

芪蛭降糖胶囊联合利格列汀治疗 2 型糖尿病的临床研究

赵力敏, 罗 贞, 陈思奇, 黄俊芳*

深圳市龙华区中心医院 全科医学科, 广东 深圳 518110

摘要: 目的 探讨芪蛭降糖胶囊联合利格列汀片治疗 2 型糖尿病的临床疗效。方法 选取 2018 年 2 月—2019 年 2 月在深圳市龙华区中心医院治疗的 2 型糖尿病患者 88 例, 根据入院的先后分为对照组 (44 例) 和治疗组 (44 例)。对照组口服利格列汀片, 5 mg/次, 1 次/d; 治疗组在对照组基础上口服芪蛭降糖胶囊, 2.5 g/次, 3 次/d。两组患者均治疗 4 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、胰岛素 (FINS)、血糖波动标准差 (SDBG)、全天平均血糖波动幅度 (MAGE)、全天有效血糖波动次数 (NGE)、日间血糖平均绝对差 (MODD)、HOMA- β 、HOMA-IR 及血清单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白 (SPARC)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1) 和人颗粒蛋白前体 (PGRN) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 81.82% 和 97.73%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者 FPG、2 h PG、HbA1c、FINS 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 FPG、2 h PG、HbA1c、FINS 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者 SDBG、MAGE、NGE、MODD 值均明显减小 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 SDBG、MAGE、NGE、MODD 值明显小于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者 HOMA- β 明显升高 ($P < 0.05$), HOMA-IR 明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 HOMA- β 和 HOMA-IR 值明显优于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者血清 MCP-1、SPARC、TGF- β 1、VCAM-1、PGRN 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者这些血清学指标水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 芪蛭降糖胶囊联合利格列汀片治疗 2 型糖尿病能够有效控制患者血糖, 降低促炎因子水平, 促进胰岛素抵抗的改善和提高胰岛素敏感性。

关键词: 芪蛭降糖胶囊; 利格列汀片; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 空腹血糖; 血糖波动标准差; 血管细胞粘附分子-1

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)10-3035-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.032

Clinical study on Qizhi Jiangtang Capsules combined with ligliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus

ZHAO Li-min, LUO Zhen, CHEN Si-qi, HUANG Jun-fang

Department of General Medicine, Shenzhen Longhua District Central Hospital, Shenzhen 518110, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Qizhi Jiangtang Capsules combined with ligliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** Patients (88 cases) with type 2 diabetes mellitus in Shenzhen Longhua District Central Hospital from February 2018 to February 2019 were divided into control (47 cases) and treatment (47 cases) groups based on visiting sequence. Patients in the control group were *po* administered with Linagliptin Tablets, 5 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Qizhi Jiangtang Capsules on the basis of the control group, 2.5 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the clinical symptom scores, and FBG, 2 h PG, HbA1c, FINS, SDBG, MAGE, NGE, MODD, HOMA- β , HOMA-IR, and the serum levels of MCP-1, SPARC, TGF- β 1, VCAM-1, and PGRN in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 81.82% and 97.73% respectively, 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 which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the SDBG, MAGE, NGE and MODD value in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the HOMA- β in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), but HOMA-IR was significantly decreased ($P < 0.05$), and the

收稿日期: 2019-03-22

作者简介: 赵力敏, 研究方向为糖尿病及其并发症。E-mail: zlmrain@sohu.com

*通信作者 黄俊芳, 研究方向为内科常见病的诊断与治疗。E-mail: hjf149@126.com

HOMA- β and HOMA-IR value in the treatment group were significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of MCP-1, SPARC, TGF- β 1, VCAM-1, and PGRN in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qizhi Jiangtang Capsules combined with ligliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus can effectively control blood sugar, reduce the level of proinflammatory factors, improve insulin resistance and increase insulin sensitivity.

