

消渴清颗粒联合门冬胰岛素治疗2型糖尿病的临床研究

田义梅¹, 付莹², 刘景文³, 边桦⁴, 钟燕³, 谷福顺⁵

1. 天津市北辰医院 药剂科, 天津 300400

2. 天津市北辰医院 内科, 天津 300400

3. 天津市第二医院 药剂科, 天津 300141

4. 天津市北辰医院 科教科, 天津 300400

5. 天津中医药大学第二附属医院 骨科, 天津 300250

摘要: **目的** 探讨消渴清颗粒联合门冬胰岛素30注射液治疗2型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取2018年1月—2019年9月天津市北辰医院收治的86例糖尿病患者作为实验对象, 将全部患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各43例。对照组皮下注射门冬胰岛素30注射液, 初始剂量12 U, 每周至少血糖监测3 d根据餐前血糖水平调整胰岛素剂量, 每3~5天调整1次, 调整剂量为-2~6 U, 直至血糖水平达标后保持, 1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上温水冲服消渴清颗粒, 6 g/次, 3次/d。两组患者连续治疗3个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hBG)、空腹胰岛素(INS)、胰岛β细胞功能(HOMA-β)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者的总有效率95.35%比对照组(81.40%)高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组的HbA1c、FBG、2 hBG明显降低($P<0.05$), 且治疗组血糖相关指标降低的更明显($P<0.05$)。治疗后, 两组的INS、HOMA-β显著升高, HOMA-IR显著降低($P<0.05$); 治疗后治疗组的INS、HOMA-β比对照组高, HOMA-IR比对照组低($P<0.05$)。治疗后, 两组的ICAM-1、TNF-α、IL-6水平明显低于治疗前($P<0.05$); 治疗后治疗组的ICAM-1、TNF-α、IL-6水平比对照组低($P<0.05$)。**结论** 消渴清颗粒联合门冬胰岛素30注射液治疗2型糖尿病有较好的疗效, 可降低血糖水平, 改善胰岛β细胞功能, 降低炎症因子的水平, 具有一定的临床研究价值。

关键词: 消渴清颗粒; 门冬胰岛素30注射液; 2型糖尿病; 胰岛素功能; 炎症因子

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)04-0678-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.016

Clinical study on Xiaokeqing Granules combined with insulin aspart in treatment of type 2 diabetes mellitus

TIAN Yi-mei¹, FU Ying², LIU Jing-wen³, BIAN Hua⁴, ZHONG Yan³, GU Fu-shun⁵

1. Department of Pharmacy, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

2. Department of Internal Medicine, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

3. Department of Pharmacy, Tianjin Second Hospital, Tianjin 300141, China

4. Department of Science and Education, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

5. Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

Abstract: Objective To explore the effect of Xiaokeqing Granules combined with Insulin Aspart 30 Injection in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** Patients (86 cases) with type 2 diabetes mellitus in Tianjin Beichen Hospital from January 2018 to September 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 43 cases. Patients in the control group were sc administered with Insulin Aspart 30 Injection, starting dosage 12 U, the insulin dose was adjusted according to the level of blood glucose before meals at least 3 d weekly, adjust once every 3-5 days, adjust the dose to -2 — 6 U until the blood glucose level

收稿日期: 2020-01-07

基金项目: 天津市中医药重点领域科技项目(A0203)

作者简介: 田义梅(1976—), 女, 主管药师, 本科, 研究方向为药理学。E-mail: dieryiyuan123@sina.com

reached the standard, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xiaokeqing Granules on the basis of the control group, 6 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the levels of HbA1c, FBG, 2 hBG, INS, HOMA- β , HOMA-IR, ICAM-1, TNF- α , and IL-6 in two groups were compared.

Results After treatment, the total effective rate in the treatment group was 95.35% higher than that in the control group (81.40%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of HbA1c, FBG and 2 hBG in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the related indexes of blood glucose in the treatment group were significantly reduced ($P < 0.05$). After treatment, the INS and the HOMA- β in two groups were significantly increased, but the HOMA-IR in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The INS and the HOMA- β in the treatment group were higher than those in the control group, and the HOMA-IR was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ICAM-1, TNF- α , and IL-6 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the levels of ICAM-1, TNF- α , and IL-6 in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaokeqing Granules combined with Insulin Aspart 30 Injection has clinical curative effect in treatment of type 2 diabetes mellitus, can reduce the level of blood glucose, improve the function of islet β cells, and reduce the level of inflammatory factors, which has a certain clinical research value.

