

金芪降糖片联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床研究

姚庆春

吉林油田总医院, 吉林 松原 131106

摘要: **目的** 探讨金芪降糖片联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床疗效和对血管内皮功能的影响。**方法** 选取 2012 年 12 月—2013 年 10 月就诊于吉林油田总医院的 2 型糖尿病患者 68 例, 随机分为治疗组 (34 例) 和对照组 (34 例)。两组患者均进行糖尿病教育, 均在糖尿病饮食、适当运动的基础上口服盐酸二甲双胍片, 0.5 g/次, 根据血糖水平调整每日剂量, 最大剂量 < 2 g, 3 次/d; 治疗组口服金芪降糖片, 7 片/次, 3 次/d, 餐前 0.5 h 口服, 其他同对照组。4 周为 1 个疗程, 两组患者均治疗 2 个疗程。观察两组患者的临床疗效, 同时测定两组患者治疗前后糖代谢指标、血脂指标、血管内皮功能指标的变化。**结果** 治疗后, 治疗组和对照组的总有效率分别为 97.06%、91.18%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2h PG)、糖基化血红蛋白 (HbA1c) 均较治疗前明显降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、0.01), 治疗后, 治疗组糖代谢指标较对照组改善更加明显, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 均较治疗前明显降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、0.01); 治疗后, 治疗组血脂指标较对照组改善更加明显, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清一氧化氮 (NO)、内皮素 (ET)、血栓素 B₂ (TXB₂) 水平均较治疗前明显下降, 6-酮-前列腺素 1 α (6-keto-PGF1 α) 与治疗前比较显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、0.01); 治疗后, 治疗组指标较对照组改善更加明显, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 金芪降糖片联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病有较好的临床疗效, 能较好的控制血糖水平, 并可改善患者的血脂代谢和血管内皮功能, 适合临床推广应用。

关键词: 金芪降糖片; 二甲双胍片; 2 型糖尿病; 疗效; 血管内皮细胞功能

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2014)07 - 0786 - 05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.07.021

Clinical study on Jinqi Jiangtang Tablets combined with metformin in treatment of type 2 diabetes

YAO Qing-chun

Jilin Oil Field General Hospital, Songyuan 131106, China

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of Jinqi Jiangtang Tablets combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes and the effect on vascular endothelial function. **Methods** Type 2 diabetic patients (68 cases) in Jilin Oil Fields General Hospital from December 2012 to October 2013 were randomly divided into treatment (34 cases) and control (34 cases) groups. The patients in two groups were given health education on diabetes and oral administration of Metformin Tablets (0.5 g/time) based on diabetes diet and proper exercise, and the daily dose was adjusted according to blood glucose levels, maximum dosage < 2 g, 3 times daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Jinqi Jiangtang Tablets before meals 0.5 h, 7 tablets/time, 3 times daily, and other treatment was the same as the control group. Four weeks was as one period, and two groups were treated for two periods. Before and after the treatment, the clinical effect of the two groups were visualized, and the index changes of sugar metabolism, blood lipid, and vascular endothelial function were detected. **Results** After treatment, the effective rates in the treatment and control groups were 97.06% and 91.18%, respectively. There was significant difference between two groups ($P < 0.05$). FPG, 2 h PG, and HbA1c levels were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), and treatment group was decreased more than control group ($P < 0.05$ or 0.01). The improvement of TC, TG, and LDL-C in the treatment group was much better than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of ET, NO, and TXB₂ were decreased after treatment in treatment group, and it had significant

收稿日期: 2014-03-07

作者简介: 姚庆春, 男, 研究方向是糖尿病和甲状腺疾病的治疗。Tel: 13069250669 E-mail: yaoqingchunjl@163.com

difference with control group ($P < 0.05$ or 0.01). The levels of 6-keto-PGF 1α in both groups were apparently increased, and the increase of 6-keto-PGF 1α in treatment group also had significant difference with control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Jinqi Jiangtang Tablets combined with metformin has good clinical effect in the treatment of type 2 diabetes, and can better control blood sugar and improve blood lipid metabolism and vascular endothelial function, which is worthy of clinical application.

