

桑枝总生物碱片联合达格列净治疗 2 型糖尿病的临床研究

员富圆, 刘龙飞, 白慧敏

三门峡市中医院 内分泌科, 河南 三门峡 472000

摘要: **目的** 探讨桑枝总生物碱片联合达格列净片治疗 2 型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 4 月 1 日—2021 年 12 月 31 日三门峡市中医院收治的 84 例 2 型糖尿病患者, 将所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 42 例。对照组每日早晨口服达格列净片, 10 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服桑枝总生物碱片, 起始剂量 1 片/次, 持续治疗 4 周后, 剂量调整为 2 片/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 24 周。考察两组临床疗效, 比较两组的生活质量、血糖指标、氧化应激指标。**结果** 治疗后, 治疗组患者的总有效率为 95.24%, 对照组的总有效率为 80.95%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的糖尿病生存质量特异性量表 (DSQL) 评分明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组的 DSQL 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 FPG、2 h PG、HbA1c 明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、总抗氧化能力 (TAOC) 水平高于治疗前, 蛋白氧化终产物 (AOPPs) 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 GSH-Px、TAOC 水平高于对照组, 血清 AOPPs 水平低于对照组, 组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 桑枝总生物碱片联合达格列净片治疗 2 型糖尿病具有较好的临床疗效, 能改善患者生活质量, 显著降低血糖水平, 降低氧化应激反应。

关键词: 桑枝总生物碱片; 达格列净片; 2 型糖尿病; 糖尿病生存质量特异性量表评分; 空腹血糖; 餐后 2 h 血糖; 糖化血红蛋白; 谷胱甘肽过氧化物酶; 总抗氧化能力; 蛋白氧化终产物

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)07-1712-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.027

Clinical study on Mulberry Twig Alkaloids Tablets combined with dapagliflozin in treatment of type 2 diabetes mellitus

YUAN Fu-yuan, LIU Long-fei, BAI Hui-min

Department of Endocrinology, Sanmenxia Hospital of Traditional Chinese Medicine, Sanmenxia 472000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Mulberry Twig Alkaloids Tablets combined with Dapagliflozin Tablets in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** Patients (84 cases) with type 2 diabetes mellitus in Sanmenxia Hospital of Traditional Chinese Medicine from April 1, 2020 to December 31, 2021 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 42 cases. Patients in the control group were *po* administered with Dapagliflozin Tablets, 10 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Mulberry Twig Alkaloids Tablets on the basis of the control group, with the initial dose 1 tablet/time. After 4 weeks of continuous treatment, the dose was adjusted to 2 tablets/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 24 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and quality of life, blood glucose indicators, and oxidative stress indicators in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.24%, that of the control group was 80.95%, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, DSQL scores of two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and DSQL scores of the treatment group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, FPG, 2 h PG, and HbA1c in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and FPG, 2 h PG, and HbA1c in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of GSH-Px and TAOC in two groups were higher than those before treatment, but the serum levels of AOPPs in two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$). The serum levels of GSH-Px and TAOC in the treatment group were higher than those in the control group, but the serum levels

收稿日期: 2023-01-05

基金项目: 三门峡市科技发展计划项目 (2020040344)

作者简介: 员富圆 (1982—), 男, 河南三门峡人, 主治医师, 硕士, 从事内分泌、代谢性疾病的临床研究。E-mail: 1016714676@qq.com

of AOPPs in the treatment group were lower than those in the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$).

Conclusion Mulberry Twig Alkaloids Tablets combined with Dapagliflozin Tablets has clinical curative effect in treatment of type 2 diabetes mellitus, improve the quality of life of patients, significantly reduce the blood sugar level and reduce oxidative stress reaction.

