

六味地黄丸联合伏格列波糖治疗2型糖尿病的临床研究

王晓晖¹, 常丽虹¹, 甘义明², 马旭³

1. 吉林大学附属医院 内科, 吉林 长春 130000
2. 吉林大学附属医院 放射线科, 吉林 长春 130000
3. 吉林大学附属医院 药剂科, 吉林 长春 130000

摘要: **目的** 探讨六味地黄丸联合伏格列波糖片治疗2型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取2016年10月—2017年11月吉林大学附属医院内分泌科收治的92例2型糖尿病患者作为研究对象, 根据随机区组设计法将患者分为对照组和治疗组, 每组各46例。对照组餐前口服伏格列波糖片, 0.2 mg/次, 3次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服六味地黄丸, 8丸/次, 3次/d。以4周为1个疗程, 所有患者均进行3个疗程治疗。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组的血糖水平、体质量指数(BMI)、血清指标、内皮功能和不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率为93.5%, 显著高于对照组的73.9%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。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)、BMI水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组FPG、2 h PG、HbA1c均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清指标均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组一氧化氮(NO)、超氧化物歧化酶(SOD)水平均显著升高, 内皮素-1(ET-1)水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组内皮功能显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组不良反应发生率为19.6%, 显著低于对照组的8.7%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 六味地黄丸联合伏格列波糖片治疗2型糖尿病疗效显著, 可有效控制血糖水平, 降低体质量, 改善胰岛功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 六味地黄丸; 伏格列波糖片; 2型糖尿病; 血糖水平; 血清指标; 内皮功能

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)09-2987-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.050

Clinical study on Liuwei Dihuang Pills combined with voglibose in treatment of type 2 diabetes

WANG Xiao-hui¹, CHANG Li-hong¹, GAN Yi-ming², MA Xu³

1. Department of Medical, Jilin University Hospital, Changchun 130000, China
2. Department of Radiology, Jilin University Hospital, Changchun 130000, China
3. Department of Pharmacy, Jilin University Hospital, Changchun 130000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Liuwei Dihuang Pills combined with Voglibose Tablets in treatment of type 2 diabetes. **Methods** Patients (92 cases) with type 2 diabetes in Jilin University Hospital from October 2016 to November 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 46 cases. Patients in the control group were *po* administered with Voglibose Tablets before meals, 0.2 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Liuwei Dihuang Pills on the basis of the control group, 8 pills/time, three times daily. Four weeks was a treatment course, and patients in two groups were treated for 3 courses. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the blood glucose level, BMI, serum indexes, endothelial function, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the treatment group was 93.5%, which was significantly higher than 73.9% in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levers of FPG, 2 h PG, HbA1c, and BMI in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, FPG, 2 h PG, and HbA1c in the

收稿日期: 2017-12-26

作者简介: 王晓晖, 女, 吉林长春人, 副主任医师, 本科, 研究方向为糖尿病及内科临床。E-mail: wangyi11212@163.com

treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, TNF- α and HOMA-IR in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, serum indexes in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, No and SOD levels in two groups were significantly increased, but ET-1 levels were obviously decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, endothelial function was better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reaction rate in the treatment group was 19.6%, which was significantly lower than 8.7% in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Liuwei Dihuang Pills combined with Voglibose Tablets has significant clinical efficacy in treatment of type 2 diabetes, can effectively control blood glucose level, reduce the weight of patients, and improve islet function, which has a certain clinical application value.

Key words: Liuwei Dihuang Pills; Voglibose Tablets; type 2 diabetes; blood glucose level; serum index; endothelial function

糖尿病主要是由胰岛素分泌缺陷引起的慢性代谢性疾病, 主要特点是高血糖, 长期的高血糖、代谢紊乱会引发机体内环境失衡, 进而引起多种系统或组织器官并发症^[1]。随着社会的进步, 生活水平的提高, 糖尿病的发病率不断提高, 其中以2型糖尿病发病率最高, 其在早期症状不明显, 且发病缓慢, 一旦确诊时, 已经合并有血管并发症, 对患者的身体健康带来严重威胁。六味地黄丸可以改善自发性2型糖尿病模型小鼠的高血糖、肥胖、胰岛素抵抗^[2]。伏格列波糖对于轻度2型糖尿病患者可单独服用, 而对于重度2型糖尿病患者则需联合用药^[3]。本研究选取吉林大学医院收治的92例2型糖尿病患者, 探讨六味地黄丸联合伏格列波糖片的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年10月—2017年11月吉林大学医院内分泌科收治的92例2型糖尿病患者作为研究对象, 其中男性52例, 女性40例; 年龄24~73岁, 平均(51.75±3.72)岁; 病程4~11年, 平均(5.72±1.16)年。