Key words: Jinqi Jiangtang Tablets; Metformin Tablets; type 2 diabetes; efficacy; vascular endothelial cells function

糖尿病是一种与遗传因素和多种环境因素相关联的以慢性葡萄糖(简称血糖)水平增高为特征的代谢紊乱综合征,由于患者体内胰岛素分泌或/和作用缺陷引起。2型糖尿病又叫非胰岛素依赖型糖尿病,有胰岛素抵抗,即胰岛素的生理作用效果降低为主,伴相对胰岛素分泌不足,或胰岛素分泌缺陷伴胰岛素抵抗等情况。2型糖尿病患者占糖尿病总数的90%以上^[1],同时90%以上的2型糖尿病患者,在发病1年后必须联合多种药物治疗,目前国内常用的治疗药物有胰岛素促分泌剂(如磺酰脲类药物、苯甲酸衍生物瑞格列奈、氨基酸衍生物那格列奈)、双胍类药物、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类衍生物及胰岛素等^[2]。本研究采用金芪降糖片联合二甲双胍治疗2型糖尿病患者68例,探讨其临床疗效及对血管内皮功能的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2012年12月—2013年10月在吉林油田总医院内分泌科确诊的2型糖尿病患者68例,其中男35例,女33例,年龄35~64岁,平均年龄(55.1 \pm 7.2)岁,病程2年~11年,平均病程(7.5 \pm 4.9)年。纳入病例均经患者知情同意,并且按规定完成疗程,排除严重心、脑、肝、肾功能不全及其他内分泌疾病。

1.2 纳入标准和排除标准

1.2.1 纳入标准 西医诊断标准采用1999年WHO诊断标准^[3],凡符合下列条件之一者可诊断为糖尿病:有糖尿病症状,任何时间血糖 ≥ 11.1 mmol/L(200 mg/mL),或空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L(126 mg/mL);有糖尿病症状而血糖未达到上述标准,进行75 g口服葡萄糖耐糖量(OGTT)观察,餐后2 h血糖(2 h PG) ≥ 11.1 mmol/L(200 mg/mL)。中医诊断与辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》中“消渴”诊断^[4]。凡符合上述中、西医诊断标准者,2型糖尿病的诊断符合空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,但 < 13.9 mmol/L,或餐后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L,但 < 20 mmol/L者,已进行1个月饮食控制、运动

疗法、或饮食控制加运动疗法加西药降糖治疗后,空腹血糖仍 ≥ 7.0 mmol/L。

1.2.2 排除标准 (1)妊娠或哺乳期妇女;(2)二甲双胍的禁忌证或不能耐受者;(3)对金芪降糖片过敏者,或用药依从性欠佳者;(4)有严重心、脑、肝、肾、视网膜等并发症或合并其他严重原发性疾病者;(5)近1月内有糖尿病酮症、酮症酸中毒以及严重感染者;(6)年龄18岁以下或65岁以上;(7)精神异常不能配合治疗者。

1.3 药物

盐酸二甲双胍片由深圳中联制药厂生产,规格0.25 g/片,产品批号02980;金芪降糖片由天津中新药业集团股份有限公司隆顺裕制药厂生产,规格0.42 g/片,产品批号200712356。

1.4 分组和治疗方法

所有患者随机分为治疗组和对照组,每组各34例。其中,治疗组男18例,女16例,年龄35~64岁,平均年龄(54.5 \pm 6.9)岁;病程2~11年,平均(6.4 \pm 4.7)年。对照组男17例,女17例,年龄37~62岁,平均(55.5 \pm 6.1)岁;病程2~13年,平均(7.6 \pm 3.5)年。两组患者在性别、年龄、病程、常见症状、体征方面差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均进行糖尿病教育,均在糖尿病饮食、适当运动的基础上口服盐酸二甲双胍片,0.5 g/次,根据血糖水平调整每日剂量,最大剂量 < 2 g,3次/d;治疗组口服金芪降糖片,7片/次,3次/d,餐前0.5 h口服,其他同对照组。4周为1个疗程,两组患者均治疗2个疗程。

1.5 疗效评价标准

参照2002年国家食品药品监督管理局《中药新药治疗糖尿病的临床指导原则》疗效标准^[5]制定。显效:临床症状、体征明显改善,治疗后FPG < 7.0 mmol/L(126 mg/mL),或餐后2 h PG < 7.8 mmol/L(141 mg/mL),或血糖较治疗前下降30%以上;有效:临床症状、体征有所好转,治疗后FPG < 8.3 mmol/L(150 mg/mL),或餐后2 h PG < 11.0 mmol/L(198 mg/mL),或血糖较治疗前下降10%~30%;