Key words: Mulberry Twig Alkaloids Tablets; Dapagliflozin Tablets; type 2 diabetes mellitus; DSQL score; FPG; 2 h PG; HbA1c; GSH-Px; TAOC; AOPPs

糖尿病是以血葡萄糖水平增高为主要特征的代谢性病变,可引起机体胰岛素功能缺陷或胰岛素分泌不足,进而引起糖、蛋白质、脂肪代谢紊乱^[1]。目前临床治疗 2 型糖尿病早期以饮食控制运动疗法为主,随后进行药物控制。治疗 2 型糖尿病常用药物包括磺脲类药物、噻唑烷二酮类、苯甲酸衍生物、钙-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 受体抑制剂、双胍类药物、糖苷酶抑制剂、胰岛素增敏剂、胰岛素等^[2]。达格列净属于 SGLT-2 抑制剂,能阻断肾近曲小管对葡萄糖的重吸收作用,促进葡萄糖排出,发挥降血糖作用^[3]。桑枝总生物碱片是由桑枝总生物碱制成的中药制剂,能抑制小肠壁细胞与寡糖结合,抑制糖酶活性,延缓碳水化合物降解、肠道对葡萄糖吸收,防止餐后血糖升高,临床可用于 2 型糖尿病的治疗^[4]。本研究对 2 型糖尿病患者使用桑枝总生物碱片联合达格列净片治疗,以期获得更佳治疗效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 4 月 1 日—2021 年 12 月 31 日三门峡市中医院收治的 84 例 2 型糖尿病患者。患者中男 49 例,女 35 例;年龄 37~73 岁,平均年龄 (50.73±7.87) 岁;病程 1~9 年,平均 (5.18±1.66) 年;体质指数 19~30 kg/m²,平均 (24.57±2.79) kg/m²。

纳入标准:(1) 满足 2 型糖尿病的标准^[5],初诊,口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 试验呈阳性;(2) 单纯运动、饮食调节血糖控制不佳;(3) 患者对研究内容知情同意。

排除标准:(1) 伴有其他部位的急慢性感染病变;(2) 对桑枝总生物碱片、达格列净过敏;(3) 伴有糖尿病相关并发症;(4) 其他因素引起的血糖不稳定;(5) 近 3 个月内抗生素、激素相关治疗史;(6) 精神异常、认知功能障碍者;(7) 药物、酒精依赖史。

1.2 药物

桑枝总生物碱片由北京五和博澳药业股份有限公司生产,规格 50 mg/片,产品批号 20200307、

20201008、20210417、20220109。达格列净片由美国阿斯利康制药有限公司生产,规格 5 mg/片,产品批号 20200220、20201105、20210622、20220206。

1.3 分组与治疗方法

将所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 42 例。其中对照组男 26 例,女 16 例;年龄 37~72 岁,平均 (50.54±7.94) 岁;病程 1~10 年,平均 (5.26±1.74) 年;体质指数 19~29 kg/m²,平均 (24.31±2.68) kg/m²。治疗组中男 23 例,女 19 例;年龄 38~73 岁,平均 (50.92±7.80) 岁;病程 1~9 年,平均 (5.10±1.58) 年;体质指数 19~30 kg/m²,平均 (24.83±2.90) kg/m²。两组资料无明显差异,具有可比性。

对照组每日早晨口服达格列净片,10 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组基础上口服桑枝总生物碱片,起始剂量 1 片/次,持续治疗 4 周后,剂量调整为 2 片/次,3 次/d。两组患者连续治疗 24 周。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

显效:空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG) 降至正常或降低超过 40%,糖化血红蛋白 (HbA1c) 降至正常或降低超过 30%;有效:FPG、2 h PG 降低超过 20%,但不超过 40%;HbA1c 降低超过 10%,但不超过 30%;无效:FPG、2 h PG、HbA1c 无改变或未达到有效标准。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 生活质量比较 使用糖尿病生存质量特异性量表 (DSQL) 对患者的生活质量进行评估。DSQL 评分分为生理功能、心理精神、社会关系、治疗 4 个维度共 27 个问题,按照无、有点损害、有损害、很损害、极度损害 5 级分别记为 1~5 分,各个问题评分总和为 DSQL 评分,DSQL 评分越高,则患者生活质量越差^[7]。

1.5.2 血糖指标 采血后在博科 BK-1200 型自动分析仪上采用葡萄糖氧化酶法测定 FPG,口服 75 g 无水葡萄糖后做 OGTT,然后采用葡萄糖氧化酶法测定 2 h PG,采用离子交换 HPLC 法测定 HbA1c 水平,试剂盒均购自美国 Abcam 公司。