纳入标准: 均符合美国糖尿病学会(ADA)发布的2014年糖尿病相关诊断标准^[4]; 本研究经过医院伦理委员会批准; 患者均知情同意。

排除标准: 严重心、肝、肾等脏器疾病; 严重感染疾病; 严重消化道疾病; 恶性肿瘤疾病; 妊娠妇女; 对研究药物过敏。

1.2 分组和治疗方法

根据随机区组设计法将患者分为对照组和治疗组, 每组各46例。其中对照组男性27例, 女性19例; 年龄25~72岁, 平均(52.03±3.82)岁; 病程5~11年, 平均(5.81±1.27)年。治疗组男性25

例, 女性21例; 年龄24~73岁, 平均(51.47±3.62)岁; 病程4~11年, 平均(5.62±1.04)年。两组患者的一般资料经过统计学分析差异无显著性意义, 具有可比性。

两组患者均进行常规治疗, 包括饮食控制、健康教育、自我管理、适当体育运动。对照组餐前口服伏格列波糖片(天津武田药品有限公司生产, 规格0.2 mg/片, 产品批号664A), 0.2 mg/次, 3次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服六味地黄丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司生产, 规格0.2 g/粒, 产品批号12092105), 8丸/次, 3次/d。以4周为1个疗程, 所有患者均进行3个疗程治疗。

1.3 疗效评价标准^[5]

显效: 患者中医临床症状、体征明显改善, 治疗后空腹血糖(FPG)和餐后2 h血糖(2 h PG)降至正常范围, 或FPG和2 h PG下降超过治疗前40%, 糖化血红蛋白(HbA1c)下降至正常或下降超过治疗前30%; 有效: 患者中医临床症状、体征均有好转。治疗后FPG和2 h PG下降超过治疗前20%, 但未达到显效标准, HbA1c下降超过治疗前10%, 但未达到显效标准; 无效: 中医临床症状无好转或加重, FPG、2 h PG、HbA1c无下降或下降未达到有效标准。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.4 观察指标

1.4.1 血糖水平和体质量指数 FPG、2 h PG采用葡萄糖氧化酶法检测, 试剂盒购自北京利德曼生化技术有限公司; HbA1c采用免疫层析法检测, 试剂盒购自武汉明德生物科技股份有限公司。体质量指数(BMI) = kg/m²

1.4.2 血清指标 白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)采用酶联免疫吸附法检测, 试剂

盒购自上海康朗生物科技有限公司；空腹胰岛素(FINS)采用放射免疫法检测，试剂盒购自北京北方生物技术研究所，应用稳态模型法检测胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FPG × FINS / 22.5。

1.4.3 内皮功能指标 一氧化氮(NO)采用比色法检测，试剂盒购自上海鲁汶生物科技有限公司；内皮素-1(ET-1)采用酶联免疫吸附法检测，试剂盒购自上海沪震实业有限公司；超氧化物歧化酶(SOD)采用氮蓝四唑光还原法检测，试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.5 不良反应发生情况

在整个治疗过程中，注意观察所有患者不良反应的发生情况，包括腹胀、肠鸣音亢进、腹泻等。

1.6 统计学分析

采用SPSS 19.0统计学软件进行分析和处理，血糖水平、血清指标、内皮功能水平为计量资料，用t检验方法分析；治疗效果、不良反应发生率为计数资料，用χ²检验方法分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效21例，有效13例，总有效率为73.9%；治疗组显效25例，有效18例，总有效率为93.5%，两组总有效率比较差异具有统计学意义(P < 0.05)，见表1。

2.2 两组血糖水平和BMI比较

治疗后，两组FPG、2h PG、HbA1c、BMI水平均显著下降，同组治疗前后比较差异具有统计学意义(P < 0.05)；治疗后，治疗组FPG、2h PG、HbA1c均显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义(P < 0.05)，见表2。

2.3 两组血清指标比较

治疗后，两组血清IL-6、TNF-α、HOMA-IR水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义(P < 0.05)；治疗后，治疗组血清指标均显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义(P < 0.05)，见表3。

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	46	21	13	12	73.9
治疗	46	25	18	3	93.5*

与对照组比较: *P < 0.05

*P < 0.05 vs control group

表2 两组血糖水平和BMI比较 (x̄ ± s)

Table 2 Comparison on blood glucose level and BMI between two groups (x̄ ± s)