Key words: Xiaokeqing Granules; Insulin Aspart 30 Injection; type 2 diabetes mellitus; insulin function; inflammatory factor

糖尿病是临床常见的内分泌紊乱性病变,病程长,病情易反复加重,可导致多种并发症的发生,影响患者的身心健康^[1]。西医通常使用胰岛素治疗。门冬胰岛素为速效胰岛素类似物,可与脂肪细胞上胰岛素受体相结合,促进血糖水平降低^[2]。消渴清颗粒是由多种中药组成,具有清热滋阴、活血祛瘀的功效,临床适用于糖尿病的治疗^[3]。本研究选取天津市北辰医院收治的 86 例糖尿病患者作为实验对象,采用消渴清颗粒联合门冬胰岛素 30 注射液治疗,探讨其临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2019 年 9 月天津市北辰医院收治的 86 例糖尿病患者作为实验对象,男性 52 例,女性 34 例,年龄 40~71 岁,平均 (59.27 ± 7.29) 岁,病程 2~13 年,平均 (7.25 ± 1.90) 年,平均体质指数 (24.26 ± 2.38) kg/m²。

纳入标准:(1)符合 2 型糖尿病的诊断标准^[4],初诊患者,空腹血糖(FBG) ≥ 11.1 mmol/L 或糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 9.0\%$;(2)患者肝肾功能无明显差异;(3)自愿签订知情同意书。

排除标准:(1)伴有严重的糖尿病并发症者;(2)机体心、肝、脑等重要器官严重病变者;(3)其他内分泌系统、免疫系统、血液系统病变者;(4)对所用的药物过敏者;(5)备孕、妊娠、哺乳期妇女;(6)参与其他相关研究者;(7)精神异常者。

1.2 分组方法

将全部患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 43 例。对照组中男性 23 例,女性 20 例,年龄 40~70 岁,平均年龄 (59.14 ± 7.38) 岁,

病程 2~12 年,平均病程 (7.16 ± 1.85) 年,体质指数 (24.09 ± 2.42) kg/m²。治疗组中男性 29 例,女性 14 例,年龄 42~71 岁,平均年龄 (59.38 ± 7.14) 岁,病程 3~13 年,平均病程 (7.32 ± 1.98) 年,体质指数 (24.37 ± 2.30) kg/m²。两组患者性别、平均病程、年龄、体质指数等资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

1.3 治疗方法

对照组皮下注射门冬胰岛素 30 注射液[诺和诺德(中国)制药有限公司生产,规格 300 U/mL,产品批号 20171293],初始剂量 12 U,每周至少血糖监测 3 d 根据餐前血糖水平调整胰岛素剂量,每 3~5 天调整 1 次,调整剂量为-2~6 U,直至血糖水平达标后保持,1 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上温水冲服消渴清颗粒(天士力医药集团股份有限公司生产,规格 6 g/袋,产品批号 20171120、20181015),6 g/次,3 次/d。两组患者连续治疗 3 个月。

1.4 临床疗效评价标准

参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》中主要指标疗效判断标准^[5]。显效:FBG、餐后 2 h 血糖(2 hBG)恢复至正常范围或降低 $>$ 治疗前的 40%,HbA1c 恢复正常或降低 $>$ 治疗前的 30%。有效:FBG、2 hBG 降低 $>$ 治疗前的 20%,HbA1c 降低 $>$ 治疗前的 10%,未达到显效标准。无效:血糖相关指标水平较治疗前无改变。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血糖相关指标 检测患者治疗前后的血糖相关指标 HbA1c、FBG、2 hBG、空腹胰岛素(INS)

水平。

1.5.2 胰岛素功能 采用稳态模型评估胰岛 β 细胞功能, 拟定胰岛 β 细胞功能 (HOMA- β)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。

$$\text{HOMA-}\beta = 20 \times \text{INS} / (\text{FBG} - 3.5)$$

$$\text{HOMA-IR} = \text{FBG} \times \text{INS} / 22.5$$

1.5.3 炎症因子水平 采集患者治疗前后的空腹肘正中 6 mL 静脉血, 经离心分离后, 采用酶联免疫吸附法测定血清中细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平。

1.6 不良反应观察

在治疗过程中, 观察和记录两组患者药物相关不良反应如低血糖的发生情况。

1.7 统计学处理

本研究所有数据运用 SPSS 21.0 处理分析, 以百分比表示计数资料, 行 χ^2 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间对比行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者的总有效率 95.35% 比对照组 (81.40%) 高, 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, 两组的 HbA1c、FBG、2 hBG 明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组血糖相关指标降低更明显 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组胰岛素功能比较

治疗后, 两组的 INS、HOMA- β 显著升高, HOMA-IR 显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的 INS、HOMA- β 比对照组高, HOMA-IR 比对照组低 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组炎症因子比较

