

参地益阴胶囊联合维格列汀治疗2型糖尿病的临床研究

来艳君¹, 林红¹, 王述进², 马岩敏³, 马黎明^{1*}

1. 西安市第九医院 检验科, 陕西 西安 710054
2. 西安市第九医院 内分泌科, 陕西 西安 710054
3. 西安市第九医院 药剂科, 陕西 西安 710054

摘要: **目的** 探讨参地益阴胶囊联合维格列汀片治疗2型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取2017年2月—2018年2月在西安市第九医院治疗的2型糖尿病患者92例, 根据用药的差别分为对照组(46例)和治疗组(46例)。对照组口服维格列汀片, 50 mg/次, 2次/d; 治疗组在对照组基础上口服参地益阴胶囊, 4粒/次, 3次/d。两组患者均治疗3个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者血糖相关指标、血清学指标和氧化应激指标。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为80.43%, 显著低于治疗组的95.65%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)水平均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组这些血糖相关指标比对照组降低更明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组血小板源性生长因子(PGRN)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)水平均显著降低($P < 0.05$), 分泌型卷曲相关蛋白5(SFRP5)水平显著增加($P < 0.05$), 且治疗后治疗组这些血清学指标明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、超氧化物歧化酶(SOD)水平均显著升高($P < 0.05$), 丙二醛(MDA)水平显著降低($P < 0.05$), 且治疗后治疗组上述氧化应激指标改善程度明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 参地益阴胶囊联合维格列汀片治疗2型糖尿病可有效降低机体炎症反应, 改善氧化应激状态, 具有一定的临床推广应用价值。**关键词:** 参地益阴胶囊; 维格列汀片; 2型糖尿病; 空腹血糖; 糖化血红蛋白; 血小板源性生长因子; 谷胱甘肽过氧化物酶
中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)10-2589-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.026

Clinical study on Shendi Yiyin Capsules combined with vildagliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus

LAI Yan-jun¹, LIN Hong¹, WANG Shu-jin², MA Yan-min³, MA Li-min¹

1. Department of Clinical Laboratory, the Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an 710054, China
2. Department of Endocrinology, the Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an 710054, China
3. Department of Pharmacy, the Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an 710054, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Shendi Yiyin Capsules combined with vildagliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** Patients (92 cases) with type 2 diabetes mellitus in the Ninth Hospital of Xi'an from February 2017 to February 2018 were divided into control (46 cases) and treatment (46 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Vildagliptin Tablets, 50 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Shendi Yiyin Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the blood glucose related indexes, the serological indexes, the oxidative stress indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.43%, which was significantly lower than 95.65% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the FPG, 2 h PG, HbA1c, and FINS in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these blood glucose related indexes in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the PGRN, γ -GT, and TGF- β 1 levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but SFRP5 levels were

收稿日期: 2018-05-22

作者简介: 来艳君(1978—), 本科, 副主任技师, 主要从事临床检验工作。E-mail: 402212439@qq.com

*通信作者 马黎明(1963—), 本科, 副主任技师。E-mail: 2684237585@qq.com

significantly increased ($P < 0.05$), and these serological indexes in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the GSH-Px and SOD levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but MDA levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and these oxidative stress indexes in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Shendi Yiyin Capsules combined with vildagliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus can effectively reduce the inflammatory response and improve the oxidative stress state, which has a certain clinical application value.

Key words: Shendi Yiyin Capsules; Vildagliptin Tablets; type 2 diabetes mellitus; FBG; HbA1c; PGRN; GSH-PX

2 型糖尿病是内分泌科常见的一种疾病, 是在胰岛素抵抗的基础上, 胰岛 β 细胞功能进行性受到损害所致^[1]。若不进行有效控制可导致酮酸症中毒、糖尿病肾病、糖尿病眼病、糖尿病足、糖尿病末梢神经病变等, 对患者生命健康有着严重影响^[2]。维格列汀具有增加空腹和餐后胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、糖依赖性胰岛素释放肽 (GIP) 水平, 从而促进葡萄糖依赖性胰岛素分泌, 发挥降低血糖作用^[3]。参地益阴胶囊具有益气生津、滋阴降火、理气活血、燥湿化痰的功效^[4]。因此, 本研究对 2 型糖尿病患者采用参地益阴胶囊联合维格列汀片进行治疗, 取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2017 年 2 月—2018 年 2 月在西安市第九医院进行治疗的 92 例 2 型糖尿病患者为研究对象, 所有患者均符合 2 型糖尿病诊断标准^[5], 且取得知情同意。其中男 47 例, 女 45 例; 年龄 30~70 岁, 平均年龄 (56.84 ± 1.62) 岁; 病程 1~15 年, 平均病程 (6.25 ± 1.43) 年。