组别	n/例	观察时间	FPG/(mmol·L ⁻¹)	2 h PG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%	BMI/(kg·m ⁻²)
对照	46	治疗前	10.78 ± 1.15	17.92 ± 2.48	9.52 ± 1.39	25.26 ± 1.59
		治疗后	7.68 ± 1.13*	10.66 ± 1.57*	6.84 ± 1.12*	24.59 ± 1.48*
治疗	46	治疗前	10.63 ± 1.27	17.81 ± 2.36	9.64 ± 1.48	25.47 ± 1.63
		治疗后	7.24 ± 1.05*▲	9.75 ± 1.42*▲	6.47 ± 1.05*▲	23.98 ± 1.57*

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 两组血清指标比较 (x̄ ± s)

Table 3 Comparison on serum indexes between two groups (x̄ ± s)

组别	n/例	IL-6/(μg·L ⁻¹)		TNF-α/(μg·L ⁻¹)		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	46	19.04 ± 2.71	11.27 ± 2.13*	22.47 ± 3.05	17.89 ± 2.93*	1.50 ± 0.27	1.16 ± 0.24*
治疗	46	19.13 ± 2.68	9.75 ± 2.05*▲	22.61 ± 3.14	14.27 ± 2.84*▲	1.54 ± 0.32	0.78 ± 0.16*▲

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

2.4 两组内皮功能指标比较

治疗后, 两组患者 NO、SOD 水平均显著升高, ET-1 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组内皮功能指标水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学

意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 治疗组不良反应发生率为 8.7%, 显著低于对照组的 19.6%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 4 两组内皮功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on endothelial function indexes level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ET-1/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	SOD/($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	46	治疗前	26.89 ± 3.84	76.54 ± 6.38	71.02 ± 7.14
		治疗后	35.92 ± 5.42*	56.41 ± 5.36*	84.63 ± 7.99*
治疗	46	治疗前	26.58 ± 3.72	76.28 ± 6.59	71.35 ± 7.42
		治疗后	44.71 ± 5.13* [▲]	47.36 ± 5.47* [▲]	91.25 ± 8.36* [▲]

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 incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	腹胀/例	肠鸣音亢进/例	腹泻/例	便秘/例	发生率/%
对照	46	4	2	2	1	19.6
治疗	46	2	1	1	0	8.7*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

随着人们生活水平的提高, 2 型糖尿病的发病率不断上升。2 型糖尿病是一种慢性代谢性疾病, 大多数患者存在胰岛素抵抗。在发病早期, 机体为了正常代谢, 会代偿性分泌胰岛素, 长此以往就会使胰岛 β 细胞功能进行性下降, 当病情恶化, 胰岛 β 细胞功能无法代偿时, 机体会出现高血糖, 损伤胰岛 β 细胞, 加剧胰岛素抵抗, 形成代谢恶性循环。

α 葡萄糖苷酶抑制剂属于一种口服降血糖药物, 在临床被广泛应用于 2 型糖尿病的治疗, 包括伏格列波糖、阿卡波糖、米格列醇, 其中伏格列波糖是最新上市的^[6]。伏格列波糖的主要降糖效果是可防止餐后血糖升高, 减少餐后胰岛素的分泌, 改善胰岛功能, 减轻胰岛素抵抗^[7]。且该药可适当降低空腹血糖, 但又不会引发低血糖, 可有效减少血糖波动。因此, 伏格列波糖的优点是稳定降糖, 且安全性较高, 还可预防心血管并发症的发生。六味地黄丸主要组分包括熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、泽泻、牡丹皮, 其中以熟地为主, 其他为辅, 补泻兼济, 三阴并治, 诸药联用可产生滋补肝肾、清降虚火的疗效。药理研究表明^[8], 六味地黄丸有利于

保持胰腺的形态, 改善糖尿病患者的胰岛素抵抗, 保护胰岛细胞功能, 提高糖耐量。同时对糖尿病肾病也有较好的效果, 通过降低红细胞醛糖还原酶活性, 使山梨醇旁路代谢减弱, 进而改善肾组织的血流, 可预防肾小管发生病变, 减少蛋白尿^[9]。2 型糖尿病模型大鼠长期服用六味地黄丸能有效改善其体质量、血糖、血脂水平, 还可改善胰岛素抵抗, 降低血清 RBP4 水平^[10]。本研究结果表明, 治疗组总有效率为 93.5%, 显著高于对照组 73.9% ($P < 0.05$)。治疗组 FPG、2 h PG、HbA1c 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。说明六味地黄丸联合伏格列波糖片治疗 2 型糖尿病的疗效显著, 通过不同的作用机制产生协同作用, 在减少葡萄糖吸收的同时改善胰岛功能, 从而有效降低患者血糖。另外, 治疗组不良反应发生率为 8.7%, 显著低于对照组的 19.6% ($P < 0.05$), 提示两药联合具有较高的安全性。