Key words: Qizhi Jiangtang Capsules; Linagliptin Tablets; Type 2 Diabetes Mellitus; insulin resistance; cytokines; insulin sensitivity

2型糖尿病为临床常见的一种疾病,其在胰岛素抵抗基础上,胰岛 β 细胞功能受到损害而引发的疾病^[1]。若血糖控制不良,很容易发生酮酸症中毒、糖尿病肾病、末梢神经病变及高血糖性昏迷等并发症,严重危害患者生命健康^[2]。临床对其中治疗多给予胰岛素同降糖药物共同使用,虽然可控制餐后及空腹血糖,但满足不良患者的需要,因此,如何控制血糖波动已成为重要的热题。利格列汀为二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂,对肠胰高血糖素样肽-1(GLP-1)以及葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)有着降解作用,通过一系列途径发挥降糖作用^[3]。芪蛭降糖胶囊具有益气养阴、活血化瘀的功效^[4]。因此,本研究对2型糖尿病采用芪蛭降糖胶囊联合利格列汀片进行治疗,获得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2018年2月—2019年2月在深圳市龙华区中心医院进行治疗的88例2型糖尿病患者为研究对象,均符合2型糖尿病诊断标准^[5]。其中男47例,女41例;年龄32~67岁,平均年龄(55.28 \pm 1.74)岁;病程2~12年,平均病程(7.43 \pm 1.68)年。

排除标准:(1)正在接受其他方案治疗者;(2)对研究药物过敏者;(3)孕妇及哺乳期妇女;(4)伴有酮症,糖尿病性昏迷或1型糖尿病者;(5)伴有严重肝肾功能异常者;(6)伴有周围血管及神经病变者;(7)伴有严重感染及恶性肿瘤者;(8)孕妇及哺乳期妇女;(9)病情改过需要其他药物治疗者;(10)伴有精神疾病者;(11)没有获得知情同意者。

1.2 药物

利格列汀片由West-Ward Columbus Inc.生产,规格5 mg/片,产品批号180109;芪蛭降糖胶囊由吉林一正药业集团有限公司生产,规格0.5 g/粒,产品批号180104。

1.3 分组及治疗方法

根据入院的先后分为对照组(44例)和治疗组

(44例),其中对照组中男23例,女21例;年龄32~65岁,平均年龄(55.13 \pm 1.62)岁;病程2~12年,平均病程(7.34 \pm 1.52)年。治疗组中男24例,女20例;年龄32~67岁,平均年龄(55.37 \pm 1.85)岁;病程2~12年,平均病程(7.58 \pm 1.76)年。两组一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组口服利格列汀片,5 mg/次,1次/d;治疗组在对照组基础上口服芪蛭降糖胶囊,2.5 g/次,3次/d。两组患者均治疗4周后进行疗效对比。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h PG)降至正常范围,或FBG、2hPG下降超过治疗前的40%,糖化血红蛋白(HbA1c)下降至正常,或下降超过治疗前的30%;有效:FBG、2 h PG下降超过治疗前的20%,但未达到显效标准,HbA1c下降超过治疗前的10%,但未达到显效标准;无效:FBG、2 h PG、HbA1c无下降,或下降未达到有效标准。

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 于治疗前后的清晨空腹抽取肘静脉血5 mL,立即送检,采用己糖激酶法测定FBG、2 h PG的水平,试剂盒均购于长春汇力生物技术有限公司,采用高效液相色谱法测定HbA1c水平,剂盒均购于武汉明德生物科技股份有限公司,采用ELISA法测胰岛素(FINS)水平,试剂盒均购于浙江夸克生物科技有限公司,所以操作均严格按照说明书进行。

1.5.2 血糖波动情况 比较两组血糖波动标准差(SDBG)、全天平均血糖波动幅度(MAGE)、全天有效血糖波动次数(NGE)、日间血糖平均绝对差(MODD)值。

1.5.3 HOMA- β 和HOMA-IR 通过下列公式计算比较两组HOMA- β 、HOMA-IR值。

$$\text{HOMA-}\beta = 20 \times \text{FINS} / (\text{FPG} - 3.5)$$

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

1.5.4 血清学指标 所有研究对象于治疗前后的

清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL, 立即送检, 采用 ELISA 法测定人单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1, 上海钰博生物科技有限公司)、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白 (SPARC, 上海将来实业股份有限公司)、转化生长因子-β1 (TGF-β1, 上海晶抗生物工程有 限公司)、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1, 上海钰博 生物科技有限公司)、人颗粒蛋白前体 (PGRN, 武汉博士康生物工程有限公司) 水平, 所以操作均 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