无效：临床症状无明显好转，血糖下降未达到上述标准。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.6 观察指标及方法

主要观察 FPG、餐后 2h PG、糖基化血红蛋白 (HbA1c)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、血清一氧化氮 (NO)、内皮素 (ET)、血栓素 B₂ (TXB₂) 和 6-酮-前列腺素 1 α (6-keto-PGF1 α)。

两组均空腹 12 h 后于清晨抽取静脉血，迅速分离血清，用日立 7600—020 全自动生化分析仪查血 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C。采用德国拜耳公司 DCA 2000 糖化血红蛋白分析仪及配套试剂测定 HbA1c。采用硝酸盐镉还原、比色法测定 NO，试剂盒由解放军总医院生化科提供。采用美国雅培公司全自动化学发光免疫分析仪测定 ET、TXB₂、6-keto-PGF1 α ，试剂盒购自解放军总医院东亚免疫技术研究所。血糖测定采用氧化酶法，使用威特曼原装试剂，在日立 7600—020 全自动生化分析仪上进行检测。

1.7 安全性评价

一般体格检查：体温、心率、呼吸、血压等；实验室检查：血、尿、大便常规化验、肝功能、肾功能、心电图；药物相关不良反应观察。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行处理，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述，组间比较采用 t 检验，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，治疗组显效 22 例，有效 11 例，总有效率 97.06%，对照组显效 15 例，有效 16 例，总有效率 91.18%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组糖代谢指标变化比较

治疗后，两组患者的 FPG、餐后 2h PG、HbA1c 均较治疗前明显降低，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、0.01)，治疗后，治疗组这些糖代谢指标较对照组改善更加明显，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组血脂变化比较

治疗后，两组患者的 TC、TG、LDL-C 水平均较治疗前明显降低，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、0.01)；治疗后，治疗组这些血脂指标较对照组改善更加明显，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，两组患者的 HDL-C 虽有升高趋势，但治疗前后差异无统计学意义，见表 3。

2.4 两组血管内皮功能变化比较

治疗后，两组血浆 NO、ET、TXB₂ 水平均较治疗前明显下降，6-keto-PGF1 α 与治疗前比较显著升高，同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 、0.01)；治疗后，治疗组这些指标较对照组改善更加明显，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 4。

2.5 安全性指标

两组治疗前后血、尿、大便常规、肝肾功能、

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	34	22	11	1	97.06*
对照	34	15	16	3	91.18

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组治疗前后糖代谢指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 34$)

Table 2 Comparison on sugar metabolic indexes between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n = 34$)

组别	FPG/(mmol·L ⁻¹)		餐后 2h PG/(mmol·L ⁻¹)		HbA1c/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	9.97 ± 2.61	7.02 ± 2.04** [▲]	15.72 ± 4.52	9.77 ± 4.06*** [▲]	8.52 ± 1.66	6.63 ± 1.71*** [▲]
对照	10.19 ± 2.57	7.76 ± 1.70*	15.19 ± 5.27	10.78 ± 4.82**	8.61 ± 10.26	7.15 ± 10.83*

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较：[▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组治疗前后血脂变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 34$)Table 3 Comparison on blood lipid indexes between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 34$)

组别	TC/(mmol·L ⁻¹)		TG/(mmol·L ⁻¹)		HDL-C/(mmol·L ⁻¹)		LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗	7.07±2.51	5.02±1.94**▲	2.02±0.52	1.47±0.26**▲	1.23±0.26	1.29±0.51	2.52±0.12	1.37±0.43**▲
对照	6.89±2.53	6.16±1.79*	1.89±0.27	1.78±0.82*	1.25±0.36	1.27±0.43	2.42±0.22	2.30±0.33

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组血管内皮功能的变化比较

Table 4 Comparison on vascular endothelial cells functions between two groups before and after treatment

