

## 桑枝总生物碱片联合德谷门冬双胰岛素治疗 2 型糖尿病的疗效观察

刘莉莉, 刘翠莹, 唐艳艳

兴安盟人民医院, 内蒙古 乌兰浩特 137400

**摘要:** **目的** 探讨桑枝总生物碱片联合德谷门冬双胰岛素注射液治疗 2 型糖尿病的临床疗效。**方法** 纳入 2021 年 1 月—2022 年 12 月兴安盟人民医院 108 例 2 型糖尿病患者, 以随机数表法分为对照组和治疗组, 每组 54 例。对照组患者皮下注射德谷门冬双胰岛素注射液, 1 次/d, 随每日最大一餐给药。治疗组患者在对照组基础上口服桑枝总生物碱片, 1 片/次, 3 次/d, 嚼碎后与第一口或前几口食物一起服用。两组均连续治疗 4 周。比较两组的临床疗效、血糖指标、血糖波动指标和胰岛素功能指标。**结果** 治疗后, 治疗组和对照组总有效率分别为 94.44%、81.48%, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、血糖水平标准差 (SDBG)、日间血糖平均绝对差 (MODD)、平均血糖波动幅度 (MAGE) 均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 FPG、2 h PG、HbA1c、SDBG、MODD、MAGE 更低 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组空腹胰岛素 (FINS)、胰岛  $\beta$  细胞功能指数 (HOMA- $\beta$ ) 均显著升高, 胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 均显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组患者 FINS、HOMA- $\beta$  均显著高于对照组, HOMA-IR 低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 桑枝总生物碱片联合德谷门冬双胰岛素注射液治疗 2 型糖尿病的临床疗效确切, 可显著降低患者血糖, 减少血糖波动, 改善胰岛  $\beta$  细胞功能和胰岛素抵抗。

**关键词:** 桑枝总生物碱片; 德谷门冬双胰岛素注射液; 2 型糖尿病; 空腹血糖; 餐后 2 h 血糖; 糖化血红蛋白; 血糖水平标准差; 日间血糖平均绝对差; 平均血糖波动幅度; 空腹胰岛素; 胰岛  $\beta$  细胞功能指数; 胰岛素抵抗指数

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)02-0418-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.025

## Clinical observation on Mulberry Twig Alkaloids Tablets combined with insulin degludec and insulin aspart in treatment of type 2 diabetes mellitus

LIU Lili, LIU Cuiying, TANG Yanyan

Xing'an League People's Hospital, Ulanhot 137400, China

**Abstract: Objective** To explore clinical effect of Mulberry Twig Alkaloids Tablets combined with Insulin Degludec and Insulin Aspart Injection in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** Patients (108 cases) with type 2 diabetes mellitus in Xing'an League People's Hospital from January 2021 to December 2022 were divided into control and treatment groups according to the random number table method, and each group had 54 cases. Patients in the control group were sc injected with Insulin Degludec and Insulin Aspart Injection, once daily, taking the medicine with the largest meal of the day. Patients in the treatment group were *po* administered with Mulberry Twig Alkaloids Tablets on the basis of the control group, 1 tablets/time, three times daily, after chewing, taking it together with the first bite or first few bites of food. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies, blood glucose index, blood glucose fluctuation index, and insulin function index in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment group and control group was 94.44% and 81.48%, respectively, and the difference between groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, FPG, 2 h PG, HbA1c, SDBG, MODD, and MAGE in two groups were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and FPG, 2 h PG, HbA1c, SDBG, MODD, and MAGE in treatment group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, FINS and HOMA- $\beta$  in two groups were significantly increased, but HOMA-IR in two groups was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and FINS and HOMA- $\beta$  in the treatment group were significantly higher than those in the control group, while HOMA-IR in the treatment group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Mulberry Twig Alkaloids Tablets combined with Insulin Degludec and Insulin Aspart Injection has a definite

收稿日期: 2023-10-07

基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目 (2020GG0253)

作者简介: 刘莉莉, 女, 主任医师, 本科, 主要研究方向为糖尿病相关疾病。E-mail: liull0852@163.com

clinical effect in treatment of type 2 diabetes mellitus, can significantly reduce blood sugar in patients, reduce blood sugar fluctuations, improve islet  $\beta$  cell function and insulin resistance.

