

渴乐宁胶囊联合格列齐特治疗 2 型糖尿病的临床研究

杨晓玉¹, 陈 思², 杨艳冰³, 杨 静⁴

1. 漯河市中心医院 药学部, 河南 漯河 462000

2. 漯河市召陵区人民医院 手术室, 河南 漯河 462000

3. 漯河市中心医院 呼吸科, 河南 漯河 462000

4. 河南省方城县人民医院 体检科, 河南 南阳 473200

摘要: **目的** 探讨渴乐宁胶囊联合格列齐特缓释片治疗 2 型糖尿病临床疗效。**方法** 选取 2017 年 3 月—2018 年 3 月在漯河市中心医院治疗的 2 型糖尿病患者 92 例, 根据入院号分为对照组 (46 例) 和治疗组 (46 例)。对照组口服格列齐特缓释片, 初始剂量 30 mg/次, 1 次/d, 根据患者血糖情况每间隔 14 d 增加 1 片, 血糖控制后 30 mg/次, 1 次/d; 治疗组在对照组基础上口服渴乐宁胶囊, 1.80 g/次, 3 次/d。两组均治疗 4 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、胰岛素 (FINS)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、脂联素 (APN)、瘦素 (LP) 和皮质醇 (Cor) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 82.61% 和 97.82%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组 FPG、2 h PG、HbA1c、FINS、hs-CRP、MCP-1、IL-1 β 和 TNF- α 水平均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组上述血糖和炎症指标水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 LP、Cor 水平均显著下降 ($P < 0.05$), APN 水平显著上升 ($P < 0.05$), 且治疗组 LP、Cor 和 APN 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 渴乐宁胶囊联合格列齐特缓释片治疗 2 型糖尿病可有效控制患者血糖水平, 降低机体炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 渴乐宁胶囊; 格列齐特缓释片; 2 型糖尿病; 空腹血糖; 糖化血红蛋白; 单核细胞趋化蛋白-1; 脂联素

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)02-0489-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.048

Clinical study on Kelening Capsules combined with gliclazide in treatment of type 2 diabetes mellitus

YANG Xiao-yu¹, CHEN Si², YANG Yan-bing³, YANG Jing⁴

1. Department of Pharmacy, Luohe Central Hospital, Luohe 462000, China

2. Operating Theatre, Shaoling District People's Hospital of Luohe City, Luohe 462000, China

3. Department of Respiration, Luohe Central Hospital, Luohe 462000, China

4. Department of Medical Examination, Fangcheng County People's Hospital, Nanyang 473200, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of Kelening Capsules combined with gliclazide in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** Patients (92 cases) with type 2 diabetes mellitus in Luohe Central Hospital from March 2017 to March 2018 were randomly divided into control (46 cases) and treatment (46 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Gliclazide Modified Release Tablets, the initial dose was 30 mg/kg, once daily, and then increased 1 tablet every 14 d based on blood glucose, 30 mg/kg after controlling blood glucose, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Kelening Capsules on the basis of the control group, 1.80 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the FPG, 2 h PG, HbA1c, FINS, hs-CRP, MCP-1, IL-1 β and TNF- α , LP, Cor and APN levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 82.61% and 97.82% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the FPG, 2 h PG, HbA1c, FINS, hs-CRP, MCP-1, IL-1 β and TNF- α levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these blood glucose related indicators and inflammatory indexes levels in the treatment group were significantly lower than those in the

收稿日期: 2018-09-17

作者简介: 杨晓玉 (1990—), 男, 主要从事临床药学工作。E-mail: 1203483027@qq.com

control group ($P < 0.05$). After treatment, the LP and Cor levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but APN levels were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the LP, Cor and APN levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Kelening Capsules combined with gliclazide in treatment of type 2 diabetes mellitus can effectively control blood glucose levels and reduce inflammation, which has a certain clinical application value.

