

金糖宁胶囊联合卡格列净治疗2型糖尿病的临床研究

胡晓艺¹, 范莹¹, 张方¹, 曾菲¹, 唐榕^{2*}, 汤敏³

1. 中国人民解放军西部战区空军医院 药剂科, 四川 成都 610000

2. 四川口腔医院 药剂科, 四川 成都 610000

3. 中国人民解放军西部战区空军医院 内分泌科, 四川 成都 610000

摘要: **目的** 探讨金糖宁胶囊联合卡格列净治疗2型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取2018年6月—2019年6月在中国人民解放军西部战区空军医院进行治疗的88例2型糖尿病患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各44例。对照组口服卡格列净片, 0.1 g/次, 1次/d, 餐前服用; 治疗组在对照组治疗基础上口服金糖宁胶囊, 4粒/次, 3次/d。两组均治疗4周后进行效果对比。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素(FINS)相关血清学指标、HOMA- β 和HOMA-IR的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别是81.82%、97.73%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。经治疗, 两组FPG、2hPG、HbA1c及FINS水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些血糖相关指标较对照组下降更显著($P < 0.05$)。经治疗, 两组同型半胱氨酸(Hcy)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -GT)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、人颗粒蛋白前体(PGRN)、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(SPARC)、皮质醇(Cor)水平均显著下降($P < 0.05$); 且治疗后治疗组这些血清学指标显著低于对照组($P < 0.05$)。经治疗, 两组HOMA- β 显著升高, 而HOMA-IR显著降低($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组HOMA- β 显著高于对照组, 而HOMA-IR低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 金糖宁胶囊联合卡格列净治疗2型糖尿病具有较好的临床疗效, 能有效控制血糖, 降低机体相关血清因子水平, 提高胰岛素敏感性, 改善机体胰岛素抵抗, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 金糖宁胶囊; 卡格列净片; 2型糖尿病; 空腹血糖; 餐后2h血糖; 糖化血红蛋白; 胰岛素; 同型半胱氨酸; γ -谷氨酰转移酶; 白细胞介素-1 β ; 人颗粒蛋白前体; 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白; 皮质醇

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)05-0971-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.05.032

Clinical study on Jintangning Capsules combined with Canagliflozin Tablets in treatment of type 2 diabetes

HU Xiao-yi¹, FAN Ying¹, ZHANG Fang¹, ZENG Fei¹, TANG Rong², TANG Min³

1. Department of Pharmacy, Air Force Hospital of the PLA Western Theater Command, Chengdu 610000, China

2. Department of Pharmacy, Sichuan Dental Hospital, Chengdu 610000, China

3. Department of Endocrinology, Western Theater Air Force Hospital, Chengdu 610000, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Jintangning Capsules combined with Canagliflozin Tablets in treatment of type 2 diabetes. **Methods** 88 Patients with type 2 diabetes who were treated in Air Force Hospital of the PLA Western Theater Command from June 2018 to June 2019 were randomly divided into control (44 cases) and treatment group (44 cases). Patients in the control group were *po* administered with Canagliflozin Tablet, 0.1 g/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Jintangning Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. All patients were treated for 4 weeks. The clinical efficacy of the two groups were compared. The changes of fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2 h PG), glyca1c (HbA1c), insulin (FINS), related serological indexes, HOMA- β and HOMA-IR were compared before and after treatment in the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the control group and the treatment group was 81.82% and 97.73%, respectively. The difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment,

收稿日期: 2019-10-14

作者简介: 胡晓艺, 主管药师, 研究方向是医院药学。E-mail: 149486257@qq.com

*通信作者 唐榕

the levels of FPG, 2 h PG, Hb Alc and FINS in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, these blood glucose related indexes in the treatment group decreased more significantly than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, Hcy, γ -GT, IL-1 β , PGRN, SPARC, and Cor levels in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the serological indexes of the treatment group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, HOMA- β significantly increased in the two groups, while HOMA-IR significantly decreased in the two groups ($P < 0.05$). After treatment, HOMA- β in the treatment group was significantly higher than that in the control group, while HOMA-IR was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Jintangning Capsules combined with Canagliflozin Tablets in treatment of type 2 diabetes has good clinical efficacy, and can effectively control blood sugar, reduce the level of related serum factors, and can improve insulin sensitivity and insulin resistance, which has a certain clinical application value.