治疗后, 两组的 ICAM-1、TNF- α 、IL-6 水平明显低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的 ICAM-1、TNF- α 、IL-6 水平比对照组低 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	21	14	8	81.40
治疗	43	26	15	2	95.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 HbA1c、FBG 和 2 h BG 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 2 Comparison on HbA1c, FBG, and 2 h BG between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	HbA1c/%	FBG/(mmol L ⁻¹)	2 hBG/(mmol L ⁻¹)
对照	治疗前	10.63 $\pm$ 1.51	13.26 $\pm$ 2.15	17.09 $\pm$ 3.58
	治疗后	8.37 $\pm$ 1.29*	8.18 $\pm$ 1.83*	13.57 $\pm$ 2.16*
治疗	治疗前	10.73 $\pm$ 1.46	13.35 $\pm$ 2.21	17.23 $\pm$ 3.49
	治疗后	7.28 $\pm$ 1.10* [▲]	6.62 $\pm$ 1.50* [▲]	11.19 $\pm$ 2.56* [▲]

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 INS、HOMA- β 和 HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 3 Comparison on INS, HOMA- β and HOMA-IR between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	INS/(μ U mL ⁻¹)	HOMA- β /%	HOMA-IR/%
对照	治疗前	6.01 $\pm$ 1.20	24.23 $\pm$ 3.19	2.43 $\pm$ 0.29
	治疗后	6.97 $\pm$ 1.38*	32.76 $\pm$ 4.88*	2.12 $\pm$ 0.24*
治疗	治疗前	5.98 $\pm$ 1.16	23.98 $\pm$ 3.21	2.48 $\pm$ 0.30
	治疗后	7.85 $\pm$ 1.74* [▲]	49.10 $\pm$ 5.35* [▲]	1.89 $\pm$ 0.21* [▲]

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4 两组 ICAM-1、TNF- α 、IL-6 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)Table 4 Comparison on ICAM-1, TNF- α and IL-6 between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	ICAM-1/($\mu\text{g L}^{-1}$)	TNF- α /($\mu\text{g L}^{-1}$)	IL-6/(pg mL $^{-1}$)
对照	治疗前	256.13 $\pm$ 22.87	23.06 $\pm$ 3.54	8.28 $\pm$ 1.81
	治疗后	227.06 $\pm$ 20.14*	16.93 $\pm$ 2.60*	5.19 $\pm$ 1.54*
治疗	治疗前	258.47 $\pm$ 23.09	23.19 $\pm$ 3.65	8.39 $\pm$ 1.75
	治疗后	203.68 $\pm$ 17.35* Δ	14.30 $\pm$ 2.27* Δ	4.01 $\pm$ 1.32* Δ

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

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

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 治疗组出现低血糖 5 例, 对照组出现低血糖 4 例, 两组间低血糖发生对比差异无统计学意义。且两组患者均未发生其他明显不良反应。

3 讨论

随着人们生活水平的提高、饮食结构的改变, 糖尿病的发生率呈逐年上升趋势, 在我国成年人中糖尿病的发病率可达到 11.6%, 给患者和家庭带来了沉重的负担, 若不及时有效的救治, 可引起不同程度的并发症, 甚至导致死亡^[6]。糖尿病治疗指南中指出, 对于初诊 2 型糖尿病患者, 尤其是 FBG ≥ 11.1 mmol/L 或 HbA1c $\geq 9.0\%$ 的患者, 及早进行胰岛素强化治疗是有效、简便的方法, 可根据血糖水平调整胰岛素剂量, 以促使血糖达标^[7]。门冬胰岛素是由 30% 的可溶部分和 70% 的结晶部分组成, 进入机体的作用模式与生理性胰岛素的作用模式具有起效快、药效高峰提前、并发症低等特点^[8]。中医将糖尿病归于“消渴”范畴, 其主要病机为素体亏虚, 首犯肺脏, 口渴多饮, 然后燥邪犯胃, 出现阴虚热盛, 阴虚燥热, 日久则血行不畅, 瘀血阻络, 发为此症^[9]。消渴清颗粒是由知母、苍术、地锦草、蒲黄、黄连等组成, 能清热滋阴、活血化瘀^[10]。本研究结果显示, 治疗组患者的总有效率比对照组高。治疗后治疗组 HbA1c、FBG、2 hBG 比对照组低。提示消渴清颗粒联合门冬胰岛素可提高糖尿病的疗效, 进一步降低血糖的水平。

胰岛素分泌降低、胰岛素抵抗是导致糖尿病发病的重要原因, 胰岛 β 细胞随病程的发展逐渐衰亡, 增加糖尿病治疗难度^[11]。INS 是评估空腹胰岛素的指标, HOMA- β 是评估胰岛 β 细胞的功能的主要指标^[12]。HOMA-IR 可评价胰岛素抵抗的指标^[13]。本研究结果提示, 治疗后治疗组的 INS、HOMA- β 比对照组高, HOMA-IR 比对照组低。提示消渴清颗粒联合门冬胰岛素可进一步减轻糖尿病患者的胰岛