组别	时间	NO/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	ET/(ng·L ⁻¹)	TXB ₂ /($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	6-keto-PGF1 α /($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
治疗	治疗前	117.07±2.51	89.12±20.52	101.22±25.26	82.55±18.12
	治疗后	85.09±1.94**▲▲	61.32±17.26**▲▲	78.21±19.51**▲	121.33±19.03**▲▲
对照	治疗前	115.89±2.53	82.29±20.27	98.27±20.41	79.11±20.22
	治疗后	97.16±1.79*	70.31±19.82**	87.15±18.39*	95.36±17.33*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲▲ $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲▲ $P < 0.01$ vs control group after treatment

心电图等检查无异常, 两组均未见不良反应发生。

3 讨论

糖尿病及其并发症已经成为严重影响人类健康的病症, 在中国, 因为生活水平的提高、生活方式的西方化等原因, 糖尿病的患病率也呈逐年增高的趋势^[6]。二甲双胍对糖尿病有较好的疗效, 高血糖时才使升高的血糖降低, 极少引起低血糖, 无严重低血糖的潜在危险; 同时, 二甲双胍还可降低脂肪毒性对胰岛细胞的损害, 从而改善胰岛素抵抗和增加胰岛细胞的敏感性^[7]。

金芪降糖片主要药味为黄连、黄芪、金银花, 其功效为益气养阴、清热解毒, 用于消渴病气虚内热证, 症见口渴喜饮、易饥多食、气短乏力, 轻、中度2型糖尿病见上述证候者。药理研究证明, 本复方可改善糖代谢、改善糖耐量、降低血糖, 较好地缓解高血糖引起的“三多一少”症状, 还可改善胰岛素抵抗, 增强机体对胰岛素作用的敏感性, 纠正脂质代谢异常, 具有降低血清三酰甘油的作用^[8]。

HbA1c 是血红蛋白生成后与糖类经非酶促反应结合而形成的产物, 合成过程很缓慢, 且不可逆, 其合成速率与红细胞所处环境中糖的浓度呈正比, 因此, HbA1c 所占比率能反映出测定前1~3个月平均血糖水平, 用于了解糖尿病患者的血糖水平, 还可作为用药的监测指标之一, 为临床提供糖尿病控制程度的依据^[9]。治疗组HbA1c下降幅度明显大于对照组,

说明金芪降糖片具有显著的降糖作用, 此外, 治疗组治疗后TC、TG、LDL-C均显著降低, 与对照组相比差异有统计学意义, 表明金芪降糖片可以较好地改善糖尿病患者血脂代谢的紊乱。

对糖尿病患者威胁最大的不是高血糖本身, 而是血管并发症, 因而临床应该较早的预防糖尿病血管并发症^[10]。本研究发现两组患者血浆NO、ET、TXB₂水平较治疗前均明显下降, 6-keto-PGF1 α 与治疗前比较显著升高, 治疗组这些指标改善程度优于对照组, 提示金芪降糖片联合二甲双胍较单独使用二甲双胍更能改善糖尿病患者的血管功能。

综上所述, 金芪降糖片联合二甲双胍对2型糖尿病有较好的临床疗效, 可有效控制血糖水平、改善血脂代谢、保护血管内皮细胞功能, 有助于防治糖尿病的血管并发症, 且未见严重不良反应, 适合临床推广应用。

参考文献

- [1] Chan W B, Tong P C, Chow C C, *et al.* The associations of body mass index, C-peptide and metabolic status in Chinese type 2 diabetic patients [J]. *Diabet Med*, 2004, 21(4): 349.
- [2] 李惠林. 糖尿病 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 121.
- [3] Alberti KG, Zimmet P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications.

- Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(试行) [S]. 2002.
- [5] 中药新药治疗消渴病(糖尿病)的临床研究指导原则 [S]. 1987.
- [6] Napolitano A, Miller S, Nicholls A W, *et al.* Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e100778.
- [7] 朱禧星. 现代糖尿病学 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 2000: 12.
- [8] 申竹芳, 谢明智, 刘海帆. 金芪降糖片对实验动物血脂、胰岛素抗性及免疫功能的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 1997, 8(1): 23-25.
- [9] Bennet J C, Plum F. *Cecil Textbook of Medicine* [M]. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1996: 1258.
- [10] Mori Y, Hoshino K, Yokota K, *et al.* Increased visceral fat and impaired glucose tolerance predict the increased risk of metabolic syndrome in Japanese middle-aged men [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005, 113(6): 334.