Key words: Kelening Capsules; Gliclazide Modified Release Tablets; type 2 diabetes mellitus; FBG; HbA1c; MCP-1; APN

2型糖尿病是一种常见的内分泌系统疾病,是在胰岛素抵抗(IR)的基础上,发生胰岛 β 细胞功能受损而引发的病变^[1]。2型糖尿病治疗不当可发生高血糖性昏迷、酮酸症中毒、周围血管病变、视网膜病变等病变,严重危害患者身心健康^[2]。格列齐特缓释片可通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素降低血糖水平^[3]。渴乐宁胶囊具有益气养阴、生津止渴的功效^[4]。因此,本研究对2型糖尿病患者采用渴乐宁胶囊联合格列齐特缓释片进行治疗,获得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

回顾性分析2017年3月—2018年3月在漯河市中心医院进行治疗的92例2型糖尿病患者临床资料,入组患者均符合2型糖尿病诊断标准^[5],其中男50例,女42例;年龄35~65岁,平均年龄(54.72 ± 1.38)岁;病程1~8年,平均病程(4.32 ± 1.26)年。

排除标准:(1)对研究药物过敏者;(2)伴有T2DM并发症者;(3)伴有心肝肾功能异常者;(4)非2型糖尿病患者;(5)妊娠及哺乳其妇女;(6)正在接受其他药物治疗者;(7)伴有全身严重感染者;(8)伴有精神疾病者;(9)伴有恶性肿瘤者;(10)不愿进行该方案治疗者;(11)未取得知情同意者。

1.2 药物

格列齐特缓释片由施维雅(天津)制药有限公司生产,规格30 mg/片,产品批号170205;渴乐宁胶囊由威海华洋药业有限公司生产,规格0.45 g/粒,产品批号170207。

1.3 分组和治疗方法

根据入院号的奇偶数分为对照组(46例)和治疗组(46例),其中对照组男26例,女20例;年龄35~62岁,平均年龄(54.64 ± 1.27)岁;病程1~8年,平均病程(4.25 ± 1.18)年。治疗组男24例,女22例;年龄35~65岁,平均年龄(54.83 ± 1.42)岁;病程1~8年,平均病程(4.46 ± 1.32)年。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

入组患者均给予饮食指导及锻炼指导等基础处置。对照组口服格列齐特缓释片,初始剂量30 mg/次,1次/d,根据患者血糖情况可每间隔14 d增加1片,血糖控制后30 mg/次,1次/d;治疗组在对照组基础上口服渴乐宁胶囊,1.80 g/次,3次/d。两组均治疗4周后进行效果评价。

1.4 疗效评价标准

参考中药新药临床研究指导原则制定^[6]。显效:空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h PG)降至正常范围,或FBG、2 h PG下降超过治疗前的40%,糖化血红蛋白(HbA1c)下降至正常,或下降超过治疗前的30%;有效:FBG、2 h PG下降超过治疗前的20%,但未达到显效标准,HbA1c下降超过治疗前的10%,但未达到显效标准;无效:FBG、2 h PG、HbA1c无下降,或下降未达到有效标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 两组血糖相关指标 所有研究对象于治疗前后清晨空腹抽取肘静脉血5 mL,立即送检,采用己糖激酶法测定FBG、2 h PG水平,试剂盒购于长春汇力生物技术有限公司;采用液相色谱法测定HbA1c的水平,试剂盒购于武汉明德生物科技股份有限公司;采用ELISA法测胰岛素(FINS)水平,试剂盒购于浙江夸克生物科技有限公司,所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.2 两组炎症指标 所有患者于治疗前后的清晨空腹抽取肘静脉血5 mL,立即送检,采用ELISA法测定血清超敏C反应蛋白(hs-CRP,上海心语生物科技有限公司)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1,汉云克隆诊断试剂研究所)、白细胞介素-1 β (IL-1 β ,北京方程生物科技有限公司)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α ,上海基免实业有限公司),所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.3 两组氧化应激指标 所有研究对象于治疗前后的清晨空腹抽取肘静脉血5 mL,立即送检,采用ELISA法测定血清脂联素(APN,上海恒远生物科技有限公司)、瘦素(LP,上海康朗生物科

技术有限公司)、皮质醇(Cor, 北京福瑞润康生物技术有限公司)水平, 所有操作均严格按照说明书进行。

1.6 不良反应观察

比较两组可能发生的低血糖、胃肠道功能紊乱、皮疹、转氨酶升高药物相关不良反应。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件分析所得数据, 两组治疗前后 FPG、2 h PG、HbA1c、FINS 水平, hs-CRP、MCP-1、IL-1 β 、TNF- α 水平, LP、Cor 和 APN 水平比较采用 t 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 23 例, 有效 15 例, 无效 8 例, 临床总有效率为 82.61%; 治疗组显效 35 例, 有效 10 例, 无效 1 例, 临床总有效率为 97.82%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血糖相关指标比较

