

玉泉丸联合达格列净治疗 2 型糖尿病的临床研究

万红, 燕树勋*, 闫诏

河南中医药大学第一附属医院 内分泌科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨玉泉丸联合达格列净片治疗 2 型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 9 月—2019 年 12 月河南中医药大学第一附属医院收治的 98 例 2 型糖尿病患者, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 49 例。对照组早餐前口服达格列净片, 5~10 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上饭后服用玉泉丸, 6 g/次, 4 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的血糖指标、胰岛素指标、炎症因子。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率 (95.92%) 较对照组 (79.59%) 高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组白细胞介素-6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$); 且治疗组炎症因子水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 较治疗前降低 ($P < 0.05$); 且治疗组血糖指标低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 较治疗前降低, 胰岛素 (FINS)、胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA- β) 较治疗前升高 ($P < 0.05$); 且治疗组 HOMA-IR 低于对照组, FINS、HOMA- β 高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 玉泉丸联合达格列净片治疗 2 型糖尿病可改善患者血糖及胰岛素分泌, 减轻炎症反应, 且安全较好。

关键词: 玉泉丸; 达格列净片; 2 型糖尿病; 血糖; 胰岛素指标; 炎症因子

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)02-0274-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.013

Clinical study on Yuquan Pills combined with dapagliflozin in treatment of type 2 diabetes mellitus

WAN Hong, YAN Shu-xun, YAN Zhao

Department of Endocrine, the First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Yuquan Pills combined with Dapagliflozin Tablets in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** Patients (98 cases) with type 2 diabetes mellitus in the First Affiliated Hospital of Henan University of CM from September 2016 to December 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 49 cases. Patients in the control group were *po* administered with Dapagliflozin Tablets, 5 — 10 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yuquan Pills on the basis of the control group, 6 g/time, four times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and blood glucose index, insulin index, and inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (95.92%) was higher than that of the control group (79.59%) ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, CRP, and TNF- α in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of inflammatory factors in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FPG, 2 h PG, and HbA1c of the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the blood glucose index of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the HOMA-IR of two groups were decreased, but the FINS and HOMA- β of two groups were increased ($P < 0.05$). After treatment, the HOMA-IR of the treatment group was lower than that of the control group, but the FINS and HOMA- β of the treatment group were higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Yuquan Pills combined with Dapagliflozin Tablets in treatment of type 2 diabetes mellitus can improve blood glucose and insulin secretion, and reduce inflammatory reaction with good safety.

Key words: Yuquan Pills; Dapagliflozin Tablets; type 2 diabetes mellitus; blood glucose; insulin index; inflammatory factor

收稿日期: 2020-12-07

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题 (2019 JDZX2105)

作者简介: 万红 (1982—), 女, 河南开封人, 主治医师, 硕士, 研究方向为内分泌。E-mail: wanhong198201@163.com

*通信作者: 燕树勋 (1974—), 男, 河北景县人, 教授, 博士生导师, 博士, 研究方向为内分泌失衡。E-mail: yanshuxun1974@163.com

糖尿病是患者发生以高血糖为特征的代谢性疾病,其中超过90%的糖尿病患者为2型糖尿病^[1]。2型糖尿病的主要临床症状包括多饮、多尿、多食等,长期患病者可造成糖尿病肾病、糖尿病神经病变等严重并发症,危及患者生命^[2]。目前2型糖尿病的患病数在全球范围内呈增多趋势,已成为继心血管、肿瘤疾病后第3大威胁人类生命健康的非传染性疾病,故如何对2型糖尿病进行合理治疗成为临床亟需攻克的重要难题。现在临床针对2型糖尿病的治疗尚无根治性方案,多以控制血糖、改善症状为主。达格列净是治疗2型糖尿病的常用药物,可有效调节胰岛素的分泌,发挥降糖作用^[3]。玉泉丸首见于明代龚廷贤《寿世保元》,养阴生津、止渴除烦、益气和中,既往用于糖尿病的治疗,可获得较好的效果^[4]。本研究对河南中医药大学第一附属医院收治的98例2型糖尿病患者给予玉泉丸联合达格列净片进行治疗,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年9月—2019年12月河南中医药大学第一附属医院收治的98例2型糖尿病患者为研究对象。其中男58例,女40例;平均年龄(49.62±5.67)岁;平均病程(5.19±0.85)年;平均体质指数(24.38±1.35) kg/m²。