**Key words:** Mulberry Twig Alkaloids Tablets; Insulin Degludec and Insulin Aspart Injection; type 2 diabetes mellitus; FPG; 2 h PG; HbA1c; SDBG; MODD; MAGE; FINS; HOMA- $\beta$ ; HOMA-IR

2 型糖尿病是因胰岛素分泌或利用缺陷所引起的代谢性疾病, 生活方式干预是 2 型糖尿病的基础治疗措施, 在饮食和运动不能使血糖达标时应及时使用降糖药物治疗<sup>[1]</sup>。德谷门冬双胰岛素为胰岛素复方制剂, 由 70% 长效德谷胰岛素和 30% 速效门冬胰岛素组成, 两种活性成分具有不同药理学作用, 能很好地模拟生理胰岛素分泌, 并获得超长、平稳的降糖作用<sup>[2]</sup>。既往研究发现, 单一应用胰岛素治疗 2 型糖尿病的疗效并不理想, 需要联合其他降糖药物综合治疗<sup>[3]</sup>。桑枝总生物碱片于 2020 年 3 月批准上市, 是按照现代医药学理念从桑枝中提取活性成分的中药制剂, 其主要成分为总生物碱, 适应证为 2 型糖尿病<sup>[4]</sup>。本研究观察了桑枝总生物碱片联合德谷门冬双胰岛素注射液治疗 2 型糖尿病的临床疗效, 为临床提供经验参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入 2021 年 1 月—2022 年 12 月兴安盟人民医院 108 例 2 型糖尿病患者。其中男 56 例, 女 52 例; 年龄 41~69 岁, 平均 (55.27±5.03) 岁; 身体质量指数 20.4~31.6 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (24.35±2.10) kg/m<sup>2</sup>; 病程 1~13 年, 平均 (6.22±2.46) 年。

纳入标准: (1) 符合 2 型糖尿病的诊断标准<sup>[5]</sup>; (2) 符合胰岛素治疗的适应证, 即胰岛  $\beta$  细胞功能明显减退、口服降糖药治疗反应差伴体重减轻或持续性高血糖; (3) 年龄 < 70 岁; (4) 依从性良好; (5) 患者已签订研究知情同意书。

排除标准: (1) 对本研究所用药物、所含成分过敏者、既往接受过  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂类药物治疗过敏者; (2) 妊娠或哺乳期妇女; (3) 合并肠梗阻、肠溃疡、严重疝气等因肠胀气而可能恶化的疾病或存在消化吸收障碍的慢性胃肠功能紊乱者; (4) 合并其他内分泌代谢性疾病者; (5) 合并恶性肿瘤或心、脑、肝、肾、肺等严重器质性病变者; (6) 近期服用过其他治疗 2 型糖尿病的药物或接受过其他疗法者; (7) 合并精神疾病或认知障碍无法配合研究者; (8) 合并全身感染性疾病或恶性血液系统疾病者; (9) 中途更改治疗方案者。

### 1.2 分组和治疗方法

以随机数表法分为对照组和治疗组, 每组 54 例。对照组男 29 例, 女 25 例; 年龄 42~69 岁, 平均 (55.40±4.97) 岁; 身体质量指数 20.5~31.4 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (24.26±2.15) kg/m<sup>2</sup>; 病程 1~13 年, 平均 (6.02±2.58) 年。治疗组男 27 例, 女 27 例; 年龄 41~68 岁, 平均 (55.08±5.13) 岁; 身体质量指数 20.4~31.6 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (24.48±2.05) kg/m<sup>2</sup>; 病程 1~13 年, 平均 (6.39±2.27) 年。两组患者一般资料比较差异不显著, 具有可比性。