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

2.3 两组炎症指标比较

治疗后, 两组 hs-CRP、MCP-1、IL-1 β 和 TNF- α 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 hs-CRP、MCP-1、IL-1 β 和 TNF- α 水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组氧化应激指标比较

治疗后, 两组 LP、Cor 水平均显著下降, APN 水平显著上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 LP、Cor 和 APN 水平明显好于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

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	临床有效率/%
对照	46	23	15	8	82.61
治疗	46	35	10	1	97.82*

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 blood 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)	HbA1c/%	FINS/(μ U·mL ⁻¹)
对照	46	治疗前	9.78 $\pm$ 1.25	12.49 $\pm$ 1.36	9.66 $\pm$ 1.24	13.88 $\pm$ 2.77
		治疗后	7.58 $\pm$ 1.16*	8.29 $\pm$ 1.12*	7.28 $\pm$ 1.07*	9.31 $\pm$ 1.13*
治疗	46	治疗前	9.75 $\pm$ 1.23	12.43 $\pm$ 1.32	9.68 $\pm$ 1.25	13.86 $\pm$ 2.75
		治疗后	5.04 $\pm$ 1.12* [▲]	6.13 $\pm$ 1.07* [▲]	5.43 $\pm$ 1.02* [▲]	6.03 $\pm$ 1.12* [▲]

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 两组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	MCP-1/(μ g·L ⁻¹)	IL-1 β /(μ g·L ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照	46	治疗前	13.65 $\pm$ 2.48	76.57 $\pm$ 6.45	35.54 $\pm$ 5.39	8.89 $\pm$ 1.43
		治疗后	8.25 $\pm$ 0.82*	48.49 $\pm$ 3.81*	19.26 $\pm$ 3.46*	6.71 $\pm$ 0.59*
治疗	46	治疗前	13.63 $\pm$ 2.46	76.53 $\pm$ 6.48	34.52 $\pm$ 5.37	8.85 $\pm$ 1.47
		治疗后	5.42 $\pm$ 0.74* [▲]	39.62 $\pm$ 3.75* [▲]	14.73 $\pm$ 3.42* [▲]	4.13 $\pm$ 0.52* [▲]

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 两组氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on oxidative stress indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LP/(mg·L ⁻¹)	Cor/(mg·L ⁻¹)	APN/(mg·L ⁻¹)
对照	46	治疗前	14.86±3.57	432.78±32.69	6.15±1.74
		治疗后	11.42±1.35*	376.93±25.52*	7.37±1.81*
治疗	46	治疗前	14.82±3.53	432.74±32.65	6.13±1.72
		治疗后	9.65±1.28* [▲]	315.72±25.48* [▲]	8.76±1.84* [▲]

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

2.5 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

糖尿病近年来在我国的发病率越来越高, 而且具有年轻化趋势, 对患者身心健康造成了较大的威胁。糖尿病患者血糖升高可引起的严重并发症, 如糖尿病酮症酸中毒、微血管病变、糖尿病性视网膜病变等, 严重影响了患者的生命健康。格列齐特缓释片为磺脲类降糖药, 通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素降低血糖水平, 还具有抑制 PLT 黏连和凝聚, 减少 PLT 活性标记物 B 血栓球蛋白、血栓烷 B2 水平, 对血管内产生纤溶活性作用, 增强 tPA 活性^[3]。渴乐宁胶囊是由黄芪、太子参、黄精、天花粉及地黄制成的中成药, 具有益气养阴、生津止渴的功效^[4]。