纳入标准:(1)西医诊断标准参考《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[5],患者空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)≥6.5%,餐后2 h血糖(2 h PG)≥11.1 mmol/L;(2)患者及其家属均知情本研究,并签订知情同意书;(3)中医诊断标准参考《国际中医药糖尿病诊疗指南》^[6],辨证分型为脾肾亏虚证;(4)对本研究治疗方案耐受者。

排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)合并严重的心、肝、肾功能不全者;(3)存在动静脉血管病变、恶性肿瘤者;(4)精神状态异常,无法配合治疗者;(5)有活动性肝炎、急性感染、心力衰竭和其他活动性疾病者;(6)合并糖尿病其他并发症者。

1.2 分组方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组患者各49例。其中对照组男32例,女17例;平均年龄(49.65±6.29)岁;平均病程(5.24±0.84)年;平均体质指数(24.31±1.26) kg/m²。治疗组男

26例,女23例;平均年龄(49.59±5.37)岁;平均病程(5.14±0.92)年;平均体质指数(24.45±1.18) kg/m²。两组患者的临床资料比较无差异,具有临床可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均指导其控制饮食、常规适量运动。对照组早餐前口服达格列净片(阿斯利康制药有限公司分包装,规格10 mg/片,产品批号20160728、20171214、20180516、20190617),5~10 mg/次,1次/d。治疗组在对照组治疗基础上饭后服用玉泉丸(成都九芝堂金鼎药业有限公司生产,规格1.5 g/10丸,产品批号20160612、20171028、20180621、20190319),6 g/次,4次/d。两组患者均连续治疗3个月。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

治愈:症状、体征消失,原发病因得到有效控制,血糖、血压、血脂各项检查正常。好转:症状、体征改善,FPG≤7.0 mmol/L,HbA1c≤7.5%。无效:症状、体征加重,在用药情况下血糖、血压、血脂、糖尿病控制目标不良或升高。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

于治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血5 mL,采用酶联免疫吸附法检测炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。使用德国宝灵曼公司血糖检测仪检测两组患者的FPG、2 h PG水平。采用高效液相色谱法测定HbA1c水平。采用酶联免疫吸附试验法检测胰岛素(FINS)。计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛β细胞功能指数(HOMA-β)。严格遵守试剂盒(上海晶抗生物工程有限公司)说明书步骤进行操作。

1.6 不良反应观察

记录两组患者恶心呕吐、肠胃不适、头晕等不良反应发生情况。

1.7 数据处理

以SPSS 20.0进行数据的统计处理,计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,行 t 检验,计数资料以例数、率表示,行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组的总有效率(95.92%)较对照组(79.59%)高($P<0.05$),见表1。

2.2 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组 IL-6、CRP、TNF- α 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$); 且治疗组炎症因子水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血糖指标比较

治疗后, 两组 FPG、2 hPG、HbA1c 较治疗前降低 ($P < 0.05$); 且治疗组患者血糖指标低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组胰岛素指标比较

治疗后, 两组 HOMA-IR 较治疗前降低, FINS、HOMA- β 较治疗前升高 ($P < 0.05$); 且治疗组 HOMA-IR 低于对照组, FINS、HOMA- β 高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者的不良反应发生率比较无显著差异, 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	49	14	25	10	79.59
治疗	49	19	28	2	95.92*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

Table 2 Comparison on the levels of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

组别	观察时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	18.37 \pm 3.73	3.08 \pm 0.44	30.53 \pm 3.67
	治疗后	10.45 \pm 2.61*	1.93 \pm 0.36*	22.46 \pm 4.52*
治疗	治疗前	18.05 \pm 3.68	3.12 \pm 0.52	30.23 \pm 4.73
	治疗后	5.79 \pm 2.12* \blacktriangle	1.38 \pm 0.37* \blacktriangle	14.19 \pm 4.64* \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 两组血糖指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