患者入组后均给予糖尿病管理的健康教育、医学营养治疗、运动治疗、病情监测等常规治疗。对照组患者皮下注射德谷门冬双胰岛素注射液[诺和诺德 (中国) 制药有限公司生产, 规格 3 mL: 300 单位 (笔芯), 产品批号 20200206、20210415、20220120], 1 次/d, 随每日最大一餐给药。治疗组患者在对照组基础上口服桑枝总生物碱片 (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 20200427、20210613、20220308), 1 片/次, 3 次/d, 嚼碎后与第一口或前几口食物一起服用。两组均连续治疗 4 周。

### 1.3 临床疗效判定标准<sup>[6]</sup>

显效: 空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG) 降至正常水平或较治疗前降低 40% 以上, 糖化血红蛋白 (HbA1c) 降至 6.2% 以下或较治疗前降低 30% 以上; 有效: FBG、2 h PG 较治疗前降低 20%~40%, HbA1c 较治疗前降低 10%~30%; 无效: FBG、2 h PG、HbA1c 未达有效标准。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

### 1.4 观察指标

**1.4.1 血糖指标** 采集患者治疗前后空腹静脉血 5 mL, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离出血清, 根据葡萄糖氧化酶法测定 FBG、2 h PG, 高效液相色谱法测定 HbA1c。

**1.4.2 血糖波动指标** 使用雅培瞬感动态血糖仪监测患者血糖水平标准差 (SDBG)、日间血糖平均绝对差 (MODD)、平均血糖波动幅度 (MAGE)。

**1.4.3 胰岛素功能指标** 采用酶联免疫吸附法测定

患者血清空腹胰岛素 (FINS), 计算胰岛  $\beta$  细胞功能指数 (HOMA- $\beta$ )、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。

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

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

### 1.5 不良反应观察

观察患者肠胃胀气、腹胀、腹泻、低血糖发生情况。

### 1.6 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件处理数据, 计量资料经 Shapiro-Wilk 正态性检验, 正态分布数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验; 计数资料以百分数表示, 采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组、对照组总有效率为 94.44%、

81.48%, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组糖代谢指标比较

治疗后, 两组 FPG、2 h PG、HbA1c 均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 FPG、2 h PG、HbA1c 更低 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血糖波动指标比较

治疗后, 两组 SDBG、MODD、MAGE 均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 SDBG、MODD、MAGE 更低 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组胰岛素功能指标比较

治疗后, 两组 FINS、HOMA- $\beta$  均显著升高, HOMA-IR 均显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组 FINS、HOMA- $\beta$  均显著高于对照组, HOMA-IR 低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

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	54	27	17	10	81.48
治疗	54	32	19	3	94.44*

与对照组相比: \* $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs control group.

表 2 两组糖代谢指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on glucose metabolism indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	FPG/(mmol L <sup>-1</sup> )	2 h PG/(mmol L <sup>-1</sup> )	HbA1c/%
对照	54	治疗前	11.62 $\pm$ 2.07	17.07 $\pm$ 3.26	10.57 $\pm$ 1.46
		治疗后	7.42 $\pm$ 1.53*	11.89 $\pm$ 2.61*	7.13 $\pm$ 1.15*
治疗	54	治疗前	11.50 $\pm$ 2.12	17.28 $\pm$ 3.19	10.46 $\pm$ 1.40
		治疗后	6.30 $\pm$ 1.44* <sup>▲</sup>	10.86 $\pm$ 2.49* <sup>▲</sup>	6.35 $\pm$ 1.01* <sup>▲</sup>

与同组治疗前相比: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后相比: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment.

表 3 两组血糖波动指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	观察时间	SDBG/(mmol L <sup>-1</sup> )	MODD/(mmol L <sup>-1</sup> )	MAGE/(mmol L <sup>-1</sup> )
对照	54	治疗前	2.72 $\pm$ 0.57	5.57 $\pm$ 0.86	7.43 $\pm$ 1.06
		治疗后	1.85 $\pm$ 0.23*	2.43 $\pm$ 0.41*	4.13 $\pm$ 0.55*
治疗	54	治疗前	2.80 $\pm$ 0.52	5.48 $\pm$ 0.89	7.36 $\pm$ 1.10
		治疗后	1.25 $\pm$ 0.20* <sup>▲</sup>	1.76 $\pm$ 0.34* <sup>▲</sup>	2.35 $\pm$ 0.34* <sup>▲</sup>

与同组治疗前相比: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后相比: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment.