1.5.3 氧化应激指标 采集患者治疗前后空腹的 5 mL 左右的外周静脉血标本, 经低温离心处理后, 抽取血清置于-70 °C 恒温箱中保存, 在博科 BK-1200 型自动分析仪上采用 5,5'-双硫代对硝基苯甲酸 (DNTB) 比色法测定谷胱甘肽过氧化酶 (GSH-Px)、总抗氧化能力 (TAOC), 采用标准氯胺 T 法测定蛋白氧化终产物 (AOPPs), 试剂盒均由上海雅吉生物公司生产。

1.6 不良反应观察

记录患者治疗期间发生腹部不适、恶心呕吐、水肿、生殖器感染、泌尿系统感染等不良反应情况。

1.7 统计学处理

数据采用 SPSS 24.0 分析, 使用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, 使用独立 *t* 检验比较组间数据, 使用配对 *t* 检验比较治疗前后, 使用 χ^2 检验比较组间计数资料。

2 结果

2.1 两组的临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率为 95.24%, 对照组

的总有效率为 80.95%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组的生活质量比较

治疗后, 两组患者的 DSQL 评分明显低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组的 DSQL 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组的血糖指标比较

治疗后, 两组的 FPG、2 h PG、HbA1c 均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 FPG、2 h PG、HbA1c 明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组的氧化应激指标比较

治疗后, 两组的血清 GSH-Px、TAOC 水平高于治疗前, AOPPs 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 GSH-Px、TAOC 水平高于对照组, 血清 AOPPs 水平低于对照组, 组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组的不良反应比较

两组的不良反应发生率未见明显差异, 见表 5。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	21	13	8	80.95
治疗	42	26	14	2	95.24*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 DSQL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on DSQL scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	DSQL 评分	
		治疗前	治疗后
对照	42	88.95 ± 23.10	55.47 ± 11.06*
治疗	42	89.72 ± 21.36	45.82 ± 9.63*▲

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 FPG、2 h PG、HbA1c 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on FPG, 2 h PG, and HbA1c 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)	HbA1c/%
对照	42	治疗前	9.50 ± 2.61	15.73 ± 3.41	8.80 ± 2.24
		治疗后	5.38 ± 1.49*	12.05 ± 2.06*	6.41 ± 1.37*
治疗	42	治疗前	9.72 ± 2.45	15.99 ± 3.25	8.94 ± 2.11
		治疗后	4.21 ± 1.08*▲	10.26 ± 1.38*▲	5.32 ± 1.09*▲

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 GSH-Px、TAOC、AOPPs 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on the levels of GSH-Px, TAOC, and AOPPs between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	GSH-Px/(U L ⁻¹)	TAOC/(U mL ⁻¹)	AOPPs/(μ mol L ⁻¹)
对照	42	治疗前	90.15 ± 11.04	8.07 ± 1.42	86.99 ± 9.57
		治疗后	110.67 ± 12.68*	9.53 ± 2.01*	71.30 ± 6.38*
治疗	42	治疗前	89.73 ± 10.16	8.12 ± 1.35	87.62 ± 9.26
		治疗后	125.88 ± 14.45*▲	10.93 ± 2.46*▲	65.38 ± 5.45*▲

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 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	腹部不适/例	恶心呕吐/例	水肿/例	生殖器感染/例	泌尿系统感染/例	发生率/%
对照	42	1	1	0	2	2	14.29
治疗	42	2	2	1	1	2	19.05

3 讨论

随着生活水平的提高、生活方式的改变和老龄化进程加快, 糖尿病的患病率呈逐年上升趋势, 成年 2 型糖尿病的发病率可高达 10%, 给家庭和社会带来沉重的经济负担, 糖尿病已成为第 3 大非传染性疾病^[8]。2 型糖尿病的发病机制复杂, 与老龄化、生活方式、营养过剩、化学毒物、中心性肥胖、胰岛素抵抗、 β 细胞功能缺陷、葡萄糖毒性等因素均有关^[9]。