Table 3 Comparison on blood glucose indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

组别	观察时间	FPG/(mmol·L ⁻¹)	2 h PG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%
对照	治疗前	8.75 \pm 1.08	12.43 \pm 1.25	11.87 \pm 1.74
	治疗后	6.83 \pm 0.86*	8.94 \pm 1.26*	8.09 \pm 1.67*
治疗	治疗前	8.69 \pm 0.91	12.57 \pm 1.16	11.34 \pm 1.39
	治疗后	5.91 \pm 0.87* \blacktriangle	7.11 \pm 0.82* \blacktriangle	6.71 \pm 1.26* \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 两组胰岛素指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

Table 4 Comparison on insulin indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 49$)

组别	观察时间	FINS/(μ U·mL ⁻¹)	HOMA-IR	HOMA- β
对照	治疗前	9.90 \pm 1.26	3.85 \pm 0.34	37.71 \pm 5.13
	治疗后	13.41 \pm 1.38*	4.07 \pm 0.21*	75.98 \pm 5.19*
治疗	治疗前	9.76 \pm 1.34	3.77 \pm 0.27	37.61 \pm 6.05
	治疗后	17.83 \pm 2.09* \blacktriangle	4.68 \pm 0.26* \blacktriangle	147.97 \pm 7.73* \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 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	肠胃不适/例	头晕/例	发生率/%
对照	49	2	2	1	10.20
治疗	49	2	3	2	14.29

3 讨论

2 型糖尿病的具体发病机制尚不十分明确, 既往认为胰岛素抵抗、 β 细胞功能缺陷是 2 型糖尿病的主要病理机制^[8]。当机体处于胰岛素抵抗时, 机体分泌胰岛素不足, 导致无法有效地促进周围组织摄取葡萄糖、抑制肝脏葡萄糖输出, 血糖升高, 随着病情进展, 胰岛素抵抗逐步加重, 可进展为 β 细胞代偿分泌胰岛素能力降低, 而 β 细胞功能的缺陷可刺激脂肪积累和肝脏、肌肉中糖原的合成能力下降, 体质量下降、血糖增高, 并发器官功能不全或衰竭, 危及患者生命^[9]。随着研究的深入, 学者们还发现, 炎症反应可能在 2 型糖尿病发生发展中起重要作用^[10]。2 型糖尿病患者由于胰岛素分泌不足, 且长期处于高血糖状态下, 炎症反应可造成血管内皮、血管壁的损伤, 增加血管病变风险。鉴于上述发病机制理论, 本研究从血糖、胰岛素和炎症因子等指标方面出发, 以寻找有效安全的 2 型糖尿病的治疗方案。

达格列净作为治疗 2 型糖尿病的常用药物, 通过借助非胰岛素依赖作用机制高选择性地抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白 2, 减少肾脏葡萄糖的重吸收, 进而降低血糖水平^[11-12]。中医学认为 2 型糖尿病属“消渴”范畴, 病机与阴虚燥热密切相关, 治疗原则以活血化瘀解毒、清热化湿健脾为主^[13]。玉泉丸的主要组分为太子参、天花粉、黄芪、葛根、茯苓、生地、麦冬、乌梅、甘草, 其中黄芪、太子参益气补虚, 天花粉、麦冬、葛根、生地清热养阴、生津止渴, 佐以茯苓健脾利湿, 乌梅酸甘化阴, 甘草益气补中, 共奏益气养阴、生津止渴之效, 已有临床研究证实其治疗 2 型糖尿病的疗效较好^[14-15]。本研究探讨了玉泉丸联合达格列净片治疗 2 型糖尿病的临床疗效, 结果显示, 治疗组的总有效率较对照组高。治疗后治疗组的 FPG、2 h PG、HbA1c 均低于对照组, 可见联合治疗方案可更有效地控制患者血糖, 提高临床疗效。