表 4 两组胰岛素功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison on insulin function indexes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	FINS/( $\mu\text{U mL}^{-1}$ )	HOMA- $\beta$ /%	HOMA-IR
对照	54	治疗前	6.38 $\pm$ 1.09	15.96 $\pm$ 2.43	3.29 $\pm$ 0.52
		治疗后	7.18 $\pm$ 1.41*	35.82 $\pm$ 3.71*	2.35 $\pm$ 0.33*
治疗	54	治疗前	6.41 $\pm$ 1.13	16.03 $\pm$ 2.39	3.24 $\pm$ 0.50
		治疗后	7.79 $\pm$ 1.52* $\blacktriangle$	55.45 $\pm$ 5.16* $\blacktriangle$	2.18 $\pm$ 0.31* $\blacktriangle$

与同组治疗前相比: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后相比:  $\blacktriangle P < 0.05$ 。

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

## 2.5 两组不良反应比较

治疗组发生 1 例恶心呕吐, 2 例腹胀, 1 例腹泻, 2 例低血糖, 不良反应发生率为 11.11%; 对照组发生 1 例恶心呕吐, 3 例低血糖, 不良反应发生率为 7.41%。两组患者不良反应发生率组间比较无明显差异。

## 3 讨论

糖尿病是常见病、多发病, 临床表现为多尿、多饮、多食和体质量减轻, 治疗关键在于严格消除临床症状, 从而提高患者生命质量<sup>[7]</sup>。患者机体糖代谢、脂代谢紊乱可引起多系统损害, 如血管、神经、肾等组织器官慢性进行性病变, 严重危害患者生命健康<sup>[8]</sup>。

德谷门冬双胰岛素是首个可溶性双胰岛素类似物, 克服了长效和速效胰岛素共存时血糖控制变异大的问题<sup>[9]</sup>。皮下注射德谷门冬双胰岛素后, 德谷胰岛素和门冬胰岛素在注射部位发生一系列构象变化, 两者组分独立作用、互不干扰, 兼顾控制基础血糖和餐后血糖<sup>[10]</sup>。动物实验表明, 长期给予桑枝总生物碱后, 糖尿病小鼠随机血糖、空腹血糖均显著降低, 提示桑枝总生物碱可改善糖代谢紊乱<sup>[11-12]</sup>。现代药理学研究发现, 桑枝总生物碱片具有很强的  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制活性, 降糖有效部位由荞麦碱、1-脱氧野尻霉素等成分组成, 进一步分析发现, 桑枝总生物碱可上调葡萄糖刺激下小鼠胰岛素瘤  $\beta$  细胞株胰岛素分泌功能, 且荞麦碱、1-脱氧野尻霉素也有直接促进胰岛素分泌的作用<sup>[4]</sup>。本研究结果显示, 治疗组的总有效率高于对照组, 且治疗组 FPG、2 h PG、HbA1c 均低于对照组, 提示桑枝总生物碱片联合德谷门冬双胰岛素能更显著地改善 2 型糖尿病患者糖代谢, 提高临床疗效。

SDBG、MODD、MAGE 均为反映血糖波动的敏感指标, 可较全面地反映患者整体血糖水平和血糖稳定性<sup>[13]</sup>。本研究中, 治疗后, 两组 SDBG、

MODD、MAGE 均较治疗前显著降低, 且治疗组 SDBG、MODD、MAGE 低于对照组, 提示在德谷门冬双胰岛素治疗基础上联合桑枝总生物碱片能更显著地减少患者血糖波动。