Key words: Jintangning Capsules; Canagliflozin Tablets; type 2 diabetes; FBG; 2 h PG; HbA1c; FINS; Hcy; γ -GT; IL-1 β ; PGRN; SPARC; Cor

2 型糖尿病为较为常见的一种疾病,是在胰岛素抵抗基础上,胰岛 β 细胞功能遭到破坏所引起的疾病,病情得不到有效控制极易并发糖尿病肾病、酮症酸中毒、末梢神经病变等严重并发症,对患者日常工作及生活有着严重影响^[1]。卡格列净为钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂,其通过抑制 SGLT-2 减少肾脏对滤过葡萄糖的重吸收,使得肾糖阈降低,促使尿糖排出,而降低血糖^[2]。金糖宁胶囊具有化浊祛湿,活血定痛的作用^[3]。所以,对于 2 型糖尿病本研究在给予卡格列净治疗的同时给予口服金糖宁胶囊进行治疗,获得了满意效果。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月—2019 年 6 月在中国人民解放军西部战区空军医院进行治疗的 88 例 2 型糖尿病患者为研究对象,其中男 46 例,女 42 例;年龄 31~67 岁,平均年龄 (55.46 \pm 1.73) 岁;病程 1~14 年,平均病程 (7.65 \pm 1.84) 年。入组者均符合 2 型糖尿病的诊断标准^[4]。

排除标准 (1) 伴有并发症者;(2) 对药物成分过敏者;(3) 有严重肝肾功能异常者;(4) 伴有精神疾病者;(5) 正在接受其他方案治疗者;(6) 妊娠及哺乳期女性;(7) 病情进展需要更改方案者;(8) 未取得知情同意者。

1.2 药物

金糖宁胶囊由漳州片仔癀药业股份有限公司生产,规格 0.55 g/粒,产品批号 180509;卡格列净片由 JanssenOrtho LLC 生产,规格 0.1 g/片,产品批号 180507。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 44 例。其中对照组男 24 例,女 20 例;年龄 31~65

岁,平均年龄 (55.23 \pm 1.54) 岁;病程 1~13 年,平均病程 (7.42 \pm 1.63) 年。治疗组男 22 例,女 22 例;年龄 31~67 岁,平均年龄 (55.64 \pm 1.85) 岁;病程 1~14 年,平均病程 (7.87 \pm 1.96) 年。两组患者一般资料比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组口服卡格列净片,0.1 g/次,1 次/d,餐前服用;治疗组在对照组治疗基础上口服金糖宁胶囊,4 粒/次,3 次/d。两组均治疗 4 周。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

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, 2hPG > 10.0 mmol/L, HbA1c $> 8\%$ 。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$

1.5 观察指标

1.5.1 血糖相关指标 采用己糖激酶法测定 FBG、2 h PG 水平,采用液相色谱法测定 HbA1c 水平,采用 ELISA 法测胰岛素 (FINS) 水平

1.5.2 血清学指标 于治疗前后分别采血进行检验,采用 ELISA 法测定两组同型半胱氨酸 (Hcy)、 γ -谷氨酰转氨酶 (γ -GT)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、人颗粒蛋白前体 (PGRN)、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白 (SPARC)、皮质醇 (Cor) 水平,均按照说明书进行操作。

1.5.3 HOMA- β 、HOMA-IR 值 根据公式计算 HOMA- β 、HOMA-IR 值。

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

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

1.6 不良反应观察

对两组有效低血糖、消化道不适、水肿、低血

压等药物相关不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析, 两组血糖相关指标, 血清 Hcy、 γ -GT、IL-1 β 、PGRN、SPARC、Cor、HOMA- β 、HOMA-IR 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用 t 检验, 总有效率的比较采取 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经治疗, 对照组显效 29 例, 有效 7 例, 无效 8 例, 总有效率是 81.82%; 治疗组显效 40 例, 有效 3 例, 无效 1 例, 总有效率是 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

经治疗, 两组 FPG、2 h PG、Hb Alc 及 FINS 水平均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些血糖相关指标较对照组下降更显著 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

经治疗, 两组 Hcy、 γ -GT、IL-1 β 、PGRN、SPARC、Cor 水平均显著下降 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组这些血清学指标显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 HOMA- β 和 HOMA-IR 比较

经治疗, 两组 HOMA- β 显著升高, 而 HOMA-IR 显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 HOMA- β 显著高于对照组, 而 HOMA-IR 低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

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

我国是糖尿病发生的大国, 在危害国人生命健康疾病中位居第 3 位^[6]。治疗上临床常给予胰岛素、降糖药物, 虽然可控制血糖, 但仍得不到患者满足, 因此, 寻找积极有效的治疗措施极为重要。

卡格列净是 SGLT-2 抑制剂, 其通过抑制 SGLT-2

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	29	7	8	81.82
治疗	44	40	3	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)	2 h PG/(mmol·L ⁻¹)	Hb Alc/%	FINS/(μ U·mL ⁻¹)
对照	44	治疗前	9.98 \pm 1.36	12.78 \pm 1.46	9.89 \pm 1.25	12.87 \pm 2.38
		治疗后	6.86 \pm 0.92*	8.57 \pm 0.78*	7.28 \pm 0.75*	8.75 \pm 0.53*
治疗	44	治疗前	9.95 \pm 1.34	12.74 \pm 1.43	9.86 \pm 1.22	12.82 \pm 2.35
		治疗后	4.97 \pm 0.85* \blacktriangle	6.01 \pm 0.72* \blacktriangle	5.31 \pm 0.63* \blacktriangle	5.96 \pm 0.47* \blacktriangle