采用 SPSS 19.0 软件, 两组治疗前后血糖相关 指标、血清细胞因子水平、SDBG、MAGE、NGE、 MODD、HOMA-β、HOMA-IR 比较采用 *t* 检验, 计 量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率的比较采用 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 24 例, 有效 12 例, 无效 8 例, 总有效率为 81.82%; 治疗组显效 35 例, 有效 8 例, 无效 1 例, 总有效率为 97.73%, 两组总有效 率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血糖相关指标比较

治疗后, 两组 FPG、2 h PG、Hb Alc、FINS 水 平均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计 学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组血糖相关指标 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血糖波动情况比较

治疗后, 两组 SDBG、MAGE、NGE、MODD 值 均明显减小, 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指标明显 小于对照组, 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/%
对照	44	24	12	8	81.82
治疗	44	35	8	1	97.73*

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 glucose related indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FPG/(mmol·L ⁻¹)	2h PG/(mmol·L ⁻¹)	Hb Alc/%	FINS/(μU·mL ⁻¹)
对照	44	治疗前	9.85 ± 1.15	12.69 ± 1.35	9.89 ± 1.19	13.88 ± 3.29
		治疗后	7.57 ± 1.06*	8.73 ± 1.15*	7.42 ± 1.08*	9.15 ± 1.08*
治疗	44	治疗前	9.83 ± 1.12	12.65 ± 1.32	9.84 ± 1.17	13.85 ± 3.27
		治疗后	5.04 ± 1.02*▲	6.14 ± 1.03*▲	5.51 ± 1.04*▲	6.04 ± 1.02*▲

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 两组血糖波动情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on blood glucose fluctuation between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SDBG/(mmol·L ⁻¹)	MAGE/(mmol·L ⁻¹)	NGE/(次·d ⁻¹)	MODD/(mmol·L ⁻¹)
对照	44	治疗前	2.68 ± 0.57	7.37 ± 0.46	4.93 ± 0.28	5.46 ± 0.47
		治疗后	1.97 ± 0.184*	4.28 ± 0.354*	2.37 ± 0.154*	2.38 ± 0.174*
治疗	44	治疗前	2.63 ± 0.52	7.35 ± 0.43	4.97 ± 0.25	5.42 ± 0.43
		治疗后	1.12 ± 0.13*▲	2.53 ± 0.27*▲	1.12 ± 0.08*▲	1.06 ± 0.04*▲

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 HOMA-β 和 HOMA-IR 比较

治疗后，两组患者 HOMA-β 明显升高，HOMA-IR 明显降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组患者 HOMA-β 和 HOMA-IR 值明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

2.5 两组血清学指标对比

治疗后，两组患者血清 MCP-1、SPARC、TGF-β1、VCAM-1、PGRN 表达水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组患者这些血清学指标水平明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 5。

表 4 两组 HOMA-β 和 HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on HOMA-β and HOMA-IR between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HOMA-β/%		HOMA-IR/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	44	46.78 ± 7.56	69.27 ± 8.32*	4.87 ± 0.46	3.24 ± 0.18*
治疗	44	46.75 ± 7.53	78.12 ± 8.45*▲	4.85 ± 0.43	2.12 ± 0.11*▲

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 5 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MCP-1/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	SPARC/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	TGF-β1/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	VCAM-1/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	PGRN/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	44	治疗前	85.38 ± 7.39	6.67 ± 1.45	143.71 ± 22.58	41.52 ± 8.29	128.89 ± 25.68
		治疗后	55.49 ± 3.42*	3.26 ± 0.17*	96.23 ± 15.86*	32.75 ± 5.52*	85.36 ± 11.27*
治疗	44	治疗前	85.36 ± 7.35	6.63 ± 1.43	143.64 ± 22.53	41.47 ± 8.25	128.85 ± 25.64
		治疗后	40.24 ± 3.36*▲	1.22 ± 0.13*▲	79.83 ± 15.72*▲	24.16 ± 5.43*▲	60.27 ± 11.14*▲