排除标准: 伴有严重心、肝、肾功能异常者; 过敏体质者; 孕妇及哺乳期妇女; 伴有严重并发症者; 近期应用过本研究药物治疗者或正在应用其他治疗方案治疗者; 伴有恶性肿瘤及全身严重感染性疾病者; 伴有精神障碍及不配合治疗者; 未取得知情同意者。

1.2 药物

维格列汀片由 Novartis Farmaceutica S.A. 生产, 规格 50 mg/片, 产品批号 170108; 参地益阴胶囊由山西太原药业有限公司生产, 规格 0.35 g/片, 产品批号 170113。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别将所有入组患者分为对照组 (46 例) 和治疗组 (46 例), 其中对照组男 23 例, 女 23 例; 年龄 30~68 岁, 平均年龄 (56.75 ± 1.57)

岁; 病程 1~14 年, 平均病程 (6.18 ± 1.36) 年。治疗组中男 24 例, 女 22 例; 年龄 30~70 岁, 平均年龄为 (56.94 ± 1.69) 岁; 病程 1~15 年, 平均病程 (6.37 ± 1.52) 年。两组一般资料比较差异没有统计学意义, 具有可比性。

入组患者均给与饮食指导、糖尿病教育、运动疗法等基础治疗。对照组口服维格列汀片, 50 mg/次, 2 次/d; 治疗组在对照组基础上口服参地益阴胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均治疗 3 个月。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效: 治疗后空腹血糖 (FBG) < 7.0 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 (2 h PG) < 9.0 mmol/L, 糖化血红蛋白 (HbA1c) $< 7\%$; 有效: 治疗后 FBG 为 7.0~8.0 mmol/L, 2 h PG 为 9.0~10.0 mmol/L, HbA1c 为 7%~8%; 无效: 治疗后 FBG > 8.0 mmol/L, 2 h PG > 10.0 mmol/L, HbA1c $> 8\%$ 。

有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血糖相关指标 空腹采肘静脉血 2 mL 置于乙二胺四乙酸 (EDTA) 钾盐抗凝管中, 3 500 r/min, 离心 5 min, 分离血清备用, 取普通管中的血清作血糖和糖化血清蛋白测定, 取 EDTA 抗凝管中的红细胞 16 μ L 于 0.8 mL 溶血剂中充分混匀, 静置数分钟, 使之完全溶血后上生化仪 (雅培 Architect 系统 c16000 全自动生化仪), 采用己糖激酶法测定空腹血糖 (FBG)、2 h PG 的水平, 采用液相色谱法测定 HbA1c 的水平, 采用 ELISA 法测空腹胰岛素 (FINS) 水平 (上海基免实业有限公司), 所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.2 两组血清学指标比较 空腹采肘静脉血 4 mL, 3 500 r/min, 离心 15 min, 分离血清备用, 采用 ELISA 法测定血小板源性生长因子 (PGRN) 水平 (上海将来实业股份有限公司)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT) 水平 (北京索莱宝科技有限公司)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 水平 (上海康朗生物科技有

限公司)、分泌型卷曲相关蛋白5(SFRP5)水平(上海沪震实业有限公司),所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.3 两组氧化应激指标比较 空腹采肘静脉血4 mL, 3 500 r/min, 离心15 min, 分离血清备用, 采TBA比色法检测丙二醛(MDA)水平、黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD)水平、采用化学比色法测定谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)水平, 所有试剂盒均购自南京建成生物工程研究所, 所有操作均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应

对治疗期间药物相关过敏、低血糖、消化系统症状等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

统计分析软件为SPSS 19.0, 两组治疗前后血糖相关指标、肾功能指标、氧化应激指标及血清细胞因子水平比较采用t检验, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效22例, 有效15例, 无效9例, 有效率为80.43%; 治疗组显效30例, 有效14例, 无效2例, 有效率为95.65%, 两组临床疗效比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组血糖相关指标比较