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ 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	Hcy/(μ mol·L ⁻¹)	γ -GT/(U·L ⁻¹)	IL-1 β /(μ g·L ⁻¹)	PGRN/(μ g·L ⁻¹)	SPARC/(ng·L ⁻¹)	Cor/(mg·L ⁻¹)
对照	44	治疗前	22.45 \pm 1.38	42.62 \pm 4.38	33.64 \pm 5.29	154.33 \pm 22.77	6.37 \pm 1.19	426.43 \pm 31.52
		治疗后	16.68 \pm 0.76*	31.46 \pm 2.73*	17.86 \pm 1.53*	83.53 \pm 12.56*	3.26 \pm 0.19*	336.82 \pm 22.57*
治疗	44	治疗前	22.42 \pm 1.35	42.57 \pm 4.36	33.62 \pm 5.27	154.36 \pm 22.73	6.34 \pm 1.16	426.38 \pm 31.47
		治疗后	11.74 \pm 0.63* \blacktriangle	20.15 \pm 2.47* \blacktriangle	13.43 \pm 1.45* \blacktriangle	60.12 \pm 12.47* \blacktriangle	1.23 \pm 0.14* \blacktriangle	305.16 \pm 22.34* \blacktriangle

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

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

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	47.65±7.56	71.36±8.35*	4.99±0.67	3.45±0.18*
治疗	44	47.63±7.54	79.62±8.47*▲	4.96±0.63	2.02±0.13*▲

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

减少肾脏对滤过葡萄糖的重吸收,使得肾糖阈降低,促使尿糖排出,而降低血糖^[2]。该病在中医上属于消渴病范畴,为虚证,以阴虚为本,治疗上常给予益气养阴、活血通络^[7]。金糖宁胶囊是由蚕沙、甘草制成的中药制剂,具有化浊祛湿,活血定痛的作用^[3]。所以对于 2 型糖尿病本研究在给予卡格列净治疗的同时给予口服金糖宁胶囊进行治疗,获得了满意效果。

Hcy 诊断及评估糖尿病有重要作用,其表达增加能破坏机体血管,促使血液流通受阻,致使血栓形成,引发疾病^[8]。 γ -GT 是糖尿病发生的一个危险因素^[9]。IL-1 β 是一种促炎因子,对 CRP 的表达有调控作用^[10]。PGRN 在加重炎症反应的同时还能拮抗胰岛素降糖作用^[11]。SPARC 通过 AMPK 途径来促进细胞外基质重塑,进而参与炎症细胞的浸润^[12]。有研究指出,Cor 可与 NF- κ B 抑制因子激酶结合,诱导慢性炎症反应持续发生,进而抑制 APN mRNA 表达,发生胰岛素抵抗,使机体对胰岛素的敏感性降低^[13]。本研究,经治疗,两组 Hcy、 γ -GT、IL-1 β 、PGRN、SPARC、Cor 水平均下降,且以治疗组更显著 ($P < 0.05$)。说明 2 型糖尿病患者在给予卡格列净进行治疗的同时给予口服金糖宁胶囊能显著改善机体细胞因子水平。此外,在总有效率上治疗组较对照组高 ($P < 0.05$)。经治疗,在 FPG、Hb Alc、2 h PG 及 FINS 水平上治疗组较对照组下降更显著 ($P < 0.05$)。经治疗,两组 HOMA- β 、HOMA-IR 均明显改善,且以治疗组更显著 ($P < 0.05$)。说明 2 型糖尿病采用金糖宁胶囊联合卡格列净治疗效果显著。

总之,金糖宁胶囊联合卡格列净治疗 2 型糖尿病具有较好的临床疗效,能有效控制血糖,降低机体相关血清因子水平,提高胰岛素敏感性,改善机

体胰岛素抵抗,具有一定的临床推广应用价值。

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] 刘秀娟. 卡格列净联合胰岛素治疗 2 型糖尿病的效果观察 [J]. 中国民康医学, 2019, 31(12): 58-60.
- [3] 林进生. 金糖宁胶囊治疗 2 型糖尿病 III 期临床试验观察 [J]. 海峡药学, 2008, 3(8): 106-109.
- [4] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 652.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 丁学屏. 中西医结合糖尿病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 93.
- [8] 黄漓莉, 苏珂, 于健, 等. 2 型糖尿病患者大血管病变与 Hcy、CysC、hs-CRP 的关系 [J]. 广东医学, 2015, 36(10): 1518-1520.
- [9] 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 -谷氨酰转氨酶的检测及其临床意义 [J]. 中国全科医学, 2012, 25(33): 3845-3847.
- [10] 徐晓萌, 李齐. 血清 hs-CRP、SAA、IL-1 β 水平与妊娠期糖尿病患者血糖控制的关系研究 [J]. 中外医学研究, 2018, 5(24): 51-52.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Champaneri S, Xu X, Carnethon M R, et al. Diurnal salivary cortisol and urinary catecholamines are associated with diabetes mellitus: The multiEthnic study of atherosclerosis [J]. *Metabolism*, 2012, 61(7): 986-995.