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

2.6 不良反应对比

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疾病，有遗传易感性，随同我国经济实力的不断提升，人们物质生活水平得到显著改善，其发病率也逐渐增高，现已成为第 3 位危害我国人们健康和生命的疾病^[7]。2 型糖尿病在中医上属消渴病，为虚证，阴虚为本，临床给予益气养阴、活血通络为主要治疗原则^[8]。

利格列汀为 DPP-4 抑制剂，DPP-4 能够降解肠 GLP-1 以及 GIP，能够升高活性肠促胰岛素激素的浓度，以葡萄糖依赖性的方式刺激胰岛素释放，降低循环中的胰高血糖素水平，在血糖升高时，GLP-1 和 GIP 能增加胰腺 β-细胞胰岛素的生物合成和分泌，此外，GLP-1 还能减少胰腺 α 细胞的胰高血糖素分泌，肝葡萄糖排出量减少^[3]。芪蛭降糖胶囊是由黄芪、黄精、地黄、水蛭制成的中药制剂，具有益气养阴、活血化瘀的功效^[4]。因此，本研究对 2 型糖尿病采用芪蛭降糖胶囊联合利格列汀片进行治

疗，获得了满意效果。

MCP-1 是致炎因子的一种，可促进炎症反应加重^[9]。SPARC 具有促进细胞外基质重塑的作用，并可促进炎症细胞向组织浸润^[10]。TGF-β1 不仅对免疫细胞增殖有抑制作用，还对淋巴细胞分化有着抑制作用，并对成纤维细胞的生长有着促进作用^[11]。VCAM-1 也是一种炎症因子，具有促使炎症细胞同内皮细胞间相互黏附，进一步加重炎症反应^[12]。PGRN 不仅有着加重炎症反应的作用，还可拮抗胰岛素降糖作用^[13]。本研究中，经治疗两组血清 MCP-1、SPARC、TGF-β1、VCAM-1、PGRN 的水平均下降，且治疗组下降最著，说明 2 型糖尿病采用芪蛭降糖胶囊联合利格列汀片治疗可有效降低机体炎症反应。此外，经治疗，对照组有效率为 81.82%，显著低于治疗组的 97.73%。经治疗，两组 FPG、2 h PG、HbA1c、FINS 表达的水平均下降，且治疗组下降最明显。经治疗，两组 SDBG、MAGE、NGE、MODD 均下降，且治疗组下降最明显。经治疗，两组 HOMA-β 均升高，而 HOMA-IR 均降低，

且治疗组改善最显著,说明2型糖尿病采用芪蛭降糖胶囊联合利格列汀治疗效果显著。

综上所述,2型糖尿病采用芪蛭降糖胶囊联合利格列汀片治疗能够有效控制患者血糖,降低机体促炎因子水平,促进胰岛素抵抗的改善和提高胰岛素敏感性,有着很好临床应用价值。

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] 孙婷婷, 郝伟, 李明明, 等. 利格列汀片联合二甲双胍片治疗初诊2型糖尿病的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(7): 633-636.
- [4] 闫峰, 范秀丽. 芪蛭降糖胶囊对2型糖尿病患者治疗的研究 [J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(19): 45-46.
- [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] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 236-237.
- [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, 57.
- [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] 沈宁阳, 郭红伟, 赵萍. 血清IGF-1、VEGF、MCP-1水平与老年糖尿病肾病患者肾微血管病变的相关性研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(6): 614-617.
- [10] 贾国瑜, 邸阜生, 王璐, 等. 新诊断2型糖尿病患者血清SPARC及FGF21水平相关性的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(3): 223-225.
- [11] 李希聪. 妊娠期糖尿病患者血清糖化血红蛋白、转化生长因子- β 1及肿瘤坏死因子- α 水平变化及意义 [J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(4): 483-485.
- [12] 吴海霞, 马海燕, 魏风云, 等. VCAM-1、PDGF-AA与妊娠期糖尿病关系及检测意义 [J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(2): 213-217.
- [13] 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.