骨骼肌、肝脏等组织的胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能缺陷是 2 型糖尿病发病的两个主要环节<sup>[14]</sup>。正常个体的 HOMA- $\beta$  为 100%, 2 型糖尿病患者的 HOMA- $\beta$  与其胰岛  $\beta$  细胞功能呈正相关, HOMA- $\beta$  降低提示胰岛  $\beta$  细胞功能降低, HOMA- $\beta$  升高提示胰岛  $\beta$  细胞功能增强<sup>[15]</sup>。HOMA-IR 可用来评估患者机体目前胰岛素抵抗的严重程度, 以研究特定人群的上四分位数为胰岛素抵抗分割点<sup>[16]</sup>。本研究中, 治疗组 FINS、HOMA- $\beta$  均显著高于对照组, HOMA-IR 低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 提示在德谷门冬双胰岛素治疗的基础上联合桑枝总生物碱片能更显著地改善患者胰岛  $\beta$  细胞功能和胰岛素抵抗。

由于 2 型糖尿病患者血糖波动较大, 采用德谷门冬双胰岛素治疗时可能因血糖降低过快而突然出现低血糖症状, 个别患者也会出现恶心、呕吐等胃肠道反应。桑枝总生物碱在人体内的降糖靶点是小肠糖苷酶, 因此使用桑枝总生物碱片治疗时, 食用含蔗糖食物会增加患者结肠内糖酵解, 从而引起腹部不适, 甚至导致腹泻, 偶见恶心呕吐。本研究中两组均有少数患者出现不良反应, 治疗组发生率略高于对照组, 但组间比较无明显差异, 且桑枝总生物碱片和德谷门冬双胰岛素耐受性良好, 患者不良反应轻微, 不需特殊处理即自动缓解, 说明桑枝总生物碱片联合德谷门冬双胰岛素是治疗 2 型糖尿病的安全有效方案。

综上所述, 桑枝总生物碱片联合德谷门冬双胰岛素注射液治疗 2 型糖尿病的临床疗效确切, 可显著降低患者血糖, 减少血糖波动, 改善胰岛  $\beta$  细胞功能和胰岛素抵抗。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 《缓解 2 型糖尿病中国专家共识》编写专家委员会. 缓解 2 型糖尿病中国专家共识 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(32): 4037-4048.
- [2] 李婷婷, 谢晓竞. 德谷门冬双胰岛素的临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 592-596.
- [3] 李晶. 糖尿乐胶囊联合地特胰岛素治疗 2 型糖尿病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(2): 313-317.
- [4] 刘率男, 刘泉, 刘玉玲, 等. 桑枝总生物碱片研发历程回顾(二): 现代药理学理念诠释中药的药效特点及药理作用机制 [J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(8): 635-640.
- [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] 肖东英, 王晓航, 梁驰, 等. 降糖舒胶囊联合利格列汀治疗 2 型糖尿病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(9): 1767-1772.
- [8] 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.
- [9] 王小楠, 付冉, 李颖, 等. 德谷门冬双胰岛素的临床应用研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(10): 809-813.
- [10] 高妍. 德谷门冬双胰岛素—理想的新一代基础餐时双胰岛素制剂 [J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 19(7): 559-560.
- [11] 刘率男, 刘泉, 孙素娟, 等.  $\alpha$  葡萄糖苷酶抑制剂桑枝总生物碱的抗糖尿病作用研究 [J]. 药学学报, 2019, 54(7): 1225-1233.
- [12] 员富圆, 刘龙飞, 白慧敏. 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 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(7): 1712-1716.
- [13] 周健, 贾伟平, 喻明, 等. 动态血糖参数正常参考值的建立及临床应用 [J]. 中华内科杂志, 2007, 46(3): 189-192.
- [14] 李光伟. 胰岛素抵抗和  $\beta$  细胞功能不良在 2 型糖尿病发病上的作用 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(3): 250-251.
- [15] 陈宝琴. 利拉鲁肽对肥胖的 2 型糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞功能指数及糖化血红蛋白的影响 [J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(11): 2052-2053.
- [16] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议 [J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3): 156-161.

[责任编辑 解学星]