高血糖患者常因内分泌紊乱而引起机体细胞因子和激素分泌不正常, 从而导致中性粒细胞和巨噬细胞功能受损^[7]。hs-CRP 为急性时相蛋白, 是反映机体炎症水平的一个重要指标^[8]。MCP-1 为致炎因子, 具有趋化、激活单核巨噬细胞聚集, 加重炎症反应作用^[9]。IL-1 β 为促炎因子的一种, 其可调控 CRP 的表达^[10]。TNF- α 是重要的促炎性因子, 可介导炎性细胞的产生聚集, 黏附, 引发炎症^[11]。本研究中, 治疗后两组 hs-CRP、MCP-1、IL-1 β 、TNF- α 水平均显著下降, 且治疗组下降的程度更明显, 说明渴乐宁胶囊联合格列齐特缓释片治疗 2 型糖尿病可有效降低机体炎症反应。LP、Co、APN 都是通细胞因子有关的蛋白质, LP 的生物活性最多, 正常情况下胰岛素可刺激并诱导脂肪细胞合成并分泌 LP, 其作用在下丘脑相关受体进而抑制神经肽 Y 基因表达, 进而使得机体摄食减少、耗能增加^[11]。Dailey 研究表明敲除小鼠 LP 基因小鼠的体质量会迅速增加, 14 d 内高胰岛素血症发生风险要明显高于阴性对照组, 说明该因子与糖尿病发生有着密切

关联^[12]。APN 是来源于脂肪组织的一种蛋白, 可增强肝脏对葡萄糖的摄取及利用, 反转胰岛素抵抗^[13]。吴文辉研究指出 2 型糖尿病患者 APN 水平明显降低, 当机体处于高血糖应激状态时其水平会更低。2 型糖尿病机体中 Cor 的表达与 APN 呈负相关^[14]。Champaneri 等研究指出 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, 使得机体对胰岛素的敏感性降低^[15]。本研究中, 治疗后两组 LP、Cor 水平均显著下降, 而 APN 水平升高, 且以治疗组改善程度更明显, 说明渴乐宁胶囊联合格列齐特缓释片治疗 2 型糖尿病能够降低胰岛素抵抗。此外, 经过治疗, 对照组有效率为 82.61%, 显著低于治疗组的 97.87%。治疗后, 两组 FPG、2hPG、HbA_{1c}、FINS 水平均明显下降, 并以治疗组下降的程度最为明显, 说明渴乐宁胶囊联合格列齐特缓释片治疗 2 型糖尿病效果确切。

综上所述, 渴乐宁胶囊联合格列齐特缓释片治疗 2 型糖尿病可有效控制患者血糖水平, 降低机体炎症反应, 改善机体 LP、Cor、APN 水平, 具有较好的临床应用价值。

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] 丁学屏. 中西医结合糖尿病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 93.
- [3] 潘 幸, 周昭远. 格列齐特缓释片的临床应用 [J]. 新医学, 2013, 44(8): 522-526.
- [4] 利顺欣, 李书文, 庞景三. 渴乐宁胶囊治疗气阴两虚型糖尿病的临床效果观察 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(3): 198-200.
- [5] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 652.
- [6] 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.
- [7] Simões R V, Delgado-Gom̃ T, Lope-Piedrafita S, *et al.* H-1-MRSI pattern perturbation in a mouse glioma: the effects of acute hyperglycemia and moderate hypothermia [J]. *NMR Biomed*, 2010, 23(1): 23-33.
- [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] Tone A, Shikata K, Nakagawa K, *et al.* Renoprotective effects of clarithromycin via reduction of urinary MCP-1 levels in type 2 diabetic patients [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(1): 79-85.
- [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, 16(24): 51-52.
- [11] 卢怀民, 马淑一, 孙连桃, 等. 检测血清脂蛋白(a)对2型糖尿病患者的临床意义 [J]. 包头医学院学报, 2010, 26(6): 53-54.
- [12] Dailey G. Early and intensive therapy for management of hyperglycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Ther*, 2011, 33(6): 665-678.
- [13] 苏冬月, 薛磊, 庞妩燕. 2型糖尿病患者脂联素基因多态性与细胞因子相关性分析 [J]. 现代预防医学, 2015, 42(2): 320-322, 325.
- [14] 吴文辉. DM2患者血清CRP、APN及血浆BMP-2水平变化的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(3): 291-292.
- [15] Champaneri S, Xu X, Carnethon M R, *et al.* Diurnal salivary cortisol and urinary catecholamines are associated with diabetes mellitus: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *Metabolism*, 2012, 61(7): 986-995.