治疗后, 两组FPG、2 h PG、HbA1c、FINS水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组这些血糖相关指标比对照组降低更明显, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组PGRN、 γ -GT、TGF- β 1水平均显著降低, SFRP5水平显著增加, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后治疗组这些血清学指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

表1 两组临床效果比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	22	15	9	80.43
治疗	46	30	14	2	95.65*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组血糖相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on blood glucose related indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FPG/(mmol·L ⁻¹)	2 h PG/(mmol·L ⁻¹)	Hb A1c/%	FINS/(μ U·mL ⁻¹)
对照	46	治疗前	9.98 \pm 1.37	11.89 \pm 1.43	9.68 \pm 1.29	13.85 \pm 2.48
		治疗后	7.83 \pm 0.87*	8.16 \pm 0.92*	7.27 \pm 1.16*	9.32 \pm 1.16*
治疗	46	治疗前	9.94 \pm 1.35	11.87 \pm 1.46	9.63 \pm 1.25	13.87 \pm 2.45
		治疗后	5.02 \pm 0.84* [▲]	6.27 \pm 0.95* [▲]	5.36 \pm 1.12* [▲]	6.21 \pm 1.14* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PGRN/(μ g·L ⁻¹)	γ -GT/(U·L ⁻¹)	SFRP5/(μ g·L ⁻¹)	TGF- β 1/(ng·mL ⁻¹)
对照	46	治疗前	175.52 \pm 32.69	48.76 \pm 8.59	1.28 \pm 0.19	169.42 \pm 25.69
		治疗后	97.52 \pm 15.45*	37.94 \pm 6.43*	3.13 \pm 0.32*	113.72 \pm 16.47*
治疗	46	治疗前	175.48 \pm 32.65	48.73 \pm 8.56	1.24 \pm 0.15	169.38 \pm 25.65
		治疗后	68.47 \pm 15.36* [▲]	21.46 \pm 6.38* [▲]	5.47 \pm 0.37* [▲]	84.36 \pm 16.43* [▲]

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 两组氧化应激指标比较

治疗后, 两组 GSH-Px、SOD 水平均显著升高, MDA 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有

统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述氧化应激指标明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on oxidative stress indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MAD/(nmol·L ⁻¹)	SOD/(IU·mL ⁻¹)	GSH-Px/(mg·mL ⁻¹)
对照	46	治疗前	7.86 ± 1.64	81.74 ± 7.53	31.52 ± 6.34
		治疗后	3.45 ± 0.39*	106.54 ± 9.74*	54.65 ± 8.68*
治疗	46	治疗前	7.82 ± 1.68	81.76 ± 7.58	31.56 ± 6.37
		治疗后	1.12 ± 0.34*▲	132.47 ± 9.82*▲	65.84 ± 8.72*▲

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

2.5 两组不良反应比较

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

2 型糖尿病是常见的一种内分泌代谢疾病, 具有遗传易感性。近年来, 随着我国社会经济的发展、人们生活方式的改变及人口老龄化, 2 型糖尿病发病率呈逐年上升趋势, 已成为继心血管病和肿瘤之后威胁人们健康和生命的非传染性疾病^[7]。2 型糖尿病在传统中医学上为消渴病, 属虚证, 阴虚为本, 治疗上以益气养阴、活血通络为主^[8]。

维格列汀是一种二肽基肽酶 4(DPP-4)抑制剂, 进入机体后可迅速抑制 DPP-4 活性, 增加空腹和餐后 GLP-1、GIP 水平, 从而增加 β-细胞对葡萄糖的敏感性, 促进葡萄糖依赖性胰岛素的分泌, 并还可增加 α 细胞对葡萄糖的敏感性, 进而提高葡萄糖水平与胰高血糖素分泌量契合度。高血糖时, 该药可增高肠降血糖素水平, 增加胰岛素/胰高血糖素的比率, 致使空腹和餐后肝脏葡萄糖生成量减少, 进而降低血糖^[3]。参地益阴胶囊是由地黄、黄芪、黄精、苍术、葛根、何首乌、西洋参等制成的中药制剂, 具有益气生津、滋阴降火、理气活血、燥湿化痰的功效^[4]。因此, 本研究对 2 型糖尿病患者采用参地益阴胶囊联合维格列汀片进行治疗, 取得了满意的效果。