达格列净不依赖于机体胰岛素的分泌、敏感性, 能选择性阻断肾脏对葡萄糖的重吸收作用, 促使 2 型糖尿病患者尿液中葡萄糖随小便排出, 从而有效降低机体的血糖水平^[10]。2 型糖尿病属于中医“消渴病”的病症范畴, 其主要病机多为过食肥甘厚味、饮食不节、劳逸过度等损伤脾胃, 脾胃运化失司, 痰热内蕴, 燥热伤津, 耗损津液, 发为消渴病^[11]。桑枝总生物碱片能生津止渴、补肝益肾、滋阴补血, 具有显著的抗糖尿病作用, 能调节营养物质的吸收、停留时间, 调节肠道菌群微生态, 影响脑-肠-胰岛轴降糖激素的分泌, 有效改善机体糖脂代谢, 降低全身炎症反应^[12]。本研究发现, 治疗组的总有效率高于对照组, 且 FPG、2hPG、HbA1c、DSQL 低于对照组, 提示桑枝总生物碱片联合达格列净可提高 2 型糖尿病的疗效, 进一步降低血糖水平, 显著改善患者生活质量。

机体长期处于高血糖状态可促进脂质过氧化反应的发生, 诱发多种脂质过氧化产物。AOPPs 是白蛋白氧化后的蛋白交联产物, 其水平与氧化应激反

应呈正相关^[13]。GSH-Px 属于过氧化物分解酶, 能将过氧化物转为为羟基化合物, 显著降低氧化应激损伤^[14]。2 型糖尿病机体内氧化应激反应增加, 可造成氧化/抗氧化平衡被打破, 导致机体 TAOC 的水平显著降低^[15]。本研究结果显示, 治疗组的血清 GSH-Px、TAOC 水平高于对照组, AOPPs 低于对照组, 提示桑枝总生物碱片联合达格列净可减轻 2 型糖尿病的氧化应激反应, 对控制病情具有积极意义, 此可能使其发挥疗效的作用机制。两组患者不良反应发生率未见明显差异, 提示桑枝总生物碱片联合达格列净治疗 2 型糖尿病的药物安全性良好。

综上所述, 桑枝总生物碱片联合达格列净片治疗 2 型糖尿病具有较好的临床疗效, 能改善患者生活质量, 显著降低血糖水平, 降低氧化应激反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 俞匀, 唐伟, 娄青林. 老年 2 型糖尿病病人的临床特点 [J]. 实用老年医学, 2022, 36(4): 369-373.
- [2] 马宇航, 彭永德. 2 型糖尿病降糖药物治疗进展 [J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(4): 437-445.
- [3] 万红, 燕树勋, 闫诏. 玉泉丸联合达格列净治疗 2 型糖尿病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(2): 274-278.
- [4] 宋宜来, 刘玉玲, 申竹芳, 等. 桑枝总生物碱片治疗 2 型糖尿病的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(10): 943-945.
- [5] 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.

- [6] 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: 233-237.
- [7] 张作记. 行为医学量表手册 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 114-115.
- [8] 高晶晶, 高艳虹. 早发 2 型糖尿病流行病学、临床特征及病因机制的研究进展 [J]. 内科理论与实践, 2022, 17(4): 344-348.
- [9] 汪叶青, 张春槐, 黄曙锋. 老年 2 型糖尿病并发症发生情况及其影响因素分析 [J]. 北京医学, 2022, 44(3): 269-272.
- [10] 王绘, 张琳琳, 高玮, 等. 达格列净对初诊 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能及肠道菌群的影响 [J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(4): 337-344.
- [11] 于洪静, 李秋梅. 2 型糖尿病辨证分型与客观指标研究进展 [J]. 医学与哲学, 2013, 34(2): 42-44.
- [12] 陈依键. 桑枝总生物碱片治疗 2 型糖尿病(湿热困脾证)的临床观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2016.
- [13] 谢超, 田杰, 李伟, 等. 无血管病变的 2 型糖尿病患者循环晚期氧化蛋白产物水平与 Framingham 风险评估的关系 [J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(5): 620-624.
- [14] 谢建军, 杨英姿, 王长松, 等. 2 型糖尿病患者斋月前后丙二醛、超氧化物歧化酶、总抗氧化力和谷胱甘肽过氧化物酶变化的观察 [J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(5): 449-451.
- [15] 胡亚飞, 苏文进, 贾文波, 等. 糖尿病前期和 2 型糖尿病患者体内氧化抗氧化状态研究 [J]. 营养学报, 2007, 29(3): 232-234.

[责任编辑 解学星]