IR或增加胰岛素敏感性, 维持胰岛 β 细胞功能, 有效改善FPG水平^[17]。大量研究亦证实参芪降糖颗粒对2型糖尿病有确切的疗效, 如李晓琳等^[18]证实参芪降糖颗粒在改善2型糖尿病患者血清胰高血糖素样肽-1、血糖方面有明显作用; 李红典等^[19]也认为参芪降糖颗粒联合二甲双胍片对2型糖尿病患者有较好的治疗效果和较高的安全性, 其作用机制可能与减轻胰岛素抵抗和控制血糖有关。本研究中, 治疗后两组SDBG、MAGE、NGE水平均降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组FPG、2h PG、HbA1c、FINS、HOMA-IR均降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗组血糖相关指标和胰岛素相关指标水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。另外, 两组不良反应发生率组间对比无统计学差异, 提示参芪降糖颗粒联合艾塞那肽是一种较为安全可靠的用药方案, 易于患者耐受, 其原因可能是参芪降糖颗粒为中药制剂, 其副作用比其他化药更小。

综上所述, 参芪降糖颗粒联合艾塞那肽注射液治疗2型糖尿病患者效果显著, 能够降低血糖, 减轻胰岛素抵抗, 改善血糖波动指数, 安全性较高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zheng Y, Ley S H, Hu F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(2): 88-98.
- [2] 徐冰冰, 李肖静, 张亚伟. 2型糖尿病患者糖尿病慢性并发症现状调查及影响因素 [J]. *华南预防医学*, 2021, 47(1): 74-76.
- [3] 陈树, 张学军, 张敏, 等. 胰岛素或磺脲类药物联合二甲双胍治疗对2型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的影响 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12(4): 265-267.
- [4] 王海燕, 王秋慧, 许佩, 等. 格列美脲联合艾塞那肽治疗肥胖2型糖尿病的疗效观察 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(8): 1497-1500.
- [5] 张兴瑾, 孔丽莎. 参芪降糖颗粒联合二甲双胍对2型糖

- 尿病患者降糖效果的分析 [J]. 世界中医药, 2020, 15(18): 2764-2766, 2771.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [7] 王蔚文, 孙明. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 366.
- [8] 高静, 段畅, 李丽娟. 2 型糖尿病发病机制的研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(21): 3935-3938.
- [9] 孙子微, 杨彩虹, 岳仁宋. 肥胖型 2 型糖尿病病因病机及治疗原则 [J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(11): 47-49.
- [10] 康庐琛, 余杰. 沙格列汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者血糖水平及胰岛 β 细胞功能的影响 [J]. 中国医学创新, 2021, 18(5): 49-52.
- [11] 陈平. 艾塞那肽和利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(3): 246-249.
- [12] 王米娜, 金安林, 高欣彤. 艾塞那肽对老年腹型肥胖 2 型糖尿病患者胰岛 α 、 β 细胞功能及血清 FGF-21、CTRP3 水平的影响 [J]. 海南医学, 2019, 30(17): 2200-2202.
- [13] 赵能江, 杨叔禹, 李博. 参芪降糖颗粒治疗 2 型糖尿病临床应用专家共识 [J]. 中草药, 2020, 51(17): 4383-4387.
- [14] 刘倩, 魏爱生, 刘天, 等. 茵陈五苓散联合注射用艾塞那肽微球治疗肥胖型 2 型糖尿病的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(9): 1416-1419.
- [15] 李雨珂. 阿卡波糖联合艾塞那肽治疗肥胖型 T2DM 伴 DN 的疗效观察 [J]. 西南国防医药, 2018, 28(11): 1013-1015.
- [16] 丁韶峰, 杨星林, 孙凤娟. 艾塞那肽的作用机制及临床疗效 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2012, 32(5): 321-323, 327.
- [17] 李红君, 陈光华, 李文东, 等. 参芪降糖颗粒联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3242-3245.
- [18] 李晓琳, 马静, 王艳萍. 参芪降糖颗粒对 2 型糖尿病患者血清胰高血糖素样肽-1 和 C-反应蛋白的影响 [J]. 西北药学杂志, 2021, 36(1): 101-104.
- [19] 李红典, 李明轩, 白薇, 等. 参芪降糖颗粒联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病有效性及安全性的 Meta 分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(9): 1630-1637.

[责任编辑 解学星]