PGRN 为一种致炎因子, 具有多种生物功能, 不仅能够增加机体炎症反应, 还可拮抗胰岛素降糖作用^[9]。γ-GT 是糖尿病和代谢综合征的危险因子, 是预测慢性肾脏疾病导致死亡的一个指标^[10]。TGF-β1 具有抑制免疫活性细胞的增殖、抑制淋巴细胞分化及促进成纤维细胞生长等作用^[11]。SFRP5 是

新发现的一种有着抗炎作用的脂肪细胞因子, 具有抑制炎症反应的作用^[12]。本研究中, 治疗后两组 PGRN、γ-GT、TGF-β1 水平均降低, SFRP5 水平均增加, 且治疗组改善更明显 ($P < 0.05$)。说明参地益阴胶囊联合维格列汀片治疗 2 型糖尿病可有效抑制机体炎症反应。MDA 是机体内脂质发生过氧化所产生的细胞毒物, 能够反映机体脂质氧化的严重程度, SOD 具有清除机体氧自由基功能, GSH-Px 是抗氧化剂, 可有效清除机体内自由基, 起到保护细胞膜结构和功能完整等作用^[13]。本研究中, 治疗后两组 GSH-Px、SOD 水平显著升高, MDA 水平显著降低, 且治疗组改善更显著 ($P < 0.05$)。说明参地益阴胶囊联合维格列汀片可有有效改善机体氧化应激状态。此外, 治疗后, 对照组有效率为 80.95%, 显著低于治疗组的 97.62% ($P < 0.05$)。与治疗前对比, 治疗后两组 FPG、2 h PG、HbA1c、FINS 水平均显著降低, 且以治疗组降低更明显 ($P < 0.05$)。说明参地益阴胶囊联合维格列汀片治疗 2 型糖尿病效果显著。

综上所述, 参地益阴胶囊联合维格列汀片治疗 2 型糖尿病可有效降低机体炎症反应, 改善氧化应激状态, 具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 朱禧星. 现代糖尿病学 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2000: 345-349.
- [2] 杨维娜, 李冬民, 曹三成, 等. 2 型糖尿病各并发症及影响因素的临床分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(8): 573-575.
- [3] 韩 英. 治疗 2 型糖尿病的新药维格列汀 [J]. 天津药学, 2012, 24(4): 59-61.
- [4] 张泽全, 徐生旺. 参地益阴胶囊治疗 2 型糖尿病疗效观

- 察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2008, 3(4): 219-220.
- [5] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 652.
- [6] 乔海平. 浅谈 2 型糖尿病的临床疗效评价标准 [J]. 环球中医药, 2012, 5(11): 825-827.
- [7] 汪会琴, 胡如英, 武海滨, 等. 2 型糖尿病报告发病率研究进展 [J]. 浙江预防医学, 2016, 28(1): 37-39.
- [8] 丁学屏. 中西医结合糖尿病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 93.
- [9] 高漫云, 成 明. 血清颗粒蛋白前体水平与肥胖和 2 型糖尿病的相关性 [J]. 江苏医药, 2014, 40(4): 428-430.
- [10] 黄景明, 徐朝阳, 史煜波, 等. 2 型糖尿病肾病患者正五聚蛋白 3 和超敏 C 反应蛋白及 γ -谷氨酰转移酶的检测及其临床意义 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(11C): 3845-3847.
- [11] 李广秋, 袁建喜. 糖尿病肾病患者转化生长因子- β 1 与同型半胱氨酸水平的变化及临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9(23): 2983-2984.
- [12] Lu Y C, Wang C P, Hsu C C, *et al.* Circulating secreted frizzled-related protein 5 (Sfrp5) and wntless-type MMTV integration site family member5a (Wnt5a) levels in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29(7): 551-556.
- [13] 孟祥凤, 刘海霞, 王学慧, 等. 2 型糖尿病患者高促甲状腺激素水平与胰岛素抵抗, 氧化应激的关系 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(8): 39-42.