2 型糖尿病是一种慢性低度炎症性状态, 患者体内血清炎症因子水平能够预测 2 型糖尿病病情严

重程度。IL-6、CRP、TNF- α 可促进 B、T 细胞过度激活和扩增, 进而加速细胞凋亡, 破坏胰岛 B 细胞, 促进 2 型糖尿病疾病进展^[16]。FINS 的主要作用为降低血糖, 当 FINS 分泌降低或绝对缺乏时则可引起 2 型糖尿病。HOMA-IR 是用于评价个体的胰岛素抵抗水平的指标^[17]。HOMA- β 是用于评价个体的胰岛 β 细胞功能的指标, 当胰岛 β 细胞功能降低则其数值降低, 功能增强则其数值升高。本研究结果显示, 相较于单用达格列净片治疗者, 玉泉丸联合达格列净片治疗的患者的胰岛素分泌、炎症反应改善效果更佳。另两组不良反应发生率比较无差异, 可见该治疗方案安全可靠。

综上所述, 玉泉丸联合达格列净片治疗 2 型糖尿病可改善患者血糖及胰岛素分泌, 减轻炎症反应, 且安全较好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Henning R J. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease [J]. *Future Cardiol*, 2018, 14(6): 491-509.
- [2] 乐小婧, 陈 婕, 张 帆, 等. 代谢综合征与 2 型糖尿病的相关研究进展 [J]. *昆明医科大学学报*, 2020, 41(5): 145-149.
- [3] 邓 宁, 胡庆芬, 梁彩虹, 等. 达格列净片联合盐酸二甲双胍对 2 型糖尿病患者的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(18): 2016-2018, 2039.
- [4] 肖东英, 王晓航, 梁 驰, 等. 玉泉丸联合沙格列汀治疗老年 2 型糖尿病的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(1): 100-105.
- [5] 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]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(10): 893-942.
- [6] 王 佳, 吴浩然. 《国际中医药糖尿病诊疗指南》核心内容释义 [J]. *北京中医药*, 2018, 37(8): 730-732.
- [7] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 366.
- [8] 孙 杰, 刘 燕, 吴英杰. 中医药治疗 2 型糖尿病的现代生物学 [J]. *世界中医药*, 2018, 13(9): 2367-2371.
- [9] 王若梅, 陈 婧, 雷 远, 等. 2 型糖尿病胰岛素强化治疗后胰岛 β 细胞功能变化及影响因素分析 [J]. *安徽*

- 医药, 2020, 24(9): 1806-1810.
- [10] 张黎明, 高 凌. 炎症细胞因子在 2 型糖尿病发病机制中的研究进展 [J]. 重庆医学, 2016, 45(8): 1113-1116.
- [11] 高芳芳, 张 萍, 钟 兴, 等. 达格列净对血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者血糖波动的影响 [J]. 山东医药, 2020, 60(14): 48-50.
- [12] 白小岗, 王 晶, 白 婷, 等. 达格列净联合西格列汀治疗脆性 2 型糖尿病的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(1): 157-160.
- [13] 黄梦哲. 活血化痰通络法治疗血络瘀阻证非增殖期 2 型糖尿病视网膜病变疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(21): 2289-2292, 2295.
- [14] 王 华. 玉泉丸用于控糖效果不佳 2 型糖尿病的疗效及对丙二醛和超敏 C 反应蛋白水平的影响 [J]. 中国药业, 2017, 26(24): 58-60.
- [15] 高 翌, 骆天炯, 叶晨玉. 玉泉丸对气阴两虚型接受胰岛素治疗的糖尿病患者血糖波动的影响 [J]. 中草药, 2015, 46(15): 2275-2278.
- [16] 卫 静, 吴 巍, 杨 璐, 等. 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者血糖波动对体内氧化应激及炎症因子水平的影响及意义 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(6): 1081-1084, 1166.
- [17] Isokuorti E, Zhou Y, Peltonen M, *et al.* Use of HOMA-IR to diagnose non-alcoholic fatty liver disease: a population-based and inter-laboratory study [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(10): 1873-1882.

[责任编辑 解学星]