HOMA-IR 临床用于评价糖尿病患者胰岛素抵抗水平的常用指标, 健康人的 HOMA-IR 指数为 1, 当胰岛素抵抗水平升高, HOMA-IR 指数将随之升高^[11]。TNF- α 是多功能促炎症因子, 可由脂肪细胞分泌, 且可通过抑制 PI3K 活性途径来影响胰岛素

信号的传导通路,因此是胰岛素抵抗的危险因素。IL-6是一种免疫调节因子,胰岛素分泌不足以胰岛素抵抗引起的高血糖会导致胰岛细胞分泌IL-6,致使免疫细胞的大量分泌和激活,进而促进炎症反应,进一步加速胰岛 β 细胞的凋亡,又导致胰岛素抵抗的加剧,形成恶性循环^[12]。本研究结果中,治疗组血清IL-6、TNF- α 、HOMA-IR水平均显著低于对照组($P<0.05$),提示治疗组患者的炎症程度和胰岛素抵抗得到有效缓解,主要是由于六味地黄中的熟地黄等有效成分降低机体的炎症反应,减轻对胰岛细胞的伤害,从而改善胰岛素抵抗水平。NO能舒张血管,降低血压,抑制血管平滑肌的增殖和血小板的黏附作用,广泛参与机体的心血管、神经和免疫系统调节^[13]。SOD是机体内超氧自由基的清除剂,参与多种病理过程,糖尿病患者由于高血糖可导致血液黏度提高,组织细胞缺氧,形成大量自由基,消耗大量SOD;ET-1是一种强力缩血管活性物质,可调控机体的血压和血流,当内皮细胞损伤时,可刺激ET-1的释放,引起肾血管痉挛、肾小球的损害,引起肾损伤^[14]。本研究结果表明,治疗组NO、SOD水平均显著高于对照组,ET-1显著低于对照组($P<0.05$),同样也是由于六味地黄丸的调节糖代谢、调血脂、抗氧化、清除自由基等作用,有效降低血糖,保护氧化应激损伤组织,减少糖尿病血管并发症的发生。

综上所述,六味地黄丸联合伏格列波糖片治疗2型糖尿病的疗效显著,可有效控制血糖水平,降低患者体质量,改善胰岛功能,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 郑丽,徐涛.糖尿病研究进展[J].生命科学,2012,24(7):606-610.
- [2] 吕璐,郑源强,张精彩,等.六味地黄丸对自发性2型糖尿病模型小鼠胰岛素表达水平的影响[J].中国免疫学杂志,2016,32(3):350-353.
- [3] 郝志玲,王月如.伏格列波糖治疗成人2型糖尿病20例[J].医药产业资讯,2005,2(20):45-45.
- [4] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014[J].Diabetes Care,2014,37(Suppl 1):S14-S80.
- [5] 中华人民共和国卫生部.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.
- [6] 杨玉华,孙丽,王桂花,等.伏格列波糖联合利拉鲁肽治疗2型糖尿病的疗效观察[J].现代药物与临床,2017,32(8):1532-1535.
- [7] 刘柳明,钟玳.伏格列波糖联合二甲双胍治疗2型糖尿病的临床疗效[J].广西医学,2013,35(8):1067-1068.
- [8] 谢奇.六味地黄丸在2型糖尿病治疗中的作用与研究[J].中医临床研究,2013,5(1):116-118.
- [9] 宋晓燕,陈蕾,齐晓燕.六味地黄丸对早期糖尿病肾病患者红细胞醛糖还原酶活性的影响[J].中国中西医结合杂志,2004,24(12):1087-1090.
- [10] 张龙,张洪艳,孙永宁.六味地黄丸对2型糖尿病大鼠血清RBP4及血糖血脂的影响[J].中华中医药学刊,2012,30(9):2127-2129.
- [11] 张敏,田浩明,陈树,等.血清肿瘤坏死因子 α 、白介素-6、脂联素以及视黄醇结合蛋白4与2型糖尿病患者胰岛素抵抗的关系[J].四川医学,2008,29(12):1610-1612.
- [12] 陈永锋,吴仲敏,浦发晓.IL-6、TNF- α 与2型糖尿病胰岛素抵抗[J].解剖学研究,2010,32(4):291-293.
- [13] 张宁梅,耿琳,吴先萍,等.2型糖尿病血清超氧化物歧化酶及一氧化氮测定的临床意义[J].预防医学情报杂志,2002,18(1):25-25.
- [14] 张迎春,贾翠英,宋玉萍.2型糖尿病患者血清SOD和ET联检的临床应用[J].放射免疫学杂志,2004,15(2):117-118.