素抵抗, 改善胰岛 β 细胞。

单核细胞介导的炎症反应是糖尿病重要的病理进程, 参与疾病的发生、发展, 可引起胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞损伤, 还能加重血管动脉粥样硬化进程, 与预后关系密切^[14]。TNF- α 是调节免疫反应的重要细胞因子, 在低水平时调节机体免疫应激反应平衡, 高表达时可促使黏附因子、趋化蛋白活化, 介导多种炎症因子的产生, 改变血管通透性, 促进糖尿病发展和并发症的发生^[15]。ICAM-1 是关键的细胞黏附分子, 促使内皮细胞、单核细胞聚集和活化, 增加血管通透性, 加重炎症损伤^[16]。IL-6 参与机体明显的炎症反应, 其水平升高与糖尿病的发生密切相关, 可促使纤维蛋白原升高, 提高动脉粥样硬化的风险^[17]。炎症因子可影响胰岛素信号的传导通路, 引起 INS 分泌降低, 还能破坏胰岛 β 细胞的功能^[18]。本研究中, 治疗后治疗组 ICAM-1、TNF- α 、IL-6 水平比对照组低。提示消渴清颗粒联合门冬胰岛素可有效促进糖尿病患者血清 ICAM-1、TNF- α 、IL-6 水平降低, 有助于控制病情发展, 对改善预后具有积极意义。

综上所述, 消渴清颗粒联合门冬胰岛素 30 注射液治疗 2 型糖尿病有较好的疗效, 可降低血糖水平, 改善胰岛 β 细胞功能, 降低炎症因子的水平, 具有一定的临床研究价值。

参考文献

- [1] 廖 涌. 中国糖尿病的流行病学现状及展望 [J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(7): 1042-1045.
- [2] 杨好欣, 陈 隽. 门冬胰岛素类似物研究概况 [J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(3): 270-272.
- [3] 仝小林, 丁学屏, 虞芳华, 等. 消渴清颗粒治疗 2 型糖尿病的随机、双盲、阳性对照、平行组、多中心 III 期临床试验 [C]. 2009 年中国药学会大会暨第九届中国药师周论文集. 长沙: 中国药学会, 2009: 1-5.
- [4] 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]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-

- 344.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 236-238.
- [6] 张波, 杨文英. 中国糖尿病流行病学及预防展望 [J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 7-10.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 后插2-42.
- [8] 贺亚峰, 郑皓, 杨庚. 甘精胰岛素联合瑞格列奈与双相门冬胰岛素治疗新诊断2型糖尿病的效果比较 [J]. 贵州医药, 2019, 43(9): 1412-1413.
- [9] 冷雪, 谷丽艳, 朱芳. 2型糖尿病中医证型流行病学调查及其中医病因病机初探 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3): 732-735.
- [10] 尚靖智, 王菲. 消渴清颗粒对糖耐量异常患者早期干预的临床观察 [J]. 中国基层医药, 2013, 20(11): 1697-1698.
- [11] 陈翰卿, 王旭. 2型糖尿病胰岛素抵抗中医药治疗研究概况 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(6): 72-74.
- [12] 李新英. 空腹胰岛素水平对2型糖尿病患者骨密度的影响 [J]. 河北医药, 2016, 38(13): 2004-2006.
- [13] 祖义志, 朱丹平, 孙丽莎, 等. 男性T2DM患者胰岛素抵抗与骨量关系初探 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12): 1628-1633.
- [14] 闫智涛, 刘艳石. 血脂、血糖、炎症因子等主要生化指标与2型糖尿病及其并发症的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(18): 2296-2299.
- [15] 汪茜, 王娟, 丁洪成, 等. 肥胖和2型糖尿病患者腹部脂肪组织TNF- α 基因启动子区甲基化程度及其对疾病发生的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(24): 2636-2639.
- [16] 刘春苗, 周艳辉. 2型糖尿病并发急性脑梗死患者血清ICAM、ALCAM、VCAM、PECAM-1水平及临床意义 [J]. 重庆医学, 2017, 46(8): 1057-1059, 1062.
- [17] 马希祥, 杨文东. 2型糖尿病患者治疗前后血清hs-CRP、TNF- α 及IL-6水平变化及其临床价值 [J]. 检验医学与临床, 2010, 7(19): 2112-2114.
- [18] 欧阳嵘, 崔世维, 朱轶晴, 等. 2型糖尿病炎症因子水平与骨质疏松症的关系 [J]. 中华全科医学, 2013, 11(5): 690-691.